

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 31/706 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

C07H 19/056 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0084845

(43) 공개일자 2006년07월25일

(21) 출원번호 10-2006-7001534

(22) 출원일자 2006년01월23일

번역문 제출일자 2006년01월23일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2004/002703

(87) 국제공개번호 WO 2005/009418

국제출원일자 2004년07월26일

국제공개일자 2005년02월03일

(30) 우선권주장 60/490,216 2003년07월25일 미국(US)

(71) 출원인
이데닉스 (케이만) 리미티드
케이만군도 그랜드 케이만 워커 하우스 워커 세크러테리츠
엘'유니베르시떼 몽펠리에르 II
프랑스 34095 몽펠리에르 세텍스 5 유진 바테일론 플레이스 2
상뜨르 나쇼날 드 라 러쉴르쉬 샹띠피끄 (쉴렌알에스)
프랑스, 에프-75794 파리, 세텍스 16, 뤼 미셀-앙즈 3

(72) 발명자
스토레르 리차드
영국 켄트 시티20 2제이이 포크스톤 더 리아스 샌드게이트 포인트
고쉴린 길레스
프랑스 에프-34070 몽펠리에르 뤼 쉴렌류베 세인트 힐라이레 487
듀칸 데이비드
프랑스 에프-34070 몽펠리에르 레스. 레 베르리에르스 임파쉴투르 버펠
42
레로이 프레드릭
프랑스 에프-34725 존퀴에르 뤼 드 라 폰트 듀 루피오우

(74) 대리인
이은선
최규팔

심사청구 : 없음

(54) C형 간염을 포함하는 플라비비리다에를 치료하기 위한퓨린 뉴클레오시드 유사체

요약

본 발명은 유효량의 항-HCV의 생물학적으로 활성인 펜토피라노뉴클레오시드(여기에서, 펜토뉴클레오시드 염기는 임의로 치환된 2-아자퓨린이다)를 C형 간염 바이러스, 플라비바이러스 및/또는 페스티바이러스로 감염된 숙주에 투여하는 것

을 포함하는, 상기 바이러스로 감염된 숙주, 특히 인간을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 임의로 치환된 펜토뉴클레오타이드, 또는 그의 염 또는 프로드릭은 단독으로 투여되거나, 하나 이상의 임의로 치환된 펜토뉴클레오타이드 또는 다른 항바이러스제와 배합되어 투여될 수 있다.

명세서

기술분야

관련 출원

본 출원은 2003년 7월 25일 출원된 미국 가출원 제 60/490,216 호에 대한 우선권의 이점을 청구한다.

본 발명은 약제학적 화학 분야, 특히 퓨린 뉴클레오타이드 분야, 그의 합성, 및 본 발명은 플라비비리다에 및 특히 C형 간염 바이러스로 감염된 숙주의 치료에서 항-플라비비리다에제로서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

플라비비리다에 바이러스

바이러스의 플라비비리다에 패밀리는 다음과 같은 적어도 세개의 상이한 속을 포함한다: 고양이 및 돼지의 질병을 야기하는 페스티바이러스; 땡기열 및 황색 열과 같은 질병의 주요 요인인 플라비바이러스; 및 단독 구성원이 HCV인 헤파시바이러스. 플라비바이러스 속은 혈청학적 관계에 따라 각 그룹으로 분류되는 68 개 이상의 구성원을 포함한다(Calisher et al., *J. Gen. Virol.*, 1993, 70, 37-43). 임상학적 증상은 다양하며 열, 뇌염 및 출혈열을 포함한다(*Fields Virology*, Editors: Fields, B. N., Knipe, D. M., 및 Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1996, Chapter 31, 931-959). 인간 질병과 연관된 세계적인 관심사의 플라비바이러스는 땡기 출혈열 바이러스(DHF), 황색열 바이러스, 쇼크 증상 및 일본 뇌염 바이러스를 포함한다(Halstead, S. B., *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6, 251-264; Halstead, S. B., *Science*, 239: 476-481, 1988; Monath, T. P., *New Eng. J. Med.*, 1988, 319, 641-643).

페스티바이러스 속은 소의 바이러스성 설사 바이러스(BVDV), 전통적인 돼지 열 바이러스(CSFV, 또한 돼지 콜레라 바이러스로도 불리운다) 및 양의 경계질환 바이러스(BDV)를 포함한다(Moennig, V. et al. *Adv. Vir. Res.* 1992, 41, 53-98). 길들여진 가축(소, 돼지 및 양)의 페스티바이러스 감염은 전세계적으로 상당한 경제적 손실을 야기한다. BVDV는 소의 점막 질환을 야기하며 가축 산업에서 경제적으로 상당한 중요성을 갖고 있다(Meyers, G. and Thiel, H.-J., *Advances in Virus Research*, 1996, 47, 53-118; Moennig V., et al, *Adv. Vir. Res.* 1992, 41, 53-98). 인간 페스티바이러스는 동물 페스티바이러스와 같이 집중적으로 특정화되지 않았다. 그러나, 혈청학적 연구는 인간이 페스티바이러스에 상당히 노출되었음을 지적한다.

페스티바이러스 및 헤파시바이러스는 플라비비리다에 패밀리의 밀접한 관련이 있는 바이러스 그룹이다. 이 패밀리의 다른 밀접하게 관련된 바이러스는 GB 바이러스 A, GB 바이러스 A-류 제제, GB 바이러스-B 및 GB 바이러스-C(또한 G형 간염 바이러스로도 지칭된다, HGV)를 포함한다. 헤파시바이러스 그룹(C형 간염 바이러스; HCV)은 다수가 밀접한 관련이 있지만, 인간을 감염시키는 유전자형적으로 상이한 바이러스로 구성된다. 약 6개의 HCV 유전자형 및 50개 이상의 서브타입이 있다. 페스티바이러스와 헤파시바이러스 간에 유사성이 있고, 헤파시바이러스가 세포 배양액에서 효과적으로 성장하지 못하기 때문에, 소의 바이러스성 설사 바이러스(BVDV)가 종종 HCV 바이러스를 연구하는데 대용체로 사용되곤 한다.

페스티바이러스와 헤파시바이러스의 유전자 조직은 매우 유사하다. 이들 (+) 스트랜드 RNA 바이러스는 바이러스 복제에 필요한 모든 바이러스성 단백질을 코딩하는 단일 대형 오픈 리딩 프레임(ORF)을 함유한다. 이들 단백질은 세포성 및 바이러스-코딩된 프로테이나제에 의해 동시- 및 나중에 해독 프로세싱되는 폴리프로테인으로 발현되어 성숙한 바이러스 단백질을 생성한다. 바이러스 게놈 RNA 복제를 담당하고 있는 바이러스성 단백질은 거의 카복시-말단에 위치한다. ORF의 2/3가 비구조(NS) 단백질로 명명된다. 페스티바이러스 및 헤파시바이러스에 대한 ORF의 비구조 단백질 부분의 유전자 조직 및 폴리프로테인 프로세싱은 매우 유사하다. 페스티바이러스 및 헤파시바이러스 둘 모두에 있어서, 성숙한 비구조(NS) 단백질은 비구조 단백질 코딩 영역의 아미노-말단에서부터 ORF의 카복시-말단 서열순으로 p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B로 구성된다.

페스티바이러스 및 헤파시바이러스의 NS 단백질은 특이적 단백질 기능의 특성적인 서열 도메인을 공유한다. 예를 들어, NS1 당단백질은 ER 루멘으로 전위되는 세포-표면 단백질이다. NS1은 초기에는 감염된 동물의 혈청 및 조직에서 발견되는 가용성 보체-결합 항원으로서 특징화되었고, 현재는 그의 세포의 형태로 체액성 면역 반응을 유도하는 것으로 공지되어 있다.

NS1에 대한 항체를 사용하여 특정 페스티바이러스 및 플라비바이러스에 수동면역성을 제공할 수 있다. NS1은 RNA의 세포질 프로세싱에서 중요한 작용을 하는 것으로 여겨지는 RNA 복제 프로세스에 관여한다. NS2A는 작용이 알려져 있지 않은 작은(대략 22kd)의 단백질이다. 연구를 통해 이는 NS3 및 NS5에 결합하고, 이로써 막-결합 리플리카제에 대한 RNA 주형의 리크루터일 수 있다고 제안되었다. NS2B는 또한 NS3의 세린 프로테아제 작용을 위해 요구되는 보조인자이고, NS3과 함께 복합체를 형성하는 작은(대략 14kd) 막-결합 단백질이다.

두 그룹에서 바이러스의 NS3 단백질은 세린 프로테아제와 헬리카제의 아미노산 서열 모티프 특성을 갖는 대형(약 70kd)의 막-결합 단백질이다(Gorbalenya et al. (1988) Nature 333: 22; B아자n and Fletterick (1989) Virology 171: 637-639; Gorbalenya et al. (1989) Nucleic Acid Res. 17: 3889-3897). 따라서, NS3 단백질은 RNA 복제를 위한 폴리프로테인의 프로세싱에 필요한 효소적 활성을 갖는다. NS3 단백질의 C-말단부 끝은 구아닐트랜스퍼라제에 의한 5'-캡 첨가에 앞서 게놈의 5' 말단을 변형시키는 RNA 트리포스포타제 활성을 갖는다.

NS4A 및 NS4B는 리플리카제 성분을 세포막에 고착시켜 RNA 복제에 작용하는 것으로 보이는 작은(각각, 약 16kd 및 약 27kd)의 막-결합의 소수성 단백질이다(Fields, Virology, 4th Edition, 2001, p. 1001).

NS5 단백질은 다른 (+)-스트랜드 RNA 바이러스와 상동성이 서열을 포함하고, 가장 크고(약 103 kd) 가장 보존적이다. 이는 바이러스 복제에서 중추적인 역할을 한다. 페스티바이러스 및 헤파시바이러스의 NS5B 단백질은 바이러스 게놈에 상보적인 (-)-스트랜드 RNA 중간체, 및 (-)-스트랜드 RNA 중간체에 상보적인 (+)-스트랜드 RNA 중간체의 합성에 필수적인 효소이다. NS5B 유전자 산물은 역전사 효소 및 다른 바이러스 폴리머라제와도 공유되고 RNA-의존 RNA 폴리머라제(RdRP) 활성의 전조가되는, 특징적인 서열로서 Gly-Asp-Asp (GDD)을 갖고 있다(DeFrancesco et al., Antiviral Research, 2003, 58 : 1-16). 흥미롭게도, NS5B가 ER 막으로 표적화되는데는 NS5B C-말단의 21개의 잔기로 된 소수성 테일이 필요하지만, 그를 제거할 경우에 어떤 다른 효과없이, 실제로는 효소적 가용성 및 활성을 증가시킨다는 것이 밝혀졌다(Tomei et al. , J. Gen.Virol., 2000,81 : 759- 767; Lohmann et al. , J.Virol., 1997, 71 : 8416-28; Ferrari et al. , J.Virol., 1999,73 : 1649- 54).

NS5B 효소 산물은 RNA-의존 RNA 폴리머라제에 특징적인 모티프를 갖고, 추가로 RNA 캡 형성에 관여하는 메틸트랜스퍼라제 효소와 상동성을 갖는다(Koonin, E. V. and Dolja, V. V. (1993) Crit. Rev. Biochem. Molec. Biol. 28: 375-430; Behrens et al.(1996) EMBO J. 15: 12-22; Lchmann et al.(1997) J.Virol. 71:8416-8428; Yuan et al.(1997) Biochem. Biophys. Res. Comm. 232: 231-235;Hagedorn, PCT WO97/12033; Zhong et al. (1998) J.Virol. 72.9365-9369). NS5B의 비리간드와된 결정 구조는 통상 손가락, 손바닥 및 엄지 서브도메인이 인식될 수 있는 "오른손(righthand)"형 모양으로 폴딩된 구조적 특성(다른 폴리머라제와 공유하는 특성)을 나타내지만, 활성 부위 캐비티의 상단에서 손가락과 엄지 도메인을 연결시키는 노출된 2개의 루프에 기인하여 더욱 조밀한 구조를 갖는다는 점에서 모 "반개(half-open) 오른손"형 폴리머라제와 상이하다(DeFrancesco et al. at 9). 손가락, 엄지 및 손바닥 서브도메인은 2개의 양전하 터널을 통해 RNA 주형 및 NTP 기질로 접근할 수 있는 활성 부위 캐비티를 에워싼다(Bressanelli et al.,J.Virol., 2002,76, 3482-92). 손가락 및 엄지 도메인은 서로 독립적으로 다른 RdRPs와 공유하고 있는 구조적 특징인 입체구조를 변화시키는 능력을 제한하는 강력한 상호작용을 갖는다. 엄지 도메인은 활성 부위의 틈쪽으로 확장되는 β -헤어핀 루프를 포함하고, 효소 활성 부위에서 주형/프라이머의 결합을 제한하는 역할을 할 수 있다(DeFrancesco et al. , at 10). RNA 합성(Id.)의 초기 메카니즘에서 이 루프의 역할을 결정하는 연구가 진행중에 있다.

뉴클레오티드 트랜스퍼 반응 잔기는 손바닥 도메인에 위치하고 기호(signature) GDD 모티프를 포함한다(DeFrancesco et al. , at 9). 손바닥 도메인의 기하학적 구조는 모든 폴리머라제에서 고도로 보존되며, 폴리머라제 활성 부위에서 포스트로일 트랜스퍼 반응을 촉진시키기 위하여 필요시되는 보존적인 2개의 금속 이온 촉매 중심을 갖는다.

'카피백(copyback)' 기작보다는 RNA 폴리머와의 재(de novo) 개시 모델이 페스티-, 플라비- 및 헤파시바이러스에서 이용되고 있다고 여겨지고 있다. 재(de novo) 개시 모델이에서 상보적인 RNA 합성은 핵산 또는 단백질 프라이머보다는 뉴클레오티드 트리포스페이트에 의해 게놈의 3'-말단에서 시작된다. 정제된 NS5B는 이러한 타입의 프라이머-독립적 작용을 수행할 수 있고, C-말단 β -루프는 폴리머라제 활성 부위를 통해 RNA 3'-말단의 차이를 저지하는 게이트로서 작용하

로써 RNA 주형의 3'-말단을 정확하게 배치시키는 것으로 여겨지고 있다(Hong et al., Virology, 2001, 285 : 6-11). Bressanelli 등은 HCV RdRP의 촉매 중심에서 3개의 상이한 뉴클레오티드-결합 부위가 관찰되는 뉴클레오티드와 결합된 NS5B 폴리머라제의 구조를 보고하였고, 상기 복합체는 phi 6 폴리머라제의 드 노보 개시 복합체와 유사한 기하학적 구조를 나타낸다고 보고하였다(Bressanelli et al., J.Virol., 2002, 76 : 3482-92). 따라서, 드 노보 개시 발생 후, 외관상 RNA 신장, 폴리머화 종결, 및 신생 스트랜드의 방출로 이어진다. 바이러스 라이프 사이클을 개입 및 저해할 수 있는 기회는 이들 각 단계마다 존재한다.

바이러스의 라이프 사이클에서 페스티바이러스 및 헤파시바이러스의 NS 단백질의 실질적인 기능 및 작용은 실질적으로 유사하다. 양 경우에 있어, NS3 세린 프로테아제는 ORF중 그의 위치의 하류에 존재하는 폴리프로테인 전구체의 모든 단백질 분해공정을 담당하고 있다(Wiskerchen and Collett (1991) Virology 184: 341-350; Bartenschlager et al. (1993) J.Virol. 67: 3835-3844; Eckart et al. (1993) Biochem.Biophys. Res. Comm. 192: 399-406; Grakoui et al. (1993) J.Virol. 67:2832-2843; Grakoui et al. (1993) Proc.Natl.Acad. Sci. USA 90: 10583-10587; Hijikata et al. (1993) J.Virol. 67: 4665-4675; Tome et al. (1993) J.Virol. 67: 4017-4026). 양 경우에 있어, NS4A 단백질은 NS3 세린 프로테아제와 함께 보조인자로서 작용한다(Bartenschlager et al. (1994) J.Virol. 68: 5045-5055; Failla et al. (1994) J.Virol. 68: 3753-3760; Lin et al. (1994) 68: 8147-8157; Xu et al. (1997) J.Virol. 71: 5312-5322). 양 바이러스의 NS3 단백질은 또한 헬리카제로서도 작용한다(Kim et al. (1995) Biochem. Biophys. Res. Comm. 215: 160-166; Jin and Peterson (1995) Arch. Biochem. Biophys., 323: 47-53; Warrenner and Collett (1995) J. Virol. 69: 1720-1726). 마지막으로, 페스티바이러스 및 헤파시바이러스의 NS5B 단백질은 예측된 RNA-의존 RNA 폴리머라제 활성을 갖는다(Behrens et al. (1996) EMBO J. 15: 12-22; Lchmann et al. (1997) J. Virol. 71:8416-8428; Yuan et al. (1997) Biochem. Biophys. Res. Comm. 232: 231-235; Hagedorn, PCT WO 97/12033; Zhong et al.(1998) J.Virol. 72.9365-9369).

C형 간염 바이러스

C형 간염 바이러스(HCV)는 전세계적인 만성 간 질환의 일차적 요인이다(Boyer, N. et al. J. Hepatol. 32: 98-112, 2000). HCV는 서서히 성장하는 바이러스성 감염을 야기하며, 경화 및 간세포암종의 주요 원인이다(Di Besceglie, A. M. and Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Boyer, N. et al. J. Hepatol. 32: 98-112, 2000). 전세계적으로 1억 7천만명이 HCV에 감염된 것으로 추정된다(Boyer, N. et al. J. Hepatol. 32: 98-112, 2000). 만성 C형 간염에 의해 야기된 경화에 의해 미국에서만 매년 8,000-12,000명이 사망하고 있으며, HCV 감염은 간 이식의 전조 증상이다.

HCV는 수혈후 감염의 적어도 80%를 야기하는 것으로 알려졌으며, 산발성 급성 감염의 상당 부분을 차지한다. 예비적 증거는 또한 HCV가 대부분의 경우의 특발성 만성 간염, 잠복성 경화, 및 아마도 B형 간염 바이러스(HBV)와 같은 다른 간염 바이러스에 관련되지 않은 간세포암종에 연루됨을 시사한다. 건강한 사람의 소수가 만성 HCV 보유자인 것으로 나타났으며, 이는 지리적 및 다른 역학적 요인에 따라 달라진다. 정보가 여전히 예비적인 것이라 할지라도, 그 수는 HBV에 대한 것을 실질적으로 능가할 수 있으며, 이들의 얼마나 많은 사람들이 무증상 만성 간 질환을 가지고 있는지는 명확치 않다(The Merck Manual, ch. 69, p. 901, 16th ed., (1992)).

HCV는 약 9.4kb의 포지티브-센스 단일 스트랜드 RNA 게놈을 함유하는 인벨롭(enveloped) 바이러스이다. 바이러스성 게놈은 5'-비해독 영역(UTR), 약 3011 아미노산의 폴리프로테인 전구체를 코딩하는 긴 오픈 리딩 프레임 및 짧은 3'UTR로 구성된다. 5'UTR이 HCV 게놈의 가장 고도로 보존된 부분이며, 폴리프로테인 해독의 개시 및 조절에 중요하다. HCV 게놈 해독은 내부 리보솜 엔트리로서 알려진 cap-비의존성 메카니즘에 의해 개시된다. 이 메카니즘은 내부 리보솜 엔트리 부분(IRES)으로 알려진 RNA 서열에 리보솜을 결합하는 과정을 포함한다. RNA 매듭형 구조가 최근에 HCV IRES의 필수 구조 요소인 것으로 결정되었다. 바이러스성 구조의 단백질은 뉴클레오텐 코어 단백질(C) 및 두개의 인벨롭 당단백질, E1 및 E2를 포함한다.

HCV는 또한 두개의 프로테아제, NS2-NS3 영역에 의해 코딩된 아연-의존성 금속프로테아제 및 NS3 영역에서 코딩된 세린 프로테아제를 코딩한다. 이들 프로테아제는 성숙 펩티드에 전구체 폴리프로테인의 특정 영역을 절단하기 위해 필요하다: NS2 및 NS3 사이의 결합은 NS2/NS3 프로테아제에 의해 자가촉매적으로 절단되고, 남아있는 결합은 NS4A와 결합된 NS3의 N-말단 세린 프로테아제 도메인에 의해 절단된다. NS3 단백질은 복제시 두가닥의 RNA를 푸는(unwind) NTP-의존 헬리카제를 포함한다. 비구조 단백질 5, NS5B의 소수성 카복실-말단의 21개의 아미노산은 바이러스 복제에 필수적인 RNA-의존성 RNA 폴리머라제를 함유한다(Fields Virology, Fourth Edition, Editors: Fields, B. N., Knipe, D. M., and Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 2001, Chapter 32, pp. 1014-1015). NS5B는 비특이적으로 RNAs에 결합하고, NS3 및 NS4A와 직접 상호작용함으로써 최종적으로 NS4B 및 NS5A와 복합체를 형성하는 것으로 공지되어 있다(Id. @; 1015; Ishido et al., Bioclaem. Biophys. Res. Commun., 1998; 244: 35-40). HIV 저해

제로서 NS5B 및 구아노신 5'-모노-, 디-, 및 트리포스페이트 및 2'-데옥시 및 2', 3'-디데옥시-구아노신의 5'-트리포스페이트를 사용하는 특정 시험관 시험을 통해 HCV-RdRP가 5'-트리포스페이트 및 2'- 및 3'-OH 그룹에 대한 강력한 특이성을 가질 수 있다고 제안되었다(Watanabe et al., U. S. 2002/0055483). 다르게는, 나머지 비구조 단백질, NS4A 및 NS4B 및 NS5A(비구조 단백질 5의 아미노-말단 절반)의 기능은 알려지지 않았다.

현재의 항바이러스 조사는 인간의 만성 HCV 감염을 치료하는 개선된 방법을 개발하는데 상당한 초점이 모아지고 있다(Di Besceglie, A. M. and Bacon, B. R., *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999)).

플라비비리다에 감염을 치료하기 위한 추가의 방법

플라비비리다에 감염, 특히 C형 간염용의 신규 항바이러스제 개발이 현재 진행중에 있다. 프로테아제, 헬리카제 및 폴리머라제 저해제와 같은 HCV-유래 효소의 특이적 저해제가 개발중에 있다. HCV 복제에서 다른 단계를 저해하는 약제, 예를 들어 RNA로부터 HCV 항원의 생산을 봉쇄하는 약제(IRES 저해제), HCV 단백질의 정상적인 진행을 방해하는 약제(글리코실화 저해제), HCV가 세포내로 유입되는 것을 봉쇄하는(그의 수용체를 봉쇄함으로써) 약제 및 바이러스 감염에 의해 야기된 세포 손상을 봉쇄하는 비특이적 세포보호제가 또한 개발중에 있다. 또한, 분자적 접근, 예를 들어 특이적 바이러스성 RNA 분자를 파괴하는 효소인 리보자임이 C형 간염을 치료하기 위해 개발중에 있으며, 바이러스 복제를 저해하고 바이러스성 RNA에 결합하는 DNA의 소형 상보 세그먼트인 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 연구되고 있다. 다수의 HCV 치료는 Bymock 등에 의해 *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11: 2; 79-95 (2000) 및 De Francesco 등에 의해 *Antiviral Research*, 58 : 1-16 (2003)에 검토되었다.

Idenix Pharmaceuticals, Ltd.는 US Patent Publication Nos. 2003/0050229 A1, 2004/0097461 A1, 2004/0101535A1, 2003/0060400A1, 2004/0102414 A1, 2004/0097462 A1, 및 2004/0063622 A1(International Publication Nos. WO01/90121 및 WO01/92282와 일치)에 분지형 뉴클레오시드 및 HCV 및 플라비바이러스 및 페스티바이러스의 치료에서의 용도에 대하여 기술하였다. 임의로 약제학적으로 허용가능한 담체중 유효량의 생물학적으로 활성인 1', 2', 3' 또는 4'-분지형 β -D 또는 β -L 뉴클레오시드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 단독으로 또는 그의 배합물로서 투여하는 것을 포함하는 인간 및 다른 숙주 동물에서 C형 (및 플라비바이러스 및 페스티바이러스)의 감염 치료 방법이 Idenix publications에 기술되어 있다. 참조, U. S. Patent Publication Nos. 2004/0006002 및 2004/0006007 및 WO03/026589 및 WO03/026675. Idenix Pharmaceuticals, Ltd.는 또한 US Patent Publication No. 2004/0077587에 약제학적으로 허용가능한 분지형 뉴클레오시드 프로드럭, 및 프로드럭의 플라비바이러스 및 페스티바이러스의 치료에서의 용도에 대하여 기술하였다. 참조, PCT Publication Nos. WO04/002422, WO 04/002999, 및 WO04/003000. 추가로, Idenix Pharmaceuticals, Ltd.는 또한 WO 04/046331에 생물학적으로 활성인 2'-분지형 β -D 또는 β -L 뉴클레오시드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭에 의해 유발되는 플라비비리다에 돌연변이에 대해 기술하였다.

Biota Inc.는 International Patent Publication WO 03/072757에 C형 감염 치료를 위한 1', 2', 3' 또는 4'-분지형 β -D 또는 β -L 뉴클레오시드를 포함하는 뉴클레오시드의 다양한 포스페이트 유도체를 기술하였다.

Emory University 및 the University of Georgia Research Foundation, Inc.(UGARF)는 US Patent No. 6,348, 587에 HCV 치료를 위한 2'-플루오로뉴클레오시드의 용도를 기술하였다. 참조, US Patent Publication No. 2002/0198171 및 International Patent Publication WO 99/43691.

BioChem Pharma Inc.(현 Shire Biochem, Inc.)는 US Patent No. 6,566, 365에 플라비비리다에 감염 치료를 위한 다양한 1,3-디옥솔란 뉴클레오시드의 용도를 기술하였다. 참조, US Patent Nos. 6,340, 690 and 6,605, 614; US Patent Publication Nos. 2002/0099072 and 2003/0225037, 및 International Publication No. WO01/32153 및 WO 00/50424.

BioChem Pharma Inc.(현 Shire Biochem, Inc.)는 또한 US Patent Publication No. 2002/0019363 및 International Publication No. WO 01/60315 (PCT/CA01/00197; 2001년 2월 19일 출원)에 다양한 다른 2'-할로, 2'-하이드록시 및 2'-알콕시 뉴클레오시드를 기술하였다.

ICN Pharmaceuticals, Inc.는 US Patent Nos. 6,495, 677 및 6,573, 248에 면역 반응을 조절함에 유용한 다양한 뉴클레오시드 유사체를 기술하였다. 참조, WO98/16184, WO 01/68663, 및 WO 02/03997.

US Patent No. 6,660, 721; US Patent Publication Nos. 2003/083307A1, 2003/008841 A1, 및 2004/0110718; 및 International Patent Publication Nos. WO 02/18404; WO 02/100415, WO02/094289, 및 WO 04/043159(F. Hoffmann-La Roche AG 출원)에는 HCV RNA 복제 치료를 위한 다양한 뉴클레오시드 유사체가 기술되어 있다.

Pharmasset Limited는 US Patent Publication Nos. 2003/0087873, 2004/0067877, 2004/0082574, 2004/0067877, 2004/002479, 2003/0225029, and 2002/00555483, 및 International Patent Publication Nos. WO02/32920, WO 01/79246, WO 02/48165, WO 03/068162, WO 03/068164 및 WO 2004/013298에 플라비비리다에, 및 특히 HCV를 포함하는 다양한 바이러스의 치료를 위한 다양한 뉴클레오시드 및 항대사물질을 기술하였다.

Merck & Co., Inc. 및 Isis Pharmaceuticals는 US Patent Publication No. 2002/0147160, 2004/0072788, 2004/0067901, 및 2004/0110717; 및 대응 특허 International Patent Publication Nos. WO 02/057425(PCT/US02/01531 (2002년 1월 18일 출원) 및 WO 02/057287(PCT/US02/03086; 2002년 1월 18일 출원)에 플라비비리다에, 및 특히 HCV를 포함하는, RNA-의존성 RNA 폴리머라제에 의해 복제되는 바이러스의 치료를 위한 다양한 뉴클레오시드, 및 특히 수개의 피롤로피리미딘 뉴클레오시드를 기술하였다. 참조, WO 2004/000858, WO2004/003138, WO2004/007512, 및 WO 2004/009020.

US Patent Publication No. 2003/028013 A1 및 International Patent Publication Nos. WO 03/051899, WO 03/061576, WO 03/062255 WO 03/062256, WO 03/062257, 및 WO 03/061385(Ribapharm 출원)는 C형 간염 바이러스를 치료하기 위한 특정 뉴클레오시드 유사체의 용도에 관한 것이다.

Genelabs Technologies는 US Patent Publication No. 2004/0063658 및 International Patent Publication Nos. WO 03/093290 및 WO04/028481에 C형 간염 감염 치료를 위한 1', 2', 3' 또는 4'-분지형의 β -D 또는 β -L 뉴클레오시드를 포함하는 다양한 뉴클레오시드의 염기 변형된 유도체를 기술하였다.

Eldrup et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, 플라비비리다에; 16 International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, Ga.) p. A75)는 HCV를 저해하기 위한 2'-변형된 뉴클레오시드의 구조적 활성 관계를 기술하였다.

Bhat et al (Oral Session V, Hepatitis C Virus, 플라비비리다에; 16th International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, Ga.); p A75)는 HCV RNA 복제의 가능한 저해제로서 뉴클레오시드 유사체의 합성 및 약동학적 성질을 기술하였다. 저자는 세포-기초 리플리콘 에세이에서 2'-변형된 뉴클레오시드는 강력한 저해 활성을 입증하였다.

Olsen et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, 플라비비리다에; 16th International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, Ga.) p A76)는 또한 HCV RNA 복제에 대한 2'-변형된 뉴클레오시드의 효능을 기술하였다.

바이러스의 약물-내성 변이체가 항바이러스제로 장기 치료후 출현할 수 있음을 인정해야 한다. 약물 내성은 가장 전형적으로는 바이러스 복제에 사용되는 효소, 예로서, HIV의 경우 역전사효소, 프로테아제, 또는 DNA 폴리머라제를 코딩하는 유전자 돌연변이에 의해 일어난다. 바이러스 감염에 대한 약물 효율은 화합물을 원리 약물에 의해 유발된 것과 상이한 돌연변이를 유도하는 제 2, 및 가능하게는 제 3의 항바이러스성 화합물과 함께, 또는 이와 교대로 투여함으로써 연장, 증진 또는 수복될 수 있다. 또한, 약물의 약물동력학, 생체분포(biodistribution), 또는 다른 파라미터가 상기의 병용 요법 또는 교대 요법에 의해 변경될 수 있다. 일반적으로, 병용 요법이 바이러스상에서 다중의 스트레스를 동시에 유도하기 때문에 교대 요법보다 바람직하다. 그러나, 어느 누구도 제공되는 약물에 의해 바이러스 계통에서 어떤 돌연변이가 유도될지, 돌연변이는 일시적인지 또는 영구적인지, 또는 바이러스 서열이 돌연변이화된 감염 세포가 병용 또는 교대 요법에서 다른 약제와의 치료법에 대하여 어떻게 반응할지는 예측할 수 없다. 장기간동안 현 항바이러스제로 처리된 세포 배양액에서의 약물 내성의 키네틱에 대한 데이터가 부족하는 사실이 이를 더욱 악화시킨다.

동물 및 인간에서 페스티바이러스, 플라비바이러스, 및 C형 간염 바이러스와 관련되는 질환의 경중도, 및 그의 유행과 관련하여, 본 발명의 목적은 C형 간염 바이러스를 포함하는, 플라비비리다에과 구성원으로 감염된 숙주의 치료를 위한 화합물, 방법 및 조성물을 제공하는 것이다.

추가로, 본 발명의 목적은 플라비비리다에과 구성원으로 감염된 숙주, 특히 인간의 예방 및/또는 치료를 위한 화합물, 방법 및 약제학적으로 허용가능한 조성물을 제공하는 것이다.

추가로, 다른 플라비비리다에 감염의 위험이 증가할 경우, 숙주에 대한 독성이 낮은 신규하고 효능이 있는 약제의 제공에 대하여 강력하게 요구시 되고 있다.

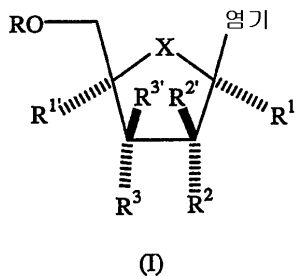
따라서, 본 발명의 목적은 숙주에 대한 독성이 낮은, 플라비비리다에과 구성원으로 감염된 숙주의 치료를 위한 화합물, 방법 및 약제학적으로 허용가능한 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 추가의 목적은 페스티바이러스, 플라비바이러스, 또는 헤파시바이러스로 감염된 환자의 치료를 위한 통상의 화합물, 방법 및 조성물을 제공하는 것이다.

발명의 요약

유효량의 화학식(I) 및 (II)의 베타-D 또는 베타-L-뉴클레오시드, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭를 투여하는 것을 포함하는, 페스티바이러스, 플라비바이러스 및 C형 간염 바이러스 감염 치료용 방법 및 조성물을 기술한다.

제 1면에서, 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭, 및 그의 모든 토토머, 에난티오머 및 입체이성체 형태를 제공한다:



상기 식에서,

각 R은 독립적으로 H, 포스페이트(모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 안정화된 포스페이트 프로드럭 포함) 또는 포스포네이트; 저급 알킬을 포함하는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, 아실, -C(O)-(알킬), -C(O)(저급 알킬), -C(O)-(알케닐), -C(O)-(알키닐), 리피드, 포스포리피드, 카보하이드레이트, 펩티드, 콜레스테롤, 아미노산 잔기 또는 유도체, 또는 생체내 투여시 H 또는 포스페이트를 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용가능한 이탈 그룹이고;

n은 0-2이고;

X가 CH₂, CHOH, CH-알킬, CH-알케닐, CH-알키닐, C-디알킬, CH-O-알킬, CH-O-알케닐, CH-O-알키닐, CH-S-알킬, CH-S-알케닐, CH-S-알키닐, CH-할로젠, 또는 C-(할로젠)₂일 때,

각각의 R¹ 및 R^{1'}은 독립적으로 H, OH, 저급 알킬을 포함하는 임의로 치환된 알킬, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, -C(O)O-(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O(저급 알킬), -O(알케닐), -O(알키닐), 할로젠, 할로젠화 알킬, -NO₂, -NH₂, -NH(저급 알킬), -N(저급 알킬)₂, -NH(아실), -N(아실)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, S(O)N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, 또는 SCH-할로젠이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

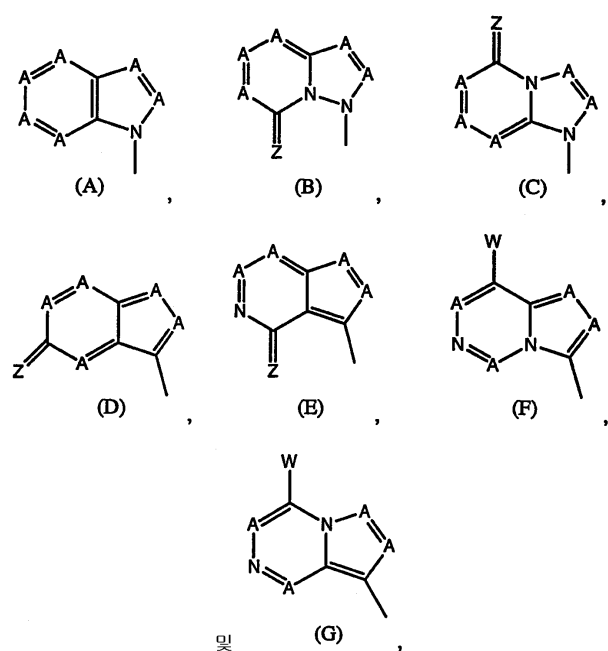
X가 O, S[O]_n, NH, N-알킬, N-알케닐, N-알키닐, S(O)N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, 또는 SCH-할로젠일 때,

각각의 R^1 및 $R^{1'}$ 은 독립적으로 H, 저급 알킬을 포함하는 임의로 치환된 알킬, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, $-C(O)O-(\text{알킬})$, $-C(O)O(\text{저급 알킬})$, $-C(O)O-(\text{알케닐})$, $-C(O)O-(\text{알키닐})$, 할로젠화 알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{알킬})$, $-C(O)N(\text{알킬})_2$, $-C(H)=N-NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(S)NH(\text{알킬})$, 또는 $C(S)N(\text{알킬})_2$ 이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, OH, NH_2 , SH, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{알킬})$, 및 $-C(O)N(\text{알킬})_2$, N_3 , 저급 알킬을 포함하는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, 할로젠화 알킬, $-C(O)O-(\text{알킬})$, $C(O)O(\text{저급 알킬})$, $-C(O)O-(\text{알케닐})$, $-C(O)O-(\text{알키닐})$, $-O(\text{아실})$, $-O(\text{알킬})$, $-O(\text{알케닐})$, $-O(\text{알키닐})$, $-OC(O)NH_2$, NC, $C(O)OH$, SCN, OCN, $-S(\text{알킬})$, $-S(\text{알케닐})$, $-S(\text{알키닐})$, $-NH(\text{알킬})$, $-N(\text{알킬})_2$, $-NH(\text{알케닐})$, $-NH(\text{알키닐})$, 아미노산 잔기 또는 유도체, 생체내에서 OH를 제공하는 프로드럭 또는 이탈 그룹, 또는 헤테로원자로서 단독으로 또는 조합된 형태로, 독립적으로 O, S 및/또는 N를 갖는 임의로 치환된 3-7 원 헤테로사이클릭 환이고;

각각의 $R^{2'}$ 및 $R^{3'}$ 은 독립적으로 H; 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; $-C(O)O(\text{알킬})$, $-C(O)O(\text{저급 알킬})$, $-C(O)O(\text{알케닐})$, $-C(O)O(\text{알키닐})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{알킬})$, $-C(O)N(\text{알킬})_2$, $-O(\text{아실})$, $-O(\text{저급 아실})$, $-O(\text{알킬})$, $-O(\text{저급 알킬})$, $-O(\text{알케닐})$, 할로젠, 할로젠화 알킬 및 특히 CF_3 , 아지도, 시아노, NO_2 , $-S(\text{알킬})$, $-S(\text{알케닐})$, $-S(\text{알키닐})$, NH_2 , $-NH(\text{알킬})$, $-N(\text{알킬})_2$, $-NH(\text{알케닐})$, $-NH(\text{알키닐})$, $-NH(\text{아실})$, 또는 $-N(\text{아실})_2$ 이고; 3'-C의 R_3 은 또한 OH일 수 있고;

염기는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



여기에서, 각각의 A 독립적으로 N 또는 $C-R^5$ 이고;

각각의 W는 H, OH, $-O(\text{아실})$, $-O(C_{1-4}\text{알킬})$, $-O(\text{알케닐})$, $-O(\text{알키닐})$, $-OC(O)R^4R^4$, $-OC(O)NR^4R^4$, SH, $-S(\text{아실})$, $-S(C_{1-4}\text{알킬})$, NH_2 , $NH(\text{아실})$, $N(\text{아실})_2$, $NH(C_{1-4}\text{알킬})$, $N(C_{1-4}\text{알킬})_2$, $-N(\text{사이클로알킬})C_{1-4}\text{알킬아미노}$, $\text{디}(C_{1-4}\text{알킬})\text{아미노}$, $C_{3-6}\text{사이클로알킬아미노}$, 할로젠, $C_{1-4}\text{알킬}$, $C_{1-4}\text{알콕시}$, CN, SCN, OCN, SH, N_3 , NO_2 , $NH=NH_2$, N_3 , $NHOH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{아실})$, $-C(O)N(\text{아실})_2$, $-CNH(C_{1-4}\text{알킬})$, $-C(O)N(C_{1-4}\text{알킬})_2$, $-C(O)N(\text{알킬})(\text{아실})$, 또는 할로젠화 알킬이고;

Z는 O, S, NH, N-OH, N-NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, N-사이클로알킬, 알콕시, CN, SCN, OCN, SH, NO₂, NH₂, N₃, NH=NH, NH(알킬), N(알킬)₂, CONH₂, CONH(알킬), 또는 CON(알킬)₂이고;

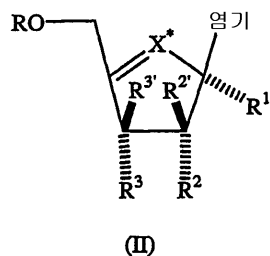
각각 R⁴는 독립적으로 H, 아실, 또는 C₁₋₆알킬이고;

각각 R⁵는 독립적으로 H, Cl, Br, F, I, CN, OH, 임의로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 카복시, C(=NH)NH₂, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬옥시카보닐, N₃, NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, NO₂, N₃, 할로젠화 알킬, 특히 CF₃, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₃₋₆사이클로알킬아미노, C₁₋₆알콕시, SH, -S(C₁₋₄알킬), -S(C₁₋₄알케닐), -S(C₁₋₄알키닐), C₁₋₆알킬티오, C₁₋₆알킬설포닐, (C₁₋₄알킬)₀₋₂아미노메틸, C₃₋₆사이클로알킬아미노-알케닐, -알키닐, -(O)알킬, -(O)알케닐, -(O)알키닐, -(O)아실, -O(C₁₋₄알킬), -O(C₁₋₄알케닐), -O(C₁₋₄알키닐), -O-C(O)NH₂, -OC(O)N(알킬), -OC(O)R'¹, -C(O)OH, C(O)O-알킬, C(O)O-알케닐, C(O)O-알키닐, S-알킬, S-아실, S-알케닐, S-알키닐, SCN, OCN, NC, -C(O)-NH₂, C(O)NH(알킬), C(O)N(알킬)₂, C(O)NH(아실), C(O)N(아실)₂, (S)-NH₂, NH-알킬, N(디알킬)₂, NH-아실, N-디아실, 또는 조합되어 독립적으로 O, S 및/또는 N를 갖는 3-7 원 헤테로사이클이고;

각각 R' 및 R''는 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 할로젠, 할로젠화 알킬, OH, CN, N₃, 카복시, C₁₋₄알콕시카보닐, NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬설포닐, 또는 (C₁₋₄알킬)₀₋₂아미노메틸이고;

단, X가 화학식(I)에서 S인 경우, 화합물은 5-(4-아미노-이미다조[4,5-d][1,2,3]트리아진-7-일)-2-하이드록시메틸-테트라하이드로-티오펜-3-올 또는 7-(4-하이드록시-5-하이드록시-메틸-테트라하이드로-티오펜-2-일)-3,7-디하이드로-이미다조[4,5-d][1,2,3]트리아진-4-온이 아니다.

