

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2011-0004439 (43) 공개일자 2011년01월13일
(51) Int. Cl. <i>C07D 285/30</i> (2006.01) <i>C07D 417/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/5415</i> (2006.01) <i>A61P 31/14</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2010-7025281 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년04월14일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2010년11월10일 (86) 국제출원번호 PCT/US2009/040567 (87) 국제공개번호 WO 2009/134616 국제공개일자 2009년11월05일 (30) 우선권주장 61/045,214 2008년04월15일 미국(US) (뒷면에 계속)	(71) 출원인 인터뮴, 인크. 미합중국 캘리포니아 브리스베인, 베이쇼어 블러바드 3280 (우 :94005) (72) 발명자 베이젤만, 레오니드 미국 캘리포니아 94402, 산 마테오, 991 이. 그랜트 플레이스 왕, 구앙이 미국 캘리포니아 92008, 칼스바드, 5066 밀레이코트 (뒷면에 계속) (74) 대리인 손민

전체 청구항 수 : 총 166 항

(54) C형 간염 바이러스 복제의 신규 억제제

(57) 요약

본 발명은 화학식 (1)의 화합물, 및 당해 화합물을 포함하는 억제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 C형 간염 바이러스 감염을 치료하는 방법 및 간 섬유증을 치료하는 방법을 포함하는 치료 방법을 추가로 제공하며, 당해 방법은 일반적으로 이를 필요로 하는 개체에게 유효량의 대상 화합물 또는 조성물을 투여함을 포함한다.

(72) 발명자

부흐만, 브랏, 오

미국 캘리포니아 94602, 오클랜드, 2042 레이메르
트 블러버드

스토이세바, 안티차, 디미트로바

미국 캘리포니아 94019, 하프 문 베이 1566 미즌
레인

(30) 우선권주장

61/045,219 2008년04월15일 미국(US)

61/109,856 2008년10월30일 미국(US)

61/117,916 2008년11월25일 미국(US)

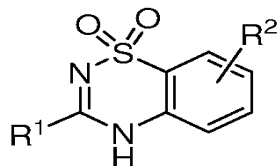
61/148,337 2009년01월29일 미국(US)

특허청구의 범위

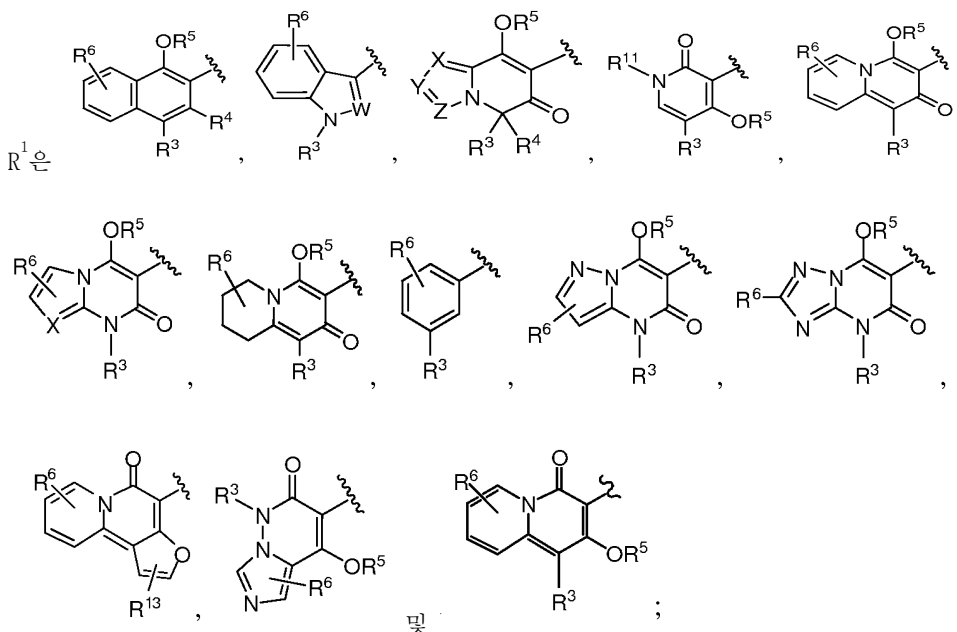
청구항 1

하기 화학식 (1)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭(prodrug):

[화학식 1]



상기 화학식 (1)에서,



로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, 여기서, X, Y 및 Z는 각각 N 또는 CR⁷이며, 여기서, 각각의 R⁷은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

W는 N 또는 CR¹²이며, 여기서, R¹²는 수소, 하이드록실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

R²는 0 내지 4회 존재할 수 있으며, 여기서, 각각의 R²는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노 및 -NH(SO₂R⁸)[여기서, 각각의 R⁸은 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다]로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며;

R³은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 임의로 치환된 아미노 및 할로알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

R^4 는 수소, 하이드록실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

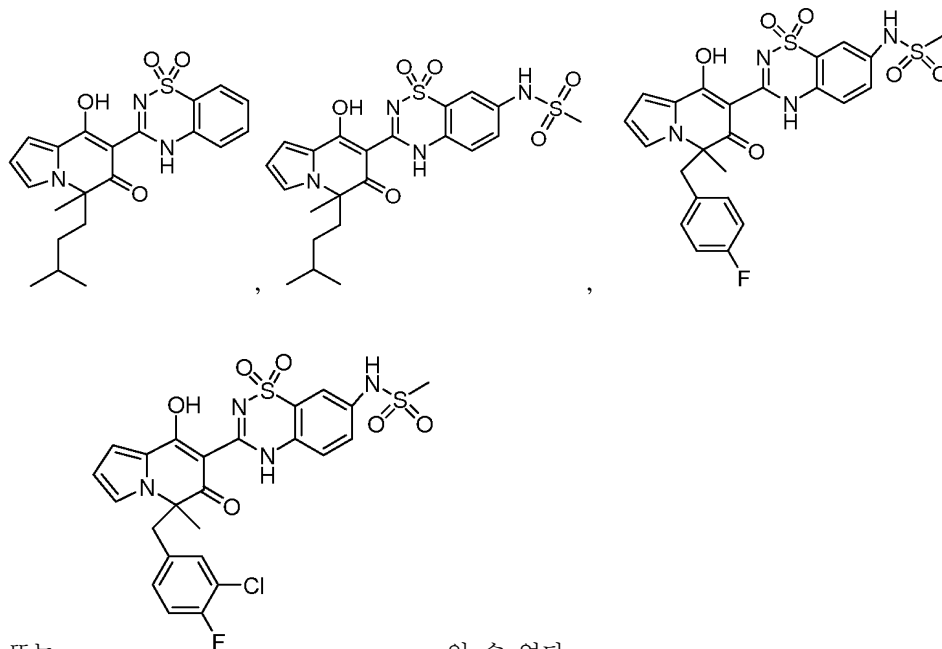
R^5 는 수소 및 임의로 치환된 알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

R^6 은 0 내지 4회 존재하며, 여기서, 각각의 R^6 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

R^{11} 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 알리사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 알킬-CO- 및 알케닐-CO-로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

R^{13} 은 수소, 하이드록실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

단, 화학식 1은



일 수 없다.

청구항 2

제1항에 있어서, X, Y 및 Z가 CH이고, R^3 및 R^4 가 둘다 임의로 치환된 알킬일 수 없는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^3 이 $-NR^9R^{10}$ 이고, 여기서, R^9 및 R^{10} 이 수소 및 임의로 치환된 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^3 이 할로젠, 임의로 치환된 아릴알킬 및 임의로 치환된 알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

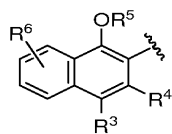
청구항 5

제1항에 있어서, R^6 이 존재하지 않는 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R^2 가 존재하지 않는 화합물.

청구항 7



제1항에 있어서, R^1 이 인 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, R^2 가 0회 존재하는 화합물.

청구항 9

제7항에 있어서, R^2 가 $-NH(SO_2R^8)$ 이고, 각각의 R^8 이 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R^8 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 12

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 할로겐인 화합물.

청구항 13

제7항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 하이드록실인 화합물.

청구항 14

제7항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 임의 치환된 알콕시인 화합물.

청구항 15

제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소인 화합물.

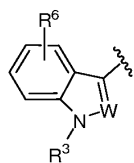
청구항 16

제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 17

제7항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 0회 존재하는 화합물.

청구항 18



제1항에 있어서, R^1 이 인 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, W가 N인 화합물.

청구항 20

제18항에 있어서, W가 CR^{12} 이고, 여기서, R^{12} 가 수소, 하이드록실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서, R^{12} 가 수소인 화합물.

청구항 22

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 0회 존재하는 화합물.

청구항 23

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 $-NH(SO_2R^8)$ 이고, 각각의 R^8 이 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, R^8 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 25

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 26

제18항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 0회 존재하는 화합물.

청구항 27

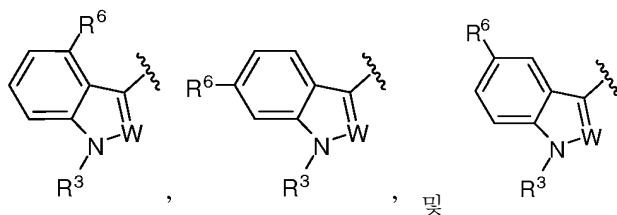
제18항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 1회 존재하고, 여기서, 각각의 R^6 이 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로 사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 28

제27항에 있어서, R^6 이 할로젠, 하이드록시, 임의로 치환된 알킬, 및 임의로 치환된 알콕시로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

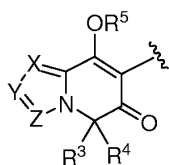
청구항 29

제27항에 있어서, R^1 이



로 이루어진 그룹 중에서 선택된 구조를 갖는 화합물.

청구항 30



제1항에 있어서, R¹이 인 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, X, Y 및 Z가 CR⁷이고, 여기서, 각각의 R⁷이 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 32

제30항에 있어서, X가 N이고; Y 및 Z가 CR⁷이며, 여기서, 각각의 R⁷이 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 33

제30항에 있어서, Y가 N이고; X 및 Z가 CR⁷이며, 여기서, 각각의 R⁷이 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 34

제30항에 있어서, Z가 N이고; X 및 Y가 CR⁷이며, 여기서, 각각의 R⁷이 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 35

제30항에 있어서, X 및 Z가 N이고; Y가 CR⁷이며, 여기서, 각각의 R⁷이 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 36

제31항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 수소인 화합물.

청구항 37

제30항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 0회 존재하는 화합물.

청구항 38

제30항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 $-NH(SO_2R^8)$ 이고, 각각의 R^8 이 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 39

제38항에 있어서, R^8 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 40

제30항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

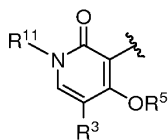
청구항 41

제30항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 42

제30항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소인 화합물.

청구항 43



제1항에 있어서, R^1 이 인 화합물.

청구항 44

제43항에 있어서, R^2 가 $-NH(SO_2R^8)$ 이고, 각각의 R^8 이 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 45

제44항에 있어서, R^8 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 46

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 47

제43항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소인 화합물.

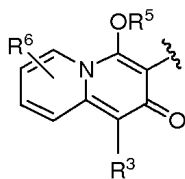
청구항 48

제43항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11} 이 임의로 치환된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 헤테로아릴이 티아졸인 화합물.

청구항 50



제1항에 있어서, R^1 이 인 화합물.

청구항 51

제50항에 있어서, R^2 가 $-NH(SO_2R^8)$ 이고, 각각의 R^8 이 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 52

제51항에 있어서, R^8 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 53

제51항에 있어서, R^8 이 임의로 치환된 사이클로알킬인 화합물.

청구항 54

제50항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 임의로 치환된 알킬이 C_{3-6} 사이클로알킬로 치환되는 화합물.

청구항 56

제50항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 아릴알킬인 화합물.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 임의로 치환된 아릴알킬이 할로젠, 설포닐, 알콕시, 모노- (C_1-C_6) 알킬 아미노 및 디- (C_1-C_6) 알킬 아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택된 치환체로 치환되는 화합물.

청구항 58

제50항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 헤테로아릴알킬인 화합물.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 임의로 치환된 헤테로아릴알킬이 임의로 치환된 푸릴, 임의로 치환된 티오펜 및 임의로 치환된 피롤릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 60

제50항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소인 화합물.

청구항 61

제50항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 0회 존재하는 화합물.

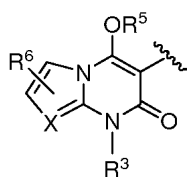
청구항 62

제50항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 1회 존재하고, 여기서, 각각의 R^6 이 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로 사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 63

제62항에 있어서, R^6 이 1회 존재하고, 여기서, 각각의 R^6 이 할로젠 및 임의로 치환된 알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 64



제1항에 있어서, R^1 이 인 화합물.

청구항 65

제64항에 있어서, X가 N인 화합물.

청구항 66

제64항 또는 제65항에 있어서, R^2 가 0회 존재하는 화합물.

청구항 67

제64항 또는 제65항에 있어서, R^2 가 $-NH(SO_2R^8)$ 이고, 각각의 R^8 이 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 68

제67항에 있어서, R^8 이 임의 치환된 알킬인 화합물.

청구항 69

제64항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

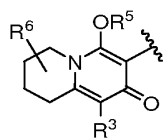
청구항 70

제64항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소인 화합물.

청구항 71

제64항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 가 0회 존재하는 화합물.

청구항 72



제1항에 있어서, R^1 이 인 화합물.

청구항 73

제72항에 있어서, R^2 가 $-NH(SO_2R^8)$ 이고, 각각의 R^8 이 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 74

제73항에 있어서, R^8 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

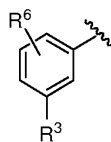
청구항 75

제72항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 76

제72항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소인 화합물.

청구항 77



제1항에 있어서, R^1 이 인 화합물.

청구항 78

제77항에 있어서, R^2 가 $-NH(SO_2R^8)$ 이고, 각각의 R^8 가 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 79

제78항에 있어서, R^8 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

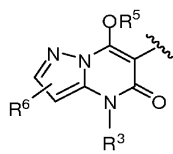
청구항 80

제77항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 할로알킬인 화합물.

청구항 81

제77항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 0회 존재하는 화합물.

청구항 82



제1항에 있어서, R^1 이 인 화합물.

청구항 83

제82항에 있어서, R^2 가 $-NH(SO_2R^8)$ 이고, 각각의 R^8 이 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 84

제83항에 있어서, R^8 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 85

제82항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 86

제82항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 임의 치환된 아릴알킬인 화합물.

청구항 87

제86항에 있어서, 상기 임의로 치환된 아릴알킬이 할로젠, 설포닐, 알콕시, 모노-(C_1-C_6)알킬 아미노 및 디-(C_1-C_6)알킬 아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택된 치환체로 치환되는 화합물.

청구항 88

제86항에 있어서, 상기 임의로 치환된 아릴알킬이 할로젠으로 치환되는 화합물.

청구항 89

제82항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소인 화합물.

청구항 90

제82항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 0회 존재하는 화합물.

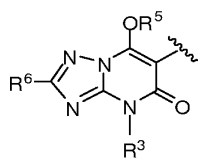
청구항 91

제82항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 1회 존재하고, 여기서, 각각의 R^6 이 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로 사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 92

제91항에 있어서, R^6 이 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 사이클로알킬인 화합물.

청구항 93



제1항에 있어서, R^1 이 인 화합물.

청구항 94

제93항에 있어서, R^2 가 $-NH(SO_2R^8)$ 이고, 각각의 R^8 이 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 95

제94항에 있어서, R^8 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 96

제93항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

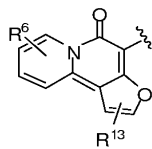
청구항 97

제93항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소인 화합물.

청구항 98

제93항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 0회 존재하는 화합물.

청구항 99



제1항에 있어서, R^1 이 인 화합물.

청구항 100

제99항에 있어서, R^2 가 $-NH(SO_2R^8)$ 이고, 각각의 R^8 이 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 101

제100항에 있어서, R^8 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

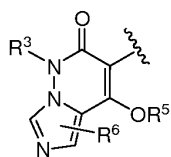
청구항 102

제99항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 0회 존재하는 화합물.

청구항 103

제99항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13} 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 104



제1항에 있어서, R^1 이 인 화합물.

청구항 105

제104항에 있어서, R^2 가 $-NH(SO_2R^8)$ 이고, 각각의 R^8 이 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 106

제105항에 있어서, R^8 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 107

제104항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

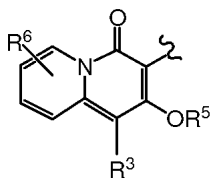
청구항 108

제104항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소인 화합물.

청구항 109

제104항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 0회 존재하는 화합물.

청구항 110



제1항에 있어서, R^1 이 인 화합물.

청구항 111

제110항에 있어서, R^2 가 $-NH(SO_2R^8)$ 이고, 각각의 R^8 이 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 112

제111항에 있어서, R^8 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 113

제110항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 114

제113항에 있어서, 상기 임의 치환된 알킬이 C_{3-6} 사이클로알킬로 치환된 화합물.

청구항 115

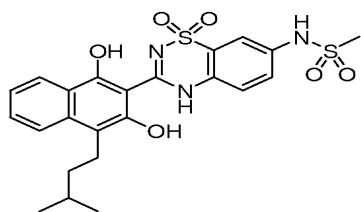
제110항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 수소인 화합물.

청구항 116

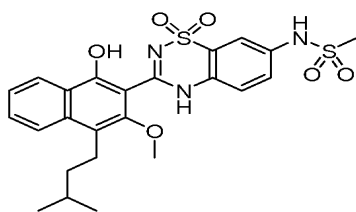
제110항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 0회 존재하는 화합물.

청구항 117

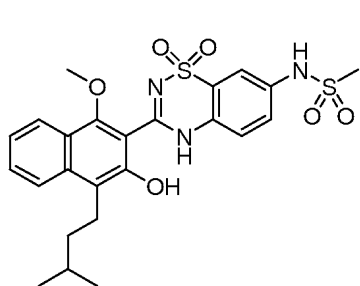
제1항에 있어서, 하기 화학식으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 다음 구조들 중 하나를 갖는 화합물:



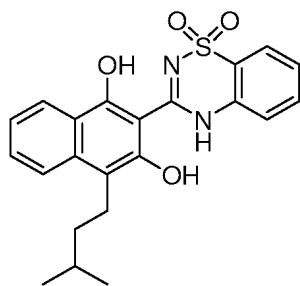
(101),



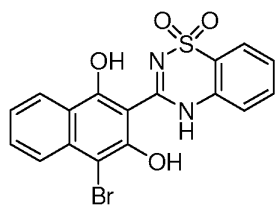
(102),



(103),



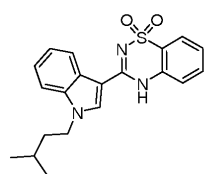
(104), 및



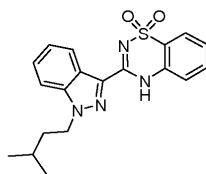
(105)

청구항 118

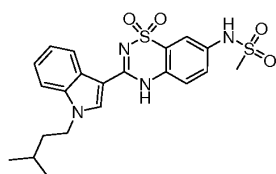
제1항에 있어서, 하기 화학식으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 다음 구조들 중 하나를 갖는 화합물:



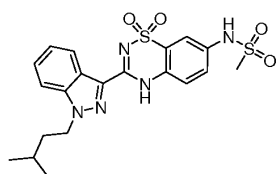
(201),



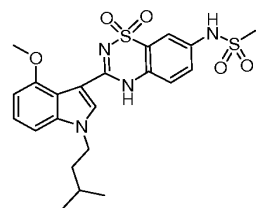
(202),



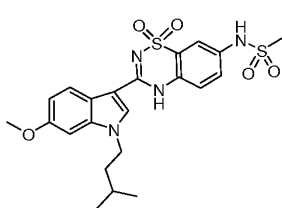
(203),



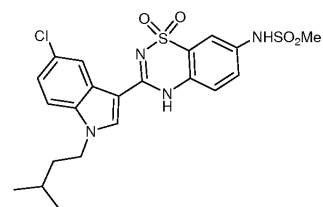
(204),



(205),



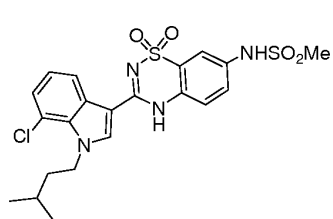
(206), 및



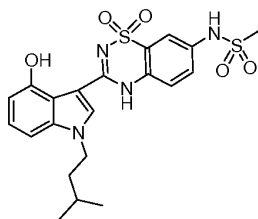
(207)

청구항 119

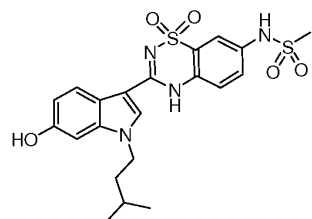
제1항에 있어서, 하기 화학식으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 다음 구조들 중 하나를 갖는 화합물:



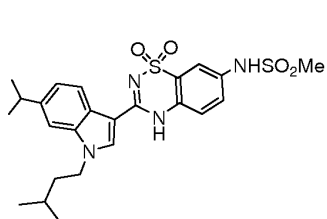
(208),



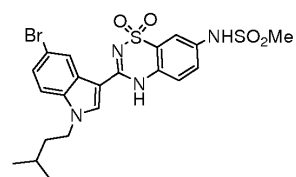
(209),



(210),



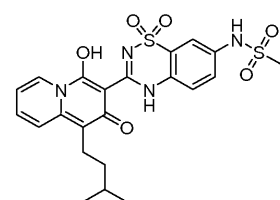
(211), 및



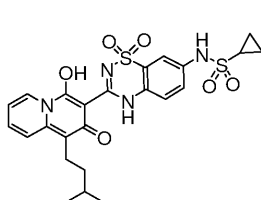
(212)

청구항 120

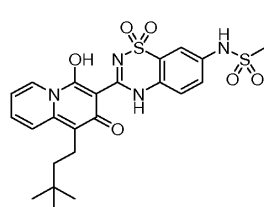
제1항에 있어서, 하기 화학식으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 다음 구조들 중 하나를 갖는 화합물:



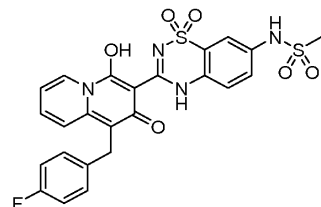
(225),



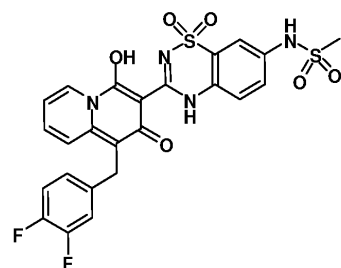
(226),



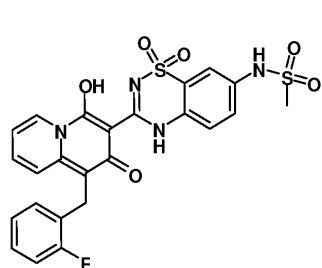
(227),



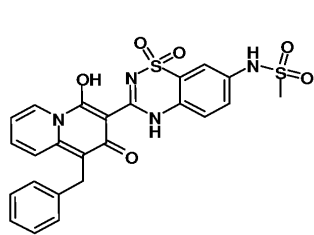
(228),



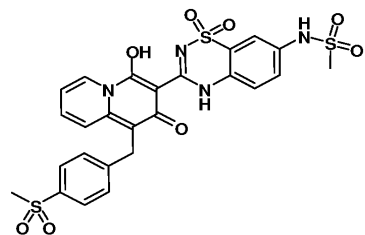
(236),



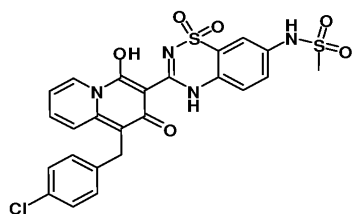
(237),



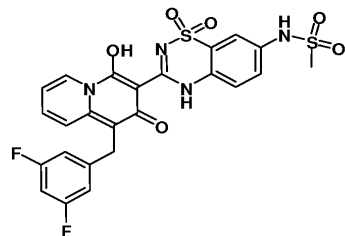
(238),



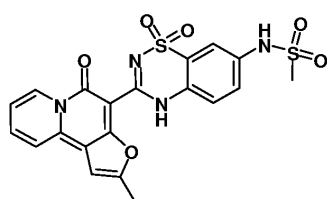
(239),



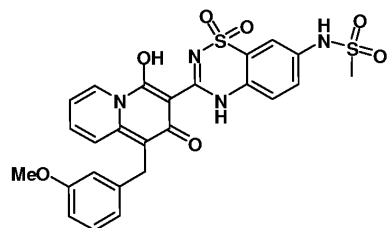
(240),



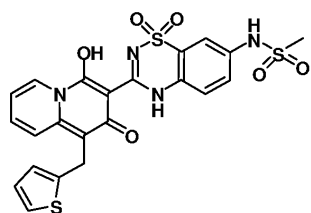
(241),



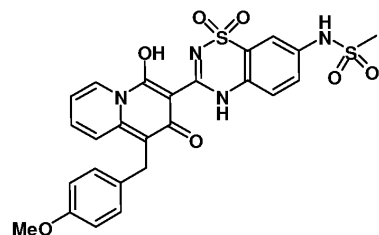
(242),



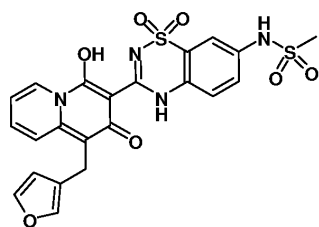
(243),



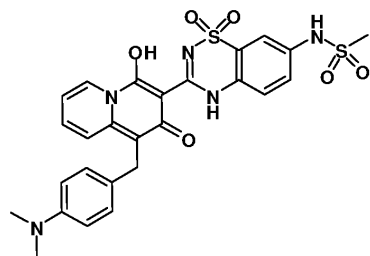
(244),



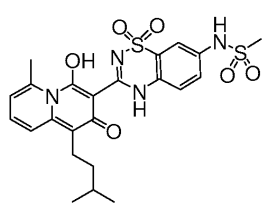
(245),



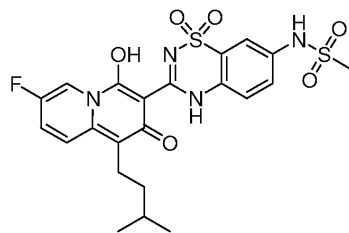
(246),



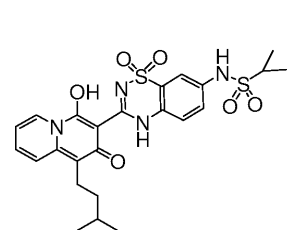
(247),



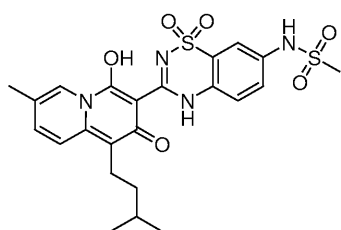
(249),



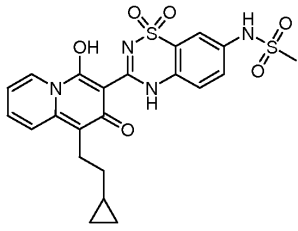
(250),



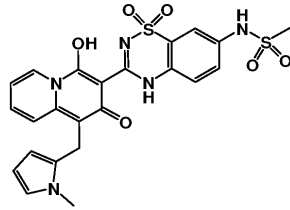
(251),



(252),



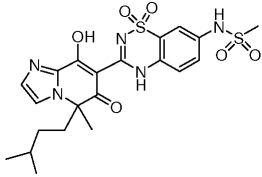
(253) 및



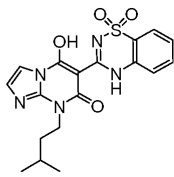
(255)

청구항 121

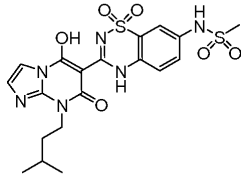
제1항에 있어서, 하기 화학식으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 다음 구조들 중 하나를 갖는 화합물:



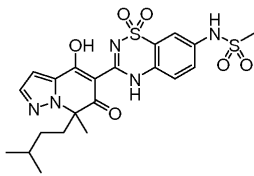
(215),



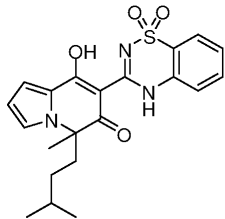
(221),



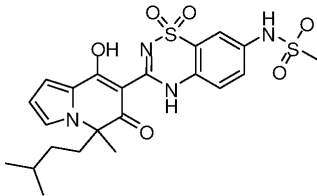
(222),



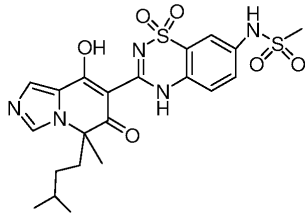
(223),



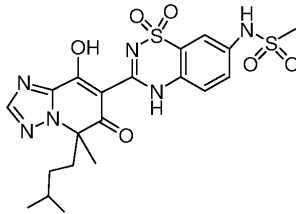
(213),



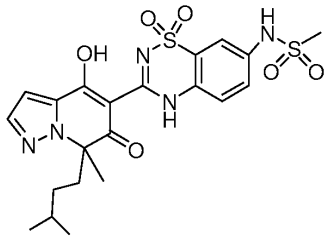
(214),



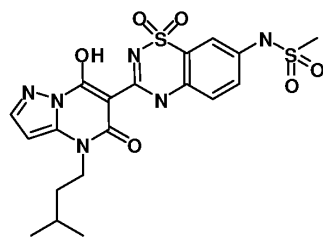
(216),



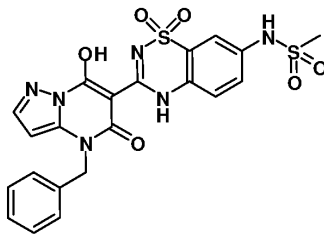
(217),



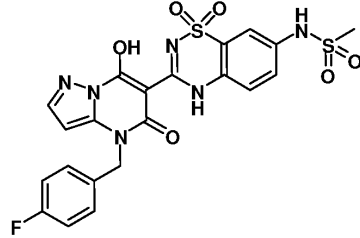
(218),



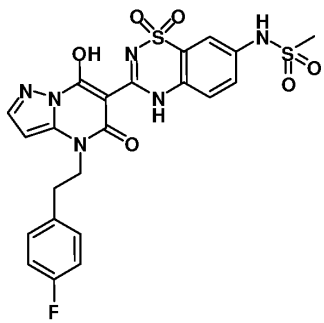
(229),



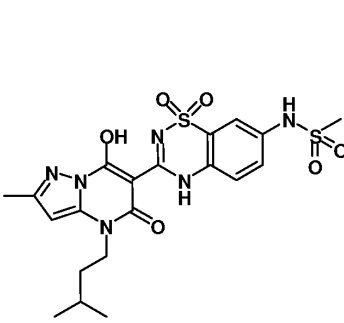
(230),



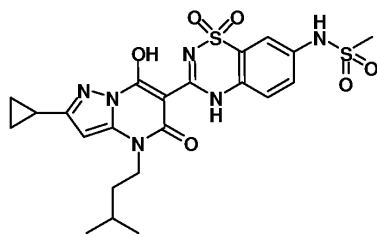
(231),



(232),

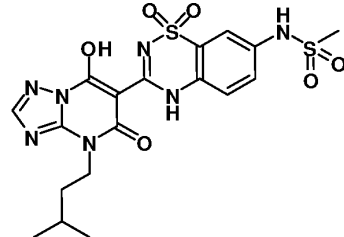


(233),



(234),

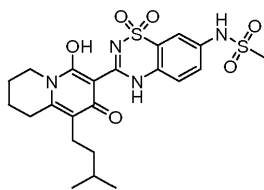
및



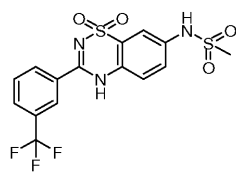
(235)

청구항 122

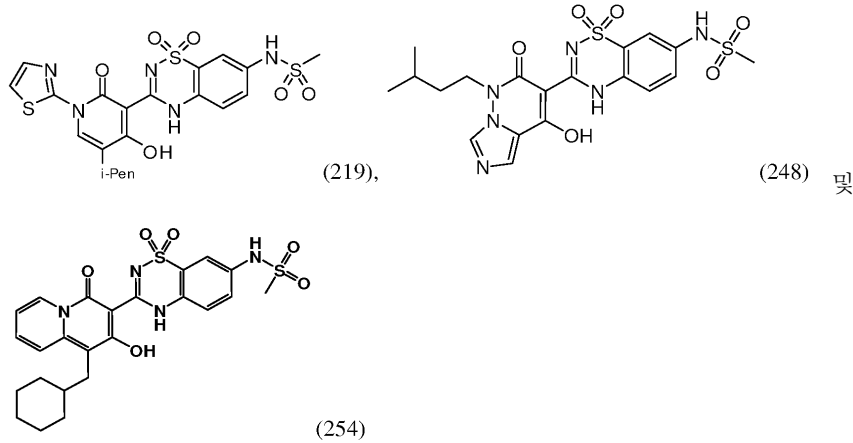
제1항에 있어서, 하기 화학식으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 다음 구조들 중 하나를 갖는 화합물:



(220),



(224),



청구항 123

제1항 내지 제122항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 124

NS5B 폴리머라제를 제1항 내지 제122항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제123항에 따른 조성물과 접촉시킴을 포함하여, NS5B 폴리머라제 활성을 억제하는 방법.

청구항 125

제124항에 있어서, 상기 접촉이 생체내에서 수행되는 방법.

청구항 126

제125항에 있어서, C형 간염 감염으로 고생하는 대상을 확인하고 화합물을 대상에게 감염을 치료하기에 효과적인 양으로 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 127

제126항에 있어서, 상기 방법이 개체에게 유효량의 뉴클레오사이드 유사체를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 128

제127항에 있어서, 상기 뉴클레오사이드 유사체가 리바비린, 레보비린, 비라미딘, L-뉴클레오사이드 및 이사토리빈 중에서 선택되는 방법.

청구항 129

제126항에 있어서, 상기 방법이 개체에게 유효량의 사람 면역결핍성 바이러스 1 프로테아제 억제제를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 130

제129항에 있어서, 상기 프로테아제 억제제가 리토나비르인 방법.

청구항 131

제126항에 있어서, 상기 방법이 개체에게 유효량의 NS3 프로테아제 억제제를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 132

제126항에 있어서, 상기 방법이 개체에게 유효량의 인터페론-감마(IFN- γ)를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 133

제132항에 있어서, 상기 IFN- γ 가 약 10 μ g 내지 약 300 μ g의 양으로 피하 투여되는 방법.

청구항 134

제126항에 있어서, 상기 방법이 개체에게 유효량의 인터페론-알파(IFN- α)를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 135

제134항에 있어서, 상기 IFN- α 가 매 8일 내지 매 14일의 투여 간격으로 투여된 모노PEG-화된 컨센서스 IFN- α 인 방법.

청구항 136

제134항에 있어서, 상기 IFN- α 가 매 7일에 1회의 투여 간격으로 투여된 모노PEG-화된 컨센서스 IFN- α 인 방법.

청구항 137

제134항에 있어서, 상기 IFN- α 가 INFERGEN 컨센서스 IFN- α 인 방법.

청구항 138

제126항에 있어서, 3'-아지도티미딘, 2',3'-디데옥시이노신, 2',3'-디데옥시사이티딘, 2',3'-디데하이드로-2',3'-디데옥시티미딘, 콤비비르, 아바카비르, 아데포비르 디포실, 시도포비르 및 이노신 모노포스페이트 데하이드로게나제 억제제 중에서 선택된 제제의 유효량을 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 139

제126항에 있어서, 지속된 바이러스 반응이 달성되는 방법.

청구항 140

제124항에 있어서, 접촉이 생체외에서 수행되는 방법.

청구항 141

개체에게 유효량의 제1항 내지 제122항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제123항에 따른 조성물을 투여함을 포함하여, 개인에서 간 섬유증을 치료하는 방법.

청구항 142

제141항에 있어서, 상기 방법이 개체에게 유효량의 뉴클레오사이드 유사체를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 143

제142항에 있어서, 상기 뉴클레오사이드 유사체가 리바비린, 레보비린, 비라미딘, L-뉴클레오사이드 및 이사토리빈 중에서 선택된 방법.

청구항 144

제141항에 있어서, 상기 방법이 개체에게 유효량의 인간 면역결핍성 바이러스 1 프로테아제 억제제를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 145

제144항에 있어서, 상기 프로테아제 억제제가 리토나비르인 방법.

청구항 146

제141항에 있어서, 상기 방법이 개체에게 유효량의 NS3 프로테아제 억제제를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 147

제141항에 있어서, 상기 방법이 개체에게 유효량의 인터페론-감마(IFN- γ)를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 148

제147항에 있어서, 상기 IFN- γ 가 약 10 μ g 내지 약 300 μ g의 양으로 피하 투여되는 방법.

청구항 149

제141항에 있어서, 상기 방법이 개체에게 유효량의 인터페론-알파(IFN- α)를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 150

제149항에 있어서, 상기 IFN- α 가 매 8일 내지 매 14일의 투여 간격으로 투여된 모노PEG-화된 컨센서스 IFN- α 인 방법.

청구항 151

제149항에 있어서, 상기 IFN- α 가 매 7일에 1회의 투여 간격으로 투여된 모노PEG-화된 컨센서스 IFN- α 인 방법.

청구항 152

제149항에 있어서, 상기 IFN- α 가 INFERGEN 컨센서스 IFN- α 인 방법.

청구항 153

제141항에 있어서, 3'-아지도티미딘, 2',3'-디데옥시이노신, 2',3'-디데옥시사이티딘, 2',3'-디데하이드로-2',3'-디데옥시티미딘, 콤비비르, 아바카비르, 아데포비르 디포실, 시도포비르 및 이노신 모노포스페이트 데하이드로게나제 억제제 중에서 선택된 제제의 유효량을 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 154

개체에게 유효량의 제1항 내지 제122항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제123항에 따른 조성물을 투여함을 포함하여, C형 간염 바이러스 감염된 개체에서 간 기능을 증가시키는 방법.

청구항 155

제154항에 있어서, 상기 방법이 개체에게 유효량의 뉴클레오사이드 유사체를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 156

제155항에 있어서, 상기 뉴클레오사이드 유사체가 리바비린, 레보비린, 비라미딘, L-뉴클레오사이드 및 이사토리빈 중에서 선택되는 방법.

청구항 157

제154항에 있어서, 상기 방법이 개체에게 유효량의 사람 면역결핍성 바이러스 1 프로테아제 억제제를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 158

제157항에 있어서, 상기 프로테아제 억제제가 리토나비르인 방법.

청구항 159

제154항에 있어서, 상기 방법이 개체에게 유효량의 NS3 프로테아제 억제제를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 160

제154항에 있어서, 상기 방법이 개체에게 유효량의 인터페론-감마(IFN- γ)를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 161

제160항에 있어서, 상기 IFN- γ 가 약 10 μ g 내지 약 300 μ g의 양으로 피하 투여되는 방법.

청구항 162

제154항에 있어서, 상기 방법이 개체에게 유효량의 인터페론-알파(IFN- α)를 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 163

제162항에 있어서, 상기 IFN- α 가 매 8일 내지 매 14일의 투여 간격으로 투여된 모노PEG-화된 컨센서스 IFN- α 인 방법.

청구항 164

제162항에 있어서, 상기 IFN- α 가 매 7일에 1회의 투여 간격으로 투여된 모노PEG-화된 컨센서스 IFN- α 인 방법.

청구항 165

제162항에 있어서, 상기 IFN- α 가 INFERGEN 컨센서스 IFN- α 인 방법.

청구항 166

제154항에 있어서, 3'-아지도티미딘, 2',3'-디데옥시이노신, 2',3'-디데옥시사이티딘, 2',3'-디데하이드로-2',3'-디데옥시티미딘, 콤비비르, 아바카비르, 아데포비르 디포실, 시도포비르 및 이노신 모노포스페이트 데하이드로게나제 억제제 중에서 선택된 제제의 유효량을 투여함을 추가로 포함하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 2008년 4월 15일자로 출원된 미국 가특허원 제61/045,219호, 2008년 4월 15일자로 출원된 미국 가특허원 제61/045,214호, 2008년 10월 30일자로 출원된 미국 가특허원 제61/109,856호, 2008년 11월 25일자로 출원된 미국 가특허원 제61/117,916호 및 2009년 1월 29일자로 출원된 미국 가특허원 제61/148,337호의 이익을 청구하며, 이들 모두는, 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0002] 본 발명은 C형 간염 바이러스(HIV) 감염을 치료하기 위한 화합물, 이의 합성방법, 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 관련 기술의 설명

[0004] C형 간염 바이러스(HCV) 감염은 미국에서 가장 일반적인 만성 혈액 매개 감염(blood borne infection)이다. 다수의 새로운 감염들이 감소되어 왔지만, 만성 감염의 부담은 상당하며, 질병 조절 센터에 따르면 미국에서 390만명(1.8%) 감염자가 있는 것으로 추정된다. 만성 간 질환은 미국에서 성인 중에서 사망 원인의 상위 10번째이며, 매년 대략 25,000명이 사망되거나, 전체 사망자의 대략 1%인 것으로 보고된다. 연구 결과, 만성 간 질환의 40%는 HCV-관련된 것이며, 매년 8,000 내지 10,000명이 사망하는 것으로 추정되는 것으로 나타났다. HCV-관련된 최종 단계 간 질환은 성인들 중에서 간 이식을 위한 가장 흔한 징조이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 만성 C형 간염의 항바이러스성 요법은 지난 10년에 걸쳐 빠르게 발전해 왔으며, 치료 효능에서 상당한 발전이 나타났다. 그럼에도 불구하고, 심지어 PEG화된 IFN- α 플러스 리바비린을 사용하는 조합 치료요법으로도, 환자 중의 40% 내지 50%가 치료 요법에 실패하였으며, 즉, 반응하지 않거나 재발하는 사람들이었다. 이러한 환자들은 현재 효과적인 대체 치료요법이 없다. 특히, 간 생검(liver biopsy)에서 섬유증 또는 간경변이 진행된 환자들은 간세포 암종의 현저히 증가된 위험 뿐만 아니라 복수, 황달, 정맥류 출혈, 뇌질환 및 진행성 간 부전을 포함하는, 진단된 간 질환의 합병증이 진행되는 상당한 위험에 처해있다.

[0006] 만성 HCV 감염의 높은 발병률은 미국에서 만성 간 질환의 미래 부담을 위한 중요한 공중건강 함의(implication)를 갖고 있다. 국립 건강 및 영양 심사 조사서[National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES

III)]로부터 입수한 데이터는, 특히 20세 내지 40세 연령의 사람들 중에서, 1960년대 말에서 1980년대 초까지 발생한 새로운 HCV 감염의 비율이 크게 증가한 것으로 나타났다. 20년 이상의 장기간 지속되는 HCV 감염을 갖고 있는 사람들의 수는 1990년에서 2015년까지 750,000명에서 3백만명 이상으로 4배 이상 많아질 수 있을 것으로 추정된다. 30년 또는 40년 동안 감염된 사람들의 비례적인 증가는 심지어 더 커질 것이다. HCV-관련된 만성 간 질환의 위험은, 20년 이상 동안 감염된 사람들에게서 점진적으로 증가하는 간경변의 위험과 더불어, 감염 기간과 관련되므로, 이는 1965년에서 1985년 사이에 감염된 환자들 중에서 간경변 관련 질병률 및 사망률을 상당히 증가시킬 것이다.

[0007] HCV는 플라비비리다에 군(family)에 속하는 엔벨로프(envelope)된 양성 채 RNA 바이러스이다. 일본채의 HCV RNA 게놈은, 길이가 대략 9500개 뉴클레오타이드이고 약 3000 아미노산의 단일의 큰 다기능단백질(polyprotein)을 암호화하는 단일의 개방 판독 프레임(open reading frame: ORF)을 갖는다. 감염된 세포에서, 이러한 다기능단백질은 세포 및 바이러스 프로테아제에 의해 다수 부위에서 절단되어 바이러스의 구조적 및 비구조적(NS) 단백질을 생산한다. HCV의 경우, 성숙한 비구조적 단백질(NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5A, 및 NS5B)의 발생은 2개의 바이러스 프로테아제에 의해 수행된다. 첫번째 바이러스 프로테아제는 다기능단백질의 NS2-NS3 연결 부위에서 절단한다. 제2 바이러스 프로테아제는 NS3의 N-말단 영역 내에 포함된 세린 프로테아제(이후에, "NS3 프로테아제"라고 함)이다. NS 프로테아제는 다기능단백질에서 NS3의 위치에 대하여 하부(downstream)의 부위(즉, NS3의 C-말단과 다기능단백질의 C-말단 사이에 위치한 부위)에서 후속적인 절단 상황들 모두를 중재한다. NS3 프로테아제는 NS3-NS4 절단 부위에 대해 시스(cis)로의 활성, 및 나머지 NS4A-NS4B, NS4B-NS5A 및 NS5A-NS5B 부위에 대해 트랜스(trans)로의 활성 둘다를 나타낸다. NS4A 단백질은 NS3 프로테아제에 대한 보조인자(cofactor)로서 작용하고 가능하게는 NS3 및 기타 바이러스 레플리카제 성분의 막 국재화를 보조하는 다중 기능을 제공하는 것으로 여겨진다. 외견상, NS3와 NS4A 사이의 복합체의 형성은 NS3-중재된 프로세싱 과정(processing event)에 필요하며 NS3에 의해 인식된 모든 부위에서 단백질분해 효능을 증진시킨다. NS3 프로테아제는 또한 뉴클레오사이드 트리포스파타제 및 RNA 헬리카제 활성을 나타낸다.

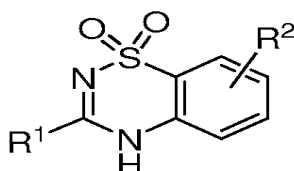
[0008] NS5B는 HCV RNA의 복제에 포함된 RNA-의존성 RNA 폴리머라제이다. NS5B 폴리머라제를 억제하는 두가지 주요 메카니즘이 있다. 첫번째는 변형된 뉴클레오타이드로서 NS5B 폴리머라제에 의해 기재로서 받아들여질 수 있는 포스포릴화된 뉴클레오사이드 억제제를 포함한다. 초기의 RNA 채내에 개질된 뉴클레오사이드를 혼입하면 RNA 중합체 채의 성장을 종결시킬 수 있다. 이러한 억제제는 일반적으로 프로드럭으로서 비-포스포릴화된 형태로 합성되며, 감염된 세포의 세포질에서 세포 키나제에 의해 활성인 트리포스페이트 형태로 전환된다. 제2의 작용 메카니즘은 연장 반응(elongation reaction) 이전의 단계에서 NS5B 폴리머라제를 억제하는 비-뉴클레오사이드 억제제를 포함한다. 비-뉴클레오사이드 억제제를 위한 수개의 상이한 결합 부위들이 RNA-의존성 RNA-폴리머라제 표면에 존재한다.

과제의 해결 수단

[0009] 발명의 요약

[0010] 본 발명은 다음 화학식 (1)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭(prodrug)을 제공한다:

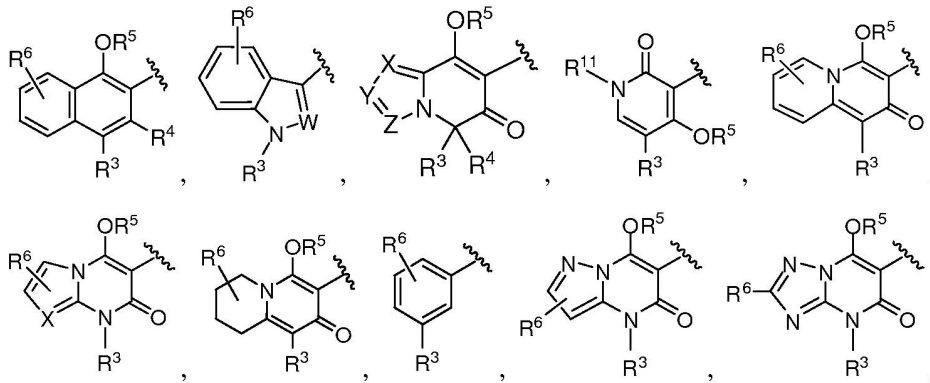
[0011] [화학식 1]



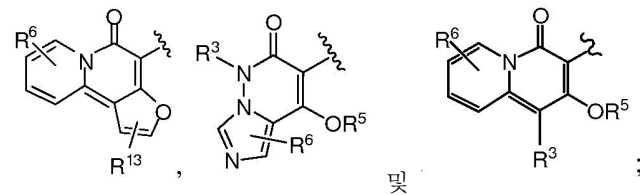
[0012]

[0013] 상기 화학식 1에서,

[0014] R^1 은

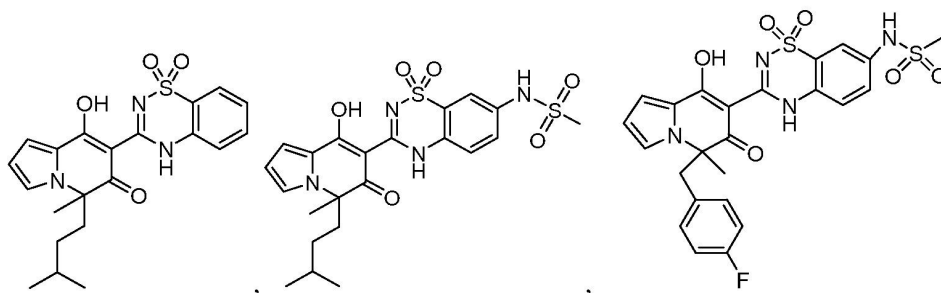


[0015]

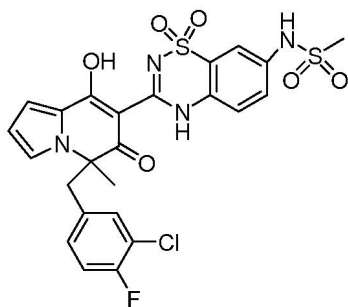


[0016]

[0017] 중에서 선택될 수 있고, 여기서, X, Y 및 Z는 각각 N(질소) 또는 CR^7 이고, 여기서 각각의 R^7 은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며; W는 N 또는 CR^{12} 일 수 있고, 여기서 R^{12} 은 수소, 하이드록실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있고; R^2 는 0 내지 4회 존재할 수 있으며, 여기서 각각의 R^2 은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노, 및 $-NH(SO_2R^8)$ [여기서, 각각의 R^8 은 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있다] 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; R^3 은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택되고; R^4 는 수소, 하이드록실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있고; R^5 는 수소 및 임의로 치환된 알킬로부터 선택될 수 있고; R^6 은 0 내지 4회 존재할 수 있으며, 여기서 각각의 R^6 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; R^{11} 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 알리사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 알킬-CO-, 및 알케닐-CO- 중에서 선택될 수 있고; R^{13} 은 수소, 하이드록실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있으며; 단, 화학식 (1)은



[0018]



[0019]

또는 일 수 없다.

[0020]

본 발명의 실시양태는 NS5B 폴리머라제를 본원에 기술된 화합물과 접촉시킴을 포함하는, NS5B 폴리머라제 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

[0021]

본 발명의 실시양태는 NS5B 폴리머라제를 본원에 기술된 화합물과 접촉시킴을 포함하는, NS5B 폴리머라제 활성을 조절함으로써 간염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0022]

바람직한 실시양태는 a) 바람직한 화합물, 및 b) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0023]

바람직한 실시양태는 바람직한 화합물을 포함하는 조성물 유효량을 개인에게 투여함을 포함하여, 개인에서 C형 간염 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0024]

바람직한 실시양태는 바람직한 화합물을 포함하는 조성물 유효량을 개체에 투여함을 포함하는, 개체에서 간염유증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0025]

바람직한 실시양태는 바람직한 화합물을 포함하는 조성물 유효량을 개체에 투여함을 포함하는, C형 간염 바이러스 감염된 개체에서 간 기능을 증진시키는 방법을 제공한다.

[0026]

정의

[0027]

본원에서 사용된 바와 같이, 일반적인 유기화학 약자들은 다음과 같이 정의한다:

[0028]

Ac 아세틸

[0029]

Ac₂O 아세트산 무수물

[0030]

aq. 수성

[0031]

Bn 벤질

[0032]

Bz 벤조일

[0033]

BOC 또는 Boc 3급-부톡시카보닐

[0034]

Bu n-부틸

[0035]

cat. 촉매반응

[0036]

Cbz 카보벤질옥시

[0037]	CDI 1,1'-카보닐디이미다졸	
[0038]	Cy(c-C ₆ H ₁₁ 사이클로헥실	
[0039]	℃ 섭씨 온도	
[0040]	d 밀도	
[0041]	DBU 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔	
[0042]	DCE 1,2-디클로로에탄	
[0043]	DCM 디클로로메탄	
[0044]	DIEA 디이소프로필에틸아민	
[0045]	DMA 디메틸아세트아미드	
[0046]	DMAP N,N-디메틸아미노피리딘	
[0047]	DME 디메톡시에탄	
[0048]	DMF N,N'-디메틸포름아미드	
[0049]	DMSO 디메틸설펍사이드	
[0050]	Et 에틸	
[0051]	EtOAc 에틸 아세테이트	
[0052]	g 그램	
[0053]	h 시간(시간들)	
[0054]	HATU 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오로포	스페이트
[0055]	HMPA 헥사메틸포스포르아미드	
[0056]	HPLC 고 성능 액체 크로마토그래피	
[0057]	iPr 이소프로필	
[0058]	LCMS 액체 크로마토그래피-질량분석법	
[0059]	LDA 리튬 디이소프로필아미드	
[0060]	mCPBA 메타-클로로퍼옥시벤조산	
[0061]	min 분	
[0062]	MeOH 메탄올	
[0063]	MeCN 아세토니트릴	
[0064]	mL 밀리리터	
[0065]	MTBE 메틸 3급-부틸 에테르	
[0066]	NBS N-브로모석신이미드	
[0067]	NH ₄ OAc 암모늄 아세테이트	
[0068]	PE:EA 석유 에테르:에틸 아세테이트	
[0069]	PG 보호 그룹	
[0070]	Pd/C 활성탄 위의 팔라듐	
[0071]	PPSE 폴리인산 트리메틸실릴 에스테르	

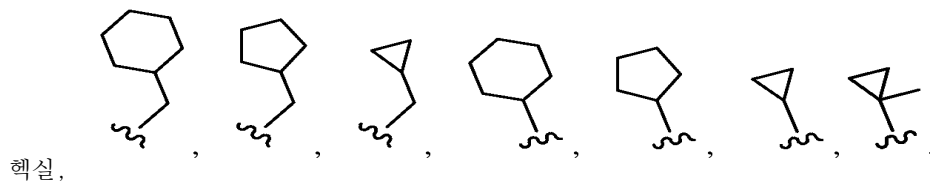
- [0072] ppt 침전물
- [0073] RCM 폐환 상태변화(Ring closing metathesis)
- [0074] rt 또는 r.t. 실온
- [0075] sBuLi 2급-부틸리튬
- [0076] TEA 트리에틸아민
- [0077] TCDI 1,1'-티오카보닐 디이미다졸
- [0078] Tert, t 3급
- [0079] TFA 트리플루오로아세트산
- [0080] THF 테트라하이드로푸란
- [0081] TLC 박층 크로마토그래피
- [0082] TMEDA 테트라메틸에틸렌디아민
- [0083] TMS 트리메틸실릴
- [0084] μ L 마이크로리터
- [0085] 본원에서 사용된 바와 같이, 본원에서 "간 섬유증(liver fibrosis)"과 상호교환적으로 사용되는, "간 섬유증(hepatic fibrosis)"은 만성 간염 감염의 문맥에서 발생할 수 있는 간에서 흉터 조직의 성장을 나타낸다.
- [0086] 용어 "개체", "숙주", "대상" 및 "환자"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 유인원 및 사람을 포함하는 영장류를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 포유동물을 나타낸다.
- [0087] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "간 기능"은 혈청 단백질(예: 알부민, 응고 인자, 알칼리 포스파타제, 아미노 트랜스퍼라제(예: 알라닌 트랜스아미나제, 아스파르테이트 트랜스아미나제), 5'-뉴클레오시다제, γ -글루타미닐 트랜스펩티다제 등)과 같은 단백질의 합성, 빌리루빈의 합성, 콜레스테롤의 합성, 및 담즙산의 합성; 탄수화물 대사작용을 포함하지만 이에 제한되지 않는 간 대사 기능, 아미노산 및 암모니아 대사작용, 호르몬 대사작용, 및 지질 대사작용; 외생 약물의 해독작용; 내장신경 및 문맥(portal) 혈액역학을 포함하는 혈액역학 작용 등을 포함하는 합성 작용을 포함하지만 이에 제한되지 않는 간의 정상 작용을 말한다.
- [0088] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "지속된 바이러스 반응"(SVR; "지속된 반응" 또는 "영속적 반응"이라고도 언급됨)은 혈청 HCV 역가(titer)의 측면에서 HCV 감염에 대한 치료 섭생에 대한 개체의 반응을 말한다. 일반적으로, "지속된 바이러스성 반응"은 치료를 중지한 다음 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 또는 적어도 약 6개월의 기간 동안 환자의 혈청에서 발견된 검출가능한 HCV RNA(예를 들면, 혈청 밀리리터당 약 500개 미만, 약 200개 미만, 또는 약 100개 미만의 게놈 복제물)가 없음을 나타낸다.
- [0089] 본원에서 사용된 것으로서, "치료 실패 환자"는 일반적으로 HCV에 대하여 선행 치료요법에 반응하지 않은 HCV-감염된 환자("비-반응자"라고 함) 또는 선행 치료요법에 초기에 반응하지만 치료학적 반응이 유지되지 않은 환자("재발자"라고 함)를 나타낸다. 선행 치료요법은 일반적으로 IFN- α 단독 치료요법 또는 IFN- α 조합 치료요법을 사용한 치료를 포함할 수 있으며, 여기서 조합 치료요법은 IFN- α 및, 리바비린과 같은 항바이러스제의 투여를 포함할 수 있다.
- [0090] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료", "치료하는" 등은 목적하는 약리학적 및/또는 생리학적인 효과를 수득하는 것을 나타낸다. 이러한 효과는 질병 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방하는 측면에서 예방적일 수 있고/있거나 질병 및/또는 이 질병에 기여할 수 있는 부작용에 대한 부분적 또는 완전한 치료의 측면에서 치료학적일 수 있다. 본원에서 사용된 것으로서, "치료"는 포유동물, 특히 사람에서의 질병의 어떠한 치료도 포괄하며, (a) 질병에 걸리기 쉽지만 아직 질병에 걸린 것으로 진단되지 않은 대상체에서 발생하는 질병을 예방하는 것; (b) 질병을 억제하는 것, 즉, 이의 발달을 억제하는 것; 및 (c) 질병을 완화하는 것, 즉, 질병의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.
- [0091] 용어 "개체", "숙주", "대상" 및 "환자"는 본원에서 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 쥐, 유인원, 사람, 포유류 농장동물, 포유류 운동경기동물(sport animal), 및 포유류 애완동물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 포

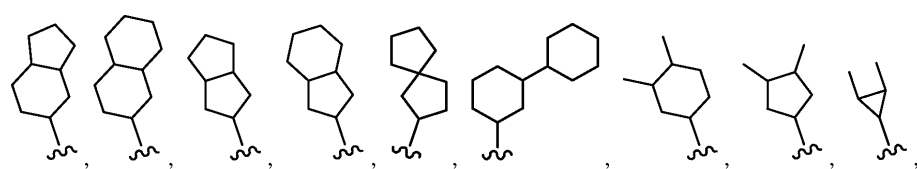
유동물을 나타낸다.

