



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0104074
 (43) 공개일자 2011년09월21일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>C07H 19/167</i> (2006.01) <i>C07H 19/20</i> (2006.01)
 <i>C07H 19/213</i> (2006.01) <i>A61K 31/7076</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2011-7017244</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년12월23일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2011년07월22일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2009/069475</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/075554
 국제공개일자 2010년07월01일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/140,317 2008년12월23일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 파마셋 인코포레이티드
 미국 뉴저지 08540 프린스턴 303에이 컬리지 로드
 이스트</p> <p>(72) 발명자
 천병권
 미국 뉴저지주 08691 로빈스빌 헤리티지 스트리트
 135</p> <p>두 진파
 미국 펜실베이니아주 18938 뉴 호프 레인즈 서클
 1206
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인태평양</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 퓨린 뉴클레오시드의 합성

(57) 요약

본 발명은 화합물, 그의 입체이성체, 그의 염(산 또는 염기 부가염), 수화물, 용매화물 또는 결정질 형태인 뉴클레오시드 유도체의 포스포르아미데이트 프로드러그 또는 사이클릭 포스페이트 전구약물의 제조방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

라차론다 수구나

미국 뉴저지주 08691 로빈스빌 버넷 크레센트 144

로스 브루스 에스.

미국 뉴저지주 08536 플레인스보로 케펠 로드 8

소피아 마이클 조셉

미국 펜실베이니아주 18901 도일스타운 앤들러 드
라이브 3066

파무라파티 가나파티 레디

미국 뉴저지주 08536 플레인즈보로 헌터스 글렌 드
라이브 4608

장원석

미국 뉴저지주 08540 프린스턴 로드니 크레센트
311

장 하이-웬

미국 메릴랜드주 21043 엘리컷 시티 마나한 드라이
브 8680

나가라스남 다나팔란

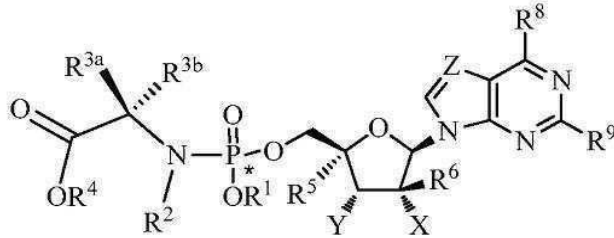
미국 코네티컷주 06524 베다니 버지니아 레일 드라
이브 52

특허청구의 범위

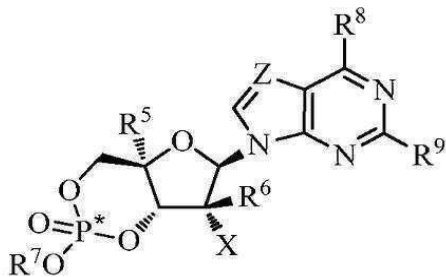
청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 또는 화학식 II의 화합물 또는 그의 염:

화학식 I



화학식 II



상기에서,

(a) R¹은 수소, n-알킬; 분지형 알킬; 사이클로알킬; 또는 아릴이고, 상기 아릴은 페닐 또는 나프틸을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니며,

상기 페닐 또는 나프틸은 선택적으로 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, F, Cl, Br, I, 니트로, 시아노, C₁₋₆ 할로알킬, -N(R^{1'})₂, C₁₋₆ 아실아미노, -NHSO₂C₁₋₆ 알킬, -SO₂N(R^{1'})₂, COR^{1''}, 및 -SO₂C₁₋₆ 알킬(여기서, R^{1'}는 독립적으로 수소이거나 C₁₋₂₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 알킬이고, R^{1''}는 -OR' 또는 -N(R^{1'})₂이다) 중의 적어도 하나로 치환되고;

(b) R²는 수소 또는 C₁₋₁₀ 알킬이거나, R^{3a} 또는 R^{3b}와 R²는 함께 (CH₂)_n(여기서, n은 2 내지 4이다)이어서 인접한 N 및 C 원자를 포함하는 사이클릭 환을 형성하고;

(c) R^{3a} 및 R^{3b}는

(i) 독립적으로 수소, C₁₋₁₀ 알킬, 사이클로알킬, -(CH₂)_c(NR^{3'})₂, C₁₋₆ 하이드록시알킬, -CH₂SH, -(CH₂)₂S(O)_dMe, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, (1H-인돌-3-일)메틸, (1H-이미다졸-4-일)메틸, -(CH₂)_cCOR^{3''}, 아릴 및 아릴 C₁₋₃ 알킬(상기 아릴기는 선택적으로 하이드록실, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로젠, 니트로 및 시아노로부터 선택된 기로 치환된다)로부터 선택되거나;

(ii) R^{3a} 및 R^{3b}가 둘 다 C₁₋₆ 알킬이거나;

- (iii) R^{3a} 와 R^{3b} 가 함께 $(CH_2)_f$ 이어서 스피로 환을 형성하거나;
- (iv) R^{3a} 가 수소이고 R^{3b} 와 R^2 가 함께 $(CH_2)_n$ 이어서 인접한 N 및 C 원자를 포함하는 사이클릭 환을 형성하거나;
- (v) R^{3b} 가 수소이고 R^{3a} 와 R^2 가 함께 $(CH_2)_n$ 이어서 인접한 N 및 C 원자를 포함하는 사이클릭 환을 형성하거나(여기서, c는 1 내지 6이고, d는 0 내지 2이며, e는 0 내지 3이고, f는 2 내지 5이며, n은 2 내지 4이고, $R^{3'}$ 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며, $R^{3''}$ 는 $-OR'$ 또는 $-N(R^{3'})_2$ 이다);
- (vi) R^{3a} 가 H이고, R^{3b} 가 H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -인돌-3-일, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -이미다졸-4-일, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH 또는 저급 사이클로알킬이거나;
- (vii) R^{3a} 가 CH_3 , $-CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -인돌-3-일, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -이미다졸-4-일, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH 또는 저급 사이클로알킬이고, R^{3b} 가 H이며(상기 $R^{3'}$ 는 독립적으로 수소이거나 C_{1-20} 알킬, C_{1-10} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 알킬이고, $R^{3''}$ 는 $-OR'$ 또는 $-N(R^{3'})_2$ 이다);
- (d) R^4 는 수소, C_{1-10} 알킬; 저급 알킬, 알콕시, 디(저급 알킬)-아미노, 또는 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-10} 알킬; C_{1-10} 할로알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 사이클로알킬 알킬, 사이클로헤테로알킬, 아미노아실, 페닐과 같은 아릴, 피리디닐과 같은 헤테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고;
- (e) R^5 는 H, 저급 알킬, CN, 비닐, O-(저급 알킬), 하이드록실 저급 알킬, 즉, 하이드록실 메틸(CH_2OH)을 포함하는 $-(CH_2)_pOH$ (여기서, p는 1 내지 6이다), CH_2F , N_3 , CH_2CN , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, 알킨(선택적으로 치환됨), 또는 F, Cl, Br 또는 I를 포함하는 할로겐이고;
- (f) R^6 은 H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , F, CN, 비닐 또는 에틸닐이고;
- (g) R^7 은 수소, n-알킬, 분지형 알킬, 사이클로알킬, 알크아릴 또는 아릴이고, 상기 아릴은 페닐 또는 나프틸을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 페닐 또는 나프틸은 선택적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, $OR^{7'}$, SH, $SR^{7'}$, NH_2 , $NHR^{7'}$, $NR^{7'}_2$, C_1-C_6 의 저급 알킬, C_1-C_6 의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, C_2-C_6 의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알케닐, $C\equiv CH$ 와 같은 C_2-C_6 의 저급 알키닐, C_2-C_6 의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알키닐, C_1-C_6 의 저급 알콕시, C_1-C_6 의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알콕시, CO_2H , $CO_2R^{7'}$, $CONH_2$, $CONHR^{7'}$, $CONR^{7'}_2$, $CH=CHCO_2H$, 또는 $CH=CHCO_2R^{7'}$ (여기서, $R^{7'}$ 는 C_{1-10} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐 및 C_{1-10} 알콕시알킬을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시알킬이다) 중의 적어도 하나로 치환되고;
- (h) X는 H, OH, OMe, 할로젠, CN, NH_2 또는 N_3 이고;
- (i) Y는 OH이고;
- (j) Z는 N 또는 CR^{10} 이고;

(k) R^8 및 R^9 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, 질소 헤테로사이클, C₁-C₆의 저급 알킬, C₁-C₆의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, C₂-C₆의 저급 알케닐, C₂-C₆의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알케닐, C≡CH와 같은 C₂-C₆의 저급 알키닐, C₂-C₆의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알키닐, C₁-C₆의 저급 알콕시, C₁-C₆의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알콕시, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H 또는 CH=CHCO₂R' 이고; 및

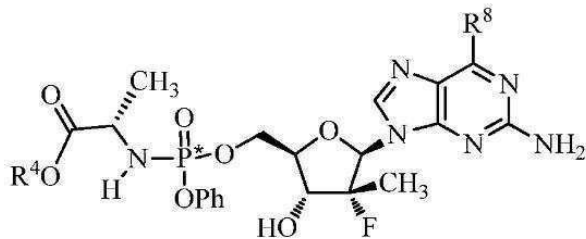
(l) R^{10} 은 H, 할로겐(F, Cl, Br, I 포함), OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, NO₂, C₁-C₆의 저급 알킬, C₁-C₆의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, C₂-C₆의 저급 알케닐, C₂-C₆의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알케닐, C₂-C₆의 저급 알키닐, C₂-C₆의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알키닐, C₁-C₆의 저급 알콕시, C₁-C₆의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알콕시, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R' 이고;

상기 R'는 선택적으로 치환된 C₁₋₂₀ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 저급 알킬을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 선택적으로 치환된 알킬; 선택적으로 치환된 사이클로알킬; 알크아릴; C₂-C₆의 선택적으로 치환된 알키닐; C₂-C₆의 선택적으로 치환된 저급 알케닐; 또는 C(O)알킬, C(O)(C₁₋₂₀ 알킬), C(O)(C₁₋₁₀ 알킬), 또는 C(O)(저급 알킬)을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 선택적으로 치환된 아실이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

R^1 은 Ph이고, R^2 는 H이며, R^{3a} 는 H이고, R^{3b} 는 CH₃이며, R^5 는 H이고, R^6 은 CH₃이며, R^9 는 NH₂이고, X는 F이며, Y는 OH이고, Z는 N인 하기 구조로 나타낸 화학식 I의 화합물 또는 그의 염:



상기에서, R^4 는 저급 알킬 또는 저급 사이클로알킬이고, R^8 은 O(저급 알킬) 또는 O(저급 사이클로알킬)이다.

청구항 3

청구항 2에 있어서,

R^4 는 Me, Et, ⁱPr, ^cPr, ^cBu 또는 ^cPn이고, R^8 은 OMe, OEt, OⁱPr, O^cPr, O^cBu, 또는 O^cPn인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

청구항 3의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물.

청구항 5

청구항 3의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 6

바이러스 감염원에 의해 야기된 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 청구항 3의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 단계를 포함하는 바이러스 감염원에 의해 야기된 증상의 치료방법.

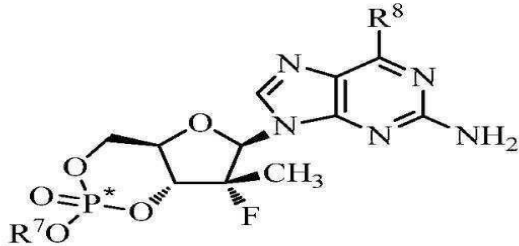
청구항 7

바이러스 감염원에 의해 야기된 증상을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 청구항 3의 화합물 또는 그의 염의 용도.

청구항 8

청구항 1에 있어서,

R^5 는 H이고, R^6 은 CH_3 이며, R^9 는 NH_2 이고, X는 F이며, Z는 N인 하기 구조로 나타낸 화학식 II의 화합물 또는 그의 염:



상기에서, R^7 은 저급 알킬 또는 저급 사이클로알킬이고, R^8 은 O(저급 알킬) 또는 O(저급 사이클로알킬)이다.

청구항 9

청구항 8에 있어서,

R^7 은 Me, Et, i Pr, c Pr, c Bu 또는 c Pn이고, R^8 은 OMe, OEt, O^i Pr, O^c Pr, O^c Bu 또는 O^c Pn인 화합물 또는 그의 염.

청구항 10

청구항 9의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물.

청구항 11

청구항 9의 포스포라미데이트 뉴클레오시드 또는 그의 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 12

바이러스 감염원에 의해 야기된 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 청구항 9의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 단계를 포함하는 상기 증상의 치료방법.

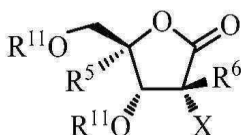
청구항 13

바이러스 감염원에 의해 야기된 증상을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 청구항 9의 화합물 또는 그의 염의 용도.

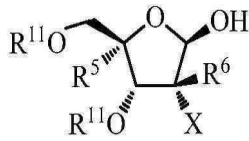
청구항 14

(a) 화학식 III의 보호된 리보노락톤을 하이드라이드 환원제를 사용하여 입체선택적으로 환원시켜 화학식 IV의 베타-락톨 유도체를 제공하는 단계; 및

화학식 III

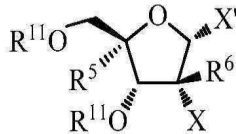


화학식 IV



(b) 화학식 IV의 락툴 유도체를 시약을 사용하여 입체선택적으로 전환시켜 화학식 V의 아노머성(anomeric) 알파-유도체를 획득하는 단계를 포함하는 청구항 1의 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물의 제조방법:

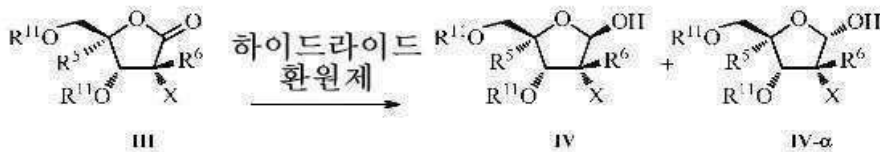
화학식 V



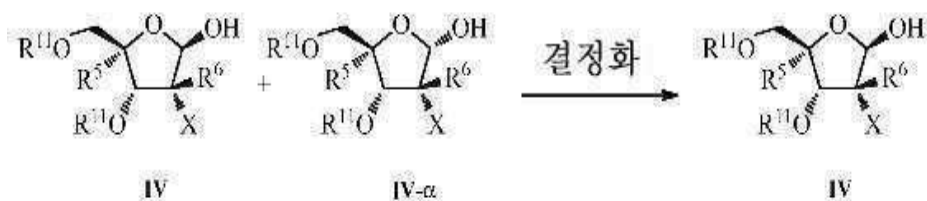
상기에서, R⁵, R⁶ 및 X는 상기 정의한 바와 같고, X'는 이탈기이며, R¹¹은 보호기이다.

청구항 15

화학식 III의 보호된 리보노락톤을 하이드라이드 환원제를 사용하여 입체선택적으로 환원시켜 화학식 IV의 베타-락툴 유도체 및 화학식 IV-α의 알파-락툴 유도체를 포함하는 혼합물을 제공하는 단계: 및



상기 베타-락툴 유도체 및 상기 알파-락툴 유도체를 포함하는 혼합물로부터 화학식 IV의 베타-락툴 유도체를 결정화하는 단계를 포함하는 청구항 1의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 제조방법:

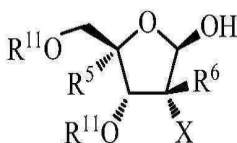


상기에서, R¹¹은 보호기이다.

청구항 16

화학식 IV의 화합물:

화학식 IV

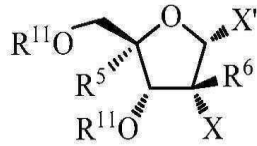


상기에서, R⁵는 H 또는 N₃이고, R⁶은 CH₃이며, R¹¹은 보호기이고, X는 F이다.

청구항 17

화학식 V의 화합물:

화학식 V

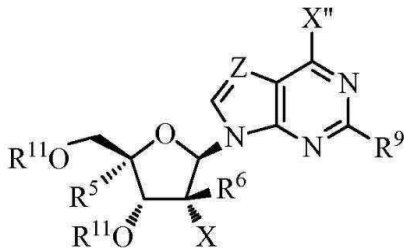


상기에서, R⁵는 H 또는 N₃이고, R⁶은 CH₃이며, R¹¹은 보호기이고, X는 F이며, X'는 Cl, Br 또는 I이다.

청구항 18

화학식 VI의 화합물 또는 그의 염:

화학식 VI



상기에서, R⁵, R⁶, R⁹, X 및 Z는 청구항 1에서 정의한 바와 같고, X''는 이탈기이며, R¹¹은 보호기이다.

청구항 19

청구항 18에 있어서,

R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, R⁹는 NH₂이고, R¹¹은 4-클로로-벤조일이며, X는 F이고, X''는 Cl이며, Z는 N인 화학식 VI의 화합물 또는 그의 염.

청구항 20

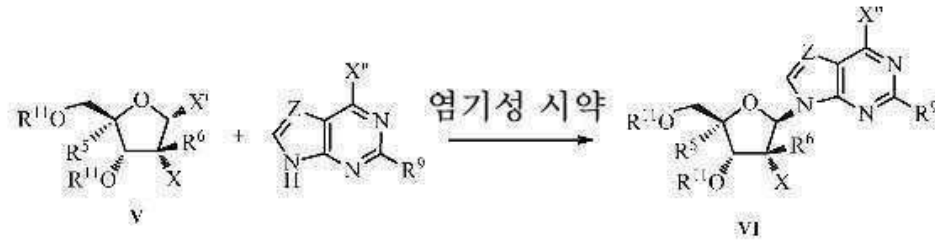
(a) 화학식 III의 보호된 리보노락톤을 하이드라이드 환원제를 사용하여 입체선택적으로 환원시켜 화학식 IV의 베타-락톨 유도체를 제공하는 단계:



(b) 화학식 IV의 락톨 유도체를 시약을 사용하여 입체선택적으로 전환시켜 화학식 V의 아노머성 알파-유도체를 수득하는 단계: 및



(c) 화학식 V의 알파-유도체를 염기성 시약을 사용하여 퓨린 또는 유도체화 퓨린 염기와 입체선택적으로 커플링하여 화학식 VI의 베타-뉴클레오시드를 생성하는 단계를 포함하는 청구항 18의 화학식 VI의 화합물의 제조방법:

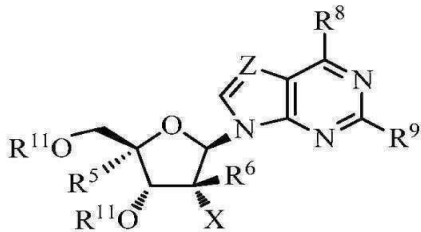


상기에서, X'는 이탈기이다.

청구항 21

화학식 VII의 화합물 또는 그의 염:

화학식 VII

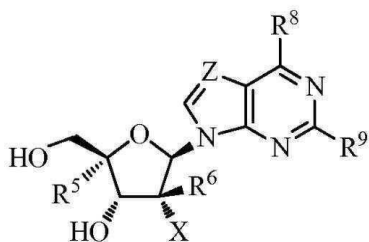


상기에서, R⁵는 H 또는 N₃이고, R⁶은 CH₃이며, R⁸은 -O(저급 알킬) 또는 -O(저급 사이클로알킬)이고, R⁹는 NH₂이며, R¹¹은 보호기이고, X는 F이며, Z는 N이다.

청구항 22

화학식 VIII의 화합물 또는 그의 염:

화학식 VIII

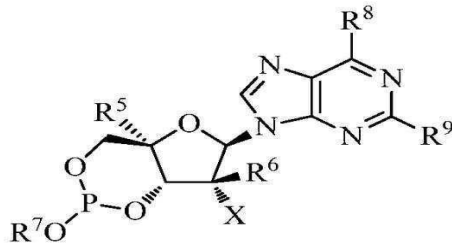


상기에서, R⁵는 H 또는 N₃이고, R⁶은 CH₃이며, R⁸은 -O(저급 알킬) 또는 -O(저급 사이클로알킬)이고, R⁹는 NH₂이

며, X는 F이고, Z는 N이다.

청구항 23

하기 화학식으로 나타낸 화합물 또는 그의 염:



상기에서, R⁵는 H 또는 N₃이고, R⁶은 CH₃이며, R⁸은 -O(저급 알킬) 또는 -O(저급 사이클로알킬)이고, R⁹는 NH₂이며, X는 F이다.

청구항 24

결정질 R_p-17.

청구항 25

약 12.2에서 XRD 2θ-반사도(°)를 갖는 결정질 R_p-17.

청구항 26

사방정계 결정질 R_p-17.

청구항 27

약 999cm⁻¹에서 FT-IR 피크를 갖는 결정질 R_p-17.

명세서

배경 기술

[0001] 본 발명은 미국을 제외한 모든 국가에서 출원인으로서 지정된 미국 국립 법인인 파마셋 인코포레이티드 (Pharmasset, Inc.); 대한민국 국적의 천병권; 미국 국적의 두 진파(Jinfa Du); 인도 국적의 라차콘다 수구나 (Suguna Rachakonda); 미국 국적의 로스 브루스 에스.(Bruce S. Ross); 미국 국적의 소피아 마이클 조셉 (Michael Joseph Sofia); 인도 국적의 파몰라파티 가나파티 레디(Ganapati Reddy Pamulapati); 대한민국 국적의 장원석; 미국 국적의 장 하이-렌(Hai-Ren Zhang); 미국 국적의 나가라트남 다나팔란(Dhanapalan Nagarathnam)의 명의를 갖는 PCT 국제 특허 출원으로서 2009년 12월 23일자로 출원되었으며, 전문이 인용에 의해 본 발명에 포함되는 2008년 12월 23일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/140,317호의 우선권을 주장한다.

[0002] C형 간염 바이러스(HCV) 감염은 세계 인구의 2 내지 15%로 추정되는 감염된 사람 중의 상당수에서 간경변 및 간 세포 암종과 같은 만성 간 질환을 유도하는 주요한 보건 문제이다. 미국 질병통제센터에 따르면 미국에서만 4 백 50만명의 사람이 감염된 것으로 추정된다. 세계보건기구에 따르면, 전세계적으로 감염된 사람이 2억명 이상이고, 매년 3백만 내지 4백만명이 감염된다. 일단 감염되면, 약 20%의 사람은 바이러스를 없애지만, 나머지 사람들은 평생 동안 HCV를 보유할 수 있다. 만성 감염된 사람의 10 내지 20%는 결국 간을 파괴하는 간경변 또는 암이 발병한다. 상기 바이러스 질환은 오염된 혈액 및 혈액 제품, 오염된 바늘에 의해, 또는 성적으로 비경구적으로 전염되거나, 감염된 엄마 또는 보건자 엄마로부터 이들의 자녀에게 직접 전염된다. HCV 감염에 대한 현행 치료법은 재조합 인터페론-α 단독으로 또는 그 뉴클레오시드 동족체인 리바비르린과 조합한 면역치료에 한정되며 제한된 임상적 이점을 갖는다. 더욱이, HCV에 대한 백신은 전혀 확립되어 있지 않다. 결과적으로, 만

성 HCV 감염을 효과적으로 방지하는 개선된 치료제가 긴급하게 요구된다.

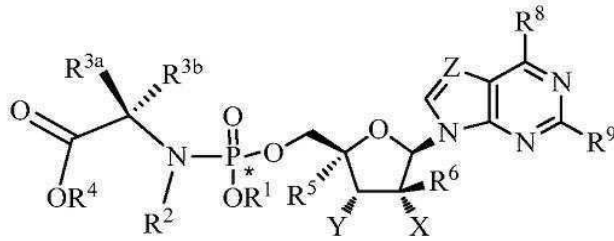
- [0003] 퓨린 포스포르아미데이트는 HCV 바이러스의 강력한 억제제인 것으로 밝혀졌다(미국 특허 출원 제12/053,015호, 또한 W02008/121634 참조). 그러나, 이들 화합물은 제조하기가 어려운데, 그 이유는 상기 퓨린 염기에 대한 리보스 당의 커플링과 관련한 수율이 불량하고 퓨린 염기에 대한 리보스 커플링 단계와 관련하여 C-1' 베타-입체선택성(stereoselectivity)이 불량하기 때문이다.
- [0004] 일반적으로, 뉴클레오시드 동족체를 제조하는 두 가지 방법이 있다. 첫번째 방법은 선형 합성 순서를 따르는데, 여기서 표적 뉴클레오시드는 적합한 뉴클레오시드로부터 제조된다. 이러한 접근법에서는, 통상, 전부는 아니더라도 대부분의 입체중심(stereocenter)이 설정되므로 입체선택적 화학반응에 대한 우려는 적다. 그러나, 상기 합성은 당의 광범위한 개질이 요구되는 경우 너무 길어질 수 있다.
- [0005] 신규한 뉴클레오시드를 합성하는 다른 접근법은 당 부분이 별도로 개질되고 나중에 적합한 실릴화 염기와 커플링되는 수렴형 합성을 이용한다(Vorbrueggen et al., J. Org. Chem. 1976, 41, 2084). 2'- α -O-아실기가 존재하는 리보스 유도체의 경우, 1'-위치에서 목적하는 β 입체화학구조는 SnCl₄ 또는 TMSOTf와 같은 루이스산의 존재하의 이웃 기의 참여에 의해 고정된다. 그러나, 상기 당이 2'-데옥시 뉴클레오시드에 대해 2'- α -O-아실기를 갖지 않는 경우, 보르브루에겐(Vorbrueggen) 조건이 이성체성(isomeric) 혼합물을 생성시킬 것으로 기대되는데, 상기 혼합물은 분리하기 어려운 경우가 종종 있다. 이러한 입체화학적 문제를 피하는 일반적인 방식은 퓨린 염기 또는 실릴화 피리미딘 염기의 염과의 S_N2형 커플링이 목적하는 β 이성체(isomer)가 풍부한 혼합물을 생성시키도록 α -할로당(halosugar)을 사용하는 방식이다(Kazimierczuk, Z. et al. J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 6379-6382; Chun, B. K. et al J. Org. Chem, 2000, 65, 685-693; Zhong, M. et al. J. Org. Chem. 2006, 71, 7773-7779). 그러나, 공정 화학 관점에서부터 이러한 접근법의 주요한 문제는, 많은 경우, 어떠한 어려운 정제 단계도 없이 양호한 수율로 목적하는 반응성 α -할로당을 수득하는 것이 어렵다는 것이다. 퓨린 염기의 염을 α -할로당과 반응시키는 예가 문헌 및 특허에 다수 있다.
- [0006] S_N2형 커플링을 수행하는 다른 가능한 방식은 단리된 효소 또는 전체 세포를 사용하여 상기 당-1'- α -O-포스페이트를 퓨린 염기와 커플링시키는 효소적 글리코실화이다. 상기 포스페이트 중간체는 목적하는 당을 함유하는 다른 뉴클레오시드로부터 효소적으로 생성될 수 있다. 이러한 커플링된 반응은 글리코실전이반응(transglycosylation)이라 불린다. 이러한 전환은 고도로 입체특이적이다. 안타깝게도, 천연 효소는 제한된 수의 개질된 당으로서만 작용한다. 통상적인 당의 경우, 미생물 범위의 기존 효소는 활성에 대해 또는 광범위한 연구를 통해 선별될 필요가 있으며, 돌연변이 효소가 유전공학을 통해 선택 및 생성될 수 있는 가능성이 있다(Komatsu, H. et al Tetrahedron Lett. 2003, 44, 2899-2901; Okuyama, K. et al. Biosci. Biotechnol. Biochem. 2003, 67(5), 989-995). 2'-불소화 뉴클레오시드는 효소적으로 글리코실화하기 어렵지만, 특수한 천연 효소(Krenitsky et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 119-12) 또는 독점적(proprietary) 유전자조작 효소(Metkinen Chemistry, Kuusisto, Finland)를 사용하여 달성하여 왔다. 2'-플루오로-2'-C-메틸 당에 대한 효소적 글리코실화를 사용하는 문헌 보고는 전혀 없다. 이것이 가능하다면, 이는 글리코실전이반응을 위해 2'-플루오로-2'-C-메틸우리딘을 사용하여 출발하거나 글리코실화를 위해 상기 당의 1'-O- α -포스페이트를 사용하여 출발할 필요가 있을 것이다. 이들 출발 물질의 합성 비용은 제안된 경로에 의해 화학적으로 제조된 최종 퓨린의 비용에 근접한다.
- [0007] 당을 퓨린 염기와 커플링하는 마지막 대안적인 방법은 미츠노부(Mitsunobu) 화학을 사용하는 방법이다. 이러한 접근법은 N,N-디사이클로헥실카보다이오마이드(DCC) 및 트리페닐포스핀과 같은 축합 시약을 사용한다. 이러한 반응은 다양한 기질을 수용하지만, 수율은 통상 더 낮으며 입체특이성이 없다. 미츠노부 시약 및 부산물로부터 생성물을 정제하는 것 또한 종종 문제가 된다.
- [0008] 2'-데옥시-2'-플루오로-2'-C-메틸 퓨린 뉴클레오시드 및 이들의 상응하는 뉴클레오티드 포스포르아미데이트는 2'-위치에서 지향성 α -아실옥시기가 없기 때문에 2'-데옥시 뉴클레오시드 범주에 속한다. 상기 퓨린 동족체의 밀접한 유도체는 2'-4급(quaternary) 중심을 형성하는 복잡성으로 인해 5% 미만의 총 수율로 상기 선형 뉴클레오시드 경로를 사용하여 처음에 제조되었다. 최저 수율 단계인 불소화 단계는 상기 순서에서 늦게 수행되었다. 이러한 경로는 대규모 합성에 적합하지 않다(Clark, J. L. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 1712-1715).

발명의 내용

해결하려는 과제

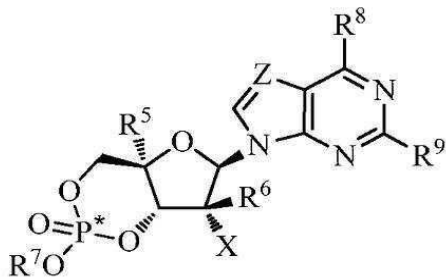
[0009] 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 또는 화학식 II의 화합물 또는 그의 염이 기술된다:

[0010] 화학식 I



[0011]

[0012] 화학식 II



[0013]

[0014] 상기에서,

[0015] (a) R¹은 수소, n-알킬; 분지형 알킬; 사이클로알킬; 또는 아릴이고, 상기 아릴은 페닐 또는 나프틸을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니며,

[0016] 상기 페닐 또는 나프틸은 선택적으로 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, F, Cl, Br, I, 니트로, 시아노, C₁₋₆ 할로알킬, -N(R^{1'})₂, C₁₋₆ 아실아미노, -NHSO₂C₁₋₆ 알킬, -SO₂N(R^{1'})₂, COR^{1''}, 및 -SO₂C₁₋₆ 알킬(여기서, R^{1'}는 독립적으로 수소이거나 C₁₋₂₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 알킬이고, R^{1''}는 -OR' 또는 -N(R^{1'})₂이다) 중의 적어도 하나로 치환되고;

[0017] (b) R²는 수소 또는 C₁₋₁₀ 알킬이거나, R^{3a} 또는 R^{3b}와 R²는 함께 (CH₂)_n(여기서, n은 2 내지 4이다)이어서 인접한 N 및 C 원자를 포함하는 사이클릭 환을 형성하고;

[0018] (c) R^{3a} 및 R^{3b}는

[0019] (i) 독립적으로 수소, C₁₋₁₀ 알킬, 사이클로알킬, -(CH₂)_c(NR^{3'})₂, C₁₋₆ 하이드록시알킬, -CH₂SH, -(CH₂)₂S(O)_dMe, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, (1H-인돌-3-일)메틸, (1H-이미다졸-4-일)메틸, -(CH₂)_eCOR^{3''}, 아릴 및 아릴 C₁₋₃ 알킬(상기 아릴기는 선택적으로 하이드록실, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로겐, 니트로 및 시아노로부터 선택된 기로 치환된다)로부터 선택되거나;

[0020] (ii) R^{3a} 및 R^{3b}가 둘 다 C₁₋₆ 알킬이거나;

[0021] (iii) R^{3a}와 R^{3b}가 함께 (CH₂)_f이어서 스피로 환을 형성하거나;

- [0022] (iv) R^{3a}가 수소이고 R^{3b}와 R²가 함께 (CH₂)_n이어서 인접한 N 및 C 원자를 포함하는 사이클릭 환을 형성하거나;
- [0023] (v) R^{3b}가 수소이고 R^{3a}와 R²가 함께 (CH₂)_n이어서 인접한 N 및 C 원자를 포함하는 사이클릭 환을 형성하거나(여기서, c는 1 내지 6이고, d는 0 내지 2이며, e는 0 내지 3이고, f는 2 내지 5이며, n은 2 내지 4이고, R^{3'}는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며, R^{3''}는 -OR' 또는 -N(R^{3'})₂이다);
- [0024] (vi) R^{3a}가 H이고, R^{3b}가 H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂Ph, CH₂-인돌-3-일, -CH₂CH₂SCH₃, CH₂CO₂H, CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂COOH, CH₂CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, CH₂-이미다졸-4-일, CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH₂((4'-OH)-Ph), CH₂SH 또는 저급 사이클로알킬이거나;
- [0025] (vii) R^{3a}가 CH₃, -CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂Ph, CH₂-인돌-3-일, -CH₂CH₂SCH₃, CH₂CO₂H, CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂COOH, CH₂CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, CH₂-이미다졸-4-일, CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH₂((4'-OH)-Ph), CH₂SH 또는 저급 사이클로알킬이고, R^{3b}가 H이며(상기 R^{3'}는 독립적으로 수소이거나 C₁₋₂₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 알킬이고, R^{3''}는 -OR' 또는 -N(R^{3'})₂이다);
- [0026] (d) R⁴는 수소, C₁₋₁₀ 알킬; 저급 알킬, 알콕시, 디(저급 알킬)-아미노, 또는 할로겐으로 선택적으로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬; C₁₋₁₀ 할로알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 사이클로알킬 알킬, 사이클로헥테로알킬, 아미노아실, 페닐과 같은 아릴, 피리디닐과 같은 헤테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고;
- [0027] (e) R⁵는 H, 저급 알킬, CN, 비닐, O-(저급 알킬), 하이드록실 저급 알킬, 즉, 하이드록실 메틸(CH₂OH)을 포함하는 -(CH₂)_pOH(여기서, p는 1 내지 6이다), CH₂F, N₃, CH₂CN, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, 알킨(선택적으로 치환됨), 또는 F, Cl, Br 또는 I를 포함하는 할로겐이고;
- [0028] (f) R⁶는 H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, F, CN, 비닐 또는 에틸이고;
- [0029] (g) R⁷는 수소, n-알킬, 분지형 알킬, 사이클로알킬, 알크아릴 또는 아릴이고, 상기 아릴은 페닐 또는 나프틸을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 페닐 또는 나프틸은 선택적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, OR^{7'}, SH, SR^{7'}, NH₂, NHR^{7'}, NR^{7'}₂, C₁-C₆의 저급 알킬, C₁-C₆의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, C₂-C₆의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알케닐, C≡CH와 같은 C₂-C₆의 저급 알키닐, C₂-C₆의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알키닐, C₁-C₆의 저급 알콕시, C₁-C₆의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알콕시, CO₂H, CO₂R^{7'}, CONH₂, CONHR^{7'}, CONR^{7'}₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R^{7'}(여기서, R^{7'}는 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐 및 C₁₋₁₀ 알콕시알킬을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시알킬이다) 중의 적어도 하나로 치환되고;
- [0030] (h) X는 H, OH, OMe, 할로겐, CN, NH₂ 또는 N₃이고;
- [0031] (i) Y는 OH이고;
- [0032] (j) Z는 N 또는 CR¹⁰이고;
- [0033] (k) R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, 질소 헤테로사이클, C₁-C₆의 저급 알킬, C₁-C₆의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, C₂-C₆의 저급 알케닐, C₂-C₆의 할로겐화(F, Cl, Br, I)

저급 알케닐, C≡CH와 같은 C₂-C₆의 저급 알키닐, C₂-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알키닐, C₁-C₆의 저급 알콕시, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알콕시, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H 또는 CH=CHCO₂R' 이고; 및

[0034] (1) R¹⁰은 H, 할로젠(F, Cl, Br, I 포함), OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, NO₂, C₁-C₆의 저급 알킬, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, C₂-C₆의 저급 알케닐, C₂-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알케닐, C₂-C₆의 저급 알키닐, C₂-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알키닐, C₁-C₆의 저급 알콕시, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알콕시, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R' 이고;

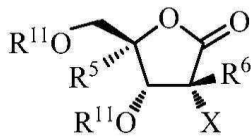
[0035] 상기 R'는 선택적으로 치환된 C₁₋₂₀ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 저급 알킬을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 선택적으로 치환된 알킬; 선택적으로 치환된 사이클로알킬; 알크아릴; C₂-C₆의 선택적으로 치환된 알키닐; C₂-C₆의 선택적으로 치환된 저급 알케닐; 또는 C(O)알킬, C(O)(C₁₋₂₀ 알킬), C(O)(C₁₋₁₀ 알킬), 또는 C(O)(저급 알킬)을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 선택적으로 치환된 아실이다.

[0036] 또한, 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물의 제조방법이 기술되며, 상기 방법은

[0037] (a) 화학식 III의 보호된 리보노락톤을 하이드라이드 환원제를 사용하여 입체선택적으로 환원시켜 화학식 IV의 베타-락톨 유도체를 제공하는 단계; 및

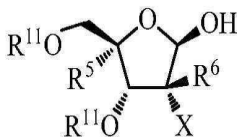
[0038] (b) 화학식 IV의 베타-락톨 유도체를 시약을 사용하여 입체선택적으로 전환시켜 화학식 V의 아노머성(anomeric) 알파-유도체를 수득하는 단계를 포함한다.

[0039] 화학식 III



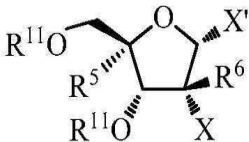
[0040]

[0041] 화학식 IV



[0042]

[0043] 화학식 V



[0044]

[0045] 상기에서,

[0046] R⁵, R⁶ 및 X는 상기 정의한 바와 같고, X'는 이탈기이며, R¹¹은 보호기이다.

과제의 해결 수단

[0047] 정의

[0048] 본 발명에서 단수 표현을 사용하였다더라도 이는 하나 이상의 존재를 나타낸다. 예를 들면, 화합물은 하나 이상

의 화합물 또는 적어도 한 화합물을 나타낸다. 따라서, 본 발명에서 어느 한 대상에 대한 단수 표현은 "하나 이상" 및 "적어도 하나"라는 표현과 상호 교환적으로 사용될 수 있다.

[0049] 치환기와 관련하여 "본 발명에서 상기 정의한 바와 같은" 또는 "상기 정의한 바와 같은"이란 구절은 발명의 요약에서 제공된 최초의 정의를 나타내거나, 거기에 정의가 없는 경우에는 정의에 제공된 정의를 나타내고, 여기에도 없는 경우에는 통상의 지식을 가진 자에 의해 이해되는 의미를 나타낸다.

[0050] 본 발명에서 사용되는 용어 "선택적" 또는 "선택적으로"는 이 용어 뒤에 기술되는 사건 또는 상황이 일어날 수는 있지만 반드시 일어날 필요는 없음을 의미하며, 상기 설명은 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함한다. 예를 들면, "선택적 결합"은, 상기 결합이 존재할 수도 있고 존재하지 않을 수도 있음을 의미하고, 상기 설명은 단일결합, 이중결합 또는 삼중결합을 포함한다.

[0051] 용어 "약"(이는 또한 ~ 으로도 나타낸다)은 언급되는 수치가 표준 실험 오차의 범위 내에서 가변적인 범위의 일부임을 의미한다.

[0052] 본 발명에서 사용되는 용어 "할로"는 클로로, 브로모, 요오도 및 플루오로를 포함한다.

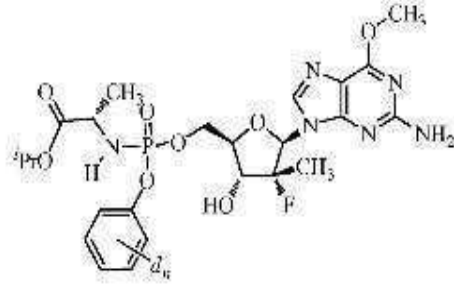
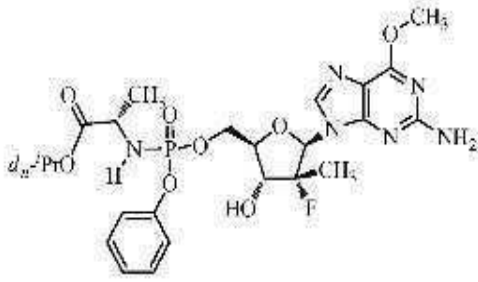
[0053] 용어 "독립적으로"는 본 발명에서 한 변수가 동일한 화합물 내의 동일하거나 상이한 정의를 갖는 변수의 존재 또는 부재와 상관 없이 임의의 한 예에 적용됨을 지지하기 위해 사용된다. 따라서, R이 2회 나타나고 "독립적으로 탄소 또는 질소"로 정의되는 화합물에서, 상기 R은 둘 다 탄소일 수 있거나, 상기 R은 둘 다 질소일 수 있거나, 하나의 R은 탄소이고 나머지 R은 질소일 수 있다.

[0054] 본 발명에서 기술된 용어 "정제된"은 소정의 화합물의 순도를 나타낸다. 예를 들면, 소정의 화합물이 상기 조성물의 주요 성분인 경우, 즉 적어도 50% w/w의 순도인 경우 화합물은 "정제된" 것이다. 따라서, "정제된"은 적어도 50% w/w의 순도, 적어도 60% w/w의 순도, 적어도 70%의 순도, 적어도 80%의 순도, 적어도 85%의 순도, 적어도 90%의 순도, 적어도 92%의 순도, 적어도 94%의 순도, 적어도 96%의 순도, 적어도 97%의 순도, 적어도 98%의 순도 및 적어도 99%의 순도를 포함한다.

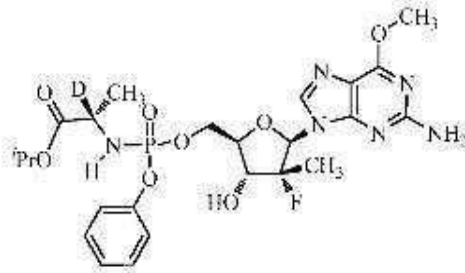
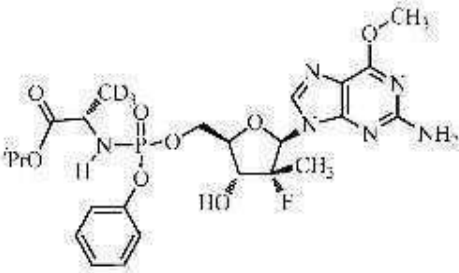
[0055] 용어 "호변성(tautomerism)" 또는 "호변이성체(tautomer)"는 허용되는 통상의 의미를 갖는다.

[0056] 용어 "P*"는 상기 인 원자가 키랄성이고 허용되는 통상의 의미를 갖는 "R" 또는 "S"의 상응하는 칸-인골드-프리로그(Cahn-Ingold-Prelog) 정의를 가짐을 의미한다. 포스포로아미데이트 뉴클레오시드 I 및 사이클릭 포스페이트 뉴클레오티드 II는 인에서의 키랄성으로 인해 부분입체이성체(diastereomer)의 혼합물로서 존재할 수 있는 것으로 고려된다. 출원인은 부분입체이성체의 혼합물 및/또는 분해된 부분입체이성체의 용도를 고려한다. 일부 경우, 별표는 포스포로아미데이트 또는 사이클릭 포스페이트 인 원자의 바로 옆에 나타나지 않는다. 이들 경우, 상기 인 원자는 키랄성이라는 사실과 통상의 기술을 가진 자라면 상기 인에 결합된 치환기가 P(O)Cl₃에서와 같이 인에서의 키랄성 가능성이 배제되지 않는 한 상기 사실을 이해한다는 점이 이해된다.

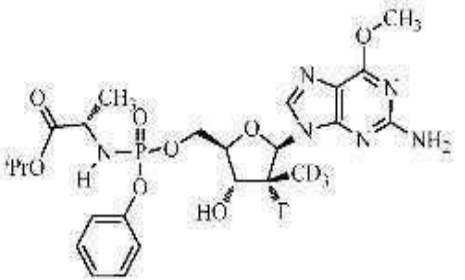
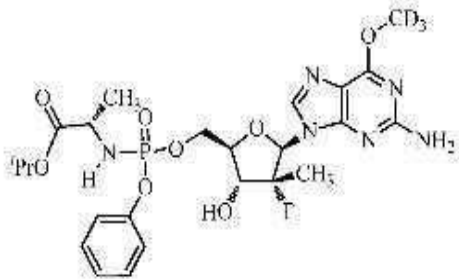
[0057] 또한, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 동위원소적으로 풍부한 동족체가 고려된다. "동위원소적으로 풍부한"이란 용어는 화학식 I의 화합물과 화학식 II의 화합물 중의 하나 이상의 원자가, 예를 들면, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁵N, ³²P 등과 같은 특정 동위원소를 다량 함유함을 의미한다. "중수소화 동족체"라는 용어는 수소 원자의 다수가 그의 ²H-동위원소, 즉 중수소(D)인 본 발명에 기술된 화합물 또는 그의 염을 의미한다. 중수소 치환은 부분적이거나 완전할 수 있다. 부분 중수소 치환은 하나 이상의 수소가 하나 이상의 중수소로 치환됨을 의미한다. 예를 들면, 화학식 II의 화합물의 경우, 통상의 지식을 가진 자는 적어도 하기 부분 중수소화 동족체(여기서, "d_n"는 중수소 원자가 n개임을 나타내며, 예를 들면, 이소프로필기의 경우 n = 1 내지 7인 반면, 페닐기의 경우 n = 1 내지 5이다)를 고려할 수 있다. 하기 도시된 메틸기는 완전히 중수소화된 것으로 도시되어 있지만, 누구나 -CDH₂ 및 CD₂H와 같이 부분적 중수소화 변형태 또한 가능함을 인지할 것이다.



[0058]



[0059]



[0060]

[0061] 이들은 통상의 기술을 가진 자에게 공지된 과정 및 시약에 의한 합성에 의해 취득할 수 있는 몇 가지 중수소화 동족체에 불과하다.

[0062] 용어 "알케닐"은 1개 또는 2개의 올레핀성 이중결합, 바람직하게는 1개의 올레핀성 이중결합을 갖는 탄소수 2 내지 10의 치환되지 않은 탄화수소쇄 라디칼을 나타낸다. 용어 "C_{2-N} 알케닐"은 탄소수 2 내지 N의 알케닐을 나타내며, 여기서 N은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10의 값을 갖는 정수이다. 용어 "C₂₋₁₀ 알케닐"은 탄소수 2 내지 10의 알케닐을 나타낸다. 용어 "C₂₋₄ 알케닐"은 탄소수 2 내지 4의 알케닐을 나타낸다. 그의 예는 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐(알릴) 또는 2-부테닐(크로틸)을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0063] 용어 "할로겐화 알케닐"은 하나 이상의 F, Cl, Br 및 I를 포함하는 알케닐을 나타낸다.

[0064] 용어 "알킬"은 탄소수 1 내지 30의 비분지쇄 또는 분지쇄의 포화된 1가의 탄화수소 잔기를 나타낸다. 용어 "C_{1-M} 알킬"은 탄소수 1 내지 M의 알킬을 나타내며, 여기서 M은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30의 값을 갖는 정수이다. 용어 "C₁₋₄ 알킬"은 탄소수 1 내지 4의 알킬을 나타낸다. 용어 "저급 알킬"은 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기를 나타내며, 이는 또한 "C₁₋₆-알킬"이라는 표현으로도 지정된다. 본 발명에서 사용되는 "C₁₋₂₀ 알킬"은 탄소수 1 내지 20의 알킬을 나타낸다. 본 발명에서 사용되는 "C₁₋₁₀ 알킬"은 탄소수 1 내지 10의 알킬을 나타낸다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 저급 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실 등을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 용어 (아르)알킬 또는 (헤테로아릴)알킬은 상기 알킬기가 각각 아릴 또는 헤테로아릴기에 의해 선택적으로 치환됨을 나타낸다.

