



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07H 19/00 (2006.01)

C07H 19/048 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0073805

(43) 공개일자 2007년07월10일

(21) 출원번호 10-2007-7009174

(22) 출원일자 2007년04월23일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년04월23일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/034786

(87) 국제공개번호 WO 2006/037028

국제출원일자 2005년09월26일

국제공개일자 2006년04월06일

(30) 우선권주장 60/613,085 2004년09월24일 미국(US)

(71) 출원인 이데닉스 (케이만) 리미티드
케이만군도 그랜드 케이만 워커 하우스 워커 세크러테리츠
상뜨르 나쇼날 드 라 러쉐르쉬 샹띠피끄 (제엔알에스)
프랑스, 에프-75794 파리, 세텍스 16, 뤼 미셀-양즈 3

(72) 발명자 솜마도시, 장-피에르
미국 02138 매사추세츠주 캄브릿지 로웰 스트리트 7
고슬랭, 질
프랑스 몽펠리에 아방뉴 폴 랭보우 34080 400 뤼 칼뱅 82
스토러, 리차드
영국 씨티20 2제이이 켄트 폴케스톤 더 리즈 샌드게이트 포인트
이건, 제임스
미국 20895 매사추세츠주 켄싱턴 스트라쓰머어 아베 5370

(74) 대리인 김영
장수길

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 플라비바이러스, 페스티바이러스 및 헤파시바이러스를치료하기 위한 방법 및 조성물

(57) 요약

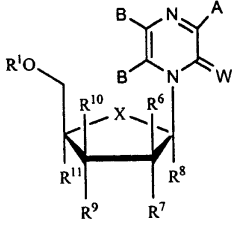
본 발명은 효과적인 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 치료량의 정의된 염기-변형된 뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하는, 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 감염에 의해 감염된 숙주를 치료하는 방법 및 조성물을 제공한다.

특허청구의 범위

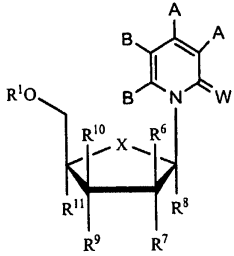
청구항 1.

하기 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르:

<화학식 I>



<화학식 II>



상기 식에서,

R¹은 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬; 아실; 포스페이트; 메탄설폰닐 및 벤질을 포함한 임의로 치환된 알킬 또는 아릴알킬 설폰닐을 포함하는 설폰네이트 에스테르 (여기에서, 페닐기는 본 명세서에 제시된 아릴의 정의에 기술된 바와 같이 하나 또는 그 이상의 치환체에 의해서 임의로 치환된다); 인지질을 포함하는 지질; 아미노산; 탄수화물; 펩타이드; 콜레스테롤; 또는 생체내에 투여되어 R¹이 독립적으로 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 그 밖의 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이며;

각각의 A는 독립적으로 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭의 임의로 치환된 알킬, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, COOR⁴, COO-아릴, CO-O-알콕시알킬, CONHR⁴, C(NR⁴)N(R⁴)₂, C(S)N(R⁴)₂, CON(R⁴)₂, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH 또는 SR⁵, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, 하나 또는 그 이상의 O, S 또는 N 원자를 갖는 -C-(5-원 헤테로사이클), -C-이미다졸, 사이클로알킬, 아실, Br-비닐, -O-알킬, -O-알케닐, -O-알키닐, -O-아릴, -O-아르알킬, -O-아실, -O-사이클로알킬, -NH-알킬, -N-디알킬, -NH-아실, -NH-아릴, -NH-아르알킬, -NH-사이클로알킬, SH, -S-알킬, -S-아실, -S-아릴, -S-사이클로알킬, -S-아르알킬, -CO₂-알킬, -CONH-알킬, -CON-디알킬, CF₃, -CH_mOH, -(CH₂)_mNH₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCONH₂, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노, C₁₋₄ 알콕시카보닐, N₃ 또는 C₁₋₆ 알콕시이고;

각각의 B는 독립적으로 H, 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭의 임의로 치환된 알킬, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, COOR⁴, COO-아릴, -CO-O-알콕시알킬, -CONHR⁴, -C(NR⁴)N(R⁴)₂, -C(S)N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH 또는 SR⁵, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, 하나 또는 그 이상의 O, S 또는 N 원자를 갖는

-C-(5-원 헤테로사이클), -C-이미다졸, 사이클로알킬, 아실, Br-비닐, -O-알킬, -O-알케닐, -O-알키닐, -O-아릴, -O-아르알킬, -O-아실, -O-사이클로알킬, -NH-알킬, -N-디알킬, -NH-아실, -NH-아릴, -NH-아르알킬, -NH-사이클로알킬, SH, -S-알킬, -S-아실, -S-아릴, -S-사이클로알킬, -S-아르알킬, -CO₂-알킬, -CONH-알킬, -CON-디알킬, CF₃, -CH_mOH, -(CH₂)_mNH₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCONH₂, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노, C₁₋₄ 알콕시카보닐, N₃ 또는 C₁₋₆ 알콕시이며;

각각의 Y³는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 I이고;

각각의 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 수소, 아실, 알킬, 저급 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 사이클로알킬이며;

X는 O 또는 CH이고;

각각의 R⁶는 독립적으로 임의로 치환된 알킬, CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로젠화 알킬, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, C(O)OR⁴ 또는 시아노이며;

각각의 R⁷은 독립적으로 OH, OR², 임의로 치환된 알킬, CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로젠화 알킬, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로사이클, 임의로 치환된 헤테로아릴, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)SR⁴-(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -C(O)OR⁴, -C(O)SR⁴, -O(R⁴), -S(R⁴), NO₂, -NR⁴R⁵, 아지도, 시아노, SCN, OCN, NCO 또는 할로이고;

각각의 R⁸ 및 R¹¹은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로젠화 알킬, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 알케닐, 알키닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, -CH₂C(O)N(R⁴)₂, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -C(O)OR⁴, 시아노, NH-아실 또는 N(아실)₂이며;

각각의 R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 수소, OH, OR², 임의로 치환된 알킬, CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로젠화 알킬, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 알케닐, 알키닐, NO₂, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로사이클, 임의로 치환된 헤테로아릴, -(CH₂)_mC(O)OR⁴-(CH₂)_mC(O)SR⁴, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -C(O)OR⁴, -C(O)SR⁴, -O(R⁴), -O(아르알킬), -S(R⁴), NO₂, -NR⁴R⁵, -NH(아르알킬), 아지도, 시아노, SCN, OCN, NCO 또는 할로이고;

각각의 m은 독립적으로 1 또는 2이며;

또는, R⁶ 및 R¹⁰, R⁷ 및 R⁹, R⁸ 및 R⁷, 또는 R⁹ 및 R¹¹은 함께 결합하여 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로 구성된 군으로부터 선택된 가교화합물을 형성할 수 있거나;

또는, R⁶ 및 R⁷ 또는 R⁹ 및 R¹⁰은 함께 결합하여 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로 구성된 군으로부터 선택된 스피로 화합물을 형성할 수 있으며;

각각의 W는 독립적으로 O, S 또는 CH이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 화학식 I인 화합물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, W가 O인 화합물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 각각의 B가 독립적으로 H 또는 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭의 임의로 치환된 알킬인 화합물.

청구항 5.

제 3 항에 있어서, 각각의 B가 H인 화합물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, R⁷ 및 R⁹가 독립적으로 OH 또는 OR²인 화합물.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, R¹이 H 또는 포스페이트인 화합물.

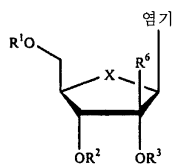
청구항 8.

제 1 항에 있어서, A가 CONHR⁴인 화합물.

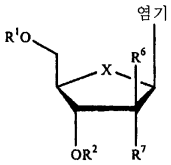
청구항 9.

하기 화학식 III, IV 또는 V의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르:

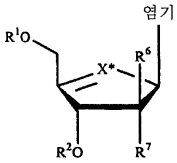
<화학식 III>



<화학식 IV>



<화학식 V>



상기 식에서,

R^1, R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬; 아실; 포스페이트; 메탄설폰닐 및 벤질을 포함한 임의로 치환된 알킬 또는 아릴알킬 설폰닐을 포함하는 설폰네이트 에스테르 (여기에서, 페닐기는 본 명세서에 제시된 아릴의 정의에 기술된 바와 같이 하나 또는 그 이상의 치환체에 의해서 임의로 치환된다); 인지질을 포함하는 지질; 아미노산; 탄수화물; 펩타이드; 콜레스테롤; 또는 생체내에 투여되어 R^1, R^2 또는 R^3 가 독립적으로 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 그 밖의 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이며, 여기에서 한가지 구체예에서는 R^2 및/또는 R^3 가 포스페이트가 아니고;

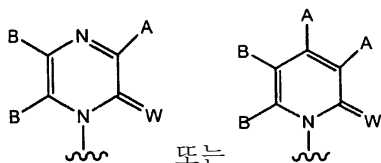
각각의 R^6 는 독립적으로 H, OH, NO_2 , 할로, 아지도, 알케닐 및 알키닐, 임의로 치환된 알킬, $CH_3, CH_2CN, CH_2N_3, CH_2NH_2, CH_2NHCH_3, CH_2N(CH_3)_2, CH_2OH$, 할로겐화 알킬, $CF_3, C(Y^3)_3, 2-Br$ -에틸, $CH_2F, CH_2Cl, CH_2CF_3, CF_2CF_3, C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, 임의로 치환된 알케닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, $-(CH_2)_mC(O)OR^4, -(CH_2)_mC(O)NHR^4, -(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2, C(O)OR^4$ 또는 시아노이며;

X 및 X^* 는 독립적으로 O 또는 CH이고;

각각의 R^7 은 독립적으로 OH, OR^2 , 임의로 치환된 알킬, $CH_3, CH_2CN, CH_2N_3, CH_2NH_2, CH_2NHCH_3, CH_2N(CH_3)_2, CH_2OH$, 할로겐화 알킬, $CF_3, C(Y^3)_3, 2-Br$ -에틸, $CH_2F, CH_2Cl, CH_2CF_3, CF_2CF_3, C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, 임의로 치환된 알케닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로사이클, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-(CH_2)_mC(O)OR^4, -(CH_2)_mC(O)SR^4-(CH_2)_mC(O)NHR^4, -(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2, -C(O)OR^4, -C(O)SR^4, -O(R^4), -S(R^4), NO_2, -NR^4R^5$, 아지도, 시아노, SCN, OCN, NCO 또는 할로이며;

또는, R^6 및 R^7 은 함께 결합하여 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로 구성된 군으로부터 선택된 스피로 화합물을 형성할 수 있고;

각각의 m은 독립적으로 1 또는 2이며;



염기는 독립적으로 이고, 여기에서

각각의 A는 독립적으로 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭의 임의로 치환된 알킬, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, COOR⁴, COO-아릴, CO-O-알콕시알킬, CONHR⁴, C(NR⁴)N(R⁴)₂, C(S)N(R⁴)₂, CON(R⁴)₂, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH 또는 SR⁵, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, 하나 또는 그 이상의 O, S 또는 N 원자를 갖는 -C-(5-원 헤테로사이클), -C-이미다졸, 사이클로알킬, 아실, Br-비닐, -O-알킬, -O-알케닐, -O-알키닐, -O-아릴, -O-아르알킬, -O-아실, -O-사이클로알킬, -NH-알킬, -N-디알킬, -NH-아실, -NH-아릴, -NH-아르알킬, -NH-사이클로알킬, SH, -S-알킬, -S-아실, -S-아릴, -S-사이클로알킬, -S-아르알킬, -CO₂-알킬, -CONH-알킬, -CON-디알킬, CF₃, -CH_mOH, -(CH₂)_mNH₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCONH₂, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노, C₁₋₄ 알콕시카보닐, N₃ 또는 C₁₋₆ 알콕시이고;

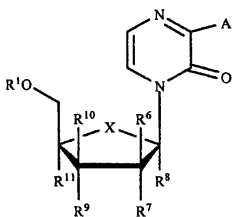
각각의 B는 독립적으로 H, 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭의 임의로 치환된 알킬, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, COOR⁴, COO-아릴, -CO-O-알콕시알킬, -CONHR⁴, -C(NR⁴)N(R⁴)₂, -C(S)N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH 또는 SR⁵, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, 하나 또는 그 이상의 O, S 또는 N 원자를 갖는 -C-(5-원 헤테로사이클), -C-이미다졸, 사이클로알킬, 아실, Br-비닐, -O-알킬, -O-알케닐, -O-알키닐, -O-아릴, -O-아르알킬, -O-아실, -O-사이클로알킬, -NH-알킬, -N-디알킬, -NH-아실, -NH-아릴, -NH-아르알킬, -NH-사이클로알킬, SH, -S-알킬, -S-아실, -S-아릴, -S-사이클로알킬, -S-아르알킬, -CO₂-알킬, -CONH-알킬, -CON-디알킬, CF₃, -CH_mOH, -(CH₂)_mNH₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCONH₂, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노, C₁₋₄ 알콕시카보닐, N₃ 또는 C₁₋₆ 알콕시이며;

각각의 W는 독립적으로 O, S 또는 CH이다.

청구항 10.

하기 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르:

<화학식 VI>



상기 식에서,

R¹은 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬; 아실; 포스페이트; 메탄설폰닐 및 벤질을 포함한 임의로 치환된 알킬 또는 아릴알킬 설폰닐을 포함하는 설폰네이트 에스테르 (여기에서, 페닐기는 본 명세서에 제시된 아릴의 정의에 기술된 바와 같이 하나 또는 그 이상의 치환체에 의해서 임의로 치환된다); 인지질을 포함하는 지질; 아미노산; 탄수화물; 펩타이드; 콜레스테롤; 또는 생체내에 투여되어 R¹이 독립적으로 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 그 밖의 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이며;

각각의 A는 독립적으로 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭의 임의로 치환된 알킬, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, COOR⁴, COO-아릴, CO-O-알콕시알킬, CONHR⁴, C(NR⁴)N(R⁴)₂, C(S)N(R⁴)₂, CON(R⁴)₂, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH 또는 SR⁵, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, 하나 또는 그 이상의 O, S 또는 N 원자를 갖는 -C-(5-원 헤테로사이클), -C-이미다졸, 사이클로알킬, 아실, Br-비닐, -O-알킬, -O-알케닐, -O-알키닐, -O-아릴, -O-아르알킬, -O-아실, -O-사이클로알킬, -NH-알킬, -N-디알킬, -NH-아실, -NH-아릴, -NH-아르알킬, -NH-사이클로알킬, SH, -S-알킬, -S-아실, -S-아릴, -S-사이클로알킬, -S-아르알킬, -CO₂-알킬, -CONH-알킬, -CON-디알킬, CF₃, -CH_mOH, -(CH₂)_mNH₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCONH₂, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노, C₁₋₄ 알콕시카보닐, N₃ 또는 C₁₋₆ 알콕시이고;

각각의 B는 독립적으로 H, 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭의 임의로 치환된 알킬, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, COOR⁴, COO-아릴, -CO-O-알콕시알킬, -CONHR⁴, -C(NR⁴)N(R⁴)₂, -C(S)N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH 또는 SR⁵, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, 하나 또는 그 이상의 O, S 또는 N 원자를 갖는 -C-(5-원 헤테로사이클), -C-이미다졸, 사이클로알킬, 아실, Br-비닐, -O-알킬, -O-알케닐, -O-알키닐, -O-아릴, -O-아르알킬, -O-아실, -O-사이클로알킬, -NH-알킬, -N-디알킬, -NH-아실, -NH-아릴, -NH-아르알킬, -NH-사이클로알킬, SH, -S-알킬, -S-아실, -S-아릴, -S-사이클로알킬, -S-아르알킬, -CO₂-알킬, -CONH-알킬, -CON-디알킬, CF₃, -CH_mOH, -(CH₂)_mNH₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCONH₂, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노, C₁₋₄ 알콕시카보닐, N₃ 또는 C₁₋₆ 알콕시이며;

각각의 Y³는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 I이고;

각각의 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 수소, 아실, 알킬, 저급 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 사이클로알킬이며;

X는 O 또는 CH이고;

각각의 R⁶는 독립적으로 임의로 치환된 알킬, CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로젠화 알킬, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, C(O)OR⁴ 또는 시아노이며;

각각의 R⁷은 독립적으로 OH, OR², 임의로 치환된 알킬, CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로젠화 알킬, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로사이클, 임의로 치환된 헤테로아릴, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)SR⁴, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -C(O)OR⁴, -C(O)SR⁴, -O(R⁴), -S(R⁴), NO₂, -NR⁴R⁵, 아지도, 시아노, SCN, OCN, NCO 또는 할로이고;

각각의 R⁸ 및 R¹¹은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로겐화 알킬, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 알케닐, 알키닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, -CH₂C(O)N(R⁴)₂, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -C(O)OR⁴, 시아노, NH-아실 또는 N(아실)₂이며;

각각의 R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 수소, OH, OR², 임의로 치환된 알킬, CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로겐화 알킬, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 알케닐, 알키닐, NO₂, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로사이클, 임의로 치환된 헤테로아릴, -(CH₂)_mC(O)OR⁴-(CH₂)_mC(O)SR⁴, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -C(O)OR⁴, -C(O)SR⁴, -O(R⁴), -O(아르알킬), -S(R⁴), NO₂, -NR⁴R⁵, -NH(아르알킬), 아지도, 시아노, SCN, OCN, NCO 또는 할로이고;

각각의 m은 독립적으로 1 또는 2이며;

또는, R⁶ 및 R¹⁰, R⁷ 및 R⁹, R⁸ 및 R⁷, 또는 R⁹ 및 R¹¹은 함께 결합하여 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로 구성된 군으로부터 선택된 가교화합물을 형성할 수 있거나;

또는, R⁶ 및 R⁷ 또는 R⁹ 및 R¹⁰은 함께 결합하여 임의로 치환된 카보사이클 및 임의로 치환된 헤테로사이클로 구성된 군으로부터 선택된 스피로 화합물을 형성할 수 있다.

청구항 11.

제 10 항에 있어서, X가 O인 화합물.

청구항 12.

제 10 항에 있어서, 각각의 R⁶가 독립적으로 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 사이클로알킬, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, 또는 CF₂CF₃인 화합물.

청구항 13.

제 10 항에 있어서, 각각의 R⁷이 독립적으로 -OH, 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 사이클로알킬, -O-알킬, -O-알케닐, -O-알키닐, -O-아르알킬, -O-사이클로알킬, -O-아실, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN, OCN, NCO, NO₂, NH₂, N₃, NH-아실, NH-알킬, N-디알킬, NH-알케닐, NH-알키닐, NH-아르알킬, NH-사이클로알킬, SH, S-알킬, S-알케닐, S-알키닐, S-아르알킬, S-아실, S-사이클로알킬, CO₂-알킬, CONH-알킬, CON-디알킬, CONH-알케닐, CONH-알키닐, CONH-아르알킬, CONH-사이클로알킬, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCONH₂, 임의로 치환된 3-7원 카보사이클릭, 또는 단독으로 또는 조합하여 채택된 헤테로원자로서 O, S 및/또는 N을 독립적으로 갖는 임의로 치환된 3-7원 헤테로사이클릭 환인 화합물.

청구항 14.

제 10 항에 있어서, 각각의 R⁹가 독립적으로 수소, 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 사이클로알킬, -OH, -O-알킬, -O-알케닐, -O-알키닐, -O-아르알킬, -O-사이클로알킬, -O-아실, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN, OCN, NCO, NO₂, NH₂, N₃, NH-아실, NH-알킬, N-디알킬, NH-알케닐, NH-알키닐, NH-아르알킬, NH-사이클로알킬, SH, S-알킬, S-알케닐, S-알키닐, S-아르알킬, S-아실, S-사이클로알킬, CO₂-알킬, CONH-알킬, CON-디알킬, CONH-알케닐, CONH-알키닐, CONH-아르알킬, CONH-사이클로알킬, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCONH₂, 임의로 치환된 3-7원 카보사이클릭, 또는 단독으로 또는 조합하여 채택된 헤테로원자로서 O, S 및/또는 N을 독립적으로 갖는 임의로 치환된 3-7원 헤테로사이클릭 환인 화합물.

청구항 15.

제 10 항에 있어서, 각각의 R¹⁰이 독립적으로 수소, 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 사이클로알킬, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, (CH₂)_mCOOH, 또는 (CH₂)_mCONH₂인 화합물.

청구항 16.

제 10 항에 있어서, 각각의 R⁸ 및 R¹¹이 독립적으로 H, CH₃, CH₂OH, CH₂F, CH₂N₃, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCONH₂, 또는 N-아실인 화합물.

청구항 17.

제 10 항에 있어서, A가 CONH₂인 화합물.

청구항 18.

제 10 항에 있어서, 각각의 m이 독립적으로 1인 화합물.

청구항 19.

임의로 약제학적으로 허용되는 담체 중의 치료유효량의 제 1, 9 및 10 항 중 어느 한 항의 화합물을 숙주에게 투여하는 것을 포함하는, 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 감염에 의해 감염된 숙주를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 20.

