



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0128947
(43) 공개일자 2011년11월30일

(51) Int. Cl.

C07H 19/04 (2006.01) C07H 21/00 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7024648

(22) 출원일자(국제출원일자) 2010년03월19일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년10월19일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/028046

(87) 국제공개번호 WO 2010/108140

국제공개일자 2010년09월23일

(30) 우선권주장

61/162,198 2009년03월20일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

엘리오스 바이오파마 인크.

미국 캘리포니아 94080 사우스 샌프란시스코 그랜드 애비뉴 2층 260-이

(72) 발명자

베이젤만, 레오니드

미국 94402 캘리포니아 샌퍼테이오 이스트 그랜트 플레이스 991

블라트, 로렌스

미국 94121 캘리포니아 샌프란시스코 쇼어뷰 애비뉴 10

왕, 광이

미국 92008 캘리포니아 칼즈배드 밀레이 코트 5066

(74) 대리인

특허법인에이아이피

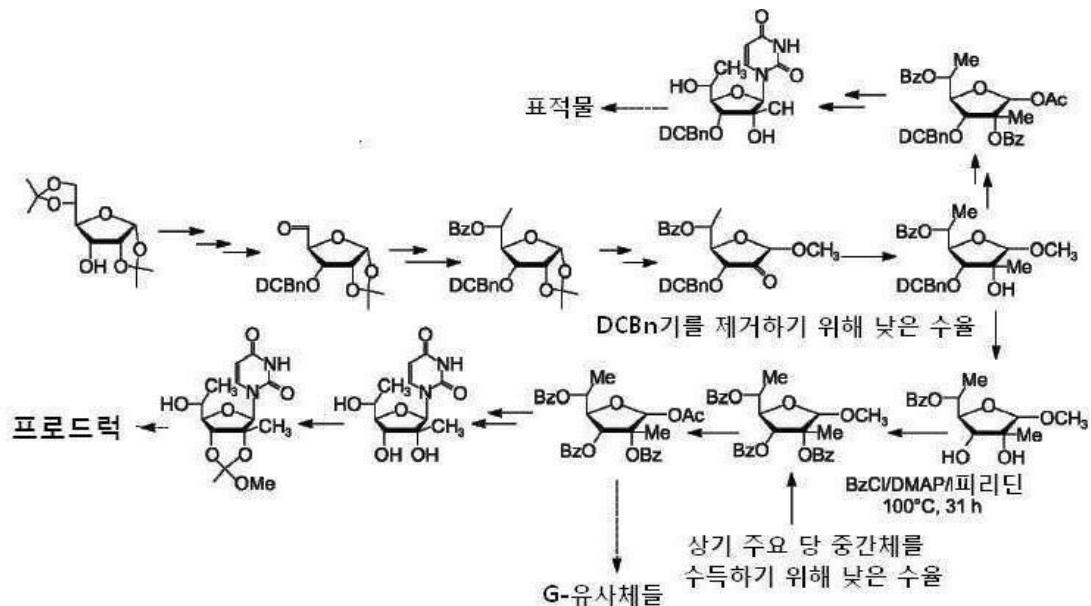
전체 청구항 수 : 총 57 항

(54) 치환된 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 유사체

(57) 요약

보호된 포스페이트를 갖는 뉴클레오티드 유사체, 보호된 포스페이트를 갖는 뉴클레오티드 유사체의 합성 방법, 보호된 포스페이트를 갖는 뉴클레오티드 유사체로 바이러스 감염, 암 및/또는 기생충 질환과 같은 질환 및/또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 기술된다.

대표도



(30) 우선권주장

61/224,815 2009년07월10일 미국(US)

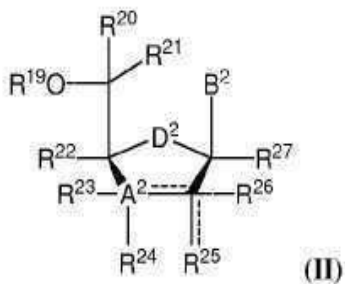
61/234,169 2009년08월14일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 II의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드럭.

[화학식 II]



상기 식에서,

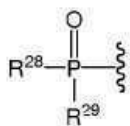
각 --- 은 독립적으로 이중 결합 또는 단일 결합이고;

A^2 는 C (탄소), O (산소) 및 S (황)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

B^2 는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 그의 유도체이고;

D^2 는 $C=CH_2$, CH_2 , O (산소), S (황), CHF, 및 CF_2 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{19} 는 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아랄킬(aralkyl), 디알킬아미노알킬렌, 알킬-C(=O)-, 아릴-C(=O)-, 알콕시알킬-C(=O)-, 아릴옥시알킬-C(=O)-, 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, 아랄킬설폰닐,



, -O-링크된 아미노산, 디포스페이트(diphosphate), 트리포스페이트 또는 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{20} 및 R^{21} 은 수소, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐 및 임의 치환된 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^{20} 및 R^{21} 중 적어도 하나는 수소가 아니거나; R^{20} 및 R^{21} 은 C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알케닐, C_{3-6} 아릴, 및 C_{3-6} 헤테로아릴로부터 선택된 기(group)를 함께 형성하고;

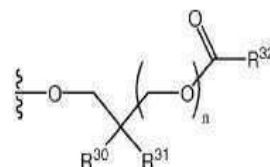
R^{22} 및 R^{27} 은 수소, 할로젠, $-NH_2$, $-NHR^{a2}$, $NR^{a2}R^{b2}$, $-OR^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-CN$, $-NC$, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})-NR^{a2}R^{b2}$, $-N(R^{c2})-OR^{a2}$, $-S-SR^{a2}$, $-C(=O)R^{a2}$, $-C(=O)OR^{a2}$, $-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$, $-O-C(=O)OR^{a2}$, $-O-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$, $-N(R^{c2})-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$, $-S(=O)R^{a2}$, $S(=O)_2R^{a2}$, $-O-S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$, $-N(R^{c2})-S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐 및 -O-링크된 아미노산으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 독립적으로 부재이거나, 수소, 할로젠, $-NH_2$, $-NHR^{a2}$, $NR^{a2}R^{b2}$, $-OR^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-CN$, $-NC$, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})-NR^{a2}R^{b2}$, $-N(R^{c2})-OR^{a2}$, $-S-SR^{a2}$, $-C(=O)R^{a2}$, $-C(=O)OR^{a2}$, $-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$, $-O-C(=O)R^{a2}$, $-O-C(=O)OR^{a2}$,

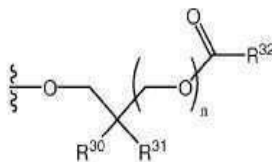
$-O-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$, $-N(R^{c2})-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$, $-S(=O)R^{a2}$, $S(=O)_2R^{a2}$, $-O-S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$, $-N(R^{c2})-S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐, 임의 치환된 아랄킬 및 -O-링크된 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; R^{24} 및 R^{25} 는 함께 $-O-C(=O)-O-$ 를 형성하고;

R^{26} 은 부재이거나, 수소, 할로젠, $-NH_2$, $-NHR^{a2}$, $NR^{a2}R^{b2}$, $-OR^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-CN$, $-NC$, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})-NR^{a2}R^{b2}$, $-N(R^{c2})-OR^{a2}$, $-S-SR^{a2}$, $-C(=O)R^{a2}$, $-C(=O)OR^{a2}$, $-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$, $-O-C(=O)OR^{a2}$, $-O-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$, $-N(R^{c2})-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$, $-S(=O)R^{a2}$, $S(=O)_2R^{a2}$, $-OS(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$, $-N(R^{c2})-S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐, 임의 치환된 할로알킬, 임의 치환된 히드록시알킬 및 -O-링크된 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 로 표시된 상기 R^{25} 의 결합이 이중 결합이면, R^{25} 는 C_{2-6} 알킬이텐이고 R^{26} 은 부재이고;

R^{a2} , R^{b2} 및 R^{c2} 는 각각 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 아랄킬 및 임의 치환된 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;



R^{28} 은 O^- , $-OH$, 임의 치환된 아릴옥시 또는 아릴- $O-$, , 알킬- $C(=O)-O-CH_2-O-$, 알킬- $C(=O)-S-CH_2CH_2-O-$ 및 -N-링크된 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

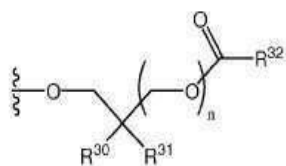


R^{29} 은 O^- , $-OH$, 아릴옥시 또는 아릴- $O-$, , 알킬- $C(=O)-O-CH_2-O-$, 알킬- $C(=O)-S-CH_2CH_2-O-$ 및 -N-링크된 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R^{30} 및 각 R^{31} 은 독립적으로 $-C\equiv N$ 이거나, C_{1-8} 오가닐카보닐(organylcarbonyl), C_{1-8} 알콕시카보닐 및 C_{1-8} 오가닐아미노카보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 임의 치환된 치환기이고;

각 R^{32} 는 수소 또는 임의 치환된 C_{1-6} -알킬이고;

각 n 은 독립적으로 1 또는 2이고;



R^{28} 및 R^{29} 양자 모두가 인 경우, 각 R^{30} , 각 R^{31} , 및 각 n 은 동일하거나 상이할 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 A^2 는 C(탄소)이고, D^2 는 O(산소)이고, 으로 표시된 2개의 결합이 단일 결합인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 R^{22} 는 수소, 할로젠, $-OR^{a2}$, $-CN$, $-N_3$, 및 임의 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군 으로부터 선택되고;

R^{23} 은 부재이거나, 수소, 할로젠, $-OR^{a2}$ 및 임의 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군 으로부터 선택되고;

R^{24} 는 부재이거나, 수소, 할로젠, $-NH_2$, $-OR^{a2}$, $-N_3$, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 및 -O-링크된 아미노산으로 이루어진 군 으로부터 선택되고;

R^{25} 는 수소, 할로젠, $-OR^{a2}$, $-CN$, $-NC$, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 및 -O-링크된 아미노산으로 이루어진 군 으로부터 선택되고;

R^{26} 은 수소, 할로젠, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 할로알킬 및 임의 치환된 히드록시알킬로 이루어진 군 으로부터 선택된 것인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 R^{25} 및 R^{26} 중 적어도 하나는 할로젠인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 R^{25} 및 R^{26} 은 양자 모두 할로젠인, 화합물.

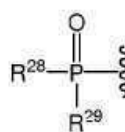
청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 R^{27} 은 수소, 할로젠, 및 임의 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군 으로부터 선택된 것인, 화합물.

청구항 7

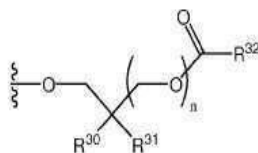
제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 R^{19} 는 수소, 모노포스페이트, 디포스페이트, 및 트리포스페이트로 이루어진 군 으로부터 선택된 것인, 화합물.

청구항 8



제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 R^{19} 는 인, 화합물.

청구항 9



제8항에 있어서, 상기 R^{28} 및 R^{29} 중 적어도 하나는 인, 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 R^{30} 은 $-C\equiv N$ 이고, R^{31} 은 임의 치환된 C_{1-8} 알콕시카보닐 또는 임의 치환된 C_{1-8} 오가닐아미노카보닐인, 화합물.

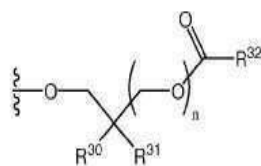
청구항 11

제9항에 있어서, 상기 R^{30} 및 R^{31} 은 양자 모두, 임의 치환된 C_{1-8} 오가닐카보닐 또는 임의 치환된 C_{1-8} 알콕시카보닐인, 화합물.

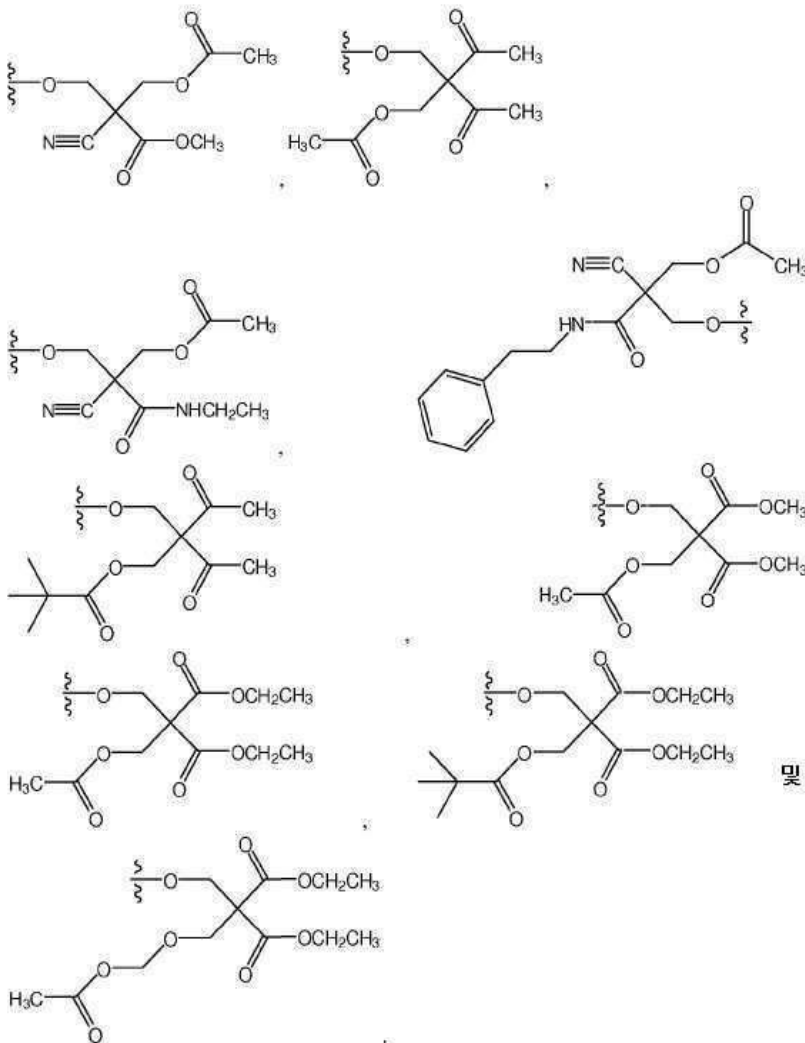
청구항 12

제9항에 있어서, 상기 n은 2이고, R³⁰ 및 R³¹은 양자 모두 임의 치환된 C₁₋₈ 알콕시카보닐이고, R³²는 임의 치환된 C₁₋₆-알킬인, 화합물.

청구항 13

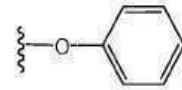


제9항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 R^{30} R^{31} 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화합물.



청구항 14

제8항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 R^{28} 및 R^{29} 중 적어도 하나는



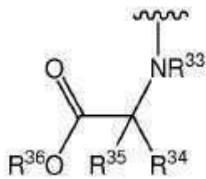
인, 화합물.

청구항 15

제8항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 R^{28} 및 R^{29} 중 적어도 하나는 -N-링크된 아미노산인, 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 -N-링크된 아미노산은 하기의 구조를 갖는, 화합물.



상기 식에서,

R^{33} 은 수소 또는 임의 치환된 C_{1-4} -알킬이고;

R^{34} 는 수소, 임의 치환된 C_{1-6} -알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬) 및 임의 치환된 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

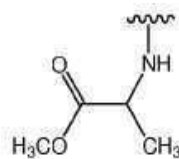
R^{35} 는 수소 또는 임의 치환된 C_{1-6} -알킬이고;

R^{36} 은 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_6 아릴, 임의 치환된 C_{10} 아릴, 및 임의 치환된 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 R^{33} 은 수소이고, R^{36} 은 임의 치환된 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

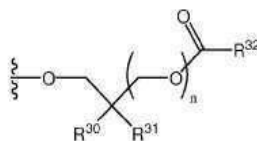
청구항 18



제16항에 있어서, 상기 R^{28} 및 R^{29} 중 적어도 하나는

인, 화합물.

청구항 19



제8항에 있어서, 상기 R^{28} 및 R^{29} 는 양자 모두 및 각 n 은 동일하거나 상이할 수 있는, 화합물.

이고, 여기서, 상기 각 R^{30} , 각 R^{31} , 각 R^{32}

청구항 20

제8항에 있어서, 상기 R^{28} 및 R^{29} 는 양자 모두 O^- 인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 R^{24} 및 R^{25} 중 적어도 하나는 $-OR^{a2}$ 또는 $-O$ -링크된 아미노산이고, 여기서, 상기 R^{a2} 는 수소인, 화합물.

청구항 22

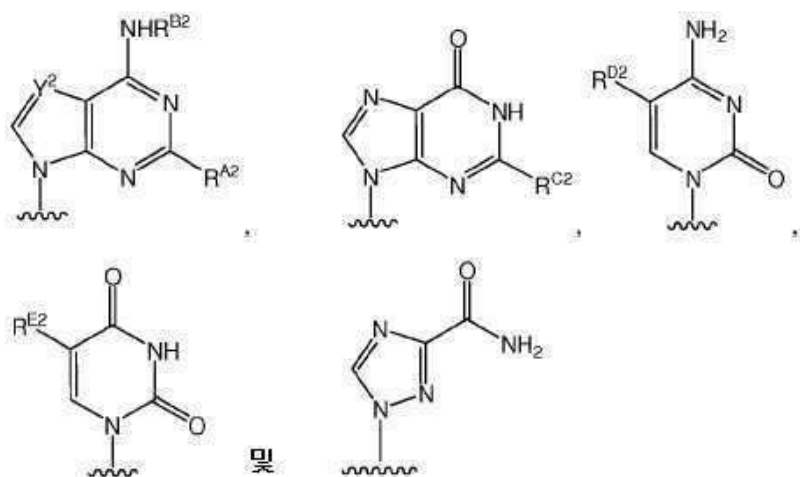
제21항에 있어서, 상기 $-O$ -링크된 아미노산은 알라닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소루신, 루신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판 및 발린으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화합물.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 $-O$ -링크된 아미노산은 $-O$ -링크된 α -아미노산, $-O$ -링크된 β -아미노산, $-O$ -링크된 γ -아미노산, $-O$ -링크된 δ -아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 B^2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화합물.



상기 식에서,

R^{A2} 는 수소 또는 할로젠이고;

R^{B2} 는 수소, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 임의 치환된 C_{3-8} 시클로알킬이고;

R^{C2} 는 수소 또는 아미노이고;

R^{D2} 는 수소, 할로젠, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{E2} 는 수소, 할로젠, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

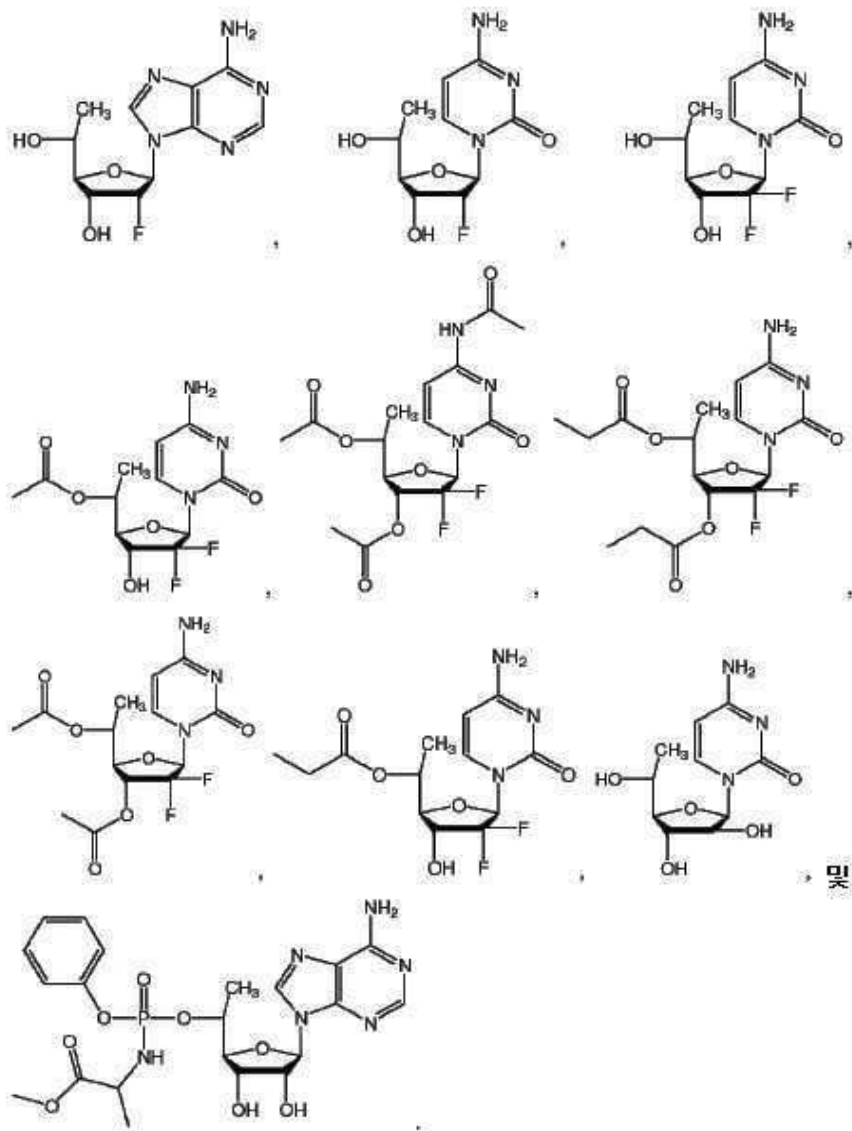
Y^2 는 N 또는 CR^{F2} 이고, 상기 R^{F2} 는 수소, 할로젠, 임의 치환된 C_{1-6} -알킬, 임의 치환된 C_{2-6} -알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} -알키닐로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

청구항 25

제1항 내지 제 24항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 R²⁰은 메틸 또는 CF₃이고 R²¹은 수소인, 화합물.

청구항 26

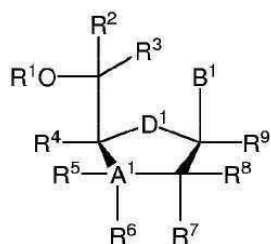
제1항에 있어서, 상기 화학식 II의 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화합물.



청구항 27

화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드럭.

[화학식 I]



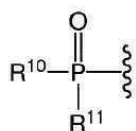
상기 식에서,

A^1 은 C (탄소), O (산소) 및 S (황)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

B^1 은 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 그의 유도체이고;

D^1 은 $C=CH_2$, CH_2 , O (산소), S (황), CHF, 및 CF_2 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^1 은 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아릴킬, 디알킬아미노알킬렌, 알킬-C(=O)-, 아릴-C(=O)-, 알콕시알킬-C(=O)-, 아릴옥시알킬-C(=O)-, 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, 아릴킬설폰닐,



, -O-링크된 아미노산, 디포스페이트, 트리포스페이트 또는 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

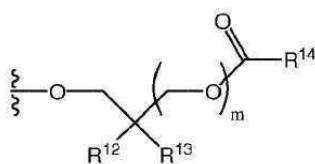
R^2 및 R^3 은 각각 수소, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐 및 임의 치환된 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 수소가 아니거나; R^2 및 R^3 은 C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알케닐, C_{3-6} 아릴, 및 C_{3-6} 헤테로아릴로부터 선택된 기를 함께 형성하고;

R^4 , R^7 및 R^9 은 수소, 할로젠, $-NH_2$, $-NHR^{a1}$, $NR^{a1}R^{b1}$, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-CN$, $-NC$, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R^{c1})-NR^{a1}R^{b1}$, $-N(R^{c1})-OR^{a1}$, $-S-SR^{a1}$, $-C(=O)R^{a1}$, $-C(=O)OR^{a1}$, $-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$, $-O-C(=O)R^{a1}$, $-O-C(=O)OR^{a1}$, $-O-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$, $-N(R^{c1})-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$, $-S(=O)R^{a1}$, $S(=O)_2R^{a1}$, $-O-S(=O)_2NR^{a1}R^{b1}$, $-N(R^{c1})-S(=O)_2NR^{a1}R^{b1}$, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐, 임의 치환된 아릴킬 및 -O-링크된 아미노산으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

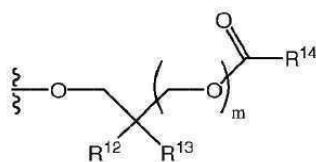
R^5 및 R^6 은 수소, 할로젠, $-NH_2$, $-NHR^{a1}$, $NR^{a1}R^{b1}$, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-CN$, $-NC$, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R^{c1})-NR^{a1}R^{b1}$, $-N(R^{c1})-OR^{a1}$, $-S-SR^{a1}$, $-C(=O)R^{a1}$, $-C(=O)OR^{a1}$, $-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$, $-O-C(=O)OR^{a1}$, $-O-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$, $-N(R^{c1})-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$, $-S(=O)R^{a1}$, $S(=O)_2R^{a1}$, $-O-S(=O)_2NR^{a1}R^{b1}$, $-N(R^{c1})-S(=O)_2NR^{a1}R^{b1}$, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐 및 -O-링크된 아미노산으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; R^6 및 R^7 은 함께 $-O-C(=O)-O-$ 를 형성하고;

R^8 은 할로젠, $-OR^{a1}$, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐 및 임의 치환된 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{a1} , R^{b1} 및 R^{c1} 은 각각 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 아릴킬 및 임의 치환된 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;



R^{10} 은 O^- , $-OH$, 임의 치환된 아릴옥시 또는 아릴-O-, 알킬-C(=O)-OCH₂-O-, 알킬-C(=O)-S-CH₂CH₂-O- 및 -N-링크된 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

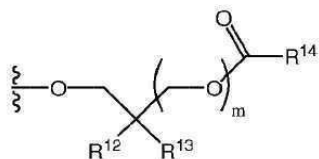


R^{11} 은 O^- , $-OH$, 아릴옥시 또는 아릴- $O-$, 알킬- $C(=O)-O-CH_2-O-$, 알킬- $C(=O)-S-CH_2CH_2-O-$ 및 -N-링크된 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R^{12} 및 각 R^{13} 은 독립적으로 $-C\equiv N$ 이거나, C_{1-8} 오가닐카보닐, C_{1-8} 알콕시카보닐 및 C_{1-8} 오가닐아미노카보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 임의 치환된 치환기이고;

각 R^{14} 는 수소 또는 임의 치환된 C_{1-6} -알킬이고;

각 m 은 독립적으로 1 또는 2이고;



R^{10} 및 R^{11} 양자 모두가 인 경우, 각 R^{12} , 각 R^{13} , 각 R^{14} 및 각 m 은 동일하거나 상이할 수 있다.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 A^1 은 C (탄소)이고, D^1 은 O (산소)인, 화합물.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 R^4 는 수소, 할로젠, $-OR^{a1}$, $-CN$, $-N_3$, 및 임의 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5 는 부재이거나, 수소, 할로젠, $-OR^{a1}$ 및 임의 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6 는 부재이거나, 수소, 할로젠, $-NH_2$, $-OR^{a1}$, $-N_3$, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 및 -O-링크된 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

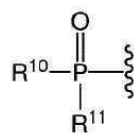
R^7 는 수소, 할로젠, $-OR^{a1}$, $-CN$, $-NC$, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 및 -O-링크된 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9 는 수소, 할로젠, 및 임의 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화합물.

청구항 30

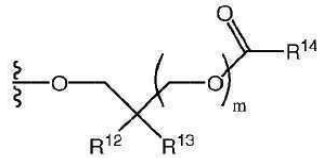
제27항 내지 제29항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 R^1 은 수소, 모노포스페이트, 디포스페이트, 및 트리포스페이트로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화합물.

청구항 31



제27항 내지 제29항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 R^1 은 인, 화합물.

청구항 32



제31항에 있어서, 상기 R^{10} 및 R^{11} 중 적어도 하나는

인, 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 R^{12} 는 $-C\equiv N$ 이고, R^{13} 은 임의 치환된 C_{1-8} 알콕시카보닐 또는 임의 치환된 C_{1-8} 오가닐아미노카보닐인, 화합물.

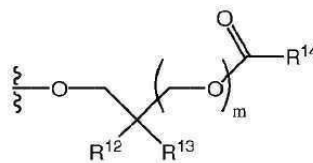
청구항 34

제32항에 있어서, 상기 R^{12} 및 R^{13} 은 양자 모두 임의 치환된 C_{1-8} 오가닐카보닐 또는 임의 치환된 C_{1-8} 알콕시카보닐인, 화합물.

청구항 35

제32항에 있어서, 상기 m 은 2이고, R^{12} 및 R^{13} 은 양자 모두 임의 치환된 C_{1-8} 알콕시카보닐이고, R^{14} 는 임의 치환된 C_{1-6} -알킬인, 화합물.

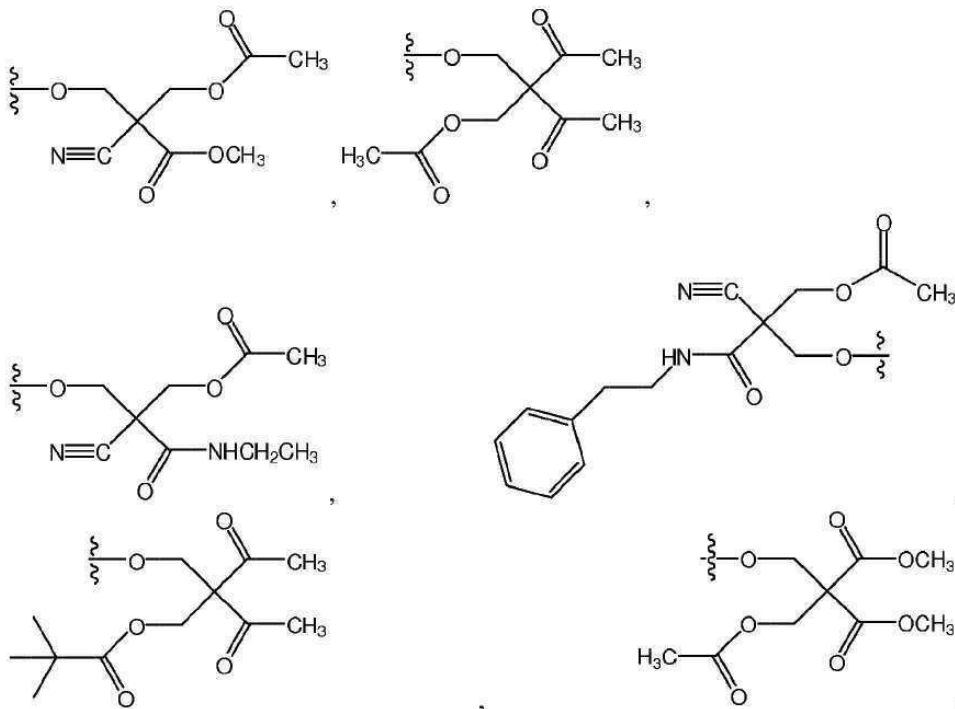
청구항 36

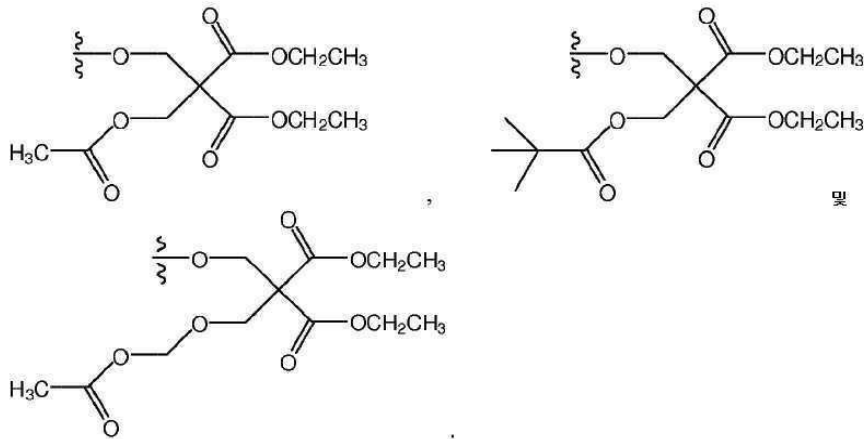


제32항 내지 제35항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기

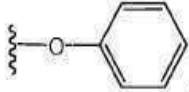
은 하기로 이루어진 군으로

부터 선택된 것인, 화합물.



