

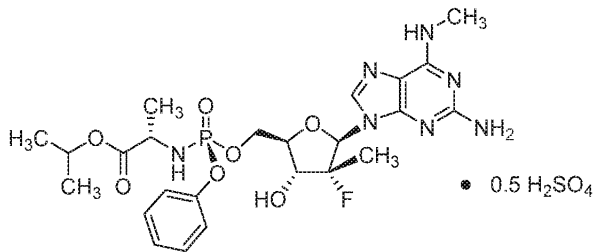
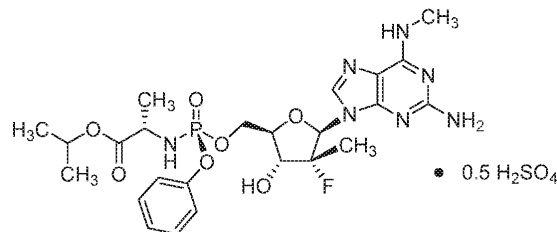
**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2020-0140865
(43) 공개일자 2020년12월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7076 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/7076 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7031947
(22) 출원일자(국제) 2019년04월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년11월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/026837
(87) 국제공개번호 WO 2019/200005
국제공개일자 2019년10월17일
- (30) 우선권주장
62/655,697 2018년04월10일 미국(US)
62/679,573 2018년06월01일 미국(US)
- (71) 출원인
아테아 파마슈티컬즈, 인크.
미국 02110 매사추세츠주 보스턴 써머 스트리트 125
- (72) 발명자
소마도씨, 장-피에르
미국 02110 매사추세츠주 보스턴 써머 스트리트 125 아테아 파마슈티컬즈, 인크. 내
무싸, 아델
미국 02110 매사추세츠주 보스턴 써머 스트리트 125 아테아 파마슈티컬즈, 인크. 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 81 항

(54) 발명의 명칭 간경변증을 갖는 HCV 감염 환자의 치료**(57) 요약**

간경변증을 갖는 HCV 감염 환자를 치료하기 위한 하기 구조: (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 그의 용도.

**대표도** - 도10

(52) CPC특허분류

A61K 9/14 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 31/14 (2018.01)

(72) 발명자

피에트로파올로, 키스, 엠.

미국 02110 매사추세츠주 보스턴 써머 스트리트
125 아테아 파마슈티컬즈, 인크. 내

조우, 샤오-지안

미국 02110 매사추세츠주 보스턴 써머 스트리트
125 아테아 파마슈티컬즈, 인크. 내

제8항에 있어서, 화합물이 경구 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 화합물이 제어 방출을 통해 투여되는 것인 방법.

청구항 11

제8항에 있어서, 적어도 300 mg의 화합물이 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제8항에 있어서, 적어도 400 mg의 화합물이 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제8항에 있어서, 적어도 500 mg의 화합물이 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제8항에 있어서, 적어도 600 mg의 화합물이 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제8항에 있어서, 적어도 700 mg의 화합물이 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제8항에 있어서, 적어도 800 mg의 화합물이 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제8항에 있어서, 적어도 850 mg의 화합물이 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제8항에 있어서, 적어도 900 mg의 화합물이 투여되는 것인 방법.

청구항 19

제8항에 있어서, 적어도 950 mg의 화합물이 투여되는 것인 방법.

청구항 20

제8항에 있어서, 적어도 1000 mg의 화합물이 투여되는 것인 방법.

청구항 21

제8항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 최대 12주 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 22

제8항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 최대 8주 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 23

제8항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 최대 6주 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 24

제8항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 적어도 6주 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 25

제8항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 적어도 8주 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 26

제8항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 적어도 12주 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 27

제8항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 28

제8항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 격일로 투여되는 것인 방법.

청구항 29

제8항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, C형 간염 바이러스가 유전자형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4d, 5a 또는 6인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, C형 간염 바이러스가 유전자형 1a인 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, C형 간염 바이러스가 유전자형 1b인 방법.

청구항 32

제29항에 있어서, C형 간염 바이러스가 유전자형 2a 또는 2b인 방법.

청구항 33

제29항에 있어서, C형 간염 바이러스가 유전자형 3a인 방법.

청구항 34

제29항에 있어서, C형 간염 바이러스가 유전자형 3b인 방법.

청구항 35

제29항에 있어서, C형 간염 바이러스가 유전자형 4a 또는 4d인 방법.

청구항 36

제29항에 있어서, C형 간염 바이러스가 유전자형 5a인 방법.

청구항 37

제8항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 보상성 간경변증을 갖는 것인 방법.

청구항 38

제8항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 대상부전성 간경변증을 갖는 것인 방법.

청구항 39

제8항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 차일드-피 A 간경변증을 갖는 것인 방법.

청구항 40

제8항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 차일드-피 B 간경변증을 갖는 것인 방법.

청구항 41

제8항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 차일드-피 C 간경변증을 갖는 것인 방법.

청구항 42

제8항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물을 또 다른 항-HCV 작용제와 조합하여 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 43

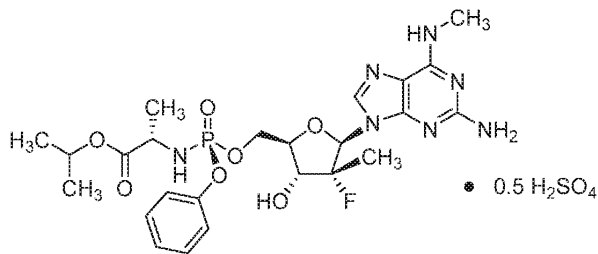
제42항에 있어서, 추가의 항-HCV 작용제가 NS5A 억제제인 방법.

청구항 44

제8항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 인간인 방법.

청구항 45

간경변증을 갖는 HCV 감염 환자를 치료하기 위한, 임의로 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 하기 구조의 화합물.



청구항 46

제45항에 있어서, 경구 투여되는 화합물.

청구항 47

제45항에 있어서, 제어 방출을 통해 투여되는 화합물.

청구항 48

제45항에 있어서, 적어도 600 mg의 화합물이 투여되는 것인 화합물.

청구항 49

제45항에 있어서, 적어도 700 mg의 화합물이 투여되는 것인 화합물.

청구항 50

제45항에 있어서, 적어도 800 mg의 화합물이 투여되는 것인 화합물.

청구항 51

제45항에 있어서, 적어도 900 mg의 화합물이 투여되는 것인 화합물.

청구항 52

제45항에 있어서, 적어도 1000 mg의 화합물이 투여되는 것인 화합물.

청구항 53

제45항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 최대 12주 동안 투여되는 화합물.

청구항 54

제45항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 12주 동안 투여되는 화합물.

청구항 55

제45항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 1일 1회 투여되는 화합물.

청구항 56

제45항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 격일로 투여되는 화합물.

청구항 57

제45항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, C형 간염 바이러스가 유전자형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4d, 5a 또는 6인 화합물.

청구항 58

제57항에 있어서, C형 간염 바이러스가 유전자형 1a 또는 1b인 화합물.

청구항 59

제57항에 있어서, C형 간염 바이러스가 유전자형 3a 또는 3b인 화합물.

청구항 60

제45항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 보상성 간경변증을 갖는 것인 화합물.

청구항 61

제45항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 대상부전성 간경변증을 갖는 것인 화합물.

청구항 62

제45항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 차일드-피 A 간경변증을 갖는 것인 화합물.

청구항 63

제45항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 차일드-피 B 간경변증을 갖는 것인 화합물.

청구항 64

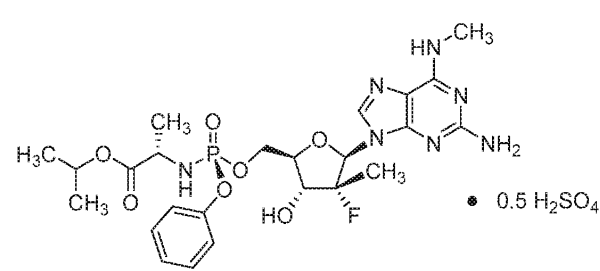
제45항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 차일드-피 C 간경변증을 갖는 것인 화합물.

청구항 65

제45항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 인간인 화합물.

청구항 66

간경변증을 갖는 HCV 감염 환자의 치료를 위한 의약의 제조에서 임의로 제약상 허용되는 담체 중의 유효량의 하기 구조의 화합물의 용도.



청구항 67

제66항에 있어서, 화합물이 경구 투여되는 것인 용도.

청구항 68

제66항에 있어서, 화합물이 제어 방출을 통해 투여되는 것인 용도.

청구항 69

제66항에 있어서, 적어도 600 mg의 화합물이 투여되는 것인 용도.

청구항 70

제66항에 있어서, 적어도 800 mg의 화합물이 투여되는 것인 용도.

청구항 71

제66항에 있어서, 적어도 900 mg의 화합물이 투여되는 것인 용도.

청구항 72

제66항에 있어서, 적어도 1000 mg의 화합물이 투여되는 것인 용도.

청구항 73

제66항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, C형 간염 바이러스가 유전자형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4d, 5a 또는 6인 용도.

청구항 74

제73항에 있어서, C형 간염 바이러스가 유전자형 1a 또는 1b인 용도.

청구항 75

제73항에 있어서, C형 간염 바이러스가 유전자형 3a 또는 3b인 용도.

청구항 76

제66항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 보상성 간경변증을 갖는 것인 용도.

청구항 77

제66항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 대상부전성 간경변증을 갖는 것인 용도.

청구항 78

제66항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 차일드-피 A 간경변증을 갖는 것인 용도.

청구항 79

제66항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 차일드-피 B 간경변증을 갖는 것인 용도.

청구항 80

제66항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 차일드-피 C 간경변증을 갖는 것인 용도.

청구항 81

제66항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 인간인 용도.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원에 대한 상호 참조

[0001]

[0002] 본 출원은 2018년 4월 10일에 출원된 미국 가출원 번호 62/655,697 및 2018년 6월 1일에 출원된 미국 가출원 번호 62/679,573을 우선권 주장한다. 이들 출원의 전문은 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 C형 간염에 감염된 간경변성 환자를 치료하기 위한, 선택된 뉴클레오티드 화합물의 헤미-솔레이트 염의 용도이다.

배경 기술

[0005] 발명의 배경

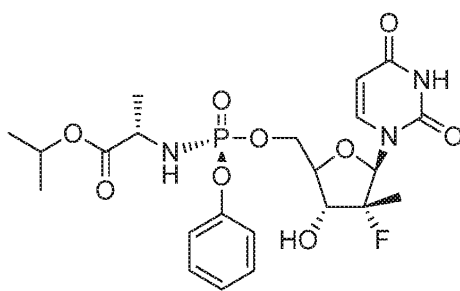
[0006] C형 간염 (HCV)은 RNA 단일 가닥 바이러스이고, 헤파시바이러스 속의 구성원이다. 일반적으로, HCV의 급성기는 감염 후 처음 6개월이고, 증상은 피로, 식욕 상실 및 황달을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 면역계 또는 약물 요법이 감염을 해결하지만, 그렇지 않다면 HCV는 만성 단계에 진입한다. 만성 HCV 진행은 간의 염증, 반흔형성 및 경화를 특징으로 한다. 중증 반흔형성 및 경화는 간경변증으로 불린다. 만성 HCV를 갖는 사람들 중 약 20%는 간에 점진적인 손상을 경험하게 되며, 15-20년 내에 간경변증으로 진행될 것이다. 전세계적으로 대략 7100만명의 사람들이 만성 HCV 감염을 갖고 살고 있고, 매년 대략 399,000명의 사람들이 HCV, 주로 간경변증 및 간세포 암종으로 사망한다.

[0007] 간경변증은 보상성 또는 대상부전성 중 어느 하나로 분류될 수 있다. 보상성 간경변증을 갖는 환자가 반드시 간경변증과 관련된 증상을 갖는 것은 아니지만, 무증상 식도 또는 위 정맥류를 가질 수 있다. 대상부전성 간경변증을 갖는 환자는 간경변증과 관련된 증후성 합병증, 예컨대 황달 및 문맥 고혈압과 관련된 증상, 예컨대 복수 (복부에서의 유체 축적으로 인한 복부팽창), 정맥류 출혈 (식도 및 상부 위의 확대된 정맥으로부터의 중증 출혈), 또는 간성 뇌병증 (간이 신체로부터 암모니아를 제거할 수 없을 때 발생하는 뇌 장애)을 갖는다.

[0008] 차일드-투르코트-퍼(Child-Turcotte-Pugh) (CTP) 점수는 간경변증 및 문맥 고혈압을 갖는 환자에서의 결과를 정확하게 예측하는 것으로 나타났다. 이는 5개의 파라미터: 혈청 빌리루빈, 혈청 알부민, 프로트롬빈 시간, 복수 및 뇌병증의 등급으로 이루어지고, 이들 파라미터로부터의 포인트의 합계에 기초하여, 환자는 A, B 또는 C로 특징지어진다. CTP 점수화 시스템에서 "A" 점수를 받는 환자는 경도 간 장애 및 보상성 간경변증을 갖는 것으로 간주되는 반면, CTP 점수화 시스템에서 "B" 또는 "C" 점수를 받는 환자는 각각 중등도 또는 중증 간 질환, 및 대상부전성 간경변증을 갖는 것으로 간주된다.

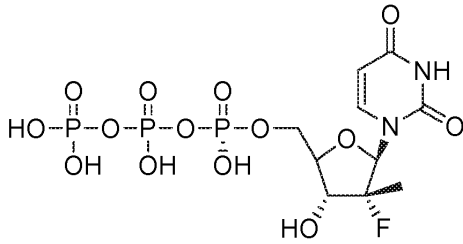
[0009] HCV 비-구조 단백질 NS5B RNA-의존성 RNA 폴리머라제는 바이러스성 RNA 합성의 개시 및 촉매작용을 담당하는 주요 효소이고, 따라서 HCV의 치료를 위한 주요 약물 표적이다. NS5B 억제제의 2가지 주요 하위부류는 뉴클레오시드 유사체 및 비-뉴클레오시드 억제제 (NNI)를 포함한다. 뉴클레오시드 유사체는 폴리머라제에 대한 대체 기질로서 작용하는 활성 트리포스페이트로 동화된다. 비-뉴클레오시드 억제제 (NNI)는 단백질 상의 알로스테릭 영역에 결합한다. 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 억제제는 천연 폴리머라제 기질을 모방하고, RNA 전사의 개시 및 신생 RNA 사슬의 신장을 억제함으로써 사슬 종결체로서 작용한다.

[0010] 2013년 12월에, 최초의 뉴클레오시드 NS5B 폴리머라제 억제제 소발디(Sovaldi)®, 길리아드 사이언시스 (Gilead Sciences)가 승인되었다. 소발디®는 간세포에 의해 흡수되고 세포내 활성화를 겪어 활성 대사물인 2'-데옥시-2'-α-플루오로-β-C-메틸우리딘-5'-트리포스페이트를 제공하는 우리딘 포스포르아미데이트 전구약물이다.



소발디®

[0011]



2'-데옥시-2'- α -플루오로- β -C-메틸우리딘-5'-트리포스페이트

- [0012]
- [0013] 소발디®는 인터페론의 공-투여를 필요로 하지 않으면서 특정 유형의 HCV 감염을 치료하기 위한 안전성 및 효능이 입증된 최초의 약물이다. 소발디®는 FDA 승인에서 획기적인 요법 지정을 받은 세 번째 약물이다.
- [0014] RNA 폴리머라제를 표적화하는 것에 더하여, 특히 조합 요법에서 다른 RNA 바이러스 단백질이 또한 표적화될 수 있다. 예를 들어, 치료 접근법을 위한 추가의 표적이 되는 HCV 단백질은 NS3/4A (세린 프로테아제) 및 NS5A (HCV 레플리카제의 필수 성분이며 세포 경로에 대해 다양한 효과를 발휘하는 비-구조 단백질)이다.
- [0015] 2014년에, 미국 FDA는 만성 C형 간염 바이러스 유전자형 1 감염 치료에 하르보니(Harvoni)® (레디파스비르, NS5A 억제제 및 소포스부비르)를 승인하였다. 하르보니®는 만성 HCV 유전자형 1 감염 치료에 승인된 최초의 조합 환제이다. 이는 또한 비경변성 환자에서 인터페론 또는 리바비린의 투여를 필요로 하지 않는 최초의 승인된 요법이다. 또한, FDA는 유전자형 1 HCV 감염을 갖는 성인을 위한 1일 1회, 모든 경구의, 인터페론 및 리바비린-무함유 치료로서 소포스부비르 (소발디®)와 조합된 시메프레비르 (올리시오(Olysio)[™])를 승인하였다.
- [0016] 미국 FDA는 또한 2014년에, 다사부비르 (비-뉴클레오시드 NS5B 폴리머라제 억제제), 음비타스비르 (NS5A 억제제), 파리티프레비르 (NS3/4A 억제제) 및 리토나비르를 함유하는 다중-환제 팩인, 아브비(AbbVie)의 비키라 팩(VIEKIRA Pak)[™]을 승인하였다. 비키라 팩[™]은 보상성 간경변증을 갖는 환자를 비롯한 유전자형 1 HCV 감염 환자를 치료하기 위해 리바비린과 함께 또는 리바비린 없이 사용될 수 있다. 비키라 팩[™]은 인터페론 공동-요법을 필요로 하지 않는다.
- [0017] 2015년 7월에, 미국 FDA는 각각 HCV 유전자형 4 및 HCV 유전자형 3의 치료를 위해 테크니비에(Technivie)[™] 및 다클린자(Daklinza)[™]를 승인하였다. 테크니비에[™] (음비타스비르/파리티프레비르/리토나비르)는 반흔형성 및 간경변증을 갖지 않는 환자에서 HCV 유전자형 4의 치료를 위해 리바비린과 조합하여 사용하기 위한 것으로 승인되었고, 인터페론과의 공동-투여를 필요로 하지 않는 HCV-4 감염 환자에 대한 제1 옵션이다. 다클린자[™]는 HCV 유전자형 3 감염을 치료하기 위해 소발디®와 함께 사용하기 위한 것으로 승인되었다. 다클린자[™]는 인터페론 또는 리바비린의 공동-투여를 필요로 하지 않으면서 HCV 유전자형 3을 치료하는데 있어서 안전성 및 효능이 입증된 제1 약물이다.
- [0018] 2015년 10월에, 미국 FDA는 HCV 치료 비키라 팩 및 테크니비에가 주로 기저 진행성 간 질환을 갖는 환자에서 심각한 간 손상을 유발할 수 있음을 경고하였고, 라벨에 안전성에 대한 추가의 정보를 추가할 것을 요구하였다.
- [0019] HCV에 대한 다른 현재 승인된 요법은 리바비린 (레벤톨(Rebetol)®), NS3/4A 텔라프레비르 (인시벡(Incivek)®, 버텍스(Vertex) 및 존슨 & 존슨(Johnson & Johnson)), 보세프레비르 (빅트렐리스(Victrelis)[™], 머크(Merck)), 시메프레비르 (올리시오[™], 존슨 & 존슨), 파리티프레비르 (아브비), 음비타스비르 (아브비), NNI 다사부비르 (ABT-333), 글레카프레비르/피브렌타스비르 (마비렛(Mavyret)®) 및 머크의 제파티에르(Zepatier)[™] (2종의 약물 그라조프레비르 및 엘바스비르의 단일-정제 조합)와 함께 투여될 수 있는 인터페론 알파-2b 또는 PEG화 인터페론 알파-2b (페그인트론(Pegintron)®)를 포함한다.
- [0020] 미국 간 질환 연구 협회 (AASLD) / 미국 감염성 질환 학회 (IDSA)는 보상성 간경변증을 갖는 HCV 유전자형 1a, 1b, 2, 3 또는 4로 감염된 치료-나이프 환자에 대해 조합 요법을 권장한다. 일일 고정 용량의 엘바스비르/그라조프레비르 (제파티에르®), 글레카프레비르/피브렌타스비르 (마비렛®), 레디파스비르/소포스부비르 (하르보니®), 또는 소포스부비르/벨파타스비르 (엠플루사(Epclusa)®)가, 보상성 간경변증을 갖는 GT1a, GT1b 및 GT4 HCV 감염을 갖는 환자에게 권장된다. 일일 고정 용량의 엠플루사® 또는 마비렛®은 보상성 간경변증을 갖는

GT2 또는 GT3 HCV 감염을 갖는 환자에게 권장된다. 대상부전성 간경변증을 갖는 임의의 유전자형 HCV 환자에 대한 권장 치료는 전문 의료 진료의, 이상적으로는 간 이식 전문가에게 언급될 것이다. 대상부전성 간경변증 및 GT1, GT4, GT5 또는 GT6을 갖는 환자에 대한 권장 조합 요법은 환자가 리바비린 적절한 경우에, 리바비린의 용량과 함께 하르보니®, 엡클루사®, 또는 다클라타스비르 + 소포스부비르를 포함한다. 대상부전성 간경변증 및 GT2 또는 GT3을 갖는 환자에 대한 권장 조합 요법은 환자가 리바비린 적절한 경우에, 리바비린의 용량과 함께 엡클루사® 또는 다클라타스비르 + 소포스부비르를 포함한다.

