



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0065427
(43) 공개일자 2014년05월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4178 (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7007736
- (22) 출원일자(국제) 2012년08월24일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년03월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/052216
- (87) 국제공개번호 WO 2013/028953
국제공개일자 2013년02월28일
- (30) 우선권주장
61/526,798 2011년08월24일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
글락소스미스클라인 엘엘씨
미국 엘라웨어 카운티 오브 뉴 캐슬 월밍턴 스위트 400 센터빌 로드 2711 코포레이션 서비스 컴파니 (우: 19808)
- (72) 발명자
워커, 질
미국 27709 노스캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스 13398 파이브 모어 드라이브 글로벌 패이낸츠 글락소스미스클라인 (내)
보이텐라이트너, 크리스티앙
미국 27709 노스캐롤라이나 리서치 트라이앵글 파크 피오 박스 13398 파이브 모어 드라이브 글로벌 패이낸츠 글락소스미스클라인 (내)
- (74) 대리인
특허법인 남앤드남

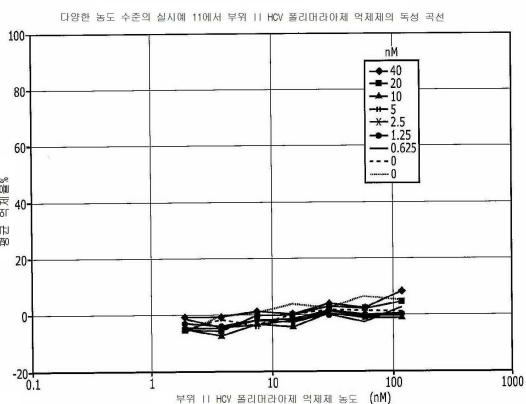
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 C형 간염에 대한 조합 치료

(57) 요 약

본 발명은 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 본원에 기술된 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, C형 간염의 치료가 필요한 인 간에서 C형 간염을 치료하기 위한 방법 및 약학적 조성물을 특징으로 한다.

대 표 도



(30) 우선권주장

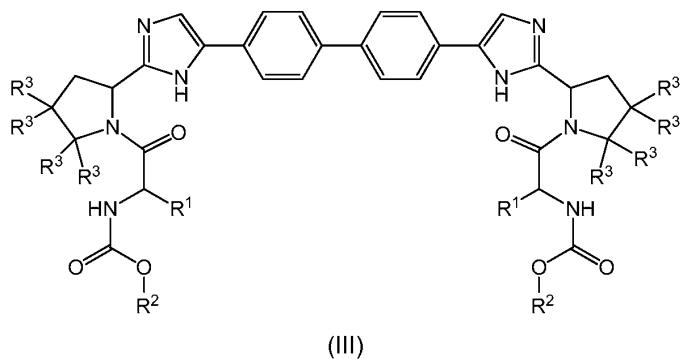
61/529,358 2011년08월31일 미국(US)

61/617,813 2012년03월30일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 치료제와 조합된 치료학적 유효량의 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하여, C형 간염의 치료가 필요한 인간에서 C형 간염을 치료하는 방법:



상기 식에서,

각각의 R^1 은 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이며;

각각의 R^2 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이며;

R^3 기가 부착되는 각각의 탄소 상에서, 두 R^3 는 H이거나, R^3 기는 이들이 결합되는 탄소와 함께 4-, 5- 또는 6-원의 포화된 스피로 고리를 형성하며, 단 각각의 포화된 질소-함유 고리에는 1개 이하의 스피로 고리가 존재하며;

R^3 기로부터 형성된 각각의 포화된 스피로는 독립적으로, 사이클로알킬이거나, 1 또는 2개의 산소 원자, 1 또는 2개의 황 원자, 또는 1개의 SO_2 또는 1개의 NR^4 을 함유할 수 있으며;

각각의 R^4 는 독립적으로, H, $C(O)OC_{1-4}$ 알킬, $C(O)C_{1-4}$ 알킬, $C(O)NC_{1-4}$ 알킬, 또는 SO_2C_{1-4} 알킬이고;

각각의 스피로 고리는 중수소, 플루오린, 또는 1 또는 2개의 메틸 기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

청구항 2

제 1항에 있어서, R^3 기가 2개의 묘사된 포화된 질소-함유 고리 각각에서 스피로 고리를 형성하는 방법.

청구항 3

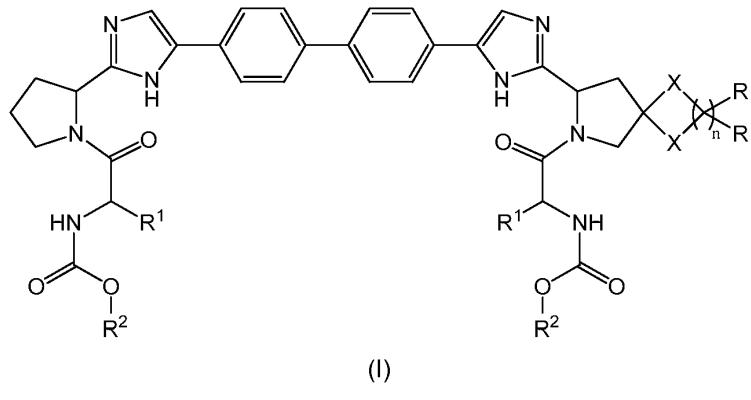
제 2항에 있어서, 상기 스피로 고리 각각이 각각의 포화된 질소-함유 고리의 동일한 관련 탄소 원자에 결합되는 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서, R^3 기가 2개의 묘사된 포화된 질소-함유 고리중 단지 하나의 고리에서 스피로 고리를 형성하는 방법.

청구항 5

HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 치료제와 조합된 치료학적 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, C형 바이러스 간염의 치료가 필요한 인간에서 C형 바이러스 간염을 치료하는 방법:



상기 식에서,

n 은 2 또는 3이며;

각각의 R^1 은 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이며;

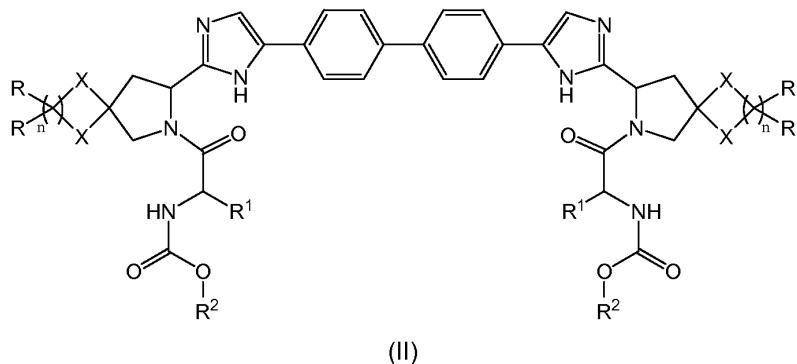
각각의 R^2 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이며;

각각의 X는 독립적으로 CRR , O, 또는 S이고;

각각의 R은 독립적으로 메틸, 수소, 또는 중수소이다.

청구항 6

HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 치료제와 조합된 치료학적 유효량의 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, C형 바이러스 간염의 치료가 필요한 인간에서 C형 바이러스 간염을 치료하는 방법:



상기 식에서,

n 은 2 또는 3이며;

각각의 R¹은 독립적으로 H 또는 C₁₋₃알킬이며;

각각의 R²은 독립적으로 C₁₋₃알킬이며;

각각의 X는 독립적으로 CRR, O, 또는 S이고;

각각의 R은 독립적으로 메틸, 수소, 또는 중수소이다.

청구항 7

제 5항 또는 제 6항에 있어서, 각각의 X가 동일한 방법.

청구항 8

제 5항 내지 제 7항 중의 어느 한 항에 있어서, X가 S 또는 0인 방법.

청구항 9

제 5항 내지 제 8항 중의 어느 한 항에 있어서, 모든 CRR이 CH₂인 방법.

청구항 10

제 5항 내지 제 8항 중의 어느 한 항에 있어서, 각 스피로에서 2개 이하의 R이 메틸인 방법.

청구항 11

제 1항 내지 제 10항 중의 어느 한 항에 있어서, 각 R¹이 이소프로필인 방법.

청구항 12

제 1항 내지 제 11항 중의 어느 한 항에 있어서, 각 R²가 메틸인 방법.

청구항 13

제 1항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물이

메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(3S,7S,9S)-7,9-디메틸-2-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-6,10-디옥사-2-아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스{1H-이미다졸-4,2-디일[(3S,7S,9S)-7,9-디메틸-6,10-디옥사-2-아자스피로[4.5]데칸-3,2-디일][(2S)-3-메틸-1-옥소-1,2-부탄디일]})비스카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스{1H-이미다졸-4,2-디일(8S)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-8,7-디일[(2S)-3-메틸-1-옥소-1,2-부탄디일]})비스카르바메이트;

메틸 ((1S)-1-메틸-2-{(3S)-3-[4-(4'-{2-[(2S)-1-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2-피롤리디닐]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-6,10-디옥사-2-아자스피로[4.5]데크-2-일}-2-옥소에틸)카르바메이트;

메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(3S)-2-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-6,10-디옥사-2-아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}프로필]카르바메이트;

메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(3S)-8,8-디메틸-2-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-6,10-디옥사-2-아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;

메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(3S)-2-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-6,10-디옥사-2-아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}

카르보닐)프로필]카르바메이트- d_6 ;

메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트- d_4 ;

메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(2R,3R,8S)-2,3-디메틸-7-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-5-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐}카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;

메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S,3S,8S)-2,3-디메틸-7-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-5-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐}카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;

메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-1,4-디티아-7-아자스피로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-1,4-디티아-7-아자스피로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}아세틸)-1,4-디티아-7-아자스피로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-8-옥사-2-아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-8,8-디옥사이도-8-티아-2-아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2-아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐}카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;

디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스{1H-이미다졸-4,2-디일(3S)-8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸-3,2-디일[(2S)-3-메틸-1-옥소-1,2-부탄디일]})비스카르바메이트;

1,1-디메틸에틸 2-{N-[(메틸옥시)카르보닐]-L-발릴}-3-(4-{4'-[2-((2S)-1-{N-[(메틸옥시)카르보닐]-L-발릴}-2-페롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데크-3-일;

메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2,8-디아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8-아세틸-2-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2,8-디아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐}카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;

메틸

2-{N-[(메틸옥시)카르보닐]-L-발릴}-3-(4-{4'-[2-((2S)-1-{N-[(메틸옥시)카르보닐]-L-발릴}-2-페롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트;

1,1-디메틸에틸 6-{N-[(메틸옥시)카르보닐]-L-발릴}-7-(4-{4'-[2-((2S)-1-{N-[(메틸옥시)카르보닐]-L-발릴}-2-페롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트

트;

메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[6-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2,6-디아자스파로[3.4]옥트-7-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[2-아세틸-6-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2,6-디아자스파로[3.4]옥트-7-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;

메틸

6-{N-[(메틸옥시)카르보닐]-L-발릴}-7-(4-{4'-[2-((2S)-1-{N-[(메틸옥시)카르보닐]-L-발릴}-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2,6-디아자스파로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트;

메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[2-[(메틸아미노)카르보닐]-6-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2,6-디아자스파로[3.4]옥트-7-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[6-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2-(메틸설포닐)-2,6-디아자스파로[3.4]옥트-7-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(7S)-2,2-디플루오로-6-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-6-아자스파로[3.4]옥트-7-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;

메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[1-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-8-옥사-1-아자스파로[4.5]데크-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[8,8-디플루오로-1-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-1-아자스파로[4.5]데크-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;

메틸 [(1S)-1-((8,8-디플루오로-2-[4-(4'-{2-((2S)-1-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2-피롤리디닐]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-아자스파로[4.5]데크-1-일)카르보닐)프로필]카르바메이트;

메틸 [(1S)-2-((8,8-디플루오로-2-[4-(4'-{2-((2S)-1-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2-피롤리디닐]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-아자스파로[4.5]데크-1-일)-1-메틸-2-옥소에틸]카르바메이트;

메틸 [(1S)-1-((8,8-디플루오로-2-[4-(4'-{2-((2S)-1-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2-피롤리디닐]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-아자스파로[4.5]데크-1-일)카르보닐)-3-메틸부틸]카르바메이트;

메틸 [(1S)-1-((2S)-2-(4-(4'-[2-(1-아세틸-8,8-디플루오로-1-아자스파로[4.5]데크-2-일)-1H-이미다졸-4-일]-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐]카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트; 및

메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[1-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-8,8-디옥사이도-8-티아-1-아자스파로[4.5]데크-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 14

제 1항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물이 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-메틸-2-[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스페로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐]프로필]카르바메이트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 15

제 1항 내지 제 14항 중의 어느 한 항에 있어서, 제 2 치료제가 인터페론인 방법.

청구항 16

제 15항에 있어서, 인터페론이 인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 페그인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b 유사체, 인터페론 알파-2b XL, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 알파-n1, 인터페론 오메가, HDV-인터페론, 페그인터페론 베타, 페그인터페론 람다, 및 인터페론-알파5로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 17

제 15항에 있어서, 인터페론이 인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 페그인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b 유사체, 인터페론 알파콘-1, 및 인터페론 알파-n1로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 18

제 15항 내지 제 17항 중의 어느 한 항에 있어서, 뉴클레오시드 유사체를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 19

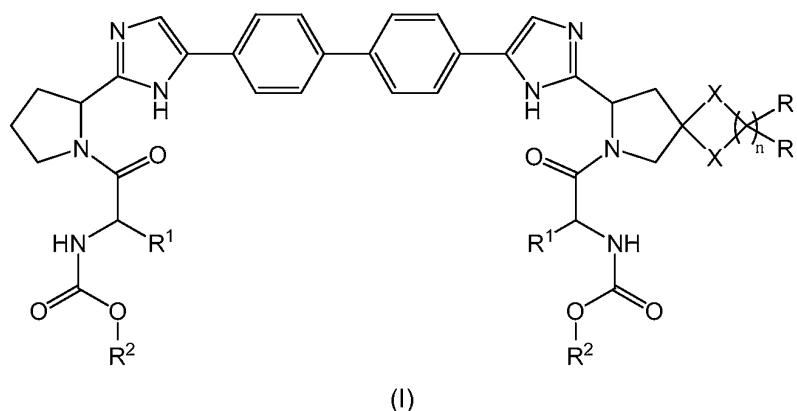
제 18항에 있어서, 뉴클레오시드 유사체가 리바비린 (ribavirin)인 방법.

청구항 20

제 1항에 있어서, 하나 이상의 추가적인 치료제가 표 1에 기록된 제제로부터 선택되는 방법.

청구항 21

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리미라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물:



상기 식에서,

n은 2 또는 3이며;

각각의 R^1 은 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이며;

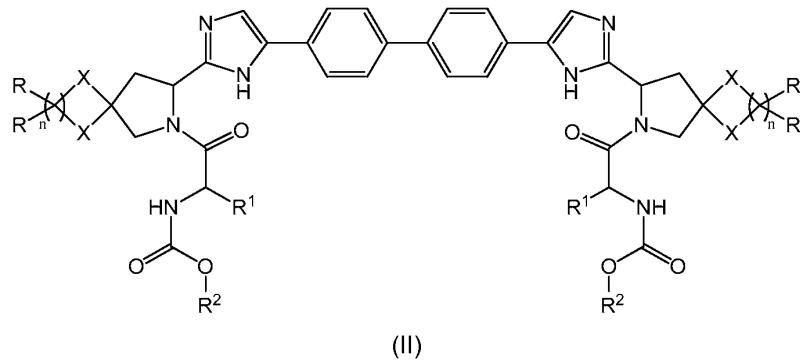
각각의 R^2 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이며;

각각의 X는 독립적으로 CRR, O, 또는 S이고;

각각의 R은 독립적으로 메틸, 수소, 또는 중수소이다.

청구항 22

하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리미라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물:



상기 식에서,

n은 2 또는 3이며;

각각의 R^1 은 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이며;

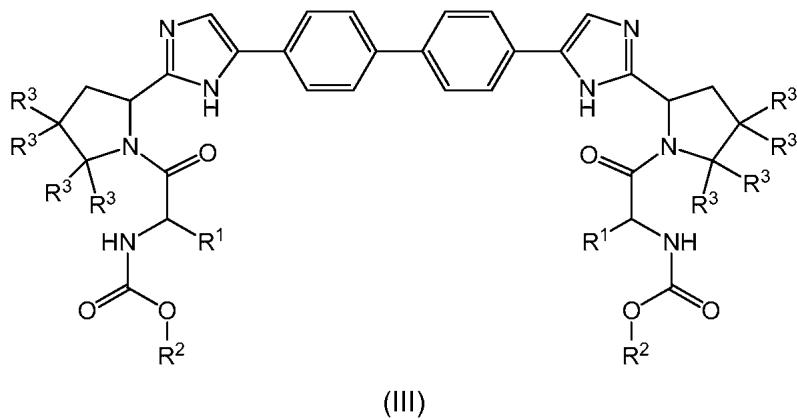
각각의 R^2 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이며;

각각의 X는 독립적으로 CRR, O, 또는 S이고;

각각의 R은 독립적으로 메틸, 수소, 또는 중수소이다.

청구항 23

하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리미라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물:



상기 식에서,

각각의 R^1 은 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이며;

각각의 R^2 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이며;

R^3 기가 부착되는 각각의 탄소 상에서, 두 R^3 는 H이거나, R^3 기는 이들이 결합되는 탄소와 함께 4-, 5- 또는 6-원의 포화된 스피로 고리를 형성하며, 단 각각의 포화된 질소-함유 고리에는 1개 이하의 스피로 고리가 존재하며;

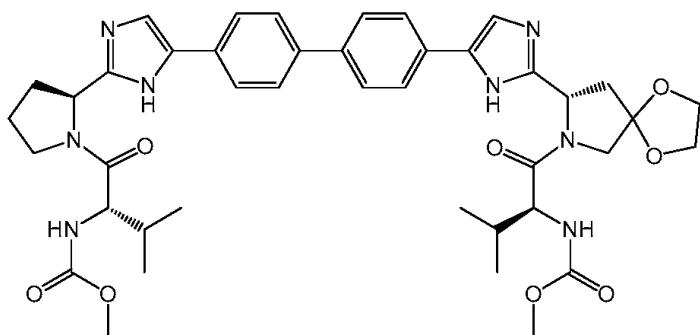
R^3 기로부터 형성된 각각의 포화된 스피로는 독립적으로, 사이클로알킬이거나, 1 또는 2개의 산소 원자, 1 또는 2개의 황 원자, 또는 1개의 SO_2 또는 1개의 NR^4 을 함유할 수 있으며;

각각의 R^4 는 독립적으로, H, $C(O)OC_{1-4}$ 알킬, $C(O)C_{1-4}$ 알킬, $C(O)NC_{1-4}$ 알킬, 또는 SO_2C_{1-4} 알킬이고;

각각의 스피로 고리는 중수소, 플루오린, 또는 1 또는 2개의 메틸 기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

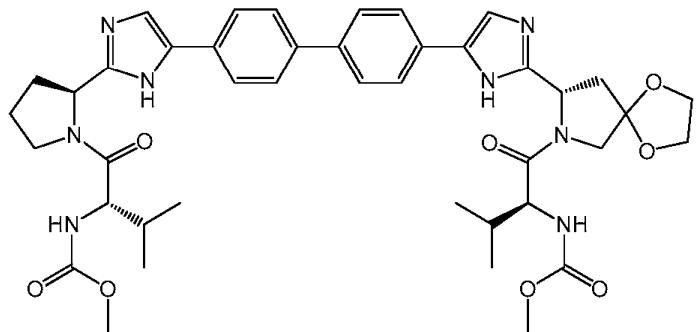
청구항 24

HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물:



청구항 25

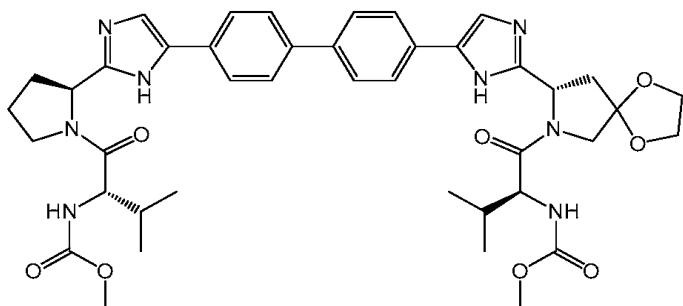
표 1에 기재된 하나 이상의 화합물과 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물:



청구항 26

텔라프레버 (Telaprevir)	Vertex
보세프레버 (Boceprevir)	Merck
바니프레버 (Vaniprevir) (MK-7009)	Merck
MK-5172	Merck
다노프레버(Danoprevir) (RG7227) (ITMN-191)	Roche
시메프레버(Simeprevir) (TMC-435)	JNJ Tibotec
IDX-077	Idenix
IDX-791	Idenix
ACH-1625	Achillion
ACH-2684	Achillion
ABT-450	Abbott
VX-222	Vertex
세트로부버(Setrobuvir) (RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055	J&J
IDX-375	Idenix
ALS-2200	Vertex
ALS-2158	Vertex

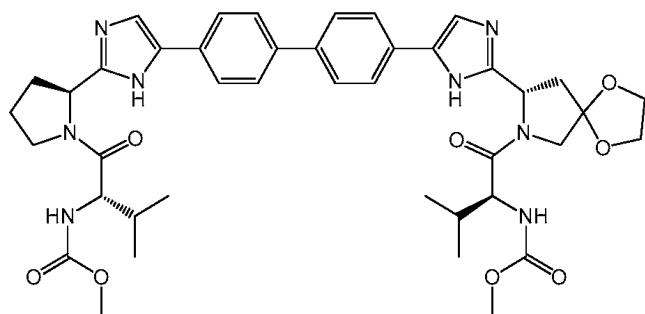
메리시타빈 (Mericitabine) (RG-7128)	Roche
IDX-184	Idenix
MK-4882	Merck
IDX-719	Idenix
IDX-19370	Idenix
IDX-19368	Idenix
ACH-2928	Achillion
ACH-3102	Achillion
PPI-461	Presidio
PPI-668	Presidio
PPI-437	Presidio
EDP-239	Novartis
MK-4882	Merck
GS-5885	Gilead
다클라타스버 (Daclatasvir)(BMS-790052)	BMS
BMS-824393	BMS
ABT-267	Abbott
BI-201335	BI
BI-207127	BI
필리부버 (Filibuvir)(PF-868554)	Pfizer
BMS-791325	BMS
INX-189	BMS
ABT-333	Abbott
ABT-072	Abbott
Debio-025	Novartis
SCY-635	Scynexis
테고부버 (Tegobuvir)(GS-9190)	Gilead
GS-9669, 및	Gilead
GS-7977	Gilead; 의 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물 과 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함 하는 약학적 조성물:



청구항 27

다노프레버	(RG7227) (ITMN-191)	Roche
시메프레버	(TMC-435)	JNJ Tibotec
세트로부버	(RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055		J&J
메리시타빈	(RG-7128)	Roche
GS-5885		Gilead
테고부버	(GS-9190)	Gilead
GS-9669, 및		Gilead
GS-7977		Gilead; 의 군으로부터 선택된 하나 이상의

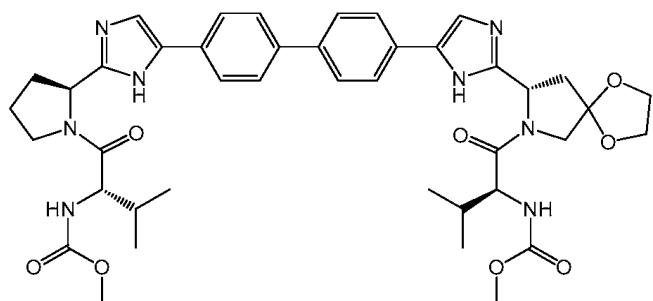
화합물과 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물:



청구항 28

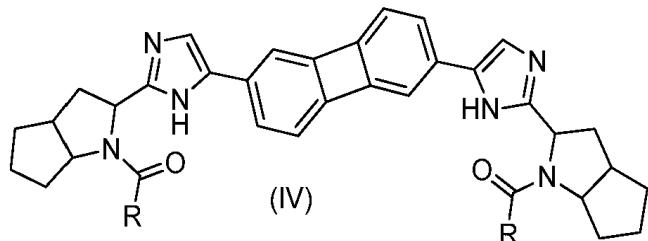
다노프레버	(RG7227) (ITMN-191)	Roche
시메프레버	(TMC-435)	JNJ Tibotec
세트로부버	(RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055, 및		J&J
메리시타빈	(RG-7128)	Roche;

화합물과 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물:



청구항 29

HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 하기 구조식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물:



상기 식에서,

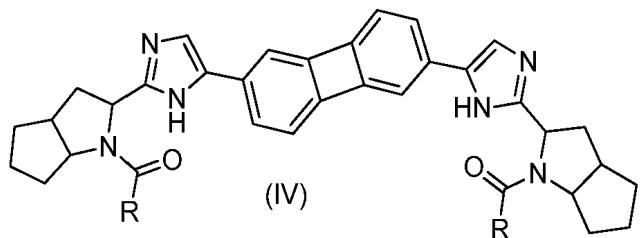
각각의 R은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ 이며;

여기서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ 이고;

각각의 R^2 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이다.

청구항 30

HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하여, C형 간염의 예방 또는 치료가 필요한 인간에서 C형 간염을 예방하거나 치료하는 방법:



상기 식에서,

각각의 R은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ 이며;

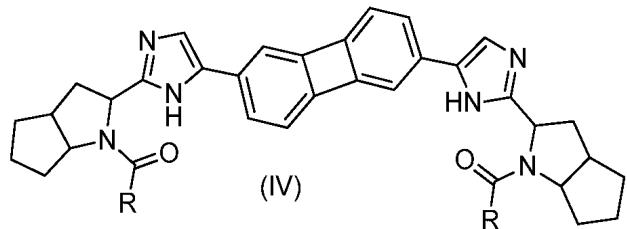
여기서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ 이고;

각각의 R^2 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이다.

청구항 31

HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용

되는 담체를 포함하는 약학적 조성물:



상기 식에서,

각각의 R은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ 이며;

여기서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ 이고;

각각의 R^2 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이다.

명세서

기술분야

[0001]

관련 특허 및 특허 출원의 전후-참조

[0002]

본 출원은 특허 협력 조약 출원이고, 2011년 8월 24일에 출원된 미국 가출원 번호 61/526,798호, 2011년 8월 31일 출원된 미국 가출원 번호 61/529,358호 및 2012년 3월 30일에 출원된 미국 가출원 번호 61/617,813호의 이익을 주장하며, 이들 모두는 이들의 전체내용이 참조로서 본원에 포함된다.

[0003]

발명의 분야

[0004]

본 발명은 C형 간염 바이러스(HCV)와 같은 플라비바이러스과 (*Flaviviridae*) 패밀리 바이러스의 일원에 의해 매개되는 바이러스 감염의 치료를 위한 방법 및 이러한 치료를 위한 조성물에 관한 것이며, 더욱 특히, 본원에 기재된 NS5A 억제제와 조합된 하나 이상의 C형 간염 치료제를 투여하는 것을 포함하여, 상기 치료를 필요로 하는 피검체에서 C형 간염을 치료하는 방법 및 하나 이상의 대안적 C형 간염 치료제와 조합된 본원에 기술된 NS5A 억제제를 포함하는 조성물 및 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0005]

발명의 배경

[0006]

HCV의 만성 감염은 만성 간 질환, 간경화, 간세포암종, 및 간부전에 대한 위험 증가와 관련된 주요한 건강 문제이다. HCV는 동물 및 인간을 감염시키는 RNA 바이러스의 플라비바이러스과 패밀리의 헤파시바이러스 (*hepacivirus*) 일원이다. 유전체는 단일한 약 9.6 킬로베이스의 RNA 가닥이고, 이는 5' 및 3' 양 말단에 비번역 영역(5'- 및 3'-UTR)의 측면에 위치한 약 3000개의 아미노산의 다단백질을 인코딩하는 하나의 열린해독틀로 구성된다. 상기 다단백질은 프로제니 바이러스 입자의 복제 및 어셈블리에 중요한 적어도 10개의 별개의 바이러스 단백질에 대한 전구체로 작용한다. HCV 다단백질에서의 구조 및 비-구조 단백질의 구성은 다음과 같다: C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4a-NS4b-NS5a-NS5b. HCV의 복제 주기는 임의의 DNA 중간체와 관련되지 않고, 바이러스는 숙주 유전체에 통합되지 않으므로, HCV 감염은 이론적으로는 치료될 수 있다. HCV 감염의 병리는 주로 간에 영향을 미치나, 바이러스는 말초 혈액 림프구를 포함하는 신체 내의 다른 세포 유형에서도 발견된다.

[0007]

HCV는 수혈후 및 산발성 간염에 대한 주요 병원체이다. HCV에 의한 감염은 여러해 동안 임상 증상을 겪지 않을 수 있는 만성적으로 감염(및 감염성)된 보인자의 높은 비율에서 잠행성이다. 전세계적으로 170,000,000명의 추정된 만성 보인자가 간 질환이 발생할 위험이 있다. 예를 들어, 문헌[Szabo, et al., *Pathol. Oncol. Res.* 2003, 9:215-221, and Hoofnagle JH, *Hepatology* 1997, 26:15S-20S]을 참조하라. 미국에서만, 2,700,000명이 HCV에 만성적으로 감염되어 있고, 2000년도에 HCV-관련 사망의 수는 8,000 내지 10,000명으로 추정되고, 이러한

수는 다음해에 걸쳐 유의하게 증가할 것으로 예상된다.

[0008] 역사적으로, 만성 HCV에 대한 표준 치료는 리바비린과 조합된 인터페론 알파(IFN-알파), 특히, 폐길화된 인터페론(PEG-IFN) 알파였으며, 이는 6 내지 12개월의 치료를 필요로 한다. 이러한 조합 요법은 유전형 1 바이러스에 감염된 HCV 환자에서 인터페론의 48회의 주 1회 주사 및 경구 리바비린의 매일 복용을 포함하였다.

[0009] IFN-알파는 항바이러스, 면역조절, 및 항종양 활성과 같은 특징적인 생물학적 효과를 갖는 자연 발생 소 단백질의 패밀리에 속한다. 인터페론은 여러 질병, 특히 바이러스 감염에 반응하여 대부분의 동물 유핵 세포에 의해 생성되고 분비된다. IFN-알파는 세포 소통 및 면역학적 조절에 영향을 미치는 성장 및 분화의 중요한 조절인자이다. 인터페론을 이용한 HCV의 치료는 피로, 열, 오한, 두통, 근육통, 관절통, 가벼운 탈모, 정신의학적 결과 및 관련 장애, 자가면역 현상 및 관련 장애 및 갑상선 기능이상과 같은 유해한 부작용과 종종 연관된다.

[0010] 이노신 5'-모노포스페이트 데하이드로게나제(IMPDH)의 억제제인 리바비린은 HCV의 치료에서 IFN-알파의 효능을 향상시킨다. 리바비린의 이입에도 불구하고, 환자의 50% 이상은 인터페론-알파(IFN) 및 리바비린의 현재의 표준 요법으로 바이러스를 제거하지 못한다. 또한, 다수의 환자는 여전히 리바비린과 관련된 유의한 부작용을 갖는다. 리바비린은 현재 권장된 용량으로 치료된 환자의 10-20%에서 유의한 용혈을 야기시키며, 이러한 약물은 기형발생 및 배아독성 약물이다.

[0011] 다수의 추가 방법이 상기 바이러스에 대항하기 위해 수행된다. 이들은, 예를 들어, HCV 복제를 억제하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 리보자임의 적용을 포함한다. 또한, HCV 단백질을 직접적으로 억제하고, 바이러스 복제를 방해하는 저분자량 화합물이 HCV 감염을 조절하기 위한 매력적인 방법으로 간주된다. 바이러스 표적 중에서, NS3/4A 프로테아제/헬리카아제, NS5B RNA-의존성 RNA 폴리머라아제, 및 비-구조 NS5A 단백질이 새로운 약물에 대한 가장 유망한 HCV 바이러스 표적으로 간주된다. 또한, HCV 감염을 치료하는데 유용한 것으로 언급되는 화합물은, 예를 들어, WO2005/051318호(Chunduru, et al.) 및 WO2009/023179호(Schmitz, et al.)에 개시되어 있다. 이들 참고문헌에는 화합물을 제조하는 방법, 화합물을 포함하는 조성물, 화합물 및 추가 화합물을 포함하는 조성물, 및 HCV를 치료하는 방법이 개시되어 있다.

[0012] 최근에는, 2개의 HCV 치료 약물이 미국에서 승인되었고; 이는 각각 폐길화된 인터페론 및 리바비린과 조합되어 3-원 조합 요법으로 사용되었다. 이들은 Vertex 및 Johnson and Johnson의 NS3/4A 프로테아제 억제제, Incivek®(텔라프레버(telaprevir)) 및 Merck의 NS3/4A 프로테아제 억제제, Victrelis®(보세프레버(boceprevir))이다. HCV에 대한 더 오래된 2-원 폐길화된 인터페론 및 리바비린 치료 요법은 유전형 1 감염된 환자의 단지 약 40%를 치료하였다. 상기 요법에 Victrelis®을 추가하는 것은 일부에 대해 치료 기간을 단축시키고, 60% 이상으로 치료율을 개선시킨다. 마찬가지로, 상기 요법에 Incivek®을 추가하는 것은 치료를 단축시키고, 80%만큼 높이 치료율을 증가시킨다. 불행히도, Victrelis® 또는 Incivek®은 폐길화된 인터페론 및 리바비린 요법을 또한 포함시키지 않고서는 단독으로 사용될 수 없으며, 상기 폐길화된 인터페론 및 리바비린 요법의 포함은 이들의 동반하는 바람직하지 않은 부작용 프로파일을 발생시킨다. 이들 프로테아제 억제제는 또한 발진 및 증가된 중성구감소증과 같은 추가 부작용과 관련된다. 이러한 단일 활성제 약물은 또한 환자의 신체 내에서 특정 HCV 돌연변이를 선택할 위험을 증가시키며, 이는 상기 프로테아제 억제제에 대해 내성이 된다.

[0013] 상기 최근의 개선에도 불구하고, 환자의 많은 부분은 바이러스 로드에서 지속된 감소로 반응하지 않으며, HCV 감염의 더욱 효과적인 항바이러스 요법에 대한 필요가 명백히 존재한다. 따라서, 필요한 것은 문제가 되는 폐길화된 인터페론 및 리바비린 요법을 포함시키지 않으면서 HCV 바이러스에 대항하는 조합 요법 방법이다. HCV 단백질의 하나 초과의 특정 유형을 표적으로 하는 직접-작용 항바이러스(DAA)를 포함하는 다수의 조합 요법은 부작용의 발생을 감소시킬 수 있다. 동일하게 중요하게는, DAA는 HCV 바이러스 역가의 재출현을 발생시킬 수 있는 환자의 신체 내에서 돌연변이를 발생시키는 바이러스의 능력을 감소시킬 수 있다.

[0014] HCV의 전세계적인 유행 수준, 이용가능한 제한된 치료 선택, 및 모든 경구 DAA 요법에 대한 접근의 확장의 필요성에 비추어, 만성 HCV 감염을 치료하기 위한 새로운 효과적인 약물에 대한 필요성이 커지고 있다.