제 2일면에서, 화학식(II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭, 및 그의 모든 토포머, 에난티오머 및 입체이성체 형태를 제공한다:



상기식에서,

R, R², R^{2'}, R³, 및 R^{3'} 모두 상기 정의된 바와 같고;

X*는 CY³이고;

Y³은 수소, 알킬, 브로모, 클로로, 플루오로, 요오도, 아지도, 시아노, 알케닐, 알키닐, -C(O)O(알킬), -C(O)O(저급 알킬), CF₃, -CONH₂, -CONH(알킬), 또는 -CON(알킬)₂이고;

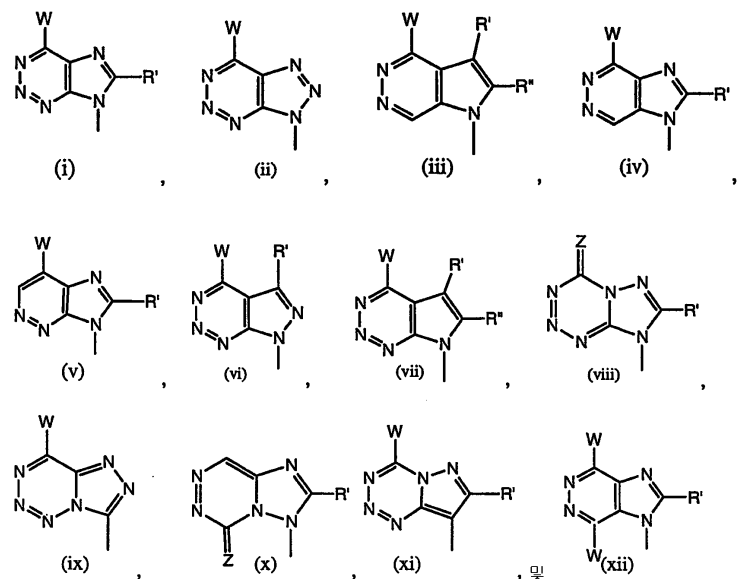
R¹은 H, OH, 저급 알킬을 포함하는 임의로 치환된 알킬, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, -C(O)O-(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O(저급 알킬), -O

(알케닐), -O(알킬닐), 할로젠, 할로젠화 알킬, -NO₂, -NH₂, -NH(저급 알킬), -N(저급 알킬)₂, -NH(아실), -N(아실)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), 또는 -C(O)N(알킬)₂이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 및/또는 알킬닐상의 임의로 치환체는 조합된 형태로 하나 이상의 할로젠, 하이드록시, 알콕시 또는 알킬티오 그룹일 수 있고;

염기는 식(A)-(G)에 대하여 상기 정의된 바와 같고;

단, X가 화학식(I)에서 X인 경우, 화합물은 5-(4-아미노-이미다조[4,5-d] [1,2,3]트리아진-7-일)-2-하이드록시메틸-테트라하이드로-티오펜-3-올 또는 7-(4-하이드록시-5-하이드록시-메틸-테트라하이드로-티오펜-2-일)-3,7-디하이드로-이미다조 [4,5-d] [1, 2,3]트리아진-4-온이 아니다.

바람직한 일면에서, 염기 (A)-(G)는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택된 구조를 갖는다:



상기식에서,

염기 식(A)-(G)에 대한 A 및 Z에서 정의된 바와 같이, 각각의 R¹ 및 R^{1'}은 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 할로젠, 할로젠화 알킬, OH, CN, N₃, 카복시, C₁₋₄알콕시카보닐, NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디 (C₁₋₄알)아미노, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬설폰, (C₁₋₄알)₀₋₂ 아미노메틸이고;

각각의 W는 독립적으로 H, Cl, Br, I, F, 할로젠화 알킬, 알콕시, OH, SH, O-알킬, S-알킬, O-알케닐, O-알키닐, S-알케닐, S-알키닐, -OC(O)NR⁴R⁴, O-아실, S-아실, CN, SCN, OCN, NO₂, N₃, NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, NH-사이클로알킬, NH-아실, NH=NH, CONH₂, CONH(알킬), 또는 CON(알킬)₂이고;

각각의 R⁴는 독립적으로 H, 아실, 또는 C₁₋₆알킬이고;

각각의 Z는 O, S, NH, N-OH, N-NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, N-사이클로알킬, 알콕시, CN, SCN, OCN, SH, NO₂, NH₂, N₃, NH=NH, NH(알킬), N(알킬)₂, CONH₂, CONH(알킬), 또는 CON(알킬)₂이다.

그의 바람직한 일면으로, 본 발명의 화합물은 화학식(I)에서의 각 변수가 하기로부터, 조합되어 선택된 뉴클레오시드를 포함한다: X는 O 또는 S이고; R은 H 또는 포스페이트이고; R₁은 H, CH₂OH, 또는 CONH₂이고; R₂는 OH 또는 F이고; R₃은 3'번 위치에서 알킬, 특히 메틸 또는 프로피닐이고;는 H, CH 또는 N이고; Z는 O, S, 또는 NH이고; W는 NH₂, Cl, OMe, OH, NH-사이클로프로필, S-Me이고; 각 R' 및 R''는 독립적으로 Cl, CN, CONH₂ 또는 Me이다.

그의 바람직한 일면으로, 본 발명의 화합물은 화학식(II)에서의 각 변수가 하기로부터, 조합되어 선택된 뉴클레오시드를 포함한다: X*는 CH이고; R은 H 또는 포스페이트이고; R₁은 H, CH₂OH, 또는 CONH₂이고; R₂는 OH 또는 F이고; R₃은 3'번 위치에서 알킬, 특히 메틸 또는 프로피닐이고; R₄는 H, CH 또는 N이고; Z는 O, S, 또는 NH이고; W는 NH₂, Cl, OMe, OH, NH-사이클로프로필, S-Me이고; 각 R' 및 R''는 독립적으로 Cl, CN, CONH₂ 또는 Me이다.

모든 일면에서, 임의의 치환체는 다른 것중 하나 이상의 할로젠, 아미노, 하이드록시, 카복시 및 알콕시 그룹으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 제시한 화합물의 모든 입체이성체 및 토토머 형태도 본 명세서에 포함됨을 이해하여야 한다.

본 발명의 활성 화합물은 또다른 항-HCV제와 배합되어, 교대로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 병용 요법에서 유효량의 2개 이상의 약제는 함께 투여되는 반면, 교대 또는 순차적 요법에서는 유효량의 각 약제를 연속적으로 또는 순차적으로 투여한다. 용량은 약물의 흡수율, 비활성화 및 배출을 뿐만 아니라 당업자들에 알려진 다른 요인들에 따라 달라질 것이다. 용량은 또한 경감시키고자 하는 증상의 중증도에 따라 변할 것이다. 특정 대상체, 특정 투여 요법이 개개인의 요구 및 조성물을 투여하거나 투여를 지시하는 사람의 전문적인 판단에 따라 경시적으로 조정되어야 한다.

도면의 간단한 설명

도 1에는 본 발명의 화학식(I) 및 화학식(II)의 리보푸라노실뉴클레오시드에 대한 일반 구조식을 묘사한다.

도 2에는 본 발명의 2-아자퓨린 염기에 대한 일반 구조식을 나타낸다.

도 3에는 본 발명의 바람직한 염기에 대한 구조식을 나타낸다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 임의로 약제학적으로 허용가능한 담체중의 유효한 항-페스티바이러스, 항-플라비바이러스 또는 항-HCV 치료량의 본 명세서에 기술되어 있는 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하는 인간 또는 다른 숙주 동물에서 페스티바이러스, 플라비바이러스 및/또는 C형 간염 바이러스의 치료를 위한 화합물, 방법 및 조성물을 제공한다.

본 발명의 화합물은 항바이러스 활성을 갖거나, 상기 활성을 나타내는 화합물로 대사된다.

본 발명의 범위에 포함되는 플라비바이러스는 통상 하기에 기술되어 있다: Fields Virology, Editors: Fields, N. , Knipe, D. M. and Howley, P. M.; Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA; Chapter 31 (1996). 특정 플라비바이러스는 제한하는 것은 아니지만, Absettarov; 1fuy; poi; roa; Bagaza; Banzi; Bououi; Bussuquara; Cacipacore; Carey Island; Dakar bat; Dengue 바이러스 1, 2, 3 및 4; Edge Hill; Entebbe bat; Gadgets Gully; Hanzalova; Hypr; Ilheus; Israel turkey 수막염; 일본 뇌염; Jugra; Jutiapa; Kadam; Karshi; Kedougou; Kokoera; Koutango; Kumlinge; Kunjin; Kyasanur Forest disease; Langat; 도약병; Meaban; Modoc; Montana myotis leuco 뇌염; 머레이게족 뇌염; Naranjal; Negishi; Ntaya; Omsk 출혈성열; Phnom-Penh bat; Powassan; Rio Bravo; Rocio; Royal Farm; Russian spring-summer 뇌염; Saboya; St. Louis 뇌염; Sal Vieja; San Perlita; Saumarez Reef; Sepik; Sokuluk; Spondweni; Stratford; Temusu; Tyuleny; Uganda S, Usutu, Wesselsbron; West Nile; Yaounde; 황열; 및 Zika를 포함한다.

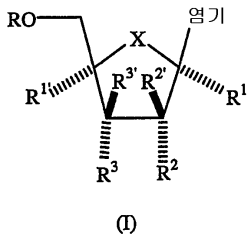
본 발명의 범위에 포함되는 페스티바이러스는 통상 *Fields Virology*(Id)에 기술되어 있다.

특정 페스티바이러스는 제한하는 것은 아니지만 소 바이러스성 설사 바이러스("VDV"); 전형적인 돼지열 바이러스("CSFV")(또는, 돼지 콜레라 바이러스로도 공지되어 있음); 및 경계 질환 바이러스("DV")를 포함한다.

HCV는 플라비비리다에과의 구성원이나, 현재 HCV는 새로운 모노타입 속, 헤파시바이러스에 포함된다.

활성 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 프로드럭

제 1면에서, 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭, 및 그의 모든 토토머, 에난티오머 및 입체이성체 형태를 제공한다:



상기 식에서,

각 R은 독립적으로 H, 포스페이트(모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 안정화된 포스페이트 프로드럭 포함) 또는 포스포네이트; 저급 알킬을 포함하는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, 아실, -C(O)-(알킬), -C(O)(저급 알킬), -C(O)-(알케닐), -C(O)-(알키닐), 리피드, 포스포리피드, 카보하이드레이트, 펩티드, 콜레스테롤, 아미노산 잔기 또는 유도체, 또는 생체내 투여시 H 또는 포스페이트를 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용가능한 이탈 그룹이고;

n은 0-2이고;

X가 CH₂, CHOH, CH-알킬, CH-알케닐, CH-알키닐, C-디알킬, CH-O-알킬, CH-O-알케닐, CH-O-알키닐, CH-S-알킬, CH-S-알케닐, CH-S-알키닐, CH-할로젠, 또는 C-(할로젠)₂일 때,

각각의 R¹ 및 R^{1'}은 독립적으로 H, OH, 저급 알킬을 포함하는 임의로 치환된 알킬, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, -C(O)O-(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O(저급 알킬), -O(알케닐), -O(알키닐), 할로젠, 할로젠화 알킬, -NO₂, -NH₂, -NH(저급 알킬), -N(저급 알킬)₂, -NH(아실), -N(아실)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, S(O)N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, 또는 SCH-할로젠이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

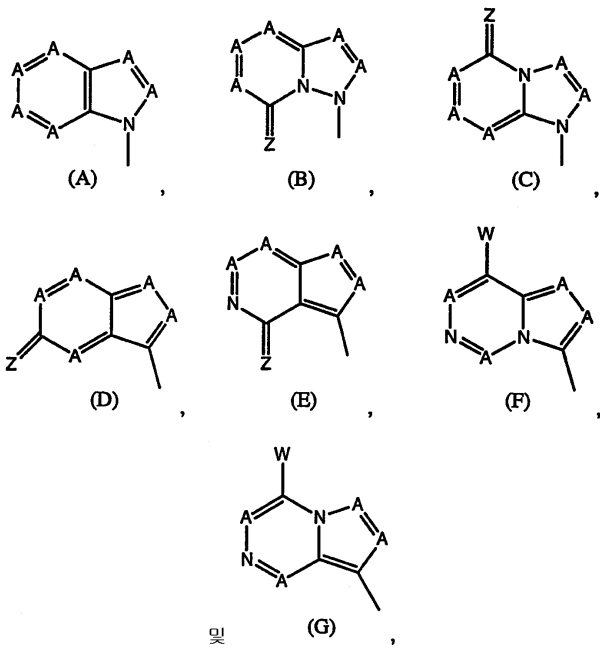
X가 O, S[O]_n, NH, N-알킬, N-알케닐, N-알키닐, S(O)N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, 또는 SCH-할로젠일 때,

각각의 R¹ 및 R^{1'}은 독립적으로 H, 저급 알킬을 포함하는 임의로 치환된 알킬, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, -C(O)O-(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), 할로젠화 알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, -C(H)=N-NH₂, C(S)NH₂, C(S)NH(알킬), 또는 C(S)N(알킬)₂이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R² 및 R³은 독립적으로 H, OH, NH₂, SH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), 및 -C(O)N(알킬)₂, N₃, 저급 알킬을 포함하는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, 할로젠화 알킬, -C(O)O-(알킬), C(O)O(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), -O(아실), -O(알킬), -O(알케닐), -O(알키닐), -OC(O)NH₂, NC, C(O)OH, SCN, OCN, -S(알킬), -S(알케닐), -S(알키닐), -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NH(알케닐), -NH(알키닐), 아미노산 잔기 또는 유도체, 생체내에서 OH를 제공하는 프로드럭 또는 이탈 그룹, 또는 헤테로원자로서 단독으로 또는 조합된 형태로, 독립적으로 O, S 및/또는 N를 갖는 임의로 치환된 3-7 원 헤테로사이클릭 환이고;

각각의 R^{2'} 및 R^{3'}은 독립적으로 H; 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; -C(O)O(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O(알케닐), -C(O)O(알키닐), -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O(저급 알킬), -O(알케닐), 할로젠, 할로젠화 알킬 및 특히 CF₃, 아지도, 시아노, NO₂, -S(알킬), -S(알케닐), -S(알키닐), NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NH(알케닐), -NH(알키닐), -NH(아실), 또는 -N(아실)₂이고; 3'-C의 R₃은 또한 OH일 수 있고;

염기는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



여기에서, 각각의 A 독립적으로 N 또는 C-R⁵이고;

각각의 W는 H, OH, -O(아실), -O(C₁₋₄알킬), -O(알케닐), -O(알키닐), -OC(O)R⁴R⁴, -OC(O)NR⁴R⁴, SH, -S(아실), -S(C₁₋₄알킬), NH₂, NH(아실), N(아실)₂, NH(C₁₋₄알킬), N(C₁₋₄알킬)₂, -N(사이클로알킬)C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₃₋₆사이클로알킬아미노, 할로젠, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, CN, SCN, OCN, SH, N₃, NO₂, NH=NH₂, N₃, NHOH, -C(O)NH₂, -C(O)NH(아실), -C(O)N(아실)₂, -CNH(C₁₋₄알킬), -C(O)N(C₁₋₄알킬)₂, -C(O)N(알킬)(아실), 또는 할로젠화 알킬이고;

Z는 O, S, NH, N-OH, N-NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, N-사이클로알킬, 알콕시, CN, SCN, OCN, SH, NO₂, NH₂, N₃, NH=NH, NH(알킬), N(알킬)₂, CONH₂, CONH(알킬), 또는 CON(알킬)₂이고;

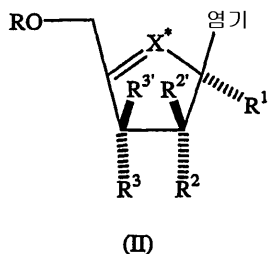
각각 R⁴는 독립적으로 H, 아실, 또는 C₁₋₆알킬이고;

각각 R⁵는 독립적으로 H, Cl, Br, F, I, CN, OH, 임의로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 카복시, C(=NH)NH₂, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬옥시카보닐, N₃, NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, NO₂, N₃, 할로젠화 알킬, 특히 CF₃, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₃₋₆사이클로알킬아미노, C₁₋₆알콕시, SH, -S(C₁₋₄알킬), -S(C₁₋₄알케닐), -S(C₁₋₄알키닐), C₁₋₆알킬티오, C₁₋₆알킬설포닐, (C₁₋₄알킬)₀₋₂아미노메틸, C₃₋₆사이클로알킬아미노-알케닐, -알키닐, -(O)알킬, -(O)알케닐, -(O)알키닐, -(O)아실, -O(C₁₋₄알킬), -O(C₁₋₄알케닐), -O(C₁₋₄알키닐), -O-C(O)NH₂, -OC(O)N(알킬), -OC(O)R'R", -C(O)OH, C(O)O-알킬, C(O)O-알케닐, C(O)O-알키닐, S-알킬, S-아실, S-알케닐, S-알키닐, SCN, OCN, NC, -C(O)-NH₂, C(O)NH(알킬), C(O)N(알킬)₂, C(O)NH(아실), C(O)N(아실)₂, (S)-NH₂, NH-알킬, N(디알킬)₂, NH-아실, N-디아실, 또는 조합되어 독립적으로 O, S 및/또는 N를 갖는 3-7 원 헤테로사이클이고;

각각 R' 및 R"는 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 할로젠, 할로젠화 알킬, OH, CN, N₃, 카복시, C₁₋₄알콕시카보닐, NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬설포닐, 또는 (C₁₋₄알킬)₀₋₂아미노메틸이고;

단, X가 화학식(I)에서 S인 경우, 화합물은 5-(4-아미노-이미다조[4,5-d] [1,2,3]트리아진-7-일)-2-하이드록시메틸-테트라하이드로-티오펜-3-올 또는 7-(4-하이드록시-5-하이드록시-메틸-테트라하이드로-티오펜-2-일)-3,7-디하이드로-이미다조 [4,5-d] [1,2, 3]트리아진-4-온이 아니다.

제 2일면에서, 화학식(II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭, 및 그의 모든 토포머, 에난티오머 및 입체이성체 형태를 제공한다:



상기식에서,

R, R², R^{2'}, R³, 및 R^{3'} 모두 상기 정의된 바와 같고;

X*는 CY³이고;

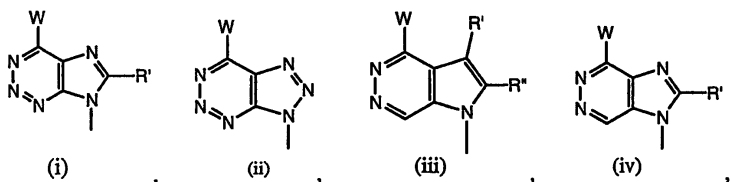
Y³은 수소, 알킬, 브로모, 클로로, 플루오로, 요오도, 아지도, 시아노, 알케닐, 알키닐, -C(O)O(알킬), -C(O)O(저급 알킬), CF₃, -CONH₂, -CONH(알킬), 또는 -CON(알킬)₂이고;

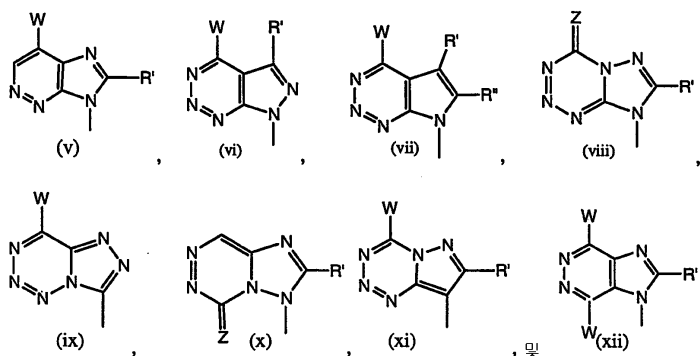
R¹은 H, OH, 저급 알킬을 포함하는 임의로 치환된 알킬, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, -C(O)O-(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O(저급 알킬), -O(알케닐), -O(알키닐), 할로젠, 할로겐화 알킬, -NO₂, -NH₂, -NH(저급 알킬), -N(저급 알킬)₂, -NH(아실), -N(아실)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), 또는 -C(O)N(알킬)₂이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐상의 임의로 치환체는 조합된 형태로 하나 이상의 할로젠, 하이드록시, 알콕시 또는 알킬티오 그룹일 수 있고;

염기는 식(A)-(G)에 대하여 상기 정의된 바와 같고;

단, X가 화학식(I)에서 X인 경우, 화합물은 5-(4-아미노-이미다조[4,5-d] [1,2,3]트리아진-7-일)-2-하이드록시메틸-테트라하이드로-티오펜-3-올 또는 7-(4-하이드록시-5-하이드록시-메틸-테트라하이드로-티오펜-2-일)-3,7-디하이드로-이미다조 [4,5-d] [1, 2,3]트리아진-4-온이 아니다.

바람직한 일면에서, 염기 (A)-(G)는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택된 구조를 갖는다:





상기식에서,

염기 식(A)-(G)에 대한 A 및 Z에서 정의된 바와 같이, 각각의 R^1 및 $R^{1'}$ 은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 할로젠, 할로젠화 알킬, OH, CN, N_3 , 카복시, C_{1-4} 알콕시카보닐, NH_2 , C_{1-4} 알킬아미노, 디 (C_{1-4} 알)아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬설포닐, (C_{1-4} 알)₀₋₂ 아미노메틸이고;

각각의 W는 독립적으로 H, Cl, Br, I, F, 할로젠화 알킬, 알콕시, OH, SH, O-알킬, S-알킬, O-알케닐, O-알키닐, S-알케닐, S-알키닐, $-OC(O)NR^4R^4$, O-아실, S-아실, CN, SCN, OCN, NO_2 , N_3 , NH_2 , NH(알킬), N(알킬)₂, NH-사이클로알킬, NH-아실, $NH=NH$, $CONH_2$, $CONH(알킬)$, 또는 $CON(알킬)_2$ 이고;

각각의 R^4 는 독립적으로 H, 아실, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

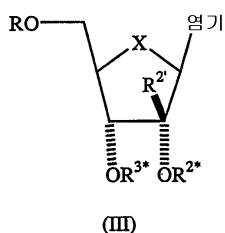
각각의 Z는 O, S, NH, N-OH, N- NH_2 , NH(알킬), N(알킬)₂, N-사이클로알킬, 알콕시, CN, SCN, OCN, SH, NO_2 , NH_2 , N_3 , $NH=NH$, NH(알킬), N(알킬)₂, $CONH_2$, $CONH(알킬)$, 또는 $CON(알킬)_2$ 이다.

그의 바람직한 일면으로, 본 발명의 화합물은 화학식(I)에서의 각 변수가 하기로부터, 조합되어 선택된 뉴클레오시드를 포함한다: X는 O 또는 S이고; R은 H 또는 포스페이트이고; R_1 은 H, CH_2OH , 또는 $CONH_2$ 이고; R_2 는 OH 또는 F이고; R_3 은 3'번 위치에서 알킬, 특히 메틸 또는 프로피닐이고;는 H, CH 또는 N이고; Z는 O, S, 또는 NH이고; W는 NH_2 , Cl, OMe, OH, NH-사이클로프로필, S-Me이고; 각 R' 및 R'' 는 독립적으로 Cl, CN, $CONH_2$ 또는 Me이다.

그의 바람직한 일면으로, 본 발명의 화합물은 화학식(II)에서의 각 변수가 하기로부터, 조합되어 선택된 뉴클레오시드를 포함한다: X^* 는 CH이고; R은 H 또는 포스페이트이고; R_1 은 H, CH_2OH , 또는 $CONH_2$ 이고; R_2 는 OH 또는 F이고; R_3 은 3'번 위치에서 알킬, 특히 메틸 또는 프로피닐이고;는 H, CH 또는 N이고; Z는 O, S, 또는 NH이고; W는 NH_2 , Cl, OMe, OH, NH-사이클로프로필, S-Me이고; 각 R' 및 R'' 는 독립적으로 Cl, CN, $CONH_2$ 또는 Me이다.

모든 일면에서, 임의의 치환체는 다른 것중 하나 이상의 할로젠, 아미노, 하이드록시, 카복시 및 알콕시 그룹으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 제시한 화합물의 모든 입체이성체 및 토토머 형태도 본 명세서에 포함됨을 이해하여야 한다.

특정 일면에서, 화학식(III), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 제공한다:



상기 식에서,

각 R, R^{2*}, 및 R^{2*}은 독립적으로 H, 포스페이트(모노-, 디-, 또는 트리포스페이트 또는 안정화된 포스페이트 프로드럭) 또는 포스포네이트; 저급 알킬을 포함하는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, 아실, -C(O)-(알킬), -C(O)(저급 알킬), -C(O)-(알케닐), -C(O)-(알키닐), 리피드, 포스포리피드, 카보하이드레이트, 펩티드, 콜레스테롤, 아미노산 잔기 또는 유도체, 또는 생체내 투여시 H 또는 포스페이트를 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용가능한 이탈 그룹이고;

X는 O, S[O]_n, CH₂, CHOH, CH-알킬, CH-알케닐, CH-알키닐, C-디알킬, CH-O-알킬, CH-O-알케닐, CH-O-알키닐, CH-S-알킬, CH-S-알케닐, CH-S-알키닐, NH, N-알킬, N-알케닐, N-알키닐, S(O)N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, SCH-할로젠, 또는 C-(할로젠)₂이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

n은 0-2이고;

각각의 R^{2'}는 독립적으로 H; 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; -C(O)O(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O(알케닐), -C(O)O(알키닐), -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, -OH, -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O(저급 알킬), -O(알케닐), 할로젠, 할로젠화 알킬 및 특히 CF₃, 아지도, 시아노, NO₂, -S(알킬), -S(알케닐), -S(알키닐), NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NH(알케닐), -NH(알키닐), -NH(아실), 또는 -N(아실)₂이고;

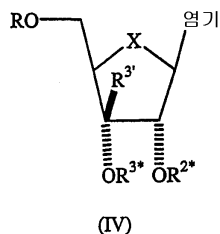
염기는 식 (A) -(G)에 대항 상기 정의된 것이고; 바람직하게 염기는 상기 구조식(i)-(xi)에 정의된 것이다.

일면에서, R^{2'}는 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 할로젠, 할로젠화 알킬 및 특히 CF₃, 아지도, 또는 시아노이다. 특정 일면에서, R^{2'}는 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 할로젠, 할로젠화 알킬 및 특히 CF₃이다. 또다른 특정 일면에서 R^{2'}는 CH₃ 또는 CF₃이다.

일면에서, 각각의 R, R^{2*}, 및 R^{3*}은 독립적으로 H, 포스페이트(모노-, 디-, 또는 트리포스페이트 또는 안정화된 포스페이트 프로드럭) 또는 포스포네이트이다. 또다른 일면에서, 각각의 R, R^{2*}, 및 R^{3*}은 독립적으로 H이다. 또다른 일면에서, 각각의 R, R^{2*}, 및 R^{3*}은 독립적으로 H, 아실, 또는 아미노산 아실 잔기이다.

일면에서, X는 O 또는 S이다. 또다른 일면에서, X는 O이다.

또다른 일면으로, 화학식(IV)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 제공한다:



상기 식에서,

각각의 R, R^{2*}, 및 R^{3*}은 독립적으로 H, 포스페이트(모노-, 디-, 또는 트리포스페이트 또는 안정화된 포스페이트 프로드럭) 또는 포스포네이트; 저급 알킬을 포함하는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, 아실, -C(O)-(알킬), -C(O)(저급 알킬), -C(O)-(알케닐), -C(O)-(알키닐), 리피드, 포스포리피드, 카보하이드레이트, 펩티드, 콜레스테롤, 아미노산 잔기 또는 유도체, 또는 생체내 투여시 H 또는 포스페이트를 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용가능한 이탈 그룹이고;

X는 O, S[O]_n, CH₂, CHOH, CH-알킬, CH-알케닐, CH-알키닐, C-디알킬, CH-O-알킬, CH-O-알케닐, CH-O-알키닐, CH-S-알킬, CH-S-알케닐, CH-S-알키닐, NH, N-알킬, N-알케닐, N-알키닐, S(O)N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, SCH-할로젠, 또는 C-(할로젠)₂이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

n은 0-2이고;

각각의 R^{3'}은 독립적으로 H; 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; -C(O)O(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O(알케닐), -C(O)O(알키닐), -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, -OH, -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O(저급 알킬), -O(알케닐), 할로젠, 할로젠화 알킬 및 특히 CF₃, 아지도, 시아노, NO₂, -S(알킬), -S(알케닐), -S(알키닐), NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NH(알케닐), -NH(알키닐), -NH(아실), 또는 -N(아실)₂이고;

염기는 식 (A) -(G)에 대항 상기 정의된 것이고; 바람직하게 염기는 상기 구조식(i)-(xi)에 정의된 것이다.

일면에서, R^{3'}은 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 할로젠, 할로젠화 알킬 및 특히 CF₃, 아지도, 또는 시아노이다. 특정 일면에서, R^{3'}은 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 할로젠, 할로젠화 알킬 및 특히 CF₃이다. 또다른 특정 일면에서, R^{3'}은 CH₃ 또는 CF₃이다.

일면에서, 각각의 R, R^{2*}, 및 R^{3*}은 독립적으로 H, 포스페이트(모노-, 디-, 또는 트리포스페이트 또는 안정화된 포스페이트 프로드럭) 또는 포스포네이트이다. 또다른 일면에서, 각각의 R, R^{2*}, 및 R^{3*}은 독립적으로 H이다. 또다른 일면에서, 각각의 R, R^{2*}, 및 R^{3*}은 독립적으로 H, 아실, 또는 아미노산 아실 잔기이다.

일면에서, X는 O 또는 S이다. 또다른 일면에서, X는 O이다.

본 발명의 베타-D- 및 베타-L-뉴클레오시드는 바이러스 폴리머라제를 저해하는 항-페스티바이러스, 항-플라비바이러스 및 항-HCV 약제 부류에 포함한다. 트리포스페이트 뉴클레오시드는 하기 설명하는 선별 방법에 따라 시험관내에서 HCV, 플라비바이러스 또는 페스티바이러스에서의 바이러스 폴리머라제를 저해하는 능력에 대하여 선별될 수 있다. Chiron Corporation은 HCV 프로테아제-인식 부위를 갖는 특정 펩티드 서열을 사용하여 효능있는 항 HCV 화합물을 시험하기 위한 리플리콘 시스템을 개발하였다(U. S. 6,436, 666; U. S. 6,416, 946; U. S. 6,416, 944; U. S. 6,379, 886; and U. S. 6,326, 151, to Chiron Corporation). HCV 및 관련 바이러스를 저해하는 화합물의 능력을 평가하는 다른 시스템은 Rice의 것(참조 U. S. 5,874, 565) 및 Dr. Ralf Bartenschlager의 폴리머라제 저해 에세이(참조 EP1 043 399 A2)를 포함한다.

HCV, 페스티바이러스 및/또는 플라비바이러스를 저해하는 화합물의 능력을 평가하기 위한 대체 수단은 예측성 동물 모델 시스템을 사용함으로써 수행된다. HCV를 시험하기 위하여 선택된 모델은 침팬지로서, 본 출원인에 의해 사용되었다. 침팬지는 항-HCV 화합물 연구에 있어 우수한 포유 동물의 시스템을 제공하고, 인간과 종간의 밀접한 관계를 갖는다는 점에 있어 약물 활성에 대한 가능성에 대한 견해를 제시한다.

본 발명의 활성 화합물은 또다른 항-HCV제와 배합되어, 교대로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 병용 요법에서 유효량의 2개 이상의 약제는 함께 투여되는 반면, 교대 또는 순차적 요법에서는 유효량의 각 약제를 연속적으로 또는 순차적으로 투여한다. 용량은 약물의 흡수율, 비활성화 및 배출을 뿐만 아니라 당업자들에 알려진 다른 요인들에 따라 달라질 것이다. 용량은 또한 경감시키고자 하는 증상의 증증도에 따라 변할 것이다. 특정 대상체, 특정 투여 요법이 개개인의 요구 및 조성물을 투여하거나 투여를 지시하는 사람의 전문적인 판단에 따라 경시적으로 조정되어야 한다.

