

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> C07H 19/02 C07H 19/04	(45) 공고일자 2002년06월20일 (11) 등록번호 10-0309194 (24) 등록일자 2001년09월05일
(21) 출원번호 10-1995-0704292 (22) 출원일자 1995년10월04일 번역문제출일자 1995년10월04일 (86) 국제출원번호 PCT/N01994/00071 (86) 국제출원일자 1994년04월05일 (81) 지정국 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 라트비아 몽고 마다가스카르 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로바키아 우크라이나 미국 우즈베키스탄 베트남 AP ARIP0특허 : 말라위 수단 EA 유라시아특허 : 벨라루스 카자흐스탄 러시아 EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투갈 스웨덴 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고	(65) 공개번호 특1996-0701887 (43) 공개일자 1996년03월28일 (87) 국제공개번호 WO 1994/22887 (87) 국제공개일자 1994년10월13일
(30) 우선권 주장 9307043.1 1993년04월05일 미국(US)	
(73) 특허권자 노르스크 히드로 아에스아 앨린 앤더슨	
(72) 발명자 노르웨이 엔-0240 오슬로 비그도이 알레 2 뵈레첸, 베른트 노르웨이왕국, 엔-3940하이슈타트, 그란리아3 달렌, 아레 노르웨이왕국, 엔-7015트론다임, 노르달브룬스베이7 미렌, 핀 노르웨이왕국, 엔-3915포르스그룬, 라이르커프그트.7 스토케, 크엘, 토르게이르 노르웨이왕국, 엔-0685오슬로, 캄파이멘.6베 나영환, 이상섭	
(74) 대리인	

심사관 : 임해준

(54) 항바이러스화합물

명세서

- <1> 본 발명은 하기 일반식(1)의 신규 화합물군에 관한 것이다.
- <2>  $B-S-O-Fa$  (1)
- <3> 상기 식 중,
- <4> B-S는 뉴클레오시드 유사체이고(이때, B는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리계이고, S는 단당류 유도체임), O는 산소이며, Fa는 C<sub>18</sub> 또는 C<sub>20</sub>의 단일 불포화 지방산의 아실기이다. 또한, 본 발명은 상기 일반식(1)의 화합물을 단독으로 함유하거나 또는 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 함유하는 가축용의 항바이러스성 약학 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 바이러스 감염에 걸린 사람 또는 동물을 치료하고 상기 일반식(1)의 화합물을 투여하여 감염성을 약화시키는 방법에 관한 것이기도 하다. 상기 일반식(1)의 화합물은 또한 암 질환의 치료시 또는 항생물질로도 사용될 수 있다.

배경기술

- <5> 많은 심각한 질환(예, AIDS, B형 간염, 포진, 및 유두종 우체의 말기 증상인 부인과 암)이 바이러스 감염에 의해 유발된다.
- <6> 바이러스는, 독립적인 증식을 할 수 없어 숙주 세포에 의존하여 증식하는 작은 감염 인자이다. 바이러스의 유전 물질은 RNA 또는 DNA이다.
- <7> 바이러스는 특이적 숙주 세포에 부착되어 유기체를 감염시킨다. 바이러스가 숙주 세포에 부착된 후 세포질 막을 통과하면, 바이러스 입자로부터 바이러스 게놈이 방출된다. 바이러스 게놈은 대개 세포핵으로 이동하고, 이곳에서 새로운 게놈이 증식된다. 세포질 내에서는 새로운 바이러스 단백질이 합성되고, 세포질 막 또는 핵 막의 근접 위치에 새로운 입자가 생성된다.

- <8> 일부 바이러스는, 숙주 세포의 게놈에 직접적으로(DNA 바이러스) 또는 간접적으로(RNA의 역전사, 레트로바이러스) 삽입되는 게놈 물질을 함유한다.
- <9> 세포외 바이러스는 항체의 순환에 의해 중화되며, 세포 면역 장치는 감염세포를 공격하여 제거할 수 있다. 바이러스 항원이 감염된 세포의 표면상에 노출되지 않는 경우에는, 감염된 세포내의 바이러스가 면역 감시체(immune surveillance)를 일탈한다.
- <10> 감염된 유기체가 면역적으로 공격을 받으면, 바이러스에 의한 면역 병리 (virus induced immunopathology)로 통칭되는 매카니즘에 의해 질병이 유발된다.
- <11> 보다 중요한 일부 바이러스 질환은 그 기초가 되는 매카니즘이 각기 다르다.
- <12> HIV 감염에 걸린 환자의 T 헬퍼 세포는 침입을 받아 파괴된다. 이로써 환자는 면역 결핍 상태에 이르게 되므로, 대개 환자에게는 어떠한 유해한 영향도 주지않고 면역계에 의해 치유되는 감염에도 매우 민감해진다.
- <13> B형 간염 바이러스가 간 세포를 침입한 상태에서 면역계가 이들 감염된 세포를 체내에서 제거하고자 하면, 환자는 심하게 앓게 된다. 이러한 감염이 초기 단계에서 면역계에 의해 치유되지 않으면 만성 간염으로 발전하게 된다. 따라서, 환자는 일생동안 감염 상태로 지내게 될 것이며, 이들 환자의 만성 간염은 간암 또는 간경변으로 발전하게 된다.
- <14> 단순 포진 감염의 경우에는, 바이러스가 본래 피부 세포를 통해 침투한다. 단순 포진 바이러스는 신경 중심까지 이동하여 그곳에서 잠복되어 있으면서 간헐적으로 발현된다. 포진 감염은 대부분의 경우 생명을 위협하는 것은 아니나, 통증을 수반하며 발현시마다 환자가 감염성을 갖게 된다.
- <15> 특히 여성 생식관 내 유두종 바이러스의 경우에는, 바이러스 게놈이 상피세포의 핵에 위치하나 세포 염색체 내에 조립(組立)되지는 않는다. 이는 영구적인 상태이나, 일부 종양 촉진 균주의 존재 하에서는 조립이 이루어져 결국에는 악성으로 발전하게 된다. 이때, 바이러스 게놈은 암으로 전이되는 과정에서 결정적인 개시작용을 한다.
- <16> 초기 단계에서 면역계에 의해 체내로부터 바이러스가 제거된 경우에는, 일생동안 면역성을 갖게 된다. 반면, 바이러스가 너무 강해서 면역 장치를 피해가는 경우에는, 면역성이 얻어지지 않고 영구적인 감염 상태에 놓이게 된다.
- <17> 이들 증상은 그 매카니즘이 각기 다르기 때문에 치료법도 각기 다르다.
- <18> HIV/AIDS 치료의 궁극적인 목적은 환자의 감염성 바이러스를 완전히 제거하는 것이다. 이는 현 단계에서는 요원할 것으로 보인다. 그러나, 환자의 전신 상태를 개선시키면 상당 부분 이를 수 있다. 바이러스 양을 감소시키면 비증상 기간이 연장되고 감염성도 약화되는데, 이는 피부학적인 입장에서 볼때 상당히 중요하다. 현재 사용되는 모든 항바이러스제는 독성 부작용을 지니므로, 현 단계에서는 충분히 강력한 치료를 할 수가 없다.
- <19> 전세계에 걸쳐 B형 간염 보균자는 2억 5천만 내지 3억으로 추정된다. 이들 간염 보균자들 중 대다수는 감염으로 인해 간암 또는 간부전까지 발전하는 것으로 알려져 있다. 최근, 인터페론으로 면역 반응을 유도하여 보균자 상태를 치료한 실험에서 유망한 결과가 얻어졌다. 급성 B형 간염을 효과적으로 치료하면 보균자 상태로 발전하는 환자의 수를 감소시킬 수 있기 때문에, 상기 인터페론 처방에서 바이러스 양을 감소시키는 치료법은 중요하다. 최근 동정된 C형 간염 바이러스는 상당경우가 간염을 유발시키며, 이들 간염 환자의 대부분은 보균자로 발전한다. 예비조사를 통해, B형 간염에서와 유사한 치료 방법을 실시하면 보균자 상태가 치유될 수 있는 것으로 지시되었다. 단순포진 1 및 2는 사람을 보균자 상태로 감염시켜 국소적 감염을 재발시키는 것이 다반사이다. 뇌염을 비롯한 전신 감염은 드물게 발생하나 환자에게는 치명적이다. 국소감염의 경우에는 개인차가 상당히 크다. 생식계 또는 안면이 감염된 환자는, 육체적, 정신적 및 사회적으로 심각한 건강상의 문제점을 갖게 된다. 이제까지 개발된 치료 처방으로는 중추 신경계의 잠재적 세포감염을 치료할 수 없었다. 따라서, 이제까지 치료 처방의 목적은 증상 및 기간 면에서의 임상학적 재발성 발현을 최소화시키는 것이었다.
- <20> 생식계 유두종 바이러스 감염은 1980 년대에 상당히 크게 증가하였다. 일부 게놈형은 발암 유전자로서, 즉 이들은 세포의 변형을 개시한 후 잠복기간이 지나면 암으로 발전한다. 생식관의 유두종바이러스는 장기간 존재해온 감염이다. 병변의 악성 변형을 유도하는 인자는 잘 알려져 있지 않으나, 면역계는 중요할 것으로 추정된다. 수 개월 및 수 년동안 진전을 보이는 병변은 암을 유발시키는 것으로 판단된다. 소위 콘딜로마(condylomas)라는 생식 유두종은 현재 수술에 의한 제거, 화학 수단, 액체 질소 등의 물리적 수단으로 치료한다. 생식 우체(Genital warts)는 특히 누클레오시드 유사체의 대사에 영향을 미치는 변성된 효소 패턴을 가진 초기 단계의 양성 종양이다. 누클레오시드 전구 약물은, 유두종 바이러스의 에피솜 증식 기간에 영향을 미침으로써 우체를 억제시킨다.
- <21> 소아마비, 홍역, 유행성 이하선염 등의 급성 감염에는 예방적 백신 접종법이 매우 성공적인 효과를 보였으나, 기타 많은 심각한 바이러스 감염에 효과적인 백신은 아직 개발되지 않았다.
- <22> 최근 10 년동안 효과적인 항바이러스성 화학 치료제를 제조하는데 집중적인 노력을 기울여 왔으나, 오늘날 대부분의 바이러스 질환에 대한 만족스러운 의학적치료법은 제공되지 못했다. HIV 및 관련 바이러스 감염이 놀라운 속도로 전세계에 확산되고 있기 때문에 이에 대한 연구가 특히 많이 진행되어 왔으나, 아지도티미딘 (AZT) 및 아시클로버(ACV) 등의 제제만이 AIDS 및 포진에 대해 단지 부분적인 성공을 거두었다. 따라서, 이들 대부분의 효과적인 항바이러스제는, 염기 부분 또는 당 부분이 변성된 천연 누클레오시드의 유도체이다. 그러나, 이들 항바이러스제는 일부 환자에게 심각한 부작용을 유발시키거나 또는 다른 환자에게는 효과를 거의 또는 전혀 나타내 보이지 않기 때문에 치료 잠재성을 기대할 수가 없다. 또한, 이들 제제를 사용한 치료 방법은 비용이 상당히 많이 든다. 이러한 이유로, AIDS 등의 매우 심각한 바이러스 감염에 걸린 환자들만이 그러한 치료를 받고 있다. 심각도는 덜하나 통증이 매우 심한 바이러스 감염에 걸린 환자는 종종 어떠한 치료도 받지 않고 방치되므로 감염이 무방비로 진행된다.

<23> 치료받지 않은 환자는 상당한 감염성을 지니게 되어 그 동료들에게 위험을 준다. 이러한 사람을 항바이러스제로 치료하는 목적은, 감염성을 저하시켜 체내 면역계가 감염을 이겨낼 수 있도록 하는 것이다. 또다른 목적은 전염성을 저하시켜 새로운 환자 및 보건자의 수를 줄이자는 것이다.

<24> 따라서, 보다 나은 치료 효과를 가진 화합물이 명백히 요구된다.

<25> 이러한 화합물은, 위험한 급성 단계를 가지거나 또는 투병 기간이 긴 만성 또는 재발성 바이러스 감염(예, AIDS, B형 간염 및 C형 간염, 포진군의 감염 및 유두종 바이러스 감염)에 특히 많이 요구된다. 또한, 바이러스 질환을 앓고 있는 동물의 치료에 사용 가능한 항바이러스제도 요구된다.

<26> **종래 기술**

<27> 효과를 향상시키기 위해, 질소 염기 부분 또는 당 부분이 변성된 뉴클레오시드의 유도체가 개발된 바 있다. 특히 친유성 및 막 통과성을 향상시키기 위해 뉴클레오시드 유사체의 지방산 에스테르가 개발된 바 있다.

<28> 예를 들어, 미국 특허 제3,984,396호(윅코스키 외 다수)에는 C<sub>1</sub>~C<sub>18</sub>의 방향족 및 포화 지방산을 함유한 리바비린(ribavirin)의 에스테르가 공지되어 있다.

<29> **발명의 상세한 설명**

<30> 본 발명에서는, 항바이러스 뉴클레오시드 유사체의 지방산 에스테르의 선택된 군(여기서, 지방산은 C<sub>18</sub> 또는 C<sub>20</sub>의 단일 불포화산임)이 상당히 우수한 효과를 제공한다는 놀라운 사실을 발견하였다.

<31> 뉴클레오시드와 뉴클레오시드 유사체, 및 일부 불포화 지방산 자체가 항바이러스 효과를 지니는 것으로 공지되어 있긴 하나, 본 발명의 화합물에 의해 달성된 효과를 보면, 본 발명의 일반식(1)의 화합물은, 효과를 부가시키는 활성이 아닌 상기 화합물 특유의 효과 상승 활성을 지니는 것을 알 수 있다. 이들 효과를 뒷받침하는 매카니즘은 현재 공지되어 있지 않다. 그러나, 이들이 막 효과 또는 타겟 효과에 의해서만 유발되는 것으로 생각되지는 않는다.

<32> 또한, 본 명세서에 기재된 생물학적 예를 통해 명백히 알 수 있듯이, 모체 뉴클레오시드 화합물을 사용하면 보다 낮은 항바이러스 효과가 얻어지는 시스템에서 본 발명의 화학식(1)의 화합물을 사용하면 상승적 항바이러스 효과가 얻어짐이 명백하다.

<33> 본 발명의 화합물은 하기 일반식(1)로 나타낼 수 있다.

<34> 
$$B-S-O-Fa \quad (1)$$

<35> 상기 식 중,

<36> O는 산소이고, B-S는 뉴클레오시드 유사체이고(이때, B는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리계이고, S는 당당류 유도체임), Fa는 C<sub>18</sub> 또는 C<sub>20</sub>의 단일 불포화 지방산의 아실기이다.

<37> RNA 및 DNA 중의 존재 여부에 근거하여 명명되는 천연 뉴클레오시드는, 리보오스 또는 2-데옥시-리보오스 단위에 결합된 헤테로시클릭 염기(예, 시토신, 우라실, 티민, 아데닌 또는 구아닌)를 포함하는 분자이다. 뉴클레오시드 유사체는 염기 또는 리보오스 단위가 변성된 것이다. 예를 들어, 리보오스 단위는 또다른 당단위 또는 비환형 채로 치환될 수 있다.

<38> 변성된 염기는, 본 명세서에 언급된 천연 염기와는 다르게 치환된 피리미딘 또는 퓨린으로 구성된 군중에서 선택된 화합물, 또는 임의 치환된 헤테로(모노 또는 폴리)시클릭 고리계(피리미딘 또는 퓨린 제외)로서 칭할 수 있다.

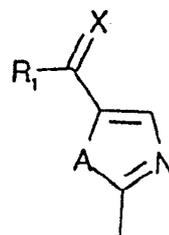
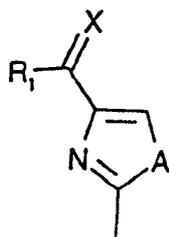
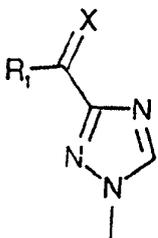
<39> 지방산은, 뉴클레오시드 유사체 중 당 부분의 히드록실기 또는 뉴클레오시드 유사체의 비환형기 상의 히드록실기에 의해 에스테르화된다. 일반식(1)의 화합물의 B-S로서 선택될 수 있는 뉴클레오시드 유사체는 하기 일반식(II)로 표시되는 것이 바람직할 수 있다.

