

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0073610

C07D 401/14 (2006.01)

(43) 공개일자 2006년06월28일

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7004325

(22) 출원일자 2006년03월02일

번역문 제출일자 2006년03월02일

(87) 국제공개번호 WO 2005/035525

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/029093

국제출원일자 2004년09월07일

국제공개일자 2005년04월21일

(30) 우선권주장 60/500,670 2003년09월05일 미국(US)

(71) 출원인 베텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02139-4242 캠브리지 웨이벌리 스트리트 130(72) 발명자 폐르니 로버트 비
미국 매사추세츠주 01752 말보로 로버트 로드 130
코트 존 제이
미국 매사추세츠주 01460 리틀톤 에르니스 드라이브 27
브리트 션 디
미국 매사추세츠주 01810 안도버 메릴린 로드 56
피틀릭 자노스
미국 매사추세츠주 01581 웨스트보로 로빈 서클 1
반 드리 존 에이치
미국 매사추세츠주 01810 안도버 스틴손 로드 34(74) 대리인 김성기
김진희

심사청구 : 없음

(54) 세린 프로테아제, 특히 H C V N S 3-N S 4 A 프로테아제의 억제제

요약

본 발명은 세린 프로테아제의 활성, 특히 간염 C 바이러스 NS3-NS4A 프로테아제의 활성을 억제하는 화합물에 관한 것이다. 이와 관련하여, 이들은 간염 C 바이러스의 생활 주기를 방해함에 의해 작용하고, 또한 항바이러스제로서 유용하다. 또한, 본 발명은 생체외 용도 또는 HCV 감염을 앓는 환자에게 투여하기 위한 이들 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 투여함에 의한 환자의 HCV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이들 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

명세서

기술분야

본 발명은 세린 프로테아제의 활성, 특히 간염 C 바이러스 NS3-NS4A 프로테아제의 활성을 억제하는 화합물에 관한 것이다. 이와 관련하여, 이들은 간염 C 바이러스의 생활 주기를 방해함에 의해 작용하고, 또한 항바이러스제로서 유용하다. 또한, 본 발명은 이들 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 생체외 용도 또는 HCV 감염을 앓는 환자에게 투여하기 위한 이들 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 투여함에 의한 환자의 HCV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

간염 C 바이러스("HCV")에 의한 감염은 어쩔 수 없는 인간 의료의 문제이다. HCV는 비-A, 비-B 간염의 대부분의 경우에 대하여 원인이 되는 균으로 인식되며, 인간의 유병율은 전세계적으로 3%로 추정된다 [A. Alberti et al., "Natural History of Hepatitis C," *J. Hepatology*, 31., (Suppl. 1), pp. 17-24 (1999)]. 거의 4백만의 사람이 미국에서만 감염되어 있다 [M.J. Alter et al., "The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States, *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 23, pp. 437-455 (1994); M. J. Alter "Hepatitis C Virus Infection in the United States," *J. Hepatology*, 31., (Suppl. 1), pp. 88- 91 (1999)].

HCV에 처음 노출시에는, 단지 약 20%의 감염된 사람만 급성의 임상 간염이 발병되는 반면, 나머지 사람은 이러한 감염을 자연적으로 치유하는 것으로 보인다. 그러나, 거의 70%의 경우, 바이러스는 수십년 간 지속되는 만성의 감염을 일으킨다 [S. Iwarson, "The Natural Course of Chronic Hepatitis", *FEMS Microbiology Reviews*, 14, pp. 201-204 (1994); D. Lavanchy, "Global Surveillance and Control of Hepatitis C," *J. Viral Hepatitis*, 6, pp. 35- 47 (1999)]. 이는 보통 재발하며 점점 악화되는 간염을 초래하고, 이로 인해 종종 더 심각한 질병 상태, 예컨대 경화증 및 간세포 암종을 야기한다 [M.C. Kew, "Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma", *FEMS Microbiology Reviews*, 14, pp. 211-220 (1994); I. Saito et. al., "Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, pp. 6547-6549 (1990)]. 불행하게도, 만성 HCV의 진행을 약화시키는데 널리 유효한 치료 방법은 존재하지 않는다.

HCV 유전체는 3010-3033 아미노산의 단백질을 코딩한다 [Q.L. Choo, et. al., "Genetic Organization and Diversity of the Hepatitis C Virus." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, pp. 2451-2455 (1991); N. Kato et al., "Molecular Cloning of the Human Hepatitis C Virus Genome From Japanese Patients with Non-A, Non-B Hepatitis," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, pp. 9524-9528 (1990); A. Takamizawa et. al., "Structure and Organization of the Hepatitis C Virus Genome Isolated From Human Carriers," *J. Virol.*, 65, pp. 1105-1113 (1991)]. HCV 비구조(NS) 단백질은 바이러스 복제에 필수적인 촉매 기구를 제공하는 것으로 생각된다. NS 단백질은 다기능단백질의 단백질 분해에 의해 유도된다 [R. Bartenschlager et. al., Nonstructural Protein 3 of the Hepatitis C Virus Encodes a Serine-Type Proteinase Required for Cleavage at the NS3/4 and NS4/5 Junctions," *J. Virol.*, 67, pp. 3835-3844 (1993); A. Grakoui et. al., "Characterization of the Hepatitis C Virus-Encoded Serine Proteinase: Determination of Proteinase-Dependent Polyprotein Cleavage Sites," *J. Virol.*, 67, pp. 2832-2843 (1993); A. Grakoui et. al., "Expression and Identification of Hepatitis C Virus Polyprotein Cleavage Products," *J. Virol.*, 67, pp. 1385-1395 (1993); L. Tomei et. al., "NS3 is a serine protease required for processing of hepatitis C virus polyprotein", *J. Virol.*, 67, pp. 4017-4026 (1993)].

HCV NS 단백질 3(NS3)는 대부분의 바이러스 효소의 처리를 도와주는 세린 프로테아제 활성을 갖고, 이에 따라 바이러스의 복제 및 감염력에 필수적인 것으로 생각된다. 황열병 바이러스 NS3 프로테아제의 돌연변이는 바이러스의 감염력을 저하시키는 것으로 공지되어 있다 [Chambers, T.J. et. al., "Evidence that the N-terminal Domain of Nonstructural Protein NS3 From Yellow Fever Virus is a Serine Protease Responsible for Site-Specific Cleavages in the Viral Polyprotein", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, pp. 8898-8902 (1990)]. NS3의 처음 181개의 아미노산(바이러스 다기능단백질의 1027-1207 잔기)은 HCV 다기능단백질의 모든 4 다운스트림 부위를 처리하는 NS3의 세린 프로테아제 도메인을 함유하는 것으로 보여진다 [C. Lin et al., "Hepatitis C Virus NS3 Serine Proteinase: Trans-Cleavage Requirements and Processing Kinetics", *J. Virol.*, 68, pp. 8147-8157 (1994)].

HCV NS3 세린 프로테아제 및 이의 관련 보조인자인 NS4A는 모든 바이러스 효소의 처리를 도와주고, 이에 따라 바이러스의 복제에 필수적인 것으로 생각된다. 이러한 처리는 인간 면역결핍 바이러스의 아스파тиль 프로테아제에 의해 수행되는 것과 유사한 것으로 보여지고, 상기 아스파тиль 프로테아제는 또한 바이러스 효소가 HIV 프로테아제 억제제를 처리하는 것에 수반되며, 상기 억제제는 바이러스 단백질이 인간의 강력한 항바이러스제를 처리하는 것을 억제하며, 이는 바이러스의 생활 주기 중 이 단계를 방해하여 치료적 활성 제제를 만들 수 있음을 의미하는 것이다. 결과적으로, 이는 신약의 매력적인 타겟이 된다.

몇몇 잠재적인 HCV 프로테아제 억제제가 기재되어 있다 (PCT 공보 WO 02/18369, WO 02/08244, WO 00/09558, WO 00/09543, WO 99/64442, WO 99/07733, WO 99/07734, WO 99/50230, WO 98/46630, WO 98/17679 및 WO 97/43310, 미국 특허 출원 5,990,276, 문헌 [M. Llinas-Brunet et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, pp. 1713-18 (1998); W. Han et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 711-13 (2000); R. Dunsdon et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, pp. 1571-79 (2000); M. Llinas-Brunet et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, pp. 2267-70 (2000); 및 S. LaPlante et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, pp. 2271-74 (2000)].

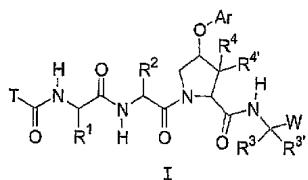
현재 어떠한 만족스러운 항 HCV 제제 또는 치료제도 존재하지 않는다. HCV 질병에 대해 유일하게 입증된 치료법은 인터페론 치료이다. 그러나, 인터페론은 유의적인 부작용을 초래하고 [M. A. Wlaker et al., "Hepatitis C Virus: An Overview of Current Approaches and Progress," *DDT*, 4, pp. 518-29 (1999); D. Moradpour et al., "Current and Evolving Therapies for Hepatitis C," *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 11, pp. 1199-1202 (1999); H. L. A. Janssen et al. "Suicide Associated with Alfa-Interferon Therapy for Chronic Viral Hepatitis," *J. Hepatol.*, 21, pp. 241-243 (1994); P.F. Renault et al., "Side Effects of Alpha Interferon," *Seminars in Liver Disease*, 9, pp. 273-277. (1989)] , 오로지 일부(~25%)의 경우에 있어서만 장시간의 완화를 유도한다 [O. Weiland, "Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Virus Infections", *FEMS Microbiol. Rev.*, 14, pp. 279-288 (1994)]. 더욱이, 유효한 항-HCV 백신에 대한 가능성은 불투명하다.

따라서, 항-HCV 치료에 유용한 화합물에 대한 요구가 있다. 상기 화합물은 프로테아제 억제제로서, 특히 세린 프로테아제 억제제로서, 및 더 특별하게는 HCV NS3 프로테아제 억제제로서 치료 잠재성을 갖는다. 이들 화합물은 항바이러스제, 특히 항-HCV 제제로서 유용하다. 개선된 효소 억제 활성 또는 세포 활성을 갖는 화합물에 대한 특별한 요구가 있다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제공함에 의해 이러한 요구를 해결한다:



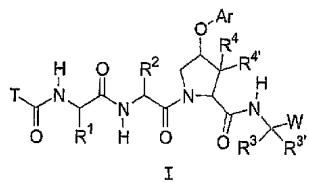
상기 식 중, 변수는 본원에서 정의되는 바와 같다.

또한, 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다. 상기 조성물은 환자에게 삽입될 삽입 의료기기를 전처리하고, 생물학적 샘플, 예컨대 혈액을 환자에게 투여하기 이전에 처리하며, 환자에게 직접 투여하기 위해 사용할 수 있다. 각 경우에 있어서, 조성물은 HCV 복제를 억제하고 HCV 감염의 위험 또는 심각성을 완화시키기 위하여 사용할 것이다.

또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:



상기 식 중:

Ar는 O, S, N(H), SO, 및 SO₂ 중에서 선택된 4개 이하의 이종원자를 갖는 5원 내지 10원의 방향족 고리이고, 이때 1 내지 3개의 고리 원자는 J로 임의로 및 독립적으로 치환되며;

R¹ 및 R²는 독립적으로

(C1-C12)-지방족-,

(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐-,

[(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐]-(C1-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-(C1-C12)지방족-,

(C6-C10)-헥테로아릴-(C1-C12)지방족-이고,

이때 R¹ 및 R² 중 3개 이하의 지방족 탄소 원자는 O, N, S, SO, 또는 SO₂ 중에서 선택된 이종원자에 의해 화학적으로 안정한 배치로 치환될 수 있고;

이때 R¹ 및 R² 각각은 J 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 독립적으로 및 임의로 치환되고;

R³ 및 R^{3'}는 독립적으로 수소 또는 (C1-C12)-지방족이고, 이때 임의의 수소는 할로겐으로 임의로 치환되고; 이때 R³의 임의의 말단 탄소 원자는 살피드릴 또는 히드록시로 임의로 치환되거나; 또는 R³는 페닐 또는 -CH₂페닐이고, 이때 상기 페닐 기는 J 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 임의로 치환되거나;

R³ 및 R^{3'}는 이들이 결합된 원자와 함께 N, NH, O, SO, 또는 SO₂ 중에서 선택된 2개 이하의 이종원자를 갖는 3원 내지 6원 고리이고; 이때 고리는 J 중에서 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기를 갖고;

R⁴ 및 R^{4'}는 독립적으로

수소-,

(C1-C12)-지방족-,

(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐-,

(C3-C10)-시클로알킬-(C1-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-,

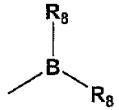
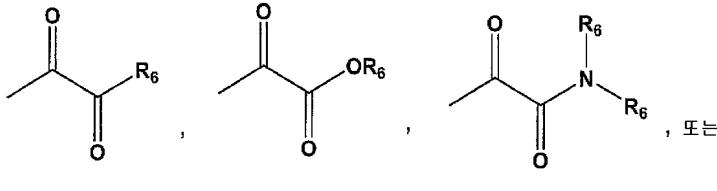
(C3-C10)-헥테로아릴-, 또는

(C5-C10)-헵테로아릴-이고,

이때 R^4 및 $R^{4'}$ 중 2개 이하의 지방족 탄소 원자는 O, N, S, SO, 및 SO_2 중에서 선택된 이종원자로 치환될 수 있으며;

이때 R^4 및 $R^{4'}$ 각각은 J 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 독립적으로 및 임의로 치환되고;

W는



이고, 이때 R_6 는 독립적으로

수소-,

(C1-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-,

(C6-C10)-아릴-(C1-C12)지방족-,

(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐-,

[(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐]-(C1-C12)-지방족-,

(C3-C10)-헵테로시클릴-,

(C3-C10)-헵테로시클릴-(C1-C12)-지방족-,

(C5-C10)-헵테로아릴-, 또는

(C5-C10)-헵테로아릴-(C1-C12)-지방족-이거나,

동일한 질소 원자에 결합된 2개의 R_6 기는 그 질소 원자와 함께 (C3-C10)-헵테로시클릭 고리를 형성하고;

이때 R_6 는 3개 이하의 J 치환기로 임의로 치환되고;

이때 각 R_8 는 독립적으로 $-OR'$ 이거나; 또는 R_8 기는 봉소 원자와 함께 봉소에 추가하여 N, NH, O, SO, 및 SO_2 중에서 선택된 3개 이하의 추가의 이종원자를 갖는 (C3-C10)-원 헵테로시클릭 고리이고;

T는

(C1-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-,

(C6-C10)-아릴-(C1-C12)-지방족-,

(C5-C10) 헤테로아릴-, 또는

(C5-C10)헤테로아릴-(C1-C12)-지방족-이고,

이때 각 T는 3개 이하의 J 치환기로 임의로 치환되고,

J는 할로겐, -OR', -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R', 옥소, 티옥소, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, =N(R'), =N(OR'), -N(R')₂, -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂ -SO₃R', -C(0)R', -C(0)C(0)R', -C(0)CH₂C(0)R', -C(S)R', -C(S)OR', -C(0)OR', -C(0)C(0)OR', -C(0)C(0)N(R')₂, -OC(0)R', -C(0)N(R')₂, -OC(0)N(R')₂, -C(S)N(R')₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R', -N(R')N(R')COR', -N(R')N(R')C(0)OR', -N(R')N(R')CON(R')₂, -N(R')SO₂R', -N(R')SO₂N(R')₂, -N(R')C(0)OR', -N(R')C(0)R', -N(R')C(S)R', -N(R')C(0)N(R')₂, -N(R')C(S)N(R')₂, -N(COR')COR', -N(OR')R', -C(=NH)N(R')₂, -C(0)N(OR')R', -C(=NOR')R', -OP(0)(OR')₂, -P(0)(R')₂, -P(0)(OR')₂, 또는 -P(0)(H)(OR')이고;

R'는

수소-,

(C1-C12)-지방족-,

(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐-,

[(C3-C10)-시클로알킬 또는 -시클로알케닐]-(C1-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-,

(C6-C10)-아릴-(C1-C12)-지방족-,

(C3-C10)-헤테로시클릴-,

(C6-C10)-헤테로시클릴-(C1-C12)-지방족-,

(C5-C10)-헤테로아릴-, 또는

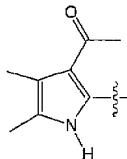
(C5-C10)-헤테로아릴-(C1-C12)-지방족-이고;

이때 R'는 3개 이하의 J 기로 임의로 치환되고;

이때 동일한 원자에 결합된 2개의 R'기는 N, O, S, SO, 또는 SO₂ 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 이종원자를 갖는 3원 내지 10원의 방향족 또는 비방향족 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 (C6-C10)아릴, (C5-C10)헤테로아릴, (C3-C10)시클로알킬, 또는 (C3-C10)헤테로시클릴에 임의로 융합되고, 이때 임의의 고리는 J 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 갖는다.

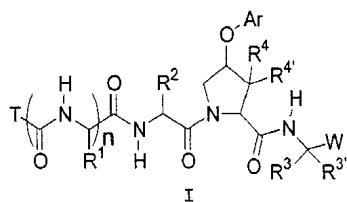
이들 화합물은 개선된 효소 활성 및/또는 세포 활성을 갖는 화합물을 제공함에 의해 상기 문제를 해결한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물, 특히 바람직한 화합물은 WO 98/17679의 화합물보다 우수한 효소 억제 활성을 나타낸다. 또한, 본 발명의 화합물은 기타 보고된 화합물(본원에서 언급된 문헌 참조)보다 더 양호한 세포 데이터를 갖는다.

한 구체예에서, R^1 은 시클로헥실이고, R^2 는 t-부틸이고, R^3 은 H이고, R^3' 은 n-프로필이고, W는 $-C(0)C(0)N(H)-$ 시클로프로필이며, T는



인 경우, Ar은 4-퀴나졸린 또는 5-클로로-2-피리딜이다.

또한, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:



상기 식 중:

n 은 0 또는 1이고;

Ar은 O, S, N(H), SO, 및 SO_2 중에서 선택된 4개 이하의 이종원자를 갖는 5원 내지 10원의 방향족 고리이고, 이때 1 내지 3개의 고리 원자는 J로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

R^1, R^2, R^{12} , 및 R^{13} 는 독립적으로

(Cl-C12)-지방족-,

(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐-,

[(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐]-(Cl-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-(Cl-C12)-지방족-,

(C6-C10)-헵테로아릴-(C1-C12)-지방족-이고.

이때 R^1 및 R^2 중 3개 이하의 지방족 탄소 원자는 O, N, NH, S, SO, 또는 SO_2 중에서 선택된 이종원자에 의해 화학적으로 애정한 배치로 치환되고:

이때 R^1 및 R^2 각각은 각 치환가능한 위치에서 J 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 독립적으로 및 임의로 치환되고:

R^3 및 $R^{3'}$ 는 독립적으로 수소 또는 (C1-C12)지방족이고, 이때 임의의 수소는 할로겐으로 임의로 치환되고; 이때 R^3 의 임의의 말단 탄소 원자는 설피드릴 또는 히드록시로 임의로 치환되거나; 또는 R^3 는 폐닐 또는 $-CH_2\text{페닐}$ 이고, 이때 상기 폐닐 기는 J 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 임의로 치환되면;

R^3 및 $R^{3'}$ 는 이들이 결합된 원자와 함께 N, NH, O, SO, 및 SO_2 중에서 선택된 2개 이하의 이종원자를 갖는 3원 내지 6원 고리이고; 이때 고리는 J 중에서 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기를 갖고;

R^4 및 $R^{4'}$ 는 독립적으로

수소-,

(Cl-C12)-지방족-,

(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐-,

(C3-C10)-시클로알킬-(C1-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-,

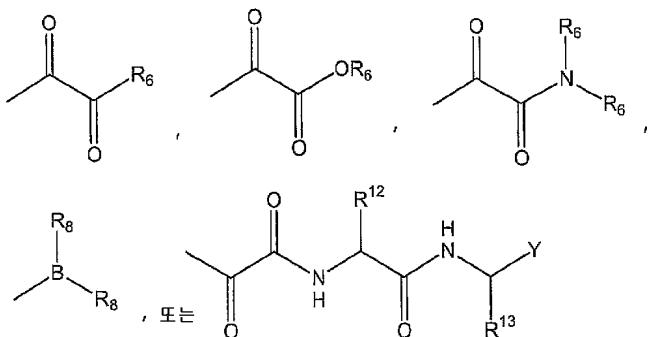
(C3-C10)-헵테로시클릴-, 또는

(C5-C10)-헵테로아릴-이고,

이때 R^4 및 $R^{4'}$ 중 2개 이하의 지방족 탄소 원자는 O, N, S, SO, 및 SO_2 중에서 선택된 이종원자로 치환될 수 있고;

이때 R^4 및 $R^{4'}$ 각각은 J 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 독립적으로 및 임의로 치환되고;

W는



이고, 이때

Y는 $-CO_2H$, $-CO_2H$ 의 유도체, 또는 $-CO_2H$ 의 생물학적 등가물(bioisostere)이고;

각 R^6 는 독립적으로

수소-,

(C1-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-,

(C6-C10)-아릴-(C1-C12)-지방족-,

(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐-,

[(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐]-(C1-C12)-지방족-,

(C3-C10)-헵테로시클릴-,

(C3-C10)-헵테로시클릴-(C1-C12)-지방족-,

(C5-C10)-헵테로아릴-, 또는

(C5-C10)-헵테로아릴-(C1-C12)-지방족-이거나,

동일한 질소 원자에 결합된 2개의 R₆기는 그 질소 원자와 함께 (C3-C10)-헵테로시클릭 고리를 형성하고;

이때 R₆는 3개 이하의 J 치환기로 임의로 치환되고;

이때 각 R₈는 독립적으로 -OR'이나; R₈기는 붕소 원자와 함께 붕소에 추가하여 N, NH, O, SO, 및 SO₂ 중에서 선택된 3개 이하의 추가의 이종원자를 갖는 (C3-C10)원 헵테로시클릭 고리이고;

T 는

(Cl-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-,

(C6-C10)-아릴-(Cl-C12)-지방족-,

(C5-ClO)-헵테로아릴-, 또는

(C5-ClO)-헵테로아릴-(Cl-C12)-지방족-이고;

이때 각 T는 3개 이하의 J 치환기로 임의로 치환되고;

이때 T 중 3개 이하의 지방족 탄소 원자는 O, N, NH, S, SO, 또는 SO₂ 중에서 선택된 이종원자로 화학적으로 안정한 배치로 치환될 수 있고;

T가 피롤인 경우, 피롤은 3-위치에서 J로 치환되지 않고, 이때 J는 C(0)R', -C(0)C(0)R', -C(0)CH₂C(0)R', -C(S)R', -C(S)OR', -C(0)OR', -C(0)C(0)OR', -C(0)C(0)N(R')₂, -C(0)N(R')₂, -C(S)N(R')₂, -C(=NH)N(R')₂, -C(0)N(OR')R', 또는 -C(=NOR')R'이고;

J는 할로겐, -OR', -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R', 옥소, 티옥소, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, =N(R'), =N(OR'), -N(R')₂, -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -SO₃R', -C(0)R', -C(0)C(0)R', -C(0)CH₂C(0)R', -C(S)R', -C(S)OR', -C(0)OR', -C(0)C(0)OR', -C(0)C(0)N(R')₂, -OC(0)R', -C(0)N(R')₂, -OC(0)N(R')₂, -C(S)N(R')₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(0)R', -N(R')N(R')COR', -N(R')N(R')C(0)OR', -N(R')N(R')CON(R')₂, -N(R')SO₂R', -N(R')SO₂N(R')₂, -N(R')C(0)OR', -N(R')C(0)R', -N(R')C(S)R', -N(R')C(0)N(R')₂, -N(R')C(S)N(R')₂, -N(COR')COR', -N(OR')R', -C(=NH)N(R')₂, -C(0)N(OR')R', -C(=NOR')R', -OP(O)(OR')₂, -P(O)(R')₂, -P(O)(OR')₂, 또는 -P(O)(H)(OR')이고;

R'는

수소-,

(Cl-C12)-지방족-,

(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐-,

[(C3-C10)-시클로알킬 또는 -시클로알케닐]-(Cl-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-,

(C6-C10)-아릴-(C1-C12)-지방족-,

(C3-C10)-헥테로시클릴-,

(C6-C10)-헥테로시클릴-(C1-C12)지방족-,

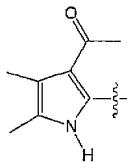
(C5-C10)-헥테로아릴-, 또는

(C5-C10)-헥테로아릴-(Cl-C12)-지방족-이고;

이 때 R'는 3개 이하의 J기로 임의로 치환되고;

이 때 동일한 원자에 결합된 2개의 R'기는 N, O, S, SO, 또는 SO₂ 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 이종원자를 갖는 3원 내지 10원의 방향족 또는 비방향족 고리를 형성하고, 이 때 상기 고리는 (C6-C10)아릴, (C5-C10)헥테로아릴, (C3-C10)시클로알킬, 또는 (C3-C10)헥테로시클릴에 임의로 융합되고, 이 때 임의의 고리는 J 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 갖는다.

한 구체예에서, R¹은 시클로헥실이고, R²는 t-부틸이고, R³은 H이고, R³는 n-프로필이고, W는 -C(0)C(0)N(H)-시클로프로필이며, T는

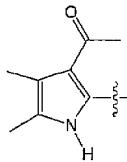


인 경우, Ar은 4-퀴나졸린 또는 5-클로로-2-피리딜이다.

또 다른 구체예에서, T가 피롤인 경우, 피롤은 J로 치환되지 않으나, 이는 5원 또는 6원의 아릴 또는 헥테로아릴 고리에 임의로 융합된다.

또 다른 구체예에서, T가 피롤인 경우, 피롤은 3-위치에서 J로 치환되지 않으나, 이는 5원 또는 6원의 아릴 또는 헥테로아릴 고리에 임의로 융합된다.

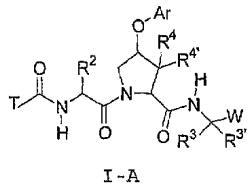
또 다른 실시양태에서, T는



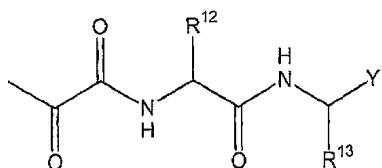
가 아니다.

또 다른 구체예에서, T는 피롤이 아니다.

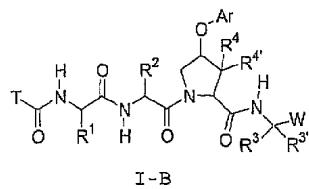
더 특이적 구체예에서, 본 발명은 n이 0인 화합물을 제공하며 이 화합물은 하기 화학식 I-A를 갖는다:



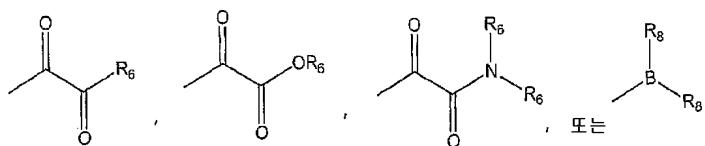
상기 식 중, 변수는 본원의 구체예 중 임의의 것에서 정의된 바와 같다. 화학식 A의 화합물 중, W는 바람직하게는 하기와 같다:



또 다른 특이적 구체예에서, 본 발명은 n이 1인 화합물을 제공하며 이 화합물은 하기 화학식 I-B를 갖는다:



상기 식 중, 변수는 본원의 구체예 중 임의의 것에서 정의된 바와 같다. 화학식 I-B의 화합물 중, W는 바람직하게는 하기와 같다:

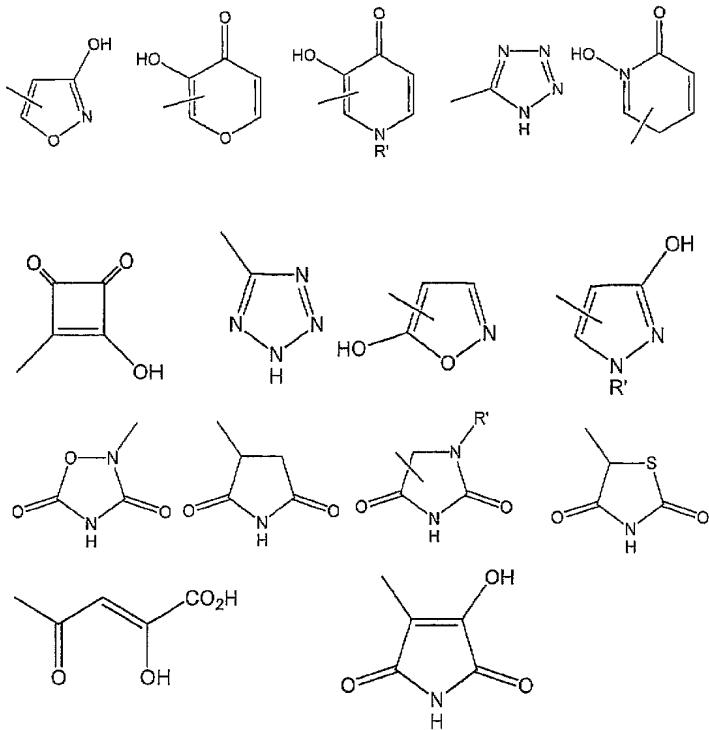


정의

본원에서 사용된 바와 같이, "아릴"이라는 용어는 모노시클릭 또는 비시클릭 카르복실릭 방향족 고리계를 의미한다. 페닐은 모노시클릭 방향족 고리계의 예이다. 비시클릭 고리계는 양쪽 고리가 방향족인 계, 예를 들어 나프탈, 및 두 고리 중 오로지 하나만 방향족인 계, 예를 들어 테트라랄린을 포함한다.

