



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0086081
(43) 공개일자 2009년08월10일

(51) Int. Cl.
C07D 409/12 (2006.01) C07D 333/40 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7010572
(22) 출원일자 2007년11월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2009년05월22일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2007/002064
(87) 국제공개번호 WO 2008/058393
국제공개일자 2008년05월22일
(30) 우선권주장
60/858,939 2006년11월15일 미국(US)

(71) 출원인
바이로켄 파마 인코포레이티드
캐나다, 퀘벡 에이취7브이 4에이7, 라발, 275 아르망-프라피에르 블루바르
(72) 발명자
찬 천 쿵, 라발
캐나다, 퀘벡 에이취7브이 4에이7, 아르망-프라피에르 블루바르 275, 바이로켄 파마 인코포레이티드 내
쿠마 다스, 산조이
캐나다, 퀘벡 에이취7브이 4에이7, 아르망-프라피에르 블루바르 275
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 38 항

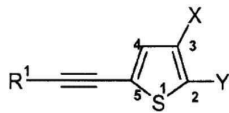
(54) 플라비바이러스 감염의 치료 또는 예방용 티오펜 유사체



(57) 요약

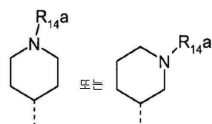
본 발명은 하기 화학식 IA로 표시되는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 약학적으로 허용가능한 그의 용매화합물에 관한 것으로, 상기 화합물은 플라비바이러스 바이러스 감염의 치료에 유용하다:

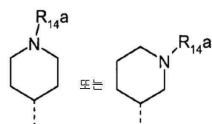
[화학식 IA]

(IA)



(식 중, R¹ 은 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬; X 는  ; M 은  ; R₆ 는 R¹³ 에 의해 4번 위치에서 치



환되는 시클로헥실; R⁶ 는  또는 비치환 또는 R¹⁴ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 시클로헥실; Y, R^{14a} 및 R¹⁴ 는 발명의 상세한 설명에서 정의한 바와 같음).

(72) 발명자

포이썬, 칼

캐나다, 퀘벡 에이치7브이 4에이7, 아르망-프라피
에르 블드라발 275

야노폴로스, 콘스탄틴, 쥐.

캐나다, 퀘벡 에이치7브이 4에이7, 아르망-프라피
에르 블드라발 275

파라듀, 가이

캐나다, 퀘벡 에이치7브이 4에이7, 아르망-프라피
에르 블드라발 275

베일란코트, 루이스

캐나다, 퀘벡 에이치7브이 4에이7, 아르망-프라피
에르 블드라발 275

데니스, 릴

캐나다, 퀘벡 에이치7브이 4에이7, 아르망-프라피
에르 블드라발 275

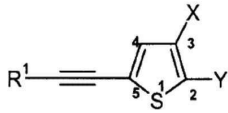
특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 IA:

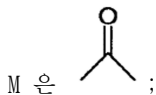
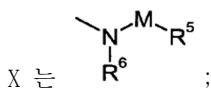
[화학식 IA]

(IA)

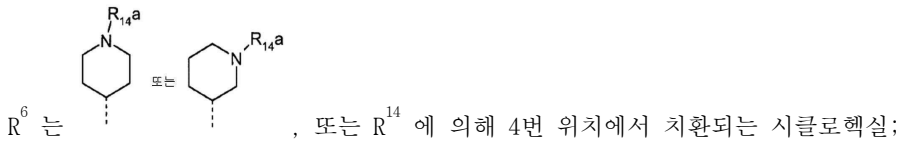


(식 중,

R¹은 C₁-C₆의 알킬 또는 C₃-C₆의 시클로알킬;



R⁵ 는 비치환 또는 R¹³ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 시클로헥실;



Y 는 COOR⁷, COCOOR⁷, P(O)OR^aOR^b, S(O)OR⁷, S(O)₂OR⁷, 테트라졸, CON(R⁷)CH(R⁷)COOR⁷, CONR⁸R⁹, CON(R⁷)-SO₂-R⁷, CONR⁷OH 및 할로젠;

R⁷, R⁸ 및 R⁹ 는 각각 독립적으로 H, 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₁₋₁₂ 알킬, 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₂₋₁₂ 알케닐, 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₂₋₁₂ 알키닐, 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴, 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₇₋₁₆ 아르알킬, 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 5-12원의 헤테로아릴, 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 6-18원의 헤테로아르알킬, 비치환 또는 R¹² 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 3-12원의 헤테로사이클, 또는 비치환 또는 R¹² 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 4-18원의 헤테로사이클-알킬, 또는

R⁸ 및 R⁹ 는 질소 원자와 함께 비치환 또는 R¹² 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 3-10원의 헤테로사이클, 또는 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 5-12원의 헤테로아릴을 형성하고;

R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 H, 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₁₋₁₂ 알킬, 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₂₋₁₂ 알케닐, 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₂₋₁₂ 알키닐, 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴, 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는

2회 이상 치환되는 C₇₋₁₆ 아르알킬, 비치환 또는 R¹¹에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 5-12원의 헤테로아릴, 비치환 또는 R¹¹에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 6-18원의 헤테로아르알킬, 비치환 또는 R¹²에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 3-12원의 헤테로사이클, 또는 비치환 또는 R¹²에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 4-18원의 헤테로사이클-알킬로부터 선택되고, 또는

R^a 및 R^b는 산소 원자와 함께 R¹⁰에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 5-10원의 헤테로사이클 또는 R¹¹에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 5-12원의 헤테로아릴을 형성하고;

R¹⁰는 할로젠, 옥소, -NH₂, -NH(C₁₋₄ 알킬), -N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHC(O)H, -N(C₁₋₄ 알킬)C(O)H, -N(C₁₋₄ 알킬)COC(C₁₋₄ 알킬), -NHCOC(C₁₋₄ 알킬), -C(O)H, -C(O)C₁₋₄ 알킬, 카르복시, -C(O)OC(C₁₋₄ 알킬), 히드록실, C₁₋₄ 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, -S(O)₀₋₂H, -S(O)₀₋₂C₁₋₄ 알킬, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ 알킬), -SO₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHSO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂C₁₋₄ 알킬, 또는 -NHSO₂C₁₋₄ 알킬;

R¹¹은 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 할로젠화 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, -NH₂, -NH(C₁₋₄ 알킬), -N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHC(O)H, -N(C₁₋₄ 알킬)C(O)H, -N(C₁₋₄ 알킬)COC(C₁₋₄ 알킬), -NHCOC(C₁₋₄ 알킬), -C(O)H, -C(O)C₁₋₄ 알킬, 카르복시, -C(O)OC(C₁₋₄ 알킬), 히드록실, C₁₋₆ 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, -S(O)₀₋₂H, -S(O)₀₋₂C₁₋₄ 알킬, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ 알킬), -SO₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHSO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂C₁₋₄ 알킬, 또는 -NHSO₂C₁₋₄ 알킬;

R¹²는 할로젠, 옥소, C₁₋₆ 알킬, 할로젠화 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, -NH₂, -NH(C₁₋₄ 알킬), -N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHC(O)H, -N(C₁₋₄ 알킬)C(O)H, -N(C₁₋₄ 알킬)COC(C₁₋₄ 알킬), -NHCOC(C₁₋₄ 알킬), -C(O)H, -C(O)C₁₋₄ 알킬, 카르복시, -C(O)OC(C₁₋₄ 알킬), 히드록실, C₁₋₆ 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, -S(O)₀₋₂H, -S(O)₀₋₂C₁₋₄ 알킬, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ 알킬), -SO₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHSO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂C₁₋₄ 알킬, 또는 -NHSO₂C₁₋₄ 알킬;

R¹³은 OH, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 할로젠화 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로젠화 C₁₋₆ 알콕시, 시아노, 니트로, -NH₂, -NH(C₁₋₄ 알킬), -N(C₁₋₄ 알킬)₂, -CONH₂, CONH(C₁₋₄ 알킬), -CON(C₁₋₄ 알킬)₂, -NHC(O)H, -N(C₁₋₄ 알킬)C(O)H, -N(C₁₋₄ 알킬)COC(C₁₋₄ 알킬), -NHCOC(C₁₋₄ 알킬), -C(O)H, -C(O)C₁₋₄ 알킬, 카르복시, -C(O)OC(C₁₋₄ 알킬), -S(O)₀₋₂C₁₋₄ 알킬, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ 알킬), -SO₂N(C₁₋₄ 알킬)₂, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂H, -N(C₁₋₄ 알킬)SO₂C₁₋₄ 알킬, -NHSO₂C₁₋₄ 알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₆₋₁₄ 아릴옥시, 또는 C₆₋₁₄ 아릴옥시-C₁₋₆ 알킬;

R¹⁴는 OH, 할로젠, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬-CO-NH-, C₁₋₆ 알킬-CO-N(C₁₋₆ 알킬)-, 또는 헤테로아릴;

R^{14a}는 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬, 할로젠화 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬-CO-, -S(O)₀₋₂C₁₋₄ 알킬, 헤테로아릴 또는 C₆₋₁₄ 아릴임)

로 표시되는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 Y는 COOR⁷이고, R⁷은 수소, 메틸, 또는 에틸인 화합물.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 Y는 COOR⁷이고, R⁷은 수소인 화합물.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R¹⁴는 히드록시, 플루오르, C₁₋₆의 알콕시, 또는 트리아졸인 화합물.

청구항 5

청구항 4 에 있어서, 상기 R¹⁴는 히드록시, 메톡시, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸인 화합물.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R¹은 비치환 또는 -NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 또는 OH 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환된 C₁₋₆의 알킬 또는 C₃₋₆의 시클로알킬인 화합물.

청구항 7

청구항 6 에 있어서, 상기 R¹은 C₁₋₆의 알킬 또는 C₃₋₆의 시클로알킬인 화합물.

청구항 8

청구항 4 에 있어서, 상기 R¹은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실인 화합물.

청구항 9

청구항 6 에 있어서, 상기 R¹은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸인 화합물.

청구항 10

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 상기 X는 -NR⁶-CO-R⁵이고, R⁵는 비치환 또는 히드록시, 할로젠, C₁₋₆의 알킬, 할로젠화 C₁₋₆의 알킬, C₁₋₆의 알콕시, 할로젠화 C₁₋₆의 알콕시, 시아노, 니트로, -NH₂, -NH(C₁₋₄알킬), 또는 -N(C₁₋₄알킬)₂ 에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실이고, 4번 위치의 치환체는 카르보닐기에 대하여 트랜스 위치인 화합물.

청구항 11

청구항 10 에 있어서, 상기 R⁵는 비치환 또는 히드록시, 할로젠, C₁₋₆의 알킬, 할로젠화 C₁₋₆의 알킬, C₁₋₆의 알콕시, 할로젠화 C₁₋₆의 알콕시, 시아노, 니트로, -NH₂, -NH(C₁₋₄알킬), 또는 -N(C₁₋₄알킬)₂ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환된 시클로헥실인 화합물.

청구항 12

청구항 10 에 있어서, 상기 R⁵는 히드록시, 할로젠, C₁₋₆의 알킬, 할로젠화 C₁₋₆의 알킬, C₁₋₆의 알콕시, 할로젠화 C₁₋₆의 알콕시, 시아노, 니트로, -NH₂, -NH(C₁₋₄알킬), 또는 -N(C₁₋₄알킬)₂ 에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실인 화합물.

청구항 13

청구항 10 에 있어서, 상기 R⁵는 C₁₋₆의 알킬에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실인 화합물.

청구항 14

청구항 10 에 있어서, 상기 R⁵은 메틸에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실인 화합물.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R⁶은 하나 이상의 히드록시, 할로젠, C₁₋₆의 알킬 또는 C₁₋₆의 알콕시에 의해 1회 또는 2회 이상 치환된 시클로헥실인 화합물.

청구항 16

청구항 15 에 있어서, 상기 R⁶은 히드록시, 할로젠, C₁₋₆의 알킬, 또는 C₁₋₆의 알콕시에 의해 4번 위치에서 1회 또는 2회 이상 치환된 시클로헥실인 화합물.

청구항 17

청구항 15 에 있어서, 상기 R⁶은 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실이고, 4번 위치의 치환체는 아미노기에 대하여 트랜스 위치인 화합물.

청구항 18

청구항 15 에 있어서, 상기 R⁶은 히드록시 또는 C₁₋₆의 알콕시에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실인 화합물.

청구항 19

청구항 15 에 있어서, 상기 R⁶은 히드록시에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실인 화합물.

청구항 20

제15항에 있어서, 상기 R⁶은 메톡시에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실인 화합물.

청구항 21

청구항 17 에 있어서, 상기 R⁶은 히드록시 또는 C₁₋₆의 알콕시에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실인 화합물.

청구항 22

청구항 17 에 있어서, 상기 R⁶은 히드록시에서 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실인 화합물.

청구항 23

청구항 17 에 있어서, 상기 R⁶은 메톡시에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실인 화합물.

청구항 24

청구항 1 또는 2 에 있어서,

상기 R¹은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥틸, 또는 시클로헥실;

R⁵은 비치환 또는 히드록시, C₁₋₄의 알킬, 또는 C₁₋₄의 알콕시에 의해 1회 또는 2회 이상 치환된 시클로헥실;

R⁶은 비치환 또는 히드록시, 플루오르, C₁₋₄의 알콕시, C₁₋₄의 알킬 또는 할로젠화 C₁₋₄의 알킬에 의해 치환된 시클

로핵실;

Y는 COOH인 화합물.

청구항 25

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로핵실)-(트랜스-4-메틸-시클로핵산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카복실산;

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로핵실)-(트랜스-4-메틸-시클로핵산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카복실산;

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로핵산카르보닐)-(시스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로핵실)-아미노]-티오펜-2-카복실산;

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로핵산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로핵실)-아미노]-티오펜-2-카복실산;

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(시스-4-히드록시-시클로핵실)-(트랜스-4-메틸-시클로핵산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카복실산;

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로핵산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카복실산; 히드로클로라이드;

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로핵산카르보닐)-(4-시스-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로핵실)-아미노]-티오펜-2-카복실산;

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로핵산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로핵실)-아미노]-티오펜-2-카복실산; 및

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-플루오르-시클로핵실)-(트랜스-4-메틸-시클로핵산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카복실산

로부터 선택되는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 26

청구항 1 내지 25 중 어느 한 항에 따른 1종 이상의 화합물 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 27

청구항 1 내지 25 중 어느 한 항에 따른 1종 이상의 화합물 및 1종 이상의 추가 제제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 28

청구항 27 에 있어서, 상기 1종 이상의 추가 제제는 바이러스 세린 프로테아제 억제제, 바이러스 중합효소 억제제, 바이러스 헬리카제 억제제, 면역조절제, 산화방지제, 항균제, 치료 백신, 간장 보호제, 안티센스제 (antisense agent), HCV NS2/3 프로테아제의 억제제 및 내부 리보솜 부착부(IRES)의 억제제로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 29

청구항 28 에 있어서, 상기 1종 이상의 추가 제제는 리바비린 및 인터페론-α로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 30

청구항 28 에 있어서, 상기 1종 이상의 추가 제제는 리바비린 및 폐길화(pegylated) 인터페론-α로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 31

숙주의 C형 간염 바이러스 감염을 치료하기 위한, 청구항 1 내지 25 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 32

청구항 31 에 있어서, 하나 이상의 제제를 추가로 포함하는 용도.

청구항 33

청구항 32 에 있어서, 상기의 하나 이상의 추가 제제는 바이러스 세린 프로테아제 억제제, 바이러스 중합효소 억제제, 바이러스 헬리카제 억제제, 면역조절제, 산화방지제, 항균제, 치료 백신, 간장 보호제, 안티센스제 (antisense agent), HCV NS2/3 프로테아제의 억제제 및 내부 리보솜 부착부(IRES)의 억제제로부터 선택되는 용도.

청구항 34

청구항 32 에 있어서, 상기의 하나 이상의 추가 제제는 리바비린 및 인터페론-α 로부터 선택되는 용도.

청구항 35

청구항 32 에 있어서, 상기의 하나 이상의 추가 제제는 리바비린 및 페길화(pegylated) 인터페론-α 로부터 선택되는 용도.

청구항 36

청구항 31 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, 상기 숙주는 인간인 용도.

청구항 37

3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로-헥산카르보닐)-아미노]-5-이오도-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르;

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르;

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르;

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(tert-부톡시카르보닐)아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르;

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르;

3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-이오도-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르; 또는

3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-트리메틸-실라닐에틸닐-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르.

로부터 선택되는 화합물.

청구항 38

3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로-헥산카르보닐)-아미노]-5-이오도-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르;

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르;

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르;

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(tert-부톡시카르보닐)아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르;

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르;

3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-이오도-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르; 또는

3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-트리메틸-실라닐에티닐-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르

로부터 선택되는 화합물의, 청구항 1 내지 25 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 합성하기 위한 용도.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 신규 화합물 및 이 신규 화합물을 사용하는 플라비바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

배경기술

<2> 간염은 전 세계적으로 퍼져있는 질병이다. 그의 본성은 일반적으로 바이러스지만, 알려진 다른 원인이 있다. 바이러스 간염은 간염의 가장 일반적인 형태이다. 거의 75만 명의 미국사람들이 매년 간염에 걸리고, 이들 중에서, 15만명 이상은 C형 간염 바이러스("HCV")에 감염된다.

<3> HCV 는 플라비바이러스과(Flaviviridae family)에 속하는 양성 가닥 RNA 바이러스이고, 돼지 콜레라 바이러스 및 소 설사성 바이러스(BVDV)를 포함하는 페스티바이러스(pestiviurs)와 밀접한 관련이 있다. HCV 는 상보성 음성 가닥 RNA 주형(템플레이트)의 생성을 통해 복제되는 것을 생각된다. 바이러스용 충분한 배양 복제 시스템의 부족으로 인해, HCV 입자는 풀(pooled) 인간 플라즈마로부터 분리되고, 전자 현미경에 의해 약 50-60 nm 의 직경을 갖는 것을 확인했다. HCV 게놈은 3009-3030개의 아미노산의 폴리프로틴의 암호를 지정하는 약 9600 bp 의 단일 가닥, 양성센스 RNA 인데, 상기 아미노산은 성숙 바이러스 단백질 코아, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B)로 공- 및 후번역적으로 분열된다. 구조 당단백질, 즉 E1 및 E2 는 바이러스 지질 외피에 끼워지고, 안정한 2분체(heterodimer)를 형성하는 것을 생각된다. 또한, 구조 코아 단백질은 바이러스 성 RNA 게놈과 상호작용하여 뉴클레오캡시드를 형성하는 것으로 생각된다. NS2-NS5 지정 비(非)구조 단백질은 바이러스 복제 및 증합효소, 프로테아제 및 헬리카제를 포함하는 단백질 가공과 관련된 효소 기능을 갖는 단백질을 포함한다.

<4> HCV 에 의한 오염의 주된 원천은 혈액이다. 건강 문제로서의 HCV 감염의 중요성은 고위험군 중의 만연에 의해 설명된다. 예를 들어, 서구에서의 혈우병의 60%-90% 및 정맥내 약물 남용자의 80% 초과는 만성적으로 HCV 에 감염되어 있다. 정맥내 약물 남용자에 대해, 만연은 연구 집단에 따라 약 28%-70% 이다. 후수혈과 관련된 신규 HCV 감염의 부분은 혈액 공여자를 가려내기 위해 사용된 진단 도구의 발전으로 인해 최근에 현저히 감소되었다.

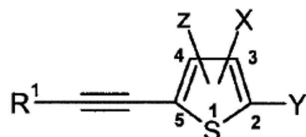
<5> 페길화(pegylated) 인터페론과 리바비린의 결합으로, 만성 HCV 5 감염을 선택적으로 치료한다. 이 치료는 가장 일반적인 게놈타입(1a 및 1b)으로 감염된 대다수의 환자에서 지속적 바이러스 반응(SVR)을 제공하지 않는다. 더욱이, 상당한 부작용은 현재의 투약에의 순응을 방해하고, 일부 환자에서의 복용량 감소 및 중지를 필요로 할 수 있다.

<6> 따라서, 플라비바이러스 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 항바이러스제의 개발에 대한 필요가 크게 증가하고 있다.

