



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0090894
(43) 공개일자 2015년08월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07H 19/06</i> (2006.01) <i>A61K 31/7068</i> (2006.01) <i>C07H 19/10</i> (2006.01)	(71) 출원인 코크리스탈 파마, 아이엔씨. 미국 조지아주 30084 터커 몬트리얼 로드 1860 에모리 유니버시티 미국 조지아주 30322 아틀란타 포쓰 플로어 엔이 클리프턴 로드 1599
(52) CPC특허분류 <i>C07H 19/06</i> (2013.01) <i>A61K 31/7068</i> (2013.01)	
(21) 출원번호 10-2015-7014128	(72) 발명자 앙블라르, 프랑크 미합중국 조지아주 30084 터커 윈드필드 서클 2975
(22) 출원일자(국제) 2013년10월29일 심사청구일자 없음	코츠, 스티븐, 제이. 미합중국 조지아주 30252 맥도넛, 알베르타 드라 이브 764
(85) 번역문제출일자 2015년05월28일	쉬나찌, 헤이몬드, 에프. 미합중국 플로리다주 33132 마이애미 아파트 2101 비스케인 블러바드 1100
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/067309	
(87) 국제공개번호 WO 2014/070771 국제공개일자 2014년05월08일	(74) 대리인 이처영
(30) 우선권주장 61/719,696 2012년10월29일 미국(US) 61/763,534 2013년02월12일 미국(US)	

전체 청구항 수 : 총 67 항

(54) 발명의 명칭 바이러스 감염 및 암 치료용 피리미딘 뉴클레오티드 및 그들의 모노포스페이트 프로드럭

(57) 요 약

본 발명은 사람 환자 또는 다른 동물 숙주에서의 암과 바이러스 감염, 특히, HIV, HCV, 노로바이러스, 사포바이러스(sapovirus), 사이토메갈로바이러스(CMV), 헤르페스바이러스(HSV-1, HSV-2), 뎅기바이러스, 황열(Yellow fever), 또는 HBV에 대한 예방 또는 치료용 화합물, 조성물 및 방법에 관한 것이다. 상기 화합물은 특정 N^4 -히드록시시티딘(N^4 -hydroxycytidine) 뉴클레오티드 유도체(derivative), 변형 모노포스페이트 및 포스포네이트 프로드럭의 유사체(analog), 및 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드럭, 및 이의 기타 유도체이다. 특히, 상기 화합물은 HIV-1, HIV-2, HCV, 노로바이러스, 사포바이러스, 사이토메갈로바이러스(CMV), 헤르페스바이러스(HSV-1, HSV-2), 뎅기바이러스, 황열(Yellow fever), 및 HBV에 대한 강력한 항바이러스 활성을 나타낸다.

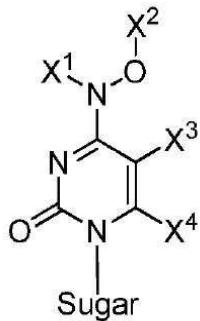
(52) CPC특허분류
C07H 19/10 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식(I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 프로드럭:



(I)

X¹은 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, COR¹, 또는 COOR¹이고;

X²는 수소, COR¹, 또는 COOR¹이며,

여기서 각각의 R¹은 독립적으로 CH₂-O(CO)-X⁵; CH₂-O(CO)O-X⁵이고, C₁₋₂₀ 알킬, 지방알코올로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C₁₋₆ 알킬로 치환된 C₁₋₂₀ 알킬, 알콕시, 디(C₁₋₆ 알킬)-아미노, 플루오로, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이며, 여기서 치환기는 C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알킬로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 디(C₁₋₆ 알킬)-아미노, 플루오로, 또는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬이고,

X⁵는 독립적으로 C₁₋₂₀ 알킬, 지방알코올로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C₁₋₆ 알킬로 치환된 C₁₋₂₀ 알킬, 알콕시, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알킬로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 디(C₁₋₆ 알킬)-아미노, 플루오로, 또는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬이며,

각각의 X³ 및 X⁴는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 알킬아릴, 할로겐, NH₂, OH, SH, CN, 또는 NO₂임.

청구항 2

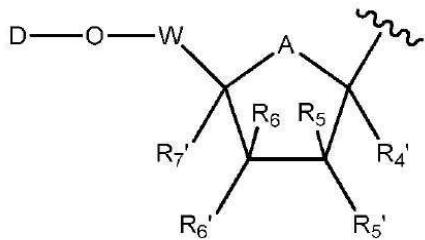
제1항에 있어서,

각각의 R¹은 독립적으로 C₁₋₂₀ 알킬, 지방알코올로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C₁₋₆ 알킬로 치환된 C₁₋₂₀ 알킬, 알콕시, 디(C₁₋₆ 알킬)-아미노, 플루오로, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고; 여기서 치환기는 C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알킬로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 디(C₁₋₆ 알킬)-아미노, 플루오로, 또는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 Sugar는 리보스 또는 화학식 (II)의 변형 리보스인 것을 특징으로 하는 화합물:



(II)

여기서

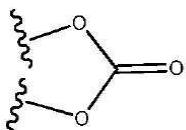
D는 H, C(O)R¹, C(O)OR¹, 디포스페이트 에스테르 또는 트리포스페이트 에스테르이고;

R¹는 상기에 정의된 바와 같으며,

W는 Cl₂ 또는 Cl₂Cl₂이고, 여기서 L은 H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알키닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, 및 C₂₋₆ 알키닐은 각각 임의로 하나 또는 그 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고,

A는 O, S, CH₂, CHF, CF₂, C=CH₂, C=CHF 또는 C=CF₂이며,

R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}, 및 R^{7'}는 H, F, Cl, Br, I, OH, SH, NH₂, NHOH, NHNH₂, N₃, C(O)OH, CN, CH₂OH, C(O)NH₂, C(S)NH₂, C(O)OR, R, OR, SR, SSR, NHR 및 NR₂으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고,



R^{5'} 및 R^{6'}는 함께 환을 형성할 수 있으며,

여기서 A는 O 또는 CH₂, D는 H 또는 아실, W는 CH₂, R^{4'} 및 R^{7'}이 H이면 R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}는 H, 할로겐, OH, SH, OCH₃, SCH₃, NH₂, NHCH₃, CH₃, CH=CH₂, CN, CH₂NH₂, CH₂OH, COOH일 수 없으며, A가 O 또는 S일 때, R^{7'}은 OH, SH, NH₂, NHOH, NHNH₂, OR, SR, SSR, NHR, 또는 NR₂일 수 없으며,

R는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 사이클로알킬, (C₃-C₆ 사이클로알킬) 알킬, 알킬 아릴, 또는 아릴알킬이고, 여기서 상기 작용기들은 제1항에서 정의된 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있음.

청구항 4

제3항에 있어서,

R^{6'}은 NHOH, NHNH₂, N₃, C(O)NH₂, C(S)NH₂, C(O)OR, R, OR, SR, SSR, NHR 및 NR₂으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 여기서 R는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 사이클로알킬, (C₃-C₆ 사이클로

알킬) 알킬, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이고, 여기서 상기 작용기들은 제1항에서 정의된 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

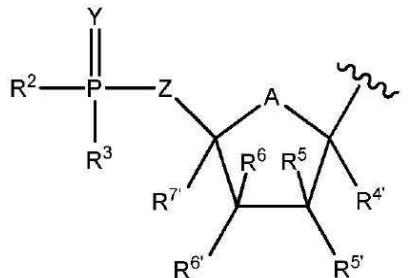
제3항에 있어서,

$R^{7'}$ 은 H, F, Cl, Br, I, N₃, C(O)OH, CN, CH₂OH, C(O)NH₂, C(S)NH₂, C(O)OR, 및 R로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 여기서 R는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 사이클로알킬, (C₃-C₆ 사이클로알킬) 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이고, 여기서 상기 작용기들은 제1항에서 정의된 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

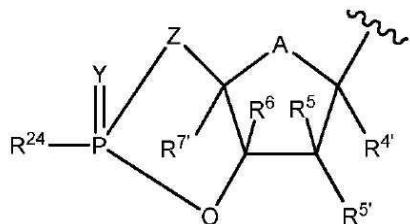
청구항 6

제1항에 있어서,

Sugar는 리보스 또는 화학식 (III) 또는 (IV)의 변형 리보스인 것을 특징으로 하는 화합물:



(III)



(IV)

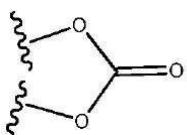
여기서

Y는 O 또는 S이고;

Z는 Cl₂, Cl₂Cl₂, Cl₂OCl₂, Cl₂SCL₂, Cl₂O, OCl₂ 및 Cl₂NHCl₂이며, 여기서 L은 H, F, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 및 C₂-C₆ 알키닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 및 C₂-C₆ 알키닐은 각각 임의로 하나 또는 그 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고;

A는 O, S, CH₂, CHF, CF₂, C=CH₂, C=CHF, 또는 C=CF₂이며;

R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'} 및 R^{7'}은 H, F, Cl, Br, I, OH, SH, NH₂, NHOH, NHNH₂, N₃, C(O)OH, CN, CH₂OH, C(O)NH₂, C(S)NH₂, C(O)OR, R, OR, SR, SSR, NHR 및 NR₂으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

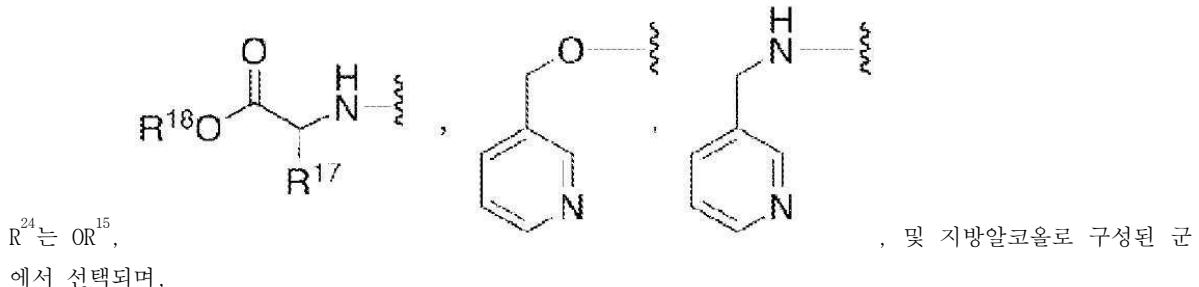


R^{5'} 및 R^{6'}는 함께 환을 형성할 수 있으며,

여기서 A는 O 또는 S일 때, R^{7'}은 OH, SH, NH₂, NHOH, NHNH₂, OR, SR, SSR, NHR, 또는 NR₂일 수 없으며,

R는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 및 C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬

이고, 여기서 상기 작용기들은 제1항에서 정의된 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있고,



R^{15} 는 H, Li, Na, K, 페닐 및 피리디닐로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐은 $(CH_2)_{0-6}CO_2R^{16}$ 및 $(CH_2)_{0-6}CON(R^{16})_2$ 으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 하나 내지 세 개의 치환기로 임의로 치환되고;

R^{17} 는 천연 L-아미노산, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 작용기들은 제1항에서 정의된 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있으며,

R^{18} 은 H, C_{1-20} 알킬, 지방알코올로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 사이클로알킬이며,

R^2 및 R^3 는

(a) OR^8

여기서 R^8 은 H, Li, Na, K, C_{1-20} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 아릴, 또는 헵테로아릴이고, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, $(CH_2)_{0-6}CO_2R^{9a}$, 할로겐, C_{1-6} 할로알킬, $-N(R^{9a})_2$, C_{1-6} 아실아미노,

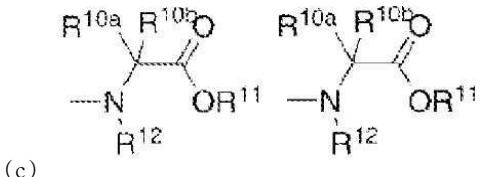
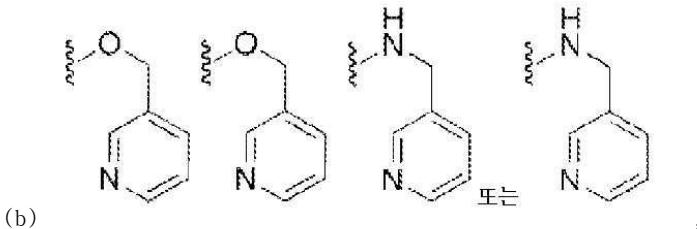


로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 하나 내지 세 개의 치환기로 임의로 치환됨;

여기서 R^{21} 은 하기에 정의된 바와 같고;

R^{9a} 는 독립적으로 H, C_{1-20} 알킬, 지방알코올로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이고,

R^{9b} 는 $-OR^{9a}$ 또는 $-N(R^{9a})_2$ 임;



여기서 R^{10a} 및 R^{10b} 는

(i) 독립적으로 H, C_{1-10} 알킬, $-(CH_2)_rNR^{9a}_2$, C_{1-6} 하이드록시알킬, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2S(O)_pMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, ($1H$ -인돌-3-일)메틸, ($1H$ -이미다졸-4-일)메틸, $-(CH_2)_mCOR^{9b}$, 아릴 및 아릴- C_{1-3} 알킬로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 상기 아릴기는 하이드록시, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐, 니트로 및 시아노로 구성된 군에서 선택된 작용기로 임의로 치환되고;

(ii) R^{10a} 는 H이고, R^{10b} 및 R^{12} 는 모두 인접하는 N 및 C 원자를 포함하는 환을 형성하기 위하여 $(CH_2)_{2-4}$ 이며;

(iii) R^{10a} 및 R^{10b} 는 모두 환을 형성하기 위한 $(CH_2)_n$ 이고;

(iv) R^{10a} 및 R^{10b} 는 둘다 C_{1-6} 알킬이며; 또는

(v) R^{10a} 는 H이고, R^{10b} 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -인돌-3-일, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -이미다졸-4-일, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH , 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이고;

p는 0 내지 2이며;

r는 1 내지 6이고;

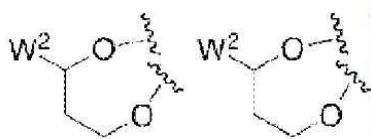
n은 4 또는 5이며;

m은 0 내지 3이고;

R^{11} 은 H, C_{1-10} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이며;

R^{12} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬, 또는 R^{10a} , R^{10b} 또는 R^{12} 는 모두 인접하는 N 및 C 원자를 포함하는 환을 형성하기 위하여 $(CH_2)_{2-4}$ 임;

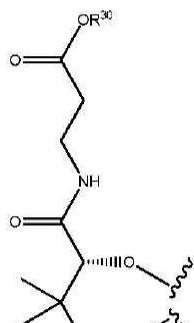
(d) 0가 결합된 지질(인지질 포함), N 또는 O가 결합된 웨티드, O가 결합된 콜레스테롤, 또는 O가 결합된 피토스테롤(phytosterol);

(e) R^2 및 R^3 은 환을 형성하기 위하여 함께 올 수 있으며, 여기서 W^2 는 페닐

또는 모노사이클릭 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, C_{1-6} 알킬, CF_3 , C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, OR^{9c} , CO_2R^{9a} , COR^{9a} , 할로겐, C_{1-6} 할로알킬, $-N(R^{9a})_2$, C_{1-6} 아실아미노, $CO_2N(R^{9a})_2$, SR^{9a} , $-NHSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2N(R^{9a})_2$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, COR^{9b} , 및 시아노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 상기 모노사이클릭 헤�테로아릴 및 치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴은 하기 전제하에 N, O 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

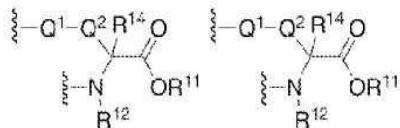
a) 2개의 헤테로원자가 있을 때, 하나가 0이면, 나머지 하나는 O 또는 S일 수 없고;

b) 2개의 헤테로원자가 있을 때, 하나가 S이면, 나머지 하나는 O 또는 S일 수 없으며;

 R^{9a} 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; R^{9b} 는 $-OR^{9a}$ 또는 $-N(R^{9a})_2$ 이며; R^{9c} 는 H 또는 C_{1-6} 알킬임;(f) R^2 및 R^3 은 환을 형성하기 위하여 함께 올 수 있으며, 여기서 R^{30} 은 H, C_{1-20} 알킬, C_{1-20} 알케닐, 지방알코올로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헤�테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이고,

(g)

여기서 R^{13} 은 H, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헤�테로아릴 작용기이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬임;

(h) R^2 및 R^3 은 환

을 형성하기 위하여 함께 올 수 있으며,

여기서 R^{14} 는

(i) 독립적으로 H, C_{1-10} 알킬, $-(CH_2)_rNR^{9a}_2$, C_{1-6} 하이드록시알킬, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2S(O)_pMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, ($1H$ -인돌-3-일)메틸, ($1H$ -이미다졸-4-일)메틸, $-(CH_2)_mCOR^{9b}$, 아릴, 아릴- C_{1-3} 알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴기는 하이드록시, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐, 니트로 및 시아노로 구성된 군에서 선택된 작용기로 임의로 치환되고;

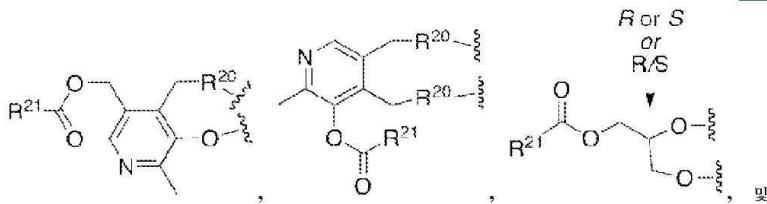
(ii) R^{14} 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -인돌-3-일, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -이미다졸-4-일, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH , 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이고;

 p 는 0 내지 2이며; r 는 1 내지 6이고; m 은 0 내지 3이며; Q^1 은 NR^{9a} , 0 또는 S이고

Q^2 는 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 아릴 및 아릴- C_{1-3} 알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬이고, 상기 아릴 및 헤테로아릴 작용기는 하이드록시, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 플루오로 및 클로로로 구성된 군에서 임의로 치환되며;

R^{11} 은 H, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴 작용기이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이고;

R^{12} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬, 또는 R^{14b} 및 R^{12} 는 모두 인접하는 N 및 C 원자를 포함하는 환을 형성하기 위하여 $(CH_2)_{2-4}$ 임;

(i) R^2 및 R^3 은

로 구성된 군에

서 선택된 환을 형성하기 위하여 함께 올 수 있으며,

여기서 R^{20} 은 O 또는 NH이고, R^{21} 은 H, C_{1-20} 알킬, C_{1-20} 알케닐, 지방산으로부터 유래한 탄소 사슬, 및 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{1-6} 알콕시

시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이고;

(j) R^2 가 OH , O^-K^+ , O^-Li^+ 또는 O^-Na^+ 일 때, R^2 는 모노포스페이트 에스테르 또는 디포스페이트 에스테르이다.

청구항 7

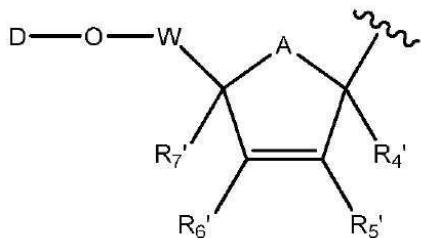
제6항에 있어서,

$R7'$ 은 H , F , Cl , Br , I , N_3 , $C(O)OH$, CN , CH_2OH , $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(O)OR$, 및 R 로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 Sugar는 리보스 또는 화학식 (V)의 변형 리보스인 것을 특징으로 하는 화합물.



(V)

상기 식에서

D 는 H , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, 디포스페이트 에스테르 또는 트리포스페이트 에스테르이고;

R^1 은 독립적으로 C_{1-20} 알킬, 지방산으로부터 유래한 탄소 사슬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이며;

W 는 Cl_2 또는 Cl_2Cl_2 이고, 여기서 L 은 독립적으로 H , C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐이며, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐 각각은 하나 또는 그 이상의 헵테로원자를 임의로 포함할 수 있고;

A , R^2 , R^3 , Y , Z , $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 제1항 내지 제3항에서 정의된 바와 같으며;

여기서 A 가 O 또는 S 일 때, $R7'$ 은 OH , SH , NH_2 , $NHOH$, $NHNH_2$, OR , SR , SSR , NHR 및 NR_2 일 수 없고, 여기서 R 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 제1항 내지 제3항에서 정의된 바와 같고,

그리고 A 가 O 또는 CH_2 , D 는 H 또는 아실, W 는 CH_2 , $R^{4'}$ 및 $R^{7'}$ 은 H 일 때, $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 은 H , 할로겐, OH , SH , OCH_3 , SCH_3 , NH_2 , $NHCH_3$, CH_3 , $CH=CH_2$, CN , CH_2NH_2 , CH_2OH , 또는 $COOH$ 일 수 없다.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 $R^{7'}$ 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, N_3 , $C(O)OH$, CN, CH_2OH , $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(O)OR$ 및 R로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 R은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 R^5 및 $R^{6'}$ 은 독립적으로 $NHOH$, $NHNH_2$, N_3 , $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(O)OR$, R, OR, SR, SSR, NHR 및 NR_2 로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

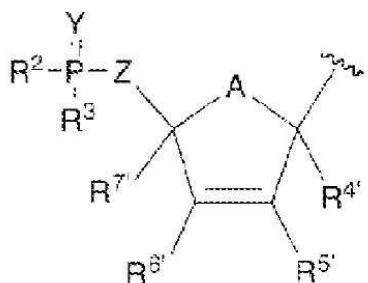
제8항에 있어서,

A는 O 또는 CH_2 , D는 H 또는 아실, W는 CH_2 , $R^{4'}$ 및 $R^{7'}$ 은 H일 때, $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 은 H, 할로겐, OH, SH, OCH_3 , SCH_3 , NH_2 , $NHCH_3$, CH_3 , $CH=CH_2$, CN, CH_2NH_2 , CH_2OH , 또는 $COOH$ 일 수 없는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서,

Sugar는 화학식 (VI)의 변형 리보스인 것을 특징으로 하는 화합물.



(VI)

상기 식에서

A, R^2 , R^3 , Y, Z, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 제1항 내지 제3항에서 정의된 바와 같고;

A가 O 또는 S일 때, $R^{7'}$ 은 OH, SH, NH_2 , $NHOH$, $NHNH_2$, OR, SR, SSR, NHR 또는 NR_2 일 수 없으며,

여기서 R은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴

알킬이며, 여기서 작용기들은 제1항 내지 제3항에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

청구항 13

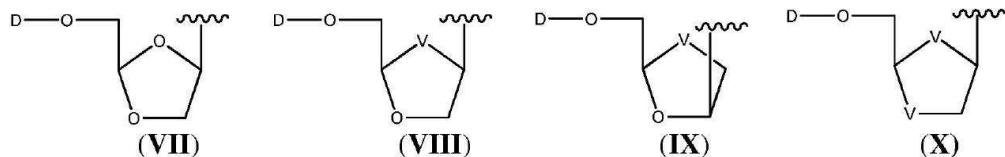
제12항에 있어서,

상기 R^7 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, N_3 , $C(O)OH$, CN, CH_2OH , $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(O)OR$ 및 R로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서,

상기 Sugar는 화학식 (VII), (VIII), (IX) 및 (X)의 디옥소란(dioxolane), 옥사티오란(oxathiolane), 또는 디티오란(dithiolane)인 것을 특징으로 하는 화합물.



상기 식에서

D는 H, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, 디포스페이트 에스테르 또는 트리포스페이트 에스테르이고;

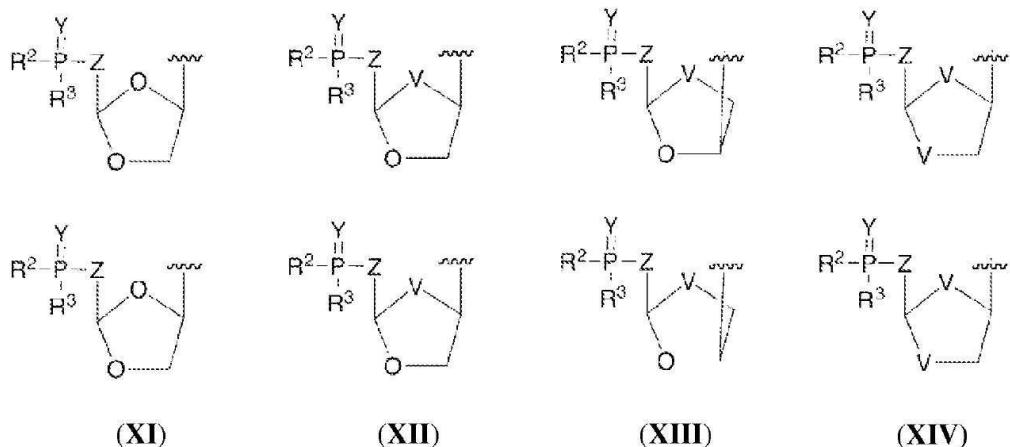
R^1 은 독립적으로 C_{1-20} 알킬, 지방산으로부터 유래한 탄소 사슬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이며;

상기 D는 H 또는 아실일 수 없다.

청구항 15

제1항에 있어서,

상기 Sugar는 화학식 (XI), (XII), (XIII) 및 (XIV)의 디옥소란(dioxolane), 옥사티오란(oxathiolane), 또는 디티오란(dithiolane)인 것을 특징으로 하는 화합물.



상기 식에서

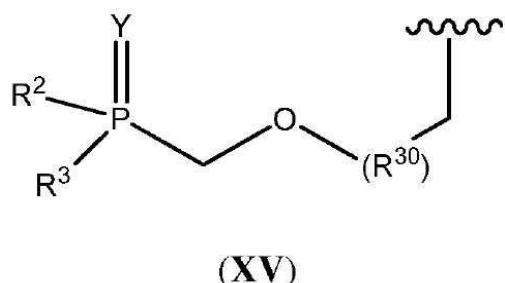
V는 개별적으로 S 또는 Se이고;

R², R³, Y 및 Z는 제1항 내지 제3항에서 정의한 바와 같다.

청구항 16

제1항에 있어서,

상기 Sugar는 화학식 (XV)의 포스포닐메톡시알킬(phosphonylmethoxyalkyl)인 것을 특징으로 하는 화합물.



상기 식에서

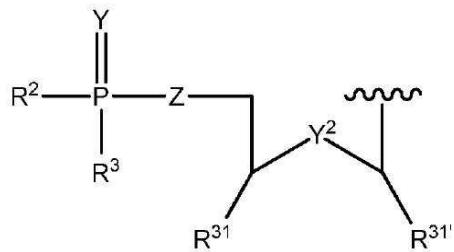
R², R³ 및 Y는 제1항 내지 제3항에서 정의한 바와 같고;

R³⁰은 C₁₋₂₀ 알킬, C₂₋₂₀ 알킬, C₂₋₂₀ 알케닐, C₂₋₂₀ 알키닐, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 알킬아릴이다.

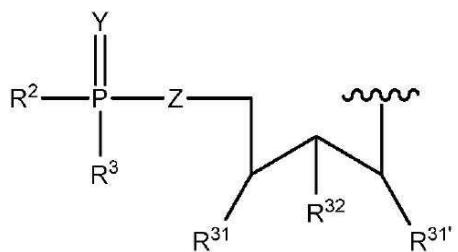
청구항 17

제1항에 있어서,

상기 Sugar는 화학식 (XVI) 또는 (XVII)인 것을 특징으로 하는 화합물.



(XVI)



(XVII)

상기 식에서

R^2 , R^3 , Z 및 Y 는 제1항 내지 제3항에서 정의한 바와 같고;

Y 는 O, S, Se 또는 NR이며;

R 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_2-C_6 알카닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 제1항에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

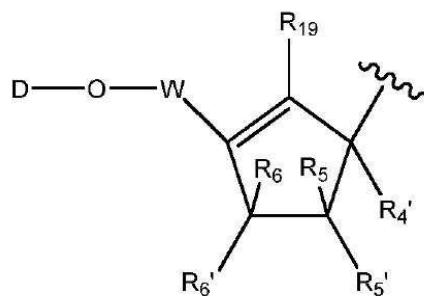
R^{31} , $R^{31'}$ 및 R^{32} 은 H, CH_3 또는 CH_2OR^{33} 이며;

R^{33} 은 H 또는 C_1-C_6 아실이다.

청구항 18

제1항에 있어서,

상기 Sugar는 화학식 (XVIII)의 변형 리보스인 것을 특징으로 하는 화합물.



(XVIII)

상기 식에서

D , W , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 및 $R^{6'}$ 은 제1항 내지 제3항에서 정의된 바와 같고;

R^{19} 은 H, F, Cl, Br, I, N_3 , $C(O)OH$, CN , $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(O)OR$ 또는 R° 이며;

여기서 R 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_2-C_6 알카닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 상기에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

있다.

청구항 19

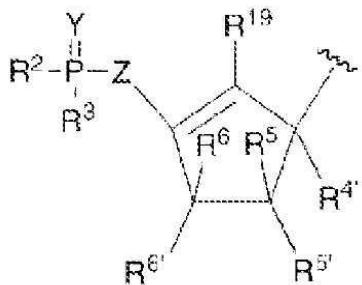
제1항에 있어서,

상기 $R^{6'}$ 은 $NHOH$, $NHNH_2$, N_3 , $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(O)OR$, R , OR , SR , SSR , NHR 및 NR_2 로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서,

상기 Sugar는 화학식 (XIX)의 변형 리보스인 것을 특징으로 하는 화합물.



(XIX)

상기 식에서

R^2 , R^3 및 Y 는 제1항 내지 제3항에서 정의된 바와 같고;

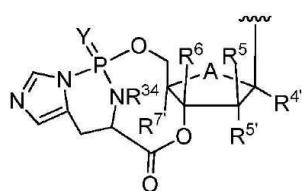
R^{19} 은 H , F , Cl , Br , I , N_3 , $C(O)OH$, CN , $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(O)OR$ 또는 R 이며;

여기서 R 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 상기에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

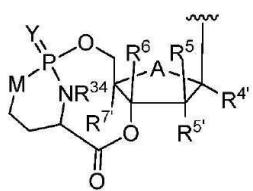
청구항 21

제1항에 있어서,

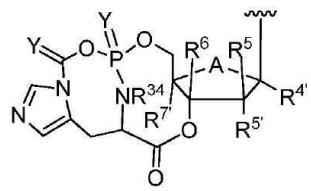
상기 Sugar는 화학식 (XX), (XXI) 또는 (XXII) 중 하나를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.



(XX)



(XXI)



(XXII)

상기 식에서

$R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6, Y, A$ 및 $R^{7'}$ 은 제1항 내지 제3항에서 정의된 바와 같고;

R^{34} 은 C_1-C_6 알킬이며;

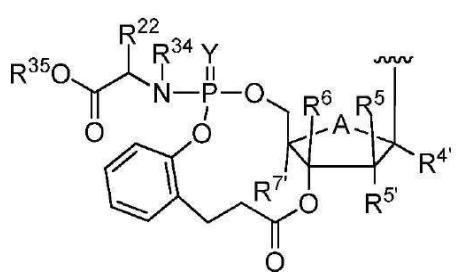
M 은 0, S 또는 NR이고;

여기서 R은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_2-C_6 알카닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 상기에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

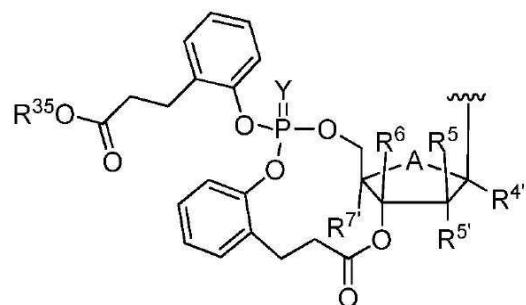
청구항 22

제1항에 있어서,

상기 Sugar는 화학식 (XXIII) 또는 (XXIV) 중 하나를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.



(XXIII)



(XXIV)

상기 식에서

$R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6, Y, A, R^{7'}, R^{34}$ 은 제1항 내지 제3항에서 정의된 바와 같고;

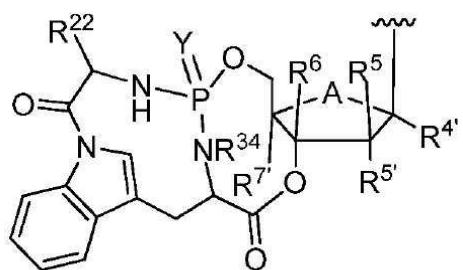
R^{35} 은 H, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이며;

R^{22} 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -인돌-3-일, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -օ미다졸-4-일, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH , 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이다.

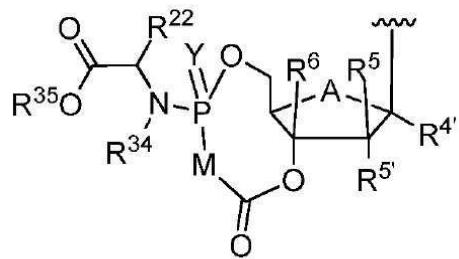
청구항 23

제1항에 있어서,

상기 Sugar는 화학식 (XXV) 또는 (XXVI) 중 하나를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.



(XXV)



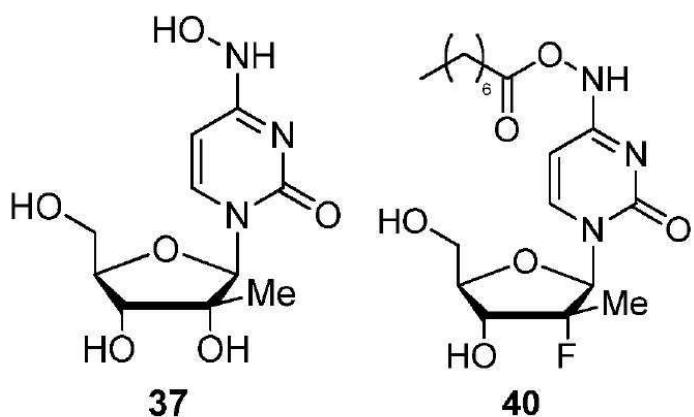
(XXVI)

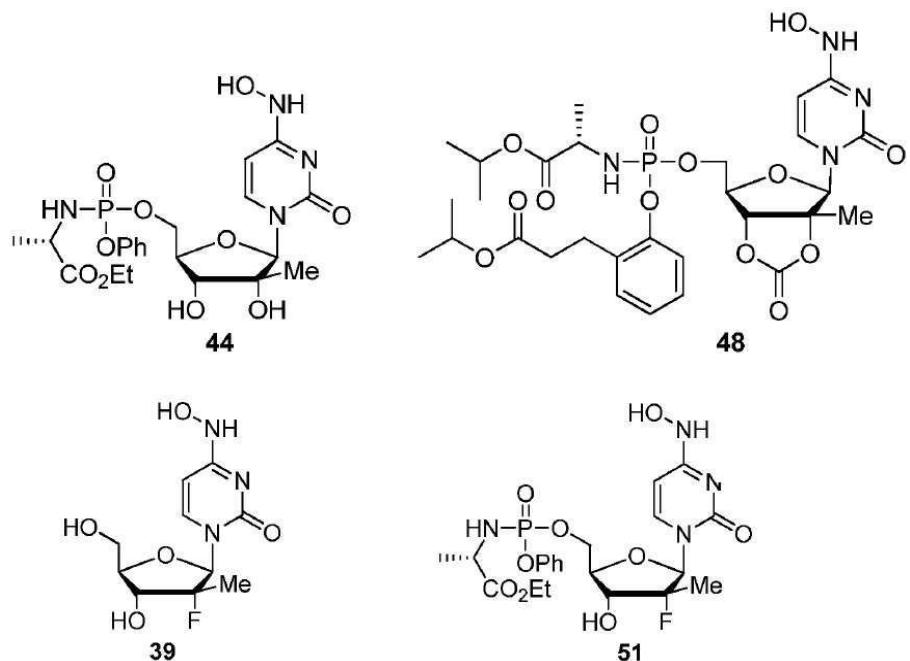
상기 식에서

$R^4, R^5, R^{5'}, R^6, Y, M, R^{7'}, R^{34}, R^{35}, R^{22}$ 는 제1항 내지 제3항에서 정의된 바와 같다.

청구항 24

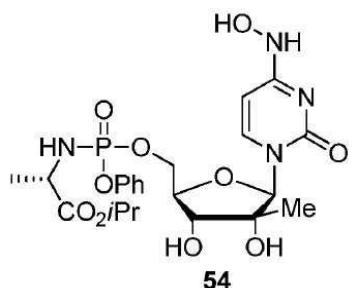
하기 화학식 중 하나의 화합물. 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.





청구항 25

하기 화학식의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.



청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 β -L- 또는 β -D-입체배치 형태 또는 라세믹 혼합물을 포함한 그 혼합물인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 인 부분(phosphorous portion)이 키랄 중심을 포함할 때, 상기 키랄 중심은 R_p - 또는 S_p -입체배치 또는 라세믹 혼합물일 수 있고, 이들의 라세믹 혼합물을 함유하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HIV-1 또는 HIV-2에 감염된 호스트를 치료하는 방법.

청구항 29

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 예방활성-유효량(prophylactically-effective)을 예방(prophylaxis)할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HIV-1 또는 HIV-2 감염을 예방하는 방법.

청구항 30

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 호스트의 HIV-1 또는 HIV-2의 감염에 대한 생물학적 활성을 감소시키는 방법.

청구항 31

제26항에 있어서,

상기 HIV-1 또는 HIV-2 감염은 TAM 돌연변이 및 M184V 돌연변이로 구성된 군에서 선택된 돌연변이를 포함하는 바이러스에 의한 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 다른 항-HIV 제제와 배합한 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 투여하는 것을 포함하는 HIV-1 또는 HIV-2에 감염된 호스트를 치료하는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서,

상기 HIV-1 또는 HIV-2 감염은 TAM 돌연변이 및 M184V 돌연변이로 구성된 군에서 선택된 돌연변이를 포함하는 바이러스에 의한 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 예방활성-유효량(prophylactically-effective)을 예방(prophylaxis)할 필요가 있는 환자에게 다른 항-HIV 제제와 배합한 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 투여하는 것을 포함하는 HIV-1 또는 HIV-2 감염을 예방하는 방법.

청구항 35

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HBV에 감염된 호스트를 치료하는 방법.

청구항 36

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 예방활성-유효량(prophylactically-effective)을 예방(prophylaxis)할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HBV 감염을 예방하는 방법.

청구항 37

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 호스트의 HBV의 감염에 대한 생물학적 활성을 감소시키는 방법.

청구항 38

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 다른 항-HBV 제제와 배합한 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 투여하는 것을 포함하는 HBV에 감염된 호스트를 치료하는 방법.

청구항 39

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 예방활성-유효량(prophylactically-effective)을 예방(prophylaxis)할 필요가 있는 환자에게 다른 항-HBV 제제와 배합한 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 투여하는 것을 포함하는 HBV 감염을 예방하는 방법.

청구항 40

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 노로바이러스(Norovirus) 또는 사포바이러스(Sapovirus)로 감염된 호스트를 치료하는 방법.

청구항 41

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 예방활성-유효량을 예방할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 노로바이러스 또는 사포바이러스 감염을 예방하는 방법.

청구항 42

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 호스트의 노로바이러스 또는 사포바이러스 감염의 생물학적 활성을 감소시키는 방법.

청구항 43

다른 항-노로바이러스 또는 항-사포바이러스 제제와 배합된 약학적으로 허용가능한 담체 내에서 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 노로바이러스 또는 사포바이러스로 감염된 호스트를 치료하는 방법.

청구항 44

다른 항-노로바이러스 또는 항-사포바이러스 제제와 배합된 약학적으로 허용가능한 담체에서 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 예방활성-유효량을 예방할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 노로바이러스 또는 사포바이러스 감염을 예방하는 방법.

청구항 45

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV, 황열(Yellow fever), 뎅기열(Dengue) 및 웨스트 나일 바이러스(West Nile virus)로 포함하는 플라비리다에(Flaviridae) 바이러스 패밀리에 감염된 호스트를 치료하는 방법.

청구항 46

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 예방활성-유효량을 예방할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV, 황열, 뎅기열 및 웨스트 나일 바이러스를 포함하는 플라비리다에 바이러스 패밀리 감염을 예방하는 방법.

청구항 47

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV, 황열, 뎅기열 및 웨스트 나일 바이러스를 포함하는 플라비리다에 바이러스 패밀리의 감염에 대한 생물학적 활성을 감소시키는 방법.

청구항 48

다른 항-노로바이러스 또는 항-사포바이러스 제제와 배합된 약학적으로 허용가능한 담체 내에서 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 HCV, 황열, 뎅기열 및 웨스트 나일 바이러스를 포함하는 플라비리다에 바이러스 패밀리에 감염된 호스트를 치료하는 방법.

청구항 49

다른 항-노로바이러스 또는 항-사포바이러스 제제와 배합된 약학적으로 허용가능한 담체 내에서 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 예방활성-유효량을 예방할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV, 황열, 뎅기열 및 웨스트 나일 바이러스를 포함하는 플라비리다에 바이러스 패밀리의 감염을 예방하는 방법.

청구항 50

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HSV-1 또는 HSV-2에 감염된 호스트를 치료하는 방법.

청구항 51

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 예방활성-유효량(prophylactically-effective)을 예방(prophylaxis)할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HSV-1 또는 HSV-2 감염을 예방하는 방법.

청구항 52

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 호스트의 HSV-1 또는 HSV-2의 감염에 대한 생물학적 활성을 감소시키는 방법.

청구항 53

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 다른 항-HSV-1 및 HSV-2 제제와 배합한 약학적으로 허용

가능한 담체와 함께 투여하는 것을 포함하는 HSV-1 또는 HSV-2에 감염된 호스트를 치료하는 방법.

청구항 54

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 예방활성-유효량(prophylactically-effective)을 예방(prophylaxis)할 필요가 있는 환자에게 다른 항-HSV-1 또는 항-HSV-2 제제와 배합한 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 투여하는 것을 포함하는 HSV-1 또는 HSV-2 감염을 예방하는 방법.

청구항 55

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암을 가진 호스트를 치료하는 방법.

청구항 56

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 다른 항암제와 배합한 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 투여하는 것을 포함하는 암을 가진 호스트를 치료하는 방법.

청구항 57

제28항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 생물계에서 4-NHOH, 4-NH₂ 및 4-OH 피리미딘 트리포스페이트의 혼합물 C 또는 D를 포함하는 화합물을 혼합물로 변환하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 58

HIV-1 또는 HIV-2로 감염된 호스트를 치료, HIV-1 또는 HIV-2 감염의 방지 또는 HIV-1 또는 HIV-2의 감염에 대한 생물학적 활성을 감소시키는 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 59

제59항에 있어서,

상기 약제는 다른 항-HIV 제제를 추가로 포함하는 용도.

청구항 60

HBV로 감염된 호스트를 치료, HBV 감염의 방지 또는 HBV 감염에 대한 생물학적 활성을 감소시키는 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 61

제60항에 있어서,

상기 약제는 다른 항-HIV 제제를 추가로 포함하는 용도.

청구항 62

플라비리다에, 노로바이러스 또는 사포바이러스로 감염된 호스트를 치료, 플라비리다에, 노로바이러스 또는 사포바이러스 감염의 방지, 또는 플라비리다에, 노로바이러스 또는 사포바이러스 감염에 대한 생물학적 활성을 감소시키는 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 63

제62항에 있어서,

상기 약제는 다른 항-플라비리다에, 노로바이러스 또는 사포바이러스 제제를 추가로 포함하는 용도.

청구항 64

HSV-1 또는 HSV-2로 감염된 호스트를 치료, HSV-1 또는 HSV-2 감염의 방지, 또는 HSV-1 또는 HSV-2 감염에 대한 생물학적 활성을 감소시키는 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 65

제64항에 있어서,

상기 약제는 다른 항-HSV-1 또는 항-HSV-2 제제를 추가로 포함하는 용도.

청구항 66

암을 치료하는 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 67

제67항에 있어서,

상기 약제는 다른 항암제 추가로 포함하는 용도.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 뉴클레오티드 유사체를 사용하여 바이러스 감염 예방 또는 치료용 화합물, 방법 및 조성물에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 N^4 -히드록시시티딘(N^4 -hydroxycytidine) 뉴클레오티드 유도체(derivative), 변형 모노포스페이트 프로드럭 유사체(analog) 및 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드럭, 또는 이의 기타 유도체, 및 암 또는 바이러스 감염, 및 특히 1) 인간면역결핍바이러스(HIV-1 및 HIV-2); C형 간염바이러스(HCV), 웨스트 나일 바이러스, 뎅기열바이러스 및 황열(Yellow fever)을 포함하는 플라비리다에(Flaviviridae) 패밀리 바이러스; 3) 노로바이러스 및 사포바이러스를 포함하는 칼리시비리다에(Caliciviridae) 감염; 4) HSV-1, HSV-2 및 5) 사이토메갈로바이러스(CMV), 6) B형 간염바이러스(HBV) 감염의 치료에서의 이의 용도를 기술하고 있다. 본 발명은, N^4 -히드록시시티딘(N^4 -hydroxycytidine) 뉴클레오티드 유도체(derivative)를 제조하고 그들을 치료에 적합한 뉴클레오티드 프로드럭으로 변환하는 방법 및 역전사효소(reverse transcriptase) 및 중합효소(polymerase)에 상응하는 뉴클레오티드 트리포스페이트를 약제학적으로 관련된 농도로 궁극적으로 전달하는 방법을 교시하고 있다.