[0021] 마비렛® 및 다른 프로테아제 억제제-함유 요법은 안전성 문제로 인해 대상부전성 간경변증을 갖는 환자에서 일반적으로 사용을 금한다 (과도하게 높은 혈장 수준의 PI가 이들 환자에서 예상되며, 이는 간 독성일 수 있음).

[0022] 소발디®는 피션(FISSION) 연구 및 포시트론(POSITRON) 연구에서 간경변성 HCV의 치료에 대해 평가되었다. 피션 연구는 소포스부비르-리바비린의 사용을 12주 동안 GT1, GT2 또는 GT3 HCV를 갖는 327명의 환자에서 평가하였으며, 여기서 환자의 20%는 간경변성이었다. 기준선에서 간경변증을 갖는 환자 중에서, 소포스부비르-리바비린이 투여된 환자의 단지 47%만이 지속 바이러스 반응을 가졌다. 포시트론 연구에서, 만성 GT2 또는 GT3 HCV 감염을 갖는 환자에서의 2회 3상 연구를 소포스부비르-리바비린으로 처리하였다. 한 시험에서, peg-인터페론이 옵션이 아닌 환자가 등록되었고, 다른 시험에서 선행 인터페론 요법에 대한 반응을 갖지 않았던 환자가 등록되었다. 둘 다의 연구에서, 반응률은 GT3 감염을 갖는 환자 사이에서 보다 낮았고, GT3 감염을 갖는 환자 중에 반응률은 간경변증을 갖는 환자 사이에서 보다 낮았다.

[0023] 12주 동안의 소발디® + 벨파타스비르 (엡클루사®)는 모든 6종의 통상의 HCV 유전자형에 대해 지시된 유일하게 이용가능한 뉴클레오시드-함유 요법이다. 이러한 요법에 대한 리바비린의 첨가는 대상부전성 간경변증을 갖는 환자에 대해 요구되지만, 보상성 간경변증을 갖는 환자에 대해서는 요구되지 않는다. 그러나, 신생 데이터는 12주 동안의 소발디® + 벨파타스비르가 HCV GT3b 및 보상성 간경변증을 갖는 환자에서 불량한 반응 (SVR12=50%)을 가졌다는 것을 보여주었다 (Wei L. et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in genotype 1-6 HCV-infected patients in China: results from a phase 3 clinical trial. Abs. 637. Hepatology. 2018;68(1, Suppl): 379A). 유사하게, 24까지의 치료 지속기간의 배가에도 불구하고 HCV GT3 및 대상부전성 간경변증을 갖는 환자에서 낮은 SVR12 비율이 또한 관찰되었다. SVR12는 리바비린이 요법에 첨가 될 때까지 개선되지 않았다 (Curry MP et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. N Engl J Med. 2015;373:2618-28.).

[0024] 실제로, GT3 간경변성 대상체에서의 불량한 반응은 소발디®에 구조적으로 근접한 우리딘 뉴클레오티드 전구약물인 우프리포스부비르 (MK-3682)의 중단에 대한 유일한 이유인 것으로 보였다 (Lawitz E, et al. C-BREEZE-2: Efficacy and safety of a two-drug direct-acting antiviral agent regimen ruzasvir 180 mg and uprifosbuvir 450 mg for 12 weeks in adults with chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6. Abs. 61. Hepatology. 2017;66(1, Suppl): 34A-35A.). C-브리즈 (BREEZE) 1 연구에서, 우프리포스부비르 및 NS5A 억제제 루자스비르 (MK-8408)의 조합물을, 그의 31%가 간경변증을 갖는 GT1, 2, 3, 4 또는 6 HCV를 갖는 성인에서 시험하였다. 조합의 효능은 GT3에서 가장 낮았는데, 39명의 GT3 환자 중 9명에서 바이러스학적 실패가 보고되었고, 9명의 환자 중 6명은 간경변성이었다. C-브리즈 2 연구는 참가자의 22%가 보상성 간경변증을 갖는 GT1-6 HCV를 갖는 대상체에서 우프리포스부비르 및 루자스비르의 조합을 평가하였다. C-브리즈 1과 유사하게, 조합 요법은 GT3, 특히 GT3 간경변성인 대상체에서 가장 덜 효과적이었다. GT3 환자에서의 전체 효능 (SVR12)은 76%였다. 68%의 훨씬 더 낮은 SVR12 비율이 간경변성 GT3 환자의 하위세트에서 관찰된 반면, 비-간경변성 GT3 환자에서의 SVR12 비율은 80%였다.

[0025] 간경변성인 환자에서 안전하고, 효과적이고, 내약성이 우수한 항-HCV 요법을 개발할 강한 의료적 필요가 남아있다. 보다 강력한 직접-작용 항바이러스제는 치료 지속기간을 유의하게 단축시킬 수 있고, 모든 HCV 유전자형으로 감염 환자에 대한 순응도 및 SVR (지속 바이러스 반응) 비율을 개선시킬 수 있다.

[0026] 따라서, 본 발명의 목적은 간경변성인 환자에서 HCV의 감염을 치료 및/또는 예방하기 위한 화합물, 제약 조성물, 방법 및 투여 형태를 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0027] 발명의 개요

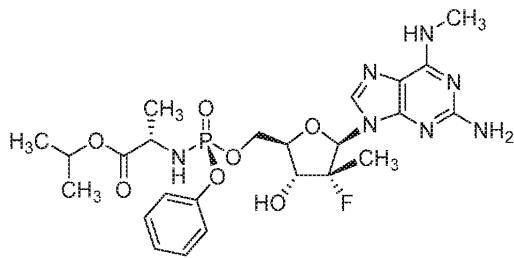
[0028] 하기에서 화합물 2로서 제공되는 화합물 1의 헤미-수레이트 염이 NS5B 억제제로서 간경변성 HCV-감염 환자에서 강력한 항바이러스 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 화합물 2는 간경변성 HCV 감염을 갖는, 특히 GT3 감염

치료가 어려운 대상체에서 강력하다.

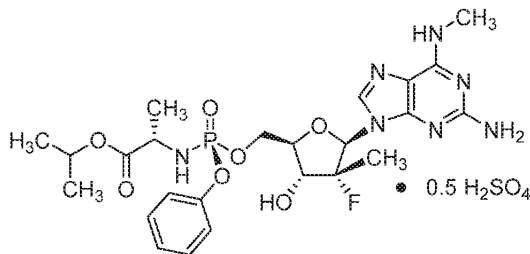
[0029] 간경변성 및 비-간경변성 환자에서의 효능 및 약동학적 정상 상태 파라미터를 비교하는 데이터 (실시에 3-4 및 도 6a-6d)는 화합물 2가 간경변성 환자에서 효능을 유지함을 명백하게 입증한다. 실제로, 시험된 모든 대상체에 있어서 600 mg의 화합물 2의 투여 후 대사물 1-7의 정상-상태 혈장 최저 수준 (C_{τ})은 EC_{95} 보다 더 높고, 이는 간경변성 환자에서 등가의 인상적인 활성을 확인시켜 준다. 이 데이터는 화합물 2가 간의 간경변증, 특히 보상성 간경변증을 갖는 대상체에서 HCV에 대한 활성을 갖는 강력한 전구약물임을 나타낸다. 600 mg 용량의 화합물 2를 제공받은, 간경변증을 갖는 GT1, GT2 또는 GT3 HCV 감염을 갖는 환자에서 기준선으로부터 24시간까지의 평균 HCV RNA 변화는 $2.4 \log_{10}$ IU/mL였고, 7일간의 600 mg/d의 화합물 2 후의 기준선으로부터의 평균 변화는 GT1, GT2 또는 GT3 감염을 갖는 간경변성 환자에서 $4.6 \log_{10}$ IU/mL의 감소를 가져왔다.

[0030] 따라서, 본 발명은 C형 간염 (HCV)의 치료를 필요로 하는 간경변성 숙주에서, HCV를 치료하기 위한, 임의로 제약상 허용되는 담체 중의 화합물 2의 용도이다. 한 실시양태에서, 간경변성 숙주는 보상성 간경변증을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 숙주는 대상부전성 간경변증을 갖는다. 한 실시양태에서, 숙주는 차일드-피 A 간경변증을 갖는다. 한 실시양태에서, 숙주는 차일드-피 B 또는 차일드-피 C 간경변증을 갖는다.

[0031] 화합물 2는 화합물 1의 헤미-술페이트 염으로서, 이소프로필((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트로 지칭된다. 화합물 1은 PCT 출원 번호 W02016/144918에 개시되어 있다. 화합물 2는 PCT 출원 번호 W02018/144640에 개시되어 있다.



화합물 1



화합물 2

[0032]

[0033] 아테아 파마슈티칼스, 인크.(Atea Pharmaceuticals, Inc.)는 또한 미국 특허 번호 9,828,410, 10,000,523; 10,005,811; 및 10,239,911; 미국 출원 US 2018-0215776; 및 PCT 출원 번호 WO 2016/144918; WO 2018/048937; 및 WO 2018/144640에서 플라비바이러스의 치료를 위한 β -D-2'-데옥시-2'- α -플루오로-2'- β -C-치환된-2-변형된-N⁶-(모노- 및 디-메틸) 퓨린 뉴클레오티드를 개시하였다. 아테아는 또한 미국 특허 번호 10,202,412 및 PCT 출원 번호 WO 2018/009623에서 파라믹소바이러스 및 오르토믹소바이러스 감염의 치료를 위한 β -D-2'-데옥시-2'-치환된-4'-치환된-2'-N⁶-치환된-6-아미노퓨린 뉴클레오티드를 개시하였다.

[0034] 실시예 3 및 실시예 4에서 논의된 바와 같이, 화합물 2를 GT1, GT2 또는 GT3 HCV를 갖는 간경변성 및 비-간경변성 대상체에서 그의 안전성, 약동학 및 항바이러스 활성에 대해 평가하였다. 심각한 유해 사건, 용량-제한 독성 또는 조기 중단은 관찰되지 않았다. 화합물 2의 단일 용량 (600 mg, 550 mg의 화합물 1과 등가)은 $2.4 \log_{10}$ IU/mL의 평균 최대 HCV RNA 감소를 발생시키고, 7-일 투여 요법 (600 mg 1일 1회 (QD))은 GT1b, GT2 또는 GT3 HCV 감염을 갖는 차일드 피 A 간경변성 대상체에서 $4.5 \log_{10}$ IU/mL의 평균 최대 HCV RNA 감소를

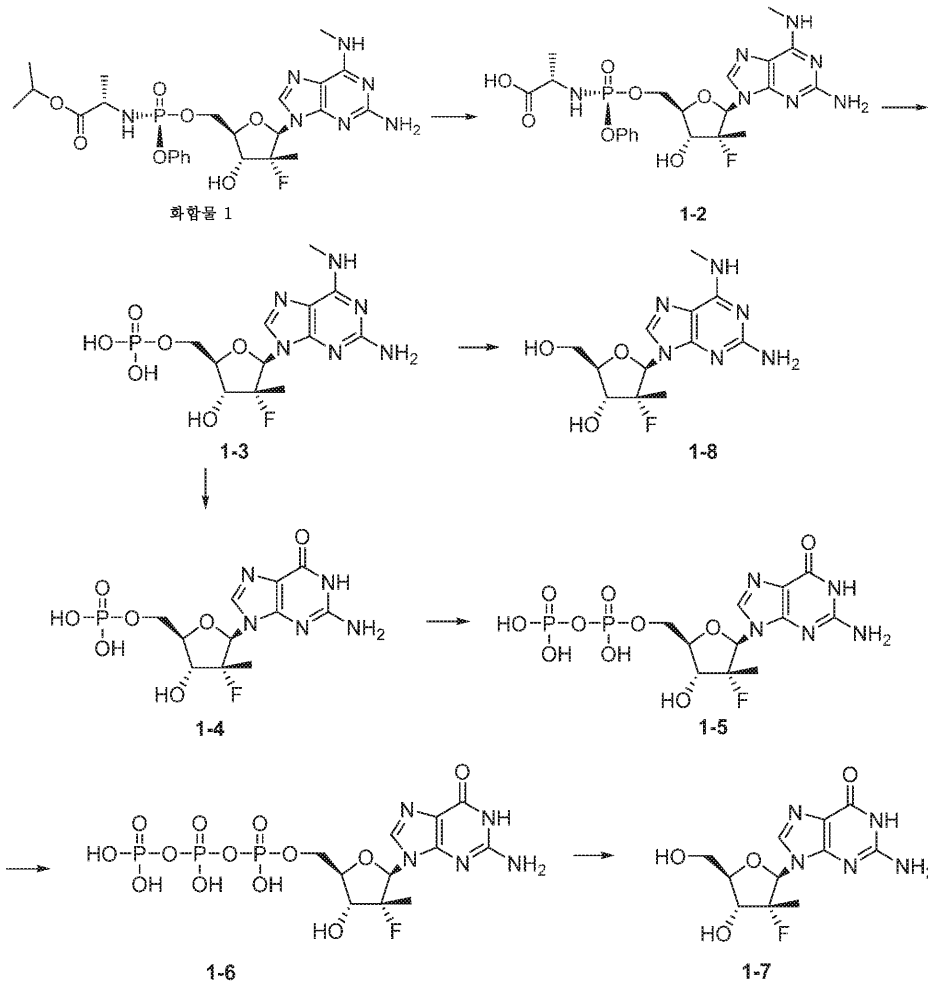
발생시킨다. E_{max} 모델 (도 7)은 간경변성 환자에서 600 mg의 화합물 2 QD가 2000 ng/mL x h 초과인 대사물 1-7의 AUC를 달성함으로써 최대 효능을 생성할 것이라는 임상 관찰을 보여주며, 상기 AUC는 적어도 4 로그 단위의 최대 바이러스 로드 감소를 발생시키는 것으로 예측된다.

[0035] 본원에 기재된 투여 형태 중 화합물 2의 중량은 달리 구체적으로 나타내지 않는 한 염 형태에 관한 것이다. 유리 형태의 상응하는 투여량은 종종 괄호 안에 제공된다. 예를 들어, 550 mg 용량의 화합물 1은 임상적으로 600 mg의 화합물 2와 동가이다.

[0036] 화합물 2는, 화합물 1로서, 세포 내에서 그의 상응하는 트리포스페이트 뉴클레오티드 (화합물 1-6)로 전환되고, 이는 활성 대사물이며 RNA 폴리머라제의 억제제이다 (하기 반응식 1 참조). 화합물 1-6은 세포에서 생산되고 세포를 벗어나지 않기 때문에, 혈장에서 측정가능하지 않다. 그러나, 5'-OH 대사물 화합물 1-7 (반응식 1 참조)은 세포로부터 유출되고, 따라서 혈장에서 측정가능하며, 세포내 활성 대사물 화합물 1-6의 농도의 대용물로서의 역할을 한다.

[0037] 반응식 1은 화합물 1 및 화합물 2의 대사 경로를 제공하며, 이는 포스포라미데이트 (대사물 1-1)의 초기 탈에스테르화에 의한 대사물 1-2의 형성을 수반한다. 대사물 1-2는 이어서 N⁶-메틸-2,6-디아미노퓨린-5'-모노포스페이트 유도체 (대사물 1-3)로 전환되고, 이는 차례로 유리 5'-히드록실-N⁶-메틸-2,6-디아미노퓨린 뉴클레오티드 (대사물 1-8) 및 5'-모노포스페이트로서 ((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-옥소-1,6-디히드로-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메틸 디히드로젠 포스페이트 (대사물 1-4)로 대사된다. 대사물 1-4는 상응하는 디포스페이트 (대사물 1-5)에 이어서 활성 트리포스페이트 유도체 (대사물 1-6)로 동화된다. 5'-트리포스페이트는 추가로 대사되어 2-아미노-9-((2R,3R,4R,5R)-3-플루오로-4-히드록시-5-(히드록시메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-2-일)-1,9-디히드로-6H-퓨린-6-온 (1-7)을 생성할 수 있다. 대사물 1-7은 혈장에서 측정가능하고, 따라서 혈장에서 측정가능하지 않은 활성 트리포스페이트 (1-6)의 대용물이다.

[0038] 반응식 1



[0039]

[0040]

HCV에 의해 유도된 간의 간경변증을 갖는, HCV의 치료를 필요로 하는 간경변성 숙주에서의 HCV의 치료를 위한 화합물, 방법, 투여 형태 및 조성물이 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 약 100, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000 mg의 용량으로 투여된다.

특정 실시양태에서, 화합물 2는 최대 12주 동안, 최대 10주 동안, 최대 8주 동안, 최대 6주 동안 또는 심지어 최대 4주 동안 투여된다. 대안적 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 4주 동안, 적어도 6주 동안, 적어도 8주 동안, 적어도 10주 동안 또는 적어도 12주 동안 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 1일 1회 또는 격일로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 HCV-양성 간경변성 환자에게 적어도 3 로그 단위, 4 로그 단위 또는 5 로그 단위의 HCV RNA 감소를 달성하는 양으로 투여된다.

[0041]

화합물, 조성물 및 투여 형태는 또한 간경변증을 갖는 대상체에서 관련 병태, 예컨대 항-HCV 항체 양성 및 항원 양성 병태, 바이러스-기반 만성 간염, 진행성 C형 간염으로부터 발생한 간암 (간세포성 암종 (HCC)), 만성 또는 급성 C형 간염, 전격성 C형 간염, 만성 지속성 C형 간염 및 항-HCV-기반 피로를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0042]

따라서 본 발명은 하기 특색을 포함한다:

[0043]

(a) 간경변성 환자, 예를 들어, 보상성 간경변성 환자에서 C형 간염 바이러스 감염의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화합물 2의 용도;

[0044]

(b) 간경변증 환자, 예를 들어, 보상성 간경변성 환자에서 C형 간염을 치료하는데 사용하기 위한, 임의로 제약상 허용되는 담체 중의 화합물 2;

[0045]

(c) 본원에 기재된 바와 같은 화합물 2 또는 제약상 허용되는 염이 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는, 간경변성 환자, 예를 들어 보상성 간경변성 환자에서 C형 간염 바이러스 감염을 치료하기 위한 치료 용도를 위해 의

도된 의약을 제조하는 방법; 및

[0046] (d) 유효 숙주-치료량의 화합물 2를 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 제제이며, 여기서 숙주는 간경변성인 제약 제제.

