



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0057277  
(43) 공개일자 2019년05월28일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>A61K 31/7072</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 9/127</i> (2006.01) <i>A61P 31/20</i> (2006.01)<br/> <i>C07H 19/10</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>A61K 31/7072</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 45/06</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7002039<br/> (22) 출원일자(국제) 2017년06월23일<br/> 심사청구일자 없음<br/> (85) 번역문제출일자 2019년01월22일<br/> (86) 국제출원번호 PCT/US2017/038963<br/> (87) 국제공개번호 WO 2017/223421<br/> 국제공개일자 2017년12월28일<br/> (30) 우선권주장<br/> 62/354,471 2016년06월24일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>에모리 유니버시티</b><br/> 미국 조지아주 30322 아틀란타 포스트 플로어 엔이<br/> 클리프턴 로드 1599</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>데 라 로사, 아벨</b><br/> 미국, 조지아주 30005, 알파레타, 리지필드 드라이브 6580<br/> <b>페인터, 조지</b><br/> 미국, 조지아주 30322, 아틀란타, 포스트 플로어,<br/> 엔이 클리프턴 로드 1599<br/> <b>블루엠펙, 그레고리 알.</b><br/> 미국, 조지아주 30033, 데카투르, 아파트먼트<br/> 8101, 노쓰 드루이드 힐스 로드 3131</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>한인열</b></p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) 발명의 명칭 **B형 간염 바이러스 치료용 포스포아미데이트**

**(57) 요약**

감염성 질환의 치료에 대한 화합물 및 조성물 및 이러한 질환을 치료하는 방법이 개시된다. 화합물 및 조성물은 클레부딘의 유도체를 포함한다. 상기 화합물 및 조성물은 다른 항바이러스제와 조합한 클레부딘의 유도체를 포함한다. 상기 화합물 및 조성물은 라미부딘, 아데포비어, 테노포비어, 텔비부딘, 엔테카비어, 또는 이들의 조합의 포스포아미데이트와 조합한 클레부딘의 유도체를 포함한다.

(52) CPC특허분류

*A61K 9/127* (2013.01)

*A61P 31/20* (2018.01)

*C07H 19/10* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

---



아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

$R^2$ 는 Cl, Br, I, 메틸, 트라이플루오로메틸, 사이아노, 알킬, 알켄일, 프로파길, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 알콕시, 치환된 에틸일, 하이드록시메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 폼일, 아실, 아미노, 치환된 아미노, 아지도, 티올, 하이드록시아미노, 또는 치환된 티오이고; 그리고

$R^3$ 은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이며;

$R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

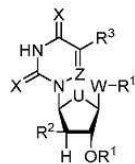
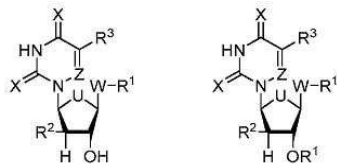
$R^5$ 는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬,  $C_{2-22}$  알켄일,  $C_{2-22}$  알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며;

$R^6$ 은 메틸, 에틸, tert-부틸,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이고; 그리고

$R^7$ 은 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틸일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이다.

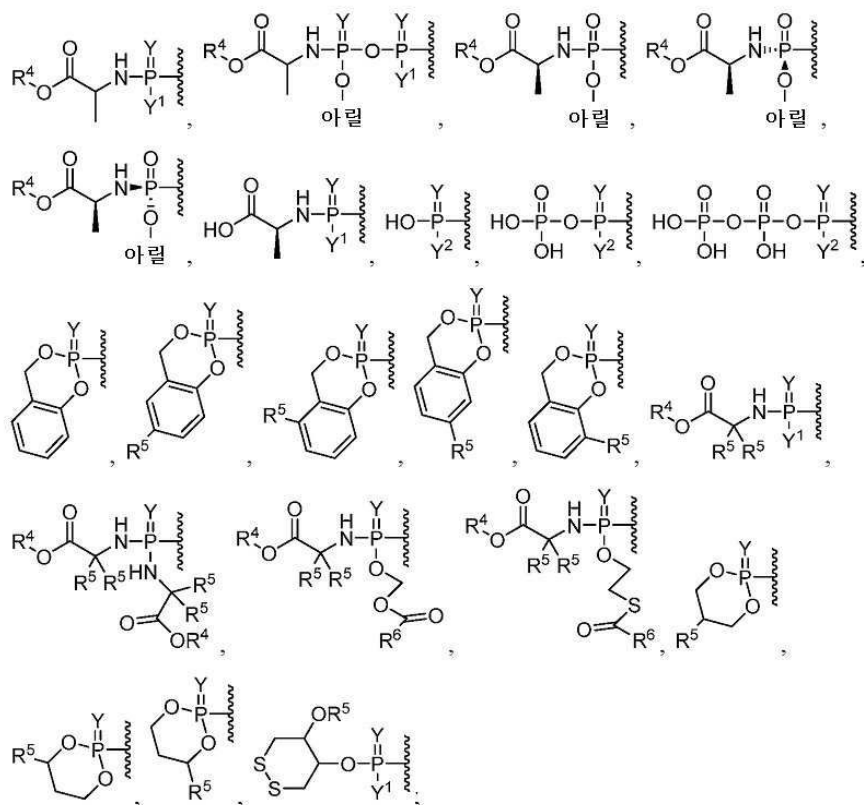
## 청구항 2

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:



식 중,

각각의  $R^1$ 은 독립적으로 수소이거나 또는 하기 화학식 중 하나로부터 선택되고:



각각의 X는 독립적으로 O 또는 S이고;

Z는 N 또는  $CR^7$ 이며;

U는 O 또는 S이고;

W는  $CD_2O$ ,  $CF_2O$ ,  $CH_2CH_2$ 이며;

Y는 O 또는 S이고;

$Y^1$ 는 OH, O아릴, O알킬 또는  $BH_3^- M^+$ 이며;

$Y^2$ 는 OH 또는  $BH_3^- M^+$ 이고;

아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

$R^2$ 는 F, OH, 알킬일, 에틸일이고;

$R^3$ 은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이며;

$R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

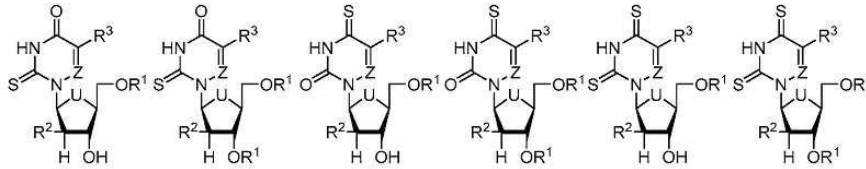
$R^5$ 는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬,  $C_{2-22}$  알켄일,  $C_{2-22}$  알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며;

$R^6$ 은 메틸, 에틸, tert-부틸,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이고; 그리고

$R^7$ 은 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틸일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이다.

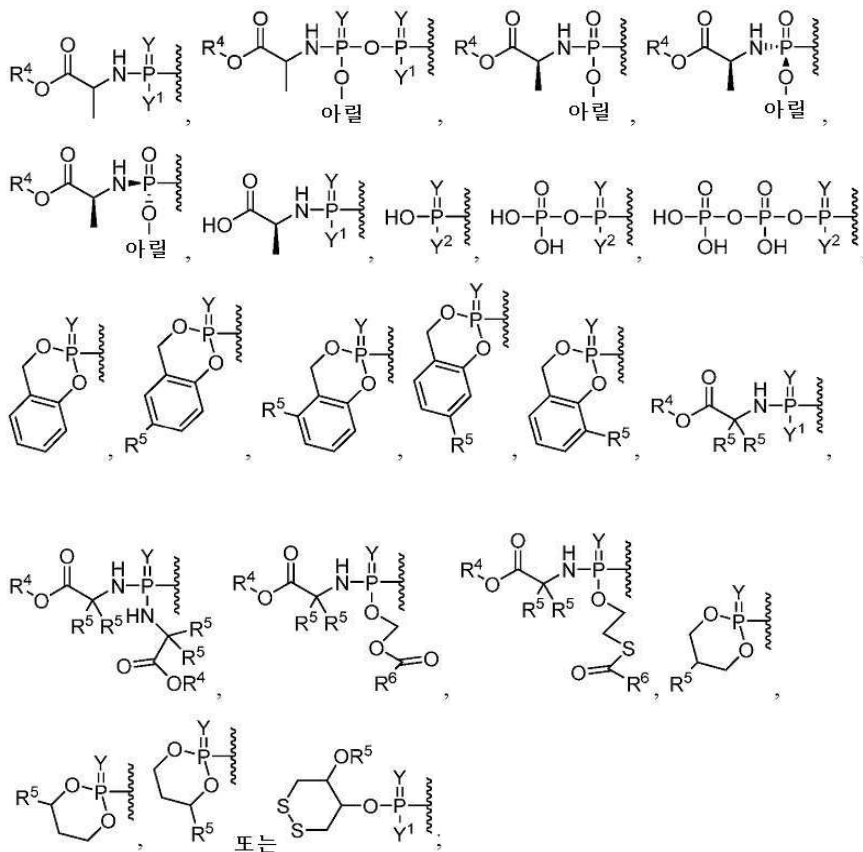
### 청구항 3

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:



식 중,

각각의  $R^1$ 은 독립적으로 수소이거나 또는 하기 화학식 중 하나로부터 선택되고:



Z는 N 또는  $CR^7$ 이며;

U는 O 또는 S이고;

Y는 O 또는 S이며;

$Y^1$ 은 OH, O아릴, O알킬 또는  $BH_3^- M^+$ 이며;

$Y^2$ 은 OH 또는  $BH_3^- M^+$ 이고,

아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

$R^2$ 는 F, OH, 알킬일, 에틴일이고;

$R^3$ 은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이며;

$R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

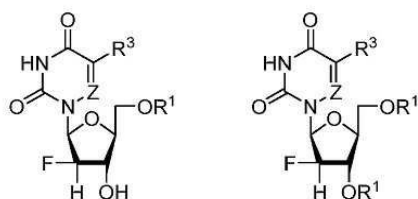
$R^5$ 는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬,  $C_{2-22}$  알켄일,  $C_{2-22}$  알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며;

$R^6$ 은 메틸, 에틸, tert-부틸,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이고; 그리고

$R^7$ 은 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틴일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이다.

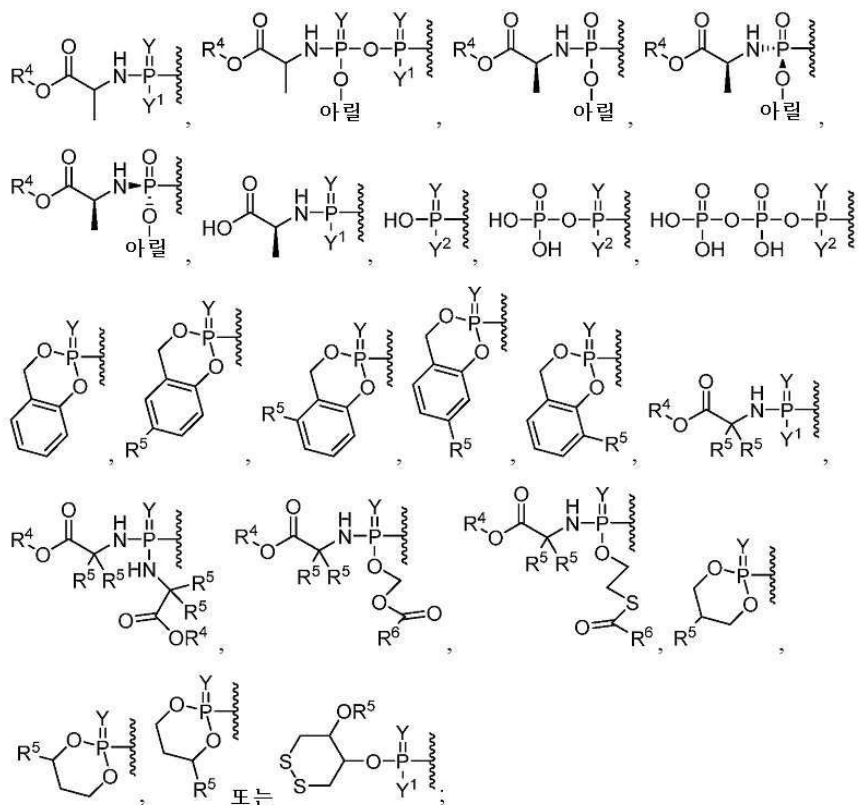
#### 청구항 4

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:



식 중,

각각의  $R^1$ 은 독립적으로 수소이거나 또는 하기 화학식 중 하나로부터 선택되고:



$Z$ 는 N 또는  $CR^7$ 이며;

$Y$ 는 O 또는 S이고;

$Y^1$ 는 OH, O아릴, O알킬 또는  $BH_3^- M^+$ 이며;

$Y^2$ 는 OH 또는  $BH_3^- M^+$ 이고;

아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

$R^3$ 은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이며;

$R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

$R^5$ 는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬,  $C_{2-22}$  알켄일,  $C_{2-22}$  알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며;

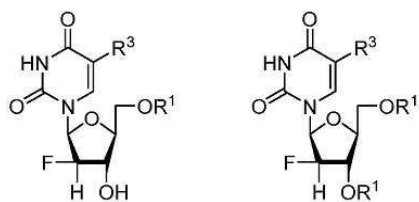
$R^6$ 은 메틸, 에틸, tert-부틸,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이고; 그리고

$R^7$ 은 D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틴일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이다.



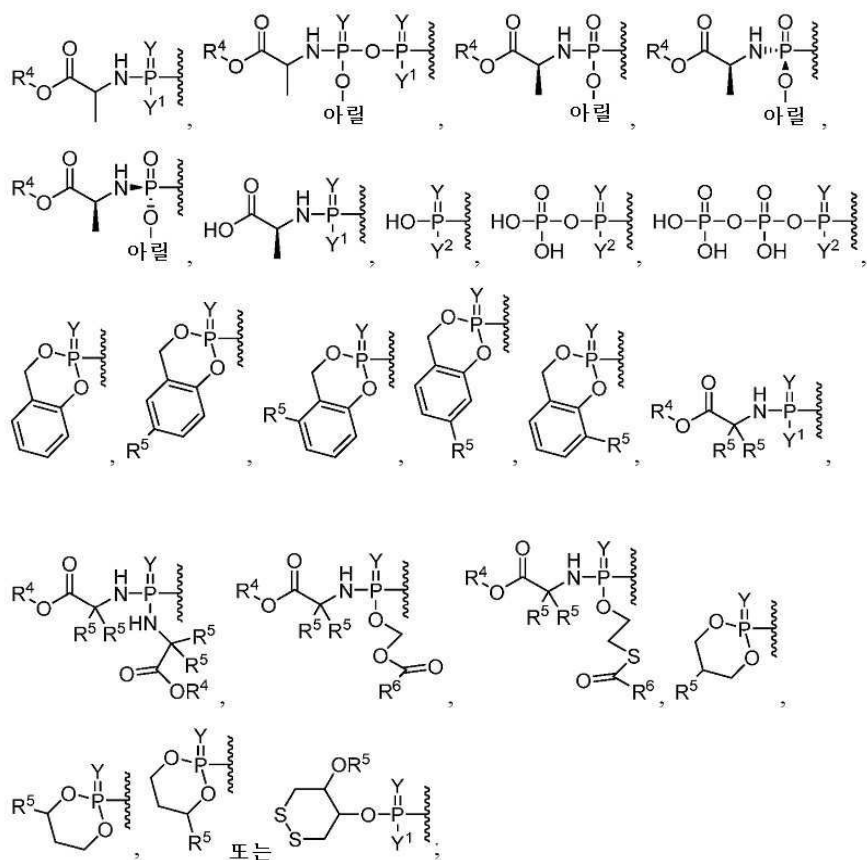
## 청구항 5

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:



식 중,

각각의  $R^1$ 은 하기 화학식 중 하나로부터 독립적으로 선택되며:



$Y$ 는 0 또는  $S$ 이 고;

$Y^1$ 는 OH, O아릴, O알킬 또는  $BH_3^-M^+$ 이며;

$Y^2$ 는  $OH^-$  또는  $BH_3^- M^+$ 이고,

아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이고;

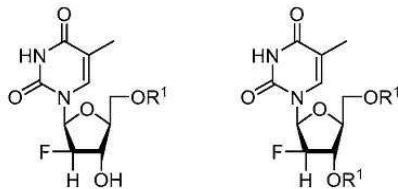
R는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

$R^5$ 는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬,  $C_{2-22}$  알켄일,  $C_{2-22}$  알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며; 그리고

$R^6$ 은 메틸, 에틸, tert-부틸,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이다.

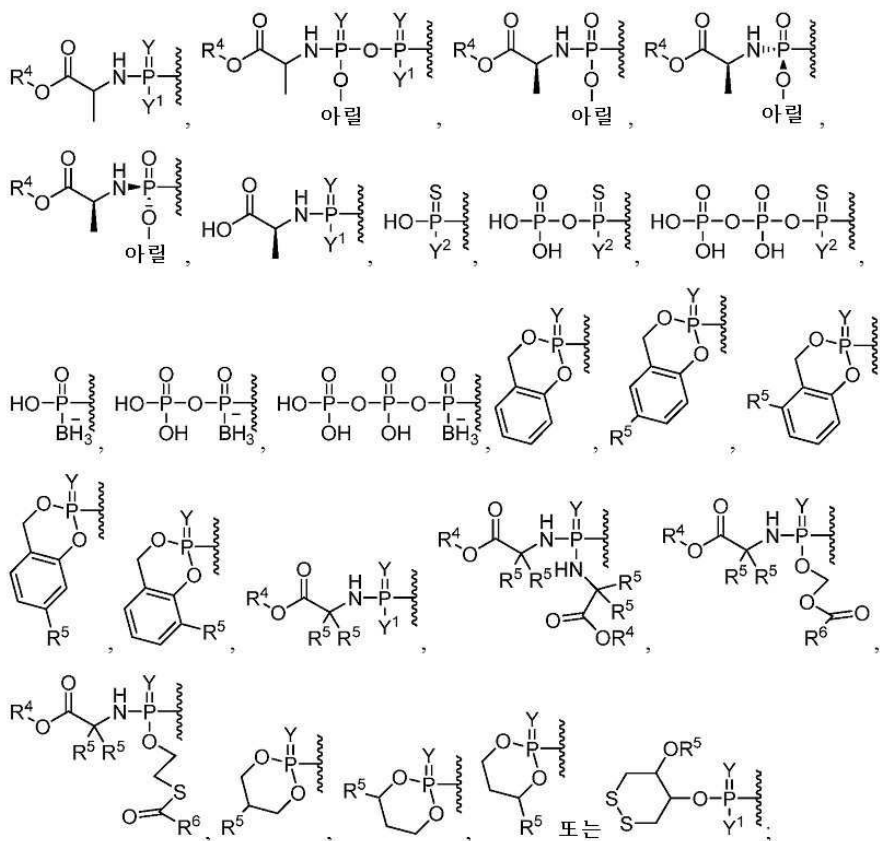
## 청구항 6

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:



식 중,

각각의  $R^1$ 은 하기 화학식 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:



Y는 O 또는 S이고;

$Y^1$ 는 OH, O아릴, O알킬 또는  $BH_3^- M^+$ 이며;

$Y^2$ 는 OH 또는  $BH_3^- M^+$ 이고;

아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

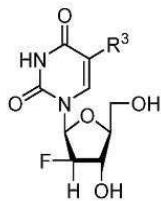
$R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

$R^5$ 는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬,  $C_{2-22}$  알켄일,  $C_{2-22}$  알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며; 그리고

$R^6$ 은 메틸, 에틸, tert-부틸,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이다.

#### 청구항 7

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:

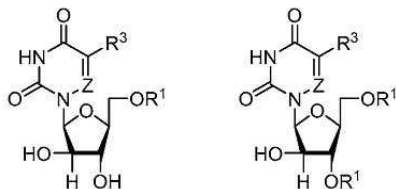


식 중,

$R^3$ 은 중수소, 플루오로메틸, 디플루오로메틸,  $C_3-C_6$  알킬, 프로파길, 아미노, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알킨일, 치환된 아미노, 치환된 에틸일 또는 하이드록시메틸이다.

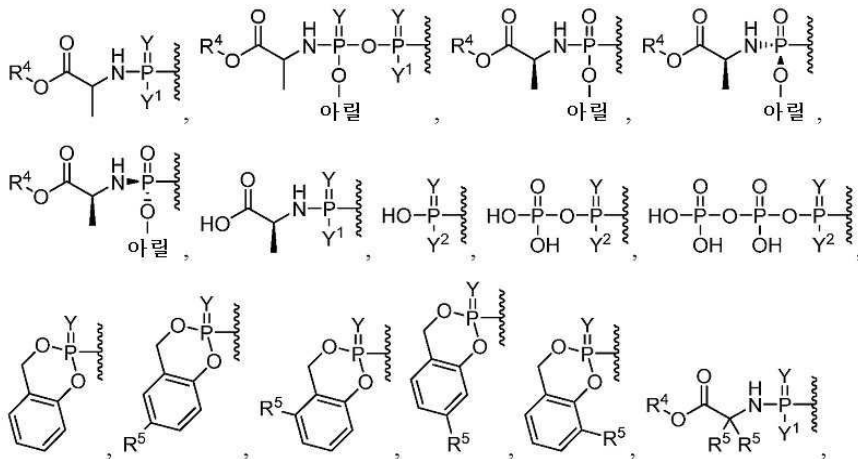
#### 청구항 8

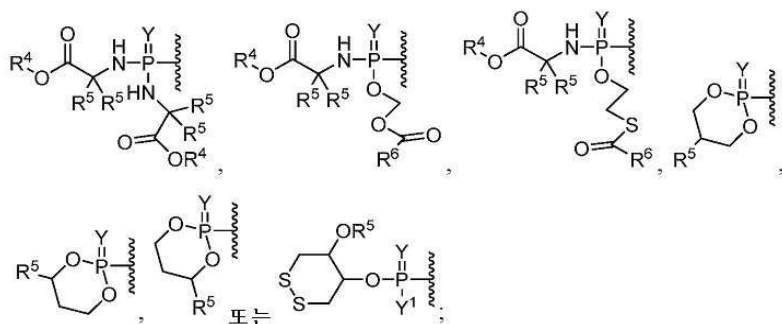
하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:



식 중,

각각의  $R^1$ 은 하기 화학식 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:





Z는 N 또는 CR<sup>7</sup>이며;

Y는 O 또는 S이고;

Y<sup>1</sup>는 OH, O아릴, O알킬 또는 BH<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>이며;

Y<sup>2</sup>는 OH 또는 BH<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>이고;

아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 치환된 메틸, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이고;

R<sup>4</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

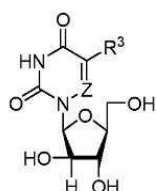
R<sup>5</sup>는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질, C<sub>1-22</sub> 알콕시, C<sub>1-22</sub> 알킬, C<sub>2-22</sub> 알켄일, C<sub>2-22</sub> 알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며;

R<sup>6</sup>은 메틸, 에틸, tert-부틸, C<sub>1-22</sub> 알콕시, C<sub>1-22</sub> 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이고; 그리고

R<sup>7</sup>은 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틸일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이다.

## 청구항 9

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:



식 중,

Z는 N 또는 CR<sup>7</sup>이며;

R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 치환된 메틸, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 알

켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이고;

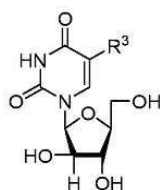
$R^7$ 은 D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틸일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테틸, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이며;

$R^3$ 은 메틸이고,  $R^7$ 은 메틸일 수 없고; 그리고

$R^3$ 은 H이며,  $R^7$ 은 메틸일 수 없다.

#### 청구항 10

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:

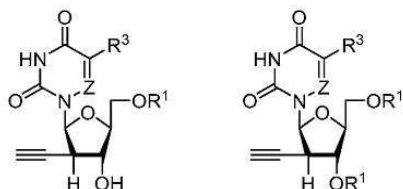


식 중,

$R^3$ 은 중수소, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 치환된 메틸,  $C_2-C_6$  알킬, 알릴, 치환된 알릴, 프로파길, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알킨일, 치환된 에틸일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이다.

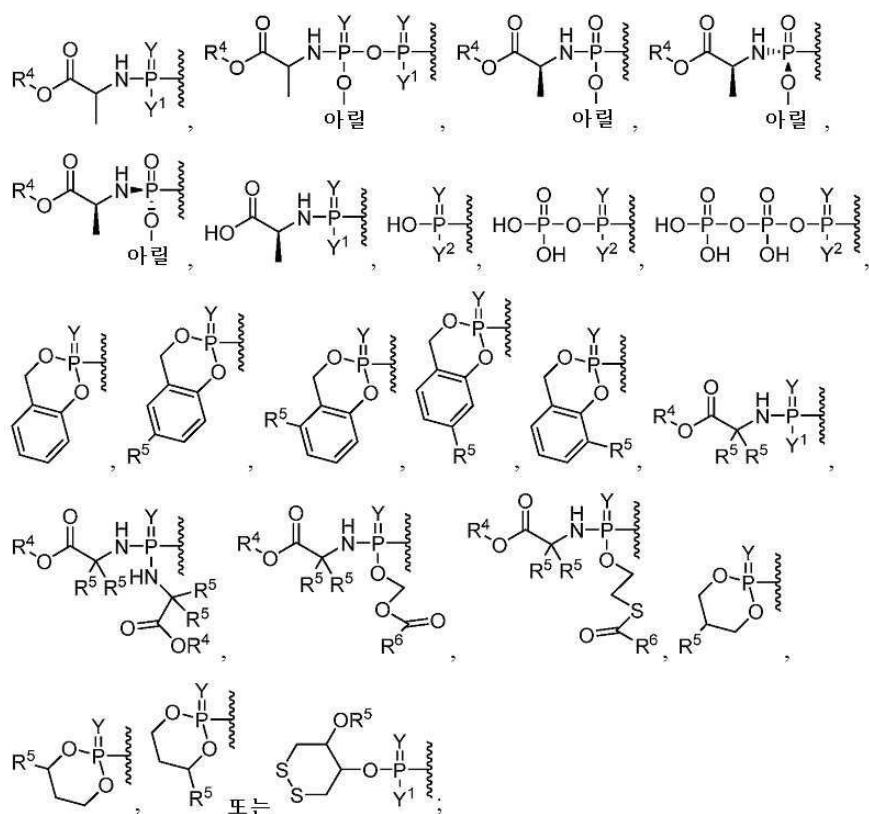
#### 청구항 11

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:



식 중,

각각의 R<sup>1</sup>은 하기 화학식 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:



$Z$ 는  $N$  또는  $CR^7$ 이며;

$Y$ 는 0 또는  $S$ 이고;

$Y^1$ 는 OH, O아릴, O알킬 또는  $BH_3^-M^+$ 이며;

$Y^2$ 는  $OH$  또는  $BH_3^- M^+$ 이고,

아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 치환된 메틸, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알케일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이고;

R<sup>4</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

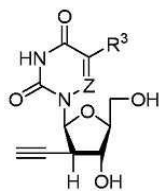
R<sup>5</sup>는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질, C<sub>1-22</sub> 알콕시, C<sub>1-22</sub> 알킬, C<sub>2-22</sub> 알켄일, C<sub>2-22</sub> 알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며;

R<sup>6</sup>은 메틸, 에틸, tert-부틸, C<sub>1-22</sub> 알콕시, C<sub>1-22</sub> 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이고; 그리고

R<sup>7</sup>은 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틴일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼 일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이다.

## 청구항 12

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:



식 중,

Z는 N 또는 CR<sup>7</sup>이며;

R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 치환된 메틸, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이고;

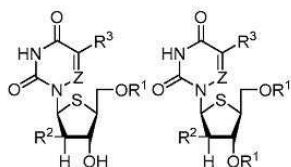
R<sup>7</sup>은 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틸일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테틸, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이며;

R<sup>7</sup>이 H이면, R<sup>3</sup>은 H일 수 없으며; 그리고

R<sup>7</sup>이 H이면, R<sup>3</sup>은 하이드록시메틸일 수 없다.

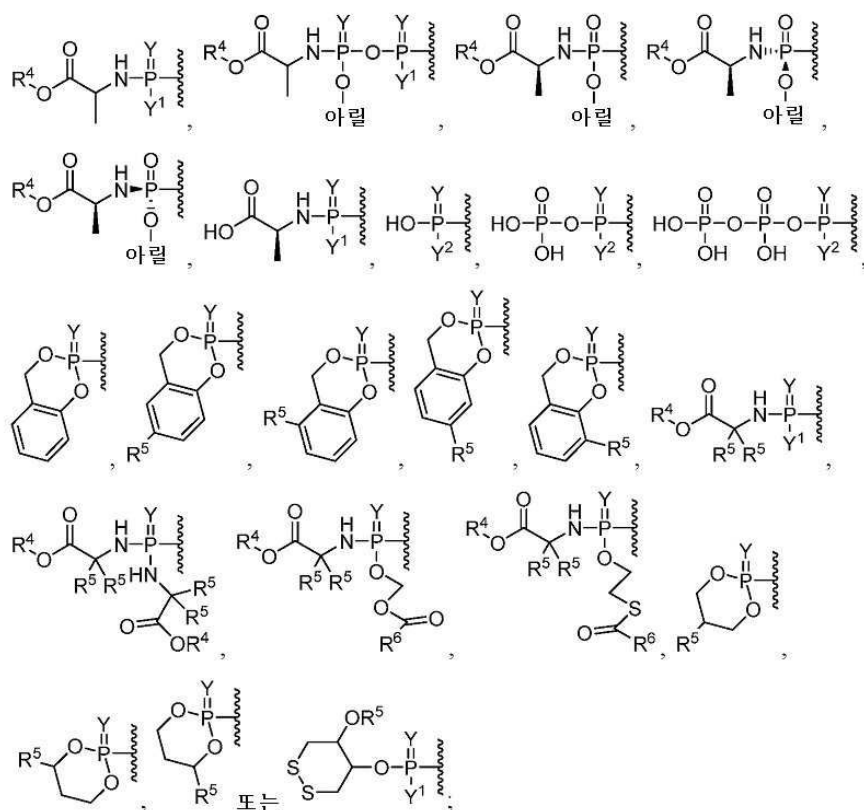
## 청구항 13

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:



식 중,

각각의  $R^1$ 은 하기 화학식 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:



$Z$ 는 N 또는  $CR^7$ 이며;

$Y$ 는 O 또는 S이고;

$Y^1$ 는 OH, O아릴, O알킬 또는  $BH_3^- M^+$ 이며;

$Y^2$ 는 OH 또는  $BH_3^- M^+$ 이고,

아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

$R^2$ 는 F, OH, 알킬, 에틸이고;

$R^3$ 은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 알킬, 알케닐, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알케닐, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이며;

$R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

$R^5$ 는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬,  $C_{2-22}$  알케닐,  $C_{2-22}$  알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며;

$R^6$ 은 메틸, 에틸, tert-뷰틸,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이고; 그리고

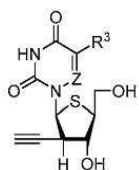
$R^7$ 은 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알케닐, 알킨일, 에틸, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼



일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이다.

#### 청구항 14

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:



식 중,

Z는 N 또는 CR<sup>7</sup>이며;

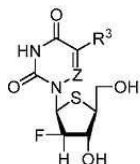
R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이고; 그리고

R<sup>7</sup>은 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틸일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이며,

R<sup>3</sup>이 H이면, R<sup>7</sup>은 H일 수 없다.

#### 청구항 15

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:



식 중,

Z는 N 또는 CR<sup>7</sup>이며;

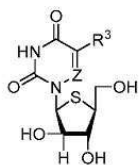
R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이며;

R<sup>7</sup>은 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틸일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이며,

R<sup>3</sup>이 메틸이면, R<sup>7</sup>은 H일 수 없다.

#### 청구항 16

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:



식 중,

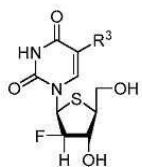
Z는 N 또는 CR<sup>7</sup>이며;

R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이고; 그리고

R<sup>7</sup>은 D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틸일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테틸, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이다.

#### 청구항 17

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:

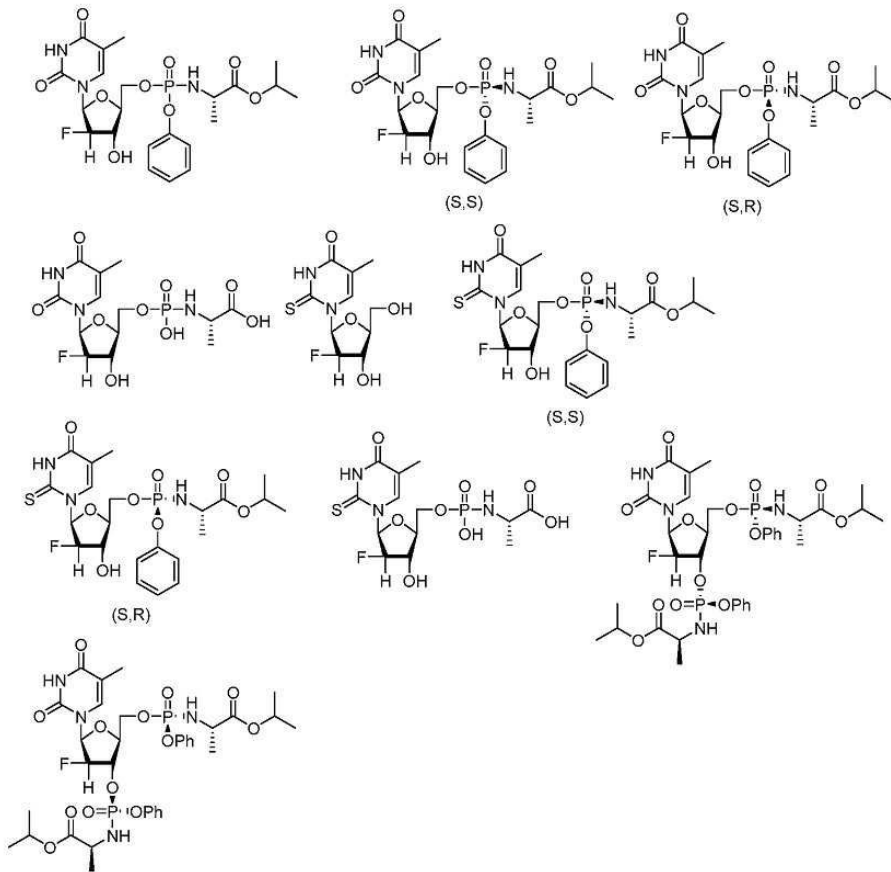


식 중,

R<sup>3</sup>은 중수소, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노, 또는 하이드록시메틸이다.