배경기술

[0002]

뉴클레오시드 유사체들은 전체로서는 규제 역사(regulatory history)가 잘 확립되어 있으며, 현재 미국 식품의약국(US Food and Drug Administration, US FDA)에 의해 인간면역결핍 바이러스(HIV), B형 간염바이러스(HBV), 헤르페스 심플렉스 C 바이러스(HSV) 치료용으로 10개 이상이 승인을 받은 바 있다. 항바이러스 치료법을 개발하는 과제는 속주세포의 손상 없이 바이러스 복제를 억제하는 것이다.

[0003]

전 세계적으로 1억 8천 명이 C형 간염바이러스(HCV)에 감염되었다. 3-4백만 명의 사람이 매년 새롭게 감염되는 것으로 추정되고, 그 중 70%는 만성 간염으로 진행될 것이다. 선진국에서 HCV는 모든 간암 케이스의 50-76%, 전체 간 이식의 3분의 2의 원인이 되고 있다. 표준 치료[페길화된 인터페론 알파 플러스 리바비린(뉴클레오시드 유사체)]는 환자의 50-60%에서만 효과가 있고, 상당한 부작용과 관련이 있다. 2011년 5월에 승인된 2가지 HCV 프로테아제 억제제인 Incivek과 Victrelis가 치료기준(standard of care)에 미치는 영향은 아직 불투명하며, 이는 두 약물이 필요로 하는 반응-유도 치료법(response-guided therapy regimen)으로 초기 바이러스 반응을 48주에서 겨우 24주로 감염 환자에서의 IFN 치료기간을 단축시킬 수 있는 반면, IFN과 RBV를 함께 투여할 경우 HCV 유전자형 1에 대한 SVR(sustained virologic response)가 오직 70-80%에서만 나타났기 때문이다(Sheridan, C. *Nature Biotech.* 2011, 29, 553). 따라서 새로운 HCV 치료제가 긴급히 필요하다.

[0004]

HCV 게놈은 뉴클레오팝시드 및 지질막 안에 에워싸여 있는 (+)가닥 RNA로 구성되어 있고, 약 3천 아미노산(들)의 긴 폴리펩티드를 코딩하는 9.6kb 리보뉴클레오티드로 구성된다(Dymock et al. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 2000, 11, 79). 성숙 후 상기 폴리펩티드는 적어도 10개의 단백질로 절단된다. 이들 단백질 중 하나인 NS5B는 중합효소 활성을 보유하고, 단일 가닥 바이러스 RNA 게놈을 주형(template)으로 이중 가닥 RNA의 합성에 관여한다. HCV 복제를 선택적으로 억제하는 신규 항바이러스 전략의 발견은 HCV의 증식을 위한 편리한 세포 배양 모델의 결여에 의해 방해되어 왔다. 이 장애물은 먼저 1999년에 HCV 레플리콘 시스템의 확립(Bartenschlager, R., *Nat. Rev. Drug Discov.* 2002, 1, 911-916 및 Bartenschlager, R., *J. Hepatol.* 2005, 43, 210-216)과 2005년에 HCV의 강력(robust)한 세포배양 모델의 개발(Wakita, T., et al., *Nat. Med.* 2005, 11, 791-6 Zhong, J., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005, 102, 9294-9 Lindenbach, B. D., et al., *Science* 2005, 309, 623-6)로 극복하게 되었다.

[0005]

HCV 복제는 NS5B 단백질의 경쟁적 저해제로 NS5B 중합효소의 활성의 조작을 통해 방지할 수 있다. 대안적으로, 사슬-종결 뉴클레오시드 유사체는 또한 연장된 RNA 가닥에 혼입될 수 있다. 현재, HCV의 치료를 위한 가장 진보된 뉴클레오시드는 PSI-7977(GS-7977)로 현재 안전하고 효능 있는 제제(agent)로 임상시험 제3 단계(phase III clinical trials)에 있다(Sofia, M. J. Bao, D. Chang, W. Du, J. Nagarathnam, D. Rachakonda, S. Reddy, P. G. Ross, B. S. Wang, P. Zhang, H.R Bansal, S. Espiritu, C. Keilman, M. Lam, A. M. Micolochick Steuer, H. M. Niu, C. Otto, M. J. Furman, P. A. J. Med. Chem. 2010, 53, 7202). HCV NS5B의 뉴클레오시드 및 뉴클레오시드 프로드럭에 대한 리뷰는 다음을 참조한다: 1) Bobeck D R, Coats S J, Schinazi R F. Advances in nucleoside monophosphate prodrugs as antihepatitis C virus agents. *Antivir. Ther.* 2010, 15, 935-50 2) Ray A S, Hostetler K Y. Application of kinase bypass strategies to nucleoside antivirals. *Antiviral Res.* 2011, 92, 277-91 3) Sofia, M. J. Furman P. A. Symonds, W. T. Chapter 11 in Accounts in Drug Discovery: Case Studies in Medicinal Chemistry by RSC 4) Brown, N. A. Progress towards improving antiviral therapy for hepatitis C with hepatitis C virus polymerase inhibitors. Part I: Nucleoside analogues. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2009, 709-725 5) Beaulieu, P. L. Recent advances in the development of NSSB polymerase inhibitors for the treatment of hepatitis C virus infection. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2009, 19, 145-164 6) Koch, U. Narjes, F. Recent Progress in the Development of Inhibitors of the Hepatitis C Virus RNA-Dependent RNA Polymerase. *Curr. Top. Med. Chem.* 2007, 7, 1302-1329.)

[0006]

최근, 여러 특허 출원(WO 09/086,192, WO 12/040,124, WO 12/040,126, WO 12/040,127, US 12/070415, WO 08/082,601, WO 10/014,134, WO 11/017,389, WO 11/123,586, WO 10/135,569, WO 10/075,549, WO 10/075,554, WO 10/075,517, WO 09 152095, WO 08/121,634, WO 05/03147, WO 99/43691, WO 01/32153, WO 01160315, WO 01179246, WO 01/90121, WO 01/92282, WO 02/48165, WO 02/18404, WO 02/094289, WO 02/057287, WO 02/100415(A2), US 06/040,890, WO 02/057425, EP 1674104(A1), EP 1706405(A1), US 06/199,783, WO 02/32920, US 04/678,4166, WO 05/000864, WO 05/021568 포함)에는 항-HCV 제제(agent)로서의 뉴클레오시드 유

사체가 기재되어 있다.

[0007] HIV에서 약물 개발을 위한 주요 표적은 고유한 바이러스 중합효소인 역전사 효소(HIV-RT)이다. 상기 효소는 바이러스 복제주기 초기에 활성을 가지며, 지속적인 바이러스 복제에 필요한 프로세스인 바이러스 유전 정보를 RNA에서 DNA로 전환시킨다. 뉴클레오시드 역전사 효소 억제제(NRTI)는 천연 뉴클레오시드와 흡사하다. 트리포스페이트 형태에서, 각각의 NRTI는 천연에 존재하는 2'-데옥시뉴클레오시드-5'-트리포스페이트(2'-deoxynucleoside-5'-triphosphate; dNTP 포함)의 4가지 중 하나, 즉, dCTP, dTTP, dATP 또는 dGTP와 HIV-1 RT의 활성부위에 인접하게 결합(binding)과 DNA 사슬 신장에 대해 경쟁한다.

[0008] 역전사는 HIV-1 복제주기에 필수적인 이벤트이며, 항레트로바이러스 약물을 개발하는데 주요 표적이다(Parniak M A, Sluis-Cremer N. Inhibitors of HIV1 reverse transcriptase. *Adv. Pharmacol.* 2000, 49, 67109 Painter G R, Almond M R, Mao S, Liotta D C. Biochemical and mechanistic basis for the activity of nucleoside analogue inhibitors of HIV reverse transcriptase. *Curr. Top. Med. Chem.* 2004, 4, 1035-44 Sharma P L, Nurpeisov V, Hernandez-Santiago B, Beltran T, Schinazi R F. Nucleoside inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Curr. Top. Med. Chem.* 2004, 4 895-919 참조). HIV-1 RT를 억제하는 2가지 별개의 화합물이 발견되었다. 이는 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 RT 억제제(NRTI) 및 비뉴클레오시드 RT 억제제(NNRTI)이다.

[0009] NRTI는 리보오스 sugar의 3'-OH기가 결여된 2'-데옥시리보뉴클레오시드의 유사체이다. 이들은 HIV-1 감염을 치료하는데 처음으로 사용된 약물이었고, 이들은 거의 모든 항-레트로바이러스 요법의 필수 성분으로 남아있다

[0010] 1985년에 NRTI의 한 좋은 예인 합성 뉴클레오시드 3'-아지도-3'-데옥시티미딘(지도부딘, AZT)가 HIV의 복제를 억제하는 것이 보고되었다. 그 후, 2',3'-디데옥시이노신(디다노신, ddI), 2',3'-디데옥시시티딘(잘시타빈, ddC), 2',3'-디데옥시-2',3'-디데히드로티미딘(스타 부딘, d4T), (-)-2',3'-디데옥시-3'-티아시티딘(라미부딘, 3TC), (-)-2',3'-디데옥시-5-플루오로-3'-티아시티딘(эм트리시타빈, FTC), (1S,4R)-4-[2-아미노-6-(시클로프로필-아미노)-9H-푸린-9-일]-2-시클로펜텐-1-메탄올 숙시네이트(아바카비르, ABC), (R)-9-(2-포스포닐메톡시프로필)아데닌(PMPA, 태노포비르 디소프록실 푸마레이트)(TDF) 및 (-)-카보사이클리 2',3'-디데히드로-2',3'-디데옥시구아노신(카보버)과 그의 프로드럭인 아바카비르(abacavir)를 포함하나, 이에 한정되지 않는, 다른 여러 NRTI의 HIV에 대한 효능이 입증되었다. 세포 키나제에 의해 5'-트리포스페이트에 인산화한 다음, 이러한 NRTI는 바이러스 DNA의 성장 가닥에 통합되고, 이들은 3'-히드록실기가 결핍되어 있기 때문에 체인 종료를 일으키게 된다.

[0011] 일반적으로 항바이러스 활성을 나타내기 위해서는 NRTI는 숙주-세포 키나제에 의해 그들의 상응하는 트리포스페이트 형태(NRTI-TP)로 대사적으로(metabolically) 변환해야 한다. NRTI-TP는 DNA 합성의 체인 터미네이터로서 작용하여 HIV-1 RT의 DNA 합성을 억제한다(Goody R S, Muller B, Restle T. Factors contributing to the inhibition of HIV reverse transcriptase by chain terminating nucleotides in vitro and in vivo. *FEBS Lett.* 1991, 291, 1-5 참조). 비록 하나 또는 그 이상의 NRTI를 포함하는 복합 치료는 AIDS 관련 질병률(morbidity) 및 사망률(mortality)을 크게 감소시켰지만, 승인된 NRTI는 상당한 한계를 가질 수 있다. 이는 급성 및 만성 독성, 다른 항-레트로바이러스제와의 약물동태학적 상호작용 및 다른 NRTI에 교차 내성을 보이는 HIV-1의 약물 내성 변종의 선택을 포함한다.

[0012] 개인 내에서의 HIV-1 약물의 내성이 발생하는 것은 바이러스 집단의 유전적 변이 및 치료에 따른 내성 변종의 선택에 의한 것이다(Chen R, Quinones-Mateu ME, Mansky LM. Drug resistance, virus fitness and HIV1 mutagenesis. *Curr. Pharm. Des.* 2004, 10, 4065-70 참조). HIV의 유전적 변이는 복제하는 동안 염기서열을 교정하는 HIV-1 RT의 무능력에 기인한다. 이러한 가변성은 높은 비율의 HIV-1 복제, HIV-1 감염 도중에 프로바이러스 변이체의 축적 및 유전자 재조합에 의해 증가한다. 그 결과, 체내에서 무수한 별개의 유전자 변이체(쿼지 종이라함)가 초기 감염 후 몇 년 내에 개체 내에서 진화한다. 약제 내성의 발생은 약물 치료 중 지속되는 바이러스 복제, 특정 돌연변이(또는 돌연변이 세트) 획득의 용이성 및 약물 감수성(susceptibility)과 바이러스 피트니스(fitness)에 대한 약물 내성 돌연변이의 효과의 정도에 따라 다르다. 일반적으로, NRTI 치료는 RT에 돌연변이가 있는 바이러스를 선택한다. 선택된 NRTI 저항성 돌연변이(들)에 따라, 돌연변이 바이러스는 일부 또는 어떤 경우에는 모든 NRTI에 대해 일반적으로 감소된 감수성을 나타낸다. 임상 관점에서, 약물 내성인 HIV-1의 발생은 내성 바이러스에 대한 효능을 가지는 약물의 수를 감소시킴으로써 향후 치료의 선택권을 제한한다. 이것은 종종 강렬한 투약 일정을 포함하는 더 복잡한 약물 요법이 필요하고, 약물의 독성에 따른 심각한 부작용의 위험이 더 커진다. 이러한 요인들은 종종 약물 요법에 불완전한 엄수에 기여한다. 따라서, 우수한 활성 및 안전

성 프로파일 및 현재 사용 가능한 약물과 교차 내성이 제한되거나 없는 신규 NRTI의 개발이 HIV-1 감염의 효과적인 치료에 중요하다.

[0013] 약제 내성 HIV-1에 대한 활성을 가지는 뉴클레오시드 유사체의 개발은 이러한 종류의 화합물 대한 저항성에 관여하는 분자 메커니즘에 대한 자세한 이해가 필요하다. 따라서, 돌연변이의 간략한 개요와 NRTI에 대한 HIV-1 저항성의 분자 메커니즘을 제공한다. NRTI에 대한 HIV-1 저항성의 두 역학적으로 별개의 분자 메커니즘이 제시되었다(Sluis-Cremer N, Arion D, Parniak M A. Molecular mechanisms of HIV1 resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors(NRTIs). *Cell Mol. Life Sci.* 2000; 57, 1408-22 참조). 하나의 메커니즘은 바이러스 DNA 합성 동안 정상의 dNTP에 비해 NRTI-TP의 선택적 감소를 포함한다. 이 저항 메커니즘을 구별(discrimination)이라고 칭하고 있다. 두 번째 메커니즘은 미성숙한 상태로 종료된 DNA 사슬로부터 사슬-종료용 NRTI-MP(NRTI-monophosphate)의 선택적 제거를 포함한다(Arion D, Kaushik N, McCormick S, Borkow G, Parniak M A. Phenotypic mechanism of HIV1 resistance to 3'-azido-3'-deoxythymidine(AZT): increased polymerization processivity and enhanced sensitivity to pyrophosphate of the mutant viral reverse transcriptase. *Biochemistry*. 1998; 37, 15908-17 Meyer P R, Matsuura S E, Mian A M, So A G, Scott W A. A mechanism of AZT resistance: an increase in nucleotide-dependent primer unblocking by mutant HIV1 reverse transcriptase. *Mol. Cell.* 1999, 4, 35-43 참조). 이 메커니즘은 절제(excision)로 명명되었다.

[0014] 구별 메커니즘(discrimination mechanism)은 정상적인 dNTP 및 NRTI-TP를 구별하는 효소의 능력을 향상시키는 RT에서의 하나 또는 그 이상의 내성 돌연변이의 획득을 포함한다. 이와 관련하여, 저항성은 일반적으로 NRTI-TP 합체의 촉매 효율의 감소와 관련이 있다. NRTI-TP(및 dNTP)의 촉매 효율은 전 정상 상태(pre-steady-state) 키네티ك 분석으로 측정 가능한 2가지 동적 변수(kinetic parameters)인 (i) RT 중합효소 활성부위에 대한 뉴클레오티드의 친화도(K_d) 및 (ii) 뉴클레오티드 합체(흔입)의 최대 비율(k_{pol})에 의해 구동된다(Katti W M, Johnson K A, Jerva L F, Anderson K S. Mechanism and fidelity of HIV reverse transcriptase. *J. Biol. Chem.* 1992, 26: 25988-97 참조).

[0015] NRTI 저항성의 절제 메커니즘(excision mechanism)의 경우, 상기 돌연변이 HIV-1 RT는 천연 dNTP 기질과 NRTI-TP를 뉴클레오티드 합체 단계에서 구별하지 않는다(Kerr S G, Anderson K S. Pre-steady-state kinetic characterization of wild type and 3'-azido-3'-deoxythymidine(AZT) resistant HIV1 RT: implication of RNA directed DNA polymerization in the mechanism of AZT resistance. *Biochemistry*. 1997, 36, 14064-70 참조). 그 대신에, “절제(excision)” 돌연변이를 함유하는 RT는 ATP의 생리적 농도 존재하에서 NRTI-MP 종료된 프라이머를 차단해제(unblock)하는 기능을 증가시키는 것으로 나타났다(Arion D, Kaushik N, McCormick S, Borkow G, Parniak MA. Phenotypic mechanism of HIV1 resistance to 3'-azido-3'-deoxythymidine(AZT): increased polymerization processivity and enhanced sensitivity to pyrophosphate of the mutant viral reverse transcriptase. *Biochemistry*. 1998, 37, 15908-17 Meyer P R, Matsuura SE, Mian A M, So A G, Scott W A. A mechanism of AZT resistance: an increase in nucleotide dependent primer unblocking by mutant HIV1 reverse transcriptase. *Mol. Cell.* 1999, 4, 35-43 참조). 절제 메커니즘과 연관된 NRTI 저항 돌연변이는 터미딘 유사체 돌연변이(TAMS) 및 T69S 삽입 돌연변이를 포함한다.

[0016] 사람의 건강 문제를 심각히 일으키는 또 다른 바이러스는 B형 간염바이러스(HBV)이다. B형 간염바이러스는 담배 다음으로, 사람의 암을 일으키는 원인으로 알려져 있다. HBV가 암을 유발하는 기전은 알려져 있지 않다. 그것은 직접적으로 종양 발생을 유발하거나, 간염과 관련된 만성 염증, 경변 및 세포 재생을 통해 간접적으로 종양 발생을 유발할 수 있는 것으로 가정하고 있다.

[0017] 숙주가 간염을 일반적으로 의식하지 못하는 기간인 2-6개월의 잠복기 후에, HBV 간염은 급성 간염 및 간 손상으로 이어질 수 있어, 복부 통증, 황달 및 특정 효소의 상승된 혈중 농도의 결과로 나타난다. HBV는 간의 많은 부분이 파괴되는 종종 치명적인 형태인 질병의 진행 속도가 빠른 전격 간염(fulminant hepatitis)을 유발할 수 있다.

[0018] 환자는 일반적으로 HBV 간염의 급성 단계에서 회복할 수 있다. 그러나 몇몇 환자에서는, 만성 바이러스는 장기 간 또는 무기한 복제를 계속하여 만성 간염을 일으킨다. 만성 간염은 만성 지속성 간염으로 이어질 수 있다. 지속성 만성 B형 간염바이러스에 감염된 환자는 개발도상국에서 가장 일반적이다. 1991년 중반에 아시아에서만 HBV의 만성 보균자는 약 2.25억 명의 만성 보균자(carrier)가 있었고, 전세계적으로, 약 3억 명의 보균자가 있었다. 현재(2012년 7월) WHO에 따르면 전세계적으로 약 20억 명의 사람들이 B형 간염바이러스에 감염되었고, 2.4억 명 이상이 만성(장기간) 간염이 있는 것으로 추정하고 있다. 약 60만 명의 사람이 급성 또는 만성 간염에

따른 결과로 매년 사망한다. 만성 간염은 피로, 간경화 및 주요 간암(primary liver cancer)인 HCC(hepatocellular carcinoma)를 유발할 수 있다.

[0019] 산업화된 국가에서 HBV 감염의 고위험군은 HBV 보균자들 또는 그들의 혈액 샘플과 접촉하는 사람들을 포함한다. B형 간염바이러스의 역학(epidemiology)은 HIV/AIDS의 그것과 매우 유사하여 HIV 또는 AIDS로부터 고통 받는 환자에서 HBV 감염은 흔하다. 그러나, B형 간염바이러스는 HIV보다 전염성이 높다.

[0020] 3TC(라미부딘, lamivudine), 인터페론 알파-2b, 페그인터페론 알파-2a, 헬세라(아데포비어 디피복실, adefovir dipivoxil), 바라크루드(엔테카비어, entecavir), 및 Tyzeka(텔비부딘, Telbivudine)는 현재 B형 간염바이러스 치료용으로 FDA 승인된 약물이다. 그러나, 상기 약물의 일부는 심각한 부작용, 및 이러한 약물로 치료된(treated) 환자에서 바이러스 내성이 급격히 발생한다.

[0021] 노로바이러스는 외피가 없는 양성 가닥 RNA 과(family)인 칼리시비리다에(Caliciviridae)에 있는 4개의 바이러스 속(genus) 중 하나이다. 칼리시비리다에(Caliciviridae)의 다른 3종(species)은 라고바이러스(Lagovirus), 베시바이러스(Vesivirus) 및 사포바이러스(sapovirus)이다. 사포바이러스는 인간을 숙주로 이용하는 노로바이러스 이외의 속(genus)의 유일한 구성원이다. 노로바이러스 게놈은 3 ORFs(open reading frames)를 가지는 약 7.56kb이다. 첫 번째 ORF는 모두 바이러스의 복제에 필요한 헬리케이즈, 프로테아제, 및 RDRP(RNA directed RNA polymerase)를 포함하는 비구조 단백질을 코딩한다. 나머지 2 ORFs는 켈시드단백질을 코딩한다(Jiang, X. (1993) *Virology* 195(1):51-61). 노로바이러스의 수많은 종(strains)은 5가지 유전자형으로 분류되며, I, IV 및 V는 인간을 감염시키고(Zheng, D. P., et al. (2006) *Virology* 346(2):312-323), 매년 미국에서 식품 매개 질병의 40%에 상응하는 약 2300만 명의 위장염을 유발하는 것으로 CDC에 의해 추정된 바 있다(Mead P. S. (1999) *Emerg. Infect. Dis.* 5(5):607-625).

[0022] 일반적인 증상은 구토, 설사, 장 경련이다. 구토는 어린이에게서 가장 흔한 증상인 반면, 감염된 성인에서는 설사가 더 일반적이다. 탈수는 주요한 관심사이다. 이 바이러스에 의한 생명의 손실은 미국에서 매년 약 300 명이며, 이러한 사망은 대개 면역 체계가 약한 환자들 중에서 일어나다(Centers for Disease Control and Prevention. "Norwalk-like viruses:" public health consequences and outbreak management. MMWR 200150 (No. RR9):3). 노출에 따른 전체 감염에 이르는 잠복기는 일반적으로 24-48시간이며, 무증상을 나타내는 감염자가 약 30%이다. 증상은 24-46시간 일반적으로 지속된다(Adler, J. L. and Zickl, R., J. (1969) *Infect. Dis.* 119:668-673). 바이러스 쇄딩(viral shedding)은 감염 이후 최대 2주 동안 지속될 수 있으나, 상기 바이러스가 감염성이 있는지는 명확하지 않다.

[0023] 노로바이러스는 오염된 음식이나 물, 사람 간의 접촉, 구토의 에어로졸 또는 대변 샘플을 통한 분변-구강 경로를 통해 주로 전달된다. 대변 샘플에서의 바이러스 역가는 일백만-일천만 입자/mL에 이를 수 있고, 입자는 0°C (32°F)-60°C (140°F)의 온도에서 안정하다(Duizer, E. et al., (2004) *Appl. Environ. Microbiol.* 70(8):4538-4543). 상기 바이러스는 매우 감염성이 높으며, 다양한 소스에 의하면 감염은 적개는 10-100 바이러스 입자의 접종을 필요로 할 수 있다(Centers for Disease Control and Prevention. "Norwalk-like viruses:" public health consequences and outbreak management. MMR 200150(No. RR9):3-6). 이는 학교, 요양원, 유람선, 병원 또는 사람들이 모이는 다른 장소에서 전염병을 일으킬 수 있다.

[0024] 노로바이러스는 노르워크-유사 바이러스의 이름에서 명명되었고, 이름은 1968년 오하이오 노르워크에 위치한 학교에서 발생한 것으로부터 유래하였다. 노르워크 질병에 원인이 되는 바이러스 입자는 1972년에 3조의 사람 지원자들을 통한 직장 스와브(swab) 여과액의 패시지(passage)한 것을 면역 전자 현미경으로 발견할 수 있었다(Kapikian, A. Z. et al. (1972) *J. Virol.* 10:1075-1081). 다음 몇 년 동안, 바이러스는 전자 현미경 이미지로 인해 작은 원형 구조를 가지는 바이러스, 칼리시비리다에(caliciviridae)의 과(family)의 구성원이기 때문에 칼리시바이러스(calicivirus), 및/또는 아마도 가장 일반적으로 본래 분리된 스트레인(strain)에 따라 노르워크-유사 바이러스라고 명명하였다. 상기 바이러스의 일반적인 이름은 겨울 구토 바이러스, 위장독감, 식중독, 및 바이러스성 위장염을 포함한다. 감염의 결과는 일반적으로 생명을 위협하지는 않지만, 설비의 사용에 따른 비용 손실 및 생산성의 손실은 크고, 결과적으로, 인간에서의 노로바이러스 감염의 치료를 위한 치료법이 매우 필요할 것이다.

[0025] 노로바이러스 감염에 대한 승인된 의약품 치료는 현재 없고 (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/gastro/norovirusqa.htm>), 이는 아마 적어도 부분적으로 세포 배양 시스템의 부재에 의한 것이다. 최근 레플리콘 시스템이 오리지널 노워크 G-I 스트레인에 대해 개발되었다(Chang, K. O., et al. (2006) *Virology* 353:463-473). 노로바이러스의 레플리콘 및 C형 간염바이러스의 레플리콘은 레

플리콘의 복제가 이루어지기 위해서는 작동 가능한 바이러스 헬리케이즈, 프로테아제 및 종합효소를 필요로 한다. 가장 최근에는 노로바이러스 유전자형 I 및 II 접종물(inoculums)을 이용한 체외 세포 배양 감염성 분석이 보고된 바 있다(Straub, T. M. et al. (2007) *Emerg. Infect. Dis.* 13(3):396-403). 이 분석은 마이크로캐리어 비즈 상에서의 소장 상피세포를 활용하여 회전-벽 생물반응기에서 수행되는 것으로, 적어도 처음에는 이 시스템으로 화합물의 의미 있는 개수를 스크리닝하기 어려운 것처럼 보였다. 결국, 감염성 분석은 진입(entry) 억제제의 스크리닝에 유용할 수 있다. 리고사이트 제약(Ligocyte Pharmaceuticals, Inc. (<http://www.ligocyte.com/>)과 같은 다른 그룹에서는 노로바이러스에 대한 백신 개발에 집중하여 노력하고 있으나, 이러한 노력은 아직 성공하지 못했고, 진화적으로 유리한 낮은 정확도(fidelity)를 가지는 복제효소(replicase)의 바이러스 시스템의 경우 어려울 것으로 입증될 것이다.

[0026] 증식 질환은 생명을 위협하는 주요 질병 중 하나이고, 수십 년간 집중적으로 조사되었다. 암은 현재 미국에서 두 번째로 높은 사망의 원인이고, 50만 명 이상이 증식성 질환으로 매년 사망한다. 종양은 세포 성장의 조절되지 않은 무질서한 증식이다. 종양은 침습 및 전이 속성이 있는 경우, 악성, 또는 암이다. 침습(invasiveness)이란 종양이 주변조직에 침입하는 경향(성향)을 가지며, 조직이 경계를 정하는 기저판(basal laminas)를 파괴하여 종종 신체 순환시스템에 진입하는 것을 의미한다. 전이(metastasis)란 종양이 신체 다른 부위로 이동하고, 초기 나타난 부위로부터 멀리 떨어져 확산영역(area of proliferation)을 구축하는 것을 의미한다.

[0027] 암은 분자 수준에서 완전히 이해되지 않았다. 이는 바에 의하면, 특정 바이러스, 특정 화학 물질 또는 방사선과 같은 발암물질(carcinogen)에 세포를 노출시키면, DNA의 변화에 따라 "억제" 유전자("suppressive" gene)를 비활성화시키거나 "종양" 유전자("oncogene")를 활성화시킨다. 억제 유전자는 성장 조절 유전자로, 돌연변이시 더 이상 세포 성장을 조절할 수 없다. 종양 유전자는 초기에 정상 유전자(prooncogene이라 함)로, 돌연변이 또는 발현상 변형으로 형질전환 유전자(transforming gene)가 된 것이다. 형질전환 유전자의 산물은 부적절한 세포 성장을 일으킨다. 20개 이상의 정상 세포의 유전자는 유전적 변화에 의해 종양 유전자가 될 수 있다. 형질전환된 세포는 정상세포와는 세포형태, 세포 대 세포 상호작용, 막 내용물(content), 세포골격 구조, 단백질 분비, 유전자 발현 및 생존률을 포함하는 여러 가지 면에서 다르다(형질전환된 세포는 무한히 성장할 수 있음).

[0028] 신체의 모든 다양한 세포 유형은 양성 또는 악성 종양세포로 형질전환될 수 있다. 가장 빈번한 종양 부위는 폐, 다음으로 대장, 유방, 전립선, 방광, 혀장 및 난소이다. 주된 다른 유형의 암은 백혈병, 뇌암이 포함된 중추신경계(Central nervous system) 암, 흑색종, 림프종, 적백혈병(erythroleukemia), 자궁암, 및 두경부암을 포함한다.

[0029] 암은 현재 주로 수술, 방사선, 화학요법의 한가지 또는 3가지 방법의 조합으로 치료를 한다. 수술은 환부 조직의 벌크(bulk) 제거를 수반한다. 수술은 유방, 결장, 피부와 같은 예에서 보듯이 특정 부위에 위치한 종양 제거에 때때로 효과적이지만, 척추와 같은, 또는 백혈병과 같은 파종성 종양의 조건에서의 치료에는 사용할 수 없다.

[0030] 화학요법은 세포 복제 또는 세포 대사의 과열을 포함한다. 이는 백혈병뿐만 아니라, 유방, 폐, 및 고환암의 치료에 가장 자주 사용된다. 현재 암의 치료에 사용되는 화학요법제의 5가지 주요 클래스가 있으며, 이는 천연 제품 및 그 유도체; 안사사이클린(anthacyclines); 알킬화제; 항증식제(antiproliferatives; 항대사물질이라고도 함), 및 호르몬제이다. 화학요법제는 종종 항종양제라고 한다.

[0031] 5-플루오로우라실과 같은 몇몇 합성 뉴클레오시드는 항암 활성을 나타내는 것으로 확인되었다. 5-플루오로우라실은, 예를 들어 암종, 육종, 피부암, 소화기관의 암, 및 유방암을 포함하는 악성 종양의 치료에 임상적으로 사용되고 있다, 그러나 5-플루오로우라실은 구역질, 탈모, 설사, 구내염, 백혈구성 혈소판 감소증, 식욕 부진, 색소 침착 및 부종과 같은 심각한 이상 반응을 유발한다.

[0032] 백신의 유용성에도 불구하고(Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2004, 41, 391-427), 황열 바이러스(Yellow fever virus, YFV)는 매년 약 3만 명의 사망을 일으키는 인간의 심각한 건강 문제가 되고 있다. YFV는 인간의 가장 치명적인 바이러스 감염 중 하나이다(Expert Rev. Vaccines 2005, 4, 553-574.). 감염된 사람들의 약 15%는 심각한 질병으로 진행될 것이고, 이들은 20-50%의 사망률을 가진다. YFV의 특이적인 치료를 위한 승인된 치료법은 없다. 치료법은 증상완화(sympathetic-rest), 수분섭취(fluid), 및 이부프로펜, 나프록센, 아세트아미노펜 또는 파라세타몰(paracetamol)은 발열의 증상 및 통증을 완화시킨다. 아스피린은 피해야 한다. 비록 상기 바이러스는 아프리카 및 남미의 풍토병이지만 이 지역 밖에서 YFV의 발생 잠재성(가능성)이 있으며, 그러한 이입된 경우가 보고된 바 있다(J. Travel Med. 2005, 12(Suppl. 1), S3-S11).

[0033]

웨스트 나일 바이러스(WNV)는 플라비비리데 과 유래이며, 주로 모기 매개 질병이다. 이는 1937년 우간다의 웨스트 나일 지역에서 처음 발견되었다. 질병통제예방센터(CDC)의 보고에 따르면, WNV는 아프리카, 중동, 유럽, 오세아니아, 서중앙 아시아, 및 북미에서 나타났다. 북미에서의 이의 첫 출현은 뉴욕 수도권에서 1999년에 시작되었다. 이는 일반적으로 여름부터 시작해서 가을까지 지속되는 북미에서의 계절성 풍토병으로, 환경보건에 위협을 가한다. 이의 자연주기는 조류-모기-조류 및 포유류이다. 모기는, 특히 홍모기(*Culex pipiens*) 종의 경우, 감염된 새의 섭취(feed)시 감염된다. 그 다음, 감염된 모기가 다른 새 또는 인간을 포함하는 포유동물을 물었을 때 WNV를 전파한다. 사람과 말에서는 치명적인 뇌염이 WNV 감염의 가장 심각한 정후이다. WNV는 일부 감염된 조류에서 사망의 원인이 될 수 있다. WNV 감염을 치료하는 특별한 방법은 없다. 경미한 증상이 있는 경우, 비록 건강한 사람들도 몇 주 동안 병치례함에도 불구하고, 사람들은 자체적으로 지나가는 발열 및 통증과 같은 증상을 경험한다. 더 심한 경우에는, 사람들은 지지 치료(supportive treatment)를 받을 수 있는 병원에 보통 갈 필요가 있다.

[0034]

뎅기열 감염 또한 플라비비리데 과에서 유래하며, 싱가폴에서는 가장 주요한 절지동물 매개 감염이다(*Epidemiol News Bull* 2006, 32, 62-6). 전 세계적으로 약 5천-1억 명의 뎅기열(dengue fever, DF)과 함께 수십 만 명의 뎅기 출혈열(dengue hemorrhagic fever, DHF)이 매년 발생하고 있으며, 평균 치사율이 5%이다. 많은 환자들은 거의 없거나 아예 잔여 질병 없이 뎅기열 감염으로부터 회복한다. 뎅기열 감염은 일반적으로 무증상이지만, 특유의 뎅기열, 뎅기 출혈열 또는 뎅기 쇼크증후군을 보일 수 있다. 외래 환자에게도 충분한 수분을 유지하는 필요성이 매우 중요하다. 뎅기 감염은 정맥 유체 대체 요법(intravenous fluid replacement therapy)으로 효과적으로 관리될 수 있고, 만일 조기 진단을 하면, 치사율이 1% 미만으로 유지될 수 있다. 통증과 열병을 관리하기 위해, 뎅기 감염이 의심되는 환자는 아세트아미노펜 제제를 부여 받아야 한다. 아스피린과 비스테로이드 항-염증 약물은 일부 뎅기열 감염과 관련된 출혈 경향을 악화시킬 수 있다. 그러나, 전술한 바와 같이, 뎅기열 감염의 일부 정후는 간 기능 부전(*Dig Dis Sci* 2005, 50, 1146-7), 뇌질환(encephalopathy)(*J Trop Med Public Health* 1987, 18, 398-406), 및 길랑-바래 증후군(Guillain-Barré syndrome)(*Intern Med* 2006, 45, 563-4)을 포함할 수 있다.

[0035]

후천성 면역 결핍 증후군, AIDS-관련 질환, HCV, 노로바이러스, 사포바이러스, HSV-1, HSV-2, 뎅기바이러스, 황열, 암, 및 HBV는 전 세계적으로 위급한 수준에 도달하였고, 영향 받은 환자에게 심각하고, 때로는 비극적 영향을 미치는 사실에 비추어, 숙주에 독성이 낮은 약제로 이들 질환을 치료하기 위한 새로운 효과적 약학 제제를 제공해야 하는 강한 필요성이 남아있다.

[0036]

특히 약제 내성 암 또는 돌연변이 바이러스를 치료하기 위해 새로운 항바이러스제 또는 화학요법제, 이들 제제를 포함하는 조성물, 및 이들 제제를 사용하는 치료법을 제공하는 것이 유리할 것이다. 본 발명은 이러한 제제, 조성물 및 방법을 제공한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0037]

본 발명의 목적은 뉴클레오티드 유사체를 사용하여 바이러스 감염 예방 또는 치료용 화합물, 방법 및 조성물을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

[0038]

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 화학식(I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 프로드를 제공한다:



(I)

[0039]

[0040] X^1 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, COR^1 , 또는 $COOR^1$ 이고; X^2 는 수소, COR^1 , 또는 $COOR^1$ 이며, 여기서 각각의 R^1 은 독립적으로 $CH_2-O(CO)-X^5$; $CH_2-O(CO)O-X^5$ 이고, C_{1-20} 알킬, 지방알코올로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이며, 여기서 치환기는 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이고, X^5 는 독립적으로 C_{1-20} 알킬, 지방알코올로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, 알콕시, C_{3-10} 사이클로알킬, 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이며, 각각의 X^3 및 X^4 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 알킬아릴, 할로겐, NH_2 , OH , SH , CN , 또는 NO_2 이다.

[0041]

본 발명은 또한, 상기 화합물의 유효량을 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HIV-1 또는 HIV-2에 감염된 호스트를 치료하는 방법을 제공한다.

[0042]

본 발명은 또한, 상기 화합물의 유효량을 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HBV에 감염된 호스트를 치료하는 방법을 제공한다.

[0043]

본 발명은 또한, 다른 항-노로바이러스 또는 항-사포바이러스 제제와 배합된 약학적으로 허용가능한 담체에서 상기 화합물의 예방활성-유효량을 예방할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 노로바이러스 또는 사포바이러스 감염을 예방하는 방법을 제공한다.

[0044]

본 발명은 또한, 상기 화합물의 유효량을 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암을 가진 호스트를 치료하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0045]

본원에 기재된 화합물은 HIV-1, HIV-2, HCV, 노로바이러스, 사포바이러스, 헤르피스바이러스(HSV-1, HSV-2), 뎅기바이러스, 황열, 사이토메갈로바이러스(CMV), 암 및/또는 HBV의 억제제이다. 따라서, 이들 화합물은 또한 HIV-1, HIV-2, HCV, 노로바이러스, 사포바이러스, HSV-1, HSV-2, 뎅기바이러스, 황열, 암, 및/또는 HBV에 감염되거나 공감염(co-infected)된 환자를 치료하는데 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046]

본 발명은 암 또는 숙주에서의 HIV-1, HIV-2, HCV, 노로바이러스, 사포바이러스, HSV-1, HSV-2, 뎅기바이러스, 황열, 사이토메갈로바이러스(CMV), 또는 HBV 감염을 치료 또는 예방하는 화합물, 방법 및 조성물을 제공한다.

본 방법은 감염의 치료 또는 예방, 암 또는 HIV-1, HIV-2, HCV, 노로바이러스, 사포바이러스, HSV-1, HSV-2, 템기바이러스, 황열, 사이토메갈로바이러스(CMV), 또는 HBV 감염의 생물학적 활성을 줄이기 위한 충분한 양으로 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물의 치료 또는 예방적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함한다. 상기 약학조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 조합하여, 암을 가지거나 HIV-1, HIV-2, HCV, 노로바이러스, 사포바이러스, HSV-1, HSV-2, 템기바이러스, 황열, 사이토메갈로바이러스(CMV), 또는 HBV에 감염된 숙주(host)의 치료를 위한 본원에 기재된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함한다. 제형은 적어도 하나 더 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 본 발명은 상기 화합물의 제조 공정을 포함한다.

[0047]

C형 간염바이러스 레플리콘(replicon)과 마찬가지로, 노로바이러스 레플리콘은 레플리콘의 복제가 이루어지기 위해서는 작동 가능한 바이러스 헬리케이즈, 프로테아제 및 중합효소를 필요로 한다. 노로바이러스 헬리케이즈, 프로테아제, 및/또는 중합효소의 작동이 억제되는 것을 레플리콘의 복제 억제로 입증하여, 스크리닝할 화합물의 활성을 검증하는 HT 어세이(high throughput assay)에 레플리콘을 이용할 수 있다.

[0048]

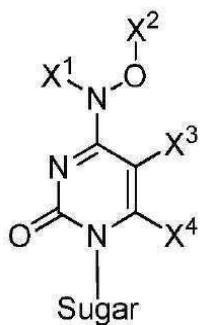
본원에 기재된 화합물은 β -D 및 β -L- N^4 -히드록시시티딘 뉴클레오시드 유도체 및 변형 모노포스페이트, 포스포네이트 프로드럭을 포함한다. 일 실시예에서, 활성 화합물은 화학식(I)인 것을 특징으로 한다.

[0049]

또한, 본원에 기재된 화합물은 HIV-1, HIV-2, HCV, 노로바이러스, 사포바이러스, 헤르피스바이러스(HSV-1, HSV-2), 템기바이러스, 황열, 사이토메갈로바이러스(CMV), 암 및/또는 HBV의 억제제이다. 따라서, 이들 화합물은 또한 HIV-1, HIV-2, HCV, 노로바이러스, 사포바이러스, HSV-1, HSV-2, 템기바이러스, 황열, 암, 및/또는 HBV에 감염되거나 공감염(co-infected)된 환자를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0050]

일 실시예에서는, 상기 화합물은 화학식(I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 프로드럭이다.



(I)

[0051]

i) X^1 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알카닐, COR^1 , 또는 $COOR^1$ 이고;

[0053]

ii) X^2 는 수소, COR^1 , 또는 $COOR^1$ 이며,

[0054]

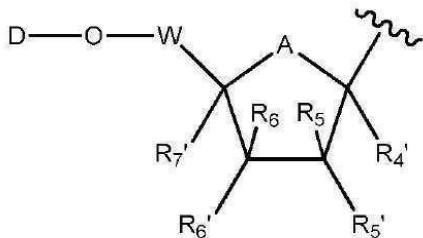
여기서 각각의 R^1 은 독립적으로 $CH_2-O(CO)-X^5$; $CH_2-O(CO)O-X^5$ 이고, C_{1-20} 알킬, 지방알코올로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이며, 여기서 치환기는 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이고,

[0055]

X^5 는 독립적으로 C_{1-20} 알킬, 지방알코올로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, 알콕시, C_{3-10} 사이클로알킬, 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이며,

[0056] iii) 각각의 X^3 및 X^4 는 독립적으로 H , C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 알킬아릴, 할로겐(F , Cl , Br , I), NH_2 , OH , SH , CN , 또는 NO_2 임.

[0057] 일 실시예에서, 상기 Sugar는 리보스 또는 화학식 (II)의 변형 리보스인 것을 특징으로 하는 화합물이다:



(II)

[0058]

[0059] 여기서

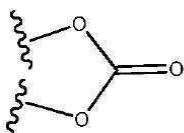
[0060] D는 H , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, 디포스페이트 에스테르 또는 트리포스페이트 에스테르이고;

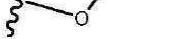
[0061] R^1 는 상기에 정의된 바와 같으며,

[0062] W는 Cl_2 또는 Cl_2Cl_2 이고, 여기서 L은 H , C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐은 각각 임의로 하나 또는 그 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고,

[0063] A는 O , S , CH_2 , CHF , CF_2 , $C=CH_2$, $C=CHF$, 또는 $C=CF_2$ 이며,

[0064] $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{6'}$, 및 $R^{7'}$ 는 H , F , Cl , Br , I , OH , SH , NH_2 , $NHOH$, $NHNH_2$, N_3 , $C(O)OH$, CN , CH_2OH , $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(O)OR$, R , OR , SR , SSR , NHR 및 NR_2 으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고,



[0065] $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 는 함께 환 을 형성할 수 있다.

[0066] 일 실시예에서, Sugar는 화학식(II)인 것을 특징으로 할 수 있으며, 여기서 A는 O 또는 CH_2 , D는 H 또는 아실, W는 CH_2 , $R^{4'}$ 및 $R^{7'}$ 이 H 이면 $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{6'}$ 는 H , 할로겐, OH , SH , OCH_3 , SCH_3 , NH_2 , $NHCH_3$, CH_3 , $CH=CH_2$, CN , CH_2NH_2 , CH_2OH 또는 $COOH$ 일 수 없다.

[0067] 다른 실시예에서, $R6'$ 은 $NHOH$, $NHNH_2$, N_3 , $C(O)NH_2$, $C(O)OR$, R , OR , SR , SSR , NHR 및 NR_2 으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다;

[0068] 일 실시예에서, sugar가 화학식(II)인 화학식(I)은 A가 O 또는 S 이면, $R^{7'}$ 은 OH , SH , NH_2 , $NHOH$, $NHNH_2$, OR , SR , SSR , NHR , 또는 NR_2 일 수 없다.

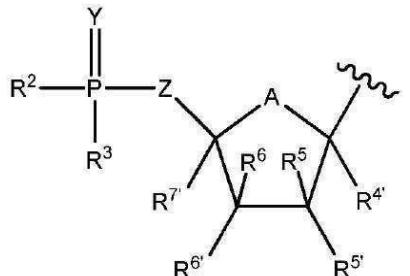
[0069] 다른 실시예에서, $R^{7'}$ 은 H , F , Cl , Br , I , N_3 , $C(O)OH$, CN , CH_2OH , $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(O)OR$, 및 R로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며;

[0070] R는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 사이클로알킬, (C_3-C_6 사이클로알킬) 아릴, 알킬

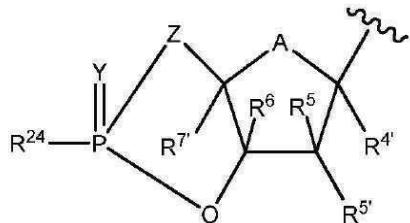
아릴, 또는 아릴알킬이고, 여기서 상기 작용기들은 상기에 정의된 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물로, 대표적 치환기는 예를 들면, 히드록시알킬, 아미노알킬, 및 알콕시알킬을 포함한다.