도면의 간단한 설명

[0047] 도 1은 실시예 3 및 4에 기재된 바와 같이 92 mg, 275 mg, 368 mg 또는 550 mg의 화합물 1과 등가인 화합물 2의 단일 용량 후 비-간경변성 GT1b HCV 감염을 갖는 대상체에서 기준선으로부터의 평균 HCV RNA 변화를 입증하는 그래프이다. x-축은 투여 후 측정된 시간이고, y-축은 log₁₀ IU/mL로 측정된 기준선으로부터의 평균 HCV RNA 변화이다.

도 2는 실시예 3 및 4에 기재된 바와 같이 화합물 2의 7일 QD 투여 후에 비-간경변성 GT1b HCV 감염을 갖는 대상체에서 기준선으로부터의 평균 HCV RNA 변화를 입증하는 그래프이다. x-축은 제1 용량 후 측정된 일수이고, y-축은 log₁₀ IU/mL로 측정된 기준선으로부터의 평균 HCV RNA 변화이다.

도 3은 실시예 3 및 4에 기재된 바와 같이 600 mg/일 QD의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 등가인)의 용량 후에 비-간경변성 GT1 HCV 감염을 갖는 대상체, 비-간경변성 GT3 HCV 감염을 갖는 대상체 및 간경변성 HCV 감염을 갖는 대상체에서 기준선으로부터의 평균 HCV RNA 변화를 비교하는 그래프이다. 그래프에 제시된 바와 같이, 간경변증을 갖는 대상체는 간의 비-간경변증을 갖는 대상체와 유사한 평균 HCV RNA 변화를 나타내었다. x-축은 제1 용량 후 측정된 일수이고, y-축은 log₁₀ IU/mL로 측정된 기준선으로부터의 평균 HCV RNA 변화이다.

도 4a는 실시예 3 및 4에 기재된 바와 같이 600 mg/일 QD의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 등가)의 용량 후 비-간경변성 GT1b HCV 감염을 갖는 대상체에서 기준선으로부터의 개별 HCV RNA 변화의 그래프이다. x-축은 제1 용량 후 측정된 일수이고, y-축은 log₁₀ IU/mL로 측정된 기준선으로부터의 HCV RNA 변화이다.

도 4b는 실시예 3 및 4에 기재된 바와 같이 600 mg/일 QD의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 등가)의 용량 후에 비-간경변성 GT3 HCV 감염을 갖는 대상체에서 기준선으로부터의 개별 HCV RNA 변화의 그래프이다. x-축은 제1 용량 후 측정된 일수이고, y-축은 log₁₀ IU/mL로 측정된 기준선으로부터의 HCV RNA 변화이다.

도 4c는 실시예 3 및 4에 기재된 바와 같이 600 mg/일 QD의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 등가)의 용량 후에 간경변성 GT1, GT2 또는 GT3 HCV 감염을 갖는 대상체에서 기준선으로부터의 개별 HCV RNA 변화의 그래프이다. x-축은 제1 용량 후 측정된 일수이고, y-축은 log₁₀ IU/mL로 측정된 기준선으로부터의 HCV RNA 변화이다.

도 5는 GT1/GT3 HCV-감염된 간경변성 및 비-간경변성 대상체에서의 대사물 1-7의 평균 혈장 농도-시간 프로파일이다. 실시예 3 및 4에 기재된 바와 같이 GT1-감염된 비-간경변성 대상체에게 138 mg/d, 275 mg/d 또는 550 mg/d QD의 화합물 1과 등가인 화합물 2를 제공하고, GT3-감염된 비-간경변성 대상체에게 600 mg/d QD의 화합물 2 (550 mg/d의 화합물 1)를 제공하고, GT1/GT3-감염된 간경변성 대상체에게 600 mg QD의 화합물 2 (550 mg/d의 화합물 1)를 제공하였다. x-축은 시간 단위로 측정된 시간이고, y-축은 ng/mL로 측정된 평균 혈장 농도이다.

도 6a는 실시예 3 및 4에 기재된 바와 같이 비-간경변성 GT1b HCV 감염을 갖는 대상체에 대해 평균 대사물 1-7 혈장 농도 (좌측 y-축) 및 600 mg/일 QD의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 등가) 후의 평균 HCV RNA 감소 (우측 y-축)를 시간에 대해 플롯팅한 그래프이다. GT1b에서의 화합물 1의 EC₉₅은 수평 파선 (----)으로 제시되어 있다. 도트는 대사물 1-7의 정상 상태 혈장 최저 수준 (C_τ)을 나타내고 도면에 제시된 바와 같이, (C_τ)는 연구된 모든 시점에서 EC₉₅를 일관되게 초과한다. 좌측 y-축은 ng/mL로 측정된 평균 대사물 1-7 혈장 농도이고, 우측 y-축은 log₁₀ IU/mL로 측정된 화합물 1 550 mg QD 후의 HCV RNA 감소이고, x-축은 시간 단위로 측정된 시간이다.

도 6b는 실시예 3 및 4에 기재된 바와 같이 비-간경변성 GT3 HCV 감염을 갖는 대상체에 대해 평균 대사물 1-7 혈장 농도 (좌측 y-축) 및 600 mg/일 QD의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 등가) 후의 평균 HCV RNA 감소 (우측 y-축)를 시간에 대해 플롯팅한 그래프이다. GT3에서의 화합물 1의 EC₉₅은 수평 파선 (----)으로 제시되어 있다. 도트는 대사물 1-7의 정상 상태 혈장 최저 수준 (C_τ)을 나타내고 도면에 제시된 바와 같이, (C_τ)는 연구된 모든 시점에서 EC₉₅를 일관되게 초과한다. 좌측 y-축은 ng/mL로 측정된 평균 대사물 1-7 혈장 농도이고, 우측 y-축은 log₁₀ IU/mL로 측정된 화합물 1 550 mg QD 후의 HCV RNA 감소이고, x-축은 시간 단위로 측정된 시간이다.

로 측정된 시간이다.

도 6c는 실시예 3 및 4에 기재된 바와 같이 간경변성 GT1b HCV 감염을 갖는 대상체에 대해 평균 대사물 1-7 혈장 농도 (좌측 y-축) 및 600 mg/일 QD의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 등가) 후의 평균 HCV RNA 감소 (우측 y-축)를 시간에 대해 플롯팅한 그래프이다. GT1b에서의 화합물 1의 EC₉₅은 수평 파선 (-----)으로 제시되어 있다. 도트는 대사물 1-7의 정상 상태 혈장 최저 수준 (C_τ)을 나타내고 도면에 제시된 바와 같이, (C_τ)는 연구된 모든 시점에서 EC₉₅를 일관되게 초과한다. 좌측 y-축은 ng/mL로 측정된 평균 대사물 1-7 혈장 농도이고, 우측 y-축은 log₁₀ IU/mL로 측정된 화합물 1 550 mg QD 후의 HCV RNA 감소이고, x-축은 시간 단위로 측정된 시간이다.

도 6d는 실시예 3 및 4에 기재된 바와 같이 간경변성 GT3 HCV 감염을 갖는 대상체에 대해 평균 대사물 1-7 혈장 농도 (좌측 y-축) 및 600 mg/일 QD의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 등가) 후의 평균 HCV RNA 감소 (우측 y-축)를 시간에 대해 플롯팅한 그래프이다. GT1b에서의 화합물 1의 EC₉₅은 수평 파선 (-----)으로 제시되어 있다. 도트는 대사물 1-7의 정상 상태 혈장 최저 수준 (C_τ)을 나타내고 도면에 제시된 바와 같이, (C_τ)은 연구된 모든 시점에서 EC₉₅를 일관되게 초과한다. 좌측 y-축은 ng/mL로 측정된 평균 대사물 1-7 혈장 농도이고, 우측 y-축은 log₁₀ IU/mL로 측정된 화합물 1 550 mg QD 후의 HCV RNA 감소이고, x-축은 시간 단위로 측정된 시간이다.

도 7은 비-간경변성 GT1b HCV 감염, 비-간경변성 GT3 HCV 감염, 간경변성 GT1b HCV, 간경변성 GT2 및 간경변성 GT3 HCV 감염을 갖는 대상체에 대해 제7일에 측정된 HCV RNA 감소를 화합물 2의 QD 투여 후 대사물 1-7의 AUC에 대해 플롯팅한 Emax 모델이다. 실시예 3 및 4에 기재된 바와 같이, 비-간경변성 GT1b HCV를 갖는 대상체에게 화합물 2의 150 mg, 300 mg 또는 600 mg의 다중 상승 용량을 7일 동안 투여하였다. 비-간경변성 GT3을 갖는 대상체 및 간경변성 GT1/GT2/GT3 감염을 갖는 대상체에게 600 mg의 화합물 2 (550 mg/d의 화합물 1과 등가) QD를 7일 동안 제공하였다. 모델은 7일간의 투여 후에 2000 ng/mL x h 이상의 대사물 1-7 노출이 적어도 4 로그의 최대 바이러스 로드 감소를 발생시킬 것으로 예측한다. 150 mg 용량에 대한 범위는 397-1434 ng/mLxh였다. 300 mg 용량에 대한 범위는 1305-2580 ng/mLxh였다. 600 mg 용량에 대한 범위는 2254-5379 ng/mLxh였다. 모든 대상체는 대상체가 간의 간경변증 또는 비-간경변증을 나타내는지 여부와 무관하게 화합물 2의 600 mg의 용량 후에 2000 ng/mL x h 초과하는 대사물 1-7 노출을 달성할 수 있었다. x-축은 ng/mL x h로 측정된 대사물 1-7의 AUC이고, y-축은 log₁₀ 스케일로 측정된 제7일에서의 HCV RNA 감소이다.

도 8a는 화합물 2의 150 mg 1일 1회 (QD), 300 mg QD 및 600 mg QD 후에 제1일 (파선) 및 제7일 (실선)에서의 화합물 1의 평균 혈장 농도의 그래프이다. 각각의 실선 및 파선은 실시예 4에 기재된 바와 같은 연구의 파트 C에서의 GT1b 비-간경변성 대상체의 코호트를 나타낸다. x-축은 시간 단위로 측정된 시간이고, y-축은 ng/mL로 측정된 화합물 1의 평균 혈장 농도이다.

도 8b는 화합물 2의 150 mg 1일 1회 (QD), 300 mg QD 및 600 mg QD 후에 제1일 (파선) 및 제7일 (실선)에서의 대사물 1-7의 평균 혈장 농도의 그래프이다. 각각의 실선 및 파선은 실시예 4에 기재된 바와 같은 연구의 파트 C에서의 GT1b 비-간경변성 대상체의 코호트를 나타낸다. x-축은 시간 단위로 측정된 시간이고, y-축은 ng/mL로 측정된 대사물 1-7의 평균 혈장 농도이다.

도 9a는 실시예 4에 기재된 바와 같은 GT1b 비-간경변성 (코호트 3c), GT3 비-간경변성 (코호트 1d), 및 간경변성 (코호트 1e) 환자에서 화합물 2의 600 mg 1일 1회 후에 제1일 (파선) 및 제7일 (실선)에서의 화합물 1의 평균 혈장 농도의 그래프이다. x-축은 시간 단위로 측정된 시간이고, y-축은 ng/mL로 측정된 화합물 1의 평균 혈장 농도이다.

도 9b는 실시예 4에 기재된 바와 같은 GT1b 비-간경변성 (코호트 3c), GT3 비-간경변성 (코호트 1d) 및 간경변성 (코호트 1e) 환자에서의 화합물 2의 600 mg 1일 1회 후에 제1일 (파선) 및 제7일 (실선)에서의 대사물 1-7의 평균 혈장 농도의 그래프이다. x-축은 시간 단위로 측정된 시간이고, y-축은 ng/mL로 측정된 대사물 1-7의 평균 혈장 농도이다.

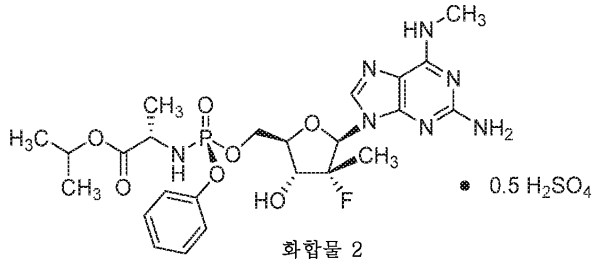
도 10은 헤미-술페이트 염 화합물 2의 구조이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

발명의 상세한 설명

[0048]

[0049] 본원에 개시된 발명은 임의로 제약상 허용되는 담체 중의, 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 이소프로필((S)-((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트의 헤미-суль페이트 염 (화합물 2)을 투여하는 것을 포함하는, 간경변성 인간 및 HCV 바이러스에 감염되거나 노출된 다른 숙주 동물의 치료를 위한 화합물, 방법, 조성물 및 고체 투여 형태이다. 한 실시양태에서, 간경변성 숙주는 보상성 간경변증을 갖는다. 한 실시양태에서, 숙주는 대상부전성 간경변증을 갖는다. 한 실시양태에서, 숙주는 차일드-퍼 A 간경변증을 갖는다. 대안적 실시양태에서, 숙주는 차일드-퍼 B 또는 차일드-퍼 C 간경변증을 갖는다.



[0050] 활성 화합물 및 조성물은 또한 간경변성 숙주에서 소정 범위의 HCV 유전자형을 치료하는데 사용될 수 있다. 각각 다중 하위유형을 갖는, HCV의 적어도 6종의 별개의 유전자형이 전세계적으로 확인되었다. 유전자형 1-3은 전세계적으로 보편적이고, 유전자형 4, 5 및 6은 지리적으로 보다 제한된다. 유전자형 4는 중동 및 아프리카에서 흔하다. 유전자형 5는 대부분 남아프리카에서 발견된다. 유전자형 6은 주로 동남 아시아에 존재한다.

[0052] 미국에서 가장 흔한 유전자형은 유전자형 1이지만, 유전자형 및 하위유형을 규정하는 것은 치료 유형 및 지속기간에 도움이 될 수 있다. 예를 들어, 상이한 유전자형은 상이한 의약에 상이하게 반응하고, 최적 치료 시간은 유전자형 감염에 따라 달라진다. 유전자형 내에서, 유전자형 1a 및 유전자형 1b와 같은 하위유형은 또한 치료에 상이하게 반응한다. 1종의 유형의 유전자형으로의 감염은 상이한 유전자형으로의 추후 감염을 배제하지 않는다.

[0053] 실시예 3에 기재된 바와 같이, 화합물 2는 간경변성 환자에서 GT1, GT2 및 GT3에 대해 활성이다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 HCV 유전자형 1, HCV 유전자형 2, HCV 유전자형 3, HCV 유전자형 4, HCV 유전자형 5 또는 HCV 유전자형 6으로 감염된 간의 간경변증을 갖는 대상체를 치료하는데 사용된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 HCV 유전자형 1a 또는 1b로 감염된 간의 간경변증을 갖는 대상체를 치료하는데 사용된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 HCV 유전자형 2a 또는 2b로 감염된 간의 간경변증을 갖는 대상체를 치료하는데 사용된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 HCV 유전자형 3a로 감염된 간의 간경변증을 갖는 대상체를 치료하는데 사용된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 HCV 유전자형 3b로 감염된 간의 간경변증을 갖는 대상체를 치료하는데 사용된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 HCV 유전자형 4a, 4b, 4c, 4d, 4f, 4g/4k 또는 4o로 감염된 간의 간경변증을 갖는 대상체를 치료하는데 사용된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 HCV 유전자형 5a 또는 6a로 감염된 간의 간경변증을 갖는 대상체를 치료하는데 사용된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 HCV 유전자형 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k, 6l, 6m, 6n, 6o, 6p, 6q, 6r, 6s, 6t 또는 6u로 감염된 간의 간경변증을 갖는 대상체를 치료하는데 사용된다.

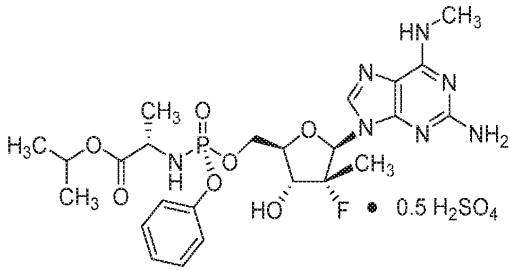
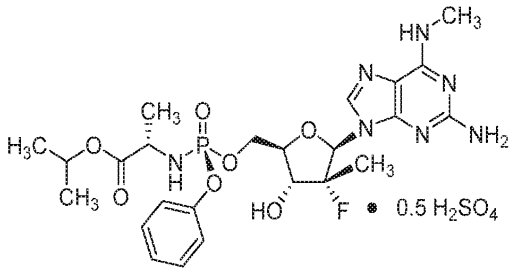
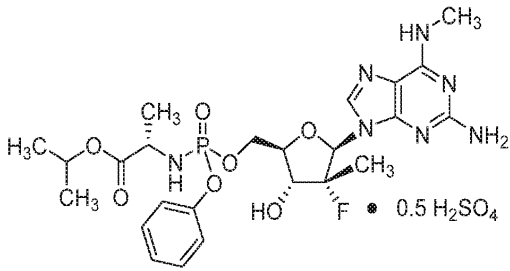
[0054] 특히, 화합물 2는 GT1, GT2 또는 GT3 HCV 감염을 갖는 간경변성인 대상체에서 HCV에 대해 활성인 것으로 밝혀졌다.

[0055] 화합물 2는 인 원자에서 S-입체화학을 갖는다. 대안적 실시양태에서, 화합물 2는 순수한 거울상이성질체까지 포함하여, 임의의 목적하는 비의 인 R- 및 S-거울상이성질체의 형태로 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 2는 반대 거울상이성질체를 적어도 90% 함유하지 않는 형태로 사용되고, 반대 거울상이성질체를 적어도 98%, 99%, 또는 심지어 100% 함유하지 않을 수 있다. 달리 기재되지 않는 한, 거울상이성질체적으로 풍부한 화합물 2는 반대 거울상이성질체를 적어도 90% 함유하지 않는다. 또한, 대안적 실시양태에서, 포스포라미네이트의 아미노산은 D- 또는 L-배위 또는 라세미 혼합물을 포함한 그의 혼합물로 존재할 수 있다.

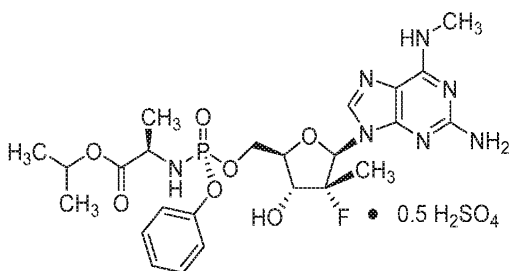
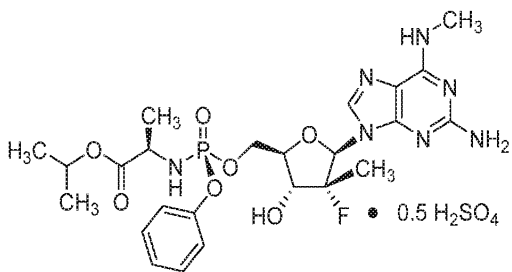
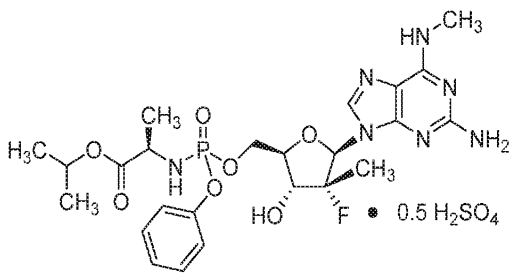
[0056] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 기재된 화합물은 β-D-배위로 제공된다. 대안적 실시양태에서, 화합물은 β-L-배위로 제공될 수 있다. 마찬가지로, 키랄성을 나타내는 임의의 치환기는 라세미, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 형태 또는 그의 임의의 혼합물로 제공될 수 있다. 포스포라미네이트가 키랄성을 나타내는 경우

에, 이는 R 또는 S 키랄 인 유도체 또는 라세미 혼합물을 포함한 그의 혼합물로서 제공될 수 있다. 이들 입체 배위의 모든 조합은 본원에 기재된 발명의 대안적 실시양태이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 2 (뉴클레오타이드 또는 헤미-솔페이트 염)의 수소 중 적어도 1개는 중수소로 대체될 수 있다.