제 19 항에 있어서, 감염이 HCV 감염인 방법.

청구항 21.

제 19 항에 있어서, 감염이 HCV 감염이 아닌 방법.

청구항 22.

제 19 항에 있어서, 숙주가 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스에 의해 감염될 위험에 있는 방법.

청구항 23.

제 19 항에 있어서, 하나 이상의 제 2 항바이러스제를 더 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 24.

제 23 항에 있어서, 제 2 항바이러스제가 인터페론; 리바비린; 프로테아제 억제제 (예를 들어, 기질-기재 NS3 프로테아제 억제제, 비-기질-기재 억제제, 프로테아제에 대한 활성을 갖는 페난트렌퀴논, 및 선택적 NS3 억제제); 티아졸리딘 유도체; 티아졸리딘 및 벤즈아닐리드; 헬리카제; 폴리머라제 억제제; 안티센스 포스포로티오에이트 올리고데옥시뉴클레오타이드; IRES-의존성 해독의 억제제; 뉴클레아제-저항성 리보자임; 뉴클레오사이드 동족체; 1-아미노-알킬사이클로헥산; 알킬 지질; 비타민 E 및 그 밖의 다른 항산화제; 스쿠알렌; 아만타딘; 담즙산; N-(포스포노아세틸)-L-아스파르트산; 벤젠디카복스아미드; 폴리아데닐산 유도체; 2',3'-디데옥시이노신; 벤즈이미다졸; 식물 추출물; 및 피페리덴으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 25.

치료유효량의 제 1, 9 및 10 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 감염에 의해 감염된 숙주를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 26.

제 25 항에 있어서, 하나 이상의 제 2 항바이러스제를 더 포함하는 조성물.

청구항 27.

제 26 항에 있어서, 제 2 항바이러스제가 인터페론; 리바비린; 프로테아제 억제제 (예를 들어, 기질-기재 NS3 프로테아제 억제제, 비-기질-기재 억제제, 프로테아제에 대한 활성을 갖는 페난트렌퀴논, 및 선택적 NS3 억제제); 티아졸리딘 유도체; 티아졸리딘 및 벤즈아닐리드; 헬리카제; 폴리머라제 억제제; 안티센스 포스포로티오에이트 올리고데옥시뉴클레오타이드; IRES-의존성 해독의 억제제; 뉴클레아제-저항성 리보자임; 뉴클레오사이드 동족체; 1-아미노-알킬사이클로헥산; 알킬 지질; 비타민 E 및 그 밖의 다른 항산화제; 스쿠알렌; 아만타딘; 담즙산; N-(포스포노아세틸)-L-아스파르트산; 벤젠디카복스아미드; 폴리아데닐산 유도체; 2',3'-디데옥시이노신; 벤즈이미다졸; 식물 추출물; 및 피페리덴으로 구성된 군으로부터 선택되는 조성물.

명세서

관련 출원에 대한 상호-참조

본 출원은 2004년 9월 24일자 미국 가특허출원 제 60/613,085 호를 우선권으로 주장한다.

기술분야

본 발명은 약화학의 분야에 관한 것이며, 특히 플라비바이러스 (flavivirus), 페스티바이러스 (pestiviruses) 및 헤파시바이러스 (hepaciviruses), 특히 C형 간염 바이러스 감염을 치료하기 위한 화합물, 방법 및 조성물에 관한 것이다.

배경기술

페스티바이러스 및 플라비바이러스는 C형 간염 바이러스와 함께 플라비비리다에 (*Flaviviridae*) 과의 바이러스에 속한다. 페스티바이러스 속은 소 바이러스성 설사 바이러스 (BVDV), 돼지 열병 바이러스 (CSFV, 또한 돼지 콜레라 바이러스라고도 불림) 및 양의 보더병 바이러스 (BDV)를 포함한다 (Moennig, V. et al. *Adv. Vir. Res.* **1992**, *41*, 53-98). 길들여진 가축 (소, 돼지 및 양)의 페스티바이러스 감염은 세계적으로 상당한 경제적 손실을 야기한다. BVDV는 소의 점막병을 야기하며, 가축산업에 대해 상당한 경제적 중요성을 갖는다 (Meyers, G. and Thiel, H.-J., *Advances in Virus Research*, **1996**, *47*, 53-118; Moennig, V., et al., *Adv. Vir. Res.* **1992**, *41*, 53-98).

인간 페스티바이러스는 동물 페스티바이러스로 광범하게 특정화되지는 않았다. 그러나, 혈청학적 조사는 인간에게서 상당한 페스티바이러스 노출을 시사한다. 남자에게서 페스티바이러스 감염은 인간 면역결핍성 바이러스 (HIV) 양성 환자에게서 만성 설사, 선천성 뇌손상 및 유아 위장염을 포함하는 몇가지 질환에 연관된다 (M. Giangaspero et al., *Arch. Virol. Suppl.*, **1993**, *7*, 53-62; M. Giangaspero et al., *Int. J. Std. Adis*, **1993**, *4* (5): 300-302).

플라비바이러스 속은 혈청학적 관련성을 기준으로 한 군들로 구분되는 68 개 이상의 구성원을 포함한다 (Calisher et al., *J. Gen. Virol.*, **1993**, *70*, 37-43). 임상적 증상은 다양하며, 발열, 뇌염 및 출혈열을 포함한다 (*Fields Virology*, Editors: Fields, B. N., Knipe, D. M., and Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1996, Chapter 31, 931-959). 인간 질병과 연관되어 세계적 관심이 되고 있는 플라비바이러스에는 뎅기 출혈열 바이러스 (DHF), 황열 바이러스, 쇼크 증후군 및 일본 뇌염 바이러스가 포함된다 (Halstead, S. B., *Rev. Infect. Dis.*, **1984**, *6*, 251-264; Halstead, S. B., *Science*, 239:476-481, 1988; Monath, T. P., *New Eng. J. Med.*, **1988**, *319*, 641-643).

페스티바이러스 및 헤파시바이러스는 플라비비리다에 과내에서 밀접하게 연관된 바이러스 군이다. 이 과에 속하는 그 밖의 다른 밀접하게 관련된 바이러스에는 GB 바이러스 A, GB 바이러스 A-유사 병원체, GB 바이러스-B 및 GB 바이러스-C (또한, G 형 간염 바이러스, HGV라고도 불림)가 포함된다. 헤파시바이러스 군 (C 형 간염 바이러스; HCV)은 인간을 감염시키는, 밀접하게 관련되지만 유전자형적으로 구별 가능한 다수의 바이러스로 구성된다. 여기에는 약 6 개의 HCV 유전자형 및 50 개 이상의 서브타입이 존재한다. 세포배양에 효율적으로 성장하는 헤파시바이러스의 열등한 능력과 조합된 페스티바이러스와 헤파시바이러스 사이의 유사성으로 인하여, 소 바이러스성 설사 바이러스 (BVDV)는 종종 HCV 바이러스를 시험하기 위한 대용품으로 사용된다.

C 형 간염 바이러스 (HCV)는 세계적으로 만성 간질환의 주요 원인이다 (Boyer, N. et al. *J. Hepatol.* **32**:98-112, 2000). HCV는 느리게 성장하는 바이러스 감염을 야기하며, 경변증 및 간세포암의 주된 원인이다 (Di Besceglie, A. M. and Bacon, B. R., *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999); Boyer, N. et al. *J. Hepatol.* **32**:98-112, 2000). 어렵하여 1억 7천만 명의 사람이 세계적으로 HCV에 감염되어 있다 (Boyer, N. et al. *J. Hepatol.* **32**:98-112, 2000). 만성 C 형 간염 감염에 의해서 야기된 경변증은 미국에서 연간 8,000-12,000 명의 사망의 원인이 되며, HCV 감염은 간 이식을 위한 주된 적응증이다.

HCV는 수혈후 감염의 적어도 80% 및 산발 급성 감염의 상당 부분을 야기하는 것으로 알려져 있다. 예비적 증거는 또한 "특별성" 만성 간염, "잠복성" 간경변증, 및 아마도 B 형 간염 바이러스 (HBV)와 같은 다른 간염 바이러스와 관련되지 않는 간세포암의 다수의 증례에서 HCV를 연관시킨다. 건강한 사람 중의 작은 비율은 만성 HCV 보균자인 것으로 보이며, 이것은 지리적 및 그 밖의 역학적 인자들에 따라 달라진다. 비록 정보가 아직은 예비적인 것이지만, 그 수는 실질적으로 HBV에 대한 경우를 넘어설 수 있다; 그러나, 이들 사람 중의 대부분이 어떻게 무증상성의 만성 간 질환을 갖는지는 불명확하다 (The Merck Manual, ch. 69, p. 901, 16th ed., (1992)).

HCV는 약 9.4 kb의 양성-센스 단일-가닥 RNA 게놈을 함유하는 외피 바이러스이다. 바이러스성 게놈은 5' 비해독 부분 (UTR), 약 3011 개의 아미노산의 폴리프로테인 전구체를 코딩한 긴 오픈 리딩 프레임, 및 짧은 3' UTR로 구성된다. 5' UTR은 HCV 게놈의 가장 고도로 보존된 부분이며, 폴리프로테인 해독의 개시 및 조절에 중요하다. HCV 게놈의 해독은 내부 리보솜 도입으로 알려져 있는 캡-독립적 메커니즘에 의해서 개시된다. 이 메커니즘은 내부 리보솜 도입 부위 (IRES)로 알려진 RNA 서열에 대한 리보솜의 결합을 수반한다. RNA 슈도노트 (pseudoknot) 구조는 최근에, HCV IRES의 필수적인 구조적 요소인 것으로 결정되었다. 바이러스성 구조단백질은 하나의 뉴클레오캡시드 코어 단백질 (C) 및 두개의 외피 당단백질, E1 및 E2를 포함한다. HCV는 또한, 두개의 프로테이나제, 즉 NS2-NS3 부분에 의해서 코딩된 아연-의존성 메

탈로프로테이나제 및 NS3 부분에서 코딩된 세린 프로테이나제를 코딩한다. 이들 프로테이나제는 전구체 폴리프로테인의 특정 부분을 성숙한 펩타이드로 분열시키는데 필요하다. 비구조단백질 5의 카복실 절반인 NS5B는 RNA-의존성 RNA 폴리머라제를 함유한다. 나머지 비구조단백질 NS4A 및 NS4B의 기능 및 NS5A (비구조단백질 5의 아미노-말단 절반)의 기능은 아직 알려지지 않았다.

현재의 항바이러스성 연구의 중요한 초점은 인간에게서 만성 HCV 감염을 치료하는 개선된 방법을 개발하는데 관한 것이다 (Di Besceglie, A. M. and Bacon, B. R., *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999)).

페스티바이러스 및 플라비바이러스와 연관된 질병의 중대성 및 동물 및 인간에게서 그들의 침투성에 비추어, 본 발명의 목적은 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스에 의해 감염된 숙주를 치료하기 위한 화합물, 방법 및 조성물을 제공하는 것이다.

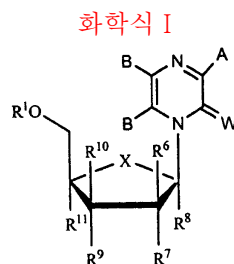
발명의 요약

본 발명은 치료유효량의 화학식 I 내지 VI의 변형된 뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭 (prodrug)을 포함하는, 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 감염에 의해 감염된 숙주의 치료를 위한 화합물, 방법 및 조성물에 관한 것이다. 한가지 구체예에서, 바이러스는 C 형 간염 바이러스이다.

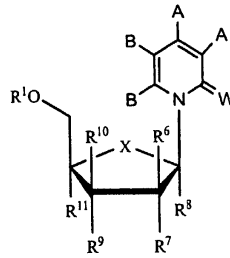
요약하면, 본 발명은 다음의 특징들을 포함한다:

- (a) 화학식 I 내지 VI의 변형된 뉴클레오사이드, 및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 프로드럭;
- (b) 특히 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 감염을 갖거나, 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스에 감염될 위험이 있는 개체에서 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I 내지 VI의 변형된 뉴클레오사이드, 및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 프로드럭;
- (c) 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 감염의 치료를 위한 의약의 제조시의 화학식 I 내지 VI의 변형된 뉴클레오사이드, 및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 프로드럭의 용도;
- (d) 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 화학식 I 내지 VI의 변형된 뉴클레오사이드, 및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 프로드럭을 포함하는 약제학적 조성물;
- (e) 기술된 뉴클레오사이드의 에난티오머가 실질적으로 부재하거나, 다른 화학적 존재로부터 실질적으로 단리된 화학식 I 내지 VI의 변형된 뉴클레오사이드, 및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 프로드럭;
- (f) 화학식 I 내지 VI의 변형된 뉴클레오사이드, 및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 프로드럭을 제조하는 방법; 및
- (g) 기술된 뉴클레오사이드의 에난티오머가 실질적으로 부재하거나, 다른 화학적 존재로부터 실질적으로 단리된 화학식 I 내지 VI의 변형된 뉴클레오사이드, 및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 프로드럭을 제조하는 방법.

첫번째 주요 구체예에서는, 치료유효량의 하기 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하여 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스, 및 특히 HCV 감염으로 감염된 숙주를 치료하는 방법이 제공된다:



화학식 II



상기 식에서,

R¹은 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함); 아실 (저급 아실을 포함); 포스페이트 (모노-, 디- 또는 트리 포스페이트 또는 안정화된 포스페이트 프로드럭을 포함); 메탄설폰닐 및 벤질을 포함한 임의로 치환된 알킬 또는 아릴알킬 설폰닐을 포함하는 설폰네이트 에스테르 (여기에서, 페닐 기는 본 명세서에 제시된 아릴의 정의에 기술된 바와 같이 하나 또는 그 이상의 치환체에 의해서 임의로 치환된다); 인지질을 포함하는 지질; 아미노산; 탄수화물; 펩타이드; 콜레스테롤; 또는 생체내에 투여되어 R¹이 독립적으로 H 또는 포스페이트 (모노-, 디- 또는 트리포스페이트를 포함)인 화합물을 제공할 수 있는 그 밖의 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이며;

각각의 A는 독립적으로 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭의 임의로 치환된 알킬, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, COOR⁴, COO-아릴, CO-O-알콕시알킬, CONHR⁴, C(NR⁴)N(R⁴)₂, C(S)N(R⁴)₂, CON(R⁴)₂, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH 또는 SR⁵, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, 하나 또는 그 이상의 O, S 또는 N 원자를 갖는 -C-(5-원 헤테로사이클), -C-이미다졸, 사이클로알킬, 아실, Br-비닐, -O-알킬, -O-알케닐, -O-알키닐, -O-아릴, -O-아르알킬, -O-아실, -O-사이클로알킬, -NH-알킬, -N-디알킬, -NH-아실, -NH-아릴, -NH-아르알킬, -NH-사이클로알킬, SH, -S-알킬, -S-아실, -S-아릴, -S-사이클로알킬, -S-아르알킬, F, Cl, Br, I, -CO₂-알킬, -CONH-알킬, -CON-디알킬, CF₃, -CH_mOH, -(CH₂)_mNH₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCONH₂, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노, C₁₋₄ 알콕시카보닐, N₃ 또는 C₁₋₆ 알콕시이고;

각각의 B는 독립적으로 H, 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭의 임의로 치환된 알킬, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, COOR⁴, COO-아릴, -CO-O-알콕시알킬, -CONHR⁴, -C(NR⁴)N(R⁴)₂, -C(S)N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH 또는 SR⁵, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, 하나 또는 그 이상의 O, S 또는 N 원자를 갖는 -C-(5-원 헤테로사이클), -C-이미다졸, 사이클로알킬, 아실, Br-비닐, -O-알킬, -O-알케닐, -O-알키닐, -O-아릴, -O-아르알킬, -O-아실, -O-사이클로알킬, -NH-알킬, -N-디알킬, -NH-아실, -NH-아릴, -NH-아르알킬, -NH-사이클로알킬, SH, -S-알킬, -S-아실, -S-아릴, -S-사이클로알킬, -S-아르알킬, F, Cl, Br, I, -CO₂-알킬, -CONH-알킬, -CON-디알킬, CF₃, -CH_mOH, -(CH₂)_mNH₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mCN, -(CH₂)_mNO₂, -(CH₂)_mCONH₂, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노, C₁₋₄ 알콕시카보닐, N₃ 또는 C₁₋₆ 알콕시이며;

각각의 Y³는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 I이고;

각각의 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 수소, 아실 (저급 아실을 포함), 알킬 (메틸, 에틸, 프로필 및 사이클로프로필을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다), 저급 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 사이클로알킬이며;

X는 O 또는 CH이고;

각각의 R⁶는 독립적으로 임의로 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로젠화 알킬 (할로젠화 저급 알킬을 포함), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, C(O)OR⁴ 또는 시아노이며;

각각의 R⁷은 독립적으로 OH, OR², 임의로 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로젠화 알킬 (할로젠화 저급 알킬을 포함), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, 임의로 치환된 카보사이클 (일반적으로 3-7 원 카보사이클릭 환), 임의로 치환된 헤테로사이클 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로사이클릭 환), 임의로 치환된 헤테로아릴 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로방향족 환), -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)SR⁴-(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -C(O)OR⁴, -C(O)SR⁴, -O(R⁴), -S(R⁴), NO₂, -NR⁴R⁵, 아지도, 시아노, SCN, OCN, NCO 또는 할로이오;

각각의 R⁸ 및 R¹¹은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로젠화 알킬 (할로젠화 저급 알킬을 포함), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 알케닐, 알키닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, -CH₂C(O)N(R⁴)₂, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -C(O)OR⁴, 시아노, NH-아실 또는 N(아실)₂이며;

각각의 R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 수소, OH, OR², 임의로 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로젠화 알킬 (할로젠화 저급 알킬을 포함), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 알케닐, 알키닐, NO₂, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, 임의로 치환된 카보사이클 (일반적으로 3-7 원 카보사이클릭 환), 임의로 치환된 헤테로사이클 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로사이클릭 환), 임의로 치환된 헤테로아릴 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로방향족 환), -(CH₂)_mC(O)OR⁴-(CH₂)_mC(O)SR⁴, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -C(O)OR⁴, -C(O)SR⁴, -O(R⁴), -O(아르알킬), -S(R⁴), NO₂, -NR⁴R⁵, -NH(아르알킬), 아지도, 시아노, SCN, OCN, NCO 또는 할로이오;

각각의 m은 독립적으로 1 또는 2이며;

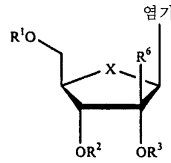
또는, R⁶ 및 R¹⁰, R⁷ 및 R⁹, R⁸ 및 R⁷, 또는 R⁹ 및 R¹¹은 함께 결합하여 임의로 치환된 카보사이클 (일반적으로 3-7 원 카보사이클릭 환) 및 임의로 치환된 헤테로사이클 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로사이클릭 환)로 구성된 군으로부터 선택된 가교화합물을 형성할 수 있거나;

또는, R⁶ 및 R⁷ 또는 R⁹ 및 R¹⁰은 함께 결합하여 임의로 치환된 카보사이클 (일반적으로 3-7 원 카보사이클릭 환) 및 임의로 치환된 헤테로사이클 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로사이클릭 환)로 구성된 군으로부터 선택된 스피로 화합물을 형성할 수 있으며;

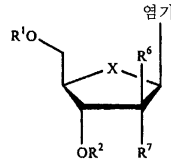
각각의 W는 독립적으로 O, S 또는 CH이다.