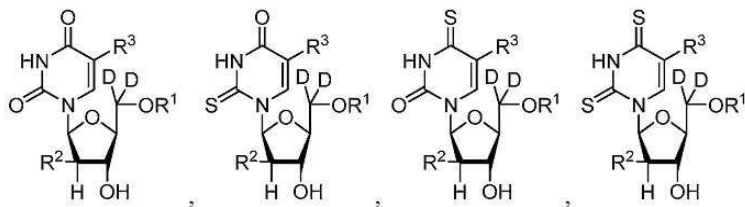
#### 청구항 18

하기 화학식으로부터 선택되는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:



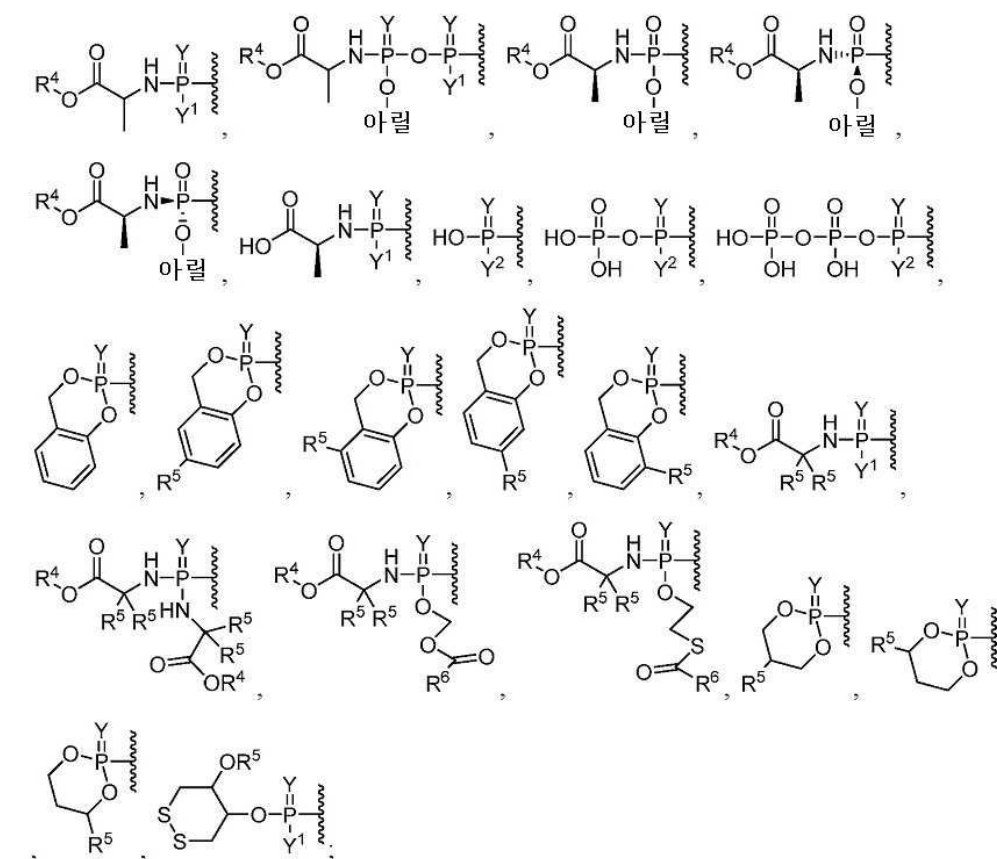
#### 청구항 19

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:



식 중,

$R^1$ 은 수소이거나 또는 하기 화학식 중 하나로부터 선택되며;



Y는 O 또는 S이고;

$Y^1$ 는 OH, O아릴, O알킬 또는  $BH_3^- M^+$ 이며;

$Y^2$ 는 OH 또는  $BH_3^- M^+$ 이고,

아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

$R^2$ 는 D, F, Cl, Br, I, 하이드록실, 메틸, 트라이플루오로메틸, 사이아노, 알킬, 알켄일, 알킨일, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 알콕시, 에틸일, 하이드록시메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 폼일, 아실, 아미노, 치환된 아미노, 아지도, 티올, 하이드록시아미노, 또는 치환된 티오이고; 그리고

$R^3$ 은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이며;

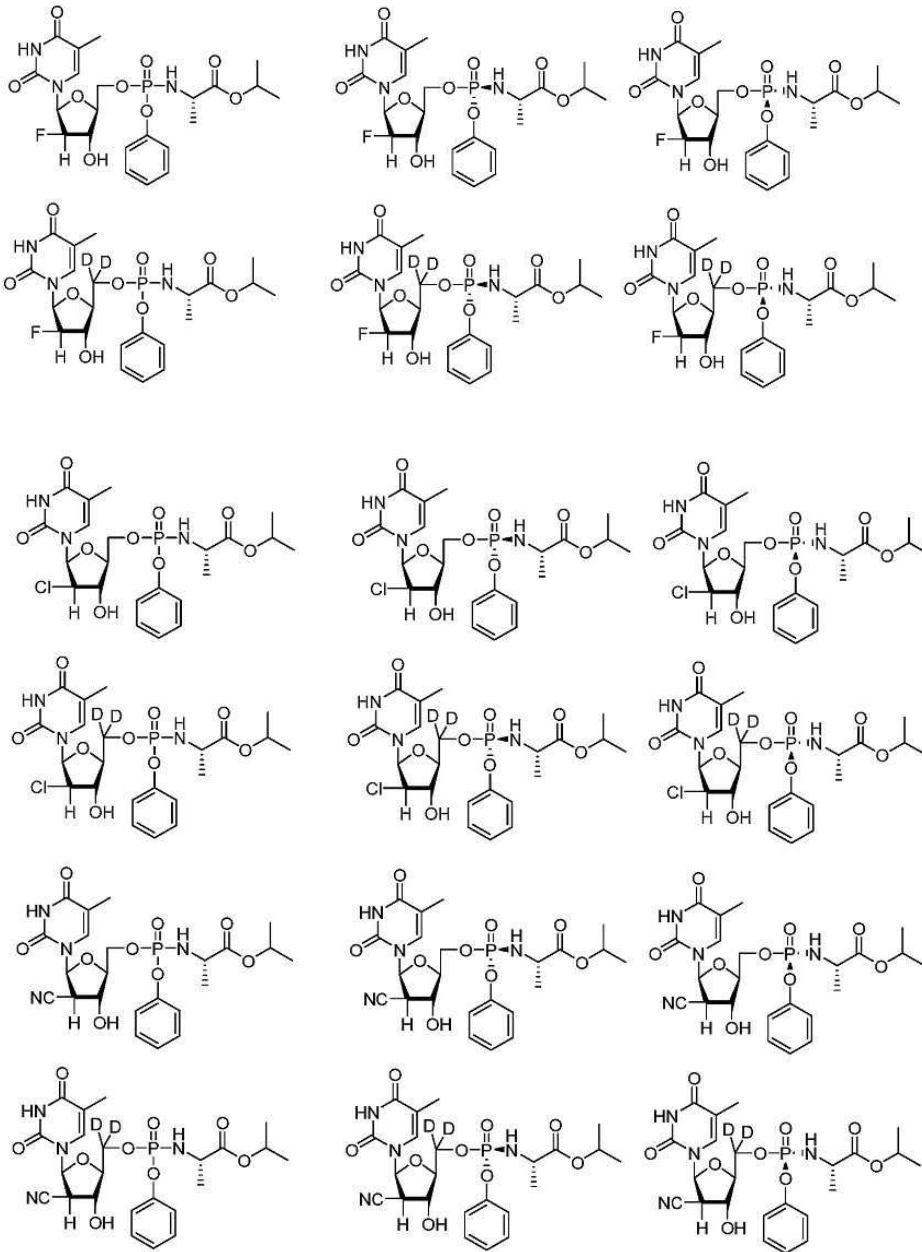
$R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

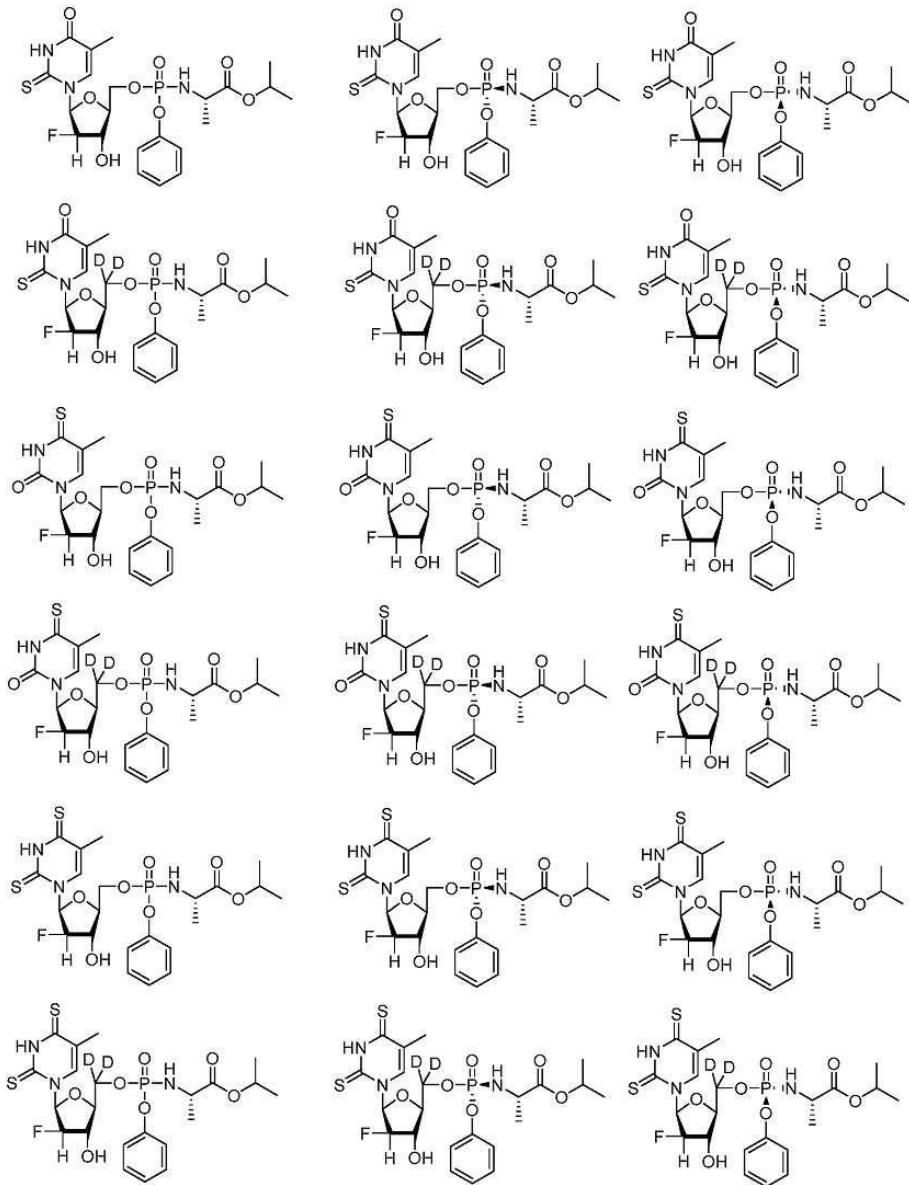
$R^5$ 는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬,  $C_{2-22}$  알켄일,  $C_{2-22}$  알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며; 그리고

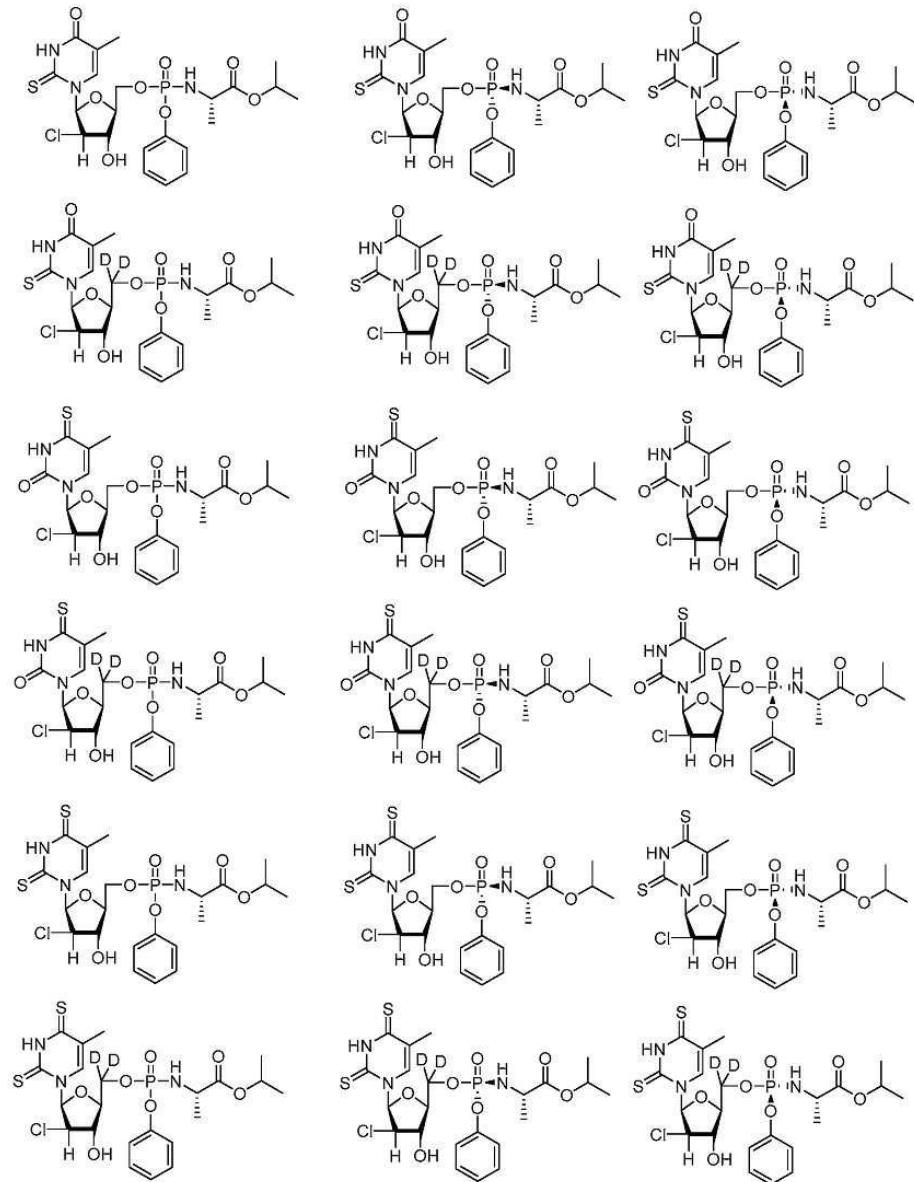
$R^6$ 은 메틸, 에틸, tert-부틸,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이다.

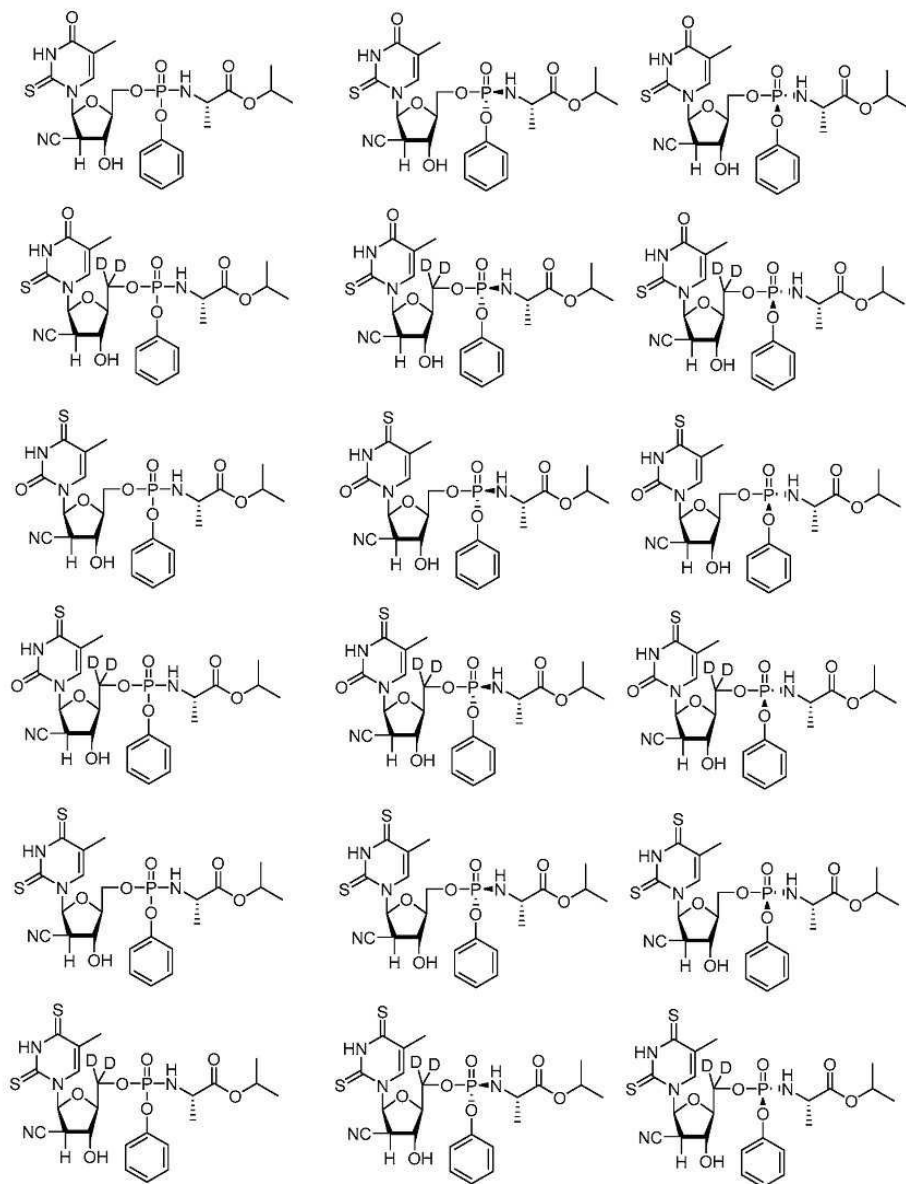
청구항 20

하기 화학식으로부터 선택되는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:

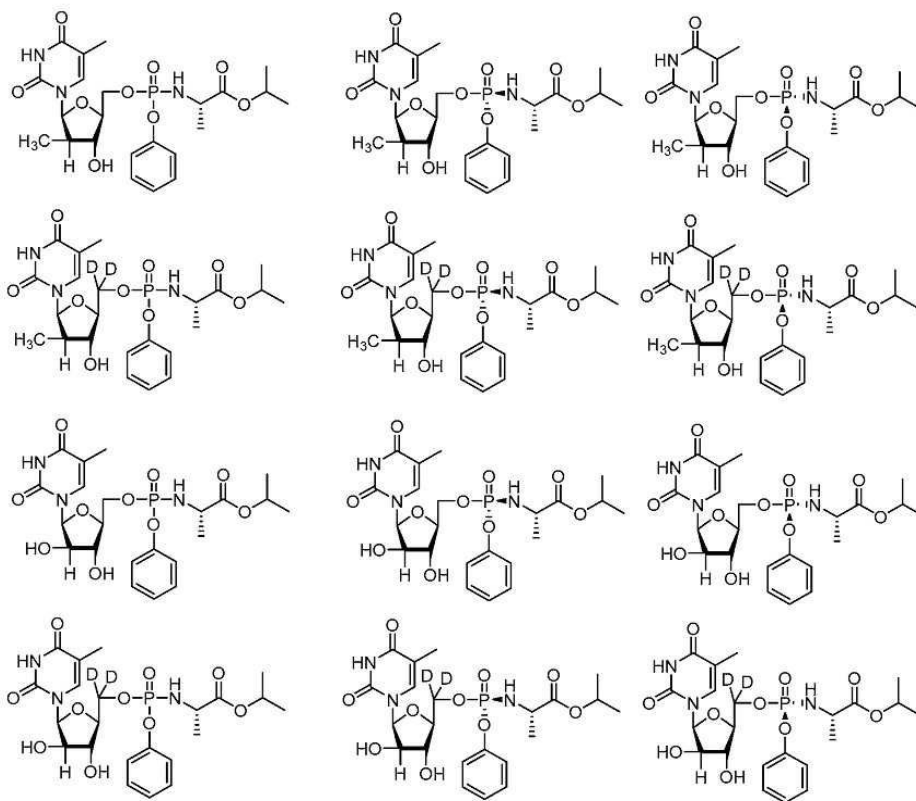


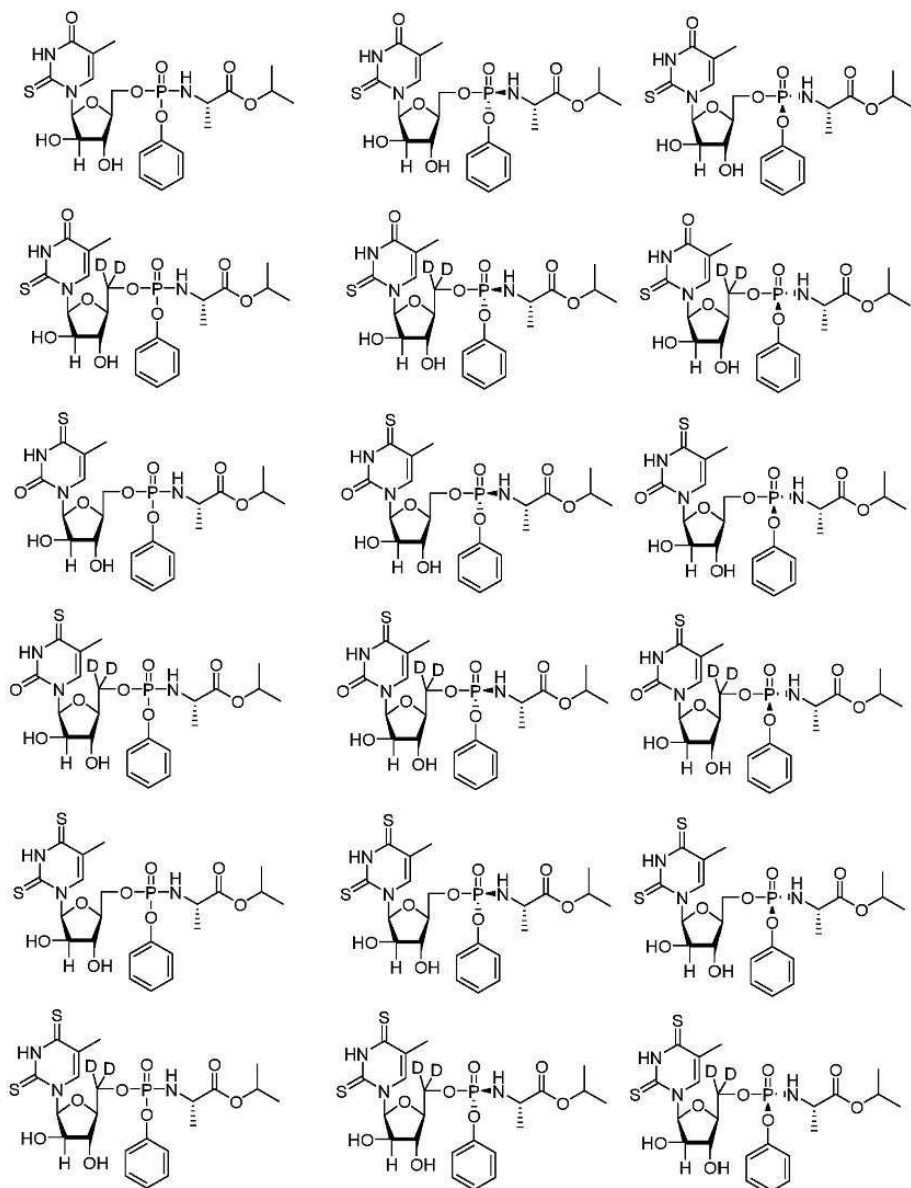


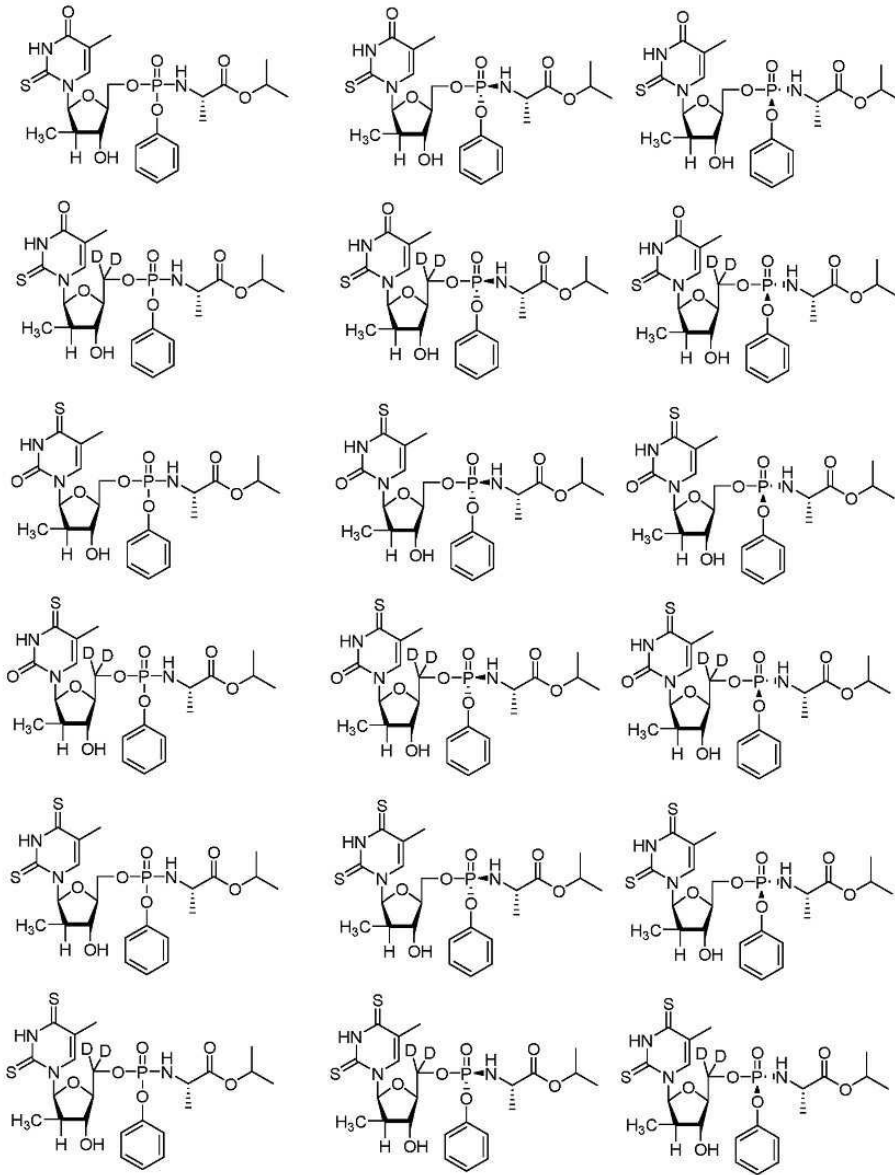






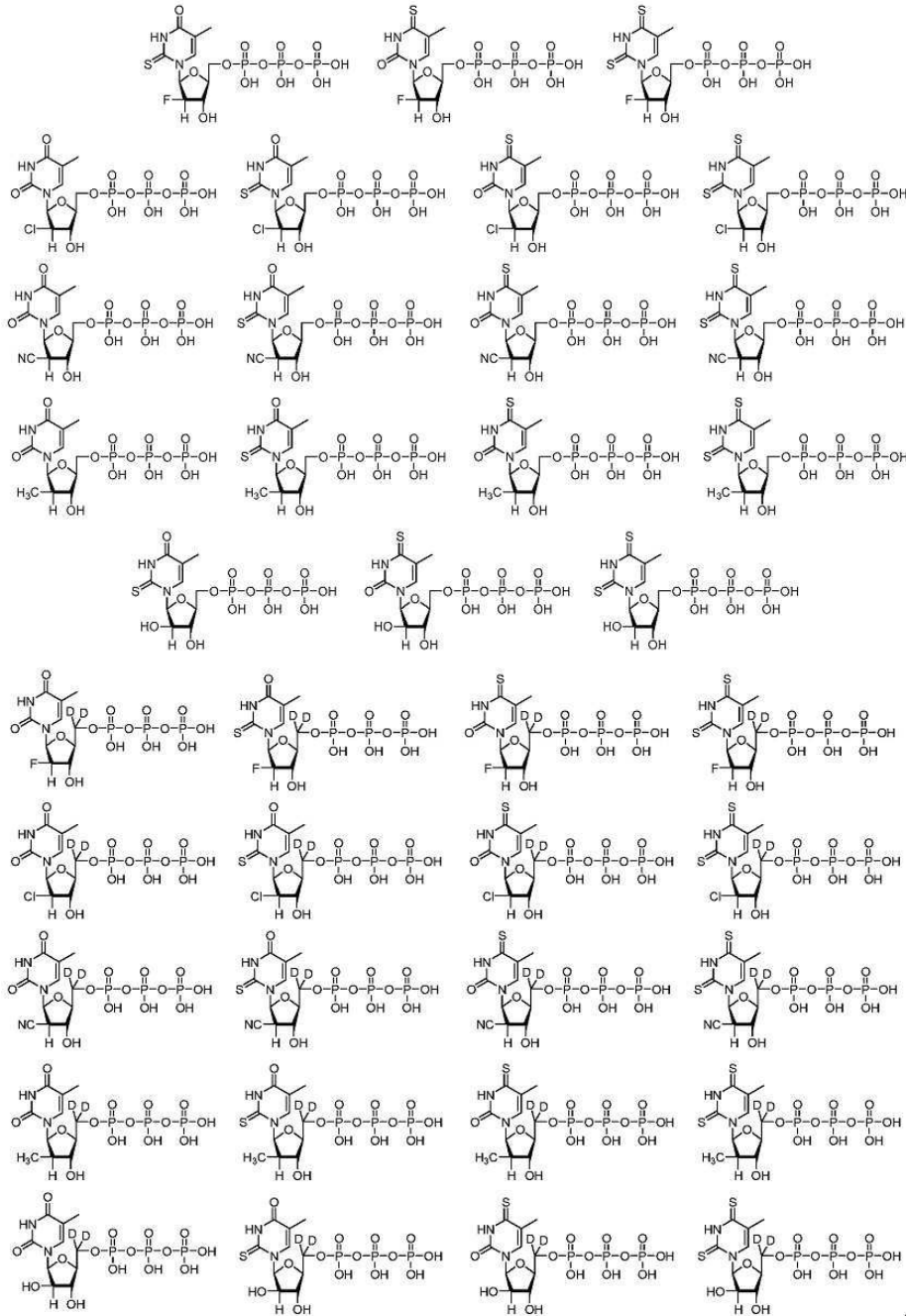






# 청구항 21

하기로부터 선택되는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 제2 항바이러스제를 포함하는 조성물:



## 청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 약제학적 조성물.

## 청구항 23

제22항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 DNA 바이러스를 포함하는 감염제에 의해 야기되는, 약제학적 조성물.

## 청구항 24

제22항에 있어서, 상기 DNA 바이러스는 헤파드나바이러스를 포함하는, 약제학적 조성물.

## 청구항 25

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 리포솜 조성물.

## 청구항 26

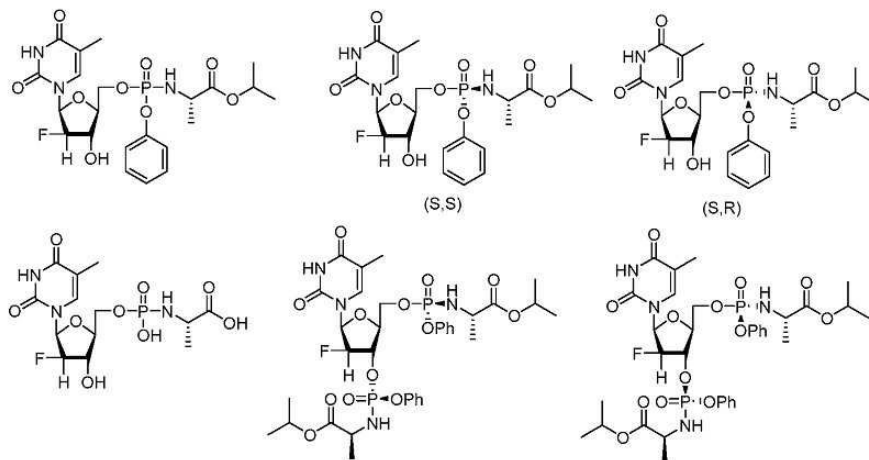
DNA 바이러스에 의해 야기되는 감염의 치료 또는 예방이 필요한 숙주에게 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 치료적 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, DNA 바이러스에 의해 야기되는 감염의 치료 또는 예방 방법.

## 청구항 27

제26항에 있어서, 상기 DNA 바이러스는 헤파드나바이러스를 포함하는, DNA 바이러스에 의해 야기되는 감염의 치료 또는 예방 방법.

## 청구항 28

제26항에 있어서, 상기 적어도 1종의 제2 항바이러스제는 아바카비어, 아시클로비어, 아시클로비어, 아데포비어, 아만타딘, 암프레나비어, 암플리젠, 아비둘, 아타자나비어, 아트리플라, 보세프레비어, 시도포비어, 콤비어, 다루나비어, 델라비르딘, 디다노신, 도코산올, 에독수딘, 에파비렌즈, 엠트리시타빈, 엔푸버타이드, 엔테카비어, 팜시클로비어, 포미비르센, 포삼프레나비어, 포스카넷, 포스포넛, 간시클로비어, 이바시타빈, 이뮤노비어, 이독수리딘, 이미퀴모드, 인디나비어, 이노신, 인터페론 III형, 인터페론 II형, 인터페론 I형, 라미부딘, 로피나비어, 로비라이드, 마라비록, 모록시딘, 메티사존, 넬피나비어, 네비라핀, 넥사비어, 오셀타미비어, 페그인터페론 알파-2a, 펜시클로비어, 페라미비어, 플레코나릴, 포도필로톡신, 랄테그라비어, 리바비린, 리만타딘, 리토나비어, 피라미딘, 사퀴나비어, 소포스보비어, 스타부딘, 텔라프레비어, 텔비부딘, 테노포비어, 테노포비어 디소프록실, 티프라나비어, 트라이플루리딘, 트라이지비어, 트로만타딘, 트루바다, 발라시클로비어, 발간시클로비어, 비크리비록, 비다라빈, 비라미딘, 잘시타빈, 자나미비어, 지도부딘 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되고, 하기 화합물 중 하나 이상과 함께 투여되는, DNA 바이러스에 의해 야기되는 감염의 치료 또는 예방 방법:



## 청구항 29

간을 표적화하도록 변형된 라미부딘, 아데포비어, 테노포비어, 텔비부딘, 및 엔테카비어로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 제2 항바이러스제와 조합한 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 조성물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 약제학적 조성물.

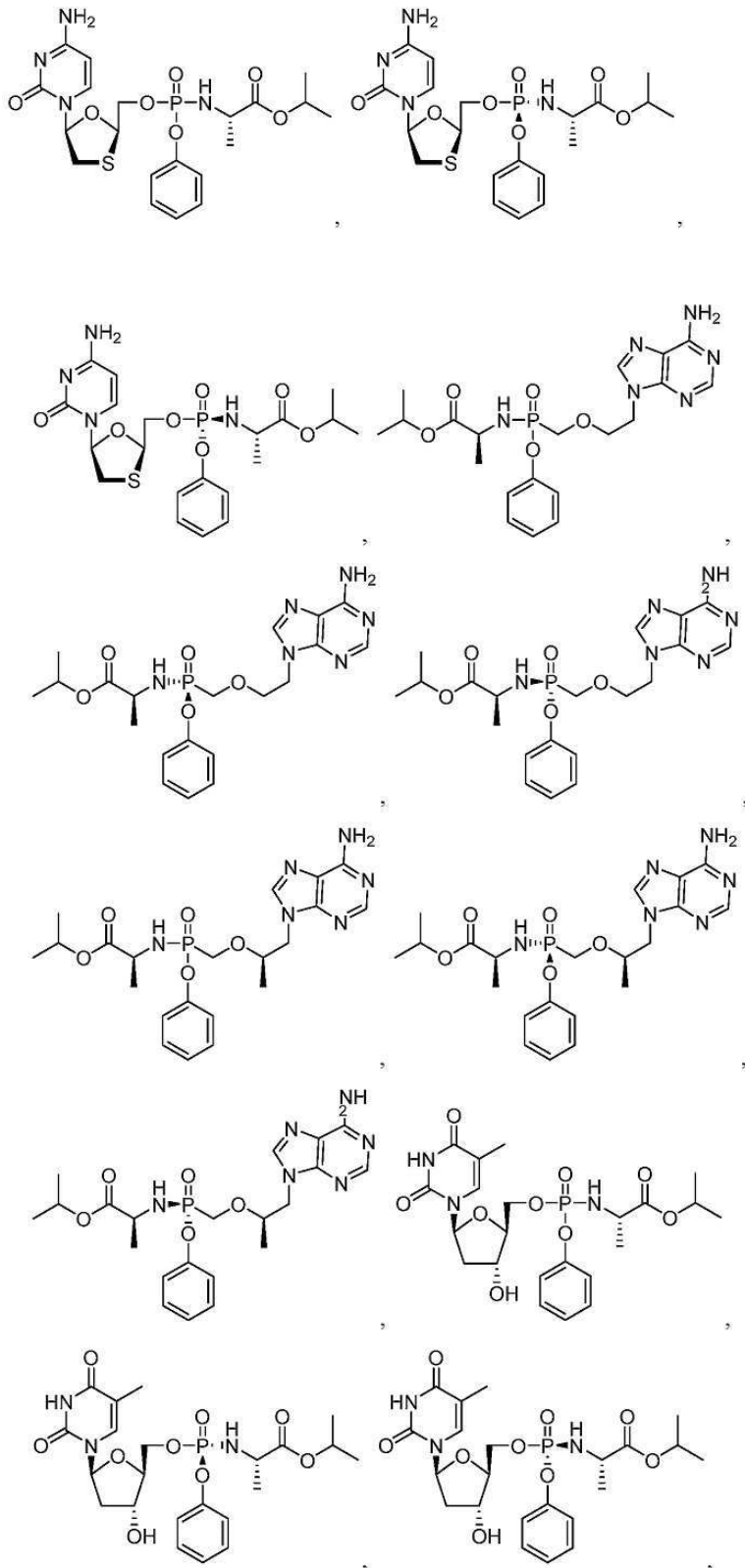
## 청구항 30

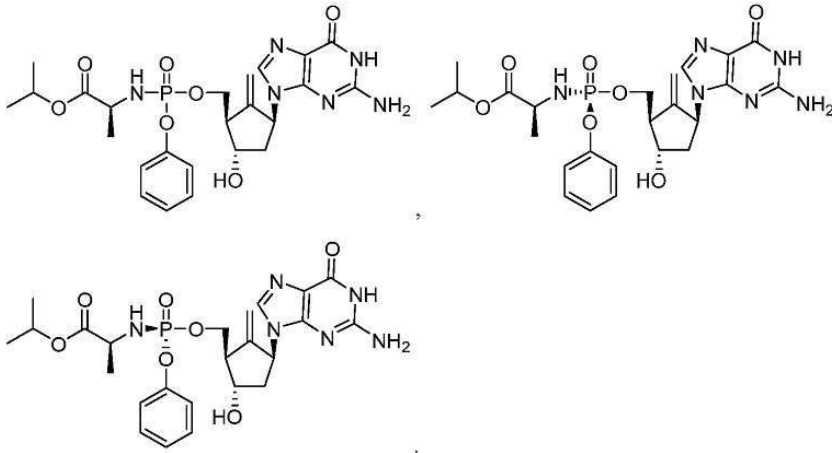
제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 조성물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 라미부딘, 아데포비어, 테노포비어, 텔비부딘, 엔테카비어, 또는 이들의 조합물의 포스포로아미데이트로부터 선택되는 적어도 1종의 제2 항바이러스제와 함께 포함하는 약제학적 조성물.

## 청구항 31

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 조성물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가

능한 담체를 하기로부터 선택되는 1종 이상의 화합물로부터 선택되는 적어도 1종의 제2 항바이러스제와 함께 포함하는 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 약제학적 조성물:





### 청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 포함하는, 리포솜 조성물.

### 청구항 33

바이러스 감염의 치료 또는 예방이 필요한 숙주에게 제29항 내지 제31항 중 어느 한 항의 유효량의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

### 청구항 34

제33항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 DNA 바이러스를 포함하는 감염체에 의해 야기되는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

### 청구항 35

제34항에 있어서, 상기 DNA 바이러스는 헤파드나바이러스를 포함하는, 방법.

### 청구항 36

DNA 바이러스에 의해 야기되는 감염의 치료 또는 예방이 필요한 숙주에게 제29항 내지 제31항 중 어느 한 항의 치료적 유효량의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, DNA 바이러스에 의해 야기되는 감염의 치료 또는 예방 방법.

### 청구항 37

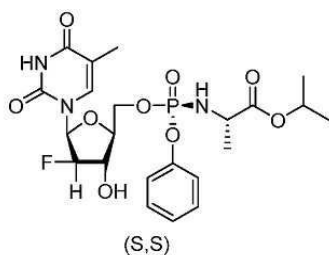
제36항에 있어서, 상기 DNA 바이러스는 헤파드나바이러스를 포함하는, 방법.

### 청구항 38

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 화합물 및 적어도 1종의 추가적인 항바이러스제를 포함하는 조성물.

### 청구항 39

제38항에 있어서, 상기 화합물은



인, 조성물.

#### 청구항 40

제38항에 있어서, 상기 적어도 1종의 추가적인 항바이러스제는 유입 저해제, cccDNA 형성 저해제, cccDNA의 TALENs 유전자 편집, cccDNA의 CRISPR/Cas9 유전자 편집, RNAi/안티-센스, 코어 조절제, 캡시드 조립체 저해제, CpAM, HBx 저해제, 비-뉴클레오사이드 중합효소 저해제, 뉴클레오사이드/타이드 중합효소 저해제, 간 표적화 뉴클레오사이드/타이드 중합효소 저해제, RNase H 저해제, 표면 항원 방출 저해제, TLR7 작용제, TLR9 작용제, RIG-I/Nod2 활성제, STING 작용제, 사이클로필린 저해제, 항-PD1, 치료 백신 또는 조작된 T 세포인, 조성물.

#### 청구항 41

제38항에 있어서, 상기 적어도 1종의 추가적인 항바이러스제는 아바카비어, 아시클로비어, 아데포비어, 아만타딘, 암프레나비어, 암플리젠, 아비돌, 아타자나비어, 아트리플라, 보세프레비어, 시도포비어, 콤비비어, 다루나비어, 텔라비르딘, 디다노신, 도코산올, 에독수딘, 에파비렌즈, 엠트리시타빈, 엔푸버타이드, 엔테카비어, 팜시클로비어, 포미비르센, 포삼프레나비어, 포스카넷, 포스포넷, 간시클로비어, 이바시타빈, 이뮤노비어, 이독수리딘, 이미퀴모드, 인디나비어, 이노신, 인터페론 III형, 인터페론 II형, 인터페론 I형, 라미부딘, 로피나비어, 로비라이드, 마라비록, 모록시딘, 메티사존, 넬피나비어, 네비라핀, 넥사비어, 오셀타미비어, 페그인터페론 알파-2a, 펜시클로비어, 페라미비어, 플레코나틸, 포도필로톡신, 랄테그라비어, 리마비린, 리만타딘, 리토나비어, 피라미딘, 사퀴나비어, 소포스보비어, 스타부딘, 텔라프레비어, 텔비부딘, 테노포비어, 테노포비어 디소프록실, 티프라나비어, 트라이플루리딘, 트라이지비어, 트로만타딘, 트루바다, 발라시클로비어, 발간시클로비어, 비크리비록, 비다라빈, 비라미딘, 잘시타빈, 자나미비어, 지도부딘, 미르클루텍스 B, ARC-520, ARC-521, ARB-1467, ARB-1740, ALN-HBV, ASMB-102, ASMB-103, ASMB CpAM, IONIS-HBVRx(GSK3228836), IONIS-HBV-LRx(GSK3389404), NVR 3-778/1221, ABI-H101, AB-423, 몰포티아딘, 테노포비어 알라켄아마이드, CMX157, REP2139, REP2165, GS-9620, R06864018, RG-7834 ARB-1598, SB 9200, CRV431, NVP018, 키트루다, 오보디바이오, GS-4774, INO-1800, HepTcell 및 TG1050으로부터 선택되는, 조성물.

#### 청구항 42

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 포함하는, 리포솜 조성물.

