

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁵
C07F 9/645

(11) 공개번호 특1993-0006036
(43) 공개일자 1993년04월20일

(21) 출원번호	특1992-0016534
(22) 출원일자	1992년09월09일
(30) 우선권주장	91-402427.8 1991년09월12일 유럽(EP)
(71) 출원인	메렐 다우 파마슈티칼즈 인코포레이티드 스티븐 엘. 네스비트 미합중국 오하이오 45215 신시내티 이스트 갈브레이스 로오드 2110
(72) 발명자	세르쥬 알라지 프랑스공화국 81090 라가리그 플라스 데 바리 1 샤를르 당쟁 프랑스공화국 67000 스트라스부르 퀴 에르데르 18 32 장-프랑소와즈 나브 프랑스공화국 67000 스트라스부르 퀴 드 라 땅쉬 4 파트릭 카자라 프랑스공화국 67117 이탄하임 퀴 드 라 시리 12
(74) 대리인	이병호, 최달용

심사청구 : 없음

(54) 퓨린 및 피리미딘의 불포화 비환식 포스포네이트 유도체

요약

본 발명은 항바이러스제로서 유용한 특성의 퓨린 또는 피리미딘의 신규한 불포화 비환식 포스포네이트 유도체, 이의 제조방법 및 제조에 유용한 중간체, 및 DNA 바이러스, 레트로바이러스 및 종양 형성과 관련된 바이러스에 대해 유효한 항바이러스제로서의 이의 최종-용도에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

퓨린 및 피리미딘의 불포화 비환식 포스포네이트 유도체

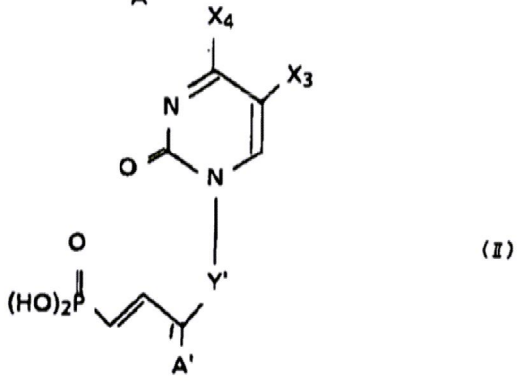
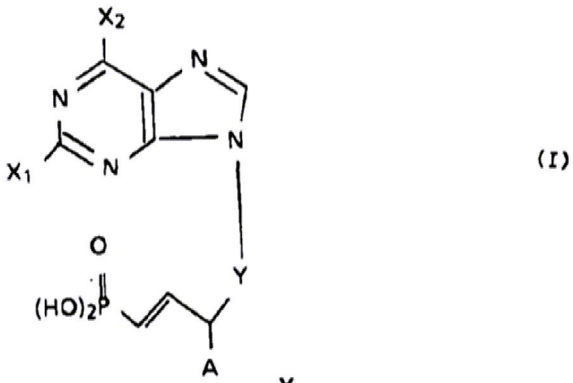
본 내용은 요부공개 건이므로 전문 내용을 수록하지 않았음

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(I) 또는 (II)의 화합물, 이들의 입체이성체, 혼합물 및 호변이성체, 및 약제학적으로 허용

되는 이의 염.