[0071]

다른 실시예에서, Sugar는 리보스 또는 화학식 (III) 또는 (IV)의 변형 리보스인 것을 특징으로 하는 화합물:



(III)



(IV)

[0072]

여기서

[0073]

 Y 는 O 또는 S이고;

[0074]

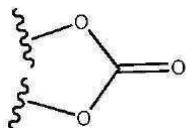
Z 는 Cl_2 , Cl_2Cl_2 , Cl_2OCl_2 , Cl_2SCl_2 , Cl_2O , OCl_2 및 Cl_2NHCl_2 이며, 여기서 L 은 H, F, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐은 각각 임의로 하나 또는 그 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고;

[0075]

 A 는 O, S, CH_2 , CHF , CF_2 , $C=CH_2$, $C=CHF$, 또는 $C=CF_2$ 이며;

[0076]

$R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 H, F, Cl, Br, I, OH, SH, NH_2 , $NHOH$, $NHNH_2$, N_3 , $C(O)OH$, CN, CH_2OH , $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(O)OR$, R, OR, SR, SSR, NHR 및 NR_2 으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;



[0077]

 $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 는 함께 환을 형성할 수 있다.

[0078]

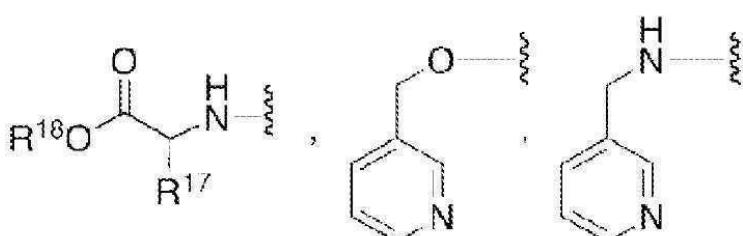
일 실시예에서, sugar가 화학식 (III) 또는 (IV)인 것을 특징으로 할 수 있고, A 는 O 또는 S일 때, $R^{7'}$ 은 OH, SH, NH_2 , $NHOH$, $NHNH_2$, OR, SR, SSR, NHR, 또는 NR_2 일 수 없다.

[0079]

다른 실시예에서, $R^{7'}$ 은 H, F, Cl, Br, I, N_3 , $C(O)OH$, CN, CH_2OH , $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(O)OR$, 및 R로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다.

[0080]

R는 독립적으로 C_{1-C_6} 알킬, C_{2-C_6} 알케닐, 및 C_{2-C_6} 알키닐, C_{3-C_6} 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이고, 여기서 상기 작용기들은 상기의 정의된 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있다.



[0081]

R^{24} 는 OR^{15} , 및 지방알코올로 구성된 군

에서 선택되며,

[0083] R^{15} 는 H, Li, Na, K, 페닐 및 피리디닐로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐은 $(CH_2)_{0-6}CO_2R^{16}$ 및 $(CH_2)_{0-6}CON(R^{16})_2$ 으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 하나 내지 세 개의 치환기로 임의로 치환되고;

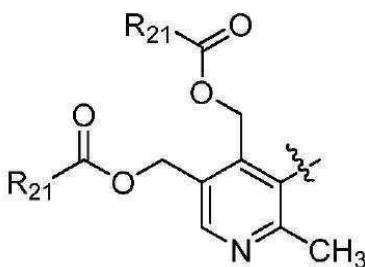
[0084] R^{17} 는 천연 L-아미노산, C_{1-6} 알킬, $(C_{1-6}$ 알킬), C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 작용기들은 상기의 정의된 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0085] R^{18} 은 H, C_{1-20} 알킬, 지방알코올(예를 들면, 오레일 알코올, 옥타코사놀, 트리아콘탄올, 리놀레일 알코올, 및 기타 같은 종류의 것)로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 예를 들어 페닐, 헵테로아릴, 예를 들어 페르디닐, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 사이클로알킬이다.

[0086] 대표적인 R^2 및 R^3 는

[0087] (a) OR^8

[0088] 여기서 R^8 은 H, Li, Na, K, C_{1-20} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 아릴, 또는 헵테로아릴이고, 이에 한정되는 것은 아니나, 페닐 또는 나프틸을 포함하는, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, $(CH_2)_{0-6}CO_2R^{9a}$, 할로겐, C_{1-6} 할로알킬, $-N(R^{9a})_2$, C_{1-6} 아실아미노, $-NHSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2N(R^{9a})_2$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, COR^{9b} , 니



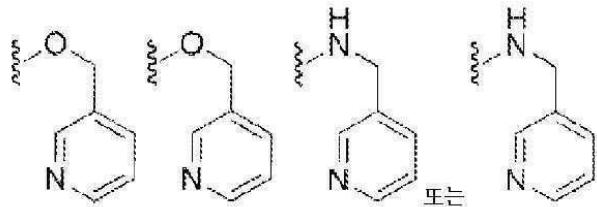
트로, 시아노 및

[0089] 로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 하나 내지 세 개의 치환기로 임의로 치환됨;

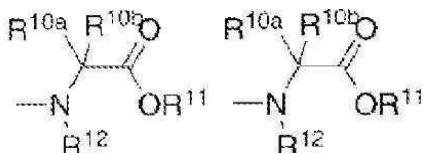
[0090] 여기서 R^{21} 은 하기에 정의된 바와 같고;

[0091] R^{9a} 는 독립적으로 H, C_{1-20} 알킬, 지방알코올로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이고,

[0092] R^{9b} 는 $-OR^{9a}$ 또는 $-N(R^{9a})_2$ 임;



(b)



(c)

여기서 R^{10a} 및 R^{10b} 는

(i) 독립적으로 H, C_{1-10} 알킬, $-(CH_2)_nNR^{9a}_2$, C_{1-6} 히드록시알킬, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2S(O)_pMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $(1H\text{-인돌-3-일})\text{메틸}$, $(1H\text{-이미다졸-4-일})\text{메틸}$, $-(CH_2)_mCOR^{9b}$, 아릴 및 아릴- C_{1-3} 알킬로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 상기 아릴기는 히드록시, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐, 니트로 및 시아노로 구성된 군에서 선택된 작용기로 임의로 치환되고;

(ii) R^{10a} 는 H이고, R^{10b} 및 R^{12} 는 모두 인접하는 N 및 C 원자를 포함하는 환을 형성하기 위하여 $(CH_2)_{2-4}$ 이며;

(iii) R^{10a} 및 R^{10b} 는 모두 환을 형성하기 위한 $(CH_2)_n$ 이고;

(iv) R^{10a} 및 R^{10b} 는 둘다 C_{1-6} 알킬이며; 또는

(v) R^{10a} 는 H이고, R^{10b} 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , $CH_2\text{-인돌-3-일}$, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, $CH_2\text{-이미다졸-4-일}$, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'\text{-OH})\text{-Ph})$, CH_2SH , 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이고;

[0101] p는 0 내지 2이며;

[0102] r는 1 내지 6이고;

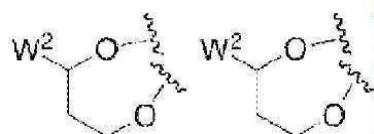
[0103] n은 4 또는 5이며;

[0104] m은 0 내지 3이고;

[0105] R^{11} 은 H, C_{1-10} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 예를 들어 페닐, 헵테로아릴, 예를 들어 페르디닐, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이며;

[0106] R^{12} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬, 또는 R^{10a} , R^{10b} 및 R^{12} 는 모두 인접하는 N 및 C 원자를 포함하는 환을 형성하기 위하여 $(CH_2)_{2-4}$ 임;

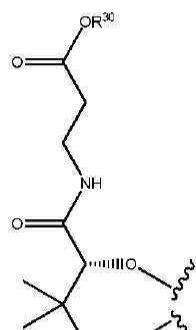
[0107] (d) 0가 결합된 지질(인지질 포함), N 또는 O가 결합된 웨티드, O가 결합된 콜레스테롤, 또는 O가 결합된 피토스테롤(phytosterol);

[0108] (e) R^2 및 R^3 은 환

을 형성하기 위하여 함께 올 수 있으며, 여기서 W^2 는 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, C_{1-6} 알킬, CF_3 , C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, OR^{9c} , CO_2R^{9a} , COR^{9a} , 할로겐, C_{1-6} 할로알킬, $-N(R^{9a})_2$, C_{1-6} 아실아미노, $CO_2N(R^{9a})_2$, SR^{9a} , $-NHSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2N(R^{9a})_2$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, COR^{9b} , 및 시아노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 상기 모노사이클릭 헤�테로아릴 및 치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴은 하기 전제하에 N, O 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

[0109] a) 2개의 헤테로원자가 있을 때, 하나가 O이면, 나머지 하나는 O 또는 S일 수 없고;

[0110] b) 2개의 헤테로원자가 있을 때, 하나가 S이면, 나머지 하나는 O 또는 S일 수 없으며;

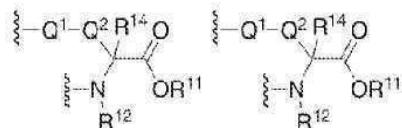
[0111] R^{9a} 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;[0112] R^{9b} 는 $-OR^{9a}$ 또는 $-N(R^{9a})_2$ 이며;[0113] R^{9c} 는 H 또는 C_{1-6} 알킬임;[0114] (f) R^2 및 R^3 은 환

을 형성하기 위하여 함께 올 수 있으며, 여기서 R^{30} 은 H, C_{1-20} 알킬, C_{1-20} 알케닐, 지방알코올로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헤�테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이고,



[0115] (g)

여기서 R^{13} 은 H, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 예를 들어 페닐, 헤테로아릴, 예를 들어 피르디닐, 치환된 아릴 및 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬임;

[0117] (h) R^2 및 R^3 은 환

을 형성하기 위하여 함께 올 수 있으며,

[0118] 여기서 R^{14} 는

[0119] (i) 독립적으로 H, C_{1-10} 알킬, $-(CH_2)_rNR_2^{9a}$, C_{1-6} 히드록시알킬, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2S(O)_pMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, ($1H$ -인돌-3-일)메틸, ($1H$ -이미다졸-4-일)메틸, $-(CH_2)_mCOR^{9b}$, 아릴, 아릴- C_{1-3} 알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴기는 히드록시, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐, 니트로 및 시아노로 구성된 군에서 선택된 작용기로 임의로 치환되고;

[0120] (ii) R^{14} 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -인돌-3-일, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -이미다졸-4-일, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH , 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이고;

[0121] p는 0 내지 2이며;

[0122] r는 1 내지 6이고;

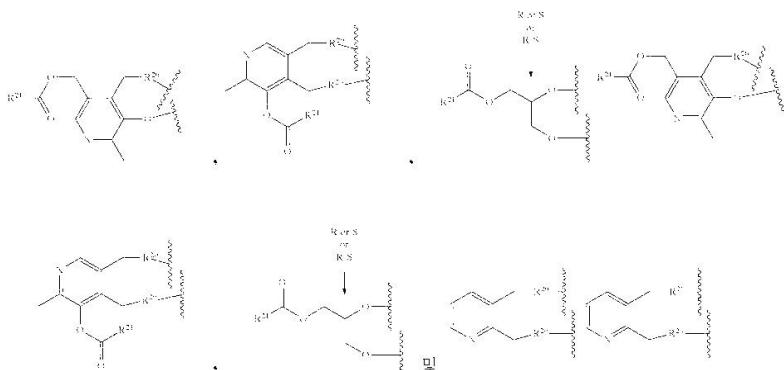
[0123] m은 0 내지 3이며;

[0124] Q¹은 NR^{9a} , 0 또는 S이고

[0125] Q²는 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 아릴 및 아릴- C_{1-3} 알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬이고, 상기 아릴 및 헤테로아릴 작용기는 히드록시, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 플루오로 및 클로로로 구성된 군에서 임의로 치환되며;

[0126] R¹¹은 H, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 예를 들어 페닐, 헤테로아릴, 예를 들어 피르디닐, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이고;

[0127] R¹²은 H 또는 C_{1-3} 알킬, 또는 R^{14b} 및 R¹²는 모두 인접하는 N 및 C 원자를 포함하는 환을 형성하기 위하여 $(CH_2)_{2-4}$ 임;

[0128] (i) R^2 및 R^3 은

[0129]로 구성된 군에서 선택된 환을 형

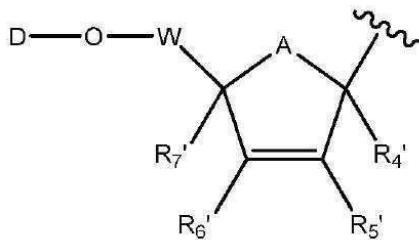
성하기 위하여 함께 올 수 있으며,

[0130] 여기서 R^{20} 은 O 또는 NH이고,

[0131] R^{21} 은 H, C_{1-20} 알킬, C_{1-20} 알케닐, 지방산으로부터 유래한 탄소 사슬, 및 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이고;

[0132] (j) R^3 가 OH , O^-K^+ , O^-Li^+ 또는 O^-Na^+ 일 때, R^2 는 모노포스페이트 에스테르 또는 디포스페이트 에스테르이다.

[0133] 또 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 리보스 또는 화학식 (V)의 변형 리보스인 것을 특징으로 한다:



(V)

[0134]

상기 식에서

[0136] D는 H, $C(0)R^1$, $C(0)OR^1$, 디포스페이트 에스테르 또는 트리포스페이트 에스테르이고;

[0137] R^1 은 독립적으로 C_{1-20} 알킬, 지방산으로부터 유래한 탄소 사슬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이며;

[0138] W는 Cl_2 또는 Cl_2Cl_2 이고, 여기서 L은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐이며, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐 각각은 하나 또는 그 이상의 헵테로원자를 임의로 포함할 수 있고;

[0139] A, R^2 , R^3 , Y, Z, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$ 및 $R^{7'}$ 은 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같으며;

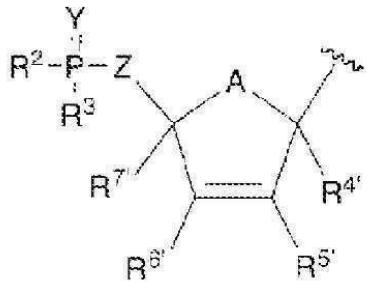
[0140] 여기서 화학식 (I)의 sugar는 화학식 (V)인 것을 특징으로 하며, A가 O 또는 S일 때, $R^{7'}$ 은 OH , SH , NH_2 , $NHOH$, $NHNH_2$, OR , SR , SSR , NHR , 또는 NR_2 일 수 없다.

[0141] 다른 실시예에서, 상기 $R^{7'}$ 은 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, N_3 , $C(0)OH$, CN, CH_2OH , $C(0)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(0)OR$ 및 R로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 R은 독립적으로 C_{1-C_6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-C_6} 알키닐, C_{3-C_6} 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물로, 예를 들면, 히드록시알킬, 아미노알킬, 및 알콕시알킬이다.

[0142] 일 실시예에서, 상기 sugar는 화학식 (V)인 것을 특징으로 하며, A는 O 또는 CH_2 , D는 H 또는 아실, W는 CH_2 , $R^{4'}$ 및 $R^{7'}$ 은 H일 때, $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$ 은 H, 할로겐, OH, SH, OCH_3 , SCH_3 , NH_2 , $NHCH_3$, CH_3 , $CH=CH_2$, CN, CH_2NH_2 , CH_2OH , 또는 COOH일 수 없는 것을 특징으로 한다.

[0143] 다른 실시예에서, 상기 R^5 및 $R^{6'}$ 는 독립적으로 NHOH, NHNH₂, N₃, C(O)NH₂, C(S)NH₂, C(O)OR, R, OR, SR, SSR, NHR 및 NR₂로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물이다;

[0144] 또 다른 실시예에서, Sugar는 화학식 (VI)의 변형 리보스인 것을 특징으로 한다.



(VI)

[0145]

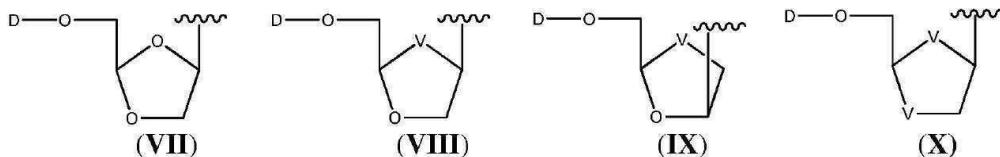
[0146] 상기 식에서

[0147] A, R², R³, Y, Z, R^{4'}, R^{5'}, R^{6'} 및 R^{7'}은 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같고;

[0148] 여기서 상기 sugar는 화학식 (VI)인 것을 특징으로 하며, A가 O 또는 S일 때, R^{7'}은 OH, SH, NH₂, NHOH, NHNH₂, OR, SR, SSR, NHR 또는 NR₂일 수 있으며,

[0149] 여기서 R은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₂-₆ 알케닐, C₂-C₆ 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고 예를 들면, 히드록시알킬, 아미노알킬, 및 알콕시알킬이다.

[0150] 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (VII), (VIII), (IX) 및 (X)의 디옥소란(dioxolane), 옥사티오란(oxathiolane), 또는 디티오란(dithiolane)인 것을 특징으로 하는 화합물이다:



[0151]

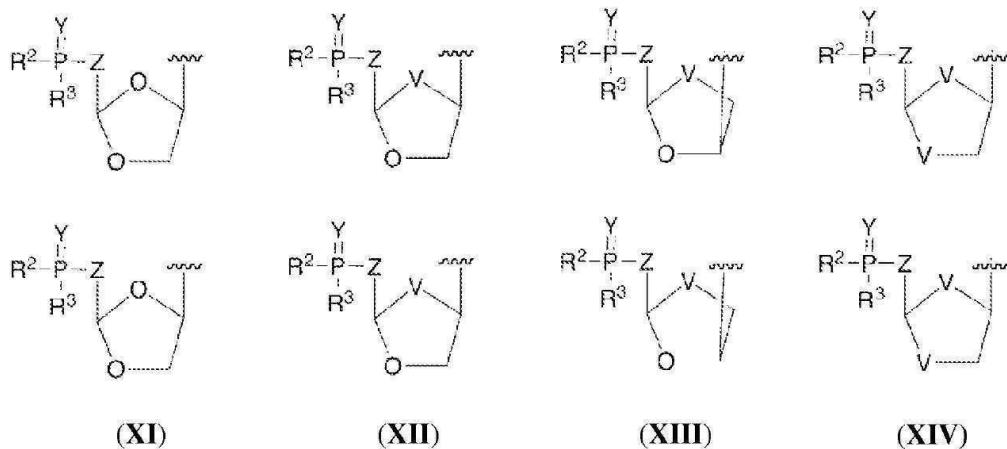
[0152] 상기 식에서

[0153] D는 C(O)OR¹, 디포스페이트 에스테르 또는 트리포스페이트 스테르이고;

[0154] V는 개별적으로 S 또는 Se이고;

[0155] R¹은 독립적으로 C₁-₂₀ 알킬, 지방산으로부터 유래한 탄소 사슬 또는 C₁-₆ 알킬로 치환된 C₁-₂₀ 알킬, C₁-₆ 알콕시, 디(C₁-₆ 알킬)-아미노, 플루오로, C₃-₁₀ 사이클로알킬, C₃-₁₀ 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 치환기는 C₁-₅ 알킬 또는 C₁-₆ 알킬로 치환된 C₁-₅ 알킬, C₁-₆ 알콕시, 디(C₁-₆ 알킬)-아미노, 플루오로, C₃-₁₀ 사이클로알킬 또는 C₃-₁₀ 사이클로알킬 알킬이다;

[0156] 또 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (XI), (XII), (XIII) 및 (XIV)의 디옥소란(dioxolane), 옥사티오란(oxathiolane), 또는 디티오란(dithiolane)인 것을 특징으로 하는 화합물이다.

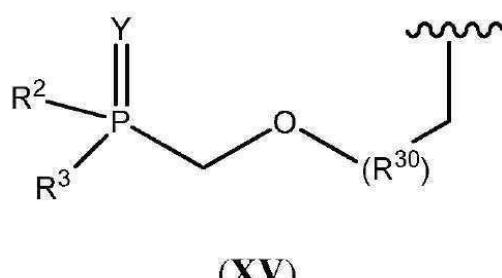


[0157]

상기 식에서

R^2 , R^3 , Y 및 Z는 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의한 바와 같다.

또 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (XV)의 포스포닐메톡시알킬(phosphonylmethoxyalkyl)인 것을 특징으로 한다.



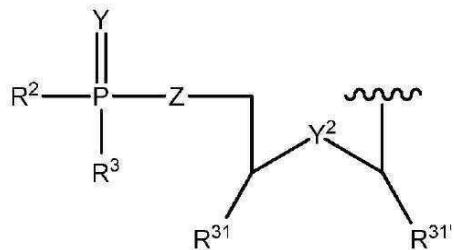
[0162]

상기 식에서

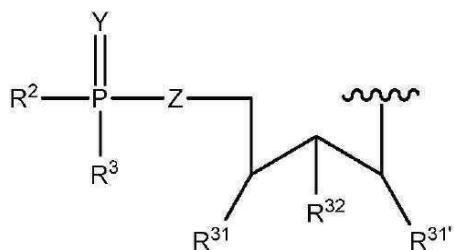
R^2 , R^3 및 Y 는 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의한 바와 같고;

R^{30} 은 C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알킬(C_1-C_6 를 포함하나, 이에 한정되지 않음), 알케닐(C_2-C_6 를 포함하나, 이에 한정되지 않음), 및 C_{2-20} 알키닐, C_{3-10} (C_2-C_6 를 포함하나, 이에 한정되지 않음) 사이클로알킬(C_3-C_8 를 포함하나, 이에 한정되지 않음), 아릴(C_6-C_{10} 를 포함하나, 이에 한정되지 않음), 헤테로아릴(C_6-C_{10} 를 포함하나, 이에 한정되지 않음), 알릴알킬 및 알킬아릴이다.

[0166] 또 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (XVI) 또는 (XVII)인 것을 특징으로 한다.



(XVI)



(XVII)

[0167] 상기 식에서

[0169] R^2 , R^3 , Z 및 Y 는 상기에 정의한 바와 같고;

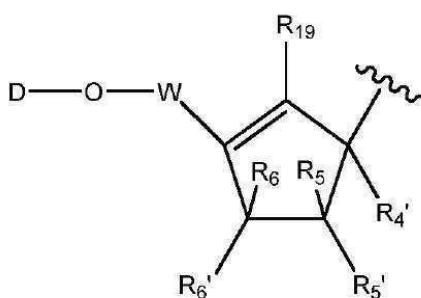
[0170] Y^2 는 O, S, Se 또는 NR이며;

[0171] R은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 상기에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고, 예를 들면, 히드록시알킬, 아미노알킬, 및 알콕시알킬이다;

[0172] R^{31} , $R^{31'}$ 및 R^{32} 은 H, CH_3 또는 CH_2OR^{33} 이며;

[0173] R^{33} 은 H 또는 C_1-C_6 아실이다.

[0174] 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (XVIII)의 변형 리보스인 것을 특징으로 한다.



(XVIII)

[0175] 상기 식에서

[0177] D, W, $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 및 $R^{6'}$ 은 상기에서 정의된 바와 같고;

[0178] R^{19} 은 H, F, Cl, Br, I, N_3 , $C(O)OH$, CN, $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(O)OR$ 또는 R이며;

[0179] 여기서 R은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 상기에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고, 예를 들면, 히드록시알킬, 아미노알킬, 및 알콕시알킬이다;

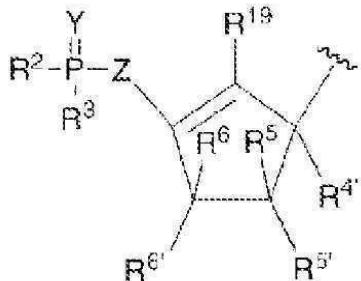
[0180] 일 실시예에서, 상기 sugar는 화학식 (XVII)인 것을 특징으로 하며, D는 H 또는 아실, W는 CH_2 , $R^{4'}$ 및 $R^{19'}$ 은 H

일 때, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ 은 H, 할로겐, OH, SH, OCH_3 , SCH_3 , NH_2 , $NHCH_3$, CH_3 , $CH=CH_2$, CN, CH_2NH_2 , CH_2OH , 또는

COOH일 수 없는 것을 특징으로 한다.

[0181] 다른 실시예에서, 상기 $R^{6'}$ 은 NHOH, NHNH₂, N₃, C(O)NH₂, C(S)NH₂, C(O)OR, R, OR, SR, SSR, NHR 및 NR₂로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[0182] 또 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (XIX)의 변형 리보스인 것을 특징으로 한다.



(XIX)

[0183] 상기 식에서

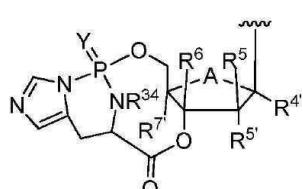
[0185] R^2 , R^3 및 Y는 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같고;

[0186] $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 및 $R^{6'}$ 은 상기에서 정의된 바와 같고;

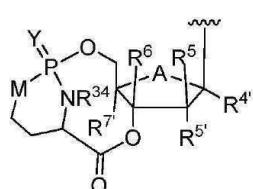
[0187] R^{19} 은 H, F, Cl, Br, I, N₃, C(O)OH, CN, C(O)NH₂, C(S)NH₂, C(O)OR 또는 R이며;

[0188] 여기서 R은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₂-₆ 알케닐, C₂-C₆ 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고, 예를 들면, 히드록시알킬, 아미노알킬, 및 알콕시알킬이다.

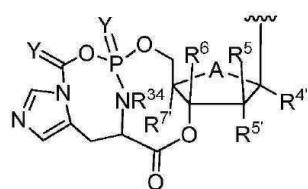
[0189] 또 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (XX), (XXI) 또는 (XXII) 중 하나를 가지는 것을 특징으로 한다.



(XX)



(XXI)



(XXII)

[0190]

상기 식에서

[0192] $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , Y, A 및 $R^{7'}$ 은 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같고;

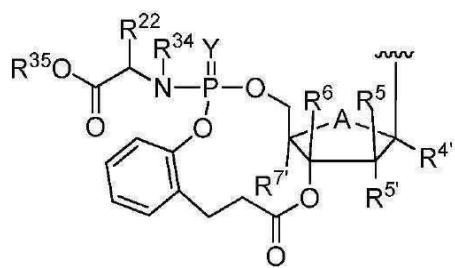
[0193] R^{34} 은 C₁-C₆ 알킬이며;

[0194] M은 O, S 또는 NR이고;

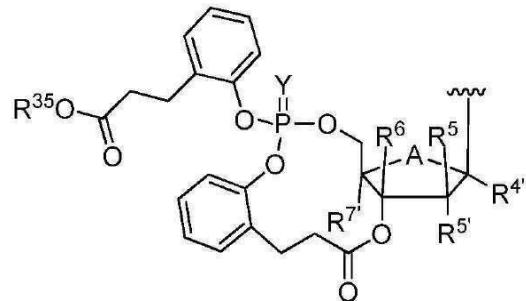
[0195] 여기서 R은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₂-₆ 알케닐, C₂-C₆ 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고, 예를 들면, 히드록시알킬, 아미노알킬, 및 알콕시알킬이다.

[0196]

다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (XXIII) 또는 (XXIV) 중 하나를 가지는 것을 특징으로 한다:



(XXIII)



(XXIV)

[0197]

상기 식에서

[0198]

$R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6, Y, A, R^{7'}, R^{34}$ 는 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같고;

[0200]

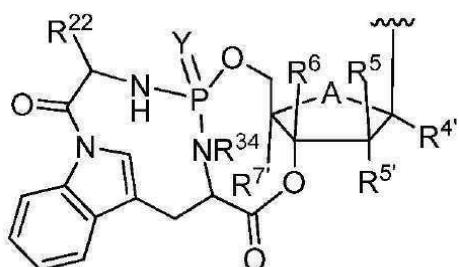
R^{35} 은 H, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 예를 들어 페닐, 헵테로아릴, 예를 들어 페르디닐, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이며;

[0201]

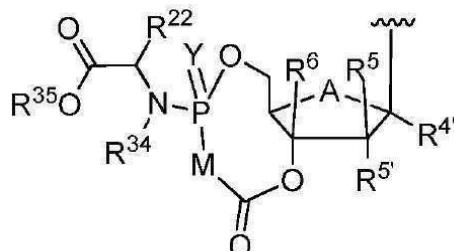
R^{22} 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -인돌-3-일, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -이미다졸-4-일, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH , 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이다.

[0202]

또 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (XXV) 또는 (XXVI) 중 하나를 가지는 것을 특징으로 한다:



(XXV)



(XXVI)

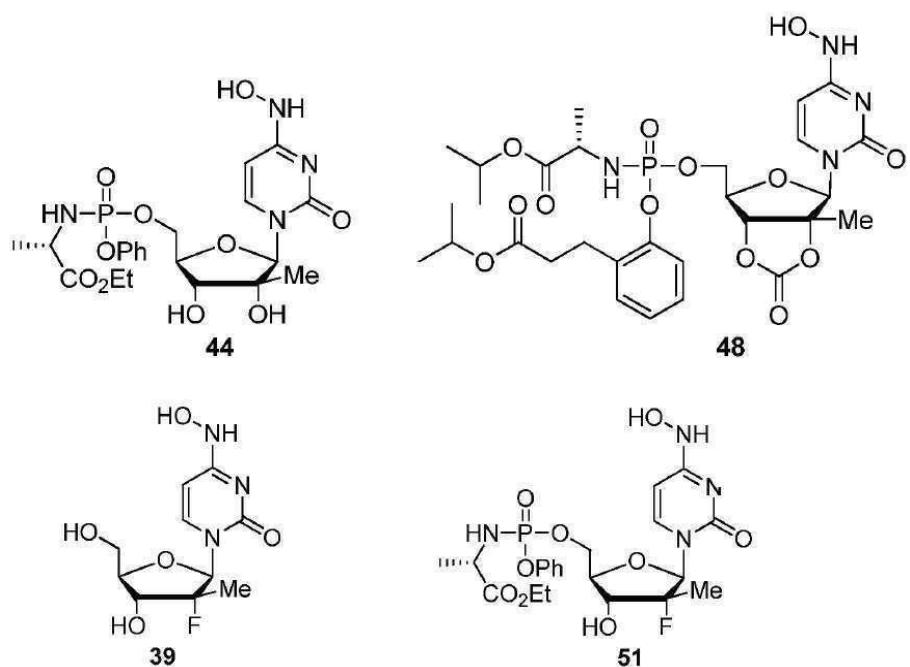
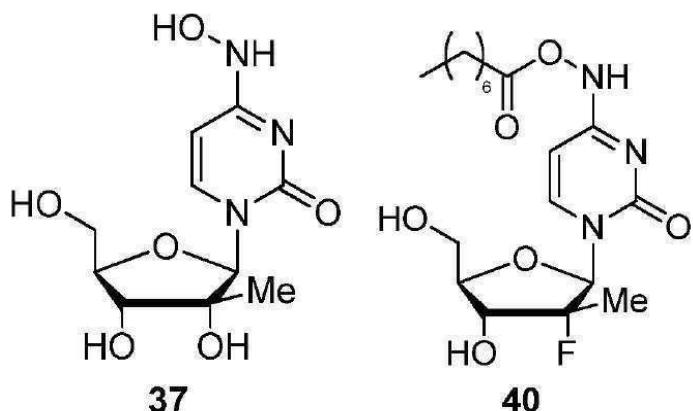
[0203]

상기 식에서

[0204]

$R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6, Y, M, R^{7'}, R^{34}, R^{35}, R^{22}$ 는 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같다;

다른 실시예에서, 하기 화학식 중 하나의 화합물, 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염이다.



다른 식시예에서 R^5 또는 $R^{5'}$ 중 절어도 하나가 F, Cl 또는 Me인 경우 특징으로 하다

다른 실시례에서 R^5 및 R^5' 가 각각 Me 및 E의 겸용 특징으로 한다

다른 신신예에서 R^5 및 $R^{5'}$ 가 각각 M_6 및 C_1 의 겹은 특징으로 하다

다를 실시예에서 I은 페팅이 겸을 특징으로 한다

다른 실시예에서 연기는 피리미디이고 R^5 및 $R^{5'}$ 중 점어도 하나가 OH , Cl 또는 F 이 있을 특징으로 한다.

본원에 기재된 상기 화합물은 β -L- 또는 β -D-입체배치 형태 또는 라세미 혼합물을 포함한 그 혼합물인 것을 특징으로 할 수 있다.

상기 화합물의 인 부분(phosphorous portion)이 키랄 중심을 포함할 때, 상기 키랄 중심은 R_p - 또는 S_p -입체배치 형태 또는 라세미크 혼합물을 수 있고, 이들의 라세미크 혼합물을 학유하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0216] 일 실시예에서, 피르미딘 환(ring) 상에서 $-NHOH$ 작용기(moiety)가 $-NH_2$ 작용기로의 부분 변화, 및 선택적으로, 피르미딘 환(ring) 상에서 $-NHOH$ 작용기 또는 결정된 $-NH_2$ 작용기가 $-OH$ 작용기로의 부분 변화로 인해 상기 화합물은 생물학적 시스템에서 피리미딘 트리포스페이트의 혼합물로 변환된다. 이러한 유형의 피르미딘 트리포스페이트의 예들은 아래와 같으며, 거기서 피르미딘 트리포스페이트의 혼합물 C 또는 D는 4- $NHOH$, 4- NH_2 및 4- OH 피르미딘 트리포스페이트를 포함한다. 상기와 같은 혼합물은, 예를 들어, 투여된 상기 화합물이 sugar의 5 'OH 작용기에 프로드력을 포함한 경우 형성될 수 있다. 적합한 프로드력의 예들은 상기 예시들을 포함한다.

[0217] 따라서, 하나의 화합물을 투여함으로써, 2 또는 3개의 활성 화합물의 조합이 약물 대사로 형성될 수 있고, 이러한 약물들은 서로 다른 방식으로 바이러스를 표적화할 수 있다. 예를 들어, $NHOH$ 가, 직접 또는 간접적으로, OH 작용기로 변환된 유사체는 바이러스에 의해 성장하는 DNA 또는 RNA 가닥에 포함되었을 때 우리된 유사체와 유사하게 작동한다. $NHOH$ 작용기가 NH_2 작용기로 변환된 유사체는 바이러스에 의해 성장하는 DNA 또는 RNA 가닥에 포함되었을 때 시토신 유사체와 유사하게 작동한다. 바이러스에 의해 성장하는 DNA 또는 RNA 가닥에 포함되었을 때 $NHOH$ 유사체는 시토신 또는 우리된 유사체로 작동할 수 있다. 일반적으로 투여된 임의의 한 가지 트리포스페이트 약물에 비해 3가지 활성 트리포스페이트의 조합은 상이하고, 더 어려운 돌연변이 선택을 가져올 것으로 예상된다.

[0218] 바이러스를 다양한 경로로 공격함으로써, 즉, U 및 C 유형 유사체를 둘 다 제시하는 것으로, 상기 프로드력은 바이러스 내성에 대해 방어할 수 있는 기본 메커니즘(built-in mechanism)을 가진다. 즉, 바이러스가 U 유사체의 획득을 피하기 위해 바이러스가 돌연변이를 일으키면, 이는 아직도 하나 또는 그 이상의 상기 C 유사체에 여전히 민감할 수 있고, 반대의 경우도 그럴 수 있고, 복수의 C 유사체가 있는 경우, 한 가지 내성을 다른 내성을 부여하지 않을 것이다.

[0219] 따라서, 본원에 기재된 화합물은 하나의 성분으로서 투여할 수 있으며, 그러면서도, 항바이러스 병용요법의 이점을 제공할 수 있다. 추가의 항바이러스제를 결합할 경우, 특히 비-NNRTI 항바이러스제와 함께 사용하면, 오직 하나의 뉴클레오시드 프로드력을 포함하는 단순성을 제공하면서, 상기 조합은 많은 추가 성분과의 조합의 장점을 제공할 수 있다.

[0220] 본원에 기재된 N^4 -히드록시시티딘(N^4 -hydroxycytidine) 뉴클레오시드 유도체 및 변형 모노포스페이트 프로드력 유사체는 HIV, HCV, 노로바이러스, 사포바이러스, HSV-1, HSV-2, 뎅기바이러스, 황열, 암, HBV, 및 HSV-1, HSV-2와 같은 헤르피스바이러스, 및 사이토메갈로바이러스(CMV)에 대한 억제 활성을 나타낸다. 따라서, 상기 화합물은 숙주에서의 바이러스 감염을 치료 또는 예방하거나, 바이러스의 생물학적 활성을 줄이는 데 사용될 수 있다. 상기 숙주는 HIV-1, HIV-2, HCV, 노로바이러스, 사포바이러스, HSV-1, HSV-2, 뎅기바이러스, 황열, 암, 사이토메갈로바이러스(CMV), 및/또는 HBV에 감염된 포유동물, 특히 인간일 수 있다. 상기 방법은 본원에 기재된 하나 또는 그 이상의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 모노포스페이트 프로드력을 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0221] 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 조합하여, 본원에 기재된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 약학 제형을 또한 개시한다. 일 실시예에서, 제제는 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나 더 치료제를 포함한다.

[0222] 본 발명은 다음의 정의를 참조하면, 보다 잘 이해될 것이다.

I. 정의(Definitions)

[0223] 본원에서 사용되는 용어 “독립적으로”는 독립적으로 적용되는 변수가, 어플리케이션에 따라 독립적으로 변하는 것을 나타내기 위해 사용된다. 따라서, R"XYR"와 같은 화합물에서는, 여기서 R"은 “독립적인 탄소 또는 질소”이며, R"은 둘 다 탄소일 수 있으며, R"은 둘 다 질소이거나 한 R"은 탄소 및 다른 R"은 질소일 수 있다.

[0225] 본원에서 사용되는 용어 “거울상 이성질체적으로 순수한(enantiomerically pure)”은 뉴클레오티드 조성물을 의미하는 것으로, 그의 뉴클레오티드의 단일 거울상 이성질체(enantiomer)의 적어도 약 95%, 바람직하게는, 약

97%, 98%, 99% 또는 100%를 포함한다.

[0226] 본원에서 사용되는 용어 “실질적으로 없는” 또는 “실질적으로 부재한”은 뉴클레오티드 조성물을 의미하는 것으로, 그의 뉴클레오티드의 지정된 거울상 이성질체(enantiomer)의 적어도 85 내지 90% 중량부, 바람직하게는 95% 내지 98% 중량부, 및, 더욱 바람직하게는 99% 내지 100% 중량부를 포함한다. 바람직한 실시예에서, 본원에 기재된 화합물은 거울상 이성질체(enantiomer)를 실질적으로 포함하지 않는다.

[0227] 마찬가지로, 용어 “단리된(isolated)”은 뉴클레오티드 조성물을 의미하는 것으로, 상기 뉴클레오티드의 적어도 85% 내지 90% 중량부, 바람직하게는 95% 내지 98% 중량부, 및, 더 바람직하게는 99% 내지 100% 중량부를 포함하고, 나머지는 다른 화학종(chemical species) 및 거울상 이성질체(enantiomer)를 포함한다.

[0228] 어떤 경우에는, 인 원자는 카이랄 “P*” 또는 “P”라는 용어로 문서 중에 기재하였고, 이는 그러한 어싸이먼트(assignment)에 대한 칸-인골드-프리로그(Cahn-Ingold-Prelog) 룰의 합의된 의미에 대응되는 “R” 또는 “S”의 지시어를 의미하거나, 이를 가지는 것을 의미한다. 제제 A의 프로드럭은 인 중심(phosphorus center)의 카이랄리티(chirality)로 인해 편차우 이성질체(diastereoisomer)의 혼합물로 존재할 수 있다. 카이랄리티가 인 중심에 존재하면 이는 전체적으로 또는 부분적으로 Rp 또는 Sp 또는 이들의 임의의 혼합물일 수 있다.

[0229] 본원에 사용되는 상기 용어 “알킬(alkyl)”은, 달리 특정(지정)하지 않는다면, 치환 및 비치환된 알킬기를 모두 포함하는 포화 선형, 분지형, 또는 환형, 1차, 2차 또는 3차 탄화수소를 의미한다. 아킬기는 반응을 방해하지 않거나 공정의 개선을 제공하지 않는 모든 작용기와 임의로 치환할 수 있고, 당업자에게 공지된 바와 같이, 예를 들어, 참고문헌에 명합된 Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991의 가르침에서와 같이, 이에 한정되는 것은 아니나, 필요에 따라 비보호 또는 보호된 할로, 할로알킬, 히드록실, 카복실, 아실, 아릴, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 셀폰산, 티올, 이민, 셀포닐, 셀파닐, 셀파모닐(sulfamonyl), 에스테르, 카복실산, 아미드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 산 할라이드, 무수물, 옥심, 히드라진, 카바메이트, 포스폰산, 포스포네이트를 포함한다. 구체적으로, CF_3 및 CH_2CF_3 을 포함한다.

[0230] 본문에 용어 C(알킬 범위)가 사용될 때마다. 상기 용어는 독립적으로 그 클래스의 각각의 구성원을 특이적 및 개별적으로 기술한 것처럼 포함한다. 상기 용어 “알킬(alkyl)”은 C_{1-22} 알킬 작용기를 포함하며, 상기 용어 “저급 알킬(lower alkyl)”은 C_{1-6} 알킬 작용기를 포함한다. 일반 당업자에게 연관된 알킬 라디칼은 접미사 “-안(-ane)”을 접미사 “-일(-yl)”로 치환하여 명명할 수 있음을 자명하다.

[0231] 상기 용어 “알케닐(alkenyl)”은 비포화, 탄화수소 라디칼, 선형 또는 분지형, 하나 또는 그 이상의 3중 결합을 포함하는 정도까지를 의미하고, 상기 용어 “저급 알케닐”은 C_{2-6} 알케닐 작용기를 포함한다. 본원에서 개시한 알케닐기는 반응 공정에 악영향을 주지 않는 모든 작용기와 임의로 치환할 수 있으며, 알킬 작용기상에서의 치환기에 설명된 것에 한정되지는 않는다. 알케닐기의 비제한적인 예들은 에틸렌, 메틸에틸렌, 이소프로필리텐, 1,2-에탄-디일, 1,1-에탄-디일, 1,3-프로판-디일, 1,2-프로판-디일, 1,3-부탄-디일 및 1,4-부탄-디일을 포함한다.

[0232] 상기 용어 “알키닐(alkynyl)”은 비포화, 비환식(acyclic) 탄화수소 라디칼, 선형 또는 분지형, 하나 또는 그 이상의 3중 결합을 포함하는 정도까지를 의미하고, 용어 “저급 알키닐”은 C_{2-6} 알키닐 작용기를 포함한다. 본원에서 개시한 알키닐기는 반응 공정에 악영향을 주지 않는 모든 작용기와 임의로 치환할 수 있으며, 알킬 작용기에 대한 상기 설명된 것에 한정되되는 것은 아니다. 알키닐기의 적합한 비제한적인 예들은 에티닐, 프로파닐, 히드록시프로파닐, 부탄-1-일, 부탄-2-일, 웬탄-1-일, 웬탄-2-일, 4-메톡시웬탄-2-일, 3-메틸부탄-1-일, 헥신-1-일, 헥신-2-일, 및 헥신-3-일, 3,3-디메틸부탄-1-일 라디칼을 포함한다.

[0233] 상기 용어 “알킬아미노” 또는 “아릴아미노”는 각각 하나 또는 두개의 알킬 또는 아릴 치환기를 가지는 아미노 그룹을 의미한다.

[0234] 본원에서 사용된 상기 용어 “보호” 및 다르게 정의하지 않는 한 추가의 반응을 방지하거나 다른 목적을 위해서 산소, 질소, 또는 인 원자에 추가되는 작용기를 의미한다. 산소 및 질소의 매우 다양한 보호 작용기는 유기합성 분야의 당업자에게 자명한 것이고, 예로, Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, supra에 설명된 바와 같다.

[0235] 상기 용어 “아릴(aryl)”은, 단독으로 또는 조합하여, 펜던트 방식으로 함께 부착되거나 융합될 수 있는 것을 특

정으로 하는 1, 2 또는 3개의 환(ring)을 함유하는 카르보시클릭 방향족 시스템(carbocyclic aromatic system)을 의미한다. 아릴의 비제한적인 예들은 폐닐, 바이페닐, 또는 나프틸, 또는 방향족 환에서 수소의 제거 후 남아있는 다른 방향족 작용기를 포함한다. 상기 아릴이라는 용어는 치환 및 비치환된 작용기를 둘 다 포함한다. 상기 알리기는 알킬 작용기에 대한 상기 설명된 것에 한정되지 않는 것을 포함하는 공정에 악영향을 주지 않는 모든 작용기와 선택적으로 치환될 수 있다.

[0236] 치환된 아릴의 비제한적인 예들은 헤테로아릴아미노, N-아릴-N-알킬아미노, N-헤테로아릴아미노-N-알킬아미노, 헤테로아르알옥시(heteroaralkoxy), 아릴아미노, 아르알킬아미노, 아릴티오, 모노아릴아미도설포닐, 아릴설폰아미도(arylsulfonamido), 디아릴아미도설포닐, 아미도설포닐, 아릴설피닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴티오, 헤테로아릴설피닐, 헤테로아릴설포닐, 아로일, 헤테로아로일, 아르알카노일(aralkanoyl), 헤테로아르알칼노일(heteroaralkanoyl), 허드록시아르알킬(hydroxyaralkyl), 허드록시헤테로아르알킬(hydroxyheteroaralkyl), 할로알콕시알킬, 아릴, 아르알킬, 아릴옥시, 아르알콕시, 아릴옥시알킬, 포화된 헤테로사이클릴, 부분적으로 포화된 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알케닐, 및 헤테로아릴알케닐, 카르보아르알콕시(carboaralkoxy)를 포함한다.