#### 청구항 43

바이러스 감염의 치료 또는 예방이 필요한 숙주에게 제38항 내지 제42항 중 어느 한 항의 유효량의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

#### 청구항 44

제43항에 있어서, 상기 숙주는 인간인, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

#### 청구항 45

제43항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 DNA 바이러스를 포함하는 감염제에 의해 야기되는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

#### 청구항 46

제43항에 있어서, 상기 DNA 바이러스는 헤파드나바이러스를 포함하는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

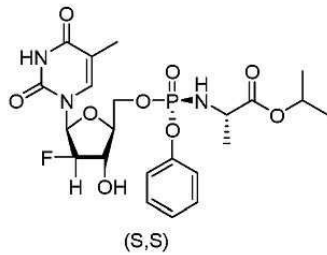
#### 청구항 47

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 화합물 및 뉴클레오사이드/타이드 중합효소 저해제 또는 간 표적화 뉴클레오사이드/타이드 중합효소 저해제 및 적어도 1종의 추가적인 항바이러스제를 포함하는 조성물.

#### 청구항 48

제47항에 있어서, 상기 화합물은





인, 조성물.

#### 청구항 49

제47항에 있어서, 상기 뉴클레오사이드/타이드 중합효소 저해제 또는 간 표적화 뉴클레오사이드/타이드 중합효소 저해제는 아바카비어, 아시클로비어, 아데포비어, 아트리플라, 시도포비어, 콤비비어, 디다노신, 에독수딘, 엠트리시타빈, 엔테카비어, 팜시클로비어, 간시클로비어, 이바시타빈, 이뮤노비어, 이독수리딘, 이노신, 라미부딘, 펜시클로비어, 리바비린, 소포스보비어, 스타부딘, 텔비부딘, 테노포비어, 테노포비어 디소프록실, 트라이플루리딘, 트라이지비어, 트루바다, 발라시클로비어, 발간시클로비어, 비다라빈, 비라미딘, 잘시타빈, 지도부딘 또는 그의 간 표적화 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

#### 청구항 50

제47항에 있어서, 상기 적어도 1종의 추가적인 항바이러스제는 유입 저해제, cccDNA 형성 저해제, cccDNA의 TALENS 유전자 편집, cccDNA의 CRISPR/Cas9 유전자 편집, RNAi/안티-센스, 코어 조절제, 캡시드 조립체 저해제, CpAM, HBx 저해제, 비-뉴클레오사이드 중합효소 저해제, 뉴클레오사이드/타이드 중합효소 저해제, 간 표적화 뉴클레오사이드/타이드 중합효소 저해제, RNase H 저해제, 표면 항원 방출 저해제, TLR7 작용제, TLR9 작용제, RIG-I/Nod2 활성제, STING 작용제, 사이클로필린 저해제, 항-PD1, 치료 백신 또는 조작된 T 세포로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

#### 청구항 51

제47항에 있어서, 상기 적어도 1종의 추가적인 항바이러스제는 아바카비어, 아시클로비어, 아시클로비어, 아데포비어, 아만타딘, 암프레나비어, 암플리젠, 아비돌, 아타자나비어, 아트리플라, 보세프레비어, 시도포비어, 콤비비어, 다루나비어, 텔라비르딘, 디다노신, 도코산올, 에독수딘, 에파비렌즈, 엠트리시타빈, 엔푸버타이드, 엔테카비어, 팜시클로비어, 포미비르센, 포삼프레나비어, 포스카넷, 포스포넷, 간시클로비어, 이바시타빈, 이뮤노비어, 이독수리딘, 이미퀴모드, 인디나비어, 이노신, 인터페론 III형, 인터페론 II형, 인터페론 I형, 라미부딘, 로피나비어, 로비라이드, 마라비록, 모록시딘, 메티사존, 넬피나비어, 네비라핀, 넥사비어, 오셀타미비어, 페그 인터페론 알파-2a, 펜시클로비어, 페라미비어, 플레코나렐, 포도필로톡신, 랄테그라비어, 리바비린, 리만타딘, 리토나비어, 피라미딘, 사퀴나비어, 소포스보비어, 스타부딘, 텔라프레비어, 텔비부딘, 테노포비어, 테노포비어 디소프록실, 티프라나비어, 트라이플루리딘, 트라이지비어, 트로만타딘, 트루바다, 발라시클로비어, 발간시클로비어, 비크리비록, 비다라빈, 비라미딘, 잘시타빈, 자나미비어, 지도부딘, 미르클루텍스 B, ARC-520, ARC-521, ARB-1467, ARB-1740, ALN-HBV, ASMB-102, ASMB-103, ASMB CpAM, IONIS-HBVRx(GSK3228836), IONIS-HBV-LRx(GSK3389404), NVR 3-778/1221, ABI-H101, AB-423, 몰포티아딘, 테노포비어 알라펜아마이드, CMX157, REP2139, REP2165, GS-9620, RO6864018, RG-7834 ARB-1598, SB 9200, CRV431, NVP018, 키트루다, 오보디바이오, GS-4774, INO-1800, HepTcell 및 TG1050으로부터 선택되는, 조성물.

#### 청구항 52

제47항 내지 제51항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 포함하는, 리포솜 조성물.

#### 청구항 53

바이러스 감염의 치료 또는 예방이 필요한 숙주에게 제47항 내지 제52항 중 어느 한 항의 유효량의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

#### 청구항 54

제52항에 있어서, 상기 숙주는 인간인, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

## 청구항 55

제52항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 DNA 바이러스를 포함하는 감염제에 의해 야기되는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

## 청구항 56

제52항에 있어서, 상기 DNA 바이러스는 헤파드나바이러스를 포함하는, 바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법.

## 발명의 설명

## 기술 분야

## 배경 기술

[0001] B형 간염 바이러스(Hepatitis B virus: HBV)는 45 내지 160일에 증상이 생기는 급성 감염 또는 전세계의 3억 5천만명의 사람들이 영향받는 만성 감염 중 하나를 초래하는 간을 표적화하는 감염성 질환이다. 추정치는 HBV 감염과 관련된 결과로서 매년 600,000건의 사망이 발생한다는 것을 나타낸다. HBV는 숙주 세포에서 공유결합 폐환형 DNA(covalently closed circular DNA: cccDNA)를 형성하기 위해 사용되는 3.2kb 이완형 환상 DNA(relaxed circular DNA: rcDNA)를 가진다. 이어서, cccDNA는 전게놈 RNA(pregenomic RNA: pgRNA)를 생성하기 위해 숙주 DNA-의존적 RNA 중합효소인 RNA 중합효소 II에 의해 전사된다. 이어서, pgRNA는 rcDNA를 형성하기 위해 바이러스로 암호화된 역전사효소에 의해 사용된다. 만성 HBV 감염에 대한 현재 치료의 목적은 HBV 복제를 감소시키고 간 손상을 감소시키는 것이다.

[0002] 만성 HBV 감염의 현재 치료는 폐길화된 알파 인터페론 및 뉴클레오사이드/뉴클레오타이드 역전사효소 저해제(NRTI)를 포함한다. NRTI는 포스폰산염 함유 NRTI의 경우에 그들의 대응하는 5'-삼인산염 또는 이인산염으로 전환되고, HBV 암호화된 중합효소를 저해함으로써 바이러스 복제를 감소시킨다. 클레부딘은 환자에서 미토콘드리아 기능장애의 결과인 약물-관련 골격근 질환 때문에 만성 HBV의 치료에 대해 더 이상 연구되지 않은 NRTI이다. 흥미롭게도, 클레부딘 삼인산염은 HBV 암호화된 중합효소의 경쟁적 비기질 저해제가 되는 것으로 나타났으며, 그리고 그의 긴 세포내 반감기 때문에, 약물 회수 후 연장된 시간 기간동안 HBV를 억제할 수 있다.

[0003] 따라서 HBV의 치료를 위한 신규한 화합물이 필요하다. 본 명세서에 개시된 조성물 및 방법은 이들 및 다른 필요를 처리한다.

## 발명의 내용

[0004] 개시된 물질 및 방법의 목적에 따르면, 본 명세서에서 구현되고 광범위하게 기재되는 바와 같은 일 양상에서 개시된 대상 물질은 화합물 및 조성물을 제조하고 이용하는 화합물, 조성물 및 방법에 관한 것이다. 구체적인 양상에서, 개시된 대상 물질은 클레부딘의 유도체 및 이러한 유도체의 제조 및 사용 방법을 포함한다. 또한 개시된 화합물을 이용하여 HBV 감염을 치료하는 방법이 개시된다. 또한 항바이러스제와 조합하여 개시된 화합물을 이용하여 HBV 감염을 치료하는 방법이 개시된다. 추가적인 이점이 부분적으로 다음의 설명에서 제시될 것이며, 부분적으로 설명으로부터 분명하게 되거나, 또는 이하에 기재되는 양상의 실행에 의해 습득될 수 있다. 이하에 기재되는 이점은 특히 첨부하는 청구범위에 의해 지시되는 요소 및 조합에 의해 실현되고 달성될 수 있다. 앞서 언급한 일반적 설명 및 다음의 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명적이며 제한하지 않는다는 것이 이해되어야 한다.

## 도면의 간단한 설명

[0005] 본 명세서의 부분에 편입되고 이들을 구성하는, 수반하는 도면은 이하에 기재하는 몇몇 양상을 예시한다.

도 1은 EIDD-2173을 이용하여 P.O. 투약한 래트로부터의 클레부딘 5'-삼인산염 평균 조직 수준을 나타내는 그래프를 도시한 도면.

도 2는 EIDD-02173(20  $\mu$ M)의 Huh-7 세포 흡수 및 대사를 나타내는 그래프를 도시한 도면.

도 3은 EIDD-2173(5'-포스포르아미데이트)을 이용하여 P.O. 투약한 래트로부터의 클레부딘 뉴클레오사이드 조직

수준을 나타내는 그래프를 도시한 도면.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0006] 본 명세서에 기재된 물질, 화합물, 조성물 및 방법은 개시된 대상 물질의 구체적 양상의 다음의 상세한 설명, 거기에 포함된 도면 및 실시예를 참고로 하여 더 용이하게 이해될 수 있다.
- [0007] 본 물질, 화합물, 조성물 및 방법이 개시되고 기재되기 전에, 이하에 기재되는 양상은 물론 변할 수도 있는 특정 합성 방법 또는 특정 시약으로 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 또한 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 양상을 기재하는 목적을 위한 것이며 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 한다.
- [0008] 또한, 본 명세서 전체적으로, 다양한 간행물이 참고로 된다. 이들 간행물의 개시내용은 개시된 대상이 속하는 기술분야를 더 완전하게 설명하기 위해 본 출원에 그들의 전문이 참고로 포함된다. 개시된 참고문헌은 또한 참고문헌에 따른 문장에서 논의되는 그들에 포함된 물질에 대해 본 명세서에서 개별적으로 그리고 구체적으로 포함된다.
- [0009] **일반적 정의**
- [0010] 본 명세서에서 그리고 다음의 청구범위에서, 다음의 의미를 갖는 것으로 정의될 다수의 용어가 언급될 것이다:
- [0011] 명세서 및 청구범위 전체적으로, 단어 "포함하다(comprise)" 및 다른 형태의 단어, 예컨대 "포함하는(comprising)" 및 "포함하다(comprises)"는, 예를 들어, 다른 첨가제, 성분, 정수 또는 단계를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 제외하는 것으로 의도되지 않는다는 것을 의미한다.
- [0012] 본 명세서 및 첨부하는 청구범위에서 사용되는 바와 같은 단수 용어는 문맥에서 달리 명확하게 표시되지 않는 한, 복수의 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "조성물"에 대한 언급은 2 이상의 이러한 조성물의 혼합물을 포함하고, "항생제"에 대한 언급은 2 이상의 이러한 항생제의 혼합물을 포함하며, "화합물"에 대한 언급은 2 이상의 이러한 화합물 등의 혼합물을 포함한다.
- [0013] "선택적인" 또는 "선택적으로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 또는 일어나지 않을 수 있다는 것, 그리고 설명이 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다.
- [0014] 본 개시내용의 광범위한 범주를 제시하는 수치적 범위 및 매개변수가 근사값이기는 하지만, 구체적 실시예에 제시된 수치적 값은 가능하다면 앞서 보고된 바와 같다. 그러나 임의의 수치적 값은 그들의 각각의 시험 측정에서 발견되는 표준 편차로부터 반드시 초래하는 특정 오차를 포함한다. 더 나아가, 다양한 범주의 수치적 범위가 본 명세서에서 제시될 때, 인용된 값을 포함하는 이들 값의 조합이 사용될 수 있다는 것이 상정된다. 추가로, 범위는 본 명세서에서 "약" 하나의 특정 값으로부터 그리고/또는 "약" 다른 특정 값까지 표현될 수 있다. 이러한 범위가 발현될 때, 다른 양상은 하나의 특정 값으로부터 그리고/또는 다른 특정 값까지를 포함한다. 유사하게, 값이 근사값으로서 표현될 때, "약"의 사용은 특정 값이 다른 양상을 형성한다는 것이 이해될 것이다. 각각의 범위의 종점은 다른 종점과 관련하여 그리고 다른 종점과 독립적으로 유의하다는 것이 추가로 이해될 것이다. 달리 언급되지 않는 한, 용어 "약"은 용어 "약"에 의해 변형되는 특정 값의 5% 이내(예를 들어, 2% 또는 1% 이내)를 의미한다.
- [0015] "감소시키다" 또는 다른 형태의 단어, 예컨대 "감소시키는" 또는 "감소"는 사건 또는 특징(예를 들어, 바이러스 감염)의 저하를 의미한다. 이는 전형적으로 일부 표준 또는 예상된 값과 관련하며, 다시 말해서, 이는 상대적이지만, 언급될 표준 또는 상대적 값에 대해 항상 필수적이진 않다는 것이 이해된다. 예를 들어, "바이러스 감염을 감소시키는"은 표준 또는 대조군에 비한 박테리아 양의 감소를 의미한다.
- [0016] "예방하다" 또는 다른 형태의 단어, 예컨대 "예방하는" 또는 "예방"은 특정 사건 또는 특징을 중단시키거나, 특정 사건 또는 특징의 발생 또는 진행을 안정화 또는 지연시키거나, 또는 특정 사건 또는 특징이 일어날 기회를 최소화시키는 것을 의미한다. 예방은 전형적으로, 예를 들어, 감소보다는 더 절대적이기 때문에 대조군과의 비교를 필요로 하지 않는다. 본 명세서에서 사용되는, 어떤 것은 감소되지만 예방되지 않고, 어떤 것은 또한 감소되면서 예방될 수 있었다. 마찬가지로, 어떤 것은 예방되지만 감소될 수는 없고, 어떤 것은 또한 예방되면서 감소될 수 있다. 감소 또는 예방이 사용되는 경우에, 달리 구체적으로 표시되지 않는 한, 다른 단어의 사용이 또한 명백하게 개시된다는 것이 이해된다.
- [0017] 본 명세서에서 사용되는, "치료"는 유리한 또는 목적으로 하는 임상 결과를 얻는 것을 지칭한다. 유리한 또는

임상 결과는 하나 이상의 증상(예컨대 감염)의 완화, 감염 정도의 감소, 안정화된(즉, 악화되지 않은) 감염 상태, 감염 확산의 예방 또는 지연, 감염 발생 또는 재발의 예방 또는 지연 및 감염 진행의 지연 또는 늦춤 중 임의의 하나 이상을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0018] 용어 "환자"는 바람직하게는 항생제를 이용하는 치료 또는 임의의 목적을 위한 치료가 필요한 인간, 및 더 바람직하게는 바이러스 감염을 치료하기 위한 이러한 치료가 필요한 인간을 지칭한다. 그러나, 용어 "환자"는 또한 특히 항생제를 이용하는 치료가 필요한 비인간 동물, 바람직하게는 포유류, 예컨대 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 양 및 비인간 영장류를 지칭할 수 있다.

[0019] 본 명세서 전체적으로 식별자 "제1" 및 "제2"는 개시된 대상의 다양한 성분 및 단계를 구별하는데 도움을 주기 위해서만 사용된다는 것이 이해된다. 식별자 "제1" 및 "제2"는 이들 용어에 의해 변형되는 성분 또는 단계에 대한 임의의 특정 순서, 양, 선호도 또는 중요성을 나타내기 위한 것으로 의도되지 않는다.

## [0020] 화학적 정의

[0021] 본 명세서에서 사용되는, 용어 "구성물"은 구체화된 양으로 구체화된 성분을 포함하는 생성물뿐만 아니라 구체화된 양으로 구체화된 성분의 조합물로부터 직접적으로 또는 간접적으로 초래되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0022] 구성물 중의 특정 요소 또는 성분의 중량부에 대해 본 명세서 및 최후의 청구범위에서의 언급은 중량부를 표현하는 구성물 또는 물질 중의 요소 또는 성분과 임의의 다른 요소 또는 성분 사이의 중량 관계를 의미한다. 따라서, 2중량부의 성분 X 및 5중량부의 성분 Y, X 및 Y를 함유하는 혼합물에서 2:5중량비로 존재하며, 추가적인 성분이 혼합물 중에 함유되는지의 여부와는 상관없이 이러한 비로 존재한다.

[0023] 중량 백분율(중량%)의 성분은, 달리 대조적으로 구체적으로 언급되지 않는 한, 성분이 유도되는 제형 또는 조성물의 총 중량에 기반한다.

[0024] 본 명세서에서 사용되는, 용어 "치환된"은 모든 허용 가능한 유기 화합물을 포함하는 것으로 상정된다. 광범위 양상에서, 허용 가능한 치환체는 유기 화합물의 비환식 및 환식, 분지 및 비분지, 탄소환식 및 복소환식, 및 방향족 및 비방향족 치환체를 포함한다. 예시적인 치환체는, 예를 들어, 이하에 기재되는 것을 포함한다. 허용 가능한 치환체는 하나 이상이며 적절한 유기 화합물에 대해 동일 또는 상이할 수 있다. 본 개시내용의 목적을 위해, 헤테로원자, 예컨대 질소는 수소 치환체 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 본 명세서에 기재된 유기 화합물의 임의의 허용 가능한 치환체를 가질 수 있다. 본 개시내용은 유기 화합물의 허용 가능한 치환체에 의해 임의의 방식으로 제한될 것으로 의도되지 않는다. 또한, 용어 "치환" 또는 "로 치환되는"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환체의 허용되는 원자가에 따르며, 치환이 안정한 화합물, 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거 등과 같은 전환을 자발적으로 겪지 않는 화합물이라는 조건 하의 연루를 포함한다.

[0025] 본 명세서에서 사용되는 용어 "지방족"은 비방향족 탄화수소기를 지칭하고, 분지된 그리고 비분지된, 알킬, 알켄일 또는 알킨일기를 포함한다.

[0026] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬"은 1 내지 24개 탄소 원자의 분지된 또는 비분지된 포화 탄화수소기, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 에이코실, 테트라코실 등이다. 알킬기는 또한 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 알킬기는, 이하에 기재하는 바와 같은 알킬, 할로젠화된 알킬, 알콕시, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스터, 에터, 할로젠화물, 하이드록시, 케톤, 나이트로, 실릴, 설폰-옥소, 설폰일, 설폰, 설폰사이드 또는 티올을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0027] 기호  $A^n$ 은 본 명세서에서 이하의 정의에서 단지 일반적 치환체로서 사용된다.

[0028] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알콕시"는 단일, 말단 에터 결합을 통해 결합된 알킬기이고; 즉, "알콕시"기는  $-OA^1$ 로서 정의될 수 있으며, 여기서  $A^1$ 은 상기 정의한 바와 같은 알킬이다.

[0029] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알켄일"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 구조식을 갖는 2 내지 24개의 탄소 원자의 탄화수소기이다. 비대칭 구조, 예컨대  $(A^1A^2)C=C(A^3A^4)$ 는 E와 Z 이성질체를 둘 다 포함하는 것으로 의도된다. 이는 본 명세서에서 비대칭 알켄이 존재하는 구조식에서 추정할 수 있거나, 또는 결합 기호 C=C에 의해 분명하게 나타낼 수 있다. 알켄일은, 이하에 기재하는 바와 같은 알킬, 할로젠화된 알킬, 알콕시, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스터, 에터, 할로젠화물, 하이드록시, 케

톤, 나이트로, 실릴, 설폰-옥소, 설폰일, 설폰, 설폭사이드 또는 티올을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0030] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킨일"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 구조식을 갖는 2 내지 24개의 탄소 원자의 탄화수소기이다. 알킨일기는, 이하에 기재하는 바와 같은 알킬, 할로겐화된 알킬, 알콕시, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스터, 에터, 할로겐화물, 하이드록시, 케톤, 나이트로, 실릴, 설폰-옥소, 설폰일, 설폰, 설폭사이드 또는 티올을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0031] 본 명세서에서 사용되는 "아릴"은 벤젠, 나프탈렌, 페닐, 바이페닐, 페녹시벤젠 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 임의의 탄소계 방향족기를 함유하는 기이다. 용어 "헤테로아릴"은 방향족 기의 고리 내에 혼입된 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 방향족기를 함유하는 기로서 정의된다. 헤테로원자의 예는 질소, 산소, 황 및 인을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 용어 "아릴"에 포함되는 용어 "비-헤테로아릴"은 헤테로원자를 함유하지 않는 방향족기를 정의한다. 아릴 및 헤테로아릴기는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴기는, 본 명세서에 기재하는 바와 같은 알킬, 할로겐화된 알킬, 알콕시, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스터, 에터, 할로겐화물, 하이드록시, 케톤, 나이트로, 실릴, 설폰-옥소, 설폰일, 설폰, 설폭사이드 또는 티올을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다. 용어 "바이아릴"은 구체적 유형의 아릴기이고, 아릴의 정의에 포함된다. 바이아릴은 나프탈렌에서와 같이 축합 고리 구조를 통해 함께 결합되는 2개의 아릴기를 지칭하거나, 또는 바이아릴에서와 같이 하나 이상의 탄소-탄소 결합을 통해 부착된다.

[0032] 본 명세서에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 적어도 3개의 탄소 원자로 구성되는 비방향족 탄소계 고리이다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 고리의 탄소 원자 중 적어도 하나가 이하로 제한되는 것은 아니지만, 질소, 산소, 황 또는 인과 같은 헤테로 원자로 치환되는 상기 정의한 바와 같은 사이클로알킬기이다. 사이클로알킬기 및 헤테로사이클로알킬기는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 사이클로알킬기 및 헤테로사이클로알킬기는, 본 명세서에 기재하는 바와 같은 알킬, 알콕시, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스터, 에터, 할로겐화물, 하이드록시, 케톤, 나이트로, 실릴, 설폰-옥소, 설폰일, 설폰, 설폭사이드 또는 티올을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0033] 본 명세서에서 사용되는 용어 "사이클로알켄일"은 적어도 3개의 탄소 원자로 구성되고 적어도 하나의 이중 결합, 즉, C=C를 함유하는 비방향족 탄소계 고리이다. 사이클로알켄일기의 예는 사이클로프로펜일, 사이클로뷰텐일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로헥센일, 사이클로헥사다이엔일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 용어 "헤테로사이클로알켄일"은 고리의 탄소 원자 중 적어도 하나가 이하로 제한되는 것은 아니지만, 질소, 산소, 황 또는 인과 같은 헤테로 원자로 치환되는 상기 정의한 바와 같은 사이클로알켄일기의 유형이다. 사이클로알켄일기 및 헤테로사이클로알켄일기는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 사이클로알켄일기 및 헤테로사이클로알켄일기는, 본 명세서에 기재하는 바와 같은 알킬, 알콕시, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 알데하이드, 아미노, 카복실산, 에스터, 에터, 할로겐화물, 하이드록시, 케톤, 나이트로, 실릴, 설폰-옥소, 설폰일, 설폰, 설폭사이드 또는 티올을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0034] 용어 "환식기"는 아릴기, 비-아릴기(즉, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알켄일, 및 헤테로사이클로알켄일) 중 하나 또는 둘 다를 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 환식기는 치환 또는 비치환될 수 있는 하나 이상의 고리계를 가진다. 환식기는 하나 이상의 아릴기, 하나 이상의 비-아릴기 또는 하나 이상의 아릴기 및 하나 이상의 비아릴기를 함유할 수 있다.

[0035] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알데하이드"는 화학식  $-C(O)H$ 로 나타낸다. 본 명세서 전체적으로 " $C(O)$ "는  $C=O$ 의 단축 표기법이다.

[0036] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아민" 또는 "아미노"는 화학식  $NA^1A^2A^3$ 로 나타내며, 여기서  $A^1$ ,  $A^2$  및  $A^3$ 은 독립적으로 상기 기재한 수소, 알킬, 할로겐화된 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알켄일기일 수 있다.

[0037] 본 명세서에서 사용되는 용어 "카복실산"은 화학식  $-C(O)OH$ 로 나타낸다. 본 명세서에서 사용되는 "카복실레이트"는 화학식  $-C(O)O^-$ 로 나타낸다.



- [0038] 본 명세서에서 사용되는 용어 "에스터"는 화학식  $-OC(O)A^1$  또는  $-C(O)OA^1$ 로 나타내며, 여기서  $A^1$ 은 상기 기재한 알킬, 할로젠화된 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알켄일기일 수 있다.
- [0039] 본 명세서에서 사용되는 용어 "에터"는 화학식  $A^1OA^2$ 로 나타내며, 여기서  $A^1$  및  $A^2$ 는 독립적으로 상기 기재한 알킬, 할로젠화된 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알켄일기일 수 있다.
- [0040] 본 명세서에서 사용되는 용어 "케톤"은 화학식  $A^1C(O)A^2$ 로 나타내며, 여기서  $A^1$  및  $A^2$ 는 독립적으로 상기 기재한 알킬, 할로젠화된 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알켄일기일 수 있다.
- [0041] 본 명세서에서 용어 "할로젠화물"은 할로젠 플루오린, 염소, 브로민 및 요오드를 지칭한다.
- [0042] 본 명세서에서 사용되는 용어 "하이드록실"은 화학식  $-OH$ 로 나타낸다.
- [0043] 본 명세서에서 사용되는 용어 "나이트로"는 화학식  $-NO_2$ 로 나타낸다.
- [0044] 본 명세서에서 사용되는 용어 "사이아노"는 화학식  $-CN$ 으로 나타낸다.
- [0045] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아지도"는 화학식  $-N_3$ 으로 나타낸다.
- [0046] 용어 "설폰일"은 화학식  $--S(O)_2A^1$ 로 나타내는 설폰-옥소기를 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용되며,  $A^1$ 은 상기 기재한 수소, 알킬, 할로젠화된 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알켄일기일 수 있다.
- [0047] 본 명세서에서 사용되는 용어 "설폰일아미노" 또는 "설폰아마이드"는 화학식  $--S(O)_2NH_2$ 로 나타낸다.
- [0048] 본 명세서에서 사용되는 용어 "티올"은 화학식  $--SH$ 로서 나타낸다.
- [0049] 본 명세서에서 제공되는 화합물은 카이랄 중심을 함유할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 이러한 카이랄 중심은 (*R*-) 또는 (*S*-) 입체배치 중 하나일 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 화합물은 거울상체적으로 순수하거나, 또는 부분입체이성질체 또는 거울상체 혼합물일 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 화합물의 카이랄 중심은 생체내 에피머화를 겪을 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 이렇게 해서, 당업자는 (*R*-) 형태로 화합물의 투여가 생체내 에피머화를 겪는 화합물에 대해, (*S*-) 형태의 화합물의 투여와 동등하다는 것을 인식할 것이다.
- [0050] 본 명세서에서 사용되는, 실질적으로 순수한은 표준 분석 방법, 예컨대 박층 크로마토그래피(thin layer chromatography: TLC), 핵 자기 공명(nuclear magnetic resonance: NMR), 겔 전기영동, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 질량분석법(mass spectrometry: MS), 가스-크로마토그래피 질량분석법(GC-MS) 및 이러한 순도를 평가하기 위해 당업자에 의해 사용되는 유사한 것에 의해 결정하여 용이하게 검출 가능한 불순물이 없는 것 또는 추가적인 정제가 물질의 물리적 및 화학적 특성, 예컨대 효소 및 생물학적 활성을 검출 가능하게 변경시키지 않도록 충분히 순수한 것이 나타나도록 충분히 균질한 것을 의미한다. 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물을 생성하기 위한 화합물의 정제를 위한 전통적인 방법과 현대적 방법은 둘 다 당업자에게 공지되어 있다. 그러나 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물은 입체이성질체의 혼합물일 수 있다.
- [0051] 달리 대조적으로 언급되지 않는다면, 실선으로서만 나타내고 썬치 또는 파선이 아닌 화학 결합을 갖는 화학식은 각각의 가능한 이성질체, 예를 들어, 각각의 거울상체, 부분입체이성질체 및 메소 화합물, 및 이성질체의 혼합물, 예컨대 라세미체 또는 스케일레믹 혼합물(scalemic mixture)을 상정한다.
- [0052] "약제학적으로 허용 가능한" 성분은 과도한 부작용(예컨대 독성, 자극 및 알레르기 반응) 없이 합리적인 유해/유익비에 비례하여 인간 및/또는 동물에 의한 사용에 적합한 것이다.
- [0053] "약제학적으로 허용 가능한 염"은 약제학적으로 허용 가능하고 목적으로 하는 약학적 특성을 갖는 염을 지칭한다. 형성될 수 있는 이러한 염은 화합물 중에 존재하는 산성 양성자가 무기 또는 유기 염기와 반응할 수 있는 것을 포함한다. 적합한 무기염은 알칼리 금속, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 및 알루미늄에 의해 형성되는 것을 포함한다. 적합한 유기염은 유기 염기, 예컨대 아민 염기, 예를 들어, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등에 의해 형성되는 것을 포함한다. 이러한 염은 또한 무기

산(예를 들어, 염산 및 브로민화수소산) 및 유기산(예를 들어, 아세트산, 시트르산, 말레산 및 알칸- 및 아렌-설폰산, 예컨대 메탄설폰산 및 벤젠설폰산)에 의해 형성된 산 부가 염을 포함한다. 2개의 산성기가 존재할 때, 약제학적으로 허용 가능한 염은 1-산-1염 또는 2염일 수 있으며; 유사하게, 2개 초과 산성기가 존재하는 경우에, 이러한 기의 일부 또는 모두는 염으로 전환될 수 있다.

[0054] "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 일반적으로 안전한, 비독성의 그리고 바람직한 약제학적 조성물을 제조함에 있어서 통상적으로 유용한 부형제를 지칭하며, 수의학적 용도뿐만 아니라 인간 약제학적 용도에 허용 가능한 부형제를 포함한다. 이러한 부형제는 고체, 액체, 반고체 또는 에어로졸 조성물의 경우에 기재될 수 있다.

[0055] "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 환자에게 개시된 화합물을 전달하기 위한 담체, 예컨대 용매, 현탁제 또는 비히클이다. 담체는 액체 또는 고체일 수 있고, 염두해 두고 투여하는 계획된 방식으로 선택된다. 리포솜은 또한 약제학적 담체이다. 본 명세서에서 사용되는, "담체"는 임의의 그리고 모든 용매, 분산 매질, 비히클, 코팅, 희석제, 항박테리아 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제, 완충제, 담체 용액, 현탁액, 콜로이드 등을 포함한다. 약제학적 활성 물질에 대한 이러한 배지 및 제제의 사용은 당업계에 잘 공지되어 있다. 임의의 통상적인 배지 또는 제제가 활성 성분에 부적합한 경우를 제외하고, 치료적 조성물에서 그의 용도가 상정된다.

[0056] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의로에 의해 추구되는 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.

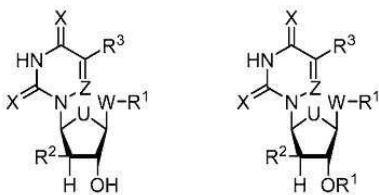
[0057] 포유류 대상체를 치료하기 위해 본 명세서에 기재되는 화합물 또는 조성물의 유효량은 약 0.1 내지 약 1000mg/kg 체중의 대상체/일, 예컨대 약 1 내지 약 100mg/kg/일, 특히 약 10 내지 약 100mg/kg/일을 포함할 수 있다. 용량은 급성 또는 만성일 수 있다. 넓은 범위의 개시된 조성물 투약량은 안전하고 유효한 것으로 여겨진다.

[0058] 이제 개시된 물질, 화합물, 조성물, 항목 및 방법의 특정 양상을 상세하게 언급할 것이며, 이의 예는 수반하는 실시예 및 도면에 예시된다.

## [0059] 조성물

[0060] 클레부딘과 관련된 근육병 문제를 처리하기 위해, 클레부딘 포스포르아미데이트의 (S,S) 및 (S,R) 부분입체이성질체 합성을 수행하였다. 포스포르아미데이트 모이어티는 클레부딘을 그의 5'-일인산염으로서 간에 전달하여 1) 클레부딘에 대한 전신 노출 및 2) 골격근육병증의 기능성을 감소시키기 위해 이용되었다. 포스포르아미데이트는 둘 다 클레부딘과 유사한 항-HBV 활성을 나타내었는데, (S,S) 부분입체이성질체가 약간 더 강하였다.

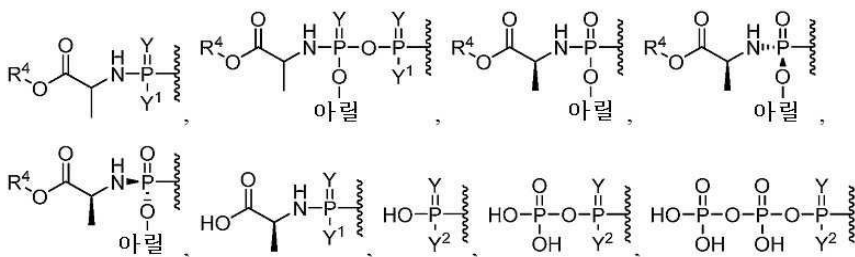
[0061] 특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



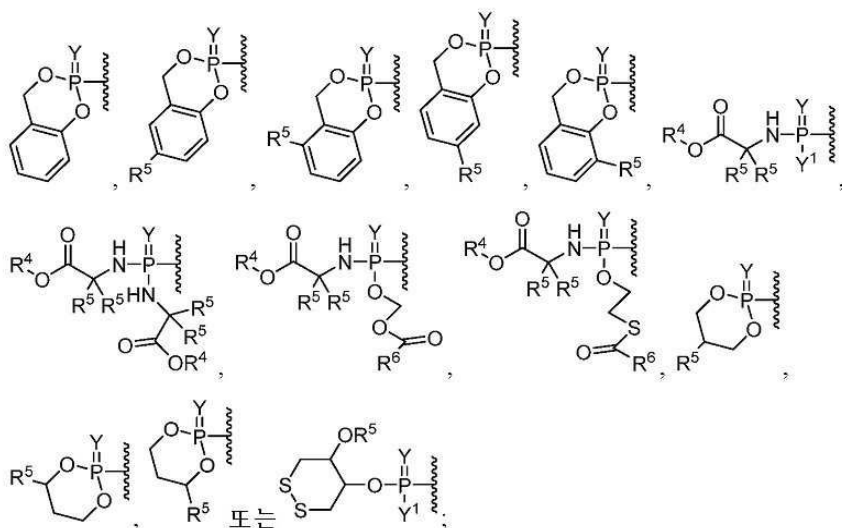
[0062]

[0063] 식 중,

[0064] 각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 수소이거나 또는 하기 화학식 중 하나로부터 선택되고:



[0065]



[0066]

각각의 X는 독립적으로 O 또는 S이고;

[0067]

Z는 N 또는 CR<sup>7</sup>이며;

[0068]

U는 O 또는 S이고;

[0069]

W는 CH<sub>2</sub>O, CD<sub>2</sub>O, CF<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>이며;

[0070]

Y는 O 또는 S이고;

[0071]

Y<sup>1</sup>는 OH, O아릴, O알킬 또는 BH<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>이며;

[0072]

Y<sup>2</sup>는 OH 또는 BH<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>이고;

[0073]

아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

[0074]

R<sup>2</sup>는 Cl, Br, I, 메틸, 트라이플루오로메틸, 사이아노, 알킬, 알켄일, 프로파길, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 알콕시, 치환된 에틸일, 하이드록시메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 폼일, 아실, 아미노, 치환된 아미노, 아지도, 티올, 하이드록시아미노, 또는 치환된 티오이고; 그리고

[0075]

R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이며;

[0076]

R<sup>4</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

[0077]

R<sup>5</sup>는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질, C<sub>1-22</sub> 알콕시, C<sub>1-22</sub> 알킬, C<sub>2-22</sub> 알켄일, C<sub>2-22</sub> 알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며;

[0078]

R<sup>6</sup>은 메틸, 에틸, tert-부틸, C<sub>1-22</sub> 알콕시, C<sub>1-22</sub> 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이고; 그리고

[0079]

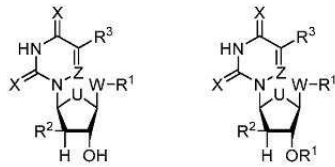
R<sup>7</sup>은 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틸일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이다.