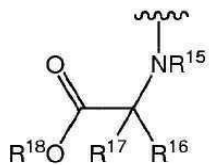


청구항 37

제31항 내지 제36항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 R^{10} 및 R^{11} 중 적어도 하나는 인, 화합물.

청구항 38

제27항 내지 제37항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 -N-링크된 아미노산은 하기의 구조를 갖는, 화합물.



상기 식에서,

R^{15} 는 수소 또는 임의 치환된 C_{1-4} -알킬이고;

R^{16} 은 수소, 임의 치환된 C_{1-6} -알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬) 및 임의 치환된 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

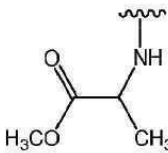
R^{17} 은 수소 또는 임의 치환된 C_{1-6} -알킬이고;

R^{18} 은 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_6 아릴, 임의 치환된 C_{10} 아릴, 및 임의 치환된 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

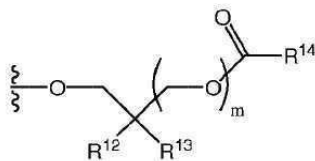
청구항 39

제38항에 있어서, 상기 R^{15} 는 수소이고, R^{18} 은 임의 치환된 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 40

제38항에 있어서, 상기 R^{10} 및 R^{11} 중 적어도 하나는 인, 화합물.

청구항 41



제31항에 있어서, 상기 R^{10} 및 R^{11} 양자 모두
각 R^{14} 및 각 m 은 동일하거나 상이할 수 있는, 화합물.

이고, 여기서, 상기 각 R^{12} , 각 R^{13} ,

청구항 42

제31항에 있어서, 상기 R^{10} 및 R^{11} 은 양자 모두 O^- 인, 화합물.

청구항 43

제27항 내지 제42항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 $-OR^{a1}$ 또는 $-O$ -링크된 아미노산이고, 상기 R^{a1} 은 수소인, 화합물.

청구항 44

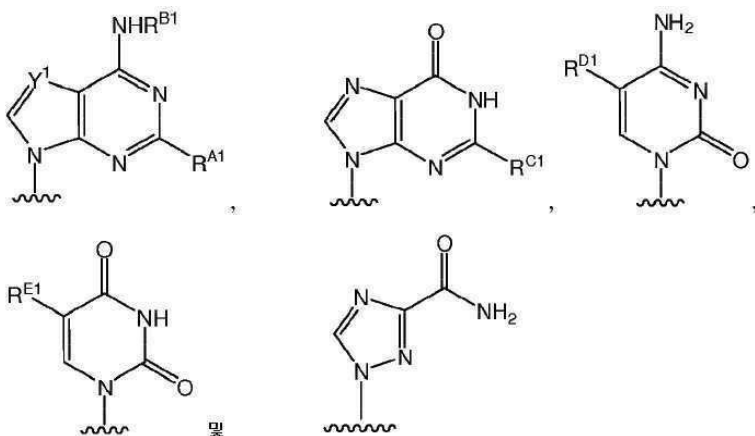
제43항에 있어서, 상기 $-O$ -링크된 아미노산은 알라닌, 아스파라긴, 아스파테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소루신, 루신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판 및 발린으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화합물.

청구항 45

제43항에 있어서, 상기 $-O$ -링크된 아미노산은, $-O$ -링크된 α -아미노산, $-O$ -링크된 β -아미노산, $-O$ -링크된 γ -아미노산 및 $-O$ -링크된 δ -아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화합물.

청구항 46

제27항 내지 제45항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 B^1 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화합물.



상기 식에서,

R^{A1} 은 수소 또는 할로겐이고;

R^{B1} 은 수소, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 임의 치환된 C_{3-8} 시클로알킬이고;

R^{C1} 은 수소 또는 아미노이고;

R^{D1} 은 수소, 할로겐, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} 알킬닐로 이루어진 군

으로부터 선택되고;

R^{E1} 은 수소, 할로젠, 임의 치환된 C_{1-6} -알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y^1 은 N 또는 CR^{F1} 이고, 여기서 R^{F1} 은 수소, 할로젠, 임의 치환된 C_{1-6} -알킬, 임의 치환된 C_{2-6} -알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} -알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 47

제27항 내지 제46항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 R^2 는 메틸 또는 CF_3 이고; R^3 는 수소인, 화합물.

청구항 48

제27항 내지 제47항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 R^8 은 메틸인, 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 혼합을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 50

종양성 질환, 바이러스성 질환, 또는 기생충성 질환의 치료 용도에 사용하기 위한 제1항 내지 제48항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물 또는 제49항에 기재된 약제학적 조성물.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 용도가 암 치료인, 화합물.

청구항 52

제50항에 있어서, 상기 용도가 백혈병 치료인, 화합물.

청구항 53

제50항에 있어서, 상기 용도가 바이러스 감염 치료인, 화합물.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 바이러스성 감염은, 아데노 바이러스(Adenovirus), 알파 바이러스과(Alphaviridae), 아르보 바이러스(Arbovirus), 아스트로 바이러스(Astrovirus), 부니아 바이러스과(Bunyaviridae), 코로나 바이러스과(Coronaviridae), 필로 바이러스과(Filoviridae), 플라비 바이러스과(Flaviviridae), 헤파드나 바이러스과(Hepadnaviridae), 헤르페스 바이러스과(Herpesviridae), 알파헤르페스 바이러스과(Alphaherpesvirinae), 베타 헤르페스 바이러스과(Betaherpesvirinae), 감마헤르페스 바이러스과(Gammapherpesvirinae), 노워크 바이러스(Norwalk Virus), 아스트로 바이러스과(Astroviridae), 칼리시 바이러스과(Caliciviridae), 오르토믹소 바이러스과(Orthomyxoviridae), 파라믹소 바이러스과(Paramyxoviridae), 파라믹소 바이러스(Paramyxoviruses), 루볼라 바이러스(Rubulavirus), 모빌리 바이러스(Morbillivirus), 파포바 바이러스과(Papovaviridae), 파보 바이러스과(Parvoviridae), 피코나 바이러스과(Picornaviridae), 아프토 바이러스과(Aphthoviridae), 카디오 바이러스과(Cardioviridae), 엔테로 바이러스과(Enteroviridae), 콕사키 바이러스(Coxsackie virus), 폴리오 바이러스(Polio Virus), 리노 바이러스과(Rhinoviridae), 피코드나 바이러스과(Phycodnaviridae), 폭스 바이러스과(Poxviridae), 레오 바이러스과(Reoviridae), 로타 바이러스(Rotavirus), 레트로 바이러스과(Retroviridae), A-형 레트로 바이러스, 면역 결핍 바이러스(Immunodeficiency Virus), 백혈병 바이러스(Leukemia Viruses), 조류 육종 바이러스(Avian Sarcoma Viruses), 라브도 바이러스(Rhabdoviruses), 루비 바이러스과(Rubiviridae) 및 토가 바이러스과(Togaviridae)로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스에 의해 유발된 것인, 화합물.

청구항 55

제53항에 있어서, 상기 용도가, C형 간염 바이러스성 감염 치료 또는 HIV 바이러스성 감염 치료인, 화합물.

청구항 56

제50항에 있어서, 상기 용도가, 기생충성 질환 치료인, 화합물.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 용도가, 샤가스 질환(Chagas' disease)의 치료인, 화합물.

명세서

기술분야

[0001]

배경기술

[0002]

기술분야

[0003]

본 출원은 화학, 생화학 및 의학 분야에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본원에서는 보호된 포스페이트를 갖는 뉴클레오타이드 유사체, 하나 이상의 보호된 포스페이트를 갖는 뉴클레오타이드 유사체를 포함하는 약제학적 조성물 및 이의 합성 방법을 기술한다. 또한, 본원에서는 보호된 포스페이트를 갖는 뉴클레오타이드 유사체로 질환 및/또는 상태를 치료하는 방법을 기술한다.

배경기술

[0004]

관련 기술에 대한 설명

[0005]

뉴클레오타이드 유사체는 in vivo 및 in vitro 모두에서 항바이러스 및 항암 활성을 나타내는 것으로 보고되었고, 따라서 바이러스 감염 및 암의 치료에 있어 광범위한 연구의 대상이 된 일련의 부류의 화합물들이 다. 뉴클레오타이드 유사체는 치료적으로 비활성인 화합물로 숙주 또는 바이러스 효소에 의해 이들의 각각의 활성 항대사물질로 전환되며 결국 바이러스 또는 세포의 증식에 관여하는 폴리머라제를 억제한다. 상기 활성화는 하나 이상의 포스페이트기의 추가와 같은 다양한 메커니즘에 의해 및/또는 다른 대사 과정과 결합에 의해 일어난다.

[0006]

요약

[0007]

본원에 기술된 양태는 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 프로드럭 또는 프로드럭 에스테르에 관한 것이다.

[0009]

본원에 기술된 다른 양태는 화학식 II의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 프로드럭 또는 프로드럭 에스테르에 관한 것이다.

[0010]

본원에 기술된 특정 양태는 화학식 I의 화합물을 합성하는 방법에 관한 것이다.

[0011]

본원에 기술된 다른 양태는 화학식 II의 화합물을 합성하는 방법에 관한 것이다.

[0012]

본원에 기술된 양태는 하나 이상의 화학식 I 및 II의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 이의 조합을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 화학식 I 및 II의 화합물의 약제학적 조성물은 종양 질환, 바이러스 감염 또는 기생충 질환으로 고생하는 개인을 치료하기 위한 의학의 제조에 사용될 수 있다. 화학식 I 및 II의 화합물의 약제학적 조성물은 종양 질환, 바이러스 감염 또는 기생충 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0013]

본원에 기술된 특정 양태는 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 I 및 II의 화합물, 또는 하나 이상의 화학식 I 및 II의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 종양 질환에 걸린 대상체에 투여하는 것을 포함할 수 있는 종양

질환을 호전시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 화학식 I 및 II의 화합물은 중앙 질환에 걸린 개인을 치료하기 위한 의학의 제조에 사용될 수 있다. 상기 화학식 I 및 II의 화합물은 중앙 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0014] 본원에 기술된 다른 양태는 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 I 및 II의 화합물, 또는 하나 이상의 화학식 I 및 II의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 중앙에 걸린 대상체에 투여하는 것을 포함할 수 있는 중앙 성장을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0015] 본원에 기술된 또 다른 양태는 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 I 및 II의 화합물, 또는 하나 이상의 화학식 I 및 II의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 바이러스에 감염된 대상체에 투여하는 것을 포함할 수 있는 바이러스 감염을 호전시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 화학식 I 및 II의 화합물은 바이러스에 감염된 개인을 치료하기 위한 의학의 제조에 사용될 수 있다. 상기 화학식 I 및 II의 화합물은 바이러스 감염을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0016] 본원에 기술된 또 다른 양태는 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 I 및 II의 화합물, 또는 하나 이상의 화학식 I 및 II의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 기생충 질환에 걸린 대상체에 투여하는 것을 포함할 수 있는 기생충 질환을 호전시키거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 화학식 I 및 II의 화합물은 기생충 질환에 걸린 개인을 치료하기 위한 의학의 제조에 사용될 수 있다. 상기 화학식 I 및 II의 화합물은 기생충 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 염기가 우라실 또는 구아닌인 2',5'-디메틸 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드를 제조하는 한 방법을 도시한다.

도 2는 염기가 시토신, 우라실, 아데닌 또는 구아닌인 2',5'-디메틸 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드를 제조하는 한 방법을 도시한다.

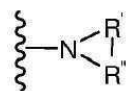
도 3은 2',5'-디메틸-아데노신 포스포라미데이트를 제조하는 한 방법을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 상세한 설명

[0019] 다른 언급이 없다면 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 당업자에게 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본원에서 인용된 모든 특허, 출원, 공개된 출원 및 기타 공개본들은 다른 언급이 없다면 참조에 의해 이의 전체가 본원에 혼입된다. 본원에서 한 용어에 대한 복수개의 정의가 있는 경우, 다른 언급이 없다면 해당 섹션에서의 정의로 해석된다.

[0020] 본원에 사용된 임의의 "R"기(들), 예를 들어, 제한 없이 R^1 , R^{1a} 및 R^{1b} 는 지정된 원자에 부착될 수 있는 치환기를 나타낸다. R기의 비제한적 목록은, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, (헤테로알리시클릴)알킬, 히드록시, 보호된 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 머캡토, 시아노, 할로젠, 티오퀴르보닐, O-카바밀, N-카바밀, O-티오퀴르바밀, N-티오퀴르바밀, C-아미도, N-아미도, S-설포아미도, N-설포아미도, C-카르복시, 보호된 C-카르복시, O-카르복시, 이소시아나토, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 니트로, 실릴, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설포아미도, 및 일-및 이-치환된 아미노기를 포함한 아미노, 및 이의 보호된 유도체를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. R기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 2개의 "R" 기들이 동일한 원자 또는 인접한 원자들에 공유적으로 결합된 경우, 이들이 본원에 기술된 바와 같이 "함께 취하여" 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로알리시클릴기를 형성할 수 있다. 예를 들어, 제한 없이, NR^1R^2 의 R^1 및 R^2 이 "함께 취하여"로 나타내진 경우, 이는 이들이 말단 원자에서 서로 공유적으로 결합되어 질소를 포함하는 고리를 형성하는 것을 의미한다:



[0021]

- [0022] 한 기가 "임의로 치환된" 것으로 기술될 때마다, 상기 기는 하나 이상의 지정된 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 유사하게, 한 기가 "비치환되거나 치환된"으로 기술된 경우, 치환된다면 치환기는 하나 이상의 지정된 치환기들로부터 선택될 수 있다. 치환기가 지정되지 않은 경우, 표시된 "임의로 치환된" 또는 "치환된" 기는, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, (헤테로알리시클릴)알킬, 히드록시, 보호된 히드록실, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로젠, 티오카르보닐, 0-카바밀, N-카바밀, 0-티오카바밀, N-티오카바밀, C-아미도, N-아미도, S-설포아미도, N-설포아미도, C-카르복시, 보호된 C-카르복시, 0-카르복시, 이소시아나토, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 니트로, 실릴, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설포아미도, 및 일-및 이-치환된 아미노기를 포함하는 아미노, 및 이의 보호된 유도체로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 기들로 치환될 수 있음을 의미한다. 이들 치환기 각각은 추가로 치환될 수 있다.
- [0023] 본원에 사용된 " C_b 내지 C_a "(여기서, "a" 및 "b"는 정수이다)는 알킬, 알케닐 또는 알킬닐기에 있는 탄소원자수, 또는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로알리시클릴기의 고리 내 탄소원자수를 나타낸다. 즉, 상기 알킬, 알케닐, 알킬닐, 또는 상기 시클로알킬 고리, 시클로알케닐 고리, 시클로알킬닐 고리, 아릴 고리, 헤테로아릴 고리 또는 헤테로알리시클릴 고리는 "a"부터 "b"개까지의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, " C_1 내지 C_4 알킬"은 1개 내지 4개의 탄소를 갖는 모든 알킬기를 나타내며, 즉, CH_3- , CH_3CH_2- , $CH_3CH_2CH_2-$, $(CH_3)_2CH-$, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$, $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 및 $(CH_3)_3C-$ 를 나타낸다. 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로알리시클릴기에 대해 "a"나 "b"가 전혀 지정되지 않은 경우라면, 이들 정의에서 기술된 가장 넓은 범위인 것으로 추정된다.
- [0024] 본원에 사용된 "알킬"은 완전 포화된(이중 결합이나 삼중 결합을 포함하지 않는) 탄화수소기를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 나타낸다. 상기 알킬기는 (본원에서 알킬기가 기술될 때마다, "1 내지 20"과 같은 수치 범위는 제시된 범위 내의 각각의 정수를 말한다; 예를 들어, "1 내지 20개의 탄소 원자"는 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등, 20개의 탄소 원자까지 및 이를 포함하여 이루어질 수 있는 알킬기를 의미하며, 상기 정의는 용어 "알킬"에 대해 수치 범위가 지정되지 않은 경우도 적용된다) 1 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 상기 알킬기는 또한 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기 알킬일 수 있다. 상기 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 상기 화합물들의 알킬기는 " C_1-C_6 알킬" 또는 유사한 정의로 제시될 수 있다. 단지 예시의 목적으로, " C_1-C_4 알킬"은 알킬쇄에 1 내지 4개의 탄소 원자가 있는 것을 나타내며, 즉, 상기 알킬쇄는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec -부틸, 및 t-부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 단지 예시의 목적으로, " C_1-C_6 알킬"은 알킬쇄 내에 1 내지 6개의 탄소 원자가 있음을 나타낸다. 일반적인 알킬기는, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 알킬기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0025] 본원에 사용된, "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 함유하는 알킬기를 말한다. 알케닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.
- [0026] 본원에 사용된, "알킬닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 함유하는 알킬기를 말한다. 알킬닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.
- [0027] 본원에 사용된, "시클로알킬"은 완전히 포화된(이중 결합이나 삼중 결합이 없는) 일-또는 다중-환 탄화수소 고리 시스템을 말한다. 2개 이상의 고리로 구성될 때, 상기 고리들은 서로 결합하여 융합된 형태일 수 있다. 시클로알킬기는 고리 내 3 내지 10개의 원자, 또는 고리 내 3 내지 8개의 원자를 포함할 수 있다. 시클로알킬기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 일반적인 시클로알킬기는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0028] 본원에 사용된, "시클로알케닐"은 적어도 하나의 고리 내 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 일-또는 다중-환 탄화수소 고리 시스템을 말한다; 1보다 많은 이중 결합이 있는 경우, 상기 이중 결합은 당해 모든 고리에 완전히 비편재화된 pi-전자 시스템을 형성할 수 없다(그렇지 않다면, 상기 기는 본원에서 정의된 바와 같은 "아릴"이 될 것이다). 2개 이상의 고리로 구성된 경우, 상기 고리들은 융합된 방식으로 서로 연결될 수 있다. 시클로알케닐은 비치환되거나 치환될 수 있다.
- [0029] 본원에 사용된, "시클로알킬닐"은 적어도 하나의 고리 내 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 일-또는 다중-환

탄화수소 고리 시스템을 말한다; 1보다 많은 삼중 결합이 있는 경우, 상기 삼중 결합은 당해 모든 고리에 완전히 비편재화된 pi-전자 시스템을 형성할 수 없다. 2개 이상의 고리로 구성된 경우, 상기 고리들은 융합된 방식으로 서로 연결될 수 있다. 시클로알킬닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

[0030] 본원에 기술된, "아릴"은 모든 고리에 완전히 비편재화된 pi-전자 시스템을 갖는 카보시클릭 (모두 탄소) 일환 또는 다중환 방향족 고리 시스템(2개의 카보시클릭 고리들이 하나의 화학 결합을 공유하는 융합된 고리 시스템을 포함하는)을 말한다. 아릴기 내 탄소 원자의 수는 달라질 수 있다. 예를 들어, 상기 아릴기는 C₆-C₁₄ 아릴기, C₆-C₁₀ 아릴기, 또는 C₆ 아릴기일 수 있다. 아릴기의 예로는 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0031] 본원에서 사용된, "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로원자, 즉, 질소, 산소 및 황을 포함하나 이에 제한되지 않는 탄소 이외의 원소를 함유하는 일환 또는 다중환 방향족 고리 시스템(완전히 비편재화된 pi-전자 시스템을 가진 고리 시스템)을 말한다. 헤테로아릴기의 고리 내 원자의 개수는 달라질 수 있다. 예를 들어, 헤테로아릴기는 고리 내 4 내지 14개의 원자, 고리 내 5 내지 10개의 원자, 또는 고리 내 5 내지 6개의 원자를 함유할 수 있다. 더욱이, 용어 "헤테로아릴"은 2개의 고리, 예를 들어, 적어도 하나의 아릴 고리 및 적어도 하나의 헤테로아릴 고리, 또는 적어도 2개의 헤테로아릴 고리가 적어도 하나의 화학 결합을 공유하는 융합된 고리 시스템을 포함한다. 헤테로아릴 고리의 예로는 푸란, 푸라잔, 티오펜, 벤조티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤족사졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 티아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 벤조티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 인다졸, 피라졸, 벤조피라졸, 이속사졸, 벤조이속사졸, 이소티아졸, 트리아졸, 벤조트리아졸, 티아디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 푸린, 프테리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 신놀린 및 트리아진을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 헤테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0032] 본원에서 사용된, "헤테로알리시클릭" 또는 "헤테로알리시클릴"은 탄소 원자가 1 내지 5개의 헤테로원자와 함께 고리 시스템을 구성하는 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 18개까지의 일환, 이환 및 삼환 고리 시스템을 말한다. 헤테로사이클은 상기한 방식으로 위치한 하나 이상의 비포화된 결합을 임의로 함유할 수 있으나, 모든 고리에 완전히 비편재화된 pi-전자 시스템이 형성되는 것은 아니다. 상기 헤테로원자는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된다. 헤테로사이클은 하나 이상의 카르보닐 또는 티오키르보닐 기능기를 추가로 함유하여 상기 정의가 랍탐, 랍톤, 시클릭 이미드, 시클릭 티오이미드, 시클릭 카바메이트 등과 같은 옥소-시스템 및 티오-시스템을 포함하도록 할 수 있다. 2개 이상의 고리로 구성된 경우, 상기 고리들은 서로 융합된 방식으로 결합할 수 있다. 추가적으로, 헤테로알리시클릭 내 임의의 질소는 4급화될 수 있다. 헤테로알리시클릴 또는 헤테로알리시클릭기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 그러한 "헤테로알리시클릭" 또는 "헤테로알리시클릴" 기의 예로는 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 1,2-디옥솔란, 1,3-디옥솔란, 1,4-디옥솔란, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사틴, 1,3-옥사티올란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 1,4-옥사티안, 테트라히드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 석신이미드, 바비투르산, 티오바비투르산, 디옥소피페라진, 히단토인, 디히드로우라실, 트리옥산, 헥사히드로-1,3,5-트리아진, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘, 모폴린, 옥시란, 피페리딘 N-옥시드, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 2-옥소피롤리딘, 테트라히드로피란, 4H-피란, 테트라히드로티오피란, 티아모폴린, 티아모폴린 설폭시드, 티아모폴린 설포 및 이의 벤조-융합된 유사체(예: 벤즈이미다졸리디논, 테트라히드로퀴놀린, 3,4-메틸렌디옥시페닐)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0033] "아르알킬"은 치환기로서 저급 알킬렌기를 통해 연결된 아릴기이다. 상기 저급 알킬렌 및 아르알킬의 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 벤질, 치환된 벤질, 2-페닐알킬, 3-페닐알킬 및 나프틸알킬을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0034] "헤테로아르알킬"은 치환기로서 저급 알킬렌기를 통해 연결된 헤테로아릴기이다. 상기 저급 알킬렌 및 헤테로아르알킬의 헤테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 2-티에닐알킬, 3-티에닐알킬, 푸릴알킬, 티에닐알킬, 피롤릴알킬, 피리딜알킬, 이속사졸릴알킬 및 이미다졸릴알킬 및 벤조-융합된 유사체 뿐 아니라 이의 치환된 것을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0035] "(헤테로알리시클릴)알킬"은 치환기로서 저급 알킬렌기를 통해 연결된 헤테로시클릭 또는 헤테로알리시클릴기이다. 상기 저급 알킬렌 및 (헤테로알리시클릴)알킬의 헤테로시클릭 또는 헤테로시클릴은 치환되거나 비치환될 수 있다. 예로는 테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸, (피페리딘-4-일)에틸, (피페리딘-4-일)프로필, (테트라히

드로-2H-티오피란-4-일)메틸, 및 (1,3-티아지난-4-일)메틸을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0036] "저급 알킬렌기"는 이의 말단 탄소 원자를 통해 분자 단편에 연결하는 결합을 형성하는 직쇄 테더링(tethering) 기이다. 예로는, 메틸렌 ($-\text{CH}_2-$), 에틸렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 프로필렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 및 부틸렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 저급 알킬렌기는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0037] 본원에 사용된, "알콕시"는 화학식 $-\text{OR}$ 을 말하며, 여기서 R은 상기와 같이 정의된, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 또는 (헤테로알리시클릴)알킬이다. 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 1-메틸에톡시(이소프로폭시), n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 페녹시 등을 포함한다. 알콕시는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0038] 본원에 사용된, "아실"은 치환기로서 카르보닐기를 통해 연결된 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 아릴이다. 예로는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일 및 아크틸을 포함한다. 아실은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0039] 본원에 사용된, "히드록시알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 히드록시기로 대체된 알킬기를 말한다. 히드록시알킬기의 예로는 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 2-히드록시프로필, 및 2,2-디히드록시에틸을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 히드록시알킬은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0040] 본원에 사용된, "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로젠으로 대체된 알킬기를 말한다(예: 모노-할로알킬, 디-할로알킬 및 트리-할로알킬). 상기 기로는 클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 및 1-클로로-2-플루오로메틸, 2-플루오로이소부틸을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 할로알킬은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0041] 본원에 사용된, "할로알콕시"는 하나 이상의 수소 원자가 할로젠으로 대체된 알콕시기를 말한다(예: 모노-할로알콕시, 디-할로알콕시 및 트리-할로알콕시). 상기 기로는 클로로메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 및 1-클로로-2-플루오로메톡시, 2-플루오로이소부톡시를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 할로알콕시는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0042] "설페닐"기는 $-\text{SR}$ 기를 말하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 또는 (헤테로알리시클릴)알킬일 수 있다. 설페닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0043] "설피닐"기는 $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}$ 기를 말하며, 여기서 R은 설페닐에 대해 정의된 것과 동일하다. 설피닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0044] "설포닐"기는 $-\text{SO}_2\text{R}$ 기를 말하며, 여기서 R은 설페닐에 대해 정의된 것과 동일하다. 설포닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0045] "O-카르복시" 기는 $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ 기를 말하며, 여기서 R은 본원에서 정의된 바와 같은, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 또는 (헤테로알리시클릴)알킬일 수 있다. O-카르복시는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0046] 용어 "에스테르" 및 "C-카르복시"는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 기를 말하며, 여기서 R은 O-카르복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. 에스테르 및 C-카르복시는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0047] "티오키아르보닐" 기는 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}$ 기를 말하며, 여기서 R은 O-카르복시에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. 티오키아르보닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0048] "트리할로메탄설포닐" 기는 X_3CSO_2- 기를 말하며, 여기서 X는 할로젠이다.
- [0049] "트리할로메탄설포나미도" 기는 $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2\text{RN}-$ 기를 말하며, 여기서 X는 할로젠이고, R은 O-카르복시에 대해 정의된 것과 동일하다.
- [0050] 본원에 사용된 용어 "아미노"는 $-\text{NH}_2$ 기를 나타낸다.
- [0051] 본원에 사용된, 용어 "히드록시"는 $-\text{OH}$ 기를 나타낸다.
- [0052] "시아노" 기는 $-\text{CN}$ 기를 나타낸다.

- [0053] 본원에 사용된 용어 "아지도"는 $-N_3$ 기를 나타낸다.
- [0054] "이소시아나토" 기는 $-NCO$ 기를 나타낸다.
- [0055] "티오시아나토" 기는 $-CNS$ 기를 나타낸다.
- [0056] "이소티오시아나토" 기는 $-NCS$ 기를 나타낸다.
- [0057] "머캅토" 기는 $-SH$ 기를 나타낸다.
- [0058] "카르보닐" 기는 $C=O$ 기를 나타낸다.
- [0059] "S-설폰아미도" 기는 $-SO_2NR_AR_B$ 기를 나타내며, 여기서, R_A 및 R_B 는 O-카르복시에 대해 정의된 R과 동일할 수 있다. S-설폰아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0060] "N-설폰아미도" 기는 $-R_BSO_2N(R_A)-$ 기를 나타내며, 여기서 R_A 및 R_B 는 O-카르복시에 대해 정의된 R과 동일할 수 있다. N-설폰아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0061] "O-카바밀" 기는 $-OC(=O)NR_AR_B$ 기를 나타내며, 여기서 R_A 및 R_B 는 O-카르복시에 대해 정의된 R과 동일할 수 있다. O-카바밀은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0062] "N-카바밀" 기는 $-R_BOC(=O)NR_A-$ 기를 나타내며, 여기서 R_A 및 R_B 는 O-카르복시에 대해 정의된 R과 동일할 수 있다. N-카바밀은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0063] "O-티오카바밀" 기는 $-OC(=S)NR_AR_B$ 기를 나타내며, 여기서 R_A 및 R_B 는 O-카르복시에 대해 정의된 R과 동일할 수 있다. O-티오카바밀은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0064] "N-티오카바밀" 기는 $-R_BOC(=S)NR_A-$ 기를 나타내며, 여기서 R_A 및 R_B 는 O-카르복시에 대해 정의된 R과 동일할 수 있다. N-티오카바밀은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0065] "C-아미도" 기는 $-C(=O)NR_AR_B$ 기를 나타내며, 여기서 R_A 및 R_B 는 O-카르복시에 대해 정의된 R과 동일할 수 있다. C-아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0066] "N-아미도" 기는 $-R_BC(=O)NR_A-$ 기를 나타내며, 여기서 R_A 및 R_B 는 O-카르복시에 대해 정의된 R과 동일할 수 있다. N-아미도는 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0067] 본원에 사용된, "오가닐카르보닐"은 화학식 $-C(=O)R'$ 기를 나타내며, 여기서 R' 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 또는 (헤테로알리시클릴)알킬일 수 있다. 오가닐카르보닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0068] 본원에 사용된 용어 "알콕시카르보닐"은 화학식 $-C(=O)OR'$ 의 기를 나타내며, 여기서 R' 는 오가닐카르보닐에 대해 정의된 것과 동일할 수 있다. 알콕시카르보닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0069] 본원에 사용된, "오가닐아미노카르보닐"은 화학식 $C(=O)NR'R$ 기를 나타내며, 여기서 R' 및 R 는 각각 오가닐카르보닐에 대해 정의된 것과 동일한 치환기로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 오가닐아미노카르보닐은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0070] 본원에 사용된 용어 "레불리노일"은 $-C(=O)CH_2CH_2C(=O)CH_3$ 기를 나타낸다.
- [0071] 본원에서 사용된 용어 "할로젠 원자"는 원자 주기표에서 컬럼 7에 있는 라디오-안정한 원자 중 임의의 하나, 즉, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미하며, 바람직하게는 불소 및 염소를 의미한다.
- [0072] 치환기의 수가 특정되지 않은 경우(예: 할로알킬), 하나 이상의 치환기가 존재할 수 있다. 예를 들어, "할로알킬"은 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로젠을 포함할 수 있다. 다른 예로, " C_1-C_3 알콕시페닐"은 1개, 2개 또는 3개의 원자를 함유하는 동일하거나 상이한 하나 이상의 알콕시기를 포함할 수 있다.
- [0073] 본원에 사용된, 용어 "뉴클레오시드"는, 푸린의 9번 위치, 피리미딘의 1번 위치, 또는 헤테로시클릭 염기 유도체의 균등 위치와 같은 헤테로시클릭 염기, 토토머 또는 이의 유도체의 특정 부위에 임의의 펜토스 또는 변형된 펜토스 잔기가 부착되어 구성된 화합물을 말한다. 예로는 리보스 잔기를 포함하는 리보뉴클레오시드 및 데옥시

리보스 잔기를 포함하는 데옥시리보뉴클레오시드를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 예에서, 상기 뉴클레오시드는 뉴클레오시드 약물 유사체일 수 있다.