- [0065] 용어 "할로젠화 알킬"(또는 "할로알킬")은 하나 이상의 F, Cl, Br 및 I를 포함하는 비분지쇄 또는 분지쇄 알킬을 나타낸다. 용어 " C_{1-M} 할로알킬"은 하나 이상의 F, Cl, Br 및 I를 포함하는 탄소수 1 내지 M의 알킬을 나타내며, 여기서 M은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30의 값을 갖는 정수이다. " C_{1-3} 할로알킬"은 하나 이상의 F, Cl, Br 및 I를 포함하는 탄소수 1 내지 3의 할로알킬이다. 용어 "할로젠화 저급 알킬"(또는 "저급 할로알킬")은 하나 이상의 F, Cl, Br 및 I를 포함하는 탄소수 1 내지 6의 할로알킬을 나타낸다. 그의 예는 플루오로메틸, 클로로메틸, 브로모메틸, 요오도메틸, 디플루오로메틸, 디클로로메틸, 디브로모메틸, 디요오도메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리브로모메틸, 트리오오도메틸, 1-플루오로에틸, 1-클로로에틸, 1-브로모에틸, 1-요오도에틸, 2-플루오로에틸, 2-클로로에틸, 2-브로모에틸, 2-요오도에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2-디클로로에틸, 2,2-디브로모메틸, 2,2-디요오도메틸, 3-플루오로프로필, 3-클로로프로필, 3-브로모프로필, 2,2,2-트리플루오로에틸 또는 1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0066] 용어 "알킬닐"은 하나의 삼중결합을 갖는 탄소수 2 내지 10, 바람직하게는 2 내지 5의 비분지형 또는 분지형 탄화수소쇄 라디칼을 나타낸다. 용어 " C_{2-N} 알킬닐"은 탄소수 2 내지 N의 알킬닐을 나타내며, 여기서 N은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10의 값을 갖는 정수이다. 용어 " C_{2-4} 알킬닐"은 탄소수 2 내지 4의 알킬닐을 나타낸다. 용어 " C_{2-10} 알킬닐"은 탄소수 2 내지 10의 알킬닐을 나타낸다. 그의 예는 에틸닐(즉, $-C\equiv CH$), 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 또는 3-부티닐을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0067] 용어 "할로젠화 알킬닐"은 하나의 삼중결합과 하나 이상의 F, Cl, Br 및 I를 갖는 탄소수 2 내지 10, 바람직하게는 2 내지 5의 비분지형 또는 분지형 탄화수소쇄 라디칼을 나타낸다.
- [0068] 용어 "알콕시"는 -O-알킬기, -O-사이클로알킬기, -O-저급 사이클로알킬을 나타내고, 상기 알킬, 사이클로알킬 및 저급 사이클로알킬은 위에서 정의한 바와 같다. -O-알킬기는 메톡시, 에톡시, n-프로필옥시, i-프로필옥시, n-부틸옥시, i-부틸옥시, t-부틸옥시를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서 사용되는 "저급 알콕시"는 앞에서 정의한 바와 같은 "저급 알킬"기를 갖는 알콕시기를 나타낸다. " C_{1-10} 알콕시"는 알킬이 C_{1-10} 인 -O-알킬을 나타낸다. -O-사이클로알킬기의 예는 -O-c-프로필, -O-c-부틸, -O-c-펜틸 및 -O-c-헥실을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0069] 용어 "할로젠화 알콕시"는 알킬기가 하나 이상의 F, Cl, Br 및 I를 포함하는 -O-알킬기를 나타낸다.
- [0070] 용어 "할로젠화 저급 알콕시"는 저급 알킬기가 하나 이상의 F, Cl, Br 및 I를 포함하는 -O-(저급 알킬)기를 나타낸다.
- [0071] 용어 "사이클로알킬"은 치환되지 않거나 치환된 카보사이클을 나타내며, 여기서 상기 카보사이클은 탄소수 3 내지 10, 바람직하게는 탄소수 3 내지 8, 보다 바람직하게는 3 내지 6(즉, 저급 사이클로알킬)이다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 2-메틸-사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥틸 또는 사이클로옥틸을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서 사용되는 용어 " C_{3-7} 사이클로알킬"은 카보사이클릭 환의 탄소수가 3 내지 7인 사이클로알킬을 나타낸다. 용어 "저급 사이클로알킬"은 C_{3-6} 사이클로알킬 환을 나타내며, 이는 사이클로프로필(cPr), 2-메틸-사이클로프로필 등, 사이클로부틸(cBu), 2-메틸-사이클로부틸, 3-메틸-사이클로부틸 등, 사이클로펜틸(cPn), 2-메틸-사이클로펜틸, 3-메틸-사이클로펜틸, 4-메틸-사이클로펜틸 등, 사이클로헥실(cHx) 등을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0072] 용어 "사이클로알킬 알킬"은 저급 사이클로알킬에 의해 치환되고 추가로 치환되지 않거나 치환된 알킬을 나타낸다. 사이클로알킬 알킬의 예는 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸 또는 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헥틸 및 옥틸 중의 하나가 사이클로프로필, 2-메틸-사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실메틸로 치환된 것을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0073] 용어 "사이클로헥테로알킬"은 치환되지 않거나 치환된 헥테로사이클을 나타내며, 상기 헥테로사이클은 탄소수가 2 내지 9, 바람직하게는 2 내지 7, 보다 바람직하게는 2 내지 5이다. 사이클로헥테로알킬의 예는 아지리딘-2-일, N- C_{1-3} -알킬-아지리딘-2-일, 아제티딘닐, N- C_{1-3} -알킬-아제티딘-m'-일, 피롤리딘-m'-일, N- C_{1-3} -알킬-피롤리딘-m'-일, 피페리딘-m'-일 및 N- C_{1-3} -알킬-피페리딘-m'-일(여기서, m'는 상기 사이클로헥테로알킬에 따라 2, 3

또는 4이다)을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. N-C₁₋₃-알킬-사이클로헥테로알킬의 특정 예는 N-메틸-아지리딘-2-일, N-메틸-아제티딘-3-일, N-메틸-피롤리딘-3-일, N-메틸-피롤리딘-4-일, N-메틸-피페리딘-2-일, N-메틸-피페리딘-3-일, 및 N-메틸-피페리딘-4-일을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. R⁴의 경우, 상기 사이클로헥테로알킬 환 탄소와 산소 사이의 접촉점은 m' 중의 어느 한 곳에서 나타난다.

[0074] 용어 "아실"은 카보닐 잔기 및 비-카보닐 잔기를 함유하는 치환기를 나타낸다. 상기 카보닐 잔기는 카보닐 탄소와 헥테로원자 사이에 이중결합을 함유하며, 상기 헥테로원자는 O, N 및 S로부터 선택된다. 상기 헥테로원자가 N인 경우, 상기 N은 저급 알킬에 의해 치환된다. 상기 비-카보닐 잔기는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬 (이는 선형, 분지형 또는 사이클릭 C₁₋₂₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬 또는 저급 알킬을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다); 메톡시메틸을 포함하는 알콕시알킬; 벤질을 포함하는 아르알킬; 페놀시메틸과 같은 아릴옥시알킬; 할로젠 (F, Cl, Br, I), 하이드록실, C₁ 내지 C₄ 알킬 또는 C₁ 내지 C₄ 알콕시로 선택적으로 치환된 페닐을 포함하는 아릴; 메탄설폰닐을 포함하는 알킬 또는 아르알킬 설폰닐과 같은 설폰네이트 에스테르; 모노, 디 또는 트리포스페이트 에스테르, 트리틸 또는 모노메톡시트리틸, 치환된 벤질, 트리알킬실릴(예: 디메틸-t-부틸실릴) 또는 디페닐메틸실릴로부터 선택된다. 하나 이상의 아릴기가 상기 비-카보닐 잔기에 존재하는 경우, 상기 아릴기가 페닐기를 포함하는 것이 바람직하다.

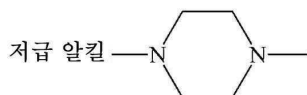
[0075] 용어 "저급 아실"은 비-카보닐 잔기가 저급 알킬인 아실기를 나타낸다.

[0076] 본 발명에서 사용되는 용어 "아릴"은, 달리 특정하지 않는 한, 치환되거나 치환되지 않은 페닐(Ph), 비페닐 또는 나프틸을 나타내며, 바람직하게는 상기 용어 아릴은 치환되거나 치환되지 않은 페닐을 나타낸다. 상기 아릴기는 하이드록실, F, Cl, Br, I, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설푼산, 설페이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로부터 선택된 하나 이상의 잔기로 치환될 수 있으며, 이는 보호되지 않거나, 예를 들면, 문헌[T.W. Greene 및 P.G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999]에 교시된 바와 같이 본 기술분야의 숙련자에게 공지된 바와 같이 필요에 따라 보호된다.

[0077] 용어 "알크아릴" 또는 "알킬아릴"은 벤젠과 같이 아릴 치환기를 갖는 알킬기를 나타낸다. 용어 "저급 알크아릴" 또는 "저급 알킬아릴"은 벤젠과 같이 아릴 치환기를 갖는 저급 알킬기를 나타낸다. 용어 "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 알킬 치환기를 갖는 아릴기를 나타낸다.

[0078] 용어 "디(저급 알킬)아미노-저급 알킬"은 2개의 저급 알킬기에 의해 치환된 아미노기에 의해 치환된 저급 알킬을 나타낸다. 그의 예는 (CH₃)₂NCH₂, (CH₃)₂NCH₂CH₂, (CH₃)₂NCH₂CH₂CH₂를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 예는 말단 탄소 원자에서 N,N-디메틸-아미노 치환기로 치환된 저급 알킬을 보여준다. 이들은 단지 예시용이며, 이들을 요구하도록 용어 "디(저급 알킬)아미노-저급 알킬"의 의미를 제한할 의도는 없다. 상기 저급 알킬쇄는, 예를 들면, CH₃CH(N-(저급 알킬)₂)CH₂CH₂와 같이, 상기쇄의 임의 지점에서 N,N-디(저급 알킬)-아미노로 치환될 수 있다.

[0079] 용어 "헥테로사이클"은 탄소, 수소, 및 하나 이상의 N, O 및 S를 함유하는 치환되지 않거나 치환된 헥테로사이클을 나타내며, 상기 C 및 N은 3가 또는 4가, 즉 sp²- 또는 sp³-혼성화될 수 있다. 헥테로사이클의 예는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 이미다졸, 옥사졸, 피페라진 등을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. R⁸ 및 R⁹에 대해 사용되는 용어 "질소 헥테로사이클"은 질소를 함유하는 헥테로사이클을 나타내며, 여기서 상기 질소는 퓨린에 대한 접촉점이다. R⁸ 또는 R⁹에 대해 사용되는 질소 헥테로사이클의 예는 -N(-CH₂CH₂-)(아지리딘-1-일), -N(-CH₂CH₂CH₂-)(아제티딘-1-일), -N(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)(피롤리딘-1-일) 등을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. NR'₂에 대해 R¹⁰과 관련되는 바와 같은 피페라진의 경우, 상기 피페라지닐의 상응하는 맞은 편 질소 원자는 하기 구조식으로 나타낸 저급 알킬에 의해 치환된다:



[0080]

- [0081] 바람직하게는, 상기 피페라지닐의 맞은 편 질소는 메틸기에 의해 치환된다.
- [0082] 용어 "아미노산"은 천연 및 합성 α , β , γ 또는 δ 아미노산을 포함하며, 단백질에서 발견되는 아미노산, 즉 글리신, 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트립토판, 프롤린, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파테이트, 글루타메이트, 리신, 아르기닌 및 히스티딘을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직한 구현예에서, 상기 아미노산은 L-배위이다. 다른 한편으로, 상기 아미노산은 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 플롤리닌, 페닐알라닌, 트립토판, 메티오닌, 글리신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파토일, 글루타로일, 리시닌, 아르기닌, 히스티딘, β -알라닌, β -발린, β -루이신, β -이소루이신, β -프롤린, β -페닐알라닌, β -트립토판, β -메티오닌, β -글리신, β -세린, β -트레오닌, β -시스테인, β -티로신, β -아스파라기닌, β -글루타민, β -아스파토일, β -글루타로일, β -리시닌, β -아르기닌 또는 β -히스티딘의 유도체일 수 있다. 용어 아미노산이 사용되는 경우, 이는 D-배위 및 L-배위의 α , β , γ 또는 δ 글리신, 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트립토판, 프롤린, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파테이트, 글루타메이트, 리신, 아르기닌 및 히스티딘의 에스테르 각각을 특정하고 독립적으로 기술한 것으로 간주된다.
- [0083] 용어 "아미노아실"은 천연 및 합성 α , β , γ 또는 δ 아미노아실의 치환되지 않거나, N-일치환되거나, N,N-이치환된 유도체를 포함하며, 여기서 상기 아미노 아실은 아미노산으로부터 유도된다. 상기 아미노-질소는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 상기 아미노-질소가 치환된 경우, 상기 질소는 일치환되거나 이치환되고, 여기서 상기 아미노-질소에 결합된 치환기는 저급 알킬 또는 알크아릴이다.
- [0084] 용어 "알킬아미노" 또는 "아릴아미노"는 각각 1개 또는 2개의 알킬 또는 아릴 치환기를 갖는 아미노기를 나타낸다.
- [0085] 본 발명에서 사용되는 용어 "보호된"은, 별도로 한정하지 않는 한, 추가적인 반응을 방지하거나 기타 목적을 위해 산소, 질소 또는 인 원자에 첨가된 기를 나타낸다. 광범위한 산소 및 질소 보호기가 유기 합성 분야의 숙련자들에게 공지되어 있다. 비제한적인 예는 C(O)-알킬, C(O)Ph, C(O)아릴, CH₃, CH₂-알킬, CH₂-알케닐, CH₂Ph, CH₂-아릴, CH₂O-알킬, CH₂O-아릴, SO₂-알킬, SO₂-아릴, 3급-부틸디메틸실릴, 3급-부틸디페닐실릴, 및 1,1,3,3-테트라이소프로필디실록사닐리덴)을 포함한다.
- [0086] 용어 "퓨린" 또는 "피리미딘" 염기는 아데닌, N⁶-알킬퓨린, N⁶-아실퓨린(여기서, 아실은 C(O)(알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 아릴알킬)이다), N⁶-벤질퓨린, N⁶-할로퓨린, N⁶-비닐퓨린, N⁶-아세틸렌성 퓨린, N⁶-아실 퓨린, N⁶-하이드록시알킬 퓨린, N⁶-알킬아미노퓨린, N⁶-티오알킬 퓨린, N²-알킬퓨린, N²-알킬-6-티오피린, 티민, 시토신, 5-플루오로시토신, 5-메틸시토신, 6-아자피리미딘(6-아자시토신 포함), 2- 및/또는 4-머캅토피리미딘, 우라실, 5-할로우라실(5-플루오로우라실 포함), C⁵-알킬피리미딘, C⁵-벤질피리미딘, C⁵-할로피리미딘, C⁵-비닐피리미딘, C⁵-아세틸렌성 피리미딘, C⁵-아실 피리미딘, C⁵-하이드록시알킬 퓨린, C⁵-아미도피리미딘, C⁵-시아노피리미딘, C⁵-요오도피리미딘, C⁶-요오도-피리미딘, C⁵-Br-비닐 피리미딘, C⁶-Br-비닐 피리미딘, C⁵-니트로피리미딘, C⁵-아미노-피리미딘, N²-알킬퓨린, N²-알킬-6-티오피린, 5-아자시티딘, 5-아자우라실, 트리아졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 피롤로피리미디닐 및 피라졸로피리미디닐을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 퓨린 염기는 구아닌, 아데닌, 히포크산틴, 2,6-디아미노퓨린 및 6-클로로퓨린을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 염기 상의 관능성 산소 및 질소기는 필요에 따라 또는 바람직하다면 보호될 수 있다. 적합한 보호기는 본 기술분야의 숙련자들에게 잘 공지되어 있으며, 트리메틸실릴, 디메틸헥실실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리틸, 알킬기, 아세틸 및 프로피오닐과 같은 아실기, 메탄설폰 및 p-톨루엔설폰을 포함한다.
- [0087] 용어 "보호기"는 하기 특징을 나타내는 화학적 기를 나타낸다. 상기 기는 양호한 수율로 선택적으로 반응하여 예정된 반응에 대해 안정한 보호된 기질을 제공해야만 하며, 상기 보호기는 이러한 예정된 반응에서 생성되는 관능기(들)를 공격하지 않는 용이하게 입수 가능하고 바람직하게는 무독성인 시약에 의해 양호한 수율로 선택적으로 제거될 수 있어야 한다(Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999 참조). 보호기의 예는 벤조일, 치환된 벤조일, 아세틸, 페닐-치환된 벤조일, 트리틸, DMT(4,4'-디메톡시트리틸), MMT(4-모노메톡시트리틸), 픽실(9-페닐크산텐-9-일)기, 티오픽실(9-페닐티오크산텐-9-일)을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 치환된 벤조일기는 부분적으

로 치환되거나 완전히 치환될 수 있다. 예를 들면, 통상적인 기술을 가진 자는 상기 벤조일 환의 2-, 3-, 4-, 5-, 및 6-위치가 수소(치환되지 않은 위치) 또는 상기한 바와 본 명세서 전반에 걸쳐서 고려되는 치환기와 같은 다른 치환기(치환된 위치)로 치환될 수 있음을 인지할 것이다. 치환된 벤조일기의 예는 2-할로-벤조일, 3-할로-벤조일, 4-할로-벤조일; 2,4-디할로-벤조일, 3,4-디할로-벤조일, 및 3,5-디할로-벤조일; 2-(C₁₋₆-알킬)-벤조일, 3-(C₁₋₆-알킬)-벤조일, 및 4-(C₁₋₆-알킬)-벤조일; 2,4-(디C₁₋₆-알킬)-벤조일, 3,4-(디C₁₋₆-알킬)-벤조일, 및 3,5-(디C₁₋₆-알킬)-벤조일; 2-니트로-벤조일, 3-니트로-벤조일, 4-니트로-벤조일; 2,4-(디니트로)-벤조일, 3,4-(디니트로)-벤조일, 및 3,5-(디니트로)-벤조일 등을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0088] 본 발명에서 사용되는 용어 "이탈기"(또한 "Lv"라고도 함)는 본 기술분야의 숙련가들에게 동일한 의미를 가지고 (Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure-Fourth Edition by Jerry March, John Wiley 및 Sons Ed.; 1992 pages 351-357), 기질 분자의 일부이거나 기질 분자에 부착된 기를 나타내며; 상기 기질 분자가(예를 들면, 친핵성 시약을 사용하여) 변위반응(displacement reaction)을 겪는 반응에서, 상기 이탈기도 변위된다. 이탈기의 예는 할로젠(F, Cl, Br 및 I), 바람직하게는 Cl, Br 또는 I; 토실레이트, 메실레이트, 트리플레이트, 아세테이트 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0089] 본 발명에서 사용되는 용어 "하이드라이드 환원제"는 상기 락톤의 카보닐(C=O)기를 하이드록시기(C-OH)으로 환원시킬 수 있는 하나 이상의 화합물을 의미한다. 하이드라이드 환원제는 ^tBuO)₃AlH, 나트륨(비스(2-메톡시에톡시)(2,2,2-트리플루오로-에톡시)알루미늄 하이드라이드, Red-Al(나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드), 나트륨 보로하이드라이드, 수소화리튬알루미늄, 디보란, 보란-테트라하이드로푸란 착물, 보란-디메틸설파이드 착물, 알루미늄 트리-이소프로폭사이드, 붕소 트리아세톡시 하이드라이드, 알코올 탈수소 효소, (-) 또는 (+)-디이소피노캄페일클로로보란, 리튬(2,3-디메틸-2-부틸)-t-부톡시보로하이드라이드, 디이소부틸알루미늄 2,6-디-t-부틸-4-메틸페녹사이드를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는, 상기 하이드라이드 환원제는 ^tBuO)₃AlH 또는 나트륨(비스(2-메톡시에톡시)(2,2,2-트리플루오로-에톡시)알루미늄 하이드라이드이다.

[0090] 본 발명에서 사용되는, 독립된 용어 "시약"은 아노머성 탄소 원자에서 이탈기를 도입함으로써 락톤 유도체와 반응할 수 있는 하나 이상의 화합물을 의미한다. 상기 하나 이상의 화합물은 Ph₃P/CBr₄, Ph₃P/CHBr₃, Ph₃P/CHBr₃/이미다졸, Ph₃P/Br₂, Ph₃P/Br₂/이미다졸, N-브로모숙신이미드/ Ph₃P, 아세트산 중의 HBr, PBr₃/DMF, PBr₃/중탄산나트륨, PBr₃/이미다졸, PBr₅/DMF, PBr₅/중탄산나트륨, PBr₅/이미다졸, N-클로로숙신이미드/Ph₃P, POBr₃/이미다졸, POCl₃/이미다졸, SOCl₂, SO₂Cl₂, N-클로로숙신이미드, Ph₃P/CCl₄, HCl(g)/에테르, 아세틸 클로라이드, 아세트산 무수물, 벤조일 클로라이드, 벤조산 무수물, 트리프산 무수물 및 트리클로로아세토니트릴/DBU와 같은 산 클로라이드 및 무수물을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 기타 3가 인 화합물은 트리페닐 포스파이트 및(4-디메틸아미노페닐)디페닐포스핀과 같은 트리페닐 포스핀 대신 사용될 수 있다.

[0091] 본 발명에서 사용되는 용어 "염기성 시약"은 퓨린 염기와 같은 산성 시약으로부터 양성자를 추출할 수 있는 화합물을 의미하며, 이로써 상기 퓨린 염기의 "산성" 관능기는 상기 용합된 이미다졸 환의 N-H를 포함한다. 염기성 시약의 예는 알코올성 용매와 조합된 (저급 알킬)옥사이드((저급 알킬)OM)를 포함하지만 이에 한정되지는 않으며, 여기서 (저급 알킬)옥사이드는 MeO⁻, EtO⁻, ⁿPrO⁻, ⁱPrO⁻, ^tBuO⁻, ⁱAmO⁻(이소-아밀옥사이드) 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않고, M은 Li⁺, Na⁺, K⁺ 등과 같은 알칼리 금속 양이온이다. 알코올성 용매는, 예를 들면, MeOH, EtOH, ⁿPrOH, ⁱPrOH, ^tBuOH, ⁱAmOH 등과 같은 (저급 알킬)OH를 포함한다. 또한, 수소화나트륨, 나트륨 헥사메틸디실라잔, 리튬 헥사메틸디실라잔, 리튬 디이소프로필아미드, 수소화칼슘, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, DBU 및 DBN과 같은 비-알콕시 염기가 사용될 수 있다.

[0092] 본 발명에서 사용되는 용어 "친핵성 시약"은, 예를 들면, 친핵성-치환반응에 의해 다른 라디칼을 대체할 수 있는 라디칼을 함유하는 화합물을 의미한다. 친핵성 시약의 예는 알코올성 용매와 조합된 (저급 알킬)옥사이드((저급 알킬)OM)를 포함하지만 이에 한정되지는 않으며, 여기서 (저급 알킬)옥사이드는 MeO⁻, EtO⁻, ⁿPrO⁻, ⁱPrO⁻, ^tBuO⁻ 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않고, M은 Li⁺, Na⁺, K⁺ 등과 같은 알칼리 금속 양이온이다. 알코올성 용매는, 예를 들면, MeOH, EtOH, ⁿPrOH, ⁱPrOH, ^tBuOH 등과 같은 (저급 알킬)OH를 포함한다. 친핵성 시약의 다른 예는 아르알칸올 용매와 조합된 (아르알킬)옥사이드, 예를 들면, BnONa/BnOH(여기서, "Bn"은 벤질 라디칼

(C₆H₅CH₂-)을 나타낸다)를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 친핵성 시약의 다른 예는 탄소, 수소 및 하나 이상의 N, O 및 S를 함유하는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 포함하지만 이에 한정되지는 않으며, 여기서 상기 C 및 N은 3가 또는 4가이다. 즉, 염기성 시약 또는 트리에틸아민 또는 디이소프로필 에틸 아민과 같은 저급 알킬 아민의 존재하에 sp²- 또는 sp³-혼성화된다. 헤테로사이클의 특정 예는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 이미다졸, 옥사졸, 피페라진 등을 포함하지만(앞 단락을 또한 참조한다), 이에 한정되는 것은 아니다. 따라서, 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 이미다졸, 옥사졸, 피페라진 중의 어느 하나를 트리에틸아민 또는 디이소프로필 에틸 아민 등과 조합하여 사용될 수 있다. 친핵성 시약의 다른 예는 1급 및 2급 아민을 포함하며, 이는 H₂NR' 또는 HNR'₂를 포함하지만 이에 한정되지는 않고, 상기 R'는 선택적으로 치환된 알킬이며, 이는 선택적으로 치환된 C₁₋₂₀ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 저급 알킬; 또는 선택적으로 치환된 사이클로알킬을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 용어 "친핵성 시약"은 또한 상기 퓨린 잔기의 6 위치에 도입되는 경우 하이드록시기로 전화될 수 있는 관능기를 제공한다. 본 발명에서 기술된 방법에서 사용되는 용어 "OH로 전환될 수 있는 기"는 특정한 화학적 시약에 노출시 -OH로 전환되는 -OZ로 구성된 치환기를 의미한다. Z는 벤질 또는 p-메톡시-벤질과 같은 치환되지 않거나 치환된 벤질; 트리메틸실릴-, t-부틸-디페닐실릴-, t-부틸-디메틸실릴 등과 같은 실릴; 및 -CH₂CH=CH₂와 같은 치환되지 않거나 치환된 알릴을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

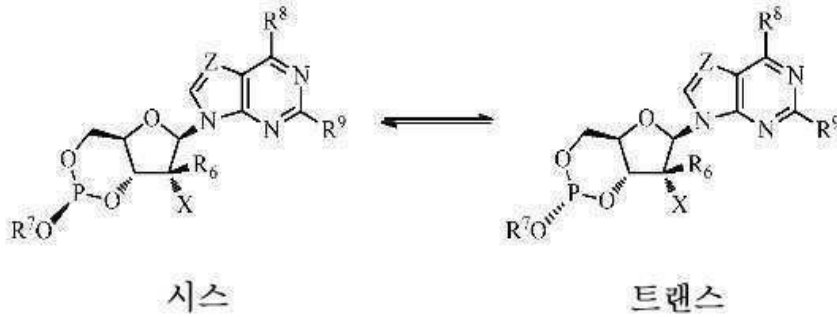
[0093] 본 발명에서 기술된 방법에서 사용되는 용어 P(III)-시약은 인 원자가 +3-산화 상태를 갖는 화학적 시약을 의미한다. 이러한 P(III)-시약의 예는 P(Lv)₃, R⁷OP(Lv)₂, R⁷OP(Lv)(N(C₁₋₆ 알킬)₂), R⁷OP[N(C₁₋₆ 알킬)₂]₂, 및 이들의 혼합물(여기서, Lv는 이탈기이고, R⁷ 및 C₁₋₆ 알킬은 본 발명에서 정의한 바와 같다)을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0094] 본 발명에 기술된 방법에서 사용되는 용어 활성제 시약은 P(III)-시약을 수반하는 반응을 촉진시키는 화합물을 의미한다. 활성제의 예는 1H-테트라졸, 5-에틸티오테트라졸, 이미다졸륨 트리플레이트 및 4,5-디시아노-이미다졸 뿐만 아니라 미국 특허 제6,274,725호에 기술된 것들도 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0095] 본 발명에 기술된 방법에서 사용되는 용어 P(V)-시약은 추가의 옥소(P=O, 또한 -P(O)-로도 나타냄) 치환기를 갖는 P(III)-시약을 의미하며, 이로써 상기 P 원자는 +5-산화 상태를 갖는다. 이러한 P(V)-시약의 예는 P(O)(Lv)₃, R⁷OP(O)(Lv)₂, R⁷OP(O)(Lv)(N(C₁₋₆ 알킬)₂), R⁷OP(O)[N(C₁₋₆ 알킬)₂]₂, 및 이들의 혼합물(여기서, Lv는 이탈기이고, R⁷ 및 C₁₋₆ 알킬은 본 발명에서 정의한 바와 같다)을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0096] 본 발명에 기술된 방법에서 사용되는 용어 산화제는 원자의 산화 상태를 증가시키는 화학적 시약을 의미한다. 즉, 산화제는 "산화"를 촉진시킨다. 특정 구현예에서, 산화되는 원자는 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체에서와 같이 인이다. 산화제의 예는 과산화수소, 하이드로퍼옥사이드, 퍼옥사이드, 과산, 요오드 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 과산화수소는 문헌에 기재된 바와 같이 아세토니트릴과 같은 용매의 존재하에 사용될 수 있다(Cvetovich, R. J. Organic Process Research & Development, Article ASAP, Publication Date(Web): May 11, 2009). 하이드로퍼옥사이드인 ROOH는 R이 알킬 또는 아릴인 퍼옥사이드 및 그의 염을 포함하며, 이는 t-부틸퍼옥사이드(^tBuOOH)를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 퍼옥사이드는 알킬, 아릴, 또는 혼합된 알킬/아릴 퍼옥사이드 및 이들의 염을 포함한다. 과산(peracid)은 알킬 및 아릴 과산을 포함하며, 이는 m-클로로퍼옥시벤조산(mCPBA)을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 브롬(Br₂), 염소(Cl₂) 또는 요오드(I₂)와 같은 원소상 할로겐의 사용은 피리딘, 테트라하이드로푸란 및 물과 같은 물 및 기타 성분의 존재하에 수행될 수 있다. 다른 한편으로, TEMPO의 존재하에 Cl₂ 수용액이 마찬가지로 고려된다.

[0097] 본 발명에서 사용되는 "화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체가 평형을 이루게 함"이라는 표현은 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체의 2개의 이성체(시스 및 트랜스)를 포함하는 조성물이 하기 등식에 도시된 바와 같이 평형을 이루게 하는 방법을 나타낸다.



[0098]

[0099]

용어 시스 및 트랜스는 푸라노스 환 시스템 상의 뉴클레오염기의 공간 위치에 대한 -OR⁷ 치환기의 공간 위치를 나타낸다. 본 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 상기 평형 위치, 즉 시스-대-트랜스의 비가 용매 및 온도 등에 의해 영향을 받을 수 있다는 점과 특정한 평형 위치를 수득하기 위한 조건이 실험적으로 측정될 수 있음을 인식할 것이며, 이러한 실험 기술은 ¹H- 또는 ³¹P-NMR 분광계를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0100]

본 발명에서 사용되는 용어 아민 시약은 양성자화되거나 양성자화되지 않는 형태로 질소를 포함하는 하나 이상의 화합물을 함유하는 조성물을 의미한다. 본 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기 용어가 암모니아, 메틸 아민, 디-이소프로필 아민, 사이클로펜틸-아민과 같은 일치환되거나 이치환된 알킬 아민을 포함할 뿐만 아니라, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린 등, 이미다졸, N-메틸-이미다졸과 같은 N-(C₁₋₆ 알킬)-이미다졸, 피라졸, N-메틸-피라졸과 같은 N-(C₁₋₆ 알킬)-피라졸, 트리아졸, N-메틸-트리아졸과 같은 N-(C₁₋₆ 알킬)-트리아졸, 테트라졸, N-메틸-테트라졸과 같은 N-(C₁₋₆ 알킬)-테트라졸, 옥사졸 등을 포함하지만 이에 한정되는 것은 없는 헤테로사이클릭 화합물을 포함함을 이해할 것이다. 헤테로사이클릭 아민의 추가 예는 인용에 의해 본 발명에 포함되는 문헌에 기술되어 있다(T.L. Gilchrist, Heterocyclic Chemistry, 1985, Longman Scientific & Technical).

[0101]

본 발명에 기술된 방법에서 사용되는 용어 "퓨린" 또는 "유도체화 퓨린"은, 앞 단락에서 특정하게 기술된 화합물들 이외에도, 화학식 I 및 화학식 II의 구조로 나타낸 화합물의 "염기"의 전구체 화합물을 의미한다.

[0102]

용어 "이의 염"은 산성 또는 염기성 부가염 뿐만 아니라 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 약학적으로 허용되고 모 화합물의 목적하는 약리학적 활성을 갖는 염을 의미한다. 이러한 염은 (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산 등과 같은 무기산으로 형성되거나, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 살리실산, 무콘산 등과 같은 유기산으로 형성되는 산부가염; 또는 (2) 상기 열거된 무기산 중의 어느 하나의 공액 염기로 형성된 염기성 부가염(여기서, 상기 공액 염기는 Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, NH₄R⁺로부터 선택된 양이온성 성분을 포함하며, 상기 R⁺은 C₁₋₃ 알킬이고, g는 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택된 수이다)을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 약학적으로 허용되는 염에 대한 모든 참조는 동일한 산 부가염의 본 발명에서 정의된 바와 같은 용매 부가 형태(용매화물) 또는 결정 형태(다형체)를 포함한다.

[0103]

용어 "제제" 또는 "제형"은 활성 화합물의 고체 및 액체 둘 다의 제형물을 포함하며, 본 기술분야의 숙련가는 목적하는 투여량 및 약동학적 파라미터에 따라 상이한 제제에 존재할 수 있음을 이해할 것이다.

[0104]

본 발명에서 사용되는 용어 "부형제"는 약학적 조성물을 제조하는데 사용되는 화합물을 나타내며, 일반적으로 안전하고 무독성이며 생물학적으로 또는 기타 다른 면에서 바람직하고, 수의용뿐만 아니라 사람 약학적 용도에 서도 허용되는 부형제를 포함한다.

[0105]

용어 "결정질"은 화학식 I 또는 II의 고체 샘플이 X-선 분말 회절 또는 단결정 X-선 기술에 의해 측정되는 경우 결정질 특성을 갖는 상황을 나타낸다.

[0106]

용어 "결정-유사형"은 화학식 I 또는 II의 고체 샘플이 한 수단, 예를 들면, 육안 또는 광학 또는 편광 현미경에 의해 측정하는 경우 결정질 특성을 갖지만 다른 수단, 예를 들면, X-선 분말 회절에 의해 측정하는 경우 결정질 형태를 갖지 않는 상황을 나타낸다. 육안에 의해 또는 광학 또는 편광 현미경에 의해 고체 샘플의 결정성

을 가지적으로 측정하는 방법은 USP <695> 및 <776>에 기술되며, 이들은 둘 다 인용에 의해 본 발명에 포함된다. "결정-유사형"인 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물의 고체 샘플은 특정 조건하에서는 결정질일 수 있지만, 기타 조건에 있는 경우 비결정질이 될 수 있다.

[0107] 용어 "무정형"은, 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물의 고체 샘플이 결정형도 아니고 결정형과 유사하지도 않는 상태를 나타낸다.

[0108] 용어 "공-결정화물"은 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 염과 조합된 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물의 공-결정화물을 포함한다.

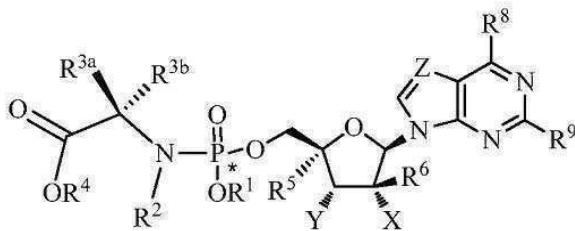
[0109] 용어 "실질적으로 무수"는 물질이 물을 10중량% 이하, 바람직하게는 1중량% 이하, 보다 바람직하게는 0.5중량% 이하, 가장 바람직하게는 0.1중량% 이하 함유함을 의미한다.

[0110] (격자 또는 흡착된) 용매(어떤 경우에는 기호 S로 나타냄) 또는 역-용매(anti-solvent)는 C₁ 내지 C₈ 알코올, C₂ 내지 C₈ 에테르, C₃ 내지 C₇ 케톤, C₃ 내지 C₇ 에스테르, C₁ 내지 C₂ 클로로카본, C₅ 내지 C₁₂ 포화 탄화수소, 및 C₆ 내지 C₁₂ 방향족 탄화수소 중의 하나 이상을 포함한다.

[0111] **발명의 상세한 설명**

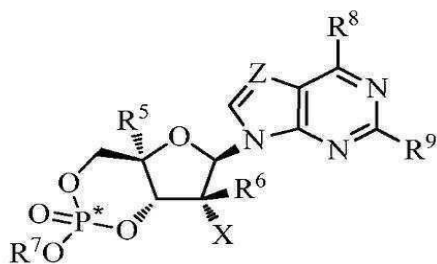
[0112] 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 또는 화학식 II의 화합물 또는 그의 염이 기술된다:

[0113] 화학식 I



[0114]

[0115] 화학식 II



[0116]

[0117] 상기에서,

[0118] (a) R¹은 수소, n-알킬; 분지형 알킬; 사이클로알킬; 또는 아릴이고, 상기 아릴은 페닐 또는 나프틸을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니며,

[0119] 상기 페닐 또는 나프틸은 선택적으로 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, F, Cl, Br, I, 니트로, 시아노, C₁₋₆ 할로알킬, -N(R^{1'})₂, C₁₋₆ 아실아미노, -NHSO₂C₁₋₆ 알킬, -SO₂N(R^{1'})₂, COR^{1''}, 및 -SO₂C₁₋₆ 알킬(여기서, R^{1'}는 독립적으로 수소이거나 C₁₋₂₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 알킬이고, R^{1''}는 -OR' 또는 -N(R^{1'})₂이다) 중의 적어도 하나로 치환되고;

[0120] (b) R²는 수소 또는 C₁₋₁₀ 알킬이거나, R^{3a} 또는 R^{3b}와 R²는 함께 (CH₂)_n(여기서, n은 2 내지 4이다)이어서 인접한 N 및 C 원자를 포함하는 사이클릭 환을 형성하고;

[0121] (c) R^{3a} 및 R^{3b}는

[0122] (i) 독립적으로 수소, C₁₋₁₀ 알킬, 사이클로알킬, -(CH₂)_c(NR^{3'})₂, C₁₋₆ 하이드록시알킬, -CH₂SH, -(CH₂)₂S(O)_dMe, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, (1H-인돌-3-일)메틸, (1H-이미다졸-4-일)메틸, -(CH₂)_eCOR^{3''}, 아릴 및 아릴 C₁₋₃ 알킬(상기 아릴기는 선택적으로 하이드록실, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로젠, 니트로 및 시아노로부터 선택된 기로 치환된다)로부터 선택되거나;

[0123] (ii) R^{3a} 및 R^{3b}가 둘 다 C₁₋₆ 알킬이거나;

[0124] (iii) R^{3a}와 R^{3b}가 함께 (CH₂)_f이어서 스피로 환을 형성하거나;

[0125] (iv) R^{3a}가 수소이고 R^{3b}와 R²가 함께 (CH₂)_n이어서 인접한 N 및 C 원자를 포함하는 사이클릭 환을 형성하거나;

[0126] (v) R^{3b}가 수소이고 R^{3a}와 R²가 함께 (CH₂)_n이어서 인접한 N 및 C 원자를 포함하는 사이클릭 환을 형성하거나(여기서, c는 1 내지 6이고, d는 0 내지 2이며, e는 0 내지 3이고, f는 2 내지 5이며, n은 2 내지 4이고, R^{3'}는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며, R^{3''}는 -OR' 또는 -N(R^{3'})₂이다);

[0127] (vi) R^{3a}가 H이고, R^{3b}가 H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂Ph, CH₂-인돌-3-일, -CH₂CH₂SCH₃, CH₂CO₂H, CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂COOH, CH₂CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, CH₂-이미다졸-4-일, CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH₂((4'-OH)-Ph), CH₂SH 또는 저급 사이클로알킬이거나;

[0128] (vii) R^{3a}가 CH₃, -CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂Ph, CH₂-인돌-3-일, -CH₂CH₂SCH₃, CH₂CO₂H, CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂COOH, CH₂CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, CH₂-이미다졸-4-일, CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH₂((4'-OH)-Ph), CH₂SH 또는 저급 사이클로알킬이고, R^{3b}가 H이며(상기 R^{3'}는 독립적으로 수소이거나 C₁₋₂₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 알킬이고, R^{3''}는 -OR' 또는 -N(R^{3'})₂이다);

[0129] (d) R⁴는 수소, C₁₋₁₀ 알킬; 저급 알킬, 알콕시, 디(저급 알킬)-아미노, 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬; C₁₋₁₀ 할로알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 사이클로알킬 알킬, 사이클로헤테로알킬, 아미노아실, 페닐과 같은 아릴, 피리디닐과 같은 헤테로아릴, 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고;

[0130] (e) R⁵는 H, 저급 알킬, CN, 비닐, O-(저급 알킬), 하이드록실 저급 알킬, 즉, 하이드록실 메틸(CH₂OH)을 포함하는 -(CH₂)_pOH(여기서, p는 1 내지 6이다), CH₂F, N₃, CH₂CN, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, 알킨(선택적으로 치환됨), 또는 F, Cl, Br 또는 I를 포함하는 할로젠이고;

[0131] (f) R⁶은 H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, F, CN, 비닐 또는 에틸닐이고;

[0132] (g) R⁷은 수소, n-알킬, 분지형 알킬, 사이클로알킬, 알크아릴 또는 아릴이고, 상기 아릴은 페닐 또는 나프틸을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 페닐 또는 나프틸은 선택적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, OR^{7'}, SH, SR^{7'}, NH₂, NHR^{7'}, NR^{7'}₂, C₁₋₆의 저급 알킬, C₁₋₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, C₂₋₆의 할로젠화(F,

Cl, Br, I) 저급 알케닐, C≡CH와 같은 C₂-C₆의 저급 알키닐, C₂-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알키닐, C₁-C₆의 저급 알콕시, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알콕시, CO₂H, CO₂R^{7'}, CONH₂, CONHR^{7'}, CONR^{7'}₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R^{7'}(여기서, R^{7'}는 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐 및 C₁₋₁₀ 알콕시알킬을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시알킬이다) 중의 적어도 하나로 치환되고;

[0133] (h) X는 H, OH, OMe, 할로젠, CN, NH₂ 또는 N₃이고;

[0134] (i) Y는 OH이고;

[0135] (j) Z는 N 또는 CR¹⁰이고;

[0136] (k) R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, 질소 헤테로사이클, C₁-C₆의 저급 알킬, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, C₂-C₆의 저급 알케닐, C₂-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알케닐, C≡CH와 같은 C₂-C₆의 저급 알키닐, C₂-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알키닐, C₁-C₆의 저급 알콕시, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알콕시, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H 또는 CH=CHCO₂R'이고; 및

[0137] (l) R¹⁰은 H, 할로젠(F, Cl, Br, I 포함), OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, NO₂, C₁-C₆의 저급 알킬, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, C₂-C₆의 저급 알케닐, C₂-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알케닐, C₂-C₆의 저급 알키닐, C₂-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알키닐, C₁-C₆의 저급 알콕시, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알콕시, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R'이고;

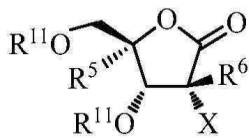
[0138] 상기 R'는 선택적으로 치환된 C₁₋₂₀ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, 선택적으로 치환된 저급 알킬을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 선택적으로 치환된 알킬; 선택적으로 치환된 사이클로알킬; 알콕아릴; C₂-C₆의 선택적으로 치환된 알키닐; C₂-C₆의 선택적으로 치환된 저급 알케닐; 또는 C(O)알킬, C(O)(C₁₋₂₀ 알킬), C(O)(C₁₋₁₀ 알킬), 또는 C(O)(저급 알킬)을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 선택적으로 치환된 아실이다.

[0139] 또한, 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물의 제조방법이 기술되며, 상기 방법은

[0140] (a) 화학식 III의 보호된 리보노락톤을 하이드라이드 환원제를 사용하여 입체선택적으로 환원시켜 화학식 IV의 베타-락톨 유도체를 제공하는 단계; 및

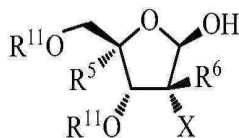
[0141] (b) 화학식 IV의 베타-락톨 유도체를 시약을 사용하여 입체선택적으로 전환시켜 화학식 V의 아노머성 알파-유도체를 수득하는 단계를 포함한다.

[0142] 화학식 III



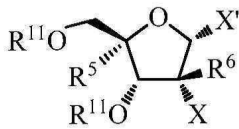
[0143]

[0144] 화학식 IV



[0145]

[0146] 화학식 V



[0147]

[0148] 상기에서, R⁵, R⁶ 및 X는 상기 정의한 바와 같고, X'는 이탈기이며, R¹¹은 보호기이다.

[0149] 제1 구현예는 화학식 I의 화합물에 관한 것으로서,

[0150] (a) R¹은 수소, n-알킬; 분지형 알킬; 사이클로알킬; 또는 아릴이고, 상기 아릴은 페닐 또는 나프틸을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 페닐 또는 나프틸은 선택적으로 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, F, Cl, Br, I, 니트로, 시아노, C₁₋₆ 할로알킬, -N(R^{1'})₂, C₁₋₆ 아실아미노, -NHSO₂C₁₋₆ 알킬, -SO₂N(R^{1'})₂, COR^{1'}, 및 -SO₂C₁₋₆ 알킬(여기서, R^{1'}는 독립적으로 수소이거나 C₁₋₂₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬을 포함하지만 이에 한정되지 않는 알킬이고, R^{1''}는 -OR' 또는 -N(R^{1'})₂이다) 중의 적어도 하나로 치환되고;

[0151] (b) R²는 수소 또는 CH₃이고;

[0152] (c) R^{3a} 및 R^{3b}는 (i) 독립적으로 수소, C₁₋₁₀ 알킬, 사이클로알킬, -(CH₂)_c(NR^{3'})₂, C₁₋₆ 하이드록시알킬, -CH₂SH, -(CH₂)₂S(O)_dMe, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, (1H-인돌-3-일)메틸, (1H-이미다졸-4-일)메틸, -(CH₂)_eCOR^{3''}, 아릴 및 아릴 C₁₋₃ 알킬(상기 아릴기는 선택적으로 하이드록실, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로젠, 니트로 및 시아노로부터 선택된 기로 치환된다)로부터 선택되거나; (ii) R^{3a} 및 R^{3b}가 둘 다 C₁₋₆ 알킬이거나; (iii) R^{3a}와 R^{3b}가 함께 (CH₂)_f이어서 스피로 환을 형성하거나; (iv) R^{3a}가 수소이고 R^{3b}와 R²가 함께 (CH₂)_n이어서 인접한 N 및 C 원자를 포함하는 사이클릭 환을 형성하거나; (v) R^{3b}가 수소이고 R^{3a}와 R²가 함께 (CH₂)_n이어서 인접한 N 및 C 원자를 포함하는 사이클릭 환을 형성하거나(여기서, c는 1 내지 6이고, d는 0 내지 2이며, e는 0 내지 3이고, f는 2 내지 5이며, n은 2 내지 4이고, R^{3'}는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이며, R^{3''}는 -OR' 또는 -N(R^{3'})₂이다); (vi) R^{3a}가 H이고, R^{3b}가 H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂Ph, CH₂-인돌-3-일, -CH₂CH₂SCH₃, CH₂CO₂H, CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂COOH, CH₂CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, CH₂-이미다졸-4-일, CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH₂((4'-OH)-Ph), CH₂SH 또는 저급 사이클로알킬이거나; (vii) R^{3a}가 CH₃, -CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂Ph, CH₂-인돌-3-일, -CH₂CH₂SCH₃, CH₂CO₂H, CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂COOH, CH₂CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, CH₂-이미다졸-4-일, CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH₂((4'-OH)-Ph), CH₂SH 또는 저급 사이클로알킬이고, R^{3b}가 H이며(상기 R^{3'}는 독립적으로 수소이거나 C₁₋₂₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬을 포함하지만 이에 한정되지 않는 알킬이고, R^{3''}는 -OR' 또는 -N(R^{3'})₂이다);

[0153] (d) R⁴는 수소, C₁₋₁₀ 알킬; 저급 알킬, 알콕시 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬; C₁₋₁₀ 할로알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, 사이클로알킬 알킬, 사이클로헥테로알킬, 아미노아실, 디(저급 알킬)아미노-저급 알킬, 아릴(예: 페닐), 헤테로아릴(예: 피리디닐), 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고;

[0154] (e) R⁵는 H, 저급 알킬, CN, 비닐, O-(저급 알킬), 하이드록실 저급 알킬[즉, -(CH₂)_pOH(여기서, p는 1 내지 6이다)]이며, 하이드록실 메틸(CH₂OH)을 포함한다], CH₂F, N₃, CH₂CN, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, 알킨(선택적으로 치환됨), 또는 F, Cl, Br 또는 I를 포함하는 할로젠이고;

- [0155] (f) R⁶은 H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, F, CN, 비닐 또는 에틸닐이고;
- [0156] (g) X는 H, OH, OMe, CN, F, Cl, Br, I, NH₂ 또는 N₃이고;
- [0157] (h) Y는 OH이고;
- [0158] (i) R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, F, Br, I, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, 질소 헤테로사이클, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H 또는 CH=CHCO₂R'이고;
- [0159] (j) Z는 N 또는 CR¹⁰이고;
- [0160] (k) R¹⁰은 H, 할로젠(F, Cl, Br, I 포함), OR', NH₂, NHR', NR'₂, NO₂, C₁-C₆의 저급 알킬, -C≡CH, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R'이고;
- [0161] 상기 R'는 저급 알킬, 저급 사이클로알킬, 저급 알콕아릴 또는 C(O)(저급 알킬)이다.
- [0162] 상기 제1 구현예의 제1 측면은
- [0163] (a) R¹은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 페닐, p-톨릴, p-브로모-페닐, p-클로로-페닐, p-플루오로페닐이고;
- [0164] (b) R²는 수소 또는 CH₃이고;
- [0165] (c) R^{3a}는 H이고, R^{3b}는 H, CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂Ph, CH₂-인돌-3-일, -CH₂CH₂SCH₃, CH₂CO₂H, CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂COOH, CH₂CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, CH₂-이미다졸-4-일, CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH₂((4'-OH)-Ph), CH₂SH 또는 저급 사이클로알킬이고;
- [0166] (d) R⁴는 수소, CH₃, Et, ⁱPr, ⁿPr, ⁿBu, 2-부틸, ^tBu, 벤질, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, N-메틸-아지리딘-2-일, N-메틸-아제티딘-3-일, N-메틸-피롤리딘-3-일, N-메틸-피롤리딘-4-일, N-메틸-피페리딘-4-일, 저급 할로알킬, 또는 디(저급 알킬)아미노-저급 알킬이고;
- [0167] (e) R⁵는 H, CN, CH₃, OCH₃, CH₂OH, CH₂F, N₃, 할로젠(F, Cl, Br 또는 I 포함)이고;
- [0168] (f) R⁶은 H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, F, CN, 비닐 또는 에틸닐이고;
- [0169] (g) X는 H, OH, OCH₃, CN, F, Cl, Br, I, NH₂ 또는 N₃이고;
- [0170] (h) Y는 OH이고;
- [0171] (i) R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, F, Br, I, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, 질소 헤테로사이클, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R'이고;
- [0172] (j) Z는 N 또는 CR¹⁰이고;
- [0173] (k) R¹⁰은 H, 할로젠(F, Cl, Br 또는 I 포함), OR', NH₂, NHR', NR'₂, NO₂, C₁-C₆의 저급 알킬, -C≡CH, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H 또는 CH=CHCO₂R'이고;
- [0174] R'는 저급 알킬, 저급 사이클로알킬, 저급 알콕아릴 또는 C(O)(저급 알킬)인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0175] 상기 제1 구현예의 제2 측면은
- [0176] (a) R¹은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 페닐, p-톨릴, p-브로모-페닐, p-클로로-페닐, 또는 p-플루오

로페닐이고;