또 다른 주요 구체예에서는, 치료유효량의 하기 화학식 III, IV 또는 V의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하여 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스, 및 특히 HCV 감염에 의해 감염된 숙주를 치료하는 방법이 제공된다:

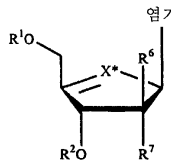
화학식 III



화학식 IV



화학식 V



상기 식에서,

R^1 , R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함); 아실 (저급 아실을 포함); 포스페이트 (모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 안정화된 포스페이트 프로드럭을 포함); 메탄설폰닐 및 벤질을 포함한 임의로 치환된 알킬 또는 아릴알킬 설폰닐을 포함하는 설폰네이트 에스테르 (여기에서, 페닐 기는 본 명세서에 제시된 아릴의 정의에 기술된 바와 같이 하나 또는 그 이상의 치환체에 의해서 임의로 치환된다); 인지질을 포함하는 지질; 아미노산; 탄수화물; 펩타이드; 콜레스테롤; 또는 생체내에 투여되어 R^1 , R^2 또는 R^3 가 독립적으로 H 또는 포스페이트 (모노-, 디- 또는 트리포스페이트를 포함)인 화합물을 제공할 수 있는 그 밖의 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이며, 여기에서 한가지 구체예에서는 R^2 및/또는 R^3 가 포스페이트 (모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 안정화된 포스페이트 프로드럭을 포함)가 아니고;

각각의 R^6 는 독립적으로 H, OH, NO_2 , 할로, 아지도, 알케닐 및 알키닐, 임의로 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함), CH_3 , CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , 할로겐화 알킬 (할로겐화 저급 알킬을 포함), CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-에틸, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, 임의로 치환된 알케닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, $-(CH_2)_mC(O)OR^4$, $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$, $-(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$, $C(O)OR^4$ 또는 시아노이며;

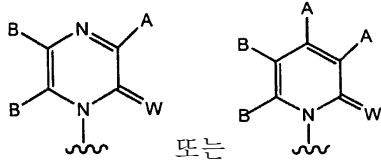
X 및 X^* 는 독립적으로 O 또는 CH이고;

각각의 R^7 은 독립적으로 OH, OR^2 , 임의로 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함), CH_3 , CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , 할로겐화 알킬 (할로겐화 저급 알킬을 포함), CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-에틸, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, 임의로 치환된 알케닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, 임의로 치환된 카보사이클 (일반적으로 3-7 원 카보사이클릭 환), 임의로 치환된 헤테로사이클 (일반적으로, 하나 또

는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로사이클릭 환), 임의로 치환된 헤테로아릴 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로방향족 환), $-(CH_2)_mC(O)OR^4$, $-(CH_2)_mC(O)SR^4-(CH_2)_mC(O)NHR^4$, $-(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)SR^4$, $-O(R^4)$, $-S(R^4)$, NO_2 , $-NR^4R^5$, 아지도, 시아노, SCN, OCN, NCO 또는 할로이며;

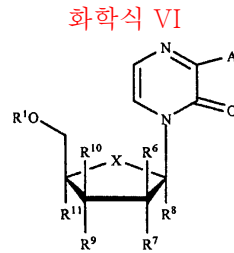
또는, R^6 및 R^7 은 함께 결합하여 임의로 치환된 카보사이클 (일반적으로 3-7 원 카보사이클릭 환) 및 임의로 치환된 헤테로사이클 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로사이클릭 환)로 구성된 군으로부터 선택된 스피로 화합물을 형성할 수 있고;

각각의 m은 독립적으로 1 또는 2이며;



염기는 독립적으로 또는 이고, 여기에서 A, B 및 W는 상기 정의한 바와 같다.

또 다른 주요 구체예에서는, 치료유효량의 하기 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하여 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스, 및 특히 HCV 감염에 의해 감염된 숙주를 치료하는 방법이 제공된다:



상기 식에서 A, R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 상기에서 정의한 바와 같다.

본 발명의 변형된 뉴클레오사이드는 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 폴리머라제 활성을 억제할 수 있다. 이들 뉴클레오사이드는 표준 스크리닝 방법에 따라 시험관내에서 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 폴리머라제 활성을 억제하는 그들의 능력에 대해서 평가할 수 있다. 한가지 구체예에서, 항-플라비바이러스, 항-페스티바이러스 또는 항-헤파시바이러스 화합물의 효능은 시험관내에서 바이러스의 플라크 (plaque) 수를 50%까지 감소시키는 데 필요한 화합물의 농도 (즉, 화합물의 EC_{50})에 따라서 측정된다. 바람직한 구체예에서, 화합물은 시험관내에서 15 마이크로몰 미만, 또는 일반적으로 10 마이크로몰 미만의 EC_{50} 을 나타낸다.

또 다른 구체예에서, 활성화합물은 또 다른 항-플라비바이러스, 항-페스티바이러스 또는 항-헤파시바이러스 약제와 배합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 다양한 공지의 항바이러스제가 본 발명의 화합물과 배합하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 배합요법의 경우에는 유효투약량의 두개 또는 그 이상의 약제를 함께 투여하는 반면에, 교대요법의 경우에는 유효투약량의 각각의 약제를 연속적으로 투여한다.

HCV는 플라비비리다에과의 구성원이다. 그러나, 현재 HCV는 새로운 단일형 속인 헤파시바이러스로 대체되었다. 따라서, 한가지 구체예에서 플라비바이러스 또는 페스티바이러스는 HCV가 아니다. 그러나, 별도의 구체예에서 바이러스는 헤파시바이러스이며, 한가지 구체예에서는 HCV이다.

발명의 상세한 설명

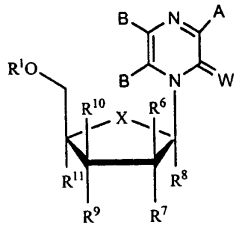
본 발명은 임의로 약제학적으로 허용되는 담체 중의 효과적인 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 치료량의 상술한 변형된 뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하여 인간

및 그 밖의 다른 숙주동물에서 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스, 및 특히 HCV 감염을 치료하기 위한 화합물, 방법 및 조성물이다. 본 발명의 화합물은 항바이러스 (즉, 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 및 특히 HCV) 활성을 갖거나, 이러한 활성을 나타내는 화합물로 대사된다.

I. 활성화합물

첫번째 주요 구체예에서는, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스, 및 특히 HCV 감염에 의해 감염된 숙주의 치료를 위해서 제공된다:

<화학식 I>



상기 식에서,

R¹은 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함); 아실 (저급 아실을 포함); 포스페이트 (모노-, 디- 또는 트리 포스페이트 또는 안정화된 포스페이트 프로드럭을 포함); 메탄설포닐 및 벤질을 포함한 임의로 치환된 알킬 또는 아릴알킬 설포닐을 포함하는 설포네이트 에스테르 (여기에서, 페닐 기는 본 명세서에 제시된 아릴의 정의에 기술된 바와 같이 하나 또는 그 이상의 치환체에 의해서 임의로 치환된다); 인지질을 포함하는 지질; 아미노산; 탄수화물; 펩타이드; 콜레스테롤; 또는 생체내에 투여되어 R¹이 독립적으로 H 또는 포스페이트 (모노-, 디- 또는 트리포스페이트를 포함)인 화합물을 제공할 수 있는 그 밖의 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이며;

각각의 A는 독립적으로 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭의 임의로 치환된 알킬, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, COOR⁴, COO-아릴, CO-O-알콕시알킬, CONHR⁴, C(NR⁴)N(R⁴)₂, C(S)N(R⁴)₂, CON(R⁴)₂, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH 또는 SR⁵, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, 하나 또는 그 이상의 O, S 또는 N 원자를 갖는 -C-(5-원 헤테로사이클), -C-이미다졸, 사이클로알킬, 아실, Br-비닐, -O-알킬, -O-알케닐, -O-알키닐, -O-아릴, -O-아르알킬, -O-아실, -O-사이클로알킬, -NH-알킬, -N-디알킬, -NH-아실, -NH-아릴, -NH-아르알킬, -NH-사이클로알킬, SH, -S-알킬, -S-아실, -S-아릴, -S-사이클로알킬, -S-아르알킬, F, Cl, Br, I, CO₂-알킬, CONH-알킬, CON-디알킬, CF₃, CH_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mC(O)OH, (CH₂)_mCN, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCONH₂, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노, C₁₋₄ 알콕시카보닐, N₃ 또는 C₁₋₆ 알콕시이고;

각각의 B는 독립적으로 H, 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭의 임의로 치환된 알킬, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, COOR⁴, COO-아릴, CO-O-알콕시알킬, CONHR⁴, C(NR⁴)N(R⁴)₂, C(S)N(R⁴)₂, CON(R⁴)₂, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH 또는 SR⁵, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, 하나 또는 그 이상의 O, S 또는 N 원자를 갖는 -C-(5-원 헤테로사이클), -C-이미다졸, 사이클로알킬, 아실, Br-비닐, -O-알킬, O-알케닐, O-알키닐, O-아릴, O-아르알킬, -O-아실, O-사이클로알킬, NH-알킬, N-디알킬, NH-아실, NH-아릴, NH-아르알킬, NH-사이클로알킬, SH, S-알킬, S-아실, S-아릴, S-사이클로알킬, S-아르알킬, F, Cl, Br, I, CO₂-알킬, CONH-알킬, CON-디알킬, CF₃, CH_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mC(O)OH, (CH₂)_mCN, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCONH₂, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C₃₋₆ 사이클로알킬아미노, C₁₋₄ 알콕시카보닐, N₃ 또는 C₁₋₆ 알콕시이며;

각각의 Y³는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 I이고;

각각의 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 수소, 아실 (저급 아실을 포함), 알킬 (메틸, 에틸, 프로필 및 사이클로프로필을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다), 저급 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 사이클로알킬이며;

X는 O 또는 CH이고;

각각의 R⁶는 독립적으로 임의로 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로젠화 알킬 (할로젠화 저급 알킬을 포함), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, C(O)OR⁴ 또는 시아노이며;

각각의 R⁷은 독립적으로 OH, OR², 임의로 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로젠화 알킬 (할로젠화 저급 알킬을 포함), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, 임의로 치환된 카보사이클 (일반적으로 3-7 원 카보사이클릭 환), 임의로 치환된 헤테로사이클 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로사이클릭 환), 임의로 치환된 헤테로아릴 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로방향족 환), -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)SR⁴-(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -C(O)OR⁴, -C(O)SR⁴, -O(R⁴), -S(R⁴), NO₂, -NR⁴R⁵, 아지도, 시아노, SCN, OCN, NCO 또는 할로이고;

각각의 R⁸ 및 R¹¹은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로젠화 알킬 (할로젠화 저급 알킬을 포함), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 알케닐, 알키닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, -CH₂C(O)N(R⁴)₂, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -C(O)OR⁴, 시아노, NH-아실 또는 N(아실)₂이며;

각각의 R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 수소, OH, OR², 임의로 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로젠화 알킬 (할로젠화 저급 알킬을 포함), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 알케닐, 알키닐, NO₂, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, 임의로 치환된 카보사이클 (일반적으로 3-7 원 카보사이클릭 환), 임의로 치환된 헤테로사이클 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로사이클릭 환), 임의로 치환된 헤테로아릴 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로방향족 환), -(CH₂)_mC(O)OR⁴-(CH₂)_mC(O)SR⁴, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -C(O)OR⁴, -C(O)SR⁴, -O(R⁴), -O(아르알킬), -S(R⁴), NO₂, -NR⁴R⁵, -NH(아르알킬), 아지도, 시아노, SCN, OCN, NCO 또는 할로이고;

각각의 m은 독립적으로 1 또는 2이며;

또는, R⁶ 및 R¹⁰, R⁷ 및 R⁹, R⁸ 및 R⁷, 또는 R⁹ 및 R¹¹은 함께 결합하여 임의로 치환된 카보사이클 (일반적으로 3-7 원 카보사이클릭 환) 및 임의로 치환된 헤테로사이클 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로사이클릭 환)로 구성된 군으로부터 선택된 가교화합물을 형성할 수 있거나;

또는, R⁶ 및 R⁷ 또는 R⁹ 및 R¹⁰은 함께 결합하여 임의로 치환된 카보사이클 (일반적으로 3-7 원 카보사이클릭 환) 및 임의로 치환된 헤테로사이클 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로사이클릭 환)로 구성된 군으로부터 선택된 스피로 화합물을 형성할 수 있으며;

각각의 W는 독립적으로 O, S 또는 CH이다.

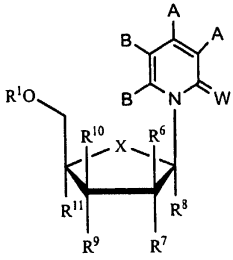
한가지의 하위 구체예에서는 R¹이 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬; 아실; 포스페이트; 인지질을 포함하는 지질; 아미노산; 탄수화물; 펩타이드; 콜레스테롤; 또는 생체내에 투여되어 R¹이 독립적으로 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 그 밖의 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이며; 각각의 A는 독립적으로 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭의 임의로 치환된 알킬, CH₃, CH₂OH, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, COOR⁴, COO-아릴, CO-O-알콕시알킬, CONHR⁴, C(NR⁴)N(R⁴)₂, C(S)N(R⁴)₂, CON(R⁴)₂, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, 하나 또는 그 이상의 O, S 또는 N 원자를 갖는 -C-(5-원 헤테로사이클), 아실, CONH-알킬, CON-디알킬, (CH₂)_mC(O)OH, (CH₂)_mCN, (CH₂)_mNO₂, 또는 (CH₂)_mCONH₂ 이고; 각각의 B는 독립적으로 H, 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭의 임의로 치환된 알킬, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, COOR⁴, COO-아릴, CO-O-알콕시알킬, CONHR⁴, C(NR⁴)N(R⁴)₂, C(S)N(R⁴)₂, CON(R⁴)₂, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH 또는 SR⁵, CF₃, CH_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mC(O)OH, (CH₂)_mCN, (CH₂)_mNO₂, (CH₂)_mCONH₂, C₁₋₄ 알킬아미노, 또는 C₁₋₆ 알콕시이며; 각각의 Y³는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 I이고; 각각의 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 수소, 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 사이클로알킬이며; X는 O이고; 각각의 R⁶는 독립적으로 임의로 치환된 알킬, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로겐화 알킬, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 또는 시아노이며; 각각의 R⁷은 독립적으로 OH, OR², 임의로 치환된 알킬, 또는 할로이고; 각각의 R⁸ 및 R¹¹은 독립적으로 수소, 또는 임의로 치환된 알킬이며; 각각의 R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 수소, OH, OR², 임의로 치환된 알킬, CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로겐화 알킬, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 알케닐, 알키닐, NO₂, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, 임의로 치환된 카보사이클, 임의로 치환된 헤테로사이클 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로사이클릭 환), 임의로 치환된 헤테로아릴, -(CH₂)_mC(O)OR⁴-(CH₂)_mC(O)SR⁴, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -C(O)OR⁴, -C(O)SR⁴, -O(R⁴), -O(아르알킬), -S(R⁴), NO₂, -NR⁴R⁵, -NH(아르알킬), 아지도, 시아노, SCN, OCN, NCO 또는 할로이고; 각각의 m은 독립적으로 1 또는 2인 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스, 및 특히 HCV에 의해 감염된 숙주의 치료를 위해서 제공된다.

한가지 하위 구체예에서, X는 O이고, 각각의 B는 독립적으로 H 또는 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭의 임의로 치환된 알킬 또는 할로겐 (Cl, Br, I, F)이며, 각각의 R⁷ 및 R⁹는 독립적으로 OH 또는 OR²이고, R¹은 H 또는 포스페이트이다.

또 다른 구체예에서는, R¹이 H 또는 포스페이트이고; A가 CONHR⁴이며; B는 H인 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이 제공된다.

두번째 주요 구체예에서는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스, 및 특히 HCV 감염에 의해 감염된 숙주의 치료를 위해서 제공된다:

<화학식 II>

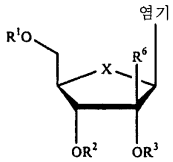


상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, A, B 및 W는 상기 정의한 바와 같다.

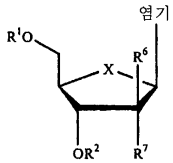
한가지 하위 구체예에서는, R¹이 H 또는 포스페이트이고; 각각의 A가 독립적으로 H, CH₃, CF₃ 또는 CH₂CH₃인 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이 제공된다.

세번째 주요 구체예에서는, 하기 화학식 III, IV 또는 V의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스, 및 특히 HCV 감염에 의해 감염된 숙주의 치료를 위해서 제공된다:

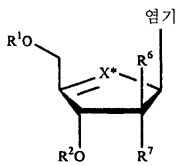
<화학식 III>



<화학식 IV>



<화학식 V>



상기 식에서,

R¹, R² 및 R³는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함); 아실 (저급 아실을 포함); 포스페이트 (모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 안정화된 포스페이트 프로드럭을 포함); 메탄설폰닐 및 벤질을 포함한 임의로 치환된 알킬 또는 아릴알킬 설폰닐을 포함하는 설폰네이트 에스테르 (여기에서, 페닐 기는 본 명세서에 제시된 아릴의 정의에 기술된 바와 같이 하나 또는 그 이상의 치환체에 의해서 임의로 치환된다); 인지질을 포함하는 지질; 아미노산; 탄수화물; 펩타이드; 콜레스테롤; 또는 생체내에 투여되어 R¹, R² 또는 R³가 독립적으로 H 또는 포스페이트 (모노-, 디- 또는 트리포스페이트를 포함)인 화합물을 제공할 수 있는 그 밖의 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이며, 여기에서 한가지 구체예에서는 R² 및/또는 R³가 포스페이트 (모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 안정화된 포스페이트 프로드럭을 포함)가 아니고;

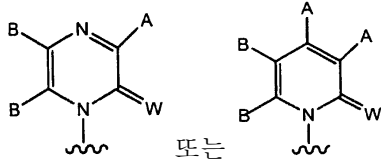
각각의 R⁶는 독립적으로 H, OH, NO₂, 할로, 아지도, 알케닐 및 알키닐, 임의로 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로겐화 알킬 (할로겐화 저급 알킬을 포함), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, C(O)OR⁴ 또는 시아노이며;

X 및 X*는 독립적으로 O 또는 CH이고;

각각의 R⁷은 독립적으로 OH, OR², 임의로 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, 할로겐화 알킬 (할로겐화 저급 알킬을 포함), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-에틸, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, 임의로 치환된 알케닐, 할로알케닐, Br-비닐, 임의로 치환된 알키닐, 할로알키닐, 임의로 치환된 카보사이클 (일반적으로 3-7 원 카보사이클릭 환), 임의로 치환된 헤테로사이클 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로사이클릭 환), 임의로 치환된 헤테로아릴 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로방향족 환), -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)SR⁴-(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -C(O)OR⁴, -C(O)SR⁴, -O(R⁴), -S(R⁴), NO₂, -NR⁴R⁵, 아지도, 시아노, SCN, OCN, NCO 또는 할로이며;

또는, R⁶ 및 R⁷은 함께 결합하여 임의로 치환된 카보사이클 (일반적으로 3-7 원 카보사이클릭 환) 및 임의로 치환된 헤테로사이클 (일반적으로, 하나 또는 그 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 3-7 원 헤테로사이클릭 환)로 구성된 군으로부터 선택된 스피로 화합물을 형성할 수 있고;

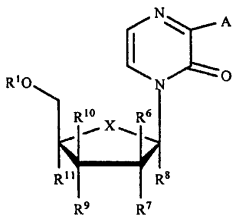
각각의 m은 독립적으로 1 또는 2이며;



염기는 독립적으로 또는 이고, 여기에서 A, B 및 W는 상기 정의한 바와 같다.

또 다른 구체예에서는, 하기 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이 제공된다:

<화학식 VI>



상기 식에서 A, R¹, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 상기에서 정의한 바와 같다.

화학식 I 내지 VI 중의 어떤 것의 한가지 구체예에서, R² 및 R³는 독립적으로 아미노산이다. 화학식 I 내지 VI 중의 어떤 것의 하위 구체예에서, R² 및 R³는 독립적으로 발릴이다.

특정의 구체예에서는 X가 O이고/이거나; 각각의 R⁶가 독립적으로 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 사이클로알킬, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃,

CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃이고/이거나; 각각의 R⁷이 독립적으로 -OH, 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 사이클로알킬, -O-알킬, -O-알케닐, -O-알키닐, -O-아르알킬, -O-사이클로알킬, O-아실, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN, OCN, NCO, NO₂, NH₂, N₃, NH-아실, NH-알킬, N-디알킬, NH-알케닐, NH-알키닐, NH-아르알킬, NH-사이클로알킬, SH, S-알킬, S-알케닐, S-알키닐, S-아르알킬, S-아실, S-사이클로알킬, CO₂-알킬, CONH-알킬, CON-디알킬, CONH-알케닐, CONH-알키닐, CONH-아르알킬, CONH-사이클로알킬, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₃N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCONH₂, 임의로 치환된 3-7 원 카보사이클릭, 또는 헤테로원자로서 독립적으로 O, N 및/또는 N을 단독으로 또는 함께 갖는 임의로 치환된 3-7 원 헤테로사이클릭 환이고/이거나; 각각의 R⁹가 독립적으로 수소, 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 사이클로알킬, -OH, -O-알킬, -O-알케닐, -O-알키닐, -O-아르알킬, -O-사이클로알킬, O-아실, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN, OCN, NCO, NO₂, NH₂, N₃, NH-아실, NH-알킬, N-디알킬, NH-알케닐, NH-알키닐, NH-아르알킬, NH-사이클로알킬, SH, S-알킬, S-알케닐, S-알키닐, S-아르알킬, S-아실, S-사이클로알킬, CO₂-알킬, CONH-알킬, CON-디알킬, CONH-알케닐, CONH-알키닐, CONH-아르알킬, CONH-사이클로알킬, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₃N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCONH₂, 임의로 치환된 3-7 원 카보사이클릭, 또는 헤테로원자로서 독립적으로 O, N 및/또는 N을 단독으로 또는 함께 갖는 임의로 치환된 3-7 원 헤테로사이클릭 환이고/이거나; 각각의 R¹⁰은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 저급 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 사이클로알킬, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, (CH₂)_mCOOH, 또는 (CH₂)_mCONH₂ 이고/이거나; 각각의 R⁸ 및 R¹¹은 독립적으로 H, CH₃, CH₂OH, CH₂F, CH₂N₃, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCONH₂, 또는 N-아실이고/이거나; A가 CONH₂이며; 각각의 m은 독립적으로 1인 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이 제공된다.