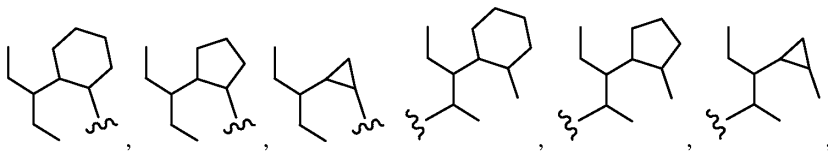
- [0092] 본원에서 사용된 것으로서, 용어 "제I형 인터페론 수용체 효능제"는 수용체에 결합되고 이를 통해 신호 변환(transduction)을 유발하는 사람 제I형 인터페론 수용체의 특성의 천연 발생 또는 비-천연 발생 리간드를 나타낸다. 제I형 인터페론 수용체 효능제는 천연-발생 인터페론, 변형된 인터페론, 합성 인터페론, PEG화된 인터페론, 인터페론 및 이중 단백질을 포함하는 융합 단백질, 뒤섞인 인터페론(shuffled interferon); 인터페론 수용체에 대해 특이적인 항체; 비-펩타이드 화학적 효능제 등을 포함하는 인터페론을 포함한다.
- [0093] 본원에서 사용된 것으로서, 용어 "제II형 인터페론 수용체 효능제"는 수용체에 결합되고 이를 통해 신호 변환을 유발하는 인간 제II형 인터페론 수용체의 특성의 천연 발생 또는 비-천연 발생 리간드를 나타낸다. 제II형 인터페론 수용체 효능제는 천연의 인간 인터페론- γ 중, 재조합체 IFN- γ 중, 글리코실화된 IFN- γ 중, PEG화된 IFN- γ 중, 개질된 또는 변형체 IFN- γ 중, IFN- γ 융합 단백질, 수용체에 대해 특이적인 항체 효능제, 비-펩타이드 효능제 등을 포함한다.
- [0094] 본원에서 사용된 것으로서, 용어 "제III형 인터페론 수용체 효능제"는 인간 IL-28 수용체 α ("IL-28R")의 특성의 천연 발생 또는 비-천연 발생 리간드를 나타내며, 이의 아미노산 서열은 수용체에 결합되고 이에 의해 신호 변환을 유발하는 하기에 언급하는 셰파드(Sheppard) 등의 문헌에 기술되어 있다.
- [0095] 본원에서 사용된 것으로서, 용어 "인터페론 수용체 효능제"는 특성의 제I형 인터페론 수용체 효능제, 제II형 인터페론 수용체 효능제, 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제를 나타낸다.
- [0096] 본원에서 사용된 용어 "투여 현상"은 항바이러스제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 나타내며, 이러한 현상은 약물 조제 장치로부터 항바이러스제를 1회 이상 방출하는 것을 포함할 수 있다. 따라서, 본원에서 사용된 것으로서, 용어 "투여 현상"은 연속 전달 장치(예: 펌프 또는 다른 방출이 조절된 주사 시스템)의 설치; 및 단일 피하 주사에 이은 연속 전달 시스템의 설치를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0097] 본원에서 사용된 것으로서, "연속 전달"(예를 들면, "물질을 조직으로 연속 전달하는" 맥락에서)은 약물을, 예를 들면, 선택된 시간에 걸쳐 조직 속으로 목적하는 양의 물질을 전달하기 위해 제공하는 방식으로 전달 부위로, 예를 들면, 조직 내로 이동시키는 것을 의미하며, 여기서 대략 동일한 양의 약물이 선택된 시간 동안 매 분마다에 환자에 의해 접수된다.
- [0098] 본원에서 사용된 것으로서, "조절된 방출"(예를 들면, "조절된 약물 방출"의 맥락에서)은 사용 환경에 의해 실질적으로 영향을 받지 않은, 선택된 또는 기타의 경우 조절가능한 속도, 간격 및/또는 양으로 물질(예를 들면, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제, 예를 들면, IFN- α)의 방출을 포함하는 것을 의미한다. 따라서, "조절된 방출"은 실질적으로 연속적인 전달, 및 패턴화된 전달(예를 들면, 규칙적인 또는 불규칙적인 시간 간격으로 차단되는 시간에 걸친 간헐적 전달)을 포함하지만, 이에 필수적으로 제한되지는 않는다.
- [0099] 약물 전달의 문맥에서 사용된 것으로서, "패턴화된" 또는 "일시적"이라는 용어는 패턴, 일반적으로 실질적으로 규칙적인 패턴으로 소정의 기간에 걸쳐(예를 들면, 거환 주사와 관련된 기간 이외의 것) 약물을 전달함을 의미한다. "패턴화된" 또는 "일시적인" 약물 전달은 증가하는, 감소하는, 실질적으로 일정한, 또는 맥이 뛰는 속도 또는 속도 범위(예를 들면, 단위 시간당 약물의 양, 또는 단위 시간동안 약물 제형의 용적)에서의 약물의 전달을 포함하고, 추가로 연속적으로 또는 실질적으로 연속적이거나, 만성인 전달을 포함한다.
- [0100] 용어 "조절된 약물 전달 장치"는, 내부에 포함된 약물 또는 기타 목적하는 물질의 방출(예: 속도, 방출 시간)이 장치 자체에 의해 조절되거나 측정되며 사용 환경에 의해 실질적으로 영향을 받지 않거나, 또는 사용 환경 내에서 재생가능한 속도로 방출되는 임의의 장치를 포함하는 것을 의미한다.
- [0101] 예를 들면, "실질적으로 연속적인 주입" 또는 "실질적으로 연속적인 전달"의 문맥에서 사용된 "실질적으로 연속적인"이라는 용어는, 약물 전달의 예비-선택된 기간 동안 실질적으로 차단되지 않는 방식으로 약물을 전달하는 것을 의미하며, 여기서 예비-선택된 기간에서 특정한 8시간 간격 동안 환자에 의해 접수된 약물의 양은 0으로 떨어지지 않는다. 더구나, "실질적으로 연속적인" 약물 전달은 또한 약물 전달의 예비-선택된 기간 동안 실질적으로 차단되지 않는 실질적으로 일정한, 예비-선택된 속도 또는 속도 범위(예를 들면, 단위 시간당 약물의 양, 또는 단위 시간동안 약물 제형의 용적)에서의 약물의 전달을 포함할 수 있다.
- [0102] 시간의 함수로서 변환 수 있는 생물학적 매개 변수의 맥락에서 사용된 것으로서, "실질적으로 일정한 상태(substantially steady state)"라는 용어는, 생물학적 매개 변수가 시간 경로에 걸쳐 실질적으로 일정한 값을 나타내서, 시간 경로 동안 특정한 8시간의 간격 동안 시간의 함수로서 생물학적 매개변수의 값으로 정의된 곡선

하부의 면적(AUC8hr)이, 시간 경로 동안 8시간에 걸쳐 생물학적 매개 변수의 곡선 하부의 평균 면적(AUC8hr 평균)의 약 20% 이하의 증가 또는 약 20% 이하의 감소, 및 바람직하게는 약 15% 이하의 증가 또는 약 15% 이하의 감소, 및 더욱 바람직하게는 약 10% 이하의 증가 또는 약 10% 이하의 감소가 되도록 하는 것을 의미한다. AUC8hr 평균은 시간 경로(총/3일)에서 8시간 간격의 수로 나눈 전체 시간 경로(AUC총)에 걸친 생물학적 매개 변수의 곡선 하부의 면적의 몫(q), 즉, $q = (AUC_{\text{총}})/(총/일)$ 로 정의된다. 예를 들면, 약물의 혈청 농도의 맥락에서, 약물의 혈청 농도는, 시간 경로 동안 특정한 8시간에 걸친 약물의 혈청 농도 곡선 하부의 면적(AUC8hr)이, 시간 경로에 있어서 8시간에 걸친 약물의 혈청 농도의 곡선 하부의 평균 면적(AUC8hr 평균)의 약 20% 이하의 증가 또는 약 20% 이하의 감소인 경우, 시간 경로 동안 실질적으로 일정한 상태에서 유지되는데, 즉, AUC8hr은 시간 간격에 걸쳐 약물의 혈청 농도에 대하여 AUC8hr 평균의 20% 이하의 증가 또는 20% 이하의 감소이다.

[0103] 본원에서 사용된 것으로서, 용어 "알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-



[0104]
 

[0105]
 

[0106] 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 완전 포화 탄화수소의 라디칼을 나타낸다. 예를 들면, 본원에서 사용된 것으로서, 용어 "알킬"은 하기 일반식에 의해 정의된 완전 포화 탄화수소의 라디칼을 포함한다: 사이클릭 구조를 포함하지 않는 직쇄 또는 측쇄의 완전 포화된 탄화수소에 대한 일반식은 C_nH_{2n+2} 이고; 하나의 환을 포함하는 완전 포화된 탄화수소에 대한 일반식은 C_nH_{2n} 이고; 2개의 환을 포함하는 완전 포화된 탄화수소에 대한 일반식은 $C_nH_{2(n-1)}$ 이며; 3개의 환을 포함하는 포화된 탄화수소에 대한 일반식은 $C_nH_{2(n-2)}$ 이다.

[0107] 본원에서 사용된 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 나타낸다.

[0108] 본원에서 사용된 용어 "알콕시"는 --O-- 결합을 통해 모 분자에 공유결합된 직쇄 또는 측쇄 알킬 라디칼을 나타낸다. 알콕시 그룹의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, n-부톡시, sec-부톡시, t-부톡시 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0109] 본원에서 사용된 용어 "알케닐"은 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 탄소 이중결합을 포함하는, 탄소수 2 내지 20의 1가 직쇄 또는 측쇄 라디칼을 나타낸다.

[0110] 본원에서 사용된 용어 "알킬닐"은 1-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 탄소 삼중결합을 포함하는 탄소수 2 내지 20의 1가 직쇄 또는 측쇄 라디칼을 나타낸다.

[0111] 본원에서 사용된 용어 "아릴"은 하나의 환 또는 다수의 융합 환들인 호모사이클릭 방향족 라디칼을 나타낸다. 아릴 그룹의 예는 페닐, 나프틸, 비페닐, 페난트레닐, 나프타세닐 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0112] 본원에서 사용된 용어 "사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 탄소수 3 내지 20의 포화된 지방족 환 시스템 라디칼을 나타낸다.

[0113] 본원에서 사용된 용어 "사이클로알케닐"은 환내에 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 갖는 탄소수 3 내지 20의 지방족 환 시스템 라디칼을 나타낸다. 사이클로알케닐 그룹의 예는 사이클로프로페닐, 사이클로펜테닐, 사

이클로헥세닐, 사이클로헥틸 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0114] 본원에서 사용된 용어 "폴리사이클로알킬"은 브릿지헤드 탄소(bridgehead carbon)를 갖거나 갖지않고 융합되는 적어도 2개의 환을 갖는 포화된 지방족 환 시스템 라디칼을 나타낸다. 폴리사이클로알킬 그룹의 예는 비사이클로[4.4.0]데카닐, 비사이클로[2.2.1]헵타닐, 아다만틸, 노르보르닐 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0115] 본원에서 사용된 용어 "폴리사이클로알케닐"은, 환들 중 적어도 하나가 탄소-탄소 이중결합을 갖는 브릿지헤드 탄소를 갖거나 갖지 않고 융합되는 적어도 2개의 환을 갖는 지방족 환 시스템을 나타낸다. 폴리사이클로알케닐 그룹의 예는 노르보르닐레닐, 1,1'-비사이클로펜테닐 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0116] 본원에서 사용된 용어 "폴리사이클릭 탄화수소"는, 환 구성원들 모두가 탄소원자인 환 시스템 라디칼을 나타낸다. 폴리사이클릭 탄화수소 내의 하나 이상의 환은 방향족일 수 있거나 비-축적성 이중결합의 최대 수 미만을 포함할 수 있다. 폴리사이클릭 탄화수소의 예는 나프틸, 디하이드로나프틸, 인데닐, 플루오레닐 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0117] 본원에서 사용된 용어 "헤테로사이클릭" 또는 "헤테로사이클릴"은, 하나 이상의 환 탄소가 탄소가 아닌, 즉 헤테로원자인 적어도 하나의 비-방향족 환을 갖는 사이클릭 환 시스템 라디칼을 나타낸다. 헤테로사이클릭 그룹의 예는 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 디옥솔라닐, 피롤리디닐, 피라닐 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0118] 본원에서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 방향족 환 시스템(완전 탈국재화된 파이-전자 시스템을 갖는 환 시스템)을 나타낸다. 융합된 환 시스템에서, 하나 이상의 헤테로원자가 환들 중의 단지 하나에 존재할 수 있다. 헤테로아릴 그룹의 예는 벤조티아질, 벤즈옥사질, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 피리디닐, 피롤릴, 옥사졸릴 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0119] 본원에서 사용된 용어 "아릴알킬"은 알킬 라디칼에 부착된 하나 이상의 아릴 그룹을 나타낸다. 아릴알킬 그룹의 예는 벤질, 펜에틸, 펜프로필, 펜부틸 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0120] 본원에서 사용된 용어 "사이클로알킬알킬"은 알킬 라디칼에 부착된 하나 이상의 사이클로알킬 그룹을 나타낸다. 사이클로알킬알킬의 예는 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로펜틸에틸 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0121] 본원에서 사용된 용어 "헤테로아릴알킬"은 알킬 라디칼에 부착된 하나 이상의 헤테로아릴 그룹을 나타낸다. 헤테로아릴알킬의 예는 피리디메틸, 푸라닐메틸, 티오펜에틸에틸 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0122] 본원에서 사용된 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 아릴 라디칼에 부착된 하나 이상의 헤테로사이클릴 그룹을 나타낸다. 헤테로사이클릴알킬의 예는 모르폴리닐메틸, 모르폴리닐에틸, 모르폴리닐프로필, 테트라하이드로푸라닐메틸, 피롤리디닐프로필 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0123] 본원에서 사용된 용어 "비환식"은 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디엔 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 환을 갖는 포화 또는 불포화된 지방족 환 시스템을 나타낸다.
- [0124] 본원에서 사용된 용어 "아릴옥시"는 --O-- 결합을 통해 모 분자에 공유결합된 아릴 라디칼을 나타낸다.
- [0125] 본원에서 사용된 용어 "알킬티오"는 --S-- 결합을 통해 모 분자에 공유결합된 직쇄 또는 측쇄 알킬 라디칼을 나타낸다. 알콕시 그룹의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, n-부톡시, sec -부톡시, t-부톡시 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0126] 본원에서 사용된 용어 "아릴티오"는 --S-- 결합을 통해 모 분자에 공유결합된 아릴 라디칼을 나타낸다.
- [0127] 본원에서 사용된 용어 "알킬아미노"는 이에 부착된 하나 이상의 알킬 그룹을 갖는 질소 라디칼을 나타낸다. 따라서, 모노알킬아미노는 이에 부착된 하나의 알킬 그룹을 갖는 질소 라디칼을 나타내고 디알킬아미노는 이에 부착된 2개의 알킬 그룹을 갖는 질소 라디칼을 나타낸다.
- [0128] 본원에서 사용된 용어 "시아노아미노"는 이에 부착된 니트릴 그룹을 갖는 질소 라디칼을 나타낸다.
- [0129] 본원에서 사용된 용어 "카바밀"은 RNHCOO--를 나타낸다.

- [0130] 본원에서 사용된 용어 "케토" 및 "카보닐"은 $C=O$ 를 나타낸다.
- [0131] 본원에서 사용된 용어 "카복시"는 $-COOH$ 를 나타낸다.
- [0132] 본원에서 사용된 용어 "설파밀"은 $-SO_2NH_2$ 를 나타낸다.
- [0133] 본원에서 사용된 용어 "설폰닐"은 $-SO_2-$ 를 나타낸다.
- [0134] 본원에서 사용된 용어 "설피닐"은 $-SO-$ 를 나타낸다.
- [0135] 본원에서 사용된 용어 "티오키보닐"은 $C=S$ 를 나타낸다.
- [0136] 본원에서 사용된 용어 "티오키복시"는 $CSOH$ 를 나타낸다.
- [0137] 본원에서 사용된 용어 "시아노"는 $-CN$ 을 나타낸다.
- [0138] 본원에서 사용된 용어 "하이드록실"은 $-OH$ 를 나타낸다.
- [0139] 본원에서 사용된 용어 "니트로"는 $-NO_2$ 를 나타낸다.
- [0140] 본원에서 사용된 용어 "아미노"는 $-NH_2$ 를 나타낸다.
- [0141] 본원에서 사용된 것으로서, 라디칼은 단일의, 쌍을 이루지 않은 전자를 가진 종을 나타내므로, 라디칼을 함유하는 종은 다른 종과 공유결합할 수 있다. 따라서, 이와 관련하여, 라디칼은 필수적으로 유리 라디칼이 아니다. 오히려, 라디칼은 거대 분자의 특수한 부분을 나타낸다. 용어 "라디칼"은 용어 "그룹"과 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0142] 본원에서 사용된 것으로서, 치환된 그룹은 치환되지 않은 모 구조로부터 기원하며, 여기서, 하나 이상의 수소 원자는 다른 원자 또는 그룹으로 교환되어 있다. 치환된 경우, 치환체 그룹(들)은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알킬닐, C_3-C_6 사이클로알킬(할로, 알킬, 알콕시, 카복실, CN, $-SO_2$ -알킬, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$ 로 임의 치환된), C_3-C_6 헤테로사이클로알킬(예를 들면, 테트라하이드로푸라닐)(할로, 알킬, 알콕시, 카복실, CN, $-SO_2$ -알킬, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$ 로 임의 치환된), 아릴(할로, 알킬, 알콕시, 카복실, CN, $-SO_2$ -알킬, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$ 로 임의 치환된), 헤테로아릴(알킬, 알콕시, 카복실, CN, $-SO_2$ -알킬, $-CF_3$ 및 $-OCF_3$ 로 임의 치환된), 할로(예를 들면, 클로로, 브로모, 요오도 및 플루오로), 시아노, 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, 아릴옥시, 설프하이드릴(머캅토), C_1-C_6 알킬티오, 아릴티오, 모노- 및 디- (C_1-C_6) 알킬 아미노, 4급 암모늄 염, 아미노(C_1-C_6)알콕시, 하이드록시(C_1-C_6)알킬아미노, 아미노(C_1-C_6)알킬티오, 시아노아미노, 니트로, 카바밀, 케토(옥소), 카보닐, 카복시, 글리콜릴, 글리실, 하이드라지노, 구아일, 설파밀, 설폰닐, 설피닐, 티오키보닐, 티오키복시 및 이의 조합 중에서 개별적으로 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹(들)이다. 상기 치환체의 보호성 유도체를 형성할 수 있는 보호 그룹은 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있고 Greene and Wuts Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley and Sons: New York, 1999와 같은 문헌에서 찾을 수 있다. 치환체가 "임의로 치환된"으로 기술되어 있는 경우, 치환체는 상기 치환체로 치환될 수 있다.
- [0143] 비대칭 탄소 원자는 기술된 화합물내에 존재할 수 있다. 부분입체이성체 및 거울상이성체, 및 이의 혼합물을 포함하는, 모든 이러한 이성체는 인용된 화합물의 영역내에 포함되는 것으로 의도된다. 특정 경우에, 화합물은 토우토머 형으로 존재할 수 있다. 모든 토우토머 형은 당해 영역에 포함되는 것으로 의도된다. 유사하게, 화합물이 알케닐 또는 알케닐렌 그룹을 함유하는 경우, 당해 화합물의 시스- 및 트랜스- 이성체 형의 가능성이 존재한다. 시스- 및 트랜스- 이성체 둘다, 및 시스- 및 트랜스- 이성체의 혼합물이 고려된다. 따라서, 화합물에 대한 본원의 참조는 내용에서 달리 명확히 기술하지 않는 한, 위에서 기술한 이성체 형 모두를 포함한다.
- [0144] 다형체, 용매화물, 수화물, 이형태체(conformer), 염 및 프로드릭 유도체를 포함하는 각종 형태가 당해 양태에 포함된다. 다형체는 동일한 화학식을 가지나, 상이한 구조를 갖는 조성물이다. 용매화물은 용매화(용매 분자와 용질의 분자 또는 이온과의 조합)에 의해 형성된 조성물이다. 상기 수화물은 물의 혼입으로 형성된 화합물이다. 상기 이형태체는 입체형태적 이성체인 구조이다. 입체형태적 이성체화는 동일한 화학식을 가지지만 회전 결합에 대한 원자의 상이한 구조(이형태체)를 갖는 분자의 현상이다. 본 화합물의 염은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들면, 본 화합물의 염은 적절한 염기 또는 산을 입체화학적 등량의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다. 프로드릭은 이의 약리학적 효과를 나타내기 전에 생전환(화학적 전환)

을 겪는 화합물이다. 따라서, 예를 들어, 프로드럭은 모 분자내 바람직하지 않은 특성을 변경시키거나 제거하기 위해 일시적인 방식으로 사용된 특수화된 보호 그룹을 함유하는 약물로서 고려될 수 있다. 따라서, 본 화합물에 대한 본원의 참조는 내용에서 달리 명확하게 기재하지 않는 한 위에서 기술한 형태 모두를 포함한다.

[0145] 값의 범위가 제공되는 경우, 이는, 내용에서 달리 명확히 언급하지 않는 한, 당해 범위의 상한 및 하한사이의 낮은 값의 단위 중 소수 첫자리까지의 중간값으로 이해되며 기술된 범위내 다른 기술되거나 중간인 값은 당해 실시양태 내에 포함된다. 보다 적은 범위내에 독립적으로 포함될 수 있는 이러한 보다 적은 범위의 상한 및 하한은 또한 본 발명 내에 포함되며, 기술된 범위내 어떠한 특별히 배제된 범위에 속한다. 기술된 범위가 제한 값 하나 또는 둘다를 포함하는 경우, 제한값에 포함된 것들 둘 다는 배제된 범위가 또한 본 실시양태에 포함된다.

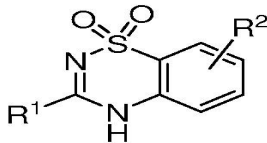
[0146] 달리 정의하지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당해 실시양태들이 속한 당해 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 비록 본원에 기술된 것들과 유사하거나 동일한 특징의 방법 및 물질이 또한 실시양태들을 실시하거나 시험하는데 사용될 수 있다고 해도, 바람직한 방법 및 물질을 이제 기술한다. 본원에서 언급된 모든 공보는 공보가 인용하는 것과 관련하여 방법 및/또는 물질을 기재하고 기술하기 위해 참조로 본원에 도입된다.

[0147] 본원에서 및 첨부된 청구의 범위에서 사용된 것으로서, 단수형은 내용에서 달리 명확하게 기술하지 않는 한, 다수 참조를 포함한다. 따라서, 예를 들어, "방법"에 대한 언급은 이러한 방법들 다수를 포함하며, "투여량"에 대한 언급은 당해 분야의 숙련가에 공지된 하나 이상의 투여량 및 이의 등량체에 대한 언급 등을 포함한다.

[0148] 본 발명의 실시양태는 화학식 1의 화합물, 및 특징의 화학식 1의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 제형을 제공한다. 대상 화합물은 하기 논의된 바와 같이 HCV 감염 및 기타 질환을 치료하는데 유용하다.

[0149] 본 실시양태는 화학식 (1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:

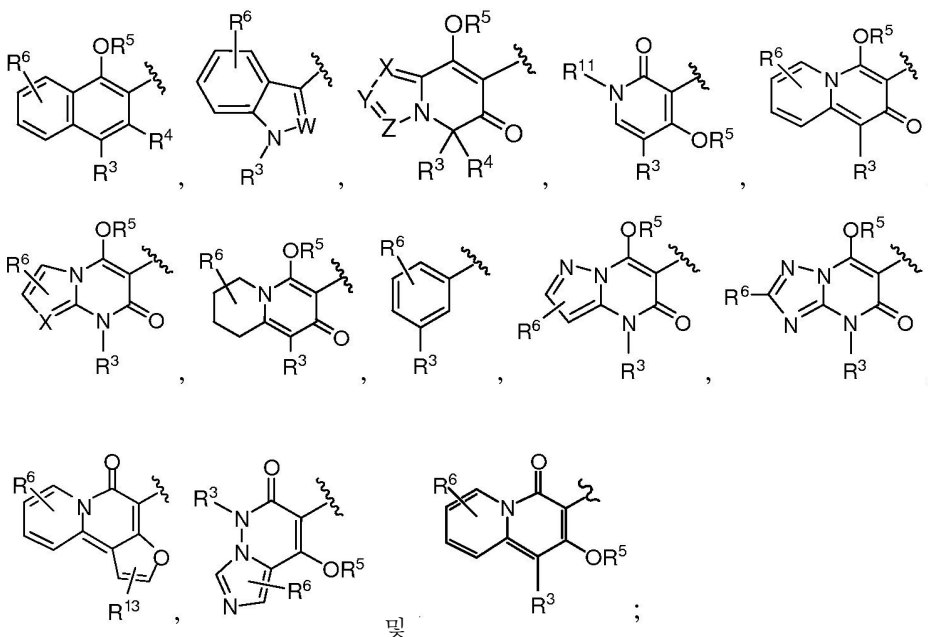
[0150] [화학식 1]



[0151]

[0152] 상기 화학식 1에서,

[0153] R¹은

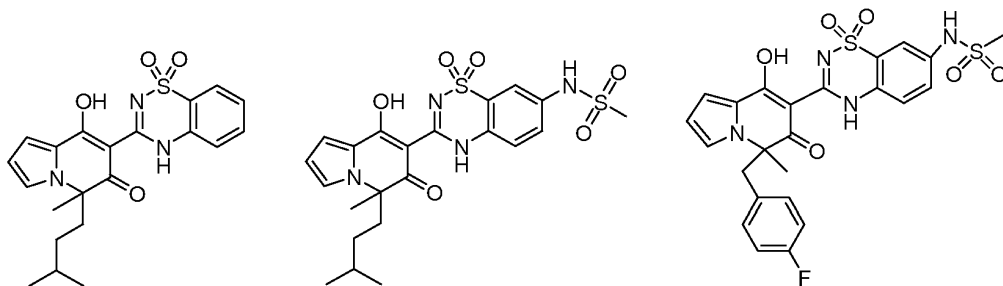


[0154]

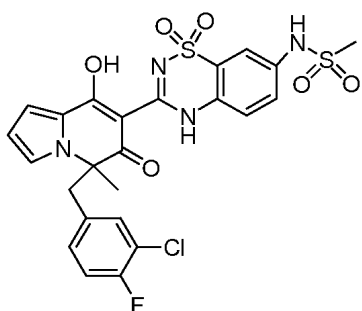
[0155]

[0156] 중에서 선택될 수 있고;

[0157] X, Y 및 Z는 각각 N 또는 CR⁷이며, 여기서, 각각의 R⁷은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며; W는 N(질소) 또는 CR¹²일 수 있고, 여기서, R¹²는 수소, 하이드록실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있으며; R²는 0 내지 4회 존재할 수 있으며, 여기서, 각각의 R²은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노 및 -NH(SO₂R⁸) 중에서 독립적으로 선택될 수 있고, 각각의 R⁸는 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며; R³은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있고; R⁴는 수소, 하이드록실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있으며; R⁵는 수소 및 임의로 치환된 알킬 중에서 선택될 수 있고; R⁶은 0 내지 4회 존재할 수 있으며, 여기서, 각각의 R⁶는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; R¹¹은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 알리사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 알킬-CO- 및 알케닐-CO- 중에서 선택될 수 있으며; R¹³은 수소, 하이드록실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있고, 단, 화학식 1의 화합물은



[0158]



[0159] 또는 ·일 수 없다.

[0160] 일부 실시양태에서, X, Y 및 Z는 모두 CR⁷이고, R⁷은 수소이며, R³ 및 R⁴는 둘다 임의 치환된 알킬일 수 없다. 일부 실시양태에서, X, Y 및 Z가 모두 CH인 경우, R³ 및 R⁴는 둘다 알킬일 수 없다. 일부 실시양태에서, X, Y 및 Z가 모두 CR⁷인 경우, R⁷은 수소이고, R⁴는 둘다 임의 치환된 알킬일 수 없다. 일부 실시양태에서, X, Y 및 Z가 모두 CR⁷이고 R⁷이 수소인 경우, R³은 임의로 치환된 아릴알킬일 수 없고; R⁴는 둘다 임의로 치환된 알킬일 수 없다.

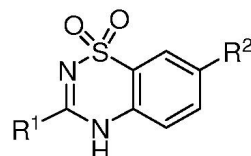
[0161] 바람직한 실시양태에서, 실양태들은, R³이 -NR⁹R¹⁰이고, 여기서, R⁹ 및 R¹⁰이 수소 및 임의로 치환된 알킬 중에서

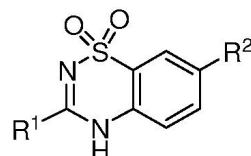
독립적으로 선택된 화학식 1의 화합물을 제공한다.

[0162] 바람직한 실시양태에서, 실시양태들은, R^3 이 할로젠 및 임의로 치환된 알킬 중에서 선택되는 화학식 1의 화합물을 제공한다. 다른 바람직한 실시양태에서, 실시양태들은, R^3 이 임의로 치환된 아릴알킬인 화학식 1의 화합물을 제공한다. 여전히 다른 바람직한 실시양태에서, 실시양태들은, R^3 이 임의로 치환된 헤테로아릴알킬인 화학식 1의 화합물을 제공한다.

[0163] 바람직한 실시양태에서, 실시양태들은, R^6 이 존재하지 않는 화학식 1의 화합물을 제공한다.

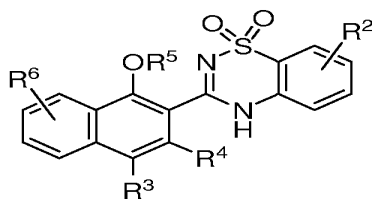
[0164] 바람직한 실시양태에서, 실시양태들은, R^2 가 존재하지 않는 화학식 1의 화합물을 제공한다.



[0165] 하나의 실시양태에서, 화학식 1의 화합물은 화학식 1-1의 구조:  를 가질 수 있으며, 여기서, R^1 및 R^2 는 위에 기술되어 있고 화학식 1의 화합물과 관련하여 위에서 기술된 바와 동일하다.

[0166] 다른 실시양태는 화학식 (1a)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:

[0167] [화학식 1a]



[0168]

[0169] 상기 화학식 (1a)에서,

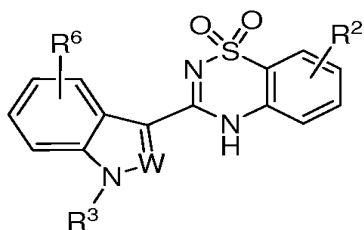
[0170] R^2 는 0 내지 4회 존재할 수 있고, 각각의 R^2 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노 및 $-NH(SO_2R^8)$ 중에서 독립적으로 선택될 수 있고, 각각의 R^8 은 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며; R^3 은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있고; R^4 는 수소, 하이드록실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있으며; R^5 는 수소 및 임의로 치환된 알킬 중에서 선택될 수 있고; R^6 은 0 내지 4회 존재할 수 있으며, 여기서, 각각의 R^6 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있다.

[0171] 화학식 1a의 화합물 중 일부 실시양태에서, R^2 는 0회 존재할 수 있다. 다른 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고, 여기서, 각각의 R^8 은 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^2 가 $-NH(SO_2R^8)$ 인 경우, R^8 은 메틸과 같은 임의로 치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 알킬일 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^3 은 이소펜틸일 수 있다. 다른 실시양태에서, R^3 은 할로젠일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^4 는 하이드록실일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^5 는 수소

일 수 있다. 다른 실시양태에서, R^5 는 임의로 치환된 알킬일 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^5 는 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^6 은 0회 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 0회 존재할 수 있고; R^3 는 할로젠일 수 있으며; R^4 는 하이드록실일 수 있고; R^5 는 수소일 수 있으며; R^6 은 0회 존재할 수 있다. 다른 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고; R^3 는 이소펜틸일 수 있으며; R^4 는 하이드록실일 수 있고; R^5 는 수소 또는 임의 치환된 알킬일 수 있으며; R^6 은 0회 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고 화학식 1-1에서 나타낸 바와 동일한 위치에 위치한다.

[0172] 다른 실시양태는 화학식 (1b)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:

[0173] [화학식 1b]



[0174]

[0175] 상기 화학식 (1b)에서,

[0176] W는 N 또는 CR^{12} 일 수 있고, 여기서, R^{12} 는 수소, 하이드록실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있으며; R^2 는 0 내지 4회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^2 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노, 및 $-NH(SCO_2R^8)$ 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며, 각각의 R^8 은 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; R^3 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의 치환된 알콕시, 임의 치환된 사이클로알킬, 임의 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있으며; R^6 은 0 내지 4회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^6 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있다.

[0177] 바람직한 실시양태에서, 실시양태들은, R^3 가 할로젠 및 임의로 치환된 알킬 중에서 선택된, 화학식 1b의 화합물을 제공한다.

[0178] 바람직한 실시양태에서, 실시양태들은, R^6 가 할로젠, 하이드록실, 임의로 치환된 알콕시 및 임의로 치환된 알킬 중에서 선택된, 화학식 (1b)의 화합물을 제공한다.

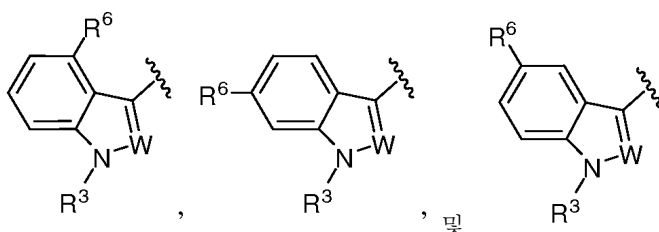
[0179] 바람직한 실시양태에서, 실시양태들은, R^2 가 존재하지 않는, 화학식 (1b)의 화합물을 제공한다.

[0180] 화학식 (1b)의 화합물에 대한 일부 실시양태에서, W는 N(질소)일 수 있다. 다른 실시양태에서, W는 CR^{12} 일 수 있고, 여기서, R^{12} 는 수소, 하이드록실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^{12} 는 수소일 수 있다.

[0181] 일부 실시양태에서, R^2 는 화학식 1b의 화합물에서 0회 존재할 수 있다. 다른 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고, 각각의 R^8 은 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 알킬(예를 들면, 메틸)이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된

알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^3 은 이소펜틸이다. 일부 실시양태에서, R^6 은 0회 존재할 수 있다. 다른 실시양태에서, R^6 은 1회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^6 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, R^6 은 할로젠, 하이드록시, 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 알콕시 중에서 독립적으로 선택될 수 있다.

[0182] 일부 실시양태에서, R^1 은



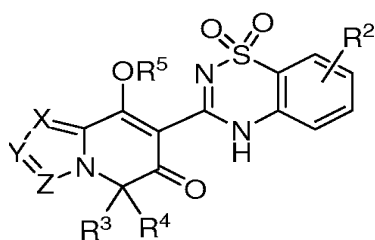
[0183]

[0184] 중에서 선택된 구조를 가질 수 있다.

[0185] 화학식 (1b)의 화합물에 대한 일부 실시양태에서, W는 N일 수 있고; R^2 는 0회 존재할 수 있으며; R^3 은 임의로 치환된 알킬일 수 있고; R^6 은 0 내지 1회 존재할 수 있다. 화학식 1b의 화합물에 대한 다른 실시양태에서, W는 N일 수 있고; R^2 는 $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ 일 수 있으며; R^3 은 임의로 치환된 알킬일 수 있고; R^6 은 0 내지 1회 존재할 수 있다. 본 문맥에 기술된 일부 실시양태에서, R^6 이 존재하는 경우, R^6 은 할로젠, 하이드록시, 임의로 치환된 알킬 및 임의 치환된 알콕시 중에서 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ 일 수 있으며 화학식 1-1의 화합물에서 나타낸 바와 동일한 위치에 위치한다.

[0186] 다른 실시양태는 화학식 (1c)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:

[0187] [화학식 1c]

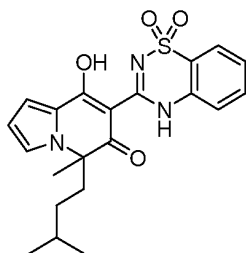


[0188]

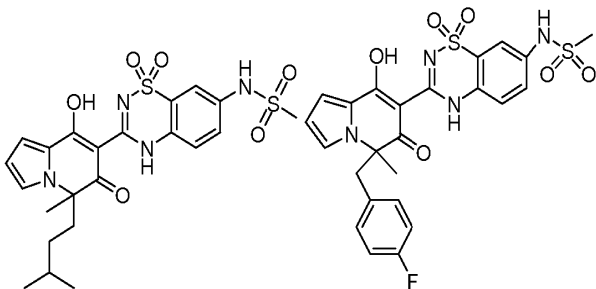
[0189] 상기 화학식 (1c)에서,

[0190] X, Y 및 Z는 각각 N 또는 CR^7 일 수 있고, 여기서, 각각의 R^7 은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며; R^2 는 0 내지 4회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^2 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있고, 각각의 R^8 은 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며; R^3 은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며; R^4 는 수소, 하이드록실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된

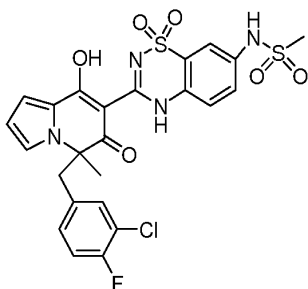
알콕시 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있고; R^5 는 수소 및 임의로 치환된 알킬 중에서 선택될 수 있으며, 단, 화학식 (1c)의 화합물은



[0191]



[0192]



[0193]

또는 일 수 없다.

[0194]

일부 실시양태에서, X, Y 및 Z는 모두 CR^7 이다. 일부 실시양태에서, Y 및 Z가 각각 CR^7 인 경우, X는 N이다. 일부 실시양태에서, Y가 N인 경우, X 및 Z는 각각 CR^7 이다. 일부 실시양태에서, Y가 CR^7 인 경우 X 및 Z는 각각 N이다. 일부 실시양태에서, Z가 N인 경우, X 및 Y는 각각 CR^7 이다. 본 단락의 일부 실시양태에서, R^7 은 수소일 수 있다.

[0195]

일부 실시양태에서, X, Y 및 Z가 모두 CR^7 이고, R^7 이 수소인 경우, R^3 및 R^4 는 둘 다 임의 치환된 알킬일 수 없다. 일부 실시양태에서, X, Y 및 Z가 모두 CH인 경우, R^3 및 R^4 는 둘 다 알킬일 수 없다. 일부 실시양태에서, X, Y 및 Z가 모두 CR^7 이고 R^7 이 수소인 경우, R^4 는 둘 다 알킬일 수 없다. 일부 실시양태에서, X, Y 및 Z가 모두 CR^7 이고 R^7 이 수소인 경우, R^3 은 임의 치환된 아릴알킬일 수 없고; R^4 는 둘 다 알킬일 수 없다.

[0196]

일부 실시양태에서, R^2 는 화학식 1c의 화합물에서 0회 존재할 수 있다. 다른 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고, 여기서, 각각의 R^8 는 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있다. 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 알킬, 예를 들면, 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 알킬(예를 들면, 이소펜틸)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^4 는 임의로 치환된 알킬일 수 있다. 하나의 양태에서, R^4 는 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^5 는 수소일 수 있다.

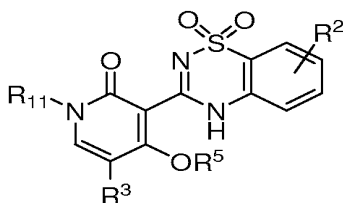
[0197]

일부 실시양태에서, R^2 는 0회 존재할 수 있고; R^3 은 임의로 치환된 알킬일 수 있으며; R^4 는 임의로 치환된 알킬일 수 있고 R^5 는 수소일 수 있다. 다른 실시양태에서, 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고; R^3 은 임

의로 치환된 알킬일 수 있으며; R^4 는 임의로 치환된 알킬일 수 있고 R^5 는 수소일 수 있다. 당해 단락에 기술된 일부 실시양태에서, Y 및 Z가 각각 CR^7 인 경우, X는 N이다. 당해 단락에 기술된 다른 실시양태에서, Y가 N인 경우, X 및 Z는 각각 CR^7 이다. 당해 단락에 기술된 여전히 다른 실시양태에서, Y가 CR^7 인 경우, X 및 Z는 각각 N이다. 당해 단락에 기술된 여전히 다른 실시양태에서, Z가 N인 경우, X 및 Y는 각각 CR^7 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고 화학식 (1-1)의 화합물에 나타난 바와 동일한 위치에 위치한다.

[0198] 다른 양태는 화학식 (1d)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:

[0199] [화학식 1d]



[0200]

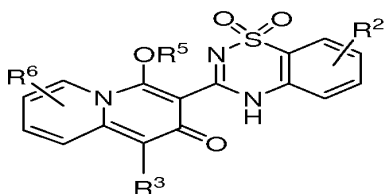
[0201] 상기 화학식 (1d)에서,

[0202] R^2 는 0 내지 4회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^2 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노 및 $-NH(SO_2R^8)$ 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며, 각각의 R^8 는 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; R^3 은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있으며; R^5 는 수소 및 임의로 치환된 알킬 중에서 선택될 수 있고; R^{11} 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 알리사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 알킬-CO- 및 알케닐-CO- 중에서 선택될 수 있다.

[0203] 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고, 여기서, 각각의 R^8 는 화학식 1d의 화합물의 경우, 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택된다. 본 단락에 기술된 것들을 포함하는, 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 알킬(이소펜틸과 같은)일 수 있다. 실시양태에서, R^5 는 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{11} 은 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들면, 티아졸일 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고; R^3 은 임의로 치환된 알킬일 수 있으며; R^5 는 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고 화학식 1-1에 나타난 바와 동일한 위치에 위치한다.

[0204] 다른 실시양태는 화학식 (1e)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:

[0205] [화학식 1e]



[0206]

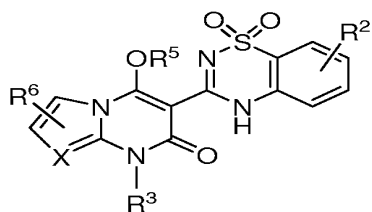
[0207] 상기 화학식 (1e)에서,

[0208] R^2 는 0 내지 4회 존재할 수 있고, 각각의 R^2 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노 및 $-NH(SO_2R^8)$ 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며, 각각의 R^8 은 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; R^3 은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있으며; R^5 은 수소 및 임의로 치환된 알킬 중에서 선택될 수 있고; R 은 0 내지 4회 존재할 수 있으며, 여기서, 각각의 R 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있다.

[0209] 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있으며, 여기서, 각각의 R^8 는 화학식 1e의 화합물의 경우, 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택된다. 하나의 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고 R^8 은 임의로 치환된 알킬(예를 들면, 메틸) 또는 임의로 치환된 사이클로알킬(예를 들면, 사이클로프로필)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 은 이소펜틸과 같은 임의로 치환된 알킬일 수 있다. 다른 실시양태에서, R^3 은 C_{3-6} 사이클로알킬로 치환된 임의로 치환된 알킬일 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^3 은 사이클로프로필 그룹으로 치환된 에틸 그룹일 수 있다. 다른 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 아릴알킬일 수 있다. 적합한 임의로 치환된 아릴알킬의 하나의 예는 임의로 치환된 벤질 그룹이다. 일부 실시양태에서, 임의로 치환된 아릴알킬은 할로젠, 설포닐, 알콕시, 모노- (C_1-C_6) 알킬 아미노 및 디- (C_1-C_6) 알킬 아미노 중에서 선택된 치환체로 치환될 수 있다. 예를 들면, R^3 은 파라, 메타 및/또는 오르토 위치에서 할로젠, 설포닐, 알콕시, 모노- (C_1-C_6) 알킬 아미노 및 디- (C_1-C_6) 알킬 아미노 중에서 선택된 치환체로 치환된 벤질 그룹일 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^3 은 파라-치환된 벤질 그룹일 수 있다. 다른 실시양태에서, R^3 은 메타-치환된 벤질 그룹일 수 있다. 여전히 다른 실시양태에서, R^3 은 오르토-치환된 벤질 그룹일 수 있다. 여전히 다른 실시양태에서, R^3 은 이-치환된 벤질 그룹일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 헤테로아릴알킬일 수 있다. R^3 이 임의로 치환된 헤테로아릴알킬인 경우, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬의 헤테로아릴 그룹은 임의로 치환된 푸릴, 임의로 치환된 티오펜 및 임의로 치환된 피롤릴 중에서 선택될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 임의로 치환된 피롤릴은 알킬-치환된 피롤릴일 수 있다. 당해 단락에 기술된 것들을 포함하는 일부 양태에서, R^5 는 수소일 수 있다. 또한, 본 단락을 포함하는 일부 실시양태에서, R^6 은 0회 존재할 수 있다. 본 단락을 포함하는 다른 실시양태에서, R^6 은 1회 존재할 수 있으며, 여기서, 각각의 R^6 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있다. 예를 들면, R^6 은 1회 존재할 수 있으며 할로젠 및 임의로 치환된 알킬(예를 들면, 메틸) 중에서 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있으며 화학식 1-1에 나타낸 바와 동일한 위치에 위치한다.

[0210] 다음 실시양태는 화학식 (1f)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:

[0211] [화학식 1f]



[0212]

[0213]

상기 화학식 (1f)에서,

[0214]

X는 N 또는 CR⁷일 수 있고, 각각의 R⁷은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; R²는 0 내지 4회 존재할 수 있으며, 여기서, 각각의 R²는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노 및 -NH(SO₂R⁸) 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; R³은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있으며; R⁵는 수소 및 임의로 치환된 알킬 중에서 선택될 수 있고; R⁶은 0 내지 2회 존재할 수 있으며, 여기서, 각각의 R⁶은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; 각각의 R⁸은 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있다.

[0215]

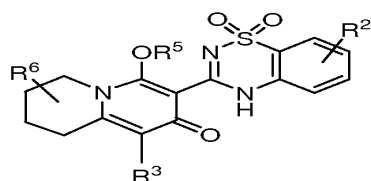
일부 실시양태에서, 화학식 (1f)의 화합물에서, X는 N(질소)일 수 있다. 다른 양태에서, X는 CR⁷일 수 있고; 여기서, 각각의 R⁷은 수소 또는 임의로 치환된 알킬일 수 있다. 일부 실시양태에서, R²는 0회 존재할 수 있다. 다른 실시양태에서, R²는 -NH(SO₂R⁸)일 수 있고, 각각의 R⁸은 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다. 하나의 실시양태에서, R⁸은 메틸과 같은 임의로 치환된 알킬이다. 본 단락에 기술된 것들을 포함하는 일부 양태에서, R³은 임의로 치환된 알킬일 수 있다. 하나의 실시양태에서, R³은 이소펜틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R⁵는 수소일 수 있다. 일부 양태에서, R⁶은 0회 존재할 수 있다. 하나의 실시양태에서, X는 N일 수 있고; R²는 0회 존재할 수 있으며; R³은 임의로 치환된 알킬일 수 있고; R⁵는 수소일 수 있고; R⁶은 0회 존재할 수 있다. 다른 양태에서, X는 N일 수 있고; R²는 -NH(SO₂R⁸)일 수 있으며; R³은 임의로 치환된 알킬일 수 있고; R⁵는 수소일 수 있으며; R⁶은 0회 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, R²는 -NH(SO₂R⁸)일 수 있고 화학식 1-1에 나타낸 바와 동일한 위치에 위치한다.

[0216]

다른 실시양태는 화학식 (1g)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:

[0217]

[화학식 1g]



[0218]

[0219]

상기 화학식 (1g)에서,

[0220]

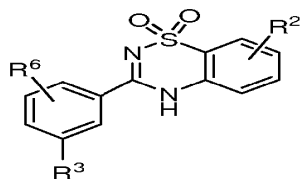
R²는 0 내지 4회 존재할 수 있고, 각각의 R²는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬,

임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노 및 $-NH(SO_2R^8)$ 중에서 독립적으로 선택되며, 각각의 R^8 는 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; R^3 은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있으며; R^5 는 수소 및 임의로 치환된 알킬 중에서 선택될 수 있고; R^6 은 0 내지 4 회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^6 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있다.

[0221] 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고, 여기서, 각각의 R^8 는 화학식 1g의 화합물의 경우, 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택된다. R^2 가 $-NH(SO_2R^8)$ 인 경우, 일부 양태에서, R^8 은 메틸과 같은 임의로 치환된 알킬일 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 (1g)의 화합물의 경우, R^3 은 임의로 치환된 알킬일 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^3 은 이소펜틸일 수 있다. 본 단락에 기술된 것들을 포함하는 일부 실시양태에서, R^5 는 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SCO_2R^8)$ 일 수 있고 화학식 1-1에 나타난 바와 동일한 위치에 위치한다.

[0222] 다른 실시양태는 화학식 (1h)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:

[0223] [화학식 1h]



[0224]

[0225] 상기 화학식 (1h)에서,

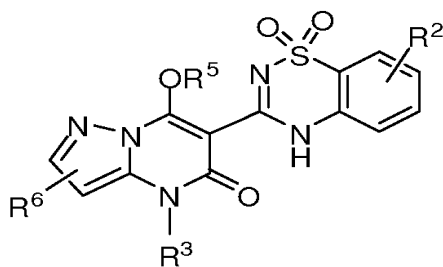
[0226] R^2 는 0 내지 4회 존재할 수 있고, 각각의 R^2 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노 및 $-NH(SO_2R^8)$ 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며, 각각의 R^8 는 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; R^3 은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있으며; R^6 은 0 내지 4회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^6 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있다.

[0227] 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고, 여기서, 각각의 R^8 는 화학식 1h의 화합물의 경우, 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택된다. R^2 가 $-NH(SO_2R^8)$ 인 경우, 일부 실시양태에서, R^8 은 메틸과 같은 임의로 치환된 알킬일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 은 모노-할로알킬, 디-할로알킬 또는 트리-할로알킬을 포함하는 할로알킬일 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^3 은 트리플루오로메틸일 수 있다. 본 단락의 것들을 포함하는 일부 실시양태에서, R^6 은 0회 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R$

⁸)일 수 있고 화학식 1-1에 나타난 바와 동일한 위치에 위치한다.

[0228] 양태는 화학식 (1i)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:

[0229] [화학식 1i]



[0230]

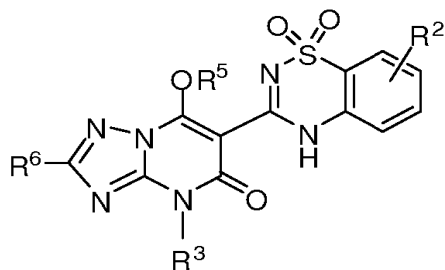
[0231] 상기 화학식 (1i)에서,

[0232] R^2 는 0 내지 4회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^2 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노 및 $-NH(SO_2R^8)$ 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며, 각각의 R^8 는 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; R^3 은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있으며; R^5 는 수소 및 임의로 치환된 알킬 중에서 선택될 수 있고; R^6 은 0 내지 4회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^6 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있다.

[0233] 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고, 여기서, 각각의 R^8 는 화학식 1i의 화합물의 경우, 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택된다. R^2 가 $-NH(SO_2R^8)$ 인 경우, 일부 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^8 은 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 알킬, 예를 들면, 이소펜틸일 수 있다. 다른 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 아릴알킬일 수 있다. 적합한 임의로 치환된 아릴알킬의 예는 임의로 치환된 벤질 그룹이다. 일부 실시양태에서, R^3 이 임의로 치환된 아릴알킬인 경우, 임의로 치환된 아릴알킬은 할로젠, 설포닐, 알콕시, 모노-(C_1-C_6)알킬 아미노 및 디-(C_1-C_6)알킬 아미노로 이루어진 그룹 중에서 선택된 치환체로 치환될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 임의로 치환된 아릴알킬이 임의로 치환된 벤질 그룹인 경우, 상기 치환체들은 파라, 메타 및/또는 오르토 위치(들)에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 임의로 치환된 아릴알킬은 파라-치환된 벤질 그룹, 예를 들면, 할로젠으로 치환된 파라-치환된 벤질 그룹일 수 있다. 본 단락을 포함하는 일부 실시양태에서, R^5 는 수소일 수 있다. 일부 양태에서, R^6 은 0회 존재할 수 있다. 다른 양태에서, R^6 은 1회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^6 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^6 은 임의로 치환된 알킬 (예를 들면, 메틸) 또는 임의로 치환된 사이클로알킬(예를 들면, 사이클로프로필)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고, R^3 은 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 아릴알킬일 수 있으며; R^5 는 수소일 수 있고; R^6 은 0 내지 1회 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있으며 화학식 1-1에 나타난 바와 동일한 위치에 위치한다.

[0234] 다른 실시양태는 화학식 (1j)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:

[0235] [화학식 1j]



[0236]

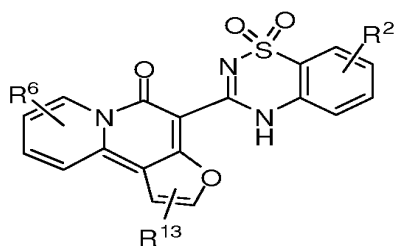
[0237] 상기 화학식 (1j)에서,

[0238] R^2 는 0 내지 4회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^2 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노, 및 $-NH(SO_2R^8)$ 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며, 각각의 R^8 은 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; R^3 은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있으며; R^5 는 수소 및 임의로 치환된 알킬 중에서 선택될 수 있고; R^6 은 0 내지 4회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^6 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있다.

[0239] 일부 실시양태에서, 화학식 1j의 화합물은 다음과 같을 수 있다: R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고, 여기서, 각각의 R^8 은 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택된다. 하나의 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고; R^8 은 임의로 치환된 알킬(예를 들면, 메틸)일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 은 화학식 1j의 화합물에서 임의로 치환된 알킬일 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^3 의 임의로 치환된 알킬은 이소펜틸일 수 있다. 본 단락에 기술된 것들을 포함하는 일부 양태에서, R^5 는 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학식 1j의 화합물에서, R^6 은 0회 존재할 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고, R^3 은 임의로 치환된 알킬일 수 있으며; R^5 는 수소일 수 있고; 0회 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있으며 화학식 1-1에 나타난 바와 동일한 위치에 위치할 수 있다.

[0240] 하나의 실시양태는 화학식 (1k)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:

[0241] [화학식 1k]



[0242]

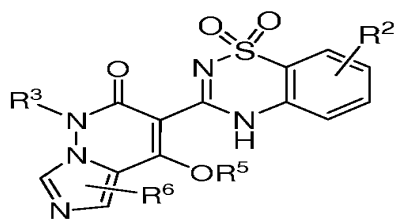
[0243] 상기 화학식 (1k)에서,

[0244] R^2 는 0 내지 4회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^2 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노, 및 $-NH(SO_2R^8)$ 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며, 여기서, 각각의 R^8 은 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; R^6 은 0 내지 4회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^6 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택되며; R^{13} 은 수소, 하이드록실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택될 수 있다.

[0245] 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고, 여기서, 각각의 R^8 은 화학식 1k의 화합물에서 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 알킬, 예를 들면, 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^6 은 화학식 1k의 화합물에서 0회 존재할 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고, R^6 은 화학식 1k의 화합물에서 0회 존재할 수 있다. 본 단락에 기술된 것들을 포함하는 일부 실시양태에서, R^{13} 은 메틸과 같은 임의로 치환된 알킬일 수 있다. 일부 양태에서, R^2 는 $-NH(SCO_2R^8)$ 일 수 있고 화학식 1-1에 나타낸 바와 동일한 위치에 위치할 수 있다.

[0246] 실시양태는 화학식 (11)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:

[0247] [화학식 11]



[0248]

[0249] 상기 화학식 (11)에서,

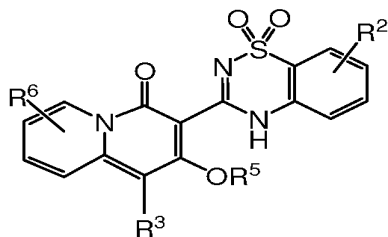
[0250] R^2 는 0 내지 4회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^2 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노, 및 $-NH(SO_2R^8)$ 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며, 각각의 R^8 은 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; R^3 은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있으며; R^5 는 수소 및 임의로 치환된 알킬 중에서 선택될 수 있고; R^6 은 0 내지 4회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^6 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택된다.