본원에서 사용되는 바와 같이 "생물학적 등가물(bioisostere)" $-\text{CO}_2\text{H}$ 는 생물학적 활성 분자 중 카르복실산 기를 대체할 수 있는 화학적 부분을 언급하는 것이다. 상기 기의 예는 문헌 [Christopher A. Lipinski, "Bioisosteres in Drug Design" *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 21, pp. 286-88 (1986)] 및 [C. W. Thornber, "Isosterism and Molecular Modification in Drug Design" *Chemical Society Reviews*, pp. 563-580 (1979)]에서 개시되어 있다. 상기 기의 예는 -

COCH₂OH, -CONHOH, -SO₂NHR', -SO₃H, -PO(OH)NH₂, -CONHCN, -OSO₃H, -CONHSO₂R', -PO(OH)₂, -PO(OH)(OR'), -PO(OH)(R'), -OPO(OH)₂, -OPO(OH)(OR'), -OPO(OH)(R'), HNPO(OH)₂, -NHPO(OH)(OR'), -NHPO(OH)(R')



를 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "헵테로시클릴"이라는 용어는 각 고리에 O, N, NH, S, SO, 또는 SO_2 중에서 선택된 1 내지 3개의 이종원자 또는 이종원자 기를 화학적으로 안정한 배치로 갖는 것인 모노시클릭 또는 비시클릭 비방향족 고리계를 의미한다. "헵테로시클릴"의 비시클릭 비방향족 고리계의 구체예에서, 한 고리 또는 양쪽 고리는 상기 이종원자 또는 이종원자 기를 함유할 수 있다.

헤테로시클릭 고리의 예는 3-1H-벤즈이미다졸-2-온, 3-(1-알킬)-벤즈이미다졸-2-온, 2-테트라히드로푸라닐, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로티오페닐, 3-테트라히드로티오페닐, 2-모르폴리노, 3-모르폴리노, 4-모르폴리노, 2-티오모르폴리노, 3-티오모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-테트라히드로피페라지닐, 2-테트라히드로피페라지닐, 3-테트라히드로피페라지닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 1-피라졸리닐, 3-피라졸리닐, 4-피라졸리닐, 5-피라졸리닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 2-티아졸리디닐, 3-티아졸리디닐, 4-티아졸리디닐, 1-이미다졸리디닐, 2-이미다졸리디닐, 4-이미다졸리디닐, 5-이미다졸리디닐, 인돌리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 벤조티올란, 벤조디티안, 및 1,3-디히드로-이미다졸-2-온을 포함한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "헤테로아릴"이라는 용어는 각 고리에 O, N, NH 또는 S 중에서 선택된 1 내지 3개의 이종 원자 또는 이종원자 기를 화학적으로 안정한 배치로 갖는 것인 모노시클릭 또는 비시클릭 비방향족 고리계를 의미한다. "헤테로아릴"의 상기 비시클릭 방향족 고리계의 구체예에서,

- 한 고리 또는 양쪽 고리는 방향족일 수 있고;
 - 한 고리 또는 양쪽 고리는 삼기 이종원자 또는 이종원자 기를 합유할 수 있다.

페로아릴 고리의 예는 2-푸라닐, 3-푸라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴, 5-이소옥사졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, N-페롤릴, 2-페롤릴, 3-페롤릴, 2-페리딜, 3-페리딜, 4-페리딜, 2-페리미디닐, 4-페리미디닐, 5-페리미디닐, 페리다지닐 (예를 들어 3-페리

다지닐), 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 테트라졸릴(예를 들어, 5-테트라졸릴), 트리아졸릴(예를 들어, 2-트리아졸릴 및 5-트리아졸릴), 2-티에닐, 3-티에닐, 벤조푸릴, 벤조티오페닐, 인돌릴(예를 들어, 2-인돌릴), 피라졸릴(예를 들어, 2-피라졸릴), 이소티아졸릴, 1,2,3-옥소디아졸릴, 1,2,5-옥소디아졸릴, 1,2,4-옥소디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 푸리닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 퀴놀리닐(예를 들어, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐), 및 이소퀴놀리닐(예를 들어, 1-이소퀴놀리닐, 3-이소퀴놀리닐, 또는 4-이소퀴놀리닐)을 포함한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "지방족"이라는 용어는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 알케닐 또는 알키닐을 의미한다. 알케닐 또는 알키닐의 구체예는 지방족 사슬 중 2개 이상의 탄소 원자를 필요로 하는 것으로 이해된다.

"시클로알킬 또는 시클로알케닐"이라는 용어는 방향족이 아닌 모노시클릭 또는 융합되거나 가교된 비시클릭 카르복실릭 고리계를 의미한다. 시클로알케닐 고리는 하나 이상의 불포화의 단위를 갖는다. 바람직한 시클로알킬 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 노르보닐, 아다만틸 및 데카린-일을 포함한다.

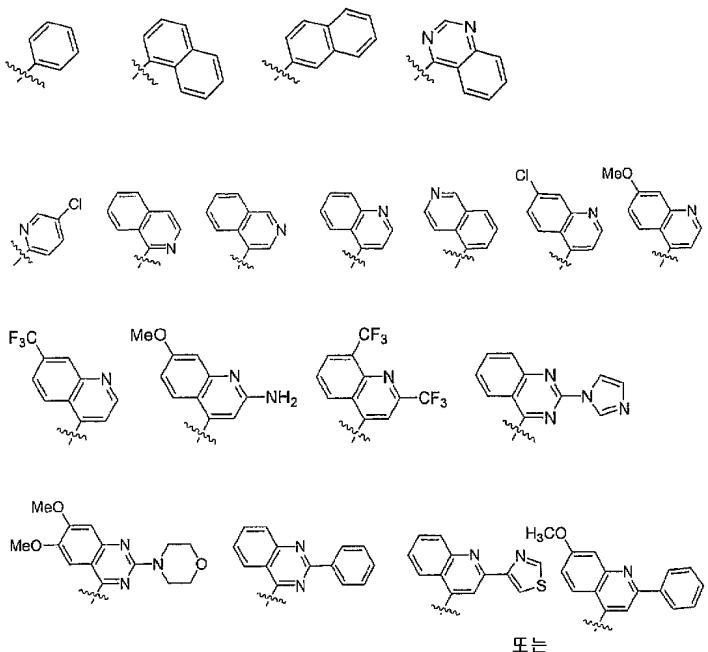
본원에서 사용되는 바와 같이, 탄소 원자의 첨자(designation)는 지시된 정수 및 임의의 중간 정수를 가질 수 있다. 예를 들어, (C1-C4)-알킬 기 중 탄소 원자의 개수는 1, 2, 3 또는 4이다. 이들 첨자는 적절한 기 중 총 원자의 수를 언급하는 것이라는 점이 이해되어야 한다. 예를 들어, (C3-C10)-헤테로시클릴 중, 탄소 원자 및 이종원자의 총 개수는 3(아지리딘에서와 같이), 4, 5, 6(모르풀린에서와 같이), 7, 8, 9 또는 10이다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "화학적으로 안정한 배치"라는 구문은 화합물에 충분한 안정성을 부여하여 종래 기술에서 공지되어 있는 방법에 의해 제조하고 포유동물에게 투여하는 것을 가능하게 하는 화합물 구조를 의미한다. 통상적으로, 상기 화합물은 수분 또는 기타 화학적 반응성 조건의 부재 하에, 1주 이상 동안 40°C 이하의 온도에서 안정하다.

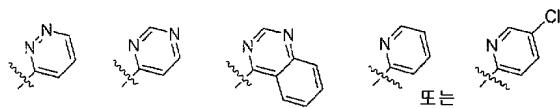
바람직한 구체 예

본 발명의 또 다른 구체예에서, Ar은 폐닐, 피리딜, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 또는 나프틸이고, 이때 각기는 1, 2, 또는 3개의 J기로 임의로 치환된다.

본 발명의 또 다른 구체예에서, Ar은 하기와 같다:



본 발명의 또 다른 구체예에서, Ar은 하기와 같다:



특히 바람직한 구체예에서, Ar은 하기와 같다:



본 발명의 또다른 구체예에서, Ar은 0, 1, 또는 2개의 질소 이종원자를 갖는 6원 또는 10원의 방향족 고리이고, 이때 1, 2, 또는 3개의 고리 원자는 J로 임의로 및 독립적으로 치환된다.

본 발명의 임의의 구체예에서, Ar의 각 J기는 독립적으로 OR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, R', COR', C(0)OR', C(0)N(R')₂, SO₂R', SO₂N(R')₂, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, 또는 NR'C(0)OR', NR'SO₂R'이다.

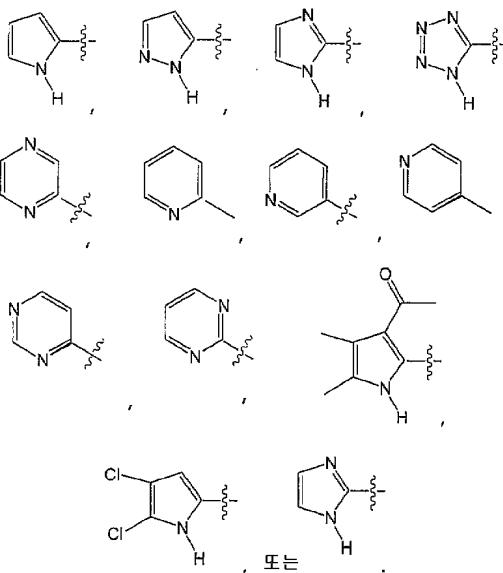
본 발명의 임의의 구체예에서, Ar의 각 J기는 바람직하게, 및 독립적으로는 OR', 할로겐, CN, CF₃, R', 또는 COR'이다. 더 바람직하게는, 이 J는 할로겐(특히 클로로)이다.

본 발명의 또다른 구체예에서, Ar의 각 J기는 독립적으로 할로, 트리플루오로메틸, 메틸, 또는 NO₂이다.

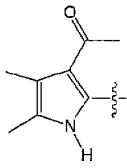
임의의 바람직한 구체예에 따르면, T는 (C₆-C₁₀)-아릴- 또는 (C₅-ClO)-헥테로아릴-이고, 이때 각 T는 1, 2, 또는 3개의 J 치환기로 임의로 치환된다.

바람직한 구체예에서, T는 6원 또는 10원 아릴 기이다. 또다른 바람직한 구체예에서, T는 또다른 5원 또는 6원 아릴 또는 헥테로아릴 기로 임의로 융합된 6원 헥테로아릴 기이다.

더 바람직한 구체예는 T는 하기와 같다:



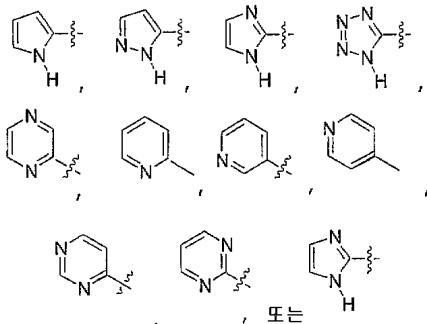
더 바람직한 구체예에서, T는



또는 피라진이다.

본 발명의 특정 구체예에서, 임의의 T기는 5원 또는 6원의 아릴 또는 헤테로아릴 기에 임의로 융합된다.

따라서, 본 발명의 한 구체예는 T가 하기와 같은 화합물을 제공하고, 이때 각 T기는 5원 또는 6원의 아릴 또는 헤테로아릴 기에 임의로 융합된다:



또 다른 구체예에서, T는 하기와 같고, 이때 T는 5원 또는 6원의 아릴 또는 헤테로아릴 기에 임의로 융합된다.



특정 실시양태에서, T는 또 다른 고리에 융합된다.

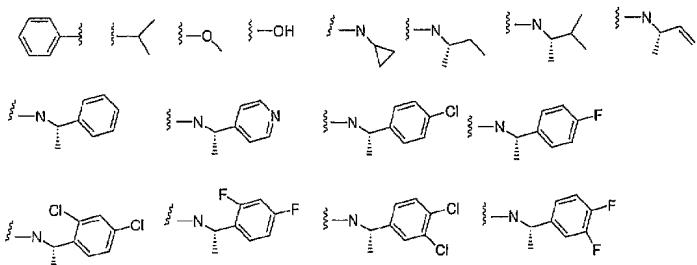
본 발명의 임의의 구체예에서, T 중 각 아릴 기 또는 헤테로 아릴 기는 $-\text{CH}_3$, $-\text{H}_2\text{CH}_3$, 할로젠, 아세틸, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})\text{-CO}_2\text{H}$, 또는 $-\text{O}_2\text{R}'$ 중에서 선택된 1, 2, 또는 3개의 기로 임의로 및 독립적으로 치환된다.

특정 구체예에서, T 중 1개의 지방족 탄소 원자는 O, N, NH, S, SO, 또는 SO_2 중에서 선택된 이종원자에 의해 화학적으로 안정한 배치로 치환된다. 이종원자는 바람직하게는 O 또는 NH이다. 대안적 구체예에서, 어떠한 지방족 탄소 원자도 T로 치환되지 않는다.

본 발명의 특정 화합물에 있어서, 지방족 기는 문자의 나머지 부분에 T로 결합된다. 일반적으로, 이들 지방족 링커에 있어서 지방족 탄소 원자의 치환은 n이 0인 화합물에 있어서 바람직하다. n이 1인 화합물에 있어서, 이 지방족 링커 기는 이종 원자로 치환되지 않는 것이 바람직하다. 또한, n이 1인 화합물은 지방족 링커 기를 갖지 않는 것이 바람직하다.

바람직한 구체예에 따르면, W는 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-\text{R}_6$ 이다. 바람직하게는, R^6 는 페닐, 피리딜, (C3-C6)-알킬, (C3-C6)-시클로알킬, $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-알킬})$, $-\text{N}(\text{H})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{-시클로알킬})$, $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-(\text{C}_6\text{-C}_1\text{O})$ -아릴, $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-(\text{C}_3\text{-C}_1\text{O})$ -헤테로시클릴, 또는 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-(\text{C}_5\text{-C}_1\text{O})$ -헤테로아릴이고, 이때 각 아릴, 헤테로시클릭, 및 헤테로아릴은 할로겐으로 임의로 치환된다.

바람직한 구체예는 하기로부터 선택된다:

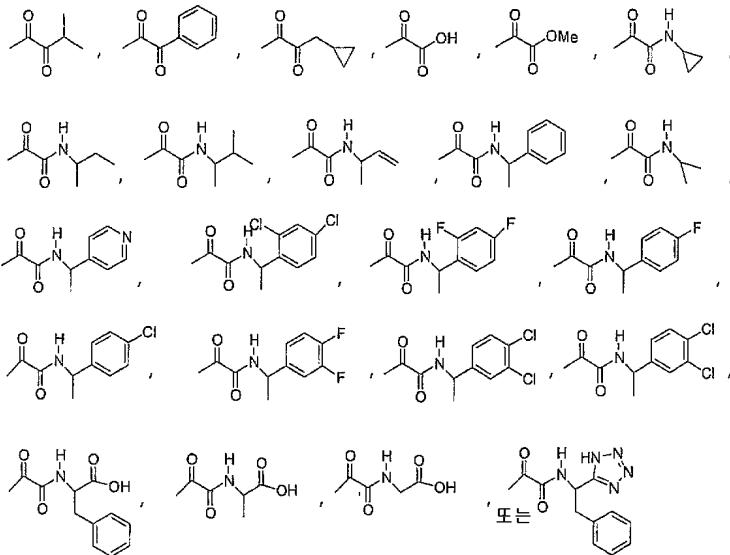


더 바람직하게는, R_6 는 이소프로필이다.

본 발명의 한 구체예에 따르면, W는 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ 이다. 이 구체예에서, R_6 는 바람직하게는 할로겐, $(\text{C}1-\text{C}12)$ -지방족(더 바람직하게는, $\text{C}1-\text{C}6$ -알킬), $(\text{C}6-\text{C}10)$ -아릴, $(\text{C}3-\text{C}10)$ -시클로알킬 또는 $(\text{C}3-\text{C}10)$ -시클로알케닐, $(\text{C}3-\text{C}10)$ -헤테로시클릴, $(\text{C}5-\text{C}10)$ -헤테로아릴, 또는 $\text{C}3-\text{C}6$ -시클로알킬-($\text{C}1-\text{C}3$)-알킬이고, 이때 시클로알킬은 바람직하게는 시클로프로필 기이다. 아릴기는 3개 이하의 시클로프로필 기로 임의로 치환되고, 이때 J는 할로겐, 바람직하게는 클로로 또는 플루오로이다. 더 바람직하게는, R_6 는 H 또는 메틸이다.

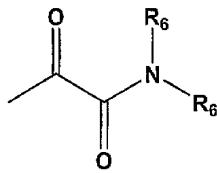
또 다른 구체 예에서, W는 $-C(O)C(O)-N(R_6)_2$ 이고, 이 때 R_6 는 수소, (C1-C6)-알킬, (C1-C6)-알케닐, (C6-C10)-아릴-(C1-C6)-알킬-, 또는 (C6-C10)-헤테로아릴-(C1-C6)-알킬-이고, 이 때 R_6 는 3개 이하의 J 기호로 임의로 치환된다. 바람직하게는, R_6 는 수소, (C3-C10)-시클로알킬 또는 -시클로알케닐, 또는 (C3-C10)-헤테로시클릴이다. 대안으로, 한 R_6 는 수소이고 다른 R_6 는 (C6-C10)-아릴-(C1-C3)알킬-이며, 이 때 알킬은 CO_2H ; (C3-C6)-시클로알킬-; (C5)-헤테로시클릴-(C1-C3)알킬-; (C3-C6)-알키닐-로 임의로 치환되거나; 각 R_6 는 (C1-C6)-알킬-이다. 대안으로, 각 R_6 는 (C1-C3)-알킬-이다.

가장 바람직하게는, W 중 $-NHR_6$ 는 하기와 같다:



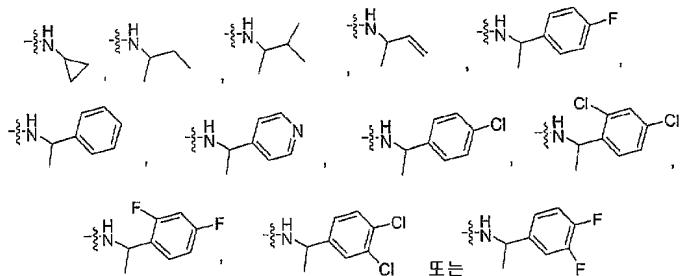
상기 구체예에서, 알킬 기 및 아릴 기 상의 바람직한 J 치환기는 할로겐, 카르복시, 및 헤테로아릴이다. 아릴 기 상의 더 바람직한 치환기는 할로겐(바람직하게는 클로로 또는 플루오로)이고, 알킬 기 상의 더 바람직한 J 치환기는 카르복시 및 헤테로아릴이다.

화학식 I의 기타 바람직한 구체예에 따르면, W는 하기와 같다:

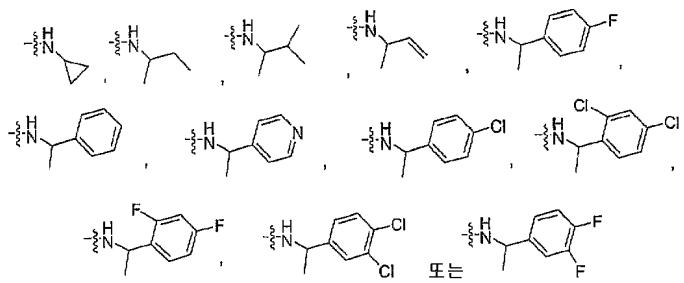


상기 식 중, NR^6R^6 는 $-NH-(C1-C6$ 지방족), $-NH-(C3-C6$ 시클로알킬), $-NH-CH(CH_3)-아릴$, 또는 $-NH-CH(CH_3)-$ 헤테로아릴이고, 이때 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 3개 이하의 할로겐 원자로 임의로 치환된다.

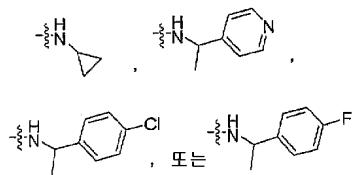
W의 임의의 바람직한 구체예에서, NR^6R^6 는 하기와 같다:



W의 임의의 바람직한 구체예에서, NR^6R^6 는 하기와 같다:



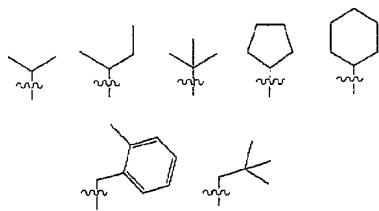
W의 임의의 바람직한 구체예에서, NR^6R^6 는 하기와 같다:



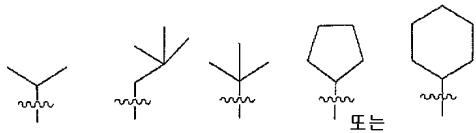
W의 임의의 바람직한 구체예에서, NR^6R^6 는 하기와 같다:



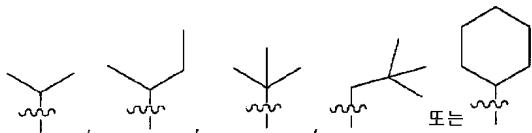
한 구체예 따르면, R^1 은 하기로부터 선택된다:



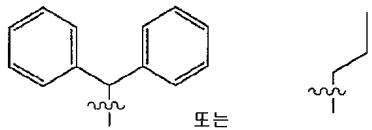
바람직한 구체예에 따르면, R^1 은 하기로부터 선택된다:



또 다른 바람직한 구체예에 따르면, R^1 은 하기와 같다:

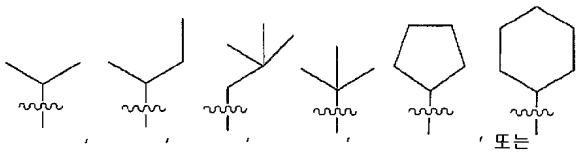


또 다른 구체예에 따르면, R^1 은 하기와 같다:

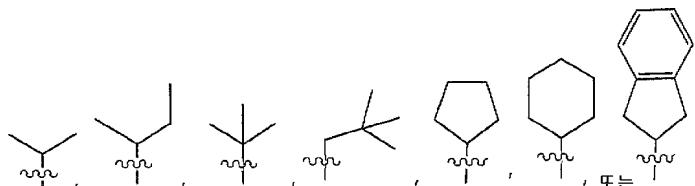


가장 바람직하게는, R^1 은 시클로헥실이다.

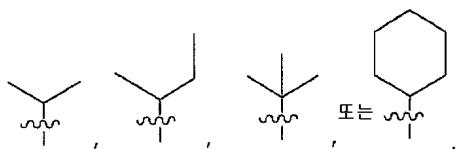
한 구체예에 따르면, R^2 는 하기와 같다:



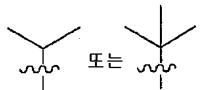
또 다른 구체예에 따르면, R^2 는 하기와 같다:



임의의 바람직한 구체예에 따르면, R^2 는 하기와 같다:

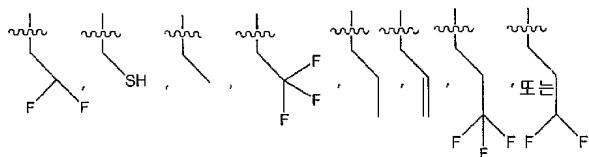


임의의 더 바람직한 구체예에 따르면, R^2 는 하기와 같다:

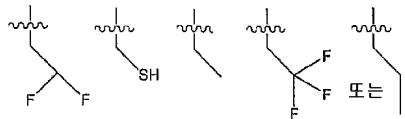


임의의 가장 바람직한 구체예에 따르면, R^2 는 t-부틸이다.

한 구체예에 따르면, R^3 는 하기와 같다:



바람직한 구체예에 따르면, R^3 는 하기와 같다:



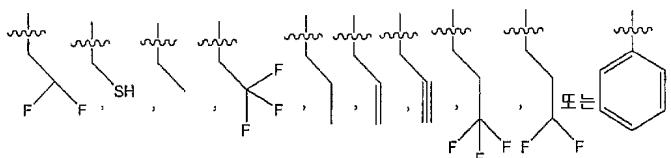
더 바람직하게는, R^3 는 프로필(바람직하게는 n-프로필)이다.

본 발명의 임의의 더 바람직한 구체예에서, $R^{3'}$ 는 H이다.

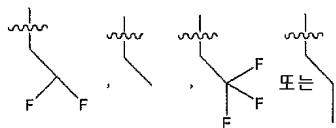
또 다른 구체예에 따르면, R^3 및 $R^{3'}$ 는 이들이 결합된 원자와 함께 하기의 고리계를 형성한다:



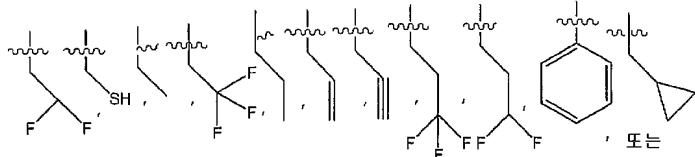
또 다른 구체예에 따르면, $R^{3'}$ 는 수소이고 R^3 는 하기와 같다:



바람직한 구체예에 따르면, $R^{3'}$ 는 수소이고 R^3 는 하기와 같다:



본 발명의 기타 구체예에서, $R^{3'}$ 는 수소이고 R^3 는 하기와 같다:



한 구체예에 따르면, R^4 및 $R^{4'}$ 중 하나는 수소이다.

또 다른 구체예에 따르면, R^4 또는 $R^{4'}$ 중 하나는 (C1-C6)-알킬이다.

바람직한 구체예에 따르면, R^4 및 $R^{4'}$ 는 수소이다.

특정 실시양태에서, R^1 , R^2 , R^3 , 또는 R^4 중 1 또는 2개의 탄소 원자는 N, NH, O, 또는 S로 임의로 및 독립적으로 치환된다.

따라서, 본 발명의 한 구체예는 R^1 이 시클로헥실이고, 1 또는 2개의 탄소 원자는 N, NH, O 또는 S로 임의로 치환되고, 각 원자는 1, 2, 또는 3개의 J 기호로 임의로 및 독립적으로 치환되며, 이때 J는 할로겐, OH, OR', NH, N(R')₂ (R' 은, 바람직하게는 (C1-C6)-알킬임)인 화합물을 제공한다.

특정 기타의 구체예에 있어서, R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 중 어떠한 탄소 원자도 N, NH, O, 또는 S로 치환되지 않는다. 기타 구체예에서, 이들 기호 J 치환기를 갖지 않는다.

본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 갖고, 이에 따라 라세체 및 라세미 혼합물, 단일 입체이성질체, 부분 입체이성질체의 혼합물 및 개별 부분 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 이들 화합물의 모든 상기 이성질체 형태는 본 발명에 명백히 포함된다. 각 입체중심 탄소는 R 또는 S 배치일 수 있다.

바람직하게는, 본 발명의 화합물은 화합물 1 - 76에서 묘사되어 있는 구조 및 입체화학을 갖는다.