상기식에서, Y는 -CH₂-, -O-CH₂- 또는 -CH₂-O-이고, Y'는 (CH₂)_n-, -O-CH₂- 또는 -CH₂-O-이며, n은 1 또는 2 이고, A 및 A'는 독립적으로 H, -CH₂OH 또는 OH이며, X₁은 H 또는 NH₂이고, X₂은 OH 또는 NH₂이며, X₃은 H 또는 CH₃이고, X₄은 NH 또는 OH이며, 단 Y는 -O-CH₂-이고 A가 H인 경우, X₁은 NH₂가 아니고, 동시에 X₂는 OH가 아니며, 단 Y는 -CH₂-O-인 경우, A가 OH이고, A가 H인 경우, Y는 -OCH₂-가 아니며, A'가 OH인 경우, Y'는 -OCH₂-가 아니고, Y가 -CH₂-CH₂-이고, A가 H인 경우 X₁은 NH₂가 아니며, 동시에 X₂는 OH가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, 일반식(I)의 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 일반식(II)의 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, E-1-[5-(디하이드록시포스포릴)펜트-4-엔일]시토신 ; E-1-[5-(디하이드록시포스포릴)펜트-4-엔일]티민 ; E-1-[3-(디하이드록시포스포릴)부트-4-엔일]시토신 ; E-1-[4-(디하이드록시포스포릴)부트-4-엔일]티민 ; E-1-[4-(디하이드록시포스포릴)프로프-2-엔일옥시]-메틸-시토신 ; E-9-[(3-(디하이드록시포스포릴)-2-프로페닐옥시)메틸]아데닌 ; E-1-[3-(디하이드록시포스포릴)부트-4-엔일]시토신 ; E-1-[4-(디하이드록시포스포릴)부트-4-엔일]티민 ; E-9-[5-(디하이드록시포스포릴)-3-하이드록시메틸-4-페테닐]구아닌 ; (R,S)-E-9-[5-(디하이드록시포스포릴)-3-(하이드록시메틸)-4-페테닐]아데닌 ; (R,S)-E-1-5-(디하이드록시포스포릴-3-하이드록시메틸-4-페테닐)시토신 ; (R,S)-E-1-5-(디하이드록시포스포릴-3-하이드록시메틸-4-페테닐)티민 ; (R,S)-E-9-[(3-디하이드록시포스포릴-1-하이드록시메틸-2-프로페닐옥시)메틸]구아닌 ; (R,S)-E-9-[(3-디하이드록시포스포릴-1-하이드록시메틸-2-프로페닐옥시)메틸]아데닌 ; (R,S)-E-1-[(3-디하이드록시포스포릴-1-하이드록시메틸-2-프로페닐옥시)메틸]시토신 ; (R,S)-E-1-[(3-디하이드록시포스포릴-1-하이드록시메틸-2-프로페닐옥시)메틸]티민 ; (R,S)-E-1-[4-(디하이드록시포스포릴)-2-(하이드록시메틸)-3-부테닐]시토신 ; (R,S)-E-1-[4-(디하이드록시포스포릴)-2-하이드록시메틸-부트-3-엔일옥시]시토신 ; (R,S)-E-1-[4-(디하이드록시포스포릴)-2-하이드록시메틸-부트-3-엔일옥시]티민 ; (R,S)-E-9-(4-디하이드록시포스포릴-2-하이드록시-3-부테닐)-구아닌 ; (R,S)-E-9-(4-디하이드록시포스포릴-2-하이드록시-3-부테닐)-아데닌 ; (R,S)-E-1-(4-디하이드록시포스포릴-2-하이드록시-3-부테닐)-티민 ; (R,S)-E-1-(4-디하이드록시포스포릴-2-하이드록시-3-부테닐)-시토신 ; (R,S)-E-9-(5-디하이드록시포스포릴-3-하이드록시-4-펜테닐)-구아닌 ; (R,S)-E-9-(5-디하이드록시포스포릴-3-하이드록시-4-펜테닐)-아데닌 ; (R,S)-E-1-(5-디하이드록시포스포릴-3-하이드록시-4-펜테닐)-티민 ; (R,S)-E-1-(5-디하이드록시포스포릴-3-하이드록시-4-펜테닐)-시토신 ; (R,S)-E-9-(4-디하이드록시포스포릴-3-하이드록시부트-3-엔일옥시)-구아닌 ; (R,S)-E-9-(4-디하이드록시포스포릴-3-하이드록시부트-3-엔일옥시)-아데닌 ; (R,S)-E-1-(4-디하이드록시포스포릴-3-하이드록시부트-3-엔일옥시)-티민 ; (R,S)-E-1-(4-디하이드록시포스포릴-3-하이드록시부트-3-엔일)-시토신 ; 또는 [5-(6-아미노-9h-퓨린-

9-일)-1-펜테닐]포스폰산인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, X_1 이 H이고 X_2 가 NH_2 인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, X_1 이 NH_2 이고 X_2 가 NH_2 인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, X_1 이 NH_2 이고 X_2 가 OH 인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, X_1 이 H이고 X_2 가 OH 인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, X_4 이 NH_2 이고 X_3 이 H인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, X_4 이 OH 이고 X_3 가 CH_2 인 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, $-CH_2CH_2-$ 이고 Y' 가 $(CH_2)_n$ 인 화합물

청구항 12

약제학적 활성 화합물로서 사용하기 위한, 제1항에 따르는 화합물.

청구항 13

DNA 바이러스, 레트로바이러스 또는 종양 형성과 관련된 바이러스에 의해 야기된 질병의 치료에 사용하기 위한, 제1항에 따르는 화합물.

청구항 14

제1항에 따르는 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 임의로 혼합하여 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 15

DNA 바이러스, 레트로바이러스 또는 종양 형성과 관련된 바이러스에 의해 야기된 질병의 치료하기 위한, 제14항에 따르는 화합물.