발명의 상세한 설명

<7> 하나의 측면에서, 본 발명은 하기 식 I 의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 제공한다:

<8> [화학식 I]

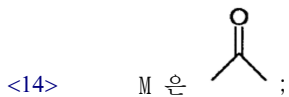
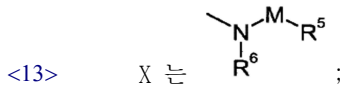


<9>

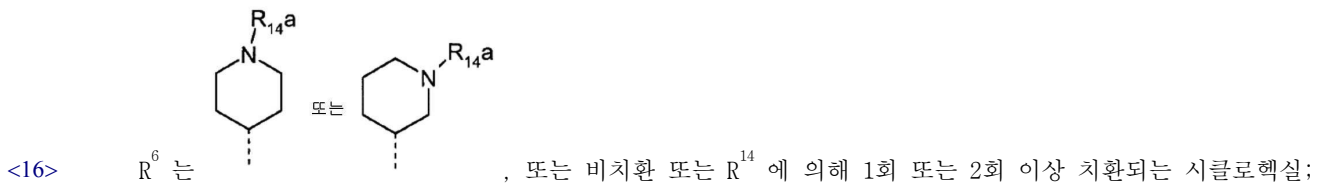
<10> (식 중,

<11> R¹ 은 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 또는 C₆₋₁₄ 아릴이고, 이는 -NH(C₁₋₄ 알킬), -N(C₁₋₄ 알킬)₂, 히드록실, NH₂, 3-12원의 헤테로사이클, 또는 NHSO₂C₆₋₁₈ 아릴에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되고;

<12> Z 는 H, 할로젠, 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₁₋₆ 알킬, 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₂₋₆ 알케닐, 또는 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₂₋₆ 알키닐;



<15> R⁵ 는 비치환 또는 R¹³ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 시클로헥실;



<17> Y 는 COOR⁷, COCOOR⁷, P(O)OR^aOR^b, S(O)OR⁷, S(O)₂OR⁷, 테트라졸, CON(R⁷)CH(R⁷)COOR⁷, CONR⁸R⁹, CON(R⁷)-SO₂-R⁷, CONR⁷OH 및 할로젠;

<18> R⁷, R⁸ 및 R⁹ 는 각각 독립적으로 H, 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₁₋₁₂ 알킬, 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₂₋₁₂ 알케닐, 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₂₋₁₂ 알키닐, 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴, 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₇₋₁₆ 아르알킬, 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 5-12원의 헤테로아릴, 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 6-18원의 헤테로아르알킬, 비치환 또는 R¹² 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 3-12원의 헤테로사이클, 또는 비치환 또는 R¹² 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 4-18원의 헤테로사이클-알킬, 또는

<19> R⁸ 및 R⁹ 는 질소 원자와 함께 비치환 또는 R¹² 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 3-10원의 헤테로사이클, 또는 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 5-12원의 헤테로아릴을 형성하고;

<20> R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 H, 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₁₋₁₂ 알킬, 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₂₋₁₂ 알케닐, 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₂₋₁₂ 알키닐, 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴, 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₇₋₁₆ 아르알킬, 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 5-12원의 헤테로아릴, 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 6-18원의 헤테로아르알킬, 비치환 또는 R¹² 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 3-12원의 헤테로사이클, 또는 비치환 또는 R¹² 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 4-18원의 헤테로사이클-알킬로부터 선택되고, 또는

- <21> R^a 및 R^b 는 산소 원자와 함께 R^{10} 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 5-10원의 헤테로사이클 또는 R^{11} 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 5-12원의 헤테로아릴을 형성하고;
- <22> R^{10} 는 할로젠, 옥소, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOH$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2C_{1-4}$ 알킬, 또는 $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬;
- <23> R^{11} 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOH$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2C_{1-4}$ 알킬, 또는 $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬;
- <24> R^{12} 는 할로젠, 옥소, C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOH$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, 히드록실, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 니트로소, 아지도, 시아노, $-S(O)_{0-2}H$, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2C_{1-4}$ 알킬, 또는 $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬;
- <25> R^{13} 은 OH, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로젠화 C_{1-6} 알콕시, 시아노, 니트로, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ 알킬), $-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-CONH_2$, $CONH(C_{1-4}$ 알킬), $-CON(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-NHCOH$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COH, $-N(C_{1-4}$ 알킬)COC $_{1-4}$ 알킬, $-NHCOC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, 카르복시, $-C(O)OC_{1-4}$ 알킬, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2H$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)SO $_2C_{1-4}$ 알킬, $-NHSO_2C_{1-4}$ 알킬, C_{6-14} 아릴, C_{6-14} 아릴옥시, 또는 C_{6-14} 아릴옥시- C_{1-6} 알킬;
- <26> R^{14} 는 OH, 할로젠, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-CO-NH-, C_{1-6} 알킬-CO-N(C_{1-6} 알킬)-, 또는 5-10원의 헤테로아릴;
- <27> R^{14a} 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-CO-, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, 5-10원의 헤테로아릴 또는 C_{6-14} 아릴이다.
- <28> 본 발명의 화합물은 HCV 중합효소 억제제이다. 놀랍게도, 특정 치환 패턴을 갖는 본 발명에 따른 화합물이 티오펜 HCV 중합효소 억제제에 대해서 개선된 물성을 보여준다는 것을 발견했다. 따라서, 본 발명의 화합물은 C형 간염 감염의 치료 및 예방의 탁월한 잠재력을 갖는 것으로 믿는다.
- <29> 다른 측면에서, 본 발명의 치료적 유효량의 화합물, 조성물 또는 결합물을 환자에 투여함을 포함하는 플라비바이러스 감염을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- <30> 다른 측면에서, 1종 이상의 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- <31> 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물, 및 바이러스 세린 프로테아제 억제제, 바이러스 중합효소 억제제, 바이러스 헬리카제 억제제, 면역조절제, 산화방지제, 항균제, 치료 백신, 간장 보호제, 안티센스제 (antisense agent), HCV NS2/3 프로테아제의 억제제 및 내부 리보솜 부착부 (IRES)의 억제제로부터 선택된 1종 이상의 첨가제를 포함하는 결합물을 제공한다.

<32> 추가 측면에서, 환자의 플라비바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 본 발명의 화합물, 조성물 또는 결합물의 용도를 제공한다.

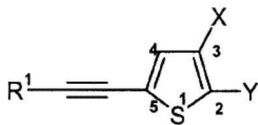
<33> 또 다른 측면에서, 환자의 바이러스 중합효소의 활성을 억제 또는 감소시키기 위한 본 발명의 화합물, 조성물 또는 결합물의 용도를 제공한다.

<34> 또 다른 측면에서, 환자의 플라비바이러스 감염을 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물, 조성물 또는 결합물의 용도를 제공한다.

<35> 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 구현예가 독립적으로 또는 결합하여 존재하는 것을 포함한다.

<36> 바람직한 화합물 또는 방법 측면에 따라, 본 발명의 화합물은 하기 식 IA 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염이다:

(IA)

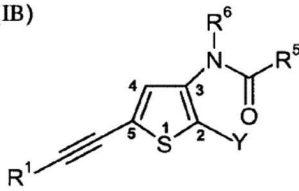


<37>

<38> 식 중, X, Y 및 R¹ 는 각각 상기에서 정의한 바와 같다.

<39> 추가 바람직한 화합물 또는 방법 측면에 따라, 본 발명의 화합물은 하기 식 IB 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염이다:

(IB)



<40>

<41> 식 중, X, Y, R¹, R⁵, 및 R⁶ 는 각각 상기에서 정의한 바와 같다.

<42> 추가 구현예에 따라, 식 I, IA, 및 IB 에서의 R¹ 은 비치환 또는 -NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 또는 OH 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬이다.

<43> 추가 구현예에 따라, 식 I, IA, 및 IB 에서의 R¹ 은 비치환 또는 -NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 또는 OH 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₁₋₆ 알킬이다.

<44> 추가 구현예에 따라, 식 I, IA, 및 IB 에서의 R¹ 은 C₁₋₆ 알킬이다.

<45> 추가 구현예에 따라, 식 I, IA, 및 IB 에서의 R¹ 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, 또는 tert-부틸이다.

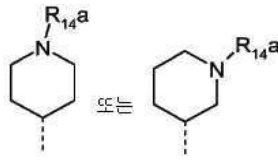
<46> 추가 구현예에 따라, 식 I, IA, 및 IB 에서의 R¹ 은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이다.

<47> 추가 구현예에 따라, 식 I, IA, 및 IB 에서의 R¹ 은 페닐이다.

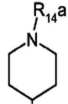
<48> 추가 구현예에 따라, 식 I 에서의 Z 는 H, 할로젠, 또는 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₁₋₆ 알킬이다.

<49> 추가 구현예에 따라, 식 I 에서의 Z 는 H, 할로젠, 또는 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₁₋₄ 알킬이다.

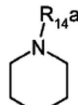
- <50> 추가 구현예에 따라, 식 I 에서의 Z 는 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다.
- <51> 추가 구현예에 따라, 식 I 에서의 Z 는 H 또는 메틸이다.
- <52> 추가 구현예에 따라, I, IA, 및 IB 에서의 Y 는 COOR⁷, R⁷ 는 H, 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₁₋₁₂ 알킬, 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₂₋₁₂ 알케닐, 비치환 또는 R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₂₋₁₂ 알키닐, 또는 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴이다.
- <53> 추가 구현예에 따라, I, IA, 및 IB 에서의 Y 는 COOR⁷, 및 R⁷ 는 H, R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₁₋₆ 알킬, 또는 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₆₋₁₄ 아릴이다.
- <54> 추가 구현예에 따라, I, IA, 및 IB 에서의 Y 는 COOR⁷, R⁷ 는 H, R¹⁰ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₁₋₄ 알킬, 또는 비치환 또는 R¹¹ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 페닐이다.
- <55> 추가 구현예에 따라, I, IA, 및 IB 에서의 Y 는 COOR⁷, R⁷ 는 H, C₁₋₄ 알킬 또는 페닐이다.
- <56> 추가 구현예에 따라, I, IA, 및 IB 에서의 Y 는 COOR⁷, R⁷ 는 H, 메틸, 또는 에틸이다.
- <57> 추가 구현예에 따라, I, IA, 및 IB 에서의 Y 는 COOR⁷, R⁷ 는 H 이다.
- <58> 추가 구현예에 따라, 식 I, IA, 및 IB 에서의 R⁵ 는 비치환 또는 OH, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 할로젠화 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로젠화 C₁₋₆ 알콕시, 시아노, 니트로, -NH₂, -NH(C₁₋₄ 알킬), 또는 -N(C₁₋₄ 알킬)₂ 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 시클로헥실이다.
- <59> 추가 구현예에 따라, 식 I, IA, 및 IB 에서의 R⁵ 는 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실이다.
- <60> 추가 구현예에 따라, 식 I, IA, 및 IB 에서, X 는 -NR⁶-CO-R⁵ 이고, R⁵ 는 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실이고, 4번 위치의 치환체는 카르보닐에 관하여 트랜스 위치이다.
- <61> 추가 구현예에 따라, 식 I, IA, 및 IB 에서의 R⁵ 는 비치환 또는 OH, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 할로젠화 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로젠화 C₁₋₆ 알콕시, 시아노, 니트로, -NH₂, -NH(C₁₋₄ 알킬), 또는 -N(C₁₋₄ 알킬)₂ 에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실이다.
- <62> 추가 구현예에 따라, 식 I, IA, 및 IB 에서, X 는 -NR⁶-CO-R⁵ 이고, R⁵ 는 비치환 또는 OH, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 할로젠화 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로젠화 C₁₋₆ 알콕시, 시아노, 니트로, -NH₂, -NH(C₁₋₄ 알킬), 또는 -N(C₁₋₄ 알킬)₂ 에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실이고, 여기서, 4번 위치의 치환체는 카르보닐에 관하여 트랜스 위치이다.
- <63> 추가 구현예에 따라, 식 I, IA, 및 IB 에서, R⁶ 는 OH, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 시클로헥실이다.
- <64> 추가 구현예에 따라, 식 I, IA, 및 IB 에서, R⁶ 는 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실이다.
- <65> 추가 구현예에 따라, 식 I, IA, 및 IB 에서, R⁶ 는 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실이고, 4번 위치의 치환체는 아미노기에 관하여 트랜스 위치이다.
- <66> 추가 구현예에 따라, 식 I, IA, 및 IB 에서, R⁶ 는 OH 또는 C₁₋₆ 알콕시에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실이다..



<67> 추가 구현예에 따라, I, IA, 및 IB 에서의 R⁶ 는 이고, R^{14a} 는 C₁₋₆ 알킬, 할로젠화 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬 -CO-, -S(O)₀₋₂C₁₋₄ 알킬, 헤테로아릴 또는 C₆₋₁₄ 아릴- 이다.



<68> 추가 구현예에 따라, I, IA, 및 IB 에서의 R⁶ 는 이고, R^{14a} 는 C₁₋₆ 알킬, 할로젠화 C₁₋₆ 알킬, 알킬, 헤테로아릴 또는 C₆₋₁₄ 아릴이다.



<69> 추가 구현예에 따라, 식 I, IA, 및 IB 에서, R⁶ 는 이고, R^{14a} 는 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필이다.

<70> 추가 구현예에 따라, 식 I 또는 IB 에서, R⁶ 는 OH, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실이고, 여기서, 4번 위치의 치환체는 아미노 기에 관하여 트랜스 위치이다.

<71> 추가 구현예에 따라, 식 I 또는 IB 에서, R⁶ 는 OH, C₁₋₅ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실이고, 여기서, 4번 위치의 치환체는 아미노 기에 관하여 트랜스 위치이고, R⁵ 는 비치환 또는 OH, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 할로젠화 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로젠화 C₁₋₆ 알콕시, 시아노, 니트로, -NH₂, -NH(C₁₋₄ 알킬), 또는 -N(C₁₋₄ 알킬)₂ 에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실이고, 여기서, 4번 위치의 치환체는 카르보닐에 관하여 트랜스 위치이다.

<72> 본 발명의 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염로부터 선택되고, 식 중:

<73> R¹ 은 비치환 또는 -NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 또는 OH 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬;

<74> R⁵ 는 비치환 또는 OH, C₁₋₄ 알킬, 및/또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 1회 또는 2회 이상 치환된 시클로헥실;

<75> R⁶ 는 OH, Hal (예, F), C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알킬-CO-NH-, C₁₋₄ 알킬-CO-N(C₁₋₄-알킬)-, 또는 트리아졸릴에 의해 1회 또는 2회 이상 치환된 시클로알킬;

<76> Y 는 COOR⁷;

<77> R⁷ 는 H, C₁₋₁₂ 알킬 또는 C₆₋₁₄ 아릴이다.

<78> 본 발명의 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되고, 식 중:

<79> R¹ 은 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬;

<80> R⁵ 는 비치환 또는 OH, C₁₋₄ 알킬, 및/또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 1회 또는 2회 이상 치환된 시클로헥실;

- <81> R⁶ 는 OH, Hal (예, F), C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄-알킬-CO-NH-, C₁₋₄-알킬-CO-N(C₁₋₄-알킬)-, 또는 트리아졸릴에 의해 1회 또는 2회 이상 치환된 시클로헥실;
- <82> Y 는 COOR⁷;
- <83> R⁷ 는 H, C₁₋₁₂ 알킬 또는 C₆₋₁₄ 아틸이다.
- <84> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되고, 식 중:
- <85> R¹ 은 비치환 또는 -NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 또는 OH 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₁₋₆ 알킬;
- <86> R⁵ 는 비치환 또는 OH, C₁₋₄ 알킬, 및/또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실;
- <87> R⁶ 는 OH, Hal (예, F), C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알킬-CO-NH-, C₁₋₄ 알킬-CO-N(C₁₋₄ 알킬)-, 또는 트리아졸릴에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실;
- <88> Y 는 COOR⁷;
- <89> R⁷ 는 H, C₁₋₁₂ 알킬 또는 C₆₋₁₄ 아틸이다.
- <90> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되고, 식 중:
- <91> R¹ 은 비치환 또는 -NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 또는 OH 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₁₋₆ 알킬;
- <92> R⁵ 는 비치환 또는 OH, C₁₋₄ 알킬, 및/또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실;
- <93> R⁶ 는 OH, Hal (예, F), C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알킬-CO-NH-, C₁₋₄ 알킬-CO-N(C₁₋₄ 알킬)-, 또는 트리아졸릴에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실;
- <94> Y 는 COOR⁷;
- <95> R⁷ 는 H, C₁₋₁₂ 알킬 또는 C₆₋₁₄ 아틸이다.
- <96> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되고, 식 중:
- <97> R¹ 은 비치환 또는 -NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 또는 OH 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₁₋₆ 알킬;
- <98> R⁵ 는 비치환 또는 OH, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실;
- <99> R⁶ 는 OH, Hal (예, F), C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알킬-CO-NH-, C₁₋₄ 알킬-CO-N(C₁₋₄ 알킬)-, 또는 트리아졸릴에 의해 4번 위치에서 치환되는 시클로헥실;
- <100> Y 는 COOR⁷;
- <101> R⁷ 는 H 또는 C₁₄ 알킬이다.
- <102> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되고, 식 중:

- <103> R¹ 은 C₁₋₆ 알킬;
- <104> R⁵ 는 비치환 또는 OH, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 시클로헥실;
- <105> R⁶ 는 OH, F, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 시클로헥실;
- <106> Y 는 COOR⁷;
- <107> R⁷ 는 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다.
- <108> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되고, 식 중:
- <109> R¹ 은 비치환 또는 -NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 또는 OH 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬;
- <110> R⁵ 는 비치환 또는 OH, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 시클로헥실;
- <111> R⁶ 는 OH, F, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 시클로헥실;
- <112> Y 는 COOR⁷;
- <113> R⁷ 는 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다.
- <114> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되고, 식 중:
- <115> R¹ 은 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬;
- <116> R⁵ 는 비치환 또는 OH, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 1회 또는 2회 이상 치환된 시클로헥실;
- <117> R⁶ 는 OH, F, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 시클로헥실;
- <118> Y 는 COOR⁷;
- <119> R⁷ 는 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다.
- <120> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되고, 식 중:
- <121> R¹ 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고, 각 경우에, 비치환 또는 -NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 또는 OH 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되고;
- <122> R⁵ 는 비치환 또는 OH, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 1회 또는 2회 이상 치환된 시클로헥실;
- <123> R⁶ 는 OH, F, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알킬, 또는 할로젠화 C₁₋₄ 알킬에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 시클로헥실;
- <124> Y 는 COOR⁷;
- <125> R⁷ 는 H 또는 C₁₋₄ 알킬이다.

<126> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되고, 식 중:

<127> R^1 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실;

<128> R^5 는 비치환 또는 OH, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 알콕시에 의해 1회 또는 2회 이상 치환된 시클로헥실;

<129> R^6 는 OH, F, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, 또는 할로겐화 C_{1-4} 알킬에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 시클로헥실;

<130> Y 는 $COOR^7$;

<131> R^7 는 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.

<132> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되고, 식 중:

<133> R^1 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고, 각 경우에, 비치환 또는 $-NH_2$, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, 또는 히드록실 $-NH_2$, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, 또는 OH 에 의해 한 번 또는 그이상 치환되고;

<134> R^5 는 비치환 또는 OH, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 알콕시에 의해 1회 또는 2회 이상 치환된 시클로헥실;

<135> R^6 는 OH, F, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, 또는 할로겐화 C_{1-4} 알킬에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 시클로헥실;

<136> Y 는 COOH 이다.

<137> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되고, 식 중:

<138> R^1 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실;

<139> R^5 는 비치환 또는 OH, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 알콕시에 의해 1회 또는 2회 이상 치환된 시클로헥실;

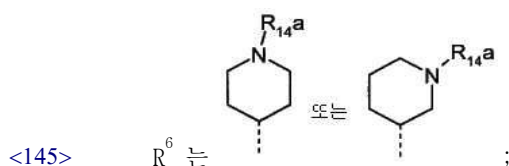
<140> R^6 는 OH, F, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, 또는 할로겐화 C_{1-4} 알킬에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 시클로헥실;

<141> Y 는 COOH 이다.

<142> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되고, 식 중:

<143> R^1 은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 각 경우에, 비치환 또는 $-NH_2$, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, 또는 OH 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되고;

<144> R^5 는 비치환 또는 OH, C_{1-4} -알킬, 및/또는 C_{1-4} -알콕시에 의해 치환된 시클로헥실;



<146> R^{14a} 는 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} -알킬, C_{1-6} 알킬-CO-, $-S(O)_{0-2}C_{1-4}$ 알킬, 헤테로아릴 또는 C_{6-14} -아릴;

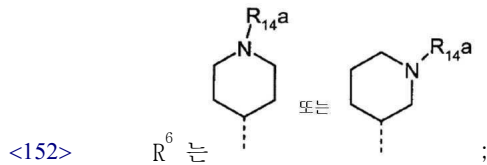
<147> Y 는 COOR^7 ;

<148> R^7 는 H, C_{1-12} 알킬 또는 C_{6-14} 아릴이다.

<149> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그 의 염으로부터 선택되고, 식 중:

<150> R^1 은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬;

<151> R^5 는 비치환 또는 OH, C_{1-4} -알킬, 및/또는 C_{1-4} -알콕시에 의해 치환된 시클로헥실;



<153> R^{14a} 는 C_{1-6} 알킬, 할로겐화 C_{1-6} -알킬, C_{1-6} 알킬-CO-, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-4}$ 알킬, 헤테로아릴 또는 C_{6-14} -아릴;

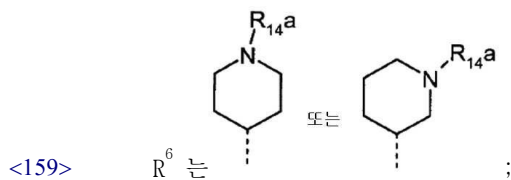
<154> Y 는 COOR^7 ;

<155> R^7 는 H, C_{1-12} 알킬 또는 C_{6-14} 아릴이다.

<156> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그 의 염으로부터 선택되고, 식 중:

<157> R^1 은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고, 각 경우에, 비치환 또는 $-\text{NH}_2$, NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 또는 OH 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되고;

<158> R^5 는 비치환 또는 OH, C_{1-4} 알킬, 및/또는 C_{1-4} 알콕시에 의해 치환되는 시클로헥실;



<160> R^{14a} 는 C_{1-6} 알킬 또는 할로겐화 C_{1-6} 알킬;

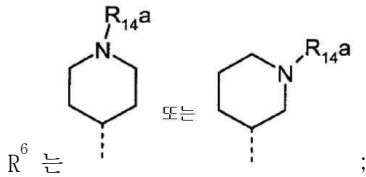
<161> Y 는 COOR^7 ;

<162> R^7 는 H, C_{1-12} 알킬 또는 C_{6-14} 아릴이다.

<163> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그 의 염으로부터 선택되고, 식 중:

<164> R^1 은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬;

<165> R^5 는 비치환 또는 OH, C_{1-4} 알킬, 및/또는 C_{1-4} 알콕시에 의해 치환되는 시클로헥실;



<166>

R⁶ 는 ;

<167>

R^{14a} 는 C₁₋₆ 알킬 또는 할로젠화 C₁₋₆ 알킬;

<168>

Y 는 COOR⁷;

<169>

R⁷ 는 H, C₁₋₁₂ 알킬 또는 C₆₋₁₄ 아릴이다.

<170>

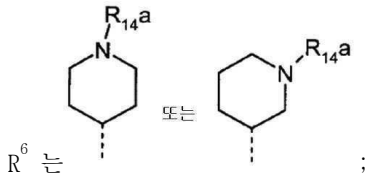
본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되고, 식 중,

<171>

R¹ 은 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬이고, 각 경우에, 비치환 또는 -NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 또는 OH 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되고;

<172>

R⁵ 는 비치환 또는 OH, C₁₋₄ 알킬, 및/또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 치환되는 시클로헥실;



<173>

R⁶ 는 ;

<174>

R^{14a} 는 C₁₋₆ 알킬 ;

<175>

Y 는 COOR⁷;

<176>

R⁷ 는 H, C₁₋₁₂ 알킬 또는 C₆₋₁₄ 아릴이다.

<177>

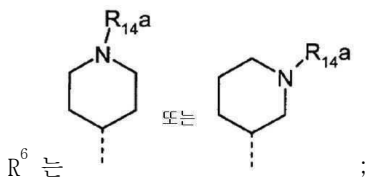
본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 selected from 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되고, 식 중:

<178>

R¹ 은 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬;

<179>

R⁵ 는 비치환 또는 OH, C₁₋₄ 알킬, 및/또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 치환되는 시클로헥실;



<180>

R⁶ 는 ;

<181>

R^{14a} 는 C₁₋₆ 알킬 ;

<182>

Y 는 COOR⁷;

<183>

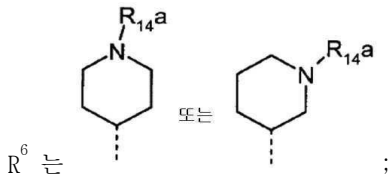
R⁷ 는 H, C₁₋₁₂ 알킬 또는 C₆₋₁₄ 아릴이다.