상기 화학종에 있어서의 구체예를 포함하는, 상기 언급된 바람직한 구체예 중 임의의 것은 화학식 I를 개별적으로 정의하거나 이를 통합하여 본 발명의 바람직한 구체예를 생성하게 된다.

반응식, 제제 및 하기의 실시예에서 사용된 약어는 하기와 같다:

THF: 테트라히드로푸란

DMF: N,N-디메틸포름아미드

EtOAc: 아세트산에틸

AcOH: 아세트산

HOBT: 1-히드록시벤조트리아졸 히드레이트

EDC: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드

NMM: N-메틸모르폴린

NMP: N-메틸파롤리디논

EtOH: 에탄올

t-BuOH: tert-부탄올

Et₂O: 디에틸 에터르

BOC: tert-부틸옥시카르보닐

BOC₂O: 디-tert-부틸디카르보네이트

Cbz: 벤질옥시카르보닐

Chg: 시클로헥실글리신

TbG: tert-부틸글리신

Fmoc: 9-플루오레닐 메틸옥시카르보닐

DMSO: 디메틸 셀록시드

TFA: 트리플루오로아세트산

DCCA: 디클로로아세트산

DCE: 디클로로에탄

DIEA: 디이소프로필에틸아민

MeCN: 아세토니트릴

PyBrOP: 트리스(파롤리디노)브로모포스포늄 핵사플루오로포스페이트

TBTU 또는 HATU: 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우라늄 테트라플루오로보레이트

DMAP: 4-디메틸아미노피리딘

PPTS: 피리디늄 p-톨루엔설포네이트

IBX: 퍼요오도벤조산

AIBN: 2,2'-아조비스이소부티로니트릴

TEMPO: 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시, 자유 라디칼

rt 또는 RT: 실온

ON: 밤새

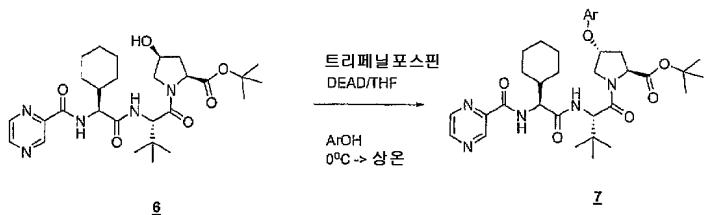
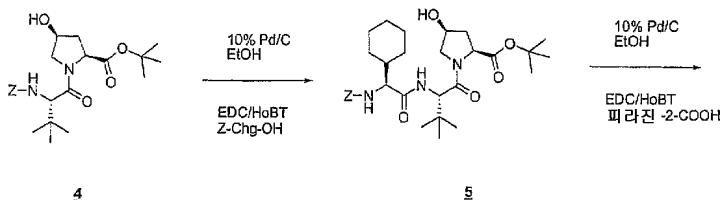
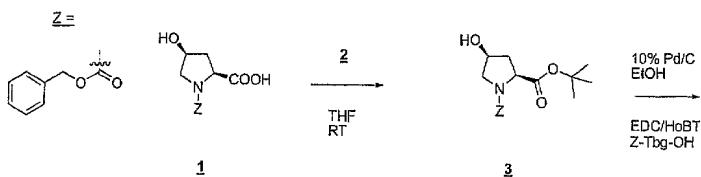
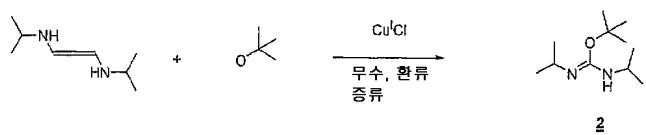
ND: 측정하지 않음

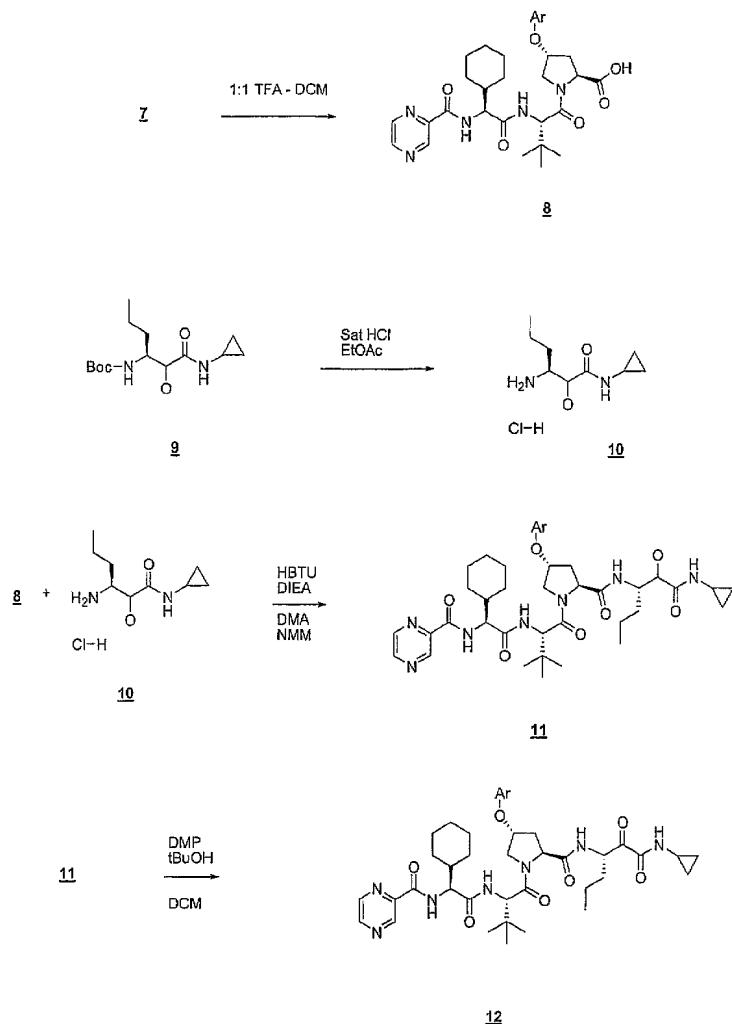
MS: 질량 분석법

LC: 액체 크로마토그래피

일반적 합성 방법론:

본 발명의 화합물은 당업자에게 공지되어 있는 방법에 의하여 일반적으로 제조될 수 있다. 하기 반응식 1 내지 7은 본 발명의 화합물에 대한 합성 경로를 예시하고 있다. 통상의 숙련된 유기 화학자에게 쉽게 자명한 기타 상응하는 반응식이 하기 반응식에 의해 예시되어 있는 바와 같이 분자의 각종 부분을 합성하기 위해 사용될 수 있고, 제조에는 하기와 같다.

반응식 1

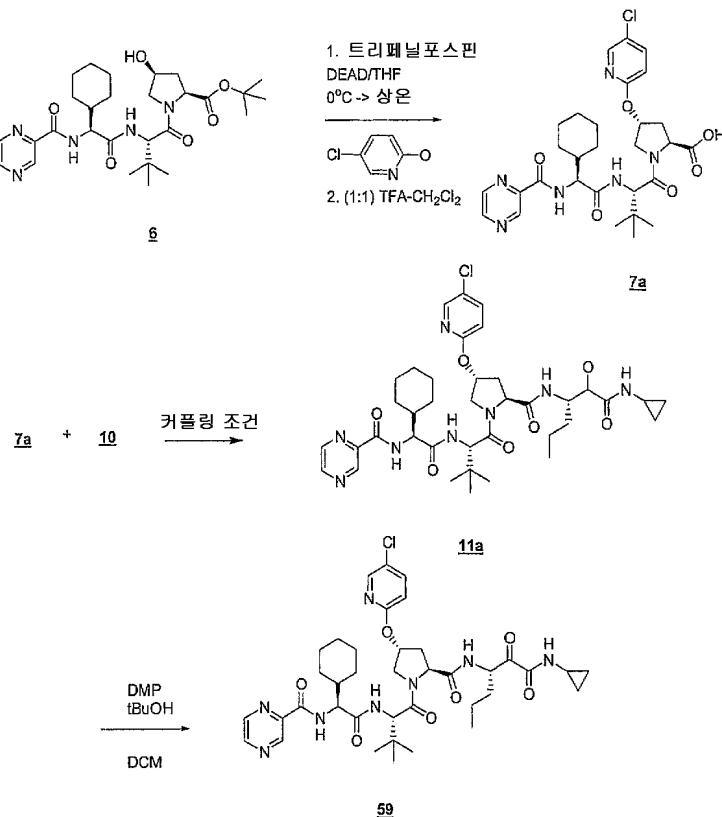


상기 반응식 1은 다양한 Ar 기를 갖는 화학식 I의 화합물의 제조에 대한 일반적 합성 경로를 제공하고 있고, 이때 T는 피라진이고, R¹은 시클로헥실이고, R²는 t-부틸이며, W는 -C(O)C(O)-N(H)-시클로프로필이다. 당업자에게 인지되어 있는 바와 같이, T, R¹, 및 R²가 상기 묘사된 것과 다른 화학식 I의 화합물도 합성 경로를 변화시킴에 의해 제조될 수 있다.

예를 들어, T가 피라진 이외의 것인 화학식 I의 화합물은 (Z기를 제거한 후에) 화합물 5를 적절한 커플링 조건 하에서 화학식 T-C(O)-OH의 화합물과 반응시킴에 의해 제조될 수 있다.

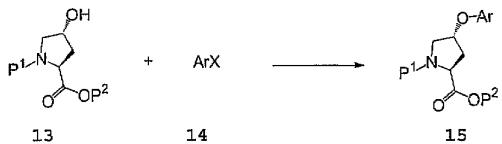
유사하게, 화합물 3을 화합물 4로 전환시키는 데 있어서 Z-Tbg-OH을 또다른 아미노산 유도체로 치환하거나 화합물 4을 화합물 5로 전환시키는 데 있어서 Z-Chg-OH을 또다른 아미노산 유도체로 치환하는 것도 각각 다양한 R² 및 R¹ 기를 갖는 화합물을 제공한다.

반응식 2



상기 반응식 2는 화합물 59의 제조에 대한 일반적 합성 경로를 제공한다.

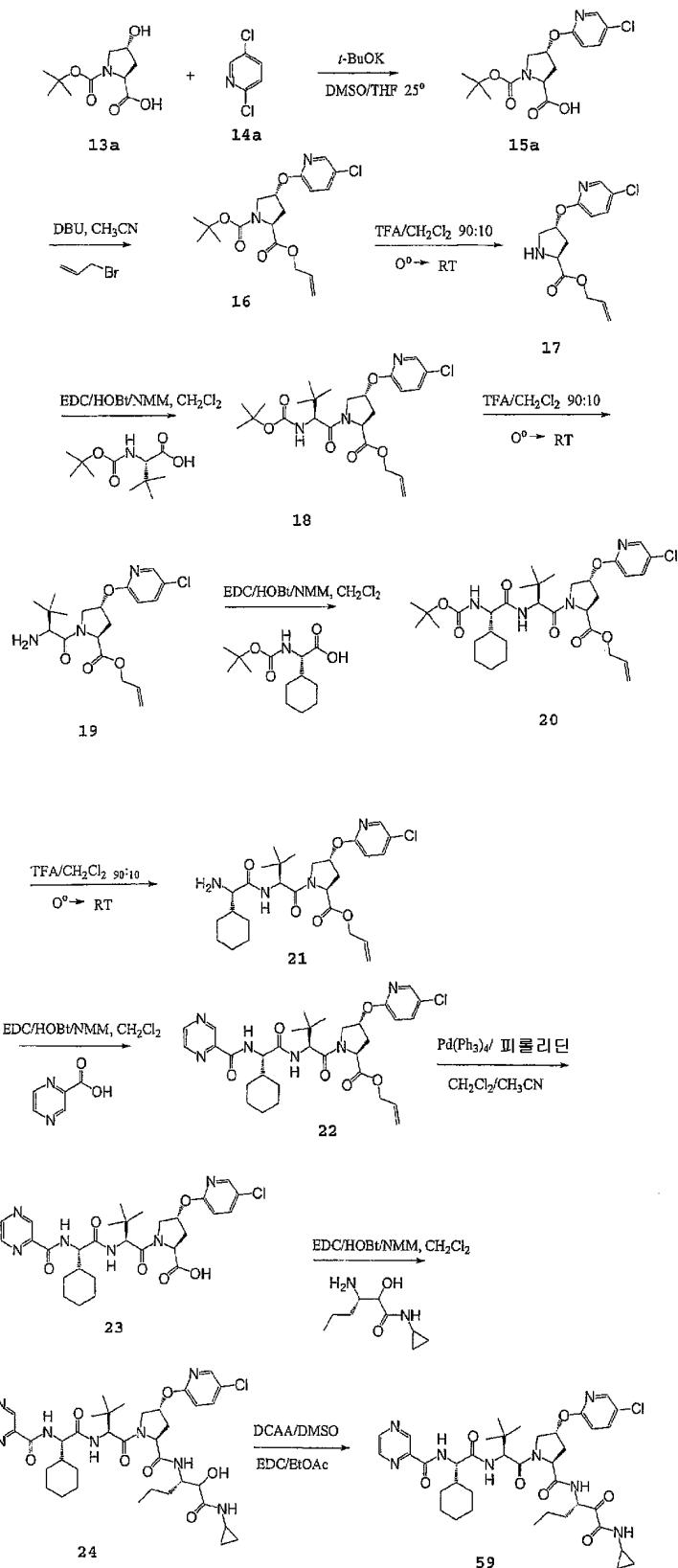
반응식 3



본 발명의 화합물을 제조하는 대안적 접근법이 반응식 3에서 묘사되어 있다. 상기 접근법에서, 4-히드록시프롤린 유도체 13은 화합물 14와 반응하여 화합물 15를 제공한다. 반응식 3에서, P¹은 수소 또는 적절한 아민 보호 기이고, P²는 수소 또는 적절한 카르복시 보호 기이고, Ar은 본원에서 정의된 바와 같으며, X는 적절한 이탈 기이다. 하기 제시되어 있는 한 구체예에서 P¹은 t-부톡시카르보닐이고, P²는 수소이고, Ar은 4-클로로-2-페리딘이며, X는 Cl이고, 13 및 14는 tBuOK, DMSO, 및 THF의 존재 하에 반응한다.

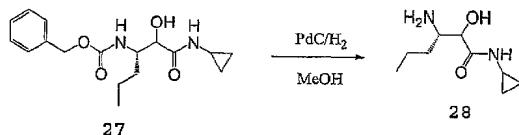
당업자에게 인지되어 있는 바와 같이, 그 후 화합물 15는 일반적 방법에 의하여 화학식 I의 화합물로 계속 진행된다. 상기 방법 중 하나는 하기 반응식 4에서 묘사되어 있다.

반응식 4

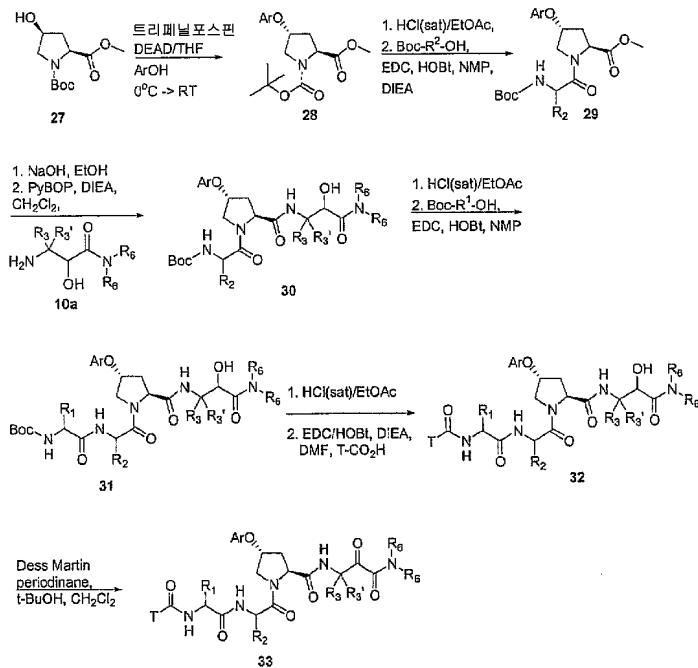


반응식 5는 본 발명의 화합물 59를 제조하는 대안적 접근법을 묘사하고 있다. 반응식 5에서 사용된 단계는 예를 들어 상이한 시약을 사용하거나 상이한 순서로 반응을 수행함에 의해 수정될 수 있다.

반응식 6

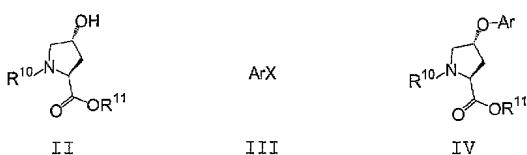


반응식 7



반응식 7은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 대안적 접근법을 묘사하고 있다. 반응식 7에서, 변수는 본원에서 기재되어 있는 바와 같다.

따라서, 본 발명의 한 구체예는 하기 화학식 III의 화합물의 존재 하에 하기 화학식 II의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 IV의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는, 본원의 구체예 중 임의의 것에서 정의되어 있는 바와 같이 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:



상기 식 중:

R¹⁰은 아민 보호 기, 본원에서 기재되어 있는 HCV 프로테아제 억제제의 P3- 잔기, 또는 본원에서 기재되어 있는 HCV 프로테아제 억제제의 P4-P3-잔기이고, 이때 P3 및 P4-P3 잔기는 임의로 보호된 아미노-말단 캐핑 기(capping group)이고; R¹¹은 카르복시 보호 기 또는 본원에서 기재되어 있는 HCV 프로테아제 억제제의 P1 잔기이고, 이때 P1 잔기는 카르복시 말단 보호 기 또는 W로 임의로 보호되어 있다. Ar은 본원의 구체예 중 임의의 것에서 기재되어 있는 바와 같다. X는 적절한 이탈 기이다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 적절한 이탈 기는 현장에서 생성될 수 있다.

대안적 구체예에서, 화학식 II 중 4-히드록시 기는 이탈 기로 전환될 수 있다. 그러한 구체예에서, X는 II와 반응하여 IV를 제공하는 친핵성 산소이다.

본원에서 사용되는 바와 같이, P1, P3, P4는 종래 기술에서 정의된 바와 같고 당업자에게 잘 공지되어 있는 바와 같은 HCV 프로테아제 억제제의 잔기를 언급한다.

화학식 IV의 화합물은 본원에서 기재되어 있는 방법에 따라 화학식 I의 화합물로 계속 진행될 수 있다.

특정 대표적인 구체예가 묘사되어 있고 하기에 기재되어 있는 반면, 본 발명의 화합물은 일반적으로 상기 기재되어 있는 방법에 따라 당업자 중 한 사람에게 일반적으로 입수 가능한 시작 물질을 사용하여 제조될 수 있다.

본 발명의 또 다른 구체예는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 허용 염을 포함하는 조성물을 제공한다. 바람직한 구체예에 따르면, 화학식 I의 화합물은 샘플 중 또는 환자 중 바이러스의 개수를 감소시키는 데 유효한 양으로 제공되며, 이때 상기 바이러스는 바이러스의 생활 주기에 필요한 세린 프로테아제, 및 약학적 허용 담체를 코딩한다.

본 발명의 화합물의 약학적 허용 염이 이들 조성물에 사용되는 경우, 이들 염은 무기산 또는 유기산 및 염기 유래인 것이 바람직하다. 상기 산 염 중에는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠 설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캠포레이트, 캠포 설포네이트, 시클로펜坦-프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐-프로피오네이트, 퍼크레이트, 퍼발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트가 포함된다. 염기 염은 암모늄 염, 알칼리금속 염, 예컨대 나트륨 염 및 칼륨 염, 알칼리토금속 염, 예컨대 칼슘 염 및 마그네슘 염, 유기 염기를 갖는 염, 예컨대 디시클로헥실아민 염, N-메틸-D-글루카민, 및 아미노산, 예컨대 아르기닌, 라이신 등을 갖는 염이 포함된다.

또한, 염기성 질소 함유 기는 저급 알킬 할라이드, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디알킬 설페이트, 예컨대 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 설페이트, 장쇄 할라이드, 예컨대 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드, 아랄킬 할라이드, 예컨대 벤질 및 페네틸 브로마이드 등과 같은 제제에 의해 사차화될 수 있다.

또한, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용되는 조성물을 적절한 기능을 첨가하함에 의해 개질하여 선택적 생물학 특성을 강화시킬 수 있다. 상기 개질은 종래 기술에서 공지되어 있고, 이는 주어진 생체계(예를 들어, 혈액, 림프계, 중추신경계)로의 생물학적 투과를 증가시키고, 경구 이용성을 증가시키며, 용해도를 증가시켜 주입에 의한 투여를 가능하게 하고, 대사를 변화시키며 배출 속도를 변화시키는 것을 포함한다.

이들 조성물에서 사용될 수 있는 약학적 허용 담체는 이온 교환제, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물 지방산의 부분적 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 황산프로타민, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 클로이달 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복스메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양털 지방을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

바람직한 구체예에 따르면, 본 발명의 조성물은 포유동물, 바람직하게는 인간에게 약학적으로 투여하기 위해 제형화된다.

본 발명의 상기 약학 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소적으로, 직장으로, 코로, 볼로, 질로 또는 이식된 저장소(reservoir)를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "비경구"라는 용어는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 유흘내, 복장내, 경막내, 간내, 병변내 및 두개내로의 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구로 또는 정맥내로 투여된다.

본 발명의 조성물의 무균의 주사가능한 형태는 수성 또는 유성 혼탁액일 수 있다. 이들 혼탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁화제를 사용하여 종래 기술에서 공지되어 있는 기술에 따라 제형화할 수 있다. 또한, 무균의 주사가능한 제제는 무균의 주사가능한 용액이거나 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 혼탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올

중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 부형제 및 용매 중, 렇거액 및 등장성 염화나트륨 용액을 들 수 있다. 또한, 무균의 고정유가 용매 또는 혼탁 배지로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위하여, 합성 모노-디글리세라이드 또는 디-글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성 고정유가 사용될 수 있다. 지방산, 예컨대 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체는 천연의 약학적 허용 오일, 예컨대 올리브유 또는 피마자유와 같이 주사가능물질의 제조에 유용하다. 이들 유액 또는 혼탁액은 또한 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 유택액 및 혼탁액을 포함하는 약학적으로 허용가능한 투여 형태의 제제에서 통상적으로 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 약학적 허용 고체, 액체, 또는 기타 투여 형태의 제제에서 통상적으로 사용되는, 기타 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예컨대 Tweens, Spans 및 기타 유화제 또는 생체이용률 증진제도 제형화의 목적으로 사용될 수 있다.

본원에서 기재되어 있는 프로테아제 억제제 화합물의 1일당 약 0.01 mg/kg 체중 내지 약 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 1일당 약 0.5 mg/kg 체중 내지 약 75 mg/kg 체중의 투여 수준이 항바이러스, 특히 항-HCV 매개 질환의 예방 및 치료를 위한 단일요법에 있어서 유용하다. 통상적으로, 본 발명의 약학적 조성물은 1일당 약 1회 내지 약 5회 투여되거나, 대안적으로 연속 주입될 수 있다. 이러한 투여는 만성 치료법 또는 급성 치료법으로서 사용될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 수용자 및 투여의 특정 방식에 따라 다를 것이다. 통상적인 제제는 약 5% 내지 약 95%의 활성 화합물(w/w)을 함유할 것이다. 바람직하게는, 상기 제제는 약 20% 내지 약 80%의 활성 화합물을 함유한다. 당업자에게 인지되어 있는 같이, 인터페론의 투여량은 통상적으로 IU 단위(예를 들어, 약 4 백만 IU 내지 약 12 백만 IU)로 측정된다.

본 발명의 화합물이 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가의 치료제 또는 예방제의 배합물을 포함하는 경우, 상기 화합물과 추가의 제제는 단일 치료 요법에서 보통 투여되는 투여량의 약 10% 내지 100%, 및 더 바람직하게는 약 10% 내지 80%의 투여 수준으로 존재해야 한다.

본 발명의 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 수성 혼탁액 또는 수용액을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 임의의 경구적으로 허용가능한 투여 형태로 투여될 수 있다. 경구 용도를 위한 경제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예컨대 스테아린산마그네슘도 통상적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위한 유용한 희석제는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 경구 용도를 위하여 수성 혼탁액이 필요한 경우, 활성 성분은 유화제 및 혼탁화제와 배합된다. 필요에 따라, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제도 첨가될 수 있다.

대안으로, 본 발명의 약학적 조성물은 직장 투여용 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들은 실온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이고 따라서 직장 내에서 녹아서 약물을 방출하는 적절한 무자극성의 부형제와 상기 제제를 혼합시킴에 의해 제조할 수 있다. 상기 물질은 카카오 기름, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

본 발명의 약학적 조성물은 또한, 특히 치료의 표적이 눈, 피부, 또는 하부 위장관의 질환을 포함하여, 국소 사용에 의해 쉽게 접근 가능한 부위 또는 기관을 포함하는 경우 국소적으로 투여될 수도 있다. 적절한 국소 제형물은 이들 부위 또는 기관의 각각에 대해 용이하게 제조될 수 있다.

하부 위장관에 대한 국소 투여는 직장 좌약 제제(상기 참조) 또는 적절한 관장제 제제로 달성될 수 있다. 국소적 경피 패치도 사용될 수 있다.

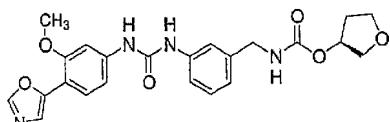
국소 용도를 위하여, 약학적 조성물은 하나 이상의 담체 내에 혼탁화되거나 이에 용해된 활성 성분을 함유하는 적절한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하나, 이에 국한되는 것은 아니다. 대안으로, 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적 허용 담체 중 혼탁화되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적절한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적절한 담체는 광유, 모노스테아린산소르비탄, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알콜 및 물을 포함하나, 이에 국한되는 것은 아니다.

눈 용도를 위하여, 약학적 조성물은 보존제, 예컨대 염화벤질알코늄의 유무 하에 등장성의, pH 조절된 무균의 염수 내의 미소화 혼탁액으로서 제형화되거나, 바람직하게는, 등장성의, pH 조절된 무균의 염수 내의 용액으로서 제형화될 수 있다. 대안으로, 눈 용도를 위하여, 약학적 조성물은 연고, 예컨대 바셀린으로 제형화될 수 있다.

본 발명의 약학적 조성물은 또한 비강 분무 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학 조성물의 종래 기술 분야에서 잘 공지되어 있는 기술에 따라 제조되고, 벤질 알콜 또는 기타 적절한 보존제, 생체이용률을 증진시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오르화탄소, 및/또는 기타 통상의 용해제 또는 분산제를 이용하여, 염수 내의 용액으로서 제조될 수 있다.

경구 투여를 위해 제조된 약학적 조성물이 가장 바람직하다.

또 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물은 또 다른 항바이러스제, 바람직하게는 항-HCV 제제를 추가로 포함한다. 이러한 항바이러스제는 면역조절제, 예컨대 α - β - 및 γ -인터페론, 페길화(pegylated) 유도체화 인터페론- α 화합물, 및 타이모신; 기타 항바이러스제, 예컨대 리바비린, 아만타딘, 및 텔비부딘; 간염 C 프로테아제의 기타 억제제(NS2-NS3 억제제 및 NS3-NS4A 억제제); 헬리케이즈 및 폴리머라제 억제제를 포함하는, HCV 생활 주기를 표적하는 기타 억제제; 내부 리보솜 진입의 억제제; 광범위한 바이러스 억제제, 예컨대 IMPDH 억제제(예를 들어, 미국 특허 출원 5,807,876, 6,498,178, 6,344,465, 6,054,472, WO 97/40028, WO 98/40381, WO 00/56331의 화합물, 및 마이코페놀린산 및 이의 유도체, VX-497, VX-148, 및/또는 VX-944를 포함하지만 이에 국한되지 않음); 또는 상기 중 임의의 것의 조합물을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 문헌 [W. Markland et al., Antimicrobial & Antiviral Chemotherapy, 44, p. 859 (2000)] 및 미국 특허 6,541,496 참조.



VX-497

하기 정의가 본원에서 사용된다(등록상표는 본 출원의 출원일 부로 입수가능한 제품을 얻급함).