발명의 내용

발명의 개요

[0016] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 본원에 기재된 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, C형 간염의 치료를 필

요로 하는 인간에서 C형 간염을 치료하는 방법이 제공된다. 본 발명의 또 다른 구체예에 있어서, 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제 및 약학적으로 허용되는 부형제와 조합된 본원에 기술된 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 C형 간염을 치료하기 위한 약학적 조성물이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0017]

도 1은 부위 II HCV 폴리머라아제 억제제와 실시예 11의 독성을 나타내는 선 그래프이다.

도 2는 부위 II HCV 폴리머라아제 억제제와 실시예 11의 독성을 나타내는 선 그래프이다.

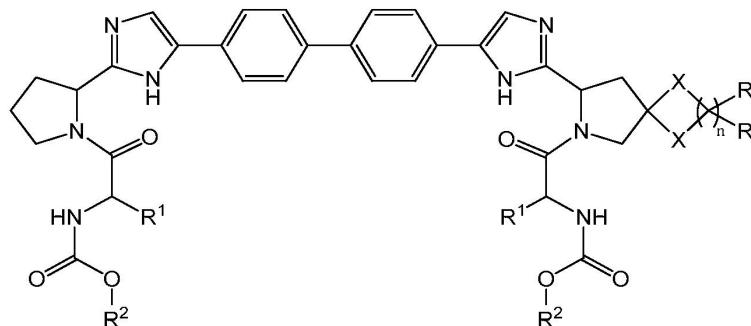
도 3은 HCV 사이클로필린 억제제와 실시예 11의 독성을 나타내는 선 그래프이다.

도 4는 HCV 사이클로필린 억제제와 실시예 11의 독성을 나타내는 선 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018]

본 발명은 HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하여, C형 간염의 예방 또는 치료가 필요한 인간에서 C형 간염을 예방하거나 치료하는 방법을 제공한다:



(I)

[0019]

상기 식에서,

[0020]

n은 2 또는 3이며;

[0021]

각각의 R^1 은 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이며;

[0022]

각각의 R^2 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이며;

[0023]

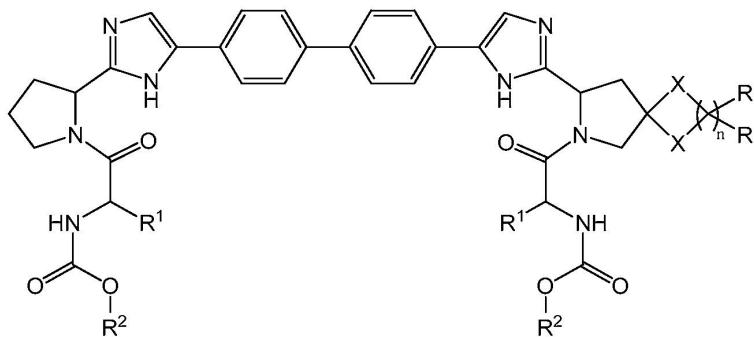
각각의 X는 독립적으로 CRR, O, 또는 S이고;

[0024]

각각의 R은 독립적으로 메틸, 수소, 또는 중수소이다.

[0025]

본 발명은 또한, HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공한다:



(I)

[0027]

상기 식에서,

[0029]

n은 2 또는 3이며;

[0030]

각각의 R¹은 독립적으로 H 또는 C₁₋₃알킬이며;

[0031]

각각의 R²은 독립적으로 C₁₋₃알킬이며;

[0032]

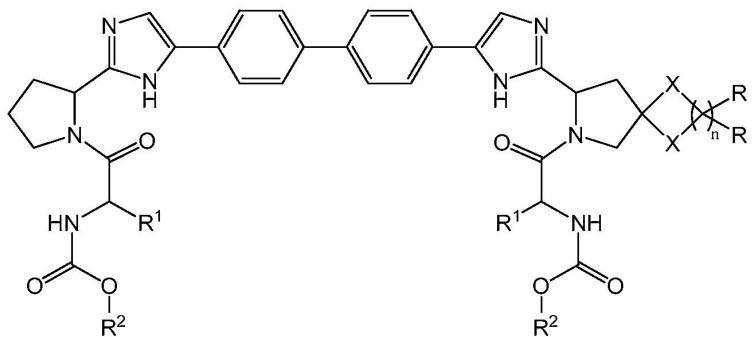
각각의 X는 독립적으로 CRR, O, 또는 S이고;

[0033]

각각의 R은 독립적으로 메틸, 수소, 또는 중수소이다.

[0034]

본 발명은 또한, HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리미라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제, 및 약학적으로 허용되는 담체와 조합된 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:



(I)

[0035]

상기 식에서,

[0036]

n은 2 또는 3이며;

[0038]

각각의 R¹은 독립적으로 H 또는 C₁₋₃알킬이며;

[0039]

각각의 R²은 독립적으로 C₁₋₃알킬이며;

[0040]

각각의 X는 독립적으로 CRR, O, 또는 S이고;

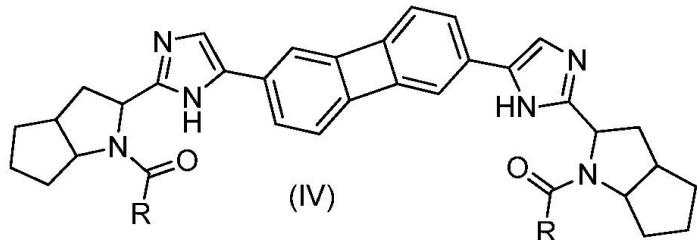
[0041]

각각의 R은 독립적으로 메틸, 수소, 또는 중수소이다.

[0042]

본 발명은 또한, HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV

NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리미라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공한다:



[0043]

상기 식에서,

[0045]

각각의 R은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ 이며;

[0046]

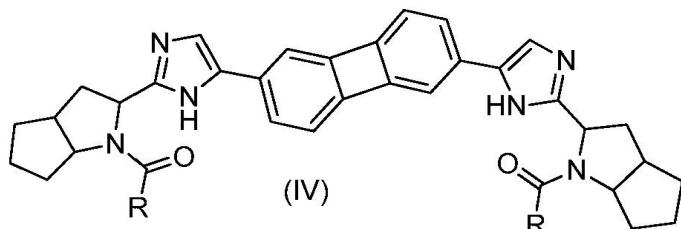
여기서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ 이고;

[0047]

각각의 R^2 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이다.

[0048]

본 발명은 또한, HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리미라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하여, C형 간염의 예방 또는 치료가 필요한 인간에서 C형 간염을 예방하거나 치료하는 방법을 제공한다:



[0049]

상기 식에서,

[0051]

각각의 R은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ 이며;

[0052]

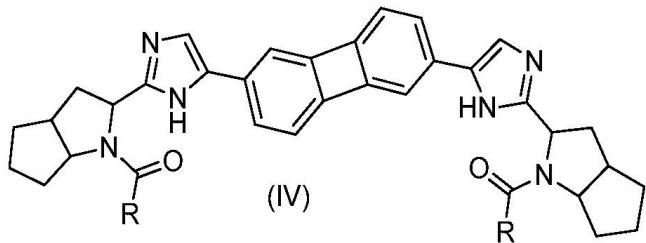
여기서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ 이고;

[0053]

각각의 R^2 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이다.

[0054]

본 발명은 또한, HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리미라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공한다:

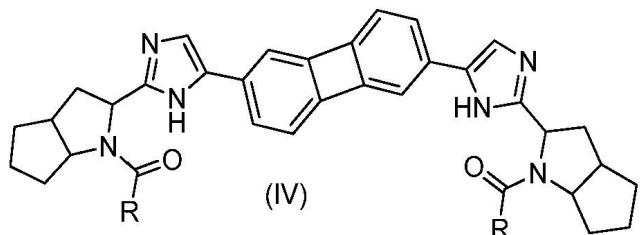


[0055]

상기 식에서,

각각의 R은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ 이며;여기서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ 이고;각각의 R^2 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이다.

본 발명은 또한, HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하여, C형 간염의 예방 또는 치료가 필요한 인간에서 C형 간염을 예방하거나 치료하는 방법을 제공한다:

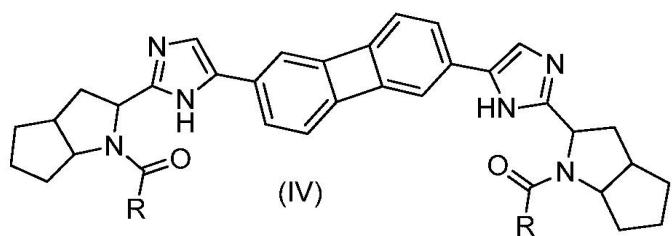


[0061]

상기 식에서,

각각의 R은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ 이며;여기서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ 이고;각각의 R^2 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이다.

본 발명은 또한, HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제 및 약학적으로 허용되는 담체와 조합된 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:



[0067]

- [0068] 상기 식에서,
- [0069] 각각의 R은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ 이며;
- [0070] 여기서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ 이고;
- [0071] 각각의 R^2 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이다.
- [0072] 본 출원 전체에 걸쳐, 화합물, 조성물, 및 방법과 관련된 다양한 구체예에 대한 언급이 이루어진다. 기재된 다양한 구체예는 다양한 예시적 예를 제공하는 것을 의미하며, 대안적 종류의 기재로 해석되어선 안 된다. 오히려, 본원에 제공된 다양한 구체예의 기재는 중복 범위일 수 있음이 인지되어야 한다. 본원에 논의된 구체예는 단지 예시이며, 본 발명의 범위를 제한하는 것을 의미하지는 않는다.
- [0073] 본원에서 사용되는 술어는 단지 특정 구체예를 기재하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아님을 이해되어야 한다. 본 명세서 및 후속되는 청구항에서, 하기 의미를 갖는 것으로 정의되는 다수의 용어에 대한 언급이 이루어질 것이다.
- [0074] 용어 "알킬"은 특정 수의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 사슬을 나타낸다. 예를 들어, C_{1-4} 알킬은 적어도 1개 및 많아야 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄형 또는 분지형 알킬을 의미한다. 본원에서 사용되는 "알킬"의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *s*-부틸, 및 *t*-부틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0075] 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 고리-원자(달리 특정되지 않는 경우)를 함유하는 포화된 사이클릭 기를 나타낸다. 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실을 포함한다.
- [0076] 본 발명은 하기 치료제중 하나 이상과 조합된 화학식 (I) 또는 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 C형 간염의 치료가 필요한 인간에게 투여하는 것을 포함하여, C형 간염의 치료가 필요한 인간에서 C형 간염을 치료하는 방법을 제공한다: HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제 (IRES), 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제 (MTP), α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체 (이들은 당해분야에 공지된 바와 같은 유효량으로 투여됨).
- [0077] 적합한 HCV NS3/4A 프로테아제 억제제의 예는 보세프레버(boceprevir)(예를 들어, VictrelisTM), 텔라프레버(telaprevir)(예를 들어, IncivekTM), 시메프레버(simeprevir)(TMC-435350으로도 공지됨), 다노프레버(danoprevir)(RG7227 또는 ITMN-191로도 공지됨), BI-201335, 날라프레버(narlaprevir)(SCH 900518로도 공지됨), 바니프레버(vaniprevir)(MK-7009로도 공지됨), 아수나프레버(asunaprevir)(BMS-650032로도 공지됨), GS 9256, GS 9451, ACH-0141625, VX-985, ABT-450, PHX1766, IDX320, MK5172, GNS-227, AVL-192, ACH-2684, 및 ACH-1095를 포함한다.
- [0078] 적합한 HCV NS4B 복제 인자 억제제의 예는 클레미졸(clemizole)을 포함한다.
- [0079] 적합한 HCV NS5B 폴리머라아제 억제제의 예는 실리비닌 소듐 헤미석시네이트, 테고부버(tegobuvir)(GS-9190으로도 공지됨), 필리부버(filibuvir)(PF-00868554로도 공지됨), VX-222, VX-759, ANA598, BMS-791325, ABT-333, ABT-072, BI 207127, IDX375, 메리시타빈(mericitabine)(RG7128로도 공지됨), RG7348(MB-11362로도 공지됨), RG7432, PSI-7977, PSI-7851, PSI-352938, PSI-661, TMC 649128, IDX184, INX-08189, JTK-853, VCH-916, BILB 1941, GS-6620, 및 GS-9669를 포함한다.
- [0080] 적합한 HCV 진입 억제제의 예는 PRO-206, ITX-5061, ITX4520, REP 9C, SP-30, 및 JTK-652를 포함한다.
- [0081] 적합한 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질(MTP) 억제제의 예는 BMS-201038 및 CP-346086을 포함한다.
- [0082] 적합한 α -글루코시다아제 억제제의 예는 셀고소버(celgosovir)(MX-3253 또는 MBI-3253으로도 공지됨) 및 카스타노스페민(castanospermine)을 포함한다.
- [0083] 적합한 카스파아제 억제제의 예는 IDN-6556을 포함한다.

[0084] 적합한 사이클로필린 억제제의 예는 알리스포리버(alisporivir)(DEBIO-025로도 공지됨), NIM811(*N*-메틸-4-이소류신 사이클로스포린으로도 공지됨), 및 SCY-635([(R)-2-(*N,N*-디메틸아미노)에틸티오-Sar]³-[4'-하이드록시-MeLeu]⁴-사이클로스포린 A로도 공지됨)를 포함한다.

[0085] 적합한 면역조절제의 예는 알로페론(Alloferon), IMN-6001, NOV-205, ME-3738, 인터루킨-7(예를 들어, CYT 107), ANA-773, IMO-2125, 및 GS 9620을 포함한다.

[0086] 적합한 대사 경로 억제제의 예는 리토나비(ritonavir)(예를 들어, Norvir[®])를 포함한다.

[0087] 적합한 인터페론의 예는 인터페론 알파-2a(예를 들어, Roferon-A[®], Veldona[®], 또는 LBSI5535), 페그인터페론 알파-2a(예를 들어, Pegasys[®]), 인터페론 알파-2b(예를 들어, IntronA[®] 또는 Locteron[®]), 페그인터페론 알파-2b(예를 들어, PEG Intron[®] 또는 P1101), 인터페론 알파-2b 유사체(예를 들어, HanferonTM), 인터페론 알파-2b XL, 인터페론 알파콘-1(예를 들어, Infergen[®]), 인터페론 알파-n1(예를 들어, Wellferon[®]), 인터페론 오메가(예를 들어, Biomed 510), HDV-인터페론, 페그인터페론 베타(예를 들어, TRK-560), 페그인터페론 람다(예를 들어, BMS-914143), 또는 인터페론-알파5를 포함한다.

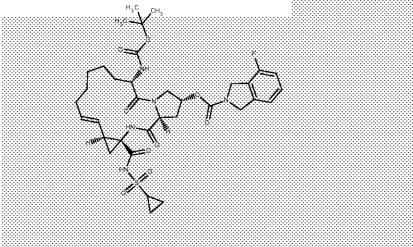
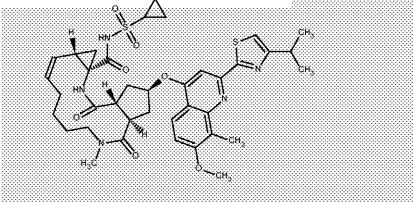
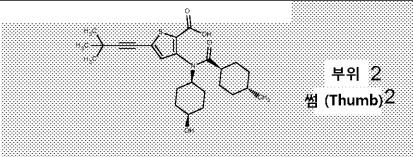
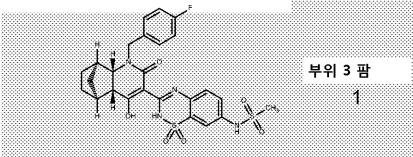
[0088] 적합한 뉴클레오시드 유사체의 예는 리바비린(예를 들어, Copegus[®], Ravanex[®], Rebetol[®], RibaPakTM, Ribasphere[®], Vilona[®], 및 Virazole[®]), 타리바비린(taribavirin)(비라미딘(viramidine)으로도 공지됨, 및 이사토리빈(isatoribine)(ANA245로도 공지됨) 및 이의 프로드리그 ANA971 및 ANA975를 포함한다.

[0089] 하기 표 1은 본 발명에서 화학식 I 또는 VI의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 추가적인 적합한 C형 간염 치료제 목록이다.

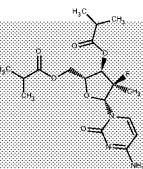
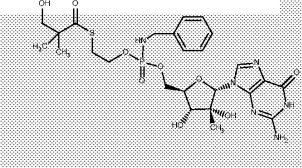
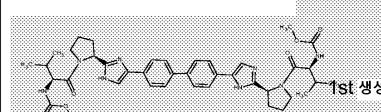
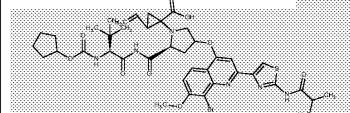
[0090] 표 1

명칭	화합물	분류	상	구조	주석
텔라프레버	Vertex	PI	M		
보세프레버	Merck	PI	M		
바니프레버 MK-7009	Merck	PI	III		
MK-5172	Merck	PI	II	n/a	

[0091]

다노프레비 RG7227 ITMN-191	Roche	PI	II	
시미프레비 TMC-435	JNJ Tibotec	PI	III	
IDX-077	Idenix	PI	PC	n/a
IDX-791	Idenix	PI	PC	n/a
ACH-1625	Achillion	PI	II	n/a
ACH-2684	Achillion	PI	I	n/a
ABT-450	Abbott	PI	II	n/a rtv 부스팅됨
VX-222	Vertex	NNI	II b	
세트로부비 RG-7790 ANA-598	Roche	NNI	II	
TMC-647055	J&J	NNI	I	n/a 인돌 부위 1
IDX-375	Idenix	NNI	II	n/a 팜 부위
ALS-2200	Vertex	NI	I	n/a
ALS-2158	Vertex	NI	I	n/a

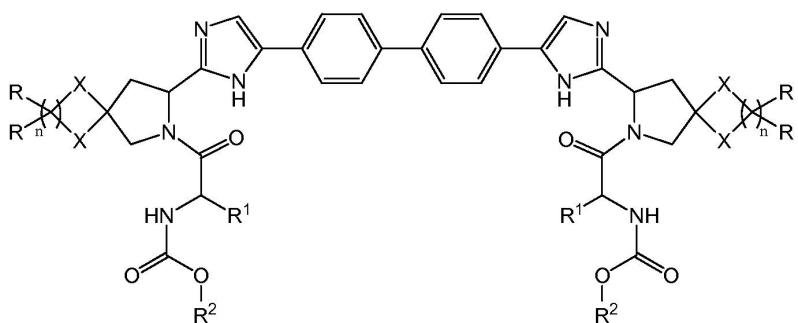
[0092]

메리시타빈 RG-7128	Roche	NI	II		
IDX-184	Idenix	NI	II		
MK-4882	Merck	NS5A	PC	n/a	
IDX-719	Idenix	NS5A	II	n/a	1st 생성 ?
IDX-19370	Idenix	NS5A	PC	n/a	
IDX-19368	Idenix	NS5A	PC	n/a	
ACH-2928	Achillion	NS5A	I	n/a	1st 생성
ACH-3102	Achillion	NS5A	PC	n/a	2nd 생성
PPI-461	Presidio	NS5A	Ib	n/a	1st 생성
PPI-668	Presidio	NS5A	Ib	n/a	
PPI-437	Presidio	NS5A	Ib	n/a	
EDP-239	Novartis	NS5A	PC	n/a	Enanta
MK-4882	Merck	NS5A	PhI	n/a	
GS-5885	Gilead	NS5A	II	n/a	1st 생성
다클라타스비 BMS-790052	BMS	NS5A	III		1st 생성
BMS-824393	BMS	NS5A	I	n/a	
ABT-267	Abbott	NS5A	II	n/a	1st 생성
BI-201335	BI	PI	III		
BI-207127	BI	NNI	II b	n/a	섬-부위 1

필리부버 PF-868554	Pfizer	NNI	II	
BMS-791325	BMS	NNI	IIa	n/a
INX-189	BMS	NI	II	
ABT-333	Abbott	NNI	II	n/a
ABT-072	Abbott	NNI	II	n/a
Debio-025	Novartis	Cylophilin Analogue	III	n/a
SCY-635	Scynexis	Cylophilin Analogue	II	n/a
테고부버 GS-9190	Gilead	NNI	II	
GS-9669	Gilead	NNI	I	n/a
GS-7977	Gilead	NI	III	

[0094]

본 발명은 HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리미라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 인간에게 투여하는 것을 포함하여, C형 바이러스 간염의 예방 또는 치료가 필요한 인간에서 C형 바이러스 간염을 예방하거나 치료하는 방법을 추가로 제공한다:



[0096]

상기 식에서,

[0098] n은 2 또는 3이며;

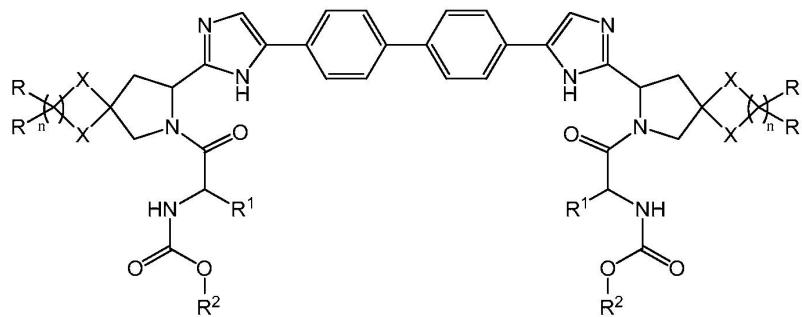
[0099] 각각의 R¹은 독립적으로 H 또는 C₁₋₃알킬이며;

[0100] 각각의 R²은 독립적으로 C₁₋₃알킬이며;

[0101] 각각의 X는 독립적으로 CRR, O, 또는 S이고;

[0102] 각각의 R은 독립적으로 메틸, 수소, 또는 중수소이다.

[0103] 본 발명은 또한, 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:



[0104]

상기 식에서,

[0105]

n은 2 또는 3이며;

[0106]

각각의 R¹은 독립적으로 H 또는 C₁₋₃알킬이며;

[0107]

각각의 R²은 독립적으로 C₁₋₃알킬이며;

[0108]

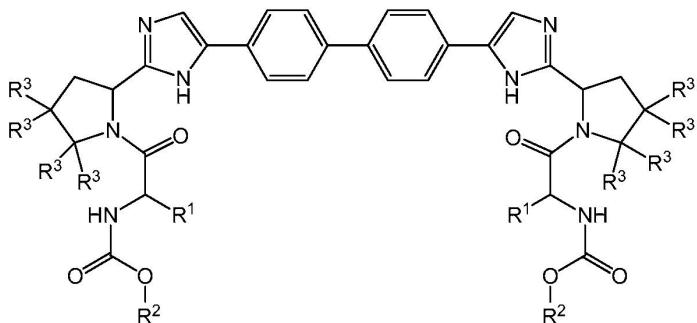
각각의 X는 독립적으로 CRR, O, 또는 S이고;

[0109]

각각의 R은 독립적으로 메틸, 수소, 또는 중수소이다.

[0110]

본 발명은 HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 C형 간염의 예방 또는 치료가 필요한 인간에게 투여하는 것을 포함하여, C형 간염의 예방 또는 치료가 필요한 인간에서 C형 간염을 예방하거나 치료하는 방법을 추가로 제공한다:



(III)

[0112]

상기 식에서,

[0114]

각각의 R¹은 독립적으로 H 또는 C₁₋₃알킬이며;

[0115]

각각의 R²은 독립적으로 C₁₋₃알킬이며;

[0116]

R³기가 부착되는 각각의 탄소 상에서, 두 R³는 H이거나, R³기는 이들이 결합되는 탄소와 함께 4-, 5- 또는 6-원의 포화된 스피로 고리를 형성하며, 단 각각의 포화된 질소-함유 고리에는 1개 이하의 스피로 고리가 존재하며;

[0117]

R³기로부터 형성된 각각의 포화된 스피로는 독립적으로, 사이클로알킬이거나, 1 또는 2개의 산소 원자, 1 또는 2개의 황 원자, 1개의 SO₂, 또는 1개의 NR⁴을 함유할 수 있으며;

[0118]

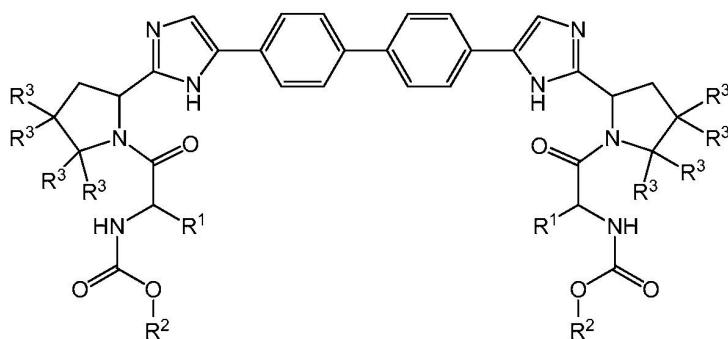
각각의 R⁴는 독립적으로, H, C(O)OC₁₋₄알킬, C(O)C₁₋₄알킬, C(O)NC₁₋₄알킬, 또는 SO₂C₁₋₄알킬이고;

[0119]

각각의 스피로 고리는 중수소, 플루오린, 또는 1 또는 2개의 메틸 기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0120]

본 발명은 또한, HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리미라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α-글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제 및 약학적으로 허용되는 부형제와 조합된 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:



(III)

[0121]

상기 식에서,

[0123]

각각의 R¹은 독립적으로 H 또는 C₁₋₃알킬이며;

- [0124] 각각의 R^2 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이며;
- [0125] R^3 기가 부착되는 각각의 탄소 상에서, 두 R^3 는 H이거나, R^3 기는 이들이 결합되는 탄소와 함께 4-, 5- 또는 6-원의 포화된 스피로 고리를 형성하며, 단 각각의 포화된 질소-함유 고리에는 1개 이하의 스피로 고리가 존재하며;
- [0126] R^3 기로부터 형성된 각각의 포화된 스피로는 독립적으로, 사이클로알킬이거나, 1 또는 2개의 산소 원자, 1 또는 2개의 황 원자, 1개의 SO_2 , 또는 1개의 NR^4 을 함유할 수 있으며;
- [0127] 각각의 R^4 는 독립적으로, H, $C(O)OC_{1-4}$ 알킬, $C(O)C_{1-4}$ 알킬, $C(O)NC_{1-4}$ 알킬, 또는 SO_2C_{1-4} 알킬이고;
- [0128] 각각의 스피로 고리는 중수소, 플루오린, 또는 1 또는 2개의 메틸 기로 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0129] 본 발명의 일 구체예는 각각의 X가 동일한 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물을 특징으로 한다.
- [0130] 본 발명의 또 다른 구체예는 모든 R이 H이거나 모든 R이 중수소 (D)인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물을 특징으로 한다. 달리 말하면, 본 발명의 일 구체예는 스피로에 있는 모든 CRR기가 CH_2 이거나 스피로에 있는 모든 CRR기가 CD_2 인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물을 특징으로 한다. 중수소는 자연적으로 수소 화합물중에 매우 소량으로 존재한다. 치환기를 중수소 또는 D로 설계함으로써, 본 출원인은 중수소의 자연적 이소토프 양이 증가되게 하여, H와 비교할 경우 D가 이러한 특정 치환기의 반이 넘게 하고자 하였다.
- [0131] 본 발명의 또 다른 구체예는 2개 이하의 R이 메틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물을 특징으로 한다.
- [0132] 본 발명의 또 다른 구체예는, 화학식 (III)의 화합물에서, R^3 기가 각각의 포화된 질소-함유 고리에서 스피로 고리를 형성하는 경우, 상기 스피로 기 각각은 각각의 포화된 질소 함유 고리에서 동일한 관련 탄소 원자에 결합된다.
- [0133] 본 발명은 또한,
- [0134] 메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(3S,7S,9S)-7,9-디메틸-2-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-6,10-디옥사-2-아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐]카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;
- [0135] 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐]카르보닐)프로필]카르바메이트;
- [0136] 디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스{1H-이미다졸-4,2-디일[(3S,7S,9S)-7,9-디메틸-6,10-디옥사-2-아자스피로[4.5]데칸-3,2-디일][(2S)-3-메틸-1-옥소-1,2-부탄디일]})비스카르바메이트;
- [0137] 디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스{1H-이미다졸-4,2-디일(8S)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난-8,7-디일[(2S)-3-메틸-1-옥소-1,2-부탄디일]})비스카르바메이트;
- [0138] 메틸 ((1S)-1-메틸-2-{(3S)-3-[4-(4'-{2-[(2S)-1-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2-페롤리디닐]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-6,10-디옥사-2-아자스피로[4.5]데크-2-일}-2-옥소에틸)카르바메이트;
- [0139] 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(3S)-2-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-6,10-디옥사-2-아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐]프로필]카르바메이트;
- [0140] 메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(3S)-8,8-디메틸-2-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-6,10-디옥사-2-아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐]카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;
- [0141] 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(3S)-2-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-6,10-디옥사-2-아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐]

카르보닐)프로필]카르바메이트- d_6 ;

[0142] 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트- d_4 ;

[0143] 메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(2R,3R,8S)-2,3-디메틸-7-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-5-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;

[0144] 메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S,3S,8S)-2,3-디메틸-7-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-5-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;

[0145] 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-1,4-디티아-7-아자스피로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

[0146] 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-1,4-디티아-7-아자스피로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

[0147] 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}아세틸)-1,4-디티아-7-아자스피로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

[0148] 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-8-옥사-2-아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

[0149] 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-8,8-디옥사이도-8-티아-2-아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

[0150] 메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[8,8-디플루오로-2-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2-아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;

[0151] 디메틸 (4,4'-바이페닐디일비스{1H-이미다졸-4,2-디일(3S)-8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸-3,2-디일[(2S)-3-메틸-1-옥소-1,2-부탄디일]})비스카르바메이트;

[0152] 1,1-디메틸에틸 2-{N-[(메틸옥시)카르보닐]-L-발릴}-3-(4-{4'-[2-((2S)-1-{N-[(메틸옥시)카르보닐]-L-발릴}-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데크-3-일)-1-피롤리디닐)-2-8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트;

[0153] 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2,8-디아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

[0154] 메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[8-아세틸-2-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2-8-디아자스피로[4.5]데크-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;

[0155] 메틸 2-{N-[(메틸옥시)카르보닐]-L-발릴}-3-(4-{4'-[2-((2S)-1-{N-[(메틸옥시)카르보닐]-L-발릴}-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트;

[0156] 1,1-디메틸에틸 6-{N-[(메틸옥시)카르보닐]-L-발릴}-7-(4-{4'-[2-((2S)-1-{N-[(메틸옥시)카르보닐]-L-발릴}-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트

트;

[0157] 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[6-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2,6-디아자스파로[3.4]옥트-7-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

[0158] 메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[2-아세틸-6-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2,6-디아자스파로[3.4]옥트-7-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;

[0159] 메틸 6-{N-[(메틸옥시)카르보닐]-L-발릴}-7-(4-{4'-[2-((2S)-1-{N-[(메틸옥시)카르보닐]-L-발릴}-2-피롤리디닐)-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-2,6-디아자스파로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트;

[0160] 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[2-[(메틸아미노)카르보닐]-6-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2,6-디아자스파로[3.4]옥트-7-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

[0161] 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[6-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2-(메틸설포닐)-2,6-디아자스파로[3.4]옥트-7-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

[0162] 메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(7S)-2,2-디플루오로-6-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-6-아자스파로[3.4]옥트-7-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;

[0163] 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[1-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-8-옥사-1-아자스파로[4.5]데크-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

[0164] 메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(4-{4'-[2-(1-아세틸-8-옥사-1-아자스파로[4.5]데크-2-일)-1H-이미다졸-4-일]-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;

[0165] 메틸 [(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[8,8-디플루오로-1-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-1-아자스파로[4.5]데크-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트;

[0166] 메틸 [(1S)-1-((8,8-디플루오로-2-[4-(4'-{2-((2S)-1-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2-피롤리디닐]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-아자스파로[4.5]데크-1-일)카르보닐)프로필]카르바메이트;

[0167] 메틸 ((1S)-2-{8,8-디플루오로-2-[4-(4'-{2-((2S)-1-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2-피롤리디닐]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-아자스파로[4.5]데크-1-일)-1-메틸-2-옥소에틸]카르바메이트;

[0168] 메틸 [(1S)-1-((8,8-디플루오로-2-[4-(4'-{2-((2S)-1-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-2-피롤리디닐]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-아자스파로[4.5]데크-1-일)카르보닐)-3-메틸부틸]카르바메이트;

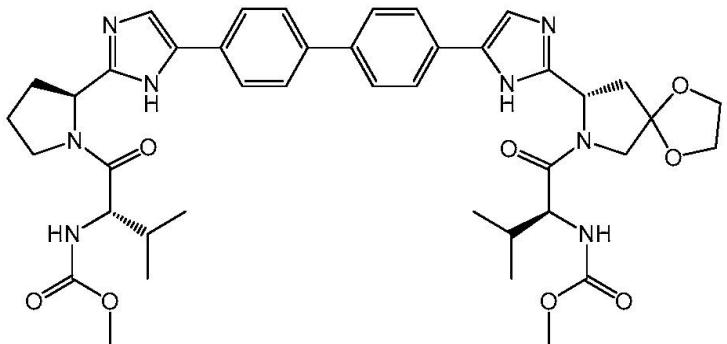
[0169] 메틸 ((1S)-1-((2S)-2-(4-{4'-[2-(1-아세틸-8,8-디플루오로-1-아자스파로[4.5]데크-2-일)-1H-이미다졸-4-일]-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일)-1-피롤리디닐)카르보닐)-2-메틸프로필]카르바메이트; 및

[0170] 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[1-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-8,8-디옥사이드-8-티아-1-아자스파로[4.5]데크-2-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐)프로필]카르바메이트;

[0171] 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물을 특징으로 한다.