<184>

본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되고, 식 중:

<185> R¹ 은 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬이고, 각 경우에, 비치환 또는 -NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 또는 OH 에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되고;

<186> R⁵ 는 비치환 또는 OH, C₁₋₄ 알킬, 및/또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 시클로알킬;



<188> R^{14a} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸;

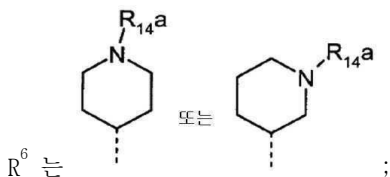
<189> Y 는 COOR⁷;

<190> R⁷ 는 H, C₁₋₁₂ 알킬 또는 C₆₋₁₄ 아릴이다.

<191> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 화합물은 식 (IB) 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택되고, 식 중:

<192> R¹ 은 C₁₋₆ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬;

<193> R⁵ 는 비치환 또는 OH, C₁₋₄ 알킬, 및/또는 C₁₋₄ 알콕시에 의해 1회 또는 2회 이상 치환되는 시클로알킬;



<195> R^{14a} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸;

<196> Y 는 COOR⁷;

<197> R⁷ 는 H, C₁₋₁₂ 알킬 또는 C₆₋₁₄ 아릴이다.

<198> 본 발명의 태양에 따라, 본 발명의 화합물은 하기로부터 선택된다:

<199> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

<200> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

<201> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

<202> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-5-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

<203> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(시스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

<204> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산; 히드록시드;

<205> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-시스-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥

실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산;

- <206> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산; 및
- <207> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산.
- <208> 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- <209> 하나의 구현예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물을 포함하고, 바이러스 세린 프로테아제 억제제, 바이러스 중합효소 억제제, 바이러스 헬리카제 억제제, 면역조절제, 산화방지제, 항균제, 치료 백신, 간장 보호제, 안티센스제(antisense agent), HCV NS2/3 프로테아제의 억제제 및 내부 리보솜 부착부(IRES)의 억제제로부터 선택된 1종 이상의 제제를 투여함을 추가로 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- <210> 다른 구현예에서, 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물 및 바이러스 세린 프로테아제 억제제, 바이러스 중합효소 억제제, 바이러스 헬리카제 억제제, 면역조절제, 산화방지제, 항균제, 치료 백신, 간장 보호제, 안티센스제(antisense agent), HCV NS2/3 프로테아제의 억제제 및 내부 리보솜 부착부(IRES)의 억제제로부터 선택된 1종 이상의 추가 제제를 포함하는 결합물을 제공한다.
- <211> 하나의 결합 구현예에서, 화합물 및 추가 제제는 순차적으로 투여된다.
- <212> 다른 결합 구현예에서, 화합물 및 추가 제제는 동시에 투여된다.
- <213> 상기에서 언급한 결합물은 약학 제형 형태로 사용하기 위해 편리하게 제공될 수 있고, 따라서 상기 결합물을 포함하는 약학 제형은 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 본 발명의 추가 측면을 포함한다.
- <214> 조성물 및 결합물용 추가 제제는 예를 들어, 리라비린(ribavirin), 아만타딘(amantadine), 메리메포디브(merimepodib), 레보비린(Levovirin), 비르미딘(Viramidine), 및 맥사민(maxamine)을 포함한다.
- <215> 본 명세서에서의 용어 "바이러스 세린 프로테아제 억제제"는 포유동물의 HCV 세린 프로테아제를 포함하는 바이러스 세린 프로테아제의 기능을 억제하는데 효과적인 제제를 의미한다. HCV 세린 프로테아제의 억제제는 예를 들어 하기에 기재된 화합물을 포함한다: WO 99/07733(Boehringer Ingelheim), WO 99/07734(Boehringer Ingelheim), WO 00/09558(Boehringer Ingelheim), WO 00/09543(Boehringer Ingelheim), WO 00/59929(Boehringer Ingelheim), WO 02/060926(BMS), WO 2006039488(Vertex), WO 2005077969(Vertex), WO 2005035525(Vertex), WO 2005028502(vertex) WO 2005007681(Vertex), WO 2004092162(Vertex), WO 2004092161(Vertex), WO 2003035060(Vertex), WO 03/087092(Vertex), WO 02/18369(Vertex), 또는 WO98/17679(Vertex).
- <216> 본 명세서에서의 용어 "바이러스 중합효소 억제제"는 포유동물의 HCV 중합효소를 포함하는 바이러스 중합효소의 기능을 억제하는데 효과적인 제제를 의미한다. HCV 중합효소의 억제제는 비(非)뉴클레오시드, 예를 들어 하기에 기재된 것을 포함한다: WO 03/010140(Boehringer Ingelheim), WO 03/026587(Bristol Myers Squibb); WO 02/100846 A1, WO 02/100851 A2, WO 01/85172 A1(GSK), WO 02/098424 A1(GSK), WO 00/06529(Merck), WO 02/06246 A1(Merck), WO 01/47883(Japan Tobacco), WO 03/000254(Japan Tobacco) 및 EP 1 256 628 A2(Agouron).
- <217> 또한, HCV 중합효소의 다른 억제제는 뉴클레오시드 유사물, 예를 들어 하기에 기재되어 있는 것을 포함한다: WO 01/90121 A2(Idenix), WO 02/069903 A2(Biocryst Pharmaceuticals Inc.), 및 WO 02/057287 A2(Merck/Isis) 및 WO 02/057425 A2(Merck/Isis).
- <218> HCV 중합효소의 억제제의 구체적인 예는 JTK-002/003 및 JTK-109(Japan Tobacco), HCV-796(Viropharma) R1626/R1479(Roche), R1656,(Roche-Pharmasset) 및 Valopicitabine(Idenix)을 포함한다.
- <219> HCV 중합효소의 억제제의 구체적인 예는 JTK-002/003 및 JTK-109 (Japan Tobacco), HCV-796 (Viropharma), GS-9190(Gilead), 및 PF-868,554 (Pfizer)를 포함한다.
- <220> 본 명세서의 용어 "바이러스 헬리카제(helicase) 억제제"는 포유동물의 플라리바이러스 헬리카제를 포함하는 바이러스 헬리카제의 기능을 억제하는데 효과적인 제제를 의미한다.

- <221> 본 명세서에서의 "면역조절제"는 포유동물의 면역계 반응을 강화 또는 증강시키는데 효과적인 제제를 의미한다. 면역조절제는 예를 들어, 클래스 I 인터페론(예컨대, α -, β -, δ - 및 Ω -인터페론, τ -인터페론, 컨센서스 인터페론(consensus interferon) 및 아시알로(asialo)-인터페론), 클래스 II 인터페론(예컨대, γ -인터페론) 및 페길화 인터페론(pegylated interferon)을 포함한다.
- <222> 본 명세서에서의 용어 "클래스 I 인터페론"은 수용체 타입 I 에 결합하는 인터페론 군으로부터 선택된 인터페론을 의미한다. 이는 천연 및 합성 클래스 I 인터페론 모두를 포함한다. 클래스 I 인터페론의 예는 인터페론, 인터페론, 컨센서스 인터페론 및 아시알로(asialo)-인터페론을 포함한다. 본 명세서에서의 용어 "클래스 II 인터페론"은 수용체 타입 II 에 결합하는 인터페론 군으로부터 선택된 인터페론을 의미한다. 클래스 II 인터페론의 예는 γ -인터페론을 의미한다.
- <223> 안티센스제(Antisense agent)는 예를 들어, ISIS-14803 를 포함한다.
- <224> HCV NS3 단백질가수분해효소의 억제제의 구체적인 예는 BILN-2061 (Boehringer Ingelheim) SCH-6 및 SCH-503034/Boceprevir(Schering-Plough), VX-950/telaprevir(Vertex) 및 ITMN-B (InterMune), GS9132 (Gilead), TMC-435350(Tibotec/Medivir), ITMN-191 (InterMune), MK-7009 (Merck)를 포함한다.
- <225> 억제제 내부 리보솜 부착부(IRES)는 ISIS-14803(ISIS Pharmaceuticals) 및 WO 2006019831(PTC therapeutics)에 기재되어 있는 화합물을 포함한다.
- <226> 하나의 구현예에서, 추가 제제는 인터페론 α , 리바비린(ribavirin), 실리븀 마리아눔(silybum marianum), 인터루킨-12(interlukine-12), 아만타딘(amantadine), 리보짐(ribozyme), 티모신(thymosin), N-아세틸 시스테인 또는 시클로스포린이다.
- <227> 하나의 구현예에서, 추가 제제는 인터페론 α 1A, 인터페론 α 1B, 인터페론 α 2A, 또는 인터페론 α 2B 이다.
- <228> 인터페론은 페르길화 및 비페르길화 형태로 이용가능하다. 페르길화 인터페론은 PEGASYS[™] 및 Peg-intron[™] 을 포함한다.
- <229> 만성 C형 간염에 대한 PEGASYS[™] 단독요법제의 추천 양은 복부 또는 넓적다리에서의 피하 투여에 의해 40주 동안 1주 마다 180 mg(1.0 mL 비알 또는 0.5 mL 프리필드(prefilled) 주사)이다.
- <230> 리바비린의 1일 복용량은 2회로 나누어서 구강으로 800 mg - 1200 가 투여된다. 복용량은 기준 질병 특성(예, 유전자형), 치료에 대한 대응, 및 처방의 내성에 따라 환자에 개별적으로 부여된다.
- <231> PEG-Intron[™] 처방의 추천량은 1년 동안 피하로 1.0 mg/kg/week 이다. 복용량은 상기의 양으로 투여되어야 한다.
- <232> 리바비린과의 결합하여 투여될 때, PEG-Intron 의 추천량은 1.5 μ g/kg/week 이다.
- <233> 하나의 구현예에서, 바이러스 세린 프로테아제 억제제는 플라비바이러스 세린 프로테아제 억제제이다.
- <234> 하나의 구현예에서, 바이러스 중합효소 억제제는 플라비바이러스 중합효소 억제제이다.
- <235> 하나의 구현예에서, 바이러스 헬리카제 억제제는 플라비바이러스 헬리카제 억제제이다.
- <236> 추가 구현예에서,
- <237> 바이러스 세린 프로테아제 억제제는 HCV 세린 프로테아제 억제제;
- <238> 바이러스 중합효소 억제제는 HCV 중합효소 억제제;
- <239> 바이러스 헬리카제 억제제는 HCV 헬리카제 억제제이다.
- <240> 하나의 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 1종 이상의 식 I 의 화합물을 환자에 투여함을 포함하는, 환자의 플라비바이러스 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- <241> 하나의 구현예에서, 바이러스 감염은 플라비바이러스 감염으로부터 선택된다.
- <242> 하나의 구현예에서, 플라비바이러스 감염은 C형 간염 바이러스(HCV), 소 설사성 바이러스(BVDV), 돼지 콜레라 바이러스, 땀기열병 바이러스, 일본 뇌염 바이러스 또는 황열 바이러스이다.

- <243> 하나의 구현예에서, 플라비바이러스 바이러스 감염은 C형 간염 바이러스 감염(HCV)이다.
- <244> 하나의 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물을 환자에 투여하고, 바이러스 세린 프로테아제 억제제, 바이러스 중합효소 억제제, 바이러스 헬리카제 억제제, 면역조절제, 산화방지제, 항균제, 치료 백신, 간장 보호제, 안티센스제(antisense agent), HCV NS2/3 프로테아제의 억제제 및 내부 리보솜 부착부(IRES)의 억제제로부터 선택된 1종 이상의 추가 제제를 추가로 투여함을 포함하는, 플라비바이러스 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- <245> 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 치료적 유효량의 화합물을 투여함을 포함하는, 환자의 바이러스 중합효소의 활성을 억제 또는 감소시키는 방법을 제공한다.
- <246> 하나의 구현예에서, 본 발명에 따른 치료적 유효량의 화합물을 투여하고, 1종 이상의 바이러스 중합효소 억제제를 추가로 투여함을 포함하는, 환자의 바이러스 중합효소의 활성을 억제 또는 감소시키는 방법을 제공한다.
- <247> 하나의 구현예에서, 바이러스 중합효소는 플라비바이러스 바이러스 중합효소이다.
- <248> 하나의 구현예에서, 바이러스 중합효소는 RNA 의존 RNA 중합효소이다.
- <249> 하나의 구현예에서, 바이러스 중합효소는 HCV 중합효소이다.
- <250> 상기에서 언급한 결합물은 약학 제형 형태로 사용하기 위해 편리하게 제공될 수 있고, 따라서 상기 결합물을 포함하는 약학 제형은 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 본 발명의 추가 측면을 포함한다.
- <251> 본 발명의 방법 또는 본 발명의 결합물에 사용하기 위한 개별 성분은 별도의 또는 결합의 약학 제형 내에 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.
- <252> 하나의 구현예에서, 본 발명은 환자의 플라비바이러스 바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한, 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다.
- <253> 하나의 구현예에서, 본 발명은 환자의 플라비바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의, 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다.
- <254> 하나의 구현예에서, 본 발명은 환자의 바이러스 중합효소의 활성을 억제 또는 감소하기 위한, 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다.
- <255> 본 발명에 따른 화합물은 입체이성질체(예를 들어, 광학(+ 및 -), 기하(시스 및 트랜스) 및 형태 이성질체(수직 방향 및 수평방향) 으로서 존재할 수 있다는 것을 당업자는 인정할 것이다. 모든 그와 같은 이성질체는 본 발명의 범위에 포함된다.
- <256> 본 발명에 따른 화합물은 키랄 중심을 함유할 수 있다는 것을 당업자는 인정할 것이다. 화합물은 2개의 상이한 광학 이성질체(즉, (+) 또는(-) 거울상이성질체)의 형태로 존재할 수 있다. 모든 그와 같은 거울상이성질체, 및 라세미체 혼합물을 포함하는 그의 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다. 단일 광학 이성질체 또는 거울상이성질체는 종래기술에 공지된 방법, 예컨대 키랄 HPLC, 효소 분해 및 키랄 보조로 얻을 수 있다.
- <257> 하나의 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대응하는 거울상이성질체가 없는 단일 거울상이성질체 95% 이상, 97% 이상 및 99% 이상의 형태로 제공된다.
- <258> 추가 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대응하는 (-)거울상이성질체가 없는 (+)거울상이성질체 95% 이상의 형태이다.
- <259> 추가 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대응하는 (-)거울상이성질체가 없는 (+)거울상이성질체 97% 이상의 형태이다.
- <260> 추가 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대응하는 (-)거울상이성질체가 없는 (+)거울상이성질체 99% 이상의 형태이다.
- <261> 추가 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대응하는 (+)거울상이성질체가 없는(-) 거울상이성질체 95% 이상의 형태이다.
- <262> 추가 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대응하는 (+)거울상이성질체가 없는(-) 거울상이성질체 97% 이상의 형태

이다.

- <263> 추가 구현예에서, 본 발명의 화합물은 대응하는 (+)거울상이성질체가 없는(-) 거울상이성질체 99% 이상의 형태이다.
- <264> 또한, 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 용어 "화합물의 약학적으로 허용가능한 염"은 약학적으로 허용가능한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것을 의미한다. 적합한 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-술폰산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 메탄 술폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-술폰산 및 벤젠술폰산을 포함한다. 다른 산, 예컨대 옥살산은 약학적으로 허용가능하지 않지만, 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 산 부가 염을 얻을 때 중간체로서 수용할 수 있다.
- <265> 아미노산 유래의 염이 또한 포함될 수 있다(예를 들어, L-아르기닌, L-리신).
- <266> 적당한 염기 유래의 염은 알칼리 금속(예를 들어, 칼슘, 소듐, 리튬, 칼륨), 알칼리 토금속(예를 들어, 마그네슘), 암모늄, NR₄(여기서, R 는 C₁₋₄ 알킬임) 염, 콜린 및 트로메타민을 포함한다.
- <267> 이하, 본 발명에 따른 화합물에 대한 참조는 그 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- <268> 본 발명의 하나의 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 소듐 염이다.
- <269> 본 발명의 하나의 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 리튬 염이다.
- <270> 본 발명의 하나의 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 칼륨 염이다.
- <271> 본 발명의 하나의 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 트로메타민 염이다.
- <272> 본 발명의 하나의 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 L-아르기닌 염이다.
- <273> 본 발명에 따른 화합물은 상이한 다형으로 존재할 수 있다는 것을 당업자는 인식할 것이다. 선행기술에 공지된 바와 같이, 다형성은 하나 초과인 "결정" 또는 "다형"중으로 결정화하는 화합물의 능력이다. 다형은 고체 상태의 화합물 분자의 2이상의 상이한 배열 또는 다형을 갖는 화합물의 고형 결정상이다. 어떤 소정의 화합물의 다형은 동일한 화학식 또는 조성물로 정의되고 2개의 상이한 화합물의 결정 구조로서 화학 구조가 뚜렷이 다르다.
- <274> 본 발명에 따른 화합물은 상이한 용매화물 형태, 예를 들어 히드레이트 형태로 존재할 수 있다는 것을 당업자는 추가로 인식할 것이다. 본 발명의 화합물의 용매화물은 또한, 용매 분자가 결정화 과정 중 화합물의 분자의 결정 격자 구조로 혼입될 때, 형성할 수 있다.
- <275> 달리 정의하지 않으면, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 통상 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 모든 공보, 특허 출원, 특허 및 본 명세서의 다른 참조문헌은 그의 전체가 참고로 본 명세서에 포함되어 있다.
- <276> 상충(conflict)의 경우에, 정의를 포함하는 본 명세서는 조절될 것이다. 또한, 물질, 방법 및 예는 단지 설명하기 위한 것이고, 제한하기 위한 것은 아니다.
- <277> 용어 "알킬"은 선형, 분지형 또는 고리형 탄화수소 부분을 의미한다. 용어 "알케닐" 및 "알키닐"은 사슬 내에 1개 이상의 이중결합 또는 삼중결합을 갖는 선형, 분지형 또는 고리형 탄화수소 부분을 의미한다. 알킬, 알케닐, 및 알키닐 기의 예는 하기를 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, tert-펜틸, 헥실, 이소헥실, 네오헥실, 알릴, 비닐, 아세틸에닐, 에틸에닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, 이소부테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜테닐, 펜타디에닐, 헥세닐, 헥사디에닐, 헥사트리에닐, 헵테닐, 헵타디에닐, 헵타트리에닐, 옥테닐, 옥타디에닐, 옥타트리에닐, 옥타테트라에닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥세닐, 시클로헥스디에닐 및 시클로헥실. 지적되는 경우, "알킬", "알케닐", 및 "알키닐"은 1개 이상의 수소 원자가 할로젠에 의해 대체되는 할로알킬의 경우, 예를 들어 알킬할라이드의 경우와 같이 임의 치환될 수 있다. 할로알킬의 예는 하기를 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다. 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 디클로로메틸, 클로로메틸, 트리플루오로에틸, 디플루오로에틸, 플루오로에틸, 트리클로로에틸, 디클로로에틸, 클로로에틸, 클로로플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 디클로로플루오로에틸, 할로젠을 제외하고, 지적되는 경우, 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기는 또한 예를 들어 하기에 의해 임의 치환될

수 있다: 옥소, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $=NO-R_e$, NR_dCOR_e , 카르복시, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, 아지도, 시아노, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, $-N(R_d)C(=NR_e)-NR_fR_g$, 히드록실, 니트로, 니트로소, $-N(R_h)CONR_iR_j$, $S(O)_{0-2}R_a$, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$, 및/또는 NR_aCOOR_b , 여기서, R_a-R_j 는 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐이다.

<278> 용어 "시클로알킬", 및 "시클로알케닐"은 각각 고리형 탄화수소 알킬 또는 알케닐을 나타내고, 단일고리형(예를 들어, 시클로헥실), 스피로(예를 들어, 스피로 [2.3]헥사닐), 용융(예를 들어, 비시클로[4.4.0]데카닐), 및 다리결친(예를 들어, 비시클로[2.2.1]헵타닐) 탄화수소 부분을 포함하는 것을 의미한다.

<279> 용어 "알콕시", "알케닐옥시", 및 "알키닐옥시"는 각각 알킬, 알케닐 또는 알키닐 부분을 나타내고, 이는 산소 원자를 통해 인접 원자에 공유결합된다. 알킬, 알케닐 및 알키닐 기과 마찬가지로, 지적될 때, 알콕시, 알케닐옥시 및 알키닐옥시 기는 또한 임의 치환될 수 있다. 예를 하기를 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다: 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 네오펜틸옥시, tert-펜틸옥시, 헥실옥시, 이소헥실옥시, 트리플루오로메톡시 및 네오펜틸옥시. 알콕시, 알케닐옥시, 및 알키닐옥시 기는 예를 들어 하기에 의해 임의 치환될 수 있다: 할로젠, 옥소, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $-NR_dCOR_e$, 카르복시, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, 아지도, 시아노, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, 히드록실, 니트로, 니트로소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $-N(R_h)CONR_iR_j$, $S(O)_{0-2}R_a$, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $=NO-R_e$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$, 및/또는 NR_aCOOR_b , 여기서, R_a-R_j 는 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐이다.

<280> 용어 "아릴"은 1개 이상의 벤젠형 고리(즉, 단일고리형 또는 다고리형일 수 있음)를 함유하는 카르보고리형 부분을 나타내고, 지적될 경우, 1개 이상의 치환기로 임의 치환될 수 있다. 예는 하기를 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다: 페닐, 톨릴, 디메틸페닐, 아미노페닐, 아닐리닐, 나프틸, 안트릴, 펜안트릴 또는 비페닐. 아릴 기는 예를 들어 하기에 의해 임의 치환될 수 있다: 할로젠, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $-NR_dCOR_e$, 카르복시, $-N(=NR_d)NR_eR_f$, 아지도, 시아노, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, 히드록실, 니트로, 니트로소, $-N(R_h)CONR_iR_j$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, $S(O)_{0-2}R_a$, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$, 및/또는 NR_aCOOR_b , 여기서, R_a-R_j 는 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐이다.