특히, 본 발명은 하기를 제공한다:

a) 화학식(I)-(IV)의 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭;

- b) 임의로 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 화학식(I)-(IV)의 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 포함하는 약제학적 조성물;
- c) 임의로 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 화학식(I)-(IV)의 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 하나 이상의 다른 유효한 항바이러스제와 함께 포함하는 약제학적 조성물;
- d) 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 화학식(I)-(IV)의 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 포함하는, 숙주에서 페스티바이러스, 플라비바이러스 또는 HCV 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물;
- e) 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 화학식(I)-(IV)의 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 포함하는 약제학적 조성물;
- f) 임의로 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 화학식(I)-(IV)의 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 포함하는, 숙주에서 페스티바이러스, 플라비바이러스 또는 HCV 감염을 치료하는 방법;
- g) 임의로 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 화학식(I)-(IV)의 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 하나 이상의 다른 유효한 항바이러스제와 함께 포함하는, 숙주에서 페스티바이러스, 플라비바이러스 또는 HCV 감염을 치료하는 방법;
- h) 임의로 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 화학식(I)-(IV)의 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 하나 이상의 다른 유효한 항바이러스제와 함께 포함하는, 숙주에서 페스티바이러스, 플라비바이러스 또는 HCV 감염을 치료하는 방법;
- i) 임의로 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 화학식(I)-(IV)의 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 하나 이상의 다른 유효한 항바이러스제와 함께 포함하는, 숙주에서 페스티바이러스, 플라비바이러스 또는 HCV 감염을 치료하는 방법;
- j) 임의로 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 화학식(I)-(IV)의 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 하나 이상의 다른 유효한 항바이러스제와 함께 포함하는, 숙주에서 페스티바이러스, 플라비바이러스 또는 HCV 감염을 치료하는 방법;
- k) 숙주에서 페스티바이러스, 플라비바이러스 또는 HCV 감염을 치료하기 위한 임의로 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께, 화학식(I)-(IV)의 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭의 용도;
- l) 숙주에서 페스티바이러스, 플라비바이러스 또는 HCV 감염을 치료하기 위한 임의로 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께, 하나 이상의 다른 유효한 항바이러스제를 포함하는 화학식(I)-(IV)의 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭의 용도;
- m) 숙주에서 페스티바이러스, 플라비바이러스 또는 HCV 감염을 치료하기 위한 약제의 제조에서 임의로 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 화학식(I)-(IV)의 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭의 용도;
- n) 숙주에서 페스티바이러스, 플라비바이러스 또는 HCV 감염을 치료하기 위한 약제의 제조에서 임의로 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께, 하나 이상의 다른 유효한 항바이러스제를 포함하는 화학식(I)-(IV)의 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭의 용도;
- o) 실질적으로 기술된 뉴클레오시드의 에난티오머가 존재하지 않거나, 실질적으로 다른 화학적 엔티티로부터 분리된 화학식(I)-(IV)의 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭;

p) 하기에 상세히 설명되는 바와 같이, 화학식(I)-(IV)의 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 제조하는 방법;

q) 실질적으로 기술된 뉴클레오시드의 에난티오머가 존재하지 않거나, 실질적으로 다른 화학적 엔티오머로부터 분리된 화학식(I)-(IV)의 베타-D- 또는 베타-L-뉴클레오시드 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 제조하는 방법.

활성 화합물은 수혜자에게 투여되었을 때 모체 화합물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있거나, 그 자체의 활성을 나타내는 염 또는 프로드럭으로서 투여될 수 있다. 비제한적인 예로서, 약제학적으로 허용가능한 염이며, 이는 다르게는 "생리학적 허용가능한 염"으로서 언급되며, 이는 퓨린 또는 피리미딘 염기상에서 또는 5'번 위치에서 알킬화되거나 아실화되어 "약제학적으로 허용가능한 프로드럭" 형태를 형성하는 화합물이다. 추가로, 변형은 화합물의 생물학적 활성에 영향을 줄 수 있고, 몇몇 경우에 있어서는 모체 화합물에 대하여 활성을 증가시킨다. 본 명세서에 기술된 방법, 또는 본 분야의 기술자에 공지되어 있는 다른 방법에 따라 염 또는 프로드럭을 제조하고 그의 항바이러스 활성을 시험하여 용이하게 평가할 수 있다.

입체화학

본 발명의 뉴클레오시드는 수개의 키랄 중심을 가지며 광학적 활성 및 라세미 형태로 존재할 수 있고 분리될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 일부 화합물은 다형체로 나타날 수 있다. 본 발명은 본 명세서에 기술된 유용한 성질을 갖는 본 발명의 화합물의 라세미, 광학적 활성, 디아스테레오머, 다형체, 또는 입체이성체 형태, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 광학적 활성 형태의 제조방법은 당업계에 익히 공지되었다(예를 들어 재결정 기술에 의한 라세미 형태의 분할, 광학적 활성 출발 물질로부터의 합성, 키랄 합성, 또는 키랄 정지상을 사용한 크로마토그래프 분리).

광학적 활성 물질을 수득하는 방법의 예는 적어도 당업계에 공지되었으며, 다음 i) 내지 xiii)을 포함한다:

i) 결정의 물리적 분리 - 개별 에난티오머의 거시적 결정을 손으로 분리하는 기술. 분리된 에난티오머 결정이 존재하는 경우, 즉 물질이 응집하여 결정이 육안적으로 분리되는 경우 이 기술이 사용될 수 있다;

ii) 동시 결정화 - 개별 에난티오머를 라세메이트 용액으로부터 별도로 결정화시키는 기술, 가능하다면 후자는 고체상태의 응집체이다;

iii) 효소적 분할 - 효소에 대한 에난티오머의 반응 속도 차이로 라세메이트를 부분적으로 또는 완전히 분리하는 기술;

iv) 효소적인 비대칭 합성 - 합성의 적어도 한 단계가 효소 반응을 이용하여 목적하는 에난티오머의 에난티오머적으로 순수하거나 또는 풍부한 합성 전구체를 수득하는 합성 기술;

v) 화학적 비대칭 합성 - 생성물내에 비대칭(즉 키랄성)을 제공하는 조건하에서 비키랄 전구체로부터 목적하는 에난티오머를 합성하는 합성 기술로서, 키랄 결정 또는 키랄 보조제를 이용하여 수행될 수 있다;

vi) 디아스테레오머 분리 - 라세미 화합물을, 개별 에난티오머를 디아스테레오머로 전환시키는 에난티오머적으로 순수한 시약(키랄 보조제)과 반응시키는 기술. 그후, 생성된 디아스테레오머를 좀 더 확실한 구조적 차이로 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리한 후, 키랄 보조제를 제거하여 목적하는 에난티오머를 수득한다;

vii) 1차- 및 2차- 비대칭 변형 - 라세메이트로부터 디아스테레오머를 평형화시켜 목적하는 에난티오머로부터 디아스테레오머 용액중 우세한 것을 수득하거나, 목적하는 에난티오머로부터 디아스테레오머의 우선적 결정화가 실질적으로 원리상 목적하는 에난티오머로부터 모든 물질이 결정성 디아스테레오머로 전화되도록 평형화를 교란시키는 기술. 그후, 목적하는 에난티오머가 디아스테레오머로부터 방출된다;

viii) 키네틱 분할 - 이 기술은 키랄 비라세미 시약 또는 촉매를 키네틱 조건하에 사용하여 에난티오머의 반응 속도가 다르다는 것에 기초해 라세메이트(또는 부분적으로 분할된 화합물의 추가적인 분할)를 부분적으로 또는 완전히 분할하는 기술이다;

ix) 비라세 전구체로부터 에난티오특이적 합성 - 목적하는 에난티오머가 비키랄성 출발물질로부터 수득되며, 입체화학적 보전성이 합성 과정에 따라 보장받지 않거나 최소적으로만 보장되는 합성 기술;

x) 키랄 액체 크로마토그래피 - 라세메이트의 에난티오머를 정지상과의 상호반응성 차에 의해 액체 이동상으로 분리하는 기술. 정지상은 키랄 물질로 구성될 수 있거나, 이동상은 상호반응 차를 촉진하기 위해 추가의 키랄 물질을 함유할 수 있다;

xi) 키랄 가스 크로마토그래피 - 라세메이트를 휘발시키고, 고정된 비라세미 키랄 흡착상을 함유하는 칼럼을 이용하여 가스 이동상에서의 상호반응성 차로 에난티오머를 분리하는 기술;

xii) 키랄 용매에 의한 추출 - 하나의 에난티오머가 특정 키랄 용매로 우선적으로 용해되는 것을 이용하여 에난티오머를 분리하는 기술;

xiii) 키랄 막을 통한 이동 - 라세메이트를 박막 배리어와 접촉시켜 위치시키는 기술. 배리어는 전형적으로 두개의 혼화성 유체(이중 하나는 라세메이트를 포함)를 분리하며, 농도 또는 압력차와 같은 추진력에 따라 막 배리어를 통해 우선적인 이동이 일어난다. 라세메이트중 하나의 에난티오머만을 통과시키는 막의 비라세미 키랄성의 결과 분리가 일어난다.

정의

본 명세서에서 사용되는, 용어 "알킬"은, 다르게 특정되지 않는 한, 전형적으로 C₁ 내지 C₁₀의 포화된 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭의 일차, 이차, 또는 삼차 탄화수소를 의미하고, 특히 메틸, CF₃, CCl₃, CFCl₂, CF₂Cl, 에틸, CH₂CF₃, CF₂CF₃, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 사이클로펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 사이클로헥실, 사이클로헥실메틸, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸 및 2,3-디메틸부틸을 포함한다. 이들 용어는 치환 및 비치환 알킬 그룹 둘다를 포함하고, 특히 할로겐화된 알킬 그룹, 및 보다 특히 불소화 알킬 그룹을 포함한다. 알킬 그룹이 치환될 수 있는 부분의 비한정적인 예는 본 명세서에서 참고 문헌으로 인용되는 [Greene, et al., "Protective groups in Organic Synthesis" John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 당업자들에게 공지된 바에 따라, 할로젠(플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도), 하이드록실, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설페이트, 인산, 포스페이트 또는 포스포네이트(이들은 보호되지 않거나, 필요한 경우 보호된다)로 구성된 그룹중에서 선택된다.

용어 저급 알킬이 본원에 사용되는 경우, 이 용어는 다르게 특정되지 않는 한, 치환 및 비치환 형태 둘다를 포함하여 C₁ 내지 C₆의 포화된 직쇄, 측쇄 또는, 경우에 따라 사이클릭(예: 사이클로프로필) 알킬 그룹을 의미한다. 본 출원에서 다르게 특정되지 않는 한, 알킬이 적합한 부분인 경우, 저급 알킬이 바람직하다. 유사하게, 알킬 또는 저급 알킬 적합한 부분인 경우, 비치환 알킬 또는 저급 알킬이 바람직하다.

용어 알킬아미노 또는 아릴아미노는 각각 하나 또는 두개의 알킬 또는 아릴 치환체를 가지는 아미노 그룹을 의미한다.

본 명세서에 사용된 용어 "보호된"은 다르게 특정되지 않는 한, 추가의 반응을 방지하거나 또는 다른 목적을 위하여 산소, 질소 또는 인 원자에 부가된 그룹을 의미한다. 다양한 산소 및 질소 보호 그룹이 유기합성 업계의 숙련자들에게 공지되었다.

본 명세서에 사용된 용어 아릴은 달리 언급이 없으면, 페닐, 비페닐 또는 나프틸 및 바람직하게는 페닐을 의미한다. 이 용어는 치환 및 비치환된 부분 둘다를 포함한다. 아릴 그룹은 본 명세서에서 참고 문헌으로 인용되는 [Greene, et al., "Protective groups in Organic Synthesis" John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 당업자들에게 공지된 바에 따라, 할로젠(플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도), 하이드록실, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설페이트, 포스포산, 포스페이트 또는 포스포네이트(이들은 보호되지 않거나, 필요한 경우 보호된다)로 구성된 그룹중에서 선택되나, 이들에만 한정되지 않는 하나 이상의 부분에 의해 치환될 수 있다.

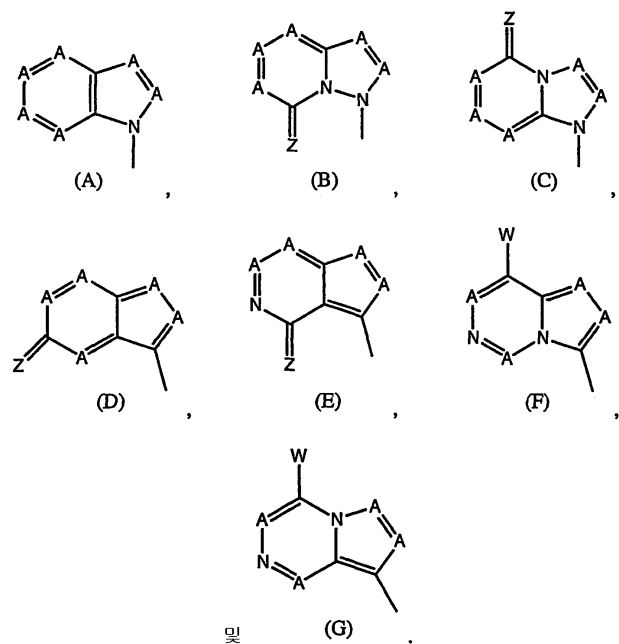
용어 알킬아릴 또는 알킬아릴은 아릴 치환체를 가지는 알킬 그룹을 의미한다.

용어 아르알킬 또는 아릴알킬은 알킬 치환체를 가지는 아릴 그룹을 의미한다.

본 명세서에 사용된 용어 할로는 개별적으로 클로로, 브로모, 요오도 및 플루오로의 특정 기술이다.

용어 퓨린 또는 피리미딘 염기는 아데닌, 임의로 치환된 이미다조-트리아진인 2-아자퓨린, 이미다조-피리다진, 피콜로-피리다진, 피콜로-트리아진, 트리아졸로-트리아진(트리아졸로 [4, 5-d]트리아진 포함), 피라졸로-트리아진(피라졸로 [4,5-d]트리아진 포함), N⁶-알킬퓨린, N⁶-아실퓨린(아실은 C(O)(알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬), N⁶-벤질퓨린, N⁶-할로퓨린, N⁶-비닐퓨린, N⁶-아세틸렌 퓨린, N⁶-아실 퓨린, N⁶-하이드록시알킬 퓨린, N⁶-티오알킬 퓨린, N²-알킬퓨린, N²-알킬-6-티오피린, C⁵-하이드록시알킬 퓨린, N²-알킬퓨린, N²-알킬-6-티오피린, 트리아졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 피콜로피리미디닐, 및 피라졸로피리미디닐을 포함한다.

염기는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있다:



용어 "아실"은 에스테르 그룹의 비-카보닐 그룹인 직쇄, 분지쇄, 또는 사이클릭 알킬 또는 저급 알킬; 알콕시알킬(메톡시 메틸 포함); 아르알킬(벤질 포함); 아릴옥시알킬, 예로서 페녹시메틸; 아릴(할로젠, C₁-C₆ 알킬 C₁-C₆ 알콕시로 임의로 치환된 페닐 포함); 설포네이트 에스테르, 예로서 알킬 또는 아르알킬 설포닐(메탄설포닐 포함); 모노-, 디- 또는 트리프로페이트 에스테르; 트리틸 또는 모노메톡시트리틸; 치환된 벤질; 트리알킬실릴, 예로서, 디메틸-t-부틸실릴 또는 디페닐메틸 실릴로부터 선택되는 카복실산 에스테르를 언급한다. 최적의 에스테르중 아릴 그룹은 페닐 그룹을 포함한다. 용어 "저급 아실"은 비-카보닐 부위가 저급 알킬인 아실 그룹을 언급한다.

본 명세서에 사용된 용어 "실질적으로 함유하지 않는" 또는 "실질적으로 존재하지 않는"이란 뉴클레오시드의 지정 에난티오머를 적어도 약 85 또는 90 중량%, 바람직하게는 95, 98, 99 또는 100 중량%를 포함하는 뉴클레오시드 조성물을 의미한다. 바람직한 구체예로, 본 방법의 방법 및 화합물에서, 화합물은 실질적으로 에난티오머를 함유하지 않는다.

유사하게, 용어 "분리된"이란 뉴클레오시드를 적어도 85, 90, 95, 98, 99 또는 100 중량%를 포함하며 나머지로 다른 화학종 또는 에난티오머를 포함하는 뉴클레오시드 조성물을 의미한다.

본 명세서에서 "독립적으로" 동일한 화합물내 동일하거나 상이한 정의를 갖는 변수의 존재 또는 부재와 상관없이 하나의 변수는 어느 한 경우에 적용됨을 의미하기 위하여 사용된다. 따라서, R"이 2회 사용되고 R"은 "독립적으로 탄소 또는 질소"로서 정의된 화합물에 있어서 R" 두개 모두 탄소일 수 있거나, R" 두개 모두 질소일 수 있거나, 하나의 R"은 탄소이고 나머지 하나는 질소일 수 있다.

본 명세서에서 사용되는 용어 "숙주"는 세포주 및 동물, 및 바람직하게 인간을 포함하여 바이러스가 복제할 수 있는 단세포 또는 다세포 유기체를 의미한다. 또한, 숙주는 플라비비리다에 바이러스 게놈의 일부를 운반할 수 있고, 그의 복제 또는 작

용은 본 발명의 화합물에 의해 변화될 수 있다. 용어 숙주는 특히 감염된 세포, 플라비비리다에 게놈 전체 또는 일부에 의해 형질감염된 세포 및 동물, 특히, 영장류(침팬지 포함) 및 인간을 의미한다. 본 발명의 대부분의 동물 적용예에 있어, 숙주는 인간 환자이다. 그러나, 특별한 지시가 있는 경우 본 발명에 의해 수의학적 적용도 명확하게 기대된다(예: 침팬지).

용어 "약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭"은 본 명세서에서 환자에게 투여되는 경우 뉴클레오시드를 제공하는 개시된 뉴클레오시드의 모든 약제학적으로 허용되는 형태(예로서, 에스테르, 포스페이트 에스테르, 에스테르 염 또는 관련 그룹의 염)를 기술하기 위하여 사용된다. 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유도된 것을 포함한다. 적합한 염은 제약 업계에 공지된 다수의 다른 산 중에서도 포타슘 및 소듐과 같은 알칼리 금속, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토금속으로부터 유도된 것을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 프로드럭은 예를 들어 숙주에서 대사되어, 예컨대 가수분해 또는 산화되어 본 발명의 화합물을 형성하는 화합물을 의미한다. 프로드럭의 전형적인 예는 활성 화합물의 작용 부위상에 생물학적으로 불안정한 보호 그룹을 갖는 화합물을 포함한다. 프로드럭은 산화, 환원, 아민화, 탈아민화, 하이드록실화, 탈하이드록실화, 가수분해, 탈가수분해, 알킬화, 탈알킬화, 아실화, 탈아실화, 포스포릴화, 탈포스포릴화하여 활성 화합물을 생성할 수 있는 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 HCV에 대한 항바이러스 활성을 갖고, 그러한 활성을 나타내는 화합물로 대사될 수 있다.

뉴클레오시드 프로드럭 제조

본 명세서에 기술된 모든 뉴클레오시드는 뉴클레오시드의 활성, 생체이용율, 안정성을 증가시키거나 다르게는 성질을 변화시키기 위하여 프로드럭으로서 투여될 수 있다. 다수의 뉴클레오타이드 프로드럭 리간드가 공지되어 있다. 일반적으로, 뉴클레오시드의 모노-, 디- 또는 트리포스페이트의 알킬화, 아실화 또는 다른 친유성 변형에 의해 극성은 감소되어 세포 내로 진입할 수 있도록 한다. 포스포네이트 부위상의 하나 이상의 수소를 대체할 수 있는 치환체 그룹의 예로서, 알킬, 아릴, 스테로이드, 카보하이드레이트(당 포함), 1,2-디아실글리세롤, 알코올, 아실(저급 아실); 알킬(저급 알킬); 설포네이트 에스테르(알킬 또는 아릴알킬 설포닐(메탄설포닐 및 벤질 포함(여기에서, 페닐 그룹은 본 명세서에서 아릴의 정의에서 제공된 바와 같은 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다)); 임의로 치환된 아릴설포닐; 리피드(포스포리피드 포함); 아미노산 잔기 또는 유도체; 카보하이드레이트; 펩티드; 콜레스테롤; 또는 생체내 투여시 R^1 이 독립적으로 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공하는 다른 약제학적으로 허용가능한 이탈 그룹이다. 다수가 [R. Jones and N. Bischofberger, *Antiviral Research*, 27(1995) 1-17]에 기재되어 있다. 목적하는 효과를 얻기 위하여 이들중 어느 것을 개시된 뉴클레오시드와 배합하여 사용할 수 있다.

화합물이 안정한 비독성 산 또는 염기염을 형성하기에 충분한 염기성 또는 산성인 경우, 화합물을 약제학적으로 허용되는 염으로 투여하는 것이 적합할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염의 예에는 생리학적으로 허용되는 음이온을 형성하는 산의 첨가로 형성된 유기산 부가염, 예를 들어 토실레이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타르타레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α -케토글루타레이트, α -글리세로포스페이트, 포르메이트, 푸마레이트, 프로피오네이트, 글리콜레이트, 락테이트, 피루베이트, 옥살레이트, 말레에이트 및 살리실레이트가 포함된다. 설페이트, 나이트레이트, 바이카보네이트, 하이드로브로메이트, 카보네이트 및 인산염을 포함한 적합한 무기염이 또한 형성될 수 있다.

약제학적으로 허용되는 염은 당 업계에 널리 공지된 표준 방법을 사용하여, 예를 들면, 아민과 같은 충분한 염기성 화합물을 적합한 산과 반응시켜 생리학적으로 허용되는 음이온을 형성함으로써 수득할 수 있다. 카복실산의 알칼리 금속(예: 소듐, 포타슘 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속(예: 칼슘) 염이 또한 제조될 수 있다.

본 명세서에 참고로 인용되는 하기의 참고 문헌에 기술된 바와 같이 활성 화합물은 또한 2', 3' 및/또는 5'-포스포에테르 리피드 또는 2', 3' 및/또는 5'-에테르 리피드로 제공될 수 있다[Kucera, L. S., N. Iyer, E. Leake, A. Raben, Modest E. K., D. L. W., and C. Piantadosi. 1990. "Novel membrane-interactive ether lipid analog that inhibit infectious HIV-1 production and induce defective virus formation." *AIDS Res. Hum. Retro Viruses*. 6: 491-501; Piantadosi, C., J. Marasco C. J., S. L. Morris-Natschke, K. L. Meyer, F. Gumus, J. R. Surles, K. S. Ishaq, L. S. Kucera, N. Iyer, C. A. Wallen, S. Piantadosi, and E. J. Modest. 1991].

뉴클레오시드로, 바람직하게 뉴클레오시드의 5'-OH로 공유적으로 도입될 수 있는 적절한 친유성 치환체, 또는 친유성 제제를 기술하고 있는 U. S. patents의 예로서, 제한하지 않고 U. S. Patent Nos. 5,149, 794 (Sep. 22, 1992, Yatvin et al.); 5,194, 654 (Mar. 16, 1993, Hostetler et al., and 5,223, 263 (June 29, 1993, Hostetler et al.); (모두 참고문헌으로서 인용)

용된다)를 포함한다. 본 발명의 뉴클레오시드에 결합할 수 있는 친유성 치환체, 또는 친유성 제제를 기술하고 있는 외국 특허 출원은 WO 89/02733, WO 90/00555, WO 91/16920, WO 91/18914, WO 93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0 350287, EP 93917054.4, 및 WO 91/19721를 포함한다.

병용 또는 교대 요법

바이러스의 약물-내성 변이체가 항바이러스제로 장기 치료후 출현할 수 있음을 인정해야 한다. 약물 내성은 가장 전형적으로는 바이러스 복제에 사용되는 효소, 예로서, HIV의 경우 역전사효소, 프로테아제, 또는 DNA 폴리머라제를 코딩하는 유전자 돌연변이에 의해 일어난다. 바이러스 감염에 대한 약물 효율은 화합물을 원리 약물에 의해 유발된 것과 상이한 돌연변이를 유도하는 제 2, 및 가능하게는 제 3의 항바이러스성 화합물과 함께, 또는 이와 교대로 투여함으로써 연장, 증진 또는 수복될 수 있다. 또한, 약물의 약물동력학, 생체분포(biodistribution), 또는 다른 파라미터가 상기의 병용 요법 또는 교대 요법에 의해 변경될 수 있다. 일반적으로, 병용 요법이 바이러스상에서 다중의 스트레스를 동시에 유도하기 때문에 교대 요법보다 바람직하다.

본 발명의 배경 기술에 기술된 HCV 치료법은 본 명세서에 기술된 화합물을 배합하여, 또는 교대로 사용할 수 있다.

비제한적인 예로서 하기를 포함한다.

(1) 인터페론

인터페론(IFN)은 거의 10년간 만성 감염을 치료하기 위해 시판되고 있는 물질이다. IFN는 바이러스성 감염에 응답하여 면역 세포에 의해 생성되는 당단백질이다. IFN는 HCV를 포함하여 다수의 바이러스 복제를 저해하며, C형 간염 감염 치료에 단독으로 사용되는 경우, IFN는 특정의 경우에 있어서 혈청 HCV-RNA를 검출되지 않는 수준으로 억제할 수 있다. 또한, IFN는 혈청 아미노 트랜스퍼라제 수준을 노말화할 수 있다. 불행히도, IFN의 효과는 일시적이며 지속적인 응답은 HCV로 만성 감염된 환자의 8-9%에서만 일어나고 있다(Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118: S104-S114, 2000).

다수의 특허는 HCV를 포함한 플라비비리다에, 인터페론에 기초한 요법을 이용한 치료법을 개시하였다. 예를 들어, Blatt 등에 의한 미국 특허 제 5,980,884호는 일련의 인터페론을 사용하여 HCV로 고통받는 환자의 재치료 방법을 개시하였다. Bazer 등에 의한 미국 특허 제 5,942,223호는 양 또는 소의 인터페론-타우를 이용한 항-HCV 요법을 개시하였다. Alber 등에 의한 미국 특허 제 5,928,636호는 HCV를 포함한 감염성 질환을 치료하기 위한 인터류킨-12 및 인터페론 알파의 병용 요법을 개시하였다. Chretien 등에 의한 미국 특허 제 5,849,696호는 HCV를 치료하기 위한 티모신 단독 또는 인터페론과의 병용 요법을 개시하였다. Valtuena 등에 의한 미국 특허 제 5,830,455호는 자유 래디칼 스캐빈저 및 인터페론을 사용한 병용 HCV 요법을 개시하였다. Imakawa에 의한 미국 특허 제 5,738,845호는 HCV 치료를 위한 인간 인터페론 타우 단백질의 용도를 개시하였다. 인터페론에 기초해 HCV를 치료하는 다른 치료법이 Testa 등에 의한 미국 특허 제 5,676,942호, Blatt 등에 의한 미국 특허 제 5,372,808호 및 미국 특허 제 5,849,696호에 개시되었다.

(2) 리바비린 (Battaglia, A. M. et al., *Ann.Pharmacother*, 2000, 34,487-494); Berenguer, M. et al. *Antivir. Ther.*, 1998,3 (Suppl. 3), 125-136).

리바비린(1-β-D-리보푸라노실-1-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드)은 비라졸 상품명으로 시판되고 있는 비-인터페론-유도된 합성의 광범위 스펙트럼 항바이러스성 뉴클레오시드 유사체이다(The Merck Index, 11th edition, Editor: Budavari, S., Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, pl304, 1989). 미국 특허 제 3,798,209호 및 RE29,835는 리바비린을 개시하고 청구하였다. 리바비린은 구아노신과 구조적으로 유사하며, 플라비비리다에를 포함하여 수개의 DNA 및 RNA 바이러스에 대해 시험관내에서 활성을 가진다(Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118: S104-S114, 2000).

리바비린은 환자의 40%에서 혈청 아미노 트랜스퍼라제 수준을 정상 상태로 감소시키지만, HCV-RNA의 혈청 수준을 낮추지는 못한다(Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118: S104-S114, 2000). 즉, 리바비린 단독으로는 바이러스성 RNA 수준을 감소시키는데 효과적이지 않다. 또한, 리바비린은 상당한 독성을 가지며 빈혈을 유도하는 것으로 알려졌다.

인터페론 및 리바비린 병용

Schering-Plough은 HCV를 갖는 환자에 투여하기 위하여 Rebetol[®] 캡슐제(200 mg)로서 리바비린이 시판되고 있다. U. S. FDA는 만성 HCV 감염을 치료하기 위하여 Rebetol 캡슐을 Schering's 알파 인터페론-2b 산물 인트론[®] A 및 PEG-

IntronTM을 배합하여 사용하는 것을 허가하였다. 인트론 A 및 PEG-Intron의 단일요법(즉, 리바비린없이 투여)이 인정되지만, Rebetal 캡슐에 대한 단일요법(i. e., administration independent of IntronQ) A or PEG-Intron은 인정하지 않았다. Hoffman La Roche는 HCV 치료를 위해 인터페론과 배합하여 사용하기 위하여 유럽 및 미국에서 상품명 Co-Pegarus 하에 리바비린을 판매하고 있다. 다른 알파 인터페론 산물로서 Roferon-A (Hoffmann-La Roche), Infergen[®]

(InterMune, 이전의 Amgen's 산물), 및 Wellferon[®](Wellcome Foundation)은 현재 HCV 단일요법에 대하여 FDA로부터 인정받은 상태에 있다. HCV를 위해 현재 개발중에 있는 인터페론 산물은 Roferon-A (인터페론 알파-2a)(Roche), PEGASYS(페길화 인터페론 알파-2a)(Roche), INFERGEN (인터페론알파콘-1)(InterMune), OMNIFERON (천연 인터페론)(Viragen), ALBUFERON(Human Genome Sciences), REBIF (인터페론 베타-1a)(Ares-Serono), Omega 인터페론(BioMedicine), 오릴 인터페론 알파(Amarillo Biosciences), 및 인터페론 감마-1b(InterMune)을 포함한다.

HCV 감염을 치료하기 위한 인터페론과 리바비린의 병용은 인터페론을 투여받지 않았던 환자를 치료(Battaglia, A. M. *et al.*, *Ann. Pharmacother.* 34: 487-494, 2000)하는데 뿐 아니라 조직학적 질환이 존재하는 환자를 치료(Berenguer, M. *et al.* *Antivir. Ther.* 3 (Suppl. 3): 125-136, 1998)하는데 효과적인 것으로 보고되었다. 연구된 바에 의하면 C형 간염에 걸린 환자가 비페길화된 인터페론 알파를 사용한 병용 요법에 비해 페길화된 인터페론-알파/리바비린 병용 요법에 보다 많이 응답하는 것으로 나타났다. 그러나, 단일요법과 마찬가지로 자가용혈, 독감 유사 증상, 빈혈 및 피로 등을 포함하여 병용 요법동안 상당한 부작용이 뒤따랐다(Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118:S 104-S 114, 2000).

(3) 프로테아제 저해제가 플라비비리다에 감염 치료를 위해 개발되었다. 제한하는 것은 아니지만 그의 예로서 하기를 포함한다.

알파케토아미드 및 히드라지노우레아를 포함한 기질에 기초한 NS3 프로테아제 저해제(Attwood *et al.*, *Antiviral peptide derivatives*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood *et al.*, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1999, 10, 259-273; Attwood *et al.*, *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, German Patent Pub. DE 19914474; Tung *et al.* *저해제 of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*, PCT WO 98/17679) 및 보론산 또는 포스포네이트와 같은 친전자체로 종결시키는 저해제(Llinas-Brunet *et al.*, *hepatitis C inhibitor peptide 유사체*, PCT WO 99/07734)가 연구중에 있다.

아미드가 14개의 탄소쇄로 치환된 RD3-4082 및 파라-페녹시페닐 그룹을 갖는 RD3-4078을 포함하는 2,4,6-트리하이드록시-3-니트로-벤즈아미드 유도체와 같은 비기질-기초 NS3 프로테아제 저해제(Sudo K. *et al.* *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 238, 643-647; and Sudo K. *et al.* *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1998, 9, 186)가 또한 연구중에 있다.

Sch 68631, 페난트렌퀴논은 HCV 프로테아제 저해제이다(Chu M. *et al.* *Tetrahedron Letters* 37:7229-7232, 1996). 동일한 저자에 의한 다른 예, 페니실리움 그리세오폴룸(*Penicillium griseofulvum*) 진균으로부터 분리된 Sch 351633이 프로테아제 저해제로 동정되었다(Chu, M. *et al.* *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952).

거대분자 엘긴 c.에 기초한 선택적인 저해제를 디자인하여 HCV NS3 프로테아제 효소에 대해 나노몰 효능을 이루었다. 거머리로부터 분리된 엘긴 c.는 S. 그리세우스(*S. griseus*) 프로테아제 A 및 B, α-키모트립신 및 서브틸리신과 같은 수개의 세린 프로테아제의 유효한 저해제이다(Qasim M. A. *et al.*, *Biochemistry* 36: 1598-1607, 1997).

다수의 미국 특허가 HCV 치료용 프로테아제 저해제를 개시하였다. 예를 들어, Spruce 등에 의한 미국 특허 제 6,004,933호는 HCV 엔도펩티다제 2를 억제하기 위한 시스테인 프로테아제 저해제 종류를 개시하였다. Zhang 등에 의한 미국 특허 제 5,990,276호는 C형 간염 바이러스 NS3 프로테아제의 합성 저해제를 개시하였다. 저해제는 NS3 프로테아제의 기질 또는 NS4A 조효소의 기질의 서브시퀀스이다. HCV를 치료하기 위한 제한 효소의 용도가 Reyes 등에 의한 미국 특허 제 5,538,865호에 기재되어 있다. HCV의 NS3 세린 프로테아제 저해제로서의 펩티다제가 Corvas International, Inc.에 의한 WO 02/008251 및 Schering Corporation에 의한 WO 02/08187 및 WO 02/008256에 기재되어 있다. HCV 저해제 트리펩티드가 Boehringer Ingelheim에 의한 미국 특허 제 6,534,523호, 6,410,531호 및 6,420,380호 및 Bristol Myers Squibb에 의한 WO 02/060926에 기재되어 있다. HCV의 NS3 세린 프로테아제 저해제로서의 디아릴 펩티드가 Schering Corporation에 의한 WO 02/48172에 기재되어 있다. HCV의 NS3 세린 프로테아제 저해제로서의 이미다졸이디논이 Schering Corporation에 의한 WO 02/08198 및 Bristol Myers Squibb에 의한 WO 02/48157에 기재되어 있다. Vertex Pharmaceuticals에 의한 WO 98/17679 및 Bristol Myers Squibb에 의한 WO 02/48116이 또한 HCV 프로테아제 저해제를 개시하였다.

(4) NS3/4A 융합 단백질 및 NS5A/5B 기질을 사용한 역상 HPLC 분석에서 관련 저해성을 나타내는 티아졸리딘 유도체 (Sudo K. *et al. Antiviral Research* 1996, 32, 9-18), 특히 장 알킬 쇠에 의해 치환된 융합 신나모일 부분을 가지는 화합물 RD-1-6250, RD4 6205 및 RD4 6193.

(5) [Kakiuchi N. *et al. J. EBS Letters* 421, 217-220 and Takeshita N. *et al. Analytical Biochemistry*, 1997, 247, 242-246]에서 확인된 티아졸리딘 및 벤즈아닐라이드.

(6) 헬리카제 저해제(Diana, G. D. *et al. Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C*, 미국 특허 5,633,358 및 Diana, G. D. *et al. Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, PCT WO 97/36554).

(7) 폴리머라제 저해제, 예로서,

i) 뉴클레오타이드 유사체, 예로서, 글리오톡신 (Ferrari, R. *et al. Journal of Virology* 1999, 73, 1649-1654);

ii) 천연 산물인 세룰레닌(Lohmann, V. *et al. Virology* 1998, 249, 108-118); 및

iii) 비-뉴클레오시드 폴리머라제 저해제, 예로서, 화합물 R803 포함(참조, 예, WO04/018463 A2 and WO 03/040112 A1, 둘 모두 Rigel Pharmaceuticals, Inc.); 치환된 디아민 피리미딘 (참조, 예, WO 03/063794 A2, Rigel Pharmaceuticals, Inc.); 벤즈이미다졸 유도체 (참조, 예, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14 : 119-124 and Bioorg. Med.Chers. Lett., 2004, 14 : 967-971, 둘 모두 Boehringer Ingelheim Corporation); N,N-이치환된 페닐알라닌 (참조, 예: J. Biol.Chem., 2003,278 : 9495-98 and J. Med.Chem.,2003, 13 : 1283-85, 둘 모두 Shire Biochem, Inc.); 치환된 티오펜-2-카복실산 (참조, 예, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14 : 793-796 and Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14 : 797-800, 둘 모두 Shire Biochem, Inc.); α,γ -디케토산(참조, 예, J. Med. Chem., 2004,14-17 및 WO 00/006529 A1, 둘 모두 Merck & Co., Inc.); 및 메콘산 유도체 (참조, 예, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004,3257-3261, WO 02/006246 A1 및 W003/062211 A1, 모두 IRBM Merck & Co., Inc.);

(8) 바이러스의 5' 비-코딩 영역(NCR)에서 서열 스트레치에 상보적인 안티센스 포스포로티오에이트 올리고데옥시뉴클레오타이드(S-ODN)(Alt, M. *et al. Hepatology* 1995, 22, 707-717) 또는 NCR의 3' 말단을 포함하는 뉴클레오타이드 326-348 및 HCV RNA의 코어 코딩 영역에 위치하는 뉴클레오타이드 371-388(Alt, M. *et al. Archives of Virology* 1997, 142, 589-599 and Galderisi, U. *et al. Journal of Cellular Physiology* 1999, 181, 251-257).

(9) IRES-의존 해독 저해제(Ikeda, N *et al. Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, 일본 특허 공개 JP-08268890 ; Kai, Y. *et al Prevention and treatment of viral diseases*, 일본 특허 공개 JP 10101591).

(10) 클레아제-내성 리보자임(Maccjak, D. J. *et al. Hepatology* 1999, 30, abstract 995) 및 Barber 등에 의한 미국 특허 제 6,043,077호, 및 Draper 등에 의한 미국 특허 제 5,869,253호 및 5,610,054호.

(11) 또한, 플라비비리다에 감염 치료용으로 뉴클레오시드 유사체가 개발되었다.