[0080]

특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0081]





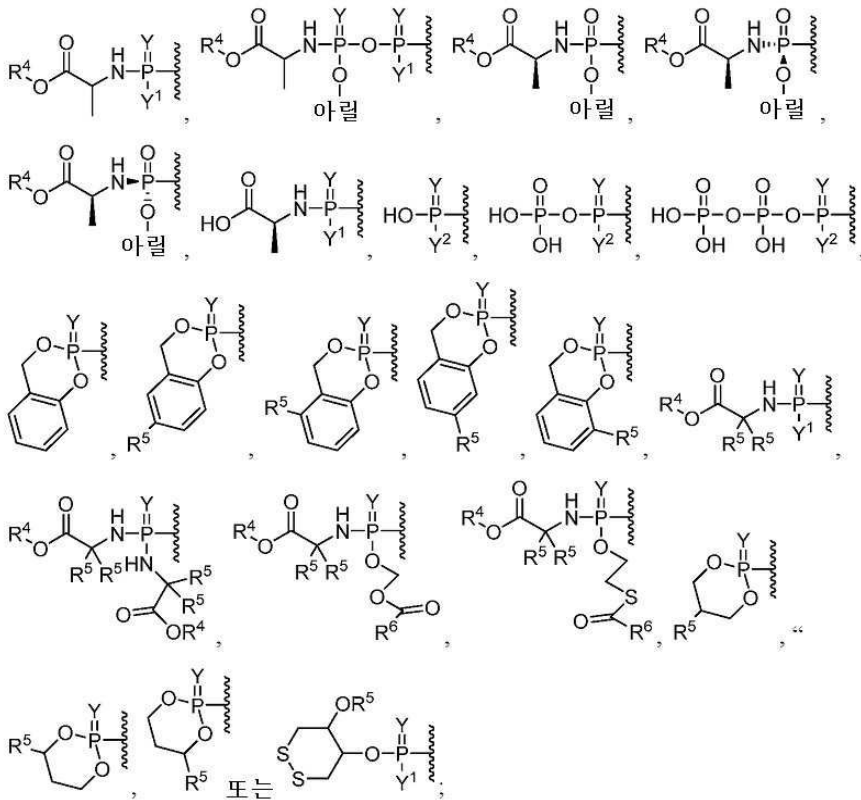
[0082]

[0083]

식 중,

[0084]

각각의  $R^1$ 은 독립적으로 수소이거나 또는 하기 화학식 중 하나로부터 선택되고:



[0085]

각각의 X는 독립적으로 O 또는 S이고;

[0086]

Z는 N 또는  $CR^7$ 이며;

[0087]

U는 O 또는 S이고;

[0088]

W는  $CD_2O$ ,  $CF_2O$ ,  $CH_2CH_2$ 이며;

[0089]

Y는 O 또는 S이고;

[0090]

$Y^1$ 는 OH, O아릴, O알킬 또는  $BH_3^-M^+$ 이며;

[0091]

$Y^2$ 는 OH 또는  $BH_3^-M^+$ 이고;

[0092]

아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

[0093]

$R^2$ 는 F, OH, 알킬일, 에틸일이고;

[0094]

$R^3$ 은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알케닐, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알케닐, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이며;

[0095]

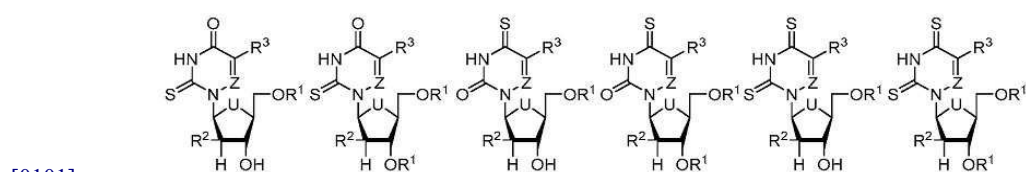
[0096]  $R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

[0097]  $R^5$ 는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬,  $C_{2-22}$  알켄일,  $C_{2-22}$  알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며;

[0098]  $R^6$ 는 메틸, 에틸, tert-부틸,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이고; 그리고

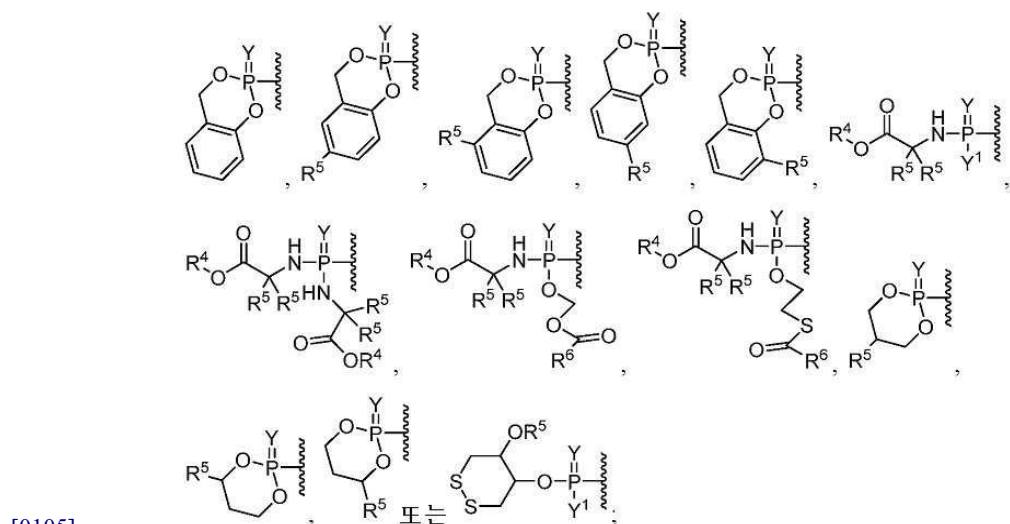
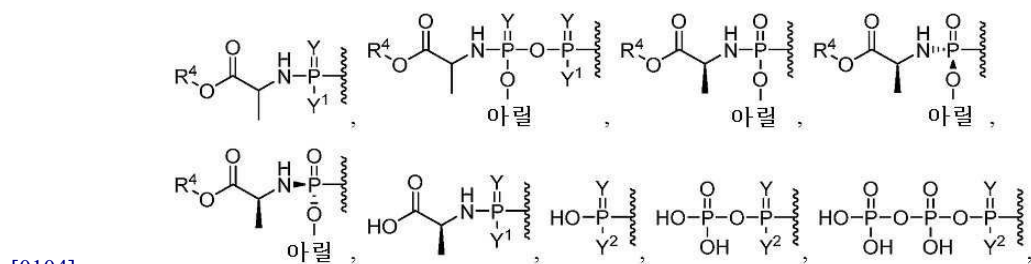
[0099]  $R^7$ 는 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틸일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이다.

[0100] 특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



식 중,

[0103] 각각의  $R^1$ 은 독립적으로 수소이거나 또는 하기 화학식 중 하나로부터 선택되고:

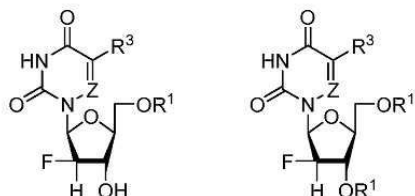


[0106] Z는 N 또는  $CR^7$ 이며;

[0107] U는 O 또는 S이고;

[0108] Y는 O 또는 S이고;

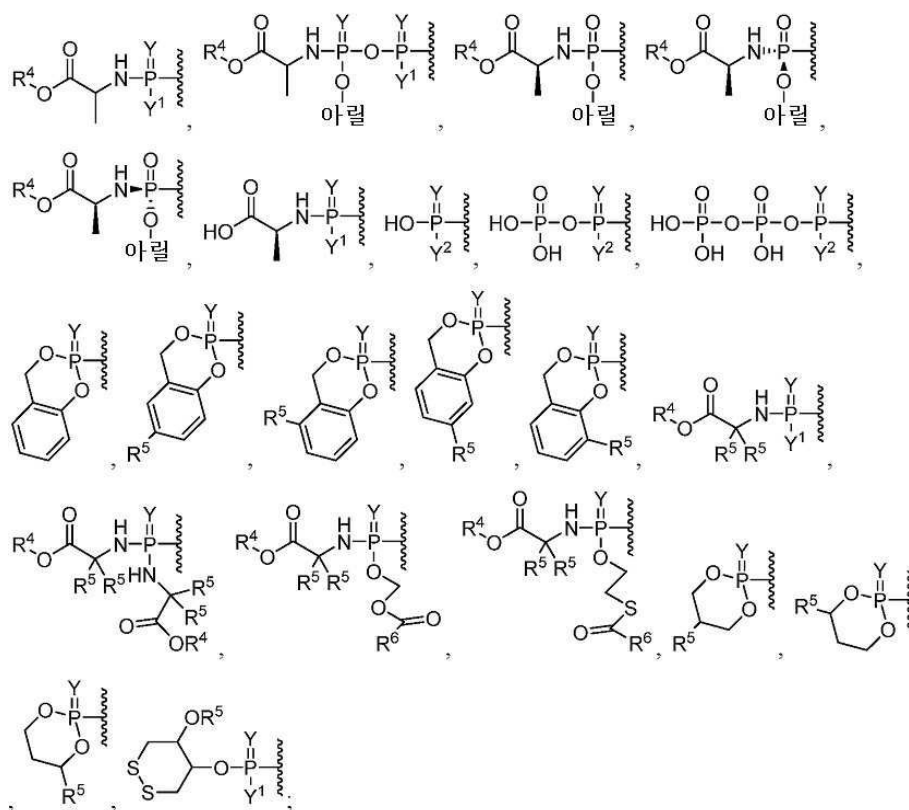
- [0109]  $Y^1$ 는 OH, O아릴, O알킬 또는  $BH_3^- M^+$ 이며;
- [0110]  $Y^2$ 는 OH 또는  $BH_3^- M^+$ 이고;
- [0111] 아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;
- [0112]  $R^2$ 는 F, OH, 알킬일, 에틸일이고;
- [0113]  $R^3$ 은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이며;
- [0114]  $R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;
- [0115]  $R^5$ 는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬,  $C_{2-22}$  알켄일,  $C_{2-22}$  알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며;
- [0116]  $R^6$ 은 메틸, 에틸, tert-부틸,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이고; 그리고
- [0117]  $R^7$ 은 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틸일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이다.
- [0118] 특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



[0119]

[0120] 식 중,

[0121] 각각의  $R^1$ 은 독립적으로 수소이거나 또는 하기 화학식 중 하나로부터 선택되고:



[0122]

[0123] Z는 N 또는  $CR^7$ 이며;

[0124] Y는 O 또는 S이고;

[0125]  $Y^1$ 는 OH, O아릴, O알킬 또는  $BH_3^-M^+$ 이며;

[0126]  $Y^2$ 는 OH 또는  $BH_3^-M^+$ 이고;

[0127] 아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

[0128]  $R^3$ 은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이며;

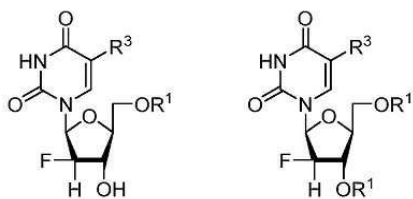
[0129]  $R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

[0130]  $R^5$ 는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬,  $C_{2-22}$  알켄일,  $C_{2-22}$  알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며;

[0131]  $R^6$ 은 메틸, 에틸, tert-부틸,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이고; 그리고

[0132]  $R^7$ 은 D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틸일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이다.

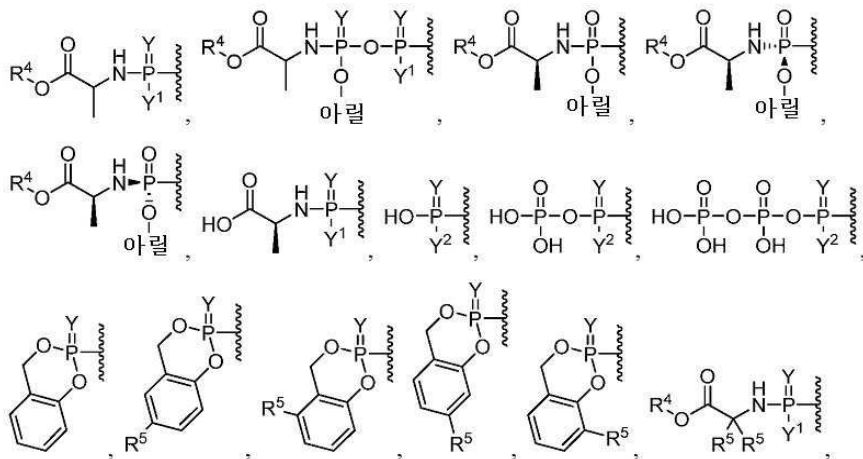
[0133] 특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



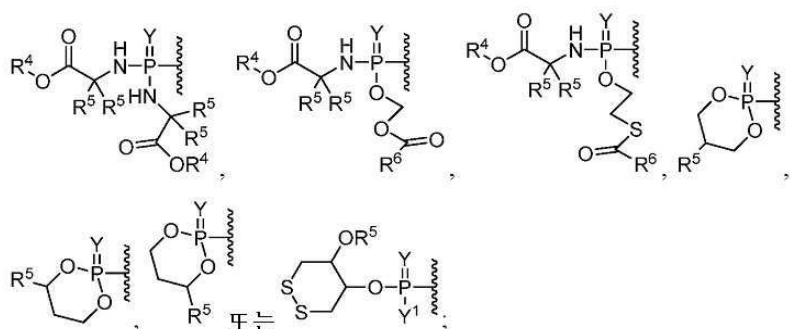
[0134]

[0135] 식 중,

[0136] 각각의 R<sup>1</sup>은 하기 화학식 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:



[0137]



[0138]

[0139] Y는 O 또는 S이고;

[0140] Y<sup>1</sup>는 OH, O아릴, O알킬 또는 BH<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>이며;

[0141] Y<sup>2</sup>는 OH 또는 BH<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>이고;

[0142] 아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

[0143] R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이고;

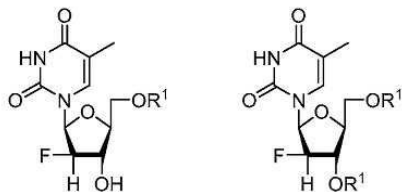
[0144] R<sup>4</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

[0145] R<sup>5</sup>는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴,

지질, C<sub>1-22</sub> 알콕시, C<sub>1-22</sub> 알킬, C<sub>2-22</sub> 알켄일, C<sub>2-22</sub> 알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며; 그리고

[0146] R<sup>6</sup>은 메틸, 에틸, tert-부틸, C<sub>1-22</sub> 알콕시, C<sub>1-22</sub> 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이다.

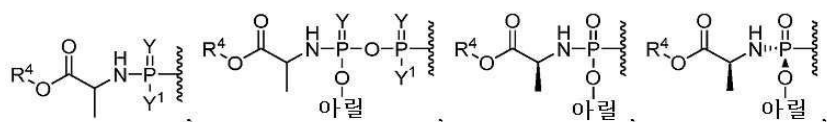
[0147] 특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



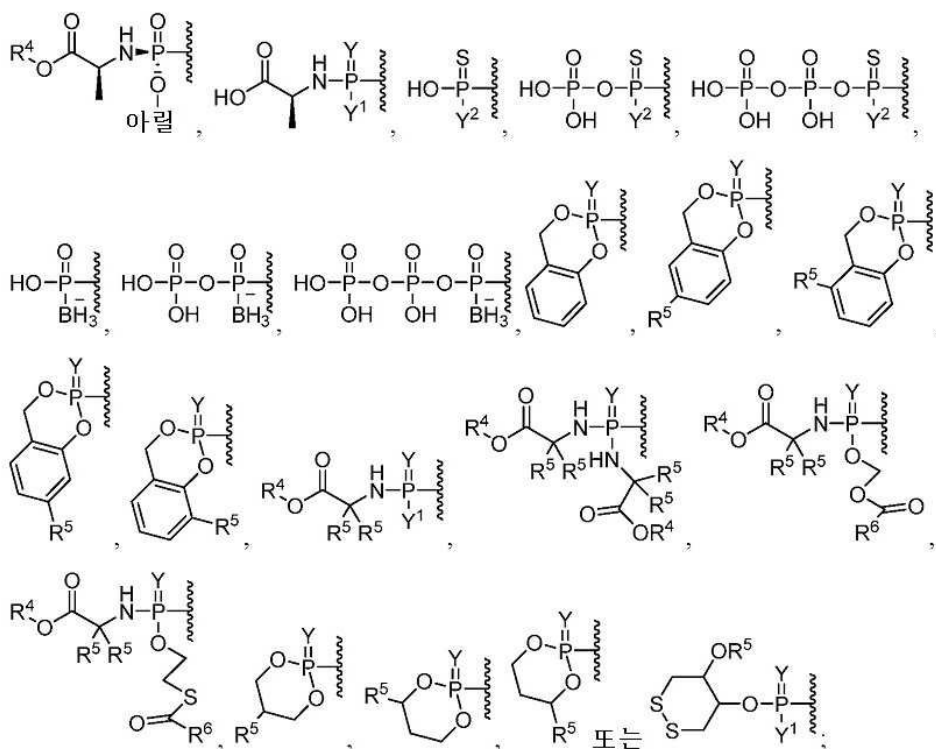
[0148]

[0149] 식 중,

[0150] 각각의 R<sup>1</sup>은 하기 화학식 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:



[0151]



[0152]

[0153] Y는 O 또는 S이고;

[0154] Y<sup>1</sup>는 OH, O아릴, O알킬 또는 BH<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>이며;

[0155] Y<sup>2</sup>는 OH 또는 BH<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>이고;

[0156] 아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

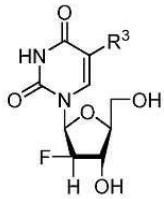


[0157]  $R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

[0158]  $R^5$ 는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬,  $C_{2-22}$  알켄일,  $C_{2-22}$  알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며; 그리고

[0159]  $R^6$ 은 메틸, 에틸, tert-부틸,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이다.

[0160] 특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

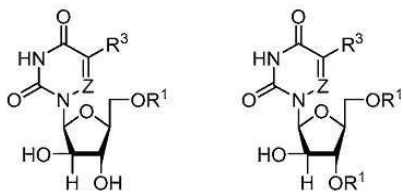


[0161]

[0162] 식 중,

[0163]  $R^3$ 은 중수소, 플루오로메틸, 디플루오로메틸,  $C_3-C_6$  알킬, 프로파길, 아미노, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알킨일, 치환된 아미노, 치환된 에틸일 또는 하이드록시메틸이며;

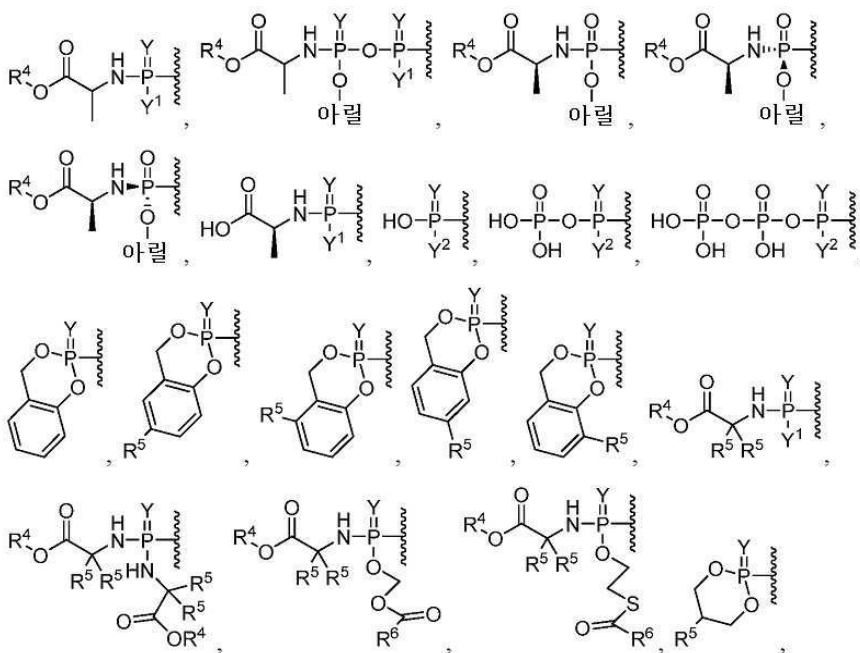
[0164] 특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



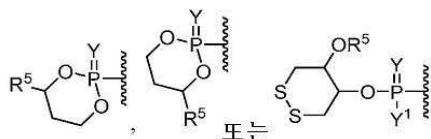
[0165]

[0166] 식 중,

[0167] 각각의  $R^1$ 은 하기 화학식 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:



[0168]



[0169]

[0170] Z는 N 또는  $CR^7$ 이며;

[0171] Y는 O 또는 S이고;

[0172]  $Y^1$ 는 OH, O아릴, O알킬 또는  $BH_3^-M^+$ 이며;

[0173]  $Y^2$ 는 OH 또는  $BH_3^-M^+$ 이고;

[0174] 아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

[0175]  $R^3$ 은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 치환된 메틸,  $C_2-C_6$  알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이고;

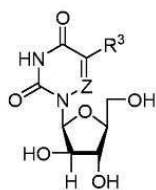
[0176]  $R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

[0177]  $R^5$ 는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬,  $C_{2-22}$  알켄일,  $C_{2-22}$  알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며;

[0178]  $R^6$ 은 메틸, 에틸, tert-부틸,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이고;

[0179]  $R^7$ 은 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틴일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이다.

[0180] 특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



[0181]

[0182] 식 중,

[0183] Z는 N 또는  $CR^7$ 이며;

[0184]  $R^3$ 은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 치환된 메틸,  $C_2-C_6$  알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이고; 그리고

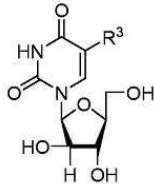
[0185]  $R^7$ 은 D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틴일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이며;



[0186] 여기서,  $R^3$ 은 메틸이고,  $R^7$ 은 메틸일 수 없고; 그리고

[0187]  $R^3$ 은 H이며,  $R^7$ 은 메틸일 수 없다.

[0188] 특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

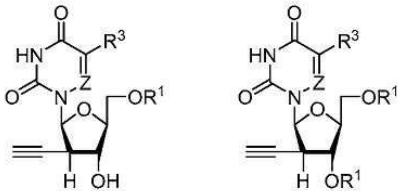


[0189]

[0190] 식 중,

[0191]  $R^3$ 은 중수소, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 치환된 메틸,  $C_2-C_6$  알킬, 알릴, 치환된 알릴, 프로파길, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알킨일, 치환된 에틸일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이다.

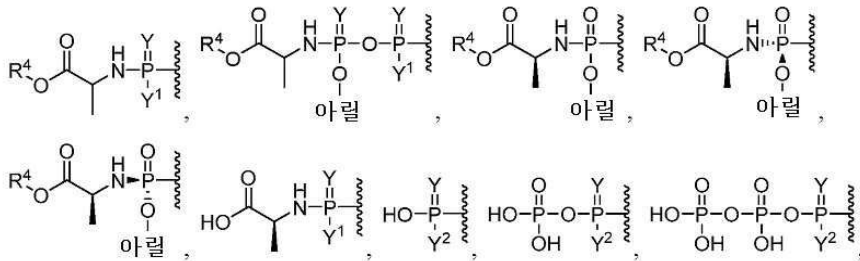
[0192] 특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



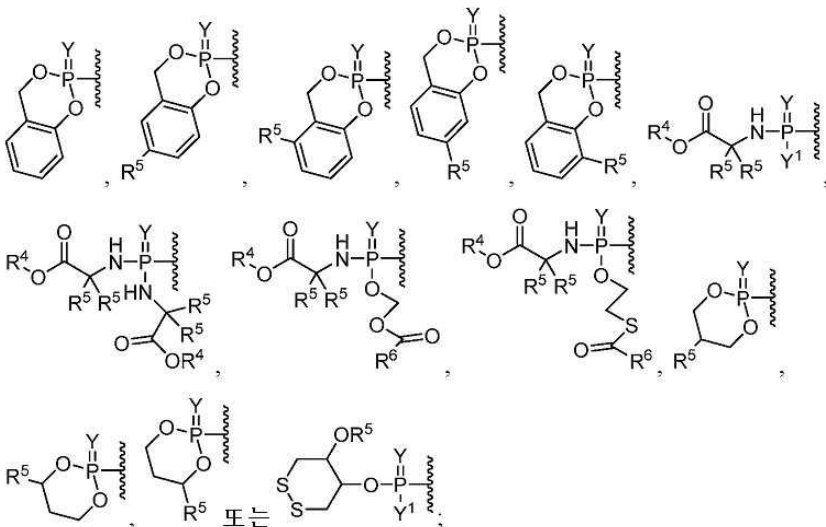
[0193]

[0194] 식 중,

[0195] 각각의  $R^1$ 은 하기 화학식 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:

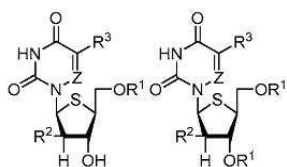


[0196]



[0197]

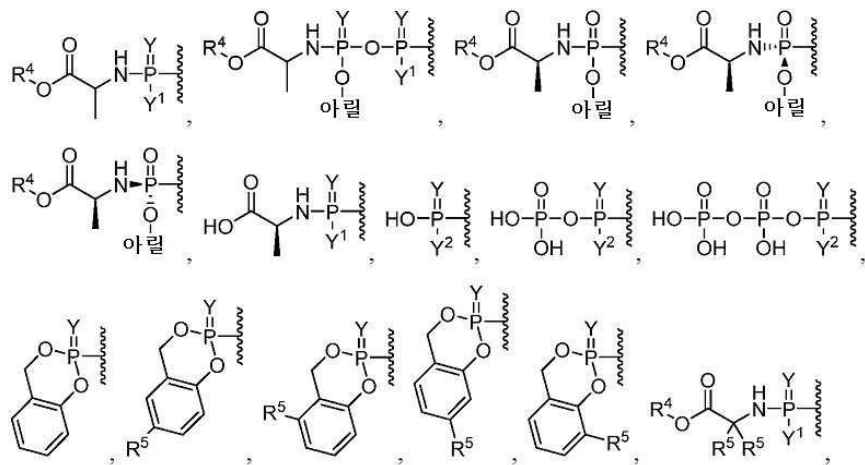
- [0198] Z는 N 또는 CR<sup>7</sup>이며;
- [0199] Y는 O 또는 S이고;
- [0200] Y<sup>1</sup>는 OH, O아릴, O알킬 또는 BH<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>이며;
- [0201] Y<sup>2</sup>는 OH 또는 BH<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>이고;
- [0202] 아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;
- [0203] R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 치환된 메틸, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이고;
- [0204] R<sup>4</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;
- [0205] R<sup>5</sup>는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질, C<sub>1-22</sub> 알콕시, C<sub>1-22</sub> 알킬, C<sub>2-22</sub> 알켄일, C<sub>2-22</sub> 알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며;
- [0206] R<sup>6</sup>은 메틸, 에틸, tert-부틸, C<sub>1-22</sub> 알콕시, C<sub>1-22</sub> 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이고;
- [0207] R<sup>7</sup>은 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틸일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이다.
- [0208] 특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:
- 
- [0209]
- [0210] 식 중,
- [0211] Z는 N 또는 CR<sup>7</sup>이며;
- [0212] R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 치환된 메틸, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이고; 그리고
- [0213] R<sup>7</sup>은 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틸일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이며;
- [0214] 식 중, R<sup>7</sup>이 H이면, R<sup>3</sup>은 H일 수 없으며; 그리고
- [0215] R<sup>7</sup>이 H이면, R<sup>3</sup>은 하이드록시메틸일 수 없다.
- [0216] 특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



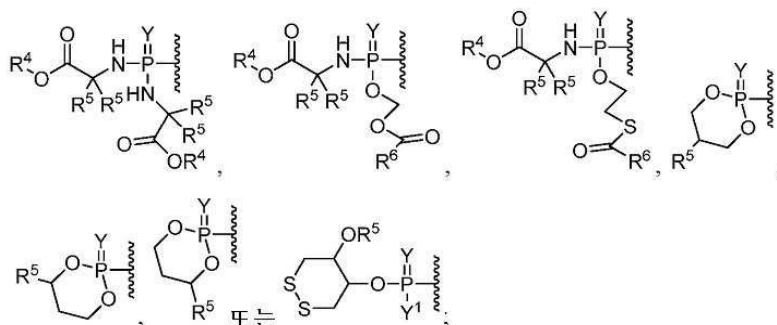
[0217]

[0218] 식 중,

[0219] 각각의  $R^1$ 은 하기 화학식 중 하나로부터 독립적으로 선택되고:



[0220]



[0221]

[0222] Z는 N 또는  $CR^7$ 이며;

[0223] Y는 0 또는 S이고;

[0224]  $Y^1$ 는 OH, O아릴, O알킬 또는  $BH_3^-M^+$ 이며;

[0225]  $Y^2$ 는 OH 또는  $BH_3^-M^+$ 이고,

[0226] 아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

[0227] R<sup>2</sup>는 F, OH, 알킬일, 에틸일이고;

[0228] R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이며;

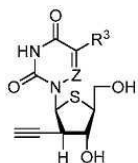
[0229] R<sup>4</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

[0230]  $R^5$ 는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬,  $C_{2-22}$  알켄일,  $C_{2-22}$  알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며;

[0231]  $R^6$ 는 메틸, 에틸, tert-부틸,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이고; 그리고

[0232]  $R^7$ 는 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틸일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이다.

[0233] 특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



[0234]

[0235] 식 중,

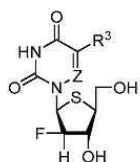
[0236] Z는 N 또는  $CR^7$ 이며;

[0237]  $R^3$ 는 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이고; 그리고

[0238]  $R^7$ 는 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틸일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이며,

[0239]  $R^3$ 이 H이면,  $R^7$ 은 H일 수 없다.

[0240] 특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



[0241]

[0242] 식 중,

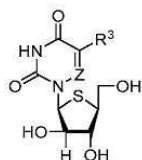
[0243] Z는 N 또는  $CR^7$ 이며;

[0244]  $R^3$ 는 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이고; 그리고

[0245]  $R^7$ 는 H, D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틸일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테릴, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이며,

[0246]  $R^3$ 이 메틸이면,  $R^7$ 은 H일 수 없다.

[0247] 특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



[0248]

[0249]

식 중,

[0250]

Z는 N 또는 CR<sup>7</sup>이며;

[0251]

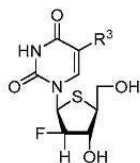
R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이고; 그리고

[0252]

R<sup>7</sup>은 D, 하이드록실, 티올, 아미노, 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 하이드록시메틸, 알켄일, 알킨일, 에틴일, 아지도, 할로, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 아실, 에스테틸, 폼일, 알콕시, 치환된 아미노 또는 사이아노이다.

[0253]

특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



[0254]

[0255]

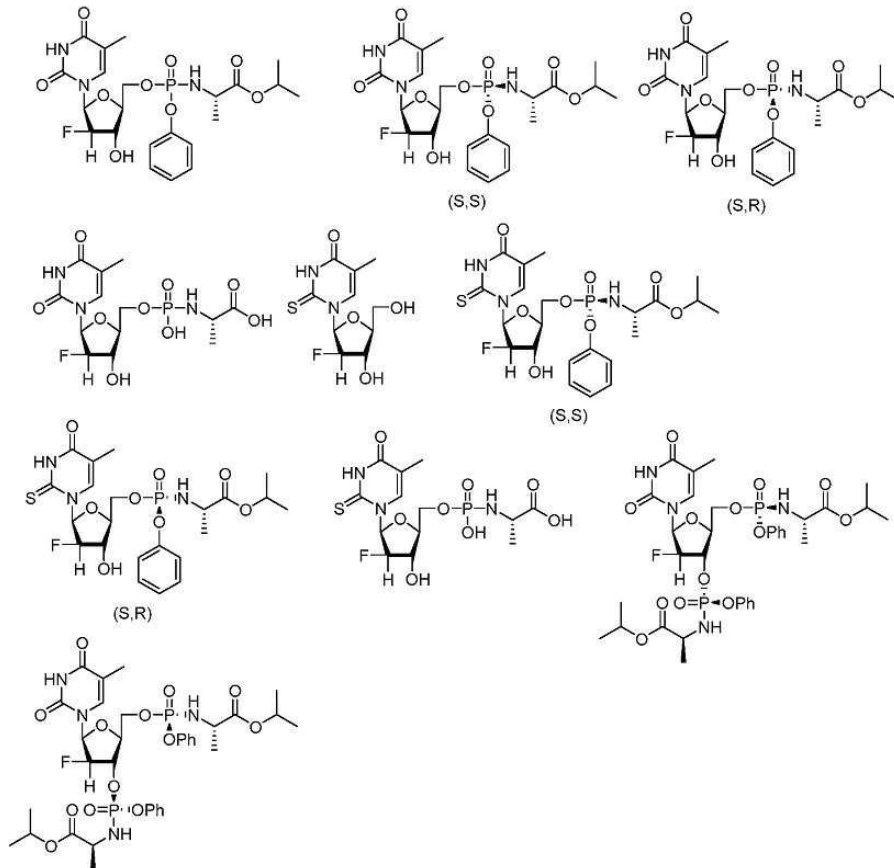
식 중,

[0256]

R<sup>3</sup>은 중수소, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노, 또는 하이드록시메틸이다.

[0257]

하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



[0258]

[0259]

특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0260]

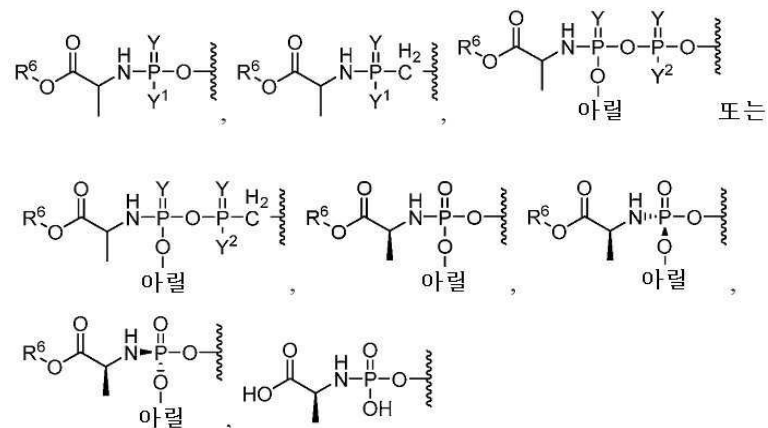
[0261]

식 중,

[0262]

$R^1$ 은 하기 화학식 중 하나이고:

[0263]



[0264]

[0265]

$Y$ 는 O 또는 S이고;

[0266]

$Y^1$ 은 O아릴, O알킬 또는  $BH_3^-M^+$ 이며;

[0267]  $Y^2$ 는 OH, O아릴, O알킬, 또는  $BH_3^-M^+$ 이고;

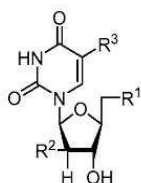
[0268] 아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

[0269]  $R^6$ 은 알킬, 알켄일, 알킨일, 분지된 알킬, 페닐, 벤질, 카보사이클릴, 아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0270]  $R^2$ 는 F 또는 OH이며; 그리고

[0271]  $R^3$ 은 수소, 중수소, 메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로젠, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일 또는 하이드록시메틸이다.

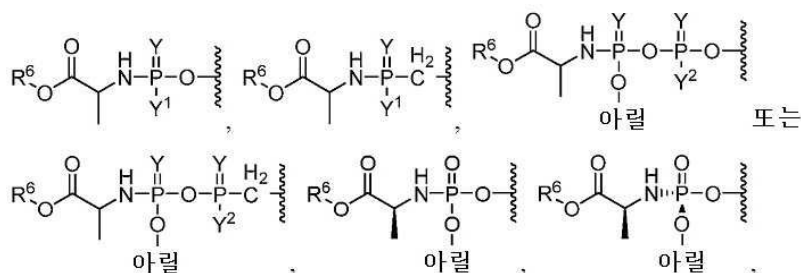
[0272] 다른 특정 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



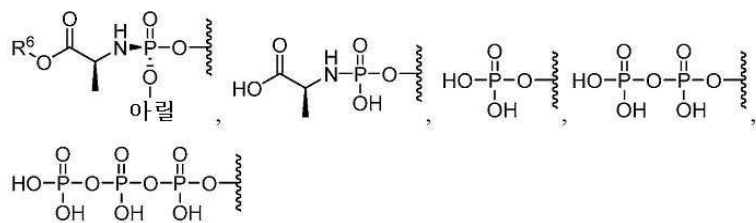
[0273]

[0274] 식 중,

[0275]  $R^1$ 은 하이드록실이거나 또는 하기 화학식 중 하나로부터 선택된다:



[0276]



[0277]

[0278] Y는 O 또는 S이고;

[0279]  $Y^1$ 은 O아릴, O알킬 또는  $BH_3^-M^+$ 이며;

[0280]  $Y^2$ 는 OH, O아릴, O알킬, 또는  $BH_3^-M^+$ 이고;

[0281] 아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

[0282]  $R^6$ 은 알킬, 알켄일, 알킨일, 분지된 알킬, 페닐, 벤질, 카보사이클릴, 아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0283]  $R^2$ 는 D, Cl, Br, I, 메틸, 트라이플루오로메틸, 사이아노, 알킬, 알켄일, 알킨일, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 알콕시, 에틸일, 하이드록시메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 폼일, 아실, 아미노, 아지도, 티올, 하이드록시아미노, 또는 치환된 티오이며; 그리고



[0284] R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로젠, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일 또는 하이드록시메틸이다.

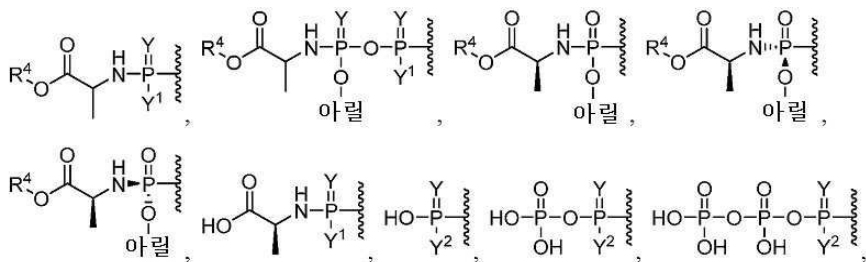
[0285] 추가 구체적 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



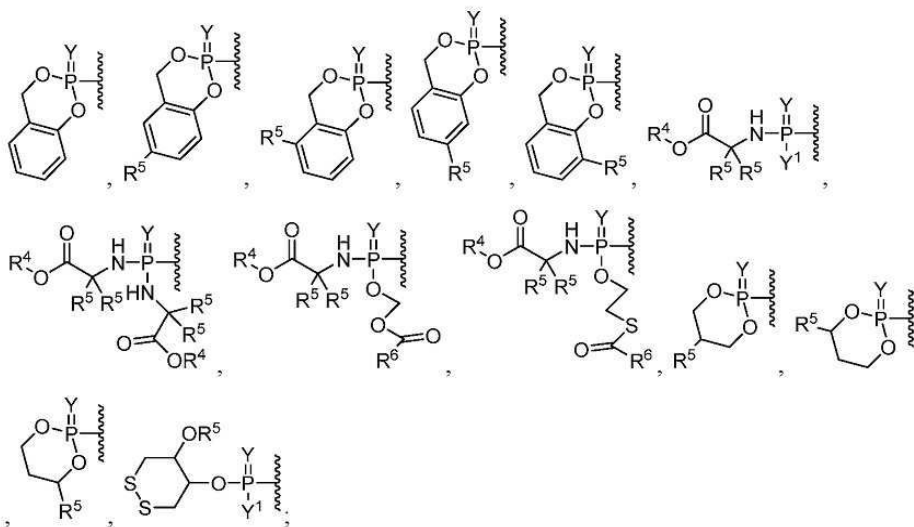
[0286]

[0287] 식 중,

[0288] R<sup>1</sup>은 수소이거나 또는 하기 화학식 중 하나로부터 선택되며:



[0289]



[0290]

[0291] Y는 0 또는 S이고;

[0292] Y<sup>1</sup>는 OH, O아릴, O알킬 또는 BH<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>이며;

[0293]  $Y^2$ 는  $OH$  또는  $BH_3^-M^+$ 이고,

[0294] 아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

[0295] R<sup>2</sup>는 D, F, Cl, Br, I, 하이드록실, 메틸, 트라이플루오로메틸, 사이아노, 알킬, 알켄일, 알킨일, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 알콕시, 에틸일, 하이드록시메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 폼일, 아실, 아미노, 치환된 아미노, 아지도, 티올, 하이드록시아미노, 또는 치환된 티오이도; 그리고

[0296] R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알케닐, 알킨일,



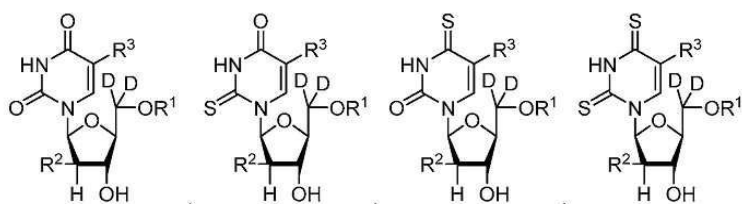
아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이며;

[0297]  $R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

[0298]  $R^5$ 는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬,  $C_{2-22}$  알켄일,  $C_{2-22}$  알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며;

[0299]  $R^6$ 는 메틸, 에틸, tert-부틸,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이다.