"페그 인트론(Peg-Intron)"은 뉴저지주, 케닐워스의 쉐링 코포레이션사로부터 입수 가능한 페그인터페론 알파-2b인 PEG-Intron(등록상표)을 의미하고;

"인트론(Intron)"은 뉴저지주, 케닐워스의 쉐링 코포레이션사부터 입수가능한 인터페론 알파-2b인 Intron-A(등록상표)를 의미하고;

"리바비린(ribavirin)"은 캘리포니아주, 코스타 메사의 ICN 파마슈티컬, 인코포레이티드사로부터 입수가능하고 ; 문헌 [Merck Index, entry 8365, Twelfth Edition]에서 기재되어 있고; 또한 뉴저지주, 케닐워스의 쉐링 코포레이션사의 Rebetol(등록상표)로서, 또는 뉴저지주, 뉴틀리의 호프만-라 로쉐사의 Copegus(등록상표)로서 입수가능한 리바비린(캘리포니아주, 코스타 메사의 ICN 파마슈티컬, 인코포레이티드로부터 입수가능한 1-베타-D-리보푸라노실-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드)을 의미하고;

"페가시스(Pagasys)"는 뉴저지주, 뉴틀리의 호프만-라 로쉐사로부터 입수 가능한 페그인터페론 알파-2a인 Pegasys(등록상표)를 의미하고;

"로페론(Roferon)"은 뉴저지주, 뉴틀리의 호프만-라 로쉐사로부터 입수가능한 재조합 인터페론 알파-2인 Roferon(등록 상표)을 의미하고;

"베레포(Before)"은 코네티컷주, 리지필드의 빠링거 인겔하임 파마슈티컬, 인코포레이트사로부터 입수 가능한 인터페론 알파 2인 Before(등록상표)를 의미하고;

일본, 스미모토사로부터 입수 가능한 천연 알파 인터페론, 예컨대 Sumiferon의 정제된 블렌드인 Sumiferon(등록상표);

영국, 클락소 웰컴 리미티드사로부터 입수 가능한 인터페론 알파 n1인 Wellferon(등록 상표);

인터페론 사이언스에 의해 제조되고, 코네티컷주, 퍼듀 프레더릭 코포레이션사로부터 입수가능한 천연 알파 인터페론의 혼합물인 Alferon(등록상표).

본원에서 사용되는 바와 같이, "인터페론"이라는 용어는 바이러스 복제 및 세포 증식을 억제하고, 면역 반응을 조절하는 것인 고도로 유사한 화학종-특이적 단백질의 패밀리의 성분, 예컨대 인터페론 알파, 인터페론 베타, 또는 인터페론 감마를 의미한다 [The Merak Index, entry 5015, Twelfth Edition].

본 발명의 구체예에 따르면, 인터페론은 α -인터페론이다. 또 다른 구체예에 따르면, 본 발명의 치료제 배합물은 천연 알파 인터페론 2a를 이용한다. 또는, 본 발명의 치료제 배합물은 천연 알파 인터페론 2b를 이용한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 치료제 배합물은 재조합 알파 인터페론 2a 또는 2b를 이용한다. 또 다른 구체예에서, 인터페론은 페길화(pegylated) 알파 인터페론 2a 또는 2b이다. 본 발명에 적절한 인터페론은 하기를 포함한다:

(a) 인트론(Intron) (인터페론-알파 2B, 쉐링 플로우),

(b) 페그-인트론(Peg-Intron),

(c) 페가시스(Pegasys),

(d) 로페론(Roferon),

(e) 베로포(Berofor),

(f) 스미페론(Sumiferon),

(g) 웰페론(Wellferon),

(h) 캘리포니아주, 뉴버리 파크, 암겐 인코오프레이티드사로부터 입수 가능한 컨센서스 알파 인터페론(consensus alpha interferon)

(i) 알페론(Alferon);

(I) 비라페론(Viraferon)(등록상표);

(k) 인페르겐(Infergen)(등록상표).

당업자에게 인지되어 있는 바와 같이, 프로테아제 억제제는 경구 투여되는 것이 바람직하다. 인터페론은 통상적으로 경구 투여되지 않는다. 그러나, 본원의 어떤 내용도 본 발명의 방법 또는 조합물을 임의의 특정 투여 형태 또는 요법에 국한시키지 않는다. 따라서, 본 발명에 따른 조합물의 각 성분은 개별적으로 투여되거나, 임의의 이의 조합물로 함께 투여될 수 있다.

한 구체예에서, 프로테아제 억제제 및 인터페론은 개별적 투여 형태로 투여된다. 한 구체예에서, 임의의 첨가제가 프로테아제 억제제와 함께 단일한 투여 형태의 일부로서 투여되거나, 개별적 투여 형태로서 투여된다. 본 발명은 화합물의 조합물을 포함하므로, 각 화합물의 특정양은 조합물 중 다른 성분 각각의 특정양에 의존하게 된다. 당업자에게 인지되어 있는 바와 같이, 인터페론의 투여량은 일반적으로 IU 단위(예를 들어, 약 4 백만 IU 내지 약 12 백만 IU)로 측정된다.

따라서, 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 제제(면역조절제로서 작용하거나 또는 다른 작용을 하는 제제)는 인터페론-알파 2B(쉐링 플로우사의 Intron A); 레바트론(쉐링 플로우사의 인터페론-알파 2B + 리바비린); 페길화 인터페론 알파 [Ready, K.R. et al. "Efficacy and Safety of Pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C" *Hepatology* 33, pp. 433-438 (2001)]; 컨센서스 인터페론 [Kao, J.H., et al., "Efficacy of Consensus Interferon in the Treatment of Chronic Hepatitis" *J. Gastroenterol. Hepatol.* 15, pp. 1418-1423 (2000)], 인터페론-알파 2A (로쉐의 Roferon A), 림포블라스토이드(lymphoblastoid) 또는 "자연" 인터페론; 인터페론 타우(interferon tau) [Clayette, P. et al., "IFN tau, A New Interferon Type I with Antiretroviral activity" *Pathol. Biol.* (Paris) 47, pp. 553-559 (1999)]; 인터루킨 2 [Davis, G.L. et al., "Future Options for the Management of Hepatitis C." *Seminars in Liver Disease*, 19, pp. 103-112 (1999)]; 인터루킨 6 [Davis et al. "Future Options for the Management of Hepatitis C." *Seminars in Liver Disease* 19, pp. 103-112 (1999)]; 인터루킨 12 [Davis, G.L. et al., "Future Options for the Management of Hepatitis C." *Seminars in Liver Disease*, 19, pp. 103-112 (1999)]; 리바비린; 및 유형 1 보조 T 세포 반응의 진행을 증진시키는 화합물 [Davis et al., "Future Options for the Management of Hepatitis C." *Seminars in Liver Disease*, 19, pp. 103-112 (1999)]을 포함

하지만 이에 국한되는 것은 아니다. 인터페론은 직접적인 항바이러스 효과를 나타냄에 의해서 및/또는 감염에 대한 면역 반응을 수정시킴에 의해 바이러스 감염을 약화시킨다. 인터페론의 항바이러스 효과는 종종 바이러스의 투과 또는 탈막, 바이러스 RNA의 합성, 바이러스 단백질의 해독, 및/또는 바이러스의 어셈블리 및 배출의 억제를 통해 매개된다.

세포 중 인터페론의 합성을 자극하는 화합물 [Tazulakhova, E.B. et al., "Russian Experience in Screening, analysis, and Clinical Application of Novel Interferon Inducers" J. Interferon Cytokine Res., 21 pp. 65-73]은 단독으로 또는 토브라마이신(tobramycin)과 함께인 2종 나선 RNA, 및 Imiquimod [3M Pharmaceuticals; Sauder, D.N. "Immunomodulatory and Pharmacologic Properties of Imiquimod" J. Am. Acad. Dermatol., 43 pp. S6- 11 (2000)]을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

기타 비-면역조절 화합물 또는 면역조절 화합물은 본원에서 전문이 참고 문헌으로 인용된 WO 02/18369(예를 들어, 페이지 273, 라인 9-22 및 페이지 274, 라인 4 내지 페이지 276, 라인 11 참고)에서 명시되어 있는 화합물을 포함하지만, 이에 국한되지는 않는 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있다.

또한, 본 발명은 시토크롬 P450 모노옥시게나제 억제제를 투여하는 것을 포함할 수 있다. CYP 억제제는 간 농도를 증가시키고/시키거나 CYP에 의해 억제된 화합물의 혈중 수준을 증가시키는 데 유용할 수 있다.

본 발명의 구체예가 CYP 억제제를 포함하는 경우, 적절한 NS3/4A 프로테아제의 약역학을 개선하는 임의의 CYP 억제제가 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다. 이들 CYP 억제제는 리토나비어(WO 94/14436), 케토코나졸, 트로리안도마이신, 4-메틸 피라졸, 시클로스포린, 클로메티아졸, 시메티딘, 인트라코나졸, 플루코나졸, 미코나졸, 플루복사민, 플루옥세틴, 네파조돈, 세트라린, 인디나비어, 넬피나비어, 암프레나비어, 포삼프레나비어, 사퀴나비어, 로피나비어, 넬라비딘, 에리트로마이신, VX-944, 및 VX-497을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 바람직한 CYP 억제제는 리토나비어, 케토코나졸, 트로리안도마이신, 4-메틸피라졸, 시클로스포린, 및 클로메티아졸을 포함한다. 리토나비어의 바람직한 투여 형태에 대하여 미국 특허 출원 6,037,157, 및 미국 특허 출원 5,484,801, 미국 특허 출원 08/402,690, 및 국제 출원 WO 95/07696 및 WO 95/09614이 참고된다.

시토크롬 P50 모노옥시게나제 활성을 억제하는 화합물의 능력의 측정 방법은 공지되어 있다(US 6,037, 157 및 문헌 [Yun, et al. Drug Metabolism & Disposition, vol. 21, pp. 403-407 (1993)] 참고).

환자의 상태의 개선시에, 필요에 따라, 본 발명의 화합물, 조성물 또는 조합물의 유지 용량을 투여할 수 있다. 이어서, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 이들 모두를, 개선된 상태가 지속되어 증상이 소정의 수준으로 경감되었 때 치료를 중단하는 수준으로, 증상의 함수로서 감소시킬 수 있다. 그러나, 환자는 질병 증후가 재발하는 경우 장기간에 기초한 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.

또한, 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 요법은 사용된 특정 화합물의 활성, 나이, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배설, 약물 조합, 및 치료하는 내과 의사의 판단 및 치료하는 특정 질병의 심각성에 의존한다는 것이 이해되어야 한다. 또한, 활성 성분의 양은 조성물 중 특히 기재된 화합물 및 추가의 항바이러스제의 유무 및 이의 특성에 의존할 것이다.

또다른 구체예에 따르면, 본 발명은 상기 환자에게 본 발명의 약학적 허용 조성물을 투여함에 의해, 바이러스의 생활 주기에 필요한 바이러스 코딩된 세린 프로테아제로 특징지어지는 바이러스에 감염된 환자의 치료 방법을 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 HCV 감염을 앓는 환자를 치료하기 위하여 사용된다. 이러한 치료는 바이러스 감염을 완전히 근절하거나 이의 심각성을 감소시킬 수 있다. 더 바람직하게는, 환자는 인간이다.

대안적 구체예에서, 본 발명의 방법은 상기 환자에게 항바이러스제, 바람직하게는 항-HCV 제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 항바이러스제는 면역조절제, 예컨대 α , β , 및 γ -인터페론, 폐길화 유도체화 인터페론- α 화합물, 및 타이모신; 기타 항바이러스제, 예컨대 리바비린 및 아만타딘; 기타 간염 C 프로테아제의 억제제(NS2-NS3 억제제 및 NS3-NS4A 억제제); 헬리케이즈 및 폴리머라제 억제제를 포함하는, HCV 생활 주기를 표적하는 기타 억제제; 내부 리보솜 진입의 억제제; 광범위한 바이러스 억제제, 예컨대 IMPDH 억제제(미국 특허 출원 5,807,876에 개시되어 있는 IMPDH 억제제, 마이코페놀린산 및 이의 유도체); 또는 상기 중 임의의 것의 조합물을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

상기 추가의 제제는 본 발명의 화합물 및 추가의 항바이러스제 모두를 포함하는 단일한 투여 형태의 일부로서 상기 환자에게 투여될 수 있다. 대안으로, 추가의 제제는 다중 투여 형태의 일부로서, 본 발명의 화합물과 별개로 투여될 수 있고, 이때 상기 추가의 제제는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 이전에, 이와 함께 또는 그 후에 투여된다.

본 발명의 또 다른 구체예는 상기 생물학적 성분을 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 허용 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 환자에게 투여하기 위한 생물학적 성분의 전처리 방법을 제공한다. 상기 생물학적 성분은 혈액 및 이의 성분, 예컨대 플라즈마, 혈소판, 혈액 세포의 부집단(subpopulation) 등; 기관, 예컨대 콩팥, 간, 심장, 폐 등; 정자 및 난소; 골수 및 이의 성분, 및 환자에게 주입되는 기타 유체, 예컨대 염수, 텍스트로오스 등을 포함하지만 이에 국한되는 것은 아니다.

본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 본 발명은 바이러스의 생활 주기에 필요한 바이러스 코딩함된 세린 프로테아제로 특징지어지는 바이러스와 잠재적으로 접촉될 수 있는 물질의 처리 방법을 제공한다. 이 방법은 상기 물질을 본 발명의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 상기 물질은 외과 장치 및 의복(예를 들어, 의류, 장갑, 앞치마, 가운, 마스크, 안경, 신발류 등); 실험실 장치 및 의복(예를 들어, 의류, 장갑, 앞치마, 가운, 마스크, 안경, 신발류 등); 혈액 수집 장치 및 물질; 삽입 의료기기, 예컨대 션트, 스텐트 등을 포함하지만 이에 국한되는 것은 아니다.

또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 바이러스 코딩된 세린 프로테아제의 분리를 도와주는 실험실 도구로서 사용될 수 있다. 본 발명은 고체 지지체에 부착된 본 발명의 화합물을 제공하고; 상기 고체 지지체를 상기 프로테아제가 상기 고체 지지체에 결합되도록 하는 조건 하에 바이러스 세린 프로테아제를 함유하는 샘플과 접촉시키며; 상기 세린 프로테아제를 상기 고체 지지체로부터 용리시키는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 이 방법에 의해 분리된 바이러스 세린 프로테아제는 HCV NS3-NS4A 프로테아제에 의해 분리된다.

본 발명을 더 완전히 이해되도록 하기 위하여, 하기의 제조예 및 시험예가 제시된다. 이들 실시예는 오로지 예시의 목적이며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

실시예

¹H-NMR 스펙트럼을 Bruker AMX 500 장치를 이용하여 500 MHz에서 기록하였다. 질량 스펙트럼 샘플을 전자분무 이온화와 함께 단일 MS 모드로 작동하는 MicroMass ZQ 또는 Quattro II 질량 분석계 상에서 분석하였다. 샘플을 흐름 주입 (FIA) 또는 크로마토그래피를 사용하여 질량 분석계로 도입하였다. 모든 질량 스펙트럼 분석을 위한 이동상은 개질제로서 0.2% 포름산을 갖는 아세토니트릴-물 혼합물로 이루어져 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "Rt(분)" 또는 "RT"라는 용어는 화합물과 관련된, 분 단위의 HPLC 보유 시간을 의미한다. 제시된 HPLC 보유 시간은 질량 스펙트럼 데이터로부터 수득하거나 하기의 방법(방법 B)을 사용하여 수득하였다:

장치: 휴랫 패커드 HP-1050;

칼럼: YMC C1B (Cat. No. 32 62 89C4 6);

구배/구배 시간: 9분에 걸쳐 10-90% CH₃CN/H₂O, 그 후 2분 간 100% CH₃CN;

유속: 0.8 mL/분;

검출기 파장: 215 nM 및 245 nM.

본원에서 선택된 화합물에 대한 화학적 명명은 캠브리지소프트 코포레이션 ChemDraw Ultra(등록상표), 버전 7.0.1에 의해 제공된 명명 프로그램을 사용하여 수행하였다.

실시예 1

화합물 59의 제조 방법

4-히드록시-피롤리돈-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-tert-부틸 에스테르 (3)

상업적으로 입수 가능한 (Bachem) Z-히드록시-프롤린(I)(10 g, 42.51 mmol)을 90 mL의 THF(테트라히드로푸란)에 용해 시켰고 냉수조에 의하여 0°C로 냉각시켰다. 이에, 미리 제조한 tert-부틸 N,N'-디이소프로필-아미도카르바메이트(2) (27 mL, 135 mmol)를 낙하 깔때기를 통해 30분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가 후, 냉각조를 제거하였고 반응물을 상온에서 24시간

동안 교반하였다. 반응물의 부피를 감소시킨 후, 포화 중탄산나트륨으로 세정하기 이전에 디에틸 에테르를 첨가한 후, 0.5 M의 염산, 그 후 물, 및 마지막으로 염수를 첨가하였다. 유기층을 황산나트륨에 의해 건조시키고 진공 하에 농축하여 15 g의 미정제 물질을 제공하였다. 물질을 SiO_2 플러그를 통해 가동하고 45%의 EtOAc-헥산으로 용리하여 4-히드록시-피롤리돈-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-tert-부틸 에스테르 **3**을 11.0 g (81%)의 무색 오일으로서 제공하였다.

^1H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.35 (m, 5H), 5.2 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.65 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.1 (t, 1H), 1.35, 1.55 (로토머(rotomers), 1.45, 9H).

1-(2-{2-시클로헥실-2-[(피라진-2-카르보닐)-아미노]아세틸아미노}-3,3-디메틸-부티릴)-4-히드록시-피롤리돈-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (6)

(3)을 EtOH에 혼합하였고, 탄소 상의 10% Pd의 촉매량을 첨가한 후, 기구를 사용하여 수소의 1 대기압 하에서 교반하였다. 12 시간 후, 박층 크로마토그래피(tlc)에 의해 반응이 완결된 것으로 나타났고, 촉매를 여과시키고 EtOH로 세정하였다. 여과물을 농축시켰고 고 진공 하에 건조시켜 아민을 황색 고체로서 제공하였다. 상기 아민을 다음 단계로 계속 진행시켰다. Z-Tbg-OH (8.3 g, 31.1 mmol)을 NMP에 용해시켰고, 이에 EDC (6.0 g, 31.1 mmol), HOBT (4.2 g, 31.1 mmol), DMAP (340 mg, 2.8 mmol)을 첨가하였고, 냉수조를 사용하여 0°C로 냉각하였다. 이 혼합물에 아민을 NMP 중 용액으로서 첨가하였고, 반응물을 2 일 동안 교반하였다. 반응물을 얼음 상으로 부었고 0.5 N의 염산에 의해 pH 5로 산성화한 후, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 포화 중탄산나트륨, 그 후 물, 및 마지막으로 염수로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰고 진공 하에 농축하여 14.8 g의 미정제 물질을 제공하였다. SiO_2 상의 크로마토그래피를 사용하여 정제를 수행하였고, 50%의 EtOAc-헥산으로 용리시켰다. 균질한 분획을 농축하여 10.5 g의 **4**를 무색 포말(85%)로서 제공하였고, 다음 단계에서 그대로를 사용하였다.

EtOH 중의 **4** (10.5 g, 24.16 mmol)의 혼합물에 탄소 상의 10% Pd의 촉매량을 첨가한 후, 기구를 사용하여 수소의 1 대기압 하에서 교반하였다. 12 시간 후, 박층 크로마토그래피에 의해 반응이 완결된 것으로 보였고, 촉매를 여과하였고 EtOH로 세정하였다. 여과물을 농축하였고 진공 하에 건조하여 아민을 무정형 고체로서 제공하였고, 상기 아민을 다음 단계로 계속 진행하였다. Z-Chg-OH (7.7 g, 26.6 mmol)을 NMP에 용해시켰고, 이에 EDC (5.1 g, 26.7 mmol), HOBT (3.6 g, 26.6 mmol)를 첨가하였으며, 냉수조를 사용하여 0°C로 냉각시켰다. 이 혼합물에 앞서 제조한 아민을 NMP 중의 용액으로서 첨가하였고, 반응물을 2 일 동안 교반하였다. 반응물을 얼음 및 염수 상에 부은 후, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 0.5 N의 염산, 포화 중탄산나트륨, 물, 및 마지막으로 염수로 세정하였다. 이 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시켰고 진공 하에 농축시켜 15.31 g의 **5**를 미정제 물질로서 제공하였고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

EtOH 중의 **5** (5.6 g, 9.76 mmol)의 혼합물에 탄소 상의 10% Pd의 촉매량을 첨가한 후, 기구를 사용하여 수소의 1 대기압 하에서 교반하였다. 12 시간 후, 박층 크로마토그래피에 의해 반응이 완결된 것으로 보였고, 촉매를 여과하였고 EtOH로 세정하였다. 여과물을 농축하였고 진공 하에 건조하여 아민을 무정형 고체로서 제공하였고, 상기 아민을 다음 단계로 계속 진행하였다. 피라진-2-카르복실산 (1.45 g, 11.7 mmol)을 NMP에 용해시켰고, 이에 EDC (2.24 g, 11.7 mmol), HOBT (1.34 g, 11.7 mmol)를 첨가하였으며, 냉수조를 사용하여 0°C로 냉각시켰다. 이 혼합물에 앞서 제조한 아민을 NMP 중의 용액으로서 첨가하였고, 반응물을 2 일 동안 교반하였다. 반응물을 얼음 및 염수 상에 부은 후, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 0.5 N의 염산, 포화 중탄산나트륨, 물, 및 마지막으로 염수로 세정하였다. 이 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시켰고 진공 하에 농축시켜 5.3 g의 **6**을 무색 포말로서 제공하였고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

피라진-2-카르복실산({1-[4-(5-클로로-피리딘-2-일옥시)-2-(1-시클로프로필아미노옥실릴-부틸카르바모일)-피롤리돈-1-카르보닐]-2,2-디메틸-프로필카르바모일}-시클로헥실-메틸-아미드 (59)

무수 THF 중 **6** (0.15 g, 0.28 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(0.131 g, 0.5 mmol), 2-히드록시-4-클로로-피리딘 (65 mg, 0.5 mmol), 및 마지막으로 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.100 mL, 1.85 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18 시간 동안 또는 HPLC에 의해 측정시 반응물에 잔류하는 **6**이 나타나지 않을 때까지 교반하였다. THF를 반응물로부터 제거하였고, 그 후 물질을 EtOAc로 취하였으며, 0.1 N의 NaOH, 0.5 N의 염산, 물, 및 마지막으로 염수로 세정하였다. 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시켰고 진공 하에 농축시켜 미정제 tert-부틸 에스테르를 제공하였다. 이 tert-부틸 에스테르 기를 디클로로메탄 중 50%의 트리플루오로아세트산에 의해 3 시간 동안 처리함에 의해 카르복실산으로 가수분해하였다. 이 용매를 진공 하에 제거한 후, 잔류물을 0.1 N의 NaOH로 취하였고, EtOAc로 세정하였다. 수성상을 5%의 시트르산으로 산성화시킨 후, EtOAc로 추출하였다. 생성되는 유기상을 물 및 그 후 염수로 세정한 후, 유기 추출물을 황산나트

룹으로 건조시키고 진공 하에 농축시켜 4-(5-클로로-피리딘-2-일옥시)-1-(2-{2-시클로헥실-2-[(피라진-2-카르보닐-아미노]-아세틸아미노}-3,3-디메틸-부티릴)-피롤리돈-2-카르복실산 **7a**를 무색 포말로서 제공하였고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

2 mL 디메틸포름아미드 중 **7a**의 용액에 TBTU (0.15 g, 0.47 mmol), DIEA (0.15 mL, 1.1 mmol)를 첨가하였고 반응물을 1.5 시간 동안 교반한 후, 아민 **10** [U. Schoellkogf et al., *Justus Liebigs Ann. Chem.* GE, pp. 183-202 (1976)] 및 [J. Semple et al., *Org. Letts.*, 2, pp. 2769-2772 (2000)] 을 혼합물에 첨가하였고, 이어서 4-메틸모르폴린 (0.2 mL, 1.82 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 상온에서 12 시간 동안 교반시킨 후, 물에 부었고 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시켰고 진공 하에 농축시켜 피라진-2-카르복실산 [(1-{4-(5-클로로-피리딘-2-일옥시)-2-[1-(시클로프로필카르바모일-히드록시-메틸)-부틸카르바모일]-피롤리딘-1-카르보닐}-2,2-디메틸-프로필카르바모일)-시클로헥실-메틸]-아미드 **11a** (40 mg)을 무색 포말로서 제공하였고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다. 디클로로메탄(4 mL) 중의 **11a**(40 mg)의 용액에, tert-부탄을 0.1 mL 및 데스-마틴 페이오디난(Dess-Martin periodinane) (40 mg, 0.086 mmol)을 첨가한 후, 상온에서 6 시간 동안 교반하였다. 이 반응물에 1 mL의 1 N의 티오황산나트륨 및 포화 중탄산나트륨의 1:1 혼합물을 첨가하였다. 15 분 후, 반응물을 EtOAc로 추출한 후, 용매를 진공 하에 제거하였다. SiO₂ 상의 크로마토그래피를 사용하여 정제를 수행하였고, 50%의 EtOAc-헥산으로 용리하였다. 균질한 분획을 농축하여 0.095 g의 **59**를 무색 포말(0.28 mmol의 **6**에 대하여 4.5%)로서 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 9.39(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.24(d, 1H, J=9.6Hz), 8.08(s, 1H), 7.8(d, 1H, 6.4Hz), 7.69(s, 1H), 7.47-7.40(m, 2H), 7.47(d, 1H, J=8.75Hz), 5.63(s, 1H), 5.60-5.50(m, 1H), 4.90(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.11(d, 1H, J=11.6Hz), 4.0(m, 1H), 2.90(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.25(m, 1H), 2.0(m, 1H)-1.4(m, 1H), 1.25-0.8(m, 18H), 0.73(m, 2H); LC/MS: RT = 3.61 분, 4.15 분 (10-90% CH₃CN/7 분); MH⁺ = 767.3, M⁻ = 765.5.

실시예 2

화합물 **59**의 대안적 제조 방법

Boc-Pro(4(R)-5-클로로-피리딘-2-일옥시)-OH

(**15a**) Boc-Hyp-OH (130 g, 562.16 mmol)을 무수 DMSO (1.6 L)에 용해시켰고, 내부 온도를 25°C 미만으로 유지하면서 이 용액에 THF (1.4 L, 140 mmol) 중 1 M의 칼륨 tert-부톡시드를 첨가하였다. 용액을 RT에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 2,5-디클로로 피리딘 (90.0 g, 608.15 mmol)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 RT에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(2.5 L)에 부었고 에틸 에테르(1 L)로 추출하여 과량의 2,5-디클로로-피리딘을 제거하였다. 그 후, 수성층을 1 N의 HCl(0.8 L)로 산성화하였고, 아세트산에틸(2.5 L)로 2회 추출하였다. 유기층을 배합하였고 염수로 세정하였다. 아세트산에틸을 황산마그네슘에 의해 건조하였고, 여과하였으며 감압 하에 농축하여 갈색 오일인 210 g의 미정제 물질을 제공하였다.

Boc-Pro(4(R)-5-클로로-피리딘-2-일옥시)-알릴 에스테르 (**16**)

Boc-Pro(4(R)-5-클로로-피리딘-2-일옥시)-OH (**15a**) (~210 g, 557 mmol) 을 무수 아세토니트릴(1.5 L) 2,3,4,6,7,8,9,10-옥타히드로-피리미도 [1, 2-a] 아제핀 (DBU) (0.13 L, 869.28 mmol)에 용해시켰고, 브롬화알릴(81.5 g, 673.66 mmol)을 이어서 첨가하였고 반응 혼합물을 RT에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였고, 생성되는 오일을 아세트산에틸(2 L)로 희석시켰으며 물 500 mL로 2회 및 염수 500 mL로 연속적으로 세정하였다. 아세트산에틸 층을 황산마그네슘으로 건조하였고, 여과하였으며 감압 하에 농축하여 갈색 오일을 제공하였고, 이를 염화메틸렌과 함께 실리카 칼럼에 적용하였으며 헥산 중 25%의 아세트산에틸로 용리하여 181 g, 472.77 mmol, 84%의 무색 오일을 두 단계로 제공하였다.

Pro(4(R)-5-클로로-피리딘-2-일옥시)-알릴 에스테르 (**17**)

Boc-Pro(4(R)-5-클로로-피리딘-2-일옥시)-알릴 에스테르 (**16**) (181 g, 427.77 mmol)를 저온 0°C(440 mL)의 90:10의 트리플루오로아세트산, 염화메틸렌으로 처리하였다. 이 혼합물을 RT가 되게 하였고, 3 시간 동안 교반하였다. 3 시간 후, 400 mL의 툴루엔을 이 혼합물에 첨가하였고, 감압하에 농축하여 (**17**)의 미정제 트리플루오로아세트산 염을 제공하였다.