<40> 
$$B'-S' \quad (II)$$

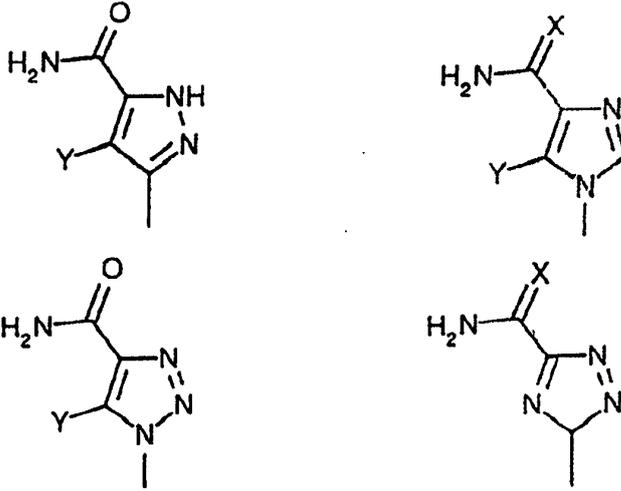
<41> 상기 식 중,

<42> S'는 1-β-D-리보푸라노스, 1-β-D-아라비노푸라노스, 2-데옥시-1-β-D-리보푸라노스, 2,3-디데옥시-1-β-D-리보푸라노스, 2,3-디데히드로-2,3-디데옥시-1-β-D-리보푸라노스, 2-데옥시-2-플루오로-1-β-D-아라비노푸라노스, 2,3-디-데옥시-3-아자이도-1-β-D-리보푸라노스 또는 4-히드록시메탈-2-시클로펜텐-1-일중에서 선택된 당당류 유도체, 또는 2-히드록시-에톡시-메틸, 4-히드록시-3-(히드록시메틸)-부틸, 2-히드록시-1-(히드록시-메틸)-에톡시-메틸, 2,3-디-히드록시-프로폭시 또는 2,3-디-히드록시-프로필로 구성된 군 중에서 선택된 당당류 유도체이고,

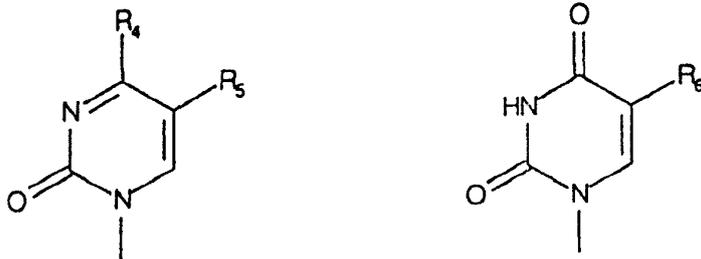
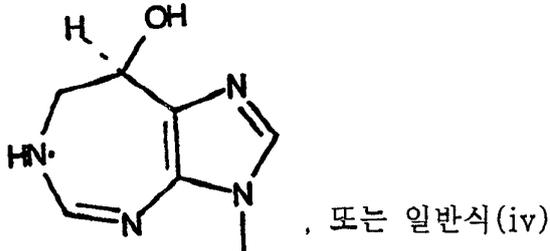
<43> B'는 하기 일반식(i)



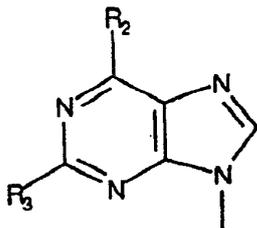
<45> (상기 식 중, X는 O, S, NH이고, R<sub>1</sub>은 NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O이며, A는 NH, S, Se, CH<sub>2</sub>, O임), 또는 일반식(ii)



<47> (상기 식 중, X는 NH, S, O이고, Y는 H, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CN, C≡CH임), 또는 일반식(iii)



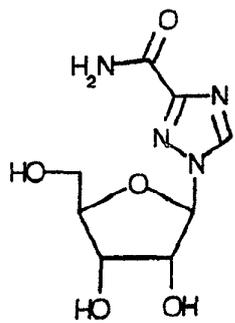
<50> (상기 식 중, R<sub>4</sub>는 H, NH<sub>2</sub>, NHOH, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, NHNH<sub>2</sub> 이고, R<sub>5</sub>는 H, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O이며, R<sub>6</sub>는 CH<sub>3</sub>, F, I, CH=CHBr, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C≡CCH<sub>3</sub>임), 또는 일반식(v)



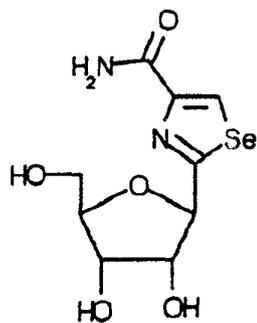
<52> (상기 식 중, R<sub>2</sub>는 OH, SH, H, Cl이고, R<sub>3</sub>는 H, OH, Cl, SH, NH<sub>2</sub>임) 중에서 선택된 헤테로시클릭 고리계이다.

&lt;53&gt;

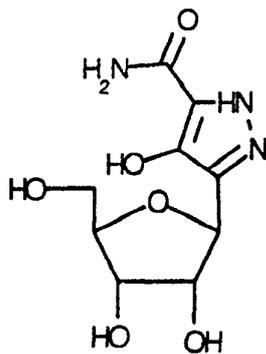
이들 뉴클레오시드 유사체의 예는 다음과 같다.



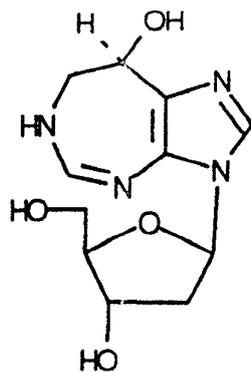
( III )



( IV )



( V )



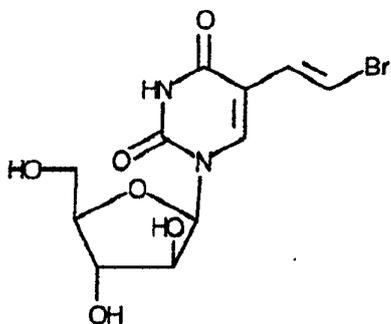
( VI )

&lt;56&gt;

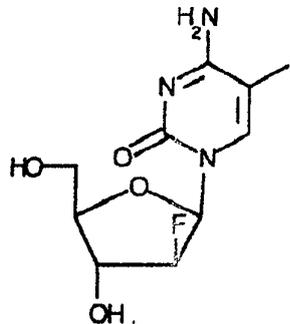
( III=1-β-D-리보푸라노실-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드(리바비린), IV=2-β-D-리보푸라노실 셀레나졸-4-카르복사미드(셀레나졸), V=4-히드록시-3-β-D-리보푸라노실피라졸-5-카르복사미드(피라조푸린, 피라조마이신), VI= 2'-데옥시-코포르마이신.)

&lt;57&gt;

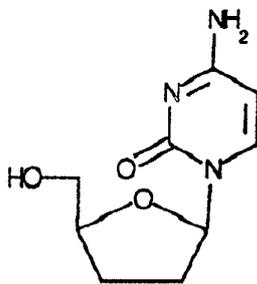
다른 뉴클레오시드 유사체의 예는 다음과 같다.



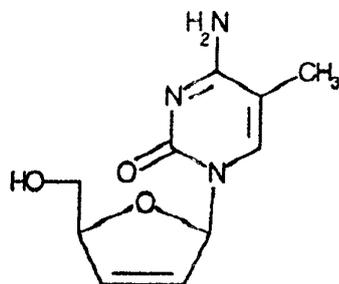
( VII )



( VIII )



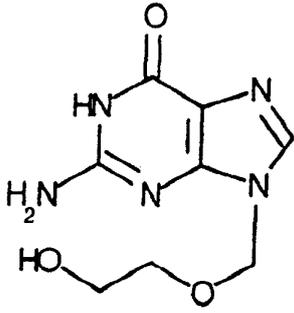
( IX )



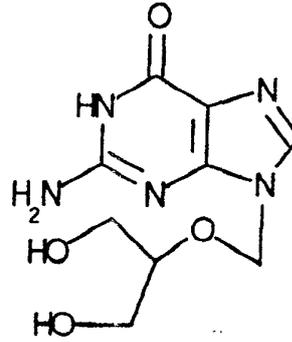
( X )

&lt;59&gt;

(VII=BVAU, VII=FIAC, IX=ddc, X=D4T).



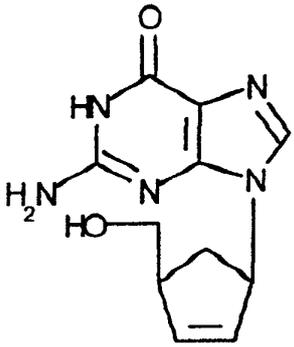
( XI )



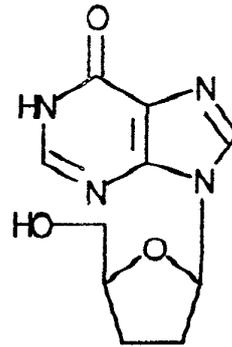
( XII )

&lt;61&gt;

(XI=아시클로버, XII=간시클로버),



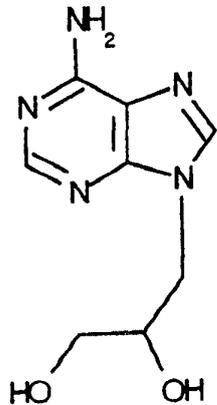
( XIII )



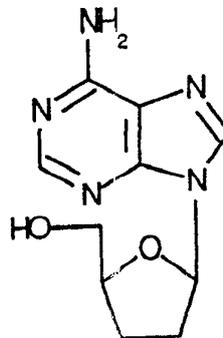
( XIV )

&lt;63&gt;

(XIII=카보버, XIV=ddl), 및



( XV )



( XVI )

&lt;65&gt;

(XV= (S)-DHPA, XVI=ddA)

&lt;66&gt;

상기 나열된 화합물 중 일반식(VI) (2'-데옥시-코포르마이신)의 지방산 에스테르는 암의 치료에 특히 적합하며, 일반식(V) (피라조마이신)의 지방산 에스테르는 항생제로서 사용될 수 있다.

&lt;67&gt;

지방산의 이중 결합의 위치를 명명하기 위한 시스템에는 몇가지가 있다. 본 발명에서는, 불포화된 지방산 중의 이중 결합 위치를 말단 메틸기로부터 세는  $\omega$ -시스템을 이용한다. 예를 들어, 에이코센산(C20:1  $\omega$ -9)은 쇠 중에 20개의 탄소원자를 가지고, 쇠의 말단부로부터 9 번째와 10 번째 탄소 사이에 이중 결합이 존재한다.

&lt;68&gt;

뉴클레오시드 유사체와 반응하여 상승된 활성을 가진 본 발명의 에스테르를 형성할 수 있는 지방산 군은 C<sub>18</sub> 또는 C<sub>20</sub>의 단일 불포화된 지방산뿐인 것으로 밝혀졌다. 또한, 동일한 쇠 길이를 가진 산에 있어서도 이중 결합이 시스 배열인지 트랜스 배열인지의 여부에 따라 관찰되는 효과가 다소 다르긴 하나, 이들 모두 강한 활성을 나타내 보인다.

&lt;69&gt;

뉴클레오시드 유사체에 결합되어 놀랄 정도로 상승된 효과를 제공하는 C<sub>18</sub> 또는 C<sub>20</sub>의  $\omega$ -9 지방산은, 올레산(C18:1,  $\omega$ -9, 시스), 엘라이드산(C18:1,  $\omega$ -9, 트랜스), 에이코센산(C20:1,  $\omega$ -9, 시스) 및 (C20:1,  $\omega$ -9, 트랜스)이다.

- <70> 본 발명의 바람직한 대표적인 화합물은, 리바비린 올레산 에스테르, 리바비린 엘라이딘산 에스테르, 리바비린 시스-에이코센산 에스테르, 리바비린 트랜스-에이코센산 에스테르, 셀레나졸 올레산 에스테르, 셀레나졸 엘라이딘산 에스테르, 셀레나졸 시스-에이코센산 에스테르, 셀레나졸 트랜스-에이코센산 에스테르, 피라조마이신 올레산 에스테르, 피라조마이신 엘라이딘산 에스테르, 피라조마이신 시스-에이코센산 에스테르, 피라조마이신 트랜스-에이코센산 에스테르, 2'-데옥시-코포르마이신 올레산 에스테르, 2'-데옥시-코포르마이신 엘라이딘산 에스테르, 2'-데옥시-코포르마이신 시스-에이코센산 에스테르, 2'-데옥시-코포르마이신 트랜스-에이코센산 에스테르, d4T 올레산 에스테르, d4T 엘라이딘산 에스테르, d4T 시스-에이코센산 에스테르, d4T 트랜스-에이코센산 에스테르, ddC 올레산 에스테르, ddC 엘라이딘산 에스테르, ddC 시스-에이코센산 에스테르, ddC 트랜스-에이코센산 에스테르, ddI 올레산 에스테르, ddI 엘라이딘산 에스테르, ddI 시스-에이코센산 에스테르, ddI 트랜스-에이코센산 에스테르, 카보버(Carbovir) 올레산 에스테르, 카보버 엘라이딘산 에스테르, 카보버 시스-에이코센산 에스테르, 카보버 트랜스-에이코센산 에스테르, (S)-DHPA 올레산 에스테르, (S)-DHPA 엘라이딘산 에스테르, (S)-DHPA 시스-에이코센산 에스테르, (S)-DHPA 트랜스-에이코센산 에스테르, BVARAU 올레산 에스테르, BVARAU 엘라이딘산 에스테르, BVARAU 시스-에이코센산 에스테르, BVARAU 트랜스-에이코센산 에스테르, BVDU 올레산 에스테르, BVDU 엘라이딘산 에스테르, BVDU 시스-에이코센산 에스테르, BVDU 트랜스-에이코센산 에스테르, FIAC 올레산 에스테르, FIAC 엘라이딘산 에스테르, FIAC 시스-에이코센산 에스테르, FIAC 트랜스-에이코센산 에스테르, EICAR 올레산 에스테르, EICAR 엘라이딘산 에스테르, EICAR 시스-에이코센산 에스테르, EICAR 트랜스-에이코센산 에스테르, 2'-F'ARA-리바비린 올레산 에스테르, 2'-F'ARA-리바비린 엘라이딘산 에스테르, 2'-F'ARA-리바비린 시스-에이코센산 에스테르, 2'-F'ARA-리바비린 트랜스-에이코센산 에스테르이다. 이들의 일반식은 제4도에 제시되어 있다.
- <71> 본 발명의 화합물은 항바이러스 효과를 지니며, 따라서 본 발명은 하나 이상의 일반식(1)의 화합물을 단독으로 또는 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 함께 함유하는 동물용 약학 조성물을 포함한다. 본 명세서의 나머지 부분 및 청구범위에서는, 사람 및 동물 환자의 치료에 사용 가능한 조성물을 약학 조성물로 약칭할 것이다.
- <72> 또한, 특정의 단일 불포화된 지방산 누클레오시드 유사체는 특정 바이러스 감염의 치료에 특히 적합한 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명에 따른 리바비린의 지방산 에스테르는 포진 감염의 치료에 특히 적합한 것으로 나타났다.
- <73> 또한, 본 발명의 화합물 또는 이를 함유하는 조성물은 아데노바이러스, A형 및 B형의 인플루엔자 바이러스, 호흡계 신시통 바이러스(RSV), 사이토메갈로 바이러스(CMV), 유두종 바이러스, 부냐바이러스(bunyaviruses), 아레나바이러스 및 HIV에 의해 유발되는 사람의 질병을 치료하는 데에도 유용하다.
- <74> 언급한 바와 같이, 간염 등의 바이러스 감염을 치료하는 데 필요한 면역 반응은, 일부 경우 인터페론을 공동 투여해서 유도할 수 있다.
- <75> 또한, 본 발명의 지방산 에스테르 또는 이를 함유하는 조성물은, 소의 포진바이러스 1,2,3,4, 말의 포진 바이러스 1,2,3, 돼지의 포진 바이러스 1,2, 당나귀 포진 바이러스 1,2(머렉스 질환) 및 IPN(감염성 체장 회사) 바이러스에 의해 유발된 감염에 걸린 비사람류의 포유 동물(예, 닭 및 칠면조), 및 냉혈 동물(예, 어류)을 치료하는 데에도 또한 유용한 것으로 나타났다.
- <76> 치료하고자 하는 바이러스 감염의 종류 및 감염 단계, 또는 환자가 사람인지 동물인지의 여부에 따라 화합물을 국소적 또는 전신 투여할 수 있다. 국소 투여시에는, 상기 화합물을 피부 또는 점막에 투여하기 위한 것으로 당해 기술 분야에 공지된 바와 같이 임의의 적당한 형태로 제형화할 수 있다.
- <77> 국소 투여시에는, 일반식(1)의 화합물을, 국소 제제에 통상 사용되는 불활성고형 또는 액상 담체와 혼합된 상태로 일반식(1)의 화합물을 함유하는 연고, 크림, 젤, 정제, 스프레이, 로션 등의 형태로 제형화할 수 있다. 산화 또는 감성으로부터 활성 성분을 보호하는 제제를 사용하는 것이 특히 적당하다.
- <78> 일반식(1)의 화합물을 함유하는 약학 제제는 또한 장내 투여 방식 또는 비경구적 투여 방식으로 전신에 투여할 수도 있다.
- <79> 장내 투여 방식으로 투여하는 경우에는, 일반식(1)의 화합물을 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐, 정제, 과립, 입자 또는 분말, 당의정, 시럽, 현탁액 또는 용액 형태로 제형화할 수 있다.
- <80> 비경구적으로 투여하는 경우에는, 일반식(1)의 화합물을 주사액 또는 주입액, 현탁액 또는 에멀전 형태로 제조하는 것이 적당하다.
- <81> 상기 제제는 불활성 또는 약동학적 활성 첨가제를 함유할 수 있다. 정제 또는 과립은, 예를 들면 일련의 결합제, 충전 물질, 담체 물질 또는 희석제를 함유할 수 있다. 액상 제제는, 예를 들면 무균 용액 형태로 존재할 수 있다. 캡슐은 활성성분 이외에도 충전 물질 또는 농축제를 함유할 수 있다. 또한, 향미 개선제와, 방부제, 살균제, 보습제 및 유화제로서 통상 사용되는 물질, 삼투압 조절 염, 완충제 및 다른 첨가제들을 함유할 수 있다.
- <82> 본 발명의 제제의 투여량은 사용 방식 및 사용 경로와 환자의 요건에 따라 조절될 것이다. 통상, 평균 성인 환자 또는 동물의 전신 치료시 일일 투여량은 약 0.1~100 mg/kg(체중)/일, 바람직하게는 1~20 mg/kg/일이다. 국소 투여시, 적당한 연고는 상기 약학 제제를 0.1~10 중량%, 특히 0.5~5 중량% 함유할 수 있다.
- <83> 일반식(1)의 화합물의 약학 제제는 필요에 따라 산화 방지제(예, 토코페롤, N-메틸-토코페라민, 부틸화된 히드록시아니졸, 아스코르빈산 또는 부틸화된 히드록시톨루엔)를 함유할 수 있다.
- <84> 또한, 본 발명은 바이러스 감염의 치료가 필요한 사람 또는 동물 환자에게 일반식(1)의 화합물을 1종 이상 투여하여 바이러스 감염을 치료하는 방법도 개시하고 있다.
- <85> 또한, 본 발명은 일반식(1)의 화합물과 인터페론의 혼합물을 사용하여 바이러스 감염의 치료

필요한 환자를 치료하는 방법도 개시하고 있다.