- [0177] (b) R²는 수소 또는 CH₃이고;
- [0178] (c) R^{3a}는 H이고, R^{3b}는 H, CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂Ph 또는 저급 사이클로알킬이고;
- [0179] (d) R⁴는 수소, CH₃, Et, ⁱPr, ⁿPr, ⁿBu, 2-부틸, ^tBu, 벤질, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, N-메틸-아지리딘-2-일, N-메틸-아제티딘-3-일, N-메틸-피롤리딘-3-일, N-메틸-피롤리딘-4-일, N-메틸-피페리딘-4-일, 저급 할로알킬, 또는 디(저급 알킬)아미노-저급 알킬이고;
- [0180] (e) R⁵는 H, CN, CH₂F, N₃, F, Cl, Br 또는 I이고;
- [0181] (f) R⁶은 H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, F, 비닐 또는 에틸이고;
- [0182] (g) X는 H, OH, OCH₃, CN, F, Cl, Br, I, NH₂ 또는 N₃이고;
- [0183] (h) Y는 OH이고;
- [0184] (i) R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, F, Br, I, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, 질소 헤테로사이클, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R'이고;
- [0185] (j) Z는 N 또는 CR¹⁰이고;
- [0186] (k) R¹⁰은 H, 할로젠(F, Cl, Br, I 포함), OR', NH₂, NHR', NR'₂, NO₂, C₁-C₆의 저급 알킬, -C≡CH, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R'이고;
- [0187] 상기 R'는 저급 알킬, 저급 사이클로알킬, 저급 알킬아릴, 또는 C(O)(저급 알킬)인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0188] 상기 제1 구현예의 제3 측면은
- [0189] (a) R¹은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 페닐, p-톨릴, p-브로모-페닐, p-클로로-페닐, 또는 p-플루오로페닐이고;
- [0190] (b) R²는 수소이고;
- [0191] (c) R^{3a}는 H이고, R^{3b}는 H, CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂Ph, 또는 저급 사이클로알킬이고;
- [0192] (d) R⁴는 수소, CH₃, Et, ⁱPr, ⁿPr, ⁿBu, 2-부틸, ^tBu, 벤질, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, N-메틸-아지리딘-2-일, N-메틸-아제티딘-3-일, N-메틸-피롤리딘-3-일, N-메틸-피롤리딘-4-일, N-메틸-피페리딘-4-일, 저급 할로알킬, 또는 디(저급 알킬)아미노-저급 알킬이고;
- [0193] (e) R⁵는 H 또는 N₃이고;
- [0194] (f) R⁶은 H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, F, 비닐 또는 에틸이고;
- [0195] (g) X는 H, OH, OCH₃, CN, F, NH₂ 또는 N₃이고;
- [0196] (h) Y는 OH이고;
- [0197] (i) R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, F, Br, I, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, 질소 헤테로사이클, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R'이고;

- [0198] (j) Z는 N 또는 CR¹⁰이고;
- [0199] (k) R¹⁰은 H, 할로젠(F, Cl, Br, I 포함), OR', NH₂, NHR', NR'₂, NO₂, C₁-C₆의 저급 알킬, -C≡CH, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R'이고;
- [0200] 상기 R'는 저급 알킬, 저급 사이클로알킬, 저급 알크아릴, 또는 C(O)(저급 알킬)인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0201] 상기 제1 구현예의 제4 측면은
- [0202] (a) R¹은 수소, 메틸, 페닐, p-브로모-페닐, p-클로로-페닐, 또는 p-플루오로페닐이고;
- [0203] (b) R²는 수소이고;
- [0204] (c) R^{3a}는 H이고 R^{3b}는 H, CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂Ph, 또는 저급 사이클로알킬이고;
- [0205] (d) R⁴는 수소, CH₃, Et, ⁱPr, ⁿPr, ⁿBu, 2-부틸, ^tBu, 벤질, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, N-메틸-아지리딘-2-일, N-메틸-아제티딘-3-일, N-메틸-피롤리딘-3-일, N-메틸-피롤리딘-4-일, N-메틸-피페리딘-4-일, 저급 할로알킬, 또는 디(저급 알킬)아미노-저급 알킬이고;
- [0206] (e) R⁵는 H 또는 N₃이고;
- [0207] (f) R⁶은 H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, F, 비닐, 또는 에틸이고;
- [0208] (g) X는 H, OH, OCH₃, CN, F, NH₂ 또는 N₃이고;
- [0209] (h) Y는 OH이고;
- [0210] (i) R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, F, Br, I, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, 질소 헤테로사이클, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R'이고;
- [0211] (j) Z는 N 또는 CR¹⁰이고;
- [0212] (k) R¹⁰은 H, 할로젠(F, Cl, Br, I 포함), OR', NH₂, NHR', NR'₂, NO₂, C₁-C₆의 저급 알킬, -C≡CH, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R'이고;
- [0213] 상기 R'은 저급 알킬, 저급 사이클로알킬, 저급 알크아릴, 또는 C(O)(저급 알킬)인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0214] 상기 제1 구현예의 제5 측면은
- [0215] (a) R¹은 수소, 메틸, 페닐, p-브로모-페닐, p-클로로-페닐, 또는 p-플루오로페닐이고;
- [0216] (b) R²는 수소이고;
- [0217] (c) R^{3a}는 H이고, R^{3b}는 H, CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂Ph, 또는 저급 사이클로알킬이고;
- [0218] (d) R⁴는 수소, CH₃, Et, ⁱPr, ⁿPr, ⁿBu, 2-부틸, ^tBu, 벤질, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, N-메틸-아지리딘-2-일, N-메틸-아제티딘-3-일, N-메틸-피롤리딘-3-일, N-메틸-피롤리딘-4-일, N-메틸-피페리딘-4-일, 저급 할로알킬, 또는 디(저급 알킬)아미노-저급 알킬이고;
- [0219] (e) R⁵는 H 또는 N₃이고;

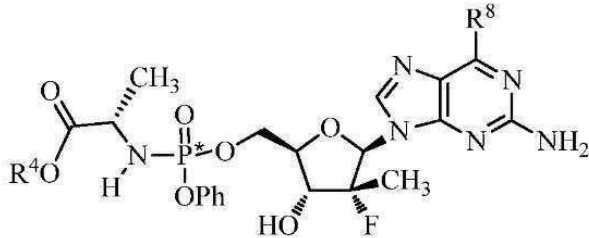
- [0220] (f) R⁶은 H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, F, 비닐, 또는 에틸닐이고;
- [0221] (g) X는 H, OH, OCH₃, CN, F, NH₂ 또는 N₃이고;
- [0222] (h) Y는 OH이고;
- [0223] (i) R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, F, Br, I, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, 질소 헤테로사이클, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R'이고;
- [0224] (j) Z는 N 또는 CR¹⁰이고;
- [0225] (k) R¹⁰은 H, 할로젠(F, Cl, Br, I 포함), OR', NH₂, NHR', NR'₂, NO₂, C₁-C₆의 저급 알킬, -C≡CH, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R'이고;
- [0226] 상기 R'는 저급 알킬, 저급 사이클로알킬, 저급 알킬, 또는 C(O)(저급 알킬)인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0227] 상기 제1 구현예의 제6 측면은
- [0228] (a) R¹은 수소, 페닐, p-톨릴, p-브로모-페닐, p-클로로-페닐, 또는 p-플루오로페닐이고;
- [0229] (b) R²는 수소 또는 CH₃이고;
- [0230] (c) R^{3a}는 H이고, R^{3b}는 H, CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂Ph, CH₂OH, CH₂((4'-OH)-Ph), 또는 저급 사이클로알킬이고;
- [0231] (d) R⁴는 수소, CH₃, Et, ⁱPr, ⁿPr, ⁿBu, 2-부틸, ^tBu, 벤질, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이고;
- [0232] (e) R⁵는 H 또는 N₃이고;
- [0233] (f) R⁶은 H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, F, CN, 비닐 또는 에틸닐이고;
- [0234] (g) X는 H, OH, OCH₃, CN, F, Cl, Br, I, NH₂, 또는 N₃이고;
- [0235] (h) Y는 OH이고;
- [0236] (i) R⁹는 NH₂이고, R⁸은 H, F, Br, I, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, 질소 헤테로사이클, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R'이고;
- [0237] (j) Z는 N 또는 CR¹⁰이고;
- [0238] (k) R¹⁰은 H, F, Cl, Br, I, OR', NH₂, NHR', NR'₂, 또는 C₁-C₆의 저급 알킬, 또는 -C≡CH이고;
- [0239] 상기 R'는 저급 알킬, 저급 사이클로알킬, 저급 알킬아릴 또는 C(O)(저급 알킬)인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0240] 상기 제1 구현예의 제7 측면은
- [0241] (a) R¹은 수소, 페닐, p-톨릴, p-브로모-페닐, 또는 p-클로로-페닐이고;
- [0242] (b) R²는 수소 또는 CH₃이고;

- [0243] (c) R^{3a} 는 H이고, R^{3b} 는 H, CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2OH , 또는 저급 사이클로알킬이고;
- [0244] (d) R^4 는 수소, CH_3 , Et, iPr , nPr , nBu , 2-부틸, tBu , 벤질, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이고;
- [0245] (e) R^5 는 H 또는 N_3 이고;
- [0246] (f) R^6 은 H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 , F, CN, 비닐 또는 에틸이고;
- [0247] (g) X는 H, OH, OCH_3 , CN, F, Cl, Br 또는 N_3 이고;
- [0248] (h) Y는 OH이고;
- [0249] (i) R^9 는 NH_2 이고, R^8 는 H, F, OH, O(저급 알킬), O(저급 알킬아릴), NH_2 , NHR' , NR'_2 , 또는 질소 헤테로사이클이고;
- [0250] (j) Z는 N이고;
- [0251] 상기 R' 는 저급 알킬, 저급 사이클로알킬, 저급 알킬아릴, 또는 C(O)(저급 알킬)인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0252] 상기 제1 구현예의 제8 측면은
- [0253] (a) R^1 은 수소, 페닐, p-브로모-페닐, p-클로로-페닐, 또는 p-플루오로페닐이고;
- [0254] (b) R^2 는 수소이고;
- [0255] (c) R^{3a} 는 H이고, R^{3b} 는 H, CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, 또는 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 이고;
- [0256] (d) R^4 는 수소, CH_3 , Et, iPr , nPr , nBu , 2-부틸, 또는 사이클로펜틸이고;
- [0257] (e) R^5 는 H 또는 N_3 이고;
- [0258] (f) R^6 은 H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 , F, CN, 비닐 또는 에틸이고;
- [0259] (g) X는 H, OH, CN, F 또는 N_3 이고;
- [0260] (h) Y는 OH이고;
- [0261] (i) R^9 는 NH_2 이고, R^8 은 H, F, OH, O(저급 알킬), O(저급 알킬아릴), NH_2 , NHR' , NR'_2 또는 질소 헤테로사이클이고;
- [0262] (j) Z는 N이고;
- [0263] 상기 R' 는 저급 알킬, 저급 사이클로알킬, 저급 알킬아릴, 또는 C(O)(저급 알킬)인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0264] 상기 제1 구현예의 제9 측면은
- [0265] (a) R^1 은 수소, 페닐, p-브로모-페닐, p-클로로-페닐, 또는 p-플루오로페닐이고;
- [0266] (b) R^2 는 수소이고;
- [0267] (c) R^{3a} 는 H이고, R^{3b} 는 H, CH_3 , $CH(CH_3)_2$, 또는 $CH_2CH(CH_3)_2$ 이고;

- [0268] (d) R⁴는 수소, CH₃, Et, ⁱPr, ⁿPr, ⁿBu, 2-부틸, 또는 사이클로펜틸이고;
- [0269] (e) R⁵는 H이고;
- [0270] (f) R⁶은 H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₃, F, CN, 비닐 또는 에틸이고;
- [0271] (g) X는 H, OH, CN, F 또는 N₃이고;
- [0272] (h) Y는 OH이고;
- [0273] (i) R⁹는 NH₂이고, R⁸은 H, F, OH, O(저급 알킬), O(저급 알크아릴), NH₂, NHR', NR'₂, 또는 질소 헤테로사이클 이고;
- [0274] (j) Z는 N이고;
- [0275] 상기 R'는 저급 알킬, 저급 사이클로알킬, 저급 알크아릴, 또는 C(O)(저급 알킬)인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0276] 상기 제1 구현예의 제10 측면은 (a) R¹은 수소, 페닐, p-브로모-페닐, p-클로로-페닐, 또는 p-플루오로페닐이고; (b) R²는 수소이고; (c) R^{3a}는 H이고, R^{3b}는 CH₃이고; (d) R⁴는 수소, CH₃, ⁱPr, 또는 사이클로펜틸이고; (e) R⁵는 H이고; (f) R⁶은 CH₃이고; (g) X는 F이고; (h) Y는 OH이고; (i) R⁸은 독립적으로 OH, OMe, OEt, OⁱPr, OBn, 또는 -N(-CH₂CH₂CH₂-)(아제티딘-1-일)이고, R⁹는 NH₂이고; (j) Z는 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0277] 상기 제1 구현예의 제11 측면은 (a) R¹은 페닐이고; (b) R²는 수소이고; (c) R^{3a}는 H이고, R^{3b}는 CH₃이고; (d) R⁴는 ⁱPr이고; (e) R⁵는 H이고; (f) R⁶은 CH₃이고; (g) X는 F이고; (h) Y는 OH이고; R⁸은 OMe이고; (j) Z는 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0278] 상기 제1 구현예의 제12 측면은 (a) R¹은 페닐이고; (b) R²는 수소이고; (c) R^{3a}는 H이고, R^{3b}는 CH₃이고; (d) R⁴는 ⁱPr이고; (e) R⁵는 H이고; (f) R⁶은 CH₃이고; (g) X는 F이고; (h) Y는 OH이고; R⁸은 OEt이고; (j) Z는 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0279] 상기 제1 구현예의 제13 측면은 (a) R¹은 페닐이고; (b) R²는 수소이고; (c) R^{3a}는 H이고, R^{3b}는 CH₃이고; (d) R⁴는 ⁱPr이고; (e) R⁵는 H이고; (f) R⁶은 CH₃이고; (g) X는 F이고; (h) Y는 OH이고; R⁸은 OⁱPr이고; (j) Z는 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0280] 상기 제1 구현예의 제14 측면은 (a) R¹은 페닐이고; (b) R²는 수소이고; (c) R^{3a}는 H이고, R^{3b}는 CH₃이고; (d) R⁴는 CH₃이고; (e) R⁵는 H이고; (f) R⁶은 CH₃이고; (g) X는 F이고; (h) Y는 OH이고, R⁸은 -N(-CH₂CH₂CH₂-)(아제티딘-1-일)이고, R⁹는 NH₂이고; (j) Z는 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0281] 상기 제1 구현예의 제15 측면은 (a) R¹은 페닐이고; (b) R²는 수소이고; (c) R^{3a}는 H이고, R^{3b}는 CH₃이고; (d) R⁴는 사이클로펜틸이고; (e) R⁵는 H이고; (f) R⁶은 CH₃이고; (g) X는 F이고; (h) Y는 OH이고; R⁸은 독립적으로 OBn 이고, R⁹는 NH₂이고; (j) Z는 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0282] 상기 제1 구현예의 제16 측면은 (a) R¹은 페닐이고; (b) R²는 수소이고; (c) R^{3a}는 H이고, R^{3b}는 CH₃이고; (d) R⁴

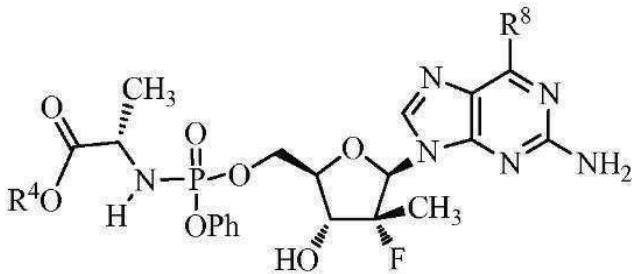
는 사이클로펜틸이고; (e) R⁵는 H이고; (f) R⁶은 CH₃이고; (g) X는 F이고; (h) Y는 OH이고; R⁸은 OH이고, R⁹는 NH₂이고; (j) Z는 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0283] 상기 제1 구현예의 바람직한 화합물은 하기 구조로 나타낸 화합물을 포함한다.



[0284]

[0285] 상기에서, R⁴는 저급 알킬이고, R⁸은 O(저급 알킬)이다. 추가적인 바람직한 화합물은 다음을 포함한다:



- 11: R⁴ = *i*Pr, R⁸ = -OMe
- 11a: R⁴ = *i*Pr, R⁸ = -OEt
- 11b: R⁴ = *i*Pr, R⁸ = -O*i*Pr
- 12: R⁴ = Me, R⁸ = -N(-CH₂CH₂CH₂-)
- 13: R⁴ = *c*Pn, R⁸ = -OBn
- 14: R⁴ = *c*Pn, R⁸ = -OH



[0286]

[0287] 상기 바람직한 화합물 중에서, 화합물 11이 특히 바람직하다. 통상적인 기술을 가진 자는 화합물 11이 S_p-11 및 R_p-11로 지정된 부분입체이성체의 혼합물을 포함함을 인지할 것이다. 본 발명에서는 S_p-11, R_p-11 또는 이들의 혼합물을 포함하는 조성물이 고려된다.

[0288] S_p-11, R_p-11 또는 이들의 혼합물을 포함하는 조성물은 또한 용매화물, 수화물 또는 혼합 용매화물/수화물의 일 부일 수 있다. 상기 용매화물은 S_p-11 · nS, R_p-11 · nS, 또는 11 · nS로도 지정되며; 상기 수화물은 S_p-11 · mH₂O, R_p-11 · mH₂O, 또는 11 · mH₂O로도 지정되고, 여기서 S는 격자 용매이고, n은 약 0 내지 약 3 범위의 정수이거나 정수가 아닌 양이고, m은 약 0 내지 약 5 범위의 정수이거나 정수가 아닌 양이다. S_p-11, R_p-11, 또는 이들의 혼합물 및 이들의 염, 용매화물 및 수화물을 포함하는 조성물은 결정질, 결정-유사형 또는 무정형이다.

[0289] 제2 구현예는 화학식 II의 화합물에 관한 것으로서,

[0290] (a) R⁵는 H, 저급 알킬, 시아노(CN), 비닐, O-(저급 알킬)[OCH₃, OCH₂CH₃ 포함], 하이드록실 저급 알킬[즉, -(CH₂)_pOH(여기서, p는 1 내지 6이다)이며, 하이드록실 메틸(CH₂OH)을 포함한다], 플루오로메틸(CH₂F), 아지도(N₃), CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, F, Cl, Br 또는 I이고;

- [0291] (b) R^6 은 H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 , F, 비닐 또는 에틸닐이고;
- [0292] (c) R^7 은 H, n-알킬, 분지형 알킬, 사이클로알킬, 알크아릴, 알케닐 또는 아릴이고, 상기 아릴은 페닐 또는 나프틸을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 페닐 또는 나프틸은 선택적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, $OR^{7'}$, SH, $SR^{7'}$, NH_2 , $NHR^{7'}$, $NR^{7'}_2$, C_1-C_6 의 저급 알킬, C_1-C_6 의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, C_2-C_6 의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알케닐, $-C\equiv CH$ 와 같은 C_2-C_6 의 저급 알키닐, C_2-C_6 의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알키닐, C_1-C_6 의 저급 알콕시, C_1-C_6 의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알콕시, CO_2H , $CO_2R^{7'}$, $CONH_2$, $CONHR^{7'}$, $CONR^{7'}_2$, $CH=CHCO_2H$, 또는 $CH=CHCO_2R^{7'}$ (여기서, $R^{7'}$ 는 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시알킬이고, 이는 C_{1-10} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐 및 C_{1-10} 알콕시알킬을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다) 중의 적어도 하나로 치환되고;
- [0293] (d) X는 H, OH, F, OMe, NH_2 또는 N_3 이고;
- [0294] (e) R^8 및 R^9 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, OR' , SH, SR' , NH_2 , NHR' , NR'^2 , 질소 헤테로사이클, CH_3 , CH_3-qX_q (여기서, X가 F, Cl, Br 또는 I이고, q가 1 내지 3이다), 비닐, CO_2H , CO_2CH_3 , $CONH_2$, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$ 이고;
- [0295] (f) Z는 N 또는 CR^{10} 이고;
- [0296] (g) R^{10} 은 H, 할로젠(F, Cl, Br, I 포함), OH, OR' , SH, SR' , NH_2 , NHR' , NR'^2 , NO_2 , C_1-C_6 의 저급 알킬, C_1-C_6 의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, C_2-C_6 의 저급 알케닐, C_2-C_6 의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알케닐, C_2-C_6 의 저급 알키닐, C_2-C_6 의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알키닐, C_1-C_6 의 저급 알콕시, C_1-C_6 의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알콕시, CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'^2$, $CH=CHCO_2H$, 또는 $CH=CHCO_2R'$ 이고;
- [0297] 상기 R' 는 C_{1-20} 알킬; C_{1-20} 사이클로알킬; 알크아릴, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐이다.
- [0298] 상기 제2 구현예의 제1 측면은
- [0299] (a) R^5 는 H, 저급 알킬, 시아노(CN), 비닐, O-(저급 알킬)[OCH_3 , OCH_2CH_3 포함], 하이드록실 저급 알킬[즉, $-(CH_2)_pOH$ (여기서, p는 1 내지 6이다)이며, 하이드록실 메틸(CH_2OH)을 포함한다], 플루오로메틸(CH_2F), 아지도(N_3), CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, F, Cl, Br 또는 I 이고;
- [0300] (b) R^6 은 H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_3 또는 F 이고;
- [0301] (c) R^7 은 H, n-알킬, 분지형 알킬, 사이클로알킬, 알크아릴, 알케닐 또는 아릴이고, 상기 아릴은 페닐 또는 나프틸을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 페닐 또는 나프틸은 선택적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, $OR^{7'}$, SH, $SR^{7'}$, NH_2 , $NHR^{7'}$, $NR^{7'}_2$, C_1-C_6 의 저급 알킬, C_1-C_6 의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, C_2-C_6 의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알케닐, $-C\equiv CH$ 와 같은 C_2-C_6 의 저급 알키닐, C_2-C_6 의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알키닐, C_1-C_6 의 저급 알콕시, C_1-C_6 의 할로겐화(F, Cl, Br, I) 저급 알콕시, CO_2H , $CO_2R^{7'}$, $CONH_2$, $CONHR^{7'}$, $CONR^{7'}_2$, $CH=CHCO_2H$, 또는 $CH=CHCO_2R^{7'}$ (여기서, $R^{7'}$ 는 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시알킬이고, 이는 C_{1-10} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐 및 C_{1-10} 알콕시알킬을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다) 중의 적어도 하나로 치환되고;
- [0302] (d) X는 H, OH, F, OMe, NH_2 또는 N_3 이고;

- [0303] (e) R^8 및 R^9 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, 질소 헤테로사이클, CH₃, CH_{3-q}X_q(여기서, X가 F, Cl, Br 또는 I이고, q가 1 내지 3이다), 비닐, CO₂H, CO₂CH₃, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂ 이고;
- [0304] (f) Z는 N 또는 CR¹⁰ 이고;
- [0305] (g) R¹⁰은 H, F, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, NR''₂, C₁-C₆의 저급 알킬, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, 또는 -C≡CH이고;
- [0306] 상기 R'는 C₁₋₂₀ 알킬; C₁₋₂₀ 사이클로알킬; 알크아릴, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.
- [0307] 상기 제2 구현예의 제2 측면은
- [0308] (a) R⁵는 H, 저급 알킬, 시아노(CN), 비닐, O-(저급 알킬)[OCH₃, OCH₂CH₃ 포함], 하이드록실 저급 알킬[즉, -(CH₂)_pOH(여기서, p는 1 내지 6이다)이며, 하이드록실 메틸(CH₂OH)을 포함한다], 플루오로메틸(CH₂F), 아지도(N₃), CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, F, Cl, Br 또는 I이고;
- [0309] (b) R⁶은 H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, 또는 CH₂CH₃이고;
- [0310] (c) R⁷은 H, n-알킬, 분지형 알킬, 사이클로알킬, 알크아릴, 알케닐 또는 아릴이고, 상기 아릴은 페닐 또는 나프틸을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 페닐 또는 나프틸은 선택적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, OR^{7'}, SH, SR^{7'}, NH₂, NHR^{7'}, NR^{7'}₂, C₁-C₆의 저급 알킬, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, C₂-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알케닐, -C≡CH와 같은 C₂-C₆의 저급 알키닐, C₂-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알키닐, C₁-C₆의 저급 알콕시, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알콕시, CO₂H, CO₂R^{7'}, CONH₂, CONHR^{7'}, CONR^{7'}₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R^{7'}(여기서, R^{7'}는 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시알킬이고, 이는 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐 및 C₁₋₁₀ 알콕시알킬을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다) 중의 적어도 하나로 치환되고;
- [0311] (d) X는 H, OH, F, OMe, NH₂ 또는 N₃이고;
- [0312] (e) R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, F, Br, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, 질소 헤테로사이클, CH₃, CH_{3-q}X_q(여기서, X가 F, Cl, Br 또는 I이고, q가 1 내지 3이다), 비닐, CO₂CH₃, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂이고;
- [0313] (f) Z는 N 또는 CR¹⁰ 이고;
- [0314] (g) R¹⁰은 H, F, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, C₁-C₆의 저급 알킬, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, 또는 -C≡CH이고;
- [0315] 상기 R'는 C₁₋₂₀ 알킬; C₁₋₂₀ 사이클로알킬; 알크아릴, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.
- [0316] 상기 제2 구현예의 제3 측면은
- [0317] (a) R⁵는 H, 저급 알킬, 시아노(CN), 비닐, O-(저급 알킬)[OCH₃, OCH₂CH₃ 포함], 하이드록실 저급 알킬[즉, -(CH₂)_pOH(여기서, p는 1 내지 6이다)이며, 하이드록실 메틸(CH₂OH)을 포함한다], 플루오로메틸(CH₂F), 아지도(N₃), CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, F, Cl, Br 또는 I이고;

- [0318] (b) R⁶은 H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, 또는 CH₂CH₃이고;
- [0319] (c) R⁷은 H, n-알킬, 분지형 알킬, 사이클로알킬, 알크아릴, 알케닐 또는 아릴이고, 상기 아릴은 페닐 또는 나프틸을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 페닐 또는 나프틸은 선택적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, OR^{7'}, SH, SR^{7'}, NH₂, NHR^{7'}, NR^{7'}₂, C₁-C₆의 저급 알킬, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, C₂-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알케닐, -C≡CH와 같은 C₂-C₆의 저급 알키닐, C₂-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알키닐, C₁-C₆의 저급 알콕시, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알콕시, CO₂H, CO₂R^{7'}, CONH₂, CONHR^{7'}, CONR^{7'}₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R^{7'}(여기서, R^{7'}는 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시알킬이고, 이는 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐 및 C₁₋₁₀ 알콕시알킬을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다) 중의 적어도 하나로 치환되고;
- [0320] (d) X는 F이고;
- [0321] (e) R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, F, Br, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, 질소 헤테로사이클, CH₃, CH_{3-q}X_q(여기서, X가 F, Cl, Br 또는 I이고, q가 1 내지 3이다), 비닐, CO₂CH₃, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂이고;
- [0322] (f) Z는 N 또는 CR¹⁰이고;
- [0323] (g) R¹⁰은 H, F, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, NO₂, C₁-C₆의 저급 알킬, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, 또는 -C≡CH이고;
- [0324] 상기 R'는 저급 알킬, 저급 사이클로알킬, 저급 알크아릴, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.
- [0325] 상기 제2 구현예의 제4 측면은
- [0326] (a) R⁵는 H, -CH₃, 시아노(CN), 비닐, -OCH₃, -CH₂OH, -CH₂F, 아지도(N₃), CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, F, Cl, Br 또는 I이고;
- [0327] (b) R⁶은 H, CH₃ 또는 CH₂CH₃이고;
- [0328] (c) R⁷은 H, n-알킬, 분지형 알킬, 사이클로알킬, 알크아릴, 알케닐 또는 아릴이고, 상기 아릴은 페닐 또는 나프틸을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 페닐 또는 나프틸은 선택적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, OR^{7'}, SH, SR^{7'}, NH₂, NHR^{7'}, NR^{7'}₂, C₁-C₆의 저급 알킬, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, C₂-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알케닐, -C≡CH와 같은 C₂-C₆의 저급 알키닐, C₂-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알키닐, C₁-C₆의 저급 알콕시, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알콕시, CO₂H, CO₂R^{7'}, CONH₂, CONHR^{7'}, CONR^{7'}₂, CH=CHCO₂H, 또는 CH=CHCO₂R^{7'}(여기서, R^{7'}는 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시알킬이고, 이는 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐 및 C₁₋₁₀ 알콕시알킬을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다) 중의 적어도 하나로 치환되고;
- [0329] (d) X는 F이고;
- [0330] (e) R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, F, OH, OR', SH, SCH₃, NH₂, NHR', NR'₂, 질소 헤테로사이클, CH₃, CH_{3-q}X_q(여기서, X가 F, Cl, Br 또는 I이고, q가 1 내지 3이다), 비닐, CO₂H, CO₂CH₃, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂이고;
- [0331] (f) Z는 N 또는 CR¹⁰이고;

- [0332] (g) R¹⁰은 H, F, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, C₁-C₆의 저급 알킬, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, 또는 -C≡CH이고;
- [0333] 상기 R'는 저급 알킬, 저급 사이클로알킬, 저급 알크아릴, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.
- [0334] 상기 제2 구현예의 제5 측면은
- [0335] (a) R⁵는 H, -CH₃, 시아노(CN), 비닐, -OCH₃, -CH₂OH, -CH₂F, 아지도(N₃), CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, F, Cl, Br 또는 I이고;
- [0336] (b) R⁶은 H 또는 CH₃이고;
- [0337] (c) R⁷은 H, 저급 알킬, 저급 알킬아릴, 저급 사이클로알킬, 저급 알케닐 또는 아릴이고, 상기 아릴은 페닐 또는 나프틸을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 페닐 또는 나프틸은 선택적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, OR^{7'}, SH, SR^{7'}, NH₂, NHR^{7'}, NR^{7'}₂, C₁-C₆의 저급 알콕시, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알콕시(여기서, R^{7'}는 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시알킬이고, 이는 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐 및 C₁₋₁₀ 알콕시알킬을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다) 중의 적어도 하나로 치환되고;
- [0338] (d) X는 F이고;
- [0339] (e) R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, F, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, 질소 헤테로사이클, CH₃, CH_{3-q}X_q(여기서, X가 F, Cl, Br 또는 I이고, q가 1 내지 3이다), 비닐, CO₂H, CO₂CH₃, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂이고;
- [0340] (f) Z는 N 또는 CR¹⁰이고;
- [0341] (g) R¹⁰은 H, F, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, C₁-C₆의 저급 알킬, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, 또는 -C≡CH이고;
- [0342] 상기 R'는 저급 알킬; 저급 사이클로알킬; 저급 알크아릴, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.
- [0343] 상기 제2 구현예의 제6 측면은
- [0344] (a) R⁵는 H 또는 N₃이고;
- [0345] (b) R⁶은 H, CH₃ 또는 CH₂CH₃이고;
- [0346] (c) R⁷은 H, 저급 알킬, 저급 알킬아릴, 저급 사이클로알킬, 저급 알케닐 또는 아릴이고, 상기 아릴은 페닐 또는 나프틸을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 페닐 또는 나프틸은 선택적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, OR^{7'}, SH, SR^{7'}, NH₂, NHR^{7'}, NR^{7'}₂, C₁-C₆의 저급 알콕시, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알콕시(여기서, R^{7'}는 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시알킬이고, 이는 C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐 및 C₁₋₁₀ 알콕시알킬을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다) 중의 적어도 하나로 치환되고;
- [0347] (d) X는 F이고;
- [0348] (e) R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, F, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, 질소 헤테로사이클, CH₃, CH_{3-q}X_q(여기서, X가 F,

Cl, Br 또는 I이고, q가 1 내지 3이다), 비닐, CO₂H, CO₂CH₃, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂이고;

- [0349] (f) Z는 N 또는 CR¹⁰이고;
- [0350] (g) R¹⁰은 H, F, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, C₁-C₆의 저급 알킬, C₁-C₆의 할로젠화(F, Cl, Br, I) 저급 알킬, 또는 -C≡CH이고;
- [0351] 상기 R'는 저급 알킬, 저급 사이클로알킬, 저급 알크아릴, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.
- [0352] 상기 제2 구현예의 제7 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 H, CH₃, 또는 CH₂CH₃; (c) R⁷은 저급 알킬 또는 저급 사이클로알킬이고; (d) X는 F이고; (e) R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, F, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, 질소 헤테로사이클이고; (f) Z는 N이고; 상기 R'는 저급 알킬; 저급 사이클로알킬; 저급 알크아릴, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.
- [0353] 상기 제2 구현예의 제8 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 H, CH₃, 또는 CH₂CH₃이고; (c) R⁷은 저급 알킬 또는 저급 사이클로알킬이고; (d) X는 F이고; (e) R⁹는 NH₂이고, R⁸은 OH, OR' 또는 질소 헤테로사이클이고; (f) Z는 N이고; 상기 R'는 저급 알킬, 저급 사이클로알킬, 저급 알크아릴, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.
- [0354] 상기 제2 구현예의 제9 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 H, CH₃, 또는 CH₂CH₃ 이고; (c) R⁷은 저급 알킬 또는 저급 사이클로알킬이고; (d) X는 F이고; (e) R⁹는 NH₂이고, R⁸은 O(저급 알킬), O(저급 사이클로알킬), 또는 질소 헤테로사이클이고; (f) Z는 N인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.
- [0355] 상기 제2 구현예의 제10 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 CH₃이고; (c) R⁷은 저급 알킬 또는 저급 사이클로알킬 이고; (d) X는 F이고; (e) R⁹는 NH₂이고, R⁸은 O(저급 알킬), O(저급 사이클로알킬), 또는 질소 헤테로사이클 이고; (f) Z는 N인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.
- [0356] 상기 제2 구현예의 제11 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 CH₃이고; (c) R⁷은 저급 알킬 또는 저급 사이클로알킬 이고; (d) X는 F이고; (e) R⁹는 NH₂이고, R⁸은 O(저급 알킬), O(저급 사이클로알킬), 또는 -N(-CH₂CH₂CH₂-)(아제티딘-1-일)이고; (f) Z는 N인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.
- [0357] 상기 제2 구현예의 제12 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 CH₃이고; (c) R⁷은 CH₃, ⁱPr, ^cBu 또는 CPn이고; (d) X는 F이고; (e) R⁹는 NH₂이고, R⁸은 O(저급 알킬), 또는 -N(-CH₂CH₂CH₂-)(아제티딘-1-일)이고; (f) Z는 N인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.
- [0358] 상기 제2 구현예의 제13 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 CH₃이고; (c) R⁷은 CH₃, ⁱPr, ^cBu 또는 CPn이고; (d) X는 F이고; (e) R⁹는 NH₂이고, R⁸은 OMe, OEt, OⁱPr, 또는 -N(-CH₂CH₂CH₂-)(아제티딘-1-일)이고; (f) Z는 N인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.
- [0359] 상기 제2 구현예의 제14 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 CH₃이고; (c) R⁷은 CH₃, ⁱPr, ^cBu 또는 ^cPn이고; (d) X는 F이고; (e) R⁹는 NH₂이고, R⁸은 OMe, OEt 또는 OⁱPr이고; (f) Z는 N인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.
- [0360] 상기 제2 구현예의 제15 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 CH₃이고; (c) R⁷은 CH₃, ⁱPr, ^cBu 또는 ^cPn이고; (d) X

는 F이고; (e) R⁸은 OMe이고, R⁹는 NH₂이고; (f) Z는 N인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

[0361] 상기 제2 구현예의 제16 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 CH₃이고; (c) R⁷은 CH₃, ⁱPr, ^cBu 또는 ^cPn이고; (d) X는 F이고; (e) R⁸은 OEt이고, R⁹는 NH₂이고; (f) Z는 N인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

[0362] 상기 제2 구현예의 제17 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 CH₃이고; (c) R⁷은 CH₃, ⁱPr, ^cBu 또는 ^cPn이고; (d) X는 F이고; (e) R⁸은 ⁱOPr이고, R⁹는 NH₂이고; (f) Z는 N인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

[0363] 상기 제2 구현예의 제18 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 CH₃이고; (c) R⁷은 CH₃이고; (d) X는 F이고; (e) R⁸은 -N(-CH₂CH₂CH₂-)(아제티딘-1-일)이고, R⁹는 NH₂이고; (f) Z는 N인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

[0364] 상기 제2 구현예의 제19 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 CH₃이고; (c) R⁷은 CH₃이고; (d) X는 F이고; (e) R⁸은 OEt이고, R⁹는 NH₂이고; (f) Z는 N인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

[0365] 상기 제2 구현예의 제20 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 CH₃이고; (c) R⁷은 ⁱPr이고; (d) X는 F이고; (e) R⁸은 OEt이고, R⁹는 NH₂이고; (f) Z는 N인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

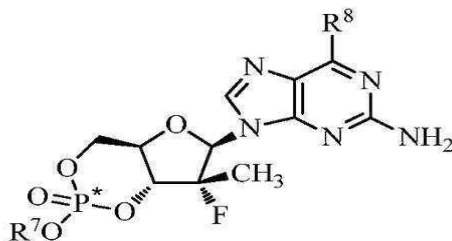
[0366] 상기 제2 구현예의 제21 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 CH₃이고; (c) R⁷은 ^cBu이고; (d) X는 F이고; (e) R⁸은 OMe이고, R⁹는 NH₂이고; (f) Z는 N인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

[0367] 상기 제2 구현예의 제22 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 CH₃이고; (c) R⁷은 ^cPn이고; (d) X는 F이고; (e) R⁸은 OMe이고, R⁹는 NH₂이고; (f) Z는 N인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

[0368] 상기 제2 구현예의 제23 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 CH₃이고; (c) R⁷은 ^cBu이고; (d) X는 F이고; (e) R⁸은 OEt이고, R⁹는 NH₂이고; (f) Z는 N인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

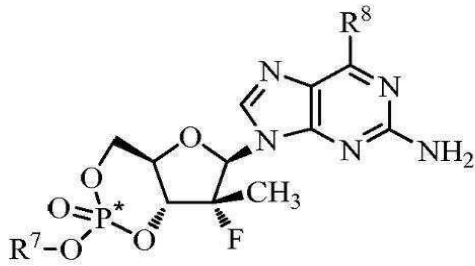
[0369] 상기 제2 구현예의 제24 측면은 (a) R⁵는 H이고; (b) R⁶은 CH₃이고; (c) R⁷은 ^cPn이고; (d) X는 F이고; (e) R⁸은 OEt이고, R⁹는 NH₂이고; (f) Z는 N인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

[0370] 제2 구현예에 의해 또는 다른 적합한 방법에 의해 제조되는 바람직한 화합물은 하기 구조로 나타낸 화합물을 포함한다.



[0371]

[0372] 상기에서, R⁷은 저급 알킬 또는 저급 사이클로알킬이고, R⁸은 O(저급 알킬)이다. 추가적인 바람직한 화합물은 하기 화합물을 포함한다:



15: $R^7 = \text{Me}$, $R^8 = -\text{N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$

16: $R^7 = \text{Me}$, $R^8 = -\text{OEt}$

17: $R^7 = \textit{i}\text{Pr}$, $R^8 = -\text{OEt}$

23: $R^7 = \textit{c}\text{Bu}$, $R^8 = -\text{OMe}$

24: $R^7 = \textit{c}\text{Pn}$, $R^8 = -\text{OMe}$



[0373]

[0374]

상기 바람직한 화합물 중에서, 화합물 **17**이 특히 바람직하다. 본 기술분야의 숙련가들은 화합물 **17**이 R_P-**17** 및 S_P-**17**로서 지정된 부분입체이성체들의 혼합물을 포함함을 인지할 것이다. S_P-**17**, R_P-**17**, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 조성물이 본 발명에서 고려된다. 상기 조성물은 정제된 R_P-**17**을 포함하는 것이 바람직하다. 상기 조성물은 실질적으로 순수한 R_P-**17**을 포함하는 것이 추가로 바람직하다.

[0375]

S_P-**17**, R_P-**17**, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 조성물은 또한 용매화물, 수화물, 또는 혼합된 용매화물/수화물의 일부일 수 있다. 상기 용매화물은 S_P-**17** · nS, R_P-**17** · nS, 또는 **17** · nS로도 지정되며; 상기 수화물은 S_P-**17** · mH₂O, R_P-**17** · mH₂O, 또는 **17** · mH₂O로도 지정되고, 여기서 S는 격자 용매이고, n은 약 0 내지 약 3 범위의 정수이거나 정수가 아닌 양이고, m은 약 0 내지 약 5 범위의 정수이거나 정수가 아닌 양이다. S_P-**17**, R_P-**17**, 또는 이들의 혼합물 및 이들의 염, 용매화물 및 수화물을 포함하는 조성물은 결정질, 결정-유사형 또는 무정형이다.

[0376]

상기 화학식 II의 바람직한 화합물의 제1 측면은 결정질 R_P-**17**에 관한 것이다.

[0377]

상기 화학식 II의 바람직한 화합물의 제2 측면은 약 12.2에서 XRD 2θ-반사도(°)를 갖는 결정질 R_P-**17**에 관한 것이다.

[0378]

상기 화학식 II의 바람직한 화합물의 제3 측면은 약 12.2, 14.3, 15.5 및 19.9에서 XRD 2θ-반사도(°)를 갖는 결정질 R_P-**17**에 관한 것이다.

[0379]

상기 화학식 II의 바람직한 화합물의 제4 측면은 약 12.2, 14.3, 15.5, 17.4, 18.1, 19.9, 22.8, 23.6, 24.5, 25.1 및 27.35에서 XRD 2θ-반사도(°)를 갖는 결정질 R_P-**17**에 관한 것이다.

[0380]

상기 화학식 II의 바람직한 화합물의 제5 측면은 실질적으로 도 1에 도시한 바와 같은 XRD 회절 패턴을 갖는 결정질 R_P-**17**에 관한 것이다.

[0381]

상기 화학식 II의 바람직한 화합물의 제6 측면은 사방정계(orthorhombic) 결정질 R_P-**17**에 관한 것이다.

[0382]

상기 화학식 II의 바람직한 화합물의 제6 측면은 a ~ 11.4 Å, b ~ 12.4 Å 및 c ~ 14.2 Å의 사방정계(P2₁2₁2₁) 단위 셀 파라미터를 갖는 결정질 R_P-**17**에 관한 것이다.

[0383]

상기 화학식 II의 바람직한 화합물의 제7 측면은 하기 FT-IR 피크(cm⁻¹)를 갖는 결정질 R_P-**17**에 관한 것이다: ~1581, ~1295, ~1065, ~999, ~798, 및 ~79'.

[0384]

상기 화학식 II의 바람직한 화합물의 제8 측면은 실질적으로 도 2에 도시한 바와 같은 FT-IR 스펙트럼을 갖는 결정질 R_P-**17**에 관한 것이다.

[0385] 상기 화학식 II의 바람직한 화합물의 제9 측면은 실질적으로 순수한 R_P-17에 관한 것이다.

[0386] 상기 화학식 II의 바람직한 화합물의 제10 측면은 실질적으로 순수한 결정질 R_P-17에 관한 것이다.

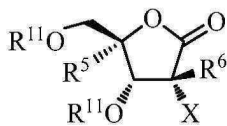
[0387] 상기 화학식 II의 바람직한 화합물의 제11 측면은 실질적으로 순수한 결정-유사형 R_P-17에 관한 것이다.

[0388] 상기 화학식 II의 바람직한 화합물의 제12 측면은 실질적으로 순수한 무정형 R_P-1에 관한 것이다.

[0389] 제3 구현에는 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물이나 제1 구현에 및 제2 구현에의 측면들 중의 어느 한 측면에서 언급된 임의의 화합물의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 방법은

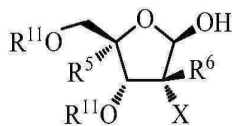
[0390] (a) 화학식 III의 보호된 리보노락톤을 하이드라이드 환원제를 사용하여 입체선택적으로 환원시켜 화학식 IV의 베타-락톨 유도체를 제공하는 단계; 및

[0391] 화학식 III



[0392]

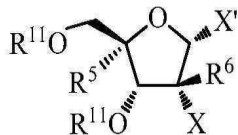
[0393] 화학식 IV



[0394]

[0395] (b) 화학식 IV의 베타-락톨 유도체를 시약을 사용하여 입체선택적으로 전환시켜 화학식 V의 아노머성 알파-유도체를 수득하는 단계를 포함한다.

[0396] 화학식 V



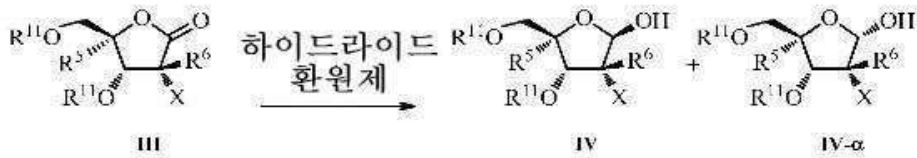
[0397]

[0398] 상기에서, R⁵, R⁶ 및 X는 상기 정의한 바와 같고, X'는 이탈기이며, R¹¹은 보호기이다.

[0399] 상기 제3 구현에의 제1 측면은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물이나 제1 구현에 및 제2 구현에의 측면들 중의 어느 한 측면에서 언급된 임의의 화합물의 제조방법으로서, 화학식 III의 화합물 또는 화학식 IV의 화합물에서, R¹¹은 벤조일 또는 치환된 벤조일(바람직하게는, R¹¹은 4-클로로-벤조일이다)이고, R⁵는 H이며, R⁶은 CH₃이고, X는 F인 방법에 관한 것이다. 상기 하이드라이드 환원제는 (tBuO)₃AlH, 나트륨(비스(2-메톡시에톡시)(2,2,2-트리플루오로-에톡시)알루미늄 하이드라이드, 또는 Red-Al(나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드)이다. 상기 입체선택성 환원은 테트라하이드로푸란(THF) 또는 디에틸 에테르를 포함하는 용매 중에서 수행될 수 있으며, 바람직하게는 상기 용매는 약 (-78°C) 내지 약 25°C 범위의 온도에서, 바람직하게는 약 (-78°C) 내지 약 0°C 범위의 온도에서, 가장 바람직하게는 약 (-30°C) 내지 약 0°C 범위의 온도에서 THF이다.

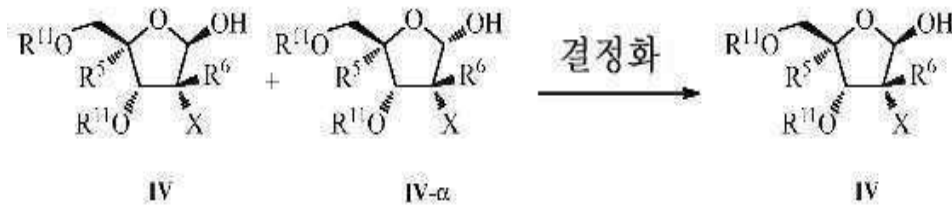
[0400] 상기 제3 구현에의 제2 측면은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물이나 제1 구현에 및 제2 구현에의 측면들 중의 어느 한 측면에서 언급된 임의의 화합물의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 방법은

[0401] 화학식 III의 보호된 리보노락톤을 하이드라이드 환원제를 사용하여 입체선택적으로 환원시켜 화학식 IV의 베타-락톨 유도체 및 화학식 IV-α의 알파-락톨 유도체를 포함하는 혼합물을 제공하는 단계; 및



[0402]

[0403] 화학식 IV의 베타-락톨 유도체 및 화학식 IV- α 의 알파-락톨 유도체를 포함하는 혼합물로부터 화학식 IV의 베타-락톨 유도체를 결정화하는 단계를 포함한다.



[0404]

[0405] 상기에서, R⁵, R⁶ 및 X는 본 발명에서 정의한 바와 같고, R¹¹은 보호기이다.

[0406] 상기 제3 구현예의 제3 측면은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물이나 제1 구현예 및 제2 구현예의 측면들 중의 어느 한 측면에서 언급된 임의의 화합물의 제조방법으로서, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 또는 화학식 IV- α 의 화합물에서, R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, R¹¹은 벤조일 또는 치환된 벤조일(바람직하게는 R¹¹은 4-클로로-벤조일이다)이고, X는 F인 방법에 관한 것이다. 상기 하이드라이드 환원제는 (tBuO)₃AlH, 나트륨(비스(2-메톡시에톡시)(2,2,2-트리플루오로-에톡시)알루미늄 하이드라이드, 또는 Red-Al(나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드)이다. 상기 입체선택성 환원은 테트라하이드로푸란(THF) 또는 디에틸 에테르를 포함하는 용매 중에서 수행될 수 있으며, 바람직하게는 상기 용매는 약 (-78°C) 내지 약 25°C 범위의 온도에서, 바람직하게는 약 (-78°C) 내지 약 0°C 범위의 온도에서, 가장 바람직하게는 약 (-30°C) 내지 약 0°C 범위의 온도에서 THF이다. 상기 결정화는 상기 혼합물에 베타-락톨 유도체의 시드 결정을 첨가한 다음, 베타-락톨 유도체의 시드 결정을 포함하는 혼합물을 약 25°C 내지 약 80°C, 바람직하게는 약 50°C의 온도에서 (약 0.2 mmHg)으로 또는 진공의 도입없이 가열하는 단계를 포함하는 방법에 의해 일어난다.

[0407] 상기 제3 구현예의 제4 측면은 화학식 IV의 락톨 유도체를 시약을 사용하여 입체선택적으로 전환시켜 화학식 V의 아노머성 알파-유도체 V를 수득하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물이나 제1 구현예 및 제2 구현예의 측면들 중의 어느 한 측면에서 언급된 임의의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.



[0408]

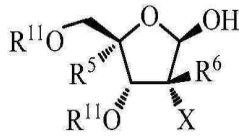
[0409] 상기에서, R⁵, R⁶ 및 X는 본 발명에서 상기 정의한 바와 같고, R¹¹은 보호기이며, X'는 이탈기이다.