[0237] 상기 용어 "알카릴(alkaryl)" 또는 "알킬아릴(alkylaryl)"은 아릴 치환기와의 알킬기를 의미한다. 상기 용어 "아르알킬(aralkyl)" 또는 "아릴알킬(arylalkyl)"은 알킬 치환기와의 아릴기를 의미한다.

[0238] 본원에서 사용된 상기 용어 "할로(halo)"는 클로로(chloro), 브로모(bromo), 요오드(iodo) 및 플루오(fluoro)를 포함한다.

[0239] 상기 용어 "아실(acyl)"은 에스테르기의 비-카보닐 작용기가 선형, 분지형, 또는 환형 알킬 또는 저급 알킬, 알콕시알킬에서 선택되는 카복실산 에스테르를 의미하는 것으로, 이에 한정되는 것은 아니라, 메톡시메틸, 아르알킬을 포함하고, 이에 한정되는 것은 아니라, 벤질, 펜옥시메틸(phenoxyethyl)과 같은 알릴옥시알킬(aryloxyalkyl), 아릴을 포함하고, 이에 한정되는 것은 아니라, 할로겐(F, Cl, Br, I)과 선택적으로 치환된 폐닐, 알킬(이에 한정되는 것은 아니라, C₁, C₂, C₃ 및 C₄를 포함함), 알콕시(이에 한정되는 것은 아니라, C₁, C₂, C₃ 및 C₄를 포함함), 알킬 또는 아르알킬 설포닐과 같은 설포네이트 에스테르를 포함하고, 이에 한정되는 것은 아니라, 메탄설폰닐, 모노, 디 또는 트리포스페이트 에스테르, 트리틸, 모노메소옥시트리틸, 치환된 벤질, 트리알킬실릴(예, 디메틸-t-부틸실릴) 또는 디페닐메틸실릴을 포함한다. 에스테르에서의 아릴(aryl)기는 폐닐기가 최적으로 포함되어있다. 상기 용어 "저급 아실"은 비-카보닐 작용기가 저급 알킬인 아실기를 의미한다.

[0240] 상기 용어 "알콕시(alkoxy)" 및 "알콕시알킬(alkoxyalkyl)"은 메톡(methoxy) 라디칼과 같은 알킬 작용기를 가지는 선형 또는 분지형 옥시(oxy-)를 함유하는 라디칼을 포함한다. 용어 "알콕시아킬"은 또한, 모노알콕시알킬 및 디알콕시알킬 라디칼을 형성하는 알킬 라디카에 하나 또는 그 이상의 알콕시 라디칼이 부착된 알킬 라디칼을 포함한다. "알콕시" 라디칼은 "할로알콕시(haloalkoxy)" 라디칼을 제공하기 위해 플루오로, 클로로 또는 브로모와 같은 하나 또는 그 이상의 할로 원자로 추가 치환될 수 있다. 이러한 라디칼의 예로는 플루오로메톡시, 클로로메톡시, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 플루오로에톡시, 테트라플루오로에톡시, 펜타플루오르에톡시 및 플루오로프로포록시를 포함한다.

[0241] 상기 용어 "알킬아미노(alkylamino)"는 아미노 라디칼에 부착된 각각 하나 또는 두 개의 알킬 라디칼을 포함하는 "모노알킬아미노" 및 "디알킬아미노"를 의미한다. 상기 용어 알릴아미노(arylamino)는 아미노 라디칼에 부착된 각각 하나 또는 두 개의 알릴 라디칼을 포함하는 "모노아릴아미노" 및 "디아릴아미노"를 의미한다. 상기 용어 "아르알킬아미노(aralkylamino)"는 아미노 라디칼에 부착된 아르알킬 라디칼을 포함한다. 상기 용어 아르알킬아미노는 아미노 라디칼에 부착된 각각 하나 또는 두 개의 아르알킬 라디칼을 함유하는 "모노아르알킬아미노" 및 "디아르알킬아미노"를 의미한다. 상기 용어 아르알킬아미노는 아미노 라디칼에 부착된 하나의 아르알킬 라디칼 및 하나의 알킬 라디칼을 포함하는 "모노아르알킬 모노알킬아미노"를 추가로 의미한다.

[0242] 본원에서 사용되는 상기 용어 "헤테로원자(heteratom)"는 산소, 황, 질소 및 인을 의미한다.

[0243] 본원에서 사용되는 상기 용어 "헤테로아릴(heteroaryl)" 또는 "헤테로방향족(heteroaromatic)"은 방향족 환(ring) 내에 적어도 하나의 황, 산소, 질소 또는 인을 포함하는 것을 의미한다.

[0244] 상기 용어 "헤테로사이클릭(heterocyclic)" 또는 "헤테로사이클릴(heterocyclyl)" 및 사이클로헤테로알킬(cycloheteroalkyl)은 환(ring) 내에 적어도 하나의 산소, 황, 질소 또는 인을 포함하는 비방향족 사이클릭 작

용기를 의미한다.

[0245]

헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 작용기의 비제한적인 예들은 푸릴, 푸라닐, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 피라지닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜일, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조티에닐, 이소벤조푸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 퓨리닐, 카바졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 아이소옥사졸릴(isooxazolyl), 피롤릴, 퀴나졸리닐, 시노리닐(cinnolinyl), 프탈라지닐(phthalazinyl), 크산틴닐(xanthinyl), 하이포크산틴닐(hypoxanthinyl), 티오펜, 푸란, 피롤, 이소피롤, 피라졸, 이미다졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 피리미딘 또는 피리다진, 및 프테리디닐, 아지리딘, 티아졸, 이소티아졸, 1,2,3-옥사디아졸, 티아진, 피리딘, 피라진, 피페라진, 피롤리딘, 옥사지란스(oxaziranes), 폐나진, 폐노티 아진, 모르폴리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피라지닐, 퀴녹살리닐, 크산틴닐(xanthinyl), 하이포크산틴닐(hypoxanthinyl), 프테리디닐, 5-아자시티디닐(5-azacytidinyl), 5-아자우라시릴(5-azauracilyl), 트리아졸로피리딘일, 이미다졸로피리딘일, 피로로피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 아데닌, N⁶-알킬푸린, N⁶-벤질푸린, N⁶-할로푸린, N⁶-비닐푸린, N⁶-아세틸렌 퓨린, N⁶-아실 퓨린, N⁶-히드록시알킬 퓨린, N⁶-티오알킬 퓨린, 티민, 시토신, 6-아자피르미딘, 2-메르캅토피르미딘, 우라실, N⁵-알킬피리미딘, N⁵-벤질피리미딘, N⁵-할로피리미딘, N⁵-비닐피리미딘, N⁵-아세틸렌 피리미딘, N⁵-아실 피리미딘, N⁵-히드록시알킬 퓨린, 및 N⁶-티오알킬 퓨린, 및 이소옥사릴(isoxazolyl)을 포함한다. 알릴(aryl)에 대해 전술한 바와 같이 상기 헤테로방향족 작용기는 선택적으로 치환될 수 있다. 헤테로사이클릭 또는 헤테로방향족 작용기는 할로겐, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 히드록시, 카복실 유도체, 아미도, 아미노, 알킬아미노, 및 디알킬아미노로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기와 임의로 치환될 수 있다. 상기 헤테로방향족은 원하는 바에 따라 부분적으로 또는 전체적으로 수소화(hydrogenated)될 수 있다. 비제한적인 예로, 디히드로피리딘은 피리딘 대신 사용할 수 있다. 헤테로사이클릭 또는 헤테로알리 작용기상에 기능적인 산소 및 질소 작용기는 필요 또는 원하는 바에 따라 보호될 수 있다. 적합한 보호 작용기는 당업자에게 잘 공지된(알려진) 바 있고, 트리메틸실릴, 디메틸헥실실릴, t-부틸디메틸실릴, 및 t-부틸디페닐실릴, 트리틸 또는 아세틸, 프로피오닐, 메탄설포닐, 및 p-톨루엔닐설포닐과 같은 치환된 트리틸, 알킬기, 아실기를 포함할 수 있다.

[0246]

본원에서 사용되는 상기 용어 "숙주(host)"는 상기 바이러스를 복제할 수 있는 단세포 또는 다세포 유기체를 의미하는 것으로, 세포주 및 동물, 및, 바람직하게는 인간에 한정되는 것은 아니다. 이와 다르게 상기 숙주는 본 발명의 상기 화합물에 의해 복제 및 기능이 변경될 수 있는 바이러스 계놈의 일부를 가지고 있을 수 있다. 상기 용어 숙주란 감염된 세포, 바이러스 계놈의 전부 또는 일부로 형질감염된(transfected) 세포, 특히 영장류(침팬지를 포함하지만 이에 한정되지 않음) 및 인간을 의미한다. 본 발명의 대부분의 동물 애플리케이션에 있어서, 숙주는 사람 환자이다. 수의학 애플리케이션은, 특정 예시에서, 그러나, 본 발명에 의해 명확하게 예상할 수 있다(예를 들어, 침팬지 치료 용도).

[0247]

상기 용어 "펩티드"는 아미노산의 카르복실기가 다른 아미노산의 아미노기에 연결된 2-100 아미노산을 함유하는 다양한 천연 또는 합성 화합물을 의미한다.

[0248]

상기 용어 "약학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드럭"은 환자에 투여한 경우, 상기 뉴클레오티드 모노포스페이트 화합물을 제공하는 염기 화합물의 임의의 약학적으로 허용 가능한 형태(예컨대 에스테르, 포스페이트 에스테르의 염, 에스테르 또는 관련된 그룹)를 설명하는 데 본 명세서 전반에 걸쳐 사용한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 약학분야에 공지된 여러 다른 산 중에서 칼륨 및 나트륨과 같은 알칼리 금속, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼라인 토금속을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 프로드럭은 본 발명의 화합물을 형성하기 위하여 숙주에서, 예컨대 가수분해되거나 산화되는 대사 화합물이다. 프로드럭의 전형적인 예는 활성 화합물의 기능성(작용성) 작용기에 생물학적으로 불안정한 보호기를 가지는 화합물을 포함한다. 프로드럭은 활성 화합물을 생성하기 위해서 산화, 환원, 아민화, 비아민화(deaminated), 히드록실화, 비히드록실화(dehydroxylated), 가수분해, 비가수분해(dehydrolyzed), 알킬화, 비아킬화(dealkylated), 아실화, 비아실화(deacylated), 인산화 또는 비인산화(dephosphorylated)될 수 있는 화합물을 포함한다. 본 발명의 상기 화합물의 프로드럭의 형태는 항바이러스 활성을 가지거나, 그러한 활성을 가지는 화합물로 대사될 수 있거나 둘 다 일 수 있다.

[0249]

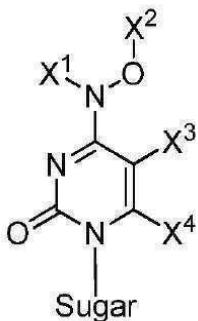
프로드럭은 또한, 개시된 뉴클레오시드의 아미노산 에스테르를 포함한다(예를 들어, 유럽 특허 명세서 No. 99,493의 텍스트는 참고로 인용되며, 아시클로버의 아미노산 에스테르, 특히 글리신 및 알라닌 에스테르는 아시클로버 자체에 비해 수용성(water-solubility)을 개선시키는 것을 나타내었고, 미국 특허 No. 4,957,924(보상)

에 개시된 아시클로버의 발린 에스테르는 알파-탄소 원자에 인접한 분자 측쇄를 특징으로 하고, 경구 투여 시 알라닌 및 글리신 에스테에 비해 개선된 생체 이용률을 나타냄). 그러한 아미노산 에스테르의 제조방법은 미국 특허 제 4,957,924(보상)에 개시되어있고, 상기 내용은 참고로 인용된다. 발린 자체의 사용 대신, 아미노산의 기능상 등가물(functional equivalent)을 사용할 수 있다(예를 들면, 산 클로라이드(acid chloride) 또는 산 무수물(acid anhydride)과 같은 산 할라이드(acid halide)). 그러한 경우, 바람직하지 않은 부반응(side-reaction)을 피하기 위해, 아미노-보호된 유도체를 사용하는 것이 유리할 수 있다.

[0250] II. 활성 화합물(Active Compound)

[0251] 일 실시예에서, 활성 화합물은 화학식(I)의 화합물이다.

[0252] 일 실시예에서, 상기 화합물은 화학식(I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 프로드력이다.



(I)

[0253] [0254] i) X¹은 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, COR¹, 또는 COOR¹이고;

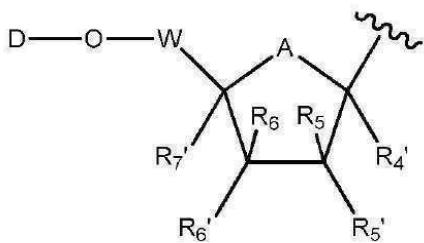
[0255] ii) X²는 수소, COR¹, 또는 COOR¹이며,

[0256] 여기서 각각의 R¹은 독립적으로 CH₂-O(CO)-X⁵; CH₂-O(CO)O-X⁵이고, C₁₋₂₀ 알킬, 지방알코올로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C₁₋₆ 알킬로 치환된 C₁₋₂₀ 알킬, 알콕시, 디(C₁₋₆ 알킬)-아미노, 플루오로, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 사이클로알킬 알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 치환기는 C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알킬로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 디(C₁₋₆ 알킬)-아미노, 플루오로, 또는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬이고,

[0257] X⁵는 독립적으로 C₁₋₂₀ 알킬, 지방알코올로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C₁₋₆ 알킬로 치환된 C₁₋₂₀ 알킬, 알콕시, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 사이클로알킬 알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 치환기는 C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알킬로 치환된 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 디(C₁₋₆ 알킬)-아미노, 플루오로, 또는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬이며,

[0258] iii) 각각의 X³ 및 X⁴는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 알킬아릴, 할로겐(F, Cl, Br, I), NH₂, OH, SH, CN, 또는 NO₂임.

[0259] 일 실시예에서, 상기 Sugar는 리보스 또는 화학식 (II)의 변형 리보스인 것을 특징으로 하는 화합물이다:



(II)

[0260]

[0261] 여기서

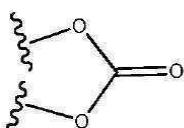
[0262] D는 H, C(O)R¹, C(O)OR¹, 디포스페이트 에스테르 또는 트리포스페이트 에스테르이고;

[0263] R¹는 상기에 정의된 바와 같으며,

[0264] W는 Cl₂ 또는 Cl₂Cl₂이고, 여기서 L은 H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알키닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, 및 C₂₋₆ 알키닐은 각각 임의로 하나 또는 그 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고,

[0265] A는 O, S, CH₂, CHF, CF₂, C=CH₂, C=CHF, 또는 C=CF₂이며,

[0266] R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}, 및 R^{7'}는 H, F, Cl, Br, I, OH, SH, NH₂, NHOH, NHNH₂, N₃, C(O)OH, CN, CH₂OH, C(O)NH₂, C(S)NH₂, C(O)OR, R, OR, SR, SSR, NHR 및 NR₂으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고,



[0267] R^{5'} 및 R^{6'}는 함께 환을 형성할 수 있다.

[0268] 일 실시예에서, Sugar는 화학식(II)인 것을 특징으로 할 수 있으며, 여기서 A는 O 또는 CH₂, D는 H 또는 아실, W는 CH₂, R^{4'} 및 R^{7'}이 H이면 R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}는 H, 할로겐, OH, SH, OCH₃, SCH₃, NH₂, NHCH₃, CH₃, CH=CH₂, CN, CH₂NH₂, CH₂OH 또는 COOH일 수 없다.

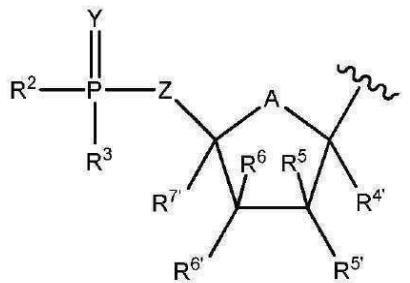
[0269] 다른 실시예에서, R6'은 NHOH, NHNH₂, N₃, C(O)NH₂, C(S)NH₂, C(O)OR, R, OR, SR, SSR, NHR 및 NR₂으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다;

[0270] 일 실시예에서, sugar가 화학식(II)인 화학식(I)은 A가 O 또는 S이면, R^{7'}은 OH, SH, NH₂, NHOH, NHNH₂, OR, SR, SSR, NHR, 또는 NR₂일 수 없다.

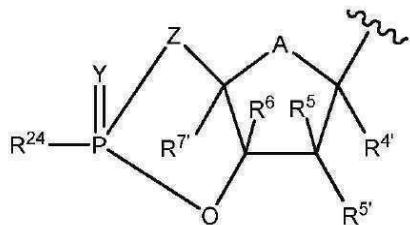
[0271] 다른 실시예에서, R^{7'}은 H, F, Cl, Br, I, N₃, C(O)OH, CN, CH₂OH, C(O)NH₂, C(S)NH₂, C(O)OR, 및 R로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며;

[0272] R는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 사이클로알킬, (C₃-C₆ 사이클로알킬) 아릴, 알킬 아릴, 또는 아릴알킬이고, 여기서 상기 작용기들은 상기에 정의된 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물로, 대표적 치환기는 예를 들면, 히드록시알킬, 아미노알킬, 및 알콕시알킬을 포함한다.

[0273] 다른 실시예에서, Sugar는 리보스 또는 화학식 (III) 또는 (IV)의 변형 리보스인 것을 특징으로 하는 화합물:



(III)



(IV)

[0274]

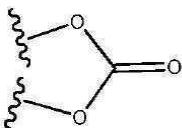
여기서

Y는 O 또는 S이고;

[0277] Z는 Cl_2 , Cl_2Cl_2 , Cl_2OCl_2 , Cl_2SCL_2 , Cl_2O , OCl_2 및 Cl_2NHCl_2 이며, 여기서 L은 H, F, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐은 각각 임의로 하나 또는 그 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고;

[0278] A는 O, S, CH_2 , CHF , CF_2 , C=CH_2 , C=CHF , 또는 C=CF_2 이며;

[0279] $\text{R}^{4'}$, R^5 , $\text{R}^{5'}$, R^6 , $\text{R}^{6'}$ 및 $\text{R}^{7'}$ 은 H, F, Cl, Br, I, OH, SH, NH_2 , NHOH , NHNH_2 , N_3 , C(O)OH , CN, CH_2OH , C(O)NH_2 , C(S)NH_2 , C(O)OR , R, OR, SR, SSR, NHR 및 NR_2 으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

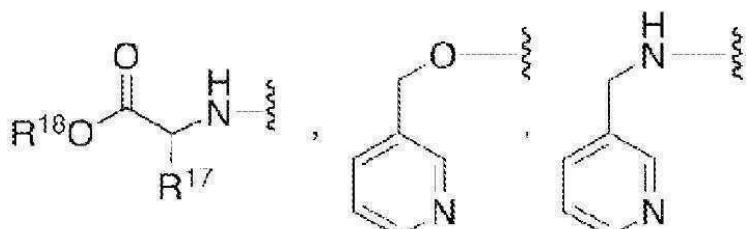


[0280] $\text{R}^{5'}$ 및 $\text{R}^{6'}$ 는 함께 환을 형성할 수 있다.

[0281] 일 실시예에서, sugar가 화학식 (III) 또는 (IV)인 것을 특징으로 할 수 있고, A는 O 또는 S일 때, $\text{R}^{7'}$ 은 OH, SH, NH_2 , NHOH , NHNH_2 , OR, SR, SSR, NHR, 또는 NR_2 일 수 없다.

[0282] 다른 실시예에서, $\text{R}^{7'}$ 은 H, F, Cl, Br, I, N_3 , C(O)OH , CN, CH_2OH , C(O)NH_2 , C(S)NH_2 , C(O)OR , 및 R로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다.

[0283] R는 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, 및 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이고, 여기서 상기 작용기들은 상기의 정의된 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있다.



[0284] R^{24} 는 OR^{15} , 및 지방알코올로 구성된 군에서 선택되며,

[0285] R^{15} 는 H, Li, Na, K, 폐닐 및 피리디닐로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 폐닐 및 피리디닐은 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CO}_2\text{R}^{16}$ 및

$(CH_2)_{0-6}CON(R^{16})_2$ 으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 하나 내지 세 개의 치환기로 임의로 치환되고;

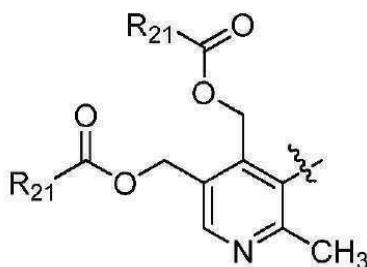
[0286] R^{17} 는 천연 L-아미노산, C_{1-6} 알킬, $(C_{1-6}$ 알킬), C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 작용기들은 상기의 정의된 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0287] R^{18} 은 H, C_{1-20} 알킬, 지방알코올(예를 들면, 오레일 알코올, 옥타코사놀, 트리아콘틴올, 리놀레일 알코올, 및 기타 같은 종류의 것)로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 예를 들어 페닐, 헵테로아릴, 예를 들어 퍼르디닐, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 사이클로알킬이다.

[0288] 대표적인 R^2 및 R^3 는

[0289] (a) OR^8

[0290] 여기서 R^8 은 H, Li, Na, K, C_{1-20} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-6} 할로알킬, 아릴, 또는 헵테로아릴이고, 이에 한정되는 것은 아니나, 페닐 또는 나프틸을 포함하는, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, $(CH_2)_{0-6}CO_2R^{9a}$, 할로겐, C_{1-6} 할로알킬, $-N(R^{9a})_2$, C_{1-6} 아실아미노, $-NHSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2N(R^{9a})_2$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, COR^{9b} , 니



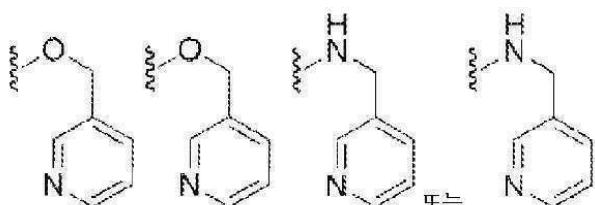
트로, 시아노 및

[0291] 로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 하나 내지 세 개의 치환기로 임의로 치환됨;

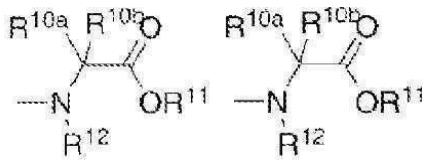
[0292] 여기서 R^{21} 은 하기에 정의된 바와 같고;

[0293] R^{9a} 는 독립적으로 H, C_{1-20} 알킬, 지방알코올로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이고,

[0294] R^{9b} 는 $-OR^{9a}$ 또는 $-N(R^{9a})_2$ 임;



[0295] (b)



[0296] (c)

[0297] 여기서 R^{10a} 및 R^{10b} 는

[0298] (i) 독립적으로 H , C_{1-10} 알킬, $-(CH_2)_rNR^{9a}_2$, C_{1-6} 히드록시알킬, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2S(O)_pMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $(1H\text{-인돌-3-일})\text{메틸}$, $(1H\text{-이미다졸-4-일})\text{메틸}$, $-(CH_2)_mCOR^{9b}$, 아릴 및 아릴- C_{1-3} 알킬로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 상기 아릴기는 히드록시, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐, 니트로 및 시아노로 구성된 군에서 선택된 작용기로 임의로 치환되고;

[0299] (ii) R^{10a} 는 H 이고, R^{10b} 및 R^{12} 는 모두 인접하는 N 및 C 원자를 포함하는 환을 형성하기 위하여 $(CH_2)_{2-4}$ 이며;

[0300] (iii) R^{10a} 및 R^{10b} 는 모두 환을 형성하기 위한 $(CH_2)_n$ 이고;

[0301] (iv) R^{10a} 및 R^{10b} 는 둘다 C_{1-6} 알킬이며; 또는

[0302] (v) R^{10a} 는 H 이고, R^{10b} 는 H , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , $CH_2\text{-인돌-3-일}$, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, $CH_2\text{-이미다졸-4-일}$, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'\text{-OH})\text{-Ph})$, CH_2SH , 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이고;

[0303] p는 0 내지 2이며;

[0304] r는 1 내지 6이고;

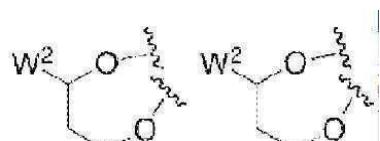
[0305] n은 4 또는 5이며;

[0306] m은 0 내지 3이고;

[0307] R^{11} 은 H , C_{1-10} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 예를 들어 폐닐, 헵테로아릴, 예를 들어 피르디닐, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이며;

[0308] R^{12} 은 H 또는 C_{1-3} 알킬, 또는 R^{10a} , R^{10b} 및 R^{12} 는 모두 인접하는 N 및 C 원자를 포함하는 환을 형성하기 위하여 $(CH_2)_{2-4}$ 임;

[0309] (d) 0가 결합된 지질(인지질 포함), N 또는 0가 결합된 웨티드, 0가 결합된 콜레스테롤, 또는 0가 결합된 피토스테롤(phytosterol);



[0310] (e) R^2 및 R^3 은 환

을 형성하기 위하여 함께 올 수 있으며, 여기서 W^2 는 폐닐 또는 모노사이클릭 헵테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, C_{1-6} 알킬, CF_3 , C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, OR^{9c} , CO_2R^{9a} , COR^{9a} , 할로겐, C_{1-6} 할로알킬, $-N(R^{9a})_2$, C_{1-6} 아실아미노, $CO_2N(R^{9a})_2$, SR^{9a} , $-NHSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2N(R^{9a})_2$,

$-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 알킬, COR^{9b} , 및 시아노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되며, 여기서 상기 모노사이클릭 헤테로아릴 및 치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴은 하기 전제하에 N, O 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

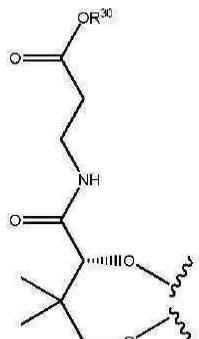
[0311] a) 2개의 헤테로원자가 있을 때, 하나가 O이면, 나머지 하나는 O 또는 S일 수 없고;

[0312] b) 2개의 헤테로원자가 있을 때, 하나가 S이면, 나머지 하나는 O 또는 S일 수 없으며;

[0313] R^{9a} 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0314] R^{9b} 는 $-\text{OR}^{9a}$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^{9a})_2$ 이며;

[0315] R^{9c} 는 H 또는 C_{1-6} 알킬임;

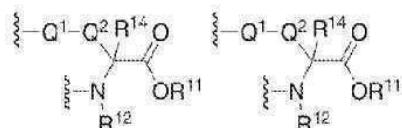


[0316] (f) R^2 및 R^3 은 환을 형성하기 위하여 함께 올 수 있으며, 여기서 R^{30} 은 H, C_{1-20} 알킬, C_{1-20} 알케닐, 지방알코올로부터 유래된 탄소 사슬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헤�테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이고,



[0317] (g)

[0318] 여기서 R^{13} 은 H, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 예를 들어 페닐, 헤테로아릴, 예를 들어 피르디닐, 치환된 아릴 및 치환된 헤�테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬임;



[0319] (h) R^2 및 R^3 은 환

을 형성하기 위하여 함께 올 수 있으며,

[0320] 여기서 R^{14} 는

[0321] (i) 독립적으로 H, C_{1-10} 알킬, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{9a}_2$, C_{1-6} 히드록시알킬, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})_p\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$,

(1H-인돌-3-일)메틸, (1H-이미다졸-4-일)메틸, $-(\text{CH}_2)_m\text{COR}^{9b}$, 아릴, 아릴- C_{1-3} 알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴-

C_{1-3} 알킬로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴기는 히드록시, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로겐, 니트로 및 시아노로 구성된 군에서 선택된 작용기로 임의로 치환되고;

[0322] (ii) R^{14} 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -인돌-3-일, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(0)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(0)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -이미다졸-4-일, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH , 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이고;

[0323] p는 0 내지 2이며;

[0324] r는 1 내지 6이고;

[0325] m은 0 내지 3이며;

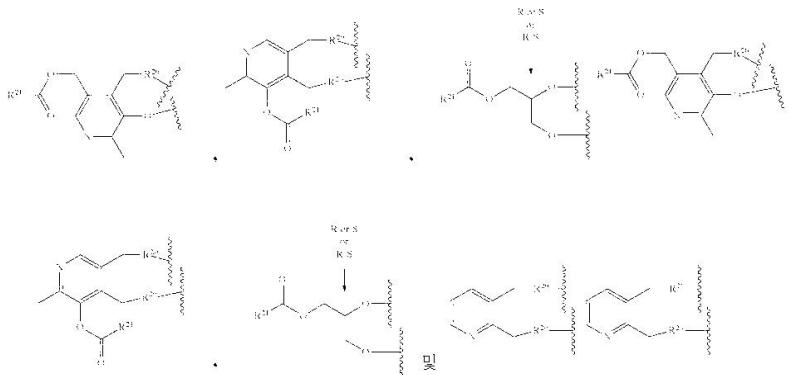
[0326] Q¹은 NR^{9a} , O 또는 S이고

[0327] Q²는 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 아릴 및 아릴- C_{1-3} 알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬이고, 상기 아릴 및 헤테로아릴 작용기는 히드록시, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 플루오로 및 클로로로 구성된 군에서 임의로 치환되며;

[0328] R¹¹은 H, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 예를 들어 페닐, 헤테로아릴, 예를 들어 피르디닐, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이고;

[0329] R¹²은 H 또는 C_{1-3} 알킬, 또는 R^{14b} 및 R¹²는 모두 인접하는 N 및 C 원자를 포함하는 환을 형성하기 위하여 $(CH_2)_{2-4}$ 임;

[0330] (i) R² 및 R³은



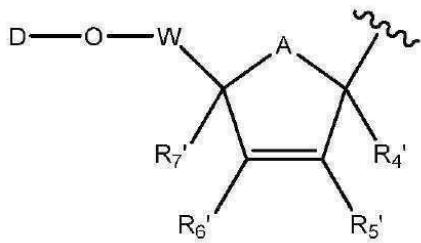
[0331] 성하기 위하여 함께 올 수 있으며, 로 구성된 군에서 선택된 환을 형

[0332] 여기서 R²⁰은 O 또는 NH이고,

[0333] R²¹은 H, C_{1-20} 알킬, C_{1-20} 알케닐, 지방산으로부터 유래한 탄소 사슬, 및 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬 알킬이고;

[0334] (j) R³가 OH , O^-K^+ , O^-Li^+ 또는 O^-Na^+ 일 때, R²는 모노포스페이트 에스테르 또는 디포스페이트 에스테르이다.

[0335] 또 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 리보스 또는 화학식 (V)의 변형 리보스인 것을 특징으로 한다:



(V)

[0336]

상기 식에서

[0338] D는 H, C(0)R¹, C(0)OR¹, 디포스페이트 에스테르 또는 트리포스페이트 에스테르이고;

[0339] R¹은 독립적으로 C₁₋₂₀ 알킬, 지방산으로부터 유래한 탄소 사슬 또는 C₁₋₆ 알킬로 치환된 C₁₋₂₀ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 디(C₁₋₆ 알킬)-아미노, 플루오로, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고, 여기서 치환기는 C₁₋₅ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬로 치환된 C₁₋₅ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 디(C₁₋₆ 알킬)-아미노, 플루오로, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 또는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬 알킬이며;

[0340] W는 CL₂ 또는 CL₂CL₂이고, 여기서 L은 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알키닐이며, 여기서 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알키닐 각각은 하나 또는 그 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고;

[0341] A, R², R³, Y, Z, R^{4'}, R^{5'}, R^{6'} 및 R^{7'}은 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같으며;

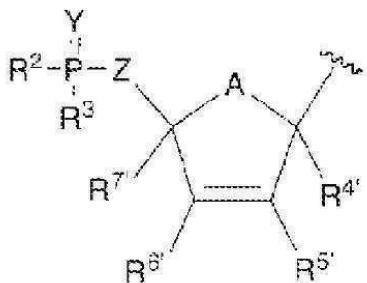
[0342] 여기서 화학식 (I)의 sugar는 화학식 (V)인 것을 특징으로 하며, A가 0 또는 S일 때, R^{7'}은 OH, SH, NH₂, NHOH, NHNH₂, OR, SR, SSR, NHR, 또는 NR₂일 수 없다.

[0343] 다른 실시예에서, 상기 R^{7'}은 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, N₃, C(0)OH, CN, CH₂OH, C(0)NH₂, C(S)NH₂, C(0)OR 및 R로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 R은 독립적으로 C_{1-C₆} 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C_{2-C₆} 알키닐, C_{3-C₆} 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물로, 예를 들면, 히드록시알킬, 아미노알킬, 및 알콕시알킬이다.

[0344] 일 실시예에서, 상기 sugar는 화학식 (V)인 것을 특징으로 하며, A는 0 또는 CH₂, D는 H 또는 아실, W는 CH₂, R^{4'} 및 R^{7'}은 H일 때, R^{5'} 및 R^{6'}은 H, 할로겐, OH, SH, OCH₃, SCH₃, NH₂, NHCH₃, CH₃, CH=CH₂, CN, CH₂NH₂, CH₂OH, 또는 COOH일 수 없는 것을 특징으로 한다.

[0345] 다른 실시예에서, 상기 R^{5'} 및 R^{6'}는 독립적으로 NHOH, NHNH₂, N₃, C(0)NH₂, C(S)NH₂, C(0)OR, R, OR, SR, SSR, NHR 및 NR₂로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물이다;

[0346] 또 다른 실시예에서, Sugar는 화학식 (VI)의 변형 리보스인 것을 특징으로 한다.



(VI)

[0347]

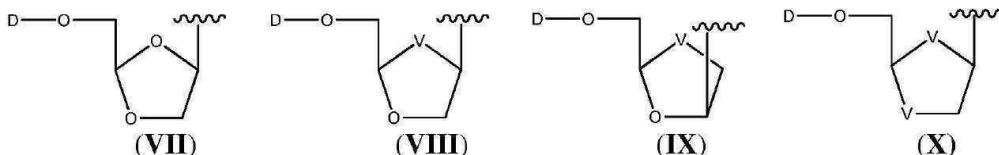
[0348] 상기 식에서

[0349] A, R², R³, Y, Z, R^{4'}, R^{5'}, R^{6'} 및 R^{7'}은 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같고;

[0350] 여기서 상기 sugar는 화학식 (VI)인 것을 특징으로 하며, A가 O 또는 S일 때, R^{7'}은 OH, SH, NH₂, NHOH, NHNH₂, OR, SR, SSR, NHR 또는 NR₂일 수 있으며,

[0351] 여기서 R은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₃-C₆ 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고 예를 들면, 히드록시알킬, 아미노알킬, 및 알콕시알킬이다.

[0352] 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (VII), (VIII), (IX) 및 (X)의 디옥소란(dioxolane), 옥사티오란(oxathiolane), 또는 디티오란(dithiolane)인 것을 특징으로 하는 화합물이다:



[0353]

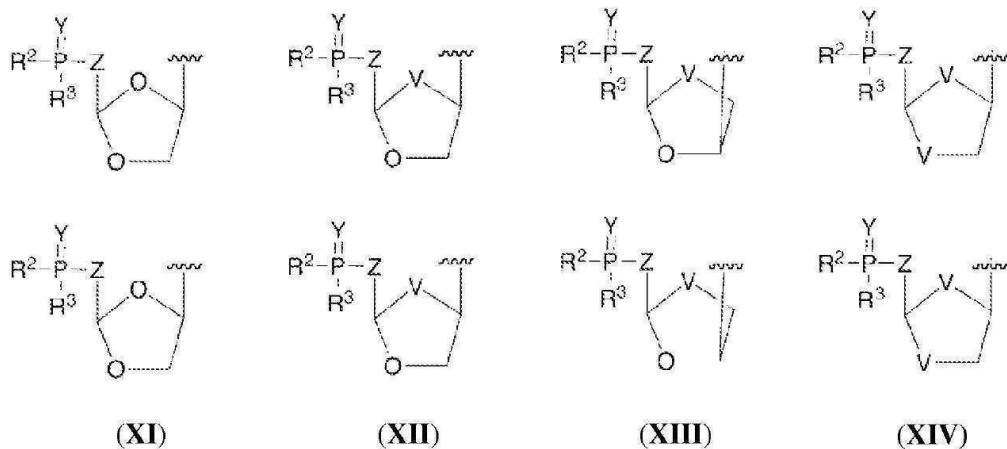
[0354] 상기 식에서

[0355] D는 C(O)OR¹, 디포스페이트 에스테르 또는 트리포스페이트 스테르이고;

[0356] V는 개별적으로 S 또는 Se이고;

[0357] R¹은 독립적으로 C₁-20 알킬, 지방산으로부터 유래한 탄소 사슬 또는 C₁-6 알킬로 치환된 C₁-20 알킬, C₁-6 알콕시, 디(C₁-6 알킬)-아미노, 플루오로, C₃-10 사이클로알킬, C₃-10 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 헵테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C₁-5 알킬 또는 C₁-6 알킬로 치환된 C₁-5 알킬, C₁-6 알콕시, 디(C₁-6 알킬)-아미노, 플루오로, C₃-10 사이클로알킬 또는 C₃-10 사이클로알킬 알킬이다;

[0358] 또 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (XI), (XII), (XIII) 및 (XIV)의 디옥소란(dioxolane), 옥사티오란(oxathiolane), 또는 디티오란(dithiolane)인 것을 특징으로 하는 화합물이다.



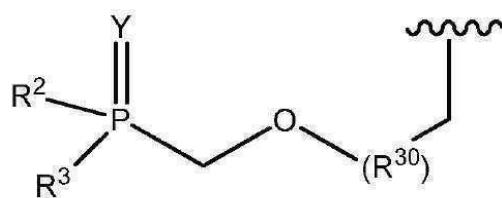
[0359]

상기 식에서

V는 개별적으로 S 또는 Se이고;

R², R³, Y 및 Z는 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의한 바와 같다.

또 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (XV)의 포스포닐메톡시알킬(phosphonylmethoxyalkyl)인 것을 특징으로 한다.



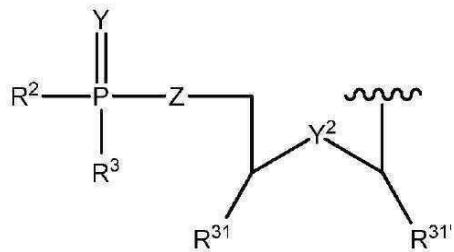
(XV)

[0364]

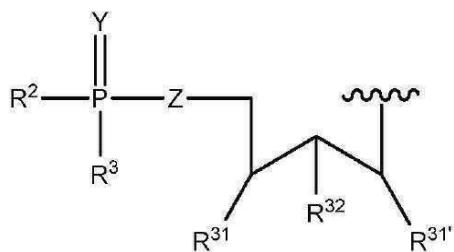
상기 식에서

R², R³ 및 Y는 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의한 바와 같고;R³⁰은 C₁₋₂₀ 알킬, C₂₋₂₀ 알킬(C_{1-C₆}를 포함하나, 이에 한정되지 않음), 알케닐(C_{2-C₆}를 포함하나, 이에 한정되지 않음), 및 C₂₋₂₀ 알카닐, C₃₋₁₀(C_{2-C₆}를 포함하나, 이에 한정되지 않음) 사이클로알킬(C_{3-C₈}를 포함하나, 이에 한정되지 않음), 아릴(C_{6-C₁₀}를 포함하나, 이에 한정되지 않음), 헤테로아릴(C_{6-C₁₀}를 포함하나, 이에 한정되지 않음), 알릴알킬 및 알킬아릴이다.

[0368] 또 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (XVI) 또는 (XVII)인 것을 특징으로 한다.



(XVI)



(XVII)

[0369] 상기 식에서

[0371] R^2 , R^3 , Z 및 Y 는 상기에 정의한 바와 같고;

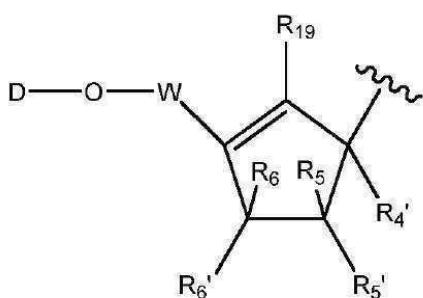
[0372] Y 는 O, S, Se 또는 NR이며;

[0373] R은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 상기에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고, 예를 들면, 히드록시알킬, 아미노알킬, 및 알콕시알킬이다;

[0374] R^{31} , $R^{31'}$ 및 R^{32} 은 H, CH_3 또는 CH_2OR^{33} 이며;

[0375] R^{33} 은 H 또는 C_1-C_6 아실이다.

[0376] 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (XVIII)의 변형 리보스인 것을 특징으로 한다.



(XVIII)

[0377] 상기 식에서

[0379] D, W, $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 및 $R^{6'}$ 은 상기에서 정의된 바와 같고;

[0380] R^{19} 은 H, F, Cl, Br, I, N_3 , $C(O)OH$, CN, $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(O)OR$ 또는 R이며;

[0381] 여기서 R은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 상기에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고, 예를 들면, 히드록시알킬, 아미노알킬, 및 알콕시알킬이다;

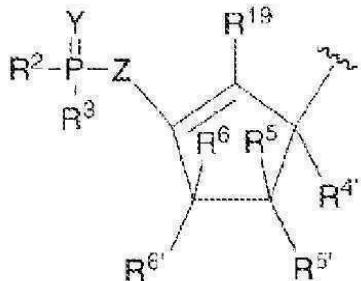
[0382] 일 실시예에서, 상기 sugar는 화학식 (XVII)인 것을 특징으로 하며, D는 H 또는 아실, W는 CH_2 , $R^{4'}$ 및 $R^{19'}$ 은 H

일 때, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$ 은 H, 할로겐, OH, SH, OCH_3 , SCH_3 , NH_2 , $NHCH_3$, CH_3 , $CH=CH_2$, CN, CH_2NH_2 , CH_2OH , 또는

COOH일 수 없는 것을 특징으로 한다.

[0383] 다른 실시예에서, 상기 $R^{6'}$ 은 $NHOH$, $NHNH_2$, N_3 , $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(O)OR$, R , OR , SR , SSR , NHR 및 NR_2 로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[0384] 또 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (XIX)의 변형 리보스인 것을 특징으로 한다.



(XIX)

[0385] 상기 식에서

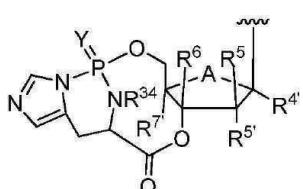
[0387] R^2 , R^3 및 Y 는 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같고;

[0388] $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 및 $R^{6'}$ 은 상기에서 정의된 바와 같고;

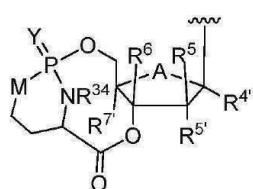
[0389] R^{19} 은 H , F , Cl , Br , I , N_3 , $C(O)OH$, CN , $C(O)NH_2$, $C(S)NH_2$, $C(O)OR$ 또는 R 이며;

[0390] 여기서 R 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_2-C_6 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고, 예를 들면, 히드록시알킬, 아미노알킬, 및 알콕시알킬이다.

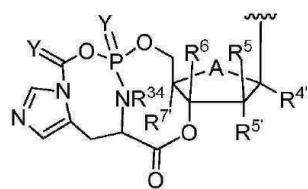
[0391] 또 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (XX), (XXI) 또는 (XXII) 중 하나를 가지는 것을 특징으로 한다.



(XX)



(XXI)



(XXII)

[0392] 상기 식에서

[0394] $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , Y , A 및 $R^{7'}$ 은 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같고;

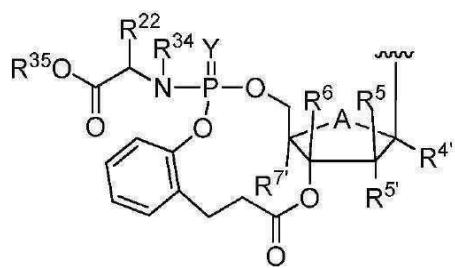
[0395] R^{34} 은 C_1-C_6 알킬이며;

[0396] M 은 O , S 또는 NR 이고;

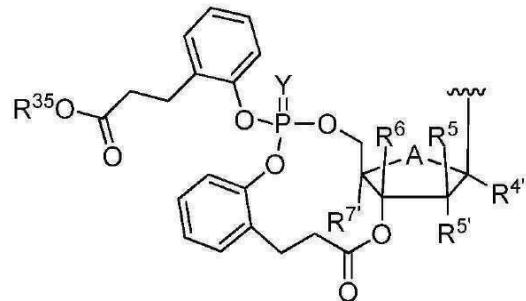
[0397] 여기서 R 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_2-C_6 사이클로알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이며, 여기서 작용기들은 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고, 예를 들면, 히드록시알킬, 아미노알킬, 및 알콕시알킬이다.