[0057] 이들 대안적 배위는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:



[0058]



[0059]

- [0060] 대안적 실시양태에서, 화합물 2는 옥살레이트 염, 술페이트 염 또는 HCl 염으로서 투여된다. 추가의 대안적 제약상 허용되는 염의 예는 생리학상 허용되는 음이온을 형성하는 산과 형성된 유기 산 부가염, 예를 들어 토실레이트, 메탄술포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α-케토글루타레이트, 및 α-글리세로포스페이트이다. 또한, 술페이트, 니트레이트, 비카르보네이트 및 카르보네이트 염을 포함한 적합한 무기 염이 형성될 수 있다. 대안적 제약상 허용되는 염은 관련 기술 분야에 널리 공지된 표준 절차를 사용하여, 예를 들어 충분히 염기성인 화합물, 예컨대 아민을 적합한 산과 반응시켜 생리학상 허용되는 음이온을 제공함으로써 획득할 수 있다. 또한, 카르복실산의 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속 (예를 들어, 칼슘) 염이 제조될 수 있다.
- [0061] 대안적 실시양태에서, 화합물 2는 화합물 설명에 기재된 특정 포스포르아미데이트 이외의 화합물 1의 포스포르아미데이트의 헤미-술페이트 염으로서 제공된다. 다양한 에스테르 및 포스포-에스테르를 포함하는 광범위한 포스포르아미데이트가 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있고, 그의 임의의 조합을 사용하여 헤미-술페이트 염 형태의 본원에 기재된 활성 화합물을 제공할 수 있다.
- [0062] I. 이소프로필((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포닐)-L-알라니네이트의 헤미-술페이트 염 (화합물 2)
- [0063] 본 발명의 활성 화합물은 화합물 2이고, 이는 제약상 허용되는 조성물 또는 그의 고체 투여 형태로 제공될 수 있다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 무정형 고체이다. 추가의 실시양태에서, 화합물 2는 PCT 출원 WO 2018/144640에 기재된 바와 같은 결정질 고체이다.
- [0064] II. 이소프로필((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포닐)-L-알라니네이트 (화합물 2)의 대사
- [0065] 화합물 1 및 화합물 2의 대사는 5'-모노포스페이트의 생산 및 N⁶-메틸-2,6-디아미노퓨린 염기 (1-3)의 후속 동화작용을 수반하여 5'-모노포스페이트로서 ((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-옥소-1,6-디히드로-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메틸 디히드로겐 포스페이트 (1-4)를 생성한다. 이어서 모노포스페이트는 활성 트리포스페이트 중: 5'-트리포스페이트 (1-6)로 추가로 동화된다. 5'-트리포스페이트는 추가로 대사되어 2-아미노-9-((2R,3R,4R,5R)-3-플루오로-4-히드록시-5-(히드록시메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-2-일)-1,9-디히드로-6H-퓨린-6-온 (1-7)을 생성할 수 있다. 대안적으로, 5'-모노포스페이트 1-2는 대사되어 퓨린 염기 1-8을 생성할 수 있다. 이소프로필((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포닐)-L-알라니네이트에 대한 대사 경로는 반응식 1에 예시되어 있다 (상기 반응식 1에 제시됨).
- [0066] III. 정의
- [0067] 본 발명의 문맥에 사용된 용어 "D-배위"는 비자연 발생 뉴클레오시드 또는 "L" 배위와는 대조적으로 당 모이어티의 자연 배위를 모방하는 주요 배위를 지칭한다. 용어 "β" 또는 "β 아노머"는 뉴클레오시드 염기가 뉴클레오시드 유사체 내에서 푸라노스 모이어티의 평면 위에 배위된 (배치된) 것인 뉴클레오시드 유사체를 지칭하는데 사용된다.
- [0068] 용어 "공투여하다" 및 "공투여" 또는 조합 요법은 본 발명에 따른 화합물 2를 적어도 1종의 다른 활성제, 예를 들어 적절한 경우에 적어도 1종의 추가의 항-HCV 작용제와 조합하여 투여하는 것을 기재하는데 사용된다. 공투여의 시기는 환자를 치료하는 의학 전문가에 의해 최적으로 결정된다. 때때로, 작용제들을 동시에 투여하는 것이 바람직하다. 대안적으로, 조합 요법을 위해 선택된 약물은 환자에게 상이한 시간에 투여될 수 있다. 물론, 1종 초과 바이러스 또는 다른 감염 또는 다른 병태가 존재하는 경우, 본 발명의 화합물은 필요에 따라 상기 다른 감염 또는 병태를 치료하기 위한 다른 작용제와 조합될 수 있다.
- [0069] 본원에 사용된 용어 "숙주"는 세포주 및 동물, 및 전형적으로 인간을 포함한, HCV 바이러스가 복제될 수 있는 단세포 또는 다세포 유기체를 지칭한다. 용어 숙주는 구체적으로 감염된 세포, HCV 계놈의 전부 또는 일부로 형질감염된 세포, 및 동물, 특히 영장류 (침팬지 포함) 및 인간을 지칭한다. 본 발명의 대부분의 동물 적용에서, 숙주는 인간 환자이다. 그러나, 특정 적응증에서는, 수의학적 적용이 본 발명에 의해 명백히 예상된다 (예컨대 침팬지). 숙주는 예를 들어 소, 말, 조류, 개, 고양이 등일 수 있다.
- [0070] 본원에 사용된 용어 "간경변증"은 후기 단계인, 간의 비가역적 반흔형성 (섬유증)이다. 징후 및 증상은 피로, 용이한 출혈 또는 타박상, 식욕 상실, 오심, 다리, 발 또는 발목의 종창 (부종), 체중 감소, 가려운 피부, 피부

및 눈에서의 황색 변색 (황달), 복부에서의 체액 축적 (복수), 피부 상의 거미상 혈관, 손바닥에서의 발적, 혼란, 졸음 및 불분명한 발음 (간성 뇌병증)을 포함한다.

[0071] 간경변증은 보상성 또는 대상부전성 중 어느 하나로 분류될 수 있다. 보상성 간경변증을 갖는 환자는 반드시 간경변과 관련된 증상을 갖는 것은 아니지만, 무증상 식도 또는 위 정맥류를 가질 수 있다. 대상부전성 간경변증을 갖는 환자는 황달을 포함한 간경변증과 관련된 증후성 합병증을 갖는다.

[0072] 차일드-투르코트-퍼(Child-Turcotte-Pugh) (CTP) 점수는 간경변증 및 문맥 고혈압을 갖는 환자에서 결과를 정확하게 예측하는 것으로 나타났다. 이는 5개의 파라미터: 혈청 빌리루빈, 혈청 알부민, 프로트롬빈 시간, 복수 및 뇌병증의 등급으로 이루어지고, 이들 파라미터로부터의 포인트의 합계에 기초하여, 환자는 A, B 또는 C로 특징지어진다. CTP 점수화 시스템에서 "A" 점수를 받는 환자는 경도 간 장애 및 보상성 간경변증을 갖는 것으로 간주되는 반면, CTP 점수화 시스템에서 "B" 또는 "C" 점수를 받는 환자는 각각 중등도 또는 중증 간 질환 및 대상부전성 간경변증을 갖는 것으로 간주된다.

[0073] 동위원소 치환

[0074] 본 발명은 동위원소의 천연 존재비 초과, 즉 풍부한 양의 원자의 목적하는 동위원소 치환을 갖는 화합물 및 화합물 2의 용도를 포함한다. 동위원소는, 원자 번호가 동일하지만 질량수가 상이한, 즉 양성자의 수가 동일하지만 중성자의 수가 상이한 원자이다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소, 예를 들어 중수소 (^2H) 및 삼중수소 (^3H)가 기재된 구조 내의 임의의 곳에 사용될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 탄소의 동위원소, 예를 들어 ^{13}C 및 ^{14}C 가 사용될 수 있다. 바람직한 동위원소 치환은 약물의 성능을 개선시키기 위한, 분자 상의 1개 이상의 위치에서의 수소의 중수소로의 치환이다. 중수소는 대사 동안의 결합 파손 위치에서 (α -중수소 동역학적 동위원소 효과) 또는 결합 파손 부위 옆 또는 근처에서 (β -중수소 동역학적 동위원소 효과) 결합될 수 있다. 아킬리온 파마슈티칼스, 인크.(Achillion Pharmaceuticals, Inc.) (WO/2014/169278 및 WO/2014/169280)는 그의 약동학 또는 약역학을 개선시키기 위한, 예컨대 분자의 5-위치에서의 뉴클레오티드의 중수소화를 기재한다.

[0075] 동위원소 예컨대 중수소로의 치환은 보다 큰 대사 안정성으로부터 생성된 특정 치료 이점, 예컨대 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 제공할 수 있다. 대사 파손 부위에서의 수소의 중수소로의 치환은 그 결합에서 대사 속도를 감소시키거나, 또는 대사를 제거할 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 임의의 위치에서, 수소 원자는 경수소 (^1H), 중수소 (^2H) 및 삼중수소 (^3H)를 포함한 수소의 임의의 동위원소일 수 있다. 따라서, 화합물에 대한 본원의 언급은 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 모든 잠재적 동위원소 형태를 포괄한다.

[0076] 용어 "동위원소-표지된" 유사체는 " ^2H -표지된 유사체", " ^{13}C -표지된 유사체" 또는 " ^2H -표지된 유사체" 인 유사체를 지칭한다. 용어 " ^2H -표지된 유사체"는 H-동위원소, 즉 수소/경수소 (^1H)가 H-동위원소, 즉 중수소 (^2H)로 치환된 본원에 기재된 화합물을 의미한다. 중수소 치환은 부분 또는 완전 치환일 수 있다. 부분 중수소 치환은 적어도 1개의 수소가 적어도 1개의 중수소에 의해 치환된 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 동위원소는 임의의 관심 위치에서 동위원소가 90, 95 또는 99% 또는 그 초과로 풍부화된다. 일부 실시양태에서 이는 목적하는 위치에서 90, 95 또는 99% 풍부화된 중수소이다. 달리 나타내지 않는 한, 중수소화는 선택된 위치에서 적어도 80%이다. 뉴클레오티드의 중수소화는 목적하는 결과를 제공하는 임의의 대체가능한 수소에서 발생할 수 있다.

[0077] IV. 치료 또는 예방 방법

[0078] 본원에 사용된 치료는 HCV에 감염된 숙주, 예를 들어 인간에게 화합물 2를 투여하는 것을 지칭하며, 여기서 숙주는 HCV에 의해 유도된 간의 간경변증을 갖는다. 한 실시양태에서, 간경변성 숙주는 보상성 간경변증을 갖는다. 대안적 실시양태에서, 간경변성 숙주는 대상부전성 간경변증을 갖는다. 한 실시양태에서, 숙주는 차일드-퍼 A 간경변증을 갖는다. 대안적 실시양태에서, 숙주는 차일드-퍼 B 또는 차일드-퍼 C 간경변증을 갖는다.

[0079] 본 발명은 약물 저항성 및 다중약물 저항성 형태의 HCV 및 간경변성 HCV 감염의 관련 질환 상태, 병태, 또는 합병증, 예컨대 관련 간독성, 뿐만 아니라 간경변성 HCV 감염에 속발성인 다른 병태, 예컨대 특히 허약, 식욕 상실, 체중 감소, 유방 비대 (특히 남성에서), 발진 (특히 손바닥 상), 혈액 응고 곤란, 피부 상의 거미상 혈관, 혼란, 혼수 (뇌병증), 복강내액 (복수)의 축적, 식도 정맥류, 문맥 고혈압, 정맥류 출혈, 신부전, 비장 비대,

혈액 세포의 감소, 빈혈, 혈소판감소증, 황달, 및 간세포성암을 포함한 C형 간염 바이러스의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 방법은 이를 필요로 하는 숙주, 전형적으로 인간에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 2를, 임의로 적어도 1종의 추가의 생물활성제, 예를 들어, 추가의 항-HCV 작용제와 조합하여, 추가로 제약상 허용되는 담체 첨가제 및/또는 부형제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0080] 또 다른 측면에서, 본 발명은 간경변성 HCV 감염 또는 간경변성 HCV 감염의 질환 상태 또는 관련 또는 후속 질환 상태, 병태 또는 합병증, 예컨대 특히 관련 간독성, 허약, 식욕 상실, 체중 감소, 유방 비대 (예를 들어 남성에서), 발진 (예를 들어 손바닥 상), 혈액 응고 곤란, 피부 상의 거미상 혈관, 혼란, 혼수 (뇌병증), 복강내액 (복수)의 축적, 식도 정맥류, 문맥 고혈압, 정맥류 출혈, 신부전, 비장 비대, 혈액 세포의 감소, 빈혈, 혈소판감소증, 황달 및 간세포성 (간) 암의 방지 또는 예방을 위한 방법이며, 상기 방법은 위험이 있는 환자에게 유효량의 상기 기재된 바와 같은 화합물 2를 제약상 허용되는 담체, 첨가제 또는 부형제와 조합하여, 임의로 또 다른 항-HCV 작용제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 활성 화합물은 감염-관련 간 이식 후에 새로운 기관을 보호하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0081] V. 제약 조성물 및 투여 형태

[0082] 본 발명의 한 측면에서, 본 발명에 따른 제약 조성물은 간경변성 HCV 감염을 치료하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화합물 2의 항-HCV 바이러스 유효량을 임의로 제약상 허용되는 담체, 첨가제 또는 부형제와 조합하여, 추가로 임의로 적어도 1종의 다른 활성 화합물과 조합하거나 또는 그와 교대로 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 중의 화합물 2의 고체 투여 형태를 포함한다.

[0083] 본 발명의 한 측면에서, 본 발명에 따른 제약 조성물은 간경변성 HCV 감염을 치료하기 위한 본원에 기재된 화합물 2의 항-HCV 유효량을 임의로 제약상 허용되는 담체, 첨가제 또는 부형제와 조합하여, 추가로 임의로 적어도 1종의 다른 항바이러스제, 예컨대 항-HCV 작용제와 조합하여 포함한다.

[0084] 본 발명은 간경변성 C형 간염 바이러스 감염을 치료하기 위한 본 발명의 화합물 2 또는 전구약물의 유효량을 제약상 허용되는 담체 또는 부형제 중에 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

[0085] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 치료 유효량이 치료될 감염 또는 병태, 그의 중증도, 사용될 치료 요법, 사용되는 작용제의 약동학, 뿐만 아니라 치료될 환자 또는 대상체 (동물 또는 인간)에 따라 달라질 것임을 인식할 것이며, 이러한 치료량은 담당 의사 또는 전문가에 의해 결정될 수 있다.

[0086] 본 발명에 따른 화합물 2는 제약상 허용되는 담체와 혼합물 중에 제제화될 수 있다. 일반적으로, 제약 조성물을 경구로-투여가능한 형태, 특히 고체 투여 형태, 예컨대 환제 또는 정제로 투여하는 것이 바람직하다. 특정 제제는 비경구, 정맥내, 근육내, 국소, 경피, 협측, 피하, 좌제 또는 비강내 스프레이를 포함한 다른 경로를 통해 투여될 수 있다. 정맥내 및 근육내 제제는 종종 멸균 염수 중에서 투여된다. 관련 기술분야의 관련 기술분야의 통상의 기술자는 제제가 물 또는 또 다른 비히클 중에 보다 가용성이 되도록 제제를 변형시킬 수 있고, 이는 예를 들어 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 익숙한 부차적 변형 (염 제제화, 에스테르화 등)에 의해 용이하게 달성될 수 있다. 또한, 본원에 보다 상세하게 기재된 바와 같이, 환자에서의 최대의 유의한 효과를 위한 본 발명의 화합물의 약동학을 관리하기 위해 화합물 2의 투여 경로 및 투여 요법을 변형시키는 것은 통상의 기술자의 기술 범위 내에 있다.

[0087] 본 발명에 따른 치료 활성 제제 내에 포함된 화합물 2의 양은 본 발명에 따른 목적하는 결과, 예를 들어 간경변성 HCV 감염의 치료, 간경변성 HCV 감염 가능성의 감소, 또는 간경변성 HCV 또는 그의 속발성 효과, 예컨대 간경변성 HCV에 속발성으로 발생하는 질환 상태, 병태 및/또는 합병증의 억제, 감소 및/또는 제거를 달성하기 위한 유효량이다. 일반적으로, 제약 투여 형태에서 본 발명의 화합물의 치료 유효량은 사용된 화합물, 치료되는 병태 또는 감염 및 투여 경로에 따라 1일에 약 0.001 mg/환자 kg 내지 약 100 mg/환자 kg 또는 그 초과, 보다 종종 1일에 약 0.1 mg/환자 kg 약간 미만 내지 약 25 mg/환자 kg 초과 또는 그보다 상당히 초과하는 범위일 수 있다. 화합물 2는 종종 환자에서 작용제의 약동학에 따라 1일에 약 0.1 mg/환자 kg 내지 약 15 mg/환자 kg 범위의 양으로 투여된다. 이러한 투여량 범위는 일반적으로 환자에서 약 0.001 내지 약 100, 약 0.05 내지 약 100 마이크로그램/혈액 cc 범위일 수 있는 활성 화합물의 유효 혈액 수준 농도를 생성한다.

[0088] 종종, 이들 감염의 치료, 예방, 또는 그의 발병의 지연 및/또는 간경변성 HCV 바이러스 감염, 또는 HCV의 속발성 질환 상태, 병태 또는 합병증 가능성의 감소를 위해, 화합물 2는 건강관리 제공자의 지침에 따라 고체 투여 형태로 약 250 마이크로그램 내지 약 800 밀리그램 또는 그 초과 범위의 양으로 적어도 1일 1회, 예를 들어, 적어도 약 5, 10, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750,

800, 850, 900, 950 또는 1000 mg 또는 그 초과가, 1일 1회, 2회, 3회 또는 최대 4회 투여될 것이다. 화합물 2는 종종 경구로 투여되지만, 비경구로, 국소로, 또는 좌제 형태로, 뿐만 아니라 비강내로, 비강 스프레이로서 또는 본원에 달리 기재된 바와 같이 투여될 수 있다. 보다 일반적으로, 화합물 2는 정제, 캡슐, 주사, 정맥내 제제, 현탁액, 액체, 에멀전, 임플란트, 입자, 구체, 크림, 연고, 좌제, 흡입가능한 형태, 경피 형태, 협착, 설하, 국소, 젤, 점막 등으로 투여될 수 있다.

[0089] 본원에서 투여 형태가 밀리그램 중량 용량을 지칭하는 경우에, 달리 명시되지 않는 한 화합물 2의 양 (즉, 헤미-수레이트 염의 중량)을 지칭한다.