Idenix Pharmaceuticals, Ltd.는 US Patent Publication Nos. 2003/0050229 A1,2004/0097461 A1, 2004/0101535 A1,2003/0060400 A1, 2004/0102414 A1, 2004/0097462 A1, 및 2004/0063622 A1(International Publication Nos. WO01/90121 및 WO01/92282와 일치)에 분지형 뉴클레오시드 및 HCV 및 플라비바이러스 및 페스티바이러스의 치료에서의 용도에 대하여 기술하였다. 임의로 약제학적으로 허용가능한 담체중 유효량의 생물학적으로활성인 1', 2', 3' 또는 4'-분지형 β -D 또는 β -L 뉴클레오시드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 단독으로 또는 그의 배합물로서 투여하는 것을 포함하는 인간 및 다른 숙주 동물에서 C형 (및 플라비바이러스 및 페스티바이러스)의 감염 치료 방법이 Idenix publications에 기술되어 있다. 참조, U. S. Patent Publication Nos. 2004/0006002 및 2004/0006007 및 WO03/026589 및 WO03/026675. Idenix Pharmaceuticals, Ltd.는 또한 US Patent Publication No. 2004/0077587에 약제학적으로 허용가능한 분지형 뉴클레오시드 프로드럭, 및 프로드럭의 플라비바이러스 및 페스티바이러스의 치료에서의 용도에 대하여 기술하였다. 참조, PCT Publication Nos. WO04/002422, WO 04/002999, 및 WO04/003000. 추가로, Idenix Pharmaceuticals, Ltd.는 또한 WO 04/046331에 생물학적으로 활성인 2'-분지형 β -D 또는 β -L 뉴클레오시드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭에 의해 유발되는 플라비비리다에 돌연변이에 대해 기술하였다.

Biota Inc.는 International Patent Publication WO 03/072757에 C형 감염 치료를 위한 1', 2', 3' 또는 4'-분지형 β -D 또는 β -L 뉴클레오시드를 포함하는 뉴클레오시드의 다양한 포스페이트 유도체를 기술하였다.

Emory University 및 the University of Georgia Research Foundation, Inc.(UGARF)는 US Patent No. 6,348, 587에 HCV 치료를 위한 2'-플루오로뉴클레오시드의 용도를 기술하였다. 참조, US Patent Publication No. 2002/0198171 및 International Patent Publication WO 99/43691.

BioChem Pharma Inc.(현 Shire Biochem, Inc.)는 US Patent No. 6,566, 365에 플라비비리다에 감염 치료를 위한 다양한 1,3-디옥솔란 뉴클레오시드의 용도를 기술하였다. 참조, US Patent Nos. 6,340, 690 and 6,605, 614; US Patent Publication Nos. 2002/0099072 and 2003/0225037, 및 International Publication No. WO01/32153 및 WO 00/50424.

BioChem Pharma Inc.(현 Shire Biochem, Inc.)는 또한 US Patent Publication No. 2002/0019363 및 International Publication No. WO 01/60315 (PCT/CA01/00197; 2001년 2월 19일 출원)에 다양한 다른 2'-할로, 2'-하이드록시 및 2'-알콕시 뉴클레오시드를 기술하였다.

ICN Pharmaceuticals, Inc.는 US Patent Nos. 6,495, 677 및 6,573, 248에 면역 반응을 조절함에 유용한 다양한 뉴클레오시드 유사체를 기술하였다. 참조, WO98/16184, WO 01/68663, 및 WO 02/03997.

US Patent No. 6,660, 721; US Patent Publication Nos. 2003/083307A1, 2003/008841 A1, 및 2004/0110718 ; 및 International Patent Publication Nos. WO 02/18404; WO 02/100415, WO02/094289, 및 WO 04/043159(F. Hoffmann-La Roche AG 출원)에는 HCV RNA 복제 치료를 위한 다양한 뉴클레오시드 유사체가 기술되어 있다.

Pharmasset Limited는 US Patent Publication Nos.2003/0087873, 2004/0067877,2004/0082574, 2004/0067877, 2004/002479, 2003/0225029, and2002/00555483, 및 International Patent Publication Nos. WO02/32920, WO 01/79246, WO 02/48165, WO 03/068162, WO 03/068164 및 WO 2004/013298에 플라비비리다에, 및 특히 HCV를 포함하는 다양한 바이러스의 치료를 위한 다양한 뉴클레오시드 및 항대사물질을 기술하였다.

Merck & Co. , Inc. 및 Isis Pharmaceuticals는 US Patent Publication No. 2002/0147160,2004/0072788, 2004/0067901, 및 2004/0110717; 및 대응 특허International Patent Publication Nos. WO 02/057425(PCT/US02/01531 (2002년 1월 18일 출원) 및 WO 02/057287(PCT/US02/03086; 2002년 1월 18일 출원)에 플라비비리다에, 및 특히 HCV를 포함하는, RNA-의존성 RNA 폴리머라제에 의해 복제되는 바이러스의 치료를 위한 다양한 뉴클레오시드, 및 특히 수개의 피롤로피리미딘 뉴클레오시드를 기술하였다. 참조, WO 2004/000858, WO2004/003138, WO2004/007512, 및 WO 2004/009020.

US Patent Publication No.2003/028013 A1 및 International Patent Publication Nos. WO 03/051899, WO 03/061576, WO 03/062255 WO 03/062256, WO 03/062257, 및 WO 03/061385(Ribapharm 출원)는 C형 간염 바이러스를 치료하기 위한 특정 뉴클레오시드 유사체의 용도에 관한 것이다.

Genelabs Technologies는 US Patent Publication No. 2004/0063658 및 International Patent Publication Nos. WO 03/093290 및 WO04/028481에 C형 간염 감염 치료를 위한 1', 2', 3' 또는 4'-분지형의 β -D 또는 β -L 뉴클레오시드를 포함하는 다양한 뉴클레오시드의 염기 변형된 유도체를 기술하였다.

Eldrup et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, 플라비비리다에 ; 16 International Conference on Antiviral Research (April 27,2003, Savannah, Ga.) p. A75)는 HCV를 저해하기 위한 2'-변형된 뉴클레오시드의 구조적 활성 관계를 기술하였다.

Bhat et al(Oral Session V, Hepatitis C Virus, 플라비비리다에 ;16th International Conference on Antiviral Research (April 27,2003, Savannah, Ga.); p A75)는 HCV RNA 복제의 가능한 저해제로서 뉴클레오시드 유사체의 합성 및 약동학적 성질을 기술하였다. 저자는 세포-기초 리플리콘 에세이에서 2'-변형된 뉴클레오시드는 강력한 저해 활성을 입증하였다.

Olsen et al.(Oral Session V, Hepatitis C Virus, 플라비비리다에 ;16th International Conference on Antiviral Research (April 27,2003, Savannah, Ga.) p A76)는 또한 HCV RNA 복제에 대한 2'-변형된 뉴클레오시드의 효능을 기술하였다.

(12) 1-아미노-알킬사이클로헥산(Gold 등에 의한 미국 특허 제 6,034,134호), 알킬 리피드(Chojkier 등에 의한 미국 특허 제5,922,757호), 비타민 E 및 기타 항산화제(Chojkier 등에 의한 미국 특허 제5,922,757호), 스쿠알렌, 아만타딘, 담즙산(Ozeki 등에 의한 미국 특허 제5,846,964호), N-(포스포노아세틸)-L-아스파르트산(Diana 등에 의한 미국 특허 제 5,830,905호), 벤젠디카복스아미드(Diana 등에 의한 미국 특허 제5,633,388호), 폴리아데닐산 유도체(Wang 등에 의한 미국 특허 제5,496,546호), 2',3'-디데옥시아노신(Yarchoan 등에 의한 미국 특허 제5,026,687호) 및 벤즈이미다졸(Colacino 등에 의한 미국 특허 제5,891,874호)을 포함한 기타 화합물, 식물 추출물(Tsai 등에 의한 미국 특허 제 5,837,257호. Omer 등에 의한 미국 특허 제 5,725,859호 및 미국 특허 제 6,056,961호) 및 피페리딘(Diana 등에 의한 미국 특허 제 5,830,905호).

(13) C형 간염 바이러스의 치료제로서 현재 임상적으로 개발중인 화합물은 다음과 같다: Schering-Plough의 인터루킨-10, Interneuron의 IP-501, Vertex의 Merimebodib (VX-497), Endo Labs Solvay의 AMANTADINE^R(Symmetrel), RPI의 HEPTAZYME^R, Idun Pharma.의 IDN-6556, XTL.의 XTL-002, Chiron의 HCV/MF59, NABI의 CIVACIR^R(C형 간염 면역 글로불린), ICN/Ribapharm의 LEVOVIRIN^R, ICN/Ribapharm의 VIRAMIDINE^R, Sci Clone의 ZADAXIN^R(티모신 알파-1), Sci Clone의 티모신 및 폐결핵된 인터페론, Maxim의 CEPLENE^R(히스타민 디하이드로클로라이드), Vertex/Eli Lilly의 VX 950/LY 570310, Isis Pharmaceutical/Elan의 ISIS 14803, Idun Pharmaceuticals, Inc.의 IDN-6556, AKROS Pharma.의 JTK 003, Boehringer Ingelheim의 BILN-2061, Roche의 CellCept (마이크로페놀레이트 모페틸), Tularik의 T67, β -튜불린 저해제, Innogenetics의 E2 관련 치료 백신, Fujisawa Healthcare, Inc.의 FK788, IdB 1016 (Siliphos, 경구용 실리빈-포스포티딜콜린 피토솜), ViroPharma/Wyeth의 RNA 복제 저해제(VP50406), Intercell의 치료 백신, Epimmune/Genencor의 치료 백신, Anadys의 IRES 저해제, Anadys의 ANA 245 및 ANA 246, Avant의 면역요법(Therapore), Corvas/Schering의 프로테아제 저해제, Vertex의 헬리카제 저해제, Trimeris의 융합 저해제, CellExSys의 T 세포 치료제, Biocryst의 폴리머라제 저해제, PTC Therapeutics의 표적 RNA 화학, Immtech, Int.의 디캐타이온, Agouron의 프로테아제 저해제, Chiron/Medivir의 프로테아제 저해제, AVI BioPharma의 안티센스 요법, Hybridon의 안티센스 요법, Aethlon Medical의 헤모퓨리화이어, Merix의 치료 백신, Bristol-Myers Squibb/Axys의 프로테아제 저해제, Tripep의 치료 백신, Chron-VacC, United Therapeutics의 UT 231B, Genelabs Technologies의 프로테아제, 헬리카제 및 폴리머라제 저해제, Immusol의 IRES 저해제, Rigel Pharmaceuticals의 R803, InterMune의 INFERGEN^R(인터페론 알파콘-1), Viragen의 OMNIFERON^R(천연 인터페론), Human Genome Sciences의 ALBUFERON^R, AresSerono의 REBIF(인터페론 베타-1a), BioMedicine의 오메가 인터페론, Amarillo Biosciences의 경구용 인터페론 알파, InterMune의 인터페론 감마, 인터페론 타우 및 인터페론 감마-1b.

약제학적 조성물

약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제의 존재하에 유효한 양의 활성 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염을 환자에 투여하여, 페스티바이러스, 플라비바이러스, HCV 또는 RNA-의존 RNA 바이러스성 폴리머라제를 통해 복제하는 다른 유기체로 감염된 인간을 포함한 숙주, 또는 본 명세서에 개시된 다른 질환이 치료될 수 있다. 활성 물질은 액체 또는 고체 형태로 하여 임의의 적합한 경로, 예를 들어 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 경피 또는 국소적으로 투여될 수 있다.

페스티바이러스, 플라비바이러스 또는 HCV에 바람직한 화합물 용량은 1일 체 체중 1 kg 당 약 1 내지 50 mg, 바람직하게는 1 내지 20 mg, 보다 일반적으로 수용체 체중 1 kg 당 1일 0.1 내지 약 100 mg일 것이다. 보다 적은 용량, 예를 들어 1일 체중 1 kg 당 0.5-100 mg, 0.5-50 mg, 0.5-10 mg 또는 0.5-5 mg이 바람직할 수 있다. 보다 적은 용량이 유용할 수 있으며, 이들 범위는 1일 체중 1 kg 당 0.1-0.5 mg을 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염 및 프로드럭의 유효 용량 범위는 전달되는 모 뉴클레오시드의 중량에 기초하여 산출될 수 있다. 염 또는 프로드럭이 자체적으로 활성을 나타내는 경우, 유효 용량은 염 또는 프로드럭의 중량을 이용하여 상기 언급된 바와 같이, 또는 당업자들에 공지된 다른 수단에 의해 추정될 수 있다.

화합물은 편의상 단위 제형당 활성 성분을 7 내지 3000 mg, 또는 70 내지 1400 mg을 함유하나, 이로만 한정되지 않는 적합한 단위 제형으로 투여된다. 일면에서, 경구 투여량은 50-1000 mg이다. 또다른 일면으로 제형은 0.5-500mg; 또는 0.5-100mg; 또는 0.5-50mg; 또는 0.5-25mg; 또는 1.0-10mg을 포함한다.

이상적으로, 활성 성분은 약 0.2 내지 70 μ M, 바람직하게는 약 1.0 내지 10 μ M의 활성 성분의 피크 혈장 농도를 이루도록 투여되어야 한다. 이는, 예를 들어 임의로 염수중의 활성 성분 0.1 내지 5% 용액을 정맥 주사하거나, 활성 성분의 거환제를 투여함으로써 성취될 수 있다.

약물 조성물중의 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수율, 비활성화 및 배출을 뿐만 아니라 당업자들에 알려진 다른 요인들에 따라 달라질 것이다. 투여량은 또한 경감시키고자 하는 증상의 중증도에 따라 변할 것이다. 특정 대상체, 특정 투여 요법이 개개인의 요구 및 조성물을 투여하거나 투여를 지시하는 사람의 전문적인 판단에 따라 경시적으로 조정되어야 하며 본 명세서에 개시된 농도 범위는 단지 예시적인 것으로 청구된 조성물의 실시 또는 영역을 제한할 의도는 아닌 것으로 이해되어야 한다. 활성 성분은 한번에 투여될 수 있거나, 다수의 보다 적은 양으로 나누어 다양한 시간 간격으로 투여될 수 있다.

활성 화합물의 바람직한 투여 경로는 경구에 의한 것이다. 경구용 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함할 것이다. 이들은 젤라틴 캡셀에 포함되거나, 정제로 타정될 수 있다. 경구적 치료 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제내에 함침되어 정제, 구내정(troches) 또는 캡셀제로 사용될 수 있다. 약제학적으로 상용적인 결합제 및/또는 보조 물질이 조성물의 일부로 포함될 수 있다.

정제, 환제, 캡셀제, 구내정 등이 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예를 들어 미정질 셀룰로즈, 트라가칸트검 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들어 전분 또는 락토스, 붕해제, 예를 들어 알긴산, 프리모겔 (Primogel) 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테스(Sterotes); 활제, 예를 들어 콜로이드성 이산화규소; 감미료, 예를 들어 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예를 들어 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향. 복용 단위가 캡셀체인 경우, 이는 상기 타입의 물질 이외에, 지방 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 또한, 복용 단위형은 복용형의 물리적 형태를 변경시키는 다양한 다른 물질, 예를 들자면 당 코팅, 셀락(shellac) 또는 다른 장용제를 함유할 수 있다.

화합물은 엘릭시스, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 츄잉검 등의 성분으로 투여될 수 있다. 시럽은 활성 화합물 이외에도 감미료로서 수크로스, 특정 방부제, 염료, 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다.

화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염은 또한 목적하는 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 물질 또는 목적하는 작용을 보충하는 물질, 예를 들어 항생제, 항진균제, 항염증제, 또는 다른 뉴클레오사이드 화합물을 포함하는 다른 항바이러스제와 혼합될 수 있다. 비경구, 피내, 경피 또는 국소 적용용으로 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기 성분들을 함유할 수 있다: 멸균 희석액, 예를 들어 주사용수, 식염수, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항균제, 예를 들어 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예를 들어 아스코르브산 또는 소듐 바이셀파이트; 킬레이트제, 예를 들어 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충액, 예를 들어 아세트이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 장성을 조정하기 위한 제제, 예를 들어 염화나트륨 또는 텍스트로즈. 비경구 제제는 앰풀, 일회용 시린지 또는 유리나 플라스틱으로 만들어진 다중복용 바이알내에 도입될 수 있다.

정맥내로 투여되는 경우, 바람직한 담체는 생리염수 또는 포스페이트 완충염수(PBS)이다.

바람직한 구체예로, 활성 화합물은 서방성 제제와 같이 화합물이 체내로부터 신속히 제거되는 것을 보호할 담체(임플란트 및 마이크로캡셀화 전달 시스템을 포함)와 함께 제조된다. 생분해가능한 생체상용성 폴리머, 예를 들어 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리엔하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제를 제조하는 방법은 당업자들에게 자명할 것이다. 이들 물질은 또한 Alza Corporation으로부터 상업적으로 입수할 수 있다.

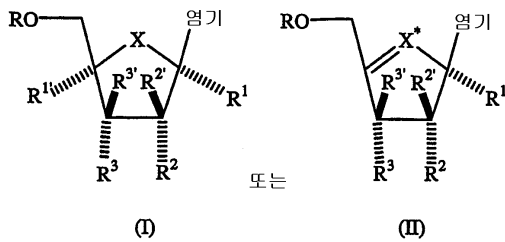
리포솜 현탁액(바이러스성 항원에 대한 모노클로날 항체로 감염된 세포의 표적 리포솜 포함)이 또한 약제학적으로 허용되는 담체로서 바람직하다. 이들은, 예를 들어 본 명세서에 참고로 인용되는 미국 특허 제 4,522,811호에 기술된 바와 같이 당업자들에 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제제는 적절한 리피드(들)(예: 스테아로일 포스파티딜 에탄올아민, 스테아로일 포스파티딜 콜린, 아라카도일 포스파티딜 콜린 및 콜레스테롤)를 유기 용매에 용해시킨 후, 이를 증발시켜 용기의 표면에 건조된 리피드의 박막을 제공함으로써 제조될 수 있다. 그후, 활성 화합물 또는 그의 모노포스페이트, 디포스페이트 및/또는 트리포스페이트의 수용액을 용기내에 도입한다. 이어서, 용기를 손으로 흔들어 용기면으로부터 리피드 물질을 유리시키고 리피드 응집물을 분산시켜 리포솜 현탁액을 형성한다.

활성 화합물의 제조방법

본 발명의 뉴클레오시드는 당업계에 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다. 특히, 본 발명의 뉴클레오시드 합성은 적절히 변형된 당을 알킬화한 후, 글리코실화하거나, 뉴클레오시드를 글리코실화후 알킬화하여 수행할 수 있지만, 적절히 변형된 당을 알킬화한 후, 글리코실화하는 것이 바람직하다. 하기 비제한적인 구체예가 본 발명의 뉴클레오시드를 수득하는 일부 일반적인 방법을 설명한다.

A. 1'-C-분지쇄 뉴클레오시드의 일반적인 합성

하기 구조의 1'-C-분지쇄 리보뉴클레오시드를 하기 도식 1, 2, 또는 7에 따라 제조할 수 있다:



상기 식에서,

각 R은 독립적으로 H, 포스페이트(모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 안정화된 포스페이트 프로드럭 포함) 또는 포스포네이트이고;

n은 0-2이고;

X가 CH₂, CHOH, CH-알킬, CH-알케닐, CH-알키닐, C-디알킬, CH-O-알킬, CH-O-알케닐, CH-O-알키닐, CH-S-알킬, CH-S-알케닐, CH-S-알키닐, CH-할로젠, 또는 C-(할로젠)₂일 때,

각각의 R¹ 및 R^{1'}은 독립적으로 H, OH, 저급 알킬을 포함하는 임의로 치환된 알킬, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, -C(O)O-(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O(저급 알킬), -O(알케닐), -O(알키닐), 할로젠, 할로젠화 알킬, -NO₂, -NH₂, -NH(저급 알킬), -N(저급 알킬)₂, -NH(아실), -N(아실)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, S(O)N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, 또는 SCH-할로젠이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

X가 O, S[O]_n, NH, N-알킬, N-알케닐, N-알키닐, S(O) N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, 또는 SCH-할로젠일 때,

각각의 R¹ 및 R^{1'}은 독립적으로 H, 저급 알킬을 포함하는 임의로 치환된 알킬, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, -C(O)O-(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), 할로젠화 알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, -C(H)=N-NH₂, C(S)NH₂, C(S)NH(알킬), 또는 C(S)N(알킬)₂이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

X*가 CY³일 때;

각각의 R¹은 H, OH, 저급 알킬을 포함하는 임의로 치환된 알킬, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, -C(O)O-(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O(저급 알

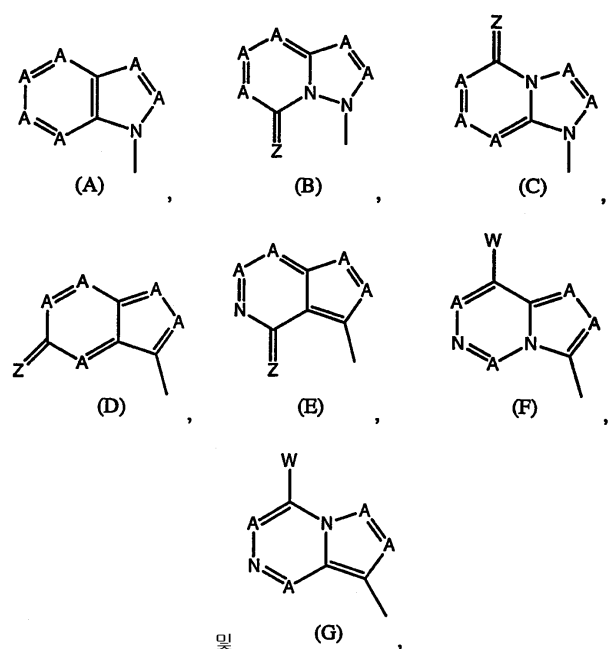
킬), -O(알케닐), -O(알키닐), 할로젠, 할로젠화 알킬, -NO₂, -NH₂, -NH(저급 알킬), -N(저급 알킬)₂, -NH(아실), -N(아실)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), 또는 -C(O)N(알킬)₂이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐상의 임의로 치환체는 조합된 형태로 하나 이상의 할로젠, 하이드록시, 알콕시 또는 알킬티오 그룹일 수 있고;

Y³은 수소, 알킬, 브로모, 클로로, 플루오로, 요오도, 아지도, 시아노, 알케닐, 알키닐, -C(O)O(알킬), -C(O)O(저급 알킬), CF₃, -CONH₂, -CONH(알킬), 또는 -CON(알킬)₂이고;

각각의 R² 및 R³은 독립적으로 H, OH, NH₂, SH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), 및 -C(O)N(알킬)₂, N₃, 저급 알킬을 포함하는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, 할로젠화 알킬, -C(O)O-(알킬), C(O)O(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), -O(아실), -O(알킬), -O(알케닐), -O(알키닐), -OC(O)NH₂, NC, C(O)OH, SCN, OCN, -S(알킬), -S(알케닐), -S(알키닐), -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NH(알케닐), -NH(알키닐), 아미노산 잔기 또는 유도체, 생체내에서 OH를 제공하는 프로드럭 또는 이탈 그룹, 또는 헤테로원자로서 단독으로 또는 조합된 형태로, 독립적으로 O, S 및/또는 N를 갖는 임의로 치환된 3-7 원 헤테로사이클릭 환이고;

각각의 R^{2'} 및 R^{3'}은 독립적으로 H; 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; -C(O)O(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O(알케닐), -C(O)O(알키닐), -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O(저급 알킬), -O(알케닐), 할로젠, 할로젠화 알킬 및 특히 CF₃, 아지도, 시아노, NO₂, -S(알킬), -S(알케닐), -S(알키닐), NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NH(알케닐), -NH(알키닐), -NH(아실), 또는 -N(아실)₂이고; 3'-C의 R₃은 또한 OH일 수 있고;

염기는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



여기에서, 각각의 A 독립적으로 N 또는 C-R⁵이고;

W는 H, OH, -O(아실), -O(C₁₋₄알킬), -O(알케닐), -O(알키닐), -OC(O)R⁴R⁴, -OC(O)NR⁴R⁴, SH, -S(아실), -S(C₁₋₄알킬), NH₂, NH(아실), N(아실)₂, NH(C₁₋₄알킬), N(C₁₋₄알킬)₂, -N(사이클로알킬)C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₃₋₆사이클로알킬아미노, 할로젠, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, CN, SCN, OCN, SH, N₃, NO₂, NH=NH₂, N₃, NHOH, -C(O)NH₂, -C(O)NH(아실), -C(O)N(아실)₂, -CNH(C₁₋₄알킬), -C(O)N(C₁₋₄알킬)₂, -C(O)N(알킬)(아실), 또는 할로젠화 알킬 이고;

Z는 O, S, NH, N-OH, N-NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, N-사이클로알킬, 알콕시, CN, SCN, OCN, SH, NO₂, NH₂, N₃, NH=NH, NH(알킬), N(알킬)₂, CONH₂, CONH(알킬), 또는 CON(알킬)₂이고;

각각 R⁴는 독립적으로 H, 아실, 또는 C₁₋₆알킬이고;

각각 R⁵는 독립적으로 H, Cl, Br, F, I, CN, OH, 임의로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 카복시, C(=NH)NH₂, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알킬옥시카보닐, N₃, NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, NO₂, N₃, 할로젠화 알킬, 특히 CF₃, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₃₋₆사이클로알킬아미노, C₁₋₆알콕시, SH, -S(C₁₋₄알킬), -S(C₁₋₄알케닐), -S(C₁₋₄알키닐), C₁₋₆알킬티오, C₁₋₆알킬설포닐, (C₁₋₄알킬)₀₋₂아미노메틸, C₃₋₆사이클로알킬아미노-알케닐, -알키닐, -(O)알킬, -(O)알케닐, -(O)알키닐, -(O)아실, -O(C₁₋₄알킬), -O(C₁₋₄알케닐), -O(C₁₋₄알키닐), -O-C(O)NH₂, -OC(O)N(알킬), -OC(O)R'¹R'', -C(O)OH, C(O)O-알킬, C(O)O-알케닐, C(O)O-알키닐, S-알킬, S-아실, S-알케닐, S-알키닐, SCN, OCN, NC, -C(O)-NH₂, C(O)NH(알킬), C(O)N(알킬)₂, C(O)NH(아실), C(O)N(아실)₂, (S)-NH₂, NH-알킬, N(디알킬)₂, NH-아실, N-디아실, 또는 조합되어 독립적으로 O, S 및/또는 N를 갖는 3-7 원 헤테로사이클이고;

각각 R' 및 R''는 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 할로젠, 할로젠화 알킬, OH, CN, N₃, 카복시, C₁₋₄알콕시카보닐, NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬설포닐, 또는 (C₁₋₄알킬)₀₋₂아미노메틸이고;

단, X가 화학식(I)에서 S인 경우, 화합물은 5-(4-아미노-이미다조[4,5-d] [1,2,3]트리아진-7-일)-2-하이드록시메틸-테트라하이드로-티오펜-3-올 또는 7-(4-하이드록시-5-하이드록시-메틸-테트라하이드로-티오펜-2-일)-3,7-디하이드로-이미다조 [4,5-d] [1,2, 3]트리아진-4-온이 아니다.

락톤으로부터의 변형

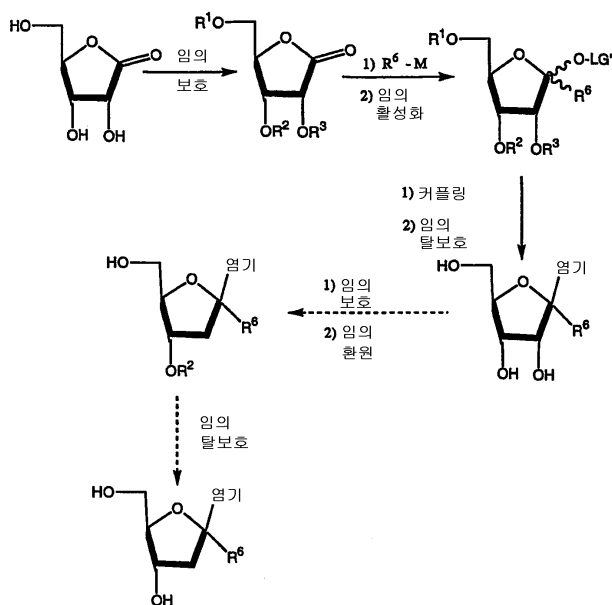
이 방법에 주요 출발물질은 적절히 치환된 락톤이다. 락톤은 구입하여 사용할 수 있거나, 표준 에피머화, 치환 및 폐환 기술을 포함한 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 락톤은 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당업자들에 공지된 방법으로 적당한 보호 그룹, 바람직하게는 아실 또는 실릴 그룹에 의해 임의로 보호될 수 있다. 보호된 락톤을 적당한 온도에서 적합한 비양성자성 용매를 사용하여 TBAF중에서 적합한 커플링제, 예를 들어 유기금속 탄소 친핵체, 이를테면 그리냐드 시약(Grignard reagent), 유기 리튬, 리튬 디알킬구리 또는 R⁶-SiMe₃와 커플링시켜 1'-알킬화 당을 제공할 수 있다.

임의로 활성화된 당을 Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994에 교시된 바와 같이 당업자들에 공지된 방법으로 BASE와 커플링시킬 수 있다. 예를 들어, 아실화 당을 적합한 온도에서 적절한 용매중에 루이스(Lewis) 산, 예컨대 주석 테트라클로라이드, 티탄 테트라클로라이드 또는 트리메틸실릴트리플레이트를 사용하여 실릴화 염기와 커플링시킬 수 있다.

이어서, 뉴클레오시드를 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당업자들에 공지된 방법으로 탈보호시킬 수 있다.

특정 구체예로, 1'-C-분지쇄 리보뉴클레오시드가 바람직하다. 리보뉴클레오시드의 합성이 도식 1에 예시되었다. 또한, 데옥시리보뉴클레오시드가 바람직하다. 이들 뉴클레오시드를 수득하기 위하여, 형성된 리보뉴클레오시드를 임의로 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당업자들에 공지된 방법으로 보호한 후, 2'-OH를 적합한 환원제로 환원시킨 수 있다. 임의로, 2'-하이드록실을 활성화시켜 환원, 즉 Barton 환원을 촉진할 수 있다.

도식 1



1'-C-측쇄 뉴클레오시드의 또 다른 제조방법

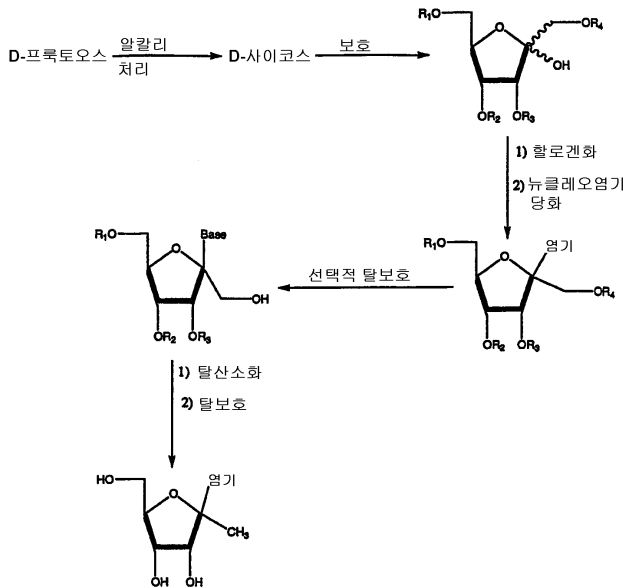
이 방법에 주요 출발물질은 적절히 치환된 헥소스이다. 헥소스는 구입하여 사용할 수 있거나, 표준 에피머화(예: 알칼리 처리 이용), 치환 및 폐환 기술을 포함한 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 헥소스는 Townsend에 의한 [Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994]에 교시된 바와 같이 선택적으로 보호하여 적절한 헥사-푸라노스를 수득할 수 있다.

1'-OH를 임의로, 아실화 또는 할로젠화를 통해 각각 아실 그룹 또는 할로젠과 같은 적합한 이탈 그룹으로 활성화시킬 수 있다. 임의로 활성화된 당을 [Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994]에 교시된 바와 같이 당업자들에 공지된 방법으로 BASE에 커플링시킬 수 있다. 예를 들어, 아실화 당을 적합한 온도에서 적절한 용매중에 루이스산, 예컨대 주석 테트라클로라이드, 티탄 테트라클로라이드 또는 트리메틸실릴트리플레이트를 사용하여 실릴화 염기와 커플링시킬 수 있다. 또한, 할로-당을 트리메틸실릴트리플레이트의 존재하에 실릴화 염기에 커플링시킬 수 있다.

보호된 경우, 1'-CH₂-OH를 당업계에 공지된 방법으로 선택적으로 탈보호할 수 있다. 생성된 일차 하이드록실을 작용기화하여 각종 C-측쇄 뉴클레오시드를 수득할 수 있다. 예를 들어, 일차 하이드록실을 적합한 환원제를 사용하여 메틸로 환원시킬 수 있다. 또한, 환원전에 하이드록실을 활성화시켜 환원, 즉 Barton 환원을 촉진할 수 있다. 또 다른 구체예로, 일차 하이드록실을 알데하이드로 산화시킨 후, 적당한 온도에서 적합한 비양성자성 용매를 사용하여 TBAF중에서 탄소 친핵체, 예를 들어 그리냐드 시약, 유기 리튬, 리튬 디알킬구리 또는 R⁶-SiMe₃와 커플링시킬 수 있다.

특정 구체예로, 1'-C-측쇄 리보뉴클레오시드가 바람직하다. 리보뉴클레오시드의 합성이 도식 2에 예시되었다. 또한, 데옥시리보뉴클레오시드가 바람직하다. 이들 뉴클레오시드를 수득하기 위하여, 형성된 리보뉴클레오시드를 임의로 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당업자들에 공지된 방법으로 보호한 후, 2'-OH를 적합한 환원제로 환원시킨 수 있다. 임의로, 2'-하이드록실을 활성화시켜 환원, 즉 Barton 환원을 촉진할 수 있다.

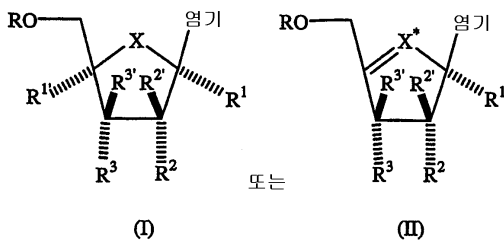
도식 2



또한, 본 발명의 화합물에 상응하는 L-에난티오머를 출발물질로 상응하는 L-당 또는 뉴클레오시드 L-에난티오머를 사용하여 동일한 일반적인 방법(1 또는 2)에 따라 제조할 수 있다.

2'-C-측쇄 뉴클레오시드의 일반적인 합성

하기 구조식(I) 또는 (II)의 2'-C-측쇄 리보뉴클레오시드는 하기 도식 3 또는 4에 따라 제조될 수 있다:



상기 식에서,

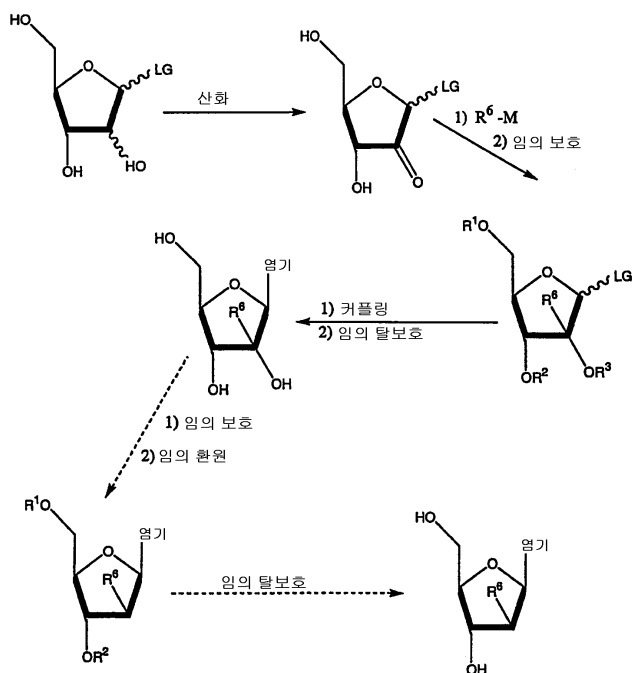
R, R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R^{3'}, X, X*, 및 염기는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

적절히 변형된 당으로 뉴클레오염기의 글리코실화적절히 변형된 당으로 뉴클레오염기의 글리코실화

이 방법에 주요 출발물질은 2'-OH 및 2'-H, 적절한 이탈 그룹(LG), 예를 들어 아실 그룹 또는 할로젠으로 적절히 치환된 당이다. 당은 구입하여 사용할 수 있거나, 표준 에피머화, 치환, 산화 및 환원 기술을 포함한 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 치환 당을 적합한 온도에서 상용성 용매중에 적절한 산화제로 산화시켜 2'-변형된 당을 수득할 수 있다. 가능한 산화제는 존스 시약(Jones reagent)(크롬산과 황산의 혼합물), 콜린(Collin) 시약(디피리딘 Cr(VI)옥사이드, 코리(Corey) 시약(피리디늄 클로로크로메이트), 피리디늄 디크로메이트, 산 디크로메이트, 과망간산칼륨, MnO₂, 루테늄 테트록사이드, 상전이 촉매, 예를 들어 크롬산 또는 폴리머상에 담지된 퍼망가네이트, Cl₂-피리딘, H₂O₂-암모늄 몰리브데이트, NaBrO₂-CAN, HOAc중 NaOCl, 구리 크로메이트, 산화구리, 라니 니켈, 팔라듐 아세테이트, Meerwin-Pondorf-Verley 시약(다른 케톤과의 암모늄 t-부톡사이드) 및 N-브로모숙시네이트이다.

적당한 온도에서 적합한 비양성자성 용매를 사용하여 TBAF중에 이들 뉴클레오시드를 수득하기 위하여, 형성된 리보뉴클레오시드를 임의로 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당염자들에 공지된 방법으로 보호한 후, 2'-OH를 적합한 환원제로 환원시킨 수 있다. 임의로, 2'-하이드록실을 활성화시켜 환원, 즉 Barton 환원을 촉진할 수 있다.