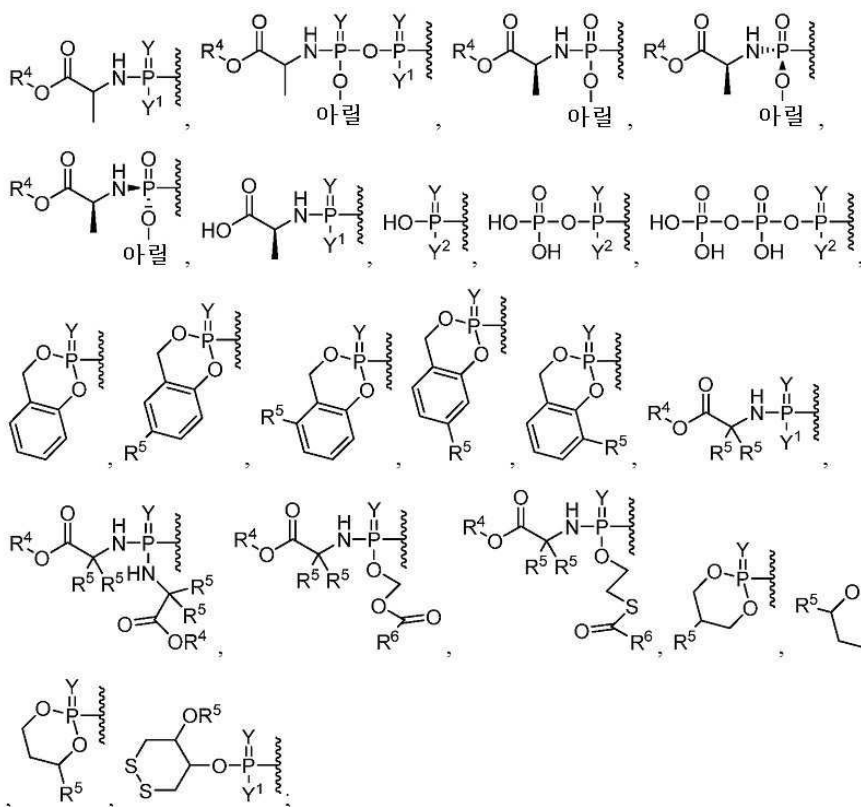
[0300] 추가 구체적 예에서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:



[0301]

[0302] 식 중,

[0303]  $R^1$ 은 수소이거나 또는 하기 화학식 중 하나로부터 선택되며:



[0304]

[0305] Y는 O 또는 S이고;

[0306]  $Y^1$ 는 OH, O아릴, O알킬 또는  $BH_3^- M^+$ 이며;

[0307]  $Y^2$ 는 OH 또는  $BH_3^- M^+$ 이고,

[0308] 아릴은 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 방향족, 헤테로방향족, 4-치환된 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이며;

[0309]  $R^2$ 는 D, F, Cl, Br, I, 하이드록실, 메틸, 트라이플루오로메틸, 사이아노, 알킬, 알켄일, 알킨일, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 알콕시, 에틸일, 하이드록시메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 폼일, 아실, 아미노, 치환된 아미노, 아지도, 티올, 하이드록시아미노, 또는 치환된 티오이고; 그리고

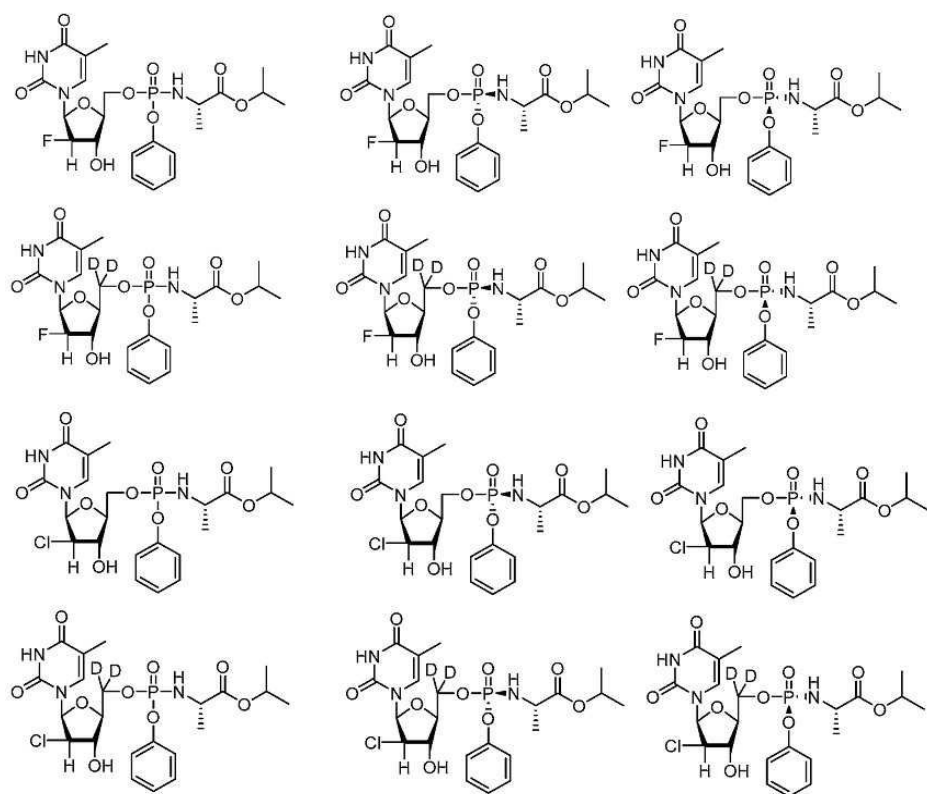
[0310]  $R^3$ 은 수소, 중수소, 메틸, 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아미노, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 하이드록실, 사이아노, 폼일, 아실, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 알킨일, 치환된 아미노 또는 하이드록시메틸이며;

[0311]  $R^4$ 는 수소, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 네오펜틸, 벤질, 알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬 또는 지질이고;

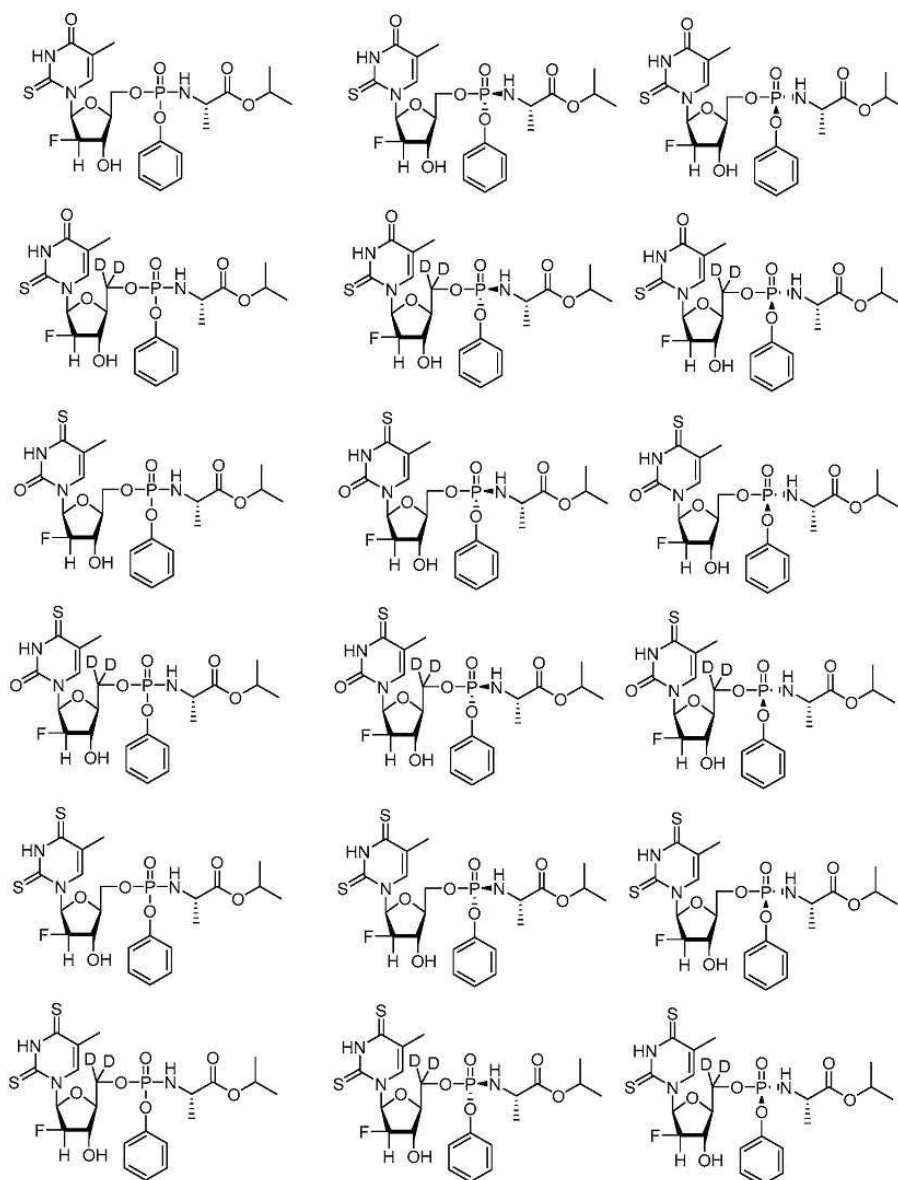
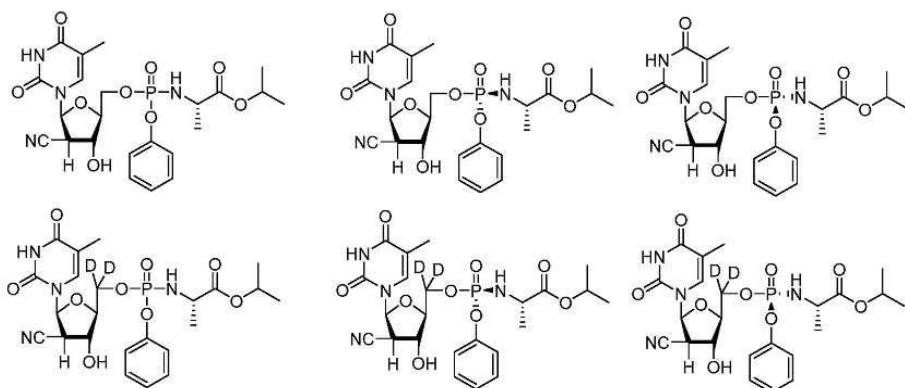
[0312]  $R^5$ 는 수소, 중수소, 하이드록실, 사이아노, 아지도, 아미노, 치환된 아미노, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 지질,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬,  $C_{2-22}$  알켄일,  $C_{2-22}$  알킨일, 또는 치환된 헤테로아릴이며;

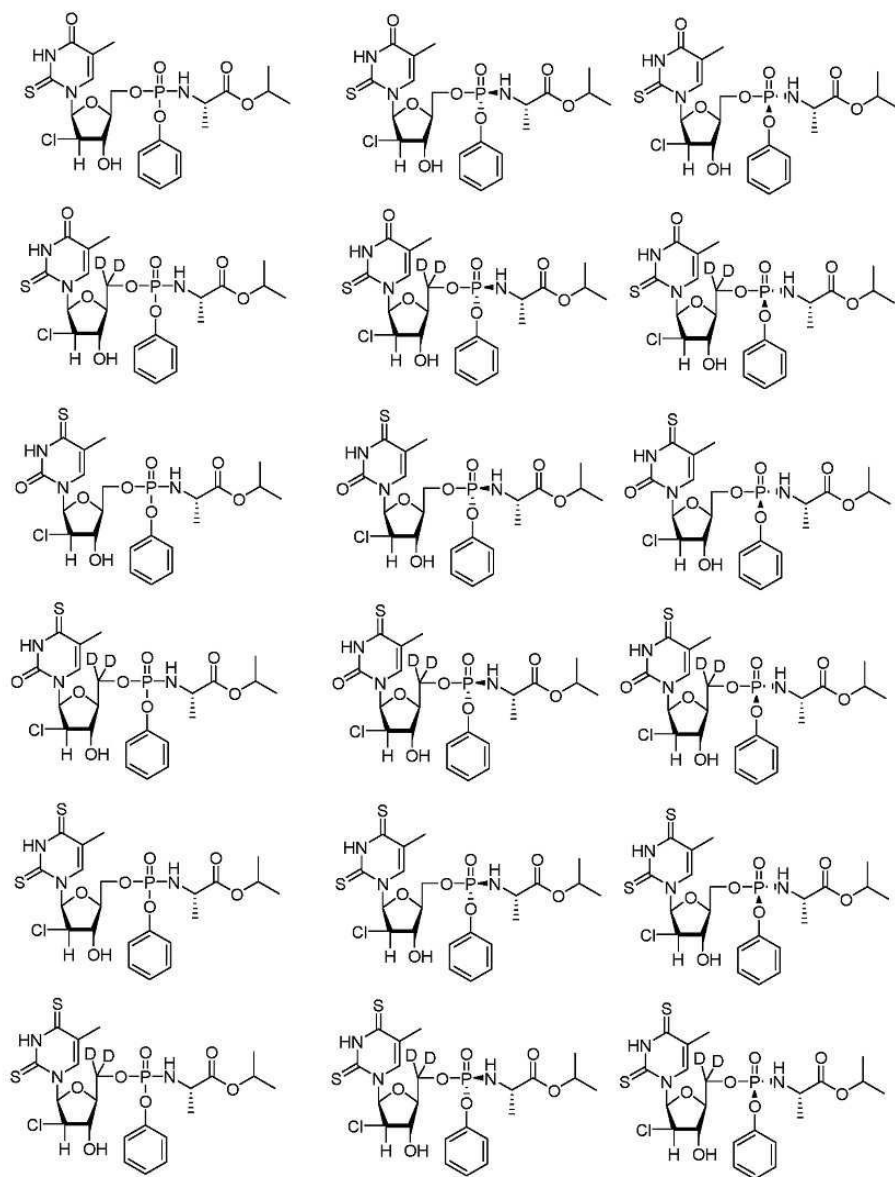
[0313]  $R^6$ 은 메틸, 에틸, tert-부틸,  $C_{1-22}$  알콕시,  $C_{1-22}$  알킬, 분지된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 치환된 아릴 또는 알콕시이다.

[0314] 예시적 실시형태에서, 상기 화합물은 하기로부터 선택된다:

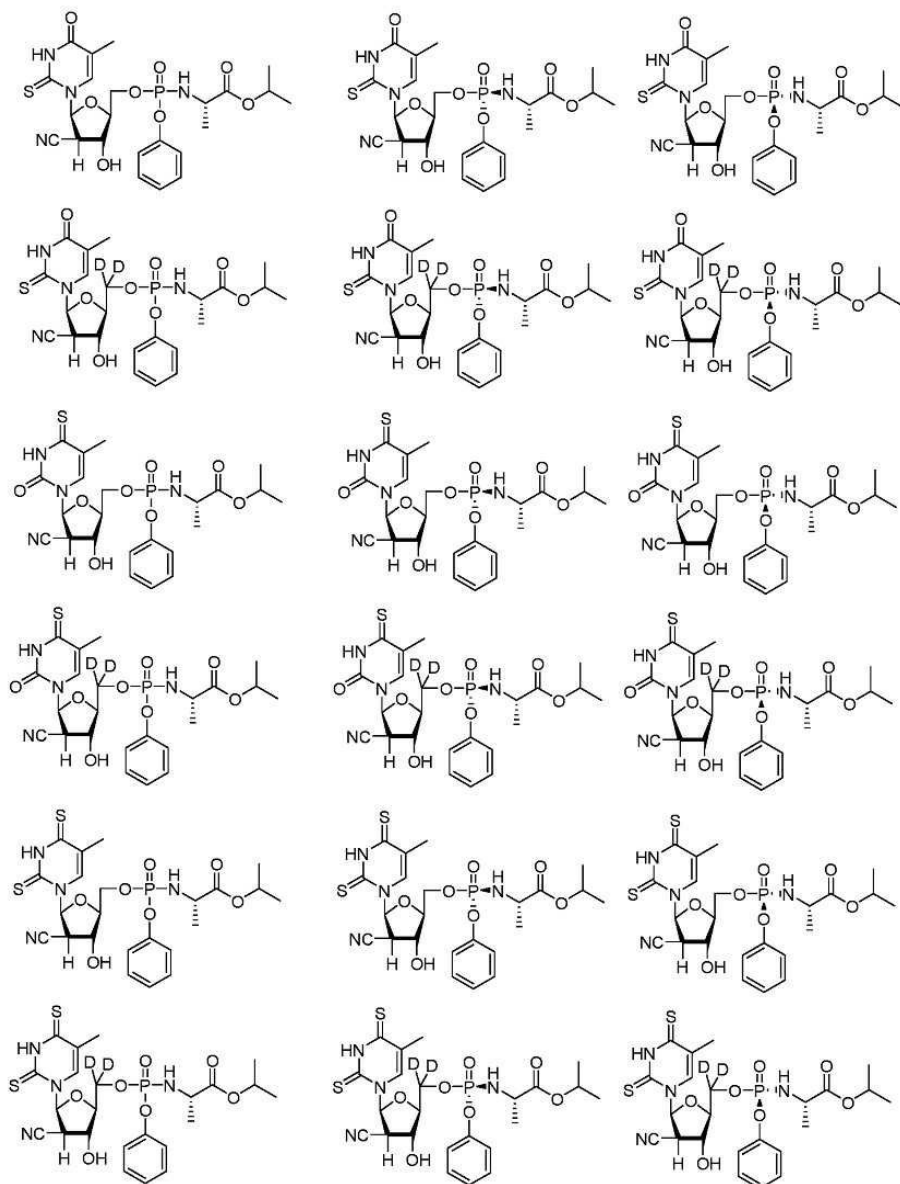


[0315]

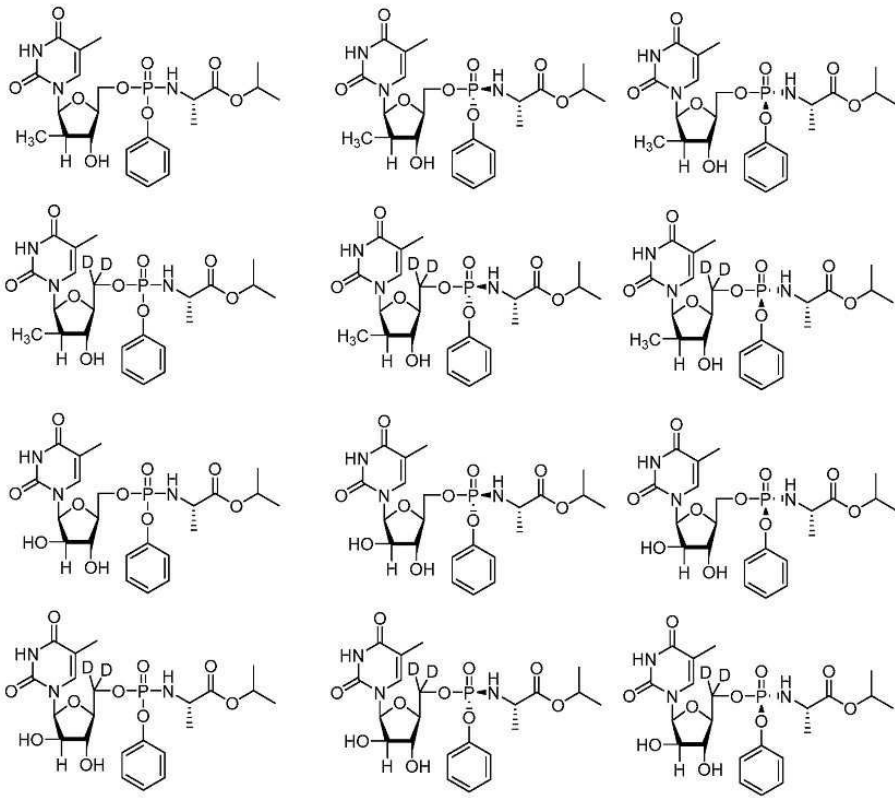




[0318]

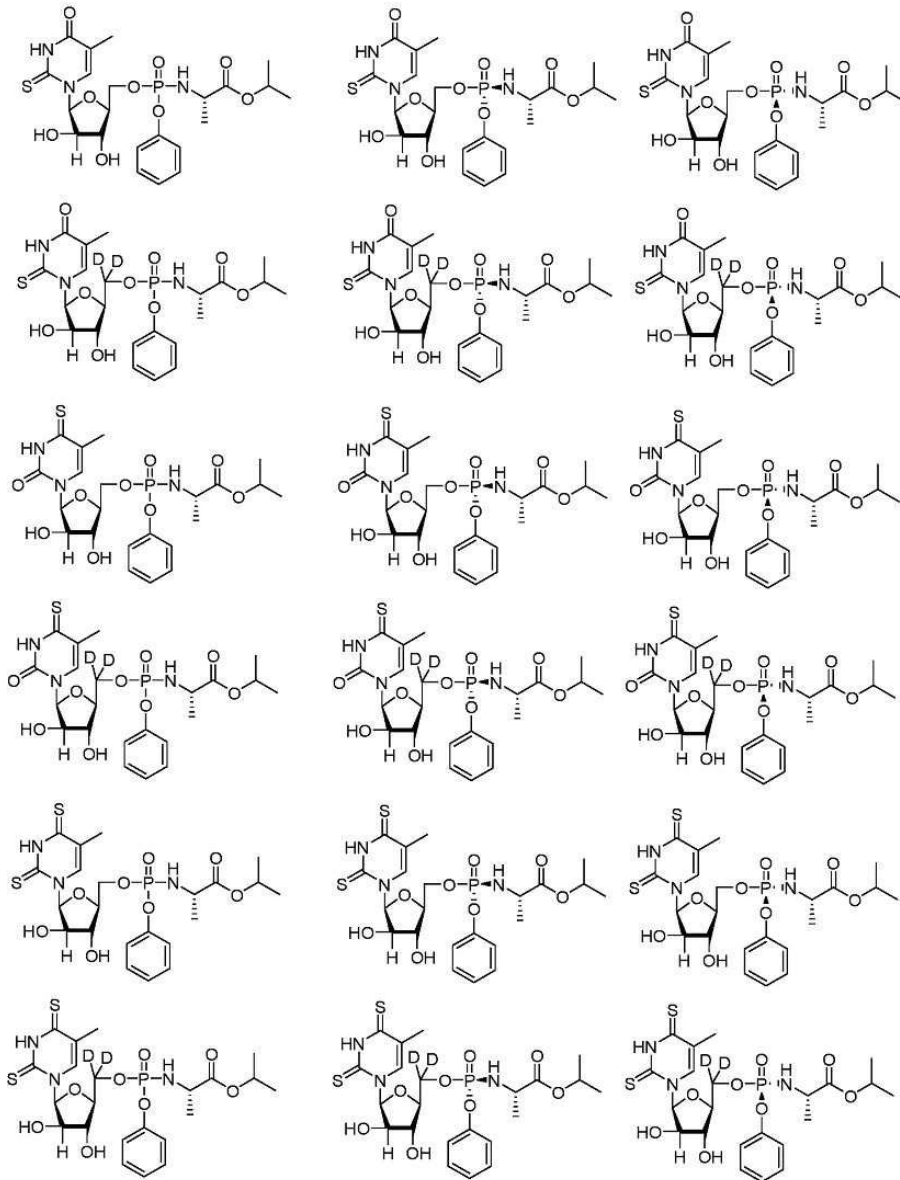


[0319]

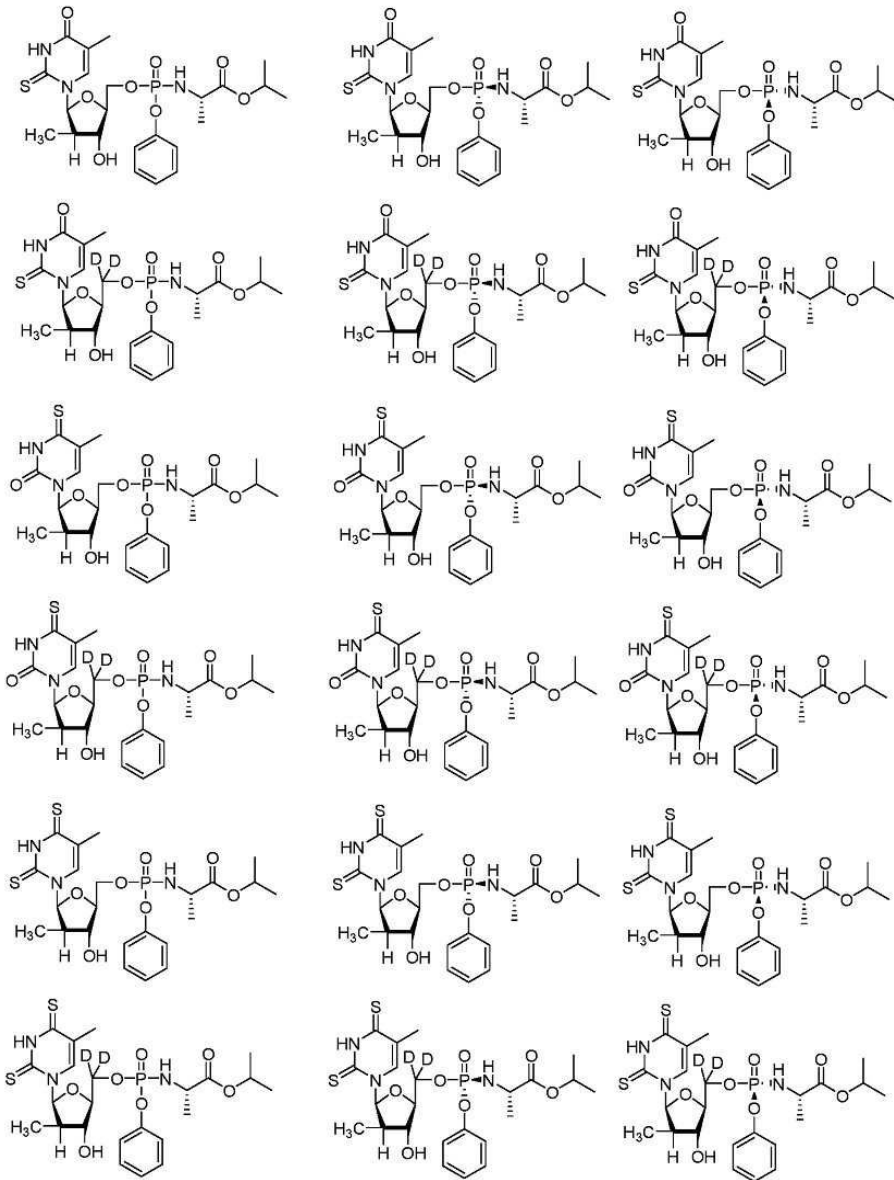


[0320]





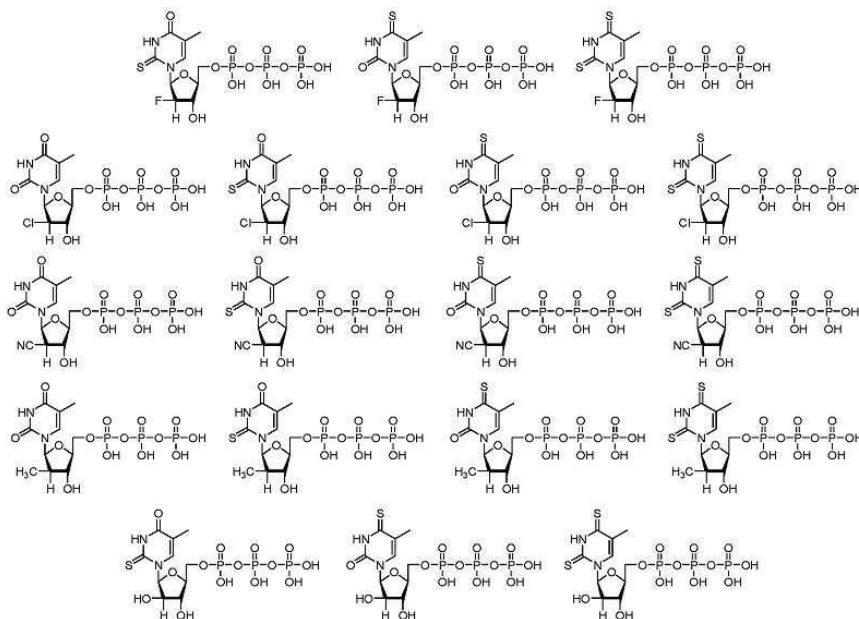
[0321]



[0322]

[0323]

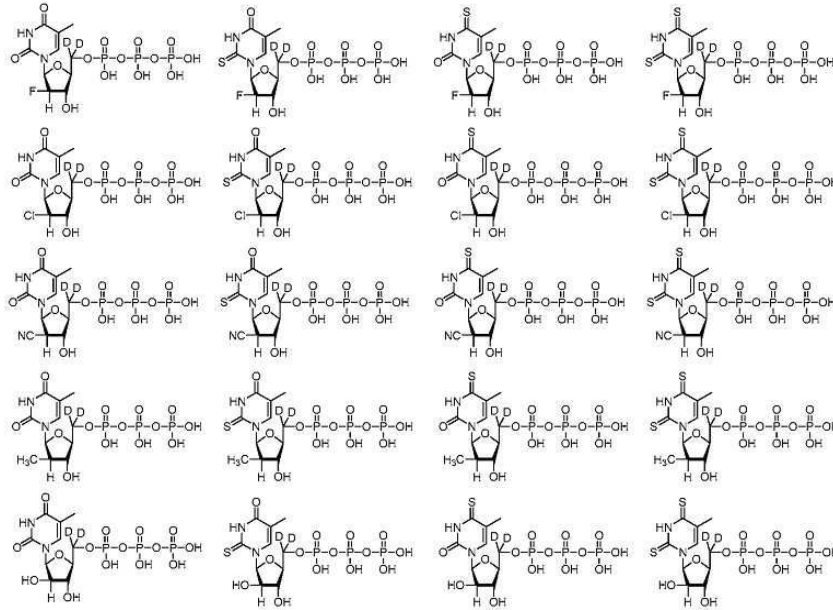
예시적 실시형태에서, 상기 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0324]



[0325] 예시적 실시형태에서, 상기 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0326]

### [0327] 사용 방법

[0328] 본 명세서에서 제공되는 화합물은 바이러스 감염성 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 바이러스 감염의 예는 RNA 바이러스(음성 가닥 RNA 바이러스, 양성 가닥 RNA 바이러스, 이중 가닥 RNA 바이러스 및 레트로바이러스를 포함) 또는 DNA 바이러스에 의해 야기되는 감염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. RNA 바이러스 및 DNA 바이러스의 모든 균주, 유형 및 아형이 본 명세서에 상정된다.

[0329] 바이러스는 유기체의 살아있는 세포 내부에서 전형적으로 복제할 수 있는 감염제이다. 바이러스 입자(비리온)는 보통 핵산, 단백질 외피 및 일부 경우에 단백질 외피를 둘러싸는 지질의 외피로 이루어진다. 바이러스의 형상은 단순한 나선 및 20면체 형태로부터 더 복잡한 구조의 범위이다. 바이러스 암호화된 단백질 서브유닛은 일반적으로 바이러스 게놈의 존재를 필요로 하는 캡시드를 형성하기 위해 자기 조립될 것이다. 복잡한 바이러스는 그들의 캡시드 구성을 보조하는 단백질을 암호화할 수 있다. 핵산으로 보조된 단백질은 핵단백질로서 알려져 있고, 바이러스 캡시드 단백질과 바이러스 핵산의 결합은 뉴클레오패시드로 불린다.

[0330] 바이러스는 직접 접촉 또는 체액 접촉, 예를 들어, 혈액, 눈물, 정액, 쿠퍼액, 타액, 모유, 질 분비물, 병변; 액적 접촉, 대변-경구 접촉을 포함하는 다양한 방법에 의해, 또는 동물 물림 또는 출생의 결과로서 전염된다. 바이러스는 DNA 또는 RNA 유전자 중 하나를 가지며, 각각 DNA 바이러스 또는 RNA 바이러스로 불린다. 바이러스 게놈은 단일 가닥 또는 이중 가닥 중 하나이다. 일부 바이러스는 부분적으로 이중 가닥이고 부분적으로 단일 가닥인 게놈을 함유한다. RNA 또는 단일 가닥 DNA를 갖는 바이러스에 대해, 가닥은 그것이 바이러스 전령 RNA(mRNA)에 대해 상보성인지의 여부에 따라서 양성-센스(플러스 가닥으로 불림) 또는 음성 센스로 언급된다. 양성 가닥 바이러스 RNA는 바이러스 mRNA와 동일하고, 따라서 숙주 세포에 의해 즉시 번역될 수 있다. 음성 센스 바이러스 RNA는 mRNA에 대해 상보성이고, 따라서 번역 전에 RNA 중합효소에 의해 양성 센스 RNA로 전환되어야 한다. DNA 명명법은 RNA 명명법과 유사하며, 즉, 바이러스 mRNA에 대한 암호 가닥은 그에 대해 상보성이고(음성), 비암호 가닥은 그의 복제물이다(양성).

[0331] 항원성 이동 또는 재편성은 신규한 균주를 초래할 수 있다. 바이러스는 몇몇 메커니즘에 의해 유전자 변화를 겪는다. 이들은 DNA 또는 RNA의 개개 염기가 다른 염기로 돌연변이되는 유전자 이동으로 불리는 과정을 포함한다. 항원성 이동은 바이러스 게놈의 주된 변화가 있을 때 일어난다. 이는 재조합 또는 재편성의 결과일 수 있다. RNA 바이러스는 종종 유사종(quasispecies) 또는 동일한 종의 무리로서 존재하지만, 게놈 뉴클레오타이드 서열은 약간 상이하다.

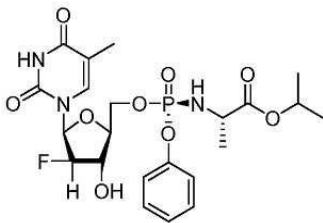
[0332] 바이러스 내의 유전자 물질, 및 물질이 복제되는 방법은 상이한 유형의 바이러스 간에 다르다. 대부분의 DNA 바이러스의 게놈 복제가 세포 핵에서 일어난다. 세포가 그의 표면 상에서 적절한 수용체를 가진다면, 이들 바이러스는 세포막과의 융합에 의해 또는 내포작용에 의해 세포에 유입된다. 대부분의 DNA 바이러스는 숙주 DNA 및 RNA 합성 기작, 및 RNA 가공 기작에 전적으로 의존한다. 복제는 보통 세포질에서 일어난다. RNA 바이러스는 전

형적으로 그들의 게놈 복제물을 생성하기 위해 그들 자신의 RNA 레플리카제 효소를 사용한다.

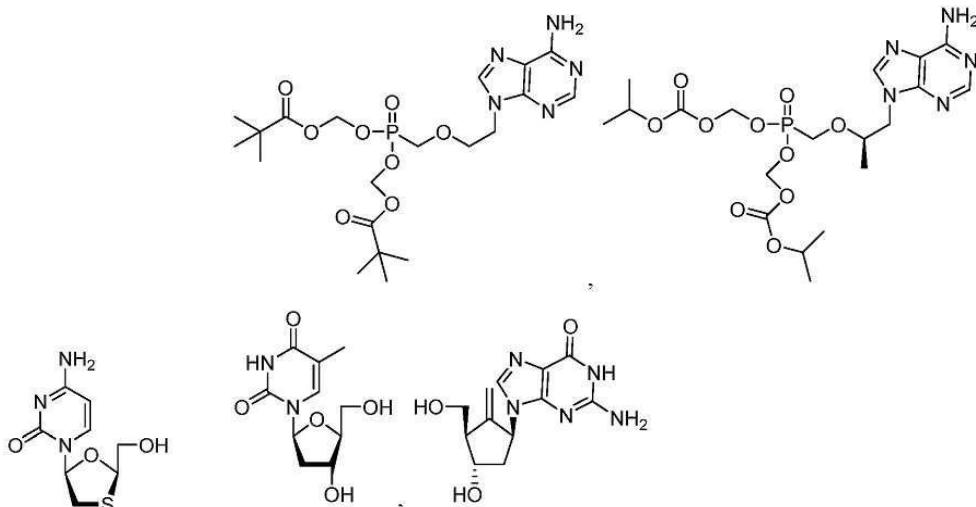
- [0333] 바이러스의 발티모어 분류(Baltimore classification)는 mRNA 생성 메커니즘에 기반한다. 바이러스는 그들의 게놈으로부터 mRNA를 생성하여 단백질을 생성하고 그 자체를 복제하여야 하지만, 이를 달성하기 위해 상이한 메커니즘이 사용된다. 바이러스 게놈은 단일-가닥(single-stranded: ss) 또는 이중 가닥(double-stranded: ds), RNA 또는 DNA일 수 있고, 역전사효소(RT)를 사용할 수도 있고 또는 사용하지 않을 수도 있다. 추가적으로, ssRNA 바이러스는 센스(플러스) 또는 안티센스(마이너스) 중 하나일 수 있다. 이 분류는 바이러스를 7개의 그룹으로 둔다: I, dsDNA 바이러스(예를 들어, 아데노바이러스, 헤르페스바이러스, 포스바이러스); II, ssDNA 바이러스(플러스) 센스 DNA(예를 들어, 파보바이러스); III, dsRNA 바이러스(예를 들어, 레오바이러스); IV, (플러스)ssRNA 바이러스(플러스)센스 RNA(예를 들어, 피코르나바이러스, 토가바이러스); V, (마이너스)ssRNA 바이러스(마이너스)센스 RNA(예를 들어, 오소믹소바이러스, 람도바이러스); VI, 라이프 사이클에서 DNA 중간체를 갖는 ssRNA-RT 바이러스(플러스)센스 RNA(예를 들어, 레트로바이러스); 및 VII, dsDNA-RT 바이러스(예를 들어, 헤파드나바이러스).
- [0334] B형 간염 바이러스는 헤파드나바이러스이다. 바이러스 입자(비리온)는 외부 지질 외피, 및 단백질로 구성된 20면체 뉴클레오캡시드 코어로 이루어진다. HBV의 게놈은 원형 DNA로 이루어지지만, DNA는 완전히 이중가닥이 아니다. 가닥의 한쪽 말단은 바이러스 DNA 중합효소에 연결된다. RNA 중간체를 통한 바이러스 복제는 역전사에 의해 형성된다. 복제는 전형적으로 그것이 염증(간염)을 야기하는 간에서 일어난다. 바이러스는 바이러스-특이적 단백질 및 그들의 대응하는 항체가 감염된 사람에서 발견되는 혈액으로 확산된다. 이들 단백질 및 항체에 대한 혈액 시험은 감염을 진단하기 위해 사용된다.
- [0335] B형 간염 바이러스는 내포작용에 의해 세포 내로의 유입을 얻는다. 바이러스는 숙주 효소에 의해 이루어진 RNA를 통해 증식하기 때문에, 바이러스 게놈 DNA는 숙주 샤페론에 의해 세포 핵으로 전달되어야 한다. 이어서, 부분적으로 이중 가닥 바이러스 DNA는 완전히 이중 가닥으로 이루어지며, 바이러스 mRNA의 전사를 위한 주형으로서 작용하는 공유 폐쇄 원형 DNA(cccDNA)로 형질전환된다. 바이러스는 그의 외피 단백질 상에 제시된 항원 에피토프에 기반하여 4개의 주요 혈청형(adr, adw, ayr, ayw)으로, 그리고 게놈의 전반적 뉴클레오타이드 서열 변이에 따라 8개의 유전자형(A-H)으로 나누어진다.
- [0336] B형 간염 표면 항원(HBsAg)은 전형적으로 이 감염의 존재에 대한 선별을 위해 사용된다. 이는 감염 동안 나타나는 제1의 검출 가능한 바이러스 항원이다. 그러나, 감염의 초기에, 이 항원은 존재하지 않을 수도 있고, 그것이 숙주에 의해 클리어된다면, 이후에 검출 가능하지 않을 수도 있다. 감염성 비리온은 바이러스 게놈을 둘러싸는 내부 "코어 입자"를 함유한다. 20면체 코어 입자는 대안적으로 B형 간염 코어 항원 또는 HBcAg로서 알려진 코어 단백질로 이루어진다. B형 간염 코어 항원에 대한 IgM 항체(항-HBc IgM)는 혈청학적 마커는 혈청학적 마커로서 사용될 수 있다. B형 간염 e 항원(HBeAg)이 나타날 수 있다. 숙주 혈청 중의 HBeAg의 존재는 높은 속도의 바이러스 복제와 관련된다. B형 간염 바이러스의 특정 변이체는 'e' 항원을 생성하지 않는다,
- [0337] 숙주가 감염을 클리어할 수 있다면, 전형적으로 HBsAg는 검출 불가능하며, B형 간염 표면 항원 및 코어 항원에 대한 IgG 항체(항-HB 및 항 HBc IgG)가 이어질 것이다. HBsAg의 제거와 항-HB 출현 사이의 시간은 윈도우 기간(window period)로 불린다. HBsAg에 대해 음성이지만, 항-HB에 대해 양성인 인간은 감염이 클리어된 것인지 또는 이전에 백신접종되었다. 적어도 6개월 동안 양성인 HBsAg가 남아있는 개체는 B형 간염 담체가 되는 것으로 고려된다. 바이러스의 담체는 만성 B형 간염을 가질 수 있는데, 이는 생검에 의해 동정될 수 있는 상승된 혈청 알라닌 아미노트랜스퍼라제 수준 및 간의 염증에 의해 반영될 것이다. 핵산(PCR) 검사는 임상 표본에서 HBV DNA의 양을 검출하고 측정하기 위해 개발되었다.
- [0338] B형 간염 바이러스에 의한 급성 감염은 급성 바이러스성 간염과 관련된다. 급성 바이러스성 간염은 전형적으로 일반적 병마의 증상, 식욕상실, 구역, 구토, 몸살, 미열, 짙은 뇨(dark urine) 및, 이어서, 황달 발생으로의 진행에 의해 시작된다. B형 간염 바이러스에 의한 만성 감염은 무증상일 수 있거나 또는 간의 만성 염증(만성 간염)과 관련되어 가능하게는 간경변을 야기할 수 있다. 만성 B형 간염 감염을 갖는 것은 간세포 암종(간암)의 발생률을 증가시킨다.
- [0339] HBV 감염 동안, 숙주 면역 반응은 간세포 손상과 바이러스 클리어를 둘 다 야기한다. 적응성 면역 반응, 특히, 바이러스-특이적 세포독성 T 림프구(CTL)는 HBV 감염과 관련된 대부분의 간 손상에 기여한다. 감염 세포를 사멸시킴으로써 그리고 살아있는 간세포로부터 HBV를 퍼지시킬 수 있는 항바이러스 사이토카인을 생성함으로써, CTL은 바이러스를 제거한다. 간 손상은 CTL에 의해 개시되고 매개되지만, 항원-비특이적 염증 세포는 CTL-유도 면역병리학을 악화시킬 수 있고, 감염 부위에서 활성화된 혈소판은 간에서 CTL의 축적을 용이하게 할 수 있다.