[0251] 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고, 여기서, 각각의 R^8 은 화학식 11의 화합물에서 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 알킬, 예를 들면, 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 알킬(예를 들면, 메틸)일 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^5 는 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^6 은 0회 존재할 수 있다. 하나의 실시

양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고, R^3 은 임의로 치환된 알킬일 수 있으며; R^5 는 수소일 수 있고 R^6 은 0회 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고 화학식 1-1에 나타난 바와 동일한 위치에 위치한다.

[0252] 다른 실시양태는 화학식 (1m)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:

[0253] [화학식 1m]



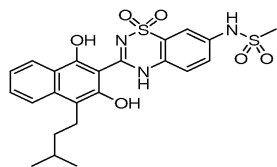
[0254]

[0255] 상기 화학식 1m에서,

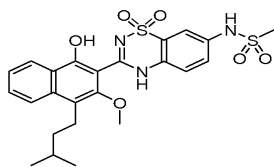
[0256] R^2 는 0 내지 4회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^2 는 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아미노, 및 $-NH(SO_2R^8)$ 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며, 각각의 R^8 은 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있고; R^3 은 수소, 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, 및 임의로 치환된 아미노 중에서 선택될 수 있으며; R^5 은 수소 및 임의로 치환된 알킬 중에서 선택될 수 있고; R^6 은 0 내지 4회 존재할 수 있고, 여기서, 각각의 R^6 은 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 및 임의로 치환된 아미노 중에서 독립적으로 선택된다.

[0257] 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고, 여기서, 각각의 R^8 은 화학식 1m의 화합물에서 임의로 치환된 알킬 및 임의로 치환된 사이클로알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^8 은 임의로 치환된 알킬, 예를 들면, 메틸일 수 있다. 일부 양태에서, R^3 은 임의로 치환된 알킬이다. 예를 들면, R^3 은 C_{3-6} 사이클로알킬(예를 들면, 사이클로헥실)에 의해 치환된 임의로 치환된 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^5 는 수소일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^6 은 0회 존재할 수 있다. 하나의 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고, R^3 은 임의로 치환된 알킬일 수 있으며; R^5 는 수소일 수 있고 R^6 은 0회 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-NH(SO_2R^8)$ 일 수 있고 화학식 1-1에 나타난 바와 동일한 위치에 위치할 수 있다.

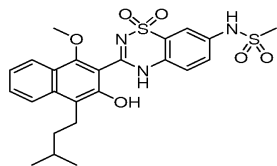
[0258] 바람직한 실시양태는 하기 화학식들 중 하나의 화합물을 제공한다:



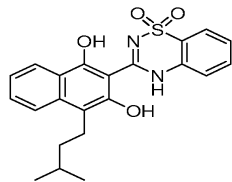
(101),



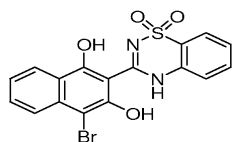
(102),



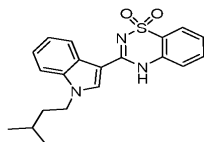
(103),



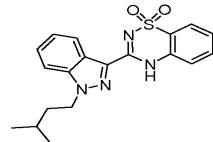
(104),



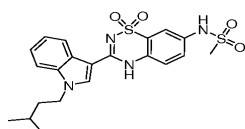
(105),



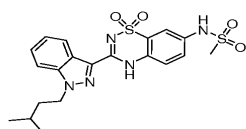
(201),



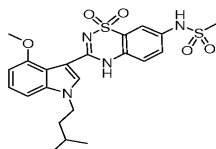
(202),



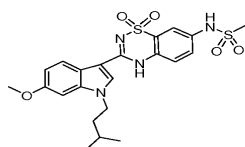
(203),



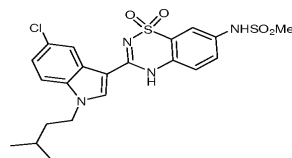
(204),



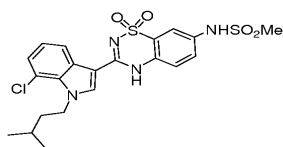
(205),



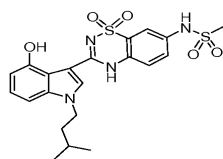
(206),



(207),

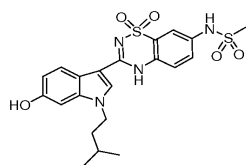


(208),

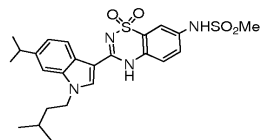


(209),

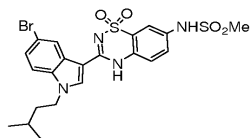
[0259]



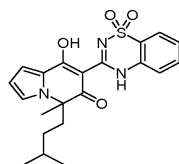
(210),



(211),

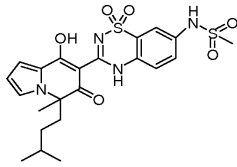


(212),

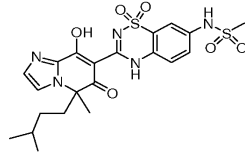


(213),

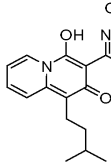
[0260]



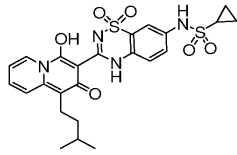
(214),



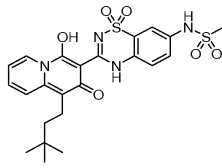
(215),



(225),

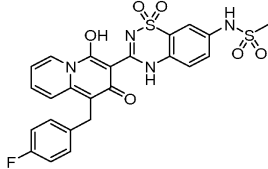


(226),



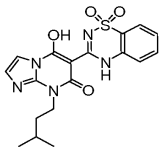
(220),

(227),

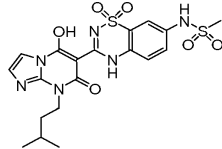


(228),

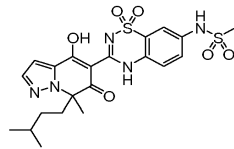
[0261]



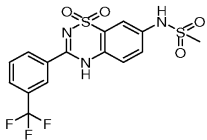
(221),



(222),



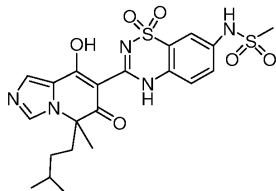
(223),



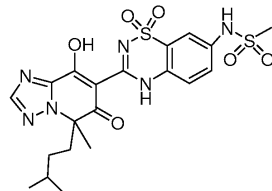
(224).

[0262]

[0263] 추가의 바람직한 실시양태는 하기 화학식들 중 하나의 화합물을 제공한다:

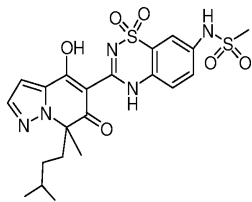


(216),

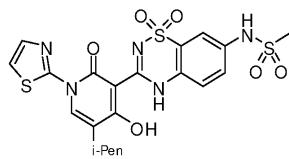


(217),

[0264]



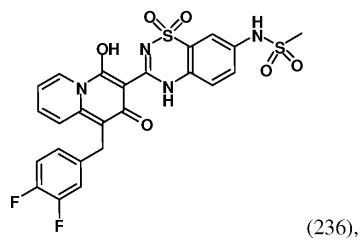
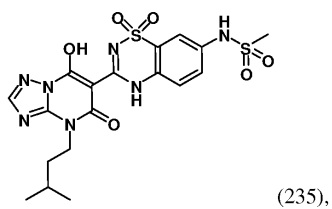
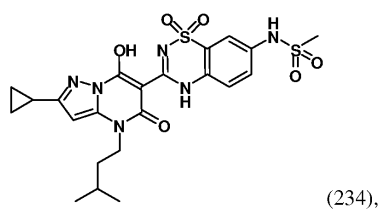
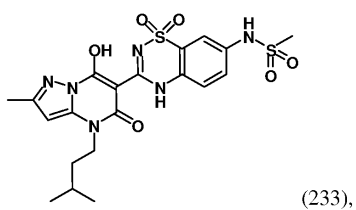
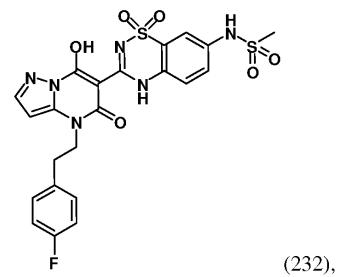
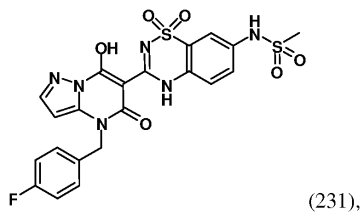
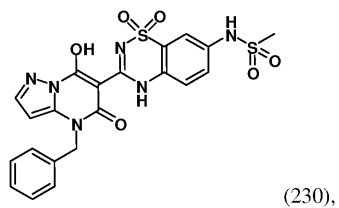
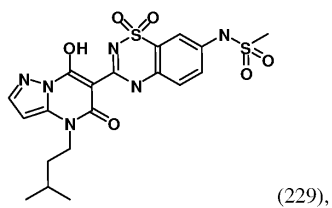
(218),



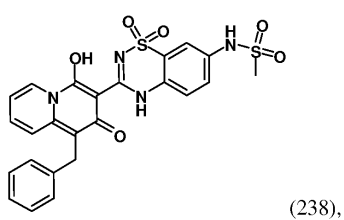
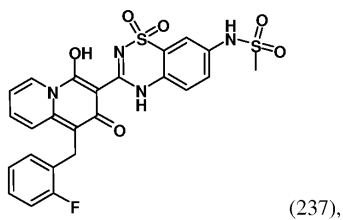
(219)

[0265]

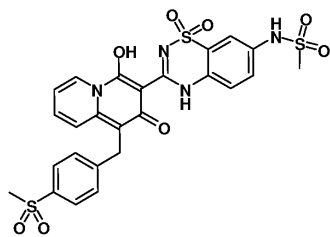
[0266] 여전히 추가의 바람직한 실시양태는 하기 화학식들 중 하나의 화합물을 제공한다:



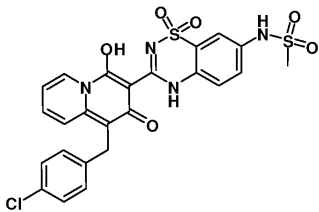
[0267]



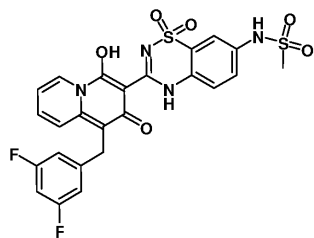
[0268]



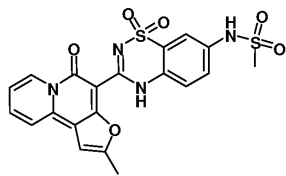
(239),



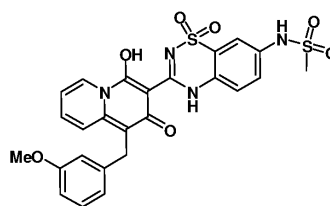
(240),



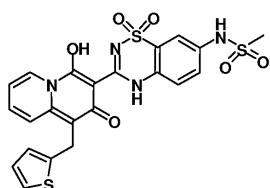
(241),



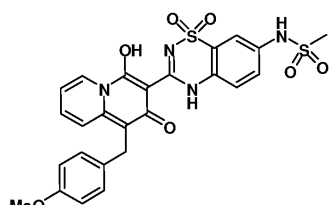
(242),



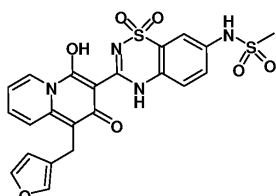
(243),



(244),

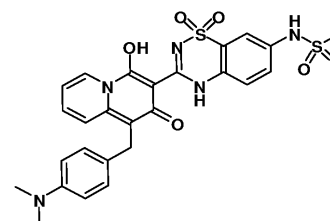


(245),

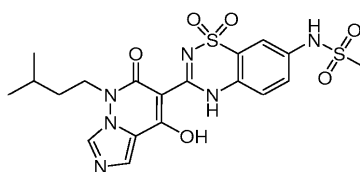


(246),

[0269]

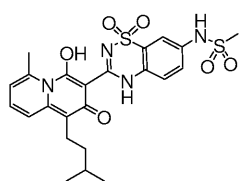


(247),

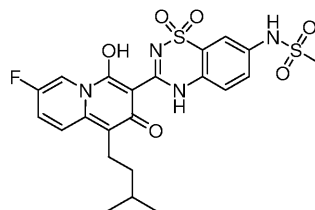


(248),

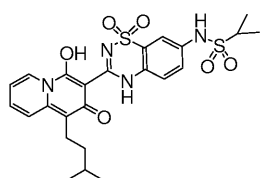
[0270]



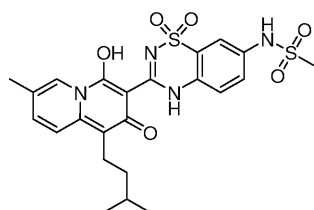
(249),



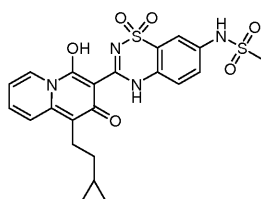
(250),



(251),

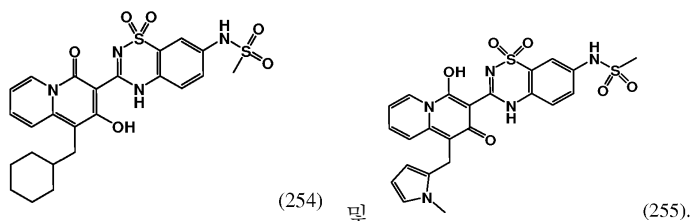


(252),



(253),

[0271]



위에서 기술된 모든 실시양태는 나타낸 화학식의 모든 이성체 및 토포이머를 포함하는 것으로 의도된다.

조성물

본 실시양태는 또한 화학식 (1)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는, 조성물을 제공한다.

본 약제학적 조성물은 대상 화합물; 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 각종의 약제학적으로 허용되는 부형제는 당해 분야에 공지되어 있으므로 본원에 상세히 논의될 필요는 없다. 약제학적으로 허용되는 부형제는 예를 들면, 문헌[참조: A. Gennaro(2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems(1999) H.C. Ansel 등, eds., 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients(2000) A.H. Kibbe 등, eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc]을 포함하는 각종 공보에 충분히 기술되어 있다.

비히클(vehicle), 항원보강제, 담체 또는 희석제와 같은 약제학적으로 허용되는 부형제는 상업적으로 용이하게 이용가능하다. 또한, pH 조절제 및 완충제, 강직 조절제, 안정화제, 습윤제 등과 같은 약제학적으로 허용되는 보조 물질도 상업적으로 용이하게 이용가능하다.

본 실시양태는 NS5B 폴리머라제를 본원에 기술된 화합물과 접촉시킴을 포함하여 NS5B 폴리머라제 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

본 실시양태는 NS5B 폴리머라제를 본원에 기술된 화합물과 접촉시킴을 포함하여, NS5B 폴리머라제를 조절함으로써 간염을 치료하는 방법을 제공한다.

화학식 1의 바람직한 화합물은 화합물 번호 101 내지 105번, 201 내지 216번, 217 및 218번, 219번, 220 내지 247번, 및 248 내지 255번을 포함한다.

바람직한 실시양태는 개체에게 유효량의 바람직한 화합물을 포함하는 조성물을 투여함을 포함하여, 개체에서 C형 간염 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

바람직한 실시양태는 개체에게 유효량의 바람직한 화합물을 포함하는 조성물을 투여함을 포함하여, 개체에서 간염유증을 치료하는 방법을 제공한다.

바람직한 실시양태는 개체에게 유효량의 바람직한 화합물을 포함하는 조성물을 투여함을 포함하여, C형 바이러스 감염된 개체에서 간 기능을 증가시키는 방법을 제공한다.

많은 실시양태에서, 대상 화합물은 C형 간염 바이러스(HCV) NS5B 폴리머라제의 효소 활성을 억제한다. 대상 화합물이 HCV NS5B 폴리머라제를 억제하는지는 어떠한 공지된 방법을 사용하여서도 용이하게 측정할 수 있다. 대표적인 방법은, NS5B 폴리머라제-중재된 RNA 복제가 제제의 존재하에 억제되는지를 측정하는 것을 포함한다. 많은 실시양태에서, 대상 화합물은 화합물의 부재하에서 NS5B의 효소 활성과 비교하여, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 그 이상을 억제한다.

많은 실시양태에서, 대상 화합물은 HCV NS5B 폴리머라제의 효소 활성을 약 50 μ M 미만의 IC₅₀으로 억제하는데, 예를 들면, 대상 화합물은 HCV NS5B 폴리머라제를 약 40 μ M 미만, 약 25 μ M 미만, 약 10 μ M 미만, 약 1 μ M 미만, 약 100nM 미만, 약 80nM 미만, 약 60nM 미만, 약 50nM 미만, 약 25nM 미만 또는 약 10nM 미만, 약 1nM 미만 또는 그 이하의 IC₅₀으로 억제한다.

많은 실시양태에서, 대상 화합물은 C형 간염 바이러스(HCV) NS5B 폴리머라제의 효소 활성을 억제한다. 대상 화합물이 HCV NS5B 폴리머라제를 억제하는지는 공지된 어떠한 방법을 사용하여서도 용이하게 측정할 수 있다. 많

은 실시양태에서, 대상 화합물은 화합물의 부재하에서 NS5B의 효소 활성과 비교하여, NS5B 효소 활성을 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 그 이상 억제한다.

- [0287] 많은 실시양태에서, 대상 화합물은 HCV 바이러스 복제를 억제한다. 예를 들면, 대상 화합물은 화합물의 부재하에서 HCV 바이러스 복제와 비교하여, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 그 이상 HCV 바이러스 복제를 억제한다. 대상 화합물이 HCV 바이러스 복제를 억제하는지는 시험관내 바이러스 복제 검정을 포함하는, 당해 분야에 공지된 방법을 사용하여 측정할 수 있다.

발명의 효과

- [0288] 간염 바이러스 감염의 치료
- [0289] 본원에 기술된 방법 및 조성물은 HCV 감염의 치료에 일반적으로 유용하다.
- [0290] 대상 방법이 HCV 감염을 치료하는데 효과적인지는 바이러스 부하에 있어서의 감소, 혈청전환(환자 혈청내 검출 불가능한 바이러스)까지의 시간에 있어서의 감소, 치료요법에 대한 지속적인 반응율에 있어서의 증가, 임상 결과에 있어서 이환율 또는 사망율의 감소 또는 질병 반응의 기타 지시인자에 의해 측정할 수 있다.
- [0291] 일반적으로, 화학식 (1)의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제의 유효량은 치료요법에 대한 지속적인 바이러스 반응을 달성하거나 바이러스 부하를 감소시키는데 효과적인 양이다.
- [0292] 대상 방법이 HCV 감염을 치료하는데 효과적인지는 바이러스 부하를 측정하거나 간 섬유증, 혈청 트랜스아미나제 수준의 증가 및 간에서 괴사염증 활성을 포함하나, 이에 한정되지 않는 HCV 감염과 관련된 매개변수를 측정함으로써 측정할 수 있다. 간 섬유증의 지시인자는 하기에 상세히 논의한다.
- [0293] 당해 방법은 유효량의 화학식 (1)의 화합물을 유효량의 하나 이상의 추가의 항바이러스제와 함께 투여함을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (1)의 화합물 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제의 유효량은 바이러스 역가를 검출불가능한 수준, 예를 들면, 약 1000 내지 약 5000, 내지 약 500 내지 약 1000 또는 내지 약 100 내지 약 500개 게놈 복제물/mL 혈청까지 감소시키는데 효과적인 양이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (1)의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제의 유효량은 바이러스 부하를 100개 게놈 복제물/mL 혈청까지 감소시키는데 효과적인 양이다.
- [0294] 일부 실시양태에서, 화학식 (1)의 화합물 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제의 유효량은 개체의 혈청내 바이러스 역가에 있어서 1.5-log, 2-log, 2.5-log, 3-log, 3.5-log, 4-log, 4.5-log, 또는 5-log 감소를 달성하는데 효과적인 양이다.
- [0295] 많은 실시양태에서, 화학식 (1)의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제의 유효량은 지속적인 바이러스 반응을 달성하는데 효과적인 양이며, 예를 들면, 검출불가능하거나 실질적으로 검출불가능한 HCV RNA(예를 들면, 약 500개 미만, 약 400개 미만, 약 200개 미만, 또는 약 100개 미만의 게놈 복제물/mL 혈청)가 치료요법의 중지 후 환자의 혈청에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월 또는 적어도 약 6개월 동안 발견된다.
- [0296] 위에서 주목한 바와 같이, 대상 방법이 HCV 감염을 치료하는데 효과적인지는 간 섬유증과 같은 HCV 감염과 관련된 매개변수를 측정함으로써 측정할 수 있다. 간 섬유증의 정도를 측정하는 방법은 하기에 상세히 논의되어 있다. 일부 실시양태에서, 간 섬유증의 혈청 마커의 수준은 간 섬유증의 정도를 나타낸다.
- [0297] 하나의 비-제한적인 예로서, 혈청 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT)의 수준을 표준 검정을 사용하여 측정한다. 일반적으로, 약 45 국제 단위 미만의 ALT 수준이 정상으로 고려된다. 일부 실시양태에서, 화학식 1의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제의 유효량은 ALT 수준을 약 45 IU/mL 혈청 미만으로 감소시키는데 효과적인 양이다.
- [0298] 화학식 (1)의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제의 치료학적 유효량은, 치료되지 않은 개인 또는 위약-처리된 개인에서 간 섬유증의 마커의 수준과 비교하여, 간 섬유증 마커의 혈청 수준을 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 또는 그 이상 감소시키는데 효과적인 양이다. 혈청 마커를 측정하는 방법은 면역학적으로 기초한 방법, 예를 들면,

제공된 혈청 마커에 대해 특이적인 항체를 사용하는, 효소-결합된 면역흡착 검정(ELISA), 방사면역검정 등을 포함한다.

[0299] 많은 실시양태에서, 화학식 (1)의 화합물 및 추가의 항바이러스제의 유효량은 상승적 양이다. 본원에 사용된 것으로서, 화학식 1의 화합물 및 추가의 항바이러스제의 "상승적 조합" 또는 "상승적 양"은 (i) 단독치료요법으로서 동일한 용량으로 투여하는 경우 화학식 (1)의 화합물의 치료학적 또는 예방학적 잇점 및 (ii) 단독치료요법으로서 동일한 용량으로 투여되는 경우 추가의 항바이러스제의 치료학적 또는 예방학적 잇점의 단순한 추가의 조합으로부터 예측되거나 예견될 수 있는 치료 결과에 있어서의 현저한 증진보다 HCV 감염의 치료학적 또는 예방학적 치료에 있어 보다 효과적인 조합된 투여량이다.

[0300] 일부 실시양태에서, 화학식 (1)의 화합물의 선택된 양 및 추가의 항바이러스제의 선택된 양은 질병에 대한 조합 치료요법에서 사용하는 경우 효과적이지만, 화학식 (1)의 화합물의 선택된 양 및/또는 추가의 항바이러스제의 선택된 양은 질병의 단독치료요법에서 사용되는 경우 비효과적이다. 따라서, 당해 양태는 (1) 추가의 항바이러스제의 선택된 양이 질병에 대한 조합 치료요법에서 사용되는 경우 화학식 1의 화합물의 선택된 양의 치료학적 잇점을 향상시키는 섭생(여기서, 추가의 항바이러스제의 선택된 양은 질병에 대해 단독치료요법에서 사용되는 경우 치료학적 잇점을 제공하지 않는다) (2) 화학식 1의 화합물의 선택된 양이 질병에 대해 조합 치료요법으로 사용되는 경우 추가의 항바이러스제의 선택된 양의 치료학적 잇점을 향상시키는 섭생(여기서, 화학식 1의 화합물의 선택된 양은 질병에 대해 단독치료요법으로 사용되는 경우 치료학적 잇점을 제공하지 않는다) 및 (3) 화학식 1의 화합물의 선택된 양 및 추가의 항바이러스제의 선택된 양이 질병에 대해 조합 치료요법에서 사용되는 경우 치료학적 잇점을 제공하는 섭생(여기서, 화학식 1의 화합물 및 추가의 항바이러스제의 선택된 양 각각은 각각 질병에 대한 단독치료요법에서 사용되는 경우 치료학적 잇점을 제공하지 않는다)을 포함한다. 본원에 사용된 것으로서, 화학식 1의 화합물 및 추가의 항바이러스제의 "상승적 유효량" 및 이의 문법적 등량체는 상기 (1) 내지 (3) 중 어느 것에 포함된 어떠한 섭생도 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0301] 섬유증

[0302] 실시양태들은 일반적으로 치료학적 양의 화학식 (1)의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제를 투여함을 포함하여, 간 섬유증(HCV 감염으로부터 또는 이와 관련된 간 섬유증의 형태 포함)을 치료하는 방법을 제공한다. 하나 이상의 추가의 항바이러스의 존재 및 부재하에서 화학식 (1)의 화합물의 유효량, 및 투여 섭생은 하기에 논의되어 있다.

[0303] 화학식 (1)의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제를 사용한 치료가 간 섬유증을 감소시키는데 효과적이라는 간 섬유증 및 간 기능을 측정하기 위한 다수의 잘-확립된 기술 중 어느 것에 의해서도 측정된다. 간 섬유증 감소는 간 생검 시료를 분석함으로써 측정한다. 간 생검의 분석은 2개의 주요한 성분: 중증도 및 진행되는 질병 활성의 척도로서 "등급"에 의해 평가되는 괴사염증, 및 장기간 질병 진행의 지표로서 "단계"에 의해 평가되는 섬유증의 병변 및 실질밀도 또는 혈관 리모델링의 평가를 포함한다[참조: 예를 들면, Brunt(2000) Hepatol. 31:241-246; 및 METAVIR(1994) Hepatology 20:15-20]. 간 생검의 분석을 기초로 하여, 점수를 지정한다. 섬유증의 정도 및 중증도의 정량적 평가를 제공하는 다수의 표준화된 점수매김 시스템이 존재한다. 이들은 METAVIR, 노텔(Knodell), 슈어(Scheuer), 루드빅(Ludwig), 및 이삭 점수매김 시스템(Ishak scoring system)을 포함한다.

[0304] METAVIR 점수매김 시스템은 섬유증(문맥 섬유증, 중심소엽 섬유증 및 간경화); 괴사[약간의(piecemeal) 및 소엽 괴사, 호산성 수축(acidophilic retraction) 및 풍선변성]; 염증(문맥관 염증, 문맥 림프구 무리 및 문맥 염증의 분포); 담즙관 변화; 및 노텔 지표(Knodell index)(문맥주위 괴사, 소엽 괴사, 문맥 염증, 섬유증 및 전체적인 질병 활성)를 포함하는 간 생검의 각종 특징의 분석을 기초로 한다. METAVIR 시스템에서 각각의 단계의 정의는 다음과 같다: 점수: 0, 섬유증 없음; 점수: 1, 문맥관의 정상 확장이 있으나 사이막 형성 부재; 점수: 2, 드물게 사이막 형성과 함께 문맥관의 확장; 점수: 3, 괴사없이 다수의 사이막; 및 점수: 4, 괴사.

[0305] 또한 간염 활성 지표로 언급되는 노텔 점수매김 시스템은 표본을 조직학적 특징의 4개 범주를 기초로 하여 분류한다: I. 문맥주위 및/또는 브릿징(bridging) 괴사; II. 소엽내 변성 및 국소 괴사; III. 문맥 염증; 및 IV. 섬유증. 노텔 단계 시스템에서, 점수는 다음과 같다: 점수: 0, 섬유증 없음; 점수: 1, 약간의 섬유증(섬유성 문맥 확장); 점수: 2, 중간수준의 섬유증; 점수: 3, 심각한 섬유증(브릿징 섬유증); 및 점수: 4, 간경화. 점수가 높을 수록, 간 조직 손상이 보다 심각하다[참조: Knodell(1981) Hepatol. 1:431].

[0306] 슈어 점수매김 시스템에서 점수는 다음과 같다: 점수: 0, 섬유증 없음; 점수: 1, 섬유성 문맥관 확장; 점수: 2,

문맥주위 또는 문맥-문맥 사이막, 그러나 불완전한 구조; 점수: 3, 구조 변형된 섬유증, 그러나 명백한 간경화는 없음; 점수: 4, 간경화 가능성 또는 확정[참조: Scheuer(1991) J. Hepatol. 13:372].

[0307] 이삭 점수매김 시스템은 문헌[참조: Ishak(1995) J. Hepatol. 22:696-699]에 기술되어 있다. 단계 0, 섬유증 없음; 단계 1, 일부 문맥 영역의 섬유성 확장, 짧은 섬유성 사이막 존재 또는 부재; 단계 2, 대부분의 문맥 영역에서 섬유성 확장, 짧은 섬유성 사이막 존재 또는 부재; 단계 3, 대부분의 문맥 영역의 섬유성 확장과 함께 가끔씩 문맥 대 문맥 (P-P) 브릿징; 단계 4, 현저한 브릿징(P-P) 및 문맥-중심(P-C)과 함께 문맥 영역의 섬유성 확장; 단계 5, 가끔씩 결절과 함께 현저한 브릿징(P-P 및/또는 P-C)(불완전한 간경화); 단계 6, 간경화 가능성 또는 확정.

[0308] 항-섬유증 치료요법의 잇점은 또한 혈청 빌리루빈 수준, 혈청 알부민 수준, 프로트롬빈 시간, 복수의 존재 및 중증도, 및 뇌병의 존재 및 중증도에 있어서의 비정상치를 기초로 하는 다성분점 시스템(multicomponent point system)을 포함하는 차일드-푸지 점수매김 시스템(Child-Pugh scoring system)을 사용함으로써 측정하고 평가할 수 있다. 이들 매개변수의 비정상치의 존재 및 중증도를 기초로 하여, 환자를 임상 질병의 증가하는 중증도의 3개 범주 중 하나: A, B 또는 C에 위치시킬 수 있다.

[0309] 일부 실시양태에서, 화학식 (1)의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제의 치료학적 유효량은 치료요법 전- 및 후- 간 생검을 기초로 섬유증 단계에서 하나의 단위 이상의 변화를 초래하는 양이다. 특수 실시양태에서, 화학식 (1)의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제의 치료학적 유효량은 METAVIR, 노텔, 슈어, 루드빅 또는 이삭 점수매김 시스템에서 적어도 하나의 단위로까지 간 섬유증을 감소시킨다.

[0310] 둘째로 또는 간접적으로, 간 기능의 지표는 또한 화학식 1의 화합물을 사용한 치료의 효능을 평가하는데 사용될 수 있다. 간 섬유증의 콜라겐의 특이적 염색 및/또는 혈청 마커를 기초로 하여 간 섬유증의 정량적 정도의 형태측적 컴퓨터처리된 반-자동화 평가가 또한 대상체 치료 방법의 효능의 지표로서 측정될 수 있다. 간 기능의 제2 지표는 혈청 트랜스아미나제 수준, 프로트롬빈 시간, 빌리루빈, 혈소판 수, 문맥 압, 알부민 수준 및 차일드-푸지 점수의 평가를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0311] 화학식 (1)의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제의 유효량은, 치료되지 않은 개체, 또는 위약-치료된 개체에서의 간 기능의 지표와 비교하여, 간 기능의 지표를 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 또는 그 이상까지 증가시키는데 효과적인 양이다. 당해 분야의 숙련가들은 표준 검정 방법을 사용하여 간 기능의 이러한 지표를 용이하게 측정할 수 있으며, 이들 많은 방법은 상업적으로 이용가능하고 임상 셋팅에서 통상적으로 사용된다.

[0312] 간 섬유증의 혈청 마커는 또한 대상 치료 방법의 효능의 지표로서 측정될 수 있다. 간 섬유증의 혈청 마커는 하이알루로네이트, N-말단 프로콜라겐 III 펩타이드, 제IV형 콜라겐의 7S 도메인, C-말단 프로콜라겐 I 펩타이드 및 라미닌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 간 섬유증의 추가의 생화학적 마커는 α -2-마크로글로불린, 하프토글로빈, 감마 글로불린, 아포지단백질 A 및 감마 글루타밀 트랜스펩티다제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0313] 화학식 (1)의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제의 치료학적 유효량은, 치료되지 않은 개인, 또는 위약-치료된 개인에서 간 섬유증의 마커의 수준과 비교하여, 간 섬유증의 마커의 혈청 수준을 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 또는 그 이상까지 감소시키는데 효과적인 양이다. 당해 분야의 숙련가들은 표준 검정 방법을 사용하여, 간 섬유증의 이러한 혈청 마커를 용이하게 측정할 수 있으며, 많은 이러한 방법은 상업적으로 이용가능하고, 임상 셋팅에서 통상적으로 사용된다. 혈청 마커를 측정하는 방법은 면역학적으로 기초한 방법, 예를 들면, 제공된 혈청 마커에 대해 특이적인 항체를 사용하는, 효소-결합된 면역흡착 검정(ELISA), 방사면역검정 등을 포함한다.

[0314] 기능성 간 예비력의 정량적 시험을 또한 사용하여 인터페론 수용체 효능제 및 피르페니돈(또는 피르페니돈 유사체)를 사용한 치료 효능을 평가할 수 있다. 이들은 인도시아닌 녹색 청소(indocyanine green clearance: ICG), 갈락토즈 제거능(GEC), 아미노피린 호흡 시험(ABT), 항피린 청소, 모노에틸글리신-크실리다이드(MEG-X) 청소 및 카페인 청소를 포함한다.

[0315] 본원에 사용된 것으로서, "간 경화증과 관련된 합병증"은 보상저하된 간 질병의 후속, 즉, 간 섬유증의 진행에 후속적으로 및 결과로서 발생하는 질환을 말하며, 복수의 발달, 정맥류 출혈, 문맥 고혈압, 황달, 진행성 간 기

능부전, 뇌병, 간세포 암종, 간 이식을 필요로 하는 간 부전 및 간-관련 사망률을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0316] 화학식 (1)의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제의 치료학적 유효량은 치료되지 않은 개체 또는 위약-치료된 개체와 비교하여, 간 경화증과 관련된 질환의 발생(예를 들면, 개인이 진행되는 경향성)을 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 또는 그 이상까지 감소시키는데 효과적인 양이다.

[0317] 화학식 (1)의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제를 사용한 치료가 간 경화증 관련 질환의 발생을 감소시키는데 효과적인지는 당해 분야의 숙련가에 의해 용이하게 측정할 수 있다.

[0318] 간 경화증에서의 감소는 간 기능을 증가시킨다. 따라서, 실시양태는 일반적으로, 치료학적 유효량의 화학식 (1)의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제를 투여함을 포함하여 간 기능을 증가시키는 방법을 제공한다. 간 기능은 혈청 단백질[예를 들면, 알부민, 응고 인자, 알칼린 포스파타제, 아미노트랜스퍼라제(예를 들면, 알라닌 트랜스아미나제, 아스파르테이트 트랜스아미나제), 5'-뉴클레오시다제, γ -글루타미닐트랜스펩티다제 등]과 같은 단백질의 합성, 빌리루빈의 합성, 콜레스테롤의 합성, 및 담즙산의 합성; 탄수화물 대사, 아미노산 및 암모니아 대사, 호르몬 대사 및 지질 대사를 포함하나, 이에 한정되지 않는 간 대사 기능; 외인성 약물의 탈독성화; 내장 및 문맥 혈류역학을 포함하는 혈류역학적 기능 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0319] 간 기능이 증가하는지는 간 기능의 잘-확립된 시험을 사용하여, 당해 분야의 숙련가에 의해 용이하게 추정가능하다. 따라서, 알부민, 알칼린 포스파타제, 알라닌 트랜스아미나제, 아스파르테이트 트랜스아미나제, 빌리루빈 등과 같은 간 기능 마커의 합성은 혈청 속에서 이들 마커의 농도를 표준 면역학적 및 효소적 검정을 사용하여 측정함으로써 평가할 수 있다. 내장 순환 및 문맥 혈류역학은 문맥 웨지압(portal wedge pressure) 및/또는 내성에 의해 표준 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 대사 기능은 혈청중 암모니아 수준을 측정함으로써 측정할 수 있다.

[0320] 간에 의해 일반적으로 분비된 혈청 단백질이 정상 범위내에 있는지는 표준 면역학적 및 효소적 검정을 사용하여 이러한 단백질의 농도를 측정함으로써 측정할 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 이러한 혈청 단백질의 정상 범위를 알고 있다. 다음은 비-제한적 예이다. 알라닌 트랜스아미나제의 정상 수준은 혈청 밀리리터당 약 45IU이다. 아스파르테이트 트랜스아미나제의 정상 수준은 혈청 리터당 약 5 내지 약 40 단위이다. 빌리루빈은 표준 검정을 사용하여 측정한다. 정상의 빌리루빈 농도는 일반적으로 약 1.2mg/dL 미만이다. 혈청 알부민 농도는 표준 검정을 사용하여 측정한다. 혈청 알부민의 정상 수준은 약 35 내지 약 55g/L의 범위이다. 프로트롬빈 시간의 연장은 표준 검정으로 측정한다. 정상 프로트롬빈 시간은 대조군보다 약 4초 미만으로 더 길다.

[0321] 화학식 (1)의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제의 치료학적 유효량은 간 기능을 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80% 또는 그 이상까지 증가시키는데 효과적인 양이다. 예를 들면, 화학식 (1)의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제의 치료학적 유효량은 간 기능의 혈청 마커의 증가된 수준을 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 그 이상 증가시키거나, 간 기능의 혈청 마커의 수준을 정상 범위내로 감소시키는 양이다. 화학식 1의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제의 치료학적 유효량은 또한 간 기능의 혈청 마커의 감소된 수준을 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80% 또는 그 이상까지 증가시키거나, 간 기능의 혈청 마커의 수준을 정상 범위내로 증가시키는데 효과적인 양이다.

[0322] 투여량, 제형 및 투여 경로

[0323] 본 방법에서, 활성제(들)(예를 들면, 화학식 (1)의 화합물, 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제)는 숙주에게 바람직한 치료 효과를 달성할 수 있는 어떠한 통상의 수단을 사용하여 투여할 수 있다. 따라서, 제제는 치료학적 투여를 위한 각종 제형내로 혼입될 수 있다. 보다 특히, 양태들의 제제는 적절한, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 배합시킴으로써 약제학적 조성물내로 제형화할 수 있으며, 정제, 캡슐제, 산제, 입제, 연고제, 액제, 좌제, 주사제, 흡입제 및 에어로졸과 같은 고체, 반-고체, 액체 또는 가스 형태의 제제내로 제형화할 수 있다.

[0324] 제형

- [0325] 위에서 논의한 활성제(들)는 잘 공지된 시약 및 방법을 사용하여 제형화할 수 있다. 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제(들)과 함께 제형으로 제공된다. 각종의 약제학적으로 허용되는 부형제는 당해 분야에 공지되어 있으며 본원에서 상세히 논의할 필요는 없다. 약제학적으로 허용되는 부형제는 예를 들면, 문헌[참조: A. Gennaro(2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems(1999) H.C. Ansel et al., eds., 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients(2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc]을 포함하는 각종 공보에 충분히 기술되어 있다.
- [0326] 비히클, 항원보강제, 담체 또는 희석제와 같은 약제학적으로 허용되는 부형제는 대중에게 용이하게 이용가능하다. 또한, 약제학적으로 허용되는 보조 물질, 예를 들면, pH 조절제 및 완충제, 감식 조절제, 안정화제, 경화제 등도 대중에게 용이하게 이용가능하다.
- [0327] 일부 실시양태에서, 제제는 수성 완충제 속에 제형화된다. 적합한 수성 완충제는, 농도가 약 5mM 내지 약 100mM로 변하는 아세테이트, 석시네이트, 시트레이트 및 포스페이트 완충제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 수성 완충제는 등장성 용액을 제공하는 시약을 포함한다. 이러한 시약은 염화나트륨; 및 당, 예를 들면, 만니톨, 텍스트로즈, 슈크로즈 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 수성 완충제는 또한 폴리소르베이트 20 또는 80과 같은 비-이온성 표면활성제를 포함한다. 임의로, 제형은 또한 방부제를 포함할 수 있다. 적합한 방부제는 벤질 알코올, 페놀, 클로로부탄올, 벤즈알코늄 클로라이드 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 많은 경우에, 제형은 약 4℃에서 저장된다. 제형은 또한 동결건조시킬 수 있으며, 이 경우에 이들은 일반적으로 슈크로즈, 트레할로즈, 락토즈, 말토즈, 만니톨 등과 같은 동결보호제를 포함한다. 동결건조된 제형은 심지어 주위 온도에서 연장된 기간에 걸쳐 저장될 수 있다.
- [0328] 자체로서, 제제의 투여는 경구, 볼내, 직장, 비경구, 복강내, 피내, 피하, 근육내, 경피, 기관내 등을 포함하는 각종 방법으로 달성할 수 있다. 많은 양태에서, 투여는 거환 주입, 예를 들면, 피하 거환 주입, 근육내 거환 주입 등에 의해 달성된다.
- [0329] 실시양태의 약제학적 조성물은 경구, 비경구 또는 삽입된 저장기를 통해 투여될 수 있다. 경구 투여 또는 주사에 의한 투여가 바람직하다.
- [0330] 실시양태의 약제학적 조성물의 피하 투여는 표준 방법 및 장치, 예를 들면, 침 및 주사기, 피하 주사 포트 전달 시스템 등을 사용하여 달성한다(참조: 예를 들면, 미국 특허 제3,547,119호; 제4,755,173호; 제4,531,937호; 제4,311,137호 및 제6,017,328호). 본 실시양태의 약제학적 조성물을 환자에게 포트를 통해 투여하기 위한 피하 주사 포트 및 장치는 본원에서 "피하 주사 포트 전달 시스템"으로 언급된다. 많은 실시양태에서, 피하 투여는 침 및 주사기에 의한 거환 전달에 의해 달성된다.
- [0331] 약제학적 용량 형태에서, 제제는 이들의 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 투여될 수 있거나, 이들은 또한 단독으로 또는 다른 약제학적으로 활성인 화합물과 적절히 연합하여, 및 함께 사용될 수 있다. 다음 방법 및 부형제들은 단순히 예시이며 제한하는 것이 아니다.
- [0332] 경구 제제를 위해, 제제는 단독으로 또는 정제, 산제, 입제 또는 캡셀제를 제조하기 위한 적절한 첨가제, 예를 들면, 락토즈, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분과 같은 통상의 첨가제; 결정성 셀룰로즈, 셀룰로즈 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제; 옥수수 전분, 감자 전분 또는 나트륨 카복시메틸셀룰로즈와 같은 붕해제; 활석 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제; 및 경우에 따라, 희석제, 완충제, 습윤제, 방부제 및 풍미제와 함께 사용될 수 있다.
- [0333] 제제는 이들을 야채 또는 기타 유사한 오일, 합성 지방산 글리세라이드, 고급 지방산의 에스테르 또는 프로필렌 글리콜과 같은 수성 또는 비수성 용매 속에 용해시키거나, 현탁시키거나, 유화시킴에 의해; 및 경우에 따라, 가용화제, 등장성 제제, 현탁화제, 유화제, 안정화제 및 방부제와 같은 통상의 첨가제와 함께 제제내로 제형화할 수 있다.
- [0334] 또한, 제제는 유화 염기 또는 수용성 염기와 같은 각종 염기와 혼합시킴에 의해 좌제로 제조할 수 있다. 실시양태의 화합물은 좌제를 통해 직장에 투여될 수 있다. 좌제는 체온에서 용융되나, 실온에서 여전히 고화되는, 코코아 버터, 카보왁스 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 비히클을 포함할 수 있다.
- [0335] 시럽제, 엘릭서르제 및 현탁제와 같은 경구 또는 직장 투여용의 단위 용량형이 제공될 수 있으며, 여기서, 각각

의 용량 단위, 예를 들면, 티스푼, 큰스푼, 정제 또는 좌제는 하나 이상의 억제제를 함유하는 예정된 양의 조성물을 함유한다. 유사하게, 주사 또는 정맥내 투여를 위한 단위 용량형은 멸균수, 정상 염수 또는 다른 약제학적으로 허용되는 담체중 용액으로서 조성물내 억제제(들)을 포함할 수 있다.

- [0336] 본원에 사용된 것으로서, 용어 "단위 용량형"은 사람 및 동물 대상체용 단위 용량으로서 적합한 물리적으로 구분된 단위를 말하며, 각각의 단위는 약제학적으로 허용되는 희석제, 담체 또는 비히클과 함께 목적인 효과를 생산하기에 충분한 양으로 계산된 양태의 화합물의 예정된 양을 함유한다. 양태의 신규 단위 용량형을 위한 명세는 사용된 특수 화합물 및 달성할 효과, 및 숙주내에서 각각의 화합물과 관련된 약리학에 의존한다.
- [0337] 비히클, 항원보강제, 담체 또는 희석제와 같은 약제학적으로 허용되는 부형제는 대중에게 용이하게 이용가능하다. 또한, pH 조절제 및 완충제와 같은 약제학적으로 허용되는 보조 물질, 강직 조절제, 안정화제, 감미제 등과 같은 약제학적으로 허용되는 보조 물질도 대중에게 용이하게 이용가능하다.
- [0338] 다른 항바이러스 또는 항섭유성 제제
- [0339] 위에서 논의한 바와 같이, 본 방법은 화학식 1의 화합물인 NS5B 억제제 및 임의로 하나 이상의 추가의 항바이러스제(들)을 투여함으로써 수행된다.
- [0340] 일부 실시양태에서, 당해 방법은 또한 하나 이상의 인터페론 수용체 효능제(들)의 투여를 포함한다. 인터페론 수용체 효능제는 본원에 기술되어 있다.
- [0341] 다른 실시양태에서, 당해 방법은 또한 피르페니돈 또는 피르페니돈 유사체의 투여를 포함한다. 피르페니돈 및 피르페니돈 유사체는 본원에 기술되어 있다.
- [0342] 조합 치료요법에 사용하기에 적합한 추가의 항바이러스제는 뉴클레오타이드 및 뉴클레오사이드 유사체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 비-제한적 예는 아지도티미딘(AZT)(지도부딘), 및 이의 유사체 및 유도체; 2',3'-디데옥시이노신(DDI)(디다노신), 및 이의 유사체 및 유도체; 2',3'-디데옥시사이티딘(DDC)(디데옥시사이티딘), 및 이의 유사체 및 유도체; 2'3, '-디데하이드로-2',3'-디데옥시티미딘(D4T)(스타부딘), 및 이의 유사체 및 유도체; 콤비비르 아바카비르; 아데포비르 디복실; 시도포비르; 리마리린; 리마리린 유사체 등을 포함한다.
- [0343] 일부 실시양태에서, 당해 방법은 또한 리바비린의 투여를 포함한다. 리바비린, 1-β-D-리보푸라노실-1H-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드[제조원: 아이씨엔 파마슈티칼스, 인코포레이티드(ICN Pharmaceuticals, Inc.), 미국 캘리포니아 코스타 메사 소재]는 머크 색인 제11판에 화합물 번호 8199로 기술되어 있다. 이의 제조 및 제형은 미국 특허 제4,211,771호에 기술되어 있다. 일부 양태는 또한 리바비린의 유도체의 용도를 포함한다(참조: 예를 들면, 미국 특허 제6,277,830호). 리바비린은 캡셀제 또는 정제 형태로, 또는 NS-3 억제제 화합물과 동일하거나 상이한 투여 형태로 및 동일하거나 상이한 경로로 경구 투여될 수 있다. 물론, 이들이 이용가능한 경우, 의약 둘다의 상이한 투여 유형, 예를 들면, 비강 스프레이, 경피, 정맥내, 좌제, 서방 용량형 등에 의한 투여 유형이 고려된다. 어떠한 투여형도 활성 성분의 파괴없이 적절한 용량이 전달되는 한 사용될 것이다.
- [0344] 일부 실시양태에서, 방법은 또한 리토나비르의 투여를 포함한다. 애보트 래보러토리즈(Abbott Laboratories)에서 시판되는, 리토나비르, 10-하이드록시-2-메틸-5-(1-메틸에틸)-1-[2-(1-메틸에틸)-4-티아졸릴]-3,6-디옥소-8,11-비스(페닐메틸)-2,4,7,12-테트라아자트리데칸-13-오익산, 5-티아졸릴메틸 에스테르[5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]는 사람 면역결핍 바이러스의 프로테아제 및 또한 남성에서 치료학적 분자의 간 대사에 흔히 관여하는 시토크롬 P450 3A 및 P450 2D6 간 효소의 억제제이다. 시토크롬 P450 3A에서의 이의 강력한 억제 효과 및 시토크롬 P450 2D6에서의 억제 효과로 인하여, 정상의 치료학적 용량 이하의 투여량에서 리토나비르는 폴리머라제 억제제와 조합하여 요구되는 용량 단위의 수, 투여 횟수 또는 이들 둘다를 저하시키면서, 폴리머라제 억제제의 치료학적 수준을 달성할 수 있다.
- [0345] 리토나비르의 구조, 합성, 제조 및 제형은 미국 특허 제5,541,206호, 미국 특허 제5,635,523호, 미국 특허 제5,648,497호, 미국 특허 제5,846,987호 및 미국 특허 제6,232,333호에 기술되어 있다. 리토나비르는 캡셀제 또는 정제 또는 경구 액제 형태로 경구 투여되거나 NS5B 억제제 화합물과 동일하거나 상이한 투여형 및 동일하거나 상이한 경로로 투여될 수 있다. 물론, 이들이 이용가능하다면, 의약 둘다의 다른 투여 유형, 예를 들면, 비강 스프레이, 경피, 정맥내, 좌제, 서방성 용량형도 고려된다. 어떠한 투여형도 적절한 용량이 활성 성분의 파괴없이 전달된다면 사용될 것이다.
- [0346] 일부 실시양태에서, 추가의 항바이러스제는 NS5B 억제제 화합물 치료의 전 과정 동안 투여된다. 다른 실시양태에서, 추가의 항바이러스제는 NS5B 억제제 화합물 치료 기간과 겹치는 기간 동안 투여되며, 예를 들면, 추가의

항바이러스제 치료는, NS5B 억제제 화합물 치료가 개시되기 전에 개시하여 NS5B 억제제 화합물 치료가 종결되기 전에 종결될 수 있거나; 추가의 항바이러스제 치료는, NS5B 억제제 화합물 치료가 개시된 후 개시하여 NS5B 억제제 화합물 치료가 종결된 후 종결될 수 있거나; 추가의 항바이러스제 치료는, NS5B 억제제 화합물 치료가 개시된 후 개시하여 NS5B 억제제 화합물 치료가 종결되기 전 종결되거나; 추가의 항바이러스제 치료는, NS5B 억제제 화합물 치료가 개시되기 전에 개시되어 NS5B 억제제 화합물 치료가 종결된 후 종결될 수 있다.

[0347] 치료 방법

[0348] 단독치료요법

[0349] 본원에 기술된 NS5B 억제제 화합물은 HCV 질환에 대한 급성 또는 만성 치료요법에 사용될 수 있다. 많은 실시양태에서, NS5B 억제제 화합물은 약 1일 내지 약 7일 또는 약 1주 내지 약 2주 또는 약 2주 내지 약 3주 또는 약 3주 내지 약 4주 또는 약 1개월 내지 약 2개월 또는 약 3개월 내지 약 4개월 또는 약 4개월 내지 약 6개월 또는 약 6개월 내지 약 8개월 또는 약 8개월 내지 약 12개월 또는 적어도 1년의 기간 동안 투여되거나, 보다 긴 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. NS5B 억제제 화합물은 5회/일, 4회/일, 3회/일, 2회/일, 1회/일, 격일, 2회/주, 3회/주, 1회/주, 격주, 3회/월 또는 1회/월에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, NS5B 억제제 화합물은 연속 주입으로 투여된다.

[0350] 많은 실시양태에서, 실시양태의 NS5B 억제제 화합물은 경구 투여된다.

[0351] 환자에서 HCV 질환의 치료를 위한 위에서 기술한 방법과 관련하여, 본원에 기술된 NS5B 억제제 화합물은 환자에게 약 0.01 mg 내지 약 100 mg/kg의 환자 체중/일의 용량으로, 1 내지 5회 분복 투여량/일로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, NS5B 억제제 화합물은 약 0.5 mg 내지 약 75 mg/kg의 환자 체중/일의 용량으로 1 내지 5회 분복 투여량/일로 투여된다.

[0352] 용량형을 생산하기 위한 담체 물질과 합할 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특수 투여 유형에 따라 변할 수 있다. 대표적인 약제학적 제제는 약 5% 내지 약 95%의 활성 성분(w/w)을 함유할 수 있다. 다른 실시양태에서, 약제학적 제제는 약 20% 내지 약 80%의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0353] 숙련가들은, 투여량 수준이 특수 NS5B 억제제 화합물의 기능, 증상의 중증도 및 대상체의 부작용에 대한 민감성에 따라 변할 수 있음을 용이하게 인지할 것이다. 제공된 NS5B 억제제 화합물에 대한 바람직한 투여량은 각종 수단에 의해 당해 분야의 숙련가에 의해 용이하게 측정가능하다. 바람직한 수단은 제공된 인터페론 수용체 효능제의 생리학적 효능을 측정하는 것이다.

[0354] 많은 실시양태에서, 다중 투여량의 NS5B 억제제 화합물이 투여된다. 예를 들면, NS5B 억제제 화합물은 1회/일, 2회/일, 3회/일, 격주(qow), 1회/주(qw), 2회/주(biw), 3회/주(tiw), 4회/주, 5회/주, 6회/주, 격일(qod), 매일(1회/일), 2회/일(qid) 또는 3회/일(tid)로 약 1일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1개월 내지 약 2개월, 약 2개월 내지 약 4개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 1년, 약 1년 내지 약 2년 또는 약 2년 내지 약 4년 또는 그 이상의 범위의 기간에 걸쳐 투여된다.

[0355] 리바비린과의 조합 치료요법

[0356] 일부 실시양태에서, 당해 방법은 위에서 기술한 바와 같은 NS5B 억제제 화합물 및 유효량의 리바비린을 투여함을 포함하는 조합 치료요법을 제공한다. 리바비린은 하루에 약 400 mg, 약 800 mg, 약 1000 mg 또는 약 1200 mg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0357] 하나의 실시양태는 환자에게 치료학적 유효량의 리바비린을 NS5B 억제제 화합물 치료의 목적인 과정의 기간 동안 공-투여함을 포함하도록 변형된 상술한 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0358] 다른 실시양태는 환자에게 하루당 약 800 mg 내지 약 1200 mg의 리바비린을 경구로 NS5B 억제제 화합물 치료의 목적인 과정의 기간동안 공-투여함을 포함하도록 변형된 상술한 방법 중 어느 것을 제공한다. 다른 실시양태에서, 상술한 방법 중 어느 것도 환자에게 (a) 환자의 체중이 75kg 미만인 경우 1000 mg의 리바비린/일을 경구로 또는 (b) 환자의 체중이 75kg 이상인 경우 1200 mg의 리바비린/일을 경구로 공-투여함을 포함하도록 변형시킬 수 있으며, 여기서, 리바비린의 1일 용량은 NS5B 억제제 화합물 치료의 목적인 과정의 기간 동안 2회 투여량으로 임의 분할된다.

[0359] 레보비린과의 조합 치료요법

[0360] 일부 실시양태에서, 당해 방법은 위에서 기술한 바와 같은 NS5B 억제제 화합물 및 유효량의 레보비린을 투여함

을 포함하는 조합 치료요법을 제공한다. 레보비린은 일반적으로 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 60 mg 내지 약 125 mg, 약 125 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 1200 mg, 약 600 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 700 내지 약 900 mg/일, 또는 약 10 mg/체중 kg/일 범위의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 레보비린은 약 400, 약 800, 약 1000, 또는 약 1200 mg/일의 용량으로 NS5B 억제제 화합물 치료의 요구되는 과정 동안 경구 투여된다.

[0361] 비라미딘과의 조합 치료요법

[0362] 일부 실시양태에서, 당해 방법은 위에서 기술한 바와 같은 NS5B 억제제 화합물, 및 유효량의 비라미딘을 투여함을 포함하는 조합 치료요법을 제공한다. 비라미딘은 일반적으로 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 60 mg 내지 약 125 mg, 약 125 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 1200 mg, 약 600 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 700 내지 약 900 mg/일, 또는 약 10 mg/체중 kg/일 범위의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 비라미딘은 약 800 또는 약 1600 mg/일의 용량으로 NS5B 억제제 화합물 치료의 목적인 과정 동안 경구 투여된다.

[0363] 리토나비르와의 조합 치료요법

[0364] 일부 실시양태에서, 당해 방법은 위에서 기술한 바와 같은 NS5B 억제제 화합물, 및 유효량의 리토나비르를 투여함을 포함하는 조합 치료요법을 제공한다. 리토나비르는 일반적으로 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 600 mg 범위의 양으로, 2회/일 투여된다. 일부 양태에서, 리토나비르는 약 300 mg 또는 약 400 mg 또는 약 600 mg의 용량으로 2회/일로 NS5B 억제제 화합물 치료의 목적인 과정 동안 경구 투여된다.

[0365] 알파-글루코시다제 억제제와의 조합 치료요법

[0366] 적합한 α-글루코시다제 억제제는 미국 특허 공보 제2004/0110795호에 기술된 바와 같은 이미노 당의 장쇄-알킬 유도체를 포함하는, 위에서 기술한 이미노-당 ; 세포질세망-관련 α-글루코시다제의 억제제; 막 결합된 α-글루코시다제의 억제제, 미글리톨(Glyset®), 및 이의 활성 유도체 및 유사체; 및 아카르보즈(Precose®), 및 이의 활성 유도체 및 유사체를 포함한다.