Boc-Tbg-Pro(4(R)-5-클로로-피리딘-2-일옥시)-알릴 에스테르 (18)

Pro(4(R)-5-클로로-피리딘-2-일옥시)-알릴 에스테르 (17) (187 g, 이론치), 미정제 트리플루오로아세트산을 400 mL의 염화메틸렌 중의 Boc-Tbg-OH (110 g, 475.56 mmol), NMM (155 mL, 1,410 mmol), EDC (99 g, 518.32 mmol), HOBr (70g, 513.32 mmol)의 냉각된 0°C 용액으로 커플링하였다. 혼합물을 RT가 되게 하였고 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였고, 생성되는 오일을 아세트산에틸(2 L)로 희석시켰으며 0.5 N의 HCl 500 mL로 2회 및 물 500 mL, 염수 500 mL로 연속적으로 세정하였다. 아세트산에틸 층을 황산마그네슘으로 건조하였고, 여과하였으며 감압 하에 농축하여 갈색 오일을 제공하였고, 이를 염화메틸렌과 함께 실리카 칼럼에 적용하였으며 헥산 중 15%의 아세트산에틸로 용리하여 180 g, 362.83 mmol, 77%의 연황색 포말을 제공하였다.

Tbg-Pro(4(R)-5-클로로-피리딘-2-일옥시)-알릴 에스테르 (19)

Boc-Tbg-Pro(4(R)-5-클로로-피리딘-2-일옥시)알릴 에스테르 (18) (180 g, 362.83 mmol)를 저온 0°C(330 mL)의 90:10의 트리플루오로아세트산, 염화메틸렌으로 처리하였다. 이 혼합물을 RT가 되게 하였고, 3 시간 동안 교반하였다. 3 시간 후, 톨루엔(200 mL)을 이 혼합물에 첨가하였고, 감압하에 농축하여 황색 오일을 제공하였고, 이에 염화메틸렌(100 mL), 에틸 에테르 (1.5 L)를 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 교반하였고 4 N의 HCl 디옥산을 첨가하였으며(50mL) 교반을 1 시간 동안 지속하였고 미정제 HCl 디펩티드 염을 여과하였고 저온의 에틸 에테르 0°C로 세정하여 142.5 g, 323.86 mmol, 91%를 제공하였다.

Boc-Chg-Tbg-Pro(4(R)-5-클로로-피리딘-2-일옥시)-알릴 에스테르 (20)

Tbg-Pro(4(R)-5-클로로-피리딘-2-일옥시)-알릴 에스테르 (19) (142.5 g, 323.86 mmol)을 400 mL의 염화메틸렌 중의 Boc-Chg-OH (94 g, 365.29 mmol), NMM (109 mL, 994.18 mmol), EDC (69 g, 361.26 mmol), HOBr (48.77 g, 361.26 mmol)의 냉각된 0°C 용액으로 커플링하였다. 혼합물을 RT가 되게 하였고 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였고, 생성되는 오일을 아세트산에틸(2 L)로 희석시켰으며 0.5 N의 HCl 500 mL로 2회 및 물 500 mL, 염수 500 mL로 연속적으로 세정하였다. 아세트산에틸 층을 황산마그네슘으로 건조하였고, 여과하였으며 감압 하에 농축하여 갈색 오일을 제공하였고, 이를 염화메틸렌과 함께 실리카 칼럼에 적용하였으며 헥산 중 25%의 아세트산에틸로 용리하여 180g, 362.83 mmol, 77%의 연황색 포말을 제공하였다.

Chg-Tbg-Pro(4(R)-5-클로로-피리딘-2-일옥시)-알릴 에스테르 (21)

Boc-Chg-Tbg-Pro(4(R)-5-클로로-피리딘-2-일옥시)-알릴 에스테르 (20) (65 g, 102.33 mmol)를 저온 0°C(440 mL)의 90:10의 트리플루오로아세트산, 염화메틸렌으로 처리하였다. 이 혼합물을 RT가 되게 하였고, 3 시간 동안 교반하였다. 3 시간 후, 톨루엔(200 mL)을 혼합물에 첨가하였고, 감압하에 농축하여 황색 오일을 제공하였고, 이에 염화메틸렌(200 mL)을 첨가하였고 혼합물을 교반하였으며, 에틸 에테르 (1.5 L)를 이어서 첨가하였으며 미정제 TFA 트리펩티드 염을 여과하였고 저온의 에틸 에테르 0°C로 세정하여 66 g, 101.53 mmol, 98%를 제공하였다.

피라진-2-카르보닐-Chg-Tbg-Pro(4(R)-5-클로로-피리딘-2-일옥시)-알릴 에스테르 (22)

Chg-Tbg-Pro(4(R)-5-클로로-피리딘-2-일옥시)-알릴 에스테르 (21) (66 g, 101.53 mmol), 미정제 TFA 염을 500 mL의 염화메틸렌 중의 피라진-2-카르복실산 (13.6 g, 109.69 mmol), NMM (44 mL, 400.19 mmol), EDC (21 g, 109.95 mmol), HOBr (14.85 g, 109.95 mmol)의 냉각된 0°C 용액으로 커플링하였다. 혼합물을 RT가 되게 하였고 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였고, 생성되는 오일을 아세트산에틸(2 L)로 희석시켰으며 0.5 N의 HCl 500 mL로 2회 및 물 500 mL, 염수 500 mL로 연속적으로 세정하였다. 아세트산에틸 층을 황산마그네슘으로 건조하였고, 여과하였으며 감압 하에 농축하여 갈색 오일을 제공하였고, 이를 염화메틸렌과 함께 실리카 칼럼에 적용하였으며 헥산 중 45%의 아세트산에틸로 용리하여 64.66 g, 100.85 mmol, 99%의 연황색 포말을 제공하였다.

피라진-2-카르보닐-Chg-Tbg-Pro(4(R)-5-클로로-피리딘-2-일옥시)-OH (23)

피라진-2-카르보닐-Chg-Tbg-Pro(4(R)-5-클로로-피리딘-2-일옥시)-알릴 에스테르 (22) (64.66 g, 100.85 mmol)을 50:50의 아세토니트릴, 염화메틸렌의 무수 혼합물(250 mL)에 용해시켰다. 테트라카스(트리페닐포스핀)-팔라듐 (0) 촉매(1.5 g, 1.30 mmol)를 첨가하였고, 이어서 피롤리딘 (8.55 mL, 102.44 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 RT가 되

게 하였고, 18 시간 동안 교반하였다. 18 시간 후, 용매를 증발시켰다. 오일을 아세트산에틸(2 ℓ)에 용해시켰고, 10%의 시트르산(250 mL)으로 2회 및 염수(250 mL)로 추출하였다. 아세트산에틸 충을 황산마그네슘으로 건조시켰고, 여과하였으며 감압 하에 농축하여 58.5 g, 97.32 mmol, 96%의 연황색 고체를 제공하였다.

3-아미노-2-히드록시-헥사논산 시클로프로필아미드 (24)

[1-(시클로프로필카르바모일-히드록시-메틸)부틸]-카르bam산 벤질 에스테르 (48 g, 149.82 mmol)를 메탄올(1 ℓ)에 용해하였고, 질소로 5 분 동안 탈기하였고, 활성 탄소(2.5 g) 상의 10 중량%의 팔라듐을 첨가하였으며, 그 후 수소를 18 시간 동안 첨가하였다. 18 시간 후, 수소를 제거하였고, 반응물을 질소로 탈기하였으며 여과하였고 생성되는 여과물을 증발시켰고 고압 하에 건조시켜 26.9 g, 144.42 mmol, 97%의 황색 고체를 제공하였다.

파라진-2-카르보닐-Chg-Tbg-Pro(4(R)-5-클로로-파리딘-2-일옥시)-Nva-히드록시 시클로프로필아미드 (25)

20 g, 107.37 mmol의 3-아미노-2-히드록시-헥사논산 시클로프로필아미드 (24)를 250 mL의 염화메틸렌 중의 58.5 g, 97.32 mmol의 파라진-2-카르보닐-Chg-Tbg-Pro(4(R)-5-클로로-파리딘-2-일옥시)-OH (23), NMM (11.76 mL, 106.96 mmol), EDC (20.45 g, 107.07 mmol), HOBT (14.45 g, 107.07 mmol)에 커플링하였다. 혼합물을 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였고, 생성되는 오일을 아세트산에틸(2 ℓ)로 회석하였으며, 0.5 N의 HCl 500 mL로 2회, 물 500 mL, 염수 500 mL로 연속적으로 세정하였다. 아세트산에틸 충을 황산마그네슘으로 건조하였고, 여과하였으며 감압 하에 농축하여 갈색 오일을 제공하였으며, 이를 염화메틸렌과 함께 실리카 칼럼에 적용하였고 아세트산에틸 중 2%의 메탄올로 용리하여 61.5 g, 79.94 mmol, 74%의 연황색 포말을 제공하였다.

파라진-2-카르복실산(1-[4-(5-클로로-파리딘-2-일옥시)-2-(1-시클로프로필아미노옥실릴-부틸카르바모일)-파리돈-1-카르보닐]-2,2-디메틸-프로필카르바모일)-시클로헥실-메틸)-아미드 (59)

오버헤드 교반기, 온도계 및 활성 질소 유입구가 장착된 4 ℓ의 둥근 바닥에 EDC(229.0 g, 151.83 mmol), 이어서 230 mL의 무수 아세트산에틸을 첨가하였고, 진한 슬러리를 얻기 위하여 교반을 시작하였다. 이에, 아세트산에틸(250 mL) 중에 용해된 61.5 g, 79.94 mmol의 파라진-2-카르보닐-Chg-Tbg-Pro(4(R)-5-클로로-파리딘-2-일옥시)-Nva-히드록시 시클로프로필아미드 (25)를 첨가하였고, 그 후 무수 DMSO(460 mL)를 첨가하였다. 냉각조를 사용하여 내부 온도를 7°C로 하였다. 아세트산에틸(100 mL) 중 냉각된 7°C의 용액인 디클로로아세트산(65.94 mL, 787.20 mmol)을 내부 온도가 12°C 내지 25°C로 유지되도록 첨가하였다. 냉각조를 제거하였고, 묽은 슬러리를 1 시간 동안 교반하였다. 냉각조를 사용하였고 온도를 15°C 내지 25°C로 유지하면서 반응물을 1 N의 HCl(1,230 mL)로 켄치하였다. 유기층을 분리하였고 물(200 mL)로 3회 및 염수(200 mL)로 세정하였다. 아세트산에틸 충을 황산마그네슘으로 건조하였고, 여과하였으며 40°C 이하의 수조 온도로 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 제공하였고, 이를 염화메틸렌과 함께 실리카 칼럼에 적용하였으며 혁산 중 90%의 아세트산에틸로 용리시켜 44.0 g, 57.34 mmol, 72%의 연황색 포말을 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃) 9.39 1H(s), 8.76 1H(s), 8.55 1H(s), 8.22 1H(d), 8.08 1H(s), 7.47 1H(NH), 7.45 1H(d) 7.35 1H(NH), 7.01 1H(NH), 6.49 1H(d), 5.63 1H(m), 5.53 1H(m), 4.88 1H(m), 4.70 1H(d), 4.67 1H(m), 4.11 1H(m), 4.01 1H(m), 2.86 1H(m), 2.57 1H(m), 2.25 1H(m), 1.96 1H(m), 1.80 1H(m), 1.70 6H(m), 1.60 2H(m), 1.50 2H(m), 1.25 3H(m), 0.96 12H(m), 0.91 2H(m), 0.72 2H(m).

실시예 3

화합물 1 - 72 및 74 - 76을 실질적으로 본원에서 기재되어 있는 바와 같이 제조하였다. 이들 화합물에 대한 분석 데이터는 화합물의 개시된 구조와 일치하였다. 추가의 선별된 데이터는 하기에 제공되어 있다:

LC 질량 분석법 데이터

LC 질량 분석법 데이터

화합물 번호	방법	MASS +	RT
1	A	801.81	1.54
2	A	800.83	1.68
3	A	800.51	1.77
4	A	750.54	1.63
5	A	800.31	1.50
6	A	800.43	1.61
7	A	768.27	1.93
8	A	768.31	1.91

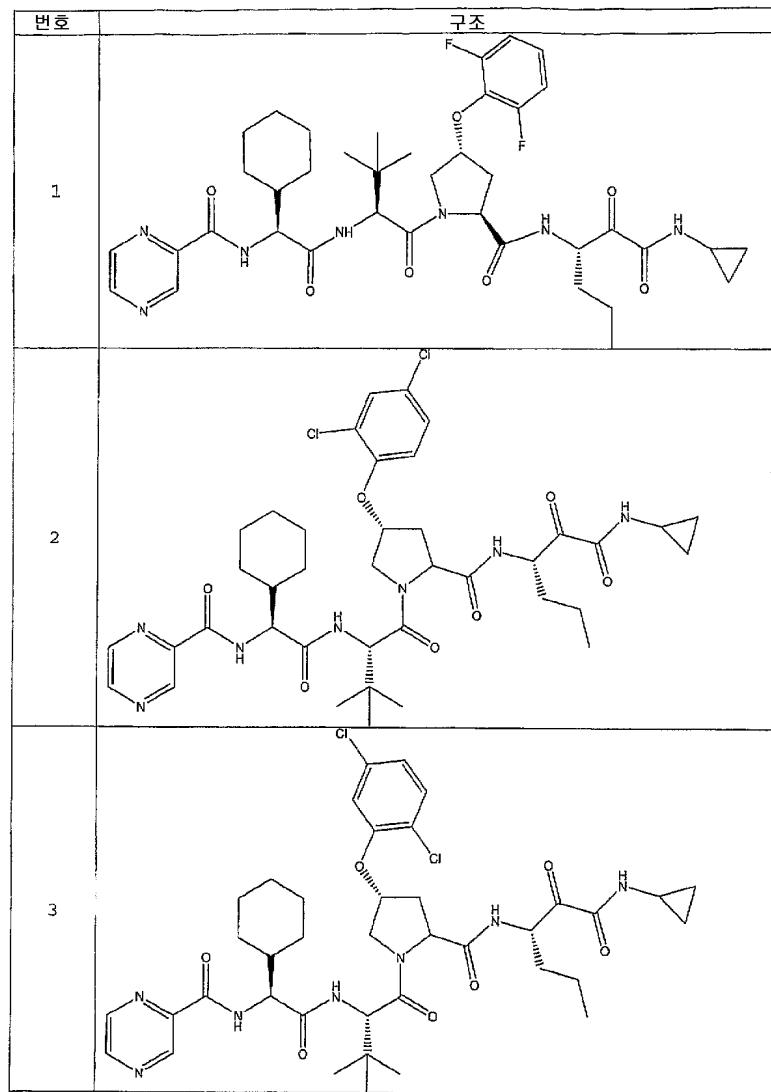
화합물 번호	방법	MASS +	RT
9	A	816.26	2.07
10	A	768.28	1.99
11	A	868.27	2.18
12	A	800.26	2.16
13	A	800.17	2.03
14	A	816.14	2.07
15	A	808.16	2.17
16	A	816.12	2.25
17	A	808.41	2.09
18	A	750.39	1.97
19	A	808.40	2.17
20	A	766.34	1.99
21	A	762.43	1.94
22	A	800.38	2.08
23	A	792.30	1.87
24	A	792.30	1.97
25	A	767.67	1.43
26	A	778.00	1.48
27	A	(M+Na ⁺) / 824.58	1.48
28	A	(M+Na ⁺) / 832.65	1.46
29	A	(M+Na ⁺) / 824.61	1.52
30	A	(M+Na ⁺) / 824.61	1.51
31	A	(M+Na ⁺) / 856.67	1.58
32	A	(M+Na ⁺) / 774.63	1.39
33	A	(M+Na ⁺) / 800.62	1.48
34	B	734.10	3.73
52	B	790.30	3.86
53	B	800.10	4.48
54	B	768.20	4.13
55	B	768.90	4.51
56	B	766.80	4.61
57	B	778.40	3.98

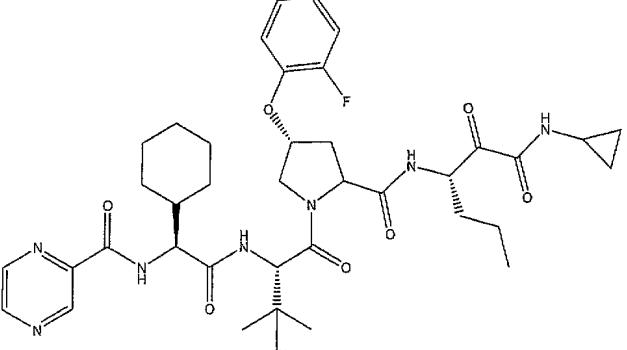
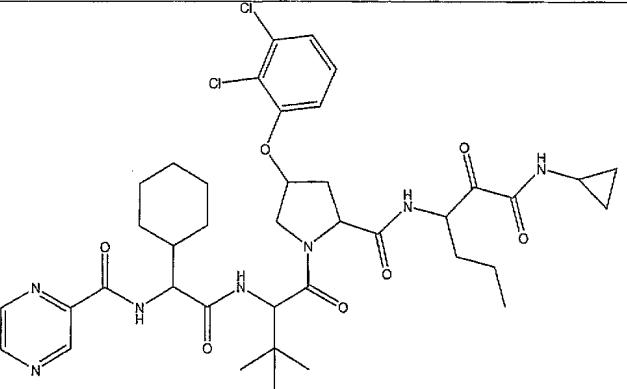
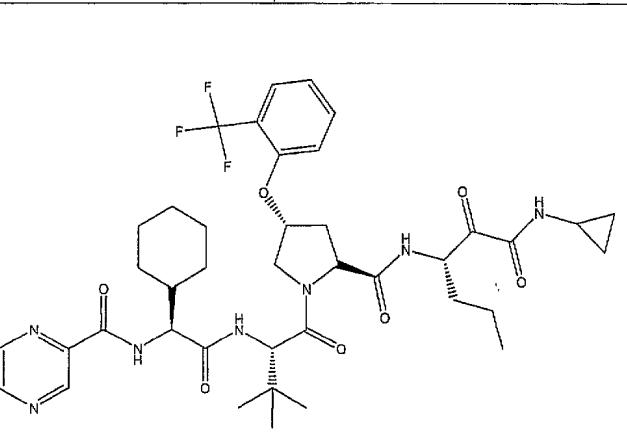
화합물 번호	방법	MASS +	RT
58	B	733.40	3.71
59	B	767.30	4.02
60	B	852.90	4.70
61	B	818.40	4.21
62	B	767.22	1.68
63	B	767.29	4.21
66	B	766.30	4.26
67	B	851.30	3.43
68	B	768.30	4.10
69	B	789.90	3.94
70	B	978.00	4.14
71	B	844.40	2.50
72	B	797.14	4.77
74	A	802.62	1.52
75	B	768.30	5.20
76	B	766.30	5.02

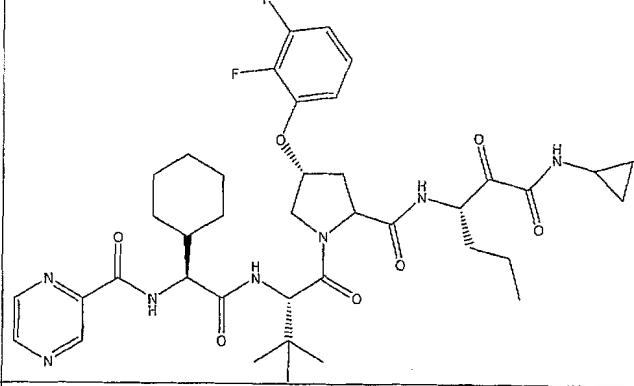
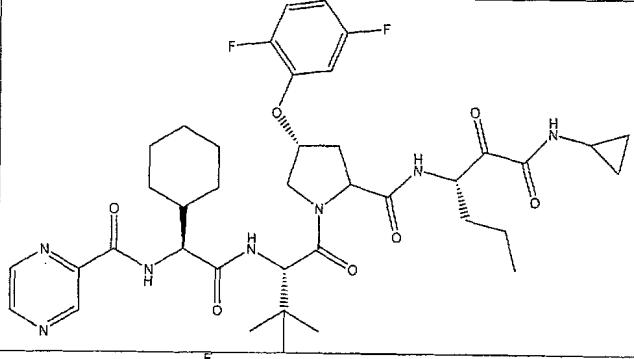
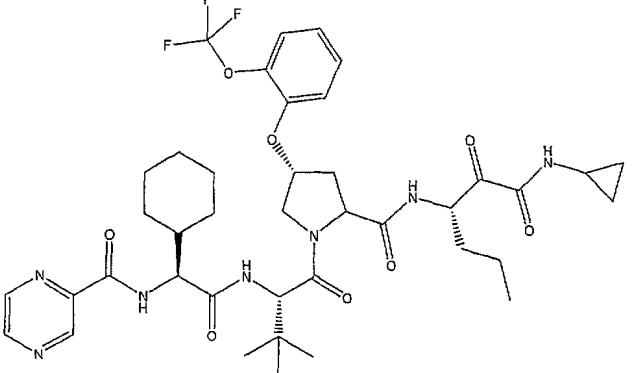
RT: 보유 시간.

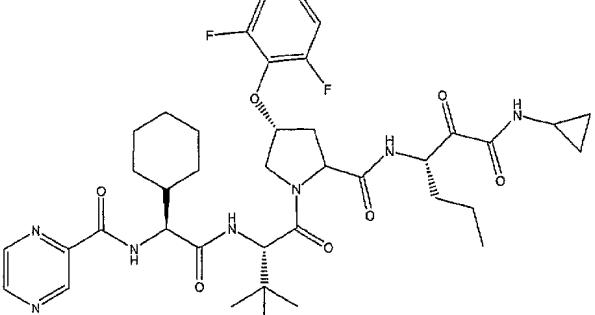
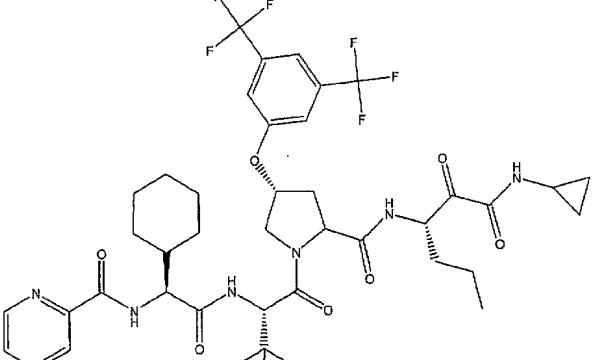
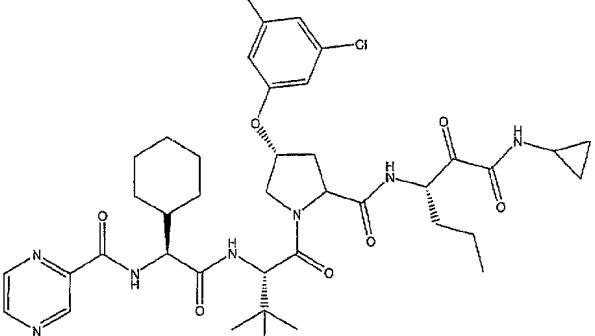
방법 A: Hypersil BDS C18 칼럼 5um, 2.1 x 50mm, 유속: 1.0 mL/분, 가동 시간: 2.39 분, 용매: 0-95% MeCN.

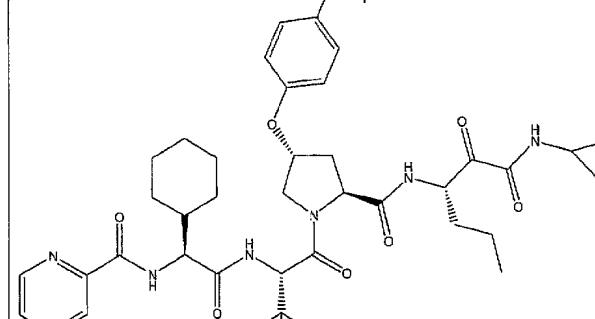
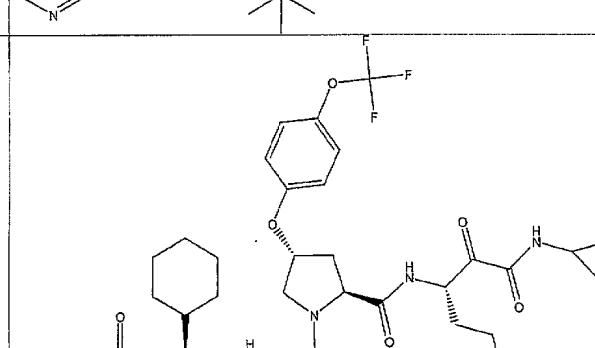
방법 B: 상기 참조.