2. 사용 방법

한가지 구체예에서, 화학식 I 내지 VI의 변형된 뉴클레오사이드, 및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 프로드럭은 특히 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 감염이 있거나, 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스에 의해 감염될 위험이 있는 것으로 진단된 개체에서, 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 감염을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위해서 제공된다. 한가지 구체예에서, 치료유효량의 화학식 I 내지 VI의 화합물을 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스, 및 특히 HCV 감염을 앓고 있거나, 앓을 위험이 있는 숙주에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 특정의 구체예에서는 C 형 간염 바이러스에 의해 감염된 숙주를 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서는, 플라비바이러스 또는 페스티바이러스에 의해 감염된 숙주의 치료를 위한 본 발명의 화합물의 용도가 제공된다. 특정의 구체예에서, 바이러스는 HCV가 아니다.

제공되는 화합물의 투약량은 약물의 흡수, 불활성화 및 배설을 뿐만 아니라 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 그 밖의 다른 인자들에 따라서 좌우된다. 투약량 값은 또한, 완화시키고자 하는 상태의 중증도에 따라서 달라질 수 있음을 알아야 한다. 추가로, 어떤 특정의 개체에 대한 특정의 투약 방법 및 스케줄은 개체의 필요성 및 조성물을 투여하고 투여를 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라서 시간의 경과에 따라 조정되어야 하는 것으로 이해되어야 한다. 일부의 구체예에서, 10-15 μM, 또는 일반적으로는 1-5 μM 미만의 EC₅₀을 나타내는 항-플라비바이러스, 항-페스티바이러스 또는 항-헤파시바이러스 화합물이 바람직하다.

본 발명의 범주 내에 포함된 플라비바이러스는 문헌 [*Fields Virology*, Editors: Fields, B. N., Knipe, D. M., and Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, Chapter 31, 1996]에 전반적으로 설명되어 있다. 구체적인 플라비바이러스에는 애브세타로브 (Absettarov), 알푸이 (Alfuy), 아포이 (Apoi), 아로아 (Aroa), 바가자 (Bagaza), 반지 (Banzi), 보우보우이 (Bouboui), 부수쿠아라 (Bussuquara), 카시파코어 (Cacipacore), 캐리 아일랜드 (Carey Island), 다카르 바트 (Dakar bat), 땡기 (Dengue) 1, 땡기 2, 땡기 3, 땡기 4, 에지 힐 (Edge Hill), 엔테베 바트 (Entebbe bat), 가제트 굴리 (Gadgets Gully), 한잘로바 (Hanzalova), 하이퍼 (Hypr), 일레우스 (Ilheus), 이스라엘 칠면조 수막염, 일본 뇌염, 저그라 (Jugra), 주티아파 (Jutiapa), 카담 (Kadam), 카르시 (Karshi), 케도우고우 (Kedougou), 코코베라 (Kokobera), 쿠투앵고 (Koutango), 쿨린지 (Kumlinge), 쿤진 (Kunjin), 키아사누르 산림병 (Kyasanur Forest disease), 랑가트 (Langat), 도약병 (Louping ill), 미어반 (Meaban), 모독 (Modoc), 몬타나 마이오티스 (Montana myotis) 백질뇌염, 머레이계곡 뇌염 (Murray valley encephalitis), 나란잘 (Naranjal), 네기쉬 (Negishi), 엔타야 (Ntaya), 옴스크

(Omsk) 출혈열, 프놈펜 바트 (Phnom-Penh bat), 포와산 (Powassan), 리오 브라보 (Rio Bravo), 로시오 (Rocio), 로얄 팜 (Royal Farm), 러시아 춘하뇌염 (Russian spring-summer encephalitis), 사보야 (Saboya), 세인트루이스 (St. Louis) 뇌염, 살 비에자 (Sal Vieja), 산 페를리타 (San Perlita), 사우마레즈 리프 (Saumarez Reef), 세픽 (Sepik), 소쿨루크 (Sokuluk), 스포드웨니 (Spondweni), 스트라트포드 (Stratford), 템부수 (Tembusu), 티올레니이 (Tyulenyi), 우간다 에스 (Uganda S), 우수투 (Usutu), 웨젤스브론 (Wesselsbron), 웨스트 나일 (West Nile), 야오운드 (Yaounde), 황열 (Yellow fever) 및 지카 (Zika)가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

본 발명의 범주 내에 포함되는 페스티바이러스는 문헌 [*Fields Virology*, Editors: Fields, B. N., Knipe, D. M., and Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, Chapter 33, 1996]에 전반적으로 설명되어 있다. 구체적인 페스티바이러스에는 소 바이러스성 설사 바이러스 ("BVDV"), 돼지 열병 바이러스 (CSFV, 또한 돼지 콜레라 바이러스라고도 불림) 및 양의 보더병 바이러스가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

헤파시바이러스 군 (C 형 간염 바이러스; HCV)은 인간을 감염시키는, 밀접하게 관련되지만 유전자형적으로 구별 가능한 다수의 바이러스로 구성된다. 여기에는 약 6 개의 HCV 유전자형 및 50 개 이상의 서브타입이 존재한다. 세포배양에 효율적으로 성장하는 헤파시바이러스의 열등한 능력과 조합된 페스티바이러스와 헤파시바이러스 사이의 유사성으로 인하여, 소 바이러스성 설사 바이러스 (BVDV)는 종종 HCV 바이러스를 시험하기 위한 대용품으로 사용된다.

본 발명의 화합물은 어떤 적합한 수단에 의해서라도 투여될 수 있다. 한가지 구체예에서, 본 발명의 화합물은 경구적으로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 화합물은 비경구적으로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 화합물은 정맥내 주입에 의해서 투여된다.

특정의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제 중에서 투여된다. 담체 또는 부형제가 유용할 수 있다.

본 발명의 변형된 뉴클레오사이드는 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 폴리머라제 활성을 억제할 수 있다. 뉴클레오사이드는 본 명세서에 더욱 특별히 기술된 스크리닝 방법에 따라서 시험관내에서 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 폴리머라제 활성을 억제하는 그들의 능력에 대하여 스크리닝될 수 있다. 전문가들은 본 명세서에 기술된 시험방법에서 또는 또 다른 확인시험방법에 의해서 화합물을 평가함으로써 활성의 스펙트럼을 쉽게 결정할 수 있다.

한가지 구체예에서, 항-플라비바이러스, 항-페스티바이러스 또는 항-헤파시바이러스 화합물의 효능은 본 명세서에 더욱 특별히 기술된 방법에 따라 시험관내에서 바이러스의 플라크 수를 50%까지 감소시키는데 필요한 화합물의 농도 (즉, 화합물의 EC_{50})에 따라서 측정된다. 바람직한 구체예에서, 화합물은 시험관내에서 15 마이크로몰 미만, 또는 일반적으로 10 마이크로몰 미만의 EC_{50} 을 나타낸다.

활성화합물은 수용체에게 투여되어 직접적으로 또는 간접적으로 모화합물을 제공할 수 있거나, 그 자체가 활성을 나타내는 어떤 염 또는 프로드럭으로도 투여될 수 있다. 비제한적인 예는 약제학적으로 허용되는 염 (또는, "생리적으로 허용되는 염"이라 칭함), 및 5'-위치에서, 또는 퓨린 또는 피리미딘 염기 상에서 알킬화 또는 아실화된 화합물 ("약제학적으로 허용되는 프로드럭"의 형태)이다. 추가로, 변형은 화합물의 생물학적 활성에 영향을 미칠 수 있으며, 일부의 경우에는 모화합물에 비해서 활성을 증가시킬 수 있다. 이것은 염 또는 프로드럭을 제조하고, 그의 항바이러스 활성을 본 명세서에 기술된 방법 또는 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 다른 방법에 따라서 항바이러스 활성을 측정함으로써 평가될 수 있다.

III. 정의

본 명세서에서 사용된 것으로서 용어 알킬은 다른 식으로 구체화되지 않는 한은 일반적으로 C_1 내지 C_{10} 의 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭의 일급, 이급 또는 삼급 탄수화물을 의미하며, 구체적으로는 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 사이클로펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 사이클로헥실, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸, 및 2,3-디메틸부틸을 포함한다. 이 용어에는 치환 및 비치환된 알킬기 둘 다 포함된다. 알킬기는 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 바와 같이, 예를 들어, 문헌 [*Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991] (본 명세서에 참고로 포함되어 있다)에 교시된 바와 같이, 필요에 따라서 비보호되거나 보호된 할로 (F, Cl, Br 또는 I) (예를 들어, CF_3 , 2-Br-에틸, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 또는 CF_2CF_3), 하이드록실 (예를 들어, CH_2OH), 아미노 (예를 들어, CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 또는

$\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 아지도 (예를 들어, CH_2N_3), 시아노 (예를 들어, CH_2CN), 설펜산, 설펜이트, 포스폰산, 포스페이트, 또는 포스포네이트로 구성된 군으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체에 의해서 치환될 수 있다.

본 명세서에 범위가 언급된 경우에, 이 범위는 범위의 각각 및 모두를 독립적으로 포함하는 것을 의미한다. 이것의 비-제한적인 예로서 범위 C_{1-6} 알킬이 열거된 경우에, 이것은 독립적으로 C_1 -알킬, C_2 -알킬, C_3 -알킬, C_4 -알킬, C_5 -알킬 및 C_6 -알킬을 포함하는 것을 의미한다.

본 명세서에서 사용된 것으로서, 용어 저급 알킬은 다른 식으로 구체화되지 않는 한은 치환 및 비치환된 형태 둘 다를 포함하여, C_1 내지 C_4 의 포화된 직쇄, 분지쇄, 또는 적절한 경우에 사이클릭 (예를 들어, 사이클로프로필)인 알킬기를 의미한다. 본 출원에서 다른 식으로 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬이 적합한 부위인 경우에는 저급 알킬이 일반적이다. 마찬가지로, 알킬 또는 저급 알킬이 적합한 부위인 경우에는 비치환된 알킬 또는 저급 알킬이 일반적이다.

용어 알킬아미노 또는 아릴아미노는 각각 하나 또는 두개의 알킬 또는 아릴 치환체를 갖는 아미노기를 의미한다.

용어 아미노산은 천연적으로 존재하거나 합성된 α , β , γ 또는 δ 아미노산을 포함하며, 단백질 내에 존재하는 아미노산, 즉 글리신, 알라닌, 발린, 로이신, 이소로이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트립토판, 프롤린, 세린, 트레오닌, 시스테인, 타이로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르테이트, 글루타메이트, 라이신, 아르기닌 및 히스티딘을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 한가지 구체예에서, 아미노산은 L-배위이다. 또는, 아미노산은 알라닌, 발리닐, 로이실, 이소로이실, 프롤리닐, 페닐알라닐, 트립토판닐, 메티오닐, 글리시닐, 세리닐, 트레오닐, 시스테인, 타이로시닐, 아스파라기닐, 글루타미닐, 아스파르트일, 글루타로일, 라이시닐, 아르기니닐, 히스티디닐, β -알라닐, β -발리닐, β -로이시닐, β -이소로이시닐, β -프롤리닐, β -페닐알라닐, β -트립토판닐, β -메티오닐, β -글리시닐, β -세리닐, β -트레오닐, β -시스테인, β -타이로시닐, β -아스파라기닐, β -글루타미닐, β -아스파르트일, β -글루타로일, β -라이시닐, β -아르기니닐, 또는 β -히스티디닐의 유도체일 수 있다. 용어 아미노산이 사용되는 경우에, 이것은 D 및 L-배위의 α , β , γ 또는 δ 글리신, 알라닌, 발린, 로이신, 이소로이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트립토판, 프롤린, 세린, 트레오닌, 시스테인, 타이로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르테이트, 글루타메이트, 라이신, 아르기닌 및 히스티딘을 포함하는 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 천연 또는 합성 아미노산의 에스테르 각각을 구체적이고 독립적으로 기술한 것으로 간주된다.

본 명세서에서 사용된 것으로 용어 "보호된"은 다른 식으로 정의되지 않는 한은 산소, 질소 또는 인 원자에 그들의 추가의 반응을 방지하거나, 다른 목적으로 첨가되는 기를 의미하는 것이다. 산소 및 질소 보호기의 광범한 종류는 유기합성의 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지되어 있다.

본 명세서에서 사용된 것으로 용어 아릴은 다른 식으로 구체화되지 않는 한은 페닐, 비페닐, 또는 나프틸, 일반적으로는 페닐을 의미한다. 이 용어는 치환 및 비치환 부위 둘 다를 포함한다. 아릴기는 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 바와 같이, 예를 들어, 문헌 [Greene, *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이, 필요에 따라서 비보호되거나 보호된 하이드록실, 아미노, 알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설펜이트, 포스폰산, 포스페이트 또는 포스포네이트로 구성된 군으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 부위에 의해서 치환될 수 있다.

용어 알크아릴 또는 알킬아릴은 아릴 치환체를 갖는 알킬기를 의미한다. 용어 아르알킬 또는 아릴알킬은 알킬 치환체를 갖는 아릴기를 의미한다.

본 명세서에서 사용된 것으로서, 용어 할로는 클로로, 브로모, 요오도 및 플루오로를 포함한다.

용어 아실은 카복실산 에스테르를 의미하며, 여기에서 에스테르기의 비-카보닐 부위는 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 알킬 또는 저급 알킬, 메톡시메틸을 포함하는 알콕시알킬, 벤질을 포함하는 아르알킬, 페녹시메틸과 같은 아릴옥시알킬, 임의로 할로겐, C_1 내지 C_4 알킬 또는 C_1 내지 C_4 알콕시에 의해서 치환된 페닐을 포함하는 아릴, 메탄설폰닐을 포함하는 알킬 또는 아르알킬 설폰닐과 같은 설폰네이트 에스테르, 모노, 디 또는 트리포스페이트 에스테르, 트리틸 또는 모노메톡시트리틸, 치환된 벤질, 트리알킬실릴 (예를 들어, 디메틸-t-부틸실릴) 또는 디페닐메틸실릴로부터 선택된다. 에스테르 내의 아릴기는 최적으로 페닐기를 포함한다. 용어 "저급 아실"은 비-카보닐 부위가 저급 알킬인 아실기를 의미한다.

본 명세서에서 사용된 것으로, 용어 "실질적으로 ~을 함유하지 않는" 또는 "~이 실질적으로 부재하는"은 해당 뉴클레오사이드의 지정된 에난티오머를 적어도 85 또는 90 중량%, 일반적으로는 95 중량% 내지 98 중량%, 더 더욱 일반적으로는 99 중량% 내지 100 중량% 포함하는 뉴클레오사이드 조성물을 의미한다. 한가지 구체예에서, 본 발명의 방법 및 화합물에서 화합물은 실질적으로 에난티오머를 함유하지 않는다.

마찬가지로, 용어 "단리된"은 적어도 85 또는 90 중량%, 일반적으로는 95 중량% 내지 98 중량%, 더 더욱 일반적으로는 99 중량% 내지 100 중량%의 뉴클레오사이드를 포함하고, 나머지는 다른 화합물 중 또는 에난티오머를 포함하는 뉴클레오사이드 조성물을 의미한다.

용어 "독립적으로"는 본 명세서에서 독립적으로 적용된 변수가 적용 시마다 독립적으로 변화하는 것을 시사하기 위해서 사용된다. 따라서, R"가 "독립적으로 탄소 또는 질소"인 R"XYR"와 같은 화합물에서 R"는 둘 다 탄소일 수 있거나, R" 둘 다 질소일 수 있거나, 또는 하나의 R"는 탄소이고 다른 R"는 질소일 수 있다.

본 명세서에서 사용된 것으로, 용어 숙주는 세포주 및 동물을 포함하여 바이러스가 복제할 수 있는 단세포 또는 다세포 유기체, 일반적으로는 인간을 의미한다. 또는, 숙주는 그의 복제 또는 기능이 본 발명의 화합물에 의해서 변화될 수 있는 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 계통의 일부분을 수반할 수 있다. 용어 숙주는 구체적으로, 곤충세포, 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 계통의 전부 또는 일부에 의해서 형질감염된 세포, 및 동물, 특히 영장류(침팬지를 포함) 및 인간을 의미한다. 본 발명의 대부분의 동물 적용의 경우에, 숙주는 인간 환자이다. 그러나, 특정한 적응증에서의 수의과적 적용도 명백히 본 발명에 의해서 예상된다(예를 들어, 침팬지).

용어 "약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭"은 본 명세서 전체에 걸쳐서 환자에게 투여되어 뉴클레오사이드 화합물을 제공하는 뉴클레오사이드 화합물의 모든 약제학적으로 허용되는 형태(예를 들어, 에스테르, 포스페이트 에스테르, 에스테르의 염 또는 관련된 군)를 기술하기 위해서 사용된다. 약제학적으로 허용되는 염에는 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유도된 것이 포함된다. 적합한 염에는 약제학적 기술분야에서 잘 알려진 다수의 다른 산들 중에서 칼륨 및 나트륨과 같은 알칼리금속, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리토금속으로부터 유도된 것이 포함된다. 약제학적으로 허용되는 프로드럭은 숙주 내에서 대사되어, 예를 들어, 가수분해되거나 산화되어 본 발명의 화합물을 형성하는 화합물을 의미한다. 프로드럭의 대표적인 예로는 활성화합물의 작용성 부위 상에 생물학적으로 불안정한 보호기를 갖는 화합물이 포함된다. 프로드럭은 산화, 환원, 아미노화, 탈아미노화, 하이드록실화, 탈하이드록실화, 가수분해, 탈수, 알킬화, 탈알킬화, 아실화, 탈아실화, 포스포릴화, 탈포스포릴화되어 활성화합물을 생성시킬 수 있는 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스에 대하여 항바이러스 활성을 갖거나, 이러한 활성을 나타내는 화합물로 대사된다.

IV. 뉴클레오타이드 염 또는 프로드럭 제제

화합물이 안정한 비독성 산 또는 염기 염을 형성하기에 충분히 염기성이거나 산성인 경우에, 약제학적으로 허용되는 염으로서의 화합물의 투여가 적절할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염의 예는 생리학적으로 허용되는 음이온을 형성하는 산에 의해서 형성된 유기산 부가염, 예를 들어, 토실레이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타르타레이트, 석시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α -케토글루타레이트 및 α -글리세로포스페이트이다. 설페이트, 니트레이트, 비카보네이트 및 카보네이트 염을 포함한 적합한 무기염이 형성될 수도 있다.

약제학적으로 허용되는 염은 본 기술분야에서 잘 알려진 표준방법을 사용하여, 예를 들어, 아민과 같은 충분히 염기성인 화합물을 생리학적으로 허용되는 음이온을 제공하는 적합한 산과 반응시킴으로써 수득될 수 있다. 카복실산의 알칼리금속(예를 들어, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리토금속(예를 들어, 칼슘) 염이 제조될 수도 있다.

본 명세서에 기술된 어떤 뉴클레오사이드라도 활성화, 생체이용률, 안정성을 증가시키거나, 또는 뉴클레오사이드의 특성을 다른 식으로 변화시키기 위하여 뉴클레오타이드 프로드럭으로 투여될 수 있다. 다수의 뉴클레오타이드 프로드럭 리간드가 공지되어 있다. 일반적으로, 뉴클레오사이드의 모노, 디 또는 트리포스페이트의 알킬화, 아실화 또는 그 밖의 다른 친유성 변형이 뉴클레오타이드의 안정성을 증가시킬 수 있다. 포스페이트 부위 상의 하나 또는 그 이상의 수소를 치환시킬 수 있는 치환체 기의 예는 알킬, 아릴, 스테로이드, 당류를 포함한 탄수화물, 1,2-디아실글리세롤 및 알콜이다. 대부분은 문헌 [R. Jones and N. Bischofberger, *Antiviral Research*, **27** (1995) 1-17]에 기술되어 있다. 이들 중의 어떤 것이든도 목적하는 효과를 달성하기 위하여 기술된 뉴클레오사이드와 함께 사용될 수 있다.

활성 뉴클레오사이드는 또한, 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 이하의 참고문헌에 기술된 바와 같이 5'-포스포에테르 지질 또는 5'-에테르 지질로 제공될 수도 있다: [Kucera, L.S., N. Iyer, E. Leake, A. Raben, Modest E.K., D.L.W., and C. Piantadosi, "Novel membrane-interactive ether lipid analogs that inhibit infectious HIV-1 production and induce defective virus formation", *AIDS Res. Hum. Retro Viruses*, **1990**, *6*, 491-501; Piantadosi, C., J. Marasco C.J., S.L. Morris-Natschke, K.L. Meyer, F. Gumus, J.R. Surles, K.S. Ishaq, L.S. Kucera, N. Iyer, C.A. Wallen, S. Piantadosi, and E.J. Modest, "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV activity," *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 1408-1414; Hosteller, K.Y., D.D. Richman, D.A. Carson, L.M. Stuhmiller, G.M.T. van Wijk, and H. van den Bosch, "Greatly enhanced inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in CEM and HT4-6C cells by 3'-deoxythymidine diphosphate dimyristoylglycerol, a lipid prodrug of 3'-deoxythymidine," *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1992**, *36*, 2025-2029; Hosetler, K.Y., L.M. Stuhmiller, H.B. Lenting, H. van den Bosch, and D.D. Richman, "Synthesis and antiretroviral activity of phospholipid analogs of azidothymidine and other antiviral nucleosides," *J. Biol. Chem.*, **1990**, *265*, 61127].