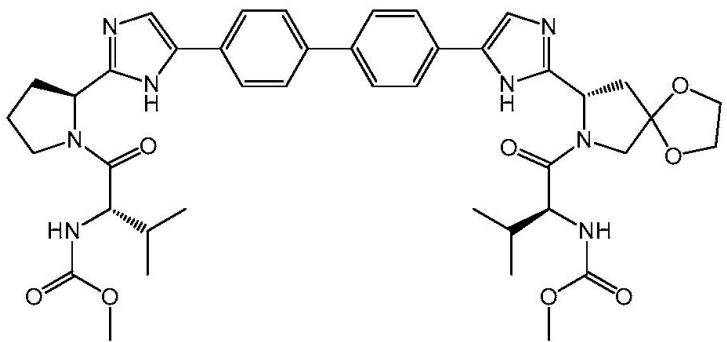
[0172] 본 발명은 HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B

복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, C형 바이러스 간염의 치료가 필요한 인간에서 C형 바이러스 간염 (HCV)를 치료하는 방법을 추가로 제공한다:



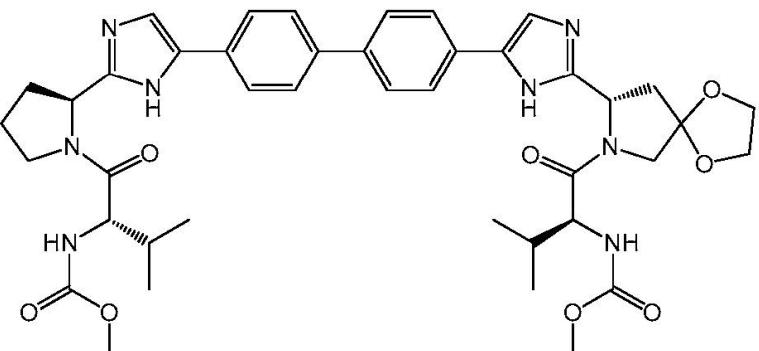
[0173]

본 발명은 또한, HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보솜 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제 및 약학적으로 허용되는 부형제와 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:



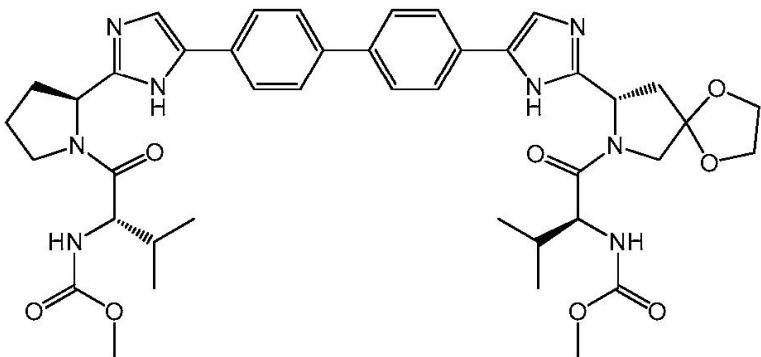
[0175]

본 발명은 표 1에 기재된 하나 이상의 화합물과 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, C형 바이러스 간염의 치료가 필요한 인간에서 C형 바이러스 간염 (HCV)를 치료하는 방법을 추가로 제공한다:



[0177]

본 발명은 또한, 표 1에 기재된 하나 이상의 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제와 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:



[0179]

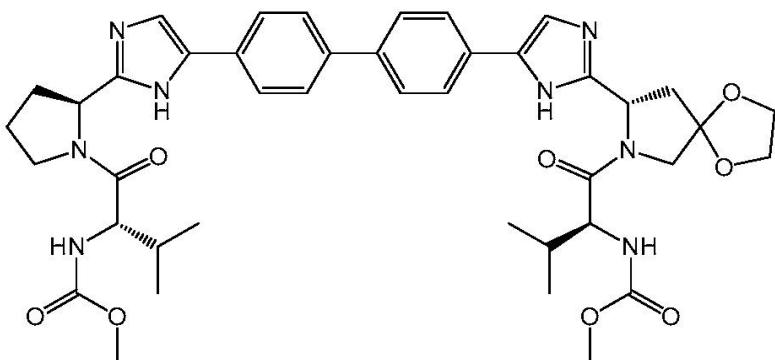
본 발명은 추가로,

텔라프레버 (Telaprevir)	Vertex
보세프레버 (Boceprevir)	Merck
바니프레버 (Vaniprevir) (MK-7009)	Merck
MK-5172	Merck
다노프레버(Danoprevir) (RG7227) (ITMN-191)	Roche
시메프레버(Simeprevir) (TMC-435)	JNJ Tibotec
IDX-077	Idenix
IDX-791	Idenix
ACH-1625	Achillion
ACH-2684	Achillion
ABT-450	Abbott
VX-222	Vertex
세트로부버(Setrobuvir) (RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055	J&J
IDX-375	Idenix
ALS-2200	Vertex
ALS-2158	Vertex

[0181]

메리시타빈 (Mericitabine) (RG-7128)	Roche
IDX-184	Idenix
MK-4882	Merck
IDX-719	Idenix
IDX-19370	Idenix
IDX-19368	Idenix
ACH-2928	Achillion
ACH-3102	Achillion
PPI-461	Presidio
PPI-668	Presidio
PPI-437	Presidio
EDP-239	Novartis
MK-4882	Merck
GS-5885	Gilead
다클라타스버 (Daclatasvir)(BMS-790052)	BMS
BMS-824393	BMS
ABT-267	Abbott
BI-201335	BI
BI-207127	BI
필리부버 (Filibuvir)(PF-868554)	Pfizer
BMS-791325	BMS
INX-189	BMS
ABT-333	Abbott
ABT-072	Abbott
Debio-025	Novartis
SCY-635	Scynexis
테고부버 (Tegobuvir)(GS-9190)	Gilead
GS-9669, 및	Gilead
GS-7977	Gilead;

과 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, C형 간염 바이러스의 치료가 필요한 인감에서 C형 간염 바이러스 (HCV)를 치료하는 방법을 제공한다:



[0183]

[0184]

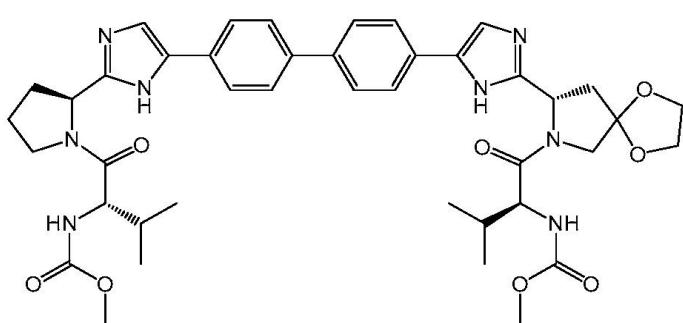
본 발명은 또한,

텔라프레버 (Telaprevir)	Vertex
보세프레버 (Boceprevir)	Merck
바니프레버 (Vaniprevir) (MK-7009)	Merck
MK-5172	Merck
다노프레버(Danoprevir) (RG7227) (ITMN-191)	Roche
시메프레버(Simeprevir) (TMC-435)	JNJ Tibotec
IDX-077	Idenix
IDX-791	Idenix
ACH-1625	Achillion
ACH-2684	Achillion
ABT-450	Abbott
VX-222	Vertex
세트로부버(Setrobuvir) (RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055	J&J
IDX-375	Idenix
ALS-2200	Vertex
ALS-2158	Vertex

[0185]

메리시타빈 (Mericitabine) (RG-7128)	Roche
IDX-184	Idenix
MK-4882	Merck
IDX-719	Idenix
IDX-19370	Idenix
IDX-19368	Idenix
ACH-2928	Achillion
ACH-3102	Achillion
PPI-461	Presidio
PPI-668	Presidio
PPI-437	Presidio
EDP-239	Novartis
MK-4882	Merck
GS-5885	Gilead
다클라타스버 (Daclatasvir)(BMS-790052)	BMS
BMS-824393	BMS
ABT-267	Abbott
BI-201335	BI
BI-207127	BI
필리부버 (Filibuvir)(PF-868554)	Pfizer
BMS-791325	BMS
INX-189	BMS
ABT-333	Abbott
ABT-072	Abbott
Debio-025	Novartis
SCY-635	Scynexis
테고부버 (Tegobuvir)(GS-9190)	Gilead
GS-9669, 및	Gilead
GS-7977	Gilead; 의 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물 및 약

[0186] 학적으로 허용되는 부형제와 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:

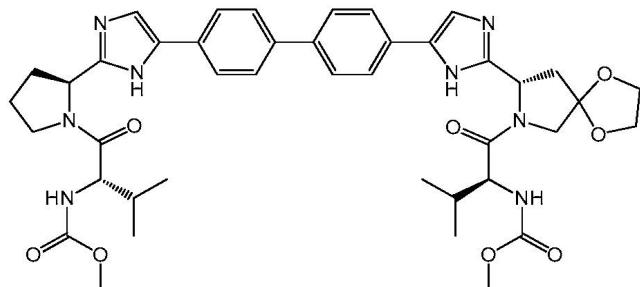


[0187] 본 발명은 추가로,

다노프레버	(RG7227) (ITMN-191)	Roche
시메프레버	(TMC-435)	JNJ Tibotec
세트로부버	(RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055		J&J
메리시타빈	(RG-7128)	Roche
GS-5885		Gilead
테고부버	(GS-9190)	Gilead
GS-9669, 및		Gilead
GS-7977		Gilead;

[0189]

화합물과 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, C형 바이러스 간염의 치료가 필요한 인간에서 C형 바이러스 간염 (HCV)를 치료하는 방법을 제공한다:



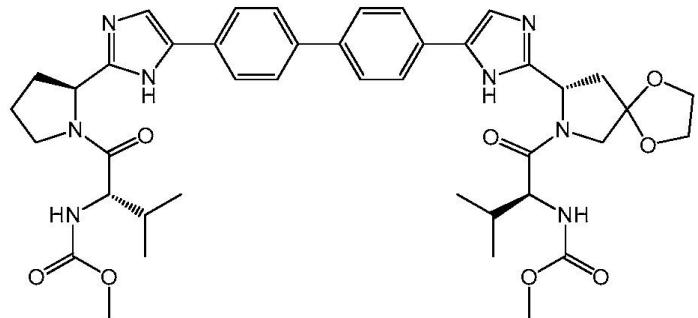
[0190]

본 발명은 또한,

다노프레버	(RG7227) (ITMN-191)	Roche
시메프레버	(TMC-435)	JNJ Tibotec
세트로부버	(RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055		J&J
메리시타빈	(RG-7128)	Roche
GS-5885		Gilead
테고부버	(GS-9190)	Gilead
GS-9669, 및		Gilead
GS-7977		Gilead;

[0192]

화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제와 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:



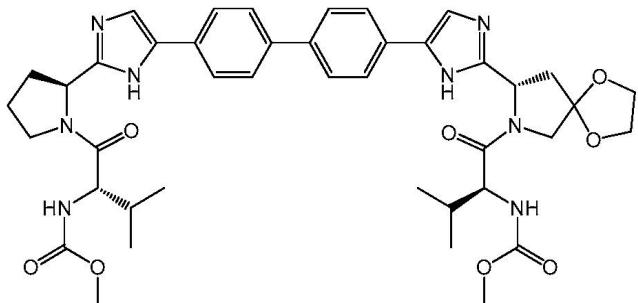
[0193]

본 발명은 추가로,

다노프레버	(RG7227) (ITMN-191)	Roche
시메프레버	(TMC-435)	JNJ Tibotec
세트로부버	(RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055, 및		J&J
메리시타빈	(RG-7128)	Roche;

[0195]

화합물과 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, C형 바이러스 간염의 치료가 필요한 인간에서 C형 바이러스 간염 (HCV)를 치료하는 방법을 제공한다:



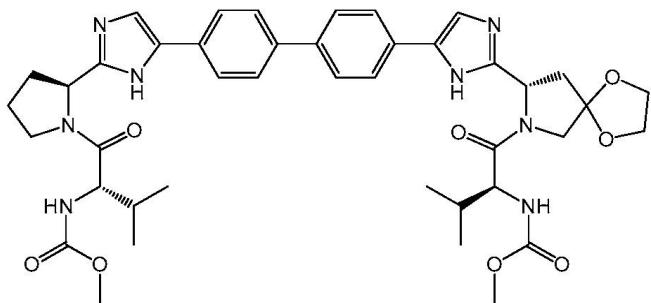
[0196]

본 발명은 또한,

다노프레버	(RG7227) (ITMN-191)	Roche
시메프레버	(TMC-435)	JNJ Tibotec
세트로부버	(RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055, 및		J&J
메리시타빈	(RG-7128)	Roche;

[0198]

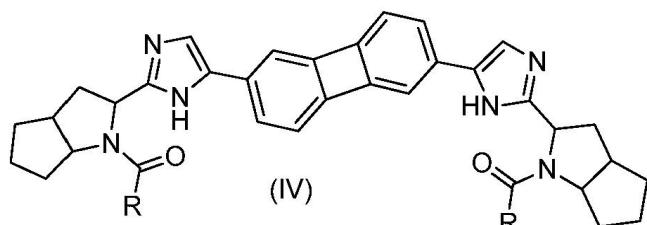
화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제와 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:



[0199]

[0200]

본 발명은 또한, HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리미라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 하기 구조식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공한다:



[0201]

[0202]

상기 식에서,

[0203]

각각의 R은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ 이며;

[0204]

여기서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ 이고;

[0205]

각각의 R^2 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이다.

[0206]

특정 구체예에서, 상기 화학식 (IV)의 각각의 R 기는 거울상이성질체를 지녀 거울상이성질체적으로 풍부하며, 여기서 R^1 이 결합되는 키랄 탄소는 S의 절대 배열을 갖는다.

[0207]

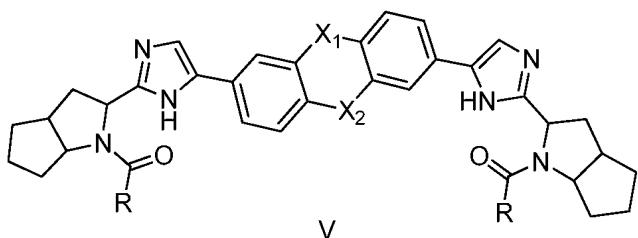
또 다른 구체예에서, 화학식 (IV)의 각각의 R^1 기는 거울상이성질체를 지녀 거울상이성질체적으로 풍부하며, 여기서 각각의 R^1 기에서 키랄 탄소는 S의 절대 배열을 갖는다.

[0208]

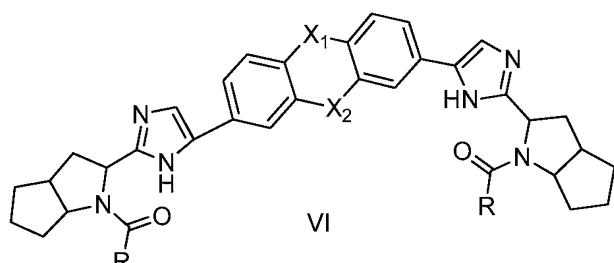
또 다른 구체예에서, 화학식 (IV)의 각각의 R^2 는 메틸이다.

[0209]

여전히 또 다른 구체예에서, HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리미라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 본 발명은 또한, 하기 화학식 (V 또는 VI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공한다:



[0210]



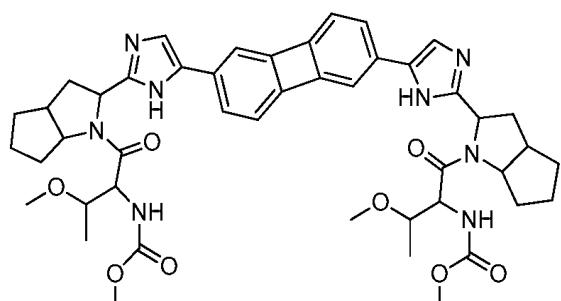
[0211]

[0212] 상기 식에서, X^1 및 X^2 는 독립적으로, O , SO_2 , NCH_3 , CF_2 , CH_2 , CH_2CH_2 , 또는 결합 (즉, 부재)이며; 각각의 R은 독립적으로 $-CH(R^1)-NH-C(O)-OR^2$ 이며,

[0213] 여기서, 각각의 R^1 은 독립적으로 $-CH(OH)-CH_3$ 또는 $-CH(OCH_3)-CH_3$ 이고;

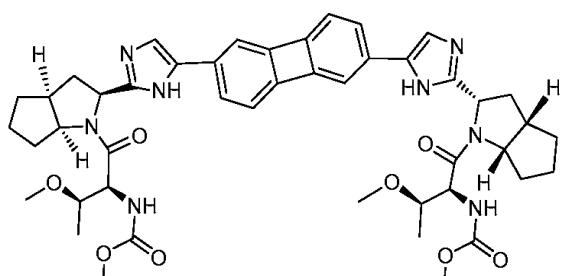
[0214] 각각의 R^2 은 독립적으로 C_{1-3} 알킬이다.

[0215] 일부 구체예에서, 임의의 화학식 IV, V 또는 VI의 임의의 화합물은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



[0216]

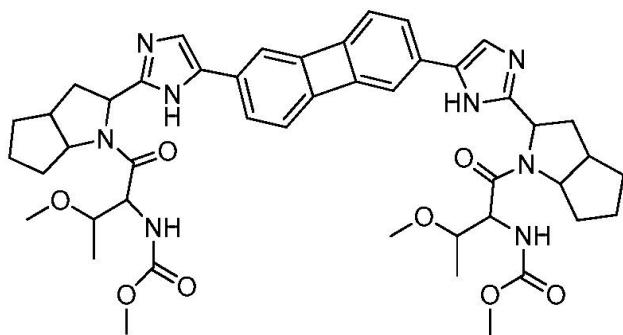
[0217] 또 다른 구체 예에서, 임의의 화학식 IV, V 또는 VI의 임의의 화합물은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



[0218]

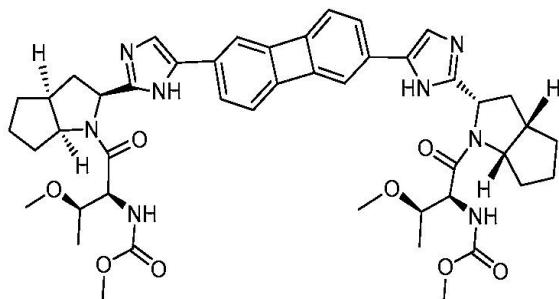
[0219] 여전히 또 다른 구체예에서, HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리미라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터

선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 본 발명은 또한, 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공한다:



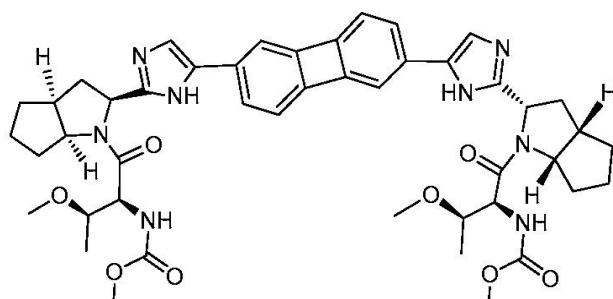
[0220]

[0221] 여전히 또 다른 구체예에서, 본 발명은 또한, HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보솜 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 C형 간염 치료제와 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공한다:



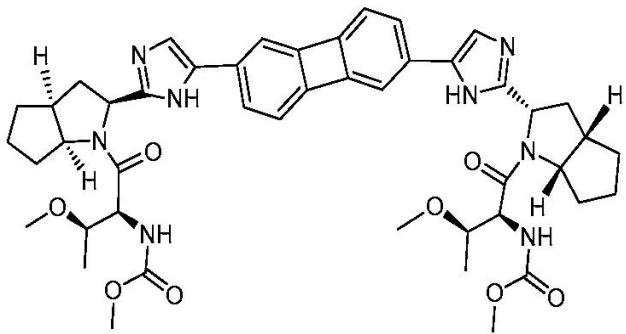
[0222]

[0223] 본 발명은 추가로, 표 1에 기재된 하나 이상의 화합물과 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, C형 바이러스 간염의 치료가 필요한 인간에서 C형 바이러스 간염 (HCV)를 치료하는 방법을 제공한다:



[0224]

[0225] 본 발명은 또한, 표 1에 기재된 하나 이상의 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제와 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:



[0226]

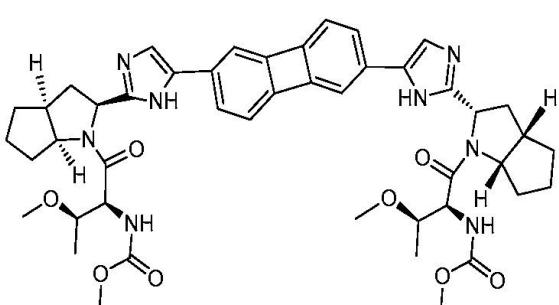
본 발명은 추가로,

텔라프레버 (Telaprevir)	Vertex
보세프레버 (Boceprevir)	Merck
바니프레버 (Vaniprevir) (MK-7009)	Merck
MK-5172	Merck
다노프레버(Danoprevir) (RG7227) (ITMN-191)	Roche
시메프레버(Simeprevir) (TMC-435)	JNJ Tibotec
IDX-077	Idenix
IDX-791	Idenix
ACH-1625	Achillion
ACH-2684	Achillion
ABT-450	Abbott
VX-222	Vertex
세트로부버(Setrobuuvir) (RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055	J&J
IDX-375	Idenix
ALS-2200	Vertex
ALS-2158	Vertex

[0228]

메리시타빈 (Mericitabine) (RG-7128)	Roche
IDX-184	Idenix
MK-4882	Merck
IDX-719	Idenix
IDX-19370	Idenix
IDX-19368	Idenix
ACH-2928	Achillion
ACH-3102	Achillion
PPI-461	Presidio
PPI-668	Presidio
PPI-437	Presidio
EDP-239	Novartis
MK-4882	Merck
GS-5885	Gilead
다클라타스버 (Daclatasvir) (BMS-790052)	BMS
BMS-824393	BMS
ABT-267	Abbott
BI-201335	BI
BI-207127	BI
필리부버 (Filibuvir) (PF-868554)	Pfizer
BMS-791325	BMS
INX-189	BMS
ABT-333	Abbott
ABT-072	Abbott
Debio-025	Novartis
SCY-635	Scynexis
테고부버 (Tegobuvir) (GS-9190)	Gilead
GS-9669, 및	Gilead
GS-7977	Gilead; 의 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물

[0229] 과 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, C형 바이러스 간염의 치료가 필요한 인간에서 C형 바이러스 간염 (HCV)를 치료하는 방법을 제공한다:



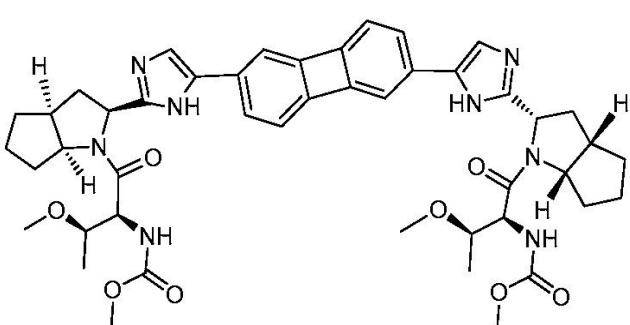
[0231]

본 발명은 또한,

텔라프레버 (Telaprevir)	Vertex
보세프레버 (Boceprevir)	Merck
바니프레버 (Vaniprevir) (MK-7009)	Merck
MK-5172	Merck
다노프레버(Danoprevir) (RG7227) (ITMN-191)	Roche
시메프레버(Simeprevir) (TMC-435)	JNJ Tibotec
IDX-077	Idenix
IDX-791	Idenix
ACH-1625	Achillion
ACH-2684	Achillion
ABT-450	Abbott
VX-222	Vertex
세트로부버(Setrobuvir) (RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055	J&J
IDX-375	Idenix
ALS-2200	Vertex
ALS-2158	Vertex

[0232]

메리시타빈 (Mericitabine) (RG-7128)	Roche
IDX-184	Idenix
MK-4882	Merck
IDX-719	Idenix
IDX-19370	Idenix
IDX-19368	Idenix
ACH-2928	Achillion
ACH-3102	Achillion
PPI-461	Presidio
PPI-668	Presidio
PPI-437	Presidio
EDP-239	Novartis
MK-4882	Merck
GS-5885	Gilead
다클라타스버 (Daclatasvir)(BMS-790052)	BMS
BMS-824393	BMS
ABT-267	Abbott
BI-201335	BI
BI-207127	BI
필리부버 (Filibuvir)(PF-868554)	Pfizer
BMS-791325	BMS
INX-189	BMS
ABT-333	Abbott
ABT-072	Abbott
Debio-025	Novartis
SCY-635	Scynexis
테고부버 (Tegobuvir)(GS-9190)	Gilead
GS-9669, 및	Gilead
GS-7977	Gilead; 의 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제와 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:



[0233]

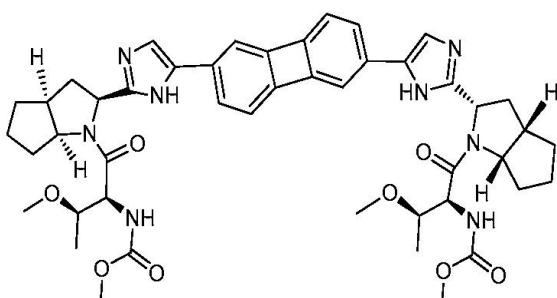
약학적으로 허용되는 부형제와 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는
약학적 조성물을 제공한다:

[0234]

본 발명은 추가로,

다노프레버	(RG7227) (ITMN-191)	Roche
시메프레버	(TMC-435)	JNJ Tibotec
세트로부버	(RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055		J&J
메리시타빈	(RG-7128)	Roche
GS-5885		Gilead
테고부버	(GS-9190)	Gilead
GS-9669, 및		Gilead
GS-7977		Gilead;

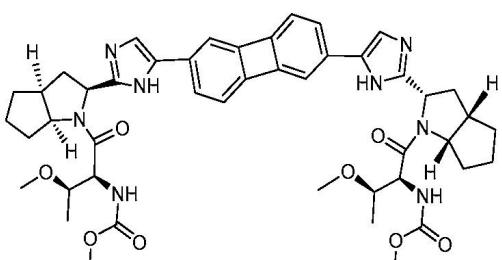
[0236] [0236] 의 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물과 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, C형 바이러스 간염의 치료가 필요한 인간에서 C형 바이러스 간염 (HCV)를 치료하는 방법을 제공한다:



[0237] [0237] 본 발명은 또한,

다노프레버	(RG7227) (ITMN-191)	Roche
시메프레버	(TMC-435)	JNJ Tibotec
세트로부버	(RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055		J&J
메리시타빈	(RG-7128)	Roche
GS-5885		Gilead
테고부버	(GS-9190)	Gilead
GS-9669, 및		Gilead
GS-7977		Gilead;

[0238] [0238] 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제와 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:



[0239] [0239]

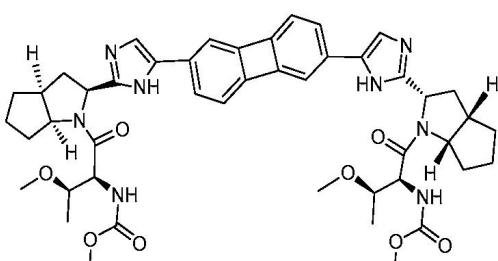
[0241]

본 발명은 추가로,

다노프레버	(RG7227) (ITMN-191)	Roche
시메프레버	(TMC-435)	JNJ Tibotec
세트로부버	(RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055, 및		J&J
메리시타빈	(RG-7128)	Roche;

[0242]

화합물과 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, C형 바이러스 간염의 치료가 필요한 인간에서 C형 바이러스 간염 (HCV)를 치료하는 방법을 제공한다:



[0243]

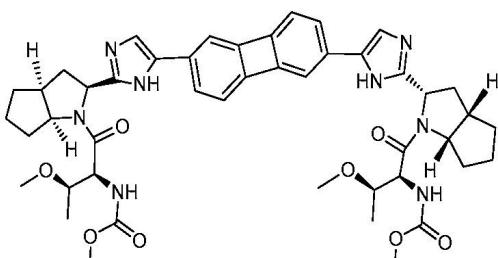
[0244]

본 발명은 또한,

다노프레버	(RG7227) (ITMN-191)	Roche
시메프레버	(TMC-435)	JNJ Tibotec
세트로부버	(RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055, 및		J&J
메리시타빈	(RG-7128)	Roche;

[0245]

화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제와 조합된 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:



[0246]

[0247]

화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 하나 이상의 치료제와 함께 사용되는 경우, 각 화합물의 용량은 화합물이 단독으로 사용되는 경우와 상이할 수 있다. 적절한 용량은 당업자에 의해 용이하게 인지될 것이다. 치료에 사용하기 위해 필요한 본 발명의 화합물의 양이 치료되는 질환의 특성 및 환자의 연령 및 상태에 따라 다양할 것이며, 궁극적으로는 담당의의 재량으로 이루어짐이 인지될 것이다.

[0248]

상기 조합물의 개별적 성분은 임의의 편리한 경로에 의해 별개이거나 조합된 약학적 조성물로 연속적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 연속적으로 투여되는 경우, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 또는 하나 이상의 치료제가 먼저 투여될 수 있다. 동시 투여인 경우, 조합물(들)은 동일하거나 상이한 약학적 조성물로 투여될 수 있다.

- [0249] 본 발명은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 치료제를 포함하는 약학적 조성물을 추가로 제공한다. 동일 제형으로 조합되는 경우, 화합물은 안정적이어야 하며, 서로 및 제형의 다른 성분과 양립되어야 하는 것이 인지될 것이다. 별개로 제형화되는 경우, 이들은 편리하게는 당 분야에서 상기 화합물에 대해 공지된 바와 같은 방식으로 임의의 편리한 제형으로 제공될 수 있다.
- [0250] 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 특정 화합물은 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다(예를 들어, 이들은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있다).
- [0251] 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물이 화학식에 제시된 것 이외의 토토머 형태로 존재할 수 있고, 이들이 또한 본 발명의 범위 내에 포함되는 것이 이해된다.
- [0252] 또한, 다형태로 존재하는 본 발명의 화합물 및 이의 혼합물이 본 발명의 범위 내인 것이 인지될 것이다.
- [0253] 본 발명은 또한 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 특징으로 한다. 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 요망되는 생물학적 활성을 보유하고, 최소의 요망되지 않는 독성학적 효과를 나타내는 염을 나타낸다. 적합한 염에 대한 개관을 위해, 문헌[Berge et al, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19]을 참고하라. 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 약학적으로 허용되는 산 부가염 및 약학적으로 허용되는 염기 부가염 둘 모두를 포함한다.
- [0254] 특정 구체예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물은 산성 작용기를 함유할 수 있고, 이에 따라 적합한 염기를 이용한 처리에 의해 약학적으로 허용되는 염기 부가염이 형성될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염기 염은 암모늄 염(예를 들어, 암모늄 또는 테트라알킬암모늄), 금속염, 예를 들어, 알칼리-금속 또는 알칼리토금속 염(예를 들어, 하이드록사이드, 소듐, 포타슘, 칼슘 또는 마그네슘), 유기 아민(예를 들어, 트리스[트로메타민 또는 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄으로도 공지됨], 에탄올아민, 디에틸아민, 트리에탄올아민, 콜린, 이소프로필아민, 디사이클로헥실아민 또는 N-메틸-D-글루카민), 양이온 아미노산(예를 들어, 아르기닌, 리신 또는 히스티딘) 또는 불용성 염에 대한 염기(예를 들어, 프로카인 또는 벤자린)을 포함한다.
- [0255] 특정 구체예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)에 따른 화합물은 염기성 작용기를 함유할 수 있고, 이에 따라 적합한 산을 이용한 처리에 의해 약학적으로 허용되는 산 부가염이 형성될 수 있다. 약학적으로 허용되는 산 부가염은 임의로 적합한 용매, 예를 들어, 유기 용매 중에서 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물과 적합한 강한 무기산(예를 들어, 브롬화수소산, 염산, 황산, 질산, 인산 또는 과염소산) 또는 적합한 강한 유기산, 예를 들어, 세론산[예를 들어, p-톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 나프탈렌설폰산(예를 들어, 2-나프탈렌설폰산)], 카르복실산(예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 푸마르산, 말레산, 벤조산, 살리실산 또는 석신산), 음이온성 아미노산(예를 들어, 글루탐산 또는 아스파르트산), 하이드록실산(예를 들어, 시트르산, 락트산, 타르타르산 또는 글리콜산), 지방산(예를 들어, 카프로산, 카프릴산, 데칸산, 올레산 또는 스테아르산) 또는 불용성 염에 대한 산(예를 들어, 파모산 또는 레신산(resinic acid)[예를 들어, 폴리스티렌 설포네이트])의 반응에 의해, 예를 들어, 결정화 및 여과에 의해 보통 분리되는 염을 생성시킴으로써 형성될 수 있다. 한 구체예에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 약학적으로 허용되는 산 부가염은 강산의 염, 예를 들어, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로아이오다이드, 세페이트, 니트레이트, 퍼클로레이트, 포스페이트 p-톨루엔설폰산염, 벤젠설폰산염 또는 메탄설폰산염이다.
- [0256] 오가노보론산 및/또는 이들의 오가노보로네이트 에스테르가 적합한 친핵성 칙화합물화 시약의 존재하에서 "에이트(ate)" 복합 부가염, 예를 들어, 오가노보레이트 복합 부가염을 형성할 수 있는 것이 당업자에 의해 인지될 것이다. 적합한 친핵성 칙화합물화 시약은 알칼리 금속 하이드록사이드, 예를 들어, 리튬 하이드록사이드, 소듐 하이드록사이드 또는 포타슘 하이드록사이드, 또는 플루오라이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 오가노보레이트 복합 부가염 및 이의 제조 방법의 예는 용이하게 맹백할 것이다. 예를 들어, 하나의 상기 적합한 오가노보레이트 복합 부가염은 알칼리금속 트리하이드록시오가노보레이트 염, 예를 들어, 소듐 트리하이드록시오가노보레이트염이다. 예시로서, 소듐 트리하이드록시아릴보레이트 및 소듐 트리하이드록시알킬보레이트 복합 부가염 및 이의 제조 방법은 문헌[Cammidge, A.N. et al, Org. Lett., 2006, 8, 4071-4074]에 기재되어 있다. 본원에 기재된 바와 같은 약학적으로 허용되는 "에이트" 복합 부가염은 또한 본 발명의 범위 내인 것으로 간주된다.
- [0257] 본 발명은 산 염, 예를 들어, 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 및 트리스 (트로메타민

- 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄) 염 등, 또는 적절한 산, 예를 들어, 유기 카르복실산, 예를 들어, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 이세티온산, 락토비온산 및 석신산; 유기 셀론산, 예를 들어, 메탄셀론산, 에탄셀론산, 벤젠셀론산 및 p-톨루엔셀론산 및 무기산, 예를 들어, 염산, 황산, 인산 및 셀팜산 등과의 일염기 또는 이염기 염을 포함하는 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 적합한 약학적으로 허용되는 염을 특징으로 한다.

[0258] 본 발명은 강한 염기, 예를 들어, 소듐, 리신, 암모늄, N-메틸-D-글루카민, 포타슘, 콜린, 아르기닌(예를 들어, L-아르기닌) 또는 마그네슘의 염인 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 약학적으로 허용되는 염기 부가염을 특징으로 한다. 한 추가 양태에서, 염은 소듐, 리신, 암모늄, N-메틸-D-글루카민, 포타슘, 콜린 또는 아르기닌(예를 들어, L-아르기닌)이다.

[0259] 본 발명은 이의 범위 내에 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 염의 모든 가능한 화학량론 및 비-화학량론 형태를 포함한다.

