



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년09월09일
(11) 등록번호 10-1294467
(24) 등록일자 2013년08월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/407 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7004379
(22) 출원일자(국제) 2006년07월17일
심사청구일자 2011년07월15일
(85) 번역문제출일자 2008년02월22일
(65) 공개번호 10-2008-0039434
(43) 공개일자 2008년05월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/027738
(87) 국제공개번호 WO 2007/015824
국제공개일자 2007년02월08일
(30) 우선권주장
60/702,195 2005년07월25일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
Angewandte Chemie, 2003, 42, 1356-1360.
WO2005037214 A1
WO2005010029 A1
WO2000059929 A1
전체 청구항 수 : 총 2 항

(73) 특허권자
인터뮴, 인크.
미국 캘리포니아주 94005 브리스베인 베이쇼어 블러바드 3280
(72) 발명자
세이워드, 스콧 디.
미국 94044 캘리포니아주 퍼시픽 라커웨이 비치 애비뉴 828
블래트, 로렌스 엠.
미국 94121 캘리포니아주 샌프란시스코 쇼어뷰 10
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 양영준

심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 C형 간염 바이러스 복제의 신규 거대고리형 억제제

(57) 요약

본 발명의 실시양태는 화학식 I 내지 화학식 VIII의 화합물을 제공하며, 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물, 예를 들어 제약 조성물도 제공한다. 본 발명의 실시양태는 C형 간염 바이러스 감염의 치료 방법 및 간 섬유증의 치료 방법 등을 비롯한 치료 방법을 추가로 제공하고, 상기 방법은 일반적으로 그러한 치료가 필요한 개체에게 유효량의 본 발명의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

(72) 발명자

앤드류스, 스티븐 더블유.

미국 80501 콜로라도주 롱몬트 켄트모어 2020

마르틴, 피에르

스위스 체하-4310 라인펠덴 마이젠베크 38

슈마허, 안드레아스

독일 테-79588 에프링엔-키르헨 아우프 테어 후브 8

바네트, 브래들리, 알.

미국 80233 콜로라도주 노쓰글렌 매리언 스트리트 11230

어리, 씨., 토드

미국 80503 콜로라도주 롱몬트 다빈치 드라이브 4214

카우스, 로버트

미국 80503 콜로라도주 롱몬트 스태그혼 드라이브 3701

커처, 티모시

미국 80301 콜로라도주 보울더 메사 탑 코트 5522

리우, 웨이둥

미국 80027 콜로라도주 슈페리어 그래파이트 웨이 726

리온, 미카엘

미국 80027 콜로라도주 슈페리어 휴런 피크 애비뉴 3574

니콜스, 폴

미국 80504 콜로라도주 파이어스톤 세인트 브레인 랜치 불러바드 6818

왕, 빈

미국 80501 콜로라도주 롱몬트 스페로우 호크 드라이브 942

새마키아, 타렉

미국 80301 콜로라도주 보울더 스포티드 호스 트레일 5271

케네디, 에이프릴

미국 80218 콜로라도주 덴버 #에이 에머슨 스트리트 1225

지앙, 유통

미국 80501 콜로라도주 롱몬트 버튼 락 드라이브 1147

(30) 우선권주장

60/725,533 2005년10월11일 미국(US)

60/789,800 2006년04월06일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

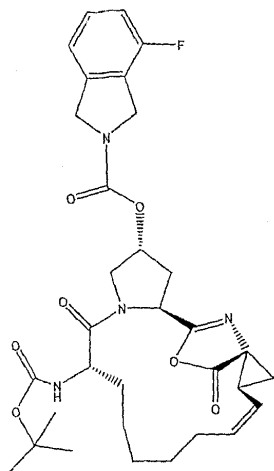
청구항 94

삭제

청구항 95

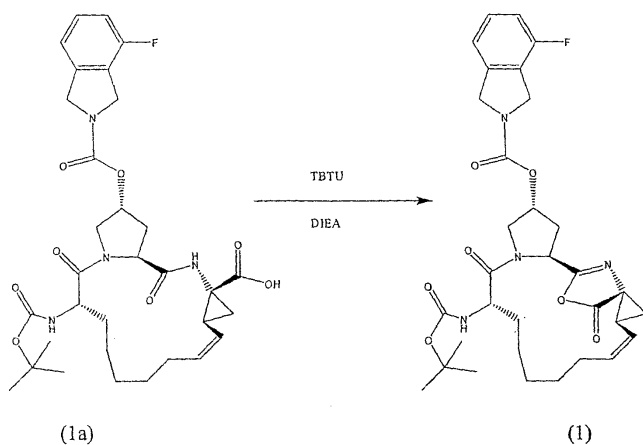
하기 화학식 1의 화합물:

<화학식 1>



청구항 96

하기 화학식 1a의 화합물을 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸루로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIEA)과 혼합하는 단계를 포함하는, 제95항의 화합물의 제조 방법:



청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 화합물, 이들의 합성 방법, C형 간염 바이러스 (HCV) 감염의 치료용 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] C형 간염 바이러스 (HCV) 감염은 미국에서 가장 흔한 만성 혈액성 감염이다. 새로운 감염의 수는 줄어들고 있지만, 만성 감염의 부담은 상당하며, 미국 질병 통제 센터(Centers for Disease Control)에 따르면 미국에서 390만 명 (1.8%)이 감염된 것으로 추정된다. 만성 간 질환은 미국에서 성인의 주요 사망 원인 중 10번째에 해당하는데, 이로 인해 매년 대략 25,000명이 사망하거나, 또는 이것이 전체 사망 원인의 대략 1%를 차지한다. 연구에 의하면, 만성 간 질환의 40%는 HCV와 관련이 있으며, 이로 인해 해마다 약 8,000명 내지 10,000명이 사

만하는 것으로 나타났다. HCV-관련 말기 간 질환은 성인의 간 이식에 가장 빈번한 적응증이다.

[0003] 만성 C형 간염의 항-바이러스 요법은 지난 10년간 급속하게 진보되어 치료 효능이 유의하게 개선되었다. 그럼에도 불구하고, PEG화(PEGylated) IFN- α 와 리바비린을 사용한 조합 요법의 경우조차도 환자의 40% 내지 50%는 치료에 실패한 무반응자(nonresponder) 또는 재발자(relapser)였다. 이들 환자들에 대해서는 현재 효과적인 대체 치료법이 전무한 실정이다. 특히, 간 생검법에서 섬유증 또는 경화증이 진행성인 것으로 나타난 환자는 복수, 황달, 정맥류 출혈, 뇌장애 및 진행성 간 부전을 비롯한 진행성 간 질환의 합병증이 발생할 유의한 위험이 있을 뿐만 아니라, 간세포 암종의 발병 위험 또한 현저하게 증가한다.

[0004] 만성 HCV 감염의 높은 유병률은 향후 미국에서 만성 간 질환의 부담과 관련하여 공중 보건상 중요한 관계가 있다. 미국 국민 건강 영양 조사(National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES III)로부터의 데이터에는, 1960년대 후반부터 1980년대 초반에 이르기까지의 기간 동안 발생한 신규 HCV 감염의 비율이 특히 20대 내지 40대 연령층의 사람들에서 크게 늘어난 것으로 나타났다. 20년 이상 장기간 지속적인 HCV 감염을 앓는 사람의 수는 1990년부터 2015년까지 4배 증가, 즉 750,000명에서 시작해서 3백만 명을 넘어설 것으로 추정된다. 30대 또는 40대 감염자들의 비례적 증가는 훨씬 더 크다. HCV-관련 만성 간 질환의 위험은 감염 지속기간과 관련이 있기 때문에, 경화증의 위험은 20년 넘게 감염된 사람들에서 점진적으로 증가하며, 이로 인해 경화증-관련 이환율 및 사망율은 1965년에서 1985년 사이에 감염된 환자들에서 실질적으로 증가할 것이다.

[0005] HCV는 플라비바이러스과(*Flaviviridae* family)의 외피보유 양성 가닥 RNA 바이러스이다. 단일 가닥 HCV RNA 게놈은 대략 뉴클레오타이드 9500개 길이이며, 약 3000개의 아미노산으로 이루어진 단일 거대 폴리단백질을 코딩하는 단일 오픈 리딩 프레임(ORF)을 갖는다. 감염된 세포에서는 상기 폴리단백질이 여러 부위에서 세포 및 바이러스 프로테아제에 의해 절단되어 상기 바이러스의 구조 및 비-구조(NS) 단백질이 생성된다. HCV의 경우, 성숙한 비-구조 단백질(NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B)의 생성은 2가지 바이러스 프로테아제에 의해 수행된다. 제1 바이러스 프로테아제는 폴리단백질의 NS2-NS3 연결부(junction)를 절단한다. 제2 바이러스 프로테아제는 NS3의 N-말단 영역 내에 함유된 세린 프로테아제(본원에서, "NS3 프로테아제"라고 지칭함)이다. NS3 프로테아제는 폴리단백질 중 NS3의 위치에 대해 하류인 부위(즉, NS3의 C-말단과 폴리단백질의 C-말단 사이에 위치한 부위)에서의 모든 후속 절단 사건을 매개한다. NS3 프로테아제는 NS3-NS4 절단 부위에서 시스(cis) 활성을 나타내며 또한 나머지 NS4A-NS4B, NS4B-NS5A 및 NS5A-NS5B 부위에서는 트랜스(trans) 활성도 나타낸다. NS4A 단백질은, NS3 프로테아제에 대한 보조인자로서 작용하고 가능하게는 NS3 및 다른 바이러스 레플리카제 성분의 막 위치화(localization)를 보조하면서 여러 기능을 수행한다고 여겨진다. 명백한 것은, NS3과 NS4A 사이의 복합체 형성이 NS3-매개된 프로세싱(processing) 사건에 필요하며 NS3에 의해 인식되는 모든 부위에서의 단백질분해 효율을 증대시킨다는 점이다. 또한, NS3 프로테아제는 뉴클레오타이드 트리포스파타제 및 RNA 헬리카제 활성도 나타낸다. NS5B는 HCV RNA의 복제에 관여하는 RNA-의존적 RNA 폴리머라제이다.

[0006] 문헌

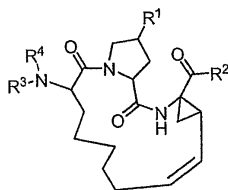
[0007] [METAVIR (1994) Hepatology 20:15-20], [Brunt (2000) Hepatol. 31:241-246], [Alpini (1997) J. Hepatol. 27:371-380], [Baroni et al. (1996) Hepatol. 23:1189-1199], [Czaja et al. (1989) Hepatol. 10:795-800], [Grossman et al. (1998) J. Gastroenterol. Hepatol. 13:1058-1060], [Rockey and Chung (1994) J. Invest. Med. 42:660-670], [Sakaida et al. (1998) J. Hepatol. 28:471-479], [Shi et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:10663-10668], [Baroni et al. (1999) Liver 19:212-219], [Lortat-Jacob et al. (1997) J. Hepatol. 26:894-903], [Llorent et al. (1996) J. Hepatol. 24:555-563], 미국 특허 제5,082,659호, 유럽 특허 출원 제294,160호, 미국 특허 제4,806,347호, [Balish et al. (1992) J. Infect. Diseases 166:1401-1403], [Katayama et al. (2001) J. Viral Hepatitis 8:180-185], 미국 특허 제5,082,659호, 미국 특허 제5,190,751호, 미국 특허 제4,806,347호, [Wandl et al. (1992) Br. J. Haematol. 81:516-519], 유럽 특허 출원 제294,160호, 캐나다 특허 제1,321,348호, 유럽 특허 출원 제276,120호, [Wandl et al. (1992) Sem. Oncol. 19:88-94], [Balish et al. (1992) J. Infectious Diseases 166:1401-1403], [Van Dijk et al. (1994) Int. J. Cancer 56:262-268], [Sundmacher et al. (1987) Current Eye Res. 6:273-276], 미국 특허 제6,172,046호, 동 제6,245,740호, 동 제5,824,784호, 동 제5,372,808호, 동 제5,980,884호, 국제 특허 출원 공개 제WO 96/21468호, 동 제WO 96/11953호, 동 제WO 00/59929호, 동 제WO 00/66623호, 동 제WO 2003/064416호, 동 제WO 2003/064455호, 동 제WO 2003/064456호, 동 제WO 97/06804호, 동 제WO 98/17679호, 동 제WO 98/22496호, 동 제WO 97/43310호, 동 제WO 98/46597호, 동 제WO 98/46630호, 동 제WO 99/07733호, 동 제WO 99/07734호, 동 제WO 00/09543호, 동 제WO 00/09558호, 동 제WO 99/38888호, 동 제WO 99/64442호, 동 제WO 99/50230호, 동 제WO 95/33764호, [Torre et al. (2001) J. Med. Virol. 64:455-459], [Bekkering et al. (2001) J. Hepatol.

34:435-440], [Zeuzem et al. (2001) Gastroenterol. 120:1438-1447], [Zeuzem (1999) J. Hepatol. 31:61-64], [Keeffe and Hollinger (1997) Hepatol. 26:101S-107S], [Wills (1990) Clin. Pharmacokinet. 19:390-399], [Heathcote et al. (2000) New Engl. J. Med. 343:1673-1680], [Husa and Husova (2001) Bratisl. Lek. Listy 102:248-252], [Glue et al. (2000) Clin. Pharmacol. 68:556-567], [Bailon et al. (2001) Bioconj. Chem. 12:195-202] 및 [Neumann et al. (2001) Science 282:103], [Zalipsky (1995) Adv. Drug Delivery Reviews S. 16, 157-182], [Mann et al. (2001) Lancet 358:958-965], [Zeuzem et al. (2000) New Engl. J. Med. 343:1666-1672], 미국 특허 제5,633,388호, 동 제5,866,684호, 동 제6,018,020호, 동 제5,869,253호, 동 제6,608,027호, 동 제5,985,265호, 동 제5,908,121호, 동 제6,177,074호, 동 제5,985,263호, 동 제5,711,944호, 동 제5,382,657호 및 동 제5,908,121호, [Osborn et al. (2002) J. Pharmacol. Exp. Therap. 303:540-548], [Sheppard et al. (2003) Nat. Immunol. 4:63-68], [Chang et al. (1999) Nat. Biotechnol. 17:793-797], [Adolf (1995) Multiple Sclerosis 1 Suppl. 1:S44-S47], [Chu et al., Tet. Lett. (1996), 7229-7232], [Ninth Conference on Antiviral Research, Urabandai, Fukuyshima, Japan (1996) (Antiviral Research, (1996), 30:1, A23 (abstract 19))], [Steinkuhler et al., Biochem., 37:8899-8905], [Ingallinella et al., Biochem., 37:8906-8914].

[0008] **발명의 요약**

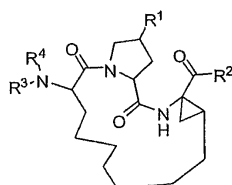
[0009] 본 실시양태는 하기 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

화학식 Ia



[0010]

화학식 Ib

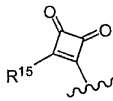


[0011]

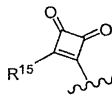
[0012] 상기 식에서,

[0013] R^1 은 H 또는 $OC(=O)-R^{1a}$ 이고, 여기서의 R^{1a} 는 헤테로아릴 시스템에 N을 포함하는 임의로 치환된 헤테로아릴이고,

[0014] R^2 는 히드록실 또는 NHR^5 이고,

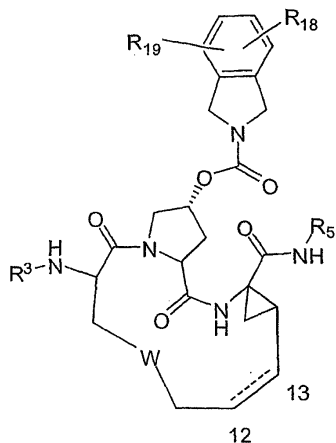
[0015] R^3 은 H, CH_2R^6 , COR^6 , CO_2R^7 , $CSNH_2$, 임의로 치환된 2-티아졸 및  로 이루어진 군에서 선택되고,

[0016] R^4 는 수소 또는 시클로프로필메틸이고,

[0017] R^5 는 페닐, $CH_2C(CF_3)_2OH$, C_3 알킬, 시클로프로필카르보닐, SO_2R^8 , CN 및  로 이루어진 군에서 선택되고,

[0018] R^6 은 R^9 , 임의로 치환된 페닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 임의로 치환된 푸라닐, 플루오르화 알킬 및 히드록실

화학식 II



[0033]


[0034] 상기 식에서,

[0035] R^3 은 H, CH_2R^6 , COR^6 , CO_2R^7 , 임의로 치환된 2-티아졸로 이루어진 군에서 선택되고,

[0036] R^5 는 시클로프로필메틸 또는 SO_2R^8 로 이루어진 군에서 선택되고,

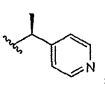
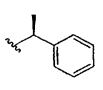
[0037] R^6 은 R^9 , 임의로 치환된 페닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 임의로 치환된 푸라닐, 플루오르화 알킬 및 히드록실화 알킬로 이루어진 군에서 선택되고,

[0038] R^7 은 시클로펜틸 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[0039] R^8 은 $NR^{11}R^{12}$, 임의로 치환된 페닐 및 로 이루어진 군에서 선택되고,

[0040] R^{10} 은 H, C_1 내지 C_3 알킬, 3-프로페닐, 메틸메톡실 및 벤질로 이루어진 군에서 선택되고,

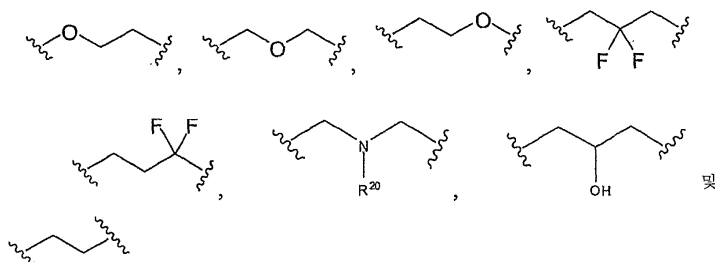
[0041] R^{11} 은 H, 메틸, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 플루오르화 알킬이고,

[0042] R^{12} 는 C_1 내지 C_3 알킬, 3-프로페닐, 페닐, , , 클로로페닐, 디클로로페닐, 벤질, 피리디닐, CH_2R^{13} , $CH_2R^{16,17}$ 및 플루오르화 알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

[0043] R^{11} 과 R^{12} 가 함께 2개의 불소로 임의로 치환된 4원 또는 5원 고리를 형성할 수 있고,

[0044] R^{17} 은 H 또는 메틸이며,

[0045] R^{18} 및 R^{19} 는 독립적으로 H, 할로젠, 메틸 또는 CF_3 이고,



[0046]

W는

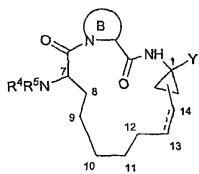
의 기로부터 선택되고,

[0047] R^{20} 은 H, CH_3 , 알킬, 플루오르화 알킬 또는 SO_2Ar 이며,

[0048] 12-13 결합은 단일 결합 또는 이중 결합이다.

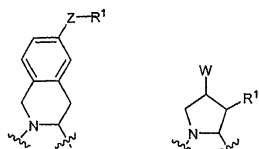
[0049] 바람직한 실시양태는 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

화학식 III



[0050]

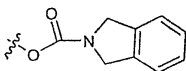
[0051] 상기 식에서,



[0052] B 고리는 또는 로부터 선택되고,

[0053] Z는 결합, O 또는 S이고,

[0054] R^1 은 H, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 피리딜, 티아졸로, 나프틸, 융합된 헤테로사이클, 페닐, 치환된 페닐, 벤질 옥시 또는 치환된 벤질옥시이고,

[0055] W는 수소, 할로젠, OCH_3 , SR^3 , NHR^3 , $CH(R^3)_2$ 또는  로부터 선택되고,

[0056] R^3 은 H, C_{1-8} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{1-6} 알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{7-10} 아릴알킬 또는 C_{6-12} 헤테로아릴알킬이고,

[0057] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, C_{3-7} 시클로알킬, 알킬- C_{4-10} 시클로알킬, 페닐, 벤질, $C(O)NR^8R^8$, $C(S)NR^8R^8$, $S(O)_2R^8$ 또는 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$ 로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

[0058] 여기서의 R^8 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 알킬- C_{3-7} 시클로알킬, C_6 또는 10 아릴, 알킬- C_6 또는 10 아릴, C_6 아릴 또는 C_6 아릴 헤테로시클릴에 융합된 C_{3-7} 시클로알킬, 테트라히드로푸란 고리, 테트라히드로피라닐 고리, 벤질 또는 페닐로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

[0059] R^{21} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, C_6 또는 10 아릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 티 에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 폐녹시 또는 티오펜옥시로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

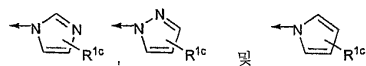
[0060] R^{22} 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

[0061] Y는 $-C(O)NHS(O)_2R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)_2NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)NHR^{1a}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)NHC(O)R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)R^{1a}$ 또는 $-C(O)OH$ 로부터 선택된 화학식을 갖고,

[0062] 여기서의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H, CN, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, 알킬- C_{3-10} 시클로알킬, C_6 또는 10 아릴, 알킬- C_6 또는 10 아릴, 알케닐- C_6 또는 10 아릴, 헤테로사이클, 헤테로방향족 고리,

알킬-헤테로아릴 또는 알킬-헤테로사이클로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이거나, 또는

[0063] $NR^{1a}R^{1b}$ 가 치환되거나 비치환된 3원 내지 6원의 알킬 시클릭 2급 아민을 형성하거나, 또는 $NR^{1a}R^{1b}$ 가



로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴이고,

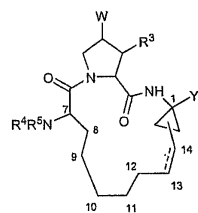
[0064] 여기서의 R^{1c} 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알콕시, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ 또는 $NH(CO)NHR^{1d}$ 이고, 여기서의 각 R^{1d} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이거나, 또는

[0065] R^{1c} 는 $NH(CO)OR^{1e}$ 이고, 여기서의 R^{1e} 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

[0066] 점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다.

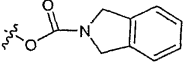
[0067] 바람직한 실시양태는 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

화학식 IV



[0068]

[0069] 상기 식에서,

[0070] W는 수소, OCH_3 , SR^3 , NHR^3 , $CH(R^3)_2$ 또는 로부터 선택되고,

[0071] R^3 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고,

[0072] R^4 및 R^5 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, C_{3-7} 시클로알킬, 알킬- C_{4-10} 시클로알킬, 페닐 또는 벤질로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

[0073] 여기서의 R^8 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 알킬- C_{3-7} 시클로알킬, C_6 또는 10 아릴 또는 알킬- C_6 또는 10 아릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

[0074] Y는 $-C(O)NHS(O)_2R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)_2NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)NHR^{1a}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)NHC(O)R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)R^{1a}$ 또는 $-C(O)OH$ 로부터 선택된 화학식을 갖고,

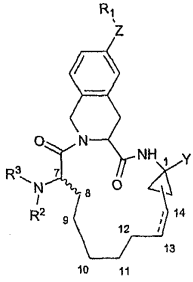
[0075] 여기서의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H, CN, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, 알킬- C_{3-10} 시클로알킬, C_6 또는 10 아릴, 알킬- C_6 또는 10 아릴, 알케닐- C_6 또는 10 아릴, 헤테로사이클 또는 알킬-헤테로사이클로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이거나, 또는

[0076] $NR^{1a}R^{1b}$ 가 치환되거나 비치환된 3원 내지 7원 고리를 형성하며,

[0077] 점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다.

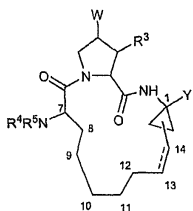
[0078] 바람직한 실시양태는 하기 화학식 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

화학식 V



- [0079]
- [0080] 상기 식에서,
- [0081] R^1 은 H, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 피리딜, 티아졸로, 나프틸, 융합된 헤테로사이클, 페닐, 치환된 페닐, 벤질 옥시 또는 치환된 벤질옥시이고,
- [0082] R^2 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, 치환된 페닐, C_{1-6} 알콕시 또는 치환된 C_{1-6} 알콕시이고,
- [0083] R^3 은 H, C_{1-6} 알킬, $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$ 또는 $S(O)_2R^5$ 이고,
- [0084] R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_6 아릴 또는 C_6 아릴 헤테로 시클릴에 융합된 C_{3-7} 시클로알킬, 벤질, 페닐 또는 치환된 페닐로부터 선택되고,
- [0085] Y는 화학식 $-C(O)NHS(O)_2R^4$ 의 술폰이미드 또는 화학식 $-C(O)OH$ 의 카르복실산이고,
- [0086] 여기서의 R^4 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_6 아릴 또는 치환된 C_6 아릴이고,
- [0087] Z는 결합, O 또는 S이며,
- [0088] 점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다.
- [0089] 일부 실시양태에서, R^1 상의 페닐은 할로, C_{1-3} 알킬, 최대 3개까지의 플루오로로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 최대 3개까지의 플루오로로 치환된 C_{1-3} 알콕시, 시아노, 히드록시, 니트로, NH_2 , NHR^2 또는 NR^2R^3 으로 치환되고,
- [0090] 여기서의 R^2 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, 치환된 페닐, C_{1-6} 알콕시 또는 치환된 C_{1-6} 알콕시이고,
- [0091] 여기서의 R^3 은 H, C_{1-6} 알킬, $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$ 또는 $S(O)_2R^5$ 이며,
- [0092] R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_6 아릴 또는 C_6 아릴 헤테로 시클릴에 융합된 C_{3-7} 시클로알킬, 벤질, 페닐 또는 치환된 페닐로부터 선택된다.
- [0093] 바람직한 실시양태는 하기 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

화학식 VI



[0094]

[0095] 상기 식에서,

[0096] W는 할로젠, OCH_3 , SR^{15} , NHR^{15} 또는 $\text{CHR}^3\text{R}^{15}$ 로부터 선택되고,

[0097] 여기서의 R^{15} 는 H, C_{1-8} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{1-6} 알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{7-10} 아릴알킬 또는 C_{6-12} 헤테로아릴알킬로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

[0098] R^3 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고,

[0099] R^4 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 벤질이고,

[0100] R^5 는 H, C_{1-6} 알킬, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 또는 $(\text{CO})\text{CHR}^{21}\text{NH}(\text{CO})\text{R}^{22}$ 이고,

[0101] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 치환되거나 비치환된 페닐이거나, 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착된 질소와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐을 형성하고,

[0102] R^8 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_6 또는 10 아릴, 테트라히드로푸란 고리 또는 테트라히드로피라닐 고리로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

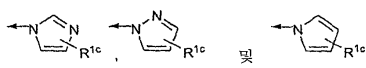
[0103] Y는 화학식 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^9$ 의 아마이드이고, 여기서의 R^9 는 C_{1-6} 알킬, 페닐, 시아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{5-10} 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이거나, 또는

[0104] Y는 화학식 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^9$ 의 아실 술폰아מיד 또는 화학식 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})\text{R}^9$ 의 아실 술폰이미드이고, 여기서의 R^9 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{5-10} 아릴알킬, C_6 또는 10 아릴 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이거나, 또는

[0105] Y는 화학식 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 의 아실 술파מיד이고,

[0106] 여기서의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 및 C_6 또는 10 아릴 또는 헤테로사이클로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이거나, 또는

[0107] $\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 가 치환되거나 비치환된 3원 내지 6원의 알킬 시클릭 2급 아민을 형성하거나, 또는 $\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 가



로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴이고,

[0108] 여기서의 R^{1c} 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알콕시, NO_2 , $\text{N}(\text{R}^{1d})_2$, $\text{NH}(\text{CO})\text{R}^{1d}$ 또는 $\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}^{1d}$ 이고, 여기서의 각 R^{1d} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이거나, 또는

[0109] R^{1c} 는 $NH(CO)OR^{1e}$ 이고, 여기서의 R^{1e} 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

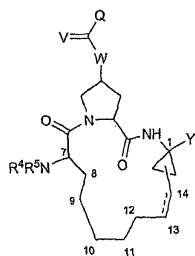
[0110] 점선은 임의의 이중 결합을 나타내고,

[0111] R^{21} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, C_6 또는 10 아릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 페녹시 또는 티오펜옥시로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이며,

[0112] R^{22} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이다.

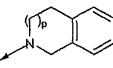
[0113] 바람직한 실시양태는 하기 화학식 VII의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

화학식 VII



[0114]

[0115] 상기 식에서,

[0116] Q는 비치환되거나 치환된 코어(core) 고리  이고, 여기서의 p는 0 또는 1이거나, 또는

[0117] Q는 R^1-R^2 이고, 여기서의 R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 피라졸, 이소티아졸, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌 또는 벤즈이미다졸로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고, 여기서의 R^2 는 H, 페닐, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 피라졸, 이소티아졸, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌 또는 벤즈이미다졸로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

[0118] R^4 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 벤질로부터 선택되고,

[0119] R^5 는 H, C_{1-6} 알킬, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ 또는 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$ 이고,

[0120] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 치환되거나 비치환된 페닐이거나, 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착된 질소와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐을 형성하고,

[0121] R^8 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, C_6 또는 10 아릴, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 테트라히드로푸란 고리 또는 테트라히드로피라닐 고리로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

[0122] V는 O, S 또는 NH로부터 선택되고,

[0123] W는 O, NH 또는 CH_2 로부터 선택되고,

[0124] Y는 화학식 $-C(O)NHR^9$ 의 아마이드이고, 여기서의 R^9 는 C_{1-6} 알킬, 페닐, 시아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-

알킬, C₅₋₁₀ 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이거나, 또는

[0125] Y는 화학식 -C(O)NHS(O)R⁹의 아실 술폰이미드이고, 여기서의 R⁹는 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬, C₅₋₁₀ 아릴알킬, C₆ 또는 10 아릴 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

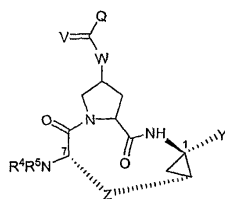
[0126] 점선은 임의의 이중 결합을 나타내고,

[0127] R²¹은 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬, 페닐, C₆ 또는 10 아릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 폐녹시 또는 티오펜옥시로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이며,

[0128] R²²는 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬 또는 페닐로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이다.

[0129] 바람직한 실시양태는 하기 화학식 VIII의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

화학식 VIII



[0130]

[0131] 상기 식에서,

[0132] Q는 로부터 선택된 비치환되거나 치환된 코어 고리이고, 여기서의 p는 0 또는 1이거나, 또는

[0133] Q는 R¹-R²이고, 여기서의 R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬, 페닐, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 피라졸, 이소티아졸, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌 또는 벤즈이미다졸로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고, 여기서의 R²는 H, 페닐, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 피라졸, 이소티아졸, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌 또는 벤즈이미다졸로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

[0134] Z는 O, S 또는 NR⁶으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 C₅₋₇ 포화 또는 불포화 채이고,

[0135] R⁴는 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 벤질이고,

[0136] R⁵는 H, C₁₋₆ 알킬, C(O)NR⁶R⁷, C(S)NR⁶R⁷, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, S(O)₂R⁸ 또는 (CO)CHR²¹NH(CO)R²²이고,

[0137] R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬 또는 치환되거나 비치환된 페닐이거나, 또는 R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 질소와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐을 형성하고,

[0138] R⁸은 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬, 페닐, C₆ 또는 10 아릴, C₁₋₆ 알킬, 테트라히드로푸란 고리, 테트라히드로피라닐 고리로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

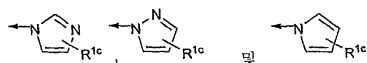
[0139] Y는 화학식 $-C(O)NHS(O)_2R^9$ 의 술폰이미드이고, 여기서의 R^9 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_6 또는 10 아릴, C_{1-6} 알킬, NR^6R^7 , $NR^{1a,1b}$ 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이거나, 또는

[0140] Y는 카르복실산 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이며,

[0141] 여기서의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 C_6 또는 10 아릴 이거나, 또는

[0142] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H이거나, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군에서 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 5원, 6원 또는 7원의 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 분자인 헤테로사이클이거나, 또는

[0143] $NR^{1a,1b}$ 가 3원 내지 6원의 알킬 시클릭 2급 아민이거나, 또는

[0144] $NR^{1a,1b}$ 가  로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴이고,

[0145] 여기서의 R^{1c} 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알콕시, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ 또는 $NH(CO)NHR^{1d}$ 이고, 여기서의 각 R^{1d} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이거나, 또는

[0146] R^{1c} 는 $NH(CO)OR^{1e}$ 이고, 여기서의 R^{1e} 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

[0147] p는 0 또는 1이고,

[0148] V는 O, S 또는 NH로부터 선택되고,

[0149] W는 O, NR^{15} 또는 CHR^{15} 로부터 선택되고, 여기서의 R^{15} 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-6} 알킬이고,

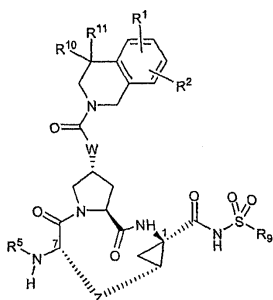
[0150] 점선은 임의의 이중 결합을 나타내고,

[0151] R^{21} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, C_6 또는 10 아릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 폐녹시 또는 티오펜옥시로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이며,

[0152] R^{22} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이다.

[0153] 바람직한 실시양태는 하기 화학식 VIIIa의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

화학식 VIIIa

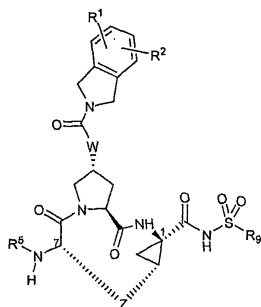


[0154]

[0155] 상기 식에서,

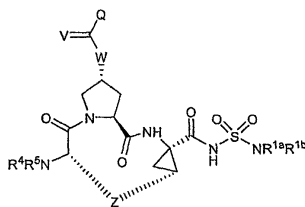
- [0156] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 할로, 시아노, 히드록시, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고,
- [0157] R^5 는 H, $C(O)OR^8$ 또는 $C(O)NHR^8$ 이고,
- [0158] R^8 은 C_{1-6} 알킬, C_{5-6} 시클로알킬 또는 3-테트라히드로푸틸이고,
- [0159] R^9 는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-4} 시클로알킬이거나, 또는 최대 2개까지의 할로, 시아노, 히드록시, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시로 임의로 치환된 페닐이고,
- [0160] R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이거나, 또는 R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하고,
- [0161] W는 O 또는 NH로부터 선택되고,
- [0162] 점선은 임의의 이중 결합을 나타내며,
- [0163] Z는 O, S 또는 NR^6 으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 C_{5-7} 포화 또는 불포화 쇠이다.
- [0164] 바람직한 실시양태는 하기 화학식 VIIIb의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

화학식 VIIIb



- [0165]
- [0166] 상기 식에서,
- [0167] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 할로, 시아노, 히드록시, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고,
- [0168] R^5 는 H, $C(O)OR^8$ 또는 $C(O)NHR^8$ 이고,
- [0169] R^8 은 C_{1-6} 알킬, C_{5-6} 시클로알킬 또는 3-테트라히드로푸틸이고,
- [0170] R^9 는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-5} 시클로알킬이거나, 또는 최대 2개까지의 할로, 시아노, 히드록시, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시로 임의로 치환된 페닐이고,
- [0171] R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬 또는 C_{4-5} 시클로알킬이고,
- [0172] W는 O 또는 NH로부터 선택되고,
- [0173] 점선은 임의의 이중 결합을 나타내며,
- [0174] Z는 O, S 또는 NR^6 으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 C_{5-7} 포화 또는 불포화 쇠이다.
- [0175] 바람직한 실시양태는 하기 화학식 VIIIc의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

화학식 VIIIc



[0176]

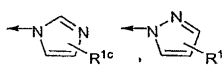
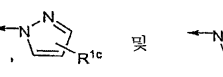
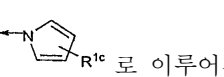
[0177] 상기 식에서,

[0178] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{4-10} 시클로알킬-알킬이며 이들 모두가 할로, 시아노, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 아미도 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환되거나, 또는

[0179] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H이거나, 또는 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환된 C_6 또는 10 아릴이거나, 또는

[0180] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H이거나, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군에서 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 5원, 6원 또는 7원의 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 분자인 헤테로사이클이거나, 또는

[0181] $NR^{1a}R^{1b}$ 가 고리 내에 혼입된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 가지며 할로, 시아노, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 아미도 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환된 3원 내지 6원의 알킬 시클릭 2급 아민이거나, 또는

[0182] $NR^{1a}R^{1b}$ 가  ,  및  로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴이고,

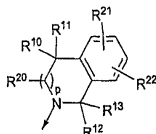
[0183] 여기서의 R^{1c} 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알콕시, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ 또는 $NH(CO)NHR^{1d}$ 이고, 여기서의 각 R^{1d} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이거나, 또는

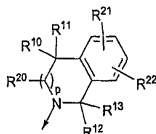
[0184] R^{1c} 는 $NH(CO)OR^{1e}$ 이고, 여기서의 R^{1e} 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

[0185] W는 O 또는 NH이고,

[0186] V는 O, S 또는 NH로부터 선택되고,

[0187] V가 O 또는 S인 경우에는 W가 O, NR^{15} 또는 CHR^{15} 로부터 선택되고, V가 NH인 경우에는 W가 NR^{15} 또는 CHR^{15} 로부터 선택되며, 여기서의 R^{15} 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이고,



[0188] Q는  의 구조를 갖는 비시클릭 2급 아민이고,

[0189] 여기서,

[0190] R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 H, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 최대

5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, C_6 또는 10 아릴, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 페녹시, 티오펜옥시, $S(O)_2NR^{6,7}$, $NHC(O)NR^{6,7}$, $NHC(S)NR^{6,7}$, $C(O)NR^{6,7}$, $NR^{6,7}$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SO_mR^8 ($m = 0, 1$ 또는 2) 또는 $NHS(O)_2R^8$ 이고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의 중 상기 티에닐, 피리미딜, 푸라닐, 티아졸릴 및 옥사졸릴은 최대 2개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의 중 상기 C_6 또는 10 아릴, 피리딜, 페녹시 및 티오펜옥시는 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고,

[0191] R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_6 또는 10 아릴, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, $(CH_2)_nNR^{6,7}$ 또는 $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ 이고, 여기서의 R^{14} 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{4-10} 시클로알킬-알킬이며 이들 모두가 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환되거나, 또는 R^{14} 는 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환된 C_6 또는 10 아릴이고, R^{12} 및 R^{13} 의 정의 중 상기 C_6 또는 10 아릴은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되거나, 또는 R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하거나, 또는 R^{10} 및 R^{11} 은 O로 합쳐지고,

[0192] $p = 0$ 또는 1이고,

[0193] R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_6 또는 10 아릴, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, $(CH_2)_nNR^{6,7}$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ 이고, 여기서의 R^{14} 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{4-10} 시클로알킬-알킬이며 이들 모두가 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환되거나, 또는 R^{14} 는 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환된 C_6 또는 10 아릴이고, R^{12} 및 R^{13} 의 정의 중 상기 C_6 또는 10 아릴은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되거나, 또는 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하고,

[0194] R^{20} 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_6 또는 10 아릴, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, $(CH_2)_nNR^{6,7}$ 또는 $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ 이고, 여기서의 R^{14} 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{4-10} 시클로알킬-알킬이며 이들 모두가 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 또는 페닐로

1회 내지 3회 임의로 치환되거나, 또는 R^{14} 는 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환된 C_6 또는 10 아릴이고, R^{12} 및 R^{13} 의 정의 중 상기 C_6 또는 10 아릴은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고,

[0195] $n = 0$ 내지 4이고,

[0196] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐이고, 상기 페닐은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되거나, 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착된 질소와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐을 형성하거나, 또는

[0197] R^2 는 $W = NH$ 및 $V = O$ 인 경우에 $R^{2a}R^{2b}$ 이고,

[0198] 여기서의 R^{2a} 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 피라졸, 이소티아졸, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌 또는 벤즈이미다졸이고, 각각은 최대 3개까지의 $NR^{2c}R^{2d}$, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고,

[0199] 여기서의 R^{2b} 는 H, 페닐, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 피라졸, 이소티아졸, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌 또는 벤즈이미다졸이고, 각각은 최대 3개까지의 $NR^{2c}R^{2d}$, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고,

[0200] 상기 R^{2c} 및 R^{2d} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐이고, 상기 페닐은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되거나, 또는 R^{2c} 및 R^{2d} 는 이들이 부착된 질소와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐을 형성하고,

[0201] Z 는 O, S 또는 NR^6 으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 C_{5-7} 포화 또는 불포화 채이고,

[0202] R^4 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐이고, 상기 페닐은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고,

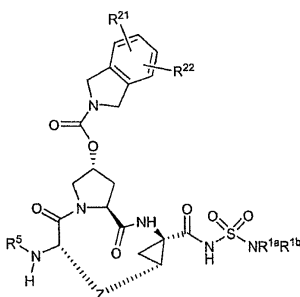
[0203] R^5 는 H, C_{1-6} 알킬, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ 또는 $S(O)_2R^8$ 이고,

[0204] R^8 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{4-10} 시클로알킬-알킬이며 이들 모두가 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환되거나, 또는 R^8 은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환된 C_6 또는 10 아릴이며,

[0205] 점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다.

[0206] 바람직한 실시양태는 하기 화학식 VIIId의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

화학식 VIIId



[0207]

[0208] 상기 식에서,

[0209] (a) R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{4-10} 시클로알킬-알킬이며 이들 모두가 할로, 시아노, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 아미도 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환되거나, 또는

[0210] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H 또는

로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴이고,

[0211] 여기서의 R^{1c} 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알콕시, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ 또는 $NH(CO)NHR^{1d}$ 이고, 여기서의 각 R^{1d} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이거나, 또는

[0212] $NR^{1a}R^{1b}$ 가 고리 내에 혼입된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 가지며 할로, 시아노, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 아미도 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환된 3원 내지 6원의 알킬 시클릭 2급 아민이고,

[0213] (b) R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 H, 할로, 시아노, 히드록시, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고,

[0214] (c) R^5 는 H, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^8$ 또는 $C(O)OR^8$ 이고,

[0215] (d) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐이고,

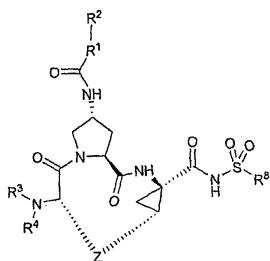
[0216] (e) R^8 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 3-테트라히드로푸릴이며,

[0217] (f) 점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다.

[0218] 바람직한 실시양태는 하기 화학식 VIIIE의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를

제공한다:

화학식 VIIIe



[0219]

[0220] 상기 식에서,

[0221] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 피라졸, 이소티아졸, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌 또는 벤즈이미다졸이고, 각각은 최대 3개까지의 $NR^{5,6}$, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고,

[0222] R^2 는 H, 페닐, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 피라졸, 이소티아졸, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌 또는 벤즈이미다졸이고, 각각은 최대 3개까지의 $NR^{5,6}$, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고,

[0223] R^3 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐이고, 상기 페닐은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고,

[0224] Z는 O, S 또는 NR^6 으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 C_{5-7} 포화 또는 불포화 채이고,

[0225] R^4 는 C_{1-6} 알킬, $C(O)NR^{5,6}$, $C(S)NR^{5,6}$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$ 또는 $S(O)_2R^7$ 이고,

[0226] R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐이고, 상기 페닐은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되거나, 또는 R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 질소와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐을 형성하고,

[0227] R^7 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{4-10} 시클로알킬-알킬이며 이들 모두가 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환되거나, 또는 R^7 은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임

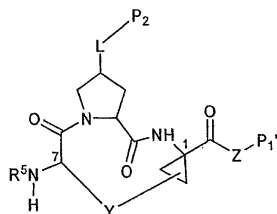
의로 치환된 C₆ 또는 10 아릴이고,

[0228] R⁸은 C₁₋₃ 알킬 또는 C₃₋₄ 시클로알킬이거나, 또는 최대 2개까지의 할로, 시아노, 히드록시, C₁₋₃ 알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시로 임의로 치환된 페닐이며,

[0229] 점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다.

[0230] 바람직한 실시양태는 하기 화학식 IX의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

화학식 IX



[0231]

[0232] 상기 식에서,

[0233] (a) Z는 NS3 프로테아제 His57 이미다졸 잔기와 수소 결합하고 NS3 프로테아제 Gly137 질소 원자와 수소 결합하도록 구조화된 기이고,

[0234] (b) P₁'는 Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42 및 Phe43으로 이루어진 군에서 선택된 NS3 프로테아제 S1' 포켓 잔기 1개 이상과 비극성 상호작용을 형성하도록 구조화된 기이고,

[0235] (c) L은 탄소, 산소, 질소, 수소 및 황으로 이루어진 군에서 선택된 1개 내지 5개의 원자로 이루어진 연결기이고,

[0236] (d) P₂는 비치환된 아릴, 치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 비치환된 헤테로시클릭 및 치환된 헤테로시클릭으로 이루어진 군에서 선택되며, P₂는 L을 통해 배치되어 His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 및 Asp81로 이루어진 군에서 선택된 1개 이상의 NS3 프로테아제 S2 포켓 잔기와 비극성 상호작용을 형성하며,

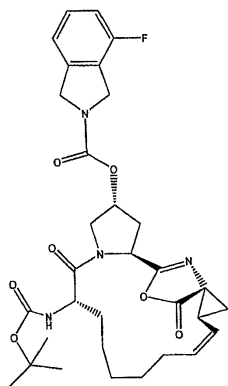
[0237] (e) R⁵는 H, C(O)NR^{6,7} 및 C(O)OR⁸로 이루어진 군에서 선택되고,

[0238] (f) R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 알킬시클로알킬 또는 페닐이고, 상기 페닐은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 알킬시클로알킬, C₂₋₆ 알케닐, 히드록시-C₁₋₆ 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환되거나, 또는 R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 질소와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐을 형성하고,

[0239] (g) R⁸은 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬 또는 C₄₋₁₀ 알킬시클로알킬이며 이들 모두가 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C₁₋₆ 알콕시 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환되거나, 또는 R⁸은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 알킬시클로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₁₋₆ 알콕시, 히드록시-C₁₋₆ 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₆ 또는 10 아릴이거나, 또는 R⁸은 최대 5개까지의 플루오로기로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이거나, 또는 R⁸은 고리의 C₃ 또는 C₄ 위치를 통해 연결된 테트라히드로푸란 고리이거나, 또는 R⁸은 고리의 C₄ 위치를 통해 연결된 테트라히드로피라닐 고리이고,

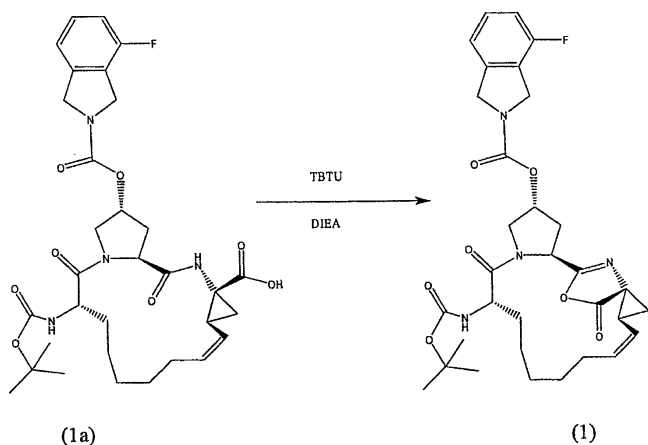
- [0240] (h) Y는 O, S 또는 NR^9 로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 C_{5-7} 포화 또는 불포화 채이며,
- [0241] (i) R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 치환되거나 비치환된 페닐이다.
- [0242] 본 실시양태는 NS3/NS4 프로테아제를 본원에 개시된 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, NS3/NS4 프로테아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0243] 본 실시양태는 NS3/NS4 프로테아제를 본원에 개시된 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, NS3/NS4 프로테아제를 조정하여 간염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0244] 바람직한 실시양태는 a) 바람직한 화합물, 및 b) 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0245] 바람직한 실시양태는 개체에게 바람직한 화합물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 C형 간염 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0246] 바람직한 실시양태는 개체에게 바람직한 화합물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 간 섬유증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0247] 바람직한 실시양태는 개체에게 바람직한 화합물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, C형 간염 바이러스에 감염된 개체에서 간 기능을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0248] 바람직한 실시양태는 하기 화학식 1의 화합물을 제공한다:

화학식 1



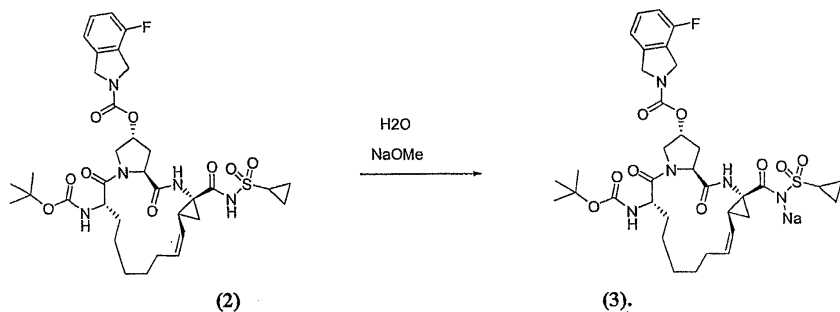
[0249]

- [0250] 바람직한 실시양태는 화합물 1a를 TBTU 및 DIEA와 혼합하는 단계를 포함하는, 화학식 1의 화합물의 제조 방법을 제공한다:



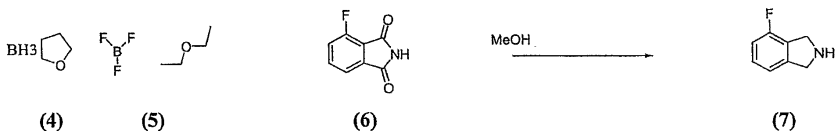
[0251]

- [0252] 바람직한 실시양태는 화합물 2를 나트륨 메탄올레이트 및 물과 혼합하는 단계를 포함하는, 화학식 3의 화합물의 제조 방법을 제공한다:



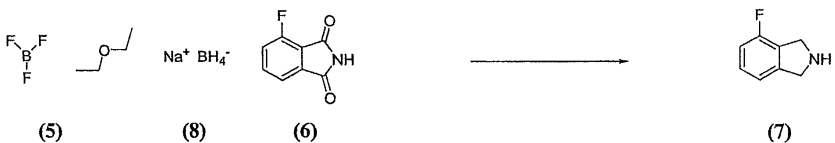
[0253]

[0254] 바람직한 실시양태는 화학식 4의 화합물을 화학식 5의 화합물 및 화학식 6의 화합물과 혼합하는 단계를 포함하는, 화학식 7의 화합물의 제조 방법을 제공한다:



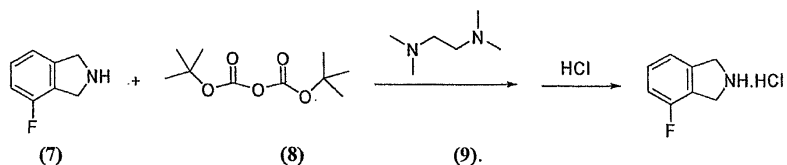
[0255]

[0256] 바람직한 실시양태는 화학식 6의 화합물을 화학식 5의 화합물 및 화학식 8의 화합물과 혼합하는 단계를 포함하는, 화학식 7의 화합물의 제조 방법을 제공한다:



[0257]

[0258] 바람직한 실시양태는 화학식 7의 화합물을 화학식 8의 화합물 및 화학식 9의 화합물과 혼합하는 단계, 및 이의 생성물을 염산으로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 7의 화합물의 정제 방법을 제공한다:



[0259]

[0260] 바람직한 실시양태는

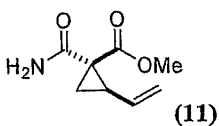
[0261] (E)-1,4-디브로모부트-2-엔, 메탄올 및 디메틸 말로네이트를 혼합하는 단계,

[0262] 이의 생성물을 산으로 가수분해하는 단계, 및

[0263] 가수분해된 생성물을 암모니아와 반응시키는 단계

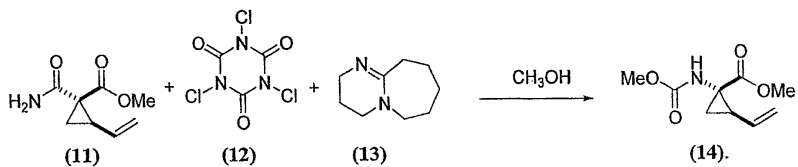
[0264] 를 포함하는, 하기 화학식 11의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0265] <화학식 11>



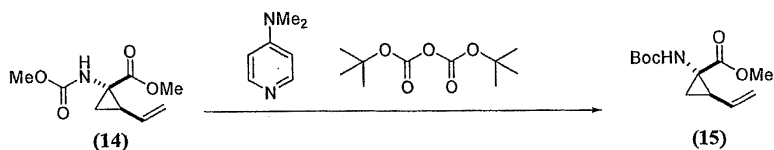
[0266]

[0267] 바람직한 실시양태는 화학식 11의 화합물, 화학식 12의 화합물, 화학식 13의 화합물 및 메탄올을 혼합하는 단계를 포함하는, 화학식 14의 화합물의 제조 방법을 제공한다:



[0268]

[0269] 바람직한 실시양태는 화학식 14의 화합물, N,N-디메틸피리딘-4-아민 및 boc 무수물을 혼합하는 단계를 포함하는, 화학식 15의 화합물의 제조 방법을 제공한다:



[0270]

[0271] 바람직한 실시양태는

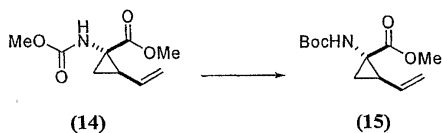
[0272] 화학식 11의 아미드를 화학식 14의 카르바메이트로 전환하는 단계:



[0273]

, 및

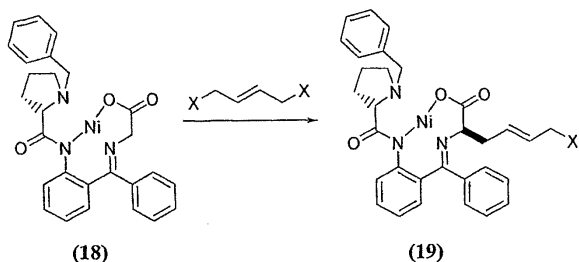
[0274] 카르바메이트 (14)에 boc 관능기를 가하여 화학식 15의 화합물을 수득하는 단계:



[0275]

[0276] 를 포함하는, 화학식 15의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

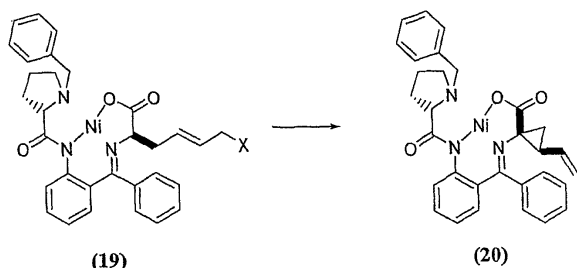
[0277] 바람직한 실시양태는 디할로부텐 및 화학식 18의 화합물을 혼합하는 단계를 포함하는, 화학식 19의 화합물의 제조 방법을 제공한다:



[0278]

[0279] (여기서, X는 할로젠임).

[0280] 바람직한 실시양태는 리튬 헥사메틸디실아지드 및 화합물 19를 혼합하는 단계를 포함하는, 화학식 20의 화합물의 제조 방법을 제공한다:



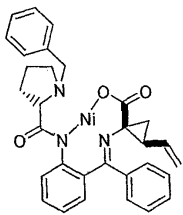
[0281]

[0282] (여기서, X는 할로젠임).

[0283] 바람직한 실시양태는

[0284] 하기 화학식 20의 화합물 및 산을 혼합하는 단계

[0285] <화학식 20>

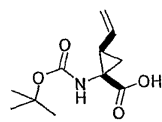


(20), 및

[0287] 이의 생성물을 boc 무수물로 처리하는 단계

[0288] 를 포함하는, 하기 화학식 21의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

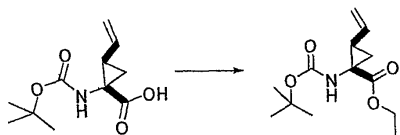
[0289] <화학식 21>



(21)

[0290] .

[0291] 바람직한 실시양태는 화학식 21의 화합물 및 요오도에탄 및 염기를 혼합하는 단계를 포함하는, 화학식 22의 화합물의 제조 방법을 제공한다:



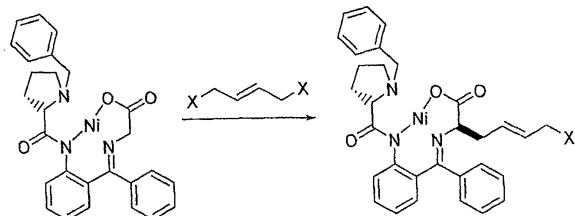
(21)

(22).

[0292]

[0293] 바람직한 실시양태는

[0294] 디할로부텐 및 화학식 18의 화합물을 혼합하여 화학식 19의 화합물을 형성하는 단계:

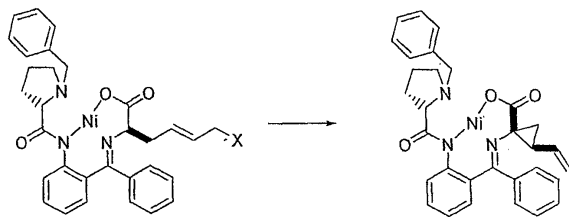


(18)

(19)

[0295] ,

[0296] 리튬 헥사메틸디실아이드 및 화학식 19의 화합물을 혼합하여 화학식 20의 화합물을 형성하는 단계:



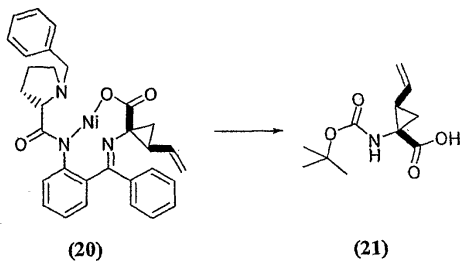
(19).

(20)

[0297] ,

[0298] 화학식 20의 화합물 및 산을 혼합하고, 이의 생성물을 boc 무수물로 처리하여 화학식 21의 화합물을 형성하는

단계:

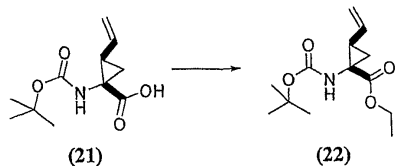


[0299]

, 및

[0300]

화학식 21의 화합물 및 요오도에탄 및 염기를 혼합하여 화학식 22의 화합물을 형성하는 단계:



[0301]

[0302]

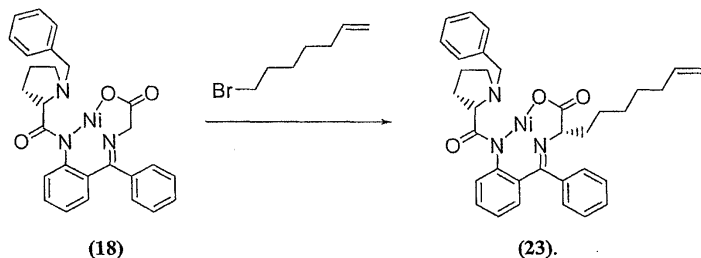
(여기서, X는 할로젠임)

[0303]

를 포함하는, 화학식 22의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0304]

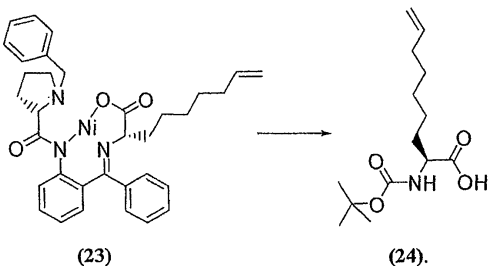
바람직한 실시양태는 7-브로모-1-헵텐 및 화학식 18의 화합물을 혼합하는 단계를 포함하는, 화학식 23의 화합물의 제조 방법을 제공한다:



[0305]

[0306]

바람직한 실시양태는 산 및 화학식 23의 화합물을 혼합하는 단계, 및 이의 생성물을 boc 무수물로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 24의 화합물의 제조 방법을 제공한다:



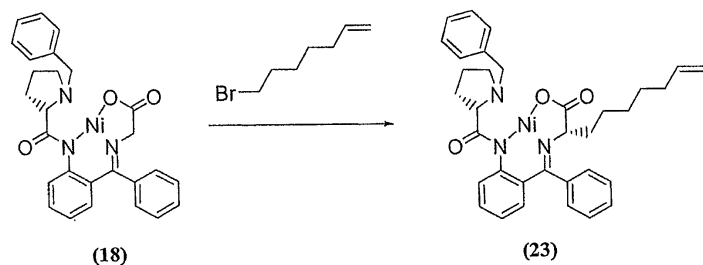
[0307]

[0308]

바람직한 실시양태는

[0309]

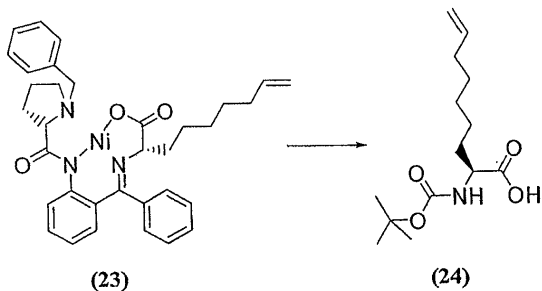
7-브로모-1-헵텐 및 화학식 18의 화합물을 혼합하여 화학식 23의 화합물을 형성하는 단계:



[0310]

, 및

[0311] 산 및 화학식 23의 화합물을 혼합하고, 이의 생성물을 boc 무수물로 처리하여 화학식 24의 화합물을 형성하는 단계:



[0312]

[0313] 를 포함하는, 화학식 24의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

[0314] 정의

[0315] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "간(liver) 섬유증"과 구별없이 사용되는 용어 "간(hepatic) 섬유증"은 만성 간염 감염의 경우에 일어날 수 있는, 간에서의 반흔 조직 성장을 지칭한다.

[0316] 용어 "개체," "숙주," "대상체" 및 "환자"는 본원에서 구별없이 사용되며, 원숭이 및 인간을 비롯한 영장류를 포함하지만 이에 제한되지 않는 포유동물을 지칭한다.

[0317] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "간 기능"은 단백질, 예를 들어 혈청 단백질 (예를 들어, 알부민, 혈액응고 인자, 알칼리성 포스파타제, 아미노트랜스퍼라제 (예컨대, 알라닌 트랜스아미나제, 아스파르테이트 트랜스아미나제), 5'-뉴클레오시다제, γ -글루타미닐트랜스펩티다제 등)의 합성, 빌리루빈의 합성, 콜레스테롤의 합성, 및 담즙산의 합성을 포함하지만 이에 제한되지 않는 합성 기능; 탄수화물 대사, 아미노산 및 암모니아 대사, 호르몬 대사 및 지질 대사 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 간 대사 기능; 외인성 약물의 해독; 및 내장 및 문맥 혈류역학 등을 비롯한 혈류역학 기능 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 간의 정상 기능을 지칭한다.

[0318] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "지속적인 바이러스 반응" (SVR; 또한, "지속적인 반응" 또는 "지속성 반응"이라고 지칭하기도 함)은, HCV 감염의 치료 요법에 대하여 개체가 혈청 HCV 역가 측면에서 나타내는 반응을 지칭한다. 일반적으로, "지속적인 바이러스 반응"은 치료 중단 후 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월 또는 적어도 약 6개월의 기간 동안 환자의 혈청에서 검출가능한 HCV RNA가 발견되지 않음 (예를 들어, 혈청 1 mL 당 게놈 카피수가 약 500개 미만, 약 200개 미만 또는 약 100개 미만)을 지칭한다.

[0319] 본원에 사용된 바와 같이, 일반적으로 "치료에 실패한 환자"는 HCV에 대한 기존 요법에 반응하지 않는 HCV-감염 환자 ("무반응자"라고 지칭함), 또는 처음에는 기존 요법에 반응하지만 치료 반응이 유지되지 않는 HCV-감염 환자 ("재발자"라고 함)를 지칭한다. 기존 요법은 일반적으로 IFN- α 단일요법 또는 IFN- α 조합 요법을 이용한 치료를 포함할 수 있으며, 여기서의 조합 요법은 IFN- α 및 항-바이러스제, 예를 들어 리바비린의 투여를 포함할 수 있다.

[0320] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료" 및 "치료하는" 등은 원하는 약리 및/또는 생리 효과를 얻는 것을 지칭한다. 이러한 효과는 질환 또는 그의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방하는 측면에서 예방 효과일 수 있고/있거나 질환 및/또는 그 질환으로 인한 악영향을 부분적으로 또는 완전히 치유하는 측면에서는 치료 효과일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "치료"는 포유동물, 특히 인간의 질환에 대한 임의의 치료를 망라하며, (a) 해당 질환에 걸리기 쉬울 수는 있으나 아직 그 질환에 걸린 것으로 진단되지는 않은 대상체에서 상기 질환이 발병하는 것을 방지하는 것, (b) 질환을 억제, 즉 질환의 발병을 저지하는 것, 및 (c) 질환을 완화, 즉 질환의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.

[0321] 용어 "개체," "숙주," "대상체" 및 "환자"는 본원에서 구별없이 사용되며, 무린(murine), 원숭이, 인간, 포유동물인 가축, 포유동물인 경주용 동물, 및 포유동물인 애완동물 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 포유동물을 지칭한다.

[0322] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "제I형 인터페론 수용체 아고니스트"는 인간 제I형 인터페론 수용체와 결합하여

이 수용체를 통한 신호 전달을 일으키는, 인간 제I형 인터페론 수용체의 임의의 천연 리간드 또는 비-천연 리간드를 지칭한다. 제I형 인터페론 수용체 아고니스트로는 천연 인터페론, 변형된 인터페론, 합성 인터페론, PEG화 인터페론, 인터페론과 이중 단백질을 포함하는 융합 단백질, 셔플링(shuffled) 인터페론을 비롯한 인터페론; 인터페론 수용체에 대해 특이적인 항체; 및 비-펩티드인 화학적 아고니스트 등이 있다.

[0323] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "제II형 인터페론 수용체 아고니스트"는 인간 제II형 인터페론 수용체와 결합하여 이 수용체를 통한 신호 전달을 일으키는, 인간 제II형 인터페론 수용체의 임의의 천연 리간드 또는 비-천연 리간드를 지칭한다. 제II형 인터페론 수용체 아고니스트로는 천연 인간 인터페론- γ , 재조합 IFN- γ 중, 글리코실화 IFN- γ 중, PEG화 IFN- γ 중, 변형된 또는 변이체 IFN- γ 중, IFN- γ 융합 단백질, 상기 수용체에 대해 특이적인 항체 아고니스트, 및 비-펩티드 아고니스트 등이 있다.

[0324] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "제III형 인터페론 수용체 아고니스트"는 인간 IL-28 수용체 α ("IL-28R")와 결합하여 이 수용체를 통한 신호 전달을 일으키는, IL-28R의 임의의 천연 리간드 또는 비-천연 리간드를 지칭하며, IL-28R의 아미노산 서열은 문헌 [Sheppard, et al., 하기 문헌]에 기재되어 있다.

[0325] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "인터페론 수용체 아고니스트"는 임의의 제I형 인터페론 수용체 아고니스트, 제II형 인터페론 수용체 아고니스트 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트를 지칭한다.

[0326] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "투여 사건"은 항-바이러스제의 투여가 필요한 환자에게 항-바이러스제를 투여하는 것을 지칭하며, 상기 사건은 약물 투약 장치로부터 항-바이러스제를 1회 이상 방출시키는 것을 포함할 수 있다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "투여 사건"은 연속 전달 장치 (예를 들어, 펌프 또는 기타 제어 방출 주입 시스템)의 설치; 및 단일 피하 주사 후 연속 전달 시스템의 설치를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0327] "연속 전달"은, 본원에 사용된 바와 같이 (예를 들어, "물질을 조직으로 연속 전달하다"의 경우), 선택된 시간 동안 원하는 양의 물질을 조직으로 전달하는 방식으로 약물을 전달 부위, 예를 들어 조직으로 이동시키며, 선택된 시간 동안 매분마다 환자가 대략 동일량의 약물을 수용하는 것을 지칭한다.

[0328] 본원에 사용된 바와 같이, "제어 방출" (예를 들어, "제어된 약물 방출"의 경우)은 선택된 또는 다른 제어가능한 속도, 간격 및/또는 양으로 물질 (예를 들어, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트, 예컨대 IFN- α)을 방출시키는 것을 포함하는 의미이며, 이는 사용 환경에 의해서는 실질적으로 영향받지 않는다. 따라서, "제어 방출"은 실질적으로 연속적인 전달, 및 패턴화된 전달 (예를 들어, 규칙적이거나 불규칙적인 시간 간격으로 중단되는 기간에 걸친 간헐적 전달)을 포함하지만, 반드시 이에 제한되는 것은 아니다.

[0329] 약물 전달의 경우에 사용된 바와 같이, "패턴화된" 또는 "시간적인"은, 약물을 (예를 들어, 볼루스(bolus) 주사와 관련된 시간 이외의) 미리 선택된 시간에 걸쳐 패턴, 일반적으로는 실질적으로 규칙적인 패턴으로 전달하는 것을 의미한다. "패턴화된" 또는 "시간적인" 약물 전달은 증가하거나 감소하거나 실질적으로 일정하거나 또는 박동성인 속도 또는 속도 범위 (예를 들어, 단위 시간 당 약물의 양 또는 단위 시간 동안의 약물 제제의 부피)로 약물을 전달하는 것을 포함하는 의미이며, 연속적으로 또는 실질적으로 연속적으로 또는 만성적으로 전달하는 것을 추가로 포함한다.

[0330] 용어 "제어된 약물 전달 장치"는 약물 또는 그에 함유된 다른 원하는 물질의 방출 (예를 들어, 방출 속도, 방출 시간)이 장치 자체에 의해 제어되거나 결정되고, 사용 환경에 의한 영향은 실질적으로 받지 않거나 또는 사용 환경 내에서 재현가능한 속도로 방출되는 임의의 장치를 포함하는 의미이다.

[0331] 예를 들어 "실질적으로 연속적인 주입" 또는 "실질적으로 연속적인 전달"의 경우에서 사용된 바와 같이, "실질적으로 연속적인"은, 미리 선택된 약물 전달 기간 동안 실질적으로 방해받지 않는 방식으로, 미리 선택된 기간 내에 임의의 8시간 간격 동안 환자가 수용하는 약물의 양이 0이 되지 않도록 약물을 전달하는 것을 지칭하는 의미이다. 또한, "실질적으로 연속적인" 약물 전달은 미리 선택된 약물 전달 기간 동안 실질적으로 방해받지 않고 실질적으로 일정한 미리 선택된 속도 또는 속도 범위 (예를 들어, 단위 시간 당 약물의 양 또는 단위 시간 동안의 약물 제제의 부피)로 약물을 전달하는 것을 포함할 수도 있다.

[0332] 시간의 함수로 달라질 수 있는 생물학적 파라미터의 경우에 사용되는 "실질적으로 정상 상태(steady state)"란, 생물학적 파라미터가 경과 시간에 걸쳐 실질적으로 일정한 수치를 나타냄을 의미하며, 경과 시간 동안의 임의의 8시간에 대한 시간의 함수로서의 상기 생물학적 파라미터의 수치로 정의되는 곡선하 면적 (AUC8hr)이 경과 시간 동안 8시간의 기간에 걸친 생물학적 파라미터의 평균 곡선하 면적 (AUC8hr 평균)보다 약 20% 이하 만큼 초과하거나 부족하고, 바람직하게는 약 15% 이하 만큼 초과하거나 부족하고, 더욱 바람직하게는 약 10% 이하 만큼

초과하거나 부족하다. AUC8hr 평균은 경과 시간 전체에 걸친 생물학적 파라미터의 곡선하 면적 (AUC전체)을 경과 시간 내의 8시간 간격의 수 (전체/3일)로 나눈 몫(q), 즉 $q = (\text{AUC전체})/(\text{전체}/3\text{일})$ 으로 정의된다. 예를 들어, 약물의 혈청 농도의 경우, 경과 시간 동안에 임의의 8시간의 기간 동안의 시간에 걸친 약물의 혈청 농도의 곡선하 면적 (AUC8hr)이 경과 시간 동안 8시간의 기간에 걸친 약물의 혈청 농도의 곡선하 평균 면적 (AUC8hr 평균)보다 약 20% 이하 만큼 초과하거나 부족한 경우, 즉 AUC8hr가 경과 시간에 걸친 약물의 혈청 농도의 AUC8hr 평균보다 20% 이하 만큼 초과하거나 부족한 경우에는 약물의 혈청 농도는 경과 시간 동안에 실질적으로 정상 상태로 유지된다.

- [0333] 본원에 사용된 바와 같이, "수소 결합"은 전기음성 원자 (예를 들어, 산소, 질소, 황 또는 할로젠)와, 또다른 전기음성 원자 (예를 들어, 산소, 질소, 황 또는 할로젠)에 공유결합된 수소 원자 사이의 인력을 지칭한다. 예를 들어, 문헌 [Stryer et. al. "Biochemistry", Fifth Edition 2002, Freeman & Co. N.Y.]을 참조한다. 전형적으로, 수소 결합은 수소 원자와 또다른 원자의 2개의 비공유 전자들 사이에서 일어난다. 수소 원자와, 수소에 공유결합되지 않은 전기음성 원자 사이의 수소 결합은, 수소 원자가 상기 비공유결합된 전기음성 원자로부터 약 2.5Å 내지 약 3.8Å의 거리에 있고 3개의 원자들 (수소에 공유결합된 전기음성 원자, 수소, 및 전기음성 원자에 공유결합되지 않은 전기음성 원자)에 의해 형성된 각이 180°로부터 약 45° 이하 만큼 벗어난 경우 존재할 수 있다. 수소 원자와 비공유결합된 전기음성 원자 사이의 거리는 본원에서 "수소 결합 길이"로 지칭될 수 있으며, 3개의 원자들 (수소에 공유결합된 전기음성 원자, 수소, 및 전기음성 원자에 공유결합되지 않은 전기음성 원자)에 의해 형성된 각은 본원에서 "수소 결합각"이라고 지칭될 수 있다. 일부 경우에, 수소 결합 길이가 더 짧을수록 더 강한 수소 결합이 형성되며, 따라서 일부 경우에는 수소 결합 길이가 약 2.7Å 내지 약 3.6Å, 또는 약 2.9Å 내지 약 3.4Å의 범위일 수 있다. 일부 경우에, 수소 결합각이 직선에 가까울수록 더욱 강한 수소 결합이 형성되며, 따라서 일부 경우에는 수소 결합각이 180도로부터 약 25도 이하 또는 약 10도 이하로 벗어날 수 있다.
- [0334] 본원에 사용된 바와 같이, "비극성 상호작용"은 비극성 분자들 또는 잔기들 또는 극성이 낮은 분자들 또는 잔기들이 상기 잔기들 사이에서 반 데르 발스(van der Waals) 상호작용을 하기에 충분하고/하거나 물 분자와 같은 극성 용매 분자를 배제시키는데 충분한 근접도를 가짐을 지칭한다. 예를 들어, 문헌 [Stryer et. al. "Biochemistry", Fifth Edition 2002, Freeman & Co. N.Y.]을 참조한다. 전형적으로 비극성 상호작용 잔기들의 원자들 (수소 원자 제외) 사이의 거리는 약 2.9Å 내지 약 6Å의 범위일 수 있다. 일부 경우에, 비극성 상호작용 잔기들을 분리시키는 공간은 물 분자를 수용할 공간 미만이다. 본원에 사용된 바와 같이, 비극성 잔기 또는 극성이 낮은 잔기는 낮은 쌍극자 모멘트 (전형적으로, H₂O의 O-H 결합 및 NH₃의 N-H 결합의 쌍극자 모멘트 미만의 쌍극자 모멘트)를 갖는 잔기들 및/또는 전형적으로 수소 결합 또는 정전기 상호작용에 존재하지 않는 잔기들을 지칭한다. 극성이 낮은 잔기의 예로는 알킬, 알케닐 및 비치환된 아릴 잔기 등이 있다.
- [0335] 본원에 사용된 바와 같이, NS3 프로테아제 S1' 포켓 잔기는 NS3 프로테아제에 의해 절단되는 기질 폴리펩티드의 절단 부위에서 C-말단쪽 1개 잔기 위치에 배치된 아미노산과 상호작용하는 NS3 프로테아제의 잔기 (예를 들어, 폴리펩티드 기질 DLEVVT-STWVLV에서 아미노산 S와 상호작용하는 NS3 프로테아제 잔기)를 지칭한다. 예시적인 잔기로는 아미노산 Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42 및 Phe43의 펩티드 주쇄 또는 측쇄의 원자 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. 문헌 [Yao. et. al., Structure 1999, 7, 1353]을 참조한다.
- [0336] 본원에 사용된 바와 같이, NS3 프로테아제 S2 포켓 잔기는 NS3 프로테아제에 의해 절단되는 기질 폴리펩티드의 절단 부위에서 N-말단쪽 2개 잔기 위치에 배치된 아미노산과 상호작용하는 NS3 프로테아제의 잔기 (예를 들어, 폴리펩티드 기질 DLEVVT-STWVLV에서 아미노산 V와 상호작용하는 NS3 프로테아제 잔기)를 지칭한다. 예시적인 잔기로는 아미노산 His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 및 Asp81의 펩티드 주쇄 또는 측쇄의 원자 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. 문헌 [Yao. et. al., Structure 1999, 7, 1353]을 참조한다.
- [0337] 본원에 사용된 바와 같이, 제2 잔기에 의해 "배치된" 제1 잔기는 제1 원자 또는 잔기가 공유결합된 제2 잔기의 성질에 따라 결정되는 제1 잔기의 공간적 배향을 지칭한다. 예를 들어, 페닐 탄소는 페닐 탄소에 결합된 산소 원자를 상기 산소 원자가 NS3 활성 부위 내의 히드록실 잔기와 수소 결합하는 공간 위치로 배치할 수 있다.
- [0338] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1개 내지 20개 탄소 원자의 1가 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 지칭하며, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-헥실 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0339] 본원에 사용된 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 지칭한다.
- [0340] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 모(parent) 분자에 --O--연결기를 통해 공유 결합된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라

디칼을 지칭한다. 알콕시기의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, n-부톡시, sec-부톡시, t-부톡시 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

- [0341] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 탄소 이중 결합을 함유하는 2개 내지 20개 탄소 원자의 1가 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 지칭하며, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0342] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 탄소 삼중 결합을 함유하는 2개 내지 20개 탄소 원자의 1가 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 지칭하며, 1-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0343] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 융합되거나 융합되지 않은 호모시클릭 방향족 라디칼을 지칭한다. 아릴기의 예로는 페닐, 나프틸, 비페닐, 페난트레닐, 나프타세닐 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0344] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3개 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 포화 지방족 고리 시스템 라디칼을 지칭하며, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0345] 본원에 사용된 용어 "시클로알케닐"은 고리 내에 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하며 3개 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 지방족 고리 시스템 라디칼을 지칭한다. 시클로알케닐기의 예로는 시클로프로페닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0346] 본원에 사용된 용어 "폴리시클로알킬"은 다리목(bridgehead) 탄소의 존재 여부와 관계 없이 융합된 2개 이상의 고리를 갖는 포화 지방족 고리 시스템 라디칼을 지칭한다. 폴리시클로알킬기의 예로는 비시클로[4.4.0]데카닐, 비시클로[2.2.1]헵타닐, 아다만틸, 노르보르닐 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0347] 본원에 사용된 용어 "폴리시클로알케닐"은 다리목 탄소의 존재 여부와 관계 없이 융합된 2개 이상의 고리를 가지며 고리 중 적어도 하나가 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 지방족 고리 시스템 라디칼을 지칭한다. 폴리시클로알케닐기의 예로는 노르보르닐레닐, 1,1'-비시클로펜테닐 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0348] 본원에 사용된 용어 "폴리시클릭 탄화수소"는 모든 고리원이 탄소 원자인 고리 시스템 라디칼을 지칭한다. 폴리시클릭 탄화수소는 방향족일 수도 있고, 또는 연속적이지 않은(non-cumulative) 이중 결합을 최대 수 미만으로 함유할 수도 있다. 폴리시클릭 탄화수소의 예로는 나프틸, 디히드로나프틸, 인데닐, 플루오레닐 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0349] 본원에서 사용된 용어 "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릭"은 1개 이상의 고리 시스템을 가지며 여기서의 1개 이상의 고리 원자가 탄소가 아닌, 즉 헤테로원자인 시클릭 고리 시스템 라디칼을 지칭한다. 헤테로사이클은 비-방향족일 수도 있고 방향족일 수도 있다. 헤테로시클릭기의 예로는 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 디옥솔라닐, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 피라닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤릴 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0350] 본원에서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 정식으로는 아렌에서 유래된 1개 이상의 고리에서 1개 이상의 메틴기 및/또는 비닐렌기가 각각 3가 또는 2가의 헤테로원자로 대체되어 1개 이상의 고리 중에 방향족 시스템이 유지되는 헤테로시클릭기를 지칭한다. 헤테로아릴기의 예로는 피리딜, 피롤릴, 옥사졸릴, 인돌릴 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0351] 본원에서 사용된 용어 "아릴알킬"은 알킬 라디칼에 부착된 1개 이상의 아릴기를 지칭한다. 아릴알킬기의 예로는 벤질, 페네틸, 펜프로필, 펜부틸 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0352] 본원에서 사용된 용어 "시클로알킬알킬"은 알킬 라디칼에 부착된 1개 이상의 시클로알킬기를 지칭한다. 시클로알킬알킬의 예로는 시클로헥실메틸, 시클로헥실에틸, 시클로펜틸메틸, 시클로펜틸에틸 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0353] 본원에서 사용된 용어 "헤테로아릴알킬"은 알킬 라디칼에 부착된 1개 이상의 헤테로아릴기를 지칭한다. 헤테로아릴알킬의 예로는 피리딜메틸, 푸라닐메틸, 티오펜에틸 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0354] 본원에서 사용된 용어 "헤테로시클릭알킬"은 알킬 라디칼에 부착된 1개 이상의 헤테로시클릭기를 지칭한다. 헤테로시클릭알킬의 예로는 모르폴리닐메틸, 모르폴리닐에틸, 모르폴리닐프로필, 테트라히드로푸라닐메틸, 피롤리디닐프로필 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0355] 본원에서 사용된 용어 "아릴옥시"는 모 분자에 --O--연결기를 통해 공유 결합된 아릴 라디칼을 지칭한다.
- [0356] 본원에서 사용된 용어 "알킬티오"는 모 분자에 --S--연결기를 통해 공유 결합된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼

을 지칭한다. 알콕시기의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, n-부톡시, sec-부톡시, t-부톡시 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. .

- [0357] 본원에서 사용된 용어 "아릴티오"는 모 분자에 --S--연결기를 통해 공유 결합된 아릴 라디칼을 지칭한다.
- [0358] 본원에서 사용된 용어 "알킬아미노"는 1개 이상의 알킬기가 부착되어 있는 질소 라디칼을 지칭한다. 따라서, 모노알킬아미노는 1개의 알킬기가 부착되어 있는 질소 라디칼을 지칭하고, 디알킬아미노는 2개의 알킬기가 부착되어 있는 질소 라디칼을 지칭한다.
- [0359] 본원에서 사용된 용어 "시아노아미노"는 니트릴기가 부착되어 있는 질소 라디칼을 지칭한다.
- [0360] 본원에서 사용된 용어 "카르바밀"은 RNHCOO-를 지칭한다.
- [0361] 본원에서 사용된 용어 "케토" 및 "카르보닐"은 C=O를 지칭한다.
- [0362] 본원에서 사용된 용어 "카르복시"는 -COOH를 지칭한다.
- [0363] 본원에서 사용된 용어 "술파밀"은 -SO₂NH₂를 지칭한다.
- [0364] 본원에서 사용된 용어 "술파닐"은 -SO₂-를 지칭한다.
- [0365] 본원에서 사용된 용어 "술피닐"은 -SO-를 지칭한다.
- [0366] 본원에서 사용된 용어 "티오키르보닐"은 C=S를 지칭한다.
- [0367] 본원에서 사용된 용어 "티오키르복시"는 CSOH를 지칭한다.
- [0368] 본원에 사용된 바와 같이, 라디칼은 쌍을 이루지 않은 단일 전자를 갖는 종을 가리키며, 라디칼을 함유하는 종은 또다른 종에 공유 결합될 수 있다. 따라서, 이러한 경우에는 라디칼이 반드시 유리 라디칼인 것은 아니다. 오히려, 라디칼은 더 큰 분자의 특정 부분을 가리킨다. 용어 "라디칼"은 용어 "기"와 구별없이 사용될 수 있다.
- [0369] 본원에 사용된 바와 같이, 치환된 기는 비치환된 모 구조에서 유래하며, 1개 이상의 수소 원자가 또다른 원자 또는 기로 교환된 것이다. 치환되는 경우, 치환기(들)은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알케닐, C₁-C₆ 알킬닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₃-C₆ 헤테로시클로알킬 (예를 들어, 테트라히드로푸릴), 아릴, 헤테로아릴, 할로 (예를 들어, 클로로, 브로모, 요오도 및 플루오로), 시아노, 히드록시, C₁-C₆ 알콕시, 아릴옥시, 술피드릴 (메르캅토), C₁-C₆ 알킬티오, 아릴티오, 모노- 및 디-(C₁-C₆)알킬 아미노, 4급 암모늄 염, 아미노(C₁-C₆)알콕시, 히드록시(C₁-C₆)알킬아미노, 아미노(C₁-C₆)알킬티오, 시아노아미노, 니트로, 카르바밀, 케토 (옥시), 카르보닐, 카르복시, 글리콜릴, 글리실, 히드라지노, 구아닐, 술파밀, 술파닐, 티오키르보닐, 티오키르복시, 및 이들의 조합으로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 1개 이상의 기(들)이다. 상기 치환기의 보호성 유도체를 형성할 수 있는 보호기는 당업자에게 공지되어 있으며, 문헌 [Greene and Wuts Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley and Sons: New York, 1999]과 같은 참고문헌에서 확인할 수 있다. 치환기가 "임의로 치환된"으로 기재된 경우, 그 치환기는 상기한 치환기로 치환될 수 있다.
- [0370] 기재한 화합물에는 비대칭 탄소 원자가 존재할 수 있다. 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 등을 비롯한 이러한 모든 이성질체 및 또한 이들의 혼합물은 언급된 화합물의 범위에 속하는 것이다. 특정한 경우에, 화합물은 토토머 형태로 존재할 수 있다. 모든 토토머 형태는 상기 범위 내에 속한다. 유사하게, 화합물이 알케닐기 또는 알케닐렌기를 함유하는 경우에는 그 화합물의 시스-이성질체 및 트랜스-이성질체 형태의 가능성이 존재한다. 시스-이성질체 및 트랜스-이성질체 둘다 및 또한 시스-이성질체 및 트랜스-이성질체의 혼합물이 고려된다. 따라서, 본원에서 화합물에 대한 언급은, 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한은 전술한 이성질체 형태 모두를 포함한다.
- [0371] 본 실시양태에는 다형체, 용매화물, 수화물, 이형태체, 염 및 전구약물 유도체 등을 비롯한 각종 형태가 포함된다. 다형체는 화학식은 동일하지만 구조는 상이한 조성물이다. 용매화물은 용매화 (용매 분자와 용질의 분자 또는 이온과의 조합)로 형성된 조성물이다. 수화물은 물이 혼입되어 형성된 화합물이다. 이형태체는 형태 이성질체인 구조이다. 형태 이성질체화는 분자들이 동일 구조식을 갖지만 회전하는 결합 주변의 원자들은 형태가 상이한 (이형태체) 현상이다. 화합물의 염은 당업자에게 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 화합물의 염은 적절한 염기 또는 산을 상기 화합물의 화학양론적 등가물과 반응시켜 제조할 수 있다. 전구약물은 생

체내변환 (화학적 전환)이 일어난 후에 약리 효과를 발휘하는 화합물이다. 따라서, 예를 들어 전구약물은 모 분자 중의 바람직하지 않은 성질을 일시적인 방식으로 변경하거나 없애는데 이용되는 특별한 보호기를 함유하는 약물이라고 여겨질 수 있다. 따라서, 본원에서 화합물에 대한 언급은, 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한은 전술한 형태 모두를 포함한다.

[0372] 소정 범위의 수치가 제공되는 경우, 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한은 상기 범위의 상한치와 하한치 사이에서 하한치 단위의 1/10까지의 각 개재 수치들 및 상기 범위 내의 임의의 다른 언급된 수치 및 개재 수치가 본 실시양태 내에 포함됨을 이해하여야 한다. 더 좁은 범위에 독립적으로 포함될 수 있는 이들 더 좁은 범위의 상한치 및 하한치 역시 본 발명 내에 포함되며, 상기 범위에서 임의로 구체적으로 배제된 한계치가 있을 수 있다. 언급된 범위가 한계치 중 하나 또는 둘다를 포함하는 경우, 이들 포함된 한계치 중 1개 또는 2개 모두를 배제하는 범위 또한 본 실시양태에 포함된다.

[0373] 달리 정의하지 않는다면, 본원에 사용된 모든 기술 및 학술 용어들은 해당 실시양태가 속하는 분야의 당업자가 통상적으로 이해하고 있는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질들을 사용하여 본 실시양태를 실시 또는 시험할 수도 있지만, 바람직한 방법 및 물질들을 하기에 기재한다. 본원에서 언급된 모든 간행물들은 그 간행물에 언급된 방법 및/또는 물질들을 개시 및 기재하기 위해서 본원에 참고로 포함된다.

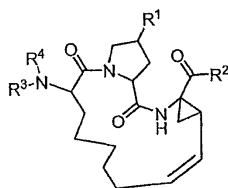
[0374] 본원 및 첨부된 청구의 범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 (영어 "a", "an" 및 "the"에 해당함)는 문맥상 명확하게 달리 나타내지 않는다면 복수의 언급을 포함한다는 것을 유의해야 한다. 따라서, 예를 들어 "방법"이라는 언급은 이러한 방법을 복수개 포함하며, "투여량"이라는 언급은 1회 이상의 투여량 및 당업자에게 공지된 그의 등가물의 언급을 포함하는 식이다.

[0375] 본 실시양태는 화학식 I 내지 VIII의 화합물 및 또한 화학식 I 내지 VIII의 임의의 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 제제를 제공한다. 대상 화합물은 하기에 논의하는 바와 같이 HCV 감염 및 기타 장애의 치료에 유용하다.