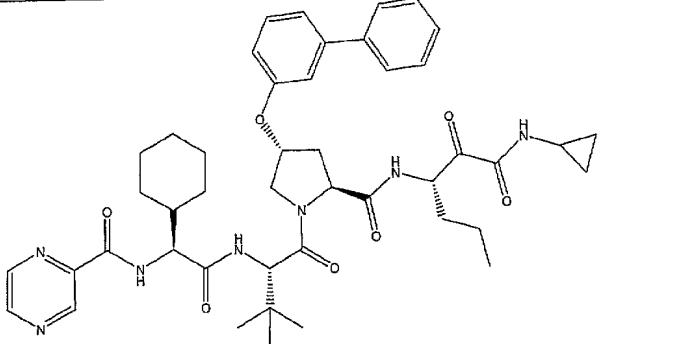
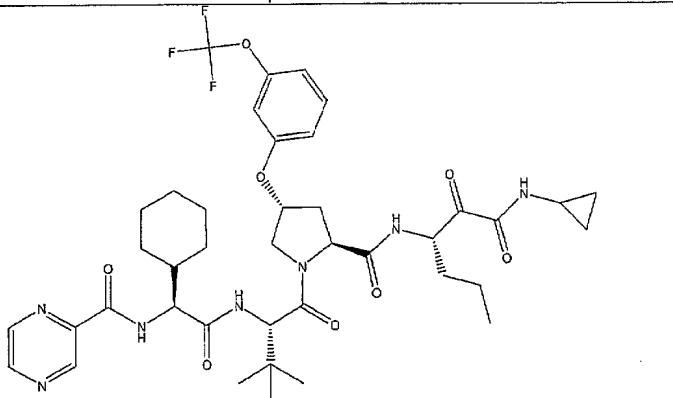
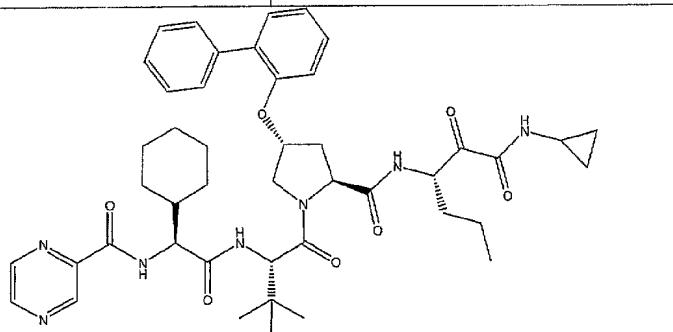


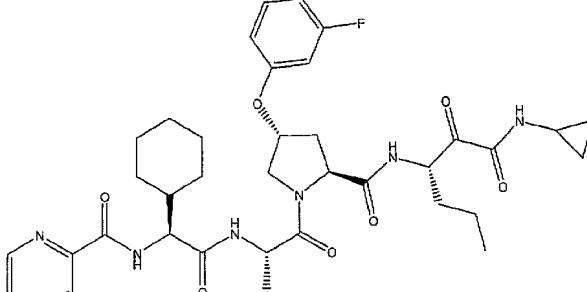
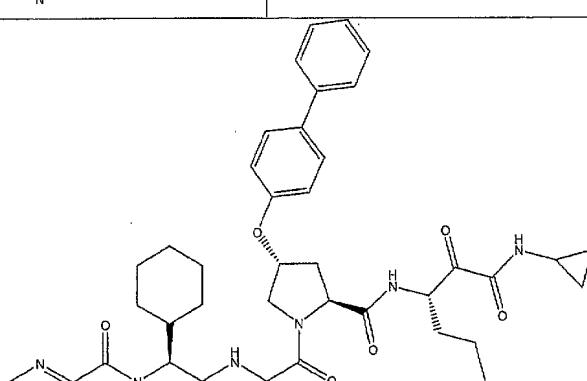
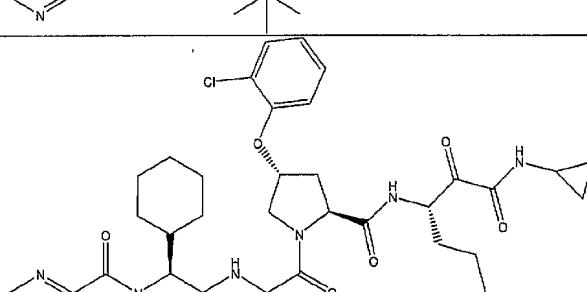
번호	구조
4	
5	
6	

번호	구조
7	
8	
9	

번호	구조
10	
11	
12	

번호	구조
13	
14	

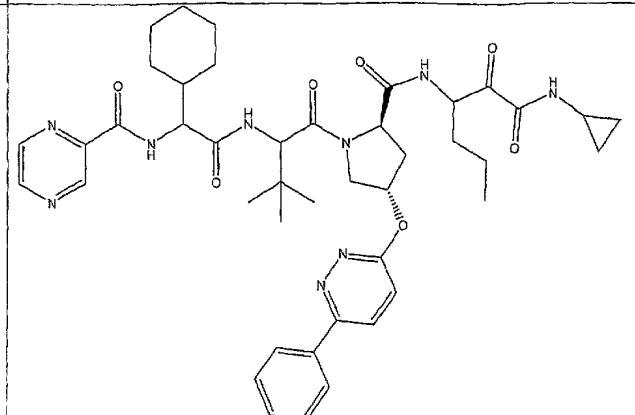
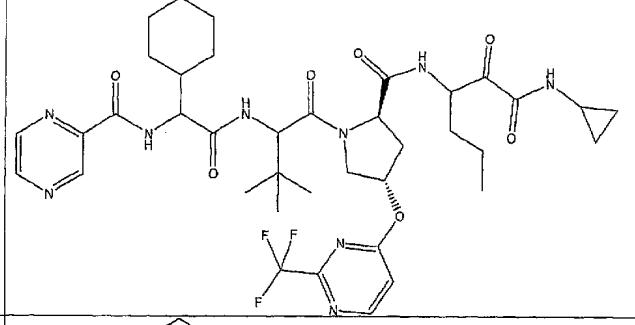
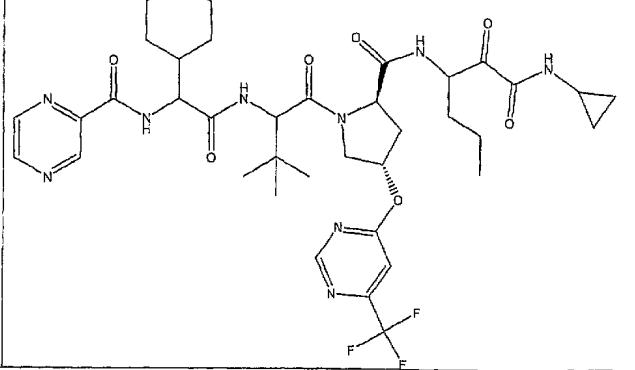
번호	구조
15	
16	
17	

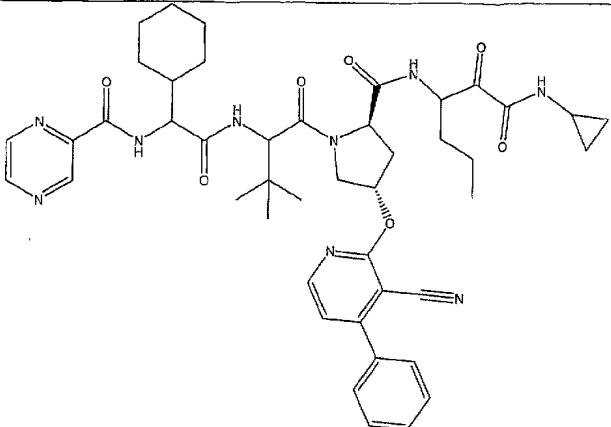
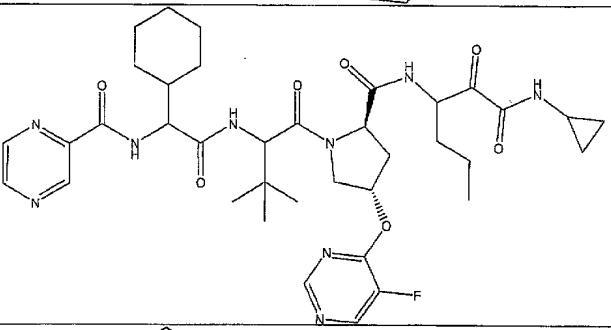
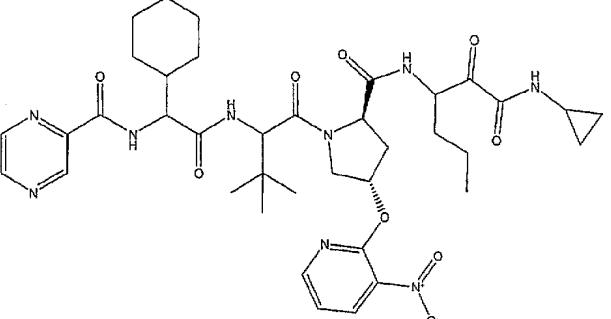
번호	구조
1.8	
1.9	
2.0	

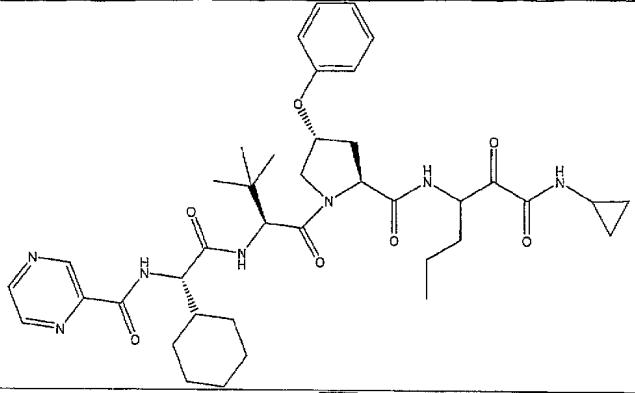
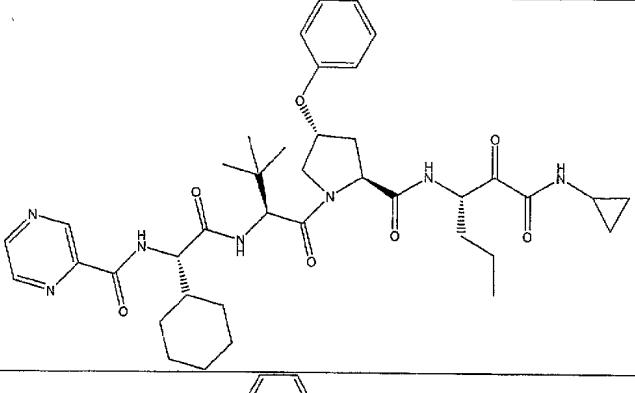
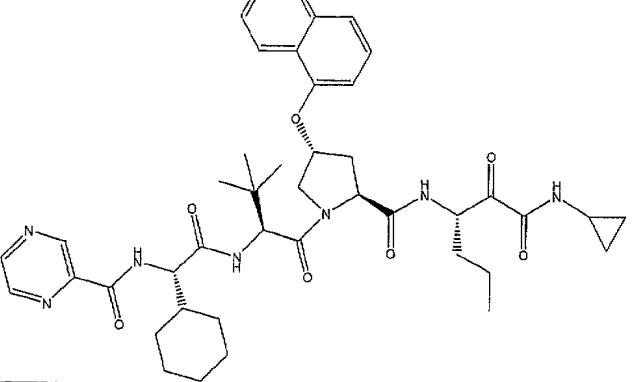
번호	구조
21	
22	

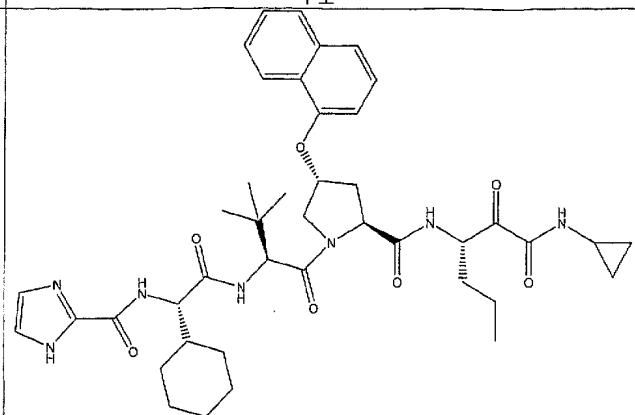
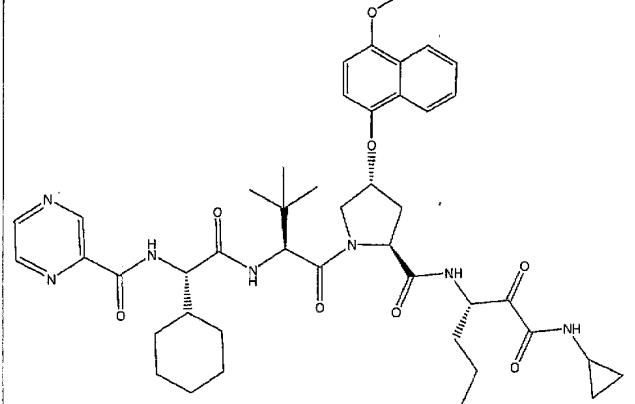
번호	구조
23	
24	
25	

번호	구조
26	
27	

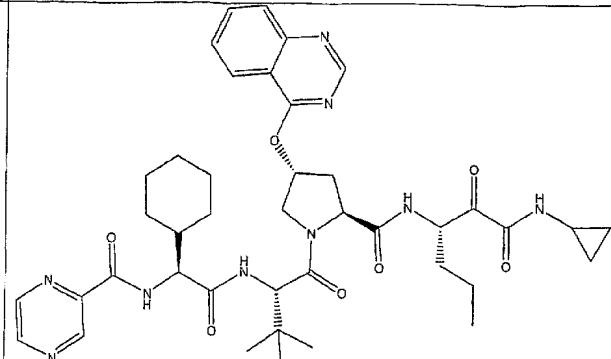
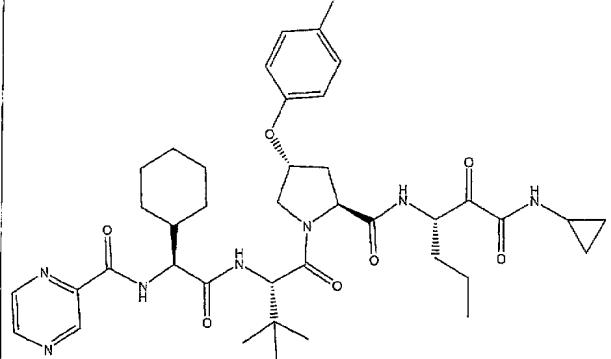
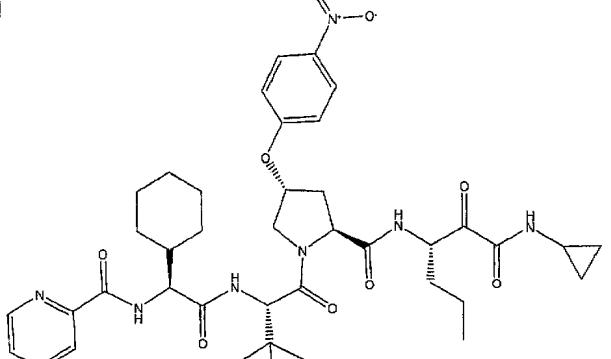
번호	구조
28	
29	
30	

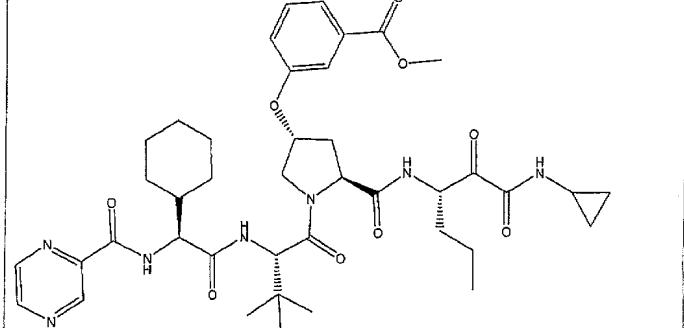
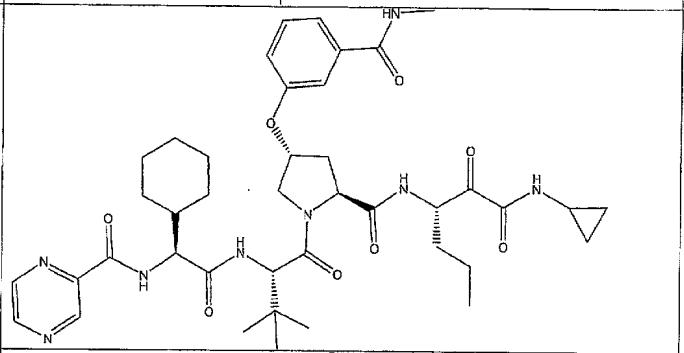
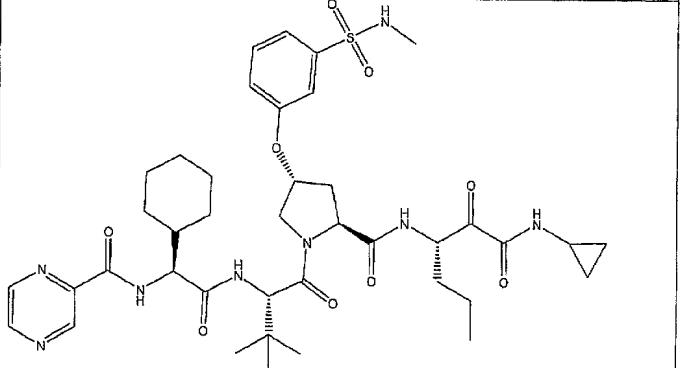
번호	구조
31	
32	
33	

번호	구조
34	
35	
36	

번호	구조
37	
38	

번호	구조
39	
40	
41	

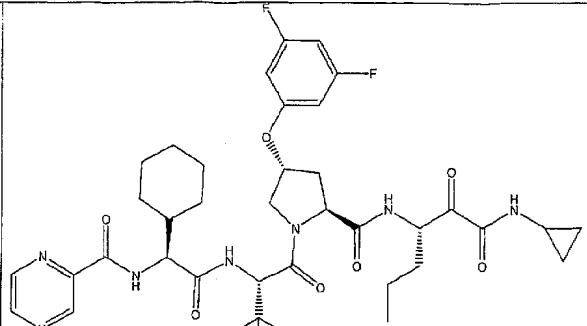
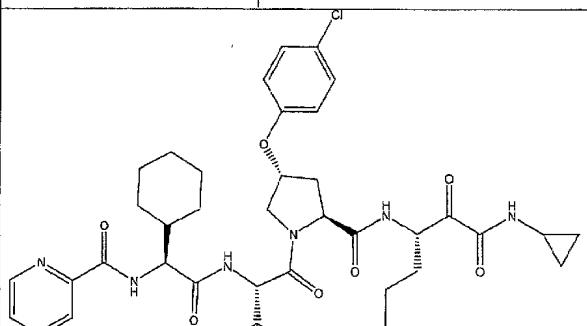
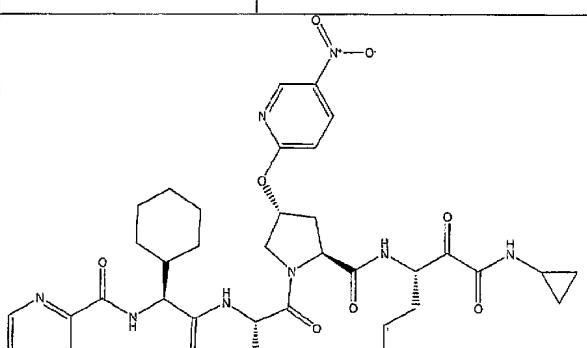
번호	구조
42	
43	
44	

번호	구조
45	
46	
47	

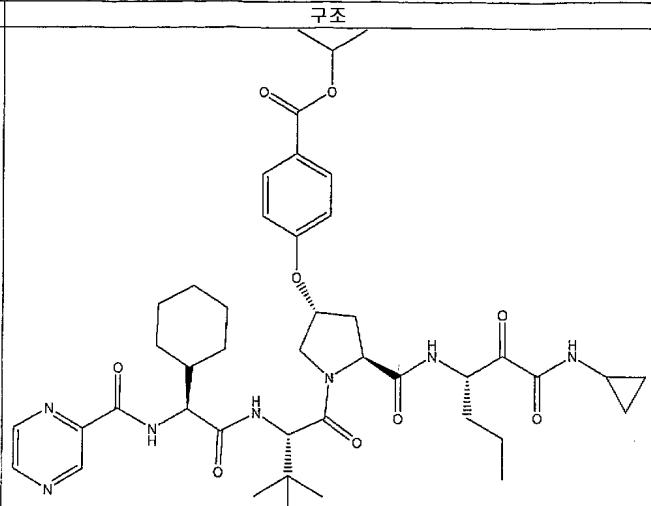
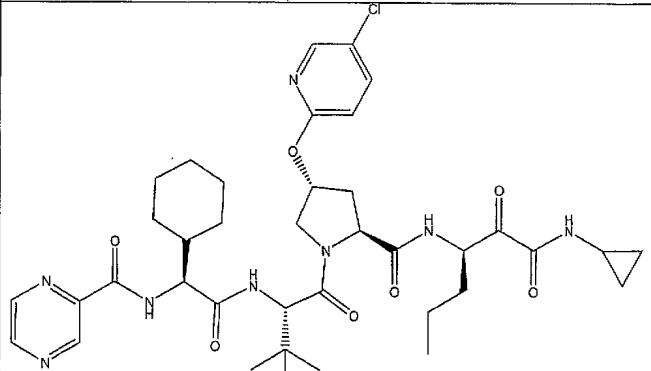
번호	구조
48	
49	

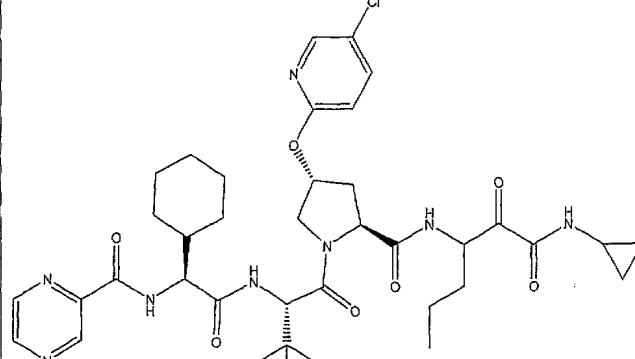
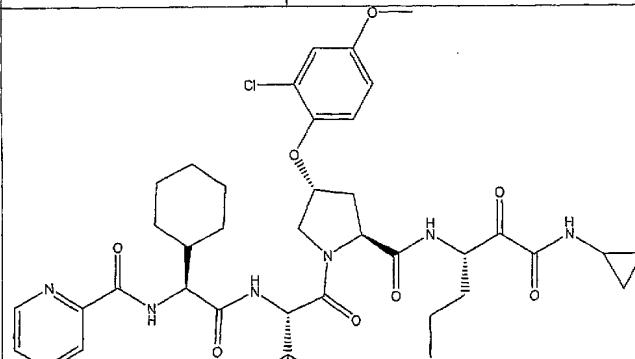
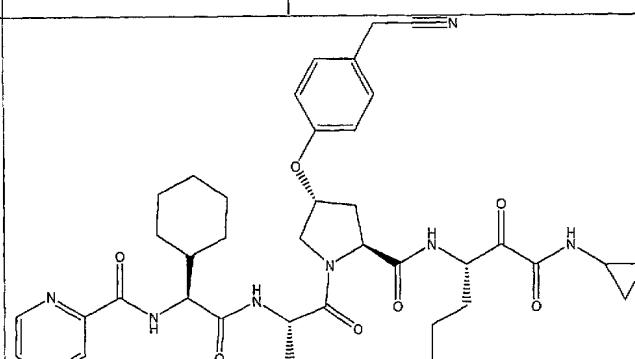
번호	구조
50	
51	

번호	구조
52	
53	
54	

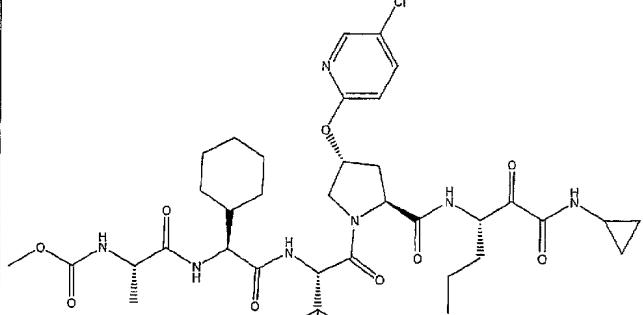
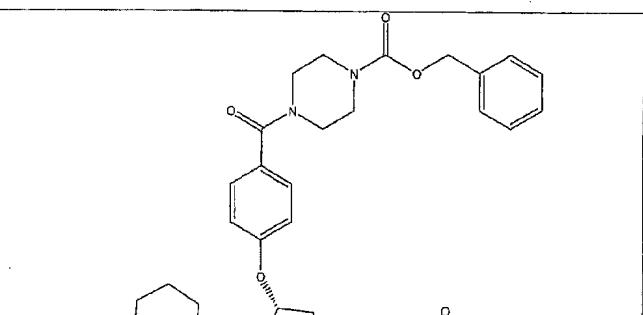
번호	구조
55	
56	
57	

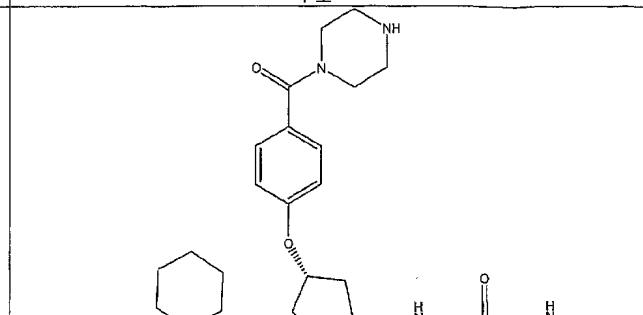
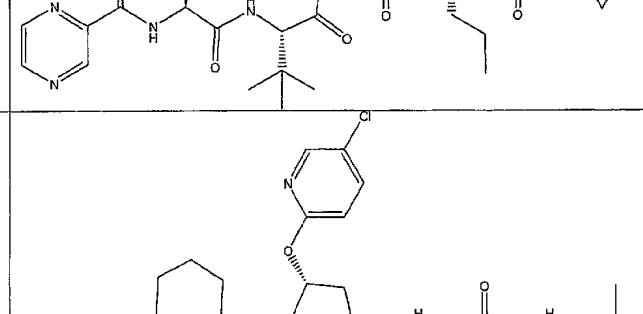
번호	구조
58	
59	
60	

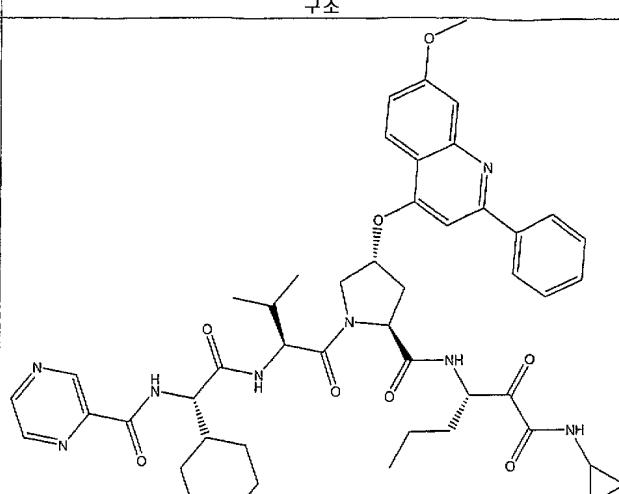
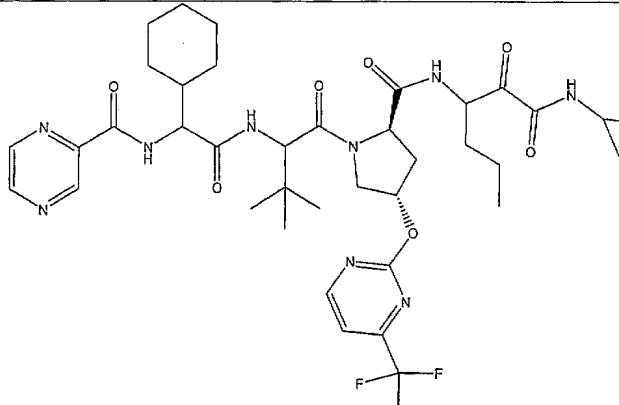
번호	구조
61	
62	

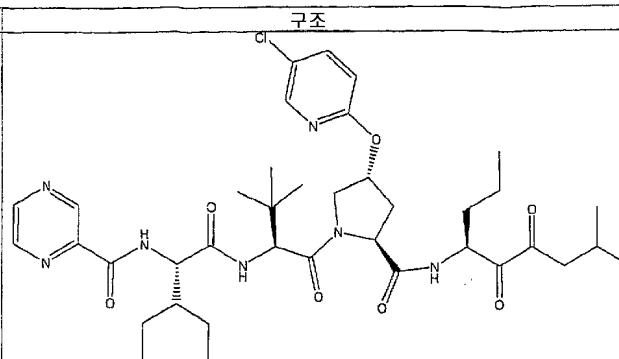
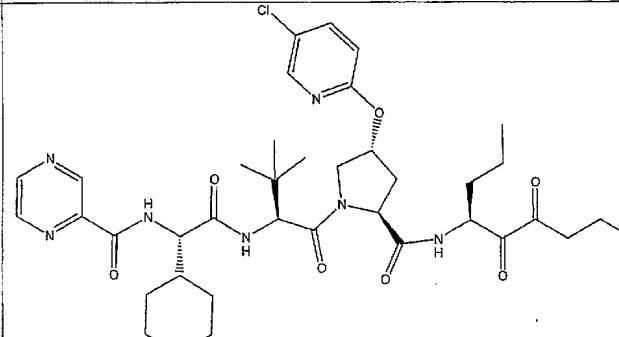
번호	구조
63	
64	
65	

번호	구조
66	
67	
68	

번호	구조
69	
70	

번호	구조
71	
72	

번호	구조
73	
74	

번호	구조
75	
76	

실시예 4

HCV 복제 단위 세포 분석의 프로토콜

간염 C 바이러스(HCV)를 함유하는 세포를 적절한 보조제와 함께 10%의 소 태아 혈청(FBS), $\text{m}\ell$ 당 0.25 mg의 G418를 함유하는 DMEM 중에 유지시켰다(배지 A).

1일 째, 복제 단위 세포의 단층을 트립신:EDTA 혼합물로 처리하였고, 이를 제거한 후 배지 A를 $\text{m}\ell$ 당 100,000 세포의 총 농도까지 희석하였다. 100 $\mu\ell$ 중 10,000개의 세포를 96-웰 조직 배양 플레이트의 각 웰에 위치시켰고, 37°C에서 조직 배양기 내에서 밤새 배양하였다.

2일째, (100% DMSO 중) 화합물을 적절한 보조제와 함께 2%의 FBS, 0.5%의 DMSO를 함유하는 DMEM로 연속적으로 희석시켰다(배지 B). DMSO의 최종 농도를 일련의 희석을 통해 0.5%에서 유지시켰다.

복제 단위 세포의 단층 상의 배지를 제거한 후, 각종 농도의 화합물을 함유하는 배지 B를 첨가하였다. 화합물이 없는 대조군으로서, 어떠한 화합물도 없는 배지 B를 다른 웰에 첨가하였다.