<86> **생물학적 효과**

<87> **IPN 바이러스의 조직 배양**

<88> IPN 바이러스(1000 pfu) 제제를, CHSE-214 세로로 된 단층에 접종한 후 20°C에서 1 시간동안 교반하면서 항온 처리하였다. 이 세포에, 항바이러스제를 함유한 소량의 증식 배지를 첨가하였다. 이어서, 미처리된 대조군에서 CPE가 양성으로 관찰될 때까지 세포를 배양하였다(48 시간). 이어서, 상기 세포를 밤새도록 냉동 조건하에 방치하였다. 이어서, 상기 세포를 해동시켜 원심 분리한 후, 상등액을 5배로 희석하여, 96웰 트레이 중의 새로 제조된 세포 배양물 단층에 첨가하였다. 48 시간 후 CPE를 기록하고 바이러스 역가를 TCID<sub>50</sub>로서 계산하였다.

<89> 제1도는 리바비린의 엘라이딘산 에스테르(3배 농축 상태)의 억제 효과를 나타낸 것이다. 바이러스는 2개의 높은 투여량 수준에서 완전히 근절되었고, 낮은 농도에서도 바이러스 역가가 10<sup>4</sup> 정도로 저하되었다.

<90> **A. 시험관 내 실험**

<91> **플라그 방법: HSV 1/2 바이러스의 조직 배양**

<92> HSV 1 및 HSV 2의 바이러스 제제(임상 분리액의 3번째 패시지)를 각각 250 pfu/웰 및 100 pfu/웰로 희석시킨 후, 세포에 접종하고 다양한 세포주를 함유한 조직 배양액 중에서 1 시간동안 항온 처리하였다. 이어서, 감염된 세포를 48시간동안 항바이러스제와 함께 배양하였다. 이어서, 배양액을 결빙시킨 후 해동하여 분리된 바이러스를 유리시켰다. 이후, 배양액을 1/100 또는 1/10000로 희석하여, 새로 제조된 조직 배양액에 첨가하였다. 1 시간동안 항온 처리한 후 카르복시 메틸셀룰로스(CMC)를 첨가하여, 바이러스가 배지를 통해 세포들 사이를 이동하지 못하도록 하였다. 세포와의 접촉에 의한 바이러스 확산은 플라그의 형성을 유도하는 데 상당히 효과적이다.

<93> 하나의 플라그는 하나의 감염성 바이러스를 나타낸다. 따라서, 플라그의 수를 측정하면 감염성 바이러스의 수를 정확히 알 수 있다.

<94> 제2도는 HL1 세포주 중의 HSV 2 균주(68495)에 대한 리바비린 및 리바비린-5'-올레일 에스테르의 억제 효과를 나타낸 것이다. 바이러스 역가가 적당히 감소한 점을 통해, 이 바이러스 균주는 리바비린 자체에 대해 비교적 내성을 가지고 있음을 알 수 있다. 이 내성은, 연구한 기타 세포주에서는 보다 명백히 나타났다. 그러나, 제2도와 관련된 세포주의 경우, 단일 불포화 지방산 에스테르기를 도입하면 활성이 3계수만큼 높아졌다.

<95> **B. 생체내 실험**

<96> **마우스에서의 FLC 바이러스 감염**

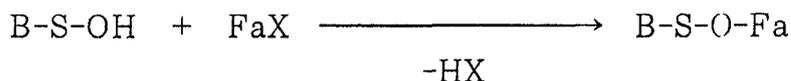
<97> 어린(20~25 g) 암컷 NMRI 마우스에게 프렌드 백혈병 복합체(FLC) 레트로바이러스 제제를 비경구 방식으로 접종 감염시켰다. 바이러스를 접종시킨 후 2일째부터 치료를 시작하였는데, 시험 물질의 20 μM 리포솜 제제를 200 μl씩 매일 8 일동안 비경구 방식으로 투여하였다. 마우스 군은 감염 후 13 일 및 20 일째에 죽어 마우스의 체중과 비장의 중량을 기록하였다. FLC 바이러스 감염으로 인해 7~10 일 동안 비장의 중량이 상당히 증가하였는데, 이는 백혈구 세포의 농도가 높은 것에 기인된 것으로 추정된다. 제3도는 레트로바이러스에 의한 감염 치료시 주요 약물인 AZT, ddC 엘라이데이트 및 이에 상응하는 포화 유사체(예, ddC 스테아레이트)의 효과를 비교하여 제시한 것이다. 이 데이터는 체중/비장 중량의 비로서 제시하였으며, 여기서 수치가 크면 항레트로바이러스 효과가 높은 것이다. 13일째, AZT의 효과는 고농도의 ddC 엘라이데이트에서와 동일하다. 20 일후, AZT처리된 동물의 체중/비장 중량의 비는 대조군 수준까지 저하된 반면, ddC 엘라이데이트로 처리된 동물은 상기 비가 높게 유지되었다. 스테아르산 유도체의 상기 비가 낮은(대조군 수준) 점을 통해, 지방산 성질에 대한 의존성이 존재함을 명백히 알 수 있다.

<98> 본 발명의 항바이러스제는, 살균된 증류수 중에서 레시틴과 활성 성분을 1:1(w/w) 비로 혼합하여 1 mg/ml의 마이셀 원액으로 제조하였다.

<99> **제법**

<100> 일반식(1)의 화합물은 통상 하기 반응식에 따라 제조할 수 있다.

**염기**



<102> 상기 식 중, B, S, O 및 Fa는 상기 정의한 바와 같고, X는 Cl, Br, O-CO-R'일 수 있으며, R'는 Fa, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 CF<sub>3</sub>이다. X는 또한 지방산 벤조트리아졸 에스테르의 벤조트리아졸 부일 수 있다.

<103> 따라서, 상기 반응은 누클레오시드 유사체의 아실화에 의해 진행된다. 이 반응은 지방산의 적당한 반응 유도체(특히, 산 할라이드 또는 산 무수물)를 사용하여 수행한다. 지방산의 반응 유도체는, 디시클로헥실-카르보디이미드(DCC) 또는 O-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트(TBTU) 등의 시약을 사용하여 현장에서 제조할 수 있다. 산 염화물과 같은 산 할라이드를 사용하는 경우에는, 트리메틸아민, N,N-디메틸아닐린, 피리딘 또는 N,N-디메틸아미노피리딘 등의 3급 아민 촉매를 반응 혼합물에 첨가하여 유리된 히드로할로겐산과 결합시킨다. 반응은 비반응성 용매(예, N,N-디메틸포름아미드) 또는 할로겐화 탄화수소(예, 디클로로메탄) 중에서 수행하는 것이 바람직하다. 필요에 따라 상기 언급된 3급 아민 촉매 중 임의의 것을 용매로 사용할 수도 있는데, 이때 용매의 사용량은 적당한

과량이 되도록 주의한다. 반응 온도는 0°C 내지 40°C에서 조절될 수 있으나, 5°C 내지 25°C로 유지시키는 것이 바람직할 것이다. 24 시간 내지 60 시간 후에는 반응이 거의 완료된다. 박층 크로마토그래피(TLC) 및 적당한 용매계를 사용하여 반응을 진행시킬 수 있다. TLC를 통해 반응이 완료된 것으로 판정되면, 생성물을 유기 용매로 추출시킨 후 크로마토그래피로 정제하거나 또는 적당한 용매계로 재결정화시킨다. 누클레오시드 유사체 중에 하나 이상의 히드록실기 또는 아미노기가 존재하는 경우에는 아실화 화합물의 혼합물이 제조될 수 있다. 각각의 모노아실화 또는 폴리아실화 화합물은, 예를 들면 크로마토그래피를 통해 분리할 수 있다.

<104> 이하에서는 하기 실시예를 통해 본 발명을 설명할 것이나, 이들에 의해 본 발명이 국한되는 것은 아니다.

<105> 실시예 1

<106> 1-(5'-O-[시스-9"-옥타데케노일]-β-D-리보푸라노실)-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드

<107> 1-β-D-리보푸라노실-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드(리바비린)(0.95 g,  $3.9 \times 10^{-3}$  몰)를 10 ml의 무수 N,N-디메틸포름아미드 및 15 ml 피리딘 중에 용해시킨 용액에, 6 ml의 디클로로메탄 중의시스-9-옥타데케노일클로라이드 (1.34 g,  $4.7 \times 10^{-3}$  몰) 원액 2 ml를 첨가한 후 질소 하에 실온에서 교반하였다. 나머지 원액은 약 8 시간 간격을 두고 2 ml 씩 첨가하였다. 총 60 시간의 반응 시간이 지난 후, 용매를 고진공 하에 증발시키고, 생성된 생성물은 클로로포름 중의 15% 메탄올을 용출계로 사용하여 실리카겔 컬럼상에서 정제시켰다. 균질한 분획을 증발시켜서 백색 고형물인 표제 화합물 1.25 g(63%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 9.8(1H, s, H-5), 7.85 및 7.65(1+1H, s,  $\text{NH}_2$ ), 5.88(1H, d, H-1'), 5.65(1H, d, OH-2'), 5.35(1H, d, OH-3'), 5.32(2H, m, CH=CH), 4.35-4.25(3H, m, H-2', H-3', H-5'₁), 4.15-4.0(2H, m, H-4', H-5'₂), 2.25(2H, t,  $\text{CH}_2$ -COO), 1.95(4H, m,  $\text{CH}_2$ -C=), 1.45(2H, m,  $\text{CH}_2$ -C-COO), 1.25(20H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.85(3H, t,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ : 172.59(COO), 160.15(CONH₂), 157.40(C-3), 145.27(C-5), 129.46(CH=CH), 91.28(C-1'), 81.51(C-4'), 73.99(C-2'), 70.26(C-3'), 63.55(C-5'), 33.07, 31.13, 28.94, 28.68, 28.54, 28.43, 28.33, 28.24, 26.42, 24.17, 21.94( $\text{CH}_2$ ), 13.78( $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ).

<109> 실시예 2

<110> 1-(5'-O-[트랜스-9"-옥타데케노일]-2,3-디데옥시-β-D-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)티민

<111> 10 ml의 무수 N,N-디메틸포름아미드 및 10 ml의 피리딘 중에 1-(2,3-디데옥시-β-D-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)티민(d4T) (0.83 g,  $3.7 \times 10^{-3}$  몰)을 용해시킨 용액에, 4 ml의 디클로로메탄 중의 트랜스-9-옥타데케노일클로라이드(1.39 g,  $4.9 \times 10^{-3}$  몰) 원액 2 ml를 첨가한 후 실온에서 질소하에 교반하였다. 나머지 원액은 약 8 시간 간격을 두고 1 ml 씩 첨가하였다. 총 60 시간의 반응 시간이 지난 후, 용매를 고진공하에 증발시키고, 잔류물은 클로로포름에 용해시켜 수세하였다. 건조된( $\text{MgSO}_4$ ) 유기상을 농축시키고, 미정제 생성물은 클로로포름 중의 7% 메탄올을 용출계로 사용하여 실리카겔 컬럼상에서 정제시켰다. 균질한 분획을 증발시켜서 백색 고형물인 표제 화합물 1.26 g(70%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 11.35(1H, s, NH), 7.25(1H, s, H-6), 6.81(1H, m, H-1'), 6.38(1H, m, H-3'), 6.0(1H, m, H-2'), 5.35(2H, m, CH=CH), 4.95(1H, m, H-4'), 4.2(2H, m, H-5'), 2.25(2H, m,  $\text{CH}_2$ -COO), 1.95(4H, m,  $\text{CH}_2$ -C=), 1.75(3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.45(2H, m,  $\text{CH}_2$ -C-COO), 1.25(20H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.85(3H, t,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ).

<113> 실시예 3

<114> 5-O-(9'-트랜스-옥타데케노일)-2,3-디데옥시-시티딘

<115> HCl(g)을 함유한 40 ml의 무수 N,N-디메틸포름아미드에 2,3-디데옥시-시티딘 (ddC) (1.2 g,  $5.7 \times 10^{-3}$  몰)을 현탁시킨 현탁액에, 6 ml의 디클로로메탄중의 트랜스-9-옥타데케노일클로라이드 (1.7 g,  $6.0 \times 10^{-3}$  몰) 원액 1 ml를 첨가한 후 실온에서 질소 하에 교반하였다. 나머지 원액은 약 3 시간 간격을 두고 1 ml씩 첨가하였다. 총 60 시간의 반응 시간이 지난 후 용매를 고진공 하에 증발시키고, 잔류물은 클로로포름에 용해시키고 수세하였다. 건조된( $\text{MgSO}_4$ ) 유기상을 농축시키고, 잔류물은 헵탄중에 용해시켰다. 이어서 페트롤륨 에테르(40~60)를 첨가한 후 냉장 상태에서 백색 고형물(0.7 g)을 얻었다. 여액은, 에틸아세테이트 중의 메탄올(0~25%)을 용출제로 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정제시켰다. 균질한 분획을 증발시키므로써 또다른 표제 화합물 0.8 g(1.5g, 55%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.63 (1H, d, H-6), 7.1 (2H, d,  $\text{NH}_2$ ), 5.95 (1H, m, H-1'), 5.7 (1H, d, H-5), 5.35 (2H, m, CH=CH), 4.25-4.10 (3H, m, H-4' 및 H-5'), 2.3 (3H, m, H-2' 및  $\text{CH}_2$ -COO), 2.0-1.6 (7H, m, H-2', H-3' 및  $\text{CH}_2$ -C=), 1.45 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -C-COO), 1.25 (20H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.85 (3H, t, CH- $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ : 172.67 (COO), 165.60 ( $\text{CNH}_2$  4), 155.04 (CO 2), 140.45 (CH 6), 130.00 (CH=CH), 93.62 (CH 5), 85.84 (C 1'), 77.84 (C 4'), 64.87 (C 5'), 33.38, 31.96, 31.30, 29.02, 28.96, 28.86, 28.74, 28.52, 28.46, 28.36, 24.40, 22.11 ( $\text{CH}_2$ ), 31.76, 25.47 (CH 2' 및 3'), 13.90 ( $\text{CH}_3$ ).

<117> 실시예 4

<118> 5'-O-(9'-트랜스-옥타데케노일)-5-요오도-2'-데옥시-우리딘

<119>

10 ml의 무수 N,N-디메틸포름아미드 및 15 ml의 피리딘 중에 5-요오도-2'-데옥시-우리딘(1.0 g,  $2.8 \times 10^{-3}$  mol)을 용해시킨 용액에, 4 ml의 디클로로메탄층의 트랜스-9-옥타데케노일클로라이드(1.12 g,  $3.95 \times 10^{-3}$  mol) 원액 1 ml를 첨가한 후 실온에서 질소하에 교반하였다. 나머지 원액은 약 4 시간 간격을 두고 1 ml씩 첨가하였다. 총 50 시간의 반응 시간이 지난 후, 용매를 고진공 하에 증발시키고, 생성물은 클로로포름 중의 10% 메탄올을 용출계로 사용하여 실리카겔 컬럼에서 정제시켰다. 이후, 생성물을 함유한 분획을 농축시키고, 잔류물은 에탄올로 재결정시켜서 백색 고형물인 표제 화합물 1.43 g(82%)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 11.71 (1H, s, NH), 7.95 (1H, s, H-6), 6.08 (1H, t, H-1'), 5.4 (1H, d, OH-3'), 5.35 (2H, m, CH=CH), 4.2 (3H, m, H-3' 및 5'), 3.95 (1H, m, H-4'), 2.35 (2H, t,  $\text{CH}_2$ -COO), 2.15 (2H, m, H-2'), 1.95 (4H, m,  $\text{CH}_2$ -C=), 1.50 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -C-COO), 1.25 (20H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.85 (3H, t,  $\text{CH}_3$ -C).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ : 172.16 (COO), 159.90 (C=O 4), 149.50 (C=O 2), 143.89 (C-6), 129.51 (CH=CH), 84.43 (C-4'), 83.65 (C-1'), 69.66 (C-3'), 69.21 (C-5), 63.06 (C-5'), 38.85 (C-2'), 33.01, 31.45, 30.79, 28.51, 28.34, 28.22, 28.01, 27.92, 27.85, 27.46, 23.93, 21.60 ( $\text{CH}_2$ ), 13.43 ( $\text{CH}_3$ -C).