[0410] 상기 제3 구현예의 제5 측면은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물이나 제1 구현예 및 제2 구현예의 측면들 중의 어느 한 측면에서 언급된 임의의 화합물의 제조방법으로서, 화학식 IV의 화합물 또는 화학식 V의 화합물에서, R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, R¹¹은 벤조일 또는 치환된 벤조일(바람직하게는 R¹¹은 4-클로로-벤조일이다)이고, X는 F이며, X'는 Br인 방법에 관한 것이다. 상기 시약은 상기 정의한 바와 같다. 바람직하게는, 상기 시약은 Ph₃P/CBr₄, Ph₃P/CHBr₃, Ph₃P/CHBr₃/이미다졸, Ph₃P/Br₂, Ph₃P/Br₂/이미다졸, N-브로모숙신이미드/Ph₃P, 아세트산 중의 HBr, PBr₃/DMF, PBr₃/중탄산나트륨, PBr₃/이미다졸, PBr₅/DMF, PBr₅/중탄산나트륨, PBr₅/이미다졸,

및 POBr₃/이미다졸 중의 적어도 하나이다. 보다 바람직하게는, 상기 시약은 Ph₃P/CBr₄이다. 상기 입체선택성 전환은 CH₂Cl₂, 1,2-디클로로에탄, 톨루엔, 클로로벤젠, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 디에틸 에테르, 디메틸포름아미드, 아세트니트릴, N-메틸피롤리딘, 디메톡시에탄을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 특정한 용매의 존재하에 수행될 수 있다. 바람직하게는, 사용된 용매는 CH₂Cl₂이다. 상기 입체선택적 전환은 약 (-78℃) 내지 약 0℃ 범위의 온도에서, 바람직하게는 약 (-78℃) 내지 약 (-10℃) 범위의 온도에서, 가장 바람직하게는 약 (-30℃) 내지 약 (-10℃) 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

[0411] 제4 구현예는 화학식 IV의 화합물에 관한 것이다.

[0412] 화학식 IV

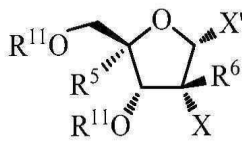


[0413]

[0414] 상기에서, R⁵, R⁶ 및 X는 상기 정의한 바와 같고, R¹¹은 보호기이다. 바람직하게는, R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, R¹¹은 보호기이고, 바람직하게는 R¹¹은 벤조일 또는 치환된 벤조일이며, 보다 바람직하게는 R¹¹은 4-클로로-벤조일이고, X는 F이며, 바람직하게는 R¹¹은 4-클로로-벤조일이다. 화학식 IV의 화합물은 정제되거나 정제되지 않을 수 있다. 화학식 IV의 화합물은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물을 제조하는데 유용하다.

[0415] 제5 구현예는 화학식 V의 화합물에 관한 것이다.

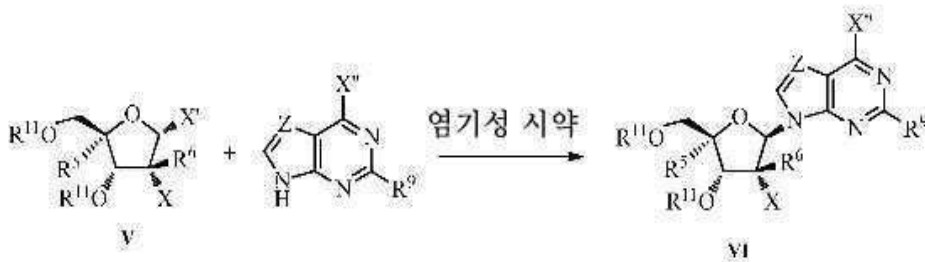
[0416] 화학식 V



[0417]

[0418] 상기에서, R⁵, R⁶, R¹¹, X 및 X'는 상기 정의한 바와 같다. 바람직하게는, R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, R¹¹은 보호기이고, 바람직하게는 R¹¹은 벤조일 또는 치환된 벤조일이며, 보다 바람직하게는 R¹¹은 4-클로로-벤조일이고, X는 F이며, X'는 Cl, Br 또는 I(가장 바람직하게는, X'는 Br이다)이다. 화학식 V의 화합물은 정제되거나 정제되지 않을 수 있다. 화학식 V의 화합물은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물을 제조하는데 유용하다.

[0419] 제6 구현예는 화학식 V의 알파-유도체를 염기성 시약을 사용하여 퓨린 또는 유도체화 퓨린 염기와 입체선택적으로 커플링시켜 화학식 VI의 베타-뉴클레오시드를 획득하는 단계를 포함하는 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물이나 제1 구현예 및 제2 구현예의 측면들 중의 어느 한 측면에서 언급된 임의의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.



[0420]

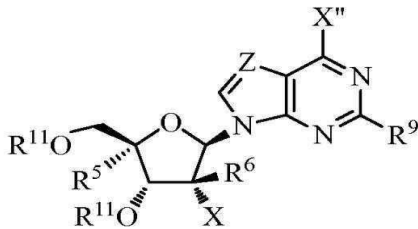
[0421] 상기에서, R⁵, R⁶, R⁹, X 및 Z는 상기 정의한 바와 같고, R¹¹은 보호기이며, X' 및 X''는 서로 독립적으로 이탈기이다.

[0422] 상기 제6 구현예의 제1 측면은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물이나 제1 구현예 및 제2 구현예의

측면들 중의 어느 한 측면에서 언급된 임의의 화합물의 제조방법으로서, 화학식 V의 화합물 또는 화학식 VI의 화합물에서, R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, R⁹는 NH₂이고, R¹¹은 보호기이며, 바람직하게는 R¹¹은 벤조일 또는 치환된 벤조일이고, 보다 바람직하게는 R¹¹은 4-클로로-벤조일이며, X는 F이고, X'는 Br이며, X''는 Cl이고, Z는 N인 방법에 관한 것이다. 상기 염기성 시약은 상기 정의한 바와 같다. 바람직하게는, 상기 염기성 시약은 (저급 알킬)옥사이드((저급 알킬)OM) 및 알코올성 용매를 포함한다. 바람직하게는, 상기 염기성 시약은 MeONa/MeOH, EtONa/EtOH, 또는 ^tBuOK/^tBuOH이다. 가장 바람직하게는, 상기 염기성 시약은 ^tBuOK/^tBuOH이다. 상기 입체선택적 커플링은 극성 비양성자성 용매, 비극성 용매 및 극성 용매 중의 하나 이상을 포함하는 용매 중에서 수행될 수 있다. 극성 비양성자성 용매의 예는 아세토니트릴, 디메틸설폭사이드, N,N-디메틸포름아미드, 헥사메틸포스포르아미드 등을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 입체선택적 커플링은 약 0℃ 내지 용매의 대략적인 환류 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 온도는 약 25℃ 내지 약 75℃의 범위이다. 보다 바람직하게는, 상기 온도는 약 40℃ 내지 약 60℃의 범위이다. 가장 바람직하게는, 상기 온도는 약 50℃이다.

[0423] 제7 구현예는 화학식 VI의 화합물에 관한 것이다.

[0424] 화학식 VI

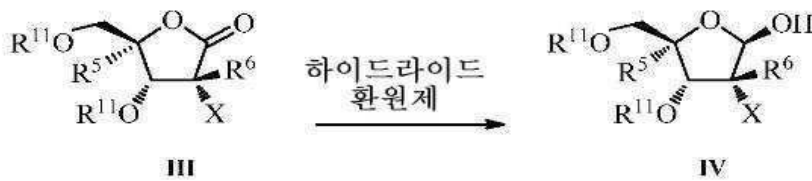


[0425]

[0426] 상기에서, R⁵, R⁶, R⁹, X 및 Z는 본 발명에서 상기 정의한 바와 같고, R¹¹은 보호기이며, X''는 이탈기이다. 바람직하게는, R¹¹은 벤조일 또는 치환된 벤조일이고, 보다 바람직하게는 R¹¹은 4-클로로-벤조일이며, R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, X는 F이고, X''는 Cl이며, R⁹는 NH₂이고, Z는 N이다. 화학식 VI의 화합물은 정제되거나 정제되지 않을 수 있다. 화학식 VI의 화합물은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물을 제조하는데 유용하다.

[0427] 상기 제7 구현예의 제1 측면은 화학식 VI의 화합물의 제조방법으로서, 상기 방법은

[0428] (a) 화학식 III의 보호된 리보노락톤을 하이드라이드 환원제를 사용하여 입체선택적으로 환원시켜 화학식 IV의 베타-락톨 유도체를 제공하는 단계:



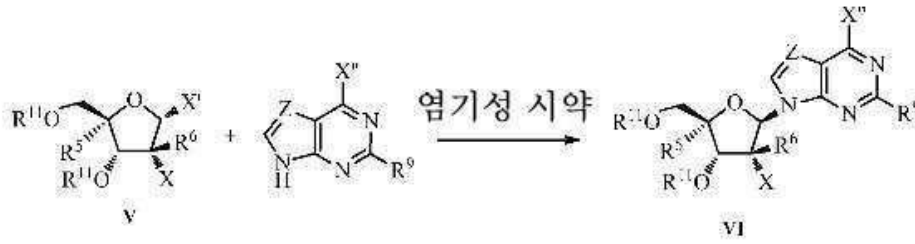
[0429]

[0430] (b) 시약을 사용하여 상기 락톨 유도체를 입체선택적으로 전환시켜 화학식 V의 아노머성 알파-유도체를 수득하는 단계: 및



[0431]

[0432] (c) 화학식 V의 알파-유도체를 염기성 시약을 사용하여 퓨린 또는 유도체화 퓨린 염기와 입체선택적 커플링하여 화학식 VI의 베타-뉴클레오시드를 생성하는 단계를 포함한다.



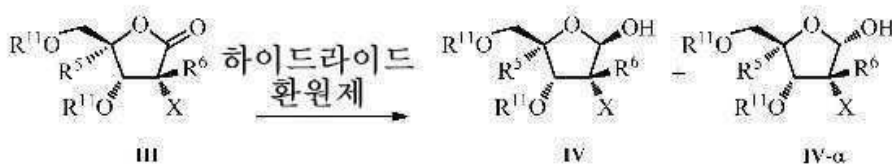
[0433]

[0434] 상기에서, R⁵, R⁶, R⁹ 및 Z는 상기 정의한 바와 같고, X' 및 X''는 각각 서로 독립적으로 이탈기이며, R¹¹은 보호기이다.

[0435] 상기 제7 구현예의 제2 측면은 R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, R⁹는 NH₂이고, R¹¹은 보호기이며, 바람직하게는 R¹¹은 벤조일 또는 치환된 벤조일이고, 보다 바람직하게는 R¹¹은 4-클로로-벤조일이며, X는 F이고, X'는 Br이며, X''는 Cl이고, Z는 N인 화학식 VI의 화합물의 제조방법에 관한 것이다. 입체선택성 환원은 테트라하이드로푸란(THF) 또는 디에틸 에테르를 포함하는 용매 중에서 사용될 수 있고, 바람직하게는 상기 용매는 약 (-78℃) 내지 약 25℃ 범위의 온도에서, 바람직하게는 약 (-78℃) 내지 약 0℃ 범위의 온도에서, 가장 바람직하게는 약 (-30℃) 내지 약 0℃ 범위의 온도에서 THF이다. 상기 하이드라이드 환원제는 (tBuO)₃AlH, 나트륨(비스(2-메톡시에톡시)(2,2,2-트리플루오로-에톡시)알루미늄 하이드라이드, 또는 Red-Al(나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드)이다. 상기 입체특이적 커플링은 극성 비양성자성 용매, 비극성 용매 및 극성 용매 중의 하나 이상을 포함하는 용매 중에서 수행될 수 있다. 극성 비양성자성 용매의 예는 아세토니트릴, 디메틸설폭사이드, N,N-디메틸포름아미드, 헥사메틸포스포르아미드 등을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 입체선택적 커플링은 약 0℃ 내지 용매의 대략적인 환류 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 온도는 약 25℃ 내지 약 75℃의 범위이다. 보다 바람직하게는, 상기 온도는 약 40℃ 내지 약 60℃의 범위이다. 가장 바람직하게는, 상기 온도는 약 50℃이다. 상기 염기성 시약은 상기 정의한 바와 같다. 바람직하게는, 상기 염기성 시약은 (저급 알킬)옥사이드((저급 알킬)OM) 및 알코올성 용매를 포함한다. 바람직하게는, 상기 염기성 시약은 MeONa/MeOH, EtONa/EtOH, EtOK/EtOH, ⁱPrONa/ⁱPrOH, ⁱPrOK/ⁱPrOH, 또는 ^tBuOK/^tBuOH이다. 가장 바람직하게는, 상기 염기성 시약은 ^tBuOK/^tBuOH이다.

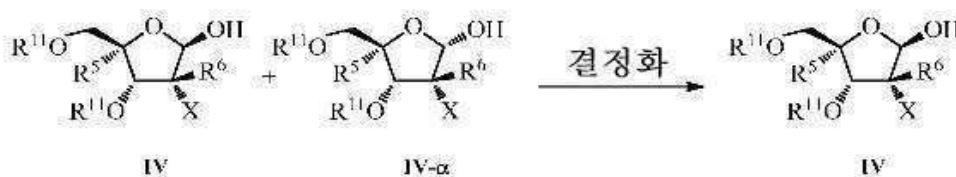
[0436] 상기 제7 구현예의 제3 측면은 화학식 VI의 화합물의 제조방법으로서, 상기 방법은

[0437] (a) 화학식 III의 보호된 리보노락톤을 하이드라이드 환원제를 사용하여 입체선택적으로 환원시켜 화학식 IV의 베타-락톨 유도체 및 화학식 IV-α의 알파-락톨 유도체를 포함하는 혼합물을 제공하는 단계:



[0438]

[0439] (b) 화학식 IV의 베타-락톨 유도체 및 화학식 IV-α의 알파-락톨 유도체를 포함하는 혼합물로부터 화학식 IV의 베타-락톨 유도체를 결정화하는 단계:



[0440]

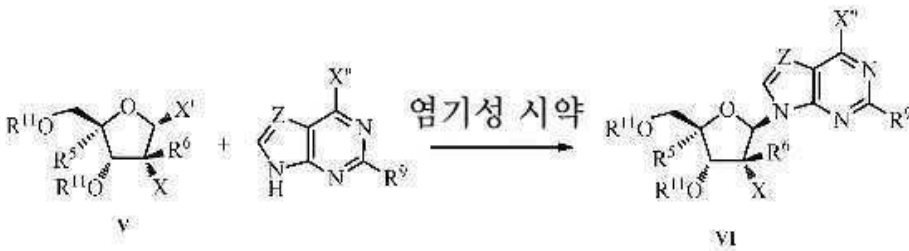
[0441] (c) 화학식 IV의 락톨 유도체를 시약을 사용하여 입체선택적으로 전환시켜 화학식 V의 아노머성 알파-유도체를 수득하는 단계: 및



[0442]

[0443]

(d) 화학식 V의 알파-유도체를 염기성 시약을 사용하여 퓨린 또는 유도체화 퓨린 염기와 입체선택적 커플링하여 화학식 VI의 베타-뉴클레오시드를 생성하는 단계를 포함한다.



[0444]

[0445]

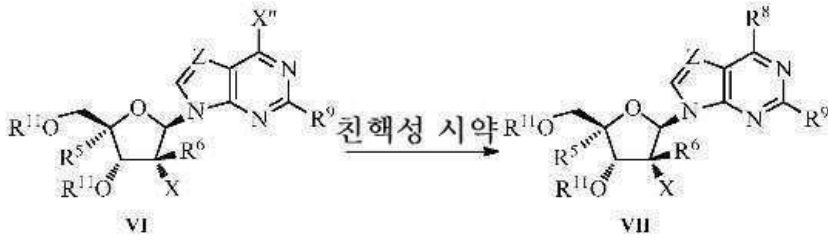
상기에서, R⁵, R⁶, R⁹, X 및 Z는 상기 정의한 바와 같고, X' 및 X''는 각각 서로 독립적으로 이탈기이며, R¹¹은 보호기이다. 바람직하게는, R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, R¹¹은 벤조일 또는 치환된 벤조일(바람직하게는, R¹¹은 4-클로로-벤조일이다)이고, X는 F이며, X'는 Br이고, X''는 Cl이며, Z는 N이고, R⁹는 NH₂이다. 상기 하이드라이드 환원제는 (tBuO)₃AlH, 나트륨(비스(2-메톡시에톡시)(2,2,2-트리플루오로-에톡시)알루미늄 하이드라이드, 또는 Red-Al(나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드)이다. 상기 입체선택적 환원은 테트라하이드로푸란(THF) 또는 디에틸 에테르를 포함하는 용매 중에서 수행될 수 있으며, 바람직하게는 상기 용매는 약 (-78℃) 내지 약 25℃ 범위의 온도에서, 바람직하게는 약 (-78℃) 내지 약 0℃ 범위의 온도에서, 가장 바람직하게는 약 (-30℃) 내지 약 0℃ 범위의 온도에서 THF이다. 상기 결정화는 상기 혼합물에 베타-락툴 유도체의 시드 결정(seed crystal)을 첨가한 다음, 베타-락툴 유도체의 시드 결정을 포함하는 혼합물을 약 25℃ 내지 약 80℃, 바람직하게는 약 50℃의 온도에서 (약 0.2 mmHg)으로 또는 진공ml ehd1q없이 가열하는 단계를 포함하는 방법에 의해 일어난다. 상기 입체특이적 커플링은 극성 비양성자성 용매, 비극성 용매 및 극성 용매 중의 하나 이상을 포함하는 용매 중에서 수행될 수 있다. 극성 비양성자성 용매의 예는 아세토니트릴, 디메틸설폭사이드, N,N-디메틸포름아미드, 헥사메틸포스포라미드 등을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 입체선택적 커플링은 약 0℃ 내지 용매의 대략적인 환류 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 온도는 약 25℃ 내지 약 75℃의 범위이다. 보다 바람직하게는, 상기 온도는 약 40℃ 내지 약 60℃의 범위이다. 가장 바람직하게는, 상기 온도는 약 50℃이다. 상기 염기성 시약은 상기 정의한 바와 같다. 바람직하게는, 상기 염기성 시약은 (저급 알킬)옥사이드((저급 알킬)OM) 및 알코올성 용매를 포함한다. 바람직하게는, 상기 염기성 시약은 MeONa/MeOH, EtONa/EtOH, EtOK/EtOH, ⁱPrONa/ⁱPrOH, ⁱPrOK/ⁱPrOH, 또는 ^tBuOK/^tBuOH이다. 가장 바람직하게는, 상기 염기성 시약은 ^tBuOK/^tBuOH이다.

[0446]

제8 구현예는 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물이나 제1 구현예 및 제2 구현예의 측면들 중의 어느 한 측면에서 언급된 임의의 화합물의 제조방법에 관한 것으로서,

[0447]

화학식 VI의 베타-뉴클레오시드 유도체를 친핵성 시약과 반응시켜 화학식 VII의 6-치환된 뉴클레오시드를 생성하는 단계: 및



[0448]

[0449] 화학식 VII의 6-치환된 뉴클레오시드를 탈보호시켜 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드 유도체를 생성시키는 단계를 포함한다.



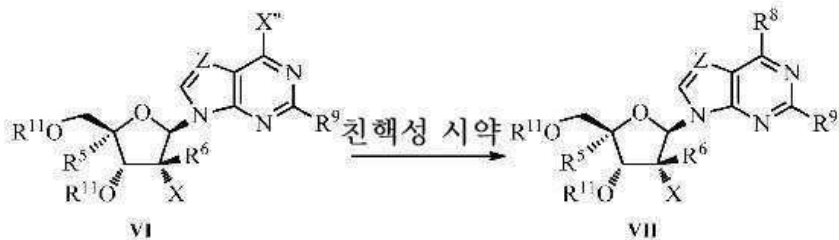
[0450]

[0451] 상기에서, R⁵, R⁶, R⁹, X 및 Z는 상기 정의한 바와 같고, R¹¹은 보호기이며, X''는 이탈기이다.

[0452] 상기 제8 구현예의 제1 측면은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물의 제조방법으로서, 상기 화학식 VI의 화합물, 화학식 VII의 화합물 또는 화학식 VIII의 화합물에 있어서, R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, R⁸은 임의의 하나의 -OMe, -OEt, -ⁱPr, -N(-CH₂CH₂CH₂-)(아제티딘-1-일) 및 -OBn이고, R⁹는 NH₂이며, R¹¹은 보호기(바람직하게는 벤조일 또는 치환된 벤조일이고, 보다 바람직하게는 4-클로르-벤조일)이고, X는 F이며, X''는 Cl이고, Z는 N이다. 상기 친핵성 시약은 상기 정의한 바와 같다. 바람직하게는, 상기 친핵성 시약은 임의의 하나의 -OMe, -OEt, -ⁱPr, -N(-CH₂CH₂CH₂-)(아제티딘-1-일) 및 -OBn인 R⁸을 제공하는 것이다. 상기 반응은 극성 비양성자성 용매, 비극성 용매 및 극성 용매 중의 하나 이상을 포함하는 하나 이상의 용매 중에서 수행될 수 있다. 극성 용매의 예는 메탄올, 에탄올, t-부탄올 및 벤질 알코올을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 극성 비양성자성 용매의 예는 아세토니트릴, 디메틸설폭사이드, N,N-디메틸포름아미드, 헥사메틸포스포르아미드 등을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 반응은 약 0°C 내지 하나 이상의 용매의 대략적인 환류 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 온도는 약 25°C 내지 약 75°C의 범위이다. 보다 바람직하게는, 상기 온도는 약 40°C 내지 약 60°C의 범위이다. 가장 바람직하게는, 상기 온도는 약 50°C이다. 상기 탈보호는 본 발명에 기술된 바와 같이 일어날 수 있다.

[0453] 상기 제8 구현예의 제2 측면은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물의 제조방법으로서,

[0454] 화학식 VI의 베타-뉴클레오시드 유도체를 친핵성 시약과 반응시켜 화학식 VII의 6-치환된 뉴클레오시드를 생성하는 단계: 및



[0455]

[0456] 화학식 VII의 6-치환된 뉴클레오시드를 탈보호시켜 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드 유도체를 생성시키는 단계를 포함한다.

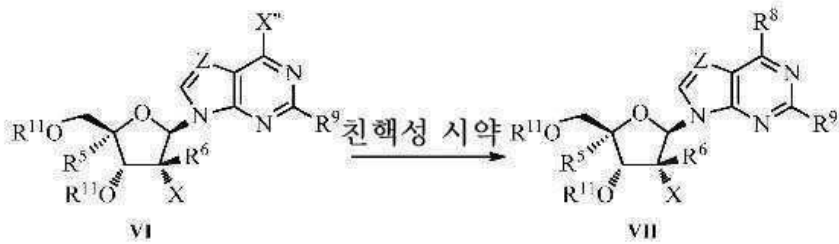


[0457]

[0458] 상기 화학식 VI의 화합물, 화학식 VII의 화합물 또는 화학식 VIII의 화합물에 있어서, R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, R⁸은 -OMe이고, R⁹는 NH₂이며, R¹¹은 보호기(바람직하게는, 벤조일 또는 치환된 벤조일이다)이고, X는 F이며, Xⁿ는 Cl이고, Z는 N이다(하기 화합물(7) 참조). 상기 친핵성 시약은 MeONa/MeOH이다. 상기 반응은 메탄올을 포함하는 용매 중에서 수행될 수 있다. 상기 반응은 약 0°C 내지 약 65°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 온도는 약 25°C 내지 약 65°C 범위이거나, 다른 한편으로는 실온보다 높은 온도 내지 상기 알코올성 용매/시약의 비점의 범위이다. 보다 바람직하게는, 상기 온도는 약 40°C 내지 약 60°C의 범위이다. 가장 바람직하게는, 상기 온도는 약 50°C이다. 상기 탈보호는 본 발명에 기술한 바와 같이 일어날 수 있다.

[0459] 상기 제8 구현예의 제3 측면은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물의 제조방법으로서,

[0460] 화학식 VI의 베타-뉴클레오시드 유도체를 친핵성 시약과 반응시켜 화학식 VII의 6-치환된 뉴클레오시드를 생성하는 단계: 및



[0461]

[0462] 화학식 VII의 6-치환된 뉴클레오시드를 탈보호시켜 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드 유도체를 생성시키는 단계를 포함한다.

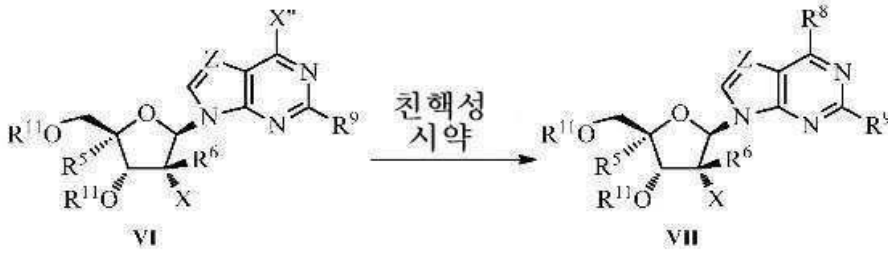


[0463]

[0464] 상기 화학식 VI의 화합물, 화학식 VII의 화합물 또는 화학식 VIII의 화합물에 있어서, R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, R⁸은 -OEt이고, R⁹는 NH₂이며, R¹¹은 보호기(바람직하게는, 벤조일 또는 치환된 벤조일이다)이고, X는 F이며, Xⁿ는 Cl이고, Z는 N이다(하기 화합물(10) 참조). 상기 친핵성 시약은 상기 정의한 바와 같다. 상기 친핵성 시약이 KOEt/EtOH인 경우, 상기 친핵성 시약은 EtOH를 탄산칼륨과 같은 염기와 반응시킴으로써 인시투(in situ)로 제조할 수 있다. 상기 반응은 에탄올 중에서 약 0°C 내지 약 78°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 온도는 약 25°C 내지 약 78°C의 범위이다. 보다 바람직하게는, 상기 온도는 약 40°C 내지 약 60°C의 범위이다. 가장 바람직하게는, 상기 온도는 약 50°C이다. 상기 탈보호는 본 발명에 기술한 바와 같이 일어날 수 있다.

[0465] 상기 제8 구현예의 제4 측면은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 제조방법으로서,

[0466] 화학식 VI의 베타-뉴클레오시드 유도체 VI을 친핵성 시약과 반응시켜 화학식 VII의 6-치환된 뉴클레오시드를 생성시키는 단계; 및



[0467]

[0468] 화학식 VII의 6-치환된 뉴클레오시드를 탈보호시켜 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드 유도체를 생성시키는 단계를 포함한다.

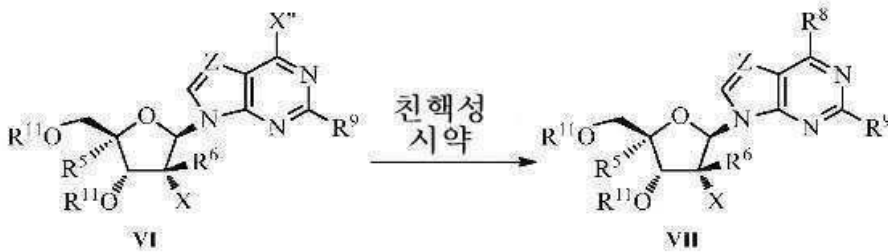


[0469]

[0470] 상기 화학식 VI의 화합물, 화학식 VII의 화합물 또는 화학식 VIII의 화합물에 있어서, R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, R⁸은 -OBn이고, R¹¹은 보호기(바람직하게는 벤조일 또는 치환된 벤조일)이며, X는 F이고, X''는 Cl이며, Z는 N이다(하기 화합물(9) 참조). 상기 친핵성 시약은 BnONa/BnOH이고, 여기서 BnONa는 벤질 알코올을 N,N-디메틸 포름아미드 용액 중에서 얼음 욕조(약 0°C)를 사용하여 달성된 온도에서 수소화나트륨과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 수득된다. 상기 반응은 벤질 알코올을 포함하는 용매 중에서 수행될 수 있다. 상기 반응은 약 0°C 내지 약 75°C범위의 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 온도는 약 25°C 내지 약 65°C의 범위이다. 보다 바람직하게는, 상기 온도는 약 40°C 내지 약 60°C의 범위이다. 가장 바람직하게는, 상기 온도는 약 50°C이다. 상기 탈보호는 본 발명에 기술한 바와 같이 일어날 수 있다.

[0471] 상기 제8 구현예의 제5 측면은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 제조방법으로서,

[0472] 화학식 VI의 베타-뉴클레오시드 유도체 VI을 친핵성 시약과 반응시켜 화학식 VII의 6-치환된 뉴클레오시드를 생성시키는 단계; 및



[0473]

[0474] 화학식 VII의 6-치환된 뉴클레오시드를 탈보호시켜 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드 유도체를 생성시키는 단계를 포함한다.



[0475]

[0476]

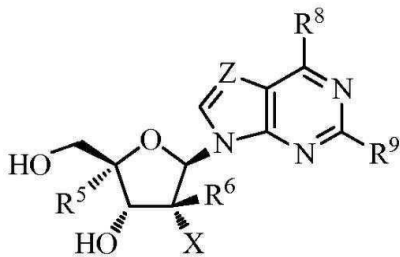
상기 화학식 VI의 화합물, 화학식 VII의 화합물 또는 화학식 VIII의 화합물에 있어서, R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, R⁸은 -N(-CH₂CH₂CH₂-)(아세트티딘-1-일)이고, R⁹는 NH₂이며, R¹¹은 보호기(바람직하게는 벤조일 또는 치환된 벤조일)이고, X는 F이며, X"는 Cl이고, Z는 N이다(하기 화합물(8) 참조). 상기 친핵성 시약은 아세트티딘/트리에틸아민이다. 상기 반응은 에탄올을 포함하는 용매 중에서 수행될 수 있다. 상기 반응은 약 0°C 내지 약 78°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 온도는 약 25°C 내지 약 75°C의 범위이다. 보다 바람직하게는, 상기 온도는 약 40°C 내지 약 60°C의 범위이다. 가장 바람직하게는, 상기 온도는 약 50°C이다. 상기 탈보호는 본 발명에 기술한 바와 같이 일어날 수 있다.

[0477]

제9 구현예는 화학식 VIII의 화합물에 관한 것이다.

[0478]

화학식 VIII

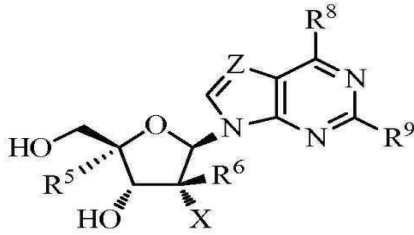


[0479]

[0480]

상기 화학식 VIII에 있어서, R⁵, R⁶, X, R⁸, R⁹ 및 Z는 본 발명에서 상기 정의한 바와 같다. 바람직하게는, R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, X는 F이고, R⁸은 -O(저급 알킬), -O(저급 사이클로알킬), -O(저급 알크아릴) 또는 질소 헤테로사이클이며, R⁹는 NH₂이고, Z는 N이다. 보다 바람직하게는, R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, X는 F이고, R⁸은 OMe, OEt, OⁱPr, OBn 및 N(-CH₂CH₂CH₂-)(아세트티딘-1-일) 중의 임의의 하나이며, R⁹는 NH₂이고, Z는 N이다. 화학식 VIII의 화합물은 정제되거나 정제되지 않을 수 있다. 바람직하게는, 화학식 VIII의 화합물은 정제된다.

[0481] 화학식 VIII의 바람직한 화합물은 하기 화합물 7, 8, 9 및 10 중의 하나로 나타낸다(하기 참조).



VIII

- 7, R⁸ = -OMe
- 7a, R⁸ = -OⁱPr
- 8, R⁸ = -N(-CH₂CH₂CH₂-)
- 9, R⁸ = -OBn
- 10, R⁸ = -OEt

[0482]

[0483] 상기에서, R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, X는 F이고, Z는 N이며, R⁹는 NH₂이다. 화학식 VIII의 화합물은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물을 제조하는데 유용하다.

[0484]

제10 구현예는 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드 유도체를 화학식 I의 화합물로 전환시키거나 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드 유도체를 화학식 II의 화합물로 전환시키는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드 유도체를 화학식 I의 화합물로 전환시키는 과정은 본 발명뿐만 아니라 2008년 3월 21일자로 출원된 미국 특허 출원 제12/053,015호(또한, W02008/121634 참조)에도 기재되어 있다. 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드 유도체를 화학식 II의 화합물로 전환시키는 과정 또한 본 발명뿐만 아니라 2008년 6월 11일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/060,683호에도 기재되어 있다.

[0485]

상기 제10 구현예의 제1 측면은 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드를 P(III)-시약 또는 P(V)-시약과 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 II의 제조방법에 관한 것이다.

[0486]

상기 제10 구현예의 제2 측면은 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드를 P(III)-시약과 반응시켜 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체를 수득하는 단계(여기서, 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체는 이성체들의 혼합물을 포함한다)를 포함하는 화학식 II의 제조방법에 관한 것이다.

[0487]

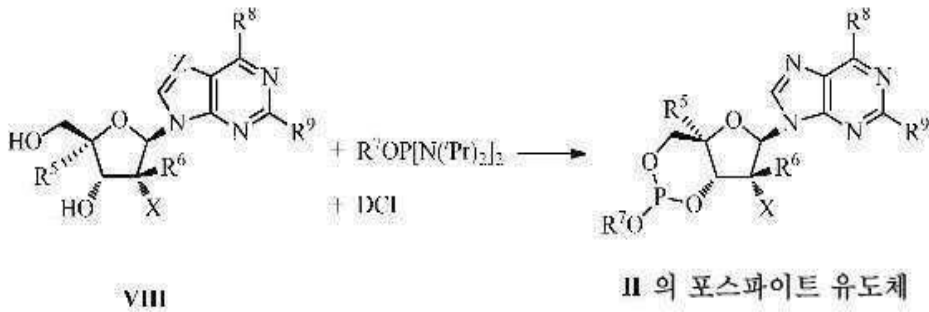
상기 제10 구현예의 제3 측면은 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드를 활성화 시약의 존재하에 P(III)-시약과 반응시켜 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체를 수득하는 단계(여기서, 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체는 이성체들의 혼합물을 포함한다)를 포함하는 화학식 II의 제조방법에 관한 것이다.

[0488]

상기 제10 구현예의 제4 측면은 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드를 활성화 시약의 존재하에 P(III)-시약과 반응시켜 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체를 수득하는 단계(여기서, 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체는 이성체들의 혼합물을 포함한다) 및 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체를 평형을 이루게 하여 화학식 II의 화합물의 포스파이트 이성체 유도체의 평형 혼합물을 제공하는 단계를 포함하는 화학식 II의 제조방법에 관한 것이다.

[0489]

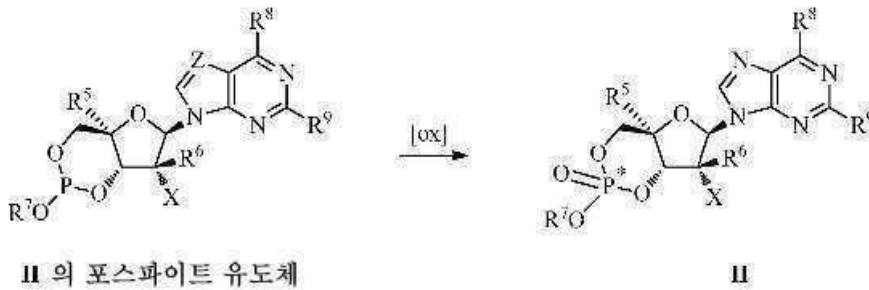
상기 제10 구현예의 제5 측면은 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드를 4,5-디시아노이미다졸의 존재하에 R⁷OP[N(ⁱPr)₂]₂와 반응시켜 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체를 수득하는 단계(여기서, 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체는 이성체들의 혼합물을 포함하고, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X 및 Z는 본 발명에서 정의한 바와 같다): 및



[0490]

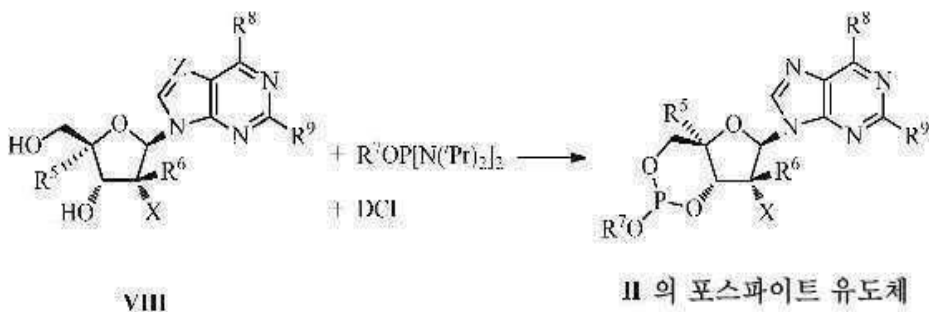
[0491] 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체를 평형을 이루게 하여 화학식 II의 화합물의 포스파이트 이성체 유도체의 평형 혼합물을 제공하는 단계를 포함하는 화학식 II의 화합물의 3',5'-사이클릭 포스페이트 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

[0492] 상기 제10 구현예의 제6 측면은 화학식 II의 화합물의 포스파이트 이성체 유도체의 평형 혼합물을 산화시켜 화학식 II의 화합물의 3',5'-사이클릭 포스페이트 유도체 II를 수득하는 단계를 추가로 포함하는 상기 제5 측면에 관한 것이다.



[0493]

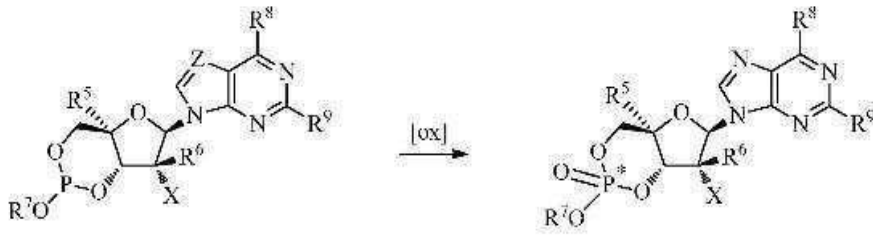
[0494] 상기 제10 구현예의 제7 측면은 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드를 4,5-디시아노이미다졸의 존재하에 R⁷OP[N(Pr)₂]₂와 반응시켜 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체를 수득하는 단계(여기서, 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체는 이성체들의 혼합물을 포함하고, R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이고, X는 F이고, Z는 N이고, R⁹는 NH₂이고, R⁷ 및 R⁸은 본 발명에서 정의한 바와 같다): 및



[0495]

[0496] 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체를 평형을 이루게 하여 화학식 II의 화합물의 포스파이트 이성체 유도체의 평형 혼합물을 제공하는 단계를 포함하는 화학식 II의 화합물의 3',5'-사이클릭 포스페이트 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

[0497] 상기 제10 구현예의 제8 측면은 화학식 II의 화합물의 포스파이트 이성체 유도체의 평형 혼합물을 산화시켜 화학식 II의 화합물의 3',5'-사이클릭 포스페이트 유도체 II를 수득하는 단계를 추가로 포함하는 상기 제7 측면에 관한 것이다.



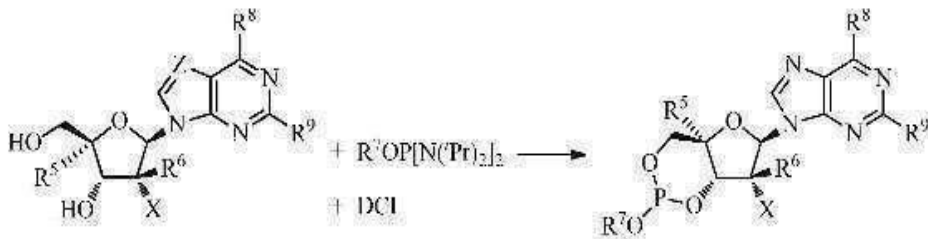
II의 포스파이트 유도체

II

[0498]

[0499]

상기 제10 구현예의 제9 측면은 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드를 4,5-디시아노이미다졸의 존재하에 $R^7OP[N(^iPr)_2]_2$ 와 반응시켜 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체를 수득하는 단계(여기서, 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체는 이성체들의 혼합물을 포함하고, R^5 는 H이고, R^6 은 CH_3 이고, R^7 은 Me, iPr , cBu 또는 cPn 이고, R^8 은 OMe, OEt 또는 O^iPr 이고, R^9 는 NH_2 이고, X는 F이고, Z는 N이다): 및



VIII

II의 포스파이트 유도체

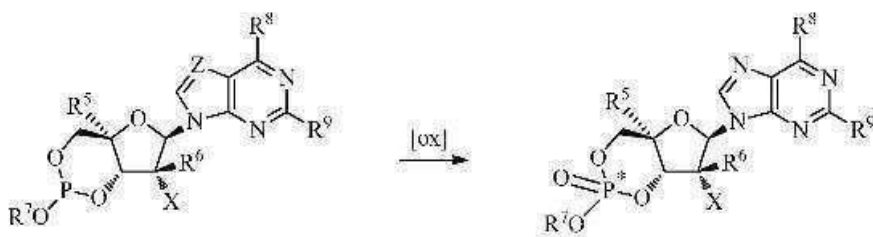
[0500]

[0501]

화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체를 평형을 이루게 하여 화학식 II의 화합물의 포스파이트 이성체 유도체의 평형 혼합물을 제공하는 단계를 포함하는 화학식 II의 화합물의 3',5'-사이클릭 포스페이트 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

[0502]

상기 제10 구현예의 제10 측면은 화학식 II의 화합물의 포스파이트 이성체 유도체의 평형 혼합물을 산화시켜 화학식 II의 화합물의 3',5'-사이클릭 포스페이트 유도체 II를 수득하는 단계를 추가로 포함하는 상기 제9 측면에 관한 것이다.



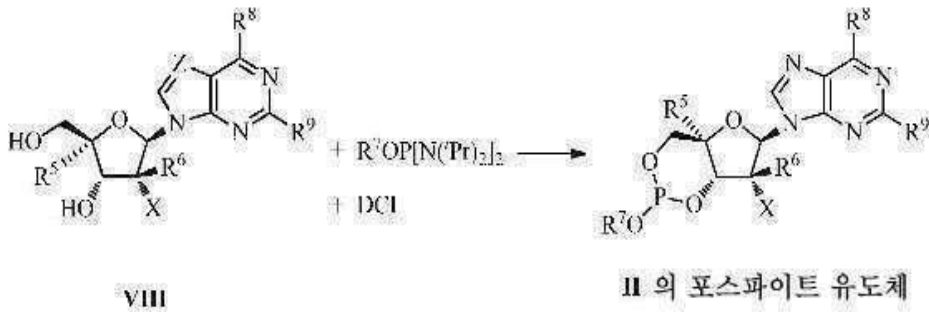
II의 포스파이트 유도체

II

[0503]

[0504]

상기 제10 구현예의 제11 측면은 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드를 4,5-디시아노이미다졸의 존재하에 $^iPrOP[N(^iPr)_2]_2$ 와 반응시켜 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체를 수득하는 단계(여기서, 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체는 이성체들의 혼합물을 포함하고, R^5 는 H이고, R^6 은 CH_3 이고, R^7 은 Me, iPr , cBu 또는 cPn 이고, R^8 은 OMe, OEt 또는 O^iPr 이고, R^9 는 NH_2 이고, X는 F이고, Z는 N이다): 및



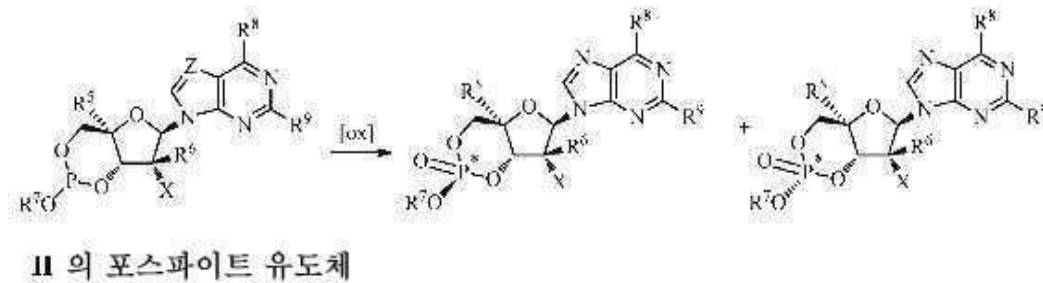
[0505]

[0506]

[0507]

화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체를 평형을 이루게 하여 화학식 II의 화합물의 포스파이트 이성체 유도체의 평형 혼합물을 제공하는 단계를 포함하는 화학식 II의 화합물의 3',5'-사이클릭 포스페이트 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

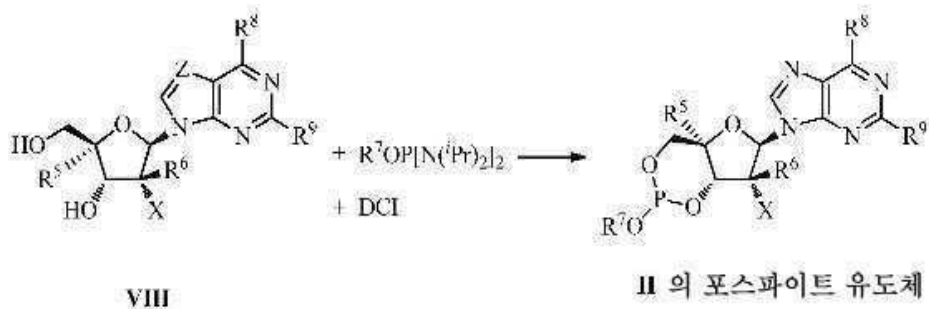
상기 제10 구현예의 제12 측면은 화학식 II의 화합물의 포스파이트 이성체 유도체의 평형 혼합물을 산화시켜 화학식 II의 화합물의 3',5'-사이클릭 포스페이트 유도체 II를 수득하는 단계를 추가로 포함하는 상기 제11 측면에 관한 것이다.



[0508]

[0509]

상기 제10 구현예의 제13 측면은 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드를 4,5-디시아노이미다졸의 존재하에 i PrOP[N(i Pr) $_2$] $_2$ 와 반응시켜 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체를 수득하는 단계(여기서, 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체는 이성체들의 혼합물을 포함하고, R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이고, R⁷은 Me, i Pr, t Bu 또는 c Pn이고, R⁸은 OMe, OEt 또는 O i Pr이고, R⁹는 NH₂이고, X는 F이고, Z는 N이다): 및



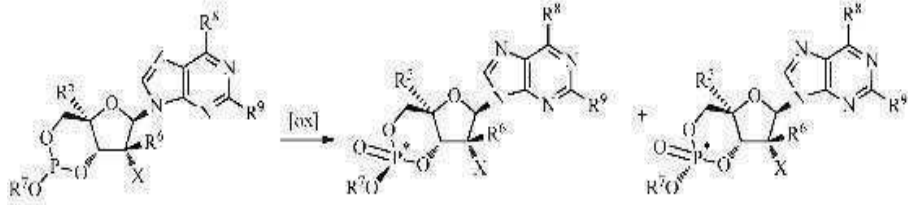
[0510]

[0511]

소정 온도에서 용액 중에서 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체를 평형을 이루게 하여 화학식 II의 화합물의 포스파이트 이성체 유도체의 평형 혼합물을 수득하는 단계를 포함하는 화학식 II의 화합물의 3',5'-사이클릭 포스페이트 유도체의 제조방법에 관한 것이다. 상기 언급된 용액은 극성 용매, 비극성 용매 및 이들의 혼합물을 포함한다. 극성 용매의 예는 물, 디메틸설폭사이드, N,N-디메틸포름아미드, 헥사메틸포스포라미데이트, 아세트니트릴, 에틸 아세테이트, 테트라하이드로푸란 등 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 비극성 용매의 예는 헥산, 헵탄, 벤젠, 톨루엔, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 등 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 온도는 상기 용액에 대해 수득할 수 있는 모든 온도 범위에 걸쳐서 가변적일 수 있으며, 상기 용액이 동결로 인해 고화되지 않는 온도 범위, 상기 용액이 비등으로 인해 증발하지 않는 온도 범위 또는 상기 용액 성분이 분해되지 않는 온도 범위를 포함한다. 상기 용액의 온도는 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체의 이성체들의 혼합물의 평형 지점을 기준으로 하여 실험적으로 결정된다. 예

를 들면, 시스 이성체가 바람직한 경우, 바람직한 온도 또는 온도 범위는 시스-이성체 대 트랜스-이성체의 몰 (또는 몰당) 비가 허용 가능한 최대값인 온도 또는 온도 범위이다.

[0512] 상기 제10 구현예의 제14 측면은 선택적으로 상기 평형 혼합물을 고체로서 단리시키고 유기 용매를 포함하는 용액 중의 화학식 II의 화합물의 포스파이트 이성체 유도체의 평형 혼합물을 산화제와 접촉시켜 하기 나타낸 바와 같은 3',5'-사이클릭 포스페이트 유도체를 수득하는 단계를 추가로 포함하는 상기 제11 측면에 관한 것이다.



II의 포스파이트 유도체

[0513]

[0514] 바람직한 측면에서, 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체에 대한 산화제의 몰 비는 약 0.9 내지 약 1.5, 바람직하게는 0.9 내지 약 1.2, 보다 바람직하게는 약 0.9 내지 약 1.1이고, 가장 바람직하게는 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체에 대한 산화제의 몰 비는 약 1이다. 바람직한 측면에서, 상기 용액은 테트라하이드로푸란("THF")을 포함하고, 상기 산화제는 요오드(I₂)를 포함한다. 바람직한 제1 측면에서, 상기 용액은 THF, 피리딘("pyr"), 및 물을 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체에 대해 약 1몰당량 이상의 양으로 포함한다. 바람직한 제2 측면에서, 상기 용액은 약 60v/v% 내지 약 80v/v%의 THF 및 약 39v/v% 내지 약 17v/v%의 피리딘, 및 약 1v/v% 내지 약 3v/v%의 물을 포함하며, 단 상기 물의 양은 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체에 대해 약 1몰당량 이상의 양이다. 바람직한 제2 측면에서, 상기 용액은 약 65v/v% 내지 약 75v/v%의 THF 및 약 34v/v% 내지 약 22v/v%의 피리딘, 및 약 1v/v% 내지 약 3v/v%의 물을 포함하며, 단 상기 물의 양은 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체에 대해 약 1몰당량 이상의 양이다. 바람직한 제3 측면에서, 상기 용액은 약 70v/v%의 THF 및 약 28v/v%의 피리딘, 및 약 2v/v%의 물을 포함하며, 단 상기 물의 양은 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체에 대해 약 1몰당량 이상의 양이다.