[0340] 치료제는 바이러스가 복제하는 것을 중단시킬 수 있고, 따라서 간 손상을 최소화한다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 화합물을 투여함으로써 HBV로 진단된 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 대상체는 면역손상된다. 특정 실시형태에서, 화합물은 다른 항바이러스제, 예컨대 라미부딘, 아데포비어, 테노포비어, 텔비부딘, 및 엔테카비어 및/또는 면역계 조절자 인터페론 알파-2a 및 폐길화된 알파-2a(페가시스(Pegasys))와 조합하여 투여된다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물 및 선택적으로 1종 이상의 항바이러스제를 투여함으로써 감염 위험에 있는 면역손상된 대상체에서 HBV 감염을 예방하는 것에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 대상체의 성적 상대가 HBV로 진단되기 때문에 대상체는 감염 위험에 있다.

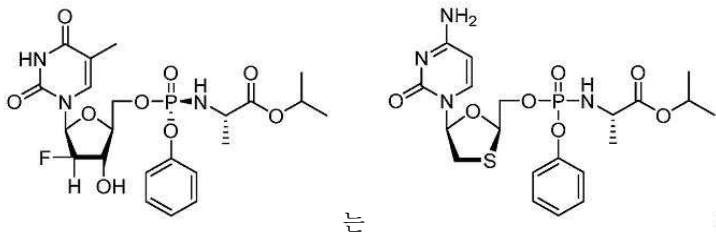
[0341] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 화합물을 투여함으로써 HBV로 진단된 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 대상체는 면역손상된다. 특정 실시형태에서, 화합물은 간을 표적화하도록 변형된 다른 항바이러스제, 예컨대 라미부딘, 아데포비어, 테노포비어, 텔비부딘, 및 엔테카비어와 조합하여 투여된다. 특정 실시형태에서, 화합물은 다른 항바이러스제, 예컨대 라미부딘, 아데포비어, 테노포비어, 텔비부딘, 및 엔테카비어의 포스포라미데이트인 1종 이상의 화합물과 조합하여 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 클레부딘의 포스포라미데이트는 라미부딘, 아데포비어, 테노포비어, 텔비부딘, 및 엔테카비어의 1종 이상의 포스포라미데이트와 조합될 수 있다.

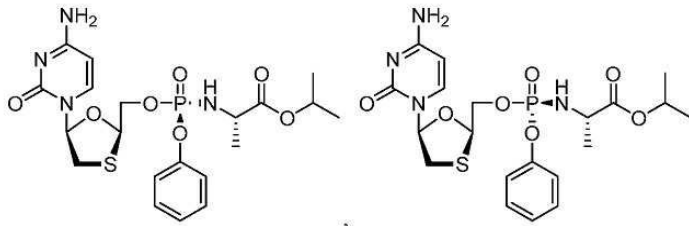


[0342] 예를 들어, 는

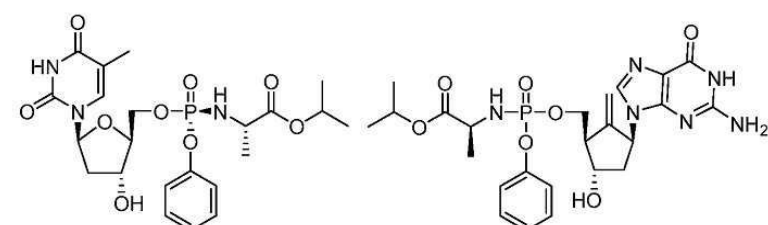
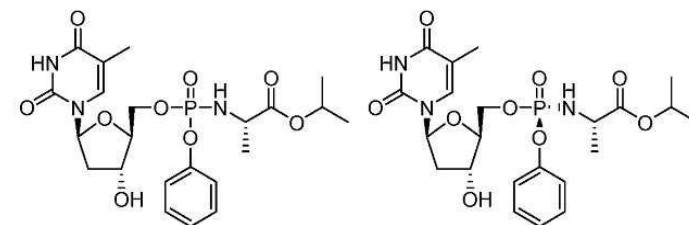
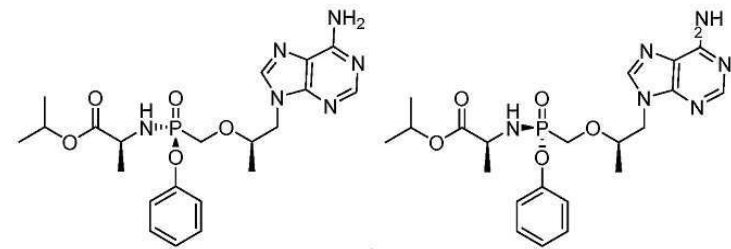
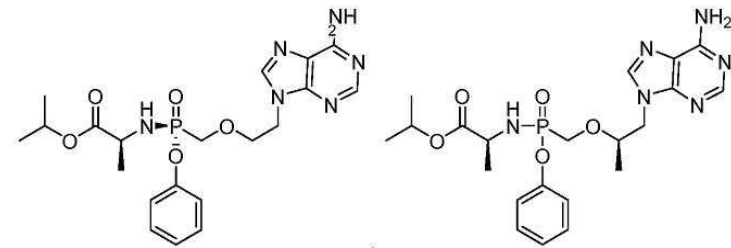
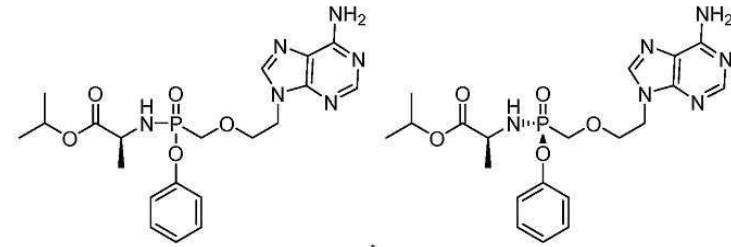


[0343] 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물과 조합될 수 있다. 일부 예에서,

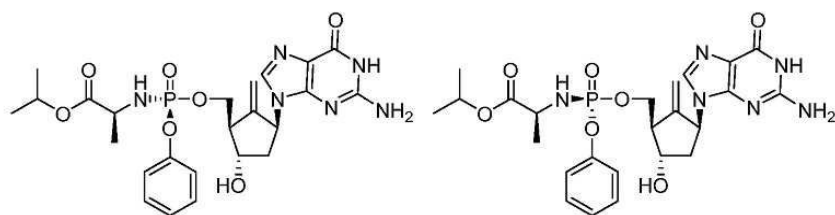




[0344]



[0345]



[0346]

및

이들의 조합으로 이루어진 군



으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물과 조합될 수 있다.

[0347] 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물, 예를 들어 클레부딘의 포스포라미데이트는 적어도 1종의 추가적인 항바이러스제, 예컨대 유입 저해제, cccDNA 형성 저해제, cccDNA의 TALENS 유전자 편집, cccDNA의 CRISPR/Cas9 유전자 편집, RNAi/안티-센스, 코어 조절제, 캡시드 조립체 저해제, CpAM, HBx 저해제, 비-뉴클레오사이드 중합효소 저해제, 뉴클레오사이드/타이드 중합효소 저해제, 간 표적화 뉴클레오사이드/타이드 중합효소 저해제, RNase H 저해제, 표면 항원 방출 저해제, TLR7 작용제, TLR9 작용제, RIG-I/Nod2 활성제, STING 작용제, 사이클로필린 저해제, 항-PD1, 치료 백신 또는 조작된 T 세포와 조합될 수 있다.

[0348] 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물, 예를 들어 클레부딘의 포스포라미데이트는 뉴클레오사이드/타이드 중합효소 저해제 또는 간 표적화 뉴클레오사이드/타이드 중합효소 저해제 및 적어도 1종의 추가적인 항바이러스제, 예컨대 유입 저해제, cccDNA 형성 저해제, cccDNA의 TALENS 유전자 편집, cccDNA의 CRISPR/Cas9 유전자 편집, RNAi/안티-센스, 코어 조절제, 캡시드 조립체 저해제, CpAM, HBx 저해제, 비-뉴클레오사이드 중합효소 저해제, 뉴클레오사이드/타이드 중합효소 저해제, 간 표적화 뉴클레오사이드/타이드 중합효소 저해제, RNase H 저해제, 표면 항원 방출 저해제, TLR7 작용제, TLR9 작용제, RIG-I/Nod2 활성제, STING 작용제, 사이클로필린 저해제, 항-PD1, 치료 백신 또는 조작된 T 세포와 조합될 수 있다.

[0349] 특정 실시형태에서, 클레부딘의 포스포라미데이트는 아바카비어, 아사이클로비어, 아데포비어, 아만타딘, 암프레나비어, 앰플리젠, 아비돌, 아타자나비어, 아트리플라, 보세프레비어, 시도포비어, 콤비비어, 다루나비어, 텔라비르딘, 디다노신, 도코산올, 에독수딘, 에파비렌즈, 엠트리시타빈, 엔푸버타이드, 엔테카비어, 팜시클로비어, 포미비르센, 포삼프레나비어, 포스카넛, 포스포넛, 간시클로비어, 이바시타빈, 이뮤노비어, 이독수리딘, 이미퀴모드, 인디나비어, 이노신, 인터페론 III형, 인터페론 II형, 인터페론 I형, 라미부딘, 로피나비어, 로비라이드, 마라비록, 모록시딘, 메티사존, 넬피나비어, 네비라핀, 넥사비어, 오셀타미비어, 페그인터페론 알파-2a, 펜시클로비어, 페라미비어, 플레코나틸, 포도필로톡신, 랄테그라비어, 리바비린, 리만타딘, 리토나비어, 피라미딘, 사퀴나비어, 소포스보비어, 스타부딘, 텔라프레비어, 텔비부딘, 테노포비어, 테노포비어 디소프록실, 티프라나비어, 트라이플루리딘, 트라이지비어, 트로만타딘, 트루바다, 발라시클로비어, 발간시클로비어, 비크리비록, 비다라빈, 비라미딘, 잘시타빈, 자나미비어, 지도부딘, 미르클루텍스 B, ARC-520, ARC-521, ARB-1467, ARB-1740, ALN-HBV, ASMB-102, ASMB-103, ASMB CpAM, IONIS-HBVRx(GSK3228836), IONIS-HBV-LRx(GSK3389404), NVR 3-778/1221, ABI-H101, AB-423, 몰포티아딘, 테노포비어 알라펜아마이드, CMX157, REP2139, REP2165, GS-9620, RO6864018, RG-7834 ARB-1598, SB 9200, CRV431, NVPO18, 키트루다, 오보디바이오, GS-4774, INO-1800, HepTcell 및 TG1050 중 1종 이상과 조합될 수 있다.

[0350] 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물, 예를 들어 클레부딘의 포스포라미데이트는 간을 표적화하도록 변형된 라미부딘, 아데포비어, 테노포비어, 텔비부딘, 및 엔테카비어 또는 라미부딘, 아데포비어, 테노포비어, 텔비부딘 및 엔테카비어 중 1종 이상 및 적어도 1종의 추가적인 항바이러스제, 예컨대 아바카비어, 아시클로비어, 아데포비어, 아만타딘, 암프레나비어, 앰플리젠, 아비돌, 아타자나비어, 아트리플라, 보세프레비어, 시도포비어, 콤비비어, 다루나비어, 텔라비르딘, 디다노신, 도코산올, 에독수딘, 에파비렌즈, 엠트리시타빈, 엔푸버타이드, 엔테카비어, 팜시클로비어, 포미비르센, 포삼프레나비어, 포스카넛, 포스포넛, 간시클로비어, 이바시타빈, 이뮤노비어, 이독수리딘, 이미퀴모드, 인디나비어, 이노신, 인터페론 III형, 인터페론 II형, 인터페론 I형, 라미부딘, 로피나비어, 로비라이드, 마라비록, 모록시딘, 메티사존, 넬피나비어, 네비라핀, 넥사비어, 오셀타미비어, 페그인터페론 알파-2a, 펜시클로비어, 페라미비어, 플레코나틸, 포도필로톡신, 랄테그라비어, 리바비린, 리만타딘, 리토나비어, 피라미딘, 사퀴나비어, 소포스보비어, 스타부딘, 텔라프레비어, 텔비부딘, 테노포비어, 테노포비어 디소프록실, 티프라나비어, 트라이플루리딘, 트라이지비어, 트로만타딘, 트루바다, 발라시클로비어, 발간시클로비어, 비크리비록, 비다라빈, 비라미딘, 잘시타빈, 자나미비어, 지도부딘, 미르클루텍스 B, ARC-520, ARC-521, ARB-1467, ARB-1740, ALN-HBV, ASMB-102, ASMB-103, ASMB CpAM, IONIS-HBVRx(GSK3228836), IONIS-HBV-LRx(GSK3389404), NVR 3-778/1221, ABI-H101, AB-423, 몰포티아딘, 테노포비어 알라펜아마이드, CMX157, REP2139, REP2165, GS-9620, RO6864018, RG-7834 ARB-1598, SB 9200, CRV431, NVPO18, 키트루다, 오보디바이오, GS-4774, INO-1800, HepTcell 및 TG1050과 조합될 수 있다.

[0351] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 선택적으로 1종 이상의 항바이러스제를 투여함으로써 감염 위험에 있는 면역손상된 대상체에서 HBV 감염을 예방하는 것에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 대상체의 성적 상태가 HBV로 진단되기 때문에 대상체는 감염 위험에 있다.

[0352] 본 발명의 화합물은 제2 항바이러스제, 예컨대 아바카비어, 아시클로비어, 아시클로비어, 아데포비어,

아만타딘, 암프레나비어, 암플리젠, 아비돌, 아타자나비어, 아트리플라, 보세프레비어, 시도포비어, 콤비비어, 다루나비어, 텔라비르딘, 디다노신, 도코산올, 에독수딘, 에파비렌즈, 엠트리시타빈, 엔푸버타이드, 엔테카비어, 팜시클로비어, 포미비르센, 포삼프레나비어, 포스카넛, 포스포넛, 간시클로비어, 이바시타빈, 이뮤노비어, 이독수리딘, 이미퀴모드, 인디나비어, 이노신, 인터페론 III형, 인터페론 II형, 인터페론 I형, 라미부딘, 로피나비어, 로비라이드, 마라비록, 모록시딘, 메티사존, 텔피나비어, 네비라핀, 넥사비어, 오셀타미비어, 페그인터페론 알파-2a, 펜시클로비어, 페라미비어, 플레코나릴, 포도필로톡신, 랄테그라비어, 리바비린, 리만타딘, 리토나비어, 피라미딘, 사퀴나비어, 소포스보비어, 스타부딘, 텔라프레비어, 텔비부딘, 테노포비어, 테노포비어 디소프록실, 티프라나비어, 트라이플루리딘, 트라이지비어, 트로만타딘, 트루바다, 발라시클로비어, 발간시클로비어, 비크리비록, 비다라빈, 비라미딘, 잘시타빈, 자나미비어, 지도부딘 및 이들의 조합물과 조합하여 투여될 수 있다.

[0353] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 CA2829916A1, EP2688588A1, EP2688588A4, US9175310, US20120276138, US20140141041, WO2012129295A1, CA2697729A1, CA2697729C, CN101827607A, EP2190474A1, EP2190474B1, EP2762164A1, US8642531, US20090191233, US20140234356, US20170049898, WO2009027688A1, US9605275, US20120276138, US20140141041, WO2012129295A1, CA2619174A1, CA2619174C, CN101365484A, EP1924282A2, EP1924282A4, US20070178115, US20140037679, WO2007022151A2, WO2007022151A3, CA2923406A1, EP3041503A4, US20150071964, WO2015035128A1, EP1648388A2, EP1648388A4, US20050271689, WO2005013898A2, WO2005013898A3, CN102245590A, CN102245590B, CN104119242A, EP2350043A1, EP2350043A4, EP2350043B1, EP2350043B9, EP2743265A1, EP2743265B1, US9139554, US20110256175, US20160095924, WO2010042877A1, CN104837483A, EP2922529A1, US20150290184, WO2014081887A1, CN103889428A, EP2624837A2, EP2624837A4, US8921381, US20130303552, US20150087659, WO2012047856A2, WO2012047856A3, CA2751342A1, EP2391343A2, US20120101148, WO2010088537A2, WO2010088537A3, CA2708153A1, CA2708173A1, CA2708173C, CA2910760A1, CA2930393A1, CN102006890A, EP2229186A2, EP2231195A2, EP3141265A1, EP3156077A1, US8106022, US8450467, US8828956, US9352048, US9370581, US9370582, US20090239814, US20090247608, US20120136042, US20130178512, US20140179761, US20150011615, US20150119444, US20150119445, US20160051691, US20160375137, WO2009073809A2, WO2009073809A3, WO2009082607A2, WO2009082607A3, WO2009082607A8, EP2416652A1, EP2416652A4, US20100285112, WO2010129687A1, CA2760776A1, CN102421417A, CN102421417B, CN105903022A, EP2416760A1, EP2416760A4, US8883202, US20120128760, US20150190515, WO2010129709A1, EP2224912A1, EP2224912A4, EP2224912B1, EP3100718A1, US20110117125, WO2009086558A1, CA2743136A1, CA2743139A1, CN102281899A, CN102281899B, CN102361650A, CN102361650B, CN105152939A, CN105709229A, EP2355658A1, EP2355658A4, EP2355851A1, EP2355851A4, EP2367571A1, EP2367571A4, US8999351, US9186325, US9220683, US20110311582, US20110311583, US20120027796, US20120095075, US20150265708, US20160199485, US20160213785, WO2010054401A1, WO2010054405A1, WO2010054406A1, US8350021 B2, CA2528510A1, CN1836042A, EP1631670A2, EP1631670B1, EP2270162A2, EP2270162A3, EP2284268A2, EP2284268A3, US20080070854, WO2005014806A2, WO2005014806A3, US8575327 B2, US9200281, US20120035240, US20140273213, US20160177310, EP2169072 A1, CA2577519A1, DE602005024015D1, EP1784492A2, EP1784492B1, EP2270161A2, EP2270161A3, US7985581, US20090298909, US20120028348, WO2006033756A2, WO2006033756A3, US20140309411 A1, CA2518475A1, CA2518475C, EP1605978A2, EP1605978A4, EP1605978B1, EP2216407A2, EP2216407A3, EP2216407B1, EP2239329A1, US8110674, US8420799, US8445665, US8754201, US8809516, US9222091, US20070275914, US20100240881, US20110054160, US20110201798, US20130144048, US20160076040, WO2004080406A2, WO2004080406A3, US20160208261 A1, CA2370628A1, CN1375004A, EP1171586A2, EP1171586B1, EP2363478A1, US20040147476, US20050239202, US20060104956, US20070219151, US20070232557, US20070238178, US20080081792, US20080194514, US20100029747, US20100172976, US20150093824, WO2000063364A2, WO2000063364A3, US20080213891 A1, US20110097707, WO2009020771A2, WO2009020771A3, US8828956 B2, CA2708153A1, CA2708173A1, CA2708173C, CA2910760A1, CA2930393A1, CN102006890A, EP2229186A2, EP2231195A2, EP2231195B1, EP3141265A1, EP3156077A1, US8106022, US8450467, US9352048, US9370581, US9370582, US20090239814, US20090247608, US20120136042, US20130178512, US20140179761, US20150011615, US20150119444, US20150119445, US20160051691, US20160375137, WO2009073809A2, WO2009073809A3, WO2009082607A2, WO2009082607A3, WO2009082607A8, US9587240 B2, US8546143, US9074213, US20110111493, US20140106450, US20150353937, WO2009100351 A2, US20110118340, WO2009100351A3, WO2009100351A8, EP2325314 A2, CA2581224A1, CA2581224C, CA2824308A1, DE602005027479D1, EP1797185A2, EP1797185B1,

EP2325314A3, EP2325314B1, EP2772541A2, EP2772541A3, US9198927, US20090137039, US20100267805, WO2006036872A2, WO2006036872A3, WO2009082606 A2, CA2708171A1, EP2231194A2, EP2231194B1, US8507455, US20090247614, US20140045919, WO2009082606A3, WO2006073458 A2, CA2562151A1, CA2562151C, EP1750776A2, EP3034510A1, US7674778, US20050288244, WO2006073458A3, WO2006073458A8, US8299042 B2, US20040180438, US20070027103, US20090137514, US7626014 B2, CA2562685A1, CA2562685C, EP1768998A2, US8470988, US20060008822, US20100197899, WO2006078278A2, WO2006078278A3, US9254327 B2, US20130129785, WO2011143230A1, EP1913011 B1, CA2574603A1, CA2574603C, EP1913011A2, US76 CA2709875 A1, US7893224, US20070054279, US20090312531, WO2006112872A2, WO2006112872A3, WO2006063252 A2, CA2589406A1, EP1819365A2, EP1819365A4, EP1819365B1, US8003619, US20060217330, US20120045461, WO2006063252A3, US8013136 B2, CA2572151A1, EP1789553A2, EP1789553B1, US7615618, US7723512, US20060287260, US20090281299, US20090318676, WO2006088490A2, WO2006088490A3, US7772387 B2, CA2574088A1, CA2574088C, EP1828215A2, US7579451, US20060035254, US20090281298, WO2006093526A2, WO2006093526A3, WO2006093526A8, EP2663548 B1, CA2824526A1, EP2663548A1, US20140200257, WO2012099755A1, US9051566 B2, CA2369944A1, EP1229134A2, EP1229134A3, US20020132257, US20040152117, US20150232930, US20160083723, WO2004030634 A2, WO2004030634A3, EP2512449 A1, CA2784568A1, EP2512449A4, US20130017223, US20160317676, WO2011075656A1, WO2013049328 A1, CA2849476A1, EP2760477A1, US20150203446, WO2013049328A9, US8324366 B2, US20090286851, US7851615 B2, US20080108801, US9290760 B2, CA2812046A1, EP2616543A1, US20130317080, WO2012037254A1, WO2009142822 A2, US20110130440, US20110269814, WO2009120878A2, WO2009120878A3, WO2009142822A3, WO2009142822A9, US20110123520 A1, CA2721183A1, EP2274425A2, US8575123, US9345780, US20140256785, US20160367687, WO2009126933A2, WO2009126933A3, US20120107272 A1, CA2735860A1, EP2344514A2, US9035041, US20120220761, WO2010028079A2, WO2010028079A3, US8796436 B2, US9394540, US20130211063, US20140316124, US20160264968, WO2004090108 A2, CA2488224A1, EP1608735A2, EP1608735A4, US20050153337, WO2004090108A3, CA2522637 A1, CA2522637C, EP1620544A2, EP1620544A4, EP2660322A2, EP2660322A3, EP2664672A1, EP2666858A1, EP2669377A2, EP2669377A3, EP2669377A8, US7745608, US8344125, US8507661, US20050107325, US20050119214, US20050164235, US20100179309, US20100292455, WO2004094595A2, WO2004094595A3, US8404862 B2, CA2576233A1, CA2576233C, EP1791567A2, EP1791567A4, EP1791567B1, EP2990410A1, US7582744, US8017763, US8957223, US9453222, US20060058266, US20090286973, US20100069471, US20130184328, US20150191726, WO2006020768A2, WO2006020768A3, US7786290 B2, EP1633770A2, EP1633770A4, EP1633770B1, EP2336317A1, US20070275465, US20100280102, WO2005014782A2, WO2005014782A3, WO2005014782A8, WO2005014782B1, WO2009132131 A1, US8877917 B2, CA2685127A1, US20090203135, US20150065558, WO2008131419A2, WO2008131419A3, WO2011029016 A1, US20120245076, EP2509636 A2, CA2783372A1, EP2509636A4, US20130338210, WO2011071860A2, EP2224912A1, EP2224912A4, EP2224912B1, EP3100718A1, US20110117125, WO2009086558A1, US20120183602 A1, CA2764609A1, CN102625696A, CN102625696B, CN104873464A, EP2440183A1, EP2440183A4, US8158601, US8802644, US9394234, US20100324120, US20150166465, US20170143631, WO2010144740A1, CA2732229 A1, EP2321414A1, US20110223665, US20130196434, WO2010011895A1, US20150087607 A1, US8846631, US20130123329, WO2011088309A1, WO2011163121 A1, US20130236968, US9012498 B2, CA2800401A1, CN103096875A, CN103096875B, EP2575764A2, EP2575764B1, US20120027803, US20160009637, WO2011153493A2, WO2011153493A3, US20120157511 A1, US8927513, US20150080457, WO2011005860A2, WO2011005860A3, US9476045 B2, US7723509, US8426377, US8865677, US20050256069, US20100267941, US20130281685, US20150073133, US20160376591, US20170035796, WO2017027350, CA2942533A1, CN106413402A, EP3116316A1, US20170015658, WO2017048962 A1, WO2017048950A1, WO2017048954A1, WO2015138895 A1, EP3139954 A1, CA2948580A1, WO2015172128A1, US20170002356 A1, US9410154 B2, CA2853613A1, CN103370415A, EP2633051A1, EP2633051A4, EP2633051B1, EP3124610A1, US9080174, US20130296401, US20150344885, WO2012055362A1, WO2012109798 A1, WO2016176745 A1, CA2732146 A1, CN102164948A, EP2307446A1, EP2307446A4, US20130190223, WO2010012073A1, US9200038 B2, CA2821009A1, CN103443119A, EP2651965A1, US20140142033, US20160207961, WO2012079172A1, WO2009094190 A3, CA2713105A1, CA2713105C, CN101977610A, CN101977610B, CN102670628A, CN102670628B, CN105055432A, EP2254582A2, EP2254582A4, EP2254582B1, EP3085377A1, US8993542, US20110021464, WO2009094190A2, WO2009094191A2, WO2009094191A3, EP2563367 A4, CA2797601A1, EP2563367A1, US9278135, US20130072460, US20160158259, WO2011139709A2, WO2011139709A9, EP2869823 A1, CA2877335A1, CN104797259A, EP2869823A4, US20140011769, WO2014008344A1, US20160303147 A1, CA2685285A1, CN101678122A, CN102702260A, EP2155257A1, EP2155257B1, US20120010170, WO2008133966A1, US9006218 B2, CA2789443A1, CA2789443C,

EP2534150A2, EP2534150A4, EP2534150B1, US20130035313, US20150203519, WO2011100698A2, WO2011100698A3, EP2842559 A2, EP1865967A2, EP1865967A4, EP2842559A3, US20070003608, US20110015149, WO2006110656A2, WO2006110656A3, WO2006110656A9, EP0350287 B1, CA1334846C, DE68929250D1, DE68929250T2, EP0350287A2, EP0350287A3, US5223263, WO1990000555A1, US6599887 B2, US20010033862, US9303051 B2, CA2809679A1, CN103209985A, CN103209985B, CN105218580A, CN105998039A, EP2611818A2, EP2611818A4, EP2611818B1, EP3020720A1, US8569321, US20120058976, US20140046085, US20150329575, WO2012031045A2, WO2012031045A3, EP2012799 B1, EP2012799A2, EP2012799A4, US7749983, US7994143, US20080009462, US20100249056, WO2007130783A2, WO2007130783A3, US6448392 B1, DE69532642 T2, CA2205136A1, CA2205136C, DE69532642D1, EP0792275A1, EP0792275A4, EP0792275B1, US5696277, US6002029, WO1996015132A1, WO2013140250 A1, CA2868055A1, EP2828384A1, US20150037809, WO2013140250A8, US9315788 B2, CA2832534A1, CN103608027A, CN103608027B, EP2694089A1, EP2694091A2, US20130117869, US20140115726, US20160298098, WO2012138927A2, WO2012138927A3, WO2012138939A1, CA2802822 A1, EP2582845A2, US20130196320, WO2012001527A2, WO2012001527A3, US9540623 B2, EP2729567A1, EP2729567B1, US20140234975, WO2013009525A1, WO2014198911 A1, US20160138047, EP2855671 A2, US20150203871, WO2013182910A2, WO2013182910A3, US20130045539 A1, CA2789962A1, CN102858966A, EP2536831A2, WO2011101696A1, WO 2855666A2, WO2011101811A3, US20150067900 A1, EP2825190A2, EP2825190B1, EP3141259A2, EP3141259A3, WO2013136175A2, WO2013136175A3, WO2012138901 A1, EP2855666 A1, CA2874609A1, CA2874611A1, CN104718284A, EP2855667A1, US20130315884, US20140134142, US20150203817, US20160120905, US20160145337, WO2013176915A1, WO2013176916A1, WO2013176916A8, WO2014018601 A2, EP2877488A2, US20140230083, US20150225465, WO2014018601A3, CA2883502 A1, CN104769103A, EP2893004A1, WO2014039523A1, EP2582845 A2, CA2802822A1, US20130196320, WO2012001527A2, WO2012001527A3, US9296769 B2, CA2845553A1, CN103732594A, EP2744810A1, EP2744810B1, EP3070088A1, US8754065, US20130065856, US20140187773, WO2013025788A1, WO2016168349 A1, US20160303095, WO2013116730 A1, CA2863662A1, CN104105484A, EP2809323A1, US20150105350, US20170056423, WO2013116720A1, US20170056424 A1, CA2935965A1, CN105960409A, EP3094637A1, US9487546, US20150197535, WO2015108780A1, CA2960436 A1, US20160108045, WO2016044182A1, US20150004239 A1, CA2860995A1, EP2802315A1, WO2013106732A1, EP1301519 A2, CA2416757A1, CA2416757C, CA2725819A1, CA2725819C, CA2893174A1, CN1291994C, CN1443189A, CN1706855A, CN100402539C, EP1301519B1, EP2682397A1, EP2682397B1, US7390791, US7803788, US20020119443, US20030219727, US20040018150, US20050009043, US20050124583, US20050124584, US20050124585, US20050159392, US20060024659, US20080227754, WO2002008241A2, WO2002008241A3, WO2016141092 A1, EP3097102A1, US20160289229, WO2016186967 A1, US20160333009, US20040224916 A1, CA2512319A1, CA2512475A1, CA2512475C, CN102670629A, CN102670629B, CN105596356A, DE602004014470D1, EP1583542A1, EP1583542B1, EP1583542B9, EP1585527A1, EP1923063A2, EP1923063A3, EP3025718A1, US8592397, US8716264, US9457036, US20040224917, US20060234982, US20060246130, US20090036408, US20090143314, US20140213556, US20150111855, US20150111856, WO2004064845A1, WO2004064845A8, WO2004064846A1, US6043230 A, US5922695, US5977089, US6069249, USRE38333, WO2016007765 A1, CA2954056A1, EP3166607A1, US20160008374, WO2017035230 A1, US9624195 B2, US20160237062, WO2016105534A1, US20110150836 A1, WO2011079016A1, EP2793891 A1, CA2858090A1, US20130157973, WO2013096512A1, WO2009005687 A1, CA2691444A1, CA2691444C, CN101784548A, CN101784548B, EP2170888A1, EP2170888B1, US7968544, US8993755, US9611268, US20090047249, US20110236348, US20120244121, US20140135492, US20150239888, US8367670 B2, CA2745295A1, CA2745295C, CN102272134A, CN102272134B, CN103497192A, CN103497192B, EP2364314A1, EP2364314B1, EP2818469A1, EP2818469B1, US8629142, US8809527, US9127006, US9452166, US20100143301, US20130071354, US20140081022, US20140316132, US20160015713, US20170065592, WO2010077613A1, US9161934 B2, CA2777824A1, CA2777824C, CN102666541A, CN102666541B, EP2491035A1, US8507507, US8962652, US20110098248, US20140128389, US20150126509, WO2011049825A1, WO2016044183 A1, CA2960384A1, US9573952, US20160075707, US9469613 B2, CA2951883A1, CN106458929A, EP3154950A1, US20150361050, US20160347719, WO2015191846A1, CA2772253 A1, EP2477987A1, US8476270, US20110124627, WO2011031965A1, WO2008005555 A1, CA2656427A1, CA2656427C, EP2038290A1, EP2038290B1, US8338593, US20080008682, US20090202484, WO2010002998 A1, US8536187, US20110123493, WO2012109668 A1, CA2827080A1, CN103442732A, CN103442732B, EP2672992A1, EP2672992A4, US9403879, US20140023613, US20160317652, US20160114030 A1, CA2882839A1, CN104640565A, EP2897640A1, EP2897640A4, US9238679, US20130209395, WO2014047286A1, CA2833766 A1, CN103582648A, CN103582648B, CN106191060A, EP2699583A1, EP2699583A4, US8642752, US9034841, US9127278,



US20130035366, US20140107184, US20140357701, US20160046945, WO2012145697A1, CA2921167 A1, CA2921162A1, CA2921509A1, CA2921514A1, CA2921518A1, CN105377887A, CN105378082A, CN105378085A, CN105392488A, EP2991656A2, EP2991656A4, EP2991661A1, EP2991661A4, EP2992009A1, EP2992009A4, EP2992097A2, EP2992097A4, EP2992098A2, EP2992098A4, US9127276, US9145558, US9163239, US9181549, US9181550, US20140343123, US20150126718, US20150126719, US20150126720, US20150176007, US20160017323, US20160076030, US20160076032, US20160090595, US20160090596, WO2014179620A1, WO2014179625A1, WO2014179626A2, WO2014179626A3, WO2014179627A2, WO2014179627A3, WO2014179627A9, WO2014179629A2, WO2014179629A3, WO2014179629A8, US9550988 B2, CA2667055A1, CA2667055C, EP2092065A1, EP2092065B1, EP2410053A1, EP2410053B1, EP2410054A1, EP2410054B1, US20100197762, WO2008049085A1, WO2017053995 A1, US9400280 B2, US20150274652, US9205079 B2, US8993771, US9579313, US20140275167, US20150174115, US20160158214, WO2014165128A2, WO2014165128A3, US20150197493 A1, CA2936241A1, CN106132932A, EP3094624A1, US9169212, US9505722, US20150225355, US20170015629, WO2015109130A1, US20170121329 A1, US9518057, US9527845, US9550779, US20160185777, US20160185778, US20160185779, US20170121328, WO2016109663A2, WO2016109663A3, WO2016109684A2, WO2016109684A3, WO2016109689A2, WO2016109689A3, US20160272599 A1, WO2016149581A1, WO2013096744 A1, CA2857344A1, CN104144913A, EP2794565A1, EP2794565A4, US8629274, US9061008, US9066932, US20130251673, US20140178337, US20140179665, US20150152073, US20150259324, US9115113 B2, CA2928003A1, CN106255684A, EP3068774A1, US20150132258, US20150315159, WO2015073774A1, US8629274 B2, CA2857344A1, CN104144913A, EP2794565A1, EP2794565A4, US9061008, US9066932, US20130251673, US20140178337, US20140179665, US20150152073, US20150259324, WO2013096744A1, US20160000812 A1, US9181288, US9339510, US20150197533, US20160185748 A1, US9597332 B2, US20160151375, US9090657 B2, CA2830827A1, CA2830831A1, CN103619869A, CN103619869B, CN103635484A, EP2691412A1, EP2691412B1, EP2691413A1, EP2691413B1, US9139613, US20120251581, US20140038885, WO2012131371A1, WO2012131377A1, EP2654753 A1, CA2822347A1, CN103619336A, US9271977, US20140080837, WO2012085553A1, US9119853 B2, CA2788761A1, CN102770139A, EP2533784A1, EP2533784B1, US20120295841, WO2011098809A1, WO2014032176 A1, CA2883785A1, CN104837501A, EP2890403A1, EP2890403A4, US9133458, US9200283, US9284556, US9533003, US20140065102, US20140369962, US20140369963, US20160263143, WO2016146598 A1, WO2017001307 A1, US9334268 B2, CA2938280A1, CN106232599A, EP3134402A1, US9447097, US20150299194, US20160222010, WO2015162075A1, US20170014423 A1, US9475775, US9597333, US20160257653, WO2016142250A1, WO EP2951305 A1, A1, WO2014056813 A1, CA2884220A1, CN104736556A, EP2904003A1, US20160009772, WO2016055553 A1, EP2507381 A2, CA2781682A1, CN102770456A, EP2507381A4, US20130017200, WO2011069104A2, WO2011069104A3, WO2016120186 A1, WO2014037480 A1, CA2881322A1, CN104603125A, EP2892893A1, EP2892893B1, US9447086, US20150031687, US20160237078, WO2015173208 A9, CA2948946A1, CN106470688A, EP3143142A2, US20160010093, WO2015173208A2, WO2015173208A3, WO2015177326 A1, CA2948589A1, CN106459039A, EP3145929A1, US9346815, US9604984, US20150336962, US20160237086, US20170145020, US20160010093 A1, CA2948946A1, CN106470688A, EP3143142A2, WO2015173208A2, WO2015173208A3, WO2015173208A9, WO2014184328 A1, CA2911214A1, CN105209470A, EP2997032A1, US9266904, US20140343032, US20160122363, US20170057952 A1, CA2948080A1, CN106459032A, EP3143020A1, WO2015173164A1, WO2016177655 A1, US20160326167, US9233978 B2, CA2935811A1, CN106061978A, EP3114128A1, US20150252057, US20160083383, WO2015132276A1, WO2017017043 A1, WO2016180743 A1, CA2952541 A1, CN106573898A, WO2016023877A1, EP2831060 A1, US9637485 B2, US20160122344, WO2016071215A1, CA2865259A1, CN104144924A, CN104144924B, EP2831060B1, WO2013144129A1, US20130267517 A1, US20160052921, CA2893801A1, CN104955952A, US20150368642, WO2014118267A1, CA2577526 A1, CN101044151A, CN101044151B, DE602005015466D1, EP1794172A1, EP1794172B1, US7378402, US20060040890, WO2006021341A1, EP2920304 A1, CA2889044A1, CA2889596A1, CN104837996A, CN104884618A, EP2920307A1, US20150275212, US20150291958, WO2014076195A1, WO2014076196A1, WO2016164619 A3, WO2016164619A2, WO2007070598 A3, CN101437397A, CN101437397B, CN102796155A, CN102796155B, EP1968612A2, EP1968612A4, EP1968612B1, EP3090748A1, US8076303, US8691787, US20070149462, US20120264709, US20140323554, US20160060287, WO2007070598A2, WO2007070598A8, WO2007070598A9, US9040234 B2, CN103298475A, EP2611451A2, EP2611451A4, US20120053226, US20150329864, WO2012030626A2, WO2012030626A3, WO2017004499 A1, WO2016020538 A1, US20130011435 A1, CA2770075A1, CN102573903A, CN102573903B, CN105535960A, EP2461826A2, US9393299, US20170072047, WO2011015656A2, WO2011015656A3, US20080311214 A1, US20070237826, WO2007113665A2, WO2007113665A3,

WO2008113606 A1, CA2684569A1, EP2124993A1, EP2124993B1, US7695960, US20070269460, EP0988391 B1, CA2292792A1, CA2292792C, DE69828167D1, DE69828167T2, EP0988391A2, US6399587, WO1998055639A2, WO1998055639A3, CA2656266 C, CA2656266A1, CN101472610A, EP2029169A2, US20100129403, WO2007147529A2, WO2007147529A3, CA2887156 A1, CN104797242A, EP2903600A1, US20150250869, WO2014053571A1, US6692956 B2, CA2358179A1, EP1203819A2, EP1203819A3, US20020106746, US20040121976, US6479290 B1, CA2298064A1, DE69924808D1, EP1002120A1, EP1002120B1, WO1999061638A1, US20060140920 A1, CA2199715A1, CA2199715C, DE69534633D1, DE69534633T2, EP0781344A1, EP0781344B1, US6960469, US20020107869, WO1996008574A1, US6110735 A, CA2182303A1, CA2182303C, DE69518910D1, DE69518910T2, DE69518910T3, DE69518910T4, EP0742834A1, EP0742834B1, EP0742834B2, EP0742834B9, US6281000, US7067310, US20020090715, WO1996017070A1, CA2276791 A1, DE69903229D1, DE69903229T2, DE69914382D1, DE69914382T2, EP0974668A1, EP0974668B1, EP1199368A2, EP1199368A3, EP1199368B1, US6475480, WO2002096939 A2, CA2448908A1, CA2448908C, EP1390398A2, US20030108521, WO2002096939A3, US6133028 A, EP0784693 A1, CA2200696A1, DE69615650D1, DE69615650T2, EP0784693B1, EP1096018A1, US6204060, US20030203488, WO1997004119A1, WO1992019752 A1, CA2086510A1, EP0537326A1, WO2001038361 A1, CA2392272A1, EP1242449A1, US7560527 중 임의의 것과 조합하여 투여될 수 있다.