[0376] 조성물

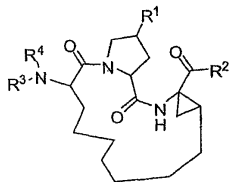
[0377] 본 실시양태는 하기 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

[0378] <화학식 Ia>



[0379]

[0380] <화학식 Ib>

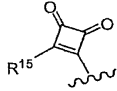


[0381]

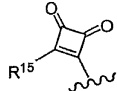
[0382] 상기 식에서,

[0383] R^1 은 H 또는 $OC(=O)-R^{1a}$ 이고, 여기서의 R^{1a} 는 헤테로아릴 시스템에 N을 포함하는 임의로 치환된 헤테로아릴이고,

[0384] R^2 는 히드록실 또는 NHR^5 이고,

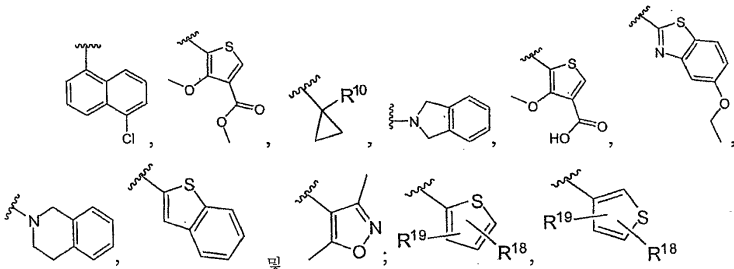
[0385] R^3 은 H, CH_2R^6 , COR^6 , CO_2R^7 , $CSNH_2$, 임의로 치환된 2-티아졸 및  로 이루어진 군에서 선택되고,

[0386] R^4 는 수소 또는 메틸시클로프로필이고,

[0387] R^5 는 페닐, $CH_2C(CF_3)_2OH$, C_3 알킬, 카르보닐시클로프로필, SO_2R^8 , CN 및  로 이루어진 군에서 선택되고,

[0388] R^6 은 R^9 , 임의로 치환된 페닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 임의로 치환된 푸라닐, 플루오르화 알킬 및 히드록실화 알킬로 이루어진 군에서 선택되고,

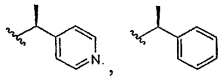
[0389] R^7 은 시클로펜틸 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[0390] R^8 은 $NR^{11}R^{12}$, tert-부틸, 클로로피리디닐,  로 이루어진 군에서 선택되고,

[0391] R^9 는 tert-부틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸 및 메틸트리플루오로메틸로 이루어진 군에서 선택되고,

[0392] R^{10} 은 H, C_1 내지 C_3 알킬, 3-프로페닐, 메틸메톡실 및 벤질로 이루어진 군에서 선택되고,

[0393] R^{11} 은 H, 메틸, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 플루오르화 알킬이고,

[0394] R^{12} 는 C_1 내지 C_3 알킬, 3-프로페닐, 페닐,  , 클로로페닐, 디클로로페닐, 벤질, 피리디닐, CH_2R^{13} , $CH_2R^{16}R^{17}$ 및 플루오르화 알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

[0395] R^{11} 과 R^{12} 가 함께 2개의 불소로 임의로 치환된 4원 또는 5원 고리를 형성할 수 있고,

[0396] R^{13} 은 피리디닐 또는 R^{14} 이고,

[0397] R^{14} 는 피리디닐, 클로로페닐, 나프틸 및 아니솔릴로 이루어진 군에서 선택되고,

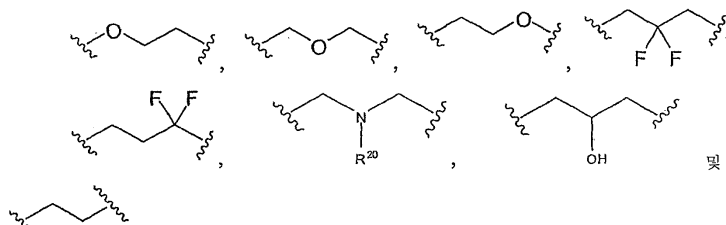
[0398] R^{15} 는 $NR^{11}R^{12}$, 알킬 또는 시클로알킬이고,

[0399] R^{16} 은 피리디닐이고,

[0400] R^{17} 은 H 또는 메틸이며,

[0401] R^{18} 및 R^{19} 는 독립적으로 H, 할로젠, 메틸 또는 CF_3 이다.

[0402] 또다른 실시양태는 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공



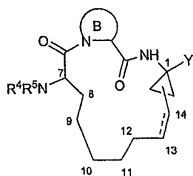
[0417] W는 의 기로부터 선택되고,

[0418] R^{20} 은 H, CH_3 , 알킬, 플루오르화 알킬 또는 SO_2Ar 이며,

[0419] 12-13 결합은 단일 결합 또는 이중 결합이다.

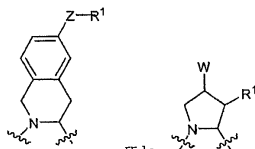
[0420] 본 실시양태는 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

[0421] <화학식 III>



[0422]

[0423] 상기 식에서,



[0424] B 고리는 또는 로부터 선택되고,

[0425] Z는 결합, O 또는 S이고,

[0426] R^1 은 H, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 피리딜, 티아졸로, 나프틸, 융합된 헤테로사이클, 페닐, 치환된 페닐, 벤질 옥시 또는 치환된 벤질옥시이고,

[0427] W는 수소, 할로젠, OCH_3 , SR^3 , NHR^3 , $CH(R^3)_2$ 또는 로부터 선택되고,

[0428] R^3 은 H, C_{1-8} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{1-6} 알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{7-10} 아릴알킬 또는 C_{6-12} 헤테로아릴알킬이고,

[0429] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, C_{3-7} 시클로알킬, 알킬- C_{4-10} 시클로알킬, 페닐, 벤질, $C(O)NR^8R^8$, $C(S)NR^8R^8$, $S(O)_2R^8$ 또는 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$ 로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

[0430] 여기서의 R^8 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 알킬- C_{3-7} 시클로알킬, C_6 또는 10 아릴, 알킬- C_6 또는 10 아릴, C_6 아릴 또는 C_6 아릴 헤테로시클릴에 융합된 C_{3-7} 시클로알킬, 테트라히드로푸란 고리, 테트라히드로피라닐 고리, 벤질 또는 페닐로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

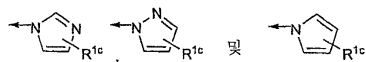
[0431] R^{21} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, C_6 또는 10 아릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 티 에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 폐녹시 또는 티오펜옥시로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

[0432] R^{22} 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

[0433] Y는 $-C(O)NHS(O)_2R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)_2NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)NHR^{1a}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)NHC(O)R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)R^{1a}$ 또는 $-C(O)OH$ 로부터 선택된 화학식을 갖고,

[0434] 여기서의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H, CN, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, 알킬- C_{3-10} 시클로알킬, C_6 또는 10 아릴, 알킬- C_6 또는 10 아릴, 알케닐- C_6 또는 10 아릴, 헤테로사이클, 헤테로방향족 고리, 알킬-헤테로아릴 또는 알킬-헤테로사이클로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이거나, 또는

[0435] $NR^{1a}R^{1b}$ 가 치환되거나 비치환된 3원 내지 6원의 알킬 시클릭 2급 아민을 형성하거나, 또는 $NR^{1a}R^{1b}$ 가



로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴이고,

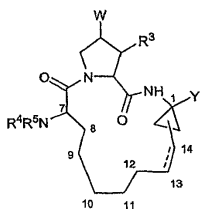
[0436] 여기서의 R^{1c} 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알콕시, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ 또는 $NH(CO)NHR^{1d}$ 이고, 여기서의 각 R^{1d} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이거나, 또는

[0437] R^{1c} 는 $NH(CO)OR^{1e}$ 이고, 여기서의 R^{1e} 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

[0438] 점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다.

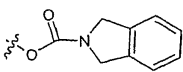
[0439] 본 실시양태는 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

[0440] <화학식 IV>



[0441]

[0442] 상기 식에서,

[0443] W는 수소, OCH_3 , SR^3 , NHR^3 , $CH(R^3)_2$ 또는 로부터 선택되고,

[0444] R^3 은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고,

[0445] R^4 및 R^5 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, C_{3-7} 시클로알킬, 알킬- C_{4-10} 시클로알킬, 페닐 또는 벤질로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

[0446] 여기서의 R^8 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 알킬- C_{3-7} 시클로알킬, C_6 또는 10 아릴 또는 알킬- C_6 또는 10 아릴로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

[0447] Y는 $-C(O)NHS(O)_2R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)_2NR^{1a}R^{1b}$, $-C(O)NHR^{1a}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)NHC(O)R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)_2R^{1a}$, $-C(O)NHS(O)R^{1a}$ 또는 $-C(O)OH$ 로부터 선택된 화학식을 갖고,

[0448] 여기서의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H, CN, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, C_{3-7} 시클로알킬, 알킬- C_{3-10} 시클로알킬, C_6 또는 10 아릴, 알킬- C_6 또는 10 아릴, 알케닐- C_6 또는 10 아릴, 헤테로사이클 또는 알킬-헤테로사이

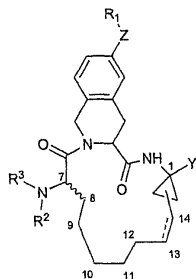
클로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이거나, 또는

[0449] $NR^{1a}R^{1b}$ 가 치환되거나 비치환된 3원 내지 7원 고리를 형성하며,

[0450] 점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다.

[0451] 본 실시양태는 하기 화학식 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

[0452] <화학식 V>



[0453]

[0454] 상기 식에서,

[0455] R^1 은 H, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 피리딜, 티아졸로, 나프틸, 융합된 헤테로사이클, 페닐, 치환된 페닐, 벤질 옥시 또는 치환된 벤질옥시이고,

[0456] R^2 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, 치환된 페닐, C_{1-6} 알콕시 또는 치환된 C_{1-6} 알콕시이고,

[0457] R^3 은 H, C_{1-6} 알킬, $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$ 또는 $S(O)_2R^5$ 이고,

[0458] R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_6 아릴 또는 C_6 아릴 헤테로 시클릴에 융합된 C_{3-7} 시클로알킬, 벤질, 페닐 또는 치환된 페닐로부터 선택되고,

[0459] Y는 화학식 $-C(O)NHS(O)_2R^4$ 의 술폰이미드 또는 화학식 $-C(O)OH$ 의 카르복실산이고,

[0460] 여기서의 R^4 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_6 아릴 또는 치환된 C_6 아릴이고,

[0461] Z는 결합, O 또는 S이며,

[0462] 점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다.

[0463] 일부 실시양태에서, R^1 상의 페닐은 할로, C_{1-3} 알킬, 최대 3개까지의 플루오로로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 최대 3개까지의 플루오로로 치환된 C_{1-3} 알콕시, 시아노, 히드록시, 니트로, NH_2 , NHR^2 또는 NR^2R^3 으로 치환되고,

[0464] 여기서의 R^2 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, 치환된 페닐, C_{1-6} 알콕시 또는 치환된 C_{1-6} 알콕시이고,

[0465] 여기서의 R^3 은 H, C_{1-6} 알킬, $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, $C(O)NR^5R^6$, $C(S)NR^5R^6$ 또는 $S(O)_2R^5$ 이며,

[0466] R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_6 아릴 또는 C_6 아릴 헤테로 시클릴에 융합된 C_{3-7} 시클로알킬, 벤질, 페닐 또는 치환된 페닐로부터 선택된다.

[0467] 한 실시양태에서, R^1 상의 벤질옥시는 할로, C_{1-3} 알킬, 최대 3개까지의 플루오로로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시,

최대 3개까지의 플루오로로 치환된 C₁₋₃ 알콕시, 시아노, 히드록시, 니트로, NH₂, NHR² 또는 NR²R³으로 치환되고,

[0468] 여기서의 R²는 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬, 페닐, 치환된 페닐, C₁₋₆ 알콕시 또는 치환된 C₁₋₆ 알콕시이고,

[0469] 여기서의 R³은 H, C₁₋₆ 알킬, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)NR⁵R⁶, C(S)NR⁵R⁶ 또는 S(O)₂R⁵이며,

[0470] R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬, C₆ 아릴 또는 C₆ 아릴 헤테로 시클릴에 융합된 C₃₋₇ 시클로알킬, 벤질, 페닐 또는 치환된 페닐로부터 선택된다.

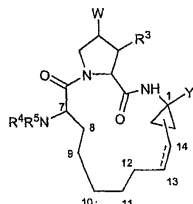
[0471] 또다른 실시양태에서, R²상의 페닐은 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₁₋₆ 알콕시, 히드록시-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 최대 5개까지의 플루오로로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로 치환된다.

[0472] 또다른 실시양태에서, R⁵ 및 R⁶상의 페닐은 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₁₋₆ 알콕시, 히드록시-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 최대 5개까지의 플루오로로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로 치환된다.

[0473] 또다른 실시양태에서, R⁴상의 C₆ 아릴은 최대 3개까지의 할로로 치환된다.

[0474] 본 실시양태는 하기 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

[0475] <화학식 VI>



[0476]

[0477] 상기 식에서,

[0478] W는 할로젠, OCH₃, SR¹⁵, NHR¹⁵ 또는 CHR³R¹⁵로부터 선택되고,

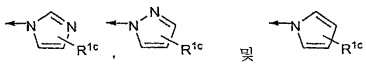
[0479] 여기서의 R¹⁵는 H, C₁₋₈ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬, C₁₋₆ 알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬, C₇₋₁₀ 아릴알킬 또는 C₆₋₁₂ 헤테로아릴알킬로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

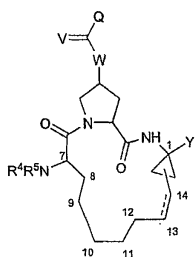
[0480] R³은 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고,

[0481] R⁴는 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 벤질이고,

[0482] R⁵는 H, C₁₋₆ 알킬, C(O)NR⁶R⁷, C(S)NR⁶R⁷, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, S(O)₂R⁸ 또는 (CO)CHR²¹NH(CO)R²²이고,

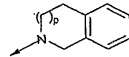
[0483] R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬 또는 치환되거나 비치환된 페닐이거나, 또는 R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 질소와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐을 형성하고,

- [0484] R^8 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_6 또는 10 아릴, 테트라히드로푸란 고리 또는 테트라히드로피라닐 고리로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,
- [0485] Y는 화학식 $-C(O)NHR^9$ 의 아마이드이고, 여기서의 R^9 는 C_{1-6} 알킬, 페닐, 시아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{5-10} 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이거나, 또는
- [0486] Y는 화학식 $-C(O)NHS(O)_2R^9$ 의 아실 술폰아מיד 또는 화학식 $-C(O)NHS(O)R^9$ 의 아실 술폰이미드이고, 여기서의 R^9 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{5-10} 아릴알킬, C_6 또는 10 아릴 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이거나, 또는
- [0487] Y는 화학식 $-C(O)NHS(O)_2NR^{1a}R^{1b}$ 의 아실 술파미드이고,
- [0488] 여기서의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 및 C_6 또는 10 아릴 또는 헤테로사이클로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이거나, 또는
- [0489] $NR^{1a}R^{1b}$ 가 치환되거나 비치환된 3원 내지 6원의 알킬 시클릭 2급 아민을 형성하거나, 또는 $NR^{1a}R^{1b}$ 가
- 
 로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴이고,
- [0490] 여기서의 R^{1c} 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알콕시, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ 또는 $NH(CO)NHR^{1d}$ 이고, 여기서의 각 R^{1d} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이거나, 또는
- [0491] R^{1c} 는 $NH(CO)OR^{1e}$ 이고, 여기서의 R^{1e} 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이며,
- [0492] 점선은 임의의 이중 결합을 나타내고,
- [0493] R^{21} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, C_6 또는 10 아릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 폐녹시 또는 티오펜옥시로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이며,
- [0494] R^{22} 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이다.
- [0495] 본 실시양태는 하기 화학식 VII의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:
- [0496] <화학식 VII>



[0497]

[0498] 상기 식에서,

[0499] Q는 비치환되거나 치환된 코어 고리  이고, 여기서의 p는 0 또는 1이거나, 또는

[0500] Q는 R^1-R^2 이고, 여기서의 R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 피라졸, 이소티아졸, 나프틸,

퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌 또는 벤즈이미다졸로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고, 여기서의 R^2 는 H, 페닐, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 피라졸, 이소티아졸, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌 또는 벤즈이미다졸로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

[0501] R^4 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 벤질로부터 선택되고,

[0502] R^5 는 H, C_{1-6} 알킬, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ 또는 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$ 이고,

[0503] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 치환되거나 비치환된 페닐이거나, 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착된 질소와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐을 형성하고,

[0504] R^8 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, C_6 또는 10 아릴, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 테트라히드로푸란 고리 또는 테트라히드로피라닐 고리로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

[0505] V는 O, S 또는 NH로부터 선택되고,

[0506] W는 O, NH 또는 CH_2 로부터 선택되고,

[0507] Y는 화학식 $-C(O)NHR^9$ 의 아마이드이고, 여기서의 R^9 는 C_{1-6} 알킬, 페닐, 시아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{5-10} 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이거나, 또는

[0508] Y는 화학식 $-C(O)NHS(O)R^9$ 의 아실 술폰아마이드이고, 여기서의 R^9 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{5-10} 아릴알킬, C_6 또는 10 아릴 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

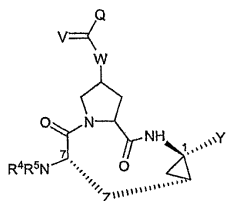
[0509] 점선은 임의의 이중 결합을 나타내고,

[0510] R^{21} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, C_6 또는 10 아릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 페녹시 또는 티오펜옥시로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이며,

[0511] R^{22} 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이다.

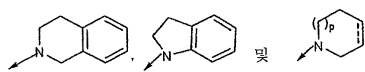
[0512] 본 실시양태는 하기 화학식 VIII의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

[0513] <화학식 VIII>



[0514]

[0515] 상기 식에서,



[0516] Q는 로부터 선택된 비치환되거나 치환된 코어 고리이고, 여기서의 p는 0 또는 1이거나, 또는

[0517] Q는 R^1-R^2 이고, 여기서의 R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 피라졸, 이소티아졸, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌 또는 벤즈이미다졸로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고, 여기서의 R^2 는 H, 페닐, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 피라졸, 이소티아졸, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌 또는 벤즈이미다졸로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

[0518] Z는 O, S 또는 NR^6 으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 C_{5-7} 포화 또는 불포화 쇠이고,

[0519] R^4 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 치환되거나 비치환된 페닐 또는 치환되거나 비치환된 벤질이고,

[0520] R^5 는 H, C_{1-6} 알킬, $C(O)NR^6R^7$, $C(S)NR^6R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $S(O)_2R^8$ 또는 $(CO)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$ 이고,

[0521] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 치환되거나 비치환된 페닐이거나, 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착된 질소와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐을 형성하고,

[0522] R^8 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, C_6 또는 10 아릴, C_{1-6} 알킬, 테트라히드로푸란 고리, 테트라히드로피라닐 고리로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이고,

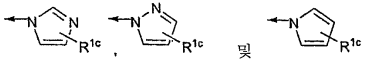
[0523] Y는 화학식 $-C(O)NHS(O)_2R^9$ 의 술폰이미드이고, 여기서의 R^9 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_6 또는 10 아릴, C_{1-6} 알킬, NR^6R^7 , $NR^{1a}R^{1b}$ 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이거나, 또는

[0524] Y는 카르복실산 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이며,

[0525] 여기서의 R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 C_6 또는 10 아릴이거나, 또는

[0526] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H이거나, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군에서 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 5원, 6원 또는 7원의 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 분자인 헤테로사이클이거나, 또는

[0527] $NR^{1a}R^{1b}$ 가 3원 내지 6원의 알킬 시클릭 2급 아민이거나, 또는

[0528] $NR^{1a}R^{1b}$ 가  로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴이고,

[0529] 여기서의 R^{1c} 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알콕시, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ 또는 $NH(CO)NHR^{1d}$ 이고, 여기서의 각 R^{1d} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이거나, 또는

[0530] R^{1c} 는 $NH(CO)OR^{1e}$ 이고, 여기서의 R^{1e} 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

[0531] p는 0 또는 1이고,

[0532] V는 O, S 또는 NH로부터 선택되고,

[0533] W는 O, NR^{15} 또는 CHR^{15} 로부터 선택되고, 여기서의 R^{15} 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 치환되거나 비치환된 C_{1-6} 알킬이고,

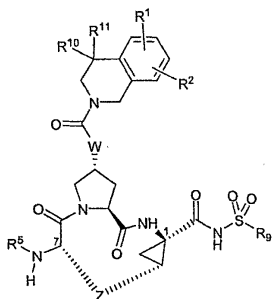
[0534] 점선은 임의의 이중 결합을 나타내고,

[0535] R^{21} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, C_6 또는 10 아릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 페녹시 또는 티오펜옥시로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이며,

[0536] R^{22} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐로부터 선택된 치환되거나 비치환된 기이다.

[0537] 본 실시양태는 하기 화학식 VIIIa의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

[0538] <화학식 VIIIa>



[0539]

[0540] 상기 식에서,

[0541] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 할로, 시아노, 히드록시, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고,

[0542] R^5 는 H, $C(O)OR^8$ 또는 $C(O)NHR^8$ 이고,

[0543] R^8 은 C_{1-6} 알킬, C_{5-6} 시클로알킬 또는 3-테트라히드로푸릴이고,

[0544] R^9 는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-4} 시클로알킬이거나, 또는 최대 2개까지의 할로, 시아노, 히드록시, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시로 임의로 치환된 페닐이고,

[0545] R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이거나, 또는 R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하고,

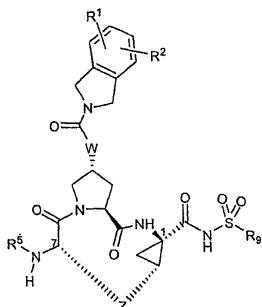
[0546] W는 O 또는 NH로부터 선택되고,

[0547] 점선은 임의의 이중 결합을 나타내며,

[0548] Z는 O, S 또는 NR^6 으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 C_{5-7} 포화 또는 불포화 쇠이다.

[0549] 본 실시양태는 하기 화학식 VIIIb의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

[0550] <화학식 VIIIb>



[0551]

[0552] 상기 식에서,

[0553] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H, 할로, 시아노, 히드록시, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고,

[0554] R^5 는 H, $C(O)OR^8$ 또는 $C(O)NHR^8$ 이고,

[0555] R⁸은 C₁₋₆ 알킬, C₅₋₆ 시클로알킬 또는 3-테트라히드로푸릴이고,

[0556] R⁹는 C₁₋₃ 알킬 또는 C₃₋₅ 시클로알킬이거나, 또는 최대 2개까지의 할로, 시아노, 히드록시, C₁₋₃ 알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시로 임의로 치환된 페닐이고,

[0557] R¹⁰ 및 R¹¹은 각각 독립적으로 H, C₁₋₃ 알킬 또는 C₄₋₅ 시클로알킬이고,

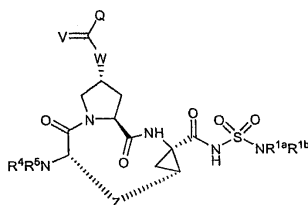
[0558] W는 0 또는 NH로부터 선택되고,

[0559] 점선은 임의의 이중 결합을 나타내며,

[0560] Z는 0, S 또는 NR⁶으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 C₅₋₇ 포화 또는 불포화 사이이다.

[0561] 본 실시양태는 하기 화학식 VIIIc의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한 다:

[0562] <화학식 VIIIc>



[0563]

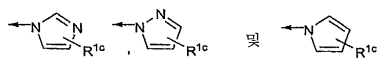
[0564] 상기 식에서,

[0565] R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬 또는 C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬이며 이들 모두가 할로, 시아노, 니트로, C₁₋₆ 알콕시, 아미도 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환되거나, 또는

[0566] R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로 H이거나, 또는 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₁₋₆ 알콕시, 히드록시-C₁₋₆ 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₆ 또는 10 아릴이거나, 또는

[0567] R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 독립적으로 H이거나, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군에서 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 5원, 6원 또는 7원의 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 분자인 헤테로사이클이거나, 또는

[0568] $\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 가 고리 내에 혼입된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 가지며 할로, 시아노, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 아미도 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환된 3위 내지 6위의 알킬 시클릭 2급 아민이거나, 또는



[0569] NR^{1a}R^{1b}가 , , 로 이루어진 군에서 선택된 헤테로아릴이고,

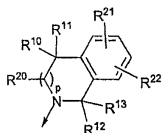
[0570] 여기서의 R^{1c}는 H, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₆ 시클로알콕시, NO₂, N(R^{1d})₂, NH(CO)R^{1d} 또는 NH(CO)NHR^{1d}이고, 여기서의 각 R^{1d}는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬이거나, 또는

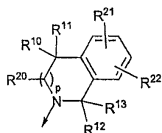
[0571] R^{1c} 는 $NH(CO)OR^{1e}$ 이고, 여기서의 R^{1e} 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이며,

[0572] W는 O 또는 NH이고,

[0573] V는 O, S 또는 NH로부터 선택되고,

[0574] V가 O 또는 S인 경우에는 W가 O, NR^{15} 또는 CHR^{15} 로부터 선택되고, V가 NH인 경우에는 W가 NR^{15} 또는 CHR^{15} 로부터 선택되며, 여기서의 R^{15} 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이고,



[0575] Q는 의 구조를 갖는 비시클릭 2급 아민이고,

[0576] 여기서,

[0577] R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 H, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, C_6 또는 10 아릴, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 푸라닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 페녹시, 티오펜옥시, $S(O)_2NR^{6,7}$, $NHC(O)NR^{6,7}$, $NHC(S)NR^{6,7}$, $C(O)NR^{6,7}$, $NR^{6,7}$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, SO_mR^8 ($m = 0, 1$ 또는 2) 또는 $NHS(O)_2R^8$ 이고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의 중 상기 티에닐, 피리미딜, 푸라닐, 티아졸릴 및 옥사졸릴은 최대 2개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고, R^{21} 및 R^{22} 의 정의 중 상기 C_6 또는 10 아릴, 피리딜, 페녹시 및 티오펜옥시는 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고,

[0578] R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_6 또는 10 아릴, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, $(CH_2)_nNR^{6,7}$ 또는 $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ 이고, 여기서의 R^{14} 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{4-10} 시클로알킬-알킬이며 이들 모두가 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환되거나, 또는 R^{14} 는 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환된 C_6 또는 10 아릴이고, R^{12} 및 R^{13} 의 정의 중 상기 C_6 또는 10 아릴은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되거나, 또는 R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하거나, 또는 R^{10} 및 R^{11} 은 O로 합쳐지고,

[0579] $p = 0$ 또는 1이고,

- [0580] R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_6 또는 10 아릴, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, $(CH_2)_nNR^{6,7}$, $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ 이고, 여기서의 R^{14} 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{4-10} 시클로알킬-알킬이며 이들 모두가 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환되거나, 또는 R^{14} 는 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환된 C_6 또는 10 아릴이고, R^{12} 및 R^{13} 의 정의 중 상기 C_6 또는 10 아릴은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되거나, 또는 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하고,
- [0581] R^{20} 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_6 또는 10 아릴, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, $(CH_2)_nNR^{6,7}$ 또는 $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ 이고, 여기서의 R^{14} 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{4-10} 시클로알킬-알킬이며 이들 모두가 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환되거나, 또는 R^{14} 는 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환된 C_6 또는 10 아릴이고, R^{12} 및 R^{13} 의 정의 중 상기 C_6 또는 10 아릴은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고,
- [0582] $n = 0$ 내지 4이고,
- [0583] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐이고, 상기 페닐은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되거나, 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착된 질소와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐을 형성하거나, 또는
- [0584] R^2 는 $W = NH$ 및 $V = O$ 인 경우에 $R^{2a}R^{2b}$ 이고,
- [0585] 여기서의 R^{2a} 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 피라졸, 이소티아졸, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌 또는 벤즈이미다졸이고, 각각은 최대 3개까지의 $NR^{2c}R^{2d}$, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고,
- [0586] 여기서의 R^{2b} 는 H, 페닐, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 피라졸, 이소티아졸, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인

돌 또는 벤즈이미다졸이고, 각각은 최대 3개까지의 $\text{NR}^{2c} \text{R}^{2d}$, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고,

[0587] 상기 R^{2c} 및 R^{2d} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐이고, 상기 페닐은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되거나, 또는 R^{2c} 및 R^{2d} 는 이들이 부착된 질소와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐을 형성하고,

[0588] Z는 O, S 또는 NR^6 으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 C_{5-7} 포화 또는 불포화 채이고,

[0589] R^4 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐이고, 상기 페닐은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고,

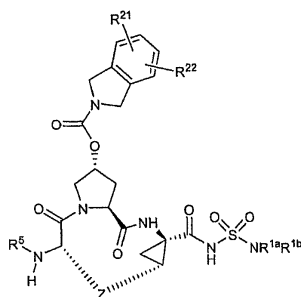
[0590] R^5 는 H, C_{1-6} 알킬, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6 \text{R}^7$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^6 \text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^8$ 이고,

[0591] R^8 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{4-10} 시클로알킬-알킬이며 이들 모두가 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환되거나, 또는 R^8 은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환된 C_6 또는 10 아릴이며,

[0592] 점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다.

[0593] 본 실시양태는 하기 화학식 VIIId의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

[0594] <화학식 VIIId>



[0595]

[0596] 상기 식에서,

[0597] (a) R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{4-10} 시클로알킬-알킬이며 이들 모두가 할로, 시아노, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 아미도 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환되거나, 또는

[0598] R^{1a} 및 R^{1b} 는 각각 독립적으로 H 또는

로 이루어진 군에서 선

택된 헤테로아릴이고,

[0599] 여기서의 R^{1c} 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알콕시, NO_2 , $N(R^{1d})_2$, $NH(CO)R^{1d}$ 또는 $NH(CO)NHR^{1d}$ 이고, 여기서의 각 R^{1d} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이거나, 또는

[0600] $NR^{1a}R^{1b}$ 가 고리 내에 혼입된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 가지며 할로, 시아노, 니트로, C_{1-6} 알콕시, 아미도 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환된 3원 내지 6원의 알킬 시클릭 2급 아민이고,

[0601] (b) R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 H, 할로, 시아노, 히드록시, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이고,

[0602] (c) R^5 는 H, $C(O)NR^{6,7}$, $C(O)R^8$ 또는 $C(O)OR^8$ 이고,

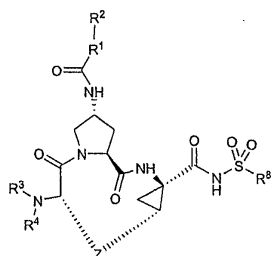
[0603] (d) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐이고,

[0604] (e) R^8 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 3-테트라히드로푸릴이며,

[0605] (f) 점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다.

[0606] 본 실시양태는 하기 화학식 VIIIe의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

[0607] <화학식 VIIIe>



[0608]

[0609] 상기 식에서,

[0610] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, 페닐, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 피라졸, 이소티아졸, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌 또는 벤즈이미다졸이고, 각각은 최대 3개까지의 $NR^{5,6}$, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고,

[0611] R^2 는 H, 페닐, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 이속사졸, 피라졸, 이소티아졸, 나프틸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌 또는 벤즈이미다졸이고, 각각은 최대 3개까지의 $NR^{5,6}$, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되고,

[0612] R^3 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 페닐이고, 상기 페닐은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된

C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환되고,

[0613] Z는 O, S 또는 NR⁶으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 C₅₋₇ 포화 또는 불포화 채이고,

[0614] R⁴는 C₁₋₆ 알킬, C(O)NR⁵R⁶, C(S)NR⁵R⁶, C(O)R⁷, C(O)OR⁷ 또는 S(O)₂R⁷이고,

[0615] R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬 또는 페닐이고, 상기 페닐은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬, C₂₋₆ 알케닐, 히드록시-C₁₋₆ 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환되거나, 또는 R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착된 질소와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐을 형성하고,

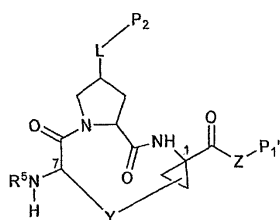
[0616] R⁷은 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬 또는 C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬이며 이들 모두가 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C₁₋₆ 알콕시 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환되거나, 또는 R⁷은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₁₋₆ 알콕시, 히드록시-C₁₋₆ 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₆ 또는 10 아릴이고,

[0617] R⁸은 C₁₋₃ 알킬 또는 C₃₋₄ 시클로알킬이거나, 또는 최대 2개까지의 할로, 시아노, 히드록시, C₁₋₃ 알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시로 임의로 치환된 페닐이며,

[0618] 점선은 임의의 이중 결합을 나타낸다.

[0619] 본 실시양태는 하기 화학식 IX의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 전구약물 또는 에스테르를 제공한다:

[0620] <화학식 IX>



[0621]

[0622] 상기 식에서,

[0623] (a) Z는 NS3 프로테아제 His57 이미다졸 잔기와 수소 결합하고 NS3 프로테아제 Gly137 질소 원자와 수소 결합하도록 구조화된 기이고,

[0624] (b) P₁'는 Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42 및 Phe43으로 이루어진 군에서 선택된 NS3 프로테아제 S1' 포켓 잔기 1개 이상과 비극성 상호작용을 형성하도록 구조화된 기이고,

[0625] (c) L은 탄소, 산소, 질소, 수소 및 황으로 이루어진 군에서 선택된 1개 내지 5개의 원자로 이루어진 연결기이고,

[0626] (d) P₂는 비치환된 아릴, 치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 비치환된 헤테로시클릭 및 치환된 헤테로시클릭으로 이루어진 군에서 선택되며, P₂는 L을 통해 배치되어 His57, Arg155, Val178, Asp79, Gln80 및 Asp81로 이루어진 군에서 선택된 1개 이상의 NS3 프로테아제 S2 포켓 잔기와 비극성 상호작용을 형성하며,

[0627] (e) R⁵는 H, C(O)NR⁶R⁷ 및 C(O)OR⁸로 이루어진 군에서 선택되고,

- [0628] (f) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 알킬시클로알킬 또는 페닐이고, 상기 페닐은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 알킬시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환되거나, 또는 R^6 및 R^7 은 이들이 부착된 질소와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐을 형성하고,
- [0629] (g) R^8 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{4-10} 알킬시클로알킬이며 이들 모두가 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알콕시 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환되거나, 또는 R^8 은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 알킬시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 히드록시- C_{1-6} 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시로 임의로 치환된 C_6 또는 10 아릴이거나, 또는 R^8 은 최대 5개까지의 플루오로기로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 R^8 은 고리의 C_3 또는 C_4 위치를 통해 연결된 테트라히드로푸란 고리이거나, 또는 R^8 은 고리의 C_4 위치를 통해 연결된 테트라히드로피라닐 고리이고,
- [0630] (h) Y는 O, S 또는 NR^9 로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 C_{5-7} 포화 또는 불포화 채이며,
- [0631] (i) R^9 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{4-10} 시클로알킬-알킬 또는 치환되거나 비치환된 페닐이다.
- [0632] 또한, NS3 프로테아제의 특정 영역, 특정 아미노산 잔기 또는 특정 원자와 상호작용하도록 구조화된 잔기들을 함유하는 화합물도 본원에 제공된다. 본원에 제공된 일부 화합물들은 NS3 프로테아제와 특정 영역, 아미노산 잔기 또는 원자에서 수소 결합을 형성하도록 구조화된 1개 이상의 잔기들을 함유한다. 본원에 제공된 일부 화합물은 NS3 프로테아제와 특정 영역, 아미노산 잔기 또는 원자와 비극성 상호작용을 형성하도록 구조화된 1개 이상의 잔기들을 함유한다. 예를 들어, 화학식 IX의 화합물은 NS3 프로테아제의 기질 결합 포켓에 위치한 펩티드 주쇄 원자 또는 측쇄 잔기와 수소 결합을 형성하는 1개 이상의 잔기들을 함유할 수 있다. 또다른 예에서, 화학식 IX의 화합물은 NS3 프로테아제의 기질 결합 포켓에 위치한 펩티드 주쇄 또는 측쇄의 원자(들)과 비극성 상호작용을 형성하는 1개 이상의 잔기들을 함유할 수 있다. 화학식 IX의 화합물에서, 13번 탄소와 14번 탄소 사이의 점선은 단일 결합 또는 이중 결합일 수 있다.
- [0633] 화학식 IX의 화합물에 제공된 바와 같이, Z는 NS3 프로테아제 His57 이미다졸 잔기 및 NS3 프로테아제 Gly137 질소 원자를 포함하지만 이에 제한되지 않는 NS3 프로테아제의 기질 결합 포켓에 위치한 펩티드 주쇄 원자 또는 측쇄 잔기와 수소 결합을 형성하도록 구조화될 수 있다. 일부 예에서, Z는 NS3 프로테아제 His57 이미다졸 잔기와 NS3 프로테아제 Gly137 질소 원자 둘다와 수소 결합을 형성하도록 구조화될 수 있다.
- [0634] 화학식 IX의 화합물의 P_1 기는 NS3 프로테아제 S1' 포켓을 형성하는 아미노산 잔기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 NS3 프로테아제의 기질 결합 포켓에 위치한 펩티드 주쇄 또는 측쇄의 원자(들)과 비극성 상호작용을 형성하도록 구조화될 수 있다. 예를 들어, P_1 기는 Lys136, Gly137, Ser139, His57, Gly58, Gln41, Ser42 및 Phe43 으로부터 선택된 1개 이상의 아미노산과 비극성 상호작용을 형성할 수 있다.
- [0635] 화학식 IX의 화합물의 P_2 기는 NS3 프로테아제 S2 포켓을 형성하는 아미노산 잔기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 NS3 프로테아제의 기질 결합 포켓에 위치한 펩티드 주쇄 또는 측쇄의 원자(들)과 비극성 상호작용을 형성하도록 구조화될 수 있다. 예를 들어, P_2 기는 His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 및 Asp81로부터 선택된 1개 이상의 아미노산과 비극성 상호작용을 형성할 수 있다. P_2 기는 또한 NS3 프로테아제 S2 포켓을 형성하는 아미노산 잔기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 NS3 프로테아제의 기질 결합 포켓에 위치한 펩티드 주쇄 또는 측쇄의 원자(들)과 수소 결합을 형성하도록 구조화될 수도 있다. 예를 들어, P_2 기는 His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 및 Asp81로부터 선택된 1개 이상의 아미노산과 수소 결합을 형성할 수 있다. 일부 예에서, P_2 는 His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 및 Asp81로부터 선택된 아미노산과 같은, NS3 프로테아제의 기질 결합 포켓에 위치한 펩티드 주쇄 또는 측쇄의 잔기들 또는 원자들과 비극성 상호작용 및 수소 결합 둘다를 형성할 수 있다.

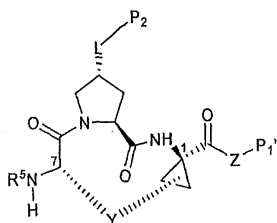
이러한 수소 결합 및 비극성 상호작용은 NS3 프로테아제 S2 포켓 중 동일한 아미노산 잔기 또는 상이한 아미노산 잔기에서 일어날 수 있다. 일부 실시양태에서, P₂는 비치환된 아릴, 치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 비치환된 헤테로시클릭 및 치환된 헤테로시클릭으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0636] 일부 실시양태에서, P₂기의 위치는 연결자 L에 의해 결정된다. 예를 들어, P₂는 연결자 L을 통해 배치되어 NS3 프로테아제 S2 포켓을 형성하는 아미노산 잔기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 NS3 프로테아제의 기질 결합 포켓에 위치한 펩티드 주쇄 또는 측쇄의 원자(들)와 비극성 상호작용을 형성할 수 있다. 예를 들어, P₂기는 L을 통해 배치되어 His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 및 Asp81로부터 선택된 1개 이상의 아미노산과 비극성 상호작용을 형성할 수 있다. 또다른 예에서, P₂는 연결자 L을 통해 배치되어 NS3 프로테아제 S2 포켓을 형성하는 아미노산 잔기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 NS3 프로테아제의 기질 결합 포켓에 위치한 펩티드 주쇄 또는 측쇄의 원자(들)와 수소 결합을 형성할 수 있다. 예를 들어, P₂기는 L을 통해 배치되어 His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 및 Asp81로부터 선택된 1개 이상의 아미노산과 수소 결합을 형성할 수 있다. 일부 예에서, P₂는 His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 및 Asp81로부터 선택된 아미노산과 같은, NS3 프로테아제의 기질 결합 포켓에 위치한 펩티드 주쇄 또는 측쇄의 원자(들)와 비극성 상호작용 및 수소 결합 둘다를 형성하도록 배치될 수 있다. 이러한 수소 결합 및 비극성 상호작용은 NS3 프로테아제 S2 포켓 중 동일한 아미노산 잔기 또는 상이한 아미노산 잔기에서 일어날 수 있다.

[0637] 화학식 IX의 화합물에서 제공된 바와 같이, L은 화학식 IX의 화합물의 헤테로시클릭 주쇄에 P₂를 연결시키는 연결기일 수 있다. 연결자 L은 NS3 프로테아제 기질 결합 포켓에 P₂를 배치시키기에 적합한 임의의 다양한 원자 및 잔기를 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, L은 탄소, 산소, 질소, 수소 및 황으로 이루어진 군에서 선택된 1개 내지 5개의 원자를 함유할 수 있다. 또다른 실시양태에서, L은 탄소, 산소, 질소, 수소 및 황으로 이루어진 군에서 선택된 2 내지 5개의 원자를 함유할 수 있다. 예를 들어, L은 일반식 -W-C(=V)-의 기를 함유할 수 있고, 여기서의 V 및 W는 각각 개별적으로 O, S 또는 NH로부터 선택된다. 구체적인 L기의 예로는 에스테르, 아미드, 카르바메이트, 티오에스테르 및 티오아미드 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0638] 화학식 IX의 화합물은 또한 R⁵기를 함유할 수도 있으며, 여기서의 R⁵기는 카르복실 잔기를 함유할 수 있다. R⁵의 예시적인 카르복실 잔기로는 C(O)NR⁶R⁷ 및 C(O)OR⁸ 등이 있고, 여기서의 R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 알킬시클로알킬 또는 페닐이고, 상기 페닐은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 시클로알킬-알킬, C₂₋₆ 알케닐, 히드록시-C₁₋₆ 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 또는 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환되거나, 또는 R⁶ 및 R⁷은 이들이 부착된 질소와 함께 인돌리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모로폴리닐을 형성하고, R⁸은 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬 또는 C₄₋₁₀ 알킬시클로알킬이며 이들 모두가 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C₁₋₆ 알콕시 또는 페닐로 1회 내지 3회 임의로 치환되거나, 또는 R⁸은 최대 3개까지의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, C₄₋₁₀ 알킬시클로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₁₋₆ 알콕시, 히드록시-C₁₋₆ 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 최대 5개까지의 플루오로로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시로 임의로 치환된 C₆ 또는 10 아릴이거나, 또는 R⁸은 최대 5개까지의 플루오로기로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이거나, 또는 R⁸은 고리의 C₃ 또는 C₄ 위치를 통해 연결된 테트라히드로푸란 고리이거나, 또는 R⁸은 고리의 C₄ 위치를 통해 연결된 테트라히드로피라닐 고리이다.

[0639] 일부 실시양태에서, 화학식 IX의 화합물의 몇몇 결합은 특정한 키랄성(chirality)을 가질 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서는 화학식 IX의 화합물이 하기 구조를 갖는다:



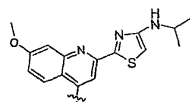
[0640]

[0641] 바람직한 실시양태에서, L은 2개 내지 5개의 원자로 구성된다.

[0642] 바람직한 실시양태에서, L은 $-W-C(=V)-$ 기를 포함하고, 여기서의 V 및 W는 각각 개별적으로 O, S 또는 NH로부터 선택된다.

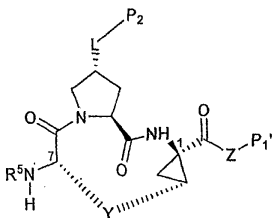
[0643] 바람직한 실시양태에서, L은 에스테르, 아마이드, 카르바메이트, 티오에스테르 및 티오아미드로 이루어진 군에서 선택된다.

[0644] 바람직한 실시양태에서, P₂는 L을 통해 추가로 배치되어 His57, Arg155, Val78, Asp79, Gln80 및 Asp81로 이루어진 군에서 선택된 1개 이상의 NS3 프로테아제 S2 포켓 잔기와 수소 결합 상호작용을 형성한다.



[0645] 바람직한 실시양태에서, P₂는 이다.

[0646] 바람직한 실시양태에서, 화학식 IX의 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0647]

[0648] 화학식 IX의 화합물은 화학식 Ia 내지 XIIIE의 화합물과 동일한 일반적인 방식으로 제조될 수 있다.

[0649] 본 실시양태는 NS3/NS4 프로테아제를 본원에 개시된 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, NS3/NS4 프로테아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

[0650] 본 실시양태는 NS3/NS4 프로테아제를 본원에 개시된 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, NS3/NS4 프로테아제를 조정하여 간염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0651] 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIA, VIIIB, VIIC, VIID, VIIIE 및 IX의 화합물의 예는 하기에서 표 1 내지 표 8 및 화합물 100, 701 내지 706, 801, 922, 927, 2001 내지 2011, 2101 내지 2154, 2201 내지 2252, 2301 내지 2322, 2401 내지 2404, 2501, 2502, 및 2601 내지 2604로 기재되어 있다.

[0652] 바람직한 화합물은 화합물 100 내지 1032 및 2001 내지 2322를 포함한다.

[0653] 바람직한 실시양태는 개체에게 바람직한 화합물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 C형 간염 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0654] 바람직한 실시양태는 개체에게 바람직한 화합물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 간 섬유증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0655] 바람직한 실시양태는 개체에게 바람직한 화합물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, C형 간염 바이러스에 감염된 개체에서 간 기능을 증가시키는 방법을 제공한다.

[0656] 본 실시양태는 염, 에스테르 또는 기타 유도체 등을 비롯한 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIA, VIIIB, VIIC, VIID, VIIIE 또는 IX의 화합물을 포함하는 조성물, 예를 들어 제약 조성물을 추가로 제공한다. 본 실시양태는 염, 에스테르 또는 기타 유도체 등을 비롯한 화학식 Ia의 화합물을 포함하는 조성물,

예를 들어 제약 조성물을 추가로 제공한다. 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함한다. 광범위하게 다양한 제약상 허용가능한 부형제가 당업계에 공지되어 있으며, 본원에서 상세하게 논의될 필요는 없다. 제약상 허용가능한 부형제는, 예를 들어 문헌 ([A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins], [Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H. C. Ansel et al., eds., 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins] 및 [Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.]) 등을 비롯한 다양한 간행물에 자세하게 기재되어 있다.

[0657] 제약상 허용가능한 부형제, 예를 들어 비히클, 보조제, 담체 또는 희석제는 공개적으로 쉽게 구할 수 있다. 게다가, 제약상 허용가능한 보조 물질들, 예를 들어 pH 조절제 및 완충제, 등장화제, 안정화제, 습윤제 등도 공개적으로 쉽게 구할 수 있다.

[0658] 많은 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 C형 간염 바이러스 (HCV) NS3 프로테아제의 효소 활성을 억제한다. 본 발명의 화합물이 HCV NS3 프로테아제를 억제하는지의 여부는 임의의 공지된 방법을 이용하여 쉽게 결정할 수 있다. 전형적인 방법은 HCV 폴리단백질 또는 NS3 인식 부위를 포함하는 다른 폴리펩티드가 본 발명의 작용제의 존재하에 NS3에 의해 절단되는지의 여부를 결정하는 것을 포함한다. 많은 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 상기 화합물 부재하에서의 NS3의 효소 활성에 비해 NS3 효소 활성을 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상 또는 약 90% 이상, 또는 그보다 많이 억제한다.

[0659] 많은 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 50 μ M 미만의 IC₅₀으로 HCV NS3 프로테아제의 효소 활성을 억제하며, 예를 들어 본 발명의 화합물은 약 40 μ M 미만, 약 25 μ M 미만, 약 10 μ M 미만, 약 1 μ M 미만, 약 100 nM 미만, 약 80 nM 미만, 약 60 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 25 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 1 nM 미만, 또는 그보다 낮은 IC₅₀으로 HCV NS3 프로테아제를 억제한다.

[0660] 많은 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 C형 간염 바이러스 (HCV) NS3 헬리카제의 효소 활성을 억제한다. 본 발명의 화합물이 HCV NS3 헬리카제를 억제하는지의 여부는 임의의 공지된 방법을 이용하여 쉽게 결정할 수 있다. 많은 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 상기 화합물 부재하에서의 NS3의 효소 활성에 비해 NS3 효소 활성을 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상 또는 약 90% 이상, 또는 그보다 많이 억제한다.

[0661] 많은 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 HCV 바이러스 복제를 억제한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 상기 화합물 부재하에서의 HCV 바이러스 복제에 비해 HCV 바이러스 복제를 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상 또는 약 90% 이상, 또는 그보다 많이 억제한다. 본 발명의 화합물이 HCV 바이러스 복제를 억제하는지의 여부는 시험관내 바이러스 복제 검정을 비롯하여 당업계에 공지된 방법을 이용해서 결정할 수 있다.

[0662] 간염 바이러스 감염의 치료

[0663] 본원에 기재된 방법 및 조성물은 일반적으로 HCV 감염을 치료하는데 유용하다.

[0664] 본 발명의 방법이 HCV 감염을 치료하는데 효과적인지의 여부는 바이러스 부하량(viral load)의 감소, 시간에 따른 혈청전환율의 감소 (환자 혈청에서 검출할 수 없는 바이러스), 요법에 대한 지속적인 바이러스 반응의 속도 증가, 임상 결과에서 이환율 및 사망율의 감소, 또는 질환 반응의 다른 지시자에 의해 결정할 수 있다.

[0665] 일반적으로, 화학식 I의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제의 유효량은 바이러스 부하량을 감소시키거나 요법에 대해 지속적인 바이러스 반응을 달성하기에 효과적인 양이다.

[0666] 본 발명의 방법이 HCV 감염 치료에 효과적인지의 여부는 바이러스 부하량을 측정하거나, 또는 간 섬유증, 혈청 트랜스아미나제 수준의 상승, 및 간에서의 괴사 염증 활성을 포함하지만 이에 제한되지 않는 HCV 감염과 관련된 파라미터를 측정하여 결정할 수 있다. 간 섬유증의 지시자는 이하에서 상세하게 논의된다.

[0667] 상기 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물을 임의로 유효량의 1종 이상의 추가의 항-바이러스제와 함께 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제의 유효량은 바이러스 역가를 비검출 수준, 예를 들어 혈청 1 mL 당 게놈 카피수를 약 1000개 내지 약 5000개, 약 500개 내지 약 1000개, 또는 약 100개 내지 약 500개로 감소시키는데 효과적인 양이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I

의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제의 유효량은 바이러스 부하량을 혈청 1 mL 당 게놈 카피수 100개 미만으로 감소시키는데 효과적인 양이다.

[0668] 일부 실시양태에서, 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIId, VIIIE 또는 IX의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제의 유효량은 개체의 혈청에서 1.5-로그(log), 2-로그, 2.5-로그, 3-로그, 3.5-로그, 4-로그, 4.5-로그 또는 5-로그의 바이러스 역가 감소를 달성하는데 효과적인 양이다.

[0669] 많은 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제의 유효량은 지속적인 바이러스 반응이 달성되기에 효과적인 양, 예를 들어 요법 중단 후 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월 또는 적어도 약 6개월의 기간 동안 환자의 혈청에서 HCV RNA가 검출가능하지 않거나, 또는 실질적으로 검출가능하지 않은 (예를 들어, 혈청 1 mL 당 게놈 카피수가 약 500개 미만, 약 400개 미만, 약 200개 미만 또는 약 100개 미만임) 양이다.

[0670] 상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 방법이 HCV 감염을 치료하는데 효과적인지의 여부는 간 섬유증과 같이 HCV 감염과 관련된 파라미터를 결정하여 결정할 수 있다. 간 섬유증의 정도를 결정하는 방법은 하기에 상세하게 논의되어 있다. 일부 실시양태에서, 간 섬유증의 혈청 마커 수준은 간 섬유증의 정도를 나타낸다.

[0671] 비-제한적인 일례로서, 혈청 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT)의 수준을 표준 검정법을 이용하여 측정한다. 일반적으로, 약 45 국제 단위(international unit) 미만의 ALT 수준이 정상이라고 고려된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제의 유효량은 ALT 수준을 혈청 1 mL 당 약 45 IU 미만으로 감소시키는데 효과적인 양이다.

[0672] 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIId, VIIIE 또는 IX의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제의 치료 유효량은 미처리 개체에서의 간 섬유증 마커 수준 또는 위약-처리 개체에 비해 간 섬유증 마커의 혈청 수준을 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상 또는 약 80% 이상, 또는 그보다 많이 감소시키는데 효과적인 양이다. 혈청 마커의 측정 방법으로는 주어진 혈청 마커에 특이적인 항체를 사용하는 면역학 기체의 방법, 예를 들어 효소-연결 면역흡착 검정 (ELISA) 및 방사성면역검정 등이 있다.

[0673] 많은 실시양태에서, 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIId, VIIIE 또는 IX의 화합물 및 추가의 항-바이러스제의 유효량은 상승작용량이다. 본원에 사용된 바와 같이, 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIId, VIIIE 또는 IX의 화합물 및 추가의 항-바이러스제의 "상승작용적 조합" 또는 "상승작용량"은 HCV 감염의 치료적 처치 또는 예방적 처치에 (i) 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIId, VIIIE 또는 IX의 화합물을 단일요법으로서 동일 투여량으로 투여되는 경우에 있어서의 치료 또는 예방 이익 및 (ii) 단일요법으로서 동일 투여량으로 투여되는 경우에 있어서 추가의 항-바이러스제의 치료 또는 예방 이익을 단순히 더한 함으로부터 예견되거나 예상될 수 있는 치료 결과의 개선 증가치보다 더 효과적인 조합 투여량이다.

[0674] 일부 실시양태에서, 선택된 양의 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIId, VIIIE 또는 IX의 화합물 및 선택된 양의 추가의 항-바이러스제는 해당 질환에 대하여 조합 요법으로 사용되는 경우에는 효과적이지만, 선택된 양의 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIId, VIIIE 또는 IX의 화합물 및/또는 선택된 양의 추가의 항-바이러스제가 상기 질환에 대하여 단일 요법으로 사용되는 경우에는 효과적이지 않다. 따라서, 본 실시양태는 (1) 선택된 양의 추가의 항-바이러스제가 해당 질환에 대하여 조합 요법으로 사용되는 경우에는 선택된 양의 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIId, VIIIE 또는 IX의 화합물의 치료 이익을 증대시키며, 선택된 양의 추가의 항-바이러스제가 상기 질환에 대하여 단일요법으로 사용되는 경우에는 치료 이익을 제공하지 않는 요법, (2) 선택된 양의 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIId, VIIIE 또는 IX의 화합물이 해당 질환에 대하여 조합 요법으로 사용되는 경우에는 선택된 양의 추가의 항-바이러스제의 치료 이익을 증대시키며, 선택된 양의 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIId, VIIIE 또는 IX의 화합물이 상기 질환에 대하여 단일요법으로 사용되는 경우에는 치료 이익을 제공하지 않는 요법, 및 (3) 선택된 양의 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIId, VIIIE 또는 IX의 화합물 및 선택된 양의 추가의 항-바이러스제가 해당 질환에 대하여 조합 요법으로 사용되는 경우에는 치료 이익을 제공하며, 선택된 양의 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIa, VIIIb,

VIIIc, VIIId, VIIIE 또는 IX의 화합물 및 추가의 항-바이러스제 각각이 상기 질환에 대하여 단일요법으로 사용되는 경우에는 치료 이익을 제공하지 않는 요법을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIla, VIIlb, VIIlc, VIIId, VIIIE 또는 IX의 화합물 및 추가의 항-바이러스제 및 그의 문법적 등가물의 "상승작용적 유효량"은 상기 (1) 내지 (3) 중 임의의 것에 의해 포함되는 임의의 요법을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0675] **섬유증**

[0676] 본 실시양태는 일반적으로 치료량의 화학식 I의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제를 투여하는 것을 포함하는, 간 섬유증 (HCV 감염으로 인하거나, 또는 HCV 감염과 관련된 간 섬유증의 형태를 포함함) 치료 방법을 제공한다. 1종 이상의 추가의 항-바이러스제의 존재 및 부재하의 유효량의 화학식 I의 화합물, 및 투여 요법은 이하에서 논의된다.

[0677] 화학식 I의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제를 사용한 치료가 간 섬유증을 감소시키는데 효과적이지는 여부는 간 섬유증 및 간 기능을 측정하는 널리 정립된 수많은 임의의 기술에 의해 결정된다. 간 섬유증 감소는 간 생검 샘플을 분석하여 측정된다. 간 생검의 분석은 중증도 및 진행 중인 질환 활성의 척도로서의 "등급"으로 평가되는 괴사 염증, 및 장기간의 질환 진행을 반영하는 "단계"로 평가되는 섬유증 및 실질 또는 혈관 리모델링의 병변이라는 2가지 주요 요소에 대한 평가를 포함한다. 예를 들어, 문헌 ([Brunt (2000) Hepatol. 31:241-246] 및 [METAVIR (1994) Hepatology 20:15-20])을 참조한다. 간 생검의 분석에 기초하여 점수를 매긴다. 섬유증의 정도 및 중증도를 정량적으로 평가하는 수많은 표준화된 점수 시스템이 있다. 이들로는 메타비르(METAVIR), 노텔(Knodell), 쇼이어(Scheuer), 루드빅(Ludwig) 및 이샤크(Ishak) 점수 시스템 등이 있다.

[0678] 메타비르 점수 시스템은 섬유증 (문맥 섬유증, 소엽중심성 섬유증 및 경화증), 괴사 (단편성 및 소엽성 괴사, 호산성 수축, 및 벌룬성(ballooning) 변성), 염증 (문맥관 염증, 문맥 림프성 응집 및 문맥 염증의 분포), 담관 변화, 및 노텔 지수 (문맥 주위 괴사, 소엽성 괴사, 문맥 염증, 섬유증, 및 전반적인 질환 활성의 점수)를 비롯한 간 생검의 다양한 특성 분석을 기초로 한다. 메타비르 시스템에서 각 단계의 정의는 다음과 같다: 점수 0 - 섬유증 없음; 점수 1 - 문맥관의 정상 비대, 그러나 중격(septa) 형성은 없음; 점수 2 - 문맥관의 비대, 중격 형성이 드물게 있음; 점수 3 - 수많은 중격이 있으나 경화증은 없음; 및 점수 4 - 경화증.

[0679] 간염 활성 지수라고도 불리는 노텔 점수 시스템은 하기하는 4가지 부류의 조직학적 특징의 점수를 기초로 하여 표본을 분류한다: I - 문맥 주위 및/또는 가교성 괴사; II - 소엽내 분해 및 국소적 괴사; III - 문맥 염증; 및 IV - 섬유증. 노텔 단계분류 시스템에서는 점수가 다음과 같다: 점수 0 - 섬유증 없음; 점수 1 - 경증 섬유증 (섬유성 문맥 팽창); 점수 2 - 중증도의 섬유증; 점수 3 - 중증 섬유증 (가교성 섬유증); 및 점수 4 - 경화증. 점수가 높을 수록 간 조직의 손상이 더욱 심각하다 (문헌 [Knodell (1981) Hepatol. 1:431]).

[0680] 쇼이어 점수 시스템에서는 점수가 다음과 같다: 점수 0 - 섬유증 없음; 점수 1 - 비대된 섬유증 문맥관; 점수 2 - 문맥 주위 또는 문맥-문맥 중격, 그러나 구조는 손상되지 않음; 점수 3 - 섬유증이 있으며 구조가 붕괴됨, 그러나 명백한 경화증은 아님; 점수 4 - 경화증일 수 있거나 경화증임이 명백함 (문헌 [Scheuer (1991) J. Hepatol. 13: 372]).

[0681] 이샤크 점수 시스템은 문헌 [Ishak (1995) J. Hepatol. 22:696-699]에 기재되어 있다. 단계 0 - 섬유증 없음; 단계 1 - 일부 문맥 영역에서의 섬유성 팽창, 짧은 섬유성 중격이 있거나 없음; 단계 2 - 대부분의 문맥 영역에서의 섬유성 팽창, 짧은 섬유성 중격이 있거나 없음; 단계 3 - 대부분의 문맥 영역에서의 섬유성 팽창, 때때로 문맥-문맥 (P-P) 가교가 있음; 단계 4 - 문맥 영역에서의 섬유성 팽창, 현저한 가교 (P-P) 뿐만 아니라 문맥-중심 (P-C) 가교가 있음; 단계 5 - 현저한 가교 (P-P 및/또는 P-C), 때때로 결절이 있음 (불완전 경화증); 단계 6 - 경화증일 수 있거나 경화증임이 명백함.

[0682] 항-섬유증 요법의 이점은 또한 혈청 빌리루빈 수준, 혈청 알부민 수준, 프로트롬빈 시간, 복수의 존재 및 중증도, 및 뇌장액의 존재 및 중증도에 있어서의 비정상상을 기초로 하는 다중요소 포인트 시스템을 포함하는 차일드-퍼그(Child-Pugh) 점수 시스템을 이용하여 측정하고 평가할 수도 있다. 이들 파라미터에서의 비정상상의 존재 및 중증도를 기초로 하여, 환자를 중증도가 증가하는 3가지 부류의 임상 질환 A, B 또는 C 중 하나로 분류할 수 있다.

[0683] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제의 치료 유효량은, 요법 전후의 간 생검을 기초로 하여 섬유증 단계에서 한 단계 이상의 변화를 달성하는 양이다. 특정 실시양태에서, 화

화학식 I의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제의 치료 유효량은 메타비르, 노델, 쇼이어, 루드빅 또는 이샤크 점수 시스템에서 간 섬유증을 한 단위 이상 감소시킨다.

[0684] 간 기능의 부차적인 또는 간접적인 지수를 이용하여 화학식 I의 화합물을 이용한 치료법의 효능을 평가할 수도 있다. 콜라겐의 특이적 염색 및/또는 간 섬유증의 혈청 마커를 기초로 한 간 섬유증의 정량적인 정도의 형태계 측학적 컴퓨터화 반자동식 평가 또한 본 발명의 치료 방법의 효능의 척도로서 측정될 수 있다. 간 기능의 부차적인 지수로는 혈청 트랜스아미나제 수준, 프로트롬빈 시간, 빌리루빈, 혈소판 수, 문맥 압력, 알부민 수준, 및 차일드-피그 점수의 평가 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0685] 화학식 I의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제의 유효량은 미처치 개체에서의 간 기능 지수 또는 위약-처치 개체에 비해 간 기능 지수를 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 또는 약 80% 이상, 또는 그보다 많이 증가시키는데 효과적인 양이다. 당업자라면 이러한 간 기능 지수를 표준 검정 방법을 이용하여 쉽게 측정할 수 있으며, 그러한 여러 검정 방법은 시판되고 있으며 임상 설정에서 통상적으로 이용된다.

[0686] 간 섬유증의 혈청 마커 또한 본 발명의 치료 방법의 효능의 척도로서 측정될 수 있다. 간 섬유증의 혈청 마커로는 히알루로네이트, N-말단 프로콜라겐 III 펩티드, 제IV형 콜라겐의 7S 도메인, C-말단 프로콜라겐 I 펩티드 및 라미닌 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. 간 섬유증의 추가의 생화학적 마커로는 α -2-마크로글로불린, 합도글로빈, 감마 글로빈, 아포지방단백질 A 및 감마 글루타밀 트랜스펩티다제 등이 있다.

[0687] 화학식 I의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제의 치료 유효량은 미처치 개체에서의 간 섬유증 마커의 혈청 수준 또는 위약-처치 개체에 비해 상기 간 섬유증 마커의 혈청 수준을 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 또는 약 80% 이상, 또는 그보다 많이 감소시키는데 효과적인 양이다. 당업자라면 간 섬유증의 이러한 혈청 마커를 표준 검정 방법을 이용하여 쉽게 측정할 수 있으며, 그러한 여러 검정 방법은 시판되고 있으며 임상 설정에서 통상적으로 이용된다. 혈청 마커의 측정 방법으로는 주어진 혈청 마커에 특이적인 항체를 사용하는 면역학 기제의 방법, 예를 들어 효소-연결 면역흡착 검정 (ELISA) 및 방사성면역검정 등이 있다.

[0688] 간 저장소 기능의 정량적 시험을 이용하여 인터페론 수용체 아고니스트 및 피르페니돈 (또는 피르페니돈 유사체)를 사용하는 치료의 효능을 평가할 수도 있다. 이들로는 인도시아닌 그린 제거율 (ICG), 갈락토스 제거율 (GEC), 아미노피린 호흡 시험 (ABT), 안티피린 제거율, 모노에틸글리신-크실리디드 (MEG-X) 제거율 및 카페인 제거율 등이 있다.

[0689] 본원에 사용된 바와 같이, "간경화증과 관련된 합병증"이란 비대상성(decompensated) 간 질환의 후유증인 장애, 즉 간 섬유증 발병 이후에 그 결과로서 발생하는 장애를 지칭하며, 복수 발생, 정맥류 출혈, 문맥 고혈압, 황달, 진행성 간 기능저하, 뇌장애, 간세포 암종, 간 이식이 요구되는 간 부전, 및 간-관련 사망 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0690] 화학식 I의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제의 치료 유효량은 미처치 개체 또는 위약-처치 개체에 비해 간 경화증과 관련된 장애의 발병율 (예를 들어 개체에서 발병될 가능성)을 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 또는 약 80% 이상, 또는 그보다 많이 감소시키는데 효과적인 양이다.

[0691] 화학식 I의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제를 사용한 치료가 간 경화증과 관련된 장애의 발병율을 감소시키는데 효과적인지의 여부는 당업자에 의해 쉽게 측정될 수 있다.

[0692] 간 섬유증의 감소는 간 기능을 증가시킨다. 따라서, 본 실시양태는 일반적으로 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제를 투여하는 것을 포함하는 간 기능 증가 방법을 제공한다. 간 기능으로는 단백질, 예컨대 혈청 단백질 (예를 들어, 알부민, 혈액응고 인자, 알칼리성 포스포타제, 아미노트랜스퍼라제 (예컨대, 알라닌 트랜스아미나제, 아스파르테이트 트랜스아미나제), 5'-뉴클레오시다제, γ -글루타미닐트랜스펩티다제 등)의 합성, 빌리루빈의 합성, 콜레스테롤의 합성, 및 담즙산의 합성; 탄수화물 대사, 아미노산 및 암모니아 대사, 호르몬 대사 및 지질 대사 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 간 대사 기능; 외인성 약물의 해독; 내장 및 문맥 혈류역학 등을 비롯한 혈류역학 기능 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

- [0693] 간 기능이 증가되는지의 여부는 널리 정립된 간 기능 시험법을 이용하여 당업자가 쉽게 평가할 수 있다. 따라서, 간 기능 마커, 예컨대 알부민, 알칼리성 포스파타제, 알라닌 트랜스아미나제, 아스파르테이트 트랜스아미나제, 빌리루빈 등의 합성은 표준 면역학적 및 효소 검정을 이용하여 혈청 중 이들 마커의 수준을 측정하여 평가할 수 있다. 내장 순환 및 문맥 혈류역학은 표준 방법을 이용하여 문맥 췌기압 및/또는 내성으로 결정할 수 있다. 대사 기능은 혈청 중 암모니아의 수준을 측정하여 결정할 수 있다.
- [0694] 간에 의해 정상적으로 분비된 혈청 단백질이 정상적인 범위에 있는지의 여부는 표준 면역학적 및 효소 검정을 이용하여 상기 단백질의 수준을 측정하여 결정할 수 있다. 당업자는 이러한 혈청 단백질의 정상적인 범위를 알고 있다. 비-제한적인 예는 다음과 같다: 알라닌 트랜스아미나제의 정상 수준은 혈청 1 mL 당 약 45 IU이다. 아스파르테이트 트랜스아미나제의 정상 범위는 혈청 1 L 당 약 5 내지 약 40 유닛이다. 빌리루빈은 표준 검정법으로 측정된다. 정상적인 빌리루빈 수준은 통상적으로 약 1.2 mg/dL 미만이다. 혈청 알부민 수준은 표준 검정법으로 측정된다. 혈청 알부민의 정상적인 수준은 약 35 내지 약 55 g/L의 범위 내이다. 프로트롬빈 시간의 연장은 표준 검정법으로 측정된다. 정상적인 프로트롬빈 시간은 대조군보다 약 4초 미만으로 더 길다.
- [0695] 화학식 I의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제의 치료 유효량은 간 기능을 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 또는 그보다 많이 증가시키는데 효과적인 양이다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제의 치료 유효량은 간 기능의 혈청 마커의 상승된 수준을 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 또는 그보다 많이 감소시키거나, 또는 간 기능의 혈청 마커의 상기 수준을 정상 범위 내로 감소시키는데 효과적인 양이다. 화학식 I의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제의 치료 유효량은 또한 간 기능의 혈청 마커의 감소된 수준을 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 또는 그보다 많이 증가시키거나, 또는 간 기능의 혈청 마커의 상기 수준을 정상 범위 내로 증가시키는데 효과적인 양이다.
- [0696] **투여량, 제형 및 투여 경로**
- [0697] 본 발명의 방법에서, 활성 작용제(들) (예를 들어, 화학식 I의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제)는 원하는 치료 효과를 제공할 수 있는 임의의 편리한 수단을 사용하여 숙주에게 투여될 수 있다. 따라서, 상기 작용제는 치료적 투여를 위한 다양한 제제에 혼입될 수 있다. 더욱 특히, 본 실시양태의 작용제는 적절한 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제와 배합되어 제약 조성물로 제제화될 수 있으며, 고체, 반고체, 액체 또는 기체 형태의 약제, 예를 들어 정제, 캡슐제, 산제, 과립제, 연고제, 용액제, 좌제, 주사제, 흡입제 및 에어로졸제로 제제화될 수 있다.
- [0698] **제제**
- [0699] 상기 논의된 활성 작용제(들)은 널리 공지된 시약 및 방법을 이용하여 제제화될 수 있다. 조성물은 제약상 허용가능한 부형제(들)과 함께 제제로 제공된다. 광범위하게 다양한 제약상 허용가능한 부형제가 당업계에 공지되어 있으며, 본원에서 상세하게 논의될 필요는 없다. 제약상 허용가능한 부형제는, 예를 들어 문헌 ([A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins], [Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H. C. Ansel et al., eds., 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins] 및 [Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.]) 등을 비롯한 다양한 간행물에 자세하게 기재되어 있다.
- [0700] 제약상 허용가능한 부형제, 예를 들어 비히클, 보조제, 담체 또는 희석제는 공개적으로 쉽게 구할 수 있다. 게다가, 제약상 허용가능한 보조 물질들, 예를 들어 pH 조절제 및 완충제, 등장화제, 안정화제, 습윤제 등도 공개적으로 쉽게 구할 수 있다.
- [0701] 일부 실시양태에서, 작용제는 수성 완충제 중에서 제제화된다. 적합한 수성 완충제로는 약 5 mM 내지 약 100 mM로 다양한 강도의 아세트산염, 숙신산염, 시트르산염 및 인산염 완충제 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 수성 완충제는 등장액을 위해 제공되는 시약을 포함한다. 이러한 시약으로는 염화나트륨 및 당류, 예를 들어 만니톨, 텍스트로스, 수크로스 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 수성 완충제는 폴리소르베이트(polysorbate) 20 또는 80 등과 같은 비-이온성 계면활성제를 추가로 포함한다. 임의로, 상기 제제는 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 보존제로는 벤질 알콜, 페놀, 클로로부탄올, 염화

벤즈알코늄 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. 많은 경우에, 상기 제제는 약 4℃에 보관된다. 제제는 또한 동결건조될 수도 있으며, 이 경우 이들은 일반적으로 수크로스, 트레할로스, 락토스, 말토스, 만니톨 등과 같은 동결방지제를 포함한다. 동결건조된 제제는 상온일지라도 오랜 시간 동안 보관될 수 있다.

[0702] 따라서, 작용제의 투여는 경구, 협측, 직장, 비경구, 복강내, 피내, 피하, 근육내, 경피, 기관내 투여 등의 다양한 방식으로 이루어질 수 있다. 많은 실시양태에서, 투여는 볼루스 주사, 예를 들어 피하 볼루스 주사, 근육내 볼루스 주사 등에 의해 이루어질 수 있다.

[0703] 본 실시양태의 제약 조성물은 경구, 비경구 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 경구 투여 또는 주사 투여가 바람직하다.

[0704] 본 실시양태의 제약 조성물의 피하 투여는 표준 방법 및 장치, 예를 들어 바늘 및 주사기, 피하 주사 포트(port) 전달 시스템 등을 사용하여 수행된다. 예를 들어, 미국 특허 제3,547,119호, 동 제4,755,173호, 동 제4,531,937호, 동 제4,311,137호 및 동 제6,017,328호를 참조한다. 피하 주사 포트 및 이러한 포트를 통해 본 실시양태의 제약 조성물을 환자에게 투여하기 위한 장치의 조합물은 본원에서 "피하 주사 포트 전달 시스템"으로 지칭된다. 많은 실시양태에서, 피하 투여는 바늘 및 주사기에 의한 볼루스 전달을 통해 달성된다.

[0705] 제약 투여 형태에서, 작용제는 그의 제약상 허용가능한 염 형태로 투여될 수도 있고, 또는 단독으로 또는 적절한 경우 다른 제약 활성 화합물과 함께 투여될 수도 있다. 하기 방법 및 부형제는 단지 예시적인 것이며, 어떠한 방식으로든 제한하지 않는다.

[0706] 경구 약제의 경우, 작용제는 단독으로, 또는 정제, 산제, 과립제 또는 캡슐제 제조에 적절한 보조제, 예를 들어 통상적인 첨가제, 예컨대 락토스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분; 결합제, 예컨대 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 또는 나트륨 카르복시메틸셀룰로스; 윤활제, 예컨대 활석 또는 스테아르산마그네슘; 및 원한다면 희석제, 완충제, 보습제, 보존제 및 향미제와 함께 투여될 수 있다.

[0707] 작용제는 수성 또는 비-수성 용매, 예컨대 식물성 오일 또는 다른 유사한 오일, 합성 지방산 글리세리드, 고급 지방산의 에스테르 또는 프로필렌 글리콜 중에서 원한다면 통상적인 첨가제, 예컨대 가용화제, 등장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제 및 보존제와 함께 용해, 현탁 또는 유화시켜서 주사용 약제로 제제화될 수 있다.

[0708] 추가로, 작용제는 유화 염기 또는 수용성 염기와 같은 다양한 염기와 혼합함으로써 좌제로 제조될 수도 있다. 본 실시양태의 화합물은 좌제를 통해 직장으로 투여될 수 있다. 좌제는 체온에서 용융되지만 실온에서는 고화되는 비히클, 예를 들어 코코아 버터, 카르보왁스 및 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함할 수 있다.

[0709] 시럽제, 엘릭시르제 및 현탁액제 등과 같은 경구 또는 직장 투여용의 단위 투여 형태는 티스푼 양, 테이블스푼 양, 정제 또는 좌제 등과 같은 각 투여 단위가 1종 이상의 억제제를 함유하는 소정량의 조성물을 함유하도록 제공될 수 있다. 유사하게, 주사 또는 정맥내 투여용의 단위 투여 형태는 멸균수, 통상의 염수 또는 또다른 제약상 허용가능한 담체 중의 용액으로서의 조성물 중에 억제제(들)를 포함할 수 있다.

[0710] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "단위 투여 형태"는 인간 및 동물 대상체를 위한 단위 투여에 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각 단위는 제약상 허용가능한 희석제, 담체 또는 비히클과 함께 본 실시양태의 화합물을 원하는 효과 달성에 충분한 양으로 산출된 소정량으로 함유한다. 본 실시양태의 신규 단위 투여 형태에 대한 구체적인 사항은 사용되는 특정 화합물, 달성하고자 하는 효과, 및 숙주에서 각 화합물과 관련된 약력학에 따라 달라진다.

[0711] 비히클, 보조제, 담체 또는 희석제 등과 같은 제약상 허용가능한 부형제는 공개적으로 쉽게 구할 수 있다. 더욱이, pH 조절제 및 완충제, 등장화제, 안정화제, 습윤제 등과 같은 제약상 허용가능한 보조 물질도 공개적으로 쉽게 구할 수 있다.

[0712] 기타 항-바이러스제 또는 항-섬유증제(antifibrotic agent)

[0713] 앞서 논의한 바와 같이, 본 발명의 방법은 일부 실시양태에서 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIIA, VIIIB, VIIIC, VIID, VIIIE 또는 IX의 화합물인 NS3 억제제 및 임의로 1종 이상의 추가의 항-바이러스제(들)를 투여하여 수행될 것이다.

[0714] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 1종 이상의 인터페론 수용체 아고니스트(들)의 투여를 추가로 포함한다. 인터페론 수용체 아고니스트는 상기 기재되어 있다.

- [0715] 다른 실시양태에서, 상기 방법은 피르페니돈 또는 피르페니돈 유사체의 투여를 추가로 포함한다. 피르페니돈 및 피르페니돈 유사체는 상기 기재되어 있다.
- [0716] 조합 요법에 사용하기에 적합한 추가의 항-바이러스제로는 뉴클레오타이드 및 뉴클리오시드 유사체 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. 비-제한적인 예로는 아지도티미딘 (AZT) (지도부딘) 및 그의 유사체 및 유도체; 2',3'-디데옥시이노신 (DDI) (디다노신) 및 그의 유사체 및 유도체; 2',3'-디데옥시시티딘 (DDC) (디데옥시시티딘) 및 그의 유사체 및 유도체; 2',3'-디데히드로-2',3'-디데옥시티미딘 (D4T) (스타부딘) 및 그의 유사체 및 유도체; 콤비비르; 아바카비르; 아데포비르 디포실; 시도포비르; 리바비린; 리바비린 유사체 등이 있다.
- [0717] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 리바비린의 투여를 추가로 포함한다. 미국 캘리포니아주 코스타 메사에 소재하는 아이씨엔 파마슈티칼스, 인크.(ICN Pharmaceuticals, Inc.)가 시판하는 리바비린, 즉 1-β-D-리보푸라노실-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복시아미드는 머크 인덱스(Merck Index)에 화합물 번호 8199로 기재되어 있다 (Eleventh Edition). 이것의 제조법 및 제제화는 미국 특허 제4,211,771호에 기재되어 있다. 일부 실시양태는 또한 리바비린의 유도체의 사용을 포함한다 (예를 들어 미국 특허 제6,277,830호 참조). 리바비린은 캡슐 또는 정제 형태로, 또는 인터페론 수용체 아고니스트와 동일하거나 상이한 투여 형태로 동일하거나 상이한 경로로 경구 투여될 수 있다. 물론, 시판되고 있는 바와 같은 2가지 약제 모두의 다른 유형의 투여, 예를 들어 비측(鼻側) 분무에 의해, 경피로, 정맥내로, 좌제로, 지속 방출 투여 형태에 의한 것 등이 고려된다. 활성 성분을 파괴하지 않으면서 적당한 투여량이 전달되는 한은, 어떠한 투여 형태도 작용할 것이다.
- [0718] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 리토나비르의 투여를 추가로 포함한다. 리토나비르는 10-히드록시-2-메틸-5-(1-메틸에틸)-1-[2-(1-메틸에틸)-4-티아졸릴]-3,6-디옥소-8,11-비스(페닐메틸)-2,4,7,12-테트라아자트리데칸-13-산, 5-티아졸릴메틸 에스테르 [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]로서 애보트 래버러토리즈(Abbott Laboratories)에서 시판 중이며, 인간 면역결핍 바이러스의 프로테아제의 억제제이며 또한 인간에서 치료 분자의 간 대사에 흔히 관여하는 시토크롬 P450 3A 및 P450 2D6 간 효소의 억제제이기도 하다. 시토크롬 P450 3A에 대한 강력한 억제 효과 및 시토크롬 P450 2D6에 대한 억제 효과 때문에, 통상의 치료 투여량 미만의 투여량의 리토나비르가 다른 프로테아제 억제제와 조합되어, 제2 프로테아제 억제제의 치료 수준을 달성하면서 필요한 투여 단위의 수, 투여 빈도 또는 이들 둘다를 줄일 수 있다.
- [0719] 저투여량 리토나비르의 공동 투여는, CYP3A에 의해 대사되는 프로테아제 억제제의 수준을 감소시키는 경향이 있는 약물 상호작용을 보상하도록 이용될 수도 있다. 이것의 구조, 합성, 제조법 및 제제는 미국 특허 제 5,541,206호, 동 제5,635,523호, 동 제5,648,497호, 동 제5,846,987호 및 동 제6,232,333호에 기재되어 있다. 리토나비르는 캡슐 또는 정제 또는 경구 용액제 형태로, 또는 NS-3 억제제 화합물과 동일하거나 상이한 투여 형태로 동일하거나 상이한 경로로 경구 투여될 수 있다. 물론, 시판되고 있는 바와 같은 2가지 약제 모두의 다른 유형의 투여, 예를 들어 비측 분무에 의해, 경피로, 정맥내로, 좌제로, 지속 방출 투여 형태에 의한 것 등이 고려된다. 활성 성분을 파괴하지 않으면서 적당한 투여량이 전달되는 한은, 어떠한 투여 형태도 작용할 것이다.
- [0720] 일부 실시양태에서, 추가의 항-바이러스제는 NS3 억제제 화합물 처치의 전체 과정 동안 투여된다. 다른 실시양태에서, 추가의 항-바이러스제는 NS3 억제제 화합물 처치 기간과 중복되는 기간 동안 투여되며, 예를 들어 추가의 항-바이러스제 처치가 NS3 억제제 화합물 처치 시작 이전에 시작되고 NS3 억제제 화합물 처치 종료 이전에 종료될 수도 있고, 추가의 항-바이러스제 처치가 NS3 억제제 화합물 처치 시작 이후에 시작되고 NS3 억제제 화합물 처치 종료 이후에 종료될 수도 있고, 또는 추가의 항-바이러스제 처치가 NS3 억제제 화합물 처치 시작 이전에 종료될 수도 있으며, 또는 추가의 항-바이러스제 처치가 NS3 억제제 화합물 처치 시작 이전에 시작되고 NS3 억제제 화합물 처치 종료 이후에 종료될 수도 있다.
- [0721] **치료 방법**
- [0722] **단일 요법**
- [0723] 본원에 기재한 NS3 억제제 화합물은 HCV 질환의 급성 또는 만성 요법에 사용할 수 있다. 많은 실시양태에서, NS3 억제제 화합물은 약 1일 내지 약 7일, 또는 약 1주 내지 약 2주, 또는 약 2주 내지 약 3주, 또는 약 3주 내지 약 4주, 또는 약 1개월 내지 약 2개월, 또는 약 3개월 내지 약 4개월, 또는 약 4개월 내지 약 6개월, 또는 약 6개월 내지 약 8개월, 또는 약 8개월 내지 약 12개월, 또는 1년 이상의 기간 동안 투여되며, 그보다 오랜 기간에 걸쳐 투여될 수도 있다. NS3 억제제 화합물은 1일 5회, 1일 4회, tid, bid, qd, qod, biw, tiw, qw, qow, 1개월 3회 또는 1개월 1회 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, NS3 억제제 화합물은 연속 주입으로 투여된다.

- [0724] 많은 실시양태에서, 본 실시양태의 NS3 억제제 화합물은 경구 투여된다.
- [0725] 환자에서 HCV 질환을 치료하는 상기 방법과 관련하여, 본원에 기재한 NS3 억제제 화합물은 1일 투여량을 1 내지 5회로 분할하여 1일 당 환자 체중 1 kg 당 약 0.01 mg 내지 약 100 mg의 투여량으로 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, NS3 억제제 화합물은 1일 투여량을 1 내지 5회로 분할하여 1일 당 환자 체중 1 kg 당 약 0.5 mg 내지 약 75 mg의 투여량으로 투여된다.
- [0726] 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료받을 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 수 있다. 전형적인 제약 약제는 약 5% 내지 약 95%의 활성 성분 (w/w)을 함유할 수 있다. 다른 실시양태에서, 제약 약제는 약 20% 내지 약 80%의 활성 성분을 함유할 수 있다.
- [0727] 당업자는 투여량 수준이 특정 NS3 억제제 화합물, 증상의 중증도 및 대상체의 부작용 감수성의 함수로서 달라질 수 있음을 쉽게 이해할 것이다. 주어진 NS3 억제제 화합물의 바람직한 투여량은 다양한 수단에 의해 당업자가 쉽게 결정할 수 있다. 바람직한 수단은 주어진 인터페론 수용체 아고니스트의 생리적 효능을 측정하는 것이다.
- [0728] 많은 실시양태에서, NS3 억제제 화합물은 다중 투여량으로 투여된다. 예를 들어, NS3 억제제 화합물은 약 1일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1개월 내지 약 2개월, 약 2개월 내지 약 4개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 1년, 약 1년 내지 약 2년, 또는 약 2년 내지 약 4년 또는 그보다 오랜 기간에 걸쳐, 1개월 1회, 1개월 2회, 1개월 3회, 격주 1회 (qow), 1주 1회 (qw), 1주 2회 (biw), 1주 3회 (tiw), 1주 4회, 1주 5회, 1주 6회, 격일 1회 (qod), 1일 1회 (qd), 1일 2회 (qid) 또는 1일 3회 (tid) 투여된다.
- [0729] **리바비린과의 조합 요법**
- [0730] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전술한 바와 같은 NS3 억제제 화합물 및 유효량의 리바비린을 투여하는 것을 포함하는 조합 요법을 제공한다. 리바비린은 1일 당 약 400 mg, 약 800 mg, 약 1000 mg 또는 약 1200 mg의 투여량으로 투여될 수 있다.
- [0731] 한 실시양태는 치료 유효량의 리바비린을 NS3 억제제 화합물 처치의 원하는 과정의 기간 동안 환자에게 공동-투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.
- [0732] 또다른 실시양태는 1일 당 약 800 mg 내지 약 1200 mg의 리바비린을 NS3 억제제 화합물 처치의 원하는 과정의 기간 동안 환자에게 공동-투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다. 또다른 실시양태에서, NS3 억제제 화합물 처치의 원하는 과정의 기간 동안 (a) 환자의 체중이 75 kg 미만이라면 1일 당 1000 mg의 리바비린을 경구로 환자에게 공동-투여하고, (b) 환자의 체중이 75 kg 이상이라면 1일 당 1200 mg의 리바비린을 경구로 환자에게 공동-투여하며, 이때 상기 1일 투여량의 리바비린을 임의로 2개의 투여량으로 분할하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들이 제공된다.
- [0733] **레보비린과의 조합 요법**
- [0734] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전술한 바와 같은 NS3 억제제 화합물 및 유효량의 레보비린을 투여하는 것을 포함하는 조합 요법을 제공한다. 레보비린은 일반적으로 1일 당 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 60 mg 내지 약 125 mg, 약 125 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 gm, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 1200 mg, 약 600 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 700 내지 약 900 mg 범위의 양, 또는 1일 당 체중 1 kg 당 약 10 mg의 범위의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 레보비린은 NS3 억제제 화합물 처치의 원하는 과정 동안 1일 당 약 400 mg, 약 800 mg, 약 1000 mg 또는 약 1200 mg의 투여량으로 경구 투여된다.
- [0735] **비라미딘과의 조합 요법**
- [0736] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전술한 바와 같은 NS3 억제제 화합물 및 유효량의 비라미딘을 투여하는 것을 포함하는 조합 요법을 제공한다. 비라미딘은 일반적으로 1일 당 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 60 mg 내지 약 125 mg, 약 125 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 gm, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 1200 mg, 약 600 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 700 내지 약 900 mg 범위의 양, 또는 1일 당 체중 1 kg 당 약 10 mg의 범위의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 비라미딘은 NS3 억제제 화합물 처치의 원하는 과정 동안 1일 당 약 800 mg 또는 약 1600 mg의 투여량으로 경구 투여된다.
- [0737] **리토나비르와의 조합 요법**
- [0738] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전술한 바와 같은 NS3 억제제 화합물, 및 유효량의 리토나비르를 투여하는 것

을 포함하는 조합 요법을 제공한다. 리토나비르는 일반적으로 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 600 mg 범위의 양으로 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 리토나비르는 NS3 억제제 화합물 처치의 원하는 과정 동안 약 300 mg, 또는 약 400 mg, 또는 약 600 mg의 투여량으로 1일 2회 경구 투여된다.

[0739] **알파-글루코시다제 억제제와의 조합 요법**

[0740] 적합한 α-글루코시다제 억제제는 임의의 상기 이미노-당, 예를 들어 미국 특허 공개 제2004/0110795호에 개시된 것과 같은 이미노 당의 장쇄 알킬 유도체, 소포체-결합 α-글루코시다제의 억제제, 막-결합 α-글루코시다제의 억제제, 미글리톨 (글리세트(Glyset)[®]) 및 그의 활성 유도체 및 유사체, 및 아카르보스 (프레코스(Precose)[®]) 및 그의 활성 유도체 및 유사체 등을 포함한다.

[0741] 많은 실시양태에서, 상기 방법은 전술한 바와 같은 NS3 억제제 화합물, 및 약 1일 내지 약 7일, 또는 약 1주 내지 약 2주, 또는 약 2주 내지 약 3주, 또는 약 3주 내지 약 4주, 또는 약 1개월 내지 약 2개월, 또는 약 3개월 내지 약 4개월, 또는 약 4개월 내지 약 6개월, 또는 약 6개월 내지 약 8개월, 또는 약 8개월 내지 약 12개월, 또는 1년 이상의 기간 동안 투여되는 유효량의 α-글루코시다제 억제제를 투여하는 것을 포함하는 조합 요법을 제공하며, 이는 그보다 오랜 기간에 걸쳐 투여될 수도 있다.

[0742] α-글루코시다제 억제제는 1일 5회, 1일 4회, tid (1일 3회), bid, qd, qod, biw, tiw, qw, qow, 1개월 3회 또는 1개월 1회 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, α-글루코시다제 억제제는 연속 주입으로 투여된다.

[0743] 많은 실시양태에서, α-글루코시다제 억제제는 경구 투여된다.

[0744] 플라비바이러스 감염의 치료, HCV 감염의 치료, 및 HCV 감염으로 인해 발생하는 간 섬유증의 치료에 관한 상기 방법과 관련하여, 상기 방법은 전술한 바와 같은 NS3 억제제 화합물, 및 1일 당 약 10 mg 내지 1일 당 약 600 mg의 투여량, 예를 들어, 1일 당 약 10 mg 내지 1일 당 약 30 mg, 1일 당 약 30 mg 내지 1일 당 약 60 mg, 1일 당 약 60 mg 내지 1일 당 약 75 mg, 1일 당 약 75 mg 내지 1일 당 약 90 mg, 1일 당 약 90 mg 내지 1일 당 약 120 mg, 1일 당 약 120 mg 내지 1일 당 약 150 mg, 1일 당 약 150 mg 내지 1일 당 약 180 mg, 1일 당 약 180 mg 내지 1일 당 약 210 mg, 1일 당 약 210 mg 내지 1일 당 약 240 mg, 1일 당 약 240 mg 내지 1일 당 약 270 mg, 1일 당 약 270 mg 내지 1일 당 약 300 mg, 1일 당 약 300 mg 내지 1일 당 약 360 mg, 1일 당 약 360 mg 내지 1일 당 약 420 mg, 1일 당 약 420 mg 내지 1일 당 약 480 mg, 또는 1일 당 약 480 mg 내지 약 600 mg의 투여량이 분할 투여량으로 환자에게 투여되는 유효량의 α-글루코시다제 억제제를 투여하는 것을 포함하는 조합 요법을 제공한다.

[0745] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전술한 바와 같은 NS3 억제제 화합물, 및 약 10 mg의 투여량이 1일 3회 투여되는 유효량의 α-글루코시다제 억제제를 투여하는 것을 포함하는 조합 요법을 제공한다. 일부 실시양태에서, α-글루코시다제 억제제는 약 15 mg의 투여량이 1일 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, α-글루코시다제 억제제는 약 20 mg의 투여량이 1일 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, α-글루코시다제 억제제는 약 25 mg의 투여량이 1일 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, α-글루코시다제 억제제는 약 30 mg의 투여량이 1일 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, α-글루코시다제 억제제는 약 40 mg의 투여량이 1일 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, α-글루코시다제 억제제는 약 50 mg의 투여량이 1일 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, α-글루코시다제 억제제는 약 100 mg의 투여량이 1일 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, α-글루코시다제 억제제는 1일 당 약 75 mg 내지 1일 당 약 150 mg의 투여량이 2회 또는 3회의 분할 투여량으로 투여되고, 이때의 개체 체중은 60 kg 이하이다. 일부 실시양태에서, α-글루코시다제 억제제는 1일 당 약 75 mg 내지 1일 당 약 300 mg의 투여량이 2회 또는 3회의 분할 투여량으로 투여되고, 이때의 개체 체중은 60 kg 이상이다.

[0746] 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 활성 성분 (예를 들어, α-글루코시다제 억제제)의 양은 치료받을 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 수 있다. 전형적인 제약 약제는 약 5% 내지 약 95%의 활성 성분 (w/w)을 함유할 수 있다. 다른 실시양태에서, 제약 약제는 약 20% 내지 약 80%의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0747] 당업자는 투여량 수준이 특정 α-글루코시다제 억제제, 증상의 중증도 및 대상체의 부작용 감수성의 함수로서 달라질 수 있음을 쉽게 이해할 것이다. 주어진 α-글루코시다제 억제제의 바람직한 투여량은 다양한 수단에 의해 당업자가 쉽게 결정할 수 있다. 전형적인 수단은 주어진 활성 작용제의 생리적 효능을 측정하는 것이다.

[0748] 많은 실시양태에서, α-글루코시다제 억제제의 다중 투여량이 투여된다. 예를 들어, 상기 방법은 전술한 바와

같은 NS3 억제제 화합물, 및 약 1일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1개월 내지 약 2개월, 약 2개월 내지 약 4개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 1년, 약 1년 내지 약 2년, 또는 약 2년 내지 약 4년 또는 그보다 오랜 기간에 걸쳐 1개월 1회, 1개월 2회, 1개월 3회, 격주 1회 (qow), 1주 1회 (qw), 1주 2회 (biw), 1주 3회 (tiw), 1주 4회, 1주 5회, 1주 6회, 격일 1회 (qod), 1일 1회 (qd), 1일 2회 (qid) 또는 1일 3회 (tid) 투여되는 유효량의 α -글루코시다제 억제제를 투여하는 것을 포함하는 조합 요법을 제공한다.