[0090] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 1 mg 내지 약 2000 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 600 mg, 약 300 mg 내지 약 500 mg 또는 약 400 mg 내지 약 450 mg의 화합물 2를 단위 투여 형태로 함유하는 투여 형태로 존재한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 최대 약 10, 약 50, 약 100, 약 125, 약 150, 약 175, 약 200, 약 225, 약 250, 약 275, 약 300, 약 325, 약 350, 약 375, 약 400, 약 425, 약 450, 약 475, 약 500, 약 525, 약 550, 약 575, 약 600, 약 625, 약 650, 약 675, 약 700, 약 725, 약 750, 약 775, 약 800, 약 825, 약 850, 약 875, 약 900, 약 925, 약 950, 약 975 또는 약 1000 mg 또는 그 초과 화합물 2를 단위 투여 형태로 함유하는 투여 형태, 예를 들어 고체 투여 형태로 존재한다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 약 300 mg을 전달하는 투여 형태로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 약 400 mg을 전달하는 투여 형태로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 약 450 mg을 전달하는 투여 형태로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 약 500 mg을 전달하는 투여 형태로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 약 550 mg을 전달하는 투여 형태로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 약 600 mg을 전달하는 투여 형태로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 약 650 mg을 전달하는 투여 형태로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 약 700 mg을 전달하는 투여 형태로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 약 750 mg을 전달하는 투여 형태로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 약 800 mg을 전달하는 투여 형태로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 약 850 mg을 전달하는 투여 형태로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 약 900 mg을 전달하는 투여 형태로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 약 950 mg을 전달하는 투여 형태로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 약 1000 mg을 전달하는 투여 형태로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 2는 최대 12주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 2는 최대 10주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 2는 최대 8주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 2는 최대 6주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 2는 최대 4주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 4주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 6주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 8주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 10주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 12주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 2는 최대 12주, 최대 10주, 최대 8주, 최대 6주 또는 최대 4주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 2는 적어도 4주, 적어도 6주, 적어도 8주, 적어도 10주 또는 적어도 12주 동안 적어도 격일로 투여된다. 한 실시양태에서, 적어도 약 1000 mg의 화합물 2가 최대 6주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 한 실시양태에서, 적어도 약 900 mg의 화합물 2가 최대 6주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 한 실시양태에서, 적어도 약 800 mg의 화합물 2가 최대 6주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 한 실시양태에서, 적어도 약 700 mg의 화합물 2가 최대 6주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 한 실시양태에서, 적어도 약 600 mg의 화합물 2가 최대 6주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 한 실시양태에서, 적어도 약 550 mg의 화합물 2가 최대 6주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 한 실시양태에서, 적어도 약 500 mg의 화합물 2가 최대 6주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 한 실시양태에서, 적어도 약 450 mg의 화합물 2가 최대 6주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 한 실시양태에서, 적어도 약 400 mg의 화합물 2가 최대 6주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 한 실시양태에서, 적어도 약 350 mg의 화합물 2가 최대 6주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 한 실시양태에서, 적어도 300 mg의 화합물 2가 최대 6주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 한 실시양태에서, 적어도 200 mg의 화합물 2가 최대 6주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 한 실시양태에서, 적어도 100 mg의 화합물 2가 최대 6주 동안 적어도 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다.

[0091] 특정 실시양태에서, 간경변성 GT1 HCV 감염 환자에게 투여되는 대략 600 mg의 화합물 2의 용량은 적어도 3

로그, 4 로그 또는 5 로그 HCV RNA 감소를 발생시킨다.

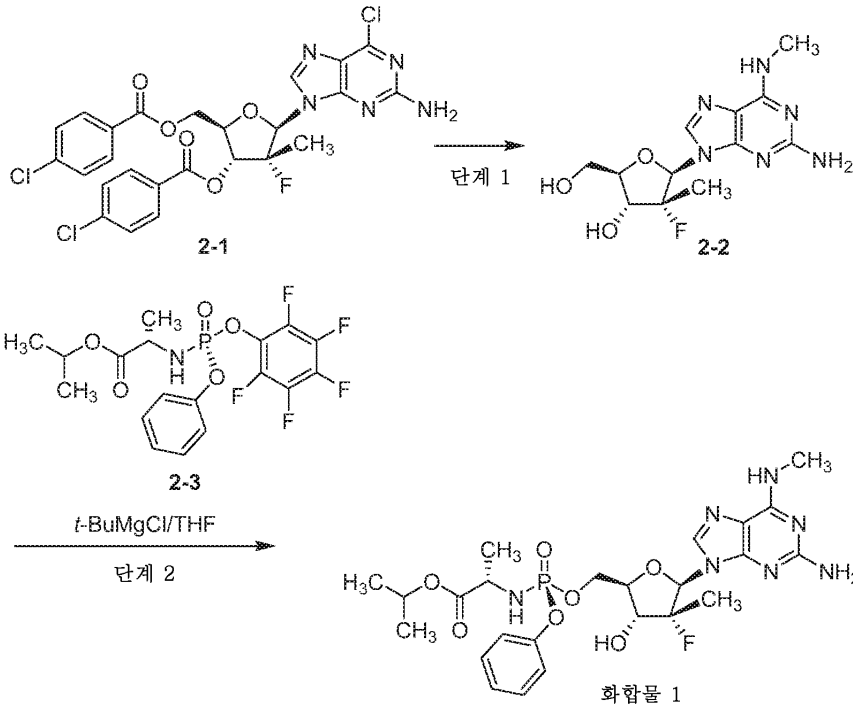
- [0092] 특정 실시양태에서, 간경변성 GT2 HCV 감염 환자에게 투여되는 대략 600 mg의 화합물 2의 용량은 적어도 3 로그, 4 로그 또는 5 로그 HCV RNA 감소를 발생시킨다. 특정 실시양태에서, 간경변성 GT3 HCV 감염 환자에게 투여되는 대략 600 mg의 화합물 2의 용량은 적어도 3 로그, 4 로그 또는 5 로그 HCV RNA 감소를 발생시킨다.
- [0093] 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같이 화합물 2를 또 다른 항-HCV 화합물과 조합하여 공투여하는 경우에, 본 발명에 따른 화합물 2의 양은, 공투여될 제2 작용제 및 바이러스에 대한 그의 효력, 환자의 병태 및 치료될 질환 또는 감염의 중증도 및 투여 경로에 따라, 약 0.01 mg/환자 kg 내지 약 800 mg/환자 kg 또는 그 초과 또는 상당히 더 초과하는 범위로 투여된다. 다른 항-HCV 작용제는 예를 들어 약 0.01 mg/kg 내지 약 800 mg/kg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 제2 활성제의 투여량의 예는 적어도 1일 1회 약 250 마이크로그램 내지 약 750 mg 또는 그 초과까지, 예를 들어, 최대 1일 4회 적어도 약 5, 10, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 850, 900, 9050, 또는 1000 밀리그램 또는 그 초과 범위의 양이다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 화합물 2는, 일반적으로 환자에서 2종의 작용제의 약동학에 따라, 종종 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 또는 그 초과 (통상적으로 최대 약 100 mg/kg)의 범위의 양으로 투여될 수 있다. 이들 투여량 범위는 일반적으로 환자에서 활성 화합물의 유효 혈액 수준 농도를 생성한다.
- [0094] 본 발명의 목적상, 본 발명에 따른 조성물의 예방 또는 방지 유효량은 치료 유효량에 대해 상기 제시된 것과 동일한 농도 범위 내에 속하며, 통상적으로 치료 유효량과 동일하다.
- [0095] 화합물 2의 투여는 연속적 (정맥내 점적) 내지 1일에 수회의 경구 또는 비강내 투여 (예를 들어, Q.I.D.) 또는 경피 투여 범위일 수 있고, 다른 투여 경로 중에서 경구, 국소, 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피 (이는 침투 증진제를 포함할 수 있음), 협측, 및 좌제 투여를 포함할 수 있다. 장용 코팅 경구 정제가 또한 경구 투여 경로에 대한 화합물의 생체이용률을 증진시키는데 사용될 수 있다. 가장 유효한 투여 형태는 선택된 특정한 작용제의 생체이용률/약동학뿐만 아니라 환자에서의 질환의 중증도에 좌우될 것이다. 경구 투여 형태가 투여의 용이성 및 기대되는 유리한 환자 순응도로 인해 특히 바람직하다.
- [0096] 본 발명에 따른 제약 조성물을 제조하기 위해, 치료 유효량의 본 발명에 따른 화합물 2는 종종 용량을 생성하기 위한 통상적인 제약 배합 기술에 따라 제약상 허용되는 담체와 친밀하게 혼합된다. 담체는 투여, 예를 들어 경구 또는 비경구 투여에 바람직한 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태의 제약 조성물의 제조에서, 통상의 제약 매질 중 임의의 것이 사용될 수 있다. 따라서, 액체 경구 제제 예컨대 현탁액, 엘릭시르, 및 용액의 경우, 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제, 착색제 등을 포함한 적합한 담체 및 첨가제가 사용될 수 있다. 고체 경구 제제 예컨대 분말, 정제, 캡슐의 경우, 및 고체 제제 예컨대 좌제의 경우, 전분, 당 담체, 예컨대 텍스트로스, 매니폴드, 락토스, 및 관련 담체, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등을 포함한 적합한 담체 및 첨가제가 사용될 수 있다. 원하는 경우에, 정제 또는 캡슐은 표준 기술에 의해 장용-코팅 또는 지속 방출될 수 있다. 이들 투여 형태의 사용은 환자에서 화합물의 생체이용률을 유의하게 증진시킬 수 있다.
- [0097] 비경구 제제의 경우, 담체는 통상적으로 멸균수 또는 수성 염화나트륨 용액을 포함할 것이나, 분산을 보조하는 것을 포함한 다른 성분이 또한 포함될 수 있다. 물론, 멸균수가 사용되어야 하고 멸균으로 유지되어야 하는 경우에, 조성물 및 담체는 또한 멸균되어야 한다. 주사가능한 현탁액이 또한 제조될 수 있고, 이 경우에 적절한 액체 담체, 현탁화제 등이 사용될 수 있다.
- [0098] 리포솜 현탁액 (바이러스 항원에 대해 표적화된 리포솜 포함)이 또한 제약상 허용되는 담체를 생성하기 위해 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 이는 본 발명에 따른 뉴클레오시드 화합물의 유리 뉴클레오시드, 아실/알킬 뉴클레오시드 또는 포스페이트 에스테르 전구약물 형태의 전달에 적절할 수 있다.
- [0099] 본 발명에 따른 전형적 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 2 및 조성물은 간경변성 HCV 감염 또는 간경변성 HCV의 속발성 질환 상태, 병태 또는 합병증을 치료, 예방 또는 지연시키는데 사용된다.
- [0100] VI. 조합 및 대체 요법
- [0101] 항바이러스제를 사용한 장기간의 치료 후에 바이러스의 약물-저항성 변이체가 출현할 수 있다는 것이 널리 인식되어 있다. 약물 저항성은 때때로 바이러스 복제에 사용되는 효소를 코딩하는 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다. 간경변성 HCV 감염에 대한 약물의 효능은 화합물을 주요 약물의 그것과 상이한 돌연변이를 유도하거나 또는 상이한 경로를 통해 작용하는 또 다른 및 아마도 심지어 2 또는 3종의 다른 항바이러스 화합물과 조합하거나 또는 그와 교대로 투여함으로써 연장, 증대, 또는 회복될 수 있다. 대안적으로, 약동학, 생체분포, 반감기,

또는 약물의 다른 파라미터는 이러한 조합 요법 (이는 협력이 고려되는 경우에 대체 요법을 포함할 수 있음)에 의해 변경될 수 있다. 개시된 화합물 2는 NS5B 폴리머라제 억제제이기 때문에, 이는 화합물을 예를 들어 하기와 조합하여 숙주에게 투여하는데 유용할 수 있다:

- [0102] (1) 프로테아제 억제제, 예컨대 NS3/4A 프로테아제 억제제;
- [0103] (2) NS5A 억제제;
- [0104] (3) 또 다른 NS5B 폴리머라제 억제제;
- [0105] (4) NS5B 비-기질 억제제;
- [0106] (5) PEG화될 수 있거나 달리 변형될 수 있는 인터페론 알파-2a, 및/또는 리마비린;
- [0107] (6) 비-기질-기반 억제제;
- [0108] (7) 헬리카제 억제제;
- [0109] (8) 안티센스 올리고데옥시뉴클레오티드 (S-ODN);
- [0110] (9) 압타머;
- [0111] (10) 뉴클레아제-내성 리보자임;
- [0112] (11) iRNA, 예를 들어 마이크로RNA 및 SiRNA;
- [0113] (12) 바이러스에 대한 항체, 부분 항체 또는 도메인 항체, 또는
- [0114] (13) 숙주 항체 반응을 유도하는 바이러스 항원 또는 부분 항원.
- [0115] 단독으로 또는 이러한 목록으로부터의 다중 약물과 함께, 본 발명의 화합물 2와 조합하여 투여될 수 있는 항-HCV 작용제의 비제한적 예가 하기 제시된다.
- [0116] (i) 프로테아제 억제제, 예컨대 텔라프레비르 (인시벡(Incivek)®), 보세프레비르 (빅트렐리스(Victrelis)[™]), 시메프레비르 (올리시오[™]), 파리타프레비르 (ABT-450), 글레카프레비르 (ABT-493), 리토나비르 (노르비르), ACH-2684, AZD-7295, BMS-791325, 다노프레비르, 필리부비르, GS-9256, GS-9451, MK-5172, 세트로부비르, 소바프레비르, 테고부비르, VX-135, VX-222 및 ALS-220;
- [0117] (ii) NS5A 억제제 예컨대 ACH-2928, ACH-3102, IDX-719, 다클라타스비르, 레디파스비르, 벨파타스비르 (엠플루사), 엘바스비르 (MK-8742), 그라조프레비르 (MK-5172), 옴비타스비르 (ABT-267), 루자스비르 (MK-8408), 라비다스비르, 피브렌타스비르 및 코블로파스비르 (KW-136);
- [0118] (iii) NS5B 억제제, 예컨대 AZD-7295, 클레미졸, 다사부비르 (엑스비에라), ITX-5061, PPI-461, PPI-688, 소포스부비르 (소발디®), MK-3682 및 메리시타빈;
- [0119] (iv) NS5B 억제제 예컨대 ABT-333 및 MBX-700;
- [0120] (v) 항체, 예컨대 GS-6624;
- [0121] (vi) 조합 약물, 예컨대 하르보니 (레디파스비르/소포스부비르); 비키라 팩 (옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르/다사부비르); 비키라스(Viekirax) (옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르); G/P (파리타프레비르 및 글레카프레비르); 테크니비에 (옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르), 엠플루사 (소포스부비르/벨파타스비르), 제파티에르 (엘바스비르 및 그라조프레비르), 및 마비렛 (글레카프레비르/피브렌타스비르).
- [0122] 화합물 2가 간암으로 이어지는 진행성 C형 간염 바이러스를 치료하기 위해 투여되는 경우에, 한 실시양태에서, 화합물은 예를 들어 문헌 [Andrew Zhu in "New Agents on the Horizon in Hepatocellular Carcinoma" Therapeutic Advances in Medical Oncology, V 5(1), January 2013, 41-50]에 기재된 바와 같이 간세포성 암종 (HCC)을 치료하기 위해 전형적으로 사용되는 또 다른 약물과 조합하여 또는 그와 교대로 투여될 수 있다. 숙주가 HCC를 갖거나 또는 그의 위험이 있는 경우에 조합 요법에 적합한 화합물의 예는 항혈관신생제, 수니티닙, 브리바닙, 리니파닙, 라무시루맙, 베바시주맙, 세디라닙, 파조파닙, TSU-68, 렌마티닙, EGFR에 대한 항체, mTor 억제제, MEK 억제제 및 히스톤 데아세틸라제 억제제를 포함한다.
- [0123] 실시예

- [0124] 일반적 방법
- [0125] ^1H , ^{19}F 및 ^{31}P NMR 스펙트럼을 400 MHz 푸리에 변환 브루커 분광계 상에 기록하였다. 스펙트럼은 달리 언급되지 않는 한 DMSO- d_6 에서 취득하였다. 스핀 다중도는 기호 s (단일선), d (이중선), t (삼중선), m (다중선) 및 br (넓음)로 나타내어진다. 커플링 상수 (J)는 Hz로 보고된다. 반응을 일반적으로 건조 질소 분위기 하에 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich) 무수 용매를 사용하여 수행하였다. 모든 통상의 화학물질은 상업적 공급원으로부터 구입하였다.
- [0126] 하기 약어가 실시예에 사용된다:
- [0127] AUC: 곡선하 면적
- [0128] C_{\max} : 혈장에서 달성된 약물의 최대 농도
- [0129] DCM: 디클로로메탄
- [0130] EtOAc: 에틸 아세테이트
- [0131] EtOH: 에탄올
- [0132] HPLC: 고압 액체 크로마토그래피
- [0133] NaOH: 수산화나트륨
- [0134] Na_2SO_4 : 황산나트륨 (무수)
- [0135] MeCN: 아세토니트릴
- [0136] MeNH_2 : 메틸아민
- [0137] MeOH: 메탄올
- [0138] Na_2SO_4 : 황산나트륨
- [0139] NaHCO_3 : 중탄산나트륨
- [0140] NH_4Cl : 염화암모늄
- [0141] NH_4OH : 수산화암모늄
- [0142] PE: 석유 에테르
- [0143] Ph_3P : 트리페닐포스핀
- [0144] QD: 1일 1회
- [0145] RH: 상대 습도
- [0146] 실리카 겔 (230 내지 400 메쉬, 흡착제)
- [0147] t-BuMgCl: t-부틸 마그네슘 클로라이드
- [0148] T_{\max} : C_{\max} 가 달성된 시간
- [0149] THF: 테트라히드로푸란 (THF), 무수
- [0150] TP: 트리포스페이트
- [0151] 실시예 1. 화합물 1의 합성

[0152] 반응식 2



[0153]

[0154] 단계 1: (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)-4-메틸테트라히드로푸란-3-올 (2-2)의 합성

[0155] 50L 플라스크에 메탄올 (30L)을 충전하고, 10 ± 5°C에서 교반하였다. NH₂CH₃ (3.95 Kg)을 10 ± 5°C에서 반응기 내로 천천히 공급하였다. 화합물 2-1 (3.77 kg)을 20 ± 5°C에서 배치에 첨가하고, 1시간 동안 교반하여 투명한 용액을 획득하였다. 반응물을 추가의 6 - 8시간 동안 교반하였으며, 그 시점에 HPLC는 중간체가 용액의 0.1% 미만임을 나타내었다. 반응기에 고체 NaOH (254 g)를 채우고, 30분 동안 교반하고, 50 ± 5°C (진공도: -0.095)에서 농축시켰다. 생성된 잔류물에 EtOH (40 L)를 채우고, 60°C에서 1시간 동안 재-슬러리화하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 60°C에서 1시간 동안 EtOH (15 L)로 재-슬러리화하였다. 여과물을 1회 더 여과하고, 이전 여과로부터의 여과물과 합한 다음, 50 ± 5°C (진공도: -0.095)에서 농축시켰다. 다량의 고체가 침전되었다. EtOAc (6 L)를 고체 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 50 ± 5°C (진공도: -0.095)에서 농축시켰다. 이어서, DCM을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 재-슬러리화하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 진공 오븐 내에서 50 ± 5°C에서 건조시켜 화합물 2-2를 회백색 고체로서 획득하였다 (1.89 Kg, 95.3%, 순도 99.2%).

[0156] 화합물 2-2에 대한 분석 방법: 애질런트 포로셸(Agilent Poroshell) 120 EC-C18 4.6*150mm 4-마이크로미터 칼럼이 장착된 애질런트 1100 HPLC 시스템을 사용하여 하기 조건으로 화합물 2-2 (15 mg)의 순도를 획득하였다: 1 mL/분 유량, 254 nm에서 판독, 30°C 칼럼 온도, 15 µL 주입 부피, 및 31분 실행 시간. 샘플을 아세트니트릴 - 물 (20:80) (v/v) 중에 용해시켰다. 구배 방법을 하기 제시한다.