[0074] 본원에 사용된, 용어 "뉴클레오시드 약물 유사체"는 항바이러스, 항종양, 항기생충 및/또는 항박테리아 활성과 같은 치료 활성을 갖는 뉴클레오시드로 구성된 화합물을 말한다.

[0075] 본원에 사용된, 용어 "뉴클레오타이드"는 뉴클레오시드 유도체의 5'-위치 또는 이의 균등 위치에 포스페이트 에스테르 치환된 뉴클레오시드를 말한다.

[0076] 본원에 사용된, 용어 "헤테로시클릭 염기"는 푸린, 피리미딘 및 이의 유도체를 말한다. 용어 "푸린"은 치환된 푸린, 이의 토토머 및 유사체를 말한다. 유사하게, 용어 "피리미딘"은 치환된 피리미딘, 이의 토토머 및 유사체를 말한다. 푸린의 예로는 푸린, 아데닌, 구아닌, 히포크산틴, 크산틴, 테오브로민, 카페인, 우르산 및 이소구아닌을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 피리미딘의 예로는, 시토신, 티민, 우라실 및 이의 유도체를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 푸린 유사체의 예는 1,2,4-트리아졸-3-카복사미드가 있다.

[0077] 헤테로시클릭 염기의 다른 비제한적 예로는 디아미노푸린, 8-옥소-N⁶-메틸아데닌, 7-테아자크산틴, 7-테아자구아닌, N⁴,N⁴-에타노시토신, N⁶,N⁶-에타노-2,6-디아미노푸린, 5-메틸시토신, 5-플루오로우라실, 5-브로모우라실, 슈도이소시토신, 이소시토신, 이소구아닌, 및 미국 특허 제5,432,272호 및 제7,125,855호에 기재된 기타 헤테로시클릭 염기를 포함하며, 상기 미국 특허들은 추가적인 헤테로시클릭 염기를 기술하는 제한적 목적을 위해 참조에 의해 본원에 혼입된다.

[0078] 용어 "-O-연결된(linked) 아미노산"은 이의 주쇄 카르복실 기능기를 통해 지정된 잔기에 부착된 아미노산을 말한다. 아미노산이 부착될 때, 카르복실 기능기의 -OH 부분의 일부인 수소는 존재하지 않고, 아미노산이 남아있는 산소를 통해 부착된다. -O-연결된 아미노산은 아미노산 상에 존재하는 임의의 질소기에서 보호될 수 있다. 예를 들어, -O-연결된 아미노산은 아마이드 또는 카바메이트기를 포함할 수 있다. 적합한 아미노산 보호기로는 카보벤질옥시 (Cbz), p-메톡시벤질 카르보닐 (Moz 또는 MeOZ), tert-부틸옥시카르보닐 (BOC), 9-플루오렌릴메틸 옥시카르보닐 (FMOC), 벤질 (Bn), p-메톡시벤질 (PMB), 3,4-디메톡시벤질 (DMPM), 및 토실 (Ts)기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 용어 "-N-연결된 아미노산"은 이의 주쇄 아미노 또는 일치환된 아미노기를 통해 지정된 잔기에 부착된 아미노산을 말한다. 아미노산이 -N-연결된 아미노산으로 부착될 때, 주쇄 아미노기 또는 일-치환된 아미노기의 일부인 수소들 중 어느 하나가 존재하지 않고, 상기 아미노산은 질소를 통해 부착된다. -N-연결된 아미노산은 당해 아미노산 상에 존재하는 임의의 히드록실 또는 카르복실기에서 보호될 수 있다. 예를 들어, -N-연결된 아미노산은 에스테르 또는 에테르 기를 함유할 수 있다. 적합한 아미노산 보호기는, 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 벤질 에스테르, tert-부틸 에스테르, 실릴 에스테르, 오쏘에스테르, 및 옥사졸린을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용된, 용어 "아미노산"은 임의의 아미노산 (표준 및 비-표준 아미노산 모두)을 의미하며, 예를 들어, α-아미노산, β-아미노산, γ-아미노산 및 δ-아미노산을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 적합한 아미노산의 예는 알라닌, 아스파라긴, 아스파테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판 및 발린을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0079] 용어 "유도체," "변이체" 또는 기타 유사한 용어들은 다른 화합물의 유사체인 화합물을 나타낸다.

[0080] 본원에 사용된 용어 "보호기" 및 "보호기들"은 분자 내 존재하는 기가 원치않는 화학 반응을 하는 것을 방지하기 위해 분자에 부가된 임의의 원자 또는 원자의 그룹을 말한다. 보호기 잔기의 예가 T. W Greene 및 P. G. M. Wuts, Protective group in Organic Synthesis, 3. Ed. John Wiley & Sons (1999), 및 J.F.W. McOmie, Protective group in Organic Chemistry Plenum Press (1973)에 기재되어 있으며, 상기 문헌 모두 적합한 보호기를 기술하는 제한된 목적에 있어서 참조에 의해 본원에 혼입된다. 보호기 잔기는, 특정 반응 조건에 안정하며 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 편리한 단계에서 용이하게 제거되는 것으로 선택될 수 있다. 보호기의 비-제한적 목록은, 벤질, 치환된 벤질; 알킬카르보닐 (예: t-부톡시카르보닐 (BOC)); 아릴알킬카르보닐 (예: 벤질옥시카르보닐, 벤조일), 치환된 메틸 에테르 (예: 메톡시메틸 에테르); 치환된 에틸 에테르; 치환된 벤질 에테르; 테트라히드로피라닐 에테르; 실릴 에테르 (예: 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, t-부틸디메틸실릴, 또는 t-부틸디페닐실릴); 에스테르 (예: 벤조에이트 에스테르), 카보네이트 (예: 메톡시메틸카보네이트); 설포네이트 (예: 토실레이트, 메실레이트); 어시클릭 케탈 (예: 디메틸 아세탈); 시클릭 케탈 (예: 1,3-디옥산 또는 1,3-디옥솔란); 어시클릭 아세탈; 시클릭 아세탈; 어시클릭 헤미아세탈; 시클릭 헤미아세탈; 및 시클릭 디티오케탈 (예: 1,3-디티안 또는 1,3-디티올란)을 포함한다.

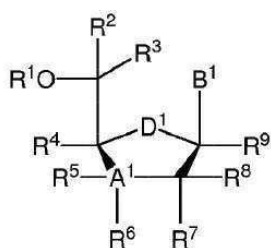
- [0081] 본원에 사용된 "이탈기"는 화학 반응에서 다른 원자 또는 잔기로 대체될 수 있는 임의의 원자 또는 잔기를 말한다. 더욱 구체적으로, 특정 양태에서, "이탈기"는 친핵 치환 반응에서 대체되는 원자 또는 잔기를 말한다. 특정 양태에서, "이탈기"는 강산의 컨쥬게이트 염기인 임의의 원자 또는 잔기를 말한다. 적합한 이탈기의 예로는 토실레이트 및 할로젠을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 이탈기의 비-제한적 특성 및 예가 예를 들어, Organic Chemistry, 2d ed., Francis Carey (1992), 페이지 328-331, Introduction to Organic Chemistry, 2d ed., Andrew Streitwieser 및 Clayton Heathcock (1981), 페이지 169-171; 및 Organic Chemistry, 5th ed., John McMurry (2000), 페이지 398 및 408에 기술되어 있으며, 상기 문헌 모두는 이탈기의 특성 및 예를 기술하는 제한된 목적에 있어 참조에 의해 본원에 혼입된다.
- [0082] 본원에 사용된 임의의 보호기, 아미노산 및 기타 화합물의 약어는 다른 언급이 없다면 이들의 일반적 용도, 공지된 약어 또는 생화학 명칭에 대한 IUPAC-IUB 커미션 (참조: Biochem. 1972 11:942-944)에 따른다.
- [0083] "프로드럭"은 생체 내에서 모약물로 변환되는 제제를 나타낸다. 프로드럭은 특정 상황에서 모약물에 비해 투여가 용이할 수 있기 때문에 빈번히 유용하다. 모약물은 예를 들어 경구 투여에 의해 생체이용될 수 없으나 프로드럭은 생체이용가능할 수 있다. 상기 프로드럭은 모약물에 비해 약제학적 조성물에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 프로드럭의 예로는 모약물(예: 화학식 I의 화합물 및/또는 화학식 II의 화합물)에 하나 이상의 생리학적 불안정한기가 부착된 화합물을 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 생리학적으로 불안정한기가 모약물의 기능기에 부착될 수 있다(예를 들어, 포스페이트에 하나 이상의 생리학적으로 불안정한기가 부착됨으로써). 하나 초과 생리학적으로 불안정한기가 부착되는 경우, 상기 생리학적으로 불안정한기는 동일하거나 상이할 수 있다. 상기 생리학적으로 불안정한기는 산소, 또는 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트의 인 및/또는 탄소, 질소 또는 황을 포함하는 안정화된 포스페이트 유사체(이하에서는 이를 "포스페이트"라 함)와 같은 헤테로원자에 연결(예: 공유 결합을 통해)될 수 있다. 프로드럭이 상기 포스페이트에 하나 이상의 생리학적으로 불안정한기를 부착시킴으로써 형성되는 경우, 호스트(host)에서 상기 생리학적으로 불안정한기의 제거는 포스페이트가 생성된다. 상기 프로드럭을 형성하는 생리학적으로 불안정한기의 제거는 다양한 방법, 예를 들어, 이에 제한되지 않는, 산화, 환원, 아민화, 탈아민화, 수산화, 탈수산화, 가수분해, 탈가수분해, 알킬화, 탈알킬화, 아실화, 탈아실화, 인산화, 탈인산화, 수소화 및/또는 탈수소화에 의해 달성될 수 있다. 프로드럭의 한정되지 않는 일례는, 수용해도가 이동성에 해로운 세포막을 가로질러 이동하는 것을 용이하게 하기 위해 에스테르("프로드럭")로 투여되지만, 수용해도가 이로운 세포 내부에서는 대사적으로 가수분해되어 활성체인 카복실산이 되는 화합물일 수 있다. 프로드럭의 추가 예는 산기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)를 포함하는 것일 수 있으며, 여기서, 상기 펩티드는 대사되거나 절단되어 이의 활성 잔기를 노출시킨다. 프로드럭 잔기의 추가적 예로는 다음을 포함한다: R^* , $R^*C(=O)OCH_2-$, $R^*C(=O)SCH_2CH_2-$, $R^*C(=O)SCHR'NH-$, 페닐-O-, N-연결된 아미노산, O-연결된 아미노산, 펩티드, 탄수화물, 및 지질이며, 여기서, 각 R^* 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 아실, 설포네이트 에스테르, 지질, -N-연결된 아미노산, -O-연결된 아미노산, 펩티드 및 콜레스테롤로 이루어진 군에서 독립적으로 선택될 수 있다. 상기 프로드럭은 카보네이트일 수 있다. 상기 카보네이트는 시클릭 카보네이트일 수 있다. 상기 시클릭 카보네이트는 2개의 히드록실기 사이에 카르보닐기를 함유할 수 있으며, 이로 인해 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있다. 적합한 프로드럭 유도체의 선택 및 제조의 일반적 과정은 예를 들어, "Design of prodrugs"(ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985)에 기재되어 있으며, 상기 문헌은 적합한 프로드럭 유도체의 과정 및 제조를 설명하려는 제한된 목적을 위해 참조에 의해 본원에 혼입된다.
- [0084] 용어 "프로드럭 에스테르"는 생리학적 조건 하에 가수분해되는 몇몇의 임의의 에스테르-형성기의 추가에 의해 형성된 본원에 기술된 화합물 유도체를 나타낸다. 프로드럭 에스테르기의 예로 피발로일옥시메틸, 아세톡시메틸, 프탈리딜, 인다닐 및 메톡시메틸 뿐만 아니라 (5-R-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸기를 포함하여 당업자에게 공지된 다른 기를 포함한다. 프로드럭 에스테르기의 다른 예가 예를 들어, 문헌[T. Higuchi 및 V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975); 및 "Bioreversible carriers in Drug Design: Theory and Application", E. B. Roche, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987)] (카르복실기를 함유하는 화합물의 프로드럭으로 유용한 에스테르의 예를 제공함)에 기술되어 있으며, 상기 인용된 각 문헌은 프로드럭 에스테르를 형성할 수 있는 에스테르-형성기를 제공한다는 제한된 목적하에 참조에 의해 본원에 혼입된다.
- [0085] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 투여 대상 유기체에 심각한 자극을 주지 않고 화합물의 생물학적 작용 및 특성을 훼손하지 않는 화합물의 염을 말한다. 특정 양태에서, 상기 염은 상기 화합물의 산부가염이다. 약제학적 염은 화합물을 무기산, 예를 들어 할로겐화수소산(예: 염산 또는 브롬산), 황산, 질산, 인산 등과 반응시켜

수득할 수 있다. 약제학적 염은 또한 화합물을 지방족 또는 방향족 카르복실산 또는 설폰산과 같은 유기산, 예를 들어, 아세트산, 석신산, 락트산, 말산, 타타르산, 시트르산, 아스코르브산, 니코틴산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 또는 나프탈렌설폰산과 반응시켜 수득할 수 있다. 약제학적 염은 또한 화합물을, 암모늄염, 알칼리금속염(예: 나트륨염 또는 칼륨염), 알칼리토금속염(예: 칼슘염 또는 마그네슘염), 유기 염기의 염(예: 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, C₁-C₇ 알킬아민, 시클로헥실아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민), 및 아미노산염(예: 아르기닌, 리신) 등과 같은 염을 형성하는 염기와 반응시켜 수득할 수 있다.

[0086] 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 본원에 기술된 임의의 화합물에서, 절대적 입체화학이 명백히 언급되지 않은 경우, 각 중심은 독립적으로 R-배열 또는 S-배열 또는 이의 혼합물일 수 있음이 이해된다. 따라서, 본원에 제공된 화합물들은 순수한 에난티오머이거나 입체이성질체 혼합물일 수 있다. 추가로, 본원에 기술된 화합물이 E 또는 Z로 정의될 수 있는 기하학적 이성질체를 생성하는 하나 이상의 이중 결합을 갖는 경우, 각각의 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z, 또는 이의 혼합물일 수 있음이 이해될 것이다. 유사하게, 모든 토토머 형태들이 포함되는 것으로 의도된다.

[0087] 본원에 기술된 양태는 화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 프로드럭에 관한 것이다:

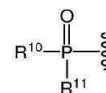
[0088] [화학식 I]



[0089]

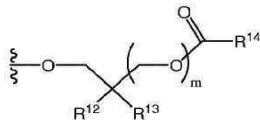
[0090] 상기 식에서,

[0091] A¹은 C (탄소), O (산소) 및 S (황)으로부터 선택될 수 있고; B¹은 임의의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체일 수 있고; D¹은 C=CH₂, CH₂, O (산소), S (황), CHF, 및 CF₂로부터 선택될 수 있고; R¹은 수소, 임의의 치환된 알킬, 임의의 치환된 시클로알킬, 임의의 치환된 아르알킬, 디알킬아미노알킬렌, 알킬-C(=O)-, 아릴-C(=O)-,

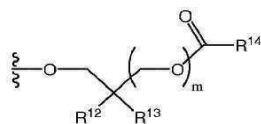


알콕시알킬-C(=O)-, 아릴옥시알킬-C(=O)-, 알킬설폰, 아릴설폰, 아르알킬설폰, -O-연결된 아미노산, 디포스페이트, 트리포스페이트 또는 이의 유도체일 수 있고; R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소, 임의의 치환된 C₁₋₆ 알킬, 임의의 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 임의의 치환된 C₂₋₆ 알키닐 및 임의의 치환된 C₁₋₆ 할로알킬로부터 선택될 수 있으며, 단, R² 및 R³ 중 적어도 어느 하나는 수소가 아니거나, R² 및 R³이 함께 C₃₋₆ 시클로알킬, C₃₋₆ 시클로알케닐, C₃₋₆ 아릴, 및 C₃₋₆ 헤테로아릴로부터 선택된 기를 형성하고; R⁴, R⁷ 및 R⁹는, 수소, 할로젠, -NH₂, -NHR^{a1}, NR^{a1}R^{b1}, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -CN, -NC, -N₃, -NO₂, -N(R^{c1})-NR^{a1}R^{b1}, -N(R^{c1})-OR^{a1}, -S-SR^{a1}, -C(=O)R^{a1}, -C(=O)OR^{a1}, -C(=O)NR^{a1}R^{b1}, -O-C(=O)R^{a1}, -O-C(=O)OR^{a1}, -O-C(=O)NR^{a1}R^{b1}, -N(R^{c1})-C(=O)NR^{a1}R^{b1}, -S(=O)R^{a1}, S(=O)₂R^{a1}, -O-S(=O)₂R^{a1}R^{b1}, -N(R^{c1})-S(=O)₂R^{a1}R^{b1}, 임의의 치환된 C₁₋₆ 알킬, 임의의 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 임의의 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 임의의 치환된 아르알킬 및 -O-연결된 아미노산로부터 독립적으로 선택될 수 있고; R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 부재이거나, 수소, 할로젠, -NH₂, -NHR^{a1}, NR^{a1}R^{b1}, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -CN, -NC, -N₃, -NO₂, -N(R^{c1})-NR^{a1}R^{b1}, -N(R^{c1})-OR^{a1}, -S-SR^{a1}, -C(=O)R^{a1}, -C(=O)OR^{a1}, -C(=O)NR^{a1}R^{b1}, -O-C(=O)R^{a1}, -O-C(=O)NR^{a1}R^{b1}, -N(R^{c1})-C(=O)NR^{a1}R^{b1}, -S(=O)R^{a1}, S(=O)₂R^{a1}, -O-S(=O)₂R^{a1}R^{b1}, -N(R^{c1})-S(=O)₂R^{a1}R^{b1}, 임의의 치환된 C₁₋₆ 알킬, 임의의 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 임의의 치환된 C₂₋₆ 알키닐 및 -O-연결된 아미노산으로부터 독립적으로 선택될 수 있거나; R⁶ 및 R⁷이

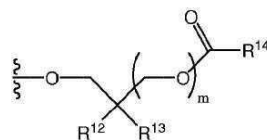
함께 $-O-C(=O)-O-$ 를 형성할 수 있고; R^8 은 할로젠, $-OR^{a1}$, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐 및 임의 치환된 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택될 수 있고; R^{a1} , R^{b1} 및 R^{c1} 는 각각 독립적으로 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 아르알킬 및 임의 치환된 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬)로부터 선택될 수 있고; R^{10} 은 O^- , $-OH$,



임의 치환된 아릴옥시 또는 아릴- $O-$, 알킬- $C(=O)-O-CH_2-O-$, 알킬- $C(=O)-S-CH_2CH_2-O-$ 및 $-N-$ 연결된 아미노산으로부터 선택될 수 있고; R^{11} 은 O^- , $-OH$, 임의 치환된 아릴옥시 또는 아릴- $O-$,



알킬- $C(=O)-O-CH_2-O-$, 알킬- $C(=O)-S-CH_2CH_2-O-$ 및 $-N-$ 연결된 아미노산으로부터 선택될 수 있고; 각 R^{12} 및 각 R^{13} 은 독립적으로 $-C\equiv N$, 또는 C_{1-8} 오가닐카르보닐, C_{1-8} 알콕시카르보닐 및 C_{1-8} 오가닐아미노카르보닐로부터 선택된 임의 치환된 치환기일 수 있고; 각 R^{14} 는 수소 또는 임의 치환된 C_{1-6} -알킬일 수

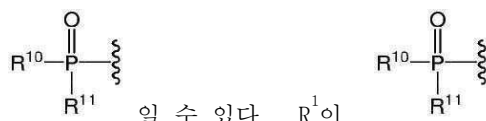


있고; 각 m 은 독립적으로 1 또는 2일 수 있고, 만약 R^{10} 및 R^{11} 이 모두 이면, 각 R^{12} , 각 R^{13} , 각 R^{14} 및 각 m 은 동일하거나 상이할 수 있다.

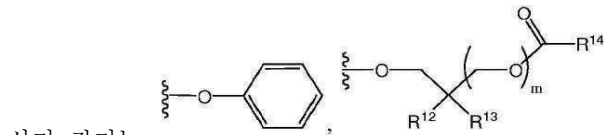
[0092] 일양태에서, m 은 1일 수 있다. 다른 양태에서, m 은 2일 수 있다. 특정 양태에서, A^1 은 탄소일 수 있다. 특정 양태에서, D^1 은 산소일 수 있다. 일 양태에서, A^1 은 탄소이고 D^1 은 산소일 수 있다. 다른 양태에서, A^1 은 탄소이고 D^1 은 산소이며, m 은 1일 수 있다. 일양태에서, A^1 은 탄소이고 D^1 은 산소이고 m 은 2일 수 있다.

[0093] 특정 양태에서, 상기 임의 치환된 C_{1-6} 알킬은, 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소-부틸, $tert$ -부틸, 펜틸, 및 헥실로부터 선택될 수 있다. 일 양태에서, 상기 임의 치환된 C_{1-6} 알킬은 메틸일 수 있다. 일 양태에서, R^2 는 메틸이고 R^3 은 수소일 수 있다. 특정 양태에서, R^2 및 R^3 은 둘 다 메틸일 수 있다. 특정 양태에서, 상기 임의 치환된 C_{1-6} 알콕시는 메톡시, 에톡시, n -프로폭시, 이소프로폭시, n -부톡시, 이소-부톡시 및 $tert$ -부톡시로부터 선택될 수 있다. 일 양태에서, 상기 임의 치환된 C_{1-6} 할로알킬은 트리플루오로메틸일 수 있다. 특정 양태에서, R^2 는 트리플루오로메틸이고 R^3 은 수소일 수 있다. 특정 양태에서, R^2 는 트리플루오로메틸이고 R^3 은 메틸일 수 있다.

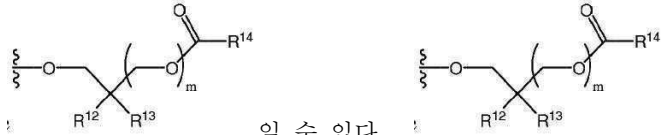
[0094] 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물은 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드 유도체일 수 있다. 일 양태에서, R^1 은 수소일 수 있다. 특정 양태에서, 화학식 I의 화합물은 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유도체일 수 있다. 일 양태에서, R^1 은 모노포스페이트일 수 있다. 다른 양태에서, R^1 은 디포스페이트일 수 있다. 또 다른 양태에서,



R^1 은 트리포스페이트일 수 있다. 여전히 또 다른 양태에서, R^1 은 이 인일 수 있다. R^1 이 이 인 경우, R^{10} 및 R^{11} 은 모두 O^- 일 수 있다. 특정 양태에서, 세포 내로 진입을 용이하게 하기 위해, 상기 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유도체의 포스페이트 상의 전하를 적합한 잔기로 중성화시킬 수 있다. 특정 양태에서,

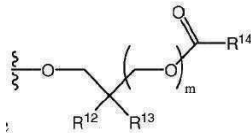


상기 잔기는 -O-나프톨 및/또는 본원에 기술된 바와 같은 -N-연결된 아미노산일 수 있다.



[0095]

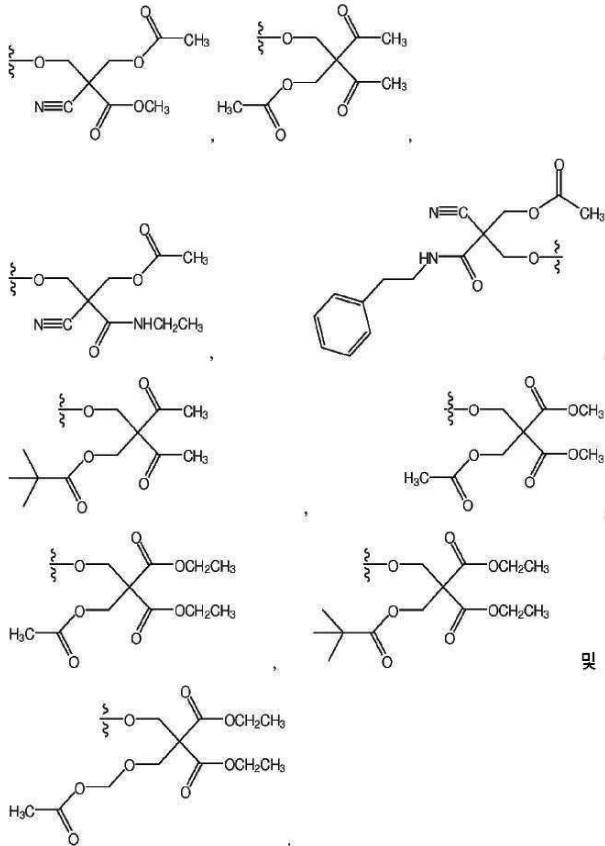
특정 양태에서, R^{10} 및 R^{11} 중 적어도 어느 하나는 R^{12} 및 R^{13} 중 적어도 어느 하나는 R^{14} 일 수 있다. R^{12} 및 R^{13} 의 치환기는 달라질 수 있다. 특정 양태에서, R^{12} 는 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 이고 R^{13} 은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 와 같은 임의 치환된 C_{1-8} 알콕시 카르보닐일 수 있다. 다른 양태에서, R^{12} 는 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 이고 R^{13} 은 임의 치환된 C_{1-8} 오가닐아미노카르보닐, 예를 들어, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{페닐}$ 일 수 있다. 또 다른 양태에서, R^{12} 및 R^{13} 모두 임의 치환된 C_{1-8} 오가닐카르보닐일 수 있다. 일 양태에서, R^{12} 및 R^{13} 모두 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 일 수 있다. 여전히 또 다른 양태에서, R^{12} 및 R^{13} 모두 임의 치환된 C_{1-8} 알콕시카르보닐일 수 있다. 일 양태에서, R^{12} 및 R^{13} 모두 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 또는 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 일 수 있다. 일 양태에서, R^{12} 및 R^{13} 모두 임의 치환된 C_{1-8} 알콕시카르보닐, 예를 들어, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 이고 m 은 2일 수 있다. 특정 양태에서, 본 단락에 있는 것을 포함하여, R^{14} 는 임의 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 일 양태에서, 본 단락에 있는 것을 포함하여, R^{14} 는 메틸 또는 tert-부틸일 수 있다.



[0096]

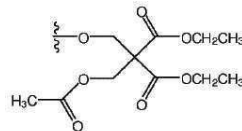
적합한 :

기의 예로는 다음을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다:

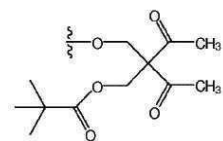


[0097]

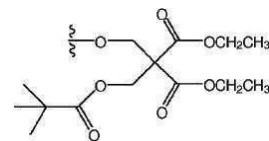
일 양태에서, R^{10} 및/또는 R^{11} 은



일 수 있다. 다른 양태에서, R^{10} 및/또는 R^{11} 은

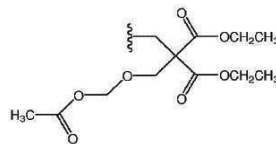


일 수 있다. 또 다른 양태에서, R^{10} 및/또는 R^{11} 은

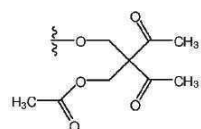


일 수 있다. 여

전히 또 다른 양태에서, R^{10} 및/또는 R^{11} 은



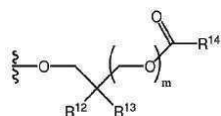
일 수 있다. 일 양태에서, R^{10} 및/또는 R^{11} 은



일 수 있다.

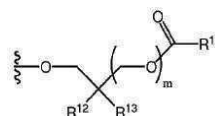
[0099]

특정 양태에서, R^{10} 및 R^{11} 모두는



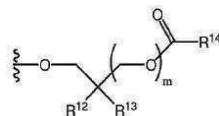
일 수 있으며, 여기서, 각 R^{12} , 각 R^{13} , 각 R^{14} 및 m 은 동일

하거나 상이할 수 있다. 특정 양태에서, R^{10} 및 R^{11} 모두가



일 때, R^{10} 및 R^{11} 은 동일할 수 있

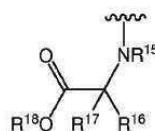
다. 기타 양태에서, R^{10} 및 R^{11} 모두가



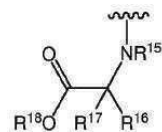
일 때, R^{10} 및 R^{11} 은 상이할 수 있다.

[0100]

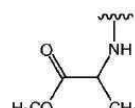
일 양태에서, R^{10} 및 R^{11} 중 적어도 어느 하나가 -N-연결된 아미노산일 수 있다. 다양한 아미노산이 R^{10} 또는 R^{11}



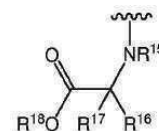
의 치환기로 이용될 수 있다. 특정 양태에서, R^{10} 또는 R^{11} 은 $R^{18}O$ 의 구조를 가질 수 있으며, 여기서, R^{15} 는 수소 또는 임의의 치환된 C_{1-4} -알킬일 수 있고; R^{16} 은 수소, 임의의 치환된 C_{1-6} -알킬, 임의의 치환된 아릴, 임의의 치환된 아릴(C_{1-6} -알킬) 및 할로알킬로부터 선택될 수 있고; R^{17} 은 수소 또는 임의의 치환된 C_{1-6} -알킬일 수 있고; R^{18} 은 임의의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의의 치환된 C_6 아릴, 임의의 치환된 C_{10} 아릴, 및 임의의 치환된 C_{3-6} 시클로알킬로부터 선택될 수 있다. 일 양태에서, R^{15} 는 수소일 수 있다. 특정 양태에서, R^{16} 은 임의의 치환된 C_{1-6} -알킬, 예를 들어, 메틸일 수 있다. 일 양태에서, R^{17} 은 수소이거나 메틸과 같은 임의의 치환된 C_{1-6} -알킬일 수 있다. 특정 양태에서, R^{18} 은 임의의 치환된 C_{1-6} -알킬일 수 있다. 일 양태에서, R^{18} 은 메틸일 수 있다. 적합한



기의 일 예로 H_3CO 를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 특정 양태에서, 상기 아미노산

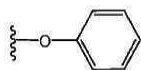


은 L-배열일 수 있다. 다른 양태에서, 상기 아미노산은 D-배열일 수 있다. 예를 들어,

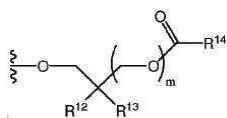


H_3CO 와 같은 $R^{18}O$ 일 수 있다. 본원에 기술된 양태들에서 사용될 수 있는 추가적인 적합한 아미노산이 문헌[Cahard et al., Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2004, 4:371-381 및 McGuigan et al., J. Med. Chem., 2008, 51(18):5807-5812]에 기술되어 있으며, 상기 문헌들은 추가적인 적합한 아미노산을 기술하려는 제한된 목적에 있어 참조에 의해 본원에 혼입된다.