[0260] 유기 화학의 당업자는 많은 유기 화합물이 이들이 반응하거나, 이들이 침전되거나 결정화되는 용매와 함께 착화합물을 형성할 수 있음을 인지할 것이다. 이들 착화합물은 "용매화물"로 공지되어 있다. 예를 들어, 물과의 착화합물은 "수화물"로 공지되어 있다. 화학식 (I), (II) 및 (III)의 화합물의 용매화물 및 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 염의 용매화물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0261] 최종 탈보호 단계 전에 제조될 수 있는 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물의 특정 보호된 유도체가 그 자체로 약리학적 활성을 갖지 않을 수 있으나, 특정 예에서, 경구 또는 비경구로 투여될 수 있고, 그 후 체내에서 대사되어, 약리학적으로 활성인 첫번째 양태에서 규정된 화합물을 형성할 수 있음이 당업자에 의해 인지될 것이다. 따라서, 상기 유도체는 "프로드러그"로 기재될 수 있다. 첫번째 양태에서 규정된 화합물의 모든 보호된 유도체 및 프로드러그는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 화합물에 대한 적합한 프로드러그의 예는 문헌[Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499 - 538] 및 [Topics in Chemistry, Chapter 31, pp 306 - 316] 및 ["Design of Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1]에 기재되어 있다(상기 문헌들의 개시내용은 참조로서 본원에 포함된다). 예를 들어, 문헌[H. Bundgaard in "Design of Prodrugs"] (이 문헌의 개시내용은 참조로서 본원에 포함됨)에 기재된 바와 같은 "프로-부분(pro-moiety)"으로 당업자에게 공지된 특정 부분은, 작용기가 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 내에 존재하는 경우 적절한 상기 작용기에 위치될 수 있음이 당업자에 의해 추가로 인지될 것이다. 본 발명의 화합물에 대한 적합한 프로드러그는 에스테르, 카보네이트 에스테르, 헤미-에스테르, 포스페이트 에스테르, 니트로 에스테르, 설페이트 에스테르, 설폭사이드, 아미드, 카바메이트, 아조-화합물, 포스파미드, 글리코시드, 에테르, 아세탈 케탈, 보론산 에스테르 및 보론산 무수물을 포함한다.

[0262] 국제 특허 출원 공개 번호 WO2011/028596 및 국제 특허 출원 일련 번호 PCT/US2012/049681에 기술된 바와 같이 (이) 둘 모두는 그 전체가 본 출원에 참조로서 통합됨), 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물은 항바이러스 활성, 특히 HCV 억제 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌고, 따라서 바이러스 감염, 예를 들어, HCV 감염, 또는 상기 감염과 관련된 질병을 치료하거나 예방하는데 유용할 수 있다. 제 2의 치료제와 함께 투여되는 경우 항바이러스제로서 본원에 기재된 화합물의 유용성을 입증하는 시험관내 연구가 수행되었다.

[0263] 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보솜 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 치료제를 바이러스 감염, 예를 들어, HCV 감염, 또는 상기 감염과 관련된 질병을 치료하고/하거나 예방할 필요가 있는 피검체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 바이러스 감염, 예를 들어, HCV 감염, 또는 상기 감염과 관련된 질병을 치료하고/하거나 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 구체예는 HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보솜 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 제 3의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 상기 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 구체예는 HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV

NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 제 4의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 상기 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 구체예는 HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 제 5의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 상기 방법을 제공한다.

[0264]

본 발명의 한 구체예는 치료학적 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 및 인터페론을 투여하는 것을 포함하는, C형 바이러스 간염의 치료를 필요로 하는 인간에서 C형 바이러스 간염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 구체예는 치료학적 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 인터페론, 및 뉴클레오시드 유사체를 투여하는 것을 포함하는, C형 바이러스 간염의 치료를 필요로 하는 인간에서 C형 바이러스 간염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 구체예는 치료학적 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 및 대사 경로 억제제를 투여하는 것을 포함하는, C형 바이러스 간염의 치료를 필요로 하는 인간에서 C형 바이러스 간염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 구체예는 치료학적 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 대사 경로 억제제, 인터페론, 및 뉴클레오시드 유사체를 투여하는 것을 포함하는, C형 바이러스 간염의 치료를 필요로 하는 인간에서 C형 바이러스 간염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 구체예는 치료학적 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 및 HCV NS3/4A 프로테아제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, C형 바이러스 간염의 치료를 필요로 하는 인간에서 C형 바이러스 간염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 구체예는 치료학적 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 및 HCV NS5B 폴리머라아제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, C형 바이러스 간염의 치료를 필요로 하는 인간에서 C형 바이러스 간염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 구체예는 치료학적 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 및 HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, 및 HCV NS5B 폴리머라아제 억제제를 투여하는 것을 포함하는, C형 바이러스 간염의 치료를 필요로 하는 인간에서 C형 바이러스 간염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 구체예는 치료학적 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물 및 HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, 인터페론, 및 뉴클레오시드 유사체를 투여하는 것을 포함하는, C형 바이러스 간염의 치료를 필요로 하는 인간에서 C형 바이러스 간염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 구체예는 치료학적 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, 대사 경로 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, 인터페론, 및 뉴클레오시드 유사체를 투여하는 것을 포함하는, C형 바이러스 간염의 치료를 필요로 하는 인간에서 C형 바이러스 간염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 구체예는 치료학적 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, HCV NS5B 프로테아제 억제제, 인터페론, 및 뉴클레오시드 유사체를 투여하는 것을 포함하는, C형 바이러스 간염의 치료를 필요로 하는 인간에서 C형 바이러스 간염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 구체예는 치료학적 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, 인터페론, 및 뉴클레오시드 유사체를 투여하는 것을 포함하는, C형 바이러스 간염의 치료를 필요로 하는 인간에서 C형 바이러스 간염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 구체예는 치료학적 유효량의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, 인터페론, 및 뉴클레오시드 유사체를 투여하는 것을 포함하는, C형 바이러스 간염의 치료를 필요로 하는 인간에서 C형 바이러스 간염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0265]

본 발명의 특정 구체예에서, 인터페론은 인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 페그인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b 유사체, 인터페론 알파-2b XL, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 알파-n1, 인터페론 오메가, HDV-인터페론, 페그인터페론 베타, 페그인터페론 람다, 및 인터페론-알파5로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, 인터페론은 인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 페그인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b 유사체, 인터페론 알파콘-1, 및 인터페론 알파 n1으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0266]

본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, 대사 경로 억제제는 리토나버이다. 본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, 대사 경로 억제제는 100 mg의 일일 용량으로 투여되는 리토나버이다. 본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, 대사 경로 억제제는 200 mg의 일일 용량으로 투여되는 리토나버이다.

[0267]

본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, 뉴클레오시드 유사체는 리바비린이다. 본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, 뉴클레오시드 유사체는 800 mg의 일일 용량으로 투여되는 리바비린이다. 본 발명의 또 다른 특정 구체예에

서, 뉴클레오시드 유사체는 1000 mg의 일일 용량으로 투여되는 리바비린이다. 본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, 뉴클레오시드 유사체는 1200 mg의 일일 용량으로 투여되는 리바비린이다.

[0268] 본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제는 보세프레버, 텔라프레버, 시메프레버, 다노프레버, 날라프레버, 바니프레버, 및 아수나프레버로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제는 보세프레버 및 텔라프레버로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0269] 본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-메틸-2-[(메틸옥시)카르보닐]아미노]부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-피롤리디닐}카르보닐]프로필]카르바메이트 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0270] 본 발명의 또 다른 특정 구체예에서, 화학식 (IV)의 화합물은 디메틸 ((2S,2'S,3R,3'S)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(바이페닐렌-2,6-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]피롤-2,1(2H)-디일))비스(3-메톡시-1-옥소부탄-2,1-디일))디카르바메이트, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0271] 요법 또는 치료에 대해 본원에서의 언급은 질병의 방지, 치료, 예방, 및 치료를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는 것이 인지될 것이다. 본 발명은 바이러스 감염, 예를 들어, HCV 감염, 뿐만 아니라 살아있는 숙주에서의 바이러스 감염과 관련된 질병의 치료 및 예방을 위한 화합물 및 약학적 조성물을 제공한다. HCV 감염의 치료 또는 예방에 대한 본원의 언급은 HCV-관련 질병, 예를 들어, 간 섬유증, 간경화 및 간세포 암종의 치료 또는 예방을 포함하는 것이 추가로 인지될 것이다.

[0272] 본 발명의 상황에서, 본원에서 사용되는 적응증을 기재하는 용어는 문헌[Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Edition and/or the International Classification of Diseases 10th Edition (ICD-10)]에서 분류되어 있다. 본원에 언급된 장애의 다양한 서브타입이 본 발명의 일부로 고려된다.

[0273] 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물은 본원에 기재된 방법 또는 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0274] 본 발명은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물(이하, 화합물 A) 및 HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제(이하, 화합물 B), 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 추가로 제공한다. 임의로, 상기 약학적 조성물은 HCV NS2 프로테아제 억제제, HCV NS3/4A 프로테아제 억제제, HCV NS3 헬리카아제 억제제, HCV NS4B 복제 인자 억제제, HCV NS5B 폴리머라아제 억제제, HCV 진입 억제제, HCV 내부 리보좀 진입 부위 억제제, 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제, α -글루코시다아제 억제제, 카스파아제 억제제, 사이클로필린 억제제, 면역조절제, 대사 경로 억제제, 인터페론 및 뉴클레오시드 유사체로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가의 치료제(들)(이하, 화합물 C, 화합물 D 등)을 추가로 포함할 수 있다. 담체(들), 희석제(들), 또는 부형제(들)은 제형의 다른 성분과 양립되고, 약학적으로 제형화될 수 있고, 이의 수용자에게 유해하지 않는 의미에서 허용되어야 한다. 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 화합물 A 및 화합물 B와 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 혼합하는 것을 포함하는 약학적 조성물의 제조를 위한 방법이 또한 제공된다. 사용되는 약학적 조성물의 상기 성분은 별개의 약학적 조합물로 제공될 수 있거나, 하나의 약학적 조성을 내에서 함께 제형화될 수 있다. 따라서, 본 발명은 화합물 A 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 하나의 약학적 조성물, 및 화합물 B 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 함유하는 약학적 조성물의 조합물을 추가로 제공한다. 임의로, 약학적 조성물의 조합물은 하나 이상의 추가의 약학적 조성을 추가로 포함할 수 있으며, 이 중 하나는 화합물 C 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하고, 임의로 또 다른 약학적 조성물은 화합물 D 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함한다.

[0275] 약학적 조성물은 단위 용량 당 소정량의 활성 성분을 함유하는 단위 용량 형태로 존재할 수 있다. 당업자에게 공지되어 있는 바와 같이, 용량 당 활성 성분의 양은 치료되는 질환, 투여 경로 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 좌우될 것이다. 바람직한 단위 투여 조성물은 활성 성분의 일일 용량 또는 하위용량, 또는 이의 적절한 분

획을 함유하는 것이다. 더욱이, 상기 약학적 조성물은 약학 분야에 널리 공지된 방법 중 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

- [0276] 화합물 A, B, C, D 등은 임의의 적절한 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 직장, 비내, 국소(협측 및 설하를 포함함), 질내, 및 비경구(폐하, 근내, 정맥내, 피내, 수막강내, 및 경막외를 포함함)를 포함한다. 바람직한 경로는, 예를 들어, 조합물의 수용자의 상태에 따라 다양할 수 있음이 인지될 것이다. 또한, 투여되는 작용제 각각이 동일하거나 상이한 경로에 의해 투여될 수 있고, 화합물의 임의의 조합(예를 들어, 화합물 A 및 B; 화합물 A 및 C; 화합물 A, B, 및 C)이 약학적 조성물 내에 함께 혼합될 수 있음이 인지될 것이다.
- [0277] 경구 투여에 적합화된 약학적 조성물은 별개의 단위, 예를 들어, 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 혼탁액; 식용 포움 또는 휘프(whip); 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로 존재할 수 있다.
- [0278] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 경구용의 비독성의 약학적으로 허용되는 비활성 담체, 예를 들어, 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 분말은 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄시키고, 유사하게 분쇄된 약학적 담체, 예를 들어, 식용 탄수화물, 예를 들어, 전분 또는 만니톨과 혼합시킴으로써 제조된다. 착향제, 보존제, 분산제, 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.
- [0279] 캡슐은 상기 기재된 분말 혼합물을 제조하고, 형성된 젤라틴 껍질에 충전시킴으로써 제조된다. 활액제 및 윤활제, 예를 들어, 콜로이드 실리카, 텔크(talc), 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 고체 폴리에틸렌 글리콜이 충전 작업 전에 분말 혼합물에 첨가될 수 있다. 봉해제 또는 용해화제, 예를 들어, 아가-아가, 칼슘 카보네이트 또는 소듐 카보네이트가 또한 캡슐이 소화되는 경우의 약제의 가용성을 개선시키기 위해 첨가될 수 있다.
- [0280] 정제는, 예를 들어, 분말 혼합물을 제조하고, 과립화시키거나 슬러그화시키고, 윤활제 및 봉해제를 첨가하고, 정제로 압착시킴으로써 제형화된다. 상기 투여 형태에서 사용되는 윤활제는 소듐 올레아이트, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드 등을 포함한다. 봉해제는 전분, 메틸 셀룰로스, 아가, 벤토나이트, 잔탄 검 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 분말 혼합물은 적합하게는 분쇄된 화합물과 상기 기재된 희석제 또는 염기, 및 임의로 결합제, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 또는 폴리비닐 피롤리돈, 용액 지연제, 예를 들어, 파라핀, 재흡수 촉진제, 예를 들어, 사차염 및/또는 흡수 작용제, 예를 들어, 벤토나이트, 카올린 또는 디칼슘 포스페이트를 혼합시킴으로써 제조된다. 임의의 성분은 기타 결합제, 예를 들어, 전분, 자연 당, 예를 들어, 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 자연 및 합성 검, 예를 들어, 아카시아, 트래거캔쓰 또는 소듐 알기네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 분말 혼합물은 결합제, 예를 들어, 시럽, 전분 페이스트, 아카디아 점액 또는 셀룰로오스 또는 중합체 물질의 용액과 함께 습식-과립화될 수 있고, 스크린을 통해 통과될 수 있다. 과립화에 대한 대안으로서, 분말 혼합물은 정제(tablet) 기계를 통해 이동될 수 있고, 그 결과는 과립으로 분쇄되는 불완전하게 형성된 슬러그이다. 과립은 스테아르산, 스테아레이트 염, 텔크 또는 광유에 의해 정제-형성 다이로의 점착을 방지하도록 윤활될 수 있다. 윤활된 혼합물은 이후 정제로 압착된다. 본 발명의 화합물은 또한 자유 유동 비활성 담체와 조합될 수 있고, 과립화 또는 슬러그화 단계를 통하지 않고 직접 정제로 압착될 수 있다. 셀락의 밀봉 코트, 당 또는 중합 물질의 코팅, 및 왁스의 연마 코팅으로 구성된 투명하거나 불투명한 보호 코팅이 제공될 수 있다. 다양한 단위 투여를 구별하기 위해 색소가 상기 코팅에 첨가될 수 있다.
- [0281] 경구 유체, 예를 들어, 용액, 시럽, 및 엘릭서(elixir)가, 제공된 양이 소정량의 화합물을 함유하도록 투여 단위 형태에서 제조될 수 있다. 시럽은 화합물을 적합하게 착향된 수용액에 용해시킴으로써 제조될 수 있는 한편, 엘릭서는 비-독성 알코올성 비히클의 사용을 통해 제조된다. 혼탁액은 화합물을 비-독성 비히클에 분산시킴으로써 제형화될 수 있다. 용해화제 및 유화제, 예를 들어, 에톡실화된 이소스테아릴 알코올 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르, 보존제, 착향 첨가물, 예를 들어, 페퍼민트 오일 또는 천연 감미료 또는 사카린 또는 다른 인공 감미료 등이 또한 첨가될 수 있다.
- [0282] 적절한 경우, 경구 투여용 조성물은 미세피막화될 수 있다. 조성물은 또한, 예를 들어, 미립자 물질을 중합체, 왁스 등으로 코팅하거나 이에 임베딩(embedding)시킴으로써 방출을 연장시키거나 유지시키도록 제조될 수 있다.
- [0283] 본 발명에 따라 사용하기 위한 작용제는 또한 리포솜 전달 시스템 형태, 예를 들어, 작은 단층 소포, 큰 단층 소포 및 다층 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예를 들어, 콜레스테롤, 스테아릴아민

또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.

[0284] 경피 투여에 적합화된 약학적 조성물은 연장된 기간 동안 수용자의 표피와 밀접한 접촉으로 유지되도록 의도되는 별개의 패치로 존재할 수 있다. 예를 들어, 활성 성분은 문헌[Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)]에 일반적으로 기재된 바와 같이 이온이동법(iontophoresis)에 의해 패치로부터 전달될 수 있다.

[0285] 국소 투여에 적합화된 약학적 조성물은 연고, 크림, 혼탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로 제형화될 수 있다.

[0286] 비경구 투여에 적합화된 약학적 조성물은 항산화제, 완충제, 정균제 및 제형이 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액; 및 혼탁제 및 비후제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 혼탁액을 포함한다. 조성물은 단위-용량 또는 다용량 용기, 예를 들어, 밀봉 앰풀 및 바이알 내에 존재할 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어, 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 동결-건조(동결건조) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 혼탁액이 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0287] 상기 특히 언급된 성분에 더하여, 조성물이 당해 제형 유형을 고려하여 당 분야에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있고, 예를 들어, 경구 투여에 적합한 것으로 착향제를 포함할 수 있는 것이 이해되어야 한다.

[0288] 화합물 A 및 B는 둘 모두의 화합물을 포함하는 단일한 약학적 조성물로의 동시 투여에 의해 본 발명에 따라 조합되어 이용될 수 있다. 대안적으로, 상기 조합물은 화합물 A 및 B 중 하나를 각각 포함하는 별개의 약학적 조성물로 연속적 방식으로 별개로 투여될 수 있고, 예를 들어, 화합물 A 또는 화합물 B가 먼저 투여되고, 나머지가 두번째로 투여된다. 상기 연속적 투여는 시간적으로 근접(예를 들어, 동시)될 수 있거나, 시간적으로 멀리 떨어져 있을 수 있다. 또한, 화합물이 동일 투여 형태로 투여되는지는 문제되지 않으며, 예를 들어, 한 화합물은 비경구적으로 투여될 수 있고, 나머지 화합물은 경구 투여될 수 있다. 적합하게는, 둘 모두의 화합물은 경구 투여된다. 임의로, 화합물 C는 화합물 A 및 B 중 하나 또는 둘 모두와 조합하여 투여될 수 있거나, 별개의 약학적 조성물로 별개로 투여될 수 있다. 화합물 C는 화합물 A 및 B 중 하나 또는 둘 모두와 동시에 투여될 수 있거나, 화합물 A 및 B 중 하나 또는 둘 모두에 의해 연속적 방식으로 투여될 수 있다. 임의로, 화합물 D는 화합물 A, B, 및 C 중 어느 것 또는 모두와 조합하여 투여될 수 있거나, 별개의 약학적 조성물로 별개로 투여될 수 있다. 화합물 D는 화합물 A, B, 및 C 중 어느 것 또는 모두와 동시에 투여될 수 있거나, 화합물 A, B, 및 C 중 어느 것 또는 모두와 관련하여 연속적 방식으로 투여될 수 있다.

[0289] 따라서, 한 구체예에서, 화합물 A의 하나 이상의 용량이 화합물 B의 하나 이상의 용량과 동시에 또는 별개로 투여된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 기재된 모든 투여 프로토콜에서, 투여되는 화합물의 요법은 치료 시작과 함께 개시되고, 치료 종료와 함께 종결되어야 하는 것은 아니며, 둘 모두의 화합물이 투여되는 연속적인 일의 수 및 성분 화합물 중 단지 하나가 투여되는 연속적 일의 임의의 수, 또는 투여되는 화합물의 양을 포함하는 지정된 투여 프로토콜이 치료 과정 동안 일부 지점에 존재하는 것만을 필요로 한다.

[0290] 한 구체예에서, 화합물 A의 다수의 용량은 화합물 B의 다수의 용량과 동시에 또는 별개로 투여된다.

[0291] 또 다른 구체예에서, 화합물 A의 다수의 용량은 화합물 B의 하나의 용량과 동시에 또는 별개로 투여된다.

[0292] 또 다른 구체예에서, 화합물 A의 하나의 용량은 화합물 B의 다수의 용량과 동시에 또는 별개로 투여된다.

[0293] 또 다른 구체예에서, 화합물 A의 하나의 용량은 화합물 B의 하나의 용량과 동시에 또는 별개로 투여된다.

[0294] 상기 구체예 모두에서, 화합물 A가 먼저 투여되 수 있거나, 화합물 B가 먼저 투여될 수 있다.

[0295] 조합물은 조합 키트로 존재할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "조합 키트" 또는 "부품 키트(kit of parts)"는 본 발명에 따른 화합물 A 및 화합물 B를 투여하기 위해 사용되는 약학적 조성을 또는 조성물을 의미한다. 임의로, 키트는 화합물 C 및 임의로 화합물 D를 투여하기 위해 사용되는 약학적 조성을 또는 조성물을 추가로 포함할 수 있다. 화합물 A 및 화합물 B가 동시에 투여되는 경우, 조합 키트는 단일한 약학적 조성물, 예를 들어, 정제, 또는 별개의 약학적 조성물에 화합물 A 및 화합물 B를 함유할 수 있다. 임의로, 키트는 단일한 약학적 조성물, 예를 들어, 정제에 화합물 A, B, 및 C, 또는 단일한 약학적 조성물에 화합물 A, B, 및 C 중 임의의 2개, 또는 별개의 약학적 조성물에 화합물 A, B, 및 C 각각을 함유할 수 있다. 임의로, 키트는 단일한 약학적 조성물, 예를 들어, 정제에 화합물 A, B, C, 및 D, 또는 단일한 약학적 조성물에 화합물 A, B, C, 및 D 중 임의의 3개, 또는 단일한 약학적 조성물에 화합물 A, B, C, 및 D 중 임의의 2개, 또는 별개의 약학적 조성물에 화합물 A, B, C, 및 D 각각을 함유할 수 있다. 화합물 A 및 B가 동시에 투여되지 않는 경우, 조합 키트는 단일한

패키지 내의 별개의 약학적 조성물에 화합물 A 및 화합물 B, 또는 별개의 패키지 내의 별개의 약학적 조성물에 화합물 A 및 화합물 B를 함유할 것이다. 임의로, 키트는 단일한 패키지 내 또는 별개의 패키지 내의 별개의 약학적 조성물에 화합물 A, B, 및 C를 함유할 수 있다. 임의로, 키트는 단일한 패키지 또는 별개의 패키지 내의 별개의 약학적 조성물에 화합물 A, B, C, 및 D를 함유할 수 있다.

[0296] 본 발명의 한 구체예에서, 하기 성분을 포함하는 부품 키트가 제공된다:

약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 A; 및

약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 B.

[0299] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 하기 성분을 포함하는 부품 키트가 제공된다:

약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 A; 및

[0301] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 B, 여기서 상기 성분은 연속적, 별개, 및/또는 동시 투여에 적합한 형태로 제공된다.

[0302] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 하기 성분을 포함하는 부품 키트가 제공된다:

약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 A를 포함하는 제 1 용기; 및

[0304] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 B를 포함하는 제 2 용기, 및 상기 제 1 및 제 2 용기를 함유하기 위한 용기 수단(means).

[0305] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 하기 성분을 포함하는 부품 키트가 제공된다:

약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 A;

약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 B; 및

[0308] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 C.

[0309] 발명의 또 다른 구체예에서, 하기 성분을 포함하는 부품 키트가 제공된다:

약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 A;

[0311] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 B; 및

[0312] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 C, 여기서 상기 성분은 연속적, 별개, 및/또는 동시 투여에 적합한 형태로 제공된다.

[0313] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 하기 성분을 포함하는 부품 키트가 제공된다:

약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 A를 포함하는 제 1 용기;

[0315] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 B를 포함하는 제 2 용기; 및

[0316] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 C를 포함하는 제 3 용기, 및 상기 제 1, 제 2, 및 제 3 용기를 함유하기 위한 용기 수단.

[0317] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 하기 성분을 포함하는 부품 키트가 제공된다:

약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 A;

[0319] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 B;

[0320] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 C; 및

[0321] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 D.

[0322] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 하기 성분을 포함하는 부품 키트가 제공된다:

약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 A;

[0324] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 B;

[0325] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 C; 및

- [0326] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 D, 여기서 상기 성분은 연속적, 별개, 및/또는 동시 투여에 적합한 형태로 제공된다.
- [0327] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 하기 성분을 포함하는 부품 키트가 제공된다:
- [0328] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 A를 포함하는 제 1 용기;
- [0329] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 B를 포함하는 제 2 용기;
- [0330] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 C를 포함하는 제 3 용기; 및
- [0331] 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제, 또는 담체와 결합된 화합물 D를 포함하는 제 4 용기, 및 상기 제 1, 제 2, 제 3, 및 제 4 용기를 함유하기 위한 용기 수단.
- [0332] 적합하게는, 본 발명의 조합물은 "특정 기간" 내에 투여된다. 본원에서 사용되는 용어 "특정 기간"은, 예를 들어, 화합물 A 및 화합물 B 중 하나와 화합물 A 및 화합물 B 중 나머지의 투여 사이의 시간의 간격을 의미한다. 달리 정의되지 않는 한, 특정 기간은 동시 투여를 포함할 수 있다. 화합물 A 및 화합물 B가 하루에 1회 투여되는 경우, 특정 기간은 하루 동안의 화합물 A 및 화합물 B의 투여를 나타낸다. 하나 또는 둘 모두의 화합물이 하루에 1회를 초과하여 투여되는 경우, 특정 기간은 특정일에 각각의 화합물의 첫번째 투여를 기초로 하여 계산된다. 특정일 동안 첫번째에 후속되는 본 발명의 화합물의 모든 투여는 특정 기간을 계산하는 경우에 고려되지 않는다.
- [0333] 적합하게는, 화합물이 "특정 기간" 내에 투여되고, 동시에 투여되지 않는 경우, 이들은 서로 약 24시간 이내에 투여되고, 이러한 경우, 특정 기간은 약 24시간일 것이며; 적합하게는, 이들은 서로 약 12시간 이내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 특정 기간은 약 12시간일 것이며; 적합하게는, 이들은 서로 약 11시간 이내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 특정 기간은 약 11시간일 것이며; 적합하게는, 이들은 서로 약 10시간 이내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 특정 기간은 약 10시간일 것이며; 적합하게는, 이들은 서로 약 9시간 이내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 특정 기간은 약 9시간일 것이며; 적합하게는, 이들은 서로 약 8시간 이내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 특정 기간은 약 8시간일 것이며; 적합하게는, 이들은 서로 약 7시간 이내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 특정 기간은 약 7시간일 것이며; 적합하게는, 이들은 서로 약 6시간 이내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 특정 기간은 약 6시간일 것이며; 적합하게는, 이들은 서로 약 5시간 이내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 특정 기간은 약 5시간일 것이며; 적합하게는, 이들은 서로 약 4시간 이내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 특정 기간은 약 4시간일 것이며; 적합하게는, 이들은 서로 약 3시간 이내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 특정 기간은 약 3시간일 것이며; 적합하게는, 이들은 서로 약 2시간 이내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 특정 기간은 약 2시간일 것이며; 적합하게는, 이들은 서로 약 1시간 이내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 특정 기간은 약 1시간일 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 약 45분 미만 간격의 화합물 A 및 화합물 B의 투여는 동시 투여로 간주된다.
- [0334] 적합하게는, 본 발명의 조합물이 "특정 기간" 동안 투여되는 경우, 화합물은 "기간" 동안 공동 투여될 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "기간"은 본 발명의 화합물의 각각이 지정된 수의 연속일 동안 투여되는 것을 의미한다.
- [0335] "특정 기간" 투여와 관련하여, 적합하게는, 화합물 각각은 적어도 1일 동안 특정 기간 내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 기간은 적어도 1일일 것이며; 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 각각은 적어도 연속 3일 동안 특정 기간 내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 기간은 적어도 3일일 것이며; 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 각각은 적어도 연속 5일 동안 특정 기간 내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 기간은 적어도 5일일 것이며; 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 각각은 적어도 연속 7일 동안 특정 기간 내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 기간은 적어도 7일일 것이며; 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 각각은 적어도 연속 14일 동안 특정 기간 내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 기간은 적어도 14일일 것이며; 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 각각은 적어도 연속 30일 동안 특정 기간 내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 기간은 적어도 30일일 것이며; 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 각각은 적어도 연속 60일 동안 특정 기간 내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 기간은 적어도 60일일 것이며; 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 각각은 적어도 연속 90일 동안 특정 기간 내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 기간은 적어도 90일일 것이며; 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 각각은 적어도 연속 180일 동안 특정 기간 내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 기간은 적어도 180일일 것이며; 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 각각은 적어도 연속 365일 동안 특정 기간 내에 투여될 것이고, 이러한 경우, 기간은 적어도 365일일 것이다.

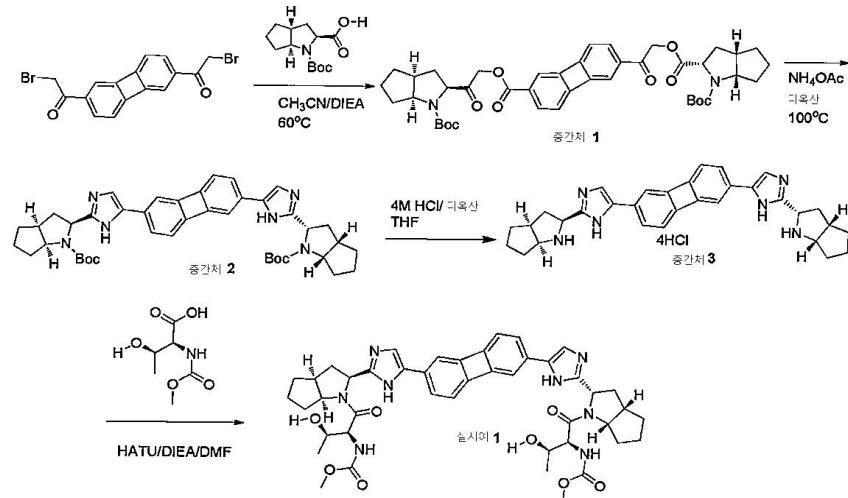
- [0336] 추가로, "특정 기간" 투여와 관련하여, 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A 및 화합물 B는 7일의 기간에 걸쳐 1 내지 4일 동안 특정 기간 내에 투여될 것이고, 상기 7일의 기간의 나머지 일 동안, 화합물 A는 단독으로 또는 임의로 화합물 C 및 임의로 화합물 D와 투여될 것이다. 적합하게는, 상기 7일의 프로토콜은 2 주기 또는 14일 동안; 적합하게는, 4 주기 또는 28일; 적합하게는, 12 주기 또는 84일; 적합하게는 연속 투여로 반복된다.
- [0337] 적합하게는, 치료 과정 동안, 화합물 A 및 화합물 B는 7일의 기간 동안 1일 동안 특정 기간 내에 투여될 것이고, 7일의 기간의 다른 일 동안, 화합물 A는 단독으로 또는 임의로 화합물 C 및 임의로 화합물 D와 투여될 것이다. 적합하게는, 상기 7일의 프로토콜은 2 주기 또는 14일 동안; 적합하게는, 4 주기 또는 28일; 적합하게는, 12 주기 또는 84일; 적합하게는 연속 투여로 반복된다.
- [0338] 적합하게는, 화합물이 "특정 기간" 동안 투여되지 않는 경우, 이들은 연속적으로 투여된다. 본원에서 사용되는 용어 "연속적 투여" 및 이의 파생어는 화합물 A 및 화합물 B 중 하나가 연속 2일 이상 동안 투여되고, 이후 화합물 A 및 화합물 B 중 나머지가 연속 2일 이상 동안 투여되는 것을 의미한다. 또한, 화합물 A 및 화합물 B 중 하나 및 화합물 A 및 화합물 B 중 나머지의 연속적 투여 사이에 이용되는 약물 휴일(drug holiday)이 본원에서 고려된다. 본원에서 사용되는 약물 휴일은 화합물 A 및 화합물 B 중 하나의 연속적 투여 후, 및 화합물 A 및 화합물 B 중 나머지의 투여 전 일수의 기간이며, 이 기간에, 화합물 A 또는 화합물 B는 투여되지 않는다. 적합하게는, 약물 휴일은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 및 14일로부터 선택된 일수의 기간일 것이다.
- [0339] 연속적 투여와 관련하여, 적합하게는, 화합물 A 및 화합물 B 중 하나가 연속 2 내지 30일 동안 투여된 후, 임의의 약물 휴일 후, 화합물 A 및 화합물 B 중 나머지가 연속 2 내지 30일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A 및 화합물 B 중 하나가 연속 2 내지 21일 동안 투여된 후, 임의의 약물 휴일 후, 화합물 A 및 화합물 B 중 나머지가 연속 2 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A 및 화합물 B 중 하나가 연속 2 내지 14일 동안 투여된 후, 1 내지 14일의 약물 휴일 후, 화합물 A 및 화합물 B 중 나머지가 연속 2 내지 14일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A 및 화합물 B 중 하나가 연속 3 내지 7일 동안 투여된 후, 3 내지 10일의 약물 휴일 후, 화합물 A 및 화합물 B 중 나머지가 연속 3 내지 7일 동안 투여된다.
- [0340] 적합하게는, 화합물 B가 차례에서 먼저 투여된 후, 임의의 약물 휴일 후, 화합물 A가 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 B가 연속 2 내지 21일 동안 투여된 후, 임의의 약물 휴일 후, 화합물 A가 연속 2 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B가 연속 3 내지 21일 동안 투여된 후, 1 내지 14일의 약물 휴일 후, 화합물 A가 연속 3 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 B가 연속 3 내지 21일 동안 투여된 후, 3 내지 14일의 약물 휴일 후, 화합물 A가 연속 3 내지 21일 동안 투여된다.
- [0341] 적합하게는, 화합물 A가 차례에서 먼저 투여된 후, 임의의 약물 휴일 후, 화합물 B가 투여될 것이다. 적합하게는, 화합물 A가 연속 2 내지 21일 동안 투여된 후, 임의의 약물 휴일 후, 화합물 B가 연속 2 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A가 연속 3 내지 21일 동안 투여된 후, 1 내지 14일의 약물 휴일 후, 화합물 B가 연속 3 내지 21일 동안 투여된다. 적합하게는, 화합물 A가 연속 3 내지 21일 동안 투여된 후, 3 내지 14일의 약물 휴일 후, 화합물 B가 연속 3 내지 21일 동안 투여된다.
- [0342] "특정 기간" 투여 및 "연속적" 투여 후에 반복 투여가 후속될 수 있거나, 대안적 투여 프로토콜이 후속될 수 있고, 약물 휴일이 반복 투여 또는 대안적 투여 프로토콜에 선행할 수 있는 것이 이해된다.
- [0343] 적합하게는, 본 발명에 따른 조합물의 일부로 투여되는 화합물 A의 양(염화되지 않은 양/용매화되지 않은 양의 중량을 기초로 함)은 하루 당 수용자(예를 들어, 인간)의 체중 킬로그램 당 0.01 내지 100 mg의 범위일 것이며; 적합하게는, 상기 양은 하루 당 체중 킬로그램 당 0.1 내지 30 mg의 범위에서 선택될 것이며; 적합하게는, 상기 양은 하루 당 체중 킬로그램 당 0.1 내지 10 mg의 범위에서 선택될 것이며; 적합하게는, 상기 양은 하루 당 체중 킬로그램 당 0.5 내지 10 mg의 범위에서 선택될 것이다. 요망되는 용량은 하루 전체에 걸쳐 적절한 간격으로 투여되는 1, 2, 3, 4, 5, 6개 이상의 하위용량으로 제공될 수 있다. 일부 경우에는, 요망되는 용량은 격일 또는 다른 적절한 스케줄, 예를 들어, 매주, 또는 매월 제공될 수 있다. 이러한 하위용량은, 예를 들어, 단위 투여 형태 당 0.5 내지 100 mg, 5 내지 1000 mg 또는 50 내지 500 mg, 또는 20 내지 500 mg의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 투여될 수 있다.
- [0344] 하기 비제한적인 실시예가 본 발명을 예시한다.