일반적으로 뉴클레오사이드 또는 친유성 제제의 5'-OH 위치에서 뉴클레오사이드 내에 공유적으로 결합될 수 있는 적합한 친유성 치환체를 기술하는 미국 특허의 비제한적인 예로는 미국 특허 제 5,149,794 호 (1992년 9월 22일; Yatyin et al.); 5,194,654 호 (1993년 3월 16일; Hostetler et al.); 5,223,263 호 (1993년 6월 29일; Hostetler et al.); 5,256,641 호 (1993년 10월 26일; Yatvin et al.); 5,411,947 호 (1995년 5월 2일; Hostetler et al.); 5,463,092 호 (1995년 10월 31일; Hostetler et al.); 5,543,389 호 (1996년 8월 6일; Yatvin et al.); 5,543,390 호 (1996년 8월 6일; Yatvin et al.); 5,543,391 호 (1996년 8월 6일; Yatvin et al.); 및 5,554,728 호 (1996년 9월 10일; Basava et al.) (이들은 모두 본 명세서에 참고로 포함된다). 본 발명의 뉴클레오사이드에 부착될 수 있는 친유성 치환체, 또는 친유성 제제가 기술되어 있는 외국 특허출원에는 WO 89/02733, WO 90/00555, WO 91/16920, WO 91/18914, WO 93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0 350 287, EP 9093917054,4 및 WO91/19721이 포함된다.

V. 배합 및 교대요법

HCV의 약물-저항성 변이주는 항바이러스제에 의한 장기간 치료 후에 출현할 수 있는 것으로 인식되어 왔다. 약물 저항성은 가장 일반적으로는, 바이러스 복제에 사용된 효소에 대해 코딩한 유전자의 돌연변이에 의해서 일어난다. HCV 감염에 대한 약물의 효능은 화합물을 주약물에 의해서 야기된 상이한 돌연변이 형태를 유도하는 제 2 및, 혹은 제 3의 항바이러스성 화합물과 함께 또는 교대로 투여함으로써 연장되거나, 증강되거나, 회복될 수 있다. 또는, 약물의 약력학, 생체분포 또는 그 밖의 다른 파라미터는 이러한 배합 또는 교대 투여에 의해서 변화될 수 있다. 일반적으로, 배합요법이 교대요법보다 일반적이며, 이는 배합요법이 바이러스에 대해서 다수의 동시적인 스트레스를 유도하기 때문이다.

본 명세서에 기술된 활성화합물 중의 어떤 것이라도 또 다른 항바이러스성 화합물과 배합하거나 교대로 사용될 수 있다. 비제한적인 예로는 다음의 화합물들이 포함된다:

(1) 인터페론

인터페론 (IFN)은 거의 10년 동안 만성 감염의 치료를 위해서 시판품으로 이용되어 온 화합물이다. IFN는 바이러스 감염에 대한 반응으로 면역세포에 의해서 생산되는 당단백질이다. IFN는 HCV를 포함한 다수의 바이러스의 바이러스 복제를 억제하며, C형 감염 감염에 대한 유일한 치료제로 사용되는 경우에 IFN은 혈청 HCV-RNA를 검출할 수 없는 수준까지 억제한다. 추가로, IFN은 혈청 아미노 트랜스퍼라제 수준을 정상화시킨다. 불행하게도, IFN의 효과는 일시적이며, 지속적인 반응은 HCV에 의해서 만성적으로 감염된 환자의 단지 8%-9%에서만 나타난다 (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118:S104-S114, 2000).

다수의 특허는 인터페론-기재 치료법을 사용한 HCV 치료방법을 기술하고 있다. 예를 들어, 미국 특허 제 5,980,884 호 (Blatt et al.)는 컨센서스 (consensus) 인터페론을 사용하여 HCV를 앓고 있는 환자를 재-치료하는 방법을 기술하고 있다. 미국 특허 제 5,942,223 호 (Bazar et al.)는 양 또는 소 인터페론-타우 (tau)를 사용한 항-HCV 치료법을 기술하고 있다. 미국 특허 제 5,928,636 호 (Alber et al.)는 HCV를 포함한 감염성 질병의 치료를 위한 인터로이킨-12 및 인터페론 알파의 배합요법을 기술하고 있다. 미국 특허 제 5,908,621 호 (Glue et al.)는 HCV의 치료를 위한 폴리에틸렌 글리콜 변형된 인터페론의 용도를 기술하고 있다. 미국 특허 제 5,849,696 호 (Chretien et al.)는 HCV를 치료하기 위하여 티모신을 단독으로, 또는 인터페론과 함께 사용하는 것을 기술하고 있다. 미국 특허 제 5,830,455 호 (Valtuena et al.)는 인터페론

과 유리래디칼 스캐빈저를 사용한 배합 HCV 치료법을 기술하였다. 미국 특허 제 5,738,845 호 (Imakawa)는 HCV를 치료하기 위한 인간 인터페론 타우 단백질의 용도를 기술하였다. HCV에 대한 그 밖의 다른 인터페론-기재 치료법은 미국 특허 제 5,676,942 호 (Testa et al.), 미국 특허 제 5,372,808 호 (Blatt et al.) 및 미국 특허 제 5,849,696 호에 기술되어 있다.

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

리바비린 (1-β-D-리보푸라노실-1-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드)은 합성, 비-인터페론-유도성 광범위 스펙트럼 항바이러스성 뉴클레오사이드 동족체이다. 이것은 상품명 바이라졸 (Virazole™) (The Merck Index, 11th edition, Editor: Budavari, S., Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, p1304, 1989); 레베틀 (Rebetol; Schering Plough) 및 코-페가수스 (Co-Pegasus; Roche)로 판매된다. 미국 특허 제 3,798,209 호 및 RE29,835 호 (ICN Pharmaceuticals)에는 리바비린이 기술되고 청구되어 있다. 리바비린은 구조적으로 구아노신과 유사하며, 플라비비리다에를 포함한 몇가지 DNA 및 RNA 바이러스에 대해서 시험관내 활성을 갖는다 (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118:S104-S114, 2000). 미국 특허 제 4,211,771 호 (ICN Pharmaceuticals)는 항바이러스제로서 리바비린의 용도를 기술하였다. 리바비린은 환자의 40%에서 혈청 아미노 트랜스퍼라제 수준을 정상으로 감소시키지만, HCV-RNA의 혈청 수준을 저하시키지는 않는다 (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118:S104-S114, 2000). 따라서, 리바비린 단독으로는 바이러스성 RNA 수준을 감소시키는데 효과적이지 않다. 추가로, 리바비린은 상당한 독성을 가지며, 빈혈을 유도하는 것으로 알려져 있다.

인터페론과 리바비린의 배합

쉐링-플라우 (Schering-Plough)는 HCV가 있는 환자에게 투여하기 위한 레베틀 (Rebetol™) 캡슐제 (200 mg)로 리바비린을 판매한다. 미국 FDA는 쉐링 알파 인터페론-2b 생성물 인트론 (Intron™) A 및 PEG-인트론 (PEG-Intron™)과 배합하여 만성 HCV 감염을 치료하기 위한 레베틀 캡슐제를 승인하였다. 인트론 A 및 PEG-인트론은 단일요법 (즉, 리바비린 없이 투여)에 대해서 승인되었지만, 레베틀 캡슐제는 단일요법 (즉, 인트론 A 또는 PEG-인트론과 관계없이 투여)에 대해서 승인되지 않았다. 호프만 라로슈는 또한, HCV의 치료를 위해서 인터페론과 함께 사용하기 위해서 유럽 및 미국에서 코-페가수스라는 명칭으로 리바비린을 판매하고 있다. 그 밖의 다른 알파 인터페론 생성물은 로페론-A (Roferon-A; Hoffmann-La Roche), 인페르젠 (Infergen™; Intermune, 이전의 Amgen의 제품), 및 웰페론 (Wellferon™; Wellcome Foundation)을 포함하며, 현재 HCV 단일요법에 대해서 FDA-승인되었다. 현재 HCV에 대해서 개발 중인 인터페론 생성물은 로페론-A (Roferon-A; 인터페론 알파-2a) (Roche), 페가시스 (PEGASYS; 페질화 인터페론 알파-2a) (Roche), 인페르젠 (INFERGEN; 인터페론 알파콘-1) (InterMune), 옴니페론 (OMNIFERON; 천연 인터페론) (Viragen), 알부페론 (ALBUFERON) (Human Genome Sciences), 레비프 (REBIF; 인터페론 베타-1a) (Ares-Serono), 오메가 인터페론 (BioMedicine), 경구용 인터페론 알파 (Amarillo Biosciences), 및 인터페론 감마-1b (InterMune)를 포함한다.

HCV 감염의 치료를 위한 IFN과 리바비린의 배합물은 IFN 투약을 받은 적이 없는 환자의 치료시에 효과적인 것으로 보고되었다 (예를 들어, Battaglia, A.M. et al., *Ann. Pharmacother.* 34:487-494, 2000). 배합요법은 감염이 발생하기 전 및 조직학적 질병이 존재하는 경우 둘 다에 효과적이다 (예를 들어, Berenguer, M. et al., *Antivir. Ther.* 3(Suppl. 3):125-136, 1998). 현재, HCV에 대한 가장 효과적인 치료법은 페질화된 인터페론과 리바비린의 배합요법이다 (2002 NIH Consensus Development Conference on the Management of Hepatitis C). 그러나, 배합요법의 부작용은 상당할 수 있으며, 용혈, 유행성감기-양 증상, 빈혈 및 피로가 포함된다 (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118:S104-S114, 2000).

(3) 프로테아제 억제제는 플라비비리다에 감염의 치료를 위해서 개발되었다. 예로는 다음이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다:

알파케토아미드 및 하이드라지노우레아를 포함한 기질-기재 NS3 프로테아제 억제제 (참조예: Attwood et al., *Antiviral peptide derivatives*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood et al., *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1990, 10, 259-273; Attwood et al., *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, 독일특허공보 DE 19914474; Tung et al., *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*, PCT WO 98/17679), 및 보론산 또는 포스포네이트와 같은 친전자체로 종결하는 억제제 (참조예: Llinas-Brunet et al., *Hepatitis C inhibitor peptide analogues*, PCT WO 99/07734);

RD3-4082 및 RD3-4078 (전자는 아미드 상에서 14 탄소쇄에 의해서 치환되고, 후자는 파라-페녹시페닐기를 갖는다)을 포함한 2,4,6-트리하이드록시-3-니트로-벤즈아미드 유도체 (참조예: Sudo K. et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 238, 643-647; Sudo K. et al. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 1998, 9, 186)와 같은 비-기질-기재 억제제;

예를 들어, 스트렙토마이세스 종 (*Streptomyces* sp.)의 발효 배양육즙으로부터 단리된 Sch 68631 (참조예: Chu M. *et al.*, *Tetrahedron Letters*, **1996**, *37*, 7229-7232) 및 섬광근접측정법에서 활성을 나타내는 진균 페니실리움 그리세오폴룸 (*Penicillium griseofulvum*)으로부터 단리된 Sch 351633 (참조예: Chu M. *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* *9*, 1949-1952)와 같이 예를 들어, SDS-PAGE 및/또는 자가방사기록법에서 프로테아제에 대한 활성을 갖는 페난트렌퀴논; 및

예를 들어, 거머리로부터 단리된 거대분자 엘진 C를 기재로 하는 선택적 NS3 억제제 (참조예: Qasim M.A. *et al.*, *Biochemistry*, **1997**, *36*, 1598-1607). HCV NS3 프로테아제 효소에 대한 나노몰 효력은 거대분자 엘진 c를 기재로 하는 선택적 억제제의 디자인에 의해서 달성되었다. 거머리로부터 단리된 엘진 c는 스트렙토마이세스 그리세우스 (*S. griseus*) 프로테아제 A 및 B, α -키모트립신, 키마제 및 서브틸리신과 같은 몇가지 세린 프로테아제의 강력한 억제제이다.

몇가지 미국 특허는 HCV의 치료를 위한 프로테아제 억제제를 기술하였다. 비-제한적 예로는 이하의 특허들이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 미국 특허 제 6,004,933 호 (Spruce *et al.*)는 HCV 엔도펩티다제를 억제하기 위한 시스템인 프로테아제 억제제의 부류를 기술하였다. 미국 특허 제 5,990,276 호 (Zhang *et al.*)은 C 형 간염 바이러스 NS3 프로테아제의 합성 억제제를 기술하고 있다. 이 억제제는 NS3 프로테아제의 기질 또는 NS4A 보조인자의 기질의 부서열이다. HCV를 치료하기 위한 제한효소의 사용은 미국 특허 제 5,538,865 호 (Reyes *et al.*)에 기술되어 있다. HCV의 NS3 세린 프로테아제 억제제로서의 펩타이드는 WO 02/008251 (Corvas International, Inc.), 및 WO 02/08187 및 WO 02/008256 (Schering Corporation)에 기술되어 있다. HCV 억제제 트리펩타이드는 미국 특허 제 6,534,523, 6,410,531 및 6,420,380 호 (Boehringer Ingelheim) 및 WO 02/060926 (Bristol Myers Squibb)에 기술되어 있다. HCV의 NS3 세린 프로테아제 억제제로서 디아틸 펩타이드는 WO 02/48172 (Schering Corporation)에 기술되어 있다. HCV의 NS3 세린 프로테아제 억제제로서 이미다졸리딘은 WO 02/08198 (Schering Corporation) 및 WO 02/48157 (Bristol Myers Squibb)에 기술되어 있다. WO 98/17679 (Vertex Pharmaceuticals) 및 WO 02/48116 (Bristol Myers Squibb)도 또한 HCV 프로테아제 억제제를 기술하고 있다.

(4) 예를 들어, NS3/4A 융합단백질 및 NS5A/5B 기질을 사용한 역상 HPLC 시험방법에서 적절한 억제를 나타내는 티아졸리딘 유도체 (참조예: Sudo K. *et al.*, *Antiviral Research*, **1996**, *32*, 9-18), 특히 긴 알킬쇄에 의해서 치환된 융합된 신나모일 부위를 갖는 화합물 RD-1-6250, RD4 6205 및 RD4 6193;

(5) 예를 들어, 문헌 [Kakiuchi N. *et al.*, *J. EBS Letters* *421*, 217-220; Takeshita N. *et al.*, *Analytical Biochemistry*, **1997**, *247*, 242-246]에 나타난 바와 같은 티아졸리딘 및 벤즈아닐리드;

(6) 헬리카제 억제제 (참조예: Diana G.D. *et al.*, *Compunds, compositions and methods for treatment of hepatitis C*, 미국 특허 제 5,633,358 호; Diana G.D. *et al.*, *Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, PCT WO 97/36554);

(7) 이하의 i), ii) 및 iii)과 같은 폴리머라제 억제제

i) 글리오톡신과 같은 뉴클레오타이드 동족체 (참조예: Ferrari R. *et al.*, *Journal of Virology*, **1999**, *73*, 1649-1654);

ii) 천연생성물 세룰레닌 (참조예: Lohmann V. *et al.*, *Virology*, **1998**, *249*, 108-118); 및

iii) 예를 들어, 화합물 R803 (참조예: WO 04/018463 A2 및 WO 03/040112 A1; 둘 다 Rigel Pharmaceuticals, Inc.); 치환된 디아민 피리미딘 (참조예: WO 03/063794 A2; Rigel Pharmaceuticals, Inc.); 벤즈이미다졸 유도체 (참조예: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*:119-124 및 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*:967-971; 둘 다 Boehringer Ingelheim Corporation); N,N-이치환된 페닐알라닌 (참조예: *J. Biol. Chem.*, **2003**, *278*:9495-98 및 *J. Med. Chem.*, **2003**, *13*:1283-85; 둘 다 Shire Biochem, Inc.); 치환된 티오펜-2-카복실산 (참조예: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*:793-796 및 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*:797-800; 둘 다 Shire Biochem, Inc.); □,□-디케토산 (참조예: *J. Med. Chem.*, **2004**, *14*-17 및 WO 00/006529 A1; 둘 다 Merck & Co., Inc.); 및 메콘산 유도체 (참조예: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 3257-3261, WO 02/006246 A1 및 WO 03/062211 A1; 모두 IRBM Merck & Co., Inc.)를 포함하는 비-뉴클레오사이드 폴리머라제 억제제;

(8) 바이러스의 5' 비-코딩 부분 (NCR)에서 서열 스트레치 (stretch)에 대해 (참조예: Alt M. *et al.*, *Hepatology*, **1995**, *22*, 707-717), 또는 NCR의 3' 말단을 포함하는 뉴클레오타이드 326-348 및 HCV RNA의 코어 코딩 부분에 위치하는 뉴

클레오타이드 371-388에 대해 (참조예: Alt M. *et al.*, *Archives of Virology*, **1997**, *142*, 589-599; Galderisi U. *et al.*, *Journal of Cellular Physiology*, **1999**, *181*, 251-257) 상보적인 안티센스 포스포로티오에이트 올리고데옥시뉴클레오타이드 (S-ODN);

(9) IRES-의존적 해독의 억제제 (참조예: Ikeda N *et al.*, *Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, 일본 특허공보 JP-08268890; Kai Y. *et al.*, *Prevention and treatment of viral diseases*, 일본 특허공보 JP-10101591);

(10) 뉴클레아제-저항성 리보자임 (참조예: Maccjak, D.J. *et al.*, *Hepatology* **1999**, *30*, abstract 995; 미국 특허 제 6,043,077 호 (Barber *et al.*, 및 미국 특허 제 5,869,253 호 및 5,610,054 호 (Draper *et al.*); 및

(11) 뉴클레오사이드 동족체가 또한 플라비비리다에 감염의 치료를 위해서 개발되었다.

이데닉스 파마슈티칼스, 리미티드 (Idenix Pharmaceuticals, Ltd.)는 국제공보 제 WO 01/90121 및 WO 01/92282 호에 상응하는, 2005년 7월 5일에 허여된 미국 특허 제 6,914,054 호 및 2004년 11월 2일에 허여된 미국 특허 제 6,812,291 호에서 분지된 뉴클레오타이드, 및 HCV 및 플라비바이러스 및 페스티바이러스의 치료에서의 그들의 용도를 기술하고 있다. 임의로 약제학적으로 허용되는 담체 중의, 단독으로 또는 배합물로 투여되는 유효량의 생물학적 활성 1', 2', 3' 또는 4'-분지된 □-D 또는 □-L 뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하여 인간 및 그 밖의 다른 숙주동물에서 C 형 간염 감염 (및 플라비바이러스 및 페스티바이러스)을 치료하는 방법이 이데닉스 공보에 기술되어 있다. 또한, 미국 특허공보 제 2004/0006002 및 2004/0006007 및 WO 03/026589 및 WO 03/026675를 참고로 한다. 이데닉스 파마슈티칼스, 리미티드는 또한 미국 특허공보 제 2004/0077587 호에서 약제학적으로 허용되는 분지된 뉴클레오사이드 프로드럭, 및 프로드럭으로 HCV 및 플라비바이러스 및 페스티바이러스의 치료에 있어서의 그들의 용도를 기술하였다. 또한, PCT 공개 제 WO 04/002422, WO 04/002999, WO 04/003000, WO 04/024095 및 WO 05/009418 호를 참고로 한다.

바이오타 인코포레이티드 (Biota Inc.)는 국제특허공보 제 WO 03/072757 호에서 C 형 간염 감염을 치료하기 위한, 1', 2', 3' 또는 4'-분지된 □-D 또는 □-L 뉴클레오사이드를 포함한 뉴클레오사이드의 다양한 포스페이트 유도체를 기술하였다.

에모리 유니버시티 (Emory University) 및 유니버시티 오브 조지아 리서치 파운데이션, 인코포레이티드 (University of Georgia Foundation, Inc.; UGARF)는 미국 특허 제 6,348,587 호에서 HCV의 치료를 위한 2'-플루오로뉴클레오사이드의 용도를 기술하였다. 또한, 미국 특허공보 제 2002/0198171 호 및 국제특허공보 제 WO 99/43691 호를 참고로 한다.

바이오켄 파마 인코포레이티드 (BioChem Pharma Inc.; 현재는 Shire Biochem, Inc.)는 미국 특허 제 6,566,365 호에서 플라비비리다에 감염의 치료를 위한 다양한 1,3-디옥솔란 뉴클레오사이드의 용도를 기술하였다. 또한, 미국 특허 제 6,340,690 및 6,605,614 호; 미국 특허공보 제 2002/0099072 및 2003/0225037 호, 및 국제공보 제 WO 01/32153 및 WO 00/50424 호를 참고로 한다.