[0749] **티모신- α 와의 조합 요법**

[0750] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전술한 바와 같은 NS3 억제제 화합물 및 유효량의 티모신- α 를 투여하는 것을 포함하는 조합 요법을 제공한다. 티모신- α (자닥신(Zadaxin)TM)는 일반적으로 피하 주사로 투여된다. 티모신- α 는 NS3 억제제 화합물 치료의 원하는 과정 동안 tid, bid, qd, qod, biw, tiw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회, 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여될 수 있다. 많은 실시양태에서, 티모신- α 는 NS3 억제제 화합물 치료의 원하는 과정 동안 1주 2회 투여된다. 티모신- α 의 유효 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 5 mg, 예를 들어 약 0.5 mg 내지 약 1.0 mg, 약 1.0 mg 내지 약 1.5 mg, 약 1.5 mg 내지 약 2.0 mg, 약 2.0 mg 내지 약 2.5 mg, 약 2.5 mg 내지 약 3.0 mg, 약 3.0 mg 내지 약 3.5 mg, 약 3.5 mg 내지 약 4.0 mg, 약 4.0 mg 내지 약 4.5 mg, 또는 약 4.5 mg 내지 약 5.0 mg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 티모신- α 는 1.0 mg 또는 1.6 mg의 양을 함유하는 투여량으로 투여된다.

[0751] 티모신- α 는 약 1일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1개월 내지 약 2개월, 약 2개월 내지 약 4개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 1년, 약 1년 내지 약 2년, 또는 약 2년 내지 약 4년 또는 그보다 오랜 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 티모신- α 는 NS3 억제제 화합물 치료의 원하는 과정 동안 투여된다.

[0752] **인터페론(들)과의 조합 요법**

[0753] 많은 실시양태에서, 상기 방법은 전술한 바와 같은 NS3 억제제 화합물, 및 유효량의 인터페론 수용체 아고니스트를 투여하는 것을 포함하는 조합 요법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 화학식 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, VIIla, VIIlb, VIIlc, VIIId, VIIle 또는 IX의 화합물 및 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트가 본원에 기재한 치료 방법에서 공동-투여된다. 본원에서 사용하기에 적합한 제I형 인터페론 수용체 아고니스트는 임의의 인터페론- α (IFN- α)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 인터페론- α 는 PEG화 인터페론- α 이다. 특정한 다른 실시양태에서, 인터페론- α 는 컨센서스(consensus) 인터페론, 예를 들어 인퍼젠(INFERGEN)[®] 인터페론 알파콘-1이다. 다른 실시양태에서, 인터페론- α 는 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 인터페론이다.

[0754] IFN- α 의 유효 투여량은 약 3 μ g 내지 약 27 μ g, 약 3 MU (백만 유닛) 내지 약 10 MU, 약 90 μ g 내지 약 180 μ g 또는 약 18 μ g 내지 약 90 μ g의 범위이다. 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 의 유효 투여량은 1회 투여 당 약 3 μ g, 약 6 μ g, 약 9 μ g, 약 12 μ g, 약 15 μ g, 약 18 μ g, 약 21 μ g, 약 24 μ g, 약 27 μ g 또는 약 30 μ g의 약물을 포함한다. IFN- α 2a 및 IFN- α 2b의 유효 투여량은 1회 투여 당 3백만 유닛 (MU) 내지 10 MU의 범위이다. 페가시스(PEGASYS)[®] PEG화 IFN- α 2a의 유효 투여량은 1회 투여 당 약 90 μ g 내지 270 μ g 또는 약 180 μ g 양의 약물을 함유한다. PEG-인트론(PEG-INTRON)[®] PEG화 IFN- α 2b의 유효 투여량은 1회 투여 당 약 0.5 μ g 내지 3.0 μ g/kg 체중 양의 약물을 함유한다. PEG화 컨센서스 인터페론(PEG-CIFN)의 유효 투여량은 PEG-CIFN의 1회 투여 당 약 18 μ g 내지 약 90 μ g, 또는 약 27 μ g 내지 약 60 μ g, 또는 약 45 μ g 양의 CIFN 아미노산 중량을 함유한다. 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) CIFN의 유효 투여량은 1회 투여 당 약 45 μ g 내지 약 270 μ g, 또는 약 60 μ g 내지 약 180 μ g, 또는 약 90 μ g 내지 약 120 μ g 양의 약물을 함유한다. IFN- α 는 1일 1회, 격일 1회, 1주 1회, 1주 3회, 격주 1회, 1개월 3회, 1개월 1회, 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여될 수 있다.

[0755] 많은 실시양태에서, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트 및/또는 제II형 인터페론 수용체 아고니스트는 약 1일 내지 약 7일, 또는 약 1주 내지 약 2주, 또는 약 2주 내지 약 3주, 또는 약 3주 내지 약 4주, 또는 약 1개월 내지 약 2개월, 또는 약 3개월 내지 약 4개월, 또는 약 4개월 내지 약 6개월, 또는 약 6개월 내지 약 8개월, 또는 약 8개월 내지 약 12개월, 또는 1년 이상의 기간 동안 투여되며, 그보다 오랜 기간에 걸쳐 투여될 수도 있다. 투약법은 tid, bid, qd, qod, biw, tiw, qw, qow, 1개월 3회, 또는 1개월 1회 투여를 포함할 수 있다. 일부 실시양태는 원하는 치료 기간 동안 원하는 투여량의 IFN- α 를 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 또는 1개월 1회로 환자에게 볼루스 전달에 의해 피하 투여하거나, 또는 실질적으로 연속 전달 또는 연속

전달에 의해 환자에게 매일 피하 투여하는 임의의 상기 방법들을 제공한다. 다른 실시양태에서는, 원하는 투여량의 PEG화 IFN- α (PEG-IFN- α)를 원하는 처치 기간 동안 qw, qow, 1개월 3회, 또는 1개월 1회로 환자에게 볼루스 전달에 의해 피하 투여하는 임의의 상기 방법들이 실행될 수 있다.

[0756] 다른 실시양태에서, NS3 억제제 화합물 및 제II형 인터페론 수용체 아고니스트는 본 실시양태의 치료 방법에서 공동-투여된다. 본원에서 사용하기에 적합한 제II형 인터페론 수용체 아고니스트는 임의의 인터페론- γ (IFN- γ)를 포함한다.

[0757] IFN- γ 의 유효 투여량은 환자의 몸집에 따라 약 $0.5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 약 $500 \mu\text{g}/\text{m}^2$, 통상적으로는 약 $1.5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 범위일 수 있다. 이러한 활성은 단백질 $50 \mu\text{g}$ 당 10^6 국제 단위 (U)를 기준으로 한다. IFN- γ 는 1일 1회, 격일 1회, 1주 3회, 또는 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여될 수 있다.

[0758] 특정한 관심 실시양태에서, IFN- γ 는 약 $25 \mu\text{g}$ 내지 약 $500 \mu\text{g}$, 약 $50 \mu\text{g}$ 내지 약 $400 \mu\text{g}$, 또는 약 $100 \mu\text{g}$ 내지 약 $300 \mu\text{g}$ 의 단위 투여 형태로 개체에게 투여된다. 특정 관심 실시양태에서, 투여량은 약 $200 \mu\text{g}$ 의 IFN- γ 이다. 많은 관심 실시양태에서, IFN- γ 1b가 투여된다.

[0759] 투여량이 1회 투여 당 $200 \mu\text{g}$ 의 IFN- γ 인 경우, 체중 당 (체중의 범위를 약 45 kg 내지 약 135 kg 으로 가정함) IFN- γ 의 양은 체중 1 kg 당 약 $4.4 \mu\text{g}$ 의 IFN- γ 내지 약 $1.48 \mu\text{g}$ 의 IFN- γ 의 범위이다.

[0760] 본 발명의 개체의 신체 표면적은 일반적으로 약 1.33 m^2 내지 약 2.50 m^2 의 범위이다. 따라서, 많은 실시양태에 있어서, IFN- γ 투여량은 약 $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 약 $20 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 이다. 예를 들어, IFN- γ 투여량은 약 $20 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 약 $30 \mu\text{g}/\text{m}^2$, 약 $30 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 약 $40 \mu\text{g}/\text{m}^2$, 약 $40 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 약 $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$, 약 $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 약 $60 \mu\text{g}/\text{m}^2$, 약 $60 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 약 $70 \mu\text{g}/\text{m}^2$, 약 $70 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 약 $80 \mu\text{g}/\text{m}^2$, 약 $80 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 약 $90 \mu\text{g}/\text{m}^2$, 약 $90 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 약 $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$, 약 $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 약 $110 \mu\text{g}/\text{m}^2$, 약 $110 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 약 $120 \mu\text{g}/\text{m}^2$, 약 $120 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 약 $130 \mu\text{g}/\text{m}^2$, 약 $130 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 약 $140 \mu\text{g}/\text{m}^2$, 또는 약 $140 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 약 $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 범위이다. 일부 실시양태에서, 투여량 군은 약 $25 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 약 $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 범위이다. 다른 실시양태에서, 투여량 군은 약 $25 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 내지 약 $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 의 범위이다.

[0761] 일부 실시양태에서, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트는 제1 투여 요법으로 투여된 후, 제2 투여 요법으로 투여된다. 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트의 제1 투여 요법 (또한, "유도 요법"이라고 지칭되기도 함)은 일반적으로 더 높은 투여량의 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트의 투여를 수반한다. 예를 들어, 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α (CIFN)의 경우, 제1 투여 요법은 CIFN을 약 $9 \mu\text{g}$, 약 $15 \mu\text{g}$, 약 $18 \mu\text{g}$ 또는 약 $27 \mu\text{g}$ 으로 투여하는 것을 포함한다. 제1 투여 요법은 단일 투여 사건 또는 둘 이상의 투여 사건을 포함할 수 있다. 제1 투여 요법에서 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트는 1일 1회, 격일 1회, 1주 3회, 격주 1회, 1개월 3회, 1개월 1회, 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여될 수 있다.

[0762] 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트의 제1 투여 요법은 약 4주 이상, 약 8주 이상 또는 약 12주 이상일 수 있는 제1 기간 동안 투여된다.

[0763] 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트의 제2 투여 요법 (또한, "유지 투여"라고 지칭되기도 함)은 일반적으로 더 낮은 양의 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트의 투여를 수반한다. 예를 들어, CIFN의 경우, 제2 투여 요법은 CIFN을 약 $3 \mu\text{g}$ 이상, 약 $9 \mu\text{g}$ 이상, 약 $15 \mu\text{g}$ 이상 또는 약 $18 \mu\text{g}$ 이상의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 제2 투여 요법은 단일 투여 사건 또는 둘 이상의 투여 사건을 포함할 수 있다.

[0764] 제2 투여 요법에서 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트는 1일 1회, 격일 1회, 1주 3회, 격주 1회, 1개월 3회, 1개월 1회, 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여될 수 있다.

[0765] 일부 실시양태에서, "유도"/"유지" 투여 요법으로 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트를 투여하는 경우, 제II형 인터페론 수용체 아고니스트 (예를 들어, IFN- γ)의 "초기(priming)" 투여량이 포함된다. 이러한 실시양태에서, IFN- γ 는 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트를 사용한 처치 시작 이전에 약 1일 내지 약 14일, 약 2일 내지 약 10일, 또는 약 3일 내지 약 7일의 기간 동안 투여된다. 이 기간을 "초기"라고 지칭한다.

[0766] 이들 실시양태의 일부에서는, 제II형 인터페론 수용체 아고니스트 처치가 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트를 사용하는 전체 처치 기간 내내 계속된다. 다른 실시양태에서, 제II형 인터페론 수용체 아고니스트 처치는 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트를 사용한 처치 종료 이전에 중단된다. 이들 실시양

태에서, 제II형 인터페론 수용체 아고니스트를 처치하는 전체 시간 ("초기"를 포함함)은 약 2일 내지 약 30일, 약 4일 내지 약 25일, 약 8일 내지 약 20일, 약 10일 내지 약 18일, 또는 약 12일 내지 약 16일이다. 다른 실시양태에서, 일단 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트 처치가 시작되면 제II형 인터페론 수용체 아고니스트 처치는 중단된다.

[0767] 다른 실시양태에서, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트는 단일 투여 요법으로 투여된다. 예를 들어, C1FN의 경우에 C1FN의 투여량은 일반적으로 약 3 μg 내지 약 15 μg , 또는 약 9 μg 내지 약 15 μg 의 범위이다. 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트의 상기 투여량은 일반적으로 1일 1회, 격일 1회, 1주 3회, 격주 1회, 1개월 3회, 1개월 1회, 또는 실질적으로 연속적으로 투여된다. 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트의 상기 투여량은, 예를 들어 약 24주 이상 내지 약 48주 이상, 또는 그보다 오랜 기간일 수 있는 기간 동안 투여된다.

[0768] 일부 실시양태에서, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트가 단일 투여 요법으로 투여되는 경우, 제II형 인터페론 수용체 아고니스트 (예를 들어, IFN- γ)의 "초기" 투여량이 포함된다. 이들 실시양태에서, IFN- γ 는 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트를 사용한 처치 시작 이전에 약 1일 내지 약 14일, 약 2일 내지 약 10일, 또는 약 3일 내지 약 7일의 기간 동안 투여된다. 이 기간을 "초기"라고 지칭한다. 이들 실시양태의 일부에서는, 제II형 인터페론 수용체 아고니스트 처치가 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트를 사용하는 전체 처치 기간 내내 계속된다. 다른 실시양태에서, 제II형 인터페론 수용체 아고니스트 처치는 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트를 사용한 처치 종료 이전에 중단된다. 이들 실시양태에서, 제II형 인터페론 수용체 아고니스트를 처치하는 전체 시간 ("초기"를 포함함)은 약 2일 내지 약 30일, 약 4일 내지 약 25일, 약 8일 내지 약 20일, 약 10일 내지 약 18일, 또는 약 12일 내지 약 16일이다. 다른 실시양태에서, 일단 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트 처치가 시작되면 제II형 인터페론 수용체 아고니스트 처치는 중단된다.

[0769] 추가의 실시양태에서, NS3 억제제 화합물, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트, 및 제II형 인터페론 수용체 아고니스트는 본원에 기재한 방법에서 원하는 처치 기간 동안 공동-투여된다. 일부 실시양태에서, NS3 억제제 화합물, 인터페론- α 및 인터페론- γ 는 본원에 기재한 방법에서 원하는 처치 기간 동안 공동-투여된다.

[0770] 일부 실시양태에서, 본 발명은 환자에서 HCV 감염을 치료하는데 효과적인 양의 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 아고니스트, 제II형 인터페론 수용체 아고니스트 및 NS3 억제제 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태는 환자에서 HCV 감염을 치료하기 위해 유효량의 IFN- α , IFN- γ 및 NS3 억제제 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 한 실시양태는 환자에서 HCV 감염을 치료하기 위해 유효량의 컨센서스 IFN- α , IFN- γ 및 NS3 억제제 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0771] 일반적으로, 본 실시양태의 방법에서 사용하기에 적합한 유효량의 컨센서스 인터페론 (C1FN) 및 IFN- γ 는 1 μg C1FN:10 μg IFN- γ 의 투여량 비율로 제공되며, 이때 C1FN 및 IFN- γ 는 둘다 비PEG화 및 비글리코실화 종이다.

[0772] 한 실시양태에서, 본 발명은 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안, 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 의 1회 투여 당 약 1 μg 내지 약 30 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®]을 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하고, 이와 함께 IFN- γ 를 IFN- γ 의 1회 투여 당 약 10 μg 내지 약 300 μg 양의 약물을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV 감염을 치료하기 위해 유효량의 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0773] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 의 1회 투여 당 약 1 μg 내지 약 9 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®]을 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하고, 이와 함께 IFN- γ 를 IFN- γ 의 1회 투여 당 약 10 μg 내지 약 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 임

의의 상기 방법들을 제공한다.

- [0774] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 의 1회 투여 당 약 1 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®]을 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하고, 이와 함께 IFN- γ 를 IFN- γ 의 1회 투여 당 약 10 μg 내지 약 50 μg 양의 약물을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.
- [0775] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 의 1회 투여 당 약 9 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®]을 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하고, 이와 함께 IFN- γ 를 IFN- γ 의 1회 투여 당 약 90 μg 내지 약 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.
- [0776] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 의 1회 투여 당 약 30 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®]을 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하고, 이와 함께 IFN- γ 를 IFN- γ 의 1회 투여 당 약 200 μg 내지 약 300 μg 양의 약물을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.
- [0777] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, PEG화 컨센서스 IFN- α (PEG-CIFN)의 1회 투여 당 약 4 μg 내지 약 60 μg 양의 CIFN 아미노산 중량을 함유하는 투여량의 PEG-CIFN을 환자에게 피하로 qw, qow, 1개월 3회 또는 1개월 1회 투여하고, 이와 함께 1주 당 약 30 μg 내지 약 1,000 μg 양의 약물을 함유하는 총 매주 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw 또는 biw 분할 투여량으로 투여하거나, 또는 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 IFN- γ 를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 PEG화 컨센서스 IFN- α 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.
- [0778] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, PEG화 컨센서스 IFN- α (PEG-CIFN)의 1회 투여 당 약 18 μg 내지 약 24 μg 양의 CIFN 아미노산 중량을 함유하는 투여량의 PEG-CIFN을 환자에게 피하로 qw, qow, 1개월 3회 또는 1개월 1회 투여하고, 이와 함께 1주 당 약 100 μg 내지 약 300 μg 양의 약물을 함유하는 총 매주 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw 또는 biw 분할 투여량으로 투여하거나, 또는 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 IFN- γ 를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 PEG화 컨센서스 IFN- α 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.
- [0779] 일반적으로, 본 실시양태의 방법에 사용하기에 적합한 유효량의 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c 및 IFN- γ 는 1백만 유닛 (MU)의 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c:30 μg 의 IFN- γ 의 투여량 비율로 제공되며, 이때 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c 및 IFN- γ 는 둘다 비PEG화 및 비글리코실화 종이다.
- [0780] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c의 1회 투여 당 약 1 MU 내지 약 20 MU 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c를 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하고, 이와 함께 IFN- γ 를 IFN- γ 의 1회 투여 당 약 30 μg 내지 약 600 μg 양의 약물을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.
- [0781] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c의 1회 투여

당 약 3 MU 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c를 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하고, 이와 함께 IFN- γ 를 IFN- γ 의 1회 투여 당 약 100 μ g 양의 약물을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0782] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c의 1회 투여 당 약 10 MU 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c를 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하고, 이와 함께 IFN- γ 를 IFN- γ 의 1회 투여 당 약 300 μ g 양의 약물을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0783] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, 페가시스[®] PEG화 IFN- α 2a의 1회 투여 당 약 90 μ g 내지 약 360 μ g 양의 약물을 함유하는 투여량의 페가시스[®]를 환자에게 피하로 qw, qow, 1개월 3회 또는 1개월 1회 투여하고, 이와 함께 1주 당 약 30 μ g 내지 약 1,000 μ g 양의 약물을 함유하는 총 매주 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw 또는 biw 분할 투여량으로 투여하거나, 또는 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 IFN- γ 를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 페가시스[®] PEG화 IFN- α 2a 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0784] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, 페가시스[®] PEG화 IFN- α 2a의 1회 투여 당 약 180 μ g 양의 약물을 함유하는 투여량의 페가시스[®]를 환자에게 피하로 qw, qow, 1개월 3회 또는 1개월 1회 투여하고, 이와 함께 1주 당 약 100 μ g 내지 약 300 μ g 양의 약물을 함유하는 총 매주 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw 또는 biw 분할 투여량으로 투여하거나, 또는 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 IFN- γ 를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 페가시스[®] PEG화 IFN- α 2a 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0785] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, PEG-인트론[®] PEG화 IFN- α 2b의 1회 투여 당 약 0.75 μ g 내지 약 3.0 μ g/kg 체중 양의 약물을 함유하는 투여량의 PEG-인트론[®]을 환자에게 피하로 qw, qow, 1개월 3회 또는 1개월 1회 투여하고, 이와 함께 1주 당 약 30 μ g 내지 약 1,000 μ g 양의 약물을 함유하는 총 매주 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw 또는 biw 분할 투여량으로 투여하거나, 또는 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 IFN- γ 를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 PEG-인트론[®] PEG화 IFN- α 2b 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0786] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, PEG-인트론[®] PEG화 IFN- α 2b의 1회 투여 당 약 1.5 μ g/kg 체중 양의 약물을 함유하는 투여량의 PEG-인트론[®]을 환자에게 피하로 qw, qow, 1개월 3회 또는 1개월 1회 투여하고, 이와 함께 1주 당 약 100 μ g 내지 약 300 μ g 양의 약물을 함유하는 총 매주 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw 또는 biw 분할 투여량으로 투여하거나, 또는 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 IFN- γ 를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 PEG-인트론[®] PEG화 IFN- α 2b 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0787] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 qd 또는 tiw 투여되는 9 μ g의 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 및 경구로 qd 투여되는 리바비린의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다. 본 실시양태에서, 리바비린은 75 kg 미만 체중의 개체에게는 1000 mg의 양으로 투여되고, 75 kg 이상 체중의 개체에게는 1200 mg의 양으로 투여된다.

[0788] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 qd 또는 tiw 투여되는 9 μ g의 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α , 피하로 tiw 투여되는 50 μ g의 악티문(Actimmune)[®] 인간 IFN- γ 1b 및 경구로 qd 투여되는 리바비린의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은

48주이다. 본 실시양태에서, 리바비린은 75 kg 미만 체중의 개체에게는 1000 mg의 양으로 투여되고, 75 kg 이상 체중의 개체에게는 1200 mg의 양으로 투여된다.

[0789] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 qd 또는 tiw 투여되는 9 μ g의 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α , 피하로 tiw 투여되는 100 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b 및 경구로 qd 투여되는 리바비린의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다. 본 실시양태에서, 리바비린은 75 kg 미만 체중의 개체에게는 1000 mg의 양으로 투여되고, 75 kg 이상 체중의 개체에게는 1200 mg의 양으로 투여된다.

[0790] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 qd 또는 tiw 투여되는 9 μ g의 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 및 피하로 tiw 투여되는 50 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다.

[0791] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 qd 또는 tiw 투여되는 9 μ g의 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 및 피하로 tiw 투여되는 100 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다.

[0792] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 qd 또는 tiw 투여되는 9 μ g의 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α , 피하로 tiw 투여되는 25 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b 및 경구로 qd 투여되는 리바비린의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다. 본 실시양태에서, 리바비린은 75 kg 미만 체중의 개체에게는 1000 mg의 양으로 투여되고, 75 kg 이상 체중의 개체에게는 1200 mg의 양으로 투여된다.

[0793] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 qd 또는 tiw 투여되는 9 μ g의 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α , 피하로 tiw 투여되는 200 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b 및 경구로 qd 투여되는 리바비린의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다. 본 실시양태에서, 리바비린은 75 kg 미만 체중의 개체에게는 1000 mg의 양으로 투여되고, 75 kg 이상 체중의 개체에게는 1200 mg의 양으로 투여된다.

[0794] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 qd 또는 tiw 투여되는 9 μ g의 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 및 피하로 tiw 투여되는 25 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다.

[0795] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 qd 또는 tiw 투여되는 9 μ g의 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 및 피하로 tiw 투여되는 200 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다.

[0796] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 10일마다 1회 또는 qw 투여되는 100 μ g의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 및 경구로 qd 투여되는 리바비린의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다. 본 실시양태에서, 리바비린은 75 kg 미만 체중의 개체에게는 1000 mg의 양으로 투여되고, 75 kg 이상 체중의 개체에게는 1200 mg의 양으로 투여된다.

[0797] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 10일마다 1회 또는 qw 투여되는 100 μ g의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α , 피하로 tiw 투여되는 50 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b 및 경구로 qd 투여되는 리바비린의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다. 본 실시양태에서, 리바비린은 75 kg 미만 체중의 개체에게는 1000 mg의 양으로 투여되고, 75 kg 이상 체중의 개체에게는 1200 mg의 양으로 투여된다.

[0798] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 10일마다 1회 또는 qw 투여되는 100 μ g의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α , 피하로 tiw 투여되는 100 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b 및 경구로 qd 투여되는 리바비린의

요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다. 본 실시양태에서, 리바비린은 75 kg 미만 체중의 개체에게는 1000 mg의 양으로 투여되고, 75 kg 이상 체중의 개체에게는 1200 mg의 양으로 투여된다.

- [0799] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 10일마다 1회 또는 qw 투여되는 100 μ g의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 및 피하로 tiw 투여되는 50 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다.
- [0800] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 10일마다 1회 또는 qw 투여되는 100 μ g의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 및 피하로 tiw 투여되는 100 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다.
- [0801] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 10일마다 1회 또는 qw 투여되는 150 μ g의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 및 경구로 qd 투여되는 리바비린의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다. 본 실시양태에서, 리바비린은 75 kg 미만 체중의 개체에게는 1000 mg의 양으로 투여되고, 75 kg 이상 체중의 개체에게는 1200 mg의 양으로 투여된다.
- [0802] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 10일마다 1회 또는 qw 투여되는 150 μ g의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α , 피하로 tiw 투여되는 50 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b 및 경구로 qd 투여되는 리바비린의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다. 본 실시양태에서, 리바비린은 75 kg 미만 체중의 개체에게는 1000 mg의 양으로 투여되고, 75 kg 이상 체중의 개체에게는 1200 mg의 양으로 투여된다.
- [0803] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 10일마다 1회 또는 qw 투여되는 150 μ g의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α , 피하로 tiw 투여되는 100 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b 및 경구로 qd 투여되는 리바비린의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다. 본 실시양태에서, 리바비린은 75 kg 미만 체중의 개체에게는 1000 mg의 양으로 투여되고, 75 kg 이상 체중의 개체에게는 1200 mg의 양으로 투여된다.
- [0804] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 10일마다 1회 또는 qw 투여되는 150 μ g의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 및 피하로 tiw 투여되는 50 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다.
- [0805] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 10일마다 1회 또는 qw 투여되는 150 μ g의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 및 피하로 tiw 투여되는 100 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다.
- [0806] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 10일마다 1회 또는 qw 투여되는 200 μ g의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 및 경구로 qd 투여되는 리바비린의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다. 본 실시양태에서, 리바비린은 75 kg 미만 체중의 개체에게는 1000 mg의 양으로 투여되고, 75 kg 이상 체중의 개체에게는 1200 mg의 양으로 투여된다.
- [0807] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 10일마다 1회 또는 qw 투여되는 200 μ g의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α , 피하로 tiw 투여되는 50 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b 및 경구로 qd 투여되는 리바비린의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다. 본 실시양태에서, 리바비린은 75 kg 미만 체중의 개체에게는 1000 mg의 양으로 투여되고, 75 kg 이상 체중의 개체에게는 1200 mg의 양으로 투여된다.
- [0808] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 10일마다 1회 또는 qw 투여되는 200 μ g의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α , 피하로 tiw 투여되는 100 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b 및 경구로 qd 투여되는 리바비린의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다. 본 실시양태에서, 리바비린은 75 kg 미만 체중의 개체에게는 1000 mg의 양으로 투여되고, 75

kg 이상 체중의 개체에게는 1200 mg의 양으로 투여된다.

[0809] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 10일마다 1회 또는 qw 투여되는 200 μ g의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 및 피하로 tiw 투여되는 50 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다.

[0810] 한 실시양태는 유효량의 NS3 억제제, 및 피하로 10일마다 1회 또는 qw 투여되는 200 μ g의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 및 피하로 tiw 투여되는 100 μ g의 악티문[®] 인간 IFN- γ 1b의 요법을 HCV에 감염된 개체에게 투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공하며, 이때의 요법 기간은 48주이다.

[0811] NS3 억제제, 제I형 인터페론 수용체 아고니스트 (예를 들어, IFN- α) 및 제II형 인터페론 수용체 아고니스트 (예를 들어, IFN- γ)를 투여하는 것을 수반하는 임의의 상기 방법들은 유효량의 TNF- α 길항제 (예를 들어, 피르페니돈 또는 피르페니돈 유사체 이외의 TNF- α 길항제)의 투여에 의해 증진될 수 있다. 이러한 조합 요법에 사용하기에 적합한 비-제한적이고 예시적인 TNF- α 길항제로는 엔브렐(ENBREL)[®], 레미카드(REMICADE)[®] 및 휴미라(HUMIRA)[™] 등이 있다.

[0812] 한 실시양태는 환자에게 엔브렐[®]의 1회 투여 당 약 0.1 μ g 내지 약 23 mg, 약 0.1 μ g 내지 약 1 μ g, 약 1 μ g 내지 약 10 μ g, 약 10 μ g 내지 약 100 μ g, 약 100 μ g 내지 약 1 mg, 약 1 mg 내지 약 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 15 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg, 또는 약 20 mg 내지 약 23 mg의 양을 함유하는 투여량의 엔브렐[®]을 피하로 원하는 처치 기간 동안 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회 또는 2개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV 감염을 치료하기 위해 유효량의 엔브렐[®], 유효량의 IFN- α , 유효량의 IFN- γ , 및 유효량의 NS3 억제제를 사용하는 방법을 제공한다.

[0813] 한 실시양태는 환자에게 레미카드[®]의 1회 투여 당 약 0.1 mg/kg 내지 약 4.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 1.0 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg, 약 2.0 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg, 약 2.5 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg, 약 3.0 mg/kg 내지 약 3.5 mg/kg, 약 3.5 mg/kg 내지 약 4.0 mg/kg, 약 4.0 mg/kg 내지 약 4.5 mg/kg의 양을 함유하는 투여량의 레미카드[®]를 정맥내로 원하는 처치 기간 동안 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회 또는 2개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV 감염을 치료하기 위해 유효량의 레미카드[®], 유효량의 IFN- α , 유효량의 IFN- γ , 및 유효량의 NS3 억제제를 사용하는 방법을 제공한다.

[0814] 한 실시양태는 환자에게 휴미라[™]의 1회 투여 당 약 0.1 μ g 내지 약 35 mg, 약 0.1 μ g 내지 약 1 μ g, 약 1 μ g 내지 약 10 μ g, 약 10 μ g 내지 약 100 μ g, 약 100 μ g 내지 약 1 mg, 약 1 mg 내지 약 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 15 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 30 mg, 또는 약 30 mg 내지 약 35 mg의 양을 함유하는 투여량의 휴미라[™]를 피하로 원하는 처치 기간 동안 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회 또는 2개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV 감염을 치료하기 위해 유효량의 휴미라[™], 유효량의 IFN- α , 유효량의 IFN- γ , 및 유효량의 NS3 억제제를 사용하는 방법을 제공한다.

[0815] 피르페니돈과의 조합 요법

[0816] 많은 실시양태에서, 상기 방법은 전술한 바와 같은 NS3 억제제 화합물 및 유효량의 피르페니돈 또는 피르페니돈 유사체를 투여하는 것을 포함하는 조합 요법을 제공한다. 일부 실시양태에서, NS3 억제제 화합물, 1종 이상의 인터페론 수용체 아고니스트(들), 및 피르페니돈 또는 피르페니돈 유사체가 본 실시양태의 치료 방법에서 공동-투여된다. 특정 실시양태에서는, NS3 억제제 화합물, 제I형 인터페론 수용체 아고니스트, 및 피르페니돈 (또는 피르페니돈 유사체)이 공동-투여된다. 다른 실시양태에서는, NS3 억제제 화합물, 제I형 인터페론 수용체 아고니스트, 제II형 인터페론 수용체 아고니스트, 및 피르페니돈 (또는 피르페니돈 유사체)이 공동-투여된다. 본원에서 사용하기에 적합한 제I형 인터페론 수용체 아고니스트로는 임의의 IFN- α , 예를 들어 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파콘-1, 및 PEG화 IFN- α , 예를 들어 PEG인터페론 알파-2a, PEG인터페론 알파-2b, 및 PEG화 컨센서스 인터페론, 예를 들어 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 인터페론 등이 있다. 본원에서

사용하기에 적합한 제II형 인터페론 수용체 아고니스트는 임의의 인터페론- γ 를 포함한다.

[0817] 피르페니돈 또는 피르페니돈 유사체는 약 1일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1개월 내지 약 2개월, 약 2개월 내지 약 4개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 1년, 약 1년 내지 약 2년, 또는 약 2년 내지 약 4년 또는 그보다 오랜 기간에 걸쳐, 1개월 1회, 1개월 2회, 1개월 3회, 1주 1회, 1주 2회, 1주 3회, 1주 4회, 1주 5회, 1주 6회, 1일 1회 또는 1일 투여량을 분할하여 투여될 수 있다.

[0818] 피르페니돈 또는 특정 피르페니돈 유사체의 유효 투여량은 1회 내지 5회의 분할 투여량으로 경구 투여되는 1일 투여량으로서 약 5 mg/kg/일 내지 약 125 mg/kg/일 범위의 중량-기준 투여량, 또는 1일 당 약 400 mg 내지 약 3600 mg, 또는 1일 당 약 800 mg 내지 약 2400 mg, 또는 1일 당 약 1000 mg 내지 약 1800 mg, 또는 1일 당 약 1200 mg 내지 약 1600 mg의 고정 투여량을 포함한다. 섬유증 질환의 치료에 사용하기에 적합한 피르페니돈 및 특정 피르페니돈 유사체의 다른 투여량 및 제제는 미국 특허 제5,310,562호, 동 제5,518,729호, 동 제5,716,632호 및 동 제6,090,822호에 기재되어 있다.

[0819] 한 실시양태는 치료 유효량의 피르페니돈 또는 피르페니돈 유사체를 NS3 억제제 화합물 처치의 원하는 과정의 기간 동안 환자에게 공동-투여하는 것을 포함하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0820] TNF- α 길항제와의 조합 요법

[0821] 많은 실시양태에서, 상기 방법은 HCV 감염을 치료하기 위한 조합 요법에서 유효량의 전술한 바와 같은 NS3 억제제 화합물 및 유효량의 TNF- α 길항제를 투여하는 것을 포함하는 조합 요법을 제공한다.

[0822] TNF- α 길항제의 유효 투여량은 1회 투여 당 0.1 μ g 내지 40 mg, 예를 들어 1회 투여 당 약 0.1 μ g 내지 약 0.5 μ g, 1회 투여 당 약 0.5 μ g 내지 약 1.0 μ g, 1회 투여 당 약 1.0 μ g 내지 약 5.0 μ g, 1회 투여 당 약 5.0 μ g 내지 약 10 μ g, 1회 투여 당 약 10 μ g 내지 약 20 μ g, 1회 투여 당 약 20 μ g 내지 약 30 μ g, 1회 투여 당 약 30 μ g 내지 약 40 μ g, 1회 투여 당 약 40 μ g 내지 약 50 μ g, 1회 투여 당 약 50 μ g 내지 약 60 μ g, 1회 투여 당 약 60 μ g 내지 약 70 μ g, 1회 투여 당 약 70 μ g 내지 약 80 μ g, 1회 투여 당 약 80 μ g 내지 약 100 μ g, 1회 투여 당 약 100 μ g 내지 약 150 μ g, 1회 투여 당 약 150 μ g 내지 약 200 μ g, 1회 투여 당 약 200 μ g 내지 약 250 μ g, 1회 투여 당 약 250 μ g 내지 약 300 μ g, 투여량당 약 300 μ g 내지 약 400 μ g, 1회 투여 당 약 400 μ g 내지 약 500 μ g, 1회 투여 당 약 500 μ g 내지 약 600 μ g, 1회 투여 당 약 600 μ g 내지 약 700 μ g, 1회 투여 당 약 700 μ g 내지 약 800 μ g, 1회 투여 당 약 800 μ g 내지 약 900 μ g, 1회 투여 당 약 900 μ g 내지 약 1000 μ g, 1회 투여 당 약 1 mg 내지 약 10 mg, 1회 투여 당 약 10 mg 내지 약 15 mg, 1회 투여 당 약 15 mg 내지 약 20 mg, 1회 투여 당 약 20 mg 내지 약 25 mg, 1회 투여 당 약 25 mg 내지 약 30 mg, 1회 투여 당 약 30 mg 내지 약 35 mg, 또는 1회 투여 당 약 35 mg 내지 약 40 mg의 범위이다.

[0823] 일부 실시양태에서, TNF- α 길항제의 유효 투여량은 mg/kg 체중으로 표현된다. 이들 실시양태에서, TNF- α 길항제의 유효 투여량은 약 0.1 mg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중, 예를 들어 약 0.1 mg/kg 체중 내지 약 0.5 mg/kg 체중, 약 0.5 mg/kg 체중 내지 약 1.0 mg/kg 체중, 약 1.0 mg/kg 체중 내지 약 2.5 mg/kg 체중, 약 2.5 mg/kg 체중 내지 약 5.0 mg/kg 체중, 약 5.0 mg/kg 체중 내지 약 7.5 mg/kg 체중, 또는 약 7.5 mg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중이다.

[0824] 많은 실시양태에서, TNF- α 길항제는 약 1일 내지 약 7일, 또는 약 1주 내지 약 2주, 또는 약 2주 내지 약 3주, 또는 약 3주 내지 약 4주, 또는 약 1개월 내지 약 2개월, 또는 약 3개월 내지 약 4개월, 또는 약 4개월 내지 약 6개월, 또는 약 6개월 내지 약 8개월, 또는 약 8개월 내지 약 12개월, 또는 1년 이상의 기간 동안 투여되며, 그보다 오랜 기간에 걸쳐 투여될 수도 있다. TNF- α 길항제는 tid, bid, qd, qod, biw, tiw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회, 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여될 수 있다.

[0825] 많은 실시양태에서, TNF- α 길항제의 다중 투여량이 투여된다. 예를 들어, TNF- α 길항제는 약 1일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1개월 내지 약 2개월, 약 2개월 내지 약 4개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 1년, 약 1년 내지 약 2년, 또는 약 2년 내지 약 4년, 또는 그보다 오랜 기간에 걸쳐 1개월 1회, 1개월 2회, 1개월 3회, 격주 1회 (qow), 1주 1회 (qw), 1주 2회 (biw), 1주 3회 (tiw), 1주 4회, 1주 5회, 1주 6회, 격일 1회 (qod), 1일 1회 (qd), 1일 2회 (bid), 또는 1일 3회 (tid), 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여된다.

[0826] TNF- α 길항제 및 NS3 억제제는 일반적으로 개별 제제로 투여된다. TNF- α 길항제 및 NS3 억제제는 실질적으로 동시에, 또는 서로 약 30분 이내, 약 1시간 이내, 약 2시간 이내, 약 4시간 이내, 약 8시간 이내, 약 16시간 이내, 약 24시간 이내, 약 36시간 이내, 약 72시간 이내, 약 4일 이내, 약 7일 이내, 또는 약 2주 이내로 투여될

수 있다.

- [0827] 한 실시양태는 NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, TNF- α 길항제의 1회 투여 당 약 0.1 μg 내지 약 40 mg의 양을 함유하는 투여량의 TNF- α 길항제를 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, 또는 biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV 감염을 치료하기 위해 유효량의 TNF- α 길항제 및 유효량의 NS3 억제제를 사용하는 방법을 제공한다.
- [0828] 한 실시양태는 NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, 1회 투여 당 엔브렐[®] 약 0.1 μg 내지 약 23 mg, 약 0.1 μg 내지 약 1 μg , 약 1 μg 내지 약 10 μg , 약 10 μg 내지 약 100 μg , 약 100 μg 내지 약 1 mg, 약 1 mg 내지 약 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 15 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg, 또는 약 20 mg 내지 약 23 mg의 양을 함유하는 투여량의 엔브렐[®]을 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회 또는 2개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV 감염을 치료하기 위해 유효량의 엔브렐[®] 및 유효량의 NS3 억제제를 사용하는 방법을 제공한다.
- [0829] 한 실시양태는 NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, 레미카드[®]의 1회 투여 당 약 0.1 mg/kg 내지 약 4.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 1.0 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg, 약 2.0 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg, 약 2.5 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg, 약 3.0 mg/kg 내지 약 3.5 mg/kg, 약 3.5 mg/kg 내지 약 4.0 mg/kg, 또는 약 4.0 mg/kg 내지 약 4.5 mg/kg의 양을 함유하는 투여량의 레미카드[®]를 환자에게 정맥내로 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회 또는 2개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV 감염을 치료하기 위해 유효량의 레미카드[®] 및 유효량의 NS3 억제제를 사용하는 방법을 제공한다.
- [0830] 한 실시양태는 NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, 휴미라[™]의 1회 투여 당 약 0.1 μg 내지 약 35 mg, 약 0.1 μg 내지 약 1 μg , 약 1 μg 내지 약 10 μg , 약 10 μg 내지 약 100 μg , 약 100 μg 내지 약 1 mg, 약 1 mg 내지 약 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 15 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 30 mg, 또는 약 30 mg 내지 약 35 mg의 양을 함유하는 투여량의 휴미라[™]를 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회 또는 2개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV 감염을 치료하기 위해 유효량의 휴미라[™] 및 유효량의 NS3 억제제를 사용하는 방법을 제공한다.
- [0831] 티모신- α 와의 조합 요법
- [0832] 많은 실시양태에서, 상기 방법은 HCV 감염을 치료하기 위한 조합 요법에서 유효량의 전술한 바와 같은 NS3 억제제 화합물 및 유효량의 티모신- α 를 투여하는 것을 포함하는 조합 요법을 제공한다.
- [0833] 티모신- α 의 유효 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 5 mg, 예를 들어 약 0.5 mg 내지 약 1.0 mg, 약 1.0 mg 내지 약 1.5 mg, 약 1.5 mg 내지 약 2.0 mg, 약 2.0 mg 내지 약 2.5 mg, 약 2.5 mg 내지 약 3.0 mg, 약 3.0 mg 내지 약 3.5 mg, 약 3.5 mg 내지 약 4.0 mg, 약 4.0 mg 내지 약 4.5 mg, 또는 약 4.5 mg 내지 약 5.0 mg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 티모신- α 는 1.0 mg 또는 1.6 mg의 양을 함유하는 투여량으로 투여된다.
- [0834] 한 실시양태는 NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, 1회 투여 당 약 0.1 mg 내지 약 1.6 mg의 양을 함유하는 투여량의 자닥신[™]을 환자에게 피하로 1주 2회 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV 감염을 치료하기 위해 유효량의 자닥신[™] 티모신- α 및 유효량의 NS3 억제제를 사용하는 방법을 제공한다.
- [0835] TNF- α 길항제 및 인터페론과의 조합 요법
- [0836] 일부 실시양태는 유효량의 NS3 억제제 화합물, 유효량의 TNF- α 길항제 및 유효량의 1종 이상의 인터페론을 투여하는 것을 포함하는, HCV에 감염된 개체에서 HCV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0837] 한 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, IFN- γ 의 1회 투여 당 약 10 μg 내지 약 300 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하고, 이와 함께 TNF- α 길항제를 TNF- α 길항제의 1회 투여 당 약 0.1 μg 내지 약 40 mg의 양을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매

일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV 감염을 치료하기 위해 유효량의 IFN- γ 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0838] 한 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, IFN- γ 의 1회 투여 당 약 10 μg 내지 약 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하고, 이와 함께 TNF- α 길항제를 TNF- α 길항제의 1회 투여 당 약 0.1 μg 내지 약 40 mg 양의 약물을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV 감염을 치료하기 위해 유효량의 IFN- γ 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0839] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, 1주당 약 30 μg 내지 약 1,000 μg 양의 약물을 함유하는 총 매주 투여량의 IFN- γ 를 환자에게 피하로 qd, qod, tiw 또는 biw 분할 투여량으로 투여하거나, 또는 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하고, 이와 함께 TNF- α 길항제를 TNF- α 길항제의 1회 투여 당 약 0.1 μg 내지 약 40 mg의 양을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 IFN- γ 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0840] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, 1주당 약 100 μg 내지 약 300 μg 양의 약물을 함유하는 총 매주 투여량의 IFN- γ 를 환자에게 피하로 qd, qod, tiw 또는 biw 분할 투여량으로 투여하거나, 또는 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하고, 이와 함께 TNF- α 길항제를 TNF- α 길항제의 1회 투여 당 약 0.1 μg 내지 약 40 mg의 양을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 IFN- γ 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0841] 한 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 의 1회 투여 당 약 1 μg 내지 약 30 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®]을 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하고, 이와 함께 TNF- α 길항제를 TNF- α 길항제의 1회 투여 당 약 0.1 μg 내지 약 40 mg의 양을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV 감염을 치료하기 위해 유효량의 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 및 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0842] 한 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 의 1회 투여 당 약 1 μg 내지 약 9 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®]을 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, biw, qw, qow, 1개월 3회, 1개월 1회, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하고, 이와 함께 TNF- α 길항제를 TNF- α 길항제의 1회 투여 당 약 0.1 μg 내지 약 40 mg의 양을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HCV 감염을 치료하기 위해 유효량의 인퍼젠[®] 컨센서스 IFN- α 및 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0843] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, PEG화 컨센서스 IFN- α (PEG-CIFN)의 1회 투여 당 약 4 μg 내지 약 60 μg 양의 CIFN 아미노산 중량을 함유하는 투여량의 PEG-CIFN을 환자에게 피하로 qw, qow, 1개월 3회 또는 1개월 1회 투여하고, 이와 함께 TNF- α 길항제를 TNF- α 길항제의 1회 투여 당 약 0.1 μg 내지 약 40 mg의 양을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 PEG화 컨센서스 IFN- α 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0844] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, PEG화 컨센서스 IFN- α (PEG-CIFN)의 1회 투여 당 약 18 μg 내지 약 24 μg 양의 CIFN 아미노산 중량을 함유하는 투여량의 PEG-CIFN을 환자에게 피하로 qw, qow, 1개월 3회 또는 1개월 1회 투여하고, 이와 함께 TNF- α 길항제를 TNF- α 길항제의 1회 투여 당 약 0.1 μg 내지 약 40 mg의 양을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 PEG화 컨센서스

IFN- α 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.

- [0845] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c의 1회 투여 당 약 1 MU 내지 약 20 MU 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c를 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하고, 이와 함께 TNF- α 길항제를 TNF- α 길항제의 1회 투여 당 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg의 양을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.
- [0846] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c의 1회 투여 당 약 3 MU 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c를 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하고, 이와 함께 TNF- α 길항제를 TNF- α 길항제의 1회 투여 당 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg의 양을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.
- [0847] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c의 1회 투여 당 약 10 MU 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c를 환자에게 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하고, 이와 함께 TNF- α 길항제를 TNF- α 길항제의 1회 투여 당 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg의 양을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.
- [0848] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, 페가시스[®] PEG화 IFN- α 2a의 1회 투여 당 약 90 μ g 내지 약 360 μ g 양의 약물을 함유하는 투여량의 페가시스[®]를 환자에게 피하로 qw, qow, 1개월 3회 또는 1개월 1회 투여하고, 이와 함께 TNF- α 길항제를 TNF- α 길항제의 1회 투여 당 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg의 양을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 페가시스[®] PEG화 IFN- α 2a 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.
- [0849] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, 페가시스[®] PEG화 IFN- α 2a의 1회 투여 당 약 180 μ g 양의 약물을 함유하는 투여량의 페가시스[®]를 환자에게 피하로 qw, qow, 1개월 3회 또는 1개월 1회 투여하고, 이와 함께 TNF- α 길항제를 TNF- α 길항제의 1회 투여 당 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg의 양을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 페가시스[®] PEG화 IFN- α 2a 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.
- [0850] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, PEG-인트론[®] PEG화 IFN- α 2b의 1회 투여 당 약 0.75 μ g 내지 약 3.0 μ g/kg 체중 양의 약물을 함유하는 투여량의 PEG-인트론[®]을 환자에게 피하로 qw, qow, 1개월 3회 또는 1개월 1회 투여하고, 이와 함께 TNF- α 길항제를 TNF- α 길항제의 1회 투여 당 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg의 양을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 PEG-인트론[®] PEG화 IFN- α 2b 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.
- [0851] 또다른 실시양태는, NS3 억제제 화합물 처치 기간 중 원하는 기간 동안, PEG-인트론[®] PEG화 IFN- α 2b의 1회 투여 당 약 1.5 μ g/kg 체중 양의 약물을 함유하는 투여량의 PEG-인트론[®]을 환자에게 피하로 qw, qow, 1개월 3회 또는 1개월 1회 투여하고, 이와 함께 TNF- α 길항제를 TNF- α 길항제의 1회 투여 당 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg의 양을 함유하는 투여량으로 피하로 qd, qod, tiw, biw, 또는 매일 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바이러스 감염을 치료하기 위해 유효량의 PEG-인트론[®] PEG화 IFN- α 2b 및 유효량

의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0852] 다른 항-바이러스제와의 조합 요법

[0853] HCV NS3 헬리카제의 억제제와 같은 다른 작용제도 조합 요법에 매력적인 약물이며, 본원에 기재된 조합 요법에 서의 사용이 고려된다. HCV 단백질 서열에 상보적이며 바이러스 코어 단백질의 발현을 억제하는 리보자임, 예를 들어 헵타자임(Heptazyme)TM 및 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오타이드도 본원에 기재된 조합 요법에 사용하기에 적합하다.

[0854] 일부 실시양태에서, 추가의 항-바이러스제(들)은 본원에 기재한 NS3 억제제 화합물 처치의 전체 과정 동안 투여되며, 처치 기간의 시작과 종료 시점이 일치한다. 다른 실시양태에서, 추가의 항-바이러스제(들)은 NS3 억제제 화합물 처치 기간과 중복되는 기간 동안 투여되며, 예를 들어 추가의 항-바이러스제(들) 처치가 NS3 억제제 화합물 처치 시작 이전에 시작되고 NS3 억제제 화합물 처치 종료 이전에 종료되거나, 추가의 항-바이러스제(들) 처치가 NS3 억제제 화합물 처치 시작 이후에 시작되고 NS3 억제제 화합물 처치 종료 이후에 종료되거나, 추가의 항-바이러스제(들) 처치가 NS3 억제제 화합물 처치 시작 이후에 시작되고 NS3 억제제 화합물 처치 종료 이전에 종료되거나, 또는 추가의 항-바이러스제(들) 처치가 NS3 억제제 화합물 처치 시작 이전에 시작되고 NS3 억제제 화합물 처치 종료 이후에 종료된다.

[0855] NS3 억제제 화합물은 1종 이상의 추가의 항-바이러스제와 함께 (즉, 개별 제제로 동시에; 동일 제제로 동시에; 개별 제제로 약 48시간 이내, 약 36시간 이내, 약 24시간 이내, 약 16시간 이내, 약 12시간 이내, 약 8시간 이내, 약 4시간 이내, 약 2시간 이내, 약 1시간 이내, 약 30분 이내 또는 약 15분 이내 또는 그보다 더 짧은 시간 내에) 투여될 수 있다.

[0856] 비-제한적인 예로서, IFN- α 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 요법을, 1회 투여당 100 μ g 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 피하로 1주 1회, 매 8일마다 1회, 또는 매 10일마다 1회 투여하는 것을 포함하는 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0857] 비-제한적인 예로서, IFN- α 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 요법을, 1회 투여당 150 μ g 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 피하로 1주 1회, 매 8일마다 1회, 또는 매 10일마다 1회 투여하는 것을 포함하는 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0858] 비-제한적인 예로서, IFN- α 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 요법을, 1회 투여당 200 μ g 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 피하로 1주 1회, 매 8일마다 1회, 또는 매 10일마다 1회 투여하는 것을 포함하는 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0859] 비-제한적인 예로서, IFN- α 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 요법을, 1회 투여당 9 μ g 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 피하로 1일 1회 또는 1주 3회 투여하는 것을 포함하는 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0860] 비-제한적인 예로서, IFN- α 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 요법을, 1회 투여당 15 μ g 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 피하로 1일 1회 또는 1주 3회 투여하는 것을 포함하는 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0861] 비-제한적인 예로서, IFN- γ 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- γ 요법을, 1회 투여당 25 μ g 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 피하로 1주 3회 투여하는 것을 포함하는 IFN- γ 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0862] 비-제한적인 예로서, IFN- γ 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- γ 요법을, 1회 투여당 50 μ g 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 피하로 1주 3회 투여하는 것을 포함하는 IFN- γ 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

- [0863] 비-제한적인 예로서, IFN- γ 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- γ 요법을, 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 피하로 1주 3회 투여하는 것을 포함하는 IFN- γ 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.
- [0864] 비-제한적인 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 피하로 1주 1회, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 50 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하는 것을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.
- [0865] 비-제한적인 예로서, TNF 길항제 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 TNF 길항제 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 25 mg 약물량의 에타너셉트(etanercept)를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (b) 1회 투여 당 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙(infliximab)을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (c) 1회 투여 당 40 mg 약물량의 아달리무맙(adalimumab)을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 TNF 길항제 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.
- [0866] 비-제한적인 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 피하로 1주 1회, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하는 것을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.
- [0867] 비-제한적인 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 150 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 피하로 1주 1회, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 50 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하는 것을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.
- [0868] 비-제한적인 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 150 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 피하로 1주 1회, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하는 것을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.
- [0869] 비-제한적인 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 200 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 피하로 1주 1회, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 50 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하는 것을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.
- [0870] 비-제한적인 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 200 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 피하로 1주 1회, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하는 것을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.
- [0871] 비-제한적인 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 9 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 피하로 1주 3회 투여하고, (b) 1회 투여 당 25 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하는 것을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.
- [0872] 비-제한적인 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 9 μg 양의 약물을

IFN- γ 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 15 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 피하로 1일 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 50 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하는 것을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0882] 비-제한적인 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 15 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 피하로 1일 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하는 것을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0883] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 피하로 1주 1회, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0884] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 피하로 1주 1회, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 50 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0885] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 150 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 피하로 1주 1회, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 50 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0886] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 150 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 피하로 1주 1회, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0887] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 200 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 피하로 1주 1회,

매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 50 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0888] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 200 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 피하로 1주 1회, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0889] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 9 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 피하로 1주 3회 투여하고, (b) 1회 투여 당 25 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0890] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 9 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 피하로 1주 3회 투여하고, (b) 1회 투여 당 50 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0891] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 9 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 피하로 1주 3회 투여하고, (b) 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0892] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 9 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 피하로 1일 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 25 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

- [0893] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 9 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 피하로 1일 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 50 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.
- [0894] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 9 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 피하로 1일 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.
- [0895] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 15 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 피하로 1주 3회 투여하고, (b) 1회 투여 당 25 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.
- [0896] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 15 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 피하로 1주 3회 투여하고, (b) 1회 투여 당 50 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.
- [0897] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 15 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 피하로 1주 3회 투여하고, (b) 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.
- [0898] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 15 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 피하로 1일 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 25 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다

다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0899] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 15 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 피하로 1일 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 50 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0900] 비-제한적인 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 15 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 피하로 1일 1회 투여하고, (b) 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하며, (c) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0901] 비-제한적인 예로서, IFN- α 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 피하로 1주 1회, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 투여하고, (b) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0902] 비-제한적인 예로서, IFN- α 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 150 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 피하로 1주 1회, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 투여하고, (b) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0903] 비-제한적인 예로서, IFN- α 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 200 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 를 피하로 1주 1회, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 투여하고, (b) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0904] 비-제한적인 예로서, IFN- α 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 9 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 피하로 1일 1회 또는 1주 3회 투여하고, (b) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0905] 비-제한적인 예로서, IFN- α 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN-

α 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 15 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 인퍼젠[®] 인터페론 알파콘-1을 피하로 1일 1회 또는 1주 3회 투여하고, (b) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0906] 비-제한적인 예로서, IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 25 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하고, (b) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0907] 비-제한적인 예로서, IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 50 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하고, (b) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0908] 비-제한적인 예로서, IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (a) 1회 투여 당 100 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 IFN- γ 를 피하로 1주 3회 투여하고, (b) (i) 25 mg 양의 에타너셉트를 피하로 1주 2회 투여하는 것, (ii) 3 mg 약물/kg 체중 양의 인플릭시맙을 정맥내로 제0주, 제2주 및 제6주에 투여한 후에 매 8주마다 투여하는 것, 또는 (iii) 40 mg 양의 아달리무맙을 피하로 1주 1회 또는 매 2주마다 1회 투여하는 것의 군으로부터 선택된 투여량의 TNF 길항제를 투여하는 것을 포함하는 IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0909] 비-제한적인 예로서, 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 요법을 포함하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 요법을, 1회 투여 당 180 μg 양의 약물을 함유하는 투여량의 PEG인터페론 알파-2a를 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 피하로 1주 1회 투여하는 것을 포함하는 PEG인터페론 알파-2a 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0910] 비-제한적인 예로서, 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 요법을 포함하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 모노PEG화 (30 kD, 직쇄) 컨센서스 IFN- α 요법을, 1회 투여 당 1.0 μg 내지 1.5 μg 약물/kg 체중의 양을 함유하는 투여량의 PEG인터페론 알파-2b를 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 피하로 1주 1회 또는 2회 투여하는 것을 포함하는 PEG인터페론 알파-2b 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0911] 비-제한적인 예로서, 임의의 상기 방법들은 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 1일 당 경구 투여되는 400 mg, 800 mg, 1000 mg 또는 1200 mg 양의 약물을 함유하는 투여량의 리바비린을 임의로 1일 당 2회 이상의 분할 투여량으로 투여하는 것을 포함하도록 변형될 수 있다.

[0912] 비-제한적인 예로서, 임의의 상기 방법들은 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 (i) 환자의 체중이 75 kg 미만이라면 1일 당 경구 투여되는 1000 mg 양의 약물 또는 (ii) 환자의 체중이 75 kg 이상이라면 1일 당 경구 투여되는 1200 mg 양의 약물을 함유하는 투여량의 리바비린을 임의로 1일 당 2회 이상의 분할 투여량으로 투여하는 것을 포함하도록 변형될 수 있다.

[0913] 비-제한적인 예로서, 임의의 상기 방법들은 본 발명의 NS3 억제제 요법을, NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 1일 당 경구 투여되는 0.01 mg 내지 0.1 mg 약물/kg 체중의 투여량을 임의로 1일 당 2회 이상의 분할 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 NS3 억제제 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0914] 비-제한적인 예로서, 임의의 상기 방법들은 본 발명의 NS3 억제제 요법을, 1일 당 경구 투여되는 0.1 mg 내지 1 mg 약물/kg 체중의 투여량을 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 임의로 1일 당 2회 이상의

분할 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 NS3 억제제 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0915] 비-제한적인 예로서, 임의의 상기 방법들은 본 발명의 NS3 억제제 요법을, 1일 당 경구 투여되는 1 mg 내지 10 mg 약물/kg 체중의 투여량을 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 임의로 1일 당 2회 이상의 분할 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 NS3 억제제 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0916] 비-제한적인 예로서, 임의의 상기 방법들은 본 발명의 NS3 억제제 요법을, 1일 당 경구 투여되는 10 mg 내지 100 mg 약물/kg 체중의 투여량을 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 임의로 1일 당 2회 이상의 분할 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 NS3 억제제 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0917] 비-제한적인 예로서, NS5B 억제제 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 NS5B 억제제 요법을, 1일 당 경구 투여되는 0.01 mg 내지 0.1 mg 약물/kg 체중의 투여량을 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 임의로 1일 당 2회 이상의 분할 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 NS5B 억제제 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0918] 비-제한적인 예로서, NS5B 억제제 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 NS5B 억제제 요법을, 1일 당 경구 투여되는 0.1 mg 내지 1 mg 약물/kg 체중의 투여량을 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 임의로 1일 당 2회 이상의 분할 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 NS5B 억제제 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0919] 비-제한적인 예로서, NS5B 억제제 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 NS5B 억제제 요법을, 1일 당 경구 투여되는 1 mg 내지 10 mg 약물/kg 체중의 투여량을 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 임의로 1일 당 2회 이상의 분할 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 NS5B 억제제 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0920] 비-제한적인 예로서, NS5B 억제제 요법을 특징으로 하는 임의의 상기 방법들은, 본 발명의 NS5B 억제제 요법을, 1일 당 경구 투여되는 10 mg 내지 100 mg 약물/kg 체중의 투여량을 NS3 억제제 화합물을 사용하는 원하는 처치 기간 동안 임의로 1일 당 2회 이상의 분할 투여량으로 투여하는 것을 포함하는 NS5B 억제제 요법으로 대체하여 변형될 수 있다.

[0921] 환자 식별

[0922] 특정 실시양태에서, HCV 환자의 치료에 이용된 약물 요법의 특정 요법은 환자에서 나타나는 특정한 질환 파라미터, 예를 들어 초기 바이러스 부하량, 환자내 HCV 감염의 유전형, 간 조직학 및/또는 환자에서의 간 섬유증 단계에 따라 선택된다.

[0923] 따라서, 일부 실시양태는 치료에 실패한 환자에게 48주의 기간 동안 처치하도록 변형된, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0924] 다른 실시양태는 무반응 환자에게 처치되도록 변형되어 상기 환자에게 48주 과정의 요법을 실시하는, HCV에 관한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0925] 다른 실시양태는 재발 환자에게 처치되도록 변형되어 상기 환자에게 48주 과정의 요법을 실시하는, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0926] 다른 실시양태는 HCV 유전형 1에 감염된 미투약 환자에게 처치되도록 변형되어 상기 환자에게 48주 과정의 요법을 실시하는, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0927] 다른 실시양태는 HCV 유전형 4에 감염된 미투약 환자에게 처치되도록 변형되어 상기 환자에게 48주 과정의 요법을 실시하는, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0928] 다른 실시양태는 HCV 유전형 1에 감염된 미투약 환자에게 처치되도록 변형되고, 이때 상기 환자는 높은 바이러스 부하량(HVL) (여기서, "HVL"은 혈청 1 mL 당 HCV 게놈 카피수가 2×10^6 개 초과인 HCV 바이러스 부하량을 지칭함)을 가지며, 상기 환자에게 48주 과정의 요법을 실시하는, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0929] 한 실시양태는 (1) 노텔 점수가 3 또는 4로 측정되는 바와 같이 진행성 또는 중증 단계의 간 섬유증을 갖는 환자를 식별하는 단계, 이후에는 (2) 상기 환자에게 본 발명의 방법에 의한 약물 요법을 약 24주 내지 약 60주, 또는 약 30주 내지 약 1년, 또는 약 36주 내지 약 50주, 또는 약 40주 내지 약 48주, 또는 약 24주 이상, 또는

약 30주 이상, 또는 약 36주 이상, 또는 약 40주 이상, 또는 약 48주 이상, 또는 약 60주 이상의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0930] 또다른 실시양태는 (1) 노텔 점수가 3 또는 4로 측정되는 바와 같이 진행성 또는 중증 단계의 간 섬유증을 갖는 환자를 식별하는 단계, 이후에는 (2) 상기 환자에게 본 발명의 방법에 의한 약물 요법을 약 40주 내지 약 50주, 또는 약 48주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0931] 또다른 실시양태는 (1) HCV 유전형 1에 감염되고 환자 혈청 1 mL 당 바이러스 게놈 카피수가 2백만개 초과인 초기 바이러스 부하량을 갖는 환자를 식별하는 단계, 이후에는 (2) 상기 환자에게 본 발명의 방법에 의한 약물 요법을 약 24주 내지 약 60주, 또는 약 30주 내지 약 1년, 또는 약 36주 내지 약 50주, 또는 약 40주 내지 약 48주, 또는 약 24주 이상, 또는 약 30주 이상, 또는 약 36주 이상, 또는 약 40주 이상, 또는 약 48주 이상, 또는 약 60주 이상의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0932] 또다른 실시양태는 (1) HCV 유전형 1에 감염되고 환자 혈청 1 mL 당 바이러스 게놈 카피수가 2백만개 초과인 초기 바이러스 부하량을 갖는 환자를 식별하는 단계, 이후에는 (2) 상기 환자에게 본 발명의 방법에 의한 약물 요법을 약 40주 내지 약 50주, 또는 약 48주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0933] 또다른 실시양태는 (1) HCV 유전형 1에 감염되고 환자 혈청 1 mL 당 바이러스 게놈 카피수가 2백만개 초과인 초기 바이러스 부하량을 가지며 노텔 점수가 0, 1 또는 2로 측정되는 바와 같이 간 섬유증이 전혀 없거나, 또는 초기의 간 섬유증을 가진 환자를 식별하는 단계, 이후에는 (2) 상기 환자에게 본 발명의 방법에 의한 약물 요법을 약 24주 내지 약 60주, 또는 약 30주 내지 약 1년, 또는 약 36주 내지 약 50주, 또는 약 40주 내지 약 48주, 또는 약 24주 이상, 또는 약 30주 이상, 또는 약 36주 이상, 또는 약 40주 이상, 또는 약 48주 이상, 또는 약 60주 이상의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0934] 또다른 실시양태는 (1) HCV 유전형 1에 감염되고 환자 혈청 1 mL 당 바이러스 게놈 카피수가 2백만개 초과인 초기 바이러스 부하량을 가지며 노텔 점수가 0, 1 또는 2로 측정되는 바와 같이 간 섬유증이 전혀 없거나, 또는 초기의 간 섬유증을 가진 환자를 식별하는 단계, 이후에는 (2) 상기 환자에게 본 발명의 방법에 의한 약물 요법을 약 40주 내지 약 50주, 또는 약 48주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0935] 또다른 실시양태는 (1) HCV 유전형 1에 감염되고 환자 혈청 1 mL 당 바이러스 게놈 카피수가 2백만개 이하인 초기 바이러스 부하량을 갖는 환자를 식별하는 단계, 이후에는 (2) 상기 환자에게 본 발명의 방법에 의한 약물 요법을 약 20주 내지 약 50주, 또는 약 24주 내지 약 48주, 또는 약 30주 내지 약 40주, 또는 최대 약 20주까지, 또는 최대 약 24주까지, 또는 최대 약 30주까지, 또는 최대 약 36주까지, 또는 최대 약 48주까지의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0936] 또다른 실시양태는 (1) HCV 유전형 1에 감염되고 환자 혈청 1 mL 당 바이러스 게놈 카피수가 2백만개 이하인 초기 바이러스 부하량을 갖는 환자를 식별하는 단계, 이후에는 (2) 상기 환자에게 본 발명의 방법에 의한 약물 요법을 약 20주 내지 약 24주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0937] 또다른 실시양태는 (1) HCV 유전형 1에 감염되고 환자 혈청 1 mL 당 바이러스 게놈 카피수가 2백만개 이하인 초기 바이러스 부하량을 갖는 환자를 식별하는 단계, 이후에는 (2) 상기 환자에게 본 발명의 방법에 의한 약물 요법을 약 24주 내지 약 48주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0938] 또다른 실시양태는 (1) HCV 유전형 2 또는 3에 감염된 환자를 식별하는 단계, 이후에는 (2) 상기 환자에게 본 발명의 방법에 의한 약물 요법을 약 24주 내지 약 60주, 또는 약 30주 내지 약 1년, 또는 약 36주 내지 약 50주, 또는 약 40주 내지 약 48주, 또는 약 24주 이상, 또는 약 30주 이상, 또는 약 36주 이상, 또는 약 40주 이상, 또는 약 48주 이상, 또는 약 60주 이상의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0939] 또다른 실시양태는 (1) HCV 유전형 2 또는 3에 감염된 환자를 식별하는 단계, 이후에는 (2) 상기 환자에게 본

발명의 방법에 의한 약물 요법을 약 20주 내지 약 50주, 또는 약 24주 내지 약 48주, 또는 약 30주 내지 약 40주, 또는 최대 약 20주까지, 또는 최대 약 24주까지, 또는 최대 약 30주까지, 또는 최대 약 36주까지, 또는 최대 약 48주까지의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0940] 또다른 실시양태는 (1) HCV 유전형 2 또는 3에 감염된 환자를 식별하는 단계, 이후에는 (2) 상기 환자에게 본 발명의 방법에 의한 약물 요법을 약 20주 내지 약 24주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0941] 또다른 실시양태는 (1) HCV 유전형 2 또는 3에 감염된 환자를 식별하는 단계, 이후에는 (2) 상기 환자에게 본 발명의 방법에 의한 약물 요법을 약 24주 이상의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0942] 또다른 실시양태는 (1) HCV 유전형 1 또는 4에 감염된 환자를 식별하는 단계, 이후에는 (2) 상기 환자에게 본 발명의 방법에 의한 약물 요법을 약 24주 내지 약 60주, 또는 약 30주 내지 약 1년, 또는 약 36주 내지 약 50주, 또는 약 40주 내지 약 48주, 또는 약 24주 이상, 또는 약 30주 이상, 또는 약 36주 이상, 또는 약 40주 이상, 또는 약 48주 이상, 또는 약 60주 이상의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0943] 또다른 실시양태는 (1) HCV 유전형 5, 6, 7, 8 및 9 중 임의의 유전형을 특징으로 하는 HCV에 감염된 환자를 식별하는 단계, 이후에는 (2) 상기 환자에게 본 발명의 방법에 의한 약물 요법을 약 20주 내지 약 50주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0944] 또다른 실시양태는 (1) HCV 유전형 5, 6, 7, 8 및 9 중 임의의 유전형을 특징으로 하는 HCV에 감염된 환자를 식별하는 단계, 이후에는 (2) 상기 환자에게 본 발명의 방법에 의한 약물 요법을 약 24주 이상 내지 최대 약 48주까지의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된, HCV 감염을 치료하기 위한 임의의 상기 방법들을 제공한다.

[0945] 치료에 적합한 대상체

[0946] 임의의 상기 치료 요법은 HCV에 감염된 것으로 진단된 개체에게 투여될 수 있다. 임의의 상기 치료 요법은 HCV 감염에 대해 이전 치료에 실패한 개체 ("치료에 실패한 환자" - 무반응자 및 재발자 포함)에게 투여될 수 있다.

[0947] 많은 실시양태에서는 임상적으로 HCV에 감염된 것으로 진단받은 개체에게 특히 관심이 있다. HCV에 감염된 개체들은 이들의 혈액 중에 HCV RNA를 갖고/갖거나 이들의 혈청 중에 항-HCV 항체를 갖는 것으로서 식별된다. 이러한 개체들은 항-HCV ELISA-양성 개체, 및 양성 재조합 면역블롯 분석 (RIBA) 결과를 갖는 개체를 포함한다. 이러한 개체들은 또한 상승된 혈청 ALT 수준을 가질 수 있으나, 반드시 요구되는 것은 아니다.

[0948] 임상적으로 HCV에 감염된 것으로 진단받은 개체는 미투약 개체 (예를 들어, HCV에 대해 이전에 치료받은 적이 없는 개체, 특히 IFN- α -기재 및/또는 리바비린-기재 요법을 이전에 받은 적이 없는 개체) 및 HCV에 대한 이전 치료에 실패한 개체("치료에 실패한" 환자)를 포함한다. 치료에 실패한 환자는 무반응자 (즉, HCV 역가가 HCV에 대한 이전 치료, 예를 들어 이전의 IFN- α 단일 요법, 이전의 IFN- α 및 리바비린 조합 요법, 또는 이전의 PEG화 IFN- α 및 리바비린 조합 요법에 의해 유의하게 또는 충분히 감소되지 않은 개체); 및 재발자 (즉, HCV를 위해 이전에 치료를 받은 적은 있는 개체, 예를 들어 이전의 IFN- α 단일 요법, 이전의 IFN- α 및 리바비린 조합 요법, 또는 이전의 PEG화 IFN- α 및 리바비린 조합 요법을 받아 HCV 역가가 감소된 후에 다시 증가한 개체)를 포함한다.

[0949] 특정한 관심 실시양태에서, 개체는 혈청 1 mL 당 HCV 게놈 카피수가 약 10^5 개 이상, 약 5×10^5 개 이상, 또는 약 10^6 개 이상, 또는 약 2×10^6 개 이상인 HCV 역가를 갖는다. 환자는 임의의 HCV 유전형 (유전형 1a 및 1b를 비롯한 유전형 1, 유전형 2, 3, 4, 6 등 및 아형 (예컨대, 2a, 2b, 3a 등))에 감염될 수 있으며, 특히 HCV 유전형 1 및 특정 HCV 아형 및 유사종(quasispecies)과 같은 유전형은 치료하기 어렵다.

[0950] 또한, 중증 섬유증 또는 초기 경화증 (비-비대상성 차일드-피그 분류군 A 또는 그 미만)을 나타내거나 만성 HCV 감염으로 인해 보다 진행된 경화증 (비대상성, 차일드-피그 분류군 B 또는 C)을 나타내는 개체, 및 IFN- α -기재 요법을 이용한 이전의 항-바이러스 치료에도 불구하고 바이러스혈증이거나, IFN- α -기재 요법을 견뎌낼 수 없거

나, 또는 이러한 요법이 금기시되는 HCV-양성 개체들 (전술한 바와 같음)에 관심이 있다. 특정한 관심 실시양태에서, 메타비르 점수 시스템에 따라 단계 3 또는 4의 간 섬유증을 갖는 HCV-양성 개체들이 본원에 기재한 방법을 이용한 치료에 적합하다. 다른 실시양태에서, 본 실시양태의 방법으로 치료하기에 적합한 개체는 간 이식을 기다리는 환자들을 비롯하여 상당히-진행된 간 경화증을 갖는 환자 등을 포함하는, 임상 소견으로 비대상성 경화증을 갖는 환자이다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재한 방법을 이용한 치료에 적합한 개체는 초기 섬유증을 갖는 개체들을 비롯하여 더 경미한 정도의 섬유증을 갖는 환자 (메타비르, 루드빅 및 쇼이어 점수 시스템에서 단계 1 및 2; 또는 이삭 점수 시스템에서 단계 1, 2 또는 3)를 포함한다.

[0951] **NS3 억제제의 제조**

[0952] 하기 단락에서의 NS3 억제제는 각 단락에 나타난 절차 및 반응식에 따라 제조될 수 있다. NS3 억제제 단락의 각 제조법에서의 번호는 단지 특정 단락에 대한 것을 의미하는 것일 뿐이고, 다른 단락에서의 동일 번호라고 파악하거나 그와 혼동해서는 안된다.

[0953] **방법**

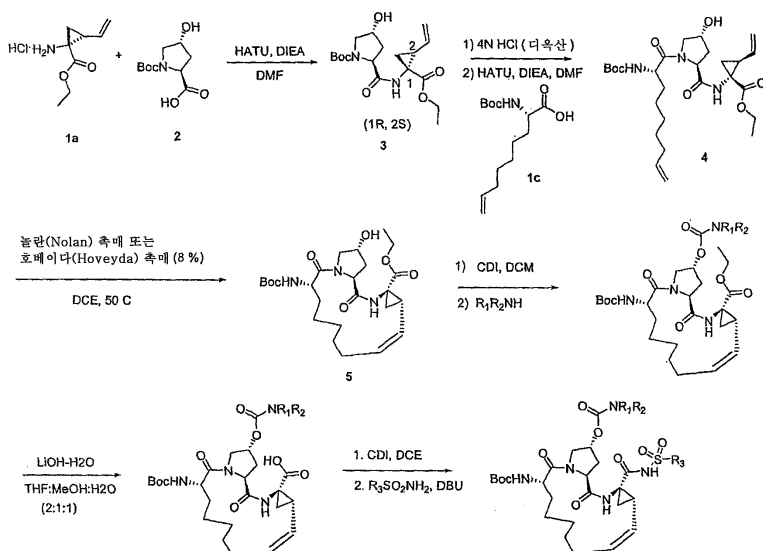
[0954] 하기 단락에서의 HCV 프로테아제 억제제는 각 단락에 나타난 절차 및 반응식에 따라 제조될 수 있다. 이러한 합성에 사용된 특정 화합물 및 중간체는 다른 문헌에도 기재된 바 있다. 예를 들어, 하기 단락 I의 반응식 1에서, 중간체 1(R)-tert-부톡시카르보닐아미노-2(S)-비닐-시클로프로판카복실산 에틸 에스테르 (1a) 및 2(S)-tert-부톡시카르보닐아미노-논-8-엔산 (1c)의 합성, 및 트리펩티드 4의 폐환-복분해는 국제 출원 제 PCT/US2004/033970호 (국제 공개 제WO 2005/037214호) 및 제PCT/CA00/00353호 (공개 제WO 00/59929호)에 기재된 것과 유사한 방식으로 수행되었다. NS3 억제제 단락의 각 제조법에서의 번호는 단지 특정 단락에 대한 것을 의미하는 것일 뿐이고, 다른 단락에서의 동일 번호라고 파악하거나 그와 혼동해서는 안된다.

실시예

[0955] **NS3 억제제의 제조: 단락 I**

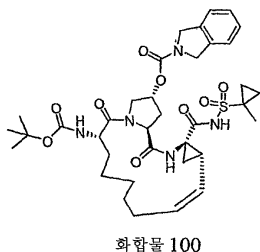
[0956] 본 단락에서 NS3 억제제의 제조에 대해 기재된 일반적인 합성 반응식은 하기 반응식 1에 도시되며, 화합물 100의 합성에 관한 하기 기재로 예시된다:

반응식 1



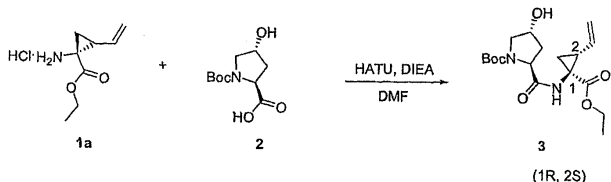
[0957]

[0958] 화합물 100의 합성:



[0959]

[0960] A. 단계 1: 2S-(1-에톡시카르보닐-2-비닐-시클로프로필카르바모일)-4R-히드록시-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (3)의 합성

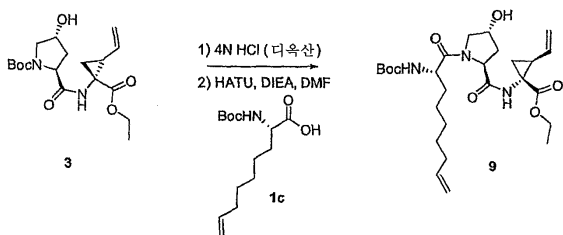


[0961]

[0962] 에틸-(1R,2S)/(1S,2R)-1-아미노-2-비닐시클로프로필 카르복실레이트 (1a, 1.0 g, 5.2 mmol), 트랜스-N-(tert-부톡시카르보닐)-4-히드록시-L-프롤린 (2, 1.3 g, 1.1 당량) 및 HATU (2.7 g, 1.1 당량)이 충전된 플라스크에 DMF 30 mL를 첨가하여 용액을 제조하였다. 이것을 빙수조에서 0℃로 냉각시킨 후에 DMF (15 mL) 중 DIEA (4.4 mL, 4 당량)의 용액을 서서히 첨가하며 교반하였다. 상기 반응물이 실온으로 가온되도록 하고 밤새 교반하였다.

[0963] 16시간 후에 반응이 완료되었음이 HPLC로 모니터링되었다. 이것을 EtOAc (100 mL)로 희석하여 물 (3×40 mL), 포화 NaHCO₃ (2×40 mL) 및 염수 (2×40 mL)로 세척한 후에 Na₂SO₄상에서 건조 및 농축시켜, 짙은 구리 색상의 오일을 수득하였다. 상기 조 생성물을 실리카 겔상에서 정제하여 (용출액: 아세톤/헥산 3:7), 순수한 3을 황갈색 발포형 분말 (770 mg, 32%)로서 수득하였다.

[0964] 단계 2: 1R-[[1-(2S-tert-부톡시카르보닐아미노-논-8-에노일)-4R-히드록시-피롤리딘-2S-카르보닐]-아미노]-2S-비닐-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르 (9)의 합성



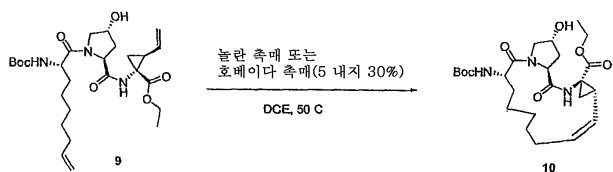
[0965]

[0966] 화합물 3 (2.85 g, 7.7 mmol)을 4 N HCl (디옥산) 10 mL 중에 용해하고 실온에서 90분 동안 방치하여, Boc 보호기를 제거하였다. 이어서, 농축시켜 아세토니트릴 중에 취하고 다시 2회 농축시켰다. 상기 밝은 갈색빛 잔류물에 1c (2.2 g, 8.1 mmol) 및 HATU (3.2 g, 8.5 mmol)를 첨가한 후에 DMF 80 mL를 질소하에 첨가하였다. 상기 반응물을 빙수조상에서 15분 동안 냉각시킨 후에 DIEA (5.4 mL, 30.9 mmol)의 DMF 용액 5 mL를 상기 반응물에 적가하며 교반하였다. 빙조의 온도가 서서히 실온으로 올라가도록 방치하고 반응물을 밤새 교반하였다.

[0967] 18시간 후에 TLC는 반응 완료를 보여주었다. 상기 반응물을 EtOAc (300 mL)로 희석하고 물 (3×150 mL), 포화 NaHCO₃ (2×150 mL), 염수 (150 mL)로 세척하여 건조 (Na₂SO₄)시키고 용매를 제거하였다. 상기 조 생성물을 바이오티지(Biotage) 40M에서의 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (용출액 = DCM 중 3% 내지 5% MeOH)로 정제하여, 9를 갈색빛 발포형 고체 (3.5 g, 87%)로서 수득하였다.

[0968] 단계 3: (1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-부톡시카르보닐아미노-18-히드록시-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로

[14.3.0.0]^{4,6}]논아테크-7-엔-4-카르복실산 에틸 에스테르 (10)의 합성



[0969]

[0970]

화합물 9 (2.6 g, 5.0 mmol)를 1 L 둥근 바닥 플라스크 중의 트리솔브(DriSolve)[®] DCE 500 mL 중에 용해하여 용액을 제조하였다. 이것에 1시간 동안 질소를 버블링하여 탈기시켰다. 이어서, 호베이다(Hoveyda) 촉매 (0.25 당량)를 실온에서 질소하에 첨가하였다. 상기 반응물을 예열된 오일조 (50℃)에 두고 밤새 교반하였다. 16시간 후에, 상기 반응물은 짙은 갈색빛으로 변화하였다. TLC (DCM/EtOAc 1:1)는 약간 더 낮은 R_f를 갖는 새로운 스팟(spot)으로 깨끗하게 전환되었음을 보여주었다. 상기 반응물을 농축하고 실리카 겔상에서 정제 (바이오 티지 40M, 용출액 = DCM/EtOAc, 1:1 내지 1:2 구배)하여, 생성물 10을 황갈색 발포형 분말 (0.64 g, 52%)로서 수득하였다.

[0971]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H),

1.43 (s, 9H), 1.20-1.50 (m, 6H), 1.53-1.68 (m, 2H), 1.83-1.96 (m, 2H), 1.98-2.28 (m, 4H),

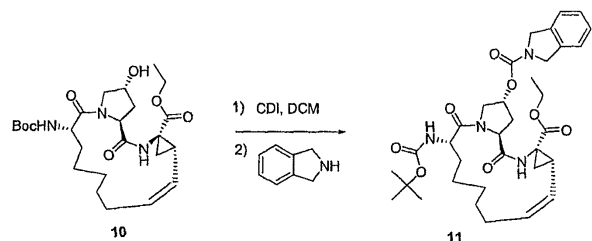
2.60 (m, 1H), 3.13 (brs, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.01-4.19 (m, 2H), 4.48 (m, 1H),

4.56 (brs, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.26 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.53 (m, 1H),

7.19 (brs, 1H). MS m/e 494.0 (M⁺+1).

[0972]

단계 4: (1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-부톡시카르보닐아미노-18-(1,3-디히드로-이소인돌-2-카르보닐옥시)-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0]^{4,6}]논아테크-7-엔-4-카르복실산 에틸 에스테르 (11)의 합성



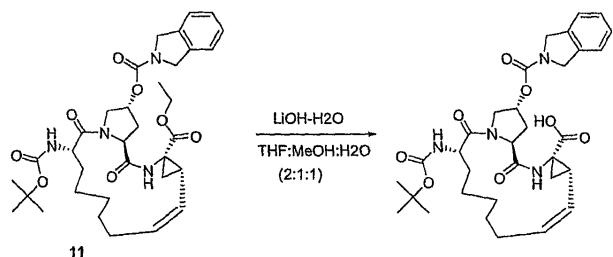
[0973]

[0974]

거대고리형(macrocyclic) 중간체 10 (110 mg, 0.22 mmol)을 DCM (2.2 mL) 중에 용해한 후에 CDI (45 mg, 0.27 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 15시간 후에 반응이 완료되었음이 TLC (DCM/MeOH 9:1)로 모니터링되었다. 2,3-디히드로-1H-이소인돌 (0.14 mL, 1.1 mmol)을 상기 반응물에 적가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 22시간 후에, TLC는 반응 완료를 보여주었다. 상기 반응물을 DCM (6 mL)으로 희석하고 1 N 수성 HCl (2×2 mL), 포화 중탄산나트륨 (2 mL), 염수 (2 mL)로 세척하여, 건조 (Na₂SO₄) 및 농축시켰다. 상기 조 생성물을 실리카 겔상에서 정제 (바이오티지 40S, 용출액: DCM 중 2 내지 4 % MeOH)하여, 11을 얻은 황색빛 발포형 분말 (131 mg, 90%)로서 수득하였다.

[0975]

B. 단계 5: (1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-부톡시카르보닐아미노-18-(1,3-디히드로-이소인돌-2-카르보닐옥시)-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0]^{4,6}]논아테크-7-엔-4-카르복실산의 합성



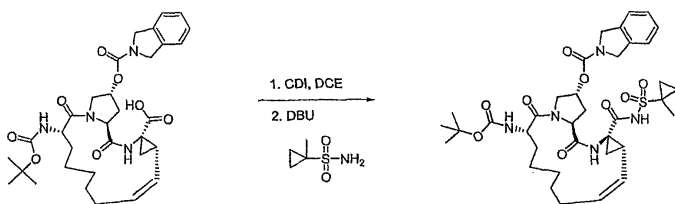
[0976]

[0977] 거대고리형 에스테르 11 (60 mg, 0.092 mmol)을 혼합 용매 (THF/MeOH/H₂O 2:1:1) 0.9 mL 중에 용해한 후에 LiOH-H₂O (23 mg, 6 당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 18시간 후에, TLC (DCM/MeOH 9:1)는 더 낮은 R_f를 갖는 깨끗하고 새로운 스팟을 보여주었다. 상기 반응물을 거의 건조해질 때까지 농축시키고 1 N 수성 HCl (15 mL)과 DCM (20 mL) 사이에 분배시켰다. 수성 층을 DCM (2×10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고 Na₂SO₄상에서 건조 및 농축하여, 원하는 화합물을 밝은 갈색빛 발포형 분말 (50 mg, 87%)로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.21-1.44 (m, 8H), 1.32 (s, 9H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 2H), 2.66-2.74 (m, 1H), 3.87-3.90 (m, 1H), 4.15 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.37-4.43 (m, 1H), 4.61-4.77 (m, 5H), 5.18 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 5.24-5.31 (m, 1H), 5.40-5.45 (m, 1H), 5.58-5.66 (m, 1H), 7.11-7.30 (m, 4H). MS m/e 611.0 (M⁺+1).

[0978]

[0979] C. 단계 6: (1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-디히드로-이소인돌-2-카르복실산 14-tert-부톡시카르보닐아미노-4-(1-메틸시클로프로판-1-술폰)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-18-일 에스테르 (화합물 100)의 합성



[0980]

[0981] 거대고리형 산 (50 mg, 0.082 mmol)을 트리솔브[®] DCE 0.8 mL 중에 용해한 후에 CDI (15.1 mg, 1.1 당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 50℃ 모래조에서 15분 동안 교반시켰고, TLC는 반응 완료를 보여주었다. 이어서, 1-메틸시클로프로판-1-술폰아미드 (11.1 mg, 1.0 당량)를 상기 반응물에 첨가한 후에 DBU (13.7 mg, 1.1 당량)를 실온에서 첨가하였다. 상기 반응물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였고, LCMS는 반응 완료를 보여주었다. 상기 조 생성물을 바이오티지 12S 실리카 컬럼에 바로 로딩하고, 플래쉬 크로마토그래피 (용출액 = 1% 포름산 함유 헥산 중 40% EtOAc)로 정제하여, 원하는 최종 생성물을 백색 고체 (35 mg, 58%)로서 수득하였다.

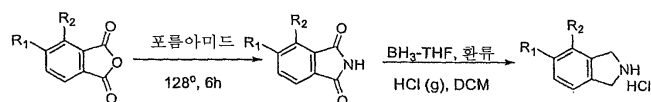
¹H NMR (400 MHz, d⁶-아세톤) δ 10.54 (bs, 1 H), 8.40 (br s, 1 H), 7.23-7.35 (m, 4 H), 6.16 (d, 1 H), 5.69 (q, 1 H), 5.45 (br s, 1 H), 5.00 (t, 1 H), 4.61-4.72 (m, 5 H), 4.46-4.51 (m, 1 H), 4.15-4.18 (m, 1 H), 3.85-3.89 (m, 1 H), 2.60-2.65 (m, 1 H), 2.35-2.52 (m, 3 H), 1.87-1.91 (m, 2 H), 1.72-1.75 (m, 1 H), 1.61-1.65 (m, 1 H), 1.19-1.58 (m, 21 H), 0.82-0.90 (m, 2 H). MS m/z 727.3 (M⁺, APCI-).

[0982]

[0983] 상기 합성에 사용된 1-메틸시클로프로판-1-술폰아미드는 미국 특허 출원 제2004/0048802 A1호에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다. 본원에 기재된 다른 1-치환된 시클로프로판-1-술폰아미드 역시 유사한 방식으로 제조하였다.

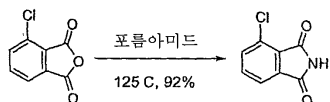
[0984] 사용된 치환된 이소인돌린은 시판사로부터 구입하거나, 생성물을 히드로클로라이드 염으로 분리하였다는 점을 제외하고는 특허 출원서 (제WO 2005/037214 A2호)에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다. 본 단락의 이소인돌린의 합성에 관한 일반적인 반응식은 하기 반응식 2에 나타내었다.

반응식 2



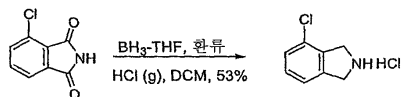
[0985]

[0986] 4-클로로-2,3-디히드로-1H-이소인돌린 히드로클로라이드의 합성:



[0987]

[0988] 3-클로로프탈산 무수물 (5.00 g, 27.39 mmol)을 포름아미드 (55 mL) 중에서 교반하고 128℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 완료시, 가열을 멈추고 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켜 물 (180 mL)로 처리하고, 이 혼합물을 밤새 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하여 물로 세척하고 진공하에 밤새 건조시켜, 생성물을 크림색 고체 (4.59 g, 92%)로서 수득하였다.



[0989]

[0990] 4-클로로이소인돌린-1,3-디온 (4.59 g, 25.28 mmol)을 BH₃-THF 복합체 (101 mL, 101 mmol)로 처리하고, 상기 혼합물을 18시간 동안 환류 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시킨 후에 빙조에서 0℃로 냉각시켰다. MeOH (70 mL)를 적가하였다. 빙조를 치우고 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 6 N HCl (110 mL)을 첨가한 후에, 상기 혼합물을 1시간 동안 환류 가열하였다. 이어서, 상기 혼합물을 냉각시키고 부피의 대략 절반으로 농축시켜 DCM (2×)으로 세척하였다. 이어서, 수성물을 빙조에서 냉각시키고, NaOH 펠렛을 사용하여 pH = 11이 되도록 하였다. 이어서, 아민 생성물을 EtOAc (3×)로 추출하고, 합한 추출물을 건조 (MgSO₄)시켜 여과하고, 오일로 농축시켰다. 상기 오일을 DCM-헥산 (2:1) 혼합물 중에 재현탁하고 HCl 기체를 냉각된 용액에 15분 동안 버블링하였다. 이어서, Et₂O를 첨가하여 염 침전을 증대시켰다. 침전된 염을 여과로 수집하여 Et₂O로 세척하고, 밝은 자주색의 결정질 고체 (2.54 g, 53%)로 건조시켰다.

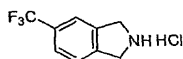
¹H NMR (400 MHz, DMSO

[0991]

d⁶) δ 10.02 (bs, 2 H), 7.46-7.37 (m, 3 H), 4.59 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H).

[0992]

5-트리플루오로메틸-2,3-디히드로-1H-이소인돌린 히드로클로라이드:



[0993]

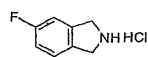
¹H NMR (400 MHz, DMSO d⁶) δ 10.22 (bs, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.74 (d, J

[0994]

= 8 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8Hz, 1H), 4.57 (s, 4 H).