<281>

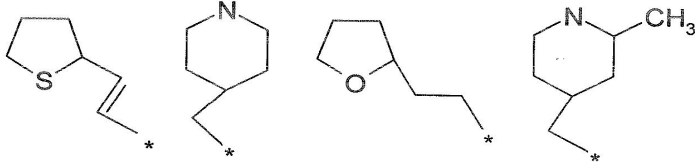
<282> 용어 "아르알킬"은 알킬, 알케닐 또는 알키닐에 의해 인접 원자에 부착된 아릴 기를 나타낸다. 아릴 기와 마찬가지로, 지적될 경우, 아르알킬 기는 또한 임의 치환될 수 있다. 예는 하기를 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다: 벤질, 벤즈히드릴, 트리틸, 펜에틸, 3-페닐프로필, 2-페닐프로필, 4-페닐부틸 및 나프틸메틸. 지적될 경우, 아르알킬 기는 예를 들어 하기에 의해 임의 치환될 수 있다: 할로젠, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $-NR_dCOR_e$, 카르복시, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, 아지도, 시아노, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, 히드록실, 니트로, 니트로소, $-N(R_h)CONR_iR_j$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬옥시, C_{2-6} 알케닐옥시, C_{2-6} 알키닐옥시, $S(O)_{0-2}R_a$, 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴, 임의 치환된 6-18원 헤테로아르알킬, 임의 치환된 3-12원 헤테로사이클, 임의 치환된 4-18원 헤테로사이클-알킬, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$, 및/또는 NR_aCOOR_b , 여기서, R_a-R_j 는 각각 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 알키닐이다

<283> 용어 "헤테로사이클"은 임의 치환된, 비(非)방향족, 포화 또는 부분 포화를 나타내고, 여기서, 상기 고리형 부분이 산소(O), 황(S) 또는 질소(N)로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자에 의해 방해된다. 헤테로사이클은 단일고리형 또는 다고리형 고리일 수 있다. 예는 하기를 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다: 아제티딘, 디옥솔라닐, 모르폴리닐, 모르폴리노, 옥세타닐, 피페라지닐, 피페리딜, 피페리디노, 시클로펜타피라졸릴, 시클로펜타옥사지닐, 시클로펜타푸라닐. 지적될 경우, 헤테로고리형 기는 예를 들어 하기에 의해 임의 치환될 수 있다: 할로젠, 옥소, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $=NO-R_e$, $-NR_dCOR_e$, 카르복시, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, 아지도, 시아노, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, 히드록실, 니트로, 니트로소, $-N(R_h)CONR_iR_j$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{7-12} 아르

알킬, C₆₋₁₂ 아릴, C₁₋₆ 알킬옥시, C₂₋₆ 알케닐옥시, C₂₋₆ 알키닐옥시, S(O)₀₋₂R_a, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴옥시, C₇₋₁₀ 아릴알킬, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₁₀ 알킬옥시, C(O)R_a, C(O)OR_a, NR_aC(O)R_b, SO₂NR_aR_b, NR_aSO₂R_b, NR_aSO₂NR_bR_c, CR_aN=OR_b, 및/또는 NR_aCOOR_b, 여기서, R_a-R_j 는 각각 독립적으로 H, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐 또는 C₂₋₄ 알키닐이다.

<284>

용어 "헤테로사이클-알킬"은 알킬, 알케닐 또는 알키닐에 의해 인접 원자에 부착된 임의 치환된 헤테로사이클 기를 나타낸다. 5-18원 헤테로사이클-알킬 부분에서, 5-18원은 헤테로사이클 부분 및 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기 모두에 존재하는 원자를 나타낸다는 것으로 이해된다. 예를 들어, 하기 기는 7원 헤테로사이클-알킬에 의해 둘러싸인다(* 는 부착점을 나타냄):



<285>

<286>

지적될 경우, 헤테로사이클-알킬 기는 예를 들어 하기에 의해 임의 치환될 수 있다: 할로젠, 옥소, -NR_dR_e, -CONR_dR_e, -NR_dCOR_e, 카르복시, -C(=NR_d)NR_eR_f, 아지도, 시아노, -N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g, 히드록실, 니트로, 니트로소, -N(R_h)CONR_iR_j, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알킬옥시, C₂₋₆ 알케닐옥시, C₂₋₆ 알키닐옥시, S(O)₀₋₂R_a, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴옥시, C₇₋₁₀ 아릴알킬, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₁₀ 알킬옥시, C(O)R_a, C(O)OR_a, NR_aC(O)R_b, =NO-R_c, SO₂NR_aR_b, NR_aSO₂R_b, NR_aSO₂NR_bR_c, CR_aN=OR_b, 및/또는 NR_aCOOR_b, 여기서, R_a-R_j 는 각각 독립적으로 H, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐 또는 C₂₋₄ 알키닐이다.

<287>

용어 "헤테로아릴"은 임의 치환된 방향족 고리형 부분을 나타내고, 여기서, 상기 고리형 부분은 산소(O), 황(S) 또는 질소(N)로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자에 의해 방해된다. 헤테로아릴은 단일고리형 또는 다고리형 고리일 수 있다. 예는 하기를 포함하지만, 그에 한정되는 것은 아니다: 아제피닐, 아지리디닐, 아제틸, 디아제피닐, 디티아디아지닐, 디옥사제피닐, 디티아졸릴, 푸라닐, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 옥시라닐, 옥사지닐, 옥사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피리딜, 피라닐, 피라졸릴, 피롤릴, 피롤리디닐, 티아트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 테트라지닐, 티아디아지닐, 트리아지닐, 티아지닐, 티오피라닐, 푸로이소옥사졸릴, 이미다조티아졸릴, 티에노이소티아졸릴, 티에노티아졸릴, 이미다조피라졸릴, 피롤로피롤릴, 티에노티에닐, 티아디아졸로피리미디닐, 티아졸로티아지닐, 티아졸로피리미디닐, 티아졸로피리디닐, 옥사졸로피리미디닐, 옥사졸로피리디닐, 벤족사졸릴, 벤즈가소티아졸릴, 벤조티아졸릴, 이미다조피라지닐, 푸리닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리디닐, 벤즈가미다졸릴, 인다졸릴, 벤족사티올릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디티올릴, 인돌리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 푸로피리미디닐, 푸로피리디닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 티에노피리미디닐, 티에노피리디닐, 벤조티에닐, 벤족사지닐, 벤조티아지닐, 키나졸리닐, 나프티리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조피라닐, 피리도피리다지닐 및 피리도피리미디닐. 지적될 경우, 헤테로아릴 기는 예를 들어 하기에 의해 임의 치환될 수 있다: 할로젠, -NR_dR_e, -CONR_dR_e, -NR_dCOR_e, 카르복시, -C(=NR_d)NR_eR_f, 아지도, 시아노, -N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g, 히드록실, 니트로, 니트로소, -N(R_h)CONR_iR_j, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알킬옥시, C₂₋₆ 알케닐옥시, C₂₋₆ 알키닐옥시, S(O)₀₋₂R_a, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴옥시, C₇₋₁₀ 아릴알킬, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₁₀ 알킬옥시, C(O)R_a, C(O)OR_a, NR_aC(O)R_b, SO₂NR_aR_b, NR_aSO₂R_b, NR_aSO₂NR_bR_c, CR_aN=OR_b, 및/또는 NR_aCOOR_b, 여기서, R_a-R_j 는 각각 독립적으로 H, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐 또는 C₂₋₄ 알키닐이다.

<288>

용어 "헤테로아르알킬"은 알킬, 알케닐 또는 알키닐에 의해 인접 원자에 부착된 임의 치환된 헤테로아릴 기를 나타낸다. 지적될 경우, 헤테로아르알킬 기는 예를 들어 하기에 의해 임의 치환될 수 있다: 할로젠, -NR_dR_e, -CONR_dR_e, -NR_dCOR_e, 카르복시, -C(=NR_d)NR_eR_f, 아지도, 시아노, -N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g, 히드록실, 니트로, 니트로소, -N(R_h)CONR_iR_j, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알킬옥시, C₂₋₆ 알케닐옥시, C₂₋₆ 알키닐옥시, S(O)₀₋₂R_a, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴옥시, C₇₋₁₀ 아릴알킬, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₁₀ 알킬옥시, C(O)R_a, C(O)OR_a, NR_aC(O)R_b, SO₂NR_aR_b, NR_aSO₂R_b, NR_aSO₂NR_bR_c, CR_aN=OR_b, 및/또는 NR_aCOOR_b, 여기서, R_a-R_j 는 각각 독립적으로 H, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐 또는 C₂₋₄ 알키닐이다. 6-18원 헤테로아르알킬 부분에서, 6-18원은 헤테로사이클 부분 및 알킬, 알케

닐 또는 알킬닐 기 모두에 존재하는 원자를 나타낸다. 예를 들어, 하기 기는 7원 헤테로아르알킬에 의해 둘러싸인다(*는 부착점을 나타낸다):

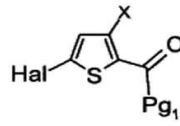
- <289> "할로겐 원자"는 구체적으로 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이다.
- <290> 용어 "아미디노"는 $-C(=NR_d)NR_eR_f$ (여기서, R_d , R_e 및 R_f 는 각각 독립적으로 H, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알킬닐, C_{6-12} 아릴 및 C_{7-12} 아르알킬로부터 선택되고, 또는 R_e 및 R_f 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 4-10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성함)을 나타낸다.
- <291> "구아니디노"는 $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$ (여기서, R_d , R_e , R_f 및 R_g 는 각각 독립적으로 H, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알킬닐, C_{6-12} 아릴 및 C_{7-12} 아르알킬로부터 선택되고, 또는 R_f 및 R_g 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 4-10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성함)을 나타낸다.
- <292> 용어 "아미도"는 $-CONR_dR_e$ 및 $-NR_dCOR_e$ (여기서, R_d 및 R_e 는 각각 독립적으로 H, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알킬닐, C_{6-12} 아릴 및 C_{7-12} 아르알킬로부터 선택되고, 또는 R_d 및 R_e 는 질소 원자(또는 질소 원자 및 $-NR_dCOR_e$ 경우의 CO 기)와 함께 임의 치환된 4-10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성함)를 나타낸다.
- <293> 용어 "아미노"는 1개 이상의 수소 원자를 치환하여 수득한 암모니아의 유도체를 나타내고, $-NR_dR_e$ (여기서, R_d 및 R_e 는 각각 독립적으로 H, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알킬닐, C_{6-12} 아릴 및 C_{7-12} 아르알킬로부터 선택되고, 또는 R_d 및 R_e 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 4-10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성함)을 포함한다.
- <294> 용어 "술폰아미도"는 $SO_2NR_dR_e$, 및 $-NR_dSO_2R_e$ (여기서, R_d 및 R_e 는 각각 독립적으로 H, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알킬닐, C_{6-12} 아릴 및 C_{7-12} 아르알킬로부터 선택되고, 또는 R_d 및 R_e 는 질소 원자와 함께 임의 치환된 4-10원 헤테로사이클 또는 임의 치환된 5-12원 헤테로아릴을 형성함)을 나타낸다.
- <295> 황 원자가 존재할 때, 황 원자는 상이한 산화 레벨, 즉, S, SO, 또는 SO_2 일 수 있다. 모든 그와 같은 산화 레벨은 본 발명의 범위 내이다.
- <296> 용어 "독립적으로"는 치환기가 각 항목에 대해 동일 또는 상이한 정의일 수 있다는 것을 의미한다.
- <297> 용어 "숙주" 또는 "환자"는 인간 남성 또는 여성, 예를 들어 어린이, 청년 또는 성인을 의미한다.
- <298> 치료에 사용하기에 필요한 본 발명의 화합물의 양은 선택된 특정 화합물에 따라 변할 뿐만 아니라 투여 경로, 치료가 필요한 상태의 본성, 및 환자의 연령 및 상태에 따라 변할 것이고, 담당 의사 또는 수의사의 자유재량에 달려있다는 것을 인정할 것이다. 그러나, 일반적으로 복용량은 약 0.1 ~ 약 750 mg/kg/day 의 범위, 예를 들어, 0.5 ~ 60 mg/kg/day 의 범위, 또는, 예를 들어, 1 ~ 20 mg/kg/day 의 범위일 것이다.
- <299> 원하는 복용량은 바람직하게는 단일 복용, 또는 적당한 간격으로 나누어서, 예를 들어, 1일에 2회, 3회, 4회 또는 그 이상으로 제공될 수 있다.
- <300> 화합물은 바람직하게는 단위 복용 형태로 투여된다: 예를 들어 단위 복용 형태에 대해 10 ~ 1500 mg, 바람직하게는 20 ~ 1000 mg, 가장 바람직하게는 50 ~ 700 mg 의 활성 성분을 함유한다.
- <301> 이상적으로 활성 성분은 약 1 ~ 약 75 μ M, 약 2 ~ 50 μ M, 약 3 ~ 약 30 μ M 의 화합물의 피이크 플라즈마 농도를 달성하기 투여되어야 한다. 이는 임의의 염수 내의 활성 성분 0.1 ~ 5% 의 정맥 주사, 또는 활성 성분 약 1 ~ 약 500 mg 을 함유하는 볼러스(bolus)로서 구강 투여에 의해 달성될 수 있다. 바람직한 혈액 레벨은 약 0.01 ~ 약 5.0 mg/kg/hour 을 제공하기 위해 연속 주입 또는 약 0.4 to 약 15 mg/kg 의 활성 성분을 함유하는 간헐 주입에 의해 유지될 수 있다.
- <302> 본 발명의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염이 동일한 바이러스에 대해 활성인 제2 치료제와 결합하여 사용될 때, 각 화합물의 복용량은 화합물이 단독으로 사용될 때와 동일하거나 상이할 수 있다. 적당한 복용량은 당업자가 쉽게 인식할 것이다.
- <303> 치료에 사용하기 위해 본 발명의 화합물은 원료로서 투여될 수 있지만, 약학 조성물로서 활성 성분을 제공하는

것이 바람직하다. 따라서 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 및 임의의 다른 치료 및/또는 예방 성분과 함께 포함하는 약학 조성물을 추가로 제공한다. 담체(들)은 제형의 다른 성분과 상용성이 있고 수용자에 유해하지 않다는 의미에서 "허용가능한" 것 이어야 한다.

- <304> 약학 조성물은 구강, 직장, 비강, 국소(뺨 안쪽 및 혀 아래 포함), 경피투과, 질내 또는 비경구(육내, 피하내 및 정맥내 포함) 투여에 적합하거나 흡입 또는 주입에 의한 투여에 적합한 것을 포함한다. 제형은, 필요에 따라 바람직하게는 별개의 복용 단위로 제공될 수 있고 제약 기술에 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 화합물을 액체 담체 또는 미세 고형 담체 또는 이들 모두와 혼합한 다음, 필요에 따라 원하는 생성물을 원하는 제형으로 형상화하는 단계를 포함한다.
- <305> 구강 투여에 적합한 약학 조성물은 바람직하게는 하기로서 제공될 수 있다: 별개의 단위, 예컨대 캡슐, 캐세이(cachet) 또는 정제, 각각은 소정량의 활성 성분을 함유하고 있음; 분말 또는 과립; 용액, 서스펜션 또는 에멀전. 활성 성분은 또한 볼러스(bolus), 연약(煉藥) 또는 페이스트로서 제공될 수 있다. 구강 투여용 정제 및 캡슐은 종래의 부형제, 예컨대 결합제, 충전제, 윤활제, 붕해제, 또는 습윤제를 함유할 수 있다. 정제는 선행 기술에 공지된 방법으로 코팅될 수 있다. 구강 액형 제제는 예를 들어 수성, 또는 유성 서스펜션, 용액, 에멀전, 시럽 또는 엘릭시드(elixir) 형태일 수 있고, 또는 사용 전에 물 또는 다른 적당한 비클(vehicle)과 구성하기 위한 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 그와 같은 액형 제제는 종래의 첨가제, 예컨대 현탁화제, 에멀전화제, 비(非)수성 비클(식용성 오일을 포함할 수 있음), 또는 보존제를 함유할 수 있다.
- <306> 본 발명에 따른 화합물은 또한 비경구 투여용(예를 들어, 주사, 예를 들어 볼러스(bolus) 주사 또는 연속 주입)으로 제형될 수 있고, 단위 복용 형태로, 앰플, 프리필드시린지(pre-filled syringes), 보존제가 첨가된 소량 주입 또는 다회 복용 용기 내에 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 우성 비클 내에 서스펜션, 용액 또는 에멀전과 같은 형태일 수 있고, 제형 제제, 예컨대 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 살균 고형물의 무균 분리 또는 적당한 비클, 예를 들어, 살균의 파이로겐프리(pyrogen-free) 물과의 구성을 위한, 용액으로부터의 냉동 건조로 수득한 분말 형태일 수 있다.
- <307> 표피에의 국소 투여를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 연고, 크림 또는 로션으로서, 또는 경피투과 패치로서 제형될 수 있다. 그와 같은 경피투과 패치는 투과 강화제, 예컨대, 리날롤(linalool), 카르바크롤(carvacrol), 티몰(thymol), 시트랄(citral), 멘톨(menthol) 및 t-아네톨(anethole)을 함유할 수 있다. 연고 및 크림은 예를 들어 적당한 증점제 및/또는 겔화제와 더불어 수성 또는 유성 기재(基材)와 함께 제형될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 기재와 함께 제형될 수 있고, 통상 또한 1종 이상의 에멀전화제, 용해제, 분산제, 현탁제, 증점제 또는 착색제를 함유할 것이다.
- <308> 구강 내의 국소 투여에 적합한 조성물은 하기를 포함한다: 품미 기재, 통상 수크로스, 및 아카시아 또는 트라가칸스 내에 활성 성분을 포함하는 정제(lozenge); 불활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아 내에 활성 성분을 포함하는 파스틸(pastille); 및 적당한 액형 담체 내에 활성 성분을 포함하는 구강제 정제.
- <309> 담체가 고형인 직장 투여에 적합한 약학 조성물은 예를 들어 단위 복용 좌제로서 제공된다. 적당한 담체는 코코아 버터, 및 선행기술에 통상 사용된 다른 물질을 포함하고, 좌제는 활성 화합물과 연성 또는 용융 담체(들)과의 혼합, 그 다음 냉각 및 금형 내에서의 형상화에 의해 편리하게 형성될 수 있다.
- <310> 질내 투여에 적합한 조성물은 활성 성분에 추가하여 그와 같은 선행기술의 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 폼 또는 스프레이로서 제공될 수 있다.
- <311> 비강내 투여를 위해 본 발명의 화합물은 액형 스프레이 또는 분산성 분말로서 또는 드롭(drop) 형태로 사용될 수 있다. 드롭은 1종 이상의 분산제, 용해제 또는 현탁제를 함유하는 수성 또는 비수성 기재와 함께 제형될 수 있다. 액체 스프레이는 바람직하게는 가압 팩으로부터 전달된다.
- <312> 흡입에 의한 투여를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 인서플레이터(insufflator), 노블라이저(nebulizer) 또는 가압 팩, 또는 에어로졸 스프레이를 전달하는 다른 종래의 수단으로부터 편리하게 전달된다. 가압 팩은 적당한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로메탄, 이산화탄소 또는 다른 적당한 가스를 포함할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우에, 복용 단위는 밸브에 측정량을 전달함으로써 결정될 수 있다.
- <313> 대안적으로, 흡입 또는 주입에 의한 투여를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 건조 분말 조성물, 예를 들어 화합

물과 적당한 분말 기재, 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 혼합물 형태일 수 있다. 분말 조성물은 단위 복용 형태, 예를 들어, 캡슐 또는 카트리지 또는 예를 들어, 젤라틴 또는 블리스터(blister) 팩(분말이 흡입기 또는 주입기의 도움으로 투여될 수 있음)으로 제공될 수 있다.

<314> 필요에 따라, 활성 성분의 지속 방출을 제공하기 위해 채택된 상기 제형을 적용할 수 있다.



<315> 식 (I) 의 화합물은 식 (II) 의 화합물 $R_1-C\equiv CH$ 과 종래의 소노가시라 (Sonogashira) 커플링 조건 하에서 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

<316> 상기에서, X 는 상기에서 정의한 바와 같이, 예를 들어, $-NR_6-CO-R_5$ 이고,

<317> R_1 , R_6 및 R_5 는 상기에서 정의한 바와 같고

<318> Pg_1 는 OH 또는 카르복실 보호기이고,

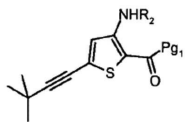
<319> Hal 는 Cl, Br, 또는 I (예, Br)이고,

<320> 추가 구현예에서, Pg_1 는 메톡시 또는 tert-부톡시이고.

<321> 추가 구현예에서, Pg_1 는 메톡시이다.

<322> 소노가시라(Sonogashira) 커플링 반응은 아세틸렌 함유 화합물을 제조하기 위한 잘 확립된 방법이다. 그와 같은 커플링의 조건은 선행기술에 공지되어 있고, 예를 들어 야마구찌(Yamaguchi) 등 (Synlett 1999, No. 5, 549-550) 또는 틱윈스키(Tykwinski) 등, Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 1566-1568 에서 본 출원의 실시예에서 발견할 수 있다

<323> 본 발명은 또한 식 (I) 의 화합물의 합성에서 유용할 수 있는 중간체를 포함한다. 어떤 중간체는 식



W 으로 표시된다.

<324> 식 중,

<325> R_2 , H 또는 아미노 보호기 (예, Boc (tert-부톡시카르보닐), Cbz (벤질옥시카르보닐) 및 Pg_1 는 OH 또는 카르복실 보호기이다.

<326> 추가 구현예에서, Pg_1 는 메톡시 또는 tert-부톡시이다.

<327> 추가 구현예에서, Pg_1 는 메톡시이다.

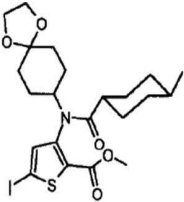
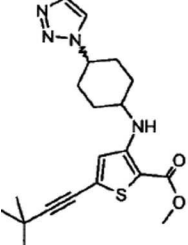
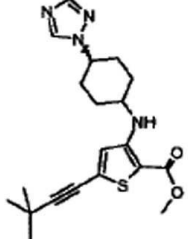
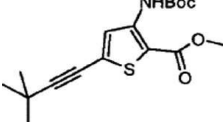
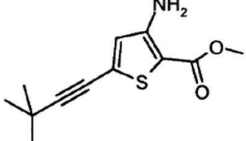
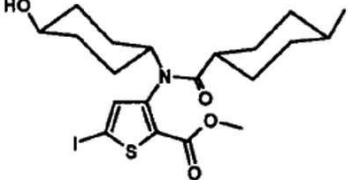
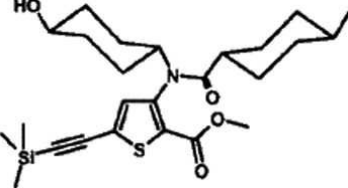
<328> 추가 구현예에서, R_2 는 H 이다.

<329> 추가 구현예에서, R_2 는 Boc 이다.