[0367] 많은 실시양태에서, 방법들은 위에서 기술한 바와 같은 NS5B 억제제 화합물 및 약 1일 내지 약 7일 또는 약 1주 내지 약 2주 또는 약 2주 내지 약 3주 또는 약 3주 내지 약 4주 또는 약 1개월 내지 약 2개월 또는 약 3개월 내지 약 4개월 또는 약 4개월 내지 약 6개월 또는 약 6개월 내지 약 8개월 또는 약 8개월 내지 약 12개월 또는 적어도 1년의 기간 동안 투여된 유효량의 α-글루코시다제 억제제를 투여함을 포함하는 조합 치료요법을 제공한다.

[0368] α-글루코시다제의 억제제는 5회/일, 4회/일, 3회/일(매일 3회), 2회/일, 1회/일, 격일, 2회/주, 3회/주, 격주, 3회/월, 또는 1회/월로 투여될 수 있다. 다른 양태에서, α-글루코시다제의 억제제는 연속 주입으로 투여된다.

[0369] 많은 실시양태에서, α-글루코시다제의 억제제는 경구 투여된다.

[0370] 플라비바이러스 감염의 치료, HCV 감염의 치료, 및 HCV 감염이 결과로서 발생하는 간 섬유증의 치료를 위한 위에서 기술한 방법과 관련하여, 방법들은 위에서 기술한 바와 같은 NS5B 억제제 화합물, 및 환자에게 약 10 mg/일 내지 약 600 mg/일의 용량에서 분복 투여량으로, 예를 들면, 약 10 mg/일 내지 약 30 mg/일, 약 30 mg/일 내지 약 60 mg/일, 약 60 mg/일 내지 약 75 mg/일, 약 75 mg/일 내지 약 90 mg/일, 약 90 mg/일 내지 약 120 mg/일, 약 120 mg/일 내지 약 150 mg/일, 약 150 mg/일 내지 약 180 mg/일, 약 180 mg/일 내지 약 210 mg/일, 약 210 mg/일 내지 약 240 mg/일, 약 240 mg/일 내지 약 270 mg/일, 약 270 mg/일 내지 약 300 mg/일, 약 300 mg/일 내지 약 360 mg/일, 약 360 mg/일 내지 약 420 mg/일, 약 420 mg/일 내지 약 480 mg/일, 또는 약 480 mg/일 내지 약 600 mg/일의 용량으로 환자에게 투여된 유효량의 α-글루코시다제 억제제를 투여하는 조합 치료요법을 제공한다.

[0371] 일부 실시양태에서, 상기 방법들은 위에서 기술한 바와 같은 NS5B 억제제 화합물, 및 약 10mg의 용량으로 3회/일로 투여된 유효량의 α-글루코시다제 억제제를 투여함을 포함하는 조합 치료요법을 제공한다. 일부 실시양태에서, α-글루코시다제 억제제는 약 15 mg의 용량으로 3회/일로 투여된다. 일부 실시양태에서, α-글루코시다제 억제제는 약 20 mg의 용량으로 3회/일로 투여된다. 일부 실시양태에서, α-글루코시다제 억제제는 약 25 mg의 용량으로 3회/일로 투여된다. 일부 실시양태에서, α-글루코시다제 억제제는 약 30 mg의 용량으로 3회/일로 투여된다. 일부 실시양태에서, α-글루코시다제 억제제는 약 40 mg의 용량으로 3회/일로 투여된다. 일부 실시

양태에서, α -글루코시다제 억제제는 약 50 mg의 용량으로 3회/일로 투여된다. 일부 실시양태에서, α -글루코시다제 억제제는 약 100 mg의 용량으로 3회/일로 투여된다. 일부 실시양태에서, α -글루코시다제 억제제는 약 75 mg/일 내지 약 150 mg/일의 용량으로 2 또는 3회의 분복 투여량으로 투여되며, 여기서, 개체의 체중은 60 kg 이하이다. 일부 실시양태에서, α -글루코시다제 억제제는 약 75 mg/일 내지 약 300 mg/일의 용량으로 2 또는 3 회 분복 투여량으로 투여되며, 여기서, 개인의 체중은 60 kg 이상이다.

[0372] 용량형을 제조하기 위한 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분(예를 들면, α -글루코시다제 억제제)의 양은 치료하는 숙주 및 특수 투여 유형에 따라 변할 수 있다. 대표적인 약제학적 제제는 약 5% 내지 약 95%의 활성 성분(w/w)을 함유할 수 있다. 다른 실시양태에서, 약제학적 제제는 약 20% 내지 약 80%의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0373] 숙련가들은, 투여량 수준이 특수 α -글루코시다제의 억제제의 기능, 증상의 중증도 및 대상체의 부작용에 대한 민감성에 따라 변할 수 있음을 용이하게 인지할 것이다. 제공된 α -글루코시다제 억제제에 대한 바람직한 용량은 각종 수단에 의해 당해 분야의 숙련가에 의해 용이하게 측정가능하다. 대표적인 수단은 제공된 활성제의 생리학적 효능을 평가하는 것이다.

[0374] 많은 실시양태에서, α -글루코시다제의 억제제의 다중 투여량이 투여된다. 예를 들면, 당해 방법은 위에서 기술한 바와 같은 NS5B 억제제 화합물 및 1회/일, 2회/일, 3회/일, 격주(qow), 1회/주(qw), 2회/주(biw), 3회/주(tiw), 4회/주, 5회/주, 6회/주, 격일(qod), 매일(qd), 2회/일(qid), 또는 3회/일(tid)로, 약 1일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1개월 내지 약 2개월, 약 2개월 내지 약 4개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 1년, 약 1년 내지 약 2년 또는 약 2년 내지 약 4년, 또는 그 이상 범위의 기간에 걸쳐 투여된 유효량의 α -글루코시다제의 억제제를 투여함을 포함하는 조합 치료요법을 제공한다.

[0375] 티모신- α -와의 조합 치료요법

[0376] 일부 실시양태에서, 당해 방법은 위에서 기술한 바와 같은 NS5B 억제제 화합물, 및 유효량의 티모신- α 를 투여함을 포함하는 조합 치료요법을 제공한다. 티모신- α (Zadaxin[®])는 일반적으로 피하 주사에 의해 투여된다. 티모신- α 는 3회/일, 2회/일, 1회/일, 격일, 2회/주, 3회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 1회/월, 실질적으로 연속, 또는 연속적으로 NS5B 억제제 화합물 치료의 목적인 과정 동안 투여된다. 많은 양태에서, 티모신- α 는 2회/주로 NS5B 억제제 화합물 치료의 목적인 과정 동안 투여된다. 유효 용량의 티모신- α 는 약 0.5 mg 내지 약 5 mg, 예를 들면, 약 0.5 mg 내지 약 1.0 mg, 약 1.0 mg 내지 약 1.5 mg, 약 1.5 mg 내지 약 2.0 mg, 약 2.0 mg 내지 약 2.5 mg, 약 2.5 mg 내지 약 3.0 mg, 약 3.0 mg 내지 약 3.5 mg, 약 3.5 mg 내지 약 4.0 mg, 약 4.0 mg 내지 약 4.5 mg, 또는 약 4.5 mg 내지 약 5.0 mg의 범위이다. 특수 실시양태에서, 티모신- α 는 1.0 mg 또는 1.6 mg의 양을 함유하는 용량으로 투여된다.

[0377] 티모신- α 는 약 1 일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1 개월 내지 약 2 개월, 약 2 개월 내지 약 4 개월, 약 4 개월 내지 약 6 개월, 약 6 개월 내지 약 8 개월, 약 8 개월 내지 약 1 년, 약 1 년 내지 약 2 년, 또는 약 2 년 내지 약 4 년, 또는 그 이상의 범위의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 티모신- α 는 NS5B 억제제 화합물 치료의 목적인 과정동안 투여된다.

[0378] 인터페론(들)과의 조합 치료요법

[0379] 많은 실시양태에서, 방법들은 위에서 기술한 바와 같은 NS5B 억제제 화합물, 및 유효량의 인터페론 수용체 효능제를 투여함을 포함하는 조합 치료요법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (1)의 화합물 및 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제는 본원에 기술된 치료 방법으로 공-투여된다. 본원에서 사용하기에 적합한 제I형 인터페론 수용체 효능제는 어떠한 인터페론- α (IFN- α)도 포함한다. 특정 양태에서, 인터페론- α 는 PEG화된 인터페론- α 이다. 특정의 다른 양태에서, 인터페론- α 는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1과 같은 컨센서스 (consensus) 인터페론이다. 여전히 다른 실시양태에서, 인터페론- α 는 모노PEG(30 kD, 선형)-화된 컨센서스 인터페론이다.

[0380] 인터페론- α 의 유효 용량은 약 3 μ g 내지 약 27 μ g, 약 3 MU 내지 약 10 MU, 약 90 μ g 내지 약 180 μ g, 또는 약 18 μ g 내지 약 90 μ g의 범위이다. 유효량의 nfergen[®] 컨센서스 IFN- α 는 약 3 μ g, 약 6 μ g, 약 9 μ g, 약 12 μ g, 약 15 μ g, 약 18 μ g, 약 21 μ g, 약 24 μ g, 약 27 μ g, 또는 약 30 μ g의 약물/투여량을 포함한다. IFN- α 2a 및 IFN- α 2b의 유효량은 3 밀리온 단위(MU) 내지 10 MU/투여량이다. PEGASYS[®] PEG화된 IFN- α 2a의 유효량은 약 90 μ g 내지

270 μ g, 또는 약 180 μ g의 약물/투여량을 함유한다. 유효량의 PEG-INTRON®PEG화된 IFN- α 2b는 약 0.5 μ g 내지 3.0 μ g의 약물/체중 kg/투여량의 양을 함유한다. PEG화된 컨센서스 인터페론(PEG-CIFN)의 유효량은 약 18 μ g 내지 약 90 μ g, 또는 약 27 μ g 내지 약 60 μ g, 또는 약 45 μ g의 CIFN 아미노산의 유효량은 체중/PEG-CIFN의 투여량의 양을 함유한다. 모노PEG(30 kD, 선형)-화된 CIFN는 약 45 μ g 내지 약 270 μ g, 또는 약 60 μ g 내지 약 180 μ g, 또는 약 90 μ g 내지 약 120 μ g의 약물/투여량의 양을 함유한다. IFN- α 는 매일, 격일, 1회/주, 3회/주, 격주, 3회/월, 1회/월, 실질적으로 연속 또는 연속적으로 투여될 수 있다.

[0381] 많은 실시양태에서, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제 및/또는 제II형 인터페론 수용체 효능제는 약 1일 내지 약 7일, 또는 약 1주 내지 약 2주, 또는 약 2주 내지 약 3주, 또는 약 3주 내지 약 4주, 또는 약 1개월 내지 약 2개월, 또는 약 3개월 내지 약 4개월, 또는 약 4개월 내지 약 6개월, 또는 약 6개월 내지 약 8개월, 또는 약 8개월 내지 약 12개월, 또는 적어도 1 년의 기간 동안 투여되며, 보다 긴 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 용량 섭생은 3회/일, 2회/일, 1회/일, 격일, 2회/주, 3회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 또는 매일 투여를 포함할 수 있다. 일부 양태는 IFN- α 의 바람직한 용량이 환자에게 거환 전달에 의해 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 또는 매일 피하 투여되거나, 환자에게 하루에 연속 주입 또는 연속 전달로 목적인 치료 기간 동안 피하 투여된다. 다른 양태에서, 상술한 방법들 중 어느 것도 실시할 수 있으며, 여기서, PEG화된 IFN- α (PEG-IFN- α)의 바람직한 용량은 환자에게 거환 전달에 의해 1회/주, 격주, 3회/월, 또는 매일 목적인 치료 기간 동안 피하 투여되는 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0382] 다른 실시양태에서, 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 실시할 수 있으며, 여기서, PEG화된 IFN- α (PEG-IFN- α)의 바람직한 용량이 환자에게 거환 전달에 의해 1회/주, 격주, 3회/월 또는 매달 목적인 치료 기간동안 피하 투여된다.

[0383] 다른 실시양태에서, NS5B 억제제 화합물 및 제II형 인터페론 수용체 효능제는 양태의 치료 방법에서 공-투여된다. 본원에서 사용하기에 적합한 제II형 인터페론 수용체 효능제는 특정의 인터페론- γ (IFN- γ)를 포함한다.

[0384] IFN- γ 의 유효량은 환자의 체격에 따라, 약 0.5 μ g/m² 내지 약 500 μ g/m², 일반적으로 약 1.5 μ g/m² 내지 200 μ g/m²의 범위일 수 있다. 활성은 10⁶ 국제 단위(U)/50 μ g의 단백질을 기초로 한다. IFN- γ 는 매일, 격일, 3회/주 또는 실질적으로 연속 또는 연속적으로 투여될 수 있다.

[0385] 목적인 특수 실시양태에서, IFN- γ 는 개인에게 약 25 μ g 내지 약 500 μ g, 약 50 μ g 내지 약 400 μ g, 또는 약 100 μ g 내지 약 300 μ g의 단위 용량형으로 투여된다. 목적인 특수 양태에서, 투여량은 약 200 μ g IFN- γ 이다. 목적인 많은 양태에서, IFN- γ 1b가 투여된다.

[0386] 용량이 200 μ g의 IFN- γ /투여량인 경우, 체중당 IFN- γ 의 양(약 45 kg 내지 약 135 kg의 체중 범위로 추정)은 약 4.4 μ g의 IFN- γ /체중 kg 내지 약 1.48 μ g의 IFN- γ /체중 kg의 범위이다.

[0387] 대상 개체의 체 표면적은 일반적으로 약 1.33 m² 내지 약 2.50 m²의 범위이다. 따라서, 많은 실시양태에서, IFN- γ 용량은 약 150 μ g/m² 내지 약 20 μ g/m²의 범위이다. 예를 들면, IFN- γ 용량은 약 20 μ g/m² 내지 약 30 μ g/m², 약 30 μ g/m² 내지 약 40 μ g/m², 약 40 μ g/m² 내지 약 50 μ g/m², 약 50 μ g/m² 내지 약 60 μ g/m², 약 60 μ g/m² 내지 약 70 μ g/m², 약 70 μ g/m² 내지 약 80 μ g/m², 약 80 μ g/m² 내지 약 90 μ g/m², 약 90 μ g/m² 내지 약 100 μ g/m², 약 100 μ g/m² 내지 약 110 μ g/m², 약 110 μ g/m² 내지 약 120 μ g/m², 약 120 μ g/m² 내지 약 130 μ g/m², 약 130 μ g/m² 내지 약 140 μ g/m², 또는 약 140 μ g/m² 내지 약 150 μ g/m²의 범위이다. 일부 실시양태에서, 용량 그룹은 약 25 μ g/m² 내지 약 100 μ g/m²의 범위이다. 다른 실시양태에서, 용량 그룹은 약 25 μ g/m² 내지 약 50 μ g/m²이 범위이다.

[0388] 일부 실시양태에서, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제는 첫번째 투여 섭생에 이어서, 제2이 투여 섭생으로 투여된다. 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제(또는 "유도 섭생"으로 언급됨)의 첫번째 투여 섭생은 일반적으로 보다 높은 용량의 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제의 투여를 포함한다. 예를 들면, Infergen® 컨센서스 IFN- α (CIFN)의 경우에, 첫번째 투여 섭생은 CIFN을 약 9 μ g, 약 15 μ g, 약 18 μ g, 또는 약 27 μ g 투여함을 포함한다. 첫번째 투여 섭생은 단일 투여 기간 또는 적어도 2회 이상의 투여 기간을 포함할 수 있다. 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제의 첫번째 투여 섭생은 매일, 격일, 3회/주, 격주, 3회/월, 매일, 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 투여될 수 있다.

- [0389] 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제의 제1 투여 섭생은 처음 기간 동안 투여되며, 이 기간은 적어도 약 4주, 적어도 약 8주, 또는 적어도 약 12주일 수 있다.
- [0390] 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제의 두번째 투여 섭생(또한 "유지 투여량"으로 언급됨)은 일반적으로 보다 적은 양의 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제의 투여를 포함한다. 예를 들면, C1FN의 경우에, 두번째 투여 섭생은 C1FN을 적어도 약 $3\mu\text{g}$, 적어도 약 $9\mu\text{g}$, 적어도 약 $15\mu\text{g}$, 또는 적어도 약 $18\mu\text{g}$ 의 투여량에서 투여함을 포함한다. 두번째 투여 섭생은 단일 투여 기간, 또는 적어도 2회 이상의 투여 기간을 포함할 수 있다.
- [0391] 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제의 두번째 투여 섭생은 매일, 격일, 3회/주, 격주, 3회/월, 매월, 실질적으로 연속 또는 연속적으로 투여될 수 있다.
- [0392] 일부 실시양태에서, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제의 "유도"/"유지" 투여 섭생이 투여되는 경우, 제II형 인터페론 수용체 효능제(예를 들면, IFN- γ)의 "프라이밍(priming)" 투여량이 포함된다. 이들 양태에서, IFN- γ 는 약 1일 내지 약 14일, 약 2일 내지 약 10일, 또는 약 3일 내지 약 7일의 기간 동안, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제를 사용한 치료 개시 전에 투여된다. 당해 기간은 "프라이밍" 상으로 언급된다.
- [0393] 당해 실시양태중 일부에서, 제II형 인터페론 수용체 효능제 치료는 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제를 사용한 전체 치료기간 동안 지속된다. 다른 양태에서, 제II형 인터페론 수용체 효능제 치료는 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제를 사용한 치료의 종결 전에 중지된다. 당해 실시양태에서, 제II형 인터페론 수용체 효능제를 사용한 전체 치료 시간("프라이밍" 상 포함)은 약 2일 내지 약 30일, 약 4일 내지 약 25일, 약 8일 내지 약 20일, 약 10일 내지 약 18일, 또는 약 12일 내지 약 16일이다. 여전히 다른 실시양태에서, 제II형 인터페론 수용체 효능제 치료는, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제 치료가 개시되면 중지된다.
- [0394] 다른 실시양태에서, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제는 단일 투여 섭생으로 투여된다. 예를 들면, C1FN의 경우에, C1FN의 투여량은 일반적으로 약 $3\mu\text{g}$ 내지 약 $15\mu\text{g}$ 또는 약 $9\mu\text{g}$ 내지 약 $15\mu\text{g}$ 의 범위이다. 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제의 투여량은 일반적으로 매일, 격일, 3일/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 실질적으로 연속적으로 투여된다. 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제의 투여량은 예를 들면, 적어도 약 24주 내지 적어도 약 48주 또는 그 이상일 수 있는 기간 동안 투여된다.
- [0395] 일부 실시양태에서, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제의 단일 투여 섭생이 투여되는 경우, 제II형 인터페론 수용체 효능제(예를 들면, IFN- γ)의 "프라이밍" 투여량이 포함된다. 당해 실시양태에서, IFN- γ 는 약 1일 내지 약 14일, 약 2일 내지 약 10일 또는 약 3일 내지 약 7일의 기간 동안, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제를 사용한 치료 개시 전에 투여된다. 당해 기간은 "프라이밍" 상으로 언급된다. 당해 실시양태중 일부에서, 제II형 인터페론 수용체 효능제 치료는, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제를 사용한 전체 치료 기간을 통해 지속된다. 다른 실시양태에서, 제II형 인터페론 수용체 효능제 치료는, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제를 사용한 치료 종결 전에 중지된다. 당해 실시양태에서, 제II형 인터페론 수용체 효능제를 사용한 전체 치료기간("프라이밍" 상 포함)은 약 2일 내지 약 30일, 약 4일 내지 약 25일, 약 8일 내지 약 20일, 약 10일 내지 약 18일 또는 약 12일 내지 약 16일이다. 여전히 다른 실시양태에서, 제II형 인터페론 수용체 효능제 치료는, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제 치료가 개시되면 중지된다.
- [0396] 추가의 실시양태에서, NS5B 억제제 화합물, 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제, 및 제II형 인터페론 수용체 효능제는 본원에 기술한 방법에서 바람직한 치료 기간 동안 공-투여된다. 일부 실시양태에서, NS5B 억제제 화합물, 인터페론 α 및 인터페론- γ 는 본원에 기술된 방법에서 바람직한 치료기간 동안 공-투여된다.
- [0397] 일부 실시양태는 환자에서 HCV 감염의 치료에 효과적인 양의 제I형 또는 제III형 인터페론 수용체 효능제, 제II형 인터페론 수용체 효능제, 및 NS5B 억제제 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태는 환자에서 HCV 감염의 치료시 유효량의 IFN- α , IFN- γ 및 NS5B 억제제 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태는 환자에서 HCV 감염의 치료시 유효량의 컨센서스 IFN- α , IFN- γ 및 NS5B 억제제 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.
- [0398] 일반적으로, 실시양태의 방법에서 사용하기에 적합한 컨센서스 인터페론(C1FN) 및 IFN- γ 는 $1\mu\text{g}$ C1FN : $10\mu\text{g}$ IFN- γ 의 용량비로 제공되며, 여기서, C1FN 및 IFN- γ 둘다는 PEG화되지 않고 글리코실화되지 않은 중이다.
- [0399] 실시양태는 환자에게 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적인 기간 동안, INFERGEN®의 투여량당 약물 약 $1\mu\text{g}$ 내지

약 30 μ g의 양을 함유하는 INFERGEN[®]의 용량을 연속적으로 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 일당 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로, 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 일당 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여하는 약 10 μ g 내지 약 300 μ g의 약물/IFN- γ 의 투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 HCV 감염의 치료시 유효량의 INFERGEN[®] 컨센서스 IFN- α 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 상기 기술한 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0400] 다른 실시양태는 환자에게 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, INFERGEN[®]의 투여량 당 약 1 μ g 내지 약 9 μ g의 약물의 양을 피하에 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 일당 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로, 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 일당 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여하는 약 10 μ g 내지 약 100 μ g의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 바이러스 감염 치료시 유효량의 INFERGEN[®] 컨센서스 IFN- α 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0401] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 1 μ g의 약물/INFERGEN[®]의 투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®]의 용량을 피하에 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 일당 거의 연속적으로 또는 연속적으로, 약 10 μ g 내지 약 50 μ g의 약물/IFN- γ 의 투여량의 양을 함유하는 용량을, 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 일당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여하는 약 10 μ g 내지 약 50 μ g의 약물/IFN- γ 의 투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 INFERGEN[®] 컨센서스 IFN- α 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0402] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 9 μ g의 약물/INFERGEN[®]의 투여량을 함유하는 용량의 INFERGEN[®]을 피하에 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 일당 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로, 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 일당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여하는 약 90 μ g 내지 약 100 μ g의 약물/IFN- γ 의 투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 INFERGEN[®] 컨센서스 IFN- α 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0403] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 30 μ g의 약물/INFERGEN[®]의 투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®]의 용량을 피하에 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 일당 거의 연속적으로 또는 연속적으로, 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 일당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여하는 약 200 μ g 내지 약 300 μ g의 약물/IFN- γ 의 투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 INFERGEN[®] 컨센서스 IFN- α 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 위에서 기술한 방법중 어느 것을 제공한다.

[0404] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 4 μ g 내지 약 60 μ g의 CIFN 아미노산 중량/PEG-CIFN의 투여량의 양을 함유하는 PEG화된 컨센서스 IFN- α (PEG-CIFN)의 용량을 피하로 1회/주, 격주, 3회/월 또는 매월에, 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주로 피하 투여되거나, 거의 연속적으로 또는 연속적으로 투여된 분할된 투여량으로 약 30 μ g 내지 약 1,000 μ g의 약물/주의 양을 함유하는 IFN- γ 의 총 주당 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 PEG화된 컨센서스 IFN- α 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 위에서 기술한 방법중 어느 것을 제공한다.

[0405] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 18 μ g 내지 약 24 μ g의 CIFN 아미노산 중량/PEG-CIFN의 투여량의 양을 함유하는 PEG화된 컨센서스 IFN- α (PEG-CIFN)의 용량을 피하로 1회/주, 격주, 3회/월 또는 매월에, 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주 또는 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로, 피하 투여된 분할된 투여량으로 약 100 μ g 내지 약 300 μ g의 약물/주의 양을 함유하는 총 주당 용량의 IFN- γ 와 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 PEG화된 컨센서스 IFN- α 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0406] 일반적으로, 실시양태의 방법에서 사용하기에 적합한 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c 및 IFN- γ 의 유효량은 1 밀리언

단위(MU) IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c : 30 μ g 의 IFN- γ 의 용량비로 제공되며, 여기서, IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c 및 IFN- γ 둘다는 PEG화되지 않고 글리코실화되지 않은 종이다.

[0407] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 1 MU 내지 약 20 MU의 약물/IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c의 투여량의 양을 함유하는 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c의 용량을 피하에 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로, 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로, 피하 투여되는 약 30 μ g 내지 약 600 μ g의 약물/IFN- γ 의 투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0408] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 3 MU의 약물/IFN- α 2a, 2b 또는 2c의 투여량의 양을 함유하는 IFN- α 2a, 2b 또는 2c의 용량을 피하에 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로, 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여되는 약 100 μ g의 약물/IFN- γ 의 투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0409] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 10 MU의 약물/IFN- α 2a, 2b 또는 2c의 투여량의 양을 함유하는 IFN- α 2a, 2b 또는 2c의 용량을 피하에 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로, 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여되는 약 300 μ g의 약물/IFN- γ 의 투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 IFN- α 2a 또는 2b 또는 2c 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0410] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 90 μ g 내지 약 360 μ g의 약물/PEGASYS®의 투여량의 양을 함유하는 PEGASYS®의 용량을 피하에 1회/주, 격주, 3회/월 또는 매달, 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주로 분할된 투여량으로 피하 투여되거나, 거의 연속적으로 또는 연속적으로 투여되는 약 30 μ g 내지 약 1,000 μ g의 약물/주의 양을 함유하는 IFN- γ 의 총 주당 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 PEGASYS®PEG화된 IFN- α 2a 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0411] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 180 μ g의 약물/PEGASYS®의 투여량의 양을 함유하는 PEGASYS®의 용량을 피하에 1회/일, 격일, 3회/월 또는 매월, 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주로 분할된 투여량으로 피하 투여되거나, 거의 연속적으로 또는 연속적으로 투여된 약 100 μ g 내지 약 300 μ g의 약물/주의 양을 함유하는 IFN- γ 의 총 주당 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 PEGASYS®PEG화된 IFN- α 2a 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0412] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 0.75 μ g 내지 약 3.0 μ g의 약물/체중 kg/PEG-INTRON®의 투여량의 양을 함유하는 PEG-INTRON®의 용량을 피하에 1회/주, 격주, 3회/월 또는 매월, 1회/일, 격일, 3회/주 또는 2회/주로 분할된 투여량으로 피하 투여되거나, 거의 연속적으로 또는 연속적으로 투여되는 약 30 μ g 내지 약 1,000 μ g의 약물/주의 양을 함유하는 IFN- γ 의 총 주당 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 PEG-INTRON®PEG화된 IFN- α 2b 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0413] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 1.5 μ g의 약물/체중 kg/PEG-INTRON®의 투여량의 양을 함유하는 PEG-INTRON®의 용량을 피하에 1회/주, 격주, 3회/월 또는 매월, 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주로 분할된 투여량으로 피하 투여되거나, 거의 연속적으로 또는 연속적으로 투여되는 약 100 μ g 내지 약 300 μ g의 약물/주의 양을 함유하는 IFN- γ 의 총 주당 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 PEG-INTRON®PEG화된 IFN- α 2b 및 IFN- γ 를 사용하도록 변형된 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공한다.

- [0414] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 1회/일 또는 3회/주로 피하 투여하는 9 μ g의 INFERGEN[®] 컨센서스 IFN- α 및 1회/일로 경구 투여되는 리바비린의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료 요법의 기간은 48주이다. 당해 양태에서, 리바비린은, 체중이 75 kg 미만인 개체의 경우 1000mg, 및 체중이 75 kg 이상인 개체의 경우 1200mg의 양으로 투여된다.
- [0415] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 1회/일 또는 3회/주로 피하 투여된 9 μ g의 INFERGEN[®] 컨센서스 IFN- α ; 3회/주로 피하 투여된 50 μ g의 Actimmune[®] 사람 IFN- γ 1b; 및 경구로 4회/일 투여된 리바비린의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다. 당해 양태에서, 리바비린은, 체중이 75kg 미만인 개인의 경우 1000 mg의 양으로, 및 체중이 75kg 이상인 개인의 경우 1200 mg의 양으로 투여된다.
- [0416] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 4회/일 또는 3회/주로 피하 투여된 9 μ g의 INFERGEN[®] 컨센서스 IFN- α ; 및 3회/주로 피하 투여된 100 μ g의 Actimmune[®] 사람 IFN- γ 1b의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다. 당해 실시양태에서, 리바비린은 체중 75kg 미만인 개체에게 1000mg의 양으로, 및 체중 75kg 이상인 개체에게 1200mg의 양으로 투여된다.
- [0417] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 4회/일 또는 3회/주로 피하 투여된 9 μ g의 INFERGEN[®] 컨센서스 IFN- α ; 및 3회/주로 피하 투여된 50 μ g의 Actimmune[®] 사람 IFN- γ 1b의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다.
- [0418] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 4회/일 또는 3회/주로 피하 투여된 9 μ g의 INFERGEN[®] 컨센서스 IFN- α ; 및 3회/주로 피하 투여된 100 μ g의 Actimmune[®] 사람 IFN- γ 1b의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다.
- [0419] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 4회/일 또는 3회/주로 피하 투여된 9mg의 INFERGEN[®] 컨센서스 IFN- α ; 및 3회/주로 피하 투여된 25 μ g의 Actimmune[®] 인간 IFN- γ 1b; 및 4회/일로 경구 투여된 리바비린의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다. 당해 실시양태에서, 리바비린은, 체중이 75kg 미만인 개체의 경우 1000 mg의 양으로, 및 체중이 75kg 이상인 개체의 경우 1200 mg의 양으로 투여된다.
- [0420] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 4회/일 또는 3회/주로 피하 투여된 9 μ g의 INFERGEN[®] 컨센서스 IFN- α ; 3회/주로 피하 투여된 200 μ g의 Actimmune[®] 사람 IFN- γ 1b; 및 4회/일로 경구 투여된 리바비린의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다. 당해 양태에서, 리바비린은, 체중이 75kg 미만인 개체의 경우 1000 mg의 양으로, 및 체중이 75kg 이상인 개체의 경우 1200 mg의 양으로 투여된다.
- [0421] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 4회/일 또는 3회/주로 피하 투여된 9 μ g의 INFERGEN[®] 컨센서스 IFN- α ; 및 3회/주로 피하 투여된 25 μ g의 Actimmune[®] 사람 IFN- γ 1b의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다.
- [0422] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 4회/일 또는 3회/주로 피하 투여된 9 μ g의 INFERGEN[®] 컨센서스 IFN- α ; 및 3회/주로 피하 투여된 200 μ g의 Actimmune[®] 인간 IFN- γ 1b의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다.
- [0423] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 매 10일 또는 4회/주로 피하 투여된 100 μ g의 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α , 및 4회/일로 경구 투여된 리바비린의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다. 당해 실시양태에서, 리바비린은, 체중이 75kg 미만인 개체의 경우 1000 mg의 양으로, 및 체중이 75kg 이상인 개체의 경우 1200 mg의 양으로 투여된다.
- [0424] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 매 10일 또는 4회/주로 피하 투여된 100 μ g의 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α ; 3회/주 피하 투여된 50 μ g의 Actimmune[®] 사람 IFN- γ 1b; 및 4회/일

로 경구 투여된 리바비린의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다. 당해 실시양태에서, 리바비린은, 체중이 75kg 미만인 개체의 경우 1000 mg의 양으로, 및 체중이 75kg 이상인 개체의 경우 1200 mg의 양으로 투여된다.

[0425] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 매 10일 또는 4회/주로 피하 투여된 100 μ g의 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α ; 3회/주로 피하 투여된 100 μ g의 Actimmune[®] 사람 IFN- γ 1b; 및 4회/일로 경구 투여된 리바비린의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다. 당해 실시양태에서, 리바비린은, 체중이 75kg 미만인 개체의 경우 1000 mg의 양으로, 및 체중이 75kg 이상인 개체의 경우 1200 mg의 양으로 투여된다.

[0426] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 매 10일 또는 4회/주로 피하 투여된 100 μ g의 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α ; 및 3회/주로 피하 투여된 50 μ g의 Actimmune[®] 인간 IFN- γ 1b의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다.

[0427] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 매 10일 또는 4회/주로 피하 투여된 100 μ g의 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α ; 및 3회/주 피하 투여된 100 μ g의 Actimmune[®] 인간 IFN- γ 1b의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다.

[0428] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 매 10일 또는 4회/주로 피하 투여된 150 μ g의 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α ; 및 4회/일로 경구 투여된 리바비린의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다. 당해 실시양태에서, 리바비린은, 체중이 75kg 미만인 개인의 경우 1000 mg의 양으로, 및 체중이 75kg 이상인 개인의 경우 1200 mg의 양으로 투여된다.

[0429] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 매 10일 또는 4회/주로 피하 투여된 150 μ g의 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α ; 3회/주로 피하 투여된 50 μ g의 Actimmune[®] 사람 IFN- γ 1b; 및 4회/일로 경구 투여된 리바비린의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다. 당해 실시양태에서, 리바비린은, 체중이 75kg 미만인 개인의 경우 1000 mg의 양으로, 및 체중이 75kg 이상인 개인의 경우 1200 mg의 양으로 투여된다.

[0430] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 매 10일 또는 4회/주로 피하 투여된 150 μ g의 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α ; 3회/주로 피하 투여된 100 μ g의 Actimmune[®] 사람 IFN- γ 1b; 및 4회/일로 경구 투여된 리바비린의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다. 당해 실시양태에서, 리바비린은, 체중이 75kg 미만인 개체의 경우 1000 mg의 양으로, 및 체중이 75kg 이상인 개체의 경우 1200 mg의 양으로 투여된다.

[0431] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 매 10일 또는 4회/주로 피하 투여된 150 μ g의 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α ; 및 3회/주로 피하 투여된 50 μ g의 Actimmune[®] 인간 IFN- γ 1b의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다.

[0432] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 매 10일 또는 4회/주로 피하 투여된 150 μ g의 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α ; 및 3회/주로 피하 투여된 100 μ g의 Actimmune[®] 인간 IFN- γ 1b의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다.

[0433] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 매 10일 또는 4회/주로 피하 투여된 200 μ g의 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α ; 및 4회/일로 경구 투여된 리바비린의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다. 당해 실시양태에서, 리바비린은, 체중이 75kg 미만인 개체의 경우 1000 mg의 양으로, 및 체중이 75kg 이상인 개체의 경우 1200 mg의 양으로 투여된다.

- [0434] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 매 10일 또는 4회/주로 피하 투여된 200 μ g의 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α ; 3회/주로 피하 투여된 50 μ g의 Actimmune[®] 사람 IFN- γ 1b; 및 4회/일로 경구 투여된 리바비린의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다. 당해 양태에서, 리바비린은, 체중이 75kg 미만인 개체의 경우 1000 mg의 양으로, 및 체중이 75kg 이상인 개체의 경우 1200 mg의 양으로 투여된다.
- [0435] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 매 10일 또는 4회/주로 피하 투여된 200 μ g의 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α ; 3회/주로 피하 투여된 100 μ g의 Actimmune[®] 사람 IFN- γ 1b; 및 4회/일로 경구 투여된 리바비린의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다. 당해 양태에서, 리바비린은, 체중이 75kg 미만인 개체의 경우 1000 mg의 양으로, 및 체중이 75kg 이상인 개체의 경우 1200 mg의 양으로 투여된다.
- [0436] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 매 10일 또는 4회/주로 피하 투여된 200 μ g의 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α ; 및 3회/주로 피하 투여된 50 μ g의 Actimmune[®] 사람 IFN- γ 1b의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다.
- [0437] 하나의 실시양태는 HCV 감염된 개체에게 유효량의 NS5B 억제제; 및 매 10일 또는 4회/주로 피하 투여된 200 μ g의 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α ; 및 3회/주로 피하 투여된 100 μ g의 Actimmune[®] 사람 IFN- γ 1b의 섭생을 투여함을 포함하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 치료요법의 기간은 48주이다.
- [0438] NS5B 억제제, 제I형 인터페론 수용체 효능제(예를 들면, IFN- α) 및 제II형 인터페론 수용체 효능제(예를 들면, IFN- γ)를 투여함을 포함하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 유효량의 TNF- α 길항제(예를 들면, 피르페니돈 및 피르페니돈 유사체외의 TNF- α 길항제)를 투여함에 의해 증진될 수 있다. 예시적으로 이러한 조합 치료요법에 사용하기에 적합한 비-제한적인 TNF- α 길항제는 ENBREL[®], REMICADE[®] 및 HUMIRA[™]를 포함한다.
- [0439] 하나의 실시양태는 환자에게 약 0.1 μ g 내지 약 23 mg/투여량, 약 0.1 μ g 내지 약 1 μ g, 약 1 μ g 내지 약 10 μ g, 약 10 μ g 내지 약 100 μ g, 약 100 μ g 내지 약 1 mg, 약 1 mg 내지 약 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 15 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg 또는 약 20 mg 내지 약 23 mg의 양의 ENBREL[®]을 함유하는 ENBREL[®] 용량을 4회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 격월 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 목적한 치료 기간 동안 피하 투여함을 포함하여, 환자에서 HCV 감염의 치료시 유효량의 ENBREL[®], 유효량의 IFN- α , 유효량의 IFN- γ 및 유효량의 NS5B 억제제를 사용하는 방법을 제공한다.
- [0440] 하나의 실시양태는 환자에게 약 0.1 mg/kg 내지 약 4.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 1.0 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg, 약 2.0 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg, 약 2.5 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg, 약 3.0 mg/kg 내지 약 3.5 mg/kg, 약 3.5 mg/kg 내지 약 4.0 mg/kg 또는 약 4.0 mg/kg 내지 약 4.5 mg/kg/투여량의 REMICADE[®]의 양을 함유하는 REMICADE[®]의 용량을 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 격월 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로, 목적한 치료 기간 동안 정맥내 투여함을 포함하여, 환자에서 HCV 감염의 치료시 유효량의 REMICADE[®], 유효량의 IFN- α , 유효량의 IFN- γ 및 유효량의 NS5B 억제제를 사용하는 방법을 제공한다.
- [0441] 하나의 실시양태는 환자에게 약 0.1 μ g 내지 약 35 mg, 약 0.1 μ g 내지 약 1 μ g, 약 1 μ g 내지 약 10 μ g, 약 10 μ g 내지 약 100 μ g, 약 100 μ g 내지 약 1 mg, 약 1 mg 내지 약 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 15 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 30 mg 또는 약 30 mg 내지 약 35 mg/투여량의 HUMIRA[™]의 양을 함유하는 HUMIRA[™]의 용량을 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 격월 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로, 목적한 치료기간 동안 피하 투여함을 포함하여, 환자에서 HCV 감염의 치료시 유효량의 HUMIRA[™], 유효량의 IFN- α , 유효량의 IFN- γ 및 유효량의 NS5B 억제제를 사용하는 방법을 제공한다.
- [0442] 피르페니돈을 사용한 조합 치료요법

- [0443] 많은 실시양태에서, 위에서 기술한 바와 같은 NS5B 억제제 화합물, 및 유효량의 피르페니돈 또는 피르페니돈 유사체를 투여함을 포함하는 조합 치료요법에 대한 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, NS5B 억제제 화합물, 하나 이상의 인터페론 수용체 효능제(들), 및 피르페니돈 또는 피르페니돈 유사체는 양태들의 치료 방법에서 공-투여된다. 특정 실시양태에서, NS5B 억제제 화합물, 제I형 인터페론 수용체 효능제, 및 피르페니돈(또는 피르페니돈 유사체)는 공-투여된다. 다른 실시양태에서, NS5B 억제제 화합물, 제I형 인터페론 수용체 효능제, 제II형 인터페론 수용체 효능제, 및 피르페니돈(또는 피르페니돈 유사체)은 공-투여된다. 본원에서 사용하기에 적합한 제I형 인터페론 수용체 효능제는 특정의 IFN- α , 예를 들면, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파콘-1, 및 PEG화된 IFN- α , 예를 들면, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, 및 PEG화된 컨센서스 인터페론, 예를 들면, 모노PEG(30 kD, 선형)-화된 컨센서스 인터페론을 포함한다. 본원에서 사용하기에 적합한 제II형 인터페론 수용체 효능제는 특정의 IFN- γ 를 포함한다.
- [0444] 피르페니돈 또는 피르페니돈 유사체는 1회/월, 2회/월, 3회/월, 1회/주, 2회/주, 3회/주, 4회/주, 5회/주, 6회/주, 매일 또는 1회/일 내지 5회/일 범위의 분할된 1일 투여량으로 약 1 일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1 개월 내지 약 2 개월, 약 2 개월 내지 약 4 개월, 약 4 개월 내지 약 6 개월, 약 6 개월 내지 약 8 개월, 약 8 개월 내지 약 1 년, 약 1 년 내지 약 2 년 또는 약 2 년 내지 약 4 년 또는 그 이상의 범위의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.
- [0445] 유효량의 피르페니돈 또는 특수 피르페니돈 유사체는 1 내지 5회 분할된 투여량/일로 경구 투여된, 약 5 mg/kg/일 내지 약 125 mg/kg/일 범위의 체중에 기초한 용량 또는 약 400 mg 내지 약 3600 mg/일 또는 약 800 mg 내지 약 2400 mg/일 또는 약 1000 mg 내지 약 1800 mg/일 또는 약 1200 mg 내지 약 1600 mg/일의 고정 용량을 포함한다. 섬유증 질환의 치료에 사용하기 적합한 피르페니돈 및 특수 피르페니돈 유사체의 다른 투여량 및 제형은 미국 특허 제5,310,562호; 제5,518,729호; 제5,716,632호; 및 제6,090,822호에 기술되어 있다.
- [0446] 하나의 실시양태는 치료학적 유효량의 피르페니돈 또는 피르페니돈 유사체를 NS5B 억제제 화합물 치료의 목적한 과정의 기간 동안 공-투여하는 것을 포함하도록 변형된 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공한다.
- [0447] TNF- α 길항제와의 조합 치료요법
- [0448] 많은 실시양태에서, 방법은 HCV 감염 치료용 조합 치료 요법에서, 유효량의 위에서 기술한 바와 같은 NS5B 억제제 화합물 및 유효량의 TNF- α 길항제를 투여함을 포함하는 조합 치료요법을 제공한다.
- [0449] TNF- α 길항제의 유효량은 0.1 μ g 내지 40 mg/투여량, 예를 들면, 약 0.1 μ g 내지 약 0.5 μ g/투여량, 약 0.5 μ g 내지 약 1.0 μ g/투여량, 약 1.0 μ g/투여량 내지 약 5.0 μ g/투여량, 약 5.0 μ g 내지 약 10 μ g/투여량, 약 10 μ g 내지 약 20 μ g/투여량, 약 20 μ g/투여량 내지 약 30 μ g/투여량, 약 30 μ g/투여량 내지 약 40 μ g/투여량, 약 40 μ g/투여량 내지 약 50 μ g/투여량, 약 50 μ g/투여량 내지 약 60 μ g/투여량, 약 60 μ g/투여량 내지 약 70 μ g/투여량, 약 70 μ g 내지 약 80 μ g/투여량, 약 80 μ g/투여량 내지 약 100 μ g/투여량, 약 100 μ g 내지 약 150 μ g/투여량, 약 150 μ g 내지 약 200 μ g/투여량, 약 200 μ g/투여량 내지 약 250 μ g/투여량, 약 250 μ g 내지 약 300 μ g/투여량, 약 300 μ g 내지 약 400 μ g/투여량, 약 400 μ g 내지 약 500 μ g/투여량, 약 500 μ g 내지 약 600 μ g/투여량, 약 600 μ g 내지 약 700 μ g/투여량, 약 700 μ g 내지 약 800 μ g/투여량, 약 800 μ g 내지 약 900 μ g/투여량, 약 900 μ g 내지 약 1000 μ g/투여량, 약 1 mg 내지 약 10 mg/투여량, 약 10 mg 내지 약 15 mg/투여량, 약 15 mg 내지 약 20 mg/투여량, 약 20 mg 내지 약 25 mg/투여량, 약 25 mg 내지 약 30 mg/투여량, 약 30 mg 내지 약 35 mg/투여량 또는 약 35 mg 내지 약 40 mg/투여량의 범위이다.
- [0450] 일부 실시양태에서, 유효량의 a TNF- α 길항제는 mg/체중 kg으로 나타낸다. 당해 양태에서, TNF- α 길항제의 유효량은 약 0.1 mg/체중 kg 내지 약 10 mg/체중 kg, 예를 들면, 약 0.1 mg/체중 kg 내지 약 0.5 mg/체중 kg, 약 0.5 mg/체중 kg 내지 약 1.0 mg/체중 kg, 약 1.0 mg/체중 kg 내지 약 2.5 mg/체중 kg, 약 2.5 mg/체중 kg 내지 약 5.0 mg/체중 kg, 약 5.0 mg/체중 kg 내지 약 7.5 mg/체중 kg 또는 약 7.5 mg/체중 kg 내지 약 10 mg/체중 kg이다.
- [0451] 많은 실시양태에서, TNF- α 길항제는 약 1일 내지 약 7일 또는 약 1주 내지 약 2주 또는 약 2주 내지 약 3주 또는 약 3주 내지 약 4주 또는 약 1개월 내지 약 2개월 또는 약 3개월 내지 약 4개월 또는 약 4개월 내지 약 6개월 또는 약 6개월 내지 약 8개월 또는 약 8개월 내지 약 12개월 또는 적어도 1년의 기간 동안 투여되며, 보다 더 긴 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. TNF- α 길항제는 3회/일, 2회/일, 1회/일, 격일, 2회/주, 3회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매일, 거의 연속적으로 또는 연속적으로 투여된다.
- [0452] 많은 실시양태에서, 다중 투여량의 TNF- α 길항제가 투여된다. 예를 들면, TNF- α 길항제는 1회/월, 2회/월, 3

회/월, 격주(qow), 1회/주(qw), 2회/주(biw), 3회/주(tiw), 4회/주, 5회/주, 6회/주, 격일(qod), 매일(qd), 2회/일(bid) 또는 3회/일(tid)로, 거의 연속적으로 또는 연속적으로, 약 1 일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1 개월 내지 약 2 개월, 약 2 개월 내지 약 4 개월, 약 4 개월 내지 약 6 개월, 약 6 개월 내지 약 8 개월, 약 8 개월 내지 약 1 년, 약 1 년 내지 약 2 년 또는 약 2 년 내지 약 4 년 또는 그 이상의 범위의 기간에 걸쳐 투여된다.

[0453] TNF- α 길항제 및 NS5B 억제제는 일반적으로 별개의 제형으로 투여된다. TNF- α 길항제 및 NS5B 억제제는 실질적으로 동시에 또는 서로 약 30분, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 8 시간, 약 16 시간, 약 24 시간, 약 36 시간, 약 72 시간, 약 4일, 약 7일 또는 약 2주 내에 투여될 수 있다.

[0454] 하나의 실시양태는 환자에게 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg/투여량의 TNF- α 길항제의 양을 함유하는 TNF- α 길항제의 용량을 1회/일, 격일, 3회/주 또는 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 피하 투여함을 포함하여, 환자에서 HCV 감염의 치료시 유효량의 TNF- α 길항제 및 유효량의 NS5B 억제제를 사용하는 방법을 제공한다.

[0455] 하나의 실시양태는 약 0.1 μ g 내지 약 23 mg/투여량, 약 0.1 μ g 내지 약 1 μ g, 약 1 μ g 내지 약 10 μ g, 약 10 μ g 내지 약 100 μ g, 약 100 μ g 내지 약 1 mg, 약 1 mg 내지 약 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 15 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg 또는 약 20 mg 내지 약 23 mg의 ENBREL[®]의 양을 함유하는 ENBREL[®]의 용량을 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매일 또는 격월 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로, NS5B 억제제 화합물의 목적한 치료 기간 동안 피하 투여함을 포함하여, 환자에서 HCV 감염의 치료시 유효량의 ENBREL[®] 및 유효량의 NS5B 억제제를 사용하는 방법을 제공한다.

[0456] 하나의 실시양태는 환자에게 약 0.1 mg/kg 내지 약 4.5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 1.0 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg, 약 2.0 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg, 약 2.5 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg, 약 3.0 mg/kg 내지 약 3.5 mg/kg, 약 3.5 mg/kg 내지 약 4.0 mg/kg 또는 약 4.0 mg/kg 내지 약 4.5 mg/kg/투여량의 REMICADE[®]의 양을 함유하는 REMICADE[®]의 용량을 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매일 또는 격월 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 투여함을 포함하여, 환자에서 HCV 감염의 치료시 유효량의 REMICADE[®] 및 유효량의 NS5B 억제제를 사용하는 방법을 제공한다.

[0457] 하나의 실시양태는 환자에게 약 0.1 μ g 내지 약 35 mg, 약 0.1 μ g 내지 약 1 μ g, 약 1 μ g 내지 약 10 μ g, 약 10 μ g 내지 약 100 μ g, 약 100 μ g 내지 약 1 mg, 약 1 mg 내지 약 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 15 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 30 mg 또는 약 30 mg 내지 약 35 mg/투여량의 HUMIRA[™]의 양을 함유하는 HUMIRA[™]의 용량을 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매일 또는 격월 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 투여함을 포함하여, 환자에서 HCV 감염의 치료시 유효량의 HUMIRA[™] 및 유효량의 NS5B 억제제를 사용하는 방법을 제공한다.

[0458] 티모신- α 와의 조합 치료요법

[0459] 많은 실시양태에서, HCV 감염의 치료를 위한 조합 치료요법에서, 위에서 기술한 바와 같은 유효량의 NS5B 억제제 화합물, 및 유효량의 티모신- α 를 투여함을 포함하는 조합 치료요법을 위한 방법을 제공한다.

[0460] 티모신- α 의 유효량은 약 0.5 mg 내지 약 5 mg, 예를 들면, 약 0.5 mg 내지 약 1.0 mg, 약 1.0 mg 내지 약 1.5 mg, 약 1.5 mg 내지 약 2.0 mg, 약 2.0 mg 내지 약 2.5 mg, 약 2.5 mg 내지 약 3.0 mg, 약 3.0 mg 내지 약 3.5 mg, 약 3.5 mg 내지 약 4.0 mg, 약 4.0 mg 내지 약 4.5 mg 또는 약 4.5 mg 내지 약 5.0 mg의 범위이다. 특수 양태에서, 티모신- α 는 1.0 mg 또는 1.6 mg의 양을 함유하는 용량으로 투여된다.

[0461] 하나의 실시양태는 환자에게 약 1.0 mg 내지 약 1.6 mg/투여량의 양을 함유하는 ZADAXIN[™] 용량을, 2회/주로 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 피하 투여함을 포함하여, 환자에서 HCV 감염의 치료시 유효량의 ZADAXIN[™] 티모신- α 및 유효량의 NS5B 억제제를 사용하는 방법을 제공한다.

[0462] TNF- α 길항제 및 인터페론을 사용한 조합 치료요법

- [0463] 일부 실시양태는 유효량의 NS5B 억제제, 및 유효량의 TNF- α 길항제, 및 유효량의 하나 이상의 인터페론을 투여함을 포함하여, HCV 감염된 개체에서 HCV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0464] 하나의 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 10 μ g 내지 약 300 μ g의 약물/투여량의 IFN- γ 의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 피하에 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로, 1회/일, 격일, 3회/주 또는 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여되는 0.1 μ g 내지 약 40 mg/투여량의 TNF- α 길항제의 양을 함유하는 TNF- α 길항제의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 HCV 감염의 치료시 유효량의 IFN- γ 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 상기 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.
- [0465] 하나의 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 10 μ g 내지 약 100 μ g의 약물/투여량의 IFN- γ 의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 피하에 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로, 1회/일, 격일, 3회/주 또는 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여되는 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg/투여량의 TNF- α 길항제의 양을 함유하는 TNF- α 길항제의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 HCV 감염의 치료시 유효량의 IFN- γ 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.
- [0466] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 30 μ g 내지 약 1,000 μ g의 약물/주의 양을 함유하는 IFN- γ 의 총 주당 용량을 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주로 피하 투여되거나, 거의 연속적으로 또는 연속적으로 투여된 분할된 투여량으로, 1회/일, 격일, 3회/주 또는 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여된 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg/투여량의 TNF- α 길항제의 양을 함유하는 TNF- α 길항제의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 HCV 감염의 치료시 유효량의 IFN- γ 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.
- [0467] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 100 μ g 내지 약 300 μ g의 약물/주의 양을 함유하는 IFN- γ 의 총 주당 용량을 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주로 피하 투여되거나 거의 연속적으로 또는 연속적으로 투여되는 분할된 투여량으로, 1회/일, 격일, 3회/주 또는 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여되는 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg/투여량의 TNF- α 길항제의 양을 함유하는 TNF- α 길항제의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 IFN- γ 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.
- [0468] 하나의 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 환자에게 약 1 μ g 내지 약 30 μ g의 약물/투여량의 INFERGEN®의 양을 함유하는 INFERGEN®의 용량을 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하에, 1회/일, 격일, 3회/주 또는 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여되는 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg/투여량의 TNF- α 길항제의 양을 함유하는 TNF- α 길항제의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 HCV 감염의 치료시 유효량의 INFERGEN® 컨센서스 IFN- α 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.
- [0469] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 1 μ g 내지 약 9 μ g의 약물/투여량의 INFERGEN®의 양을 함유하는 INFERGEN®의 용량을 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주, 1회/주, 격주, 3회/월, 매월 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하에, 1회/일, 격일, 3회/주 또는 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여된 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg/투여량의 TNF- α 길항제의 양을 함유하는 TNF- α 길항제의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 HCV 감염의 치료시 유효량의 INFERGEN® 컨센서스 IFN- α 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.
- [0470] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 4 μ g 내지 약 60 μ g의 C1FN 아미노 산 중량/투여량의 PEG-C1FN의 양을 함유하는 PEG화된 컨센서스 IFN- α (PEG-C1FN)의 용량을 1회/주, 격주, 3회/월 또는 매월 피하에, 1회/일, 격일, 3회/주 또는 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여된 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg/투여량의 TNF- α 길항제의 양을 함유하는 TNF- α 길항제의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 PEG화된 컨센서스 IFN- α 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.
- [0471] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 18 μ g 내지 약 24 μ g의 C1FN 아미노 산 중량/투여량의 PEG-C1FN의 양을 함유하는 PEG화된 컨센서스 IFN- α (PEG-C1FN)의 용량을 1회/주,

격주, 3회/월 또는 매월 피하에, 1회/일, 격일, 3회/주 또는 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여된 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg/투여량의 TNF- α 길항제의 양을 함유하는 TNF- α 길항제의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 PEG화된 컨센서스 IFN- α 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0472] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 1MU 내지 약 20MU의 약물/투여량의 IFN- α 2a, 2b 또는 2c의 양을 함유하는 IFN- α 2a, 2b 또는 2c의 용량을 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주 또는 일당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하에, 1회/일, 격일, 3회/주 또는 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여된 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg/투여량의 TNF- α 길항제의 양을 함유하는 TNF- α 길항제의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 IFN- α 2a, 2b 또는 2c 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0473] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 3MU의 약물/투여량의 IFN- α 2a, 2b 또는 2c의 양을 함유하는 IFN- α 2a, 2b 또는 2c의 용량을 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주 또는 일당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하로, 1회/일, 격일, 3회/주 또는 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여된 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg/투여량의 TNF- α 길항제의 양을 함유하는 TNF- α 길항제의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 IFN- α 2a, 2b 또는 2c 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0474] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 10MU의 약물/투여량의 IFN- α 2a, 2b 또는 2c의 양을 함유하는 IFN- α 2a, 2b 또는 2c의 용량을 1회/일, 격일, 3회/주, 2회/주 또는 일당 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 피하로, 1회/일, 격일, 3회/주 또는 2회/주 또는 일 당 실질적으로 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여된 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg/투여량의 TNF- α 길항제의 양을 함유하는 TNF- α 길항제의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 IFN- α 2a, 2b 또는 2c 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0475] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 90 μ g 내지 약 360 μ g의 약물/투여량의 PEGASYS®의 양을 함유하는 PEGASYS®의 용량을 1회/주, 격주, 3회/월 또는 매월 피하로, 1회/일, 격일, 3회/주 또는 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여된 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg/투여량의 TNF- α 길항제의 양을 함유하는 TNF- α 길항제의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 PEGASYS®PEG화된 IFN- α 2a 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0476] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 180 μ g의 약물/투여량의 PEGASYS®의 양을 함유하는 PEGASYS®의 용량을 1회/주, 격주, 3회/월 또는 매월 피하로, 1회/일, 격일, 3회/주 또는 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여된 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg/투여량의 TNF- α 길항제의 양을 함유하는 TNF- α 길항제의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 PEGASYS®PEG화된 IFN- α 2a 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0477] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 0.75 μ g 내지 약 3.0 μ g의 약물/체중 kg/투여량의 PEG-INTRON®의 양을 함유하는 PEG-INTRON®의 용량을 1회/주, 격주, 3회/월 또는 매월 피하에, 1회/일, 격일, 3회/주 또는 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여된 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg/투여량의 TNF- α 길항제의 양을 함유하는 TNF- α 길항제의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 PEG-INTRON®PEG화된 IFN- α 2b 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 위에서 기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0478] 다른 실시양태는 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 환자에게 약 1.5 μ g의 약물/체중 kg/투여량의 PEG-INTRON®의 양을 함유하는 PEG-INTRON®의 용량을 1회/주, 격주, 3회/월 또는 매월 피하로, 1회/일, 격일, 3회/주 또는 2회/주 또는 일 당 거의 연속적으로 또는 연속적으로 피하 투여된 약 0.1 μ g 내지 약 40 mg/투여량의 TNF- α 길항제의 양을 함유하는 TNF- α 길항제의 용량과 함께 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염의 치료시 유효량의 PEG-INTRON®PEG화된 IFN- α 2b 및 유효량의 TNF- α 길항제를 사용하도록 변형된 위에서

기술된 방법 중 어느 것을 제공한다.