[0515] 상기 제10 구현예의 제15 측면은 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드 유도체를 P(V)-시약과 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 II의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

[0516] 상기 제10 구현예의 제16 측면은 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드 유도체를 P(V)-시약 및 아민 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 II의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

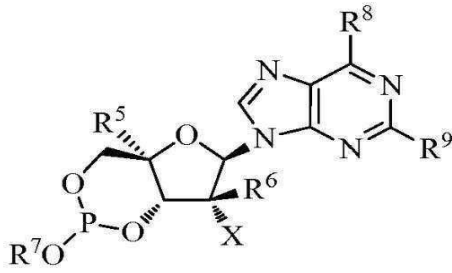
[0517] 상기 제10 구현예의 제17 측면은 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드 유도체를 P(O)(Lv)₃, R⁷OP(O)(Lv)₂, R⁷OP(O)(Lv)(N(C₁₋₆ 알킬)₂) 및 R⁷OP(O)[N(C₁₋₆ 알킬)₂]₂로부터 선택된 P(V)-시약 및 아민 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 II의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

[0518] 상기 제10 구현예의 제18 측면은 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드 유도체를 R⁷OP(O)(Lv)₂ 및 아민 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 II의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

[0519] 상기 제10 구현예의 제19 측면은 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드 유도체를 R⁷OP(O)(Lv)₂ 및 아민 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 II의 화합물의 제조방법으로서, R⁵은 H이고, R⁶은 CH₃이며, R⁷은 Me, ⁱPr, ^cBu, 또는 ^cPn이고, R⁸은 OMe, OEt, 또는 ⁱPr이며, R⁹은 NH₂이고, X는 F이며, Z는 N인 방법에 관한 것이다.

[0520] 상기 제10 구현예의 제20 측면은 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드 유도체를 R⁷OP(O)(Lv)₂ 및 아민 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 II의 화합물의 3',5'-사이클릭 포스페이트 유도체의 제조방법으로서, R⁵은 H이고, R⁶은 CH₃이며, R⁷은 Me, ⁱPr, ^cBu, 또는 ^cPn이고, R⁸은 OMe, OEt, 또는 ⁱPr이며, R⁹은 NH₂이고, X는 F이며, Z는 N이고, Lv는 Cl이며, 상기 아민 시약은 트리에틸 아민 및 N-메틸이미다졸을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0521] 제10 구현에는 하기 화학식으로 나타낸 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체에 관한 것이다.



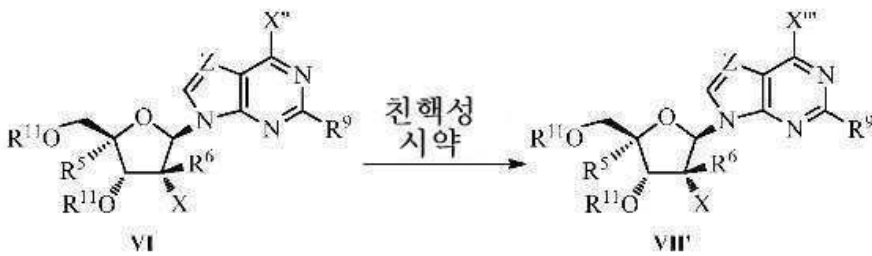
II의 포스파이트 유도체

[0522]

[0523] 상기 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체에 있어서, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X 및 Z는 상기 정의한 바와 같다. 바람직한 측면에서, 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체는 R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, R⁷은 저급 알킬 또는 저급 사이클로알킬이고, R⁸은 -O(저급 알킬), -O(저급 사이클로알킬), 또는 -OBn이며, R⁹는 NH₂이고, X는 F이며, Z가 N이다. 추가적인 바람직한 측면에서, 화학식 II의 화합물의 포스파이트 유도체는 R⁵는 H이고, R⁶은 CH₃이며, R⁷은 Me, ⁱPr, ^tBu, 또는 ⁱPn이고, R⁸은 OMe, OEt, 또는 OⁱPr이며, R⁹는 NH₂이고, X는 F이며, Z가 N이다.

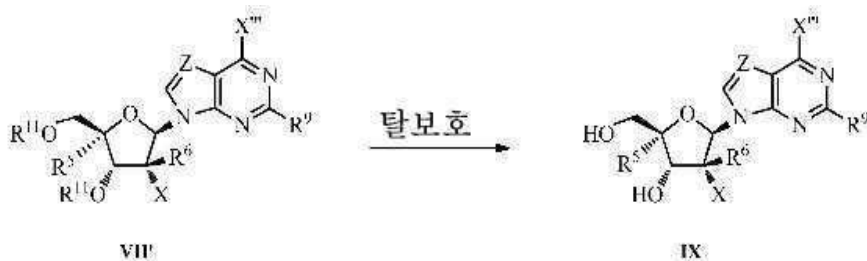
[0524] 제11 구현에는 R⁸이 둘 다 OH인 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 방법은

[0525] 화학식 VI의 베타-뉴클레오시드 유도체를 친핵성 시약과 반응시켜 화학식 VII'의 6-X''-치환된 뉴클레오시드를 생성시키는 단계:



[0526]

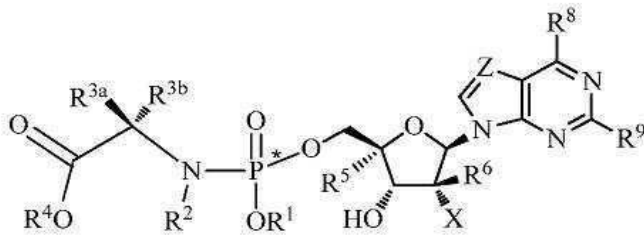
[0527] 화학식 VII'의 6-X''-치환된 뉴클레오시드를 탈보호시켜 화학식 IX의 6-X''-치환된 뉴클레오시드를 생성시키는 단계:



[0528]

[0529] 화학식 IX의 6-X''-치환된 뉴클레오시드를 전환시켜 화학식 I'의 6-X''-포스포르아미데이트 뉴클레오시드 또는 화학식 II'의 6-X''-사이클릭 포스페이트 뉴클레오티드를 수득하는 단계: 및

[0540] 화학식 I'의 6-X'''-포스포라미데이트 뉴클레오시드를 화학식 I의 포스포라미데이트 뉴클레오시드(여기서, R⁸ = OH)로 전환시키는 단계를 포함한다.



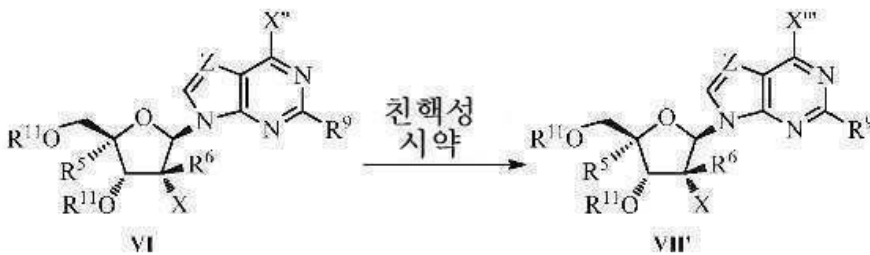
I

[0541] 상기 화학식 VI, VII', IX, I' 또는 II'의 화합물에 있어서, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, X 및 Z는 본 발명에서 정의한 바와 같고, R¹¹은 보호기(바람직하게는 벤조일 또는 4-클로로-벤조일이고, 보다 바람직하게는 4-클로로-벤조일이다)이며, X''는 이탈기이고, X'''은 OH로 전환될 수 있는 기이며;

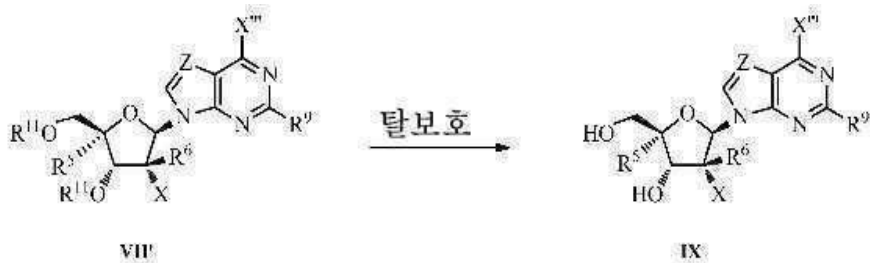
[0543] 상기 반응은 에탄올을 포함하는 용매 중에서 약 0℃ 내지 약 78℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 온도는 약 25℃ 내지 약 75℃의 범위이다. 보다 바람직하게는, 상기 온도는 약 40℃ 내지 약 60℃의 범위이다. 가장 바람직하게는, 상기 온도는 약 50℃이다. 상기 탈보호는 본 발명에 기술된 바와 같이 일어날 수 있다.

[0544] 상기 제11 구현예의 제2 측면은 R⁸이 OH인 화학식 I의 화합물의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 방법은

[0545] 화학식 VI의 베타-뉴클레오시드 유도체를 친핵성 시약과 반응시켜 화학식 VII'의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 생성시키는 단계:

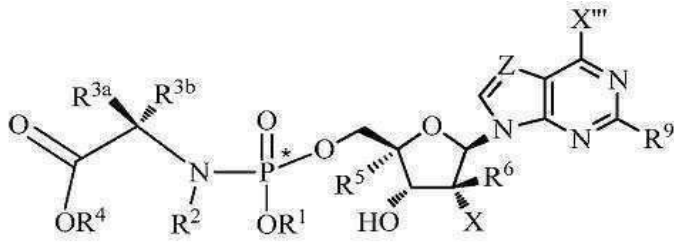


[0546] 화학식 VII'의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 탈보호시켜 화학식 IX의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 생성시키는 단계:



[0548] 화학식 IX의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 전환시켜 화학식 I'의 6-X'''-포스포라미데이트 뉴클레오시드를 수득하는 단계: 및

[0549] 화학식 IX의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 전환시켜 화학식 I'의 6-X'''-포스포라미데이트 뉴클레오시드를 수득하는 단계: 및

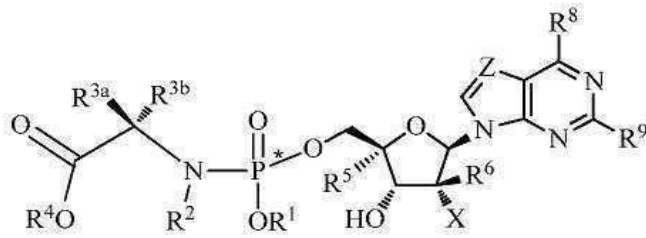


I'

[0550]

[0551]

화학식 I'의 6-X''-포스포라미데이트 뉴클레오시드를 화학식 I의 포스포라미데이트 뉴클레오시드(여기서, R⁸ = OH)로 전환시키는 단계를 포함한다.



I

[0552]

[0553]

상기 화학식 VI, VII', IX, I' 또는 II'의 화합물에 있어서, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, X 및 Z는 본 발명에서 정의한 바와 같고, R¹¹은 보호기(바람직하게는 벤조일 또는 4-클로로-벤조일이고, 보다 바람직하게는 4-클로로-벤조일이다)이며, X''는 이탈기이고, X'''는 OH로 전환될 수 있는 기이고;

[0554]

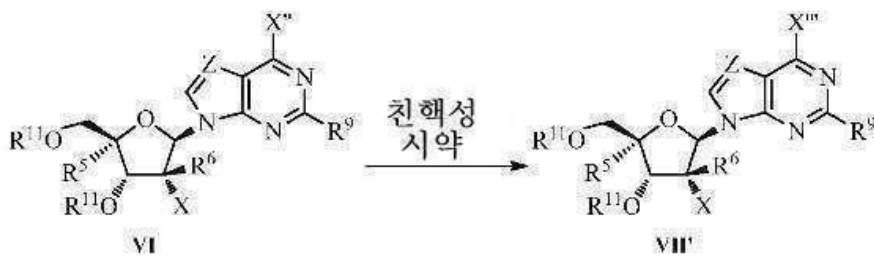
상기 반응은 에탄올을 포함하는 용매 중에서 약 0°C 내지 약 78°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 온도는 약 25°C 내지 약 75°C의 범위이다. 보다 바람직하게는, 상기 온도는 약 40°C 내지 약 60°C의 범위이다. 가장 바람직하게는, 상기 온도는 약 50°C이다. OH로 전환될 수 있는 기(X''')는 -OBn, -O-실릴 또는 -O-알릴이다. 탈보호는 본 발명에 기술된 바와 같이 일어날 수 있다.

[0555]

상기 제11 구현예의 제3 측면은 R⁸이 OH인 화학식 I의 화합물의 제조방법에 관한 것이며, 상기 방법은

[0556]

화학식 VI의 베타-뉴클레오시드 유도체를 친핵성 시약과 반응시켜 화학식 VII'의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 생성시키는 단계:



[0557]

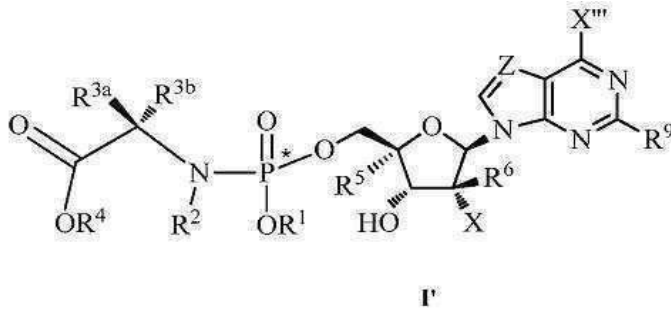
[0558]

화학식 VII'의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 탈보호시켜 화학식 IX의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 생성시키는 단계:



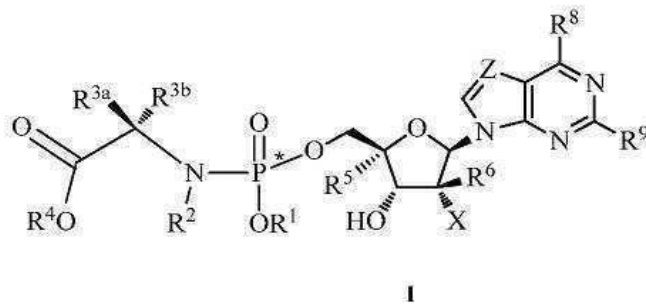
[0559]

[0560] 화학식 IX의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 전환시켜 화학식 I'의 6-X'''-포스포르아미데이트 뉴클레오시드를 수득하는 단계: 및



[0561]

[0562] 화학식 I'의 6-X'''-포스포르아미데이트 뉴클레오시드를 화학식 I의 포스포르아미데이트 뉴클레오시드(여기서, R⁸ = OH)로 전환시키는 단계를 포함한다.



[0563]

[0564] 상기 화학식 VI, VII', IX, I' 또는 II'의 화합물에 있어서, R¹은 페닐이고, R²는 수소이며, R^{3a}는 수소이고, R^{3b}는 CH₃이며, R⁴는 -저급 알킬 또는 -저급 사이클로알킬이고, R⁵는 H이며, R⁶은 CH₃이고, R⁹는 NH₂이며, R¹¹은 보호기(바람직하게는, 벤조일 또는 4-클로로 벤조일)이고, X는 F이며, X''는 Cl이고, X'''는 -OBn, -O-실릴, 또는 -O-알릴이고, Z는 N이며;

[0565]

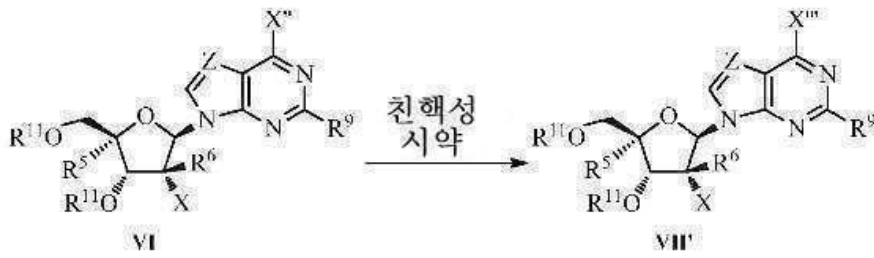
상기 반응은 에탄올을 포함하는 용매 중에서 약 0°C 내지 약 78°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 온도는 약 25°C 내지 약 75°C의 범위이다. 보다 바람직하게는, 상기 온도는 약 40°C 내지 약 60°C의 범위이다. 가장 바람직하게는, 상기 온도는 약 50°C이다. OH로 전환될 수 있는 기(X''')는 -OBn, -O-실릴 또는 -O-알릴이다. 탈보호는 본 발명에 기술된 바와 같이 일어날 수 있다.

[0566]

상기 제11 구현예의 제4 측면은 R⁸이 OH인 화학식 I의 화합물의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 방법은

[0567]

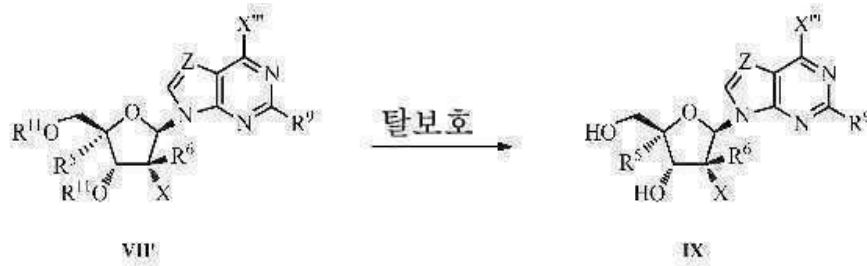
화학식 VI의 베타-뉴클레오시드 유도체를 친핵성 시약과 반응시켜 화학식 VII'의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드(여기서, X'''는 OH로 전환될 수 있는 기이다)를 생성시키는 단계:



[0568]

[0569]

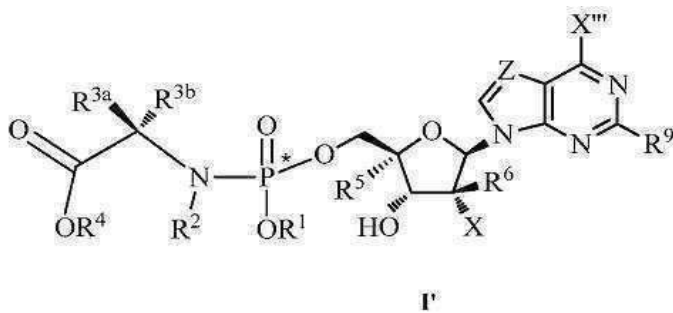
화학식 VII'의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 탈보호시켜 화학식 IX의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 생성시키는 단계:



[0570]

[0571]

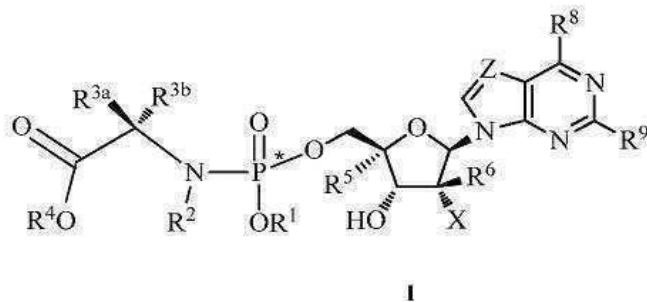
화학식 IX의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 전환시켜 화학식 I'의 6-X'''-포스포르아미데이트 뉴클레오시드를 수득하는 단계: 및



[0572]

[0573]

화학식 I'의 6-X'''-포스포르아미데이트 뉴클레오시드를 화학식 I의 포스포르아미데이트 뉴클레오시드(여기서, R⁸ = OH)로 전환시키는 단계를 포함한다.



[0574]

[0575]

상기 화학식 VI, VII', IX, I' 또는 II'의 화합물에 있어서, R¹은 페닐이고, R²는 수소이며, R^{3a}는 수소이고, R^{3b}는 CH₃이며, R⁴는 -저급 알킬 또는 -저급 사이클로알킬이고, R⁵는 H이며, R⁶은 CH₃이고, R⁹는 NH₂이며, R¹¹은 보호기(바람직하게는, 벤조일 또는 4-클로로 벤조일)이고, X는 F이며, X''는 Cl이고, X'''는 -OBn 또는 -O-알릴이며, Z는 N이고;

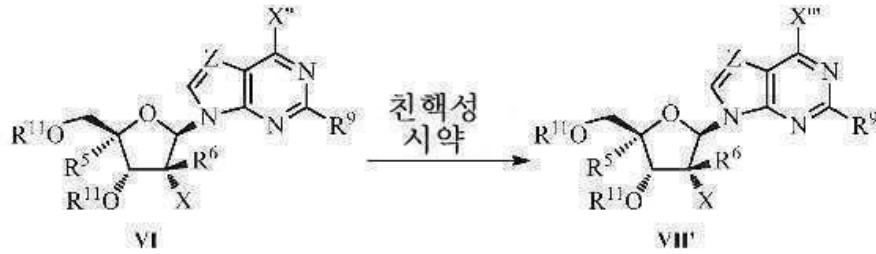
[0576]

상기 반응은 에탄올을 포함하는 용매 중에서 약 0°C 내지 약 78°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 온도는 약 25°C 내지 약 75°C의 범위이다. 보다 바람직하게는, 상기 온도는 약 40°C 내지 약 60°C의 범위이다. 가장 바람직하게는, 상기 온도는 약 50°C이다. 상기 탈보호는 본 발명에 기술된 바와 같이 일어

날 수 있다.

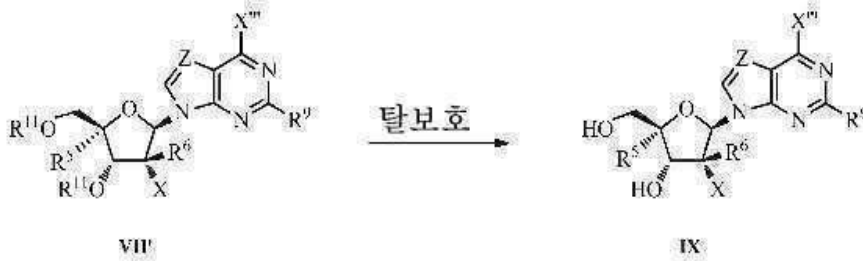
[0577] 상기 제11 구현예의 제5 측면은 R⁸이 OH인 화학식 I의 화합물의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 방법은

[0578] 화학식 VI의 베타-뉴클레오시드 유도체를 친핵성 시약과 반응시켜 화학식 VII'의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드(여기서, X'''는 OH로 전환될 수 있는 기이다)를 생성시키는 단계:



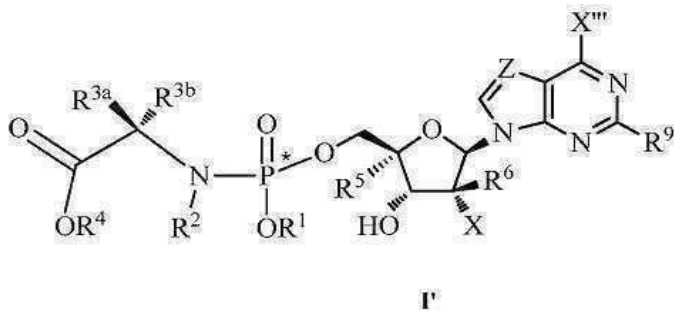
[0579]

[0580] 화학식 VII'의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 탈보호시켜 화학식 IX의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 생성시키는 단계:



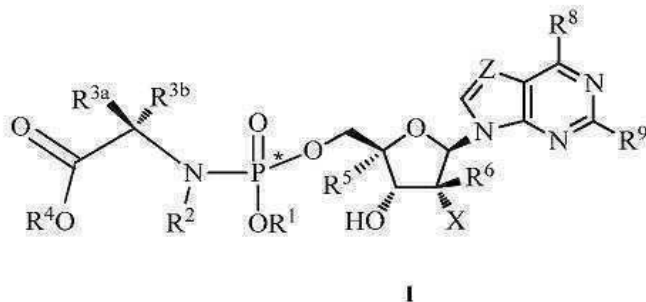
[0581]

[0582] 화학식 IX의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 전환시켜 화학식 I'의 6-X'''-포스포르아미데이트 뉴클레오시드를 수득하는 단계: 및



[0583]

[0584] 화학식 I'의 6-X'''-포스포르아미데이트 뉴클레오시드를 화학식 I의 포스포르아미데이트 뉴클레오시드(여기서, R⁸ = OH)로 전환시키는 단계를 포함한다.



[0585]

[0586] 상기 화학식 VI, VII', IX, I' 또는 II'의 화합물에 있어서, R¹은 페닐이고, R²는 수소이며, R^{3a}는 수소이고, R^{3b}는 CH₃이며, R⁴는 -Me, -Et, -ⁿPr, -ⁱPr, -^cPn 또는 ^cHx이고, R⁵는 H이며, R⁶은 CH₃이고, R⁹는 NH₂이며, R¹¹은 보호

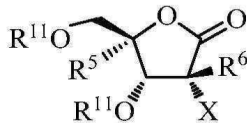
기(바람직하게는, 벤조일 또는 4-클로로 벤조일)이고, X는 F이며, X"는 Cl이고, X'"는 -OBn 또는 -O-알릴이고, Z는 N이며;

[0587] 상기 반응은 에탄올을 포함하는 용매 중에서 약 0°C 내지 약 78°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 온도는 약 25°C 내지 약 75°C의 범위이다. 보다 바람직하게는, 상기 온도는 약 40°C 내지 약 60°C의 범위이다. 가장 바람직하게는, 상기 온도는 약 50°C이다. 상기 탈보호는 본 발명에 기술된 바와 같이 일어날 수 있다.

[0588] 제12 구현에는 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 방법은

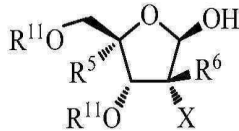
[0589] (a-1) 화학식 III의 보호된 리보노락톤을 하이드라이드 환원제를 사용하여 입체선택적으로 환원시켜 화학식 IV의 베타-락톨 유도체를 제공하는 단계;

[0590] 화학식 III



[0591]

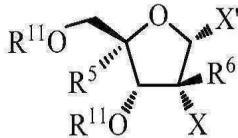
[0592] 화학식 IV



[0593]

[0594] (b-1) 화학식 IV의 락톨 유도체를 시약을 사용하여 입체선택적으로 전환시켜 화학식 V의 아노머성 알파-유도체를 획득하는 단계;

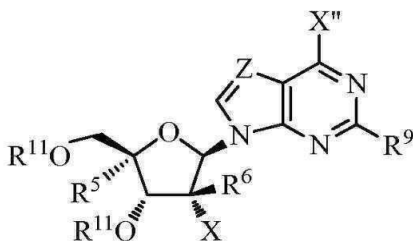
[0595] 화학식 V



[0596]

[0597] (c-1) 화학식 V의 아노머성 알파-유도체를 염기성 시약을 사용하여 퓨린 염기 또는 유도체화 퓨린 염기와 입체선택적으로 커플링시켜 화학식 VI의 베타-뉴클레오시드 유도체를 생성시키는 단계;

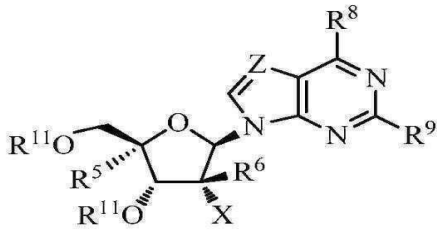
[0598] 화학식 VI



[0599]

[0600] (d-1) 화학식 VI의 베타-뉴클레오시드 유도체를 친핵성 시약과 반응시켜 화학식 VII의 6-치환된 뉴클레오시드를 생성시키는 단계;

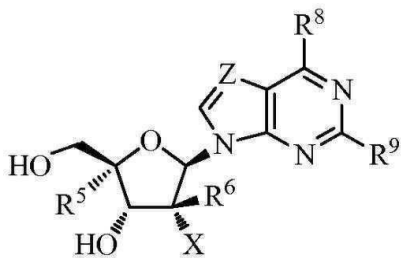
[0601] 화학식 VII



[0602]

[0603] (e-1) 화학식 VII의 6-치환된 뉴클레오시드를 탈보호시켜 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드 유도체를 생성시키는 단계;

[0604] 화학식 VIII



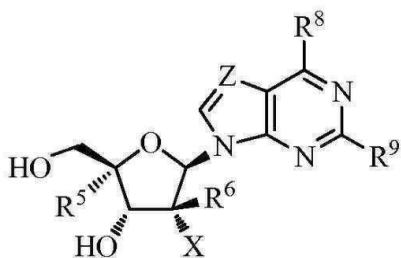
[0605]

[0606] (f-1) 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오티드 유도체를 그의 상응하는 화학식 I의 5'-포스포르아미데이트로 전환시키는 단계; 또는

[0607] (g-1) 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오티드 유도체를 그의 상응하는 화학식 II의 3',5'-사이클릭 포스페이트 유도체로 전환시키는 단계를 포함하거나,

[0608] (d-2) 상기 단계(c-1)에서 수득한 화학식 VI의 베타 뉴클레오시드 유도체를 친핵성 시약과 반응시켜 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오시드 유도체를 수득하는 단계; 및

[0609] 화학식 VIII



[0610]

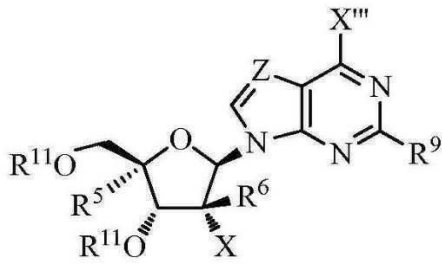
[0611] (f-2) 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오티드 유도체를 그의 상응하는 화학식 I의 5'-포스포르아미데이트로 전환시키는 단계; 또는

[0612] (g-2) 화학식 VIII의 유리 퓨린 뉴클레오티드 유도체를 그의 상응하는 화학식 II의 3',5'-사이클릭 포스페이트 유도체로 전환시키는 단계를 포함하거나,

[0613] R⁸이 둘 다 OH인 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물을 제조하기 위한 다른 방법에서,

[0614] (d-3) 상기 단계(c-1)에서 수득한 화학식 VI의 베타 뉴클레오시드 유도체를 친핵성 시약과 반응시켜 화학식 VII'의 6-X''-치환된 뉴클레오시드를 수득하는 단계;

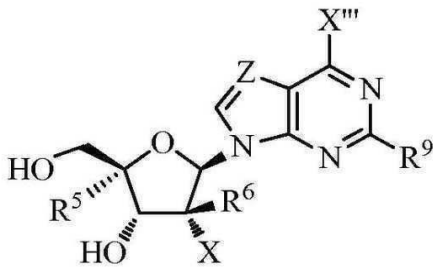
[0615] 화학식 VII'



[0616]

[0617] (h-3) 화학식 VII'의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 탈보호시켜 화학식 VIII'의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 생성시키는 단계;

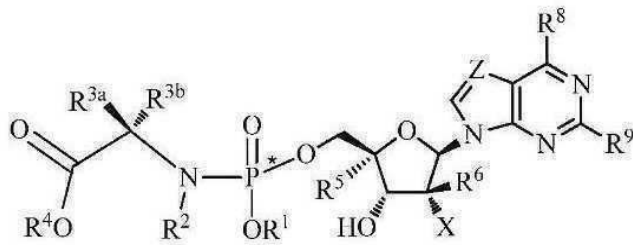
[0618] 화학식 VIII'



[0619]

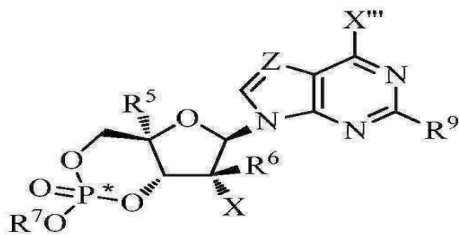
[0620] (i-3) 화학식 VIII'의 6-X'''-치환된 뉴클레오시드를 전환시켜 화학식 I'의 6-X'''-포스포르아미데이트 또는 화학식 II'의 6-X'''-사이클릭 포스페이트 뉴클레오티드를 생성시키는 단계; 및

[0621] 화학식 I'



[0622]

[0623] 화학식 II'



[0624]

[0625] (j-3) 화학식 I'의 6-X'''-포스포르아미데이트 또는 화학식 II'의 6-X'''-사이클릭 포스페이트 뉴클레오티드를 화학식 I의 포스포르아미데이트(여기서, R^8 = OH이다) 또는 화학식 II의 사이클릭 포스페이트 뉴클레오티드로 전환시키는 단계를 포함한다.

[0626] 상기에서, X'는 이탈기이고,

[0627] X''는 이탈기이며,

[0628] R¹¹은 보호기이고,

- [0629] X''는 -OH로 전환될 수 있는 기이다.
- [0630] **이용 가능성**
- [0631] 본 발명에 기재된 방법에 의해 제조된 화합물은 하기 바이러스 감염원(viral agent) 중의 어느 하나에 의해 감염된 결과인 임의의 증상을 치료하는데 유용하다: C형 간염 바이러스, 서나일 바이러스, 황열 바이러스, 뎅기 바이러스, 리노바이러스, 소아마비 바이러스, A형 간염 바이러스, 소 바이러스성 설사병 바이러스 및 일본 뇌염 바이러스.
- [0632] 투여량, 투여, 및 용도
- [0633] 제13 구현예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물을 사용하여 상기 바이러스 감염원 중의 임의의 것을 치료 및/또는 예방하기 위한 조성물에 관한 것이다. 가능한 바이러스 감염원은 하기 예를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다: C형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, A형 간염 바이러스, 서나일 바이러스, 황열 바이러스, 뎅기 바이러스, 리노바이러스, 소아마비 바이러스, 소 바이러스성 설사병 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 또는 페스티바이러스, 헤파시바이러스, 또는 플라마바이러스의 군에 속하는 바이러스.
- [0634] 제14 구현예에서, 화학식 I의 바람직한 화합물은 화합물 11로 나타내며, 화학식 II의 바람직한 화합물은 화합물 17, 보다 바람직하게는 R_p-17로 나타낸다.
- [0635] 본 구현예의 한 측면은 부형제, 담체, 희석제 및 이에 상당하는 매질로부터 선택되는 약학적으로 허용되는 매질, 및 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물을 포함하는, 본 발명에 기재된 바이러스 감염원 중의 임의의 것을 치료하기 위한 조성물에 관한 것이다.
- [0636] 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물은 독립적으로 다양한 경구 투여되는 제형 및 담체로 제형화될 수 있다. 경구 투여는 정제, 코팅된 정제, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀전, 시럽 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물은 기타 투여 경로 중에서 좌제 투여에 의한 투여되는 경우 효율적이다. 가장 편리한 투여 방식은 상기 질환의 증세 및 항바이러스 약제에 대한 환자의 반응에 따라 조절될 수 있는 편리한 1일 투여 체계(regimen)를 사용하는 경구 투여이다.
- [0637] 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물뿐만 아니라 이들의 약학적으로 허용되는 염은, 하나 이상의 통상적인 부형제, 담체 또는 희석제와 함께 약학적 조성물 및 단위 제형의 형태로 될 수 있다. 상기 약학적 조성물 및 단위 제형은 추가의 활성 화합물의 존재 또는 부재하에 통상적인 비율의 통상적인 성분들로 구성될 수 있으며, 상기 단위 제형은 사용될 의도하는 1일 투여량 범위에 상응하는 임의의 적합한 유효량의 활성 성분을 함유할 수 있다. 상기 약학적 조성물은 정제 또는 충전된 캡슐, 반고체, 분말, 서방성 제형물, 또는 현탁액, 에멀전과 같은 액체, 또는 경구용 충전된 캡슐로서 사용되거나 직장 또는 질 투여용 좌제 형태로 사용될 수 있다. 전형적인 제제는 약 5% 내지 약 95%의 활성 화합물 또는 화합물들(w/w)을 함유할 것이다.
- [0638] 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로는 의도하는 투여 경로 및 표준 약학적 실시예에 관해 선택된 하나 이상의 적합한 약학적 부형제, 희석제 또는 담체와 혼합하여 투여될 것이다.
- [0639] 활성 성분의 약학적으로 허용되는 염 형태는 또한 비-염 형태가 존재하는 활성 성분에 바람직한 약동학적 특성을 초기에 부여할 수 있고, 체내 치료학적 활성에 대해서는 활성 성분의 약역학(pharmacodynamics)에 훨씬 긍정적인 영향을 미칠 수 있다.
- [0640] 고체 제형 제제는, 예를 들면, 분말, 정제, 알약, 캡슐, 좌제 및 분산성 과립을 포함한다. 고체 담체는 희석제, 방향제, 가용화제, 운환제, 현탁제, 결합제, 방부제, 정제 봉해제, 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다. 분말에서, 상기 담체는 통상, 미분된 활성 성분과의 혼합물인 미분된 고체이다. 정제에서, 상기 활성 성분은 통상, 필요한 결합 용량을 적합한 비율로 갖는 담체와 혼합되어 목적하는 형태 및 크기로 압축된다. 적합한 담체는 탄산마그네슘, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 고체 제형 제제는 활성 성분 이외에 착색제, 방향제, 안정제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다. 고체 제형물의 예는 각각 인용에 의해 본 발명에 포함되는 EP0524579; US6,635,278; US2007/0099902; US7,060,294; US2006/0188570;

US2007/0077295; US2004/0224917; US7,462,608; US2006/0057196; US6,267,985; US6,294,192; US6,569,463; US6,923,988; US2006/0034937; US6,383,471; US6,395,300; US6,645,528; US6,932,983; US2002/0142050; US2005/0048116; US2005/0058710; US2007/0026073; US2007/0059360; 및 US2008/0014228에 예시되어 있다.

- [0641] 액체 제형물은 또한 경구 투여에 적합하고 에멀전, 시럽, 액리시르 및 수성 현탁액을 포함하는 액체 제형물을 포함한다. 이들은 사용 직전 액체 형태의 제제로 전환되는 고체 형태의 제제를 포함한다. 액체 제형물의 예는 미국 특허 제3,994,974호; 제5,695,784호; 및 제6,977,257호에 예시되어 있다. 에멀전은 용액, 예를 들면, 수성 프로필렌 글리콜 용액으로 제조될 수 있거나 레시틴, 솔비탄 모노올레에이트 또는 아카시아와 같은 유화제를 함유할 수 있다. 수성 현탁액은 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및 다른 잘 알려진 현탁제와 같은 점성 물질을 함유하는 물 속에 미분된 활성 성분을 분산시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0642] 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물은 독립적으로 좌제로서 투여되도록 제형화될 수 있다. 지방산 글리세라이드와 코코아 버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스는 처음에는 용융되고, 상기 활성 성분은, 예를 들면, 교반에 의해 균질하게 분산된다. 이어서, 용융된 균질한 혼합물을 편리한 크기의 주형에 붓고 냉각시킨 후 고형화시킨다.
- [0643] 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물은 독립적으로 질 투여용으로 제형화될 수 있다. 상기 활성 성분 이외에 담체도 함유하는 페사리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 발포제 또는 스프레이가 적합한 것으로 본 기술분야에 공지되어 있다. 이들 제형물 중의 어떤 것은 살정자제가 존재하거나 부재하는 콘돔과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0644] 약학적 담체, 희석제 및 부형제를 함께 함유하는 적합한 제형물은 인용에 의해 본 발명에 포함되는 문헌에 기재되어 있다(Remington: The Science 및 Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania). 숙련된 제형 과학자는 본 명세서의 교시 내에서 상기 제형물을 개질시켜 상기 조성물의 치료학적 활성을 불안정하게 하거나 절충하지 않으면서 특정한 투여 경로에 맞는 무수한 제형물을 제공할 수 있다.
- [0645] 추가로, 상기 정제된 화학식 I 또는 II의 화합물은 독립적으로 리포솜 또는 미셀(micell)과 조합하여 제형화될 수 있다. 리포솜에 대하여, 상기 정제된 화합물은 각각 인용에 의해 본 발명에 포함되는 하기 미국 특허에 기재된 바와 같은 방식으로 제형화될 수 있는 것으로 고려된다: 미국 특허 제5,013,556호; 제5,213,804호; 제5,225,212호; 제5,891,468호; 제6,224,903호; 제6,180,134호; 제5,192,549호; 제5,316,771호; 제4,797,285호; 제5,376,380호; 제6,060,080호; 제6,132,763호; 제6,653,455호; 제6,680,068호; 제7,060,689호; 제7,070,801호; 제5,077,057호; 제5,277,914호; 제5,549,910호; 제5,567,434호; 제5,077,056호; 제5,154,930호; 제5,736,155호; 제5,827,533호; 제5,882,679호; 제6,143,321호; 제6,200,598호; 제6,296,870호; 제6,726,925호; 및 제6,214,375호. 미셀에 대하여, 상기 정제된 화합물은 각각 인용에 의해 본 발명에 포함되는 미국 특허 제5,145,684호 및 제5,091,188호에 기재된 바와 같은 방식으로 제형화될 수 있는 것으로 고려된다.
- [0646] 제14 구현예는 하기 바이러스 감염원 중의 어느 하나에 의한 감염 결과인 임의의 증상을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물의 용도에 관한 것이다: C형 간염 바이러스, 서나일 바이러스, 황열 바이러스, 뎅기 바이러스, 리노바이러스, 소아마비 바이러스, A형 간염 바이러스, 소 바이러스성 설사병 바이러스 및 일본 뇌염 바이러스. 제14 구현예에서, 화학식 I의 바람직한 화합물은 화합물 11로 나타내고, 화학식 II의 바람직한 화합물은 화합물 17, 보다 바람직하게는 R_p-17로 나타낸다.
- [0647] 용어 "약제"는 이를 필요로 하는 대상을 치료 및/또는 예방하는 방법에서 사용되는 물질을 의미하며, 상기 물질은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물을 포함하는 조성물, 제형물, 제형 등을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에 기술된 항바이러스 증상 중의 임의의 증상을 치료하기 위해 단독으로 또는 다른 화합물과 조합하여 약제를 제조하는데 있어서 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물 중의 어느 한 화합물의 용도가 고려된다. 약제는 제13 구현예에서 고려된 조성물 중의 어느 하나를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0648] 제15 구현예는 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물 중의 어느 한 화합물을 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 대상을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 제15 구현예에서, 화학식 I의 바람직한 화합물은 화합물 11로 나타내며, 화학식 II의 바람직한 화합

물은 화합물 17, 보다 바람직하게는 R_p-17로 나타낸다.

- [0649] 이를 필요로 하는 대상은 C형 간염 바이러스, 서나일 바이러스, 황열 바이러스, 탱기 바이러스, 리노바이러스, 소아마비 바이러스, A형 간염 바이러스, 소 바이러스성 설사병 바이러스 및 일본 뇌염 바이러스, 플라비비리대 바이러스, 페스티바이러스 또는 헤파시바이러스, 또는 상기 열거된 바이러스 중의 임의의 바이러스에 상응하거나 필적하는 징후를 유발하는 바이러스를 포함하지만 이에 한정되지는 않는, 본 발명에 기재된 바이러스 감염원 중의 어느 한 바이러스에 의한 감염의 결과인 어느 한 증상을 갖는 대상인 것을 의도한다.
- [0650] 용어 "대상"은 소, 돼지, 양, 닭, 칠면조, 버팔로, 라마, 타조, 개, 고양이 및 사람을 포함하지만 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 상기 대상은 사람이다. 제15 구현예의 대상을 치료하는 방법에 있어서, 본 발명에서 고려되는 화합물 중의 어느 것이나 단독으로 또는 다른 화합물과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0651] 본 발명에서 사용되는 용어 "치료학적 유효량"은 개인에서 질환의 징후를 감소시키는데 필요한 양을 의미한다. 상기 투여량은 각각의 특별한 경우에서 개인적인 요구에 맞춰 조정될 것이다. 상기 투여량은 치료되는 질환의 증세, 환자의 연령 및 일반적인 건강 상태, 환자가 치료받는 다른 약제, 투여 경로 및 제형, 및 관련 의학적 실사자의 선호도 및 경험과 같은 무수한 인자에 따라 좌우되는 광범위한 범위 내에서 변할 수 있다. 경구 투여의 경우, 하루에 약 0.001 내지 약 10g과 이러한 범위 사이의 모든 값, 예를 들면, 0.001g, 0.0025g, 0.005g, 0.0075g, 0.01g, 0.025g, 0.050g, 0.075g, 0.1g, 0.125g, 0.150g, 0.175g, 0.2g, 0.25g, 0.5g, 0.75g, 1g, 1.5g, 2g, 2.5g, 3g, 3.5g, 4g, 4.5g, 5g, 5.5g, 6g, 6.5g, 7g, 7.5g, 8g, 8.5g, 9g, 및 9.5g의 1일 투여량이 단독치료 및/또는 조합 치료에서 적절해야 한다. 특별한 1일 투여량은 하루에 약 0.01 내지 약 1g과 이러한 범위 사이의 0.01g(즉, 10mg)씩 증가하는 모든 값이며, 바람직하게는 1일 투여량은 하루에 약 0.01 내지 약 0.8g, 보다 바람직하게는 약 0.01 내지 약 0.6g, 가장 바람직하게는 약 0.01 내지 약 0.25g이고, 이들은 각각 이들 범위 사이에 0.01g씩 증가하는 모든 값을 포함한다. 일반적으로, 치료는 상기 바이러스를 신속하게 감소시키거나 제거하기 위한 대량의 초기 "부하 투여량"으로 개시한 다음, 상기 투여량을 상기 감염의 재발을 방지하기에 충분한 농도로 감소시킨다. 본 발명에 기술된 질환을 치료하는데 있어서 통상적인 기술을 갖는 자는 과도한 실험을 하지 않으면서 개인적인 지식, 경험과 본 발명의 기재에 의존해서 소정의 질환 및 환자에 대한 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이나 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 치료학적 유효량을 확정할 것이다.
- [0652] 치료학적 효율은 혈청 단백질(예: 알부민, 응고 인자, 알칼리성 포스파타제, 아미노트랜스퍼라제(예: 알라닌 트랜스아미나제, 아스파테이트 트랜스아미나제), 5'-뉴클레오시다제, γ-글루타미닐트레스캡티다제 등)와 같은 단백질 농도, 빌리루빈의 합성, 콜레스테롤의 합성, 담즙산의 합성을 포함하지만 이에 한정되지 않는 간 기능 시험; 탄수화물 대사작용, 아미노산 및 암모니아 대사작용을 포함하지만 이에 한정되지 않는 간 대사 기능 시험으로부터 확정될 수 있다. 다른 한편으로, 상기 치료학적 효율은 HCV-RNA를 측정함으로써 모니터링될 수 있다. 이들 시험 결과는 상기 투여량이 최적화되게 할 것이다.
- [0653] 제15 구현예의 제1 측면은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물(바람직하게는 화합물 11) 또는 화학식 II의 화합물(바람직하게는 화합물 17, 보다 바람직하게는 R_p-17) 중의 어느 한 화합물과 치료학적 유효량의 다른 항바이러스제를 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 대상을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이며, 이때 상기 투여는 동시에 또는 교대로 투여된다. 교대 투여 사이의 시간은 1 내지 24시간의 범위일 수 있으며, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 및 23시간을 포함하는 이들 범위 사이의 하위 범위가 포함됨이 이해된다.
- [0654] "또 다른 항바이러스제"의 예는 하기 예를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다: HCV NS3 프로테아제 억제제(WO2008010921, WO2008010921, EP1881001, WO2007015824, WO2007014925, WO2007014926, WO2007014921, WO2007014920, WO2007014922, US2005267018, WO2005095403, WO2005037214, WO2004094452, US2003187018, WO200364456, WO2005028502 및 WO2003006490 참조); HCV NS5B 억제제(US2007275947, US20072759300, WO2007095269, WO2007092000, WO2007076034, WO200702602, US2005-98125, WO2006093801, US2006166964, WO2006065590, WO2006065335, US2006040927, US2006040890, WO2006020082, WO2006012078, WO2005123087, US2005154056, US2004229840, WO2004065367, WO2004003138, WO2004002977, WO2004002944, WO2004002940, WO2004000858, WO2003105770, WO2003010141, WO2002057425, WO2002057287, WO2005021568, WO2004041201, US20060293306, US20060194749, US20060241064, US6784166, WO2007088148, WO2007039142, WO2005103045, WO2007039145, WO2004096210 및 WO2003037895 참조); HCV NS4 억제제(WO2007070556 및 WO2005067900 참조); HCV NS5a 억제제(US2006276511, WO2006120252, WO2006120251, WO2006100310, WO2006035061 참조); 톨-유사 수용체(Toll-like receptor) 효능제(agonist)(WO2007093901 참조); 및 기타 억제제(WO2004035571, WO2004014852,

WO2004014313, WO2004009020, WO2003101993, WO2000006529 참조); 및 2008년 3월 21일자로 출원된 미국 특허 출원 제12/053,015호(이의 내용은 인용에 의해 본 발명에 포함된다)에 기재된 화합물, 인터페론- α , 인터페론- β , 페길레이트화 인터페론- α , 리바비린, 레보비린, 비라미딘, 다른 뉴클레오시드 HCV 폴리머라제 억제제, HCV 비-뉴클레오시드 폴리머라제 억제제, HCV 프로테아제 억제제, HCV 헬리카제 억제제 또는 HCV 융합 억제제.

[0655] 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물이 다른 항바이러스제와 조합하여 투여되는 경우, 상기 활성은 모 화합물에 비해 증가될 수 있다. 상기 치료가 조합 치료인 경우, 이러한 투여는 상기 뉴클레오시드 유도체의 투여와 동시에 또는 순차적으로 이루어질 수 있다. 따라서, 본 발명에서 사용되는 "동시 투여"는 상기 체제를 동시에 또는 상이한 시점에서 투여하는 것을 포함한다. 2개 이상의 체제를 동시에 투여하는 것은 2개 이상의 활성 성분을 함유하는 단일 제형물에 의해 달성되거나 단일 활성제를 갖는 2개 이상의 제형을 실질적으로 동시에 투여함으로써 달성될 수 있다.

[0656] 본 발명에서 치료에 대한 언급은 기존 증상의 치료뿐만 아니라 예방에도 확장됨을 이해할 것이다. 추가로, 본 발명에서 사용되는 HCV 감염의 "치료"라는 용어는 또한 HCV 감염과 관련되거나 HCV 감염에 의해 매개되는 질환 또는 증상, 또는 그의 임상적 징후의 치료 또는 예방을 포함한다.