바이오켄 파마 인코포레이티드 (BioChem Pharma Inc.; 현재는 Shire Biochem, Inc.)는 또한, 미국 특허공보 제 2002/0019363 호 및 국제공보 제 WO 01/60315 호 (PCT/CA01/00197; 2001년 2월 19일에 출원됨)에서 플라비비리다에 감염의 치료를 위한 다른 다양한 2'-할로, 2'-하이드록시 및 2'-알콕시 뉴클레오사이드를 기술하였다.

ICN 파마슈티칼스, 인코포레이티드 (ICN Pharmaceuticals, Inc.)는 미국 특허 제 6,495,677 및 6,573,248 호에서 면역반응을 조절하는데 유용한 다양한 뉴클레오사이드 동족체를 기술하였다. 또한, WO 98/16184, WO 01/68663 및 WO 02/03997 호를 참고로 한다.

미국 특허 제 6,660,721 호; 미국 특허공보 제 2003/083307 A1, 2003/008841 A1 및 2004/0110718 호; 및 국제특허공보 제 WO 02/18404, WO 02/100415, WO 02/094289 및 WO 04/043159 호 (F. Hoffmann-La Roche AG에 의해서 출원됨)는 HCV RNA 복제의 치료를 위한 다양한 뉴클레오사이드 동족체를 기술하였다.

파마셋트 리미티드 (Pharmasset Ltd.)는 미국 특허공보 제 2003/0087873, 2004/0067877, 2004/0082574, 2004/0067877, 2004/002479, 2003/0225029, 및 2002/00555483 호 및 국제특허공보 제 WO 02/32920, WO 01/79246, WO 02/48165, WO 03/068162, WO 03/068164 및 WO 2004/013928 호에서 플라비비리다에를 포함한 다양한 바이러스, 특히 HCV의 치료를 위한 다양한 뉴클레오사이드 및 항대사산물을 기술하였다.

머크 앤드 컴패니, 인코포레이티드 (Merck & Co., Inc.)는 미국 특허 제 6,777,395 호 (2004년 8월 17일에 허여됨); 미국 특허공보 제 2004/0072788, 2004/0067901 및 2004/0110717 호; 및 상응하는 국제특허공보 제 WO 02/057425 (PCT/US02/01531; 2002년 1월 18일에 출원됨) 및 WO 02/057287 호 (PCT/US02/03086; 2002년 1월 18일에 출원됨)에서 플라비비리다를 포함하여 그의 복제가 RNA-의존성 RNA 폴리머라제에 의존적인 바이러스, 특히 HCV의 치료를 위한 다양한 뉴클레오사이드, 특히 몇가지 피롤로피리미딘 뉴클레오사이드를 기술하였다. 또한, WO 2004/000858, WO 2004/003138, WO 2004/007512 및 WO 2004/009020 호를 참고로 한다.

미국 특허공보 제 2003/028013 A1 호 및 국제특허공보 제 WO 03/051899, WO 03/061576, WO 03/062255, WO 03/062256, WO 03/062257 및 WO 03/061385 (Ribapharm에 의해서 출원됨)는 또한, C 형 감염 바이러스를 치료하기 위한 특성의 뉴클레오사이드 동족체의 용도에 관한 것이다.

제네랩스 테크놀로지스 (Genelabs Technologies)는 미국 특허공보 제 2004/0063658 호 및 국제특허공보 제 WO 03/093290 및 WO 04/028481 호에서 C 형 간염 감염의 치료를 위한 1', 2', 3' 또는 4'-분지된 □-D 또는 □-L 뉴클레오사이드를 포함한 뉴클레오사이드의 다양한 염기 변형된 유도체를 기술하였다.

엘드럽 (Eldrup) 등은 문헌 [Oral Session V, Hepatitis C Virus, *Flaviviridae*; 16th International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, Ga) p. A75]에서 HCV의 억제제를 위한 2'-변형된 뉴클레오사이드의 구조 활성 관계를 기술하였다.

바트 (Bhat) 등은 문헌 [Oral Session V, Hepatitis C Virus, *Flaviviridae*; 16th International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, Ga) p. A75]에서 HCV RNA 복제의 가능한 억제제로서 뉴클레오사이드 동족체의 합성 및 약력학적 특성을 기술하였다. 저자는 2'-변형된 뉴클레오사이드가 세포-기재 리플리콘 (replicon) 시험방법에서 강력한 억제활성을 나타낸다고 보고하였다.

올센 (Olsen) 등은 문헌 [Oral Session V, Hepatitis C Virus, *Flaviviridae*; 16th International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, Ga) p. A75]에서 또한, HCV RNA 복제에 대한 2'-변형된 뉴클레오사이드의 효과를 기술하였다.

아사이클릭 치환체를 갖는 항-바이러스성 퓨린은 공지되어 있으며, 다양한 바이러스 감염을 치료하기 위해서 사용되었다. 이러한 부류의 화합물의 예는 아사이클로비르 (acyclovir), 간시클로비르 (ganciclovir), 팜시클로비르 (famciclovir), 펜시클로브 (Penciclovir), 아데포비르 (adefvir), 및 아데포비르 디피복실 (dipivoxil)이며, 이들은 모두 인간 신시티알 바이러스 (human syncytial virus; HSV), 사이토메갈로 바이러스 (cytomegalo virus; CMV), 및 바리셀라-주스터 (varicella-zoster) 바이러스의 치료에 유용하다 [참조: 말 비페렘 바이러스의 치료에 대한 EP 0 72027 (Wellcome Foundation Ltd., UK); 바리셀라-주스터 바이러스 및 사이토메갈로바이러스의 치료에 대한 JP 06227982 (Ajinomoto KK); 소 헤르페스 바이러스 1 (BHV-1) 및 양 매디-비스나 (Maedi-Visna) 바이러스 (MVV)의 치료에 대한 문헌 [S. Vittori et al., *Deaza- and Deoxyadenosine Derivatives: Synthesis and Inhibition of Animal Viruses as Human Infection Models*, in *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* (2003) 22(5-8): 877-881]; HSV-1 및 VZV의 치료에 대한 문헌 [R. Wang et al., *Synthesis and biological activity of 2-aminopurine methylenecyclo-propane analogues of nucleosides*, in *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* (2003) 22(2): 135-144]; HIV 및/또는 HBV 감염의 치료에 대한 US 6,444,656 (BioChem Pharma, Inc., Canada); 및 항-HBV제로서 사용하기 위한 아사이클릭 뉴클레오사이드 포스포네이트 화합물에 대한 WO 02/057288 (LG Chem Investment Ltd.)].

(12) 1-아미노-알킬사이클로헥산 (예를 들어, 미국 특허 제 6,034,134 호 (Gold *et al.*)), 알킬 지질 (예를 들어, 미국 특허 제 5,922,757 호 (Chojkier *et al.*)), 비타민 E 및 그 밖의 다른 항산화제 (예를 들어, 미국 특허 제 5,922,757 호 (Chojkier *et al.*)), 스쿠알렌, 아만타딘, 담즙산 (예를 들어, 미국 특허 제 5,846,964 호 (Ozeki *et al.*)), N-(포스포노아세틸)-L-아스파르트산 (예를 들어, 미국 특허 제 5,830,905 호 (Diana *et al.*)), 벤젠디카복스아미드 (예를 들어, 미국 특허 제 5,633,388 호 (Diana *et al.*)), 폴리아데닐산 유도체 (예를 들어, 미국 특허 제 5,496,546 호 (Wang *et al.*)), 2',3'-디데옥시이노신 (예를 들어, 미국 특허 제 5,026,687 호 (Yarchoan *et al.*)), 벤즈이미다졸 (예를 들어, 미국 특허 제 5,891,874 호 (Colacino *et al.*)), 식물 추출물 (예를 들어, 미국 특허 제 5,837,257 호 (Tsai *et al.*)), 미국 특허 제 5,725,859 호 (Omer *et al.*) 및 미국 특허 제 6,056,961 호), 및 피페리딘 (예를 들어, 미국 특허 제 5,830,905 호 (Diana *et al.*))을 포함하는 그 밖의 각종 화합물.

(13) 그 밖의 다른 화합물로는 예를 들어, 다음의 화합물들이 포함된다: 인터로이킨 (Interleukin)-10 (Schering-Plough), IP-501 (Interneuron), 메리메보디브 (Merimebodib) VX-497 (Vertex), 아만타딘 (AMANTADINE™; 심메트렐) (Endo Labs Solvay), 헵타자임 (HEPTAZYME™) (RPI), IDN-6556 (Idum Pharma), XTL-002 (XTL.), HCV/MF59 (Chiron), 시바시르 (CIVACIR™; C 형 간염 면역 글로부린) (NABI), 레보비린 (LEVOVIRIN™) (ICN/Ribapharm), 바이라미딘 (VIRAMIDINE™) (ICN/Ribapharm), 자닥신 (ZADAXIN™; 타이모신 알파-1) (Sci Clone), 타이모신과 폐질화 인터페론 (Sci Clone), 세플린 (CEPLENE™; 히스타민 디하이드로클로라이드) (Maxim), VX 950/LY 570310 (Vertex/Eli Lilly), ISIS 14803 (Isis Pharmaceutical/Elan), IDN-6556 (Idun Pharmaceuticals, Inc.), JTK 003 (AKROS Pharma), BILN-2061 (Boehringer Ingelheim), 셀셉트 (CellCept; 마이코페놀레이트 모페틸) (Roche), T67 (□-튜블린 억제제) (Tularik), E2에 대해 지향된 치료학적 백신 (Innogenetics), FK788 (Fujisawa Healthcare, Inc.), IdB 1016 (실리포스, 경구용 실리빈-포스파티딜콜린 파이토솜 (phytosome)), RNA 복제 억제제 (VP50406) (ViroPharma/Wyeth), 인터셀 (Intercell)에 의한 치료학적 백신, 에피문/제넨코어 (Epimmune/Genencor)에 의한 치료학적 백신, 아나디스 (Anadys)에 의한 IRES 억제제, ANA 245 및 ANA 246 (Anadys), 면역요법 (테라포어 (Therapore)) (Avant), 코르바스/셰링 (Corvas/Schering)에 의한 프로테아제 억제제, 베르텍스 (Vertex)에 의한 헬리카제 억제제, 트리메리스 (Trimeris)에 의한 융합 억제제, T 세포요법 (CellExSys), 폴리머라제 억제제 (Biocryst), 표적화된 RNA 화학 (PTC Therapeutics), 디케이션 (Dication) (Immtech, Int.), 아고우론 (Agouron)에 의한 프로테아제 억제제, 카이론/메디비르 (Chiron/Medivir)에 의한 프로테아제 억제제, AVI 바이오파마 (AVI BioPharma)에 의한 안티센스 요법, 하이브리돈 (Hybridon)에 의한 안티센스 요법, 헤모퓨리파이어 (hemopurifier) (Aethlon Medical), 메릭스 (Merix)에 의한 치료학적 백신, 브리스틀-마이어스 스튜브/액시스 (Bristol-Myers Squibb/Axys)에 의한 프로테아제 억제제, 크론-박씨 (Chron-VacC; 치료학적 백신) (Tripep), UT 231B (United Therapeutics), 제넨랩스 테크놀로지스 (Genelabs Technologies)에 의한 프로테아제, 헬리카제 및 폴리머라제 억제제, 임뮤솔 (Immusol)에 의한 IRES 억제제, R803 (Rigel Pharmaceuticals), 인페르젠 (INFERGEN™; 인터페론 알파콘-1) (InterMune), 옴니페론 (OMNIFERON™; 천연 인터페론) (Viragen), 알부페론 (ALBUFERON™) (Human Genome Sciences), 레비프 (REBIF™; 인터페론 베타-1a) (Ares-Serono), 오메가 인터페론 (BioMedicine), 경구용 인터페론 알파 (Amarillo Biosciences), 인터페론 감마, 인터페론 타우 (tau), 및 인터페론 감마-1b (InterMune).

VI. 약제학적 조성물

플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스에 의해 감염된 인간을 포함한 숙주는 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제의 존재 하에서 유효량의 활성화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염을 환자에게 투여함으로써 치료될 수 있다. 활성물질은 액체 또는 고체 형태로 적절한 어떤 경로로도, 예를 들어, 경구, 비경구, 정맥내, 피내, 피하 또는 국소적으로 투여될 수 있다.

화합물 감염의 용량의 비제한적인 예는 1일에 체중 kg당 1 내지 80 mg, 1 내지 70 mg/kg, 1 내지 60 mg/kg, 1 내지 50 mg/kg, 또는 1 내지 20 mg/kg, 더욱 일반적으로는 1일에 수용주의 체중 킬로그램당 0.1 내지 약 100 mg의 범위일 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염 및 프로드럭의 유효 투약량 범위는 전달되는 모 뉴클레오사이드의 중량을 기준으로 하여 계산될 수 있다. 염 또는 프로드럭이 그 자체로 활성을 나타낸다면, 유효 투약량은 염 또는 프로드럭의 중량을 사용하여 상기한 바와 같이 하거나, 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 다른 수단에 의해서 추정될 수 있다.

화합물은 편리하게는, 단위 투약형당 7 내지 3000 mg, 일반적으로는 70 내지 1400 mg의 활성성분을 함유하는 것을 포함한 어떤 적합한 투약형으로나 투여된다. 50-1000 mg의 경구 투약량이 통상적으로 편리하다.

이상적으로, 활성성분은 약 0.2 내지 70 μ M, 일반적으로 약 1.0 내지 10 μ M의 활성화합물의 최고 혈장농도를 수득하도록 투여되어야 한다. 이것은 예를 들어, 임의로 식염수 중의 활성성분의 0.1 내지 5% 용액을 정맥내 주사하거나, 활성성분의 볼루스 (bolus)를 투여함으로써 달성될 수 있다.

약물 조성물 내의 활성화합물의 농도는 약물의 흡수, 불활성화 및 배설을 및 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 그 밖의 다른 인자들에 따라서 좌우될 수 있다. 투약량 값은 또한, 완화시키고자 하는 상태의 중등도에 따라서 달라질 수 있음에 특히 주의하여야 한다. 추가로, 어떤 특정한 대상에 대한 구체적인 투약 방법은 개체의 필요성 및 조성물을 투여하고 투여를 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라서 시간의 경과에 따라 조정되어야 하며, 본 명세서에 기술된 농도 범위는 단지 예시적인 것이며 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하고자 하는 것은 아님을 이해하여야 한다. 활성성분은 한꺼번에 투여될 수 있거나, 다양한 시간 간격을 두고 투여되도록 다수의 더 적은 용량으로 분할될 수도 있다.

활성성분을 투여하는 한가지 방식은 경구이다. 경구용 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함할 수 있다. 이들은 젤라틴 캡셀 내에 봉입되거나, 정제로 압축될 수 있다. 경구적인 치료학적 투여를 목적으로, 활성화합물은 부형제와 결합되어 정제, 트로치 또는 캡셀제의 형태로 사용될 수 있다. 약제학적으로 상용성인 결합제 및/또는 보조제 물질이 조성물의 일부로 포함될 수 있다.

정제, 환제, 캡셀제, 트로치 등은 다음의 성분들 또는 유사한 성질의 화합물 중의 어떤 것이나를 함유할 수 있다: 미세결정성 셀룰로즈, 트라가칸트 고무 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 락토스와 같은 부형제, 알긴산, 프리모젤 (Primogel) 또는 옥수수전분과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로티스 (Sterotes)와 같은 윤활제; 콜로이드성 실리콘 디옥사이드와 같은 활주제; 슈크로즈 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료와 같은 방향제. 투약량 단위 형태가 캡셀인 경우에, 이것은 상기 언급한 형태의 물질 이외에도 지방유와 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 또한, 투약량 단위 형태는 투약량 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 다른 물질, 예를 들어, 당류의 코팅, 셀락 또는 그 밖의 다른 장용성 성분을 함유할 수 있다.

화합물은 엘릭서, 현탁제, 시럽, 웨이퍼 (wafer), 츄잉검 등의 성분으로 투여될 수 있다. 시럽은 활성화합물 이외에도 감미제로서의 슈크로즈, 및 특정의 보존제, 염료 및 착색제 및 향료를 함유할 수 있다.

화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염은 또한, 목적하는 작용을 손상시키지 않는 다른 활성물질, 또는 다른 뉴클레오사이드 화합물을 포함한 항생제, 항진균제, 항염증제, 또는 그 밖의 다른 항바이러스제와 같이 목적하는 작용을 보완하는 물질과 혼합될 수도 있다. 비경구, 피내, 피하 또는 국소 적용을 위해서 사용된 용액 또는 현탁제는 다음의 성분을 포함할 수 있다: 주사용 물, 식염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 그 밖의 다른 합성용매와 같은 멸균 희석제; 벤질알콜 또는 메틸 파라벤과 같은 항균제; 아스코르빈산 또는 나트륨 비셀파이트와 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트화제; 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트와 같은 완충제; 및 염화나트륨 또는 텍스트로즈와 같은 장성조정제. 비경구용 제제는 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 앰플, 일회용 시린지 또는 수회 용량 바이알 내에 포함될 수 있다.

정맥내로 투여되는 경우에, 일반적인 담체는 생리적 식염수 또는 포스페이트 완충된 식염수 (PBS)이다.

한가지 구체예에서, 활성화합물은 이식제 및 마이크로캡셀화된 전달 시스템을 포함한 조절방출제제와 같이 신체로부터 빠르게 제거되는 것으로부터 화합물을 보호할 수 있는 담체를 사용하여 제조된다. 에틸렌 비닐아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산과 같은 생물분해성 생체적합성 중합체가 사용될 수 있다. 이러한 제제를 제조하는 방법은 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 명백할 것이다. 물질들은 또한, 알자 코퍼레이션 (Alza Corporation)으로부터 시판품으로 수득할 수 있다.

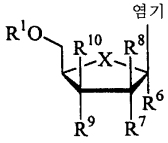
리포솜성 현탁제 (바이러스 항원에 대한 모노클로날 항체를 갖는 감염된 세포에 대해 표적화된 리포솜을 포함)도 또한 약제학적으로 허용되는 담체로서 일반적이다. 이들은 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 방법에 따라서, 예를 들어, 미국 특허 제 4,522,811 호 (이것은 본 명세서에 온전히 참고로 포함되어 있다)에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제제는 적절한 지질(들) (예를 들어, 스테아로일 포스파티딜 에탄올아민, 스테아로일 포스파티딜 콜린, 아라카도일 포스파티딜 콜린 및 콜레스테롤)를 무기용매에 용해시킨 다음에, 용매를 증발시켜 용기의 표면에 건조된 지질의 박막을 남게 함으로써 제조될 수 있다. 그 다음에, 활성화합물 또는 그의 모노포스페이트, 디포스페이트 및/또는 트리포스페이트의 수용액을 용기 내에 도입시킨다. 그 후, 용기를 손으로 소용돌이를 일으켜 용기의 측면으로부터 지질 물질을 유리시키고, 지질 응집체를 분산시킴으로써 리포솜성 현탁제를 형성시킨다.

VII. 활성화합물의 제조방법

본 발명의 뉴클레오사이드는 본 기술분야에서 공지된 어떤 방법에 의해서라도 합성될 수 있다. 특히, 본 발명의 뉴클레오사이드의 합성은 적절하게 변형된 당류를 알킬화시키고 이어서 글리코실화시키거나, 뉴클레오사이드를 글리코실화시키고 이어서 알킬화시킴으로써 달성될 수 있다. 이하의 비-제한적 구체예는 본 발명의 뉴클레오사이드를 수득하기 위한 몇가지 일반적 방법을 설명하는 것이다.

1'-C-분지된 뉴클레오사이드의 일반적 합성

하기 화학식의 1'-C-분지된 리보뉴클레오사이드는 이하의 일반적 방법 중의 하나에 의해서 제조될 수 있다:



상기 식에서 염기, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, Y, W¹, W², W³, X, X¹, X² 및 X³는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

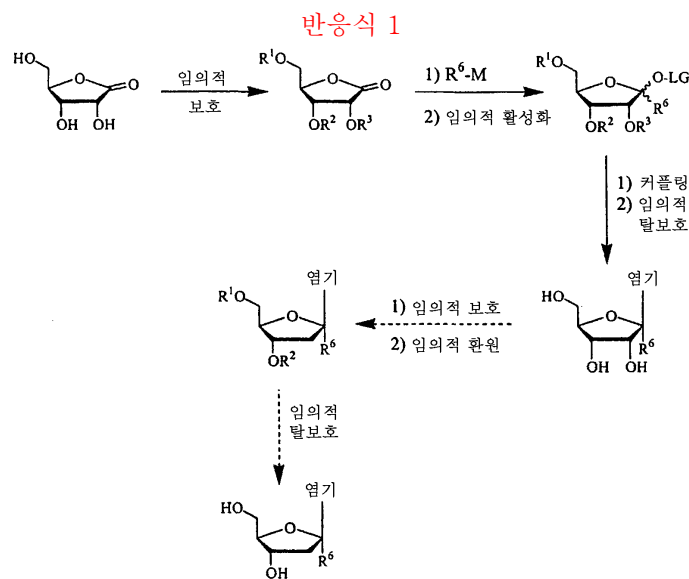
1. 락톤으로부터의 변형

이 방법의 주 출발물질은 적절하게 치환된 락톤이다. 락톤은 구입할 수 있거나, 표준 에피머화, 치환 및 폐환기술을 포함하는 어떤 공지된 방법을 사용하여서도 제조될 수 있다. 락톤은 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 적절한 보호기, 일반적으로는 아실 또는 실릴기로 보호될 수 있다. 그 후, 보호된 락톤은 적합한 온도에서 적절한 비양자성 용매를 갖는 TBAF 중에서 적합한 커플링제, 예를 들어, 유기금속 탄소 친핵체, 예를 들어, 그리나드 시약, 유기리튬, 리튬 디알킬구리 또는 R⁶-SiMe₃와 커플링시켜 1'-알킬화 당을 수득한다.