시간 (분)	A% (물 중 0.05 TFA)	B% (아세트니트릴)
0	95	5
8	80	20
13	50	50
23	5	95
26	5	95
26.1	95	5
31	95	5

[0157]

[0158] 단계 2: 이소프로필((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트 (화합물 1)의 합성

[0159] 화합물 2-2 및 화합물 2-3 (이소프로필 ((피플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트)을 THF (1 L) 중

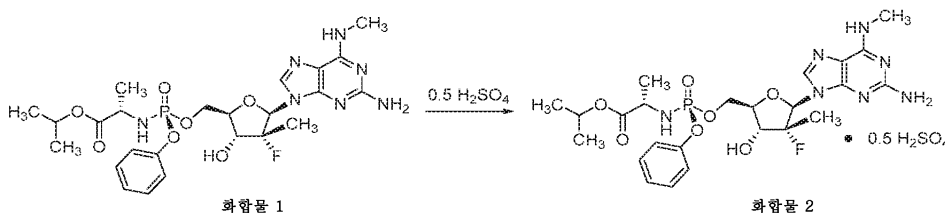
에 용해시키고, 질소 하에 교반하였다. 이어서, 현탁액을 -5℃ 미만의 온도로 냉각시키고, 5-10℃의 온도로 유지시키면서 t-BuMgCl 용액의 1.7 M 용액 (384 mL)을 1.5시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. NH₄Cl (2 L) 및 물 (8 L)의 용액을 실온에서 현탁액에 첨가하고, 이어서 DCM을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, K₂CO₃의 5% 수용액 (10 L)을 첨가하고, 혼합물을 추가의 5분 동안 교반한 후, 디아토마이트 (500 g)를 통해 여과하였다. 디아토마이트를 DCM으로 세척하고, 여과물을 분리하였다. 유기 상을 5% 수성 K₂CO₃ 용액 (10 L x 2), 염수 (10 L x 3)로 세척하고, Na₂SO₄ (500 g) 상에서 대략 1시간 동안 건조시켰다. 한편, 이 전체 공정을 7회 병행 반복하고, 8개의 배치를 합하였다. 유기 상을 여과하고, 45 ± 5℃ (진공도 0.09 Mpa)에서 농축시켰다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, EtOAc (2 L)로 세척하여 조 화합물 1을 수득하였다. 조 물질을 DCM (12 L) 중에 용해시키고, 헵탄 (18 L)을 10-20℃에서 첨가하고, 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 여과하고, 헵탄 (5 L)으로 세척하고, 50 ± 5℃에서 건조시켜 순수한 화합물 1 (1650 g, 60%)을 수득하였다.

[0160] 화합물 1에 대한 분석 방법: 워터스 엑스테라 페닐(Waters XTerra Phenyl) 5 μm 4.6*250mm 칼럼이 장착된 애질런트 1100 HPLC 시스템을 사용하여 하기 조건으로 화합물 1 (25 mg)의 순도를 수득하였다: 1 mL/분 유량, 254 nm에서 관독, 30℃ 칼럼 온도, 15 μL 주입 부피, 및 25분 실행 시간. 샘플을 아세토니트릴 - 물 (50:50) (v/v) 중에 용해시켰다. 구배 방법을 하기에 나타낸다.

시간 (분)	A% (물 중 0.1% H ₃ PO ₄)	B% (아세토니트릴)
0	90	10
20	20	80
20.1	90	10
25	90	10

[0161]

[0162] 실시예 2. 무정형 화합물 2의 합성



[0163]

[0164] 250 mL 플라스크에 MeOH (151 mL)를 채우고, 용액을 0-5℃로 냉각시켰다. H₂SO₄의 진한 용액을 10분에 걸쳐 적 가하였다. 별개의 플라스크에 화합물 1 (151 g) 및 아세톤 (910 mL)을 채우고, H₂SO₄/MeOH 용액을 25-30℃에서 2.5시간에 걸쳐 적가하였다. 다량의 고체가 침전되었다. 용액을 25-30℃에서 12-15시간 동안 교반한 후, 혼합 물을 여과하고, MeOH/아세톤 (25 mL/150 mL)으로 세척하고, 진공 하에 55-60℃에서 건조시켜 화합물 2 (121 g, 74%)를 수득하였다.

[0165] 화합물 2에 대한 분석 방법: 워터스 엑스테라 페닐 5 μm 4.6*250mm 칼럼이 장착된 애질런트 1100 HPLC 시스템을 사용하여 하기 조건으로 화합물 2의 순도를 수득하였다: 1 mL/분 유량, 254 nm에서 관독, 30℃ 칼럼 온도, 10 μL 주입 부피, 및 30분 실행 시간. 샘플을 ACN:물 (90:10, v/v) 중에 용해시켰다. 분리를 위한 구배 방법을 하기에 나타낸다. 화합물 2의 R_t (분)는 대략 12.0분이었다.

시간 (분)	물 중 0.1% H ₃ PO ₄ (A)%	아세토니트릴 (B)%
0	90	10
20	20	80
20.1	90	10
30	90	10

[0166]

[0167] ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.41 (br, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 5.81(br, 1H), 4.84-4.73 (m, 1H), 4.44-4.28 (m, 3H), 4.10 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.85-3.74 (m,

1H), 2.95 (s, 3H), 1.21 (s, J = 4.0 Hz, 3H), 1.15-1.10 (m, 9H).

- [0168] 화합물 2를 PCT 출원 WO 2018/144640에 기재된 바와 같이 육안, ¹H NMR, ¹³CNMR, ¹⁹FNMR, MS, HPLC, 및 XRPD에 의해 추가로 특징화하였다.
- [0169] 실시예 3. 화합물 2의 안전성/내약성, 약동학 (PK) 및 항바이러스 활성을 평가하기 위한 3-파트 연구
- [0170] 화합물 2를 사용하여 3-파트 연구를 수행하여 안전성/내약성, 약동학 (PK) 및 항바이러스 활성을 평가하였다. 3개의 파트는 하기를 포함하였다: 1) NC (비-간경변성) GT1 HCV-감염 환자에서 7일 동안 최대 600 mg의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 등가)의 다중 용량의 1일 1회 (QD) 투여 (파트 C); 2) NC GT3 HCV-감염 환자에서 7일 동안 600 mg의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 등가)의 QD 투여 (파트 D); 및 3) GT1, GT2 또는 GT3 HCV 감염을 갖는 차일드-피 A (CPA) 간경변성 환자의 코호트에서 7일 동안 600 mg의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 등가)의 QD 투여 (파트 E). 용량을 화합물 2 염 염기로서 투여하였다. 유리 염기 화합물 1 등가량은 종종 괄호 안에 제공된다.
- [0171] 파트 C는 3가지 코호트로 나누어진 무작위화, 이중-맹검, 위약-대조 MAD 연구였다. 대상체에게 공복 상태에서 7일 동안 150 mg, 300 mg 또는 600 mg의 화합물 2 또는 위약을 제공하였다. 용량 증량은 데이터의 만족스러운 검토 후에만 진행하였다. 파트 D 및 파트 E는 환자가 공복 상태에서 7일 동안 600 mg의 화합물 2의 용량 (550 mg의 화합물 1과 등가)을 받는 개방-표지 연구였다.
- [0172] HCV-감염 환자는 $\geq 5 \log_{10}$ IU/mL의 HCV RNA를 갖는 치료-나이프였다. HCV RNA를 15 IU/mL의 LLQ를 갖는 코바스(COBAS)® 애플리프랩(AmpliPrep) 택맨(TaqMAN)® v2.0을 사용하여 정량화하였다. 혈장 약물 수준을 LC-MS/MS를 사용하여 측정하였다. 기준선 HCV RNA는 500 mg의 화합물 2가 투여된 모든 코호트의 환자에서 평균 >6로그를 나타냈다. 간경변증을 선행 간 생검 또는 > 12.5 kPa의 피브로스캔(Fibroscan)에 의해 확인하였다. 평균 기준선 피브로스캔은 각각 파트 C, 파트 D 및 파트 E에서 600 mg 등가량의 화합물 2를 투여한 환자에서 6.3, 6.8 및 17.6 kPa였다. 등록 대상체의 평균 연령은 각각 비-간경변성 GT1b 600 mg 용량 코호트, 비-간경변성 GT3 코호트 및 간경변성 코호트에서 44, 39 및 56세였다.
- [0173] 파트 A 및 파트 B는 이전에 수행되었고, WO 2018/144640에 기재되어 있다. 파트 A 및 파트 B는 단일 상승 용량 (SAD) 연구였다. 파트 A에서, 건강한 대상체에게 최대 400 mg의 화합물 2 (367 mg의 화합물 1과 등가)를 제공하고, 파트 B에서, GT1 NC HCV-감염된 대상체에게 최대 600 mg의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 등가)의 단일 용량을 제공하였다.
- [0174] 실시예 4. 화합물 2의 연구 결과
- [0175] 심각한 유해 사건 (AE), 용량-제한 독성 또는 조기 중단은 보고되지 않았다. 화합물 2는 7일 동안 시험된 최고 용량 (600 mg 염 형태)까지 내약성이 우수하였다. 관찰된 유일한 패턴은 위약과 비교하여 화합물 2를 받는 대상체에서 대부분 저등급의 지질 이상 (콜레스테롤 및 트리글리세리드 증가)의 보다 높은 발생률이었다. 그러나, 이러한 관찰은 HCV-감염된 대상체에서 DAA 요법의 개시시에 HCV 클리어런스와 함께 지질의 급속한 증가를 나타내는 이전에 공개된 데이터와 일치한다. 또한, 간 손상을 시사하는 발견은 없었다. ALT/AST 값은 화합물 2를 받는 대상체에서 치료 기간 동안 시간 경과에 따라 감소하였다. 마지막으로, AE, 실험실 파라미터, ECG 및 활력 징후의 분석 시에 다른 임상적으로 관련된 용량-관련 패턴은 없었다.
- [0176] 파트 B에서, 92 mg, 275 mg, 368 mg 또는 550 mg의 화합물 1과 등가인 화합물 2의 단일 용량을 투여 코호트 내로 분리된 비-간경변성 GT1b HCV-감염 대상체 (각각의 코호트에 대해 n=3)에게 투여하여 HCV RNA의 평균 최대 감소를 결정하였으며, 그 결과가 도 1 및 표 1에 제시되어 있다. 비-간경변성 GT1b HCV-감염 대상체 (n=3)에게 투여된 600 mg의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 등가)의 단일 용량은 이 코호트에서 2.3 log₁₀ IU/mL의 평균 최대 HCV RNA 감소 및 2.1, 2.3 및 2.6 log₁₀ IU/mL의 개별 최대 HCV RNA 감소를 발생시켰다.

[0177] 표 1. 화합물 2의 단일 용량 후 GT1b HCV 환자에서 기준선으로부터의 HCV RNA 변화

투여 코호트 (화합물 2, 하기의 화합물 1과 등가량)	평균 (개별) 최대 감소 (log ₁₀ IU/ml)
92 mg	0.8 (0.6, 0.8, 0.9)
275 mg	1.7 (1.1, 1.8, 2.2)
368 mg	2.2 (1.8, 2.2, 2.6)
550 mg	2.3 (2.1, 2.3, 2.6)

[0178]

[0179] 파트 C에서, 용량-관련 항바이러스 활성은 투여 7일 후에 비-간경변성 GT1b HCV-감염된 대상체에서 최대 4.4 log₁₀ IU/mL의 평균 최대 HCV RNA 감소로 관찰되었다 (n=6). 대상체의 50%는 < LOQ의 HCV RNA를 달성하였다.

도 2는 위약, 150 mg, 300 mg 또는 600 mg의 화합물 2를 1일 1회 (QD) 제공받는 대상체에서의 기준선으로부터의 평균 HCV RNA 변화의 그래프이다. 150 mg, 300 mg 또는 600 mg의 화합물 2를 1일 1회 (QD) 제공받는 3가지 코호트에서 7일의 투여 후에 평균 최대 감소가 관찰되었다.

[0180]

파트 D에서, 강력한 항바이러스 활성이 비-간경변성 GT3 HCV-감염된 대상체 (n=6)에서 4.5 log₁₀ IU/mL의 평균 최대 HCV RNA 감소로 관찰되었다. 평균 HCV RNA 감소는 600 mg의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 등가)의 제 1 용량 후 2.4 log₁₀ IU/mL였고, 1명의 대상체는 제 1 용량 후 4일 내에 <LOQ의 HCV RNA를 달성하였다.

[0181]

파트 E의 CPA 간경변성 HCV-감염 대상체에서 항바이러스 활성은 비-간경변성 GT1b 및 GT3 코호트와 유사하였다. 파트 E에서, 간경변성 HCV 감염 환자의 평균 최대 HCV RNA 감소는 4.6 log₁₀ IU/mL였다. 이들 집단에서 기준선으로부터의 평균 HCV RNA 변화는 도 3에 제시된다. 비교를 위해, 상승 용량 코호트 (파트 C, 비-간경변성 GT1b HCV-감염 환자)에 대한 곡선은 도 2에 나타내고, 600 mg QD 코호트 (파트 C/D/E) 모두에 대한 곡선은 도 3에 포함된다. 각각의 코호트에서 관찰된 대상물 1-7 항바이러스 활성은 표 4A, 표 4B 및 표 4C에 요약된다.

[0182]

파트 C, 파트 D 및 파트 E에 대한 평균 최대 HCV RNA 변화는 표 2에 제시된다. 도 4a-4c는 파트 C로부터의 GT1 HCV 감염을 갖는 비-간경변성 대상체, 파트 D로부터의 GT3 HCV 감염을 갖는 비-간경변성 대상체 및 파트 E로부터의 GT1/GT2/GT3 HCV를 갖는 간경변성 대상체의 평균 최대 감소를 비교하는 그래프이다. 7일 투여 후의 평균 최대 감소는 대상체가 GT1 또는 GT3 HCV로 감염되었는지 여부와 무관하게 및 대상체가 간경변성 또는 비-간경변성 대상체인지 여부와 무관하게 대상체에 대해 유사하였다. 모든 이들 코호트 사이에서의 항바이러스 활성의 요약은 표 2 및 표 3에 제시한다. 간경변성 대상체에서 극심한 조기 바이러스 반응이 관찰되었으며, 이는 처음 24시간 이내에 각각 GT1 및 GT3 HCV 대상체에 대해 2.4 및 2.2 log₁₀ HCV RNA 감소를 초래하였다.

600 mg QD 용량의 대상물 1-7을 제공받은 5명의 대상체 (파트 C에서 3명의 대상체 (50%) 및 파트 D 및 E에서 각각 1명의 대상체 (17%))는 연구에서 정량 하한치 미만의 HCV RNA 수준을 달성하였다.

[0183]

표 2. 파트 B, 파트 C, 파트 D 및 파트 E의 최대 HCV RNA 변화

종점, log ₁₀ IU/mL	파트 C				파트 D	파트 E
	위약 N=6	150 mg/일 화합물 2 N=6	300 mg/일 화합물 2 N=6	600 mg/일 화합물 2 N=6	600 mg/일 화합물 2 N=6	600 mg/일 화합물 2 N=6
기준선으로부터 24시간까지 평균 ± SD HCV RNA 변화	0.0 ± 0.2	1.2 ± 0.3	1.9 ± 0.2	2.1 ± 0.2	2.3 ± 0.3	2.4 ± 0.2
기준선으로부터의 평균 ± SD HCV RNA 최대 변화	0.4 ± 0.1 (0.2-0.5)*	2.6 ± 1.1 (1.5-3.7)*	4.0 ± 0.4 (3.5-4.4)*	4.4 ± 0.7 (3.7-5.1)*	4.5 ± 0.3 (4.1-5.0)*	4.6 ± 0.5
기준선으로부터의 개별 HCV RNA 최대 변화	0.3, 0.3, 0.4, 0.4, 0.5, 0.6	1.7, 1.8, 1.8, 2.7, 3.0, 4.5	3.4, 3.7, 3.9, 4.2, 4.2, 4.5	3.5, 4.0, 4.1, 4.3, 5.2, 5.3	4.2, 4.4, 4.4, 4.5, 4.5, 5.0	GT1b: 4.0, 4.0, 4.5 GT2: 4.8 GT3: 5.0, 5.2

[0184]

[0185] *95% C.I.

[0186] 표 3. 600 mg의 화합물 2에 대한 파트 C, 파트 D 및 파트 E에서의 화합물 2의 항바이러스 활성의 요약

투여 코호트	24시간후 평균 감소 (log ₁₀ IU/mL)	평균 (개별) 최대 감소 (log ₁₀ IU/mL)	HCV RNA < LOQ (15 IU/mL)
GT1, 비-간경변성 (n=6)	2.1	4.4 (3.5, 4.0, 4.1, 4.3, 5.2, 5.3)	3/6
GT3, 비-간경변성 (n=6)	2.4	4.5 (4.2, 4.4, 4.5, 4.5, 5.0)	1/6
GT1, 차일드-피 A (n=3)	2.4	4.2 (4.0, 4.1, 4.5)	1/3
GT3, 차일드-피 A (n=1)	2.2	4.8 (n=1)	0/1

[0187]

[0188]

화합물 2의 유리 염기인 화합물 1은 신속하게 잘 흡수되었으며, 추정 분율은 소변 회수에 기초하여 대략 50% 흡수되었다. 공복 상태에서 7일 동안 반복된 QD 투여 후에, 화합물 1은 신속하게 흡수되고 이어서 급속하게 대사 활성화되었다.

[0189]

파트 C에서 7일 동안 매일 투여한 후, 화합물 1은 짧은 반감기를 나타냈고 시간 경과에 따라 축적되지 않았다. 화합물 1의 혈장 노출은 150 mg에서 300 mg까지 비례하는 용량보다 약간 더 컸고, 그 후 대부분 용량 비례하였다. 대사물 1-7의 혈장 피크 및 총 노출은 150에서 300 mg까지 용량 비례하고, 300 mg에서 600 mg까지 비례하는 용량 미만인 반면, 대사물 1-7의 최저 수준은 연구된 용량 범위에서 대부분 용량 비례하였다. 대사물 1-7 최저 수준을 기준으로 하여, 정상 상태 PK는 본질적으로 제3 또는 제4 용량 후에 도달하였다. 대사물 1-7의 형성은 투여 후 대략 6시간에 피크에 이르렀고, 대사물 1-7은 1일 1회 (QD) 투여를 뒷받침하는 긴 반감기 (~13-30시간)를 나타내었다. 긴 반감기는 정상 상태에 도달시에 목적하는 보다 높은 대사물 1-7 최저 (50%-60%)를 생성하였다. (활성 트리포스페이트 1-6은 세포를 떠나지 않기 때문에 혈장에서 측정가능하지 않고, 따라서 혈장에서 측정가능한 1-7은 트리포스페이트 1-6에 대한 대용물로서 작용하며, 세포내 활성 트리포스페이트를 반영한다).

[0190]

NC 대상체에서 제3일 또는 제4일까지 및 간경변증을 갖는 대상체에서 제5일까지 대사물 1-7 농도의 정상 상태에 도달하였다. 전체적으로, 경도 간 장애는 혈장 노출에 기초한 화합물 2의 PK에 유의하게 영향을 미치지 않았다. 대사물 1-7의 총 및 최저 노출에 대한 어떠한 음식물 효과도 관찰되지 않았다.

[0191]

도 5는 138 mg/d QD의 화합물 1과 등가인 화합물 2를 제공받은 GT1 HCV 감염을 갖는 비-간경변성 대상체, 275 mg/d QD의 화합물 1과 등가인 화합물 2를 제공받은 GT1 HCV 감염을 갖는 비-간경변성 대상체, 600 mg의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 등가)를 제공받은 GT3 HCV 감염을 갖는 비-간경변성 대상체 및 600 mg의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 등가)를 제공받은 GT1 또는 GT3 HCV 감염을 갖는 간경변성 대상체를 비교하는 정상-상태에서의 대사물 1-7의 평균 혈장 농도-시간 프로파일의 그래프이다. 대사물 1-7의 혈장 수준을 LC-MS/MS를 사용하여 측정하였다.

[0192]

표 4A, 4B 및 4C는 연구에 등록된 대상체의 평균 PK 결과를 보여준다. 표 4A-4C 및 도 5에 제시된 바와 같이, 대사물 1-7의 PK는 비-간경변성 및 간경변성 대상체에서 유사하다.