<121>

실시예 5

<122>

5-O-(9'-트랜스-옥타데케노일)-2,3-디데옥시-이노신

<123>

6 ml의 무수 N,N-디메틸포름아미드 중에 트랜스-9-옥타데켄산(0.33 g,  $1.17 \times 10^{-3}$  mol), 0-(1H-벤조트리아졸기-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트(TBTU)(0.52 g,  $1.6 \times 10^{-3}$  mol) 및 디-이소프로필-에틸-아민(0.5 ml)을 용해시킨 용액을 실온에서 질소하에 교반하였다. 이어서, 2,3-디데옥시-이노신(0.19 g,  $0.8 \times 10^{-3}$  mol)을 첨가한 후 60 시간 동안 교반하였다. 용매를 고진공 하에 제거한 후 잔류물을 클로로포름 중에 용해시키고 수세하였다. 건조된 ( $\text{MgSO}_4$ ) 유기상은 농축시키고, 미정제 생성물은 클로로포름 중의 15% 메탄올을 용출계로 사용하여 실리카겔 컬럼상에서 정제시켰다. 균질한 분획을 증발시켜 0.25 g(62%)의 표제 화합물을 담갈색의 왁스 고형물로서 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 12.35 (1H, s, NH), 8.22 (1H, s, H-2), 8.05 (1H, s, H-8), 6.25 (1H, dd, H-1'), 5.32 (2H, m, CH=CH), 4.35-4.10 (3H, m, H-4' 및 H-5'), 2.45 (2H, m, H-2'), 2.25 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -COO), 2.10 (2H, m, H-3'), 1.95 (4H, m,  $\text{CH}_2$ -C=), 1.45 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -C-COO), 1.25 (20H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.85 (3H, t,  $\text{CH}_3$ -C).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ : 172.65 (COO), 156.57 (C-6), 147.68 (C-3), 145.62 (C-2), 138.07 (C-8), 129.98 (C=C), 124.38 (C-5), 84.33 (C-1'), 78.54 (C-4'), 64.91 (C-5'), 33.25, 31.94, 31.36, 28.99, 28.93, 28.84, 28.71, 28.50, 28.39, 28.32, 24.34, 22.09 ( $\text{CH}_2$ ), 31.27, 26.00 (CH 2' 및 3'), 13.88 ( $\text{CH}_3$ ).

<125>

실시예 6

<126>

(S)-9-(2-히드록시-3-O-[9'-트랜스-옥타데케노일]프로필)-아데닌

<127> 20 ml의 무수 N,N-디메틸포름아미드 중에 (S)-9-(2,3-디히드록시프로필)아데닌(0.8 g,  $3.8 \times 10^{-3}$  몰), 트랜스-9-옥타데케산(1.2 g,  $4.25 \times 10^{-3}$  몰) 및 N,N-디메틸-아미노-피리딘(50 mg)을 용해시킨 용액에 디시클로헥실카르보디이미드(0.83 g,  $4.0 \times 10^{-3}$  몰)를 첨가한 후 40 시간동안 실온에서 질소하에 교반하였다. 용매를 고진공하에 증발시키고, 잔류물은 클로로포름 중의 5~15% 메탄올을 용출계로 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 반복적으로 크로마토그래피하므로써 정제시켰다. 하나의 세트의 균일한 분획을 농축시켜 백색 고형물인 표제 화합물 0.7 g(38%)을 얻었다.

<128> 또다른 세트의 분획으로부터는 이성질체 생성물인 (S)-9-(3-히드록시-2-0-(9'-트랜스-옥타데케노일)-프로필)-아데닌 0.35 g(20%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.12(1H, s, H-8), 8.05(1H, s, H-2), 7.20(2H, br s,  $\text{NH}_2$ ), 5.48(1H, d, OH 2'), 5.35(2H, m, CH=CH), 4.3(1H, m, H-1'), 4.15(3H, m, H-3' 및 H-1'), 3.95(1H, m, H-2'), 2.25(3H, t,  $\text{CH}_2$ -COO), 1.95(4H, m,  $\text{CH}_2$ -C=), 1.45(2H, m,  $\text{CH}_2$ -C-COO), 1.25(20H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.85(3H, t,  $\text{CH}_3$ -C).

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ : 172.69(COO), 155.94(C-6), 152.30(C-2), 149.65(C-4), 141.48(C-8), 130.02(CH=CH), 118.57(C-5), 66.52(C-2'), 65.44(C-3'), 46.10(C-1'), 33.48, 31.98, 31.31, 29.02, 28.87, 28.75, 28.60, 28.52, 28.40, 24.37, 22.13( $\text{CH}_2$ ), 13.93( $\text{CH}_3$ ).

<130> 실시예 7

<131> 5'-0-(트랜스-9"-옥타데케노일)-5-에티닐-1- $\beta$ -D-리보푸라노실-이미다졸-4-카르복사미드

<132> 5 ml의 무수 N,N-디메틸포름아미드 및 5 ml의 피리딘 중에 5-에티닐-1- $\beta$ -D-리보푸라노실이미다졸-4-카르복사미드(EICAR) (0.10 g,  $0.37 \times 10^{-3}$  몰)를 용해시킨 용액에, 3 ml 디클로로메탄 중의 트랜스-9-옥타데케노일클로라이드(0.13 g,  $0.45 \times 10^{-3}$  몰) 원액을 첨가한 후, 실온에서 질소하에 교반하였다. 나머지 원액은 약 3 시간 간격을 두고 1 ml 씩 첨가하였다. 총 50 시간의 반응 시간이 지난 후, 고진공하에 용매를 증발시키고, 생성물은 클로로포름중의 15% 메탄올을 용출계로 사용하여 실리카겔 컬럼상에서 정제시켰다. 균질한 분획을 증발시켜서 30mg (15%)의 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

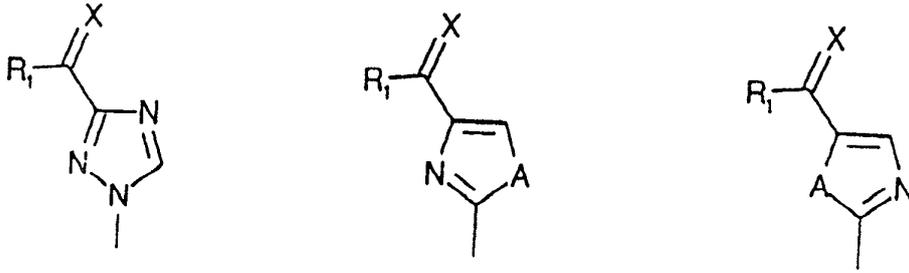
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.05(1H, s, H-2), 7.35 및 7.25(2H, s + s,  $\text{NH}_2$ ), 5.65(1H, d, H-1'), 5.6(1H, br d, OH-2'), 5.35(3H, m, CH=CH and OH-3'), 4.91(1H, s,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 4.3(1H, m, H-2'), 4.2(2H, m, H-5'), 4.05(2H, m, H-3' 및 H-4'), 2.30(2H, t,  $\text{CH}_2$ -COO), 1.95(4H, m,  $\text{CH}_2$ -C=), 1.45(2H, m,  $\text{CH}_2$ -C-COO), 1.25(20H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.85(3H, t,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz)  $\delta$ : 172.76(COO), 162.57(CONH $_2$ ), 139.80(C-5), 135.82(C-2), 130.08(CH=CH), 115.51(C-4), 91.39( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 88.75(C-1'), 81.78(C-4'), 73.91(C-2'), 71.46( $\equiv\text{CH}$ ), 70.09(C-3'), 63.57(C-5'), 33.66, 31.95, 31.29, 29.00, 28.84, 28.72, 28.55, 28.50, 28.42, 28.36, 24.49, 22.12( $\text{CH}_2$ ), 13.97( $\text{CH}_3$ ).

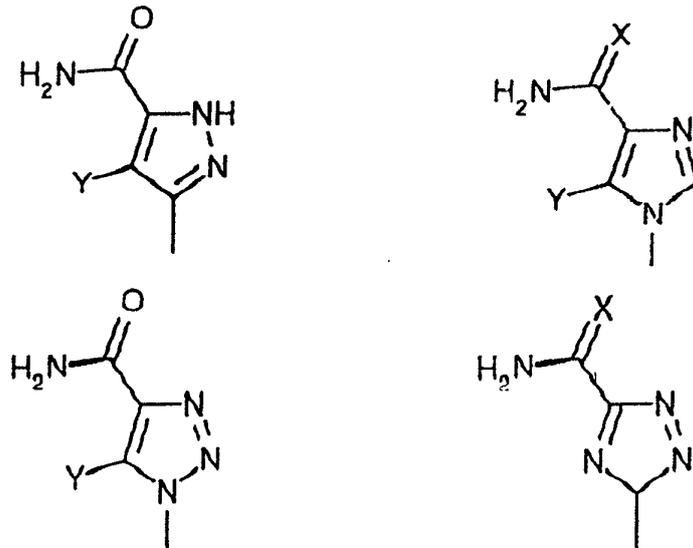
<134> 실시예 1~7의 방법에 따라, 하기 제시된 출발 물질을 사용하여 일반식 (I)의 또다른 화합물을 제조하였다.



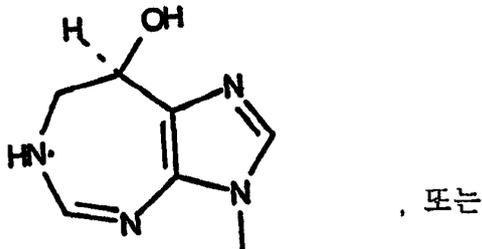
B는 일반식 (i)



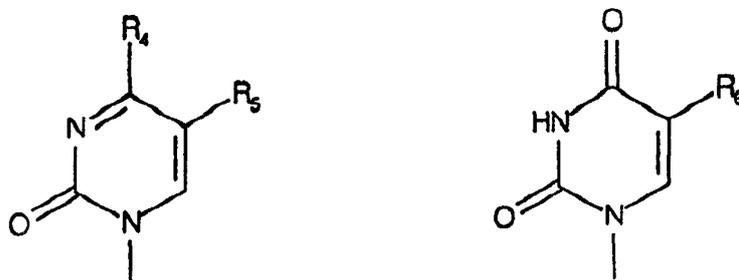
(식 중, X는 O, S, NH이고, R<sub>1</sub>은 NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O이며, A는 NH, S, Se, CH<sub>2</sub>, O임), 또는  
일반식 (ii)



(식 중, X는 NH, S, O이고, Y는 H, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CN, C=CH임). 또는  
일반식 (iii)

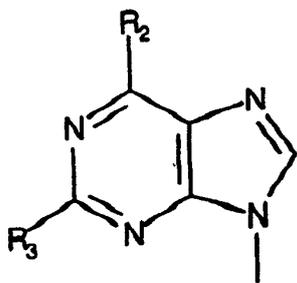


일반식 (iv)



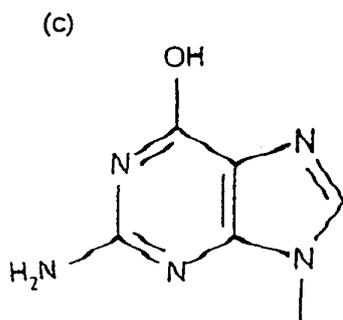
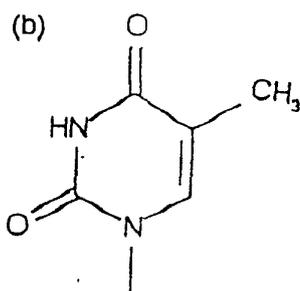
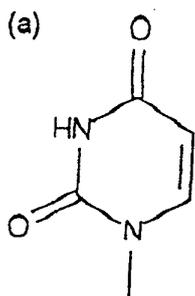
(식 중, R<sub>4</sub>는 H, NH<sub>2</sub>, NHOH, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub>, NHH<sub>2</sub>이고, R<sub>5</sub>는 H, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>이며, R<sub>6</sub>는 CH<sub>3</sub>, F, I, CH=CHBr, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C=CCH<sub>3</sub>임), 또는

일반식(v)

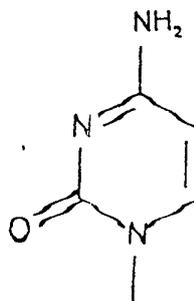


(식 중, R<sub>2</sub>는 OH, SH, H, Cl이고, R<sub>3</sub>는 H, OH, Cl, SH, NH<sub>2</sub>임)중에서 선택된 헤테로시클릭 고리계이며,

단, S가 1-β-D-아라비노푸라노스, 2,3-디데옥시-3-아자이도-1-β-D-리보푸라노스, 2-히드록시-에톡시-메틸, 4-히드록시-3-(히드록시메틸)-부틸, 2-히드록시-1-(히드록시메틸)-에톡시-메틸 또는 2,3-디-히드록시-프로폭시인 경우에는, B가 하기 식 (a) 내지 식 (d)



또는 (d)



일 수 없음]로 표시된다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

B-S가 리바비린, 셀레나졸, 피라조마이신, 2'-데옥시-코포르마이신인 것이 특징인 일반식(1)의 화합물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

Fa가 시스 또는 트랜스의 올레산, 엘라이딘산 또는 에이코센산인 것이 특징인 일반식(1)의 화합물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

B-S가 리바비린이고 Fa는 올레산인 것이 특징인 일반식(1)의 화합물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,

B-S가 리바비린이고 Fa는 엘라이딘산인 것이 특징인 일반식(1)의 화합물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

B-S가 리바비린이고 Fa는 시스 또는 트랜스의 에이코센산인 것이 특징인 일반식(1)의 화합물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항의 일반식(1)의 화합물과 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 함유하는 것이 특징인 바이러스 감염 치료용 약학 조성물.

#### 요약

본 발명은 항-바이러스 특성을 가진 하기 일반식(1)의 화합물에 관한 것이다:



상기식중,

O는 산소이고;

B-S는 뉴클레오시드 유사체이고;

B는 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리 시스템을 나타내고;

S는 모노사카라이드 유도체이며;

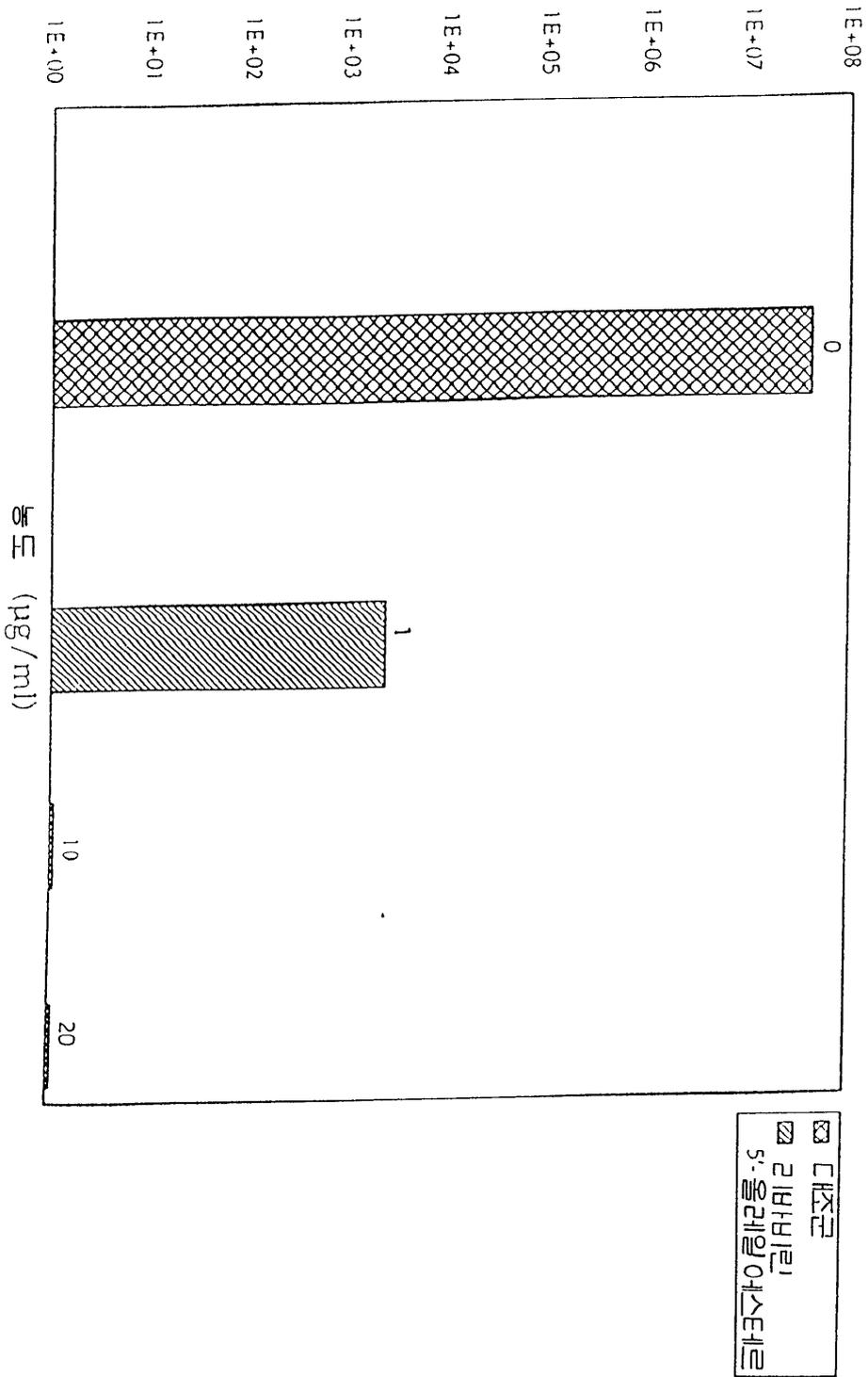
Fa는 단일-불포화된 C<sub>18</sub> 또는 C<sub>20</sub> 지방산의 아실기로서,

이때 지방산은 뉴클레오시드 유사체의 당부분의 히드록실기 또는 뉴클레오시드 유사체의 비-환형 기증의 히드록실기에 의해 에스테르화 된다.