그 후, 임의로 활성화된 당은 문헌 [Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 염기에 커플링시킬 수 있다. 예를 들어, 활성화된 당을 적합한 온도에서 적절한 용매 중의 주석 테트라클로라이드, 티타늄 테트라클로라이드 또는 트리메틸실릴트리플레이트와 같은 루이스산과 함께 실릴화된 염기에 커플링시킬 수 있다.

이어서, 뉴클레오사이드는 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 탈보호시킬 수 있다.

특정의 구체예에서는, 1'-C-분지된 리보뉴클레오사이드를 목적으로 한다. 리보뉴클레오사이드의 합성은 반응식 1에 나타내었다. 또는, 데옥시리보-뉴클레오사이드가 목적이 된다. 이들 뉴클레오사이드를 수득하기 위하여, 형성된 리보뉴클레오사이드는 임의로, 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 보호할 수 있으며, 그 후에 2'-OH를 적합한 환원제로 환원시킬 수 있다. 임의로, 2'-하이드록실은 환원반응이 용이하도록, 즉 바톤 환원반응 (Barton reduction)을 통해서 활성화시킬 수 있다.



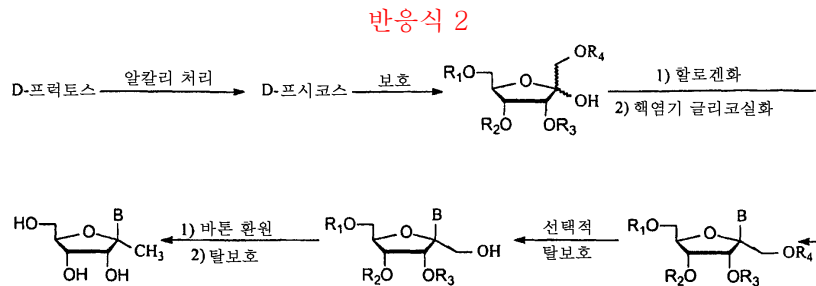
2. 1'-C-분지된 뉴클레오사이드를 제조하는 대체방법

이 방법을 위한 주 출발물질은 적절하게 치환된 핵소즈이다. 핵소즈는 구입할 수 있거나, 표준 에피머화 (예를 들어, 알칼리 처리에 의한), 치환 및 커플링 기술을 포함한 공지된 어떤 방법에 의해서라도 제조될 수 있다. 핵소즈를 문헌 [Townsend *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Plenum Press, 1994]에 교시된 바와 같이 선택적으로 보호하여 적절한 핵사-푸라노즈를 수득할 수 있다.

1'-하이드록실은 임의로, 아실화 또는 할로젠화에 의해서 각각 아실기 또는 할로젠과 같은 적합한 이탈기로 활성화될 수 있다. 그 후에, 임의로 활성화된 당은 문헌 [Townsend *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Plenum Press, 1994]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 염기에 커플링될 수 있다. 예를 들어, 아실화된 당은 적합한 온도에서 적절한 용매 중의 주석 테트라클로라이드, 티타늄 테트라클로라이드 또는 트리메틸실릴트리플레이트와 같은 루이스산을 사용하여 실릴화된 염기에 커플링시킬 수 있다. 또는, 할로-당은 트리메틸실릴트리플레이트의 존재 하에서 실릴화된 염기에 커플링시킬 수 있다.

1'-CH₂-OH는 보호된 경우에, 본 기술분야에서 잘 알려진 방법에 의해서 선택적으로 탈보호될 수 있다. 생성된 일급 하이드록실은 작용화시켜 다양한 C-분지된 뉴클레오사이드를 수득할 수 있다. 예를 들어, 일급 하이드록실을 적합한 환원제를 사용하여 환원시켜 메틸을 제공할 수 있다. 또는, 하이드록실은 반응을 용이하게 하기 위하여 환원시키기 전에 활성화시킬 수 있는데, 즉 바톤 환원반응에 의해서 이루어질 수 있다. 대체 구체예에서는, 일급 하이드록실을 알데히드로 산화시킨 다음에, 적합한 온도에서 적절한 비양자성 용매를 갖는 TBAF 중에서 탄소 친핵체, 예를 들어, 그리나드 시약, 유기리튬, 리튬 디알킬구리 또는 R⁶-SiMe₃와 커플링시킬 수 있다.

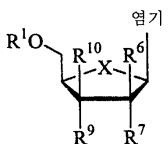
특정한 구체예에서는 1'-C-분지된 리보뉴클레오사이드를 목적으로 한다. 리보뉴클레오사이드의 합성은 반응식 2에 나타내었다. 또는, 데옥시리보-뉴클레오사이드가 목적이 된다. 이들 뉴클레오사이드를 수득하기 위하여, 형성된 리보뉴클레오사이드는 임의로, 문헌 [Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 보호할 수 있으며, 그 후에 2'-OH를 적합한 환원제로 환원시킬 수 있다. 임의로, 2'-하이드록실은 환원반응이 용이하도록, 즉 바톤 환원반응을 통해서 활성화시킬 수 있다.



또한, 본 발명의 화합물에 상응하는 L-에난티오머는 출발물질로서 상응하는 L-당 또는 뉴클레오사이드 L-에난티오머로 시작하여 전술한 일반적 방법 (반응식 1 또는 2)과 동일한 방법에 따라 제조될 수 있다.

2'-C-분지된 뉴클레오사이드의 일반적 합성

하기 화학식의 2'-C-분지된 리보뉴클레오사이드는 이하의 일반적 방법 중의 하나에 의해서 제조될 수 있다:



상기 식에서 염기, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, Y, W¹, W², W³, X, X¹, X² 및 X³는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

1. 적절하게 변형된 당에 의한 핵염기의 글리코실화

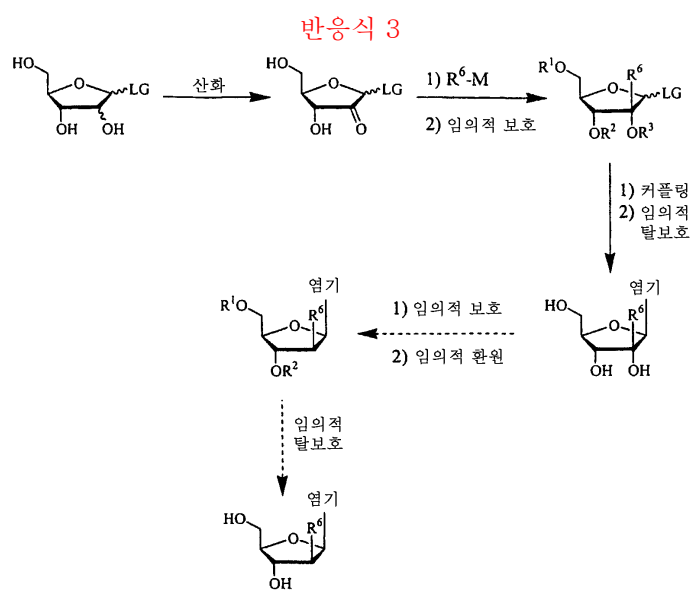
이 방법의 주 출발물질은 2'-OH 및 2'-H를 가지며, 적절한 이탈기 (LG), 예를 들어, 아실기 또는 할로젠을 갖는 적절하게 치환된 당이다. 당은 구입할 수 있거나, 표준 에피머화, 치환, 산화 및 환원기술을 포함하는 어떤 공지된 방법을 사용하여서도 제조될 수 있다. 그 후에, 치환된 당은 적절한 온도에서 상용성 용매 중의 적절한 산화제로 산화시켜 2'-변형된 당을 수득할 수 있다. 이용가능한 산화제는 존스 시약 (Jones reagent; 크롬산과 황산의 혼합물), 콜린스 시약 (Collins's reagent; 디피리딘 Cr(VI) 옥사이드), 코레이 시약 (Corey's reagent; 피리디늄 클로로크로메이트), 피리디늄 디크로메이트, 산 디크로메이트, 칼륨 퍼망가네이트, MnO₂, 루테늄 테트록사이드, 크롬산 또는 중합체 상에 지지된 퍼망가네이트와 같은 상전이촉매, Cl₂-피리딘, H₂O₂-암모늄 폴리브레이트, NaBrO₂-CAN, HOAc 중의 NaOCl, 구리 크로마이트, 산화구리, 라니 니켈, 팔라듐 아세테이트, 미어윈-폰도르프-버레이 시약 (Meerwin-Pondorf-Verley reagent; 또 다른 케톤과의 알루미늄 t-부톡사이드) 및 N-브로모석신이미드이다.

적합한 온도에서 TBAF 중의 유기금속 탄소 치환체, 예를 들어, 그리나드 시약, 유기리튬, 리튬 디알킬구리 또는 R⁶-SiMe₃와 적절한 비양자성 용매를 함유하는 케톤과의 커플링은 2'-알킬화된 당을 제공한다. 알킬화된 당은 임의로, 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 적절한 보호기, 일반적으로는 아실 또는 실릴기로 보호될 수 있다.

그 후, 임의로 보호된 당은 문헌 [Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 염기에 커플링시킬 수 있다. 예를 들어, 아실화된 당을 적절한 온도에서 적절한 용매 중의 주석 테트라클로라이드, 티타늄 테트라클로라이드 또는 트리메틸실릴트리플레이트와 같은 루이스산과 함께 실릴화된 염기에 커플링시킬 수 있다. 또는, 할로-당을 트리메틸실릴트리플레이트의 존재 하에서 실릴화된 염기에 커플링시킬 수도 있다.

이어서, 뉴클레오사이드는 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 탈보호시킬 수 있다.

특정의 구체예에서는, 2'-C-분지된 리보뉴클레오사이드를 목적으로 한다. 리보뉴클레오사이드의 합성은 반응식 3에 나타내었다. 또는, 데옥시리보-뉴클레오사이드가 목적이 된다. 이들 뉴클레오사이드를 수득하기 위하여, 형성된 리보뉴클레오사이드는 임의로, 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 보호할 수 있으며, 그 후에 2'-OH를 적합한 환원제로 환원시킬 수 있다. 임의로, 2'-하이드록실은 환원반응이 용이하도록, 즉 마톤 환원반응을 통해서 활성화시킬 수 있다.



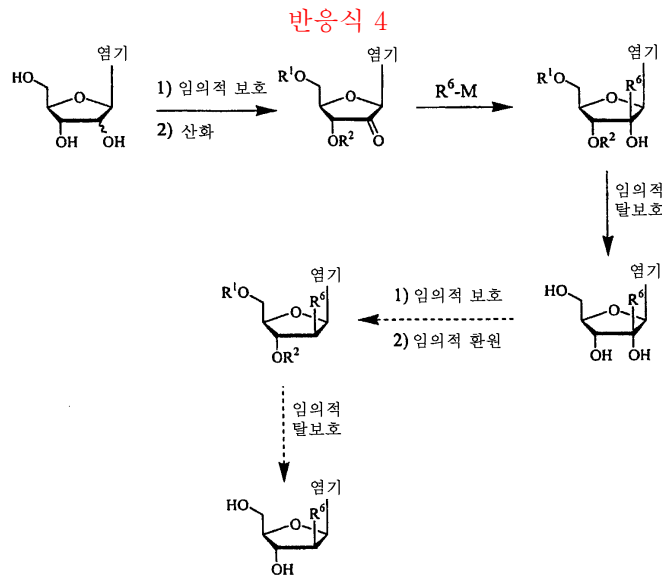
2. 예비-형성된 뉴클레오사이드의 변형

이 방법을 위한 주 출발물질은 2'-OH 및 2'-H를 갖는 적절하게 치환된 뉴클레오사이드이다. 이 뉴클레오사이드는 구입할 수 있거나, 표준 커플링 기술을 포함한 공지된 어떤 방법에 의해서라도 제조될 수 있다. 뉴클레오사이드는 임의로, 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 적합한 보호기, 일반적으로는 아실 또는 실릴기로 보호될 수 있다.

그 후에, 적절하게 보호된 뉴클레오사이드는 적합한 온도에서 상용성 용매 중의 적절한 산화제로 산화시켜 2'-변형된 당을 수득할 수 있다. 이용가능한 산화제는 존스 시약 (크롬산과 황산의 혼합물), 콜린스 시약 (디피리딘 Cr(VI) 옥사이드), 코레이 시약 (피리디늄 클로로크로메이트), 피리디늄 디크로메이트, 산 디크로메이트, 칼륨 퍼망가네이트, MnO₂, 루테늄 테트록사이드, 크롬산 또는 중합체 상에 지지된 퍼망가네이트와 같은 상전이촉매, Cl₂-피리딘, H₂O₂-암모늄 몰리브데이트, NaBrO₂-CAN, HOAc 중의 NaOCl, 구리 크로마이트, 산화구리, 라니 니켈, 팔라듐 아세테이트, 미어윈-폰도르프-버레이 시약 (Meerwin-Pondorf-Verley reagent; 또 다른 케톤과의 알루미늄 t-부톡사이드) 및 N-브로모석신이미드이다.

이어서, 뉴클레오사이드는 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 탈보호시킬 수 있다.

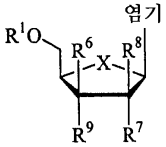
특정한 구체예에서는 2'-C-분지된 리보뉴클레오사이드를 목적으로 한다. 리보뉴클레오사이드의 합성은 반응식 4에 나타내었다. 또는, 테옥시리보-뉴클레오사이드가 목적이 된다. 이들 뉴클레오사이드를 수득하기 위하여, 형성된 리보뉴클레오사이드는 임의로, 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 보호할 수 있으며, 그 후에 2'-OH를 적합한 환원제로 환원시킬 수 있다. 임의로, 2'-하이드록실은 환원반응이 용이하도록, 즉 바톤 환원반응을 통해서 활성화시킬 수 있다.



본 발명의 또 다른 구체예에서는 L-에난티오머를 목적으로 한다. 따라서, 본 발명의 화합물에 상응하는 L-에난티오머는 출발물질로서 상응하는 L-당 또는 뉴클레오사이드 L-에난티오머로 시작하여 전술한 일반적 방법과 동일한 방법에 따라 제조될 수 있다.

3'-C-분지된 뉴클레오사이드의 일반적 합성

하기 화학식의 3'-C-분지된 리보뉴클레오사이드는 이하의 일반적 방법 중의 하나에 의해서 제조될 수 있다:



상기 식에서 염기, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, Y, W¹, W², W³, X, X¹, X² 및 X³는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

1. 적절하게 변형된 당에 의한 핵염기의 글리코실화

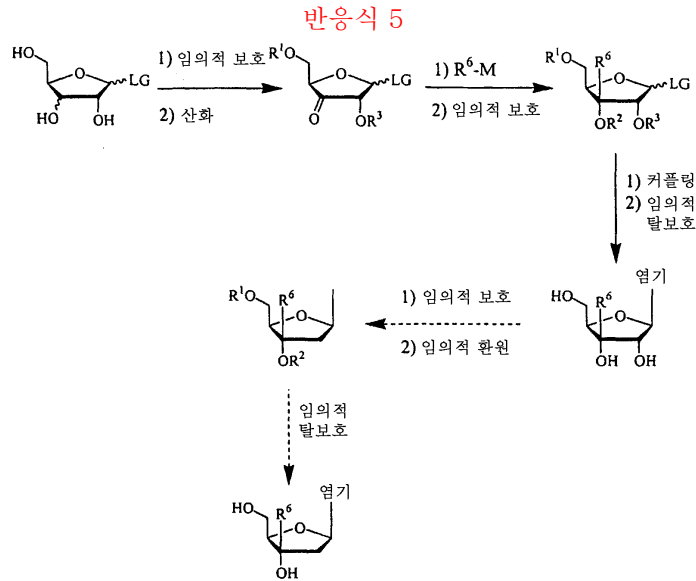
이 방법의 주 출발물질은 3'-OH 및 3'-H를 가지며, 적절한 이탈기 (LG), 예를 들어, 아실기 또는 할로젠을 갖는 적절하게 치환된 당이다. 당은 구입할 수 있거나, 표준 에피머화, 치환, 산화 및 환원기술을 포함하는 어떤 공지된 방법을 사용하여 서도 제조될 수 있다. 그 후에, 치환된 당은 적합한 온도에서 상용성 용매 중의 적절한 산화제로 산화시켜 3'-변형된 당을 수득할 수 있다. 이용가능한 산화제는 존스 시약 (크롬산과 황산의 혼합물), 콜린스 시약 (디피리딘 Cr(VI) 옥사이드), 코레이 시약 (피리디늄 클로로크로메이트), 피리디늄 디크로메이트, 산 디크로메이트, 칼륨 퍼망가네이트, MnO₂, 루테늄 테트록사이드, 크롬산 또는 중합체 상에 지지된 퍼망가네이트와 같은 상전이촉매, Cl₂-피리딘, H₂O₂-암모늄 폴리브레이트, NaBrO₂-CAN, HOAc 중의 NaOCl, 구리 크로마이트, 산화구리, 라니 니켈, 팔라듐 아세테이트, 미어원-폰도르프-버레이 시약 (또 다른 케톤과의 알루미늄 t-부톡사이드) 및 N-브로모석신이미드이다.

적합한 온도에서 TBAF 중의 유기금속 탄소 치환체, 예를 들어, 그리나드 시약, 유기리튬, 리튬 디알킬구리 또는 R⁶-SiMe₃와 적절한 비양자성 용매를 함유하는 케톤과의 커플링은 3'-C-분지된 당을 제공한다. 3'-C-분지된 당은 임의로, 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 적절한 보호기, 일반적으로는 아실 또는 실릴기로 보호될 수 있다.

그 후, 임의로 보호된 당은 문헌 [Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 염기에 커플링시킬 수 있다. 예를 들어, 아실화된 당을 적합한 온도에서 적절한 용매 중의 주석 테트라클로라이드, 티타늄 테트라클로라이드 또는 트리메틸실릴트리플레이트와 같은 루이스산과 함께 실릴화된 염기에 커플링시킬 수 있다. 또는, 할로-당을 트리메틸실릴트리플레이트의 존재 하에서 실릴화된 염기에 커플링시킬 수도 있다.

이어서, 뉴클레오사이드는 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 탈보호시킬 수 있다.

특정의 구체예에서는, 3'-C-분지된 리보뉴클레오사이드를 목적으로 한다. 리보뉴클레오사이드의 합성은 반응식 5에 나타내었다. 또는, 데옥시리보-뉴클레오사이드가 목적이 된다. 이들 뉴클레오사이드를 수득하기 위하여, 형성된 리보뉴클레오사이드는 임의로, 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 보호할 수 있으며, 그 후에 2'-OH를 적합한 환원제로 환원시킬 수 있다. 임의로, 2'-하이드록실은 환원반응이 용이하도록, 즉 바톤 환원반응을 통해서 활성화시킬 수 있다.



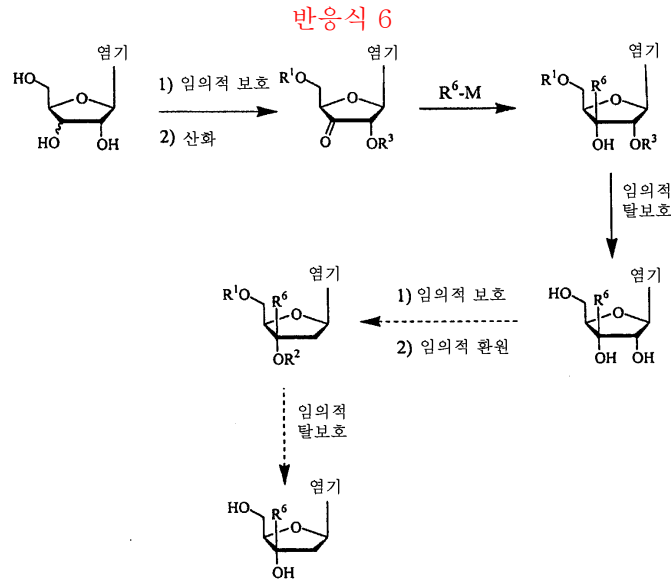
2. 예비-형성된 뉴클레오사이드의 변형

이 방법을 위한 주 출발물질은 3'-OH 및 3'-H를 갖는 적절하게 치환된 뉴클레오사이드이다. 이 뉴클레오사이드는 구입할 수 있거나, 표준 커플링 기술을 포함한 공지된 어떤 방법에 의해서라도 제조될 수 있다. 뉴클레오사이드는 임의로, 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 적합한 보호기, 일반적으로는 아실 또는 실릴기로 보호될 수 있다.