도식 3



사전-형성된 뉴클레오시드의 변형

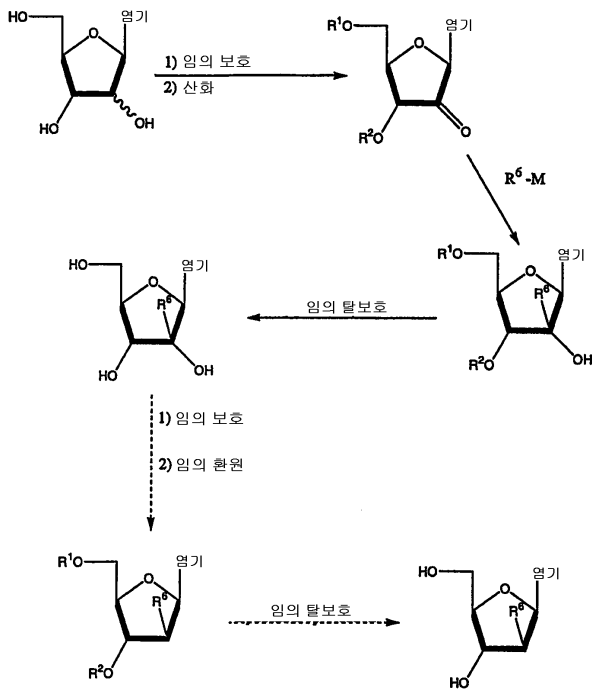
이 방법에 주요 출발물질은 2'-OH 및 2'-H로 적절히 치환된 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드는 구입하여 사용할 수 있거나, 표준 커플링 기술을 포함한 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 뉴클레오시드를 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당업자들에 공지된 방법으로 적합한 보호 그룹, 바람직하게는 아실 또는 실릴 그룹으로 보호할 수 있다.

적절히 보호된 뉴클레오시드를 적합한 온도에서 상용성 용매중에 적절한 산화제로 산화시켜 2'-변형된 당을 수득할 수 있다. 가능한 산화제는 존스 시약(크롬산과 황산의 혼합물), 콜린 시약(디피리딘 Cr(VI)옥사이드, 코리 시약(피리디늄 클로로크로메이트), 피리디늄 디크로메이트, 산 디크로메이트, 과망간산칼륨, MnO_2 , 루테늄 테트록사이드, 상전이 촉매, 예를 들어 크롬산 또는 폴리머상에 담지된 퍼망가네이트, Cl_2 -피리딘, H_2O_2 -암모늄 몰리브데이트, $NaBrO_2$ -CAN, HOAc중 NaOCl, 구리 크로메이트, 산화구리, 라니 니켈, 팔라듐 아세테이트, Meerwin-Pondorf-Verley 시약(다른 케톤과의 암모늄 t-부톡사이드) 및 N-브로모숙시네이트이다.

이어서, 뉴클레오시드를 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당업자들에 공지된 방법으로 탈보호시킬 수 있다.

특정 구체예로, 2'-C-분지쇄 리보뉴클레오시드가 바람직하다. 리보뉴클레오시드의 합성이 도식 4에 예시되었다. 또한, 데옥시리보뉴클레오시드가 바람직하다. 이들 뉴클레오시드를 수득하기 위하여, 형성된 리보뉴클레오시드를 임의로 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당업자들에 공지된 방법으로 보호한 후, 2'-OH를 적합한 환원제로 환원시킨 수 있다. 임의로, 2'-하이드록실을 활성화시켜 환원, 즉 Barton 환원을 촉진할 수 있다.

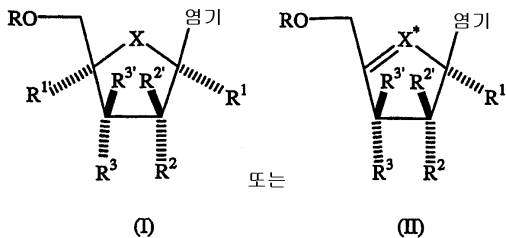
도식 4



본 발명의 다른 구체예로, L-에난티오머가 바람직하다. 따라서, 본 발명의 화합물에 상응하는 L-에난티오머를 출발물질로 상응하는 L-당 또는 뉴클레오시드 L-에난티오머를 사용하여 전술한 바와 동일한 일반적인 방법에 따라 제조할 수 있다.

C. 3'-C-분지쇄 뉴클레오시드의 일반적인 합성

하기 구조식(I) 또는 (II)의 3'-C-분지쇄 리보뉴클레오시드를 하기 도식 5 또는 6에 따라 제조될 수 있다:



상기 식에서,

R, R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R^{3'}, X, X*, 및 염기는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

적절히 변형된 당으로 뉴클레오염기의 글리코실화(도식 5)

이 방법에 주요 출발물질은 3'-OH 및 3'-H, 적절한 이탈 그룹(LG), 예를 들어 아실 그룹 또는 할로겐으로 적절히 치환된 당이다. 당은 구입하여 사용할 수 있거나, 표준 에피머화, 치환, 산화 및 환원 기술을 포함한 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 치환 당을 적합한 온도에서 상용성 용매중에 적절한 산화제로 산화시켜 3'-변형된 당을 수득할 수 있다.

가능한 산화제는 존스 시약(크롬산과 황산의 혼합물), 콜린 시약(디피리딘 Cr(VI)옥사이드, 코리 시약(피리디늄 클로로크로메이트), 피리디늄 디크로메이트, 산 디크로메이트, 과망간산칼륨, MnO₂, 루테늄 테트록사이드, 상전이 촉매, 예를 들어 크롬산 또는 폴리머상에 담지된 퍼망가네이트, Cl₂-피리딘, H₂O₂-암모늄 몰리브데이트, NaBrO₂-CAN, HOAc중 NaOCl, 구리 크로메이트, 산화구리, 라니 니켈, 팔라듐 아세테이트, Meerwin-Pondorf-Verley 시약(다른 케톤과의 암모늄 t-부톡사이드) 및 N-브로모숙시네이트이다.

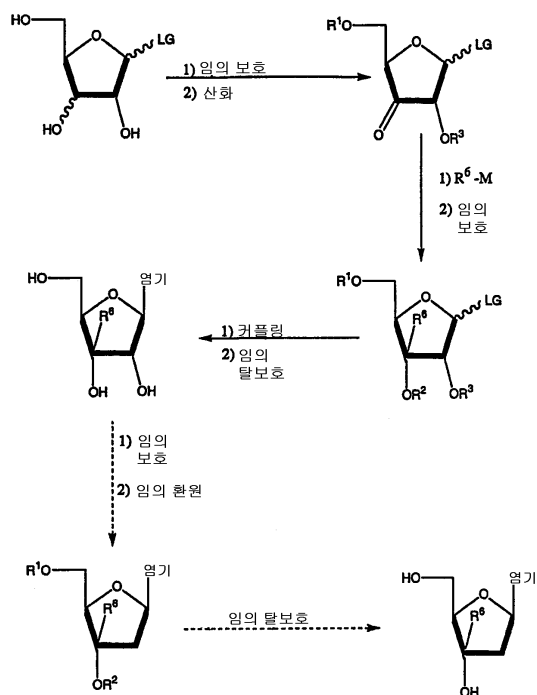
적당한 온도에서 적합한 비양성자성 용매를 사용하여 TBAF중에서 유기금속 탄소 친핵체, 이를테면 그리냐드 시약, 유기 리튬, 리튬 디알킬구리 또는 R^6-SiMe_3 를 케톤과 커플링시켜 3'-알킬화 당을 제공할 수 있다. 3'-C-분지쇄 당을 임의로 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당엽자들에 공지된 방법으로 적합한 보호 그룹, 바람직하게는 아실 또는 실릴 그룹으로 보호할 수 있다.

임의로 보호된 당을 Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994에 교시된 바와 같이 당엽자들에 공지된 방법으로 BASE와 커플링시킬 수 있다. 예를 들어, 아실화 당을 적당한 온도에서 적절한 용매중에 루이스산, 예컨대 주석 테트라클로라이드, 티탄 테트라클로라이드 또는 트리메틸실릴트리플레이트를 사용하여 실릴화 염기와 커플링시킬 수 있다. 또한, 할로-당을 트리메틸실릴트리플레이트의 존재하에 실릴화 염기에 커플링시킬 수 있다.

이어서, 뉴클레오시드를 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당엽자들에 공지된 방법으로 탈보호시킬 수 있다.

특정 구체예로, 3'-C-분지쇄 리보뉴클레오시드가 바람직하다. 리보뉴클레오시드의 합성이 도식 5에 예시되었다. 또한, 데옥시리보뉴클레오시드가 바람직하다. 이들 뉴클레오시드를 수득하기 위하여, 형성된 리보뉴클레오시드를 임의로 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당엽자들에 공지된 방법으로 보호한 후, 2'-OH를 적합한 환원제로 환원시킨 수 있다. 임의로, 2'-하이드록실을 활성화시켜 환원, 즉 Barton 환원을 촉진할 수 있다.

도식 5



사전-형성된 뉴클레오시드의 변형

이 방법에 주요 출발물질은 3'-OH 및 3'-H로 적절히 치환된 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드는 구입하여 사용할 수 있거나, 표준 커플링 기술을 포함한 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 뉴클레오시드를 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당엽자들에 공지된 방법으로 적합한 보호 그룹, 바람직하게는 아실 또는 실릴 그룹으로 보호할 수 있다.

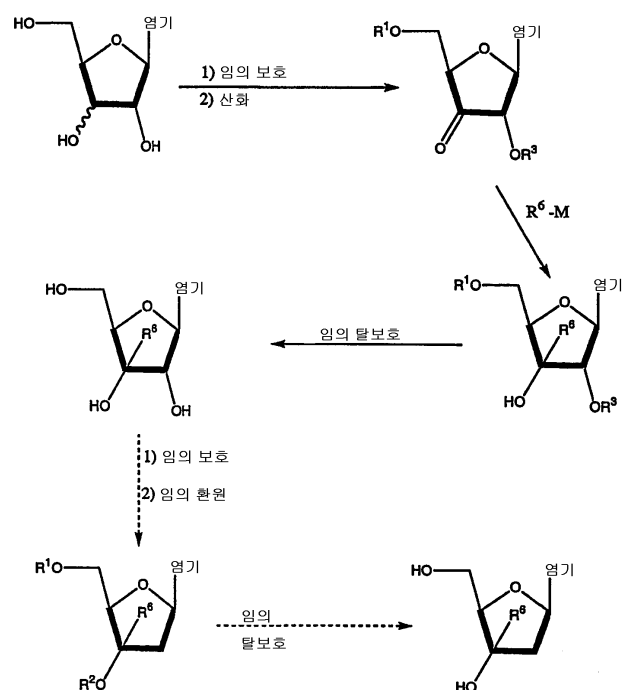
적절히 보호된 뉴클레오시드를 적당한 온도에서 상용성 용매중에 적절한 산화제로 산화시켜 2'-변형된 당을 수득할 수 있다. 가능한 산화제는 존스 시약(크롬산과 황산의 혼합물), 콜린 시약(디피리딘 $Cr(VI)$ 옥사이드, 코리 시약(피리딘 클로로크로메이트), 피리딘 디크로메이트, 산 디크로메이트, 과망간산칼륨, MnO_2 , 루테늄 테트록사이드, 상전이 촉매, 예를

들어 크롬산 또는 폴리머상에 담지된 퍼망가네이트, Cl_2 -피리딘, H_2O_2 -암모늄 몰리브데이트, NaBrO_2 -CAN, HOAc중 NaOCl, 구리 크로메이트, 산화구리, 라니 니켈, 팔라듐 아세테이트, Meerwin-Pondorf-Verley 시약(다른 케톤과의 암모늄 t-부톡사이드) 및 N-브로모숙시네이트이다.

이어서, 뉴클레오시드를 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당업자들에 공지된 방법으로 탈보호시킬 수 있다.

특정 구체예로, 3'-C-분지쇄 리보뉴클레오시드가 바람직하다. 리보뉴클레오시드의 합성이 도식 6에 예시되었다. 또한, 데옥시리보뉴클레오시드가 바람직하다. 이들 뉴클레오시드를 수득하기 위하여, 형성된 리보뉴클레오시드를 임의로 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당업자들에 공지된 방법으로 보호한 후, 2'-OH를 적합한 환원제로 환원시킨 수 있다. 임의로, 2'-하이드록실을 활성화시켜 환원, 즉 Barton 환원을 촉진할 수 있다.

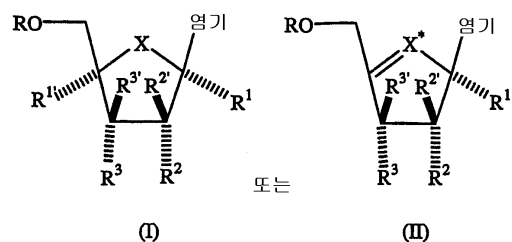
도식 6



본 발명의 다른 구체예로, L-에난티오머가 바람직하다. 따라서, 본 발명의 화합물에 상응하는 L-에난티오머를 출발물질로 상응하는 L-당 또는 뉴클레오시드 L-에난티오머를 사용하여 전술한 바와 동일한 일반적인 방법에 따라 제조할 수 있다.

4'-C-분지쇄 뉴클레오시드의 일반적인 합성

하기 구조식(I) 또는 (II)의 4'-C-분지쇄 리보뉴클레오시드를 하기 일반 방법에 따라 제조될 수 있다:



상기 식에서,

R, R^1 , R^1 , R^2 , R^2 , R^3 , R^3 , X, X^* , 및 염기는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

펜토디알도-푸라노스로부터의 변형

이 방법에 주요 출발물질은 적절히 치환된 펜토디알도-푸라노스이다. 펜토디알도-푸라노스는 구입하여 사용할 수 있거나, 표준 에피머화, 치환 및 폐환 기술을 포함한 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

바람직한 구체예로, 펜토디알도-푸라노스는 적절히 치환된 헥소스로부터 제조된다. 헥소스는 구입하여 사용할 수 있거나, 표준 에피머화(예: 알칼리 처리 이용), 치환 및 폐환 기술을 포함한 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 헥소스는 푸라노스 형태이거나, Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994에 교시된 방법과 같이, 바람직하게는 헥소스를 선택적으로 보호하여 당업계에 공지된 방법으로 폐환시켜 적절한 헥사푸라노스를 수득할 수 있다.

헥사푸라노스의 4'-하이드록시메틸렌을 적합한 온도에서 상용성 용매중에 적절한 산화제로 산화시켜 4'-알도-변형된 당을 수득할 수 있다. 가능한 산화제는 존스 시약(크롬산과 황산의 혼합물), 콜린 시약(디피리딘 Cr(VI)옥사이드, 코리 시약(피리디늄 클로로크로메이트), 피리디늄 디크로메이트, 산 디크로메이트, 과망간산칼륨, MnO_2 , 루테늄 테트록사이드, 상전이 촉매, 예를 들어 크롬산 또는 폴리머상에 담지된 퍼망가네이트, Cl_2 -피리딘, H_2O_2 -암모늄 몰리브데이트, $NaBrO_2$ -CAN, HOAc중 NaOCl, 구리 크로메이트, 산화구리, 라니 니켈, 팔라듐 아세테이트, Meerwin-Pondorf-Verley 시약(다른 케톤과의 암모늄 t-부톡사이드) 및 N-브로모숙시네이트이며, 실온에서 벤젠/피리딘 혼합물중의 H_3PO_4 , DMSO 및 DCC를 사용하는 것이 바람직하다.

그후, 펜토디알도-푸라노스를 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당업자들에 공지된 방법으로 적합한 보호 그룹, 바람직하게는 아실 또는 실릴 그룹으로 보호할 수 있다. 염기, 예를 들어 수산화나트륨의 존재하에, 보호된 펜토디알도-푸라노스를 적합한 친전자성 알킬, 할로게노-알킬(즉, CF_3), 알케닐 또는 알키닐(즉, 알릴)과 커플링하여 4'-알킬화 당을 수득할 수 있다. 또한, 보호된 펜토디알도-푸라노스를 염기, 예를 들어 수산화나트륨의 존재하에 적절한 극성 용매, 예컨대 디옥산을 사용하여 적합한 온도에서 상응하는 카보닐, 예를 들어 포름알데하이드와 커플링한 후, 적합한 환원제로 환원시켜 4'-알킬화 당을 수득할 수 있다. 일례로, 환원은 바람직하게는 실온에서 아세트니트릴중에서 $PhOC(S)Cl$, DMAP를 사용하여 수행한 다음, 톨루엔중에서 환류된 ACCN 및 TMSS로 처리한다.

임의로 활성화된 당을 Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994에 교시된 바와 같이 당업자들에 공지된 방법으로 BASE와 커플링시킬 수 있다. 예를 들어, 아실화 당을 실온에서 적절한 용매중에 루이스 산, 예컨대 주석 테트라클로라이드, 티탄 테트라클로라이드 또는 트리메틸실릴트리플레이트를 사용하여 실릴화 염기와 커플링시킬 수 있다.

이어서, 뉴클레오시드를 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당업자들에 공지된 방법으로 탈보호시킬 수 있다.

특정 구체예로, 4'-C-분지쇄 리보뉴클레오시드가 바람직하다. 또한, 데옥시리보뉴클레오시드가 바람직하다. 이들 뉴클레오시드를 수득하기 위하여, 형성된 리보뉴클레오시드를 임의로 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당업자들에 공지된 방법으로 보호한 후, 2'-OH를 적합한 환원제로 환원시킨 수 있다. 임의로, 2'-하이드록실을 활성화시켜 환원, 즉 Barton 환원을 촉진할 수 있다.

본 발명의 다른 구체예로, L-에난티오머가 바람직하다. 따라서, 본 발명의 화합물에 상응하는 L-에난티오머는 상기 기술된 방법과 동일한 일반 방법에 따라 제조할 수 있지만, 출발 물질로서 상응하는 L-당 또는 L-에난티오머로서 출발한다.

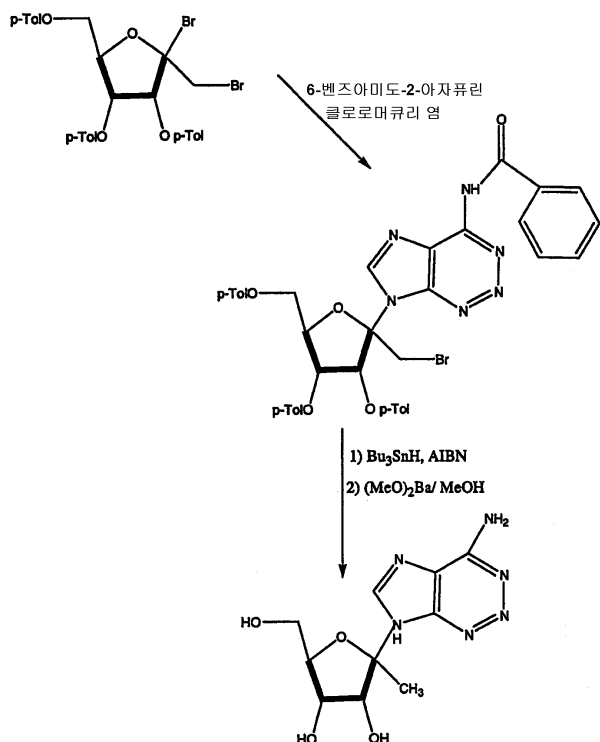
리보푸라노실-2-아자퓨린 합성의 방법

6-아미노-9-(1-데옥시-β-D-프시코아라노실)퓨린에 의한 1'-C-메틸-리보푸라노실-2-아자퓨린의 제조

다른 제조 방법으로서 공개된 방법(J. Farkas, and F. Sorm, "Nucleic acid components and their 유사체. XCIV. Synthesis 6-amino-9-(1-deoxy-β-D-psicofuranosyl)퓨린" Collect. Czech. Chem. Commun. 1967, 32, 2663-2667; J. Farkas", Collect. Czech. Chem. Commun. 1966, 31, 1535)(도식 7)에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

유사한 방식으로, 단, 원하는 산물 화합물에 상응하는 적절한 당 및 2-아자퓨린 염기를 사용하여 다양한 화학식(I) 및/또는 화학식(II)의 화합물을 제조할 수 있다.

도식 7

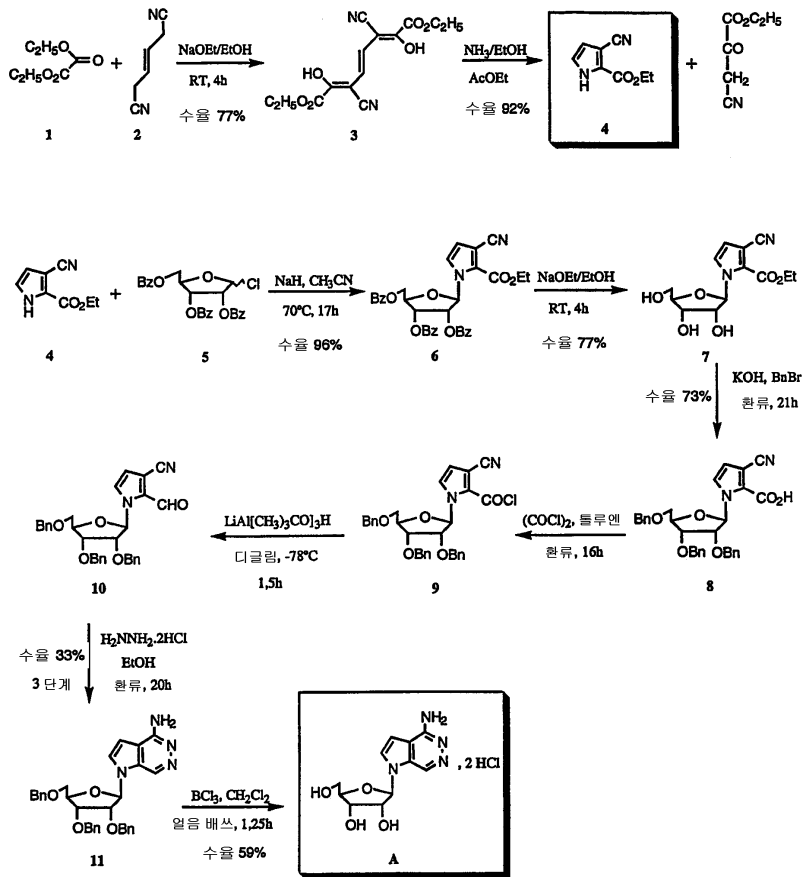


리보푸라노실-퓨린 유사체 합성을 위한 대체 방법

리보푸라노실-퓨린 유사체의 제조: 2-아자-3, 7-디테아자아데노신 유사체 화합물

2-아자-3,7-디테아자아데노신 유도체 화합물의 제조는 [L. Townsend et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters, 1991, 1(2) : 111-114]의 공개된 합성 방법에 따라 제조할 수 있고, 여기에서, 출발 물질, 에틸-3-시아노피롤-2-카복실레이트 4는 Huisgen & Laschtuvka에 의한 도식 8에 나타낸 바와 같은 [Chemische Berichte, 1960, 93 : 65-81]의 방법에 따라 합성하였다.

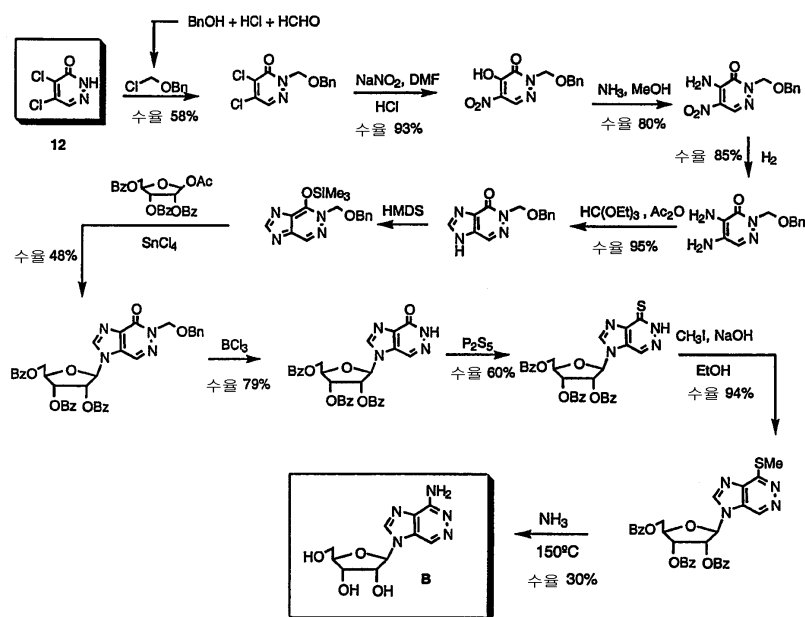
도식 8



리보푸라노실-퓨린 유사체: 2-아자-3-테아자아데노신 유도체 화합물의 제조

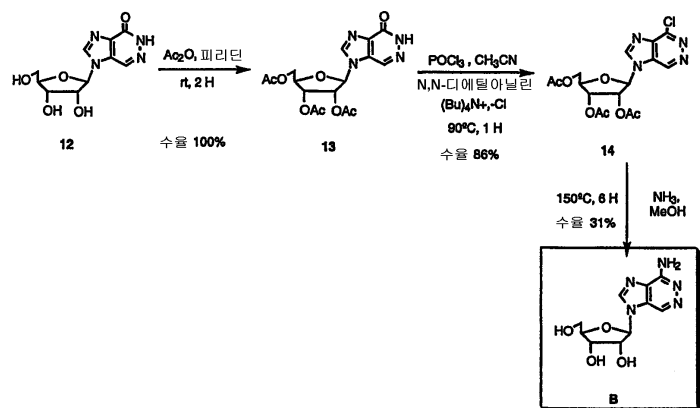
2-아자-3-테아자아데노신 유도체 화합물은 도식 9에 나타난 바와 같은 [B. Otter et al., J. Heterocyclic Chem., 1984, 481-89]의 공개된 합성 방법에 따라 제조할 수 있다. 사용된 상업적으로 이용가능한 출발 물질은 4,5-디클로로-6-피리다존 12이다.

도식 9



염소화 단계를 사용하는 2-아자-3-테아자아데노신 유도체 화합물은 도식 10에 나타낸 [R. Panzica, J.Chem. Soc. Perkin Trans I, 1989,1769-1774 and J. Med.Chem., 1993,4113-4120]에 따른다.

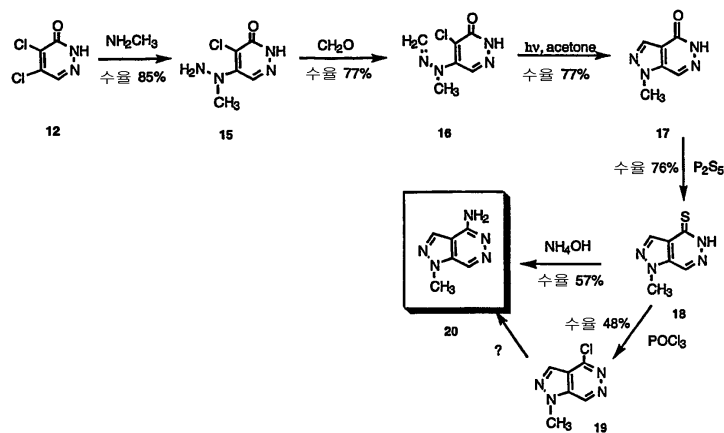
도식 10



뉴클레오시드에 대한 퓨린 유사체: 임의로 치환된 2,8-디아자-3, 7-디테아자아데닌 유도체 화합물의 제조

특정 2,8-디아자-3,7-디테아자아데노신 유도체 화합물은 도식 11에 나타낸 바와 같은 Oda et al에 의한 [J. HeterocyclicChem., 1984, 21 : 1241-55 and Chem. Pharm. Bull., 1984, 32 (11) : 4437-46]의 공개된 합성 방법에 따라 제조될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 이용가능한 4,5-디클로로-6-피리다존 12이다.

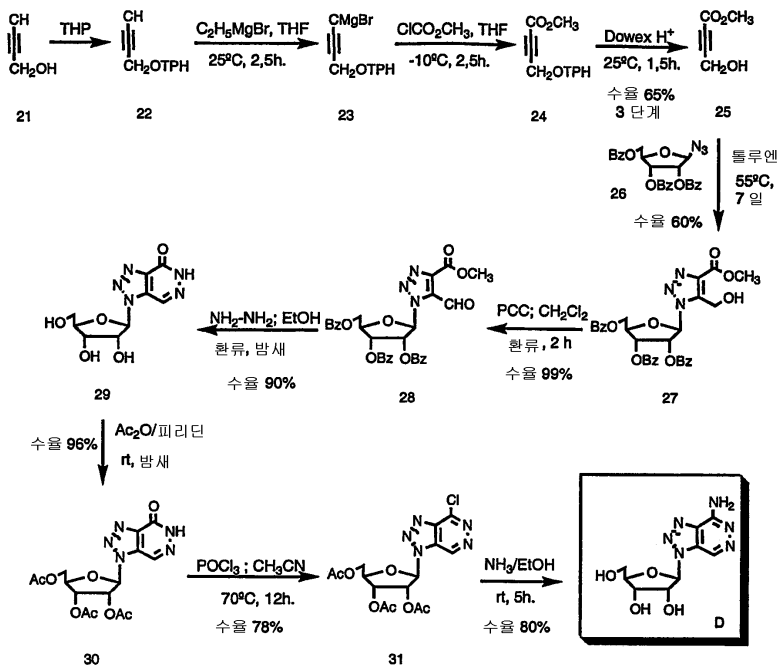
도식 11



뉴클레오시드에 대한 퓨린 유사체: 2,8-디아자-3-테아자아데노신 유도체 화합물의 제조

특정 2,8-디아자-3-테아자아데노신 유도체 화합물은 도식 12에 나타낸 바와 같은 Panzica et al에 의한 [J. HeterocyclicChem., 1982, 285-88, J. Med.Chem., 1993,4113-20, and Bioorg. & Med. Chem. Letters., 1996, 4(10) :1725-31]의 공개된 방법에 따라 제조될 수 있다. 중요한 중간체 27은 2,3,5-트리-O-벤질-β-D-리보푸라노실 아지드 26 및 메틸-하이드록시-2-부틸노에이트 25 사이의 1,3-양극성 사이클로 첨가 반응을 통해 제조하였다. 리보푸라노실 아지드 26 합성법은 [A. Stimac et al., CarbohydrateRes., 1992, 232 (2) : 359-65]에 기술되어 있고, 이는 실온에서 CH2Cl2 중 Me3SiN3으로 1-O-아세틸-2,3,5-트리-O-벤질-β-D-리보푸라노오스의 SnCl4 촉매화된 아지도분해를 사용한 다.

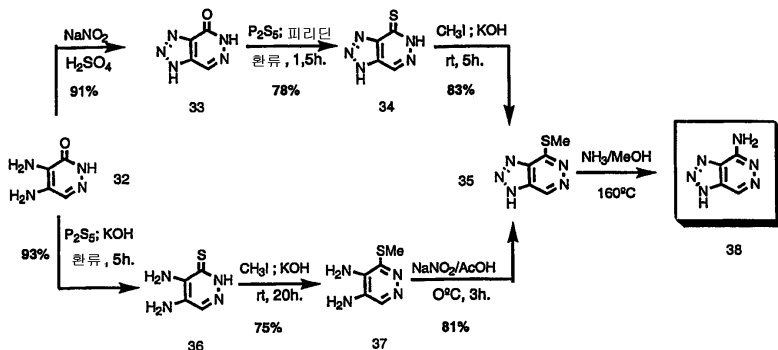
도식 12



뉴클레오시드에 대한 퓨린 유사체의 제조 방법: 2,8-디아자-3-테아자아데닌 유도체 화합물의 대체 제조 방법

2,8-디아자-3-테아자아데닌 유도체 화합물은 Chen et al.에 의한 [J.Heterocyclic Chem., 1982, 285-88]의 공개된 합성 방법에 따라 제조될 수 있지만(참조 도식 13); 리보푸라노오스에 의한 본 화합물의 축합은 없다.

도식 13



보호 그룹의 사용을 통한 리보푸라노실-2-아자퓨린의 제조

본 발명의 화합물은 Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994에 교시된 바와 같이 다른 제조 방법으로서 뉴클레오시드 및 뉴클레오타이드 화학 분야의 기술자에게 잘 공지되어 있는 합성 방법에 의해 제조될 수 있다.

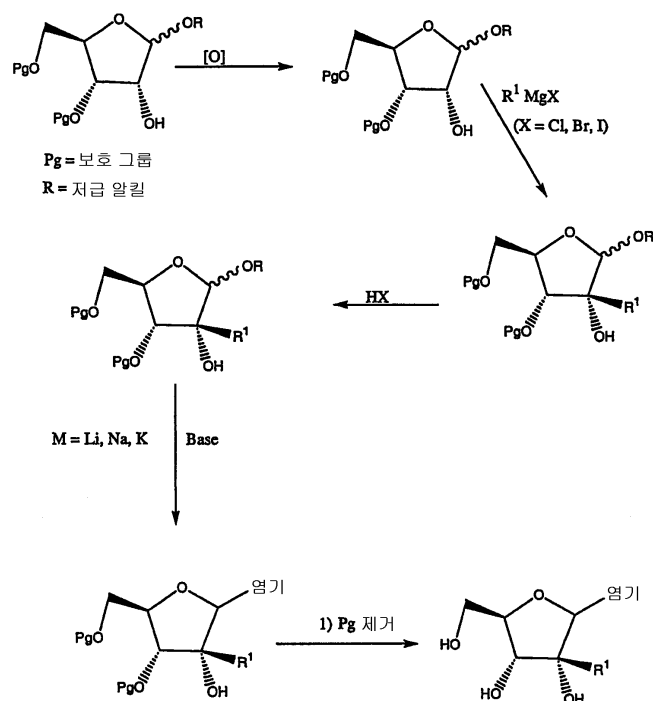
대표적인 일반 합성 방법은 도식 14에 제시한다. 출발 물질은 3,5-이소-O-보호된 베타-D-알킬 리보푸라노시드이지만, 2', 3', 또는 5'번 위치는 그의 반응을 차단하기 위한 보호 그룹을 포함할 수 있음을 이해할 것이다. 2'-C-OH를 보호 그룹 2'-케토-변형된 당을 수득한다. 가능한 산화제는 swern 시약, 존스 시약(Jones reagent)(크롬산과 황산의 혼합물), 콜린 (Collin) 시약(디피리딘 Cr(VI)옥사이드, 코리(Corey) 시약(피리디늄 클로로크로메이트), 피리디늄 디크로메이트, 산 디크로메이트, 과망간산칼륨, MnO₂, 루테늄 테트록사이드, 상전이 촉매, 예를 들어 크롬산 또는 폴리머상에 담지된 퍼망가네이트, Cl₂-피리딘, H₂O₂-암모늄 몰리브데이트, NaBrO₂-CAN, HOAc중 NaOCl, 구리 크로메이트, 산화구리, 라니 니켈, 팔라듐 아세테이트, Meerwin-Pondorf-Verley 시약(다른 케톤과의 암모늄 t-부톡사이드) 및 N-브로모숙시네이트이다.

이어서, 2'-카보닐 그룹의 이중 결합에 걸쳐, 예를 들면, 디에틸 에테르 또는 THF와 같은 적절한 유기 용매중 알킬-, 알케닐- 또는 알킬닐-마그네슘 할라이드, 예로서, CH_3MgBr , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$, 비닐 MgBr , 알릴 MgBr 및 에틸닐 MgBr , 또는 알킬-, 알케닐- 또는 알킬닐-리튬, 예로서, CH_3Li 와 같은 그리냐드 시약을 첨가하여 이 위치에 3급 알코올을 제공한다. 순차적 단계에서 예를 들면, HOAc 중 Hr 과 같은 적절한 용매중 수소 할라이드를 첨가하여 이후 뉴클레오시드 결합을 형성하는 당 환의 C-1 아노머 탄소에서 예를 들면, 클로로, 브로모 또는 요오도와 같은 이탈 그룹(LG)을 제공한다. 다른 적절한 LG는 C-1 설포네이트, 예로서 메탄설포네이트, 트리플루오로메탄설포네이트 및/또는 p-톨루엔설포네이트를 포함한다.

다음 단계에서 THF, 아세토니트릴, 또는 DMF와 같은 적절한 유기 용매중 적절하게 치환된 2-아자퓨린의 금속 염(Li, Na 또는 K)을 도입하여 원하는 뉴클레오시드 결합을 형성하고 원하는 2-아자퓨린 염기를 첨가한다. 대체 반응은 상 트랜스퍼 촉매, 예로서, TDA-1 또는 트리에틸벤질암모늄 클로라이드에 의해 촉진될 수 있다. 염기 화학식(i)-(vi)중 어느 하나에서 "Z" 치환체의 도입은 임의로 보호 그룹의 초기 첨가후 연속하여 수행될 수 있다. 예를 들면, "Z"에 대한 아미노 그룹의 도입은 보호 그룹을 제거하는 최종 단계 직전에 적절한 용매중 적절한 아민을 2'-C-할로 중간체에 가하여 수행한다. 적절한 아민은 1차 아민($-\text{NH}_2$)을 형성하는 알코올성 또는 액상 암모니아, 2차 아민($-\text{NHR}$)을 형성하는 알킬아민, 또는 3급 아민($-\text{NRR}'$)을 형성하는 디알킬을 포함한다.

최종적으로, 뉴클레오시드를 Greene 등에 의한 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에 교시된 바와 같이 당업자들에 공지된 방법으로 탈보호시킬 수 있다. 도식 8-13에서 제공된 퓨린 뉴클레오시드 유사체 염기중 하나와 리보푸라노실 부위를 결합시키기 위하여 반응식을 사용할 수 있음에 주시하여야 한다.

도식 14



본 발명이 이후 실시예로 상세히 설명된다. 당업자들은 이들 실시예가 한정하기 위한 것이 아니며, 본 발명의 정신 및 영역을 벗어남이 없이 수정될 수 있음을 이해할 것이다.

실시예

시험 화합물을 초기 농도 200 μM 으로 DMSO에 용해시킨 후 연속하여 배양 배지에서 희석시켰다.