[0354] 제형

[0355] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 일반적으로 이하에 기재되는 바와 같이 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용 가능한 유기 및/또는 무기산의 일부 바람직하지만, 비제한적인 예는 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 아세트산 및 시트르산뿐만 아니라 그 자체가 공지된 다른 약제학적으로 허용 가능한 산이다(이에 대해 이하에 언급되는 참고문헌을 참고함).

[0356] 본 개시내용의 화합물이 산성기뿐만 아니라 염기성기를 함유할 때, 본 개시내용의 화합물은 또한 내부의 염을 형성할 수 있고, 이러한 화합물은 본 개시내용의 범주 내이다. 개시내용의 화합물이 수소-공여 해토티온자(예를 들어, NH)를 함유할 때, 개시내용은 또한 분자 내의 염기성기 또는 원자에 대한 수소의 전달에 의해 형성되는 염 및/또는 이성질체를 아우른다.

[0357] 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 이의 산부가염 및 염기염을 포함한다. 적합한 산부가염은 비독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예는 아세트산염, 아디프산염, 아스파르트산염, 벤조산염, 베실산염, 중탄산염/탄산염, 중아황산/황산염, 붕산염, 캄실산염, 시트르산염, 사이클람산염, 에디실산염, 에실산염, 폼산염, 푸마르산염, 글루세프산염, 글루콘산염, 글루쿠론산염, 헥사플루오로인산염, 히벤즈산염, 염산/염화물, 브로민화수소/브로민화물, 요오드화수소/요오드화물, 이세티온산염, 락트산염, 말산염, 말레산염, 말론산염, 메실산염, 메틸황산염, 나프틸산염, 2-나프틸레이트, 니코틴산염, 질산염, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미트산염, 파모산염, 인산염/인화수소/인산이수소, 파이로글루탐산, 사카레이트, 스테아르산염, 숙신산염, 탄산염, 타르타르산염, 토실산염, 트라이플루오로 아세테이트 및 시노포에이트 염을 포함한다. 적합한 염기염은 비독성염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 예는 알루미늄, 알기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 다이에틸아민, 다이올아민, 글리신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연염을 포함한다. 산 및 염기의 해미염, 예를 들어, 해미황산염 및 해미칼슘염이 형성될 수 있다. 적합한 염에 대한 검토를 위해, 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)] 참조.

[0358] 본 명세서에 기재된 화합물은 프로드러그의 형태로 투여될 수 있다. 프로드러그는 포유류 대상체에게 투여될 때에 활성 모 약물을 방출하는 공유 결합된 담체를 포함할 수 있다. 프로드러그는 변형은 모 화합물에 대해 일상적인 조작으로 또는 생체내에서 절단되는 방법으로 화합물 중에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 프로드러그는, 포유류 대상체에게 투여될 때, 하이드록실기가 유리 하이드록실기를 형성하도록 절단되는 임의의 기에 결합되는 화합물을 포함한다. 프로드러그의 예는 화합물 내 알코올 작용기의 아세테이트, 포메이트 및 벤조에이트 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 프로드러그로서 화합물을 구조화하는 방법은, 예를 들어, 문헌[Testa and Mayer, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley (2006)]에 공지되어 있다. 전형적 프로드러그는 가수분해 효소에 의한 프로드러그의 전환, 아마이드, 락탐, 펩타이드, 카복실산 에스터, 에폭사이드의 가수분해 또는 무기산 에스터의 절단에 의해 활성 대사물질을 형성한다. 에스터 프로드러그는 대응하는 알코올을 방출하기 위해 신체에서 용이하게 분해된다는 것을 나타내었다. 예를 들어, 문헌[Imai, Drug Metab Pharmacokinet. (2006) 21(3):173-85, 명칭: "Human carboxylesterase isozymes: catalytic

properties and rational drug design"] 참조.

- [0359] 본 개시내용에서 사용하기 위한 약제학적 조성물은 전형적으로 유효량의 화합물 및 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 제제는 본 개시내용에 따른 적어도 하나의 화합물을 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 혼합하고, 그리고 필요하다면, 다른 약제학적 활성 화합물과 조합하여, 필수적으로는 멸균 조건 하일 때, 보통 수반되는, 그 자체가 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 미국 특허 제6,372,778호, 미국 특허 제6,369,086호, 미국 특허 제6,369,087호 및 미국 특허 제6,372,733호 및 상기 언급한 추가적인 참고문헌뿐만 아니라 표준 안내서, 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]의 후속편을 참고할 수 있다.
- [0360] 일반적으로, 약제학적 용도를 위해, 화합물은 적어도 하나의 화합물 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 약제학적으로 활성인 화합물을 포함하는 약제학적 제제로서 제형화될 수 있다.
- [0361] 본 개시내용의 약제학적 제제는 바람직하게는 단위 투약 형태이고, 예를 들어 박스, 블리스터, 바이알, 보틀, 사체, 앰플로 또는 임의의 다른 적합한 단일 용량 또는 다회 용량 홀더 또는 용기(적절하게 라벨링될 수 있음)에서; 선택적으로는 제품 정보 및/또는 사용을 위한 설명서를 함유하는 하나 이상의 리플렛과 함께 적합하게 패키징될 수 있다. 일반적으로, 이러한 단위 투약량은 본 개시내용의 1 내지 1000mg, 및 보통은 5 내지 500mg의 적어도 하나의 화합물, 예를 들어, 약 10, 25, 50, 100, 200, 300 또는 400mg/단위 투약량을 함유할 것이다.
- [0362] 화합물은 주로 사용되는 특정 제제에 따라서 경구, 눈, 직장, 경피, 피하, 정맥내, 근육내 또는 비강내 경로를 포함하는 다양한 경로로 투여될 수 있다. 화합물은 일반적으로는 "유효량"으로 투여될 것이며, 이는 적합한 투여 시, 그것이 투여되는 대상체에서 요망되는 치료적 또는 예방적 효과를 달성하기에 충분한 화합물의 임의의 양을 의미한다. 보통, 예방 또는 치료될 병태 및 투여 경로에 따라서, 이러한 유효량은 보통 0.01 내지 1000mg/환자의 kg 체중/일, 더 종종은 0.1 내지 500mg, 예컨대 1 내지 250mg, 예를 들어 약 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 또는 250mg/환자의 kg 체중/일일 것이며, 이는 단일 1일 용량으로서 투여될 수 있고, 1회 이상의 매일의 용량으로 나누어질 수 있다. 투여될 양(들), 투여 경로 및 추가 치료 요법은 환자의 연령, 성별 및 일반적 상태 및 치료될 질환/증상의 특성 및 중증도와 같은 인자에 따라서 치료하는 의사에 의해 결정될 수 있다. 미국 특허 제6,372,778호, 미국 특허 제6,369,086호, 미국 특허 제6,369,087호 및 미국 특허 제6,372,733호 및 상기 언급한 추가적인 참고문헌뿐만 아니라 표준 안내서, 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]의 후속편을 참고할 수 있다.
- [0363] 경구 투여 형태에 대해, 화합물은 적합한 첨가제, 예컨대 부형제, 안정제 또는 비활성 희석제와 혼합될 수 있고, 관습적 방법에 의해 적합한 투여 형태, 예컨대 정제, 코팅 정제, 경질 캡슐, 수성, 알코올성 또는 유성 용액으로 된다. 적합한 비활성 담체의 예는 아라비아고무, 마그네시아, 탄산마그네슘, 인산칼륨, 락트산염, 글루코스 또는 전분, 특히 옥수수 전분이다. 이 경우에, 제제는 건조물로서 그리고 수분 과립으로서 수행될 수 있다. 적합한 유성 부형제 또는 용매는 식물성 또는 동물성 오일, 예컨대 해바라기 오일 또는 대구간유이다. 수성 또는 알코올성 용액에 대한 적합한 용매는 물, 에탄올, 당 용액 또는 이들의 혼합물이다. 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜은 또한 다른 투여 형태를 위한 추가적인 보조제로 유용하다. 즉시 방출 정제로서, 이들 조성물은 미정질 셀룰로스, 인산이칼슘, 전분, 스테아르산마그네슘 및 락토스 및/또는 당업계에 공지된 다른 부형제, 결합제, 증량제, 붕해제, 희석제 및 윤활제를 함유할 수 있다.
- [0364] 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 때, 조성물은 약제학적 제형 분야의 잘 공지된 기법에 따라 제조될 수 있고, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체 이용 가능성을 향상시키기 위한 흡수 프로모터, 플루오로카본 및/또는 당업계에 공지된 다른 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다. 에어로졸 또는 스프레이 형태로 투여를 위한 적합한 약제학적 제형은, 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 용매, 예컨대 에탄올 또는 물, 또는 이러한 용매의 혼합물 중의 본 개시내용의 화합물 또는 생리적으로 용인 가능한 염의 용액, 현탁액 또는 에멀션이다. 필요하다면, 제형은 추가적으로 다른 약제학적 보조제, 예컨대 계면활성제, 유화제 및 안정제뿐만 아니라 추진제를 함유할 수 있다.
- [0365] 피하 또는 정맥내 투여를 위해, 화합물은 필요하다면 그에 따라 다른 관급적 물질, 예컨대 가용화제, 유화제 또는 추가적인 보조제와 함께 용액, 현탁액 또는 에멀션으로 된다. 화합물은 또한 동결될 수 있고, 얻어진 동결 건조물은, 예를 들어, 주사 또는 주입 제제의 생산을 위해 사용된다. 적합한 용매는, 예를 들어, 물, 생리 식염수 용액 또는 알코올, 예를 들어, 에탄올, 프로판올, 글리세롤, 당 용액, 예컨대 글루코스 또는 만니톨 용액, 또는 언급된 다양한 용매의 혼합물이다. 주사용 용액 또는 현탁액은 적합한 비독성, 비경구로 허용 가능한 희석제 또는 용매, 예컨대 만니톨, 1,3-부탄다이올, 물, 링거액 또는 등장성 염화나트륨 용액, 또는 적합한 분산 또는 습

운 및 현탁제, 예컨대 멸균, 무자극성, 고정유(합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 포함) 및 지방산(올레산을 포함)을 이용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다.

[0366] 좌약 형태로 직장내 투여될 때, 제형은 화학식 I의 화합물을 적합한 비자극 부형제, 예컨대 코코아 버터, 합성 글리세라이드 에스터 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합함으로써 제조되는데, 이는 보통의 온도에서 고체이지만, 직장 강에서 액화되고/되거나 용해되어 약물을 방출한다.

[0367] 특정 실시형태에서, 이들 조성물은 연장된 방출 제형일 수 있다는 것이 상정된다. 전형적인 연장된 방출 제형은 장용 코팅을 이용한다. 전형적으로, 장벽은 흡수되는 소화계 내 위치를 제어하는 경구 의약에 적용된다. 장용 코팅은 의약이 소장내 도달하기 전에 의약의 방출을 방지한다. 장용 코팅은 다당류의 중합체, 예컨대 말토덱스트린, 잔탄, 스크로글루칸 텍스트란, 전분, 알긴산염, 폴루란, 하이알루론산, 키틴, 키토산 등; 다른 천연 중합체, 예컨대 단백질(알부민, 젤라틴 등), 폴리-L-라이신; 폴리(아크릴산)나트륨; 폴리(하이드록시알킬메타크릴레이트)(예를 들어 폴리(하이드록시에틸메타크릴레이트)); 카복시폴리메틸렌(예를 들어, 카보폴(Carbopol)(상표명)); 카보머; 폴리비닐피롤리돈; 검, 예컨대 구아검, 아라비아고무, 카라야 고무, 가티검, 로커스트 콩검, 타마린드검, 젤란검, 트래거캔스검, 한천, 펙틴, 글루텐 등; 폴리(비닐 알코올); 에틸렌 비닐 알코올; 폴리에틸렌 글리콜(PEG); 및 셀룰로스 에터, 예컨대 하이드록시메틸셀룰로스(HMC), 하이드록시에틸셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 메틸셀룰로스(MC), 에틸셀룰로스(EC), 카복시에틸셀룰로스(CEC), 에틸하이드록시에틸셀룰로스(EHEC), 카복시메틸하이드록시에틸셀룰로스(CMHEC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필에틸셀룰로스(HPEC) 및 카복시메틸셀룰로스 나트륨(Na-CMC)뿐만 아니라 공중합체 및/또는 임의의 상기 중합체의 (단순한) 혼합물을 함유할 수 있다. 특정의 상기 언급한 중합체는 표준 기법의 방법에 의해 추가로 가교될 수 있다.

[0368] 중합체의 선택은 개시내용의 조성물에서 사용되는 활성 성분/약물의 특성뿐만 아니라 요망되는 방출 속도에 의해 결정될 수 있다. 특히, 예를 들어 HPMC의 경우에, 보다 고분자량은 일반적으로 조성물로부터 약물의 더 느린 방출 속도를 제공한다. 이는 당업자에 의해 인식될 것이다. 더 나아가, HPMC의 경우에, 메톡실기 및 하이드록시 프로폭실기의 상이한 정도의 치환은 조성물로부터 약물의 방출 속도의 변화를 일으킬 것이다. 이와 관련하여, 상기 언급한 바와 같이, 예를 들어, 특정 필요한 또는 목적으로 하는 방출 프로파일을 생성하기 위해 상이한 분자량의 2 이상의 중합체의 배합에 의해 중합체 담체가 제공되는 코팅 형태로 본 개시내용의 조성물을 제공하는 것이 바람직할 수 있다.

[0369] 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드 및 이들의 공중합체 폴리(락타이드-코-글리콜라이드)의 마이크로스피어가 지속 방출 단백질 전달 시스템을 형성하기 위해 사용될 수 있다. 단백질은 수계 단백질 및 유기 용매계 중합체(에멀션 방법)를 이용하는 유중수 에멀션의 형성, 용매기반 중합체 용액 중에 분산된 고체 단백질을 이용하는 유중 고체 현탁액의 형성(현탁액 방법)을 포함하는 다수의 방법에 의해, 또는 용매 기반 중합체 용액 중에 단백질을 용해시킴으로써(용해 방법) 폴리(락타이드-코-글리콜라이드) 마이크로스피어 데포에서 포집될 수 있다. 폴리(에틸렌 글리콜)을 단백질에 부착시켜(페길화(PEGylation)) 순환 치료 단백질의 생체내 반감기를 증가시키고 면역 반응의 기회를 감소시킬 수 있다.

[0370] 리포솜 현탁액(바이르서 항원으로 표적화된 리포솜을 포함)은 또한 약제학적으로 허용 가능한 담체를 생성하기 위한 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 이는 본 발명에 따른 뉴클레오사이드 화합물의 유리 뉴클레오사이드, 아실 뉴클레오사이드 또는 인산염 에스터 프로그래그 형태의 전달에 적절할 수 있다.

[0371] 본 발명의 뉴클레오사이드는 몇몇 카이랄 중심을 가지며, 광학적으로 활성인 그리고 라세미 형태로 분리될 수 있다는 것이 인식된다. 일부 화합물은 다형성을 나타낼 수 있다. 본 발명은 본 명세서에 기재된 유용한 특성을 갖는 본 발명의 임의의 라세미체, 광학적으로 활성인, 부분입체이성질체, 다형체 또는 입체이성질체 형태 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 광학적으로 활성인 형태를 제조하는 방법은 (예를 들어, 재결정화 기법에 의한 라세미 형태의 분해에 의해, 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의해, 카이랄 합성에 의해 또는 카이랄 정지상을 이용하는 크로마토그래피 분리에 의해) 당업계에 잘 공지되어 있다.

[0372] 뉴클레오사이드의 탄소는 카이랄이며, 그들의 비수소 치환체(각각 염기 및 CHOR 기)는 당 고리계에 대해 시스(동일한 측면 상에서) 또는 트랜스(반대측 상에서)일 수 있다. 따라서 4개의 광학 이성질체는 다음의 입체배치(산소 원자가 뒤쪽에 있도록 수평면에서 당 모이어티를 배향시킬 때): 시스(천연 유래  $\beta$ -D 뉴클레오사이드의 입체배치에 대응하는 "상향" 기를 둘 다 가짐), 시스(비천연 유래  $\beta$ -L 입체배치의 "하향" 기를 둘 다 가짐), 트랜스(C2' 치환체 "상향" 및 C4' 치환체 "하향"을 가짐) 및 트랜스(C2' 치환체 "하향" 및 C4' 치환체 "상향")에 의해 나타낸다. "D-뉴클레오사이드"는 천연 입체배치에서 시스 뉴클레오사이드이며, "L-뉴클레오사이드"는



천연 유래 입체배치에서 시스 뉴클레오사이드이다.

[0373] 마찬가지로, 대부분의 아미노산은 카이랄(L 또는 D로서 표기하되, L 거울상체는 천연 유래 입체배치임)이고, 별개의 거울상체로서 존재한다.

[0374] 광학적으로 활성인 물질을 얻기 위한 방법의 예는 당업계에 공지되어 있으며, 적어도 하기를 포함한다. i) 결정의 물리적 분리 - 개개 거울상 이성질체의 거시적 결정이 수동으로 분리되는 기법. 이 기법은 별개의 거울상 이성질체 결정이 존재한다면, 즉, 물질이 집합체이며, 결정이 시각적으로 별개라면, 사용될 수 있음; ii) 동시 결정화 - 개개 거울상 이성질체가 라세미체 용액으로부터 별개로 결정화되는 기법(후자가 고체 상태로 집합체인 경우에만 가능함); iii) 효소적 분해 - 효소를 이용하여 거울상 이성질체에 대한 반응 속도를 달리함으로써 라세미체가 부분적 또는 완전히 분리되는 기법; iv) 효소적 비대칭 합성 - 적어도 하나의 합성 단계는 요망되는 거울상 이성질체의 거울상 이성질체적으로 순수한 또는 풍부한 합성 전구체를 얻기 위해 효소 반응을 사용하는 합성 기법; v) 화학적 비대칭 합성 -- 카이랄 촉매 또는 카이랄 보조제를 이용하여 달성될 수 있는, 생물에서의 비대칭성(즉, 카이랄성)을 생성하는 조건 하에서, 비카이랄 전구체로부터 요망되는 거울상체가 합성되는 합성 기법; vi) 부분입체이성질체 분리 - 라세미 화합물이 개개 거울상 이성질체를 부분입체이성질체로 전환시키는 거울상 이성질체적으로 순수한 시약(카이랄 보조제)과 반응되는 기법. 이어서, 얻어진 부분입체이성질체는 그들의 현재의 더 별개의 구조적 차이 때문에 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리되며, 카이랄 보조제는 이후에 제거되어 목적으로 하는 거울상 이성질체를 얻음; vii) 1차 및 2차 비대칭 전환 - 라세미체로부터의 부분입체이성질체는 평형상태로 되어 요망되는 거울상체로부터의 부분입체이성질체 용액 중의 우세함을 수득하거나, 또는 중국적으로, 원칙적으로 모든 물질이 목적으로 하는 거울상 이성질체로부터 결정질 부분입체이성질체로 전환되도록, 목적으로 하는 거울상 이성질체로부터의 부분입체이성질체의 바람직한 결정화가 평형상태를 방해하는 기법. 이어서, 목적으로 하는 거울상 이성질체는 부분입체이성질체로부터 방출됨; viii) 역학적 분해 - 이 기법은 역학적 조건 하에서 카이랄, 비-라세미 시약 또는 촉매를 이용하는 거울상 이성질체의 동일하지 않은 반응 속도에 의한 라세미체의 부분적 또는 완전한 분해의 달성(또는 부분적으로 분해된 화합물의 추가적인 분해)을 지칭함; ix) 비라세미 전구체 -- 거울상체 특이적 합성에 의해 목적으로 하는 거울상체는 비-카이랄 출발 물질로부터 얻어지고, 입체화학적 완전성은 합성 과정에 걸쳐 손상되지 않거나 또는 단지 최소로 손상되는 합성 기법; x) 카이랄 액체 크로마토그래피--라세미체의 거울상 이성질체는 정지상과의 그들의 상이한 상호작용에 의해 액체 이동상에서 분리되는 기법. 정지상은 카이랄 물질로 이루어질 수 있거나 또는 이동상은 상이한 상호작용을 유발하도록 추가적인 카이랄 물질을 함유할 수 있음; xi) 카이랄 기체 크로마토그래피 - 라세미체는 휘발되고, 거울상 이성질체는 고정된 비-라세미 카이랄 흡착상을 함유하는 칼럼을 이용하여 기체 이동상에서 그들의 상이한 상호작용에 의해 분리되는 기법; xii) 카이랄 용매를 이용하는 추출 - 거울상 이성질체는 특정 카이랄 용매 내로의 하나의 거울상체의 우세한 용해에 의해 분리되는 기법; xiii) 카이랄 막에 걸친 수송- 라세미체는 얇은 막 장벽과 접촉하여 위치되는 기법. 장벽은 전형적으로 2가지의 혼화성 유체(한 가지는 라세미체를 함유함)를 분리시켜, 추진력, 예컨대 농도 또는 압력차이는 막 장벽에 걸쳐 우선적인 수송을 야기한다. 분리는 라세미체의 단지 한 가지의 거울상체가 통과하도록 허용하는 막의 비-라세미 카이랄 특성의 결과로서 생긴다. 모의 이동상 크로마토그래피를 포함하는 카이랄 크로마토그래피가 일 실시형태에서 사용된다. 매우 다양한 카이랄 정지상은 상업적으로 입수 가능하다.

[0375] 본 명세서에 기재된 일부 화합물은 올레핀 이중 결합을 함유하고, 달리 구체화되지 않는 한, E와 Z 기하학적 이성질체를 둘 다 포함하는 것을 의미한다.

[0376] 추가로, 본 명세서에 기재된 일부 뉴클레오사이드는 호변이성질체, 예컨대 케토-엔올 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 개개의 호변이성질체뿐만 아니라 이의 혼합물은 본 발명의 화합물 내에 포함되는 것으로 의도된다.

# [0377] 실시예

[0378] 다음의 실시예는 개시된 대상에 따른 방법, 조성물 및 결과를 예시하기 위해 이하에 제시한다. 이들 실시예는 본 명세서에 개시된 대상의 모든 양상을 포함하는 것으로 의도되지 않으며, 오히려 대표적인 방법, 조성물 및 결과를 예시하는 것이다. 이들 실시예는 당업자에게 분명한 본 발명의 동등물 및 변화를 제외하는 것으로 의도되지 않는다.

[0379] 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)에 관한 정확성을 보장하기 위한 노력을 하였지만, 일부 오차 및 편차를 고려하여야 한다. 달리 표시되지 않는 한, 부분은 중량부이며, 온도는 °C이거나 또는 주위 온도이고, 압력은 대기압이거나 근처이다. 생성물 순도 및 기재된 과정으로부터 얻어진 수율을 최적화하기 위해 사용될 수 있는 수많은 변형 및 반응 조건의 조합, 예를 들어 성분 농도, 온도, 압력 및 다른 반응 범위 및 조건이 있다. 이러한 공정 조건

을 최적화하기 위해 단지 합리적이고 일상적인 실험이 필요할 것이다.

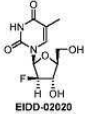
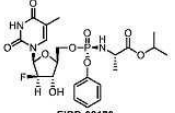
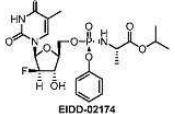
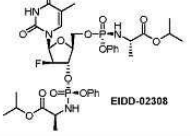
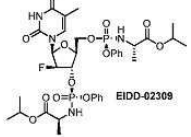
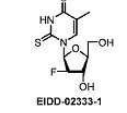
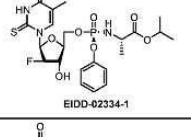
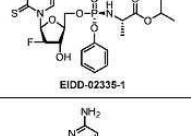

[0380] 실시예 1: HBV 분석

[0381] 10% 소 태아 혈청이 있는 RPMI1640 배지 중의 HepG2.2.15 세포( $100\mu\text{l}$ )를 웰 당  $1 \times 10^4$  개 세포의 밀도로 96웰 플레이트의 모든 웰에 첨가하고 나서, 플레이트를  $37^\circ\text{C}$ 에서 5%  $\text{CO}_2$  환경에서 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후에, 10% 소 태아 혈청을 갖는 RPMI1640 배지에서 제조한 시험 화합물의 6회의 10배 연속 희석물을 3회 중복하여 플레이트의 개개 웰에 첨가하였다. 플레이트 내 6개 웰은 바이러스만의 대조군으로서 배지를 단독으로 수용하였다. 플레이트를  $37^\circ\text{C}$ 에서 5%  $\text{CO}_2$  환경에서 6일 동안 인큐베이션시켰다. 배양 배지를 제3일에 표시한 농도의 각각의 화합물을 함유하는 배지로 바꾸었다. qPCR에 의한 바이러스 DNA의 분석을 위해 각각의 웰로부터 1백 마이크로리터의 상청액을 수집하고 나서, 6일에 세포 배양물 단일층의 XTT 염색에 의해 세포독성을 평가하였다.

[0382] 제6일에 수집한 10마이크로리터의 세포 배양물 상청액을 qPCR 희석 완충제( $40\mu\text{g}/\text{ml}$  전단 연어 정자 DNA) 중에서 희석시키고, 15분 동안 비등시켰다. 정량적 실시간 PCR을 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems) 7900HT 서열 검출 시스템 및 지원하는 SDS 2.4 소프트웨어를 이용하여 386웰 플레이트에서 수행하였다. 각각의 샘플에 대해 5 마이크로리터( $5\mu\text{l}$ )의 비등시킨 DNA 및 정량적 DNA 표준의 연속 10-배 희석물에  $15\mu\text{l}$ 의 총 반응 용적으로 각각의 프라이머에 대해  $0.2\mu\text{M}$ 의 최종 농도로 백금 정량적 PCR 슈퍼믹스(SuperMix)-UDG(인비트로젠(Invitrogen)) 및 특이적 DNA 올리고뉴클레오타이드 프라이머(아이오와주 코랄빌에 소재한 IDT) HBV-AD38-qF1(5'-CCG TCT GTG CCT TCT CAT CTG-3')(서열번호 1), HBV-AD38-qR1(5'-AGT CCA AGA GTY CTC TTA TRY AAG ACC TT-3')(서열번호 2) 및 HBV-AD38-qP1(5'-FAM CCG TGT GCA /ZEN/CTT CGC TTC ACC TCT GC-3'BHQ1)(서열번호 3)을 이용하여 실시간 Q-PCR을 실시하였다. 각각의 샘플에서 HBV DNA 복제수를 SDS.24 소프트웨어에 의해 표준 곡선으로부터 보간하였고, 데이터를 분석을 위해 엑셀 스프레드 시트에 입력하였다.

[0383] 처리한 조직 배양 플레이트에서 테트라졸륨 염료 XTT의 감소를 측정함으로써 시험 물질에 대한 50% 세포독성 농도를 유도한다. XTT를 미토콘드리아 효소 NADPH 옥시다제에 의해 대사적으로 활성인 세포에서 가용성 포마잔 생성물로 대사시킨다. XTT 용액을 PBS 중에서  $1\text{mg}/\text{ml}$ 의 저장액으로서 매일 제조하였다. 펜아진 메토설페이트(PMS) 저장액을 PBS 중에서  $0.15\text{mg}/\text{ml}$ 로 제조하고 나서,  $-20^\circ\text{C}$ 에서 암실에서 저장하였다. XTT/PMS 용액을  $1\text{ml}$ 의 XTT 용액 당  $40\mu\text{l}$ 의 PMS를 첨가함으로써 사용 직전에 제조하였다. 50마이크로리터의 XTT/PMS를 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고 나서, 플레이트를 2 내지 4시간 동안  $37^\circ\text{C}$ 에서 인큐베이션시켰다. 2 내지 4시간 인큐베이션은 각각의 분석에 대해 표시된 수의 세포에 따른 XTT 염료 감소에 대한 선형 반응 범위 내인 것으로 경험적으로 결정하였다. 접착 플레이트 밀봉기를 뚜껑 대신 사용하였고, 밀봉시킨 플레이트를 몇 회 뒤집어서 가용성 포마잔 생성물을 혼합하고 나서, 플레이트를 몰레큘러 디바이스 스펙트라맥스 플러스 384(Molecular Devices SpectraMax Plus 384) 분광광도계를 이용하여  $450\text{nm}$ ( $650\text{nm}$  기준 파장)에서 판독하였다. 소프트웨어 4.6 소프트웨어에 의해 데이터를 수집하고 나서, 분석을 위해 엑셀 스프레드시트에 입력하였다. 데이터를 표 1에서 요약한다.

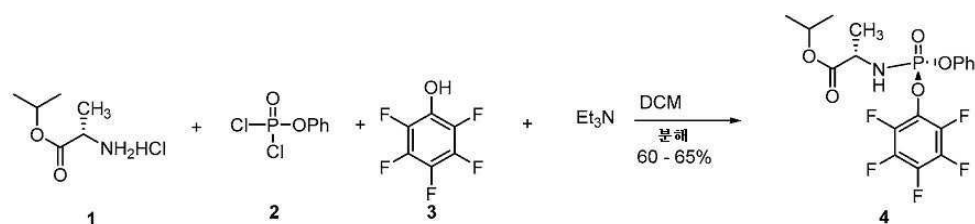
표 1

구조 및 I.D.	HBV 효능 분석		세포독성 (CC <sub>50</sub> μM)								
	EC50 (μM)	HepG2 CC <sub>50</sub> (μM)	Huh-7	HepG2	BxPC3	CEM	A204	IEC-6	H9c	A549	Vero
 Elidd-02023 클레부딘	0.46	> 100	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400
 Elidd-02173	1.71	> 100	> 400	> 400	> 400	140	330	307	344	> 400	> 400
 Elidd-02174	4.29	> 100	290	> 400	> 400	> 400	374	338	311	> 400	> 400
 Elidd-02308	2.9	> 100									
 Elidd-02309	2.39	85.1									
 Elidd-02333-1	> 100	> 100									
 Elidd-02334-1	> 100	> 100									
 Elidd-02335-1	> 100	> 100									
 3TC (라미부딘)	0.14	> 10	> 400	> 400	> 400						

[0384]

[0385]

실시예 2: (S)-2-[-(S)-2-(2,3,4,5,6-펜타플루오로-페녹시)-페녹시-포스포릴아미노] 프로피온산 아이소프로필 에스터의 제조



[0386]

[0387]

(S)-아이소프로필 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드(72.0g, 430mmol)를 함유하는 플라스크를 페닐 포

스포르다이크로리테이트(64.2ml, 430mmol) 및 다이클로로메탄(DCM, 1200ml)으로 채웠다. 드라이아이스 아세톤 욕을 이용하여 혼합물을 -70 내지 -78℃로 냉각시키고, 이어서, 30분의 기간에 걸쳐 트라이에틸아민(120ml, 859mmol)의 적가로 처리하였다. 혼합물을 30분 동안 -70 내지 -78℃에서 교반시키고, 이어서, 주위 온도로 가온시키고 나서, 1시간 동안 교반시켰다.

[0388] 이어서, 반응 혼합물 혼합물을 빙욕에서 0 내지 5℃로 냉각시키고 나서, 30 분의 기간에 걸쳐 100ml DCM 중의 2,3,4,5,6-펜타플루오로페놀(79g, 430mmol) 및 트라이에틸아민(59.9ml, 430mmol) 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 -70 내지 -78℃에서 교반시키고, 이어서, 주위 온도로 가온시키고 나서, 2시간 동안 교반시켰다.

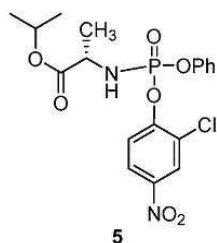
[0389] 고체를 여과시키고 나서, 고체 케이크를 200ml 에틸아세테이트로 세척하였다. 반고체 잔사가 남을 때까지 여과액 및 세척물을 진공 증류에 의해 농축시켰다. 반고체 잔사를 500ml 에틸 아세테이트 중에 용해시키고 나서, 물 및 염수로 세척하였다. 세척물을 50ml의 에틸 아세테이트로 재추출하였다. 합한 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 나서, 농축시켜 조질의 라세미 생성물 210g(100% 수율)을 제공하였다. NMR 특성규명에 기반하여, 라세미 생성물은 두 부분입체이성질체의 1:1 혼합물이 되는 것으로 나타났다.

[0390] 목적으로 하는 SS 부분입체이성질체를 생성하기 위한 라세미 생성물의 역학적 분해는 다음의 프로토콜에 따라 수행하였다.

[0391] 1) 조질의 라세미 혼합물을 500ml의 20% 에틸 아세테이트/헥산 중에서 슬러리화하고 나서, 20ml의 20% 에틸 아세테이트/헥산 중의 5g의 펜타플루오로페놀, 10ml의 트라이에틸아민, 및 100mg의 다이메틸아미노피리딘 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 내지 50℃로 30분 동안 가온시키고 나서, 슬러리를 밤새 교반시켰다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하고 나서, 200ml의 20% 에틸 아세테이트/헥산 및 100ml의 헥산으로 세척하였다. 생성물을 진공 하에 40℃에서 건조시켜 백색 고체(중량: 98g)를 제공하였다. NMR 특성규명에 기반하여, 생성물은 실질적으로 SS 부분입체이성질체가 되는 것으로 나타난다.

[0392] 2) 상기 반응으로부터의 여과액 및 세척물을 합하고 나서, 농축시켜 반고체를 제공하였고, 이는 다른 불순물과 함께 NMR에 의해 나타내는 바와 같이 주로 SS 부분입체이성질체였다. 이 잔사를 150ml 에틸 아세테이트 중에 용해시키고 나서, 50ml의 1N HCl, 물 및 5% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 나서, 농축시켰다. 백색 잔사를 100ml의 20% 에틸 아세테이트/헥산 중에서 슬러리화하고 나서, 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이어서, 케이크를 20% 에틸 아세테이트/헥산, 헥산으로 세척하고 나서, 건조시켰다. 얻어진 백색 고체의 중량은 22g이었다. <sup>1</sup>H- 및 <sup>31</sup>P-NMR 특성규명에 기반하여, 생성물은 실질적으로 SS 부분입체이성질체가 되는 것으로 나타난다. 분해 후에 생성물의 총 중량: 120g(61.6% 수율).

[0393] 실시예 3: 2-클로로-4-나이트로페닐 포스포르아미데이트(5)의 합성

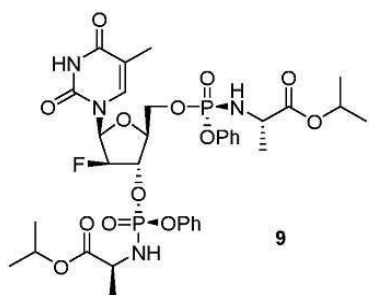


[0394]

[0395] 다이클로로메탄(300ml) 중의 페닐 다이클로로포스페이트(60g, 42.5ml, 284mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고 나서, 이어서, (S)-아이소프로필 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드(47.7g, 284mmol)로 처리하였다. 혼합물을 추가로 -78℃로 냉각시키고 나서, 1시간의 기간에 걸쳐 염화메틸렌(300ml) 중의 트라이에틸아민(57.6g, 79ml, 569mmol) 용액으로 적가처리하였다. 반응 혼합물을 0℃로 30분 동안 가온시키고, 이어서, 20분의 기간에 걸쳐 다이클로로메탄(120ml) 중에서 2-클로로-4-나이트로페놀(46.9g, 270mmol)과 트라이에틸아민(28.8g, 39.6ml, 284mmol)의 사전형성된 혼합물로 처리하였다. 0℃에서 2시간 후에, 용융 깔때기를 통해 혼합물을 여과시키고 나서, 수집한 여과액을 농축건조시켰다. 조질의 검을 MTBE(500ml)에서 용해시키고 나서, 0.2 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2 x 100ml) 다음에 10% 염수(3 x 75ml)로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고 나서, 여과 후, 회전 증발기에 의해 농축 건조시켜 연한 황색 오일로서 부분입체이성질체 혼합물(100g, 93%)을 제공하였다.



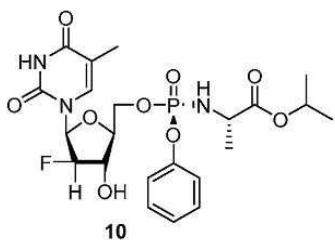




[0405]

[0406] 화합물 8의 합성의 반응 혼합물로부터 화합물을 분리시켰다.

[0407] 실시예 7: 화합물 10의 합성



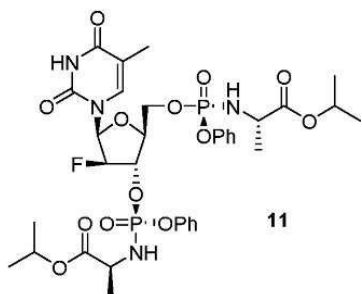
[0408]

[0409] 건조 100ml 플라스크에 1-((2S,3S,4S,5S)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리딘-2,4(1H,3H)-다이온(400mg, 1.537mmol) 및 THF(20ml)를 첨가하였다. 현탁액을 질소 하에 빙욕에서 냉각시켰다. tert-부틸마그네슘 클로라이드(1.691ml, 1.691mmol)를 10분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반시키고, 이어서, 실온에서 가온시키고 나서, 30분 동안 교반시켰다. THF(150ml) 중의 (2S)-아이소프로필 2-(((2-클로로-4-나이트로페녹시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트(817mg, 1.845mmol) 용액을 10 내지 50분의 기간에 걸쳐 실온에서 적가하였다. 얻어진 용액을 주위 온도에서 밤새 교반시켰다.