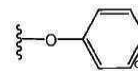
[0101] 특정 양태에서, R^{10} 및 R^{11} 중 적어도 어느 하나는 본원에 기술된 바와 같은 -N-연결된 아미노산일 수 있으며,



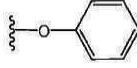
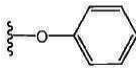
R^{10} 및 R^{11} 중 적어도 다른 하나는 R^{10} 및 R^{11} 중 적어도 어느 하나는 본원에 기술된 바와 같은 -N-연결된 아미노산일 수 있으며, R^{10} 및 R^{11} 중 적어도 다른 하나는



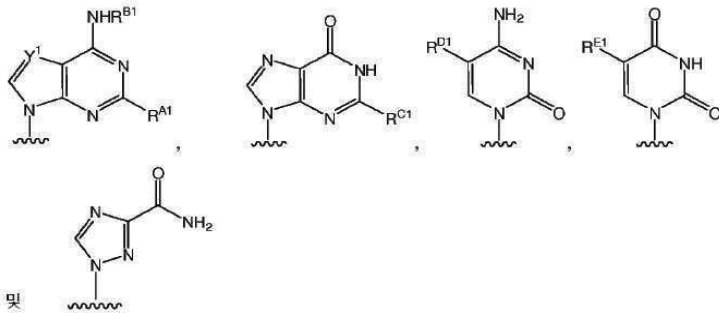
일 수 있다. 특정 양태에서, R^{10} 및 R^{11} 중 적어도 어느 하나는



일 양태에서, R^{10} 은 R^{10} 일 수 있다. 특정 양태에서, R^{10} 및 R^{11} 중 적어도 어느 하나는 -N-연결된 아미

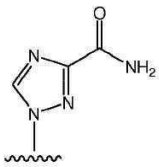
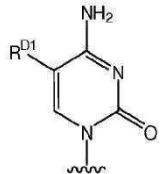
노산일 수 있다. 일 양태에서, R^{10} 은 이고 R^{11} 은 -N-연결된 아미노산일 수 있다. 다른 양태에서, R^{11} 이 -N-연결된 아미노산일 때, R^{10} 은 일 수 없다.

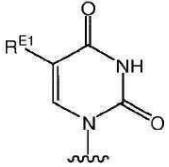
[0102] 상기 치환기 B^1 은 또한 다양할 수 있다. 특정 양태에서, B^1 은 다음으로부터 선택될 수 있다:

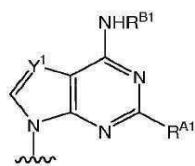


[0103] 및

[0104] 상기 식에서, R^{A1} 은 수소 또는 할로젠일 수 있고; R^{B1} 은 수소, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 임의 치환된 C_{3-8} 시클로알킬일 수 있고; R^{C1} 은 수소 또는 아미노일 수 있고; R^{D1} 은 수소, 할로젠, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐일 수 있고; R^{E1} 은 수소, 할로젠, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐일 수 있고; Y^1 은 N(질소) 또는 CR^{F1} 일 수 있고, 여기서 R^{F1} 은 수소, 할로젠, 임의 치환된 C_{1-6} -알킬, 임의 치환된 C_{2-6} -알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} -알키닐로부터 선택될 수 있다. 특정 양태

에서, B^1 은 일 수 있다. 다른 양태에서, B^1 은 일 수 있다. 또 다른 양태에서, B^1

은 일 수 있다. 일 양태에서, R^E 는 수소일 수 있다. 여전히 또 다른 양태에서, B^1 은



일 수 있다. 일 양태에서, Y^1 은 질소일 수 있고; R^{A1} 은 수소일 수 있으며, R^{B1} 은 수소일 수 있다. 다른 양태에서, Y^1 은 CR^{F1} 일 수 있으며, 여기서, R^{F1} 은 수소, 할로젠, 임의 치환된 C_{1-6} -알킬, 임의 치환된 C_{2-6} -알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} -알키닐로부터 선택될 수 있고; R^{A1} 은 수소일 수 있고, R^{B1} 은 수소일 수 있다. B^1 이 상기 나타낸 전술한 잔기 중 임의의 것인 경우, A^1 은 탄소일 수 있다. 일 양태에서, B^1 이 상기 나타낸 전술한 잔기 중 임의의 것이고, A^1 은 탄소일 수 있고, D^1 은 산소일 수 있다.

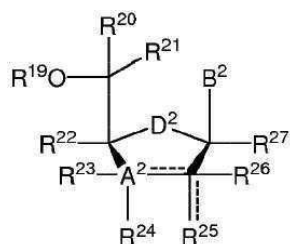
[0105] 특정 양태에서, R^4 는 수소, 할로젠, $-OR^{A1}$, $-CN$, $-N_3$ 및 임의 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택될 수 있다. 특정 양태에서, R^5 는 부재이거나, 수소, 할로젠, $-OR^{A1}$ 및 임의 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택될 수 있다. 특정 양태에서, R^6 은 부재이거나, 수소, 할로젠, $-NH_2$, $-OR^{A1}$, $-N_3$, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 및 -O-연결된 아미노산으로부터 선택

택될 수 있다. 특정 양태에서, R^7 은 부재이거나, 수소, 할로젠, $-OR^{a1}$, $-CN$, $-NC$, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 및 $-O$ -연결된 아미노산으로부터 선택될 수 있다. 일 양태에서, R^6 은 $-OR^{a1}$ 일 수 있으며, 여기서 R^{a1} 은 수소이다. 다른 양태에서, R^6 은 $-O$ -연결된 아미노산일 수 있다. 특정 양태에서, R^7 은 $-OR^{a1}$ 일 수 있으며, 여기서 R^{a1} 은 수소이다. 다른 양태에서, R^7 은 메톡시 같은 C_{1-6} 알콕시일 수 있다. 또 다른 양태에서, R^7 은 $-O$ -연결된 아미노산일 수 있다. 특정 양태에서, R^6 및 R^7 모두는 히드록시기일 수 있다. 다른 양태에서, R^7 은 히드록시기이고, R^6 은 $-O$ -연결된 아미노산일 수 있다. 적합한 $-O$ -연결된 아미노산의 비제한적 예로는 다음을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다: 알라닌, 아스파라긴, 아스파테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 쓰레오닌, 트립토판 및 발린. 일 양태에서, 상기 $-O$ -연결된 아미노산은 발린일 수 있다. 특정 양태에서, 상기 $-O$ -연결된 아미노산은 $-O$ -연결된 α -아미노산, $-O$ -연결된 β -아미노산, $-O$ -연결된 γ -아미노산 및 $-O$ -연결된 δ -아미노산으로부터 선택될 수 있다. 일 양태에서, 상기 $-O$ -연결된 아미노산은 L-배열일 수 있다. 특정 양태에서, R^9 은 수소, 할로젠 및 임의 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택될 수 있다.

[0106] 특정 양태에서, 상기 화학식 I의 화합물은 항종양제일 수 있다. 다른 양태에서, 상기 화학식 I의 화합물은 항바이러스제일 수 있다. 또 다른 양태에서, 상기 화학식 I의 화합물은 항기생충제일 수 있다.

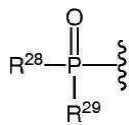
[0107] 본원에 기술된 양태는 화학식 II의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭에 관한 것이다:

[0108] [화학식 II]



[0109]

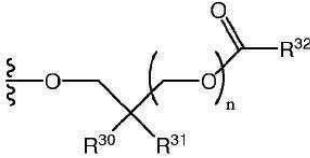
[0110] 상기 식에서, 각 --- 는 독립적으로 이중 결합 또는 단일 결합일 수 있고; A^2 는 C (탄소), O (산소) 및 S (황)으로부터 선택될 수 있고; B^2 는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체일 수 있고; D^2 는 $C=CH_2$, CH_2 , O (산소), S (황), CHF, 및 CF_2 로부터 선택될 수 있고; R^{19} 은 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아르알킬, 디알킬아미노알킬렌, 알킬- $C(=O)-$, 아릴- $C(=O)-$, 알콕시알킬- $C(=O)-$, 아릴옥시알

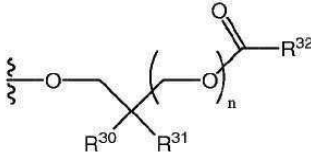


킬- $C(=O)-$, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아르알킬설포닐, $-O$ -연결된 아미노산, 디포스페이트, 트리포스페이트 또는 이의 유도체일 수 있고; R^{20} 및 R^{21} 은 각각 독립적으로 수소, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐 및 임의 치환된 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택될 수 있으며, 단, R^{20} 및 R^{21} 중 적어도 어느 하나는 수소가 아니거나, R^{20} 및 R^{21} 이 함께 C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 시클로알케닐, C_{3-6} 아릴, 및 C_{3-6} 헤테로아릴로부터 선택된 기를 형성하고; R^{22} 및 R^{27} 은, 수소, 할로젠, $-NH_2$, $-NHR^{a2}$, $NR^{a2}R^{b2}$, $-OR^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-CN$, $-NC$, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R^{c2})-NR^{a2}R^{b2}$, $-N(R^{c2})-OR^{a2}$, $-S-SR^{a2}$, $-C(=O)R^{a2}$, $-C(=O)OR^{a2}$, $-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$, $-O-C(=O)OR^{a2}$, $-O-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$, $-N(R^{c2})-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$, $-S(=O)R^{a2}$, $S(=O)_2R^{a2}$, $-O-S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$, $-N(R^{c2})-S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐, 및 $-O$ -연결된 아미노산으로부터 독립적으로 선택될 수 있고; R^{23} , R^{24} 및 R^{25} 는 독립적으로 부재이거나, 수소, 할로젠, $-NH_2$, $-NHR^{a2}$, $NR^{a2}R^{b2}$, $-OR^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-CN$,

-NC, -N₃, -NO₂, -N(R^{c2})-NR^{a2, b2}, -N(R^{c2})-OR^{a2}, -S-SR^{a2}, -C(=O)R^{a2}, -C(=O)OR^{a2}, -C(=O)NR^{a2, b2}, -O-C(=O)R^{a2}, -O-C(=O)OR^{a2}, -O-C(=O)NR^{a2, b2}, -N(R^{c2})-C(=O)NR^{a2, b2}, -S(=O)R^{a2}, S(=O)₂R^{a2}, -O-S(=O)₂NR^{a2, b2}, -N(R^{c2})-S(=O)₂NR^{a2, b2}, 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬, 임의 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 임의 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 임의 치환된 아르알킬 및 -O-연결된 아미노산으로부터 선택될 수 있거나; R²⁴ 및 R²⁵가 함께 -O-C(=O)-O-를 형성할 수 있고; R²⁶은 부재이거나, 수소, 할로젠, -NH₂, -NHR^{a2}, NR^{a2, b2}, -OR^{a2}, -SR^{a2}, -CN, -NC, -N₃, -NO₂, -N(R^{c2})-NR^{a2, b2}, -N(R^{c2})-OR^{a2}, -S-SR^{a2}, -C(=O)R^{a2}, -C(=O)OR^{a2}, -C(=O)NR^{a2, b2}, -O-C(=O)OR^{a2}, -O-C(=O)NR^{a2, b2}, -N(R^{c2})-C(=O)NR^{a2, b2}, -S(=O)R^{a2}, S(=O)₂R^{a2}, -O-S(=O)₂NR^{a2, b2}, -N(R^{c2})-S(=O)₂NR^{a2, b2}, 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬, 임의 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 임의 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 임의 치환된 할로알킬, 임의 치환된 히드록시알킬 및 -O-연결된 아미노산으로부터 선택될 수 있거나,  로 표시된 R²⁵에의 결합이 이중 결합인 경우, R²⁵는 C₂₋₆ 알킬리텐이고 R²⁶은 부재이고; R^{a2}, R^{b2} 및 R^{c2}는 각각 독립적으로 수소, 임의 치환된 알킬, 임의 치환된 알케닐, 임의 치환된 알키닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 아르알킬 및 임의 치환된 헤테로아릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 선택될 있고;

[0111]

R²⁸은 O⁻, -OH, 임의 치환된 아릴옥시 또는 아릴-O-,  , 알킬-C(=O)-O-CH₂-O-, 알킬-C(=O)-S-CH₂CH₂-O- 및 -N-연결된 아미노산으로부터 선택될 수 있고; R²⁹는 O⁻, -OH, 임의 치환된 아릴옥시 또는

아릴-O-,  , 알킬-C(=O)-O-CH₂-O-, 알킬-C(=O)-S-CH₂CH₂-O- 및 -N-연결된 아미노산으로부터 선택될 수 있고; 각 R³⁰ 및 각 R³¹은 독립적으로 -C≡N, 또는 C₁₋₈ 오가닐카르보닐, C₁₋₈ 알콕시카르보닐 및 C₁₋₈ 오가닐아미노카르보닐로부터 선택된 임의 치환된 치환기일 수 있고; 각 R³²는 수소 또는 임의 치환된 C₁₋

6-알킬일 수 있고; 각 n은 독립적으로 1 또는 2일 수 있고, 만약 R²⁸ 및 R²⁹이 모두 이면, 각 R³⁰, 각 R³¹, 각 R³² 및 각 n은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0112]

일 양태에서, n은 1일 수 있다. 다른 양태에서, n은 2일 수 있다. 특정 양태에서, A²는 탄소일 수 있다. 특정 양태에서, D²는 산소일 수 있다. 일 양태에서, 각  는 단일 결합일 수 있다. 일 양태에서, A²는 탄소이고 D²는 산소이며, 각  은 단일 결합일 수 있다. 다른 양태에서, A²는 탄소이고 D²는 산소이며, 각  은 단일 결합이며, n은 1일 수 있다. 일 양태에서, A²는 탄소이고 D²는 산소이며, 각  은 단일 결합이며, n은 2일 수 있다.

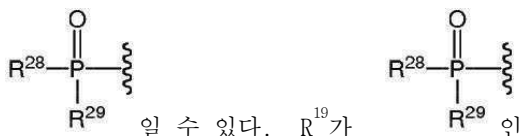
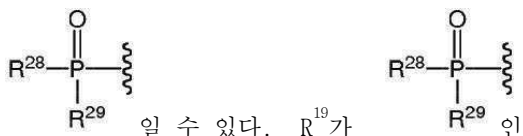
[0113]

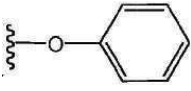
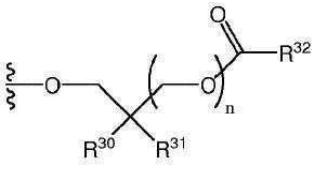
특정 양태에서, 상기 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬은, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 펜틸, 및 헥실로부터 선택될 수 있다. 일 양태에서, 상기 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬은 메틸일 수 있다. 예를 들어, 일 양태에서, R²⁰은 메틸이고 R²¹은 수소일 수 있다. 특정 양태에서, 상기 임의 치환된 C₁₋₆ 알콕시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시 및 tert-부톡시로부터 선택될 수 있다. 특정

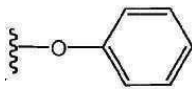
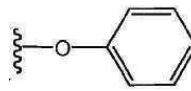
양태에서, 상기 임의 치환된 C₁₋₆ 할로알킬은 트리플루오로메틸일 수 있다. 일 양태에서, R²⁰은 트리플루오로메틸이고 R²¹은 수소일 수 있다.

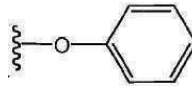
[0114]

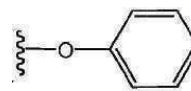
특정 양태에서, 화학식 II의 화합물은 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드 유도체일 수 있다. 일 양태에서, R¹⁹는 수소일 수 있다. 특정 양태에서, 화학식 II의 화합물은 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유도체일 수 있다. 일 양태에서, R¹⁹는 모노포스페이트일 수 있다. 다른 양태에서, R¹⁹는 디포스페이트일 수 있다. 또 다른 양태에

서, R¹⁹는 트리포스페이트일 수 있다. 또 다른 양태에서, R¹⁹는  일 수 있다. R¹⁹가  인 경우, R²⁸ 및 R²⁹는 모두 O⁻일 수 있다. 특정 양태에서, 세포 내로 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드 유사체의 진입을 용이하게 하기 위해, 상기 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유도체의 포스페이트 상의 전하를 중성화시킬 수

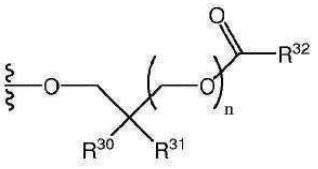
있다. 특정 양태에서, R²⁸ 및 R²⁹는 각각 독립적으로 , , -O-나프톨 및/또는 -N-연결된 아미노산일 수 있다. 특정 양태에서, R²⁸ 및 R²⁹ 중 적어도 어느 하나는

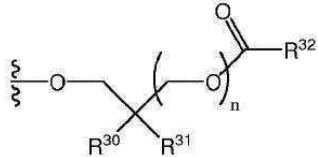
 일 수 있다. 일 양태에서, R²⁸은  일 수 있다. 특정 양태에서, R²⁸ 및 R²⁹ 중

적어도 어느 하나는 -N-연결된 아미노산일 수 있다. 일 양태에서, R²⁸은  일 수 있고 R²⁹는 본

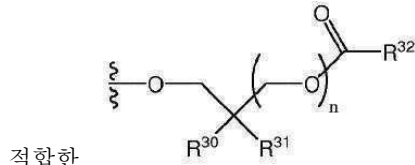
원에 기술된 바와 같은 -N-연결된 아미노산일 수 있다. 다른 양태에서, R²⁸이  일 때, R²⁹는 -N-연결된 아미노산이 아닐 수 있다.

[0115]

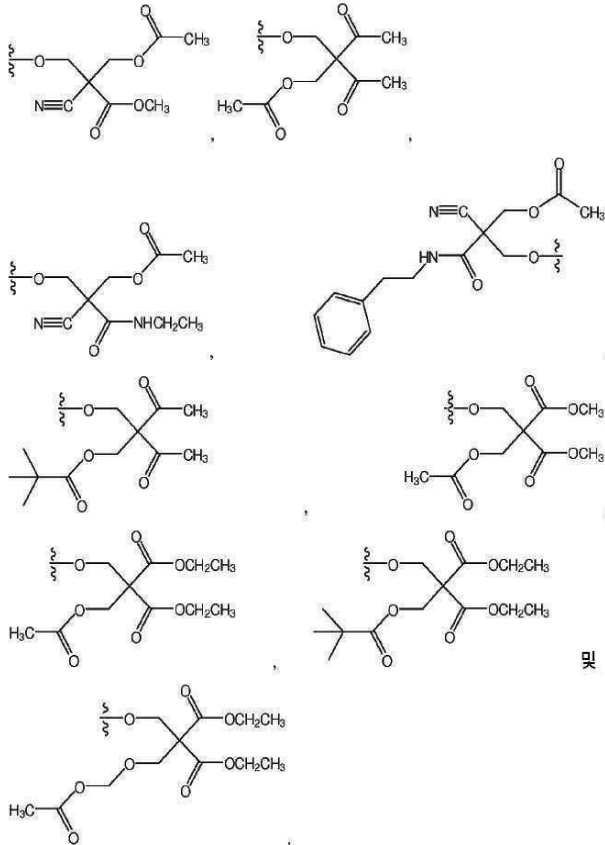
일 양태에서, R²⁸ 및 R²⁹ 중 적어도 어느 하나는  일 수 있다.

 상의 치환기는 다양할 수 있다. 특정 양태에서, R³⁰은 -C≡N이고 R³¹은 -C(=O)OCH₃와 같은 임의 치환된 C₁₋₈ 알콕시카르보닐일 수 있다. 다른 양태에서, R³⁰은 -C≡N이고 R³¹은 임의 치환된 C₁₋₈ 오가닐아미노카르보닐, 예를 들어, -C(=O)NHCH₂CH₃ 및 -C(=O)NHCH₂CH₂페닐일 수 있다. 또 다른 양태에서, R³⁰ 및 R³¹ 모두 임의 치환된 C₁₋₈ 오가닐카르보닐일 수 있다. 일 양태에서, R³⁰ 및 R³¹ 모두 -C(=O)CH₃일 수 있다. 여전히 또 다른 양태에서, R³⁰ 및 R³¹ 모두는 임의 치환된 C₁₋₈ 알콕시카르보닐일 수 있다. 일 양태에서, R³⁰ 및 R³¹ 모두는 C(=O)OCH₃ 또는 C(=O)OCH₂CH₃일 수 있다. 일 양태에서, R³⁰ 및 R³¹ 모두는 임의 치환된 C₁₋₈ 알콕시카르보닐, 예를 들어, -C(=O)OCH₂CH₃이고 n은 2일 수 있다. 특정 양태에서, 본 단락에 있는 것을 포함하여, R³²는 임의 치

환된 C₁₋₆알킬일 수 있다. 일 양태에서, 본 단락에 있는 것을 포함하여, R³²는 메틸 또는 tert-부틸일 수 있다.

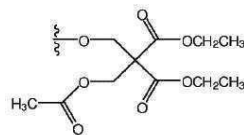


기의 예로는 다음을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다:



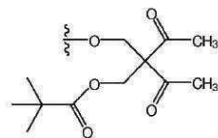
[0116]

일 양태에서, R²⁸ 및 R²⁹ 중 적어도 어느 하나는

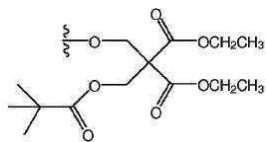


일 수 있다. 다른 양태에서, R²⁸ 및 R²⁹

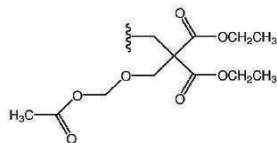
중 적어도 어느 하나는



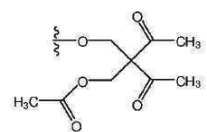
일 수 있다. 또 다른 양태에서, R²⁸ 및 R²⁹ 중 적어도 어느 하나는



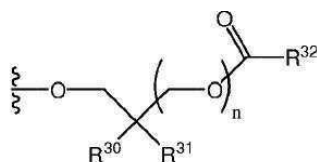
일 수 있다. 여전히 또 다른 양태에서, R²⁸ 및 R²⁹ 중 적어도 어느 하나는



일 수 있다. 특정 양태에서, R²⁸ 및 R²⁹ 중 적어도 어느 하나는

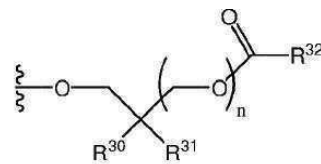


일 수



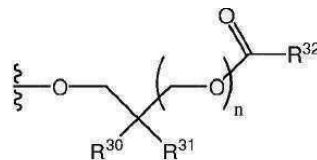
있다. 특정 양태에서, R^{28} 및 R^{29} 모두는

일 수 있으며, 여기서, 각 R^{30} , 각 R^{31} , 각



R^{32} 및 각 n 은 동일하거나 상이할 수 있다. 일 양태에서, R^{28} 및 R^{29} 모두가

일 때,

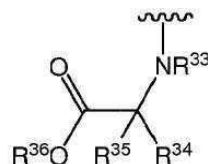


R^{28} 및 R^{29} 는 동일할 수 있다. 다른 양태에서, R^{28} 및 R^{29} 모두가
는 상이할 수 있다.

일 때, R^{28} 및 R^{29}

[0118]

특정 양태에서, R^{28} 및 R^{29} 중 적어도 어느 하나가 -N-연결된 아미노산일 수 있다. 적합한 아미노산은 본원에 기



술된 것을 포함한다. 특정 양태에서, -N-연결된 아미노산은 $R^{36}O$, R^{35} , R^{34} 의 구조를 가질 수 있으며, 여

기서, R^{33} 은 수소 또는 임의 치환된 C_{1-4} -알킬일 수 있고; R^{34} 는 수소, 임의 치환된 C_{1-6} -알킬, 임의 치환된 아릴,

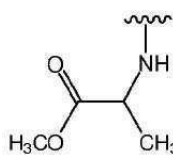
임의 치환된 아릴(C_{1-6} -알킬) 및 임의 치환된 할로알킬로부터 선택될 수 있고; R^{35} 는 수소 또는 임의 치환된 C_{1-6} -

알킬일 수 있고; R^{36} 은 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_6 아릴, 임의 치환된 C_{10} 아릴, 및 임의 치환된 C_{3-6}

시클로알킬로부터 선택될 수 있다. 일 양태에서, R^{33} 은 수소일 수 있다. 특정 양태에서, R^{34} 는 임의 치환된 C_{1-6} -

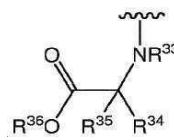
알킬, 예를 들어, 메틸일 수 있다. 일 양태에서, R^{35} 는 수소이거나 임의 치환된 C_{1-6} -알킬일 수 있다. 일 양

태에서, R^{35} 는 메틸일 수 있다. 특정 양태에서, R^{36} 은 임의 치환된 C_{1-6} -알킬일 수 있다. 적합한 -N-연결된 아

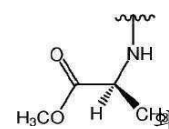


미노산의 일 예로는 H_3CO , CH_3 이 있다. 특정 양태에서, 상기 아미노산은 L-배열일 수 있다. 다른 양태

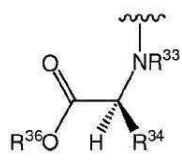
에서, 상기 아미노산은 D-배열일 수 있다. 예를 들어,



은



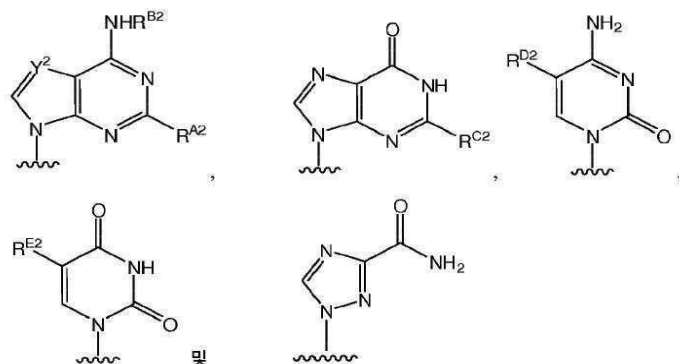
같은



일 수 있다.

[0119]

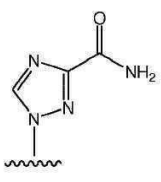
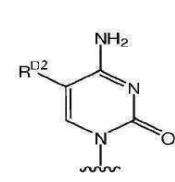
다양한 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 및 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체가 화학식 II의 화합물 내 존
재할 수 있다. 적합한 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 및 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체의 예가 아래
도시된다.

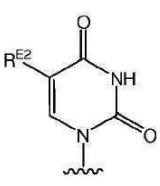


[0120]

[0121]

상기 식에서, R^{A2} 는 수소 또는 할로젠일 수 있고; R^{B2} 는 수소, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 임의 치환된 C_{3-8} 시클로알킬일 수 있고; R^{C2} 는 수소 또는 아미노일 수 있고; R^{D1} 은 수소, 할로젠, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐일 수 있고; R^{E2} 는 수소, 할로젠, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} 알키닐일 수 있고; Y^2 는 N(질소) 또는 CR^{F2} 일 수 있고, 여기서 R^{F2} 은 수소, 할로젠, 임의 치환된 C_{1-6} -알킬, 임의 치환된 C_{2-6} -알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} -알키닐로부터 선택된다. 특정 양태에서, B^2

는  일 수 있다. 다른 양태에서, B^2 는  일 수 있다. 또 다른 양태에서, B^2 는

 일 수 있다. 여전히 또 다른 양태에서, B^2 는  일 수 있다. 일 양태에서, Y^2 는

질소일 수 있고, R^{A2} 는 수소일 수 있으며, R^{B2} 는 수소일 수 있다. 다른 양태에서, Y^2 는 CR^{F2} 일 수 있으며, 여기서, R^{F2} 는 수소, 할로젠, 임의 치환된 C_{1-6} -알킬, 임의 치환된 C_{2-6} -알케닐 및 임의 치환된 C_{2-6} -알키닐로부터 선택될 수 있고; R^{A2} 는 수소일 수 있고, R^{B2} 는 수소일 수 있다. B^2 가 상기 나타난 전술한 잔기 중 임의의 것인 경우, 특정 양태에서 A^2 는 탄소일 수 있다. 일 양태에서, B^2 가 상기 나타난 전술한 잔기 중 임의의 것이고, A^2 가 탄소일 수 있고, D^2 가 산소일 수 있다. 특정 양태에서, B^2 가 상기 나타난 전술한 잔기 중 임의의 것이고, A^2 가 탄소일 수 있고, D^2 가 산소일 수 있고, 각 는 단일 결합일 수 있다.

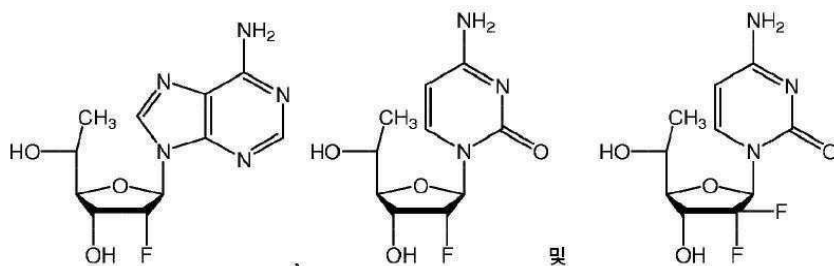
[0122]

특정 양태에서, R^{22} 는 수소, 할로젠, $-OR^{a2}$, $-CN$, $-N_3$ 및 임의 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택될 수 있다. 특정 양태에서, R^{23} 은 부재이거나, 수소, 할로젠, $-OR^{a2}$ 및 임의 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택될 수 있다. 특정 양태에서, R^{24} 는 부재이거나, 수소, 할로젠, $-NH_2$, $-OR^{a2}$, $-N_3$, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 및 $-O$ -연결된 아미노산으로부터 선택될 수 있다. 특정 양태에서, R^{24} 는 $-OR^{a2}$ 일 수 있으며, 여기서 R^{a2} 는 수소이다. 다른 양태에서, R^{24} 는 $-O$ -연결된 아미노산일 수 있다. 특정 양태에서, R^{25} 는 수소, 할로젠, $-OR^{a2}$, $-CN$, $-NC$, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 및 $-O$ -연결된 아미노산으로부터 선택될 수 있다. 특정 양태에서, R^{25} 는 $-OR^{a2}$ 일 수 있으며, 여기서 R^{a2} 는 수소이다. 다른 양태에서, R^{25} 는 메톡시 같은 C_{1-6} 알콕시일 수 있다. 또 다른 양태에서, R^{25} 는 $-O$ -연결된 아미노산일 수 있다. 특정 양태에서, R^{24} 및 R^{25} 모두는 히드록시기일 수 있다. 다른 양태에서, R^{25} 은 히드록시기이고, R^{24} 은

-O-연결된 아미노산일 수 있다. 적합한 -O-연결된 아미노산이 본원에 기술된다. 특정 양태에서, R^{26} 은 수소, 할로젠, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의 치환된 할로알킬, 임의 치환된 히드록시알킬로부터 선택될 수 있고,  로 표시된 R^{25} 에의 결합은 이중 결합이고, R^{25} 는 C_{2-6} 알케닐이고, R^{26} 은 부재이다. 특정 양태에서, R^{27} 은 수소, 할로젠 및 임의 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택될 수 있다.