달리 언급하지 않는 한, 적갈색 햄스터의 신장(HK-21)(ATCC CCL-10) 및 보스 타우루스(bos Taurus)(T)(ATCC CRL 1390) 세포를 습윤 CO_2 (5%) 대기하에 37 $^\circ\text{C}$ 에서 배양하였다. 1.5 g/L 중탄산나트륨 및 0.1 mM 비필수 아미노산을 포함

하도록 조정된 Earle's SS, 10% 태아 난소 혈청(FS, Gibco) 및 2mL L-글루타민이 첨가된 Eagle MEM에서 HK-21 세포를 계대배양하였다. 1.5g/L 중탄산나트륨, 4.5 g/L 글루코오스 및 1.0 mM 소듐 피루베이트를 포함하도록 조정된 10% 말 혈청(HS, Gibco) 및 4mM L-그루타민을 포함하는 Dulbecco's 변형된 Eagle's 배지에서 T 세포를 계대배양하였다.

75cm² 병에서 백신 균주 17D (YFV-17D)(Stamaril0, Pasteur Merieux) 및 소 바이러스성 설사 바이러스(BVDV)(ATCC VR-534)를 사용하여 각각 HK 및 T 세포를 감염시켰다. 37℃에서 3일동안 인큐베이션시킨 후, 확장성 세포변성 효과를 관찰하였다. 배양액을 3회에 걸쳐 냉각-해동시킨 후 원심분리하여 세포 조각을 제거한 후 상등액을 분배하고 -70℃에서 저장하였다. YFV-17D 및 VDV를 각각 HK-21 및 T 세포를 적정하고 24-웰 플레이트에서 융합시까지 배양하였다.

임의로 치환된 2-아자퓨린 염기와 커플링되고 하기 합성 도식에 따라 제조된 된 임의로 치환된 당 또는 사이클로펜탄 환을 적절하게 선택하여 하기 실시예를 유도한다:

실시예 1: 임의로 치환된 1'-C-분지형-리보푸라노실, -설폰닐, -티오펜일 또는 사이클로펜타닐-2-아자퓨린의 합성;

실시예 2: 임의로 치환된 2'-C-분지형-리보푸라노실, -설폰닐, -티오펜일 또는 사이클로펜타닐-2-아자퓨린의 합성;

실시예 3: 임의로 치환된 3'-C-분지형-리보푸라노실, -설폰닐, -티오펜일 또는 사이클로펜타닐-2-아자퓨린의 합성;

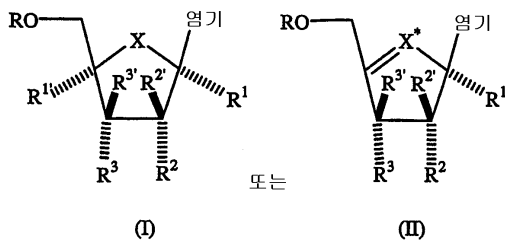
실시예 4: 임의로 치환된 4'-C-분지형-리보푸라노실, -설폰닐, -티오펜일 또는 사이클로펜타닐-2-아자퓨린의 합성;

실시예 5-13: 본 발명의 특정 화합물; 및

실시예 14-18: 본 발명의 화합물중 대표적인 화합물의 생물학적 시험 결과.

실시예 1. 임의로 치환된 1'-C-분지형 리보푸라노실, -설폰닐 또는 사이클로펜타닐-2-아자퓨린.

표제 화합물을 도식 1, 2, 또는 7에 따라 제조하였다. 유사한 방식으로, 단, 적절한 당 또는 사이클로펜탄 환 및 임의로 치환된 2-아자퓨린 염기를 사용하여 화학식(I) 또는 (II)의 하기 뉴클레오시드를 제조할 수 있다:

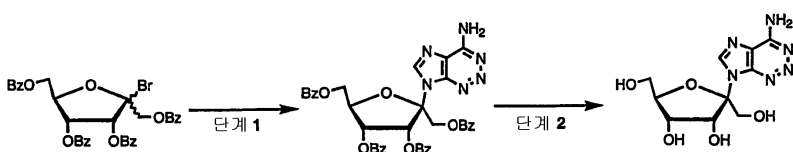


상기 식에서,

염기는 본 원 명세서에 기술된 바와 같은 화학식(A)-(G)의 것중 어느 것일 수 있고, R은 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 형태로 존재할 수 있다.

다르게는, 상응하는 퓨린 염기로부터 2-아자퓨린을 제조하기 위하여 Dimroth 재배열을 사용할 수 있다. 이 반응에서 N-알킬화되거나 N-아릴화된 이미노 헤테로사이클을 그의 상응하는 알킬아미노 또는 아릴아미노 헤테로사이클로 재배열시킨다.

실시예 1a : 1'-C-하이드록시메틸-2-아자아데노신

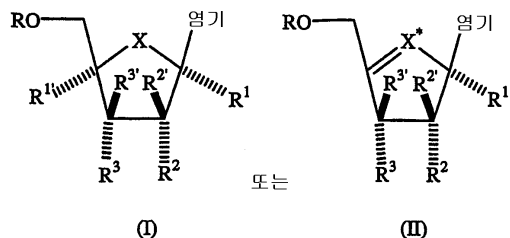


단계 1: 2-아자아데닌, NaH, ACN, rt, 24 hrs; 단계 2: MeONa/MeOH.

출발 물질 2-아자아데닌은 [D. W. Wooley, Journal of Biological Chemistry, (1951), 189: 401]에 교시된 바와 같이 말로니트릴로부터 출발하여 제조할 수 있다.

실시예 2. 임의로 치환된 2'-C-분지형 리보푸라노실, -설폰닐 또는 사이클로펜타닐-2-아자퓨린.

표제 화합물을 도식 3,4에 따라 제조하거나 도식 7 또는 8에서의 적절하게 선택된 치환체 그룹의 보호를 통해 제조한다. 적절한 당 또는 사이클로펜탄 환 및 임의로 치환된 2-아자퓨린 염기를 사용하는 것을 제외하고 유사한 방식으로 화학식(I) 또는 (II)의 하기 뉴클레오시드를 제조할 수 있다:

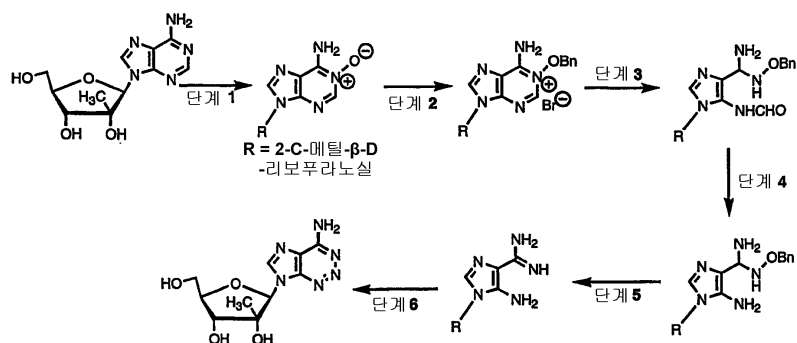


상기 식에서,

염기는 본 원 명세서에 기술된 바와 같은 화학식(A)-(G)의 것중 어느 것일 수 있고, R은 모노-, 디- 또는 트리포스포이트 형태로 존재할 수 있다.

다르게는, 상응하는 퓨린 염기로부터 2-아자퓨린을 제조하기 위하여 Dimroth 재배열을 사용할 수 있다. 이 반응에서 N-알킬화되거나 N-아릴화된 이미노 헤테로사이클을 그의 상응하는 알킬아미노 또는 아릴아미노 헤테로사이클로 재배열시킨다.

실시예 2a: 2'-C-메틸-2-아자아데노신



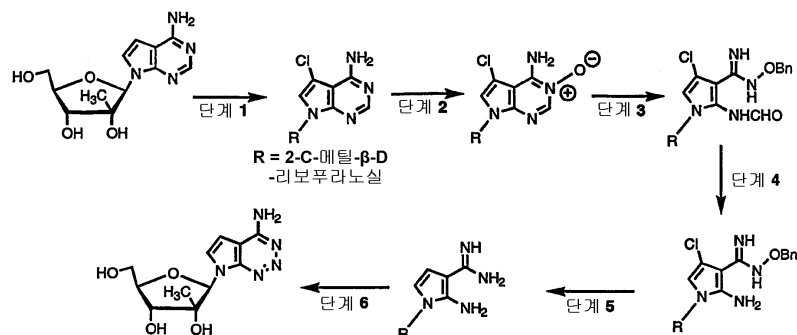
(2'-C-메틸아데노신으로부터 출발하는, [J. A. Montgomery, Nucleic Acid Chemistry, 1978, Part II, 681-685]의 방법에 따른 합성)

단계 1: H_2O_2 , AcOH, 80%; 단계2 : BnBr, DMAc, 단계 3: NaOH, H_2O , EtOH, 30%, 단계 4: NH_3/MeOH , 80°C, 2일, 60%; 단계 5: $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, 3 atm, MeOH, 30% 단계 6: . NaNO_2 , AcOH, H_2O , 50%.

4-아미노-7-(2-C-메틸-β-D-리보푸라노실) 이미다조 [4, 5-d]-v-트리아진(2'-C-메틸-2- 아자아데노신) : ^1H NMR (DMSO- d_6) 8 8.82 (s, 1H, H8), 7.97 (br, 2H, NH_2), 6.12 (s, 1H, H1'), 5.22-5. 51 (m, 3H, 30H), 3.70-4. 17 (m, 4H, H3', H4', 2H5'), 0.80 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR(DMSO- d_6)8 153, 146,142, 116,92, 83,79, 72,60,20. m/z (FAB > 0) 565 (2M+ H) + , 283(M+ H) + , (FAB < 0) 563(2M-H)⁻.

다르게는, 실시예 2.a의 최종 산물로서 제시된 2-아자아데노신은 2'-C-메틸아데노신로부터 출발하여 [J. A. Montgomery, Nucleic Acid Chemistry, 1978, Part II, 681-685]의 방법에 따르거나, AICA 리보사이드로부터 출발하여 [R. P. Panzica, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1972, 9 : 623- 628]에 교시된 바와 같은 합성 방법에서의 2-아자 이노신을 통해 제조할 수 있다.

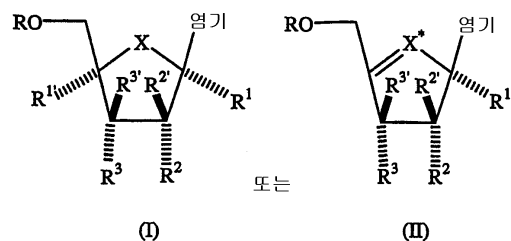
실시예 2b: 2'-C-메틸-피콜로-4-아미노-1, 2,3-트리아진



단계 1: NCS,DMF ; 단계 2: mCPBA,AcOH ; 단계 3: a) BnBr,DMAc ; b)NaOH, H₂O,EtOH, 단계 4: NH₃/MeOH, 80°C, 단계 5:H₂/Pd/C,MeOH ; 단계 6: NaNO₂,AcOH, H₂O.

실시예 3. 임의로 치환된 3'-C-분지형 리보푸라노실, -설폰닐 또는 사이클로펜타닐-2-아자퓨린.

표제 화합물을 도식 5, 6에 따라 제조하거나, 도식 8에서의 적절하게 선택된 치환체 그룹의 보호를 통해 제조된다. 적절한 당 또는 사이클로펜탄 환 및 임의로 치환된 2-아자퓨린 염기를 사용하는 것을 제외한 유사한 방식으로 화학식(I) 및 (II)의 하기 뉴클레오시드를 제조할 수 있다:



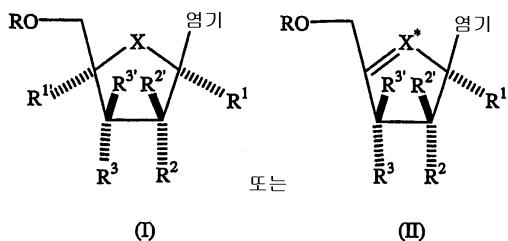
상기 식에서,

염기는 본 원 명세서에 기술된 바와 같은 화학식(A)-(G)의 것중 어느 것일 수 있고, R은 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 형태로 존재할 수 있다.

다르게는, 상응하는 퓨린 염기로부터 2-아자퓨린을 제조하기 위하여 Dimroth 재배열을 사용할 수 있다. 이 반응에서 N-알킬화되거나 N-아릴화된 이미노 헤테로사이클을 그의 상응하는 알킬아미노 또는 아릴아미노 헤테로사이클로 재배열시킨다.

실시예 4. 임의로 치환된 4'-C-분지형 리보푸라노실, -설폰닐 또는 사이클로펜타닐-2-아자퓨린.

표제 화합물을 상응하는 펜토디알도-푸라노스로부터 변형시켜 제조한다. 적절한 당 또는 사이클로펜탄 환 및 임의로 치환된 2-아자퓨린 염기를 사용하는 것을 제외한 유사한 방식으로 화학식(I) 및 (II)의 하기 뉴클레오시드를 제조할 수 있다:

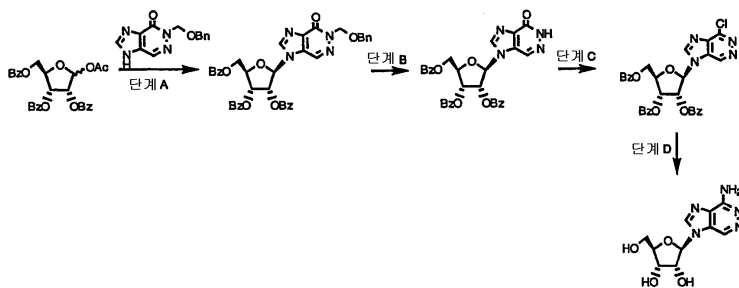


상기 식에서,

염기는 본 원 명세서에 기술된 바와 같은 화학식(A)-(G)의 것중 어느 것일 수 있고, R은 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 형태로 존재할 수 있다.

다르게는, 상응하는 퓨린 염기로부터 2-아자퓨린을 제조하기 위하여 Dimroth 재배열을 사용할 수 있다. 이 반응에서 N-알킬화되거나 N-아릴화된 이미노 헤테로사이클을 그의 상응하는 알킬아미노 또는 아릴아미노 헤테로사이클로 재배열시킨다.

실시예 5: 4-아미노-1-(β-D-리보푸라노실) 이미다조 [4,5-d] 피리다진의 합성



단계 A: 1-(2,3,5-트리-O-벤질-β-D-리보푸라노실)-5-벤질옥시메틸이미다조[4,5-d]피리다진-4-온:

5-벤질옥시메틸이미다조 [4, 5-d] 피리다진 (500 mg, 1.95 mmol) [제조에 대한 참조: [Journal of Heterocyclic Chemistry, 1984, Vol 21,481]]를 1시간동안 헥사메틸이실라잔 (6mL)에서 환류시키면서 가열하였다. 혼합물을 증발건조시키고 a

화합물을 증발건조시켜 얻은 황색 시럽을 수득하고 건성 1,2-디클로로에탄(20 mL)에 용해시켰다. 1-O-아세틸-2, 3,5-트리-O-벤질-β-D-리보푸라노오스 (1.04 g, 2.06 mmol) 및 염화 주석 (0.4 mL, 3.44 mmol)을 20℃에서 가하고 혼합물을 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 탄산수소나트륨 수용액에 붓고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 유기층을 증발건조시켜 황색 기포를 수득하였다. 조 산물을 용리제로서 n-헥산/에틸 아세테이트(3/2)를 사용하여 실리카겔상에서 정제하여 백색 분말로서 표제 화합물(703 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 4.39 (s, 2H, CH₂), 4.60 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 5.34 (dd, 2H, CH₂), 5.77-5.88 (m, 2H, H2' 및 H3'), 6.56 (m, 1H, H1'), 6.98-7.10 (m, 5H), 7.23-7.32 (m, 6H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.74-7.8 (m, 4H), 8.51 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

단계 B: 1-(2,3,5-트리-O-벤질-β-D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진-4-온:

-78℃에서 건성 디클로로메탄(25 mL)중 단계 B로부터의 화합물(500 mg, 0.7 mmol)을 포함하는 용액에 1M의 사전-냉각된(-78℃) 염화붕소 용액(5 mL)을 가하고 2시간동안 -78℃에서 교반하였다. 메탄올/디클로로메탄 (1/1) 혼합물을 -78℃에서, 이어서 20℃에서 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 증발건조시켜 황색 분말을 수득하였다. 조 산물을 용리제로서 n-헥산/에틸 아세테이트(3/2)를 사용하여 실리카겔상에서 정제하여 황색 분말로서 표제 화합물(400 mg)을 수득하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 4.77-4.98 (m, 3H, H4', 2H5'), 5.95-6.12 (m, 2H, H2' 및 H3'), 6.65 (m, 1H, H1'), 7.39-7.76 (m, 9H), 7.84-8.06 (m, 6H), 8.64-5.79 (m, 2H, H3 및 H8), 12.84 (br, 1H, NH).

Mass spectrum: m/z (FAB>0) 581 (M+H) $^+$, (FAB<0) 579 (M-H) $^-$

단계 C: 4-클로로-1-(2,3,5-트리-O-벤질- β -D-리보푸라노실) 이미다조[4,5-d]피리다진:

단계 B로부터 수득한 화합물(1.32 g, 2.27 mmol), N,N-디에틸아닐린(365 μL), 테트라부틸암모늄 클로라이드(1.2 g), 새로 증류된 포스포러스 클로라이드(1.3 L) 및 무수 아세트니트릴 (17mL)을 포함하는 용액을 1시간동안 90 $^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 크랙키드 아이스/물상에 부었다. 수층을 디클로로메탄(3x60mL)으로 추출하였다. 유기층을 5%의 탄산 수소 나트륨, 물로 세척하고 증발건조시켰다. 조 산물을 용리제로서 n-헥산/에틸 아세테이트(3/1)를 사용하여 실리카겔상에서 정제하여 황색 분말로서 표제 화합물(404 mg)을 수득하였다.

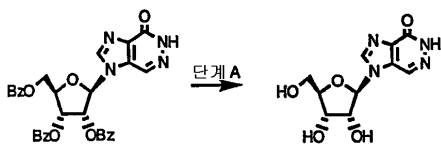
^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 4.82-6.87 (m, 2H), 4.9-6.95 (m, 1H), 6.0-6.08 (m, 1H), 6.12-6.19 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, J= 5.2 Hz, H1'), 7.47-7.73 (m, 9H), 7.88-8.12 (m, 6H), 9.10 (s, 1H, H8), 9.90 (s, 1H, H3)

단계 D: 4-아미노-1-(D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진:

단계 C로부터의 화합물(420 mg, 0.7 mmol)을 메탄올중 암모니아 용액에 가하고 6시간동안 150 $^\circ\text{C}$ 에서 스틸 밤(bomb)에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발건조시켜 갈색 오일을 수득하고 용리제로서 물을 사용하여 실리카겔 역상(C18)에서 정제하여 황색 분말로서 표제 화합물(50 mg)을 수득하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 3.58-4.48 (m, 5H, H2', H3', H4', 2H5'), 5.14-5.68 (m, 3H, 3xOH), 5.90 (s, 1H, H1'), 6.61 (br, 2H, NH $_2$), 8.59 (s, 1H, H8), 9.12 (s, 1H, H3)

실시예 6. 1-(β -D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진-4-온의 합성

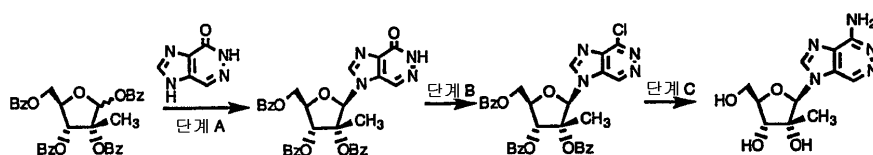


1-(2,3,5-트리-O-벤질- β -D-리보푸라노실) 이미다조 [4,5-d] 피리다진-4-온 (555 mg, 0.9 mmol)을 메탄올 (25 mL) 중 소듐 메틸레이트 (205 mg) 용액에 가하고 2시간동안 20 $^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발건조시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수층을 가압하에 농축시켰다. 조 산물을 용리제로서 물을 사용하여 실리카겔 역상(C18)에서 정제하여 백색 분말로서 표제 화합물(220 mg)을 수득하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 3.59-3.62 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 5.16-5.72 (m, 3H, 3xOH), 5.91 (s, 1H, H1'), 8.52 (s, 1H, H8), 8.68 (s, 1H, H3), 12.75 (br, 1H, NH).

Mass spectrum: m/z (FAB>0) 537 (2M+H) $^+$, 269 (M+H) $^+$, (FAB<0) 535 (2M+H) $^+$, 267 (M-H) $^-$

실시예 7. 4-아미노-1-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실) 이미다조[4,5-d]피리다진



단계 A: 1-(2-c-메틸-2,3,5-트리-o-벤질- β -D-리보푸라노실) 이미다조[4,5-d]피리다진-4-온

20℃에서 건성 아세트니트릴 (35 mL)중 이미다조 [4, 5-d] 피리다진 (3.48 g, 25.5 mmol)[제조를 위한 참조: Journal of Heterocyclic Chemistry, 1969, Vol 6. 93]를 1, 2,3,5-테트라-O-벤질-2-C-메틸-β-D-리보푸라노오스 (14.48 g, 25.0 mmol)에 가하고 15분동안 교반하였다. DBU (11.5 mL, 76.3 mmol)를 0℃에서 가하고 용액을 15분동안 0℃에서 교반하였다. TMSOTf (24.7 mL, 127.8 mmol)를 0℃에서 가하고 혼합물을 20시간동안 80℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 탄산수소나트륨 수용액에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 증발건조시켜 황색 분말을 수득하였다. 조 산물을 용리제로서 디클로로메탄/메탄올 (99.3/0.7)을 사용하여 실리카겔상에서 정제하여 옅은 황색 분말을 수득하고 이소프로판올로부터 결정화하여 백색 분말로서 표제 화합물(2.45 g)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.48 (s, 3H, CH₃), 4.75-4.96 (m, 3H, H4', 2H5'), 5.81 (d, 1H, J= 5.5 Hz, H3'), 6.99 (s, 1H, H1'), 7.39-7.72 (m, 9H), 7.92-8.08 (m, 6H), 8.64 (s, 1H, H8), 8.71 (s, 1H, H3), 12.89 (br, 1H, NH).

Mass spectrum: m/z (FAB>0) 1189 (2M+H)⁺, 585 (M+H)⁺, (FAB<0) 593 (M-H)⁻

단계 B: 4-클로로-1-(2-C-메틸-2,3,5-트리-O-벤질-β-D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진 :

단계 A로부터의 화합물 (300 mg, 0.50 mmol), 새로 증류된 포스포러스 클로라이드(24 mL)를 포함하는 용액을 1시간동안 환류시키면서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발건조시켰다. 디클로로메탄을 잔류물에 가하고 유기층을 크래키드 아이스/물상에 부었다. 수층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 5% 탄산수소나트륨, 물로 세척하고 증발건조시켰다. 조 산물을 용리제로서 디에틸 에테르/페트롤 에테르 (1/1)을 사용하여 실리카겔상에서 정제하여 백색 분말로서 표제 화합물 (295 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.5 (s, 3H, CH₃), 4.8-5.0 (m, 3H, H4', 2H5'), 5.85 (d, 1H, J= 5.5 Hz, H3'), 7.15 (s, 1H, H1'), 7.38-8.08 (m, 15H), 9.15 (s, 1H, H8), 9.90 (s, 1H, H3)

단계 C: 4-아미노-1-(2-C-메틸-β-D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진:

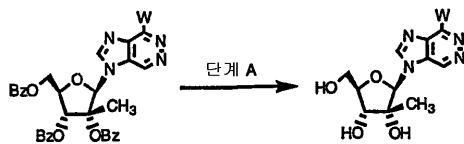
단계 B로부터의 화합물(590 mg, 0.96 mmol)을 메탄올중 암모니아 용액에 가하고 6시간동안 150℃에서 스틸 밤에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발건조시켜 메탄올을 제거하였다. 조 산물을 용리제로서 물을 사용하여 실리카겔 역상(C18)에서 정제하여 백색 분말로서 표제 화합물(35 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.70 (s, 3H, CH₃), 3.64-3.98 (m, 4H, H3', H4', 2H5'), 5.23-5.44 (m, 3H, 3OH), 5.98 (s, 1H, H1'), 6.63 (br, 2H, NH₂), 8.68 (s, 1H, H8), 9.05 (s, 1H, H3)

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 155, 143, 132, 131, 129, 93, 83, 79, 72, 20.

Mass spectrum: m/z (FAB>0) 282 (M+H)⁺, (FAB<0) 280 (M-H)⁻

실시예 8: 4-치환된-1-(2-C-메틸-β-D-리보푸라노실) 이미다조 [4,5-d]피리다진



W	단계 A	산물
OH	NaOMe, MeOH 100°C, 24 h	
Cl	NH ₂ /MeOH 20°C, 48 h	

1-(2-C-메틸-β-D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진-4-온 :

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.17 (s, 3H, CH₃), 3.44-3.59 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 4.11-4.21 (m, 1H), 4.8-5.4 (m, 3H, 3OH), 6.05 (s, 1H, H1'), 8.35 (s, 1H, H8), 8.37 (s, 1H, H3), 12.67 (br, 1H, NH).

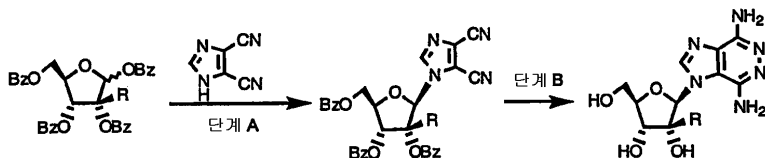
Mass spectrum: *m/z* (FAB>0) 283 (2M+H)⁺, 281 (M+H)⁺

4-클로로-1-(2-C-메틸-β-D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.72 (s, 3H, CH₃), 3.69-4.06 (m, 4H, H3', H4', 2H5'), 5.34-5.51 (m, 3H, 3OH), 6.19 (s, 1H, H1'), 9.18 (s, 1H, H8), 9.87 (s, 1H, H3)

Mass spectrum: *m/z* (FAB>0) 301 (M+H)⁺, (FAB<0) 299 (M-H)⁻

실시예 9: 4, 7-디아미노-이미다조[4, S-d]피리다진 뉴클레오시드 유도체



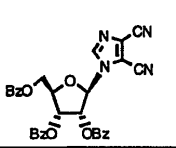
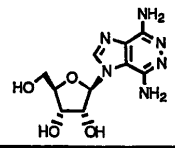
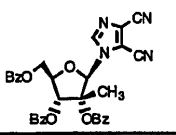
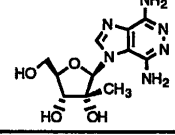
단계 A:

20°C에서 건성 DMF(0.2M)중 4,5-디시아노이미다졸(1당량)[제조를 위한 참조: Journal of Organic Chemistry, 1976, Vol 41, 713] 현탁액에 보호된 β-D-리보푸라노오스 유도체(1당량)을 가하였다. DBU(3당량)을 0°C에서 가하고 혼합물을 1시간동안 60°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 탄산수소나트륨 수용액에 붓고 디클로로메탄에 의해 추출하였다. 유기층을 증발건조시켜 황색 분말을 수득하였다. 조 산물을 용리제로서 디에틸 에테르/페트롤 에테르를 사용하여 실리카겔상에서 정제하여 표제 화합물(하기 표 1 참조)을 수득하였다.

단계 B:

단계 A로부터의 화합물(1당량)을 하이드라진 모노하이드레이트(20당량) 및 아세트산(1.4당량)과 함께 75°C에서 수시간 동안 교반하였다(하기 표 1 참조). 반응 혼합물을 물에 부었다. 수층을 디클로로메탄으로 세척하고 가압하에 증발시켰다. 잔류물을 역상 칼럼상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(하기 표 1 참조)

표 1:

R	단계 A로부터의 산물	수율(단계A)	실험 (단계B)	단계 B로부터의 산물	수율(단계A)
H		63 %	75°C 1.5h.		58 % (백색 분말)
CH ₃		62 %	75°C 20h.		15 % (백색 분말)

4,7-디아미노-1-β-D-리보푸라노실이미다조 [4,5-d]피리다진:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.58-4.32 (m, 5H, H2', H3', H4', 2H5'), 5.10-5.90 (br, 7H, 2NH₂, 3OH), 6.11 (s, 1H, H1'), 8.50 (s, 1H, H8)

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 151, 144, 142, 132, 122, 89, 86, 75, 70, 61.

Mass spectrum: *m/z* (FAB>0) 283 (M+H)⁺, (FAB<0) 281 (M-H)⁻

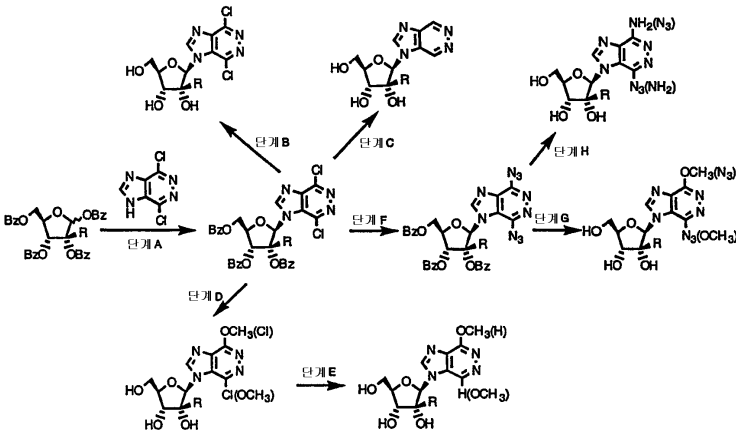
4,7-디아미노-1-(2-C-메틸-β-D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.75 (s, 3H, CH₃), 3.67-3.76 (m, 1H), 3.84-3.94 (m, 3H), 5.32 (m, 3H, 3OH), 5.43 (br, 1H, NH₂), 5.71 (br, 1H, NH₂), 6.21 (s, 1H, H1'), 8.78 (s, 1H, H8)

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 151, 144, 142, 132, 123, 92, 83, 78, 71, 59, 20.

Mass spectrum: *m/z* (FAB>0) 593 (2M+H)⁺, 297 (M+H)⁺, (FAB<0) 295 (M-H)⁻

실시예 10: 4,7-이치환된-이미다조[4,5-d]피리다진 뉴클레오시드의 합성



단계 A : 보호된 4,7-디클로로이미다조[4,5-d]피리다진 뉴클레오시드의 일반 제조 방법:

4,7-디클로로이미다조[4,5-d]피리다진 [Journal of Heterocyclic Chemistry, 1968, Vol 5,13 참조](1 당량)을 12시간 동안 헥사메틸이실라잔증 환류 가열시켰다. 혼합물을 증발건조시켜 고체를 수득하고 1,2-디클로로에탄에 용해시켰다. 20°C에서 보호된 β-D-리보푸라노오스 유도체 (1.1 당량) 및 염화 주석(1.4 당량)을 가하고 용액을 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 탄산수소나트륨 수용액에 붓고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 유기층을 증발건조시켰다. 조 산물을 용리제로서 디클로로메탄/아세톤 (40/1)을 사용하여 실리카겔상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(참조, 하기 표 2).

단계 B: 4,7-디클로로이미다조[4,5-d]피리다진 뉴클레오시드의 일반 제조 방법:

단계 A로부터의 화합물(1 당량)을 수시간동안 메탄올중 소듐 메톡시드(0.1 당량)와 함께 교반하였다. 반응 혼합물을 가압하에 증발시켰다. 물을 잔류물에 가하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 세척하고 가압하에 증발시켰다. 잔류물을 역상 칼럼상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(하기 표 2 참조).

단계 C: 이미다조[4, 5-d]피리다진 뉴클레오시드의 일반 제조 방법:

단계 A로부터의 화합물이 다 소비될 때까지 수소하에서 아세틸 아세테이트중 단계 A로부터의 화합물(1 당량), 목탄상의 팔라듐(10%), 소듐 아세테이트 (4.2 당량) 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 가압하에 증발시키고 실리카겔상에서 정제하여 보호된 표제 화합물을 수득하고 메탄올중 소듐 메톡시드(3.3당량)와 함께 교반하였다. 보호된 표제 반응 혼합물을 가압하에 증발시켰다. 물을 잔류물에 가하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 세척하고 가압하에 증발시켰다. 잔류물을 역상 칼럼상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(하기 표 2 참조).

단계 D: 클로로-메톡시-이미다조[4,5-d]피리다진 뉴클레오시드의 일반 제조 방법:

단계 A로부터의 화합물 (1 당량)을 수시간동안 20℃에서 메탄올중 소듐 메톡시드 (3.3 당량)와 교반하였다. 보호된 표제 반응 혼합물을 가압하에 증발시켰다. 물을 잔류물에 가하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 세척하고 가압하에 증발시켰다. 잔류물을 역상 칼럼상에서 정제하여 위치특이성을 갖지 않는 화합물을 수득하였다(하기 표 2 참조).

단계 E: 메톡시-이미다조[4,5-d]피리다진 뉴클레오시드의 일반 제조 방법:

단계 A로부터의 화합물이 모두 소비될 때까지 수소하에서 물/에탄올 (1/1)중 단계 D로부터의 화합물(1 당량), 목탄상의 팔라듐(10%), 소듐 아세테이트 (4.2 당량) 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물 가압하에 증발시키고 역상 칼럼상에서 정제시켜 위치특이성을 갖지 않는 화합물을 수득하였다 (하기 표 2 참조).

단계 F: 보호된 4,7-디아지도이미다조[4, 5-d]피리다진 뉴클레오시드의 일반 제조 방법:

50℃에서 단계 A로부터의 화합물 (1 당량)을 DMF중 소듐 아지드 (1.5 당량)로 처리하였다. 물을 혼합물에 가하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 압력하에 증발시켰다. 조 산물을 용리제로서 디에틸 에테르/페트롤 에테르(7/3)를 사용하여 실리카겔상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(하기 표 2 참조)..

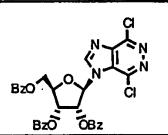
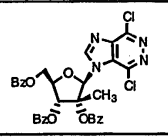
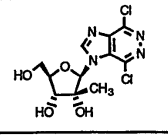
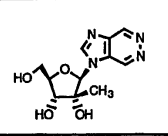
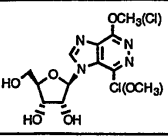
단계 G: 아지도-메톡시-이미다조[4, 5-d]피리다진 뉴클레오시드의 일반 제조 방법:

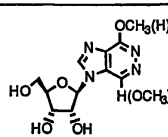
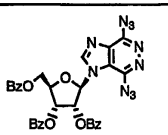
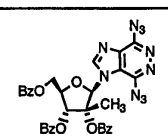
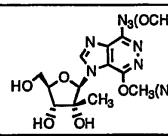
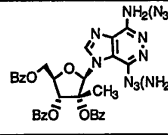
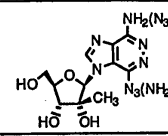
단계 F로부터의 화합물을 메탄올중 소듐 메톡시드(1 당량)과 함께 50℃에서 교반하였다. 보호된 표제 반응 혼합물을 가압하에 증발시켰다. 물을 잔류물에 가하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 세척하고 가압하에 증발시켰다. 용리제로서 물/아세토니트릴을 사용하여 역상 칼럼상에서 잔류물을 정제하여 위치특이성을 갖지 않는 화합물을 수득하였다 (하기 표 2 참조).

단계 H: 아미노-아지도-이미다조[4, 5-d]피리다진 뉴클레오시드의 제조의 일반 제조 방법:

에탈 아세테이트중 단계 F로부터의 화합물(1 당량), 목탄상의 팔라듐 (10%), 소듐 아세테이트 (4.2 당량)의 혼합물을 단계 F로부터의 화합물이 소비될 때까지 수소하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트상에서 여과하고 가압하에 증발시켰다. 실리카 겔상에서 조상물을 정제하여 위치특이성을 갖지 않는 보호된 표제 화합물을 수득하였다(하기 표 1 참조). 본 화합물을 메탄올중 소듐 메톡시드 (3 당량)와 함께 교반하였다. 보호된 표제 반응 혼합물을 가압하에 증발시켰다. 물을 잔류물에 가하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 세척하고 가압하에 증발시켰다. 잔류물을 역상 칼럼상에서 정제하여 위치특이성을 갖지 않는 화합물을 수득하였다 (하기 표 2 참조).

표 2:

실험	산물	수율
단계 A		60 % (백색 분말)
단계 A		34 % (백색 분말)
단계 B		(백색 분말)
단계 C		71 % (백색 분말)
단계 D		55 % (백색 분말)

실험	산물	수율
단계 E		55 % (백색 분말)
단계 F		50 % (백색 분말)
단계 F		50 % (백색 분말)
단계 G		36 % (백색 분말)
단계 H		98 % (백색 분말)
단계 H		49 % (백색 분말)

4,7-디클로로-1-(2,3,5-트리-O-벤질-β-D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 4.8-5.0 (m, 3H, H4', 2H5'), 6.05 (s, 1H, H3'), 6.25 (s, 1H, H2'), 7.1 (d, 1H, J = 4 Hz, H1'), 7.4-8.0 (m, 15H), 9.25 (s, 1H, H8).

질량 스펙트럼: m/z (FAB>0) 633 (M+H)⁺

4,7-디클로로-1-(2-C-메틸-2,3,5-트리-O-벤질-β-D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진 :

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.65 (s, 3H, CH₃), 4.9-5.0 (m, 3H, H4', 2H5'), 5.8 (s, 1H, H3'), 7.35-8.05 (m, 16H including H1'), 9.3 (s, 1H, H8).

4,7-디클로로-1-(2-C-메틸-β-D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.84 (s, 3H, CH₃), 3.77 (m, 1H), 3.88-4.04 (m, 3H), 5.30-5.60 (m, 3H, OH), 6.5 (s, 1H, H1'), 9.44 (s, 1H, H8).