[0345]

실시예

[0346]

실시예 1의 제조:



[0347]

[0348]

중간체 1: (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-0'2,02-(바이페닐렌-2,6-디일비스(2-옥소에탄-2,1-디일))1-디-3차-부틸비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]파롤-1,2(2H)-디카르복실레이트)

[0349]

1,1'-(2,6-디페닐렌디일)비스(2-브로모에타논)(1.5g, 1.90 mmol)을 아세토니트릴(10 mL)에 용해시켰다. (2S,3aS,6aS)-1-(3차-부톡시카르보닐)옥타하이드로사이클로펜타[b]파롤-2-카르복실산(1.215 g, 4.76 mmol) 및 DIEA(1mL, 5.71 mmol)을 첨가하고, 용액을 65°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 고형물질을 여과하고, 용매를 증발시켜 미정제 화합물을 제공하고, 이를 헥산/에틸 아세테이트(0%로부터 100%까지의 EA의 증가하는 구배)에 의한 40g의 실리카 카트리지를 사용하는 isco 컬럼에 의해서 정제하였다.

수율 : 92%; ES LC-MS m/z = 743 ($M+H$)⁺;

1H NMR (400 MHz, *DMSO-d* 6) δ ppm 7.70 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 7.06 (m, 2 H), 5.49 (s, 4 H), 4.39 (m, 2 H), 4.10 (m, 2 H), 2.67 (m, 3 H), 2.45 (m, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 1.83 - 2.02 (m, 3 H), 1.73- 1.82 (m, 3 H), 1.68 (m, 4 H), 1.37 (m, 21 H).

[0350]

중간체 2: (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-디-3차-부틸 2,2'-(5,5'-(바이페닐렌-2,6-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]파롤-1(2H)-카르복실레이트)

[0352]

밀봉된 튜브 내 1,4-디옥산(10 mL) 중의 (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-0'2,02-(바이페닐렌-2,6-디일비스(2-옥소에탄-2,1-디일)) 1-디-3차-부틸 비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]파롤-1,2(2H)-디카르복실레이트)(1.3 g, 1.750 mmol, 92 % 수율)의 교반 용액에 암모늄 아세테이트(0.147 g, 1.904 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 10 시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후에, 바닥의 고형물을 여과해내고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트(0%로부터 100%까지의 EA의 증가하는 구배)에 의한 40g의 실리카 카트리지를 사용하는 플래쉬 컬럼에 의해서 정제하여, 생성물을 갈색 고형물로서 수득하였다.

수율 : 45%; ES LC-MS m/z = 703 ($M+H$)⁺;

1H NMR (400 MHz, *DMSO-d* 6) δ ppm 11.43 - 12.03 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 7.19 - 7.26 (m, 2 H), 7.09 - 7.17 (m, 2 H), 6.69 - 6.87 (m, 2 H), 4.81 (m, 2 H), 4.15 (m, 2 H), 2.68 (m, 2 H), 2.30 - 2.44 (m, 2 H), 1.87 - 2.02 (m, 3 H), 1.83 (m, 3 H), 1.63 (m, 4 H), 1.45 (m, 9 H), 1.28 - 1.38 (m, 4 H), 1.24 (m, 9 H).

[0353]

중간체 3: 2,6-비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]파롤-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐렌 테트라하이드로클로라이드

[0355]

테트라하이드로푸란(THF)(2mL) 중의 (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-디-3차-부틸 2,2'-(5,5'-(바이페닐렌-2,6-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]파롤-1(2H)-카르복실레이트)(500 mg, 0.711

mmol)에 디옥산 중의 HCl(3.56 mL, 14.23 mmol)을 서서히 첨가하였다. 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반하고, 용매를 증발시키고, 에테르(50mL)를 첨가하고, 암갈색 고형물을 여과하고, 하우스 베륨(house vacuum) 중에서 건조(2 시간)시켜, 아민의 테트라-HCl 염을 제공하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

수율 : 84%; ES LC-MS m/z = 503 ($M+H$)⁺;

1H NMR (400 MHz, *DMSO-d* 6) δ ppm 10.39 (m, 2 H), 9.51 (m, 2 H), 7.98 (s, 2 H), 7.43 (d, J =7.3 Hz, 2H), 7.31 (s, 2 H), 6.96 (d, J =7.3 Hz, 2 H), 4.84 (m, 2 H), 4.17 (m, 4 H), 2.99 (m, 2 H), 2.58 - 2.76 (m, 2 H), 2.06 (m, 3 H), 1.87 - 2.00 (m, 1 H), 1.75 (m, 2 H), 1.65 (m, 6 H).

[0356]

실시예 1: 디메틸 ((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(바이페닐렌-2,6-디일)비스(1H-아미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-2,1(2H)-디일))비스(3-하이드록시-1-옥소부탄-2,1-디일))디카르바메이트

[0358]

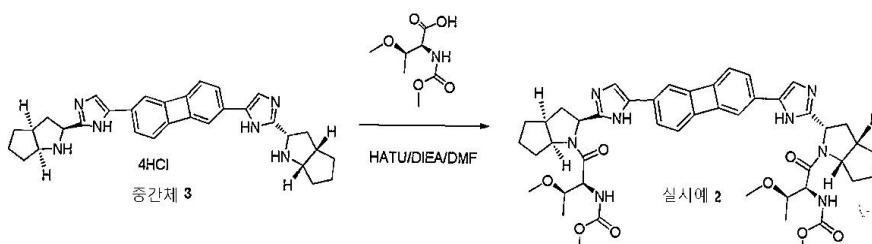
N,N-디메틸포름아미드(2mL) 중의 미정제 2,6-비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-일)-1H-아미다졸-5-일)바이페닐렌 (80 mg, 0.16 mmol)에 (2S,3R)-3-하이드록시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산 (71mg, 0.4mmol), HATU (60.5 mg, 0.16 mmol) 및 DIEA (0.06 mL, 0.32 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 4 시가 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(5mL)와 $NaHCO_3$ 포화수용액(2mL) 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시켜, 진공 중에서 증발시켜 미정제 생성물을 얻고, 이를 5 내지 80 % 아세토니트릴/물(0.2 % NH_3 : H_2O)로 용리시키는 Gilson-HPLC 상에서 정제하여 순수한 생성물을 얻었다.

수율 : 17%; ES LC-MS m/z = 821.3 ($M+H$)⁺;

1H NMR (400 MHz, *DMSO-d* 6) δ ppm 12.05 (m, 1 H), 11.65 (m, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.26 (m, 2H), 7.20 (m, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.73 (m, 2 H), 5.54 (m, 1 H), 5.10 (m, 2 H), 4.80 (m, 2 H), 4.71 (m, 2 H), 4.32 (m, 1 H), 4.19 (m, 2 H), 3.74 (m, 2 H), 3.56 (s, 6 H), 2.77 (m, 2 H), 2.28 - 2.45 (m, 2 H), 2.05 (m, 4 H), 1.77 (m, 4 H), 1.53 (m, 4 H), 0.99 - 1.13 (m, 7 H).

[0359]

실시예 2의 제조:



[0361]

실시예 2: 디메틸 ((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(바이페닐렌-2,6-디일)비스(1H-아미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-2,1(2H)-디일))비스(3-메톡시-1-옥소부탄-2,1-디일))디카르바메이트

[0363]

본 실시예는 (2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산을 사용하여 실시예 1에 대해 설명된 것과 유사하게 제조되었다.

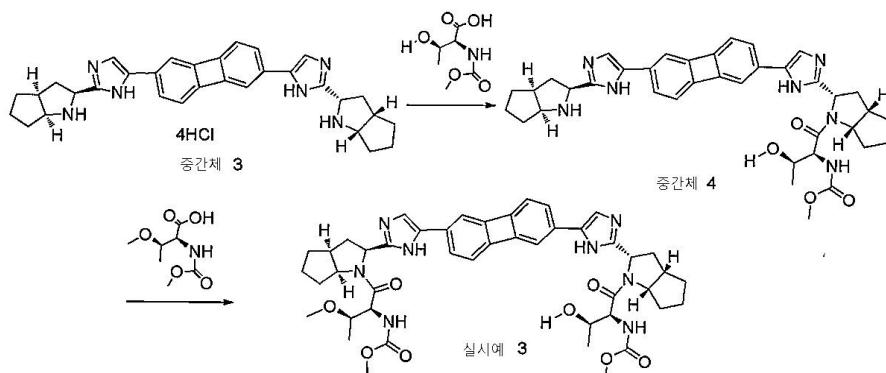
수율 : 12%; ES LC-MS m/z = 849.4 ($M+H$)⁺;

1H NMR (400 MHz, *DMSO-d* 6) δ ppm 11.60 - 12.11 (m, 2 H), 7.54 (m, 2 H), 7.39 (s, 2 H), 7.17 (m, 2 H), 7.05 - 7.13 (m, 2 H), 6.94 - 7.04 (m, 1 H), 6.72 (m, 2 H), 5.07 (m, 2 H), 4.78 (m, 2 H), 4.39 (m, 1 H), 4.25 (m, 2 H), 3.49 - 3.58 (m, 7 H), 3.44 (m, 2 H), 3.17 - 3.22 (m, 6 H), 2.75 (m, 2 H), 2.29 - 2.43 (m, 2 H), 2.09 (m, 3 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H), 1.80 - 1.89 (m, 2H), 1.68 - 1.79 (m, 2 H), 1.51 (m, 3 H), 0.95 - 1.14 (m, 6 H).

[0364]

[0365]

실시예 3의 제조



[0366]

[0367]

중간체 4: 메틸 ((2S,3R)-3-하이드록시-1-((2S,3aS,6aS)-2-(5-(6-(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-일)-1H-이미다졸-5-일)바이페닐렌-2-일)-1H-이미다졸-2-일)헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1(2H)-일)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트

[0368]

본 중간체는 1 당량의 (2S,3R)-3-하이드록시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산을 사용하여 실시예 1에 대해서 설명된 것과 유사하게 제조되었다.

수율 : 18%; ES LC-MS m/z = 662.3 ($M+H$)⁺;

1H NMR (400 MHz, *DMSO-d*6) δ ppm 11.53 - 12.09 (m, 2 H), 7.41 (m, 1 H), 7.19 (m, 5 H), 6.74 (m, 2 H), 5.10 (s, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.19 (s, 1 H), 3.98 (m, 1 H), 3.80 - 3.93 (m, 1 H), 3.67 - 3.78 (m, 1 H), 3.60 - 3.68 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 2.69 (m, 1 H), 2.54 - 2.60 (m, 2 H), 2.35 (m, 2 H), 2.19 - 2.31 (m, 1 H), 2.07 (m, 2 H), 1.78 (m, 3 H), 1.48 (m, 8 H), 1.07 (m, 4 H).

[0369]

[0370]

실시예 3: 메틸 [(1S,2R)-1-[(2S,3aS,6aS)-2-[4-(6-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-((2S,3R)-3-하이드록시-2-[(메틸옥시)카르보닐]아미노)부타노일]옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-일]-1H-이미다졸-4-일]-2-바이페닐렌]-1H-이미다졸-2-일]헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1(2H)-일]카르보닐]-2-(메틸옥시)프로필]카르바메이트

[0371]

본 실시예는 (2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산을 사용하여 실시예 1에 대해서 설명된 것과 유사하게 제조되었다.

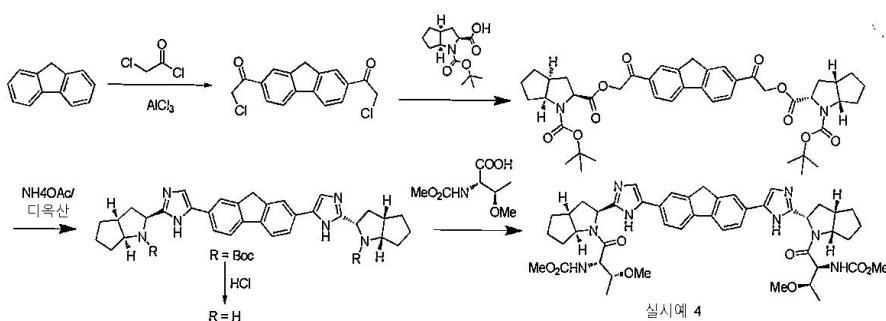
수율 : 14%; ES LC-MS m/z = 835.4 ($M+H$)⁺;

1H NMR (400 MHz, *DMSO-d*6) δ ppm 11.50 - 12.15 (m, 2 H), 7.55 (m, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.19 - 7.35 (m, 3 H), 7.09 (s, 1 H), 6.74 (m, 2 H), 5.09 (m, 1 H), 4.80 (m, 1 H), 4.65 - 4.76 (m, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 4.13 - 4.25 (m, 1 H), 3.82 - 4.10 (m, 1 H), 3.74 (m, 1 H), 3.56 (s, 6 H), 3.40 (s, 2 H), 3.36 - 3.38 (m, 2 H), 3.24 - 3.32 (m, 2 H), 3.17 - 3.24 (m, 1 H), 2.75 (s, 2 H), 2.57 (m, 1 H), 2.47 (m, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 2.01 (s, 1 H), 1.77 (m, 4 H), 1.54 (m, 4 H), 1.21 (s, 1 H), 1.07 (m, 5 H).

[0372]

[0373]

실시예 4의 제조:



[0374]

[0375] 1,1'-(9H-플루오렌-2,7-디일)비스(2-클로로에탄)

디클로로메탄(DCM)(20 mL) 중의 2-클로로아세틸 클로라이드(1.589 mL, 19.97 mmol) 및 알루미늄 트리클로라이드(2.66 g, 19.97 mmol)의 교반 용액에 디클로로메탄(DCM)(20 mL) 중의 9H-플루오렌(0.83 g, 4.99 mmol)을 실온에서 5분에 걸쳐서 적가하고, 2 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 메탄올(50 mL)과 H₂O(50 mL)의 혼합물에 첨가하고, -5°C로 냉각시켰다. 슬리리를 주위 온도로 가온하고, 30 내지 60분 동안 교반하고, 고형물을 수거하였다. 고형물을 H₂O로 잘 세척하고, 50-60°C에서 항량으로 건조시켰다.

수율: 1g, 54.6%; ES LC-MS m/z = 320.7 (M+H⁺);

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 8.26 (s, 2H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.27 (s, 4H), 4.14 (s, 2H)

[0377] (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-0'2,02-((9H-플루오렌-2,7-디일)비스(2-옥소에탄-2,1-디일)) 1-디-3차-부틸 비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1,2(2H)-디카르복실레이트)

1,1'-(9H-플루오렌-2,7-디일)비스(2-클로로에탄논)(1 g, 2.73 mmol), 아세토니트릴(45 mL) 중의 (2S,3aS,6aS)-1-(3차-부톡시카르보닐)옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-카르복실산(1.461 g, 5.72 mmol), 및 DIPEA(2.86 mL, 16.35 mmol)를 혼합하고, 70°C에서 6 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하여, 불용성 고형물을 제거하고, 이를 추가의 아세토니트릴(2 x 5 mL)로 세척하였다. 유기 혼합물을 약 20 mL로 감소시키고, 활발한 교반 H₂O(100 mL)에 첨가하였다. 생성되는 슬리리를 0-5°C로 냉각시키고, 2 시간 동안 에이징시켰다. 고형물을 여과에 의해서 수거하고, H₂O로 세척하고, 50-60 °C에서 항량으로 건조시켰다.

수율: 2.1g, 71.3%; ES LC-MS m/z = 755.4 (M-H⁺);

[0380] (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-디-3차-부틸 2,2'-(5,5'-(9H-플루오렌-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1(2H)-카르복실레이트)

건조한 1,4-디옥산(18.50 mL) 중의 (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-0'2,02-((9H-플루오렌-2,7-디일)비스(2-옥소에탄-2,1-디일)) 1-디-3차-부틸 비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1,2(2H)-디카르복실레이트)(2 g, 1.850 mmol)의 교반 용액에 암모늄 아세테이트(3.56 g, 46.2 mmol)(25 equiv.)를 첨가하였다. 반응물을 6 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 서서히 냉각시키고, 이어서, 고온 여과하고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 DCM 중 메탄올 중의 0-7% 2M 암모니아로 용리시키는 실리카 젤 상에서 정제하였다. 분획들을 농축시켜 표제 화합물을 갈색 고형물로서 얻었다.

수율: 900 mg, 59%; ES LC-MS m/z = 715.4(M-H⁺);

[0383] 2,7-비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-9H-플루오렌, 4 하이드로클로라이드

건조한 1,4-디옥산(10mL) 및 메탄올(2 mL) 중의 (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-디-3차-부틸 2,2'-(5,5'-(9H-플루오렌-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1(2H)-카르복실레이트)(900 mg, 1.092 mmol)의 교반 용액에 HCl(1,4-디옥산 중 4M, 7.59 mL, 30.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하고, 이어서, 고형물을 여과에 의해서 수거하였다. 고형물을 1,4-디옥산으로 2회 및 에테르로 2회 세척하였다. 고형물을 건조시켜 갈색 고형물을 얻었다.

수율: 600 mg, 83%; ES LC-MS m/z = 517.4 (M+H⁺);

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 10.60 (br. s., 2H), 10.01 (br. s., 2H), 7.93 - 8.33 (m, 8H), 4.97 (br. s., 2H), 4.21 (br. s. 2H), 4.10 (s, 2H), 2.91 - 3.09 (m, 2H), 2.62 - 2.79 (m, 2H), 1.91 - 2.22 (m, 6H), 1.73 - 1.84 (m, 2H), 1.61 - 1.72 (m, 6H)

[0386] 실시예 4: 디메틸 ((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(9H-플루오렌-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-2,1(2H)-디일))비스(3-메톡시-1-옥소부탄-2,1-디일))디카르바메이트:

[0388]

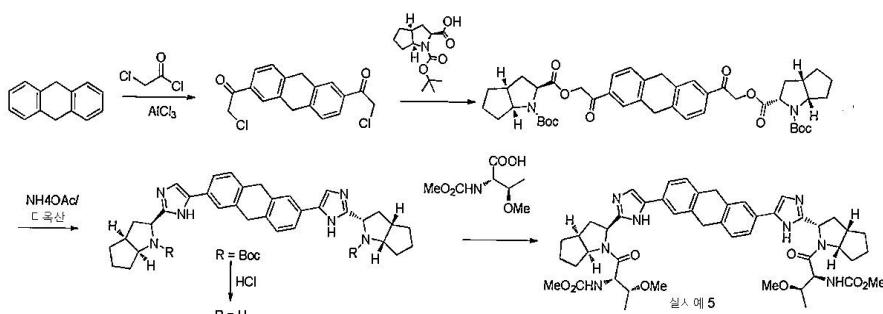
에탄올(5.5mL) 중의 (2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산(177 mg, 0.928 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.791 mL, 4.53 mmol) 및 2,7-비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-9H-플루오렌, 4 하이드로클로라이드(300 mg, 0.453 mmol)를 첨가하였다. 이를 빙수조에 넣고, 에틸 아세테이트 중의 T3P 50%(1.078 mL, 1.811 mmol)를 서서히 첨가하여 반응 온도를 10°C 미만으로 유지시켰다. 반응물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 에탄올을 여액으로부터 회전 증발에 의해서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(20mL)에 용해시키고, 1M 소듐 카르보네이트로 2회, 포화 암모늄 클로라이드로 2회 및 이어서 염수로 세척하였다. 유기물질을 Mg₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 갈색 고형물을 얻었다. 이러한 미정제 물질을 메탄올 대 DCM 중의 0-7% 2M 암모니아로 용리시키는 실리카 젤 상에서 정제하였다. 요망되는 분획을 합하고 농축시켜 갈색 고형물을 얻었다.

수율: 65 mg, 15.8%; ES LC-MS *m/z* = 861.6 (M-H⁺);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 11.30 - 12.49 (m, 2H), 6.93 - 8.00 (m, 10H), 5.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.80 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.33 - 4.49 (m, 1H), 4.15 - 4.33 (m, 2H), 3.83 - 4.03 (m, 2H), 3.50 - 3.59 (m, 8H), 3.12 - 3.27 (m, 6H), 2.58 - 2.82 (m, 2H), 2.30 - 2.45 (m, 2H), 1.97 - 2.21 (m, 4H), 1.69 - 1.95 (m, 4H), 1.43 - 1.65 (m, 4H), 0.95 - 1.28 (m, 7H).

[0389]

실시 예 5의 제조



[0391]

1,1'-(9,10-디하이드로안트라센-2,6-디일)비스(2-클로로에타논)

[0393]

디클로로메탄(DCM)(50 mL) 중의 2-클로로아세틸 클로라이드 (3.53 mL, 44.4 mmol) 및 알루미늄 트리클로라이드 (5.92 g, 44.4 mmol)의 교반 용액에 디클로로메탄(DCM)(50 mL) 중의 9,10-디하이드로안트라센(2g, 11.10 mmol)을 실온에서 5분에 걸쳐서 적가하고, 1 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 메탄올 (100mL) 및 H₂O (100mL)의 혼합물에 첨가하고, -5°C로 냉각시켰다. 슬러리를 주위 온도로 가온하고, 30-60 분 동안 교반시키고, 고형물을 수거하고, H₂O로 잘 세척하고, 50-60°C에서 항량으로 건조시켰다.

수율: 2.2g, 58.9%; ES LC-MS *m/z* = 334.9 (M+H⁺);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 7.95 (s, 2H), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, 2H), 5.17 (s, 4H), 4.08 (s, 4H)

[0394]

(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-1-디-3차-부틸 0'2,02-((9,10-디하이드로안트라센-2,6-디일)비스(2-옥소에탄-2,1-디일)) 비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1,2(2H)-디카르복실레이트)

[0396]

1,1'-(9,10-디하이드로안트라센-2,6-디일)비스(2-클로로에타논)(2g, 6.00 mmol), (2S,3aS,6aS)-1-(3차-부톡시 카르보닐)옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-카르복실산 (3.22 g, 12.60 mmol), 및 DIPEA(6.29 mL, 36.0 mmol)를 아세토니트릴(90 mL) 중에서 혼합하고, 70°C에서 6 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하여 불용성 고형물을 제거하고, 이를 추가의 아세토니트릴(2 x 10 mL)로 세척하였다. 유기 혼합물을 약 40 mL로 감소시키고, H₂O(200 mL)에 첨가하였다. 생성되는 슬러리를 0-5°C로 냉각시키고, 2 시간 동안 에이징시켰다. 고형물을 여과에 의해서 수거하고, H₂O로 세척하고, 50-60°C에서 항량으로 건조시켰다.

수율: 2.5 g, 49.2%; ES LC-MS *m/z* = 769.3 (M-H⁺);

[0397]

[0398] (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-디-3차-부틸 2,2'-(5,5'-(9,10-디하이드로안트라센-2,6-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1(2H)-카르복실레이트)

[0399] 건조한 1,4-디옥산(29.5 mL) 중의 (2S,3aS,6aS)-2-(2-(6-(2-((2R,3aS,6aS)-1-(3차-부톡시카르보닐)옥타하이드로펜탈렌-2-카르보닐)옥시)아세틸)-9,10-디하이드로안트라센-2-일)-2-옥소에틸)1-3차-부틸 헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1,2(2H)-디카르복실레이트(2.5g, 2.95 mmol)의 교반 용액에 암모늄 아세테이트(5.69 g, 73.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 6 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 서서히 냉각시키고, 이어서, 고온 여과하고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 DCM 중 메탄올 중의 0-7% 2M 암모니아로 용리시키는 실리카 젤 상에서 정제하였다. 투명한 분획들을 합하고 농축시켜 갈색 고형물을 얻었다.

수율: 400 mg, 17.78%; ES LC-MS m/z = 731.4(M+H⁺);

[0400]

[0401] 2,6-비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-9,10-디하이드로안트라센, 4 하이드로클로라이드

[0402] 건조한 1,4-디옥산(5mL)과 메탄올(1 mL) 중의 (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-디-3차-부틸 2,2'-(5,5'-(9,10-디하이드로안트라센-2,6-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1(2H)-카르복실레이트)(400mg, 0.547 mmol)의 교반 용액에 HCl(1,4-디옥산 중 4M, 3.80 mL, 15.21 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하고, 이어서, 고형물을 여과에 의해서 수거하였다. 고형물을 1,4-디옥산으로 2회 및 에테르로 2회 세척하였다. 고형물을 건조시켜 황색 고형물을 얻었다.

수율: 250 mg, 66.8%; ES LC-MS m/z = 531.4 (M+H⁺);

1H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 10.53 (br. s., 2H), 9.81 (br. s., 2H), 8.12 (s, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 - 7.58 (m, 2H), 4.90 (br. s., 2H), 4.19 (br. s., 2H), 4.02 (s, 4H), 2.90 - 3.04 (m, 2H), 2.61 - 2.75 (m, 2H), 1.93 - 2.17 (m, 6H), 1.73 - 1.84 (m, 2H), 1.61 - 1.71 (m, 6H)

[0403]

[0404] 실시예 5: 디메틸 ((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(9,10-디하이드로안트라센-2,6-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-2,1(2H)-디일))비스(3-메톡시-1-옥소부탄-2,1-디일))디카르바메이트:

[0405] 에탄올(5mL) 중의 (2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산(130 mg, 0.682 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.581 mL, 3.33 mmol) 및 2,6-비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-9,10-디하이드로안트라센, 4 하이드로클로라이드(225 mg, 0.333 mmol)를 첨가하였다. 이를 빙수조에 넣고, 에틸 아세테이트 중 T3P 50%(0.792 mL, 1.330 mmol)를 서서히 첨가하여 반응 온도를 10°C 미만으로 유지시켰다. 반응물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 에탄올을 여액으로부터 회전 증발에 의해서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(20mL)에 용해시키고, 1M 소듐 카르보네이트로 2회, 포화 암모늄 클로라이드로 2회 및 이어서 염수로 세척하였다. 유기물질을 Mg₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 담황색 고형물을 얻었다. 이러한 미정제 물질을 메탄올 대 DCM 중의 0-7% 2M 암모니아로 용리시키는 실리카 젤 상에서 정제하였다. 요망되는 분획을 합하고 농축시켜 담황색 고형물을 얻었다.

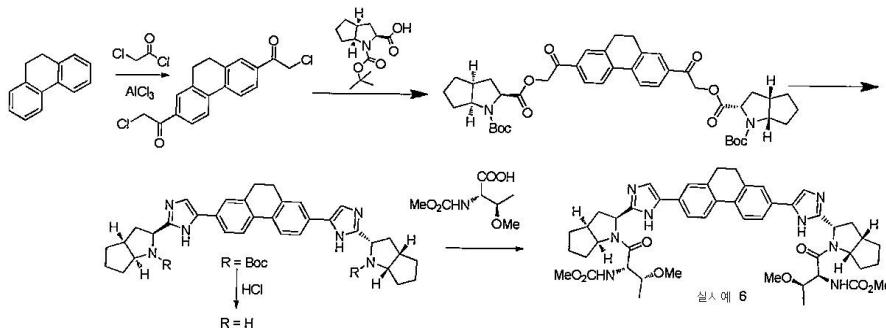
수율: 29 mg - 9.45%; ES LC-MS m/z = 875.4 (M-H⁺);

1H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 11.96 - 12.21 (m, 1H), 11.66 (br. s., 1H), 6.93 - 7.75 (m, 10H), 5.06 - 5.18 (m, 2H), 4.71 - 4.89 (m, 2H), 4.16 - 4.34 (m, 2H), 3.84 - 3.95 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.52 - 3.60 (m, 9H), 3.24 - 3.27 (m, 1H), 3.18 - 3.22 (m, 4H), 2.75 (br. s., 2H), 2.31 - 2.43 (m, 2H), 1.97 - 2.20 (m, 4H), 1.70 - 1.95 (m, 4H), 1.41 - 1.68 (m, 4H), 0.97 - 1.27 (m, 7H).

[0406]

[0407]

실시예 6의 제조



[0408]

1,1'-(9,10-디하이드로페난트렌-2,7-디일)비스(2-클로로에타논)

[0410]

1,2-디클로로에탄(DCE)(20 mL) 중의 2-클로로아세틸 클로라이드(1.765 mL, 22.19 mmol) 및 알루미늄 트리클로라이드(2.96 g, 22.19 mmol)의 교반 용액에, 1,2-디클로로에탄(DCE)(20 mL) 중의 9,10-디하이드로페난트렌(1 g, 5.55 mmol)을 실온에서 5분에 걸쳐서 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 및 60°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서, 메탄올(50 mL)과 H₂O(50 mL)의 혼합물에 첨가하고, -5°C로 냉각시켰다. 슬러리를 주위 온도로 가온하고, 30-60 분 동안 교반시키고, 고형물을 수거하였다. 고형물을 H₂O로 잘 세척하고, 50-60°C에서 항량으로 건조시켰다.

수율: 500 mg, 26.5%; ES LC-MS *m/z* = 333.2 (M+H⁺);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 8.09 - 8.14 (m, 2H), 7.92 - 7.99 (m, 4H), 5.24 (s, 4H), 2.95 (s, 4H).

[0411]

(2S, 2'S, 3aS, 3a'S, 6aS, 6a'S)-1-디-3차-부틸 0'2,02-((9,10-디하이드로페난트렌-2,7-디일)비스(2-옥소에탄-2,1-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1,2(2H)-디카르복실레이트)

[0413]

1,1'-(9,10-디하이드로페난트렌-2,7-디일)비스(2-클로로에타논) (500mg, 1.501 mmol), (2S,3aS,6aS)-1-(3차-부톡시카르보닐)옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-카르복실산(805 mg, 3.15 mmol) 및 DIPEA(1.572 mL, 9.00 mmol)를 아세토니트릴(22 mL) 중에서 혼합하고, 70°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하여 불용성 고형물을 제거하고, 이를 추가의 아세토니트릴(2 x 5 mL)로 세척하였다. 유기 혼합물을 약 10 mL로 감소시키고, H₂O(50 mL)에 첨가하였다. 생성되는 슬러리를 0-5°C로 냉각시키고, 2 시간 동안 에이징시켰다. 고형물을 여과에 의해서 수거하고, H₂O로 세척하고, 50-60°C에서 항량으로 건조시켰다.

수율: 1g, 86%; ES LC-MS *m/z* = 771.3 (M+H⁺);

[0415]

(2S, 2'S, 3aS, 3a'S, 6aS, 6a'S)-디-3차-부틸 2,2'-(5,5'-(9,10-디하이드로페난트렌-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1(2H)-카르복실레이트)

[0416]

건조한 1,4-디옥산(12.97 mL) 중의 (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-1-디-3차-부틸 0'2,02-((9,10-디하이드로페난트렌-2,7-디일)비스(2-옥소에탄-2,1-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1,2(2H)-디카르복실레이트)(1.0 g, 1.297 mmol)의 교반 용액에 암모늄 아세테이트(2.500 g, 32.4 mmol)(25 equiv.)를 첨가하였다. 반응물을 6 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 서서히 냉각시키고, 이어서 고온 여과하고, 농축시켜 갈색 고형물을 얻었다. 이러한 미정제 물질을 메탄올 대 DCM 중의 0-7% 2M 암모니아로 용리시키는 실리카 젤상에서 정제하였다. 투명한 분획들을 합하고 농축시켜 갈색 고형물을 얻었다.

수율: 800 mg - 81%; ES LC-MS *m/z* = 731.4(M+H⁺);

[0418]

2,7-비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-9,10-디하이드로페난트렌, 4 하이드로클로라이드

[0419]

건조한 1,4-디옥산(10 mL) 및 메탄올(2.000 mL) 중의 (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-디-3차-부틸 2,2'-(5,5'-(9,10-디하이드로페난트렌-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1(2H)-카르복실레이트)(800 mg, 1.094 mmol)의 교반 용액에 HCl(1,4-디옥산 중 4M, 7.61 mL, 30.4 mmol)을 첨

가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반시키고, 이어서, 고형물을 여과에 의해서 수거하였다. 고형물을 1,4-디옥산으로 2회 및 에테르로 2회 세척하고, 고형물을 건조시켜 갈색 고형물을 얻었다.

수율: 600 mg - 67.3%; ES LC-MS m/z = 529.3 ($M+H^+$);

1H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 10.36 (br. s., 1H), 9.49 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 2H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 - 7.87 (m, 4H), 4.83 (br. s., 2H), 4.16 (br. s., 4H), 2.96 (br. s., 2H), 2.91 (s, 4H), 2.62 - 2.74 (m, 2H), 1.87 - 2.16 (m, 6H), 1.75 (br. s., 2H), 1.57 - 1.70 (m, 6H).

[0420]

실시예 6: 디메틸 ((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(9,10-디하이드로페난트렌-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]피롤-2,1(2H)-디일))비스(3-메톡시-1-옥소부탄-2,1-디일))디카르바메이트

[0422]

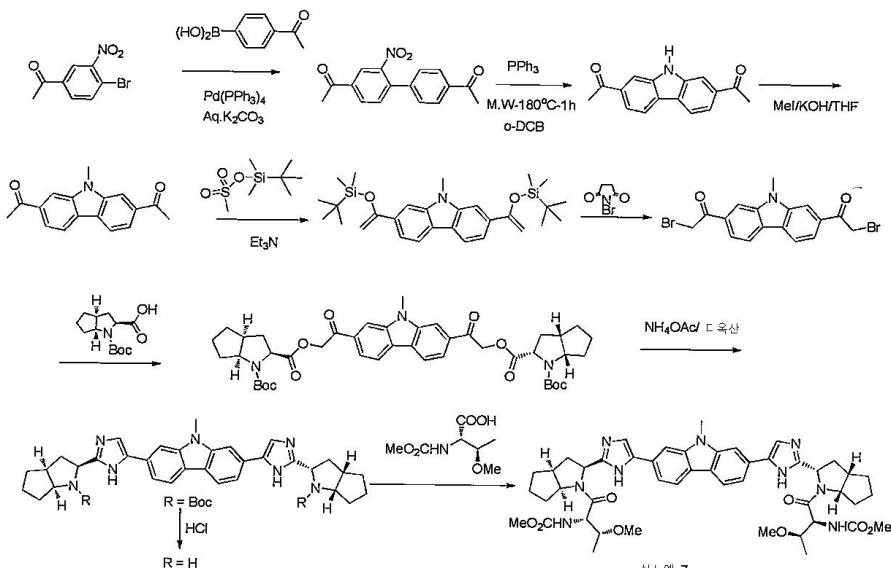
에탄올(6 mL) 중의 (2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산(174 mg, 0.909 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.774 mL, 4.43 mmol) 및 2,7-비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]피롤-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-9,10-디하이드로페난트렌, 4 하이드로클로라이드(300 mg, 0.443 mmol)를 첨가하였다. 이를 빙수조에 넣고, 에틸 아세테이트 중의 T3P 50%(1.056 mL, 1.774 mmol)를 서서히 첨가하여 반응 온도를 10°C 미만으로 유지시켰다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 에탄올을 여액으로부터 회전 증발에 의해서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(20 mL)에 용해시키고, 1M 소듐 카르보네이트로 2회, 포화 암모늄 클로라이드로 2회, 및 이어서 염수로 세척하였다. 유기물질을 Mg_2SO_4 로 건조시키고, 농축시켜 담황색 고형물을 얻었다. 이러한 미정제 물질을 메탄올 대 DCM 중의 0-7% 2M 암모니아로 용리시키는 실리카 젤 상에서 정제하였다. 요망되는 분획을 합하고 농축시켜 담황색 고형물을 얻었다.