[0398]

다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (XXIII) 또는 (XXIV) 중 하나를 가지는 것을 특징으로 한다:



(XXIII)



(XXIV)

[0399]

[0400] 상기 식에서

[0401]

$R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6, Y, A, R^{7'}, R^{34}$ 는 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같고;

[0402]

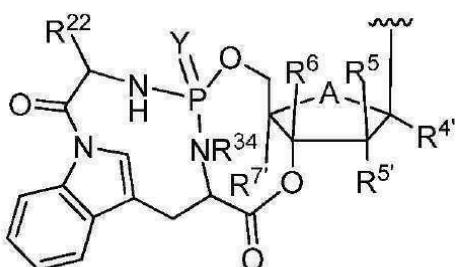
R^{35} 은 H, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 알킬, 사이클로헵테로알킬, 아릴, 예를 들어 페닐, 헵테로아릴, 예를 들어 퍼르디닐, 치환된 아릴 또는 치환된 헵테로아릴이고, 여기서 치환기는 C_{1-5} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 C_{1-5} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 디(C_{1-6} 알킬)-아미노, 플루오로, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이며;

[0403]

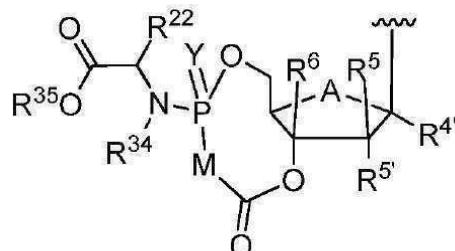
R^{22} 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -인돌-3-일, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -이미다졸-4-일, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH , 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이다.

[0404]

또 다른 실시예에서, 상기 Sugar는 화학식 (XXV) 또는 (XXVI) 중 하나를 가지는 것을 특징으로 한다:



(XXV)



(XXVI)

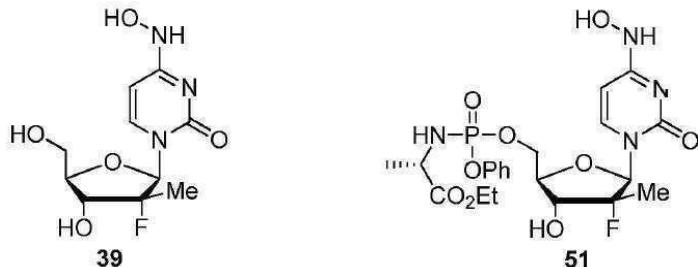
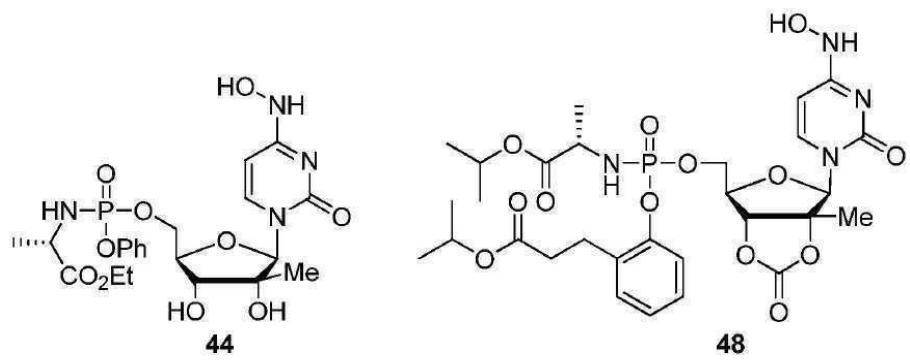
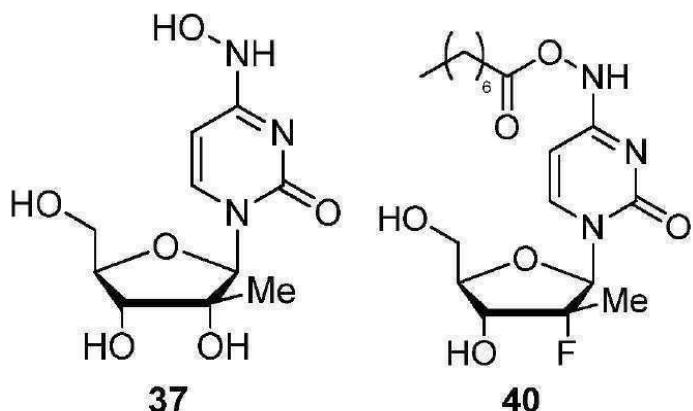
[0405]

[0406] 상기 식에서

[0407]

$R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6, Y, M, R^{7'}, R^{34}, R^{35}, R^{22}$ 는 화학식 I, II, III 및 IV에서 정의된 바와 같다;

다른 실시예에서, 하기 화학식 중 하나의 화합물, 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염이다.



다른 실시례에서, R^5 또는 R^5' 중 적어도 하나가 F , Cl 또는 Me 인 것을 특징으로 한다.

다른 식상예에서 R^5 및 $R^{5'}$ 가 각각 Me 및 Fo의 견을 특징으로 한다.

다른 시시에에서 P^5 및 $P^{5'}$ 가 각각 M_2 및 $C181$ 겸용 특진으로 한다.

다를 시시예에서 I 은 페터의 경우 특징으로 한다.

다른 실시예에서 연기는 퍼리미티이고 R^5 및 $R^{5'}$ 중 점어든 하나가 OH , Cl 또는 F 의 경우 특징으로 한다.

본원에 기재된 상기 화합물은 β -L- 또는 β -D-입체배치 형태 또는 라세미 혼합물을 포함한 그 혼합물인 것을 특징으로 한 슬리드이다.

상기 화합물의 인 부분(phosphorous portion)이 키랄 중심을 포함할 때, 상기 키랄 중심은 R_p - 또는 S_p -입체배치 형태 또는 라세미 호환물의 수이고, 이들이 라세미 호환물을 합성하는 경우 특징으로 한 수 있다.

[0418]

일 실시예에서, 피르미딘 환(ring) 상에서 $-NHOH$ 작용기(moiet)가 $-NH_2$ 작용기로의 부분 변화, 및 선택적으로, 피르미딘 환(ring) 상에서 $-NHOH$ 작용기 또는 결정된 $-NH_2$ 작용기가 $-OH$ 작용기로의 부분 변화로 인해 상기 화합물은 생물학적 시스템에서 피리미딘 트리포스페이트의 혼합물로 변환된다. 이러한 유형의 피르미딘 트리포스페이트의 예들은 아래와 같으며, 거기서 피르미딘 트리포스페이트의 혼합물 C 또는 D는 4- $NHOH$, 4- NH_2 및 4- OH 피르미딘 트리포스페이트를 포함한다. 상기와 같은 혼합물은, 예를 들어, 투여된 상기 화합물이 sugar의 5 'OH 작용기에 프로드력을 포함한 경우 형성될 수 있다. 적합한 프로드력의 예들은 상기 예시들을 포함한다.

[0419]

따라서, 하나의 화합물을 투여함으로써, 2 또는 3개의 활성 화합물의 조합이 약물 대사로 형성될 수 있고, 이러한 약물들은 서로 다른 방식으로 바이러스를 표적화할 수 있다. 예를 들어, $NHOH$ 가, 직접 또는 간접적으로, OH 작용기로 변환된 유사체는 바이러스에 의해 성장하는 DNA 또는 RNA 가닥에 포함되었을 때 우리된 유사체와 유사하게 작동한다. $NHOH$ 작용기로 변환된 유사체는 바이러스에 의해 성장하는 DNA 또는 RNA 가닥에 포함되었을 때 시토신 유사체와 유사하게 작동한다. 바이러스에 의해 성장하는 DNA 또는 RNA 가닥에 포함되었을 때 $NHOH$ 유사체는 시토신 또는 우리된 유사체로 작동할 수 있다. 일반적으로 투여된 임의의 한 가지 트리포스페이트 약물에 비해 3가지 활성 트리포스페이트의 조합은 상이하고, 더 어려운 돌연변이 선택을 가져올 것으로 예상된다.

[0420]

바이러스를 다양한 경로로 공격함으로써, 즉, U 및 C 유형 유사체를 둘 다 제시하는 것으로, 상기 프로드력은 바이러스 내성에 대해 방어할 수 있는 기본 메커니즘(built-in mechanism)을 가진다. 즉, 바이러스가 U 유사체의 획득을 피하기 위해 바이러스가 돌연변이를 일으키면, 이는 아직도 하나 또는 그 이상의 상기 C 유사체에 여전히 민감할 수 있고, 반대의 경우도 그럴 수 있고, 복수의 C 유사체가 있는 경우, 한 가지 내성을 다른 내성을 부여하지 않을 것이다.

[0421]

따라서, 본원에 기재된 화합물은 하나의 성분으로서 투여할 수 있으며, 그러면서도, 항바이러스 병용요법의 이점을 제공할 수 있다. 추가의 항바이러스제를 결합할 경우, 특히 비-NNRTI 항바이러스제와 함께 사용하면, 오직 하나의 뉴클레오시드 프로드력을 포함하는 단순성을 제공하면서, 상기 조합은 많은 추가 성분과의 조합의 장점을 제공할 수 있다.

[0422]

III. 입체이성질 및 다형성(Stereoisomerism and Polymorphism)

[0423]

본원에 기재된 상기 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있으며, 본 발명에서 모든 이성질체를 포함하는 라세미산(racemate), 라세믹(racemic) 혼합물, 개별적인 부분입체이성질체(편좌우 이성체, 디아이스테로오머, diastereomer) 또는 거울상이성질체(거울상체, enantiomer)로서 존재한다. 키랄 중심을 갖는 본 발명의 화합물은 존재할 수 있고, 광학적으로 활성화되고, 라세믹한 형태로 단리(isolate)될 수 있다. 일부 화합물은 다형성을 나타낼 수 있다. 본 발명은 본원에 기재된 유용한 특성을 가지는 본 발명의 상기 화합물은 라세믹, 광학 활성, 다형성 또는 입체이성질 형태, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 광학적 활성 형태는, 예를 들면, 재결정 기술에 의한 라세믹 형태의 레졸루션(resolution), 광학활성 출발물질로부터의 합성, 키랄 합성, 또는 비대칭 고정상(chiral stationary phase)을 이용한 크로마토그래피 분리 또는 효소적 레졸루션으로 제조할 수 있다. 각각의 뉴클레오시드는 정화한 다음, 상기 뉴클레오티드를 유도체합성(derivatize)하여 본원에 기재된 화합물을 형성하거나, 뉴클레오티드 자체를 정화할 수 있다.

[0424]

화합물의 광학적 활성 형태는, 이에 한정되는 것은 아니나, 재결정 기술에 의한 라세믹 형태의 레졸루션(resolution), 광학활성 출발물질로부터의 합성, 키랄 합성, 또는 비대칭 고정상(chiral stationary phase)을 이용한 크로마토그래피 분리를 포함하는 당업계에 공지된 임의의 방법을 이용하여 제조할 수 있다.

[0425]

광학 활성 물질을 수득하는 방법의 예는 적어도 다음을 포함한다.

[0426]

i) 결정의 물리적 분리: 개별 거울상이성질체의 거시적인 결정(crystal)을 수동으로 분리되도록 하는 기법. 즉, 재료가 집합체(conglomerate)이고, 결정을 시작적으로 구분가능한, 개별 거울상이성질체(enantiomer)의 결정이 존재하는 경우 사용할 수 있음;

[0427]

ii) 동시 결정화: 개별 거울상이성질체는 라세미산(racemate)의 용액으로부터 개별 결정화할 수 있고, 후자가 고체상태에서의 집합체일 경우만 가능함;

- [0428] iii) 효소 레졸루션: 거울상이성질체에 대한 효소와의 다른 반응 속도(rate of reaction)로 인한 라세미산의 부분적 또는 완전 분리 기술임;
- [0429] iv) 효소적 비대칭 합성: 합성의 적어도 하나의 단계는 거울상이성질체적으로(enantioselectively) 순수하거나 농축된 원하는 거울상이성질체의 합성 전구체를 수득하는 효소반응을 이용하는 합성 기술임;
- [0430] v) 화학적 비대칭 합성: 생성물에 비대칭(즉, 키랄성(chirality))을 생성하는 조건하에서 원하는 거울상이성질체를 키랄 촉매 또는 키랄 보조(chiral auxiliaries)를 이용하여 달성하는, 비키랄 전구체로부터의 합성 기술임;
- [0431] vi) 편좌우이성체(diastereomer)의 분리: 라세미산이 거울상이성질체적으로 순수한 시약(키랄 보조)과 반응하여 개별 거울상이성질체를 편좌우이성체로 변화시킴. 그 다음, 생성된 편좌우이성체는 그들의 더욱 뚜렷한 구조적 차이로 인해 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리됨;
- [0432] vii) 1차 및 2차 비대칭적 변화(transformation): 라세미산 유래의 편좌우이성체가 평행을 이루어 용액에서의 원하는 거울상이성질체로부터 편좌우이성체의 우세함을 획득하거나, 원하는 거울상이성질체로부터의 편좌우이성체의 바람직한 결정화로 평형을 교란시켜, 결국, 이론적으로 모든 재료가 원하는 거울상이성질체로부터 결정체 편좌우이성체(crystalline diastereomer)로 전환함. 그 다음, 원하는 거울상이성체는 편좌우이성체로부터 방출됨;
- [0433] viii) 키네틱 레졸루션(kinetic resolution): 이 기술은 키네틱 조건하에서 키랄적(chiral), 비-라세민 시약 또는 촉매와 거울상이성체의 불균등 반응속도로 인한 라세미산의 부분적 또는 완전한 레졸루션(또는 부분적으로 리졸브(resolve)된 화합물의 추가적 레졸루션)의 달성을 의미함;
- [0434] ix) 비-라세믹 전구체로부터의 거울상특이적 합성(enantiospecific synthesis): 비-키랄 출발 물질로부터 수득하는 원하는 거울상이성체의 합성 기술 및 합성과정에서 입체화학적 완전성(stereochemical integrity)은 손상되지 않거나 오직 최소한의 손상이 있음;
- [0435] x) 키랄 액체 크로마토그래피: 라세민산의 거울상이성체가 정지상(stationary phase)(키랄 HPLC에 통하는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않음)과의 상이한 상호작용으로 액체 이동상(liquid mobile phase)에서 분리하는 기술임. 정지상은 키랄 재료로 제조할 수 있고, 이동상은 상이한 상호작용을 야기하는 추가적인 키랄 재료를 포함할 수 있음;
- [0436] xi) 키랄 기체 크로마토그래피: 라세민산이 회발되고, 거울상이성체는 고정된 비-라세믹 키랄 흡착제를 포함하는 칼럼을 이용하여 그들의 상이한 상호작용으로 기체 이동상에서 분리하는 기술임;
- [0437] xii) 키랄 용매로 추출: 한 가지 거울상이성체가 특정 키랄 용매에 바람직한 차별적(preferential) 용해(dissolution)로 거울상이성체를 분리하는 기술임.
- [0438] xiii) 키랄 막을 통한 수송: 라세민산을 얇은 차단막(membrane barrier)에 접촉해 두는 방법. 차단막은 전형적으로 2가지 혼합성 유체(miscible fluids)를 분리시키는 것으로, 하나는 라세미산을 포함하고, 농도 또는 압력 차이와 같은 구동력은 차단막을 가로지르는 차별적 수송(preferential transport)을 시킴. 분리는 라세미산의 오직 하나의 거울상이성질체가 통과할 수 있는 막의 키랄 비-라세믹 특성의 결과로부터 발생함.
- [0439] 일 실시예에서 사용되는 키랄 크로마토그래피는, 이에 한정되는 것은 아니라, 모의 이동층 크로마토그래피(simulated moving bed chromatography)를 포함한다. 다양한 종류의 키랄 정지상은 시판되고 있다.

IV. 뉴클레오티드 염 또는 프로드럭의 제형(Nucleotide Salt or Prodrug Formulations)

- [0441] 안정한 비독성 산 또는 염기 염을 형성하기 위해 화합물이 충분히 염기성 또는 산성인 경우, 약학적으로 허용 가능한 염으로서 상기 화합물의 투여가 적절할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염의 예로는 생리적으로 허용 가능한 음이온을 형성하는 산으로 형성되는 유기산 부가 염, 예를 들면, 토실레이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타르타레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α -케토글루타레이트 및 α -글리세로포스페이트가 있다. 이에 한정되는 것은 아니라, 황산염, 질산염, 중탄산염, 카보네이트 염을 포함하는 적합한 무기염 또한 형성할 수 있다.
- [0442] 약학적으로 허용 가능한 염은, 예컨대 적합한 산으로 아민과 같은 충분한 염기 화합물과 반응시켜 생리학적으로

허용 가능한 음이온을 제공하는, 당해 분야에 공지된 표준 절차를 이용하여 얻을 수 있다. 카르복실산의 알칼리 금속(예, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼라인 토금속(예, 칼슘) 염 또한 제조될 수 있다.

[0443] 본원에 기재된 상기 뉴클레오티드 프로드럭을 투여하게 되면 추가적으로 상기 뉴클레오티드 모노포스테이트의 활성, 생체이용률, 안정성을 증가시키거나, 그렇지 아니하면 특성(성질)을 변경할 수 있다.

[0444] 여러 프로드럭 리간드가 알려져 있다. 일반적으로, 상기 모노포스페이트 또는 상기 뉴클레오시드의 다른 유사체의 알킬화, 아실화 또는 다른 친유성 변형은 상기 뉴클레오티드의 안정성을 증가시킬 것이다.

[0445] 상기 모노포스페이트 작용기 상에서 하나 또는 그 이상의 수소를 대체할 수 있는 치환 작용기의 예로서 알킬, 아릴, 스테로이드, 탄수화물이고, 이에 한정되는 것은 아니나, sugar, 1,2-디아실글리세롤 및 알콜을 포함하며, R. Jones & N. Bischofberger, *Antiviral Research*, 1995, 27, 1-17 및 S. J. Hecker & M. D. Erion, *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 2328-2345에 다수가 기재되어 있다. 원하는 효과를 달성하기 위하여 임의의 그것들과 개시된 염기는 조합으로 사용될 수 있다.

[0446] 다음의 참고문헌에 개시된 바와 같이 활성 뉴클레오티드는 하기 참고로 인용된 5 '포스포에스테르' 지질로 또한 제공될 수 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 HIV1 production and induce defective virus formation," *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 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, 1408-14 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 HT46C cells by 3'-deoxythymidine diphosphate dimyristoylglycerol, a lipid prodrug of 3'-deoxythymidine," *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992, 36, 2025-29 Hosteller, 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.

[0447] 미국 특허의 비제한적인 예로는 뉴클레오시드에, 바람직하게는 본원에 기재된 뉴클레오티드의 R^2 및/또는 R^3 위치에 공유적으로(covalently) 포함시킬 수 있는 적합한 친유성 치환기, 또는 친유성 제제를 개시한 미국특허 5,149,794(Yatvin et al.) 미국특허 5,194,654(Hostetler et al.), 미국특허 5,223,263(Hostetler et al.) 미국특허 5,256,641(Yatvin et al.) 미국특허 5,411,947(Hostetler et al.) 미국특허 5,463,092(Hostetler et al.) 미국특허 5,543,389(Yatvin et al.) 미국특허 5,543,390(Yatvin et al.) 미국특허 5,543,391(Yatvin et al.) 및 미국특허 5,554,728(Basava et al.)을 포함하고, 모든 것이 참고로 인용되었다. 본 발명의 뉴클레오사이트(nucleosite)에 부착할 수 있는 친유성 치환기, 또는 친유성 제제를 개시한 외국 특허 출원은 WO 89/02733, WO 90/00555, WO 91/16920, WO 91/18914, WO 93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0 350 287, EP93917054.4, 및 WO 91/19721을 포함한다.

V. 치료 방법(Method of Treatment)

[0449] HIV-1, HIV-2, HBV, HCV, 노로바이러스, 사포바이러스, HSV-1, HSV-2, 뎅기바이러스, 항열, 또는 이의 유전자 절편에 감염된 사람을 포함하되 이에 한정되지 않는 숙주는 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제 존재하에서, 유효량의 활성 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드럭 또는 이의 염을 환자에 투여하여 치료할 수 있다. 상기 활성 재료는 임의의 적절한 경로, 예를 들면, 경구, 비경구, 정맥내, 피내, 피하, 또는 국소적으로, 액체 또는 고체의 형태로 투여될 수 있다.

[0450] 상기 화합물은 또한 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 상기 화합물, 및 상기 약학적으로 허용 가능한 염 및 이들 화합물의 프로드럭으로 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 환자는, 예를 들어, 환자가 폐암, 골암, 체장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암 또는 항문 영역의 직장암 또는 항문암, 위암, 결장암, 유방암, 부인과 종양(예, 자궁 육종, 나팔관의 암종, 자궁 내막 암종, 자궁 경부 암종, 질 또는 외음부 암종), 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비계의 암(예, 갑상선, 부갑상선 또는 부신의 암), 연조직의 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 소아의 고형 종양, 림프구 리프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암(예, 신세포 암종, 신우의 암종), 또는 중추신경계 종양(예, 1차 CNS 림프종, 척수

축 종양, 뇌간 신경 교종 또는 뇌하수체 선종)으로 진단된 환자를 포함한다.

[0451] 본 발명은 또한 환자에서 비정상적인 세포 증식 억제방법 및 약학조성물에 관한 것으로, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드럭의 양 및 항-혈관형성 제제, 신호전달 억제제, 및 항증식 제제 중에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 물질의 양을 포함한다.

[0452] MMP2(matrixmetalloproteinase 2) 억제제, MMP9(matrixmetalloproteinase 9) 억제제, 및 COXII(cyclooxygenase II) 억제제와 같은 항 혈관형성 제제(antiangiogenesis agents)는 본원에 기재된 화학식 1의 화합물 및 약학조성물과 함께 사용할 수 있다. COXII 억제제의 유용한 예들로는 CELEBREX™(알레콕시브(alecoxib)), 발데콕시브(valdecoxib), 및 로페콕시브(rofecoxib)를 포함한다. 매트릭스 메탈로프로테이나아제(matrix metalloproteinases) 억제제의 유용한 예들은 WO 96/33172(1996년 10월 24일 공개), WO 96/27583(1996년 3월 7일 공개), 유럽 특허 출원 No. 97304971.1(1997년 7월 8일 출원), 유럽 특허 출원 No. 99308617.2(1999년 10월 29일 출원), WO 98/07697(1998년 2월 26일 공개), WO 98/03516(1998년 1월 29일 공개), WO 98/34918(1998년 8월 13일 공개), WO 98/34915(1998년 8월 13일 공개), WO 98/33768(1998년 8월 6일 공개), WO 98/30566(1998년 7월 16일 공개), 유럽 특허 출원 606,046(1994년 7월 13일 공개), 유럽 특허 출원 931,788(1999년 7월 28일), WO 90/05719(1990년 5월 31일 공개), WO 99/52910(1999년 10월 21일 공개), WO 99/52889(1999년 10월 21일 공개), WO 99/29667(1999년 6월 17일 공개), PCT 국제 출원 No. PCT/IB98/01113(1998년 7월 21일 출원), 유럽 특허 출원 No. 99302232.1(1999년 3월 25일 출원), 영국 특허 출원 No. 9912961.1(1999년 6월 3일 출원), U.S. 가출원 No. 60/148,464(1999년 8월 12일 출원), U.S. 특허 No. 5,863,949(1999년 1월 26일 등록), U.S. 특허 No. 5,861,510(1999년 1월 19일 등록), 및 유럽 특허 출원 780,386(1997년 6월 25일 공개)에 기재(설명)된 그 전체의 모든 것이 참고로 인용되었다. 바람직한 MMP 억제제는 관절통(arthralgia)을 보이지 않는 것이다. 더 바람직한 것들은 다른 매트릭스 메탈로프로테이나아제(즉, MMP1, MMP3, MMP4, MMP5, MMP6, MMP7, MMP8, MMP10, MMP11, MMP12, 및 MMP13)에 비해 MMP2 및/또는 MMP9를 선택적으로 억제하는 것이다.

[0453] 본원에 기재된 상기 화합물은 EGFR 항체, EGF 항체 및 EGFR 억제제인 분자와 같은 EGFR(Epidermal growth factor receptor, 표피 성장인자 수용체) 반응을 억제할 수 있는 제제; VEGF 수용체 및 VEGF를 억제할 수 있는 분자와 같은 VEGF(vascular endothelial growth factor, 혈관 내피 성장인자) 억제제; 및 erbB2 수용체에 결합하는 유기분자 또는 항체와 같은 erbB2 수용체 억제제, 예를 들면, HERCEPTINTM(지넨테크사(Genentech, Inc.), 사우스샌프란시스코, 캘리포니아, 미국)과 같은 신호전달억제제와 함께 또한 사용할 수 있다.

[0454] EGFR 억제제는 예를 들어 WO 95/19970(1995년 7월 27일 공개), WO 98/14451(1998년 4월 9일 공개), WO 98/02434(1998년 1월 22일 공개), 및 미국 특허 No. 5,747,498(1998년 5월 5일 등록)에 기재된 바와 같고, 그려한 물질은 본 발명에 기재한 바와 같이 사용할 수 있다. EGFR 억제제는 이에 한정되는 것은 아니나, 단일 클론 항체 C225 및 항-EGFR 22 Mab(임클론 시스템스(ImClone Systems), 뉴욕, 미국), ABX-EGF(어브제닉스/셀 제네시스(Abgenix/Cell Genesys), EMD-7200(머크 KgaA), EMD-5590(머크 KgaA), MDX-447/H-477(메다렉스사(Medarex Inc.), 애년데일(Annandale), 뉴저지, 미국 및 머크 KgaA), 및 화합물인 ZD-1834, ZD-1838 및 ZD-1839(아스트라제티카(AstraZeneca)), PKI-166(노바티스), PKI-166/CGP-75166(노바티스), PTK 787(노바티스), CP 701(세파론(Cephalon)), 레플루노마이드(leflunomide)(파마시아/수겐(Pharmacia/Sugen)), CI-1033(워너 렘버트 파크 데비스(Warner Lambert Parke Davis)), CI-1033/PD 183,805(워너 렘버트 파크 데비스(Warner Lambert Parke Davis)), CL-387,785(와이어스-에이어스트(Wyeth-Ayerst), BBR-1611(베링거인겔하임(Boehringer Mannheim) 로슈(GmbH/Roche)), 나아미딘 A(Naamidine A)(BMS(Bristol Myers Squibb)), RC-3940-II(파마시아(Pharmacia)), BIBX-1382(베링거인겔하임(Boehringer Ingelheim)), OLX-103(머크 & 화이트하우스 스테이션, 뉴저지, 미국), VRCTC-310(벤테크 연구소(Ventech Research)), EGF 융합 독소(세라진사(Seragen Inc.), 흉킨턴(Hopkinton), 매사추세츠), DAB-389(세라진/릴간드(Seragen/Lilgand)), ZM-252808(임페리얼 암 연구단(Imperical Cancer Research Fund)), RG-50864(INSERM), LFM-A12(파커 후 암 센터(Parker Hughes Cancer Center)), WHI-P97(파커 후 암 센터(Parker Hughes Cancer Center)), GW-282974(글락소(Glaxo)), KT-8391(교와하코(Kyowa Hakko)) 및 EGFR 백신(요크 메디칼/CIM(York Medical/Centro de Immunologia Molecular))을 포함한다. 이들과 기타 EGFR-억제 제제는 본 발명에 사용될 수 있다.

[0455] VEGF 억제제, 예를 들면 CP-547,632(화이자사(Pfizer Inc.), 뉴욕), AG-13736(어구런 제약사(Agouron Pharmaceuticals), 화이자사(Inc. Pfizer), SU-5416 및 SU-6668(수겐사(Sugen Inc.), 사우스샌프란시스코, 캘리포니아, 미국), 및 SH-268(세링(Schering))은 본 발명의 상기 화합물과 조합하여 사용할 수 있다. VEGF 억제제는 본원에 기재된, 예를 들면, WO 99/24440(1999년 5월 20일 공개), PCT 국제 출원 PCT/IB99/00797(1999년 5

월 3일 출원), WO 95/21613(1995년 8월 17일 공개), WO 99/61422(1999년 12월 2일 공개), 미국 특허 No. 5,834,504(1998년 11월 10일 등록), WO 98/50356(1998년 11월 12일 공개), 미국 특허 No. 5,883,113(1999년 3월 16일 등록), 미국 특허 No. 5,886,020(1999년 3월 23일 등록), 미국 특허 No. 5,792,783 (1998년 8월 11일 등록), WO 99/10349(1999년 3월 4일 공개), WO 97/32856(1997년 9월 12일 공개), WO 97/22596(1997년 6월 26일 공개), WO 98/54093(1998년 12월 3일 공개), WO 98/02438(1998년 1월 22일 공개), WO 99/16755(1999년 4월 8일 공개), 및 WO 98/02437(1998년 1월 22일 공개)에 기재(설명)된 그 전체의 모든 것이 참고로 인용되었다. 본 발명에 유용한 몇몇 특정 VEGF 억제제의 다른 예들은 IM862(시스트란사(Cytran Inc. of Kirkland), 위성턴, 미국) 캘리포니아의 사우스샌프란시스코의 지넨테크사(Genentech, Inc.)의 항-VEGF 단일 클론 항체 및 리보자임(Ribozyme)(볼더(Boulder), 콜로라도)과 케이론(Chiron)(에머리빌(Emeryville), 캘리포니아) 유래의 합성 리보자임인 안지오자임(angiozyme)이다. 이들과 기타 VEGF 억제제는 본원에서 기재한 바와 같이 본 발명에 사용될 수 있다.

[0456]

CP358,774(OSI774)(Tarceva)(OSI 제약사(OSI Pharmaceuticals, Inc.)), GW282974(글락소웰컴사(GlaxoWellcome plc)), 및 단일 클론 항체 AR209(아로넥스 제약사(Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands), 텍사스, 미국) 및 2B1(케이론(Chiron))과 같은 ErbB2 수용체 억제제는 또한 본 발명의 화합물과 조합할 수 있어, 예를 들면, WO 98/02434(1998년 1월 22일 공개), WO 99/35146(1999년 7월 15일 공개), WO 99/35132(1999년 7월 15일 공개), WO 98/02437(1998년 1월 22일 공개), WO 97/13760(1997년 4월 17일 공개), WO 95/19970(1995년 7월 27일 공개), 미국 특허 No. 5,587,458(1996년 12월 24일 등록), 및 미국 특허 No. 5,877,305(1999년 3월 2일 등록)에 나타낸 바와 같이, 그 전체의 모든 것이 참고로 인용되었다. 본 발명에 유용한 ErbB2 수용체 억제제는 1999년 1월 27일에 출원한 미국 가출원 No. 60/117,341, 및 1999년 1월 27일에 출원한 미국 가출원 No. 60/117,346에 또한 기재(설명)된 바와 같이, 둘 다 그 전체가 여기서 참고로 인용되었다. 전술한 PCT 출원, 미국 특허, 및 미국 가출원에 더하여 erbB2 수용체를 억제하는 다른 화합물 및 물질은 본 발명에 따라 본원에 기재된 화합물과 함께 이용될 수 있다.

[0457]

상기 화합물은 비정상적인 세포 증식 또는 암을 치료하는데 유용한 다른 제제와 또한 함께 사용될 수 있어, CTLA4(cytotoxic lymphocyte antigen 4) 항체와 같은 항 종양 면역반응을 향상시킬 수 있는 제제, 및 다른 CTLA4를 차단할 수 있는 다른 제제; 및 다른 파르네실 단백질 전이효소(farnesyl protein transferase) 억제제와 같은 항-증식 제제 및 기타 같은 종류의 것을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서 이용될 수 있는 특이적인 CTLA4 항체는 미국 가출원 60/113,647(1998년 12월 23일 출원)에 기재된 것을 포함할 수 있고, 전체 참고문현을 인용할 수 있으나, 다른 CTLA4 항체를 본 발명에 이용할 수 있다.

[0458]

이에 한정되는 것은 아니나, 다른 COX-II 억제제, 다른 MMP 억제제, 다른 항-VEGF 항체를 포함하는 다른 항-혈관형성 제제 또는 혈관화(혈관신생)의 다른 이펙터(effecter)의 억제제를 또한 사용할 수 있다.

[0459]

본원에 기재된 상기 화합물 및 약제학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 노로바이러스에 더하여 칼리시비리다에 부류학상의 과(Caliciviridae taxonomic family)의 바이러스에 의한 감염의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[0460]

노로바이러스 감염을 치료하기 위한 치료 용도에서, 상기 화합물 및/또는 조성물을 치료 효과를 달성하기에 적합한 투여량 수준에서 노로바이러스 감염으로 진단된 환자에게 투여될 수 있다. "치료 효과" 및 문법상의 등가란 상기 화합물의 투여로 시간 경과에 따라 환자에서 유익한 효과로 이어지는 것을 의미한다. 예를 들어, 환자에서 노로바이러스의 역가 또는 바이러스의 로드(load)가 감소하거나 증가되는 것이 정지되었을 때 치료 효과를 달성할 수 있다.

[0461]

일반적으로 환자의 상기 노로바이러스의 역가 또는 바이러스의 로드와 무관하게 상기 화합물의 투여로 노로바이러스 감염과 일반적으로 동반되어 시작되는 불리한 증세(adverse symptom)를 둔화시키거나 통제로 중단시킨다면 치료 효과는 달성될 수 있다. 본원에 기재된 화합물 및/또는 조성물은 노로바이러스 감염의 발생을 방지하기 위해, 노로바이러스 감염이 발생할 수 있는 위험성이 있는 환자 또는 노로바이러스에 노출된 사람에게 예방적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물 및/또는 이의 조성물은 노로바이러스에 노출되었을 가능성이 있는 환자에게 투여될 수 있다.

[0462]

노로바이러스 질환의 발생은 종종 장기치료(요양) 시설, 병원, 교도소 및 유람선과 같은 밀폐(폐쇄) 또는 반밀폐된 공동체(사회)에서 발생하고, 바이러스가 한번 도입되면 개인 간 전염 또는 오염된 음식을 통해 매우 빠르게 감염이 전파(확산)된다. 많은 노로바이러스 발생은 감염된 한 사람에 의해 처리된 식품에 의한 것으로 밝혀졌다. 따라서, 노로바이러스 또는 다른 칼리시비리다에과 접촉할 가능성이 있는 상기와 같은 시설에 있는 개인에게 본원에 기재된 상기 화합물의 예방적 투여량을 제공하는 것이 이로울 수 있다.

[0463] VI. 병용 또는 교대 요법(Combination or Alternation Therapy)

일 실시예에서, 본 발명의 상기 화합물은 진입(entry) 억제제, 역전사 효소 억제제, 프로테아제 억제제, 및 면역-기반 치료제로부터 선택되는 적어도 하나의 다른 항바이러스제와 함께 이용될 수 있다.

예를 들어, HIV 또는 HBV 감염을 치료 또는 예방하기 위해 사용되는 경우, 상기 활성 화합물 또는 그의 프로드럭 또는 약학적으로 허용 가능한 염은 항-HIV, 항-HBV, 또는 항-HCV와 같은 다른 항바이러스제와 병용하거나 교대로 투여할 수 있고, 이에 한정되는 것은 아니나, 상기 화학식의 것들을 포함한다. 일반적으로, 교대 요법에서는, 둘 또는 그 이상의 제제의 유효 투여량이 함께 투여하고, 반면 교대 요법에서는, 각 제제의 유효 투여량이 순차적으로 투여된다. 상기 투여량은 약물의 흡수, 불활성화 및 배출속도뿐만 아니라 당업자에게 자명한 다른 요인들에 의해 결정된다. 완화시킬 증상의 중증도에 따라 투여량의 값은 또한 가변적임을 주목하여야 한다. 더 나아가 임의의 특정 대상에 대하여, 특이적 투여 식이요법 및 계획은 개인의 필요 및 투여하거나 상기 조성물의 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 조정되어야 한다.

본원에 개시된 상기 화합물과 조합으로 사용할 수 있는 항바이러스 제제의 비제한적 예는 하기 표의 것들을 포함한다.

[0467] B형 간염 치료방법

약품명	약품 등급	제조사
Intron A (interferon alfa-2b)	interferon	Schering-Plough
Pegasys (peginterferon alfa-2a)	interferon	Roche
Epivir-HBV (lamivudine; 3TC)	nucleoside analogue	GlaxoSmithKline
Hepsera (Adefovir Dipivoxil)	nucleoside analogue	Gilead Sciences
Emtriva® (emtricitabine; FTC)	nucleoside analogue	Gilead Sciences
Entecavir	nucleoside analogue	Bristol-Myers Squibb
Clevudine(CLV, L-FMAU)	nucleoside analogue	Pharmasset/Bukwang
ACH 126,443 (L-Fd4C)	nucleoside analogue	Achillion Pharmaceuticals
AM 365	nucleoside analogue	Amrad
Amdoxovir(AMIX, DAPD)	nucleoside analogue	RFS Pharma LLC
LdT(telbivudine)	nucleoside analogue	Idenix/Novartis
CS-1220	nucleoside analogue	Emory University
Teradigm	immune stimulant	Epimmune
Zadaxin(thymosin)	immune stimulant	SciClone
EHT 899	viral protein	Enzo Biochem
Dexelvucitabine/Reverset/D- D4FC	nucleoside analogue	Pharmasset
APD	nucleoside analogue	RFS Pharma
HBV DNA vaccine	immune stimulant	PowderJect(UK)
MCC 478	nucleoside analogue	Eli Lilly
valLdC(valtorcitabine)	nucleoside analogue	Idenix
ICN 2001	nucleoside analogue	ICN
Racicivir	nucleoside analogue	Pharmasset/Emory University
Robustaflavone	nucleoside analogue	Advanced Life Sciences
LM-019c		Emory University
Penciclovir	nucleoside analogue	Novartis
Famciclovir	nucleoside analogue	Novartis
DXG	nucleoside analogue	RFS Pharma, LLC
ara-AMP prodrugs		
HBV/MF59		
HDP-P-acyclovir	nucleoside analogue	
Hammerhead ribozymes		
Glycosidase Inhibitors		
Pegylated Interferon		
Human Monoclonal Antibodies		

[0469]

HIV 치료: 단백질분해효소 억제제(Protease Inhibitors, PIs)

제품명	성분명	약어(略語)	실험코드	제약회사
Invirase®	saquinavir(Hard Gel Cap)	SQV(HGC)	Ro-31-8959	Hoffmann-La Roche
Fortovase®	saquinavir(Soft Gel Cap)	SQV(SGC)		Hoffmann-La Roche
Norvir®	ritonavir	RTV	ABT-538	Abbott Laboratories
Crixivan®	idinavir	IDV	MK-639	Merck & Co.
Viracept®	nefnavir	NFV	AG-1343	Pfizer
Agenerase®	amprenavir	APV	141W94 또는 VX-478	GlaxoSmithKline
Kaletra®	lopinavir + ritonavir	LPV	ABT-378/r	Abbott Laboratories
Lexiva®	fosamprenavir		GW-439908 또는 VX-175	GlaxoSmithKline
Aptivus®	tripanavir	TPV	PNU-140690	Boehringer Ingelheim
Reyataz®	atazanavir		EBS-232632	Bristol-Myers Squibb
	brecanavir		GW640385	GlaxoSmithKline
Prezista™	darunavir		TMC114	Tibotec

[0470]

HIV 치료: 뉴클레오시드/뉴클레오티드 역전사효소 억제제(NRTIs)

제품명	성분명	약어(略語)	실험코드	제약회사
Retrovire®	zidovudine	AZT or ZDV		GlaxoSmithKline
Epivir®	lamivudine	3TC		GlaxoSmithKline
Combivir®	zidovudine + lamivudine	AZT + 3TC		GlaxoSmithKline
Trizivir®	abacavir + zidovudine + lamivudine	ABC + AZT + 3TC		GlaxoSmithKline
Zaigen®	abacavir	ABC	1592089	GlaxoSmithKline
Epzicom™	abacavir + lamivudine	ABC + 3TC		GlaxoSmithKline
Hivid®	zalcitabine	ddC		Hoffmann-La Roche
Videx®	didanosine: buffered versions	ddI	EML-40900	Bristol-Myers Squibb
Entecavir	baraclude			Bristol-Myers Squibb
Videx® EC	didanosine: delayed-release capsules	ddI		Bristol-Myers Squibb
Zerit®	stavudine	d4T		Bristol-Myers Squibb
Viread™	tenofovir disoproxil fumarate(DF)	TDF 또는 Bis(POC) PMPA		Gilead Sciences
Emtriva®	emtricitabine	FTC		Gilead Sciences
Truvada®	Viread + Emtriva	TDF + FTC		Gilead Sciences
Atripla™		TDF + FTC + Sustiva®		Gilead/BMS/Merck
	amdoxovir	DAPD, AMIX		RFS Pharma LLC
apricitabine	AVX754		SPD754	Avexa Ltd
	Alovudine	FLT	MTV-310	Boehringer
	Elvucitabine	L-FD4C	ACH-126443	Achillion
	XP-1451		SN1451, SN1212	Koronis
	Racivir	RCV		Pharmasset
Dexelvucitabine	Reverset	D-D4FC	DPC 817	Pharmasset/Emory
			GS9148, GS9148 prodrugs	Gilead Sciences

[0472]

[0473] HIV 치료: 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NNRTIs)

제품명	성분명	약어(略語)	실험코드	제약회사
Viramune®	nevirapine	NVP	BI-RC-587	Boehringer Ingelheim
Rescriptor®	delavirdine	DLV	U-90152S/T	Pfizer
Sustiva®	efavirenz	EFV	IMP-266	Bristol-Myers Squibb
	(+)-calanolide A			Sarawak Medichem
	capravirine	CPV	AG-1549 또는 S-1153	Pfizer
			DPC-083	Bristol-Myers Squibb
			TMC-125	Tibotec-Virco Group
			TMC-278	Tibotec-Virco Group
			TOX12899	Idenix
			TOX12989	Idenix

[0474]

[0475] HIV 치료: 타 그룹의 약물

제품명	성분명	약어(略語)	실험코드	제약회사
Viread™	tenofovir disoproxil fumarate(DF)	TDF 또는 Bis(POC) PMPA		Gilead Sciences

[0476]

[0477] 세포 억제제

제품명	성분명	약어(略語)	실험코드	제약회사
Iroxia®	hydroxyurea	HU		Bristol-Myers Squibb

[0478]

[0479] 침투 억제제(융합 억제제 포함)

제품명	성분명	약어(略語)	실험코드	제약회사
Fuzeon™	enfuvirtide		T-20	Trimeris
			T-1249	Trimeris
			AMD-3100	AnorMED, Inc.
	CD4-IgG2		PRO-542	Progenics Pharmaceuticals
			BMS-488043	Bristol-Myers Squibb
	aplaviroc		GSK-873,140	GlaxoSmithKline
	Peptide T			Advanced Immunotherapy, Inc.
			TNX-355	Tanox, Inc.
	maraviroc		UK-427,857	Pfizer
CXCR4 억제제				
	AM0070		AM011070	AnorMED, Inc.
CCR5 길항제				
	VICRIROC	SCH-D	SCH-417690	Schering-Plough

[0480]

[0481]

HIV 치료: 면역 기반 치료

제품명	성분명	약어(略語)	실험코드	제약회사
Proleukin®	aldesleukin 또는 Interleukin-2	IL-2		Chiron Corporation
Remune®	HIV-1 Immunogen 또는 Salk vaccine		AG1661	The Immune Response Corporation
			HE2000	HollisEden Pharmaceuticals

[0482]

[0483]

현 임상 개발에서의 항-C형 간염 화합물

약품명	약품 분류	제약회사
PEGASYS pegylated interferon alfa-2a	Long acting interferon	Roche
INFERGEN interferon alfacon-1	Interferon, Long acting interferon	InterMune
OMNIFERON natural interferon	Interferon, Long acting interferon	Viragen
ALEUFERON	Longer acting interferon	Human Genome Sciences
REBIF interferon beta-1a	Interferon	Ares-Serono
Omega Interferon	Interferon	BioMedicine
Oral Interferon alpha	Oral interferon	Amarillo Biosciences
Interferon gamma-1b	Anti-fibrotic	InterMune
IP-501	Anti-fibrotic	Interneuron
Merimebodib VX-497	IMPDH 억제제 (inosine monophosphate dehydrogenase)	Vertex
AMANTADINE(Symmetrel)	Broad Antiviral Agent	Endo Labs Solvay
IDN-6556	Apoptosis regulation	Idun Pharma.
XTL-002	Monoclonal Antibody	XTL
HCV/MF59	Vaccine	Chiron
CIVACTR	Polyclonal Antibody	NABI
	Therapeutic vaccine	Innogenetics
VIRAMIDINE	Nucleoside Analogue	ICN
ZADAXIN(thymosin alfa-1)	Immunomodulator	Sci Clone
CEPLENE histamine dihydrochloride	Immunomodulator	Maxim
VX 950/LY 570310	Protease Inhibitor	Vertex/Eli Lilly
ISIS 14803	Antisense	Isis Pharmaceutical/Elan
IDN-6556	Caspase Inhibitor	Idun Pharmaceuticals, Inc.
JTK 003	Polymerase Inhibitor	AKROS Pharma
Taryacin	Anti-Phospholipid Therapy	Peregrine
HCV-796	Polymerase Inhibitor	ViroPharma/Wye
CH-6	Serine Protease	Schering
ANA971	Isatoribine	ANADYS
ANA245	Isatoribine	ANADYS
CPG 10101(Actilon)	Immunomodulator	Coley
Rituximab(Rituxan)	Anti-CD20 Monoclonal Antibody	Genetech/IDEC
NM283(Valopicitabine)	Polymerase Inhibitor	Idenix Pharmaceuticals
HepX™-C	Monoclonal Antibody	XTL
IC41	Therapeutic Vaccine	Intercell
Medusa Interferon	Longer acting interferon	Flamel Technologies
E-1	Therapeutic Vaccine	Innogenetics
Multiferon	Long Acting Interferon	Viragen
BILN 2061	Serine Protease	Boehringer - Ingelheim
Interferon beta-1a(REBIF)	Interferon	Ares-Serono

[0484]

[0485]

VII. 종식성 상태 치료용 결합 치료법

[0486]

다른 실시예에서, 항증식제로 쓰이는 화합물은 항염산제, 5-플루오로피리미딘(5-플루오로우라실 포함), β -L-1,3-디옥솔아닐 시티딘 또는 β -L-1,3-디옥솔아닐 5-플루오로시티딘과 같은 시티딘 유사체, 대사길항제(퓨린 사길항제, 시타라빈, 푸다라빈, 플록스우리딘, 6-멀캡토퓨린, 메토트렉세이트 및 6-티오구아닌 포함), 히드록시

우레아, 유사분열억제제(CPT-11, 에토포시트(VP-21), 택솔 및 빙크리스틴과 같은 빙카 알칼로이드 포함), 알킬화제(부슬판, 클로람부실, 사이클로포스파미딘, 이포프아마이드, 메클로레타민, 멜파란 및 티오테파를 포함하지만 이에 국한되지 않는), 비고전적 알킬화제, 플래티넘 함유 화합물, 블레오마이신, 항종양 항생제, 독소루비신 및 단노마이신과 같은 안트라사이클린, 안트라센디온, 토포이소머라제 II 억제제, 호르몬제(코르티코스테로이드(헥사메타손, 프리드니손 및 메틸프리드니손), 플루옥시메스테론 및 메틸테스토스테론과 같은 안드로겐, 디에틸스틸베스테롤과 같은 에스트로겐, 타목시펜과 같은 항에스트로겐, 류프롤리드와 같은 LHRH 유사체, 플루타미드, 아미노글루테치이미드, 메게스트롤 아세테이트 및 메드록시프로게스테론과 같은 항안드로겐을 포함하지만 이에 국한되지 않는), 아스파라기나아제, 카무스틴, 로무스틴, 헥사메틸멜라민, 다카바진, 미토탄, 스트렙토조신, 시스플라틴, 카보플라틴, 레바마솔 및 류코보린을 포함하는 치료 효과를 상승시키는 화합물과 병용될 수 있지만 이에 국한되지 않는다. 또한, 본 발명의 화합물은 효소치료제 및 인터페론, 인터루킨, 종양괴사인자, 대식세포증식 자극인자 및 콜로니 자극인자와 같은 면역계 조절인자와 함께 병용될 수 있다. 일 실시예에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 역전사효소 억제제, 단백질분해효소 억제제, 응합 억제제, 침투 억제제 및 중합효소 억제제에서 선택된 하나 이상의 항바이러스제와 함께 쓰일 수 있다.