[0410] 반응물을 0℃로 냉각시키고 나서, 5ml의 2N HCl로 퀀칭시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 나서, 30분 동안 교반시켰다. 다음에, 30ml의 톨루엔을 첨가하고 나서, 층을 분리시켰다. 유기층을 1N HCl(1 X 20 ml), 물(20ml), 5% 수성 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(2 X 30ml) 및 염수(30ml)로 세척하였다. 모든 수층을 톨루엔(30ml)을 이용하여 재추출하고 나서, 5% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1 X 30ml) 및 염수(30ml)로 세척하였다. 합산 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 나서, 농축시켜 유성 잔사를 제공하였다.

[0411] 생성물을 1% 다음에 2.5% MeOH/DCM로 용리시키는 15그램의 실리카겔 상에서 정제하였다. 생성물을 2.5% MeOH/DCM 중에서 얻는다.

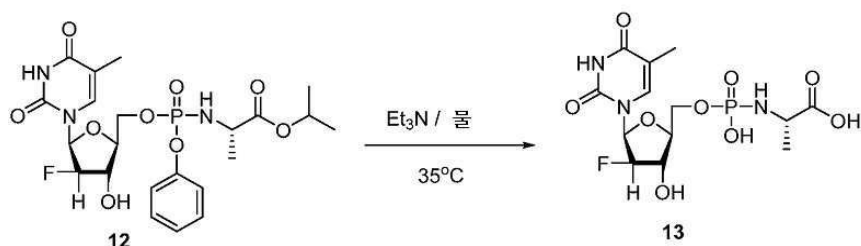
[0412] 실시예 8: 화합물 11의 제조



[0413]

[0414] 화합물 10의 합성의 반응 혼합물로부터 화합물을 분리시켰다.

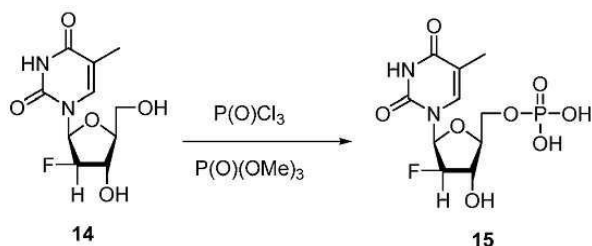
[0415] 실시예 9: 화합물 13의 합성



[0416]

[0417] 밀봉 가능한 압력관을 교반막대, **12**(0.132g, 0.25mmol), 트라이에틸아민(12.5mℓ) 및 물(12.5mℓ)로 채웠다. 관을 밀봉시키고 나서, 교반시키면서 35℃에서 밤새 가열하였다. 16시간 후에, 반응 용기를 실온으로 냉각시키고, 열고 나서, 내용물을 둥근 바닥 플라스크에 옮겼다. 혼합물을 회전 증발에 의해 농축시켜 대략 200mg의 조질의 물질을 제공하고, 이는 물과 다이클로로메탄(각각 30mℓ) 사이에서 나누어졌다. 유기층을 버리고 나서, 수층을 회전 증발에 의해 농축시켜 대략 150mg의 조질의 물질을 제공하였고, 이를 MeOH 중에서 취하여서 셀라이트 상에 고정시켰다. 콤비플래시(Combiflash)(12g 칼럼, iPrOH 대 7:2:1 iPrOH:진한 NH<sub>4</sub>OH:물 구배) 상의 자동 플래시 크로마토그래피로 습식 암모늄염으로서 생성물을 제공하였다. 고체를 수 중에 용해시키고 나서, 드라이아이스 욕에서 냉동시키고, 동결건조시켜 형광 백색 고체로서 **13**(0.089g, 81%)을 제공하여, <sup>1</sup>H NMR 분석에 의해 대략 94% 순도가 되는 것으로 결정하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7.66 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 15.4 Hz, 4.3 Hz, 1H), 5.00 (ddd, *J* = 52.6 Hz, 4.2 Hz, 3.3 Hz, 1H), 4.42 (ddd, *J* = 19.8 Hz, 4.7 Hz, 3.4 Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.76 (dq, *J* = 8.9 Hz, 7.0 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.65 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 15.2 Hz, 4.4 Hz, 1H), 5.16 (ddd, *J* = 51.9 Hz, 4.3 Hz, 3.5 Hz, 1H), 4.48 (ddd, *J* = 19.9 Hz, 5.4 Hz, 3.5 Hz, 1H), 4.10-3.93 (m, 3H), 3.62 (dq, *J* = 8.7 Hz, 7.0 Hz, 1H), 1.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.64 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 13.2 Hz, 4.9 Hz, 1H), 5.07 (dt, *J* = 53.3 Hz, 4.6 Hz, 1H), 4.26 (dt, *J* = 20.4 Hz, 4.7 Hz, 1H), 3.92-3.75 (m, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H, 광범위 물 피크와 중복), 1.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 177.1, 163.8, 150.3, 136.5, 109.0, 95.4 (d, *J* = 190.4 Hz), 82.1 (d, *J* = 16.6 Hz), 81.9 (t, *J* = 7.1 Hz), 72.9 (d, *J* = 23.3 Hz), 62.6, 50.8, 19.8 (d, *J* = 6.5 Hz), 12.1; <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.04 (s); ESI-MS: *m/z* 412.0 ([M + H]<sup>+</sup>).

[0418] 실시예 10: 화합물 15의 합성



[0419]

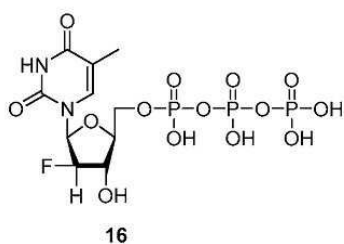
[0420] 둥근 바닥 플라스크를 클레부딘(**14**)(0.143g, 0.55mmol)으로 채우고, 둘 다 50℃에서 밤새 진공 오븐에서 건조시켰다. 플라스크를 제거하고 나서, 질소 하에 실온으로 냉각시키고 나서, 고체를 교반시키면서 트라이메틸 포스페이트(1.375mℓ) 중에서 용해시켰다. 용액을 0℃로 냉각시키고 나서, 포스포릴 트라이클로라이드(0.126g, 0.825mmol)를 주사기를 통해 적가하였다. 반응 혼합물 0℃에서 3시간 동안 교반시키고, 이 시점에 TLC에 의한 분석은 반응이 거의 없다는 것을 나타내었다. 포스포릴 트라이클로라이드(0.422g, 2.75mmol)의 제2 분취액을 주사기를 통해 적가하고 나서, 혼합물을 -5℃에서 냉동기에서 밤새 저장하였다. 이 온도에서 20시간 후에, 혼합물을 물(20mℓ)에 붓고 나서, 수층을 클로로폼(2 x 20mℓ)으로 세척하였다. 이어서, 수층을 진한 수성 암모니아의 첨가에 의해 pH = 7로 중화시키고, 또한 클로로폼(1 x 20mℓ)으로 세척하고 나서, 회전 증발(욕 온도 25℃)에 의해

농축시켰다. 얻어진 조질의 반고체를 MeOH 중에서 현탁시키고 나서, 셀라이트 상에 고정시켰다. 콤비플래시 (Combiflash)(12g 칼럼, iPrOH 대 7:2:1 iPrOH:진한 NH<sub>4</sub>OH:물 구배) 상의 자동 플래시 크로마토그래피로 대략 200mg의 습식, 백색 고체로서 제공하였다. 고체를 수 중에 용해시키고 나서, 드라이아이스육에서 냉동시키고, 동결건조시켜 형광 백색 고체로서 **15**(0.055g, 29%)를 제공하여, <sup>1</sup>H NMR 분석에 의해 대략 95% 순도가 되는 것으로 결정하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.69 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 15.6 Hz, 4.4 Hz, 1H), 5.18 (ddd, *J* = 51.8 Hz, 4.4 Hz, 3.3 Hz, 1H), 4.51 (ddd, *J* = 19.6 Hz, 5.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.16-4.01 (m, 3H), 1.89 (d, 1.2 Hz, 3H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.60 (s, 1H), 6.11 (dd, *J* = 13.8 Hz, 4.6 Hz, 1H), 5.03 (dt, *J* = 53.2 Hz, 4.4 Hz, 1H), 4.29 (dt, *J* = 20.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.90 (br m, 3H), 1.79 (d, 1.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 163.8, 150.3, 136.6, 109.0, 95.3 (d, *J* = 190.0 Hz), 82.1 (d, *J* = 16.5 Hz), 81.9 (t, *J* = 6.4 Hz), 72.6 (d, *J* = 23.5 Hz), 62.6, 12.2; <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0.01 (s); ESI-MS: *m/z* 339.0 ([M + H]<sup>+</sup>).

[0421] **실시예 11: 5'-트라이포스페이트의 제조를 위한 일반적 절차**

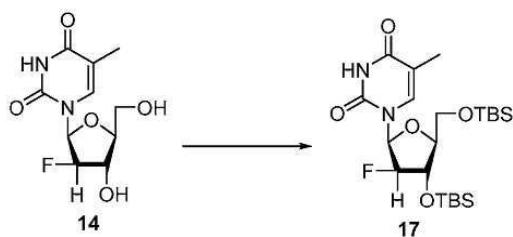
[0422] 뉴클레오사이드 유사체를 50℃에서 18시간 동안 고진공 하에 건조시키고, 이어서, 무수 트라이메틸포스페이트 (0.3M) 중에 용해시켰다. 프로톤-스펀지(PROTON-SPONGE)(상표명)(1.5 몰 당량)의 첨가 후에, 혼합물을 0℃로 냉각시키고 나서, 15분 기간에 걸쳐 마이크로주사기를 통해 포스포릴 클로라이드(1.3몰 당량)를 적가처리하였다. 혼합물을 0℃에서 4 내지 6시간 동안 계속해서 교반시키는 한편, TLC(7:2:1 아이소프로판올: 진한 NH<sub>4</sub>OH:물)로 모니터링하였다. 일단 모노포스페이트로의 85% 초과와 전환이 있다면, 반응 혼합물을 무수 DMF(1ml) 중의 비스 (트라이-*n*-부틸암모늄 파이로포스페이트)(3몰 당량)와 트라이부틸아민(6몰 당량) 혼합물로 처리하였다. 0℃에서 TLC(11:7:2 NH<sub>4</sub>OH: 아이소프로판올:물)로 모니터링하면서 20분 후에, 혼합물을 트라이에틸암모늄 중탄산염 (TEAB)의 20ml의 100mM 용액으로 처리하고 나서, 1시간 동안 실온에서 교반시키고, 이어서, 에터(3 x 15ml)로 추출하였다. 이어서, 수성상을 50mM(400ml) 내지 600mM(400ml) TEAB의 완충제 구매를 이용하는 DEAE 세파덱스 (SEPHADEX)(상표명) A-25 수지(11 x 200mm)를 거쳐서 음이온-교환 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 10ml의 분획을 tlc(11:7:2 NH<sub>4</sub>OH: 아이소프로판올:물)로 분석하였다. 삼인산염(500mM TEAB에서 용리) 함유 분획을 합하고 나서, 회전 증발기(육 < 25℃)에 의해 농축시켰다. 얻어진 고체를 DI 수(10ml) 중에서 재구성하고 나서, 동결건조에 의해 농축시켰다.

[0423] **실시예 12: 클레부딘-5'-삼인산염(16)의 합성**



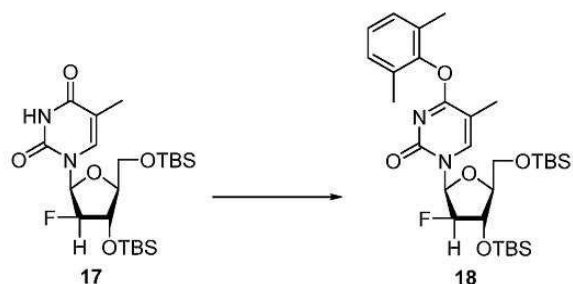
[0424] 5'-삼인산염 합성을 위한 일반적 절차를 이용하여 화합물 **16**을 합성하였다.

[0426] **실시예 13: 화합물 17의 합성**



[0428] 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (37.7mL) 중의 **14** (0.980g, 3.77mmol)의 현탁액에 이미다졸(0.769g, 11.30mmol), DMAP(0.046g, 0.377mmol) 및 TBS 트라이플레이트(2.162mL, 9.42mmol)를 0℃에서 아르곤 하에 순차적으로 첨가하였다. 얻어진 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 나서, 24시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ , 염수로 세척하고 나서,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 용매의 제거 후에, 얻어진 무색의 잔사를 ISCO 칼럼(40g 실리카겔) 상에 장입하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 나서, 회전증발기 상에서 축합시켜 무색의 잔사를 제공하였고, 이는 고진공 하에 백색 거품으로 바뀌어서 **17**(1.8303g, 99% 수율)을 제공하였다.

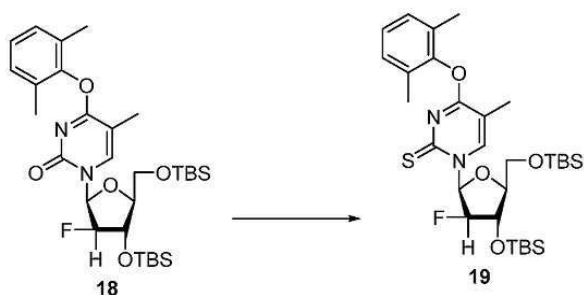
[0429] 실시예 14: 화합물 18의 합성



[0430]

[0431]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30.0mL) 중의 **17**(1.830g, 3.74mmol)의 무색 용액에 DMAP(0.915g, 7.49mmol) 및 트라이에틸아민(1.096mL, 7.86mmol)을 실온에서 아르곤 하에 순차적으로 첨가하였다. 0℃로 냉각시킨 후에, 2,4,6-트리아이소프로필벤젠-1-설폰일 클로라이드(2.268g, 7.49mmol)를 한 번에 첨가하였다. 얻어진 황색 반응물을 실온으로 가온시키고 나서, 22시간 동안 교반시켰다. TLC는 비반응 출발 물질을 나타내었고, 따라서 반응물을 40℃로 가온시키고, 다른 24시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 이것에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.49mL) 중의 2,6-다이메틸페놀 (1.372g, 11.23mmol), DABCO(0.082mL, 0.749mmol) 및 트라이에틸아민(1.566mL, 11.23mmol) 용액을 첨가하였다. 일단 첨가를 완료한 후에, 오렌지색 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 나서, 2일 동안 교반시켰다. TLC는 출발 뉴클레오타이드의 완전한 소모를 나타내었고, 따라서, 반응물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 희석시키고 나서,  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 유기층을 회전증발기 상에서 축합시키고 나서, 얻어진 오렌지색 잔사를 ISCO 칼럼 (120g 실리카겔, 16 x 150mm) 상에 장입하였다. 목적으로 하는 생성물을 갖는 모든 분획을 수집하고 나서, 회전 증발기 상에서 축합시켜 황색 잔사(2.07g, 93% 수율)를 제공하였고, 이는 고진공 하에 황색 거품이 되었다.

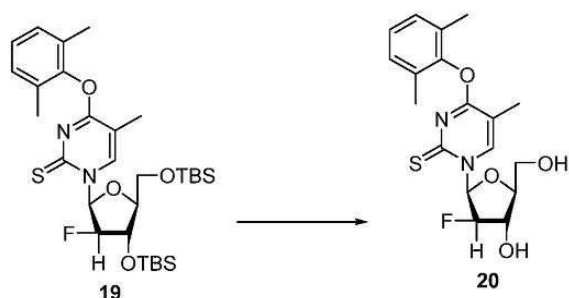
[0432] 실시예 15: 화합물 19의 합성



[0433]

[0434] 밀봉시킨 관을 **18**(0.290g, 0.489mmol), 로웨슨 시약(Lawesson's Reagent)(0.247g, 0.611mmol) 및 톨루엔(9.78 mL)으로 채웠다. 이어서, 반응 혼합물을 110℃로 가열하고 나서, 2시간 동안 교반시켰다. 황색 혼합물은 가열 시 균질하게 되었다. 회전증발기 상에서 용매를 제거하고 나서,  $^1\text{H}$ -NMR은 생성물의 형성을 확인하였으며( $1'\text{-H}$ 의 이동), 얻어진 황색 혼합물을 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

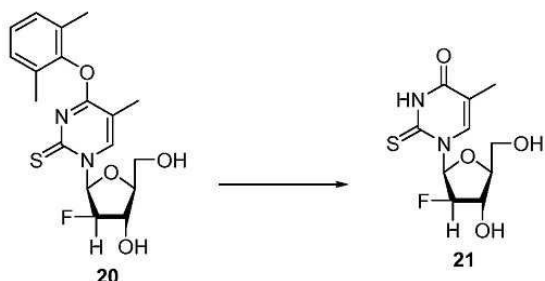
[0435] 실시예 16: 화합물 20의 합성



[0436]

[0437] THF(2.447mℓ) 중의 **19**(0.298g, 0.489mmol)의 용액에 TBAF(THF 중의 1M)(0.297g, 1.223mmol)를 0℃에서 아르곤 하에 첨가하였고, 얻어진 황색 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 회전증발기 상에서 용매를 제거한 후에, 얻어진 황색 잔사를 ISCO 칼럼(40g 실리카겔) 상에 장입하였다.

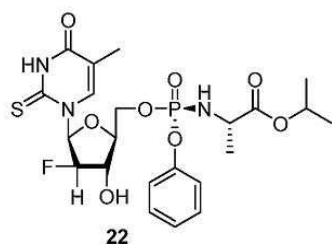
[0438] 실시예 17: 화합물 21의 합성



[0439]

[0440] 아르곤 하에 무수 MeCN(2.394mℓ) 중의 **20**(0.455g, 1.197mmol)의 교반 현탁액에 실온에서 무수 MeCN(2.394mℓ) 중의 2-나이트로벤즈알데하이드 옥심(0.596g, 3.59mmol) 및 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘(0.450mℓ, 3.59mmol)의 사전에 제조한 오렌지색 용액을 적가하였다. 첨가 시 얻어진 오렌지색 용액은 균질하게 되었고, 이를 밤새 동일한 온도에서 교반시켰다. TLC는 출발 물질을 나타내지 않았고, 따라서 반응을 회전증발기 상에서 축합시켰다. 얻어진 불그스름한 오렌지색 잔사를 ISCO 칼럼(80g 실리카겔, 16 x 150mm) 상에 장입하였다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 나서 축합시켜 메탄올로 세척하여 회백색의 얇게 벗겨지는 고체로서 최종 생성물 **21**(0.27g, 82% 수율)을 제공하였다.

[0441] 실시예 18: 화합물 22의 합성

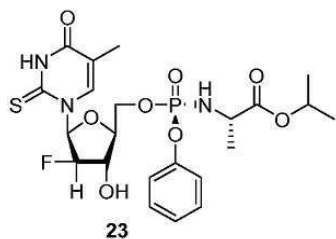


[0442]

[0443] THF(3.22mℓ) 중의 **21**(0.089g, 0.322mmol)의 용액에 주사기를 통해 0℃에서 아르곤 하에 t-뷰틸마그네슘 클로라이드(THF 중의 1M)(0.354mℓ, 0.354mmol)을 적가하고, 얻어진 혼합물 30분 동안 동일한 온도에서 교반시켰다. 0℃에서 THF(3.22mℓ) 중의 **4**(0.161g, 0.354mmol)의 용액 첨가 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 나서, 밤새 교반시켰다. 염기의 첨가 시 반응 혼합물은 혼탁하게 되었고, **4**의 첨가 후 실온까지 가온시켰을 때 다시 균질하게 되었다. 반응 혼합물을 0℃에서 MeOH를 이용하여 퀵칭시켰다. 회전증발기 상에서 축합시킨 후에, 얻어진 황색 잔사를 ISCO 칼럼(40g 실리카겔) 상에 장입하였다. 생성물 **22**(0.0537g, 30.6% 수율)를 회백색 거품으로서 얻었다.

[0444] 실시예 19: 화합물 23의 합성





[0445]

[0446]

THF(2.93mℓ) 중의 **21**(0.081g, 0.293mmol)의 용액에 주사기를 통해 0℃에서 아르곤 하에 t-부틸마그네슘 클로라이드(THF 중의 1M)(0.322mℓ, 0.322mmol)를 적가하고, 얻어진 혼합물 30분 동안 동일한 온도에서 교반시켰다. 0℃에서 THF(2.93mℓ) 중의 (2S)-아이소프로필 2-(((2-클로로-4-나이트로페녹시)(페녹시)포스포틸)아미노)프로파노에이트(0.143g, 0.322mmol)의 용액의 첨가 후에, 반응물을 실온으로 가온시키고 나서, 다른 24시간 동안 교반시켰다. 염기의 첨가 시 반응물은 혼탁하게 되었고, (2S)-아이소프로필 2-(((2-클로로-4-나이트로페녹시)(페녹시)포스포틸)아미노)프로파노에이트의 첨가 후에 실온까지 가온시켰을 때 다시 균질하게 되었다. 반응물을 0℃에서 MeOH를 이용하여 퀀칭시켰다. 회전증발기 상에서 축합시킨 후에, 얻어진 황색 잔사를 ISCO 칼럼(40g 실리카겔) 상에 장입하였다. 생성물 **23** (0.0583g, 36.5% 수율)을 갈색 거품으로서 얻었다. 실시예 20. 일반적 핵염기 결합 조건

[0447]

목적으로 하는 핵염기(5 당량)를 아르곤 분위기 하에 건조 플라스크에 옮기고 나서, HMDS(2mℓ/mmol 핵염기) 중에서 현탁시켰다. 촉매적 황산암모늄(1 내지 3mg)을 반응 용기에 첨가하고 나서, 현탁액을 1 내지 8시간 동안 환류시켰다. 반응 과정 동안에, 백색 현탁액은 맑게 변화하였다. 반응 용기를 실온으로 냉각시키고 나서, 과량의 HMDS를 감압 하에 제거하였다. 얻어진 잔사를 건조 DCE(5mℓ/mmol 탄수화물) 중에 용해시키고 나서, 목적으로 하는 탄수화물을 실온에서 첨가하였다. 최종적으로, 순수한 TMSOTf(5.5 당량)를 교반 용액에 첨가하였다. 포화 중탄산나트륨을 이용하여 반응물을 퀀칭시켰다. 유기층을 수집하고 나서, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 9:1 DCM/MeOH로 용리시키는 실리카겔 상에서 목적으로 하는 보호된 뉴클레오사이드를 정제하였다.

[0448]

#### 실시예 20: 일반적 핵염기 결합 조건

[0449]

목적으로 하는 핵염기(5 당량)를 아르곤 분위기 하에 건조 플라스크에 옮기고 나서, HMDS(2mℓ/mmol 핵염기) 중에서 현탁시켰다. 촉매적 황산암모늄(1 내지 3mg)을 반응 용기에 첨가하고 나서, 현탁액을 1 내지 8시간 동안 환류시켰다. 반응 과정 동안에, 백색 현탁액은 맑게 변화하였다. 반응 용기를 실온으로 냉각시키고 나서, 과량의 HMDS를 감압 하에 제거하였다. 얻어진 잔사를 건조 DCE(5mℓ/mmol 탄수화물) 중에 용해시키고 나서, 목적으로 하는 탄수화물을 실온에서 첨가하였다. 최종적으로, 순수한 TMSOTf(5.5 당량)를 교반 용액에 첨가하였다. 포화 중탄산나트륨을 이용하여 반응물을 퀀칭시켰다. 유기층을 수집하고 나서, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 9:1 DCM/MeOH로 용리시키는 실리카겔 상에서 목적으로 하는 보호된 뉴클레오사이드를 정제하였다.

[0450]

#### 실시예 21: 일반적 탈실릴화 조건

[0451]

건조 THF(10mℓ/mmol의 보호된 뉴클레오사이드) 중에 용해시킨 보호된 뉴클레오사이드 용액을 테트라부틸암모늄 플루오라이드(TBAF, THF 중의 1M 용액, 1.1 당량)로 처리하고 나서, 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 조절의 혼합물을 진공에서 농축시키고 나서, 얻어진 잔사를 실리카겔(다이클로로메탄 중의 0 내지 10% 메탄올) 상에서 정제하여 목적으로 하는 뉴클레오사이드를 제공하였다.

[0452]

#### 실시예 22: 일반적 탈벤조일화 조건

[0453]

염기 결합 조건(0.126g, 0.315mmol)으로부터 얻은 보호된 뉴클레오사이드의 용액을 MeOH(7 M, 1.573mℓ, 11.01mmol) 중의 NH<sub>3</sub>을 첨가하였다. 반응을 실온에서 교반시키거나 또는 4.5시간 동안 밀봉관에서 부드럽게 가열하였다. 황색 용액을 회전증발기 상에서 농축시키고, ISCO 칼럼(4g 칼럼, 8% → 15% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 상에 장입하여 목적으로 하는 뉴클레오사이드를 제공하였다.

[0454]

#### 실시예 23: 5'-변성 뉴클레오사이드의 합성

[0455]

적절하게 보호된 뉴클레오사이드를 염화메틸렌(40mℓ, 부분적으로 가용성) 중에 현탁시켰다. 실온에서 30분 동안 교반시킨 후에, 혼합물을 PDC, 무수 아세트산 및 이어서, tert-부탄올로 순차적으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 계속해서 교반시켰다. TLC(DCM 중의 5% 메탄올) 및 LCMS는 4시간에 소량의 남아있는 출발 물질만을 나타내

었다. 혼합물을 150ml 프리트 깔때기 상에 장입한 실리카겔 패드를 통해 여과시켰다. 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카를 용리시켰다. 수집한 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 조질의 진한 오일을 2:1 헥산:에틸 아세테이트 대 에틸 아세테이트 구배로 실리카겔(25mm x 175mm)을 거쳐 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고 나서, 농축시켜 백색 검을 제공하였다. 물질을 고진공 하에 2일 동안 두었고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0456] 5'-보호된 뉴클레오사이드를 200 프루프 에탄올 중에 용해시키고, 이어서, 고체 보로뉴테라이드나트륨으로 처리하였다. 혼합물은 균질하게 되었고, 이어서, 80℃로 가열하였다. 12시간 후에, 백색/연한 황색 침전물이 형성되었다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. TLC(염화메틸렌 중의 5% 메탄올)는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 빙육을 이용하여 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 이어서, 아세트산(대략 1ml)을 이용하여 서서히 퀴칭시켰다. 맑은 용액을 실온으로 가온시키고, 이어서, 에틸 아세테이트(30ml)와 염수(3ml) 사이에서 나누어졌다. 유기상을 농축시키고, 이어서, 염화메틸렌 중의 5% 메탄올의 이동상을 이용하여 실리카겔(19mm x 180mm)을 거쳐 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0457] **실시예 24: 비스-POM-5'-모노포스페이트 프로드러그의 합성**

[0458] ((하이드록시포스포릴)비스(옥시))비스(메틸렌) 비스(2,2-다이메틸프로파노에이트)(0.229g, 0.703mmol)로 채운 50ml 플라스크에 건조 THF(4ml)를 첨가하여 무색 용액을 제공하였다. 플라스크를 비우고 나서, 아르곤으로 채웠다. 다음에, 트라이에틸아민(0.108ml, 0.773mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반시킨 후에, 목적으로 하는 뉴클레오사이드 유사체를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 이어서, N-에틸-N-아이스프로필프로판-2-아민(0.245ml, 1.406mmol), 비스(2-옥소옥사졸리딘-3-일)포스핀 클로라이드(0.224g, 0.879mmol) 및 3-나이트로-1H-1,2,4-트리아자올(0.100g, 0.879mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반시키면서 점진적으로 실온으로 가온시켰다. 이어서, 반응물을 EtOAc로 희석시키고 나서, 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 퀴칭시켰다. 유기층을 분리시키고 나서, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 후 진공에서 농축시켰다. 조질의 물질을 DCM 중의 100% DCM 내지 5% MeOH로 용리시키는 ISCO 칼럼 크로마토그래피(12g 칼럼)에 의해 정제하여 목적으로 하는 생성물을 얻었다.

[0459] **실시예 25: 2-치환된-L-Ara-뉴클레오사이드 유사체의 합성**

[0460] 아르곤 분위기 하에 건조 플라스크에서 1,3,5-트라이-O-벤조일-L-알파-리보스를 첨가하였다. 탄수화물을 건조 DCM 중에 용해시키고 나서, 반응 플라스크를 0℃로 냉각시켰다. 트라이플산 무수물, 염화메실 또는 SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 다음에 이미다졸을 첨가함으로써 2-위치를 활성화시켰다. 다음에, 적절한 친핵체를 0℃에서 반응 플라스크에 첨가하였다. TLC에 의해 결정하여 일단 반응이 완료되면, 물을 이용하여 반응을 퀴칭시켰다. 물과의 반응 혼합물을 분별 깔때기에 넣었다. 유기층을 수집하고 나서, 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 ISCO 칼럼 상에 두고 나서, 정제하였다. 이어서, 생성물에 일반적 염기 결합 절차 및 일반적 탈벤조일화 조건을 실시하여 목적으로 하는 뉴클레오사이드 유사체를 얻었다.

[0461] **실시예 26: 2-플루오로-L-Ara-뉴클레오사이드 유사체의 합성**

[0462] 아르곤 분위기 하에 건조 플라스크에서 1,3,5-트라이-O-벤조일-L-알파-리보스를 첨가하였다. 탄수화물을 건조 DCM 중에 용해시키고 나서, 반응 플라스크를 0℃로 냉각시켰다. 트라이플산 무수물을 첨가함으로써 2-위치를 활성화시켰다. 다음에, MeCN 중의 테트라뷰틸암모늄 플루오라이드를 0℃에서 반응 플라스크에 첨가하였다. TLC에 의해 결정하여 일단 반응이 완료되면, 물을 이용하여 반응을 퀴칭시켰다. 물과의 반응 혼합물을 분별 깔때기에 넣었다. 유기층을 수집하고 나서, 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 ISCO 칼럼 상에 두고 나서, 정제하였다. 이어서, 생성물에 일반적 염기 결합 절차 및 일반적 탈벤조일화 조건을 실시하여 목적으로 하는 뉴클레오사이드 유사체를 얻었다.

[0463] **실시예 27: 2-클로로 또는 브로모-L-Ara-뉴클레오사이드 유사체의 합성**

[0464] 아르곤 분위기 하에 건조 플라스크에서 1,3,5-트라이-O-벤조일-L-알파-리보스를 첨가하였다. 탄수화물을 건조 DCM 중에 용해시키고 나서, 반응 플라스크를 0℃로 냉각시켰다. 다음에, 트라이페닐포스핀 및 사염화탄소 또는 사브로민화탄소를 0℃에서 반응 플라스크에 첨가하였다. TLC에 의해 결정하여 일단 반응이 완료되면, 물을 이용하여 반응을 퀴칭시켰다. 물과의 반응 혼합물을 분별 깔때기에 넣었다. 유기층을 수집하고 나서, 염수로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 후, 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 ISCO 칼럼 상에 두고 나서, 정제하였다. 이어서, 생성물에 일반적 염기 결합 절차 및 일반적 탈벤조일화 조건을 실시하여 목적으로 하는 뉴클레오사이드 유사체를 얻었다.



[0465] **실시예 28: 2-탄소 치환체로 치환된 L-Ara-뉴클레오사이드 유사체의 합성**

[0466] 아르곤 분위기 하에 건조 플라스크에서 1,3,5-트라이-0-벤조일-L-알파-리보스를 첨가하였다. 탄수화물을 건조 DCM 중에 용해시키고 나서, 반응 플라스크를 -78℃로 냉각시켰다. 다음에, DMSO 및 염화옥살릴을 반응 플라스크에 첨가하였다. 1시간 동안 교반시킨 후에, DCM 중의 트라이메틸아민 용액을 반응 플라스크에 첨가하였다. 출발 물질의 소모 후에, 물을 이용하여 반응을 퀀칭시켰다. 유기층을 분리시키고 나서, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 ISCO 칼럼 상에 두고 나서, 정제하였다.

[0467] 얻어진 2-케토 중간체를 아르곤 분위기 하에 건조 플라스크에 두었고, 건조 THF에서 용해시켰다. 이어서, 반응 플라스크를 -78℃로 냉각시켰다. 다음에, 적절한 유기금속 시약을 첨가하였다. 일단 출발 물질이 소모되면, 물을 이용하여 반응 혼합물을 퀀칭시켰다. 유기층을 분리시키고 나서, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 ISCO 칼럼 상에 두고 나서, 정제하였다.

[0468] 실온에서 질소 하에 아세토나이트릴 중의 보호된 탄수화물 및 4-DMAP의 교반 용액에 주사기를 통해 메틸-2-클로로-2-옥소아세테이트를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서, EtOAc로 희석시켰다. 이 유기 용액을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 물 및 염수(각각 1 x 120ml)로 순차적으로 세척하고 나서, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 후, 회전 증발에 의해 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 고진공 하에 밤새 목적으로 하는 생성물로 건조시켰다. 조질의 생성물 혼합물 전체를 추가 정제 없이 다음 단계에서 취하였다.

[0469] 질소 하에 환류에서 톨루엔 중에서 상기 생성물 및 수소화트라이부틸주석을 고체 AIBN에 한번에 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 2시간 동안 가열하고, 이어서, 실온으로 냉각시켰다. 휘발물을 회전증발에 의해 제거하고, 조질의 잔사를 소량의 PhMe 중에서 취하였다. 콤비플래시 상의 플래시 크로마토그래피로 목적으로 하는 생성물을 제공하였고, 이어서, 이에 일반적 염기 결합 절차 및 일반적 탈벤조일화 조건을 실시하였다.

[0470] **실시예 29: 세포 인큐베이션 절차 및 분석**

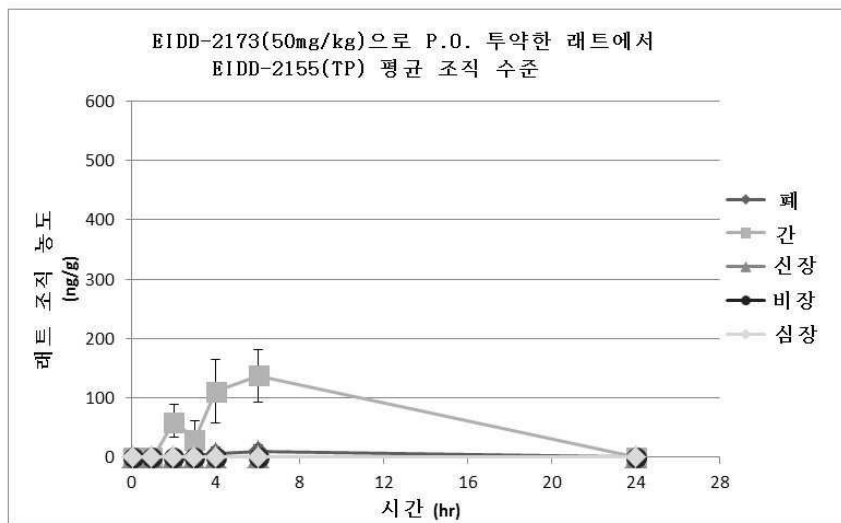
[0471] Huh-7 세포를 12웰 조직 배양물 처리 플레이트 내 1ml의 완전 배지에서 0.5x10<sup>6</sup>개 세포/웰로 파종시켰다. 세포를 밤새 37°/5% CO<sub>2</sub>에서 부착시켰다. 시험 항목의 40 μM 저장 용액을 100% DMSO 중에서 제조하였다. 40 μM 저장 용액으로부터, 25ml의 완전 DMEM 배지 중의 시험 항목의 20 μM 용액을 제조하였다. 화합물 처리를 위해, 배지를 웰로부터 흡입하고 나서, 1ml의 20 μM 용액을 적절한 웰에 완전 DMEM 배지에서 첨가하였다. 화합물의 첨가가 "없는" 세포의 별개 플레이트를 또한 준비하였다. 플레이트를 다음의 시점 동안 37°/5% CO<sub>2</sub>에서 인큐베이션시켰다: 1, 3, 6 및 24시간. 목적으로 하는 시점에 인큐베이션 후에, 세포를 1ml의 DPBS로 2X 세척하였다. 시험 항목으로 처리한 각각의 웰에 대해 내부 표준을 첨가한 500 μl의 70% 메탄올/30% 물을 첨가함으로써 세포를 추출하였다. 비처리 블랭크 플레이트를 웰 당 500 μl의 70% 메탄올/30% 물로 추출하였다. 샘플을 16,000rpm에서 10분 동안 4℃에서 원심분리시켰다. 샘플을 하이퍼카브(Hypercarb)(PGC) 칼럼을 갖는 ABSCIEX 5500 QTRAP LC-MS/MS 시스템을 이용하는 LC-MS/MS에 의해 분석하였다.

[0472] **실시예 30: 래트 약물 동력학적 실험을 위한 절차**

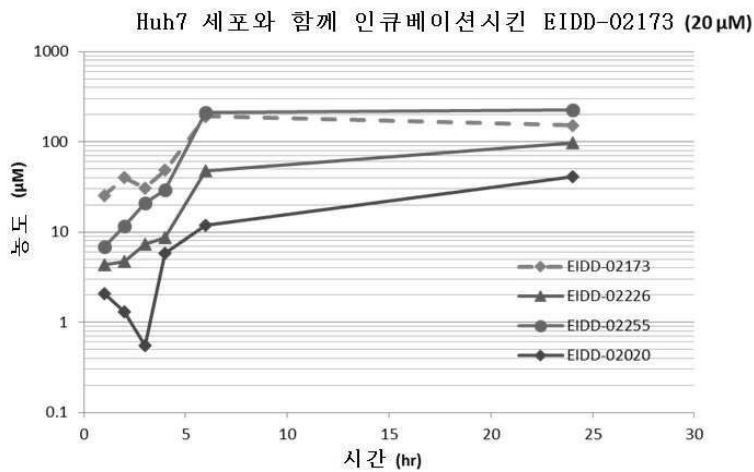
[0473] 래트를 수용 후 2일 초과 동안 적응시켰다. 투약 용량을 계산하기 위해 투약 전에 래트의 체중을 잰다. 래트에 50mg/kg, 10mg/kg 및 5ml/kg으로 약물을 p.o.로 투약하였다. 래트를 6회 시점에 샘플링하였다: 1, 2, 3, 4, 6 및 24시간(시험 약물에 대한 시점 당 3마리 래트). 래트를 안락사시키고 나서, 그들의 장기를 수집하였다(이하 참조). 혈액을 수집하기 위해, 상기 열거한 적절한 시점에 CO<sub>2</sub>로 래트를 안락사시켰다. 각각의 시점에 혈액을 심장천자(0.3ml)에 의해 얻었다. 혈액 수집 후에, 래트로부터 기관을 제거하였다(이하 참조). 혈액이 있는 Li-헤파린 관을 잘 혼합하기 위해 약하게 2 또는 3회 뒤집어서 혈액을 처리하였다. 이어서, 혈액을 원심분리할 수 있을 때까지 얼음물 내의 받침대에 두었다(1시간 이하). 실행하자마다, 혈장을 얻기 위해 냉장된 원심분리기에서 10분 동안 대략 2000 x g으로 혈액을 원심분리시켰다. 이어서, 200 μl 피펫을 이용하여, 혈장을 얼음물 내 라벨을 붙인 1.5ml 에펜도르프 관에 옮겼다. 이어서, 혈장을 냉장고에서 또는 드라이아이스 상에서 냉장시켰다. 샘플을 분석 전에 -80℃에서 저장하였다. 안락사시킨 래트로부터 기관을 수집하였다. 기관(폐, 간, 신장, 비장 및 심장)을 제거하고 나서, 관에 넣고, 액체 질소에서 즉시 냉동시켰다. 이어서, 관을 드라이아이스에 옮겼다. 샘플을 극저온 조직 바이알에 보관하였다. 샘플을 하이퍼카브(Hypercarb)(PGC) 칼럼을 갖는 ABSCIEX 5500 QTRAP LC-MS/MS 시스템을 이용하는 LC-MS/MS에 의해 분석하였다.

## 도면

### 도면1



### 도면2



### 도면3