수율: 39 mg, 11.96%; ES LC-MS m/z = 875.6 ($M-H^+$);

1H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 11.99 - 12.24 (m, 1H), 11.70 (br. s., 1H), 7.43 - 7.83 (m, 10H), 5.03 - 5.17 (m, 2H), 4.80 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.33 - 4.49 (m, 1H), 4.16 - 4.33 (m, 2H), 3.49 - 3.58 (m, 9H), 3.17 - 3.25 (m, 6H), 2.71 - 2.85 (m, 5H), 2.29 - 2.43 (m, 2H), 1.97 - 2.13 (m, 4H), 1.67 - 1.93 (m, 4H), 1.38 - 1.66 (m, 4H), 0.95 - 1.15 (m, 7H).

[0423]

실시예 7의 제조



[0425]

1,1'-(2-나트로-[1,1'-비아이페닐]-4,4'-디일)디에타논

[0426]

1-(4-브로모-3-나트로페닐)에타논(2 g, 8.20 mmol) 및 (4-아세틸페닐)보론산 (2.016 g, 12.29 mmol), 수성 K_2CO_3 (2M, 12.08 mL, 24.17 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (0.33 g, 0.286 mmol)를 톨루엔(40 mL)에 용해시키고, 110°C에서 2일 동안 가열하였다. 미정제 생성물을 DCM로 추출하고, 실리카 젤(0-100% EtOAc/헥산) 상에서 정제하였다. 분획들을 농축시켜 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

수율: 1.5g, 64%; ES LC-MS m/z = 284.1 ($M+H^+$);

[0428] 1H NMR (클로로포름-d) δ ppm 8.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 8.00 - 8.05 (m, 2H), 7.54 - 7.58 (m, 1H), 7.39 - 7.44 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

[0429] 1,1'-(9H-카르바졸-2,7-디일)디에타논

[0430] 1,2-디클로로벤젠(o-DCB)(15.90 mL) 중의 트리페닐포스핀(3.47 g, 13.24 mmol) 및 1,1'-(2-니트로-[1,1'-바이페닐]-4,4'-디일)디에타논(1.5g, 5.30 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사하에 1 시간 동안 180°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 헥산(50 mL)에 부었다. 대부분의 불순물을 헥산으로부터의 침전에 의해서 제거하였다. 화합물을 실리카 겔(0-100% EtOAc/헥산) 상에서 추가로 정제하였다. 분획들을 농축시켜 표제 화합물을 황색 고형물로서 얻었다.

수율: 1g, 74.4%; ES LC-MS m/z = 252.1($M+H^+$);

[0431] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.79 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.10 - 8.18 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 2.68 (s, 6H).

[0432] 1,1'-(9-메틸-9H-카르바졸-2,7-디일)디에타논

[0433] 요오도메탄(0.747 mL, 11.94 mmol)을 THF(20 mL) 중의 1,1'-(9H-카르바졸-2,7-디일)디에타논(1 g, 3.98 mmol) 및 수산화나트륨(0.223 g, 3.98 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하고, 미정제 물질을 디클로로메탄으로 추출하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발시켜 순수한 생성물을 황색 고형물로서 얻었다.

수율: 1g, 93%; ES LC-MS m/z = 266.1($M+H^+$);

[0434] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.25 (s, 2H), 7.79 - 7.87 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.71 (s, 6H).

[0435] 2,7-비스(1-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)비닐)-9-메틸-9H-카르바졸

[0436] 톨루엔(12 mL) 중의 1,1'-(9-메틸-9H-카르바졸-2,7-디일)디에타논(400mg, 1.508 mmol) 및 트리에틸아민 (848 mL, 6034 mmol)의 혼합물에, 3차-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(1.040 mL, 4.52 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10 분 동안 교반하고, 이어서, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 이를 건조한 상태로 농축시켜 요망되는 생성물을 얻었다.

수율: 700 mg - 94%;

[0437] 1H NMR (클로로포름-d) δ ppm 7.95 - 8.00 (m, 2H), 7.66 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.47 - 7.51 (m, 2H), 5.03 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.05 (s, 18H), 0.24 (s, 12H).

[0438] 1,1'-(9-메틸-9H-카르바졸-2,7-디일)비스(2-브로모에타논)

[0439] NBS(505 mg, 2.83 mmol)를 0°C에서 THF(20 mL) 중의 2,7-비스(1-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)비닐)-9-메틸-9H-카르바졸(700mg, 1.417 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 황색 혼탁액을 여과하고, 건조시켜 요망되는 생성물을 얻었다.

수율: 500 mg, 83%;

[0440] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.34 - 8.44 (m, 4H), 7.89 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 2H), 5.10 (s, 4H), 4.06 (s, 4H).

[0441] (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-1-디-3차-부틸 0'2,02-((9-메틸-9H-카르바졸-2,7-디일)비스(2-옥소에탄-2,1-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1,2(2H)- 디카르복실레이트)

[0442] 1,1'-(9-메틸-9H-카르바졸-2,7-디일)비스(2-브로모에타논)(500 mg, 1.182 mmol), (2S,3aS,6aS)-1-(3차-부톡시

카르보닐)옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-카르복실산(634 mg, 2.482 mmol) 및 DIPEA(1.238 mL, 7.09 mmol)을 아세토니트릴(20 mL)에 취하고, 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 불용성 고형물을 제거하고, 이를 추가의 아세토니트릴(2 x 5 mL)로 세척하였다. 유기 혼합물을 약 10mL로 감소시키고, H₂O(50 mL)에 첨가하였다. 생성되는 슬러리를 0-5°C로 냉각시키고, 2시간 동안 에이징시켰다. 고형물을 여과에 의해서 수거하고, H₂O로 세척하고, 50-60°C에서 황량으로 건조시켰다.

[0443] 수율: 800 mg, 83%; ES LC-MS *m/z* = 772.6 (M+H⁺);

[0444] (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-디-3차-부틸 2,2'-(5,5'-(9-메틸-9H-카르바졸-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1(2H)-카르복실레이트)

[0445] 건조한 1,4-디옥산(10 mL) 중의 (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-1-디-3차-부틸 0'2,02-((9-메틸-9H-카르바졸-2,7-디일)비스(2-옥소에탄-2,1-디일)) 비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1,2(2H)-디카르복실레이트)(800mg, 0.985 mmol)의 교반 용액에 암모늄 아세테이트(1897 mg, 24.61 mmol)(25 equiv.)를 첨가하였다. 반응물을 6시간 동안 환류시켰다. 반응물을 약간 냉각시키고, 여과하고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 DCM 중 메탄올 중의 0-7% 2M 암모니아로 용리시키는 실리카 젤상에서 정제하였다. 투명한 분획들을 합하고 농축시켜 갈색 고형물을 얻었다.

[0446] 수율: 250 mg, 26.4%; ES LC-MS *m/z* = 732.7 (M+H⁺);

[0447] 9-메틸-2,7-비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-9H-카르바졸. 4 하이드로클로라이드

[0448] 건조한 1,4-디옥산(3mL) 및 메탄올(0.600 mL) 중의 (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-디-3차-부틸 2,2'-(5,5'-(9-메틸-9H-카르바졸-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1(2H)-카르복실레이트)(250 mg, 0.260 mmol)의 교반 용액에 HCl(1,4-디옥산 중 4M, 1.804 mL, 7.22 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반시키고, 이어서, 고형물을 여과에 의해서 수거하였다. 고형물을 1,4-디옥산을 2회 및 에테르로 2회 세척하였다. 고형물을 건조시켜 갈색 고형물을 얻었다.

[0449] 수율: 150 mg, 69.9%; ES LC-MS *m/z* = 532.3 (M+H⁺);

1H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 10.39 (br. s., 2H), 9.60 (br. s., 2H), 8.20 - 8.29 (m, 4H), 8.17 (br. s., 2H), 7.71 - 7.76 (m, 2H), 4.88 (br. s., 2H), 4.18 (br. s., 2H), 3.94 - 4.00 (m, 3H), 2.98 (br. s., 2H), 2.63 - 2.77 (m, 2H), 1.89 - 2.21 (m, 6H), 1.75 (br. s., 2H), 1.58 - 1.70 (m, 6H).

[0450] 실시예 7: 디메틸 ((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(9-메틸-9H-카르바졸-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-2,1(2H)-디일))비스(3-메톡시-1-옥소부탄-2,1-디일))디카르바메이트

[0451] 에탄올(3 mL) 중의 (2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산(87 mg, 0.454 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.387 mL, 2.214 mmol) 및 9-메틸-2,7-비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-9H-카르바졸, 4 하이드로클로라이드 (150mg, 0.221 mmol)를 첨가하였다. 이를 빙수조에 넣고, 에틸 아세테이트 중의 T3P 50%(0.527 mL, 0.886 mmol)를 서서히 첨가하여, 반응 온도를 10°C 미만으로 유지시켰다. 반응물을 여과하고, 에탄올을 여액으로부터 회전 증발에 의해서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(10 mL)에 용해시키고, 1M 소듐 카르보네이트으로 2회, 포화 암모늄 클로라이드로 2회 및 이어서 염수로 세척하였다. 유기물질을 Mg₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 갈색 고형물을 얻었다. 이러한 미정제 물질을 메탄올 대 DCM 중의 0-7% 2M 암모니아로 용리시키는 실리카 젤 상에서 정제하였다. 요망되는 분획을 합하고 농축시켜 담황색 고형물을 얻었다.

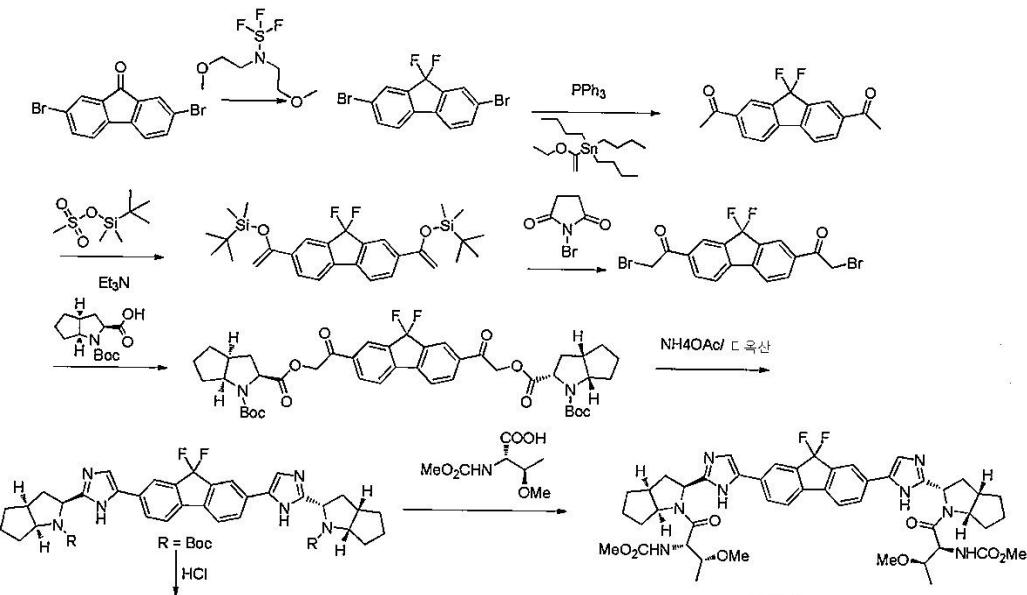
수율: 25mg – 15.53%; ES LC-MS m/z = 876.5 ($M-H^+$);

1H NMR (400 MHz, *DMSO-d*6) δ ppm 11.89 – 12.51 (m, 1H), 11.68 (br. s., 1H), 7.25 – 8.19 (m, 10H), 4.98 – 5.22 (m, 2H), 4.70 – 4.88 (m, 2H), 4.34 – 4.45 (m, 1H), 4.16 – 4.33 (m, 2H), 3.77 – 3.93 (m, 3H), 3.49 – 3.55 (m, 8H), 3.13 – 3.24 (m, 6H), 2.62 – 2.83 (m, 2H), 2.28 – 2.42 (m, 2H), 1.95 – 2.21 (m, 4H), 1.66 – 1.93 (m, 4H), 1.36 – 1.65 (m, 4H), 0.94 – 1.19 (m, 7H).

[0452]

[0453]

실시 예 8의 제조



[0454]

[0455]

2,7-디브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌

[0456]

디옥소플루오르(8 mL, 43.4 mmol)을 2,7-디브로모-9H-플루오렌-9-온(1g, 2.96 mmol)에 첨가한 다음, 두 방울의 에탄올을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 2일 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 빙수에 봇고, 중탄산나트륨 포화용액으로 중화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 중탄산나트륨 포화용액으로 세척하였다. 유기층을 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 헥산 중의 0-20 % 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔 상에서 정제하였다. 요망되는 분획을 농축시켜 백색 고형물을 얻었다.

수율: 900 mg, 84%;

1H NMR (400 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H).

[0457]

[0458]

1,1'-(9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2,7-디일)디에타논

[0459]

1,4-디옥산(25mL)중의 2,7-디브로모-9,9-디플루오로-9H-플루오렌 (900mg, 2.500 mmol), 트리부틸(1-에톡시비닐)주석(3.38 mL, 10.00 mmol) 및 $Pd(Ph_3P)_4$ (289 mg, 0.250 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소로 탈기(degassing)시키고, 이어서, 이를 질소 하에 90°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 15 mL의 10 % HCl을 첨가하고, 이어서, 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 물과 염수로 세척하였다. 유기물질을 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 헥산 중의 0-100 % 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 상에서 정제하였다. 요망되는 분획을 농축시켜 백색 고형물을 얻었다.

수율: 600mg, 84%; ES LC-MS m/z = 287.1($M+H^+$);

1H NMR (*클로로포름-d*) δ ppm 8.22 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, 2H),

[0460]

2.65 (s, 6H).

[0461] ((9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2,7-디일)비스(에텐-1,1-디일))비스(옥시)비스(3차-부틸디메틸 실란)

톨루엔(20 mL) 중의 1,1'-(9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2,7-디일)디에타논(600mg, 2.096 mmol) 및 트리에틸아민(1.178 mL, 8.38 mmol)의 혼합물에 3차-부틸디메틸실릴트리플루오로메탄설포네이트(1.358 mL, 6.29 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하고, 이어서, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 이를 건조한 상태로 농축시켜 요망되는 생성물을 얻었다.

수율: 960 mg, 89%;

^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.83 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 1.00 (s, 18H), 0.21 (s, 12H).

[0463]

[0464] 1,1'-(9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2,7-디일)비스(2-브로모에타논)

NBS(680 mg, 3.82 mmol)를 0°C에서 THF(20 mL) 중의 ((9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2,7-디일)비스(에텐-1,1-디일))비스(옥시)비스(3차-부틸디메틸실란)(0.800 mL, 1.865 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 유기 혼합물을 10mL로 감소시키고, 이어서, 백색 혼탁액을 여과하고, 건조시켜 요망되는 생성물을 얻었다.

수율: 500 mg, 60.4%;

^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.95 - 8.00 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 7.47 - 7.51 (m, 2H), 5.03 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 4.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.05 (s, 18H), 0.24 (s, 12H).

[0466]

[0467] (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-1-디-3차-부틸 0'2.02-((9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2,7-디일)비스(2-옥소에탄-2,1-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1,2(2H)-디카르복실레이트)

1,1'-(9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2,7-디일)비스(2-브로모에타논)(500mg, 1.126 mmol), 아세토니트릴(20 mL) 중의 (2S,3aS,6aS)-1-(3차-부록시카르보닐)옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-카르복실산(604 mg, 2.365 mmol), 및 DIPEA(1.180 mL, 6.76 mmol)를 혼합하고, 70°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하여 불용성 고형물을 제거하고, 이를 추가의 아세토니트릴(2 x 5 mL)로 세척하였다. 유기 혼합물을 약 10mL로 감소시키고, 활발한 교반 H_2O (50 mL)에 첨가하였다. 생성되는 슬리리를 0-5°C로 냉각시키고, 2 시간 동안 에이징시켰다. 고형물을 여과에 의해서 수거하고, H_2O 로 세척하고, 50-60°C에서 항량으로 건조시켰다.

수율: 800 mg, 89%; ES LC-MS $m/z = 791.4$ ($\text{M}-\text{H}^+$);

[0469]

[0470] (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-디-3차-부틸 2,2'-(5,5'-(9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1(2H)-카르복실레이트)

건조한 1,4-디옥산(10 mL) 중의 (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-1-디-3차-부틸 0'2.02-((9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2,7-디일)비스(2-옥소에탄-2,1-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1,2(2H)-디카르복실레이트)(800 mg, 1.009 mmol)의 교반 용액에 암모늄 아세테이트(1.944 g, 25.2 mmol)(25 equiv.)를 첨가하였다. 반응물을 6 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 서서히 냉각시키고, 이어서, 고온 여과하고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 DCM 중 메탄올 중의 0-7% 2M 암모니아로 용리시키는 실리카 젤상에서 정제하였다. 투명한 분획들을 합하고 농축시켜 갈색 고형물을 얻었다.

수율: 350 mg, 41.5%; ES LC-MS $m/z = 753.4$ ($\text{M}+\text{H}^+$);

[0472]

[0473] (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤), 4 하이드로클로라이드

건조한 1,4-디옥산(3mL) 및 메탄올(0.600 mL) 중의 (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-디-3차-부틸 2,2'-(5,5'-(9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤 1(2H)-카

르복실레이트)(350mg, 0.465 mmol)의 교반 용액에 HCl(1,4-디옥산 중 4M, 3.23 mL, 12.92 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하고, 이어서, 고형물을 여과에 의해서 수거하였다. 고형물을 1,4-디옥산으로 2회 및 에테르로 2회 세척하였다. 고형물을 건조시켜 갈색 고형물을 얻었다.

수율: 150 mg, 44.8%; ES LC-MS m/z = 551.2 (M-H⁺);

[0475] 실시예 8: 디메틸 ((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-2,1(2H)-디일))비스(3-메톡시-1-옥소부탄-2,1-디일))디카르바메이트

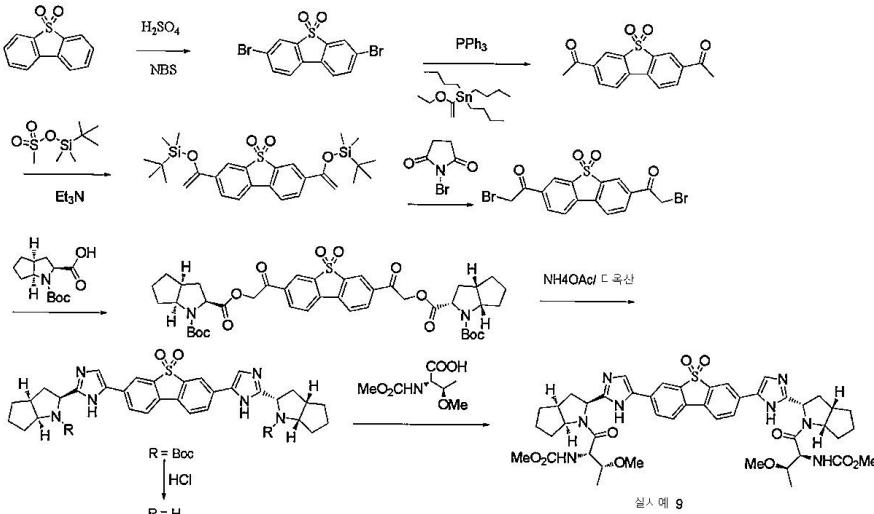
[0476] 에탄올(3 mL) 중의 (2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산(46.0 mg, 0.241 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.205 mL, 1.174 mmol) 및 (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(9,9-디플루오로-9H-플루오렌-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤), 4 하이드로클로라이드(100 mg, 0.117 mmol)를 첨가하였다. 이를 빙수조에 넣고, 에틸 아세테이트 중의 T3P 50%(0.279 mL, 0.470 mmol)를 서서히 첨가하여 반응 온도를 10°C 미만으로 유지시켰다. 반응물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 에탄올을 여액으로부터 회전 증발에 의해서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(10 mL)에 용해시키고, 1M 소듐 카르보네이트로 2회, 포화 암모늄 클로라이드로 2회 및 이어서 염수로 세척하였다. 유기물질을 Mg₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 갈색 고형물을 얻었다. 이러한 미정제 물질을 DCM 중 메탄올 중의 0-7% 2M 암모니아로 용리시키는 실리카 젤 상에서 정제하였다. 투명한 요망되는 분획들을 합하고 농축시켜 담황색 고형물을 얻었다.

수율: 8 mg, 6.97%; ES LC-MS m/z = 897.4 (M-H⁺);

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 11.73 - 12.46 (m, 2H), 7.36 - 8.04 (m, 10H), 5.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.78 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.14 - 4.45 (m, 2H), 3.46 - 3.54 (m, 7H), 3.14 - 3.22 (m, 6H), 2.60 - 2.83 (m, 2H), 2.28 - 2.39 (m, 2H), 2.01 - 2.19 (m, 3H), 1.90 - 2.01 (m, 2H), 1.66 - 1.90 (m, 4H), 1.54 (br. s., 3H), 1.38 - 1.47 (m, 2H), 0.93 - 1.13 (m, 7H).

[0477]

[0478] 실시예 9의 제조



[0479]

[0480] 3,7-디브로모디벤조[b,d]티오펜 5,5-디옥사이드

[0481] 진한 H₂SO₄(60 mL) 중의 디벤조[b,d]티오펜 5,5-디옥사이드(2g, 9.25 mmol)의 용액에 실온에서 NBS(3.29 g, 18.50 mmol)를 첨가하였다. 24 시간 후에, 용액을 빙수에 조심스럽게 부었다. 무색의 고형물을 여과하고, 물과 메탄올로 세척하였다. 얻은 고형물을 클로로벤젠으로부터 재결정하여 무색 침상물을 수득하였다.

수율: 1.6 g, 44.9%;

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 8.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 8.11 - 8.16 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 2H).

[0482]

[0484] 1,1'-(5,5-디옥사이도디벤조[b,d]티오펜-3,7-디일)디에타논

[0485] 1,4-디옥산(15 mL) 중의 3,7-디브로모디벤조[b,d]티오펜 5,5-디옥사이드(600mg, 1.604 mmol), 트리부틸(1-에톡시비닐)주석(2.251 mL, 6.67 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (185 mg, 0.160 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소로 탈기시키고, 이어서, 이를 질소 하에 90°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 15 mL의 10 % HCl 를 첨가하고 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 물과 염수로 세척하였다. 유기물질을 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 헥산 중의 0-100 % 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 상에서 정제하였다. 요망되는 분획들을 농축시켜 백색 고형물을 얻었다.

수율: 400mg, 81%;

$^1\text{H NMR}$ (클로로포름-d) δ ppm 8.39 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 8.28 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 2H), 7.96 (d, 2H), 2.68 (s, 6H).

[0486] 3,7-비스(1-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)비닐)디벤조[b,d]티오펜 5,5-디옥사이드

[0488] 톨루엔(12 mL) 중의 1,1'-(5,5-디옥사이도디벤조[b,d]티오펜-3,7-디일)디에타논(350mg, 1.165 mmol) 및 트리에틸아민(0.655 mL, 4.66 mmol)의 혼합물에 3차-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(0.804 mL, 3.50 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10 분 동안 교반하고, 이어서, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 이를 건조한 상태로 농축시켜 요망되는 생성물을 얻었다.

수율: 600 mg, 95%; ES LC-MS $m/z = 529.2(\text{M}+\text{H}^+)$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.02 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.86 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.01 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 1.01 (s, 18H), 0.23 (s, 12H).

[0489] 1,1'-(5,5-디옥사이도디벤조[b,d]티오펜-3,7-디일)비스(2-브로모에타논):

[0491] NBS(404 mg, 2.269 mmol)를 0°C에서 THF(15 mL) 중의 3,7-비스(1-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)비닐)디벤조[b,d]티오펜 5,5-디옥사이드(600 mg, 1.135 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 백색 혼탁액을 여과하고, 건조시켜 요망되는 생성물을 얻었다. 생성물은 추가로 정제되지 않았다.

수율: 350 mg, 68.7%;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.34 - 8.44 (m, 4H), 7.89 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 2H), 5.10 (s, 4H), 4.06 (s, 4H).

[0493] (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-1-디-3차-부틸 0'2,02-((5,5-디옥사이도디벤조[b,d]티오펜-3,7-디일)비스(2-옥소에탄-2,1-디일)) 비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]파리-1,2(2H)-디카르복실레이트)

[0494] 1,1'-(5,5-디옥사이도디벤조[b,d]티오펜-3,7-디일)비스(2-브로모에타논)(350 mg, 0.764 mmol), 아세토니트릴(15 mL) 중의 (2S,3aS,6aS)-1-(3차-부톡시카르보닐)옥타하이드로사이클로펜타[b]파리-2-카르복실산(410 mg, 1.604 mmol), 및 DIPEA(0.801 mL, 4.58 mmol)를 혼합하고, 70°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하여 불용성 고형물을 제거하고, 이를 추가의 아세토니트릴 (2 x 5 mL)로 세척하였다. 유기 혼합물을 약 10 mL로 감소시키고, 활발한 교반 H_2O (50 mL)에 첨가하였다. 생성되는 슬러리를 0-5°C로 냉각시키고, 2 시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해서 수거하고, H_2O 로 세척하고, 50-60°C에서 항량으로 건조시켰다.

수율: 600 mg, 92%; ES LC-MS $m/z = 805.3 (\text{M}-\text{H}^+)$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.62 (d, $J = 19.0$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.42 - 5.79 (m, 4H), 4.31 - 4.46 (m, 2H), 3.98 - 4.14 (m, 2H), 2.66 (br. s., 2H), 1.53 - 1.97 (m, 12H), 1.34 (d, $J = 9.6$ Hz, 22H).

[0496] (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-디-3차-부틸 2,2'-(5,5'-(5,5-디옥사이도디벤조[b,d]티오펜-3,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1(2H)-카르복실레이트)

[0497] 건조한 1,4-디옥산(10 mL) 중의 (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-1-디-3차-부틸 0'2,02-((5,5-디옥사이도디벤조[b,d]티오펜-3,7-디일)비스(2-옥소에탄-2,1-디일)) 비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1,2(2H)-디카르복실레이트)(600 mg, 0.706 mmol)의 교반 용액에 암모늄 아세테이트(1361 mg, 17.66 mmol)(25 equiv.)를 첨가하였다. 반응물을 6 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 약간 냉각시키고, 이어서, 고온 여과하고 농축시켰다. 이러한 미정제 물질을 DCM 중 메탄올 중의 0-7% 2M 암모니아로 용리시키는 실리카 젤 상에서 정제하였다. 투명한 분획들을 합하고 농축시켜 담황색 고형물을 얻었다.

수율: 250 mg, 40.6%; ES LC-MS m/z = 765.3(M-H⁺);

[0498] 3,7-비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-일)-1H-이미다졸-5-일)디벤조[b,d]티오펜 5,5-디옥사이드, 4 하이드로클로라이드

[0500] 건조한 1,4-디옥산(3mL) 및 메탄올(0.600 mL) 중의 (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-디-3차-부틸 2,2'-(5,5'-(5,5-디옥사이도디벤조[b,d]티오펜-3,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-1(2H)-카르복실레이트)(250mg, 0.326 mmol)의 교반 용액에 HCl(1,4-디옥산 중 4M, 2.265 mL, 9.06 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하고, 이어서, 고형물을 여과에 의해서 수거하였다. 고형물을 1,4-디옥산으로 2회 및 물로 2회 세척하였다. 고형물을 건조시켜 담황색 고형물을 얻었다.

수율: 100 mg, 32.3%; ES LC-MS m/z = 565.2 (M-H⁺);

[0501] 실시예 9: 디메틸 ((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(5,5-디옥사이도디벤조[b,d]티오펜-3,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페롤-2,1(2H)-디일)비스(3-메톡시-1-옥소부탄-2,1-디일))디카르바메이트

[0503] 에탄올(3 mL) 중의 (2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산 (55.0 mg, 0.288 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.245 mL, 1.403 mmol) 및 3,7-비스(2-((2S,3aS,6aS)-옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-일)-1H-이미다졸-5-일)디벤조[b,d]티오펜 5,5-디옥사이드, 4 하이드로클로라이드(100 mg, 0.140 mmol)를 첨가하였다. 이를 빙수조에 넣고, 에틸 아세테이트 중의 T3P 50%(0.334 mL, 0.561 mmol)를 서서히 첨가하여 반응 온도를 10°C 미만으로 유지시켰다. 반응물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 에탄올을 여액으로부터 회전 증발에 의해서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(10mL)에 용해시키고, 1M 소듐 카르보네이트로 2회, 포화 암모늄 클로라이드로 2회 및 이어서 염수로 세척하였다. 유기물질을 Mg₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 갈색 고형물을 얻었다. 이러한 미정제 물질을 메탄올 대 DCM 중의 0-7% 2M 암모니아로 용리시키는 실리카 젤 상에서 정제하였다. 요망되는 분획들을 합하고 농축시켜 담황색 고형물을 얻었다.

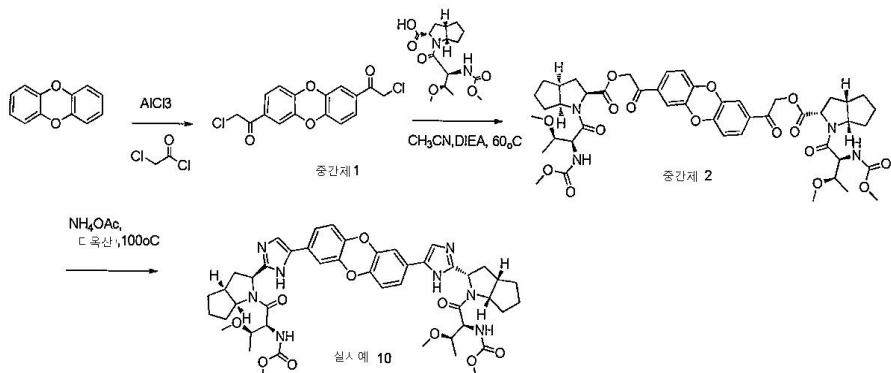
수율: 9mg, 10.43%; ES LC-MS m/z = 911.2 (M-H⁺);

1H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 11.60 - 12.73 (m, 2H), 7.46 - 8.38 (m, 10H), 4.99 - 5.16 (m, 2H), 4.72 - 4.84 (m, 2H), 4.22 - 4.47 (m, 2H), 3.49 - 3.54 (m, 6H), 3.38 - 3.48 (m, 2H), 3.14 - 3.24 (m, 6H), 2.59 - 2.83 (m, 2H), 2.31 - 2.42 (m, 2H), 2.10 (br. s., 3H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 1.67 - 1.89 (m, 4H), 1.35 - 1.66 (m, 5H), 0.88 - 1.10 (m, 7H).

[0504]

[0505]

실시예 10의 제조



[0506]

[0507]

중간체 1: 1,1'-(디벤조[b,e][1,4]디옥신-2,7-디일)비스(2-클로로에타논)

[0508]

디벤조[b,e][1,4]디옥신(2g, 10.86 mmol)을 디클로로메탄(10mL)에 취하고, 2-클로로아세틸 클로라이드(2.0 mL, 24.97 mmol)를 첨가하고, 반응물을 -78°C 로 냉각시켰다. 알루미늄 클로라이드(5.79 g, 43.4 mmol)를 조심스럽게 첨가하고, 추가의 2 시간 동안 -78°C 에서 교반하고, 이어서, 서서히 실온에 도달되게 하고, 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 0°C 로 냉각하고, 열음을 첨가하고, 수 분 동안 교반하였으며, 이때, 백색 침전이 주지되었고, 이어서, MeOH(5mL)를 첨가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 다음 단계에서 사용하였다.

20

수율: 1.8, 50%; ES LC-MS $m/z = 337$ ($M-H^+$);

5051.03

중간체 2: (S,R,2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-디벤조[b,e][1,4]디옥신-2,7-디일비스(2-옥소에탄-2,1-디일) 비스(1-((2S,3R)-3-메톡시)-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)옥타하이드로사이클로페타[b]페롤-2-카르복실레이트)

[0511]

N_2 대기 하에, 아세토니트릴(5.00 mL) 중의 1,1'-(디벤조[b,e][1,4]디옥신-2,7-디일)비스(2-클로로에타논)(130 mg, 0.270 mmol)의 교반 혼탁액에 (2S,3aS,6aS)-1-((2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-카르복실산(177 mg, 0.540 mmol)을 첨가한 다음, DIEA(0.094 mL, 0.540 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후에 물질을 다음 단계에서 사용하였다. 소량을 HPLC 정제로 처리하여 약 4:1 비의 두 생성물을 중간체 2와 다른 레지오머(regiomer)의 혼합물로서 제공하였다.

수율: 130mg, 52%; ES LC-MS $m/z \equiv 921.3$ ($M-H^+$);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.65 - 7.76 (m, 3 H), 7.52 - 7.63 (m, 2 H), 7.07 - 7.29 (m, 2 H), 5.49 - 5.61 (m, 2 H), 5.39 (d, *J*=16.9 Hz, 2 H), 4.77 (d, *J*=6.1 Hz, 2 H), 4.59 (t, *J*=8.3 Hz, 2 H), 4.23 (t, *J*=8.5 Hz, 2 H), 3.33 (s, 12 H), 3.23 (s, 6 H), 2.80 (br. s., 2 H), 2.09 (br. s., 2 H), 1.85 - 1.94 (m, 2 H), 1.79 (br. s., 5 H), 1.55 (br. s., 4 H), 1.05 (d, *J*=5.9 Hz, 6 H).

[0512]

실시예 10: 디메틸 ((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(디벤조[b,e][1,4]디옥신-2,7-디일)비스(1H-이미다졸-5,2-디일))비스(헥사하이드로사이클로펜타[b]페닐-2,1(2H)-디일))비스(3-메톡시-1-옥소부탄-2,1-디일))디카르바메이트

[0514]

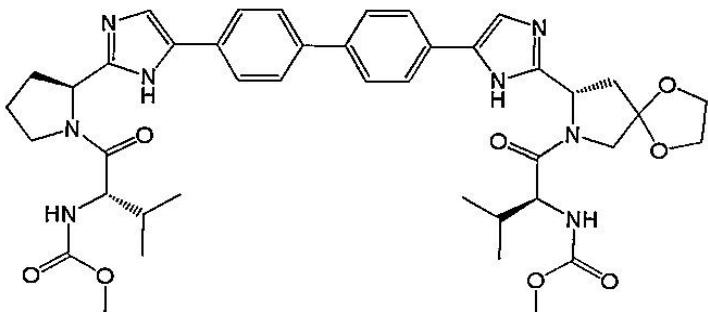
밀봉된 투브 내 1,4-디옥산(5 mL) 중의 (S,R,2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-디벤조[b,e][1,4]디옥신-2,7-디일비스(2-옥소에탄-2,1-디일) 비스(1-((2S,3R)-3-메톡시-2-((메톡시카르보닐)아미노)부타노일)옥타하이드로사이클로펜타[b]페롤-2-카르복실레이트)(130 mg, 0.141 mmol)의 교반 용액에 암모늄 아세테이트(416 mg, 5.40 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 10 시간 동안 환류시켰다. 이어서, 실온으로 냉각시키고, 과량의 암모늄 아세테이트를 여과해냈다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 컬럼(ISCO-실리카 젤, 에틸 아세테이트 중 0-15% 메탄올)에 이어서, HPLC(ACN:H₂O-0.1% NH₄OH)에 의해서 정제하여 생성물을 고형물로서 얻었다.