[0479] 다른 항바이러스제와의 조합 치료요법

[0480] HCV NS3 헬리카제의 억제제와 같은 기타 제제는 또한 조합 치료요법에 매력적인 약물이며, 본원에 기술된 조합 치료요법에서 사용을 위해 고려된다. HeptazymeTM과 같은 리보자임 및 HCV 단백질 서열에 상보적이고 바이러스 코어 단백질의 발현을 억제하는 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오타이드는 또한 본원에 기술된 조합 치료요법에서 사용하기에 적합하다. NS3 프로테아제의 억제제와 같은 추가의 제제는 조합 치료요법에 매력적인 약물이며, 본원에 기술된 조합 치료요법에서 사용하기 위해 고려된다.

[0481] 일부 실시양태에서, 추가의 항바이러스제(들)은 본원에 기술된 NS5B 억제제 화합물을 사용한 전체 치료 과정 동안 투여되며, 치료 기간의 개시 및 종결은 일치한다. 다른 실시양태에서, 추가의 항바이러스제(들)은 NS5B 억제제 화합물 치료와 겹치는 기간 동안 투여되는데, 예를 들면, 추가의 항바이러스제(들)을 사용한 치료는, NS5B 억제제 화합물 치료가 개시되기 전에 개시하여 NS5B 억제제 화합물 치료가 종결되기 전에 끝나거나; 추가의 항바이러스제(들)을 사용한 치료는, NS5B 억제제 화합물 치료가 개시된 후 개시하여 NS5B 억제제 화합물 치료가 종결된 후 종결되거나; 추가의 항바이러스제(들)을 사용한 치료는 NS5B 억제제 화합물 치료가 개시된 후 개시하여 NS5B 억제제 화합물 치료가 종결되기 전에 종결되거나; 추가의 항바이러스제(들)을 사용한 치료는, NS5B 억제제 화합물 치료가 개시되기 전 개시하여 NS5B 억제제 화합물 치료가 종결된 후 종결된다.

[0482] NS5B 억제제 화합물은 하나 이상의 추가의 항바이러스제와 함께(즉, 별개의 제형으로 동시에; 동일한 제형으로 동시에; 별개의 제형으로 및 약 48시간 내에, 약 36시간 내에, 약 24시간 내에, 약 16시간 내에, 약 12시간 내에, 약 8시간 내에, 약 4시간 내에, 약 2시간 내에, 약 1시간 내에, 약 30분 내에 또는 약 15분 내에 또는 그 이하의 시간내에 투여된다) 투여될 수 있다.

[0483] 비제한적 예로서, IFN- α 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노PEG(30 kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일에 1회 또는 매 10일에 1회 피하 투여함을 포함하는 모노PEG(30 kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 섭생으로 대체할 수 있다.

[0484] 비제한적 예로서, IFN- α 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 150 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노PEG(30 kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일에 1회 또는 매 10일에 1회 피하 투여함을 포함하는 모노PEG(30 kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 섭생으로 대체할 수 있다.

[0485] 비제한적 예로서, IFN- α 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 200 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노PEG(30 kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일에 1회 또는 매 10일에 1회 피하 투여함을 포함하는 모노PEG(30 kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 섭생으로 대체할 수 있다.

[0486] 비제한적 예로서, IFN- α 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 9 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 1회/일 또는 3회/주로 피하 투여함을 포함하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 섭생으로 대체할 수 있다.

[0487] 비제한적 예로서, IFN- α 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 15 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 1회/일 또는 3회/주로 피하 투여함을 포함하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 섭생으로 대체할 수 있다.

[0488] 비제한적 예로서, IFN- γ 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- γ 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 25 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여함을 포함하는 IFN- γ 의 섭생으로 대체할 수 있다.

[0489] 비제한적 예로서, IFN- γ 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- γ 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 50 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용

량을 3회/주로 피하 투여함을 포함하는 IFN- γ 의 섭생으로 대체할 수 있다.

- [0490] 비제한적 예로서, IFN- γ 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- γ 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여함을 포함하는 IFN- γ 의 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0491] 비제한적 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 약 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일당 1회 또는 매 10일 당 1회 피하 투여하고; (b) 약 50 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여함을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0492] 비제한적 예로서, TNF 길항제 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 TNF 길항제 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 (a) 약 25mg의 약물/투여량의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (b) 3mg의 약물/체중 kg/투여량의 양의 인플릭시마브를 0, 2, 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내로, 또는 (c) 40mg의 약물/투여량의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 2주마다 1회씩 정맥내 투여하는 그룹 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 TNF 길항제 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0493] 비제한적 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 약 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 피하 투여하고; (b) 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 이 용량을 3회/주로 피하 투여함을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0494] 비제한적 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 약 150 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 피하 투여하고; (b) 50 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여함을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0495] 비제한적 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 약 150 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 피하 투여하고; (b) 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여함을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0496] 비제한적 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 약 200 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 피하 투여하고; (b) 50 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 이 용량을 3회/주로 피하 투여함을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0497] 비제한적 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 약 200 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 피하 투여하고; (b) 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 이 용량을 3회/주로 피하 투여함을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0498] 비제한적 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 9 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 3회/주 피하 투여하고; (b) 25 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여함을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0499] 비제한적 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 (a) 9 μ g의 약물/투여량

의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여함을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생으로 대체할 수 있다.

- [0509] 비제한적 예로서, IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 15 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 1회/일로 피하 투여하고; (b) 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여함을 포함하는 IFN- α 및 IFN- γ 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0510] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 피하 투여하고; (b) 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0511] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 피하 투여하고; (b) 50 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0512] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 150 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 피하 투여하고; (b) 50 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0513] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 150 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 피하 투여하고; (b) 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0514] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 200 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 피하 투여하고; (b) 50 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0515] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도

변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 200 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 피하 투여하고; (b) 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.

[0516] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 9 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 3회/주로 1회 피하 투여하고; (b) 25 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.

[0517] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 9 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 3회/주로 피하 투여하고; (b) 50 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 이 용량을 3회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.

[0518] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 9 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 3회/주로 피하 투여하고; (b) 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 이 용량을 3회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.

[0519] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 9 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 매일 1회로 피하 투여하고; (b) 25 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.

[0520] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 9 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 매일 1회 피하 투여하고; (b) 50 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.

[0521] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 9 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 매일 1회 피하 투여하고;

(b) 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 2회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.

[0522] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적인 치료 기간 동안, (a) 9 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 3회/주로 1회 피하 투여하고; (b) 25 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.

[0523] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적인 치료 기간 동안, (a) 15 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 3회/주로 피하 투여하고; (b) 25 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.

[0524] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적인 치료 기간 동안, (a) 15 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 3회/주로 피하 투여하고; (b) 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.

[0525] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적인 치료 기간 동안, (a) 15 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 매일 1회 피하 투여하고; (b) 25 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.

[0526] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적인 치료 기간 동안, (a) 15 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 매일 1회 피하 투여하고; (b) 50 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.

[0527] 비제한적 예로서, IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적인 치료 기간 동안, (a) 15 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 매일 1회 피하 투여하고; (b) 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하며; (c) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α , IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.

- [0528] 비제한적 예로서, IFN- α 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노peg(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 피하 투여하고; (b) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0529] 비제한적 예로서, IFN- α 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 150 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노peg(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 피하 투여하고; (b) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0530] 비제한적 예로서, IFN- α 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 200 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 모노peg(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 용량을 1회/주, 매 8일마다 1회 또는 매 10일마다 1회 피하 투여하고; (b) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여함을 포함하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0531] 비제한적 예로서, IFN- α 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 9 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 매일 1회 또는 3회/주로 피하 투여하고; (b) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0532] 비제한적 예로서, IFN- α 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 15 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 INFERGEN[®] 인터페론 알파콘-1의 용량을 매일 1회 또는 3회/주로 피하 투여하고; (b) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- α 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0533] 비제한적 예로서, IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 25 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하고; (b) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0534] 비제한적 예로서, IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 50 μ g의 약물/투여량의 양의 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하고; (b) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg의 양의 인플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.

- [0535] 비제한적 예로서, IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 대상 IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (a) 100 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 IFN- γ 의 용량을 3회/주로 피하 투여하고; (b) (i) 25mg의 양의 에타네르셉트를 2회/주로 피하에, (ii) 3mg의 약물/체중 kg/체중 kg플릭시마브를 0, 2 및 6주 및 이후 매 8주마다 정맥내에, 또는 (iii) 40mg의 양의 아달리무마브를 1회/주 또는 매 격주마다 1회 피하 투여하는 것 중에서 선택된 TNF 길항제의 용량을 투여함을 포함하는 IFN- γ 및 TNF 길항제 조합 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0536] 비제한적 예로서, 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 섭생을 포함하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 180 μ g의 약물/투여량의 양을 함유하는 페그인터페론 알파-2a의 용량을 1회/주로 피하 투여함을 포함하는 페그인터페론 알파-2a의 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0537] 비제한적 예로서, 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 섭생을 포함하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 변형시켜 모노PEG(30kD, 선형)-화된 컨센서스 IFN- α 의 섭생을, NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 1.0 μ g 내지 1.5 μ g의 약물/체중kg/투여량의 양을 함유하는 페그인터페론 알파-2a의 용량을 1회/주 또는 2회/주로 피하 투여함을 포함하는 페그인터페론 알파-2a의 섭생으로 대체할 수 있다.
- [0538] 비제한적 예로서, 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 대상 NS5B 억제제 섭생을 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 400mg, 800mg, 1000mg 또는 1200mg의 약물의 양/일을 함유하는 리바비린의 용량을 경구로, 임의로 하루 당 2회 이상의 분할된 투여량으로 경구 투여함을 포함하도록 대체할 수 있다.
- [0539] 비제한적 예로서, 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 대상 NS5B 억제제 섭생을 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, (i) 체중이 75kg 미만인 환자의 경우 1000mg의 약물의 양/일을 경구로 또는 (ii) 체중이 75kg 이상인 환자의 경우 1200mg의 약물의 양/일을 경구로, 임의로 하루에 2회 이상의 분할된 투여량으로 함유하는 리바비린의 용량을 투여함을 포함하도록 대체할 수 있다.
- [0540] 비제한적 예로서, 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 대상 NS5B 억제제 섭생을 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 0.01mg 내지 0.1mg의 약물/체중 kg/일의 용량을, 임의로 하루에 2회 이상의 분할된 투여량으로 매일 경구 투여함을 포함하는 NS5B 억제제 섭생으로 대체시킬 수 있다.
- [0541] 비제한적 예로서, 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 대상 NS5B 억제제 섭생을 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 0.1mg 내지 1mg의 약물/체중 kg/일의 용량을, 임의로 하루에 2회 이상의 분할된 투여량으로 매일 경구 투여함을 포함하는 NS5B 억제제 섭생으로 대체시킬 수 있다.
- [0542] 비제한적 예로서, 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 대상 NS5B 억제제 섭생을 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 1mg 내지 10mg의 약물/체중 kg의 용량을, 임의로 하루에 2회 이상의 분할된 투여량으로 매일 경구 투여함을 포함하는 NS5B 억제제 섭생으로 대체시킬 수 있다.
- [0543] 비제한적 예로서, 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 대상 NS5B 억제제 섭생을 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안 10mg 내지 100mg의 약물/체중 kg의 용량을, 임의로 하루에 2회 이상의 분할된 투여량으로 매일 경구 투여함을 포함하는 NS5B 억제제 섭생으로 대체시킬 수 있다.
- [0544] 비제한적 예로서, NS3 억제제 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 대상 NS3 억제제 섭생을 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 0.01mg 내지 0.1mg의 약물/체중 kg의 용량을, 임의로 하루에 2회 이상의 분할된 투여량으로 매일 경구 투여함을 포함하는 NS3 억제제 섭생으로 대체시킬 수 있다.
- [0545] 비제한적 예로서, NS3 억제제 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 0.1mg 내지 1mg의 약물/체중 kg의 용량을, 임의로 하루에 2회 이상의 분할된 투여량으로 매일 경구 투여함을 포함하는 NS3 억제제 섭생으로 대체시킬 수 있다.
- [0546] 비제한적 예로서, NS3 억제제 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 1mg 내지 10mg의 약물/체중 kg의 용량을, 임의로 하루에 2회 이상의 분할된 투여량으로 매일 경구 투여함을 포함하는 NS3 억제제 섭생으로 대체시킬 수 있다.
- [0547] 비제한적 예로서, NS3 억제제 섭생을 특징으로 하는 위에서 기술한 방법 중 어느 것도 NS5B 억제제 화합물을 사용한 목적한 치료 기간 동안, 10mg 내지 100mg의 약물/체중 kg의 용량을, 임의로 하루에 2회 이상의 분할된 투여량으로 매일 경구 투여함을 포함하는 NS3 억제제 섭생으로 대체시킬 수 있다.

- [0548] 환자 확인
- [0549] 특정 실시양태에서, HCV 환자의 치료시 사용된 약물 치료요법의 특수 섭생은 환자에서 초기 바이러스 로드(load), HCV 감염의 유전형, 간 조직학 및/또는 환자에서 간 섬유증의 상태와 같이 환자에 의해 나타난 특정 질병 매개변수에 따라 선택된다.
- [0550] 따라서, 일부 실시양태는 48주 동안 치료 실패 환자를 치료하도록 변형시킨, HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공한다.
- [0551] 다른 실시양태는 비-반응자 환자를 치료하도록 변형시킨, HCV에 대한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 환자는 48주 과정의 치료요법을 제공받는다.
- [0552] 다른 실시양태는 재발자 환자를 치료하도록 변형시킨, HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 환자는 48주 과정의 치료요법을 제공받는다.
- [0553] 다른 실시양태는 HCV 유전형 1에 감염된 치료받지 않은 환자를 치료하도록 변형시킨, HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 환자는 48주 과정의 치료요법을 제공받는다.
- [0554] 다른 실시양태는 HCV 유전형 4에 감염된 치료받지 않은 환자를 치료하도록 변형시킨, HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 환자는 48주 과정의 치료요법을 제공받는다.
- [0555] 다른 실시양태는 HCV 유전형 1에 감염된 치료받지 않은 환자를 치료하도록 변형시킨, HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 환자는 2×10^6 HCV 게놈 복제물/혈청 mL의 HCV 바이러스 로드를 언급하는, 높은 바이러스 로드(HVL)을 가지며, 여기서, 환자는 48주 과정의 치료요법을 제공받는다.
- [0556] 하나의 실시양태는 HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 대상 방법은 (1) 3 또는 4의 노텔 점수로 측정된 것으로서 진전되거나 심각한 단계의 간 섬유증을 갖는 환자를 확인하는 단계 및 이후에, (2) 환자에게 대상 방법의 약물 치료요법을 약 24주 내지 약 60주 또는 약 30주 내지 약 1년 또는 약 36주 내지 약 50주 또는 약 40주 내지 약 48주 또는 적어도 약 24주 또는 적어도 약 30주 또는 적어도 약 36주 또는 적어도 약 40주 또는 적어도 약 48주 또는 적어도 약 60주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된다.
- [0557] 하나의 실시양태는 HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 대상 방법은 (1) 3 또는 4의 노텔 점수로 측정된 것으로서 진전되거나 심각한 단계의 간 섬유증을 갖는 환자를 확인하는 단계 및 이후에, (2) 환자에게 대상 방법의 약물 치료요법을 약 40주 내지 약 50주 또는 약 48주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된다.
- [0558] 다른 실시양태는 HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 대상 방법은 (1) HCV 유전형 1에 감염되고 사람 혈청 mL당 2백만 이상의 바이러스 게놈 복제물의 초기 바이러스 로드를 가진 환자를 확인하는 단계 및 이후에, (2) 환자에게 대상 방법의 약물 치료요법을 약 24주 내지 약 60주 또는 약 30주 내지 약 1년 또는 약 36주 내지 약 50주 또는 약 40주 내지 약 48주 또는 적어도 약 24주 또는 적어도 약 30주 또는 적어도 약 36주 또는 적어도 약 40주 또는 적어도 약 48주 또는 적어도 약 60주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된다.
- [0559] 다른 실시양태는 HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 대상 방법은 (1) HCV 유전형 1에 감염되고 환자 혈청 mL당 2백만개 이상의 바이러스 게놈 복제물의 초기 바이러스 로드를 갖는 환자를 확인하는 단계 및 이후에, (2) 환자에게 대상 방법의 약물 치료요법을 약 40주 내지 약 50주 또는 약 48주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된다.
- [0560] 하나의 실시양태는 HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 대상 방법은 (1) HCV 유전형 1 감염에 감염되고 환자 혈청 mL당 2백만개 이상의 바이러스 게놈 복제물의 초기 바이러스 로드를 가지며 0, 1 또는 2의 노텔 점수로 측정된 것으로서 간 섬유증이 없거나 초기 상태인 환자를 확인하는 단계 및 이후에, (2) 환자에게 대상 방법의 약물 치료요법을 약 24주 내지 약 60주 또는 약 30주 내지 약 1년 또는 약 36주 내지 약 50주 또는 약 40주 내지 약 48주 또는 적어도 약 24주 또는 적어도 약 30주 또는 적어도 약 36주 또는 적어도 약 40주 또는 적어도 약 48주 또는 적어도 약 60주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된다.
- [0561] 하나의 실시양태는 HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 대상 방법은

(1) HCV 유전형 1에 감염되고 환자 혈청 mL당 2백만개 이상의 바이러스 게놈 복제물의 초기 바이러스 로드를 가지며 0, 1 또는 2의 노델 점수로 측정된 것으로서 간 섬유증이 없거나 초기 단계인 환자를 확인하는 단계 및 이후에, (2) 환자에게 대상 방법의 약물 치료요법을 약 40주 내지 약 50주 또는 약 48주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된다.

[0562] 다른 실시양태는 HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 대상 방법은 (1) HCV 유전형 1에 감염되고 환자 혈청 mL당 2백만개 이하의 바이러스 게놈 복제물의 초기 바이러스 로드를 갖는 환자를 확인하는 단계 및 이후에, (2) 환자에게 대상 방법의 약물 치료요법을 약 20주 내지 약 50주 또는 약 24주 내지 약 48주, 약 30주 내지 약 40주, 약 20주 이하, 약 24주 이하, 약 30주 이하, 약 36주 이하 또는 약 48주 이하의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된다.

[0563] 다른 실시양태는 HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 대상 방법은 (1) HCV 유전형 1에 감염되고 환자 혈청 mL당 2백만개 이하의 바이러스 게놈 복제물의 초기 바이러스 로드를 갖는 환자를 확인하는 단계 및 이후에, (2) 환자에게 대상 방법의 약물 치료요법을 약 20주 내지 약 24주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된다.

[0564] 하나의 실시양태는 HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 대상 방법은 (1) HCV 유전형 1 감염에 감염되고 환자 혈청 mL당 2백만개 이하의 바이러스 게놈 복제물의 초기 바이러스 로드를 갖는 환자를 확인하는 단계 및 이후에, (2) 환자에게 대상 방법의 약물 치료요법을 약 24주 내지 약 48주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된다.

[0565] 다른 실시양태는 HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 대상 방법은 (1) HCV 유전형 2 또는 3에 감염된 환자를 확인하는 단계 및 이후에, (2) 환자에게 대상 방법의 약물 치료요법을 약 24주 내지 약 60주 또는 약 30주 내지 약 1년, 약 36주 내지 약 50주, 약 40주 내지 약 48주, 적어도 약 24주, 적어도 약 30주, 적어도 약 36주, 적어도 약 40주, 적어도 약 48주 또는 적어도 약 60주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된다.

[0566] 하나의 실시양태는 HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 대상 방법은 (1) HCV 유전형 2 또는 3에 감염된 환자를 확인하는 단계 및 이후에, (2) 환자에게 대상 방법의 약물 치료요법을 약 20주 내지 약 50주 또는 약 24주 내지 약 48주, 약 30주 내지 약 40주, 약 20주 이하, 약 24주 이하, 약 30주 이하, 약 36주 이하 또는 약 48주 이하의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된다.

[0567] 다른 실시양태는 HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 대상 방법은 (1) HCV 유전형 2 또는 3에 감염된 환자를 확인하는 단계 및 이후에, (2) 환자에게 대상 방법의 약물 치료요법을 약 20주 내지 약 24주 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된다.

[0568] 다른 실시양태는 HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 대상 방법은 (1) HCV 유전형 2 또는 3에 감염된 환자를 확인하는 단계 및 이후에, (2) 환자에게 대상 방법의 약물 치료요법을 적어도 약 24주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된다.

[0569] 다른 실시양태는 HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 대상 방법은 (1) HCV 유전형 1 또는 4에 감염된 환자를 확인하는 단계 및 이후에, (2) 환자에게 대상 방법의 약물 치료요법을 약 24주 내지 약 60주, 약 30주 내지 약 1년, 약 36주 내지 약 50주, 약 40주 내지 약 48주, 적어도 약 24주, 적어도 약 30주, 적어도 약 36주, 적어도 약 40주, 적어도 약 48주 또는 적어도 약 60주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된다.

[0570] 다른 실시양태는 HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 대상 방법은 (1) HCV 유전형 5, 6, 7, 8 및 9 중 어느 하나로 특징화되는 HCV에 감염된 환자를 확인하는 단계 및 이후에, (2) 환자에게 대상 방법의 약물 치료요법을 약 20주 내지 약 50주의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된다.

[0571] 다른 실시양태는 HCV 감염의 치료를 위한 위에서 기술한 방법 중 어느 것을 제공하며, 여기서, 대상 방법은 (1) HCV 유전형 5, 6, 7, 8 및 9 중 어느 것으로 특징화되는 HCV에 감염된 환자를 확인하는 단계 및 이후에, (2) 환자에게 대상 방법의 약물 치료요법을 적어도 약 24주 내지 약 48주 이하의 기간 동안 투여하는 단계를 포함하도록 변형된다.

[0572] 치료에 적합한 대상

[0573] 상기 치료 섭생 중 어느 것도 HCV 감염으로 진단된 개체에게 투여될 수 있다. 상기 치료 섭생 중 어느 것도

HCV 감염에 대한 선행 치료에 실패한 개인(비-반응자 및 재발자를 포함하는, "치료 실패 환자")에게 투여될 수 있다.

[0574] HCV로 감염된 것으로 임상적으로 진단된 개체는 많은 양태에서 특히 흥미가 있다. HCV에 감염된 개인은 이들의 혈액 속에 HCV RNA를 가지고/가지거나 이들의 혈청 속에 항-HCV 항체를 가진 것으로 확인된다. 이러한 개체는 항-HCV ELISA-양성 개인 및 양성 재조합체 면역블롯 검정(RIBA)을 갖는 개체를 포함한다. 이러한 개체는 또한 상승된 혈청 ALT 수준을 가질 수 있으나, 필수적이지는 않다.

[0575] HCV로 감염된 것으로 임상적으로 진단된 개체는 치료받지 않은 개인(예를 들면, HCV에 대해 선행 치료되지 않은 개인, 특히 IFN- α -에 기초하고/하거나 리바비린-에 기초한 치료요법을 선행 제공받지 않은 개인) 및 HCV용 선행 치료에 실패한 개인("치료 실패" 환자)를 포함한다. 치료 실패 환자는 비-반응자(즉, HCV 역가가 HCV용 선행 치료, 예를 들면, 선행 IFN- α 단독치료요법, 선행 IFN- α 및 리바비린 조합 치료요법 또는 선행의 PEG화된 IFN- α 및 리바비린 조합 치료요법)에 의해 현저하게 또는 충분히 감소되지 않은 개인); 및 재발자(즉, HCV에 대해 선행 치료된, 예를 들면, 선행의 IFN- α 단독치료요법, 선행의 IFN- α 및 리바비린 조합 치료요법 또는 선행의 PEG화된 IFN- α 및 리바비린 조합 치료요법을 받고, 이의 HCV 역가가 감소되고, 후속적으로 증가된 개인)을 포함한다.

[0576] 목적한 특수 실시양태에서, 개체는 혈청 mL당 적어도 약 10, 적어도 약 5×10^5 또는 적어도 약 10^6 또는 적어도 약 2×10^6 개의 HCV 게놈 복제물의 HCV 역가를 갖는다. 환자는 HCV 유전형[1a 및 1b를 포함하는 유전형 1, 2, 3, 4, 6, 등 및 혈청형(예를 들면, 2a, 2b, 3a, 등)], 특히 HCV 유전형 1 및 특히 HCV 아형 및 유사종과 같이 치료하기 어려운 유전형으로 감염될 수 있다.

[0577] 만성 HCV 감염으로 인한 심각한 섬유증 또는 조기 경화증(비-탈보상된, 차일드-푸지(Child's Pugh) 부류 A이거나 아닌 또는 보다 진전된 경화증(탈보상된, 차일드-푸지 부류 B 또는 C)를 나타내고 IFN- α 에 기초한 치료요법을 사용한 선행 항-바이러스 치료에도 불구하고 바이러스 혈증이거나 IFN- α 에 기초한 치료요법에 견딜 수 없거나, 이러한 치료요법에 대해 투약금지된 HCV-양성 개인(위에서 기술한 바와 같음)이 또한 흥미롭다. 목적한 특수 실시양태에서, METAVIR 점수 매김 시스템에 따라서 3 또는 4기 간 섬유증을 갖는 HCV-양성 개인을 본원에 기술된 방법으로 치료하기에 적합하다. 다른 실시양태에서, 실시양태들의 방법으로 치료하기에 적합한 개인은 간 이식을 기다리는 개체를 포함하여, 많이 진전된 간 경화증을 갖는 환자를 포함하는, 임상 소견으로 탈보상된 경화증을 갖는 환자이다. 여전히 다른 양태에서, 본원에 기술된 방법으로 치료하기에 적합한 개인은 조기 섬유증(METAVIR, 루드빅 및 슈어 점수매김 시스템에서 1 및 2기; 또는 이삭 점수매김 시스템에서 1, 2 또는 3기)을 가진 개체를 포함하는 중간 정도의 섬유증을 갖는 환자를 포함한다.

[0578] NS5B 억제제

[0579] 방법

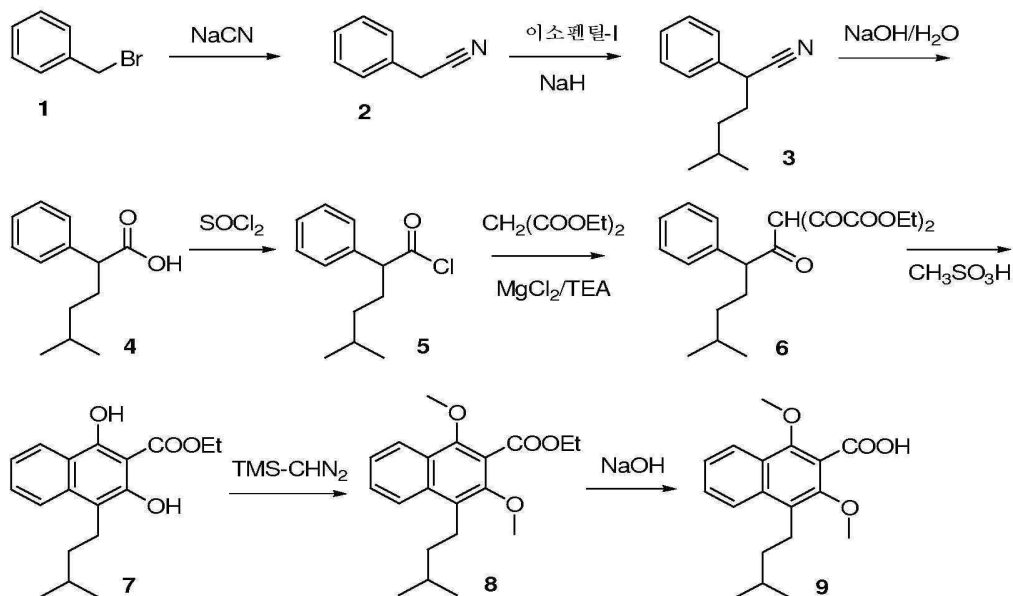
[0580] HCV 폴리머라제 억제제는 본원에 나타난 과정 및 반응식에 따라 제조할 수 있다. NS5B 억제제의 다음 제조 각 각에서 번호매김은, 특수 반응식의 경우이며, 다른 반응식에서 동일한 번호매김으로 한정되거나 혼동되어서는 안된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0581] NS5B 억제제의 제조

[0582] 실시예 1

[0583] [반응식 1]



[0584]

[0585] 벤질 브로마이드 및 시안화나트륨으로부터 제조된 화합물 2를 3-메틸부틸 요오다이드로 알킬화시켜 화합물 3을 수득하였다. 화합물 3을 산 4로 가수분해하고, 이를 아실 클로라이드 5로 전환시켰다. 화합물 5와 디에틸 말로네이트와의 축합으로 화합물 6을 수득하고, 이를 메탄설폰산의 존재하에 폐환시켜 화합물 7을 수득하였다. 화합물 9는 화합물 7을 트리메틸실릴디아조메탄으로 메틸화하고 후속적으로 가수분해하여 수득하였다.

[0586] 알파-(3-메틸부틸)-알파-페닐아세토니트릴(3)의 제조

[0587] 50 mL의 에탄올 및 300 mL의 물 중 화합물 1(17.1 g, 0.1 mol) 및 NaCN(5.39 g, 0.11 mol)의 혼합물을 5시간 동안 가열하였다(98 내지 100℃의 오일욕). 혼합물을 냉각시키고, 농축시켜 에탄올을 제거하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키고 농축시켰다. 증류시켜 9.25 g의 화합물 2를 수득하였다.

[0588] 화합물 2(9.25 g, 79.06 mmol)를 50 mL의 무수 DMF 및 100 mL의 톨루엔 중 60% NaH/광 오일(3.48 g, 87 mmol)의 교반 현탁액에 0℃에서 아르곤하에 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 및 30℃에서 10분 동안 교반하였다. 0℃로 냉각시킨 후, 3-메틸-1-요오도부탄(15.7 g, 79.2 mmol)을 가하고, 수득되는 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 회석하였다. 유기상을 염수로 3회 및 회석된 NaHCO₃로 3회 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 증류시켜 10.2 g의 화합물 3을 수득하였다.

[0589] 에틸 1,3-디하이드록시나프탈렌-2-카복실레이트(7)의 제조

[0590] 에톡시에탄올(150 mL) 및 2N NaOH(150 mL) 중 화합물 3(19.3 g)의 용액을 밤새 환류시키고, 소 용적으로 농축시키고, 물 속에 회석시켰다. 수용액을 톨루엔으로 추출하고, 2N HCl로 pH ~2로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 다시 3회 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 건조(Na₂SO₄)시키고 농축시켜 18.7 g의 화합물 4를 액체로서 수득하였다.

[0591] 60 mL의 1,2-디클로로에탄중 화합물 4(18.5 g, 89.8 mmol) 및 티오닐 클로라이드의 용액을 4시간 동안 환류시키고 농축 건조시켰다. 나머지 시럽(화합물 5)을 무수 톨루엔으로 공-증발시킨 후 고압하에 건조시켰다.

[0592] 90 mL의 무수 아세토니트릴 중 염화마그네슘(8.64 g, 89.8 mmol) 및 디에틸 말로네이트(14.38 g, 89.8 mmol)의 혼합물에 0℃에서 아르곤하에 25 mL(180 mmol)의 트리에틸아민을 서서히 가하였다. 수득되는 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 10 mL의 무수 아세토니트릴 중 화합물 5(89.8 mmol의 상기 수득된 조 물질)을 적가하고, 수득되는 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 및 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 얼음으로 냉각시키고, 250 mL의 2N HCl로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 추출물을 염수로 3회 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 31 g의 조 화합물 6을 연호박색 시럽으로서 수득하였다.

[0593] 조 화합물 6(15.5 g)을 80 mL의 메탄설폰산 속에 용해하고, 용액을 30℃에 밤새 두었다. 냉각시킨 후, 혼합물

을 700 mL의 병수에 넣고 EtOAc로 추출하였다. 추출물을 염수로 4회 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키며, 농축시켰다. DCM/헥산(1:4 내지 1:3)을 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 9.2 g의 화합물 7을 황색 고체로서 수득하였다.

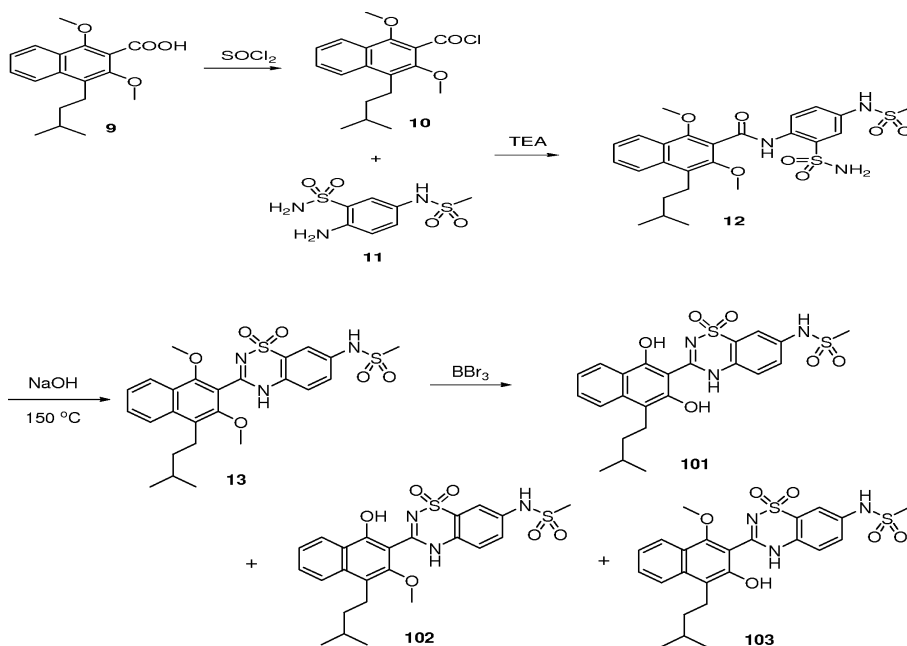
[0594] 에틸 1,3-디메톡시-4-(3-메틸부틸)나프탈렌-2-카복실레이트(9)의 제조

[0595] 헥산(2.0 M, 50 mL) 중 TMS-디아조메탄을 30 mL의 THF 및 15 mL의 메탄올 중 조 화합물 7(3.02 g, 10 mmol)의 용액에 가하였다. 냉수를 사용한 냉각하에, 5 mL의 디이소프로필에틸아민을 가하고, 수득되는 용액을 30℃에서 밤새 두었다. 용액을 농축 건조시켰다. 헥산 중 25 내지 40% DCM을 사용하는 실리카겔 상에서 크로마토그래피 하여 3.07g의 화합물 8을 시럽으로서 수득하였다.

[0596] 디옥산(90 mL), 2N NaOH(30 mL) 및 물(40 mL) 중 화합물 8(3.07 g)의 혼합물을 2일 동안 환류하고, 얼음으로 냉각시키고, 2N HCl로 pH ~2로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 추출물을 염수로 3회 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시켜 조 화합물 9를 연호박색 시럽으로 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03(d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.55(m, 2H), 1.77(sept, J = 6.8 Hz, 1H), 3.03(m, 2H), 3.94(s, 3H), 4.07(s, 3H), 7.49(ddd, J = 8.0, 1.2Hz, 1H), (ddd, J = 8.4, 1.6Hz, 1H), 7.98(d, J = 8.4Hz, 1H), 8.15(dd, J = 8.4, 1.6Hz, 1H).

[0597] 실시예 2

[0598] [반응식 2]



[0600]

[0601] 화합물 9를 티오닐 클로라이드와 반응시킴으로써 수득한 아실 클로라이드 10을 6-아미노-3-(메탄설폰아미도)벤젠설폰아미드 11로 응축시켜 커플링 생성물인 화합물 12를 수득하고, 이를 격렬한 가열 조건 하에 폐환시킴으로써 화합물 13으로 전환시켰다. 메틸 그룹의 제거는 화합물 13을 삼브롬화붕소로 처리함으로써 수행하여 화합물 101, 102 및 103을 수득하였다.

[0602] 1,3-디메톡시-2-(1,1-디옥소-6-(메탄설폰아미도)-2H-(1,2,4)- 벤조티아디아진-3-일)-4-(3-메틸부틸)나프탈렌 (13)의 제조

[0603] 1,2-디클로로메탄(4 mL) 중 화합물 9(604 mg, 2.0 mmol) 및 티오닐 클로라이드(0.4 mL)의 용액을 60℃에서 밤새 가열하고, 고 진공하에 농축 건조시켰다. 무수 디메톡시에탄(3 mL) 중 조 화합물 10을 무수 1,2-디메톡시에탄(20 mL) 중 화합물 11(531 mg, 2 mmol) 및 피리딘(0.96 mL, 12 mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 트리에틸아민(1 mL)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 소 용적으로 농축시키고, DCM으로 희석시켰다. 침전물을 여과하고 DCM으로 세척하였다. 여액을 농축시키고 잔사를 실리카 겔 컬럼 상에서 DCM중 10 내지 30% EtOAc로 정제하여 178 mg의 화합물 12을 백색 고체로서 수득하였다.

[0604] 16 mL의 0.25N NaOH 중 화합물 12(170 mg)의 용액을 스테인레스강 용기 속에서 150℃로 3일동안 가열하고, 냉각

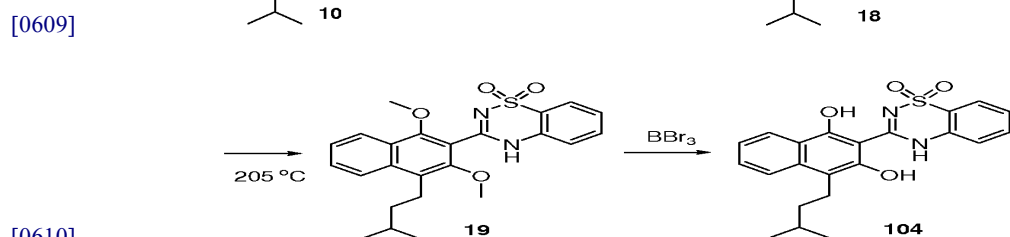
시키며, 2N HCl로 중화하였다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 조 화합물을 10 내지 15% EtOAc/DCM를 사용한 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 63 mg의 화합물 13을 백색 고체로서 수득하였다.

[0605] 1,3-디하이드록시-2-(1,1-디옥소-6-(메탄설폰아미도)-2H-(1,2,4)-벤조티아디아진-3-일)-4-(3-메틸부틸)나프탈렌(101), 2-(1,1-디옥소-6-(메탄설폰아미도)-2H-(1,2,4)-벤조티아디아진-3-일)-1-하이드록시-3-메톡시-4-(3-메틸부틸)나프탈렌(102) 및 2-(1,1-디옥소-6-(메탄설폰아미도)-2H-(1,2,4)-벤조티아디아진-3-일)-3-하이드록시-1-메톡시-4-(3-메틸부틸)나프탈렌(103)의 제조

[0606] 4 mL의 무수 1,2-디클로로에탄 중 화합물 13(50 mg, 0.096 mmol) 및 BBr₃(1.0 M/DCM, 1.0 mL)의 용액을 40℃에서 28시간 동안 가열하고, 냉각시키며, 농축 건조시키고 메탄올로 공-증발시켰다. 조 화합물을 DCM 중 10 내지 25% 아세톤을 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 102와 103 및 5.9 mg의 화합물 101의 혼합물을 황색 고체로서 수득하였다. 화합물 102 및 103을 DCM 중 2 내지 7% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 컬럼 상에서 추가로 정제하여 10.4 mg의 화합물 102 및 2.5 mg의 화합물 103을 둘다 담황색 고체로서 수득하였다. 화합물 101의 ¹H NMR(아세톤-d₆) δ 1.01(d, J = 6.4Hz, 6H), 1.49(m, 2H), 1.75(sept, J = 6.8 Hz, 1H), 3.03(m, 2H), 3.07(s, 3H), 7.31(t, J = 7.4, 1H), 7.49(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56(t, J = 7.4Hz, 1H), 7.64(dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 7.80(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.33(d, J = 8.4Hz, 1H), 8.86(s, 1H, D₂O 교환가능); 화합물 102의 ¹H NMR(아세톤-d₆) δ 1.06(d, J = 6.4Hz, 6H), 1.59(m, 2H), 1.84(sept, 6.8 Hz, 1H), 3.08(m, 2H), 3.12(s, 3H), 3.95(s, 3H), 7.55(ddd, J = 8.4, 1.2Hz, 1H), 7.70-7.76(m, 3H), 7.87(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.43(d, J = 8.4Hz, 1H), 8.9(br, 1H, D₂O 교환가능), 11.7(br, 1H, D₂O 교환가능, 12.9(br, 1H, D₂O 교환가능); 화합물 103의 ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.03(d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.5(m, 2H), 1.76(sept, J = 6.8 Hz, 1H), 3.06(m, 2H), 3.08(s, 3H), 4.04(s, 3H), 6.82(s, br, 1H, D₂O 교환가능), 7.23(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38(ddd, J = 8.4, 1.2Hz, 1H), 7.56(ddd, J = 8.4, 1.6Hz, 1H), 7.70(ddd, J = 8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 7.72(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.92(d, J = 8.4Hz, 1H), 8.03(d, J = 8.0 Hz, 1H), 11.44(s, 1H, D₂O 교환가능), 11.54(s, 1H, D₂O 교환가능).

[0607] 실시예 3

[0608] [반응식 3]



[0611] 화합물 104는 화합물 10을 DMAP 및 TEA의 존재하에 2-아미노벤젠설폰아미드(17)로 축합시켜 제조한 화합물 19를 200℃에서 가열하여 수득하였다.

[0612] 1,3-디하이드록시-2-(1,1-디옥소- 2H-(1,2,4)-벤조티아디아진-3-일)-4-(3- 메틸부틸)나프탈렌(104)의 제조

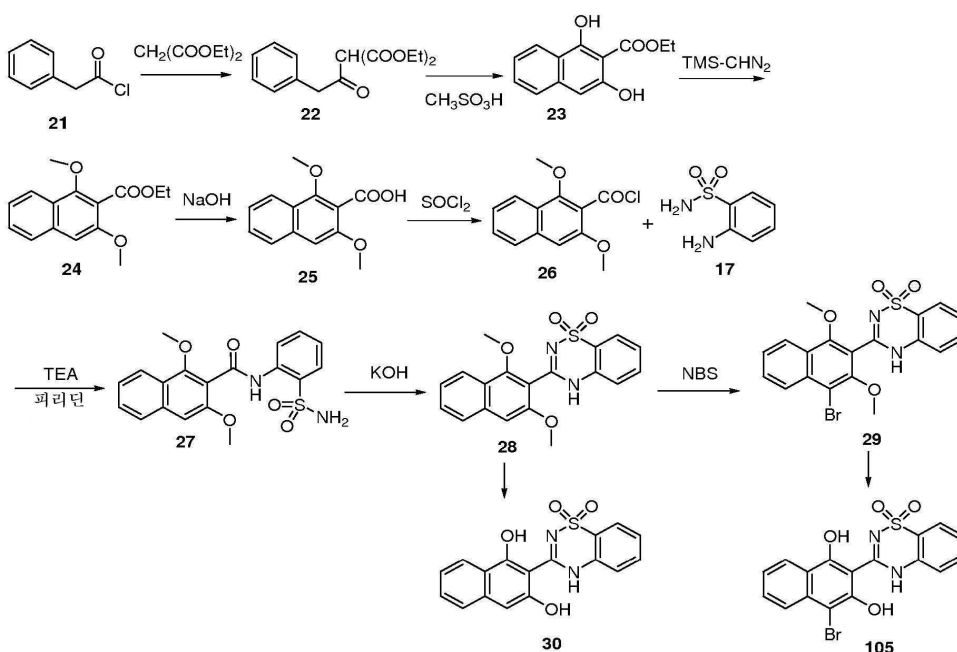
[0613] 1,2-디클로로메탄(15 mL)중 화합물 9(조 화합물, 9.3 mmol) 및 티오닐 클로라이드(1.7mL)의 용액을 50℃에서 밤새 가열하고, 고 진공하에 농축 건조시켰다. 무수 DMF(8 mL) 중 조 화합물 10의 용액에 무수 DMF(8 mL) 중 화합물 17(1.60 g mg, 9.3 mmol), DMAP(227 mg, 1.86 mmol) 및 TEA(2.6 mL, 18.6 mmol)의 용액을 가하였다. 수득되는 혼합물을 30℃에서 30시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염수로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키고 농축시켰다. DCM 중 2 내지 8% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 1.56 g의 화합물 18을 백색 고체로서 수득하였다.

[0614] 화합물 18(미가공, 1.52 g)을 아르곤하에 200℃에서 90분 동안 가열하였다. 수득되는 잔사를 냉각시키고 DCM/헥산(1:1) 중 4 내지 7% EtOAc를 사용하는 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 585 mg의 화합물 19를 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03(d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.51(m, 2H), 1.77(sept, J = 6.8 Hz, 1H), 2.84(m, 2H), 3.93(s, 3H), 4.07(s, 3H), 7.03(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.38(dt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.46-7.61(m, 3H), 7.86(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08(d, J = 8.2Hz, 1H), 8.82(s, 1H, D_2O 교환가능).

[0615] 12 mL의 무수 1,2-디클로로에탄 중 화합물 19(390 mg, 0.91 mmol) 및 BBr_3 (7.3 M/DCM, 1.0 mL)의 용액을 45℃에서 24시간 동안 가열하고, 냉각시키며, 농축 건조시키고, 메탄올을 사용하여 공-증발시켰다. DCM 중 침전물을 DCM으로 완전 세척하여 205 mg의 화합물 104를 황색 고체로서 수득하였다. 여액을 농축 건조시키고 잔사를 DCM 중 2 내지 4% EtOAc를 사용하는 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 추가로 62 mg의 화합물 104를 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.99(d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.39(m, 2H), 1.71(sept, J = 6.8 Hz, 1H), 2.93(s, 2H), 7.32(t, J = 7.4Hz, 1H), 7.39(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45(dt, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.54(ddd, J = 8.4, 1.2Hz, 1H), 7.67(ddd, J = 8.2, 1.2Hz, 1H), 7.82(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.84(dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.20(dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H).

[0616] 실시예 4

[반응식 4]



[0618]

[0619] 화합물 21을 디에틸 말로네이트로 축합시킨 후, 폐환시켜, 나프탈렌 유도체 23을 수득하였다. 화합물 23을 트리메틸실릴디아조메탄으로 메틸화하고 후속적으로 가수분해하여 화합물 25를 수득하였다. 화합물 25를 아실 클로라이드 26으로 전환시킨 후 2-아미노벤젠설폰아미드(17)와 축합시켜 화합물 27을 수득하였다. 화합물 28은 수산화칼륨의 존재하여 격렬하게 가열하여 수득하였다. 화합물 28을 NBS로 브롬화시켜 브로모나프탈렌 유도체 29를 수득하였다. 화합물 30 및 화합물 105를 화합물 28 및 화합물 29 각각으로부터 삼브롬화붕소로 처리함으로써 제조하였다.

[0620] 에틸 1,3-디하이드록시나프탈렌-2-카복실레이트(23)의 제조

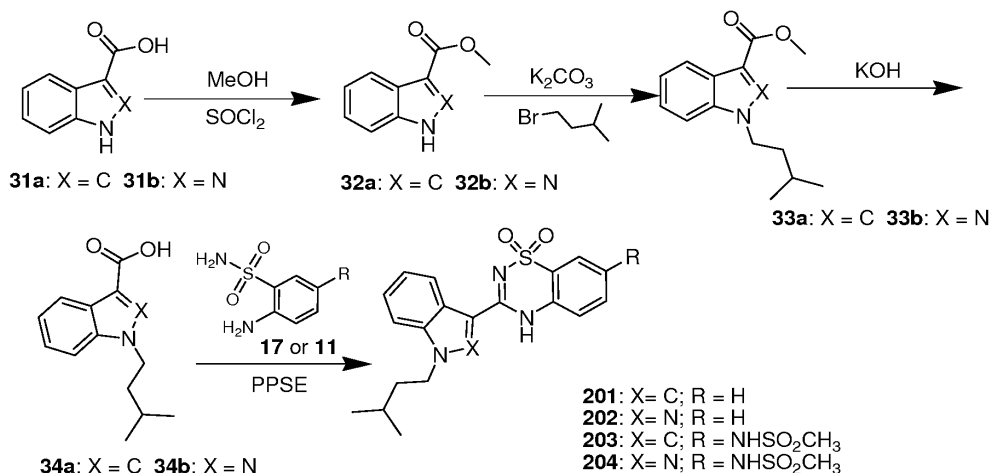
[0621] 90 mL의 무수 아세트니트릴 중 염화마그네슘(8.64 g, 89.8 mmol) 및 디에틸 말로네이트(14.38 g, 89.8 mmol)의 혼합물에 0℃에서 아르곤하에 트리에틸아민(25 mL, 180 mmol)을 서서히 가하였다. 수득되는 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 시판되는 화합물 21(13.88 g, 89.8 mmol)을 적가하고, 수득되는 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 얼음으로 냉각시키고, 250 mL의 2N HCl로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 추출물을 염수로 3회 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다.

- [0622] 수득되는 생성물 22를 150 mL의 메탄설폰산 속에 용해하고 용액을 30℃에서 2일 동안 두었다. 냉각시킨 후, 혼합물을 1400 mL의 빙수에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 추출물을 염수로 4회 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시켜 22 g의 조 화합물 23을 시럽으로서 수득하였다.
- [0623] 에틸 1,3-메톡시나프탈렌-2-카복실레이트(25)의 제조
- [0624] 헥산(2.0M, 162 mL) 중 TMS-다조메탄을 200 mL의 THF 및 100 mL의 메탄올 중 조 화합물 23(90 mmol)의 용액에 가하였다. 빙수로 냉각하여, 12 mL의 디이소프로필에틸아민을 가하고, 수득되는 용액을 실온에서 2일 동안 두었다. 용액을 농축 건조시켰다. DCM/헥산(1:2 내지 2:1)을 사용하는 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 12.01g의 화합물 24를 시럽으로서 수득하였다.
- [0625] 에톡시에탄올(100 mL) 및 1N NaOH(100 mL) 중 화합물 24(8.35 g, 25.3 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 환류시키고 냉수로 희석하고 DCM/헥산 혼합물로 1회 추출하였다. 수성 상을 2N HCl로 산성화하고 EtOAc로 추출하였다. 추출물을 염수로 3회 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔사를 크실렌으로 2회 고 진공하여 밤새 공-증발시켜 8.14g의 화합물 25를 연호박색 시럽으로서 수득하였다.
- [0626] 2-(1,1-디옥소-2H-(1,2,4)-벤조티아디아진-3-일)-1,3-메톡시나프탈렌(28)의 제조
- [0627] 1,2-디클로로메탄(50 mL) 중 화합물 25(6.05g, 26 mmol) 및 티오닐 클로라이드(5.0 mL)의 용액을 55℃에서 밤새(또는 60℃에서, 5시간 동안) 환류시키고, 진공하여 2시간 동안 농축 건조시켰다. 무수 DMF(10 mL) 중 조 화합물 26을 무수 DMF(26 mL) 중 2-아미노벤젠설폰아미드(4.47 g, 26 mmol)의 용액에 가한 후, 트리에틸아민(7.3 mL, 52 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 및 40℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 수득되는 침전물을 여과하고 DCM으로 세척하여 3.3 g의 화합물 27을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0628] 70 mL의 10% 수성 KOH 중 화합물 27(1.98 g)의 용액을 가압 용기 속에서 3일 동안 가열하고, 냉각시키며, 2N HCl로 중화하였다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 침전물을 DCM-EtOAc에 이어 DCM-MeOH로 추출하였다. 추출물을 농축시키고 EtOAc로 부터 결정화하여 화합물 28을 회백색 고체로서 수득하였다. 여액을 농축시키고 실리카겔 상에서 DCM 중 2 내지 8% EtOAc를 사용하여 크로마토그래피하여 다른 화합물 28의 수확물을 수득하였다. 총 수율은 회색색 고체로서 1.06g이었다; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.90(s, 3H), 3.97(s, 3H), 7.37(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.47-7.55(m, 2H), 7.61(ddd, J = 8.2, 1.2Hz, 1H), 7.73(ddd, J = 8.4, 1.2Hz, 1H), 7.90(dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.95(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.0 Hz, 1H), 12.57(s, 1H, D_2O 교환가능).
- [0629] 1,3-디하이드록시-2-(1,1-디옥소-2H-(1,2,4)-벤조티아디아진-3-일)나프탈렌(30)의 제조
- [0630] 1,2-디클로로에탄(3 mL) 중 화합물 28(74 mg, 0.20 mmol) 및 BBr_3 (1.0 M, 1.0 mL)의 용액을 45℃에서 40시간 동안 교반하고, 농축시키고, DCM으로 공-증발시키고, 메탄올을 사용하여 공-증발시켰다. 아세톤 중 침전물을 여과하고, 따뜻한 아세톤으로 완전히 세척하여 31 mg의 화합물 30을 황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.82(s, 1H), 7.29(ddd, J = 8.4, 1.2Hz, 1H), 7.42(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.45-7.51(m, 2H), 7.67(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.70(m, 1H), 7.87(dd, J = 8.0, 1.2Hz, 1H), 8.13(d, J = 8.4Hz, 1H), 10.6(br), 12.5(br).
- [0631] 4-브로모-2-(1,1-디옥소-2H-(1,2,4)-벤조티아디아진-3-일)-1,3-메톡시나프탈렌(29)의 제조
- [0632] 15 mL의 무수 THF 중 화합물 28(370 mg, 1.0 mmol), NBS(214 mg, 1.2 mmol), 및 50 마이크로리터의 농황산의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 0.5 mL의 TEA로 중화시키고 농축시켰다. 실리카겔 상에서 DCM 중 1 내지 4% EtOAc를 사용하여 크로마토그래피하여 432 mg의 화합물 29를 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.03(s, 3H), 4.10(s, 3H), 7.07(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38(m, 1H), 7.49-7.56(m, 2H), 7.62(m, 1H), 7.95(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11(d, J = 8.4Hz, 1H), 9.15(s/br, 1H, D_2O 교환가능).
- [0633] 4-브로모-1,3-디하이드록시-2-(1,1-디옥소-2H-(1,2,4)-벤조티아디아진-3-일)나프탈렌(105)의 제조
- [0634] 1,2-디클로로에탄(3.5 mL) 중 화합물 29(76 mg, 0.17 mmol) 및 BBr_3 (1.0 M, 1.4 mL)의 용액을 실온에서 4일 동안 교반하고, 농축시키고 DCM으로 공-증발시키고, 메탄올로 공-증발시켰다. 아세톤 중 침전물을 여과하고 따뜻

한 아세톤으로 완전히 세척하여 22 mg의 화합물 105를 암황색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.35-7.43(m, 2H), 7.46(t, J = 7.6Hz, 1H), 7.61-7.70(m, 2H), 7.83(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22(d, J = 8.0 Hz, 1H).

[0635] 실시예 5

[0636] [반응식 5]



[0637]

[0638] 1H-인다졸-3-카복실산 메틸 에스테르(32b)의 제조

[0639] 1H-인다졸-3-카복실산(31b)(162 mg, 1 mmol)의 메탄올 용액에 SOCl_2 (0.5 mL)를 가하고 혼합물 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 휘발물을 증발시킨 후, 혼합물을 NaHCO_3 수용액 및 에틸 아세테이트사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(2 x 15 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 휘발물을 제거하고 잔사를 실리카 겔 위에서 여과하여 123 mg의 1H-인다졸-3-카복실산 메틸 에스테르(32b)를 제공하였다.

[0640] 1-(3-메틸-부틸)-1H-인돌-3-카복실산 메틸 에스테르(33a)의 제조

[0641] 3 mL의 DMF 중 0.16 g(1.00 mmol)의 인돌-3-카복실산 메틸 에스테르(32a), 0.5 g(4 mmol)의 K_2CO_3 및 180 mg(1.2 mmol)의 1-브로모-3-메틸-부탄의 용액을 50°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물 사이에 분배하였다. 수성 상을 추가의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 물, 염수로 세척하고 최종적으로 Na_2SO_4 위에서 건조한 후, 제조-TLC(PE:EA=3:1)로 정제하여, 0.4 g의 1-(3-메틸-부틸)-1H-인돌-3-카복실산 메틸 에스테르(33a)를 수득하였다.

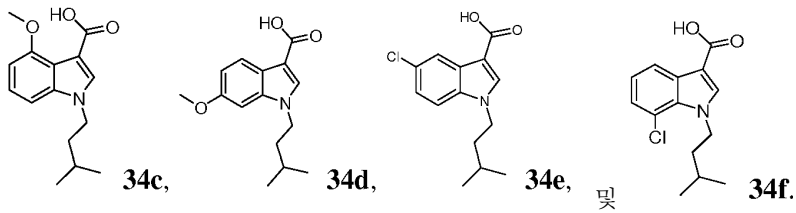
[0642] 1-(3-메틸-부틸)-1H-인돌-3-카복실산(34a)의 제조

[0643] 0.4 g의 1-(3-메틸-부틸)-1H-인돌-3-카복실산 메틸 에스테르(33a)를 10 mL의 메탄올 및 10 mL의 1M KOH 속에 용해하고 밤새 가열하여 환류시켰다. 대부분의 메탄올이 진공 속에서 제거된 후, 잔류하는 수상을 25 mL로 희석시키고, 산성화하고 3 x 25 mL의 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고 증발시켜 0.38 g의 조 화합물 1-(3-메틸-부틸)-1H-인돌-3-카복실산(34)을 수득하였다.

[0644] 화합물 201 내지 208의 제조

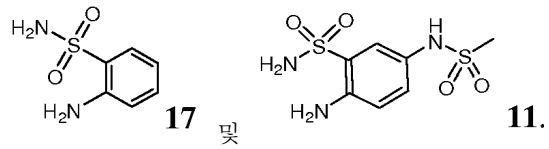
[0645] 0.1 mmol의 1-(3-메틸-부틸)-1H-인돌-3-카복실산(34a), 1-(3-메틸-부틸)-1H-인다졸-3-카복실산(34b) 또는 화합물 34a(예를 들면, 화합물 34c, 34d, 34e, 및 34f)의 유도체를 1 mL의 PPSE에 가하고, 160°C에서 교반하였다. 산을 용해한 후, 벤젠설폰아미드(0.1 mmol) 17 또는 11을 가하고, 160°C에서 1시간 동안 계속 교반한 후, 빙수에 붓고, EtOAc로 추출한 후, 유기 층을 농축시키고 제조-HPLC로 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.