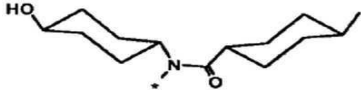
<330> 특정 중간체는 표A에 기재되어 있는 화합물을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

<331>

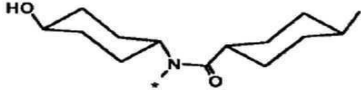
표A		
구조	명칭	#

	<p>3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-이오도-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르</p>	<p>3a</p>
	<p>5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르</p>	<p>4a</p>
	<p>5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르</p>	<p>5a</p>
	<p>5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르</p>	<p>9a</p>
	<p>5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르</p>	<p>9b</p>
	<p>3-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-이오도-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르</p>	<p>9a</p>
	<p>3-[(트랜스-4-히드록시시클로헥실)-(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-트리메틸-실라닐에틸-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르</p>	<p>10b</p>

<332> 본 발명의 추가 태양에 따라, 식 I 의 화합물의 제조 방법을 제공하고, 식 중, X 는 식 3a 또는 10a 또는 10b

의 중간체를 사용함을 포함하는  이다.

<333> 본 발명의 추가 태양에 따라, 식 I 의 화합물의 제조 방법을 제공하고, 식 중, X 는 식 3a 또는 10a 또는 10b

의 중간체를 사용함을 포함하는  이다.

<334> 본 발명의 추가 태양에 따라, 식 I 의 화합물의 제조 방법을 제공하고, 식 중, R₁ 은 식 9a 또는 9b 의 중간체

를 사용함을 포함하는 3,3-디메틸-부트-1-이닐이다.

<335> 본 발명의 추가 태양에 따라, 식 I 의 화합물의 제조 방법을 제공하고, 식 중, R₁ 은 3,3-디메틸-부트-1-이닐이고, R₆ 는 식 4a 의 중간체를 사용함을 포함하는 4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실이다.

<336> 본 발명의 추가 태양에 따라, 식 I 의 화합물의 제조 방법을 제공하고, 식 중, R₁ 은 3,3-디메틸-부트-1-이닐이고, R₆ 는 식 5a 의 중간체를 사용함을 포함하는 4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실이다.

<337> 하기 일반 반응식 및 실시예는 본 발명의 다양한 구현예를 설명하기 위해 제공한 것이지만, 발명의 범위를 제한하는 것을 이해해서는 안 된다. 본 발명의 다른 화합물은 하기 실시예에 사용된, 일반적으로 또는 구체적으로 기재된 반응물 및/또는 조작 조건을 대용하여 얻을 수 있다는 것을 당업자는 인식할 것이다. 티오펜 화합물을 얻는 합성 방법은 하기 특허 출원에 기재되어 있다: US Patent No. 6,881,741, USSN 10/730,272 filed December 9 2003, USSN 11 /042,442 (출원 January 26 2005), USSN 11 /433,749 (출원 May 15 2006), WO2/100851, US 2004-0116509, WO2004/052885, US 2005-0009804, WO2004/052879 및 US 2004-0192707. 티오펜 알킬닐 화합물은 또한 WO 2006/072347 및 WO 2006/072348 에 개시되어 있다.

<338> 상기 및 하기 실시예에서, 모든 온도는 °C 로 보정되어 있지 않고, 달리 지시하지 않으면, 모든 부 및 % 는 중량에 의한다.

<339> 하기의 약어는 하기와 같이 사용될 수 있다:

<340> Boc tert-부톡시카르보닐

<341> DCC 1,3-디시클로헥실카르보디이미드

<342> DCE 1,2-디클로로에탄

<343> DCM 디클로로메탄

<344> DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민

<345> DMF N,N-디메틸포름아미드

<346> EToAc 에틸 아세테이트

<347> Hal 할로젠

<348> UH 리튬 알루미늄 히드라이드

<349> MeOH 메탄올

<350> TFA 트리플루오로아세트산

<351> THF 테트라히드로푸란

<352> LDA 리튬 디이소프로필아미드

<353> TLC 박층 크로마토그래피

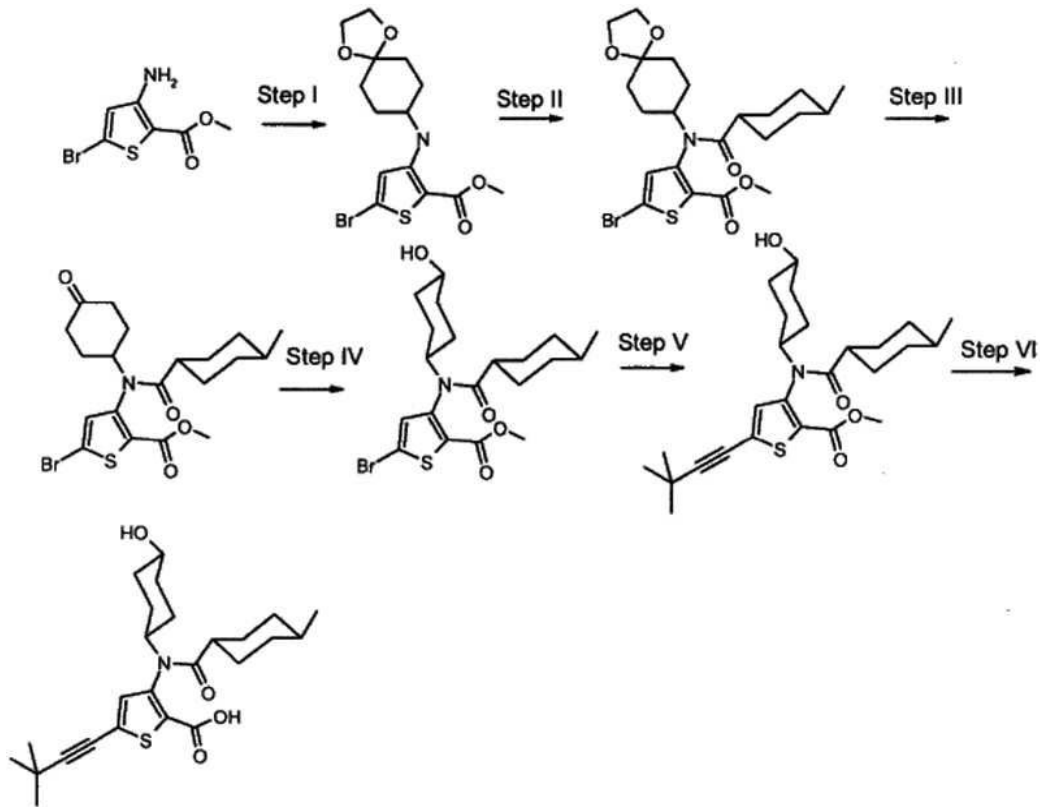
<354> RBO 둥근 바닥 플라스크

<355> HPLC 에 의한 정제 모두는, 5 μm 입자로 채워진 역상 C18 칼럼을 사용하여 수행되었다. 칼럼 직경은 19 mm 및 길이는 100 mm 였다. 용출액은 3 mM HCl 농도를 갖는 아세트니트릴 및 물의 적당한 구배였다.

실시예

<356> 실시예 1:

<357> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 제조



<358>
<359> 단계 I:

<360> THF (21 mL) 중 S-아미노-5-브로모-티오펜-카르복실산 메틸 에스테르 (17.0 g, 72.0 mmol)의 서스펜션을 1,4-시클로헥산디온 모노에틸렌 케탈 (11.3 mg, 72.0 mmol), 그 다음 디부틸주석 디클로라이드 (1.098 g, 3.6 mmol)로 처리했다. 5분 후, 페닐 실란 (9.74 mL, 79.2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 농축 후, 잔류물을 EtOAc 에 용해시키고, 탄산수소나트륨, 그 다음 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 미정제 물질을 헥산 (500 mL)에서 희석했다. 여과 후, 모액을 증발 건조하여 5-브로모-3-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (24.79 g, 92% 수율)을 얻었다.

<361> Ref: W02004/052885.

<362> 단계 II:

<363> A - 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 클로라이드의 제조:

<364> 옥살릴 클로라이드 (2M in DCM, 117 mL)을 DCM (33 mL) 및 DMF (0.1 mL) 중 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 (16.6 g, 117 mmol)의 서스펜션에 적가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반했다. DCM 을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 DCM 과 함께 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔에 용해시켜 1M 용액을 만들었다.

<365> B - 표적 화합물의 제조:

<366> 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 클로라이드의 1M 용액을 톨루엔(25 mL) 중 5-브로모-3-(1,4-디옥사-스피로 [4.5]데크-8-일아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (24.79 g, 65 mmol), 그 다음 피리딘 (5.78 mL, 71.5 mmol)의 용액에 첨가하고, 수득한 혼합물을 16시간 동안 환류에서 교반했다. 반응 혼합물을 톨루엔 (60 mL)으로 희석하고, 5°C로 냉각했다. 피리딘 (12 mL) 및 MeOH (5.6 mL)의 첨가 후, 혼합물을 2시간 동안 5°C 에서 교반했다. 백색 서스펜션을 여과 제거하고, 톨루엔을 모액에 첨가했다. 유기 층을 10 % 시트르산으로 세정하고, 수성 포화 탄산수소나트륨, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축했다. 잔류물을 비등 헥산 (1500 mL)에서 분쇄했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 플라스크를 빙욕에 침지시키고, 30분 동안 여과하고; 백색 고형물을 여과 제거하고, 차가운 헥산 (225 mL)으로 세정했다. 고형물을, 용리액으로서 20% EtOAc:헥산을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 화합물 5-브로모-3-[(1,4-디옥사-스피로 [4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (10.5 g,

32%)을 얻었다.

<367> 단계 III:

<368> 5-브로모-3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸시클로hex산-카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (8.6 g, 17 mmol)을 테트라히드로푸란 (100 mL)에 용해시키고, 3N HCl 용액 (50 mL)로 처리했다. 반응물을 40°C에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc 에 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 5-브로모-3-[(트랜스-4-메틸-시클로hex산카르보닐)-(4-옥소-시클로hex실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 고형물 (7.4 g, 95%)로서 얻었다.

<369> 단계 IV:

<370> 질소 분위기의 50 mL 의 MeOH 중 5-브로모-3-[(트랜스-4-메틸-시클로hex산카르보닐)-(4-옥소-시클로hex실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (5.9 g, 12.9 mmol)의 차가운 (0°C) 용액에, 수소화붕소나트륨 (250 mg, 6.4 mmol)을 적가했다(약 30분). 첨가하고, TLC (hexan:EtOAc 1:1)로 반응 완결을 확인한 후, 10 mL 의 HCl 2% 를 첨가하고, 15분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축 건조했다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 만회하고 EtOAc 로 추출했다. 유기 상들을 결합하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 농축 건조했다. 잔류물을, 용리액으로서 EtOAc:hexan (1:1)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로hex실)-(트랜스-4-메틸-시클로hex산-카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (4.5 g, 77% 수율)을 고형물로서 얻었다

<371> 단계 V:

<372> DMF (0.5 mL) 중 화합물 5-브로모-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로hex실)-(트랜스-4-메틸-시클로hex산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (500 mg, 1.09 mmol) 및 3,3-디메틸-부트-1-인 (385 mg, 4.69 mmol)의 용액에, 트리에틸아민 (1.06 mL) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라뎀(0) (70 mg, 0.08 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 조건 하에서 16시간 동안 질소 분위기에서 교반했다. DMF 및 트리에틸아민을 감압 하에서 제거하고, 잔류물은 물 및 에틸 아세테이트 사이에 칸막이 역할을 한다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하고, 잔류물을, 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 hexan (1:2)을 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로hex실)-(트랜스-4-메틸-시클로hex산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 고형물, 330 mg (66%)을 얻었다.

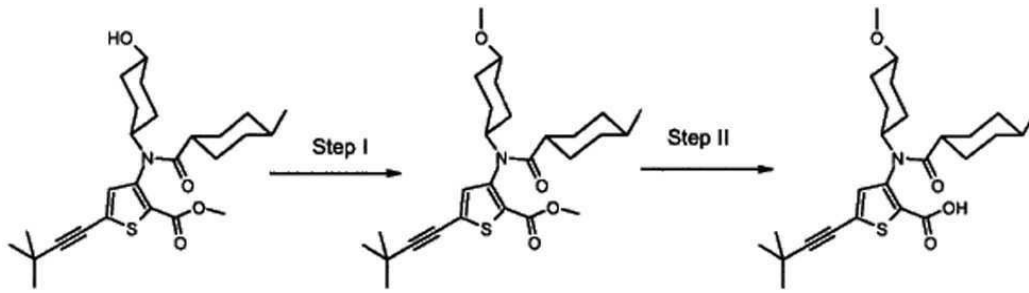
<373> 단계 VI:

<374> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로hex실)-(트랜스-4-메틸-시클로hex산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.10 g, 0.22 mmol)을 THF:메탄올:물 (5.0 mL)의 3:2:1 혼합물에 용해시키고, LiOH · H₂O (0.65 mL, 0.65 mmol)의 1 N 용액으로 처리했다. 60°C에서 교반 2시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 회전식 증발기 상에서 농축했다. 혼합물은 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 칸막이 역할을 한다. 수성 층을 0.1 N HCl 로 산성화했다. EtOAc 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조했다. 회전식 증발기 상의 감압 하 용매를 여과 및 제거하고, 그 다음, 용리액으로서 메탄올 및 디클로로메탄(1:9)을 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로hex실)-(트랜스-4-메틸-시클로hex산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 고형물 30 mg (30%)로서 얻었다.

<375> ESI⁻ (M-H): 444.3.

<376> 실시예 2:

<377> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로hex실)-(트랜스-4-메틸-시클로hex산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 제조



<378>

<379>

단계 I:

<380>

건조 DMF (2.0 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.200 g, 0.435 mmol)의 용액에 아이도메탄 (0.136 mL, 2.18 mmol), 혼합물을 0°C로 냉각하고, NaH (오일 중 60% 서스펜션, 35 mg, 0.87 mmol)을 5분에 걸쳐 나누어 첨가하고, 혼합물을 0°C 에서 1시간 40분 동안 교반하고, 물을 첨가하여 급랭시키고, 2N HCl 로 산성화했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을, 헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트 용리액으로서 EtOAc:헥산 (1:1)로 용리하는 실리카겔 상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (65 mg, 32 %)를 얻었다.

<381>

단계 II:

<382>

단계 I: 로 부터의 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를, 상기에서 기재한 바와 같이(반응식 1, 단계 VI) 가수분해하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 고형물 (65 mg, 32 %)로서 얻었다.

<383>

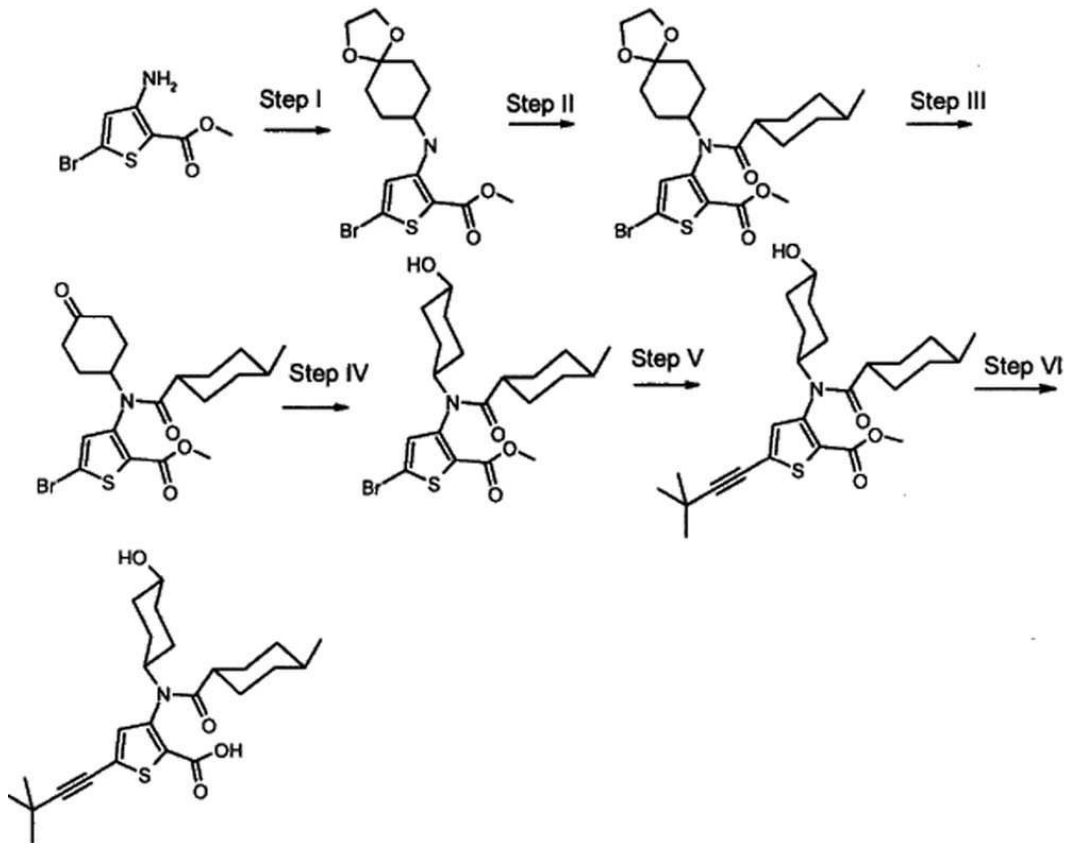
ESI⁻(M-H): 458.3.

<384>

실시예 3:

<385>

5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 제조



<386>

<387> 단계 I:

<388> 건조 THF (9 mL) 중 3-아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (5.0 g, 31.85 mmol)의 서스펜션을 1,4-시클로헥산디온 모노에틸렌 케탈 (5.0 g, 32.05 mmol), 그 다음 디부틸주석 디클로라이드 (482 mg, 1.59 mmol)로 처리했다. 5분 후, 페닐 실란 (4.3 mL, 34.96 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 농축 후, 잔류물을 EtOAc 에 용해시키고, 탄산수소나트륨으로 세정하고, 그 다음 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축했다. 잔류물을, 용리액으로서 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (4.5 g, 47% 수율)을 얻었다.

<389> 다른 절차:

<390> 3-아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (1 eq.)을 디클로로메탄, 그 다음 1,4-시클로헥산디온 모노에틸렌 아세탈 (2 eq.)에 용해시켜 담황색 용액을 얻었다. 이 용액을 디클로로메탄 중 NaBH(OAc)₃ (2.2 eq.)의 서스펜션에 첨가했다. 아세트산 (2.4 eq.)을 15분 동안 적가했다. 수득한 서스펜션을 20-25°C에서 질소 하에서 24시간 동안 교반했다. 반응물을 물로 급랭하고, 1시간 동안 교반했다. 디클로로메탄 층을 분리하고, 물로 다시 처리하고, 추가 1시간 동안 교반했다. 디클로로메탄 층을 분리하고, 포화 탄산수소나트륨 용액에 첨가하고, 20-25°C 에서 20분 동안 교반했다. 백색 잔류 고형물의 일부를 여과하고, 그 다음 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 증발시켰다. 메탄올을 잔류물에 첨가하고, 증발 건조했다. 잔류물을 메탄올에 넣고, 2시간 동안 0°C 에서 교반했다. 서스펜션을 진공 여과하고, 수득한 여과 케이크를 차가운 메탄올로 세정했다. 백색 고형물을 진공 하에서 35-40°C에서 약 20시간 동안 건조하여 표제 화합물을 얻었다.

<391> 단계 II:

<392> A - 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 클로라이드의 제조:

<393> 옥살릴 클로라이드 (디클로로메탄 중 2M, 17 mL)을 디클로로메탄 (5 mL) 및 DMF (0.1 mL) 중 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 (2.3 g, 16.2 mmol)의 서스펜션에 적가했다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반했다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여 다음 반응에 직접 사용되는 미정제 산 클로라이드를 얻었다.

<394> B - 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 클로라이드를 톨루엔 (18 mL), 그 다음 피리딘 (0.7 mL) 중 3-(1,4-디

옥사-스피로[4.5]데크-8-일아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (2.4 g, 8.08 mmol)의 용액에 첨가했다. 그 다음, 수득한 혼합물을 16시간 동안 환류에서 교반했다. 반응 혼합물을 톨루엔 (7 mL)으로 희석하고, 5°C로 냉각했다. 피리딘 (1.5 mL) 및 MeOH (0.8 mL)의 첨가 후, 혼합물을 2시간 동안 5°C에서 교반했다. 백색 고형물을 여과하고, 톨루엔으로 세정했다. 여과물을 10% 시트르산, 탄산수소나트륨수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축했다. 고형물을, 용리액으로서 20% EtOAc:헥산을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (2.3 g, 68%)를 얻었다.

<395> 다른 절차:

<396> 톨루엔 중 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 (1.8 eq.)의 용액에 질소 하에서 무수 DMF을 첨가했다. 반응 혼합물을 교반하고, 티오닐 클로라이드 (2.16 eq.)을 3-5분에 걸쳐 첨가했다. 그 다음, 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반했다. 반응이 완결될 때, 톨루엔을 반응 혼합물에 첨가했다. 그 다음, 용액을 질소 분위기에서 진공의 반 정도의 압력에서 증발시켰다. 용액을 톨루엔에 용해시켜 1 N의 산 클로라이드 용액을 얻었다.

<397> 3-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (1 eq.) 및 피리딘 (2 eq.)를 산 클로라이드 (1 N) 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 환류에서 15시간 동안 교반했다. 반응이 일단 완결되면, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 그 다음, 메탄올 및 톨루엔을 첨가했다. 반응 혼합물을 시간 동안 실온에서 교반하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가했다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 용매의 약 4 체적으로 증발시켰다. 용액에, 4 체적의 헵탄을 교반하면서 첨가했다. 반응 플라스크를 빙욕에 침지시키고, 120분 동안 교반하고; 베이지색 고형물을 여과 제거하고, 차가운 헵탄으로 세정하고, 그 다음 밤새 진공 오븐에서 건조하여 표제 화합물을 얻었다.

<398> 단계 III:

<399> n-BuLi (2 eq.)을 건조 THF 중 디이소프로필아민 (1 eq.)의 차가운 (-40°C) 용액에 10분 동안 적가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반했다. 그 다음, THF 중 3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산-카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (1 eq.)의 용액을 약 -40°C의 내부 온도를 유지하면서 적가했다(35분). 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, THF 중 요오드 (2 eq.)의 용액을 적가하고, 30분 동안 동일한 온도에서 교반한 후, 포화 NH₄Cl 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물. 유기 층을 분리하고, 5% 소듐 티오설페이트 용액으로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 서스펜션으로 증발시키고, 그 다음, 헵탄을 첨가했다. 서스펜션을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 여과하고, 헵탄으로 세정하여 3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로-헥산카르보닐)-아미노]-5-이오도-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

<400> MS 실측치 (전기분무): (M+H): 548.21.