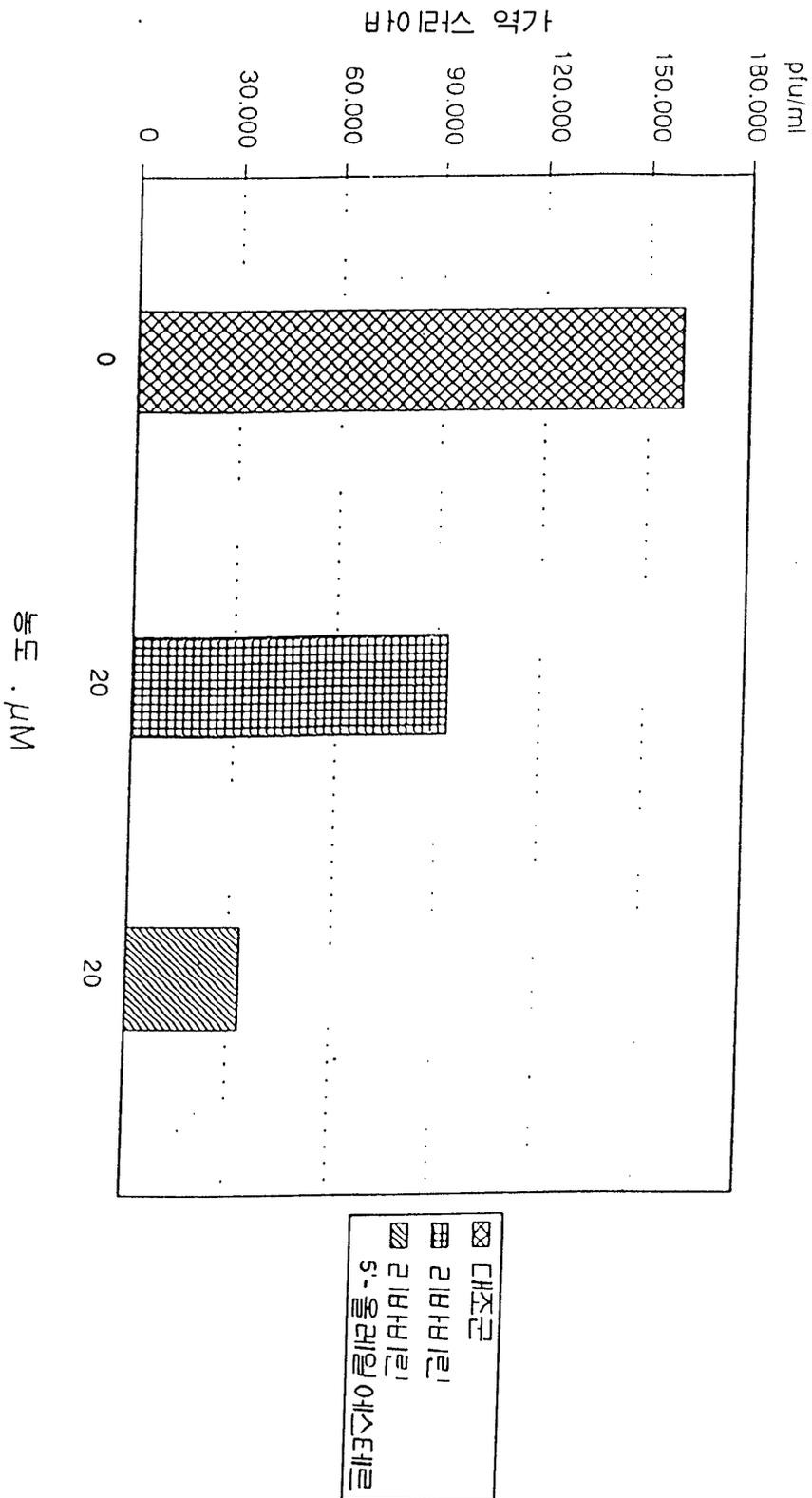
#### 도면

도면1

바이러스 역가

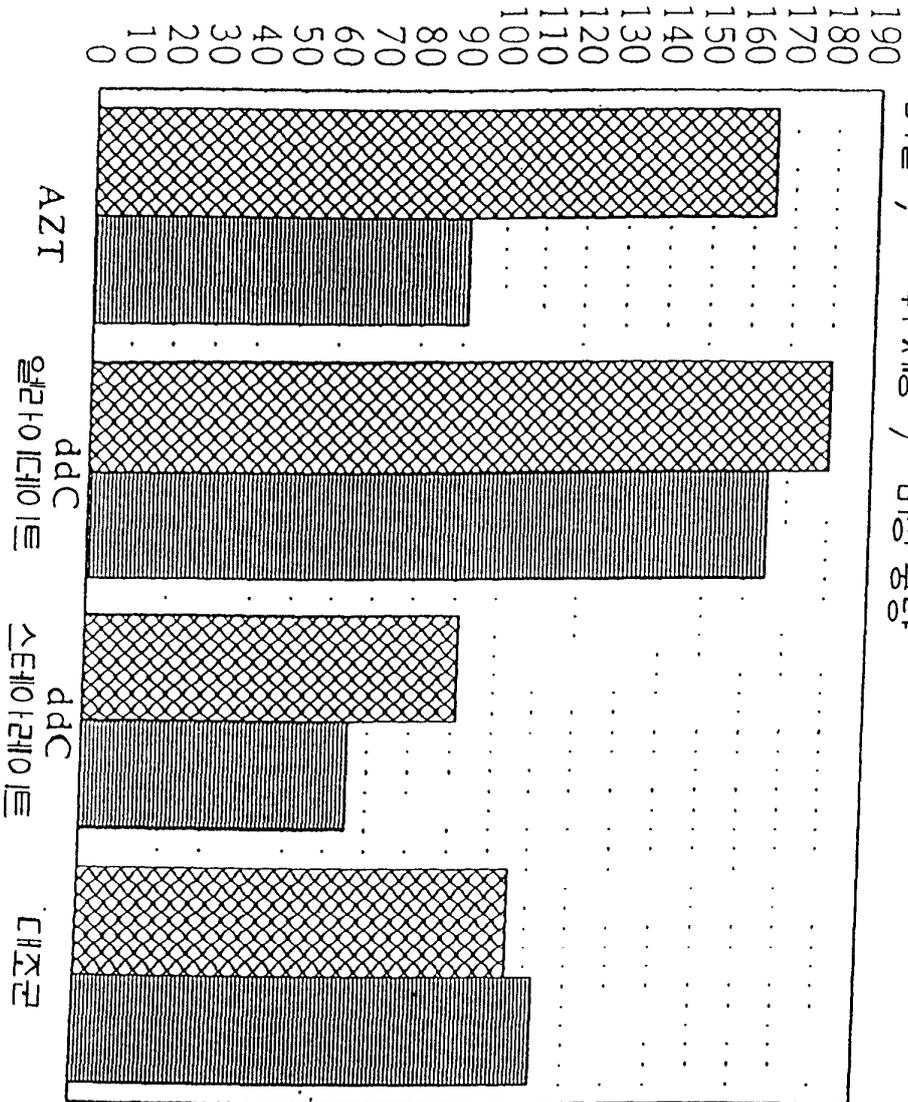


도면2



처리기간 8월

비율 ; 주 시세중 / 비장 중량

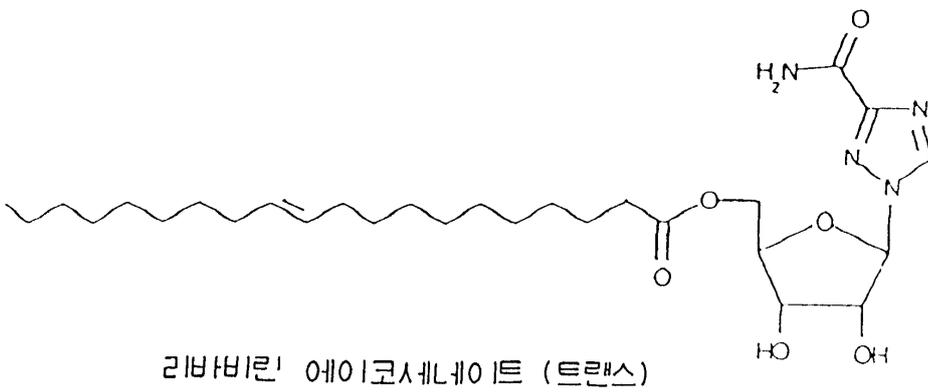
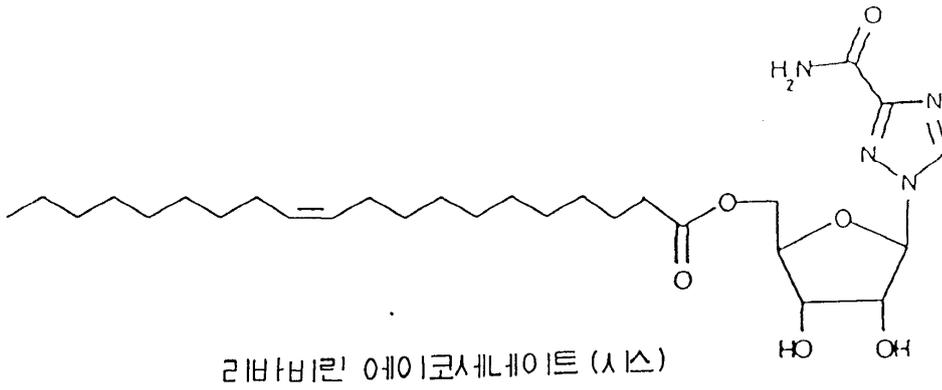
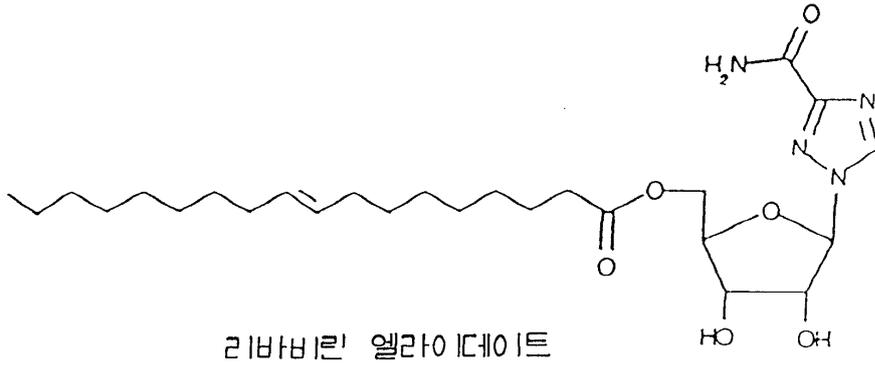
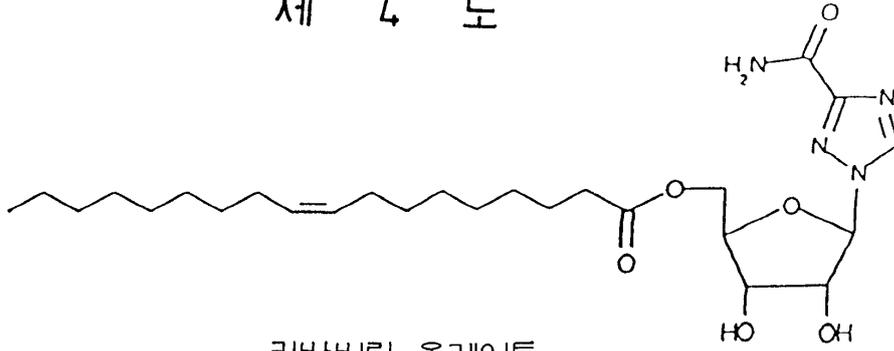


감염후  
 13일  
 20일

도면3

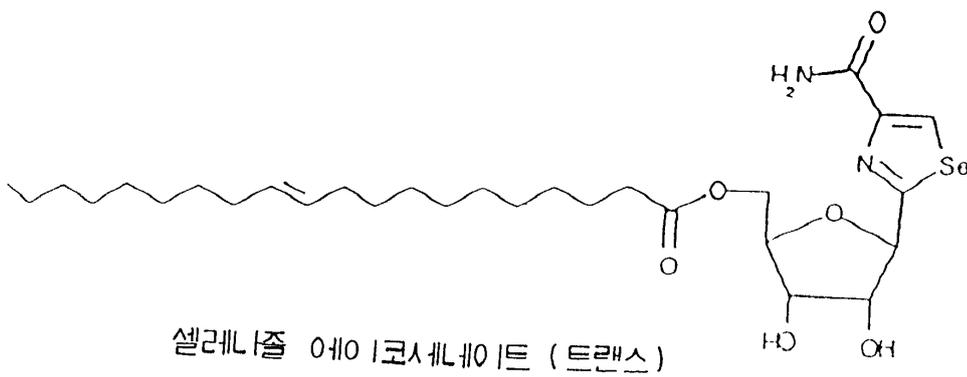
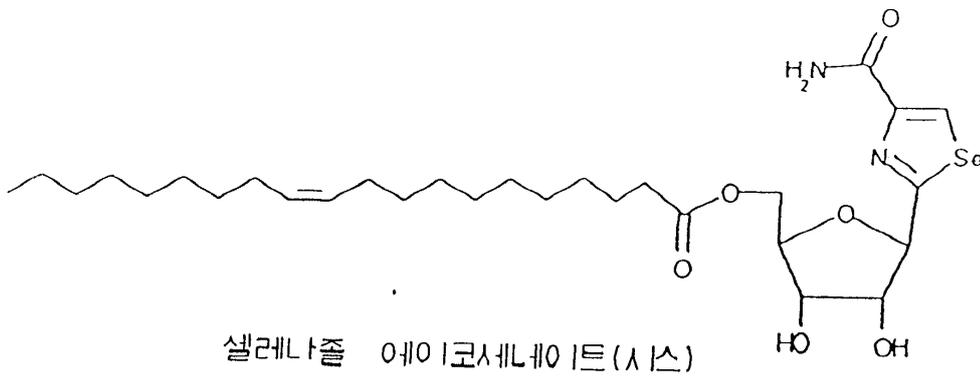
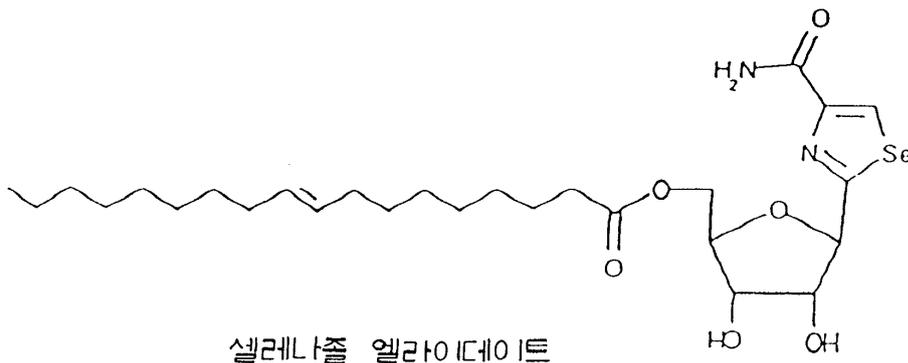
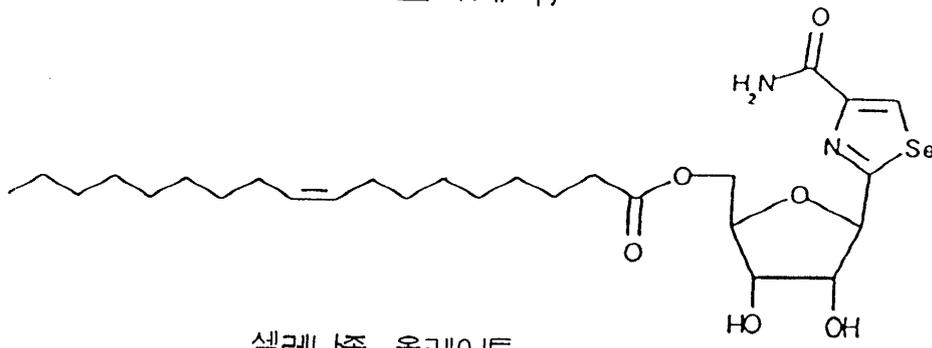
도면4a