1-(2-C-메틸-β-D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진 :

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.80 (s, 3H, CH₃), 3.75 (m, 1H), 3.80-4.00 (m, 3H), 5.40 (br, 3H, OH), 6.2 (s, 1H, H1'), 9.0 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.85 (s, 1H).

7-클로로-4-메톡시-1-β-D-리보푸라노실이미다조[4,5-d]피리다진 또는 4-클로로-7- 메톡시-1-β-D-리보푸라노실 이미다조[4,5-d]피리다진 :

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.6-4.5 (m, 8H, 2H5', H4', H3', H2', OCH₃), 5.40 (m, 3H, OH), 6.2 (s, 1H, H1'), 9.0 (s, 1H, H8).

675 (2M+H)⁺, 질량 스펙트럼: m/z (FAB>0) 317 (M+H)⁺, (FAB<0) 315 (M-H)⁻

4-메톡시-1-β-D-리보푸라노실이미다조[4,5-d]피리다진 또는 7-메톡시-1-β-D-리보푸라노실 이미다조[4,5-d]피리다진:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3.54-3.79 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.15 (m, 1H, H3'), 4.2 (s, 3H, OCH₃), 4.4 (m, 1H, H2'), 5.05-5.70 (m, 3H, OH), 6.2 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H1'), 8.95 (s, 1H), 9.3 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 154, 145, 143, 142, 121, 90, 85, 75, 70, 61, 55.

질량 스펙트럼: m/z (FAB>0) 283 (M+H)⁺, (FAB<0) 281 (M-H)⁻

4, 7-di아지도-1-(2,3,5-트리-O-벤질-β-D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 4.81-5.1 (m, 3H, H4', 2H5'), 6.24-6.49 (m, 2H, H2', H3'), 7.2 (d, 1H, J = 5 Hz, H1'), 7.4-8.0 (m, 15H), 9.12 (s, 1H, H8).

질량 스펙트럼: m/z (FAB>0) 647 (M+H)⁺

4,7-디아지도-1-(2-C-메틸-2,3,5-트리-O-벤질-β-D-리보푸라노실)이미다조[4, 5-d]피리다진 :

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.6 (s, 3H, CH₃), 4.96 (m, 3H, H4', 2H5'), 6.02 (m, 1H, H3'), 7.24 (s, 1H, H1'), 7.40-7.52 (m, 6H), 7.60-7.71 (m, 3H), 7.93-8.1 (m, 6H), 9.10 (s, 1H, H8).

질량 스펙트럼: m/z (FAB>0) 661 (M+H)⁺

4-아지도-7-메톡시-(2-C-메틸-β-D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진 또는 7-아지도- 4-메톡시-1-(2-C-메틸-β-D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진 :

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 0.75 (s, 3H, CH_3), 3.70-3.98 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.2 (s, 3H, OCH_3), 5.32-5.61 (br, 3H, OH), 6.36 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz, $\text{H1}'$), 9.18 (s, 1H, H8),

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 156, 143, 136, 129, 123, 94, 83, 79, 71, 59, 57, 20.

질량 스펙트럼: m/z (FAB>0) 675 ($2\text{M}+\text{H}$) $^+$, 338 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, (FAB<0) 673 ($2\text{M}-\text{H}$) $^-$, 336 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

4-아미노-7-아지도-1-(2-C-메틸-2,3,5-트리-O-벤질- β -D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진 또는 7-아미노-4-아지도-1-(2-C-메틸-2,3,5-트리-O-벤질- β -D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진 :

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 01.64 (s, 3H, CH_3), 4.95 (m, 3H), 6.06 (m, 1H, $\text{H3}'$), 7.18 (s, 1H, $\text{H1}'$), 7.40-7.52 (m, 6H), 7.63-7.74 (m, 5H, including NH_2), 7.91-8.04 (m, 6H), 8.96 (s, 1H, H8),

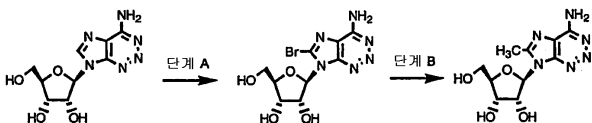
질량 스펙트럼: m/z (FAB>0) 1269 ($2\text{M}+\text{H}$) $^+$, 635 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, (FAB<0) 633 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

4-아미노-7-아지도-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진 또는 7-아미노-4-아지도-1-(2-C-메틸- β -D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]피리다진 :

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 0.75 (s, 3H, CH_3), 3.65-4.15 (m, 4H), 5.30-5.55 (br, 3H, 3xOH), 6.27 (s, 1H, $\text{H1}'$), 7.63 (br, 2H, NH_2), 9.03 (s, 1H, H8),

질량 스펙트럼: m/z (FAB>0) 323 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, (FAB<0) 321 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

실시예 11: 4-아미노-6-치환된-이미다조[4,5-d]-v-트리아진 뉴클레오시드의 합성



단계 A: 4-아미노-6-브로모-7-(β -D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]-v-트리아진:

2-아자아데노신[제조, 참조 특허 WO01/16149, 2001](70 mg, 0.26 mmol)을 0.5M의 소듐 아세테이트 용액(1.4 mL)에 가하였다. 2-아자아데노신이 용해될 때까지 용액을 가열시켰다. 브롬 용액(10 mL의 물중 100 L의 Br_2)(6.3 mL, 1.22 mmol)을 가하고 혼합물을 3일동안 20 $^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 두번째 부분의 브롬 용액(6.3 mL, 1.22 mmol)을 가하고 혼합물을 3시간동안 20 $^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발건조시켰다. 조 산물을 용리제로서 물/아세트니트릴(9/1)을 사용하여 실리카겔 역상(C18)상에서 정제하여 황색 분말로서 표제 화합물을 수득하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 3.55 (m, 1H, H_5'), 3.71 (m, 1H, H_5'), 4.01 (m, 1H, H_4'), 4.31 (m, 1H, H_3'), 5.17 (m, 1H, H_2'), 5.19 (m, 1H, OH), 5.36 (m, 1H, OH), 5.58 (m, 1H, OH), 5.93 (d, 1H, $J=6.47$ Hz, H_1'), 8.08 (br, 2H, NH_2).

질량 스펙트럼: m/z (FAB>0) 349 ($\text{M}+2\text{H}$) $^+$, m/z (FAB<0) 345 ($\text{M}-2\text{H}$) $^-$.

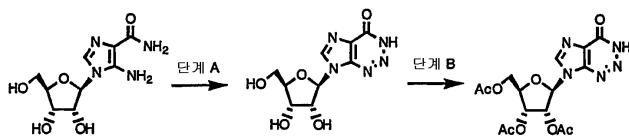
단계 B: 4-아미노-6-메틸-7-(β -D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]-v-트리아진:

단계 A로부터의 화합물 (112 mg, 0.3 mmol)을 16시간동안 헥사메틸이실라잔 (15mL)에서 환류하에 가열하였다. 혼합물을 증발건조시켜 시럽을 수득하고 건성 THE (12mL)에 용해시켰다. PPh_3 (10mg ; 0.04 mmol), PdCl_2 (3.5 mg; 0.02 mmol) 및 AlMe_3 (100 μL ; 0.94 mmol)을 가하였다. 혼합물을 5시간동안 환류시켰다. 혼합물을 증발건조시켰다. 조 산물을 염화암모늄의 존재하에 메탄올(30 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 증발건조시키고 잔류물을 용리제로서 물/아세트니트릴(9/1 내지 6/4)을 사용하여 실리카겔 역상(C18)상에서 정제하여 황색 분말로서 표제 화합물(35 mg)을 수득하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.67 (s, 3H, CH_3), 3.60 (m, 1H, H_5'), 3.72 (m, 1H, H_5'), 4.03 (m, 1H, H_4'), 4.24 (m, 1H, H_3'), 4.93 (m, 1H, H_2'), 5.48 (m, 3H, OH), 5.92 (d, 1H, $\text{J}=6.82$ Hz, H_1'), 7.78 (br, 2H, NH_2).

질량 스펙트럼: m/z (FAB>0) (FAB>0) 283 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, m/z (FAB<0) 281 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

실시예 12: 이미다조[4,5-d]-v-트리아진-4-온 뉴클레오시드의 합성



단계 A : 7-(β -D-리보푸라노실)이미다조[4, 5-d]-v-트리아진-4-온 :

AICAR [제조: 참조 Synthesis, 2003. No 17,2639](1 g, 3.87 mmol)을 -30°C 에서 6N 염산 용액(25mL)에 가하였다. 3M의 질산 용액(4 ml, 11.62 mmol)을 가하고 혼합물을 2시간동안 -30°C 에서 교반하였다. 앞서 냉각(-30°C)된 에탄올 용액(25 mL)을 가하였다. -20°C 에서 암모니아(28%) 용액을 pH=7로 가하였다. 반응 혼합물을 증발건조시켰다. 조 산물을 용리제로서 물을 사용하여 실리카겔 역상(C18)에서 정제하여 백색 분말로서 표제 화합물(0.81gr)을 사용하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 3.58 (d, 1H, $\text{J}=11.85$ Hz, H_5'), 3.70 (d, 1H, $\text{J}=11.85$ Hz, H_5'), 4.00 (dd, 1H, $\text{J}=3.92$ Hz, 4.02Hz, H_4'), 4.18 (dd, 1H, $\text{J}=4.27$ Hz, 4.78Hz, H_3'), 4.54 (dd, 1H, $\text{J}=4.86$ Hz, 5.19Hz, H_2'), 5.18 (br, 1H, OH), 5.35 (br, 1H, OH), 5.73 (br, 1H, OH), 6.08 (d, 1H, $\text{J}=5.11$ Hz, H_1'), 8.65 (s, 1H, H_8).

단계 B: 7-(2,3,5-트리-O-아세틸- β -D-리보푸라노실)이미다조[4,5-d]-v-트리아진-4-온:

T단계 A로부터의 화합물 (1.68 gr, 6.24 mmol)을 피리딘 (20 mL)중에서 교반하였다. 아세트산 무수물(2.3 ml, 25 mmol)을 가하고 혼합물을 20°C 에서 16시간동안 교반하였다. 혼합물을 증발건조시키고 물에 용해된 시럽을 수득하였다. 수층을 아세틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 유기층을 증발건조시켜 갈색 기포로서 표제 화합물(1.5 gr)을 수득하였다.

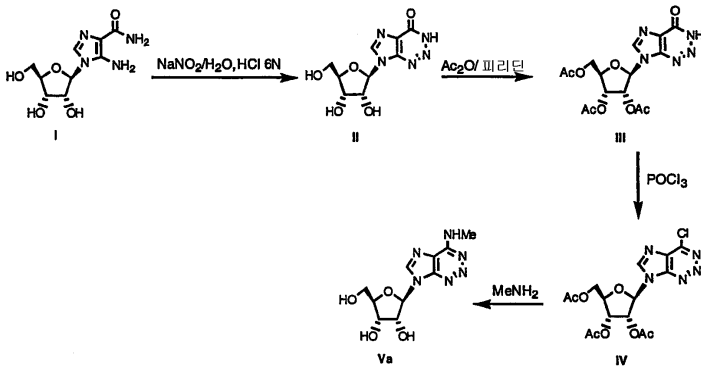
^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.04 (s, 3H, COCH_3), 2.09 (s, 3H, COCH_3), 2.10 (s, 3H, COCH_3), 4.39 (m, 3H, 2x H_5' et H_4'), 5.53 (dd, 1H, $\text{J}=4.39$ Hz, 5.4Hz, H_3'), 5.80 (t, 1H, $\text{J}=5.4$ Hz, H_2'), 6.26 (d, 1H, $\text{J}=5.4$ Hz, H_1'), 8.15 (s, 1H, H_8).

실시예 13: 리보푸라노실-퓨린 유사체 합성의 대체 방법

I. 4-메틸아미노-7-(β -D-리보푸라노실) 이미다조 [4, 5-d]-v-트리아진:

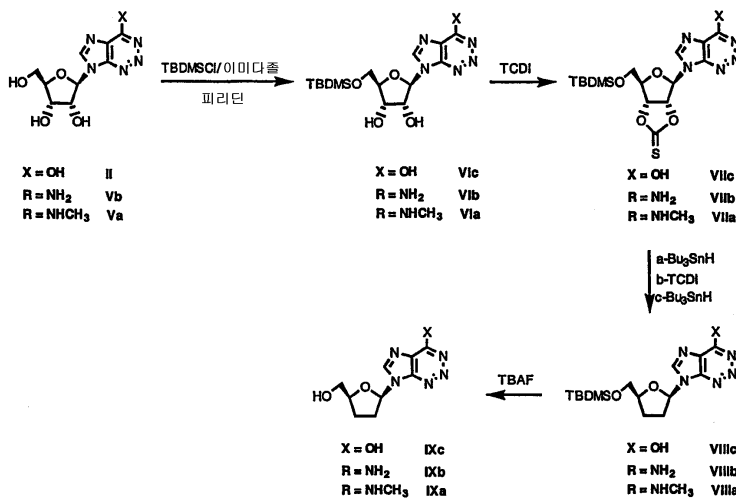
4-메틸아미노-7-(β -D-리보푸라노실)이미다조 [4,5-d]-v-트리아진 Va를 하기 방법에 따라 제조할 수 있고, 여기에서, 사용된 출발 물질은 AICAR I이다. AICAR은 [Y. Yamamoto and N. Kohyama, Synthesis, 2003,17 : 2639-2646]의 공개된 합성 방법에 따라 제조할 수 있다.

4-메틸아미노-7-(β -D-리보푸라노실) 이미다조 [4, 5-d]-v-트리아진 Va의 다른 합성은 [L. Townsend and Co, 뉴클레오시드s, Nucleotides & Nucleic Acids, 2000,19(1 & 2) : 39-68]의 공개 합성법에 따라 2-아자이노신 II으로부터 기술되어 있다.



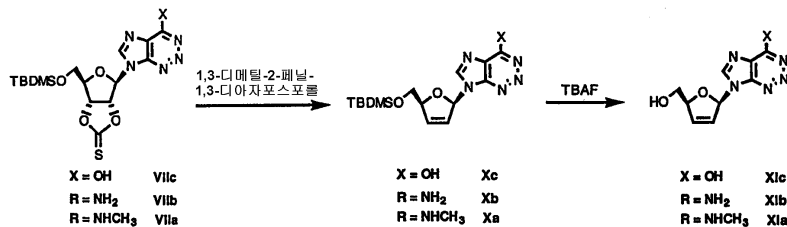
II. 4-치환된-7-(2,3-디테옥시-β-D-글리세로-펜토푸라노실)-이미다조-[4,5-d]-v-트리아진유도체 화합물의 제조:

4-치환된-7-(2,3-디테옥시-β-D-글리세로-펜토푸라노실) 이미다조 [4,5-d]-v-트리아진 화합물 IXa, IXb 및 IXc는 [R. Panzica and Co, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1999, 7 : 2373-2379]의 공개된 합성 방법에 따라 제조할 수 있다.



III. 4-치환된-7-(2,3-디테옥시-β-D-글리세로-펜트-2-엔-푸라노실)-이미다조-[4,5-d]-v-트리아진유도체 화합물:

4-치환된-7-(2,3-디테옥시-β-D-글리세로-펜트-2-엔-푸라노실) 이미다조 [4,5-d]-v-트리아진유도체 화합물 XIa, XIb 및 XIc를 하기 합성 방법에 따라 제조할 수 있다:



실시예 14: 뉴클레오시드의 활성 트리포스페이트로의 포스포릴화 에세이

화합물의 세포 대사를 결정하기 위하여, HepG2 세포를 ATCC(American Type Culture Collection)(Rockville, MD)로부터 수득하고, 225 cm² 조직 배양 플라스크에 넣어 비필수 아미노산, 1% 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 최소 필수 배지에서 증식시켰다. 배지를 3일마다 새것으로 교환하고, 세포를 1주일마다 한번씩 계대배양하였다. 트립신-EDTA 30 ml에 10 분 노출시키고 배지로 3회 연속 세척하여 부착 단층을 분리시킨 후, 융합 HepG2 세포를 6-웰 플레이트에서 웰당 2.5 x 10⁶ 세포 밀도로 시딩하고, [³H] 표지된 활성 화합물(500 dpm/pmol) 10 μM에 정해진 시간동안 노출시켰다. 세포를

5% CO₂ 분위기하에 37 °C로 유지하였다. 선택된 시간대에, 세포를 빙냉 포스페이트-완충 염수(PBS)로 3회 세척하였다. 세포 펠렛을 -20 °C에서 60% 메탄올과 밤새 배양한 후, 빙조에서 1 시간동안 냉메탄올 20 μ l로 추출하여 세포내 활성 화합물 및 그의 각각의 대사물을 추출하였다. 그후, 추출물을 합해 온화한 필터 기류하에 건조시킨 다음, -20 °C에서 HPLC 분석때까지 저장하였다.

실시예 15 : 사이노물거스 원숭이에서 생체이용성 에세이

조사 시작 1주일전에, 혈액 채취를 용이하게 하고 혈액학 및 혈청 화학 평가를 포함한 물리적 조사를 행하기 위하여, 사이노물거스 원숭이에 만성 정맥 카테터 및 피하 정맥 접근 포트(VAP)를 수술로 이식한 후, 체중을 기록하였다. 각 원숭이(총 여섯마리)에 각 활성 화합물을 5 mg/mL의 투여 농도로 10 mg/kg의 용량 수준으로 정맥내 볼루스(3마리 원숭이, IV) 또는 경구 가비지(3마리 원숭이, PO)로 투여하여 약 250 μ Ci의 ³H 활성을 수용시켰다. 투여전에 각 투약 시린지의 무게를 달아 투여되는 제제의 양을 중량적으로 측정하였다. 소변 샘플을 정해진 간격으로 팬 캐치를 통해 수집하여(투여전 약 18-0 시간, 투여후 0-4, 4-8 및 8-12 시간) 처리하였다. 또한, 혈액 샘플을 만성 정맥 카테터 및 VAP를 통하거나, 또는 만성 정맥 카테터 방법이 가능하지 않은 경우 말초 혈관으로부터 수집하였다(투여전, 투여후 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 6, 8, 12 및 24 시간). 혈액 및 소변 샘플에 대해 최대 농도(C_{max}), 최대 농도에 도달하는 시간(T_{max}), 곡선 아래 면적(AUC), 투약 농도의 반감기(T_{1/2}), 클리어런스(CL), 정상 상태 부피 및 분포(V_{ss}) 및 생체이용성(F)을 분석하였다.

실시예 16: 골수 세포독성 에세이

건강한 정상인 지원자에게서 인간 골수 세포를 채취하고, Sommadossi J-P, Carlisle R. "Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine for normal human hematopoietic progenitor cell *in vitro*" *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1987; 31: 452-454; 및 Sommadossi J-P, Schinazi RF, Chu CK, Xie M-Y. "Comparison of cytotoxicity of the (-) -and (+) -enantiomer of 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine in normal human bone marrow progenitor cells" *Biochemical Pharmacology* 1992; 44: 1921-1925에 기술된 바와 같이 Ficoll-Hypaque 구배 원심분리에 의해 단핵 집단을 분리하였다. 이층 소프트 아가 또는 메틸셀룰로즈 방법을 이용하여 CFU-GM 및 BFU-E에 대한 배양 분석을 수행하였다. 약물을 조직 배양 배지로 희석하고 여과하였다. 공기중 5% CO₂의 습윤 대기중에 37 °C에서 14 내지 18 일후, 도립 현미경을 이용하여 50 보다 많은 세포 콜로니를 계수하였다. 결과를 용매 대조 배지에 대한 약물 존재하의 콜로니 형성 저해율(%)로 나타내었다.

실시예 17: 미토콘드리아 독성 시험

HepG2 세포를 상술한 12-웰 플레이트에서 배양하고, Pan-Zhou X-R, Cui L, Zhou X-J, Sommadossi J-P, Darley-Usmer VM. "Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells" *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44: 496-503에 교시된 바와 같이 다양한 약물 농도에 노출시켰다. 4 시간 약물 노출후 배양 배지에서의 락트산 수준을 Boehringer 락트산 에세이 키트를 사용하여 측정하였다. 락트산 수준을 혈구계 카운트로 측정된 세포수로 정규화하였다.

실시예 18: 세포독성 에세이

세포를 습윤 CO₂(5%) 대기중에 37 °C에서 증식 배지중의 96-웰 플레이트에 5 x 10³ 및 5 x 10⁴/웰의 비율로 밤새 시딩하였다. 일련의 약물 희석물을 함유하는 새로운 증식 배지를 가하였다. 4 일간 배양후, 배지를 50% TCA로 고정시키고, 설포로다민으로 염색하였다. 광밀도를 550 nm에서 판독하였다. 세포독성 농도를 세포수를 50%로 감소시키는데 필요한 농도(CC₅₀)로 표시하였다. 예비 결과를 하기 표 3에 표로 나타내었다.

표 3: MDK 대 인간 간암

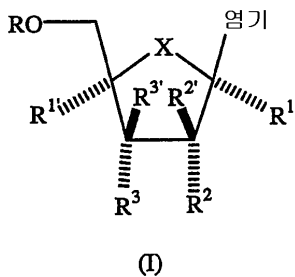
화합물	CC ₅₀ , μ M
	MDK
β -D-4'-CH ₃ - 리보 G	>250
β -D-4'-CH ₃ - 리보 4- 티오 U	>250
β -D-4'-CH ₃ - 리보 C	>250
β -D-4'-CH ₃ -리보-5- 플루오로 U	>167
β -D-4'-CH ₃ -리보 T	>250
β -D-4'-CH ₃ -리보 A	>250

본 발명은 그의 바람직한 일례로 참고로 하여 기술되었다. 본 부양의 기술자에게 본 발명의 변형 및 수정은 본 발명의 상기 상세한 설명을 통해 자명하게 될 것이다. 이 모든 변형 및 수정은 본 발명의 범주내 포함시키고자 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

유효량의 항-페스티바이러스 또는 항-플라비바이러스의 생물학적으로 활성인 하기 화학식(I)의 리보푸라노뉴클레오시드, 또는 그의 약물학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하는, 플라비바이러스 또는 페스티바이러스로 감염된 숙주를 치료하는 방법:



상기 식에서,

R은 H, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트, 안정화된 포스페이트, 또는 포스포네이트이고;

X는 O, S[O]_n, CH₂, CHOH, CH-알킬, CH-알케닐, CH-알키닐, C-디알킬, CH-O-알킬, CH-O-알케닐, CH-O-알키닐, CH-S-알킬, CH-S-알케닐, CH-S-알키닐, NH, N-알킬, N-알케닐, N-알키닐, S(O)N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, SCH-할로젠, 또는 C-(할로젠)₂이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

n은 0-2이고;

X가 CH₂, CHOH, CH-알킬, CH-알케닐, CH-알키닐, C-디알킬, CH-O-알킬, CH-O-알케닐, CH-O-알키닐, CH-S-알킬, CH-S-알케닐, CH-S-알키닐, CH-할로젠, 또는 C-(할로젠)₂일 때,

각각의 R¹ 및 R^{1'}은 독립적으로 H, OH, 임의로 치환된 알킬, 저급 알킬, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, -C(O)O-(알킬), -C(O)O-(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O

(저급 알킬), -O(알케닐), -O(알키닐), 할로젠, 할로젠화 알킬, -NO₂, -NH₂, -NH(저급 알킬), -N(저급 알킬)₂, -NH(아실), -N(아실)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, S(O)N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, 또는 SCH-할로젠이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

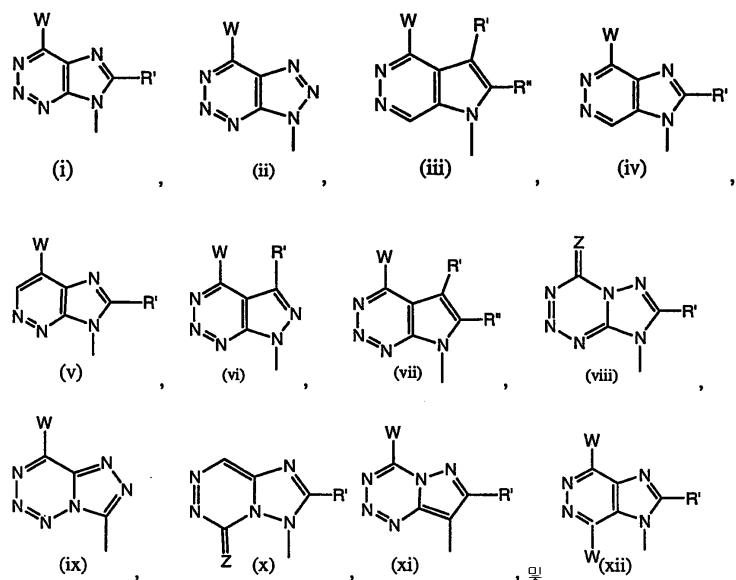
X가 O, S[O]_n, NH, N-알킬, N-알케닐, N-알키닐, S(O)N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, 또는 SCH-할로젠일 때,

각각의 R¹ 및 R^{1'}은 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬, 저급 알킬, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, -C(O)O-(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), 할로젠화 알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, -C(H)=N-NH₂, C(S)NH₂, C(S)NH(알킬), 또는 C(S)N(알킬)₂이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R² 및 R³은 독립적으로 OH, NH₂, SH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), 및 -C(O)N(알킬)₂, N₃, 임의로 치환된 알킬, 저급 알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, 할로젠화 알킬, -C(O)O-(알킬), C(O)O(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), -O(아실), -O(알킬), -O(알케닐), -O(알키닐), -OC(O)NH₂, NC, C(O)OH, SCN, OCN, -S(알킬), -S(알케닐), -S(알키닐), -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NH(알케닐), -NH(알키닐), 아미노산 잔기 또는 유도체, 생체내에서 OH를 제공하는 프로드럭 또는 이탈 그룹, 또는 헤테로원자로서 단독으로 또는 조합된 형태로, 독립적으로 O, S 및/또는 N를 갖는 임의로 치환된 3-7 원 헤테로사이클릭 환이고;

각각의 R^{2'} 및 R^{3'}은 독립적으로 H; 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; -C(O)O(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O(알케닐), -C(O)O(알키닐), -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O(저급 알킬), -O(알케닐), 할로젠, 할로젠화 알킬 및 특히 CF₃, 아지도, 시아노, NO₂, -S(알킬), -S(알케닐), -S(알키닐), NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NH(알케닐), -NH(알키닐), -NH(아실), 또는 -N(아실)₂이고; 3'-C의 R₃은 또한 OH일 수 있고;

염기는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



여기에서,

각각의 R' 및 R''은 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 할로젠, 할로젠화 알킬, OH, CN, N₃, 카복시, C₁₋₄알콕시카보닐, NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬설포닐, 또는 (C₁₋₄알킬)₀₋₂ 아미노메틸이고;

각각의 W는 H, Cl, Br, I, F, 할로젠화 알킬, 알콕시, OH, SH, O-알킬, S-알킬, O-알케닐, O-알키닐, S-알케닐, S-알키닐, -OC(O)NR⁴R⁴, O-아실, S-아실, CN, SCN, OCN, NO₂, N₃, NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, NH-사이클로알킬, NH-아실, NH=NH, CONH₂, CONH(알킬), 또는 CON(알킬)₂이고;

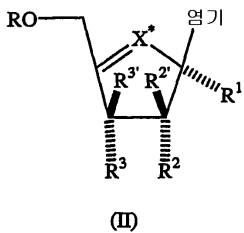
각각의 R⁴는 독립적으로 H, 아실, 또는 C₁₋₆알킬이고;

각각의 Z는 O, S, NH, N-OH, N-NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, N-사이클로알킬, 알콕시, CN, SCN, OCN, SH, NO₂, NH₂, N₃, NH=NH, NH(알킬), N(알킬)₂, CONH₂, CONH(알킬), 또는 CON(알킬)₂이고;

단, X가 S인 경우, 화합물은 5-(4-아미노-이미다조[4,5-d][1,2,3]트리아진-7-일)-2-하이드록시메틸-테트라하이드로-티오펜-3-올 또는 7-(4-하이드록시-5-하이드록시-메틸-테트라하이드로-티오펜-2-일)-3,7-디하이드로-이미다조[4,5-d][1,2,3]트리아진-4-온이 아니다.

청구항 2.

유효량의 항-페스티바이러스 또는 항-플라비바이러스의 생물학적으로 활성인 하기 화학식(II)의 리보푸라노뉴클레오시드, 또는 그의 약물학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하는, 플라비바이러스 또는 페스티바이러스로 감염된 숙주를 치료하는 방법:



상기식에서,

X*는 CY³이고;

Y³은 수소, 알킬, 브로모, 클로로, 플루오로, 요오도, 아지도, 시아노, 알케닐, 알키닐, -C(O)O(알킬), -C(O)O(저급 알킬), CF₃, -CONH₂, -CONH(알킬), 또는 -CON(알킬)₂이고;

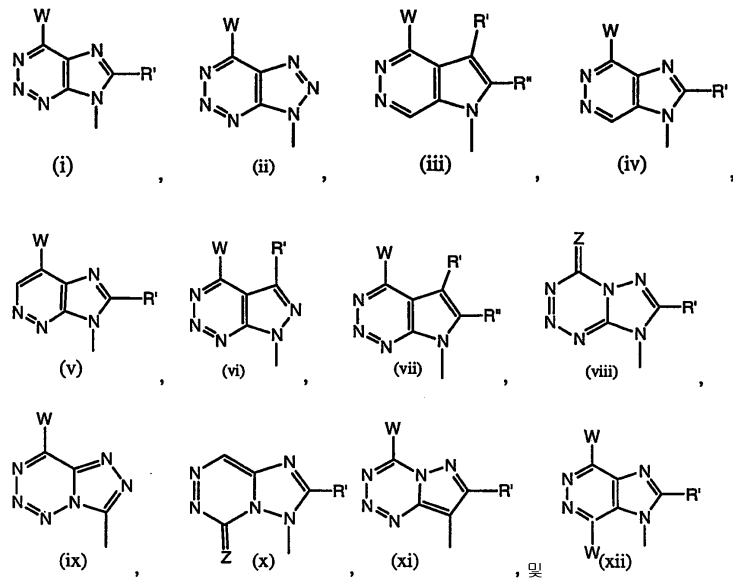
R은 H, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트, 안정화된 포스페이트, 또는 포스포네이트이고;

R¹은 H, OH, 임의로 치환된 알킬, 저급 알킬, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, -C(O)O-(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O(저급 알킬), -O(알케닐), -O(알키닐), 할로젠, 할로젠화 알킬, -NO₂, -NH₂, -NH(저급 알킬), -N(저급 알킬)₂, -NH(아실), -N(아실)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), 또는 -C(O)N(알킬)₂이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐상의 임의로 치환체는 조합된 형태로 하나 이상의 할로젠, 하이드록시, 알콕시 또는 알킬티오 그룹일 수 있고;

각각의 R² 및 R³은 독립적으로 OH, NH₂, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, N₃, 임의로 치환된 알킬, 저급 알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, 할로젠화 알킬, -C(O)O-(알킬), C(O)O(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), 아미노산 잔기 또는 유도체, 생체내에서 OH를 제공하는 프로드럭 또는 이탈 그룹, 또는 헤테로원자로서 단독으로 또는 조합된, 독립적으로 O, S 및/또는 N를 갖는 임의로 치환된 3-7 원 헤테로사이클릭 환이고;

각각의 $R^{2'}$ 및 $R^{3'}$ 은 독립적으로 H; 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; $-C(O)O(\text{알킬})$, $-C(O)O(\text{저급 알킬})$, $-C(O)O(\text{알케닐})$, $-C(O)O(\text{알키닐})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{알킬})$, 및 $-C(O)N(\text{알킬})_2$, $-O(\text{아실})$, $-O(\text{저급 아실})$, $-O(\text{알킬})$, $-O(\text{저급 알킬})$, $-O(\text{알케닐})$, 할로젠, 할로젠화 알킬 및 특히 CF_3 , 아지도, 시아노, NO_2 , $-S(\text{알킬})$, $-S(\text{알케닐})$, $-S(\text{알키닐})$, NH_2 , $-NH(\text{알킬})$, $-N(\text{알킬})_2$, $-NH(\text{알케닐})$, $-NH(\text{알키닐})$, $-NH(\text{아실})$, 또는 $-N(\text{아실})_2$ 이고; 3'-C의 R_3 은 또한 OH일 수 있고;

염기는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



여기에서,

각각의 R' 및 R'' 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 할로젠, 할로젠화 알킬, OH, CN, N_3 , 카복시, C_{1-4} 알콕시카보닐, NH_2 , C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬설포닐, 또는 $(C_{1-4}$ 알킬) $_{0-2}$ 아미노메틸 이고;

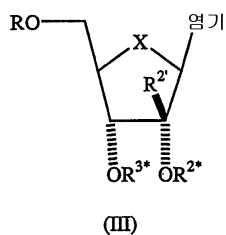
각각의 W는 H, Cl, Br, I, F, 할로젠화 알킬, 알콕시, OH, SH, O-알킬, S-알킬, O-알케닐, O-알키닐, S-알케닐, S-알키닐, $-OC(O)NR^4R^4$, O-아실, S-아실, CN, SCN, OCN, NO_2 , N_3 , NH_2 , $NH(\text{알킬})$, $N(\text{알킬})_2$, NH-사이클로알킬, NH-아실, $NH=NH$, $CONH_2$, $CONH(\text{알킬})$, 또는 $CON(\text{알킬})_2$ 이고;

각각의 R^4 는 독립적으로 H, 아실, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

각각의 Z는 O, S, NH, N-OH, N- NH_2 , $NH(\text{알킬})$, $N(\text{알킬})_2$, N-사이클로알킬, 알콕시, CN, SCN, OCN, SH, NO_2 , NH_2 , N_3 , $NH=NH$, $NH(\text{알킬})$, $N(\text{알킬})_2$, $CONH_2$, $CONH(\text{알킬})$, 또는 $CON(\text{알킬})_2$ 이다.

청구항 3.

유효량의 항-페스티바이러스 또는 항-플라비바이러스의 생물학적으로 활성인 하기 화학식(III)의 리보푸라노뉴클레오사이드, 또는 그의 약물학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하는, 플라비바이러스 또는 페스티바이러스로 감염된 숙주를 치료하는 방법:



상기 식에서,

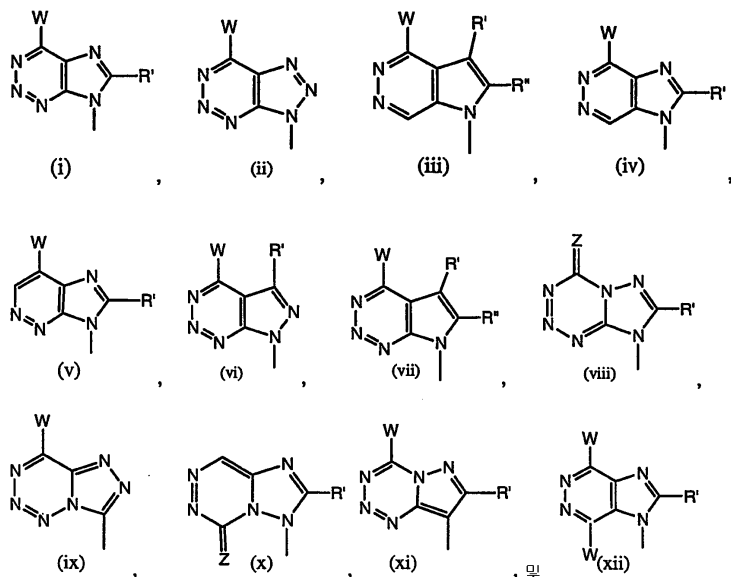
각 R, R^{2*}, 및 R^{2'}은 독립적으로 H, 모노-, 디-, 또는 트리포스포이트, 안정화된 포스포이트, 또는 포스포네이트; 임의로 치환된 알킬, 저급 알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, 아실, -C(O)-(알킬), -C(O)-(저급 알킬), -C(O)-(알케닐), -C(O)-(알키닐), 리피드, 포스포리피드, 카보하이드레이트, 펩티드, 콜레스테롤, 아미노산 잔기 또는 유도체, 또는 생체내 투여시 H 또는 포스포이트를 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용가능한 이탈 그룹이고;

X는 O, S[O]_n, CH₂, CHOH, CH-알킬, CH-알케닐, CH-알키닐, C-디알킬, CH-O-알킬, CH-O-알케닐, CH-O-알키닐, CH-S-알킬, CH-S-알케닐, CH-S-알키닐, NH, N-알킬, N-알케닐, N-알키닐, S(O)N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, SCH-할로젠, 또는 C-(할로젠)₂이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

n은 0-2이고;

각각의 R^{2'}은 독립적으로 H; 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; -C(O)O(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O(알케닐), -C(O)O(알키닐), -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, -OH, -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O(저급 알킬), -O(알케닐), 할로젠, 할로겐화 알킬 및 특히 CF₃, 아지도, 시아노, NO₂, -S(알킬), -S(알케닐), -S(알키닐), NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NH(알케닐), -NH(알키닐), -NH(아실), 또는 -N(아실)₂이고;

염기는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



여기에서,

각각의 R' 및 R''은 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 할로젠, 할로겐화 알킬, OH, CN, N₃, 카복시, C₁₋₄알콕시카보닐, NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬설포닐, 또는 (C₁₋₄알킬)₀₋₂아미노메틸이고;

각각의 W는 H, Cl, Br, I, F, 할로젠화 알킬, 알콕시, OH, SH, O-알킬, S-알킬, O-알케닐, O-알키닐, S-알케닐, S-알키닐, $-OC(O)NR^4R^4$, O-아실, S-아실, CN, SCN, OCN, NO_2 , N_3 , NH_2 , NH(알킬), N(알킬) $_2$, NH-사이클로알킬, NH-아실, NH=NH, $CONH_2$, CONH(알킬), 또는 CON(알킬) $_2$ 이고;

각각의 R^4 는 독립적으로 H, 아실, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

각각의 Z는 O, S, NH, N-OH, N- NH_2 , NH(알킬), N(알킬) $_2$, N-사이클로알킬, 알콕시, CN, SCN, OCN, SH, NO_2 , NH_2 , N_3 , NH=NH, NH(알킬), N(알킬) $_2$, $CONH_2$, CONH(알킬), 또는 CON(알킬) $_2$ 이다.