[0995]

5-플루오로-2,3-디히드로-1H-이소인돌린 히드로클로라이드:



[0996]

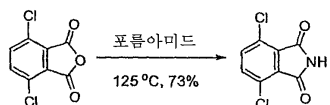
¹H NMR (400 MHz, DMSO d⁶) δ 10.12 (bs, 2 H), 7.44 (dd, J = 4.8, 9 Hz,

[0997]

1H), 7.28 (dd, J = 2, 9 Hz, 1 H) 7.17-7.23 (m, 1H), 5.76 (s, 4H).

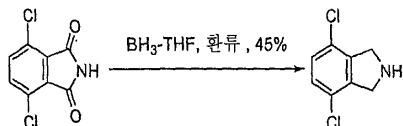
[0998]

4,7-디클로로-2,3-디히드로-1H-이소인돌린:



[0999]

[1000] 포름아미드 (12 mL) 중 4,7-디클로로프탈산 무수물 [Synth. Commun. 1990, 20, 2139] (1.51 g, 6.95 mmol)을 128℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 완료시, 가열을 멈추고 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켜 물 (20 mL)로 처리하였고, 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 형성된 침전물을 여과로 수집하여 찬물로 세척하고 진공하에 밤새 건조시켜, 생성물을 크림색 고체 (1.10 g, 73%)로서 수득하였다.



[1001]

[1002]

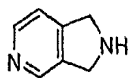
4,7-디클로로이소인돌린-1,3-디온 (1.10 g, 5.09 mmol)을 BH_3 -THF 복합체 (20 mL)로 처리하고, 상기 혼합물을 18시간 동안 환류 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시킨 후에 0°C 로 냉각시키고, MeOH (16 mL)를 적가하였다. MeOH의 첨가 완료 후, 빙조를 치우고 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 6 N HCl (25 mL)을 첨가한 후에, 상기 혼합물을 1시간 동안 환류 가열하였다. 상기 혼합물을 부피의 대략 절반으로 농축시키고 디클로로메탄으로 세척하였다. 이어서, 수성 층을 빙조에서 냉각시키고 pH 11이 달성될 때까지 NaOH 펠렛으로 처리하였다. 이어서, 아민 생성물을 EtOAc로 추출하여 건조 (MgSO_4)시키고, 여과 및 농축시켰다. 생성물을 분홍색 고체 (432 mg, 45%)로서 분리하였다.

[1003]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (s, 2 H), 4.32 (s, 4 H), 2.01 (bs, 1 H).

[1004]

2,3-디히드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘:



[1005]

[1006]

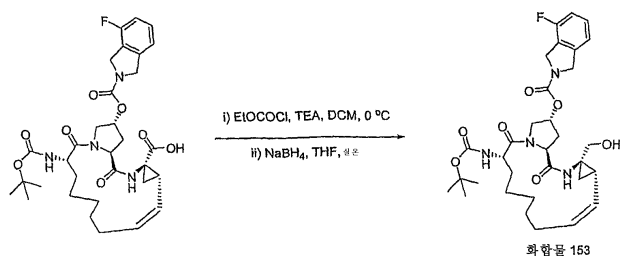
상기 화합물을 특허 문헌 (미국 제5,371,090호)에 요약된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1007]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1 H), 8.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 5$ Hz, 1 H) 4.28 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.11 (bs, 1H).

[1008]

본 단락에 나타난 특정 NS3 억제제의 경우, 최종 생성물을 수득하기 위해서는 추가의 화학적 변환이 이용된다. 이러한 2가지 예의 제조법은 하기에서 화합물 153 및 화합물 154에 대하여 기재되어 있다:



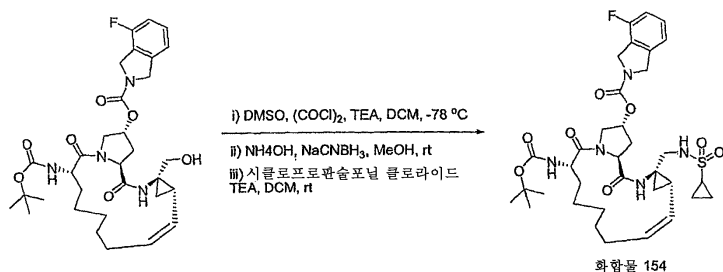
[1009]

[1010]

THF (5 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-보톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사테카히드로시클로프로파[e] 피롤로[1,2- α][1,4]디자시클로펜타데신-14a-카르복실산 (0.10 g, 0.16 mmol) 및 TEA (0.024 mL, 0.18 mmol)에 에틸 카르보노클로리데이트 (0.016 mL, 0.17 mmol)를 0°C 에서 첨가하였다. 상기 반응물을 0°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 수소화붕소나트륨 (0.012 g, 0.32 mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 물 (5 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하여 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 정제하여, 생성물 (0.060 g, 61.4%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1011]

^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 8.47 (b, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.28 (b, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.67 (b, 4H), 4.56 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.30 (m, 8H), 1.11-1.20 (m, 9H), 0.85 (m, 1H), 0.77 (m, 1H).



[1012]

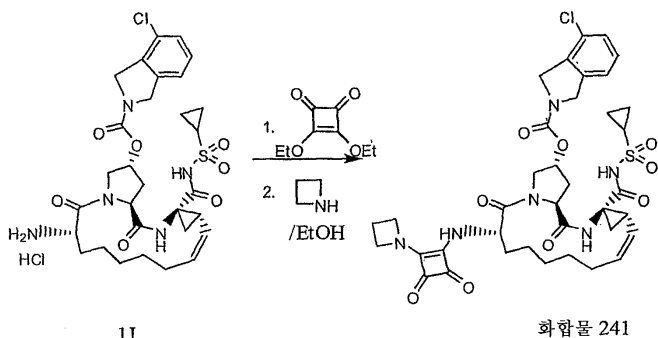
[1013] DCM (5 mL) 중 염화옥살릴 (90.045 mL, 0.089 mmol)의 용액에 -78℃에서 DCM (2 mL) 중 DMSO (0.015 g, 0.020 mmol)의 용액을 2분에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응물을 -78℃에서 10분 동안 교반하고, DCM (2 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-보톡시카르보닐아미노)-14a-(히드록시메틸)-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파[e] 피롤로[1,2- α][1,4]디자시클로펜타데신-2-일-4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (0.050 g, 0.081 mmol)의 용액을 첨가하였다. -78℃에서 40분 동안 교반한 후, TEA (0.051 mL, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온으로 가온하여 물 (5 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하여 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 MeOH (5 mL) 중에 용해하고, 수산화암모늄 (0.085 g, 2.45 mmol) 및 아세트산 (0.014 mL, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 3분 동안 교반하였다. NaCNBH₃ (90.015 g, 0.245 mmol)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. MeOH를 제거하였다. DCM (20 mL) 및 포화 중탄산나트륨 (5 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하여 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 DCM (5 mL) 중에 용해하였다. TEA (0.017 mL, 0.122 mmol)를 첨가한 후에 시클로프로판술폰릴 클로라이드 (0.015 g, 0.098 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 정제하여, 생성물 (0.017 g, 28.2%)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, *d*⁶-DMSO) δ 8.52 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.02-7.20 (m, 4H), 5.56 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.08-1.36 (m, 20H), 0.89 (m, 2H), 0.81 (m, 2H).

[1014]

[1015] 하기 표 1에 나타난 NS3 억제제 중 대개는 화합물 100 및 그의 산 전구체에 대한 제조법에서 카르바메이트 커플링 및 아실술폰아미드 커플링 단계 동안에 이소인돌린 및 시클로프로판 술폰아미드를 각각 상응하는 2급 아민 및 술폰아미드 중간체로 대체하여 유사한 방식으로 제조하였다. P4 탈보호된 아미노 화합물 (예를 들어 화합물 106 및 화합물 107; 제WO 2005037214호에 기재된 합성법)은 디옥산 중의 4 M HCl 용액에서 Boc 보호기를 제거하여 제조하였다. 다른 P4 카르바메이트 및 아미드 기를 갖는 화합물 (예를 들어 화합물 116)에 대한 합성은 공개된 절차 (국제 출원 제PCT/US2004/033970호)에 기재된 것과 유사한 방식으로 수행될 수 있다.

[1016] 스쿠아레이트(Squarate) 유도체의 경우, 화합물 241의 합성과 관련하여 하기에 나타낸 일반적 절차가 예로서 제시된다:

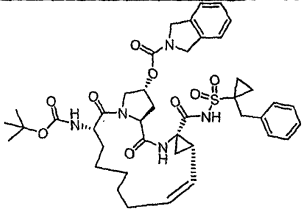
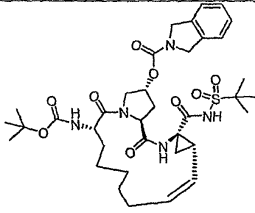
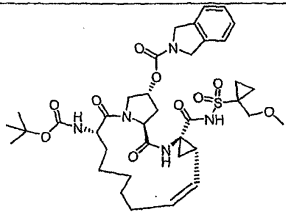


[1017]

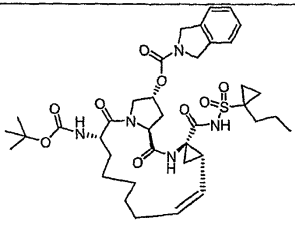
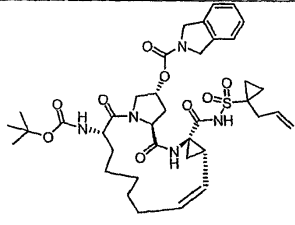
[1018] (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(2-(아제티딘-1-일)-3,4-디옥소시클로부트-1-에닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아자시클로펜타데신-2-일 4-클로로이소인돌란-2-카르복실레이트 (화합물 241)

[1019] 1J (50 mg, 0.07303 mmol) 및 TEA (d. 0.726) (0.03054 mL, 0.2191 mmol) 및 3,4-디에톡시시클로부트-3-엔-1,2-디온 (0.01283 mL, 0.08764 mmol)의 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 아세트딘 (0.0414 mL, 0.580 mmol)을 첨가하여 5분 동안 교반하였다. 상기 용액을 농축시키고 역상 크로마토그래피 (바이오티지 호리즌(Biotage Horizon), 15 내지 85% 아세토니트릴/H₂O 선형 구배를 사용하는 플래쉬 12+ 컬럼)로 정제하여, 화합물 2 (20 mg, 0.0255 mmol, 35% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

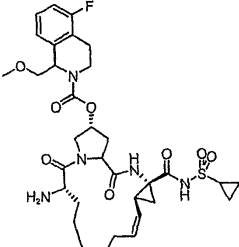
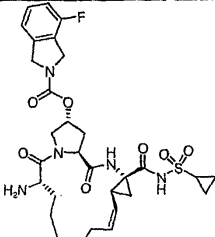
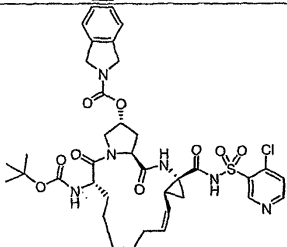
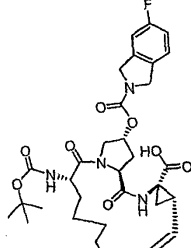
표 1

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
101		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -아세톤) δ 10.56 (bs, 1 H), 8.33 (br s, 1 H), 7.20-7.35 (m, 9 H), 6.11 (d, 1 H), 5.78 (q, 1 H), 5.44 (br s, 1 H), 5.16 (t, 1 H), 4.60-4.72 (m, 5 H), 4.47-4.50 (m, 1 H), 4.13-4.16 (m, 1 H), 3.84-3.88 (m, 1 H), 3.26-3.39 (m, 2 H), 2.66-2.70 (m, 1 H), 2.37-2.58 (m, 3 H), 1.85-1.91 (m, 2 H), 1.76-1.79 (m, 1 H), 1.21-1.64 (m, 19 H), 0.61-0.65 (m, 2 H). MS m/z 802.4 (M-1 APCI-).
102		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -아세톤) δ 8.33 (br s, 1 H), 7.23-7.35 (m, 4 H), 6.09 (d, 1 H), 5.70 (q, 1 H), 5.44 (br s, 1 H), 5.01 (t, 1 H), 4.59-4.72 (m, 5 H), 4.47-4.50 (m, 1 H), 4.13-4.17 (m, 1 H), 3.85-3.88 (m, 1 H), 2.60-2.69 (m, 1 H), 2.46-2.50 (m, 2 H), 2.36-2.40 (m, 1 H), 1.86-1.89 (m, 2 H), 1.70-1.73 (m, 1 H), 1.21-1.58 (m, 26 H). MS m/z 728.4 (M-1 APCI-).
103		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -아세톤) δ 8.17 (br s, 1 H), 7.24-7.36 (m, 4 H), 6.07 (d, 1 H), 5.60-5.66 (m, 1 H), 5.39-5.45 (m, 1 H), 5.07 (t, 1 H), 4.60-4.72 (m, 5 H), 4.42 (m, 1 H), 4.20-4.26 (m, 1 H), 3.89-3.93

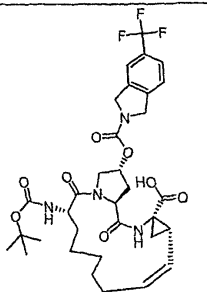
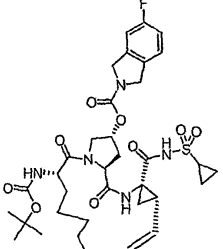
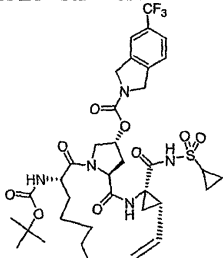
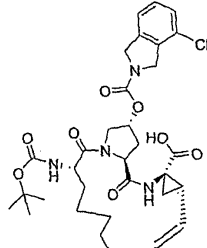
[1020]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
		(m, 1 H), 3.76-3.80 (m, 1 H), 3.62-3.67 (m, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 2.39-2.52 (m, 4 H), 1.85-1.96 (m, 2 H), 1.69-1.72 (m, 1 H), 0.86-1.63 (m, 21 H). MS m/z 756.3 (M-1, APCI-)
104		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -아세톤) δ 10.56 (br s, 1 H), 8.36 (br s, 1 H), 7.23-7.36 (m, 4 H), 6.12 (d, 1 H), 5.68 (q, 1 H), 5.46 (br s, 1 H), 4.98 (t, 1 H), 4.60-4.72 (m, 5 H), 4.49 (d, 1 H), 4.15-4.19 (m, 1 H), 3.86-3.89 (m, 1 H), 2.58-2.63 (m, 1 H), 2.45-2.53 (m, 2 H), 2.35-2.42 (m, 1 H), 1.86-1.97 (m, 3 H), 1.18-1.74 (m, 23 H), 0.86-0.96 (m, 5 H). MS m/z 754.6 (M-1, APCI-)
105		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -아세톤) δ 10.53 (br s, 1 H), 8.36 (br s, 1 H), 7.23-7.36 (m, 4 H), 6.12 (d, 1 H), 5.67-5.82 (m, 2 H), 5.45 (br s, 1 H), 5.08-5.14 (m, 2 H), 5.01 (t, 1 H), 4.60-4.72 (m, 5 H), 4.49 (d, 1 H), 4.14-4.18 (m, 1 H), 3.85-3.88 (m, 1 H), 2.72-2.77 (m, 1 H), 2.40-2.69 (m, 5 H), 1.86-1.91 (m, 2 H), 1.72-1.75 (m, 1 H), 1.18-1.62 (m, 19 H), 0.86-0.95 (m, 2 H). MS m/z 752.3 (M-1, APCI-)

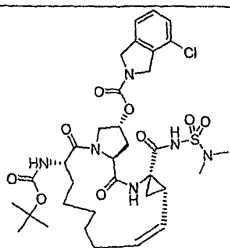
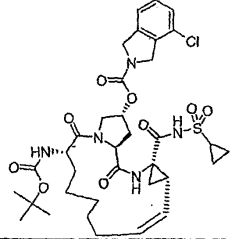
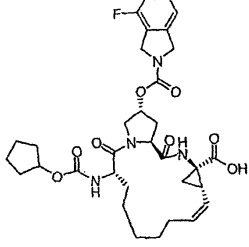
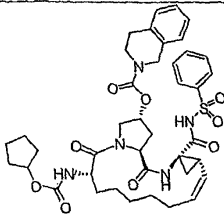
[1021]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
106		690.1 (M ⁺ , APCI ⁺)
107		632.1 (M ⁺ , APCI ⁺)
108		784.3 (M-1, APCI ⁻)
109		629 (M + 1, APCI)

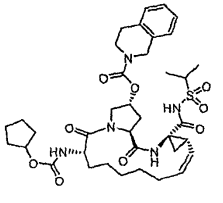
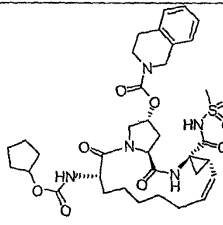
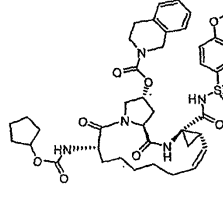
[1022]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
110		579 (M-Boc + 1, APCI)
111		632 (M-Boc + 1, APCI)
112		682 (M-Boc +1, APCI)
113		545 (M - Boc, APCI)

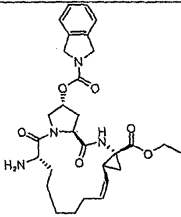
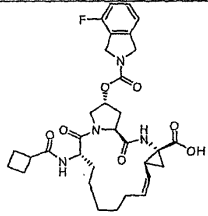
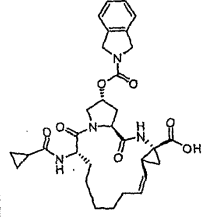
[1023]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
114		651 (M - Boc, APCI)
115		648 (M - Boc, APCI)
116		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 12.21 (br s, 1 H), 8.64 (br s, 1 H), 7.40-7.03 (m, 4 H), 5.57-5.54 (m, 1 H), 5.32-5.20 (m, 1 H), 4.72-4.57 (m, 2 H), 4.48-4.36 (m, 1 H), 4.37-4.21 (m, 1 H), 4.14-4.06 (m, 1 H), 3.69-3.60 (m, 1 H), 3.21-3.03 (m, 3 H), 2.29-2.04 (m, 2 H), 1.81-1.40 (m, 9 H), 1.39-1.19 (m, 4 H), 1.17-0.99 (m, 2 H). MS m/z 639.3 (M-1, APCI-).
117		¹ H NMR (d ₆ -아세트론) 8.3 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.58 (t, 2H), 7.16 (bs, 4H), 6.28 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.45 (bs, 1H), 5.25 (q, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.57 (m, 4H), 4.41 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.90 (m,

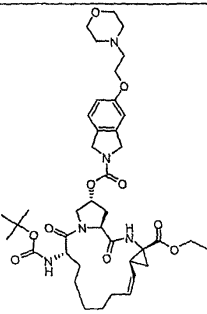
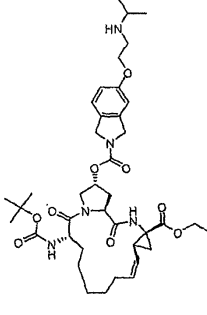
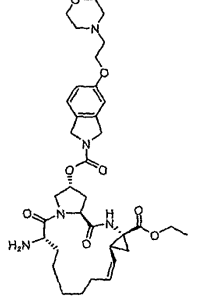
[1024]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
		1H), 2.84 (bs, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.53 (m, 12H), 1.29 (m, 3H), 0.88 (m, 2H). LCMS(APCI+): 776 (M+H)+
118		HNMR (d6- 아세톤): 8.28 (s, 1H), 7.16 (bs, 4H), 6.31 (d, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.43 (bs, 1H), 5.03 (t, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.59 (m, 4H), 4.42 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.84 (bs, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.56 (m, 12H), 1.33 (m, 9H), 0.77 (m, 2H). LCMS(APCI+): 742 (M+H)+
119		HNMR (d6- 아세톤) 8.16 (s, 1H), 7.16 (bs, 4H), 6.26 (d, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.42 (bs, 1H), 5.11 (t, 1H), 4.84 (d, 1H), 4.60 (m, 4H), 4.35 (d, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.81 (bs, 3H), 2.56 (bs, 1H), 2.40 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.53 (m, 12H), 1.30 (m, 3H), 0.77 (m, 2H). LCMS (APCI+): 714 (M+H)+
120		HNMR (d6- 아세톤) 10.87 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.16 (bs, 4H), 7.08 (d, 2H), 6.25 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.49 (bs, 1H), 5.29 (q, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.56 (m, 4H), 4.41 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.91 (s,

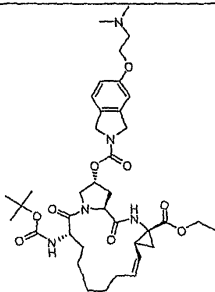
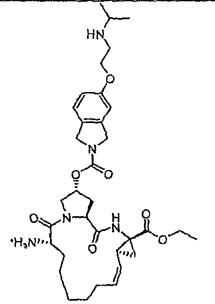
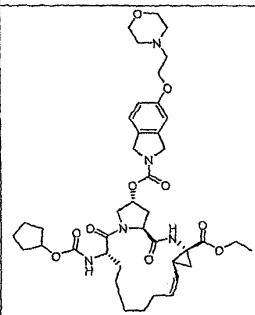
[1025]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
		3H), 3.88 (m, 1H), 2.84 (bs, 3H), 2.40 (m, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.55 (m, 12H), 1.29 (m, 3H), 0.88 (m, 2H). LCMS(APCI+): 806 (M+H)+
121		539.2 (M+, APCI+)
122		609.4 (M-1, APCI-)
123		577.4 (M-1, APCI-)

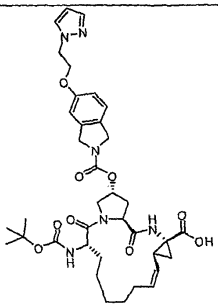
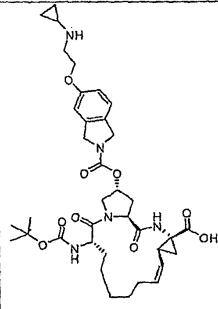
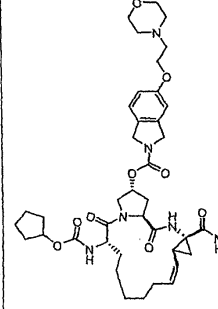
[1026]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
124		768.2 (M+1, APCI+)
125		740.2 (M+1, APCI+)
126		668.2 (M+1, APCI+)

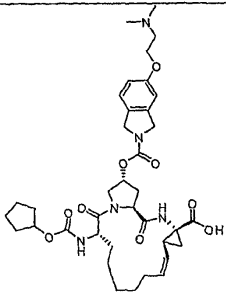
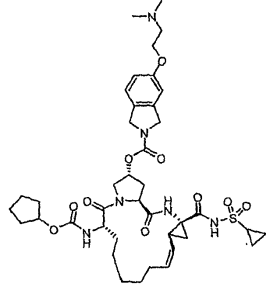
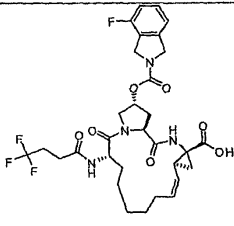
[1027]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
127		726.2 (M+1, APCI+)
128	 Cl ⁻	640.2 (M+1, APCI+)
129		780.3 (M+1, APCI+)

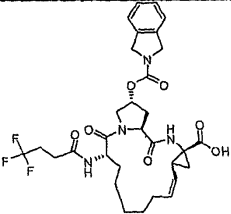
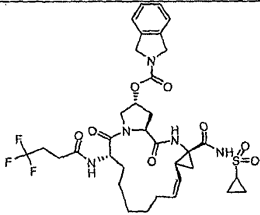
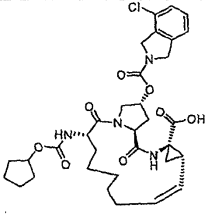
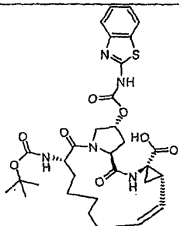
[1028]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
130		719.2 (M-1, APCI-)
131		708.2, (M-1, APCI-)
132		853.4 (M-1, APCI-)

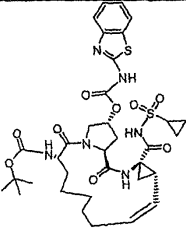
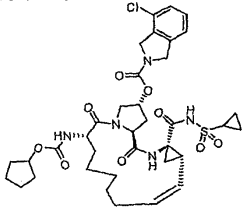
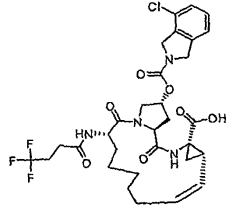
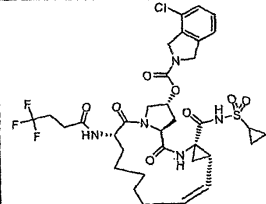
[1029]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
133		708.2 (M-1, APCI-)
134		811.3 (M-1, APCI-)
135		651.2 (M-1, APCI-)

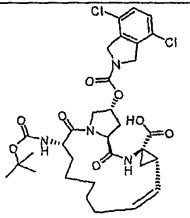
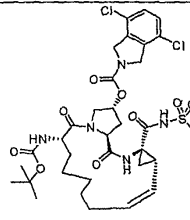
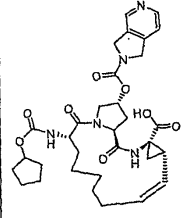
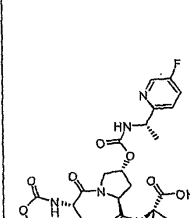
[1030]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
136		633.2 (M-1, APCI-)
137		737.1 (M-1, APCI-)
138		LCMS (APCI+): 657 (M)
139		LCMS (APCI+): 642 (M+1)

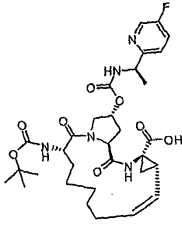
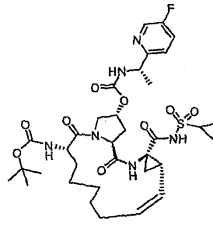
[1031]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
140		LCMS (APCI+): 745 (M+1)
141		LCMS (APCI+): 760 (M)
142		LCMS (APCI+): 669 (M)
143		LCMS (APCI+): 772 (M)

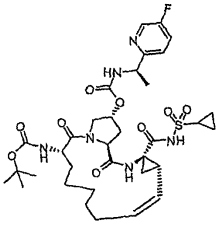
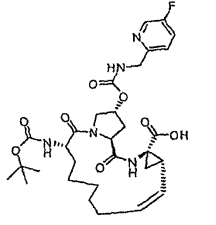
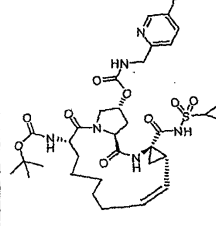
[1032]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
144		LCMS (APCI+): 679 (M)
145		LCMS (APCI+): 682 (M)
146		LCMS (APCI+): 624 (M+1)
147		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) 12.45 (b, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.84 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.29 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.12 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.13-1.46 (m, 21H). LCMS

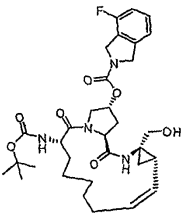
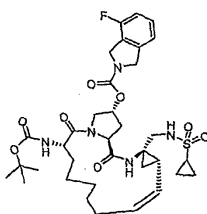
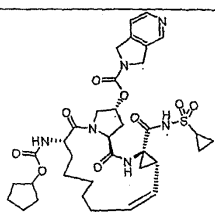
[1033]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
		(APCI+): 632.1 (H ⁺)
148		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) 12.24 (b, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.90 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.19 (b, 1H), 4.71 (m, 1 H), 4.33 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.13 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.16-1.48 (m, 21 H). LCMS (APCI+):632.1 (H ⁺)
149		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) 11.05 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.80 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.04 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.07 (m, 1 H), 4.73 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.27 (m, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 0.83-1.36 (m, 24 H). LCMS (APCI+):735.1 (H ⁺)

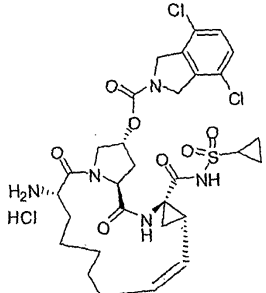
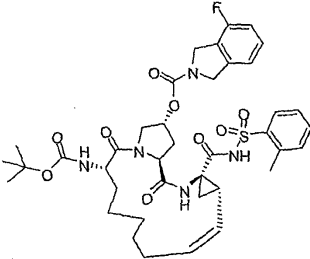
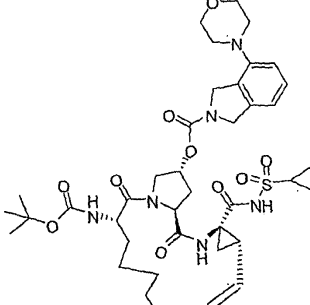
[1034]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
150		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) 11.05 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 0.84-1.37 (m, 24 H). LCMS (APCI+): 735.1 (H ⁺)
151		LCMS (APCI+): 618.1 (H ⁺)
152		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) 11.05 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.33 (s, 2H), 2.28 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 0.85-1.34 (m, 21 H). LCMS (APCI+): 737.9 (H ⁺)

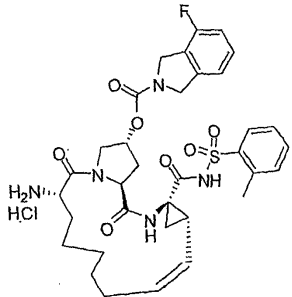
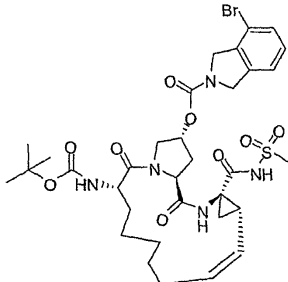
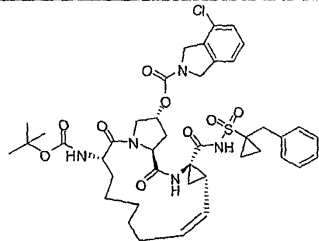
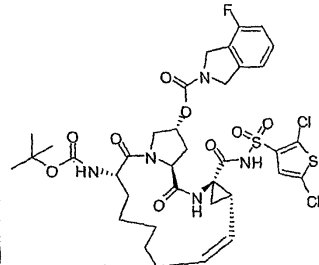
[1035]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
153		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) 8.47 (b, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.28 (b, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.67 (b, 4H), 4.56 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.30 (m, 8H), 1.11-1.20 (m, 9H), 0.85 (m, 1H), 0.77 (m, 1H). LCMS (APCI+): 615.1 (H+)
154		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) 8.52 (m 1H), 7.35 (m, 1H), 7.02-7.20 (m, 4H), 5.56 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.84 (m, 1 H), 1.68 (m, 1H), 1.08-1.36 (m, 20 H), 0.89 (m, 2H), 0.81 (m, 2H). LCMS (APCI+): 718.1 (H+)
155		LCMS (APCI+): 727 (M+1)

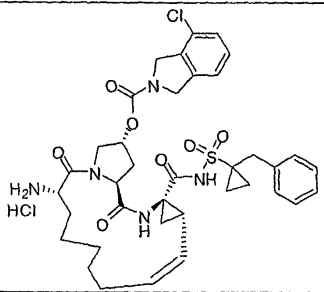
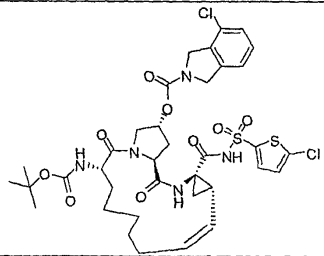
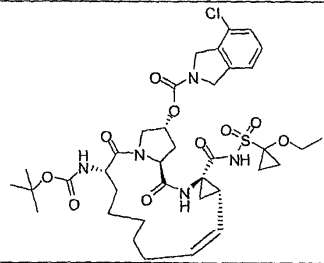
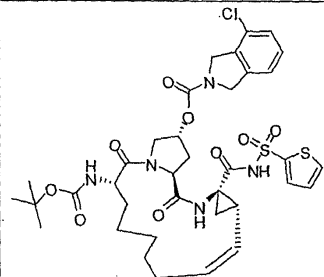
[1036]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
156		MS m/z 682 (APCI+, M+)
157		MS m/z 682 (APCI+, M-Boc+1).
158		MS m/z 799 (APCI+, M+1)

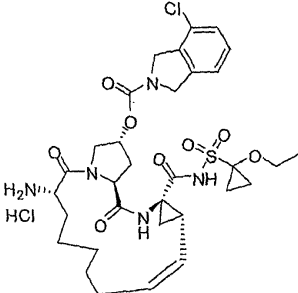
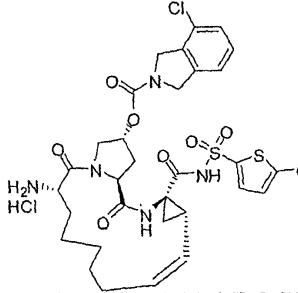
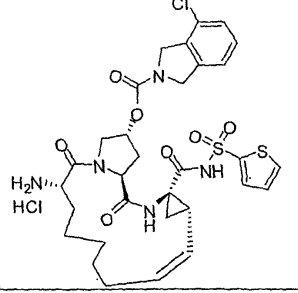
[1037]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
159		MS m/z 682 (APCI+, M+)
160		MS m/z 692 (APCI+, M-Boc)
161		MS m/z 738 (APCI+, M-Boc)
162		MS m/z 742 (APCI+, M-Boc).

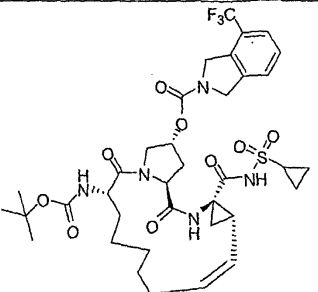
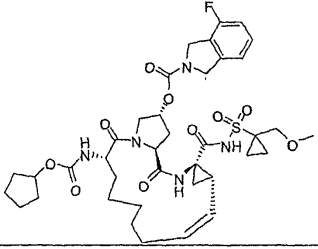
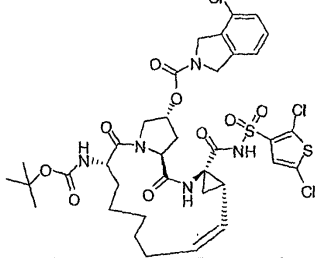
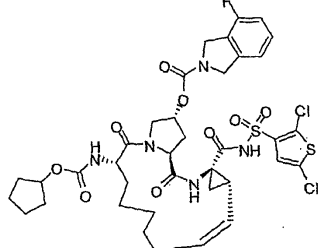
[1038]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
163		MS m/z 738 (APCI+, M+)
164		MS m/z 724 (APCI+, M-Boc)
165		MS m/z 792 (APCI+, M+)
166		MS m/z 690 (APCI+, M-Boc)

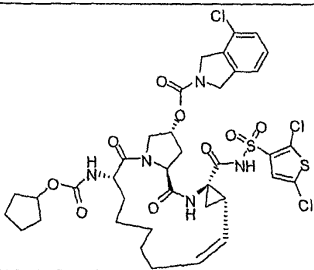
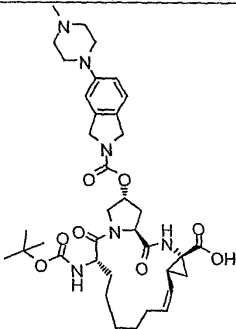
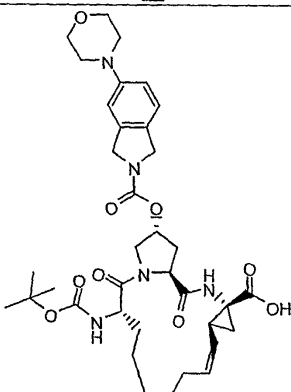
[1039]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
167		MS m/z 692 (APCI+, M+)
168		MS m/z 724 (APCI+, M+)
169		MS m/z 690 (APCI+, M+)

[1040]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
170		MS m/z 682 (APCI+, M-Boc+1)
171		MS m/z 788 (APCI+, M+1)
172		MS m/z 760 (APCI+, M-Boc+1)
173		MS m/z 854 (APCI+, M+)

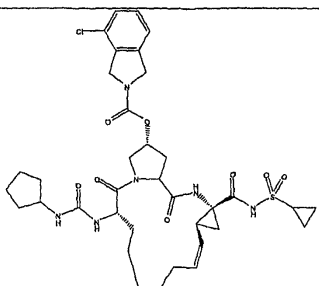
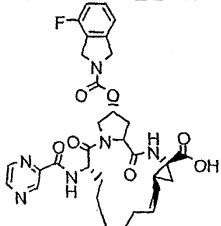
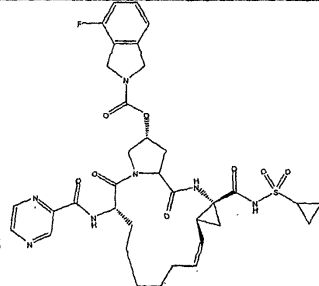
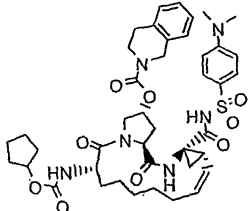
[1041]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
174		MS m/z 870 (APCI, M-1)
175		MS m/z 707.5 (APCI, M-1)
176		MS m/z 694.3 (APCI, M-1)

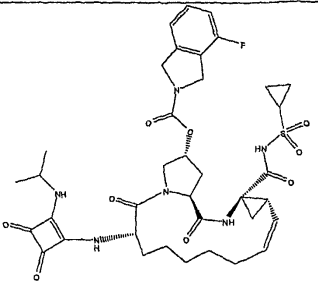
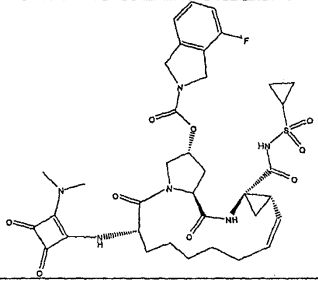
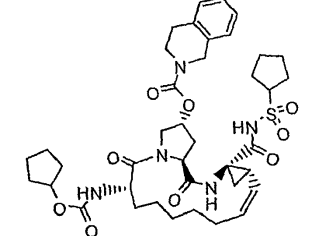
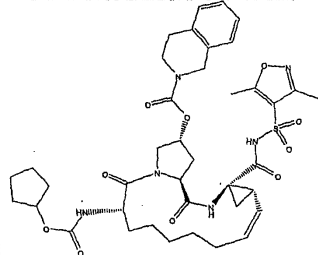
[1042]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
177		MS m/z 642.3 (APCI-, M-1)
178		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.92-1.82 (m, 24 H), 2.18-2.40 (m, 3 H), 2.86-2.94 (m, 1 H), 3.64-3.75 (m, 1 H), 3.78-3.88 (m, 1 H), 3.97-4.10 (m, 1 H), 4.32-4.50 (m, 2 H), 4.56-4.76 (m, 4 H), 5.06 (t, 1 H), 5.31 (br s, 1 H), 5.61 (q, 1 H), 5.70-5.75 (m, 1 H), 5.91 (d, 1 H), 7.07-7.22 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 11.12 (s, 1 H). MS m/z 741.3 (APCI-, M-1)
179		MS m/z 645.3 (APCI-, M-1)

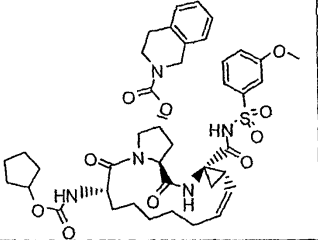
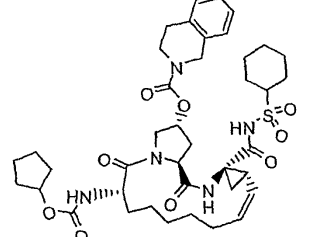
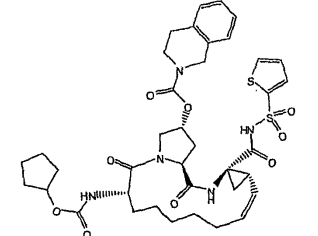
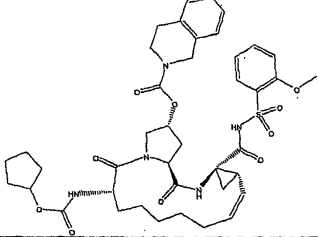
[1043]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
180		MS m/z 757.4 (APCI-, M-1)
181		MS m/z 633.3 (APCI-, M-1)
182		MS m/z 636.4 (APCI-, M-1)
183		MS m/z 819.1 (APCI+, M+1)

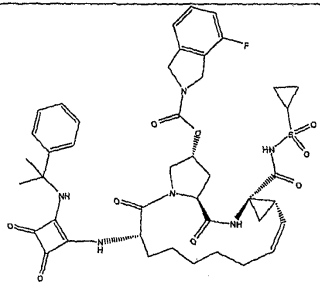
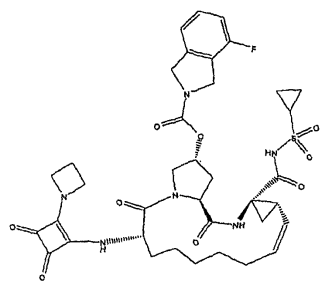
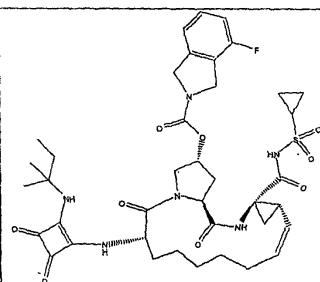
[1044]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
184		MS m/z 767.5 (APCI-, M-1)
185		MS m/z 753.2 (APCI-, M-1)
186		MS m/z 766.4 (APCI-, M-1)
187		MS m/z 793.4 (APCI-, M-1)

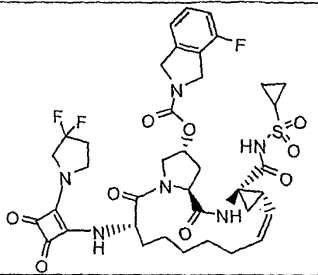
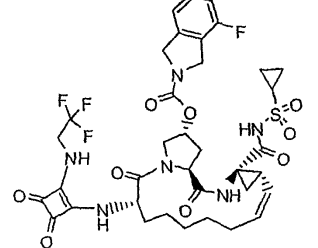
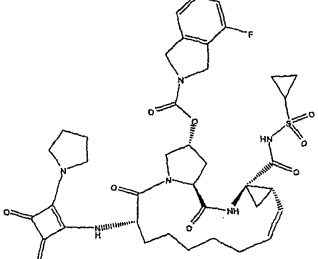
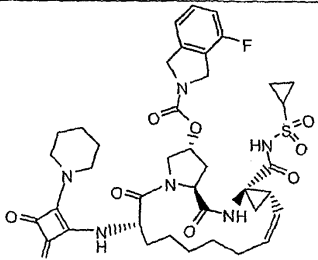
[1045]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
188		MS m/z 804.3 (APCI-, M-1)
189		MS m/z 781.3 (APCI-, M-1)
190		MS m/z 780.3 (APCI-, M-1)
191		MS m/z 804.3 (APCI+, M+1)

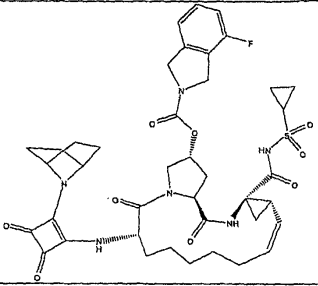
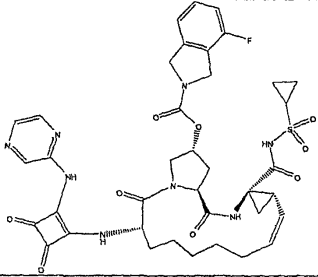
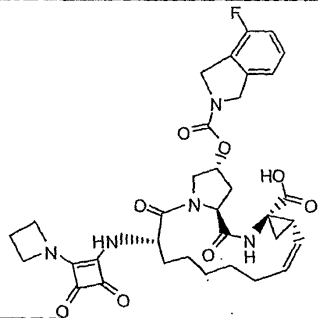
[1046]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
192		MS m/z 843.3 (APCI+, M+1)
193		¹ H NMR (400 MHz, d6-아세톤), 0.87-0.88 (m, 4 H), 1.10-1.59 (m 10 H), 1.75 (m, 2 H), 2.03-2.1 (m, 2 H), 2.40-2.53 (m, 3 H), 2.58-2.72 (m, 1 H), 2.87 (bs, 1 H), 3.48 (bs, 1 H), 4.42-4.49 (m, 4 H), 4.64-4.85 (m, 4 H), 4.78-4.92 (m, 2 H), 5.11-5.20 (m, 2 H), 5.47 (d, 2 H), 7.00-7.06 (m, 1 H), 7.16-7.22 (m, 1 H), 7.32-7.38 (m, 1 H). MS m/z 765.3 (APCI-, M-1)
194		MS m/z 795.3 (APCI-, M-1)

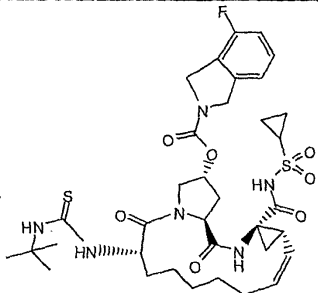
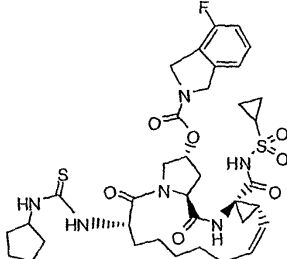
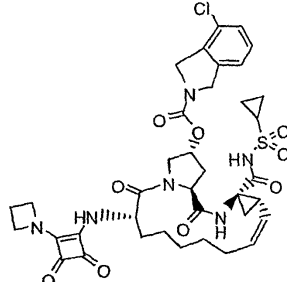
[1047]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
195		MS m/z 795.3 (APCI-, M-1)
196		MS m/z 807.3 (APCI-, M-1)
197		MS m/z 779.2 (APCI-, M-1)
198		MS m/z 793.2 (APCI-, M-1)

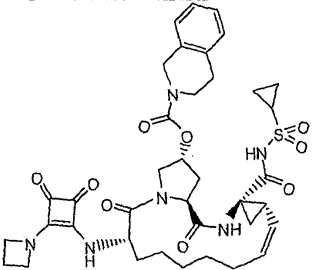
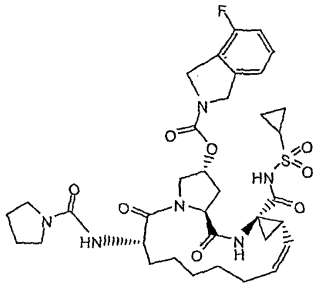
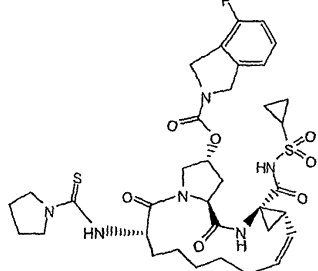
[1048]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
199		MS m/z 805.4 (APCI-, M-1)
237		MS m/z 827.3 (APCI-, M-1)
238		MS m/z 662.3 (APCI-, M-1)

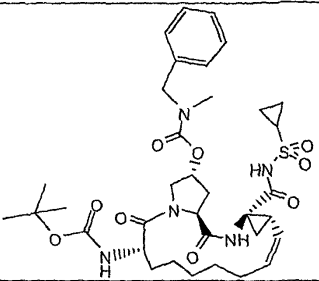
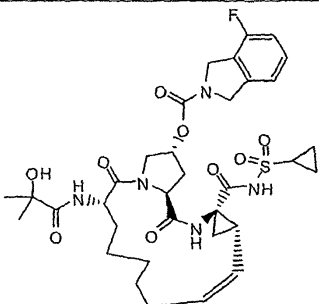
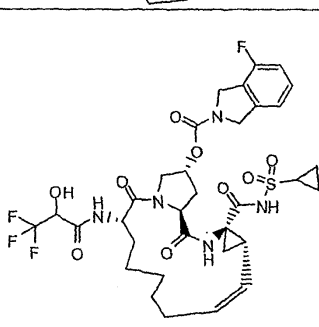
[1049]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
239		MS m/z 745.3 (APCI-, M-1)
240		MS m/z 757.3 (APCI-, M-1)
241		¹ H NMR (400 MHz, d6-아세톤); 0.87-0.88 (m, 4 H), 1.18-1.52 (m 10 H), 1.73-1.75 (m, 2 H), 2.04-2.09 (m, 2 H), 2.44-2.54 (m, 3 H), 2.62-2.69 (m, 1 H), 2.86-2.93 (m, 1 H), 4.02 (bs, 1 H), 4.40-4.49 (m, 4 H), 4.57-4.67 (m, 4 H), 4.71-4.92 (m, 2 H), 5.10 (m, 2 H), 5.46-5.50 (d, 2 H), 7.31-7.36 (m, 3 H). MS m/z 782.2 (APCI-, M-1)

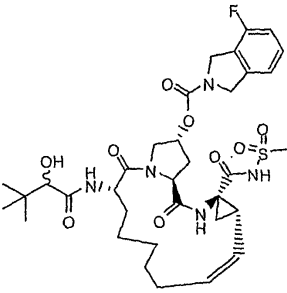
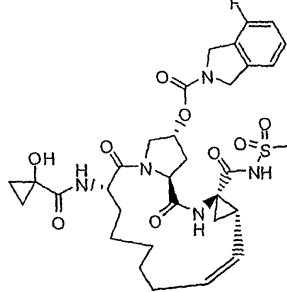
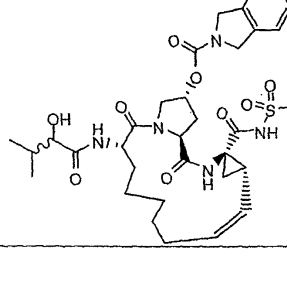
[1050]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
242		MS m/z 761.3 (APCI-, M-1)
243		¹ H NMR (400 MHz, d6-아세트론); 0.80-0.96 (m, 3 H), 1.10-1.18 (m, 3 H), 1.29-1.51 (m, 6 H), 1.72 (m, 5 H), 1.80-1.89 (m, 4 H), 2.21-2.41 (m, 2 H), 3.06-3.12 (m, 4 H), 4.03 (bs, 1 H), 3.48 (bs, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 4.40-4.48 (m, 2 H), 4.57-4.81 (m, 6 H), 5.22-5.48 (m, 2 H), 7.01-7.05 (t, 1 H), 7.12-7.19 (m, 1 H), 7.32-7.37 (m, 1 H). MS m/z 727.4 (APCI-, M-1)
244		MS m/z 743.3 (APCI-, M-1)

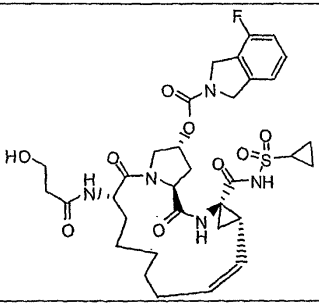
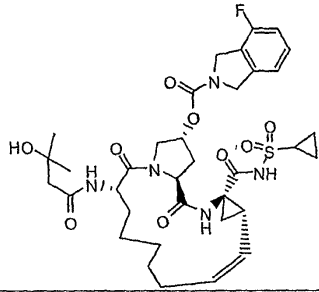
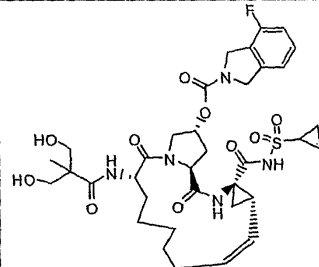
[1051]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
245		MS m/z 714.4 (APCI-, M-1)
246		¹ H NMR (400 MHz, d6-아세톤) □ 0.97-1.62 (m, 19 H), 1.73-1.77 (m, 1 H), 1.87-1.98 (m, 2 H), 2.34-2.50 (m, 3 H), 2.56-2.68 (m, 1 H), 2.90-2.96 (m, 1 H), 3.85-3.91 (m, 1 H), 4.30-4.38 (m, 1 H), 4.46-4.54 (m, 2 H), 4.61-4.79 (m, 5 H), 5.01 (t, 1 H), 5.45 (br s, 1 H), 5.69 (q, 1 H), 7.01-7.09 (m, 1 H), 7.28-7.38 (m, 2 H), 8.36-8.38 (m, 1 H), 10.69 (br s, 1 H). MS m/z 718.1 (APCI+, M+1)
247		¹ H NMR (400 MHz, d6-아세톤) □ 0.88-1.63 (m, 13 H), 1.73-1.76 (m, 1 H), 1.91-1.99 (m, 2 H), 2.36-2.64 (m, 4 H), 2.90-2.96 (m, 1 H), 3.92-3.96 (m, 1 H), 4.37-4.40 (m, 1 H), 4.55-4.77 (m, 6 H), 5.00 (t, 1 H), 5.50 (br s, 1 H), 5.70 (q, 1 H), 7.01-7.09 (m, 1 H), 7.33-7.38 (m, 2 H), 7.48-7.52 (m, 3 H), 7.68-7.74 (m, 1 H), 8.38-8.42 (m, 1 H). MS m/z 637.1 M(parent), 758.1 (APCI+, M+1)

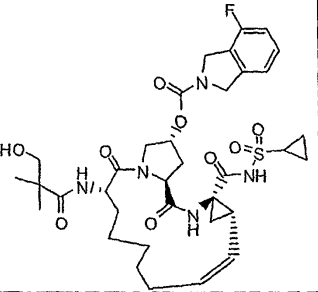
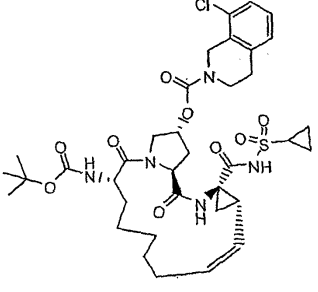
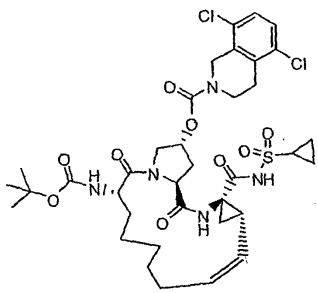
[1052]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
248		¹ H NMR (400 MHz, d6-아세톤) □ 0.80-1.60 (m, 21 H), 1.73-1.77 (m, 1 H), 1.86-1.96 (m, 2 H), 2.35-2.52 (m, 3 H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.88-2.95 (m, 1 H), 3.40 (d, 1H), 3.87-3.91 (m, 1 H), 4.41-4.78 (m, 8 H), 5.00 (t, 1 H), 5.46 (br s, 1 H), 5.70 (q, 1 H), 7.02-7.38 (m, 3 H), 8.38-8.41 (m, 1 H). MS m/z 746.1 (APCI+, M+1). [주] 부분입체이성질체적으로 순수한 2가지 생성물이 분리되었으나 절대적 키랄성은 부여되지 않음.
249		MS m/z 716.1 (APCI+, M+1)
250		MS m/z 732.1 (APCI+, M+1).

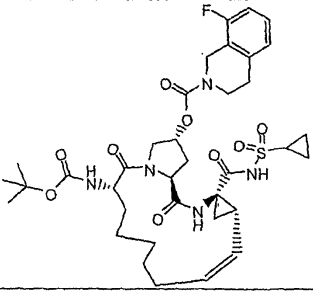
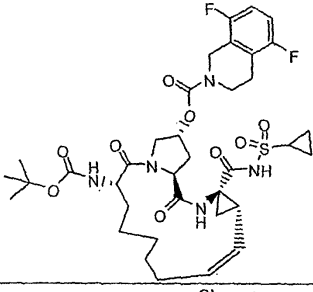
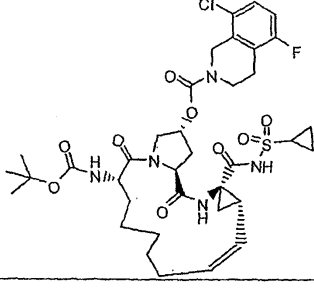
[1053]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
251		MS m/z 704.2 (APCI+, M+1)
252		MS m/z 732.1 (APCI+, M+1)
253		MS m/z 748.1 (APCI+, M+1)

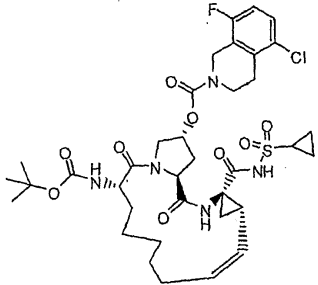
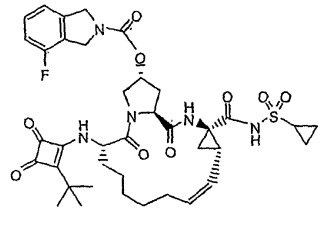
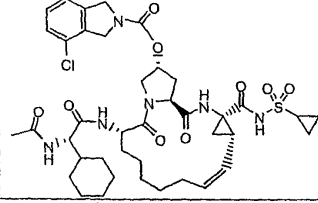
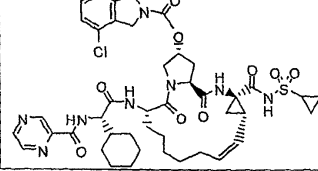
[1054]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
254		MS m/z 732.2 (APCI+, M+1)
255		¹ H NMR (400 MHz, d6- 아세톤) □ 0.96-1.04 (m, 2 H), 1.07-1.14 (m, 1 H), 1.18-1.59 (m, 18 H), 1.72-1.75 (m, 1 H), 1.82-1.98 (m, 2 H), 2.34-2.50 (m, 3 H), 2.58-2.66 (m, 1 H), 2.82-2.94 (m, 3 H), 3.64-3.74 (m, 2 H), 3.88-3.96 (m, 1 H), 4.18-4.22 (m, 1 H), 4.34-4.44 (m, 1 H), 4.54-4.66 (m, 3 H), 5.00 (t, 1 H), 5.45 (br s, 1 H), 5.68 (q, 1 H), 6.02-6.18 (m, 1 H), 7.16-7.29 (m, 3 H), 8.33 (br s, 1 H), 10.59 (br s, 1 H). MS m/z 760.4 (APCI-, M-1)
256		¹ H NMR (400 MHz, d6- 아세톤) □ 0.95-1.04 (m, 2 H), 1.07-1.12 (m, 1 H), 1.14-1.60 (m, 18 H), 1.72-1.75 (m, 1 H), 1.82-1.98 (m, 2 H), 2.34-2.52 (m, 3 H), 2.58-2.65 (m, 1 H), 2.82-2.95 (m, 3 H), 3.70-3.82 (m, 2 H), 3.88-3.96 (m, 1 H), 4.16-4.24 (m, 1 H), 4.32-4.48 (m, 1 H), 4.57-4.64 (m, 3 H), 5.02 (t, 1 H), 5.45 (br s, 1 H), 5.68 (q, 1 H), 6.02-6.18 (m, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 8.32 (br s, 1 H). MS m/z 794.3 (APCI-, M-1)

[1055]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
257		MS m/z 744.4 (APCI-, M-1)
258		MS m/z 762.4 (APCI-, M-1)
259		MS m/z 778.4 (APCI-, M-1)

[1056]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
260		MS m/z 778.4 (APCI-, M-1)
261		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.92 (d, 2 H), 1.10 (d, 2 H), 1.26-1.55 (m, 7 H), 1.34 (s, 9 H), 1.76-2.09 (m, 4 H), 2.17-2.28 (m, 1 H), 2.31-2.45 (m, 1 H), 2.45-2.57 (m, 2 H), 2.85-2.95 (m, 1 H), 3.94 (dd, 1 H), 4.11 (dd, 1 H), 4.58-4.67 (m, 3 H), 4.76 (s, 2 H), 4.96 (t, 1 H), 5.09 (t, 1 H), 5.52 (s, 1 H), 5.71 (q, 1 H), 6.21 (dd, 1 H), 6.91-7.17 (m, 3 H), 7.27 (s, 1 H), 10.9 (d, 1 H); MS m/z 766.4 (ESI-, M-1)
262		MS m/z 827.3 (APCI-, M-1)
263		MS m/z 892.2 (APCI-, M-1)

[1057]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
264		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) □ 1.01-1.57 (m, 10 H), 1.33 (s, 9 H), 1.68 (s, 1 H), 1.86 (dd, 1 H), 1.88- 2.03 (m, 2 H), 2.04-2.19 (m, 1 H), 2.19-2.36 (m, 2 H), 2.47 (dd, 2 H), 2.59-2.71 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 3.95 (dd, 1 H), 4.05 (d, 1 H), 4.53 (br s, 1 H), 4.61-4.74 (m, 3 H), 4.77 (d, 2 H), 5.12 (t, 1 H), 5.34 (d, 1 H), 5.40 (s, 1 H), 5.56 (q, 1 H), 6.90- 7.32 (m, 3 H), 7.38 (s, 1 H); MS m/z 745.9 (APCI+, M+1)
265		MS m/z 782.4 (ESI-, M-1)
266		MS m/z 760.5 (ESI-, M-1)
267		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) d 12.23 (s, 1H), 9.02 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.06-7.17 (m, 3H), 5.51 (m, 1H), 5.27 (m, 2H), 4.46 (s, 4H), 4.43 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.93 (m 1H), 2.21 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 0.99-1.31 (m, 18 H). MS m/z 718.0 (APCI+, M+1)

[1058]

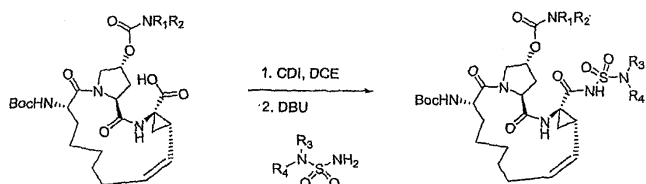
화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
268		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -아세톤) d 10.82 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 6.00 (d, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.66 (s, 4H), 4.64 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.02-1.62 (m, 27 H). MS m/z 734.1 (APCI+, M+1)
269		¹ H NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) d 10.85 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.86- 6.99 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 5.36 (b, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 0.90- 1.79 (m, 27 H) MS m/z 720.1 (APCI+, M+1)

[1059]

[1060] NS3 억제제의 제조: 단락 II

[1061] 본 단락에서는 NS3 억제제의 일반적인 합성 반응식을 하기 반응식 3에 나타낸다:

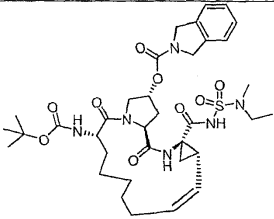
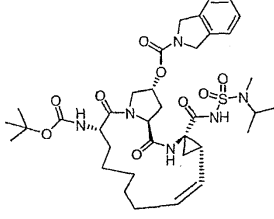
반응식 3



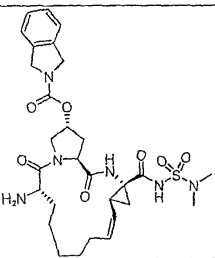
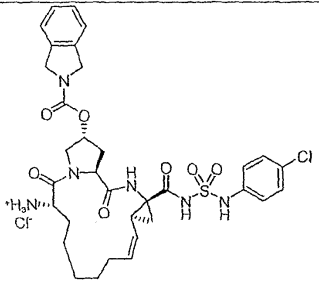
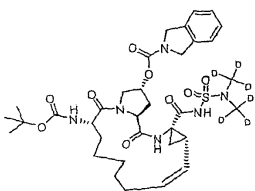
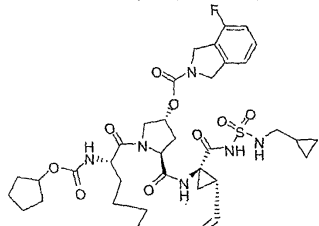
[1062]

[1063] 최종 아실술폰아미드 커플링 절차는 단락 I에서의 아실술폰아미드 커플링 단계 (예를 들어 단계 6, 화합물 100 합성)에 기재된 것과 매우 유사하다. 하기하는 NS3 억제제는 이러한 방식으로 제조하였다. P4 탈보호된 아미노 화합물 (예를 들어 화합물 202 및 화합물 203)은 1,4-디옥산 중의 4 M HCl 용액에서 Boc 보호기를 제거하여 제조하였다.

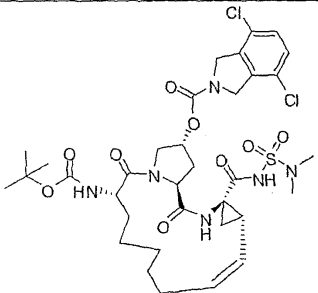
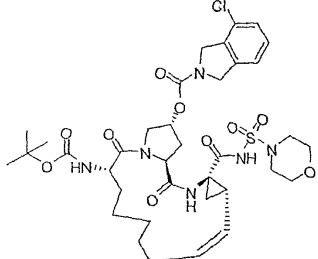
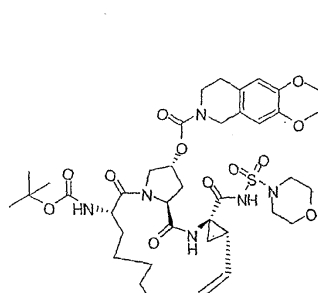
표 2

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
200		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -아세톤) δ 1.12-1.58 (m, 20 H), 1.69-1.72 (m, 1 H), 1.80-1.91 (m, 2 H), 2.36-2.49 (m, 3 H), 2.61-2.71 (m, 1 H), 2.89 (s, 3 H), 3.10-3.19 (m, 1 H), 3.28-3.38 (m, 1 H), 3.84-3.88 (m, 1 H), 4.14-4.18 (m, 1 H), 4.46 (br d, 1 H), 4.58-4.72 (m, 5 H), 5.02 (t, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 5.68 (q, 1 H), 6.09 (d, 1 H), 7.23-7.36 (m, 4 H), 8.23 (s, 1 H). MS m/z 729.3 (APCI-, M-1)
201		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -아세톤) δ 1.12-1.57 (m, 23 H), 1.67-1.71 (m, 1 H), 1.81-1.89 (m, 2 H), 2.40-2.49 (m, 3 H), 2.63-2.69 (m, 1 H), 2.77 (s, 3 H), 3.84-3.87 (m, 1 H), 4.10-4.17 (m, 2 H), 4.47 (br d, 1 H), 4.57-4.72 (m, 5 H), 5.05 (t, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 5.63 (q, 1 H), 6.09 (d, 1 H), 7.23-7.36 (m, 4 H), 8.20 (br s, 1 H). MS m/z 743.4 (APCI-, M-1).

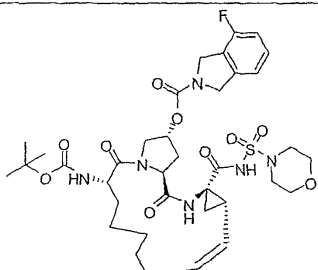
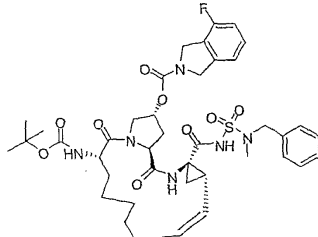
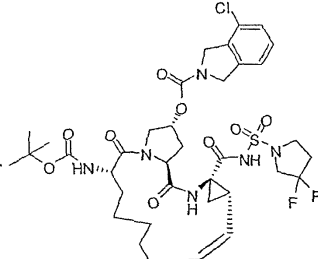
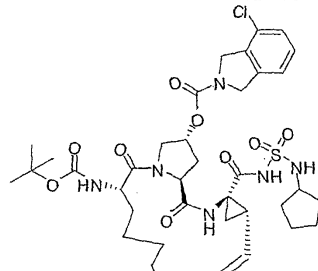
[1064]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
202		617.1 (M ⁺ , APCI ⁺)
203		698.2 (M-1, APCI ⁻)
204		HNMR (d6-아세톤): 10.43 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.23-7.36 (m, 4 H), 6.11 (br d, 1 H), 5.69-5.75 (m, 1 H), 5.44 (br s, 1 H), 5.02 (t, 1 H), 4.58-4.72 (m, 5 H), 4.48 (br d, 1 H), 4.13-4.16 (m, 1 H), 3.83-3.87 (m, 1 H), 2.62-2.72 (m, 1 H), 2.35-2.49 (m, 3 H), 1.83-1.90 (m, 2 H), 1.70-1.74 (m, 1 H), 1.20-1.58 (m, 17 H). LCMS (APCI ⁺ , 623.2, MH-Boc)
205		MS m/z 772 (APCI ⁻ , M)

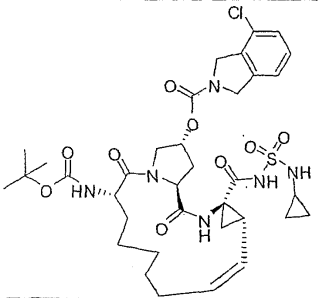
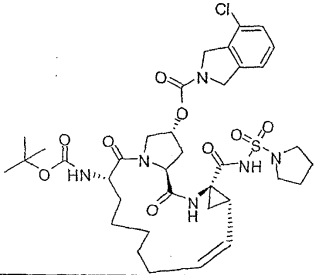
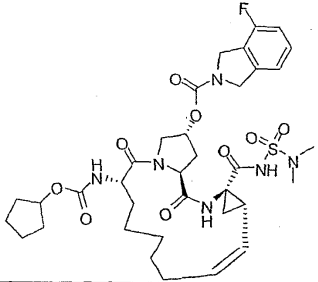
[1065]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
206		MS m/z 783 (APCI-, M-1)
207		MS m/z 693 (APCI+, M-Boc)
208		MS m/z 733 (APCI+, M-Boc+1)

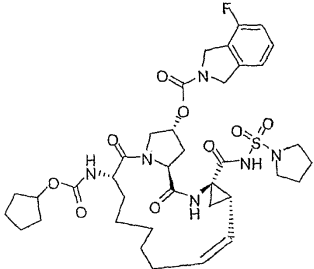
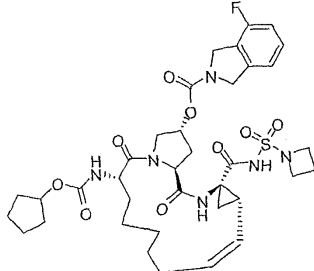
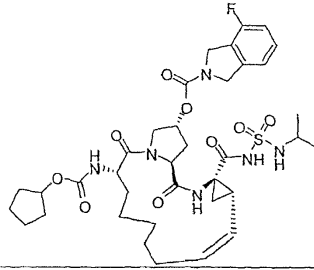
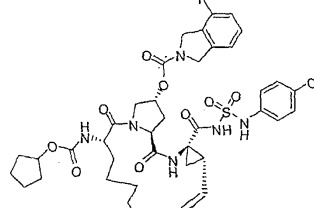
[1066]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
209		MS m/z 677 (APCI+, M-Boc+1)
210		MS m/z 711 (APCI+, M-Boc+1)
211		MS m/z 713 (APCI+, M-Boc)
212		MS m/z 691 (APCI+, M-Boc)

[1067]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
213		MS m/z 663 (APCI+, M-Boc)
214		MS m/z 677 (APCI+, M-Boc)
215		MS m/z 747 (APCI+, M+1)

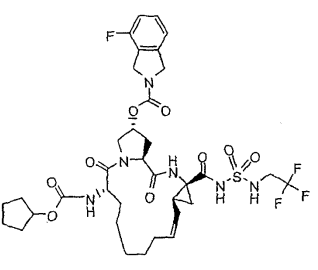
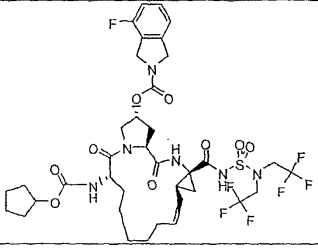
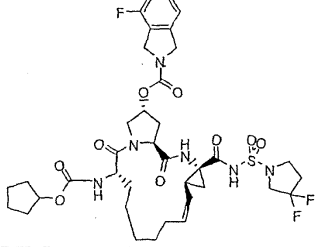
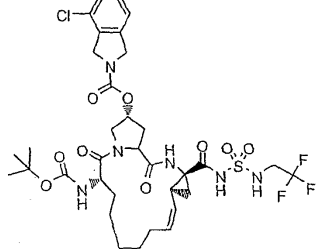
[1068]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
216		MS m/z 773 (APCI+, M+1)
217		MS m/z 759 (APCI+, M+1)
218		MS m/z 760 (APCI-, M)
219		MS m/z 828 (APCI-, M-1)

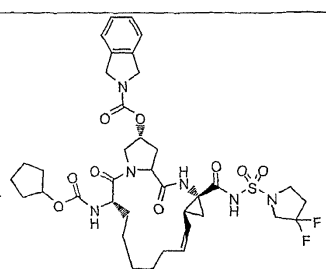
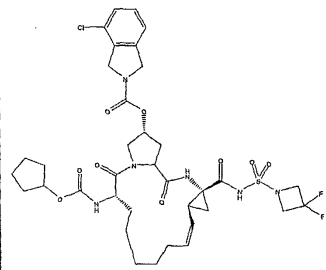
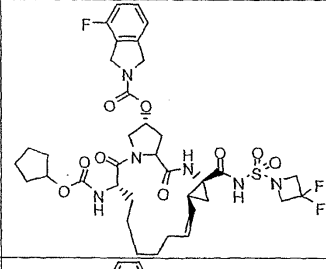
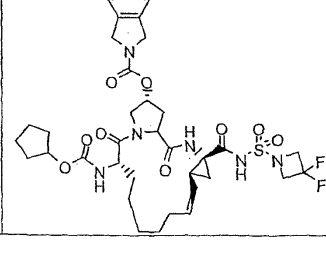
[1069]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
220		MS m/z 677 (APCI+, M+)
221		MS m/z 691 (APCI+, M+)
222		MS m/z 713 (APCI+, M+)

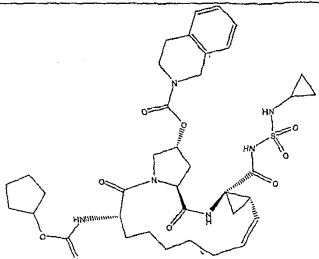
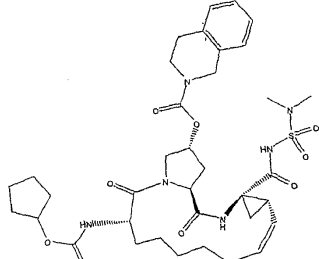
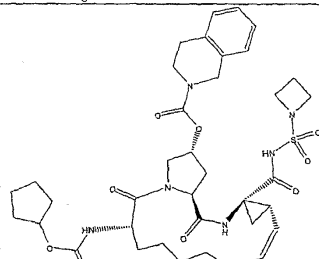
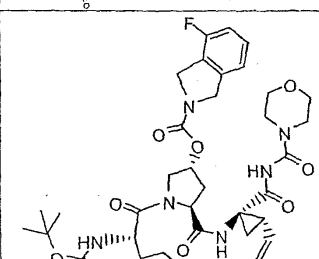
[1070]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
223		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) □ 1.04-1.76 (m, 19 H), 2.14-2.43 (m, 3 H), 2.57-2.70 (m, 1 H), 3.57-3.72 (m, 3 H), 3.90-3.98 (m, 1 H), 4.15-4.49 (m, 3 H), 4.59-4.78 (m, 4 H), 5.04-5.18 (m, 1 H), 5.29 (s, 1 H), 5.51-5.65 (m, 1 H), 7.05-7.25 (m, 2 H), 7.34 (br s, 2 H), 8.75-8.92 (m, 2 H), 11.10 (s, 1 H). MS m/z 800.2 (APCI-, M-1)
224		MS m/z 881.3 (APCI-, M-1)
225		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d0.97-1.81 (m, 19 H), 2.13-2.66 (m, 6 H), 3.49-3.89 (m, 4 H), 3.90-4.05 (br s, 1 H), 4.16-4.56 (m, 4 H), 4.58-4.78 (m, 4 H), 4.99-5.21 (m, 1 H), 5.28 (br s, 1 H), 5.46-5.65 (m, 1 H), 7.05-7.44 (m, 4 H), 8.98 (br s, 1 H), 11.14 (br s, 1 H). MS m/z 808.2 (APCI-, M-1)
226		MS m/z 803.3 (APCI-, M-1)

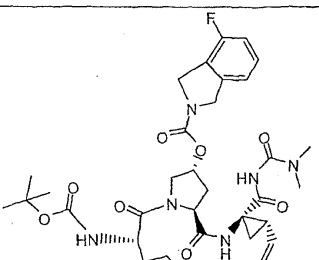
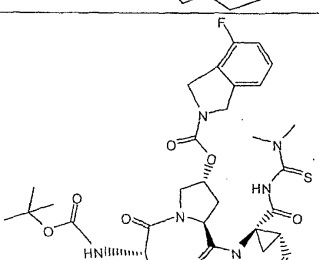
[1071]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
227		MS m/z 789.3 (APCI-, M-1)
228		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) □ 1.06-1.49 (m, 15 H), 1.56-1.78 (m, 4 H), 2.19-2.45 (m, 3 H), 2.55-2.70 (m, 1 H), 3.62-3.73 (m, 1 H), 3.90-4.01 (m, 1 H), 4.09-4.20 (m, 1 H), 4.24-4.42 (m, 3 H), 4.43-4.79 (m, 7 H), 5.04-5.14 (m, 1 H), 5.29 (d, 1 H), 5.49-5.66 (m, 1 H), 7.24-7.48 (m, 4 H), 9.03 (d, 1 H), 11.34 (s, 1 H). MS m/z 809.3 (APCI-, M-1)
229		MS m/z 793.3 (APCI-, M-1)
230		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) □ 0.79-0.88 (m, 1 H), 1.06-2.03 (m, 18 H), 2.15-2.41 (m, 3 H), 3.17 (d, 2 H), 3.67-3.77 (m, 1 H), 3.94-4.47 (m, 8 H), 4.62 (p, 5 H), 5.26 (br s, 1 H), 7.24-7.38 (m, 5 H), 8.14 (br s, 1 H), 11.35 (br s, 1 H). MS m/z 776.3 (APCI-, M-1)

[1072]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
231		MS m/z 753.3 (APCI-, M-1)
232		MS m/z 767.5 (APCI-, M-1)
233		MS m/z 753.3 (APCI-, M-1)
234		MS m/z 739.2 (APCI-, M-1)

[1073]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
235		MS m/z 697.2 (APCI-, M-1)
236		MS m/z 713.3 (APCI-, M-1)

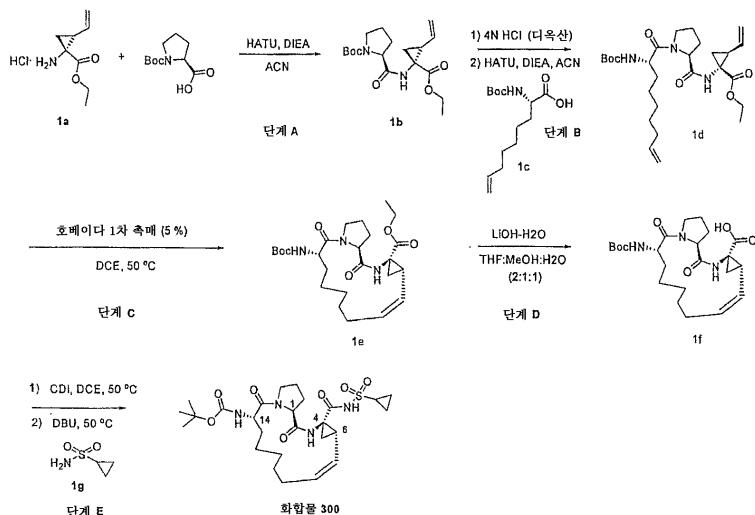
[1074]

[1075] NS3 억제제의 제조: 단락 III

[1076] 본 단락에 기재한 NS3 억제제는 하기 화합물 300에 관하여 기재한 것 (반응식 4)에서 단계 E에서의 시클로프로판술폰아미드를 다른 적절한 술폰아미드로 대신하여 대체하여 유사한 방식으로 제조하였다.

[1077] 화합물 300의 합성:

반응식 4



[1078]

[1079] D. 단계 A: (S)-tert-부틸 2-(((1R,2S)-1-(에톡시카르보닐)-2-비닐시클로프로필)카르바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (1b)의 합성

[1080] (S)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-카복실산 (0.87 g, 4.0 mmol), (1R,2S)-에틸 1-아미노-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 히드로클로라이드 염 (0.67 g, 3.5 mmol) 및 HATU (1.53 g, 4.0 mmol)를 아세트ونی트릴 (50 mL) 중에 용해하고 0℃로 냉각시켰다. 아세트ونی트릴 (50 mL) 중 DIEA (5.74 mL, 17.5 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물이 실온으로 가온되도록 하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반하여 농축시키고, EtOAc와 혼합하여 수성 포화 NaHCO₃으로 세척하여 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc, 헥산 중 30% EtOAc 및 이후에는 헥산 중 50% EtOAc)로 정제하여, 생성물을 얻은 황색 오일 (1.19 g, 96%)로서 수득하였다. MS (ESI+): 375 [M+23] (5) 및 253 [M+1-100] (100).

[1081] 단계 B: (1R,2S)-에틸 1-((S)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐)논-8-에노일)피롤리딘-5-카르복시아미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 (1d)의 합성

[1082] 단계 A의 디펩티드 1b (1.19 g, 3.38 mmol)를 디옥산 중의 HCl (4.0 M, 13 mL, 51 mmol)에 용해하고 실온에서 90분 동안 교반하여 Boc 보호기를 제거하였다. 이어서, 이를 농축시켜 아세트ونی트릴 중에 취하고, 다시 2회 농축시켰다. 상기 밝은 갈색빛 잔류물인 2(S)-tert-부톡시카르보닐아미노-논-8-엔산 (0.95 g, 3.3 mmol) 및 HATU (1.4 g, 3.6 mmol)를 아세트ونی트릴 중에 용해하여 0℃로 냉각시켰다. 아세트ونی트릴 중 DIEA를 적가하였다. 생성된 혼합물이 실온으로 가온되도록 하고 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고 EtOAc와 혼합하여 수성 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10% EtOAc 및 이후에는 30% EtOAc)로 정제하여, 생성물 1d를 얻은 황색빛 오일 (1.5 g, 90%)로서 수득하였다. MS (ESI+): 528 [M+23] (5) 및 406 [M+1-100] (100).

[1083] 단계 C: (1S,4R,6S,14S) 14-tert-부톡시카르보닐아미노-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-4-카르복실산 에틸 에스테르 (1e)의 합성

[1084] 단계 B의 생성물 (1d, 0.61 g, 1.2 mmol)을 1,2-디클로로에탄 (120 mL) 중에 용해시킨 후에 탈기하고 질소 기체 (1 atm)로 충전시켰다. 호베이다 1차 촉매 (0.036 g, 0.060 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가로 탈기하고 질소 기체 (1 atm)로 충전시켜 50℃에서 16시간 동안 가열하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 30% EtOAc, 헥산 중 50% EtOAc 및 이후에는 헥산 중 60% EtOAc)로 정제하여, 생성물 1e를 얻은 황색빛 고체 (0.44 g, 76%)로서 수득하였다. MS (ESI+): 478 [M+1] (5) 및 378 [M+1-100] (100).

[1085] 단계 D: (1S,4R,6S,14S) 14-tert-부톡시카르보닐아미노-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로^{4,6}[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-4-카르복실산 (1f)의 합성

[1086] 단계 C의 거대고리형 에스테르 1e (1.0 g, 2.1 mmol)를 먼저 THF (3.0 mL) 중에 용해한 후에 메탄올 (3.0 mL) 및 물 (1.5 mL)을 첨가하고, 이어서 LiOH-H₂O (3 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 건조해질 때까지 농축시켰다. 잔류물을 먼저 물 (10 mL) 중에 재용해한 후에 수성 HCl (3.0 N, 2.2 mL, 6.6 mmol)로 산성화시켰다. 수성물을 EtOAc (3×15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜, 산 생성물 1f (0.93 g, 99%)를 수득하였다. MS (ESI⁺): 450 [M+1] (5) 및 350 [M+1-100], (100).

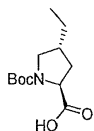
[1087] 단계 E: (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-시클로프로판술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로^{4,6}[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트 (화합물 300)의 합성

[1088] 단계 D의 거대고리형 산 생성물 1f (0.983 g, 2.19 mmol)를 트리솔브[®] 1,2-디클로로에탄 (15 mL) 중에 용해하였다. 이어서, 카르보닐디이미다졸 (0.479 g, 2.95 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 시클로프로판술폰아미드 (0.358 g, 2.95 mmol)를 첨가한 후에 DBU (0.406 mL, 2.95 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 50℃에서 가열하고 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응 완료를 보여주었다. 이것을 실온으로 냉각하고 디클로로메탄 (15 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수성 염산 (0.5 N, 5 mL) 및 물로 세척하였다. 유기 층을 분리하여 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 40% EtOAc, 헥산 중 60% EtOAc, 헥산 중 80% EtOAc 및 이후에는 100% EtOAc)로 정제하여, 원하는 생성물을 백색 고체 (화합물 300, 1.05 g, 87%)로서 수득하였다.

¹H NMR

(d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 0.96-1.02 (m, 2 H), 1.08-1.13 (m, 1 H), 1.18-1.54 (m, 18 H), 1.69-1.73 (m, 1 H), 1.83-2.05 (m, 3 H), 2.19-2.23 (m, 2 H), 2.39-2.47 (m, 2 H), 2.81-2.92 (m, 2 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 4.01-4.06 (m, 1 H), 4.33-4.42 (m, 2 H), 4.97 (t, 1 H), 5.64-5.71 (m, 1 H), 5.98 (br d, 1 H), 8.36 (br s, 1 H), 10.70 (br s, 1 H). MS (APCI⁺): 453.1 (MH⁺-Boc).

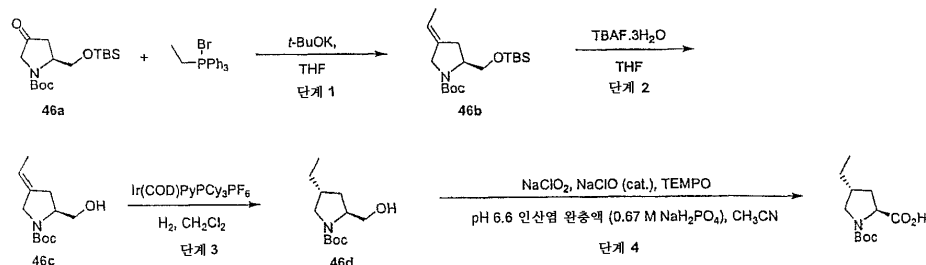
[1089]



[1090]

[1091] (2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-에틸피롤리딘-2-카르복실산을 하기 반응식에 따라 합성하였다:

반응식 4a



[1092]

[1093] 단계 1: THF (25 mL) 중 에틸트리페닐 포스포늄 브로마이드 (8.17 g, 22 mmol)를 THF (22 mL) 중 칼륨 t-부톡시드의 1 M 용액에 실온에서 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 이것을 문헌의 절차 [J. Org. Chem. 2003, 68, 3923-3931]에 따라 THF (5 mL) 중 (2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산으로부터 제조한 케톤 46a (2.9 g, 8.8 mmol)의 용액에 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. TLC (15% EtOAc-헥산)는 완벽한 전환을 보여주었다. 반응 혼합물을 빙냉수 (75 mL)로 켄칭(quenching)하고, 디에틸에테르 (2×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (Na₂SO₄) 및 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (10%, 20% EtOAc/헥산)로 정제하여, 46b를 밝은 황색빛 액체로서 2.85 g (95%)을 수득하였다. MS (APCI⁺): m/z 130.1 (M-

Boc+1).

[1094] **단계 2:** THF (60 mL) 중 실릴 에테르 46b (3 g, 8.78 mmol)의 용액에 고체 TBAF·3H₂O (5.54 g, 17.57 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 컬럼 크로마토그래피 (25, 40% EtOAc-헥산)로 정제하여, 46c를 1.98 g (98%) 수득하였다. MS (APCI+): m/z 128.1 (M-Boc+1).

[1095] **단계 3:** CH₂Cl₂ (174 mL, 0.2 M) 중 알콜 46c (1.98 g, 8.71 mmol)를 24시간 동안 H₂하에 Ir(COD)PyPCy₃PF₆ (크랩트리(Crabtree) 촉매) (0.21 g, 0.26 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하고 컬럼 크로마토그래피 (40% EtOAc-헥산)로 정제하여, 46d를 오렌지색 오일로서 1.94 g (97%) 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

4.40 (br s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.55-3.48 (dd, 1H), 3.02-2.90 (t, 1H), 2.30-

2.04 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.80-1.60 (m, 2H), 0.96 (t, 3H). MS (APCI+):

m/z 130.1 (M-Boc+1).

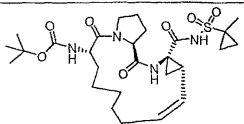
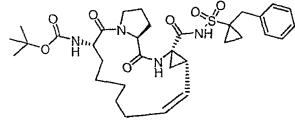
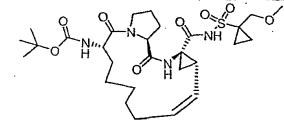
[1096]

[1097] **단계 4:** 반응 수행 전에 2종의 산화제 용액을 제조하였다. 제1 용액은 물 4 mL 중 NaClO₂ (0.99 g, 8.72 mmol) (약 2 M)로 이루어졌다. 제2 용액은 물 4 mL로 희석한 표백제 (NaOCl) 0.26 mL로 이루어졌다. 알콜 46d (1 g, 4.36 mmol)를 CH₃CN:NaH₂PO₄ 완충제의 3:2 (30 mL:20 mL) 혼합물 (pH 6.6, 0.67 M) 중에 용해하고 45°C로 가온시켰다. 반응 혼합물을 TEMPO (0.07 g, 0.44 mmol)로 처리한 후에 상기 제2 산화제 용액을 동시에 적가하였다 (1시간). 15시간 동안 45°C에서 교반한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 반응 혼합물이 무색이 될 때까지 포화 Na₂SO₃ 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 CH₃CN을 진공하에 제거하고, 생성된 혼합물을 1 M NaOH로 pH > 10이도록 염기성화시키고 디에틸에테르로 2회 세척하였다. 상기 용액을 pH < 3일 때까지 0°C에서 1 M HCl로 조심스럽게 산성화하고 EtOAc (2×20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (Na₂SO₄) 및 농축시켜, 최종 원하는 생성물을 1 g (99%) 수득하였다. MS (APCI-): m/z 242.1 (M-1).