<401> 단계 IV:

<402> 25 mL RBF에, 질소 하에서 3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-이오도-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (1 eq.), 요오드화구리 (0.025 eq.) 및 트리소(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.01 eq.)를 첨가했다. DMF, 트리에틸아민 (2.5 eq.) 및 3,3-디메틸-부트-1-인 (2 eq.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 질소 분위기에서 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정했다. 용액을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출했다. 유기 상들을 결합하고, 물로 3회 세정했다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 약 2 mL로 증발시키고, 그 다음 8 mL의 헵탄을 첨가했다. 2-4 mL로 증발시키고, 빙욕에서 냉각했다. 형성된 백색 고형물을 여과하고, 헵탄으로 세정하고, 오븐에서 건조하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

<403> 단계 V:

<404> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (1 eq.)을 테트라히드로푸란에 용해시키고, 3-6 N의 HCl 용액으로 처리했다. 반응물을 40°C에서 5시간 동안 교반했다. 그 다음, 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2×50 mL)로 추출했다. 결합된 추출물을 25 mL의 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 2×50 mL의 물로 세정했다. 유기 층을 증점 오일로 농축하고, 50 mL의 헵탄을 혼합물에 첨가

하여 목적 화합물을 침전시키고, 이를 여과하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

<405> 단계 VI:

<406> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (1 eq.)을 THF 에 용해시켰다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, -25°C로 냉각했다. 수소화붕소나트륨 (0.5 eq.)을, -20°C 미만의 온도를 유지하면서 적가했다. 혼합물을 2시간 동안 -25°C 에서 교반하고, 그 다음, 2N HCl 를 첨가하고, 용액을 실온으로 따뜻하게 했다. 상들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc 로 세정했다. 유기 상들을 결합하고, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 농축 건조하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 이성질체의 93:7 혼합물로서 얻었다. 미정제 시스/트랜스 혼합물을 메탄올에서 재결정화하여 > 99% 트랜스 이성질체를 얻었다.

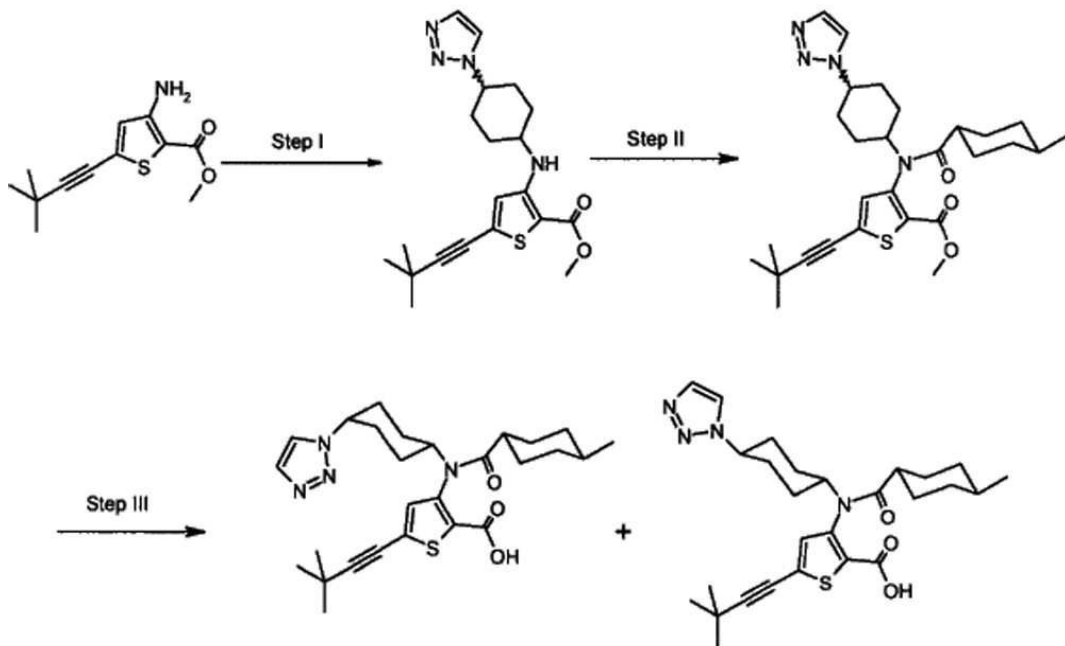
<407> 단계 VII:

<408> The same procedure as reported earlier (실시예 1, 단계 VI)과 동일한 절차에 따라 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 얻었다.

<409> MS 실측치 (전기분무): (M-H): 444.3

<410> 실시예 4:

<411> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 및 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산-카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 제조



<412> 단계 I:

<413> 건조 THF 중 3-아미노-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (실시예 9)(0.387 g, 1.6 mmol) 및 4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥산 (0.27 g, 1.6 mmol)의 용액에 디부틸주석 디클로라이드 (0.024 g, 0.080 mmol), 그 다음 페닐실란 (0.276 mL, 2.2 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 용매를 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석했다. 유기 층을 물 및 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을, 헥산 중 구배 50-100% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

<415> 단계 II:

<416> 톨루엔 (1 ml) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.20 g, 0.50 mmol)의 용액에 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 클로라이드 1 M (1.0 mL, 1.0 mmol) 및 피리딘 (0.046 mL, 0.58 mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 밤새 105°C 에서 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석했다. 유기 층을 포화 탄산수소나트륨 (×2) 및 염수로 세정했다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (20% 에틸 아세테이트/헥산 - 100% 에틸 아세테이트, 그 다음 10% MeOH/에틸 아세테이트)로 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

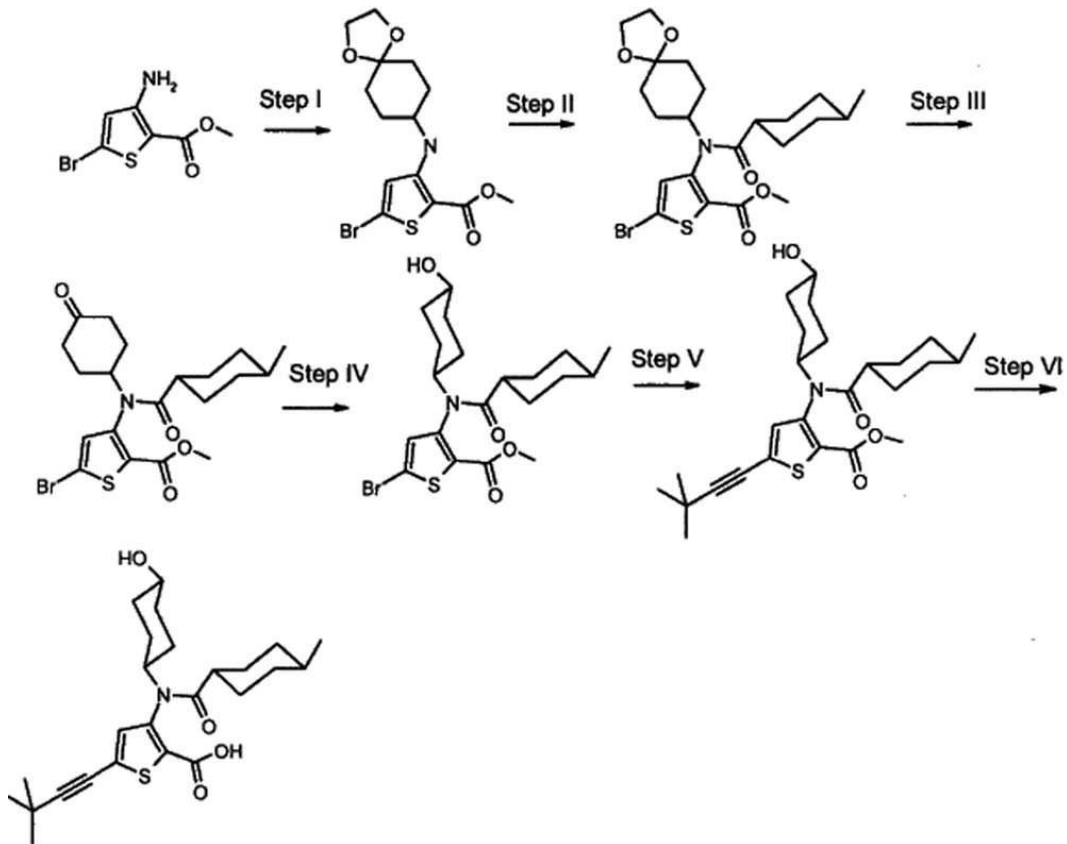
<417> 단계 III:

<418> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.13 g, 0.25 mmol)을, (실시예 1, 단계 VI)에서와 같이 리튬 히드록시드로 가수분해하여 HPLC 정제 후, 순수한 이성질체 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 및 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 얻었다.

<419> MS 실측치 (전기분무): (M+H): 497.4.

<420> 실시예 5:

<421> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 및 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 제조



<422>

<423> 단계 I:

<424> 3-아미노-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.237 g, 1.0 mmol) 및 4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥사논 (0.170 g, 1.0 mmol)의 환원성 아민화물, 디부틸주석 디클로라이드 및 페닐

실란을 사용하여 상기와 동일한 조건하에서 수행하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

<425> 단계 II:

<426> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실아미노)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.27 g, 0.70 mmol)을, 상기와 같이 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 클로라이드로 아실화하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

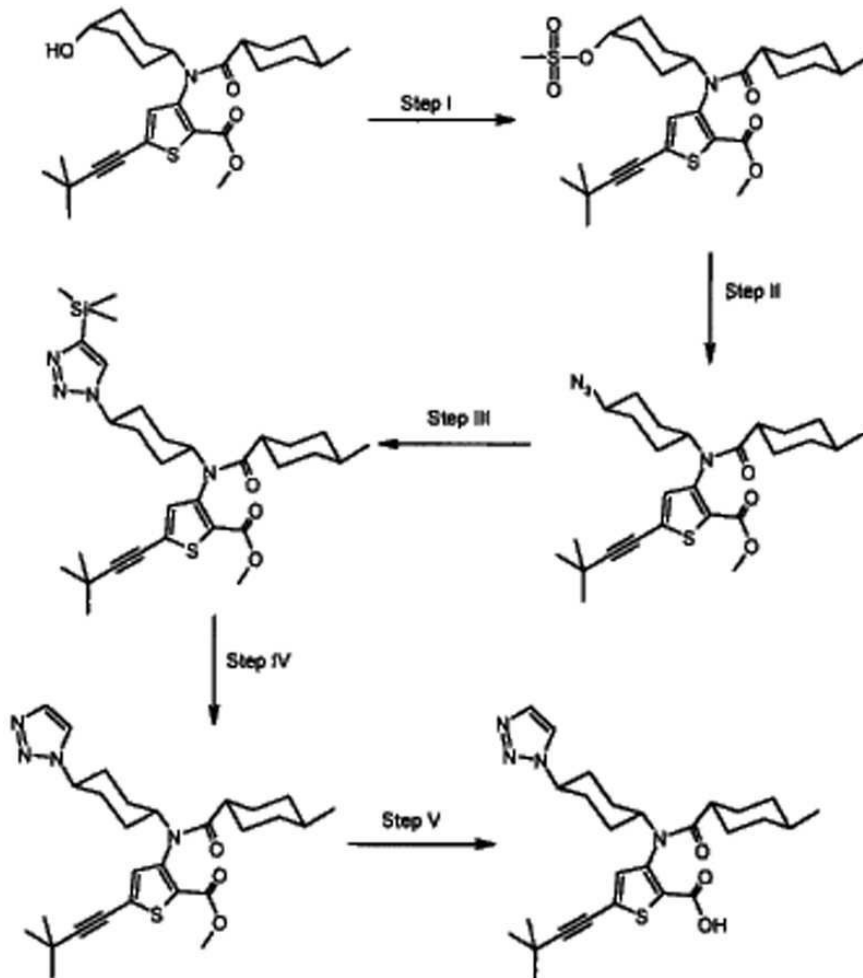
<427> 단계 III:

<428> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.244 g, 0.48 mmol)을, (실시예 1, 단계 VI)와 같이 리튬 히드록시드로 가수분해하고, HPLC 정제 후, 순수한 이성질체 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 및 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 얻었다.

<429> MS 실측치 (전기분무): (M+H): 497.4.

<430> 실시예 6:

<431> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 제조



<432> 단계 I:

<433> 10 mL 의 디클로로메탄 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(시스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로

헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.92 g, 2.0 mmol)의 용액에 0℃ 에서 메탄설폰닐 클로라이드(0.31 mL, 4.0 mmol), 그 다음 트리에틸아민 (0.56 mL, 4.0 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 물로 처리했다. 수성 층을 디클로로메탄으로 2회 추출했다. 유기 층을 황산 나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(시스-4-메탄설폰닐옥시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

<435> 단계 II:

<436> 10 mL 의 DMF 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(시스-4-메탄설폰닐옥시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (1.16 g, 2.00 mmol)의 용액에 소듐 아지드 (0.65 g, 10 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 48시간 동안 50℃에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 3회 및 염수로 한 번 세정했다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 3-[(트랜스-4-아지도-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

<437> 단계 III:

<438> 트리메틸실릴아세틸렌 (1.4 mL, 10 mmol) 중 3-[(트랜스-4-아지도-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (1.0 g, 2.0 mmol)의 용액을 마이크로웨이브에서 120℃ 에서 2시간 동안 처리했다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (5% 에틸 아세테이트/헥산 - 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-(4-트리메틸실릴라닐-[1,2,3]트리아졸-1-일)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

<439> 단계 IV:

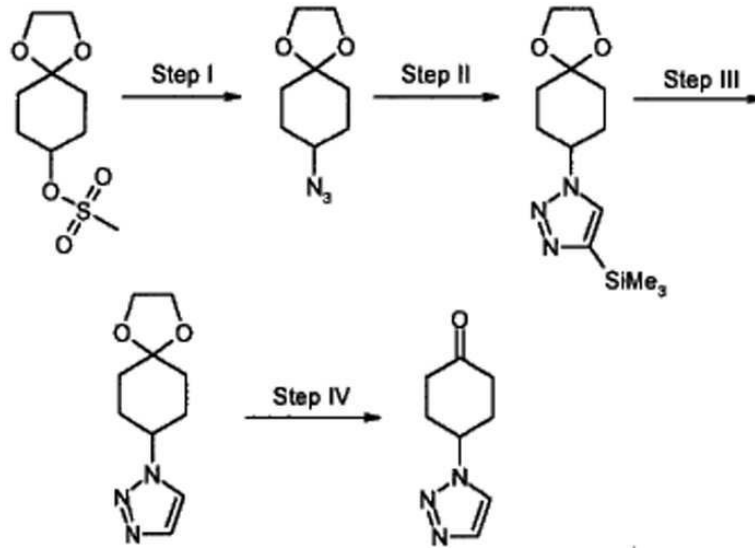
<440> THF (2.0 ml) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-(4-트리메틸실릴라닐-[1,2,3]트리아졸-1-일)-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.48 g, 0.82 mmol)의 용액에 THF (1.23 mL, 1.23 mmol) 중 TBAF 1.0 M 을 첨가했다. 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하고, 물 및 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 처리했다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (50% 에틸 아세테이트/헥산 - 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

<441> 단계 V:

<442> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (0.27 g, 0.52 mmol)을 (실시예 1, 단계 VI)와 같이 리튬 히드록시드로 가수분해하고, HPLC 정제 후, 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-[트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실]-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 얻었다.

<443> MS 실측치 (전기분무): (M+H): 497.4.

<444> 중간체 2: 4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥사논



<445>

<446> 단계 I:

<447> 50 mL 의 건조 DMF 중 메탄설폰산 1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일 에스테르 (2.80 g, 11.9 mmol) 및 소듐 아지드 (3.86 g, 59.3 mmol)의 혼합물을 20시간 동안 100℃에서 질소 하에서 교반했다. 최종 혼합물을 실온으로 냉각하고, 염수로 희석하고, 3부분의 에테르로 추출했다. 유기 부분을 결합하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 농축하여 8-아지도-1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸을 얻었다.

<448> 단계 II:

<449> 8-아지도-1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸 (1.00 g, 5.43 mmol) 및 1-(트리메틸실릴)프로핀 (3.76 mL, 27.1 mmol)의 혼합물을 120℃의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 정치했다. 혼합물을 진공 하에서 농축하여 과잉의 1-(트리메틸실릴)프로핀을 제거하여 미정제 1-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-4-트리메틸실라닐-1H-[1,2,3]트리아졸을 얻었다.

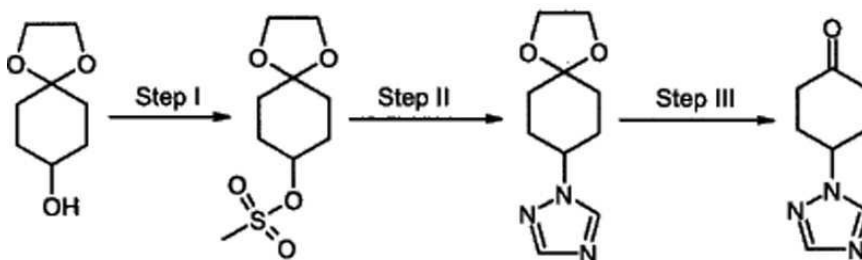
<450> 단계 III:

<451> 41 mL 의 건조 THF 중 1-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-4-트리메틸실라닐-1H-[1,2,3]트리아졸 (1.60 g, 5.68)의 용액을 THF (9.0 mL, 9.0 mmol) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 1M 용액으로 처리했다. 수득한 혼합물을 48시간 동안 실온에서 질소 하에서 교반했다. 이를 EtOAc로 희석하고, 포화 암모늄 클로라이드 수용액, 물 및 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 농축하여 1-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-[1,2,3]트리아졸을 얻었다.

<452> 단계 IV:

<453> 1-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-[1,2,3]트리아졸 (1.06 g, 5.06 mmol)을 단계 III의 중간체 1 에 대한 동일한 절차를 수행하여 4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥사논을 백색 고형물로서 얻었다.

<454> 중간체 1: 4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥사논



<455>

<456> 단계 I:

<457> 메탄설폰산 1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일 에스테르를 하기에 따라 제조했다: Cheng, Chen Yu; Wu, Shou

Chien; Hsin, Ling Wei; Tarn, S. William. Coll. Med., Natl. Taiwan Univ., Taipei, Taiwan. Journal of Medicinal Chemistry (1992), 35(12), 2243-7.

<458> 단계 II:

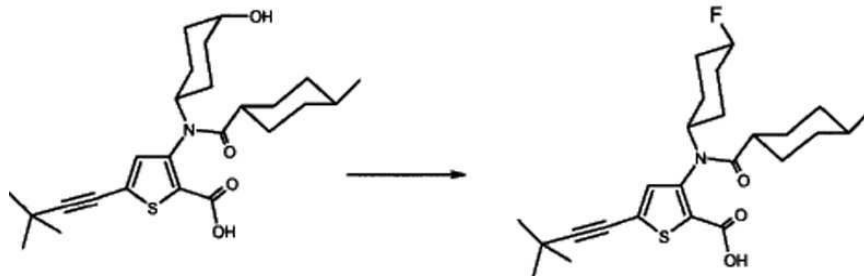
<459> 건조 DMF (5.00 mL) 중 메탄설폰산 1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일 에스테르 (567 mg, 2.40 mmol) 및 1,2,4-트리아졸 (232 mg, 3.36 mmol)의 용액을 소듐 히드라이드 60% (125 mg, 3.12 mmol)로 실온에서 질소 하에서 처리했다. 수득한 혼합물을 65°C 에서 72시간 동안 교반했다. 이를 빙수 (75 mL)에 붓고, 3부분의 75 mL 의 EtOAc 로 추출했다. 유기 부분을 결합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축했다. 고형물을, 용리액 으로서 100% EtOAc - 5% MeOH:EtOAc 의 구배를 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 화합물 1-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-[1,2,4]트리아졸을 백색 고형물로서 얻었다.

<460> 단계 III:

<461> 1-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-1H-[1,2,4]트리아졸 (379 mg, 1.81 mmol)을 THF 및 3N HCl 수용액 (9 mL)의 1:1 혼합물에 용해시켰다. 수득한 혼합물을 40°C에서 5시간 동안 교반했다. 대부분의 THF 을 진공 하에서 제거하고, 그 다음, 잔류 혼합물을, 염기성 pH 에 도달할 때까 3N NaOH 수용액으로 중화했다. 이를 3부분의 10 mL 의 디클로로메탄으로 추출했다. 유기 부분을 결합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축 하여 4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥사논을 백색 왁스 고형물로서 얻었다.

<462> 실시예 7:

<463> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 제조



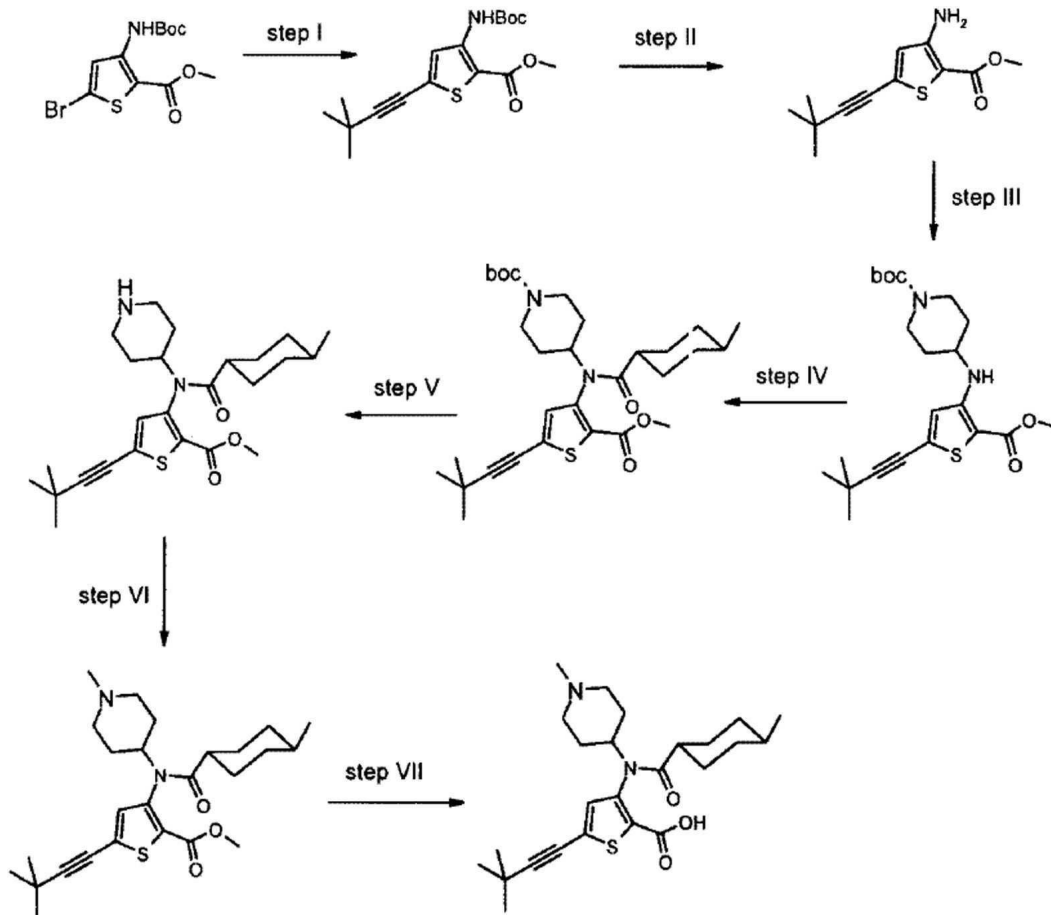
<464>

<465> 건조 디클로로메탄 (2 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(ds-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 (102 mg, 0.23 mmol)의 서스펜션에 DAST (디에틸아미노설퍼트리플루오라이드) (90 μL, 0.69 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반했다. 그 다음, 이를 디클로로메탄으로 희석하고, 물을 혼합물에 첨가하고, 이를 20분 동안 격렬히 교반했다. 유기 분획을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 농축하고, 잔류물을, 분취 HPLC 로 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산을 얻었다.