[0123] 특정 양태에서, R^{25} 및 R^{26} 중 적어도 어느 하나는 할로젠일 수 있다. 다른 양태에서, R^{25} 및 R^{26} 모두는 할로젠일 수 있다.

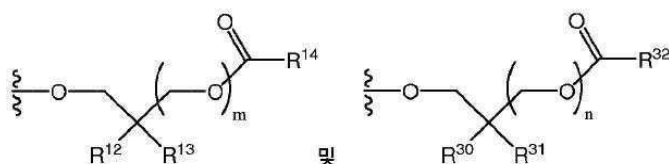
[0124] 화학식 II의 화합물의 예가 아래 도시된다.



[0125]

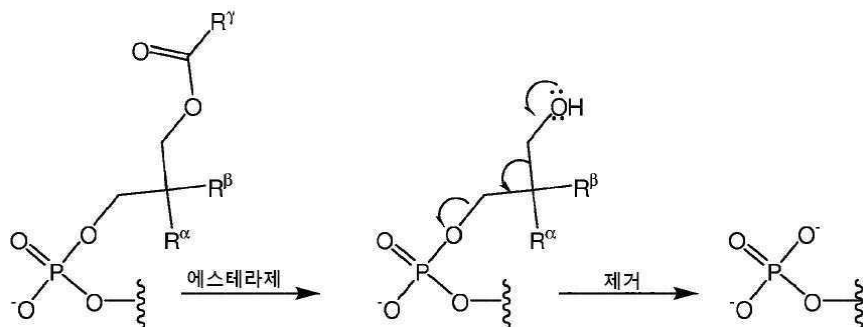
[0126] 특정 양태에서, B^1 및 B^2 는 임의 치환된 피리디닐기, 임의 치환된 트리시클릭 헤테로시클릭기, 임의 치환된 피페라지닐, 임의 치환된 피롤로-피리미딘, 아미딘 치환된 트리아졸, 임의 치환된 피리도-피리미딘이 아닐 수 있다. 특정 양태에서, B^1 및 B^2 는 미국 특허 출원 2006-0229265(출원일: 2006년 3월 20일), 2005-0203044 (출원일: 2005년 1월 26일) 및 2007-0258921 (출원일: 2007년 4월 30일); 미국 특허 번호 7,268,119 (출원일: 2007년 2월 14일), 6,815,542 (출원일: 2002년 12월 13일), 6,495,677 (출원일: 2000년 6월 16일), 7,081,449 (출원일: 2001년 7월 3일), 6,130,326 (출원일: 1999년 4월 14일), 6,552,183 (출원일: 2000년 8월 7일), 6,573,248 (출원일: 2001년 12월 31일), 6,642,206 (출원일: 2002년 4월 9일), 5,767,097 (출원일: 1996년 1월 23일); 국제 공개 공보 WO 2004/106356 (출원일: 2004년 5월 27일), WO 2004/080466 (출원일: 2003년 3월 7일), WO 03/039523 (출원일: 2002년 11월 5일); 및 캐나다 특허 02252144 (출원일: 1998년 10월 26일)에 기술된, 1'-위치에 부착된 임의의 잔기가 아닐 수 있다.

[0127] 상기에 기술한 바와 같이, 특정 양태에서, 포스페이트기 상의 전하를 중성화시킴으로써 화학식 I 및 II의 화합물을 더욱 친지성으로 만들어 당해 화합물들의 세포막 투과를 더욱 용이하게 할 수 있다. 더욱이, 상기 포스페



이트에 부착된,  와 같은 2,2-이치환된-아실(옥시알킬) 기가 화학식 I 및 II의 화합물의 분해를 억제함으로써 당해 화합물의 혈장 안정성을 증가시키는 것으로 여겨진다. 일단 세포 내에서는, 상기 포스페이트에 부착된 2,2-이치환된-아실(옥시알킬) 기는 아실기의 효소적 가수분해를 통해 에스테라제에 의해 용이하게 제거될 수 있다. 상기 포스페이트 상의 상기 기의 잔류하는 부분은 이후 제거에 의해 제거될 수 있다. 상기 일반 반응식이 아래 반응식 1a에 도시되어 있다.

[0128] 반응식 1a



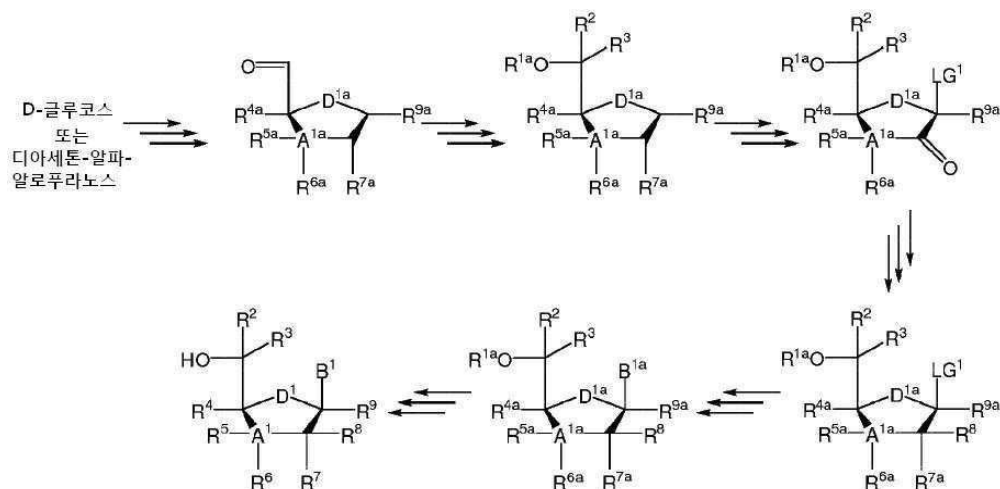
[0129]

[0130] 본원에 기술된 2,2-이치환된-아실(옥시알킬) 기의 추가적 이점은 2,2-이치환된-아실(옥시알킬) 기의 잔류 부분의 제거 속도를 변형할 수 있다는 것이다. 반응식 1a에서 R^a 및 R^b 로서 나타낸, 2-탄소 상의 치환기의 종류에 따라서 제거 속도는 수초에서 수시간으로 조정될 수 있다. 그 결과로서, 필요한 경우, 세포 내 흡수는 항상시키지만 세포 내로 진입시 쉽게 제거되기 위해, 상기 2,2-이치환된-아실(옥시알킬) 기의 잔류하는 부분의 제거는 지연될 수 있다. 상기 포스페이트의 산소 원자상의 기를 제거시, 생성된 뉴클레오타이드 유사체는 모노포스페이트를 가질 수 있다. 따라서, 초기 세포 내 인산화의 필요성은 생리학적으로 활성인 인산화 형태를 얻는데 있어 더 이상의 전제 조건이 아니다.

[0131] 합성

[0132] 화학식 I 및 II의 화합물, 및 본원에 기술된 화합물들은 다양한 방식으로 제조될 수 있다. 화학식 I 및 II의 화합물 및 상기 화학식 I 및 II의 합성에 사용되는 출발 물질의 일반적 합성 경로가 반응식 1-3 및 도 1-3에 도시되어 있다. 도시된 경로들은 예시를 위한 것으로 본 발명의 범위를 어떤 방식으로든 이것들로 제한하고자 의도되거나 구성된 것이 아니다. 당업자는 본원에 기술된 합성의 변형들을 인식할 수 있을 것이며 본원에 기술된 사항을 기초로 다른 경로를 고안할 수 있을 것이다; 모든 상기한 변형 및 다른 경로들은 본 발명의 범위 내에 속한다.

[0133] 반응식 2



[0134]

[0135] 화학식 I의 화합물을 형성하는 한 방법이 반응식 2에 도시되어 있다. 반응식 2에서, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , A^1 , B^1 및 D^1 은 본원에 기술된 바와 같이 동일할 수 있고, R^{1a} 는 수소 또는 보호기일 수 있다. 적합한 보호기의 예로는 임의 치환된 벤조일 및 실릴 에테르(예: 트리메틸실릴 (TMS), tert-부틸디메틸실릴 (TBDMS), 트라이소프로필실릴 (TIPS) 및 tert-부틸디페닐실릴 (TBDPS))를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한,

반응식 2에서, R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{9a} , A^{1a} , B^{1a} 및 D^{1a} 는 각각 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , A^1 , B^1 및 D^1 과 동일하거나, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , A^1 , B^1 및 D^1 의 각각의 보호된 버전일 수 있다. 보호된 버전에서, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , A^1 , B^1 및 D^1 의 본원에 열거된 치환기들은 하나 이상의 보호기들을 포함하도록 변경될 수 있다. 예를 들어, 히드록시기의 수소는 보호기로 대체될 수 있으며, 2개의 히드록시기는 고리화되어 아세탈 또는 오쏘-에스테르를 형성할 수 있고, NH기 상의 수소는 보호기로 교환될 수 있고/있거나 -NH₂ 기 상의 하나 또는 2개의 수소가 하나 이상의 보호기로 대체될 수 있다. 추가적으로, 반응식 2에서, LG¹는 본원에 기술된 바와 같은 적합한 이탈기일 수 있다.

[0136] 5원 헤테로시클릭 고리는 D-글루코스로부터 첨가/고리화 반응에 의해 형성될 수 있다. 특정 양태에서, 상기 5원 헤테로시클릭 고리는 임의 치환된 리보스 슈거일 수 있다. 다른 양태에서, 상기 5원은 임의 치환된 데옥시 리보스 슈거일 수 있다. 또는, 시판되는 시약인 디아세톤-알파-알로푸라노스가 사용될 수 있다.

[0137] 상기 5'-OH 기는 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 알데히드로 산화될 수 있다. 적합한 산화제는, 테스-마틴 페리오디난, TPAP/NMO (테트라프로필암모늄 퍼루테네이트/N-메틸모폴린 N-옥시드), 스원 산화 시약, PCC (피리디늄 클로로크로메이트), 및/또는 PDC (피리디늄 디크로메이트), 페리오테이트 나트륨, 콜린스 시약, 세릭 (ceric) 암모늄 니트레이트 CAN, 수중 Na₂Cr₂O₇, 셀라이트 상 Ag₂CO₃, 수성 글라임 핫 HNO₃, O₂-피리딘 CuCl, Pb(OAc)₄-피리딘 및 벤조일 페록시드-NiBr₂을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0138] 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬, 임의 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 임의 치환된 C₂₋₆ 알키닐 또는 임의 치환된 C₁₋₆ 할로알킬이 또한 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 상기 5'-탄소에 추가될 수 있다. 예를 들어, 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 임의 치환된 C₁₋₆ 할로알킬이 오가노메탈 잔기를 사용하는 것과 같은 당업자에게 알려진 알킬화 방법을 사용하여 상기 5'-탄소에 추가될 수 있다. 적합한 오가노메탈 잔기의 비제한적 목록으로는, 오가노마그네슘 화합물, 오가노리튬 화합물, 오가노틴 화합물, 오가노쿠프레이트 화합물, 오가노아연, 및 오가노팔라듐 화합물, 금속 카르보닐, 메탈로세인, 카빈 복합체, 및 오가노메탈로이드(예: 오가노보란 및 오가노실란)을 포함한다. 특정 양태에서, 상기 오가노금속 잔기는 오가노마그네슘 화합물일 수 있다. 일 양태에서, 상기 오가노마그네슘 화합물은 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 임의 치환된 C₁₋₆ 할로알킬-Mg-할로, 예를 들어, MeMgBr일 수 있다.

[0139] 이미 존재하지 않는 경우라면, 2'-위치에 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬을 추가하는 것은 당업자에게 공지된 방법들을 사용하여 성취될 수 있다. 히드록시기가 2'0위치에 존재하는 경우, 특정 양태에서, 상기 히드록시기는 하나 이상의 적합한 방법을 사용하여 케톤으로 산화될 수 있다. 예를 들어, 상기 히드록시기는 하나 이상의 산화제를 이용하여 케톤으로 산화될 수 있다. 적합한 산화제로는, 산 디크로메이트, KMnO₄, Br₂, MnO₂, 루테늄 테트라옥시드, 존스 시약, 콜린 시약, 코레이 시약, 피리디늄 디크로메이트, 스원 산화 시약, DMSO 및 트리플루오로아세트 무수물 (TFAA), 및 본원에서 상기 기술한 시약들을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일 양태에서, 상기 산화제는 테스-마틴 페리오디난 또는 DMSO 및 TFAA일 수 있다.

[0140] 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬이 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 상기 2'-탄소에 추가될 수 있다. 특정 양태에서, 상기 2'-탄소는 본원에 기술된 것과 같은 적합한 오가노메탈 잔기를 사용하여 알킬화될 수 있다. 일 양태에서, 상기 오가노메탈 잔기는 MeMgBr일 수 있다.

[0141] 1'-위치에서의 치환기는 당업자에게 공지된 방법을 사용하여, 적합한 이탈기, 예를 들어 뉴클레오폰즈 (nucleofuge)로 전환될 수 있다. 예를 들어, 상기 1'-위치는 가수분해 반응 후 아세트산 무수물과 같은 적합한 시약을 사용한 아세틸화에 의해 적합한 이탈기로 전환될 수 있다. 다른 예로서, 상기 1'-위치는 상기 아세탈을 산 조건하에 헤미아세탈로 변형시키고, 이후 적합한 시약(예: 아세트산 무수물)으로 아세틸화함으로써 적합한 이탈기로 전환될 수 있다.

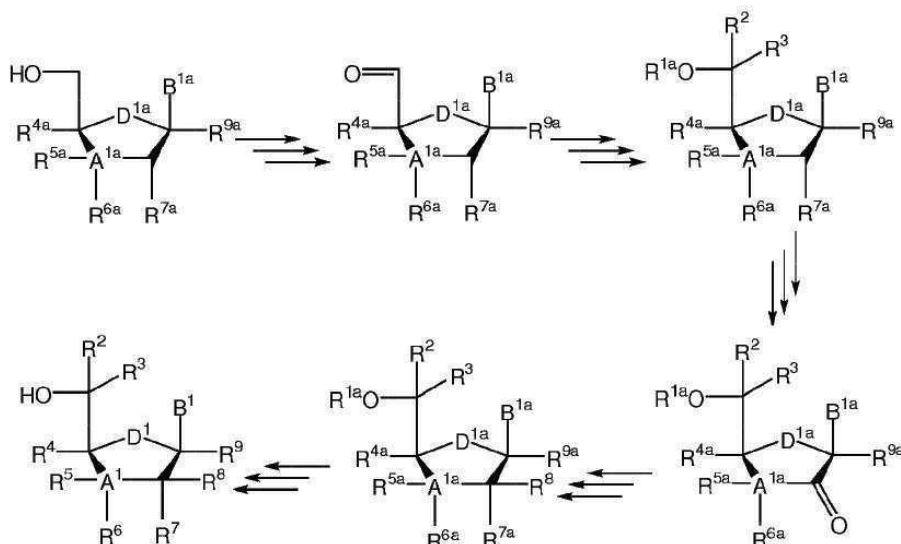
[0142] 임의 치환된 헤테로사이클릭 염기 또는 임의 치환된 헤테로사이클릭 염기 유도체가 촉매를 사용하여 상기 1'-위치에 추가될 수 있다. 적합한 촉매가 당업계에 알려져 있다. 일 양태에서, 상기 촉매는 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트일 수 있다. 반응을 용이하게 하기 위해, 특정 양태에서, 염기의 존재하에 임의 치환된 헤테로사이클릭 염기 또는 임의 치환된 헤테로사이클릭 염기 유도체를 추가할 수 있다. 적합한 염기의 예로는 트리에틸아민, 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]온덱-7-엔 (DBU) 및 1,5-디아자바이시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN)과 같은 아민계 염기를 포함한다. 임의 치환된 헤테로사이클릭 염기 또는 임의 치환된 헤테로사이클릭 염기 유도

체의 추가 후, 화학식 I의 화합물(여기서, R^1 이 H이다)이 존재할 수 있는 임의의 보호기 제거 후 수득될 수 있다.

[0143] 필요하고/필요하거나 바람직한 경우, 2', 3' 및 4'-위치 상 존재하는 임의의 히드록시기는 하나 이상의 적합한 보호기로 보호될 수 있다. 상기 히드록시기는 개별적인 보호기로 보호될 수 있다. 또는, 2개의 인접한 히드록시기는 고리화되어 아세탈 또는 오쏘 에스테르를 형성할 있다. 특정 양태에서, 히드록시기의 일부가 개별적인 보호기로 보호될 수 있으며, 다른 히드록시기는 아세탈 또는 오쏘 에스테르 형성을 통해 보호될 수 있다.

[0144] 또는, 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체가 상기 5원 헤테로시클릭 고리 상에 이미 존재하는 경우, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 임의 치환된 C_{1-6} 할로알킬(예: CF_3)이 아래 반응식 3에 도시된 바와 같이 5'-위치에 추가될 수 있다. 상기 치환기 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , A^1 , B^1 및 D^1 은 본원에 기술된 것과 동일할 수 있고, R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{9a} , A^{1a} , B^{1a} 및 D^{1a} 는 각각 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , A^1 , B^1 및 D^1 과 동일하거나, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , A^1 , B^1 및 D^1 의 각각의 보호된 버전일 수 있다. R^{1a} 는 수소이거나 본원에 기술된 것을 포함한 보호기일 수 있다.

[0145] 반응식 3



[0146] 본원에 기술된 바와 같이, 5'-위치에서 히드록시기는 본원에 기술된 것과 같은 적합한 산화제를 사용하여 알데히드로 산화될 수 있다. 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 임의 치환된 C_{1-6} 할로알킬이 적합한 알킬화 방법을 사용하여 5'-위치에 추가될 수 있다. 적합한 알킬화 방법이 본원에 기술된다. 일 양태에서, 5'-위치는 예를 들어 오가노마그네슘 화합물과 같은 오가노금속 시약을 사용하여 알킬화될 수 있다.

[0148] 임의 치환된 C_{1-6} 알킬이 2'-위치 상에 이미 존재하지 않는 경우, 상기 임의 치환된 C_{1-6} 알킬은 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 추가될 수 있다. 예를 들어, 히드록시기가 2'-위치 상에 존재할 때, 특정 양태에서, 상기 히드록시기는 하나 이상의 적합한 방법을 사용하여 케톤으로 산화될 수 있다. 일 양태에서, 상기 히드록시기는 본원에 기술된 하나 이상의 산화제를 사용하여 케톤으로 산화될 수 있다. 이후, 임의 치환된 C_{1-6} 알킬이 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 2'-위치에 추가될 수 있다. 특정 양태에서, 상기 2'-위치는 본원에 기술된 것과 같은 WRJ합한 오가노메탈 잔기를 사용하여 알킬화될 수 있다. 일 양태에서, 상기 오가노메탈 잔기는 $MeMgBr$ 일 수 있다.

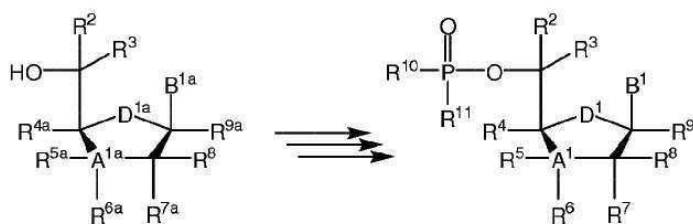
[0149] 필요하고/필요하거나 바람직한 경우, 상기 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체는 화학식 I의 화합물을 생성하는 동안에 하나 이상의 적합한 보호기로 보호될 수 있다. 예를 들어, 고리에 부착된 하나 이상의 아미노기, 및/또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 및/또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체의 고리 내 존재하는 임의의 $-NH$ 기는 하나 이상의 적합한 보호기로 보호될 수 있다. 일 양태에서, 상기 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 및/또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체는 하나 이상의 트리아릴메

틸 보호기로 보호될 수 있다. 트리아릴메틸 보호기의 비제한적 예로는 트리틸, 모노메톡시트리틸 (MMTr), 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr), 4,4',4"-트리메톡시트리틸 (TMTr), 4,4',4"-트리스-(벤조일옥시) 트리틸 (TBTr), 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈리미도) 트리틸 (CPTTr), 4,4',4"-트리스 (레볼리닐옥시) 트리틸 (TLTr), p-아니실-1-나프틸페닐메틸, 디-o-아니실-1-나프틸메틸, p-톨릴디페닐메틸, 3-(이미다졸릴메틸)-4,4'-디메톡시트리틸, 9-페닐크산텐-9-일 (Pixyl), 9-(p-메톡시페닐)크산텐-9-일 (Mox), 4-데실옥시트리틸, 4-헥사데실옥시트리틸, 4,4'-디옥타데실트리틸, 9-(4-옥타데실옥시페닐)크산텐-9-일, 1,1'-비스-(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 4,4',4"-트리스-(tert-부틸페닐) 메틸 (TTTr) 및 4,4'-디-3,5-헥사디엔옥시트리틸이 있다. 5-원 헤테로시클릭 고리 상의 임의의 보호기는 또한 본원에 기술된 것을 포함한, 하나 이상의 적합한 보호기로 보호될 수 있다.

[0150] 상기 보호기는 제거될 수 있고, 다른 보호기가 반응식 2 및 3에 도시된 일반 반응식 중에 상이한 시점에서, 예를 들어, 5'-위치에서 알데히드 형성 전, 5'-위치의 알킬화 후, 2'-위치의 산화 전, 2'-위치의 알킬화 후, 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체의 추가 전, 및/또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체의 추가 후에 추가될 수 있다. 보호기의 제거 및 대체는 반응 조건으로 인해 유용할 수 있다. 상기 보호기는 원치않는 부반응을 방지함에 있어 도움을 줄 수 있거나/있으며 목적하는 생성물의 단순 분리에 유리할 수 있다.

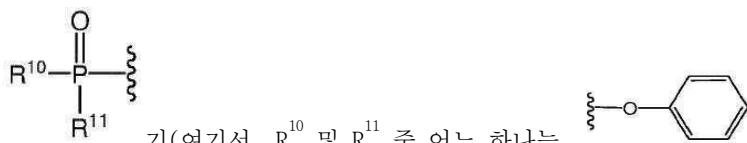
[0151] 포스페이트기가 반응식 4에 도시된 바와 같이 5'-위치에 추가될 수 있다. 치환기 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , A^1 , B^1 및 D^1 은 본원에 기술된 것과 동일할 수 있고, R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{9a} , A^{1a} , B^{1a} 및 D^{1a} 는 각각 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , A^1 , B^1 및 D^1 과 동일하거나, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , A^1 , B^1 및 D^1 의 각각의 보호된 버전일 수 있다.

[0152] 반응식 4

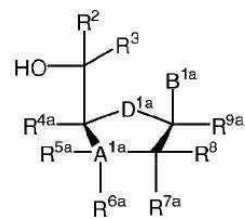


[0153]

[0154] 다양한 방법을 사용하여 포스페이트기를 5'-위치에 추가할 수 있다. 적합한 방법들이 문헌[Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry, Donald E. Bergstrom *Nucleoside Phosphorylation and Related Modifications in Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry*, Chapter 1, (2008) John Wiley & Sons, Inc.]에 기술되어 있다. 예를 들어, 5'-위치에서 포스페이트는 포스포아미디트 및 산화 방법을 통해 형성될 수 있다.



[0155] 기(여기서, R^{10} 및 R^{11} 중 어느 하나는

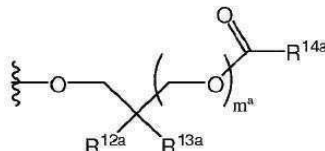


미노산이다)를 추가하기 위해, (O-페닐-N-연결된 아미노산)포스포라미도할라이드를 (여기서, R^2 , R^3 및 R^8 은 본원에서 상기 정의한 것과 동일할 수 있고, R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{9a} , A^{1a} , B^{1a} 및 D^{1a} 는 각각 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , A^1 , B^1 및 D^1 과 동일하거나, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , A^1 , B^1 및 D^1 의 각각의 보호된 버전일 수 있다)와 같은 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드 유도체의 5'-위치와 반응시킬 수 있다. 다양한 아미노산을 사용하



여 -N-연결된 아미노산을 형성할 수 있다. 특정 양태에서, 상기 아미노산은 (여기서, R^{15a} ,

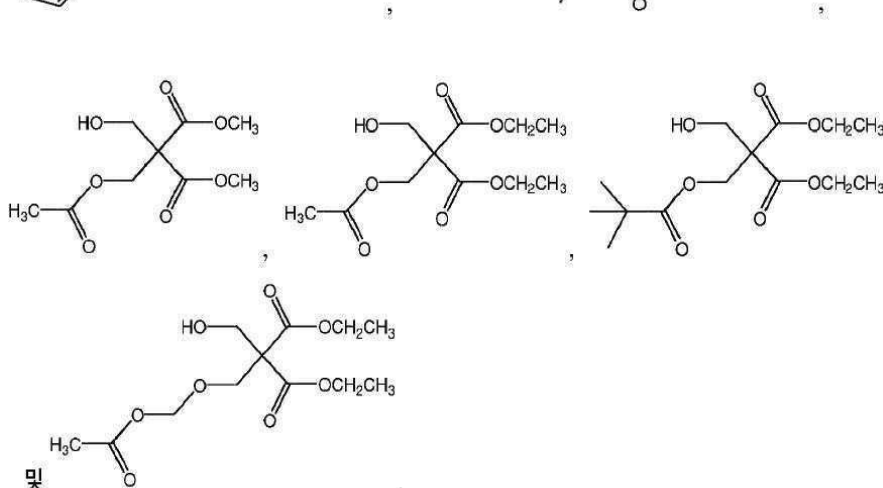
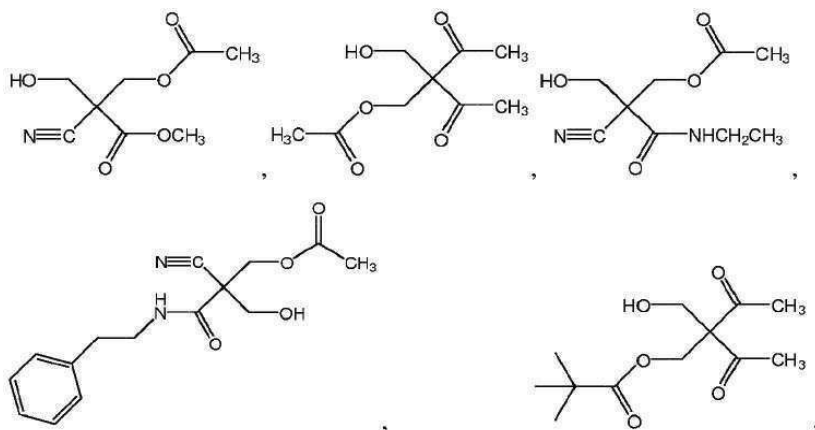
R^{16a} , R^{17a} 및 R^{18a} 는 화학식 I에 대해 본원에서 기술된 바와 같은 R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 와 동일할 수 있다)의 구조를 가질 수 있다. 필요하고/필요하거나 바람직한 경우, 5원 헤테로시클릭 고리 상에 존재하는 임의의 히드록시기는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 보호기로 보호될 수 있다. 특정 양태에서, 2'- 및 3'-위치 상의 임의의 히드록시기는 하나 이상의 보호기로 보호될 수 있다. 예를 들어, 5'원 헤테로시클릭 고리가 2'- 및 3'-위치에서 히드록시기를 갖는 경우, 산소는 아세탈 또는 오소 에스테르를 형성함으로써 보호될 수 있다.



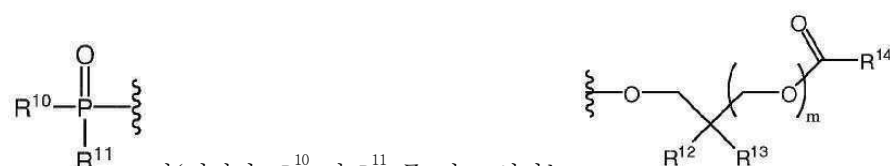
[0156] 2,2-이치환된-아실(옥시알킬)기의 히드록시 전구체, (여기서, R^{12a} , R^{13a} , R^{14a} 및 m^a

는 각각 본원에서 기술된 바와 같은 R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 m 과 동일할 수 있다)는 다음 문헌에 기술된 것과 유사한 방식에 따라 합성될 수 있다[문헌: Ora, et al, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 2001 6: 881-5; Poijarvi, P. et al., *Helv. Chim. Acta*. 2002 85:1859-76; Poijarvi, P. et al., *Lett. Org. Chem.*, 2004, 1:183-88; 및 Poijarvi, P. et al., *Bioconjugate Chem.*, 2005 16(6): 1564-71, 상기 문헌들은 참조에 의해 이의 전체가 본원에 혼입된다].

[0157] 히드록시 전구체의 예로는 다음을 포함한다:

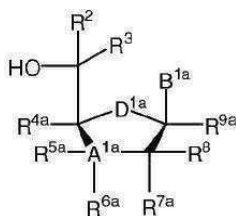


[0158] ,

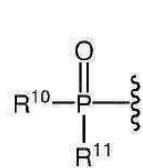


[0159] ,

[0160] 기(여기서, R^{10} 및 R^{11} 중 어느 하나는 N-연결된 아미노산이다)를 추가하기 위해, 디페닐포스피트를 본원에 기술된 하나 이상의 히드록시 전구체, 뉴클

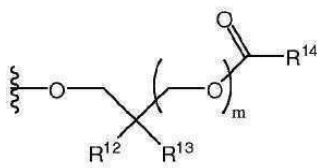


레오시드 또는 뉴클레오시드 유도체(예: (여기서, R^2 , R^3 및 R^8 은 본원에서 상기 정의한 것과 동일할 수 있고, R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{9a} , A^{1a} , B^{1a} 및 D^{1a} 는 각각 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , A^1 , B^1 및 D^1 과 동일하거나, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , A^1 , B^1 및 D^1 의 각각의 보호된 버전일 수 있다)), 아미노산, 및 적합한 산화제와 반응시켜 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있다. 상술한 바와 같이, 본원에 기술된 것을 포함하여 다양한 아미노산이 사용될 수 있다. 유사하게, 임의의 적합한 산화제가 사용될 수 있다. 일 양태에서, 상기 산화제는 사염화탄소(CCl_4)일 수 있다. 특정 양태에서, CCl_4 와 같은 상기 산화제가 인을 III에서 V로 산화시킨다.