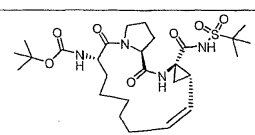
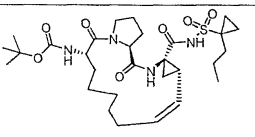
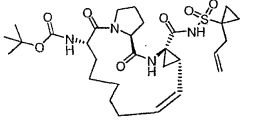
[1098]

표 3의 NS3 억제제는 상기 화합물 300에 관하여 기재한 것에서 단계 E (반응식 4)에서의 시클로프로판술폰아미드를 다른 적절한 술폰아미드로 대신하여 대체하거나, 또는 단계 A (반응식 4)에서의 (S)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 (2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-에틸피롤리딘-2-카르복실산으로 대신하여 대체하여 유사한 방식으로 제조하였다. 사용된 술폰아미드는 시판사로부터 구입하거나, 상응하는 염화술폰의 THF 용액에 -10°C에서 무수 암모니아 기체를 버블링하여 제조한 후에 여과하여 무기 염을 제거하고 농축시켜 투명한 생성물을 수득하였으며, 이것을 일반적으로 추가의 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

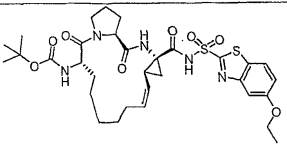
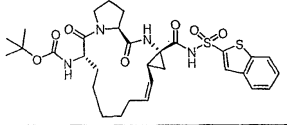
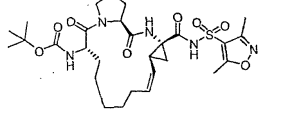
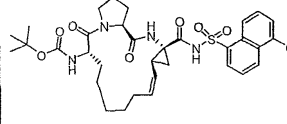
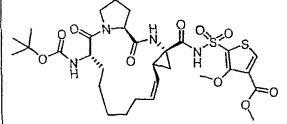
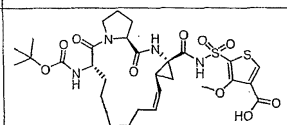
표 3

화합물	구조	¹ H NMR / LCMS (m/z)
300		¹ H NMR (d ⁶ -아세톤, 400 MHz) δ 0.84-0.89 (m, 3 H), 1.18-1.64 (m, 22 H), 1.68-1.72 (m, 1 H), 1.81-1.86 (m, 1 H), 1.94-2.00 (m, 2 H), 2.21-2.26 (m, 2 H), 2.40-2.47 (m, 2 H), 3.65-3.71 (m, 1 H), 4.00-4.06 (m, 1 H), 4.33-4.42 (m, 2 H), 4.96 (t, 1 H), 5.62-5.70 (m, 1 H), 5.97 (br d, 1 H), 8.39 (br s, 1 H). 565.5 (APCI-, M-1)
301		¹ H NMR (d ⁶ -아세톤, 400 MHz) δ 0.59-0.67 (m, 2 H), 0.85-0.89 (m, 1 H), 1.14-1.59 (m, 19 H), 1.73-1.76 (m, 1 H), 1.81-1.89 (m, 1 H), 1.94-2.09 (m, 2 H), 2.20-2.26 (m, 2 H), 2.43-2.52 (m, 2 H), 3.24-3.39 (m, 2 H), 3.65-3.71 (m, 1 H), 4.02-4.06 (m, 1 H), 4.33-4.44 (m, 2 H), 5.12 (t, 1 H), 5.76 (q, 1 H), 5.98 (br d, 1 H), 7.20-7.35 (m, 5 H), 8.41 (br s, 1 H), 10.58 (br s, 1 H). 641.7 (APCI-, M-1)
302		¹ H NMR (d ⁶ -아세톤, 400 MHz) δ 0.86-2.08 (m, 26 H), 2.19-2.26 (m, 2 H), 2.36-2.46 (m, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 3.64-3.80 (m, 3 H), 3.98 (m, 1 H), 4.35-4.48 (m, 2 H), 4.96-5.01 (m, 1 H), 5.61-5.67 (m, 1 H), 5.93 (br d, 1 H), 8.31 (br s, 1 H), 10.54 (br s, 1 H). 595.3 (APCI-, M-1)

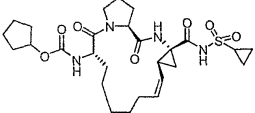
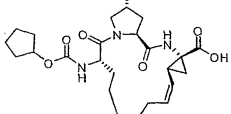
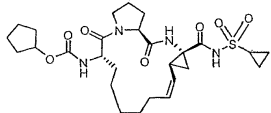
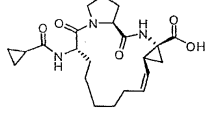
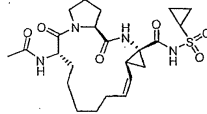
[1099]

화합물	구조	¹ H NMR / LCMS (m/z)
303		¹ H NMR (d ⁶ -아세트론, 400 MHz) δ 0.86-1.56 (m, 27 H), 1.66-1.70 (m, 1 H), 1.84-2.09 (m, 3 H), 2.20-2.26 (m, 2 H), 2.36-2.57 (m, 2 H), 3.65-3.71 (m, 1 H), 4.00-4.06 (m, 1 H), 4.33-4.42 (m, 2 H), 4.96-5.01 (m, 1 H), 5.64-5.70 (m, 1 H), 5.98 (br d, 1 H), 8.40 (br s, 1 H). 567.3 (APCI-, M-1)
304		¹ H NMR (d ⁶ -아세트론, 400 MHz) δ 0.86-0.96 (m, 5 H), 1.20-1.74 (m, 24 H), 1.84-2.05 (m, 4 H), 2.20-2.27 (m, 2 H), 2.40-2.47 (m, 2 H), 3.65-3.71 (m, 1 H), 4.02-4.06 (m, 1 H), 4.34-4.44 (m, 2 H), 4.94 (t, 1 H), 5.66 (q, 1 H), 6.02 (br d, 1 H), 8.46 (br s, 1 H), 10.58 (br s, 1 H). 593.3 (APCI-, M-1)
305		¹ H NMR (d ⁶ -아세트론, 400 MHz) δ 0.86-0.95 (m, 2 H), 1.18-1.62 (m, 19 H), 1.68-1.72 (m, 1 H), 1.84-2.05 (m, 4 H), 2.20-2.26 (m, 2 H), 2.40-2.49 (m, 2 H), 2.56-2.61 (m, 1 H), 2.70-2.76 (m, 1 H), 3.65-3.71 (m, 1 H), 4.02-4.06 (m, 1 H), 4.33-4.44 (m, 2 H), 4.98 (t, 1 H), 5.07-5.13 (m, 2 H), 5.66-5.82 (m, 2 H), 6.03 (br d, 1 H), 8.45 (br s, 1 H), 10.55 (br s, 1 H). 591.3 (APCI-, M-1)

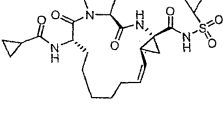
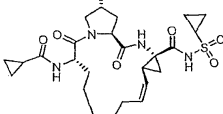
[1100]

화합물	구조	¹ H NMR / LCMS (m/z)
306		688.3 (M-1, APCI-)
307		643.3 (M-1, APCI-)
308		606.3 (M-1, APCI-)
309		671.3 (M-1, APCI-)
310		681.2 (M-1, APCI-)
311		667.1 (M-1, APCI-)

[1101]

화합물	구조	¹ H NMR / LCMS (m/z)
312		¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.61 (q, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.28-4.11 (m, 2H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.55 (q, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.27-2.04 (m, 2H), 1.98-1.68 (m, 7H), 1.67-1.45 (m, 9H), 1.44-1.28 (m, 5H), 1.28-1.03 (m, 4H), 1.02-0.91 (m, 2H). 563.3 (M-1, APCI-)
313		488.4 (M-1, APCI-)
314		591.4 (M-1, APCI-)
315		416.2 (M-1, APCI-)
316		493.2 (M-1, APCI-)

[1102]

화합물	구조	¹ H NMR / LCMS (m/z)
317		519.2 (M-1, APCI-)
318		547.2 (M-1, APCI-)

[1103]

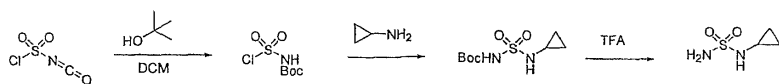
[1104] NS3 억제제의 제조: 단락 IV

[1105] 본 단락에 기재되고 하기 표 4에 요약된 NS3 억제제 화합물은 이전 단락의 반응식 4에 기재한 것에서 마지막 커플링 단계에서의 술폰아미드를 술폰아미드로 대체하여 유사한 방식으로 합성될 수 있다.

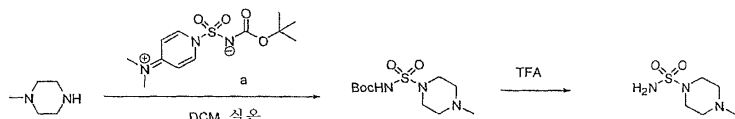
[1106] 사용된 술폰아미드는 시판사로부터 구입하거나, 하기 반응식에 기재한 경로 A 또는 경로 B를 통해 제조하였다. 경로 A와 유사한 방법은 문헌에 기재된 바 있다 (예를 들어 [Heteroatom Chemistry, 2001, 12(1), 1-5])). 경로 B의 술폰아미드화 시약 a는 문헌 [Winum, J-Y et al, Organic Letters, 2001, 3, 2241-2243]의 절차에 따라 제조하였다.

반응식 5

경로 A:

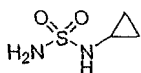


경로 B:



[1107]

[1108] N-시클로프로필술폰아미드의 합성:



[1109]

[1110] 트리솔브® DCM 20 mL 중 클로로술폰일 이소시아네이트 (1 mL, 11.5 mmol)의 교반된 용액에 무수 t-부탄올 (1.1 mL, 1 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 90분 동안 교반한 후, 생성된 카르바메이트술폰아미드 클로라이드 용액 및 DCM 20 mL 중 TEA 5 mL를 DCM 25 mL 및 TEA 3 mL 중 시클로프로필 아민 (0.66 g, 1 당량)의 용액에 적가하였다. 첨가하는 동안에는 반응 온도를 5℃ 미만으로 유지하였다. 첨가 후에 빙조를 치우고 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다.

[1111] TLC (Hex/EA 1:1)는 더 높은 R_f를 갖는 1개의 주요 스팟을 보여주었다. LCMS는 생성물이 형성되었음을 보여주었다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM 100 mL로 희석하고, 0.1 N HCl (2×200 mL) 및 염수 (150 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄상에서 건조 및 농축시켜, Boc-보호된 술폰아미드를 밝은 황색빛 고체로서 1.2 g 수득하였다. ¹H-NMR은 이것이 원하는 생성물과 소량의 불순물임을 보여주었다. 조 생성물을 EA/Hex로부터 재결정화하여 (실온에서 0℃로), 회백색 결정질의 순수한 생성물 0.64 g을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.71-0.77 (m, 4 H), 1.51 (s, 9 H), 2.44 (m, 1 H), 5.58

(br s, 1 H), 7.42 (br s, 1 H). MS m/z 234.7 (APCI-, M-1).

[1112]

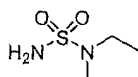
[1113] Boc 보호기를 제거하기 위해서, 상기로부터의 생성물을 DCM:TFA의 1:1 (v/v) 혼합물 10 mL 중에 용해하고 실온에서 1시간 동안 방치하였다. 이어서, 이것을 회전증발기에서 농축시킨 후에 고진공하에 농축시켰다. 고진공하에 농후한 오일이 고화되어, 표제 생성물을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.66-0.74 (m, 4

H), 2.57-2.58 (m, 1 H), 5.29 (br s, 2 H), 5.42 (br s, 1 H).

[1114]

[1115] 추가로, 하기하는 술폰아미드 중간체를 N-시클로프로필술폰아미드의 합성에 관해 상기한 것에서 시클로프로필 아민을 상응하는 다른 아민으로 대체하여 유사한 방식으로 제조하였다.



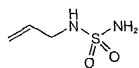
[1116]

[1117] 표제 화합물인 (에틸)메틸술폰아미드를 실시예 17a에 기재한 것에서 아제티딘을 (에틸)메틸아민으로 대체하여 (하기 반응식) 동일한 방식으로 제조하였다.

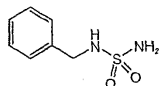
¹H NMR (d⁶ 아세톤, 400 MHz) δ 1.15 (t, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 3.10 (q, 2 H),

5.88 (br s, 2 H).

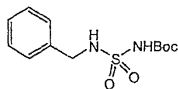
[1118]



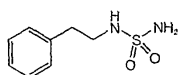
^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 6.68 (t, 1H), 6.52 (br s, 2H), 5.90 – 5.78 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 3.51 (t, 2H). MS (APCI-) m/z 134.9 (M-1).



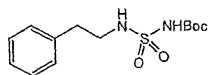
MS (APCI-) m/z 184.9 (M-1).



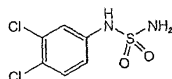
^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 10.84 (s, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 5H), 4.12 (d, 2H), 1.39 (s, 9H). MS (APCI-) m/z 284.9 (M-1).



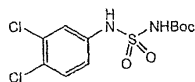
MS (APCI-) m/z 198.9 (M-1).



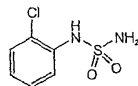
^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 10.85 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.26 (dt, 5H), 3.09 (q, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (APCI-) m/z 298.9 (M-1).



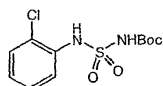
MS (APCI-) m/z 238.9 (M-1).



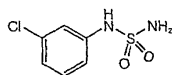
^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 11.52 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 1.34 (s, 9H); MS (APCI-) m/z 338.9 (M-1).



MS (APCI-) m/z 204.9 (M-1).

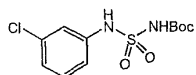


^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 11.16 (s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 1.40 (s, 9H); MS (APCI-) m/z 304.9 (M-1).

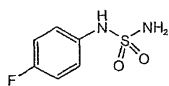


MS (APCI-) m/z 204.9 (M-1).

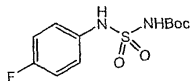
[1120]



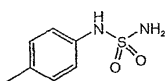
^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 11.43 (s, 1H), 10.57 (br s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 1.34 (s, 9H); MS (APCI-) m/z 304.9 (M-1).



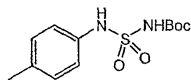
MS (APCI-) m/z 188.9 (M-1).



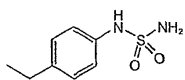
^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 11.20 (s, 1H), 10.23 (br s, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 4H), 1.35 (s, 9H); MS (APCI-) m/z 288.9 (M-1).



MS (APCI-) m/z 184.9 (M-1).

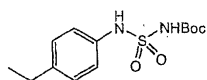


^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 11.08 (s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); MS (APCI-) m/z 284.9 (M-1).

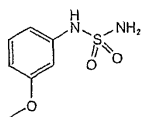


MS (APCI-) m/z 198.9 (M-1).

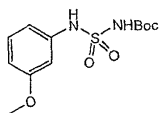
[1121]



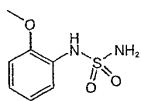
^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 11.09 (s, 1H), 10.06 (br s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.14 (t, 3H); MS (APCI-) m/z 298.9 (M-1).



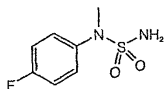
MS (APCI-) m/z 200.9 (M-1).



^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 11.23 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.77 – 6.72 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.34 (s, 9H); MS (APCI-) m/z 300.9 (M-1).

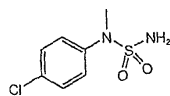


^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 7.91 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 4H), 6.90 (t, 1H), 3.80 (s, 3H); MS (APCI-) m/z 200.9 (M-1).

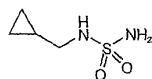


^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.02 (s, 2H), 3.35 (s, 3H); MS (APCI-) m/z 203.2 (M-1).

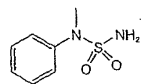
[1122]



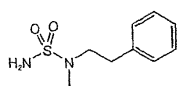
^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 7.43 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.08 (s, 2H), 3.09 (s, 3H); MS (APCI-) m/z 219.2 (M-1).



^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 6.48 (br s, 2H), 3.43 (br s, 1H), 2.74 (d, 2H), 1.00 – 0.90 (m, 1H), 0.44 – 0.36 (m, 2H), 0.18 – 0.12 (m, 2H); MS (APCI-) m/z 149.0 (M-1).



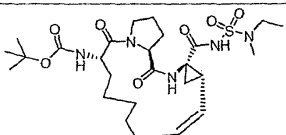
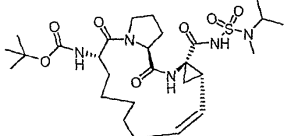
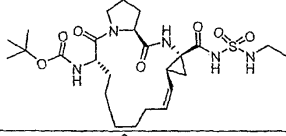
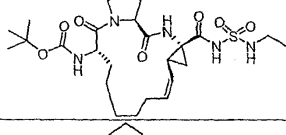
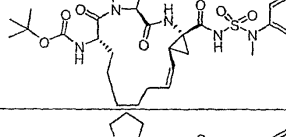
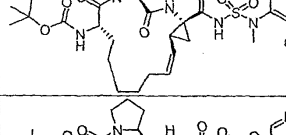
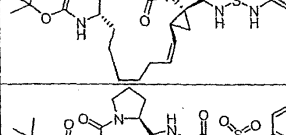
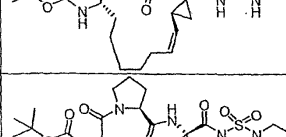
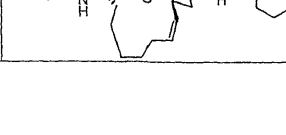
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.31 (m, 4H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 7.00 (br s, 2H), 3.10 (s, 3H); MS (APCI-) m/z 185.2 (M-1).



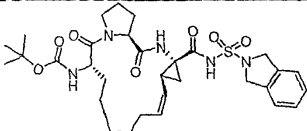
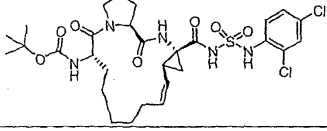
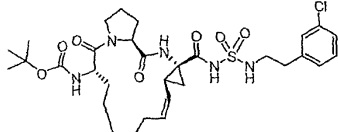
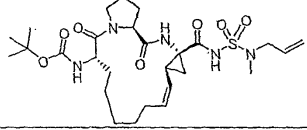
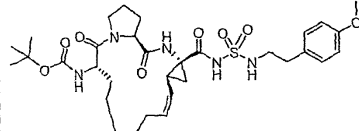
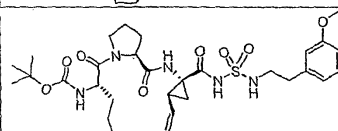
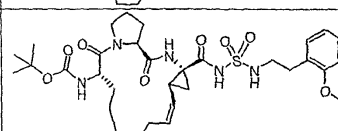
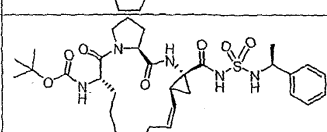
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.20 (m, 5H), 3.44 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.85 (s, 3H); MS (APCI-) m/z 213.1 (M-1).

[1123]

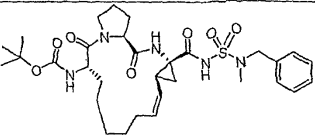
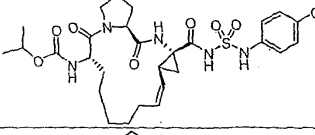
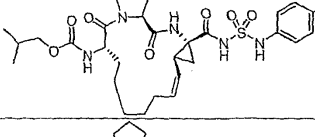
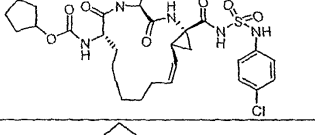
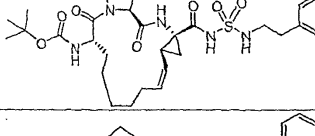
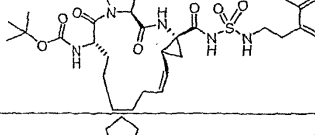
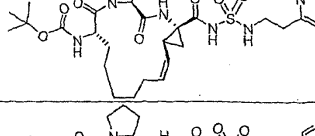
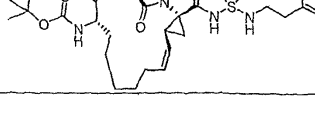
표 4

화합물	구조	LCMS (m/z)
400		568.3 (APCI-, M-1)
401		582.2 (APCI-, M-1)
402		664.4 (M-1, APCI-)
403		664.3 (M-1, APCI-)
404		650.6 (M-1, APCI-)
405		650.6 (M-1, APCI-)
406		603.6 (M-1, APCI-)
407		603.6 (M-1, APCI-)
408		642.4 (M-1, APCI-)

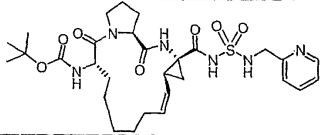
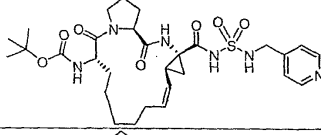
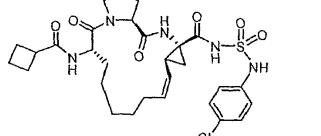
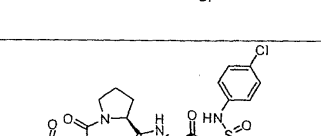
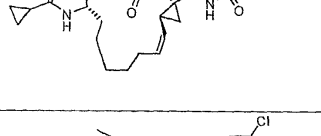
[1124]

화합물	구조	LCMS (m/z)
409		628.6 (M-1, APCI-)
410		670.7 (M-1, APCI-)
411		664.3 (M-1, APCI-)
412		580.3 (M-1, APCI-)
413		660.3 (M-1, APCI-)
414		660.3 (M-1, APCI-)
415		660.3 (M-1, APCI-)
416		630.2 (M-1, APCI-)

[1125]

화합물	구조	LCMS (m/z)
417		630.3 (M-1, APCI-)
418		623.2 (M-1, APCI-)
419		637.3 (M-1, APCI-)
420		649.6 (M-1, APCI-)
421		680.8 (M-1, APCI-)
422		680.8 (M-1, APCI-)
423		631.3 (M-1, APCI-)
424		631.6 (M-1, APCI-)

[1126]

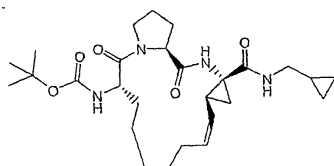
화합물	구조	LCMS (m/z)
425		617.5 (M-1, APCI-)
426		617.5 (M-1, APCI-)
427		619.2 (M-1, APCI-)
428		605.2 (M-1, APCI-)
429		633.2 (M-1, APCI-)

[1127]

[1128] NS3 억제제의 제조: 단락 V

[1129] 본 단락에 기재되고 하기 표 5에 요약된 NS3 억제제는 억제제 합성 단락 III의 반응식 4에 기재한 것에서 마지막 커플링 단계에서의 술폰아미드를 아민으로 대신하여 대체하여 유사한 방식으로 합성될 수 있다.

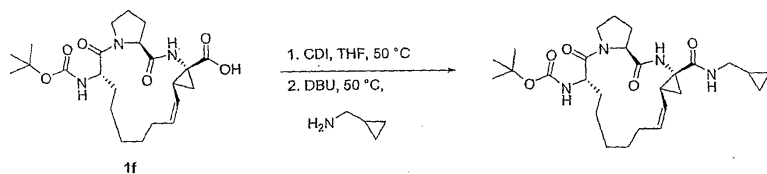
[1130] 화합물 A의 합성:



화합물 A

[1131]

[1132] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(시클로프로필(메틸))아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트 (화합물 A)를 하기하는 바와 같은 절차에 따라 합성하였다:



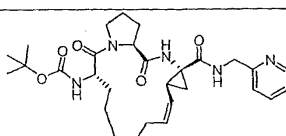
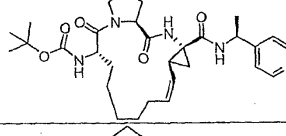
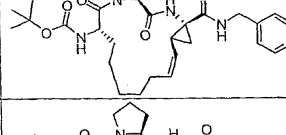
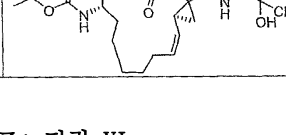
[1133]

[1134] 화합물 1f (반응식 4, 단락 III, 30 mg, 0.07 mmol)를 THF (트리솔브[®], 0.5 mL) 중에 취한 후에 카르보닐디이미다졸 (CDI, 1.05 당량)을 첨가하였다. 상기 반응물을 50℃로 가열하고 1시간 동안 이 온도에서 교반하였다. 다음으로, 아민 (2 당량)을 첨가한 후에 DBU (2 당량)를 첨가하였다. 이어서, 상기 반응물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 농축시켜 다시 EtOAc (2 mL) 중에 취하고 1 N NaOH, 1 N HCl 및 염수로 세척

한 후에 유기물을 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 이어서, EtOAc 용액을 농축시켜, 양호한 순도의 원하는 아미드를 수득하였다. MS (APCI-) m/z 501.2 (M-1).

[1135] 표 5에 기재한 화합물은 화합물 A에 관하여 기재한 것에서 시클로프로필 메틸 아민을 상응하는 아민으로 대신하여 대체하여 유사한 방식으로 제조하였다.

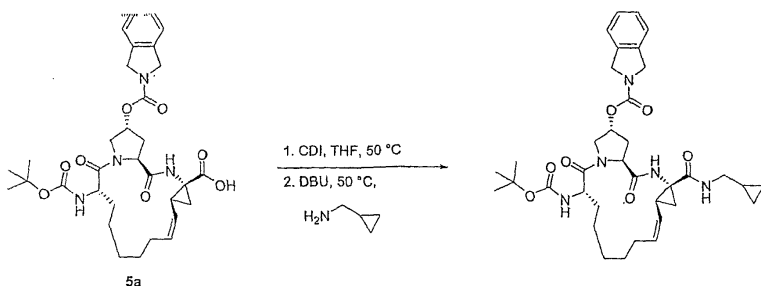
표 5

화합물	구조	LCMS (m/z)
500		538.4 (M-1, APCI-)
501		552.5 (M-1, APCI-)
502		538.4 (M-1, APCI-)
503		627.2 (M-1, APCI-)

[1136]

[1137] NS3 억제제의 제조: 단락 VI

[1138] 본 단락에 기재되고 표 6에 요약된 NS3 억제제는 상기 단락 V의 화합물 A의 합성과 관련하여 기재한 것에서 커플링 단계의 (1S,4R,6S,14S) 14-tert-부톡시카르보닐아미노-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-4-카르복실산 (1f)를 (1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-부톡시카르보닐아미노-18-(1,3-디히드로-이소인돌-2-카르보닐옥실)-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-4-카르복실산 (5a)으로 대신하여 대체하여 유사한 방식으로 합성할 수 있다. 예를 들어 다음과 같다:

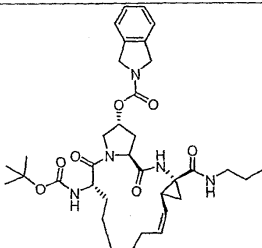
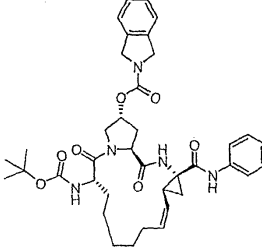
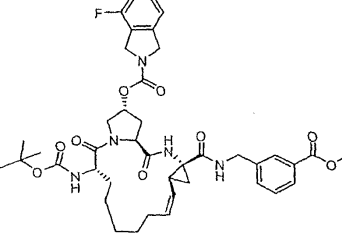
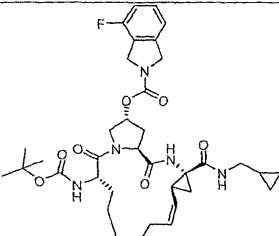
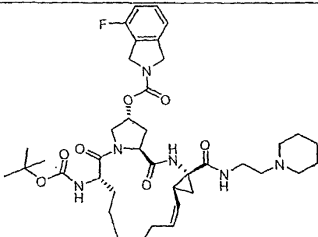


[1139]

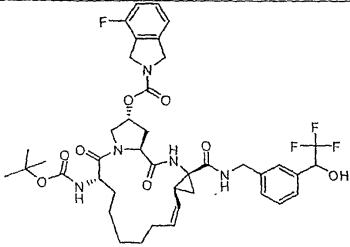
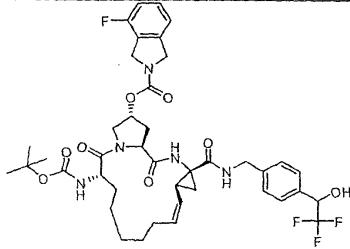
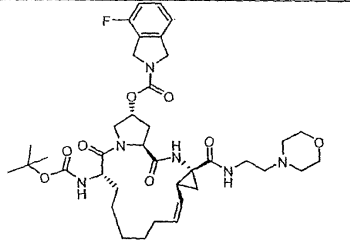
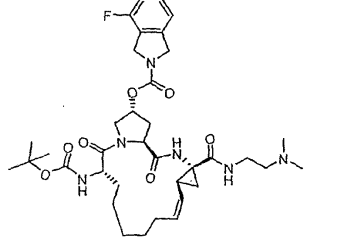
[1140] 화합물 5a (30 mg, 0.05 mmol)를 THF (트리솔브[®], 0.3 mL) 중에 취한 후에 카르보닐디이미다졸 (CDI, 1.05 당량)을 첨가하였다. 상기 반응물을 50℃로 가열하고 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 다음으로, 아민 (2 당량)을 첨가한 후에 DBU (2 당량)를 첨가하였다. 이어서, 상기 반응물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 농축하고 다시 EtOAc (2 mL) 중에 취하여 1 N NaOH, 1 N HCl 및 염수로 세척한 후, 유기물을 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 이어서, EtOAc 용액을 농축하여 양호한 순도의 원하는 아미드를 수득하였다. MS (APCI-) m/z 662.1 (M-1).

[1141] 화합물 5a의 합성은 다른 문헌에 상세하게 기재된 바 있다 (국제 출원 제PCT/US2004/033970호, 국제 공개 제WO 2005/037214호; 화합물 AR00291871, 실시예 1-5). 또한, 상기 단락 I의 화합물 100의 합성에 관한 기재를 참조한다.

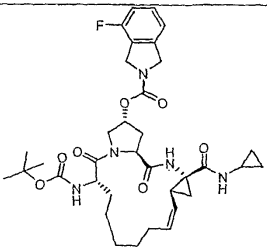
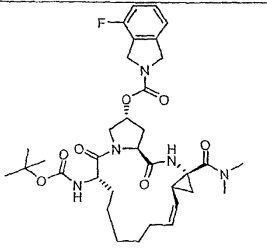
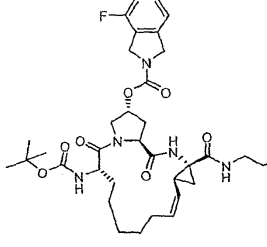
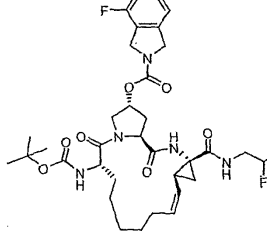
표 6

화합물	구조	LCMS (m/z)
600		650.3 (M-1, APCI-)
601		684.2 (M-1, APCI-)
602		774.1 (M-1, APCI-)
603		680.3 (M-1, APCI-)
604		738.1 (M-, APCI-)

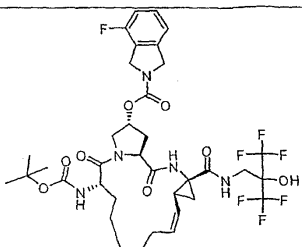
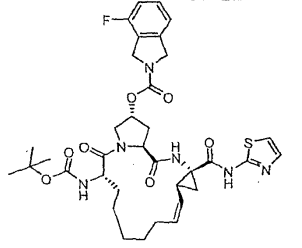
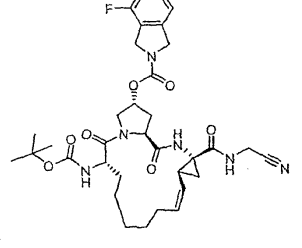
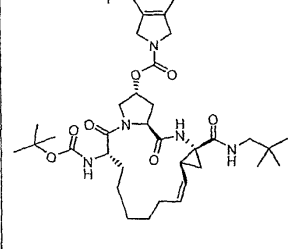
[1142]

화합물	구조	LCMS (m/z)
605		814.3 (M-1, APCI-)
606		814.3 (M-1, APCI-)
607		741.3 (M+1, APCI+)
608		699.3 (M+1, APCI+)

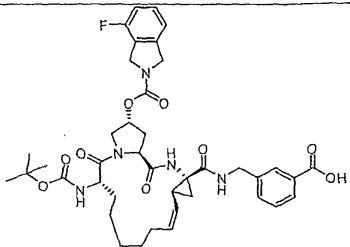
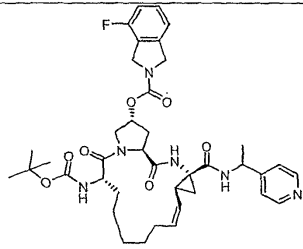
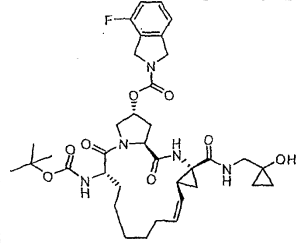
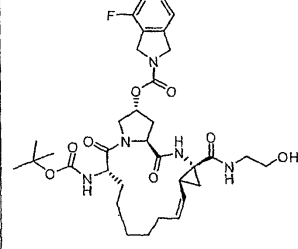
[1143]

화합물	구조	LCMS (m/z)
609		668.3 (M+1, APCI+)
610		656.0 (M+1, APCI+)
611		574.2 (M+1-Boc, APCI+)
612		592.1 (M+1-Boc, APCI+)

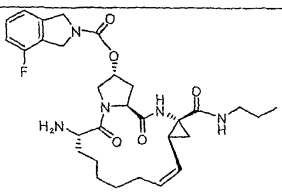
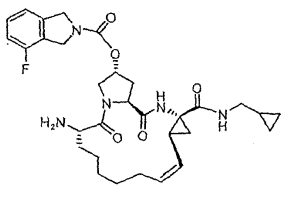
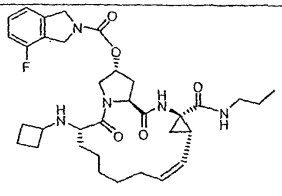
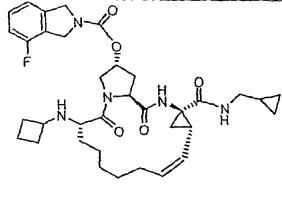
[1144]

화합물	구조	LCMS (m/z)
613		708.2 (M+1-Boc, APCI+)
614		709.2 (M-1, APCI-)
615		667.3 (M+1, APCI+)
616		598.2 (M+1-Boc, APCI+)

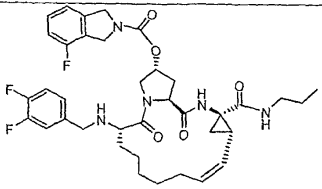
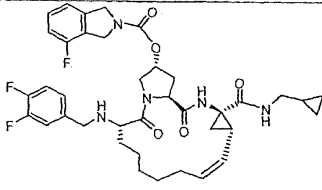
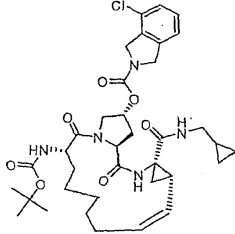
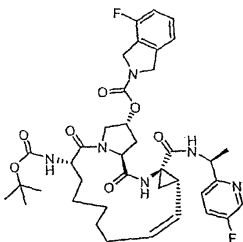
[1145]

화합물	구조	LCMS (m/z)
617		760.2 (M-1, APCI-)
618		733.2 (M+1, APCI+)
619		698.1 (M+1, APCI+)
620		572.1 (M+1-Boc, APCI+)

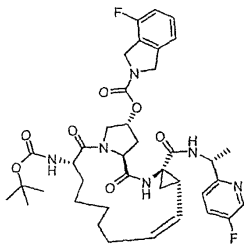
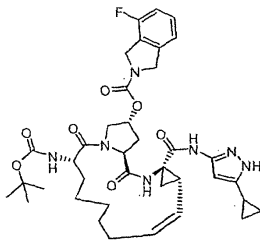
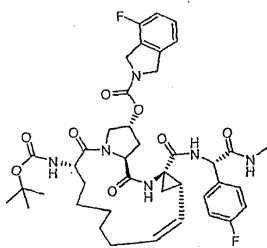
[1146]

화합물	구조	LCMS (m/z)
621		LCMS: 570.2
622		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 0.09-0.18 (m, 2 H), 0.30-0.39 (m, 2 H), 0.82-0.93 (m, 1 H), 1.10-1.59 (m, 8 H), 1.61-1.90 (m, 3 H), 2.02 (p, 1 H), 2.34-2.44 (m, 3 H), 2.90-3.08 (m, 2 H), 3.62-3.76 (m, 1 H), 3.82-3.92 (m, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 4.13 (dd, 1 H), 4.51 (q, 1 H), 4.70 (q, 4 H), 5.21 (t, 1 H), 5.38 (s, 1 H), 5.44 (q, 1 H), 7.10-7.24 (m, 2 H), 7.38 (q, 1 H), 7.49 (t, 1 H), 8.33 (s, 2 H), 8.93 (s, 1 H); LCMS: 582.2
623		LCMS: 624.4
624		LCMS: 636.4

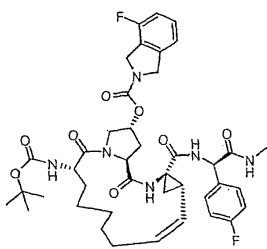
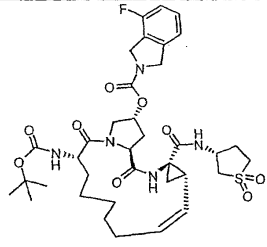
[1147]

화합물	구조	LCMS (m/z)
625		LCMS:696.3
626		LCMS:708.3
627		LCMS (APCI+): 698 (M)
628		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) 8.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.10-7.35 (m, 3H), 5.40 (m, 1H), 5.32 (b, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.68 (s, 4H), 4.50 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.07-1.33 (m, 18H), 0.82 (m, 1H). LCMS

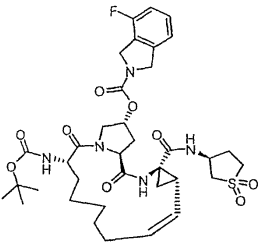
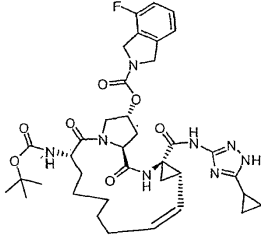
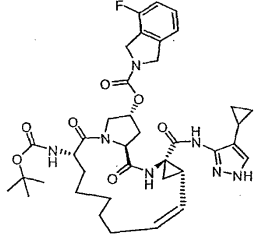
[1148]

화합물	구조	LCMS (m/z)
		(APCI+): 751.2 (MH ⁺)
629		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) 7.86 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08-7.21 (m, 3H), 5.51 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.68 (s, 4H), 4.47 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.47 (m, 1H), 1.07-1.33 (m, 19H), 0.85 (m, 1H). LCMS (APCI+): 751.2 (MH ⁺)
630		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) 12.03 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.91 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.48 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.07-1.34 (m, 14H), 0.89 (m, 3H), 0.64 (m, 2H). LCMS (APCI+): 734.2 (MH ⁺)
631		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) 8.97 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.96 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.08-7.21 (m, 5H), 5.47 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.26 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.68 (s, 4H), 4.50 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.56 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.33 (m, 3H)

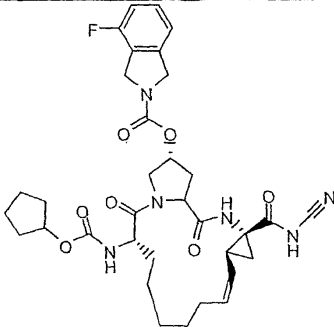
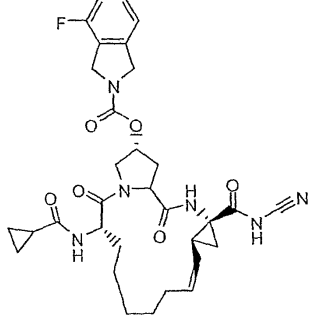
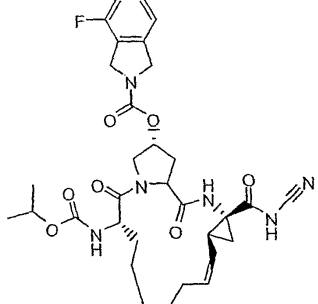
[1149]

화합물	구조	LCMS (m/z)
		H), 2.14 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.09-1.38 (m, 17 H). LCMS (APCI+): 793.1 (MH+)
632		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) 9.00 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.05-7.21 (m, 5H), 5.29-5.40 (m, 3H), 5.35 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.68 (s, 4H), 4.52 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.57 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.32 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.07-1.38 (m, 16 H). LCMS (APCI+): 793.1 (M+1)
633		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) 8.82 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.08-7.21 (m, 3H), 5.45 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.47 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.07-1.24 (m, 15H). LCMS (APCI+): 746.0 (M+1)

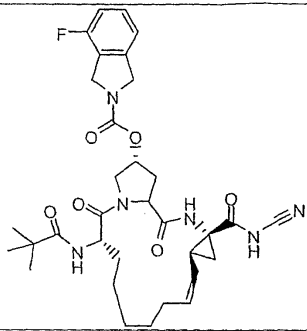
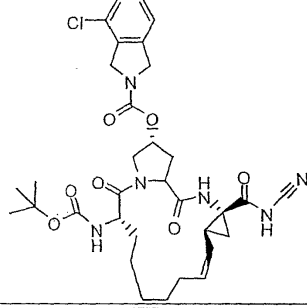
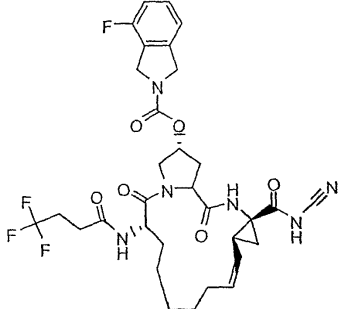
[1150]

화합물	구조	LCMS (m/z)
634		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) 8.79 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 3H), 5.46 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.31 (m, 4H), 2.11 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.07-1.32 (m, 15H). LCMS (APCI+): 746.0 (M+1).
635		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) 12.89 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.11-7.21 (m, 3H), 5.53 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.44 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.59 (m, 3H), 0.99-1.24 (m, 16 H), 0.84 (m, 2H), 0.73 (m, 2H). LCMS (APCI+): 735.2 (M+1).
636		LCMS (APCI+): 734.2 (M+1)

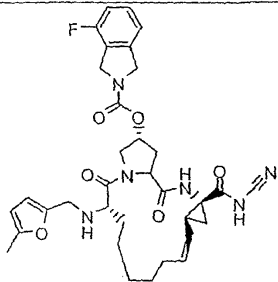
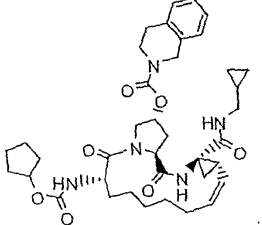
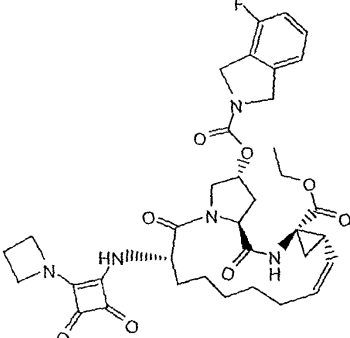
[1151]

화합물	구조	LCMS (m/z)
637		MS m/z 663.3 (APCI-, M-1)
638		MS m/z 619.3 (APCI-, M-1)
639		MS m/z 637.4 (APCI-, M-1)

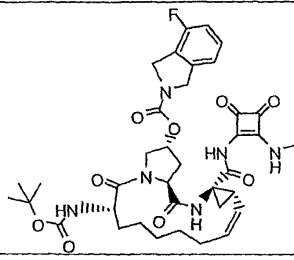
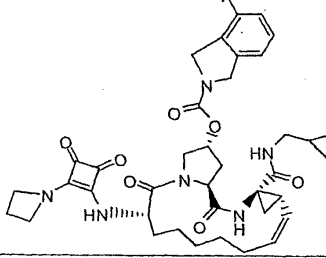
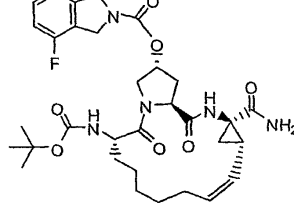
[1152]

화합물	구조	LCMS (m/z)
640		MS m/z 635.4 (APCI-, M-1)
641		MS m/z 667.3 (APCI-, M-1)
642		MS m/z 675.3 (APCI-, M-1)

[1153]

화합물	구조	LCMS (m/z)
643		MS m/z 645.4 (APCI-, M-1)
644		MS m/z 690.2 (APCI+, M+1)
645		MS m/z 690.3 (APCI-, M-1)

[1154]

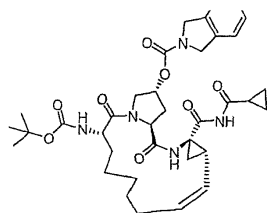
화합물	구조	LCMS (m/z)
646		MS m/z 735.4 (APCI-, M-1)
647		MS m/z 715.3 (APCI-, M-1)
648		MS m/z 626.4 (ESI -, M-1).

[1155]

[1156] NS3 억제제의 제조: 단락 VII

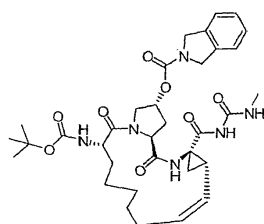
[1157] 본 단락에 기재된 NS3 억제제는 상기 단락 III의 반응식 4에 기재한 것에서 마지막 커플링 단계에서의 술포아미

드를 아미드 또는 우레아로 대신하여 대체하여 유사한 방식으로 합성될 수 있다. 또한, DBU 대신에, 아미드를 활성화 산 중간체에 첨가하기 전에 더 강한 염기 (예를 들어 NaH)로 탈-양성자화시킨 경우에는 생성 수율이 개선하였다. 이 경우, DCE 대신 THF가 사용될 수 있고, 상기 반응을 실온에서 수행하였다.



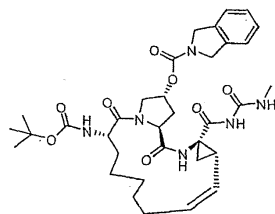
화합물 701

^1H NMR (d^6 -아세톤, 400 MHz) δ 0.62-1.76 (m, 24 H), 2.40-2.48 (m, 3 H), 2.65-2.68 (m, 2 H), 3.84-3.87 (m, 1 H), 4.15-4.19 (m, 1 H), 4.45-4.48 (m, 1 H), 4.59-4.72 (m, 5 H), 5.08 (t, 1 H), 5.43 (br s, 1 H), 5.64 (q, 1 H), 6.11-6.14 (m, 1 H), 7.24-7.36 (m, 4 H), 8.27 (br s, 1 H), 9.94 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 676.2 (M-1).



화합물 702

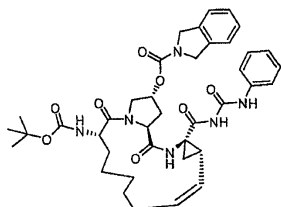
LCMS (APCI-) m/z 665.2 (M-1).



화합물 703

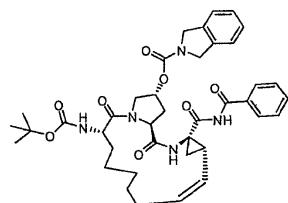
LCMS (APCI-, 665.2, M-1)

[1158]



화합물 704

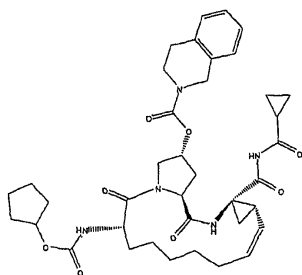
¹H NMR (d₆-아세트론): 10.48 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.55-7.57 (m, 2 H), 7.25-7.36 (m, 6 H), 7.06-7.10 (m, 1 H), 6.12 (br d, 1 H), 5.63-5.70 (m, 1 H), 5.45 (br s, 1 H), 5.15 (t, 1 H), 4.60-4.73 (m, 5 H), 4.48 (br d, 1 H), 4.15-4.19 (m, 1 H), 3.84-3.88 (m, 1 H), 2.66-2.76 (m, 1 H), 2.46-2.56 (m, 3 H), 1.78-1.89 (m, 3 H), 1.67-1.70 (m, 1 H), 1.21-1.55 (m, 16 H). LCMS (APCI⁺, 629.1, MH-Boc)



화합물 705

¹H NMR (d₆-아세트론): 11.07 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.88-7.90 (m, 2 H), 7.62-7.66 (m, 1 H), 7.54-7.58 (m, 2 H), 7.27-7.35 (m, 4 H), 6.16 (br d, 1 H), 5.61-5.68 (m, 1 H), 5.46 (br s, 1 H), 5.00 (t, 1 H), 4.60-4.72 (m, 5 H), 4.49 (br d, 1 H), 4.18-4.22 (m, 1 H), 3.88-3.92 (m, 1 H), 2.66-2.78 (m, 1 H), 2.44-2.52 (m, 3 H), 1.77-1.94 (m, 3 H), 1.23-1.58 (m, 17 H). LCMS (APCI⁺, 614.2, MH-Boc).

[1159]



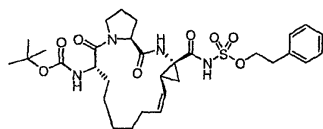
화합물 706

MS m/z 702.4 (APCI⁻, M-1)

[1160]

[1161] NS3 억제제의 제조: 단락 VIII

[1162] 화합물 801의 합성:

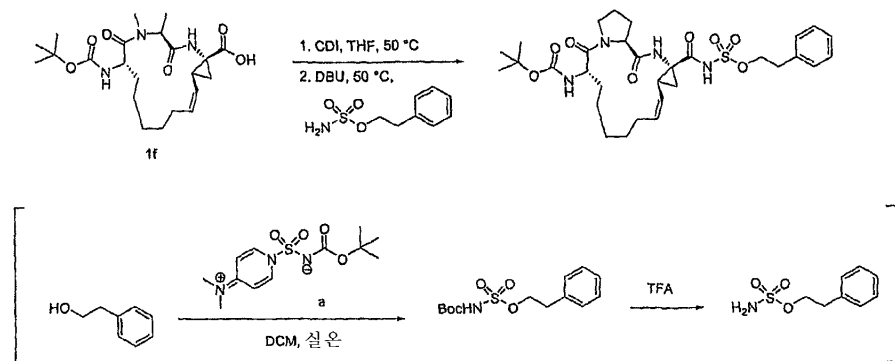


화합물 801

[1163]

[1164] 화합물 801을 단락 IV에서 억제제에 관해 기재한 것과 동일한 절차에 따라 제조하였다. 페네틸 술포메이트 잔기 역시 단락 IV에 기재한 술포미드 중간체 대부분과 동일한 방식으로 제조하였다. 화합물 801을 제조하는 합성 반응식은 하기에 나타내었다 (반응식 6). LCMS 631.3 (M-1, APCI⁻)

반응식 6

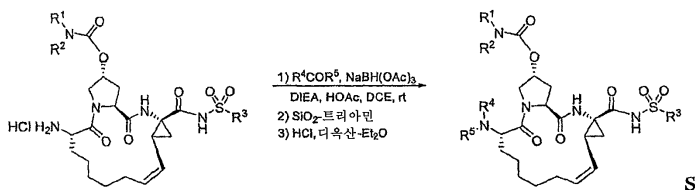


[1165]

[1166] NS3 억제제의 제조: 단락 IX

[1167] 본 단락에 기재되고 표 7에 요약된 화합물은 하기 반응식 7에 약술한 바와 같이 합성할 수 있으며, 이에 대하여는 화합물 901의 합성에 관한 하기 기재로서 예시한다. 표 7의 화합물을 합성하는데 사용된 알데히드 및 케톤은 시판사로부터 구입하였다.

반응식 7



[1168]

[1169] (1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)-4-(시클로프로판술포닐)아미노카르보닐-18-(4-플루오로-1,3-디히드로-이소인돌-2-카르보닐옥실)-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔(901)의 합성

[1170] 무수 DCE (0.5 mL) 중 억제제 합성 단락 I의 화합물 107 (30.0 mg, .045 mmol)의 현탁액에 DIEA (1.10 당량) 및 3-(트리플루오로 메틸)벤즈알데히드 (1.10 당량)를 순차적으로 첨가하고, 생성된 균질 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. HOAc (4.00 당량) 및 NaBH(OAc)₃ (2.00 당량)을 순차적으로 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 무수 DCE (0.5 mL)로 희석하고, 과량의 SiO₂-트리아민 (7 당량, 1.76 mmol/g) 및 DIEA (2 당량)로 처리하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 피펫 SiO₂ 컬럼에 로딩하였다. 상기 컬럼을 먼저 CH₂Cl₂로 용출시킨 후에 EtOAc로 용출시켰다. EtOAc 분획을 농축시켜 생성된 고체를 무수 헥산으로 철저히 세척하고 진공하에 건조시켜, 유리 염기 형태의 표제 화합물 (22 mg, 62%)을 백색 고체로서 수득하였다.

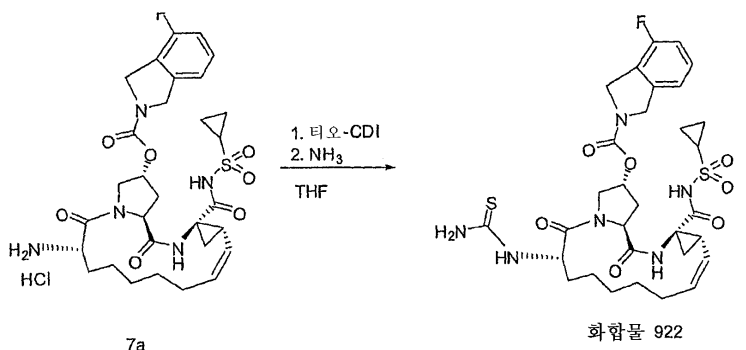
[1171] 상응하는 모노-염화수소 염을 하기과 같이 제조하였다. 상기 유리 염기 아민을 무수 Et₂O (2 mL)로 처리하고, 균질해질 때까지 EtOAc를 적가하였다. 상기 용액에 디옥산 중 4 M HCl (0.25 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류 고체를 무수 Et₂O로 세척하고 진공하에 건조시켜, 아민 HCl 염을 백색 분말로서 수득하였다:

¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0.97-1.13 (m, 4 H), 1.13-1.32 (m, 2 H), 1.42 (br, s, 4 H), 1.52-1.59 (m, 1 H), 1.60-1.67 (m, 1 H), 1.85 (br, s, 3 H), 2.11-2.21 (m, 1 H), 2.38-2.46 (m, 2 H), 2.88-2.97 (m, 1 H), 3.82-3.92 (m, 1 H), 3.97-4.09 (br, m, 2 H), 4.31 (br, s, 2 H), 4.54 (q, 1 H), 4.68 (s, 4 H), 5.15 (t, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 5.62 (q, 1 H), 6.97-7.19 (m, 2 H), 7.25-7.37 (m, 1 H), 7.61 (br, t, 1 H), 7.74 (t, 2 H), 7.86 (br, s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 9.64 (br, s, 2 H), 11.09 (s, 1 H); C₃₈H₄₄F₄N₅O₇S에 대한 MS 계산치 (m/z 790.29, MH⁺), 관측치 m/z 790.3.

[1172]

[1173] 본 단락에 기재된 추가의 화합물을 하기에 약술한 바와 같이 합성하고, 이에 대하여는 화합물 927의 합성에 관한 하기 기재로서 예시한다. 이러한 화합물의 합성에 사용된 브로모-케톤은 시판사로부터 구입하였다.

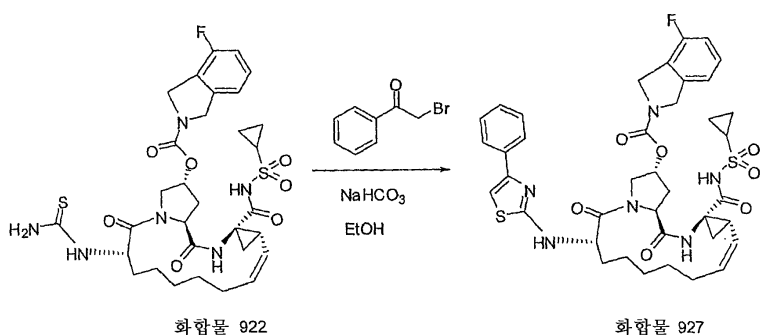


[1174]

[1175] (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-5,16-디옥소-6-티오우레이도-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (화합물 922)

[1176]

THF 5 mL 중 화합물 7a (250 mg, 0.3742 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민 (0.1043 mL, 0.7483 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 5분 동안 격렬하게 교반하여 응집되는 것을 방지하였다. 이어서, 상기 반응물에 디(1H-이미다졸-1-일)메탄티온 (100.0 mg, 0.5612 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 계속 격렬하게 교반하였다. 암모니아 기체를 상기 용액에 30분 동안 대략 10 cm³/분의 속도로 버블링하였다. 바이알을 밀폐시켜 18시간 동안 교반하였다. LC/MS는 반응 완료를 나타내었다. 상기 용액을 농축시키고, 역상 크로마토그래피 (바이오티지 호리즌, 15 내지 85% 아세토니트릴/H₂O 선형 구배를 사용하는 플래쉬 25+ 컬럼)로 정제하여, 화합물 2 (200 mg, 0.290 mmol, 77% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.



[1177]

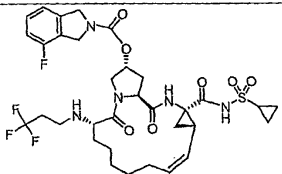
[1178] (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-5,16-디옥소-6-(4-페닐티아졸-2-일아미노)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트

[1179]

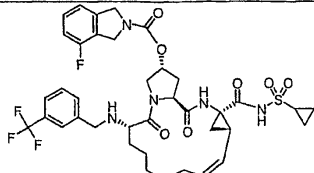
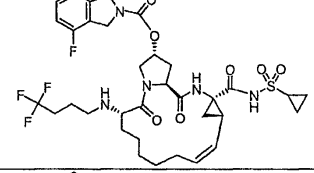
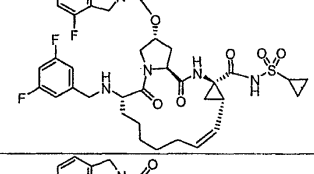
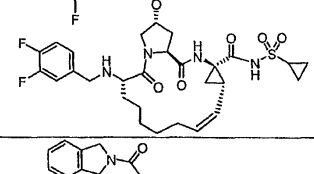
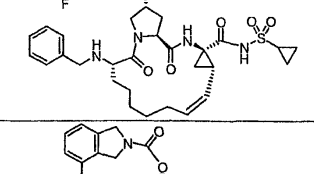
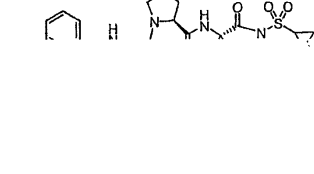
EtOH 1 mL 중 화합물 922 (50 mg, 0.0724 mmol), NaHCO₃ (12.2 mg, 0.145 mmol) 및 2-브로모-1-페닐에탄온 (15.1 mg, 0.0760 mmol)의 혼합물을 100℃에서 밀폐된 튜브 중에서 가열하면서 30분 동안 교반하였다. LCMS는 반응 완료를 나타내었다. 진공하에 농축시키고 역상 크로마토그래피 (바이오티지 호리즌, 15 내지 85% 아세토니트릴/H₂O 선형 구배를 사용하는 플래쉬 12+ 컬럼)로 정제하여, 화합물 3 (25 mg, 0.032 mmol, 44% 수율)을

백색 고체로서 수득하였다.

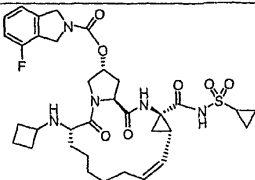
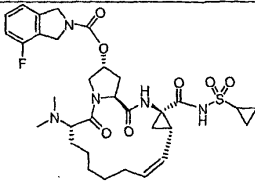
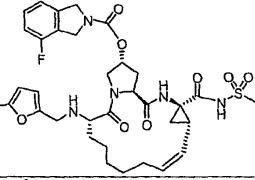
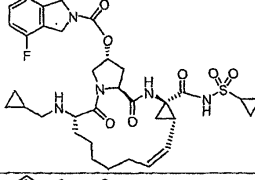
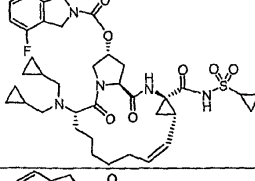
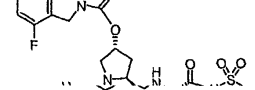
표 7

화합물	구조	LCMS (m/z)
900		728.2 (ESI MH ⁺)

[1180]

화합물	구조	LCMS (m/z)
901		790.3 (ESI MH ⁺)
902		742.3 (ESI MH ⁺)
903		758.2 (ESI MH ⁺)
904		758.2 (ESI MH ⁺)
905		722.2 (ESI MH ⁺)
906		752.3 (ESI MH ⁺)

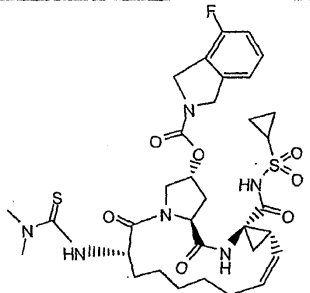
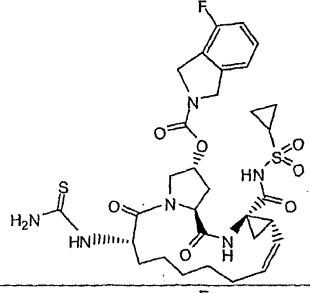
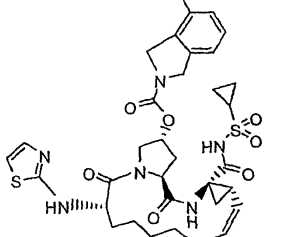
[1181]

화합물	구조	LCMS (m/z)
907		686.2 (ESI MH ⁺)
908		660.2 (ESI MH ⁺)
909		726.3 (ESI MH ⁺)
910		686.2 (ESI MH ⁺)
911		740.3 (ESI MH ⁺)
912		716.3 (ESI MH ⁺)

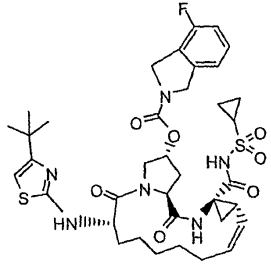
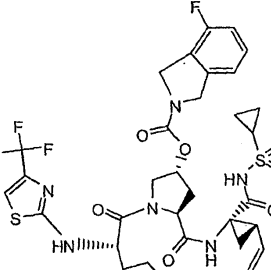
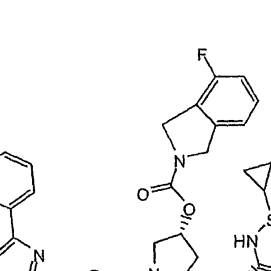
[1182]

화합물	구조	LCMS (m/z)
918		LCMS:750.4
919		LCMS:700.3
920		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.80 (s, 9 H), 0.80-1.54 (m, 14 H), 1.67 (br, s, 2 H), 1.94 (t, 1 H), 2.19 (d, 2 H), 2.45-2.48 (m, 1 H), 2.53-2.60 (m, 2 H), 2.89-2.93 (m, 1 H), 3.41 (br, s, 1 H), 3.85 (dd, 2 H), 4.54-4.83 (m, 5 H), 5.01 (t, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 5.72 (q, 1 H), 6.93-7.06 (m, 3 H), 10.15 (s, 1 H); LCMS (APCI $^+$): 702.5
921		MS m/z 714 (APCI $^+$, M+1)

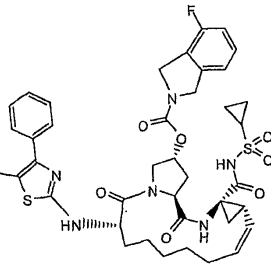
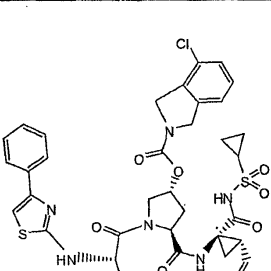
[1184]

화합물	구조	LCMS (m/z)
922		MS m/z 717.2 (APCI-, M-1)
923		MS m/z 689.2 (APCI-, M-1)
924		MS m/z 713.3 (APCI-, M-1)

[1185]

화합물	구조	LCMS (m/z)
925		¹ H NMR (400 MHz, d6-아세톤); 1.00-1.04 (m, 3 H), 1.13 (m 12 H), 1.25-1.95 (m 12 H), 2.45 (m, 2 H), 2.92 (m, 1 H), 4.1 (m, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.54-4.66 (m, 4 H), 4.72 (s, 1 H), 4.99-5.04 (m, 1 H), 5.58 (m, 1 H), 5.70 (m, 1 H), 5.92 (d, 1 H), 7.05-7.13 (m, 2 H), 7.22 (d, 1 H), 7.38 (d, 1 H). MS m/z 769.3 (APCI-, M-1)
926		MS m/z 781.2 (APCI-, M-1)
927		¹ H NMR (400 MHz, d6-아세톤); 0.99-1.04 (m, 3 H), 1.10-1.15 (m 3 H), 1.26-1.94 (m 12 H), 2.36-2.42 (m, 1 H), 2.90-2.94 (m, 1 H), 3.89 (m, 1 H), 4.09-4.12 (m, 1 H), 4.18-4.30 (m, 2 H), 4.40-4.44 (m, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 4.80-4.88 (m, 1 H), 4.99-5.04 (m, 1 H), 5.71-5.74 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.97-7.04 (m, 1 H), 7.06-7.14 (m, 2 H), 7.31 (m, 2 H), 7.63-7.66 (m, 2 H). MS m/z 789.3 (APCI-, M-1)

[1186]

화합물	구조	LCMS (m/z)
928		¹ H NMR (400 MHz, d6-아세톤); 0.72 (m, 3 H), 0.87-0.94 (m 3 H), 1.19-1.91 (m 12 H), 2.21-2.27 (m, 1 H), 2.31 (s, 3H), 2.58-2.66 (m, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 4.36 (m, 2 H), 4.56-4.66 (m, 3 H), 4.94 (bs, 1 H), 5.39 (m, 2 H), 5.52 (m, 1 H), 7.01-7.20 (m, 3 H), 7.29-7.37 (m, 3 H), 7.59 (d, 2 H). MS m/z 803.4 (APCI-, M-1)
929		¹ H NMR (400 MHz, d6-아세톤); 0.87 (m, 3 H), 1.01 (m 3 H), 1.11-2.01 (m 12 H), 2.36-2.45 (m, 1 H), 2.88-2.95 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 4.09-4.60 (m, 5 H), 4.79-4.87 (m, 1 H), 5.00-5.05 (m, 1 H), 5.67-5.76 (m, 2 H), 6.78 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.99-7.33 (m, 6 H), 7.61-7.69 (m, 2 H). MS m/z 805.3 (APCI-, M-1)

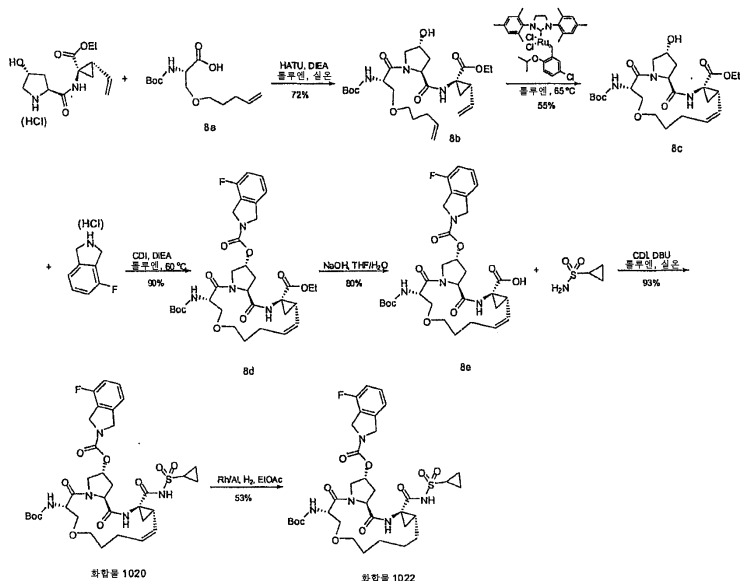
[1187]

[1188] NS3 억제제의 제조: 단락 X

[1189] 본 단락에 기재되고 표 8에 요약된 화합물은 하기 반응식 8 내지 10에 약술한 바와 같이 합성될 수 있다.

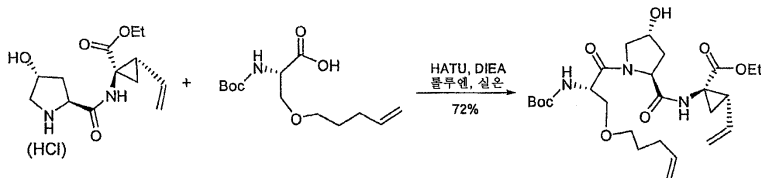
[1190] 반응식 8의 하기 기재 및 화합물 1020 및 화합물 1022의 합성에 관한 하기 실험은 8-옥사 치환을 갖는 화합물을 예시하는 것이다.

반응식 8



[1191]

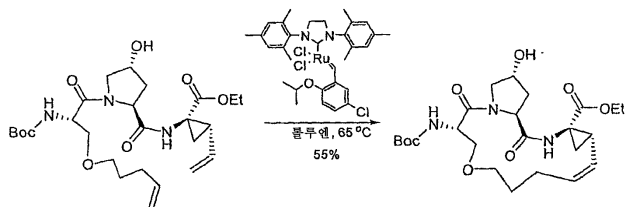
[1192] 단계 1: (1R,2S)-에틸 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-(펜트-4-에닐옥시)프로파노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 (8b)의 합성



[1193]

[1194] 톨루엔 (18 mL) 및 ACN (2 mL) 중 (1R,2S)-에틸-1-((2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 히드록로라이드 염 (제WO 2005095403호) (0.770 g, 2.45 mmol), (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-(펜트-4-에닐옥시)프로판산 (제WO 2004094452호) (0.68 g, 2.50 mmol) 및 HATU (1.025 g, 2.696 mmol)에 DIEA (d 0.742) (1.281 mL, 7.352 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 상기 반응물을 실온으로 가온하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (30 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리시켜 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 정제하여, (1R,2S)-에틸 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-(펜트-4-에닐옥시)프로파노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트를 백색 왁스 고체 (0.92 g, 71.7%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 523; 실측치: $[M+H]^+$ 524.

[1195] 단계 2: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-히드록시-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(i)피롤로[1,2-e][1,5,8]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (8c)의 합성



[1196]

[1197]

톨루엔 (176 mL) 중 (1R,2S)-에틸 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-(펜트-4-에닐옥시)프로파노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 (0.922 g, 1.76 mmol)를 상기 반응물에 질소 기류를 1시간 동안 실온에서 버블링하여 탈기시켰다. (5-클로로-2-이소프로폭시벤질리덴)(1,3-디메틸이미다졸리딘-2-일)루테늄(V) 클로라이드 (0.0233 g, 0.0352 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하여 혼합물을 68℃로 가열 (오일조)하고, 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 정제하여, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-히드록시-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(i)피롤로[1,2-e][1,5,8]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트를 회백색 고체 (0.48 g, 55%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 495; 실측치: $[M+H]^+$ 496.

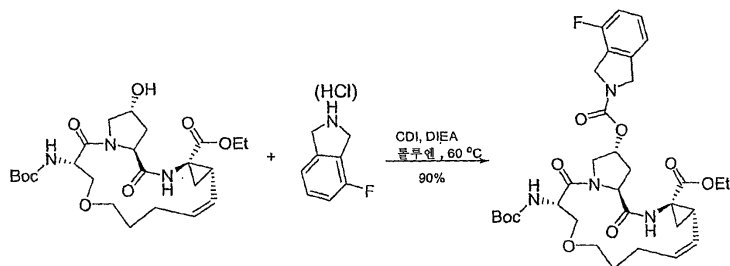
^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO)

δ 7.95 (s, 1H), 6.73 (d, $J=8$ Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.16 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.25-1.90 (m, 5H), 1.60 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.22 (m, 1H), 1.08 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[1198]

[1199]

단계 3: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(i)피롤로[1,2-e][1,5,8]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (8d)의 합성



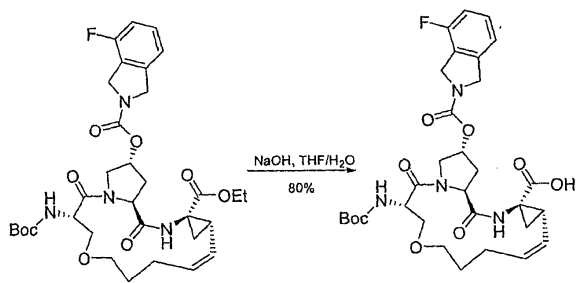
[1200]

[1201]

톨루엔 (5 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-히드록시-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(i)피롤로[1,2-e][1,5,8]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (0.14 g, 0.28 mmol)에 디(1H-이미다졸-1-일)메탄온 (0.060 g, 0.37 mmol)을 한번에 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.25 mL, 1.41 mmol)을 첨가한 후에 4-플루오로이소인돌린 히드로클로라이드 염 (0.16 g, 0.5650 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)와 포화 중탄산나트륨 용액 사이에 분배시켰다. 유기 층을 분리하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:3)로 정제하여, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(i)피롤로[1,2-e][1,5,8]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트를 백색 고체 (0.17 g, 90%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 658; 실측치: $[M+H]^+$ 659.

[1202]

단계 4: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(i)피롤로[1,2-e][1,5,8]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실산 (8e)의 합성



[1203]

[1204]

THF (2 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(i)피롤로[1,2-e][1,5,8]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (0.16 g, 0.25 mmol)에 H₂O 중 0.1 N NaOH 용액 (6.22 mL, 0.62 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 26시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL) 및 에테르 (15 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 분리하고, 포화 황산수소칼륨 용액을 이용하여 pH = 2 내지 3까지 산성화시켰다. 수성 층을 EA (2×15 mL)로 추출하고 염수로 세척하여 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(i)피롤로[1,2-e][1,5,8]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실산을 백색 고체 (0.13 g, 80%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 630; 실측치: [M+H]⁺ 631.

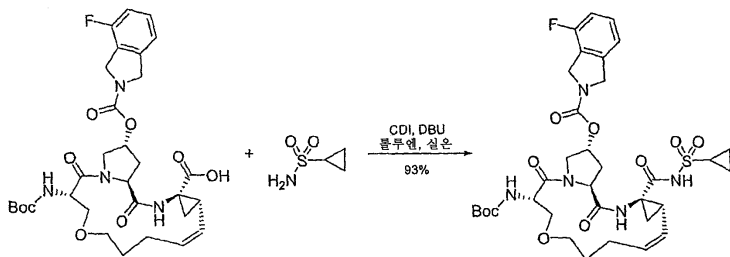
¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO)

δ12.33 (s, 1H), 8.05 (d, J=19.6 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.05-7.17 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.63 (s, 4H), 4.42 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 2.13-2.30 (m, 4H), 1.46-1.55 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.13-1.14 (m, 10H).

[1205]

[1206]

단계 5: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰포닐카르바모일)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(i)피롤로[1,2-e][1,5,8]옥사디아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (화합물 1020)의 합성



[1207]

[1208]

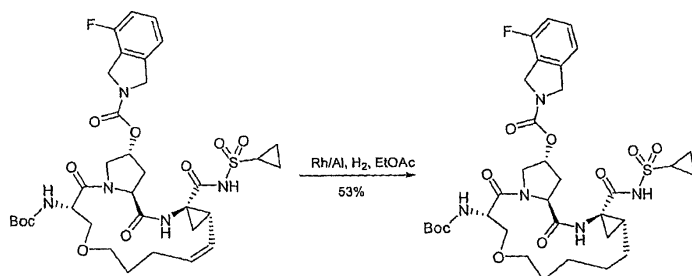
톨루엔 (3 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(i)피롤로[1,2-e][1,5,8]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실산 (0.085 g, 0.13 mmol)에 디(1H-이미다졸-1-일)메탄온 (0.028 g, 0.18 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 반응물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 시클로프로판술폰아미드 (0.029 g, 0.24 mmol)를 첨가한 후에 DBU (0.036 mL, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 포화 황산수소칼륨을 이용하여 pH = 2 내지 3이 될 때까지 산성화시켰다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하고 염수로 세척하여 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:3)로 정제하여, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰포닐카르바모일)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(i)피롤로[1,2-e][1,5,8]옥사디아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트를 백색 고체 (0.092 g, 93%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 733; 실측치: [M+H]⁺ 734.

¹H NMR (400 MHz, *d*⁶-DMSO) δ 11.20 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.41 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.33 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.49 (m, 3H), 1.11-1.26 (m, 14H).

[1209]

[1210]

단계 6: (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰포닐카르바모일)-5,16-디옥소헥사데카히드로-1H-시클로프로파(i)피롤로[1,2-e][1,5,8]옥사디아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (화합물 1022)의 합성



[1211]

[1212]

에틸 아세테이트 (5 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰포닐카르바모일)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(i)피롤로[1,2-e][1,5,8]옥사디아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (0.028 g, 0.038 mmol) 및 Rh/Al (5%) (0.0079 g, 0.0038 mmol)에 1 기압의 수소를 충전하고 16시간 동안 교반하였다. 물 (3 mL) 및 포화 황산수소칼륨 (3 mL)을 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하여 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:4)로 정제하여, (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰포닐카르바모일)-5,16-디옥소헥사데카히드로-1H-시클로프로파(i)피롤로[1,2-e][1,5,8]옥사디아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트를 백색 고체 (0.015 g, 53%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 735; 실측치: [M+H]⁺ 736.

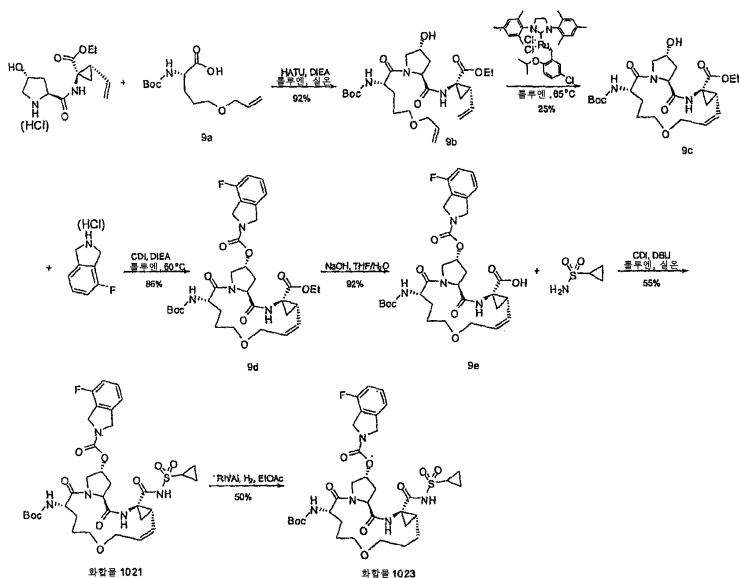
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9.65 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 6.96-7.08 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.74 & 4.69 (s, 4H), 4.54 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.06-1.68 (m, 25H).

[1213]

[1214]

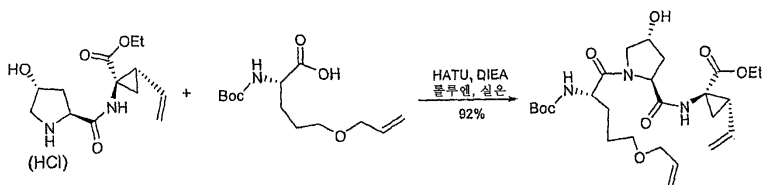
반응식 9의 하기 기재 및 화합물 1021 및 화합물 1023의 합성에 관한 하기 실험은 10-옥사 치환을 갖는 화합물을 예시하는 것이다.

반응식 9



[1215]

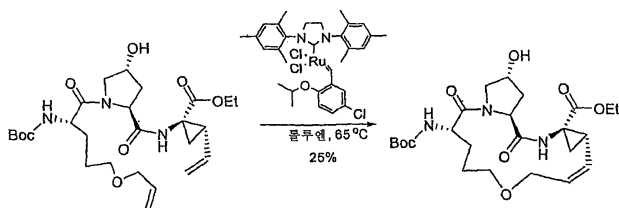
[1216] 단계 1: (1R,2S)-에틸 1-((2S,4R)-1-((S)-5-(알릴옥시)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 (9b)의 합성



[1217]

[1218] 톨루엔 (36 mL) 및 ACN (4 mL) 중 (1R,2S)-에틸 1-((2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 히드록로라이드 염 (제WO 2005095403) (2.44 g, 7.76 mmol), (S)-5-(알릴옥시)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-펜탄산 (제WO 2004094452호) (2.02 g, 7.39 mmol) 및 HATU (3.09 g, 8.13 mmol) 에 DIEA (2.58 mL, 14.78 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 상기 반응물을 실온으로 가운시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (30 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하여 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 정제하여, (1R,2S)-에틸 1-((2S,4R)-1-((S)-5-(알릴옥시)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트를 백색 왁스 고체 (3.55 g, 92%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 523; 실측치: $[M+H]^+$ 524.

[1219] 단계 2: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-히드록시-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(e)피롤로[2,1-i][1,7,10]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (9c)의 합성



[1220]

[1221] 톨루엔 (750 mL) 중 (1R,2S)-에틸 1-((2S,4R)-1-((S)-5-(알릴옥시)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 (3.55 g, 6.78 mmol)를 상기 반응물에 질소 기류를 1시간 동안 실온에서 버블링하여 탈기시켰다. (5-클로로-2-이소프로폭시벤질리텐)(1,3-디메시

틸이미다졸리딘-2-일)루테늄(V) 클로라이드 (0.090 g, 0.14 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하여 혼합물을 68℃로 가열 (오일조)하고, 이 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:MeOH = 40:1)로 정제하여, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-히드록시-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(e)피롤로[2,1-i][1,7,10]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트를 회백색 고체 (0.84 g, 25%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 495; 실측치: $[M+H]^+$ 496.

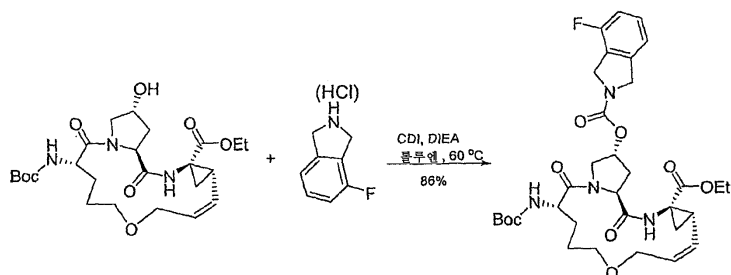
¹H NMR

(400 MHz, d⁶-DMSO) δ 8.42 (s, 1H), 6.89 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.48-5.60 (m, 2H), 5.10 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.36 (s, 9 H), 1.13 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[1222]

[1223]

단계 3: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(e)피롤로[2,1-i][1,7,10]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (9d)의 합성



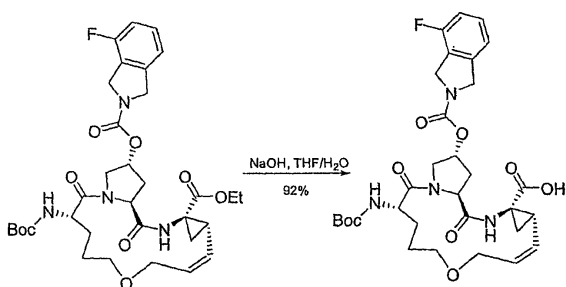
[1224]

[1225]

톨루엔 (5 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-히드록시-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(e)피롤로[2,1-i][1,7,10]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (0.15 g, 0.31 mmol)에 디(1H-이미다졸-1-일)메탄온 (0.066 g, 0.40 mmol)을 한번에 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.27 mL, 1.55 mmol)을 첨가한 후에 4-플루오로이소인돌린 히드로클로라이드 염 (0.17 g, 0.62 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)와 포화 중탄산나트륨 용액 사이에 분배시켰다. 유기 층을 분리하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:3)로 정제하여, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(e)피롤로[2,1-i][1,7,10]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트를 백색 고체 (0.18 g, 86%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 658; 실측치: $[M+H]^+$ 659.

[1226]

단계 4: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(e)피롤로[2,1-i][1,7,10]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실산 (9e)의 합성



[1227]

[1228]

THF (2 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카

트보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(e)피롤로[2,1-i][1,7,10]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (0.18 g, 0.27 mmol)에 H₂O 중 0.1 N NaOH 용액 (6.64 mL, 0.62 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 26시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL) 및 에테르 (15 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 분리하고, 포화 황산수소칼륨 용액을 이용하여 pH = 2 내지 3까지 산성화시켰다. 수성 층을 EA (2×15 mL)로 추출하여 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(e)피롤로[2,1-i][1,7,10]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실산을 백색 고체 (0.15 g, 92%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 630; 실측치: [M+H]⁺ 631.

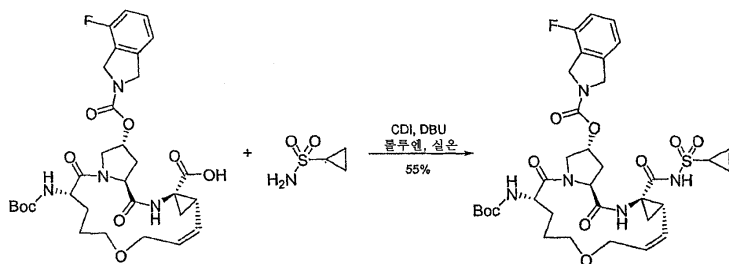
¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO)

d12.29 (s, 1H), 8.59 (d, J=13.2 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 3H), 5.59 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.66 (s, 4H), 4.51 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.08 & 1.09 (s, 9H).

[1229]

[1230]

단계 5: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(e)피롤로[2,1-i][1,7,10]옥사디아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (화합물 1021)의 합성



[1231]

[1232]

톨루엔 (3 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(e)피롤로[2,1-i][1,7,10]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실산 (0.10 g, 0.16 mmol)에 디(1H-이미다졸-1-일)메탄은 (0.036 g, 0.22 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 반응물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 시클로프로판술폰아미드 (0.035 g, 0.29 mmol)를 첨가한 후에 DBU (0.043 mL, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 포화 황산수소칼륨을 사용하여 pH = 2 내지 3이 될 때까지 산성화시켰다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하여 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 정제하여, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(e)피롤로[2,1-i][1,7,10]옥사디아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트를 백색 고체 (0.064 g, 55%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 733; 실측치: [M+H]⁺ 734.

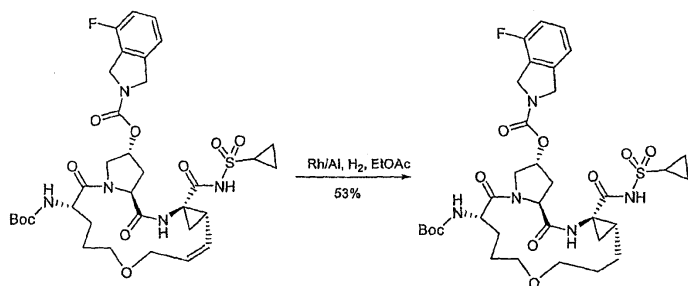
¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) d11.14 (s, 1H), 8.68 & 8.59 (s, 1H), 7.34 (m,

1H), 7.08-7.25 (m, 3H), 5.64 (m, 1H), 5.30 (m, 2H), 4.67 (s, 4H), 4.43 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.52-1.70 (m, 3H), 1.24 (m, 2H), 1.19 (m, 1H), 1.01-1.19 (m, 11H).

[1233]

[1234]

단계 6: (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-5,16-디옥소헥사데카히드로-1H-시클로프로파(e)피롤로[2,1-i][1,7,10]옥사디아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (화합물 1023)의 합성



[1235]

[1236]

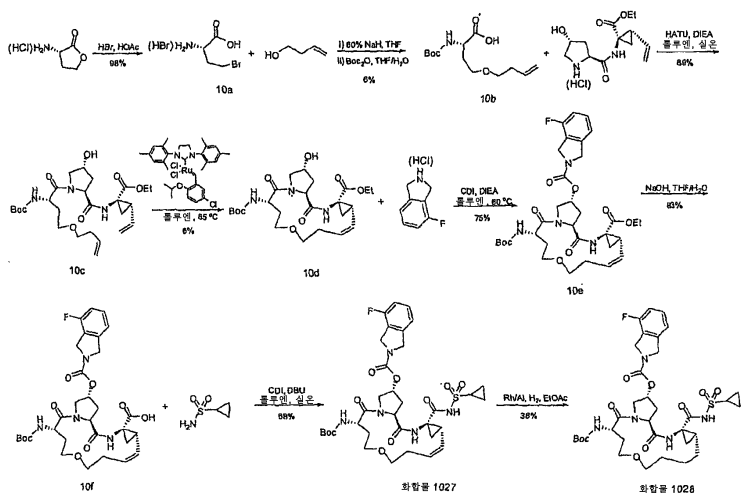
에틸 아세테이트 (5 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,9,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라테카히드로-1H-시클로프로파(e)피롤로[2,1-i][1,7,10]옥사디아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (0.022 g, 0.030 mmol) 및 Rh/Al (5%) (0.0062 g, 0.0030 mmol)에 1 기압의 수소를 충전하고 16시간 동안 교반하였다. 물 (3 mL) 및 포화 황산수소칼륨 (3 mL)을 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하고 염수로 세척하여 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:2)로 정제하여, (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-5,16-디옥소헥사테카히드로-1H-시클로프로파(e)피롤로[2,1-i][1,7,10]옥사디아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트를 백색 고체 (0.011 g, 50%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 735; 실측치: $[M+H]^+$ 736.

[1237]

[1238]

반응식 10의 하기 기재 및 화합물 1027 및 화합물 1028의 합성에 관한 하기 실험은 9-옥사 치환을 갖는 화합물을 예시하는 것이다.

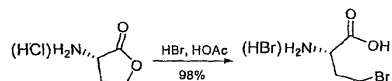
반응식 10



[1239]

[1240]

단계 1: (S)-2-아미노-4-브로모부탄산 히드로브로마이드 (10a)의 합성



[1241]

[1242]

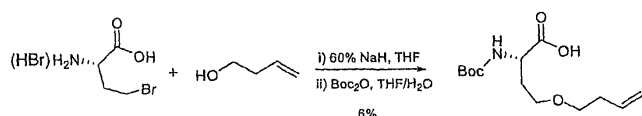
HOAc 중 30% w/w HBr 58 mL 중 (S)-3-아미노디히드루란-2(3H)-온 히드로클로라이드 (10.30 g, 74.87 mmol)를 65°C에서 30시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 고체를 MTBE (200 mL) 중에 현탁하여 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과로 수집하여 MTBE (200 mL)로 세척하고 건조시켜, (S)-2-아미노-4-브로모부

탄산 히드로브로마이드를 백색 고체 (19.33 g, 98%)로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 8.37 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.33 (m, 2H).

[1243]

단계 2: (S)-4-(부트-3-에닐옥시)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-부탄산 (10b)의 합성



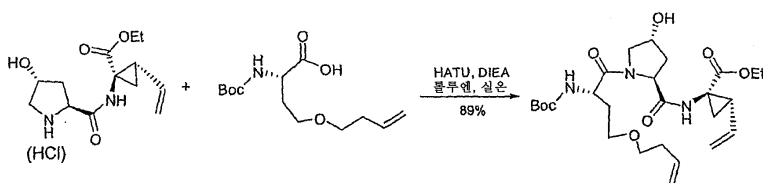
[1245]

THF (50 mL) 중 부트-3-엔-1-올 (98.2 mL, 1141.0 mmol)에 NaH (27.4 g, 684.6 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 수소 기체 방출이 멈추었을 때, (S)-2-아미노-4-브로모부탄산 히드로브로마이드 (15.0 g, 57.1 mmol)를 한번에 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고 모든 용매를 제거하였다. 물 (200 mL)을 첨가하고 에테르 (400 mL)로 추출하였다. 수성 층을 pH = 3으로 산성화시켜서 EA (2×200 mL)로 추출하고, 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 3:1)로 정제하여, (S)-4-(부트-3-에닐옥시)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-부탄산을 얻은 황색 오일 (1.0 g, 6%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 273; 실측치: $[\text{M}-\text{H}]^+$ 272.

^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 12.44 (s, 1H), 7.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.41 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

[1247]

단계 3: (1R,2S)-에틸 1-((2S,4R)-1-((S)-4-(부트-에닐옥시)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 (10c)의 합성

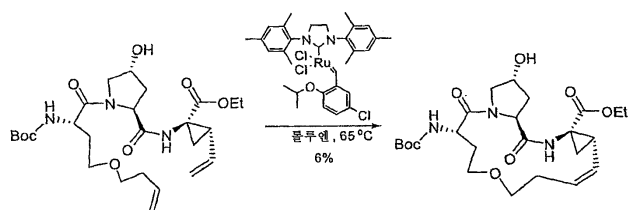


[1249]

톨루엔 (18 mL) 및 ACN (2 mL) 중 (1R,2R)-에틸 1-((2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 히드로클로라이드 염 (제WO 2005095403호) (1.21 g, 3.84 mmol), (S)-4-(부트-3-에닐옥시)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-부탄산 (1.00 g, 3.66 mmol) 및 HATU (1.53 g, 4.03 mmol)에 DIEA (1.28 mL, 4.03 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 상기 반응물을 실온으로 가온시키고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (30 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리시켜 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 정제하여, (1R,2S)-에틸 1-((2S,4R)-1-((S)-4-(부트-에닐옥시)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트를 백색 왁스 고체 (1.7 g, 89%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 523; 실측치: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 524.