[0487] 더불어, 본 발명에 따른 화합물은 하나 또는 그 이상의 항레트로바이러스, 항HBV, 인터페론, 항암제 또는 항균제를 포함하는 다른 화합물과 병용되거나 교대로 투여될 수 있지만, 이에 국한되지 않는다. 본원에 기재된 특정 화합물은, 다른 화합물의 대사작용, 이화작용 또는 비활성화를 감소시켜서, 본 발명에 따른 특정 제제의 생물학적 활성을 증가시키는 효과가 있으며, 이러한 효과를 위해 함께 투여된다.

VIII. 노로바이러스 감염 치료용 결합 치료법

[0489] 본원에 기재된 항바이러스 화합물과 더불어, 다른 화합물 또한 존재할 수 있다. 예를 들어, 1형 인터페론(IFN)은 노로바이러스 복제를 억제하는 것으로 알려져 있다. 어떤 비타민, 특히 비타민 C는 어떤 바이러스 감염 치료에 효과적인 것으로 여겨진다. 한 연구에 따르면, 비타민 A 보충이 노로바이러스 GII 감염의 유행을 감소시키고, 노로바이러스 G I 과 G II 쇼딩(shedding) 모두의 길이를 증가시키며, 노로바이러스-관련 설사를 감소시키는 것으로 나타났다(1: J Infect Dis. 2007 Oct 1;196(7):978-85. Epub 2007 Aug 22). 리신은 항바이러스 제로 알려져 있다. 또한, 유전자형 II(G II)의 노로바이러스 유래 바이러스-유사 입자(VLPs)는 세포 표면의 해파란 황산 프로테오글리칸(heparan sulfate proteoglycan)과 음전하를 띤 다른 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan)에 결합하는 것으로 알려져 있다. 감염 증상을 치료하기 위해, 구토방지제, 지사제 및/또는 진통제를 투여할 수 있다.

VIII. 약학 조성물

[0491] 인간 면역결핍성 바이러스, B형 간염 바이러스, 플라비비리데 패밀리 바이러스 또는 칼시비리데 바이러스 또는 그 유전자 단편에 감염되거나 암에 걸린, 인간에 국한되지 않는, 숙주는 약제학적으로 허용가능한 담체(carrier)나 희석제(diluent)의 존재 하에서 활성 화합물이나 약제학적으로 허용가능한 프로드럭 또는 그 염의 유효량을 환자에게 투여함으로써 치료될 수 있다. 상기 활성 물질은, 예를 들어, 경구, 비경구, 정맥내, 피내, 피하 또는 국소로, 임의의 적절한 경로에 의해 액체나 고체 형태로 투여될 수 있다.

[0492] 상기 화합물의 바람직한 투여량은 하루 수용자의 체중에 따라 약 0.1 내지 100 mg/kg일 것이고, 바람직하게는 1 내지 50 mg/kg, 더욱 바람직하게는 1 내지 20 mg/kg의 범위가 될 것이다. 약학적으로 허용가능한 프로드럭 또는 그 염의 유효 투여 범위는 전달되는 모뉴클레오시드의 중량에 기초하여 계산될 수 있다. 만약에 프로드럭 또는 그 염이 스스로 활성을 갖는다면, 유효 투여량은 상기와 같이 프로드러그 또는 그 염의 중량을 이용하거나, 당업자에게 공지된 다른 방법에 의해 추산될 수 있다.

[0493] 상기 화합물은 7 ~ 3000 mg, 바람직하게는 70 ~ 1400 mg의 단위 제형 당 활성 성분을 포함하는 임의의 적합한 단위 제형의 형태로 유용하게 투여될 수 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다. 50 ~ 1000 mg의 경구 투여가 일반적으로 유용하다.

[0494] 이상적으로, 상기 활성성분은 활성 화합물의 최고 혈장 농도가 0.2 ~ 70 μ M, 바람직하게는 1.0 ~ 1.5 μ M에 이르도록 투여되어야 한다. 이것은, 예를 들면, 필요에 따라 식염수에서, 0.1 ~ 5% 활성 성분 용액을 정맥 주사하거나 또는 활성 성분의 1회분을 투여하여 얻을 수 있다.

[0495] 상기 약물 조성을 중 활성 화합물의 농도는 당업자에게 공지된 다른 요인들뿐만 아니라 약물의 흡착, 비활성화 및 분비율에 의존할 것이다. 또한 복용량 값은 완화되는 상태의 강도에 따라 달라질 수 있음을 유의해야 한다. 더 나아가, 임의의 특정 대상에 대한 특이적 복용 방법은 개인의 필요 및 조성물의 투여를 관리 또는 감독하는 사람의 전문적인 견해에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 함을 이해해야하고, 본원에 기재된 농도 범위는 단지 예시에 지나지 않고, 청구된 조성물의 범위나 실시를 한정하는 것은 아니다. 상기 활성 성분은 한번에 투여되거나 또는 다양한 시간 간격을 두고 더 작은 복용량으로 분할되어 투여될 수 있다.

[0496] 상기 활성 화합물의 바람직한 투여 방법은 경구이다. 경구 화합물은 일반적으로 비활성 희석액 또는 식용 담체를 포함할 것이다. 이들은 젤라틴 캡슐이나 정제(tablet)로 압축될 수 있다. 경구 치료 투여 목적으로, 상기 활성 화합물은 부형제와 함께 첨가되거나 정제, 트로키(troche)제 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 약학적으로 호환가능한 결합제 및/또는 보조제는 조성물의 일부로 포함될 수 있다.

[0497] 상기 정제, 알약, 캡슐, 트로키제 등과 같은 형태는 다음과 같은 임의의 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 포함할 수 있다: 미결정 셀룰로오스와 같은 결합제, 겸 트라가칸스(gum tragacanth) 또는 젤라틴; 전분 또는 락토오스같은 부형제, 알긴산같은 봉해제, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 스테아린산 마그네슘 또는 스테로테스(Sterotes)같은 감미제; 또는 페퍼민트, 메틸 살리실산 또는 오렌지 향료와 같은 착향료. 상기 복용 단위 형태가 캡슐일 경우, 상기 기재된 형태의 물질과 더불어 지방유와 같은 액상 담체를 포함할 수 있다. 또한, 단위 제형은, 예를 들어, 당, 셀락(shellac), 또는 다른 장용성 제제와 같은 복용 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 다른 물질을 포함할 수 있다.

[0498] 상기 화합물은 엘릭서(elixir), 혼탁액, 시럽, 웨이퍼(wafer), 츄잉껌 또는 이와 유사한 조성물로 투여될 수 있다. 시럽은, 상기 활성 화합물에 추가적으로, 감미료로써의 설탕 및 다른 보존제, 염료, 착색제 및 착향료를 포함할 수 있다.

[0499] 상기 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 프로드려 또는 그 염은 또한, 목적의 활성을 해치지 않는 다른 활성 물질과, 또는 목적의 활성을 보충하는 항생제, 항진균제, 항염제 또는 다른 뉴클레오시드 화합물을 포함하지만 이에 국한되지 않는 항바이러스제와 함께 혼합될 수 있다. 비경구, 피내, 피하 또는 국소 적용에 사용되는 용액 또는 혼탁액은 다음 성분을 포함할 수 있다: 주사용수와 같은 멸균 희석제, 식염수 용액, 비휘발성유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤과 같은 항균제; 아스코르브산 또는 황산나트륨과 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 퀼레이트제; 아세트산, 시트르산 또는 인산과 같은 완충용액 그리고 염화나트륨 또는 텍스트로스와 같은 장성(tonicity) 조절제. 상기 비경구용 제제는 앰플, 일회용 주사기 또는 유리나 플라스틱으로 만들어진 다양한 유리병에 동봉될 수 있다.

[0500] 만약 정액내로 투여된다면, 바람직한 담체는 생리 식염수나 인산 완충 식염수(PBS)가 된다.

[0501] 바람직한 실시양태에서, 상기 활성 화합물은 체내로부터의 급격한 제거에 대해 화합물을 보호할 임플란트 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하지만 이에 국한되지 않는, 방출조절제와 같은 담체와 함께 조제된다. 생분해성, 생체적합성 중합체는 에틸렌 비닐 아세트산, 폴리산무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르쏘에스터 및 폴리아세트산으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 장용 코딩 화합물은 위산에 의한 분해로부터 보호하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조 방법은 당업자에게 자명할 것이다. 적합한 물질은 또한 상업적으로 구매할 수 있다.

[0502] 리포좀 혼탁액(바이러스 항원에 대한 단일클론 항체로 감염된 세포를 표적으로 한 리포좀을 포함하지만 이에 국한되지 않는)은 또한 약학적으로 허용가능한 담체로써 선호된다. 이는 당업자에게 알려진 방법, 예를 들어, US 특허 No. 4,522,811(참고문헌으로 포함된)에 기재된 방법에 따라 제조가 가능하다. 예를 들어, 리포좀 제형은 용기(container)의 표면에 건조된 지질의 얇은 막을 남기고 증발되는 적절한 지질(예를 들어 스테아로일 포스파티딜 에탄올아민, 스테아로일 포스파티딜 콜린, 아라카도일 포스파티딜 콜린 그리고 콜레스테롤)을 무기 용매에 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 상기 활성 화합물 또는 활성 화합물의 모노포스페이트, 디포스페이트 및/또는 트리포스페이트 유도체의 수용액은 용기 내로 도입된다. 그 후 상기 용기는 용기의 벽면에서부터 손으로 지질이 없는 물질을 저어주고 지질 응집체를 분산시켜서 리포좀 혼탁액을 생성하게 된다.

[0503] 본 발명을 설명하기 위해 사용된 용어는 일반적으로 사용되고 당업자에게 공지되어 있다. 본원에서 사용된 약어는 다음과 같은 의미를 갖는다:

[0504] aq 수용성(aqueous)

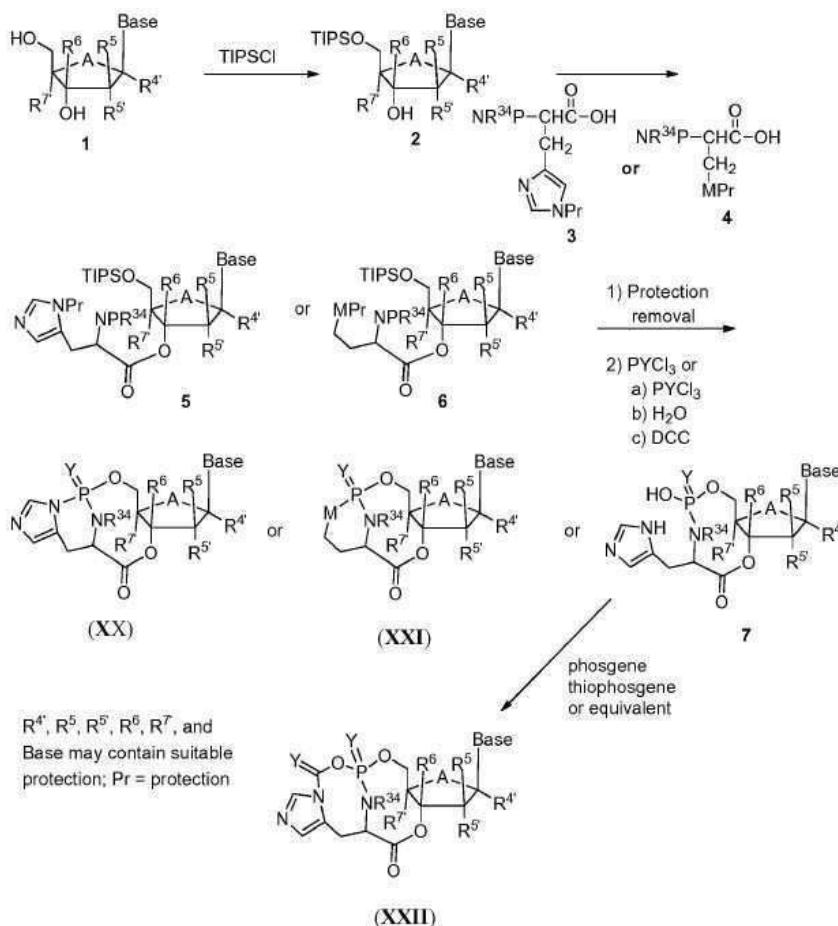
- [0505] CDI 카르보닐디이미다졸(carbonyldiimidazole)
- [0506] DMF N,N-디메틸포름아미드(dimethylformamide)
- [0507] DMSO 디메틸설포사이드(dimethylsulfoxide)
- [0508] EDC 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드 (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride)
- [0509] EtOAc 에틸 아세테이트(ethyl acetate)
- [0510] h 시간(hour/ hours)
- [0511] HOEt N-하이드록시벤조트리아졸(N-hydroxybenzotriazole)
- [0512] M 몰(molar)
- [0513] min 분(minute)
- [0514] rt 또는 RT 상온(room temperature)
- [0515] TBAT 테트라부틸암모늄 트리페닐디플루오로실리케이트 (tetrabutylammonium triphenyldifluorosilicate)
- [0516] TBTU O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (O-(benzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate)
- [0517] THF 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran)

IX. 활성 화합물 제조용 일반적인 반응식

- [0519] N^4 -하이드록시시티딘 뉴클레오시드 유도체, 변형된 모노포스페이트 및 포스폰산 프로드럭 유사체의 용이한 제조를 위한 방법이 또한 제공된다. 본원에 개시된 N^4 -하이드록시시티딘 뉴클레오시드 유도체, 변형된 모노포스페이트 및 포스폰산 프로드럭 유사체는 하기에 상세히 기재된 바와 같이 설명되거나 당업자에게 공지된 다른 방법에 의해 제조될 수 있다. 당업계의 통상의 지식을 가진 자는 이러한 반응식에 제한이 없고, 본 발명의 목적 및 범위를 벗어남이 없이 세부 사항의 변경이 가능할 것이라고 이해할 것이다.
- [0520] 일반적으로, 화학식 III, IV, VI, XI-XIV, XIX-XXVI의 뉴클레오티드는 먼저 대응하는 뉴클레오시드를 준비하고, 본원에 기재된 모노포스페이트 또는 다른 유사체가 5'-하이드록시기를 캡핑하여 생체 내에서 화합물의 활성 트리포스페이트 형태로 용이하게 전환할 수 있게 제조한다.
- [0521] 다양한 반응식은 이하와 같이 요약된다.
- [0522] 반응식 1은 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, 모노포스페이트 프로드럭 XX, XXI, XXII의 합성 방법이다.
- [0523] 반응식 2는 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, 모노포스페이트 프로드럭 XX, XXI, XXII의 대체 합성 방법이다.
- [0524] 반응식 3은 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, 모노포스페이트 프로드럭 XXIII의 합성 방법이다.
- [0525] 반응식 4는 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, 모노포스페이트 프로드럭 XXIV의 합성 방법이다.
- [0526] 반응식 5는 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, 모노포스페이트 프로드럭 XXV의 합성 방법이다.
- [0527] 반응식 6은 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, 모노포스페이트 프로드럭 XXV의 대체 합성 방법이다.
- [0528] 반응식 7은 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, 모노포스페이트 프로드럭 XXVI의 합성 방법이다.

- [0529] 반응식 8은 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, 모노포스페이트 프로드럭 XXVI의 대체 합성 방법이다.
- [0530] 반응식 9은 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, 뉴클레오시드 27의 합성 방법이다.
- [0531] 반응식 10은 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, 뉴클레오시드 27의 대체 합성 방법이다.
- [0532] 반응식 11은 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, 뉴클레오시드 29와 30의 합성 방법이다.
- [0533] 반응식 12는 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, 뉴클레오시드 30의 대체 합성 방법이다.
- [0534] 반응식 13은 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, 모노포스페이트 프로드럭 35의 합성 방법이다.
- [0535] 반응식 14는 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, N^4 -하이드록시시티딘 2'-C-Me 뉴클레오시드 37의 합성 방법이다.
- [0536] 반응식 15는 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, N^4 -하이드록시시티딘 2'-디옥시-2'- α -플루오로-2'- β -C-Me 뉴클레오시드 39의 합성 방법이다.
- [0537] 반응식 16은 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, N^4 -(옥타노일옥시)시티딘 2'-디옥시-2'- α -플루오로-2'- β -C-Me 뉴클레오시드 40의 합성 방법이다.
- [0538] 반응식 17은 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, N^4 -하이드록시시티딘 2'-C-Me 뉴클레오시드 44의 합성 방법이다.
- [0539] 반응식 18은 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, N^4 -하이드록시시티딘 2'-C-Me 뉴클레오시드 48의 합성 방법이다.
- [0540] 반응식 19는 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, N^4 -하이드록시시티딘 2'-디옥시-2'- α -플루오로-2'- β -C-Me 뉴클레오시드 51의 합성 방법이다.
- [0541] 반응식 20은 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, N^4 -하이드록시시티딘 2'-C-Me 뉴클레오시드 54와 56의 합성 방법이다.
- [0542] 반응식 21은 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, 모노포스페이트 프로드럭 35의 합성 방법이다.
- [0543] 반응식 22는 본 발명의 활성 화합물의 합성에 비제한적인 예시로, 특히, 모노포스페이트 프로드럭 35의 합성 방법이다.
- [0544] 일 실시양태에서, 화학식 XX, XXI 또는 XXII의 뉴클레오시드는 당의 3'-위치에 자유 알파-하이드록실기를 가진 2를 제공하는 TIPS 같은 그룹이 화합물 1을 보호함에 의해 생성된다(반응식 1). 화합물 1의 제조방법은 다음의 방법 및 일반적인 반응식 9-10에 의해 당업자에게 수행된다: (a) Rajagopalan, P.; Boudinot, F. D; Chu, C. K.; Tenant, B. C.; Baldwin, B. H.; Antiviral Nucleosides: Chiral Synthesis and Chemotherapy: Chu, C. K.; Eds. Elsevier: 2003. b) Recent Advances in Nucleosides: Chemistry and Chemotherapy: Chu, C. K.; Eds. Elsevier: 2002. c) Frontiers in Nucleosides & Nucleic Acids, 2004, Eds. R. F. Schinazi & D. C. Liotta, IHL Press, Tucker, Ga., USA, pp: 319-37 d) Handbook of Nucleoside Synthesis: Vorbruggen H. & RuhPohlenz C. John Wiley & sons 2001). 산 3 또는 4와 짹지어진 2는 에스터 5 또는 6을 제공해주는 EDC, EDC/HOBt, TBTU 또는 CDI와 같은 제제에 의해 수득될 수 있다. 보호기 제거 후에 남은 아미노 알코올은 옥시염화인 또는 염화티오포스포릴($POCl_3$ 또는 $PSCl_3$)에 노출되거나 옥시염화인 또는 염화티오포스포릴 반응의 물 위크업(water workup) 후에 교대로 노출됨으로써 모노포스페이트 프로드럭 XX 또는 XXI로 전환될 수 있고, DCC와 같

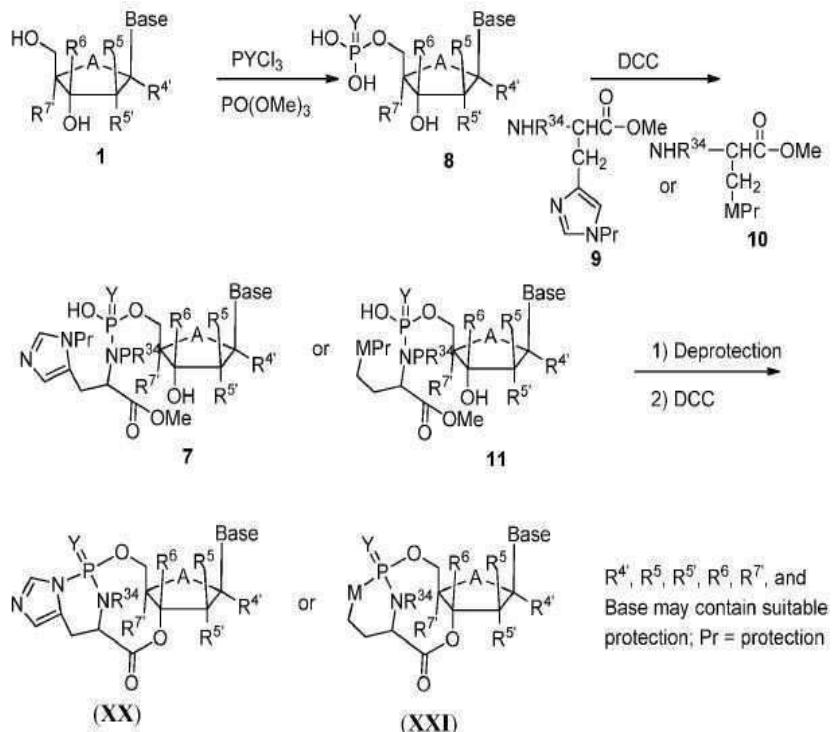
은 짹지음제(coupling agent)는 XX 또는 XXI의 생성에 이용될 수 있다. 화합물 7은 옥시염화인 또는 염화티오포스포릴 반응의 물 위크업 후에 수득될 수 있고, 뒤이어 포스젠 또는 CDI 또는 트리포스젠과 같은 포스젠 등가물에 노출되면 모노포스페이트 프로드럭 XXII를 제공한다.



R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁶, R⁷, and
Base may contain suitable
protection; Pr = protection

[0545]
[0546] 반응식 1 모노포스페이트 프로드럭 XX, XXI, XXII의 합성 방법.(염기는 자연적이거나 비자연적 뉴클레오시드 염기이다; R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁶, Y, M, R³⁴ 그리고 R^{7'}은 활성 화합물 섹션에서 정의한 바와 같다)

[0547] 대안으로, 모노포스페이트 프로드럭 XX, XXI, XXII는 반응식 2에 요약된 바와 같이 합성될 수 있고, 즉, 뉴클레오시드 1은 인산트리메틸 내의 옥시염화인 또는 염화티오포스포릴의 반응에 의해 즉시 모노포스페이트 8로 전환될 수 있다. 아미노 에스터 9 또는 10의 짹지음은 DCC와 같은 표준 짹지음제에 의해 수행되면서 포스포아미데이트(phosphoramides) 7과 11을 제공한다. 탈보호 및 EDC, EDC/HOBt, TBTU 또는 CDI와 같은 제제에 의한 7 또는 11의 이어지는 짹지음은 모노포스페이트 프로드럭 XX와 XXI를 제공한다. 모노포스페이트 프로드럭 XXII는 반응식 1에 기재된 바와 같이 7로부터 수득될 수 있다.



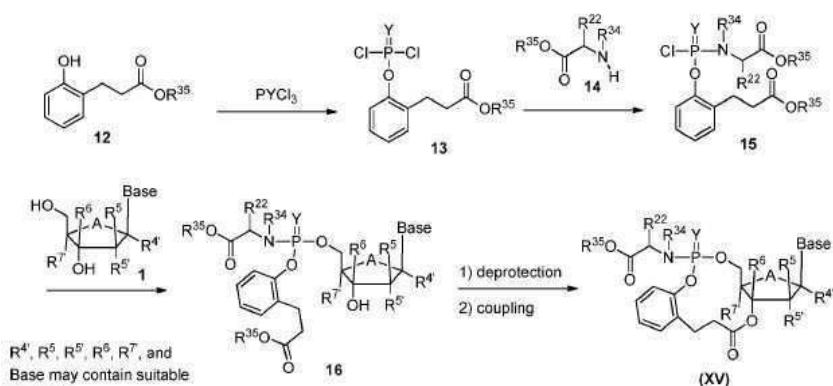
[0548]

[0549]

반응식 2 모노포스페이트 프로드럭 XX, XXI, XXII의 대체 합성 방법.(염기는 자연적이거나 비자연적 뉴클레오시드 염기이다; $R^4', R^5, R^{5'}, R^6, Y, M, R^{34}$ 그리고 $R^{7'}$ 은 활성 화합물 섹션에서 정의된 바와 같다)

[0550]

모노포스페이트 프로드럭 XXIII는 폐놀 12로 시작하는 반응식 3에 요약된 바와 같이 합성될 수 있다(반응식 3). 12는 옥시염화인 또는 염화티오포스포릴에 노출되어 13을 형성하고, 이후에 아미노 에스터 14와 반응하여 포스포아미데이트 15를 제공한다. 뉴클레오시드 1은 클로로포스포릴아미노 프로파노에이트 15와 함께 5'-하이드록실기에 반응하면서 모노포스페이트 유사체 16으로 전환할 수 있다. 탈보호 및 EDC, EDC/HOBt, TBTU 또는 CDI와 같은 제제에 의한 16의 이어지는 짹지음은 모노포스페이트 프로드럭 XXIII를 제공한다.



[0551]

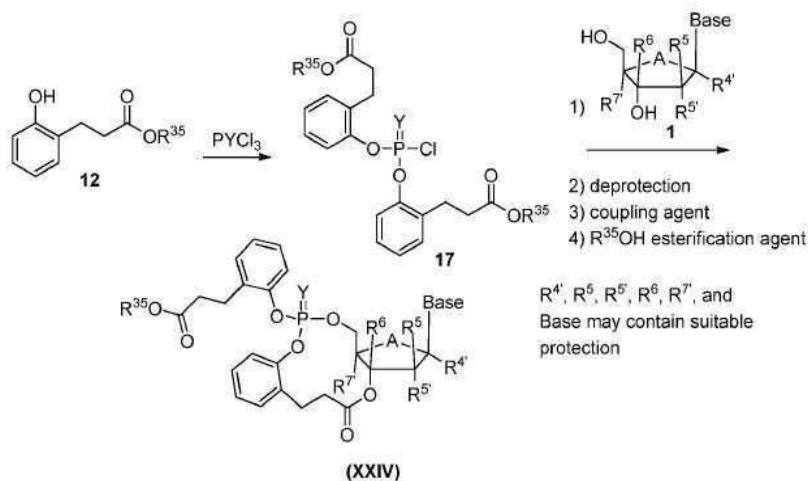
[0552]

반응식 3 모노포스페이트 프로드럭 XXIII의 합성 방법.(염기는 자연적이거나 비자연적 뉴클레오시드 염기이다; $R^4', R^5, R^{5'}, R^6, Y, R^{34}, R^{35}, R^{22}$ 그리고 $R^{7'}$ 은 활성 화합물 섹션에서 정의된 바와 같다)

[0553]

모노포스페이트 프로드럭 XXIV는 폐놀 12와 옥시염화인 또는 염화티오포스포릴과 반응하여 디페닐 포스포로클로리데이트 17을 생성할 수 있다(반응식 4). 뉴클레오시드 1은 디페닐 포스포로클로리데이트 17과 함께 5'-하이드

록실기에 반응하면서 모노포스페이트 유사체 중간체로 전환될 수 있다. $R^{35}OH$ 기의 재에스터화에 이어, 탈보호 및 EDC, EDC/HOBt, TBTU 또는 CDI와 같은 제제에 의한 3'-하이드록실기의 이어지는 에스터 생성은 모노포스페이트 프로드럭 XXIV를 제공한다.



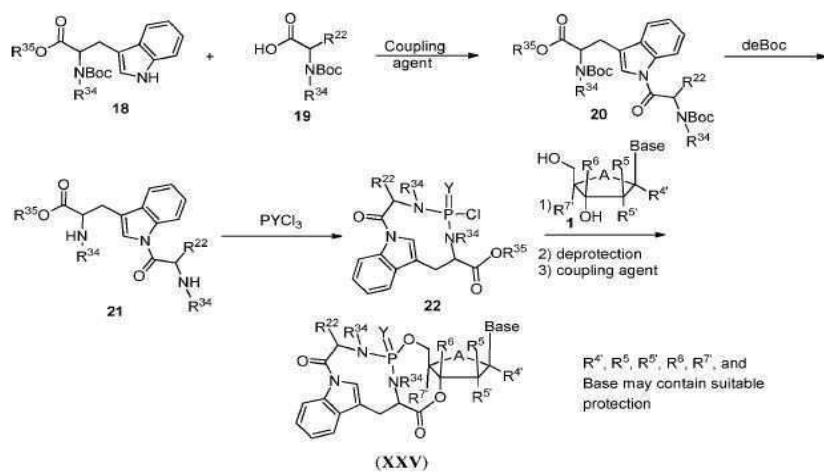
[0554]

[0555]

반응식 4 모노포스페이트 프로드럭 XXIV의 합성 방법.(염기는 자연적이거나 비자연적 뉴클레오시드 염기이다; $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, Y, R^{35} 그리고 $R^{7'}$ 은 활성 화합물 섹션에서 정의된 바와 같다)

[0556]

모노포스페이트 프로드럭 XXV는 EDC, EDC/HOBt, TBTU 또는 CDI와 같은 짹지음제에 의해 보호된 트립토판 18과 보호된 아미노산 19의 첫번째 반응으로 디펩티드 20을 제공할 수 있다(반응식 5). 아민 보호의 제거는 디아민 21을 제공하고, 옥시염화인 또는 염화티알포스포릴과 반응하여 사이클릭 포스포로디아미드 클로라이드 22를 제공한다. 이후에, 뉴클레오시드 1은 사이클릭 포스포로디아미드 클로라이드 22와 함께 5'-하이드록실기에 반응하여 모노포스페이트 유사체로 전환될 수 있다. 탈보호 및 EDC, EDC/HOBt, TBTU 또는 CDI와 같은 제제에 의해 22의 이어지는 짹지음은 모노포스페이트 프로드럭 XXV를 제공한다.

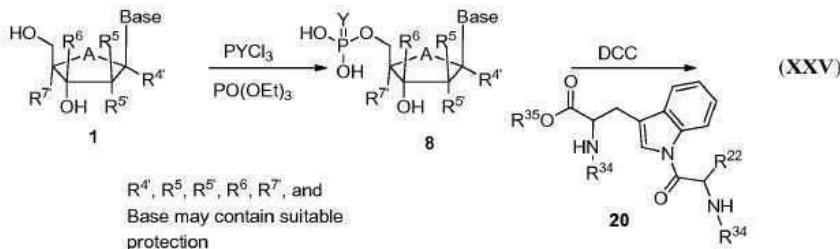


[0557]

반응식 5 모노포스페이트 프로드럭 XXV의 합성 방법.(염기는 자연적이거나 비자연적 뉴클레오시드 염기이다;
 R^4 , R^5 , R^5' , R^6 , R^7 , Y , R^{34} , R^{35} , R^{22} 그리고 $R^{7'}$ 은 활성 화합물 색소에서 정의된 바와 같다)

[0559]

대안으로, 모노포스페이트 프로드럭 XXV는 모노포스페이트 유사체 8의 뒤이은 디펩티드 20과의 짹지음에 의해 제거될 수 있다(반응식 6).



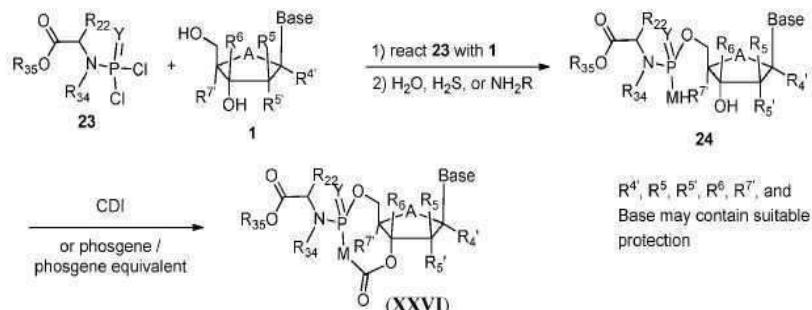
[0560]

[0561]

반응식 6 모노포스페이트 프로드럭 XXV의 대체 합성 방법.(염기는 자연적이거나 비자연적 뉴클레오시드 염기이다; $R^{4'}, R^{5}, R^{5'}, R^{6}, Y, R^{34}, R^{35}, R^{22}$ 그리고 $R^{7'}$ 은 활성 화합물 색션에서 정의된 바와 같다)

[0562]

모노포스페이트 프로드럭 XXVI는 포스포아미드 디클로라이드 23과 뉴클레오시드 1의 첫번째 반응에 의해 제공된다(반응식 7). 물, 황화수소 또는 아민과 생성된 중간체의 이어지는 반응은 모노포스페이트 유사체 24를 제공한다(반응식 7). 비스 뉴클레오플 24의 포스젠 또는 CDI와 같은 포스젠 등가물에의 노출은 모노포스페이트 프로드럭 XXVI를 제공한다.



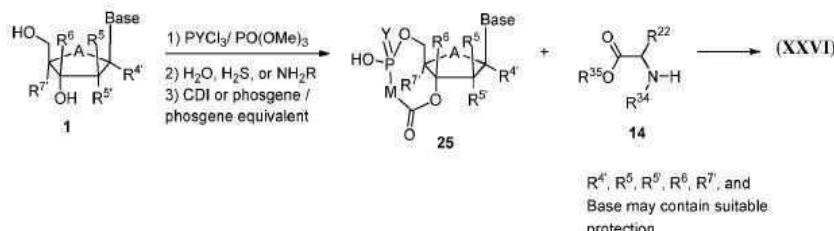
[0563]

[0564]

반응식 7 모노포스페이트 프로드럭 XXVI의 합성 방법.(염기는 자연적이거나 비자연적 뉴클레오시드 염기이다; $R^{4'}, R^{5}, R^{5'}, R^{6}, Y, R^{34}, R^{35}, R^{22}$ 그리고 $R^{7'}$ 은 활성 화합물 색션에서 정의된 바와 같다)

[0565]

대안으로, 모노포스페이트 프로드럭 XXVI(M은 NR이 아닌 것)는 반응식 8에 나타난 것과 같이 뉴클레오시드 1과 옥시염화인 또는 염화티올포스포릴과의 첫번째 반응에 의해 제공될 수 있다. 생성된 중간체와 물 또는 황화수소와의 이어지는 반응에 이어, 포스젠 또는 CDI와 같은 포스젠 등가물의 반응은 모노포스페이트 프로드럭 XXVI를 제공한다.(반응식 8)



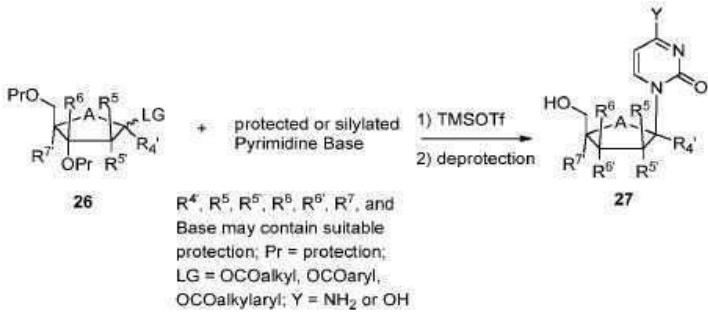
[0566]

[0567]

반응식 8 모노포스페이트 프로드럭 XXVI의 대체 합성 방법.(염기는 자연적이거나 비자연적 뉴클레오시드 염기이다; $R^{4'}, R^{5}, R^{5'}, R^{6}, Y, R^{34}, R^{35}, R^{22}$ 그리고 $R^{7'}$ 은 활성 화합물 색션에서 정의된 바와 같다)

[0568]

뉴클레오시드 27은 TMSOTf와 같은 루이스 산이 있는 상태에서 슈가(sugar) 26과, 보호된 또는 실릴화된 피리미딘 염기를 짹지음으로써 제공될 수 있다. 5'-하이드록실기의 탈보호는 뉴클레오시드 27을 제공한다.(반응식 9)

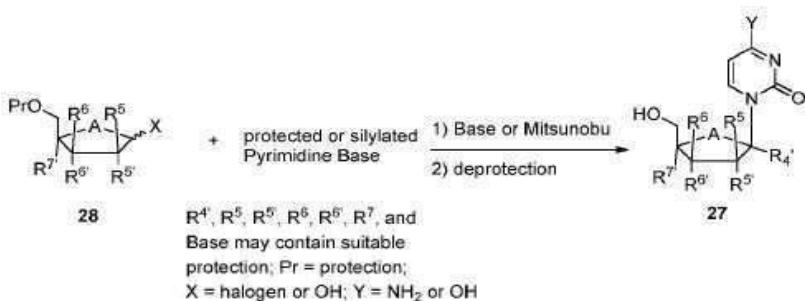


[0569]

[0570] 반응식 9 뉴클레오시드 27의 합성 방법. ($R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{5''}$, R^6 , Y , A 그리고 R^7' 은 활성 화합물 섹션에서 정의된 바와 같다)

[0571]

대안으로, 뉴클레오시드 27은 1'-할로 또는 1'-하이드록시 화합물 28로부터 제공될 수 있다. 1'-할로 화합물의 경우 트리에틸 아민 또는 수소화나트륨과 같은 염기가 있는 상태에서 보호된 또는 자유 피리미딘 염기는 이어지는 탈보호에 의해 뉴클레오시드 27을 제공한 것으로 보인다. 1'-하이드록시 화합물의 경우 디아이소프로필 아조 디카복실산과 같은 Mitsunobu 짹지음제가 있는 상태에서 보호된 또는 자유 피리미딘 염기는 이어지는 탈보호에 의해 뉴클레오시드 27을 제공할 것으로 보인다(반응식 10).

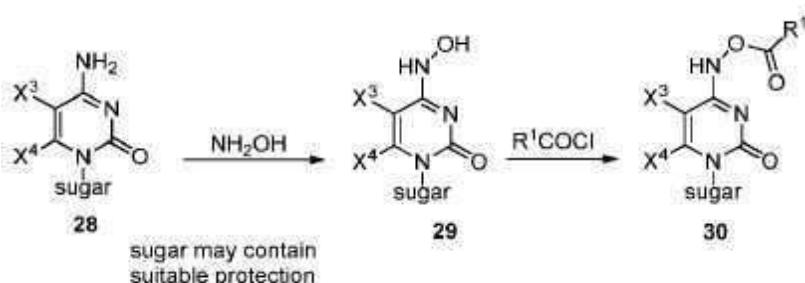


[0572]

[0573] 반응식 10 뉴클레오시드 27의 대안 합성 방법. ($R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{5''}$, R^6 , Y , $R^{6'}$ 그리고 R^7' 은 활성 화합물 섹션에서 정의된 바와 같다)

[0574]

N^4 -하이드록시시티딘 뉴클레오시드 29는 화합물 28과 하이드록실아민의 반응에 의해 제공될 수 있다(반응식 11). 다양한 염산용액과의 이어지는 반응은 N^4 -아실옥시 유도체에 일치하는 30을 제공한다.



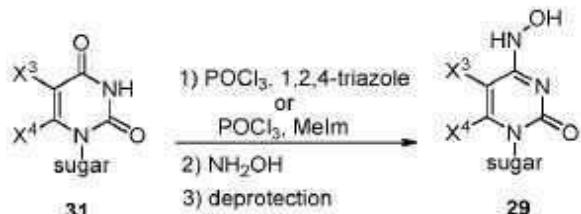
[0575]

[0576] 반응식 11 뉴클레오시드 29와 30의 합성 방법. (X^3 , X^4 , R^1 과 설탕은 활성 화합물 섹션에서 정의된 바와 같다)

[0577]

대안으로, 뉴클레오시드 29는 반응식 12에 나타난 바와 같이 뉴클레오시드 31과 함께 옥시염화인과 1,2,4-트리 아졸 또는 메틸이미다졸과의 첫번째 반응에 의해 제공될 수 있다. 생성된 중간체와 하이드록실아민의 이어지는

반응은 슈가 성분의 탈보호로 이어지면서 뉴클레오시드 **29**를 제공한다.

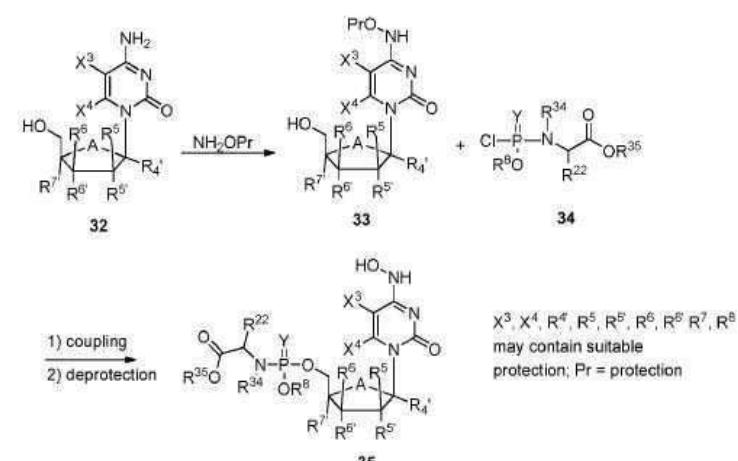


X³, X⁴ and sugar may contain suitable protection

[0578]

반응식 12 뉴클레오시드 29의 대안 혼성 방법. (X^3 , X^4 , R^1 과 설탕을 혼성화 화합물 색션에서 정의된 바와 같다)

모노포스페이트 프로드럭 35는 적절하게 보호된 하이드록실아민 유도체와 뉴클레오시드 32와의 첫번째 반응에 의해 제공될 수 있다(반응식 13). 33과 포스포아미데이트 클로라이드 34의 이어지는 반응은 필수적인 탈보호로 이어지면서 모노포스페이트 프로드럭 35를 제공한다.



반응식 13 모노포스페이트 프로드럭 35의 합성 방법.(X^3 , X^4 , Y , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , Y , R^{34} , R^{35} , R^{22} 그리고 $R^{7'}$ 은 희석 희석물 생성물로 정의된다. R^6 은 정의)

일부 경우에 있어서 인 원자는 본원에서 "P*" 또는 "P"로 칭해진 키랄(chiral)일 것이고, 이는 이와 같은 배열을 위한 Cahn-Ingold-Prelog 법칙으로 허용가능한 의미에 따른 "R" 또는 "S"로 표시된다. 화학식 A의 프로드럭은 인 중심의 키랄성때문에 부분입체이성질체의 혼합물로써 존재할 것이다. 인 중심에 키랄성이 존재할 때 이는 점체점 또는 불분점으로 Rp 또는 Sp 또는 이들의 임의의 혼합물이 수 있다.

본 발명은 다음의 실시예에 의해 더 설명된다. 반응식 14 - 19와 실시예 1 - 6은 N^4 -하이드록시시티딘 뉴클레오시드 유도체와 변형된 모노포스페이트 프로드럭 유사체의 합성을 위한 제조 방법을 보여주고, 실시예 7 - 35는 N^4 -하이드록시시티딘 뉴클레오시드 유도체와 변형된 모노포스페이트 프로드럭 유사체의 생물학적 평가방법을 보여준다. 당업계의 통상의 지식을 가진 자는 이러한 실시예에 제한이 없고, 본 발명의 목적 및 범위를 벗어남이 없이 세부 사항의 변경이 가능할 것이라고 이해할 것이다.

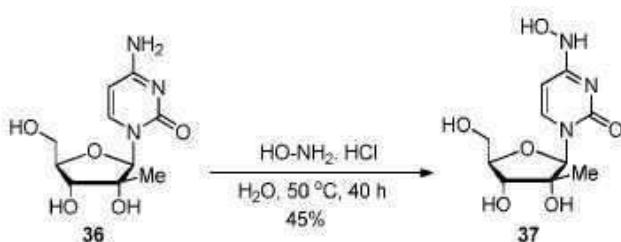
설시예

본 발명을 대표하는 특질 화합물을 다음의 실시예와 반응 순서를 따라 제조된다: 실시예 및 반응 순서를 도식화

도면은 본 발명의 이해를 돋기 위해 제공되며, 본 발명의 다음에 오는 특허 청구 범위에 있어서 어떤 방식으로도 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 화합물은 이어지는 실시예에서 본 발명의 추가적인 화합물을 생성하기 위한 중간체로 사용될 수 있다. 상기 반응의 어떠한 단계에서도 얻어진 수율을 최적화하기 위한 시도는 없었다. 당업자는 반응 시간, 온도, 용매 및/또는 시약의 일반적인 변화를 통해 수율을 증가시키는 방법을 알고 있을 것이다.