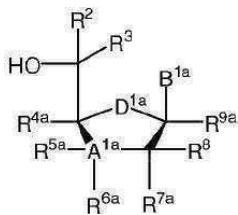
[0161]

기(여기서, R^{10} 및 R^{11} 는



이다)를 추가하기 위해 다양한 방법들이 사용

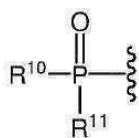
될 수 있다. 특정 양태에서, 디페닐포스피트를, 본원에 기술된 하나 이상의 히드록시 전구체, 뉴클레오시드 또



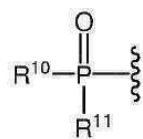
는 뉴클레오시드 유도체(예: (여기서, R^2 , R^3 및 R^8 은 본원에서 상기 정의한 것과 동일할 수 있고, R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{9a} , A^{1a} , B^{1a} 및 D^{1a} 는 각각 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , A^1 , B^1 및 D^1 과 동일하거나, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , A^1 , B^1 및 D^1 의 각각의 보호된 버전일 수 있다)), 및 적합한 산화제와 반응시킬 수 있다.

[0162]

필요하고/필요하거나 바람직한 경우, 본원에 기술된 것을 포함하여 하나 이상의 보호기가 상기 임의 치환된 헤테로시클릭 염기, 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체, 및/또는 상기 5원 헤테로시클릭 고리 상에 존재하는 임의의 히드록시기를 보호하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 임의의 히드록시기가 아세탈 및/또는 오쏘 에스테르와 같은 개별적 보호기로 보호될 수 있다. 유사하게, 고리에 부착된 하나 이상의 아미노기 및/또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 및/또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체의 고리 상 존재하는 임의의 $-NH$ 기가 하나 이상의 적합한 보호기, 예를 들어, 하나 이상의 트리아릴메틸 보호기로 보호될 수 있다. 본원에서 언급한 바와 같이, 상기 보호기는 화학식 I의 화합물을 형성하는 동안의 상이한 시점에서 제거되고, 대체되고 교환될



수 있다. 예를 들어, 잔기가 5'-위치에 추가될 때 다양한 보호기를 사용하여 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 및/또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체를 보호할 수 있다. 본원에 기술된 것을 포함하여 적합한 보호기가 당업자에게 공지되어 있다. 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 및/또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체 상에 존재하는 보호기는 제거될 수 있고, 포스페이트기의 추가 도중의 상이한 시점에 다른 보호기가 추가될 수 있다. 유사하게, 임의 치환된 5원 헤테로시클릭 고리 상에 존재하는 임의의 보호기가



잔기의 추가 도중의 상이한 시점에 제거되고/제거되거나 변환될 수 있다. 특정 양태에서, 상기 보호기의 제거 및 대체는 반응 조건으로 인해 유용할 수 있다. 상기 보호기는 원치않는 부반응을 방지하고/방

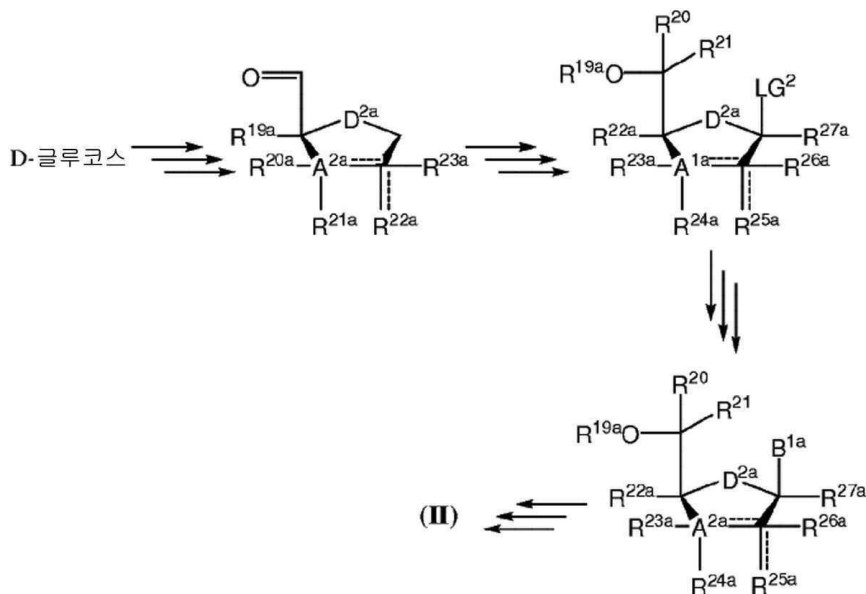
지하거나 목적하는 생성물의 분리를 더욱 용이하게 하는 데 도움을 줄 수 있다.

[0163]

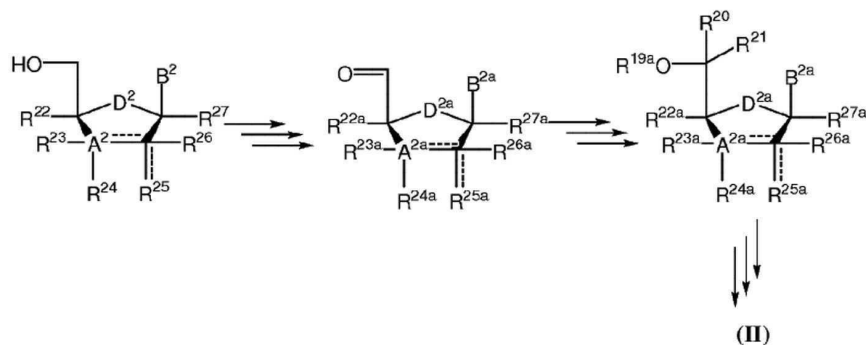
임의 치환된 헤테로시클릭 고리가 2' 위치에서 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬을 이미 갖는 상황에서, 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬을 2' 위치에서 첨가할 필요가 있는 단계는 생략될 수 있다.

[0164]

반응식 5



[0165]



[0166]

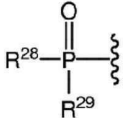
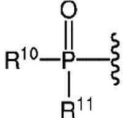
[0167]

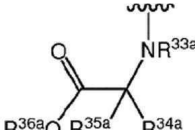
화학식 II의 화합물은 화학식 I의 화합물의 제조에 대해 본원에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 형성될 수 있다. 상기 반응식 5에서 보는 바와 같이, 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬, 임의 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 임의 치환된 C₂₋₆ 알키닐 또는 임의 치환된 C₁₋₆ 할로알킬은, 5' 위치가 하나 이상의 알맞은 시약을 사용하여 알데히드로 산화된 후에 5' 위치에 첨가될 수 있다. 치환기 R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, A², B² 및 D²는 상기에 기재된 바와 동일하고, R^{22a}, R^{23a}, R^{24a}, R^{25a}, R^{26a}, R^{27a}, A^{2a}, B^{2a} 및 D^{2a}는 R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, A², B² 및 D² 각각과 동일할 수 있고, 또는 R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, A², B² 및 D² 각각의 보호된 버전일 수 있다. 치환기 R^{19a}는 수소 또는 보호기일 수 있고, LG²는 알맞은 이탈기일 수 있다. 알맞은 보호기의 예는, 비제한적으로, 임의 치환된 벤조일 및 실릴 에테르, 예컨대 트리메틸실릴 (TMS), tert-부틸디메틸실릴 (TBDMS), 트라이소프로필실릴 (TIPS) 및 tert-부틸디페닐실릴 (TBDPS)을 포함한다.

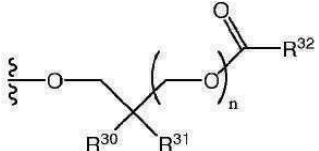
[0168]

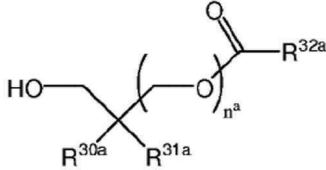
임의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체가 5-원 헤테로시클릭 고리 상에 이미 존재하지 않으면, 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체는 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 첨가될 수 있다. 예를 들어, 1' 위치에서의 치환기는 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 적절한 이탈기, 예를 들어 뉴클레오프지(nucleofuge)로 전환될 수 있다. 예로써, 1' 위치는 가수분해 반응, 그 다음, 알맞은 시약, 예컨대 아세트산 무수물을 사용하는 아세틸화를 통해 적절한 이탈기로 전환될 수 있다. 다른 예로써, 1' 위치는 산 조건 하에서 아세탈을 헤미아세탈로 변형시키고, 그 다음, 적절한 시약 (예를 들어, 아세트산 무수물)에 의한 아세틸화에 의해 적절한 이탈기로 전환될 수 있다.

[0169] 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체는 촉매를 사용하여 1' 위치에 첨가될 수 있다. 알맞은 촉매는 본 기술분야에서 공지되어 있다. 양태에서, 촉매는 트리메틸실릴 트리플루오로메탄 설포네이트일 수 있다. 반응을 용이하게 하기 위해, 일부 양태에서, 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체의 첨가는 염기의 존재에서 일어날 수 있다. 알맞은 염기의 예는 아민계 염기, 예컨대 트리에틸아민, 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]온덱-7-엔 (DBU) 및 1,5-디아자바이시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN)을 포함한다. 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체의 첨가 후에, R¹⁹가 H인 화학식 II의 화합물은, 존재할 수 있는 임의의 보호기의 제거 후에 얻을 수 있다.

[0170] 잔기  는 본원에 기재된  을 첨가하기 위한 동일 또는 유사한 방법을 사용하여 5' 위치에 첨가될 수 있다. R²⁸ 및 R²⁹ 중 하나가 -N 연결된 아미노산일 경우, 일부 양태에서, 아미노산은 구조

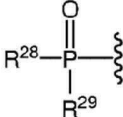
 로 표시될 수 있고, 여기서, R^{33a}, R^{34a}, R^{35a}, 및 R^{36a}는, 화학식 II에 대해 본원에 기재된 바와

같은, R³³, R³⁴, R³⁵ 및 R³⁶와 동일할 수 있다. 양태에서, R²⁸ 및 R²⁹ 중의 하나가  일

경우, 히드록시 전구체는 구조  로 표시될 수 있고, 여기서, R^{30a}, R^{31a}, R^{32a} 및 n^a는

본원에 기재된 R³⁰, R³¹, R³² 및 n 각각과 동일하다. 구조 시 전구체 및 이를 얻는 방법의 예는 상기 기재되어 있다.

[0171] 바람직하고/바람직하거나 필요하면, 본원에 기재된 것을 포함하는 하나 이상의 알맞은 보호기는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기, 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체, 및/또는 화학식 II의 화합물의 합성 동안에 5-원 헤테로시클릭 고리 상에 존재하는 임의의 히드록시 그룹을 보호하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 임의의 히드록시 그룹은 아세탈 및/또는 오르토 에스테르로서, 개별 보호기로 보호될 수 있다. 마찬가지로, 고리에 부착된 하나 이상의 아미노 그룹 및/또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 및/또는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체의 고리에 존재하는 임의의 -NH 그룹은 하나 이상의 알맞은 보호기, 예를 들어, 하나 이상의 트리아릴메틸 보호기로 보호될 수 있다. 본원에 논의한 바와 같이, 보호기는 화학식 II의 화합물의 형성 동안에, 예를 들

어, 그룹  의 첨가 동안에, 상이한 시점에 제거, 대체 및 교환될 수 있다.

[0172] 약제학적 조성물

[0173] 본원에 기재된 양태는 본원에 기재된 치료적 유효량의 하나 이상의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 및/또는 화학식 II의 화합물) 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함할 수 있

는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

- [0174] 용어 "약제학적 조성물"이란, 다른 화학 성분, 예컨대 희석제 또는 담체와 본원에 개시된 화합물의 혼합물을 의미한다. 약제학적 조성물은 화합물의 유기체에의 투여를 가능하게 한다. 화합물을 투여하는 다수의 기술은 예를 들어, 경구, 근육내, 안내, 비강내, 정맥내, 주사, 에어로졸, 비경구, 및 국소 투여를 포함하는 기술이 당업계에 존재하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 약제학적 조성물은 또한, 화합물을 무기 또는 유기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등과 반응시켜서 얻을 수 있다. 약제학적 조성물은 특정의 의도된 투여 경로로 일반적으로 맞추어질 수 있다.
- [0175] 용어 "생리적으로 허용가능한"이란 생물 활성 및 화합물의 물성을 없애지 않는 담체, 희석제 또는 부형제를 의미한다.
- [0176] 본원에서 사용된 바와 같이, "담체"란, 화합물의 세포 또는 조직에의 혼입을 가능하게 하는 화합물을 의미한다. 예를 들어, 비제한적으로, 디메틸 설폭사이드 (DMSO)는 많은 유기 화합물의 대상체의 세포 또는 조직에의 흡수를 가능하게 하는 통상 이용되는 담체이다.
- [0177] 본원에서 사용된 바와 같이, "희석제"란 약리학적 활성은 부족하지만 약제학적으로 필요 또는 바람직할 수 있는 약제학적 조성물 중의 성분을 의미한다. 예를 들어, 희석제는 제조 또는 투여하기에는 그 질량이 너무 작은 효능있는 약물의 용적을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 또한, 희석제는 주사, 섭취 또는 흡입에 의해 투여될 약물의 용액을 위한 액체일 수 있다. 본 기술분야에서 희석제의 통상적인 형태는 인간 혈액의 조성을 모방한 비제한적인 인산염 생리 식염수와 같은 완충된 수용액이다.
- [0178] 본원에서 사용된 바와 같이, "부형제"란 용적, 일관성, 안정성, 결합능, 유희, 분해능 등을 조성물에 비제한적으로 제공하기 위해 약제학적 조성물에 첨가되는 불활성 물질을 의미한다. "희석제"는 부형제의 한 유형이다.
- [0179] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 인간 환자 자체에게, 또는 병용 치료에서와 같이 다른 활성 성분, 또는 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합과 혼합된 약제학적 조성물로 투여된다. 적당한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다. 본원에 기재된 화합물의 제형 및 투여 기술은 당업자에게 공지되어 있다.
- [0180] 본원에 개시된 약제학적 조성물은 자체 공지된 방식으로, 예를 들어, 종래의 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 분말화, 에멀전화, 캡슐화, 엔트랩핑(entrapping) 또는 정제화 공정으로 제조될 수 있다. 추가로, 활성 성분은 의도한 목적을 달성하는데 효과적인 양으로 함유된다. 본원에 개시된 약제학적 조합에 사용된 많은 화합물은 약제학적으로 양립가능한 반대이온과의 염으로서 제공될 수 있다.
- [0181] 투여의 알맞은 경로는 예를 들어, 하기를 포함할 수 있다: 경구, 직장, 국소 점막관통, 또는 장내 투여; 근육내, 피하, 정맥내, 수질내 주사, 및 척수강내, 직접 뇌실내, 복강내, 비강내, 안내 주사를 포함하는 비경구 전달 또는 에어로졸 흡입기로서.
- [0182] 또한, 종종 데포(depot) 또는 서방성 제형으로, 예를 들어, 화합물의 감염 범위에의 직접 주사를 통해, 전신 방식보다는 국소로 화합물을 또한 투여할 수 있다. 더욱이, 표적화 약물 전달계, 예를 들어, 조직 특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 화합물을 투여할 수 있다. 리포솜은 장기에 표적화되고, 그 장기에 의해 선택적으로 취해질 것이다.
- [0183] 조성물은, 원한다면, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 복용 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치 내에 제공될 수 있다. 팩은 예를 들어 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩(blister pack)을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여 설명서가 수반될 수 있다. 팩 또는 디스펜서에는 제약의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태로 용기와 연관된 주의사항이 또한 수반될 수 있고, 그 주의사항은 인간 또는 수의 투여를 위한 약물의 형태의 기관에 의한 승인을 반영한다. 그와 같은 주의사항은, 예를 들어, 처방 약물에 대한 미국 식품의약국에 의해 승인된 라벨링, 또는 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 양립가능 약제학적 담체로 제형된 본원의 화합물을 포함하는 조성물은 또한, 제조되고, 적절한 용기에 넣고, 지정된 상태의 치료에 대해 라벨링될 수 있다.
- [0184] 사용 방법
- [0185] 본원에서 개시된 하나의 양태는 질환 또는 상태의 치료 및/또는 개선 방법에 관한 것이고, 이 방법은 대상체에 치료적 유효량의, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물, 예컨대 화학식 I의 화합물 및/또는 화학식 II의 화합물, 또는 본원에 기재된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

- [0186] 본원에 개시된 일부 양태는 중앙 질환의 개선 또는 치료 방법에 관한 것이고, 이 방법은 중앙 질환을 앓고 있는 대상체에게 치료적 유효량의, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들어, 화학식 I의 화합물 및/또는 화학식 II의 화합물) 또는 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 양태에서, 중앙 질환은 암일 수 있다. 일부 양태에서, 중앙 질환은 중앙, 예컨대 고형 중앙일 수 있다. 양태에서, 중앙 질환은 백혈병일 수 있다. 백혈병은, 비제한적으로, 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML) 및 소아 골수단구 백혈병 (JMML)을 포함한다.
- [0187] 본원에 개시된 양태는 중앙 성장의 억제 방법에 관한 것이고, 이 방법은 중앙이 있는 대상체에게 치료적 유효량의, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0188] 본원에 개시된 다른 양태는 바이러스 감염의 개선 또는 치료 방법에 관한 것이고, 이 방법은 바이러스 감염을 앓고 있는 대상체에게 치료적 유효량의, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 양태에서, 바이러스 감염은 하기로부터 선택된 바이러스에 의해 야기될 수 있다: 아데노바이러스(adenovirus), 알파바이러스과(Alphaviridae), 아르보바이러스(Arbovirus), 아스트로바이러스(Astrovirus), 부나바이러스과(Bunyaviridae), 코로나바이러스과(Coronaviridae), 파일로바이러스과(Filoviridae), 플라비바이러스과(Flaviviridae), 헤파드나바이러스과(Hepadnaviridae), 헤르페스바이러스과(Herpesviridae), 알파헤르페스바이러스과(Alphaherpesvirinae), 베타헤르페스바이러스과(Betaherpesvirinae), 감마헤르페스바이러스과(Gammaherpesvirinae), 노르윅 바이러스(Norwalk Virus), 아스트로바이러스과(Astroviridae), 칼리시바이러스과(Caliciviridae), 오르토믹소바이러스과(Orthomyxoviridae), 파라믹소바이러스과(Paramyxoviridae), 파라믹소바이러스(Paramyxovirus), 루블라바이러스(Rubulavirus), 모르빌리바이러스(Morbillivirus), 파보바이러스과(Papovaviridae), 파르보바이러스과(Parvoviridae), 피코르나바이러스과(Picornaviridae), 아프토바이러스과(Aphthoviridae), 카디오바이러스과(Cardioviridae), 엔테로바이러스과(Enteroviridae), 콕사키 바이러스(Coxsackie virus), 폴리오바이러스(Polio virus), 라이노바이러스과(Rhinoviridae), 파이코드나바이러스과(Phycodnaviridae), 폭스바이러스과(Poxviridae), 레오바이러스과(Reoviridae), 로타바이러스(Rotavirus), 레트로바이러스과(Retroviridae), A형 레트로바이러스(Retrovirus), 면역결핍 바이러스, 백혈병 바이러스, 조류 육종 바이러스, 라브도바이러스(RhabdoVirus), 루비바이러스과(Rubiviridae) 및/또는 토가바이러스과(Togaviridae). 양태에서, 바이러스 감염은 C형 간염 바이러스 감염이다. 다른 양태에서, 바이러스 감염은 HIV 감염이다.
- [0189] 본원에서 개시된 하나의 양태는 기생충성 질환의 개선 또는 치료 방법에 관한 것이고, 이 방법은 기생충성 질환을 앓고 있는 대상체에게 치료적 유효량의, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 양태에서, 기생충성 질환은 샤카스(Chagas) 질환일 수 있다.
- [0190] 본원에서 사용된 바와 같이, "대상체"란 치료, 관찰 또는 실험의 대상체인 동물을 의미한다. "동물"은 냉혈 또는 온혈 척추동물 및 무척추동물, 예컨대 어류, 갑각류, 파충류 및, 특히, 포유동물을 포함한다. "포유동물"은, 비제한적으로, 마우스, 랫트, 토끼, 기니피그(guinea pig), 개, 고양이, 양, 염소, 암소, 말, 영장류, 예컨대 원숭이, 침팬지, 및 유인원, 및, 특히, 인간을 포함한다.
- [0191] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는", "치료", "치료적" 또는 "치료법"은 질환 또는 상태의 전체 치료 또는 폐지를 반드시 의미할 필요는 없다. 질환 또는 상태의 임의의 원하지 않는 징후 또는 증상의, 임의의 정도까지의 완화는 고려된 치료 및/또는 치료법일 수 있다. 더욱이, 치료는 환자의 행복 또는 외관의 전체적인 느낌을 악화시킬 수 있는 행위를 포함할 수 있다.
- [0192] 용어 "치료적 유효량"은 지시된 생물적 또는 의약적 반응을 도출하는 활성 화합물, 또는 약제학적 제제의 양을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들어, 치료적 유효량의 화합물은 개선 질환의 증상을 방지, 완화 또는 개선하거나 치료될 대상체의 생존을 지속하는데 필요한 양일 수 있다. 이 반응은 조직, 전신, 동물 또는 인간에서 일어날 수 있고, 치료될 질환의 증상의 완화를 포함한다. 치료적 유효량의 결정은, 특히 본원에서 제공된 상세한 설명에 비추어서, 완전히 당업자의 능력 내에 있다. 복용량으로서 요구되는, 본원에 개시된 치료적 유효량의 화합물은 투여 경로, 치료될 (인간을 포함하는) 동물의 유형, 및 고려 중인 특정 동물의 신체적인 특징에 의존할 것이다. 복용량은 원하는 효과를 달성하기 위해 맞출 수 있지만, 체중, 다이어트, 동시 약물치료, 및 의료 분야에서 숙련자가 인식할 다른 인자와 같은 인자에 의존할 것이다.
- [0193] 당업자에게 쉽게 명확한 바와 같이, 투여될 유용한 생체내 복용량 및 특정 투여 방식은 연령, 체중, 고통의 중

증도, 및 치료될 포유동물중, 이용된 특정 화합물, 및 이들 화합물이 이용되는 특이적 용도에 따라 변할 것이다. (참고, 예를 들어, Fingl et al. 1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 이는 그 전체가 참고로 본원에 통합됨, 특정 참조 Ch. 1, p. 1). 효과적인 복용량 수준, 즉, 원하는 결과를 달성하는데 필요한 복용량 수준의 결정은 일상적인 약리학적 방법을 사용하여 당업자에 의해 완수될 수 있다. 전형적으로, 제품의 인간 임상 적용은 낮은 복용량 수준에서 시작하고, 복용량 수준은 원하는 효과가 달성될 때까지 증가된다. 대안적으로, 허용가능한 실험실내 연구는 확립된 약리학적 방법을 사용하는 현재의 방법에 의해 확인된 조성물의 투여의 유용한 복용량 및 경로를 확립하기 위해 사용될 수 있다.

[0194] 정확한 복용량은 드럭바이드럭(drug-by-drug) 기준으로 결정될 것이지만, 대부분의 경우에, 복용량에 관해서 일부 일반화가 만들어질 수 있다. 성인 인간 환자에 대한 1일 복용 계획(regimen)은, 예를 들어, 0.01 mg 내지 3000 mg, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 예를 들어, 5 내지 200 mg의 각 활성 성분의 경구 복용일 수 있다. 복용량은, 환자가 필요로 함에 따라, 단일 복용 또는 1일 이상 기간 동안에 주어진 2 이상의 시리즈 복용일 수 있다. 일부 양태에서, 화합물은 연속 치료 기간 동안, 예를 들어 1주 이상 동안, 또는 몇 개월 또는 몇 년 동안 투여될 것이다.

[0195] 화합물에 대한 인간 복용량이 적어도 일부 상태에 대해 확립된 경우에, 동일한 복용량, 또는 확립된 인간 복용량의 약 0.1% 내지 500%, 더 바람직하게는 약 25% 내지 250%인 복용량이 사용될 것이다. 새로 발견된 약제학적 조성물에 대한 경우와 같이 인간 복용량이 확립되지 않은 경우, 알맞은 인간 복용량은 ED₅₀ 또는 ID₅₀ 값, 또는 동물에서의 독성 연구 및 효능 연구에 의해 정량화되는 바와 같이 실험실내 또는 생체내 연구로부터 유도된 다른 적절한 값으로부터 추정될 수 있다.

[0196] 약제학적으로 허용가능한 염의 투여의 경우에, 복용량은 유리 염기로서 계산될 수 있다. 당업자가 이해하게 되는 바와 같이, 어떤 상황에서, 특히 공격적인 질환 또는 감염을 효과적이고도 공격적으로 치료하기 위해 상기의 바람직한 복용량 범위를 초과하거나 훨씬 초과하는 양으로 본원에 개시된 화합물을 투여할 필요가 있을 수 있다.

[0197] 복용량 및 복용 간격은 조절 효과, 또는 최소 유효 농도 (MEC)를 유지하는데 충분한 활성 잔기의 혈장 수준을 제공하기 위해 별개로 조절될 수 있다. MEC는 각 화합물에 대해 변할 것이지만, 실험실내 데이터로부터 추정될 수 있다. MEC를 달성하는데 필요한 복용량은 개별 특성 및 투여 경로에 의존할 것이다. 그러나, HPLC 검정 또는 생물검정은 혈장 농도를 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0198] 복용 간격은 또한, MEC 값을 사용하여 결정될 수 있다. 조성물은 그 시간의 10 내지 90%, 바람직하게는 30 내지 90%, 가장 바람직하게는 50 내지 90% 동안에 MEC 초과인 혈장 수준을 유지하는 계획을 사용하여 투여되어야 한다. 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우에, 약물의 효과적인 국소 농도는 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있다.

[0199] 독성 또는 장기 기능이상으로 인해 어떻게 그리고 언제 투여를 마무리하고, 중단하고 또는 조정하는지를 안다는 것에 주목해야 한다. 반대로, 내과 전문의는 또한, 임상 반응이 충분하지 않으면(독성 제외), 치료를 고수준으로 조절하는지를 안다. 중요한 장애의 관리에서의 투여된 복용량의 크기는 치료될 상태의 중증도 및 투여 경로에 따라 변할 것이다. 상태의 중증도는 예를 들어, 표준 예후 평가 방법에 의해 일부분 평가될 수 있다. 또한, 복용량 및 가능한 복용 빈도는 또한, 개별 환자의 연령, 체중, 및 반응에 따라 변할 것이다. 상기에서 논의된 것과 견줄만한 프로그램은 수의과에서 사용될 수 있다.

[0200] 비인간 동물 연구에서, 잠재성 높은 생성물의 적용은 높은 복용량 수준에서 시작하고, 원하는 효과가 더 이상 달성되지 않거나 부작용 효과가 사라질 때 복용량을 감소시킨다. 복용량은 원하는 효과 및 치료 적응에 따라 광범위하게 변할 수 있다. 대안적으로, 복용량은, 당업자가 이해하는 바와 같이, 환자의 표면적에 기초를 두고 계산될 수 있다.

[0201] 본원에 개시된 화합물은 공지된 방법을 사용하여 효능 및 독성에 대해 평가될 수 있다. 예를 들어, 어떤 화학 잔기를 공유하는 특정 화합물 또는 화합물의 일부분(subset)의 독성은 세포주, 예컨대 포유동물, 바람직하게는 인간 세포주에 관한 생체외에서 독성을 측정함으로써 확립될 수 있다. 그와 같은 연구의 결과는 종종, 동물, 예컨대 포유동물, 또는 더욱 특히, 인간에서의 독성을 예견해 준다. 대안적으로, 동물 모델, 예컨대 마우스, 랫트, 토끼, 또는 원숭이에서의 특정 화합물의 독성은 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 특정 화합물의 효능은 여러개의 인식된 방법, 예컨대 생체외에서 진행되는 방법, 동물 모델, 또는 인간 임상시험을 사용하여 확립될 수 있다. 인식된 생체의 모델은 암, 심혈관 질환, 및 다양한 면역기능이상을 비제한적으로 포함하는 상태의 거의 모든 부류에 대해 존재한다. 마찬가지로, 허용가능한 동물 모델은 그와 같은 상태를 치료하는 화합물

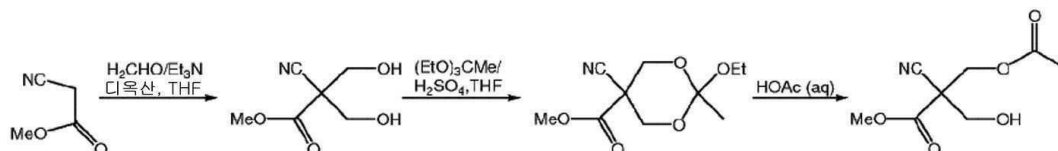
질의 효능을 확립하기 위해 사용될 수 있다. 효능을 측정하기 위한 모델을 선택할 때, 당업자는 적절한 모델, 복용량, 및 투여 경로, 및 처방을 선택하기 위해 본 기술분야의 수준에 따를 수 있다. 물론, 인간 임상시험은 또한, 인간에서의 화합물의 효능을 측정하기 위해 사용될 수 있다.

[0202] 실시예

[0203] 추가 구현에는 특허청구범위의 범위를 어떤 식으로든 제한하는 것으로 의도되지 않는 하기 실시예에서 더욱 상세히 개시된다.

[0204] 실시예 1

[0205] 1-메틸 3-아세톡시-2-시아노-2-(히드록시메틸)프로판노에이트 (1)



[0206]

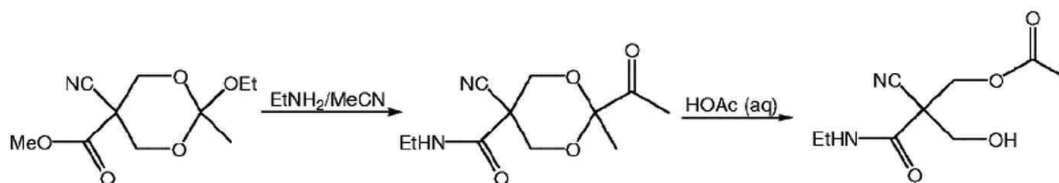
[0207] 메틸 2-시아노-3-히드록시-2-히드록시메틸프로판노에이트. 포름알데히드 (66.7 mmol, 2.0 g)을 얼음 배스에서 1,4-디옥산 (30 mL)에 20% 수용액 (10 g)으로서 첨가했다. 메틸 시아노아세테이트 (30.3 mmol, 2.12 mL) 및 Et₃N (0.61 mmol, THF 중 0.61 mL의 1 mol L⁻¹ 용액)을 첨가하고, 상기 혼합물을 20분 동안 교반했다. Et₃N (0.61 mmol)의 또 다른 부분을 첨가하고, 얼음 배스를 제거했다. 상기 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반했다. 그 다음, 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, 벤젠 (3×50 mL)으로 추출하여 부산물을 제거했다. 수성 상을 감압 하에서 30°C에서 최초 용적의 1/4로 증발시키고, 에틸 아세테이트로 5회 추출했다. 조합된 추출물을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 맑은 오일을 얻었다. 수율은 72% (4.82 g)였다. 화합물을 다음 단계에 특성화없이 사용했다.