<466> MS 실측치 (전기분무): [M+H]: 448.30

<467> 실시예 8:

<468> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 히드로클로라이드의 제조:



<469>

<470>

<471>

단계 I:

건조 DMF (40 mL) 중 3-(tert-부톡시카르보닐)아미노-5-브로모-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (4.566 g, 13.58 mmol)의 용액에 added 구리(I)요오드화물 (52 mg, 0.27 mmol), Pd₂dba₃ (622 mg, 0.68 mmol) 및 트리에틸아민 (9.46 mL, 67.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을, 용액을 통해 질소를 10분 동안 넣어 탈산소화했다. 그 다음, tert-부틸아세틸렌 (6.62 mL, 54.32 mmol) 및 BINAP (676 mg, 1.09 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 이를 60°C에서 밤새 질소 하에서 가열했다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 셀라이트로 여과하고, 디클로로메탄으로 세정했다. 여과물을 염수로 세정하고, 유기 분획을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 농축하고, 잔류물을, 헥산 중 EtOAc의 구배로 용리하는 실리카겔 상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-tert-부톡시카르보닐)아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

<472>

¹H NMR (CDCl₃) δ, ppm: 1.27 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 7.87 (s, 1H), 9.24 (br.s, 1H)

<473>

MS 실측치 (전기분무): [M+H] 338.17

<474>

단계 II:

<475>

디클로로메탄 (30 mL) 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(tert-부톡시카르보닐)아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (4.344 g, 9.58 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음, 이를 증발 건조하고, 수득한 잔류물을 디클로로메탄에 재용해하고, 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세정했다. 유기 분획을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 농축하여 3.135 g의 미정제 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.

<476>

¹H NMR (CDCl₃) δ, ppm: 1.28 (s, 9H), 3.80 (s, 3H), 5.36 (br.s, 2H), 6.49 (s, 1H)

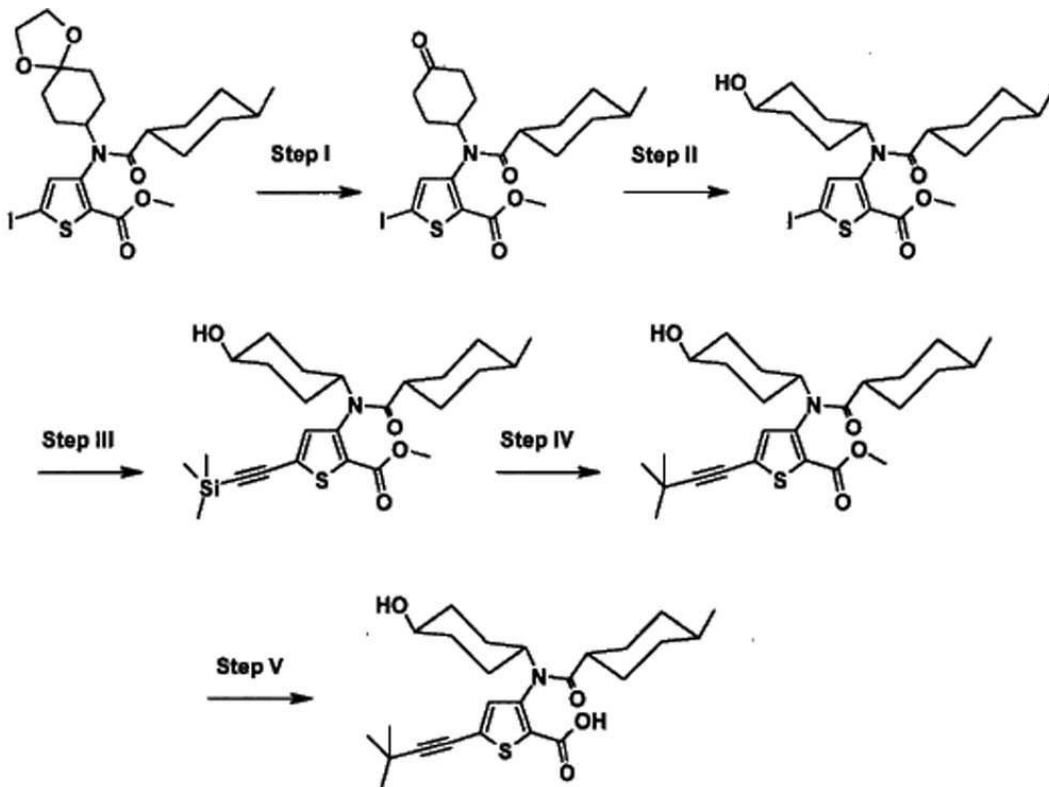
<477>

MS 실측치 (전기분무): [M+H] 238.11

<478>

단계 III:

- <479> 2 mL 의 건조 THF 중 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (1.512 g, 5.97 mmol) 및 N-tert-부톡시카르보닐-피페리딘-4-온 (1.189 g, 5.97 mmol)의 용액에 디부틸주석 디클로라이드 (181 mg, 0.60 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 실온에서 질소 하에서 교반했다. 그 다음, 페닐실란 (810 μ L, 6.57 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반했다. 추가 595 mg 의 N-tert-부톡시카르보닐-피페리딘-4-온, 90 mg 의 디부틸주석 디클로라이드 및 405 μ L 의 페닐실란을 첨가하고, 혼합물을 추가 24시간 동안 교반했다. 그 다음, 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 염수로 세정하고, 유기 분획을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 농축하여 5.142 g 의 미정제 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(N-tert-부톡시카르보닐-피페리딘-4-일)아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.
- <480> 단계 IV:
- <481> 트랜스-4-메틸시클로헥실 카르복실산 클로라이드 (23.88 mmol) 및 피리딘 (2.89 mL, 35.82 mmol)를 건조 톨루엔 (50 mL) 중 단계 III 의 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-(N-tert-부톡시카르보닐-피페리딘-4-일)아미노-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르(5.142 g)의 용액에 첨가했다. 혼합물을 24시간 동안 환류하고, 그 다음 이를 실온 이 되게 하고, 추가 양의 피리딘 (1.0 mL) 및 MeOH (5 mL)를 첨가했다. 그 다음, 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 염수로 세정하고, 유기 분획을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 농축하여 변화가능 양의 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 함유하는 5.198 g 의 미정제 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(N-tert-부톡시카르보닐-피페리딘-4-일)아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.
- <482> 단계 V:
- <483> 단계 IV 의 생성물(5.198 g)을 30 mL 의 디클로로메탄에 용해시키고, 20 mL 의 트리플루오로아세트산으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 이를 증발 건조하고 수득한 잔류물을 디클로로메탄에 재용해하고, 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세정했다. 유기 분획을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 농축하여 5.340 g 의 미정제 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸시클로헥산카르보닐)-(피페리딘-4-일)아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.
- <484> 단계 VI:
- <485> 1,2-디클로로에탄 (60 mL) 중 단계 V: 의 생성물(5.340 g)의 용액에, 포름알데히드 (1.94 mL 의 37% 수용액, 23.88 mmol), 그 다음 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (2.403 g, 11.34 mmol)를 나누어서 20분에 걸쳐 첨가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 물을 혼합물에 첨가하고, 이를 디클로로메탄으로 추출했다. 유기 분획을 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 농축하고, 디클로로메탄 중 0-10% 의 MeOH 으로 용리하는 실리카겔 상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다.
- <486> 단계 VII:
- <487> 단계 VI의 생성물(281 mg, 0.61 mmol)을, (실시예 1, 단계 VI)와 같이 리튬 히드록시드로 가수분해하고, HPLC 정제 후, 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 히드록로라이드를 얻었다.
- <488> MS 실측치 (전기분무): [M+H]: 445.29.
- <489> 실시예 9:
- <490> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산-카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산의 제조



<491> 제조

<492> 단계 I:

<493> 3-[(1,4-디옥사-스피로[4.5]데크-8-일)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-이오도-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 (실시예 3)을 테트라히드로푸란에 용해시키고, 3N HCl 용액으로 처리했다. 반응물을 40°C에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 혼합물을 EtOAc 에 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

<494> 단계 II:

<495> MeOH 중 5-이오도-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-옥소-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르의 차가운 (0°C) 용액에 질소 분위기에서, 수소화붕소나트륨을 적가하고, 교반했다. 반응을 완결한 후, 2% HCl 를 첨가하고, 15분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축 건조했다. 잔류물로 물 및 EtOAc 사이에 막을 형성했다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 농축 건조했다. 잔류물을, 용리액으로서 EtOAc:헥산을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

<496> 단계 III:

<497> DMF 중 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-이오도-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 및 에틸-트리메틸-실란의 용액에, 트리에틸아민 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 질소 분위기에서 교반했다. DMF 및 트리에틸아민을 감압 하에서 제거하고, 잔류물로 물 및 에틸 아세테이트 사이에 막을 형성했다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축하고, 잔류물을, 용리액으로서 에틸 아세테이트 및 헥산 (1:2)을 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

<498> 단계 IV:

<499> 3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-5-트리메틸-실라닐에틸-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르 및 2-클로로-2-메틸프로판올을 디클로로메탄에 용해시키고, 새로 승화된 알루미늄 클로라이드를 -78°C 에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 6시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 디클로로메탄으로 희석했다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 농축했다.

잔류물을, 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

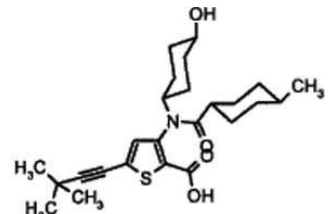
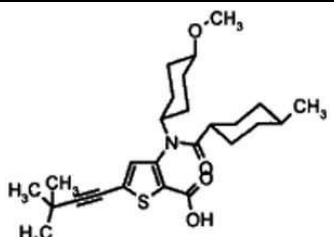
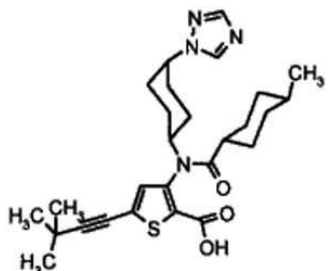
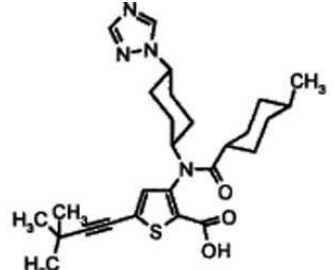
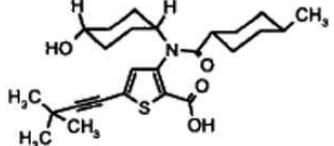
Ref.: J. Chem. Soc, Chem. Commun., 1982, 959-960.

<501> 단계 V:

<502> 5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산-카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산 메틸 에스테르를 THF:메탄올:물의 3:2:1 혼합물에 용해시키고, LiOH·H₂O 의 1 N 용액으로 처리했다. 60℃ 에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 회전식 증발기에서 감압 하에서 농축했다. 혼합물로 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 막을 형성했다. 수성 층을 0.1 N HCl 로 산성화했다. EtOAc 층을 분리하고, 황산마그네슘 상에서 건조했다. 용매를 제거하고, 잔류물을, 용리액으로서 메탄올 및 디클로로메탄 (1:9)을 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

<503> 본 발명의 화합물의 목록

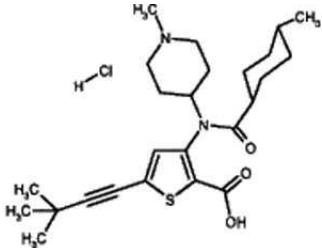
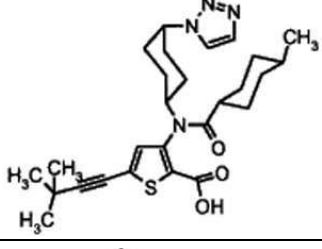
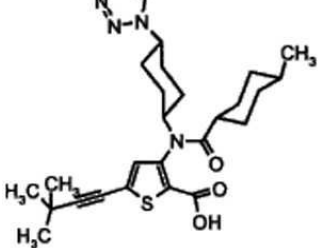
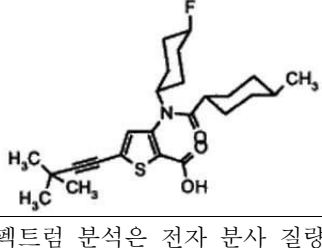
표 1A

<504>	구조	화학명	질량*
1		5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-히드록시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산	(M-H): 444.3
2		5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메톡시-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산	(M-H): 458.3
3		5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(시스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산	(M+H): 497.4
4		5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산-카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산	(M+H): 497.4
5		5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(시스-4-히드록시시클로헥실)-(트랜스-4-메틸시클로헥산 카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산	(M-H): 444.52

*: 질량 스펙트럼 분석은 전자 분사 질량 스펙트럼 분석법으로 기록된다.

표 1B

<505>

구조	화학명	질량*
	5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(1-메틸-피페리딘-4-일)아미노]-티오펜-2-카르복실산; 히드로클로라이드	(M+H): 445.29
	5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(4-시스-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산	(M+H): 497.4
	5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-(트랜스-4-[1,2,3]트리아졸-1-일-시클로헥실)-아미노]-티오펜-2-카르복실산	(M+H): 497.4
	5-(3,3-디메틸-부트-1-이닐)-3-[(트랜스-4-플루오로-시클로헥실)-(트랜스-4-메틸-시클로헥산카르보닐)-아미노]-티오펜-2-카르복실산	(M+H): 448.30

*: 질량 스펙트럼 분석은 전자 분사 질량 스펙트럼 분석법으로 기록된다.

<506>

실시예 10:

<507>

HCV RNA 의존 RNA 중합효소 검정에서의 화합물의 평가

<508>

하기 참조문헌은 모두 참고로 포함되어 있다:

<509>

1. Behrens, S., Tomei, L., De Francesco, R.(1996) EMBO 15, 12-22

<510>

2. Harlow, E, 및 Lane, D.(1988) Antibodies:A Laboratory Manual. Cold Spring Harbord Laboratory. Cold Spring Harbord. NY.

<511>

3. Lohmann, V., K?mer, F., Herian, U., 및 Bartenschlager, R.(1997) J. Virol. 71, 8416-8428

<512>

4. Tomei, L., Failla, C, Santolini, E., De Francesco, R., 및 La Monica, N.(1993) J Virol 67, 4017-4026

<513>

화합물은 정제된 재조합 HCV RNA 의존 RNA 중합효소(NS5B 단백질)을 함유하는 실험실 중합효소 검정으로 평가되었다. HCV NS5B 는 벡터로서 재조합 배큐로바이러스(baculovirus)를 사용하는 곤충 세포에서 발현되었다. HCV NS5B 단백질의 클로닝, 발현 및 정제에 사용된 실험 절차는 하기에 기재되어 있다. 화합물을 테스트하기 위해 사용된 RNA 의존 RNA 중합효소 검정의 세부사항은 다음과 같다.

<514>

곤충 세포 중 HCV NS5B 단백질의 발현:

<515>

HCV-Bk 스트레인, 유전자형 1b 의 전체 NS5B 단백질을 인코딩하는 cDNA 은 템플레이트로서 프라이머

NS5Nhe5'(5'-GCTAGCGCTAGCTCAATGTCCTACACATGG-3') 및 XhoNS53'(5'-CTCGAGCTCGAGCGTCCATCGGTTGGGGAG-3') 및 플라스미드 pCD 3.8-9.4 를 사용하는 PCR 에 의해 증폭되었다(Tomei 등, 1993). NS5Nhe5' 및 XhoNS53' 는 각각 2개의 NheI 및 XhoI 사이트(밑줄 친 서열)을 5' 말단에서 함유한다. 증폭된 DNA 분질은 제한 사이트 NheI 및 XhoI 사이의 박테리아 발현 플라스미드 pET-21b(Novagen) 에서 클로닝되어 플라스미드 pET/NS5B 를 생성한다.

이 플라스미드는 프라이머 NS5B-H9(5'-ATACATATGGTAGCATGTCATGTCCTACACATGG-S') 및 NS5B-R4(5'-GGATCCGGATCCCGTTCATCGGTTGGGGAG-3')를 사용하여 NS5B 코딩 구역을 PCR 증폭하기 위해 템플레이트로서 나중에 사용되었다. NS5B-H9 는 플라스미드 pET-21b 중 15개의 뉴클레오티드의 구역, 그 다음, 번역 초기 코돈(ATG) 및 NS5B 코딩 구역의 5' 말단에 대응하는 8개의 뉴클레오티드에 이른다(nt. 7590-7607 in the HCV sequence with the accession number M58335). NS5B-R4 는 2개의 BamHI 사이트(밑줄), 그 다음, HCV 게놈 중 스탑 코돈 주위의 구역에 대응하는 18개의 뉴클레오티드를 함유한다. 1.8 kb 의 증폭된 서열은 NheI 및 BamHI 로 분해되고 미리분해된 pBlueBacII 플라스미드(Invitrogen)로 결합된다. 수득한 재조합 플라스미드는 지정된 pBac/NS5B 였다. Sf9 세포는 제조자의 프로토콜에 기재된 바와 같이 3 µg 의 pBac/NS5B와 함께, 1 µg 의 선형 배큐로바이러스(baculovirus) DNA(Invitrogen) 와 함께 감염된다. 2라운드의 플라크 정제에 뒤따라, NS5B-재조합 배큐로바이러스(baculovirus), BacNS5B 를 분리했다. 재조합 NS5B 단백질의 존재는 E. coli 에서 발현된 NS5B 단백질의 히스 태그된 버전(His-tagged version)에 대해 상승된 토끼 다클론 항혈청(항-NS5B)를 사용하여 BacNS5B 감염 Sf9 세포의 웨스턴 블롯(western blot) 분석에 의해 측정되었다. 플라크 정제된 바이러스의 Sf9 세포의 감염은 세포 밀도 1.2×10^6 세포/ml 및 5의 감염다중도에서 1리터의 스피너 슬라스크(spinner flask)에서 수행되었다.

<516> 용해성 재조합 NS5B 단백질의 제조:

<517> Sf9 세포는 상기에 기재된 바와 같이 감염되었다. 감염 60시간 후, 세포는 배양된 후, 포스페이트 버퍼 염수(PBS)로 2회 세정되었다. 총단백질은 Lohmann 등(1997)에 기재된 바와 같이 일부 변형과 함께 가용성으로 되었다. 간단히 말해서, 단백질은 리시스 버퍼(lysis 버퍼; LB) I, LB II 및 LB III(Lohmann 등, 1997)를 사용하여 3단계, 즉 S1, S2, S3 로 추출되었다. LBII 의 조성물은 변경되어 0.1 % 트리톤 X-100 및 150 mM NaCl 을 함유하고 이 단계에서 가용화 NS5B 단백질의 양을 감소시킨다. 또한, 셀 추출물의 초음파분해처리는 단백질 구조의 완전성을 보존하기 위해 프로토콜 내내 피하였다.

<518> 빠른 단백질 액형 크로마토그래피(FPLC)를 사용하는 재조합 NS5B 의 정제

<519> S3 분획 중 가용성 NS5B 단백질을 희석하여 NaCl 농도를 300 mM 로 저하시킨 다음, Behrens 등(1996)에 기재되어 있는 바와 같이, DEAE 세파로즈 비드(sepharose beads; Amersham-Pharmacia)로 배치식으로 2시간 동안 4°C 에서 배양했다. 미결합 물질을, 15분 동안 4°C 에서, SW41 로터(Beckman)를 사용하는 25000 rpm 에서 원심분리하여 세정했다. 상청액을 추가로 희석하여 NaCl 농도를 200 mM 로 저하시키고, 계속해서 유속 1 ml/min 로, FPLC® system(Amersham-Pharmacia)에 연결된 5 ml HiTrap® 헤파린 칼럼 상에 적재했다. 결합 단백질을, 0.2 에서 1 M 로의 연속 NaCl 구배를 사용하여 25 ml 체적에서 1 ml 분획에서 용출했다. NS5B 함유 분획을 소듐 도데실 술페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동(SDS-PAGE) 으로 확인한 다음, 1:2000 의 희석비로 항 NS5B 항혈청을 사용하는 웨스턴 블라팅(whether 블라팅)으로 확인했다. 양성 분획을 풀(pool)하고, 용출 버퍼를, PD-10 칼럼(Amersham-Pharmacia)을 사용하여 50 mM NaPO₄ pH 7.0, 20 % 글리세롤, 0.5 % 트리톤 X-100 및 10 mM DTT 으로 교환했다. 그 다음, 샘플을 1 ml HiTrap® SP 칼럼(Amersham-Pharmacia) 상에, 유속 0.1 ml/min 으로 적재했다. 결합 단백질을, 15 ml 체적에서 연속 0 ~ 1 M NaCl 구배를 사용하여 용출했다. 용출된 분획을, SDS-PAGE 및 웨스턴 블라팅으로 분석했다. 대안적으로, 단백질을, SDS-PAGE 에 따라, 제조자에 의해 기재된 Silver Stain Plus kit(BioRad)을 사용하는 은염색법으로 시각화했다. 양성 분획을 RdRp 활성에 대해 테스트했고(이하 참조), 가장 활성을 것을 풀(pool)하고, 40 % 글리세롤 용액으로서 -70°C 에서 저장했다.