세포를 화합물과 함께 또는 배지 B 중의 0.5%의 DMSO와 함께 37°C에서 조직 배양기 내에서 48 시간 동안 배양하였다. 48 시간의 배양 후에, 배지를 제거하였고, 복제 단위 세포의 단층을 PBS로 1회 세정하였으며 RNA 추출 이전에 -80°C에서 저장하였다.

처리된 복제 단위 세포의 단층을 갖는 배양 플레이트를 해동하였고, 또 다른 RNA 바이러스, 예컨대 소 바이러스성 설사 바이러스(BVDV)의 고정량을 각 웰의 세포에 첨가하였다. RNA 추출 시약(예컨대 RNeasy 키트로부터의 시약)을 즉시 세포에 첨가하여 RNA의 열화를 막았다. 총 RNA를 제조업체의 지시에 따라 추출하였고, 추출의 효율성 및 일관성을 개선하기 위하여 이에 수정을 가하였다. 마지막으로, HCV 복제 단위 RNA를 포함하는 총 세포 RNA를 용리하였고, 추가로 처리하기 전까지 -80°C에서 저장하였다.

Tagman 실시간 RT-PCR 정량 분석을 2 세트의 특정 프라이머 및 프로브로 셋업하였다. 한 세트는 HCV를 위한 것이고 나머지는 BVDV를 위한 것이다. 처리된 HCV 복제 단위 세포로부터의 총 RNA 추출물을 동일한 PCR 웰 중의 HCV 및 BVDV 모두의 RNA 정량을 위한 PCR 반응에 첨가하였다. 실험 실패를 플래깅하였고, 각 웰 중 BVDV RNA의 수준에 기초하여 거부하였다. 각 웰 중 HCV RNA의 수준은 동일한 PCR 플레이트 중 표준 곡선 가동에 따라 계산하였다. 화합물의 처리로 인한 HCV 수준의 억제 또는 감소의 백분율은 DMSO 또는 화합물이 없는 대조군을 0%의 억제율로서 사용하여 계산하였다. IC50(50%의 HCV RNA 수준의 억제가 관측되는 농도)를 임의의 주어진 화합물의 적정 곡선으로부터 계산하였다.

실시예 5

HCV Ki 분석 프로토콜

5AB 기질 및 생성물의 분리를 위한 HPLC 마이크로보어(Microbore) 방법

기질:



20 mM 5AB(또는 임의의 선택한 농도)의 원액을 DMSO w/ 0.2M DTT 중에서 제조하였다. 이를 -20°C에서 분액으로 저장하였다.

완충제: 50 mM의 HEPES, pH 7.8; 20%의 글리세롤; 100 mM의 NaCl

총 분석 부피는 100 $\mu\ell$ 이었다.

	X1 ($\mu\ell$)	분석 중 농도
완충제	86.5	상기 참조
5 mM KK4A	0.5	25 μM
1M DTT	0.5	5 mM
DMSO 또는 억제제	2.5	2.5 % v/v

50 μ M의 tNS3	0.05	25 nM
250 μ M의 5AB (개시)	20	25 μ M

완충제, KK4A, DTT, 및 tNS3를 배합하였고, 78 μ l씩 96 웰 플레이트의 각각에 배분하였다. 이를 30°C에서 5 내지 10분 동안 배양하였다.

2.5 μ l의 적절한 농도의 시험 화합물을 DMSO(대조군에 대해서만 DMSO)에 용해시켰고 각 웰에 첨가하였다. 이를 실온에서 15분 동안 배양하였다.

20 μ l의 250 μ M 5AB 기질을 첨가함에 의해 반응을 개시하였다(25 μ M 농도는 5AB에 대한 Km과 동일하거나 약간 미만임).

20분 동안 30°C에서 배양하였다.

25 μ l의 10%의 TFA를 첨가함에 의해 반응을 종결하였다.

120 μ l의 분액을 HPLC 바이알로 이동시켰다.

SMSY 생성물을 하기의 방법에 의해 기질 및 KK4A로부터 분리하였다:

마이크로보어의 분리 방법:

장치 : Agilent 1100

탈기제(Degasser) G1322A

2중 펌프 G1312A

오토샘플러(Autosampler) G1313A

칼럼 온도계 장착 챔버(Column thermostated chamber) G1316A

다이오드 분석 검출기 G1315A

칼럼:

Phenomenex Jupiter; 5 마이크론 C18; 300 옹스트롬; 150 x 2 mm; P/O OOF-4053-BO

칼럼 온도계: 40°C

주입 부피: 100 μ l

용매 A = HPLC 등급수 + 0.1% TFA

용매 B = HPLC 등급 아세토니트릴 + 0.1% TFA

시간(분)	%B	유동($\text{ml}/\text{분}$)	최대 압력
0	5	0.2	400
12	60	0.2	400
13	100	0.2	400
16	100	0.2	400
17	5	0.2	400

중지 시간: 17 분

가동 후 시간: 10 분

본 발명의 화합물은 실시예 4 및/또는 실시예 5의 분석에서 시험하였고 HCV NS3-NS4 프로테아제 억제 활성을 갖는 것으로 나타났다. 본 발명의 특정 바람직한 화합물은 비슷한 세포(실시예 4) 및 효소학(실시예 5) 데이터를 갖는다. 화합물 2, 7, 12, 13, 14, 18, 22, 24, 26, 34, 45, 50, 53, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 및 66은 비슷한 세포 및 효소 데이터를 갖는다. 더 바람직한 화합물은 비슷한 효소 및 세포 데이터를 갖는 24, 45, 53, 54, 59, 및 61이고, 양쪽 데이터 유형 모두 카테고리 A 내에 있다.

본 발명의 화합물을 실시예 5(효소)에 따라 시험하였고, 하기와 같이 < 0.1 μ M(카테고리 A); 0.1~0.3 μ M(카테고리 B); 및 > 0.3 μ M(카테고리 C)의 값을 갖는 것으로 판측되었다.

카테고리 A: 15, 19, 20, 24, 32, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 49, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 64, 67, 69.

카테고리 B: 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 22, 23, 25, 30, 31, 33, 26, 34, 48, 50, 55, 57, 60, 65, 66, 70, 71, 및 76.

카테고리 C: 6, 9, 11, 17, 21, 27, 28, 29, 47 74, 75, 및 76.

본 발명의 화합물을 실시예 4(세포)에 따라 시험하였고 하기와 같이 < 0.5 μ M(카테고리 A); 0.5-1.0 μ M(카테고리 B); 및 >1.0 μ M(카테고리 C)의 값을 갖는 것으로 관측되었다.

카테고리 A: 7, 12, 13, 14, 15, 18, 19, 22, 24, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 55, 56, 26, 57, 58, 59, 61, 64, 65, 66, 및 67.

카테고리 B: 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 16, 20, 및 70.

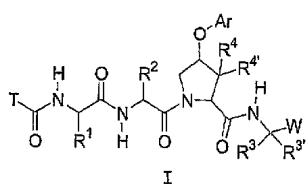
카테고리 C: 6, 11, 41, 46, 47, 48, 49, 51, 60, 및 71.

본 발명의 수많은 구체예를 기재한 반면, 본원의 기본적 실시예는 본 발명의 화합물 및 방법을 사용하는 기타 구체예로 변형될 수 있다는 것은 자명하다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기에 예시의 방법으로서 제공된 특정 구체예보다는 첨부된 특허청구범위에 의해 정의된다는 것이 이해될 것이다. 모든 인용된 문헌은 본원에서 참고로 인용한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물:



상기 식 중:

Ar는 O, S, N(H), SO, 및 SO_2 중에서 선택된 4개 이하의 이종원자를 갖는 5월 내지 10월의 방향족 고리이고, 이때 1 내지 3개의 고리 원자는 J로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로

(C1-C12)-지방족-,

(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐-,

[(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐]-(C1-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-(C1-C12)지방족-,

(C6-C10)-해테로아릴-(C1-C12)지방족-이고,

이때 R^1 및 R^2 중 3개 이하의 지방족 탄소 원자는 O, N, S, SO, 또는 SO_2 중에서 선택된 이종원자에 의해 화학적으로 안정한 배치로 치환될 수 있고;

이때 R^1 및 R^2 각각은 J 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 독립적으로 및 임의로 치환되고;

R^3 및 $R^{3'}$ 는 독립적으로 수소 또는 (C1-C12)-지방족이고, 이때 임의의 수소는 할로겐으로 임의로 치환되고; 이때 R^3 의 임의의 말단 탄소 원자는 설피드릴 또는 히드록시로 임의로 치환되거나; 또는 R^3 는 폐닐 또는 $-CH_2\text{페닐}$ 이고, 이때 상기 폐닐 기는 J 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 임의로 치환되거나;

R^3 및 $R^{3'}$ 는 이들이 결합된 원자와 함께 N, NH, O, SO, 또는 SO_2 중에서 선택된 2개 이하의 이종원자를 갖는 3원 내지 6원 고리이고; 이때 고리는 J 중에서 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기를 갖고;

R^4 및 $R^{4'}$ 는 독립적으로

수소-,

(C1-C12)-지방족-,

(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐-,

(C3-C10)-시클로알킬-(C1-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-,

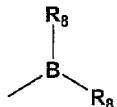
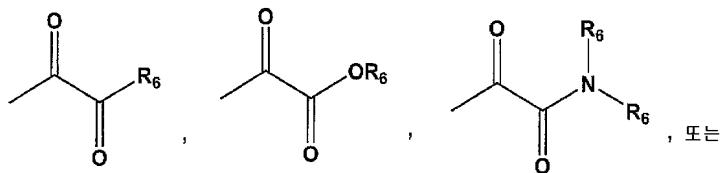
(C3-C10)-해테로아릴-, 또는

(C5-C10)-해테로아릴-이고,

이때 R^4 및 $R^{4'}$ 중 2개 이하의 지방족 탄소 원자는 O, N, S, SO, 및 SO_2 중에서 선택된 이종원자로 치환될 수 있으며;

이때 R^4 및 $R^{4'}$ 각각은 J 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 독립적으로 및 임의로 치환되고;

W는



이고, 이 때 각 R_6 는 독립적으로

수소-,

(C1-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-,

(C6-C10)-아릴-(C1-C12)-지방족-,

(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐-,

[(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐]-(C1-C12)-지방족-,

(C3-C10)-헥테로시클릴-,

(C3-C10)-헥테로시클릴-(C1-C12)-지방족-,

(C5-ClO)-헥테로아릴-, 또는

(C5-ClO)-헥테로아릴-(C1-C12)-지방족-이거나,

동일한 질소 원자에 결합된 2개의 R_6 기는 그 질소 원자와 함께 (C3-C10)-헥테로시클릭 고리를 형성하고;

이 때 R_6 는 3개 이하의 J 치환기로 임의로 치환되고;

이 때 각 R_8 는 독립적으로 -OR'이나; 또는 R_8 기는 봉소 원자와 함께 봉소에 추가하여 N, NH, O, SO, 및 SO_2 중에서 선택된 3개 이하의 추가의 이종원자를 갖는 (C3-C10)원 헥테로시클릭 고리이고;

T는

(C1-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-,

(C6-C10)-아릴-(C1-C12)-지방족-,

(C5-ClO)-헥테로아릴-, 또는

(C5-ClO)-헥테로아릴-(C1-C12)-지방족-이고,

이 때 각 T는 3개 이하의 J 치환기로 임의로 치환되고;

J는 할로겐, -OR', -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R', 옥소, 티옥소, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, =N(R'), =N(OR'), -N(R')₂, -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -SO₃R', -C(O)R', -C(O)C(O)R', -C(O)CH₂C(O)R', -C(S)R', -C(S)OR', -C(O)OR', -C(O)C(O)OR', -C(O)C(O)N(R')₂, -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -OC(O)N(R')₂, -C(S)N(R')₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R', -N(R')N(R')COR', -N(R')N(R')C(O)OR', -N(R')N(R')CON(R')₂, -N(R')SO₂R', -N(R')SO₂N(R')₂, -N(R')C(O)OR', -N(R')C(O)R', -N(R')C(S)R', -N(R')C(O)N(R')₂, -N(R')C(S)N(R')₂, -N(COR')COR', -N(OR')R', -C(=NH)N(R')₂, -C(O)N(OR')R', -C(=NOR')R', -OP(0)(OR')₂, -P(0)(OR')₂, 또는 -P(0)(H)(OR')이고;

R'는

수소-,

(C1-C12)-지방족-,

(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐-,

[(C3-C10)-시클로알킬 또는 -시클로알케닐]-(C1-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-,

(C6-C10)-아릴-(C1-C12)-지방족-,

(C3-C10)-헵테로시클릴-,

(C6-C10)-헵테로시클릴-(C1-C12)-지방족-,

(C5-C10)-헵테로아릴-, 또는

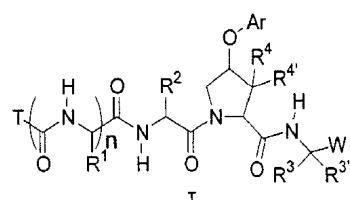
(C5-C10)-헵테로아릴-(C1-C12)-지방족-이고,

이 때 R'는 3개 이하의 J 기로 임의로 치환되고;

이 때 동일한 원자에 결합된 2개의 R'기는 N, O, S, SO, 또는 SO₂ 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 이종원자를 갖는 3원 내지 10원의 방향족 또는 비방향족 고리를 형성하고, 이 때 상기 고리는 (C6-C10)-아릴, (C5-C10)-헵테로아릴, (C3-C10)-시클로알킬, 또는 (C3-C10)-헵테로시클릴에 임의로 융합되고, 이 때 임의의 고리는 J 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 갖는다.

청구항 2.

하기 화학식 I의 화합물:



상기 식 중:

n은 0 또는 1이고;

Ar은 O, S, N(H), SO, 및 SO₂ 중에서 선택된 4개 이하의 이종원자를 갖는 5원 내지 10원의 방향족 고리이고, 이때 1 내지 3개의 고리 원자는 J로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

R¹, R², R¹², 및 R¹³는 독립적으로

(Cl-C12)-지방족-,

(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐-,

[(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐]-(Cl-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-(Cl-C12)-지방족-,

(C6-C10)-헵테로아릴-(Cl-C12)-지방족-이고,

이때 R¹ 및 R² 중 3개 이하의 지방족 탄소 원자는 O, N, NH, S, SO, 또는 SO₂ 중에서 선택된 이종원자에 의해 화학적으로 안정한 배치로 치환되고;

이때 R¹ 및 R² 각각은 각 치환가능한 위치에서 J 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 독립적으로 및 임의로 치환되고;

R³ 및 R^{3'}는 독립적으로 수소 또는 (C1-C12)-지방족이고, 이때 임의의 수소는 할로겐으로 임의로 치환되고; 이때 R³의 임의의 말단 탄소 원자는 설피드릴 또는 히드록시로 임의로 치환되거나; 또는 R³는 폐닐 또는 -CH₂페닐이고, 이때 상기 폐닐 기는 J 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 임의로 치환되며;

R³ 및 R^{3'}는 이들이 결합된 원자와 함께 N, NH, O, SO, 및 SO₂ 중에서 선택된 2개 이하의 이종원자를 갖는 3원 내지 6원 고리이고; 이때 고리는 J 중에서 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기를 갖고;

R⁴ 및 R^{4'}는 독립적으로

수소-,

(Cl-C12)-지방족-,

(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐-,

(C3-C10)-시클로알킬-(C1-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-,

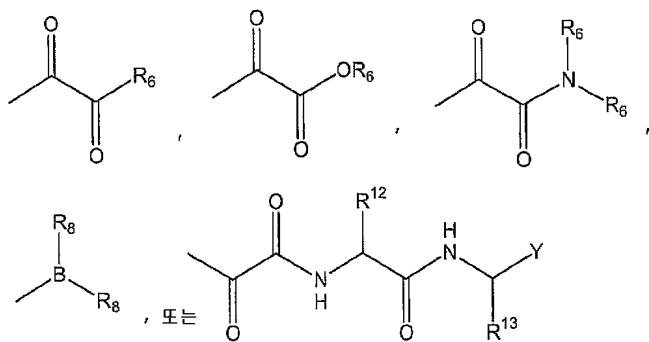
(C3-C10)-헵테로시클릴-, 또는

(C5-C10)-헵테로아릴-이고,

이때 R⁴ 및 R^{4'} 중 2개 이하의 지방족 탄소 원자는 O, N, S, SO, 및 SO₂ 중에서 선택된 이종원자로 치환될 수 있고;

이때 R⁴ 및 R^{4'} 각각은 J 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기로 독립적으로 및 임의로 치환되고;

W는



이고, 이 때

Y는 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ 의 유도체, 또는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 의 생물학적 등가물(bioisostere)이고;

각 R^6 는 독립적으로

수소-,

(C1-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-,

(C6-C10)-아릴-(C1-C12)-지방족-,

(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐-,

[(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐]-(C1-C12)-지방족-,

(C3-C10)-헵테로시클릴-,

(C3-C10)-헵테로시클릴-(C1-C12)-지방족-,

(C5-C10)-헵테로아릴-, 또는

(C5-C10)-헵테로아릴-(C1-C12)-지방족-이나,

동일한 질소 원자에 결합된 2개의 R_6 기는 그 질소 원자와 함께 (C3-C10)-헵테로시클릭 고리를 형성하고;

이 때 R_6 는 3개 이하의 J 치환기로 임의로 치환되고;

이 때 각 R_8 는 독립적으로 $-\text{OR}'$ 이나; R_8 기는 봉소 원자와 함께 봉소에 추가하여 N, NH, O, SO, 및 SO_2 중에서 선택된 3개 이하의 추가의 이종원자를 갖는 (C3-C10)원 헵테로시클릭 고리이고;

T는

(C1-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-,

(C6-C10)-아릴-(Cl-C12)-지방족-,

(C5-ClO)-헥테로아릴-, 또는

(C5-ClO)-헥테로아릴-(Cl-C12)-지방족-이고;

이때 각 T는 3개 이하의 J 치환기로 임의로 치환되고;

이때 T 중 3개 이하의 지방족 탄소 원자는 O, N, NH, S, SO, 또는 SO_2 중에서 선택된 이종원자로 화학적으로 안정한 배치로 치환될 수 있고;

T가 피롤인 경우, 피롤은 3-위치에서 J로 치환되지 않고, 이때 J는 $\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{C}(\text{=NH})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}')\text{R}'$, 또는 $-\text{C}(\text{=NOR}')\text{R}'$ 이고;

J는 할로겐, $-\text{OR}'$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{R}'$, 옥소, 티옥소, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, $=\text{N}(\text{R}')$, $=\text{N}(\text{OR}')$, $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{SR}'$, $-\text{SOR}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{SO}_3\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}')_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R}')\text{N}(\text{R}')\text{COR}'$, $-\text{N}(\text{R}')\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{N}(\text{R}')\text{N}(\text{R}')\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{S})\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{N}(\text{COR}')\text{COR}'$, $-\text{N}(\text{OR}')\text{R}'$, $-\text{C}(\text{=NH})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}')\text{R}'$, $-\text{C}(\text{=NOR}')\text{R}'$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, 또는 $-\text{P}(\text{O})(\text{H})(\text{OR}')$ 이고;

R' 는

수소-,

(Cl-C12)-지방족-,

(C3-C10)-시클로알킬- 또는 -시클로알케닐-,

[(C3-C10)-시클로알킬 또는 -시클로알케닐]-(Cl-C12)-지방족-,

(C6-C10)-아릴-,

(C6-C10)-아릴-(C1-C12)-지방족-,

(C3-C10)-헥테로시클릴-,

(C6-C10)-헥테로시클릴-(C1-C12)지방족-,

(C5-C10)-헥테로아릴-, 또는

(C5-ClO)-헥테로아릴-(Cl-C12)-지방족-이고;

이때 R' 는 3개 이하의 J기로 임의로 치환되고;

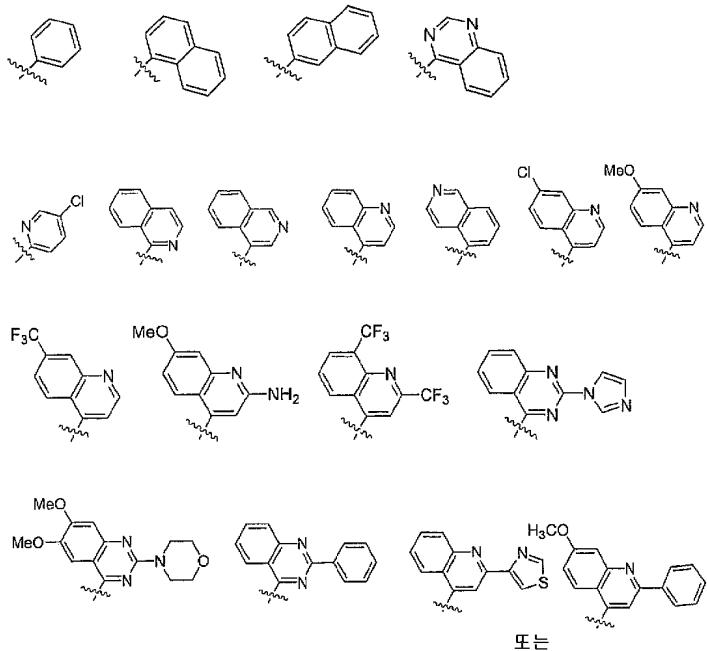
이때 동일한 원자에 결합된 2개의 R' 기는 N, O, S, SO, 또는 SO_2 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 이종원자를 갖는 3원 내지 10원의 방향족 또는 비방향족 고리를 형성하고, 이때 상기 고리는 (C6-C10)-아릴, (C5-C10)-헥테로아릴, (C3-C10)-시클로알킬, 또는 (C3-C10)-헥테로시클릴에 임의로 융합되고, 이때 임의의 고리는 J 중에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 갖는다.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, Ar은 폐닐, 피리딜, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 또는 나프틸이고, 여기서 각기는 1, 2, 또는 3개의 J기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 4.

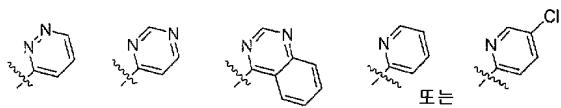
제1항 또는 제2항에 있어서, Ar은



인 것인 화합물.

청구항 5.

제1항 또는 제2항에 있어서, Ar은



인 것인 화합물.

청구항 6.

제1항 또는 제2항에 있어서, Ar은 0, 1, 또는 2개의 질소 이종원자를 갖는 6원 또는 10원의 방향족 고리이고, 여기서 1, 2, 또는 3개의 고리 원자는 J로 임의로 및 독립적으로 치환되는 것인 화합물.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Ar의 각 J기는 독립적으로 OR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, R', COR', C(0)OR', C(0)N(R')₂, SO₂R', SO₂N(R')₂, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, 또는 NR'C(0)OR', NR'SO₂R'인 것인 화합물.

청구항 8.

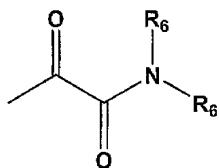
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Ar의 각 J기는 독립적으로 OR', 할로겐, CN, CF₃, R', 또는 COR'인 것인 화합물.

청구항 9.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Ar의 각 J기는 독립적으로 할로, 트리플루오로메틸, 메틸, 또는 NO₂인 것인 화합물.

청구항 10.

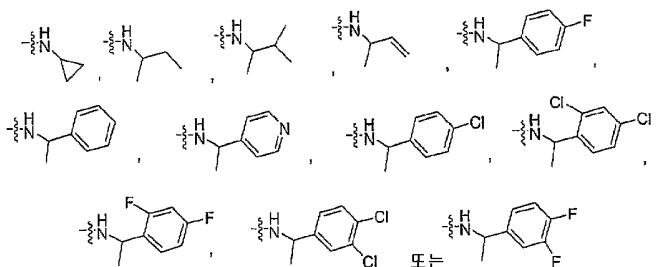
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, W는



이고, 여기서 NR⁶R⁶는 -NH-(C1-C6 지방족), -NH-(C3-C6 시클로알킬), -NH-CH(CH₃)-아릴, 또는 -NH-CH(CH₃)-헥테로아릴이고, 여기서 상기 아릴 또는 상기 헥테로아릴은 3개 이하의 할로겐으로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 11.

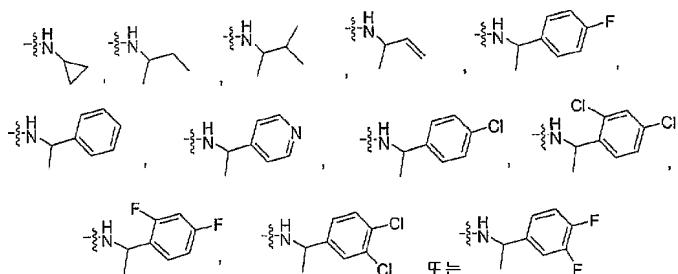
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, W에서 NR⁶R⁶는



인 것인 화합물.

청구항 12.

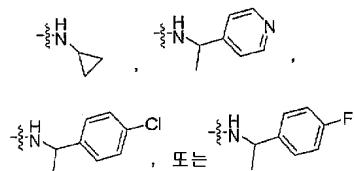
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, W에서 NR⁶R⁶는



인 것인 화합물.

청구항 13.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, W에서 NR^6R^6 는:



인 것인 화합물.

청구항 14.

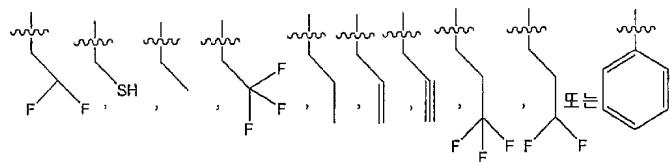
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, W에서 NR^6R^6 는:



인 것인 화합물.

청구항 15.

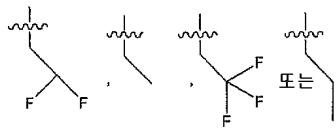
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{3'}$ 는 수소이고 R^3 는



인 것인 화합물.

청구항 16.

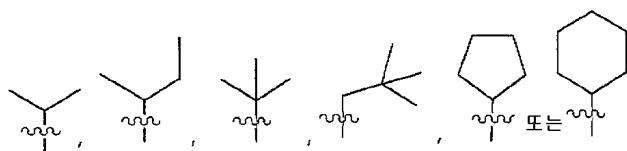
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 수소이고 R^3 는



인 것인 화합물.

청구항 17.

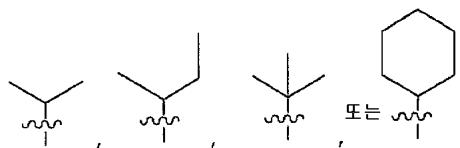
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는



인 것인 화합물.

청구항 18.

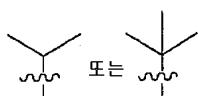
제17항에 있어서, R^2 는



인 것인 화합물.

청구항 19.

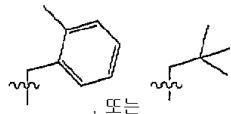
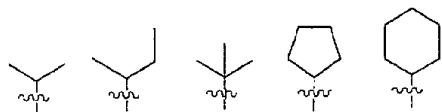
제18항에 있어서, R^2 는



인 것인 화합물.

청구항 20.

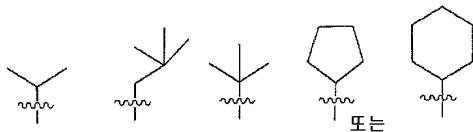
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은



인 것인 화합물.

청구항 21.

제20항에 있어서, R^1 은



인 것인 화합물.

청구항 22.

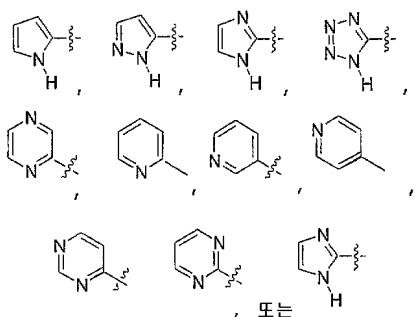
제21항에 있어서, R^1 은 시클로헥실인 것인 화합물.

청구항 23.

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, T 는 (C₆-C₁₀)-아릴- 또는 (C₅-C₁₀)-헥테로아릴-이고, 여기서 각 T 는 1, 2, 또는 3개의 J 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 24.

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, T 는



이고, 여기서 각 T 기는 5원 또는 6원의 아릴 또는 헥테로아릴 기에 임의로 융합된 것인 화합물.

청구항 25.