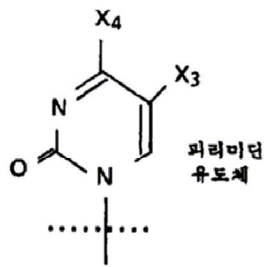
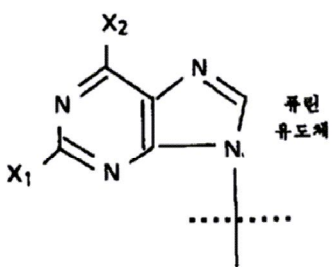
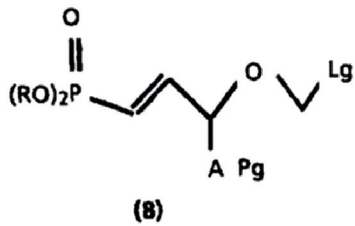
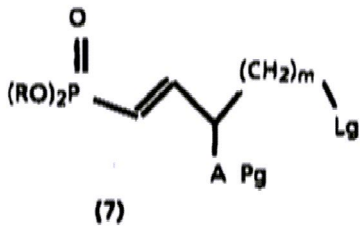
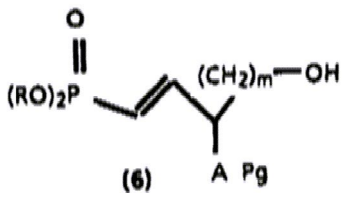
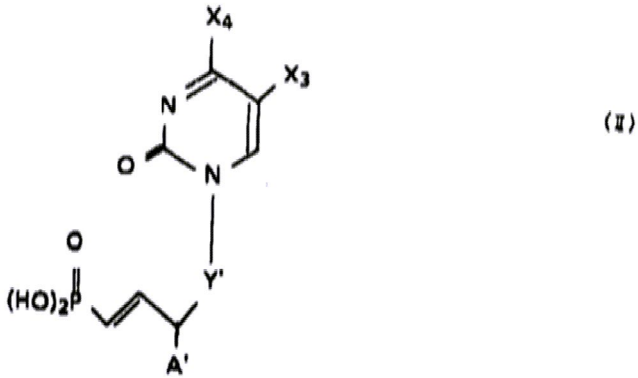
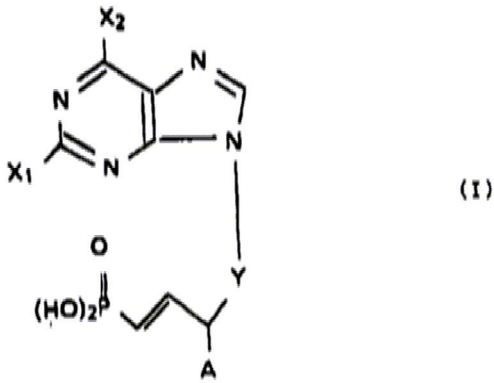
청구항 16

DNA 바이러스, 레트로바이러스 또는 종양 형성과 관련된 바이러스에 의해 야기된 질병의 치료하는 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 약제학적으로 허용되는 담체와 임의로 혼합한 제1항에 따르는 화합물의 용도.

청구항 17

다음 일반식(6), (7) 또는 (8)의 화합물을 각각 유기 용매의 존재하에 1-하이드록시 피리미딘 유도체 또는 9-하이드록시 퓨린 유도체 및 적당한 촉합제 ; 유기 용매의 존재하에 피리미딘 유도체 또는 퓨린 유도체의 염 형태 ; 및 불활성 대기 중의 유기 용매의 존재하에 피리미딘 유도체 또는 퓨린유도체의 실릴화 유도체(여기서, 피리미딘 유도체 또는 퓨린 유도체는 하기 일반식을 갖는다)와 반응시키고, 이로써 제조된 화합물을 임의로 탈보호시킨 다음, 반응영역으로부터 목적 생성물을 회수함을 포함하여, 일반식(I) 또는 (II)의 화합물, 이들의 입체이성체 및 혼합물 및 호변이성체, 및 약제학적으로 허용되는 이의

염을 제조하는 방법.



상기식에서, Y는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 이고, Y'는 $(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2-\text{O}$ 이며, n은 1 또는 2이고, A 및 A'는 독립적으로 H, $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 OH 이며, X₁은 H 또는 NH_2 이고, X₂은 OH 또는 NH_2 이며,

X_3 은 CH_3 이고, X_4 은 NH_2 또는 OH 이며, 단 Y 는 $-O-CH_2-$ 이고 A 가 H 인 경우, X_1 은 NH_2 가 아니고, 동시에 X_2 는 OH 가 아니며, A' 가 OH 인 경우, Y' 는 $-OCH_2-$ 가 아니고, Y 가 $-CH_2CH_2-$ 이고 A 가 H 인 경우, X_1 이 NH_2 인 경우, 동시에 X_2 는 OH 가 아니며 m 은 0.1 또는 2이고 R 은 알킬이며, Pg 는 A 가 OH 또는 H 인 경우 적당한 보호 그룹이며 Lg 는 적당한 이탈 그룹이고, 피리미딘 및 퓨린 유도체에서 점선을 결합부분을 나타낸다.

청구항 18

바이러스성 질환을 치료할 필요가 있는 환자에게 항바이러스성 유효량의 제1항의 화합물을 투여함을 포함하는 상기 환자의 치료방법.

※ 참고사항 : 최초출원 내용에 의하여 공개하는 것임.