## 제 4 도



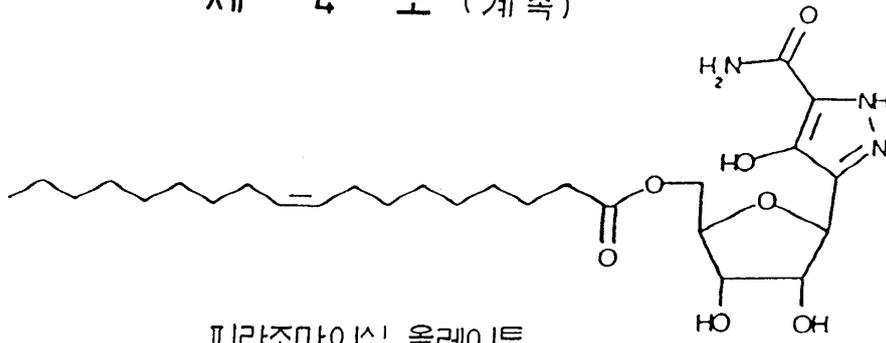
도면4b

## 제 4 도 (계속)

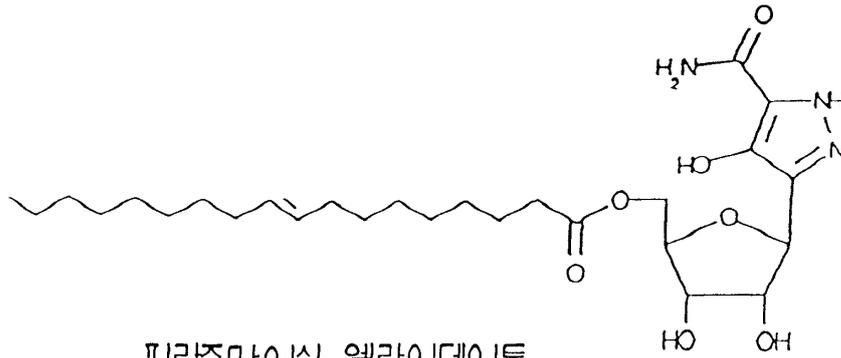


도면4c

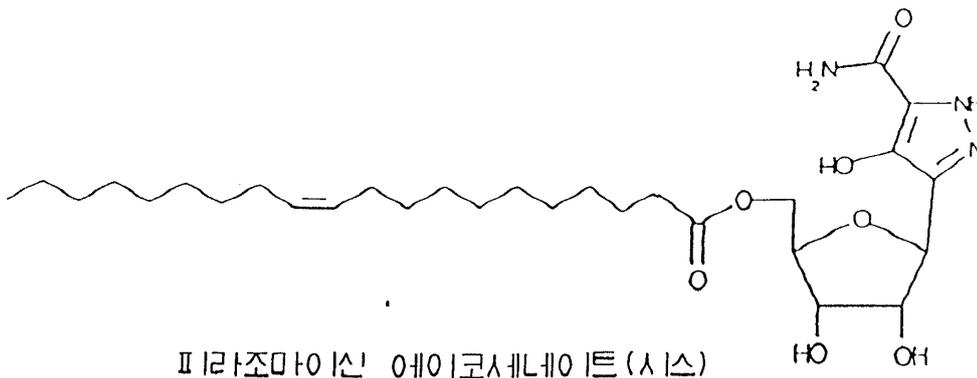
## 제 4 도 (계속)



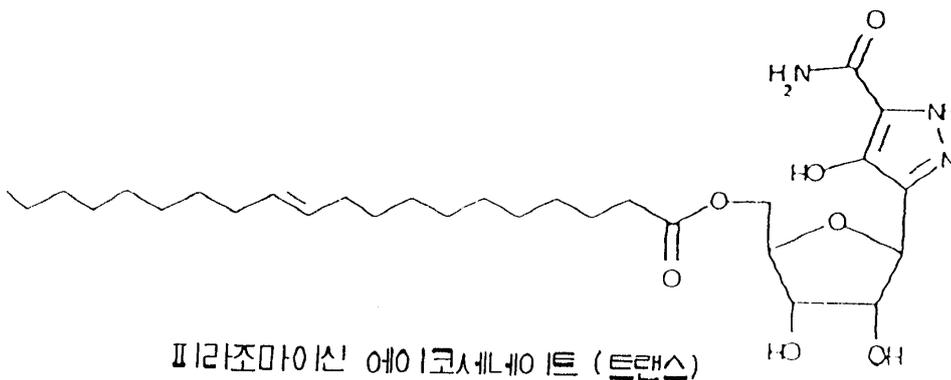
피라조마이신 올레이트



피라조마이신 엘라이데이트



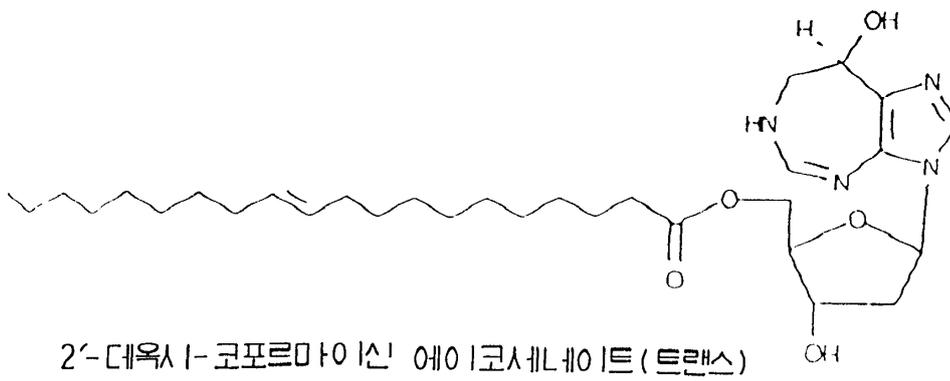
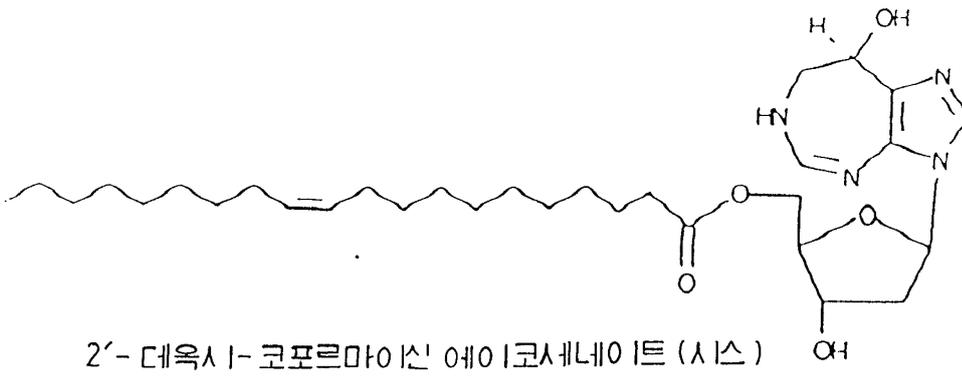
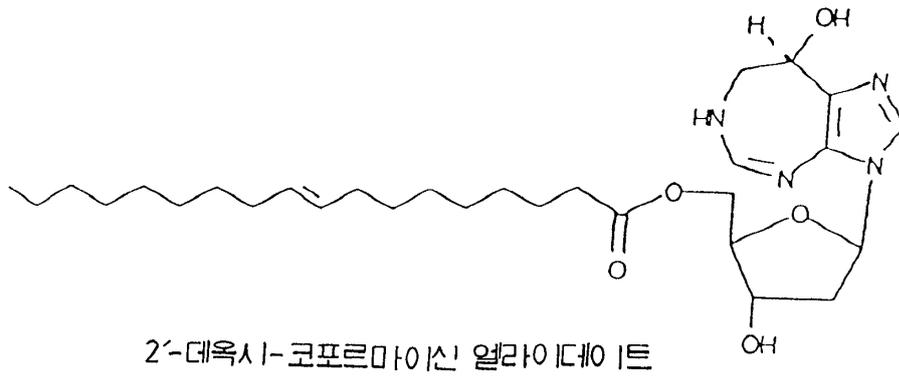
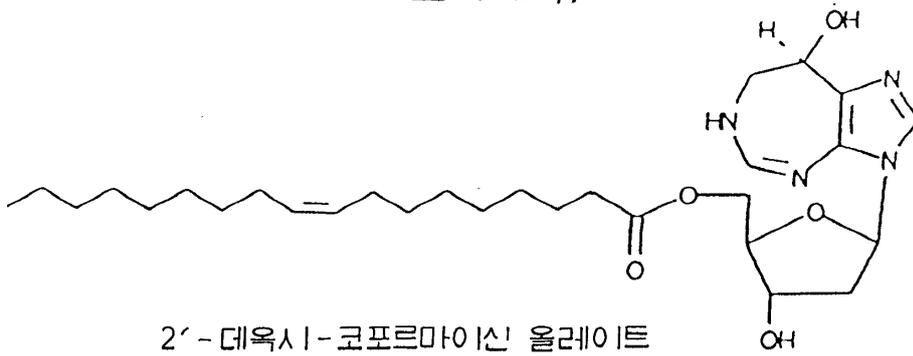
피라조마이신 에이코세네이트 (시스)



피라조마이신 에이코세네이트 (트랜스)

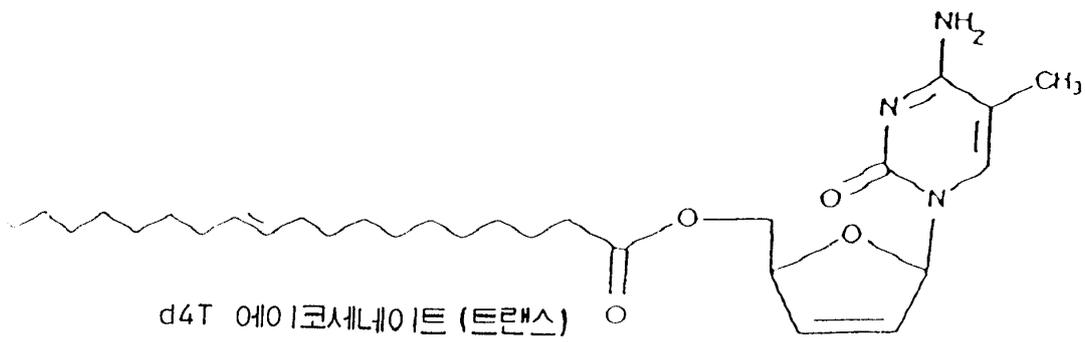
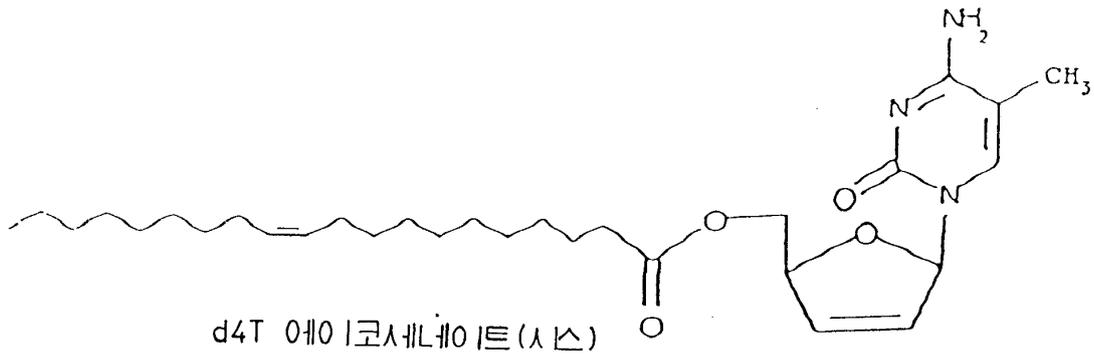
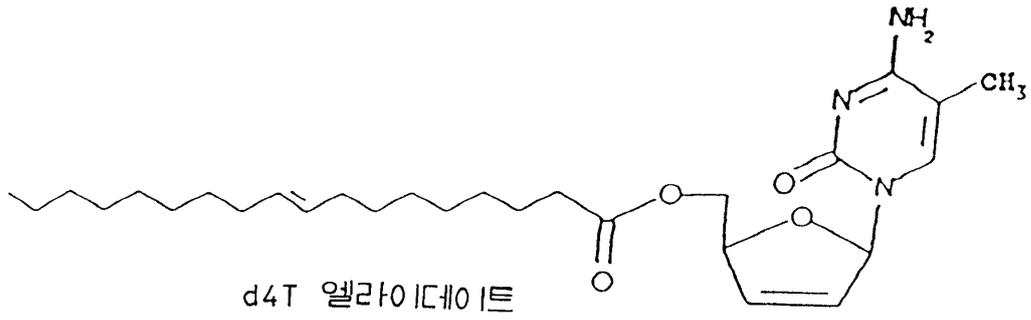
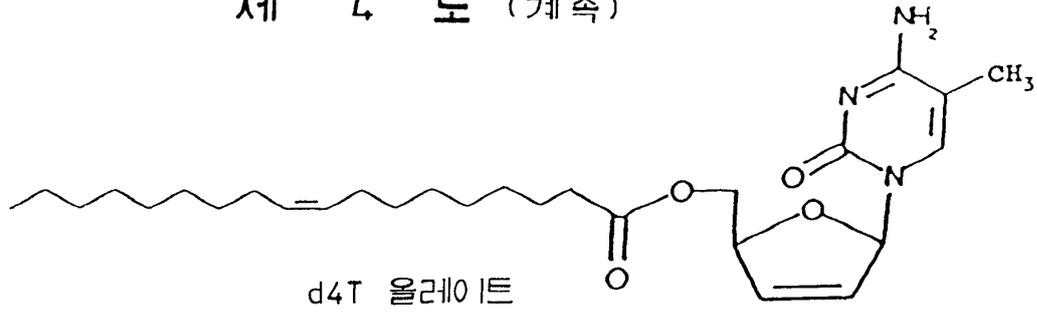
도면4d

## 제 4 도 (계속)



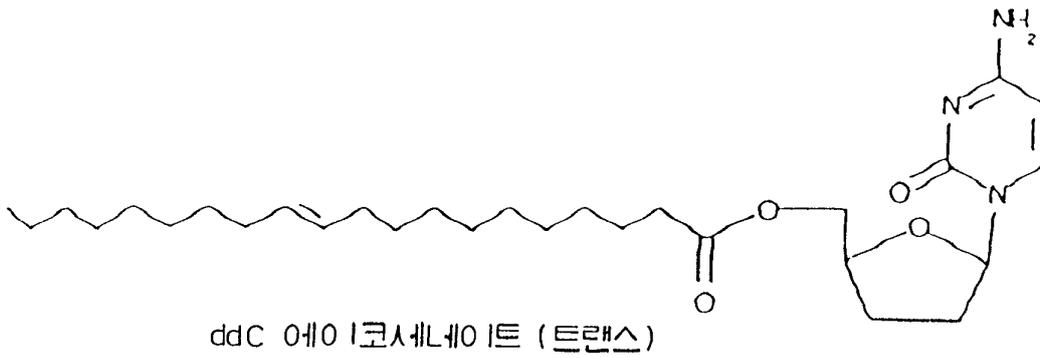
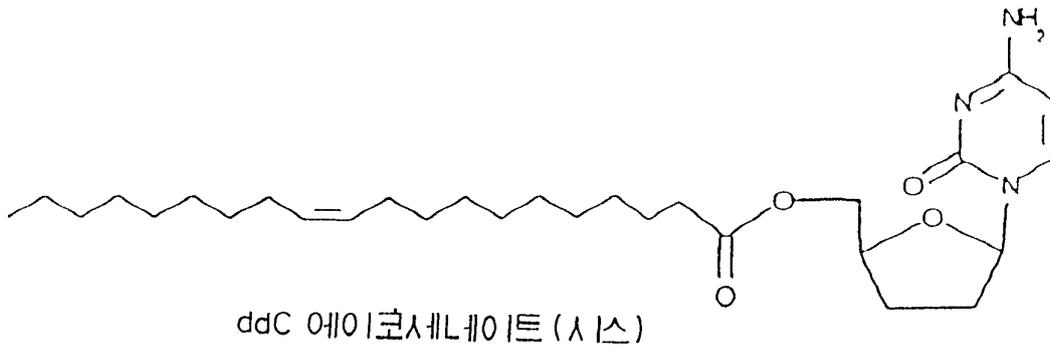
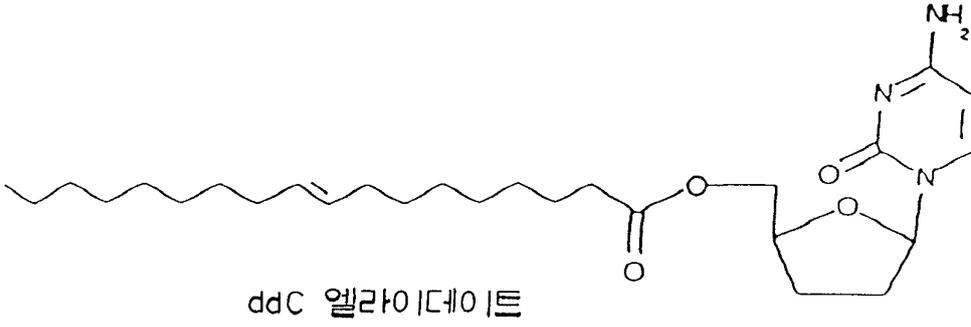
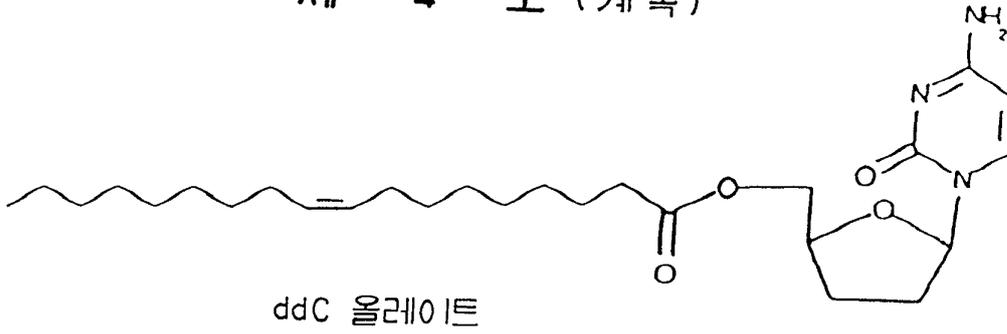
도면4e