[0208] 메틸 5-시아노-2-에톡시-2-메틸-1,3-디옥산-5-카복실레이트. 메틸 2-시아노-3-히드록시-2-히드록시메틸프로판노에이트 (23.3 mmol, 3.7 g)를 건조 THF (8 mL)에서 용해시키고, 트리에틸 오르토아세테이트 (34.9 mmol, 6.55 mL)를 첨가했다. 촉매량의 농축된 황산 (0.70 mmol, 37 μL)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 교반된 빙냉 수성 탄산수소나트륨 (5%, 50 mL)에 부었다. 생성물을 Et₂O (2×50 mL)로 추출하고, 추출물을 포화 수성 염화나트륨으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 디클로로메탄 중 5% 에틸 아세테이트로부터 단계적 구배를 적용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 순수한 에틸 아세테이트를 얻었다. 생성물을, 결정화가 시작된 맑은 오일로서 42% 수율 (5.33 g)로 얻었다. 주요 부분입체 이성질체에 대한 ¹H NMR (CDCl₃) 4.34 (d, J = 7.0 Hz, 2H, -CH₂O-), 4.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H, -CH₂O-), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H, -CH₂CH₃), 1.55 (s, 3H, -CH₃), 1.25 (t, J = 7.2, 3H, -CH₂CH₃). 주요 부분입체 이성질체에 대한 ¹³C NMR (CDCl₃) 164.8 (C=O), 117.0 (CN), 111.4 (C2), 62.3 (C4 및 C6), 59.1 (-CH₂CH₃), 53.9 (-OCH₃), 42.4 (C5), 22.3 (2-CH₃), 15.0 (CH₂CH₃).

[0209] 메틸 3-아세톡시-2-시아노-2-(히드록시메틸)프로판노에이트. 메틸 5-시아노-2-에톡시-2-메틸-1,3-디옥산-5-카복실레이트 (2.18 mmol, 0.50 g)을 아세트산 및 물 (4:1, v/v, 20 mL)의 혼합물에서 용해시키고, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 그 후, 혼합물을 증발 건조시키고, 잔여물을 물로 3회 공증발시켰다. 생성물을, 5% MeOH을 함유하는 디클로로메탄으로 용리된 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 수율은 52% (0.23 g)였다. ¹H NMR (CDCl₃) 4.53 (d, J = 11.0 Hz, 1H, -CH₂OAc), 4.50 (d, J = 11.0 Hz, 1H, -CH₂OAc), 4.04 (d, J = 6.5 Hz, 2H, -CH₂OH), 3.91 (s, 3H, -OMe), 2.90 (t, J = 6.5 Hz, -OH), 2.16 (s, 3H, -C(O)CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃) 170.4 (C=O), 166.0 (C=O), 116.0 (CN), 63.1 (-CH₂OH), 62.3 (-CH₂OAc), 54.1 (-OMe), 51.0 (C2), 20.6 (-C(O)CH₃).

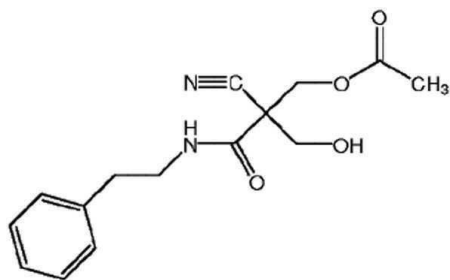
[0210] 실시예 2

[0211] 2-시아노-3-(에틸아미노)-2-(히드록시메틸)-3-옥소프로필 아세테이트 (2)



[0212]

[0213] 2-시아노-3-(2-페닐에틸아미노)-2-(히드록시메틸)-3-옥소프로필 아세테이트 (2b)

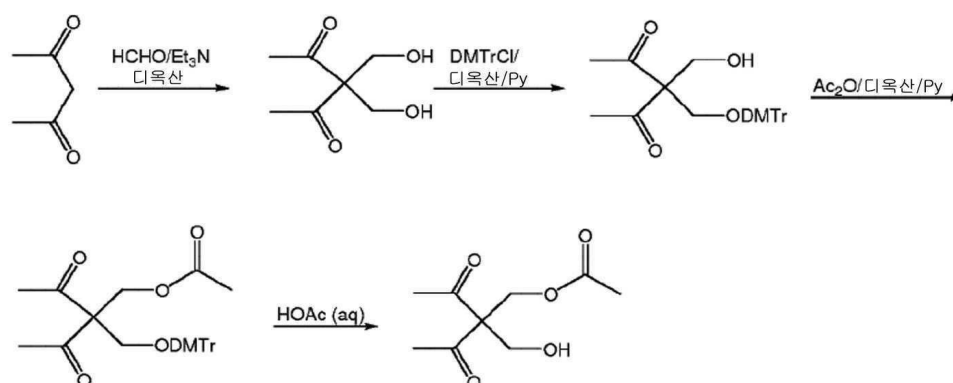


[0214]

[0215] 2-시아노-3-(2-페닐에틸아미노)-2-(히드록시메틸)-3-옥소프로필 아세테이트를 Poijarvi, P.; Maki, E.; Tomperi, J.; Ora, M.; Oivanen, M.; Lonnberg, H., Helve. Chim. Acta. **2002** 85:1869-1876에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 상기 문헌들은 2-시아노-3-(2-페닐에틸아미노)-2-(히드록시메틸)-3-옥소프로필 아세테이트의 합성 및 정제 방법을 설명하는 비제한적인 목적으로 본원에 참조로써 통합된다.

[0216] 실시예 3

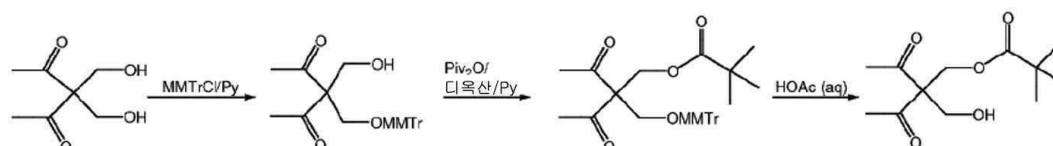
[0217] 2-아세틸-2-(히드록시메틸)-3-옥소부틸 아세테이트 (3)



[0218]

[0219] 실시예 4

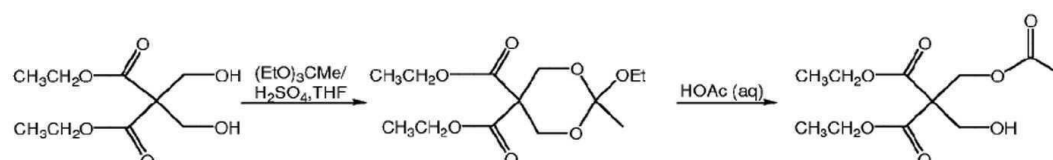
[0220] 2-아세틸-2-(히드록시메틸)-3-옥소부틸 피발레이트 (4)



[0221]

[0222] 실시예 5

[0223] 2-아세틸-2-히드록시메틸-3-옥소부틸 아세테이트 (5)



[0224]

[0225]

디에틸 2-에톡시-2-메틸-1,3-디옥산-5,5-디카복실레이트. 농축 H_2SO_4 (1.3 mmol; 71 μL)을 건조 THF (15 mL) 중 디에틸 2,2-비스(히드록시메틸)말로네이트 (43.5 mmol, 9.6 g) 및 트리에틸 오르토아세테이트 (65.2 mmol; 11.9 mL)의 혼합물에 첨가했다. 반응을 밤새 진행시키고, 혼합물을 5% 탄산수소나트륨 (50 mL)의 빙냉 용액에 부었다. 생성물을 디에틸 에테르 (2×50 mL)로 추출하고, 포화 수성 염화나트륨 (2×50 mL)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조 생성물을 디클로로메탄 및 메탄올 (95:5, v/v)의 혼합물로 용리된 실리카겔 칼럼 상에서 정제했다. 생성물을 맑은 오일로서 89% 수율 (11.3 g)로 얻었다. ^1H NMR δ_{H} (500 MHz, CDCl_3): 4.30-4.36 (m, 6H, 4- CH_2 , 6- CH_2 및 5- COOCH_2Me), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 5- COOCH_2Me), 3.54 (q, J = 7.10 Hz, 2H, 2- OCH_2Me), 1.46 (s, 3H, 2- CH_3), 1.32 (t, J = 7.10 Hz, 3H, 2- OCH_2Me), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, 5- COOCH_2Me), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, 5- COOCH_2Me). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 168.0 및 167.0 (5- COOEt), 111.1 (C2), 62.0 및 61.9 (5- COOCH_2Me), 61.6 (C4 및 C6), 58.7 (2- OCH_2Me), 52.3 (C5), 22.5 (2-Me), 15.1 (2- OCH_2CH_3), 14.0 및 13.9 (5- $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

[0226]

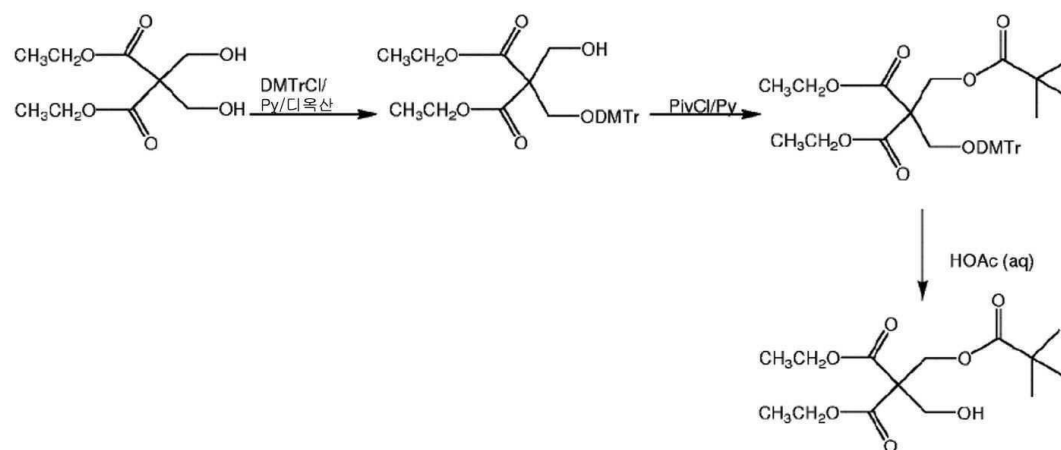
디에틸 2-(아세틸옥시메틸)-2-(히드록시메틸)말로네이트. 디에틸 2-에톡시-2-메틸-1,3-디옥산-5,5-디카복실레이트 (17.9 mmol; 5.2 g)을 80% 수성 아세트산 (30 mL)에서 용해시키고, 2시간 동안 실온에서 정치했다. 용액을 증발 건조시키고, 잔여물을 물로 3회 공증발시켰다. 생성물을 디클로로메탄 (8:92, v/v) 중 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 황색을 띤 오일로서 75% 수율 (3.6 g)로 얻었다. ^1H NMR δ_{H} (500 MHz, CDCl_3): 4.76 (s, 2H, CH_2OAc), 4.26 (q, J = 7.10 Hz, 4H, OCH_2Me), 4.05 (d, J = 7.10 Hz, 2H, CH_2OH), 2.72 (t, J = 7.1 Hz, 1H, CH_2OH), 2.08 (s, 3H, Ac), 1.27 (t, J = 7.10 Hz, 6H, OCH_2CH_3). ^{13}C NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 170.9 (C=O Ac), 168.1 (2×C=O 말로네이트), 62.3 및 62.2 (CH_2OH 및 CH_2OAc), 61.9 (2× OCH_2CH_3) 59.6 (스피로 C), 20.7 (CH_3 Ac), 14.0 (2× OCH_2CH_3).

[0227]

실시예 6

[0228]

2,2-비스(에톡시카보닐)-3-히드록시프로필 피발레이트 (6)



[0229]

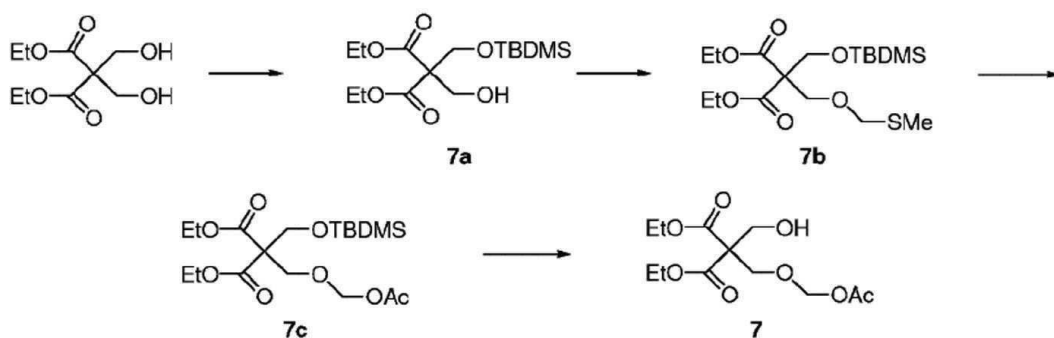
[0230]

2,2-비스(에톡시카보닐)-3-(4,4'-디메톡시트리틸옥시)프로필 피발레이트. 디에틸 2,2-비스(히드록시메틸)말로네이트를 1 당량의 피리딘을 함유하는 1,4-디옥산 중 1 당량의 4,4'-디메톡시트리틸 클로라이드와 반응시켰다. 디에틸 2-(4,4'-디메톡시트리틸옥시메틸)-2-(히드록시메틸)말로네이트 (2.35 g, 4.50 mmol)을 3 당량 피리딘 (1.09 mL, 13.5 mmol)을 함유하는 건조 MeCN (10 mL) 중 피발로일 클로라이드 (0.83 mL, 6.75 mmol)로 아실화했다. 실온에서 3일 후, 반응물을 MeOH (20 mL)로 퀀칭하고, 중래의 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{aq HCO}_3^-$ 워크업을 수행했다. 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 1:1, v/v)로 2.47 g (90%)의 목적하는 생성물을 황색을 띤 시럽으로서 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 7.13-7.39 [m, 9H, (MeO) $_2$ Tr]; 6.81 (d, 4H, [MeO] $_2$ Tr); 4.71 (s, 2H, CH_2OPiv); 4.15 (q, J = 7.1, 4H, OCH_2CH_3); 3.78 [s, 6H, (CH $_3$) $_2$ Tr]; 3.67 (s, 2H, CH_2ODMTTr); 1.27 (t, J = 7.1, 6H, OCH_2CH_3); 1.02 [s, 9H, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$].

[0231] 2,2-비스(에톡시카보닐)-3-히드록시프로필 피발레이트. CH_2Cl_2 및 MeOH (20 mL)의 4:1 혼합물 중 2,2-비스(에톡시카보닐)-3-(4,4'-디메톡시트리틸옥시)프로필 피발레이트 (2.47 g, 4.07 mmol)을 4시간 동안 실온에서 TFA (2.00 ml, 26.0 mmol)로 처리하여 디메톡시트리틸 그룹을 제거했다. 혼합물을 피리딘 (2.30 ml, 28.6 mmol)로 중화시키고, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{aq}$ 워크업을 수행하고, 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 3:7, v/v)로 정제하여 1.15 g (93%)의 목적하는 생성물을 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 4.59 (s, 2H, CH_2OPiv); 4.25 (q, $J = 7.1$, 4H, OCH_2CH_3); 4.01 (s, 2H, CH_2OH); 1.28 (t, $J = 7.1$, 6H, OCH_2CH_3); 1.18 [s, 9H, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$]. ESI- MS^+ : m/z 305.4 ($[\text{MH}]^+$), 322.6 ($[\text{MNH}_4]^+$), 327.6 ($[\text{MNa}]^+$), 343.5 ($[\text{MK}]^+$).

[0232] 실시예 7

[0233] 디에틸 2-아세틸옥시메틸-2-히드록시메틸말로네이트 (7)



[0234]

[0235] 디에틸 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시메틸)-2-히드록시메틸말로네이트 (7a). 디에틸 2,2-비스(히드록시메틸)말로네이트 (28.3 mmol; 6.23 g)을 건조 피리딘으로부터 2회 공중발시키고, 동일한 용매 (20 mL)에서 용해시켰다. 건조 피리딘 (10 mL) 중 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (25.5 mmol; 3.85 g)을 나누어서 첨가했다. 반응을 4 일 동안 진행시켰다. 혼합물을 고체 포움으로 증발시키고, 그 다음, 이를 물 (200 mL) 및 DCM (4×100 mL) 사이에서 평형을 유지했다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 생성물을 DCM 중 10% 에틸 아세테이트로 용리된 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 수율은 78%였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.18-4.25 (m, 4H, OCH_2Me), 4.10 (s, 2H, CH_2OSi), 4.06 (s, 2H, CH_2OH), 2.63 (br s, 1H, OH), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, OCH_2CH_3), 0.85 (s, 9H, Si-S Me_3), 0.05 (s, 6H, Me-Si). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 169.2 (C=O), 63.3 (CH_2OH), 62.8 (CH_2OSi), 61.6 (스피로 C), 61.4 (OCH_2Me), 25.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 18.0 (Si-C Me_3), 14.0 (OCH_2CH_3), -3.6 (Si-CH $_3$). MS [$\text{M} + \text{H}]^+$ 측정치 335.7, 계산치 335.2; [$\text{M} + \text{Na}$] 측정치 357.6, 계산치 357.2.

[0236]

디에틸 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시메틸)-2-메틸티오메틸말로네이트 (7b). 화합물 7a (19.7 mmol; 6.59 g)을 아세트산 무수물 (40 mL), 아세트산 (12.5 mL) 및 DMSO (61 mL)의 혼합물에 용해시키고, 혼합물을 밤새 교반했다. 반응을 차가운 수성 탄산나트륨 (290 ml 10% 수용액)으로 희석하여 중지시키고, 생성물을 디에틸 에테르 (4×120 mL)에서 추출했다. 조합된 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 생성물을 DCM을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 수율은 91%였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.61 (s, 2H, OCH_2S), 4.14-4.19 (m, 4H, OCH_2Me), 4.06 (s, 2H, CH_2OSi), 4.00 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{SMe}$), 2.06 (SCH $_3$), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, OCH_2CH_3), 0.83 (s, 9H, Si-S Me_3), 0.02 (s, 6H, Me-Si). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 168.3 (C=O), 75.6 (CH_2S), 65.7 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{SMe}$), 61.4 (CH_2OSi), 61.2 (스피로 C), 60.9 (OCH_2Me), 25.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 18.0 (Si-C Me_3), 14.0 (OCH_2CH_3), 13.7 (SCH $_3$), -3.6 (Si-CH $_3$). MS [$\text{M} + \text{H}]^+$ 측정치 395.4, 계산치 395.2; [$\text{M} + \text{Na}]^+$ 측정치 417.6, 계산치 417.2.

[0237]

디에틸 2-아세틸옥시메틸-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시메틸)말로네이트 (7c). 화합물 7b (17.9 mmol; 7.08 g)을 건조 DCM (96 mL)에서 질소 하에서 용해시켰다. 설퍼릴클로라이드 (21.5 mmol; DCM 중 1.74 mL의 1.0 mol L $^{-1}$

용액)을 3부분으로 첨가하고, 혼합물을 70분 동안 질소 하에서 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔여물을 건조 DCM (53 mL)에서 용해시켰다. DCM (50 mL) 중 칼륨 아세테이트 (30.9 mmol; 3.03 g) 및 디벤조-18-크라운-6 (13.5 mmol; 4.85 g)을 첨가하고, 혼합물을 1.5시간 동안 교반했다. 에틸 아세테이트 (140 mL)을 첨가하고, 유기 상을 물 (2×190 mL)로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 생성물을 DCM을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 수율은 71%였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.24 (s, 2H, OCH_2O), 4.15–4.22 (m, 4H, OCH_2Me), 4.13 (s, 2H, CH_2OSi), 4.08 (s, 2H, CH_2OAc), 2.08 (Ac), 1.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 6H, OCH_2CH_3), 0.85 (s, 9H, Si-SMe₃), 0.04 (s, 6H, Me-Si). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 170.2 (Ac), 168.0 (C=O), 89.3 (OCH_2O), 67.5 (CH_2OAc), 61.4 (OCH_2Me), 61.1 (CH_2OSi), 60.2 (스피로 C), 25.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 21.0 (Ac), 18.1 (Si-CMe₃), 14.0 (OCH_2CH_3), -5.7 (Si-CH₃). MS [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ 측정치 429.6, 계산치 429.2.

[0238]

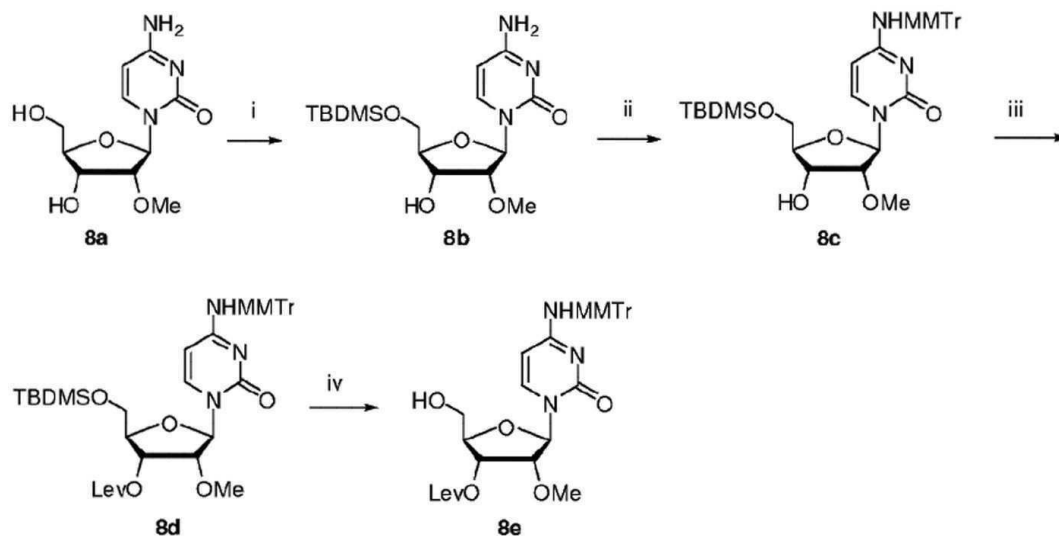
디에틸 2-아세틸옥시메틸-2-히드록시메틸말로네이트 (7). 화합물 7c (7.2 mmol; 2.93 g)을 건조 THF (23 mL)에서 용해시키고, 트리에틸아민 트리히드로전플루오라이드 (8.64 mmol; 1.42 mL)을 첨가했다. 혼합물을 1주일 동안 교반했다. 수성 트리에틸암모늄 아세테이트 (13 mL의 2.0 mol L⁻¹ 용액)을 첨가했다. 혼합물을 증발 건조시키고, 잔여물을 2–5% MeOH을 용리액으로서 함유하는 DCM을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 수율은 74%였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.25 (s, 2H, OCH_2O), 4.16–4.29 (m, 6H, OCH_2Me 및 CH_2OAc), 4.13 (s, 2H, CH_2OH), 2.10 (Ac), 1.81 (br s, 1H, OH), 1.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 6H, OCH_2CH_3). MS [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ 측정치 315.3, 계산치 315.1.

[0239]

실시예 8

[0240]

3'-O-레볼리노임-N⁴-(4-메톡시트리틸)-2'-O-메틸시티딘 (8e)



[0241]

[0242]

5'-O-(tert-부틸디메틸실릴)-2'-O-메틸시티딘 (8b). 2'-O-메틸시티딘 (8a; 18.4 mmol; 4.74 g)을 건조 피리딘 으로부터 공증발시키고, 오산화인 (24 시간) 상에서 건조시키고, 건조 피리딘 (20 mL)에서 용해시켰다. tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (TBDMSCl; 20.2 mmol; 3.05 g)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 미반응 TBDMSCl을 MeOH로 퀀칭하고, 혼합물을 증발 건조시키고, 잔여물에 대해 클로로포름/수성 탄산수소나트륨 워크업을 수행했다. 황산나트륨 상에서 건조된 조 생성물의 수율은 거의 정량적이었다. 이를, 추가 정제없이 아미노 그룹의 4-메톡시트리틸화에 사용했다. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H6), 6.00 (d, $J = 1.1$ Hz; 1H, H1'), 6.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H5), 4.22 (dd, $J = 8.0$ 및 5.1 Hz, 1H, H3'), 4.09 (dd, $J = 11.8$ 및 1.8 Hz, 1H, H5'), 3.97 (m, 1H, H4'), 3.87 (dd, $J = 11.8$ 및 1.6, 1H, H5''). 3.73 (dd, $J = 5.1$ 및 1.0 Hz, 1H, H2'), 3.67 (s, 3H, 2'-OMe), 0.94 (s, 9H, Me₃C-Si), 0.13 (s, 3H, Me-Si), 0.13 (s, 3H, Me-Si).

[0243]

5'-O-(tert-부틸디메틸실릴)-N⁴-(4-메톡시트리틸)-2'-O-메틸시티딘 (8c). 화합물 8b (18.4 mmol; 6.84 g)을 건

조 피리딘으로부터 2회 공증발시키고, 동일한 용매 (20 mL)에서 용해시켰다. 4-메톡시트리틸 클로라이드 (18.4 mmol; 5.69 g)을 첨가하고, 혼합물을 45℃에서 24시간 동안 교반했다. MeOH (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 증발 건조시키고, 잔여물에 대해 클로로포름/수성 탄산수소나트륨 워크업을 수행했다. 2-5% MeOH를 함유하는 DCM에 의한 실리카겔 크로마토그래피로 2'-O-메틸시티딘으로부터 개시하여 화합물 **8c**를 고체 포움으로서 46% 총수율로 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H6), 7.26-7.33 (m, 6H, MMTr), 7.21-7.23 (m, 4H, MMTr), 7.13-7.15 (m, 2H, MMTr), 6.82-6.85 (m, 2H, MMTr), 6.77 (br. s, 1H, NH), 5.99 (s, 1H, H1'), 5.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H5), 4.12 (m, 1H, H3'), 4.02 (dd, J = 11.9 및 1.2 Hz, 1H, H5'), 3.86-3.88 (m, 1H, H4'), 3.81 (dd, J = 11.9 및 1.2 Hz, 1H, H5''), 3.81 (s, 3H, MeO-MMTr), 3.72-3.74 (m, 4H, H2' 및 2'-OMe), 2.63 (br s, 1H, 3'-OH), 0.75 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{C-Si}$), -0.03 (s, 3H, Me-Si), -0.05 (s, 3H, Me-Si). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 165.6 (C4), 158.7 (MMTr), 155.1 (C2), 144.4 (MMTr), 144.3 (MMTr), 140.9 (C6), 136.0 (MMTr), 130.0 (MMTr), 128.6 (MMTr), 128.3 (MMTr), 127.5 (MMTr), 113.6 (MMTr), 94.2 (C5), 87.6 (C1'), 83.9 (C2'), 83.7 (C4'), 70.5 (MMTr), 66.8 (C3'), 60.5 (C5'), 58.8 (2'-OMe), 55.2 (MMTr), 25.8 (TBDMS), 18.3 (TBDMS), -5.6 (TBDMS), -5.7 (TBDMS).

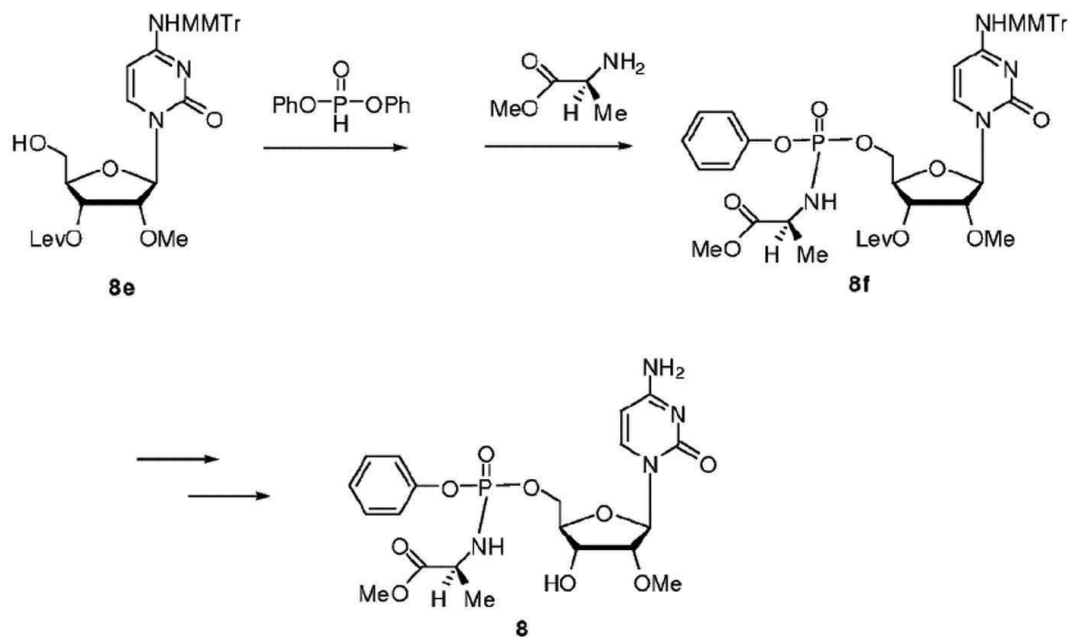
[0244]

5'-O-(tert-부틸디메틸실릴)-3'-O-레볼리노일-N⁴-(4-메톡시트리틸)-2'-O-메틸시티딘 (**8d**). 레볼린산 (21.6 mmol; 2.51 g)을 건조 디옥산에서 용해시키고, 디시클로헥실카보다이미드 (11.1 mmol; 2.28 g)을 1시간 동안 0℃에서 적가했다. 혼합물을 따뜻하게 하여 점도를 감소시키고, 그 다음, 여과하여 피리딘 (18 mL) 중 화합물 **8c** (8.46 mmol; 5.45 g)의 용액을 얻었다. 혼합물을 밤새 교반하고, 증발 건조시키고, 잔여물에 대해 DCM/탄산수소나트륨 워크업을 수행했다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발 건조시키고, 잔여물을 1% MeOH을 용리액으로서 함유하는 DCM을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 수율 86%였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H6), 7.27-7.34 (m, 6H, MMTr), 7.22-7.23 (m, 4, MMTr), 7.14-7.15 (m, 2H, MMTr), 6.84-6.86 (m, 2H, MMTr), 6.80 (br. s, 1H, NH), 6.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H1'), 4.99 (d, J = 1.1 Hz, 1H, H5), 4.97 (dd, J = 7.9 및 5.0 Hz, 1H, H3'), 4.21 (m, 1H, H2'), 3.99-4.01 (m, 2H, H4' 및 H5'), 3.81 (s, 3H, MeO-MMTr), 3.70 (dd, J = 12.0 및 1.3 Hz, 1H, H5''), 3.57 (s, 3H, 2'-OMe), 2.63-2.83 (m, 4H, Lev), 2.21 (s, 3H, Lev), 0.74 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{C-Si}$), -0.05 (s, 3H, Me-Si), -0.07 (s, 3H, Me-Si). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 206.1 (Lev), 172.0 (Lev), 165.5 (C4), 158.7 (MMTr), 155.1 (C2), 144.4 (MMTr), 144.3 (MMTr), 140.7 (C6), 136.0 (MMTr), 130.0 (MMTr), 128.6 (MMTr), 128.3 (MMTr), 127.5 (MMTr), 113.6 (MMTr), 94.4 (C5), 88.4 (C1'), 82.5 (C2'), 81.3 (C4'), 70.6 (MMTr), 69.1 (C3'), 60.8 (C5'), 58.9 (2'-OMe), 55.2 (MMTr), 37.8 (Lev), 29.8 (Lev), 27.8 (Lev), 25.7 (TBDMS), 18.2 (TBDMS), -5.7 (TBDMS), -5.8 (TBDMS).