수율: 30mg, 25%; ES LC-MS m/z = 881.4 ($M-H^+$);

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ : 11.61 - 12.20 (m, 2 H), 7.52 - 7.65 (m, 2 H), 7.45 (d, J =1.8 Hz, 2 H), 7.32 - 7.36 (m, 2 H), 7.27 - 7.31 (m, 2 H), 6.97 (d, J =8.3 Hz, 2 H), 5.10 (t, J =7.5 Hz, 2 H), 4.82 (d, J =7.7 Hz, 2 H), 4.28 (t, J =8.4 Hz, 2 H), 3.56 (s, 5 H), 3.43 - 3.50 (m, 2 H), 3.41 (s, 1 H), 3.31 (s, 1 H), 3.25 - 3.28 (m, 2 H), 3.22 (s, 4 H), 2.67 - 2.83 (m, 2 H), 2.39 (dt, J =13.1, 8.8 Hz, 2 H), 2.14 (br. s., 3 H), 1.91 - 2.03 (m, 2 H), 1.86 (d, J =12.2 Hz, 2 H), 1.69 - 1.81 (m, 2 H), 1.45 - 1.67 (m, 3 H), 1.20 - 1.32 (m, 1 H), 1.08 (d, J =6.1 Hz, 6 H).

[0515]

실시 예 11: 메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐)카르보닐]프로필]카르바메이트



[0517]

메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐)카르보닐]프로필]카르바메이트를 국제특허 WO 2011/028596호에 기재된 절차에 따라서 제조할 수 있다.

[0519]

실시 예 12: 약제학적 조성물

[0520]

표 2

성분	양 (mg/정제)
실시 예 11의 화합물, 분무 건조된 분산물	14.00
미세결정상 셀룰로오스 ($\sim 100 \mu m$)	5.50
미세결정상 셀룰로오스 ($\sim 20 \mu m$)	4.31
크로스카르멜로스 소듐	0.752
콜로이드성 실리콘 디옥사이드	0.25
마그네슘 스테아레이트	0.188
전체 정제 중량 (mg/정제)	25.0

[0521]

메틸 [(1S)-2-메틸-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-메틸-2-{[(메틸옥시)카르보닐]아미노}부타노일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]논-8-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-바이페닐릴)-1H-이미다졸-2-일]-1-페롤리디닐)카르보닐]프로필]카르바메이트와 하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트의 용액을 분무 건조를 위한 아세톤중에 제조하였다. 용액을 분무 건조시키고, 그 후 생성된 분말을 건조시켜 무정형 분무 건조된 분산물을 제공하였다. 분무 건조된 분산물을 미세결정상 셀룰로오스 ($\sim 20 \mu m$ 입도)와 블렌딩하였다. 그 후, 크로스카르멜로스 소듐, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드 및 미세결정상 셀룰로오스 ($\sim 100 \mu m$ 입도)를 첨가하고, 블렌딩하였다. 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고 추가로 블렌딩하였다. 이러한 블렌드를 정제로 압착하였다.

[0523] 실시예 13: 약제학적 조성물

[0524] 표 3

성분	양 (mg/정제)
실시예 11의 화합물, 분무 건조된 분산물	420
미세결정상 셀룰로오스 (~100 μm)	165
미세결정상 셀룰로오스 (~20 μm)	129.3
크로스카르멜로스 소듐	22.56
콜로이드성 실리콘 디옥사이드	7.5
마그네슘 스테아레이트	5.64
전체 정제 중량 (mg/정제)	750

[0525]

[0526] 정제는 상기 표의 양을 사용하여 실시예 2의 공정에 따라 제조될 수 있다.

[0527] 실시예 14: 약제학적 조성물

표 4

성분	양 (mg/정제)
실시예 11의 화합물, 분무 건조된 분산물	420
리바비린 (Ribavirin)	400
미세결정상 셀룰로오스 (~100 μm)	165
미세결정상 셀룰로오스 (~20 μm)	129.3
크로스카르멜로스 소듐	22.56
콜로이드성 실리콘 디옥사이드	7.5
마그네슘 스테아레이트	5.64
전체 정제 중량 (mg/정제)	1150

[0529]

[0530] 리바비린을 추가로 포함하는 정제는 상기 표의 양을 사용하여 실시예 12의 공정에 따라 제조될 수 있다.

[0531] 실시예 15: 약제학적 조성물

[0532]

표 5

성분	양 (mg/정제)
실시예 11의 화합물, 분무 건조된 분산물	420
리토나버 (Ritonavir)	100
미세결정상 셀룰로오스 (~100 μm)	165
미세결정상 셀룰로오스 (~20 μm)	129.3
크로스카르멜로스 소듐	22.56
클로이드성 실리콘 디옥사이드	7.5
마그네슘 스테아레이트	5.64
전체 정제 중량 (mg/정제)	850

[0533]

[0534] 리토나버를 추가로 포함하는 정제는 상기 표의 양을 사용하여 실시예 12의 공정에 따라 제조될 수 있다.

[0535]

실시예 16: 생물학적 활성

[0536]

[0536] 이 후부터는 ET 세포로서 칭한 유전자형 1b 리플리콘 세포를 ReBLikon GmbH (Mainz, Germany)로부터 허가받았다. 세포는 적응된 con-1 NS3-5B 비시스템론 서브게놈 리플리콘을 지닌다. 신선한 세포를 서브컨플루언트 (subconfluent) 배양으로서 GlutaMAXTM-1, 페니실린-스트렙토마이신, 제네티신 및 비필수 아미노산이 보충된, 10% FBS를 함유하는 DMEM (완전 배지)에 유지시키고, 1주에 2회 1:4-1:6으로 나누었다.

[0537]

신선한 ET 세포를 검정 전에 T225 플라스크에서 서브컨플루언트하게 유지시켰다. 배지를 플라스크로부터 흡출시키고, PBS로 2회 세척하였다. 세포를 트립신화시키고, GlutaMAXTM-1, 페니실린-스트렙토마이신 및 비-필수 아미노산이 보충된, 5% FBS를 함유하는 배지 (검정 배지) 중에 재현탁시켰다. 그 후, 세포를 풀링하고, 혈구계에서 계수하고, 1.5×10^5 세포/mL로 희석시켰다. 92 μL 의 검정 배지를 3개의 96-웰 백색 검정 플레이트 및 3개의 96-웰 흑색 검정 플레이트의 모든 웰에 첨가하였다. 제 1 및 제 2의 두 화합물 플레이트로부터의 4 μL 를, 바이오멕 FX (Biomek FX) (Beckman Coulter)를 사용하여 각각의 검정 플레이트에 첨가하였다. 그 후, 검정 플레이트를 3K rpm 하에 10초 동안 간단하게 원심분리하였다. 100uL의 세포 혼탁액을 검정 배지가 수용된 8개의 백그라운드 웰을 제외하고는 모든 검정 플레이트의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 통기성 밀봉 테이프로 덮고, 37°C 및 5% CO₂에서 약 48시간 동안 인큐베이션하였다.

[0538]

배지를 검정 블레이트로부터 흡출하고, 100 μL 실온 검정 배지를 각 웰에 첨가하였다. 그 후, 100 μL Steady-Glo[®] 시약을 검정 블레이트의 각 웰에 첨가하였다. 블레이트를 밀봉시키고, 600-700rpm에서 1분 동안 쉐이킹하고, 암실에서 30분 동안 인큐베이션한 후, 인비전 멀티라벨 리더 (Envision Multilabel Reader (PerkinElmer))에서 발광을 판독하였다.

[0539]

인터페론 α (IFN α) 및 리바비린을 시그마 (Sigma)로부터 구입하였다. IFN α 를 제외한 고형 화합물을 DMSO 중에 용해시켰다. IFN α 는 BSA가 보충된 PBS 중에 용해시키고, 분취하고, -80°C에서 저장한 후, 실험 당일에 희석하였다.

[0540]

EC₅₀, 즉, 검정 반응의 50%를 억제하는데 필요한 화합물 농도는, 화합물을 함유하지 않고 세포를 함유하는 웰과 세포를 함유하지 않는 웰의 평균 사이의 중간의 반응을 유도하는 농도로서 본원에서 규정되었다. EC₅₀을 추정하기 위해, 모든 데이터 분석을 제곱근 (sqrt) 변환된 데이터 값으로 수행하였다. 비례된 대조군 및 세포 비함유 대조군의 평균 sqrt 값을 사용하여, 각 조합에 있어서 sqrt 변환된 반응에 대해 3개의 복제 블레이트 각각에 대한 억제를 계산하였다. 곡선 피팅 및 EC₅₀ 추정을 수직-희석된 화합물의 각 실험 수준에서 수평-희석된 화합물에 대해 수행하고, 그 반대의 경우도 수행하였다. 각각의 경우, 4개의 파라미터 헬 곡선 (하기 식 참조)을,

XLfit5.1 (IDBS)를 사용한 3개의 복제 플레이트의 억제 데이타에 대해 피팅시키고, EC₅₀을 피팅된 곡선으로부터 추정하였다:

[0541] $y = a + [(b-a)/(1+(x/c)^d)]$

[0542] 상기 식에서, $y = \text{sqrt}$ -변환된 데이타의 반응 즉, 억제, $a =$ 하위 점근선 즉, 최소 반응 (즉, 비억제), $b =$ 상위 점근선 즉, 최대 반응, $x =$ 화합물 농도, $c = EC_{50}$, 즉 상위 점근선과 하위 점근선 즉, b 와 a 사이의 중간으로 반응을 유도하는 농도, 및 $d =$ 힐 계수. 일부 경우에, 벗어난 것으로 보이는 데이타 지점은 수동으로 제외시켰으며, 곡선을 재 피팅시켰다.

[0543] 조합 지수 (Combination index) CI 는 도스와이즈-가산식 모델 (dosewise-additivity model)에 기반한다. 50% 억제에서, 이는 $CI = (d_A/EC_{50A}) + (d_B/EC_{50B})$ 으로서 계산되며, 여기서, EC_{50A} 및 EC_{50B} 는 각각의 단독 화합물이 50% 억제를 유도하는 화합물 A 및 B의 농도이며, (d_A, d_B) 는 50% 억제를 산출하는 혼합물중의 각 화합물의 농도이다. CI 는 2개의 화합물 A 및 B의 상호작용의 유형 및 양을 측정한다. $CI < 1$ 은 화합물 A와 B 사이의 도스와이즈 상승작용을 내포하며, $CI = 1$ 은 도스-와이즈 가산성을 내포하며, $CI > 1$ 은 화합물 A와 B 사이의 도스와이즈 길항작용을 내포한다. 플레이트 레이아웃 (layout)에서 각각의 고정된 농도의 화합물 A에 있어서, 50% 억제를 제공하는데 필요한 화합물 B의 농도 및 이를 성분 농도에 대한 조합 지수 CI 를 계산하였다. 유사한 계산을 각각의 고정된 농도의 화합물 B에 대해 반복하였다. 보고된 CI 는 모든 개별적 CI 에 대한 평균이다.

표 6

CI	도스와이즈-가산식 결과 (CalcuSvn 권장됨)
< 0.1	매우 강한 상승작용
0.1-0.3	강한 상승작용
0.3-0.7	상승작용
0.7-0.85	중간 상승작용
0.85-0.9	약한 상승작용
0.9-1.1	거의 가산적
1.1-1.2	약간 길항작용
1.2-1.45	중간 길항작용
1.45-3.3	길항작용
3.3-10	강한 길항작용
>10	매우 강한 길항작용

[0545]

[0546] 표 7에 보고된 데이타는 실시예 11의 화합물과 IFN α 의 조합물에 대해 3회 평가를 수행한 2번의 독립적인 연구, 및 실시예 11의 화합물과 리바비린의 조합물에 대해 3회 평가를 수행한 3번의 독립적인 연구이다.

표 7

실시예 11의 화합물과 조합된 화합물	CI	도스와이즈-가산식 결과
IFN α	0.98	거의 가산적
	1.09	거의 가산적
리바비린	1.11	약간 길항작용
	1.11	약간 길항작용
	1.23	중간 길항작용

[0548]

[0549] 상승작용 및 길항작용 크기는, 두 화합물이 상이한 표적에 대해 독립적으로 작용한다는 가정하의 블리스 독립 모델 (Bliss independence model)을 기반으로 한다. 블리스 독립 모델하의 예측된 분율 반응 fa_{AB} 세트를 fa_{AB}

$= fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ 로서 계산하고, 여기서 fa_A 및 fa_B 는 각각 d_A 및 d_B 양에서 화합물 A 및 B의 가능한 반응의 분율 예를 들어, 억제율%이며, fa_{AB} 는 양 ($d_A + d_B$)에서 화합물 A와 B의 조합물의 억제율%이다. 만약 $fa_{AB} > fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ 이면, 블리스 상승작용을 나타내는 것이며; 만약 $fa_{AB} < fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ 이면, 블리스 길장작용을 나타내는 것이다. 95% 상승작용/길장작용 크기는 블리스 독립 모델하의 fa_{AB} 의 예측에 대한 95% 신뢰 한계치와 관찰된 억제 사의의 편차의 합이다. MacSynergy II를 데이터 분석에 사용하였다.

표 8

MacSynergy II 상승작용/길장작용 크기 설명 @ 95% 신뢰도	
크기	크기 설명
<25	무의미한 상승작용/길장작용
25-50	적은 그러나 유의한 상승작용/길장작용
50-100	중간 상승작용/길장작용 - 아마도 생체내에서 중요할 수 있음
>100	강한 상승작용/길장작용 - 필시 생체내에서 중요할 확률이 높음
>1000	에러일 확률이 높음

[0551]

[0552] 표9에 기록된 데이터는 실시예 11의 화합물과 IFN α 의 조합물에 대해 3회 평가를 수행한 2번의 독립적인 연구 및 실시예 11의 화합물과 리바비린의 조합물에 대해 3회 평가를 수행한 3번의 독립적인 연구이다.

표 9

실시예 11의 화합물과 조합된 화합물	상승작용 크기	길장작용 크기	블리스 독립 분석 결과 상승작용	블리스 독립 분석 결과 길장작용
IFN α	21.72 54.6	-9.11 -4.14	무의함 중간	무의함 무의함
리바비린	55.1 17.63 77.24	-2.8 -0.17 0	중간 무의함 중간	무의함 무의함 무의함

[0554]

실시예 17: 실시예 11의 화합물과 대안적 HCV 치료제의 조합물에 대한 활성

[0556] 실시예 11의 화합물은 HCV 리플리콘 및 바이러스의 잠재적 억제제이다. 이는 유전자형 1a, 1b 및 2a (JFH-1) 리플리콘, 및 유전자형 2a 바이러스에서 피코몰 활성을 갖는다. HCV 폴리머라아제의 부위 II의 억제제 및 사이클로필린 억제제와 함께 작용하는 실시예 1의 화합물의 능력을 평가하였다. 세포 독성 또한 병행하여 평가하였다.

[0557] 본 연구에서, HCV 리플리콘 시스템을 사용하여, 실시예 11을 HCV 폴리머라아제의 부위 II 억제제 및 사이클로필린 억제제와 함께 시험하였다. 2개의 모델 - 도스-와이즈-가산식 및 블리스 독립 모델을 통해 데이터를 분석하였다. 도스-와이즈 가산식 모델에 의해 실시예 11/사이클로필린 억제제 조합물이 약간의 길장작용을 나타냄을 탐지하였으나, 실시예 11/부위 II HCV 폴리머라아제 억제제 조합물은 거의 가산적인 것으로 분석 결과 밝혀졌다. 블리스 독립 모델은 시험된 두 조합물에 대해 무의한 상승작용 및 무의한 길장작용을 탐지하였다. 이러한 데이터 세트로부터의 결론은 실시예 11은 시험한 화합물과 길장작용을 나타내지 않는다는 것이다. 세포 독성은 조합물 연구와 병행하여 평가하였다. 본 연구에서 시험한 조합물 어느 것도 감지가능한 독성을 나타내지 않았다.

화합물 플레이트 준비:

[0559] 각 화합물에 대한 출발 농도는 ET 리플리콘 검정에서 측정된 $\cong 4X EC_{50}$ 이다. 화합물 스톡을 400X 최종의 요망 되는 농도로 준비하였다. 제 1 화합물의 400X 스톡액의 $40 \mu L$ 를 96-웰 V-바닥 플레이트의 칼럼 2의 모든 8개 웰에 플레이팅하였다. 조합물 검정에서 시험한 제 2 화합물에 대한 별도의 플레이트를 동일한 방식으로 준비하였다. 화합물을 바이오멕 2000 (Biomek 2000 (Beckman Coulter))를 사용하여 DMSO중에 1:2 단계 희석하여 7-

포인트 용량 반응 플레이트를 만들었다. DMSO를 적합한 대조군 웰에 첨가하고, 140 μ L 검정 배지를 화합물 또는 DMSO를 함유하는 모든 웰에 첨가하였다. 제 2 화합물에 있어서, 모든 웰중의 물질을 수동의 멀티채널 피펫터로 새로운 96-웰 V-바닥 플레이트로 이동시키고, 트랜스포즈(transpose)시켜 7-포인트 용량 반응 곡선을 수직으로 만들었다.

[0560] 세포 제조 및 조합물 연구 설정:

신선한 ET 세포를 검정 전에 T225 플라스크에서 서브컨플루언트하게 유지시켰다. 배지를 플라스크로부터 흡출시키고, PBS로 2회 세척을 수행하였다. 베르센 (versene)과 10% 트립신 (0.25%)의 용액을 이용하여 세포를 분리하고, 5% FBS, GlutaMAXTM-1, 페니실린-스트렙토마이신 및 비-필수 아미노산이 보충된 DMEM (검정 배지)중에 재현탁시켰다. 세포를 풀링하고, 혈구계에서 계수하고, 1.5×10^4 세포/mL로 희석시켰다. 92 μ L의 검정 배지를 3개의 96-웰 백색 검정 플레이트 및 3개의 96-웰 흑색 검정 플레이트의 모든 웰에 첨가하였다. 제 1 및 제 2의 두 화합물 플레이트로부터의 4 μ L를, 바이오맥 FX (Beckman Coulter)를 사용하여 각각의 검정 플레이트에 첨가하였다. 그 후, 검정 플레이트를 3K rpm하에 10초 동안 간단하게 원심분리하였다. 100 μ L의 세포 혼탁액을 검정 배지가 수용된, 8개의 백그라운드 웰을 제외하고는 모든 검정 플레이트의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 통기성 밀봉 테이프로 덮고, 37°C 및 5% CO₂에서 약 48시간 동안 인큐베이션하였다.

[0562] 루시퍼라아제 및 세포독성 검정

배지를 검정 플레이트로부터 흡출하고, 100 μ L 실온 검정 배지를 각 웰에 첨가하였다. 그 후, 100 μ L Steady-GloTM 시약을 3개의 백색 검정 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 세포독성 평가를 위해, 100 μ L CellTiter-GloTM 시약을 3개의 흑색 검정 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉시키고, 600-700rpm에서 1분 동안 쉐이킹하고, 암실에서 30분 동안 인큐베이션한 후, 인비전 멀티라벨 리더 (PerkinElmer)에서 발광을 관독하였다.

[0564] 약물 및 재료:

[0565] 실시예 11의 화합물 및 (부위 II HCV 폴리머라아제 억제제) 및 (사이클로필린 억제제)를 분말 형태로 내부 화합물 컬렉션으로부터 얻었다. 방법란에 기술된 바와 같이 고형 화합물을 DMSO중에 용해시키고, 희석하였다.

[0566] 재료:

[0567] DMEM (Invitrogen #11965-092)

[0568] 우태 혈청 (FBS) (SAFC #12176C)

[0569] MEM 비필수 아미노산 (Invitrogen #1140-035)

[0570] 제네티신 (Geneticin) (Invitrogen #10131-027)

[0571] 페니실린-스트렙토마이신 (Invitrogen #25030-024)

[0572] GlutaMAXTM-1 (Invitrogen #35035-061)

[0573] 인산염 완충된 염수 (Invitrogen #14190)

[0574] 트립신 0.25% (Invitrogen #25200-056)

[0575] 베르센 (Invitrogen #15040-066)

[0576] Steady-GloTM 루시퍼라아제 검정 시스템 (Promega #E2550)

[0577] CellTiter-GloTM 발광 세포 생존력 검정 (Promega #G7573)

[0578] 96-웰 백색 검정 플레이트 (PerkinElmer #6005680)

[0579] 96-웰 흑색 검정 플레이트 (Corning #3904)

[0580] 96-웰 V-바닥 플레이트 (Corning #3357)

[0581] 통기성 밀봉 테이프 (Corning #3345)

[0582] TopSealTM-밀봉 필름 (PerkinElmer #6005185)

[0583] EC₅₀ 값의 계산

[0584] 도스-와이즈 가산식 모델은 단독의 또는 조합물중의 각 화합물에 대한 리플리콘 EC₅₀ 값의 추정을 요한다. EC₅₀, 즉 검정 반응의 50%를 억제하는데 필요한 화합물 농도는, 본원에서 화합물을 함유하지 않고 세포를 함유하는 웰과 세포를 함유하지 않는 웰의 평균 사이의 중간의 반응을 유도하는 농도로서 규정되었다. EC₅₀을 추정하기 위해, 모든 데이터 분석을 제곱근 (sqrt) 변환된 데이터 값으로 수행하였다. 비처리된 대조군 및 세포 비함유 대조군의 평균 sqrt 값을 사용하여, 각 조합에 있어서 sqrt 변환된 반응에 대해 3개의 복제 플레이트 각각에 대한 억제를 계산하였다. 곡선 피팅 및 EC₅₀ 추정을 수직 회석된 화합물의 각 실험 수준에서 수평 회석된 화합물에 대해 수행하고, 그 반대의 경우도 수행하였다. 각각의 경우, 4개-파라미터 힐 곡선 (하기 식 참조)을, XLfit5.1 (IDBS)를 사용한 3개의 복제 플레이트의 억제 데이터에 대해 피팅시키고, EC₅₀을 피팅된 곡선으로부터 추정하였다:

$$y = a + [(b-a)/(1+(x/c)^d)]$$

[0586] 상기 식에서, y = sqrt-변환된 데이터의 반응 즉, 억제, a = 하위 점근선 즉, 최소 반응 (즉, 비억제), b = 상위 점근선 즉, 최대 반응, x = 화합물 농도, c = EC₅₀, 즉 상위 점근선과 하위 점근선 즉, b와 a 사이의 중간의 반응을 유도하는 농도, 및 d = 힐 계수. 일부 경우에, 벗어난 것으로 보이는 데이터 지점은 수동으로 제외시켰으며, 곡선을 재 피팅시켰다.

[0587] 조합 지수 계산:

[0588] 조합 지수 CI는 도스와이즈-가산식 모델에 기초한다. 50% 억제에서, 이는 $CI = (d_A/EC_{50A}) + (d_B/EC_{50B})$ 으로서 계산되며, 여기서, EC_{50A} 및 EC_{50B}는 각각의 단독 화합물이 50% 억제를 유도하는 화합물 A 및 B의 농도이며, (d_A, d_B)는 50% 억제율을 산출하는 혼합물중의 각 화합물의 농도이다. EC₅₀ 값의 계산은 섹션 0에 기술되어 있다. CI는 2개의 화합물 A 및 B의 상호작용의 유형 및 양을 측정한다. $CI < 1$ 은 화합물 A와 B 사이의 도스와이즈 상승작용을 내포하며, $CI = 1$ 은 도스-와이즈 가산성을 내포하며, $CI > 1$ 은 화합물 A와 B 사이의 도스와이즈 길항작용을 내포한다. 플레이트 레이아웃에서 각각의 고정된 농도의 화합물 A에 있어서, 본 발명자들은 50% 억제를 제공하는데 필요한 화합물 B의 농도를 계산하고, 이를 성분 농도에 대한 조합 지수 CI를 계산하였다. 유사한 계산을 각각의 고정된 농도의 화합물 B에 대해 반복하였다. 본원에서 보고된 숫자 CI은 모든 개별적 CI에 대한 평균이다. 하기 표는 계산된 C1의 가산식 결과를 나타낸다.

CI	도스와이즈-가산식 결과 (CalcuSvn 결과됨)
< 0.1	매우 강한 상승작용
0.1-0.3	강한 상승작용
0.3-0.7	상승작용
0.7-0.85	중간 상승작용
0.85-0.9	약한 상승작용
0.9-1.1	거의 가산적
1.1-1.2	약간 길항작용
1.2-1.45	중간 길항작용
1.45-3.3	길항작용
3.3-10	강한 길항작용
>10	매우 강한 길항작용

[0589]

상승작용/길항작용 크기에 대한 계산 (블리스 독립 모델):

[0591]

상승작용 및 길항작용 크기는, 두 화합물이 상이한 표적에 대해 독립적으로 작용한다는 가정하의 블리스 독립 모델을 기반으로 한다. 블리스 독립 모델하의 예측된 분율 반응 fa_{AB} 세트를 $fa_{AB} = fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ 로서 계산하고, 여기서 fa_A 및 fa_B 는 각각 d_A 및 d_B 양의 화합물 A 및 B의 가능한 반응의 분율 예를 들어, 억제율%이며, fa_{AB} 는 양 (d_A+d_B)에서 화합물 A와 B의 조합물의 억제율%이다. 만약 $fa_{AB} > fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ 이면, 블리스 상승작용을 나타내는 것이며; 만약 $fa_{AB} < fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ 이면, 블리스 길항작용을 나타내는 것이다. 95% 상승작용/길항작용 크기는 블리스 독립 모델하의 fa_{AB} 의 예측에 대한 95% 신뢰 한계치와 관찰된 억제 사의의 편차의 합이다. 하기 표는 블리스 독립 분석의 결과에 대한 크기 및 상응하는 크기 설명을 나타낸다. MacSynergy II를 데이터 분석에 사용하였다.

MacSynergy II 상승작용/길항작용 크기 설명 @ 95% 신뢰도	
크기	크기 설명
<25	무의미한 상승작용/길항작용
25-50	적은 그러나 유의한 상승작용/길항작용
50-100	중간 상승작용/길항작용 - 아마도 생체내에서 중요할 수 있음
>100	강한 상승작용/길항작용 - 생체내에서 중요할 확률이 높음
>1000	매우 강한 확률이 높음

[0592]

조합물 독성에 대한 계산:

[0594]

조합물 독성 연구에 있어서, 다양한 농도의 조합물 및 단독 화합물 각각의 용량 반응에 대해 동일한 체크판 패턴 레이아웃을 이용하였다. 조합물중 각 화합물의 모든 농도에서, 평균 억제율을 제 2 화합물의 적합한 농도와 비교하여 계산하고 그래프화시켰다.

[0595]

도스와이즈-가산식 모델을 이용하여 분석된 실시예 11과 부위 II HCV 폴리머라아제 억제제 또는 사이클로필린 억제제와의 조합물

[0596]

부위 II HCV 폴리머라아제 억제제 또는 사이클로필린 억제제와 조합된 실시예 11의 도스와이즈-가산식 분석 결과는 표 11에 기록되어 있다.

[0597]

블리스 독립 모델을 이용하여 분석된 실시예 11과 부위 II HCV 폴리머라아제 억제제 또는 사이클로필린 억제제

와의 조합물

- [0598] 부위 II HCV 폴리머라아제 억제제 또는 사이클로필린 억제제와 조합된 실시예 11의 블리스 독립 분석 결과는 표 12에 기록되어 있다. MacSynergy II를 사용하여 블리스 독립 분석을 수행하였다.
- [0599] 실시예 11과 부위 II HCV 폴리머라아제 억제제의 조합물 독성
- [0600] 실시예 11과 부위 II HCV 폴리머라아제 억제제의 조합물 독성 검정 결과는 도 1 및 도 2에 도시되어 있다.
- [0601] 실시예 11과 사이클로필린 억제제의 조합물 독성
- [0602] 실시예 11과 사이클로필린 억제제의 조합물 독성의 결과는 도 3 및 도 4에 도시되어 있다.
- [0603] 수행된 시험관내 조합물 연구는, 실시예 11이 HCV 폴리머라아제의 부위 II 의 억제제 또는 사이클로필린 억제제 와의 HCV 조합 요법에 대한 우수한 후보임을 입증한다.
- [0604] 도스와이즈-가산식 모델을 이용한 분석은 실시예 11이 부위 II HCV 폴리머라아제 억제제와 조합되는 경우 거의 가산적이었음을 보여주었다. 또한, 데이터 분석은 MacSynergy II 프로그램을 통한 블리스 독립 모델을 이용하여 수행하였으며, 부위 II HCV 폴리머라아제 억제제와 실시예 11의 조합은 무의한 상승작용 및 무의한 길항작용을 유도하였다. 두 분석 방법은, 실시예 11과 부위 II HCV 폴리머라아제 억제제 간에 길항작용이 발생하지 않음에 동의한다.
- [0605] 사이클로필린 억제제와의 실시예 11 조합물에 있어서, 도스와이즈-가산식 모델을 이용한 분석 결과 약간의 길항작용이 나타났다. 그러나, MacSynergy II 프로그램을 통한 블리스 독립 모델은, 실시예 11과 사이클로필린 억제제 조합물이 무의한 상승작용 및 무의한 길항작용을 보이는 것으로 결론내려졌다. 데이터 분석 방법은 다양하며, 이들은 동일한 결과에 도달하지 않았다.
- [0606] 어느 모델이 생체내 결과에 대하여 가장 우수하게 예측되는지에 대한 일반적인 합의점은 없으나, 본 발명자들은, 두 모델이, 시험한 화합물과 실시예 11 사이의 유의한 길항작용이 존재하지 않는다는 일반적인 합의점에 도달한 것으로 간주한다. 길항작용이 사이클로필린 조합물에 대해 도스와이즈-가산식 분석으로 검출되었으나, 이는 '약간 (slight)'으로서 분류되며, 이러한 해석은 동일한 데이터 세트에 대한 블리스 독립 분석에 의해서는 지지되지도 않는다. 종전 연구에서, 본 발명자들이 HCV 뉴클레오시드 억제제를 리바비린과 함께 투여하는 경우, 두 분석 방법은 길항작용 또는 강한 길항작용을 검출하였으며, 이는 길항작용이 본 발명자들의 방법에 의해 검출될 수 있음을 입증한다.
- [0607] 조합물 독성 연구는, 실시예 11이 본 연구에서 시험한 두 화합물중 어느 하나와 투여되는 경우 세포독성을 띠지 않음을 입증한다. 두 조합물에 있어서, 최대 독성은 시험한 가장 높은 농도에서 5-10%이었다. 이는 실시예 11이 그 자체와 조합되는 경우 관찰된 독성에 필적하다. 본 발명자들은 이러한 소량의 명백한 독성은 플레이트 레이아웃의 인공적 요인 (artifact)일 수 있음을 가정하였다. 이러한 의문을 해소하기 위해 많은 실험을 수행한 후, 본 발명자들은 본 발명자들이 실제로 플레이트 효과를 관찰하였으며, 대부분의 조합에서 관찰된 소량의 독성은 실험 시스템의 인공적 요인인 것으로 결론내렸다.
- [0608] 이러한 연구 및 종전 연구로부터 본 발명자들은 실시예 11이 HCV 조합 치료법에 있어서 우수한 후보이며, 이러한 제제의 관찰된 결과는 독성으로 인한 것이 아니라고 결론내렸다.
- [0609] 표 11
- [0610] 도스와이즈-가산식 모델을 사용하여 분석한, HCV 폴리머라아제의 부위 II 억제제 또는 사이클로필린 억제제와 실시예 11의 조합물

실시예 11과 조합된 화합물	CI	도스와이즈-가산식 결과
NS5B 폴리머라아제 부위 II 억제제	1.08 1.06	거의 가산적 거의 가산적
사이클로필린 억제제	1.16 1.13	약간 길항작용 약간 길항작용

[0611]

[0612] 표 12. 블리스 독립 모델을 사용하여 분석된, HCV 폴리머라아제의 부위 II 억제제 또는 사이클로필린 억제제와 실시예 11의 조합물

실시예 11과 조합된 화합물	상승작용 크기	길항작용 크기	블리스 독립 분석 결과 상승작용	블리스 독립 분분석 결과 길항작용
NS5B 폴리머라아제 부위 II 억제제	5.27 18.11	0 -8.08	무의함 무의함	무의함 무의함
사이클로필린 억제제	24.81 17.1	-5.78 -2.63	무의함 무의함	무의함 무의함

[0613]

[0614] 실시예 18: 조합물 활성

[0615] 실시예 11은 HCV 리플리콘 및 바이러스의 잠재적인 억제제이다. 이는 유전자형 1a, 1b 및 2a (JFH-1) 리플리콘과 유전자형 2a 바이러스에서 피코몰 활성을 갖는다. 이는 인상적인 활성을 갖지만, HCV의 높은 변이율은 단독 요법 동안 바이러스 내성의 급속한 출현을 초래한다 [Sarrazin, 2010]. 따라서, 실시예 11은 인터페론 a 및 리바비린 (SOC), 다른 직접 활성 항바이러스제 (DAA), 또는 다른 DAA와 SOC의 조합물과 조합되어 사용될 수 있다.

[0616] 실시예 11을 대표적인 프로테아제, 폴리머라아제, 리플리카아제, 및 NS4B 뿐만 아니라 사이클로스포린 A, 인터페론 a 및 리바비린과 함께 HCV 리플리콘 시스템을 사용하여 테스트하였다. 데이터는 2개의 모델 - 도스와이즈-가산식 및 블리스 독립 모델을 통해 분석하였다. 도스-와이즈 가산식 모델은, 하나의 실시예 11/리바비린 조합물 및 두개 모두의 실시예 11/NS4B 억제제 조합물이 약간의 길항작용을 나타냄을 탐지하였으나, 분석 결과 다른 시험한 조합물 모두는 거의 가산적이거나 중간의 상승작용을 갖는 것으로 나타났다. 블리스-독립 모델은 조합물 모두가 강한 상승작용을 탐지하였다. 도스-와이즈 가산식에 의해 확인된 길항작용은 블리스 독립 분석에 의해서는 뒷받침되지 않으며, '약간의 길항작용'으로서 분류되었다. 길항작용이 검출될 수 있음을 입증하기 위해 대조군 실험을 수행하였다. 리바비린을 HCV 뉴클레오시드 억제제와 조합하고, 도스-와이즈 가산식 모델을 사용하여 데이터를 분석한 결과, 조합물이 길항작용을 나타내는 반면, 블리스 독립 모델은 강항 길항작용을 탐지하였으며, 이는 길항작용이 블리스 독립 모델을 통한 검정을 이용하여서도 검출될 수 있음을 입증한다. 이러한 데이터 세트로부터의 결론은 실시예 11은 어떠한 시험된 화합물과도 길항작용을 띠지 않는다는 것이다.

[0617] 유전자형 1b 리플리콘 세포 - ET 세포

[0618] 이 후부터는 ET 세포로서 청한 유전자형 1b 리플리콘 세포를 ReBLikon GmbH (Mainz, Germany)로부터 허가받았다 [Lohmann, 2003]. 세포는 적응된 con-1 NS3-5B 비시스템 서브게놈 리플리콘을 지닌다. 신선한 세포를 서브 컨플루언트 배양으로서 gluta-max, 페니실린-스트렙토마이신 및 비필수 아미노산이 보충된, 10% FBS를 함유하는 DMEM (완전 배지)에 유지시키고, 1주에 2회 1:4-1:6으로 나누었다.