그 후에, 적절하게 보호된 뉴클레오사이드는 적절한 온도에서 상용성 용매 중의 적절한 산화제로 산화시켜 2'-변형된 당을 수득할 수 있다. 이용가능한 산화제는 존스 시약 (크롬산과 황산의 혼합물), 콜린스 시약 (디피리딘 Cr(VI) 옥사이드), 코레이 시약 (피리디늄 클로로크로메이트), 피리디늄 디크로메이트, 산 디크로메이트, 칼륨 퍼망가네이트, MnO₂, 루테늄 테트록사이드, 크롬산 또는 중합체 상에 지지된 퍼망가네이트와 같은 상전이촉매, Cl₂-피리딘, H₂O₂-암모늄 폴리브테이트, NaBrO₂-CAN, HOAc 중의 NaOCl, 구리 크로마이트, 산화구리, 라니 니켈, 팔라듐 아세테이트, 미어윈-폰도르프-버레이 시약 (Meerwin-Pondorf-Verley reagent; 또 다른 케톤과의 알루미늄 t-부톡사이드) 및 N-브로모석신이미드이다.

이어서, 뉴클레오사이드는 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 탈보호시킬 수 있다.

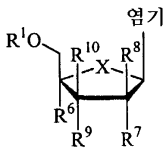
특정한 구체예에서는 3'-C-분지된 리보뉴클레오사이드를 목적으로 한다. 리보뉴클레오사이드의 합성은 반응식 6에 나타내었다. 또는, 테옥시리보-뉴클레오사이드가 목적이 된다. 이들 뉴클레오사이드를 수득하기 위하여, 형성된 리보뉴클레오사이드는 임의로, 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 보호할 수 있으며, 그 후에 2'-OH를 적합한 환원제로 환원시킬 수 있다. 임의로, 2'-하이드록실은 환원반응이 용이하도록, 즉 바톤 환원반응을 통해서 활성화시킬 수 있다.



본 발명의 또 다른 구체예에서는 L-에난티오머를 목적으로 한다. 따라서, 본 발명의 화합물에 상응하는 L-에난티오머는 출발물질로서 상응하는 L-당 또는 뉴클레오사이드 L-에난티오머로 시작하여 전술한 일반적 방법과 동일한 방법에 따라 제조될 수 있다.

4'-C-분지된 뉴클레오사이드의 일반적 합성

하기 화학식의 4'-C-분지된 리보뉴클레오사이드는 이하의 일반적 방법 중의 하나에 의해서 제조될 수 있다:



상기 식에서 염기, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, Y, W¹, W², W³, X, X¹, X² 및 X³는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

1. 펜토디알도-푸라노즈로부터의 변형

이 방법의 주 출발물질은 적절하게 치환된 펜토디알도-푸라노즈이다. 펜토디알도-푸라노즈는 구입할 수 있거나, 표준에 피며화, 치환 및 폐환기술을 포함하는 어떤 공지된 방법을 사용하여서도 제조될 수 있다.

한가지 구체예에서, 펜토디알도-푸라노즈는 적절하게 치환된 헥소즈로부터 제조된다. 헥소즈는 구입할 수 있거나, 표준에 피며화 (예를 들어, 알칼리 처리에 의함), 치환 및 커플링기술을 포함하는 어떤 공지된 방법을 사용하여서도 제조될 수 있다. 헥소즈는 푸라노즈 형태이거나, 문헌 [Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994]에 교시된 방법과 같은 본 기술분야에서 공지된 어떤 방법에 의해서라도, 일반적으로는 헥소즈를 선택적으로 보호함으로써 폐환시켜 적절한 헥사푸라노즈를 제공할 수 있다.

그 후에, 헥사푸라노즈의 4'-하이드록시메틸렌은 적합한 온도에서 상용성 용매 중의 적절한 산화제로 산화시켜 4'-알도-변형된 당을 수득할 수 있다. 이용가능한 산화제는 스웨른 시약 (Swern reagent), 존스 시약 (크롬산과 황산의 혼합물), 콜린스 시약 (디피리딘 Cr(VI) 옥사이드), 코레이 시약 (피리디늄 클로로크로메이트), 피리디늄 디크로메이트, 산 디크로메이트, 칼륨 퍼망가네이트, MnO₂, 루테늄 테트록사이드, 크롬산 또는 중합체 상에 지지된 퍼망가네이트와 같은 상전이촉매, Cl₂-피리딘, H₂O₂-암모늄 폴리브레이트, NaBrO₂-CAN, HOAc 중의 NaOCl, 구리 크로마이트, 산화구리, 라니 니켈, 팔라듐 아세테이트, 미어윈-폰도르프-버레이 시약 (또 다른 케톤과의 알루미늄 t-부톡사이드) 및 N-브로모석신이미드이지만, 일반적으로는 실온에서 벤젠/피리딘의 혼합물 중의 H₃PO₄, DMSO 및 DCC를 사용한다.

그 후, 펜토디알도-푸라노즈는 임의로, 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 적절한 보호기, 일반적으로는 아실 또는 실릴기로 보호될 수 있다. 그 후, 수산화나트륨과 같은 염기의 존재 하에서 보호된 펜토디알도-푸라노즈를 적합한 친전자성 알킬, 할로게노-알킬 (즉, CF₃), 알케닐 또는 알키닐 (즉, 알릴)과 커플링시켜 4'-알킬화된 당을 수득할 수 있다. 또는, 보호된 펜토디알도-푸라노즈를 적합한 온도에서 디옥산과 같은 적절한 극성 용매와 함께 수산화나트륨과 같은 염기의 존재 하에서 포름알데히드와 같은 상응하는 카보닐과 커플링시킨 다음에, 적절한 환원제로 환원시켜 4'-알킬화된 당을 제공할 수 있다. 한가지 구체예에서, 환원반응은 일반적으로 실온에서 아세트니트릴 중의 PhOC(S)Cl, DMAP를 사용하고, 이어서 톨루엔 중에서 환류된 ACCN 및 TMSS로 처리함으로써 수행된다.

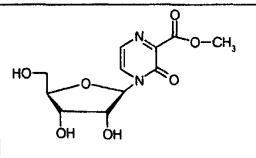
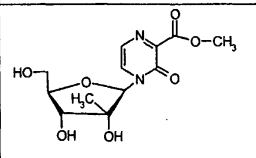
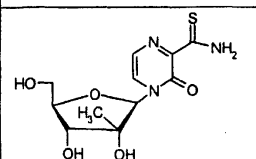
그 후, 임의로 활성화된 당은 문헌 [Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 염기에 커플링시킬 수 있다. 예를 들어, 아실화된 당을 적합한 온도에서 적절한 용매 중의 주석 테트라클로라이드, 티타늄 테트라클로라이드 또는 트리메틸실릴트리플레이트와 같은 루이스산과 함께 실릴화된 염기에 커플링시킬 수 있다.

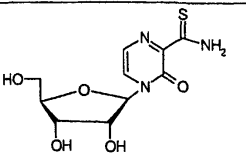
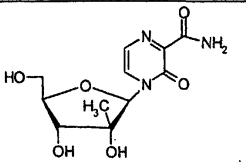
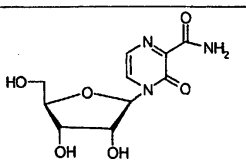
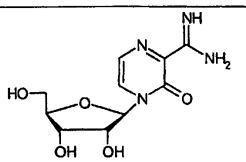
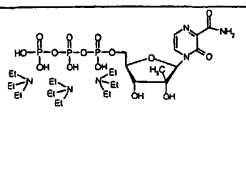
이어서, 뉴클레오사이드는 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 탈보호시킬 수 있다.

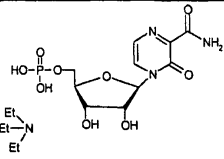
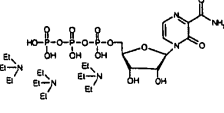
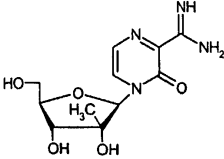
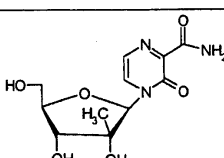
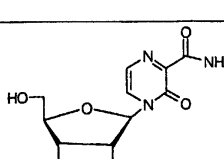
특정의 구체예에서는, 4'-C-분지된 리보뉴클레오사이드를 목적으로 한다. 또는, 데옥시리보뉴클레오사이드가 목적이 된다. 이들 데옥시리보-뉴클레오사이드를 수득하기 위하여, 형성된 리보뉴클레오사이드는 임의로, 문헌 [Greene *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 보호할 수 있으며, 그 후에 2'-OH를 적합한 환원제로 환원시킬 수 있다. 임의로, 2'-하이드록실은 환원반응이 용이하도록, 즉 바톤 환원반응을 통해서 활성화시킬 수 있다.

본 발명의 또 다른 구체예에서는 L-에난티오머를 목적으로 한다. 따라서, 본 발명의 화합물에 상응하는 L-에난티오머는 출발물질로서 상응하는 L-펜토디알도-푸라노즈로 시작하여 전술한 일반적 방법과 동일한 방법에 따라 제조될 수 있다.

이하의 표는 상술한 방법을 사용하여 제조된 다수의 화합물을 나타낸 것이다.

구조식	화학식	중량
	C11 H14 N2 O7	286.2386
	C12 H16 N2 O7	300.2654
	C11 H15 N3 O5 S	301.3215

구조식	화학식	중량
	C10 H13 N3 O5 S	287.2947
	C11 H15 N3 O6	285.2545
	C10 H13 N3 O6	271.2277
	C10 H14 N4 O5	270.2436
	C11 H18 N3 O15 P3 . 3 C6 H15 N	828.7657

구조식	화학식	중량
	C10 H14 N3 O9 P . C6 H15 N	452.3981
	C10 H16 N3 O15 P3 . 3 C6 H15 N	814.7389
	C11 H16 N4 O5	284.2704
	C11 H15 N3 O6	285.2545
	C10 H13 N3 O6	271.2277

본 발명은 이하의 실시예에서 설명을 목적으로 기술된다. 이들 실시예가 제한적인 방식이 아니라는 것 및 상세한 사항의 변화는 본 발명의 의의 및 범주를 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있다는 것은 본 기술분야에서 통상적인 기술을 갖는 전문가에 의해서 이해될 수 있을 것이다.

VIII. 항-플라비바이러스, 항-페스티바이러스 또는 항-헤파시바이러스 활성

화합물은 플라비바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스 폴리머라제를 억제하거나, 복제사이클에 필요한 다른 효소를 억제하거나, 또 다른 경로에 의해서 항-플라비바이러스, 항-페스티바이러스 또는 항-헤파시바이러스 활성을 나타낼 수 있다.

실시예

실시예 1

활성 트리포스페이트에 대한 뉴클레오사이드의 포스포릴화 시험

화합물의 세포성 대사를 측정하기 위해서, HepG2 세포를 ATCC (American Type Culture Collection, Rockville, MD)로부터 수득하여 225 cm² 조직배양 플라스크 중의, 비필수 아미노산, 1% 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 최소필수배지 내에서 성장시킨다. 배지는 매 3일 마다 새로 교환하여 주고, 세포를 일주일에 한번 계대배양한다. 부착된 단일층을 30 ml의 트립신-EDTA에 10분 동안 노출시켜 분리하고, 배지로 연속 3 회 세척한 후에, 전면 배양된 HepG2 세포를 6-웰 플

레이트 내에 웰당 2.5×10^6 세포의 밀도로 접종하고, 규정된 시간 동안 10 μM 의 [^3H] 표지된 활성화합물 (500 dpm/pmol)에 노출시킨다. 세포를 5% CO_2 대기 하에 37°C에서 유지시킨다. 선택된 시점에서 세포를 빙냉 포스페이트-완충된 식염수 (PBS)로 3 회 세척한다. 세포내 활성화합물 및 그의 각각의 대사산물은 세포 펠릿을 60% 메탄올과 함께 -20°C에서 밤새 배양하고, 이어서 빙욕 중에서 추가로 20 μl 의 냉메탄올로 1시간 동안 추출함으로써 추출한다. 그 후, 추출물을 합하여 온화한 여과된 기류 하에서 건조시키고, HPLC 분석할 때까지 -20°C에서 저장한다.

실시예 2

필리핀 원숭이에서 생체이용률 시험

시험을 개시하기 전의 1주일 이내에 필리핀 원숭이 (cynomolgus monkey)에게 채혈이 용이하도록 만성적 정맥 카테터 및 피하 정맥 접근포트 (VAP)를 수술에 의해서 이식하고, 혈액학 및 혈청화학 평가를 포함한 신체검사를 수행하여 체중을 기록한다. 각각의 원숭이 (총 6 마리)에게는 정맥내 볼루스 (3 마리의 원숭이, IV) 또는 경구적 가바즈 (gavage) (3 마리의 원숭이, PO)에 의해서 약 250 μCi 의 ^3H 활성을 갖는 화합물을 5 mg/ml의 용량 농도에서 10 mg/kg의 용량 수준으로 투여한다. 각각의 투약 시린지는 투약하기 전에 칭량하여 투여되는 제제의 양을 증량측정방식으로 측정한다. 뇨 샘플을 팬 캐치 (pan catch)에 의해서 지정된 간격으로 (대략 투약-전 18-0시간, 투약-후 0-4, 4-8 및 8-12시간) 수집하여 처리한다. 혈액 샘플은 역시 (투약-전, 투약-후 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 6, 8, 12 및 24시간) 만성 정맥 카테터 및 VAP를 통해서, 또는 만성 카테터 방법이 가능하지 않다면 말초혈관으로부터 수집한다. 혈액 및 뇨 샘플은 최대 농도 (C_{max}), 최대 농도에 도달하는 시간 (T_{max}), 곡선하 면적 (AUC), 투약 농도의 반감기 ($T_{1/2}$), 청소율 (CL), 정지상 용적 및 분포 (V_{ss}) 및 생체이용률 (F)에 대해서 분석한다.

실시예 3

골수 독성시험

인간 골수세포를 정상적인 건강한 지원자로부터 수집하고, 단핵 집단은 이미 문헌 [Sommadossi J-P, Carlisle R. "Toxicity of 3'-azido-3'-deoxuthymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine for normal human hematopoietic progenitor cells *in vitro*" Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1987; 31:452-454; 및 Sommadossi J-P, Schinazi RF, Chu CK, Xie M-Y. "Comparison of cytotoxicity of the (-)- and (+)-enantiomer of 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine in normal human bone marrow progenitor cells" Biochemical Pharmacology 1992; 44:1921-1925]에 기술된 바와 같이 피콜-하이파크 (Ficoll-Hypaque) 구배 원심분리에 의해서 분리한다. CFU-GM 및 BFU-E에 대한 배양시험은 이층 연한천 (bilayer soft agar) 또는 메틸셀룰로즈 방법을 사용하여 수행한다. 약물을 조직배양배지 내에서 희석하고, 여과한다. 공기 중의 5% CO_2 의 가슴대기 하에 37°C에서 14 내지 18일 후에, 50 세포 이상의 콜로니를 도립현미경을 사용하여 계수한다. 결과는 용매 대조배양물과 비교하여 약물의 존재 하에서 콜로니 형성의 억제율로서 나타낸다.

실시예 4

미토콘드리아 독성시험

HepG2 세포를 상술한 바와 같이 12-웰 플레이트 내에서 배양하고, 문헌 [Pan-Zhou X-R, Cui L, Zhou X-J, Sommadossi J-P, Darley-Usmer VM. "Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells" Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:496-503]에 교시된 바와 같이 다양한 약물 농도에 노출시킨다. 약물 노출 4일 후에 배양배지 내의 락트산 수준은 베링거 락트산 시험키트를 사용하여 측정한다. 락트산 수준은 혈구계 계수에 의해서 측정되는 것으로서 세포수에 의해서 표준화된다.

실시예 5

세포독성시험

세포를 가습된 CO₂ (5%) 대기 하에 37°C에서 밤새 성장배지 중 5×10³ 내지 5×10⁴/웰의 비율로 96-웰 플레이트에 접종한다. 그 후, 일련의 약물 희석액을 함유하는 새로운 성장배지를 설포로다민 B로 염색한다. 광학밀도는 550 nm에서 판독한다. 세포독성 농도는 세포수를 50%까지 감소시키는데 필요한 농도(CC₅₀)로 표현된다.

실시예 6

세포보호시험 (CPA)

시험은 본질적으로 문헌 [Baginski, S.G.; Pevear, D.C.; Seipel, M.; Sun, S.C.C.; Benetatos, C.A.; Chunduru, S.K.; Rice, C.M. and M.S. Collett "Mechanism of action of a pestivirus antiviral compound" PNAS USA 2000, 97(14), 7981-7986]에 기술된 바와 같이 수행한다. MDBK 세포 (ATCC)를 사용하기 24시간 전에 96-웰 배양 플레이트 상에 접종한다 (4,000 세포/웰). 세포당 0.02 플라크 형성단위 (plaque forming units; PFU)의 다중감염성 (multiplicity of infection; MOI)으로 BVDV (NADL 균주, ATCC)로 감염시킨 후에, 일련의 시험화합물 희석액을 성장배지 중 0.5% DMSO의 최종 농도로 감염 및 비감염 세포 둘 다에 첨가한다. 세포 밀도 및 바이러스 접종량은 실험 전체를 통해서 연속적인 세포 성장이 보장되고, 감염-후 4일 후에 비처리 대조군에서 90% 이상의 바이러스-유도된 세포파괴가 획득되도록 조정된다. 4일 후에, 플레이트를 50% TCA로 고정하고 설포로다민 B로 염색한다. 웰의 광학밀도는 550 nm에서 마이크로플레이트 판독기로 판독한다. 50% 유효농도 (EC₅₀) 값은 바이러스의 세포변성효과의 50% 감소를 획득하는 화합물 농도로 정의된다.

플라크 감소시험

각각의 화합물에 대한 유효농도는 플라크 감소시험에 의해서 이중 24-웰 플레이트 내에서 측정한다. 세포 단일층을 100 PFU/웰의 바이러스로 감염시킨다. 그 후, 2% 불활성화된 혈청 및 0.75%의 메틸셀룰로스가 보충된 MEM 중 일련의 시험화합물 희석액을 단일층에 첨가한다. 배양물은 37°C에서 3일 동안 더 배양한 다음에, 50% 에탄올 및 0.8% 크리스탈 바이올렛으로 고정시키고, 세척하고, 공기-건조시킨다. 그 후, 플라크를 계수하여 90% 바이러스 억제를 획득하는 농도를 결정한다.

실시예 7

수율감소시험

각각의 화합물에 대하여 바이러스 부하량에 있어서의 6-로그 감소를 획득하기 위한 농도는 수율감소시험에 의해서 이중 24-웰 플레이트 내에서 측정한다. 이 시험은 문헌 [Baginski, S.G.; Pevear, D.C.; Seipel, M.; Sun, S.C.C.; Benetatos, C.A.; Chunduru, S.K.; Rice, C.M. and M.S. Collett "Mechanism of action of a pestivirus antiviral compound" PNAS USA 2000, 97(14), 7981-7986]에 기술된 방법을 약간 변형시켜 수행한다. 간략하게, MDBK 세포를 0.1 PFU/웰의 다중감염성 (MOI)으로 BVDV (NADL 균주)로 감염시키기 24시간 전에 24-웰 플레이트 (2×10⁵ 세포/웰) 상에 접종한다. 일련의 시험화합물 희석액을 성장배지 중 0.5% DMSO의 최종 농도로 세포에 첨가한다. 각각의 희석액은 삼중으로 시험한다. 3일 후에, 세포배양물 (세포 단일층 및 상등액)을 3 회의 동결-해동 사이클에 의해서 용해시키고, 바이러스 수율을 플라크 시험방법에 의해서 정량화한다. 간략하게, MDBK 세포를 사용하기 24시간 전에 6-웰 플레이트 상에 접종한다 (5×10⁵ 세포/웰). 세포를 1시간 동안 0.2 ml의 시험 용해물로 접종하고, 세척하고, 성장배지 중 0.5% 아가로스로 피복시킨다. 3일 후에, 세포 단일층을 3.5% 포름알데히드로 고정시키고 1% 크리스탈 바이올렛 (50% 에탄올 중의 w/v)으로 염색하여 플라크를 가시화시킨다. 플라크를 계수하여 바이러스 부하량에서의 6-로그 감소를 획득하는 농도를 결정한다.

본 발명은 특정의 구체예를 참고로 하여 기술된다. 본 발명의 변이 및 변형은 본 발명의 전술한 상세한 설명으로부터 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 명백할 것이다.