도면의 간단한 설명

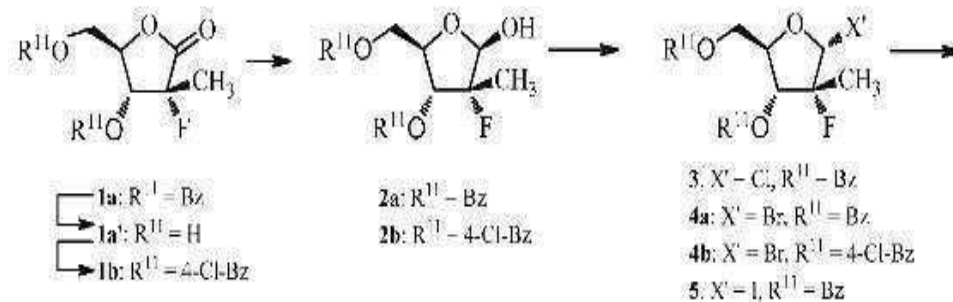
[0657] 도 1은 R_p-17에 대한 X-선 결정 구조(30% 확률 열 타원체를 갖는 ORTEP 도면)이다.

도 2는 R_p-17의 XRD이다.

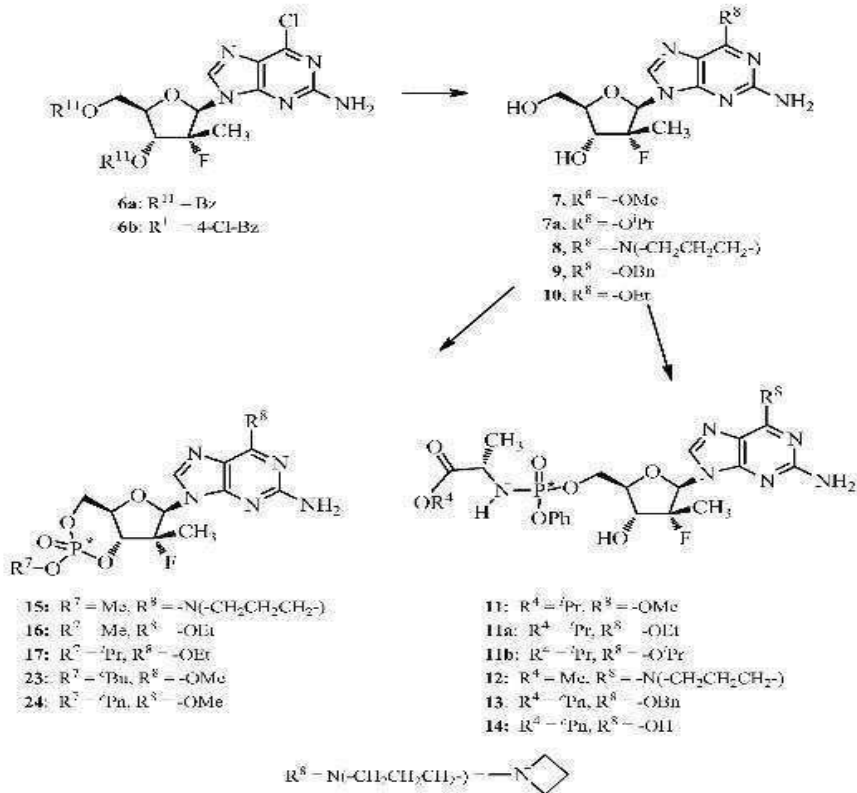
도 3은 R_p-17의 FT-IR 스펙트럼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0658] 상기 기재된 구현예들은 하기 실시예를 고려하여 추가로 이해될 것이며, 하기 실시예는 단지 예시용일 뿐, 본 발명을 한정하지는 않는다.



[0659]



[0660]

[0661]

2'-데옥시-2'-플루오로-2'-C-메틸 퓨린 뉴클레오시드 및 이들의 상응하는 뉴클레오티드 포스포르아미데이트를 제조하기 위한 수렴성 글리코실화 경로는 3,5-디-O-벤조일-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-C-메틸리보노락톤(1a)의 합성의 전개에 사용되었다(Chun, K.; Wang, P. 국제 특허 출원 WO2006/031725). 다른 일반적인 중간체는 4-클로로벤조일 동족체 **1a**이며, 이는 **1a**의 탈벤조일화에 의해 중간체 락톤 디올 **1a'**를 형성한 다음, 4-클로로벤조일화되거나 4-클로로벤조일 클로라이드를 치환시킴으로써 바로 **1a'**와 반응시킴으로써 생성될 수 있다. 3,5-디(4-클로로-벤조일화) 중간체의 이례적인 특징은 이들이 3,5-디(벤조일화) 중간체에 비해 보다 우수한 결정 특성을 갖는 경향이 있어서 크로마토그래피 이외의 다른 정제 수단을 제공한다는 점이다.

[0662]

보르브루에겐형 루이스산 매개된 커플링과 3,5-디-O-벤조일-2'-데옥시-2'-플루오로-2'-C-메틸리보노락톤의 리보노락톤 1-O-아세테이트를 사용하여 몇 차례 시도한 후, 매우 낮은 커플링 수율이 관찰되었으며, 바람직하지 않은 α-아노머가 주요한 생성물이었다. 리보노락톤(**2a/2b**)과의 미즈노부 커플링은 목적하는 생성물을 제공하지만, 입체선택성이 없으며 크로마토그래피에 의한 분리가 매우 어려워서 이러한 단계 단독으로는 단리 수율이 6 내지 10%이며, 상기 방법은 정량화될 수 없다.

[0663]

바람직한 접근법은 할로-당 및, 상기 퓨린 염기의 염을 사용하는 S_N2형 반응이 되었다. 다시, 이러한 접근법의 도전은 α 할로-당을 어떻게 입체선택적으로 고수율로 취득하여 S_N2형 반응으로 기대되는 배위의 역전을 이용하는가에 있다. 전형적인 방법은 당의 1-O-아세테이트의 아노머성 혼합물을 아세트산 중에서 HCl 또는 HBr로 처리하는 것이다. 그러나, 이러한 방법은 바람직하지 않은 아노머성 혼합물을 생성시킨다. 상기 락톤을(예를 들면, LiAlH(t-BuO)₃ 또는 Red-Al을 사용하여) 초기에 환원시켜 2:1 비의 β/α 아노머를 생성하지만, 실리카 겔 여과 컬럼을 통한 초기 정제 후, 상기 생성된 오일은 서서히 아노머화하여 상기 락톤의 순수한 결정질 β-아노머(**2a/2b**)를 형성시킨다. 이는 β-결정으로 시당하면서 주변 온도에서 며칠 내지 50°C에서 5 내지 17시간까지 촉진될 수 있다. 일단 락톤이 용액 상태이면 이는 주변 온도에서 디클로로메탄 또는 클로로포름과 같은 용매 중에서 2:1 평형을 향해 서서히 도로 아노머화한다. 이러한 방법은 상기 용액을 냉각(예를 들면, -20°C)시킴으로써 상당히 느려질 수 있다.

[0664]

N-클로로숙신이미드(NCS)를 사용한 S_N2 메카니즘을 통한 염소화는 α-클로로당(3)을 입체특이적 방식으로 거의 정량적인 수율로 생성시킨다.

[0665]

α-브로모당(4a)을 취득하기 위해, 아세트산 중의 N-브로모숙신이미드(NBS) 및 HBr을 포함하는 다수의 브롬화

조건이 시도되었다. 이들 조건 중에서, 본 발명자들은 트리페닐포스핀(PPh₃) 및 사브롬화탄소(CBr₄)의 배합물을 사용하는 일반적인 브롬화 반응을 수행하였다(Hooz et al, Can. J. Chem., 1968, 46, 86-87 참조). 용매로서 메틸렌 클로라이드를 사용하고 저온(-10℃ 내지 -20℃)을 유지시키는 조건하에, 본 발명자들은 목적하는 α/β 이성체 비가 10:1보다 큰 경우 80%를 초과하는 수율의 최고의 결과를 획득하였다. 본 발명자들은 이러한 반응 형태에 대해 이러한 정도의 입체선택성을 기술하는 선행 문헌이 없는 것으로 믿는다. 다른 실제적인 관찰은, 주변 온도보다 낮은 조건(예를 들면, 가장 바람직하게는 약 -20℃)하에 상기 브롬화반응을 수행하고 상기 저온 반응 용액을 반응 종결 후 가능한 빨리 실리카 겔에 노출시킴으로써 상기 브로모당의 아노머화가 최소화된다는 것이다. 상기 브로모당은 실리카 겔 여과 컬럼을 통해 정제될 수 있다. 일단 실리카 겔로 처리되면, 상기 브로모당은 심지어 승온에서도 실제적으로 안정하다.

[0666] 요오도당(5a)은 유사한 방식으로 제조되며, 이는 상기 퓨린과 커플링되어 주요 중간체(6a)를 생성시킬 수 있다.

[0667] 바우타(Bauta) 등의 일반적인 퓨린 커플링 방법((국제 특허 출원 W02003/011877)에 따라, 본 발명자들은 α-브로모당(4a)을 아세트니트릴 중에서 t-부탄올 중의 6-클로로-2-아미노-퓨린의 칼륨염과 커플링하였다. 상기 반응은 주변 온도에서 한 주에 걸쳐서 수행하였다. 상기 반응은 50℃에서 24시간 내에 종결되도록 최적화되었다. 실리카 겔 여과 컬럼을 통한 부분 정제 후, 상기 아노머성 혼합물은 14:1 β/α의 비에서 63% 수율로 단리시켰다. 상기 β 아노머(6a)는 메탄올성 용액으로부터 선택적으로 결정화하여 브로모당(4a)로부터 55% 수율로 순수한 목적하는 β-아노머(6a)를 획득할 수 있다.

[0668] 획득한 주요 중간체(6a)를 사용하여, 보호되지 않은 2-아미노-6-치환된 퓨린(예를 들면, 7-10)으로의 전환이 수행되었다. 포스포르아미데이트 유도체(예를 들면, 11-14)로의 추가의 전환은 레스텐(Lehsten) 등의 방법(Org. Proc. Res. Dev., 2002, 6, 819-822) 또는 2008년 3월 21일자로 출원된 미국 특허 출원 제12/053,015호(pp. 651-675)에 기술된 바와 같은 방법을 개조함으로써 수행하였다. 사이클릭 포스페이트 유도체(예를 들면, 15-17)는 문헌(Can J. Chem., 1993, 71, 855)에 기재된 바와 같이 또는 2008년 6월 11일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/060,683호(pp. 79-89)에 기재된 바와 같이 제조되었다. 상기 포스포르아미데이트가 2급 3' 하이드록실 상의 비교적 적은 정도로 반응할 수 있으므로, 3' 모노포스포르아미데이트 및 3',5' 비스-포스포르아미데이트 불순물에 대한 가능성이 존재한다. 상기 3' 이성체는 목적하는 5' 이성체와 유사한 물리적 특성을 가짐으로써 크로마토그래피에 의한 정제가 어려운 것으로 예측될 것이다. 이는 미정제 생성물 혼합물을 피리딘 또는 유사한 염기의 존재하에, t-부틸디메틸실릴 클로라이드, t-부틸디페닐실릴 클로라이드 또는 4,4'-디메톡시트리틸 클로라이드와 같은 2급 하이드록실에 비해 1급 하이드록실에 대해 선택적인, 화학양론적 양보다 적은 양의 보호기와 추가로 반응시켜 5' 보호된 3' 포스포르아미데이트를 생성시킴으로써 완화된다. 상기 생성된 생성물 및 비스 치환된 포스포르아미데이트는 목적하는 5' 포스포르아미데이트에 비해 극성이 낮고, 크로마토그래피에 의해 용이하게 분리될 수 있다.

[0669] 화합물(1a)은 각각 인용에 의해 본 발명에 포함되는 미국 공개된 출원 제2008/0139802호(이는 W02008/045419에 상응한다)의 제5면, W02006/012440에서의 11 내지 13페이지, 및 W02006/031725에서의 20 내지 22페이지 및 30 내지 31페이지에 기재된 방법에 의해 획득될 수 있다. 다른 한편으로, 상기 4-클로로벤조일 락톤 동족체(1b)는 1a의 탈벤조일화에 의해 중간체 락톤 디아올 1a'를 형성한 다음, 4-클로로벤조일화에 의해 또는 4-클로로벤조일 클로라이드를 치환함으로써 직접 1a'와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0670] 실시예 1. ((2R,3R,4R)-3-(4-클로로벤조일옥시)-4-플루오로-4-메틸-5-옥소테트라하이드로푸란-2-일)메틸 4-클로로벤조에이트(1b)

[0671] ((2R,3R,4R)-3-(벤조일옥시)-4-플루오로-4-메틸-5-옥소테트라하이드로푸란-2-일)메틸 벤조에이트(1a, 44.50g, 119.5mmol)를 무수 메탄올(240ml) 중에서 현탁시켰다. 메탄올(2.3ml, 10mmol, 8.3mol%) 중의 촉매량의 25중량% 나트륨 메톡사이드를 실온에서 첨가하였다. 2시간 후, 상기 반응은 TLC(헥산 중의 20% EtOAc)에 의해 확인한 바와 같이 종결되었다. 감압하에 용매를 농축시킨 후, 상기 잔사를 에틸 에테르 및 헥산의 혼합물(1:2 v/v)(200 ml)로 분쇄하여 미정제 중간체 락톤(a)을 획득하였다. 상기 고체를 여과를 통해 수집하고 헥산(3×40ml)으로 세정하였다. 건조된 1ℓ 들이 둥근 바닥 플라스크에 상기 미정제 중간체를 부하하고, 이를 무수 THF(500ml) 중에 용해시켰다. 4-클로로벤조일 클로라이드(46ml, 358mmol)를 실온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 얼음 욕조로 냉각시킨 다음, 트리에틸아민(100ml, 717mmol)을 첨가하였다. 상기 탁한 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응은 물(60ml)를 첨가하여 쉐킷시킨 다음, 상기 용액을 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 에틸 아세테이트(200ml)로 희석하고 물 및 염수(각각 2×100ml)로 세척하였다. 상기 유기층을 감압하에 농

축시키고, 상기 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 20% EtOAc)에 의해 정제하여 상기 생성물을 담황색 솜털형 고체로서 수득하였다. 상기 생성물을(0.2mmHg, 50℃, 2시간) 하에 건조시켜 24.3g(46%)을 수득하였다. 융점: 138-141℃. ¹H NMR(CDC1₃): δ 7.99(m, 2 H, 방향족), 7.91(m, 2 H, 방향족), 7.45(m, 2 H, 방향족), 7.39(m, 2 H, 방향족), 5.45(dd, 1 H, J = 17.6 Hz, J = 7.2 Hz, C3-H), 4.97(m, 1 H, C4-H), 4.73(m, 1 H, C5-Ha), 4.58(m, 1 H, C5-Hb), 1.73(d, 3 H, CH₃).

[0672] **실시예 2. ((2R,3R,4R,5R)-3-(벤조일옥시)-4-플루오로-5-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 벤조에이트(2a)**

[0673] 기계적 교반기, 추가 깔때기 및 온도계가 장착된 5ℓ 들이 건조된 3구 둥근 바닥 플라스크에 락톤((2R,3R,4R)-3-(벤조일옥시)-4-플루오로-4-메틸-5-옥소테트라하이드로푸란-2-일)메틸 벤조에이트(**1a**, 379g, 1.018mol)을 장전하였다. 상기 고체를 무수 THF(1.75ℓ)에 용해시키고, 질소 대기하에 -30℃로 냉각시켰다. 리튬 트리-3급-부톡시알루미늄하이드라이드의 용액(THF 중의 1.0M, 1.527ℓ)을 1시간에 걸쳐서 교반하고 -30℃ 온도로 유지하면서 상기 락톤 용액에 첨가하였다. 상기 첨가를 종결한 후, 상기 온도를 서서히 증가시키고, 상기 반응을 TLC(락톤 R_f 0.4, 헥산 중의 30% EtOAc)하였다. 상기 반응은 1시간 15분 후 종결하였다(온도는 -10℃에 도달하였다). 상기 반응은 추가 깔때기를 통해 에틸 아세테이트(900ml)를 첨가함으로써 퀀칭시켰다. 포화 NH₄Cl(40ml)을 0℃에서 첨가하였다. 상기 탁한 혼합물을 10ℓ 들이 둥근 바닥 플라스크 내로 디캔팅하였다. 뒤에 남은 고체 잔사를 여과시키고 에틸 아세테이트(2×200ml)로 세척하였다. 상기 여과물을 상기 디캔팅한 용액과 합하고, 상기 합한 용액을 감압하에 농축시켰다. 상기 오일상 잔사를 에틸 아세테이트(2ℓ)에 용해시키고 3N HCl(600ml)로 세척하였다. 상기 수성층을 에틸 아세테이트(3×400ml)로 역추출하였다. 상기 합한 유기층을 물(3×800ml), 포화 NaHCO₃(400ml) 및 염수(400ml)로 세척하였다. 상기 유기 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시켜 담갈색 오일상 잔사를 수득하였다. 상기 잔사는 흡인 및 각각 약 5ℓ의 헥산 중의 5%, 10%, 20% 및 30% 에틸 아세테이트의 단계-구배를 사용하는 플러그 컬럼(2.2kg의 40 내지 63μm 실리카 겔, 6ℓ의 소결된 유리 깔때기 중에 팩킹됨, 22cm 길이의 실리카 겔, 직경 15cm)에 의해 정제하였다. 상기 생성물 함유 분획들을 합하고 감압하에 농축시켜 무색 고점성 액체(310.4g)를 수득하였다.

[0674] 상개 액체는 50℃에서 진공(0.2mmHg) 하에 시드(약 100mg이 펼쳐짐)로서 결정질 베타 생성물을 첨가한 후 서서히 고형화되었다. 상기 고형화방법은 진공의 존재 또는 부재하에 50℃에서 20시간 내에 종결되었다. 이와 같이 수집된 백색 고체(293.8g, 77%)는 융점이 79 내지 80℃이고, β/α의 비가 NMR을 기준으로 하여 20:1이다.

[0675] ¹H-NMR(DMSO-d₆) β-이성체, δ = 5.20(dd, 1 H, OH); α-이성체, δ = 5.40(dd, 1 H, OH).(β-락톤) .(DMSO-d₆): δ 7.99(m, 2 H, 방향족), 7.93(m, 2 H, 방향족), 7.70(m, 1 H, 방향족), 7.61(m, 1 H, 방향족), 7.55(m, 2 H, 방향족), 7.42(m, 2 H, 방향족), 7.32(dd, 1 H, C1-H), 5.54(dd, 1 H, C3-H), 5.20(dd, 1 H, OH), 4.55-4.50(m, 1 H, C5-Ha), 4.46-4.40(m, 2 H, C5-Hb 및 C4-H), 1.42(d, 3 H, CH₃).

[0676] **실시예 3. ((2R,3R,4R,5R)-3-(4-클로로벤조일옥시)-4-플루오로-5-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 4-클로로벤조에이트(2b)**

[0677] 1리터 들이 건조된 둥근 바닥 플라스크에 ((2R,3R,4R)-3-(4-클로로벤조일옥시)-4-플루오로-4-메틸-5-옥소테트라하이드로푸란-2-일)메틸 4-클로로벤조에이트(**1b**, 50.0g, 113mmol)를 부하하고, 상기 고체를 무수 THF(200ml)에 용해시켰다. 상기 용액을 -20℃로 냉각시켰다. 리튬 트리-3급-부톡시알루미늄하이드라이드(THF 중의 1.0M)(170ml, 170mmol)를 20분에 걸쳐서 추가 깔때기를 통해 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 추가로 1시간 동안 -20℃에서 교반하였다. 에틸 아세테이트(120ml)를 첨가하고, 상기 혼합물을 0℃로 서서히 가온하였다. 포화 수성 염화암모늄(4.5ml)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 감압하에 농축시킨 다음, EtOAc(500ml)로 희석하였다. 수성 HCl(3N, 300ml)을 첨가하여 모든 고체를 용해시켰다. 분리시킨 후, 상기 유기층을 물(2×200ml) 및 염수(100ml)로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 상기 유기층을 감압하에 농축시켜 무정형 고체를 제공하였다. 상기 고체를 메탄올(169ml)에 용해시키고 가열 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 약간 혼탁한 혼합물이 형성될 때까지 물을 수분획으로 나누어 첨가하였다(총 37ml). 정지시킨 후, 상기 침전된 β-락톤 생성물을 여과시키고 메탄올(2×20ml)로 세척하고 건조시켜(0.2mmHg, 50℃, 17시간) β/α > 35:1의 아노머 비를 갖는

30.5g(61%)의 회백색 고체를 수득하였다. $^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 7.95(m, 2 H, 방향족), 7.90(m, 2 H, 방향족), 7.61(m, 2 H, 방향족), 7.51(m, 2 H, 방향족), 7.31(dd, 1 H, C1-H, $J = 5.2$ Hz, $J = 0.8$ Hz), 5.50(dd, 1 H, C3-H, $J = 24$ Hz, $J = 7.2$ Hz), 5.19(dd, 1 H, C4-H, $J = 10.8$ Hz, $J = 5.6$ Hz), 4.56(m, 1 H, C5-Ha), 4.42(m, 2 H, C5-Hb 및 OH), 1.42(d, 3 H, CH_3 , $J = 22.8$ Hz).

[0678] 실시예 4. ((2R,3R,4R,5R)-3-(벤조일옥시)-5-클로로-4-플루오로-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 벤조에이트(3)

[0679] CH_2Cl_2 (15ml) 중의 화합물 2a(1.0g, 2.67mmol) 및 PPh_3 (1.4g, 5.34mmol)의 혼합물의 용액에 NCS(1.07g, 8.01mmol)를 몇 분획으로 나누어 0°C에서 첨가하였다. 이어서, 상기 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 실리카 겔 컬럼 내에 붓고 압력을 사용하여 EtOAc-헥산(1:4)으로 용출하였다. 상기 수집된 정확한 분획들을 합하여 농축시키고 CH_2Cl_2 로 수회 공증발시켜 후속 단계에서 사용하였다(1.0g, 95%).

[0680] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta = 8.13-8.02$ (m, 4H, 방향족), 7.78-7.50(m, 방향족, 2H), 7.53-7.43(m, 4H, 방향족), 6.01(s, 1H, H-1), 5.28(dd, 1H, $J = 3.2, 5.6$ Hz, H-3), 4.88(m, 1H, H-H-4), 4.77(dd, 1H, $J = 3.2, 12.4$ Hz, H-5), 4.61(dd, 1H, $J = 4.0, 12.4$ Hz, H-5'), 1.73(d, 3H, $J = 21.6$ Hz, CH_3).

[0681] 실시예 5. ((2R,3R,4R,5R)-3-(벤조일옥시)-5-브로모-4-플루오로-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 벤조에이트(4a)

[0682] 무수 디클로로메탄(5.6 l)을 반응기 내로 충전하고 -22°C 이하로 냉각시켰다. 트리페닐포스핀(205.4g, 0.783mol)을 상기 냉각 용매에 첨가하고, 상기 현탁액을 교반시켜 용액을 형성시켰다. 고체 제형 중의 락톤(2a, 209.4g, 0.559mol)을 냉각 용액에 첨가하고 15분 동안 교반하였다. 사브롬화탄소(278.2g, 0.839mol)를 몇 분획으로 나누어 첨가하면서 질소 기체(약 30분)의 유동하에 상기 용액의 온도를 -22°C 내지 -20°C로 유지하였다. CBr_4 의 첨가를 마친 후, 상기 온도를 20분에 걸쳐서 -17°C로 서서히 상승시켰다. 상기 온도는 TLC(R_f s 0.61(α), 0.72(β), 0.36 락톤; 헥산 중의 20% EtOAc)에 의해 > 95% 중결된 것으로 판단되었다. 상기 반응 용액을 230g의 플래쉬 크로마토그래피용 실리카 겔(40-63 μm)을 함유하는 용기에 즉시 옮겼다. 상기 교반된 혼합물을 2.5 l 소결된 유리 부호너 깔때기 중의 실리카 겔(680g) 패드를 통해 즉시 통과시켰다. 상기 여과물을 감압하에 약 800ml로 농축시키고, 상기 미정제 생성물의 α/β 이성체의 비가 $^1\text{H-NMR}$ 에 의해 측정된 바와 같이 10:1이었다. (CDCl_3) $\delta = 6.35$ (s, α C1-H), 6.43(d, β C1-H). 상기 잔사를 6 l 소결된 유리 부호너 깔때기 중의 2.1kg의 실리카 겔을 사용하여 플러그 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고 헥산(각각 약 4 l) 중의 1%, 5%, 8%, 12% EtOAc의 단계적 구배 용출을 사용하여(흡인을 통해) 용출하여 비극성 불순물을 제거한 다음, 헥산(총 6 l) 중의 12%, 25% EtOAc에 의해 상기 생성물을 용출하였다. 상기 생성물 함유 분획들을 2개의 분획 내로 합하고 감압하에 농축시키며 진공하에 건조시켜(0.1mmHg, 주변 온도, 20시간) 무색 오일을 수득하였다. 주요 분획(197g, 89% $\alpha/\beta = 20:1$). 상기 알파 이성체를 몇 주 동안 0°C에서 정지시 소분획의 오일로부터 결정화되어 대형의 얇은 플레이트를 제공하였다. 융점 59 내지 61°C. 상기 순수한 베타 이성체는 이전의 비교적 낮은 선택적 수행으로부터의 알파 및 베타 생성물의 혼합물로부터 결정화하여 침상물을 수득하였다. 융점 77-79°C.

[0683] $^1\text{H-NMR}(\beta\text{-브로마이드})(\text{CDCl}_3)$: $\delta = 8.08$ (m, 2 H, 방향족), 8.04(m, 2 H, 방향족), 7.62(m, 1 H, 방향족), 7.54-7.45(m, 3 H, 방향족), 7.35(m, 2 H, 방향족), 6.43(d, 1 H, C1-H), 6.04(dd, 1 H, C3-H), 4.78-4.73(m, 2 H, C4-H 및 C5-Ha), 4.63-4.58(m, 1 H, C5-Hb), 1.76(d, 3 H, CH_3). $\alpha\text{-브로마이드}$, $\alpha/\beta = 20:1$ (CDCl_3): δ 8.13(m, 2 H, 방향족), 8.02(m, 2 H, 방향족), 7.63-7.56(m, 2 H, 방향족), 7.50-7.42(m, 4 H, 방향족), 6.34(s, 1 H, C1-H), 5.29(dd, 1 H, C3-H), 4.88(m, 1 H, C4-H), 4.78(dd, 1 H, C5-Ha), 4.63(dd, 1 H, C5-Hb), 1.72(d, 3 H, CH_3).

[0684] 실시예 6. (2R,3R,4R,5R)-5-브로모-2-((4-클로로벤조일옥시)메틸)-4-플루오로-4-메틸테트라하이드로푸란-3-일 4-클로로벤조에이트(4b)

[0685] 무수 디클로로메탄(530ml)을 1ℓ의 건조된 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고 -22℃로 냉각시켰다. 트리페닐포스핀(19.5g, 74mmol)을 첨가한 다음, 상기 β-락톤(2b, 23.5g, 53mmol)을 첨가하였다. 상기 용액에 사브롬화탄소(26.3g, 79.5mmol, 고체)을 5분에 걸쳐서 -22℃에서 몇 분획으로 나누어 첨가하였다. 상기 반응을 실온으로 서서히 가온하고, 일단 반응이 종결되면 상기 용액을 실리카 겔(600ml의 용융 원형 브흐너 깔때기 중의 148g)의 짧은 패드를 통과시켜 임의의 갈색 극성 불순물을 제거하였다. 상기 무색 여과물을 농축시켜 감압하에 건조시키고, 상기 고체 잔사를 에틸 에테르(170ml) 중에서 용해시켰다. 침전물이 형성되기 시작할 때까지 헥산(50ml)을 서서히 첨가하였다. 상기 생성물을 여과를 통해 담황색 고체로서 수집하고 건조시켜(0.2mmHg, 25℃, 17분) 아노머 비 α/β가 > 65:1인 21.23g(79%)을 수득하였다. 상기 생성물을 3 내지 4%의 트리페닐포스핀 옥사이드로 오염시켰으며, 이는 후속 반응 단계에 아무런 영향을 미치지 않는다. ¹H NMR(CDC₁₃) : δ 8.05(m, 2 H, 방향족), 7.95(m, 2 H, 방향족), 7.47-7.40(m, 4 H, 방향족), 6.33(s, 1 H, C1-H), 5.22(m, 1 H, C3-H), 4.84(m, 1 H, C4-H), 4.76(m, 1 H, C5-Ha), 4.62(m, 1 H, C5-Hb), 1.69(d, 3 H, CH₃, J = 21.6 Hz).

[0686] 실시예 7. ((2R,3R,4R,5R)-3-(벤조일옥시)-4-플루오로-5-요오도-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 벤조에이트(5)

[0687] 무수 CH₂Cl₂(10ml) 중의 화합물 2(1g, 2.67mmol), 트리페닐포스핀(700mg, 2.67mmol) 및 이미다졸(180mg, 2.67mmol)의 용액에 요오드(680mg, 2.68mmol)를 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하며 실리카 겔 컬럼 내로 붓고 EtOAc-헥산(1:4)으로 용출시켜 시럽 생성물(1.3g, 정량적)을 수득하고 추가의 특성화 없이 후속 단계에서 사용되었다.

[0688] 실시예 8. (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)-2-(벤조일옥시메틸)-4-플루오로-4-메틸테트라하이드로푸란-3-일 벤조에이트(6a)

[0689] 12ℓ의 3구 둥근 바닥 플라스크에 6-클로로-2-아미노퓨린(225.4g, 1.329mol)을 충전하였다. 무수 3급-BuOH(4.5ℓ)를 첨가하고, 상기 용액을 주변 온도에서 기계적 교반기로 교반하였다. 칼륨 3급-부톡사이드(고체, 151.6g, 1.35mol)를 교반하면서 질소 기체의 유동하에 몇 분획으로 나누어 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 5ℓ 둥근 바닥 플라스크에 α-브로마이드(4a, 197g, 0.451mol) 및 3ℓ의 무수 아세트니트릴을 주변 온도에서 첨가하였다. 상기 브로마이드 용액을 주변 온도에서 1분에 걸쳐서 상기 퓨린 염기 현탁액에 첨가하였다. 5ℓ 플라스크를 아세트니트릴(2×1ℓ)로 세정하여 브로마이드를 상기 반응 혼합물로 완전히 옮겼다. 상기 혼합물을 가열 맨틀 및 제어기를 사용하여 2시간에 걸쳐서 50℃로 서서히 가열하였다. 상기 반응은 TLC 베타(R_f 0.28, 헥산 중의 30% EtOAc)에 의해 나타낸 바와 같이 완전히 종결되었다. 상기 반응물을 포화 NH₄Cl(200ml)의 첨가에 의해 퀀칭하여 현탁액을 형성하였다. 상기 현탁된 고체는 2.5ℓ 도자기 브흐너 깔때기에서 셀라이트의 3cm 패드를 통한 여과에 의해 제거하였다. 상기 고체를 톨루엔(3×100ml)으로 세척하였다. 상기 합한 여과물을 pH 7(약 220ml)이 될 때까지 6N HCl 용액을 첨가함으로써 중화시켰다. 상기 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 혼합물의 용적을 약 1/3 용적으로 감소시키는 경우, 추가의 침전된 고체는 유사한 방식으로 여과함으로써 제거하였다. 상기 여과물을 약 800ml의 용적으로 추가로 농축시켰다. 상기 잔사를 플러그 컬럼(6ℓ 소결된 유리 브흐너 깔때기 중의 1.6kg의 플래쉬용 실리카 겔) 상에 부하하고 헥산(6ℓ) 중의 10% 에틸 아세테이트의 구배를 사용하여(흡인을 통해) 용출시켜 비극성 불순물을 제거하고, 헥산 중의 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 소량의 락톤(6ℓ)을 수득한 다음, 헥산(4ℓ) 중의 40%~45% 에틸 아세테이트를 사용하여 주요량의 생성물을 용출하였다. 상기 생성물 함유 분획들을 합하고 감압하에 농축시키며 진공하에 건조(0.2mmHg, 24시간, 주변 온도)시켜 백색 발포체 고체(150.7g, NMR에 의한 β/α = 14:1)를 수득하였다.

[0690] ¹H-NMR.(CDC₁₃) 베타: δ = 1.33(d, 22.4 Hz, 2'-C-CH₃), 알파: 1.55(d, 22 Hz, 2'-C-CH₃).

[0691] 상기 생성물 혼합물 발포체를 주변 온도에서 메탄올(700ml)에 용해시켰다. 정치시, 고체를 2시간에 걸쳐서 서서히 형성하였다. 상기 현탁액을 동결기에서 17시간 동안 -5℃로 냉각시켰다. 상기 생성된 백색 고체를 여과에 의해 수집하고 냉각 MeOH(-5℃, 3×60ml) 및 에틸 에테르(3×100ml)로 세척하였다. 상기 고체를 진공하에

건조(0.2mmHg, 24시간, 주변 온도)시켜 우수한 de(HPLC에 의해 β/α 99.8:1)를 갖는 β -생성물 110.5g을 수득하였다. 상기 여과물을 부분적으로 농축(약 400ml)시킨 다음, 60°C로 가열하면서 보다 다량의 MeOH(400ml)로 희석하였다. 상기 용액을 주변 온도로 냉각시키고 시딩시키며 -5°C로 냉각시켰다. 제2 수득량을 수집하고 세척하며 유사한 방식으로 건조시켜 보다 다량의 생성물을 유사한 부분입체이성체성 순도를 갖는 백색 고체(12.26g)로서 수득하였다. 상기 모액을 농축시켜 감압하에 건조시켰다(약 25g). 상기 잔사를 β -이성체 및 α -이성체의 혼합물이었다. 이는 자동화 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(Analogix, 240g 카트릿지, 헥산 중의 40% 내지 50% 에틸 아세테이트)하여 14.52g의 생성물을 수득하고, 이를 MeOH로부터 재결정화하고 세척하며 유사한 방식으로 건조시켜 추가의 8.46g의 생성물을 고수율로 수득하였다.

[0692] 상기 3개의 고체는 유사한 순도를 갖는 것으로 판단되며, 이들을 합하여 131.2g의 백색 결정질 생성물 **6a**(브로모당으로부터 55%, 락톨로부터 49%)를 수득하였다. 용점 160.5-162.0°C. 0.20% 알파를 함유하는 HPLC 순도 99.5%.

[0693] $^1\text{H-NMR}$ (순수한 β 아노머, CDCl_3): δ = 8.03(m, 2 H, 방향족), 7.93(m, 2 H, 방향족), 7.88(s, 1 H, C8-H), 7.60(m, 1 H, 방향족), 7.50(m, 1 H, 방향족), 7.44(m, 2 H, 방향족), 7.33(m, 2 H, 방향족), 6.44(dd, 1 H, C1'-H), 6.12(d, 1 H, C3'-H), 5.35(s, 2 H, NH_2), 5.00(dd, 1 H, C5'-Ha), 4.76(m, 1 H, C4'-H), 4.59(dd, 1 H, C5'-Hb), 1.33(d, 3 H, CH_3).

[0694] $^1\text{H-NMR}$ (α -이성체, CDCl_3): δ = 8.11-8.09(m, 3 H, 방향족 및 C8-H), 8.01(m, 2 H, 방향족), 7.63(m, 1 H, 방향족), 7.55(m, 1 H, 방향족), 7.48(m, 2 H, 방향족), 7.39(m, 2 H, 방향족), 6.35(d, 1 H, C1'-H), 5.76(dd, 1 H, C3'-H), 5.18(s, 2 H, NH_2), 4.93-4.89(m, 1 H, C4'-H), 4.75-4.71(m, 1 H, C5'-Ha), 4.58-4.54(m, 1 H, C5'-Hb), 1.55(d, 3 H, CH_3).

[0695] **실시예 9. (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)-2-((4-클로로벤조일옥시)메틸)-4-플루오로-4-메틸테트라하이드로푸란-3-일-4-클로로벤조에이트(6b)**

[0696] 250ml의 건조된 둥근 바닥 플라스크에 2-아미노-6-클로로퓨린(2.57g, 15.1mmol, 2.95당량)을 장전하였다. 무수 3급-BuOH(51ml)를 첨가한 다음, 칼륨 3급-부톡사이드(1.73g, 15.4mmol)를 첨가하였다. 상기 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 무수 아세트니트릴(86ml) 중의 상기 브로마이드(**4b**, 2.60g, 5.14mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 50°C에서 43시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 수성 포화 염화암모늄(3ml)의 첨가에 의해 쉼프하였다. 주로 과량의 출발 퓨린 염기로 이루어진 침전된 고체는 여과에 의해 제거하고, 상기 생성물을 함유하는 여과액을 감압하에 농축시켰다. 상기 생성된 고체 잔사를 에틸 아세테이트(110ml)로 분쇄하였다. 상기 잔여 고체를 여과에 의해 제거한 후, 상기 여과물을 물(3×40ml) 및 염수(1×40ml)로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 상기 유기 용액을 감압하에 농축시켜 아노머 비 β/α 가 약 10:1인 미정제 생성물 2.96g을 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 25% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 1.98g(65%)의 생성물을 오일로서 수득하였다. 한 분획을 메탄올(8ml/g)에 용해시켜 결정질 백색 고체(β/α = 26:1)를 수득하였다. 용점은 155°C에서 수축되어 167-175°C에서 용융한다. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.91(m, 2 H, 방향족), 7.84(m, 2 H, 방향족), 7.84(s, 1 H, C8-H), 7.40(m, 2 H, 방향족), 7.28(m, 2 H, 방향족), 6.48(dd, 1 H, C3'-H, J = 22.8 Hz, J = 9.2 Hz), 6.09(d, 1 H, C1'-H, J = 18 Hz), 5.39(s, 2 H, NH_2), 5.06(m, 1 H, C5'-Ha), 4.73(m, 1 H, C4'-H), 4.56(m, 1 H, C5'-Hb), 1.32(d, 3 H, CH_3 , J = 22.4 Hz).

[0697] **실시예 10. 화합물 3으로부터의 (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)-2-(벤조일옥시메틸)-4-플루오로-4-메틸테트라하이드로푸란-3-일 벤조에이트(6a)**

[0698] 클로로벤젠(1.5ml) 중의 화합물 **3**(450mg, 2.68mmol)의 용액에 t-부탄올(5ml) 중의 상기 염기(1.37g, 8.05mmol)의 칼륨염을 첨가한 다음, 무수 아세트니트릴(5ml)을 실온에서 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 7일 동안 밀봉된 튜브 중에서 80 내지 140°C에서 교반하고 HCl로 중화시킨 후 진공에서 농축시켰다. 상기 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc = 2:1)에 의해 정제하여 화합물 **6a**(90 mg, 15%)를 백색 발포체로서

수득하였다.

[0699] 실시예 11. 화합물 5로부터의 (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)-2-(벤조일옥시메틸)-4-플루오로-4-메틸테트라하이드로푸란-3-일 벤조에이트(6a)

[0700] t-부탄올(10ml) 중의 화합물 5(1.3g, 2.68mmol)의 용액에 DMF(10ml) 중의 상기 염기(1.37g, 8.05mmol)의 나트륨 염을 주변 온도에서 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 15시간 동안 교반하고 진공하에 농축시켰다. 상기 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc = 2:1)에 의해 정제하여 화합물 6(220mg, 16%)을 백색 발포체로서 수득하였다.

[0701] 실시예 12. 화합물 6a로부터의 (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-메톡시-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)-4-메틸테트라하이드로푸란-3-올(7)

[0702] 250ml 들이 건조된 둥근 바닥 플라스크에 (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)-2-(벤조일옥시메틸)-4-플루오로-4-메틸테트라하이드로푸란-3-일 벤조에이트(6a, 7.50g, 14.26mmol)를 첨가하였다. 무수 메탄올(30ml)을 첨가하면 백색 현탁액이 형성되었다. 50℃에서, 메탄올(25%, 19.7ml, 64.17mmol) 중의 나트륨 메톡사이드의 용액을 질소 대기하에 건조된 시린지를 통해 첨가하였다. 백색의 탁한 반응 혼합물이 형성되었다. 50℃에서 3.5시간 후, 상기 반응은 TLC 시험에 의해 확인한 바와 잔여 출발 물질이 전혀 없이 종결되었다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 빙초산(3ml)의 첨가에 의해 중화시켰다. 백색 고체를 여과시키고 메탄올(3×5ml)로 세척하였다. 상기 여과물을 20g의 실리카 겔과 혼합하고 농축 건조시켰다. 상기 혼합물을 실리카 겔 카트릿지를 따라 부하하고 디클로로메탄 중의 메탄올 0 내지 15% MeOH의 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 분리하였다. 상기 생성물을 디클로로메탄 중의 12% 메탄올에서 용출시켰다. 상기 생성물을 함유하는 분획들을 합하고 감압하에 농축시키고 진공에서 건조(0.2mmHg, 50℃, 24시간)시켜 백색 분말 고체(4.45g, 98% 수율)를 수득하였다. 용점 199-202℃.

[0703] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ = 8.18(1 H, s, C8-H), 6.61(2 H, s, NH₂), 6.05(1 H, d, C1'-H), 5.68(1 H, d, 3'-OH), 5.26(1 H, m, 5'-OH), 4.23-4.13(1 H, m, C3'-H), 3.96(3 H, s, OCH₃), 3.92-3.83(2 H, m, C4'-H 및 C5'-H_a), 3.70-3.67(1 H, m, C5'-H_b), 1.06(3 H, d, C2'-CH₃).

[0704] 실시예 13. 화합물 6b로부터의 (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-메톡시-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)-4-메틸테트라하이드로푸란-3-올(7)

[0705] 기계적 교반기 및 추가 깔때기가 장착된 건조된 5ℓ 들이 3구 둥근 바닥 플라스크에 (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)-2-((4-클로로벤조일)옥시)메틸)-4-플루오로-4-메틸테트라하이드로푸란-3-일 4-클로로벤조에이트(6b, 313.2g, 526.5mmol)를 부하하였다. 상기 고체를 무수 메탄올(2.1ℓ)에 현탁시키고 질소 대기하에 얼음 욕조에 냉각시켰다. 메탄올(361ml, 1.58mol) 중의 나트륨 25중량% 메톡사이드의 용액을 20분에 걸쳐서 추가 깔때기를 통해 첨가하여 맑은 용액을 제공하였다. 상기 반응을 6시간 동안 실온으로 가온시켜 혼탁한 용액을 형성하였다. 상기 반응의 종결은 임의의 잔여 6-클로로 탈보호된 뉴클레오시드의 결핍에 의해 LC/MS로 확인하였다. 상기 반응 용액을 농축 HCl(132ml, 1.58mol)로 산성화시켰다. 실온에서 정치(1시간)시킨 후, 상기 용액을 여과하여 백색 침전물을 제거하였다. 상기 침전물을 메탄올(3×50ml)로 세척하였다. 상기 합한 여과물을 감압하에 농축시켜 점착성 고체 잔사를 수득하였다. 상기 잔사를 420ml의 2N HCl(420ml) 및 디클로로메탄(1ℓ)과 혼합하였다. 상기 유기층을 분리시키고, 수성층을 추가의 디클로로메탄(3×500ml)으로 추출하였다. 상기 수성층에 에틸 아세테이트(1.4ℓ)를 첨가하고, 고체 탄산나트륨(86g)을 몇 분획으로 나누어 첨가하여 상기 수성층을 약 pH 8로 중화시켰다(주의: 발포). 상기 유기층을 분리시킨 후, 수성층 중의 고체를 보다 다량의 물(200ml)을 첨가함으로써 용해시켰다. 상기 수성층을 에틸 아세테이트(3×700ml 및 400ml)로 추출하였다. 상기 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 담황색 고체를 수득하고, 이를 50℃에서 아세톤(820ml)에 재용해시키고 새로운 고체 형성이 개시될 때까지 교반하였다. 상기 포화 용액을 동결기에서 냉각시키고 생성물을 여과에 의해 수집하였다. 상기 백색 고체를 아세톤(2× 150ml) 및 에틸 에테르(3×80ml)로 세정하고 건조(0.2mmHg, 50℃, 4시간)시켜 백색 결정질 고체, 크로마토그래피에 의해 정제된 NMR 및 HPLC 매칭 물

질을 갖는 151.6g(92%)의 물질을 수득하였다.

[0706] 화합물(7a)은 화합물(7)을 제조하기 위한 실시예 12 내지 13과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0707] 실시예 14. (2S)-이소프로필 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-메톡시-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴아미노)프로파노에이트(11)

[0708] 250ml 들이 건조된 둥근 바닥 플라스크에 페닐 디클로로포스페이트(2.66g, 12.61mmol) 및 무수 디클로로메탄(40 ml)를 부하하였다. 상기 아미노 에스테르 염(2.60g, 15.53mmol)을 상기 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 -5℃로 냉각시켰다. 이어서, N-메틸 이미다졸(7.7ml, 97mmol)을 -5℃에서 건조된 시린지를 통해 신속하게 첨가하고, 상기 용액을 -5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 뉴클레오시드(7, 3.04g, 9.7mmol)를 -5℃에서 바이알로부터 한꺼번에 첨가하고, 상기 고체를 20분에서 서서히 용해시켰다. 상기 반응 온도는 2시간에 걸쳐서 주변 온도로 상승시켰다. 17시간 후, 상기 반응은 종결되지 않았다. 보다 다량의 화학적 시약을 [포스페이트(2.66g), 아미노 에스테르(2.60g), 및 NMI(3.8ml, 48mmol)로부터 상술한 바와 같이] 제조하고 -5℃에서 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응을 2시간 이상 동안 실온에서 교반하였다. 상기 반응을 TLC 결과에 의해 확인되는 바와 같이 거의 종결되었고, 첨가된 70ml의 디클로로메탄·HCl 용액(1N, 70ml)으로 희석하였다. 상기 수층을 분리하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기층을 포화 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 감압하에 상기 용매를 제거한 후, 상기 점착성 잔사를 240g의 카트릿지 및 디클로로메탄 중의 0-8% 2-PrOH의 구배를 사용하는 자동화 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 생성물을 발포체 고체(4.16g, 7.14mmol, 73% 수율)로서 수득하였다. HPLC 순도 97.4%. 생성물의 NMR 스펙트럼은 상기 생성물이 1.2:1 비로 혼합한 2개의 부분입체 이성체의 혼합물임을 보여준다.

[0709] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ = 7.98(1 H, s, 한 이성체의 8-H), 7.95(1 H, s, 다른 이성체의 8-H), 7.37-7.32(2 H, m, 방향족-H), 7.22-7.15(3 H, m, 방향족-H), 6.6(2 H, s, NH₂), 6.11(1 H, d, 한 이성체의 C1'-H), 6.09(1 H, d, 다른 이성체의 C1'-H), 6.09-5.98(1 H, m, 아미드 NH), 5.88(1 H, d, 한 이성체의 3'-OH), 5.81(1 H, d, 다른 이성체의 3'-H), 4.85-4.75(1 H, 칠중선, 이소-프로필의 메틴 H), 4.46-4.27(2 H, m, C4'-H, 아미노 에스테르의 α-H), 4.15-4.07(1 H, m, C3'-H), 3.96(3 H, s, OCH₃), 3.82-3.72(2 H, m, C5'-H_a 및 C5'-H_b), 1.23-1.06(9 H, m, 아미노 에스테르의 CH₃'s), 1.03(3 H, d, C2'-CH₃).

[0710] ³¹P-NMR(DMSO-d₆): δ = 4.91(한 이성체), 4.72(또 다른 이성체).

[0711] 또 다른 정제 방법은 크로마토그래피 분리를 간략하게 하기 위해 비교적 소량의 3' 포스포르아미데이트 부산물을 화학적으로 변경시키는 것이다. 상기 미정제 포스포르아미데이트 생성물을 무수 피리딘(5ml/g)에 용해시키고, 주변 온도에서 0.5몰당량의 t-부틸디메틸실릴 클로라이드로 처리하여 3' 이성체 불순물의 유리 5' 1급 하이드록실과 선택적으로 반응시켰다. 반응 진행은 LC/MS에 의해 모니터링될 수 있다. 일단 3' 이성체가 5'-tBDMS-3'-포스포르아미데이트 유도체로 전환되면, 상기 반응을 메탄올(3당량)로 켜고 감압하에 농축시켜 에틸 아세테이트 및 5% 시트르산에 분배한 다음, 유기층을 농축시켰다. 이어서, 상기 잔사를 크로마토그래피하는데, 이는 보다 높은 하중과 보다 신속한 구배로 수행되어 보다 높은 순도를 달성할 수 있다.

[0712] 화합물(11a) 및(11b)는 출발 시약으로서 화합물(10) 및(7a)를 사용하여 실시예 14와 유사한 방법에 의해 제조되었다.

[0713] 실시예 15. (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(아제티딘-1-일)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)-4-메틸테트라하이드로푸란-3-올(8)

[0714] 350ml의 건조된 밀봉 가압 플라스크(Chemglass)에 (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)-2-(벤조일옥시메틸)-4-플루오로-4-메틸테트라하이드로푸란-3-일 벤조에이트(6a, 3.6g, 6.85mmol) 및 150ml의 무수 에탄올을 첨가하였다. 아제티딘 하이드로클로라이드(2.56g, 27.4mmol)를 첨가한 다음, 트리에틸아민(4.16g, 41.1mmol)을 첨가하였다. 상기 현탁액을 교반하고 70℃로 가열하면서 5시간 동안 밀봉하였다. 모든 출발 물질이 소비되지만, 벤조일기는 TLC에 의해 확인되는 바와 같이 잔존한다. 나트륨 메톡사이드(7.8ml, 34.3mmol, 메탄올 중의 25% 용액)를 상기 혼합물에 첨가하고 50℃에서 가열하였다. 상기 반응을 3.5시간 후 종결하였다.

상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 빙초산(0.41g, 6.85mmol)의 첨가에 의해 중화시켰다. 상기 혼합물을 감압하에 농축시킨 다음, 상기 잔사를 에틸 아세테이트로 분쇄하였다. 상기 생성된 고체를 여과에 의해 제거하고, 상기 고체를 EtOAc(2×15ml)로 세척하였다. 상기 여과물을 감압하에 농축시키고, 상기 잔사를 컬럼 크로마토그래피(Analoxix, 120g 카트릿지, DCM 중의 0 내지 15% MeOH의 구배)를 통해 정제하였다. 상기 순수한 생성물 함유 분획들을 합하고 감압하에 농축시키고 건조(50°C, 0.2mmHg, 17시간)시켜 밝은 분홍색 발포체 고체(2.15g, 6.35mmol, 93%)를 수득하였다.