<520> 유사물을 평가하기 위해 사용된 실험실내 HCV RdRp 플래시플레이트 섬광 근접 검정(STREP-FLASH 검정):

<521> 이 검정은 스트렙타비딘 코팅 섬광 내포 마이크로티터(microtiter) Flashplates™(NEN Life Science Products inc, MA, USA, SMP 103A)의 표면에 포획된 polyA/바이오틸레이션(biotinylation)된 올리고(oligo) dT 템플레이트-프라이머 중 [3H] 방사능 부착 UTP 의 혼입을 측정하는 것으로 이루어진다. 간단히 말하면, 400 ng/µl polyA 용액(Amersham Pharmacia Biotech) 을, 5' 바이오틴-올리고 dT15 와 체적 대 체적으로 20 pmol/µl 에서 혼합했다. 템플레이트 및 프라이머를 95°C 에서 5분 동안 변성시킨 다음, 37°C 에서 10분 동안 배양했다. 서서히 식힌 템플레이트-프라이머를 차후에 트리스-HCl 함유 버퍼에서 희석하고, 스트렙타비딘 코팅 플래시플레

이트와 밤새 결합하도록 했다. 비결합 물질을 버리고, 화합물을 10 μ l 용액, 그 다음, 50 mM MgCl₂, 100 mM 트리-HCl pH 7.5, 250 mM NaCl 및 5 mM DTT 을 함유하는 10 μ l 의 용액에 첨가했다. 효소 반응을, 효소 및 기질 함유 30 μ l 용액의 첨가시에 개시하여 하기 농축물을 얻었다: 25 μ M UTP, 1 μ Ci [³H] UTP 및 100 nM 재조합 HCV NS5B. RdRp 반응을 2시간 동안 실온에서 진행하고, 그 후, 웰을 250 μ L 의 0.15 M NaCl 용액으로 3 회 세정하고, 37 °C 에서 공기 건조하고, 액형 섬광 카운터(Wallac Microbeta Trilex, Perkin-Elmer, MA, US A)로 카운트했다.

<522> **실시예 11:**

<523> 세포 기초 루시페라제 리포터 HCV RNA 복제 검정 세포 배양

<524> 본 발명의 화합물은 HCV 중합효소 억제제이다. 놀랍게도, 특정 치환 패턴을 갖는 본 발명의 화합물은 다른 티오펜 유사물과 관련하여 개선된 치료 지표를 보여준다는 것을 발견했다.

<525> Huh-7 hepatocarcinoma 세포주에서 유도된 레플리콘(Replicon) 세포주 Huh-7, 5.2 및 ET 를, 일반적으로 하기에 기재된 바와 같이 배양을 유지했다: Krieger, N; Lohmann, V; Bartenschlager, R. Enhancement of C형 간염 virus RNA 복제 by cell culture-adaptive mutations. J. Virol. **2001**, 75, 4614-4624. Huh-7, 5.2 세포는 높은 세포 배양 적응 레플리콘 I₃₈₉luc-ubi-neo/NS3-3'/5.1 구성을 함유하는데, 상기 구조는 네오마이신 유전자에 추가하여, 완전한 복사를 파이어플라이 루시페라제(firefly 루시페라제) 유전자로 운반한다(Krieger, N; Lohmann, V; Bartenschlager, R. Enhancement of C형 간염 virus RNA 복제 by cell culture-adaptive mutations. J. Virol. **2001**, 75, 4614-4624). 이 세포주로, 루시페라제 활성을 측정하여 HCV RNA 복제 및 번역을 측정할 수 있다. 종래 기술에 따르면, 루시페라제 활성은 이들 세포 중 레플리콘 RNA 레벨을 따른다(Krieger, N; Lohmann, V; Bartenschlager, R. Enhancement of C형 간염 virus RNA 복제 by cell culture-adaptive mutations. J. Virol. **2001**, 75, 4614-4624). Huh-7, ET 세포주는 Huh-7, 5.2 세포주에 대해 상기에서 언급한 것과 동일한 특징을 가지며, 단, ET 세포는 더욱 강하고, NS5A 대신에 HCV NS4B 유전자 내에 적응 변환을 갖는다. 세포주 모두는 레플리콘 RNA 의 레벨이 적극 증식 세포에서 가장 높은 서브(sub) 융합 레벨(< 85%)로 배양균 내에 유지되었다. 세포 통과용으로 사용된 배양 매질은 1% 페니실린/스트렙토마이신, 1% 글루타민, 1% 소듐 피루베이트, 1% 비(非)필수 아미노산, 및 350 ug/ml 의 G418 최종 농도를 갖는 10% 어린 송아지 혈청이 보충된 DMEM(Gibco BRL Laboratories, Mississauga, ON, Canada)로 구성된다. 세포를 37 °C 에서 5% CO₂ 분위기에서 배양하고, 1주일에 2회 통과시켜서 서브(sub)융합을 유지했다.

<526> 약 3000개의 생존가능 Huh-7, 5.2 또는 ET 세포(100 μ l)를, 백색 불투명 96웰 마이크로티터 플레이트에서 웰당 배양했다. 검정용으로 사용된 세포 배양 매질은 상기에 기재된 것과 동일하고, 단, G418 및 페놀 레드를 함유하지 않는다. 5% CO₂ 인큐베이터의 37°C 에서 3~4시간의 배양 시간 후, 화합물(100 μ l)을 다양한 농도로 첨가했다. 그 다음, 세포를 5% CO₂ 인큐베이터의 37°C 에서 4일 동안 추가 배양했다. 그 후, 배양 매질을 제거하고, 세포를 95 μ l 의 루시페라제 버퍼(버퍼된 세정제 중 루시페린 기질)의 첨가로 분리했다. 세포 분리물을 실온에서 배양하고, 10분 이상 동안 직사 광선으로부터 보호했다. 플레이트에서, 발광분석기(Wallac MicroBeta Trilux, Perkin Elmer™, MA, USA)를 사용하여 루시페라제 충수를 헤었다.

<527> 억제 효과를 위한 50% 억제 농도(IC_{50s}) 를, 복제물 중 화합물당 11개의 농도를 사용하는 농도 반응 곡선으로부터 측정했다. 곡선을, 비선형 회귀 분석을 사용하여 데이터 지점에 고정하고, IC_{50s} 을, GraphPad Prism 소프트웨어 버전 2.0(GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA)을 사용하여 결과 곡선으로부터 삽입했다.

<528> **실시예 12:**

<529> 21 아미노산 C 말단 절단된 HCV NS5B 유전자형 1b 변종 BK 효소 검정에서의 화합물의 평가

<530> 하기 참고문헌은 모두 참고로 포함된다:

<531> - Tomei, L., Failla, C, Santolini, E., De Francesco, R., 및 La Monica, N. (1993) J Virol 67, 4017-4026

<532> - Lesburg, C. A. et al. Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase from hepatitis C virus reveals a fully encircled active site. Nat. Struct. Biol. 6, 937-943 (1999).

<533> - Ferrari, E. et al. Characterization of soluble hepatitis C virus RNA 의존성 RNA polymerase expressed

in 대장균. J. Virol. 73, 1649-1654 (1999).

- <534> 화합물 박테리아 세포에서 발현된 정제된 재조합 HCV RNA 의존성 RNA 중합효소 (NS5B 단백질)을 함유하는 생체의 중합효소 검정으로 평가된다. HCV NS5B 의 클로닝, 발현 및 정제에 사용된 실험 절차는 하기에 기재되어 있다. 다음에는 화합물을 테스트하기 위한 RNA 의존성 RNA 중합효소 검정의 세부 사항이 나타나 있다.
- <535> 곤충 세포에서의 HCV NS5B 단백질의 발현:
- <536> HCV NS5B 단백질의 발현 및 정제
- <537> N 말단 헥사히스티딘 태그를 함유하는 21 아미노산 C 말단 절단된 HCV NS5B 유전자형 1b 변종 BK 효소 (Tomei et al., 1993)를 대표하는 재조합 용해성 형(form)을 클로닝하고, 대장균 BL21 (DE3)에서 발현했다. 절단된 효소를 Lesburg et al.(1999) 및 Ferrari et al.(1999)에 기재된 바와 같이 작은 변형 함께 정제했다. 요약하면, 용해성 박테리아 라이세이트를 HiTrap 니켈 킬레이팅(chelating) 친화성 칼럼 상에 올렸다(GE Healthcare, Baie d'Urfe, QC, Canada). 결합 효소를 아미다졸 구배(gradient)로 용출했다. 그 다음, 이미다졸을, PD-10 탈염 칼럼을 사용하여 풀드(pooled) 활성 분획의 버퍼로부터 제거했다(GE Healthcare, Baie d'Urfe, QC, Canada). 추가 정제를, 용출용 NaCl 구배를 사용하는 양이온 교환 HiTrap SP 세파로스(sepharose) 칼럼을 통해 단백질 제조를 수행하여 달성했다(GE Healthcare, Baie d'Urfe, QC, Canada). 그 후, 버퍼를, PD-10 칼럼을 사용하여 10 mM 트리스 pH 7.5, 10% 글리세롤, 5 mM DTT, 600 mM NaCl 로 교체했다. 양성(positive) 분획을 RNA 의존성 중합효소 활성을 위해 테스트하고, 대부분의 활성 분획을 풀(pool)하고 -70 °C 에서 저장했다.
- <538> 생체의 NS5B 검정
- <539> HCV NS5B 중합 활성에 대한 화합물의 억제 효과를 측정했다.
- <540> 단독중합성 RNA 템플레이트/프라이머를 사용하는 신규 합성 RNA 에서 효소에 의해 혼입된 원소표지 UTP 의 양을 평가하여 수행했다. 요약하면, 단독중합성 폴리 rA RNA 템플레이트에 대해 어닐링(annealing)된 15-mer 5' 바이오틀화 DNA 올리고뉴클레오타이드 (올리고 dT) 프라이머를, 스트렙타비딘 코팅 비드의 표면 상에 포획된다(GE Healthcare, Baie d'Urfe, QC, Canada). 특히, 화합물을, 20 mM 트리스-HCl pH 7.5, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 50 mM NaCl, 50 nM 정제 NS5B 효소, 250 ng 의 polyA/oligodT15 (Invitrogen, Burlington, Ontario, Canada), 15-µM of nonradioactive UTP, 및 1 µCi 의 [3H]UTP (3000 Ci/mmol; GE Healthcare., Baie d'Urfe, QC, Canada)로 이루어진 50 µL 반응 혼합물의 최종 체적 중 다양한 농도(0.005-200 µM)에서 테스트했다.
- <541> HCV NS5B 효소의 중합 활성은 성장하는 프라이머 3' 말단 상에 원자표지 [3H]UTP 지지체의 혼입을 측정하여 정량화하고, 검출은 액체 신틸레이션 카운터 (cintillation counter; Wallac MicroBeta Trilux, Perkin Elmer™, MA, USA)를 사용하는 신호를 카운트하여 수행된다..
- <542> r3H1타이미딘 혼입 검정
- <543> 총 1,000-2,000 cells/well 을, 10% FBS (HyClone Laboratories, Inc., Logan, Utah) 및 2 mM 글루타민 (Life Technologies, Inc.)으로 보충된 150 µL 의 DMEM (Life Technologies, Inc., Gaithersburg, Md.)의 체적에서 96-well 클러스터 디쉬에서 시드(seed)했다. 페니실린 및 스트렙토마이신(Life Technologies, Inc.)를 500 U/mL 및 50 µg/mL 의 최종 농도에 각각 첨가했다. 5% 이산화탄소의 분위기에서 37°C에서 18시간 동안 배양한 후, 매질을 제거하고, 배양 매질에서 희석된 화합물로 대체했다. 의약의 6개 시리즈 2배 희석액을 트리플레이트에서 테스트한다. 추가 72시간 배양 후, 배양 매질 중 [3H] 메틸 타이미딘(Amersham Life Science, Inc., Arlington Heights, Ill.; 2 Ci/mmol)의 10 µCi/mL 용액의 체적 50 µL 을 첨가하고, 플레이트를 추가 37°C에서 18시간 동안 배양한다. 그 다음, 세포를 포스페이트 완충된 염수(PBS)로 세정하고, 2분 동안 트립시나이즈(trypsinize)하고, Tomtec cell harvester (Tomtec, Orange, Conn.)를 사용하여 유리섬유 필터 상에 수집한다. 필터를 1시간 동안 37°C 에서 건조하고, 4.5 mL 의 액체 신틸레이션 칵테일 (Wallac Oy, Turku, Finland)을 구비한 백에 넣는다. 생존가능 복제 중인 세포를 대표하는 [3H] 메틸 타이미딘의 축적량을, 액체 신틸레이션 카운터 (1450-Microbeta; Wallac Oy)를 사용하여 측정한다. Ref. SOP: 265-162-03. 이 실험을 위해, 사용된 세포주는 다음과 같다: Huh-7 ET (Huh-7 세포주(간암세포종, 인간)로부터 유래되고 HCV 세브게놈 레플리콘(sub-genomic replicon)를 함유하는 세포), Mol-4 (말초 혈액, 급성 골수성 백혈병, 인간), DU-145 (전립선암, 너로의 전이, 인간), Hep-G2 (간암세포종, 인간), 및 35 SH-SY5Y (신경모세포종, 인간) 세포.

<544> 데이터 분석

<545> 세포 독성용 50% 세포독성 농도 (CC50s)를, 트리플레이트 중 화합물당 6-8 농도를 사용하여 복용량 반응 곡선으로부터 측정한다. 곡선은 비선형 회귀 분석으로 데이터 점에 고정되고, IC50 값은 GraphPad Prism software, version 2.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA)를 사용하여 결과 곡선으로부터 삽입된다.

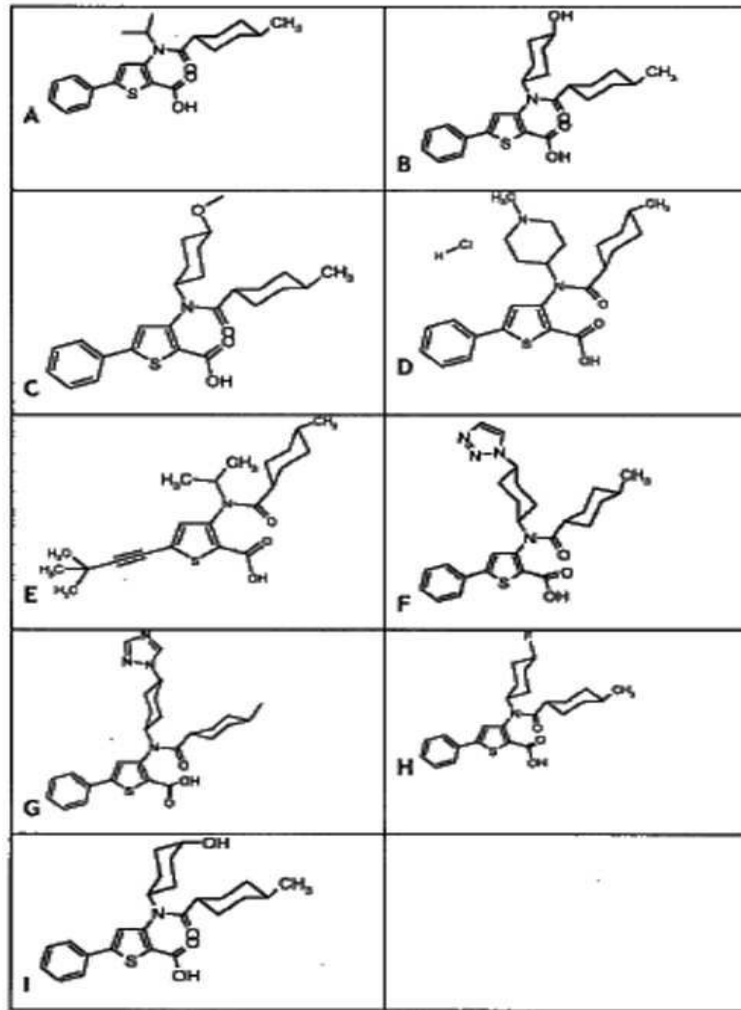
<546> T1: 실시예 12 로부터 HCV 레플리콘 세포 (Huh-7 ET 세포) 중 CC50/IC50 의 비. 화합물을 한 번 더 테스트할 때, T1 의 평균을 제공한다.

<547> 표2는 다른 티오펜 HCV 중합효소 억제제에 대해 선택된 본 발명의 대표적인 화합물의 치료 지수를 나타내고 있다.

표 2

<548>

화합물	TI
1	+++++
2	+++
3	+++++
4	++++
5	+++++
6	+++++
7	++++
8	+++++
9	+++++
A	++
B	++
C	+
D	++++
E	+++
F	++
G	+++
H	+
I	++
TI +: <100 ++: 100-1000 +++: 1000-2000 ++++: 2000-4000 +++++: 4000-6000 ++++++: >6000	



<549>

<550>

화합물 A - I 는 US Patent No. 6,881,741, WO2/100851, WO2004/052885, 또는 WO 2006/072347 에 기재된 대로 합성될 수 있다.

<551>

실시예 13:

<552>

인간 및 래트 마이크로솜에서의 안정성 및 배양된 인간 간세포에서의 유도

<553>

특정 치환 패턴을 갖는 본 발명의 임의의 화합물은 다른 티오펜 유사물과 관련하여 인간 간세포에서의 개선된 마이크로솜 안정성 및/또는 유도를 보여준다. 예를 들어, 화합물 1 및 2 는 화합물 E 에 대하여 더 나은 마이크로솜 안정성 프로파일 및 유도 프로파일을 보여주었다.

<554>

인간 및 래트 마이크로솜에서의 안정성

<555>

각 화합물을 산화 및 글루쿠로니화(glucuronidation) 조건(pH = 7.4 의 인산염 버퍼 중 1.5 mM NADPH 및 1.5 mM UDPGA) 하에서 37°C에서 간 마이크로솜 (1.6 mg/mL)에서 배양한다. NADPH 및 UDPGA 을 함유하지 않은 배양물을 대조군으로 사용한다. 화합물을 0분 및 60분 동안 50 μM 에서 배양한다. 반응을, 동일한 체적의 아세트니트릴을 첨가하여 멈춘다. 혼합물을 원심분리하고, 상청액을 HPLC/UV 또는 MS/MS 로 분석한다. 잔류 모액의 백분율은 60분 배양에서의 모액 화합물의 면적 대 0분 배양×100 에서의 모액 화합물 면적에 해당한다.

<556>

배양된 인간 간세포에서의 유도

<557>

유도는 동결 보존 또는 새롭게 배양된 인간 간세포에서 수행된다. 세포는 48시간 동안 콜라겐 상에서 배양된다. 이러한 절차에 따라, 세포는 테스트 화합물 또는 양성 대조군 유도제(inducer), 리팜피신(rifampicin)을 함유하는 새로 스파킹된(spiked) 배양 매질로 복용된다. 배양물 중의 테스트 화합물의 최종 농도는 1, 10 및 100 mM, 한편, 양성 대조군은 10 mM 에서 테스트된다. 음성 대조군 (NC)은 0.1% DMSO 최종 함량으로 세포를

배양하는 것으로 이루어진다. 세포 처리는 매일 대체되는 테스트 화합물 또는 대조군 인두서로 스파킹된 새로운 배양 매질로 총 48시간 동안 수행된다. 유도 기간의 말기에, 인두서를 함유하는 매질은 제거되고, 세포는 12 mM HEPES 를 함유하는 200 μ L Krebs-Henseleit 버퍼 (pH 7.4, KH 버퍼)로 2회 세정된다. 그 다음, CYP3A4의 유도는 지지체로서 테스토스테론을 사용하는 활성화에 의해 그리고 mRNA 레벨에 의해 측정된다. CYP3A4 활성을 위해, 200 mM 테스토스테론으로 스파킹된 새로운 KH 버퍼를 첨가하고, 세포를 37°C에서 30분 동안 배양한다. 배양 기간의 말기에, 매질을 제거하고, 6-beta-히드록시 테스토스테론 측정용 HPLC/MS 으로 분석했다. 최대 유도(100% 유도)를 10 mM 리팜피신(Rifampicin) 처리로 측정한다. CYP3A 유도를 야기하는 테스트 화합물에 대한 포텐셜은 고전적 인두서로 얻은 최대 유도의 % 로서 기재된다. mRNA 레벨 측정을 위해, 간세포를 채취하고, 총 RNA 를, 제조자의 지시에 따라 Qiagen RNeasy Purification Kit (Mississauga, ON)를 사용하여 준비한다. 간세포의 cDNA 는 범용 프라이머(Roche Diagnostic, Germany)와 함께 M-MLV 역전사효소 (Invitrogen, Carlsbad, CA)를 사용하는 총 RNA 로부터 합성된다. 총 RNA 샘플 중 특이적 mRNA 발현의 분석은 ABI Prism 7700 Sequence Detection System(Applied Biosystem)을 사용하여 정량적 실시간 PCR 에 의해 수행된다. CYP3A4 에 위해 사용된 프라이머는 전진 프라이머로서 5'-TCA GCC TGG TGC TCC TCT ATC TAT-3' 및 역전사 프라이머로서 5'-AAG CCC TTA TGG TAG GAC AAA ATA TTT-3' 이다. 사용된 프로브(probe)는 5'-/56-FAM/TCC AGG GCC CAC ACC TCT GCC T/36-TAMSp/-3' 이다. 데이터는 실시간 검출로 리보솜(Ribosome) 18S mRNA (VIC)로 표준화된다. 데이터 분석 및 통계적 테스트는 Microsoft Excel 로 수행된다. 결과는 하기 식에 따라 대조군과 비교하여 배수 변화(fold change) 유전자 발현으로서 보고될 수 있다.:

<558>

$$\Delta Ct = Ct_{FAM} - Ct_{VIC}$$

<559>

$$\Delta \Delta Ct = \Delta Ct_{\text{의약 후보군}} - \Delta Ct_{\text{대조군}}$$

<560>

$$\text{배수 유도} = 2^{-\Delta \Delta Ct}$$

<561>

상기 실시예는 일반적 또는 구체적으로 기재된 본 발명의 반응물 및/또는 조작 조건을 치환하여 유사하게 반복될 수 있다.

<562>

상기 기재로부터 당업자는 본 발명의 본질적인 특성을 확인할 수 있고, 본 발명의 정신에서 벗어나지 않으면서, 다양한 용도 및 조건에 적용시키기 위해 본 발명을 다양하게 변화 및 변형할 수 있다.