[0587] 무수 용매는 Aldrich Chemical Company, Inc.(Milwaukee)에서 구입하였다. 시약은 상업적으로 구입하였다. 특별히 언급하지 않는 한, 본 발명의 실시예에서 사용된 물질은 즉시 이용가능한 상업적 제공자를 통해 얻었거나, 또는 화학 합성 분야의 당업자에게 공지된 표준 방법에 의해 합성되었다. 녹는점(mp)은 Electrothermal digital melting point 장치로 측정되었으나 보정되지 않는다. ^1H 와 ^{13}C NMR 스펙트럼은 상온에서 Varian Unity Plus 400 분광계로 측정되고 내부 테트라메틸실레인으로부터 ppm 다운필드(downfield)가 보고되었다. 중수소 교환, 짹풀럼 실험 또는 2D-COSY는 수소 배치를 확인하기 위해 수행되었다. 신호 다중도는 s(단일선, singlet), d(이중선, doublet), dd(복합 이중선, doublet of doublets), t(삼중선, triplet), q(사중선, quadruplet), br(브로드, broad), bs(넓은 단일선, broad singlet), m(다중선, multiplet)으로 표시된다. 모든 J값은 Hz(헤르츠)이다. 질량 스펙트럼은 전기방사법을 사용하여 Micromass Platform LC 스펙트로미터로 측정된다. 원소 분석은 Atlantic Microlab Inc.(Morcross, GA)에서 수행되었다. 분석용 TLC는 Whatman LK6F 실리카겔 플레이트에서 수행되었고, 제조용 TLC는 Whatman PK5F 실리카겔 플레이트에서 수행되었다. 컬럼 크로마토그래피는 실리카겔 또는 역상 고성능 액체 크로마토그래피를 통해 수행되었다.

[0588] 실시예 1

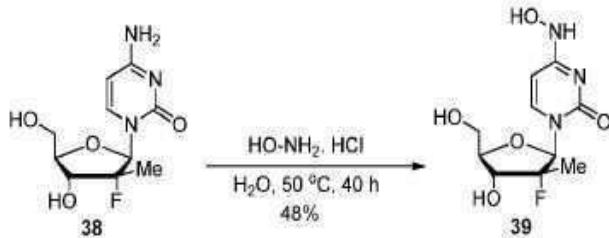


[0589] 반응식 14. N^4 -하이드록시시티딘 2'-C-Me 뉴클레오시드 37의 합성

[0590] 1-((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-3-디하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-(메틸테트라하이드로퓨란-2-일)-4-(하이드록시아미노)페리미딘-2(1*H*)-one 37

[0591] 2 mL의 물에서 36(0.175 g, 0.68 mmol)의 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.24 g, 3.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 교반하고, TLC 및/또는 LC/MS로 모니터하였다. 16시간 후에, 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.24 g, 3.4 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 나머지 24시간동안 교반하였다. 출발 물질의 완전 소비 후, 수용액을 AcOEt(3 × 5 mL)로 추출하였다. 결합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 후 감압상태에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2 :MeOH=95:5 ~ 90:10 v/v)로 정제하고, 45% 수율(0.83 g, 0.30 mmol)의 37을 얻었다. LCMS(ESI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$ 273.2, observed (M+1) 274.1.

[0593] 실시예 2



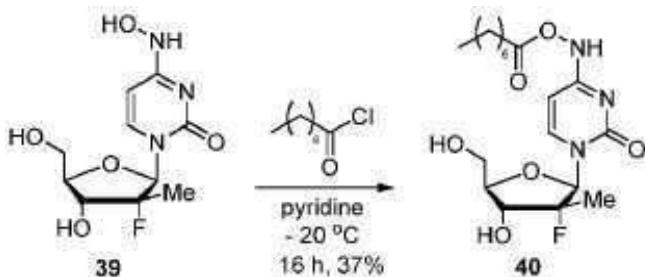
[0594]

반응식 15. N^4 -하이드록시시티딘 2'-디옥시-2'- α -플루오로-2'- β -C-Me 뉴클레오시드 **39**의 합성

1-((2R,3R,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-(메틸테트라하이드로퓨란-2-yl)-4-(하이드록시아미노)파리미딘-2(1H)-one **39**

10 mL의 물에서 **38**(0.175 g, 0.68 mmol)의 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.34 g, 19 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 교반하고, TLC 및/또는 LC/MS로 모니터하였다. 16시간 후에, 하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.34 g, 19 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 나머지 24시간동안 교반하였다. 출발 물질의 완전 소비 후, 수용액을 AcOEt(3 × 25 mL)로 추출하였다. 결합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 후 감압상태에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=95:5 \sim 90:10$ v/v)로 정제하고, 48% 수율(0.51 g, 1.85 mmol)의 **39**를 얻었다. LCMS(ESI) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_5$ 275.2, observed ($\text{M}+1$) 274.3.

[0598] 실시예 3



[0599]

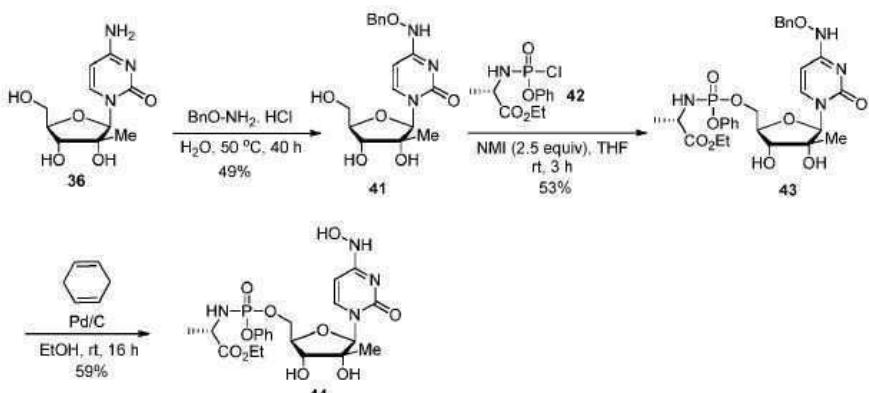
반응식 16. N^4 -(옥타노일옥시)시티딘 2'-디옥시-2'- α -플루오로-2'- β -C-Me 뉴클레오시드 **40**의 합성

1-((2R,3R,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-(메틸테트라하이드로퓨란-2-yl)-4-((옥타노일옥시)아미노)파리미딘-2(1H)-one **40**

2 mL의 무수 파리미딘에서 **39**(0.06 g, 0.23 mmol)의 용액을 미리 냉각시키기 위해 옥타노일 클로라이드(44 μl , 0.26 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4°C에서 16시간동안 교반하고, 반응을 MeOH (2 mL)로 냉각하고, 용액을 감압상태에서 농축하였다. AcOEt(10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 물(3 × 5 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 후 감압상태에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=95:5 \sim 85:15$ v/v)로 정제하고, 37% 수율(0.04 g, 0.09 mmol)의 **40**을 얻었다. LCMS(ESI) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_6$ 401.4, observed ($\text{M}+1$) 402.3.

[0603]

실시예 4



[0604]

[0605]

반응식 17. N^4 -하이드록시시티딘 2'-C-Me 뉴클레오시드 프로드럭 **44**의 합성

[0606]

4-((벤질옥시)아미노)-1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-디하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-(메틸테트라하이드로프uran-2-yl)파리미딘-2(1H)-one, **41**

[0607]

2 mL의 물에서 **36**(0.175 g, 0.68 mmol)의 용액에 0-벤질하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.70 g, 4.38 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 교반하고, TLC 및/또는 LC/MS로 모니터하였다. 16시간 후에, 0-벤질하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.30 g, 1.88 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 나머지 24시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전 소비 후, 수용액을 AcOEt(3 × 5 mL)로 추출하였다. 결합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 후 감압상태에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=95:5 \sim 90:10$ v/v)로 정제하고, 49% 수율(0.12 g, 0.33 mmol)의 **41**을 얻었다. LCMS(ESI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$ 363.4, observed ($M+1$) 364.3

[0608]

(2S)-에틸 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(4-(벤질옥시)아미노)-2-옥소파리미딘-1(2H)-yl)-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로프uran-2-yl)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트, **43**

[0609]

아르곤 분위기에서, 2 mL의 **41**(0.04 g, 0.12 mmol) 용액에 1-메틸이미다졸(0.15 mL, 0.3 mmol)과 폐닐-(에톡시-L-알라니닐)-포스포로클로리데이트 **42** 용액 0.3 mL, 1 M을 THF에 용해하여 첨가하였다. 상온에서 3시간 동안 교반하고, AcOEt(10 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 물(3 × 3 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 후 감압상태에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=95:5 \sim 90:10$ v/v)로 정제하고, 53% 수율(0.04 g, 0.06 mmol)의 **43**을 얻었다. LCMS(ESI) Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{P}$ 618.6, observed ($M+1$) 619.7

[0610]

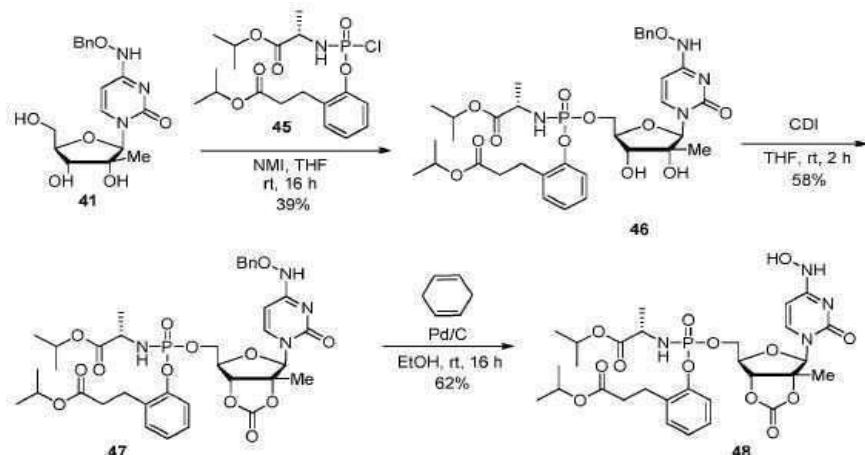
(2S)-에틸 2-((((2R,3R,4R,5R)-3,4-디하이드록시-5-(4-하이드록시아미노)-2-옥소파리미딘-1(2H)-yl)-4-메틸테트라하이드로프uran-2-yl)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트, **44**

[0611]

상온에서, 2 mL의 EtOH에서 **43**(0.04 g, 0.06 mmol) 용액에 1,4-사이클로헥사디엔(0.1 mL)와 Pd/C(활성탄의 0.01 g, 10%의 Pd)를 첨가하였다. 상온에서 16시간 동안 교반하고, 혼탁액을 셀라이트 패드상에서 여과하고, 수거한 용액은 감압상태에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=90:10$)로 정제하고, 59% 수율(0.02 g, 0.04 mmol)의 **44**를 얻었다. LCMS(ESI) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{P}$ 528.4, observed ($M+1$) 528.3

[0612]

실시예 5



[0613]

[0614]

반응식 18. N^4 -하이드록시시티딘 2'-C-Me 뉴클레오시드 프로드럭 48의 합성

[0615]

아이소프로필 3-(2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-(벤질옥시(아미노)-2-옥소페리미딘-1(2H)-yl)-3,4-디하이드록시)-4-메틸테트라하이드로퓨란-2-yl)메톡시)((S)-1-아이소프로록시-1-옥소프로판-2-yl)아미노)포스포릴)옥시)페닐)프로파노에이트 46

[0616]

아르곤 분위기에서, 7 mL의 무수 THF에 있는 **41**(0.15 g, 0.41 mmol)의 용액에 1-메틸이미다졸(0.07 mL, 0.83 mmol)과 포스포아미데이트 클로라이드 **45** 용액 0.83 mL, 1 M을 첨가하였다. 상온에서 16시간 동안 교반하고, AcOEt(20 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 물(3 × 5 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 후 갑압상태에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=95:5 \sim 90:10$ v/v)로 정제하고, 39% 수율(0.12 g, 0.16 mmol)의 **46**을 얻었다. LCMS(ESI) Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{P}$ 746.7, observed ($\text{M}+1$) 747.5

[0617]

아이소프로필 3-(2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((벤질옥시)(아미노)-2-옥소페리미딘-1(2H)-y1)-6a-메틸-2-옥소테트라하이드로퓨로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-y1)메톡시)((S)-1-아이소프로포시)-1-옥소프로판-2-y1)아미노)포스포릴)옥시)페닐)프로파노에이트 47

[0618]

0°C에서, 0.25 mL의 THF에 있는 **46**(0.04 g, 0.05 mmol)의 용액에 N,N'-카보닐디이미다졸(0.02 mg, 0.12 mmol)을 첨가하였다. 상온에서, 2시간동안 교반하고, 용액은 갑암상태에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc = 5:5)로 정제하고, 58% 수율(0.02 g, 0.03 mmol)의 **47**을 얻었다. LCMS(ESI) Calcd for C₃₆H₄₅N₄O₁₂P 772.7, observed (M+1) 772.5

〔06191〕

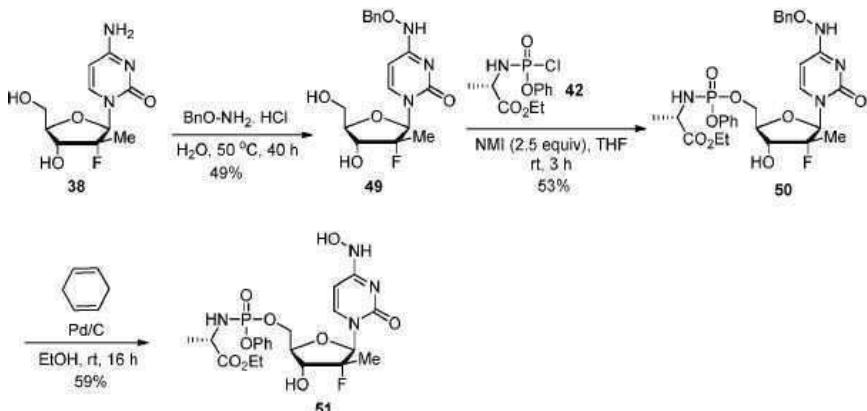
아이소프로필 3-(2-((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(헵아이드록시)아미노)-2-(옥소페리미딘-1(2H)-yl)-6a-메틸-2-옥소테트라하이드로퓨로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-yl)메톡시)((S)-1-아이소프로포시-1-옥소프로판-2-yl)아미노)포스포릴(옥시)페닐)프로파노에이트 48

[0620]

상온에서, 2 mL의 EtOH에서 **47**(0.02 g, 0.06 mmol) 용액에 1,4-사이클로헥사디엔(0.1 mL)와 Pd/C(활성탄의 0.01 g, 10%의 Pd)를 첨가하였다. 상온에서 16시간 동안 교반하고, 혼탁액을 셀라이트 패드상에서 여과하고, 수거한 용액은 감압상태에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=90:10$)로 정제하고, 62% 수율(0.02 g, 0.04 mmol)의 **48**을 얻었다. LCMS(ESI) Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_{1.5}\text{P}$ 682.6, observed ($\text{M}+1$) 683.4

[0621]

실시예 6



[0622]

[0623]

반응식 19. N^4 -하이드록시시티딘 2'-디옥시-2'- α -플루오로-2'- β -C-Me 뉴클레오시드 프로드럭 **51**의 합성

[0624]

4-((벤질옥시)아미노-1-((2R,3R,4R,5R)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸테트라하이드로퓨란-2-yl)파리미딘-2(1H)-one **49**

[0625]

2 mL의 물에서 **38**(0.2 g, 0.77 mmol)의 용액에 0-벤질하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.37 g, 2.31 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 교반하고, TLC 및/또는 LC/MS로 모니터하였다. 16시간 후에, 0-벤질하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.37 g, 2.31 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 나머지 24시간동안 교반하였다. 출발 물질의 완전 소비 후, 수용액을 AcOEt(3 × 10 mL)로 추출하였다. 결합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 후 감압상태에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피($CH_2Cl_2:MeOH=95:5 \sim 90:10$ v/v)로 정제하고, 39% 수율(0.11 g, 0.30 mmol)의 **49**를 얻었다. LCMS(ESI) Calcd for $C_{17}H_{20}N_3O_5F$ 365.4, observed ($M+1$) 366.3

[0626]

(2S)-에틸 2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-((벤질옥시)아미노)-2-옥소파리미딘-1(2H)-yl)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로퓨란-2-yl)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 **50**

[0627]

아르곤 분위기에서, 3 mL의 **49**(0.15 g, 0.41 mmol) 용액에 1-메틸이미다졸(0.10 mL, 1.23 mmol)과 페닐-(에톡시-L-알라니닐)-포스포로클로리데이트 **42** 용액 1.23 mL, 1 M을 THF에 용해하여 첨가하였다. 상온에서 16시간 동안 교반하고, AcOEt(10 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 물(3 × 3 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 후 감압상태에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피($CH_2Cl_2:MeOH=95:5 \sim 90:10$ v/v)로 정제하고, 13% 수율(0.03 g, 0.05 mmol)의 **50**을 얻었다. LCMS(ESI) Calcd for $C_{28}H_{34}N_4O_9PF$ 620.6, observed ($M+1$) 621.3

[0628]

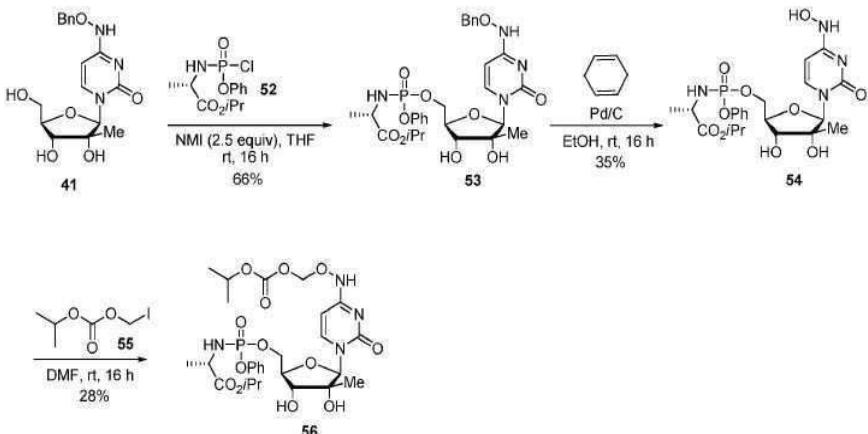
(2S)-에틸 2-(((2R,3R,4R,5R)-4-플루오로-3-하이드록시-5-(4-하이드록시아미노)-2-옥소파리미딘-1(2H)-yl)-4-메틸테트라하이드로퓨란-2-yl)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 **51**

[0629]

상온에서, 2 mL의 EtOH에서 **50**(0.03 g, 0.06 mmol) 용액에 1,4-사이클로헥사디엔(0.1 mL)와 Pd/C(활성탄의 0.01 g, 10%의 Pd)를 첨가하였다. 상온에서 16시간 동안 교반하고, 혼탁액을 셀라이트 패드상에서 여과하고, 수거한 용액은 감압상태에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피($CH_2Cl_2:MeOH=95:5$)로 정제하고, 40% 수율(0.01 g, 0.04 mmol)의 **51**을 얻었다. LCMS(ESI) Calcd for $C_{21}H_{28}N_4O_9PF$ 530.4, observed ($M+1$) 531.3

[0630]

실시예 7



[0631]

[0632]

반응식 20. N^4 -하이드록시시티딘 2'-C-Me 뉴클레오시드 프로드럭 54와 56의 합성

[0633]

(2S)-아이소프로필 2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-(벤질옥시)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2H)-y1)-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로퓨란-2-y1)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트, 53

[0634]

아르곤 분위기에서, 5 mL의 THF에 있는 41(0.13 g, 0.36 mmol) 용액에 1-메틸이미다졸(0.07 mL, 0.19 mmol)과 (2S)-아이소프로필 2-((클로로(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 52 용액 0.9 mL, 1 M을 첨가하였다. 상온에서 3시간 동안 교반하고, AcOEt(15 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 물(3 × 5 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 후 감압상태에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=95:5 \sim 90:10$ v/v)로 정제하고, 66% 수율(0.15 g, 0.24 mmol)의 53을 얻었다.

[0635]

(2S)-에틸 2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-디하이드록시-5-(4-하이드록시아미노)-2-옥소피리미딘-1(2H)-y1)-4-메틸테트라하이드로퓨란-2-y1)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트. 54

[0636]

상온에서, 1.5 mL의 iPrOH에서 53(0.06 g, 0.1 mmol) 용액에 1,4-사이클로헥사디엔(0.2 mL)과 Pd/C(활성탄의 0.01 g, 10%의 Pd)를 첨가하였다. 상온에서 16시간 동안 교반하고, 혼탁액을 셀라이트 패드상에서 여과하고, 수거한 용액은 감압상태에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=90:10$)로 정제하고, 35% 수율(0.02 g, 0.04 mmol)의 54를 얻었다.

[0637]

(2S)-에틸 2-(((2R,3R,4R,5R)-3,4-디하이드록시-5-(4-((아이소프로록시)카보닐)옥시)메톡시)아미노)-2-옥소피리미딘-1(2H)-y1)-4-메틸테트라하이드로퓨란-2-y1)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트. 56

[0638]

0.06 mL의 DMF에서 54(0.03 g, 0.055 mmol)의 용액에 CS_2CO_3 (0.054 g, 0.165 mmol)와 아이소프로필 카보네이트 55(0.027 mL, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 상온에서 16시간 동안 교반하고, CH_2Cl_2 (5 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 물(3 × 3 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 후 감압상태에서 농축하였다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=95:5$ v/v)로 정제하고, 28% 수율(0.01 g, 0.015 mmol)의 56을 얻었다.

[0639]

(2S)-아이소프로필 2-((클로로(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트. 52

[0640]

아르곤 분위기에서, 40 mL의 CH_2Cl_2 에 있는 폐닐 디클로로포스페이트(7.88 g, 51.4 mmol) 용액에 L-알라닌 아이소프로필 에스터 하이드로클로라이드(8.58 g, 51.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78°C 까지 냉각하였고, 40 mL의 CH_2Cl_2 에 있는 Et_3N 용액(14 mL, 102.8 mmol)에 2시간에 걸쳐 상온에서 드롭방식(dropwise)으로 첨가하였다.

상온에서 16시간동안 생성된 용액을 교반한 후, 생성된 백색 고체를 셀라이트 패드에 여과시키고, 무수 Et₂O(40 mL)로 세척하였다. 유기층을 감압상태에서 농축하였고, 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산 = 1:0 ~ 1:1 v/v)로 정제하여 50% 수율(7.86 g, 26 mmol)의 무색 기름 **52**를 얻었다.

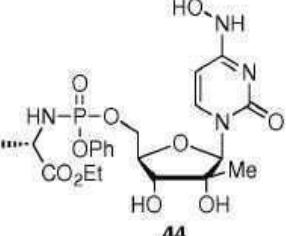
[0641] 실시예 8

[0642] 하기에 보여지는 것은 Huh-7 세포에서 50 μ M의 ⁴N-하이드록시시티딘 뉴클레오시드와 ⁴N-하이드록시시티딘 모노포스페이트 프로드럭을 4시간동안 배양한 후에 생성된 뉴클레오티드의 LC/MS 정성 분석의 두 가지 실시예이다.

[0643] Huh-7 세포에서 **37**의 배양은 매우 낮은 수준의 **37**-TP의 검출만을 야기했다(표 1). 그러나, Huh-7 세포에서 모노포스페이트 프로드럭 **44**의 배양은 높은 수준의 **37**-MP, **37**-DP 및 **37**-TP(표 1)와 매우 낮은 수준의 **36**-DP, **36**-TP 및 2'-디옥시- β -C-Me-U-TP의 검출을 야기했다.

표 1

MP 프로드럭 **44**와 모뉴클레오시드 **37**의 HCV와 독성 데이터

	
HCV EC ₅₀ = > 10 μ M	HCV EC ₅₀ = > 0.8 μ M
PBM IC ₅₀ = > 100 μ M	PBM IC ₅₀ = > 100 μ M
CEM IC ₅₀ = > 100 μ M	CEM IC ₅₀ = > 100 μ M
Vero IC ₅₀ = > 100 μ M	Vero IC ₅₀ = > 100 μ M
Huh-7 IC ₅₀ = > 10 μ M	Huh-7 IC ₅₀ = > 10 μ M

[0645] 이러한 MP 프로드럭 **44**의 배양으로 생성된 세포 내부의 **37**-MP, **37**-DP 및 **37**-TP의 높은 수준은 MP 프로드럭이 첫 번째 인산화 단계를 우회하고, **37**-TP의 생성으로 이어지는 것을 나타낸다. 결과는 아래의 표 2에 표시된다:

표 2

Huh-7 세포에서 50 μ M의 **37**과 **44**의 4시간 배양 후 생성되는 뉴클레오티드의 LC/MS 분석

약물 대사물질 (pmol/10 ⁶ cells)	37	44
2'-OH-2'-Me-U	BLOQ	BLOQ
2'-OH-2'-Me-UMP	BLOQ	BLOQ
2'-OH-2'-Me-UDP	BLOQ	BLOQ
2'-OH-2'-Me-UTP	BLOQ	4.84 \pm 0.23
36	BLOQ	BLOQ
36 -MP	BLOQ	BLOQ
36 -DP	BLOQ	1.75 \pm 0.19
36 -TP	BLOQ	33.3 \pm 0.15
37	BLOQ	BLOQ
37 -MP	BLOQ	239.2 \pm 35.2
37 -DP	BLOQ	451.4 \pm 31.1

37-TP	3.20 ± 1.30	3.075 ± 98.5
44	-	13.3 ± 1.7

[0647] BLOQ는 정량 한계 이하(below the limit of quantification)을 의미한다

[0648] MP 프로드럭 39와 모뉴클레오시드 51의 HCV와 독성 데이터는 아래의 표 3에 표시된다.

표 3

HCV EC ₅₀ = > 10 μM	HCV EC ₅₀ = > 2.6 μM
PBM IC ₅₀ = > 100 μM	PBM IC ₅₀ = > 100 μM
CEM IC ₅₀ = > 100 μM	CEM IC ₅₀ = > 100 μM
Vero IC ₅₀ = > 100 μM	Vero IC ₅₀ = > 100 μM
Huh-7 IC ₅₀ = > 10 μM	Huh-7 IC ₅₀ = > 33 μM

[0649] [0650] Huh-7 세포에서 39의 배양은 높은 수준의 39와 함께 낮은 수준의 2'-디옥시-2'-α-플루오로-2'-β-C-Me-U-TP, 38-DP 및 38-TP의 검출을 야기했다. 39-MP, -DP, -TP는 검출되지 않았다(표 4).

[0651] 그러나, Huh-7 세포에서 모노포스페이트 프로드럭 51의 배양은 높은 수준의 39, 39-MP, 39-DP 및 39-TP의 검출을 야기했다(표 2). 낮은 수준의 38, 38-MP, 38-DP, 38-TP 및 2'-디옥시-2'-α-플루오로-2'-β-C-Me-U-TP 또한 관찰했다.

[0652] 이러한 MP 프로드럭 51의 배양으로 생성된 세포 내부의 39-DP 및 39-TP의 높은 수준은 MP 프로드럭이 첫번째 인산화 단계를 우회하고 39-TP의 생성으로 이어지는 것을 나타낸다.

표 4

[0653] Huh-7 세포에서 50 μM의 39과 51의 4시간 배양 후 형성되는 뉴클레오티드의 LC/MS 분석

약물 대사물질 (pmol/10 ⁶ cells)	39	51
2'-F-2'-Me-U	BLOQ	BLOQ
2'-F-2'-Me-UMP	BLOQ	BLOQ
2'-F-2'-Me-UDP	BLOQ	BLOQ
2'-F-2'-Me-UTP	0.68 ± 0.07	6.25 ± 0.17
38	BLOQ	5.00 ± 0.34
38-MP	BLOQ	3.24 ± 0.26
38-DP	0.42 ± 0.019	3.01 ± 0.39
38-TP	2.17 ± 0.13	20.3 ± 1.54
39	188.8 ± 15.3	144.6 ± 21.9
39-MP	BLOQ	3.452 ± 247
39-DP	BLOQ	31.6 ± 7.7

39-TP	BLOQ	364.5±10.6
51	-	71.5±2.3

[0654] BLOQ는 정량 한계 이하(below the limit of quantification)을 의미한다

[0655] 실시예 9

[0656] 항-HIV(PBM 세포 내) 어세이

[0657] 화합물의 항-HIV-1 활성을 전술한 바와 같이 인간 말초 혈액 단핵(PBM) 세포에서 측정되었다(참조 Schinazi R. F., McMillan A., Cannon D., Mathis R., Lloyd R. M. Jr., Peck A., Sommadossi J.P., St. Clair M., Wilson J., Furman P. A., Painter G., Choi W.B., Liotta D. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992, 36, 2423. Schinazi R. F., Sommadossi J.P., Saalmann V., Cannon D., Xie M.Y., Hart G., Smith G., Hahn E. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990, 34, 1061). 화합물의 스톡 용액(20-40 mM)은 멸균 DMSO에서 제조된 후, 성장 배지에서 적정한 농도로 희석되었다. 세포는 원형 HIV-1LAI에 0.01의 감염 다중도로 감염되었다. 세포 상 청액에서 수득한 바이러스는 (rA)_n · (dT)12-18을 주형 프라이머로 사용한 역전사효소 어세이로 감염시킨 후, 6 일 째에 정량하였다. 희석된 용액(< 0.1%)에 존재하는 DMSO는 바이러스 수율에 효과가 없었다. AZT는 양성 대조 군으로 포함되었다. 항바이러스 EC₅₀ 및 EC₉₀은 전술된 중간 효과 방법(median effective method)을 사용하여 농도-반응 곡선에서 얻었다(참조 Chou T.C. & Talalay P. *Adv. Enzyme Regul.* 1984, 22, 27-55. Belen'kii M. S. & Schinazi R. F. *Antiviral Res.* 1994, 25, 1-11).

[0658] 실시예 10

[0659] HIV-1 RT에 의한 뉴클레오시드-TP의 혼입 평가

[0660] i) 단백질 발현 및 정제: HIV-1 RT (xxLAI 배경)(참조 Shi C, Mellors J W. A recombinant retroviral system for rapid in vivo analysis of human immunodeficiency virus type 1 susceptibility to reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41:2781-5)는 p6HRT-PROT 발현 벡터를 사용하는 군에서 과발현하고, 전술된 것처럼 동등하게 정제하였다(참조 Le Grice S F, GruningerLeitch F. Rapid purification of homodimer and heterodimer HIV1 reverse transcriptase by metal chelate affinity chromatography. *Eur J. Biochem.* 1990; 187: 307-14; Le Grice S F, Cameron C E, Benkovic S J. Purification and characterization of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Methods Enzymol.* 1995; 262:130-44). 정제된 효소의 단백질 농도는 260450M-1cm-1의 흡광 계수(ε 280)를 사용한 280 nm에서 분광광도계로 측정하였다. 전술된 바와 같이, RT의 활성부위 농도는 예비-정상-상태 버스트 실험에서 계산하였다(참조 Kati W M, Johnson K A, Jerva L F, Anderson K S. Mechanism and fidelity of HIV reverse transcriptase. *J Biol. Chem.* 1992; 267: 25988-97). 아래에 기재된 모든 반응은 활성부위 농도를 사용하여 수행하였다.

ii) 예비-정상-상태 키네틱 분석: 57 뉴클레오티드 DNA 주형(5'-CTCAGACCCTTTAGTCAGAATGGAAANTCTCTAGCAGTGGCGCCCGAACAGGGACA-3')에 어널링된 20 뉴클레오티드 DNA 프라이머(5'-TCGGGCCTTCACTGCTAGAGA-3')으로 표지된 [γ ³²P]-ATP 5'-말단은 모든 실험에서 사용하였다. DNA 주형은 동일한 20 뉴클레오티드 프라이머를 사용하여 단일 뉴클레오티드 혼입 속도의 평가를 허용하는 30 위치(N)에서 T나 C를 포함하였다. 급속 냉각 실험은 Kintek RQF-3 장비(Kintek Corporation, Clarence, PA)를 사용하여 수행하였다. 모든 실험에서, 300 nM RT와 60 nM DNA 주형/프라이머(T/P)는 20 mM MgCl₂를 포함하는 반응 완충액에서 등가 부피의 뉴클레오티드와 혼합하기 전에 동일한 반응 완충액(50 mM Tris-HCl pH 7.5, 50 mM KCl)에 사전-배양하였다. 반응은 0.5 M EDTA, pH 8.0으로 냉각되면서 10 밀리초에서 30분에 이르는 시간에서 종결하였다. 냉각된 샘플은 동등한 부피의 겔 로딩 완충액(98% 탈이온화된 포름아마이드, 10 mM EDTA와 브로모페놀 블루와 자일렌 사이아아놀 각각 1 mg/mL)과 혼합하고, 85°C에서 5분간 변성하고, 생성물은 7 M 우레아-16% 폴리아크릴아마이드 겔의 기판으로부터 분리하였다. 생성물 형성은 Bio-Rad GS525 Molecular Imager(Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA)를 사용하여 분석하였다.

[0662] *iii) 데이터 분석:* 키네틱 어세이에서 얻은 데이터는 적절한 방정식(Johnson KA. Rapid quench kinetic analysis of polymerases, adenosinetriphosphatases, and enzyme intermediates. Methods Enzymol. 1995; 249:38-61)과 Sigma Plot 소프트웨어(Jandel Scientific)를 사용하여 비선형 회귀분석에 대입하였다. dNTP 각각의 특정 농도에 대한 apparent burst rate 상수(k_{obs})는 생성물의 형성에 대한 시간 코스를 방정식에 대입함으로써 결정하였다: $[생성물] = A[1-exp(-k_{obs}t)]$, 여기서 A는 burst 진폭을 나타낸다. dNTP에 대한 전환수 (k_{pol})와 apparent 해리 상수(K_d)는 dNTP 농도에 대한 apparent 촉매율, k_{obs} 를 플로팅함으로써 얻었고, 다음에 오는 쌍곡형 방정식에 데이터를 대입한다: $k_{obs} = (k_{pol}[dNTP])/([dNTP] + K_d)$.

실시예 11

[0664] *⁴N-하이드록시시티딘 뉴클레오시드 유도체, 변형된 모노포스페이트 및 인산 프로드럭 유사체의 항-HIV 활성 및 세포 독성 평가*

[0665] *i) 바이러스:* 스톡 바이러스는 xxHIV-1LAI 클론 75를 사용하여 1.3×10^7 MT-2 세포에 플라스미드 DNA 5에서 10 μ g을 전기천공(Gene Pulser; Bio-Rad)함으로써 제조할 수 있다. 7일 째에 사전-형질주입, 세포-자유 상청액을 수거할 수 있고 -80°C 에서 보관하였다. 스톡 바이러스의 유전형은 비리온으로부터 RNA 추출, DNase I으로 추출물 처리, RT-PCR로 RT의 전체-길이 코딩 부위(1에서 560의 아미노산) 증폭, PCR 산물의 정제 및 ABI 3100 자동 DNA 시퀀서(Applied Biosystems, Foster City, Calif.)에서 Big Dye 종결 키트(v. 3.1)을 사용하여 서열을 분석함으로써 확인할 수 있다. 바이러스 스톡에 대한 조직 배양 감염 용량의 50%(TCID₅₀)는 MT-2 세포, P4/R5 세포 또는 PBM 세포에 대해 세배 종말점 희석 어세이(dilution 당 6 well)와 Reed and Muench 방정식(참조 Reed L J, Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints. Am. J. Hyg. 1938; 27:493-497)을 사용하여 계산함으로써 측정할 수 있다.

[0666] *ii) 단일 복제 사이클 약물 민감도 어세이:* 96-well 플레이트에서, 억제제에 대한 두 배 또는 세 배 연속 희석을 P4/R5 세포에 세 번에 걸쳐 추가하였다. 세포는 무-약물, 바이러스-감염 대조군 웰(well)의 상대적 광 단위(relative light unit) 값이 100으로 산출되는 바이러스의 양으로 감염시켰다. 감염 후 48시간째, 세포 용해 완충액과 발광 기질(Gal-Screen; Tropix/Applied Biosystems)은 각 웰에 첨가하였고, 상대적 광 단위 값은 루미노미터(luminometer)(ThermoLabSystems, Waltham, Mass.)를 사용하여 결정하였다. 바이러스 복제의 억제는 바이러스 복제를 억제하는데 필요한 화합물 농도의 50%(EC₅₀)를 계산하였다.

[0667] *iii) 다중 복제 사이클 약물 민감도 어세이:* 96-well 플레이트에서, 억제제에 대한 세 배 연속 희석을 MT-2 세포에 세 번에 걸쳐 추가할 수 있다. 세포는 MT-2 세포에서 종말점 희석법에 의해 측정되는 0.01의 다중 감염도로 감염될 수 있다. 감염 후 7일째, 배양 상청액을 수거하고, 0.5% Triton X-100으로 처리한다. 상청액에서의 p24 항원농도는 통상적인 효소결합면역흡착법(DuPont, NEN Products, Wilmington, Del.)을 사용하여 측정할 수 있다. EC₅₀ 값은 전술한 바와 같이 계산될 수 있다.

[0668] *iv) PBM 세포에서의 약물 민감도 어세이:* PBM 세포는 전술된 바와 같이, 건강한 혈청 음성 반응의 기증자로부터 Ficoll-Hypaque 불연속적 구배 원심분리에 의해 분리하였다(참조 Schinazi R F, Cannon D L, Arnold B H, MartinoSaltzman D. Combinations of isoprinosine and 3'-azido-3'-deoxythymidine in lymphocytes infected with human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob. Agents Chemother. 1988; 32:1784-1787; Schinazi R F, Sommadossi J P, Saalmann V, Cannon D L, Xie M Y, Hart G C, Smith G A, Hahn E. F. Activities of 3'-azido-3'-deoxythymidine nucleotide dimers in primary lymphocytes infected with human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob. Agents Chemother. 1990; 34:1061-1067). 세포는 사용하기 전에 2-3일동안 파이토헤마글루티닌 A(PHA, Difco, Sparks, MD)로 자극시켰다. 감염은 1시간 동안, 100 TCID₅₀/1 $\times 10^7$ cell을 플라스크(T25) 어세이하거나 200 TCID₅₀/6 $\times 10^7$ cell/well을 24-well 플레이트 어세이로 대량으로 수행하였다. 세포는 감정 화합물에 10 배 연속 희석을 포함한 플레이트나 플라스크에 첨가하였다. 감염 후 5일째, 배양 상청액을 수거하고, 0.5% Triton X-100으로 처리하였다. 상청액의 p24 항원농도는 전술된 바와 같이 결정하였다. EC₅₀ 값과 배수 내성 값은 전술된 바와 같이 계산하였다.

[0669] *v) 세포 독성 어세이:* 뉴클레오시드와 뉴클레오시드 모노포스페이트 프로드럭은 P4/R5 세포, MT-2 세포 및 감염

되지 않은 PHA-자극된 인간 PBM 세포에 대한 이들의 잠재적인 독성 효과에 대해 평가될 수 있다. 로그-상의 P4/R5, MT-2 및 PHA-자극된 인간 PBM 세포는 검정 약물의 열 배 연속 희석을 포함한 96-well 세포 배양 플레이트에 5×10^3 에서 5×10^4 cell/well로 배양될 수 있다. 배양은 3-(4,5-디메틸티아졸-2-yl)-2,5-디페닐테트라졸 름 브로미드(MTT) 염료 용액(Promega, Madison, WI)을 각 웰에 첨가하고 하룻밤동안 배양한 후에, 2-4일 동안 배양될 수 있다. 반응은 가용화 정지 용액(Promega, Madison, WI)으로 멈출 수 있고, 플레이트는 570 nm의 파장에서 판독할 수 있다. 세포독성 농도의 중앙값 50%(CC₅₀)는 중간 효과(median effective method) 방법을 사용하여 농도-반응 곡선으로부터 측정할 수 있다.

[0670] 실시예 12

*N*⁴-하이드록시시티딘 뉴클레오시드 유도체, 변형된 일인산 및 인산 프로드러그 유사체의 약물-내성 HIV 활성 평가

부모 유사체 및 낮은 세포 독성과 비교하여 향상된 활성을 가지는 것으로 전술된 상기 유사체는 약물 내성 바이러스의 패널에 대하여 활성을 평가할 수 있다. 본 연구에서 사용된 약물 내성 바이러스는 HIV-1_{K65R}, HIV-1_{K70E}, HIV-1_{L74V}, HIV-1_{M184V}, HIV-1_{AZT2}, HIV-1_{AZT3}, HIV-1_{AZT7}, HIV-1_{AZT9}, HIV-1_{Q151M} 및 HIV-1_{69Insertion}을 포함할 수 있다. 이러한 모든 돌연변이 바이러스는 HIV-1_{xxLAI} 클론에서 생성될 수 있다.

[0673] 실시예 13

*N*⁴-하이드록시시티딘 뉴클레오시드 유도체, 변형된 모노포스페이트 및 인산 프로드러그 유사체의 약물-내성 HIV 활성 평가

i) 바이러스와 약물 민감도 어세이: 바이러스 스톡은 상기에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 약물 민감도 어세이는 또한 상기에 기재된 단일- 및 다중 복제 사이를 어세이를 사용하여 수행할 수 있다. 바이러스 복제 억제는 바이러스 복제를 억제하는데 필요한 화합물 농도의 50%(EC₅₀)로 계산될 수 있다. 배수 내성 값은 돌연변이 HIV-1에 대한 EC₅₀을 WT-HIV-1에 대한 EC₅₀으로 나눔으로써 측정할 수 있다.

ii) 통계적 분석: 배수-내성 값이 통계적으로 중요한지 측정하기 위해, 최소 세 번의 독립적인 실험으로부터의 EC₅₀ 값은 로그10(log10)으로 변형되거나 Sigma Stat 소프트웨어(Jandel Scientific)의 Student's *t* 테스트의 두 표본을 사용하여 비교할 수 있다. 0.05 이하의 *P* 값은 통계적으로 유의한 것으로 간주된다.

[0677] 실시예 14

돌연변이 HIV-1 RT에 의한 뉴클레오시드의 혼입 및 절단 평가

i) 효소: 다음에 오는 돌연변이 HIV-1 RT 효소는 본 연구에서 사용될 수 있다: K65R RT, K70E RT, L74V RT, M184V RT, AZT2 RT, AZT3 RT, Q151M RT 및 69Insert RT. 이러한 각각의 돌연변이 RT에 대한 *E. coli* 단백질 발현 벡터를 제작할 수 있고, 단백질 발현과 정제는 전술한 바와 같이 수행할 수 있다. 단백질 농도와 활성부위 농도는 전술한 바와 같이 측정할 수 있다.

ii) 뉴클레오티드 혼입의 키네틱 분석: 예비-정상-상태 키네틱 분석은 K65R, K70E RT, L74V RT, M184V RT 및 Q151M RT 각각의 새로운 뉴클레오시드-TP에 대한 키네틱 파라미터인 Kd 및 kpol을 결정하는데 사용될 수 있다. 실험 디자인 및 데이터 분석은 전술된 바와 같이 수행될 수 있다.

iii) 절단 어세이: 사슬-종결 주형/프라이머로부터 새로운 유사체의 ATP-매개 가인산분해 절단은 WT RT, AZT2 RT, AZT3 RT 및 69Insert RT를 사용하여 수행할 수 있다. 상기 20 뉴클레오티드 DNA 프라이머는 [³²P]-ATP로 5'-말단에 표지시키고 적절한 57 뉴클레오티드 DNA 주형에 어닐링된다. 프라이머의 3'-말단은 37°C에서 30분동안, WT RT와 적절하게 변형된 뉴클레오티드 유사체 100 μM을 배양함으로써 사슬 종결될 수 있다. ³²P-표지된, 사슬-종결 21 뉴클레오티드 프라이머는 7M 우레이-16% 아크릴아마이드 변성 젤 전기영동 후에 적절한 밴드를 추

출함으로써 정제할 수 있다. 정제된 사슬-종결 프라이머는 가인산분해 실험에 사용하기 위해 적절한 DNA 주형에 재어닐링 할 수 있다. 뉴클레오시드-MP의 가인산분해 제거는 50 mM, pH 8.0 Tris-HCl, 50 mM KCl에 관여한 사슬-종결 주형/프라이머 복합체 60 nM과 함께 300 nM의 (활성부위) WT 또는 돌연변이 RT를 배양함으로써 달성할 수 있다. 반응은 3.0 mM ATP와 10 mM MgCl₂의 첨가로 개시할 수 있다. 무기 파이로인산가수분해효소(0.01 U)는 반응에 걸쳐 존재할 수 있다. 정의된 배양기간 후, 부분 표본은 반응튜브에서 제거될 수 있고, 겔 로딩 염료(98% 탈이온화된 포름아마이드, 10 mM EDTA와 브로모페놀 블루와 자일렌 사이아놀 각 1 mg/mL)의 등가 부피로 냉각할 수 있다. 생성물은 변성 겔 전기영동에 의해 분리될 수 있고, 생성물의 형성과 일치하는 기질의 소멸은 Bio-Rad GS525 Molecular Imager를 사용하여 분석할 수 있다. 데이터는 다음에 오는 ATP-매개 절단의 apparent rate(kATP)를 결정하기 위한 단일 지수 방정식에 대입할 수 있다: [생성물] = A[exp(-kATPt)], 여기서 A는 생성물 형성의 진폭을 나타낸다. 실활복합체(dead-end complex) 형성은 전술된 바와 같이 측정할 수 있다(참조 Meyer P R, Matsuura S E, Mian A M, So A G, Scott W A. A mechanism of AZT resistance: an increase in nucleotide-dependent primer unblocking by mutant HIV-1 reverse transcriptase. Mol Cell. 1999;4:35-43; Sluis-Cremer N, Arion D, Parikh U, Koontz D, Schinazi R F, Mellors J W, Parniak M A. The 3' -azido group is not the primary determinant of 3' -azido-3' -deoxythymidine(AZT) responsible for the excision phenotype of AZT-resistant HIV-1. J Biol Chem. 2005;280:29047-52).