[0646] 사용된 화합물 34a의 유도체는

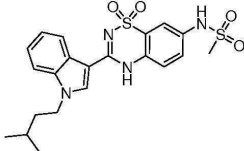
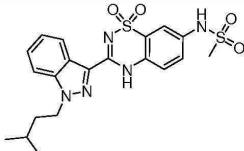
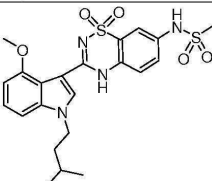
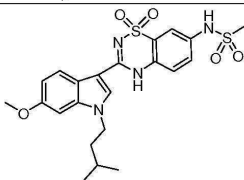
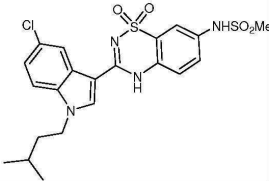
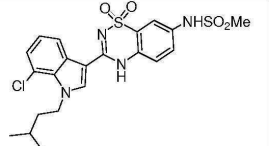


를 포함하였다.

반응에 사용된 상이한 벤젠설폰아미드는 다음과 같다:



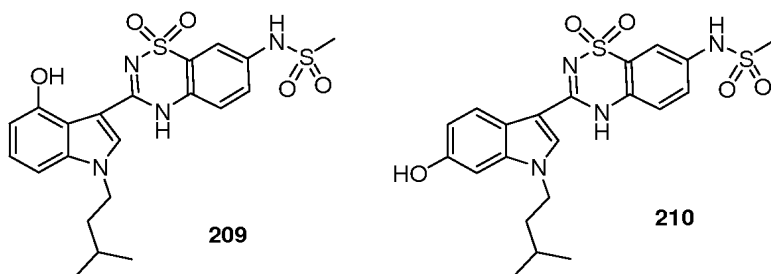
화합물	구조	전구체	벤젠설폰아미드	특징
201		34a	17	MS-ESI: m/z=368 [M+1] ⁺ 70% 수율 백색고체

화합물	구조	전구체	벤젠설폰아미드	특징
202		34b	17	MS-ESI: m/z=369 [M+1] ⁺ 64% 수율 백색고체
203		34a	11	MS-ESI: m/z=461 [M+1] ⁺ 50% 수율 백색고체
204		34b	11	MS-ESI: m/z=462 [M+1] ⁺ 45% 수율 백색고체
205		34c	11	MS-ESI: m/z=491 [M+1] ⁺ 46.2% 수율 회색고체
206		34d	11	MS-ESI: m/z=491 [M+1] ⁺ 77.9% 수율 황색고체
207		34e	11	MS-ESI: m/z=495.2 [M+1] ⁺ 30.2% 수율 황색고체
208		34f	11	MS-ESI: m/z=495.2 [M+1] ⁺ 63.3% 수율 황색고체

[0652]

[0653]

화합물 209 및 210의 제조



[0654]

[0655]

무수 CH_2Cl_2 중 화합물 205의 혼합물에 4M BBr_3 (4eq.)를 -40°C 에서 N_2 대기 하에 가한 후 이를 실온으로 서서히 가온시키고, 혼합물을 실온에서 약 2 내지 3시간 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물을 얼음/물에 붓고 용매를 여과하고 침전물을 물로 세척하였다. 침전물을 수집하고 동결 건조하에 건조시켜 화합물 209의 순수한 생성물(83.8% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. MS-ESI: m/z=477 [M+1]⁺.

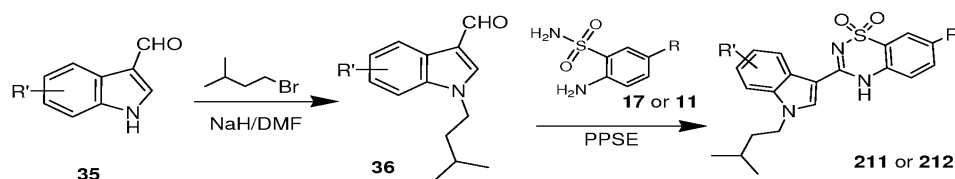
[0656]

상기와 동일한 과정을 출발물질로서 화합물 206과 함께 사용하여 화합물 210(83.6% 수율)을 황색 고체로서 수득

하였다. MS-ESI: $m/z=477$ $[M+1]^+$.

실시예 6

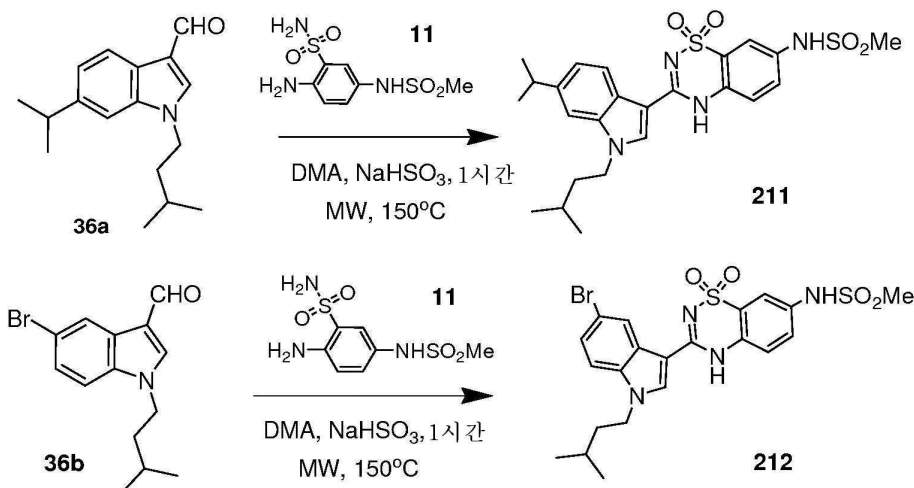
[반응식 6]



화합물 36의 제조

화합물 35(100 mg, 0.534 mmol)의 용액(DMF: 2 mL)에 NaH(240 mg, 6 mmol)를 0℃에서 가하였다. 반응 혼합물을 0.5시간 동안 0 내지 5℃에서 교반하였다. DMF 1.5 eq중 1-브로모-3-메틸-부탄을 가한 후, 반응 혼합물을 실온으로 되도록 하고 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음/물(30 mL)에 붓고 EtOAc로 추출하며, 합한 유기층을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하여 용매를 증발시키고, 실리카겔 상에서 정제함으로써 화합물 36(110 mg, 80% 수율)을 수득하였다.

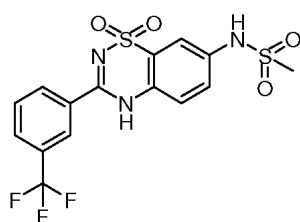
화합물 211 및 212의 제조



디메틸아세트아미드 중 화합물 36a(200 mg, 0.777 mmol), 화합물 11(265 mg, 1 mmol) 및 NaHSO_3 (133 mg, 1.28 mmol)을 초단파 속에서 150℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(200 mL) 속에 용해하고 염수(4 x 10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시키고, TLC(PE: EA = 1:3)로 정제하면, 모든 부산물이 이동하고 생성물 만이 바닥에 남았다. 약 30 mg의 황색 고체 화합물 211을 수득하였다. MS-ESI: $m/z=503$ $[M+1]^+$.

화합물 212(37% 수율, 황색 고체)를 동일한 과정을 사용하여 출발 물질로서 화합물 36b로 수득할 수 있다. MS-ESI: $m/z=539.1$ $[M+1]^+$.

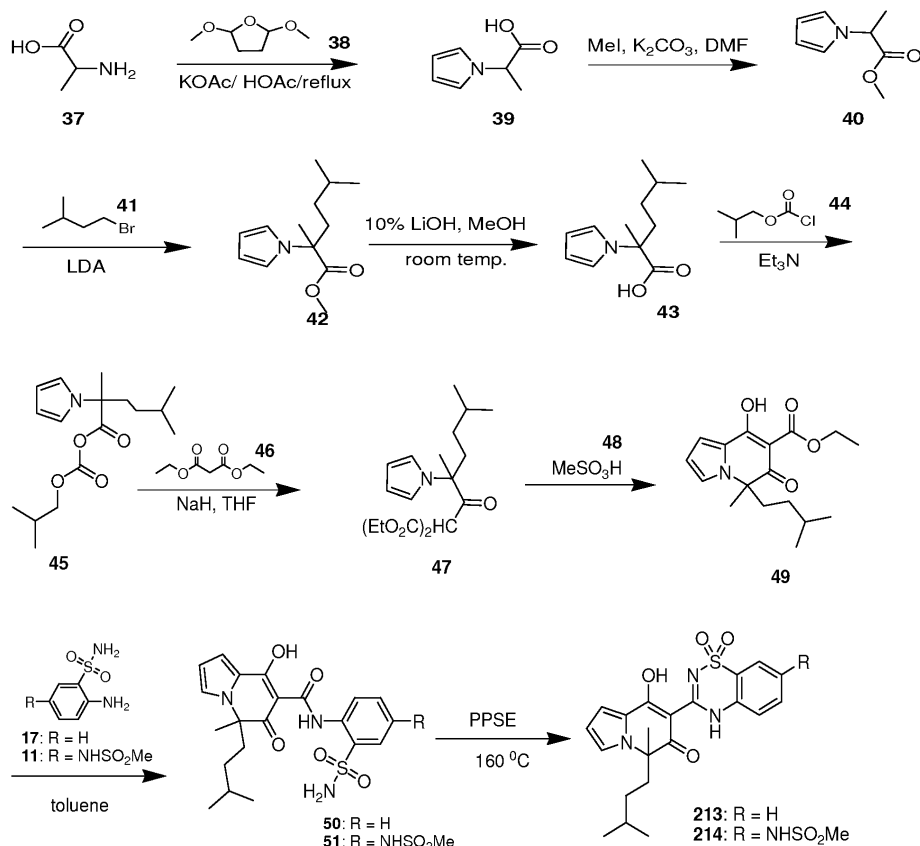
화합물 224의 제조



[0668] 화합물 224는 3-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드를 사용하여 반응식 6에 나타낸 화합물 211에 대해 기술된 과정에 따라 제조하였다.

[0669] 실시예 7

[반응식 7]



[0672]

[0673] 화합물 39의 제조

[0674] 화합물 37(75 g, 852mmol)을 112 ml의 물 속에 용해하고 HOAc(750 ml)를 가하였다. 이후에, 반응 혼합물을 가열하여 환류시키고 화합물 38(112 g, 852 mmol)을 적가하였다. 4시간 동안 가열한 후, 혼합물을 냉각시키고 농축시켰다. 반응 혼합물을 1.5 L의 물에 붓고 에틸 아세테이트(500 ml x 3)로 추출하고 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 용매를 제거하고 화합물 39(120 g, 순도 83%)의 조 생성물을 정제없이 직접 사용하였다.

[0675] 화합물 40의 제조

[0676] 화합물 39(60 g, 432 mmol) 및 CH₃I(123 g, 866 mmol)를 300 ml의 DMF에 용해한 후, 119 g의 K₂CO₃를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 교반하였다. 600 ml의 에틸 아세테이트를 가하고 혼합물을 물(500 ml x 3)로 세척하였다. 유기 층을 합하고 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 용매를 제거하고 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 정제하여 화합물 40(35 g, 53%)을 황색 액체로서 수득하였다.

[0677] 화합물 42의 제조

[0678] 50 ml의 THF 중 (i-Pr)₂NH(19.8 g, 196.1 mmol)의 용액에, n-BuLi(78.4 ml, 196.1 mmol)을 -78℃에서 적가하였다. 이를 -30℃까지 30분 동안 서서히 상승시키고 -78℃로 다시 냉각시켰다. 1시간 동안 교반한 후, 50 ml의 THF 중 화합물 40(20 g, 130.7 mmol)의 용액을 가하고 1시간 동안 교반하였다. 당해 용액에 화합물 41(39.5 g, 261.4 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 밤새 교반하였다. 혼합물을 50 ml의 물로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트(400 ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔 상에서 정제하여 화합물 42(6.4 g, 22%)를 황색 액체로서 수득하였다.

[0679] 화합물 43의 제조

[0680] 120 ml의 CH₃OH 중 화합물 42(10 g, 44.7 mmol)의 용액에 10% 수성 LiOH(120 ml)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 1N 수성 HCl을 가하고 혼합물을 pH=3으로 조절하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(200 ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조하고 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔 상에서 정제하여 화합물 43(5.5 g, 59%)을 검정색 액체로서 수득하였다.

[0681] 화합물 45의 제조

[0682] 화합물 43(5.5 g, 26.3 mmol) 및 Et₃N(5.3 g, 52.6 mmol)를 50 ml의 DCM 속에 용해하였다. 화합물 44(7.2 g, 52.6 mmol)을 0℃에서 서서히 가하고 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 100 ml의 물에 붓고 DCM(50 ml x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 농축시켰다. 화합물 45의 조 생성물(6.67 g, 82%)을 추가의 정제없이 직접 사용하였다.

[0683] 화합물 47의 제조

[0684] 화합물 46(6.9 g, 43.2 mmol)을 40 ml의 THF 속에 용해하고 3.3 g의 NaH를 0℃에서 서서히 가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고 화합물 45(6.67g, 21.59 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 100 ml의 물에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔 상에서 정제하여 화합물 47(4.3 g, 57%)을 검정색 액체로서 수득하였다

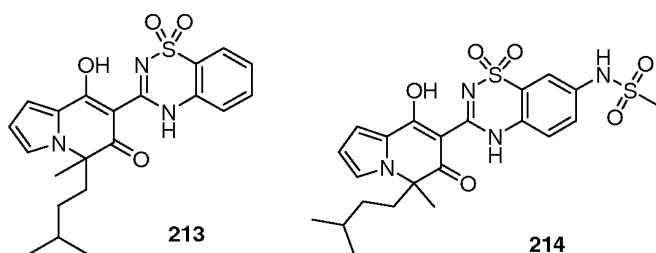
[0685] 화합물 49의 제조

[0686] 화합물 47(2 g, 5.7 mmol)을 20 ml의 화합물 48 속에 용해하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 100 ml의 빙수에 붓고 에틸 아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔 상에서 정제하여 화합물 49(0.5 g, 29%)를 액체로서 수득하였다

[0687] 화합물 50 또는 51의 제조

[0688] 5 ml의 톨루엔 중 화합물 49(100 mg, 0.33 mmol)의 용액에 화합물 17 또는 11(112mg, 0.65 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 130℃로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 조 생성물 화합물 50 또는 51의 조 생성물(0.12 g)을 추가의 정제없이 직접 사용하였다.

[0689] 화합물 213 및 214의 제조



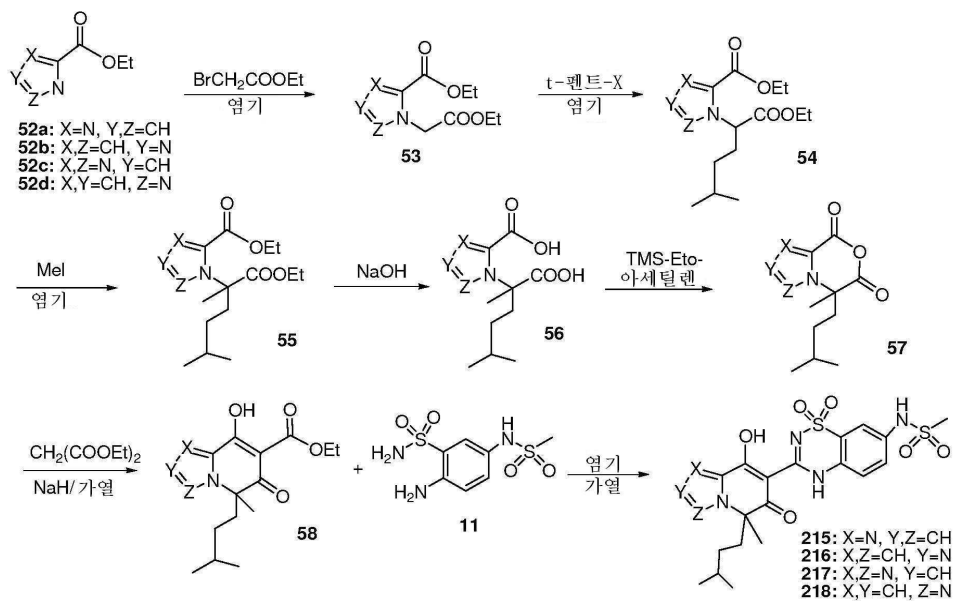
[0690]

[0691] 화합물 50(0.12 g, 278 mmol)을 5 ml의 PPSE에 가하고 혼합물을 160℃로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 10 ml의 물에 붓고 에틸 아세테이트(30 ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔 상에서 정제하여 화합물 213(22 mg, 15%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS-ESI: m/z= 414 [M+1]⁺.

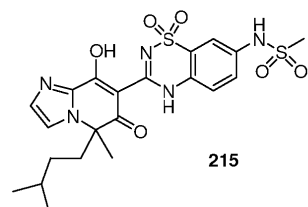
[0692] 화합물 51를 사용하여 동일한 과정을 사용하여 화합물 214(14% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. MS-ESI: m/z=507 [M+1]⁺.

[0693] 실시예 8

[0694] [반응식 8]



[0695]



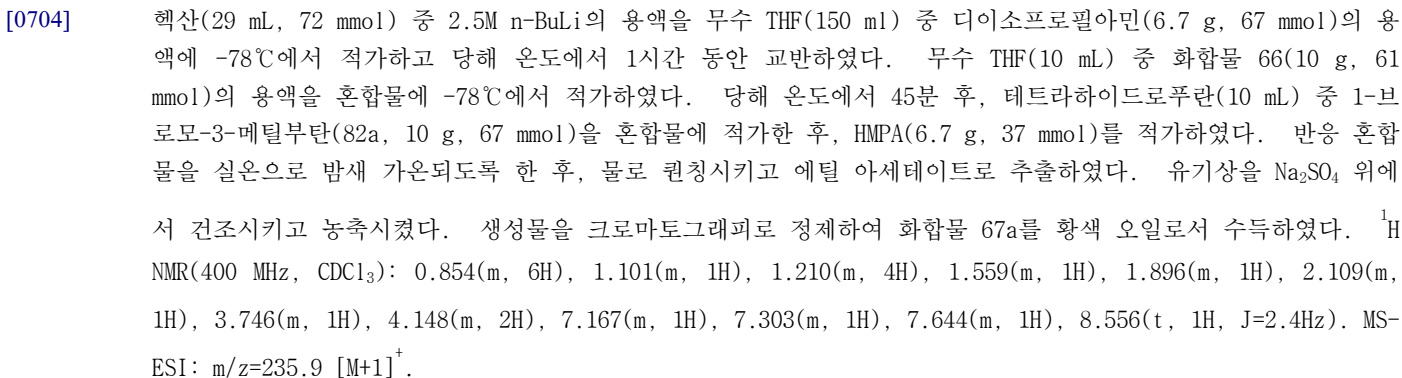
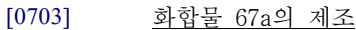
[0696]

[0697] 화합물 215의 제조

[0698] 화합물 52를 에틸 브로모아세테이트, 이소펜틸 요오다이드 및 요오도메탄의 순서로 알킬화하여 화합물 55를 수득하였다. 화합물 55를 가수분해하고, TMS-Eto-아세틸렌으로 처리하여 사이클릭 무수물 57을 수득하였다. 화합물 57을 디에틸 말로네이트와 반응시켜 화합물 58을 수득하고, 이를 화합물 11과 커플링시켜 화합물 215를 수득하였다.

[0699] 실시예 9

[0700] [반응식 9]



[0705] 화합물 68a의 제조

[0706] 화합물 67a(1 g, 4.24 mmol)를 수 중 NaOH(950 mg, 50.12 mmol)의 용액에 적가하고 밤새 실온에서 교반하였다. 이후에, 혼합물을 빙욕 속에서 냉각시키고 1N HCl를 사용하여 pH ~4로 중화시켰다. 용액을 동결-건조시켜 화합물 68a 및 NaCl 염의 혼합물을 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. MS-ESI: m/z =207.9 $[M+1]^+$.

[0707] 화합물 69a의 제조

[0708] 무수 THF(1 mL) 중 소 화합물 68a(0.42 mmol)의 용액을 염-빙 욕 속에서 냉각시키고, N,N'-카보닐디이미다졸(69 mg, 0.42 mmol)을 격렬히 교반하면서 소 부분씩 가하였다. 가스를 증발시킨 후, 혼합물을 실온에서 3시간 교반한 후 빙 욕 속에서 냉각시켰다. THF(2 mL) 중 모노에틸 말로네이트 칼륨 염(159 mg, 0.93 mmol)의 현탁액에 빙욕 속에서 Et₃N(0.21 mL, 1.44 mmol)에 이어 무수 MgCl₂(109 mg, 1.15 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 교반한 후 염-빙욕 속에서 냉각시키고 THF 속에서 미리 제조한 활성화된 에스테르의 상기 용액을 서서히 적가하였다. 혼합물을 39시간 동안 실온에서 교반하도록 한 후, 수성 시트르산으로 퀵치시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 NaHCO₃ 포화 용액 및 염수로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키고 진공하에 농축시키며 제조-TLC로 정제하여 화합물 69a를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 0.875(t, 6H, J=7Hz), 1.059(m, 1H), 1.217(m, 4H), 1.564(m, 1H), 1.875(m, 1H), 2.143(m, 1H), 3.419(d, 1H, J=16Hz), 3.534(d, 1H, J=16Hz), 4.002(t, 1H, J=7.4Hz), 4.140(m, 2H), 7.228(m, 2H), 7.692(m, 1H), 8.599(m, 1H). MS-ESI: m/z=277.9 [M+1]⁺.

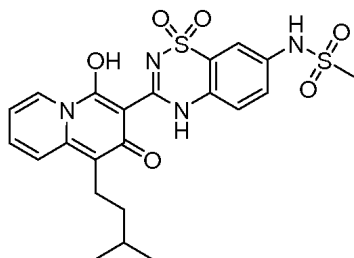
[0709] 화합물 70a의 제조

[0710] 화합물 69a(1 g, 3.61 mmol)를 무수 THF(10 mL) 속에 용해하고 0℃로 냉각하였다. NaH(오일 중 60%, 187 mg, 4.69 mmol)를 가하고 혼합물을 45분 동안 실온에서 교반하였다. 0℃로 다시 냉각한 후, 무수 THF(0.5 mL) 중 에틸 클로로포르메이트(430 mg, 3.97 mmol)의 용액을 주사기로 서서히 가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하면서, 물로 처리하고 시트르산을 첨가함으로써 pH ~ 3으로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 조 생성물 70a를 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. MS-ESI: m/z=350.1 [M+1]⁺

[0711] 화합물 71a의 제조

[0712] 조 화합물 70a(3.61 mmol)을 DMSO(10 mL) 속에 용해하고 120℃로 2.5시간 동안 가열하였다. 이후에, 이를 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 생성물을 제조-TLC로 정제하여 화합물 71a를 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 0.995(d, 6H, J=6.4Hz), 1.391(m, 2H), 1.481(t, 3H, J=7.2Hz), 1.673(m, 1H), 2.746(m, 2H), 4.504(q, 2H, J=7.2Hz), 6.836(t, 1H, J=6.8 Hz), 7.435(m, 2H), 9.123(d, 1H, J=7.6Hz), 13.526(s, 1H). MS-ESI: m/z=304.1 [M+1]⁺, m/z=326.0 [M+Na]⁺.

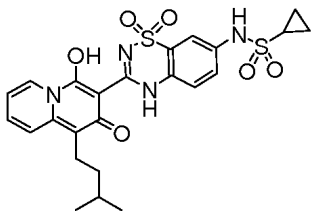
[0713] 화합물 225의 제조



[0714]

[0715] 화합물 71a를 160℃에서 PPSE에 가한 후 2-아미노-5-(메틸설폰아미도)벤젠설폰아미드를 가하였다. 용액을 2시간 동안 160℃에서 교반하였다. 냉각된 혼합물을 물에 붓고 침전물을 수집하고 MeOH로 수회 세척하였다. 이후에, 이를 건조시켜 화합물 225를 녹색 고체(36.1% 수율)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO): 0.960(d, 6H, J=6.4Hz), 1.347(q, 2H, J=6.4Hz), 1.661(m, 1H), 2.782(t, 2H, J=8 Hz), 3.081(s, 3H), 7.277(t, 1H, J=7Hz), 7.575(dd, 1H, J₁=2.4Hz, J₂=6.4Hz), 7.628(d, 1H, J=2Hz), 7.688(d, 1H, J=9.2Hz), 7.799(t, 1H, J=7.4Hz), 7.856(d, 1H, J=8.8 Hz), 9.053(d, 1H, J=7.2Hz), 10.270(s, 1H), 14.133(s, 1H), 14.281(s, 1H). MS-ESI: m/z=505.1 [M+1]⁺.

[0716] 화합물 226의 제조



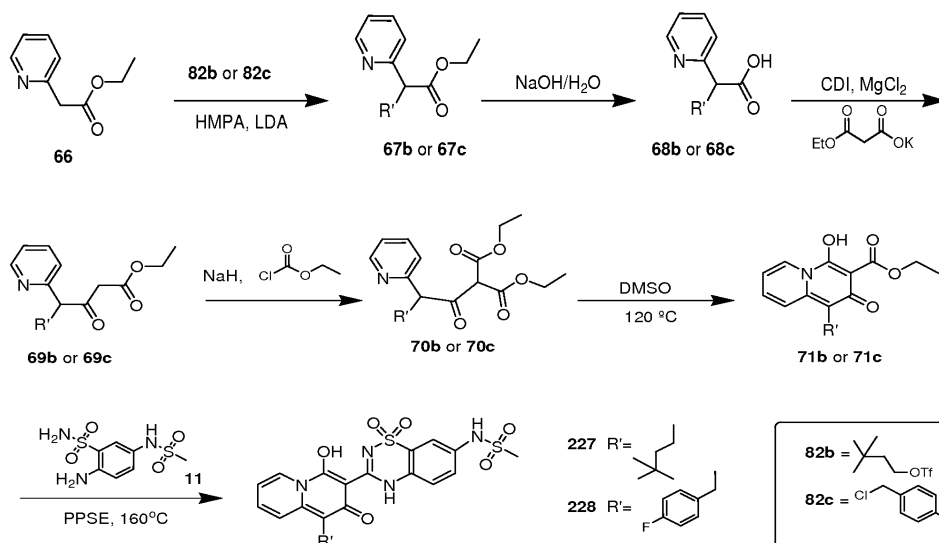
[0717]

[0718] 화합물 71a(200 mg, 0.66 mmol)를 160℃에서 PPSE(3 mL)에 가한 후, 2-아미노-5-(사이클로프로판설폰아미도)벤젠설폰아미드(192 mg, 0.66 mmol)을 가하였다. 용액을 1.5시간 동안 160℃에서 교반하였다. 냉각된 혼합물을 물에 붓고 침전물을 수집하고 제조-HPLC(염기성 컬럼)로 정제하여 화합물 226을 황색 고체(60.1 mg, 수율: 17.2%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO): 0.954(d, 10 H, J=6.4Hz), 1.330(q, 2H, J=6Hz), 1.644(m, 1H), 2.718(m, 3H), 7.228(br, 1H), 7.595(m, 1H), 7.681(s, 2H), 7.774(br, 2H), 9.014(d, 1H, J=6.4Hz), 10.265(br, 1H). MS-ESI: m/z=531.1 [M+1]⁺.

[0719] 실시예 10

[0720] [반응식 10]

[0721]



[0722]

[0723] 화합물 67b의 제조

[0724] 5ml의 무수 THF 중 화합물 66(500 mg, 3.0mmol)의 용액에 LiHMDS(3.6ml, 1M)를 -78℃에서 가하였다. 당해 온도에서 2시간 후, 무수 THF(1ml) 중 화합물 82b(846mg, 1.2eq.)을 적가한 후, HMPA(325.8mg, 0.6eq.)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고 밤새 교반한 후 물로 퀀칭시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 농축시켰다. 조 화합물을 크로마토그래피로 정제하여 화합물 67b(465mg, 수율: 66.8%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS-ESI: m/z=250.0 [M+1]⁺.

[0725] 화합물 67c의 제조

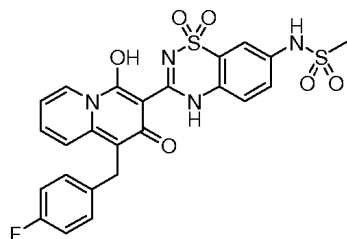
[0726] THF(0.67mL, 0.67 mmol) 중 1.0M LiHMDS의 용액을 무수 THF(5.0ml) 중 화합물 66(100m g, 0.606 mmol)의 용액에 -78℃에서 적가하고 당해 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 화합물 82c(96.0m g, 0.67mmol)을 혼합물에 -78℃에서 적가하였다. 당해 온도에서 45분 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하고, 물로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 농축시켰다. 생성물을 제조-TLC(EA:PE=1:4)로 정제하여 화합물 67c(48.0m g, 수율: 29.0%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS-ESI: m/z=274.1 [M+1]⁺.

[0727] 화합물 227의 제조

[0728]

[0729] 화합물 68b (MS-ESI: m/z=222.0 [M+1]⁺), 69b (MS-ESI: m/z=292.0 [M+1]⁺), 70b (MS-ESI: m/z=364.0 [M+1]⁺) 및 71b (수율: 38.1% , MS-ESI: m/z=318.0 [M+1]⁺)을 화합물 68a, 69a, 70a 및 71a의 제조와 동일한 과정에 따라, 화합물 67b로부터 제조하였다. 화합물 225를 제조하는 것과 동일한 과정을 사용하여 화합물 227을 화합물 71b로부터 검정색 고체(수율: 10.4%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO): 0.990(s, 9 H), 1.347(m, 2H), 1.661(m, 1H), 2.711(m, 2H), 3.081(s, 3H), 7.260(t, 1H, J=6.4Hz), 7.613(m, 3H), 7.751(m, 2H), 9.026(d, 1H, J=6.4Hz), 10.273(s, 1H), 14.105(s, 1H), 14.243(s, 1H). MS-ESI: m/z=519.1 [M+1]⁺.

[0730] 화합물 228의 제조

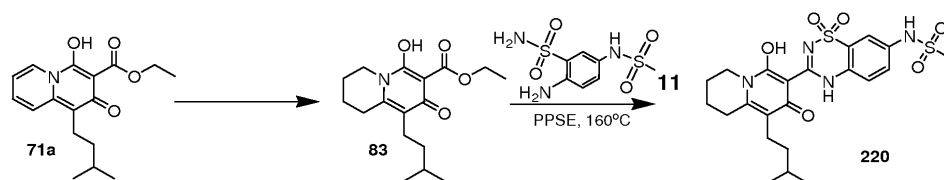


[0731]

[0732] 화합물 68c (MS-ESI: $m/z=245.9$ $[M+1]^+$), 69c (MS-ESI: $m/z=315.9$ $[M+1]^+$), 70c (MS-ESI: $m/z=388.1$ $[M+1]^+$) 및 71c (수율: 16.7% , MS-ESI: $m/z=342.0$ $[M+1]^+$)를 화합물 68a, 69a, 70a 및 71a의 제조와 동일한 과정에 따라, 화합물 67c로부터 제조하였다. 화합물 225를 제조하는 것과 동일한 과정을 사용하여 화합물 228을 화합물 71c로부터 암녹색 고체(수율: 16.7 %)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO): 3.170(s, 3H), 4.0(s, 2H), 7.153(t, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.373(m, 3H), 21(s, 3H), 7.701(m, 2H), 7.795(m, 1H), 7.878(m, 1H), 7.987(m, 1H), 9.187(d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 10.352(s, 1H), 14.315(s, 1H), 14.348(s, 1H). MS-ESI: $m/z=543.1$ $[M+1]^+$.

[0733] 실시예 11

[0734] [반응식 11]

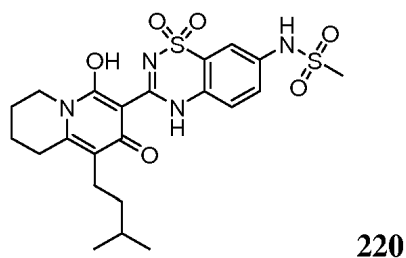


[0735]

[0736] 화합물 83의 제조

[0737] 아세트산(5 mL) 중 화합물 71a(50 mg, 0.17 mmol) 및 10% Pd/C(20 mg)의 혼합물을 15psi의 H_2 하에 60°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 Pd/C를 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 순수한 생성물을 추가의 정제없이 갈색 오일(37 mg, 수율: 71.2%)로서 수득하였다. MS-ESI: $m/z=307.9$ $[M+1]^+$.

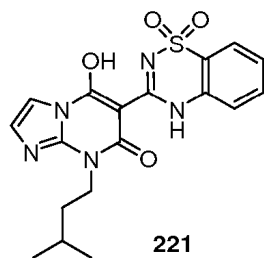
[0738] 화합물 220의 제조



[0739]

[0740] 화합물 216을 제조하기 위한 동일한 과정을 사용하여 화합물 220을 화합물 83으로부터 회색 고체(수율: 10 %)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO): 0.930(d, 6H, $J=6.4\text{Hz}$), 1.282(t, 2H, $J=3.2\text{Hz}$), 1.595(t, 1H, $J=6.4\text{Hz}$), 1.775(d, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 1.853(d, 2H, $J=5.6\text{Hz}$), 2.490(m, 2H), 2.900(d, 2H, $J=5.6\text{Hz}$), 3.067(s, 3H), 3.970(t, 2H, $J=5.6\text{Hz}$), 7.549(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.624(t, 2H, $J=5.6\text{Hz}$), 10.241(s, 1H), 14.252(s, 1H), 14.707(s, 1H). MS-ESI: $m/z=509.0$ $[M+1]^+$.

[0741] 실시예 12



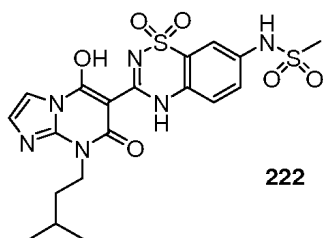
[0751]

[0752]

무수 DMF(1 mL) 중 에스테르 74(58 mg, 0.198 mmol)의 용액에 2-아미노벤젠설포나미드(36 mg, 0.207 mmol)를 가하고 용액을 100℃에서 10시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고 무수 피리딘(2 mL)으로 대체하였다. DBU(136mg, 0.895 mmol)을 가하고 암녹색 용액을 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 갈색 오일을 MeOH 속에 용해하고 제조 HPLC(고 pH 방법)로 정제하였다. 감압하에 생성물-함유 분획을 증발시켜 표제 화합물 221을 백색 고체(5.1 mg, 6 %)로서 수득하였다. ^1H NMR(250 MHz, CD_3OD) δ 7.77(d, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.45(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.29(dd, 1H), 6.93(d, 1H), 4.14(m, 2H), 1.72-1.60(m, 3H), 1.00(d, 6H). MS m/e 402(MH^+).

[0753]

N-{3-[5-하이드록시-8-(3-메틸-부틸)-7-옥소-7,8-디하이드로-이미다조[1,2-a]피리미딘-6-일]-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1라다*6-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄설포나미드(222)의 제조



[0754]

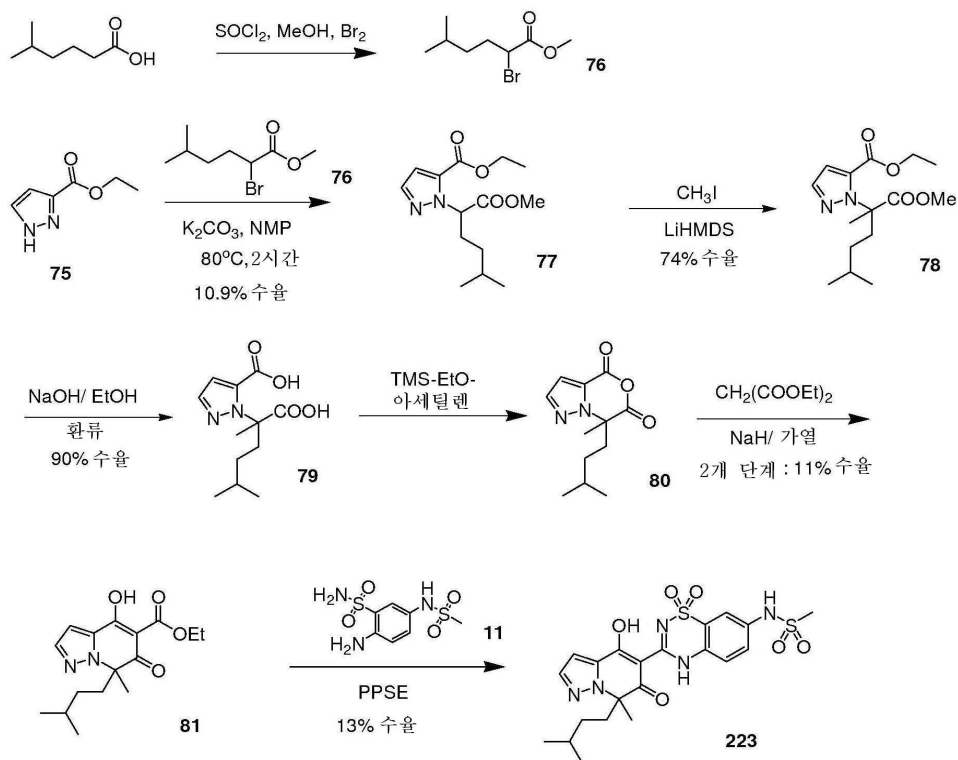
[0755]

무수 피리딘(2 mL) 중 에스테르 74(70 mg, 0.239 mmol)의 교반 용액에 2-아미노-5-메탄설포닐아미노벤젠설포나미드(76 mg, 0.288 mmol)를 가하고 용액을 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. DBU(110 mg, 0.717 mmol)를 가하고 암녹색 용액을 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 감압하에 증발시키고 갈색 잔사를 0.1M 시트르산 용액(25 mL) 및 에틸 아세테이트(3 x 25 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기 층을 건조(Na_2SO_4)시키고 진공하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. MeOH을 가하고 용액을 10분 동안 교반하였다. 수득되는 현탁액을 여과하고 갈색 고체를 DMSO 속에 용해하고 제조 HPLC(고 pH 방법)로 정제하였다. 감압하에 생성물-함유 분획을 증발시켜 표제 화합물 222를 갈색 고체(1.5 mg, 2 %)로서 수득하였다. ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.57(s, 1H), 7.41(d, 1H), 7.36(s, 1H), 7.21(d, 1H), 6.84(s, 1H), 4.04-4.07(m, 2H), 2.90(s, 3H), 1.60-1.65(m, 1H), 1.50-1.55(m, 2H), 0.90(d, 6H). MS m/e 493(M^-).

[0756]

실시예 13

[0757] [반응식 13]



[0758]

[0759] 화합물 77의 제조

[0760] 화합물 75를 문헌[참조: J. Heterocycl. Chem., 2003, 487]에 따라 제조하였다. 화합물 75(10 g, 71.4 mmol), 화합물 76(20 g, 89.2 mmol) 및 K_2CO_3 (12.328 g, 89.2 mmol)를 NMP(60 ml) 속에 용해하고, 혼합물을 80°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각되도록 하고 에틸 아세테이트:물=3:1(500 ml)의 혼합물로 희석하였다. 수 층을 EtOAc(3 x 100 ml)로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔(PE: EA = 100:1 내지 20:1) 상에서 정제하여 화합물 77을 황색 오일(2.2 g, 10.9%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): 0.860(q, 6H, J=4Hz), 0.978(m, 1H), 1.213(m, 1H), 1.372(t, 3H, J=7.2Hz), 1.555(m, 2H), 2.329(m, 2H), 3.709(s, 3H), 4.334(q, 2H, J=7.2Hz), 5.907(q, 1H, J=5.2Hz), 6.896(d, 1H, J=2Hz), 7.587(d, 1H, J=2Hz). MS-ESI: m/z=283.1 $[M+1]^+$.

[0761] 화합물 78의 제조

[0762] 화합물 77(2.2 g, 7.792 mmol)을 THF(15 ml) 속에 용해하고, 온도를 -78°C로 냉각되도록 하고, LiHMDS(THF 중 1M, 11.67 ml)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 이후에, CH_3I (2.212 g, 15.584 mmol)를 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 4시간 동안 교반하였다. 온도가 실온으로 되었을 때, 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 용매를 증발시키고, 실리카겔(용출제로서 PE만 사용)로 정제하여 화합물 78을 황색 오일(1.7 g, 74%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): 0.542(m, 1H), 0.806(q, 6H, J=6.8 Hz), 1.227(m, 1H), 1.333(t, 3H, J=7.2Hz), 1.435(m, 1H), 1.855(s, 3H), 2.315(m, 2H), 3.693(s, 3H), 4.282(q, 2H, J=7.2Hz), 6.957(d, 1H, J=2Hz), 7.496(d, 1H, J=2Hz). MS-ESI: m/z=296.9 $[M+1]^+$.

[0763] 화합물 79의 제조

[0764] EtOH(10 ml) 중 화합물 78(0.7 g, 2.362 mmol)에, H_2O (3 ml) 중 NaOH(0.945 g, 23.62 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 혼합물이 냉각된 경우, 이를 pH=2가 될 때까지 3M HCl로 산성화하였다. 이

후에, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 층을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 용매를 증발시켜 화합물 79를 고체(0.54 g, 90%)로서 수득하였다. MS-ESI: $m/z=255.0$ $[\text{M}+1]^+$.

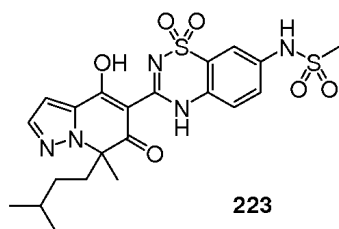
[0765] 화합물 80의 제조

[0766] $(\text{CH}_2)_2\text{Cl}_2$ (10 ml)의 용매 중 화합물 79(540 mg, 2.124 mmol)에 화합물 TMS-EtO-아세틸렌(0.453 g, 3.185 mmol)을 가하였다. 이후에, 혼합물을 70℃에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기로 농축시킨 후, 화합물 80을 수득하였다(다음 단계에서 직접 사용). ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): 0.502(m, 1H), 0.787(q, 6H, $J=6.4\text{Hz}$), 0.977(m, 1H), 1.439(m, 1H), 1.967(s, 3H), 2.292(m, 2H), 7.138(d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.785(d, 1H, $J=2\text{Hz}$).

[0767] 화합물 81의 제조

[0768] 2 ml 무수 DMA 중 NaH(60%, 425 mg, 10.625 mmol)의 슬러리에 10℃에서 N_2 하에 디에틸 말로네이트(0.68 g, 4.25 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하고, 화합물 80(조 화합물, 이론적 중량: 2.124 mmol)으로 처리하고, 120℃에서 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 에틸 아세테이트 및 3M HCl을 사용하여 pH를 3으로 조절한 냉수사이에 분배하였다. 유기 층을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 TLC(DCM: MeOH = 9:2)로 정제하여 목적 화합물 81(70 mg, 2 단계에서 11%)을 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOD): 0.338(m, 1H), 0.767(q, 6H, $J=6.4\text{Hz}$), 0.980(m, 1H), 1.348(m, 4H), 1.688(s, 3H), 2.207(m, 2H), 4.285(q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.727(s, 1H), 7.624(s, 1H). MS-ESI: $m/z=306.9$ $[\text{M}+1]^+$.

[0769] 화합물 223의 제조



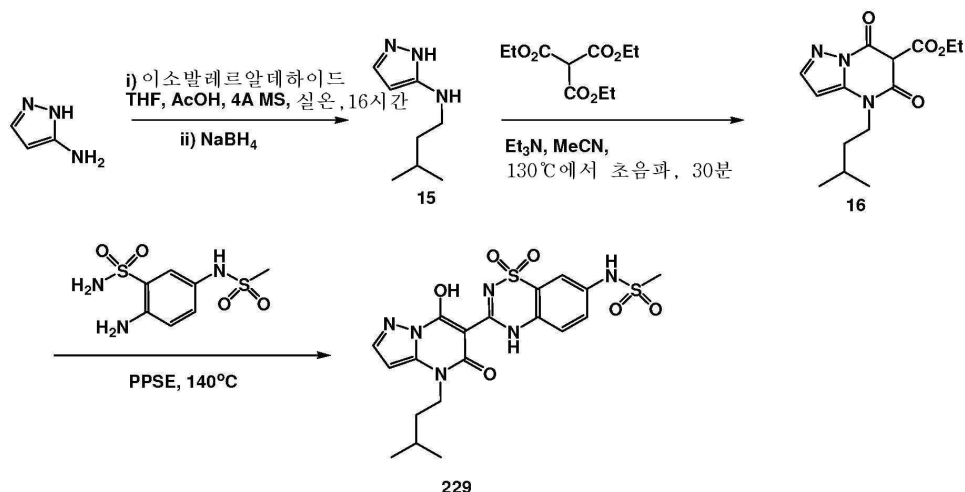
[0770]

[0771] 화합물 81(70 mg, 0.251 mmol)을 160℃에서 PPSE(4 ml)에 가하였다. 혼합물은 수분내에 투명하게 된다. 2-아미노-5-(메틸설포아미도)벤젠설포아미드(1 eq)을 가하고 용액을 1.5시간 동안 160℃에서 교반하였다. 냉각된 혼합물을 얼음/물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 용매를 증발시키고, TLC(EA)로 정제하여 화합물 223(15 mg, 13%)을 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, MeOD): 0.363(m, 1H), 0.772(q, 6H, $J=6.4\text{Hz}$), 0.972(m, 1H), 1.373(m, 1H), 1.743(s, 3H), 2.188(m, 1H), 2.317(m, 1H), 3.018(s, 3H), 6.799(d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 7.320(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.527(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 7.659(d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.693(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$). MS-ESI: $m/z=508.0$ $[\text{M}+1]^+$.

[0772] 실시예 14

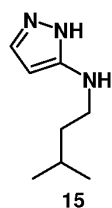
[0773] 당해 단락에 기술된, 폴리머라제 억제제의 제조를 위한 일반적인 합성 과정은 하기 반응식 14에 나열되어 있으며 화합물 229의 합성의 다음 기술로 예시된다.

[0774] [반응식 14]



[0775]

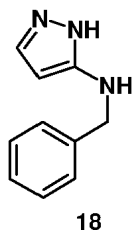
[0776] (3-메틸-부틸)-(2H-피라졸-3-일)-아민 15의 제조



[0777]

[0778] THF(40 ml) 중 3-아미노피라졸(2.75g, 33.1 mmol)의 교반 용액에 이소발레르알데하이드(3.11g, 36.2 mmol) 및 아세트산(2.18g, 36.3 mmol) 및 4Å 분자체를 가하였다. 30분 후, 수소화붕소산나트륨(1.37g, 36.0 mmol)을 20분에 걸쳐 한번에 가하고 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 물(15 mL)을 가하고 pH를 1M NaOH로 14로 상승시켰다. 혼합물을 EtOAc(3x50 ml)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조(Na₂SO₄)시키고, 혼합물을 여과하고 여액을 진공하에 농축시켰다. 수득되는 오일을 크로마토그래피(실리카: 헥산 중 50% EtOAc에 이어 100% EtOAc에 이어 EtOAc 중 5% MeOH로 용출)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(410mg, 8%)로서 수득하였다; ¹H NMR(250 MHz, CDCl₃) δ 6.56(s, 2H), 3.17(t, 2H), 1.58(m, 1H), 1.40(q, 2H), 0.82(d, 6H); MS m/e 154(MH)⁺.

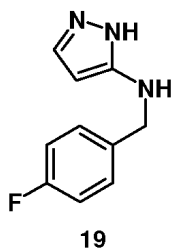
[0779] 벤질-(2H-피라졸-3-일)-아민 18의 제조



[0780]

[0781] 피라졸 아민 18은, 벤즈알데하이드를 이소발레르알데하이드 대신 사용하는 것을 제외하고는, 피라졸 아민 15에 대해 기술된 과정에 따라 제조하였다. 분자 체 및 아세트산은 반응 혼합물로부터 제외시켰다; 86%; MS m/e 174(MH)⁺.

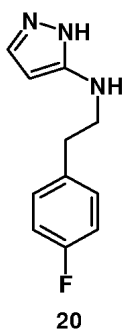
[0782] (4-플루오로-벤질)-(2H-피라졸-3-일)-아민 19의 제조



[0783]

[0784] 피라졸 아민 19는 4-플루오로벤즈알데하이드를 이소발레르알데하이드대신 사용하는 것을 제외하고는, 피라졸 아민 15에 대해 기술된 과정에 따라 제조하였다. 분자 체 및 아세트산은 반응 혼합물로부터 제외시켰다; 46%, MS m/e 192(MH)⁺.

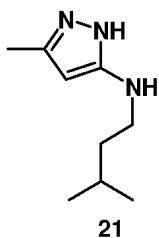
[0785] [2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-(2H-피라졸-3-일)-아민 20의 제조



[0786]

[0787] 피라졸 아민 20은, 4-플루오로페닐알데하이드를 이소발레르알데하이드대신 사용하는 것을 제외하고는, 피라졸 아민 15에 대해 기술된 과정에 따라 제조하였다. 분자 체 및 아세트산은 반응 혼합물로부터 제외시켰다; 73%; MS m/e 206(MH)⁺.

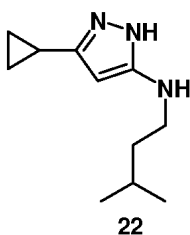
[0788] (3-메틸-부틸)-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아민 21의 제조



[0789]

[0790] 피라졸 아민 21은, 5-아미노-3-메틸피라졸을 3-아미노피라졸대신 사용하는 것을 제외하고는, 화합물 15에 대해 기술된 과정에 따라 제조하였다. 분자 체 및 아세트산은 반응 혼합물로부터 제외시켰다; 26%; MS m/e 168(MH)⁺.

[0791] (5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일)-(3-메틸-부틸)-아민 22의 제조

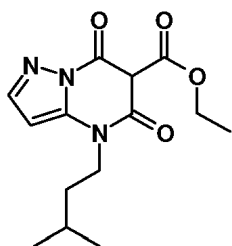


[0792]

[0793] 피라졸 아민 22는, 5-아미노-3-사이클로프로필-피라졸을 3-아미노피라졸대신 사용하는 것을 제외하고는, 피라졸

아민 15에 대해 기술된 과정에 따라 제조하였다. 분자 체 및 아세트산은 반응 혼합물로부터 제외시켰다; 25% MS m/e 194(MH)⁺.

[0794] 4-(3-메틸-부틸)-5,7-디옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실산 에틸 에스테르 16의 제조

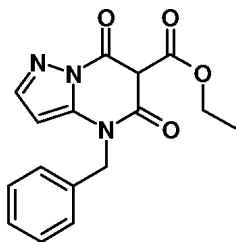


16

[0795]

[0796] 아세토니트릴(3 mL) 중 아민 15(140mg, 0.915 mmol)의 용액을 교반 바아를 함유하는 초음파 튜브 속에 위치시켰다. Et₃N(0.300 ml) 및 트리에틸메탄 트리카복실레이트(270mg, 1.16 mmol)를 가하고, 튜브를 밀봉하고 용액을 CEM 디스커버 초음파(130℃, 30분, 150W) 속에서 조사하였다. 용액을 진공하에 농축시키고 오렌지색 오일을 크로마토그래피(실리카, 미가공 DCM에 이어 DCM 중 4% MeOH로 용출)하여 표제 화합물을 오렌지색 오일(163mg, 61%)로서 수득하였다; MS (-ive 이온) m/e 292(M-I)⁻.

[0797] 4-벤질-5,7-디옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실산 에틸 에스테르 23의 제조

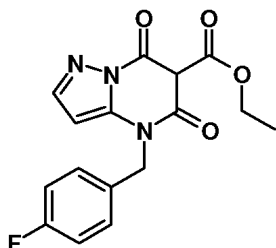


23

[0798]

[0799] 표제 화합물은, 아민 18을 폐환 기질로서 사용하는 것을 제외하고는, 화합물 16에 대해 기술된 과정에 따라 제조하였다; 79%; MS m/e 314(MH)⁺.

[0800] 4-(4-플루오로-벤질)-5,7-디옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실산 에틸 에스테르 24의 제조

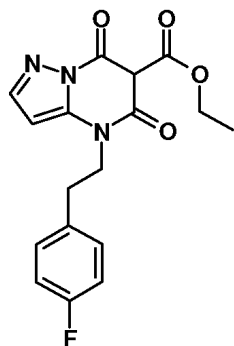


24

[0801]

[0802] 표제 화합물은, 아민 19를 폐환 기질로서 사용하는 것을 제외하고는, 화합물 16에 대해 기술된 과정에 따라 제조하였다; 63%; MS m/e 332(MH)⁺.

[0803] 4-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-5,7-디옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘카복실산 에틸 에스테르 25의 제조



25

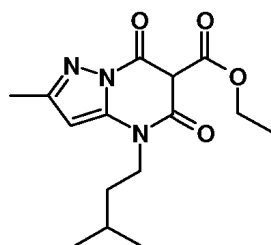
[0804]

[0805]

표제 화합물은, 아민 20을 폐환 기질로서 사용하는 것을 제외하고는, 화합물 16에 대해 기술된 과정에 따라 제조하였다; 17 %; MS m/e 346(MH)⁺.

[0806]

2-메틸-4-(3-메틸-부틸)-5,7-디옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실산 에틸 에스테르 26의 제조



26

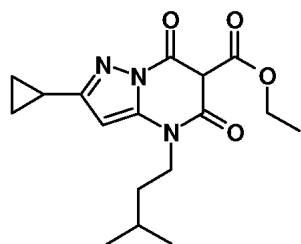
[0807]

[0808]

표제 화합물은, 아민 21을 폐환 기질로서 사용하는 것을 제외하고는, 화합물 16에 대해 기술된 과정에 따라 제조하였다; 50%; MS m/e 308(MH)⁺.

[0809]

2-사이클로프로필-4-(3-메틸-부틸)-5,7-디옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실산 에틸 에스테르 27의 제조



27

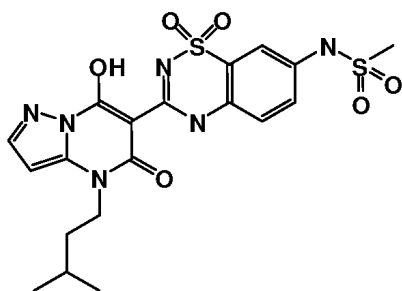
[0810]

[0811]

표제 화합물은, 아민 22를 폐환 기질로서 사용하는 것을 제외하고는, 화합물 16에 대해 기술된 과정에 따라 제조하였다; 90%; MS m/e 334(MH)⁺.

[0812]

N-{3-[7-하이드록시-4-(3-메틸-부틸)-5-옥소-4,5-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일]-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1람다^{6*}-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄설포아미드 229의 제조



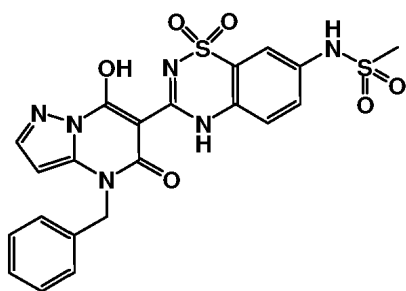
[0813]

[0814]

에스테르 16(84mg, 0.287 mmol) 및 2-아미노-5-메탄설폰닐아미노벤젠설폰아미드(84mg, 0.316 mmol)의 혼합물에 폴리인산 트리메틸실릴 에스테르(PPSE, 2.0 mL)를 가하고 갈색 현탁액을 140℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 40℃로 냉각시키고, 물(10 mL)을 가하고 갈색 덩어리를 여과가능한 혼합물이 형성될 때까지 교반하였다. 혼합물을 여과하고 갈색 고체를 MeOH 중 80% DMSO 속에 용해하고 여과하였다. 여액을 역-상 크로마토그래피(고 pH 방법)에 적용시켜 화합물 229를 회백색 고체(4.1mg, 3%)로서 수득하였다; ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.44(d, 1H), 7.33(d, 1H), 5.92(s, 1H), 3.89(t, 2H), 3.00(s, 3H), 1.65(m, 1H), 1.48(m, 2H), 0.94(d, 6H); MS (-ive 이온) m/e 493(M-I) $^-$.

[0815]

N-[3-(4-벤질-7-하이드록시-5-옥소-4,5-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일)-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1람다 ^{6} -벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄설폰아미드 230의 제조



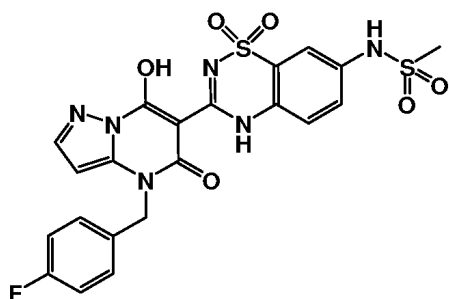
[0816]

[0817]

화합물 230은, 에스테르 23을 사용하고 최종 HPLC 정제를 저 pH 방법을 통해 수행하는 것을 제외하고는, 화합물 229에 대해 기술된 과정에 따라 제조하였다; 5%; ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.74(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.30-7.19(m, 5H), 6.01(s, 1H), 5.21(s, 2H), 2.98(s, 3H); MS (-ive 이온) m/e 513(M-I) $^-$.