제24항에 있어서, T는

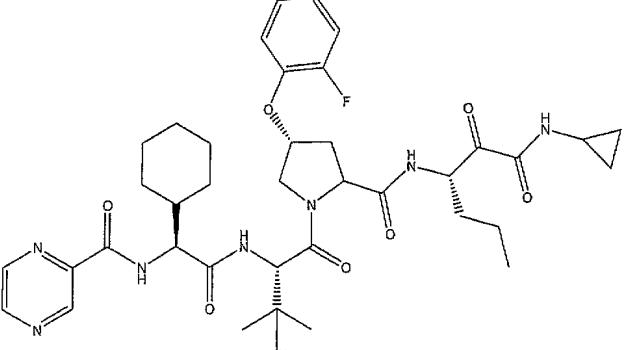
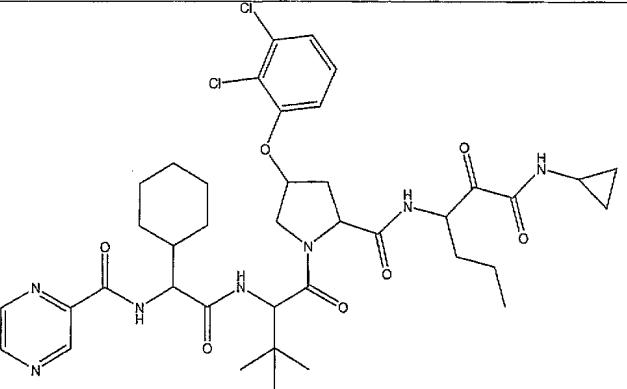
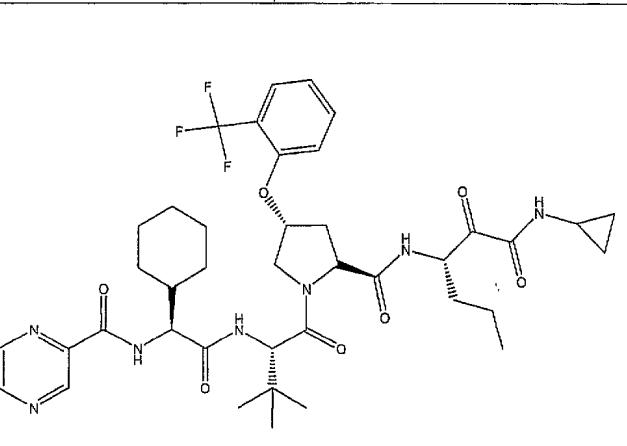


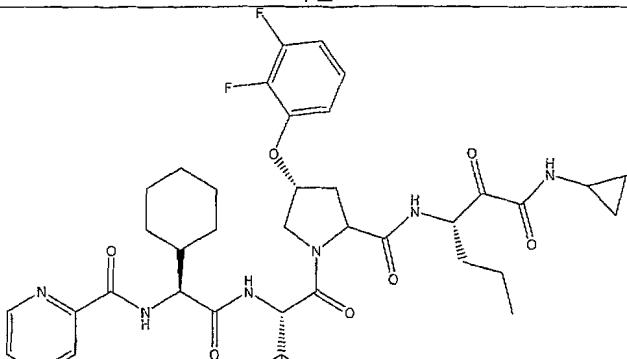
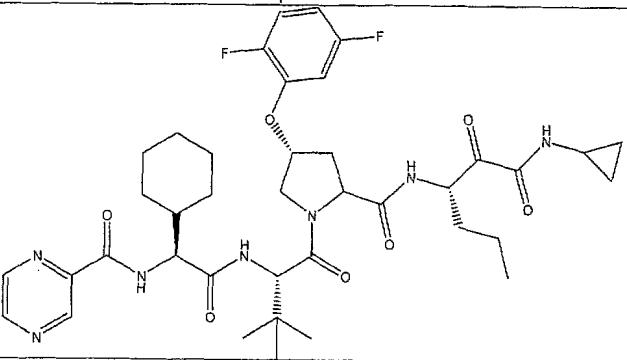
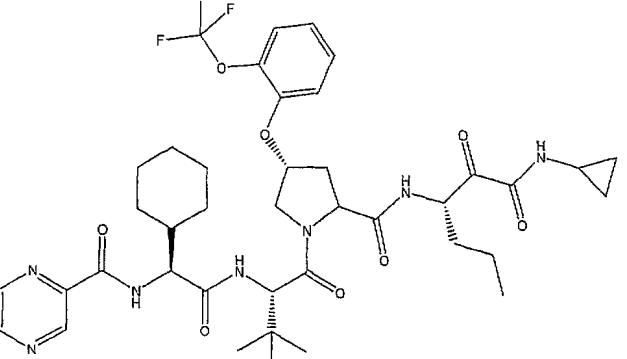
인 것인 화합물.

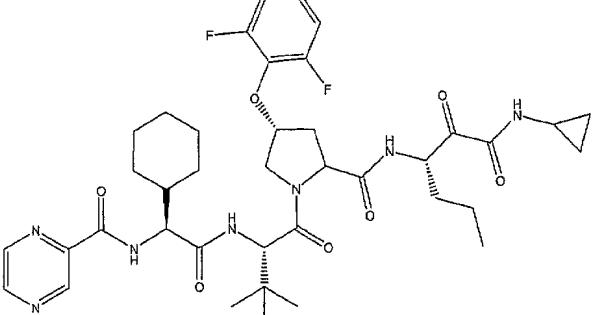
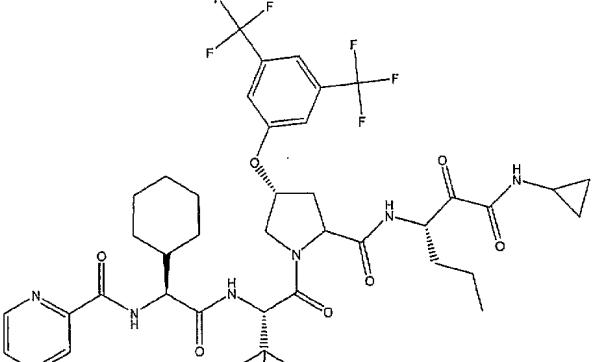
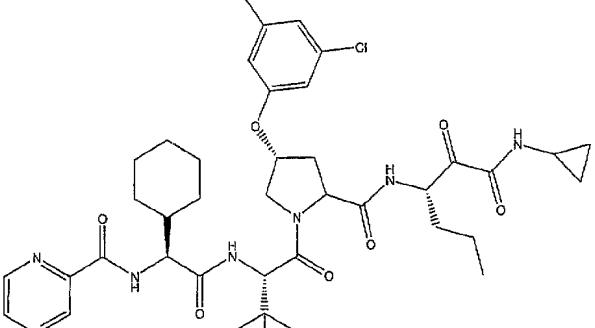
청구항 26.

제1항에 있어서, 화합물은

번호	구조
1	
2	
3	

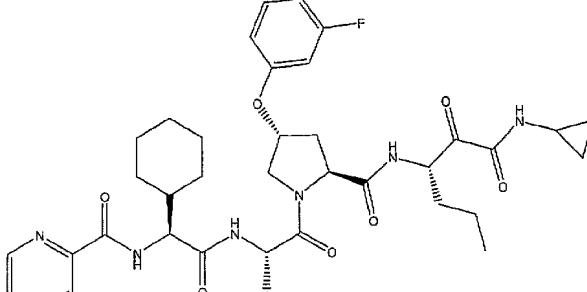
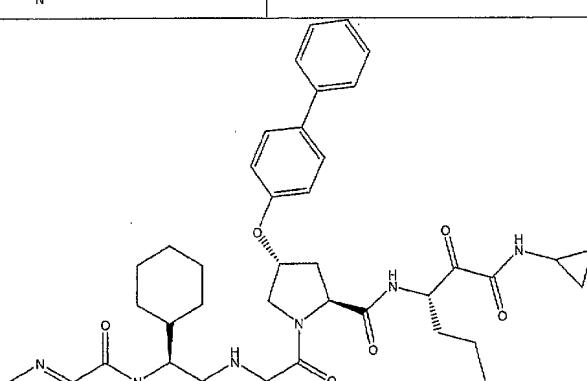
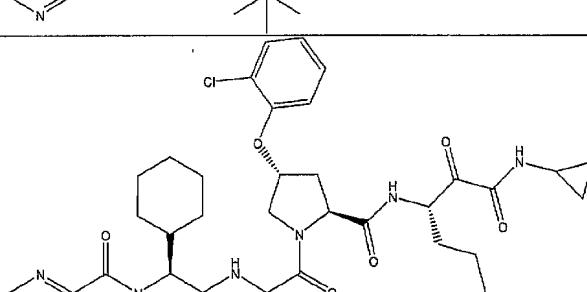
번호	구조
4	
5	
6	

번호	구조
7	
8	
9	

번호	구조
10	
11	
12	

번호	구조
13	
14	

번호	구조
15	
16	
17	

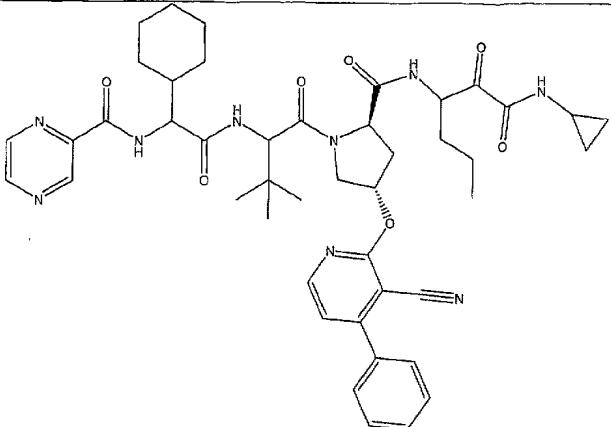
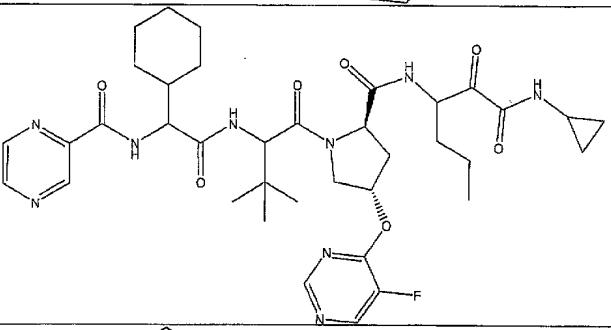
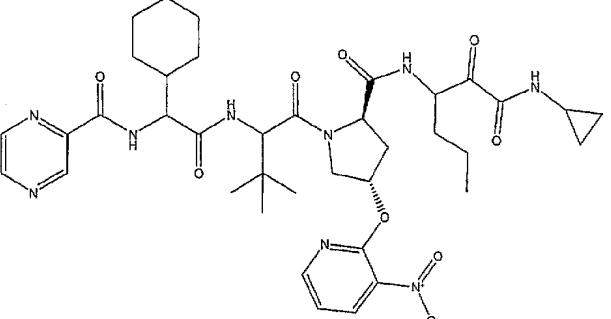
번호	구조
1.8	
1.9	
2.0	

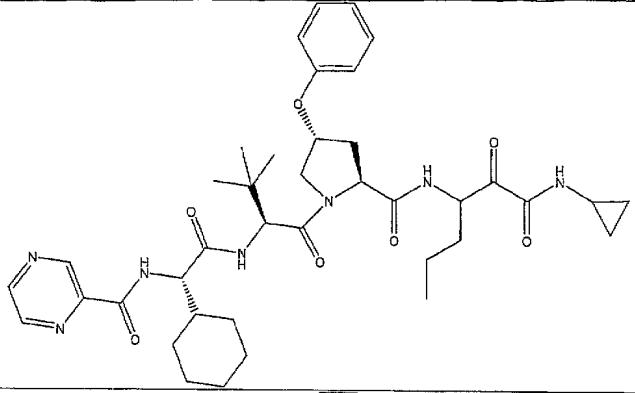
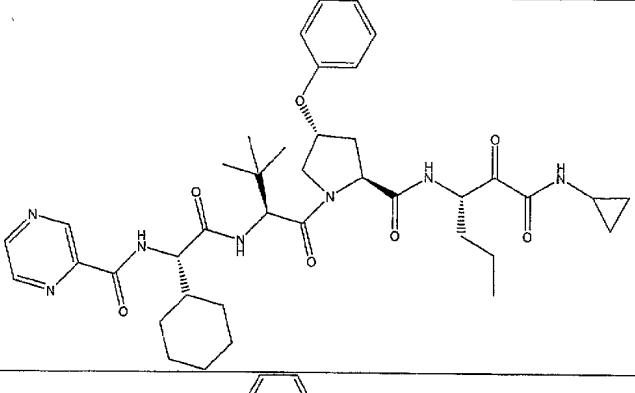
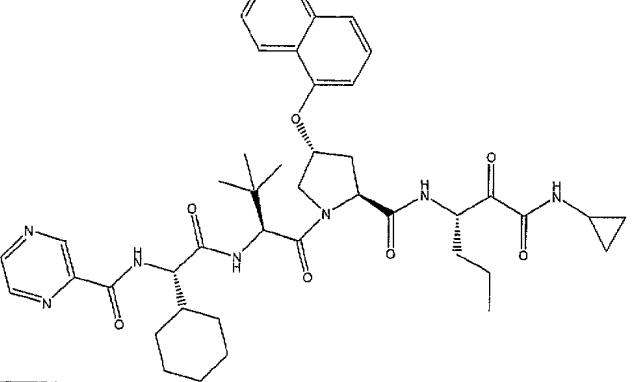
번호	구조
21	
22	

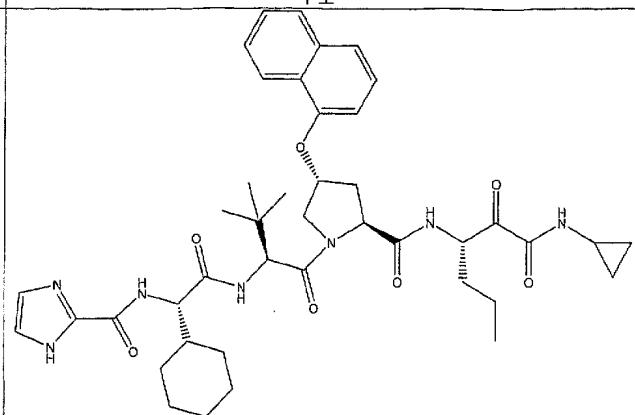
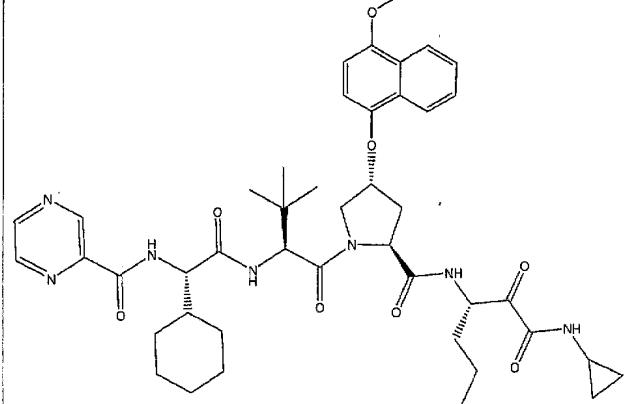
번호	구조
23	
24	
25	

번호	구조
26	
27	

번호	구조
28	
29	
30	

번호	구조
31	
32	
33	

번호	구조
34	
35	
36	

번호	구조
37	
38	

번호	구조
39	
40	
41	

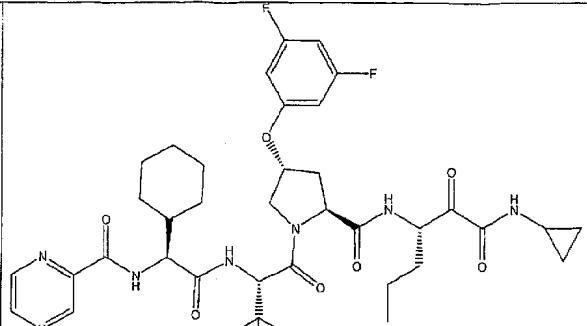
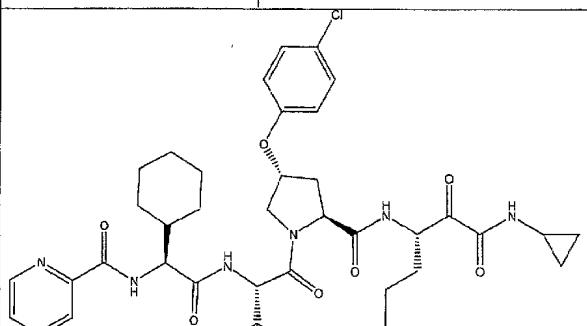
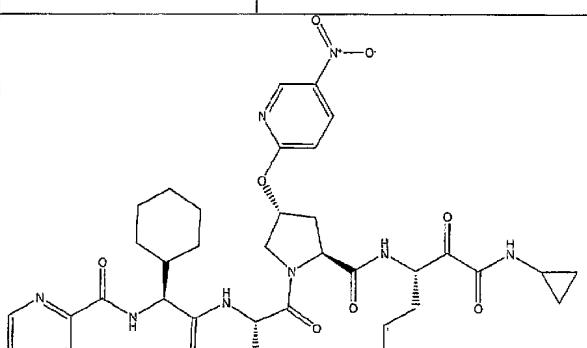
번호	구조
42	
43	
44	

번호	구조
45	
46	
47	

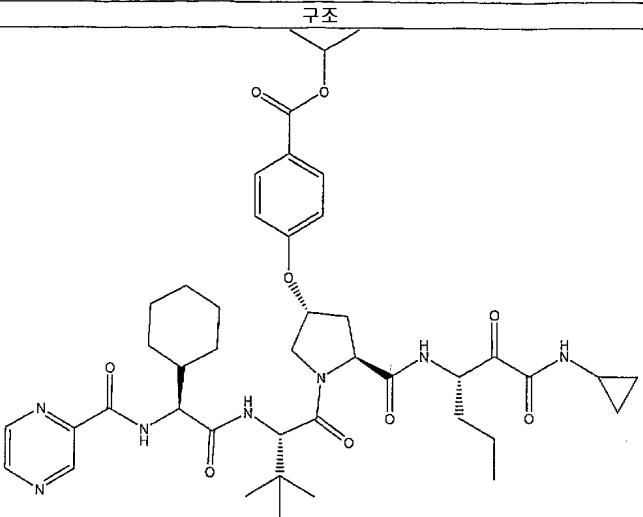
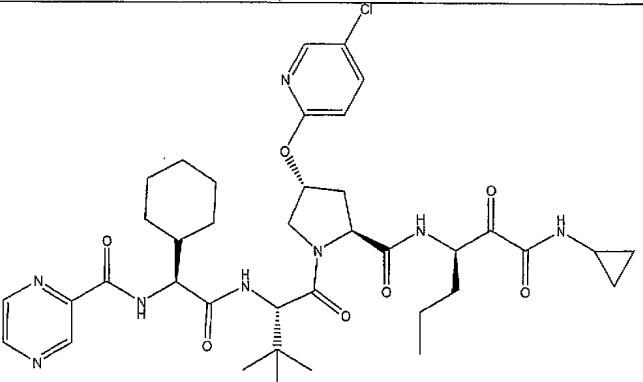
번호	구조
48	
49	

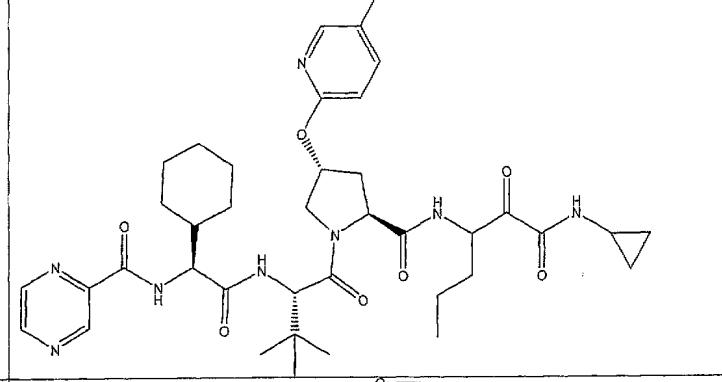
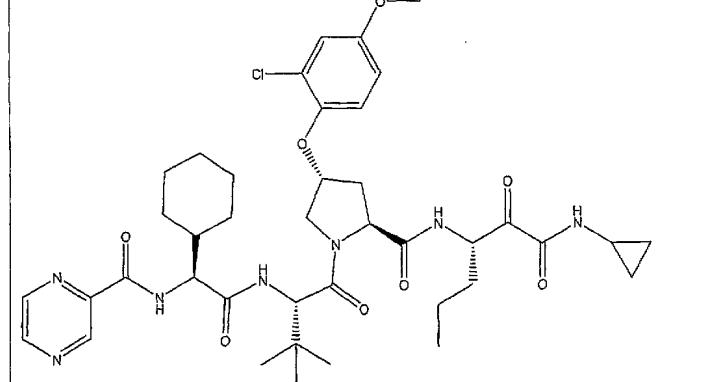
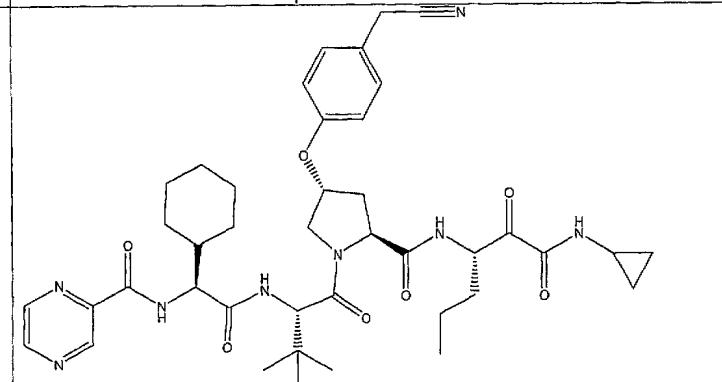
번호	구조
50	
51	

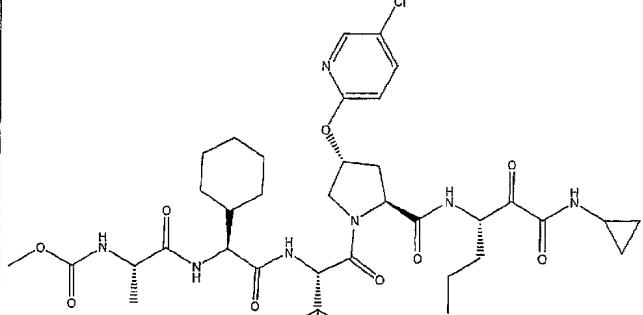
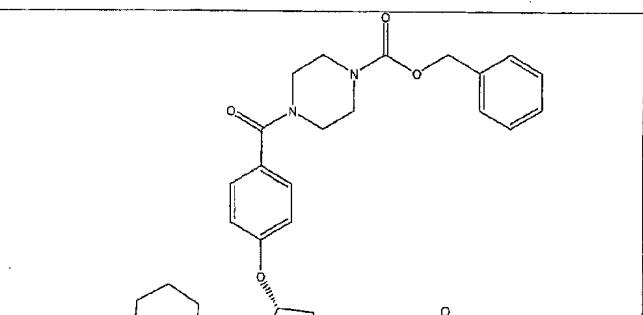
번호	구조
52	
53	
54	

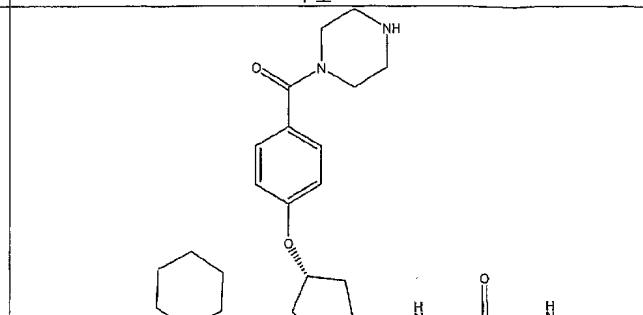
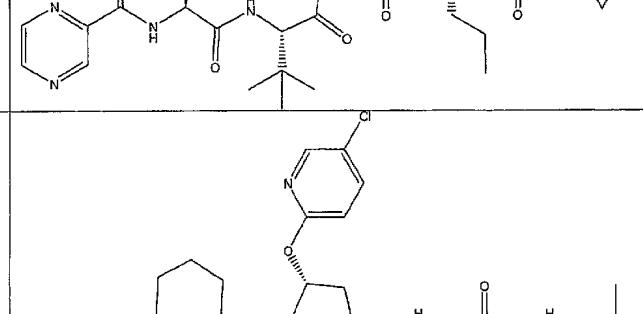
번호	구조
55	
56	
57	

번호	구조
58	
59	
60	

번호	구조
61	
62	

번호	구조
63	
64	
65	

번호	구조
69	
70	

번호	구조
71	
72	

번호	구조
73	
74	

번호	구조
75	
76	

인 것인 화합물.

청구항 27.

세린 프로테아제를 억제하기에 유효한 양의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적 허용 염, 및 허용 담체, 아주반트 또는 부형제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 28.

제27항에 있어서, 상기 조성물은 환자에게 투여하기 위해 제형화되는 것인 조성물.

청구항 29.

제28항에 있어서, 상기 조성물은 면역조절제, 항바이러스제, HCV 프로테아제의 제2의 억제제, HCV 생활 주기에 있어서 또다른 표적의 억제제, 시토크롬 P-450 억제제, 또는 이의 조합물 중에서 선택된 추가의 제제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 30.

제29항에 있어서, 상기 면역조절제는 α -, β -, 또는 γ -인터페론 또는 타이모신(thymosin)이고; 항바이러스제는 리바비린(ribavirin), 아만타딘(amantadine), 또는 텔비부딘(telbivudine)이거나; 또는 HCV 생활 주기에 있어서 또다른 표적의 억제제는 HCV 헬리케이즈, 폴리머라제 또는 메탈로프로테아제의 억제제인 것인 조성물.

청구항 31.

제30항에 있어서, 상기 시토크롬 P-450 억제제는 리토나비어(ritonavir)인 것인 조성물.

청구항 32.

세린 프로테아제를 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 세린 프로테아제의 활성을 억제하는 방법.

청구항 33.

제32항에 있어서, 상기 프로테아제는 HCV NS3 프로테아제인 것인 방법.

청구항 34.

환자에게 제27항에 따른 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 HCV 감염을 치료하는 방법.

청구항 35.

제34항에 있어서, 면역조절제, 항바이러스제, HCV 프로테아제의 제2의 억제제, HCV 생활 주기에 있어서 또다른 표적의 억제제, 또는 이의 조합물 중에서 선택된 추가의 제제를 환자에게 투여하는 추가의 단계를 포함하며, 여기서 상기 추가의 제제는 제30항에 따른 상기 조성물의 일부로서 또는 분리된 투여 형태로서 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 36.

제35항에 있어서, 상기 면역조절제는 α -, β -, 또는 γ -인터페론 또는 타이모신이고; 상기 항바이러스제는 리바비린 또는 아만타딘이거나; 또는 HCV 생활 주기에 있어서 또다른 표적의 상기 억제제는 HCV 헬리케이즈, 폴리머라제 또는 메탈로프로테아제의 억제제인 것인 방법.

청구항 37.

생물학적 샘플 또는 의료 장치 또는 실험실 장치를 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플 또는 의료 장치 또는 실험실 장치의 HCV 오염을 제거하거나 감소시키는 방법.

청구항 38.

제37항에 있어서, 상기 샘플 또는 장치는 체액, 생물 조직, 외과 장치, 외과 의류, 실험실 장치, 실험실 의류, 혈액 또는 기타 체액 수집 장치; 혈액 또는 기타 체액 저장 물질 중에서 선택된 것인 방법.

청구항 39.

제38항에 있어서, 상기 체액은 혈액인 것인 방법.

청구항 40.

하기 화학식 III의 화합물의 존재 하에 하기 화학식 II의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 IV의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법:



상기 식 중:

R^{10} 은 아민 보호 기, 본원에서 기재되어 있는 HCV 프로테아제 억제제의 P3- 잔기, 또는 본원에서 기재되어 있는 HCV 프로테아제 억제제의 P4-P3- 잔기이고, 이때 P3 및 P4-P3 잔기는 임의로 보호된 아미노-말단 캐핑 기(capping group)이 고; R^{11} 은 카르복시 보호 기 또는 본원에서 기재되어 있는 HCV 프로테아제 억제제의 P1 잔기이고, 이때 P1 잔기는 말단 카르복시 위치에서 카르복시 보호 기 또는 W로 임의로 치환되어 있다.