[0715] $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ = 8.00(s, 1 H, C8-H), 6.03(s, 2 H, NH₂), 6.00(d, 1 H, C1'-H), 5.64(d, 1 H, 3'-OH), 5.24(t, 1 H, 5'-OH), 4.24-4.10(m, 5 H, 아제티딘의 N-CH₂, C3'-H), 3.90-3.81(m, 2 H, C4'-H 및 C5'-H_a), 3.69-3.64(m, 1 H, C5'-H_b), 2.37(오중선, 2 H, 아제티딘의 중심 CH₂), 1.05(d, 3 H, C2'-CH₃).

[0716] **실시예 16. (2S)-메틸 2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(아제티딘-1-일)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포틸아미노)프로파노에이트(12)**

[0717] 100ml 건조된 둥근 바닥 플라스크에 페닐 디클로로포스페이트(1.72g, 8.15mmol) 및 무수 디클로로메탄(17ml)을 첨가하였다. 상기 아미노 에스테르(1.42g, 10.2mmol)를 첨가하고, 상기 현탁액을 -5°C로 냉각시켰다. N-메틸이미다졸(3.34g, 40.7mmol)을 시린지를 통해 한꺼번에 첨가하고, 상기 용액을 질소 대기하에 1시간 동안 -5°C에서 교반하였다. 이어서, 상기 뉴클레오시드(8, 1.38g, 4.07mmol)(발포체 고체)를 한꺼번에 첨가하고, 상기 용액을 1시간에 걸쳐서 주변 온도로 가온하였다. 주변 온도에서 4시간 후, TLC(DCM 중의 5% MeOH)은 불안정한 반응(약 30%의 출발 물질이 남아 있다)을 지시하지만, 또한 극성이 낮은 불순물이 증가하였다. 상기 반응을 포화 NH₄Cl(20ml)의 첨가에 의해 퀀칭시키고 디클로로메탄(20ml)으로 희석하였다. 상기 유기층을 분리시키고 물(5×30ml) 및 염수(20ml)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 생성물 함유 용액을 여과시키고 감압하에 농축시켜 미정제 오일성 잔사 3.26g를 수득하였다. 이는 컬럼 크로마토그래피(Analoxix, 40g 카트릿지, 0%로부터 10%로의 DCM 중의 MeOH의 구배)에 의해 정제하였다. 상기 생성물을 DCM 중의 4% MeOH에서 용출하였다. 상기 순수한 생성물을 함유하는 분획들을 합하고 감압하에 농축시키고 건조(50°C, 0.2mmHg, 17시간)시켜 백색 발포체 고체(1.322g, 2.28mmol, 56%)를 수득하였다. HPLC 순도 99.25%. 생성물의 NMR 스펙트럼은 상기 생성물이 55:45 비로 혼합한 2개의 부분입체 이성체의 혼합물임을 나타내었다.

[0718] $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ = 7.80(s, 1 H, 한 이성체의 8-H), 7.80(s, 1 H, 다른 이성체의 8-H), 7.38-7.33(m, 2 H, 방향족-H), 7.22-7.14(m, 3 H, 방향족-H), 6.09(s, 2 H, NH₂), 6.12-6.02(m, 2 H, C1'-H 및 NH), 5.83(d, 1 H, 한 이성체의 3'-OH), 5.77(d, 1 H, 다른 이성체의 3'-OH), 4.46-4.05(m, 8 H, 아제티딘의 NCH₂, 아미노에스테르의 α -H, C3'-H, C4'-H, C5'-H_a), 3.89-3.79(m, 1 H, C5'-H_b), 3.56(s, 3 H, 한 이성체 중의 아미노에스테르의 OCH₃), 3.54(s, 3 H, 다른 이성체 중의 아미노에스테르의 OCH₃), 2.37(오중선, 2 H, 아제티딘의 중심 CH₂), 1.21(d, 3 H, 한 이성체 중의 아미노에스테르의 α -CH₃), 1.19(d, 3 H, 다른 이성체 중의 아미노에스테르의 α -CH₃), 1.08(d, 3 H, C2'-CH₃).

[0719] $^{31}\text{P NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 4.85(한 이성체), 4.77(나머지 이성체).

[0720] **실시예 17. (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(벤질옥시)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)-4-메틸테트라하이드로푸란-3-올(9)**

[0721] 500ml의 건조된 둥근 바닥 플라스크에 (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)-2-(벤조일옥시메틸)-4-플루오로-4-메틸테트라하이드로푸란-3-일 벤조에이트(6a, 8.0g, 15.2mmol) 및 무수 벤질 알코올(128ml)을 첨가하였다. 다른 250ml의 건조된 둥근 바닥 플라스크에 NaH(광유 중의 60%, 2.44g, 60.8mmol) 및 무수 DMF(40ml)를 충전하였다. 상기 현탁액을 얼음 욕조 중에서 0°C에서 교반하였다. 벤질 알코올(27ml)을 시린지를 통해 적가하였다. 용액이 서서히 형성되며, 이를 실온에서 질소 대기하에 뉴클레오시드 현탁액에 신속하게 전달하였다. 상기 혼합물을 50°C로 가열하고 교반하였다. 상기 반응을 3시간 후 종결시키고 주변 온도로 냉각

시켰다. 이를 4N HCl의 첨가에 의해 약 pH=7(12ml)로 중화시켰다. 상기 용액을 감압하에 농축시켰다(4mbar, 90 °C 욕). 상기 탁한 잔사를 디클로로메탄(100ml)으로 희석하고 물(3×30ml) 및 염수(30ml)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 현탁액을 여과하고, 상기 여과물을 감압하에 농축시켜 오일성 잔사를 수득하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피(Analogix, DCM 중의 MeOH의 0 내지 8% 구배)에 의해 정제하였다. 상기 생성물을 DCM 중에서 4% MeOH에서 용출하였다. 상기 생성물을 함유하는 분획들을 합하고 감압하에 농축시키고 건조(50°C, 0.2mmHg, 17시간)시켜 백색 발포체 고체(4.57g, 11.7mmol, 77.2%)를 수득하였다.

[0722] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ = 8.18(s, 1 H, 8-H), 7.53-7.51(m, 2 H, 방향족-H), 7.43-7.34(m, 3 H, 방향족-H), 6.66(s, 2 H, NH₂), 6.05(d, 1 H, C1'-H), 5.67(d, 1 H, 3'-OH), 5.48(dd, 2 H, 벤질의 CH₂), 5.25(t, 1 H, 5'-OH), 4.18(dt, 1 H, C3'-H), 3.92-3.82(m, 2 H, C4'-H 및 C5'-H_a), 3.71-3.66(m, 1 H, C5'-H_b), 1.07(d, 3 H, C2'-CH₃).

[0723] 실시예 18. (2S)-사이클로펜틸 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(벤질옥시)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴아미노)프로파노에이트(13)

[0724] 100ml 들이 건조된 둥근 바닥 플라스크에 페닐 디클로로포스페이트(3.29g, 15.58mmol) 및 무수 디클로로메탄(24 ml)을 장전하였다. 상기 아미노에스테르 토실레이트(백색 분말)를 첨가하고, 상기 용액을 질소하에 -5°C로 냉각시켰다. N-메틸이미다졸(4.92g, 59.94mmol)을 무수 시린지를 통해 한꺼번에 첨가하고, 상기 생성된 무색 투명한 용액을 1시간 동안 -5°C에서 교반하였다. 이어서, 상기 뉴클레오시드(9) 고체를 질소하에 상기 용액에 한꺼번에 첨가(2.334g, 5.99mmol)하고, 상기 혼합물을 주변 온도로 가온시켜 무색 용액을 수득하였다. 반응 진행을 TLC(디클로로메탄 중의 5% 메탄올)에 의해 모니터링하였다. TLC는 20시간 후 반응이 종결되지 않음을 지시한다(약 30%의 출발 물질이 남았다). 상기 반응은 디클로로메탄(30ml) 및 1N HCl(60ml)의 첨가에 의해 여전히 쉼팅되었다. 상기 유기층을 분리시키고, 상기 수성층을 디클로로메탄(2×20ml)으로 추출하였다. 상기 합한 유기층을 물(2×40ml), 포화 NaHCO₃(30ml), 물 및 염수로 세척하였다. 상기 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거한 후, 상기 여과물을 감압하에 농축시켜 고무상 잔사(7.28g)를 수득하였다. 상기 잔사를 컬럼 크로마토그래피(Analogix, 80g 카트릿지, DCM 중의 0 내지 10% MeOH의 구배)를 통해 정제하였다. 상기 생성물을 DCM 중의 2% MeOH에서 용출시켰다. 상기 생성물을 함유하는 분획들을 합하고 감압하에 농축시키고 건조(50°C, 0.2mmHg, 17시간)시켜 백색 발포체 고체(2.249g, 2개의 이성체의 60:40 혼합물)를 수득하였다. 출발 뉴클레오시드(0.257g)의 일부를 또한 회수하였다. 수율은 소비된 출발 물질을 기준으로 하여 62%이다.

[0725] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ = 7.98(s, 1 H, 한 이성체의 8-H), 7.96(s, 1 H, 다른 이성체의 8-H), 7.52-7.50(m, 2 H, 방향족-H), 7.42-7.31(m, 5 H, 방향족-H), 7.21-7.12(m, 3 H, 방향족-H), 6.68(s, 2 H, NH₂), 6.12(d, 1 H, 한 이성체의 C1'-), 6.10(d, 1 H, 다른 이성체의 C1'-H), 6.04-5.96(m, 1 H, NH), 5.87(d, 1 H, 한 이성체의 3'-OH), 5.81(d, 1 H, 다른 이성체의 3'-OH), 5.48(dd, 2 H, 벤질의 CH₂), 4.99-4.93(m, 1 H, 아미노에스테르의 α-H), 4.46-4.27(m, 3 H, C3'-H, C4'-H, 아미노에스테르의 OCH), 4.15-4.06(m, 1 H, C5'-H_a), 3.81-3.71(m, 1 H, C5'-H_b), 1.74-1.43(m, 8 H, c-펜틸의 메틸렌 CH₂), 1.18(d, 3 H, 아미노에스테르), 1.09(d, 3 H, 한 이성체의 C2'-CH₃), 1.08(d, 3 H, 다른 이성체의 C2'-CH₃).

[0726] ³¹P NMR(DMSO-d₆): δ = 4.91(한 이성체), 4.73(나머지 이성체).

[0727] 실시예 19. (2S)-사이클로펜틸 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-하이드록시-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴아미노)프로파노에이트(14)

[0728] 출발 물질(13, 1.92g, 2.8mmol)을 갖는 250ml 들이 건조된 둥근 바닥 플라스크에 무수 에탄올(50ml)을 첨가하였다. 목탄상 팔라듐(10%, 120mg)을 첨가하였다. 상기 플라스크 내의 대기는 수소와 교환하고, 상기 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 1atm의 수소 기체하에 교반하였다. 상기 반응은 TLC에 의해 종결된 것으로 판단되며, 목탄상 Pd을 여과에 의해 제거하고 에탄올(2×10ml)로 세척하였다. 상기 여과물을 감압하에 농축시켜 고체 잔

사를 수득하였다. 상기 고체를 실리카 겔(10g)과 합하고 컬럼 크로마토그래피(Analogix, 40g 카트릿지, DCM 중의 1% 내지 16% MeOH의 구배)에 의해 정제하였다. 상기 생성물을 함유하는 분획들을 합하고 감압하에 농축시키고 건조(50℃, 0.2mmHg, 17시간)시켜 백색 분말(1.43g, 86%)을 수득하였다. HPLC 순도 99.55%. 생성물의 NMR 스펙트럼은 상기 생성물이 60:40의 비로 혼합한 2개의 부분입체이성체의 혼합물임을 나타낸다. Mp = 133 내지 150℃.

[0729] $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ = 10.70(s, 1 H, 이미드의 NH), 7.81(s, 1 H, 한 이성), 7.79(s, 1 H, 다른 이성체의 8-H), 7.38-7.33(m, 2 H, 방향족-H), 7.22-7.14(m, 3 H, 방향족-H), 6.62(s, 2 H, NH₂), 6.08-5.97(m, 2 H, C1'-H 및 아미노에스테르의 NH), 5.88(b, 1 H, 한 이성체의 3'-OH), 5.82(b, 1 H, 다른 이성체의), 5.01-4.94(m, 1 H, 아미노에스테르의 α -H), 4.44-4.25(m, 3 H, C3'-H, C4'-H, 아미노에스테르의 OCH), 4.12-4.04(m, 1 H, C5'-H_a), 3.82-3.72(m, 1 H, C5'-H_b), 1.77-1.46(m, 8 H, c-펜틸의 메틸렌 CH₂), 1.21-1.19(m, 3 H, 아미노에스테르의 α CH₃), 1.09(d, 3 H, 한 이성체의 C2'-CH₃), 1.08(d, 3 H, 다른 이성체의 C2'-CH).

[0730] $^{31}\text{P-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ = 4.95(한 이성체), 4.72(또 다른 이성체).

[0731] **실시예 20. 화합물(6a)로부터의 (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-에톡시-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)-4-메틸테트라하이드로푸란-3-올(10)**

[0732] 500ml 들이 건조된 둥근 바닥 플라스크에 (6a, 11g, 20.92mmol)를 장전하였다. 무수 에탄올(210ml)을 첨가한 다음, 무수 K₂CO₃(28.91g, 209.2mmol)을 첨가하였다. 상기 현탁액을 교반하고 질소하에 5.5시간 동안 75℃에서 가열하였다. 모든 출발 물질을 TLC 시험에 의해 이 시점에서 소비하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과 제거하였다. 상기 여과물을 빙초산(2.52g)의 첨가에 의해 pH 약 7로 중화시키고 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 메탄올 중에 용해시키고 실리카 겔(15g)과 혼합하였다. 미정제 생성물 및 실리카 겔의 상기 건조된 혼합물을 빈 카트릿지에 옮기고 컬럼 크로마토그래피(Analogix 220g, DCM 중의 0 내지 15% MeOH의 구배)를 통해 분리시켜 생성물(DCM 중의 5% MeOH)을 백색 발포체 고체(3.73g, 54.5%)로서 수득하였다. 제2의 백색 고체를 컬럼(DCM 중의 10% MeOH, 1.44g)으로부터 단리시키며, 이는 뉴클레오시드의 2개의 이량체의 혼합물이다. 보다 극성이 높은 제3의 백색 고체를 컬럼(DCM 중의 15% MeOH, 0.47g)으로부터 수집하며, 이는 뉴클레오시드의 삼량체의 혼합물이다. 생성물의 HPLC 순도는 99.94%이다.

[0733] $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: δ 8.16(s, 1 H, 8-H), 6.55(s, 2 H, NH₂), 6.04(d, 1 H, C1'-H), 5.66(d, 1 H, 3'-OH), 5.24(m, 1 H, 5'-OH), 4.44(q, 2 H, 6-OCH₂), 4.23-4.08(m, 1 H, C3'-H), 3.91-3.82(m, 2 H, C4'-H 및 C5'-H_a), 3.71-3.66(m, 1 H, C5'-H_b), 1.36(t, 3 H, 에틸의 CH₃), 1.06(d, 3 H, C2'-CH₃).

[0734] **실시예 21. 화합물 6b로부터의 (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-에톡시-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)-4-메틸테트라하이드로푸란-3-올(10)**

[0735] (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)-2-((벤조일)옥시)메틸)-4-플루오로-4-메틸테트라하이드로푸란-3-일 벤조에이트(6b, 9.66g, 18.4mmol)를 감압하에 무수 에탄올(50ml)로 공증발시켜 임의의 미량의 메탄올을 제거하였다. 나트륨 에톡사이드 용액을 질소 대기(주의, 수소 기체 방출) 하에 얼음 욕조 중에서 냉각시킨 무수 에탄올(50ml)에 수소화나트륨(광유 중의 60중량%, 2.21g, 55.2mmol)을 소량의 분획으로 나누어 첨가함으로써 제조하였다. 이를 상기 출발 물질에 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시킨 다음, 5℃에서 농축 HCl의 첨가에 의해 중화시켰다. 상기 용액을 감압하에 농축시키고, 상기 잔사에 1N HCl(18ml) 및 디클로로메탄(18ml)을 첨가하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성층을 디클로로메탄(2×10ml)으로 세척하였다. 상기 수용액에 에틸 아세테이트를 첨가하고, 포화 탄산나트륨 용액을 첨가하여 수성층의 pH를 약 8로 조절하였다. 상기 유기층을 분리시키고, 상기 수성층을 EtOAc(4×10ml)로 추출하였다. 상기 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 담황색 발포체 고체를 수득하였다. 상기 미정제 혼합물을 아세톤(10ml)로부터 결정화에 의해 정제하여 순수한 생성물을 2개의 수득물로 수득하였다. 상기 합한 고체 생성물을 건조(50℃, 0.2mmHg, 24시간)시켜, 크로마토그래피에 의해 정제된 NMR 및 HPLC 매칭 물질을 갖는 5.04g(84%)의

물질을 수득하였다.

[0736] 실시예 22. N,N^6,N^6 -디에틸-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-메톡시-7-메틸-테트라하이드로-푸로[3,2-d][1,3,2]디옥사포스포피닌-6-일)-9H-퓨린-2,6-디아민(15에 대한 포스파이트 전구체)

[0737] (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-아제티딘-1-일-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-하이드록시메틸-4-메틸-테트라하이드로-푸란-3-올(8, 340mg, 1.0mmol)을 주변 온도에서 무수 피리딘(6ml)에 용해시켰다. 아세토니트릴(5.5ml, 2.5mmol) 중의 0.45M 1H-테트라졸의 용액을 첨가한 다음, 비스(N,N-디이소프로필아미노)메틸 포스포르아미데이트(317 μ l, 1.1mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 주변 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 감압하에 농축시키고, 상기 잔사를 에틸 아세테이트(20ml)로 분쇄하였다. 상기 생성된 염의 침전물을 여과에 의해 제거하고, 상기 여과물을 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 헥산(40-80%) 중의 에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 상기 생성물을 함유하는 분획들을 합하고 농축시켜 백색 고체 47mg(12% 수율)를 수득하였다.

[0738] 실시예 23. 6-아제티딘-1-일-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-메톡시-7-메틸-2-옥소-테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3,2]디옥사포스포피닌-6-일)-9H-퓨린-2-일아민(15)

[0739] 디클로로메탄(2ml) 중의 사이클릭 포스파이트(47mg, 0.12mmol)의 교반된 용액에 77% mCPBA(32mg, 0.14mmol)를 주변 온도에서 첨가하였다. 5분 후, 상기 용액을 감압하에 농축시키고, 상기 잔사를 헥산(80-100%) 중의 에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(4g)에 의해 정제하였다. 상기 순수한 생성물 분획들을 합하고 감압하에 농축시켜 백색 고체 21mg(43%)를 수득하였다.

[0740] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.45 및 7.44(2개의 s, 1H), 5.45(d, J=20Hz, 1H), 4.89-4.41(m, 10H), 3.93 (겔보기 t, J=13.0Hz, 3H), 2.49(bs, 2H), 1.39(중첩 d, J=22.4Hz, 3H); MS(ESI) m/z 415(M+H) $^+$.

[0741] $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): δ = -1.26, -3.58;

[0742] 실시예 24. 6-에톡시-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-메톡시-7-메틸-2-옥소-테트라하이드로-2,5-푸로[3,2-d][1,3,2]디옥사포스포피닌-6-일)-9H-퓨린-2-일아민(16)

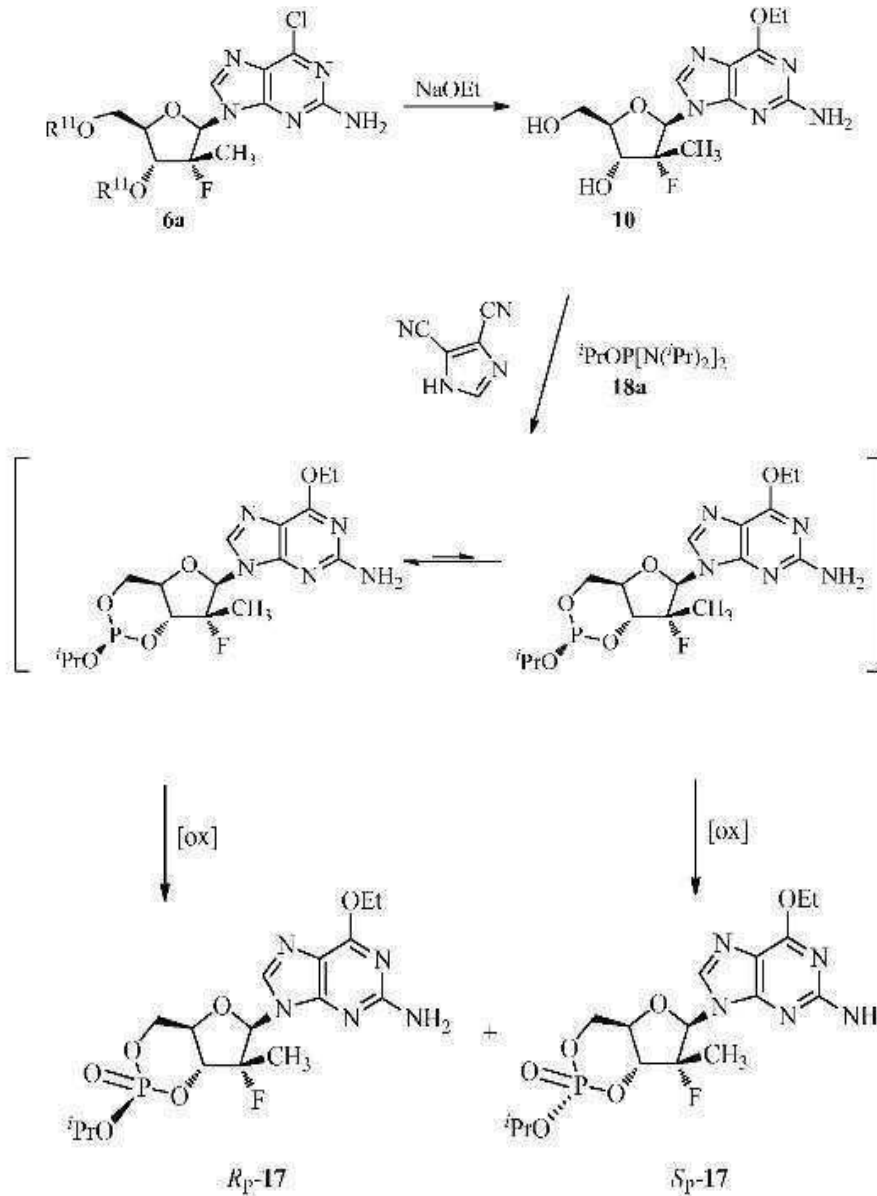
[0743] (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-에톡시-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-하이드록시메틸-4-메틸-테트라하이드로-푸란-3-올(10, 150mg, 0.46mmol)을 0°C에서 무수 피리딘(2ml)에 용해시켰다. 아세토니트릴(2.55ml) 중의 0.45M 1H-테트라졸의 용액을 첨가한 다음, 비스(N,N-디이소프로필아미노)메틸포스포르아미데이트(0.16ml, 0.55mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 5시간에 걸쳐서 주변 온도로 서서히 가온하였다. TLC는 반응 종결을 지시하였다. 상기 반응은 물(0.1ml)의 첨가시 캔칭되었다. 상기 반응 용액을 감압하에 농축시킨 다음, 상기 잔사를 에틸 아세테이트(5ml)로 분쇄하였다. 상기 생성된 백색 침전물을 여과에 의해 제거하고, 상기 여과물을 감압하에 농축시켰다. 상기 생성된 중간체 사이클릭 포스파이트 잔사를 아세토니트릴(2ml)에 용해시킨 다음, 주변 온도에서 17시간 동안 t-부틸 하이드로퍼옥사이드(수중 70%, 0.25ml)로 처리하였다. TLC는 반응 종결을 지시하였다. 상기 반응 용액을 감압하에 농축시키고, 상기 잔사를 컬럼 크로마토그래피(Analogix, DCM 중의 0 내지 10% IPA의 구배 사용)에 의해 정제하였다. 상기 생성물을 함유하는 분획들을 합하고 감압하에 농축시켜 백색 고체 80mg(34% 수율)을 2개의 부분입체이성체의 약 2:1 혼합물로서 수득하였다.

[0744] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.16(s, 1.5H), 6.65(s, 2H), 6.55(bs, 1H), 6.28(d, J = 20.8 Hz, 1.5H), 4.78-4.60(m, 4.5H), 4.45(q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.44(q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.28-4.22(m, 1.5H), 3.83(d, J = 11.6 Hz, 1.5H), 3.76(d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.36(t, J = 7.2 Hz, 1.5H), 1.36(t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.46(d, J = 22.4 Hz, 1.5H), 2.44(d, J = 22.8 Hz, 3H).

[0745] $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, DMSO-d_6): δ -3.25, -4.16; t_R = 0.86(35.0%), 0.89(64.4%).

- [0746] LRMS(ESI): $[M + H]^+$ C₁₄H₂₀FN₅O₆P에 대한 계산값 404.3, 실측값 404.3.
- [0747] 실시예 25. 6-에톡시-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-이소프로폭시-7-메틸-2-옥소-테트라하이드로-2,5-푸로[3,2-d][1,3,2]디옥사포스포피딘-6-일)-9H-퓨린-2-일 아민(17)
- [0748] (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-에톡시-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-하이드록시메틸-4-메틸-테트라하이드로-푸란-3-올(10, 150mg, 0.46mmol)을 0℃에서 무수 피리딘(2ml)에 용해시켰다. 아세토니트릴(2.55ml) 중의 0.45M 1H-테트라졸의 용액을 첨가한 다음, 비스(N,N-디이소프로필아미노)이소프로필포스포르아미다이트(0.16ml, 0.55mmol, 1.2당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 3시간에 걸쳐서 주변 온도로 서서히 가온하였다. TLC는 반응 종결을 지시하였다. 상기 반응은 물(0.1ml)의 첨가에 의해 캔칭되었다. 상기 반응 용액을 감압하에 농축시킨 다음, 상기 잔사를 에틸 아세테이트(5ml)로 분쇄시켰다. 상기 생성된 백색 침전물을 여과에 의해 제거하고, 상기 여과물을 감압하에 농축시켰다. 상기 생성된 중간체 사이클릭 포스파이트 잔사를 아세토니트릴(2ml)에 용해시킨 다음, 주변 온도에서 5시간 동안 t-부틸 하이드로퍼옥사이드(수중 70%, 0.19ml)로 처리하였다. TLC는 반응 종결을 지시하였다. 상기 반응 용액을 감압하에 농축시키고, 상기 잔사를 컬럼 크로마토그래피(Analogix, DCM 중의 0 내지 5% IPA의 구배 사용)에 의해 정제하였다. 상기 2개의 부분입체이성체가 분리 가능하다. 각각의 부분입체이성체를 함유하는 분획들은 별도로 합하고 감압하에 백색 고체로 농축시켜 20mg의 각각의 부분입체이성체(합한 수율 20%)를 수득하였다.
- [0749] R_P-17: ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.60(s, 1H, C8-H), 6.02(br d, 1H, J = 19.6 Hz, C1'-H), 5.46(br s, 1H, 3'-H), 4.90(칠중선, 1H, J = 6.4 Hz, CH(CH₃)₂), 4.84(br s, 2H, NH₂), 4.69-4.42(m, 4H, 5'-Ha 및 Hb, CH₂CH₃), 4.40-4.37(m, 1H, 4'-H), 1.48-1.33(m, 9H, CH(CH₃)₂ 및 CH₂CH₃), 1.35(d, 3H, J = 22 Hz, 2'-C-CH₃). ³¹P-NMR(162 MHz, -17.80CDCl₃): δ -7.18(s). LRMS(ESI) $[M + H]^+$ C₁₆H₂₄FN₅O₆P에 대한 계산값 432.4, 실측값 432.4. 광학 회전 $[\alpha]_D^{25}$ -80.3(c 1.00, 메탄올). 원소 분석: 계산값: C, 44.15; H, 5.37; N, 16.24. 실측값: C, 44.21; H, 5.21; N, 15.90. 용점 193.5-197.0(분해하며 용융.)
- [0750] S_P-17: ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.58(s, 1H, C8-H), 5.98(br d, 1H, J = 20.0 Hz, C1'-H), 5.78(br s, 1H, 3'-H), 5.10(br s, 2H, NH₂), 4.83(칠중선, 1H, J = 6.4 Hz, CH(CH₃)₂), 4.63-4.48(m, 4H, 5'-Ha 및 Hb, CH₂CH₃), 4.45-4.38(m, 1H, 4'-H), 1.47-1.21(m, 12H, CH(CH₃)₂), CH₂CH₃ 및 2'-C-CH₃). ³¹P-NMR(162 MHz, -17.80으로 설정된 CDCl₃ 중의 트리페닐포스페이트의 외부 표준에 대한 CDCl₃) δ -3.74(s). LRMS(ESI) $[M + H]^+$ C₁₆H₂₄FN₅O₆P에 대한 계산값 432.4, 실측값 432.4.
- [0751] 사이클릭 포스페이트 뉴클레오티드, 17에 대한 다른 합성 방법(반응식 2)
- [0752] 본 발명자들은 화합물 17과 같은 사이클릭 포스페이트 뉴클레오티드는 하기 논의 및 이에 수반되는 반응식에 의해 명시되는 바와 같이 P(III)- 또는 P(V)-시약을 사용하여 제조될 수 있음을 발견하였다.
- [0753] 활성제로서 1H-테트라졸을 사용하여 뉴클레오시드 10 및 P(III)-시약(예: 18)을 혼입시킨 P(III)-시약 폐환 반응은 초기에 대략 등몰량의 사이클릭 포스파이트 부분입체이성체 혼합물을 제공하지만, 6 내지 24시간 동안 상승된 반응 온도(50 내지 60℃)를 사용하여 상기 혼합물을 문헌에 보고된 바와 같이 시스 이성체가 우세하게 평형을 이룬다. 본 발명자들은 4,5-디시아노이미다졸, DCI가 이러한 전환율을 가속시키고 초기에 약 80%로부터 6시간 후 40 내지 60℃에서 95%를 초과하는 시스로 평형을 이룸을 발견하였다. 상기 시스-포스파이트 부분입체이성체는 산화시 R_P-17을 유도하고, 또한 이러한 부분입체이성체의 유효 수율을 2배가 되게 하며, 또한 S_P-17로부터의 정제를 간단하게 한다. 본 발명자들은 미정제 사이클릭 포스파이트 에스테르를 직접 산화시키는 것이 보다 효율적이지만 또한 이들을 단리시킬 수도 있음을 발견하였다. 상기 사이클릭 포스페이트 에스테르는 반응 조건하에 평형을 이루지 않는다.

[0754] 반응식 2: P(III)-시약에 의한 사이클릭 포스페이트 포스페이트 뉴클레오티드



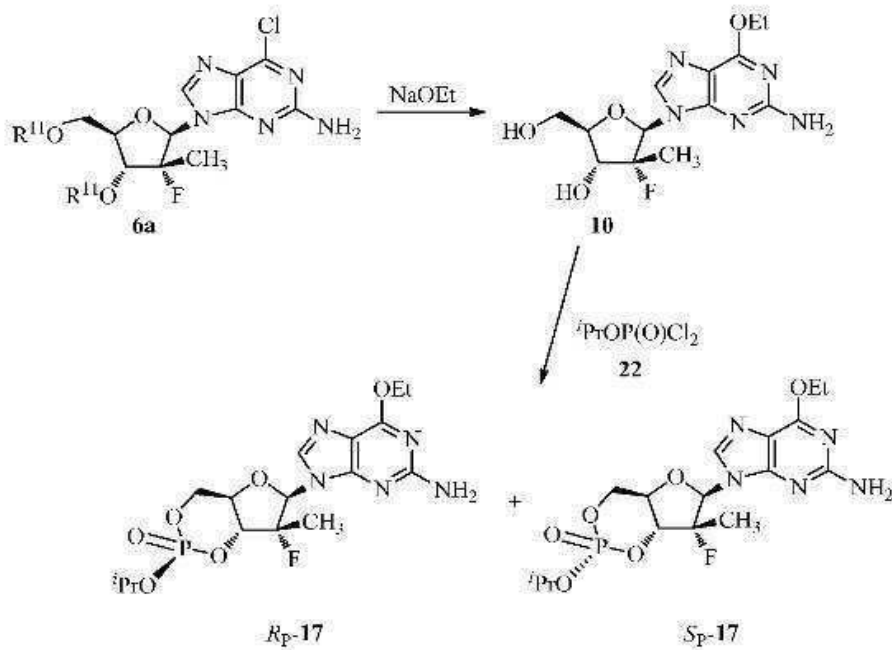
[0755]

[0756]

[0757] 상기 포스파이트 에스테르의 상기 포스페이트 에스테르로의 산화[ox]는 여러 가지 방식으로 수행될 수 있다. m-클로로퍼벤조산, t-부틸하이드로퍼옥사이드, 과산화수소와 같은 퍼옥사이드가 잘 작용하지만, 잠재적으로 폭발성이다. 우레아 과산화수소는 상기 전환율에서 잘 작용되는 보다 안전한 퍼옥사이드 형태이다. TEMPO와 같은 촉매를 사용하거나 사용하지 않으면서 과황산칼륨, 표백, 공기-산화물 사용하는 계획을 세울 수 있다. 본 발명자들은 자동화 올리고뉴클레오티드 합성에서 흔히 사용되는 요오드-THF-피리딘-물을 기본으로 하는 산화 시약을 사용하도록 선택하였다. 상기 반응은 거의 순간적이며, 요오드의 갈색을 기준으로 하여 비색계에 의해 모니터링될 수 있다.

[0758] 다른 한편으로, 상기 부분입체이성체 Rp-17 및 Sp-17은 반응식 3에 도시된 바와 같이 적절한 P(V)-시약을 사용하여 화합물(10)으로부터 바로 제조될 수 있다.

[0759] 반응식 3: P(V)-시약에 의한 사이클릭 포스페이트 뉴클레오타이드



[0760]

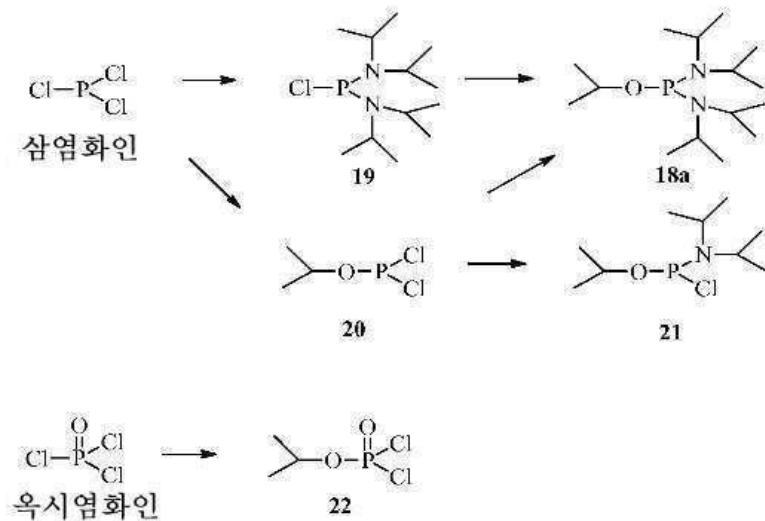
[0761] P(V)-시약을 기본으로 하는 화학반응의 경우, 옥시염화인으로 출발하고 하나의 클로라이드를 이소프로판올로 일치환할 수 있다. 상기 생성된 디클로로포스페이트 이소프로판오에이트 시약 22(그룬제(Grunze) 등의 미국 특허 제2,960,527호)는 진공 증류에 의해 정제될 수 있으며, 이후 뉴클레오시드 10과 반응하여 대략 50 내지 70% 단리된 수율로 Rp-17을 바로 형성시켰다. 트리에틸아민 및 N-메틸이미다졸을 사용하는 상기 기술된 조건을 사용하여, 단지 미량의 Sp-17이 관찰될 수 있다. 수성 후처리 후 상기 생성된 미정제 생성물은 또한 크로마토그래피에 의한 예비정제 없이 직접 결정화되기가 보다 용이할 수 있다.

[0762] Sp-17 및 기타 부산물(예: 개환 포스페이트)로부터 Rp-17의 정제는 상기 미정제 생성물의 유기 용액을 회석 염기로 세척함으로써 유리 포스페이트 및 활성화 시약을 제거한 다음, 실리카 겔 크로마토그래피, 결정화, 또는 이들 둘 다를 통해 수행될 수 있다. 미리 언급한 바와 같이, 목적하는 생성물 Rp-17은 에틸 아세테이트, 아세톤 및 이소프로판올을 포함하는 몇 가지 용매로부터 용이하게 결정화된다. 결정의 전체 형태가 변함에도 불구하고, 상기 세 가지 용매로부터의 결정의 XPRD 연구는 단일 다형체를 나타내는데, 이는 에틸 아세테이트로부터의 단결정 x-선으로부터 수학적으로 예측될 수 있는 바와 동일하다.

[0763] 상기 사이클릭 포스페이트 에스테르의 합성은 P(III)- 또는 P(V)-시약을 통해 수행될 수 있다. P(III)-시약의 사용을 수반하는 화학반응은 반응식 2에 나타난 바와 같이 중간체 사이클릭 포스파이트 에스테르에 대한 산화 단계를 필요로 한다. P(III)-시약 화학반응에 대해, 바람직한 경로는 인 시약, 이소프로필-N,N',N'-테트라이소프로필포스포로디아미다이트(18)를 제조하는 것이며, 상기 인 시약은 시판 중이지는 않지만, 후술되는 바와 같이 3급 아민 염기의 존재하에 시판 중인 클로로-N,N',N'-테트라이소프로필포스포로디아미다이트(19)를 이소프로판올과 반응시킴으로써 용이하게 제조될 수 있다. 시약 18은 미정제로서 사용될 수 있거나 진공 증류에 의해 정제될 수 있다. 문헌에 공지된 유사한 화합물, 올리고뉴클레오타이드 화학에서 통상적으로 사용되는 2-시아노에틸-N,N',N'-테트라이소프로필포스포로디아미다이트를 기본으로 하여, 이소프로판올 또는 그의 트리메틸실릴 에테르를 삼염화인과 반응시켜 디클로로 중간체 20을 형성시킨 다음, 18 또는 모노아민 시약 21로 전환시킴으로써 시약 18을 합성하도록 계획을 세울 수 있다. 중간체 20을 피리딘 중에서 상기 뉴클레오시드와 직접 반응시켜 불량한 수율이기는 하지만 상기 중간체 사이클릭 포스파이트 에스테르를 제조할 수 있다. 시약 18에서 디이소프로필아민기는 산성 및/또는 친핵성 시약에 의한 변위에 대해 활성화될 수 있다. 상기 방법은 올리고뉴클레오타이드 및 이들의 뉴클레오시드 포스포로아미다이트 전구체 시약의 자동화 합성에 대한 문헌에 의해 충분히 입증되어 있다. 1H-테트라졸은 역사적으로 가장 통상적으로 사용되는 활성화제 시약이지만, 이러한 활성화제 시약은 잠재적으로 폭발성인 화합물의 유해 선적 규제에 의해 미국에서 더 이상 용이하게 입수할 수 없다. 본 발명자들은 비폭발성인 공지된 활성화제 시약 DCI가 본 발명의 사이클릭 포스페이트 에스테르 유도체에 대해 보다 우

수한 수율을 제공함을 발견하였다. 5-에틸티오테트라졸 및 이미다졸륨 트리플레이트와 같은 기타 공지된 활성체가 또한 1H-테트라졸과 마찬가지로 작용한다.

[0764] 반응식 4: 선택된 P(III) 시약 및 P(V) 시약의 합성



[0765]

[0766] 실시예 26. 이소프로필-N,N,N',N'-테트라이소프로필포스포로디아미다이트(18a)

[0767] 비스(다이소프로필아미노)클로로포스핀(19, 250.1g, 937mmol)을 무수 에틸 에테르(3.6 l)에 용해시키고, 트리에틸아민(190g, 1.87mol)을 도입하였다. 상기 혼합한 혼합물을 0°C에서 냉각시키고, 에테르(200ml) 중의 2-프로판올(225g, 287ml)의 용액을 깔때기를 통해 여과하였다. 상기 생성된 탁한 혼합물을 실온에서 5.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응은 ³¹P NMR (δ = 116.10 ppm, S)로 점검함으로써 종결되었다. 백색 고체(트리에틸아민 HCl 염)는 여과에 의해 제거되었다. 상기 여과물을 농축시켜 담갈색 액체(272g, 정량적)를 수득하고 추가의 정제 없이 후속 단계에서 사용되었다. P(III)-시약은 필요하다면 진공 증류(비점 84-86°C, 5mmHg)에 의해 정제하여 무색 투명한 오일을 제공할 수 있음을 유의한다. ¹H NMR(CDCl₃): δ 3.91(m, 1H), 3.51(m, 4 H), 1.19(d, 6 H, J = 6 Hz), 1.16(24 H, m). ³¹P NMR(CDCl₃): δ 116.1.

[0768] 실시예 27. 6-에톡시-9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-이소프로폭시-7-메틸-2-옥소-테트라하이드로-2λ⁵-푸로[3,2-d][1,3,2]디옥사포스피딘-6-일)-9H-퓨린-2-일아민(17-R_F) 및 6-에톡시-9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-이소프로폭시-7-메틸-2-옥소-테트라하이드로-2λ⁵-푸로[3,2-d][1,3,2]디옥사포스피딘-6-일)-9H-퓨린-2-일아민(S_F-17)

[0769] 0 내지 5°C에서 아세트니트릴(1000ml) 중의 (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-에톡시-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)-4-메틸테트라하이드로푸란-3-올(10, 65.0g, 0.199mol) 및 4,5-디시아노이미다졸(59g, 496mol)의 교반된 현탁액에 P(III)-시약 18(62.35ml, 0.199mol)을 20분에 걸쳐서 적가하였다. 상기 P(III)-시약의 첨가가 종결된 후 고체를 용해시키면, 투명한 용액이 관찰되었다. 30분 후, 상기 용액을 실온으로 가온하고 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 50°C(욕)에서 6시간 동안 가열하였다. 소량의 분취량의 반응물은 등용적의 CDCl₃로 희석되고 P-NMR에 의해 δ 127.91ppm에서 5% 미만의 더 적은 트랜스 이성체를 나타내는 것으로 시험되는 용액이다. 상기 용매를 증발 건조시키고, 상기 잔사를 EtOAc(500ml)과 함께 교반하여 DCI 염의 백색 고체 현탁액을 형성하였다. 상기 고체를 여과에 의해 제거하고 EtOAc(250ml)로 세척하였다. 상기 합한 여과물을 농축 건조시켰다. 상기 잔사에 5 내지 10°C에서 30분에 걸쳐서 70:28:2(각각 v/v %) THF:피리딘:H₂O(2 l)

중의 요오드의 0.1M 용액을 첨가하였다. 2시간 후, 보다 다량의 백색 DCI 염 고체를 여과에 의해 수집하고, 상기 여과물을 감압하에 농축시켰다. 상기 잔사를 에틸 아세테이트(1ℓ)에 용해시키고, TLC에 의해 판단되는 바와 같이 DCI가 대부분 제거될 때까지 10% 수성 나트륨 티오설페이트(200ml)로 세척한 다음, 포화 수성 NaHCO₃(3×250ml)으로 세척하였다. 상기 유기층을 물(250ml)로 세척하였다. (또한, 포화 탄산나트륨 용액은 DCI를 보다 효율적으로 제거할 수 있음을 유의한다.) 상기 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 86g의 발포체를 수득하였다. 이는 총 259mmol의 출발 뉴클레오시드를 사용하는 2개의 추가의 시행으로부터 유사한 물질과 합하였다. 상기 합한 미정제 발포체는 최소한의 디클로로메탄에 용해시키고 30-75% EtOAc/헥산의 단계 구배를 갖는 6ℓ 소결된 유리 브호너 깔때기 중에서 3ℓ의 실리카 겔을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피하여, 주요 분획인 발포체로서의 83g의 정제된 생성물과 16g의 부차적인 부분 정제된 분획을 수득하였다. 상기 주요 분획을 에틸 에테르(250ml)에 현탁시키면 미세한 과립상 고체가 바로 제공되었다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고 건조(40℃, 0.2mmHg, 17시간)시켜 20몰%의 에틸 에테르를 함유하는 73.5g의 약간의 회백색 분말을 수득하였다. 상기 고체를 아세톤(200ml)과 공증발시키고 유사한 방식으로 재건조시켜, 2몰%의 아세톤을 함유하며 HPLC 순도가 98.5%인 71.5g의 백색 고체를 수득하였다. 상기 부차적인 오염된 분획들을 크로마토그래피에 의해 정제하여 80.5g(41%)의 순수한 생성물의 총 회수에 대해 추가로 9.0g을 수득하였다. 상기 목적하는 R_p-17 고체의 분획들을 에틸 아세테이트, 이소프로판올 및 아세톤 중의 생성물 용액을 느리게 증발시킴으로써 크고 불규칙한 프리즘으로 재결정화될 수 있다. 적은 분획의 상기 저급 이성체(S_p-17 250mg)를 또한 무정형 백색 발포체 고체로서 단리되었다.

[0770] R_p-17: ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.60(s, 1H, C8-H), 6.02(br d, 1H, J= 19.6 Hz, C1'-H), 5.46(br s, 1H, 3'-H), 4.90(칠중선, 1H, J = 6.4 Hz, CH(CH₃)₂), 4.84(br s, 2H, NH₂), 4.69-4.42(m, 4H, 5'-Ha 및 Hb, CH₂CH₃), 4.40-4.37(m, 1H, 4'-H), 1.48-1.33(m, 9H, CH(CH₃)₂) 및 CH₂CH₃), 1.35(d, 3H, J= 22 Hz, 2'-C-CH₃). ³¹P-NMR(162 MHz, -17.80으로 설정된 CDCl₃ 중의 트리페닐포스페이트의 외부 표준에 대한 CDCl₃) δ -7.18(s). LRMS(ESI) [M + H]⁺ C₁₆H₂₄FN₅O₆P에 대한 계산값 432.4, 실측값 432.4. 광학 회전 [α]_D²⁵ -80.3(c 1.00, 메탄올). 원소 분석: 계산값: C, 44.15; H, 5.37; N, 16.24. 실측값: C, 44.21; H, 5.21; N, 15.90. Mp 193.5-197.0(분해되면서 용융된다)

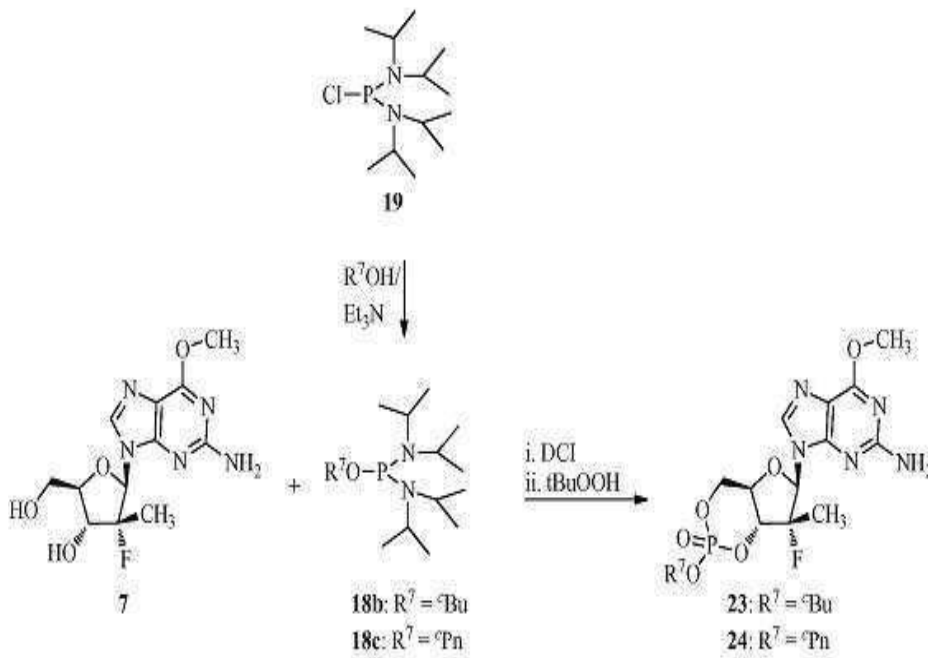
[0771] S_p-17: ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.58(s, 1H, C8-H), 5.98(br d, 1H, J= 20.0 Hz, C1'-H), 5.78(br s, 1H, 3'-H), 5.10(br s, 2H, NH₂), 4.83(칠중선, 1H, J = 6.4 Hz, CH(CH₃)₂), 4.63-4.48(m, 4H, 5'-Ha 및 Hb, CH₂CH₃), 4.45-4.38(m, 1H, 4'-H), 1.47-1.21(m, 12H, CH(CH₃)₂), CH₂CH₃ 및 2'-C-CH₃). ³¹P-NMR(162 MHz, -17.80으로 설정된 CDCl₃ 중의 트리페닐포스페이트의 외부 표준에 대한 CDCl₃) δ -3.74(s). LRMS(ESI) [M + H]⁺ C₁₆H₂₄FN₅O₆P에 대한 계산값 432.4, 실측값 432.4

[0772] P(V)-시약 화학반응을 통한 17의 다른 합성

[0773] 실시예 28. 이소프로필 포스포로디클로리데이트(22)의 합성

[0774] 디클로로메탄(250ml) 중의 이소프로필 알코올(38.6ml, 0.50mol) 및 트리에틸아민(69.83ml, 0.50mol)의 용액을 -5℃에서 25분에 걸쳐서 DCM(250ml) 중의 POC₁₃(50.45ml, 0.551mol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 상기 용매를 증발시키고, 상기 잔사를 디에틸 에테르(400ml)에 현탁시켰다. 상기 트리에틸아민 하이드로클로라이드 염을 여과시키고 에테르(100ml)로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고, 상기 잔사를 카우-헤드(욕 온도가 30분 내에 85℃로 서서히 상승하였다)로 고진공(약 10mmHg)하에 증류시켰다. 상기 요구되는 생성물을 42 내지 48℃(증류 헤드 온도)에서 무색 액체(82.0g, 93% 수율)로서 수집하였다.