[1251]

단계 4: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-히드록시-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(j)피롤로[1,2-f][1,6,9]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (10d)의 합성



[1252]

톨루엔 (450 mL) 중 (1R,2S)-에틸 1-((2S,4R)-1-((S)-4-(부트-에닐옥시)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)부타노

[1253]

일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 (1.70 g, 3.25 mmol)를 상기 반응물에 질소 기류를 1시간 동안 실온에서 버블링하여 탈기시켰다. (5-클로로-2-이소프로폭시벤질리텐)(1,3-디메틸이미다졸리딘-2-일)루테늄(V) 클로라이드 (0.043 g, 0.065 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하여 혼합물을 68 °C로 가열 (오일조)하고 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 정제하여, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-히드록시-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(j)피롤로[1,2-f][1,6,9]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트를 희백색 고체 (0.10 g, 6%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 495; 실측치: $[M+H]^+$ 496.

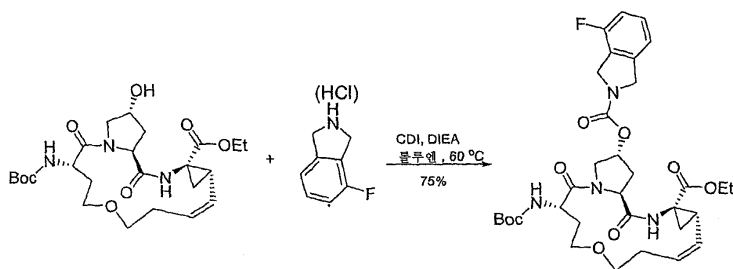
¹H NMR

(400 MHz, *d*⁶-DMSO) δ 7.76 (s, 1H), 6.73 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.36-5.49 (m, 2H), 5.11 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.87-2.01 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.36 (s, 9 H), 0.86 (t, *J*=7.6 Hz, 3H).

[1254]

[1255]

단계 5: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(j)피롤로[1,2-f][1,6,9]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (10e)의 합성



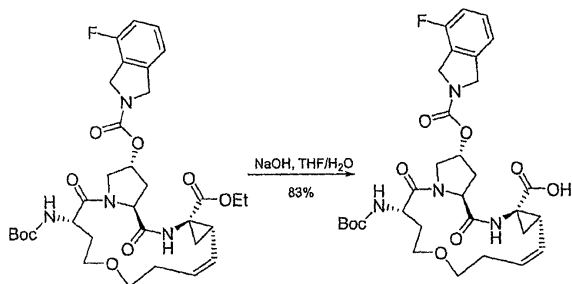
[1256]

[1257]

톨루엔 (5 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-히드록시-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(j)피롤로[1,2-f][1,6,9]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (0.096 g, 0.19 mmol)에 디(1H-이미다졸-1-일)메탄온 (0.041 g, 0.25 mmol)을 한번에 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.17 mL, 0.99 mmol)을 첨가한 후에 4-플루오로이소인돌린 히드로클로라이드 (0.11 g, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 60 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)와 포화 중탄산나트륨 용액 사이에 분배시켰다. 유기 층을 분리하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:3)로 정제하여, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(j)피롤로[1,2-f][1,6,9]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트를 백색 고체 (0.096 g, 75%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 658; 실측치: $[M+H]^+$ 659.

[1258]

단계 6: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(j)피롤로[1,2-f][1,6,9]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실산 (10f)의 합성



[1259]

[1260]

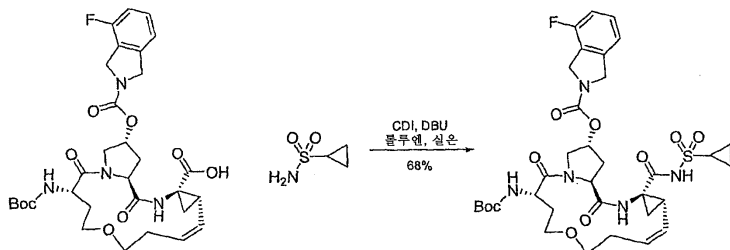
THF (2 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(j)피롤로[1,2-f][1,6,9]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (0.093 g, 0.14 mmol)에 H₂O 중 0.1 N NaOH 용액 (3.53 mL, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 물 (5 mL) 및 에테르 (15 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 분리하고, 포화 황산수소칼륨 용액을 이용하여 pH = 2 내지 3까지 산성화시켰다. 수성 층을 EA (2×15 mL)로 추출하고 염수로 세척하여 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(j)피롤로[1,2-f][1,6,9]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실산을 백색 고체 (0.074 g, 83%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 630; 실측치: [M+H]⁺ 631.

¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) δ 12.25 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.07-7.21 (m, 3H), 5.34-5.44 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.44 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.23 & 0.96 (s, 9H).

[1261]

[1262]

단계 7: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰포닐카르바모일)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(j)피롤로[1,2-f][1,6,9]옥사디아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (화합물 1027)의 합성



[1263]

[1264]

톨루엔 (3 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(j)피롤로[1,2-f][1,6,9]옥사디아자시클로펜타데신-14a-카르복실산 (0.072 g, 0.11 mmol)에 디(1H-이미다졸-1-일)메탄온 (0.024 g, 0.15 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 반응물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 시클로프로판술폰아미드 (0.021 g, 0.17 mmol)를 첨가한 후에 DBU (0.043 mL, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 포화 황산수소칼륨을 사용하여 pH = 2 내지 3이 될 때까지 산성화시켰다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하고 염수로 세척하여 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 정제하여, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰포닐카르바모일)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(j)피롤로[1,2-f][1,6,9]옥사디아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트를 백색 고체 (0.057 g, 68%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 733; 실측치: [M+H]⁺ 734.

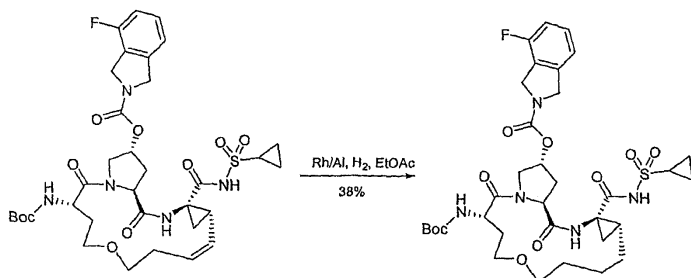
¹H NMR

(400 MHz, *d*⁶-DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 9.03 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.11-7.33 (m, 3H), 5.46 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.42 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.18-2.40 (m, 5H), 1.92 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.00-1.28 (m, 13H).

[1265]

[1266]

단계 8: (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-5,16-디옥소헥사데카히드로-1H-시클로프로파(j)피롤로[1,2-f][1,6,9]옥사디아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (화합물 1028)의 합성



[1267]

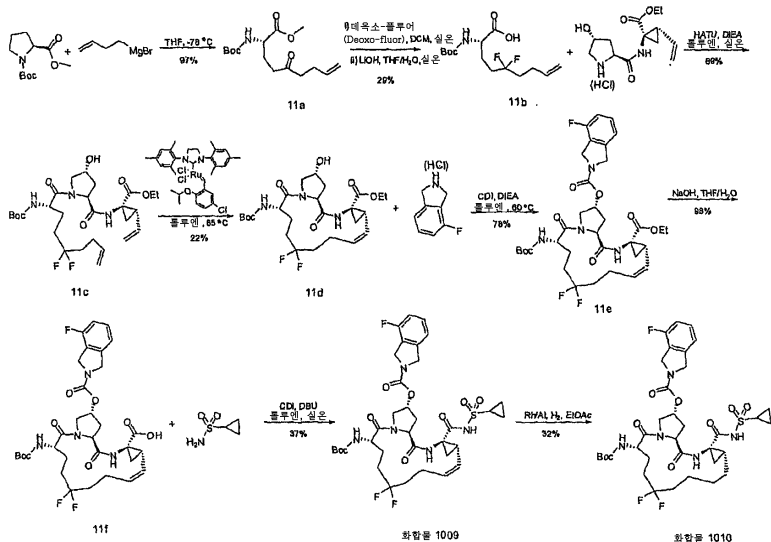
[1268]

에틸 아세테이트 (5 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-5,16-디옥소-2,3,5,6,7,8,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-테트라데카히드로-1H-시클로프로파(j)피롤로[1,2-f][1,6,9]옥사디아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (0.037 g, 0.050 mmol) 및 Rh/Al (5%) (0.021 g, 0.010 mmol)에 1 기압의 수소를 충전하고 16시간 동안 교반하였다. 물 (3 mL) 및 포화 황산수소칼륨 (3 mL)을 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 추출하고 염수로 세척하여 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:2)로 정제하여, (2R,6S,13aR,14aR,16aS)-6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-5,16-디옥소헥사데카히드로-1H-시클로프로파(j)피롤로[1,2-f][1,6,9]옥사디아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트를 백색 고체 (0.014 g, 38%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 735; 실측치: $[M+H]^+$ 736.

¹H NMR (400 MHz, *d*⁶-DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 8.79 (b, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 3H), 5.28 (m, 1H), 4.66 (s, 4H), 4.41 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 0.79-2.38 (m, 28 H).

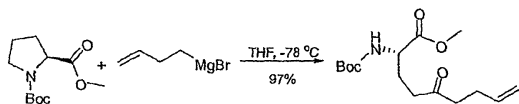
[1269]

반응식 11



[1270]

[1271] 단계 1: (S)-메틸 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-옥소논-8-에노에이트 (11a)의 합성



[1272]

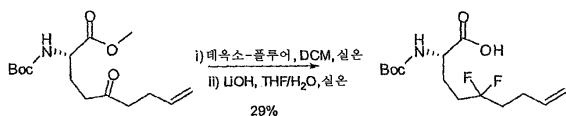
[1273] THF (20 mL) 중 (S)-1-tert-부틸 2-메틸 5-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (1.00 g, 4.11 mmol)에 THF 중 부트-3-에닐마그네슘 브로마이드 (12.3 mL, 6.17 mmol)를 -78°C 에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -78°C 에서 1.5시간 동안 교반하고, 10% 황산수소칼륨 (20 mL)을 첨가하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 염수 (20 mL) 및 EA (40 mL)의 혼합물에 부었다. 유기 층을 분리하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 4:1)로 정제하여, (S)-메틸 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-옥소논-8-에노에이트를 무색의 오일 (1.12 g, 97%)로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 7.23 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.79

(m, 1H), 4.93-5.03 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

[1274]

[1275] 단계 2: (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5,5-디플루오로논-8-엔산 (11b)의 합성



[1276]

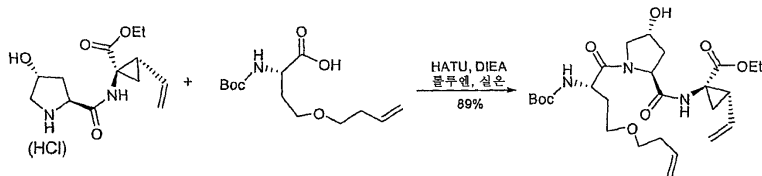
[1277] DCM (10 mL) 중 (S)-메틸 2-(tert-부톡시카르보닐)-5-옥소논-8-에노에이트 (8.57 g, 28.63 mmol)의 용액을 데옥소-플루어(Deoxo-Fluor) (8.97 mL, 48.67 mmol)로 0°C 에서 처리하였다. 에탄올 (0.33 mL, 5.725 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액 (20 mL)에 붓고, DCM (2×20 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 합하여 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 THF (30 mL) 및 물 (30 mL) 중에 용해시켰다. 수산화리튬 수화물 (1.80 g, 42.94 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 에테르 (200 mL)를 첨가하였다. 수성 층을 분리하고, 포화 황산수소칼륨 용액을 사용하여 pH = 6까지 산성화시켰다. 에틸 아세테이트 (2×100 mL)로 추출하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 2:1)로 정제하여, (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5,5-디플루오로논-8-엔산을 얻은 황색 오일 (2.58 g, 29%)로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO)

δ 12.58 (s, 1H), 7.17 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.98-5.10 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.71-1.97 (m, 6H), 1.38 (s, 9H).

[1278]

[1279] 단계 3: (1R,2S)-에틸 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5,5-디플루오로-8-에노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 (11c)의 합성

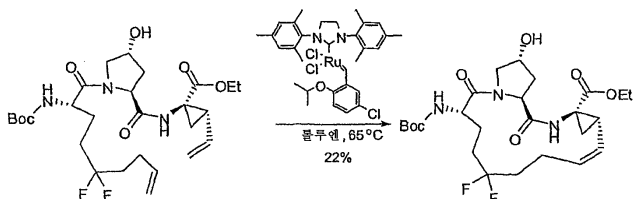


[1280]

[1281] 톨루엔 (9 mL) 및 ACN (1 mL) 중 (1R,2S)-에틸-1-((2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 히드록로라이드 염 (제WO 2005095403호) (0.30 g, 0.97 mmol), (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5,5-디플루오로논-8-엔산 (0.27 g, 0.88 mmol) 및 HATU (0.37 g, 0.97 mmol)에 DIEA (0.31 mL, 1.76 mmol)를 0°C 에서 첨가하였다. 상기 반응물을 실온으로 가온시키고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리시켜 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서

서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 정제하여, (1R,2S)-에틸 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5,5-디플루오로-8-에노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트를 백색 왁스 고체 (0.53 g, 89%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 557; 실측치: $[M+H]^+$ 558.

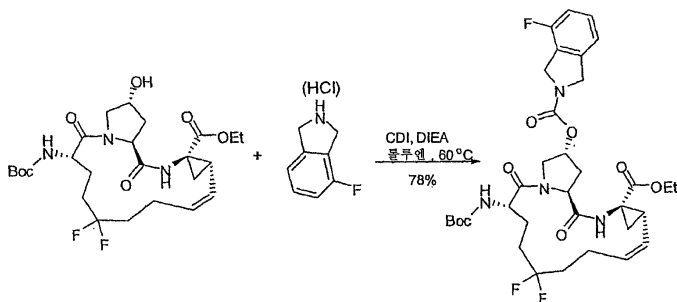
[1282] 단계 4: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-9,9-디플루오로-2-히드록시-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(e)피롤로[1,2-a][1,4]디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (11d)의 합성



[1283]

[1284] 톨루엔 (130 mL) 중 (1R,2S)-에틸 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5,5-디플루오로-8-에노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 (0.53 g, 0.78 mmol)를 상기 반응물에 질소 기류를 1시간 동안 실온에서 버블링하여 탈기시켰다. (5-클로로-2-이소프로폭시벤질리덴)(1,3-디메틸이미다졸리딘-2-일)루테늄(V) 클로라이드 (0.010 g, 0.016 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하여 혼합물을 68°C로 가열 (오일조)하고 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 정제하여, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-9,9-디플루오로-2-히드록시-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(e)피롤로[1,2-a][1,4]디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트를 희백색 고체 (0.090 g, 22%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 529; 실측치: $[M+H]^+$ 530

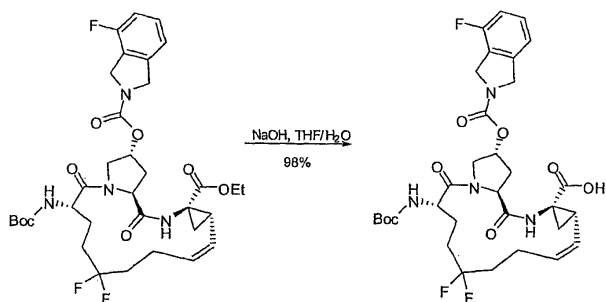
[1285] 단계 5: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-9,9-디플루오로-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(e)피롤로[1,2-a][1,4]디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (11e)의 합성



[1286]

[1287] 톨루엔 (5 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-9,9-디플루오로-2-히드록시-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(e)피롤로[1,2-a][1,4]디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (0.088 g, 0.17 mmol)에 디(1H-이미다졸-1-일)메탄온 (0.035 g, 0.22 mmol)을 한번에 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.15 mL, 0.83 mmol)을 첨가한 후에 4-플루오로이소인돌린 히드로클로라이드 (0.93 g, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)와 포화 중탄산나트륨 용액 사이에 분배시켰다. 유기 층을 분리하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:2)로 정제하여, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-9,9-디플루오로-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(e)피롤로[1,2-a][1,4]디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트를 백색 고체 (0.090 g, 78%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 692; 실측치: $[M+H]^+$ 693.

- [1288] 단계 6: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-9,9-디플루오로-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(e)피롤로[1,2-a][1,4]디아자시클로펜타데신-14a-카르복실산 (화합물 1006)의 합성



[1289]

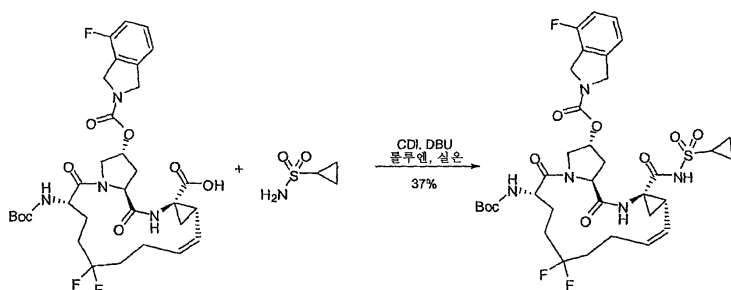
- [1290] THF (2 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-9,9-디플루오로-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(e)피롤로[1,2-a][1,4]디아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (0.088 g, 0.13 mmol)에 물 중 0.1 N NaOH 용액 (3.2 mL, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 물 (5 mL) 및 에테르 (15 mL)를 첨가하였다. 수성 층을 분리하고, 포화 황산수소칼륨 용액을 이용하여 pH = 2 내지 3까지 산성화시켰다. 수성 층을 EA (2×15 mL)로 추출하고 염수로 세척하여 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-9,9-디플루오로-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(e)피롤로[1,2-a][1,4]디아자시클로펜타데신-14a-카르복실산을 백색 고체 (0.083 g, 98%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 664; 실측치: [M+H]⁺ 665.

¹H NMR (400 MHz, d⁶-

DMSO) δ12.14 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 5.43 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.61 (s, 4H), 4.35 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.07-2.27 (m, 4H), 1.85-2.03 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 3H), 1.02-1.18 (m, 10H).

[1291]

- [1292] 단계 7: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-9,9-디플루오로-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(e)피롤로[1,2-a][1,4]디아자시클로펜타데신 2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (화합물 1008)의 합성



[1293]

- [1294] 톨루엔 (3 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-9,9-디플루오로-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(e)피롤로[1,2-a][1,4]디아자시클로펜타데신-14a-카르복실산 (0.079 g, 0.12 mmol)에 디(1H-이미다졸-1-일)메탄은 (0.029 g, 0.18 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 반응물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 시클로프로판술폰아미드 (0.025 g, 0.24 mmol)을 첨가한 후에 DBU (0.036 mL, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 포화 황산수소칼륨을 사용하여 pH = 2 내지 3이 될 때까지 산성화시켰다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하고 염수로 세척하여 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 정제하여,

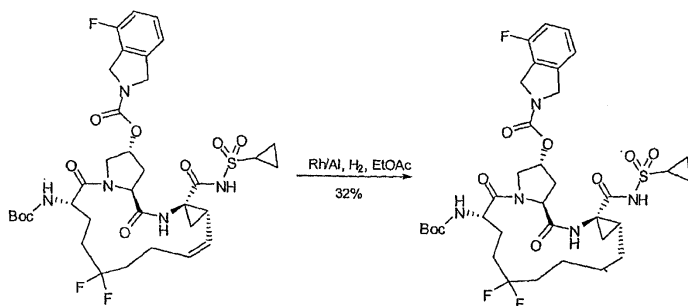
(2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-9,9-디플루오로-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(e)피롤로[1,2-a][1,4]디아자시클로펜타데신 2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트를 백색 고체 (0.034 g, 37%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 767; 실측치: $[M+H]^+$ 768.

1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.11-7.25 (m, 3H), 5.58 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.44 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.99 (m, 4H), 1.61-1.71 (m, 4H), 0.98-1.24 (m, 16 H).

[1295]

[1296]

단계 8: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-9,9-디플루오로-5,16-디옥소옥타데카히드로시클로프로파(e)피롤로[1,2-a][1,4]디아자시클로펜타데신 2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (화합물 1010)의 합성



[1297]

[1298]

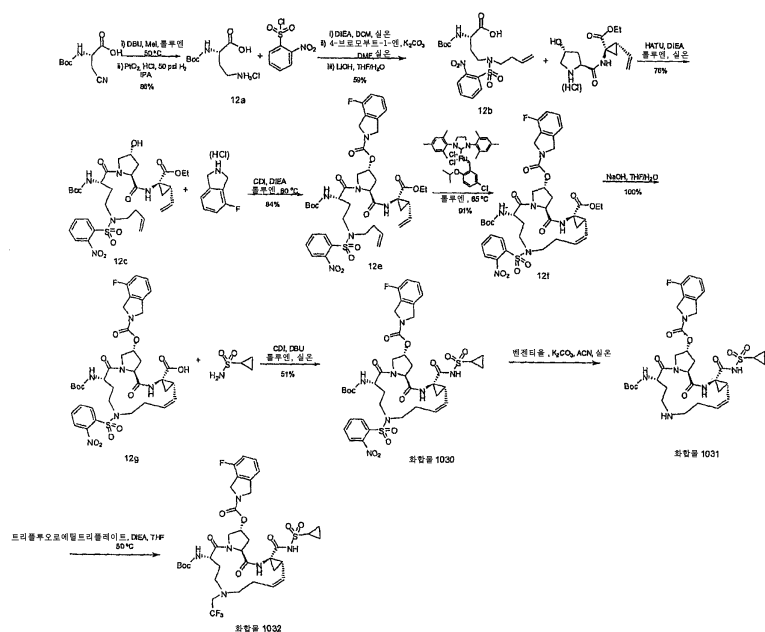
에틸 아세테이트 (10 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-9,9-디플루오로-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(e)피롤로[1,2-a][1,4]디아자시클로펜타데신 2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (0.075 g, 0.098 mmol) 및 Rh/Al (5%) (0.020 g, 0.0098 mmol)에 1 기압의 수소를 충전하고 16시간 동안 교반하였다. 물 (3 mL) 및 포화 황산수소칼륨 (3 mL)을 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하여 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:2)로 정제하여, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-9,9-디플루오로-5,16-디옥소옥타데카히드로시클로프로파(e)피롤로[1,2-a][1,4]디아자시클로펜타데신 2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트를 백색 고체 (0.024 g, 32%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 769; 실측치: $[M+H]^+$ 770.

1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO)

δ 11.21 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 3H), 5.30 (m, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.48 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.71-1.99 (m, 3H), 1.57 (m, 3H), 0.97-1.41 (m, 21 H).

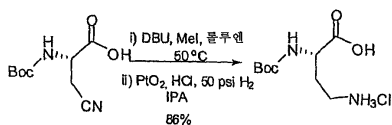
[1299]

반응식 12



[1300]

[1301] 단계 1: (S)-4-아미노-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-부탄산 히드록로라이드 (12a)의 합성



[1302]

[1303] 요오도메탄 (2.18 mL, 35.01 mmol)을 톨루엔 (20 mL) 중 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-시아노프로판산 (5.00 g, 23.34 mmol) 및 DBU (3.67 mL, 24.51 mmol)의 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 상기 반응물을 50℃에서 2일 동안 교반하였다. 물 (20 mL), 포화 KHSO₄ (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (50 mL)를 첨가하였다. 유기층을 분리하여 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 2:1)로 정제하여, (S)-메틸-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-시아노프로판오에이트를 백색 고체 (4.6 g, 86%)로서 수득하였다.

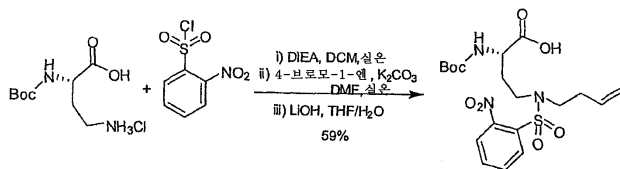
[1304]

[1305] (S)-메틸 2-(tert-부톡시카르보닐)-3-시아노프로판오에이트 (0.85 g, 3.72 mmol)를 진한 HCl (0.31 mL, 3.72 mmol)을 함유하는 차가운 IPA (20 mL) 중에 용해시키고, PtO₂ (0.085 g, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 50 psi에서 2시간 동안 수소화하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시켜 (S)-4-아미노-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-부탄산 히드록로라이드를 백색 고체 (1.00 g, 100%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 232; 실측치: [M+H]⁺ 233.

[1306]

¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) d7.99 (s, 3H), 7.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

[1307] 단계 2: (S)-4-(N-(부트-3-에닐)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-부탄산 (12b)의 합성



[1308]

[1309] DCM (10 mL) 중 (S)-메틸 2-(tert-부톡시카르보닐)-4-(클로로아미노)부타노에이트 (0.30 g, 1.12 mmol)에 DIEA (0.43 mL, 2.46 mmol) 및 2-니트로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (0.26 g, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 농축시켜 에틸 아세테이트 (30 mL) 중에 용해하고, 물, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, (S)-메틸 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-(2-니트로페닐술폰아미도)-부타노에이트를 황색 발포형 고체 (0.42 g, 90%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 417; 실측치: $[M+H]^+$ 418.

[1310] DMF (8 mL) 중 (S)-메틸 2-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-니트로페닐술폰아미도)부타노에이트 (0.42 g, 1.01 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (0.28 g, 2.01 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후에 4-브로모부트-1-엔 (0.21 mL, 2.01 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고, 에테르 (2×30 mL)로 추출하였다. 합한 에테르 층을 염수로 세척하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 2:1)로 정제하여, (S)-메틸 4-(N-(부트-3-에닐)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)부타노에이트를 옅은 황색 고체 (0.32 g, 67%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 471; 실측치: $[M+H]^+$ 472.

1H NMR (400 MHz, d^6 -

DMSO) δ 7.98 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.04 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.27 (m, 4H), 2.24 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

[1311]

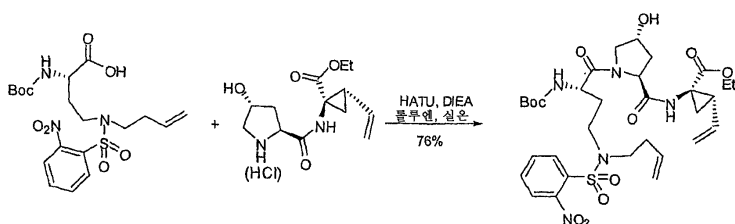
[1312] THF (10 mL) 및 H_2O (5 mL) 중 (S)-메틸 4-(N-(부트-3-에닐)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(tert-부톡시카르보닐)부타노에이트 (1.45 g, 3.08 mmol)에 $LiOH \cdot H_2O$ (0.32 g, 7.69 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL) 및 에테르 (15 mL)를 첨가하였다. 수성 층을 분리하고, 포화 황산수소칼륨 용액을 사용하여 pH = 3 내지 4까지 산성화시켰다. 수성 층을 EA (20 mL)로 추출하고 염수로 세척하여 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, (S)-4-(N-(부트-3-에닐)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-부탄산을 갈색 발포형 고체 (1.38 g, 98%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 457; 실측치: $[M+H]^+$ 458.

1H NMR (400

MHz, d^6 -DMSO) δ 12.57 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.22-3.40 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

[1313]

[1314] 단계 3: (1R,2S)-에틸 1-((2S,4R)-1-((S)-4-(N-(부트-3-에닐)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 (12c)의 합성

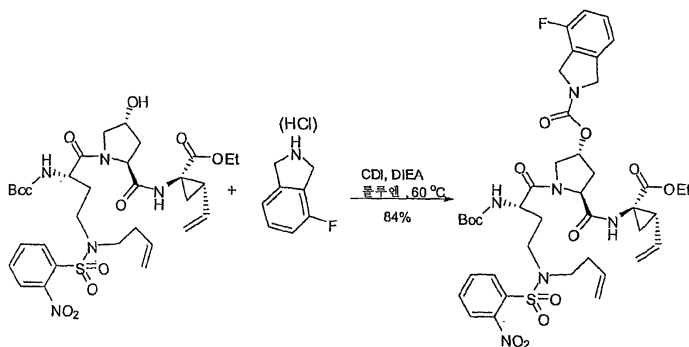


[1315]

[1316] 톨루엔 (36 mL) 및 ACN (4 mL) 중 (1R,2S)-에틸 1-((2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미도)-2-비닐시클

로프로판카르복실레이트 히드로클로라이드 염 (제WO 2005095403호) (1.04 g, 3.32 mmol), (S)-4-(N-(부트-3-에닐)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-부탄산 (1.38 g, 3.02 mmol) 및 HATU (1.26 g, 3.32 mmol)에 DIEA (2.05 mL, 6.03 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 상기 반응물을 실온으로 가온시키고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리시켜 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 정제하여, (1R,2S)-에틸 1-((2S,4R)-1-((S)-4-(N-(부트-3-에닐)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트를 백색 발포형 고체 (1.63 g, 76%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 707; 실측치: $[M+H]^+$ 708.

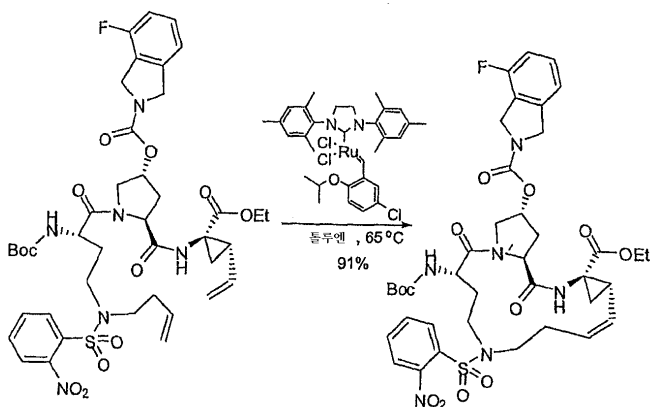
[1317] 단계 4: (3R,5S)-1-((S)-4-(N-(부트-3-에닐)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)부타노일)-5-((1R,2S)-1-(에톡시카르보닐)-2-비닐시클로프로필카르바모일)피롤리딘-3-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (12d)의 합성



[1318]

[1319] 톨루엔 (20 mL) 중 (1R,2S)-에틸 1-((2S,4R)-1-((S)-4-(N-(부트-3-에닐)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 (1.60 g, 2.26 mmol)에 디(1H-이미다졸-1-일)메탄올 (0.48 g, 2.94 mmol)을 한번에 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (1.97 mL, 11.30 mmol)을 첨가한 후에 4-플루오로이소인돌린 히드로클로라이드 (1.27 g, 4.52 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (30 mL)와 포화 중탄산나트륨 용액 사이에 분배시켰다. 유기 층을 분리하고 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:2)로 정제하여, (3R,5S)-1-((S)-4-(N-(부트-3-에닐)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)부타노일)-5-((1R,2S)-1-(에톡시카르보닐)-2-비닐시클로프로필카르바모일)피롤리딘-3-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트를 백색 고체 (1.65 g, 84%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 870; 실측치: $[M+H]^+$ 871.

[1320] 단계 5: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-9-(2-니트로페닐술폰)5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(n)피롤로[2,1-c][1,4,9]트리아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (12e)의 합성

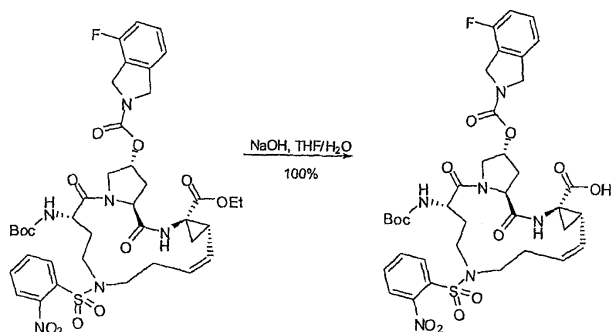


[1321]

[1322] 톨루엔 (400 mL) 중 (3R,5S)-1-((S)-4-(N-(부트-3-에닐)-2-니트로페닐술폰아미도)-2-(terr-부톡시카르보닐아미노)부타노일)-5-((1R,2S)-1-(에톡시카르보닐)-2-비닐시클로프로필카르바모일)피롤리딘-3-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (1.65 g, 84%)를 백색 고체 (1.65 g, 84%)로서 수득하였다.

노)부타노일)-5-((1R,2S)-1-(에톡시카르보닐)-2-비닐시클로프로필카르바모일)피롤리딘-3-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (1.65 g, 1.89 mmol)를 상기 반응물에 질소 기류를 1시간 동안 실온에서 버블링하여 탈기시켰다. (5-클로로-2-이소프로폭시벤질리덴)(1,3-디메틸이미다졸리딘-2-일)루테튬(V) 클로라이드 (0.025 g, 0.038 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하여 혼합물을 68℃로 가열 (오일조)하고 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-9-(2-니트로페닐술포닐)-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(n)피롤로[2,1-c][1,4,9]트리아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트를 희백색 고체 (1.45 g, 91%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 842; 실측치: $[M+H]^+$ 843.

[1323] 단계 6: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-9-(2-니트로페닐술포닐)-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(n)피롤로[2,1-c][1,4,9]트리아자시클로펜타데신-14a-카르복실산 (12f)의 합성



[1324]

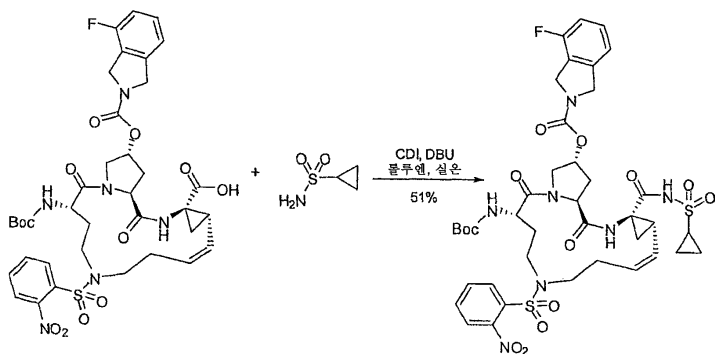
[1325] THF (22 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-에틸 6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-9-(2-니트로페닐술포닐)-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(n)피롤로[2,1-c][1,4,9]트리아자시클로펜타데신-14a-카르복실레이트 (1.45 g, 1.72 mmol)에 물 중 0.4 N NaOH 용액 (10.8 mL, 4.30 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 6일 동안 교반하였다. 물 (5 mL) 및 에테르 (15 mL)를 첨가하였다. 수성 층을 분리하고, 포화 황산수소칼륨 용액을 이용하여 pH = 2 내지 3까지 산성화시켰다. 수성 층을 EA (2×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고 황산트립상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-9-(2-니트로페닐술포닐)-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(n)피롤로[2,1-c][1,4,9]트리아자시클로펜타데신-14a-카르복실산을 백색 고체 (1.40 g, 99%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 814; 실측치: $[M+H]^+$ 815.

^1H NMR (400 MHz,

d^6 -DMSO) δ 11.24 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.10-7.26 (m, 3H), 5.49 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.67 & 4.66 (s, 4H), 4.40 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.31-3.53 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 0.96-1.69 (m, 11 H).

[1326]

[1327] 단계 7: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술포닐카르바모일)-9-(2-니트로페닐술포닐)-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(n)피롤로[2,1-c][1,4,9]트리아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (화합물 1030)의 합성



[1328]

[1329]

톨루엔 (10 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(4-플루오로이소인돌린-2-카르보닐옥시)-9-(2-니트로페닐술포닐)-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(n)피롤로[2,1-c][1,4,9]트리아자시클로펜타데신-14a-카르복실산 (0.71 g, 0.87 mmol)에 디(1H-이미다졸-1-일)메탄온 (0.18 g, 1.13 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 반응물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 시클로프로판술포나미드 (0.16 g, 1.31 mmol)을 첨가한 후에 DBU (0.26 mL, 1.74 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 포화 황산수소칼륨을 사용하여 pH = 2 내지 3이 될 때까지 산성화시켰다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하고 염수로 세척하여 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 정제하여, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로판술포닐카르바모일)-9-(2-니트로페닐술포닐)-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(n)피롤로[2,1-c][1,4,9]트리아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트를 백색 고체 (0.41 g, 51%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 917; 실측치: $[M+H]^+$ 918.

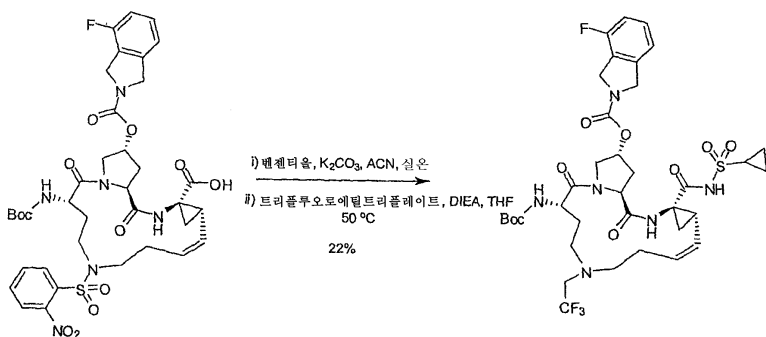
^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 9.12

(s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.08-7.21 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.67 & 4.65 (s, 4H), 4.42 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 0.83-1.24 (m, 15 H).

[1330]

[1331]

단계 8: (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로판술포닐카르바모일)-5,16-디옥소-9-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(n)피롤로[2,1-c][1,4,9]트리아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (화합물 1031)의 합성



[1332]

[1333]

ACN (10 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로판술포닐카르바모일)-9-(2-니트로페닐술포닐)-5,16-디옥소-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(n)피롤로[2,1-c][1,4,9]트리아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (0.61 g, 0.445 mmol)에 K_2CO_3 (0.19 g, 1.34 mmol) 및 벤젠티올 (0.11 g, 0.98 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 H_2O (10 mL) 중에 용해하였다. 수성 상을 추출 (2:1 = 에테르:EA, 3×30 mL)하였다. 수성 층을 포화 황산수소칼륨을 사용하여 pH = 약 5까지 산성화시켜 EA (30 mL)로 추출하고, 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르

보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-5,16-디옥소-헥사데카히드로시클로프로파(n)피롤로[2,1-c][1,4,9]트리아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트를 백색 고체 (0.26 g, 70%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 732; 실측치: $[M+H]^+$ 733.

^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 11.08 (s,

1H), 9.10 (s, 1H), 8.59 (b, 1H), 8.37 (b, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H),

5.52 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.68 & 4.66 (s, 4H), 4.44 (m, 1H), 4.31 (m, 1H),

4.14 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H),

2.14 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.83-1.28 (m, 17H).

[1334]

[1335]

THF (3 mL) 중 (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-5,16-디옥소-헥사데카히드로시클로프로파(n)피롤로[2,1-c][1,4,9]트리아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트 (0.080 g, 0.096 mmol) 및 DIEA (0.042 mL, 0.24 mmol)에 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술폰네이트 (0.034 g, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 50℃에서 3일 동안 교반하였다. 물 (2 mL) 및 포화 황산수소칼륨 (1 mL)을 첨가하여 EA (15 mL)로 추출하고, 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여, (2R,6S,13aR,14aR,16aS,Z)-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)-14a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-5,16-디옥소-9-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-헥사데카히드로시클로프로파(n)피롤로[2,1-c][1,4,9]트리아자시클로펜타데신-2-일 4-플루오로이소인돌린-2-카르복실레이트를 백색 고체 (0.025 g, 32%)로서 수득하였다. MS: 계산치: 814; 실측치: $[M+H]^+$ 815.

^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.36 (m, 1H),

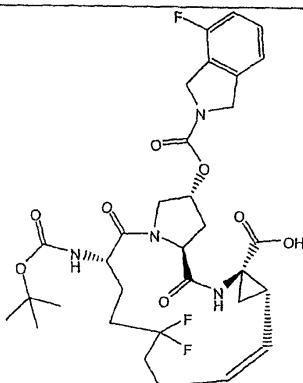
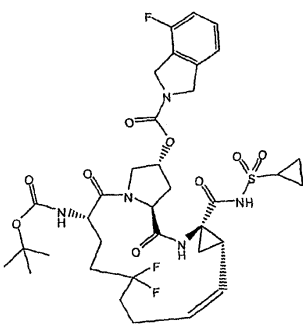
7.11-7.18 (m, 3H), 5.49 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.67 & 4.65 (s, 4H), 4.47 (m,

1H), 4.34 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.70 (m, 1H),

2.40 (m, 3H), 2.18 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.61 (m, 3H), 0.96-1.24 (m, 15 H).

[1336]

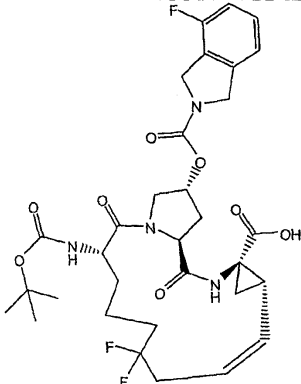
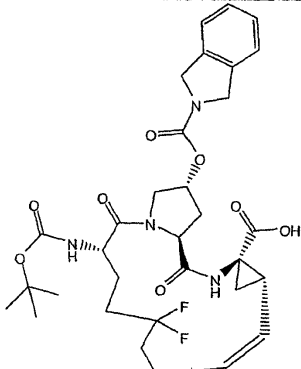
표 8

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
1001		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 12.14 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 5.43 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.61 (s, 4H), 4.35 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.07-2.27 (m, 4H), 1.85-2.03 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 3H), 1.02-1.18 (m, 10H). MS m/z 664.9 (APCI+, M+1)
1002		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.11-7.25 (m, 3H), 5.58 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.44 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.99 (m, 4H), 1.61-1.71 (m, 4H), 0.98-1.24 (m, 16 H). MS m/z 767.8 (APCI+, M+1)

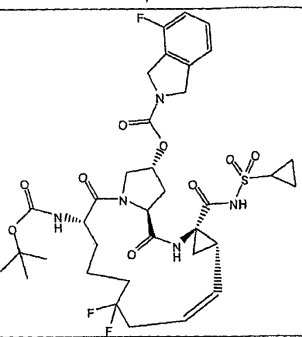
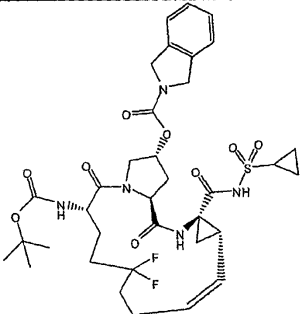
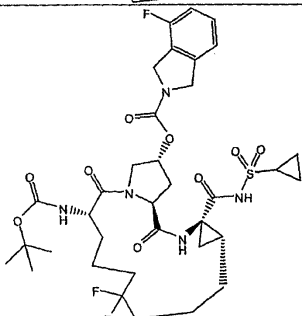
[1337]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
1003		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.35 (s, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.12-7.23 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.71 (s, 4H), 4.49 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.09 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.00-1.11 (m, 5 H). MS m/z 668.1 (APCI ⁺ , M+1)
1004		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.74 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 4.23-4.34 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.85-1.98 (m, 3H), 0.83-1.74 (m, 19H). MS m/z 780.1 (APCI ⁺ , M+1)
1005		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.74 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 4.23-4.34 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.85-1.98 (m, 3H), 0.83-1.74 (m, 19H). MS m/z 780.1 (APCI ⁺ , M+1)

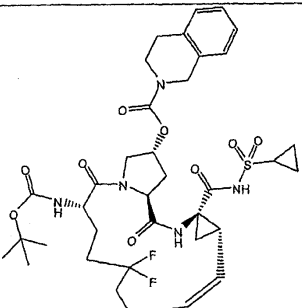
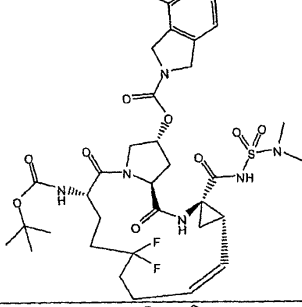
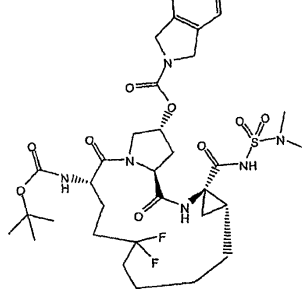
[1338]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
1006		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 12.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.18-7.34 (m, 5H), 5.48 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.63 & 4.62 (s, 4H), 4.40 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.24 (m, 4H), 1.96 (m, 4H), 0.94-1.75 (m, 14H). MS m/z 647.3 (APCI ⁺ , M+1)
1007		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 12.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.18-7.34 (m, 5H), 5.48 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.63 & 4.62 (s, 4H), 4.40 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.24 (m, 4H), 1.96 (m, 4H), 0.94-1.75 (m, 14H). MS m/z 647.3 (APCI ⁺ , M+1)

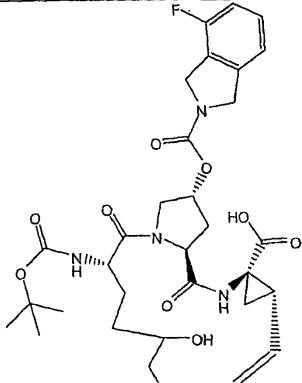
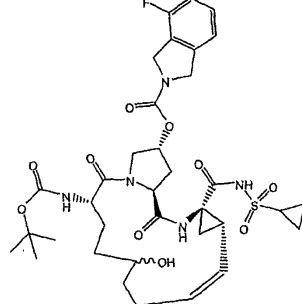
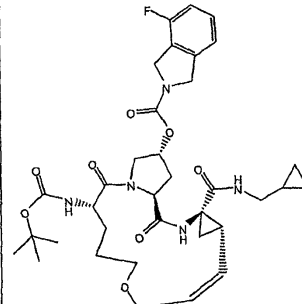
[1339]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
1008		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) d 11.10 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 3H), 5.57 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.45 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 0.94-1.76 (m, 20H). MS m/z 767.9 (APCI+, M+1)
1009		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) d 11.09 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.20-7.27 (m, 5H), 5.58 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.63 (s, 4H), 4.44 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.93 (m, 4H), 1.56-1.75 (m, 5H), 1.28 (m, 3H), 0.89-1.08 (m, 12H). MS m/z 750.0 (APCI+, M+1)
1010		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) d 11.09 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.01-7.20 (m, 3H), 5.31 (m, 1H), 4.67 & 4.66 (s, 4H), 4.46 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.02-1.81 (m, 26H). MS m/z 770.0 (APCI+, M+1)

[1340]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
1014		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 5.57 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.59-2.00 (m, 10 H), 1.28 (m, 9H), 0.94-1.07 (m, 4H). MS m/z 763.9 (APCI+, M+1)
1015		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 10.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.11-7.20 (m, 3H), 5.57 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.46 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.73 (s, 6H), 2.40 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.99 (m, 3H), 1.59-1.77 (m, 5H), 1.26 (m, 2H), 1.07 & 1.10 (s, 9 H). MS m/z 770.9 (APCI+, M+1)
1016		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.09-7.19 (m, 3H), 5.30 (m, 1H), 4.67 & 4.66 (s, 4H), 4.48 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.40 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.87 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.24-1.54 (m, 10 H), 1.7 & 1.11 (s, 9H). MS m/z 773.0 (APCI+, M+1)

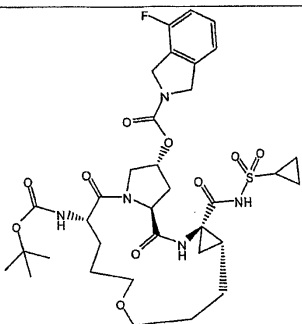
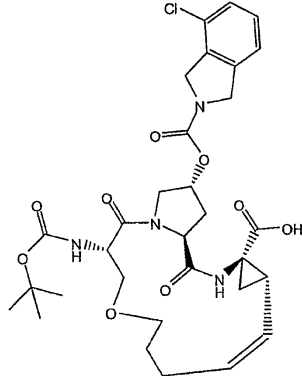
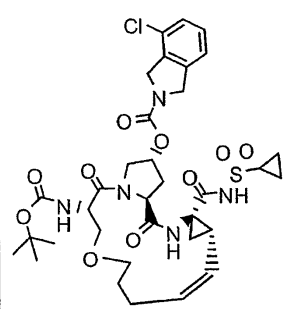
[1342]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
1017		MS m/z 645.1 (APCI+, M+1)
1018		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 11.12 & 11.11 (s, 1H), 9.00 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.08-7.32 (m, 3H), 5.59 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.28-4.45 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.26-2.36 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 0.96-1.60 (m, 22H). MS m/z 748.0 (APCI+, M+1)
1019		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 8.64 & 8.59 (s 1H), 7.52 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.10-7.21 (m, 3H), 5.45-5.55 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.47 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.89-3.03 (m, 2 H), 2.30 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.49 (m, 1 H), 1.38 (m, 3H), 1.11 & 1.08 (s, 9H), 0.86 (m, 2H), 0.34 (m, 2H), 0.14 (m, 2H). MS m/z 684.1 (APCI+, M+1)

[1343]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
1020		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) d 11.20 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.41 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.33 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.49 (m, 3H), 1.11-1.26 (m, 14 H). MS m/z 734.0 (APCI+, M+1)
1021		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) d 12.29 (s, 1H), 8.59 (d, J=13.2 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 3H), 5.59 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.66 (s, 4H), 4.51 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.08 & 1.09 (s, 9H). MS m/z 631.1 (APCI+, M+1)
1022		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) d 9.65 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 6.96-7.08 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.74 & 4.69 (s, 4H), 4.54 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.06-1.68 (m, 25H). MS m/z 736.1 (APCI+, M+1)

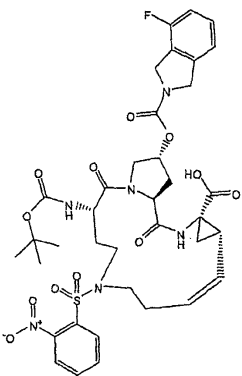
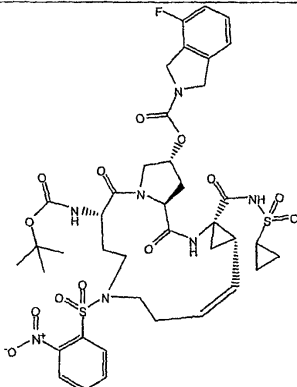
[1344]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
1023		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.84-7.15 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.65 & 4.61 (s, 4H), 4.15 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 0.97-1.56 (m, 22H). MS m/z 736.1 (APCI+, M+1)
1024		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 12.37 (s, 1H), 8.10 (d, J=18.4 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.05-2.43 (m, 4H), 1.20-1.62 (m, 15H). MS m/z 647.0 (APCI+, M+1)
1025		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 11.20 (s, 1H), 8.36 & 8.16 (s, 1H), 7.26-7.38 (m, 3H), 6.99 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.27-2.45 (m, 4H), 2.01 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.50 (m, 3H), 1.11-1.26 (m, 14 H). MS m/z 750.0 (APCI+, M+1)

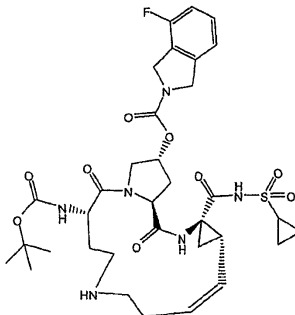
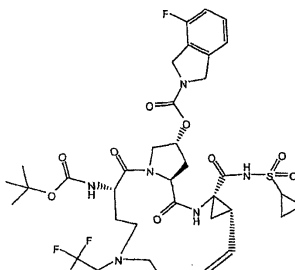
[1345]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
1026		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 12.25 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.07-7.21 (m, 3H), 5.34-5.44 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.44 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.23 & 0.96 (s, 9H). MS m/z 631.1 (APCI+, M+1)
1027		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 9.03 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.11-7.33 (m, 3H), 5.46 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.42 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.18-2.40 (m, 5H), 1.92 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.00-1.28 (m, 13H). MS m/z 733.9 (APCI+, M+1)
1028		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 8.79 (b, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 3H), 5.28 (m, 1H), 4.66 (s, 4H), 4.41 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 0.79-2.38 (m, 28 H). MS m/z 736.0 (APCI+, M+1)

[1346]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
1029		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) d 11.24 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.10-7.26 (m, 3H), 5.49 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.67 & 4.66 (s, 4H), 4.40 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.31-3.53 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 0.96-1.69 (m, 11 H). MS m/z 815.2 (APCI+, M+1)
1030		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) d 10.99 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.08-7.21 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.67 & 4.65 (s, 4H), 4.42 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 0.83-1.24 (m, 15 H). MS m/z 918.1 (APCI+, M+1)

[1347]

화합물	구조	¹ H-NMR / LCMS
1031		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) d 11.08 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.59 (b, 1H), 8.37 (b, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 5.52 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.68 & 4.66 (s, 4H), 4.44 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 0.83-1.28 (m, 17H). MS m/z 733.2 (APCI+, M+1)
1032		¹ H NMR (400 MHz, d ⁶ -DMSO) d 11.06 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.11-7.18 (m, 3H), 5.49 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.67 & 4.65 (s, 4H), 4.47 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.40 (m, 3H), 2.18 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.61 (m, 3H), 0.96-1.24 (m, 15 H). MS m/z 815.1 (APCI+, M+1)

[1348]

[1349] NS3 억제제의 제조: 단락 XI

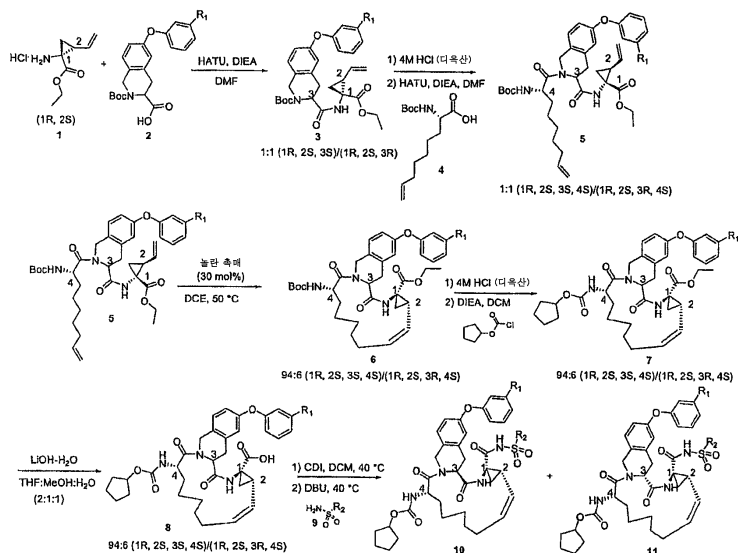
[1350] 화학식 III의 화합물은 하기하는 방법에 따라 합성될 수 있다.

[1351] 구조식 III의 화합물 제조에 이용된 방법은 중간체 1, 2, 4 및 9를 사용하였다. 중간체 1 및 중간체 4는 국제 출원 제PCT/CA00/00353호 (공개 제WO 00/59929호)에 개시된 절차에 따라 제조하였다. 중간체 4는 또한 알레스 피 아미노 애시즈(RSP Amino Acids)으로부터도 구입하였다. 중간체 9는 문헌 (1. [Khan et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., 1997, 7 (23), 3017-3022], 2. 국제 출원 제PCT/US02/39926호, 제WO 03/053349호)에 개시된 절차에 따라 제조하였다.

[1352] 중간체 2는 문헌 [McKenna, J. M. Tetrahedron Letters 2001 42, 5795-5800] 및 [Ullman Chemistry]에 기재된 하기 절차를 이용하여 합성하였다.

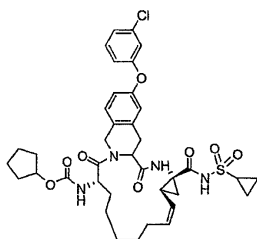
[1353] 방법

반응식 13-1



[1354]

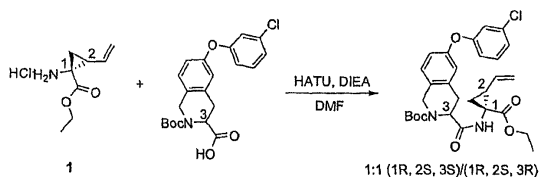
[1355] 실시예 13-1:



화합물 AR00320573

[1356]

[1357] 단계 1: tert-부틸 3-(((1R,2S)-1-(에톡시카르보닐)-2-비닐시클로프로필)카르바모일)-6-(3-클로로페녹시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트의 합성



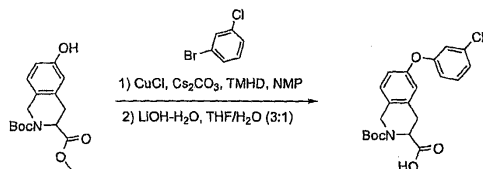
[1358]

[1359] 에틸-(1R,2S)-1-아미노-2-비닐시클로프로필 카르복실레이트 (1, 1.0 g, 5.2 mmol), 2-(tert-부톡시카르보닐)-6-(3-클로로페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산 (2.31 g, 1.1 당량) 및 HATU (2.7 g, 1.1 당량)이 충전된 플라스크에 DMF 30 mL를 첨가하여 용액을 제조하였다. 이것을 빙수조에서 0℃로 냉각시킨 후에 DMF (15 mL) 중 DIEA (4.4 mL, 4 당량)의 용액을 서서히 첨가하면서 교반하였다. 상기 반응물이 실온으로 가온

되도록 하여 밤새 교반하였다.

[1360] 16시간 후에 반응이 완료되었음이 HPLC로 모니터링되었다. 이것을 EtOAc (100 mL)로 희석하여 물 (3×40 mL), 포화 NaHCO₃ (2×40 mL) 및 염수 (2×40 mL)로 세척한 후에 Na₂SO₄상에서 건조 및 농축시켜 짙은 구리 색상의 오일을 수득하였다. 상기 조 생성물을 C-18 컬럼 (용출액: 아세토니트릴/물; 20% 아세토니트릴 내지 80% 아세토니트릴의 구배, 168 - 6 mL 분획)을 사용하는 호리즌 바이오티지 기기에서 정제하여, 순수한 3을 부분임체이성질체의 혼합물 (647 mg, 23%)로서 수득하였다. MS m/e 442.1 (M⁺-Boc).

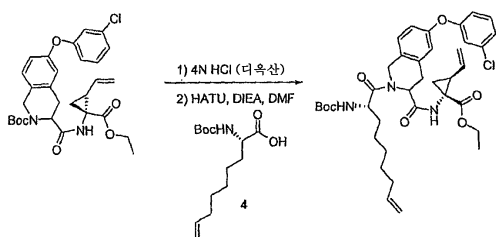
[1361] 단계 1a: 2-(tert-부톡시카르보닐)-6-(3-클로로페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산의 합성



[1362]

[1363] 2-tert-부틸 3-메틸 6-히드록시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2,3(1H)-디카르복실레이트 (200 mg, 0.65 mmol), m-클로로-페닐 브로마이드 (103 mg, 0.54 mmol), 2,2,6,6-테트라메틸헵탄-3,5-디온 (TMHD, 10 mg, 0.054 mmol), Cs₂CO₃ (326 mg, 1.00 mmol) 및 CuCl (27 mg, 0.27 mmol)을 NMP (1 mL) 중에서 한데 혼합하고 120℃로 6시간 동안 가열하였다. 이어서, 상기 반응물을 MTBE로 희석하고 셀라이트에서 여과하였다. 여액을 1 N HCl, 1 N NaOH 및 염수로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄상에서 건조시켜 농축한 후에 바이오티지 실리카 컬럼 (12m)에 로딩하고 10% 아세톤/헥산으로 용출시켜, 2-tert-부틸 3-메틸 6-(3-클로로페녹시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2,3(1H)-디카르복실레이트를 얻은 황색 오일 (113 mg, 50%)로서 수득하였다. 이어서, 상기 물질을 THF/H₂O (3:1)의 혼합물 1 mL 중에 취하고 LiOH (70 mg, 1.62 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 밤새 실온에서 교반한 후에 농축하고 1 N HCl로 켄칭하였다. 이어서, 상기 생성물을 EtOAc (3×)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄상에서 건조 및 농축시켜, 얻은 황색 발포체 (100 mg, 92%)로서 수득하였다. MS m/e 402.9 (M⁻-H).

[1364] 단계 2: (1R,2S)-에틸 1-(2-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐)논-8-에노일)-6-(3-클로로페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복사미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트의 합성



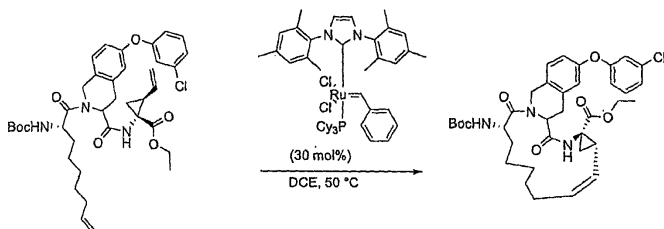
[1365]

[1366] tert-부틸 3-(((1R,2S)-1-(에톡시카르보닐)-2-비닐시클로프로필)카르바모일)-6-(3-클로로페녹시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (647 mg, 1.20 mmol)를 4 N HCl (디옥산, 8 mL) 중에 용해하고, 실온에서 90 분 동안 방치하여 Boc 보호기를 제거하였다. 이어서, 이것을 농축시켜 아세토니트릴 중에 취하고, 다시 2회 농축하였다. 상기 황색 오일에 4 (357 mg, 1.1 당량) 및 HATU (502 mg, 1.1 당량)를 첨가한 후에 DMF 5 mL를 첨가하였다. 상기 반응물을 빙수조상에서 15분 동안 냉각시키고, 이후에는 상기 반응물에 DIEA (0.84 mL, 4 당량)를 서서히 첨가하면서 교반하였다. 빙조의 온도가 서서히 실온으로 올라가도록 방치하고 반응물을 밤새 교반하였다.

[1367] 24시간 후, 반응물은 짙은 갈색빛으로 변하였다. 이것의 분취액 TLC는 반응 완료를 보여주었다. 상기 반응물을 EtOAc (100 mL)로 희석하여 물 (3×120 mL), 포화 NaHCO₃ (2×120 mL), 염수 (120 mL)로 세척하고 건조 (Na₂SO₄) 및 농축시켜, (1R,2S)-에틸 1-(2-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐)논-8-에노일)-6-(3-클로로페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복사미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트를 오렌지색 오일 (500 mg)로서 수득하였다. 조 생성물을 C-18 컬럼 (용출액: 아세토니트릴/물; 20% 아세토니트릴 내지 80% 아세토니트릴의 구배, 168 - 6 mL 분획)을 사용하는 호리즌 바이오티지 기기에서 정제하여, 순수한 (1R,2S)-에틸 1-

(2-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐)논-8-에노일)-6-(3-클로로페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복스아미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트를 베이지색 발포체 (125 mg, 15%)로서 수득하였다. MS m/e 594.1 (M^+ -Boc).

[1368] 단계 3: (1aS,9S,19aR,Z)-에틸 9-(tert-부톡시카르보닐)-15-(3-클로로페녹시)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라테카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(16),2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-19a-카르복실레이트의 합성

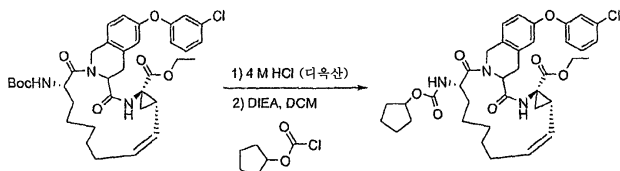


[1369]

[1370] (1R,2S)-에틸 1-(2-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐)논-8-에노일)-6-(3-클로로페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복스아미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 (125 mg, 0.2 mmol)를 트리솔브 DCE 20 mL 중에 용해하여 용액을 제조한 후에 놀란(Nolan) 촉매 (5 mg, 0.3 당량)를 실온에서 질소하에 첨가하였다. 상기 용액은 자칫빛으로 변하였다. 상기 반응물을 예열된 오일조 (50°C)에 넣어 밤새 교반하였다.

[1371] 16시간 후에, 상기 반응물은 짙은 갈색빛으로 변하였다. TLC (아세톤/헥산 1:4)는 약간 더 낮은 R_f 를 갖는 새로운 스팟으로 깨끗하게 전환되었음을 보여주었다. 상기 반응물을 농축시켜 자주색 발포체 (130 mg)를 수득하였다. 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. MS m/e 567.2 (M^+ -Boc).

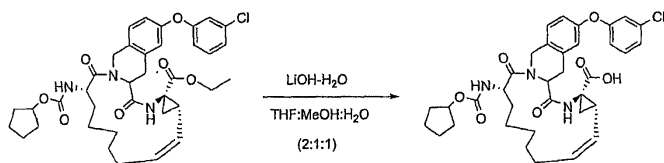
[1372] 단계 4: (1aS,9S,19aR,Z)-에틸 15-(3-클로로페녹시)-9-(시클로펜틸옥시카르보닐)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라테카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(16),2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-19a-카르복실레이트의 합성



[1373]

[1374] 조 물질 (1aS,9S,19aR,Z)-에틸 9-(tert-부톡시카르보닐)-15-(3-클로로페녹시)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라테카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(16),2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-19a-카르복실레이트 (130 mg, 0.2 mmol)를 4 M HCl/다옥산 용액 1.0 mL 중에 용해하였다. 상기 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 시점에서 LC/MS m/e 567 (M^+ +1)로 반응 완료가 확인되었다. 상기 반응물을 건조해질 때까지 농축시키고, DCM 1 mL 중에 다시 취하였다. 이어서, DIEA (70 mL, 0.4 mmol)를 첨가한 후에 시클로펜틸 클로로포르메이트 (33 mg, 0.22 mmol)를 첨가하였다. TLC (아세톤/헥산 1:4)는 1시간 후에 반응이 완료되었음을 보여주었다. 상기 반응물을 DCM 5 mL로 희석하여 1 N HCl 및 염수로 세척한 후에 유기물을 $MgSO_4$ 로 건조시켰다. 농축시켜 생성물 (1aS,9S,19aR,Z)-에틸 15-(3-클로로페녹시)-9-(시클로펜틸옥시카르보닐)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라테카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(16),2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-19a-카르복실레이트를 베이지색 발포체 (138 mg)로서 수득하였다. 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. MS m/e 678 (M^+ +H).

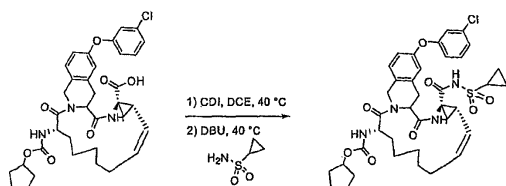
[1375] 단계 5: (Z)-15-(3-클로로페녹시)-9-(시클로펜틸옥시카르보닐)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라테카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(16),2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-19a-카르복실산의 합성



[1376]

[1377] 조 물질 (1aS,9S,19aR,Z)-에틸 15-(3-클로로페녹시)-9-(시클로펜틸옥시카르보닐)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라데카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(16),2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-19a-카르복실레이트 (138 mg, 0.2 mmol)를 THF:MeOH:H₂O (2:1:1)의 혼합물 1.0 mL 중에 용해하였다. 수산화리튬 1수화물 (50 mg, 1.2 mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 진공하에 농축시키고, 1 N HCl 5 mL로 켄칭하였다. 생성물이 침전되었고, 이것을 여과해 내어 회백색 분말 (118 mg)을 수득할 수 있었다. 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. MS m/e 649 (M⁻H).

[1378] 단계 6: 시클로펜틸 (1aS,9S,19aR,Z)-15-(3-클로로페녹시)-19a-(시클로프로필술폰포닐카르바모일)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라데카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(16),2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-9-일카르바메이트의 합성



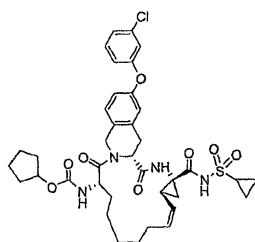
[1379]

[1380] 조 물질 (Z)-15-(3-클로로페녹시)-9-(시클로펜틸옥시카르보닐)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라데카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(16),2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-19a-카르복실산 (118 mg, 0.18 mmol)을 DCE 1.0 mL 중에 용해하고, CDI (88 mg, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 40℃로 4시간 동안 가열하였다. 10% MeOH/CHCl₃ 중에서 수행된 TLC는 더 높은 R_f를 갖는 스팟으로의 전환을 보여주었다. 시클로프로필 술폰아미드 (65 mg, 0.54 mmol) 및 DBU (81 μl, 0.54 mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 50℃로 가열하여 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 400 μl 부피로 농축시켜 바이오티지 사이즈 12, C-18 샘플레트(samplet)에 로딩하고, 20% 아세토니트릴/물에서 80% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유)의 구배로 용출시키는 호리즌 LC (12m, C-18 컬럼)를 사용하여 정제하였다 (168 - 6 mL 분획). 생성물은 분획 29 내지 34에서 용출되었다. 농축 후의 생성물은 백색 고체였다. AR00320573 (34 mg, 25%)

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ 8.60 (br s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 6.90-6.95 (m, 2H), 5.67 (q, 1H), 5.54 (q, 1H), 5.14-5.33 (m, 2H), 4.96-5.33 (m, 1H), 4.67-4.83 (m, 2H), 4.52-4.61 (m, 2H), 3.10-3.44 (m, 5H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.84-2.89 (m, 1H), 2.19-2.54 (m, 4H), 1.25-2.06 (m, 12H), 0.95-1.13 (m, 3H); MS m/e 752 (M⁻H).

[1381]

[1382] 실시예 13-2:



화합물 2005

[1383]

[1384] 시클로펜틸 (1aS,9S,17aR,19aR,Z)-15-(3-클로로페녹시)-19a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라데카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(15),2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-9-일카르바메이트 (화합물 2005)는 실시예 13-1에 기재한 절차에 따라 합성되었고, 하기하는 정제용 HPLC 조건을 이용하여 부분입체이성질체로 분리하였다 (1 mg, 1%). MS m/e 752 (M^-H):

[1385] 컬럼: YMC ODS-AQ, 20×250 mm, 10-미크론 입도, 120-Å 공극 크기

[1386] 이동상 구배: 5 내지 95% B, 45분

[1387] A: 물 + 0.01% HFBA + 1% IPA

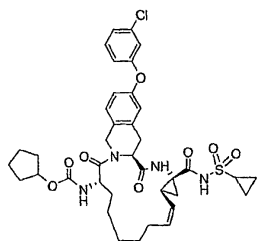
[1388] B: MeCN + 0.01% HFBA + 1% IPA

[1389] 유속: 15 mL/분

[1390] 온도: 25℃

[1391] 파장: 220 nm

[1392] 실시예 13-3:



화합물 2005

[1393]

[1394] 시클로펜틸 (1aS,9S,17aS,19aR,Z)-15-(3-클로로페녹시)-19a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라데카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(15),2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-9-일카르바메이트 (화합물 2005)는 실시예 13-1에 기재한 절차에 따라 합성되었고, 하기하는 정제용 HPLC 조건을 이용하여 부분입체이성질체로 분리하였다 (5 mg, 4%). MS m/e 752 (M^-H):

[1395] 컬럼: YMC ODS-AQ, 20×250 mm, 10-미크론 입도, 120-Å 공극 크기

[1396] 이동상 구배: 5 내지 95% B, 45분

[1397] A: 물 + 0.01% HFBA + 1% IPA

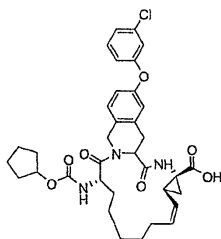
[1398] B: MeCN + 0.01% HFBA + 1% IPA

[1399] 유속: 15 mL/분

[1400] 온도: 25℃

[1401] 파장: 220 nm

[1402] 실시예 13-4:

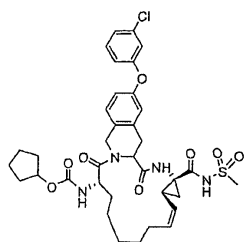


화합물 2002

[1403]

[1404] (Z)-15-(3-클로로페녹시)-9-(시클로펜틸옥시카르보닐)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라데카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(16),2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-19a-카르복실산 (화합물 2002)은 실시예 13-1에 기재한 절차에 따라 합성하였다. 조 물질을 바이오티지 사이즈 12, C-18 샘플레이트에 로딩하여 20% 아세토니트릴/물에서 80% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유)의 구배로 용출시키는 호리즌 LC (12m, C-18 컬럼)로 정제하였다 (168 - 6 mL 분획). 농축 후의 생성물은 백색 고체였다. MS m/e 649 (M^-).

[1405] 실시예 13-5:

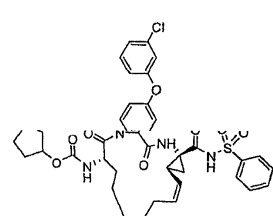


화합물 2003

[1406]

[1407] 시클로펜틸 (1aS,9S,19aR,Z)-15-(3-클로로페녹시)-19a-(메틸술폰닐카르바모일)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라데카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(15),2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-9-일카르바메이트 (화합물 2003)는 실시예 13-1에 기재한 절차의 단계 6에서 시클로프로필 술폰아미드 대신에 메틸 술폰아미드를 사용하였다는 점을 제외하고는 상기 절차에 따라 합성하였다. 상기 조 물질을 15% 아세톤/헥산에서 40% 아세톤/헥산으로의 5% 구배를 사용하여 용출시키는 바이오티지 사이즈 12m, 실리카 컬럼에 로딩하여 정제함으로써, 13 mm 시험관을 사용한 분획 64에서 용출되어 30초 동안 수집된 생성물을 수득하였다. 농축 후의 생성물은 백색 고체 (8 mg, 70%)였다. MS m/e 727.3 (M^-).

[1408] 실시예 13-6:



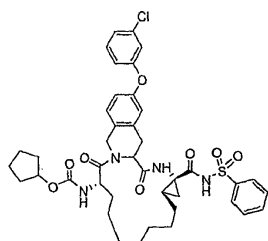
화합물 2004

[1409]

[1410] 시클로펜틸 (1aS,9S,19aR,Z)-15-(3-클로로페녹시)-10,18-디옥소-19a-(페닐술폰닐카르바모일)-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라데카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(15),2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-9-일카르바메이트 (화합물 2004)는 실시예 13-1에 기재한 절차의 단계 6에서 시클로프로필 술폰아미드 대신에 페닐 술폰아미드를 사용하였다는 점을 제외하고는 상기 절차에 따라 합성하였다. 조 물질을 바이오티지 사이즈 12, C-18 샘플레이트에 로딩하여 20% 아세토니트릴/물에서 80% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유)의 구배로 용출시키는 호리즌 LC (12m, C-18 컬럼)로 정제 (168 - 6 mL 분획)함으로써, 분획

28 내지 31의 생성물을 수득하였다. 농축 후의 생성물은 백색 고체 (8 mg, 60%)였다. MS m/e 789.3 (M^-).

[1411] 실시예 13-7:

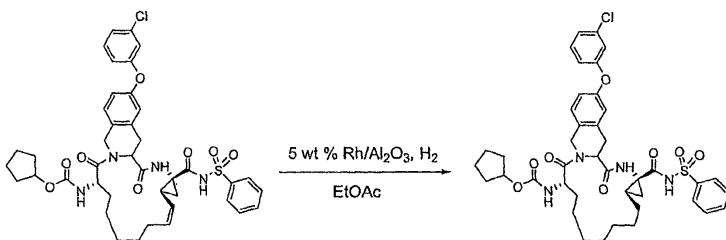


화합물 2010

[1412]

[1413] 시클로펜틸 (1aR,9S,19aR)-15-(3-클로로페녹시)-10,18-디옥소-19a-(페닐술폰닐카르바모일)-1a,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-헥사테카히드로-1H-2, 5-디아자-비시클로[13.1.0] 헥사테크-1(15)-에노[5.4-b]이소퀴놀린-9-일 카르바메이트 (화합물 2010)는 실시예 13-6에 기재한 절차에서 추가의 수소화 단계를 수행하여 포화 거대고리 화합물을 수득하였다는 점을 제외하고는 상기 절차에 따라 합성하였다.

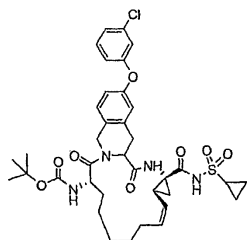
[1414] 단계 7: 시클로펜틸 (1aR,9S,19aR)-15-(3-클로로페녹시)-10,18-디옥소-19a-(페닐술폰닐카르바모일)-1a,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-헥사테카히드로-1H-2,5-디아자-비시클로[13.1.0]헥사테크-1(15)-에노[5.4-b]이소퀴놀린-9-일카르바메이트의 합성



[1415]

[1416] 화합물 2004 (6 mg, 0.007 mmol)를 EtOAc (370 μ l) 중에 취하고, 0.1 당량의 5 wt.% Rh/Al₂O₃을 첨가하였다. 상기 반응물을 증발시키고 벌룬으로부터의 H₂로 3회 충전한 후에 상기 반응물이 수일 동안 고정된 H₂ 벌룬과 함께 실온에서 교반되도록 하였다. 이어서, 반응물을 바이오티지 사이즈 12, C-18 샘플레트에 바로 로딩하고, 20% 아세토니트릴/물에서 80% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유)의 구배로 용출시키는 호리즌 LC (12m, C-18 컬럼)를 사용하여 정제하였다 (168 - 6 mL 분획). 생성물 (2 mg, 30%)은 무색의 잔류물이었다. MS m/e 791.3 (M^-).

[1417] 실시예 13-8:



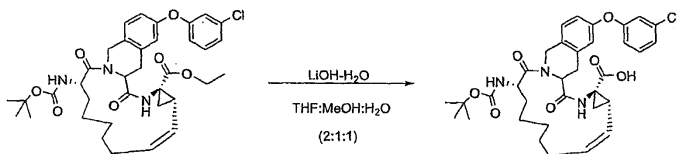
화합물 2007

[1418]

[1419] tert-부틸 (1aS,9S,19aR,Z)-15-(3-클로로페녹시)-19a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라테카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사테카-1(15), 2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-9-일카르바메이트 (화합물 2007)는 실시예 13-1 합성의 단계 3에 합성법이 기재되어 있는 중간체인 (1aS,9S,19aR,Z)-에틸 9-(tert-부톡시카르보닐)-15-(3-클로로페녹시)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라테카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사테카-1(16),

2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-19a-카르복실레이트로부터 합성하였다.

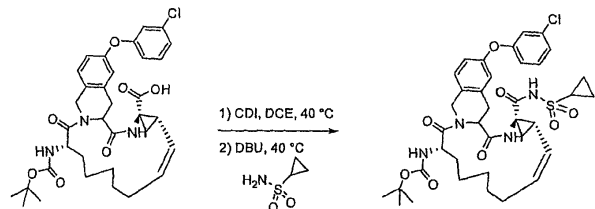
[1420] 단계 4: (1aR,9S,19aR)-9-(tert-부톡시카르보닐)-15-(3-클로로페녹시)-10,18-디옥소-1a,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-헥사테카히드로-1H-2,5-디아자-비시클로[13.1.0]헥사테카-1(15)-에노[5,4-b]이소퀴놀린-19a-카르복실산의 합성



[1421]

[1422] 조 물질 (1aS,9S,19aR,Z)-에틸 9-(tert-부톡시카르보닐)-15-(3-클로로페녹시)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라테카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사테카-1(16), 2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-19a-카르복실레이트 (20 mg, 0.03 mmol)를 THF:MeOH:H₂O (2:1:1)의 혼합물 0.4 mL 중에 용해하였다. 수산화리튬 1수화물 (8 mg, 0.18 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 진공하에 농축시키고 1 N HCl 5 mL로 켄칭하였다. 생성물이 침전되었고, 이것을 여과해 내어 회백색 분말 (17 mg)을 수득할 수 있었다. 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. MS m/e 637 (M⁻H).

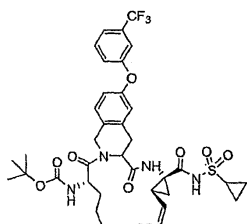
[1423] 단계 5: tert-부틸 (1aS,9S,19aR,Z)-15-(3-클로로페녹시)-19a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라테카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사테카-1(16), 2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-9-일카르바메이트의 합성



[1424]

[1425] 조 물질 (1aR,9S,19aR)-9-(tert-부톡시카르보닐)-15-(3-클로로페녹시)-10,18-디옥소-1a,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-헥사테카히드로-1H-2,5-디아자-비시클로[13.1.0]헥사테카-1(15)-에노[5,4-b]이소퀴놀린-19a-카르복실산 (17 mg, 0.03 mmol)을 DCE 0.1 mL 중에 용해하고 CDI (14 mg, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 40℃로 1시간 동안 가열하였다. 10% MeOH/CHCl₃ 중에서 수행된 TLC는 더 높은 R_f를 갖는 스팟으로의 전환을 보여주었다. 시클로프로필 술폰아미드 (11 mg, 0.09 mmol) 및 DBU (14 μl, 0.09 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃로 가열하여 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 바이오티지 사이즈 12, C-18 샘플레이트에 로딩하고, 20% 아세토니트릴/물에서 80% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유)의 구배로 용출시키는 호리즌 LC (12m, C-18 컬럼)를 사용하여 정제하였다 (168 - 6 mL 분획). 농축 후의 생성물은 백색 고체 (8 mg, 59%)였다. MS m/e 739.5 (M⁻H).

[1426] 실시예 13-9:



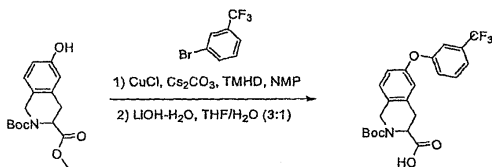
화합물 2008

[1427]

[1428] tert-부틸

(1aS,9S,19aR,Z)-19a-(시클로프로필술폰닐카르바모일)-10,18-디옥소-15-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라데카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(15),2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-9-일카르바메이트 (화합물 2008)는 실시예 13-8에 기재한 절차의 첫번째 합성 단계에서 2-(tert-부톡시카르보닐)-6-(3-클로로페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산 대신에 2-(tert-부톡시카르보닐)-6-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산을 사용하였다는 점을 제외하고는 상기 절차에 따라 합성하였다. MS m/e 773.8 (M^- -H).

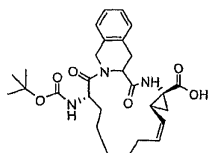
[1429] 단계 1: 2-(tert-부톡시카르보닐)-6-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산의 합성



[1430]

[1431] 2-tert-부틸 3-메틸 6-히드록시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2,3(1H)-디카르복실레이트 (200 mg, 0.65 mmol), m-트리플루오로메틸-페닐 브로마이드 (122 mg, 0.54 mmol), 2,2,6,6-테트라메틸헵탄-3,5-디온 (TMHD, 10 mg, 0.054 mmol), CS_2CO_3 (326 mg, 1.00 mmol) 및 CuCl (27 mg, 0.27 mmol)을 NMP (1 mL) 중에서 한데 혼합하고 120°C로 6시간 동안 가열하였다. 이어서, 상기 반응물을 MTBE로 희석하여 셀라이트에서 여과하였다. 여액을 1 N HCl, 1 N NaOH 및 염수로 세척하였다. 유기물을 Na_2SO_4 에서 건조시켜 농축한 후에 바이오티지 실리카 컬럼 (12m)에 로딩하고 10% 아세톤/헥산으로 용출시켜, 2-tert-부틸 3-메틸 6-(3-클로로페녹시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2,3(1H)-디카르복실레이트를 얻은 황색 오일 (141 mg, 58%)로서 수득하였다. 이어서, 상기 물질을 THF/ H_2O (3:1) 혼합물 1 mL 중에 취하여 LiOH (70 mg, 1.62 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 밤새 교반한 후에 농축시키고 1 N HCl로 켄칭하였다. 이어서, 상기 생성물을 EtOAc (3×)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조 및 농축시켜 얻은 황색 발포체 (129 mg, 94%)를 수득하였다. MS m/e 436.4 (M^- -H).

[1432] 실시예 13-10:

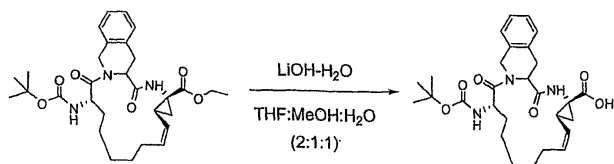


화합물 2001

[1433]

[1434] (1aS,9S,19aR,Z)-9-(tert-부톡시카르보닐)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라데카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(15),2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-19a-카르복실산 (화합물 2001)은 실시예 13-1에 기재한 절차의 단계 1에서 2-(tert-부톡시카르보닐)-6-(3-클로로페녹시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산 대신에 2-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산을 사용하였다는 점을 제외하고는 상기 절차에 따라 합성하였다. 별법으로, 실시예 13-1에 기재한 절차의 단계 4에서 에스테르 중간체를 직접 가수분해하여 상기 나타낸 상응하는 카르복실산을 수득하였다.

[1435] 단계 4: (1aS,9S,19aR,Z)-9-(tert-부톡시카르보닐)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라데카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(15),2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-19a-카르복실산의 합성



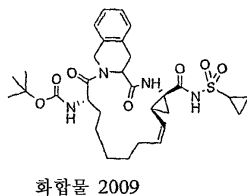
[1436]

[1437] 조 물질 (1aS,9S,19aR,Z)-에틸 9-(tert-부톡시카르보닐)-10,18-디옥소-1a, 4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라테카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(15), 2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-19a-카르복실레이트 (86 mg, 0.16 mmol)를 THF:MeOH:H₂O (2:1:1) 혼합물 1.0 mL 중 에 용해하였다. 수산화리튬 1수화물 (40 mg, 0.96 mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 진공하에 농축시켜 1 N HCl 5 mL로 킨칭하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기물을 Na₂SO₄상에서 건조 및 농축시킨 후에 바이오티지 12s 실리카 컬럼에 로딩하여 35% EtOAc/CHCl₃ (0.1% AcOH 함유)으로 용출시켰고, 13 mm 시험관을 사용한 분획 49 내지 69에서 용출되어 8초 동안 수집된 생성물을 수득하였다. 생성물은 백색 고체 (20 mg, 23%)였다.

¹H NMR (d- 아세톤, 500 MHz): δ 7.15 – 7.34 (m, 4H), 5.48-5.56 (m, 1H), 5.24 (t, 1H), 5.17 (d, 1H), 5.04-5.10 (m, 1H), 4.90-4.95 (m, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.03-4.13 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.04-3.12 (m, 1H), 2.75-2.94 (m, 2H), 2.22-2.39 (m, 2H), 0.78-2.19 (m, 20H); MS m/e 510.2 (M-H).

[1438]

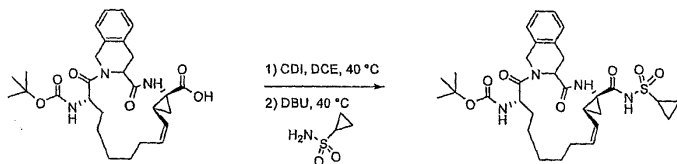
[1439] 실시예 13-11:



[1440]

[1441] tert-부틸 (1aS,9S,19aR,Z)-19a-(시클로프로필술폰포닐카르바모일)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라테카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(15), 2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-9-일카르바메이트 (화합물 2009)는 실시예 13-10에 기재한 절차에 추가의 커플링 단계를 수행하여 상기 절차에 따라 합성하였다.

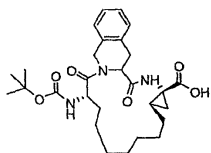
[1442] 단계 5: tert-부틸 (1aS,9S,19aR,Z)-19a-(시클로프로필술폰포닐카르바모일)-10,18-디옥소-1a,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-테트라테카히드로-1H-11,14-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데카-1(15), 2-디에노[11,12-b]이소퀴놀린-9-일카르바메이트의 합성



[1443]

[1444] 화합물 1 (4 mg, 0.008 mmol)을 DCE 0.1 mL 중에 용해하고 CDI (4 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 40℃로 4시간 동안 가열하였다. 10% MeOH/CHCl₃ 중에서 수행된 TLC는 더 높은 R_f를 갖는 스팟으로의 전환을 보여주었다. 시클로프로필 술폰아미드 (3 mg, 0.02 mmol) 및 DBU (3 μl, 0.02 mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 50℃로 가열하여 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 바이오티지 사이즈 12, C-18 샘플레트에 로딩하고, 20% 아세트니트릴/물에서 80% 아세트니트릴/물 (0.1% TFA 함유)의 구배로 용출시키는 호리즌 LC (12m, C-18 컬럼)를 사용하여 정제하였다 (168 - 6 mL 분획). 생성물은 백색 잔류물 (1.5 mg, 30%)이었다. MS m/e 613.2 (M-H).

[1445] 실시예 13-12:

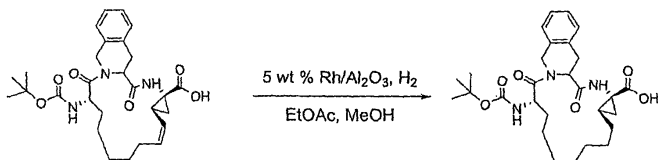


화합물 2011

[1446]

[1447] (1aR,9S,19aR)-9-(tert-부톡시카르보닐)-10,18-디옥소-1a,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-헥사데카히드로-1H-2,5-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데크-1(15)-에노[5,4-b]이소퀴놀린-19a-카르복실산 (화합물 2011)은 실시예 13-10에 기재한 절차에 추가의 수소화 단계를 수행하여 상기 절차에 따라 합성하였다.

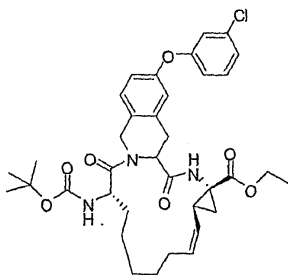
[1448] 단계 5: (1aR,9S,19aR)-9-(tert-부톡시카르보닐)-10,18-디옥소-1a,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,17,17a,18,19,19a-헥사데카히드로-1H-2,5-디아자-비시클로[13.1.0]헥사데크-1(15)-에노[5,4-b]이소퀴놀린-19a-카르복실산의 합성



[1449]

[1450] 화합물 2001 (5.1 mg, 0.01 mmol)을 EtOAc (400 μ l) 중에 취하고, 출발 물질이 용해될 때까지 MeOH를 적가하였다. 0.1 당량의 5 wt.% Rh/Al₂O₃을 첨가하였다. 상기 반응물을 증발시키고 벌룬으로부터의 H₂로 3회 충전한 후에 상기 반응물이 수일 동안 고정된 H₂ 벌룬과 함께 실온에서 교반되도록 하였다. 이어서, 반응물을 바이오티지 사이즈 12, C-18 샘플레트에 바로 로딩하고, 20% 아세토니트릴/물에서 80% 아세토니트릴/물 (0.1% TFA 함유)의 구배로 용출시키는 호리즌 LC (12m, C-18 컬럼)를 사용하여 정제하였다 (168 - 6 mL 분획). 생성물 (1.4 mg, 27%)은 무색의 잔류물이었다. MS m/e 512.1 (M⁻H).

[1451] 실시예 13-13:



화합물 2006

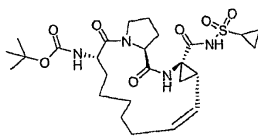
[1452]

[1453] 방법

[1454] NS3 억제제의 제조: 단락 XII

[1455] 합성에 사용된 특정 화합물 및 중간체는 다른 문헌에 기재된 바 있다. 예를 들어, 하기 반응식에서, 중간체 1(R)-tert-부톡시카르보닐아미노-2(S)-비닐-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르 (1a) 및 2(S)-tert-부톡시카르보닐아미노-논-8-엔산 (1c)의 합성 및 트리펩티드 1d의 폐환-복분해는, 본원에 참고로 포함되는 국제 출원 제 PCT/US2004/033970호 (국제 공개 제WO 2005/037214호) 및 제PCT/CA00/00353호 (공개 제WO 00/59929호)에 기재된 것과 유사한 방식으로 수행하였다.

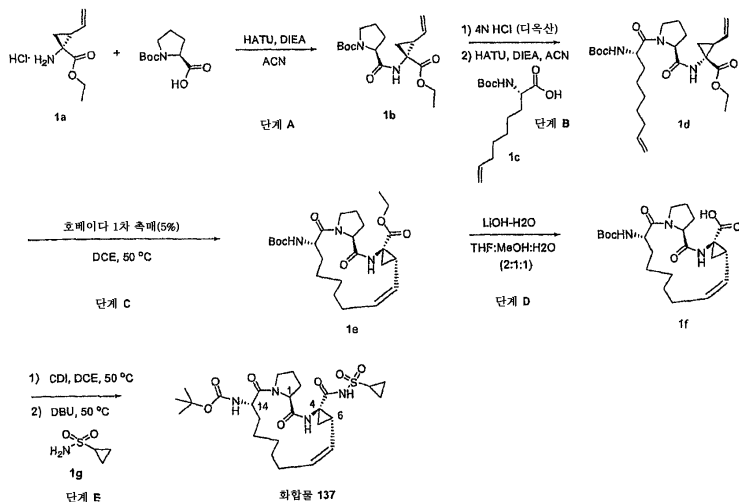
[1456] 실시예 14-1:



화합물 2137

[1457]

반응식 14-1



[1458]

[1459] (화합물 2137은 상기 반응식에서 화합물 137로 표시됨)

[1460] 단계 A: (S)-tert-부틸 2-(((1R,2S)-1-(에톡시카르보닐)-2-비닐시클로프로필)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1b)의 합성

[1461] (S)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산 (0.87 g, 4.0 mmol), (1R,2S)-에틸 1-아미노-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 히드로클로라이드 염 (0.67 g, 3.5 mmol) 및 HATU (1.53 g, 4.0 mmol)를 아세트ونی트릴 (50 mL) 중에 용해하고 0℃로 냉각시켰다. 아세트ونی트릴 (50 mL) 중 DIEA (5.74 mL, 17.5 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물이 실온으로 가온되도록 하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반하여 농축하고, EtOAc와 혼합하여 수성 포화 NaHCO₃로 세척하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (hexan 중 10% EtOAc, hexan 중 30% EtOAc 및 이후에는 hexan 중 50% EtOAc)로 정제하여, 생성물을 얻은 황색 오일 (1.19 g, 96%)로서 수득하였다. MS (ESI⁺): 375 [M+23] (5) 및 253 [M+1-100] (100).