[0619] 실험 프로토콜(들)

[0620] 화합물 플레이트 준비

[0621] 각 화합물에 대한 출발 농도는 ET 리플리콘 검정에서 측정된 $\approx 4X EC_{50}$ 이다. 화합물 스톡을 400X 최종의 요망되

는 농도로 준비하였다. 제 1 화합물의 400X 스톡액의 40 μ L를 96-웰 V-바닥 플레이트의 칼럼 2의 모든 8개 웰에 풀레이팅하였다. 조합물 검정에서 시험한 제 2 화합물에 대한 별도의 플레이트를 동일한 방식으로 준비하였다. 화합물을 바이오멕 2000를 사용하여 DMSO중에 1:2 단계 희석하여 7-포인트 용량 반응 플레이트를 만들었다. DMSO를 적합한 대조군 웰에 첨가하고, 140 μ L 검정 배지를 화합물 또는 DMSO를 함유하는 모든 웰에 첨가하였다. 제 2 화합물에 있어서, 모든 웰중의 물질을 수동의 멀티채널 피펫터로 새로운 96-웰 V-바닥 플레이트로 이동시키고, 트랜스포즈시켜 7-포인트 용량 반응 곡선을 수직으로 만들었다.

[0622] 세포 제조 및 조합물 연구 설정:

[0623] 신선한 ET 세포를 검정 전에 T225 플라스크에서 서브컨플루언트하게 유지시켰다. 배지를 플라스크로부터 흡출시키고, PBS로 2회 세척을 수행하였다. 세포를 트립신화시키고, gluta-max, 페니실린-스트렙토마이신 및 비-필수 아미노산이 보충된, 5% FBS를 함유하는 배지 (검정 배지)중에 재현탁시켰다. 그 후, 세포를 풀링하고, 혈구계에서 계수하고, 2×10^5 세포/mL로 희석시켰다. 92 μ L의 재현탁된 세포를 3개의 96-웰 검정 플레이트의 모든 웰에 첨가하고, 그 후, 제 1 및 제 2의 두 화합물 플레이트로부터의 4 μ L를, 바이오멕 FX를 사용하여 각각의 검정 플레이트에 첨가하였다. 그 후, 검정 플레이트를 3K rpm하에 10초 동안 간단하게 원심분리하였다. 그 후, 플레이트를 37°C 및 5% CO₂에서 약 48시간 동안 인큐베이션하였다.

[0624] 루시퍼라아제 검정

[0625] 배지를 검정 플레이트로부터 흡출하고, 100 μ L 실온 세포 배양 배지를 각 웰에 첨가하였다. 그 후, 100 μ L Steady-Glo 시약을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 밀봉시키고, 600-700rpm에서 1분 동안 쉐이킹한 후, 암실에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 인비전 멀티라벨 리더에서 발광을 측정하였다.

[0626] 약물 및 재료

[0627] 약물

[0628] 실시예 11을 분말 형태로 내부 화합물 컬렉션으로부터 얻었다. 인터페론 α (IFN α), 리바비린 및 사이클로스포린 A를 시그마로부터 구입하였다. 모든 다른 억제제를 고형물로서 내부 화합물 컬렉션으로부터 얻었다. IFN α 를 제외한 고형 화합물을 DMSO중에 용해시키고, 방법란에 기술된 바와 같이 희석하였다. IFN α 를 BSA가 보충된 PBS중에 용해시키고, 분취하고, -80°C에서 저장한 후, 실험 당일에 희석하였다.

[0629] 재료:

[0630] DMEM (Gibco #12430; Invitrogen #31053-028)

[0631] 우태 혈청 (FBS) (SAFC #12176C)

[0632] MEM 비필수 아미노산 (Invitrogen #1140-035)

[0633] 페니실린-스트렙토마이신 (Invitrogen #25030-024)

[0634] Glutamax (Invitrogen #35035-061)

[0635] 인산염 완충된 염수 (Invitrogen #14190)

[0636] 트립신 0.25% (Invitrogen #25200-056)

[0637] 베르센 (Invitrogen #15040-066)

[0638] Steady-Glo 시약 (Promega #E2548)

[0639] 퍼킨 엘머 96 웰 검정 플레이트 (Perkin Elmer #6005680)

[0640] 96-웰 V-바닥 트레이 (Costar #3357)

[0641] 인터페론 α 인간 A/D (Sigma #14401)

[0642] 리바비론 (Sigma #R9644)

[0643] 사이클로스포린 A (Sigma #C3662)

[0644] 소혈청 알부민 (Sigma #A7906)

[0645] **데이터 분석**

[0646] **EC₅₀ 값 계산**

[0647] 도스-와이즈 가산식 모델은 단독의 또는 조합물중의 각 화합물에 대한 리플리콘 EC₅₀ 값의 추정을 요한다. EC₅₀, 즉, 검정 반응의 50%를 억제하는데 필요한 화합물의 농도는, 본원에서 화합물을 함유하지 않고 세포를 함유하는 웰과 세포를 함유하지 않는 웰의 평균 사이의 중간의 반응을 유도하는 농도로서 규정되었다. EC₅₀을 추정하기 위해, 모든 데이터 분석을 제곱근 (sqrt) 변환된 데이터 값으로 수행하였다. 비처리된 대조군 및 세포 비함유 대조군의 평균 sqrt 값을 사용하여, 각 조합에 있어서 sqrt 변환된 반응에 대해 3개의 복제 플레이트 각각에 대한 억제를 계산하였다. 곡선 피팅 및 EC₅₀ 추정을 수직 희석된 화합물의 각 실험 수준에서 수평 희석된 화합물에 대해 수행하고, 그 반대의 경우도 수행하였다. 각각의 경우, 4개-파라미터 힐 곡선 (하기 식 참조)을, XLfit5.1 (IDBS)를 사용한 3개의 복제 플레이트의 억제 데이터에 대해 피팅시키고, EC₅₀을 피팅된 곡선으로부터 추정하였다:

$$y = a + [(b-a)/(1+(x/c)^d)]$$

[0649] 상기 식에서, y = sqrt-변환된 데이터의 반응 즉, 억제, a = 하위 점근선 즉, 최소 반응 (즉, 비억제), b = 상위 점근선 즉, 최대 반응, x = 화합물 농도, c = EC₅₀, 즉 상위 점근선과 하위 점근선 즉, b 와 a 사이의 중간의 반응을 유도하는 농도, 및 d = 힐 계수. 일부 경우에, 벗어난 것으로 보이는 데이터 지점을 수동으로 제외시켰으며, 곡선을 재 피팅시켰다.

[0650] **조합 지수 계산**

[0651] 조합 지수 CI는 도스와이즈-가산식 모델에 기초한다. 50% 억제율에서, 이는 $CI = (d_A/EC_{50A}) + (d_B/EC_{50B})$ 으로서 계산되며, 여기서, EC_{50A} 및 EC_{50B}는 각각의 단독 화합물이 50% 억제를 유도하는 화합물 A 및 B의 농도이며, (d_A, d_B)는 50% 억제를 산출하는 혼합물중의 각 화합물의 농도이다. EC₅₀ 값의 계산은 섹션 3.4.2.에 기술되어 있다. CI는 2개의 화합물 A 및 B의 상호작용의 유형 및 양을 측정한다. $CI < 1$ 은 화합물 A와 B 사이의 도스와이즈 상승작용을 내포하며, $CI = 1$ 은 도스-와이즈 가산성을 내포하며, $CI > 1$ 은 화합물 A와 B 사이의 도스와이즈 길항작용을 내포한다. 플레이트 배치에서 각각의 고정된 농도의 화합물 A에 있어서, 본 발명자들은 50% 억제를 제공하는데 필요한 화합물 B의 농도를 계산하고, 이를 성분 농도에 대한 조합 지수 CI를 계산하였다. 유사한 계산을 각각의 고정된 농도의 화합물 B에 대해 반복하였다. 본원에서 보고된 숫자 CI은 모든 개별적 CI에 대한 평균이다. 하기 표는 계산된 CI의 가산 결과를 나타낸다.

CI	도스와이즈-가산식 결과 (CalcuSvn 결과됨)
< 0.1	매우 강한 상승작용
0.1-0.3	강한 상승작용
0.3-0.7	상승작용
0.7-0.85	중간 상승작용
0.85-0.9	약한 상승작용
0.9-1.1	거의 가산적
1.1-1.2	약간 길항작용
1.2-1.45	중간 길항작용
1.45-3.3	길항작용
3.3-10	강한 길항작용
>10	매우 강한 길항작용

[0652]

상승작용/길항작용 크기에 대한 계산 (블리스 독립 모델)

상승작용 및 길항작용 크기는, 두 화합물이 상이한 표적에 대해 독립적으로 작용한다는 가정하의 블리스 독립 모델을 기반으로 한다. 블리스 독립 모델하의 예측된 분율 반응 fa_{AB} 세트를 $fa_{AB} = fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ 로서 계산하고, 여기서 fa_A 및 fa_B 는 각각 d_A 및 d_B 양의 화합물 A 및 B의 가능한 반응의 분율 예를 들어, 억제율%이며, fa_{AB} 는 양 (d_A+d_B)에서 화합물 A와 B의 조합물의 억제율%이다. 만약 $fa_{AB} > fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ 이면, 블리스 상승작용을 나타내는 것이며; 만약 $fa_{AB} < fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ 이면, 블리스 길항작용을 나타내는 것이다. 95% 상승작용/길항작용 크기는 블리스 독립 모델하의 fa_{AB} 의 예측에 대한 95% 신뢰 한계치와 관찰된 억제 사의의 편차의 합이다. 하기 표는 블리스 독립 분석의 결과에 대한 크기 및 상응하는 크기 설명을 나타낸다. MacSynergy II를 데이터 분석에 사용하였다.

MacSynergy II 상승작용/길항작용 크기 설명 @ 95% 신뢰도	
크기	크기 설명
<25	무의미한 상승작용/길항작용
25-50	적은 그러나 유의한 상승작용/길항작용
50-100	중간 상승작용/길항작용 - 아마도 생체내에서 중요할 수 있음
>100	강한 상승작용/길항작용 - 생체내에서 중요할 확률이 높음
>1000	에러일 확률이 높음

[0655]

결과

도스와이즈-가산식 모델을 이용하여 분석된 실시예 11과 $IFN\alpha$ 또는 리바비린 (SOC)의 조합물

IFN α 또는 리바비린과 조합된 실시예 11의 도스와이즈-가산식 분석 결과는 표 13에 기록되어 있다.

도스와이즈-가산식 모델을 이용하여 분석된 실시예 11과 DAA의 조합물

실시예 11 자체 또는 기타 DAA와 조합된 실시예 11의 도스와이즈-가산식 분석 결과는 표 14에 기록되어 있다.

블리스 독립 모델을 이용하여 분석된 실시예 11과 $IFN\alpha$ 또는 리바비린 (SOC)의 조합물

IFN α 또는 리바비린과 조합된 실시예 11의 블리스 독립 분석 결과는 표 15에 기록되어 있다. MacSynergy II를 사용하여 블리스 독립 분석을 수행하였다.

[0663] **블리스 독립 모델을 이용하여 분석된 실시예 11과 기타 DAA의 조합물**

실시예 11 자체 또는 기타 DAA와 조합된 실시예 11의 블리스 독립 분석 결과는 표 16에 기록되어 있다. MacSynergy II를 사용하여 블리스 독립 분석을 수행하였다.

[0665] **도스와이즈-가산식 모델에 의해 분석된 길항작용 대조군**

리바비린과 조합된 HCV 뉴클레오시드 억제제의 도스와이즈-가산식 모델의 결과는 표 17에 기록되어 있다.

[0667] **블리스 독립 모델에 의해 분석된 길항작용 대조군**

리바비린과 조합된 HCV 뉴클레오시드 억제제의 블리스 독립 모델의 결과는 표 18에 기록되어 있다. MacSynergy II를 사용하여 블리스 독립 분석을 수행하였다.

수행된 시험관내 조합물 연구는, 실시예 11이 SOC, 다른 부류의 DAA, 또는 SOC과 기타 DAA의 조합물과의 HDV 조합 요법에 대한 우수한 후보임을 입증한다.

도스-와이즈 가산식 모델을 이용한 분석은, 실시예 11이 IFN α , 사이클로스포린 A, NS3 프로테아제 억제제, 리플리카아제 억제제, 2개의 HCV 뉴클레오시드 억제제, 및 NS5B 폴리미라아제의 알로스테릭 부위 1, 3 및 4를 표적으로 하는 억제제 뿐만 아니라 그 자체와 조합되는 경우 거의 가산적이거나 중간의 상승작용을 나타냄을 보여주었다. 리바비린과 실시예 11의 조합물에 대해 2번의 독립적인 시간에서 3회 수행하였으며 - 한번은 약간의 길항작용 분석을 유도하며, 한번은 거의 가산적인 결과를 유도하였다. 또한, 실시예 11과 NS4B 억제제의 조합물에 대해 2번의 독립적인 시간에 수행하였으며, 약간의 길항작용의 결과를 제공하였다. 또한, MacSynergy II 프로그램을 통해 블리스 독립 모델을 이용하여 데이터 분석을 수행하였다. 시험한 모든 조합물에서, 조합물은 강한 상승작용 및 무의한 길항작용을 유도하였다.

데이터 분석 방법은 다양하며, 이들이 동일한 결과에 도달하지 않았다. 실시예 11이 INF α , 사이클로스포린 A, 프로테아제 억제제, 2개의 뉴클레오시드 억제제 및 NS5B 알로스테릭 억제제 뿐만 아니라 그 자체와 조합되는 경우, 블리스 독립 모델은 시험한 모든 조합물에 대해 강한 상승작용을 보여주었으나, 도스와이즈 가산식 모델은 동일한 데이터 세트로부터 거의 가산적이거나 중간의 상승작용을 나타내는 것을 발견하였다. 또한, 도스와이즈 가산식 모델은, 리바비린이 투여되는 경우 약간의 길항작용을 1회 탐지하였으며, NS4B 억제제가 실시예 11과 조합되어 사용되는 경우 2회 탐지하였다.

어느 모델이 생체내 결과에 대하여 가장 우수하게 예측되는지에 대한 일반적인 합의점은 없으나, 본 발명자들은 시험한 화합물과 실시예 11 사이에 길항작용이 존재하지 않는다는 일반적인 합의점에 도달한 것으로 간주한다. NS4B 조합물 및 하나의 리바비린 조합물에 대한 도스-와이즈-가산식 분석으로 약간의 길항작용이 검출되었으나, 이는 '약간'으로서 분류되며, 이러한 해석은 동일한 데이터 세트에 대한 블리스-독립 분석에 의해서는 지지되지도 않았다. 본 발명자들이 HCV 뉴클레오시드 억제제를 리바비린과 함께 투여하는 경우, 두 분석 방법은 길항작용 또는 강한 길항작용을 검출하였으며, 이는 길항작용이 본 발명자들의 방법에 의해 검출될 수 있음을 입증한다. 본 발명자들은 이러한 연구로부터, 실시예 11이 HCV 조합 요법에 대한 우수한 후보인 것으로 결론내린다.

[0673] **표 13 도스와이즈- 가산식 모델을 사용하여 분석된 실시예 11과 IFN α 또는 리바비린 (SOC)의 조합물**

실시예 11과 조합되는 화합물	CI	도스와이즈-가산식 결과
IFN α	0.99	거의 가산적
리바비린	1.12 1.01	약간 길항작용 거의 가산적

[0674]

[0675]

표 14 도스와이즈-가산식 모델을 사용하여 분석된 실시예 11과 기타 DAA의 조합물

실시예 11과 조합 되는 DAA	CI	도스와이즈-가산식 결과
프로테아제	1.02	거의 가산적
NS4B	1.11	약간 길항작용
	1.16	약간 길항작용
실시예 11	0.9	거의 가산적
HCV	1.01	거의 가산적
뉴클레오시드-1		
HCV	0.98	거의 가산적
뉴클레오시드-2		
NS5B 폴리머라아제 부위 I	0.92	거의 가산적
NS5B 폴리머라아제 부위 III	0.81	중간의 상승작용
NS5B 폴리머라아제 부위 IV	1.01	거의 가산적
리플리카아제	0.94	거의 가산적
	0.94	거의 가산적
사이클로스포린 A	1.01	거의 가산적

[0676]

표 15 블리스 독립 모델에 의해 분석된 실시예 11과 IFN α 또는 리바비린 (SOC)의 조합물

실시예 11과 조합되는 화합 물	상승작용 크기	길항작용 크 기	블리스 독립 분석 결 과 상승작용	블리스 독립 분석 결과 길항작용
IFN α	172.88	-3.03	강한 상승작용	무의한 길항작용
리바비린	102.28 256.71	0 0	강한 상승작용 강한 상승작용	무의한 길항작용 무의한 길항작용

[0678]

표 16 블리스 독립 모델에 의해 분석된 실시예 11과 기타 DAA의 조합물

실시예 11과 조합된 DAA	상승작용 크기	길항작용 크 기	블리스 독립 분석 결과 상승작용	블리스 독립 분석 결과 길항작용
프로테아제	110.6	-14.68	강한 상승작용	무의한 길항작용
NS4B	121.49 196.46	-1.49 -0.5	강한 상승작용 강한 상승작용	무의한 길항작용 무의한 길항작용
GSK2335805A	289.03	-4.36	강한 상승작용	무의한 길항작용
뉴클레오시드- 1	151.59	-6.03	강한 상승작용	무의한 길항작용
뉴클레오시드- 2	219.71	-2.01	강한 상승작용	무의한 길항작용
NS5B 폴리머라 아제 부위 I	273.73	0	강한 상승작용	무의한 길항작용
NS5B 폴리머라 아제 부위 III	214.65	-0.5	강한 상승작용	무의한 길항작용
NS5B 폴리머라 아제 부위 IV	103.92	-3.57	강한 상승작용	무의한 길항작용
리플리카아제	443.54 245.05	0 0	강한 상승작용 강한 상승작용	무의한 길항작용 무의한 길항작용
사이클로스포 린 A	233.68	-1.34	강한 상승작용	무의한 길항작용

[0680]

[0681] 표 17 도스-와이즈 가산식 모델에 의해 분석된 길항작용 대조군

조합 화합물	CI	도스와이즈-가산식 결과
HCV 뉴클레오시드 억 제제 + 리바비린	2.77	길항작용

[0682]

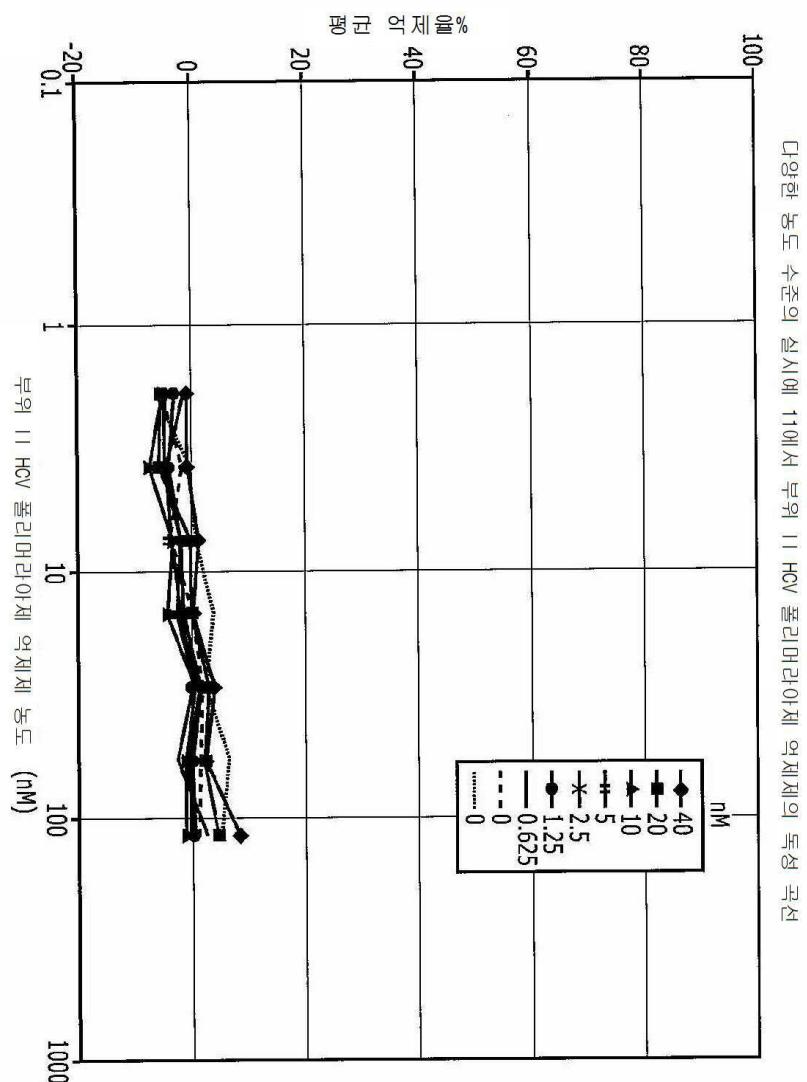
[0683] 표 18 블리스 독립 모델에 의해 분석된 길항작용 대조군

조합 화합물	상승작용 크기	길항작용 크 기	블리스 독립 분석 결 과 상승작용	블리스 독립 분석 결과 길항작용
HCV 뉴클레오 시드 억제제 + 리바비린	0	-394.2	무의한 상승작용	강한 길항작용

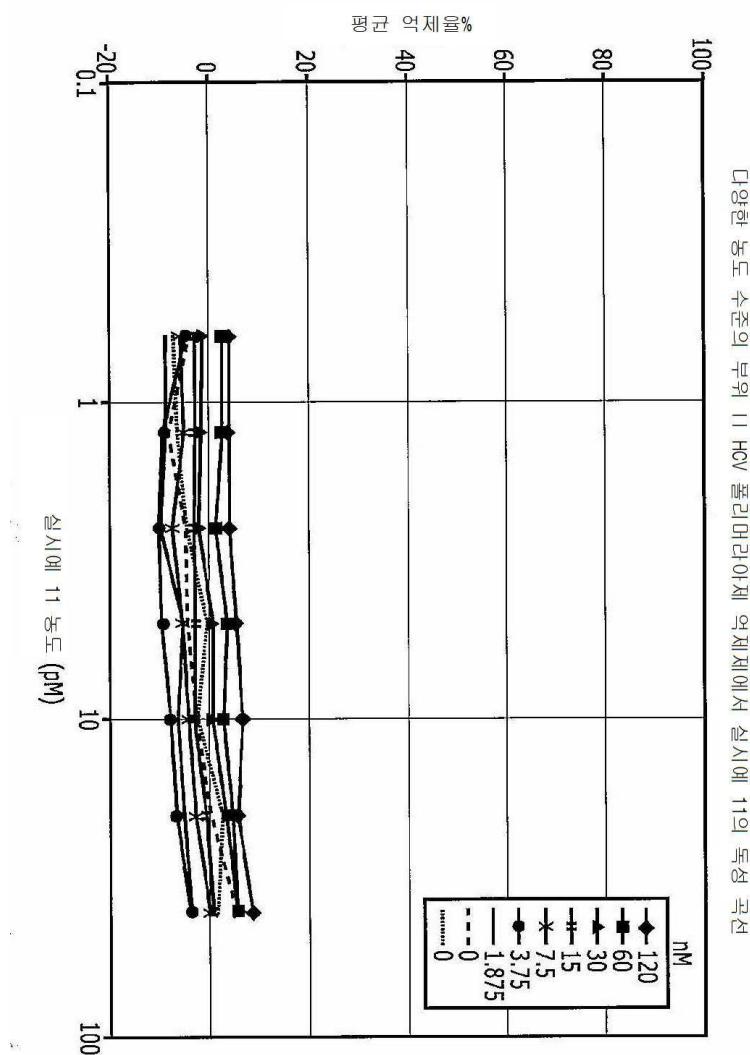
[0684]

도면

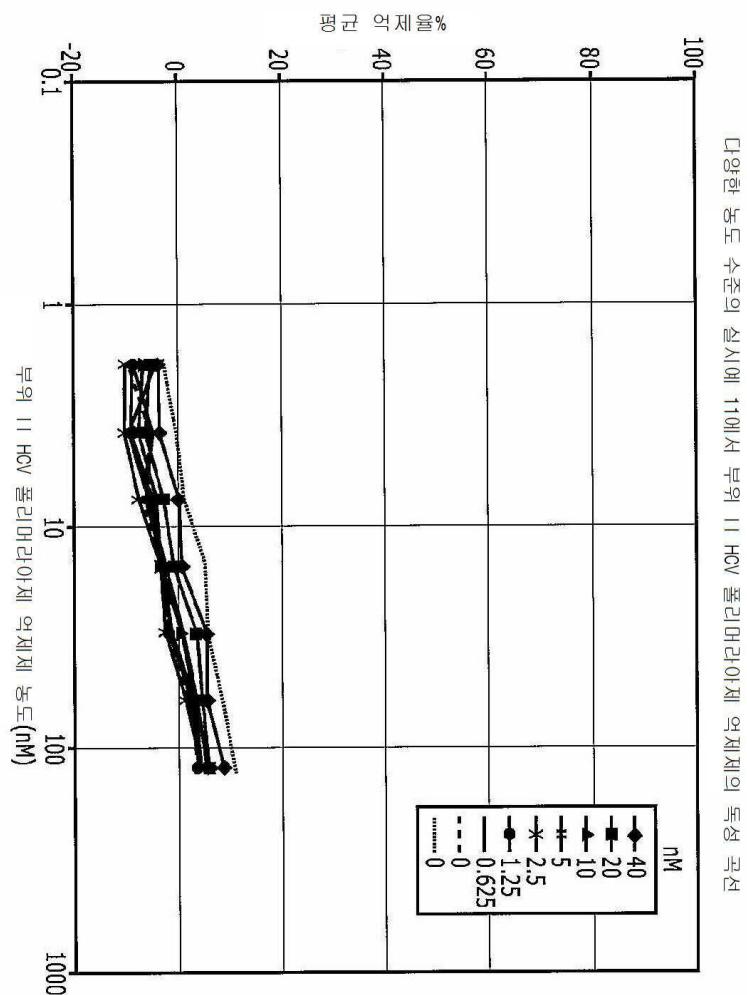
도면1



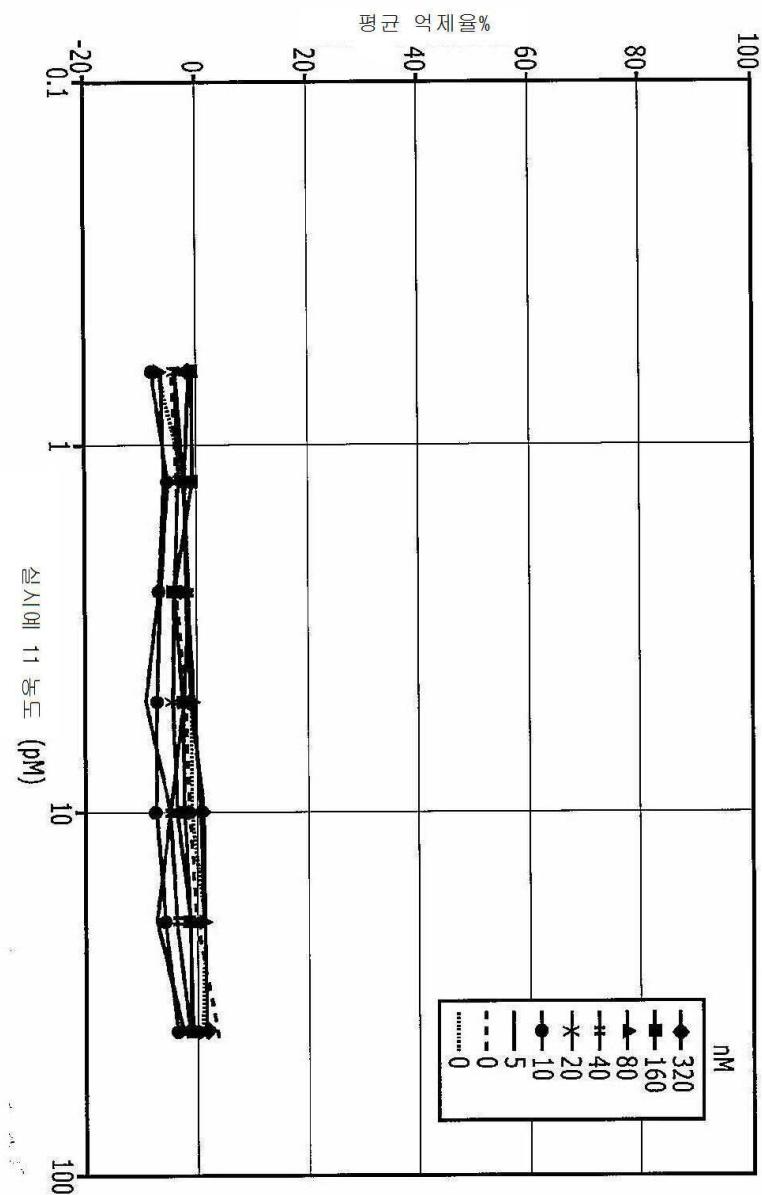
도면2a



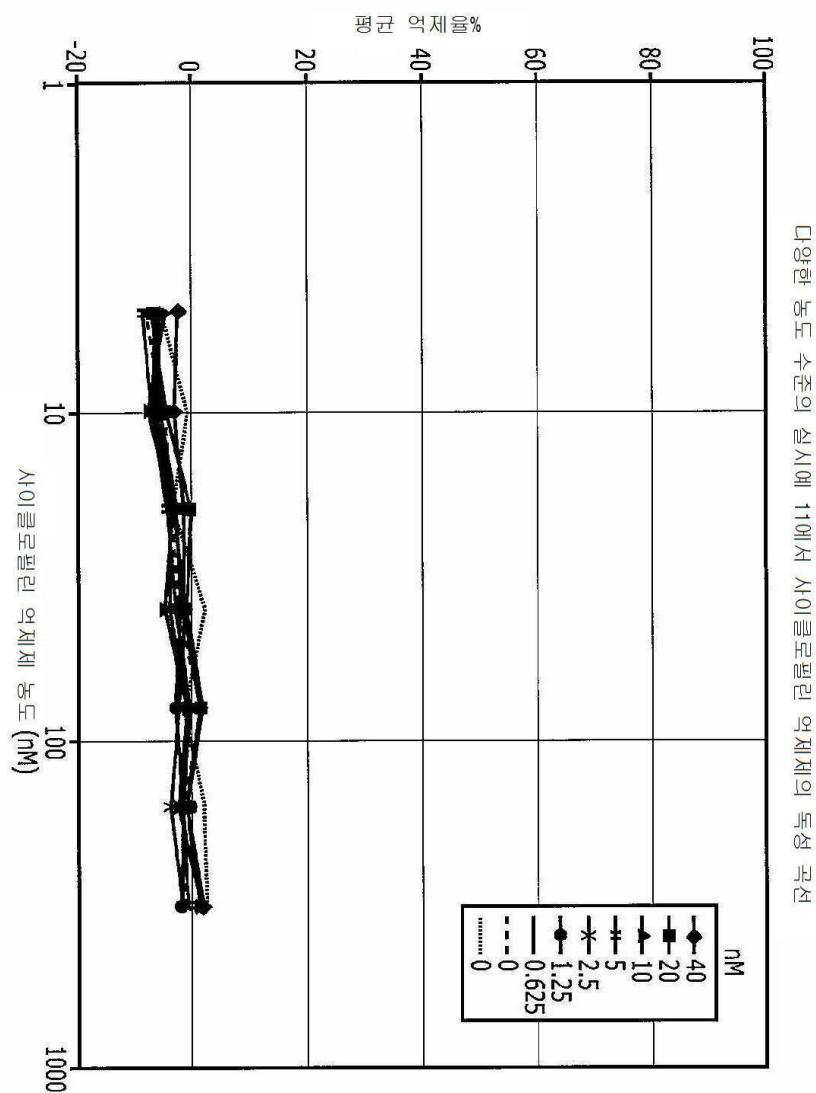
도면2b



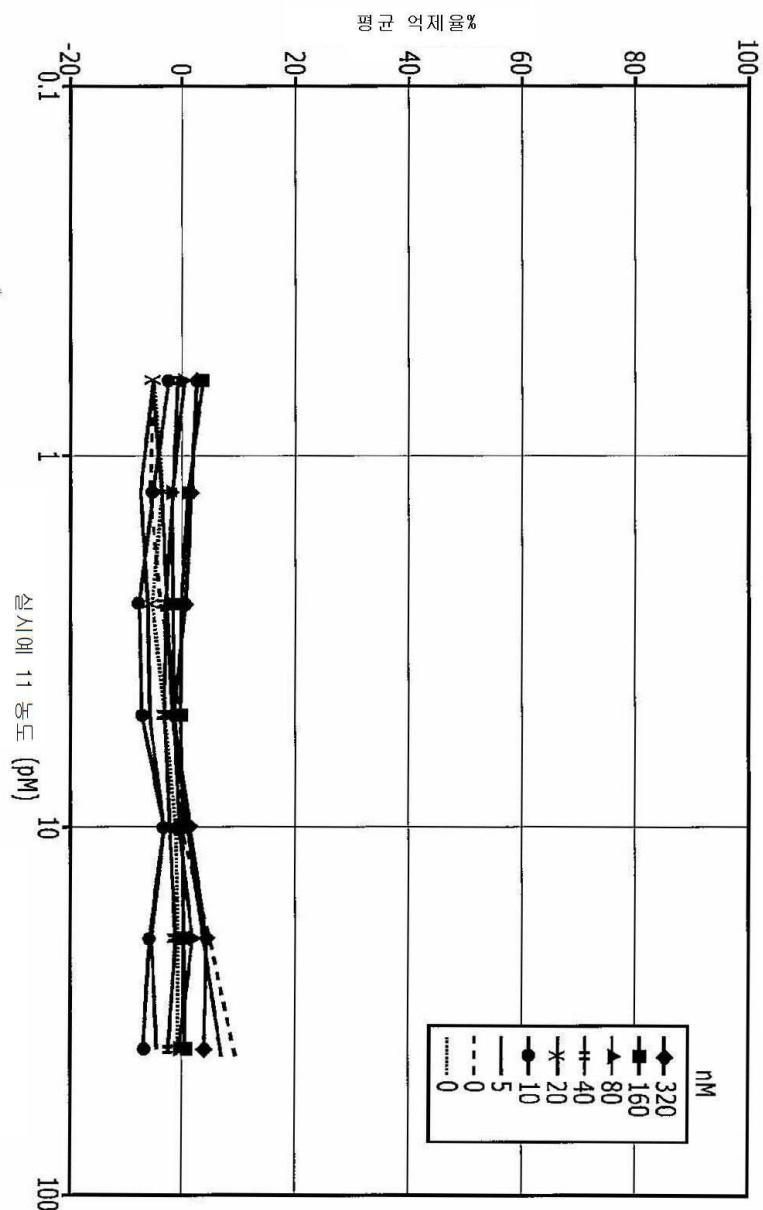
도면3a



도면3b



도면4a



도면4b