[0775] 반응식 5: 선택된 사이클로포스페이트 뉴클레오타이드의 제조



[0776]

[0777] 실시예 29. 사이클로부틸-N,N,N',N'-테트라이소프로필포스포로디아미다이트(18b) 및 사이클로펜틸-N,N,N',N'-테트라이소프로필포스포로디아미다이트(18c)

[0778] 무수 에틸 에테르(20ml) 중의 알코올(R^7OH , 10mmol)의 용액에 Et_3N (10mmol)을 첨가한 다음, 클로라이드 1(10mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하였다. 용매를 증발시켜 시약 18b(t-BuOH 의 경우) 및 18c(PnOH 의 경우)를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0779] 실시예 30. 6-메톡시-9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-사이클로부톡시-7-메틸-2-옥소-테트라하이드로-2λ⁵-푸로[3,2-d][1,3,2]디옥사포스피닌-6-일)-9H-퓨린-2-일아민(23)

[0780] 사이클로포스페이트 23의 제조. 건조 아세트니트릴(30ml) 중의 7(0.63g, 2.00mmol)의 용액에 디시아노이미다졸(DCI, 0.59g, 5mmol)을 첨가한 다음, 시약 18b(0.58g, 2.00mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 45°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 추가의 시약 18b(1mmol) 및 디시아노이미다졸(1.25mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 45°C에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 상기 잔사를 CH_2Cl_2 (30ml)에 용해시켰다. 상기 용액에 t-BuOOH (70%, 1ml)를 첨가한 다음, Na_2SO_4 를 첨가하고, 상기 용액을 건조시켰다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 톨루엔(20ml)을 첨가하고, 상기 용매를 증발시키고, 상기 잔사를 EtOAc (150ml)에 용해시켰다. 상기 용액을 수성 K_2CO_3 으로 세척하여 디아시아노이미다졸을 제거하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 상기 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 23을 백색 고체(0.19g, 22%)로서 수득하였다. δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 7.59(s, 1H), 6.01(d, $J = 19.2\text{Hz}$, 1H), 5.50(br. s, 1H), 4.89(m, 3H), 4.36-4.67(m, 3H), 4.08(s, 3H), 2.23-2.50(m, 4H), 1.67, 1.83(mm, 2H), 1.34(d, $J = 22.0\text{Hz}$, 3H). MS(ESI): 430($\text{M}+\text{H}^+$). ^{31}P (CDCl_3): -6.98.

[0781] 실시예 31. 6-메톡시-9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-사이클로펜톡시-7-메틸-2-옥소-테트라하이드로-2λ⁵-푸로[3,2-d][1,3,2]디옥사포스피닌-6-일)-9H-퓨린-2-일아민(24)

[0782] 사이클로포스페이트 **24**의 제조. 결정질 **24**의 21% 수율을 수득하면서 **18b** 대신 **18c**를 사용하는 점을 제외하고는 상기 과정을 화합물 **24**의 제조에 적용하였다. $\delta_H(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: 7.59(s, 1H), 6.02(d, J = 19.4Hz, 1H), 5.30(br. s, 1H), 5.08(m, 1H), 4.85(br. s, 2H), 4.35-4.66(m, 3H), 4.07(s, 3H), 1.65-1.99(m, 8H), 1.34(d, J = 22.0Hz, 3H). MS(ESI): 444(M+H⁺). $^{31}\text{P}(\text{CDCl}_3)$: -6.00.

[0783] 실시예 32. 6-에톡시-9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-이소프로폭시-7-메틸-2-옥소-테트라하이드로-2λ⁵-푸로[3,2-d][1,3,2]디옥사포스피린-6-일)-9H-퓨린-2-일아민(R_p-17)

[0784] 디클로로메탄(75ml) 중의 (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-에톡시-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)-4-메틸테트라하이드로푸란-3-올(**10**, 5.00g, 15.28mmol)의 교반된 현탁액에 트리에틸아민(8.52ml, 61.1mmol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -30℃로 냉각시킨 다음, 5분에 걸쳐서 이소프로필 포스포로디클로리데이트(22)를 적가하였다. 상기 혼합물을 상기 온도에서 15분 동안 교반한 다음, 5분에 걸쳐서 NMI(2.54ml, 32.1mmol)를 적가하였다. 상기 혼합물을 -25℃ 내지 -15℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 20시간 내에 실온으로 서서히 가온하였다. 상기 용매를 증발시키고, 상기 잔사를 EtOAc(500ml)로 분쇄하였다. 상기 회백색 고체를 여과하고 에틸 아세테이트(100ml)로 세척하였다. 단지 미량(< 2%)의 나머지 이성체 S_p-17가 상기 미정제 반응에서 가시화되었다. 상기 여과물을 증발시키고, 상기 잔사는 20-85% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 사용하여 크로마토그래피하여 순수한 R_p-17을 백색 고체(4.65g, 70.6% 수율)로서 수득하였다.

[0785] 크로마토그래피가 아닌 대안적인 분리 방법으로서, 동일한 규모의 반응으로부터의 미정제 반응 혼합물을 디클로로메탄(100ml)으로 희석시키고 1N HCl(2×100ml) 및 물(2×50ml)로 세척하였다. 상기 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 감압하에 농축시킨 다음, 고진공하에 2시간 동안 농축시켜 5.1g의 미정제 R_p-17을 수득하였다. 한 분획의 미정제 물질(750mg)을 에틸 아세테이트(2,0ml)에 용해시키고 6시간 동안 교반하면서 가열 환류시켰다. 상기 생성된 현탁액을 주변 온도로 냉각시키고 20시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고 고진공하에 건조시키고 482mg(**10**으로부터의 50% 수율)의 R_p-17을 HPLC 순도가 99.03%인 백색 고체로서 수득하였다. 제2 분획(1.0g)을 이소프로판올(2ml)과 유사한 방식으로 처리하여 671mg(**10**으로부터의 52%)의 R_p-17을 HPLC 순도가 98.64%인 백색 고체로서 수득하였다.

[0786] 실시예 33. R_p-17의 X-선 결정학

[0787] 20ml/g에서 출발하여 주변 온도에서의 느린 부분적 증발을 통해 에틸 아세테이트로부터 결정화된 R_p-17, (C₁₆H₂₃N₅PO₆F)는 a=11.3544(13)Å, b=12.4153(14)Å, c=14.1622(15)Å, V=1996.4(4)Å³, Z=4, 및 d_{계산값}=1.435 g/cm³을 갖는 사방정계 공간 그룹(조직적인 부재 0k0: k=홀수, 및 h0l: l=홀수)에서 결정화되었다. X-선 세기 데이터는 150(1)K의 온도에서 흑연-단색 Mo-K α 방사선(λ=0.71073Å)을 사용하는 리가쿠 머큐리(Rigaku Mercury) CCD 영역 측정기 상에서 수집하였다. 예비 인텔링은 30초 노출되는 일련의 12개의 0.5° 회전 이미지로부터 수행되었다. 검측기 거리 35mm, 2θ 스윙각 -10°, 회전 폭 0.5°, 노출 5초에 대해 하나의 결정으로 총 860개의 회전 이미지가 수집되었다: 스캔 번호 1은 ω = 10° 및 χ = 20° 에서 Φ-스캔이 0° 내지 310° 이고; 스캔 번호 2는 χ = -90° 및 Φ = 0° 에서 ω-스캔이 -20° 내지 20° 이며; 스캔 번호 3은 χ = -90° 및 Φ = 90° 에서 ω-스캔이 -20° 내지 20° 이며; 스캔 번호 4는 χ = -90° 및 Φ = 135° 에서 ω-스캔이 -20° 내지 20° 이었다. 회전 이미지는 크리스탈클리어[CrystalClear: 리가쿠 코퍼레이션(Rigaku Corporation), 1999]를 사용하여 프로세싱하여 평균이 아닌 F² 및 σ(F²) 값의 목록을 제공하는데, 상기 값은 델 펜티엄(Dell Pentium) 4 컴퓨터 상에서의 추가의 프로세싱 및 구조 분해를 위해 결정구조 프로그램 팩키지를 통과시켰다(CrystalStructure: Crystal Structure Analysis Package, Rigaku Corp. Rigaku/MS(2002)). 총 23016개의 반사를 2.82 ≤ θ ≤ 25.02°, -13 ≤ h ≤ 13, -14 ≤ k ≤ 14, -16 ≤ l ≤ 16의 범위에 대하여 측정하여 3520개의 독특한 반사도를 수득하였다(Rint = 0.0292). 상기 세기 데이터는 로렌츠(Lorentz) 및 편광 효과에 대해 보정되고, REQAB를 사용하여 흡광도(최소 및 최대 투광을 0.8833, 1.0000)에 대해 보정되었다.

[0788] 상기 구조는 직접적인 방법(SIR97)(SIR97: Altomare, A., M. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. Moliterni, G. Polidori & R. Spagna(1999). J. Appl. Cryst., 32, 115-119)에 의해 분해되었다. 정밀도는 SHELXL-97(SHELXL-97: Sheldrick, G.M.(2008) Acta Cryst., A64,112-122)을 사용하는 F^2 를 기준으로 하는 풀-매트릭스 최소제곱법(full-matrix least square)에 의한 것이다. 모든 반사도가 정밀화 동안 사용되었다. 사용되는 계량 체계는 $w=1/[\sigma^2(F_o^2)+ 0.0500P^2 + 1.0836 P=(F_o^2 + 2F_c^2)/3]$ 이었다. 수소가 아닌 원자는 동위원소적으로 정밀화되고, 수소 원자는 라이딩 모델(riding model)을 사용하여 정밀화하였다. 정밀도는 $F > 4\sigma(F)$ 인 3376개의 관찰된 반사도에 대해 $R1=0.0417$ 및 $wR2=0.0994$ 로 수렴하고 모두 3520개의 독특한 0이 아닌 반사도 및 268개의 변수들에 대해 $R1=0.0440$ 및 $wR2=0.1020$ 및 $GOF = 1.063$ 로 수렴하였다 ($R1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$; $wR2 = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2}$ $GOF = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (n - p)]^{1/2}$ (여기서, n = 반사도의 수이고, p = 정밀화된 파라미터의 수이다). 최소 제곱의 최종 사이클에서 최대 Δ/σ 는 0.009이고, 최종 차분 푸리에에서 2개의 가장 두드러진 피크는 +0.487 및 -0.291 e/Å³이다.

[0789] 표 1은 셀 정보, 데이터 수집 파라미터, 및 정밀도 데이터를 열거한다. 최종 위치 및 상응하는 동위원소의 열적 파라미터가 표 2에 제공된다. 도 1은 30% 확률의 열적 타원체가 표시되어 있는 Rp-17의 ORTEP를 도시한다 (ORTEP-II: A Fortran Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations" C.K. Johnson(1976) ORNL-5138).

표 1

화합물 Rp-17의 구조 측정 요약.

[0790]

실험식	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ PO ₆ F
식 중량	431.36
온도	150(1)K
과장	0.71073 Å
결정 시스템	사방정계
공간 그룹	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
셀 상수:	
a	11.3544(13) Å
b	12.4153(14) Å
c	14.1622(15) Å
용적	1996.4(4) Å ³
Z	4
밀도(계산값)	1.435 Mg/m ³
흡광 계수	0.191mm ⁻¹
F(000)	904
결정 크기	0.42×0.30×0.25mm ³
데이터 수집에 대한 θ 범위	2.82 내지 25.02°
인덱스 범위	-13 ≤ h ≤ 13, -14 ≤ k ≤ 14, -16 ≤ l ≤ 16
수집된 반사도	23016
독립적인 반사도	3520[R(int)=0.0292]
$\theta=25.02^\circ$ 에 대한 완비성	99.7%
흡광도 보정	상응물로부터의 반실험적
최대 및 최소 투광율	1.0000 및 0.8833
정밀화 방법	F^2 에 대한 풀-매트릭스 최소제곱법
데이터/제한/파라미터	3520/0/268
F^2 에 대한 적합도	1.063
최종 R 지수 [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0417, wR2 = 0.0994
R 지수(모든 데이터)	R1 = 0.0440, wR2 = 0.1020

절대 구조 파라미터	0.00(12)
최대 차분 피크 및 홀	0.487 및 $-0.291e. \text{Å}^{-3}$

표 2

화합물 R_p-17에 대한 정밀한 위치 파라미터

원자	x	y	z	U _{eq} , Å ²
C1	0.2555(2)	0.83827(19)	0.78326(17)	0.0272(5)
C2	0.1938(2)	0.9120(2)	0.64894(17)	0.0301(5)
C3	0.2700(2)	1.0255(2)	0.76243(18)	0.0322(6)
C4	0.2878(2)	0.93680(19)	0.82096(17)	0.0302(6)
C5	0.3333(2)	0.82033(19)	0.92511(17)	0.0332(6)
H5	0.3610	0.7881	0.9801	0.044
H5a	0.1295	0.8410	0.5396	0.058
H5b	0.1386	0.9599	0.5274	0.058
C6	0.2826(3)	1.2144(2)	0.7297(2)	0.0412(7)
H6a	0.2744	1.2798	0.7666	0.055
H6b	0.2103	1.2039	0.6944	0.055
C7	0.3837(3)	1.2265(2)	0.6621(2)	0.0493(8)
H7a	0.4558	1.2338	0.6970	0.074
H7b	0.3718	1.2894	0.6239	0.074
H7c	0.3881	1.1641	0.6223	0.074
C8	0.2857(2)	0.64618(18)	0.84428(17)	0.0291(5)
H8	0.3230	0.6174	0.9013	0.039
C9	0.1647(2)	0.59037(19)	0.83228(17)	0.0300(5)
C10	0.1676(2)	0.56883(18)	0.72778(16)	0.0271(5)
H10	0.1524	0.6364	0.6941	0.036

[0791]

원자	x	y	z	$U_{eq}, \text{\AA}^2$
C11	0.3245(3)	0.5338(2)	0.6094(2)	0.0429(7)
H11a	0.3123	0.6037	0.5803	0.057
H11b	0.4058	0.5123	0.6002	0.057
C12	0.2940(2)	0.5370(2)	0.71253(17)	0.0304(5)
H12	0.3080	0.4660	0.7406	0.040
C13	0.0594(3)	0.6481(3)	0.8722(2)	0.0466(7)
H13a	-0.0097	0.6046	0.8635	0.070
H13b	0.0494	0.7157	0.8403	0.070
H13c	0.0714	0.6608	0.9384	0.070
C14	-0.0316(3)	0.6077(3)	0.4951(2)	0.0465(7)
H14	-0.0835	0.5450	0.4886	0.062
C15	-0.0061(4)	0.6550(4)	0.4010(3)	0.0822(14)
H15a	0.0552	0.7078	0.4069	0.123
H15b	-0.0760	0.6886	0.3766	0.123
H15c	0.0189	0.5992	0.3586	0.123
C16	-0.0817(4)	0.6858(4)	0.5660(4)	0.0911(15)
H16a	-0.0922	0.6500	0.6255	0.137
H16b	-0.1563	0.7120	0.5439	0.137
H16c	-0.0284	0.7452	0.5737	0.137
N1	0.28432(18)	0.76254(15)	0.85124(14)	0.0283(5)
N2	0.20704(19)	0.82043(16)	0.69836(14)	0.0292(5)
N3	0.22347(19)	1.01316(16)	0.67699(14)	0.0321(5)
N4	0.3370(2)	0.92399(17)	0.91070(15)	0.0353(5)
N5	0.1485(2)	0.90323(19)	0.56147(16)	0.0433(6)
O1	0.30100(19)	1.12352(13)	0.79270(13)	0.0396(5)
O2	0.08771(16)	0.48743(14)	0.69318(11)	0.0322(4)
O3	0.24398(19)	0.45382(16)	0.57040(13)	0.0452(5)
O4	0.35659(15)	0.61669(14)	0.76480(12)	0.0330(4)
O5	0.0411(2)	0.37249(17)	0.55075(14)	0.0509(6)
O6	0.0849(2)	0.57405(18)	0.53123(15)	0.0519(6)
F1	0.17654(15)	0.48997(12)	0.87802(10)	0.0419(4)
P1	0.10640(7)	0.46627(6)	0.58365(5)	0.0394(2)

$$U_{eq} = \frac{1}{3} [U_{11}(aa^*)^2 + U_{22}(bb^*)^2 + U_{33}(cc^*)^2 + 2U_{12}aa^*bb^*\cos \gamma + 2U_{13}aa^*cc^*\cos \beta + 2U_{23}bb^*cc^*\cos \alpha]$$

[0792]

[0793]

실시예 34. R_P-17의 X-선 분말 회절

[0794]

R_P-17의 샘플을 하기 처방하에 X-선 분말 회절(XRD)에 의해 분석하였다.

[0795]

a. 브루커(Bruker) AXS/시멘스(Siemens) D5000

[0796]

X-선 분말 회절 패턴은 Cu K α 방사선(40kV, 40mA), Θ - Θ 측각기, V20의 발산 및 수신 슬리트, 흑연 2차 단색화 장치 및 신틸레이션 계수기를 사용하는 시멘스 D5000 회절계 상에서 수집되었다. 상기 장치는 인증된 강옥(Corundum) 표준(NIST 1976)을 사용하여 성능을 점검하였다. 데이터 보정에 사용되는 소프트웨어는 Diffrac Plus SXR D Commander v2.3.1이고, 상기 데이터는 Diffrac Plus EVA v 11.0.0.2 또는 v 13.0.0.2를 사용하여 분석 및 제시되었다.

[0797]

주변 조건

[0798]

주변 조건하에 수행되는 샘플은 수용되는 분말을 사용하여 편평한 플레이트 시료로서 제조되었다. 약 35mg의 샘플을 공동 내로 부드럽게 팩킹하고 연마된 제로-배경(510) 실리콘 웨이퍼로 절단하였다. 상기 샘플을 분석 동안 그 자체의 평면에서 회전시켰다. 상기 데이터 보정의 세부사항은 다음과 같다: 각 범위 2 내지 42° 2 Θ ; 단계 크기 0.05° 2 Θ ; 및 보정 시간: 4s. 단계⁻¹.

[0799]

b. 브루커 AXS C2 GADDS

[0800] X-선 분말 회절 패턴은 Cu K α 방사선(40kV, 40mA), 자동화 XYZ 스테이지, 자가-샘플 배치용 레이저 비디오 현미경 및 하이스타(HiStar) 2차원 영역 측정기를 사용하는 브루커 AXS C2 GADDS 회절계 상에서 수집하였다. X-선 광학장치는 0.3mm의 핀홀 광학기와 커플링된 단일 괴벨(Gobel) 다중층 거울로 이루어진다.

[0801] 도 2는 R_p-17에 대한 XRD 회절 데이터를 도시한다.

[0802] 표 3은 R_p-17에 대한 XRD 회절 데이터 피크를 표로 나타낸 것이다.

표 3

각	상대 세기	각	상대 세기	각	상대 세기
2- θ ($^{\circ}$)	%	2- θ ($^{\circ}$)	%	2- θ ($^{\circ}$)	%
9.45	8.1	21.48	12.3	30.87	6.1
9.9	9.5	21.96	18.1	32.37	6.2
10.53	18.5	22.84	34	32.69	5.7
12.2	100	23.63	38.9	32.94	7.3
12.47	20.2	24.24	22.4	33.32	6.7
14.25	64	24.51	32.6	34.45	7.6
15.46	81.7	24.87	15.3	35.04	6.5
16.29	10.4	25.08	30.3	35.19	5.7
16.64	24.1	25.41	12	36.71	2.9
17.4	41.1	26.09	12.3	37.2	3.4
18.12	40.8	26.49	6.3	38.67	9.5
19.92	69.4	27.35	30.1	39.38	7.2
20.28	21.5	28.06	8.6	40.38	6
20.47	29.8	29.94	5.7	41.91	7.2
21.14	16.2	30.04	6.6		

[0803]

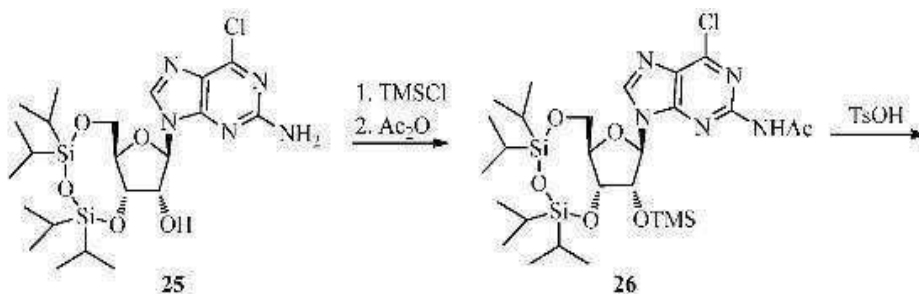
[0804] 실시예 35. 푸리에 변환-적외선(FT-IR) 분광분석법

[0805] R_p-17에 대한 데이터는 범용 감쇠 총 반사도(ATR) 샘플링 악세서리가 장착된 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer) 스펙트럼 분광계 상에서 수집하였다. 상기 데이터를 수집하고 스펙트럼 v5.0.1 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

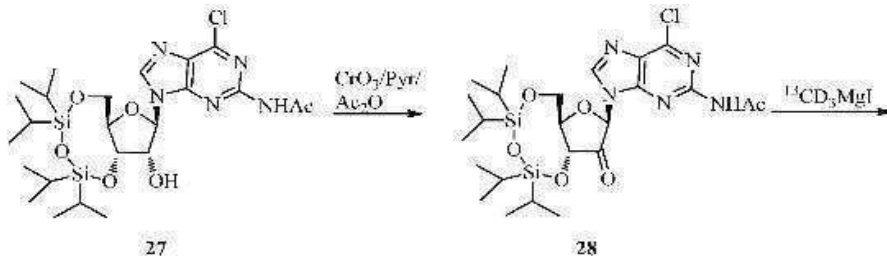
[0806] R_p-17에 대해 취득한 FT-IR 스펙트럼은 도 3에 도시하였다. 파수(cm^{-1}) 단위의 선택된 피크는 다음과 같다:

[0807] ~1607, ~1581, ~1295, ~1250, ~1238, ~1229, ~1079, ~1065, ~999, ~968, ~902, ~886, ~876, ~855, ~798, 및 ~791

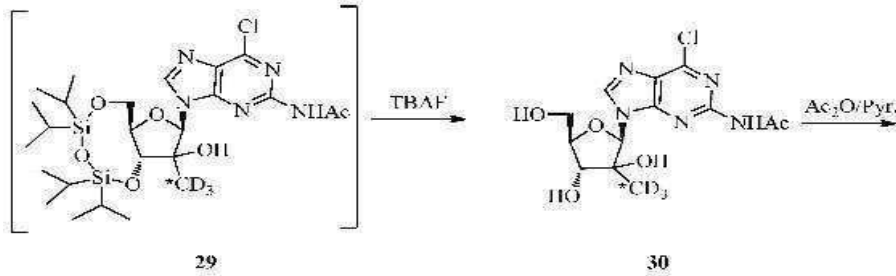
[0808] 반응식 6 : 선택된 동위원소가 풍부한 퓨린 동족체(*는 ^{13}C -표지된 위치를 지시한다)의 제조



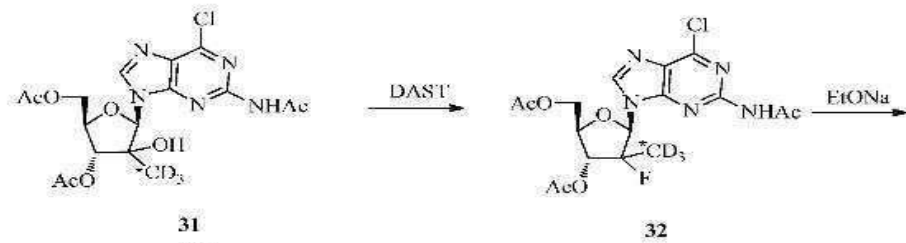
[0809]



[0810]



[0811]



[0812]

[0813] 실시예 36. (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-에톡시-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)-4-퍼듀테리오-¹³C-메틸테트라하이드로푸란-3-올(33, 화합물 10 참조)

[0814] 26. 피리딘(10ml) 및 CH₂Cl₂(90ml) 중의 화합물 25(5.70g, 10.5mmol)의 용액에 TMSCl(3.42g, 31.5mmol, 3당량)을 0℃에서 첨가하고, 상기 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 생성된 용액에 Ac₂O(3.21g, 31.5mmol, 3당량)를 첨가하고, 상기 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. EtOAc(200ml)를 첨가하고, 상기 혼합물을 염수로 세척하며 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 상기 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 10-60% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 26(5.0g, 72%)을 수득하였다. δ_H(400MHz, CDCl₃): 8.45(s, 1H), 7.95(s, 1H), 5.93(s, 1H), 4.00-4.41(m, 5H), 2.60(s, 3H), 0.91-1.11(m, 28H), 0.21 s, 9H). MS(ESI): 658(M+H⁺).

[0815] 27. THF(100ml) 중의 화합물 26(5.0g, 7.6mmol)의 용액에 TsOH·H₂O(1g)를 첨가하고, 상기 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하고 트리에틸아민으로 중화시켰다. 용매를 증발시키고, 상기 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 10-80% EtOAc)에 의해 정제하여 생성물 27(3.5g, 79%)을 수득하였다. δ_H(400MHz, CDCl₃): 8.21(d, J = 1.2Hz, 1H), 8.00, 8.02(ss, 1H), 6.00(s, 1H), 4.68(t, J = 7.2Hz, 1H), 4.45(d, J = 4.8Hz, 1H), 4.05-4.19(m, 3H), 3.17(s, 1H), 2.54(s, 3H), 1.03-1.10(m, 28H). MS(ESI): 586(M+H⁺).

[0816] 28. CH₂Cl₂(30ml) 중의 CrO₃(2.2g, 21.99mmol, 3mol 당량)의 혼합물에 피리딘(1.74g, 22.0mmol, 3당량)을 첨가한

다음, Ac_2O (2.24g, 22mmol, 3당량)를 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물에 CH_2Cl_2 (10ml) 중의 화합물 **27**(4.3g, 7.33mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 EtOAc (200ml)를 서서히 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 실리카 겔 패드를 통해 여과하였다. 상기 여과물을 농축 건조시키고, 상기 잔사를 톨루엔과 공증발시켰다. EtOAc (100ml)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실리카 겔 패드를 통해 여과하였다. 상기 여과물을 증발시켰다. 상기 잔사를 톨루엔과 공증발시켜 백색 고체를 수득하였다. 상기 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 5-80% EtOAc)에 의해 정제하여 시럽을 제공하였다. 상기 시럽(수화된 상태)을 톨루엔($2 \times 50\text{ml}$)과 공증발시켜 화합물 **28**을 수득하고, 이를 진공하에 밤새 건조시켰다(유리 케톤, 3.65g, 85%). δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 8.00(s, 1H), 7.86(s, 1H), 5.77(s, 1H), 5.25(d, J = 9.2Hz, 1H), 4.07-4.28(m, 3H), 2.41(s, 3H), 1.06-1.16(m, 28H).

[0817]

31. 건조된 에틸 에테르(40ml) 중의 Mg (1.68g, 69.14 mmol)의 혼합물에 $^{13}\text{CD}_3\text{I}$ (8.70g, 60.00mmol)의 1/3을 첨가하고, 상기 혼합물을 환류될 때까지 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 나머지 $^{13}\text{CD}_3\text{I}$ 를 상기 반응이 부드러운 환류하에 유지되게 하는 속도로 첨가하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 용액을 얼음 욕조 중에서 다른 플라스크로 옮겼다. 상기 시약의 용액에 AlCl_3 (2.67g, 20.00mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 에테르를 실온에서 증발시켜 시럽을 수득하였다. 상기 시럽에 CH_2Cl_2 (100ml)를 첨가하였다. 상기 혼합물에 CH_2Cl_2 (30ml) 중의 화합물 **28**(5.84g, 10.00mmol)의 용액을 0°C에서 서서히 첨가하였다. 상기 용액을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 포화 NH_4Cl (10ml)의 첨가에 의해 퀘칭시켰다. EtOAc (300ml)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하였다. 상기 여과물을 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 상기 잔사를 THF (100ml) 중에 용해시켰다. 상기 혼합물에 TBAF (30mmol, THF 중의 1M)를 첨가하고, 상기 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 상기 잔사를 실리카 겔 컬럼(CH_2Cl_2 중의 0-15% MeOH)에 의해 정제하여 뉴클레오사이드 **30**을 수득하고, 이를 피리딘(30ml) 및 CH_2Cl_2 (100ml) 중에 용해시켰다. 상기 용액에 Ac_2O (3ml, 과량)를 첨가하고, 상기 혼합물을 0°C에서 16시간 동안 교반하였다. 물(10ml)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. EtOAc (200ml)를 첨가하고, 상기 용액을 물 및 염수로 세척하며 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 0-8% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **31**을 백색 고체(1.33g, 29.9%)로서 수득하였다. δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 8.28(s, 1H), 8.10(s, 1H), 6.03(d, J = 2.4Hz, 1H), 5.22(d, J = 3.2Hz, 1H), 4.50(m, 2H), 4.24(m, 1H), 4.00(s, 1H), 2.45(s, 3H), 2.20, 2.12(ss, $2 \times 3\text{H}$). MS(ESI): 446(M+H⁺).

[0818]

32. -78°C로 예비냉각된 CH_2Cl_2 (68ml) 중의 화합물 **31**(0.68g, 1.53mmol)의 용액에 DAST (0.74g, 4.59mmol)를 20분 내에 첨가하고, 상기 용액을 동일한 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. EtOAc (200ml)를 첨가하고, 상기 용액을 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 상기 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 0-90% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **32**(0.21g, 30.6%)을 백색 고체로서 수득하였다. δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 8.26(s, 1H), 8.11(s, 1H), 6.23(d, J = 17.2Hz, 1H), 5.75(m, 1H), 4.39, 4.56(m, 3H), 2.21, 2.17(ss, $2 \times 3\text{H}$). MS(ESI): 448(M+H⁺).

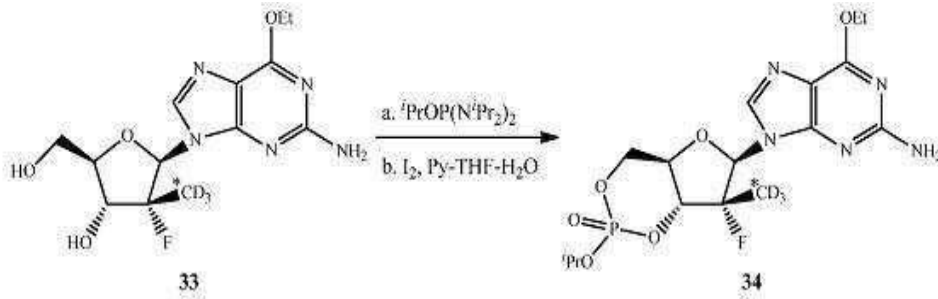
[0819]

33. 건조 EtOH (25ml)에 EtOH (3.1ml, 21%, 0.53g, 7.83mmol) 중의 EtONa 를 첨가하였다. 상기 용액에 EtOH (11ml) 중의 화합물 **32**(0.35g, 0.78mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 용액을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 pH 7이 되도록 AcOH 로 퀘칭시켰다. 용매를 증발시키고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 화합물 **33**(0.21g, 81%)을 수득하였다. δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 8.22(s, 1H), 6.15(d, J = 18.0Hz, 1H), 4.52(q, J = 6.8Hz, 2H), 4.38(dd, J = 5.8, 23.6Hz, 1H), 4.03(m, 2H), 3.86(m, 1H). MS(ESI): 332(M+H⁺).

[0820]

실시예 37. R_p -6-에톡시-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-플루오로-2-이소프로폭시-7-메틸- $^{13}\text{CD}_3$ -2-옥소-데트라하이드로-

2,5-푸로[3,2-d][1,3,2]디옥사포스피닌-6-일)-9H-퓨린-2-일 아민(34)의 합성



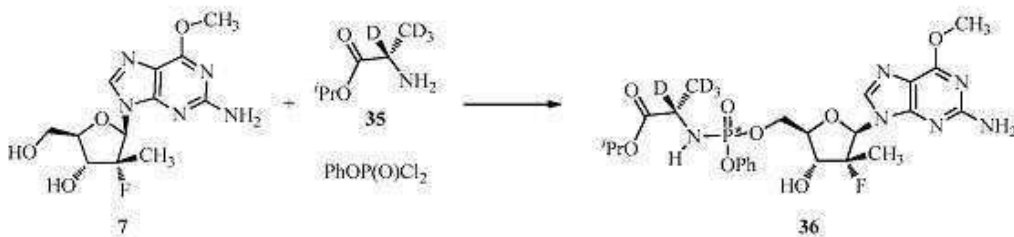
[0821]

[0822]

건조된 50ml 들이 둥근 바닥 플라스크에 205mg의 뉴클레오시드 **33**을 장전하였다. 무수 아세토니트릴(4ml)을 첨가하고, 상기 현탁액을 얼음 욕조 중에서 냉각시켰다. 상기 혼합물에 4,5-디시아노이미다졸(183mg)을 첨가한 다음, 이소프로필 테트라이소프로필포스포로디아미다이트(209mg)를 첨가하였다. 이어서, 상기 생성된 투명한 용액을 45℃에서 6시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 20ml의 에틸 아세테이트로 분쇄하였다. 백색 고체는 상기 상청액을 피펫 중의 짧은 목면 패드에 통과시킴으로써 제거하였다. 상기 플라스크 및 피펫은 에틸 아세테이트(4×5ml)로 세정하였다. 상기 합한 용액을 농축시키고, 상기 잔사를 갖는 플라스크를 얼음 욕조 중에서 냉각시켰다. 요오드의 용액(THF, 피리딘 및 물의 혼합물 중의 약 0.1M, 약 8ml)을 첨가하고, 상기 갈색 용액을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 담갈색 용액이 형성될 때까지 나트륨 티오설페이트(10%)의 수용액을 적가하였다. 용매를 제거한 후, 상기 잔사를 에틸 아세테이트(20ml)로 분쇄하고, 상기 용액을 피펫 중의 목면 패드에 통과시킴으로써 고체를 제거하고, 상기 플라스크 및 피펫을 에틸 아세테이트(4×5ml)로 세정하였다. 상기 합한 유기 용액을 포화 중탄산나트륨(2×15ml) 및 포화 탄산나트륨(15ml)으로 세척하였다. 상기 합한 수성층을 에틸 아세테이트(4×20ml)로 추출하였다. 상기 합한 유기층을 염수(5ml)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 40% EtOAc)에 의해 정제하여 98.7mg의 생성물 **34**를 34% 수율로 백색 고체로서 수득하였다. 생성물의 HPLC 순도: 98.23%. ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.59(s, 1 H, 8-H), 6.01(d, 1 H, C1'-H), 5.41(br, 1 H, C3'-H), 4.88(s, 2 H, NH₂), 4.85(m, 1 H, 에스테르의 CH), 4.64-4.46(m, 4 H, 6-OCH₂, C4'-H 및 C5'-H_a), 4.38-4.32(m, 1 H, C5'-H_b), 1.45-1.41(m, 9 H, CH₃s). ³¹P NMR(CDCl₃): δ -5.96.

[0823]

실시에 38. (2S)-이소프로필-2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-메톡시-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시) 포스포릴아미노)-2-듀테리오-프로파노에이트-d₃(36)



[0824]

[0825]

이소프로필 2,3,3,3-d₄ L-알라니네이트, **35**. 2,3,3,3-d₄ L-알라닌(Aldrich, 7.19g, 77.2mmol)을 무수 이소프로판올(50ml)에 첨가하고 질소 대기하에 교반하였다. 티오닐 클로라이드(9.19g, 77.2mmol)를 15분에 걸쳐서 적가하고, 상기 따뜻한 반응 혼합물을 17시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 반응을 감압하에 농축시킨 다음, 아세토니트릴(40ml)과 공증발 시킨 후, 17시간 동안 건조(25℃, 0.1mm)시켰다. 3일 동안 정치시킨 후, 한 분획을 결정화시켰다. 에틸 에테르(50ml)를 첨가하고, 상기 혼합물을 2시간 동안 교반하여 미세한 현탁액으로 부서트렸다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고 에테르(50ml)로 세척하며 건조(50℃, 0.1mm)시켜 6.3g(48%)의 생성물을 백색의 빛나는 플레이트로서 수득하였다. 상기 생성물은 후속 단계에서 그대로 사용되었다.

[0826]

36. 100ml의 건조된 둥근 바닥 플라스크에 페닐 디클로로포스페이트(1.4당량, 0.47g, 2.24mmol) 및 무수 디클로

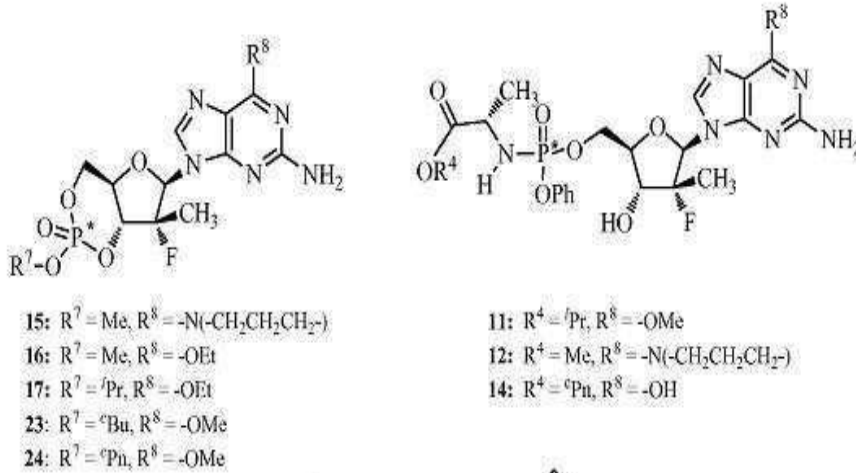
로메탄(20ml)을 부하하였다. L-알라닌의 표지된-아미노산 이소프로필 에스테르 염(1.8당량, 0.492g, 2.88mmol)을 상기 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 -5℃로 냉각시켰다. 이어서, 무수 디클로로메탄(5ml) 중의 N-메틸 이미다졸(10당량, 1.26ml, 15.9mmol)의 용액을 -5℃에서 건조된 시린지를 통해 신속하게 첨가하고, 상기 용액을 -5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 뉴클레오시드(7, 0.5g, 1.6mmol)를 -5℃에서 한꺼번에 바이알로부터 첨가하고, 상기 고체를 20분 내에 서서히 용해시켰다. 상기 반응 온도를 1시간에 걸쳐서 주변 온도로 상승시키고 밤새 교반하였다. 18시간 후, 상기 반응이 TLC 결과에 의해 확인되는 바와 같이 거의 종결되면, 25ml의 디클로로메탄으로 희석하였다. HCl 용액(1N, 20ml)을 첨가하였다. 상기 수성층을 분리하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기층을 포화 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용매를 감압하에 제거한 후, 희백색 발포체를 40g 카트릿지, 및 디클로로메탄 중의 0-3% 메탄올의 구배를 사용하는 자동화 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 생성물을 백색 발포체 고체(62% 수율)로서 수득하였다. HPLC 순도 99.6%. 생성물의 NMR 스펙트럼은 상기 생성물이 1:3의 비로 혼합한 2개의 부분입체이성체의 혼합물임을 나타내었다. ¹H NMR(DMSO D₆): δ 7.97(1 H, s), 7.95(1 H, s), 7.37-7.31(2 H, m), 7.29-7.20(3 H, m), 6.62(2 H, s), 6.11(1 H, d), 6.06(1 H, d), 6.05-5.97(1 H, m), 5.80(1 H, d), 5.81(1 H, d), 4.87-4.76(1 H, 칠중선), 4.45-4.28(2 H, m), 4.10-4.00(1 H, m), 3.95(3 H, s), 3.82-3.72(2 H, m), 1.13-1.09(6 H, m), 1.03(3 H, d). ³¹P NMR(CDCl₃): δ 5.55, 4.71(1:3); MS, m/e 587(M+1)⁺.

[0827] 실시예 39. 생물학적 데이터

[0828] HCV 레플리콘 검정. HCV 레플리콘 RNA-함유 Huh7 세포(클론 A 세포; Apath, LLC, 미국 세인트 미주리주 루이스 소재)는 10% 태아 소 혈청, 4 mM L-글루타민 및 1mM 나트륨 피루베이트, 1×비필수 아미노산 및 G418(1,000μg/ml)을 함유하는 돌베코(Dulbecco) 개질된 이글(Eagle) 매질(고 글루코스)에서 지수 성장으로 유지되었다. 항바이러스 검정은 G418 없이 동일한 매질에서 수행되었다. 세포들은 웰당 1,500개의 세포로 96개의 웰 플레이트에서 시딩하고, 시험 화합물들을 시딩 직후 첨가하였다. 4일 동안 항온처리한다. 상기 항온처리 단계의 종료 시, 총 세포상 RNA를 단리시켰다(RNeasy 96 키트; Qiagen). 레플리콘 RNA 및 내부 대조용(TaqMan rRNA 대조용 시약; Applied Biosystems)은 제조업자에 의해 추천되는 바와 같이 단일-단계 멀티플렉스 RT-PCR 프로토콜에서 증폭되었다. 상기 HCV 프라이머 및 탐침을 프라이머 익스프레스 소프트웨어(Primer Express software; 제조원: Applied Biosystems)로 설계하고, 고도로 보존된 5'-비번역 부분(UTR) 서열을 커버한다(감작, 5'-AGCCATGGCGTTAGTA(T)GAGTGT-3', 및 항감작, 5'-TTCCGCAGACCACTATGG-3'; 탐침, 5'-FAM-CCTCCAGGACCCCCCTCCC-TAMRA-3').

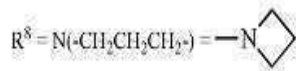
[0829] 화합물의 항바이러스 효율을 표현하기 위해, 시험 화합물의 역치 RT-PCR 사이클을 약물 비함유 대조용의 평균 역치 RT-PCR 사이클로부터 뺀다(ΔCt_{HCV}). ΔCt 3.3은 레플리콘 RNA 농도에서 1-log 10 감소에 상응한다(90% 유효 농도 [EC₉₀]에 상응한다). 상기 시험 화합물의 세포 독성 또한 상기 ΔCt_{rRNA} 값을 계산함으로써 표현할 수 있다. 이어서, 상기 ΔΔCt 특이성 파라미터가 도입될 수 있으며(ΔCt_{HCV} - ΔCt_{rRNA}), 여기서 HCV RNA의 농도는 rRNA 농도에 대해 표준화되고 약물 비함유 대조용에 대해 검정되었다.

[0830] 하기 구조로 나타낸 화합물 11, 12, 14, 15, 16 및 17은 상기 검정을 기준으로 하여 이들의 생물학적 특성에 대해 시험되었다.



- 15: R⁷ = Me, R⁸ = -N(-CH₂CH₂CH₂-)
- 16: R⁷ = Me, R⁸ = -OEt
- 17: R⁷ = ^tPr, R⁸ = -OEt
- 23: R⁷ = ^tBu, R⁸ = -OMe
- 24: R⁷ = ^tPh, R⁸ = -OMe

- 11: R⁴ = ^tPr, R⁸ = -OMe
- 12: R⁴ = Me, R⁸ = -N(-CH₂CH₂CH₂-)
- 14: R⁴ = ^tPh, R⁸ = -OH



[0831]

[0832] 이들 시험의 결과는 표 4에 기재하였다.

표 4

선택된 화합물들에 대한 활성

화합물 번호	클론 A EC ₉₀ (μ M)
11	0.02
12	0.07
14	0.13
15	0.71
16	0.48
17	0.60
23	0.13
24	0.037

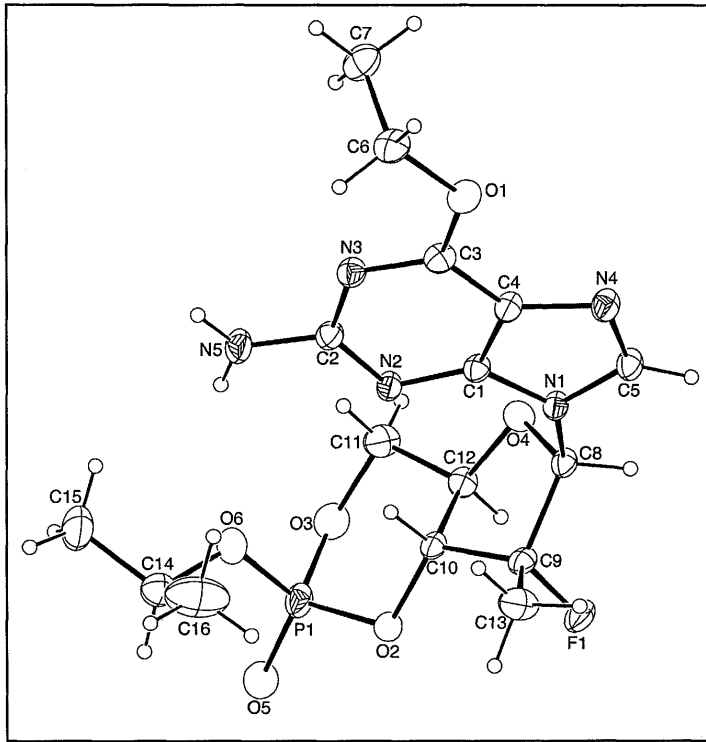
[0833]

[0834]

2008년 3월 21자로 출원된 미국 특허 출원 제12/053,015호(WO2008/121634 또한 참조), 2009년 6월 5일자로 출원된 미국 특허 출원 제12/479,075호, 2008년 6월 11일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/060,683호, 및 각각 2008년 12월 23일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/140,423호, 제61/140,441호, 제61/140,317호 및 제61/140,369호의 전문은 인용에 의해 본 발명에 포함된다. 추가로, 본 발명에 기술된 특허 및 비-특허 문헌도 인용에 의해 포함된다. 인용된 내용이 본 발명 명세서에 기재된 용어와 상충되는 용어를 포함하는 경우, 본 발명에 포함된 용어의 의미를 기준으로 하되, 인용된 내용의 전반적인 의미는 소실되지 않는다.

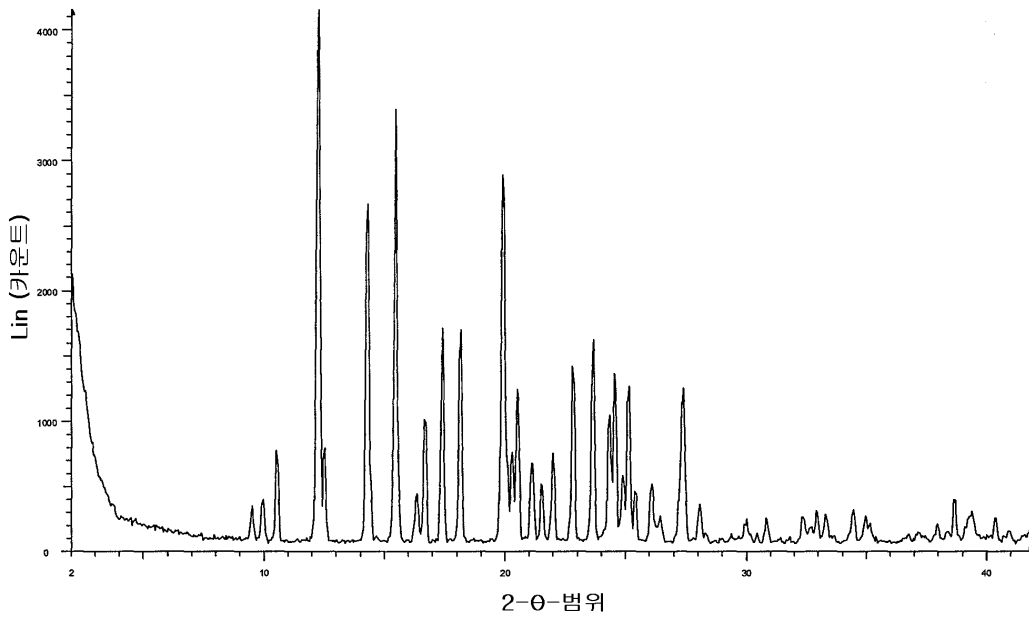
도면

도면1



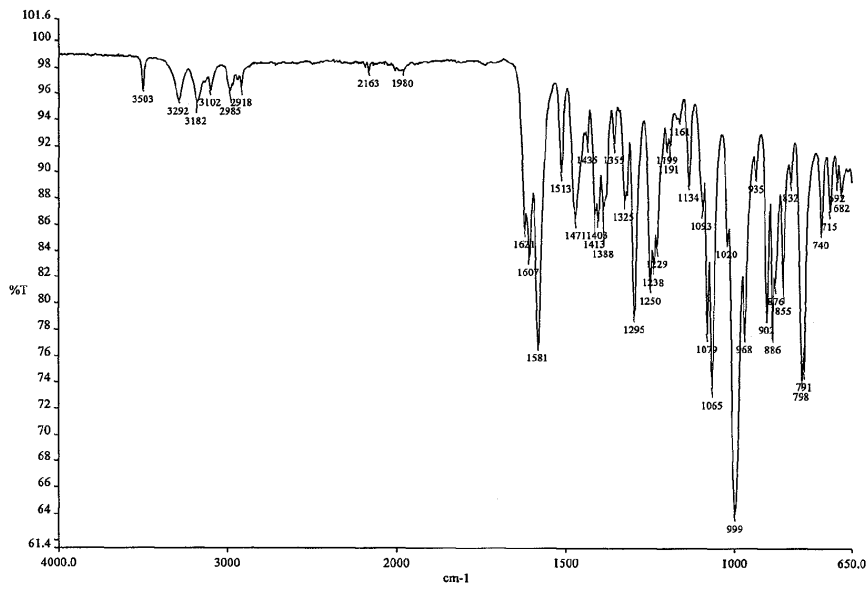
30% 확률의 열 타원체를 갖는 Rp-17의 ORTEP 도면

도면2



Rp-17의 XRD

도면3



Rp-17의 FT-IR