[1462] 단계 B: (1R,2S)-에틸 1-((S)-1-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐)논-8-에노일)피롤리딘-5-카르복스아미도)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 (1d)의 합성

[1463] 단계 A의 디펩티드 1b (1.19 g, 3.38 mmol)를 디옥산 중 HCl (4.0 M, 13 mL, 51 mmol)에 용해하고, 실온에서 90분 동안 교반하여 Boc 보호기를 제거하였다. 이어서, 이것을 농축하여 아세트ونی트릴 중에 취하고, 다시 2회 농축하였다. 상기 밝은 갈색빛 잔류물인 2(S)-tert-부톡시카르보닐아미노-논-8-엔산 (0.95 g, 3.3 mmol) 및 HATU (1.4 g, 3.6 mmol)를 아세트ونی트릴 중에 용해하여 0℃로 냉각시켰다. 아세트ونی트릴 중 DIEA를 적가하였다. 생성된 혼합물이 실온으로 가온되도록 하고 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, EtOAc과 혼합하여 수성 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10% EtOAc 및 이후에는 30% EtOAc)로 정제하여, 생성물 1d를 얻은 황색빛 오일 (1.5 g, 90%)로서 수득하였다. MS (ESI⁺): 528 [M+23] (5) 및 406 [M+1-100] (100).

[1464] 단계 C: (1S,4R,6S,14S) 14-tert-부톡시카르보닐아미노-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-4-카르복실산 에틸 에스테르 (1e)의 합성

[1465] 단계 B의 생성물 (1d, 0.61 g, 1.2 mmol)을 1,2-디클로로에탄 (120 mL) 중에 용해시킨 후에 탈기시키고, 질소

기체 (1 atm)로 충전시켰다. 호베이다 1차 촉매 (0.036 g, 0.060 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가로 탈기시키고 질소 기체 (1 atm)로 충전하여, 50℃에서 16시간 동안 가열하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 30% EtOAc, 헥산 중 50% EtOAc 및 이후에는 헥산 중 60% EtOAc)로 정제하여, 생성물 1e를 얻은 황색빛 고체 (0.44 g, 76%)로서 수득하였다. MS (ESI+): 478 [M+1] (5) 및 378 [M+1-100] (100).

[1466] 단계 D: (1S,4R,6S,14S) 14-tert-부톡시카르보닐아미노-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-4-카르복실산 (1f)의 합성

[1467] 단계 C의 거대고리형 에스테르 1e (1.0 g, 2.1 mmol)를 먼저 THF (3.0 mL) 중에 용해한 후에 메탄올 (3.0 mL) 및 물 (1.5 mL)을 첨가하고, 이어서 LiOH-H₂O (3 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 교반하고 건조해질 때까지 농축시켰다. 잔류물을 먼저 물 (10 mL) 중에 재용해한 후에 수성 HCl (3.0 N, 2.2 mL, 6.6 mmol)로 산성화시켰다. 수성물을 EtOAc (3×15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축하여, 산 생성물 1f (0.93 g, 99%)를 수득하였다. MS (ESI+): 450 [M+1] (5) 및 350 [M+1-100] (100).

[1468] 단계 E: (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-시클로프로판술폰아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트 (화합물 137)의 합성

[1469] 단계 D의 거대고리형 산 생성물 1f (0.983 g, 2.19 mmol)를 트리솔브 1,2-디클로로에탄 (15 mL) 중에 용해하였다. 이어서, 카르보닐디이미다졸 (0.479 g, 2.95 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 시클로프로판술폰아미드 (0.358 g, 2.95 mmol)를 첨가한 후에 DBU (0.406 mL, 2.95 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 다시 50℃에서 가열하고 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응 완료를 보여주었다. 이것을 실온으로 냉각시키고 디클로로메탄 (15 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수성 염산 (0.5 N, 5 mL) 및 물로 세척하였다. 유기 층을 분리하여 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 40% EtOAc, 헥산 중 60% EtOAc, 헥산 중 80% EtOAc 및 이후에는 100% EtOAc)로 정제하여, 원하는 생성물을 백색 고체 (화합물 137, 1.05 g, 87%)로서 수득하였다.

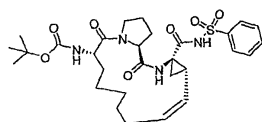
¹H NMR

(d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 0.96-1.02 (m, 2 H), 1.08-1.13 (m, 1 H), 1.18-1.54 (m, 18 H), 1.69-1.73 (m, 1 H), 1.83-2.05 (m, 3 H), 2.19-2.23 (m, 2 H), 2.39-2.47 (m, 2 H), 2.81-2.92 (m, 2 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 4.01-4.06 (m, 1 H), 4.33-4.42 (m, 2 H), 4.97 (t, 1 H), 5.64-5.71 (m, 1 H), 5.98 (br d, 1 H), 8.36 (br s, 1 H), 10.70 (br s, 1 H). MS (APCI+): 453.1 (MH⁺-Boc).

[1470]

[1471] 하기 실시예의 화합물은 상기 실시예 1에 기재한 것에서 반응식 14-1, 단계 E에서의 시클로프로판술폰아미드를 다른 적절한 술폰아미드로 대신하여 대체하여 유사한 절차에 따라 제조하였다. 사용된 술폰아미드는 시판사로부터 구입하거나, 무수 암모니아 기체를 -10℃에서 상응하는 염화술폰의 THF 용액에 버블링한 후에 여과하여 무기 염을 제거하고 농축시켜 투명한 생성물을 수득하여 제조하였으며, 이것을 일반적으로 추가의 정제 없이 바로 사용하였다.

[1472] 실시예 14-2:



화합물 2101

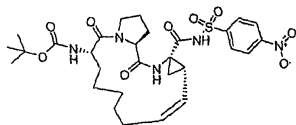
[1473]

[1474] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-벤젠술폰아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 벤젠술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

^1H NMR (d^6 -아세톤, 400 MHz) δ 1.22-1.55 (m, 19 H), 1.79-2.09 (m, 3 H), 2.21-2.37 (m, 4 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 4.03 (m, 1 H), 4.33-4.44 (m, 3 H), 5.24 (q, 1 H), 5.99 (br d, 1 H), 7.58-7.62 (m, 2 H), 7.69-7.73 (m, 1 H), 7.94-7.97 (m, 2 H), 8.36 (br s, 1 H), 11.10 (br s, 1 H). MS m/z 587.2 (APCI-, M-1).

[1475]

[1476] 실시예 14-3:



화합물 2102

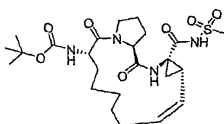
[1477]

[1478] (1S, 4R, 6S, 14S) tert-부틸 4-(4-니트로벤젠술포닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 4-니트로벤젠술포나미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

^1H NMR (d^6 -아세톤, 400 MHz) δ 1.23-1.59 (m, 19 H), 1.81-2.09 (m, 3 H), 2.23-2.44 (m, 4 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 4.32-4.46 (m, 3 H), 5.24 (q, 1 H), 6.01 (br d, 1 H), 8.21-8.24 (m, 2 H), 8.43-8.48 (m, 3 H). MS m/z 632.2 (APCI-, M-1).

[1479]

[1480] 실시예 14-4:



화합물 2103

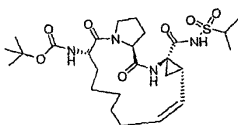
[1481]

[1482] (1S, 4R, 6S, 14S) tert-부틸 4-메틸술포닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 메틸술포나미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

^1H NMR (d^6 -아세톤, 400 MHz) δ 1.26-1.55 (m, 18 H), 1.69-1.73 (m, 1 H), 1.83-2.09 (m, 3 H), 2.19-2.25 (m, 2 H), 2.39-2.44 (m, 1 H), 2.50-2.60 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 3.64-3.77 (m, 1 H), 3.95-4.03 (m, 1 H), 4.32-4.42 (m, 2 H), 4.98 (t, 1 H), 5.70 (q, 1 H), 6.00 (br d, 1 H), 8.36 (br s, 1 H), 10.74 (br s, 1 H). MS m/z 525.2 (APCI-, M-1).

[1483]

[1484] 실시예 14-5:



화합물 2104

[1485]

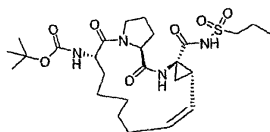
[1486] (1S, 4R, 6S, 14S) tert-부틸 4-이소프로필술포닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 이소프로필술포나미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

^1H NMR (d^6 -아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.55 (m, 24 H),

1.71-1.74 (m, 1 H), 1.80-2.06 (m, 3 H), 2.19-2.26 (m, 2 H), 2.40-2.54 (m, 2 H), 3.60-3.73 (m, 2 H), 4.03-4.08 (m, 1 H), 4.32-4.42 (m, 2 H), 4.98 (t, 1 H), 5.66 (q, 1 H), 6.01 (br d, 1 H), 8.40 (br s, 1 H), 10.36 (br s, 1 H). MS m/z 553.3 (APCI-, M-1).

[1487]

[1488] 실시예 14-6:



화합물 2105

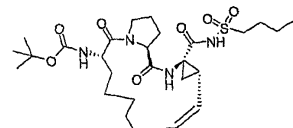
[1489]

[1490] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-프로필술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 프로필술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

^1H NMR (d^6 -아세톤, 400 MHz) δ 1.00 (t, 3 H), 1.18-1.55 (m, 18 H), 1.70-2.07 (m, 6 H), 2.21-2.25 (m, 2 H), 2.41-2.54 (m, 2 H), 3.17-3.25 (m, 1 H), 3.33-3.40 (m, 1 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 4.03-4.06 (m, 1 H), 4.32-4.42 (m, 2 H), 4.97 (t, 1 H), 5.68 (q, 1 H), 6.00 (br d, 1 H), 8.38 (br s, 1 H), 10.46 (br s, 1 H). MS m/z 553.3 (APCI-, M-1).

[1491]

[1492] 실시예 14-7:



화합물 2106

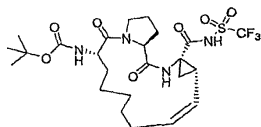
[1493]

[1494] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(n-부틸술폰닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 n-부틸술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

^1H NMR (d^6 -아세톤, 400 MHz) δ 0.93 (t, 3 H), 1.25-1.55 (m, 18 H), 1.65-1.74 (m, 3 H), 1.84-2.07 (m, 5 H), 2.20-2.26 (m, 2 H), 2.43-2.51 (m, 2 H), 3.18-3.26 (m, 1 H), 3.37-3.44 (m, 1 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 4.03-4.06 (m, 1 H), 4.32-4.43 (m, 2 H), 4.98 (t, 1 H), 5.68 (q, 1 H), 6.02 (br d, 1 H), 8.40 (br s, 1 H), 10.48 (br s, 1 H). MS m/z 567.3 (APCI-, M-1).

[1495]

[1496] 실시예 14-8:

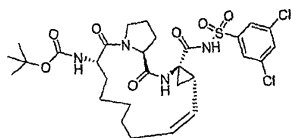


화합물 2107

[1497]

[1498] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-트리플루오로메틸술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 트리플루오로메틸술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS m/z 579.2 (APCI-, M-1).

[1499] 실시예 14-9:



화합물 2108

[1500]

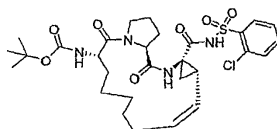
[1501] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(3,5-디클로로벤젠)-술포닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 3,5-디클로로벤젠술포나미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H

NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.63 (m, 19 H), 1.82-2.11 (m, 3 H), 2.20-2.37 (m, 4 H), 3.67-3.73 (m, 1 H), 4.03-4.06 (m, 1 H), 4.32-4.50 (m, 3 H), 5.31 (q, 1 H), 6.00 (br d, 1 H), 7.85 (s, 3 H), 8.42 (br s, 1 H), 11.46 (br s, 1 H). MS m/z 655.2 (APCI-, M-1).

[1502]

[1503] 실시예 14-10:



화합물 2109

[1504]

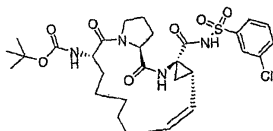
[1505] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2-클로로벤젠)-술포닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 2-클로로벤젠술포나미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-

아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.55 (m, 19 H), 1.84-2.11 (m, 3 H), 2.22-2.42 (m, 4 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 4.00-4.06 (m, 1 H), 4.34-4.43 (m, 2 H), 4.55 (t, 1 H), 5.50 (q, 1 H), 5.97 (br d, 1 H), 7.55-7.72 (m, 3 H), 8.17 (dd, 1 H), 8.39 (br s, 1 H), 11.26 (br s, 1 H). MS m/z 621.2 (APCI-, M-1).

[1506]

[1507] 실시예 14-11:



화합물 2110

[1508]

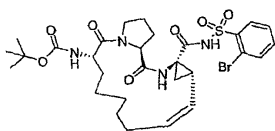
[1509] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(3-클로로벤젠)-술포닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 3-클로로벤젠술포나미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-

아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.59 (m, 19 H), 1.81-2.10 (m, 3 H), 2.21-2.37 (m, 4 H), 3.68-3.72 (m, 1 H), 4.03-4.06 (m, 1 H), 4.32-4.46 (m, 3 H), 5.29 (q, 1 H), 6.00 (br d, 1 H), 7.62-7.67 (m, 1 H), 7.74-7.76 (m, 1 H), 7.89-7.92 (m, 2 H), 8.40 (br s, 1 H), 11.28 (br s, 1 H). MS m/z 621.2 (APCI-, M-1).

[1510]

[1511] 실시예 14-12:



화합물 2111

[1512]

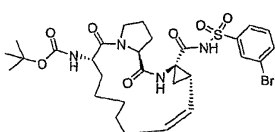
[1513] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2-브로모벤젠)-술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 2-브로모벤젠술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-

아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.57 (m, 19 H), 1.84-2.12 (m, 3 H), 2.21-2.41 (m, 4 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 4.03-4.06 (m, 1 H), 4.34-4.43 (m, 2 H), 4.61 (t, 1 H), 5.53 (q, 1 H), 5.98 (br d, 1 H), 7.57-7.64 (m, 2 H), 7.82-7.85 (m, 1 H), 8.20-8.23 (m, 1 H), 8.39 (br s, 1 H), 11.28 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 667.1 (60, M+1), 586.1 (100).

[1514]

[1515] 실시예 14-13:



화합물 2112

[1516]

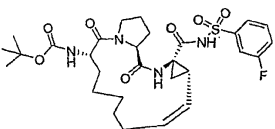
[1517] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(3-브로모벤젠)-술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 3-브로모벤젠술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-

아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.59 (m, 19 H), 1.81-2.10 (m, 3 H), 2.20-2.40 (m, 4 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 4.03-4.06 (m, 1 H), 4.32-4.46 (m, 3 H), 5.31 (q, 1 H), 5.99 (br d, 1 H), 7.56-7.60 (m, 1 H), 7.88-8.04 (m, 3 H), 8.40 (br s, 1 H), 11.29 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 667.1 (M+1).

[1518]

[1519] 실시예 14-14:



화합물 2113

[1520]

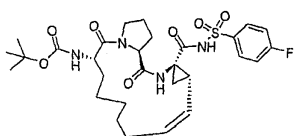
[1521] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(3-플루오로벤젠)-술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 3-플루오로벤젠술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-

아세톤, 400 MHz) δ 1.20-1.59 (m, 19 H), 1.81-2.10 (m, 3 H), 2.22-2.36 (m, 4 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 4.03-4.05 (m, 1 H), 4.32-4.48 (m, 3 H), 5.25 (q, 1 H), 5.98 (br d, 1 H), 7.48-7.53 (m, 1 H), 7.64-7.70 (m, 2 H), 7.78-7.81 (m, 1 H), 8.37 (br s, 1 H), 11.22 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 605.2 (M-1).

[1522]

[1523] 실시예 14-15:



화합물 2114

[1524]

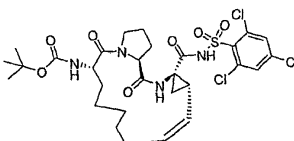
[1525] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(4-플루오로벤젠)-술포닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 4-플루오로벤젠술포나미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-

아세톤, 400 MHz) δ 1.20-1.57 (m, 19 H), 1.81-2.10 (m, 3 H), 2.21-2.37 (m, 4 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 4.03-4.05 (m, 1 H), 4.32-4.47 (m, 3 H), 5.23-5.30 (m, 1 H), 6.00 (br d, 1 H), 7.35-7.40 (m, 2 H), 8.00-8.04 (m, 2 H), 8.38 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 605.2 (M-1).

[1526]

[1527] 실시예 14-16:



화합물 2115

[1528]

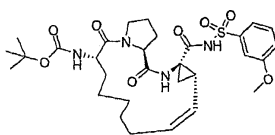
[1529] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2,4,6-트리클로로벤젠)-술포닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 2,4,6-트리클로로벤젠술포나미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H

NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.62 (m, 19 H), 1.84-2.10 (m, 3 H), 2.22-2.42 (m, 4 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 4.03-4.06 (m, 1 H), 4.34-4.38 (m, 2 H), 4.57 (t, 1 H), 5.53 (q, 1 H), 5.99 (br d, 1 H), 7.72 (s, 2 H), 8.43 (br s, 1 H), 11.42 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 691.0 (M+1).

[1530]

[1531] 실시예 14-17:



화합물 2116

[1532]

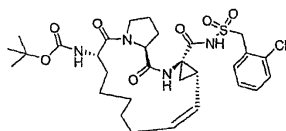
[1533] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(3-메톡시벤젠)-술포닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 3-메톡시벤젠술포나미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-

아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.57 (m, 19 H), 1.81-2.09 (m, 3 H), 2.20-2.34 (m, 4 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.01-4.06 (m, 1 H), 4.32-4.41 (m, 2 H), 4.47 (t, 1 H), 5.26 (q, 1 H), 5.94 (br d, 1 H), 7.23-7.26 (m, 1 H), 7.46-7.53 (m, 3 H), 8.38 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 617.3 (M+1).

[1534]

[1535] 실시예 14-18:



화합물 2117

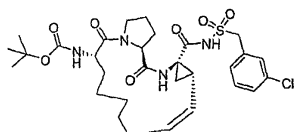
[1536]

[1537] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((2-클로로페닐)메탄)-술폰아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 (2-클로로페닐)메탄술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.60 (m, 18 H), 1.75-2.18 (m, 6 H), 2.42-2.52 (m, 2 H), 3.58-3.64 (m, 1 H), 3.98-4.03 (m, 1 H), 4.31-4.38 (m, 2 H), 4.78 (d, 1 H), 4.91 (d, 1 H), 5.11 (t, 1 H), 5.74 (q, 1 H), 5.99 (br d, 1 H), 7.35-7.53 (m, 4 H), 8.36 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 635.2 (M-1).

[1538]

[1539] 실시예 14-19:



화합물 2118

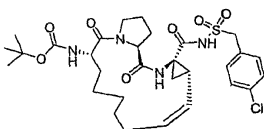
[1540]

[1541] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((3-클로로페닐)메탄)-술폰아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 (3-클로로페닐)메탄술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.58 (m, 18 H), 1.72-1.97 (m, 4 H), 2.08-2.16 (m, 2 H), 2.37-2.44 (m, 2 H), 3.59-3.64 (m, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 4.30-4.35 (m, 2 H), 4.67 (s, 2 H), 5.06 (t, 1 H), 5.71 (q, 1 H), 5.97 (br d, 1 H), 7.34-7.45 (m, 4 H), 8.29 (br s, 1 H), 10.52 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 635.2 (M-1).

[1542]

[1543] 실시예 14-20:



화합물 2119

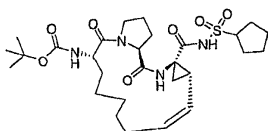
[1544]

[1545] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((4-클로로페닐)메탄)-술폰아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 (4-클로로페닐)메탄술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.58 (m, 18 H), 1.73-1.97 (m, 4 H), 2.11-2.15 (m, 2 H), 2.37-2.44 (m, 2 H), 3.58-3.64 (m, 1 H), 3.94-3.97 (m, 1 H), 4.30-4.35 (m, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 5.06 (t, 1 H), 5.72 (q, 1 H), 5.97 (br d, 1 H), 7.38-7.43 (m, 4 H), 8.28 (br s, 1 H), 10.40 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 635.2 (M-1).

[1546]

[1547] 실시예 14-21:



화합물 2120

[1548]

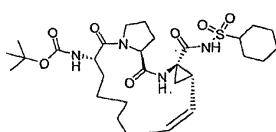
[1549] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-시클로펜탄술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 시클로펜탄술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤 ,

400 MHz) δ 1.18-2.07 (m, 30 H), 2.20-2.26 (m, 2 H), 2.39-2.50 (m, 2 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 3.92-4.06 (m, 2 H), 4.32-4.42 (m, 2 H), 4.96 (t, 1 H), 5.67 (q, 1 H), 5.99 (br d, 1 H), 8.37 (br s, 1 H), 10.48 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 579.2 (M-1).

[1550]

[1551] 실시예 14-22:



화합물 2121

[1552]

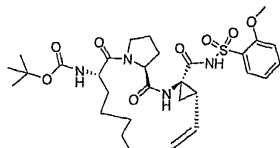
[1553] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-시클로헥산술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 시클로헥산술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤 ,

400 MHz) δ 1.18-2.24 (m, 34 H), 2.43-2.48 (m, 2 H), 3.30-3.38 (m, 1 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 4.03-4.06 (m, 1 H), 4.32-4.42 (m, 2 H), 4.97 (t, 1 H), 5.67 (q, 1 H), 5.99 (br d, 1 H), 8.38 (br s, 1 H), 10.30 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 593.3 (M-1).

[1554]

[1555] 실시예 14-23:



화합물 2122

[1556]

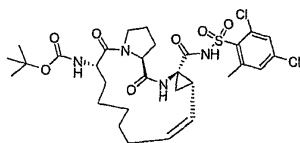
[1557] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2-메톡시벤젠)술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 2-메톡시벤젠술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-

아세톤 , 400 MHz) δ 1.18-1.60 (m, 19 H), 1.81-2.14 (m, 3 H), 2.20-2.30 (m, 4 H), 3.68-3.74 (m, 1 H), 3.95-3.97 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 4.38-4.46 (m, 2 H), 4.58-4.62 (m, 1 H), 5.41 (q, 1 H), 5.93 (br d, 1 H), 7.09 (t, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.91 (dd, 1 H), 8.30 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 617.2 (M-1).

[1558]

[1559] 실시예 14-24:



화합물 2123

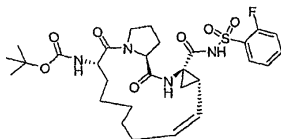
[1560]

[1561] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2,4-디클로로-6-메틸벤젠)술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 2,4-디클로로-6-메틸벤젠술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.59 (m, 19 H), 1.81-2.09 (m, 3 H), 2.22-2.40 (m, 4 H), 2.77 (s, 3 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 4.01-4.06 (m, 1 H), 4.34-4.43 (m, 2 H), 4.53 (t, 1 H), 5.50 (q, 1 H), 5.99 (br d, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 8.42 (br s, 1 H), 11.33 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 669.1 (M-1).

[1562]

[1563] 실시예 14-25:



화합물 2124

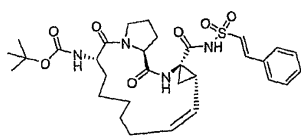
[1564]

[1565] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2-플루오로벤젠)술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 2-플루오로벤젠술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.59 (m, 19 H), 1.83-2.11 (m, 3 H), 2.21-2.42 (m, 4 H), 3.67-3.73 (m, 1 H), 4.01-4.06 (m, 1 H), 4.34-4.48 (m, 3 H), 5.44 (q, 1 H), 5.97 (br d, 1 H), 7.33-7.42 (m, 2 H), 7.73-7.79 (m, 1 H), 7.96-7.77 (m, 1 H), 8.38 (br s, 1 H), 11.30 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 605.2 (M-1).

[1566]

[1567] 실시예 14-26:



화합물 2125

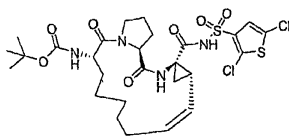
[1568]

[1569] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((E)-2-페닐에텐)술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 (E)-2-페닐에텐술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.54 (m, 18 H), 1.65-1.68 (m, 1 H), 1.81-2.09 (m, 3 H), 2.18-2.26 (m, 2 H), 2.34-2.46 (m, 2 H), 3.65-3.71 (m, 1 H), 4.01-4.06 (m, 1 H), 4.32-4.42 (m, 2 H), 4.85 (t, 1 H), 5.44 (q, 1 H), 5.98 (br d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 7.47-7.50 (m, 3 H), 7.58 (d, 1 H), 7.69-7.71 (m, 2 H), 8.33 (br s, 1 H), 10.87 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 613.2 (M-1).

[1570]

[1571] 실시예 14-27:



화합물 2126

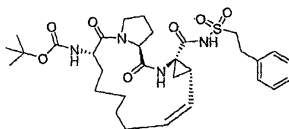
[1572]

[1573] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2,5-디클로로티오펜-3-술포닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 2,5-디클로로티오펜-3-술포나미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.54 (m, 18 H), 1.62-1.66 (m, 1 H), 1.83-2.09 (m, 3 H), 2.20-2.28 (m, 2 H), 2.37-2.45 (m, 2 H), 3.65-3.71 (m, 1 H), 4.01-4.06 (m, 1 H), 4.33-4.43 (m, 2 H), 4.63 (t, 1 H), 5.56 (q, 1 H), 6.00 (br d, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 8.44 (br s, 1 H), 11.33 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 661.1 (M-1).

[1574]

[1575] 실시예 14-28:



화합물 2127

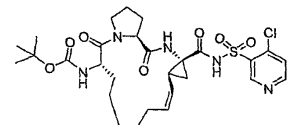
[1576]

[1577] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2-페닐에탄)술포닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 2-페닐에탄술포나미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.60 (m, 18 H), 1.74-1.78 (m, 1 H), 1.83-2.11 (m, 3 H), 2.20-2.26 (m, 2 H), 2.44-2.50 (m, 2 H), 2.98-3.07 (m, 2 H), 3.46-3.54 (m, 1 H), 3.65-3.74 (m, 2 H), 4.01-4.06 (m, 1 H), 4.32-4.44 (m, 2 H), 5.08 (t, 1 H), 5.63 (q, 1 H), 6.01 (br d, 1 H), 7.23-7.35 (m, 5 H), 8.38 (br s, 1 H), 10.60 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 615.2 (M-1).

[1578]

[1579] 실시예 14-29:

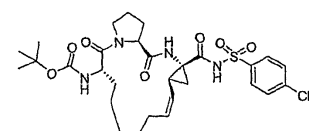


화합물 2128

[1580]

[1581] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(4-클로로피리딘-3-술포닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 4-클로로피리딘-3-술포나미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 623.2 (M-1).

[1582] 실시예 14-30:

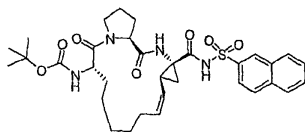


화합물 2129

[1583]

[1584] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(4-클로로벤젠)술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 4-클로로벤젠술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI+) m/z 523.1 (MH⁺-Boc).

[1585] 실시예 14-31:

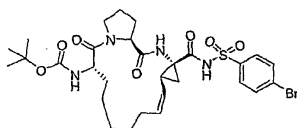


화합물 2130

[1586]

[1587] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(나프탈렌-2-술폰닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 나프탈렌-2-술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI+) m/z 539.1 (MH⁺-Boc).

[1588] 실시예 14-32:

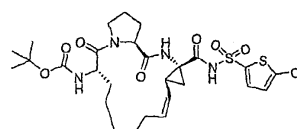


화합물 2131

[1589]

[1590] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(4-브로모벤젠)술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 4-브로모벤젠술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI+) m/z 567.0 (MH⁺-Boc).

[1591] 실시예 14-33:

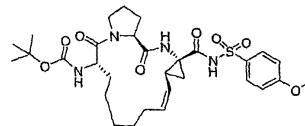


화합물 2132

[1592]

[1593] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(5-클로로티오펜-2-술폰닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 5-클로로티오펜-2-술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 628.2 (M-1).

[1594] 실시예 14-34:

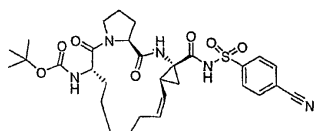


화합물 2133

[1595]

[1596] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(4-메톡시벤젠)술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 4-메톡시벤젠술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 617.2 (M-1).

[1597] 실시예 14-35:

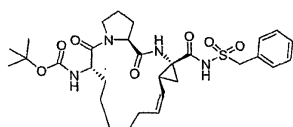


화합물 2134

[1598]

[1599] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(4-시아노벤젠)술포닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 4-시아노벤젠술포나미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 612.2 (M-1).

[1600] 실시예 14-36:

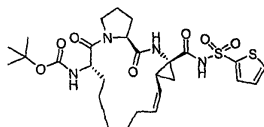


화합물 2135

[1601]

[1602] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-페닐메탄술포닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 페닐메탄술포나미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 601.2 (M-1).

[1603] 실시예 14-37:



화합물 2136

[1604]

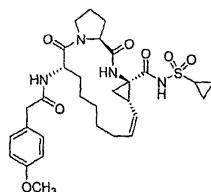
[1605] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(티오펜-2-술포닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 티오펜-2-술포나미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (500 MHz, d⁶-

DMSO) δ 11.70 (br s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 5.32 (q, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.21 (t, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 1H), 3.62 – 3.49 (m, 1H), 2.46 – 2.30 (m, 1H), 2.19 – 2.04 (m, 3H), 2.03 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.59 (m, 2H), 1.51 – 1.40 (m, 2H), 1.41 – 1.21 (m, 14H), 1.21 – 1.05 (m, 2H). MS (APCI+) m/z 495.1 (MH⁺-Boc).

[1606]

[1607] 실시예 14-38:

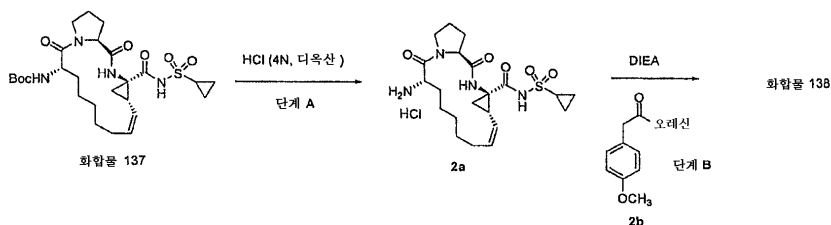


화합물 2138

[1608]

[1609] 화합물 2138 (하기 반응식에서 화합물 138로 표시됨)은 하기 나타낸 반응식 14-2에 따라 합성하였다.

반응식 14-2



[1610]

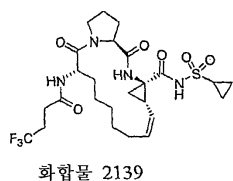
[1611] 단계 A: (1S,4R,6S,14S) 시클로프로판술폰산 ((Z)-14-아미노-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-4-카르보닐)-아미드 히드로클로라이드 (2a)의 합성

[1612] 화합물 137 (상기 도식한 반응식에 표시함) (0.25 g, 0.45 mmol)을 1,4-디옥산 중 4 M HCl (1.1 mL, 4.4 mmol) 중에 용해하였다. 생성된 혼합물을 90분 동안 교반하고 농축하여, 2a를 밝은 황색 고체 (0.22 g, 100%)로서 수득하였다.

[1613] 단계 B: (1S,4R,6S,14S) N-((Z)-4-시클로프로판술폰아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일)-2-(4-메톡시-페닐)-아세트아미드 (화합물 138)의 합성

[1614] 염화수소염모늄 염 2a (0.025 g, 0.051 mmol)을 디클로로메탄 및 THF (1:1, 3 mL) 중에 용해하였다. TFP 에스테르 수지 2b (0.077 mmol) 및 DIEA (0.031 mL, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 진탕시키고 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 1% HCO₂H 및 40% AcOEt, 헥산 중 1% HCO₂H 및 50% AcOEt, 헥산 중 1% HCO₂H 및 60% EtOAc, 헥산 중 1% HCO₂H 및 75% EtOAc, 및 헥산 중 1% HCO₂H 및 80% EtOAc)로 정제하여, 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI⁺): 623 [M+23] (60), 501 [M+1] (80) 및 408 (100).

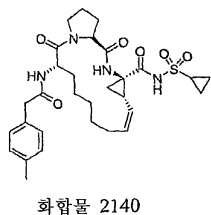
[1615] 실시예 14-39:



[1616]

[1617] (1S,4R,6S,14S) N-((Z)-4-시클로프로판술폰아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일)-4,4,4-트리플루오로-부티르아미드는 실시예 14-38의 단계 B에서 2-(4-메톡시페닐)아세트산 TFP 에스테르 (2b, 반응식 14)를 4,4,4-트리플루오로부탄산 TFP 에스테르로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (ESI⁺) m/z 577 [M+1] (100).

[1618] 실시예 14-40:

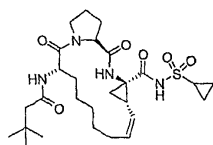


[1619]

[1620] (1S,4R,6S,14S) N-((Z)-4-시클로프로판술폰아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일)-2-p-톨릴-아세트아미드는 실시예 14-38의 단계 B에서 2-(4-메톡시페닐)아세트산 TFP 에스테르 (2b, 반응식 14)를 2-p-톨릴아세트산 TFP 에스테르로 대체하여 동일한 절차에 따라

합성하였다. MS (ESI+) m/z 585 [M+1] (100).

[1621] 실시예 14-41:

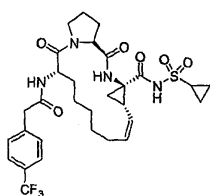


화합물 2141

[1622]

[1623] (1S,4R,6S,14S) N-((Z)-4-시클로프로판술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일)-3,3-디메틸-부티르아미드는 실시예 14-38의 단계 B에서 2-(4-메톡시페닐)아세트산 TFP 에스테르 (2b, 반응식 14)를 3,3-디메틸부탄산 TFP 에스테르로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (ESI+) m/z 573 [M+23] (100) 및 551 [M+1] (40).

[1624] 실시예 14-42:

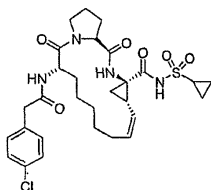


화합물 2142

[1625]

[1626] (1S,4R,6S,14S) N-((Z)-4-시클로프로판술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일)-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-아세트아미드는 실시예 14-38의 단계 B에서 2-(4-메톡시페닐)아세트산 TFP 에스테르 (2b, 반응식 14)를 2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산 TFP 에스테르로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (ESI+) m/z 639 [M+1] (100).

[1627] 실시예 14-43:

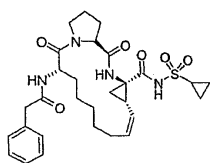


화합물 2143

[1628]

[1629] (1S,4R,6S,14S) N-((Z)-4-시클로프로판술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일)-2-(4-클로로-페닐)-아세트아미드는 실시예 14-38의 단계 B에서 2-(4-메톡시페닐)아세트산 TFP 에스테르 (2b, 반응식 14)를 2-(4-클로로페닐)아세트산 TFP 에스테르로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (ESI+) m/z 605 [M] (100).

[1630] 실시예 14-44:



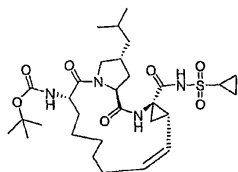
화합물 2144

[1631]

[1632] (1S,4R,6S,14S) N-((Z)-4-시클로프로판술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일)-2-(4-클로로-페닐)-아세트아미드는 실시예 14-38의 단계 B에서 2-(4-메톡시페닐)아세트산 TFP 에스테르 (2b, 반응식 14)를 2-(4-클로로페닐)아세트산 TFP 에스테르로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (ESI+) m/z 605 [M] (100).

⁶]논아테크-7-엔-14-일)-2-페닐-아세트아미드는 실시예 14-38의 단계 B에서 2-(4-메톡시페닐)아세트산 TFP 에스테르 (2b, 반응식 14)를 2-페닐아세트산 TFP 에스테르로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (ESI+) m/z 593 [M+23] (40), 571 [M+1] (75) 및 408 (100).

[1633] 실시예 14-45:

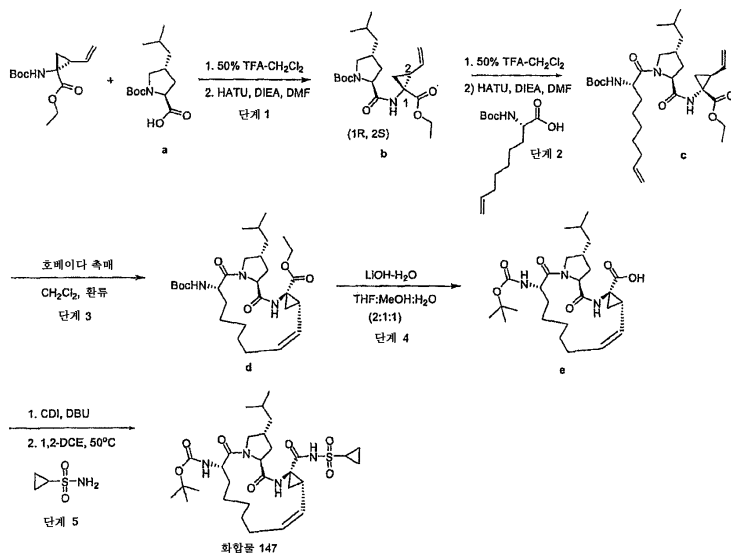


화합물 2147

[1634]

[1635] (1S,4R,6S,14S,18R)-tert-부틸 4-시클로프로필술폰포닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-18-(2-메틸프로필)-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 하기 나타낸 반응식 14-3에 따라 합성하였다 (화합물 2147은 하기 반응식 14-3에서 화합물 147로 표시됨):

반응식 14-3



[1636]

[1637] 단계 1: 비닐 시클로프로필 Boc-아민 (68 mg, 0.27 mmol)을 진공하에 두었다. CH₃CN (2 mL) 중 산 a (60 mg, 0.22 mmol)를 0°C로 냉각시키고 HATU (84 mg, 0.22 mmol), DIEA (110 mg, 0.88 mmol)를 첨가한 후에 CH₃CN 중 아민 (2 mL)을 첨가하여 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하고, EtOAc (5 mL) 중에 용해하여 물 (10 mL)로 세척하였다. 분리된 유기 층을 건조 (Na₂SO₄) 및 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (20 내지 50% EtOAc-헥산)로 정제하여, 화합물 b를 밝은 황색 액체 (40 mg, 45%)로서 수득하였다. MS (APCI+): m/z 309.2 (M-Boc+1)

[1638]

단계 2: 단계 1의 Boc-아민 생성물 b (40 mg, 0.098 mmol)를 50% TFA-CH₂Cl₂로 0°C에서 1시간 동안 탈보호시켰다. 아민을 농축시켜 진공하에 건조시켰다. CH₃CN (2 mL) 중 산 (29 mg, 0.11 mmol)을 0°C로 냉각시켜 HATU (41 mg, 0.11 mmol), DIEA (51 mg, 0.39 mmol)를 첨가한 후에 CH₃CN 중 아민 (2 mL)을 첨가하고 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 EtOAc (10 mL) 중에 용해하고 물 (1×10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄) 및 농축시켜, 화합물 c를 밝은 황색빛 고체 (43 mg, 78%)로서 수득하였다. MS (APCI+): m/z 462.2 (M-Boc)

[1639]

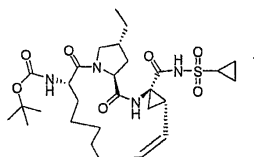
단계 3: CH₂Cl₂ (0.01 M) 중 화합물 c (43 mg, 0.077 mmol)의 용액을 N₂하에 2시간 동안 탈기시켰다. 이것에 호베이다 1차 촉매 (3 mg)를 첨가하고, 밤새 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하고 컬럼 크로마토그래피

(5% MeOH-CH₂Cl₂)로 정제하여, d를 갈색빛 발포체 (31 mg, 76%)로서 수득하였다. MS (APCI+): m/z 434.2 (M-Boc+1)

[1640] 단계 4: THF:MeOH (2:1 mL) 혼합물 중 조 에스테르 d (31 mg, 0.058 mmol)의 용액에 LiOH.H₂O (물 1 mL 중)를 첨가하고, 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 가수분해가 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하고, EtOAc (5 mL) 중에 용해하고 0.1 N HCl로 중화시켰다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc (5 mL)로 다시 세척하였다. 합한 유기 층을 건조 (Na₂SO₄) 및 농축시켜, e를 갈색빛 오일 (30 mg, 85%)로서 수득하였다.

[1641] 단계 5: 1,2-디클로로에탄 (3 mL) 중 조 산 e (30 mg, 0.059 mmol)에 CDI (29 mg, 0.18 mmol)를 첨가하고 2시간 동안 50℃에서 교반하였다. 이것에 시클로프로필 술폰아미드 (29 mg, 0.24 mmol)를 첨가한 후에 DBU (36 mg, 0.24 mmol)를 첨가하고, 동일한 온도에서 15시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (10 mL)로 희석하여 물 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄) 및 농축시키고 정제용 TLC (5% MeOH-CH₂Cl₂)로 정제하여, 원하는 생성물인 화합물 2147을 6.3 mg (17%) 수득하였다. MS (APCI-): m/z 607.3 (M-1).

[1642] 실시예 14-46:

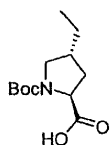


화합물 2145

[1643]

[1644] (1S,4R,6S,14S,18R)-tert-부틸 4-시클로프로필술폰아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-18-에틸-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 상기 화합물 2148의 합성의 단계 1 커플링에서 (2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-이소부틸피롤리딘-2-카르복실산 (a)을 (2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-에틸피롤리딘-2-카르복실산으로 대신하여 대체하여 동일한 방식으로 합성하였다. MS (APCI+): m/z 481.2 (M-Boc+1)

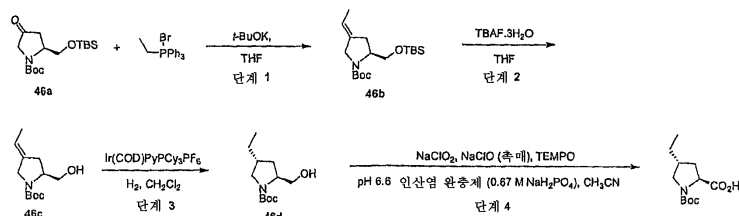
[1645] 실시예 14-46a:



[1646]

[1647] (2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-에틸피롤리딘-2-카르복실산을 하기 반응식 14-4에 따라 합성하였다:

반응식 14-4



[1648]

[1649] 단계 1: THF (25 mL) 중 에틸트리페닐 포스포늄 브로마이드 (8.17 g, 22 mmol)에 THF (22 mL) 중 칼륨 t-부톡사이드 1 M 용액을 실온에서 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 여기에 문헌의 절차 [J. Org. Chem. 2003, 68, 3923-3931]에 따라 THF (5 mL) 중 (2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산으로부터 제조한 케톤 46a (2.9 g, 8.8 mmol)의 용액을 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. TLC (15% EtOAc-헥산)는 완전한 전환을 보여주었다. 상기 반응 혼합물을 빙냉수 (75 mL)로 켄칭하고 디에틸에테르 (2×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (Na₂SO₄) 및 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (10%, 20% EtOAc/헥산)로 정제하여,

46b를 밝은 황색빛 액체로서 2.85 g (95%) 수득하였다. MS (APCI+): m/z 130.1 (M-Boc+1).

[1650] 단계 2: THF (60 mL) 중 실릴 에테르 46b (3 g, 8.78 mmol)의 용액에 고체 TBAF·3H₂O (5.54 g, 17.57 mmol)를 첨가하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 컬럼 크로마토그래피 (25, 40% EtOAc-헥산)로 정제하여, 46c를 1.98 g (98%) 수득하였다. MS (APCI+): m/z 128.1 (M-Boc+1).

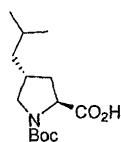
[1651] 단계 3: CH₂Cl₂ (174 mL, 0.2 M) 중 알콜 46c (1.98 g, 8.71 mmol)을 Ir(COD)PyPCy₃PF₆ (크랩트리 촉매) (0.21 g, 0.26 mmol)으로 24시간 동안 H₂하에 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하고 컬럼 크로마토그래피 (40% EtOAc-헥산)로 정제하여, 46d를 오렌지색 오일로서 1.94 g (97%) 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): 4.40 (br s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.55-3.48 (dd, 1H), 3.02-2.90 (t, 1H), 2.30-2.04 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.80-1.60 (m, 2H), 0.96 (t, 3H). MS (APCI+): m/z 130.1 (M-Boc+1).

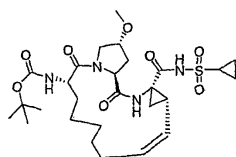
[1652] 단계 4: 반응 수행 전에 2종의 산화제 용액을 제조하였다. 제1 용액은 물 4 mL 중 NaClO₂ (0.99 g, 8.72 mmol) (약 2 M)로 이루어졌다. 제2 용액은 물 4 mL로 희석한 표백제 (NaOCl) 0.26 mL로 이루어졌다. 알콜 46d (1 g, 4.36 mmol)를 CH₃CN:NaH₂PO₄ 완충제의 3:2 (30 mL:20 mL) 혼합물 (pH 6.6, 0.67 M) 중에 용해하고 45°C로 가온시켰다. 반응 혼합물을 TEMPO (0.07 g, 0.44 mmol)로 처리한 후에 상기 제2 산화제 용액을 동시에 적가하였다 (1시간). 15시간 동안 45°C에서 교반한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 반응 혼합물이 무색이 될 때까지 포화 Na₂SO₃ 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 CH₃CN을 진공하에 제거하고, 생성된 혼합물을 1 M NaOH로 pH > 10이도록 염기성화시키고 디에틸에테르로 2회 세척하였다. 상기 용액을 pH < 3일 때까지 0°C에서 1 M HCl로 조심스럽게 산성화하고 EtOAc (2×20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (Na₂SO₄) 및 농축시켜, 최종 원하는 생성물을 1 g (99%) 수득하였다. MS (APCI-): m/z 242.1 (M-1).

[1654] 실시예 14-46b:



[1655] (2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-이소부틸피롤리딘-2-카르복실산을 상기 실시예 14-46a에 기재한 것에서 단계 1에서의 에틸트리페닐 포스포늄 브로마이드를 이소부틸트리페닐 포스포늄 브로마이드로 대신하여 대체하여 동일한 방식으로 제조하였다. MS (APCI+): 172.1 (M-Boc+1)

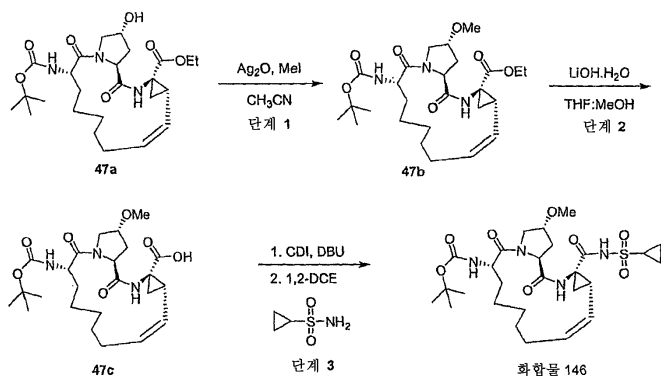
[1657] 실시예 14-47:



화합물 2146

[1658] (1S,4R,6S,14S,18R)-tert-부틸 4-시클로프로필술폰포닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-18-메톡시-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트 (하기 반응식 14-5에서 화합물 146로 표시됨)은 하기 반응식 14-5에 따라 합성하였다:

반응식 14-5



[1660]

[1661]

단계 1: 아세트니트릴 (4 mL) 중 히드록시거대고리 47a (200 mg, 0.405 mmol)의 용액에 Ag₂O (94 mg, 0.405 mmol)를 첨가한 후에 MeI (0.3 mL)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (4% MeOH-CH₂Cl₂)로 정제하여, 47b를 백색 고체로서 150 mg 수득하였다. MS (APCI+): m/z 408.2 (M-Boc+1)

[1662]

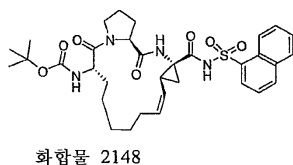
단계 2: THF:MeOH (2:1 mL) 혼합물 중 조 에스테르 47b (150 mg, 0.295 mmol)에 LiOH.H₂O (H₂O 1 mL 중 용해한 62 mg)를 첨가하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하여 EtOAc (5 mL)로 희석하고, 0.1 N HCl로 중화시켰다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc (5 mL)로 다시 세척하였다. 합한 유기 층을 건조 (Na₂SO₄) 및 농축시켜, 47c (112 mg)를 수득하였다. MS (APCI+): m/z 380.1 (M-Boc)

[1663]

단계 3: 1,2-디클로로에탄 (3 mL) 중 조 산 47c (112 mg, 0.234 mmol)에 CDI (114 mg, 0.701 mmol)를 첨가하고 50°C에서 교반하였다. 3시간 후에, 여기에 시클로프로필 술폰아미드 (170 mg, 1.40 mmol)를 첨가한 후에 DBU (213 mg, 1.40 mmol)를 첨가하고, 동일한 온도에서 15시간 동안 (밤새) 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (10 mL)로 희석하여 물 (50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조 (Na₂SO₄) 및 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (40% EtOAc-헥산 + 1% HCO₂H)로 정제하여, 원하는 최종 생성물인 화합물 2147 (110 mg, 상기 3 단계에 대한 전체 수율: 47%)을 수득하였다. MS (APCI+): m/z 483.2 (M-Boc+1).

[1664]

실시예 14-48:



[1665]

[1666]

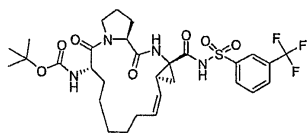
(1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(나프탈렌-1-술포닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 나프탈렌-1-술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (500 MHz,

d⁶-DMSO) δ 11.88 (br s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.29 (q, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 5.08 (q, 1H), 4.48 (t, 1H), 4.26 – 4.12 (m, 2H), 3.94 – 3.85 (m, 1H), 3.65 – 3.53 (m, 1H), 2.35 – 1.78 (m, 7H), 1.76 – 1.54 (m, 2H), 1.49 – 1.05 (m, 17H).
MS (APCI-) m/z 637.3 (M-1).

[1667]

[1668] 실시예 14-49:

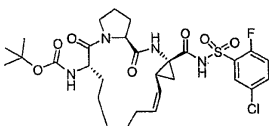


화합물 2149

[1669]

[1670] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(3-(트리플루오로메틸)벤젠)술폰아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 3-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 655.2 (M-1).

[1671] 실시예 14-50:

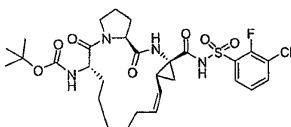


화합물 2150

[1672]

[1673] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(5-클로로-2-플루오로벤젠)술폰아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 5-클로로-2-플루오로벤젠술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 640.2 (M-1).

[1674] 실시예 14-51:

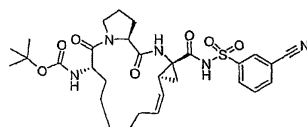


화합물 2151

[1675]

[1676] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(3-클로로-2-플루오로벤젠)술폰아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 3-클로로-2-플루오로벤젠술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 640.2 (M-1).

[1677] 실시예 14-52:

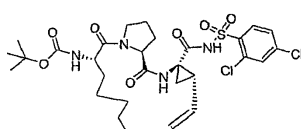


화합물 2152

[1678]

[1679] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(3-시아노벤젠)술폰아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 3-시아노벤젠술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 612.2 (M-1).

[1680] 실시예 14-53:



화합물 2153

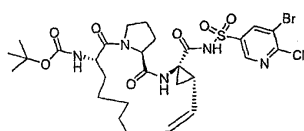
[1681]

[1682] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2,4-디클로로벤젠)술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 2,4-디클로로벤젠술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.57 (m, 18 H), 1.80-2.11 (m, 4 H), 2.21-2.29 (m, 2 H), 2.35-2.46 (m, 2 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 4.01-4.06 (m, 1 H), 4.34-4.43 (m, 2 H), 4.54 (t, 1 H), 5.52 (q, 1 H), 5.98 (br d, 1 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.43 (br s, 1 H), 11.36 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 655.2 (M-1).

[1683]

[1684] 실시예 14-54:



화합물 2154

[1685]

[1686] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(5-브로모-6-클로로피리딘-3-술폰닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 5-브로모-6-클로로피리딘-3-술폰아미드로 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.53 (m, 17 H), 1.61-1.64 (m, 1 H), 1.79-1.86 (m, 2 H), 1.92-2.12 (m, 2 H), 2.21-2.42 (m, 4 H), 3.67-3.73 (m, 1 H), 4.03-4.08 (m, 1 H), 4.31-4.52 (m, 3 H), 5.25 (q, 1 H), 6.00 (br d, 1 H), 8.39 (br s, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 8.84 (d, 1 H), 11.56 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 702.1 (M+1).

[1687]

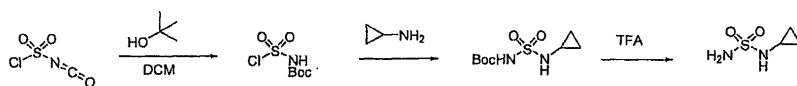
[1688] NS3 억제제의 제조: 단락 XIII

[1689] 본 단락에 기재된 화합물은 억제제 합성 단락 XII의 반응식 1에 기재한 것에서 마지막 커플링 단계에서의 술폰아미드를 술폰아미드로 대체하여 유사한 방식으로 합성될 수 있다.

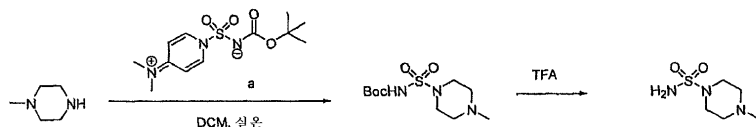
[1690] 사용된 술폰아미드는 시판사로부터 구입하거나, 하기 반응식에 기재된 경로 A 또는 경로 B를 통해 제조하였다. 경로 A와 유사한 방법은 문헌 (예를 들어 [Heteroatom Chemistry, 2001, 12 (1), 1-5])에 기재된 바 있다. 경로 B의 술폰아미드화 시약 a는 문헌의 절차 [Winum, J-Y et al, Organic Letters, 2001, 3, 2241-2243]에 따라 제조하였다.

반응식 15-1

경로 A:

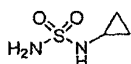


경로 B:



[1691]

[1692] N-시클로프로필술폰아미드의 합성



[1693]

[1694] 트리솔브 DCM 20 mL 중 클로로술폰일 이소시아네이트 (1 mL, 11.5 mmol)의 교반된 용액에 무수 t-부탄올 (1.1

mL, 1 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 90분 동안 교반한 후, 생성된 카르바메이트술폰과모일 클로라이드 용액 및 DCM 20 mL 중 TEA 5 mL를 DCM 25 mL 및 TEA 3 mL 중 시클로프로필 아민 (0.66 g, 1 당량)의 용액에 적가하였다. 첨가하는 동안에는 반응 온도를 5℃ 미만으로 유지하였다. 첨가 후에 빙조를 치우고 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다.

- [1695] TLC (Hex/EA 1:1)는 더 높은 R_f 를 갖는 1개의 주요 스팟을 보여주었다. LCMS는 생성물이 형성되었음을 보여주었다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM 100 mL로 희석하고, 0.1 N HCl (2×200 mL) 및 염수 (150 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조 및 농축시켜, Boc-보호된 술폰아미드를 밝은 황색빛 고체로서 1.2 g 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ 은 이것이 원하는 생성물과 소량의 불순물임을 보여주었다. 조 생성물을 EA/Hex로부터 재결정화하여 (실온에서 0℃로), 회백색 결정질의 순수한 생성물 0.64 g을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.71-0.77 (m, 4 H), 1.51 (s, 9 H), 2.44 (m, 1 H), 5.58 (br s, 1 H), 7.42 (br s, 1 H). MS m/z 234.7 (APCI-, M-1).

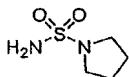
[1696]

- [1697] Boc 보호기를 제거하기 위해서, 상기로부터의 생성물을 DCM:TFA의 1:1 (v/v) 혼합물 10 mL 중에 용해하고 실온에서 1시간 동안 방치하였다. 이어서, 이것을 회전증발기에서 농축시킨 후에 고진공하에 농축시켰다. 고진공하에 농후한 오일이 고화되어, 표제 생성물을 회백색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.66-0.74 (m, 4 H), 2.57-2.58 (m, 1 H), 5.29 (br s, 2 H), 5.42 (br s, 1 H).

[1698]

- [1699] 피롤리딘술폰아미드의 합성



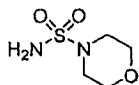
[1700]

- [1701] 표제 화합물은 N-시클로프로필술폰아미드의 합성에 관해 상기한 것에서 시클로프로필 아민을 피롤리딘으로 대체하여 동일한 절차에 따라 제조하였다. Boc-보호된 표제 생성물은 다음과 같았다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.49 (s, 9H), 1.92-1.95 (m, 4 H), 3.48-3.52 (m, 4 H), 7.02 (br s, 1 H). MS m/z 249 (APCI-, M-1).

[1702]

- [1703] 모르폴린술폰아미드의 합성



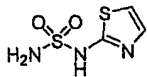
[1704]

- [1705] 표제 화합물은 N-시클로프로필술폰아미드의 합성에 관해 상기한 것에서 시클로프로필 아민을 모르폴린으로 대체하여 동일한 절차에 따라 제조하였다. Boc-보호된 표제 생성물은 다음과 같았다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.50 (s, 9 H), 3.39 (t, 4 H), 3.76 (t, 4 H), 7.18 (br s, 1 H). MS m/z 265 (APCI-, M-1)

[1706]

- [1707] 티아졸-2-일아미노술폰아미드의 합성

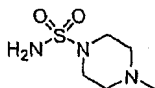


[1708]

- [1709] 표제 화합물은 N-시클로프로필술폰아미드의 합성에 관해 상기한 것에서 시클로프로필 아민을 2-아미노 티오졸로 대체하여 동일한 절차에 따라 제조하였다. 그러나, Boc-보호된 중간체는 반응 후처리 및 이후의 재결정화 단계 동안의 보호기 손실로 인해 분리되지 않았다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (바이오티지 40M, 용출액 = DCM 중 5 내지 10% MeOH) 후에 표제 생성물을 분리하였다.

[1710] ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz) δ 6.52 (br s, 2 H), 6.75 (d, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 12.1 (br s, 1 H). MS m/z 180 (ESI^+ , MH^+).

[1711] 4-메틸-피페리지노술폰아미드의 합성



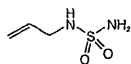
[1712]

[1713] 표제 화합물을 반응식 15-1의 경로 B에 따라 제조하였다. 4-메틸-피페리진 (0.15 g, 1.50 mmol)을 RBF 10 mL 중의 트리솔브 DCM 3 mL 중에 용해한 후에 술폰모일화 시약 a (0.45 g, 1.50 mmol)를 첨가하였다. 약 5분 동안 교반한 후에, 술폰모일화 시약 a가 점차 용해되어 투명하고 거의 무색인 용액이 수득되었다. 이것을 실온에서 밤새 교반하였다. 17시간 후, TLC은 반응 완료를 보여주었다 (DCM:MeOH 9:1, 1% TEA 함유). 상기 반응물을 농축시키고, 생성된 연분홍색 조 고체를 바이오티지 40S 실리카 겔 컬럼 (용출액 = DCM:MeOH 10:1, 1% TEA 함유)에서 세정하여, Boc-보호된 표제 생성물을 기본적인 정량적 수율의 백색 분말로서 수득하였다.

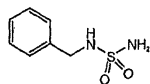
[1714] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.48 (s, 9 H), 2.33 (s, 3 H), 2.52 (t, 4 H), 3.43 (t, 4 H). MS m/z 278 (APCI^- , M-1).

[1715] 이어서, N-시클로프로필술폰아미드의 합성에 관해 기재한 것과 동일한 방식으로 Boc 보호기를 제거하고, 생성된 표제 생성물을 추가의 정제 없이 다음 커플링 단계에서 바로 사용하였다.

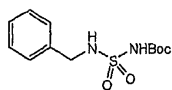
[1716] 추가로, 하기하는 술폰아미드 중간체를 N-시클로프로필술폰아미드의 합성에 관해 상기한 것에서 시클로프로필 아민을 상응하는 다른 아민으로 대체하여 동일한 절차에 따라 제조하였다.



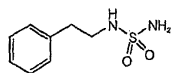
^1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO) δ 6.68 (t, 1H), 6.52 (br s, 2H), 5.90 – 5.78 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 3.51 t, 2H). MS (APCI^-) m/z 134.9 (M-1).



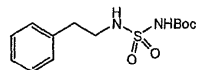
[1717]



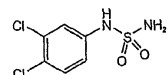
^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 10.84 (s, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 5H), 4.12 (d, 2H), 1.39 (s, 9H). MS (APCI-) m/z 284.9 (M-1).



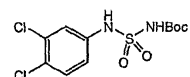
MS (APCI-) m/z 198.9 (M-1).



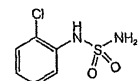
^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 10.85 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.26 (dt, 5H), 3.09 (q, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (APCI-) m/z 298.9 (M-1).



MS (APCI-) m/z 238.9 (M-1).

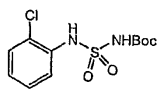


^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 11.52 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 1.34 (s, 9H); MS (APCI-) m/z 338.9 (M-1).

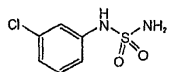


MS (APCI-) m/z 204.9 (M-1).

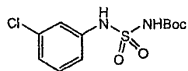
[1718]



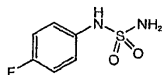
^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 11.16 (s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 1.40 (s, 9H); MS (APCI-) m/z 304.9 (M-1).



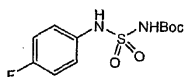
MS (APCI-) m/z 204.9 (M-1).



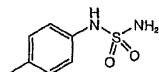
^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 11.43 (s, 1H), 10.57 (br s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 1.34 (s, 9H); MS (APCI-) m/z 304.9 (M-1).



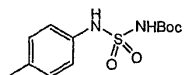
MS (APCI-) m/z 188.9 (M-1).



^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 11.20 (s, 1H), 10.23 (br s, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 4H), 1.35 (s, 9H); MS (APCI-) m/z 288.9 (M-1).

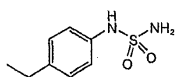


MS (APCI-) m/z 184.9 (M-1).

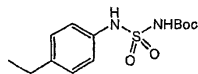


[1719]

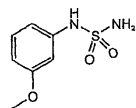
^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 11.08 (s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); MS (APCI-) m/z 284.9 (M-1).



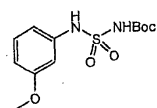
MS (APCI-) m/z 198.9 (M-1).



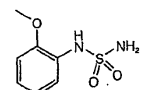
^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 11.09 (s, 1H), 10.06 (br s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.14 (t, 3H); MS (APCI-) m/z 298.9 (M-1).



MS (APCI-) m/z 200.9 (M-1).

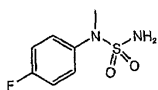


^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 11.23 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.77 – 6.72 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.34 (s, 9H); MS (APCI-) m/z 300.9 (M-1):

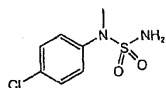


^1H NMR (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 7.91 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 4H), 6.90 (t, 1H), 3.80 (s, 3H); MS (APCI-) m/z 200.9 (M-1).

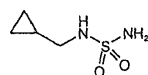
[1720]



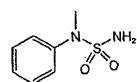
^1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO) δ 7.40–7.34 (m, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.02 (s, 2H), 3.35 (s, 3H); MS (APCI-) m/z 203.2 (M-1).



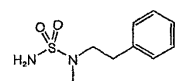
^1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO) δ 7.43 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.08 (s, 2H), 3.09 (s, 3H); MS (APCI-) m/z 219.2 (M-1).



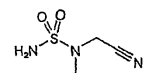
^1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO) δ 6.48 (br s, 2H), 3.43 (br s, 1H), 2.74 (d, 2H), 1.00–0.90 (m, 1H), 0.44–0.36 (m, 2H), 0.18–0.12 (m, 2H); MS (APCI-) m/z 149.0 (M-1).



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42–7.31 (m, 4H), 7.28–7.20 (m, 1H), 7.00 (br s, 2H), 3.10 (s, 3H); MS (APCI-) m/z 185.2 (M-1).



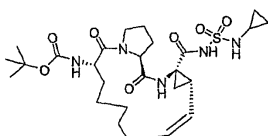
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.20 (m, 5H), 3.44 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.85 (s, 3H); MS (APCI-) m/z 213.1 (M-1).



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.67 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.00 (br s, 2H).

[1721]

[1722] 실시예 15-1:



화합물 2201

[1723]

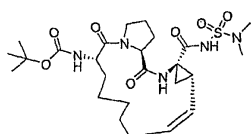
[1724] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(시클로프로필아미노술포닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 N-시클로프로판술포나미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

^1H NMR (d^6 -

아세톤, 400 MHz) δ 0.56–0.73 (m, 4 H), 1.23–1.56 (m, 18 H), 1.68–1.72 (m, 1 H), 1.83–2.09 (m, 3 H), 2.19–2.25 (m, 2 H), 2.37–2.45 (m, 3 H), 3.65–3.71 (m, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 4.33–4.43 (m, 2 H), 5.02 (t, 1 H), 5.62 (q, 1 H), 6.00 (br d, 1 H), 6.74 (br s, 1 H), 8.31 (br s, 1 H). MS (APCI+) m/z 468.1 (MH+–Boc, 20), 349.1 (100).

[1725]

[1726] 실시예 15-2:



화합물 2202

[1727]

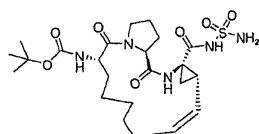
[1728] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(디메틸아미노술폰닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 N,N-디메틸술폰아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-

아세톤, 400 MHz) δ 1.25-1.54 (m, 18 H), 1.67-1.70 (m, 1 H), 1.83-2.09 (m, 3 H), 2.22-2.27 (m, 2 H), 2.36-2.40 (m, 1 H), 2.51-2.54 (m, 1 H), 2.84 (s, 6 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 4.32-4.42 (m, 2 H), 4.98 (t, 1 H), 5.71 (q, 1 H), 6.03 (br d, 1 H), 8.36 (br s, 1 H), 10.45

[1729]

[1730] 실시예 15-3:



화합물 2203

[1731]

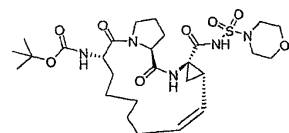
[1732] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-아미노술폰닐아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 술폰아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶- 아세톤, 400

MHz) δ 1.19-1.67 (m, 19 H), 1.79-2.09 (m, 3 H), 2.15-2.43 (m, 4 H), 3.65-3.97 (m, 2 H), 4.34-4.40 (m, 2 H), 5.00-5.06 (m, 1 H), 5.61 (q, 1 H), 5.94 (br d, 1 H), 6.56 (br s, 2 H), 8.20 (br s, 1 H), 10.47 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 526.2 (M-1).

[1733]

[1734] 실시예 15-4:



화합물 2204

[1735]

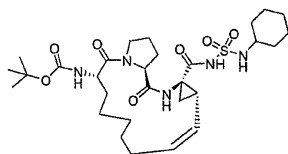
[1736] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(모르폴린-4-술폰닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 모르폴리노술폰아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-

아세톤, 400 MHz) δ 1.24-1.58 (m, 18 H), 1.68-1.72 (m, 1 H), 1.80-2.05 (m, 3 H), 2.19-2.27 (m, 2 H), 2.36-2.44 (m, 1 H), 2.53-2.55 (m, 1 H), 3.20-3.30 (m, 4 H), 3.63-3.68 (m, 5 H), 4.03 (m, 1 H), 4.31-4.41 (m, 2 H), 5.01 (t, 1 H), 5.73 (q, 1 H), 5.99 (br d, 1 H), 8.34 (br s, 1 H), 10.57 (br s, 1 H). MS (APCI+) m/z 498.1 (MH⁺-Boc, 45), 349.2 (100).

[1737]

[1738] 실시예 15-5:



화합물 2205

[1739]

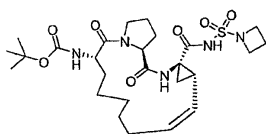
[1740] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(시클로헥실아미노술포닐)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 N-시클로헥실술포나미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-

아세톤, 400 MHz) δ 1.14-1.58 (m, 24 H), 1.66-1.74 (m; 3 H), 1.83-2.07 (m, 5 H), 2.18-2.32 (m, 2 H), 2.38-2.47 (m, 2 H), 3.08-3.12 (m, 1 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 4.01 (m, 1 H), 4.33-4.42 (m, 2 H), 5.02 (t, 1 H), 5.63 (q, 1 H), 5.99 (br d, 1 H), 6.18 (br s, 1 H), 8.27 (br s, 1 H), 10.35 (br s, 1 H). MS (APCI+) m/z 510.2 (MH⁺-Boc, 15), 349.2 (100).

[1741]

[1742] 실시예 15-6:



화합물 2206

[1743]

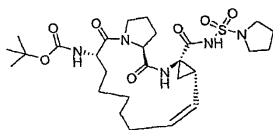
[1744] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(아제티디노술포닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 N-아제티디노술포나미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-

아세톤, 400 MHz) δ 1.25-1.56 (m, 18 H), 1.74-1.78 (m, 1 H), 1.84-2.04 (m, 3 H), 2.13-2.26 (m, 4 H), 2.42-2.48 (m, 1 H), 2.52-2.64 (m, 1 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 3.90 (q, 2 H), 4.04-4.06 (m, 1 H), 4.16 (q, 2 H), 4.33-4.43 (m, 2 H), 5.09 (t, 1 H), 5.77 (q, 1 H), 6.04 (br d, 1 H), 8.41 (br s, 1 H), 10.49 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 566.2 (M-1).

[1745]

[1746] 실시예 15-7:



화합물 2207

[1747]

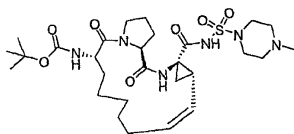
[1748] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(피롤리디노술포닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 N-피롤리디노술포나미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-

아세톤, 400 MHz) δ 1.25-1.54 (m, 18 H), 1.69-1.72 (m, 1 H), 1.83-2.09 (m, 7 H), 2.20-2.26 (m, 2 H), 2.36-2.41 (m, 1 H), 2.54-2.57 (m, 1 H), 3.18-3.24 (m, 2 H), 3.54-3.58 (m, 2 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 4.04-4.06 (m, 1 H), 4.33-4.42 (m, 2 H), 4.98 (t, 1 H), 5.68 (q, 1 H), 6.04 (br d, 1 H), 8.35 (br s, 1 H), 10.37 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 580.3 (M-1).

[1749]

[1750] 실시예 15-8:



화합물 2208

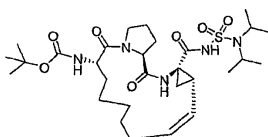
[1751]

[1752] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((1-메틸피페라지노)술포닐)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 N-(1-메틸피페라지노)술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

2.07 (m, 3 H), 2.19-2.25 (m, 2 H), 2.37-2.42 (m, 1 H), 2.52-2.55 (m, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 3.15-4.06 (m, 10 H), 4.32-4.42 (m, 2 H), 5.07 (t, 1 H), 5.82 (q, 1 H), 6.07 (br d, 1 H), 8.45 (br s, 1 H), 10.89 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 609.3 (M-1).

[1753]

[1754] 실시예 15-9:



화합물 2209

[1755]

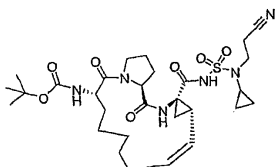
[1756] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(N,N-디이소프로필아미노)술포닐)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 N,N-디이소프로필술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H

NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.25-1.54 (m, 30 H), 1.64-1.68 (m, 1 H), 1.79-2.09 (m, 3 H), 2.19-2.26 (m, 2 H), 2.32-2.50 (m, 2 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 3.94-4.01 (m, 3 H), 4.33-4.41 (m, 2 H), 4.98 (t, 1 H), 5.61 (q, 1 H), 8.31 (br s, 1 H), 10.31 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 610.3 (M-1).

[1757]

[1758] 실시예 15-10:



화합물 2210

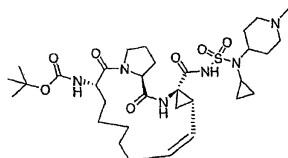
[1759]

[1760] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(N-2-시아노에틸-N-시클로프로필술포아미드)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 N-2-시아노에틸-N-시클로프로필술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 0.73-0.78 (m, 2 H), 0.97-1.01 (m, 2 H), 1.24-1.55 (m, 18 H), 1.70-1.74 (m, 1 H), 1.83-1.97 (m, 3 H), 2.20-2.26 (m, 2 H), 2.42-2.50 (m, 2 H), 2.54-2.58 (m, 1 H), 2.80 (t, 2 H), 3.49-3.57 (m, 1 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 3.96-4.03 (m, 2 H), 4.32-4.41 (m, 2 H), 5.00 (t, 1 H), 5.67 (q, 1 H), 6.00 (br d, 1 H), 8.36 (br s, 1 H), 10.68 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 619.3 (M-1).

[1761]

[1762] 실시예 15-11:



화합물 2211

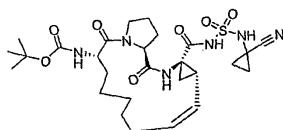
[1763]

[1764] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(시클로프로필(1-메틸피페리딘-4-일)술포모일)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포아미드를 시클로프로필(1-메틸피페리딘-4-일)술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 0.71-0.74 (m, 2 H), 0.88-1.00 (m, 2 H), 1.24-1.57 (m, 18 H), 1.68-1.72 (m, 1 H), 1.79-2.10 (m, 5 H), 2.21-2.50 (m, 6 H), 2.89 (s, 3 H), 3.11-3.19 (m, 2 H), 3.59-3.79 (m, 4 H), 4.03 (m, 1 H), 4.24-4.39 (m, 3 H), 5.04 (t, 1 H), 5.66 (q, 1 H), 8.33 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 663.4 (M-1).

[1765]

[1766] 실시예 15-12:



화합물 2212

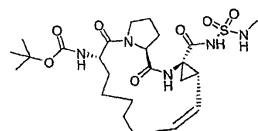
[1767]

[1768] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(1-시아노시클로프로필술포모일)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포아미드를 N-(1-시아노시클로프로필)술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.24-1.58 (m, 21 H), 1.63-1.73 (m, 2 H), 1.83-2.00 (m, 3 H), 2.11-2.48 (m, 4 H), 3.65-3.75 (m, 1 H), 3.96-4.03 (m, 1 H), 4.35-4.42 (m, 2 H), 5.02 (t, 1 H), 5.62 (q, 1 H), 6.01 (br d, 1 H), 7.89 (br s, 1 H), 8.25 (br s, 1 H), 10.75 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 591.2 (M-1).

[1769]

[1770] 실시예 15-13:



화합물 2213

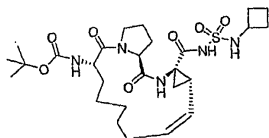
[1771]

[1772] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-메틸술포모일아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포아미드를 N-메틸술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.24-1.54 (m, 18 H), 1.69-1.71 (m, 1 H), 1.83-1.97 (m, 3 H), 2.18-2.26 (m, 2 H), 2.36-2.48 (m, 2 H), 2.60 (d, 3 H), 3.65-3.71 (m, 1 H), 4.01 (m, 1 H), 4.33-4.42 (m, 2 H), 4.99 (t, 1 H), 5.64 (q, 1 H), 6.00 (br d, 1 H), 6.20 (br s, 1 H), 8.30 (br s, 1 H), 10.33 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 540.2 (M-1).

[1773]

[1774] 실시예 15-14:



[1775]

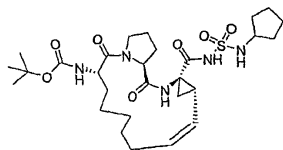
[1776] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-시클로부틸술포아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포아미드를 N-시클로부틸술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-

아세톤, 400 MHz) δ 1.20-1.68 (m, 21 H), 1.82-2.10 (m, 5 H), 2.18-2.28 (m, 4 H), 2.36-2.46 (m, 2 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 3.75-3.81 (m, 1 H), 3.97-4.01 (m, 1 H), 4.33-4.40 (m, 2 H), 5.05 (t, 1 H), 5.63 (q, 1 H), 5.97 (br d, 1 H), 6.64 (br d, 1 H), 8.20 (br s, 1 H), 10.21 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 580.2 (M-1).

[1777]

[1778] 실시예 15-15:



화합물 2215

[1779]

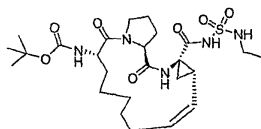
[1780] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-시클로펜틸술포아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포아미드를 N-시클로펜틸술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-

아세톤, 400 MHz) δ 1.24-1.71 (m, 24 H), 1.82-2.09 (m, 6 H), 2.19-2.24 (m, 2 H), 2.38-2.48 (m, 2 H), 3.55-3.59 (m, 1 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 3.98-4.00 (m, 1 H), 4.33-4.41 (m, 2 H), 5.03 (t, 1 H), 5.62 (q, 1 H), 5.97 (br d, 1 H), 6.24 (br d, 1 H), 8.25 (br s, 1 H), 10.27 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 594.3 (M-1).

[1781]

[1782] 실시예 15-16:



화합물 2216

[1783]

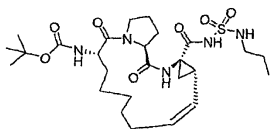
[1784] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-에틸술포아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포아미드를 N-에틸술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶- 아세톤,

400 MHz) δ 1.13-1.55 (m, 21 H), 1.67-1.70 (m, 1 H), 1.80-2.06 (m, 3 H), 2.17-2.25 (m, 2 H), 2.35-2.47 (m, 2 H), 2.95-3.00 (m, 2 H), 3.66-3.71 (m, 1 H), 3.98-4.03 (m, 1 H), 4.33-4.42 (m, 2 H), 5.00 (t, 1 H), 5.63 (q, 1 H), 5.99 (br d, 1 H), 6.23 (br s, 1 H), 8.27 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 554.2 (M-1).

[1785]

[1786] 실시예 15-17:



화합물 2217

[1787]

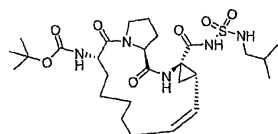
[1788] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-프로필술폰아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로^{4,6}[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 N-프로필술폰아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤,

400 MHz) δ 0.92 (t, 3 H), 1.18-1.62 (m, 20 H), 1.67-1.71 (m, 1 H), 1.83-2.08 (m, 3 H), 2.17-2.25 (m, 2 H), 2.35-2.47 (m, 2 H), 2.86-2.91 (m, 2 H), 3.65-3.71 (m, 1 H), 3.98-4.03 (m, 1 H), 4.33-4.42 (m, 2 H), 5.00 (t, 1 H), 5.63 (q, 1 H), 6.00 (br d, 1 H), 6.23 (br s, 1 H), 8.28 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 568.3 (M-1).

[1789]

[1790] 실시예 15-18:



화합물 2218

[1791]

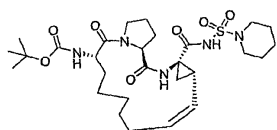
[1792] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-이소부틸술폰아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로^{4,6}[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 N-이소부틸술폰아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤,

400 MHz) δ 0.91-0.94 (m, 6 H), 1.20-1.59 (m, 18 H), 1.68-1.71 (m, 1 H), 1.80-1.88 (m, 2 H), 1.94-2.05 (m, 2 H), 2.18-2.26 (m, 2 H), 2.36-2.48 (m, 2 H), 2.72 (t, 2 H), 3.65-3.71 (m, 1 H), 3.98-4.03 (m, 1 H), 4.33-4.42 (m, 2 H), 4.99 (t, 1 H), 5.64 (q, 1 H), 5.99 (br d, 1 H), 6.23 (br s, 1 H), 8.29 (br s, 1 H), 10.36 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 582.3 (M-1).

[1793]

[1794] 실시예 15-19:



화합물 2219

[1795]

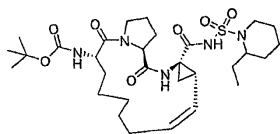
[1796] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(피페리딘-1-술폰)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로^{4,6}[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 N-피페리디노술폰아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-

아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.59 (m, 24 H), 1.66-1.70 (m, 1 H), 1.80-2.07 (m, 3 H), 2.20-2.26 (m, 2 H), 2.34-2.40 (m, 1 H), 2.49-2.52 (m, 1 H), 3.22-3.25 (m, 4 H), 3.66-3.70 (m, 1 H), 4.03-4.06 (m, 1 H), 4.32-4.41 (m, 2 H), 5.00 (t, 1 H), 5.70 (q, 1 H), 6.00 (br d, 1 H), 8.32 (br s, 1 H), 10.37 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 594.3 (M-1).

[1797]

[1798] 실시예 15-20:



화합물 2220

[1799]

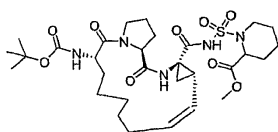
[1800] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2-에틸피페리딘-1-술포닐)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포아미드를 2-에틸피페리디노술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H

NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 0.86-0.89 (m, 3 H), 1.18-1.61 (m, 23 H), 1.65-1.85 (m, 4 H), 1.94-2.09 (m, 3 H), 2.18-2.24 (m, 2 H), 2.34-2.39 (m, 1 H), 2.45-2.50 (m, 1 H), 3.00-3.07 (m, 1 H), 3.62-3.81 (m, 3 H), 4.03-4.06 (m, 1 H), 4.28-4.40 (m, 2 H), 5.01-5.10 (m, 1 H), 5.49-5.65 (m, 1 H), 5.95 (br d, 1 H), 8.22 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 622.3 (M-1).

[1801]

[1802] 실시예 15-21:



화합물 2221

[1803]

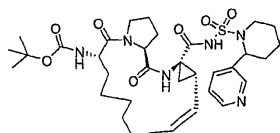
[1804] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2-메틸카르복실레이트피페리딘-1-술포닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포아미드를 2-메틸카르복실레이트-피페리디노술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.20-2.08 (m, 28

H), 2.18-2.50 (m, 4 H), 3.25-3.39 (m, 1 H), 3.57-3.83 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.98 (m, 1 H), 4.35-4.38 (m, 2 H), 4.54-4.79 (m, 1 H), 5.06-5.13 (m, 1 H), 5.59-5.66 (m, 1 H), 5.92 (br d, 1 H), 8.18 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 652.4 (M-1).

[1805]

[1806] 실시예 15-22:

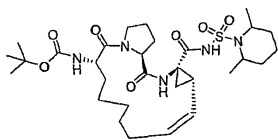


화합물 2222

[1807]

[1808] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2-(피리딘-3-일)피페리딘-1-술포닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포아미드를 2-(피리딘-3-일)피페리디노술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 671.3 (M-1).

[1809] 실시예 15-23:



화합물 2223

[1810]

[1811] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2,6-디메틸피페리딘-1-술포닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 (2,6-디메틸)피페리디노술포나미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

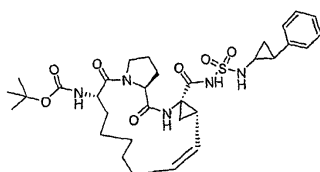
¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.18-2.07 (m, 34 H), 2.15-2.43 (m, 4 H),

3.66-3.78 (m, 1 H), 3.94-3.97 (m, 2 H), 4.28-4.39 (m, 3 H), 5.08 (t, 1 H), 5.60 (q, 1 H), 5.91

(br d, 1 H), 8.18 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 622.4 (M-1).

[1812]

[1813] 실시예 15-24:



화합물 2224

[1814]

[1815] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(트랜스-2-페닐시클로프로필술포나미드)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 트랜스-(2-페닐시클로프로필)술포나미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400

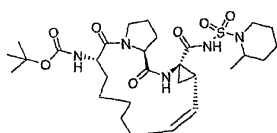
MHz) δ 1.12-1.98 (m, 24 H), 2.13-2.40 (m, 5 H), 2.48-2.55 (m, 1 H), 3.61-3.70 (m, 1 H),

3.99 (m, 1 H), 4.30-4.39 (m, 2 H), 4.88-5.01 (m, 1 H), 5.26-5.59 (m, 1 H), 5.95 (br d, 1 H),

6.90-7.30 (m, 6 H), 8.28 (br d, 1 H). MS (APCI-) m/z 643.2 (M).

[1816]

[1817] 실시예 15-25:



화합물 2225

[1818]

[1819] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2-메틸피페리딘-1-술포닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 (2-메틸피페리디노)-술포나미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

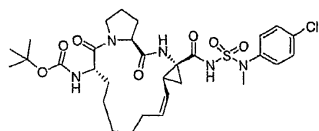
¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.18-2.08 (m, 31 H), 2.19-2.24 (m, 2 H),

2.33-2.50 (m, 2 H), 3.07-3.14 (m, 1 H), 3.62-3.81 (m, 2 H), 4.00-4.08 (m, 2 H), 4.28-4.40 (m,

2 H), 5.00-5.07 (m, 1 H), 5.60-5.66 (m, 1 H), 5.97 (br d, 1 H), 8.25 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 608.3 (M-1).

[1820]

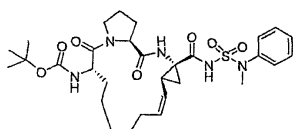
[1821] 실시예 15-26:



[1822] 화합물 2226

[1823] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(4-클로로페닐(메틸)술포모일)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 N,N-(4-클로로페닐)(메틸)술포미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 651.2 (M-1).

[1824] 실시예 15-27:



화합물 2227

[1825]

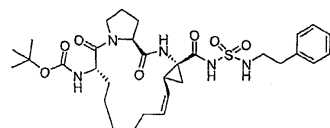
[1826] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(메틸(페닐)술포모일)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 N,N-(메틸)(페닐)술포미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR

(500 MHz, d⁶-DMSO) δ 11.03 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 5H), 6.97 (d, 1H), 5.63 (q, 1H), 5.02 (t, 1H), 4.24 – 4.09 (m, 2H), 3.90 – 3.79 (m, 1H), 3.56 – 3.45 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.17 (q, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.87 – 1.58 (m, 5H), 1.52 – 1.44 (m, 1H), 1.41 – 1.12 (m, 16H). MS (APCI-) m/z 616.3 (M-1).

[1827]

[1828] 실시예 15-28:

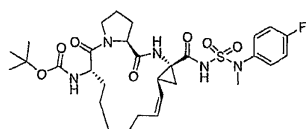


화합물 2228

[1829]

[1830] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(페네틸술포모일)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 페네틸술포미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 630.3 (M-1).

[1831] 실시예 15-29:

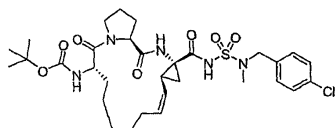


화합물 2229

[1832]

[1833] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(4-플루오로페닐(메틸)술포모일)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 N,N-(4-플루오로페닐)(메틸)술포미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 634.3 (M-1).

[1834] 실시예 15-30:

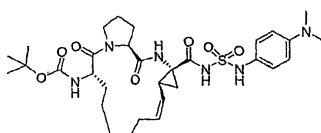


화합물 2230

[1835]

[1836] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(4-클로로벤질(메틸)술포아미드)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 N,N-(4-클로로벤질)(메틸)술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 664.2 (M-1).

[1837] 실시예 15-31:

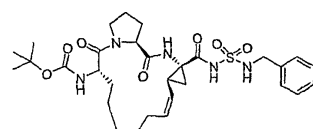


화합물 2231

[1838]

[1839] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(4-(디메틸아미노)페닐술포아미드)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 (4-(디메틸아미노)페닐)술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 630.2 (M-1-메틸).

[1840] 실시예 15-32:

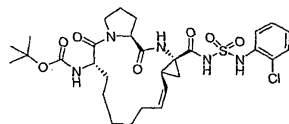


화합물 2232

[1841]

[1842] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-벤질술포아미드-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 벤질술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 616.3 (M-1).

[1843] 실시예 15-33:

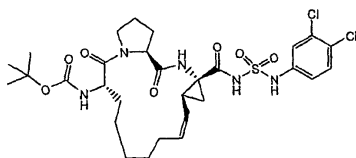


화합물 2233

[1844]

[1845] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2-클로로페닐술포아미드)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포나미드를 (2-클로로페닐)술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 637.2 (M-1).

[1846] 실시예 15-34:

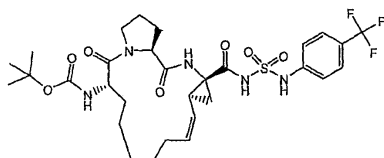


화합물 2234

[1847]

[1848] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(3,4-디클로로페닐술폰아미드)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 (3,4-디클로로페닐)술폰아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 671.2 (M-1).

[1849] 실시예 15-35:

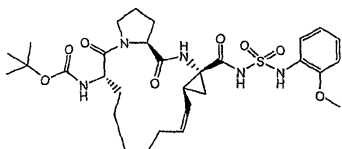


화합물 2235

[1850]

[1851] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(4-(트리플루오로메틸)페닐술폰아미드)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 (4-트리플루오로메틸페닐)술폰아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 670.2 (M-1).

[1852] 실시예 15-36:

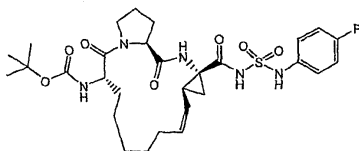


화합물 2236

[1853]

[1854] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2-메톡시페닐술폰아미드)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 (2-메톡시페닐)술폰아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 632.3 (M-1).

[1855] 실시예 15-37:

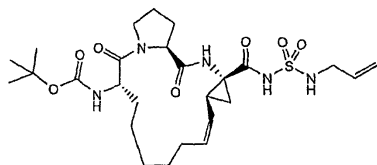


화합물 2237

[1856]

[1857] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(4-플루오로페닐술폰아미드)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 (4-플루오로페닐)술폰아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 620.3 (M-1).

[1858] 실시예 15-38:

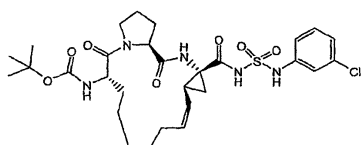


화합물 2238

[1859]

[1860] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(알릴술파모일아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로^{4,6}[14.3.0.0]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술파아미드를 알릴술파미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 566.2 (M-1)

[1861] 실시예 15-39:

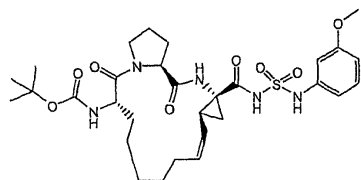


화합물 2239

[1862]

[1863] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((3-클로로페닐)-술파모일)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로^{4,6}[14.3.0.0]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술파아미드를 (3-클로로페닐)술파미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 637.1 (M-1).

[1864] 실시예 15-40:

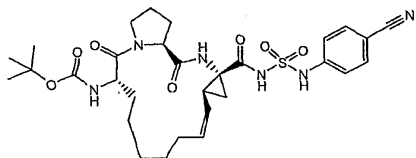


화합물 2240

[1865]

[1866] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((3-메톡시페닐)-술파모일)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로^{4,6}[14.3.0.0]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술파아미드를 (3-메톡시페닐)술파미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 632.2 (M-1).