## 제 4 도 (계속)



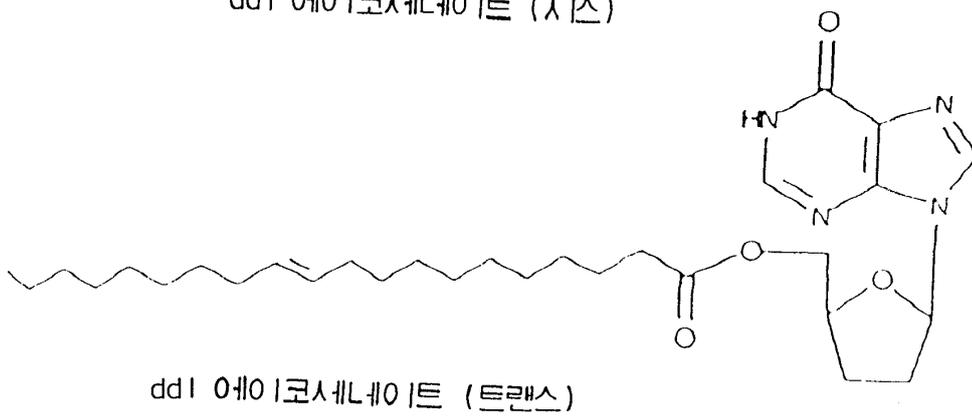
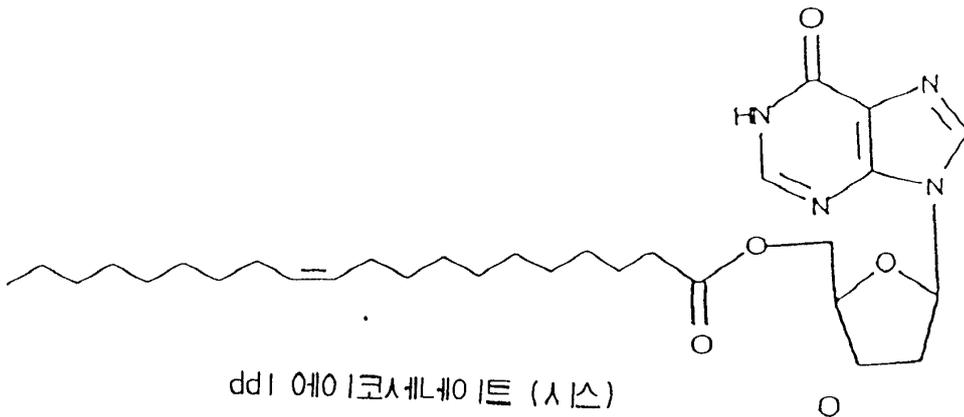
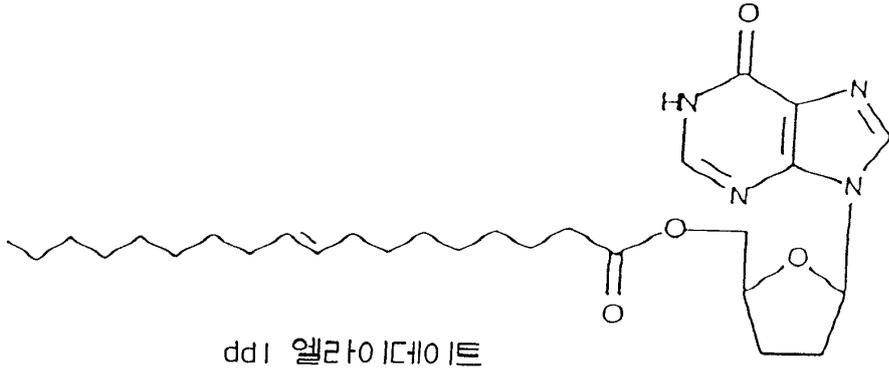
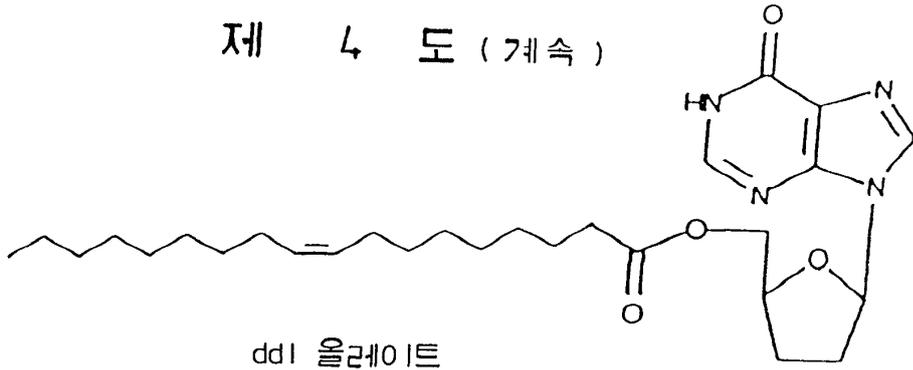
도면4f

## 제 4 도 (계속)



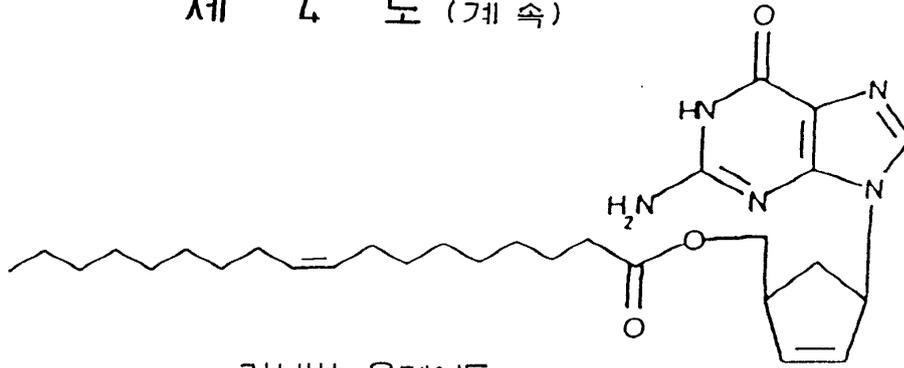
도면4g

## 제 4 도 ( 계속 )

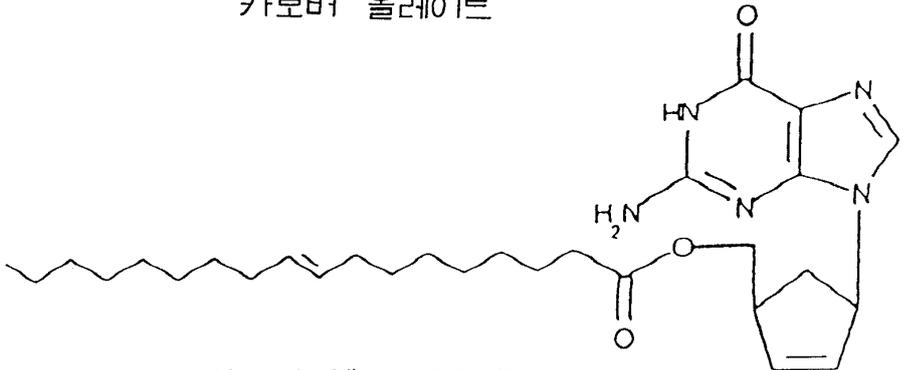


도면4h

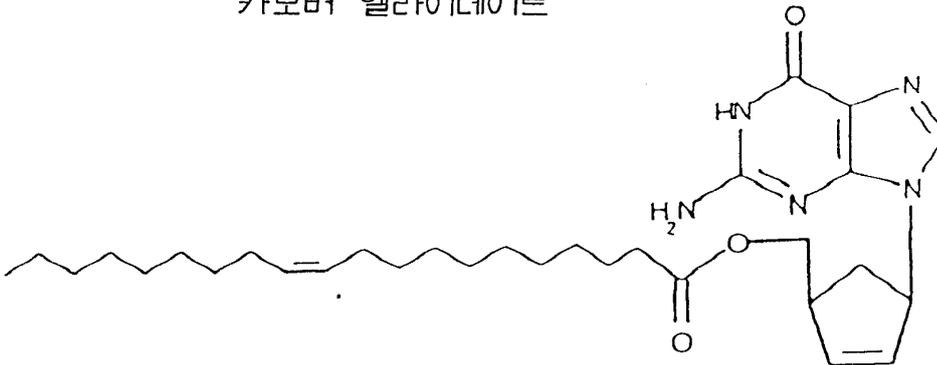
## 제 4 도 (계속)



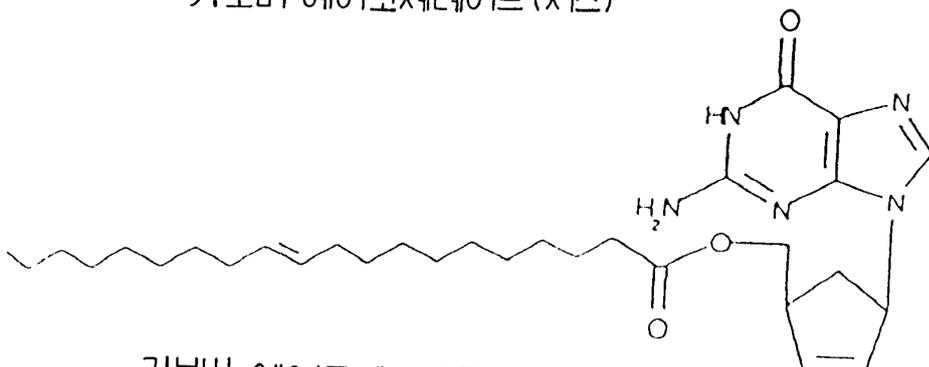
카보머 올레이트



카보머 엘라이데이트



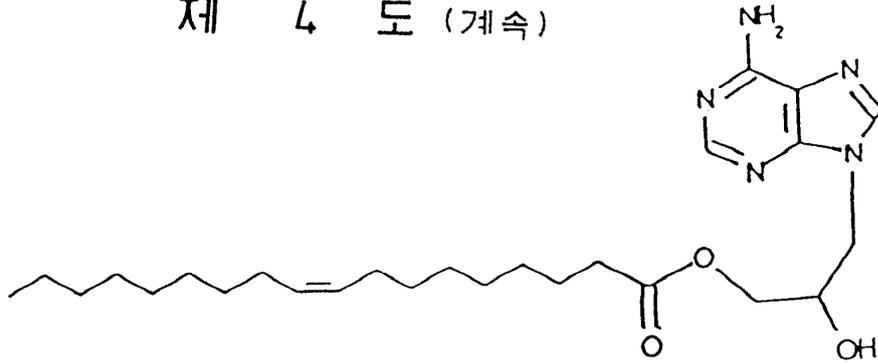
카보머 에이코세네이트 (시스)



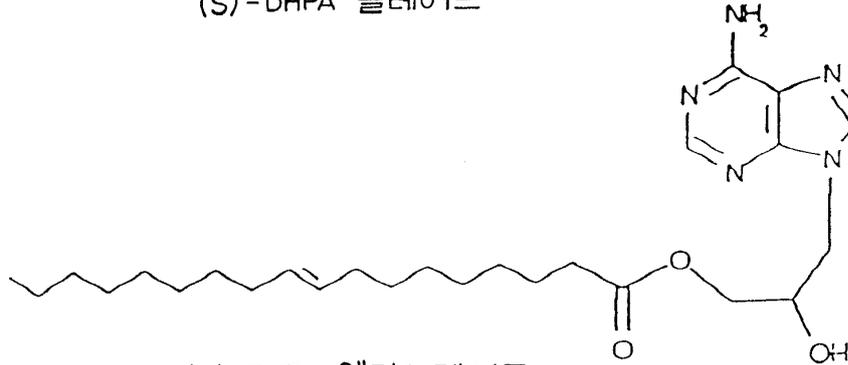
카보머 에이코세네이트 (트랜스)

도면4i

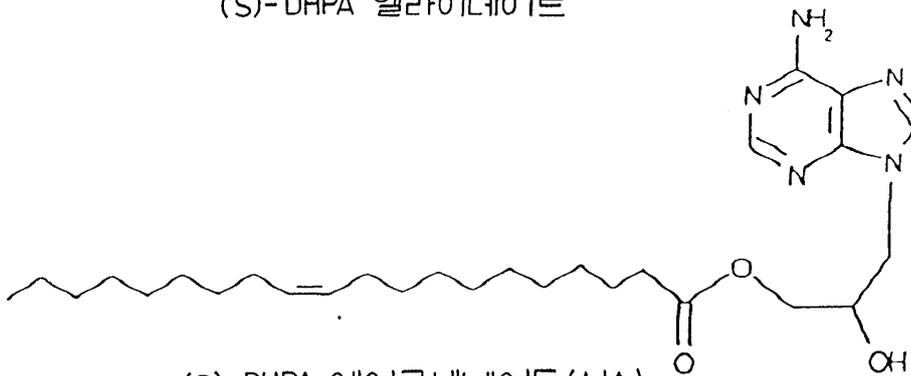
## 제 4 도 (계속)



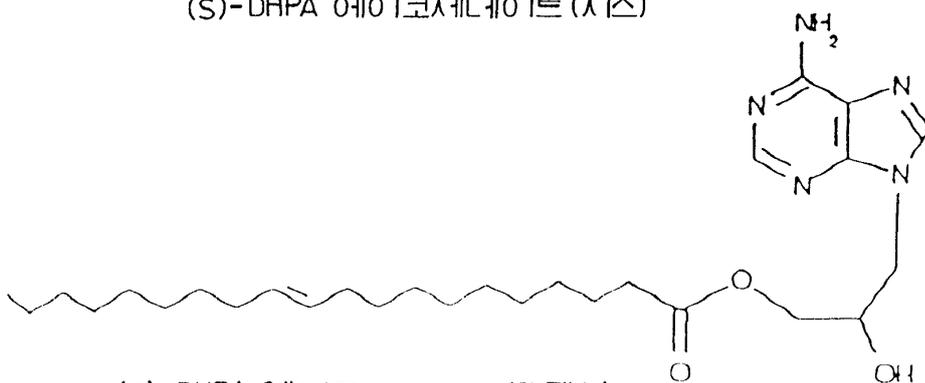
(S)-DHPA 올레이트



(S)-DHPA 엘라이드이트



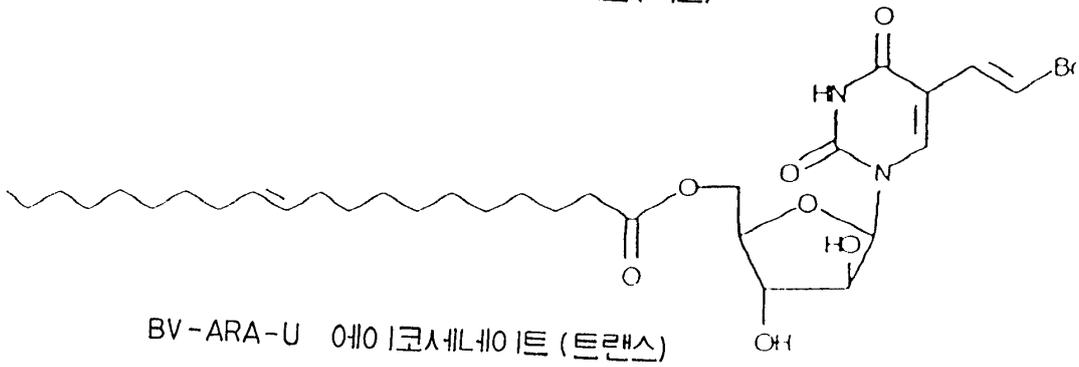
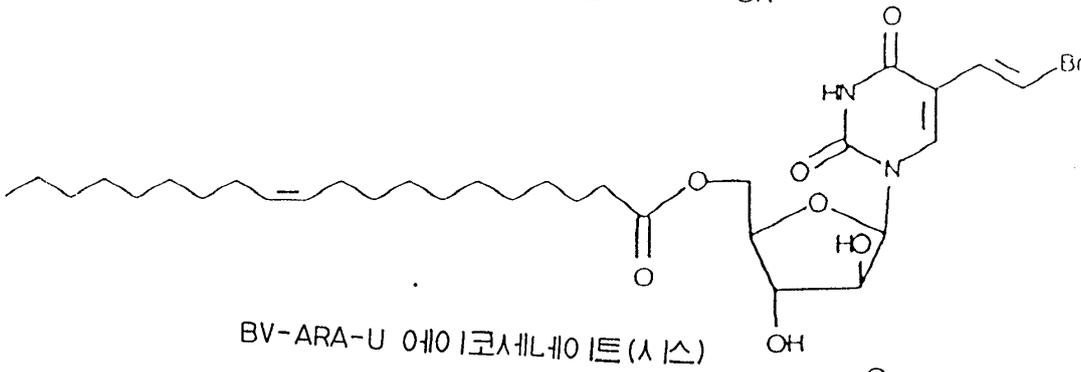
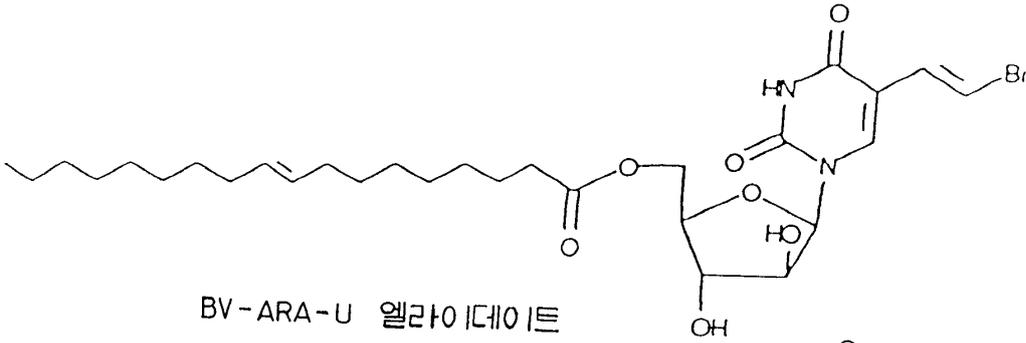
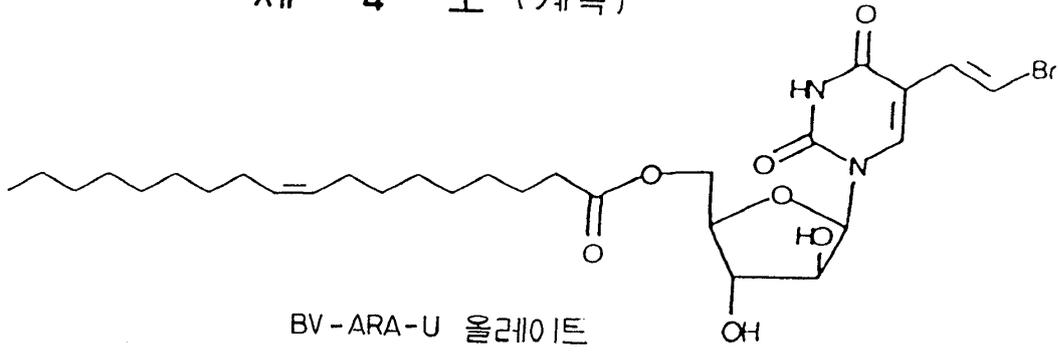
(S)-DHPA 에이코사테네이트 (시스)