청구항 4.

제 3항에 있어서, $R^{2'}$ 는 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 할로젠, 할로젠화 알킬, CH_3 , CF_3 , 아지도, 또는 시아노인 방법.

청구항 5.

제 3항에 있어서, $R^{2'}$ 는 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 할로젠, 할로젠화 알킬, CH_3 , 또는 CF_3 인 방법.

청구항 6.

제 3항에 있어서, $R^{2'}$ 는 CH_3 , 또는 CF_3 인 방법.

청구항 7.

제 3항에 있어서, 각각의 R, R^{2*} , 및 R^{3*} 은 독립적으로 H, 모노-, 디-, 또는 트리포스페이트, 안정화된 포스페이트, 또는 포스포네이트인 방법.

청구항 8.

제 3항에 있어서, 각각의 R, R^{2*} , 및 R^{3*} 은 독립적으로 H인 방법.

청구항 9.

제 3항에 있어서, 각각의 R, R^{2*} , 및 R^{3*} 은 독립적으로 H, 아실, 또는 아미노산 아실 잔기인 방법.

청구항 10.

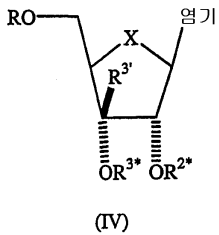
제 3항에 있어서, X는 O 또는 S인 방법.

청구항 11.

제 3항에 있어서, X는 O인 방법.

청구항 12.

유효량의 항-페스티바이러스 또는 항-플라비바이러스의 생물학적으로 활성인 하기 화학식(IV)의 리보푸라노뉴클레오시드, 또는 그의 약물학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하는, 플라비바이러스 또는 페스티바이러스로 감염된 숙주를 치료하는 방법:



상기 식에서,

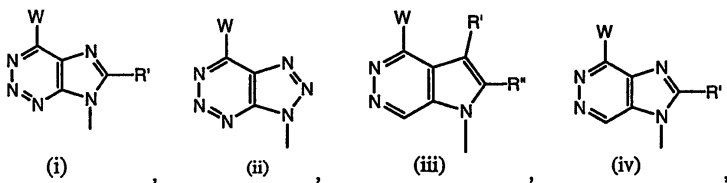
각각의 R, R^{2*}, 및 R^{3*}은 독립적으로 H, 모노-, 디-, 또는 트리포스페이트, 안정화된 포스페이트, 또는 포스포네이트; 임의로 치환된 알킬, 저급 알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, 아실, -C(O)-(알킬), -C(O)(저급 알킬), -C(O)-(알케닐), -C(O)-(알키닐), 리피드, 포스포리피드, 카보하이드레이트, 펩티드, 콜레스테롤, 아미노산 잔기 또는 유도체, 또는 생체내 투여시 H 또는 포스페이트를 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용가능한 이탈 그룹이고;

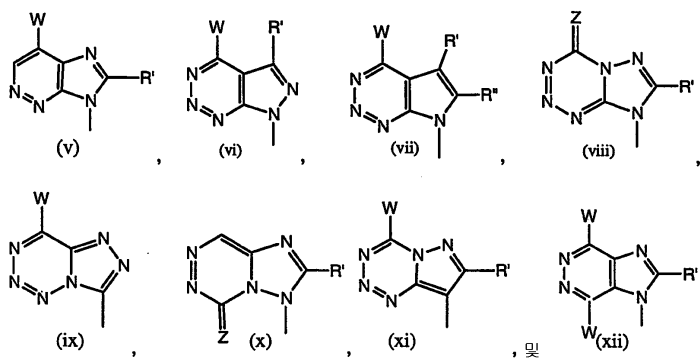
X는 O, S[O]_n, CH₂, CHOH, CH-알킬, CH-알케닐, CH-알키닐, C-디알킬, CH-O-알킬, CH-O-알케닐, CH-O-알키닐, CH-S-알킬, CH-S-알케닐, CH-S-알키닐, NH, N-알킬, N-알케닐, N-알키닐, S(O)N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, SCH-할로젠, 또는 C-(할로젠)₂이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

n은 0-2이고;

각각의 R^{3'}은 독립적으로 H; 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; -C(O)O(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O(알케닐), -C(O)O(알키닐), -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, -OH, -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O(저급 알킬), -O(알케닐), 할로젠, 할로젠화 알킬 및 특히 CF₃, 아지도, 시아노, NO₂, -S(알킬), -S(알케닐), -S(알키닐), NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NH(알케닐), -NH(알키닐), -NH(아실), 또는 -N(아실)₂이고;

염기는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되고:





여기에서,

각각의 R' 및 R''는 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 할로젠, 할로젠화 알킬, OH, CN, N₃, 카복시, C₁₋₄알콕시카보닐, NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬설포닐, 또는 (C₁₋₄알킬)₀₋₂아미노메틸이고;

각각의 W는 H, Cl, Br, I, F, 할로젠화 알킬, 알콕시, OH, SH, O-알킬, S-알킬, O-알케닐, O-알키닐, S-알케닐, S-알키닐, -OC(O)NR⁴R⁴, O-아실, S-아실, CN, SCN, OCN, NO₂, N₃, NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, NH-사이클로알킬, NH-아실, NH=NH, CONH₂, CONH(알킬), 또는 CON(알킬)₂이고;

각각의 R⁴는 독립적으로 H, 아실, 또는 C₁₋₆알킬이고;

각각의 Z는 O, S, NH, N-OH, N-NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, N-사이클로알킬, 알콕시, CN, SCN, OCN, SH, NO₂, NH₂, N₃, NH=NH, NH(알킬), N(알킬)₂, CONH₂, CONH(알킬), 또는 CON(알킬)₂이다.

청구항 13.

제 12항에 있어서, R^{3'}이 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 할로젠, 할로젠화 알킬, CH₃, CF₃, 아지도, 또는 시아노인 방법.

청구항 14.

제 12항에 있어서, R^{3'}이 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 할로젠, 할로젠화 알킬, CH₃, 또는 CF₃인 방법.

청구항 15.

제 12항에 있어서, R^{3'}이 CH₃ 또는 CF₃인 방법.

청구항 16.

제 12항에 있어서, 각각의 R, R^{2*}, 및 R^{3*}은 독립적으로 H, 모노-, 디-, 또는 트리포스페이트, 안정화된 포스페이트, 또는 포스포네이트인 방법.

청구항 17.

제 12항에 있어서, 각각의 R, R^{2*}, 및 R^{3*}은 독립적으로 H인 방법.

청구항 18.

제 12항에 있어서, 각각의 R, R^{2*}, 및 R^{3*}은 독립적으로 H, 아실, 또는 아미노산 아실 잔기인 방법.

청구항 19.

제 12항에 있어서, X가 O 또는 S인 방법.

청구항 20.

제 12항에 있어서, X가 O인 방법.

청구항 21.

제 1항 내지 제 3항 및 제 12항중 어느 한 항에 있어서, 숙주가 포유동물인 방법.

청구항 22.

제 21항에 있어서, 포유동물이 인간인 방법.

청구항 23.

제 1항 내지 제 3항 및 제 12항중 어느 한 항에 있어서, 항바이러스적 유효량의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭을 하나 이상의 추가의 항바이러스적으로 유효한 약제와 함께, 또는 교대로 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 24.

제 23항에 있어서, 추가의 항바이러스적으로 유효한 약제가 인터페론, 리바비린, 인터류킨, NS3 프로테아제 저해제, 시스테인 프로테아제 저해제, 페난트레퀴논, 티아졸리딘 유도체, 티아졸리딘 및 벤즈아닐리드, 헬리카제 저해제, 폴리머라제 저해제, 뉴클레오타이드 유사체, 글리오톡신, 세룰레닌, 안티센스 포스포로티오에이트 올리고데옥시뉴클레오타이드, IRES-의존성 해독 저해제 및 리보자임으로 구성된 그룹중에서 선택되는 방법.

청구항 25.

제 24항에 있어서, 추가의 항바이러스적으로 유효한 약제가 인터페론인 방법.

청구항 26.

제 25항에 있어서, 추가의 항바이러스적으로 유효한 약제가 폐길화 인터페론 알파 2a, 인터페론 알파콘-1, 천연 인터페론, 알부페론, 인터페론 베타-1a, 오메가 인터페론, 인터페론 알파, 인터페론 감마, 인터페론 타우, 인터페론 델타 및 인터페론 감마-1b로 구성된 그룹중에서 선택되는 방법.

청구항 27.

제 1항 내지 제 3항 및 제 12항중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 복용 단위 형태인 방법.

청구항 28.

제 27 항에 있어서, 복용 단위가 50 내지 1000 mg의 화합물을 함유하는 방법.

청구항 29.

제 28항에 있어서, 복용 단위가 정제 또는 캡슐제인 방법.

청구항 30.

제 1항 내지 제 3항 및 제 12항중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 실질적으로 순수한 형태인 방법.

청구항 31.

제 30항에 있어서, 화합물이 적어도 90 중량%의 β -D-이성체인 방법.

청구항 32.

제 30항에 있어서, 화합물이 적어도 95 중량%의 β -D-이성체인 방법.

청구항 33.

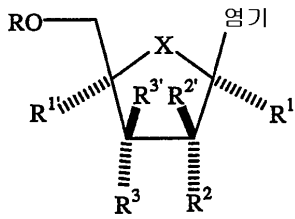
제 30항에 있어서, 화합물이 적어도 90 중량%의 β -L-이성체인 방법.

청구항 34.

제 30항에 있어서, 화합물이 적어도 95 중량%의 β -L-이성체인 방법.

청구항 35.

하기 화학식(I)의 화합물, 또는 그의 약물학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭:



(I)

상기 식에서,

R은 H, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트, 안정화된 포스페이트, 또는 포스포네이트이고;

X는 O, S[O]_n, CH₂, CHOH, CH-알킬, CH-알케닐, CH-알키닐, C-디알킬, CH-O-알킬, CH-O-알케닐, CH-O-알키닐, CH-S-알킬, CH-S-알케닐, CH-S-알키닐, NH, N-알킬, N-알케닐, N-알키닐, S(O)N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, SCH-할로젠, 또는 C-(할로젠)₂이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

n은 0-2이고;

X가 CH₂, CHOH, CH-알킬, CH-알케닐, CH-알키닐, C-디알킬, CH-O-알킬, CH-O-알케닐, CH-O-알키닐, CH-S-알킬, CH-S-알케닐, CH-S-알키닐, CH-할로젠, 또는 C-(할로젠)₂일 때,

각각의 R¹ 및 R^{1'}은 독립적으로 H, OH, 임의로 치환된 알킬, 저급 알킬, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, -C(O)O-(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O(저급 알킬), -O(알케닐), -O(알키닐), 할로젠, 할로젠화 알킬, -NO₂, -NH₂, -NH(저급 알킬), -N(저급 알킬)₂, -NH(아실), -N(아실)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, S(O)N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, 또는 SCH-할로젠이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

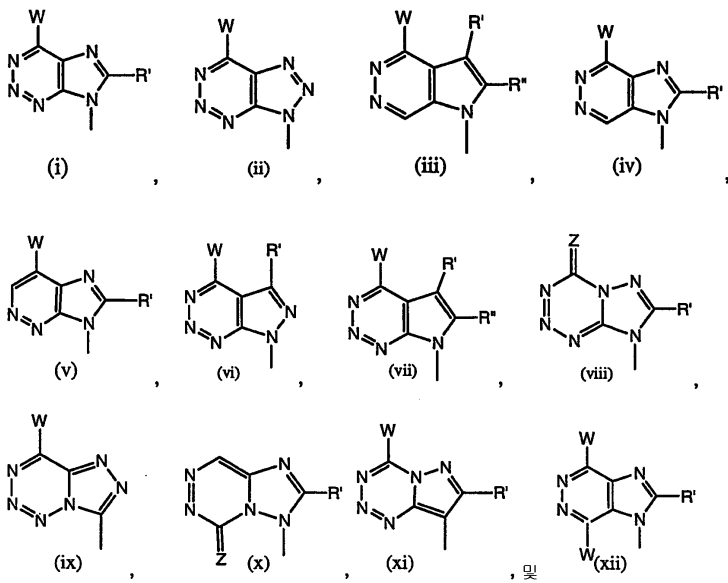
X가 O, S[O]_n, NH, N-알킬, N-알케닐, N-알키닐, S(O)N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, 또는 SCH-할로젠일 때,

각각의 R¹ 및 R^{1'}은 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬, 저급 알킬, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, -C(O)O-(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), 할로젠화 알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, -C(H)=N-NH₂, C(S)NH₂, C(S)NH(알킬), 또는 C(S)N(알킬)₂이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R² 및 R³은 독립적으로 OH, NH₂, SH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), 및 -C(O)N(알킬)₂, N₃, 임의로 치환된 알킬, 저급 알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, 할로젠화 알킬, -C(O)O-(알킬), C(O)O(저급 알킬), -C(O)O-(알케닐), -C(O)O-(알키닐), -O(아실), -O(알킬), -O(알케닐), -O(알키닐), -OC(O)NH₂, NC, C(O)OH, SCN, OCN, -S(알킬), -S(알케닐), -S(알키닐), -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NH(알케닐), -NH(알키닐), 아미노산 잔기 또는 유도체, 생체내에서 OH를 제공하는 프로드럭 또는 이탈 그룹, 또는 헤테로원자로서 단독으로 또는 조합된 형태로, 독립적으로 O, S 및/또는 N를 갖는 임의로 치환된 3-7 원 헤테로사이클릭 환이고;

각각의 R^{2'} 및 R^{3'}은 독립적으로 H; 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; -C(O)O(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O(알케닐), -C(O)O(알키닐), -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O(저급 알킬), -O(알케닐), 할로젠, 할로젠화 알킬 및 특히 CF₃, 아지도, 시아노, NO₂, -S(알킬), -S(알케닐), -S(알키닐), NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NH(알케닐), -NH(알키닐), -NH(아실), 또는 -N(아실)₂이고; 3'-C의 R₃은 또한 OH일 수 있고;

염기는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



여기에서,

각각의 R' 및 R''는 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 할로젠, 할로젠화 알킬, OH, CN, N₃, 카복시, C₁₋₄알콕시카보닐, NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬설포닐, 또는 (C₁₋₄알킬)₀₋₂아미노메틸이고;

각각의 W는 H, Cl, Br, I, F, 할로젠화 알킬, 알콕시, OH, SH, O-알킬, S-알킬, O-알케닐, O-알키닐, S-알케닐, S-알키닐, -OC(O)NR⁴R⁴, O-아실, S-아실, CN, SCN, OCN, NO₂, N₃, NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, NH-사이클로알킬, NH-아실, NH=NH, CONH₂, CONH(알킬), 또는 CON(알킬)₂이고;

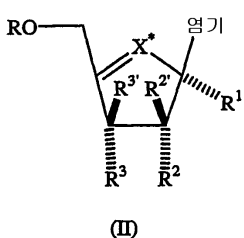
각각의 R⁴는 독립적으로 H, 아실, 또는 C₁₋₆알킬이고;

각각의 Z는 O, S, NH, N-OH, N-NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, N-사이클로알킬, 알콕시, CN, SCN, OCN, SH, NO₂, NH₂, N₃, NH=NH, NH(알킬), N(알킬)₂, CONH₂, CONH(알킬), 또는 CON(알킬)₂이고;

단, X가 S인 경우, 화합물은 5-(4-아미노-이미다조[4,5-d][1,2,3]트리아진-7-일)-2-하이드록시메틸-테트라하이드로-티오펜-3-올 또는 7-(4-하이드록시-5-하이드록시-메틸-테트라하이드로-티오펜-2-일)-3,7-디하이드로-이미다조[4,5-d][1,2,3]트리아진-4-온이 아니다.

청구항 36.

하기 화학식(II)의 화합물, 또는 그의 약물학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭:



상기식에서,

X^* 는 CY^3 이고;

Y^3 은 수소, 알킬, 브로모, 클로로, 플루오로, 요오도, 아지도, 시아노, 알케닐, 알키닐, $-C(O)O(알킬)$, $-C(O)O(저급 알킬)$, CF_3 , $-CONH_2$, $-CONH(알킬)$, 또는 $-CON(알킬)_2$ 이고;

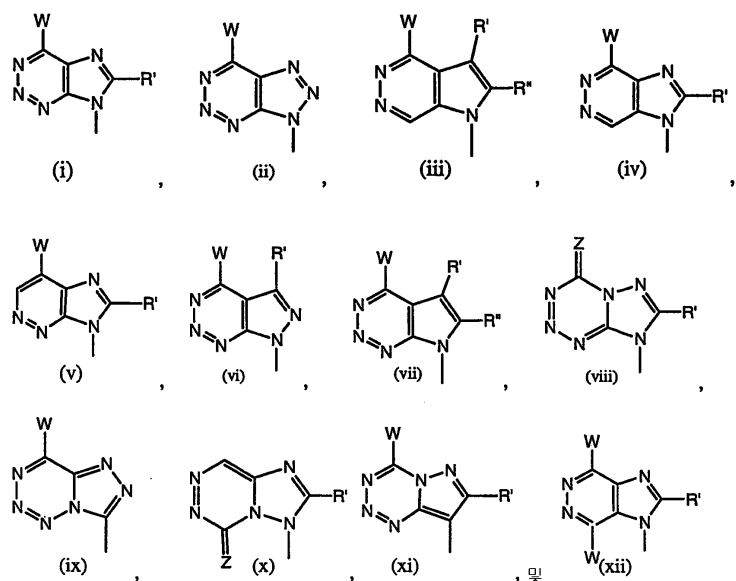
R은 H, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트, 안정화된 포스페이트, 또는 포스포네이트이고;

R^1 은 H, OH, 임의로 치환된 알킬, 저급 알킬, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, $-C(O)O(알킬)$, $-C(O)O(저급 알킬)$, $-C(O)O(알케닐)$, $-C(O)O(알키닐)$, $-O(아실)$, $-O(저급 아실)$, $-O(알킬)$, $-O(저급 알킬)$, $-O(알케닐)$, $-O(알키닐)$, 할로젠, 할로젠화 알킬, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(저급 알킬)$, $-N(저급 알킬)_2$, $-NH(아실)$, $-N(아실)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(알킬)$, 또는 $-C(O)N(알킬)_2$ 이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 및/또는 알키닐상의 임의로 치환체는 조합된 형태로 하나 이상의 할로젠, 하이드록시, 알콕시 또는 알킬티오 그룹일 수 있고;

각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 OH, NH_2 , F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(알킬)$, $-C(O)N(알킬)_2$, N_3 , 임의로 치환된 알킬, 저급 알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, 할로젠화 알킬, $-C(O)O(알킬)$, $C(O)O(저급 알킬)$, $-C(O)O(알케닐)$, $-C(O)O(알키닐)$, 아미노산 잔기 또는 유도체, 생체내에서 OH를 제공하는 프로드럭 또는 이탈 그룹, 또는 헤테로원자로서 단독으로 또는 조합된, 독립적으로 O, S 및/또는 N를 갖는 임의로 치환된 3-7 원 헤테로사이클릭 환이고;

각각의 $R^{2'}$ 및 $R^{3'}$ 은 독립적으로 H; 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; $-C(O)O(알킬)$, $-C(O)O(저급 알킬)$, $-C(O)O(알케닐)$, $-C(O)O(알키닐)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(알킬)$, 및 $-C(O)N(알킬)_2$, $-O(아실)$, $-O(저급 아실)$, $-O(알킬)$, $-O(저급 알킬)$, $-O(알케닐)$, 할로젠, 할로젠화 알킬 및 특히 CF_3 , 아지도, 시아노, NO_2 , $-S(알킬)$, $-S(알케닐)$, $-S(알키닐)$, NH_2 , $-NH(알킬)$, $-N(알킬)_2$, $-NH(알케닐)$, $-NH(알키닐)$, $-NH(아실)$, 또는 $-N(아실)_2$ 이고; 3'-C의 R_3 은 또한 OH일 수 있고;

염기는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



여기에서,

각각의 R' 및 R"는 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 할로젠, 할로젠화 알킬, OH, CN, N₃, 카복시, C₁₋₄알콕시카보닐, NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬설폰닐, 또는 (C₁₋₄알킬)₀₋₂아미노메틸이고;

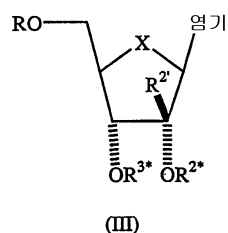
각각의 W는 H, Cl, Br, I, F, 할로젠화 알킬, 알콕시, OH, SH, O-알킬, S-알킬, O-알케닐, O-알키닐, S-알케닐, S-알키닐, -OC(O)NR⁴R⁴, O-아실, S-아실, CN, SCN, OCN, NO₂, N₃, NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, NH-사이클로알킬, NH-아실, NH=NH, CONH₂, CONH(알킬), 또는 CON(알킬)₂이고;

각각의 R⁴는 독립적으로 H, 아실, 또는 C₁₋₆알킬이고;

각각의 Z는 O, S, NH, N-OH, N-NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, N-사이클로알킬, 알콕시, CN, SCN, OCN, SH, NO₂, NH₂, N₃, NH=NH, NH(알킬), N(알킬)₂, CONH₂, CONH(알킬), 또는 CON(알킬)₂이다.

청구항 37.

하기 화학식(III)의 화합물, 또는 그의 약물학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭:



상기 식에서,

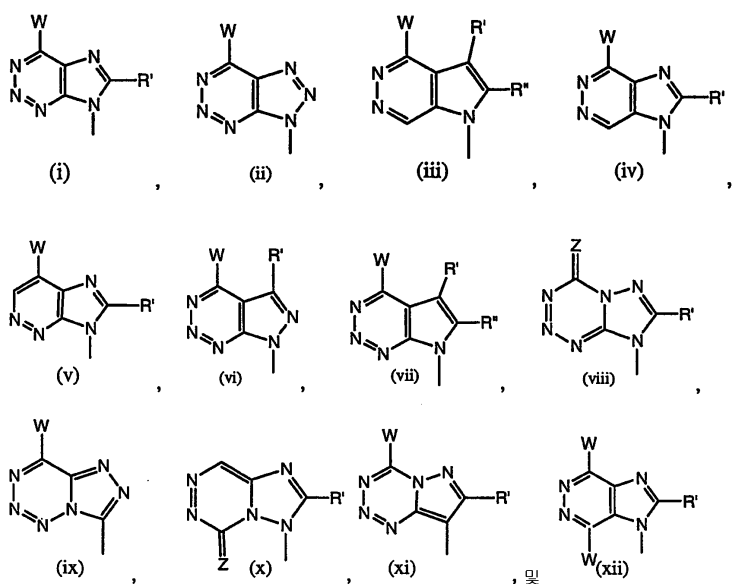
각 R, R^{2*}, 및 R^{2'}은 독립적으로 H, 모노-, 디-, 또는 트리포스페이트, 안정화된 포스페이트, 또는 포스포네이트; 임의로 치환된 알킬, 저급 알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, 아실, -C(O)-(알킬), -C(O)(저급 알킬), -C(O)-(알케닐), -C(O)-(알키닐), 리피드, 포스포리피드, 카보하이드레이트, 펩티드, 콜레스테롤, 아미노산 잔기 또는 유도체, 또는 생체내 투여시 H 또는 포스페이트를 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용가능한 이탈 그룹이고;

X는 O, S[O]_n, CH₂, CHOH, CH-알킬, CH-알케닐, CH-알키닐, C-디알킬, CH-O-알킬, CH-O-알케닐, CH-O-알키닐, CH-S-알킬, CH-S-알케닐, CH-S-알키닐, NH, N-알킬, N-알케닐, N-알키닐, S(O)N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, SCH-할로젠, 또는 C-(할로젠)₂이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

n은 0-2이고;

각각의 R^{2'}은 독립적으로 H; 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; -C(O)O(알킬), -C(O)O(저급 알킬), -C(O)O(알케닐), -C(O)O(알키닐), -C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), -C(O)N(알킬)₂, -OH, -O(아실), -O(저급 아실), -O(알킬), -O(저급 알킬), -O(알케닐), 할로젠, 할로젠화 알킬 및 특히 CF₃, 아지도, 시아노, NO₂, -S(알킬), -S(알케닐), -S(알키닐), NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NH(알케닐), -NH(알키닐), -NH(아실), 또는 -N(아실)₂이고;

염기는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



여기에서,

각각의 R' 및 R''는 독립적으로 H, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, 할로젠, 할로젠화 알킬, OH, CN, N₃, 카복시, C₁₋₄알콕시카보닐, NH₂, C₁₋₄알킬아미노, 디(C₁₋₄알킬)아미노, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬설포닐, 또는 (C₁₋₄알킬)₀₋₂아미노메틸이고;

각각의 W는 H, Cl, Br, I, F, 할로젠화 알킬, 알콕시, OH, SH, O-알킬, S-알킬, O-알케닐, O-알키닐, S-알케닐, S-알키닐, -OC(O)NR⁴R⁴, O-아실, S-아실, CN, SCN, OCN, NO₂, N₃, NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, NH-사이클로알킬, NH-아실, NH=NH, CONH₂, CONH(알킬), 또는 CON(알킬)₂이고;

각각의 R⁴는 독립적으로 H, 아실, 또는 C₁₋₆알킬이고;

각각의 Z는 O, S, NH, N-OH, N-NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, N-사이클로알킬, 알콕시, CN, SCN, OCN, SH, NO₂, NH₂, N₃, NH=NH, NH(알킬), N(알킬)₂, CONH₂, CONH(알킬), 또는 CON(알킬)₂이다.

청구항 38.

제 37항에 있어서, R^{2'}는 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 할로젠, 할로젠화 알킬, CH₃, CF₃, 아지도, 또는 시아노인 화합물.

청구항 39.

제 37항에 있어서, R^{2'}는 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 할로젠, 할로젠화 알킬, CH₃, 또는 CF₃인 화합물.

청구항 40.

제 37항에 있어서, R^{2'}는 CH₃, 또는 CF₃인 화합물.

청구항 41.

제 37항에 있어서, 각각의 R, R^{2*}, 및 R^{3*}은 독립적으로 H, 모노-, 디-, 또는 트리포스페이트, 안정화된 포스페이트, 또는 포스포네이트인 화합물.

청구항 42.

제 37항에 있어서, 각각의 R, R^{2*}, 및 R^{3*}은 독립적으로 H인 화합물.

청구항 43.

제 37항에 있어서, 각각의 R, R^{2*}, 및 R^{3*}은 독립적으로 H, 아실, 또는 아미노산 아실 잔기인 화합물.

청구항 44.

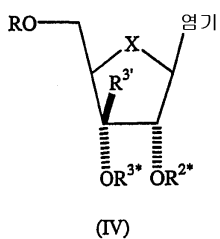
제 37항에 있어서, X는 O 또는 S인 화합물.

청구항 45.

제 37항에 있어서, X는 O인 화합물.

청구항 46.

하기 화학식(IV)의 화합물, 또는 그의 약물학적으로 허용가능한 염 또는 프로드럭:



상기 식에서,

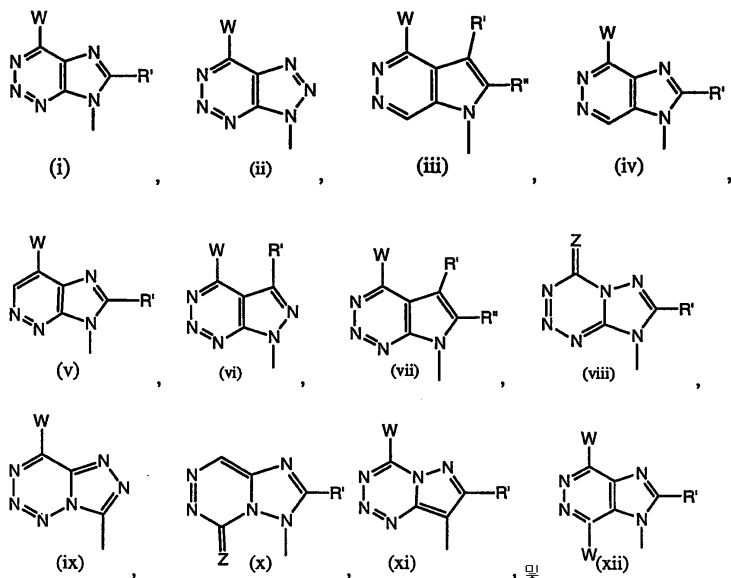
각각의 R, R^{2*}, 및 R^{3*}은 독립적으로 H, 모노-, 디-, 또는 트리포스페이트, 안정화된 포스페이트, 또는 포스포네이트; 임의로 치환된 알킬, 저급 알킬, 임의로 치환된 알케닐 또는 알키닐, 아실, -C(O)-(알킬), -C(O)-(저급 알킬), -C(O)-(알케닐), -C(O)-(알키닐), 리피드, 포스포리피드, 카보하이드레이트, 펩티드, 콜레스테롤, 아미노산 잔기 또는 유도체, 또는 생체내 투여시 H 또는 포스페이트를 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용가능한 이탈 그룹이고;

X는 O, S[O]_n, CH₂, CHOH, CH-알킬, CH-알케닐, CH-알키닐, C-디알킬, CH-O-알킬, CH-O-알케닐, CH-O-알키닐, CH-S-알킬, CH-S-알케닐, CH-S-알키닐, NH, N-알킬, N-알케닐, N-알키닐, S(O)N-알킬, S(O)N-알케닐, S(O)N-알키닐, SCH-할로젠, 또는 C-(할로젠)₂이고, 여기에서, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 임의로 치환될 수 있고;

n은 0-2이고;

각각의 $R^{3'}$ 은 독립적으로 H; 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; $-C(O)O(\text{알킬})$, $-C(O)O(\text{저급 알킬})$, $-C(O)O(\text{알케닐})$, $-C(O)O(\text{알키닐})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{알킬})$, $-C(O)N(\text{알킬})_2$, $-OH$, $-O(\text{아실})$, $-O(\text{저급 아실})$, $-O(\text{알킬})$, $-O(\text{저급 알킬})$, $-O(\text{알케닐})$, 할로젠, 할로젠화 알킬 및 특히 CF_3 , 아지도, 시아노, NO_2 , $-S(\text{알킬})$, $-S(\text{알케닐})$, $-S(\text{알키닐})$, NH_2 , $-NH(\text{알킬})$, $-N(\text{알킬})_2$, $-NH(\text{알케닐})$, $-NH(\text{알키닐})$, $-NH(\text{아실})$, 또는 $-N(\text{아실})_2$ 이고;

염기는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되고:



여기에서,

각각의 R' 및 R'' 은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 할로젠, 할로젠화 알킬, OH, CN, N_3 , 카복시, C_{1-4} 알콕시카보닐, NH_2 , C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬설포닐, 또는 $(C_{1-4}$ 알킬) $_{0-2}$ 아미노메틸이고;

각각의 W는 H, Cl, Br, I, F, 할로젠화 알킬, 알콕시, OH, SH, O-알킬, S-알킬, O-알케닐, O-알키닐, S-알케닐, S-알키닐, $-OC(O)NR^4R^4$, O-아실, S-아실, CN, SCN, OCN, NO_2 , N_3 , NH_2 , $NH(\text{알킬})$, $N(\text{알킬})_2$, NH-사이클로알킬, NH-아실, $NH=NH$, $CONH_2$, $CONH(\text{알킬})$, 또는 $CON(\text{알킬})_2$ 이고;

각각의 R^4 는 독립적으로 H, 아실, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

각각의 Z는 O, S, NH, N-OH, N- NH_2 , $NH(\text{알킬})$, $N(\text{알킬})_2$, N-사이클로알킬, 알콕시, CN, SCN, OCN, SH, NO_2 , NH_2 , N_3 , $NH=NH$, $NH(\text{알킬})$, $N(\text{알킬})_2$, $CONH_2$, $CONH(\text{알킬})$, 또는 $CON(\text{알킬})_2$ 이다.

청구항 47.

제 46항에 있어서, $R^{3'}$ 이 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 할로젠, 할로젠화 알킬, CH_3 , CF_3 , 아지도, 또는 시아노인 화합물.

청구항 48.

제 46항에 있어서, $R^{3'}$ 이 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐; 할로젠, 할로젠화 알킬, CH_3 , 또는 CF_3 인 화합물.

청구항 49.

제 46항에 있어서, $R^{3'}$ 이 CH_3 또는 CF_3 인 화합물.

청구항 50.

제 46항에 있어서, 각각의 R , R^{2*} , 및 R^{3*} 은 독립적으로 H, 모노-, 디-, 또는 트리포스페이트, 안정화된 포스페이트, 또는 포스포네이트인 화합물.

청구항 51.

제 46항에 있어서, 각각의 R , R^{2*} , 및 R^{3*} 은 독립적으로 H인 화합물.

청구항 52.

제 46항에 있어서, 각각의 R , R^{2*} , 및 R^{3*} 은 독립적으로 H, 아실, 또는 아미노산 아실 잔기인 화합물.

청구항 53.

제 46항에 있어서, X가 O 또는 S인 화합물.

청구항 54.

제 46항에 있어서, X가 O인 화합물.

청구항 55.

약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 약제학적으로 허용되는 담체중에 제 35항 내지 제 37항 및 제 46항중 어느 한 항의 화합물을 항바이러스적으로 유효한 양으로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 56.

제 55항에 있어서, 화합물, 그의 염 또는 프로드럭이 복용 단위 형태인 약제학적 조성물.

청구항 57.

제 56항에 있어서, 복용 단위가 약 0.01 내지 약 50mg의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 58.

제 57항에 있어서, 복용 단위가 정제 또는 캡슐제인 약제학적 조성물.

청구항 59.

제 55항에 있어서, 추가로 하나 이상의 추가의 항바이러스적으로 유효한 약제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 60.

제 59항에 있어서, 추가의 항바이러스적으로 유효한 약제가 인터페론, 리바비린, 인터류킨, NS3 프로테아제 저해제, 시스테인 프로테아제 저해제, 페난트레퀴논, 티아졸리딘 유도체, 티아졸리딘 및 벤즈아닐리드, 헬리카제 저해제, 폴리머라제 저해제, 뉴클레오타이드 유사체, 글리오톡신, 세룰레닌, 안티센스 포스포로티오에이트 올리고데옥시뉴클레오타이드, IRES-의존성 해독 저해제 및 리보자임으로 구성된 그룹중에서 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 61.

제 60항에 있어서, 추가의 항바이러스적으로 유효한 약제가 인터페론인 약제학적 조성물.

청구항 62.

제 61항에 있어서, 추가의 항바이러스적으로 유효한 약제가 폐길화 인터페론 알파 2a, 인터페론 알파콘-1, 천연 인터페론, 알부페론, 인터페론 베타-1a, 오메가 인터페론, 인터페론 알파, 인터페론 감마, 인터페론 타우, 인터페론 델타 및 인터페론 감마-1b로 구성된 그룹중에서 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 63.

제 35항 내지 제 37항 및 제 46항중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 실질적으로 순수한 형태인 약제학적 조성물.

청구항 64.

제 63항에 있어서, 화합물이 적어도 90 중량%의 β -D-이성체인 약제학적 조성물.

청구항 65.

제 63항에 있어서, 화합물이 적어도 95 중량%의 β -D-이성체인 약제학적 조성물.

청구항 66.

제 63항에 있어서, 화합물이 적어도 90 중량%의 β -L-이성체인 약제학적 조성물.

청구항 67.

제 63항에 있어서, 화합물이 적어도 95 중량%의 β -L-이성체인 약제학적 조성물.

청구항 68.

플라비비리다에로 감염된 숙주를 치료하기 위한 제 35항 내지 제 54항중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 69.

플라비비리다에로 감염된 숙주 치료용 약제를 제조하기 위한 제 35항 내지 제 54항중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 70.

플라비비리다에로 감염된 숙주를 치료하기 위한 제 55항 내지 제 67항중 어느 한 항의 조성물의 용도.

청구항 71.

플라비비리다에로 감염된 숙주 치료용 약제를 제조하기 위한 제 55항 내지 제 67항중 어느 한 항의 조성물의 용도.

청구항 72.

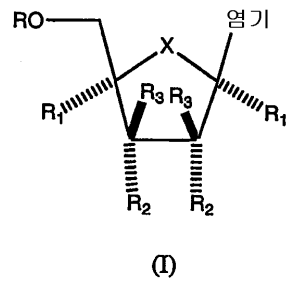
제 68항 내지 제 71항중 어느 한 항에 있어서, 숙주가 포유동물인 용도.

청구항 73.

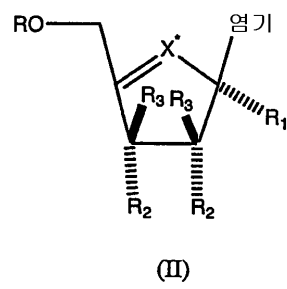
제 72항에 있어서, 포유동물이 인간인 방법.

도면

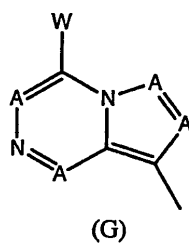
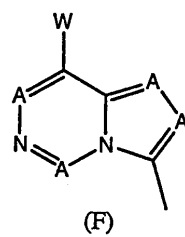
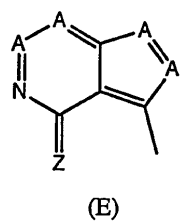
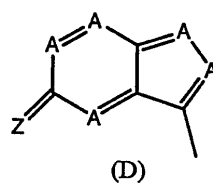
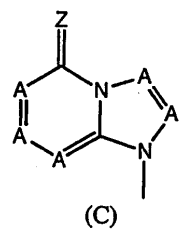
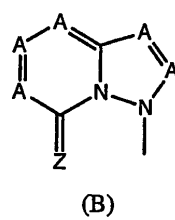
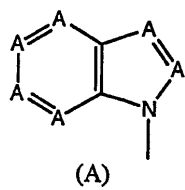
도면1



또는



도면2



도면3