[0818]

N-{3-[4-(4-플루오로-벤질)-7-하이드록시-5-옥소-4,5-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일]-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1람다 ^{6} -벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄설폰아미드 231의 제조



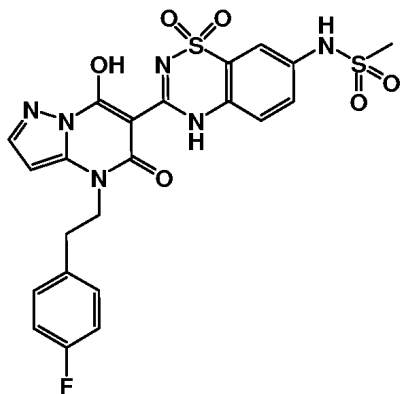
[0819]

[0820]

화합물 231은, 에스테르 24를 사용하고 최종 HPLC 정제를 저 pH 방법을 통해 수행하는 것을 제외하고는, 화합물 229에 대해 기술된 과정에 따라 제조하였다; 1%; ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) 7.58(m, 2H), 7.39(d, 1H), 7.28(m, 1H), 7.20(d, 1H), 7.09(s, 1H), 6.93(m, 2H), 6.74(m, 1H), 6.60(d, 1H), 5.09(s, 2H), 2.90(s, 3H); MS m/e

$533(\text{MH})^+$.

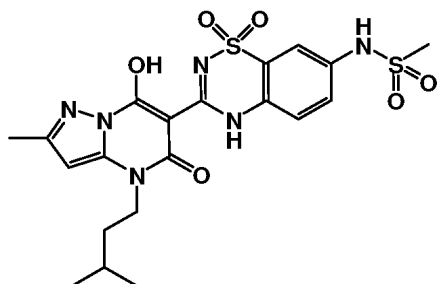
[0821] N-(3-{4-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-7-하이드록시-5-옥소-4,5-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일}-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1라다*6*-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일)-메탄설폰아미드 232의 제조



[0822]

[0823] 화합물 232는, 에스테르 25를 사용하고 최종 HPLC 정제를 저 pH 방법을 통해 수행하는 것을 제외하고는, 화합물 229에 대해 기술된 과정에 따라 제조하였다; 1 %; ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6); 13.95(s, 1H), 9.94(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.45(d, 1H), 7.38-7.34(m, 3H), 7.10(dd, 2H), 6.00(s, 1H), 4.08(t, 2H), 3.02(s, 3H), 2.93(t, 2H); MS m/e 547(MH) $^+$.

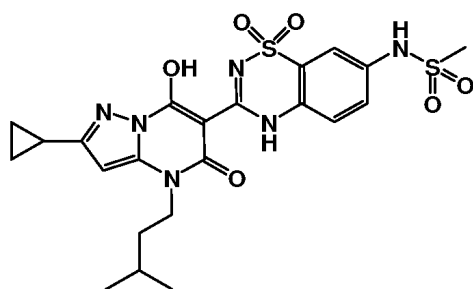
[0824] N-{3-[7-하이드록시-2-메틸-4-(3-메틸-부틸)-5-옥소-4,5-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일]-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1람다^{6*}-벤조[1,2,4]티아다iazin-7-일}-메탄설폰아미드 233의 제조



[0825]

[0826] 화합물 233은, 에스테르 26을 사용하는 것을 제외하고는, 화합물 229에 대해 기술된 과정에 따라 제조하였다; (4%); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.48(s, 1H), 7.41(d, 2H), 7.29(d, 2H), 5.72(s, 1H), 3.84(t, 2H), 3.00(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.67-1.62(m, 1H), 1.52-1.47(m, 2H), 0.94(d, 6H); MS (-ive 이온) m/e 507(M-1) $^-$.

[0827] N-{3-[2-사이클로프로필-7-하이드록시-4-(3-메틸-부틸)-5-옥소-4,5-디하이드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일]-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1람다^{6*}-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄설폰아미드 234의 제조



[0828]

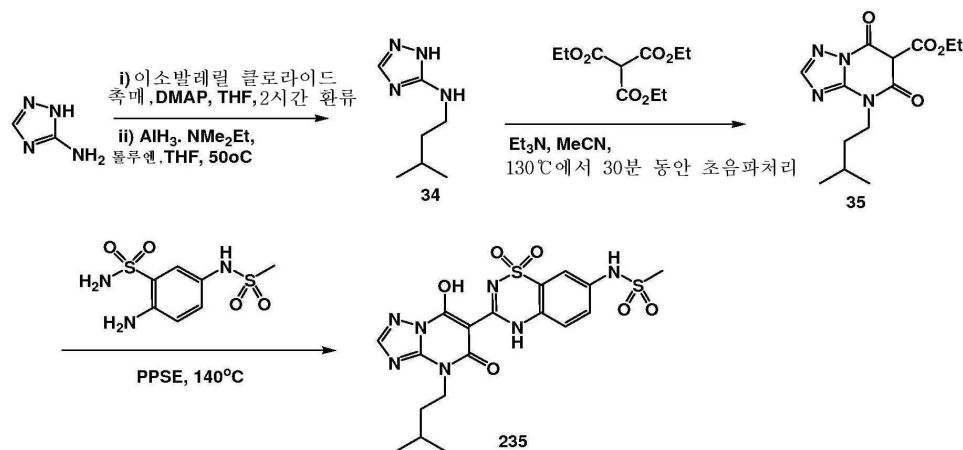
[0829] 화합물 234는, 에스테르 27을 사용하는 것을 제외하고는 티아디아진 229에 대해 기술한 과정에 따라

제조하였다;(1%); NMR에 불충분한 물질; MS (-ive 이온) m/e 533(M-1)⁻.

[0830] 실시예 15

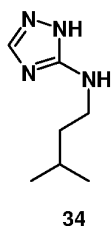
[0831] 당해 단락에 기술된 폴리머라제 억제제의 제조를 위한 일반적인 합성 반응식은 하기 반응식 15에 나열되어 있으며 화합물 235의 합성의 다음 기술에 의해 예시된다.

[0832] [반응식 15]



[0833]

[0834] (3-메틸-부틸)-(2H-[1,2,4]티아졸-3-일)-아민 34의 제조

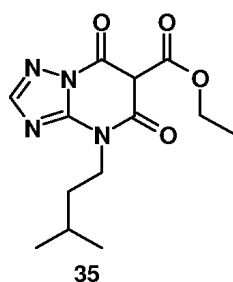


[0835]

[0836] DMAP의 결정물을 함유하는 3-아미노트리아졸(5.00g, 59.5 mmol) 및 이소발레릴 클로라이드(7.14g, 59.5 mmol)의 혼합물을 THF(250 ml) 속에서 2시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고 여과하였다. 고체를 추가의 THF(2x 25 ml)로 세척하여 아미드 33을 백색 고체(7.68, 78%)로서 수득하였다; MS m/e 169(MH)⁺

[0837] THF(30 ml) 중 아미드 33(1.50g, 8.93 mmol)의 현탁액에 4°C에서 톨루엔(0.5M, 53 ml, 26.5 mmol) 중 알라닌 디메틸에틸아민 착물의 용액을 20분에 걸쳐 가하였다. 이후에, 반응 혼합물을 45°C에서 2일 동안 교반하였다. 얼음 속에서 냉각한 후, 혼합물을 THF 중 10% 물, 포화된 로첼스 염(Rochelle's salt) 및 물을 순서대로 첨가하여 퀀칭시켰다. 혼합물을 EtOAc(3x100 ml)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조(Na_2SO_4)시키고, 혼합물을 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시키고 크로마토그래피(실리카: 헵탄 중 50% EtOAc, 미가공 EtOAc에 이어 EtOAc 중 10% MeOH로 용출)하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다; 240mg(17%); MS m/e 155(MH)⁺

[0838] 4-(3-메틸-부틸)-5,7-디옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-카복실산 에틸 에스테르 35의 제조

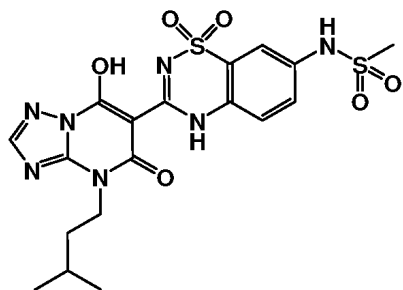


[0839]

[0840] 표제 화합물은, 아민 34를 사용하는 것을 제외하고는, 반응식 14의 화합물 16에 대해 기술한 과정에 따라 제조

하였다; 25%; ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.89(s, 1H), 4.24(q, 2H), 3.98(q, 2H), 1.62-1.40(m, 3H), 1.23(t, 3H), 0.84(d, 6H).

[0841] N-{3-[7-하이드록시-4-(3-메틸-부틸)-5-옥소-4,5-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리미딘-6-일]-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1람다⁶-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄설폰아미드 235의 제조



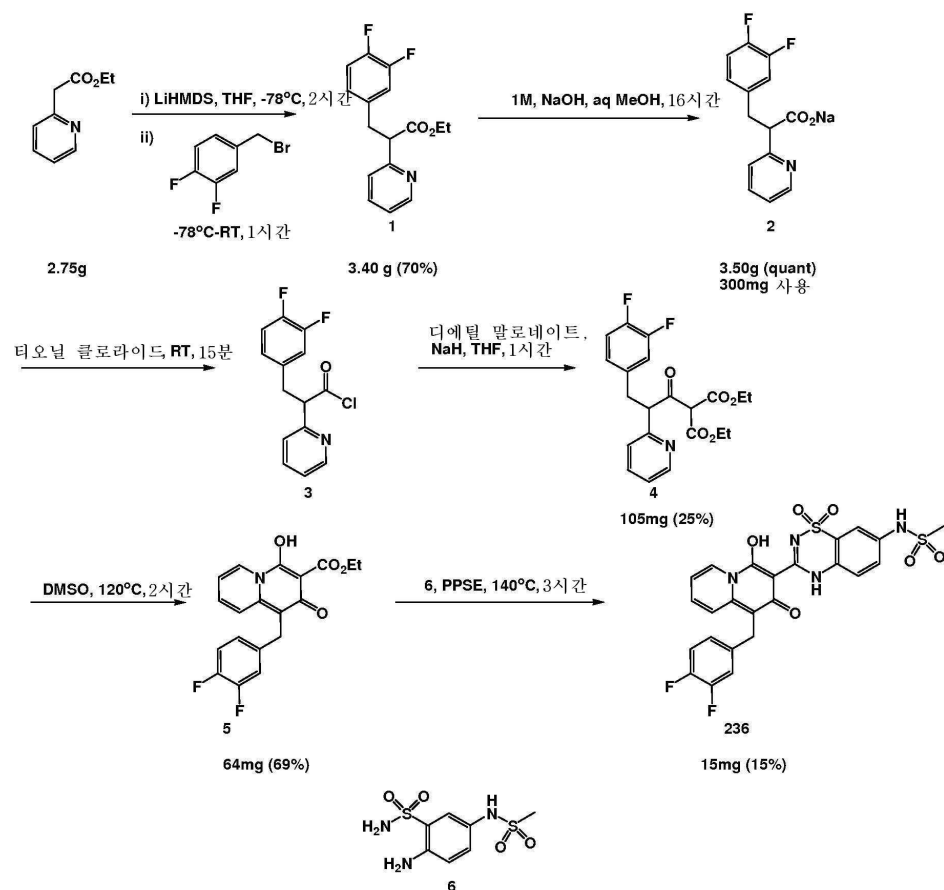
[0842]

[0843] 화합물 235는, 에스테르 35를 사용하고 최종 HPLC 정제를 저 pH 방법을 사용하여 수행하여, 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하는 것을 제외하고는, 화합물 229에 대해 기술한 과정에 따라 제조하였다; 3%; ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 7.98(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.53(d, 1H), 7.34(d, 1H), 4.19(t, 2H), 1.74-1.64(m, 3H), 1.02(d, 6H); MS m/e 496(MH)⁺.

[0844] 실시예 16

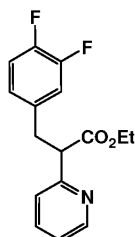
[0845] 당해 단락에서 기술된 폴리머라제 억제제의 제조를 위한 일반적인 합성 과정은 하기 반응식 16에 나열되어 있으며, 화합물 236의 합성의 다음 기술로 예시된다:

[0846] [반응식 16]



[0847]

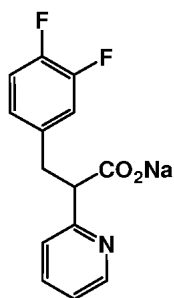
[0848] 3-(3,4-디플루오로-페닐)-2-피리딘-2-일-프로파노산 에틸 에스테르 1의 제조



[0849]

[0850] 2-피리딘아세트산의 교반 용액에, THF(70 mL) 중 에틸 에스테르(2.75g, 16.7 mmol)를 -78℃에서 질소하에 주사기를 통해 15분에 걸쳐 적가하고, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF중 1M, 16.7 mL, 16.7 mmol)의 용액 및 상기 용액을 당해 온도에서 2시간 동안 교반하면, 침전물이 형성되었다. 미가공 3,4-디플루오로벤질 브로마이드를 주사기를 통해 가하고 혼합물을 교반하면서 실온으로 가온하였다. 실온에서 1시간 후, 물(30 mL)을 가하고 혼합물을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조(Na_2SO_4)시키고, 혼합물을 여과하고 여액을 증발 건조시켜 오렌지색 오일을 수득하고, 이를 크로마토그래피(실리카, 헵탄 중 20% EtOAc로 용출)하여 화합물 236을 황색 오일(3.40g, 70%)을 수득하였다; MS m/e 292(MH)⁺.

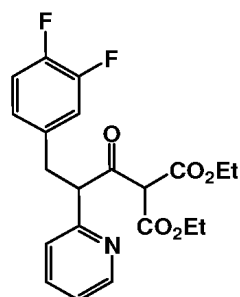
[0851] 3-(3,4-디플루오로-페닐)-2-피리딘-2-일-프로파노산, 나트륨 염 2의 제조



[0852]

[0853] MeOH(25 mL) 중 에스테르 1(3.40g, 11.7 mmol)의 교반 용액에 실온에서 수산화나트륨(1M, 11.7 mL, 11.7 mmol)의 수용액을 가하고 혼합물을 5시간 동안 완전한 가수분해가 일어날 때까지(LCMS로 측정) 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고 잔류성 용매를 DCM을 사용하여 3회 공비 제거하여 표제 화합물을 백색 고체(3.50g, quant.)로서 수득하였다; MS m/e 264(MH)⁺.

[0854] 2-[3-(3,4-디플루오로-페닐)-2-피리딘-2-일-프로피오닐]-말론산 디에틸 에스테르 4의 제조



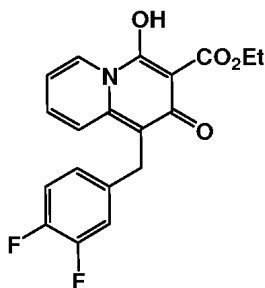
[0855]

[0856] 티오닐 클로라이드(2 mL)를 고체 나트륨 염 2(300mg, 1.05 mmol)에 가하고 혼합물을 15분 동안 적색 용액이 형성될 때까지 교반하였다. 티오닐 클로라이드를 증발시키고 잔사를 무수 THF로 3회 공비 제거하여 산 클로라이드 3을 수득하였다.

[0857] 무수 THF 중 디에틸 말로네이트(336mg, 2.10 mmol)의 용액에 4℃에서 수산화나트륨(광 오일 중 60 중량%, 84mg, 2.10 mmol)을 한번에 가하고 혼합물을 수소 발생이 중지될 때까지 교반하였다. 당해 용액에 무수 THF 중 화합물 3의 용액을 적가하고 적색 용액을 1시간 동안 교반하였다. 시트르산(10 mL, 10% w/v)의 용액을 가하고 혼합

물을 EtOAc(3x15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조(Na_2SO_4)시키고, 혼합물을 여과하고 여액을 증발 건조시켜 적색 오일을 수득하고 이를 크로마토그래피(실리카, 용출제: 헵탄 중 25% EtOAc)하여 표제 화합물을 적색 오일로서 수득하였다; 105mg, 25%; MS m/e 406(MH)⁺.

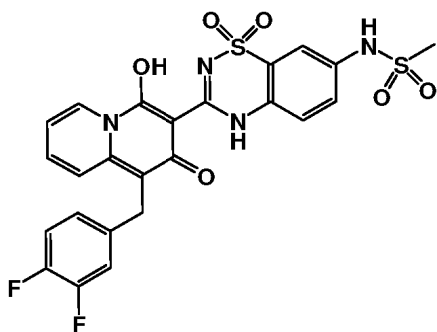
[0858] 1-(3,4-디플루오로-벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2H-퀴놀리진-3-카복실산 에틸 에스테르 5의 제조



[0859]

[0860] DMSO(2 mL) 중 디에스테르 4(105 mg, 0.258 mmol)의 교반 용액을 120℃에서 2시간 동안 가열하였다. 용액을 냉각시키고, 물(5 mL)을 가하고 혼합물을 EtOAc(3x15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(4 x 5 mL)로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키며, 혼합물을 여과하고 여액을 증발 건조시켜 오렌지색 오일을 수득하고 이를 크로마토그래피(실리카, 용출제: 헵탄 중 25% EtOAc 내지 헵탄 중 50% EtOAc)하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다; 64 mg, 69%; MS m/e 406(MH)⁺.

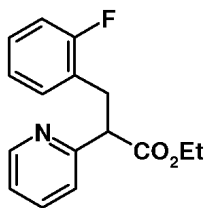
[0861] N-{3-[1-(3,4-디플루오로-벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2H-퀴놀리진-3-일]-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1람다'6'-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄설포아미드 236의 제조



[0862]

[0863] PPSE(1-2 mL) 중 에스테르 5(64mg, 0.178 mmol)의 혼합물에 아미노설포아미드 6[참조: Dragovich 등, Synth. Commun.(2008) 38 1909-16, 47mg, 0.178 mmol]을 가하였다. 혼합물을 140℃에서 3시간 동안 교반하면서 가열하면, 이 동안 갈색 용액이 형성되었다. 용액을 실온으로 냉각되도록 하고, 물(8 mL)을 가하고 혼합물을 스톱틀라로 교반하여 PPSE가 완전히 용해되도록 하였다. 혼합물을 여과하고 수득되는 갈색 용액을 추가의 물(2x 5 mL)로 세척하고 공기 건조시켰다. 고체(약 70mg)를 DMSO 중 20% MeOH 속에 용해하고 제조 HPLC(고 pH 방법)로 정제하여 화합물 236을 황색 고체로서 수득하였다; 15mg, 15%; ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.28(s, 1H), 9.13(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.82-7.75(m, 1H), 7.73(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.38-7.28(m, 3H), 7.13-7.08(m, 1H), 4.22(s, 2H), 3.10(s, 3H); MS (-ive 이온) m/e 559(M-1)⁻.

[0864] 3-(2-플루오로-페닐)-2-피리딘-2-일-프로파노산 에틸 에스테르 8의 제조

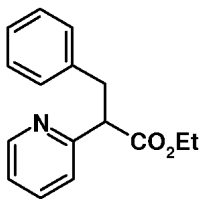


8

[0865]

[0866] 화합물 8을 화합물 1과 유사한 방식으로 제조하였다; 80%; MS m/e 274(MH)⁺.

[0867] 3-페닐-2-피리딘-2-일-프로파노산 에틸 에스테르 9의 제조

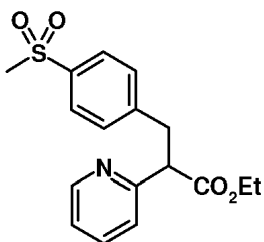


9

[0868]

[0869] 화합물 9를 화합물 1과 유사한 방식으로 제조하였다; 70%; MS m/e 256 (MH)⁺.

[0870] 3-(4-메탄설폰닐-페닐)-2-피리딘-2-일-프로파노산 에틸 에스테르 10의 제조

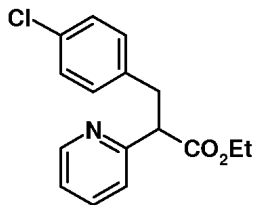


10

[0871]

[0872] 화합물 10을 화합물 1과 유사한 방식으로 제조하였다; 49%; MS m/e 334 (MH)⁺.

[0873] 3-(4-클로로-페닐)-2-피리딘-2-일-프로파노산 에틸 에스테르 11의 제조

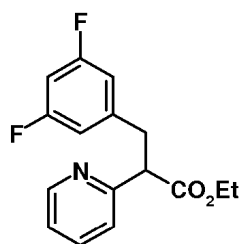


11

[0874]

[0875] 화합물 11을 화합물 1과 유사한 방식으로 제조하였다; 92%; MS m/e 290, 292(MH)⁺.

[0876] 3-(3,5-디플루오로-페닐)-2-피리딘-2-일-프로파노산 에틸 에스테르 12의 제조

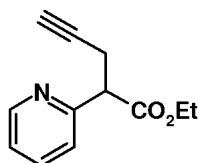


12

[0877]

[0878] 화합물 12를 화합물 1과 유사한 방식으로 제조하였다; 92%; MS m/e 292 (MH)⁺.

[0879] 2-피리딘-2-일-펜트-4-이노산 에틸 에스테르 13의 제조

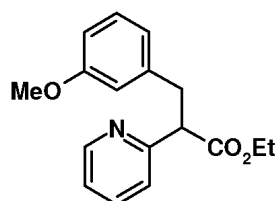


13

[0880]

[0881] 화합물 13을 화합물 1과 유사한 방식으로 제조하였다; 66%; MS m/e 204(MH)⁺.

[0882] 3-(3-메톡시-페닐)-2-피리딘-2-일-프로피온산 에틸 에스테르 14의 제조

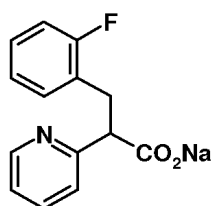


14

[0883]

[0884] 화합물 14를 화합물 1과 유사한 방식으로 제조하였다; 77 %; MS m/e 286 (MH)⁺.

[0885] 3-(2-플루오로-페닐)-2-피리딘-2-일-프로파노산, 나트륨 염 15의 제조

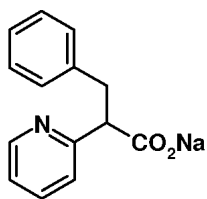


15

[0886]

[0887] 화합물 15를 화합물 2와 유사한 방식으로 제조하였다; 97%; ¹H NMR(500 MHz, MeOD) δ 8.38(d, 1H), 7.73-7.66(m, 1H), 7.48-7.44(m, 1H), 7.20-7.09(m, 3H), 6.98- 6.90(m, 2H), 4.05-3.99(m, 1H), 3.48-3.42(m, 1H), 3.28-3.20(m, 1H); MS m/e 246(MH)⁺.

[0888] 3-페닐-2-피리딘-2-일-프로파노산, 나트륨 염 16의 제조

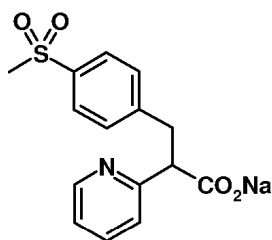


16

[0889]

[0890] 화합물 16을 화합물 2와 유사한 방식으로 제조하였다; 100%; MS m/e 228 (MH)⁺.

[0891] 3-(4-메탄설폰닐-페닐)-2-피리딘-2-일-프로파노산, 나트륨 염 17의 제조

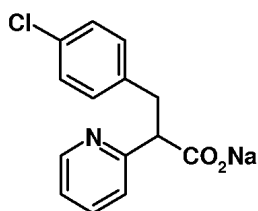


17

[0892]

[0893] 화합물 17을 화합물 2와 유사한 방식으로 제조하였다; 100%; MS m/e 306(MH)⁺.

[0894] 3-(4-클로로-페닐)-2-피리딘-2-일-프로파노산, 나트륨 염 18의 제조

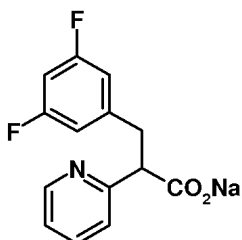


18

[0895]

[0896] 화합물 18을 화합물 2와 유사한 방식으로 제조하였다; 100%; MS m/e 262, 264(MH)⁺.

[0897] 3-(3,5-디플루오로-페닐)-2-피리딘-2-일-프로파노산, 나트륨 염 19의 제조

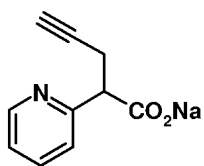


19

[0898]

[0899] 화합물 19를 화합물 2와 유사한 방식으로 제조하였다; 100%; MS m/e 264; (MH)⁺.

[0900] 2-피리딘-2-일-펜트-4-이노산, 나트륨 염 20의 제조

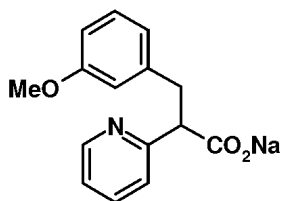


20

[0901]

[0902] 화합물 20을 화합물 2와 유사한 방식으로 제조하였다; 100%; MS m/e 176(MH)⁺.

[0903] 3-(3-메톡시-페닐)-2-피리딘-2-일-프로피온산, 나트륨 염 21의 제조

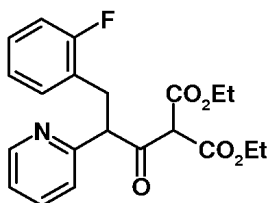


21

[0904]

[0905] 화합물 21을 화합물 2와 유사한 방식으로 제조하였다; 100%; MS m/e 258(MH)⁺.

[0906] 2-[3-(2-플루오로-페닐)-2-피리딘-2-일-프로피오닐]-말론산 디에틸 에스테르 22의 제조

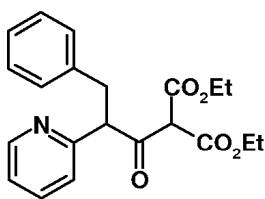


22

[0907]

[0908] 화합물 22를 화합물 4와 유사한 방식으로 제조하였다; 57%; MS m/e 388(MH)⁺.

[0909] 2-(3-페닐-2-피리딘-2-일-프로피오닐)-말론산 디에틸 에스테르 23의 제조

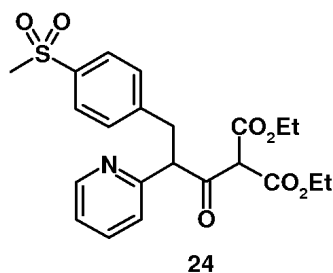


23

[0910]

[0911] 화합물 23을 화합물 4와 유사한 방식으로 제조하고; 조 화합물을 다음 단계에서 사용하였다; MS m/e 370(MH)⁺.

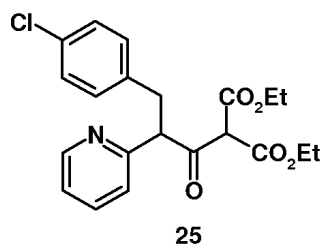
[0912] 2-[3-(4-메탄설폰닐-페닐)-2-피리딘-2-일-프로피오닐]-말론산 디에틸 에스테르 24의 제조



[0913]

[0914] 화합물 24를 화합물 4와 유사한 방식으로 제조하고; 조 화합물을 다음 단계에서 사용하였다; MS m/e 448(MH)⁺.

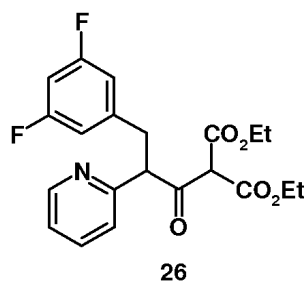
[0915] 2-[3-(4-클로로-페닐)-2-피리딘-2-일-프로피오닐]-말론산 디에틸 에스테르 25의 제조



[0916]

[0917] 화합물 25를 화합물 4와 유사한 방식으로 제조하고; 조 화합물을 다음 단계에서 사용하였다; MS m/e 404, 406(MH)⁺.

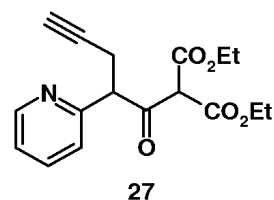
[0918] 2-[3-(3,5-디플루오로-페닐)-2-피리딘-2-일-프로피오닐]-말론산 디에틸 에스테르 26의 제조



[0919]

[0920] 화합물 26을 화합물 4와 유사한 방식으로 제조하고; 조 화합물을 다음 단계에서 사용하였다; MS m/e 406(MH)⁺.

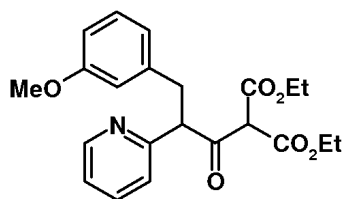
[0921] 2-(2-피리딘-2-일-펜트-4-이노일)-말론산 디에틸 에스테르 27의 제조



[0922]

[0923] 화합물 27을 화합물 4와 유사한 방식으로 제조하고; 조 화합물을 다음 단계에서 사용하였다; MS m/e 318(MH)⁺.

[0924] 2-[3-(3-메톡시-페닐)-2-피리딘-2-일-프로피오닐]-말론산 디에틸 에스테르 28의 제조

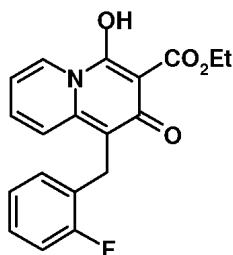


28

[0925]

[0926] 화합물 28을 화합물 4와 유사한 방식으로 제조하고; 조 화합물을 다음 단계에서 사용하였다; MS m/e 400(MH)⁺.

[0927] 1-(2-플루오로-벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2H-퀴놀리진-3-카복실산 에틸 에스테르 29의 제조

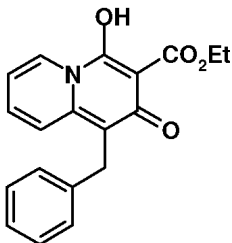


29

[0928]

[0929] 화합물 29를 화합물 5와 유사한 방식으로 제조하였다; 22%; ¹H NMR(250 MHz, CDCl₃) δ 9.09(d, 1H), 7.45-7.31(m, 2H), 7.14-7.05(m, 1H), 7.05-6.96(m, 3H), 6.88-6.76(m, 1H), 4.45(q, 2H), 4.10(s, 2H), 1.42(t, 3H); MS m/e 342(MH)⁺.

[0930] 1-벤질-4-하이드록시-2-옥소-2H-퀴놀리진-3-카복실산 에틸 에스테르 30의 제조

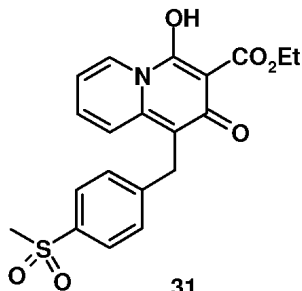


30

[0931]

[0932] 화합물 30을 화합물 5와 유사한 방식으로 제조하였다; 화합물 16으로부터 4%; MS m/e 324(MH)⁺.

[0933] 4-하이드록시-1-(4-메탄설포닐-벤질)-2-옥소-2H-퀴놀리진-3-카복실산 에틸 에스테르 31의 제조

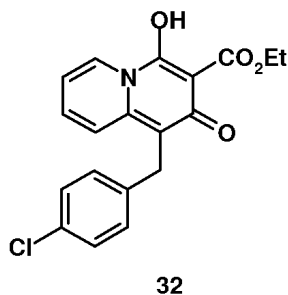


31

[0934]

[0935] 화합물 31을 화합물 5와 유사한 방식으로 제조하였다; 13%; MS m/e (-ive 이온) 400(M-1)⁻.

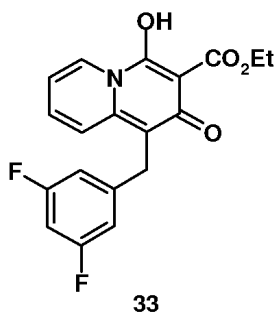
[0936] 1-(4-클로로-벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2H-퀴놀리진-3-카복실산 에틸 에스테르 32의 제조



[0937]

[0938] 화합물 32를 화합물 5와 유사한 방식으로 제조하였다; 22%; MS m/e 358, 360(MH)⁺.

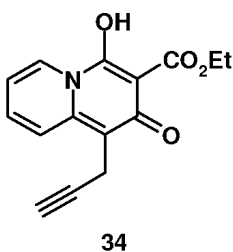
[0939] 1-(3,5-디플루오로-벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2H-퀴놀리진-3-카복실산 에틸 에스테르 33의 제조



[0940]

[0941] 화합물 33을 화합물 5와 유사한 방식으로 제조하였다; 23%; MS m/e 360(MH)⁺.

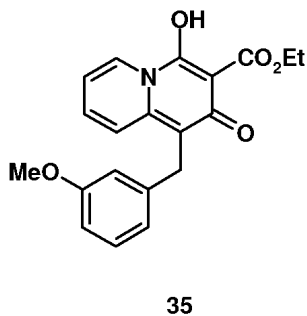
[0942] 4-하이드록시-2-옥소-1-(3-프로프-2-이닐)-2H-퀴놀리진-3-카복실산 에틸 에스테르 34의 제조



[0943]

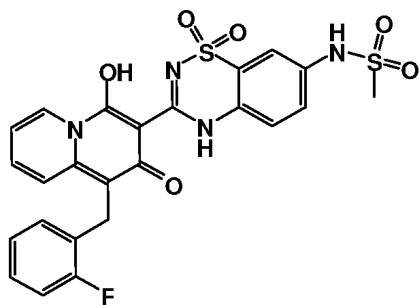
[0944] 화합물 34를 화합물 5와 유사한 방식으로 제조하였다; 화합물 20으로부터 17%; MS m/e 272(MH)⁺.

[0945] 4-하이드록시-1-(3-메톡시-벤질)-2-옥소-2H-퀴놀리진-3-카복실산 에틸 에스테르 35의 제조



[0946]

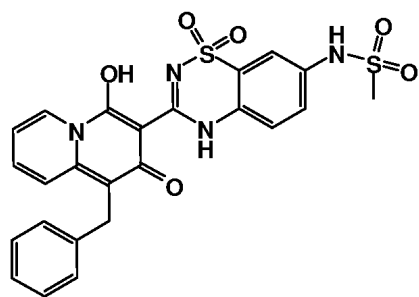
[0947] N-{3-[1-(2-플루오로-벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2H-퀴놀리진-3-일]-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1람다'6'-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄설포아미드 237의 제조



[0948]

[0949] 화합물 237을 화합물 236과 유사한 방식으로 제조하였다; 12%; ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32-10.20(m, 1H), 9.20-9.05(m, 1H), 7.90-7.55(m, 4H), 7.36- 7.15(m, 3H), 7.05-6.97(m, 2H), 4.20(s, 2H), 3.08(s, 3H); MS m/e 543(MH) $^+$.

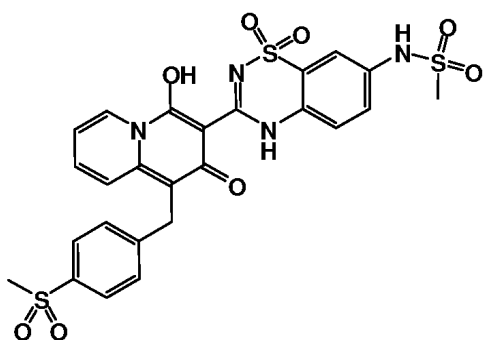
[0950] N-[3-(1-벤질-4-하이드록시-2-옥소-2H-퀴놀리진-3-일)-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1람다'6'-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄설폰아미드 238의 제조



[0951]

[0952] 화합물 238을 화합물 236과 유사한 방식으로 제조하였다; 11%; ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28(s, 1H), 9.12(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.82(dd, 1H), 7.73(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 7.26(m, 4H), 7.17(m, 1H), 4.23(s, 2H), 3.10(s, 3H); MS (-ive 이온) m/e 523(M-1) $^-$.

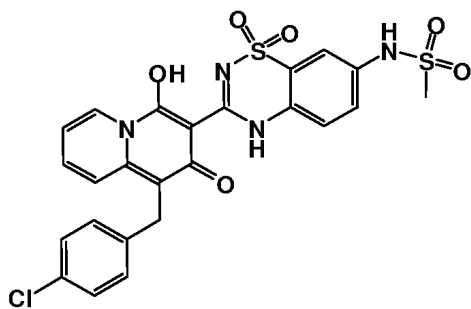
[0953] N-{3-[4-하이드록시-1-(4-메탄설폰닐-벤질)-2-옥소-2H-퀴놀리진-3-일]-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1람다'6'-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄설폰아미드 239의 제조



[0954]

[0955] 화합물 239를 화합물 236과 유사한 방식으로 제조하였다; 4%; ^1H NMR(500 MHz, DMSO-4) δ 10.29(s, 1H), 9.15(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.81-7.70(m, 4H), 7.64(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.53(d, 2H), 7.33(d, 1H), 4.35(s, 2H), 3.16(s, 3H), 3.10(s, 3H); MS (-ive 이온) m/e 601(M-1) $^-$.

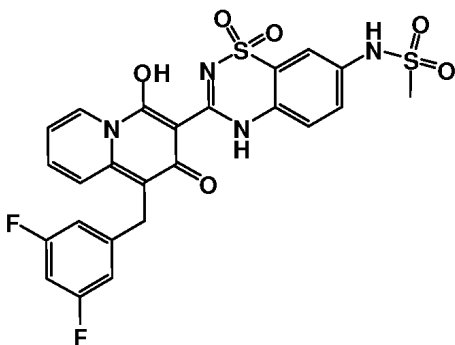
[0956] N-{3-[1-(4-클로로-벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2H-퀴놀리진-3-일]-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1람다'6'-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄설폰아미드 240의 제조



[0957]

[0958] 화합물 240을 화합물 236과 유사한 방식으로 제조하였다; 26%; ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29(s, 1H), 9.10(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.80(dd, 1H), 7.72(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.32-7.29(m, 5H), 4.20(s, 2H), 3.10(s, 3H); MS (-ive 이온) m/e 557, 559(M-1) $^-$.

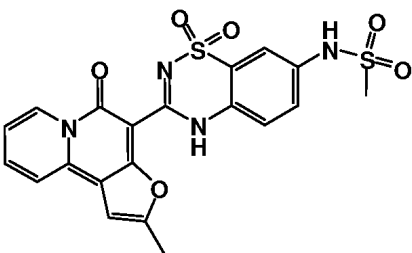
[0959] N-{3-[1-(3,5-디플루오로-벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2H-퀴놀리진-3-일]-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1람다'6'-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄설폰아미드 241의 제조



[0960]

[0961] 화합물 241을 화합물 236과 유사한 방식으로 제조하였다; 16%; ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29(s, 1H), 9.12(bs, 1H), 7.89-7.85(m, 2H), 7.70(bs, 1H), 7.64-7.55(m, 2H), 7.33(bs, 1H), 7.03-6.85(m, 3H), 4.25(s, 2), 3.09(s, 3H); MS (-ive 이온) m/e 559(M-1) $^-$.

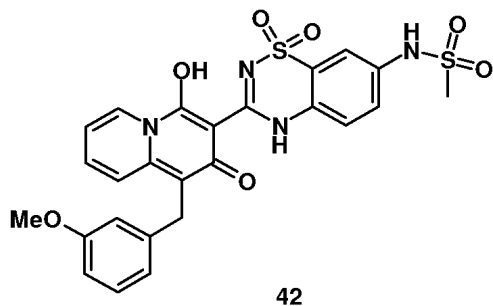
[0962] N-{3-(2-메틸-5-옥소-5H-3-옥사-5 ^{a} -아자-사이클로펜타[a]나프탈렌-4-일-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1람다'6'-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일)-메탄설폰아미드 242의 제조



[0963]

[0964] 화합물 242를 화합물 236과 유사한 방식으로 제조하고, 폐환시켜 반응 조건하에 발생하는 푸란을 형성시켰다; 4%; ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38(d, 1H), 8.39(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.64(dd, 1H), 7.60-7.53(m, 3H), 7.23(s, 1H), 3.06(s, 3H), 2.55(s, 3H); MS (-ive 이온) m/e 471(M-1) $^-$.

[0965] N-{3-[4-하이드록시-1-(3-메톡시-벤질)-2-옥소-2H-퀴놀리진-3-일]-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1람다*6*-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄설폰아미드 243의 제조



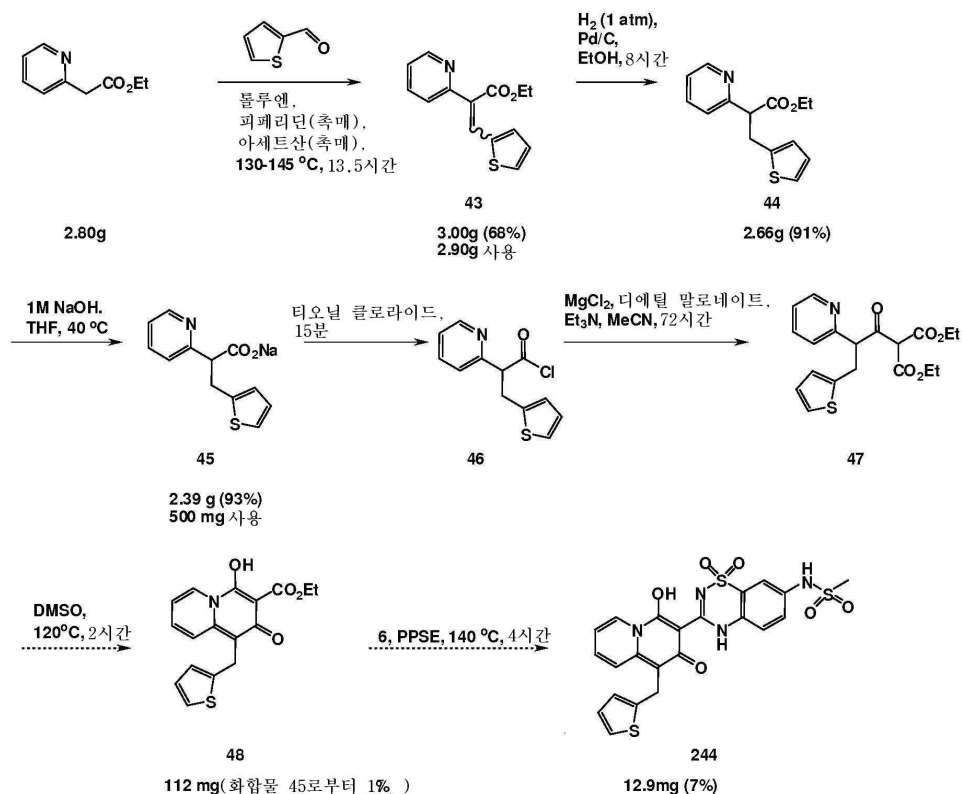
[0966]

[0967] 화합물 243을 화합물 236과 유사한 방식으로 제조하였다; 32%; ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 14.26(s, 2H), 10.29(s, 1H), 9.10(s, 1H), 7.88-7.55(m, 5H), 7.31(s, 1H), 7.18-7.17(m, 1H), 6.84-6.55(m, 3H), 4.19(s, 2H), 3.70(s, 3H), 3.20(s, 3H); MS (-ive ion) m/e 553(M-1) $^-$.

[0968] 실시예 17

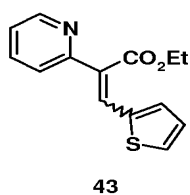
[0969] 당해 단락에 기술된 폴리머라제 억제제의 제조를 위한 일반적인 합성 과정은 하기 반응식 17에 나열하며 화합물 244의 합성의 다음 기술에 의해 예시된다.

[0970] [반응식 17]



[0971]

[0972] 2-피리딘-2-일-3-티펜-2-일-아크릴산 에틸 에스테르 43의 제조

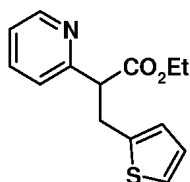


[0973]

[0974] 톨루엔(15 mL) 중 에틸 2-피리딜아세테이트(2.80g, 17.0 mmol), 티오펜-2-카복살데하이드(2.00g, 17.8 mmol), 피페리딘(70mg, 0.823 mmol), 빙초산(210mg, 3.50 mmol)의 혼합물을 딤-스탁 조건(Dean-Stark

conditions)하에서 1.5시간 동안 가열하여 환류시켰다. 130℃에서 12시간 동안 가열을 계속하였다. 당해 용액을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(30 mL)로 희석시키고 탄산나트륨 포화 용액(2x 5 mL)으로 세척하였다. 유기층을 건조(Na_2SO_4)시키고, 혼합물을 여과하고 여액을 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카 상에서 무수-로딩(용출제: 100% 헵탄 내지 헵탄 중 50% EtOAc)으로 크로마토그래피하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다; 3.00g, 68%; MS m/e 260(MH)⁺.

[0975] 2-피리딘-2-일-3-티펜-2-일-프로파노산 에틸 에스테르 44의 제조

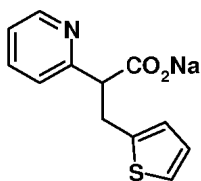


44

[0976]

[0977] EtOH(50 mL) 중 올레핀 43(2.90g, 11.2 mmol)의 용액에 활성탄 위의 10% 팔라듐(50% 습윤, 1.00g)의 용액을 가하고 혼합물을 질소로 반복 퍼징하면서 교반하였다. 이후에, 혼합물을 수소 대기(1 atm)하에 8시간 동안 교반하고, 대기를 질소로 대체하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 증발 건조시켜 표제 화합물을 녹색 오일로서 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다; 2.66g, 91%; MS m/e 262(MH)⁺.

[0978] 2-피리딘-2-일-3-티펜-2-일-프로파노산, 나트륨 염 45의 제조

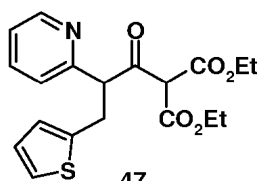


45

[0979]

[0980] THF(100 mL) 및 물(20 mL) 중 에스테르 44(2.66g, 10.1 mmol)의 용액에 수산화나트륨(1M, 10.1 mL, 10.1 mmol)의 용액을 가하고, 2-상 혼합물을 40℃로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 증발 건조시키고 잔사를 THF로 3회 공비증류시켜 잔류 용매를 제거한 후 추가로 고압하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다; 2.39g, 93%; MS m/e 234(MH)⁺.

[0981] 2-(2-피리딘-2-일-3-티펜-2-일-프로피오닐)-말론산 디에틸 에스테르 47의 제조



47

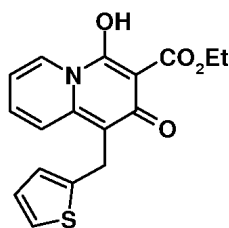
[0982]

[0983] 티오닐 클로라이드(2 mL)를 고체 나트륨 염 45(500mg, 1.96 mmol)에 가하고 혼합물을 15분 동안 적색 용액이 형성될 때까지 교반하였다. 티오닐 클로라이드를 증발시키고 잔사를 무수 THF로 부터 3회 공비증류시켜 산 클로라이드 46을 수득하였다.

[0984] 무수 MeCN(5.0 mL) 중 디에틸 말로네이트(314 mg, 1.96 mmol), 무수 MgCl_2 (186 mg, 1.96 mmol) 및 트리에틸아민(0.540 mL, 3.92 mmol)의 교반 혼합물에 0℃에서 MeCN(4 mL) 중 산 클로라이드 46의 용액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 72시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, EtOAc(20 mL)를 가하고 유기상을 10% 시트르산(2x10 mL)으로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키며, 혼합물을 여과하고 여액을 증발 건조시켜 표제 화합물(LCMS로 판단시 약 50% 순도)을 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다; 853 mg 조 화합물; MS

m/e 376(MH)⁺.

[0985] 4-하이드록시-2-옥소-1-티오펜-2-일메틸-2H-퀴나졸린-3-카복실산 에틸 에스테르 48의 제조

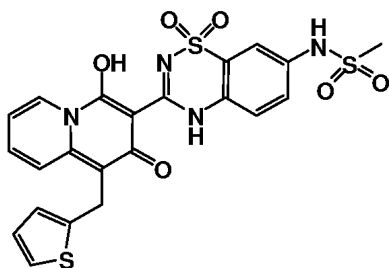


48

[0986]

[0987] 디에스테르 47(853mg, 2.26 mmol)의 용액을 DMSO(2 mL) 속에 용해하고 용액을 120℃에서 2시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각되도록 하고, 물(100 mL)을 가하고 혼합물을 EtOAc(3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조(Na₂SO₄)시키고, 혼합물을 여과하고 여액을 증발 건조시켜 오렌지 색 고체를 수득하고 이를 크로마토그래피(실리카, 용출제: 헵탄 중 0 내지 70% EtOAc)하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다; 112 mg, 화합물 48로부터 17%; MS m/e 330(MH)⁺.

[0988] N-[3-(4-하이드록시-2-옥소-1-티오펜-2-일메틸-2H-퀴나졸린-3-일)-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1람다'6'-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄설포나미드 244의 제조



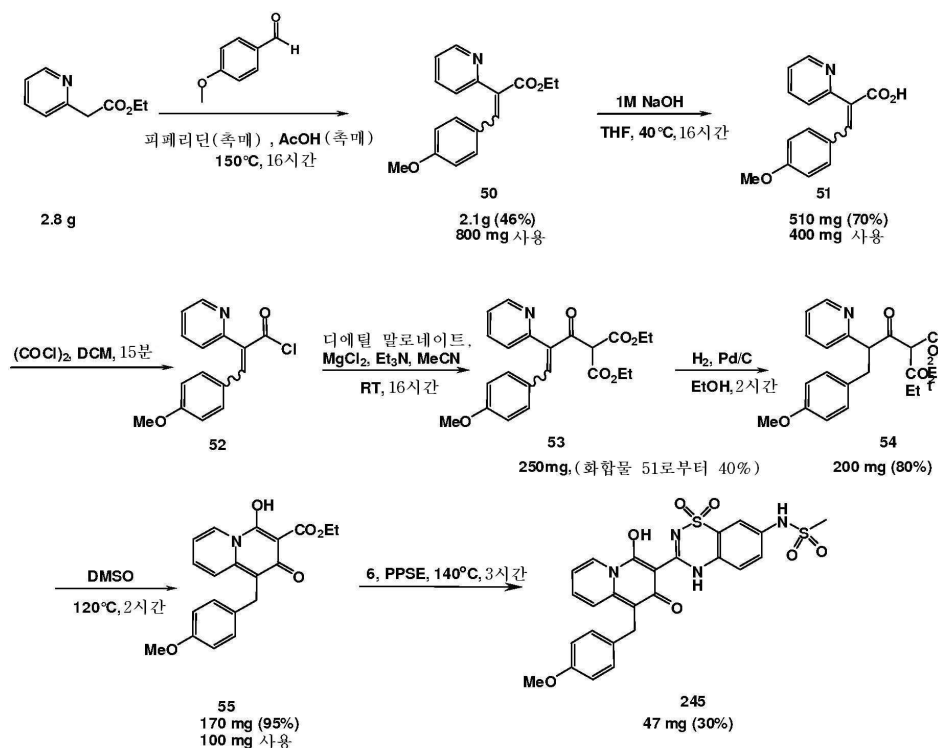
[0989]

[0990] 에스테르 48(112mg, 0.339 mmol), 아미노설포나미드 6(108mg, 0.406 mmol) 및 PPSE(2.5 mL)를 교반 바아를 함유하는 밀봉가능한 튜브 속에 두었다. 튜브를 밀봉하고, 혼합물을 140℃에서 4시간 동안 가열하였다. 용액을 냉각되도록 하고, 물(50 mL)을 가하고 혼합물을 10분 동안 교반하여 침전물을 수득하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 공기속에서 건조시킨 후 DMSO 속에 용해하고 제조 HPLC(고 pH 방법)로 정제하여 화합물 244를 황색 고체로서 수득하였다; 12.9mg, 17%; ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 14.3(s, 1H), 14.1(s, 1H), 10.28(s, 1H), 9.12(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.85(dd, 1H), 7.73(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.34(dd, 1H), 7.29(d, 1H), 6.96(s, 1H), 6.90(dd, 1H), 4.39(s, 2H), 3.09(s, 3H); MS m/e 531(MH)⁺.

[0991] 실시예 18

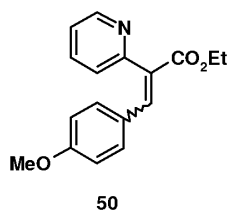
[0992] 본 단락에 기술된, 폴리머라제 억제제의 제조를 위한 일반적인 합성 과정은 하기 반응식 18에 나타나 있으며 화합물 245의 합성의 다음 기술에 의해 예시된다.

[0993] [반응식 18]



[0994]

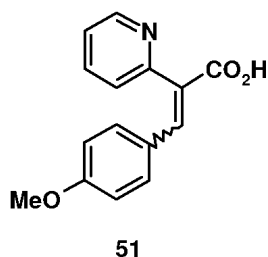
[0995] 3-(4-메톡시-페닐)-2-피리딘-2-일-아크릴산 에틸 에스테르 50의 제조



[0996]

[0997] 화합물 50을 반응식 17의 화합물 43과 유사한 방식으로 레지오이성체의 혼합물로서 제조하였다; 46%; MS m/e 284(MH)⁺.

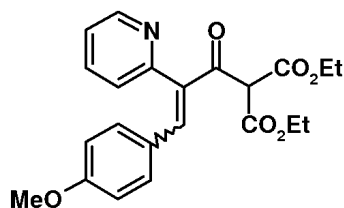
[0998] 3-(4-메톡시-페닐)-2-피리딘-2-일-아크릴산 51의 제조



[0999]

[1000] THF(10 mL) 및 물(3 mL) 중 에스테르 50(800mg, 2.82 mmol)의 용액에 수산화나트륨(1M, 2.82 mL, 2.82 mmol)의 용액을 가하고 혼합물을 40°C에서 16시간 동안 교반하였다. THF를 증발시키고, 추가의 물(20 mL)을 가하고 용액을 1M HCl 및 탄산수소나트륨을 사용하여 pH 4로 산성화하였다. 이후에, 혼합물을 TBME(3x 20 mL) 및 DCM(2 x 35 mL)으로 추출하고 합한 유기 층을 건조(Na₂SO₄)시키고, 혼합물을 여과하고 여액을 증발 건조시켜 화합물 51을 황색 고체로서 수득하였다; 510mg, 70%; MS m/e 256(MH)⁺.

[1001] 2-[3-(4-메톡시-페닐)-2-피리딘-2-일-아크릴로일]-말론산 디에틸 에스테르 53의 제조



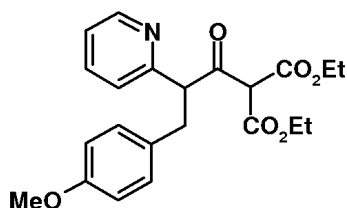
53

[1002]

[1003] DCM(8 mL) 중 산 51(400mg, 1.57 mmol)의 현탁액을 4℃로 냉각시켰다. 옥살릴 클로라이드(0.332 mL, 3.93 mmol)를 교반하면서 가하고 오렌지색 용액을 가스 발생이 중지할 때까지(약 20분) 교반하였다. 용매를 증발시키고 산 클로라이드를 DCM으로 공비증류시켜 산 클로라이드 52를 수득하였다.

[1004] 무수 MeCN(8 mL) 중 디에틸 말로네이트(0.238 mL, 1.57 mmol), 무수 MgCl₂(149mg, 1.57 mmol) 및 트리에틸아민(0.437 mL, 3.14 mmol)의 용액을 4℃로 질소하에 교반하면서 냉각시켰다. 당해 혼합물에 무수 MeCN 중 산 클로라이드 52의 용액을 가하고 수득되는 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, EtOAc(15 mL)를 가하고 유기 층을 10% 수성 시트르산 용액(pH 4, 경우에 따라 인산염 완충제로 조절)으로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키며, 혼합물을 여과하고 여액을 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카(용출제: 헵탄 중 0 내지 10% EtOAc) 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다; 250mg, 40%; MS m/e 398(MH)⁺.

[1005] 2-[3-(4-메톡시-페닐)-2-피리딘-2-일-프로피오닐]-말론산 디에틸 에스테르 54의 제조

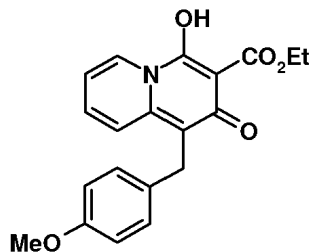


54

[1006]

[1007] EtOH(15 mL) 중 올레핀 53(250mg, 0.63 mmol)의 용액에 활성탄 위의 10% 팔라듐(50% 습윤, 50mg)을 가하고 혼합물을 질소로 반복하여 퍼징시키면서 교반하였다. 이후에, 혼합물을 수소 대기(1 atm)하에 2시간 동안 교반하고, 대기를 질소로 대체하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 증발 건조시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다; 200mg, 80%; MS m/e 400(MH)⁺.

[1008] 4-하이드록시-1-(4-메톡시-벤질)-옥소-2H-퀴나졸린-3-카복실산 에틸 에스테르 55의 제조

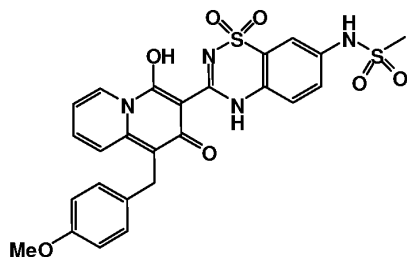


55

[1009]

[1010] 화합물 55는, 크로마토그래피가 필수적이지 않은 것을 제외하고는, 화합물 48과 유사한 방식으로 제조하였다; 170mg, 95%; MS m/e 354(MH)⁺.

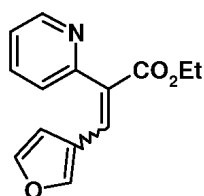
[1011] N-{3-[4-하이드록시-1-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-2H-퀴나졸린-3-일]-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1라다'}-6'-벤조[1,2,4]티아디아진-7-일}-메탄설폰아미드 245의 제조



[1012]

[1013] 화합물 245는 화합물 244와 유사한 방식으로 제조하였다; 47mg, 30%; ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 14.27(s, 1H), 14.26(s, 1H), 10.27(s, 1H), 9.11(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.79(dd, 1H), 7.72(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.30(dd, 1H), 7.18(d, 2H), 6.82(d, 2H), 4.14(s, 2H), 3.68(s, 3H), 3.09(s, 3H); MS m/e 555(MH) $^+$.