[1867] 실시예 15-41:

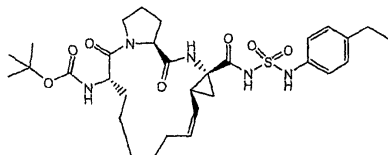


화합물 2241

[1868]

[1869] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((4-시아노페닐)-술파모일)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로^{4,6}[14.3.0.0]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술파아미드를 (4-시아노페닐)술파미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 627.2 (M-1).

[1870] 실시예 15-42:

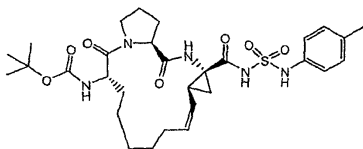


화합물 2242

[1871]

[1872] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((4-에틸페닐)-술포모일)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포아미드를 (4-에틸페닐)술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 630.3 (M-1).

[1873] 실시예 15-43:

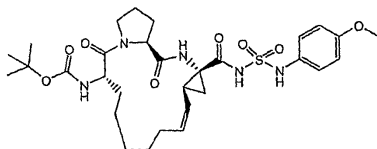


화합물 2243

[1874]

[1875] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((4-메틸페닐)-술포모일)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포아미드를 (4-메틸페닐)술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 616.3 (M-1).

[1876] 실시예 15-44:

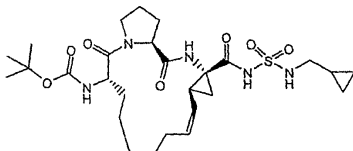


화합물 2244

[1877]

[1878] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((4-메톡실페닐)-술포모일)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포아미드를 (4-메톡실페닐)술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 632.3 (M-1).

[1879] 실시예 15-45:



화합물 2245

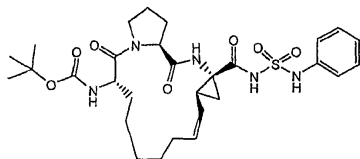
[1880]

[1881] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(시클로프로필메틸술포모일)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로 [14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포아미드를 N-((시클로프로필)메틸)술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

^1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.52 (q, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.28 – 4.07 (m, 2H), 3.92 – 3.79 (m, 1H), 3.61 – 3.48 (m, 1H), 2.77 – 2.56 (m, 2 H), 2.45 – 2.33 (m, 1H), 2.21 – 2.02 (m, 3H), 1.96 – 1.61 (m, 4H), 1.57 (t, 1H), 1.50 – 1.06 (m, 17H), 0.96 – 0.83 (m, 1H), 0.40 (q, 2H), 0.10 (q, 2H). MS (APCI-) m/z 580.3 (M-1).

[1882]

[1883] 실시예 15-46:

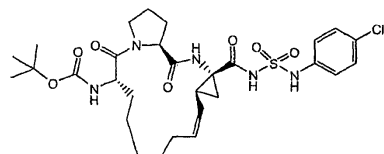


화합물 2246

[1884]

[1885] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-페닐술폰아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 II의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 페닐술폰아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 602.3 (M-1).

[1886] 실시예 15-47:



화합물 2247

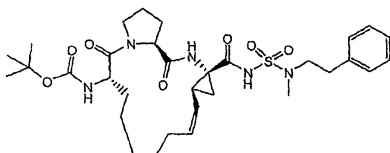
[1887]

[1888] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((4-클로로페닐)술폰아미노)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 (4-클로로페닐)술폰아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

^1H NMR (500 MHz, d^6 -DMSO) δ 11.22 (br s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 5.23 (q, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.22 – 4.10 (m, 2 H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 3.60 – 3.49 (m, 1 H), 2.24 – 2.13 (m, 1 H), 2.13 – 2.02 (m, 3H), 1.92 – 1.78 (m, 2H), 1.76 – 1.59 (m, 2H), 1.48 (t, 2H), 1.44 – 1.04 (m, 17H). MS (APCI-) m/z 637.2 (M-1).

[1889]

[1890] 실시예 15-48:

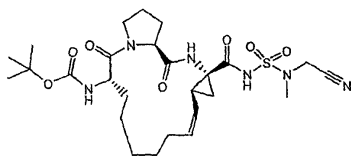


화합물 2248

[1891]

[1892] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-메틸(페네틸)술폰아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 N,N-메틸(페네틸)술폰아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 644.3 (M-1).

[1893] 실시예 15-49:

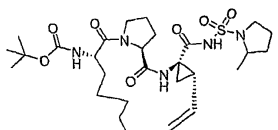


화합물 2249

[1894]

[1895] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-메틸(시아노메틸)술포아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포아미드를 N,N-메틸(시아노메틸)술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 579.3 (M-1).

[1896] 실시예 15-50:



화합물 2250

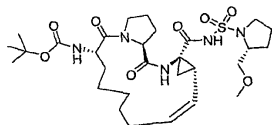
[1897]

[1898] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2-메틸피롤리딘-1-술포닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포아미드를 (2-메틸피롤리디노)술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.17-2.06 (m, 29 H), 2.21-2.27 (m, 2 H), 2.36-2.42 (m, 1 H), 2.49-2.56 (m, 1 H), 3.13-3.36 (m, 1 H), 3.63-4.05 (m, 3 H), 4.30-4.44 (m, 3 H), 4.98 (t, 1 H), 5.67 (q, 1 H), 5.97 (br d, 1 H), 8.28 (br s, 1 H), 10.36 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 594.3 (M-1).

[1899]

[1900] 실시예 15-51:



화합물 2251

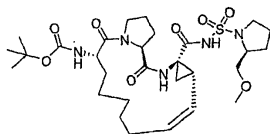
[1901]

[1902] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2R-(메톡시메틸)피롤리딘-1-술포닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술포아미드를 (2R-(메톡시메틸)피롤리디노)술포아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.25-2.09 (m, 26 H), 2.19-2.26 (m, 2 H), 2.38-2.42 (m, 1 H), 2.50-2.60 (m, 1 H), 3.09-3.15 (m, 1 H), 3.25-3.30 (m, 5 H), 3.40-3.43 (m, 1 H), 3.63-3.69 (m, 1 H), 4.03-4.06 (m, 1 H), 4.31-4.51 (m, 3 H), 4.99 (t, 1 H), 5.69 (q, 1 H), 6.00 (br d, 1 H), 8.35 (br s, 1 H), 10.42 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 624.3 (M-1).

[1903]

[1904] 실시예 15-52:



화합물 2252

[1905]

[1906] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2S-(메톡시메틸)피롤리딘-1-술포닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XII의 실시예 1의 단계 E에서 시클로프로판술폰아미드를 (2S-(메톡시메틸)피롤리디노)술폰아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ

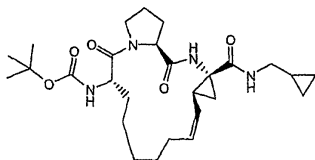
1.20-1.55 (m, 18 H), 1.67-1.70 (m, 1 H), 1.78-2.07 (m, 7 H), 2.19-2.27 (m, 2 H), 2.35-2.42 (m, 1 H), 2.49-2.56 (m, 1 H), 3.27-3.34 (m, 5 H), 3.48-3.52 (m, 1 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 3.77-3.86 (m, 2 H), 4.02-4.04 (m, 1 H), 4.31-4.40 (m, 2 H), 4.99 (t, 1 H), 5.64-5.70 (m, 1 H), 5.96 (br d, 1 H), 8.30 (br s, 1 H), 10.53 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 624.3 (M-1).

[1907]

[1908] NS3 억제제의 제조: 단락 XIV

[1909] 본 단락의 NS3 억제제는 억제제 합성 단락 XII의 반응식 1에 기재한 것에서 마지막 커플링 단계에서의 술폰아미드를 아민으로 대신하여 대체하여 유사한 방식으로 합성될 수 있다.

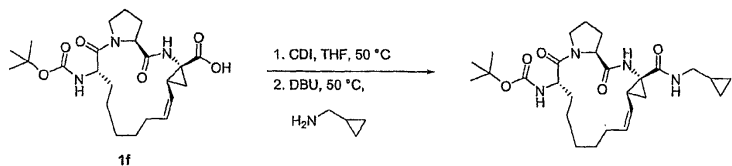
[1910] 실시예 16-1:



화합물 2302

[1911]

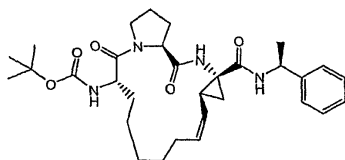
[1912] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(시클로프로필(메틸))아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 하기하는 바와 같은 절차에 따라 합성하였다:



[1913]

[1914] 화합물 1f (30 mg, 0.07 mmol)를 THF (트리솔브, 0.5 mL) 중에 취한 후에 카르보닐디이미다졸 (CDI, 1.05 당량)을 첨가하였다. 상기 반응물을 50℃로 가열하고 1시간 동안 이 온도에서 교반하였다. 다음으로, 아민 (2 당량)을 첨가한 후에 DBU (2 당량)를 첨가하였다. 이어서, 상기 반응물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 농축시켜 EtOAc (2 mL) 중에 취하고, 1 N NaOH, 1 N HCl 및 염수로 세척한 후에 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 이어서, EtOAc 용액을 농축시켜, 양호한 순도의 원하는 아미드를 수득하였다. MS (APCI-) m/z 501.2 (M-1).

[1915] 실시예 16-2:

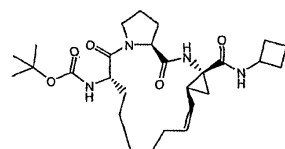


화합물 2301

[1916]

[1917] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(1S-페닐에탄아미노)카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 (S)-1-페닐에탄아민으로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 551.2 (M-1)

[1918] 실시예 16-3:

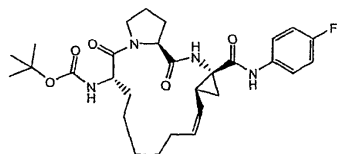


화합물 2303

[1919]

[1920] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(시클로부틸아미노)카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 시클로부틸아민으로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 501.1 (M-1).

[1921] 실시예 16-4:

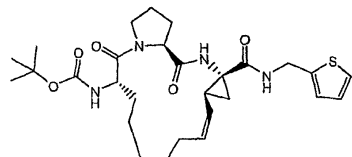


화합물 2304

[1922]

[1923] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((4-플루오로페닐)아미노)카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 4-플루오로아닐린으로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 541.2 (M-1).

[1924] 실시예 16-5:

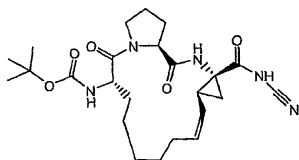


화합물 305

[1925]

[1926] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((티오펜-2-일메탄아미노)카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 티오펜-2-일메탄아민으로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MMS (APCI-) m/z 543.1 (M-1).

[1927] 실시예 16-6:

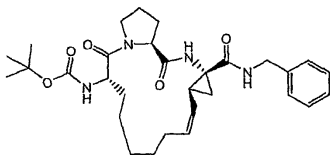


화합물 2306

[1928]

[1929] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-시안아미도카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 시안아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 472.1 (M-1).

[1930] 실시예 16-7:

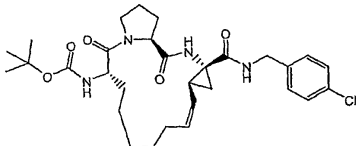


화합물 2307

[1931]

[1932] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-벤질아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 벤질아민으로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI+) m/z 439.2 (M-Boc+1).

[1933] 실시예 16-8:

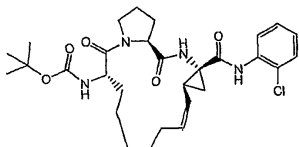


화합물 2308

[1934]

[1935] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((4-클로로페닐)메탄아미노)-카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 (4-클로로페닐)메탄아민으로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 572.1 (M-1).

[1936] 실시예 16-9:

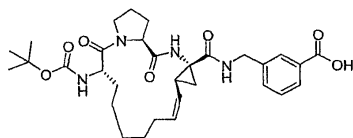


화합물 2309

[1937]

[1938] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((2-클로로벤젠아미노)-카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 2-클로로벤젠아민으로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 558.2 (M-1).

[1939] 실시예 16-10:

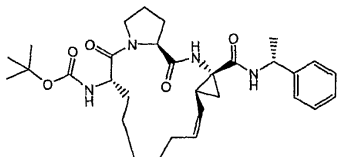


화합물 2310

[1940]

[1941] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((3-카르복실산페닐)메탄아미노)-카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 3-(아미노메틸)벤조산으로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 581.2 (M-1).

[1942] 실시예 16-11:

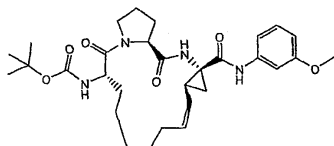


화합물 2311

[1943]

[1944] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(1R-페닐에탄아미노)-카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 (R)-1-페닐에탄아민으로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 551.2 (M-1).

[1945] 실시예 16-12:

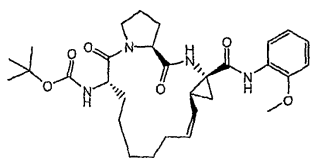


화합물 2312

[1946]

[1947] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(3-메톡시벤젠아미노)-카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 3-메톡시벤젠아민으로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 553.2 (M-1).

[1948] 실시예 16-13:

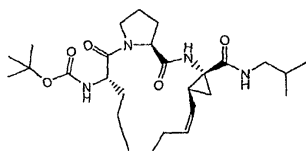


화합물 2313

[1949]

[1950] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2-메톡시벤젠아미노)-카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 2-메톡시벤젠아민으로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 553.2 (M-1).

[1951] 실시예 16-14:

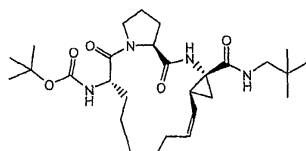


화합물 2314

[1952]

[1953] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2-메틸프로판-1-아미노)-카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 2-메틸프로판-1-아민으로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 503.2 (M-1).

[1954] 실시예 16-15:

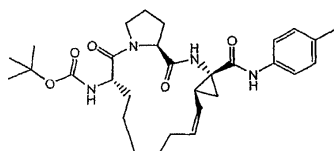


화합물 2315

[1955]

[1956] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2,2-디메틸프로판-1-아미노)-카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 2,2-디메틸프로판-1-아민으로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 517.2 (M-1).

[1957] 실시예 16-16:

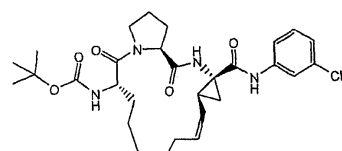


화합물 2316

[1958]

[1959] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(p-톨루이디노)카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 p-톨루이딘으로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 537.2 (M-1).

[1960] 실시예 16-17:

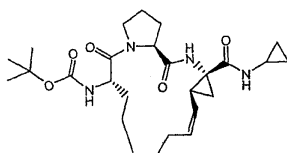


화합물 2317

[1961]

[1962] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(3-클로로벤젠아미노)카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 3-클로로벤젠아민으로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 558.2 (M-1).

[1963] 실시예 16-18:

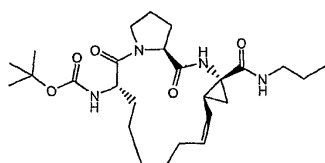


화합물 2318

[1964]

[1965] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-시클로프로판아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 시클로프로판아민으로 대체하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 487.2 (M-1).

[1966] 실시예 16-19:

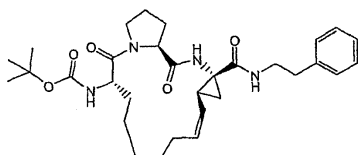


화합물 2319

[1967]

[1968] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(프로판-1-아미노)카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 프로판-1-아민으로 대체하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI+) m/z 391.1 (M-Boc+1).

[1969] 실시예 16-20:

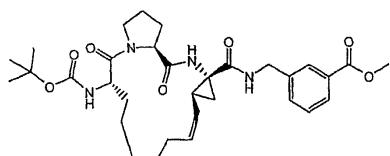


화합물 2320

[1970]

[1971] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-(2-페닐에탄아미노)카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 2-페닐에탄아민으로 대체하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 551.2 (M-1).

[1972] 실시예 16-21:

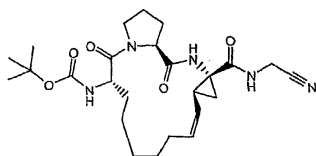


화합물 2321

[1973]

[1974] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((3-메틸카르복실레이트)페닐)-메탄아미노)카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 메틸 3-(아미노메틸)벤조에이트로 대체하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 595.2 (M-1).

[1975] 실시예 16-22:



화합물 2322

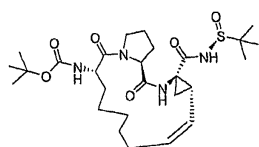
[1976]

[1977] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-시아노메탄아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 단락 XIV의 실시예 1에서 시클로프로필메탄아민을 2-아미노아세토니트릴로 대체하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 486.2 (M-1).

[1978] NS3 억제제의 제조: 단락 XV

[1979] 본 단락의 NS3 억제제는 억제제 합성 단락 XII의 반응식 1에 기재한 것에서 마지막 커플링 단계에서의 술폰아미드를 술폰아미드로 대체하여 유사한 방식으로 합성될 수 있다.

[1980] 실시예 17-1:



화합물 2401

[1981]

[1982] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((S)-2-메틸프로판-2-술폰닐)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 화합물 2137의 합성 (단락 XII, 실시예 1)에 관해 기재한 것에서 마지막 커플링 단계에서의 시클로프로판술폰아미드를 (S)-2-메틸프로판-2-술폰아미드로 대체하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

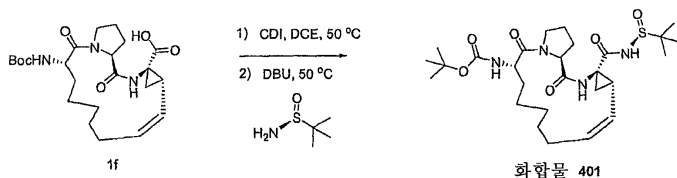
¹H NMR (d⁶-아세톤, 400

MHz) δ 1.25-1.53 (m, 9 H), 1.20 (s, 9 H), 1.40 (s, 9 H), 1.65-1.68 (m, 1 H), 1.82-2.06 (m, 3 H), 2.19-2.34 (m, 3 H), 2.46-2.50 (m, 1 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 3.97-3.99 (m, 1 H), 4.33-4.41 (m, 2 H), 4.89-4.94 (m, 1 H), 5.58(q, 1 H), 5.93 (br d, 1 H), 8.33 (br s, 1 H), 9.57 (br s, 1 H).

MS (APCI-) m/z 551.2 (M-1).

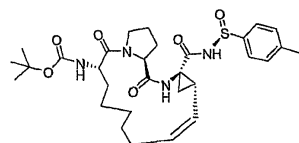
[1983]

[1984] 하기 반응식은 화합물 2401을 화합물 401로 표시하였다.



[1985]

[1986] 실시예 17-2:



화합물 2402

[1987]

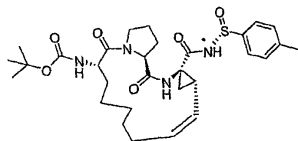
[1988] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((S)-4-메틸벤젠술폰닐)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 화합물 2401의 합성에 관해 기재한 것에서 (S)-2-메틸프로판-

2-술폰아미드를 (S)-4-메틸벤젠술폰아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

^1H NMR (d^6 -아세톤, 400 MHz) δ 1.20-1.56 (m, 18 H), 1.62-1.65 (m, 1 H), 1.77-1.88 (m, 4 H), 2.03-2.10 (m, 1 H), 2.28-2.33 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.54-3.60 (m, 1 H), 3.88-3.91 (m, 1 H), 4.28-4.33 (m, 2 H), 5.16 (t, 1 H), 5.64(q, 1 H), 5.93 (br d, 1 H), 7.41 (d, 2 H), 7.56 (d, 2 H), 8.16 (br s, 1 H), 9.96 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 585.2 (M-1).

[1989]

[1990] 실시예 17-3:



화합물 2403

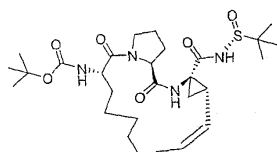
[1991]

[1992] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((R)-4-메틸벤젠술폰닐)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 화합물 2401의 합성에 관해 기재한 것에서 (S)-2-메틸프로판-2-술폰아미드를 (R)-4-메틸벤젠술폰아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

^1H NMR (d^6 -아세톤, 400 MHz) δ 1.20-1.49 (m, 18 H), 1.62-2.10 (m, 6 H), 2.24-2.31 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.49-3.55 (m, 1 H), 3.77-3.83 (m, 1 H), 4.29-4.34 (m, 2 H), 5.00 (t, 1 H), 5.56-5.63 (m, 1 H), 5.88 (br d, 1 H), 7.43 (d, 2 H), 7.60 (d, 2 H), 8.24 (br s, 1 H), 9.98 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 585.2 (M-1).

[1993]

[1994] 실시예 17-4:



화합물 2404

[1995]

[1996] (1S,4R,6S,14S) tert-부틸 4-((R)-2-메틸프로판-2-술폰닐)-아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-14-일 카르바메이트는 화합물 2401의 합성에 관해 기재한 것에서 (S)-2-메틸프로판-2-술폰아미드를 (R)-2-메틸프로판-2-술폰아미드로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다.

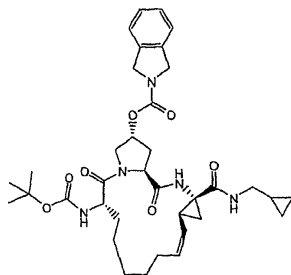
^1H NMR (d^6 -아세톤, 400 MHz) δ 1.20-1.46 (m, 27 H), 1.65-1.68 (m, 1 H), 1.80-2.09 (m, 3 H), 2.22-2.48 (m, 4 H), 3.67-3.73 (m, 1 H), 3.94-3.99 (m, 1 H), 4.33-4.43 (m, 2 H), 4.91 (t, 1 H), 5.59 (q, 1 H), 5.95 (br d, 1 H), 8.38 (br s, 1 H), 9.69 (br s, 1 H). MS (APCI) m/z 551.2 (M-1).

[1997]

[1998] NS3 억제제의 제조: 단락 XVI

[1999] 본 단락의 NS3 억제제는 화합물 2302의 합성 (억제제 합성 단락 XV, 실시예 1)에 관해 기재한 것에서 커플링 단계에서의 (1S,4R,6S,14S) 14-tert-부톡시카르보닐아미노-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-4-카르복실산 (1f)을 (1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-부톡시카르보닐아미노-18-(1,3-디히드로-이소인돌-2-카르보닐옥실)-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-4-카르복실산 (5a)으로 대신하여 대체하여 유사한 방식으로 합성할 수 있다.

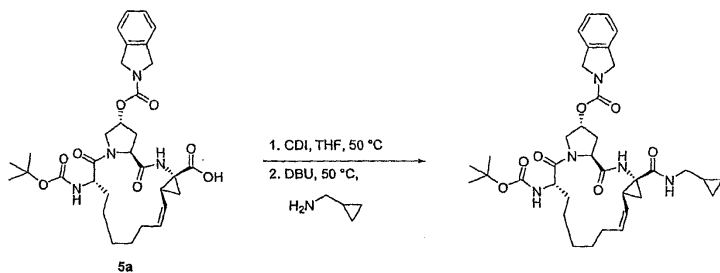
[2000] 실시예 18-1:



화합물 2501

[2001]

[2002] (1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-디히드로-이소인돌-2-카르보닐옥실산 14-tert-부톡시카르보닐아미노-4-시클로프로필메탄아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-18-일 에스테르는 하기하는 바와 같은 절차에 따라 합성하였다:

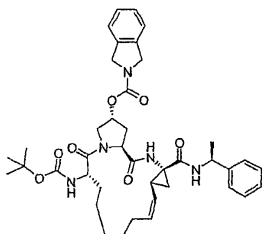


[2003]

[2004] 화합물 5a (30 mg, 0.05 mmol)를 THF (트리솔브, 0.3 mL) 중에 취한 후에 카르보닐디이미다졸 (CDI, 1.05 당량)을 첨가하였다. 상기 반응물을 50℃로 가열하고 1시간 동안 이 온도에서 교반하였다. 다음으로, 아민 (2 당량)을 첨가한 후에 DBU (2 당량)를 첨가하였다. 이어서, 상기 반응물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 농축시키고 EtOAc (2 mL) 중에 다시 취하여 1 N NaOH, 1 N HCl 및 염수로 세척한 후에 유기물을 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 이어서, EtOAc 용액을 농축시켜, 양호한 순도의 원하는 아미드를 수득하였다. MS (APCI-) m/z 662.1 (M-1).

[2005] 화합물 5a의 합성은 다른 문헌에 상세하게 기재된 바 있다 (국제 출원 제PCT/US2004/033970호, 국제 공개 제 WO2005/037214호, 화합물 AR00291871, 실시예 1-5).

[2006] 실시예 18-2:



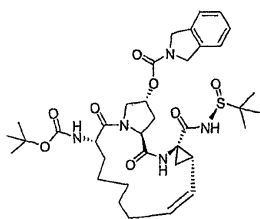
화합물 2502

[2007]

[2008] (1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-디히드로-이소인돌-2-카르보닐옥실산 14-tert-부톡시카르보닐아미노-4-((S)-1-페닐에탄아미노)카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-18-일 에스테르는 화합물 2501의 합성에 관해 기재한 것에서 시클로프로필메탄아민을 (S)-1-페닐에탄아민으로 대신하여 대체하여 동일한 절차에 따라 합성하였다. MS (APCI-) m/z 712.2 (M-1).

[2009] NS3 억제제의 제조: 단락 XVII

[2010] 실시예 19-1:



화합물 2601

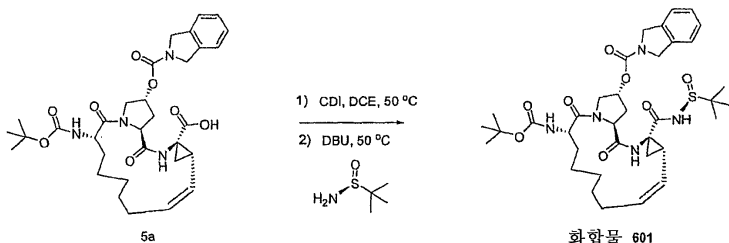
[2011]

[2012] (1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-디히드로-이소인돌-2-카르보닐옥실산 14-tert-부톡시카르보닐아미노-4-((S)-2-메틸프로판-2-술피닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-18-일 에스테르는 화합물 2401의 합성 (억제제 합성 단락 XV, 실시예 1)에 관해 기재한 것에서 커플링 단계에서의 (1S,4R,6S,14S) 14-tert-부톡시카르보닐아미노-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-4-카르복실산 (1f)를 (1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-부톡시카르보닐아미노-18-(1,3-디히드로-이소인돌-2-카르보닐옥실)-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-4-카르복실산 (5a)로 대신하여 대체하여 유사한 방식으로 합성하였다.

¹H NMR (d⁶-아세톤, 400 MHz) δ 1.15-1.55 (m, 26 H), 1.69-1.88 (m, 3 H), 2.35-2.52 (m, 3 H), 2.65-2.68 (m, 1 H), 3.84-3.87 (m, 1 H), 4.14-4.18 (m, 1 H), 4.47 (d, 1 H), 4.60-4.72 (m, 5 H), 4.97 (t, 1 H), 5.44 (br s, 1 H), 5.60 (q, 1 H), 6.10 (br d, 1 H), 7.24-7.36 (m, 4 H), 8.30 (br s, 1 H), 9.49 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 712.2 (M-1).

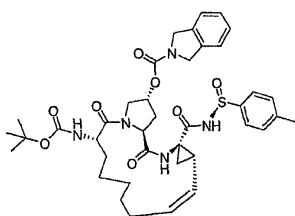
[2013]

[2014] 하기 반응식은 화합물 2601을 화합물 601로 표시하였다.



[2015]

[2016] 실시예 19-2:



화합물 2602

[2017]

[2018] (1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-디히드로-이소인돌-2-카르보닐옥실산 14-tert-부톡시카르보닐아미노-4-((S)-4-메틸벤젠술피닐)아미노카르보닐-2,15-디옥소-3,16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아테크-7-엔-18-일 에스테르는 화합물 2601의 합성에서 커플링에서의 (S)-2-메틸프로판-2-술피나미드를 (S)-4-메틸벤젠술피나미드로 대신하여 대체하여 유사한 방식으로 합성하였다.

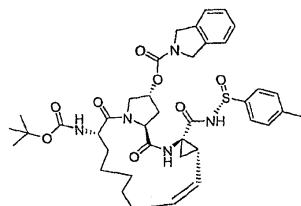
¹H NMR (d⁶-

아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.54 (m, 16 H), 1.59-1.88 (m, 4 H), 2.21-2.44 (m, 6 H), 2.58-2.66 (m, 1 H), 3.77-3.80 (m, 1 H), 4.09-4.14 (m, 1 H), 4.38 (br d, 1 H), 4.49 (t, 1 H), 4.56-4.70 (m, 4 H), 5.21 (t, 1 H), 5.36 (br s, 1 H), 5.66 (q, 1 H), 6.08 (br d, 1 H), 7.21-7.35 (m, 4 H), 7.42 (d, 2 H), 7.55 (dd, 2 H), 8.13 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 746.2 (M-1, 60), 608.1 (100).

[2019]

실시예 19-3:

[2020]



화합물 2603

[2021]

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-디히드로-이소인돌-2-카르보닐옥실산 14-tert-부톡시카르보닐아미노-4-((R)-4-메틸벤젠술피닐)아미노카르보닐-2, 15-디옥소-3, 16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-18-일 에스테르는 화합물 2601의 합성에서 커플링에서의 (S)-2-메틸프로판-2-술피나미드를 (R)-4-메틸벤젠술피나미드로 대체하여 유사한 방식으로 합성하였다.

[2022]

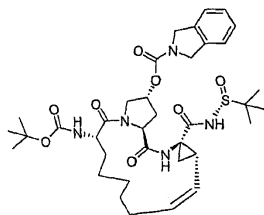
¹H NMR (d⁶-

아세톤, 400 MHz) δ 1.18-1.56 (m, 17 H), 1.73-1.87 (m, 3 H), 1.97-2.09 (m, 1 H), 2.27-2.54 (m, 6 H), 3.72-3.76 (m, 1 H), 4.12-4.16 (m, 1 H), 4.33 (br d, 1 H), 4.52 (t, 1 H), 4.59-4.68 (m, 4 H), 5.03 (t, 1 H), 5.28 (br s, 1 H), 5.62 (q, 1 H), 6.08 (br d, 1 H), 7.23-7.36 (m, 4 H), 7.43 (d, 2 H), 7.59 (d, 2 H), 8.24 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 746.3 (M-1, 70), 608.1 (100).

[2023]

실시예 19-4:

[2024]



화합물 2604

[2025]

(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-1,3-디히드로-이소인돌-2-카르보닐옥실산 14-tert-부톡시카르보닐아미노-4-((R)-2-메틸프로판-2-술피닐)아미노카르보닐-2, 15-디옥소-3, 16-디아자-트리시클로[14.3.0.0^{4,6}]논아데크-7-엔-18-일 에스테르는 화합물 2601의 합성에서 커플링에서의 (S)-2-메틸프로판-2-술피나미드를 (R)-2-메틸프로판-2-술피나미드로 대체하여 유사한 방식으로 합성하였다.

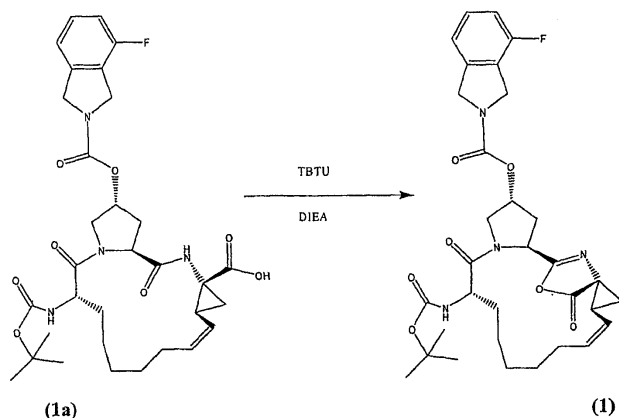
[2026]

¹H NMR (d⁶- 아세톤, 400 MHz) δ 1.04-1.51 (m, 26 H), 1.70-1.73 (m, 1 H), 1.86-

1.90 (m, 2 H), 2.38-2.46 (m, 3 H), 2.58-2.62 (m, 1 H), 3.87-3.90 (m, 1 H), 4.16-4.20 (m, 1 H), 4.46 (d, 1 H), 4.58-4.72 (m, 5 H), 4.93 (t, 1 H), 5.45 (br s, 1 H), 5.63 (q, 1 H), 6.10 (br d, 1 H), 7.23-7.36 (m, 4 H), 8.31 (br s, 1 H). MS (APCI-) m/z 712.2 (M-1).

[2027]

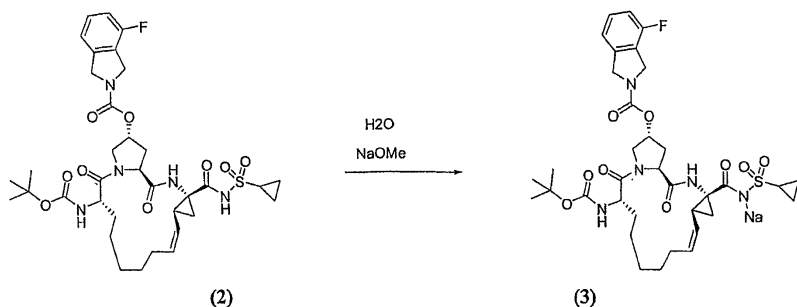
[2028] 실시예 20 (아자락톤의 제조):



[2029]

[2030] 화합물 (1)의 제조 방법: 화합물 (1a) (2.000 g, 3.181 mmol) (톨루엔 100 mL 중에서 농축시킨 후, DMA 20 mL 중의 KF 확인) 및 TBTU (1.124 g, 3.499 mmol)를 250 mL 플라스크에 첨가하였다. 이어서, DIEA (d 0.742) (1.164 mL, 6.681 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 L35:95 방법을 사용한 아세테이트 머신(machine)을 이용하는 HPLC로 주기적으로 모니터링하였다. 1시간 후, 반응은 완료된 것으로 여겨졌다. 완료시, 화합물 (1)을 물로 침전시키고 단리 및 건조시켜 스크리닝 반응을 실시하였다. 밤새 건조시킨 후에, 1.72 g을 단리하였다 (88.54% 수율) (m/e 610.28 (100.0%), 611.28 (36.4%), 612.29 (6.1%), 612.28 (2.0%), 613.29 (1.2%); C, 62.94, H, 6.44, F, 3.11, N 9.17, O 18.34). 문헌 [Burk, M. J.; Allen, J. G. J. Org. Chem. 1997, 62, 7054]을 추가로 참조하며, 상기 문헌은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[2031] 실시예 21 (염 형태의 제조 및 결정화):



[2032]

[2033] 무정질 화합물 (2) (49.90 g, 63.92 mmol)를 95:5 EtOAc:MeOH 700 mL 중에 취하여 용해시켰다. 생성된 용액을 GFF를 통해 온도 프로브, 오버헤드(overhead) 교반기, 가열 팬틀 및 농축 옆가지(concentration side arm)가 장착된 2 L의 3구 둥근 바닥 플라스크에 연마 여과한 후에 95:5 MeOH:EtOAc 200 mL로 행구었다. 모든 부피는 조 생성물 중의 실제 화합물을 기준으로 하며, 약 45 g×20배 부피 = 총 900 mL였다.

[2034] 나트륨 메탄올레이트 (15.35 mL, 67.12 mmol)를 첨가하였다. 염기 등가물의 역가는, 배치(batch)의 역가에 산 불순물 (화합물 (2) 중)의 면적%를 더하여 93.75로 측정되었다. 마지막 분량의 NaOMe를 첨가한 후에 상기 반응물은 황색에서 오렌지색으로 변하였다. 칼-피셔(Karl-Fisher, KF) 분석으로 물 함량을 측정하여 KF = 615 ppm을 산출하였다. 상기 반응 용액을 증류를 통해 농축시켰다. 약 30℃ 내부 온도에서 대략 315 mL의 용매를 진공하에 제거하였다. 농축 후의 KF는 425 ppm이었다.

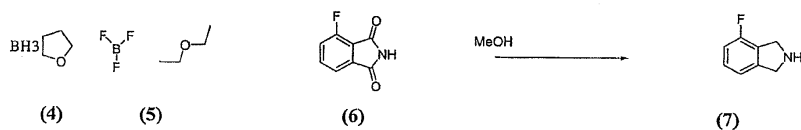
[2035] 용액이 여전히 따뜻한 동안에 물 (13.82 mL, 767.1 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물이 실온으로 냉각되도록 하였다. 물을 43℃에서 첨가하였다. 온도는 40℃로 떨어졌다. 약 15분 동안 교반한 후에 고체가 침전되었는데, 처음에는 서서히 침전되다가 나중에는 농후해져서 더이상 교반하기 어려웠으나 보다 빠르게 교반하였더니 유동하는 묽은 백색 슬러리가 생성되었고, 이것을 밤새 교반되도록 두었다.

[2036] 원심분리 샘플을 취하였고, 여액은 7 mg/mL의 밀도를 나타내었으며, 이것은 전체 4 g 손실량에 해당하는 것이었다. 고체를 EtOAc로 세척하고 건조시켜 HPLC로 확인하였다. 산 수준은 0.97이었다. 고체를 폴리프로필렌 여과포(filter cloth)로 여과하고 2배 부피의 EtOAc (90 mL)로 세척하였다. 약 10분 동안 공기 건조시킨 후, 고

체를 건조한 접시로 옮겨서 주말 동안 57℃의 진공 오븐에 두었다. 증류액을 확인하였고 손실량은 4.02 g이었다. 상기 물질은 0.83% 산을 함유하며 98.8% 순수하였다 (면적%에 의한 순도).

[2037] 4일 후에는 상기 물질 (41.9 g)을 오븐에서 꺼내었고, 46.65 g이라는 이론적 수율 (출발 물질의 역가를 기준으로 함)을 기준으로 할 때 질량 수율은 90%였다. 범핑(bumping)으로 인해 증류시에 약 2 내지 3%의 양이 추가로 손실되었다. NMR은 상기 물질이 미량 수준의 EtOAc를 함유하는 것을 밝혀냈고, 기체 크로마토그래피에 의한 잔류 용매 분석에서는 3742 ppm의 EtOAc 및 1279 ppm의 EtOH가 확인되었다.

[2038] 실시예 22 (플루오로이소인돌렌의 제조):



[2039]

[2040] 기계적 교반기가 장착된 50 L 반응기에서 THF (1500 mL) 중 이미드 (화합물 (6))의 4.3℃ 용액에 BF₃OEt₂ (화합물 (5))를 첨가 깔때기를 통해 서서히 첨가하였다 (약 15분의 첨가 기간). 온도가 4.8℃로 안정화된 후 (약 40 분), THF 중 BH₃ (화합물 (4))을 다음과 같이 4번에 나누어 서서히 첨가하였다:

[2041] 1) 4800 mL (20분의 첨가 기간)

[2042] 2) 4800 mL (15분의 첨가 기간)

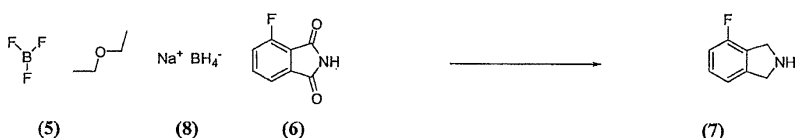
[2043] 3) 4800 mL (10분의 첨가 기간)

[2044] 4) 2500 mL (20분의 첨가 기간).

[2045] 상기 반응물을 탈기시켰으나 안정하다고 여겨져서 빙조를 치웠다. 20분 후에는 생성된 용액을 수증기 중탕을 통해 30℃ 표적 온도로 약 10분 동안 가열하였다. 상기 용액을 약 15분 동안 방치하여 발열 반응으로 인해 용액의 온도가 안정화되도록 한 후에 밤새 60℃에서 N₂하에 환류시켰다. 1시간 후, 일부 백색 고체가 용액 중에 가시화되었고, 2시간 동안 환류시킨 후에 샘플을 꺼내어 분석하였다 (MeCN 1 mL 및 2 내지 3 방울의 진한 HCl 중에 피펫 팁을 희석시킴). 원하는 생성물은 주요 성분이었다. 상기 반응물이 61℃에서 밤새 교반되도록 하였다.

[2046] 추가의 2시간 후에 샘플을 꺼내었고, 이는 반응이 더이상 진행되지 않고 있음을 보여주었다. 가열을 멈추고 상기 반응물이 실온으로 냉각되도록 한 후에 11.5℃가 되도록 하였다. 첨가 깔때기를 통해 메탄올을 첨가 (서서히)하고, 격렬하게 탈기시키면서 온도를 16.4℃로 올렸다. 계속 첨가하여 온도가 18.0℃를 넘지 않게 했다. 처음 1500 mL를 첨가한 후에는 반응이 계속 발열을 일으키지 않았다. 일단 첨가가 완료된 후, 반응 내용물을 진공하에 농축시켰다 (회전증발기 4시간). 일단 모든 물질은 용기 중량을 측정해 둔(tared) 20 L 벌브(bulb)에 넣었고, 중량비 (wt %) 측정은 HPLC로 수행하였다. 환원에 의해 생성물 414.2 g (91% 수율, 8421 g 중 4.9 wt %)을 수득하였다.

[2047] 실시예 23 (플루오로이소인돌렌의 별법의 제조):



[2048]

[2049] THF 40 mL 중 3-플루오로프탈산이미드 (화합물 (6))의 슬러리를 빙/수조에서 4℃로 냉각시켰다. BF₃ 에테레이트 (23.0 mL, 2.0 당량) (화합물 (5))를 상기 슬러리에 2분에 걸쳐 첨가하였다. BF₃ 에테레이트 첨가 완료 후, 상기 용액을 실온으로 가온시키고 1시간 더 교반하였다. 슬러리는 매우 묽어졌고, 실린지를 통해 편리하게 옮길 수 있었다. 본원에서는 상기 슬러리를 슬러리 A라고 지칭한다.

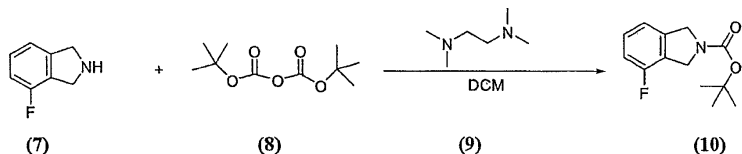
[2050] 응축기, N₂ 유입구, 온도 프로브 및 기계적 교반기가 장착된 3구 1 L 둥근 바닥 플라스크에서 THF (250 mL) 중 NaBH₄의 슬러리 (화합물 (8))에 BF₃ 에테레이트 (57.6 mL, 5.0 당량)를 -20℃에서 20분에 걸쳐 첨가 깔때기를

통해 조심스럽게 첨가하였다. 본원에서는 상기 슬러리를 슬러리 B라고 지칭한다. 이어서, 욕조를 치우고, 슬러리 B를 약 45분에 걸쳐 실온으로 가온시켜서 1시간 동안 교반하고, 35 내지 38℃로 가열하였다.

[2051] 슬러리 A를 12번으로 나누어 5 mL 실린지로 25분에 걸쳐 슬러리 B에 조심스럽게 첨가하였고, 이때 슬러리 A의 각 일부를 첨가한 후에는 탈기를 제어하였다. 혼합물의 온도가 안정화된 후에 63.4℃에서 환류 가열하였다. 환류를 24시간 동안 지속시켰고, 이때 반응이 완료된 것이 HPLC로 입증되었다. 빙조를 이용하여 상기 혼합물을 0℃로 냉각시키고 MeOH 150 mL를 서서히 첨가하여 과량의 보란을 켄칭시킨 후, 빙조를 치우고 상기 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 상기 혼합물을 여과하고, 습윤 케이크를 MeOH 40 mL로 세척하였다. 습윤 케이크에는 생성물이 함유되어 있지 않음이 HPLC로 입증되었다. HPLC 검정으로 확인했을 때, 여액은 생성물 10.51 g을 함유하였다. 여액을 농축시켜 조 생성물로서의 황색 고체 (84.35% 수율)를 수득하였다.

[2052] 실시예 24 (플루오로이소인돌렌의 정제 방법):

단계1

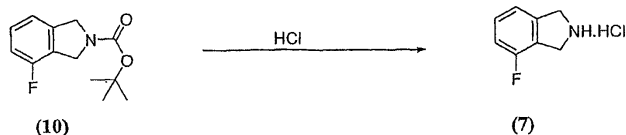


[2053]

[2054] 화합물 (7)을 디클로로메탄 (DCM) 90 mL 중에 슬러리화하고, 교반 막대, N₂ 배출구 및 온도 프로브가 장착된 500 mL 플라스크에서 2.7℃로 냉각시켰다 (빙/수조 사용). 디클로로메탄 (30 mL) 중 Boc 무수물 (화합물 (8))의 용액을 상기 반응 용기에 10분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 첨가 완료 후, TMEDA (상기에서 반응 화살표 위쪽에 도시한 화합물 (9))를 15분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 온도를 15℃ 미만으로 유지하고, 상기 혼합물이 밤새 교반되도록 하였다.

[2055] 이어서, 상기 반응물을 3.0℃로 냉각시켰다. HCl 용액 (2 N, 200 mL)을 상기 반응물에 서서히 첨가하면서, 반응 온도를 10℃ 또는 그 미만으로 유지시켰다. 10분 동안 교반시킨 후, 상기 혼합물을 1 L 분별 깔때기에 옮겼다. 진탕 후에는 상 파괴가 관찰되었다. 유기 층을 분리해 내고, 산성 수성 층을 DCM (50 mL)으로 역추출하였다. 유기 층을 분리해 내고, 2개의 유기 층을 합하였다. 합한 유기 층을 염수 (150 mL)로 세척하였다. TMEDA-HCl 염의 완전한 제거는 합한 유기 층의 NMR 분석으로 입증되었다. 유기 층을 진공하에 오일로 농축시켰다. 모든 잔류 DCM의 제거를 보조하기 위해서, 조 오일을 에틸 아세테이트 160 mL 중에 희석하고, 회전증발기를 사용한 증발에 의해 에틸 아세테이트-오일 혼합물 120 mL를 제거하였다. 남아있는 에틸 아세테이트-오일 혼합물 용액을 추가로 희석하여 다음 단계로 진행시켰다.

단계2



[2056]

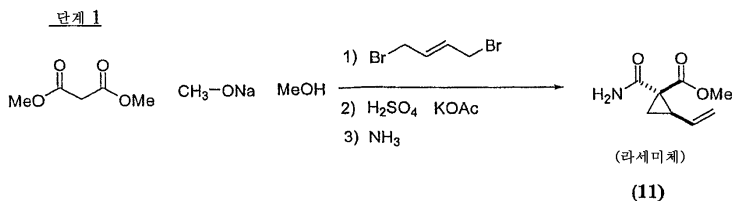
[2057] 화합물 (10)의 에틸 아세테이트-오일 혼합물을 차가운 욕조에서 2℃로 냉각시키고, 디옥산 중 4 M HCl을 (약 20분에 걸쳐) 서서히 첨가하였다. 상기한 차가운 욕조를 치우고, 혼합물이 밤새 가온 및 교반되도록 하였다. 30분 내지 40분 후에는 백색 고체가 가시화되었다. 15시간 후에는 분석용 샘플을 취하였다. 샘플의 HPLC 분석은 반응 완료를 보여주었다. 메틸 t-부틸 에테르 (MTBE) (183 mL)를 상기 현탁액에 첨가하여, 추가의 생성물을 침전시켰다. 1시간 후, 상기 혼합물로부터 샘플을 취하여 원심분리하였다. 상기 원심분리 샘플에 대한 HPLC 분석은, 상기 원심분리물이 P2 2.29 mg/mL를 함유함을 보여주었다. 또다른 샘플을 3시간 동안 교반시킨 후에 분석했을 때에는, 여액이 거의 동량의 P2를 함유하는 것으로 나타났다. 상기 반응 혼합물을 GF/F (부흐너 (Buchner) 깔때기)로 여과하고, 케이크를 MTBE (각 세척 1회 당 50 mL씩)로 2회 세척하였다. 습윤 케이크를 HPLC로 분석하여, 2가지 불순물 (불순물 1: 8.9% 면적%; 불순물 2: 0.44% 면적%)을 수득하였다.

[2058] 고체를 이소프로필 아세테이트 (iPac) 200 mL 중에서 3시간 동안 실온에서 슬러리화하였다. 샘플을 취하여 원심분리하였다. 원심분리된 고체의 분석은 불순물 1이 감소되었고 (2.1% 면적%) 불순물 2가 완벽하게 없어졌음을 보여주었다. iPac 100 mL를 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 2시간 더 교반하였다. HPLC는 상기 고체가 여전히 약 0.8% 면적%의 불순물 1을 함유함을 보여주었다. 혼합물을 여과하고, 습윤 케이크 (0.7% A%

불순물 1 함유)를 iPAc 150 mL 중에 실온에서 밤새 재슬러리화하였다.

[2059] 상기 반응 혼합물을 GF/F (부흐너 깔때기)로 여과하고, 케이크를 iPAc로 2회 세척 (1회 세척 당 50 mL씩 사용)하였다. 습윤 케이크를 HPLC로 분석하였다 (화합물 (10) > 99.5% 면적%). 습윤 케이크를 40℃의 진공 오븐에서 밤새 건조시켜, 회백색 고체를 생성물 (9.15 g, 58.0% 전체 수율)로서 수득하였다.

[2060] 실시예 25 (1,2-치환된 시클로프로판의 제조 방법):



[2061]

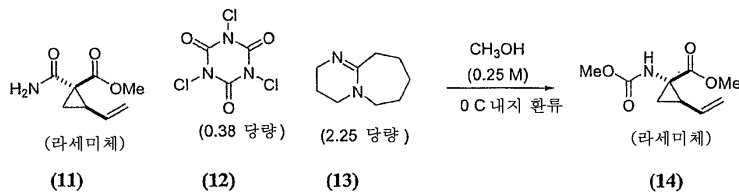
[2062] 시클로프로필말로네이트 형성: 5 L의 4구 플라스크에 (E)-1,4-디브로모부트-2-엔 (182 g, 850.9 mmol), 메탄올 (450 mL) 및 디메틸 말로네이트 (102.4 mL, 893.4 mmol)를 충전하고, 수조 중에서 모든 디브로모부텐이 용해될 때까지 22℃로 가온시켰다. 이어서, 나트륨 메탄올레이트 (408.6 mL, 1787 mmol)를 상기 반응물에 서서히 첨가하였다. 나트륨 메탄올레이트 50 mL를 첨가한 다음, 상기 수조에 얼음을 넣어 반응 온도를 제어한 후에 첨가 속도를 조정하여 온도가 30℃ 내지 33℃ 사이로 유지되도록 하였다. 첨가 완료 후 (약 20분)에는 얼음을 치우고 반응물을 따뜻한 수조로 옮겨서 온도가 30℃ 내지 34℃ 사이로 유지되도록 하였다. 1시간 후에는 TLC에서 1,4-디브로모부텐의 부재에 의해 상기 반응이 완료된 것으로 판단되었다 (EMD 실리카 겔 60 F254, 250 μ m 층 두께, 유리 플레이트, 9:1 hexan/EtOAc, p-아니스알데히드로 염색한 후에 1,4-디브로모부텐은 R_f = 0.7에서 희미한 자주색으로 염색된 UV-활성 스팟이었고, R_f = 0.2에서 청색/분홍색 스팟이었던 디메틸 말로네이트 바로 위쪽인 R_f = 0.3에서 생성물이 청색/녹색 스팟으로 나타났음). 이어서, 황산 (12.52 g, 127.6 mmol)을 증가시키면서 첨가하여, 임의의 잉여 염기를 중화시키고, 일단 pH가 7 미만이면 칼륨 아세테이트 (4 g, 40.76 mmol)를 첨가하여 pH가 다시 7이 되도록 하였다. 이어서, 상기 반응물을 농축시켜 메탄올을 제거함으로써, 오일 및 나트륨 염을 수득하였다. 이어서, 물 (800 mL)을 첨가한 후에 EtOAc (1 L)를 첨가하고, 상기 반응물을 분별 깔때기로 옮겼다. 층을 분리하여 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척한 후에 오일로 농축시켰다. 이 오일을 메탄올 (300 mL) 중에 취하고 농축시켜 잔류 EtOAc를 제거하였다.

[2063] 아미노화: 상기 제조한 시클로프로필 말로네이트를 함유하는 3 L 플라스크에 암모니아 (1094 mL, 7658 mmol)를 충전시키고, 상기 반응물의 마개를 닫은 후에 내부 온도 40℃로 가열하였다. 12시간 후, 상기 반응물을 빙조에서 내부 온도 10℃로 냉각시킨 후에 마개를 열고 상기한 바와 같은 TLC로 반응을 검정하였다. TLC는 시클로프로필 말로네이트 및 모노아미드의 혼합물 (아미드가 약간 풍부)을 보여주었다 (1:1 hexan/EtOAc, p-아니스알데히드로 염색한 후에 시클로프로필 말로네이트는 R_f = 0.9에서 청색/녹색 스팟으로 나타났고, 원하는 모노아미드는 R_f = 0.5에서 갈색 스팟으로 나타났으며, 비스-아미드는 R_f = 0.1에서 갈색 스팟으로 나타났음). 20시간 후, 시클로프로필 말로네이트의 강도가 TLC에서 약해졌고 비스-아미드인 듯한 일부 침전물이 관찰되었다. 30시간 후에는 더 많은 침전물이 관찰되었고, 시클로프로필 말로네이트는 희미하였으나 명확하게 가시적이었다. 그러나, TLC는 비스-아미드가 늘어나고 있음을 보여주었고 (1:1 hexan/EtOAc, p-아니스알데히드 염색, 비스-아미드는 모노아미드와 동일 색상인 갈색 기본 스팟으로 나타났음), 따라서 상기 반응물을 후처리하였다.

[2064] 후처리: 상기 반응물을 10℃ (내부 온도)로 냉각시키고 마개를 열었다. 상기 반응물을 GF-F 필터지로 여과하여 고체를 제거하였고, 이것은 비스-아미드인 것으로 확인되었으며, 이후에는 회전증발기에서 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 10:1 EtOAc/헵탄 (300 mL) 중에 슬러리화하고 여과하여 제1 수확물을 수득하였고, 이것을 고진공하에 40℃에서 2시간 동안 건조시켰다 (69.9 g을 수득함). 액체를 농축시켜 수득한 황색 고체를 또한 10:1 EtOAc/헵탄 (100 mL) 중에서 슬러리화하고 여과하여 제2 수확물을 수득하였으며, 이것을 고진공하에 40℃에서 2시간 동안 건조시켰다 (33.5 g을 수득함). 여액을 점착성 고체로 농축시켜 EtOAc (약 50 mL) 중에 취하고 가열하여 고체를 용해시켰다. 헵탄 (약 5 mL)을 첨가하고 용액이 실온에서 8시간 동안 교반되도록 하였다. 상기 반응물을 결정화하고, 황색 결정을 단리하여 고진공하에 40℃에서 30분 동안 건조시켜서, 점성이 있는 생성물 (20.8 g)을 수득하였다. 모든 3가지 수확물 전체는 124.2 g 또는 86% 수율이었다. 처음 2가지 수확물의 NMR은 유사하였고, 3번째 수확물에는 약 25% 양의 시클로프로필 말로네이트가 존재하였다. 상기 3가지 수확물을 합하여 EtOAc (700 mL) 중에 취하고 55℃로 가열하여 여과하였고, 여액을 결정이 형성되는 약 1/2 부

피로 농축시켰다. 상기 용액을 55℃로 가열하였고, 이 온도에서 균질해졌으며, 헵탄 (70 mL)을 첨가하였다. 헵탄 첨가시 상기 용액은 탁해졌고, 혼탁성이 거의 없어질 때까지 더 많은 헵탄을 첨가하였다. 용액을 빙조에서 1시간 동안 냉각시키고, 결정을 필터지에서 수집하여 40℃ 오븐에서 30분 동안 건조시켰다 (백색 결정, 90.5 g을 수득함). 액체를 약 1/4 부피로 농축시켜 생성된 결정을 필터지에 수집하여 제2 수확물을 수득하였다 (백색 결정, 12.0 g을 수득함) (전체 수율 71%).

단계 2



[2065]

[2066]

반응: 대기로 개봉된 22 L 플라스크에 (1R,2R)-메틸 1-카르바모일-2-비닐시클로프로판카복실레이트 (270 g, 1596 mmol) (화합물 (11)), 메탄올 (10배 부피, 2.7 L) 및 2,3,4,6,7,8,9,10-옥타히드로피리미도[1,2-a]아제핀 (541 mL, 3591 mmol) (화합물 (13))을 충전한 후에 빙조에서 12℃로 냉각시켰다. 이어서, 1,3,5-트리클로로-1,3,5-트리아진-2,4,6-트리온 (130 g, 559 mmol) (화합물 (12))을 대략 5 g씩 약 45분의 시간에 걸쳐 첨가하여, 온도를 출발 온도의 약 2 내지 3℃로 유지시켰다. 첨가 완료 후에 빙조를 치우고, 상기 반응물이 26℃로 가온되도록 하였다 (1시간). 그러나, TLC는 출발 물질이 존재함을 나타내어 (EMD 실리카 겔 60 F254, 250 μ m 층 두께, 유리 플레이트, 1:1 헥산/EtOAc, 아니스알데히드를 사용한 염색, SM은 R_f = 0.5에서 갈색 스팟으로 나타났고, N-클로로 중간체는 R_f = 0.8에서 분홍색 스팟으로 나타났음), 화합물 (12) (15 g)를 26℃에서 4번에 걸쳐 추가로 첨가하였다. TLC는 출발 물질이 부재하며 오직 클로로아미드에 상응하는 스팟 (약간의 줄무늬가 있음)만이 존재함을 보여주었다. 이어서, 상기 용액을 환류 가열하고 TLC로 모니터링했다. 2시간 후에는 TLC에서 생성물 및 미량의 N-클로로 중간체가 존재하는 것으로 나타났다 (1:1 헥산/EtOAc, 아니스알데히드 염색 후에 생성물이 R_f = 0.8에서 짙은 청색 스팟으로 나타났음). 2.5시간 후에는 어떠한 N-클로로 중간체도 관찰되지 않았으며, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 다음날에 후처리하였다

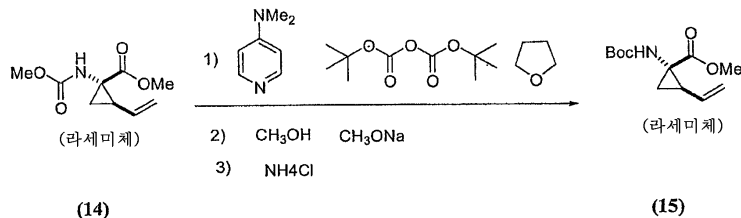
[2067]

후처리: 상기 반응물을 회전증발기에서 증발시켜 침전물-함유 오일로 농축시킨 후에 EtOAc (2.4 L) 중에 취하고 NaOH (1 N, 1.5 L), HCl (1 N, 1.5 L) 및 염수 (200 mL)로 연속 세척하였다. NaOH 층을 EtOAc 750 mL로 역추출하고, 동일 EtOAc 용액을 사용하여 HCl 및 염수 층을 역추출하였다. 유기 층을 합하고 감압하에 농축시켜 조 생성물 (화합물 (14))을 호박색 오일 (246 g, 77% 수율)로서 수득하였다.

[2068]

과량의 화합물 (12)가 첨가되면 생성물과 반응해서 과다 산화된 부산물이 형성될 수 있으므로 그렇지 않도록 주의 기울였다.

단계 3



[2069]

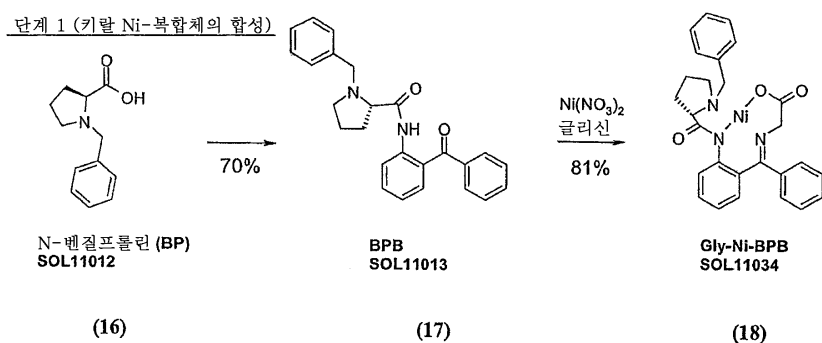
[2070]

온도 프로브가 장착된 5 L 4구 플라스크에 THF (1.25 L) 중 화합물 (14) (242 g, 1215 mmol), N,N-디메틸피리딘-4-아민 (29.7 g, 243 mmol) 및 THF (750 mL) 중 boc 무수물 (345 g, 1579 mmol, 약 1.3 당량)을 충전하였다. 용액을 2시간 동안 환류 가열하였고, 이 시점에 TLC (EMD 실리카 겔 60 F254, 250 μ m 층 두께, 유리 플레이트, 3:1 헥산/EtOAc, 화합물 (14)는 R_f = 0.45에서 청색 스팟으로 나타났고, 생성물은 R_f = 0.25에서 청색 스팟으로 나타났음)는 모든 화합물 (14)이 소모되고 생성물로 확실하게 전환되었음을 나타내었다. 이어서, 상기 반응물을 빙조에서 3℃ (내부 온도)로 냉각시켰다. 메탄올 (1.25 L) 및 나트륨 메탄올레이트 (83.3 mL, 364 mmol)를 10분의 시간에 걸쳐 첨가하고, 상기 반응물이 2시간 동안 3℃에서 교반되도록 하였다. 1/2시간 후의 TLC는 다음의 3가지 화합물을 확인시켜 주었다: 중간체인 비스 카르바메이트, Boc-카르바메이트의 가수분해로 형성된 메틸카르바메이트, 및 메틸카르바메이트의 가수분해로 형성된 원하는 Boc-카르바메이트 (3:1

헥산/EtOAc, 아니스알데히드로 염색함). 메틸카르바메이트는 $R_f = 0.25$ 에서 청색 스팟으로 나타났고, 비스 카르바메이트는 $R_f = 0.45$ 에서 청색 스팟으로 나타났고, Boc-카르바메이트는 비스-카르바메이트의 바로 위인 $R_f = 0.5$ 에서 황색 스팟으로 나타났음).

[2071] 상기 혼합물을 염화암모늄 (19.5 g, 364 mmol)을 함유하는 3 L 둥근 바닥 플라스크에 옮기고 오일로 농축하여 상기 반응물을 후처리하였다. 오일을 밤새 보관하였다. 이어서, 잔류물에 물 (500 mL)을 첨가한 후에 EtOAc (1.5 L)를 첨가하고, 짙은색 오일을 15분 동안 교반하여 모든 물질을 완전히 용해시켰다. 이어서, 균질 혼합물을 4 L 분별 깔때기로 옮기고 HCl (1 M, 1 L)을 첨가하였다. 층을 분리하고 유기 층을 최소량의 염수 (100 mL)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (600 mL)로 역추출하고, 합한 유기 추출물을 짙은 색 오일 (309 g)로 농축시켰다. NMR은 약 6 mol% EtOAc, 또는 약 2 중량% EtOAc를 밝혀냈다. 수성 층을 EtOAc (600 mL)로 2회 역추출하였으나, 매우 소량의 생성물 (2 g 미만)만이 수득되어 폐기하였다. 생성물 물질의 역가를 표준물에 대하여 HPLC로 측정하였고, 85% (수율 88.6%, 조 중량 105%)인 것으로 밝혀졌다.

[2072] 실시예 26 (1,1,2-치환된 시클로프로판을 제조하는 별법의 방법):



[2073]

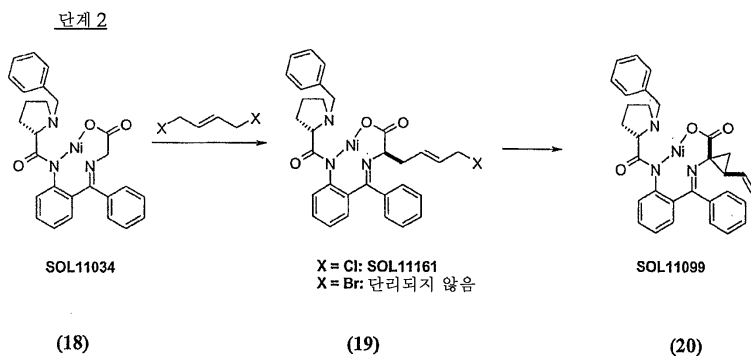
[2074] (S)-BPB (SOL11013)

[2075] (S)-Bn-Pro-OH (98.0 g, 0.48 mol) (화합물 (16)) 및 N-메틸이미다졸 (86.2 g, 1.05 mol)을 DCM (500 mL) 중에 용해하고 0℃로 냉각시켰다. 메탄술포닐 클로라이드 (57.4 g, 0.50 mol)를 10분 이내에 첨가하고, 온도를 -10℃와 +7℃ 사이에서 유지시켰다. 상기 혼합물을 0℃에서 90분 동안 교반하였다. 2-아미노벤조페논 (84.7 g, 0.43 mol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 주변 온도에서 90분 동안 교반한 후에 5시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에 이것을 수성 염화암모늄 및 물로 세척하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시킨 후에 활성 목탄으로 처리하여 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 이것을 증발시켰다. 오일성 오렌지색 잔류물을 에탄올로부터 결정화하여 생성물을 황색 고체 (115 g, 70%)로서 수득하였다.

[2076] (S)-BPB-Ni-Gly-복합체 (SOL11034)

[2077] 메탄올 (210 mL) 중 SOL11013 (28.4 g, 73.7 mmol) (화합물 (17))의 교반된 용액에 $\text{Ni}_2(\text{NO}_3)_3$ (42.9 g, 148 mmol) 및 글리신 (27.7 g, 369 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 37℃로 가열하였다. 메탄올 (100 mL) 중 KOH (29 g, 516 mmol)의 용액에 신속하게 첨가하였다. 이어서, 상기 혼합물을 55℃로 90분 동안 가열하였다. 이것을 0℃로 냉각시킨 후에 아세트산 (30 mL, 30℃까지의 발열 반응)을 첨가하여 켄칭시켰다. 이어서, 동일 부피의 물을 서서히 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 적색 고체를 여과로 분리하고 DCM 중에 용해시켰다. 남아있는 물을 분리하였다. 유기 층을 건조 (Na_2SO_4)시키고 많이 증발시켰다. 잔류물을 TBME로부터 결정화하고 밤새 HV에서 60℃에서 건조시켰다. 수율은 오렌지색 내지 적색의 고체 29.6 g (81%)이었다.

[2078] ($\alpha_D^{20} + 2020^\circ$, $c = 1.0$, MeOH; Lit.³: $+2006^\circ$)

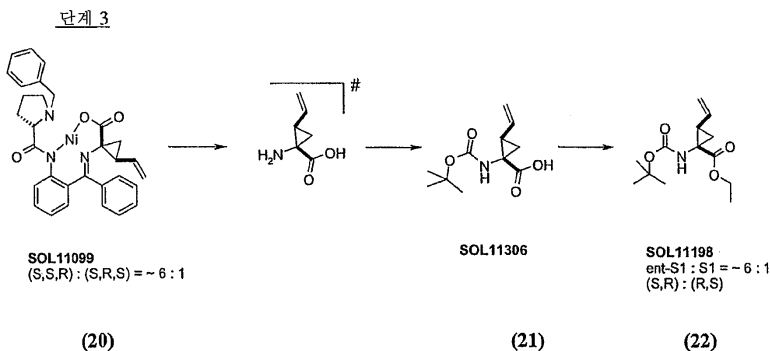


[2079]

[2080] SOL11161 및 그의 상응하는 에피머 SOL11099의 각 부분입체이성질체는, HPLC 및 LC-MS에서는 동일한 체류 시간을 보여주었지만 MS에서는 달랐다.

[2081] 단계 2a: SOL11034 (4.98 g, 10.0 mmol) (화합물 (18))를 20℃에서 무수 아세토니트릴 중에 용해하였다 (수조). 1,4-디클로로-2-부텐 (3.13 g, 25.0 mmol)을 첨가하였다. 5분 후에는 미분된 수산화나트륨 (4.0 g, 100 mmol)을 한번에 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. LC-MS 및 HPLC 분석은 출발 물질에서 SOL11161 (dr 약 12:1) (화합물 (19))로의 전환이 완벽함을 보여주었다. 아세토니트릴 (10 mL) 중 아세트산 용액 (5 mL)을 첨가하여 상기 반응을 퀀칭시켰다. 이것을 여과하고 고체 잔류물을 DCM으로 세척하였다. 합한 유기물을 건조해질 때까지 증발시키고 수시간 동안 HV에서 추가로 건조시켜서, 여전히 과량의 알킬화 시약을 함유하는 적색 수지 (6.68 g)를 수득하였다. 남아있는 미량의 아세트산을 제거하기 위해서, 상기 잔류물에 톨루엔 (10 mL)을 첨가하여 짙은 적색 용액을 수득하였고, 이것을 건조해질 때까지 증발시켰다 (2회).

[2082] 단계 2b: 무수 톨루엔 (50 mL)을 분자내 알킬화 단계용 용매로서 첨가한 후에 THF (15 mmol) 중 1 M LiHMDS 용액을 첨가하였다. 90분 후에 실시한 LC-MS 분석은 SOL11161에서 SOL11099로의 완전한 전환을 보여주었다. 아세토니트릴 (10 mL) 중 아세트산 용액 (5 mL)을 첨가하여 상기 반응물을 다시 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 1 N 수성 중탄산나트륨 (조심스럽게), 물 및 염수로 2회 세척한 후에 Na₂SO₄상에서 건조 및 증발시켜, 부분입체이성질체 비율이 약 6:1인 SOL11099 (화합물 (20)) 6.43 g을 적색 수지로서 수득하였다.



[2083]

[2084] 단계 3a: Ni-복합체를 가수분해하기 위해서, 단계 2b의 잔류물을 이소프로판올 (5 mL) 중에 용해하였다. 이소프로판올 중 염화수소 용액 (5 내지 6 M, 4 mL) 및 물 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 상기 반응물을 HPLC 및 LC-MS로 모니터링하였다. 복합체로부터의 니켈 이온 절단은 신속하게 수행되었으나, 이민에서 유리 아미노산 및 리간드 BPB로의 가수분해는 이 조건하에 다소 서서히 진행되었다. 완전한 가수분해 후에, 상기 혼합물을 건조해질 때까지 증발시키고 HV 중에 24시간 동안 보관하였다.

[2085] 단계 3b: 단계 3a의 잔류물을 디옥산 (40 mL) 중에 용해하였다. 1 N 중탄산나트륨 용액을 서서히 첨가한 후에 (CO₂ 발생) 디옥산 (20 mmol) 중 Boc₂O 용액 (3.20 g, 15 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. iV에서 디옥산이 제거되었다 (혼합물의 부피가 절반이 될 때까지의 증발시킴). 1 N 수산화나트륨을 첨가하여 pH를 10으로 조정하였다. 수성 층을 TBME로 4회 세척하였다. 이어서, 디클로로메탄 (DCM) (동일 부피)을 첨가하고, 수성 층에 1 N 황산을 첨가하여 pH 1이 될 때까지 산성화시켰다. 층을 분리하고 수성

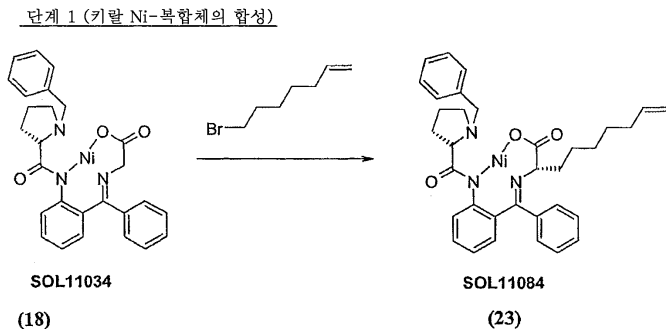
물을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 1 N 황산, 물 및 염수로 세척한 후에 건조 (Na_2SO_4) 및 증발시켜, 황색 수지 1.62 g을 수득하였다. 이것은 여전히 유의한 양의 BPB를 함유하였기 때문에 기재한 바와 같이 추출, 세척 및 역추출을 반복하였다 (pH 10이 되도록 조정하는 것으로 시작하여 상기한 바와 같이 진행함). 조 SOL11306 (화합물 (21)) 1.14 g을 수득하였고, 이것은 여전히 약간의 BPB를 함유하였다.

[2086] 단계 3c: 단계 3b의 조 물질 400 mg을 DMF (10 mL) 중에 실온에서 용해하였다. 고체 중탄산나트륨 (840 mg, 10 mmol)을 첨가한 후에 요오도에탄 (1.09 g, 7 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 TBME로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 수율: 300 mg (계산치 33%) SOL11198 (ent-S1:S1 = 85:15 = 70% ee) (화합물 (22)).

[2087] (S)-BPB-Ni-Gly를 사용하면 주로 거울상이성질체 ent-S1이 수득된다. 그러나, (R)-BPB-Ni-Gly는 쉽게 구할 수 있고, 주요 거울상이성질체로서 S1을 수득할 때와 동일한 방식으로 사용할 수 있다.

[2088] 추가로, 하기 문헌을 참조하며 이들 모두가 그 전문이 본원에 참고로 포함된다: ["Synthesis of (1R,2S)-1-Amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic Acid Vinyl-ACCA) Derivatives: Key Intermediates for the Preparation of Inhibitors of the Hepatitis C Virus NS3 Protease." Beaulieu, Pierre L.; Gillard, James; Bailey, Murray D.; Boucher, Colette; Ducepe, Jean-Simon; Simoneau, Bruno; Wang, Xiao-Jun; Zhang, Li; Grozinger, Karl; Houpis, Ioannis; Farina, Vittorio; Heimroth, Heidi; Krueger, Thomas; Schnaubelt, Juergen, Journal of Organic Chemistry (2005), 70(15), 5869-5879], ["General method for the asymmetric synthesis of α -amino acids via alkylation of the chiral nickel(II) Schiff base complexes of glycine and alanine." Belokon, Yu. N.; Bakmutov, V. L.; Chernoglazova, N. I.; Kochetkov, K. A.; Vitt, S. V.; Garbalinskaya, N. S.; Belikov, V. M., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1988), (2), 305-12] 및 ["Improved procedures for the synthesis of (S)-2-[N-(N'-benzyl-prolyl)amino]benzophenone (BPB) and Ni(II) complexes of Schiff's bases derived from BPB and amino acids." Belokon, Yuri N.; Tararov, Vitali I.; Maleev, Viktor I.; Savel'eva, Tatiana F.; Ryzhov, Michael G., Tetrahedron: Asymmetry (1998), 9(23), 4249-4252].

[2089] 실시예 27 (치환된 헵텐의 제조 방법):





수동 다채널 피펫을 사용하고, 플레이트에 기포가 들어가지 않게 주의하면서, 단계 2.2.6으로부터의 희석된 NS3/NS4A-2 50 μ l를 단계 2.2.7에서의 플레이트의 웰 A02-H12에 가하였다. 수동 다채널 피펫을 사용하고, 플레이트에 기포가 들어가지 않게 주의하면서, 단계 2.2.5에서의 약물 희석 플레이트 내 웰들의 25 μ l를 단계 2.2.8에서의 검정 플레이트 내 상응하는 웰들로 옮겼다. 다채널 피펫의 팁은 각 열의 화학물 전달시마다

교체하였다. 수동 다채널 피펫을 사용하고, 플레이트에 기포가 들어가지 않게 주의하면서, 단계 2.2.9에서의 검정 플레이트로부터의 웰을 각 웰에서 75 μ l 중 35 μ l를 5회 흡인 및 분배함으로써 혼합하였다. 다채널 피펫의 팁은 각 열의 웰 혼합시마다 교체하였다. 플레이트를 폴리스티렌 플레이트 덮개로 덮고, NS3 프로테아제 및 샘플 화합물을 함유하는 단계 2.2.10으로부터의 플레이트를 실온에서 10분 동안 예비-인큐베이션하였다. 단계 2.2.11로부터의 플레이트를 예비-인큐베이션하면서, RETS1 기질을 15 mL 폴리프로필렌 원심분리 튜브에서 희석하였다. RETS1 기질을 8 μ M로 희석하였다 (1:80.75의 646 μ M 스톡 - 646 μ M 스톡 65 μ l + 검정 완충제 5184 μ l).

[2105] 상기 단계의 플레이트를 예비-인큐베이션한 후, 수동 다채널 피펫을 사용해서 기질 25 μ l를 플레이트 상의 모든 웰에 가하였다. 플레이트를 단계 2.2.10에서와 같이 신속하게 혼합하되, 웰에서 100 μ l 중 65 μ l를 혼합하였다.

[2106] 플레이트를 몰레큘라 디바이시스 스펙트라맥스 제미니(Molecular Devices SpectraMax Gemini) XS 플레이트 판독기 상에서 동적 모드로 판독하였다. 판독 세팅값: 판독 시간: 30분, 간격: 36초, 판독: 51, 여기 λ : 335 nm, 방출 λ : 495 nm, 컷오프(cutoff): 475 nm, 오토믹스(Automix): off, 보정(Calibrate): 1회, PMT: 높음, 판독/웰: 6, Vmax pts: 21 또는 28/51 (반응 직선성의 길이에 따라 달라짐).

[2107] 4개의 파라미터 곡선 피트(fit) 방정식을 이용하여 IC₅₀을 결정하고, 하기 Km을 사용해서 Ki로 전환시켰다:

[2108] 전장 이. 콜라이 NS3 - 2.03 μ M

[2109] 전장 BV NS3 - 1.74 μ M

[2110] 여기서, $K_i = IC_{50}/(1+[S]/K_m)$

[2111] ELISA에 의한, HCV 서브-게놈 레플리콘(replicon), GS4.3 내 선별가능한 마커 단백질, 네오마이신 포스포트랜스퍼라제 II (NPTII)의 정량화

[2112] HuH-7 간종양 세포에서 안정하게 유지된 HCV 서브-게놈 레플리콘 (I377/NS3-3', 관리 번호 AJ242652)을 문헌 [Lohmann et al. Science 285:110-113 (1999)]에 따라 생성시켰다. GS4.3으로 표시되는 레플리콘-함유 세포 배양물을 크리스토프 시거(Christoph Seeger) 박사 (미국 펜실바니아주 필라델피아 폭스 체이스 캔서 센터, 인스티튜트 포 캔서 리써치(Institute for Cancer Research))로부터 얻었다.

[2113] GS4.3 세포를, 37°C, 5% CO₂ 하에서 L-글루타민 200 mM (100 \times) (깁코(Gibco) 25030-081), 비-필수 아미노산 (NEAA) (바이오위태커(Biowhittaker) 13-114E), 열-실활화된 (HI) 소 태아 혈청 (FBS) (하이클론(Hyclone) SH3007.03) 및 750 μ g/mL 제네티신 (G418) (깁코 10131-035)를 보충한 DMEM (깁코 11965-092) 중에서 유지하였다. 세포를 2일 내지 3일마다 1:3 또는 4로 분리하였다.

[2114] 검정을 수행하기 24시간 전에, GS4.3 세포를 수집하여 계수하고, 96-웰 플레이트 (코스타 3585)에서 100 μ l 표준 유지 배지 (상기) 중 7500개 세포/웰로 플레이트팅하고, 상기 조건하에 인큐베이션하였다. 검정을 개시하기 위해, 배양 배지를 제거하고, 세포를 PBS (깁코 10010-023)로 1회 세척하고, 어세이 미디엄(Assay Medium) 90 μ l (DMEM, L-글루타민, NEAA, 10% HI FBS, G418 없음)를 첨가하였다. 억제제를 어세이 미디엄 중 10 \times 스톡으로 만들어 (10 μ M에서 56 pM까지의 최종 농도로 3배 희석, 최종 DMSO 농도 1%) 10 μ l를 2벌 웰에 가하고, 플레이트를 살짝 흔들어 혼합하고 상기와 같이 72시간 동안 인큐베이션하였다.

[2115] NPTII ELISA 키트를 아그디아, 인크.(AGDIA, Inc.)에서 구하였다 (네오마이신 포스포트랜스퍼라제 II에 대하여 화합물을 직접 사용하는 ELISA 시험 시스템(Compound direct ELISA test system for Neomycin Phosphotransferase II), PSP 73000/4800). 제조사의 지침을 따르되, 일부 변경하였다. 10 \times PEB-1 용해 완충제가 500 μ M PMSF (시그마(Sigma) P7626, 이소프로판올 중 50 mM 스톡)를 포함하도록 만들었다. 72시간 동안 인큐베이션한 후, 세포를 PBS로 1회 세척하고, PMSF를 함유하는 PEB-1 150 μ l를 웰 마다 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 격렬하게 15분 동안 교반한 후에 -70°C에서 동결하였다. 플레이트를 해동하고, 용해물을 철저히 혼합하고, 100 μ l를 NPTII ELISA 플레이트에 가하였다. 표준 곡선을 작성하였다. DMSO-처리된 대조군 세포로부터의 용해물을 모아서 PMSF를 함유하는 PEB-1을 사용하여 단계적으로 희석하고, ELISA 플레이트의 2벌 웰에 초기 용해물 양 150 μ l 내지 2.5 μ l의 범위로 가하였다. 또한, 완충제 단독 100 μ l를 블랭크(blank)로서 2벌로 가하였다. 플레이트를 밀폐시켜 실온에서 2시간 동안 완만하게 교반하였다. 포획 인큐베이션 후, 플레이트를 PBS-T (0.5% Tween-20, PBS-T는 ELISA 키트에서 제공됨)로 세척 (5 \times 300 μ l)하였다. 검출을 위해, 지침

에 따라 효소 접합체 희석제 MRS-2 (5×)의 1×희석물을 PBS-T 중에서 만들고, 여기에 효소 접합체 A 및 B의 1:100 희석물을 첨가하였다. 플레이트를 재밀폐하고, 뚜껑을 덮어 교반하면서 실온에서 2시간 동안 인큐베이션 하였다. 이어서, 세척을 반복하고, 실온 TMB 기질 100 μ l를 첨가하였다. 대략 30분 동안 인큐베이션 (실온, 교반, 뚜껑을 덮음)한 후, 3 M 황산 50 μ l를 사용해서 반응을 중지시켰다. 플레이트를 몰레큘라 디바이시스 베르사맥스(Molecular Devices Versamax) 플레이트 판독기를 이용하여 450 nm에서 판독하였다.

[2116] 억제 효과를 DMSO-처리된 대조군 신호의 백분율(%)로 표시하고, 4-파라미터 방정식 $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$ (식 중, C는 최대 활성의 절반 또는 EC₅₀임)을 사용해서 억제 곡선을 산출하였다.

[2117] 활성 실시예:

표 9

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀	레플리콘 EC ₅₀
100	D	D
101	D	D
102	D	C
103	D	D
104	D	D
105	D	D
106	C	A
107	D	B
108	D	B
109	D	B
110	C	B
111	D	D
112	D	D
113	D	C
114	D	D
115	D	D
116	D	B
117	D	D
118	D	D
119	D	C
120	D	D
121	C	C
122	D	B
123	D	B
124	B	n/a
125	B	n/a
126	A	n/a

[2118]

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀	레플리콘 EC ₅₀
127	B	n/a
128	A	n/a
129	B	n/a
130	D	B
131	D	B
132	D	D
133	D	B
134	D	D
135	D	B
136	D	A
137	D	D
138	D	C
139	C	A
140	D	C
141	D	D
142	D	B
143	D	D
144	D	B
145	D	D
146	D	A
147	A	n/a
148	A	n/a
149	D	A
150	D	A
151	B	n/a
152	D	A
153	A	n/a
154	B	n/a
155	D	C
156	D	C
157	D	D
158	D	D
159	D	C
160	D	D
161	D	D
162	D	D
163	D	B
164	D	D

[2119]

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀	레플리콘 EC ₅₀
165	D	D
166	D	D
167	D	B
168	D	B
169	D	B
170	D	D
171	D	D
172	D	D
173	D	D
174	D	D
175	D	A
176	D	A
177	D	B
178	D	D
179	D	D
180	D	D
181	C	B
182	D	C
183	D	D
184	D	B
185	D	B
186	D	C
187	D	C
188	D	D
189	D	C
190	D	D
191	D	C
192	D	B
193	D	C
194	D	B
195	D	A
196	D	B
197	D	B
198	D	C
199	D	B
237	D	A
238	D	B
239	D	D

[2120]

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀	레플리콘 EC ₅₀
240	D	C
241	D	C
242	D	B
243	D	D
244	D	D
245	D	C
246	D	C
247	D	D
248	D	C
249	D	C
250	D	C
251	D	B
252	D	B
253	D	B
254	D	C
255	D	D
256	D	D
257	D	D
258	D	D
259	D	D
260	D	D
261	D	C
262	D	C
263	D	D
264	B	A
265	D	D
266	D	D
267	D	D
268	D	D
269	D	D

[2121]

표 10

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀	레플리콘 EC ₅₀
200	D	D
201	D	D
202	D	B
203	C	A
204	D	D
205	D	C
206	D	D
207	D	D
208	D	B
209	D	D
210	D	D
211	D	D
212	D	C
213	D	D
214	D	D
215	D	D
216	D	D
217	D	D
218	D	D
219	D	B
220	D	C
221	D	B
222	D	B
223	D	C
224	C	B
225	D	D
226	D	D
227	D	D
228	D	D
229	D	C
230	D	C
231	D	D
232	D	D
233	D	D
234	D	D
235	D	D
236	D	D

[2122]

표 11

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀	레플리콘 EC ₅₀
300	C	n/a
301	B	n/a
302	B	n/a
303	A	n/a
304	B	n/a
305	B	n/a
306	A	n/a
307	B	n/a
308	A	n/a
309	B	n/a
310	A	n/a
311	B	n/a
312	C	n/a
313	B	n/a
314	D	B
315	B	n/a
316	B	n/a
317	C	A
318	C	A

[2123]

표 12

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀
400	B
401	B
402	A
403	B
404	B
405	B
406	A
407	A
408	B
409	B
410	A
411	A
412	B
413	A
414	A
415	A

[2124]

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀
416	B
417	B
418	A
419	B
420	A
421	A
422	A
423	B
424	A
425	A
426	A
427	A
428	B
429	B

[2125]

표 13

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀
500	A
501	A
502	A
503	A

[2126]

표 14

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀	레플리콘 EC ₅₀
600	D	C
601	D	C
602	C	C
603	C	C
604	A	A
605	C	C
606	C	C
607	A	n/a
608	A	n/a
609	D	C
610	C	A
611	C	B

[2127]

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀	레플리콘 EC ₅₀
612	C	C
613	C	C
614	C	C
615	C	B
616	C	C
617	D	A
618	D	B
619	D	C
620	C	B
621	A	A
622	B	B
623	B	n/a
624	B	C
625	B	B
626	C	B
627	D	D
628	C	C
629	C	B
630	C	B
631	D	C
632	C	B
633	C	C
634	C	B
635	D	C
636	C	D
637	D	A
638	C	A
639	C	A
640	D	A
641	D	B
642	C	A
643	C	A
644	D	C
645	D	n/a
646	C	A
647	D	B
648	C	A

[2128]

표 15

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀	레플리콘 EC ₅₀
701	D	D
702	C	C
703	C	C
704	B	n/a
705	D	D
706	D	D

[2129]

표 16

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀
801	B

[2130]

표 17

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀	레플리콘 EC ₅₀
900	D	D
901	D	D
902	D	D
903	D	D
904	D	D
905	D	D
906	D	D
907	D	C
908	C	B
909	D	D
910	D	C
911	C	B
912	D	D
913	D	C
914	D	D
915	D	D
916	D	C
917	D	D
918	D	C
919	D	B
920	D	D

[2131]

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀	레플리콘 EC ₅₀
921	D	C
922	D	C
923	D	C
924	D	D
925	D	D
926	D	D
927	D	D
928	D	D
929	D	D

[2132]

표 18

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀	레플리콘 EC ₅₀
1001	D	B
1002	D	D
1003	D	C
1004	D	D
1005	D	D
1006	D	B
1007	D	B
1008	D	D
1009	D	D
1010	D	D
1011	D	C
1012	D	D
1013	D	D
1014	D	D
1015	D	D
1016	D	D
1017	C	A
1018	D	C
1019	D	C

[2133]

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀	레플리콘 EC ₅₀
1020	D	D
1021	B	A
1022	D	D
1023	D	C
1024	D	D
1025	D	D
1026	D	B
1027	D	D
1028	D	D
1029	D	B
1030	D	
1031	D	C
1032	D	D

[2134]

표 19

화합물	NS3-NS4A IC ₅₀	레플리콘 EC ₅₀
2001	A	N/A
2002	B	N/A
2003	B	N/A
2004	C	N/A
2005	D	C
2006	C	N/A
2007	C	B
2008	C	B
2009	B	N/A
2010	B	N/A
2011	A	N/A

[2135]

표 20

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀	화합물	NS3-NS4 IC ₅₀
2101	B	2128	B
2102	B	2129	B
2103	C	2130	B
2104	B	2131	B
2105	C	2132	B
2106	D	2133	B
2107	C	2134	C
2108	B	2135	C
2109	B	2136	B
2110	B	2137	A
2111	B	2138	A
2112	B	2139	A
2113	B	2140	A
2114	B	2141	B
2115	D	2142	B
2116	B	2143	A
2117	C	2144	A
2118	C	2145	A
2119	C	2146	A
2120	C	2147	A
2121	C	2148	B
2122	C	2149	B
2123	C	2150	B
2124	B	2151	C
2125	C	2152	B
2126	B	2153	B
2127	B	2154	B

[2136]

표 21

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀	화합물	NS3-NS4 IC ₅₀
2201	C	2227	B
2202	B	2228	B
2203	C	2229	B
2204	C	2230	B
2205	C	2231	B
2206	B	2232	B
2207	B	2233	C
2208	C	2234	C

[2137]

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀	화합물	NS3-NS4 IC ₅₀
2209	C	2235	C
2210	C	2236	C
2211	C	2237	C
2212	C	2238	C
2213	B	2239	C
2214	C	2240	C
2215	C	2241	C
2216	B	2242	C
2217	C	2243	C
2218	D	2244	D
2219	B	2245	D
2220	C	2246	C
2221	C	2247	A
2222	C	2248	B
2223	C	2249	C
2224	B	2250	B
2225	B	2251	D
2226	B	2252	C

[2138]

표 22

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀	화합물	NS3-NS4 IC ₅₀
2301	B	2312	C
2302	B	2313	C
2303	C	2314	C
2304	C	2315	C
2305	C	2316	C
2306	C	2317	C
2307	C	2318	C
2308	C	2319	D
2309	C	2320	D
2310	C	2321	C
2311	C	2322	D

[2139]

표 23

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀
2401	D
2402	D
2403	C
2404	C

[2140]

표 24

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀
2501	A
2502	A

[2141]

표 25

화합물	NS3-NS4 IC ₅₀
2601	A
2602	B
2603	B
2604	A

[2142]

표 26

화합물	EC ₅₀
2137	A
2138	C
2139	C
2142	A
2143	A
2144	C

[2143]

[2144] 여기서,

[2145] A는 표시된 바와 같이 10 μ M 초과 IC₅₀ 또는 EC₅₀을 나타내고,

[2146] B는 표시된 바와 같이 10 μ M 미만의 IC₅₀ 또는 EC₅₀을 나타내고,

[2147] C는 표시된 바와 같이 1 μ M 미만의 IC₅₀ 또는 EC₅₀을 나타내며,

[2148] D는 표시된 바와 같이 0.1 μ M 미만의 IC₅₀ 또는 EC₅₀을 나타냄.

[2149] 결론

[2150] HCV NS3 프로테아제의 강력한 소분자(small molecule) 억제제가 개발되었다.

- [2151] 본 발명을 구체적인 실시양태를 언급하며 기재하였지만, 당업자는 본 발명의 진정한 사상과 범위에서 벗어나지 않고도 각종 변화가 가해질 수 있고 등가물이 대체될 수 있음을 이해해야 한다. 추가로, 특별한 상황, 물질, 조성, 공정, 공정 단계(들)에 맞게 본 발명의 목적, 사상 및 범위에 많은 변형이 가해질 수 있다. 이러한 모든 변형은 첨부하는 청구의 범위에 속한다.