[0682] 실시예 15

[0683] HepG2 세포에서의 미토콘드리아 독성 분석:

[0684] i) 세포 성장과 젖산 생성에서 뉴클레오시드 및 뉴클레오시드 모노포스페이트 프로드럭의 효과: HepG2 세포의 성장에서의 효과는 0 μM, 0.1 μM, 1 μM, 10 μM 및 100 μM 약물이 존재하는 상태에서 세포를 배양함으로써 측정할 수 있다. 세포(5×10^4 per well)는 10% 소태아혈청, 1% 소듐 피루브산 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 보충한 비필수 아미노산의 최소필수배지에서 12-well 세포 배양군으로 플레이트할 수 있고, 4일동안 37°C에서 배양할 수 있다. 배양기간의 종료 후, 세포수는 혈구계수기를 사용하여 측정할 수 있다. 또한 Pan-Zhou X-R, Cui L, Zhou X-J, Sommadossi J-P, Darley-Usmer VM. "Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells" Antimicrob. Agents Chemother. 2000; 44: 496-503에 의해 교시되었다. 젖산 생성에서 뉴클레오시드 유사체의 효과를 측정하기 위해, 스톡 배양에서 HepG2 세포를 희석할 수 있고, 12-well 배양 플레이트에 웰 당 2.5×10^4 세포로 플레이트할 수 있다. 뉴클레오시드 유사체의 다양한 농도(0 μM, 0.1 μM, 1 μM, 10 μM 및 100 μM)를 첨가할 수 있고, 배양은 37°C, 가습된 5% CO₂ 분위기에서 4일동안 배양할 수 있다. 4일째, 각 웰에 있는 세포의 수를 측정할 수 있고, 배양 배지는 수거하였다. 배양 배지는 여과할 수 있고, 배지 내의 젖산 함량은 비색 젖산 분석법(Sigma-Aldrich)을 사용하여 측정할 수 있다. 젖산 생성물은 손상된 미토콘드리아 기능의 마커로 간주될 수 있기 때문에, N⁴-하이드록시시티딘 뉴클레오시드 유도체, 변형된 모노포스페이트 및 인산 프로드럭 유사체 존재하에 성장한 세포에서 감지되는 젖산 생성의 증가된 수준은 약물-유도 세포독성 효과를 나타내는 데 사용할 수 있다.

[0685] ii) 미토콘드리아 DNA 합성에서 N⁴-하이드록시시티딘 뉴클레오시드 유도체, 변형된 모노포스페이트 및 인산 프로드럭 유사체의 효과: 미토콘드리아 DNA 함량을 정확하게 나타내기 위한 리얼-타임 PCR 분석법이 개발되었다(참조 Stuyver LJ, Lostia S, Adams M, Mathew JS, Pai BS, Grier J, Tharnish PM, Choi Y, Chong Y, Choo H, Chu CK, Otto MJ, Schinazi RF. Antiviral activities and cellular toxicities of modified 2',3' -dideoxy-2',3' -didehydrocytidine analogs. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46: 3854-60). 이 분석법은 미토콘드리아 DNA 함량의 뉴클레오시드 유사체의 효과를 결정하는 본 출원에서 설명된 모든 연구에 사용할 수 있다. 이 분석에서, 낮은 계대수의 HepG2 세포는 콜라겐으로 코팅된 96-well 플레이트에서 5,000 cells/well로 접종할 수 있다. 뉴클레오시드 모노포스페이트 유사체는 0 μM, 0.1 μM, 1 μM, 10 μM 및 100 μM의 최종 농도를 수득하기 위해 배지에 첨가할 수 있다. 배양 7일째, 세포의 핵산은 통상적으로 사용가능한 컬럼(RNeasy 96 kit; Qiagen)을 사용함으로써 제조할 수 있다. 이 키트는 RNA와 DNA를 공동 정화하고, 따라서, 핵산 전체는 컬럼으로부터 용출된다. 미토콘드리아의 시토크롬 c 산화효소 소단위 II(COX II) 유전자와 β-액틴 또는 rRNA 유전자는 양 타겟과 레퍼런스 증폭에 적합한 프라이머와 프로브와 다중 Q-PCR 프로토콜을 사용하여 용출된 핵산 5 μL로부터 증폭할 수 있다. COX II에 대한 다음의 센스 프로브 및 암티센스 프라이머를 각각 사용할 수 있다: 5'-TGCCCCGCCATCATCCTA-3', 5'-테트라클로로-6-카복시플루오레신-TCCATGCCCTCCCATCCC-TAMRA-3' 및 5'-

CGTCTGTTATGTAAAGGATGCGT-3' . β -액틴 유전자(GenBank accession number E01094)의 엑손 3에 대한 다음의 센스 프로브 및 안티센스 프라이머는 각각 5' -GCGCGGCTACAGCTTCA-3' , 5' -6-FAMCACACGGCCGAGCGGGATAMRA-3' 및 5' -TCTCCTTAATGTCACGCACGAT-3' 이다. rRNA 유전자에 대한 프라이머 및 프로브는 Applied Biosystems로부터 통상적으로 사용가능한 것이다. 동일한 증폭 효율을 모든 유전자에서 얻을 수 있기 때문에, 상대적 CT 방법은 미토콘드리아 DNA 합성의 잠재적 억제 가능성을 조사하기 위해 사용할 수 있다. 상대적 CT 방법은 타겟(COXII 유전자)의 총량을 내생 레퍼런스(β -액틴 또는 rRNA 유전자)의 총량으로 정상화하고 교정기(calibrator)(7일동안 약물처리하지 않은 대조군)에 연관된 산술 공식을 사용한다. 상기 방법에 대한 산술 공식은 $2 - \Delta \Delta CT$ 에 의해 제공되는데, $\Delta \Delta CT$ 는 (평균 타겟 검정 표본에 대한 CT - 타겟 대조군에 대한 CT) - (평균 레퍼런스 표본에 대한 CT - 레퍼런스 대조군에 대한 CT)이다(참조 Johnson MR, K Wang, JB Smith, MJ Heslin, RB Diasio. Quantitation of dihydropyrimidine dehydrogenase expression by real-time reverse transcription polymerase chain reaction. *Anal. Biochem.* 2000; 278:175-184). 약물이 존재할 때 성장한 세포에서 미토콘드리아 DNA 합량의 감소는 미토콘드리아의 독성을 나타낸다.

[0686] *iii) 전자 현미경의 형태적 평가:* NRTI 유도 독성은 초미세 구조의 분석을 관찰할 수 있는 투과 전자 현미경을 사용하여 미토콘드리아 내에서 야기되는 형태적 변화(예를 들면, 크리스타의 손실, 매트릭스 용해 및 팽윤 그리고 지질 방울 형성)를 보여준다(참조 Cui L, Schinazi RF, Gosselin G, Imbach JL, Chu CK, Rando RF, Revankar GR, Sommadossi JP. Effect of enantiomeric and racemic nucleoside analogs on mitochondrial functions in HepG2 cells. *Biochem. Pharmacol.* 1996, 52, 1577-1584; Lewis W, Levine ES, Griniuviene B, Tankersley KO, Colacino JM, Sommadossi JP, Watanabe KA, Perrino FW. Fialuridine and its metabolites inhibit DNA polymerase gamma at sites of multiple adjacent analog incorporation, decrease mtDNA abundance, and cause mitochondrial structural defects in cultured hepatoblasts. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93: 3592-7; Pan-Zhou XR, L Cui, XJ Zhou, JP Sommadossi, VM Darley-Usmar. Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 496-503). 예를 들어, 10 μM 피알루리딘(FIAU; 1,2'-디옥시-2'-플루오로-1-D-아라비노푸라노실-5-아이오도-우라실)에서 배양된 HepG2 세포의 전자 현미경사진은 미토콘드리아의 기능장애와 일치하는 형태적 변화를 확대된 미토콘드리아의 존재로 보여줄 수 있다. 뉴클레오시드와 뉴클레오시드 모노포스페이트 프로드럭이 미토콘드리아의 형태적 변화를 증진시키는지 확인하기 위해, HepG2 세포(2.5×10^4 cells/mL)는 0 μM , 0.1 μM , 1 μM , 10 μM 및 100 μM 뉴클레오시드 유사체가 존재하는 조직 배양 디쉬(35 by 10 mm)에 접종할 수 있다. 8일째, 세포는 고정되고, 탈수된 후, 전술된 바와 같이 Eponas에 끼워 넣을 수 있다. 얇은 섹션을 제작하고, 우라닐 아세테이트와 리드 시트레이트로 염색한 후 투과 전자 현미경을 사용하여 관찰할 수 있다.

0687] 실시예 16

0688] Neuro2A 세포에서의 미토콘드리아 독성 분석

신경 독성을 야기하는 뉴클레오시드 유사체의 가능성을 평가하기 위해, 마우스 Neuro2A 세포(American Type Culture Collection 131)를 모델 시스템으로 사용할 수 있다(참조 Ray AS, Hernandez-Santiago BI, Mathew JS, Murakami E, Bozeman C, Xie MY, Dutschman GE, Gullen E, Yang Z, Hurwitz S, Cheng YC, Chu CK, McClure H, Schinazi RF, Anderson KS. Mechanism of antihuman immunodeficiency virus activity of beta-D-6-cyclopriopylamino-2',3' -didehydro-2',3' -dideoxyguanosine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49, 1994-2001). 세포 성장을 억제하는 데 필요한 농도의 50%(CC₅₀)는 기재된 바와 같이, 3-(4,5-디메틸-티아졸-2-yl)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로미드 염료-기반 어세이를 사용하여 측정할 수 있다. 정의된 약물 농도에서 세포의 젖산과 미토콘드리아 DNA 수준의 변화는 상기 언급한 바와 같이 수행할 수 있다. 모든 실험에서, ddC와 AZT는 뉴클레오시드 유사체의 대조군으로 사용할 수 있다.

0690] 실시예 17

0691] 미토콘드리아 DNA 중합효소 γ 의 DNA 중합효소와 엑소뉴클레아제 활성에 대한 뉴클레오시드 유사체의 효과

i) 인간 중합효소 γ 의 정제: 재조합된 중합효소 γ 의 대단위 및 소단위는 상기 언급한 바와 같이 정제할 수 있

다(참조 Graves SW, Johnson AA, Johnson KA. Expression, purification, and initial kinetic characterization of the large subunit of the human mitochondrial DNA polymerase. *Biochemistry*. 1998; 37, 6050-8; Johnson AA, Tsai Y, Graves SW, Johnson KA. Human mitochondrial DNA polymerase holoenzyme: reconstitution and characterization. *Biochemistry* 2000; 39: 1702-8). 단백질 농도는 중합효소 γ 의 대단위 및 소단위 각각에 대해, 280 nm, 234,420 및 71,894 M⁻¹ cm⁻¹의 흡광 계수에서 분광광도계로 측정할 수 있다.

[0693] ii) 뉴클레오티드 혼입의 키네틱 분석: 예비-정상-상태 키네틱 분석은 뉴클레오시드-TP와 천연 dNTP 기질에 대한 DNA 중합효소 γ 혼입의 촉매 효율(k/K)을 측정하기 위해 수행할 수 있다. 이는 변형된 유사체와 예상되는 독성을 혼입하기 위해 이 효소의 상대적 능력을 결정하도록 한다. DNA 중합효소 γ 에 의한 뉴클레오시드 유사체 혼입의 예비-정상-상태 키네틱 분석은 전술한 바와 같이 필수적으로 수행할 수 있다(참조 Murakami E, Ray AS, Schinazi RF, Anderson KS. Investigating the effects of stereochemistry on incorporation and removal of 5-fluorocytidine analogs by mitochondrial DNA polymerase gamma: comparison of D- and L-D4FC-TP. *Antiviral Res.* 2004, 62, 57-64; Feng JY, Murakami E, Zorca SM, Johnson AA, Johnson KA, Schinazi RF, Furman PA, Anderson KS. Relationship between antiviral activity and host toxicity: comparison of the incorporation efficiencies of 2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine-triphosphate analogs by human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and human mitochondrial DNA polymerase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004, 48, 1300-6). 간략하게, 중합효소 γ 의 대단위(250 nM) 및 소단위(1.25 mM)의 배양-전 혼합물과 50 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl, pH 7.8에서의 60 nM DNA 주형/프라이머는 MgCl₂(2.5 mM)을 포함하는 용액과 뉴클레오티드 유사체의 다양한 농도에 첨가될 수 있다. 반응은 전술한 바와 같이 냉각하고 분석할 수 있다. 데이터는 전술한 바와 같이 동일한 방정식에 대입할 수 있다.

[0694] iii) 인간 중합효소 γ 3'5' 엑소뉴클레아제 활성에 대한 분석: 인간 중합효소 γ 엑소뉴클레아제 활성은 dNTP 부재 하에 절단 생성물의 형성율을 측정함으로써 연구될 수 있다. 반응은 MgCl₂(2.5 mM)를 중합효소 γ 의 대단위(40 nM) 및 소단위(270 nM)의 배양-전 혼합물과 50 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl, pH 7.8에 있는 1,500 nM 사슬-종결 주형/프라이머에 첨가함으로써 개시할 수 있고, 지정된 시점에서 0.3 M EDTA로 냉각할 수 있다. 모든 반응 혼합물은 20% 변성 폴리아크릴아마이드 시퀀싱 겔(8 M 우레아)로 분석할 수 있고, Bio-Rad GS-525 molecular image 시스템으로 이미지화할 수 있고, Molecular Analyst(Bio-Rad)로 정량화할 수 있다. 이른 시점에 형성되는 생성물은 시간의 함수로써 플로팅한다. 데이터는 Sigma Plot(Jandel Scientific)으로 선형 회귀에 대입할 수 있다. 직선의 기울기는 엑소뉴클레아제 활성에 대한 kexo를 계산하기 위한 반응에서 활성 효소의 농도로 나눠질 수 있다(참조 Murakami E, Ray AS, Schinazi RF, Anderson KS. Investigating the effects of stereochemistry on incorporation and removal of 5-fluorocytidine analogs by mitochondrial DNA polymerase gamma: comparison of D- and L-D4FC-TP. *Antiviral Res.* 2004, 62, 57-64; Feng JY, Murakami E, Zorca SM, Johnson AA, Johnson KA, Schinazi RF, Furman PA, Anderson KS. Relationship between antiviral activity and host toxicity: comparison of the incorporation efficiencies of 2',3'-dideoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine-triphosphate analogs by human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and human mitochondrial DNA polymerase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004, 48, 1300-6).

0695] 실시예 18

0696] 골수 세포 독성 분석

0697] 1차 인간 골수 단핵 세포는 Cambrex Bioscience(Walkersville, MD)에서 통상적으로 구입할 수 있다. CFU-GM 어세이는 50 units/mL 인간 재조합 과립구/대식세포 군집-자극 인자가 있는 이중총 한천을 사용하여 수행할 수 있는 반면, BFU-E 어세이는 1 units/mL 에리스로포이에틴을 포함하는 메틸셀룰로오스 매트릭스를 사용한다(참조 Sommadossi JP, Carlisle R. Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine for normal human hepatopoietic progenitor cells in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987; 31: 452-454; Sommadossi, JP, Schinazi, RF, Chu, CK, and Xie, MY. Comparison of Cytotoxicity of the (-) and (+) enantiomer of 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine in normal human bone marrow progenitor cells. *Biochem. Pharmacol.* 1992; 44:1921-1925). 각 실험은 세 명의 다른 기증자의 세포로 두 번에 걸쳐 수행하였다. AZT는 양성 대조군으로 사용할 수 있다. 세포는 14-18일 동안 37°C에서 5% CO₂의 화합물의 존재 하에 배양할 수 있고, 50 세포보다 더 큰 콜로니는 IC₅₀을 측정하기 위해 도립 현미경을 사용하여

셀 수 있다. 억제 농도의 50%(IC₅₀)는 약물 농도 대 BFU-E 생존 분획의 로그(logarithm)의 최소제곱 선형 회귀 분석법으로 얻을 수 있다. 통계적 분석은 독립 비대응 표본에 대한 Student's *t* 테스트로 수행할 수 있다.

[0698] **실시예 19**

항-HBV 분석

상기 화합물의 항-HBV 활성을 테트라사이클린의 제어 하에 야생형 HBV를 운반하는 AD-38 세포주를 처리함으로써 측정할 수 있다(참조 Ladner S.K., Otto M.J., Barker C.S., Zaifert K., Wang G.H., Guo J.T., Seeger C. & King R.W. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 41, 1715-20). 배지로부터 테트라사이클린의 제거[Tet(-)]는 HBV의 생성을 야기한다. 화합물로 처리된 세포의 배양 상청액 액체에서 HBV의 수준은 처리되지 않은 대조군의 그것과 비교될 수 있다. 테트라사이클린이 있는 배양 대조군[Tet(+)]은 또한 HBV 발현의 기저 수준을 측정하기 위해 유지될 수 있다. 3TC는 양성 대조군으로 포함할 수 있다.

[0701] **실시예 20**

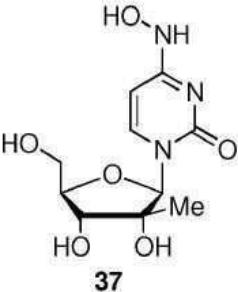
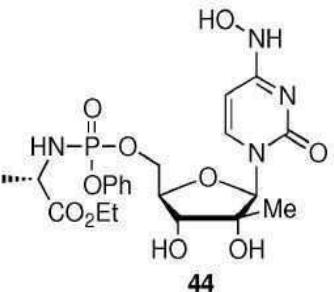
세포독성 분석

상기 화합물의 세포독성은 전술된 바와 같이, Vero, 인간 PBM, CEM(인간 립프아구)으로 평가할 수 있고, MT-2 및 HepG2 세포로 평가할 수 있다(참조 Schinazi R.F., Sommadossi J.P., Saalmann V., Cannon D.L., Xie M.Y., Hart G.C., Smith G.A. & Hahn E.F. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990, 34, 1061-67). 사이클로헥시미드(cycloheximide)는 양성 세포독성 대조군으로 포함하고, 용매에 노출된 비처리된 세포는 음성 대조군으로 포함하였다. 상기 세포독성(IC₅₀)은 전술된 바와 같이 중간 효과 방법(median effective method)을 사용하여 농도-반응 곡선으로부터 얻을 수 있다(참조 Chou T.C. & Talalay P. *Adv. Enzyme Regul.* 1984, 22, 27-55; Belen'kii M.S. & Schinazi R.F. *Antiviral Res.* 1994, 25, 1-11).

[0704] Vero, 인간 PBM 및 CEM(인간 립프아구) 세포에 대한 데이터는 아래의 표 5에 나타나있다:

표 5

선정된 화합물에 대한 HCV EC₅₀, PBM IC₅₀, CEM IC₅₀, Vero IC₅₀ 및 Huh-7 IC₅₀ 데이터

	
HCV EC ₅₀ = > 10 μ M	HCV EC ₅₀ = > 0.8 μ M
PBM IC ₅₀ = > 100 μ M	PBM IC ₅₀ = > 100 μ M
CEM IC ₅₀ = > 100 μ M	CEM IC ₅₀ = > 100 μ M
Vero IC ₅₀ = > 100 μ M	Vero IC ₅₀ = > 100 μ M
Huh-7 IC ₅₀ = > 10 μ M	Huh-7 IC ₅₀ = > 10 μ M

<p style="text-align: center;">39</p>	<p style="text-align: center;">51</p>
HCV EC ₅₀ = > 10 μM	HCV EC ₅₀ = > 2.6 μM
PBM IC ₅₀ = > 100 μM	PBM IC ₅₀ = > 100 μM
CEM IC ₅₀ = > 100 μM	CEM IC ₅₀ = > 100 μM
Vero IC ₅₀ = > 100 μM	Vero IC ₅₀ = > 100 μM
Huh-7 IC ₅₀ = > 10 μM	Huh-7 IC ₅₀ = > 33 μM

[0706]

실시예 21

뉴클레오티드 모노포스페이트 프로드럭에 대한 내성 바이러스의 선택

말초 혈액 단핵(PBM) 세포¹는, 예를 들어, 한 플라스크는 대조군(비처리), 다른 플라스크는 약물처리를 한 두 개의 T25 플라스크에 100 mL 가열불활화 소태아혈청(Hyclone, Logan, Utah), 83.3 IU/mL 페니실린, 83.3 μg/mL 스트렙토마이신(Mediatech Inc., Herndon, VA), 1.6 mM L-글루타민(Mediatech Inc., Herndon, VA), 0.0008% DEAE-엑스트란(Sigma Aldrich, St. Louis, MO), 0.047% 탄산수소나트륨 및 26 IU/mL 재조합 인터루킨-2(Chiron Corporation, Emeryville, CA)를 포함하는 5 mL의 RPMI-1640(Mediatech Inc., Herndon, VA) 전체에서 1×10^7 세포의 농도로 접종할 수 있다.

PBM 세포는 $100 \times \text{TCID}_{50}$ 에서 HIV-1_{LAI}²와 함께 접종하기 전에 한 시간 동안 0.1 μM에서 뉴클레오티드 모노포스페이트 프로드럭과 함께 처리할 수 있다. 상기 처리된 PBM 세포 그룹과 대조군 비처리된 PBM 세포 그룹은, 예를 들어, 한 시간 동안 감염을 허용할 수 있다. 추가적인 5 mL RTU 배지를 각 플라스크에 첨가하고 세포는, 예를 들어, 37°C에서 6일 동안 접종할 수 있다.

6일째, 각 플라스크에서 상청액 1 mL를 제거하고 4°C에서 2시간 동안 9740 g로 회전시킬 수 있다. 상기 생성된 바이러스 펠렛은 RT 분석을 위해 바이러스 가용 완충액에 재현탁할 수 있다. 전체 RNA는 통상적인 QIAamp Viral RNA 미니 키트(Qiagen)을 사용하여 배양 상청액에서 분리할 수 있다. 시퀀싱은 바이러스가 내성을 보이는 곳에 약제 압력을 적용하여 생성된 임의의 돌연변이가 있는지 측정하기 위해 대조군 바이러스와 바이러스 처리된 뉴클레오티드 모노포스페이트 프로드럭에 동시에 수행할 수 있다.

상기 비처리된 바이러스 풀에 연관되어 있는 처리된 바이러스 풀의 억제율을 계산하고 처리 전에 매주 면밀히 관찰할 수 있다. 상기 바이러스 풀에 대한 선택적인 압력은 47주 또는 그 이상의 기간에 걸쳐 0.1 μM에서 3.5 μM만큼 증가시킬 수 있다.

¹ PBM 세포는 미국 적십자(Atlanta, GA)에서 얻은 베피코트(buffy coat, 연총)에서 ficoll-hypaque(Histopaque 1077: Sigma) 밀도구배 원심분리로 분리할 수 있다. 베피코트는 건강하고, 혈청 음성 반응의 기증자로부터 유래 할 수 있다. 세포는 사용하기 전에 2-3일 동안, 100 mL 가열불활화 소태아혈청(Hyclone, Logan, Utah), 83.3 IU/mL 페니실린, 83.3 μg/mL 스트렙토마이신, 1.6 mM L-글루타민(Mediatech Inc., Herndon, VA)을 포함하는 RPMI-1640(Mediatech Inc., Herndon, VA) 500 mL에서 3 μg/mL 파이토헤마글루티닌 A(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)에 의해 활성화할 수 있다.

² HIV-1/LAI는 질병관리 및 예방 센터에서 얻을 수 있고, 내성 풀에 대한 바이러스로 사용할 수 있고, PBM 세포

에서 한계회석법에 의해 결정되는 0.1의 다중 감염도(MOI)는 감염된 풀을 개시하기 위해 선택될 수 있다.

[0716] 실시예 22

[0717] 뉴클레오시드 유사체 트리포스페이트의 합성

뉴클레오시드 유사체 트리포스페이트는 Ludwig and Eckstein's method를 사용하여, 적합하게 보호된 뉴클레오시드에서 합성하였다(Ludwig J. Eckstein F. "Rapid and efficient synthesis of nucleoside 5'-O-(1-thiophosphates), 5'-

[0719] triphosphates and 2',3'-cyclophosphorothioates using 2-chloro-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-4-one" *J. Org. Chem.* 1989, 54 631-5). 뉴클레오시드 유사체 트리포스페이트는, 예를 들어, HiLoad 26/10 Q Sepharose Fast Flow Pharmacia column and gradient of TEAB buffer(pH 7.0)를 사용한 FPLC에 의해 정제할 수 있다. 생성물은 UV 분광법, 양성자 및 인 NMR, 질량 분석기 및 HPLC에 의해 특정될 것이다.

[0720] 상기 생성된 트리포스페이트는 상기에 기재된 세포 약학적 분석법 및 HIV-RT, HCV 중합효소 및 다른 바이러스와 인간 중합효소의 키네틱 작업에 대한 대조군으로 사용할 수 있다.

[0721] 실시예 23

[0722] HSV-1 및 HSV-2의 활성에 대한 스크리닝 분석

CPE-억제 분석에서, 약물은 감염 1시간 전에 첨가될 수 있어서 어세이 시스템은 최대 민감도를 가질 것이고 이 후의 사건뿐만 아니라 흡착 또는 침투와 같은 초기 복제 단계의 억제제를 감지할 것이다. 세포에 결합하는 바이러스의 비특이적 억제를 배제하기 위해, CPE 분석에서 상당한 활성을 보이는 모든 화합물은 감염 1시간 뒤에 약물을 첨가하는 고전 플라크 감소 어세이를 사용하여 확인할 것이다. 화합물이 부착을 막는 경우에, CPE 분석에서는 양성으로 나타날 것이지만, 플라크 어세이에서는 음성일 것이다. 효능: 여섯 개 약물의 최소 농도는 5-배 증분에서 100 mg/ml에서 0.03 mg/ml에 이르는 범위를 커버하는 데 사용할 것이다. 이 데이터로 바이러스의 복제를 억제하는 농도의 50%(유효 농도 50; EC₅₀)를 계산할 수 있다. 독성: 상기 효능을 결정하는 데 사용하는 동일한 약물 농도는 또한 각 실험의 화합물의 독성을 측정하기 위한 각 어세이에서 감염되지 않은 세포를 사용할 수 있다. 세포에 독성을 보이는 약물 농도는 뉴트럴 레드로 필수적인 변형을 잡아내는 데 실패한 것에 의해 측정할 수 있다.

[0724] HSV-1 약물 민감도 분석은 또한 전술된 바와 같이 수행할 수 있다: Schinazi, R.F., Peters, J., Williams, C.C., Chance, D., Nahmias, A.J. "Effect of combinations of acyclovir with vidarabine or its 5' monophosphate on herpes simplex virus in cell culture and in mice." *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982, 22, 499-507.

[0725] 실시예 24

[0726] HCV 레플리콘 분석¹

HCV 레플리콘 RNA를 포함하는 Huh 7 클론 B 세포는 96-well 플레이트에 5000 cells/well로 접종되고, 화합물은 접종 후 즉시 세 번에 걸쳐 10 μM로 시험하였다. 5일 간의 배양(37°C, 5% CO₂)에 이어, 전체 세포 RNA는 Gentra의 versaGene RNA 정제 키트를 사용함으로써 분리하였다. 레플리콘 RNA와 내부 대조군(TaqMan rRNA control reagents, Applied Biosystems)은 단일 단계 다중 Real-Time RT-PCR 어세이에서 증폭하였다. 상기 화합물의 항바이러스 효과는 비약물 대조군(ΔC_t HCV)의 역치 RT-PCR 사이클에서 상기 검정 화합물의 역치 RT-PCR 사이클을 감산해서 계산하였다. 3.3의 ΔC_t는 레플리콘 RNA 수준에서 1-log 감소(90% 적은 출발 물질과 동등)와 동일하다. 또한 상기 화합물의 세포독성은 ΔC_t rRNA 값을 사용함으로써 계산하였다. (2'-Me-C)는 대조군으로 사용하였다. EC₉₀과 IC₅₀값²을 결정하기 위해, ΔC_t 값은 첫번째로 출발 물질³ 분획으로 전환되고나서 억제%를 계산하기 위해 사용하였다.

HCV EC ₅₀ = > 10 μM	HCV EC ₅₀ = > 0.8 μM
PEM IC ₅₀ = > 100 μM	PEM IC ₅₀ = > 100 μM
CEM IC ₅₀ = > 100 μM	CEM IC ₅₀ = > 100 μM
Vero IC ₅₀ = > 100 μM	Vero IC ₅₀ = > 100 μM
Huh-7 IC ₅₀ = > 10 μM	Huh-7 IC ₅₀ = > 10 μM
HCV EC ₅₀ = > 10 μM	HCV EC ₅₀ = > 2.6 μM
PEM IC ₅₀ = > 100 μM	PEM IC ₅₀ = > 100 μM
CEM IC ₅₀ = > 100 μM	CEM IC ₅₀ = > 100 μM
Vero IC ₅₀ = > 100 μM	Vero IC ₅₀ = > 100 μM
Huh-7 IC ₅₀ = > 10 μM	Huh-7 IC ₅₀ = > 33 μM

[0728]

참고문헌:

[0730] 1. Stuyver L et al., Ribonucleoside analogue that blocks replication of bovine viral diarrhea and hepatitis C viruses in culture. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003, 47, 244-254.[0731] 2. Reed IJ & Muench H, A simple method for estimating fifty percent endpoints. *Am. J. Hyg.* 27: 497, 1938.

[0732] 3. Applied Biosystems Handbook

[0733] 실시예 25

[0734] 웨스트 나일 바이러스 약물 민감도는 또한 전술된 바와 같이 분석할 수 있다: Song, G.Y., Paul, V., Choo, H., Morrey, J., Sidwell, R.W., Schinazi, R.F., Chu, C.K. Enantiomeric synthesis of D-and L-cyclopentenyl nucleosides and their antiviral activity against HIV and West Nile virus. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 3985-3993.

[0735] 실시예 26

[0736] 황열 약물 민감도는 또한 전술된 바와 같이 분석할 수 있다: Julander, J.G., Furuta, Y., Shafer, K., Sidwell, R.W. Activity of T-1106 in a Hamster Model of Yellow Fever Virus Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51, 1962-1966.

[0737] 실시예 27

[0738] 인간 및 뱀기(Dengue) 바이러스 종합효소 분석은, 예를 들어, Replizyme Ltd.에서 수행할 수 있다. 간략하게,

각 효소/화합물 조합은 0.8 mM에서 100 mM의 범위에 걸쳐 두 번 시험할 수 있다. 화합물은 대조군(비 억제제), 용매 희석(예를 들어, 0.016%에서 2% DMSO) 및 억제제 기준 관련 Replizyme과 함께 실행할 수 있다.

[0739] 텅기에 대한 활성과 함께 화합물을 식별하기 위한 대표적인 고처리량 어세이(high throughput assay)는 Lim et al., A scintillation proximity assay for dengue virus NS5 2'-O-methyltransferase-kinetic and inhibition analyses, Antiviral Research, Volume 80, Issue 3, December 2008, Pages 360-369에 개시되어 있다.

[0740] 텅기 바이러스(DENV) NS5는 N-말단 아미노산 서열에 메틸기전달효소(MTase) 활성을 보유하고, 바이러스의 유전 RNA에서 1형 캡 구조, m7GpppAm2'-O의 형성의 원인이 된다. DENV2 2'-O-MTase 활성에 대한 최적의 시험관 조건은 정제된 재조합 단백질과 짧은 비오틴 GTP가 캡핑된 RNA 주형을 사용하여 특징을 수 있다. 초기 속도에서 유래한 정상-상태 키네틱 파라미터는 화합물 검정에 대한 강력한 섬광 근접 측정법(scintillation proximity assay)을 정립하기 위해 사용할 수 있다. Lim et al., Antiviral Research, Wolume 80, Issue 3, December 2008, Pages 360-369에서 연구한 사전 배양은 MTase-AdoMet와 MTase-RNA 복합체가 동등하게 촉매적으로 경쟁하고 효소가 임의의 양방향 운동 메커니즘(bi bi kinetic mechanism)을 지지하는 것을 보여주었다. Lim은 경쟁적 억제제, S-아데노실-호모시스테인 및 두 상동체, 사인펜진(sinefungin) 및 탈수사인펜진으로 상기 분석을 입증하였다. DENV2 MTase의 N-말단에 존재하는 GTP-결합 포켓은 사전에 캡-결합 자리라고 가정하였다. 이 분석법은 2'-O-MTase 활성의 신속한 고감도 검출이 가능하고 억제 화합물에 대한 고처리량 스크리닝에 즉시 적용할 수 있다. 이는 매우 광범위한 RNA 캡핑 MTase의 효소적 활성 측정에 적합하다.

[0741] 이 분석법은 본원에 기재된 상기 화합물의 항-텅기 활성을 스크리닝하는 데 사용할 수 있다.

0742] 실시예 28

항-노로바이러스 활성

[0744] 화합물은 노로바이러스 중합효소 및/또는 헬리카제를 억제하고, 복제 주기에 필요한 다른 효소를 억제하거나 다른 경로에 의해 항-노로바이러스 활성을 나타낼 수 있다.

[0745] 현재 노로바이러스 감염에 대해 승인된 어떠한 약학적 치료는 없고, 이는 아마 세포 배양 시스템의 가용성 부족 하기 때문이다. 최근에, 레플리콘 시스템이 원래의 Norwalk G-I 균주에 대해 개발되었다(Chang, K.O., et al.(2006) Virology 353:463-473).

[0746] 노로바이러스 레플리콘과 C형 간염 레플리콘은 레플리콘의 복제 발생에 대해 기능을 가지고 있는 바이러스 헬리 카제, 단백질분해효소 및 중합효소를 필요로 한다. 가장 최근에는, 시험관 내 세포 배양 감염력 분석법은 노로 바이러스 유전형 I 및 II 접종원(Straub, T.M. et al. (2007) Emerg. Infect. Dis. 13(3):396-403)을 사용한 것으로 보고되었다. 이 분석법은 미소전달 구슬(microcarrier beads)에 소장 상피세포를 이용한 회전 벽 생물반응기(rotating-wall bioreactor)에서 수행된다. 감염력 분석법은 침투 억제제를 스크리닝하기 위해 사용할 수 있다.

0747] 실시예 29

HepG2 세포에서 활성 트리포스페이트에 대한 뉴클레오시드의 인산화 분석

[0749] 화합물의 세포 대사를 측정하기 위해, HepG2 세포는 American Type Culture Collection(Rockville, MD)에서 구입할 수 있고, 225 cm² 조직 배양 플라스크의 비필수 아미노산, 1% 페니실린-스트렙토마이신을 포함한 최소 필수 배지에서 성장한다. 상기 배지는 3일마다 새로 교체하고, 세포는 일주일에 한 번 계대배양할 수 있다. 트립신-EDTA 30 mL에 10분간 노출된 접착된 단일층의 분리 및 배지를 세 번 연속 세척한 후, 융합 HepG2 세포는 6-well 플레이트에 웰 당 2.5 × 10⁶ 세포의 밀도로 접종하고 특정 시점에서 [³H] 표지된 활성 화합물(500 dpm/pmol)의 10 μM에 노출될 수 있다.

[0750] 상기 세포는 37°C에서 5% CO² 분위기 하에 유지된다. 선정된 시점에, 상기 세포는 얼음으로 냉각된 인산 완충 식염수(PBS)로 세 번 세척한다.

[0751] 세포 내부의 활성 화합물 및 그 각각의 대사산물은 상기 세포 펠렛을 하룻밤동안 -20°C에서 60% 메탄올로 배양함으로써 추출할 수 있다. 상기 추출물은 결합하고, 부드럽게 여과된 기류 하에서 건조되고 HPLC 분석 전까지 -20°C에 저장한다.

실시예 30

[0753] 사이노몰거스 원숭이(*Cynomolgus Monkeys*)에서의 생체이용률 분석

[0754] 이어지는 방법은 화합물이 생물학적으로 이용가능한지 확인하기 위해 사용할 수 있다. 연구 개시 전 1 주일 이내에, 사이노몰거스 원숭이는 채혈을 촉진하기 위해 만성 정맥 카테터(chronic venous catheter)와 피하 정맥 접근 포트(subcutaneous venous access port(VAP))를 외과적으로 이식받고 혈액학 및 혈청 화학 평가를 포함하는 체중 기록 및 신체 검사를 받을 수 있다. 각 원숭이(총 6마리)는 10mg/kg의 투여량 수준에 5 mg/mL의 투여량 농도의 활성 화합물을 정맥내 볼루스(원숭이 3마리, IV), 또는 구강 투여(원숭이 3마리, PO)를 통해 대략 250 μ Ci의 3 H활성을 받았다. 각각의 투여 주사기는 투여 제형의 정량을 투여하기 전에 중량 측정하였다. 소변 샘플은 지정된 간격(대략 18-0시간 전 투여, 0-4, 4-8 및 8-12시간 후 투여)에서 팬 캐치(pan catch)를 통해 수집하고 생성된다. 혈액 샘플은 만성 정맥 카테터 및 VAP 또는 만성 정맥 카테터 방법이 불가능할 경우에는 말초 혈관에서부터 (사전-투여, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 6, 8, 12 및 24시간 후 투여) 수집된다. 혈액 및 소변 샘플은 최대 농도(Cmax), 최대 농도가 얻어질 때 시간(Tmax), 곡선 아래 영역(AUC), 상기 투여 농도의 반감기(TV), 클리어런스(CL), 정상 상태 부피와 분포(Vss) 및 생체이용률(F)에 대해 분석된다.

실시예 31

[0756] 세포 보호 분석(CPA)

[0757] 상기 분석은 필수적으로 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), 7981-7986에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다. MDBK 세포(ATCC)는 사용하기 전에 24시간 동안 96-well 배양 플레이트(웰 당 4000 세포)에 접종된다. 세포 당 0.02 플라크 형성 단위(PFU)의 감염 다중도(MOI)에서 BVDV(군주 NADL, ATCC)로 감염한 후, 검정 화합물의 연속 희석액은 성장 배지에 0.5% DMSO 최종 농도로 감염된 세포와 비감염된 세포에 첨가된다. 각각의 희석은 네 번에 걸쳐 수행된다. 세포 밀도와 바이러스 접종원은 실험을 통해 연속적인 세포 성장을 지지하고 4일간의 사후-감염 이후에 비처리된 대조군에서 90% 이상의 바이러스 유도 세포 파괴를 달성하기 위해 조정된다. 4일 후에, 플레이트는 50%의 TCA로 고정되고 술포로다민 B(sulforhodamine B)로 염색된다. 웰의 광학 밀도는 550 nm에서 마이크로플레이트 리더로 판독된다.

[0758] 상기 유효 농도 밸류 50%(EC₅₀)는 바이러스의 세포변성 효과의 50% 감소를 달성한 상기 화합물의 농도로써 정의한다.

실시예 32

[0760] 플라크 감소 분석

[0761] 주어진 화합물에 대해, 상기 유효 농도는 플라크 감소 분석에 의해 24-well 플레이트에서 두 번에 걸쳐 측정할 수 있다. 세포 단일층은 바이러스의 100 PFU/well로 감염된다. 그리고, 2% 불활화 혈청과 0.75% 메틸 셀룰로오스가 포함된 MEM 내의 검정 화합물의 연속 희석액은 단일층에 첨가된다. 배양은 37°C에서 3일 동안 계속 배양한 후, 50% 에탄올과 0.8% 크리스탈 바이올렛으로 고정하고, 세척한 뒤 공기 건조시켰다. 그 후 플라크는 90%의 바이러스 억제를 얻기 위한 농도를 측정하기 위해 계수하였다.

실시예 33

[0763] 수율 감소 분석

[0764] 주어진 화합물에 대해, 상기 바이러스 부하(viral load)의 6-log 감소를 얻기위한 농도는 수율 감소 분석에 의

해 24-well 플레이트에서 두 번에 걸쳐 측정할 수 있다. 어세이는 약간의 변형과 함께, Baginski, S.G.; Pevear, D.C.; Seipel, M.; Sun, S.C.C.; Benetas, 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), 7981-7986에 기재된 바와 같이 수행한다.

[0765] 간략하게, MDBK 세포는 세포당 0.1 PFU의 감염 다중도(MOI)에서 BVDV(NADL 균주)로 감염하기 전에 24시간 동안 24-well 플레이트(웰 당 2×10^5 세포)에 접종된다. 검정 화합물의 연속 희석액은 성장 배지의 0.5% DMSO의 최종 농도의 세포에 참가된다. 각각의 희석은 세 번에 걸쳐 수행된다. 3일 후, 세포 배양(세포 단일층 및 상청액)은 세 번의 동결-융해 주기(freeze-thaw cycle)에 의해 용해하고, 바이러스 수율은 플라크 분석에 의해 정량화된다. 간략하게, MBDK세포는 사용 전에 6-well 플레이트(웰 당 5×10^5 세포)에 24시간동안 접종된다. 세포는 1시간동안 시험 용해물 0.2 mL로 접종하고, 세척한 후 성장 배지의 0.5% 아가로오스로 덮는다. 3일 후, 세포 단일층은 3.5% 포름알데히드로 고정시키고 플라크를 시작화하기 위해 1% 크리스탈 바이올렛(50% 에탄올의 w/v)으로 염색된다. 플라크는 바이러스 부하의 6-log 감소를 얻기위한 농도를 측정하기 위해 계수한다.

[0766] 실시예 34

[0767] 노로바이러스 감염 진단

[0768] 역전사 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR) 어세이를 사용하여, 감염자의 대변에서 바이러스 RNA를 감지함으로써 노로바이러스 감염을 진단할 수 있다. 바이러스는, 비록 증상 발현 후 7일 정도 후에 채취된 샘플에서 RT-PCR을 사용하면 만족스러운 결과를 얻을 수 있지만, 증상 발현 후 48시간에서 72시간 이내에 채취된 대변 샘플에서도 바이러스를 확인할 수 있다. 다른 진단법으로는 전자 현미경 분석과 적어도 3주 간격으로 수집된 대합 혈청(paired sera)의 역가 상승에 대한 혈청학적 분석을 포함한다. 또한 통상적으로 효소면역측정법(enzyme-linked immunoassays)이 가능하지만, 상대적으로 낮은 민감도를 가지고있고, 발생 원인의 진단의 사용을 제한하는 경향이 있다. 노로바이러스 감염의 임상적 진단은 종종 사용되고, 특히 위장염의 다른 병인인 경우에는 배제한다.

[0769] 실시예 35

[0770] 시험관 내 항-바이러스 활성

[0771] 시험관 내 항-바이러스 활성은 다음 세포주에서 평가될 수 있다:

[0772] 다른 노로바이러스 레플리콘뿐만 아니라, 상기 Norwalk G-I 균주(Chang, K.O., et al. (2006) *Virology* 353:463-473), 상기 GII-4 균주 레플리콘은 본원에 기재된 화합물 또는 다른 화합물 또는 화합물 라이브러리의 시험관 내 항바이러스 활성을 측정하기 위해 분석에 사용된다. 일 실시예에서는, 레플리콘 시스템은 하위유전적(subgenomic)이므로 비구조 단백질의 소분자 억제제의 평가를 허용한다. 이는 노로바이러스 약물 발견이 상기 바이러스 치료에 유용한 치료학적 발견(Stuyver, L.J., et al. (2006) *Antimicrob. Agents Chemother.* 47:244-254)에 기여한 C형 간염 레플리콘과 동일한 이점을 제공할 수 있다. 노로바이러스 레플리콘과 C형 간염 레플리콘은 레플리콘의 복제 발생에 대해 기능을 가지고 있는 바이러스 헬리카제, 단백질분해효소 및 중합효소를 필요로 한다. 본원에 기재된 상기 화합물은 바이러스 중합효소 및/또는 바이러스 헬리카제를 억제하는 것으로 간주된다.

[0773] 노로바이러스 유전형 I 및 II 접종원을 사용하여 보고된 시험관 내 세포 배양 감염 분석(Straub, T.M. et al. (2007) *Emerg. Infect. Dis.* 13(3):396-403)은 또한 사용할 수 있다. 이 분석은 미소전달 구슬(microcarrier beads)에 소장 상피세포를 이용한 회전 벽 생물반응기(rotating-wall bioreactor)에서 수행할 수 있다. 감염력 분석법은 목적의 바이러스를 억제하는 화합물의 능력에 대해 스크리닝하여 사용할 수 있다.

[0774] 본원에 나온 각각의 참조는 모든 목적에 대한 그 전체를 본 명세서에 포함한다.

[0775] 상기 명세서가 예시의 목적으로 제공된 실시예와 함께 본 발명의 원리를 교시하는 동안, 본 발명의 실시는 청구 범위 및 그 등가물에 따른 범위 내에서 대개의 변화, 적용 및/또는 변경 모두를 포함하는 것으로 이해될 것이다.