[1014] 3-푸란-3-일-2-피리딘-2-일-아크릴산 에틸 에스테르 57의 제조

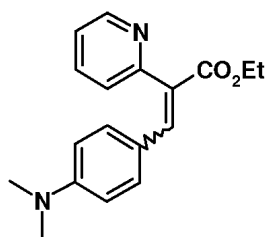


57

[1015]

[1016] 화합물 50의 제조를 위해 기술된 너베나겔 과정(Knoevenagel procedure)의 변형을 사용하여, 에틸 2-피리딜아세테이트(500mg, 3.02 mmol)를 무수 THF(8 mL) 속에 용해하고 용액을 -78°C 로 질소 대기하에 냉각시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중 1M, 3.00 mL, 3.00 mmol)를 주사기로 10분에 걸쳐 가한 후 3-푸르알데하이드(290mg, 3.02 mmol)를 가하고 황색 용액을 -40°C 로, 추가로 당해 온도에서 2시간 교반하면서 가온시켰다. 아세트산 무수물(616mg, 6.04 mmol)을 가하고 반응물을 실온으로 가온되도록 하였다. 트리에틸아민(610mg, 6.04 mmol)을 가하고 용액을 밤새 실온에서 교반한 후, 55°C 에서 3시간 동안 또는 제거가 완료될 때까지(LCMS로 측정) 교반하였다. 용매를 증발시키고 갈색 고체를 실리카(용출제: DCM 중 30% EtOAc) 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 레지오이성체의 혼합물로서 수득하고 이를 크로마토그래피 단계 동안 별도로 분리하였다; 합한 수율(540mg, 73%); MS m/e 244(MH) $^+$.

[1017] 3-(4-디메틸아미노-페닐)-2-피리딘-2-일-아크릴산 에틸 에스테르 58의 제조

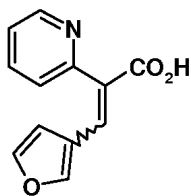


58

[1018]

[1019] 화합물 58은 반응식 17의 화합물 43과 유사한 방식으로 제조하였다; 19%; MS m/e 297(MH) $^+$.

[1020] 3-푸란-3-일-2-피리딘-2-일-아크릴산 59의 제조

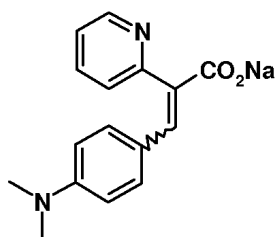


59

[1021]

[1022] 화합물 59는 화합물 51과 유사한 방식으로 제조하였다; 68%; MS m/e 216(MH)⁺.

[1023] 3-(4-디메틸아미노-페닐)-2-피리딘-2-일-아크릴산, 나트륨 염 60의 제조

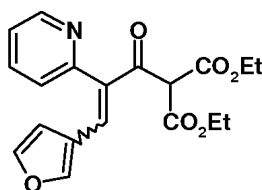


60

[1024]

[1025] 화합물 60은, 반응 혼합물을 증발시킴에 의해 나트륨 염을 직접 분리하는 것을 제외하고는, 화합물 51과 유사한 방식으로 제조하였다; 99%; MS m/e 269(MH)⁺.

[1026] 2-(3-푸란-3-일-2-피리딘-2-일-아크릴로일)-말론산 디에틸 에스테르 61의 제조

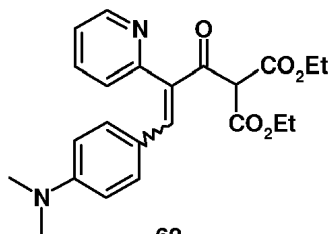


61

[1027]

[1028] 화합물 61은, 물질을 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하는 것을 제외하고는, 화합물 53과 유사한 방식으로 제조하였다; 55%; MS m/e 358(MH)⁺.

[1029] 2-[3-(4-디메틸아미노-페닐)-2-피리딘-2-일-아크릴로일]-말론산 디에틸 에스테르 62의 제조

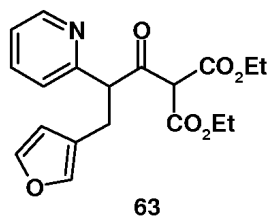


62

[1030]

[1031] 화합물 62는 반응식 16(즉, 나트륨 염 60 상에서 티오닐 클로라이드의 작용에 이은 나트륨 디에틸 말로네이트와의 반응에 의해)에서 화합물 4와 유사한 방식으로 제조하였다; 23%; MS m/e 411(MH)⁺.

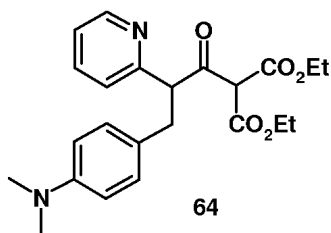
[1032] 2-(3-푸란-3-일-2-피리딘-2-일-프로피오닐)-말론산 디에틸 에스테르 63의 제조



[1033]

[1034] 화합물 63을 화합물 54와 유사한 방식으로 제조하였다; 78%; MS m/e 360 (MH)⁺.

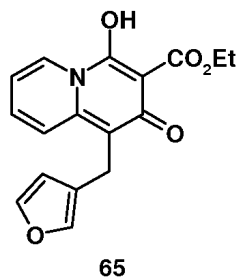
[1035] 2-[3-(4-디메틸아미노-페닐)-2-피리딘-2-일-프로피오닐]-말론산 디에틸 에스테르 64의 제조



[1036]

[1037] 화합물 64를 화합물 54와 유사한 방식으로 제조하였다; 67%; MS m/e 413(MH)⁺.

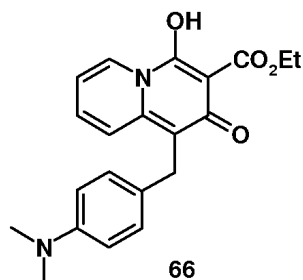
[1038] 1-푸란-3-일메틸-4-하이드록시-옥소-2H-퀴나졸린-3-카복실산 에틸 에스테르 65의 제조



[1039]

[1040] 화합물 65를 반응식 17의 화합물 48과 유사한 방식으로 제조하였다; 30%; MS m/e 314(MH)⁺.

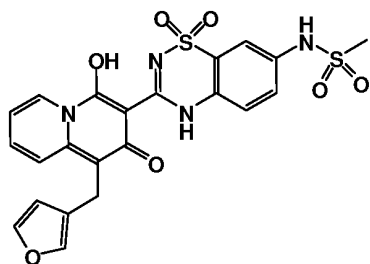
[1041] 1-(4-디메틸아미노-벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2H-퀴놀리진-3-카복실산 에틸 에스테르 66의 제조



[1042]

[1043] 화합물 66을 반응식 17의 화합물 48과 유사한 방식으로 제조하였다; 99%; MS m/e 367(MH)⁺.

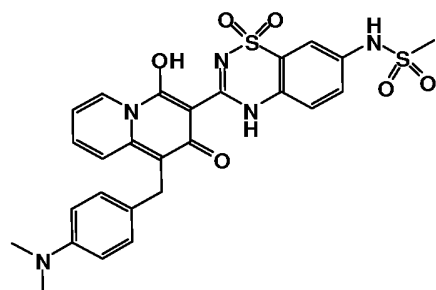
[1044] N-[3-(1-푸란-3-일메틸-4-하이드록시-2-옥소-2H-퀴나졸린-3-일)-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1라다'6'-벤조
[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄설폰아미드 246의 제조



[1045]

[1046] 화합물 246을 화합물 244와 유사한 방식으로 제조하였다; 17%; ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 14.27(s, 1H), 14.23(s, 1H), 10.28(s, 1H), 9.10(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.82(dd, 1H), 7.72(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.33(dd, 1H), 6.40(s, 1H), 3.97(s, 2H), 3.09(s, 3H); MS m/e 515(MH) $^+$.

[1047] N-{3-[1-(4-디메틸아미노-벤질)-4-하이드록시-2-옥소-2H-퀴나졸린-3-일]-1,1-디옥소-1,4-디하이드로-1람다 ^{6*} -벤조[1,2,4]티아디아진-7-일]-메탄설포아미드 247의 제조

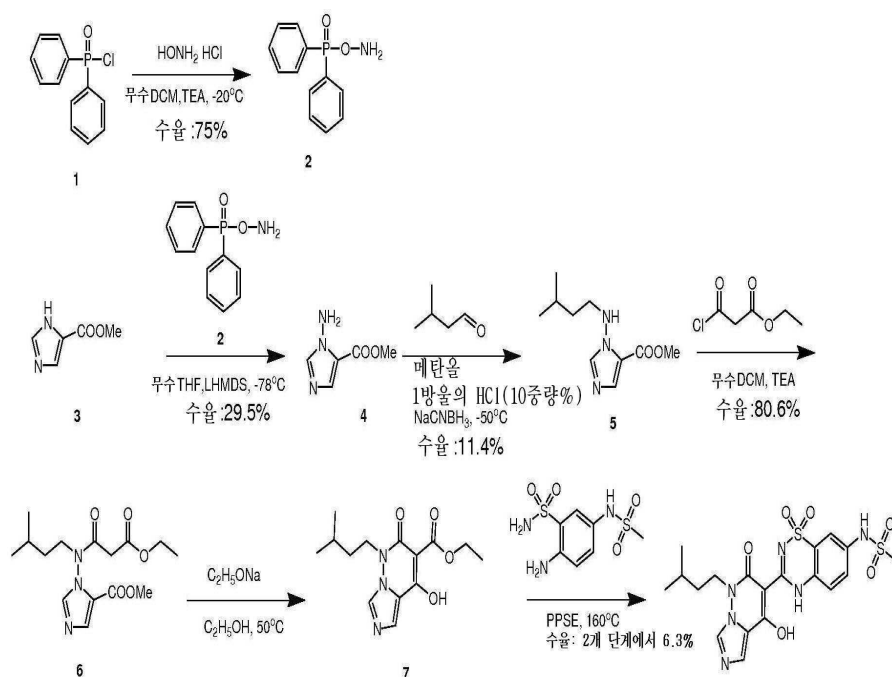


[1048]

[1049] 화합물 247을 화합물 244와 유사한 방식으로 제조하였다; 3%; ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 14.28(s, 1H), 14.22(s, 1H), 10.28(s, 1H), 9.09(bs, 1H), 7.89(bs, 1H), 7.78(bs, 1H), 7.71(bs, 1H), 7.66-7.55(m, 2H), 7.29(bs), 7.06(d, 2H), 6.61(d, 2H), 4.08(bs, 2H), 3.08(s, 3H), 2.80(s, 6H); MS m/e 568(MH) $^+$.

[1050] 실시예 19

[1051] [반응식 19]



[1052]

[1053] 화합물 2의 제조

[1054] 무수 DCM(500 mL) 중 하이드록실아민 하이드로클로라이드(12.9 g, 186 mmol)의 용액을 무수 TEA(34.3 g, 340 mmol)에 가하였다. 반응 혼합물을 -20℃로 냉각시킨 후, 무수 DCM(50 mL) 중 화합물 1(40 g, 170 mmol)을 적 가하였다. 용액을 -20℃에서 추가로 1.5시간 동안 유지시켰다. 반응물을 실온으로 밤새 가온되도록 하였다. 반응물을 여과하고, 고체를 500 mL의 물로 희석한 후, 여과하여 목적한 화합물 2(29.8 g, 수율: 75%)를 수득하였다.

[1055] 화합물 4의 제조

[1056] 무수 THF(20 mL) 중 화합물 3(1.0 g, 7.93 mmol)의 용액을 LHMDs(10 mL, 10 mmol)에 -78℃에서 적가하고 당해 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응물을 -10℃로 30분 동안 서서히 가온시켰다. 화합물 2(1.85 g, 7.93 mmol)을 수득되는 용액에 한번에 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 밤새 가온되도록 하였다. 용액을 DCM(50 mL)으로 희석시키고, 여과하였다. 유기상을 물을 첨가하여 퀀칭시키고, Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과하고 농축시키고, 잔사를 제조-HPLC로 정제하여 화합물 4(330 mg, 수율: 29.5%)를 수득하였다. MS-ESI: m/z=142 [M+1]⁺.

[1057] 화합물 5의 제조

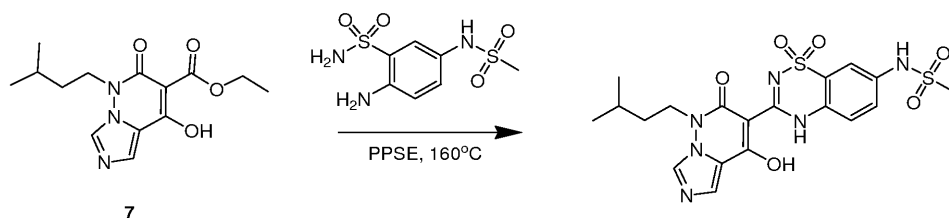
[1058] 메탄올(25 mL) 중 화합물 4(846 mg, 6 mmol)의 용액에 3-메틸부탄(670 mg, 7.8 mmol) 및 1 방울의 HCl 용액(10 중량%)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이후에, NaCNBH₃(252 mg, 4 mmol)을 가하고 수득되는 혼합물을 50℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물 냉각시키고, 물로 희석하고, 농축시켜 용매 메탄올을 제거하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시키고 잔사를 TLC로 정제하여 화합물 5(145 mg, 수율: 11.4%)를 수득하였다. MS-ESI: m/z=212 [M+1]⁺.

[1059] 화합물 6의 제조

[1060] 무수 DCM(10 mL) 중 화합물 5(145 mg, 0.687 mmol)의 용액을 TEA(104 mg, 1.03 mmol)에 가한 후, 클로로카보닐-아세트산 에틸 에스테르(154 mg, 1.03 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 진공하에 농축시키고, 잔사를 TLC로 정제하여 화합물 6(180 mg, 수율: 80.6%)을 수득하였다. MS-ESI: m/z=326 [M+1]⁺.

[1061] 화합물 7의 제조

[1062] 무수 에탄올(4 mL) 중 화합물 6(280 mg, 0.86 mmol)의 용액에 나트륨 에톡사이드(175 mg, 2.58 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 플러싱시키고, 60℃로 9시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, TLC(DCM : CH₃OH = 10 : 1)로 정제하여 화합물 7(실리카 겔에 함유된 150 mg)을 수득하였다. MS-ESI: m/z=294 [M+1]⁺.

[1063] 화합물 248의 제조

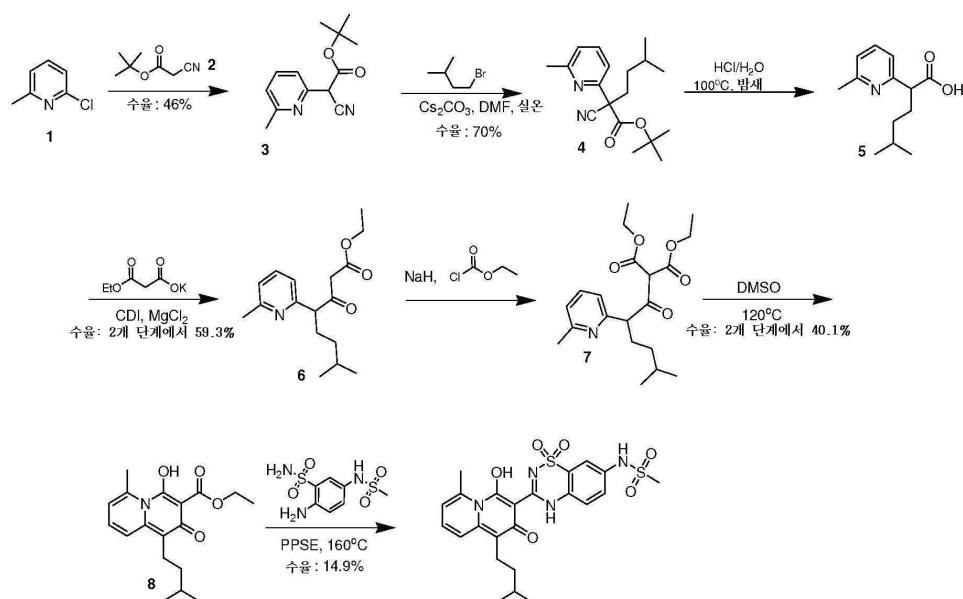
[1064]

[1065] PPSE(3 mL) 중 화합물 7(대략 94 mg(조 화합물), 0.32 mmol) 및 설폰아미드(85 mg, 0.32mmol)를 N₂로 플러싱하고 160℃로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EA(20 mL)로 희석시키고, 물을 가하여 퀀칭시켰다. 혼합물을 EA로 추출하였다. 유기상을 농축시키고 잔사를 제조-HPLC D 컬럼 스타일: YMC-팩 ODS-AQ, 150*30mm I.D. s-5 μm. 이동상: 물 + 0.075%TFA, CAN + 0.075%TFA(비율:45:55:75:100)로 정제하여 화합물 248(TFA 염)(10 mg, 수율: 2 단계에서 6.3%, 순도: LC-MS 중 93.1%)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO): 0.923(d, 6H, J=6.4), 1.511(m, 2H), 1.650(m, 1H), 3.025(s, 3H), 4.289(t, 2H, J=6.8), 7.482(s,

2H), 7.537(s, 1H), 7.976(s, 1H), 8.923(s, 1H), 10.094(s, 1H), 13.796(s, 1H). MS-ESI: $m/z=495$ $[M+1]^+$.

[1066] 실시예 20

[1067] [반응식 20]



[1068]

[1069] 화합물 3의 제조

[1070] 화합물 1(10 g, 78mmol)의 용액에 디옥산(150ml) 중 t-BuOK(17 g, 156 mmol)를 가한 후, 이어서 Pd(PPh₃)₄(2 g, 0.02eq.)를 가하였다. 반응 혼합물을 70℃까지 가열하고 밤새 당해 온도에서 교반하였다. 밤샘 후, 다량의 고체가 침전되었으며, 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고 Na₂SO₄ 위에서 건조시킨 후 용매를 제거하여 황색 고체를 수득하고 이를 에테르로 세척한 후 여과하였다. (8.4g, 수율: 46%). MS-ESI: $m/z=233.0$ $[M+1]^+$.

[1071] 화합물 4의 제조

[1072] 8 ml의 DMF 중 화합물 3(1g, 4 mmol)의 용액에 1-브로모-3-메틸부탄(1.43 g, 8 mmol)을 가한 후, CS₂CO₃(2.8 g, 8mmol)을 가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 후, 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하고, Na₂SO₄ 위에서 건조하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하고, 이를 크로마토그래피로 정제하여 화합물 4(0.9 g, 수율:70%)를 수득하였다. MS-ESI: $m/z=303.0$ $[M+1]^+$.

[1073] 화합물 5의 제조

[1074] 물(70ml) 중 화합물 4(20g, 66 mmol)의 용액에 농 HCl(70 ml)을 가하였다. 혼합물을 100℃로 가열하고 당해 온도에서 밤새 환류시켰다. 이후에, 혼합물을 빙욕속에서 냉각시키고 1N HCl로 pH ~4로 중화하였다. 용액을 동결-건조시켜 화합물 5 및 NaCl 염의 혼합물을 수득하고 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS-ESI: $m/z=222.0$ $[M+1]^+$.

[1075] 화합물 6의 제조

[1076] 무수 테트라하이드로푸란(THF)(150 mL) 중 조 화합물 5(57.9 mmol)의 용액을 염-빙욕 속에 냉각시키고, N,N'-카보닐디이미다졸(9.38 g, 57.9 mmol)을 소 부분으로 격렬히 교반하면서 가하였다. 가스가 발생한 후, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 빙욕 속에서 냉각시켰다. 빙욕 속에서 THF(150 mL) 중 모노에틸 말로네이트 칼륨 염(21.6 g, 127.3mmol)의 현탁액에 Et₃N(18.1g, 179.4 mmol)에 이어 무수 MgCl₂(14.8 g, 156.3 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 교반한 후, 염-빙욕 속에서 냉각시키고 THF 속에서 미리 제조한 활성화된 에스테르의 상기 용액을 서서히 적가하였다. 혼합물을 실온에서 39시간 동안 교반하고, 수성 시트르산으로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 NaHCO₃ 포화 용액 및 염수로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키며

진공하에 농축시키고 크로마토그래피로 정제하여 화합물 6을 황색 오일(10 g, 수율: 2개 단계에서 59.3%)을 수득하였다 DMS- ESI: $m/z=292.0$ $[M+1]^+$.

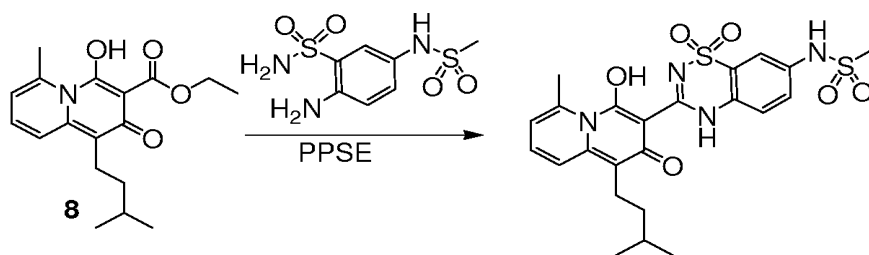
[1077] 화합물 7의 제조

[1078] 화합물 6(10 g, 34.3 mmol)을 무수 THF(100 mL) 속에 용해하고 0℃로 냉각하였다. NaH(오일 중 60%, 2.7 g, 68.6 mmol)를 가하고 혼합물을 45분 동안 실온에서 교반하였다. 다시 0℃로 냉각시킨 후, 무수 THF(2 mL) 중 에틸 클로로포르메이트(5.6 g, 51.4 mmol)의 용액을 주사기로 서서히 가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물로 처리하고, 시트르산을 첨가하여 pH ~3으로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 조 생성물 7을 수득하고 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS-ESI: $m/z=364.0$ $[M+1]^+$.

[1079] 화합물 8의 제조

[1080] 조 화합물 7(500 mg, 1.4 mmol)을 DMSO(10 mL) 속에 용해하고 120℃로 2.5시간 동안 가열하였다. 이후에, 이를 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 생성물을 제조-TLC로 정제하여 화합물 8을 갈색 고체(100mg, 수율: 2개 단계에서 40.1%)를 수득하였다. MS-ESI: $m/z=318.0$ $[M+1]^+$.

[1081] 화합물 249의 제조

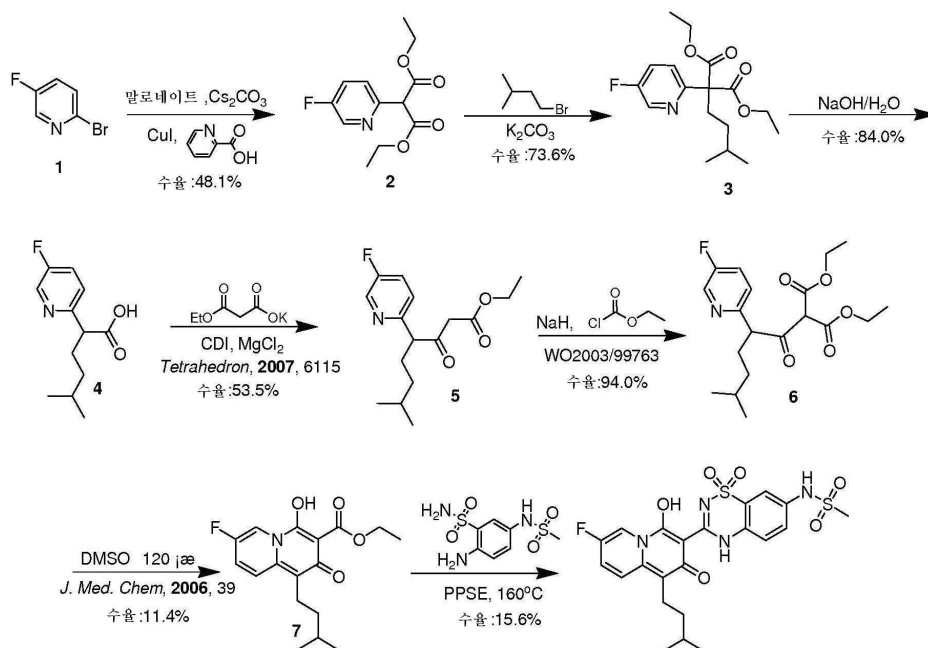


[1082]

[1083] 화합물 8(100 mg, 0.31 mmol)을 160℃에서 PPSE(5 mL)에 가한 후 이를 2-아미노-5-(메틸설포아미도)벤젠설포아미드(85 mg, 0.31 mmol)을 가하였다. 당해 용액을 2시간 동안 160℃에서 교반하였다. 냉각된 혼합물을 물에 붓고 침전물을 수집하고 MeOH로 수회 세척하였다. 이후에, 이를 건조시켜 화합물 249를 암황록색 고체(24 mg, 수율: 14.9%, 순도: LC-MS 중 98.3%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO): 0.923(d, 6H, $J=6.4$ Hz), 1.272(m, 2H), 1.586(m, 2H), 2.895(s, 3H), 3.095(s, 3H), 6.857(m, 1H), 7.545(m, 5H), 10.213(s, 1H), 14.105(s, 1H), 13.956(s, 1H), 14.108(s, 1H). MS-ESI: $m/z=519.1$ $[M+1]^+$.

[1084] 실시예 21

[1085] [반응식 21]



[1086]

[1087] 화합물 2의 제조

[1088] 1,4-디옥산(600 ml) 중 화합물 1(20 g, 114.3 mmol) 및 피콜린산(11.2 g, 91.4 mmol)의 용액에 CuI(8.7 g, 45.7 mmol) 및 Cs_2CO_3 (111.8 g, 342.9 mmol)를 가하였다. 이후에, 디에틸 말로네이트(73.2 g, 457.2 mmol)을 용액에 가하고 100°C에서 밤새 교반한 후, 물로 킁칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피(EA/PE 1 : 100-1 : 30)로 정제하여 화합물 2(14 g, 수율: 48.1%)를 백색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): 1.278(d, 6H, $J=1.8$ Hz), 4.228(m, 4H), 4.928(s, 1H), 7.435(m, 1H), 7.528(m, 1H), 8.408(d, 1H, $J=2.8$ Hz). MS-ESI: $m/z=256$ $[\text{M}+1]^+$.

[1089] 화합물 3의 제조

[1090] 화합물 2(10 g, 39.2 mmol)를 DMF(200 ml) 속에 용해한 후, K_2CO_3 (21.6 g, 156.8 mmol)에 이어, 1-브로모-3-메틸부탄(35.3 g, 235.2 mmol)을 가하였다. 플라스크를 오일 욕 속에 침지시키고 서서히 가열하여 온도가 50 내지 60°C로 밤새 도달하도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(1500 ml) 및 물(1000 ml) 사이에 분배시켰다. 반응 물을 킁칭시키고, 반응 혼합물을 분리 깔대기에 부어 분리하였다. 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔(EA/PE 1 : 100-1 : 30) 상에서 크로마토그래피하여 화합물 3(9.4 g, 73.6 %)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): 0.762(d, 6H, $J=2.4$ Hz), 0.971(m, 2H), 1.165(m, 6H), 1.460(m, 1H), 2.267(m, 2H), 4.156(m, 4H), 7.317(m, 1H), 7.688(m, 1H), 8.321(d, 1H, $J=2.8$ Hz). MS-ESI: $m/z=326$ $[\text{M}+1]^+$.

[1091] 화합물 4의 제조

[1092] 화합물 3(7.5g, 23 mmol)을 40 ml의 1M NaOH의 용액에 가하고 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물을 빙욕 속에 냉각시키고 1N HCl을 사용하여 pH ~1로 중화시켰다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기 층을 분리하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켜 화합물 4(4.3 g, 수율: 84%)를 수득하고 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS-ESI: $m/z=226$ $[\text{M}+1]^+$.

[1093] 화합물 5의 제조

[1094] 무수 테트라하이드로푸란(THF)(100 ml) 중 화합물 4(4.3 g, 19.1 mmol)의 용액을 염-빙욕 속에서 냉각시키고

N,N'-카보닐디이미다졸(5.64 g, 34.4 mmol)을 소 부분씩 격렬한 교반하에 가하였다. 가스를 증발시킨 후, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 빙욕속에서 냉각시켰다. 빙욕 속에서 THF(80 ml) 중 모노에틸 말로네이트 칼륨 염(14.36 g, 84 mmol)의 현탁액에 Et₃N(13.5 g, 133.7 mmol)에 이어 무수 MgCl₂(9.96 g, 104.8 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 교반한 후, 염-빙욕 속에서 냉각시키고 THF 속에서 미리 제조한 활성화된 에스테르의 상기 용액을 서서히 적가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하도록 하고, 수성 시트르산으로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 NaHCO₃ 포화 용액 및 염수로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키며 진공하에 농축시키고 크로마토그래피로 실리카겔(EA/PE 1 : 100-1 : 20) 상에서 정제하여 화합물 5(3 g, 수율: 53.5%)를 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 0.762(d, 6H, J=1.8 Hz), 0.919(m, 1H), 1.076(m, 1H), 1.215(m, 4H), 1.452(m, 1H), 1.758(m, 1H), 2.031(m, 1H), 3.449(m, 2H), 3.943(m, 1H), 4.123(q, 2H), 7.169(m, 1H), 7.327(m, 1H), 8.360(d, 1H, J=2.8 Hz). MS-ESI: m/z=296 [M+1]⁺.

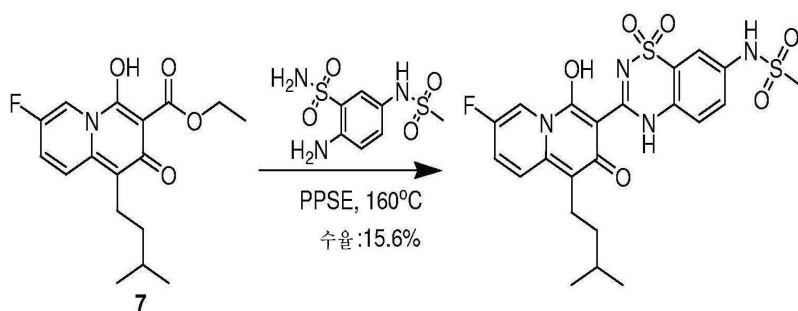
[1095] 화합물 6의 제조

[1096] 화합물 5(3 g, 10.2 mmol)를 무수 THF(40 mL) 속에 용해하고 0℃로 냉각시켰다. NaH(오일 중 60%, 1.2 g, 30.6 mmol)을 가하고 혼합물을 45분 동안 실온에서 교반하였다. 0℃로 다시 냉각한 후, 무수 THF(5 mL) 중 에틸 클로로포르메이트(2.2 g, 20.2 mmol)를 주사기로 서서히 가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물로 처리하고, 시트르산을 첨가하여 pH ~3으로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 조 생성물 6(3.5 g, 수율: 94%)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS-ESI: m/z=368 [M+1]⁺.

[1097] 화합물 7의 제조

[1098] 조 화합물 6(2 g, 5.5 mmol)을 다우텀 오일(Dowtherm oil)(20 mL) 속에 용해하고 230℃로 20분 동안 가열하였다. 이후에, 이를 냉각시키고 제조_HPLC(EA/PE 1 : 3)로 정제하여 화합물 7을 갈색 고체(0.2 g, 수율: 11.4%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 0.991(d, 6H, J=2.2Hz), 1.41(m, 2H), 1.492(t, 3H, J=6.4Hz), 1.598(m, 1H), 2.67(m, 2H), 4.464(q, 2H, J=1.8 Hz), 7.284(m, 1H), 7.440(m, 1H), 8.975(d, 1H, J=2.8 Hz), 13.43(s, 1H). MS-ESI: m/z=322.1 [M+1]⁺.

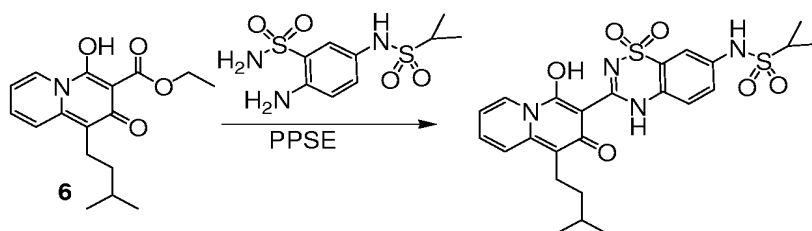
[1099] 화합물 250의 제조



[1100]

[1101] 화합물 7(200 mg, 0.62 mmol)을 PPSE(0.5 mL)에 가한 후 2-아미노-5-(메틸설포아미도)벤젠설포아미드(500 mg, 1.86 mmol)을 가하였다. 당해 용액을 2시간 동안 180℃에서 교반하였다. 냉각된 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 농축시켰다. 이후에, 잔사를 에틸 아세테이트 속에서 재-결정화하여 화합물 250을 황색 고체(50 mg, 수율: 15.6%. 순도: LC-MS중 98.2%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO): 0.968(d, 6H, J=6.8 Hz), 1.357(m, 2H), 1.661(m, 1H), 2.824(m, 2H), 3.171(s, 3H), 7.647(m, 3H), 7.974(m, 2H), 9.02(d, 1H, J=5.6Hz), 10.296(s, 1H), 14.154(s, 1H), 14.209(s, 1H). MS-ESI: m/z=523 [M+1]⁺.

[1102] 화합물 251의 제조

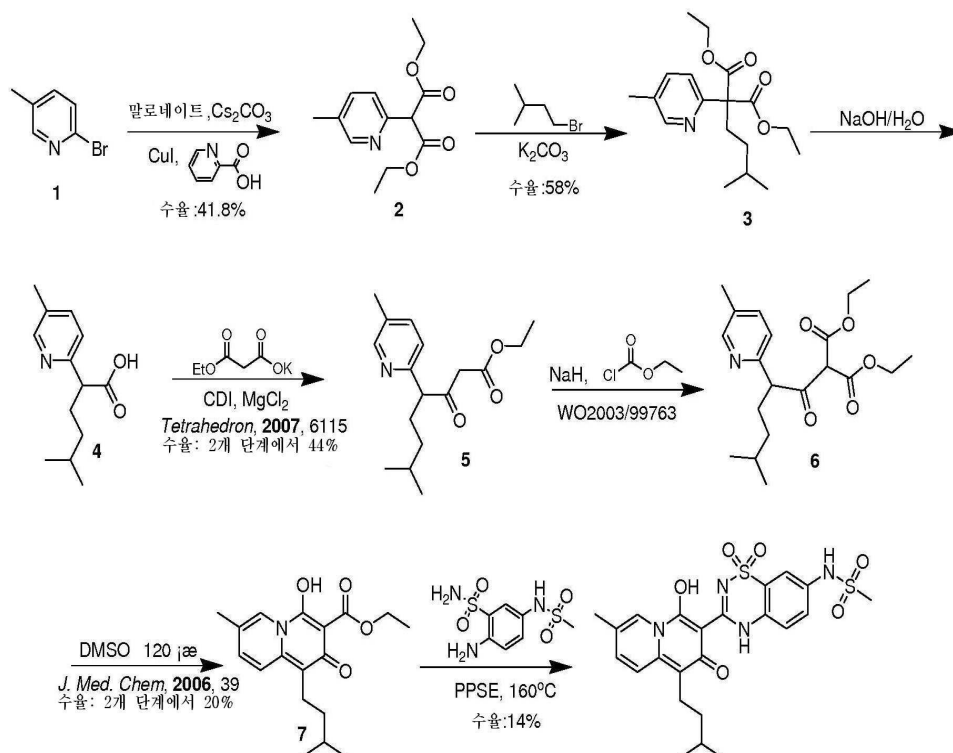


[1103]

[1104] 화합물 6(200 mg, 0.66 mmol)을 160℃에서 PPSE(3 mL)에 가한 후 2-아미노-5-(이소프로판설폰아미도)벤젠설폰아미드(192 mg, 0.66 mmol)를 가하였다. 용액을 1.5시간 동안 160℃에서 교반하였다. 냉각된 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 농축시켰다. 생성물을 제조-TLC로 정제하여 화합물 251을 황색 고체(36.7 mg, 수율: 15.8%.순도: LC-MS 중 97.8%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO): 0.973(d, 6H, J=6.8 Hz), 1.291(d, 6H, J=6.8 Hz), 1.361(m, 2H), 1.672(m, 1H), 2.787(t, 2H, J=7.8 Hz), 3.310(m, 1H), 7.286(t, 1H, J=6.8 Hz), 7.638(m, 3H), 7.823(m, 2H), 9.056(d, 1H, J=7.2Hz), 10.333(s, 1H), 14.135(s, 1H), 14.275(s, 1H). MS-ESI: m/z=551.0 [M+23+1]⁺.

[1105] 실시예 22

[1106] [반응식 22]



[1107]

[1108] 화합물 2의 제조

[1109] 1,4-디옥산(200ml) 중 화합물 1(10 g, 58 mmol) 및 피콜린산(5.7 g, 46 mmol)의 용액에 CuI(4.43 g, 23 mmol) 및 Cs₂CO₃(56 g, 174 mmol)를 가하였다. 이후에, 디에틸 말로네이트(37.24 g, 232.53 mmol)를 용액에 가하고 100℃에서 밤새 교반한 후, 물로 원칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔(EA/PE 1 : 100-1 : 50) 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 2(6 g, 수율: 41.8%)을 백색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 1.256(m, 6H), 2.316(s, 3H), 4.210(m, 4H), 7.367(d, 1H, J=8.4Hz), 7.510(d, 1H, J=8 Hz), 8.376(d, 1H, J=1.6Hz). MS-ESI: m/z=252 [M+1]⁺

[1110] 화합물 3의 제조

[1111] 화합물 2(6 g, 23.88mmol)을 DMF(20ml) 속에 용해한 후, K_2CO_3 (6.6g, 47.76mmol)를 가한 후 1-브로모-3-메틸부탄(4.33 g, 28.65mmol)을 가하였다. 플라스크를 오일 욕 속에 침지시키고 서서히 가열하여 온도가 밤새 50 내지 60℃에 이르도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(500 ml) 및 물(500 ml)사이 에 분배시켰다. 반응 혼합물을 분별 깔대기에 붓고 분리하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔(EA/PE 1 :60-1 : 30) 상에서 크로마토그래피하여 화합물 3(4.5 g, 58%)을 무색 액체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): 0.777(d, 6H, J=6.8 Hz), 1.016(m, 1H), 1.158(m, 6H), 1.440(m, 1H), 2.245(s, 1H), 2.276(m, 2H), 4.160(m, 4H), 7.416(d, 1H, J=1.6Hz), 7.513(d, 1H, J=8 Hz), 8.321(s, 1H). MS-ESI: m/z=322 $[M+1]^+$

[1112] 화합물 4의 제조

[1113] 화합물 3(4.5g, 14 mmol)을 20 ml의 1M NaOH의 용액에 가하고 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물을 빙욕 속에서 냉각시키고 1N HCl을 사용하여 pH ~1로 중화시켰다. 용액을 동결-건조시켜 화합물 4 및 NaCl 염의 혼합물을 수득하고 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS-ESI: m/z=222 $[M+1]^+$

[1114] 화합물 5의 제조

[1115] 무수 테트라하이드로푸란 (THF)(50 ml) 중 조 화합물 4(14mmol)의 용액을 염-빙욕 속에서 냉각시키고, N,N'-카보닐디이미다졸(3.41 g, 21 mmol)을 소 부분씩 격렬한 교반하에 가하였다. 가스를 증발시킨 후, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 빙욕 속에서 냉각시켰다. 빙욕 속에서 THF(80 ml) 중 모노에틸 말로네이트 칼륨 염(7.15g, 42 mmol)의 현탁액에 Et_3N (10 ml)에 이어서 무수 $MgCl_2$ (4.8 g, 42.03mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 교반한 후, 염-빙욕 속에 냉각시키고, THF 속에서 미리 제조한 활성화된 에스테르의 상기 용액을 서서히 적가하였다. 혼합물을 39시간 동안 실온에서 교반하도록 하고, 수성 시트르산으로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 $NaHCO_3$ 포화 용액 및 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키며 진공하에 농축시키고 크로마토그래피로 실리카겔(EA/PE 1:50 - 1:3) 상에서 정제하여 화합물 5(1.8 g, 수율: 2개 단계에서 44 %)를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): 0.777(m, 6H), 0.949(m, 1H), 1.084(m, 1H), 1.155(m, 4H), 1.479(m, 1H), 1.575(m, 1H), 2.242(m, 1H), 2.255(s, 1H), 3.365(dd, 2H, J1=48Hz, J2=13.6Hz), 3.860(t, 1H, J=7.4Hz), 4.046(q, 2H, J2=6.4Hz), 7.041(d, 1H, J=8 Hz), 7.692(d, 1H, J=8 Hz), 8.325(s, 1H). MS-ESI: m/z=292 $[M+1]^+$

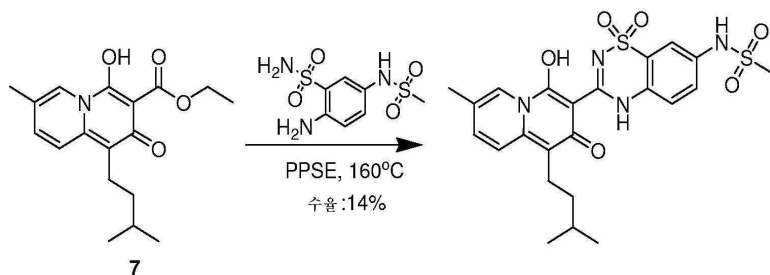
[1116] 화합물 6의 제조

[1117] 화합물 5(1.8 g, 6.18mmol)를 무수 THF(20 mL) 속에 용해하고 0℃로 냉각하였다. NaH(오일 중 60%, 500 mg, 12.35 mmol)를 가하고 혼합물을 45분 동안 실온에서 교반하였다. 0℃에서 다시 냉각한 후, 무수 THF(0.5 mL) 중 에틸 클로로포르메이트(871.51mg, 8.03 mmol)의 용액을 주사기로 서서히 가하였다. 당해 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 물로 처리한 후, 시트르산을 첨가하여 pH ~3으로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 조 생성물 6을 수득하고 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS-ESI: m/z=364 $[M+1]^+$

[1118] 화합물 7의 제조

[1119] 조 화합물 6(6.18mmol)을 DMSO(20 mL) 속에 용해하고 120℃로 8시간 동안 가열하였다. 이후에, 이를 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔(EA/PE 1:50 - 1:3) 상에서 크로마토그래피로 정제하여 화합물 7을 갈색 고체(0.4 g, 수율: 2 개 단계에서 20%)를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): 0.995(d, 6H, J=6.8 Hz), 1.391(m, 2H), 1.466(t, 3H, J=7.2Hz), 1.673(m, 1H), 2.327(s, 1H), 2.739(m, 2H), 4.497(q, 2H, J2=6.8 Hz), 7.319(d, 1H, J=1.6Hz), 7.432(d, 1H, J=9.2Hz), 8.957(s, 1H), 13.405(s, 1H). MS-ESI: m/z=318.1 $[M+1]^+$

[1120] 화합물 252의 제조

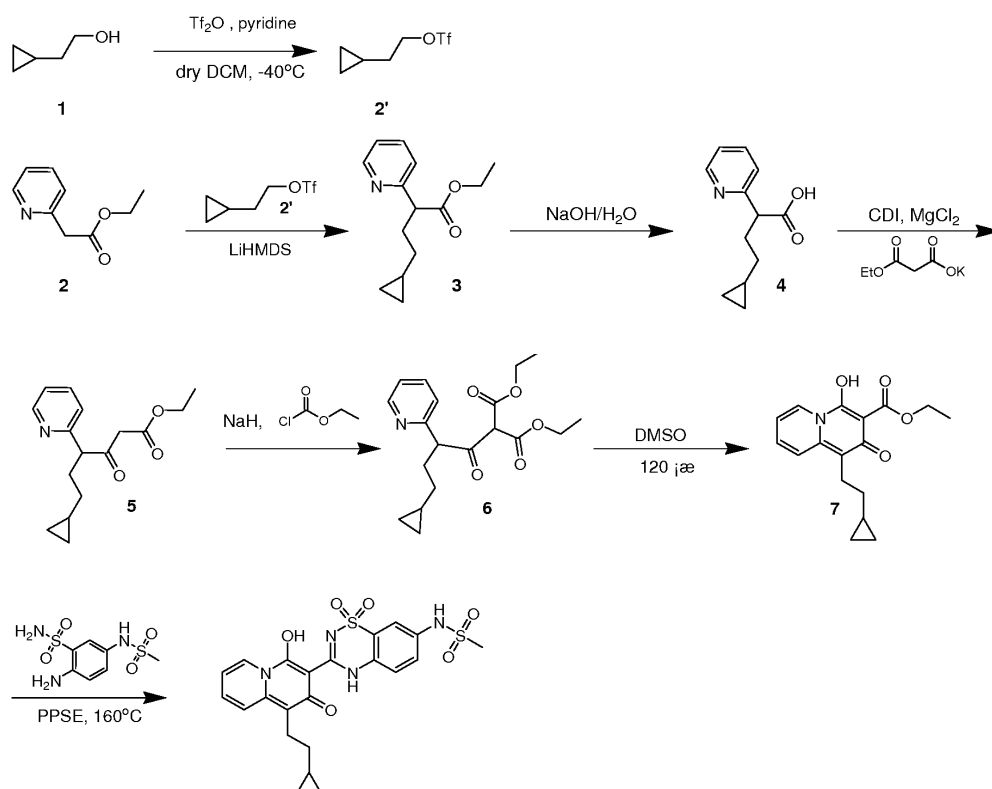


[1121]

[1122] 화합물 7(50 mg, 0.157 mmol)을 160℃에서 PPSE(0.5 mL)에 가한 후, 2-아미노-5-(메틸설포아미도)벤젠설포아미드(41 mg, 0.157 mmol)를 가하였다. 당해 용액을 1시간 동안 160℃에서 교반하였다. 냉각된 혼합물을 물에 붓고 침전물을 수집하고, MeOH로 수회 세척하였다. 이후에, 이를 건조시켜 화합물 252를 녹색 고체(11 mg, 수율: 14%. 순도: LC-MS 중 95.3%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO): 1.031(d, 6H, J=6.8 Hz), 1.420(m, 2H), 1.729(m, 1H), 2.445 (s, 3H), 2.850(t, 2H, J=8 Hz), 3.158(s, 3H), 7.647(d, 1H, J=2.8 Hz), 7.729(m, 3H), 7.891(d, 1H, J=9.2Hz), 8.960(s, 1H), 10.349(s, 1H), 14.079(s, 1H), 14.477(s, 1H). MS-ESI: m/z=519 [M+1]⁺.

[1123] 실시예 23

[1124] [반응식 23]



[1126]

[1127] 화합물 2의 제조

[1128] 무수 DCM(40 mL) 중 화합물 1(2.17 g, 25.2 mmol)의 용액을 무수 피리딘(2.4 g, 30.3 mmol)에 가하였다. 반응 혼합물을 -40℃로 냉각시킨 후, 트리플루오로메탄설포산 무수물(8.5 g, 30.3 mmol)을 적가하였다. 용액을 30분 동안 -40℃에서 교반되도록 한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 PE(100 mL)로 희석시키고, 농축시켜 용매 DCM를 제거하고, 여과하고 유기 상을 농축시켜 화합물 2'(4.72 g, 85.9%)를 수득하였다.

[1129] 화합물 3의 제조

[1130] 무수 THF(30 mL) 중 화합물 2(3.58 g, 22 mmol)의 용액을 LiHMDS(24 mL, 24 mmol)에 -78°C 에서 적가하고 3시간 동안 당해 온도에서 교반하였다. 이후에, 반응물을 0°C 로 10분 동안 서서히 가온시켰다. 반응 혼합물을 -78°C 로 냉각시키고, 화합물 2'(4.8 g, 22 mmol)를 혼합물에 -78°C 에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 밤새 가온되도록 하고, 물로 쿨칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 농축시켰다. 생성물을 크로마토그래피로 정제하여 화합물 3(4.78 g, 수율: 93.2%)을 담색 오일로서 수득하였다. MS-ESI: $m/z=234$ $[\text{M}+1]^+$

[1131] 화합물 4의 제조

[1132] 반응식 10에서 화합물 68b를 제조하는데 사용된 동일한 과정을 사용하여 화합물 4(4.0 g, 수율: 95%)를 제조하였다. MS-ESI: $m/z=206$ $[\text{M}+1]^+$

[1133] 화합물 5의 제조

[1134] 반응식 10에서 화합물 69b를 제조하는데 사용된 동일한 과정을 사용하여 화합물 5(440 mg, 수율: 32.8%)를 제조하였다. MS-ESI: $m/z=276$ $[\text{M}+1]^+$

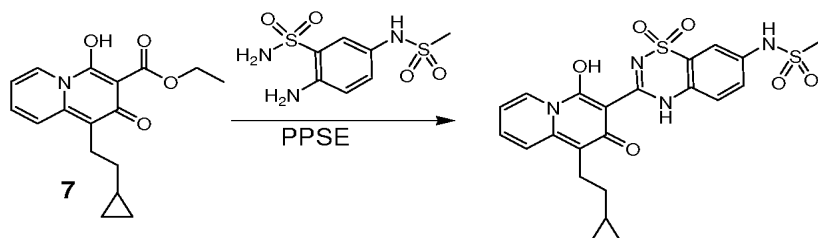
[1135] 화합물 6의 제조

[1136] 반응식 10에서 화합물 70b를 제조하는데 사용된 동일한 과정을 사용하여 화합물 6(550 mg, 수율: 90.0%)을 제조하였다. MS-ESI: $m/z=348$ $[\text{M}+1]^+$

[1137] 화합물 7의 제조

[1138] 반응식 10에서 화합물 71b를 제조하는데 사용된 동일한 과정을 사용하여 화합물 7(100 mg, 수율: 30.0%)을 제조하였다. MS-ESI: $m/z=302$ $[\text{M}+1]^+$

[1139] 화합물 253의 제조

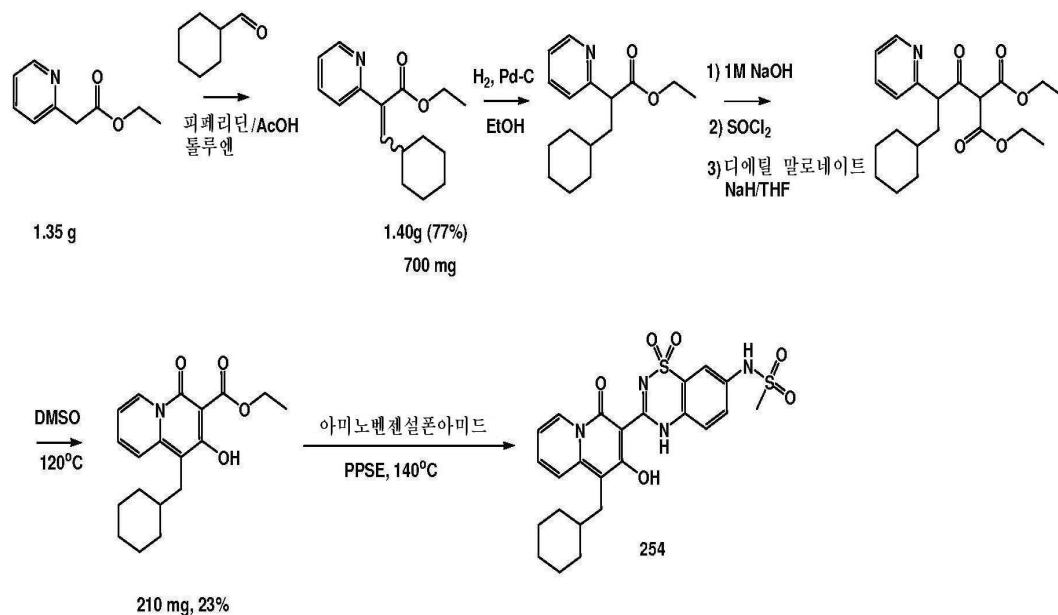


[1140]

[1141] 화합물 225를 제조하는데 사용된 동일한 과정을 사용하여 화합물 253을 황색 고체(4.0 mg, 수율: 1.2%)로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO): 0.96(t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.62(m, 3H), 1.66(m, 1H), 2.18(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.91(m, 1H), 3.05(s, 3H), 4.12(m, 1H), 7.24(t, 1H, $J=6.0\text{Hz}$), 7.37(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.56(m, 2H), 7.79(m, 2H), 9.06(d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$). MS-ESI: $m/z=503$ $[\text{M}+1]^+$

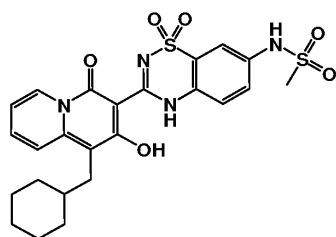
[1142] 실시예 24

[1143] [반응식 24]



[1144]

[1145] 화합물 254의 제조

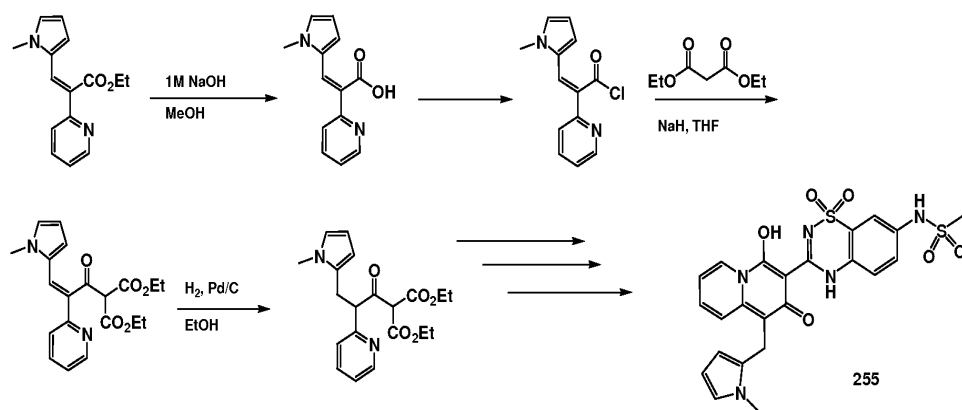


[1146]

[1147] 화합물 254의 제조는 반응식 24에서 상기 나타낸다.

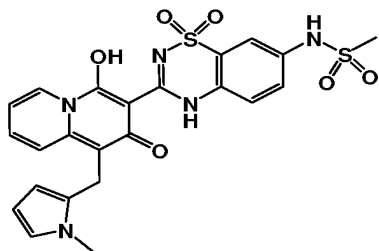
[1148] 실시예 25

[1149] [반응식 25]



[1150]

[1151] 화합물 255의 제조



[1152]

[1153] 화합물 255의 제조는 본원에서 반응식 25에 나타낸다.

[1154] NS5B 억제제의 활성

[1155] 화합물들을 레플리자임 HCV 이중주형 방사활성 RNA-의존성 RNA-폴리머라제(RdRp) 검정에서 시험하였다. 시험 화합물을 RNA 주형 및 NS5B 폴리머라제 단백질과 37℃에서 30분 동안 예비-향온처리하였다. RdRp 반응은 NTP를 완충제-NS5B-화합물 혼합물에 가하여 개시하고, 90분 동안 37℃에서 진행되도록 하였다. 대조군 반응물은 효소 부재, 5% DMSO(시험 화합물 용매), 화합물/용매 부재, 코르디세핀-TP 및 HCV-796(IC₅₀ 값을 참조 억제제 사용하였다)을 포함하였다. 방사활성 생성물은 정지 반응물을 DE-81 종이에 적용시키고 NaH₂PC₄ 및 나트륨 피로포스페이트를 포함하는 완충제로 세척하기 전에 공기 건조시켜 NTP 혼합물에 혼입되지 않은 ³²P-GTP를 제거하고, dH₂O에 이어 100% 에탄올로 세정하였다. DE-81 종이를 공기 건조시키고, 사각형으로 절단하여 계수용 신틸레이션 튜브에 두었다.

[1156] [표 1]

화합물	HCV 레플리콘 억제 EC ₅₀ (μM)	HCV NS5B 억제 EC ₅₀ (μM)
101	D	D
102	C	C
103	C	D
104	B	C
105	B	B
201	A	A
202	A	A
203	E	C
204	A	C
205	A	A
206	E	B
207	E	B
208	E	C
209	E	C
210	A	C
211	A	B
212	E	B
213	A	D
214	C	D
215		B
216	D	B
218	D	B
220	C	D
221	E	C
222	C	D
223	B	D
224	D	A
225	D	D
226	D	D
227	D	D
228	D	D
229	D	C
230	D	B
231	D	A
232	D	E
233	D	B
234	D	A
235	D	B
236	D	D
237	D	D
238	D	D
242		A
244		D
245	D	C

[1157]

249	D	C
250	D	D
251	D	C
252	D	D
253	C	B

[1158]

[1159] A는 10 내지 50 μM의 EC₅₀ 또는 IC₅₀을 나타낸다.

[1160] B는 1 내지 10 μM의 EC₅₀ 또는 IC₅₀을 나타낸다.

[1161] C는 0.1 μM 미만 내지 1 μM의 EC₅₀ 또는 IC₅₀을 나타낸다.

[1162] D는 0.1 μM 미만의 EC₅₀ 또는 IC₅₀을 나타낸다.

[1163] E는 50 μM 초과된 EC₅₀ 또는 IC₅₀을 나타낸다.

[1164] 결론

[1165] HCV NS5B 폴리머라제의 강력한 소분자 억제제가 개발되었다.

- [1166] 본 발명을 이의 특수 양태를 참조로 하여 기술하였다고 해도, 당해 분야의 숙련가들은, 각종의 변화가 이루어질 수 있고 등량체들이 본 발명의 진정한 취지 및 영역을 벗어나지 않으면서 치환될 수 있음을 이해할 수 있다. 또한, 많은 변형들이 본 발명의 목적, 취지 및 영역에 대해 특수 치환, 물질, 물질의 조성, 방법, 방법 단계 또는 단계들을 조정하기 위해 이루어질 수 있다. 모든 이러한 변형은 본원에 첨부된 청구의 범위내에 있는 것으로 의도된다.