(S)-DHPA 에이코사테네이트 (트랜스)

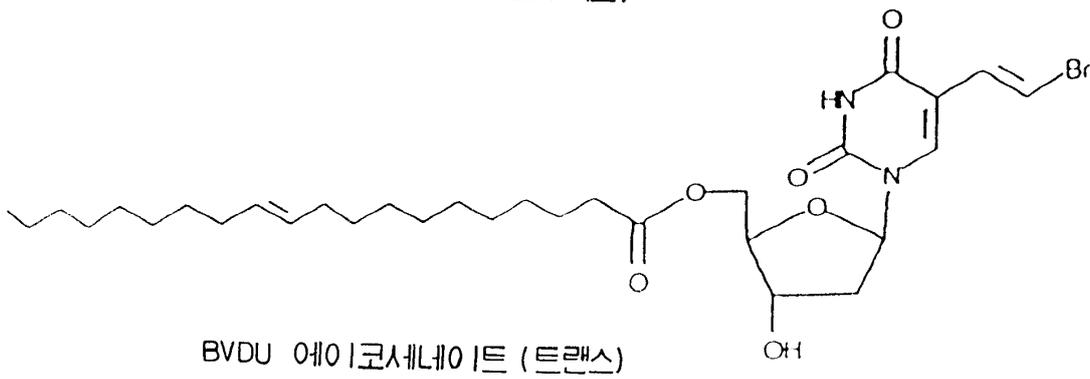
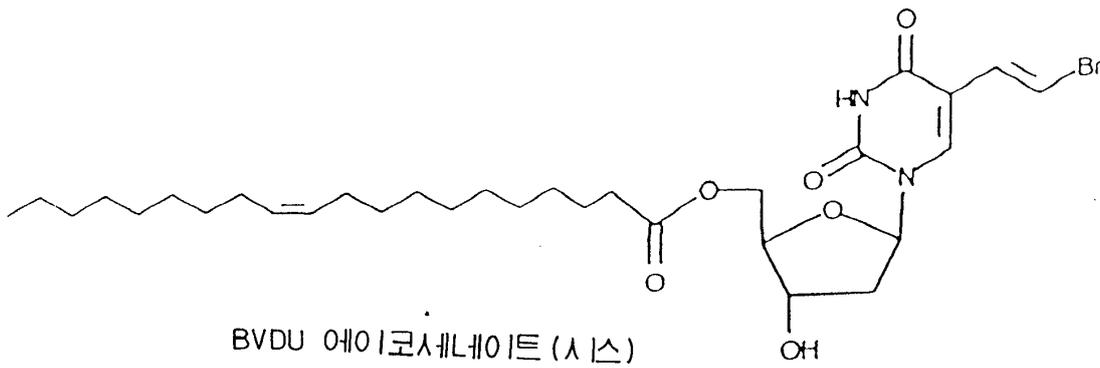
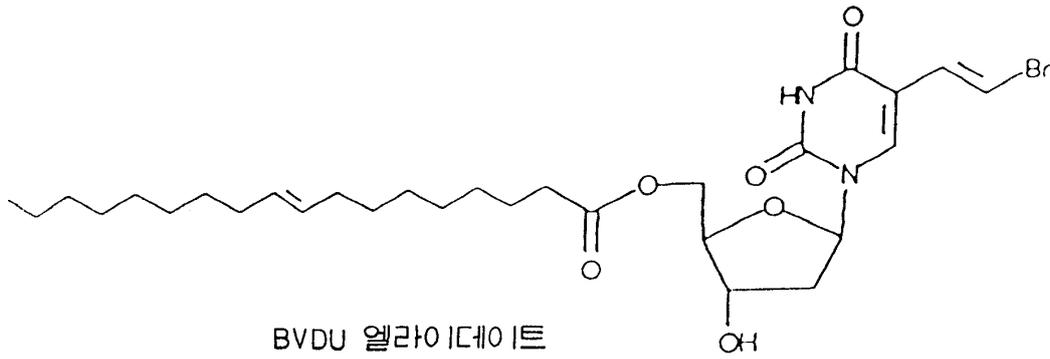
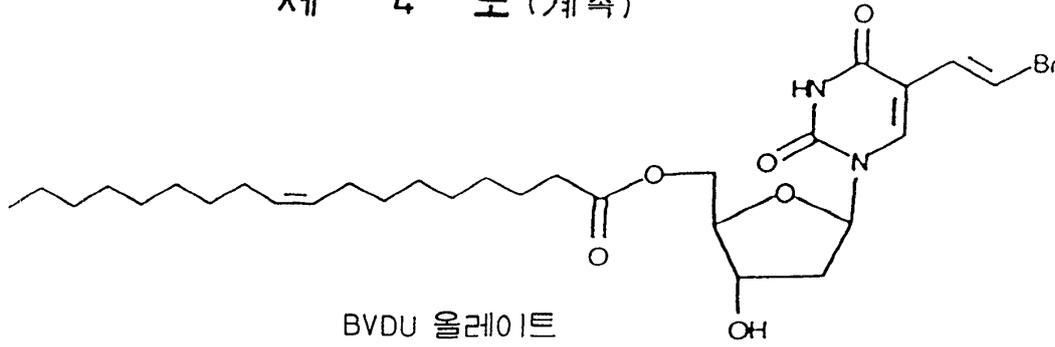
도면4j

## 제 4 도 (계속)



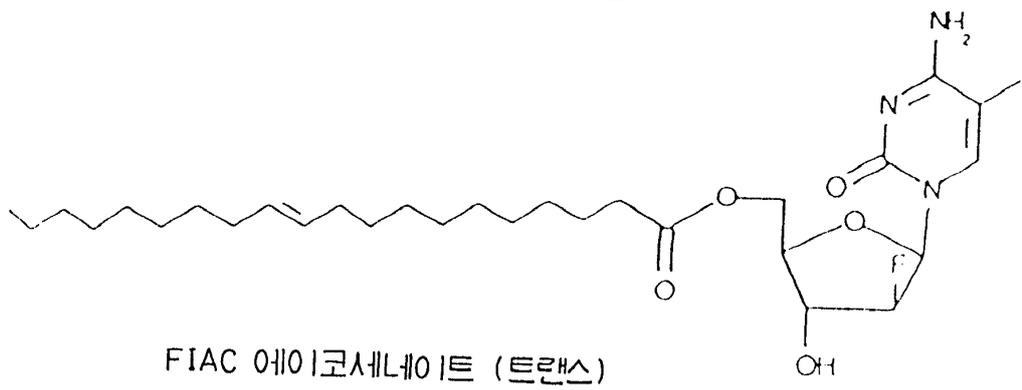
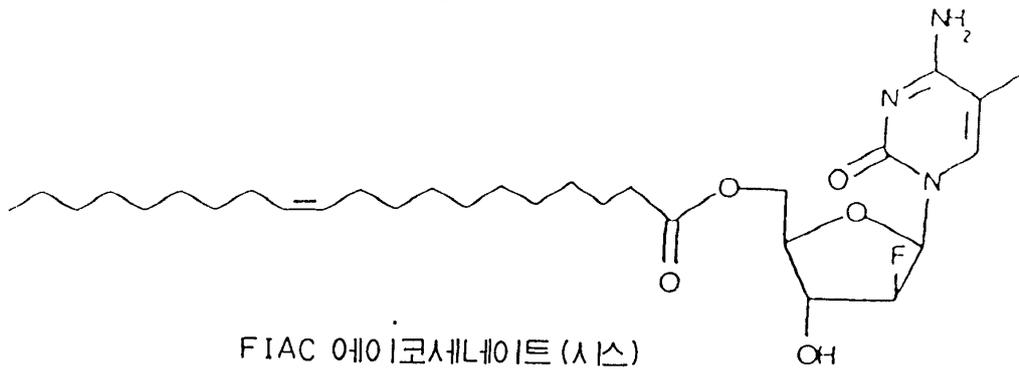
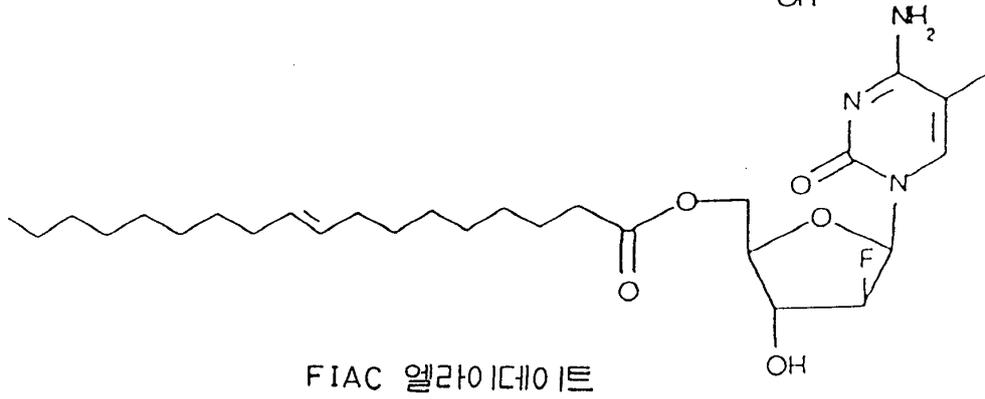
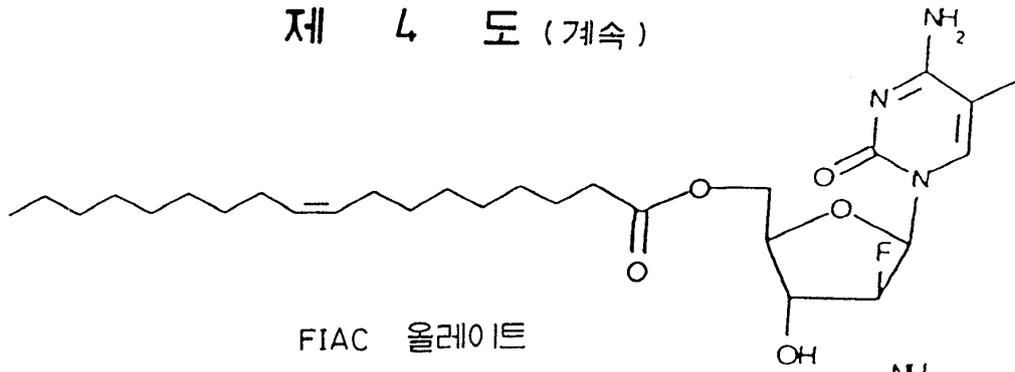
도면4k

## 제 4 도 (계속)



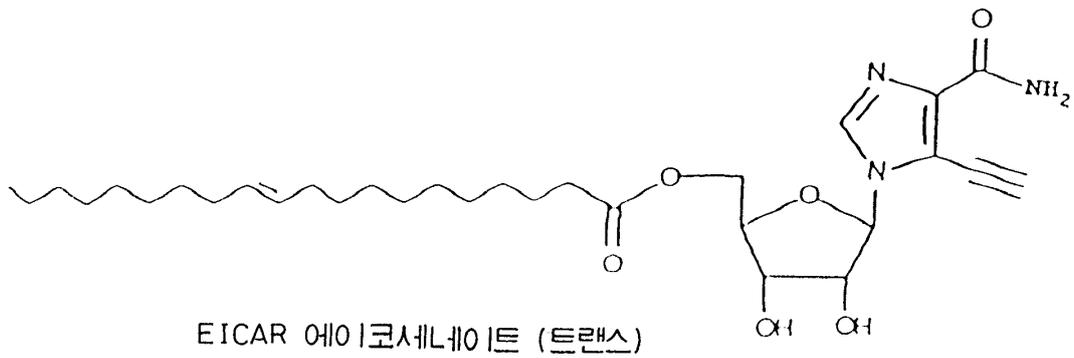
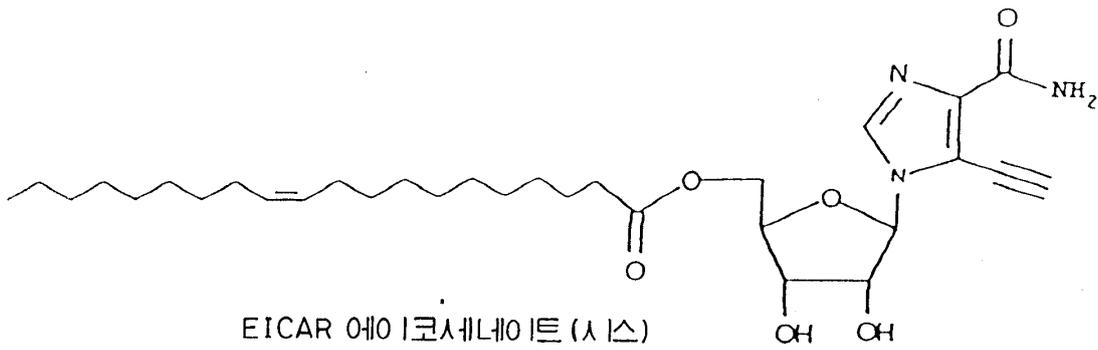
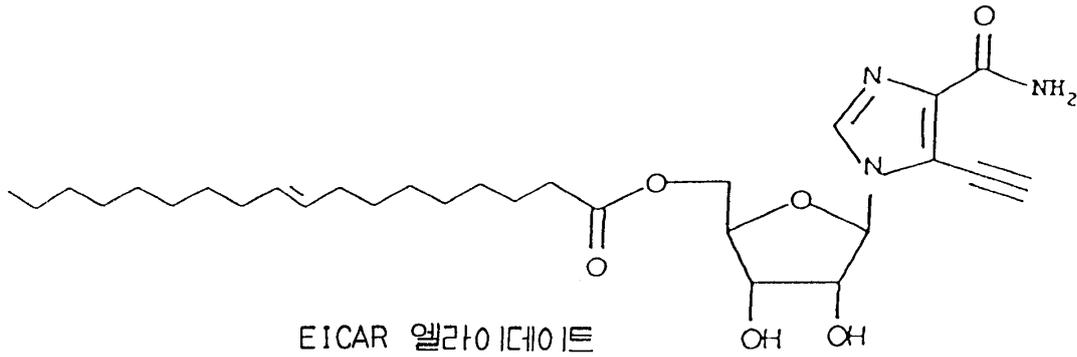
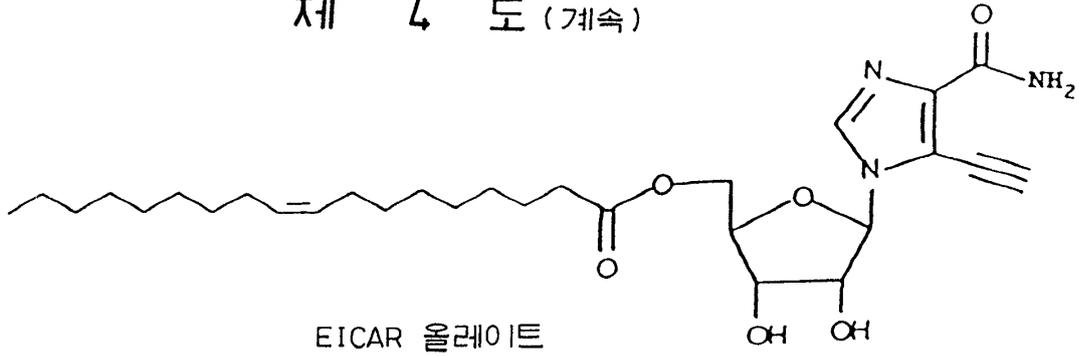
도면41

## 제 4 도 (계속)



도면4m

## 제 4 도 (계속)



도면4n

## 제 4 도 (계속)