[0193] 표 4A. 제1일 및 정상 상태 (SS)에서의 화합물 1 및 대사물 1-7에 대한 C_{max} 및 T_{max}

분석물	파트	용량 (n) (mg/d)	C _{max} (ng/mL)		T _{max} (h)	
			제1일	SS	제1일	SS
화합물 1	C	150 (6)	573 ± 280	462 ± 409	0.5 (0.5-1.0)	1.0 (0.5-1.0)
		300 (6)	2277 ± 893	1834 ± 1313	0.5 (0.5-0.9)	0.5 (0.4-1.0)
		600 (6)	4211 ± 2302	3604 ± 1742	0.5 (0.5-0.5)	0.5 (0.5-1.0)
	D	600 (6)	3971 ± 1943	4144 ± 2280	0.5 (0.5-0.5)	0.5 (0.5-1.0)
		E	600 (6)	3412 ± 2175	3192 ± 2085	0.5 (0.5-1.0)
대사물 1-7	C	150 (6)	75.6 ± 15.4	81.1 ± 33.9	4.0 (4.0-6.0)	4.0 (4.0-8.0)
		300 (6)	123 ± 16.6	220 ± 203	4.0 (2.9-6.0)	4.0 (2.0-5.9)
		600 (6)	197 ± 57.1	233 ± 42.9	5.0 (4.0-6.0)	4.0 (4.0-6.0)
	D	600 (6)	195 ± 42.9	263 ± 104	5.0 (3.0-6.0)	4.0 (4.0-6.0)
		E	600 (6)	201 ± 68.1	255 ± 95.4	5.0 (3.0-6.0)

[0194]

[0195] 표 4B. 제1일 및 정상 상태 (SS)에서 화합물 1 및 대사물 1-7에 대한 AUC 및 T_{1/2}

분석물	파트	용량 (n) (mg/d)	AUC [#] (ng/mLxh)		T _{1/2} (h)	
			제1일	SS	제1일	SS
화합물 1	C	150 (6)	492 ± 141	475 ± 301	0.62 ± 0.11	0.64 ± 0.20
		300 (6)	1947 ± 1120	1510 ± 976	0.80 ± 0.18	0.73 ± 0.15
		600 (6)	3335 ± 1502	4036 ± 2093	0.86 ± 0.11	0.85 ± 0.12
	D	600 (6)	3333 ± 1241	3754 ± 2275	0.73 ± 0.12	0.83 ± 0.06
		E	600 (6)	3323 ± 1467	3527 ± 1605	0.86 ± 0.18
대사물 1-7	C	150 (6)	800 ± 213	962 ± 409		12.5 ± 6.33
		300 (6)	1414 ± 220	1828 ± 453		24.5 ± 15.3
		600 (6)	2204 ± 486	2839 ± 572		28.9 ± 14.4
	D	600 (6)	2253 ± 595	3117 ± 1048		27.9 ± 18.3
		E	600 (6)	2625 ± 873	3569 ± 1214	

[0196]

[0197] [#] 화합물 1의 경우 AUC_{inf} 및 대사물 1-7의 경우 AUC_τ

[0198] 표 4C. 제1일 및 정상 상태 (SS)에서의 화합물 1 및 대사물 1-7에 대한 C_{24h}

분석물	파트	용량 (n) (mg/d)	C _{24h} * (ng/mL)	
			제1일	SS*
화합물 1	C	150 (6)		
		300 (6)		
		600 (6)		
	D	600 (6)		
		E	600 (6)	
대사물 1-7	C	150 (6)	8.08 ± 3.48	12.8 ± 4.45
		300 (6)	18.0 ± 8.83	26.1 ± 7.56
		600 (6)	27.5 ± 5.21	46.9 ± 15.5
	D	600 (6)	30.1 ± 10.9	37.8 ± 11.4
		E	600 (6)	41.6 ± 12.9

[0199]

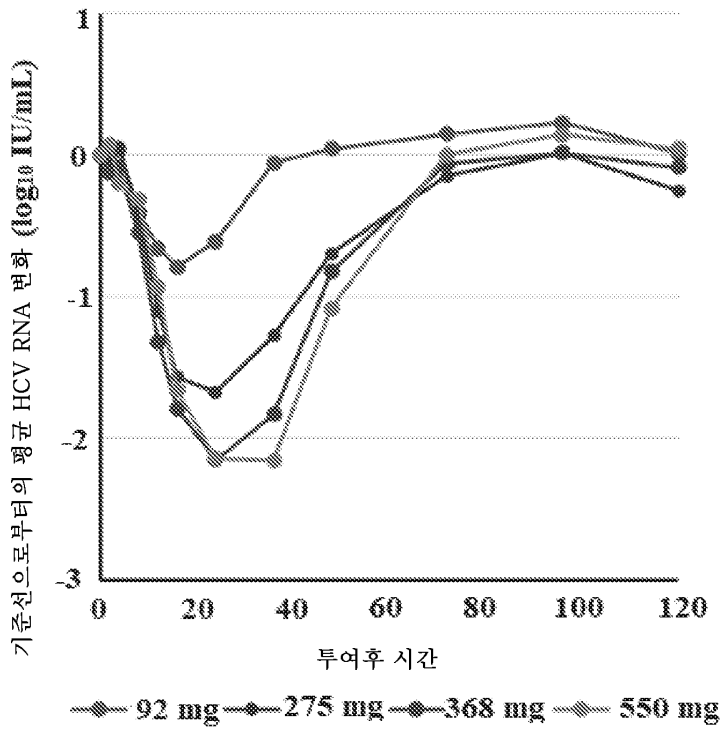
[0200] *C_{24h}는 대사물 1-7에 대해서만 보고되었다; 정상 상태에서의 C_{24h}는 72, 96, 120, 144 및 168시간에서의 C_{24h}의 평균이었다.

[0201] 도 6a-6d는 GT1 HCV 감염을 갖는 비-간경변성 대상체 (도 6a), GT3 HCV 감염을 갖는 비-간경변성 대상체 (도 6b), GT1 HCV 감염을 갖는 간경변성 대상체 (도 6c) 및 GT3 HCV 감염을 갖는 간경변성 대상체 (도 6d)의 PK/PD 분석이다. 좌측 y-축은 평균 대사물 1-7 농도이고, 우측 y-축은 평균 HCV RNA 감소이다. 수평 점선 (---)은 화합물 1의 EC₉₅ 값을 나타내고, 도트는 600 mg의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 동등) 후 대사물 1-7의 정상-상태 혈장 최저 수준인 C_τ를 나타낸다. 도 6a-6d 및 표 6에 제시된 바와 같이, 대사물 1-7의 정상 상태 혈장 최저 수준은 비-간경변성 및 간경변성 대상체에서 HCV GT1 및 GT3을 억제하는데 있어서 화합물 1의 EC₉₅를 일관되게 초과한다. 간경변성 환자에서 대사물 1-7의 정상 상태 혈장 최저 수준은 45.7 ng/mL이고, HCV GT1, GT2 및 GT3에서의 화합물 1의 EC₉₅는 각각 대략 21.7 ng/mL, 11.6 ng/mL 및 17.5 ng/mL의 대사물 1-7과 동등이다. 도 6a-6d는 또한 항바이러스 활성이 혈장 노출과 상관됨을 입증한다.

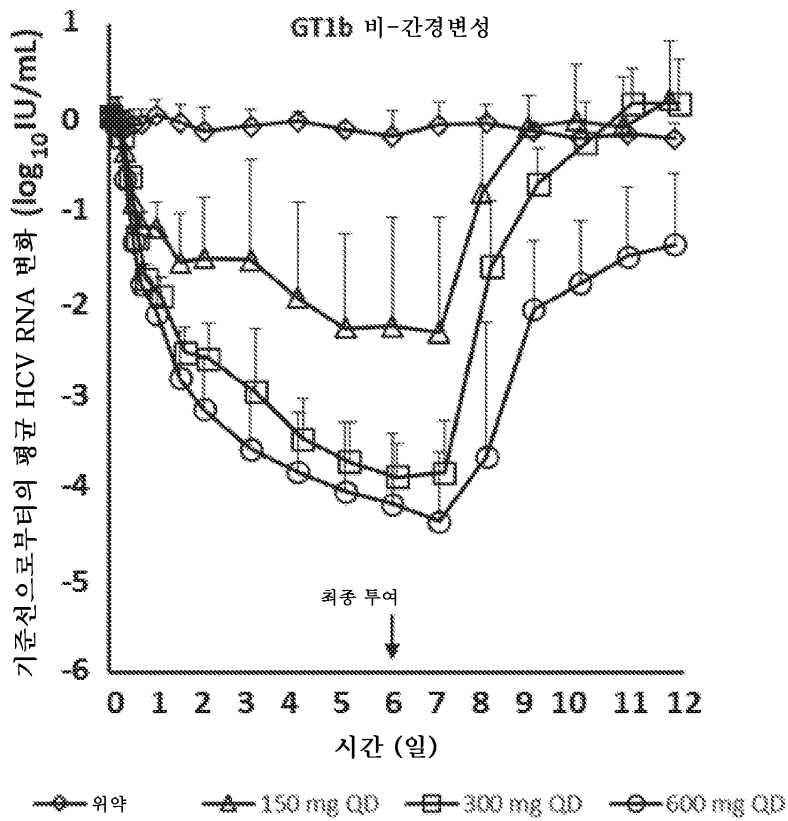
- [0202] 대사물 1-7의 AUC를 HCV RNA 감소에 대해 플롯팅함으로써 생성된 E_{max} 모델을 사용하여, 화합물 2를 사용한 7일의 QD 투여 후에 ≥ 2000 ng/mL x h의 대사물 1-7 노출이 적어도 4 로그 단위의 최대 바이러스 로드 감소를 발생시킬 것임이 예측되었다 (도 7). 표 6 및 도 7에 제시된 바와 같이, 600 mg 용량의 화합물 2 (550 mg의 화합물 1과 등가)는 비-간경변성 및 간경변성 대상체에서 일관되게 이 역치에 도달하였으며, 이는 550 mg QD의 화합물 1 (600 mg의 화합물 2와 등가)이 최대 바이러스-로드 감소를 발생시킬 것임을 입증한다.
- [0203] 연구의 파트 C에 등록된 간경변증이 없는 대상체에서의 상승하는 화합물 2 용량에 대한 평균 혈장 농도-시간 프로파일이 도 8a 및 도 8b에 제시된다. 도 8a는 화합물 2의 투여 후 화합물 1의 평균 혈장 농도-시간 프로파일이다. 도 8b는 600 mg의 화합물 2의 투여 후 대사물 1-7의 평균 혈장 농도-시간 프로파일이다. 도 9a 및 도 9b는 간경변증을 갖는 환자 및 간경변증을 갖지 않는 환자에서의 혈장 농도-시간 프로파일의 비교이다 (도 9a는 화합물 1의 프로파일이고, 도 9b는 대사물 1-7의 프로파일임). 도 9b 및 표 6에 도시된 바와 같이, 화합물 1 및 대사물 1-7의 PK는 HCV 유전자형 감염 (파트 C 대 파트 D) 또는 간경변증 상태 (파트 C/D 대 파트 E)와 무관하게 화합물 2의 600 mg QD 후에 대등하였다. 간경변증을 갖는 대상체의 코호트에서 제5 용량 후에 정상 상태에 도달하였다.
- [0204] 화합물 2의 공지된 대사에 기초하여, 대사물 1-7은 화합물 2의 활성 대사물 1-7로의 간 전환을 반영하기 때문에 순환에서 가장 중요한 대사물로 간주된다. 따라서, 대사물 1-7 혈장 수준은 대상체의 간에서 화합물 2 용량-연관 항바이러스 활성과 상관관계가 있을 수 있다. HCV와 같은 신속-복제 바이러스의 경우, 투여간 시간 간격 내내 항바이러스 활성을 유지하는 것이 투여간 최저 기간 동안 재발성 바이러스 복제의 가능성을 감소시켜 효능을 최적화한다. 화합물 2는 유전자형 또는 경도 간 손상과 무관하게 대사물 1-7의 혈장 PK와 우수하게 상호연관되는 초기의 강력한 바이러스 억제력을 나타내었다. 처음 600 mg 용량 후, 평균 대사물 1-7 최저 농도 (NC GT1b 감염된 대상체에서 27.5 ng/mL; NC GT3 감염된 대상체에서 30.1 ng/mL; 간경변증을 갖는 대상체에서 41.6 ng/mL)는 임상 분리주의 HCV 구축물을 함유하는 레플리콘을 억제함에 있어서 화합물 1의 EC_{95} 을 이미 초과하였으며 (GT1b EC_{95} 는 ~22 ng/mL 대사물 1-7, GT2 EC_{95} 는 ~12 ng/mL; GT3 EC_{95} 는 ~18 ng/mL와 등가임), 이는 투여의 처음 24시간 이내에 최대 2.4 \log_{10} IU/mL의 매우 신속한 혈장 HCV RNA 감소를 발생시켰다. 정상 상태에 도달 시에, 대사물 1-7 최저치는 EC_{95} 값의 2- 내지 6-배였고 (유전자형에 따라 달라짐), 바이러스 복제에 지속적인 억제 압력을 가하여, 유전자형 또는 간경변증 상태와 무관하게 혈장 HCV RNA의 ~4.5 \log_{10} IU/mL 감소를 발생시켰다. 600 mg QD를 제공받는 코호트에서, 대상체의 ~30%는 단지 7일의 요법으로 정량화 하한 미만의 HCV RNA를 달성하였다. 추가의 모델링은, E_{max} 가 2000 ng/mLxh 초과하는 대사물 1-7 AUC τ 에 의해 달성되고 단지 600 mg QD 용량이 상기 역치를 일관되게 초과하는 노출 값을 생성하였다는 것을 입증하였다. 전체적으로, 화합물 2 단독요법은 유전자형 또는 간경변증 상태와 무관하게 매우 신속하고 동등하게 강력한 항바이러스 활성을 나타내었다. 7일 동안 평가된 최고 용량의 화합물 2는 HCV-감염된 대상체에서 내약성이 우수하였다. 화합물 2는 간경변증을 갖는 대상체 및 간경변증을 갖지 않는 대상체에서 유사한 반응을 갖는 신속하고 강력한 용량/노출-관련 및 범-유전자형 항바이러스 활성을 입증하였다.
- [0205] 본 명세서는 본 발명의 실시양태와 관련하여 기재되었다. 그러나, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하기 청구범위에 제시된 바와 같은 본 발명의 범주를 벗어나지 않으면서 다양한 변형 및 변경이 이루어질 수 있다는 것을 인지한다. 따라서, 본 명세서는 제한적 관점보다는 예시적 관점에서 고려되어야 하며, 모든 이러한 변형은 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

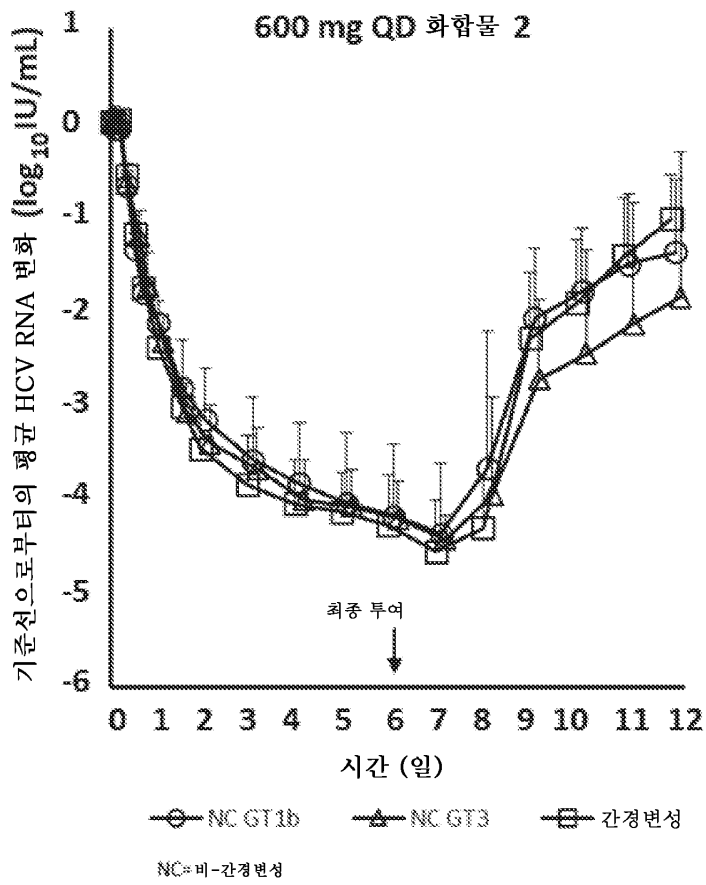
도면1



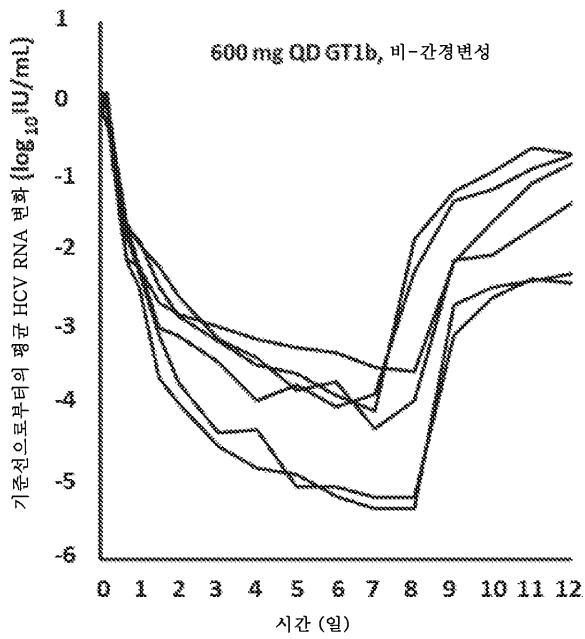
도면2



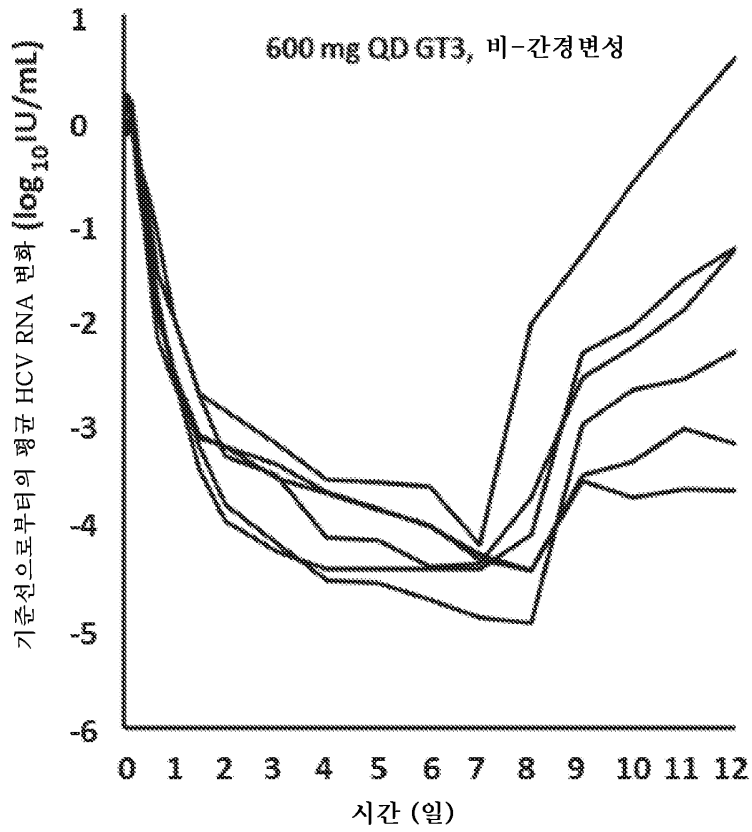
도면3



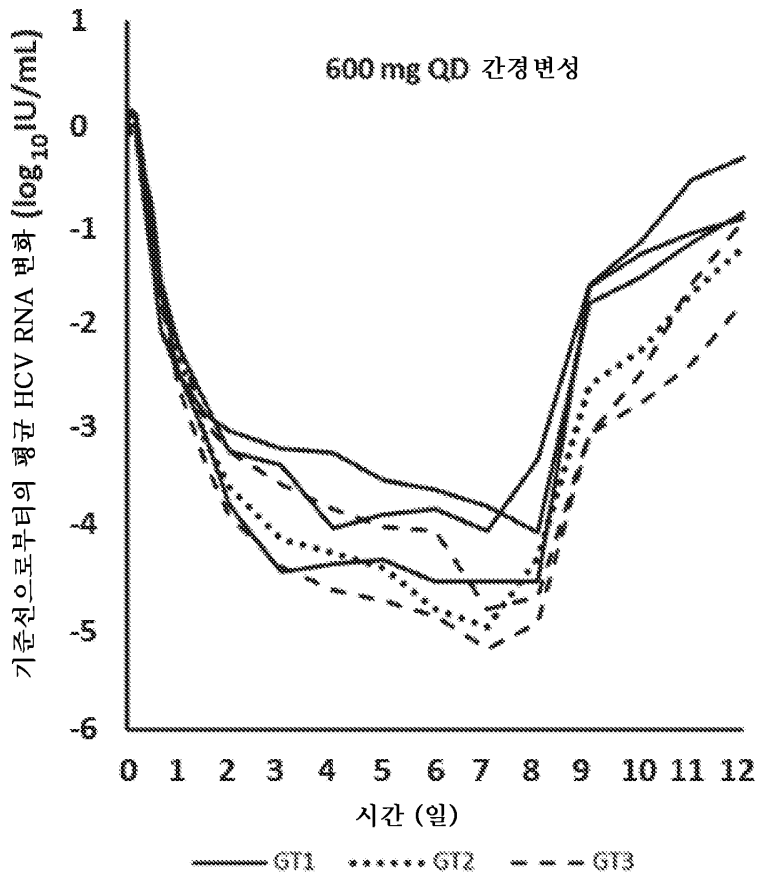
도면4a



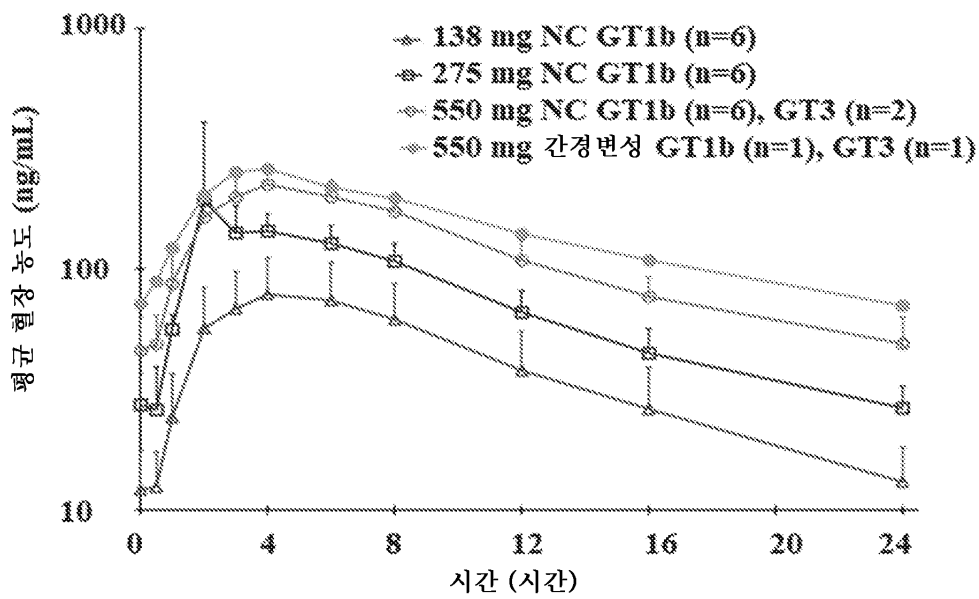
도면4b



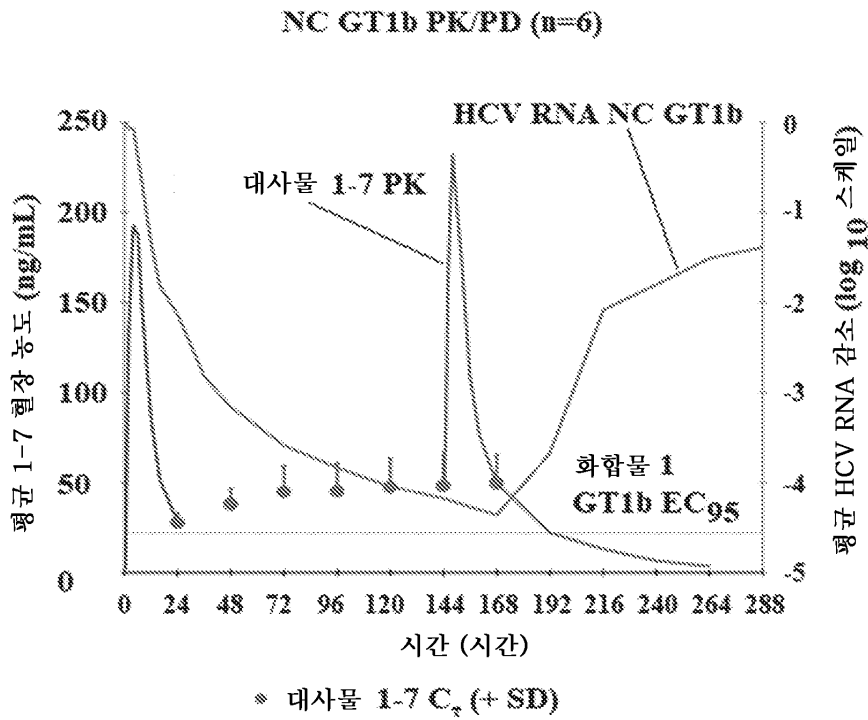
도면4c



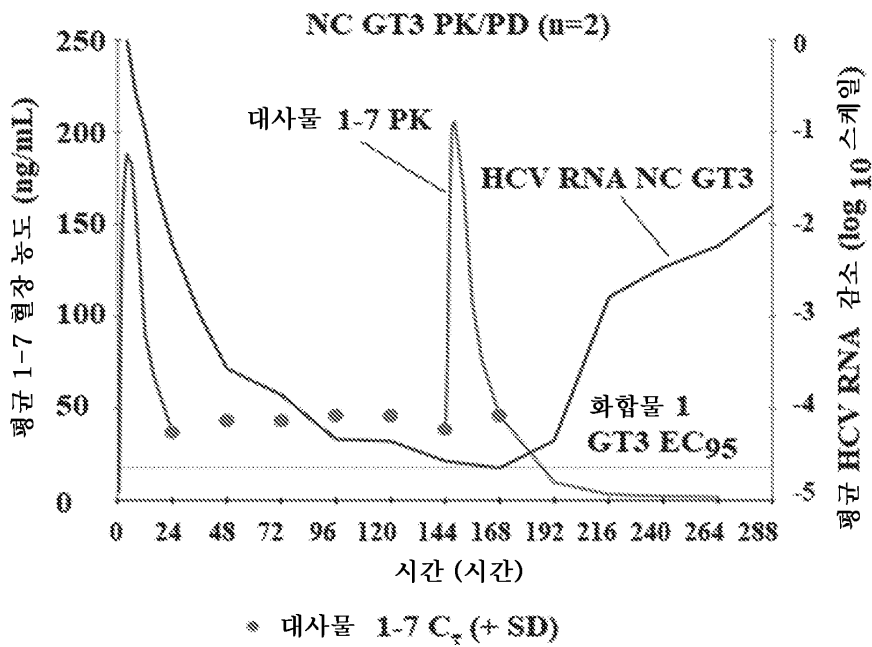
도면5



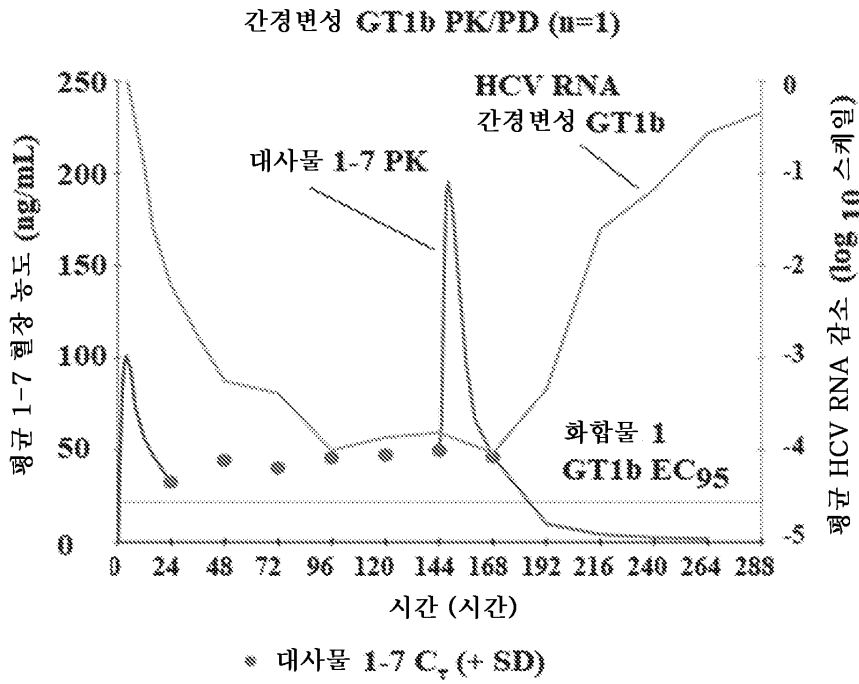
도면6a



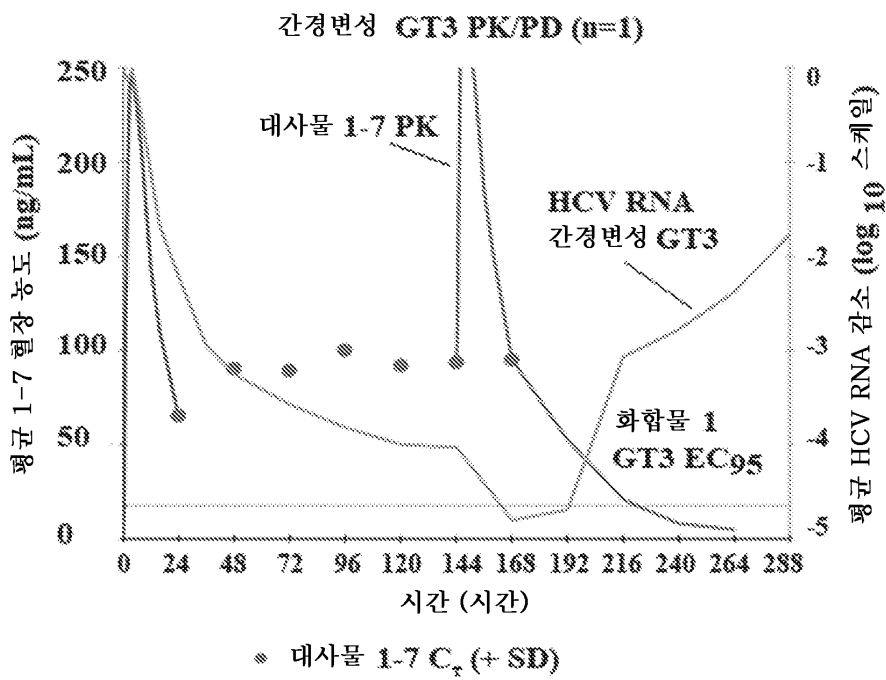
도면6b



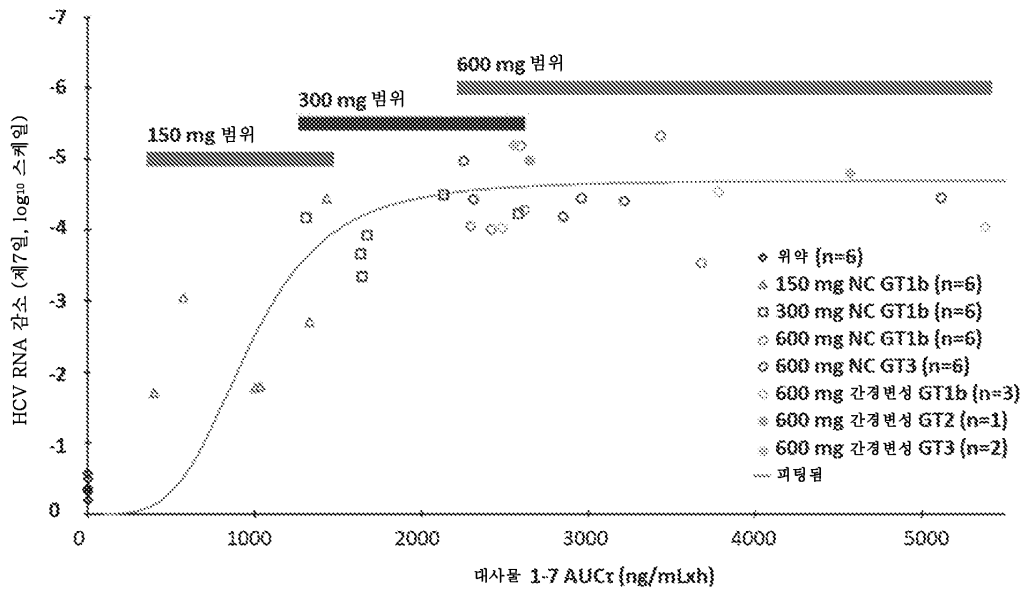
도면6c



도면6d

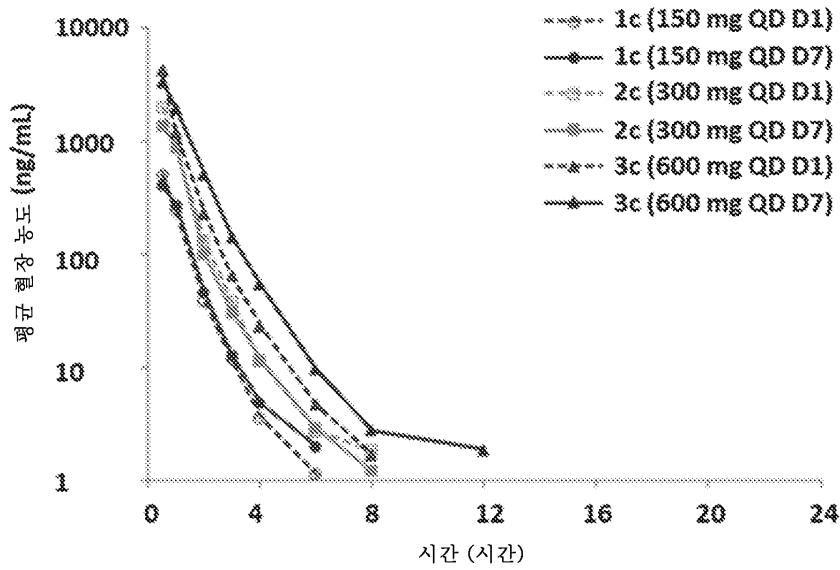


도면7

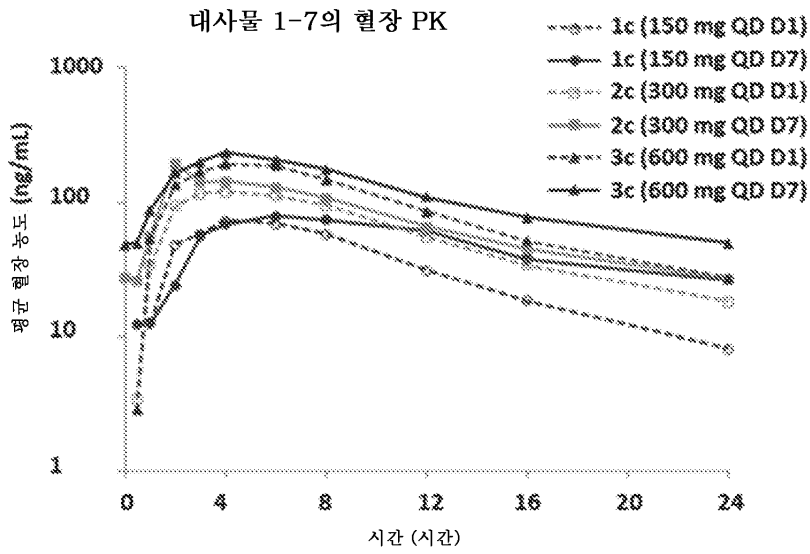


도면8a

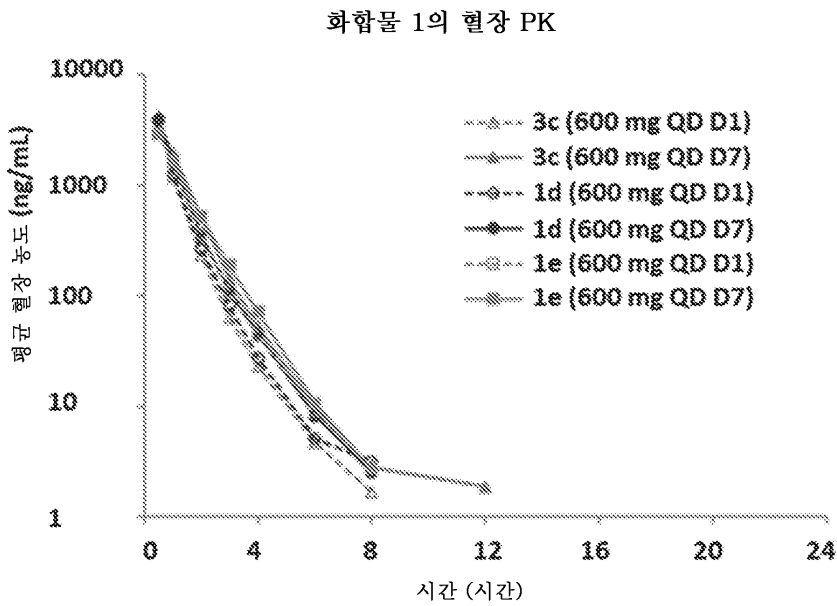
화합물 1의 혈장 PK



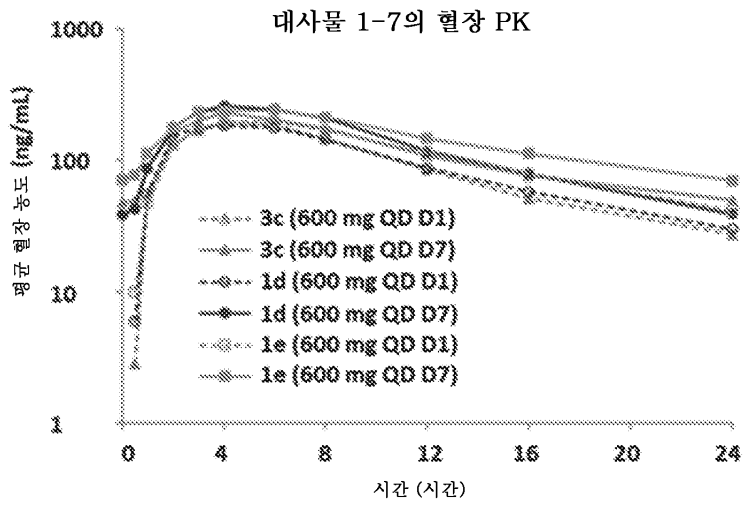
도면8b



도면9a



도면9b



도면10