[0245]

3'-O-레볼리노일-N⁴-(4-메톡시트리틸)-2'-O-메틸시티딘 (**8e**). 화합물 **8d** (3.40 mmol; 2.52 g)을 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (6.85 mmol; 1.79 g)을 함유하는 혼합물 THF (48 mL) 및 AcOH (9 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 2일 동안 교반하고, 그 다음, 증발 건조시켰다. 잔여물을 EtOAc (50 mL)에 용해시키고, 물, 수성 탄산수소나트륨 및 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 화합물 **8e**를 백색 포움으로서 사실상 정량적 수율로 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.22-7.34 (m, 11H, H6 및 MMTr), 7.12-7.15 (m, 2H, MMTr), 6.89 (br. s, 1H, NH), 6.83-6.85 (m, 2H, MMTr), 5.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H1'), 5.31 (dd, J = 4.6 및 4.7, 1H, H4'), 5.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H5), 4.58 (dd, J = 5.0 및 5.0 Hz, 1H, H3'), 4.18 (m, 1H, H2'), 3.90 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H5'), 3.81 (s, 3H, MeO-MMTr), 3.71 (dd, J = 12.7 및 4.7 Hz, 1H, H5''), 3.45 (s, 3H, 2'-OMe), 2.75-2.80 (m, 2H, Lev), 2.63-2.66 (m, 2H, lev), 2.20 (s, 3H, Lev).

[0246] 2'-O-메틸시티딘 5'-[O-페닐-N-(S-2-메톡시-1-메틸-2-옥소에틸)]포스포르아미데이트 (8)



[0247]

[0248] 3'-O-레볼리노일-N⁴-(4-메톡시트리틸)-2'-O-메틸시티딘 5'-[O-페닐-N-(S-2-메톡시-1-메틸-2-옥소에틸)]포스포르아미데이트 (8f). 2일 동안 오산화인 상에서 건조된 화합물 8e (2.58 mmol; 1.62 g)을 건조 피리딘 (5 mL)에서 용해시키고, 디페닐포스파이트 (3.09 mmol; 595 μ L)을 질소 하에서 첨가했다. 30분 후, 건조 피리딘 (1 mL) 및 MeCN (6 mL)의 혼합물 중 건조된 1-알라닌 메틸 에스테르 (3.94 mmol; 0.55 g)을 조심스럽게 첨가했다. CCl₄ (15 mL) 및 트리에틸아민 (18.1 mmol; 2.54 mL)을 첨가하고, 반응을 70분 동안 진행했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, 잔여물을, DCM의 MeOH 함량을 1%로부터 10%로 단계적 방식으로 증가시키면서 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 화합물 8f를 백색 포움으로서 70% 수율로 얻었다. R_p 및 S_p 부분입체이성질체 혼합물의 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.02-7.35 (m, 17H, MMTr 및 Ph), 6.80-6.85 (m, 3H, MMTr 및 N⁴H), 5.99 및 6.02 (2 $\times$ d, J = 3.2 Hz, 1H, H1'), 4.90-5.00 (m, 2H, H3' 및 H4'), 3.88-4.43 (m, 4H, H5, H2', H5', H5''), 3.80 (s, 3H, MMTr), 3.68-3.75 (m, 1H, H^a-A1a), 3.63 및 3.64 (2 $\times$ s, 3H, MeO-A1a), 3.46 및 3.52 (2 $\times$ s, 3H, 2'-OMe), 2.74-2.81 (m, 2H, Lev), 2.59-2.64 (m, 2H, Lev), 2.19 및 2.20 (2 $\times$ s, 3H, Lev), 1.88 (br s, 1H, NH-P), 1.27 및 1.31 (2 $\times$ d, J = 7.1 Hz, Me A1a).

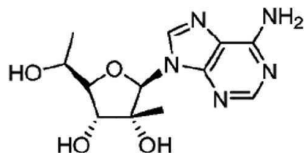
[0249] 2'-O-메틸시티딘 5'-[O-페닐-N-(S-2-메톡시-1-메틸-2-옥소에틸)]포스포르아미데이트 (8). 화합물 8f (1.81 mmol; 1.57 g)을 히드라진 히드레이트 (7.2 mmol; 350 μ L), 피리딘 (11.5 mL) 및 AcOH (2.88 mL)의 혼합물에서 용해시키고, 반응을 5시간 동안 진행했다. 휘발성물질을 감압 하에서 제거하고, 잔여물을 DCM (50 mL)에서 용해시키고, 물, 수성 탄산수소나트륨 및 염수로 세정했다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발 건조시키고, 잔여물을 4-6% MeOH를 용리액으로서 함유하는 DCM을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다.

[0250] 정제된 생성물을 80% 수성 AcOH (8 mL)에서 용해시키고, 혼합물을 55 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 및 추가로 65 $^{\circ}$ C에서 4.5 시간 동안 진행했다. 혼합물을 증발 건조시키고, 잔여물을 물로부터 2회 공증발시키고, 그 다음, DCM 중 7 내지 20% MeOH의 구배 용리를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제했다. 8로부터의 총수율은 50%였다. 2개의 부분입체이성질체의 혼합물의 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.64 및 7.68 (2 $\times$ d, J = 7.4, 1H, H6), 7.26-7.33 (m, 2H, Ph), 7.20-7.24 (m, 2H, Ph), 7.13-7.16 (m, 1H, Ph), 6.32 (br s, 2H, NH₂), 5.90 및 5.94 (2 $\times$ s, 1H, H1'), 5.69 및 5.82 (2 $\times$ d, J = 7.4, 1H, H5), 4.35-4.55 (m, 2H, H5' 및 H5''), 4.12-4.18 (m, 2H, H3' 및 H4'), 3.98-4.08 (m, 2H, α -H-A1a 및 3'-OH), 3.72-3.76 (m, 1H, 2'-OMe), 3.67 및 3.68 (2 $\times$ s, 3H, MeO-A1a), 3.58 및 3.60 (2 $\times$ s, 3H, 2'-OMe), 2.45 (br s, 1H, NH-P), 1.37 및 1.39 (2 $\times$ d, J = 7.2 Hz, 3H, Me-A1a). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 74.2 (C=O A1a), 166.0 (C4), 155.9 (C2), 150.5 (Ph), 140.6 (C6), 129.8 (Ph), 125.1 (Ph), 120 (Ph), 95.1 (C5), 88.4 (C1'), 83.4 (C2'), 81.4 (C4'), 68.1 (C3'), 65.1 (C5'), 58.6 (2'-OMe),

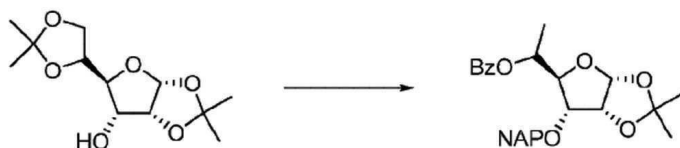
52.5 (MeO-A1a), 50.3 (C^a-A1a), 20.7 (Me-A1a). ³¹P NMR δ 3.1 및 3.3. HRMS [M+H]⁺ 측정치 499.1590, 계산치 499.1583; [M+Na]⁺ 측정치 521.1438, 계산치 521.1408, [M+K]⁺ 측정치 537.1149, 계산치 537.1147.

[0251] 실시예 9

[0252] 2',5'-C-디메틸아데노신 (9)의 제조



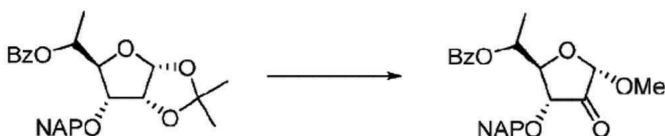
[0254] 단계 1. 5-O-벤조일-1,2-O-이소프로필리덴-5-C-메틸-3-O-나프탈레닐-D-리보푸라노오스의 제조



[0256] 무수 THF (62 mL) 중 건조 1,2,5,6-O-디(이소프로필리덴)-α-D-알로푸라노오스 (23.83 g, 91.55 mmol)의 용액에 분말화된 KOH (36 g, 642.86 mmol)을 첨가하고, 실온에서 30 내지 40분 동안 교반하고, 그 다음, 2-(브로메틸)나프탈렌 (21 g)을 첨가하고, 질소 분위기 하에서 4 내지 6시간 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 물로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트 (3×60 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 조 잔여물 (43.38 g)로 농축하고, 이를 아세트산 (187 mL) 및 물 (84 mL)의 혼합물로 실온에서 14시간 동안 처리했다. 반응 혼합물을 양호한 진공 하에서 35℃ 미만에서 농축하여 조 잔여물을 얻었고, 이를 헥산-에틸 아세테이트 (4:1) 및 디클로로메탄-메탄올 (10:1)로 용리된 실리카겔의 칼럼에 적용하여 순수한 3-O-나프탈레닐-1,2;5,6-O-디(이소프로필리덴)-α-D-알로푸라노오스를 시럽 (36.57 g, 100%)으로서 얻었다.

[0257] 얼음 배스로 냉각된 1,4-디옥산 (214 mL) 및 물 (534 mL)의 혼합물 중 건조 3-O-나프탈레닐-1,2;5,6-O-디(이소프로필리덴)-α-D-알로푸라노오스 (36.57 g, 101.3 mmol)의 차가운 용액에 나트륨 페리오데이트 (NaIO₄) (32 g, 149.61 mmol)을 첨가하고, 동일한 온도에서 50분 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (4×50 mL)로 추출하고, 조합된 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 조 잔여물로 농축하고, 이를 양호한 진공 하에서 두어 시간 동안 건조시키고, 다음 반응에서 추가 정제없이 사용했다. 드라이아이스-아세톤으로 -78℃로 냉각된 무수 에테르 (80 mL) 중 상기 건조된 조 잔여물 (33.38 g, 101 mmol)의 차가운 용액에 메틸마그네슘 브로마이드 (100 mL) (에테르 중 3M 용액)을 부분씩 서서히 첨가하고, -78℃ 내지 실온에서 밤새 질소 하에서 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 서서히 퀀칭하고, 아세틸 아세테이트 (4×60 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과물을 1,2-O-이소프로필리덴-5-C-메틸-3-O-나프탈레닐-D-리보푸라노오스 (28.55 g, 83.21 mmol, 82.1%)의 조 잔여물로 농축하고, 이를 양호한 진공 하에서 2 내지 3시간 동안 건조시키고, 무수 피리딘 (80-100 mL) 중 DMAP (1.01 g, 8.32 mmol)의 존재에서 벤조일 클로라이드 (12.87 g, 91.53 mmol)로 실온에서 밤새 처리했다. 반응 혼합물을 메탄올로 퀀칭하고, 조 잔여물로 농축하고, 이를 10% 중탄산나트륨 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트 (4×50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 농축하고 톨루엔 (3×50mL)로 조 잔여물로 공증발시키고, 이에 헥산-에틸 아세테이트 (100:1, 10:1, 및 4:1)로 용리된 실리카겔의 칼럼을 적용하여 순수한 5-O-벤조일-1,2-O-이소프로필리덴-5-C-메틸-3-O-나프탈레닐-D-리보푸라노오스 (22.58 g, 50.50 mmol, 61%)을 얻었다.

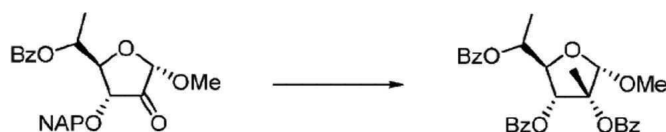
[0258] 단계 2. 5-O-벤조일-2-C,2-O-디데히드로-1-O,5-C-디메틸-3-O-나프탈레닐-D-리보푸라노오스의 제조



[0260] 무수 메탄올 (100 mL) 중 건조 5-O-벤조일-1,2-O-이소프로필리덴-5-C-메틸-3-O-나프탈레닐-D-리보푸라노오스 (13.58 g, 30.37 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 (4.9 mL) 중 4N HCl을 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반했다.

반응 혼합물을 트리에틸아민으로 pH = 7.0로 중화시키고, 조 잔여물로 농축하고, 10% 중탄산나트륨 수용액에 붓고, 디클로로메탄 (4×20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 농축하고, 톨루엔으로 조 잔여물로 공증발시키고, 이에 헥산-에틸 아세테이트 (4:1)로 용리된 실리카겔의 칼럼을 적용하여 순수한 5-O-벤조일-1-O,5-C-디메틸-3-O-나프탈레닐-D-리보푸라노오스 (12.60 g, 29.93 mmol, 98.5%)을 얻었다. 드라이아이스-아세톤으로 -75℃로 냉각된 무수 디클로로메탄 (50 mL) 중 DMSO (12.72 mL, 178.32 mmol)의 차가운 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 (TFAA) (7.6 mL, 53.87 mmol)을 첨가하고, 동일한 온도에서 30분 동안 교반했다. 무수 디클로로메탄 (10 mL) 중 5-O-벤조일-1-O,5-C-디메틸-3-O-나프탈레닐-D-리보푸라노오스 (12.60 g, 29.93 mmol)를 한 번에 첨가하고, 그 다음, -20 내지 -15℃로 데우고, 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음, 트리에틸아민 (20 mL)을 첨가하고, 실온으로 데우고, 실온에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 물로 퀀칭하고, 디클로로메탄 (3×50 mL)으로 추출했다. 조합된 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과물을 조 잔여물로 농축하고, 이에 헥산-에틸 아세테이트 (20:1 및 1:1)로 용리된 실리카겔의 숯 칼럼을 적용하여 5-O-벤조일-2-C,2-O-디데히드로-1-O,5-C-디메틸-3-O-나프탈레닐-D-리보푸라노오스를 무정형 고형물로서 얻었다. (10.03 g, 23.90 mmol, 80%).

[0261] 단계 3. 2,3,5-O-트리벤조일-1-O,2,5-C-트리메틸-D-리보푸라노오스의 제조.



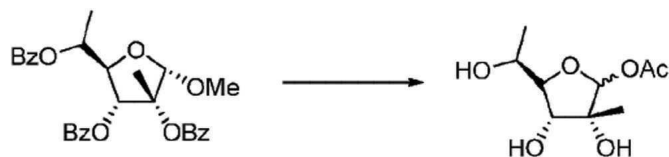
[0262]

[0263] 드라이아이스-아세톤으로 -30 내지 -15℃로 냉각된 무수 테트라히드로푸란 (THF) (50 mL) 및 무수 에테르 (30 mL)의 혼합물 중 건조 5-O-벤조일-2-C,2-O-디데히드로-1-O,5-C-디메틸-3-O-나프탈레닐-D-리보푸라노오스 (7.76 g, 18.52 mmol)의 차가운 용액에 메틸마그네슘 브로마이드 (CH_3MgBr) (35 mL) (에테르 중 3.0 M)를 서서히 첨가하고, 동일한 온도에서 질소 분위기 하에서 6시간 동안 교반한 다음, -15℃ 내지 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 수용액으로 조심스럽게 퀀칭하고, 에틸 아세테이트 (4×60 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 농축하고, 톨루엔 (3×20 mL)으로 조 잔여물로 공증발시키고, 이에 헥산-에틸 아세테이트 (20:1) 디클로로메탄-메탄올 (10:1)로 용리된 실리카겔의 칼럼을 적용하여 순수한 5-O-벤조일-3-O-나프탈레닐-1-O,2,5-C-트리메틸-D-리보푸라노오스를 시럽 (5.32 g, 16.12 mmol, 87%)으로서 얻었다.

[0264] 무수 피리딘 (28 mL) 중 건조 5-O-벤조일-2-C,2-O-디데히드로-3-O-나프탈레닐-1-O,2,5-C-트리메틸-D-리보푸라노오스 (10.03 g, 30.39 mmol) 및 DMAP (1 g, 8.20 mmol)의 용액에 벤조일 클로라이드 (11.65 g, 9.62 mL, 82.88 mmol)을 첨가하고, 실온에서 밤새 질소 하에서 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 메탄올로 퀀칭하고, 조 잔여물로 농축하고, 이를 10% 중탄산나트륨 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트 (3×20 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 농축하고, 톨루엔으로 조 잔여물로 공증발시키고, 이에 헥산-에틸 아세테이트 (50:1 및 10:1)로 용리된 실리카겔의 숯 칼럼을 적용하여 순수한 2,5-O-디벤조일-3-O-나프탈레닐-1-O,2,5-C-트리메틸-D-리보푸라노오스를 무정형 고형물 (9.17 g, 65%)로서 얻었다.

[0265] 디클로로메탄 (20 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물 중 2,5-O-디벤조일-3-O-나프탈레닐-1-O,2,5-C-트리메틸-D-리보푸라노오스 (9.17 g, 17.04 mmol)의 용액에 DDQ (4.45 g, 19.60 mmol)을 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 10% 중탄산나트륨 수용액에 부은 디클로로메탄 (10.0 mL)로 희석하고, 유기 상을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄 (3×50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을, 모든 DDQ가 제거될 때까지 포화 중탄산나트륨 수용액으로 세정했다. 유기 상을 농축하고, 톨루엔으로 조 잔여물로 공증발시키고, 이를 무수 피리딘 (20 mL) 중 DMAP (650 mg)의 존재하에 BzCl (4.88 g, 34.69 mmol)로 실온에서 밤새 추가 처리했다. 그 다음, 반응 혼합물을 메탄올로 퀀칭하고, 조 잔여물로 농축하고, 이를 포화 중탄산나트륨에 붓고, 에틸 아세테이트 (4×50 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과물을 조 잔여물로 농축하고, 이에 헥산-에틸 아세테이트 (30:1, 및 10:1)로 용리된 실리카겔의 숯 칼럼을 적용하여 순수한 2,3,5-O-트리벤조일-1-O,2,5-C-트리메틸-D-리보푸라노오스를 무정형 고형물 (4.21 g, 8.38 mmol, 49.20%)로서 얻었다.

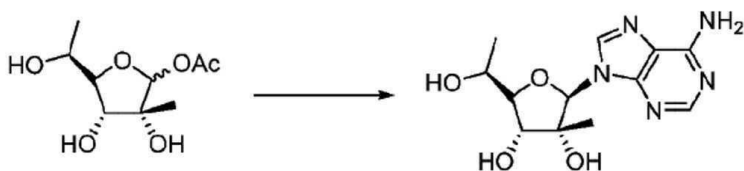
[0266] 단계 4: 2,3,5-O-트리벤조일-1-O,2,5-C-트리메틸-D-리보푸라노오스의 제조



[0267]

[0268] 얼음 배쓰로 냉각된 아세트산 무수물 (10 mL) 중 건조 2,3,5-O-트리벤조일-1-O,2,5-C-트리메틸-D-리보푸라노오스 (2.43 g, 4.84 mmol)의 차가운 용액에 아세트산 무수물 (10 mL) 및 농축 황산 (H_2SO_4) (95-98%) (243 μ L)의 차가운 혼합물을 첨가하고, 동일한 온도에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을, 포화 중탄산나트륨 수용액에 붓고, 혼합물의 pH가 7이 될 때까지 교반하고, 에틸 아세테이트 (3×30 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 농축하고, 톨루엔 (3×15 mL)로 조 잔여물로 공증발시키고, 이에 헥산-에틸 아세테이트 (20:1 및 10:1)로 용리된 실리카겔의 칼럼을 적용하여 1-O-아세틸-2,5-C-디메틸-2,3,5-O-트리벤조일-D-리보푸라노오스 (1.6 g, 3.02 mmol, 62%)을 얻었다.

[0269] 단계 5: 2',5'-C-디메틸아데노신의 제조

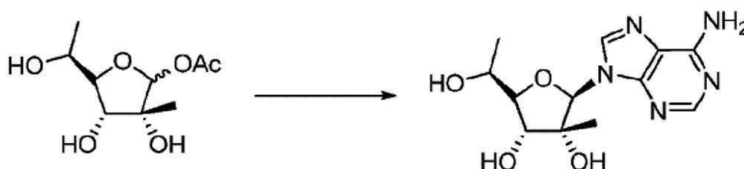


[0270]

[0271] 얼음 배쓰로 냉각된 무수 ACN (5 mL) 중 N^6 -벤조일아데닌 (99 mg, 0.415mmol) 및 1-O-아세틸-2,5-C-디메틸-2,3,5-O-트리벤조일-D-리보푸라노오스 (220 mg, 0.415 mmol)의 차가운 용액에 TMSOTf (165 μ L)을 첨가하고, 동일한 온도에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 트리에틸아민으로 중화시키고, 조 잔여물로 농축하고, 이를 메탄올-암모니아 (7N)로 실온에서 4일 동안 추가 처리했다. 그 다음, 반응 혼합물을 농축하고, 톨루엔으로 조 잔여물로 공증발시키고, 이에 디클로로메탄-메탄올 (10:1 및 6:1)로 용리된 실리카겔의 숏 칼럼을 적용하여 순수한 2',5'-C-디메틸아데노신을 무정형 고형물로서 얻었다.

[0272] **실시예 10**

[0273] 2',5'-디메틸시티딘 (10)의 제조



[0274]

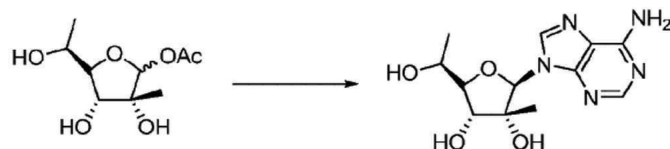
[0275] 새로이 증류된 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔 (30 mL) 중 N^4 -아세틸시티딘 (576 mg, 3.76 mmol) 및 $(NH_4)_2SO_4$ (20 mg)의 교반된 현탁액에 밤새 질소 분위기 하에서 환류 가열했다. 맑은 용액을 진공 하에서 증발시키고, 무수 톨루엔 (20 mL)을 첨가하고, 이어서 증류 제거했다. 상기 수득된 조 비스-(트리메틸실릴) 유도체를 무수 아세토니트릴 (30 mL)에서 용해시키고, 1-O-아세틸-2,5-C-디메틸-2,3,5-O-트리벤조일-D-리보푸라노오스 (1.0 g, 1.88 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 빙수욕에서 질소 분위기 하에서 냉각시키고, 그 다음, TMSOTf (0.5 mL)을 격렬히 교반하면서 적가했다. 수득한 균일 담황색 용액을 밤새 교반했다. TLC는, 여전히 다량의 물질이 있다는 것을 보여주었다. 혼합물을 얼음물 배쓰에서 냉각시키고, 또 다른 배치의 TMSOTf (0.5 mL)을 적가했다. 수득한 혼합물을 밤새 추가 교반했다. 반응물을 10% 탄산수소나트륨 (20 mL)의 첨가로 조심스럽게 퀀칭하고, 추가 15분 동안 교반했다. 침전물을 여과하고, 여과물을 DCM (60 mL $\times$ 2)으로 추출했다. 조합된 유기 상을 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 증발 후, 잔여물을 PE:EA=2:1로 용리된 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 N^4 -아세틸-2,5-C-디메틸-2,3,5-O-트리벤조일시티딘 (660 mg, 56.1%)을 포움 고체로서 얻었다.

[0276] N^4 -아세틸-2,5-C-디메틸-2,3,5-O-트리벤조일시티딘 (660 mg, 1.05 mmol)을, NH_3 로 포화된 무수 MeOH에서 용해시

켰다. 혼합물을, 밀폐된 튜브에서 2일 동안 지속적으로 교반하여 60-70℃로 가열했다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔여물을 분취 HPLC로 정제하여 2,5-C-디메틸시티딘 (120 mg, 41.93% 및 22mg, 7.7%)을 얻었다. 2,5-C-디메틸시티딘 (부분입체이성질체 1)의 ^1H NMR: (MeOD): δ 7.73-7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.64-5.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.05-4.07 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 4.8 Hz, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 3.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.23-1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H) □ 1.16 (s, 3H).

[0277] 실시예 11

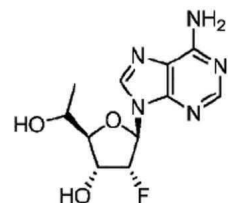
[0278] 2',5'-디메틸우리딘 (11)의 제조



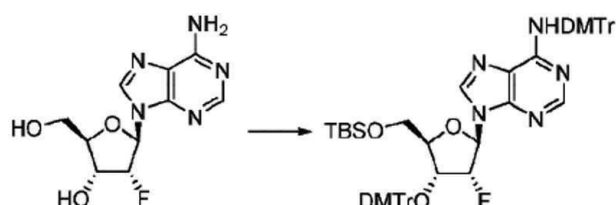
실시예 10에서 기재된 것과 동일한 절차로, 2,5-C-디메틸우리딘을 제조했다. 2,5-C-디메틸우리딘 (부분입체이성질체 2)의 ^1H NMR: (MeOD): δ 7.73-7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.63-5.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.08-4.10 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 5.6 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 1.21-1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H) □ 1.18 (s, 3H).

[0281] 실시예 12

[0282] 2'-데옥시-2'-플루오로-5'-C-메틸아데노신 (12)의 제조

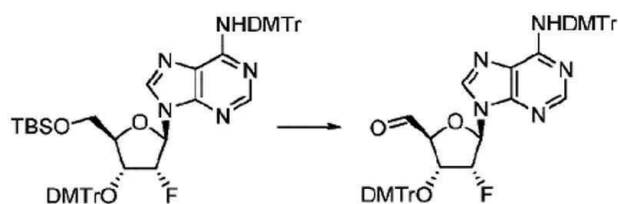


단계 1. 3',N⁶-비스(4,4'-디메톡시트리틸)-5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2'-플루오로아데노신의 제조.



무수 피리딘 (15 mL) 중 0.27 g (1.0 mmol)의 2'-데옥시-2'-플루오로아데노신, DMAP (244 mg, 2.0 mmol) 및 TBDMS-Cl (1.1 mmol, 181 mg)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 30℃에서 8시간 동안 교반했다. DMTr-Cl (1.0 g, 3 mmol)을 첨가하고, 혼합물 56℃에서 3일 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 물 (1.5 mL)로 원청했다. 수득한 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 3회 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 헥산 중 20-35% 에틸 아세테이트를 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 746 mg의 3',N⁶-비스(4,4'-디메톡시트리틸)-5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2'-플루오로아데노신을 백색 포움으로서 얻었다.

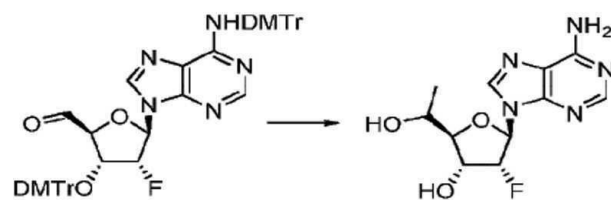
[0287] 단계 2. 3',N⁶-비스(4,4'-디메톡시트리틸)-5'-데히드로-2'-데옥시-2'-플루오로아데노신의 제조



[0288]

[0289] THF (6 mL) 중 3',N⁶-비스(4,4'-디메톡시트리틸)-5'-O-(t-부틸메틸실릴)-2'-데옥시-2'-플루오로아데노신 (0.73 g, 0.74 mmol) 및 TBAF (THF 중 1.0 M, 1.5 mL)의 용액을 실온에서 밤새 정치하고, 그 다음, 실온에서 농축했다. 아세톤-헥산 (2:3)을 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 5'-히드록시 생성물을 백색 고형물로서 얻었고, 이를 무수 DCM (12 mL)에서 용해시켰다. 피리딘 (0.9 mL) 및 테스마틴 페리옥시디안 (0.39 g)을 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤 하에서 25℃에서 2시간 동안 교반하고, DCM로 희석하고, 10% Na₂S₂O₃로 2회 및 염수로 1회 세정했다. 아세톤-헥산 (1:3 내지 2:3)을 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 606 mg의 3',N⁶-비스(4,4'-디메톡시트리틸)-5'-데히드로-2'-데옥시-2'-플루오로아데노신을 얻었다.

[0290] 단계 3. 2'-데옥시-2'-플루오로-5'(R 및 S)-C-메틸아데노신의 합성.



[0291]

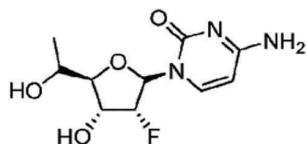
[0292] THF (7 mL) 중 3',N⁶-비스(4,4'-디메톡시트리틸)-5'-데히드로-2'-데옥시-2'-플루오로아데노신 (600 mg, 0.686 mmol)의 용액에 0℃에서 아르곤 하에서 MeMgBr (THF 중 1.4 M, 2 mL)를 첨가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 아르곤 하에서 밤새 교반했다. 추가 MeMgBr (1.4 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온에서 30분 동안 교반했다. 0℃로 냉각한 후, 반응 혼합물을 10% 황산암모늄으로 아주 서서히 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% 황산암모늄으로 2회 및 10% 중탄산나트륨으로 1회 세정했다. 아세톤-헥산 (1:3 내지 2:3)을 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 315 mg의 3',N⁶-비스(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-데옥시-2'-플루오로-5'(R 및 S)-C-메틸아데노신을 얻었다 (TLC 상의 216 mg의 상부 이성질체 및 2개의 이성질체의 99 mg의 혼합물, 모두는 백색 고형물임).

[0293] 3',N⁶-비스(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-데옥시-2'-플루오로-5'(R 또는 S)-C-메틸아데노신 (TLC 상의 상부 이성질체, 215 mg)을 5 mL의 THF, 8 mL의 AcOH 및 5 mL의 물에서 용해시켰다. 용액을 30℃에서 15시간 동안 교반하고, 농축 건조시키고, 톨루엔으로 3회 공증발시켰다. DCM 중 10-12% MeOH를 갖는 실리카상 크로마토그래피로 55 mg의 2'-데옥시-2'-플루오로-5'(R 또는 S)-C-메틸아데노신을 백색 고형물로서 얻었다; ¹H NMR (DMSO) δ 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H, H4' 및 H5'), 4.45 (ddd, J_{H,H} = 6.4 및 3.2 Hz, J_{H,F} = 16.4 Hz, 1H, H3'), 5.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 5.40 (ddd, J_{H,H} = 4.0 및 3.2 Hz, J_{H,F} = 53.2 Hz, 1H, H2'), 5.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 6.23 (dd, J_{H,H} = 3.2 Hz, J_{H,F} = 15.6 Hz, 1H, H1'), 7.38 (s, 2H, NH₂), 8.15 (s, 1H, H8), 8.41 (s, 1H, H2).

[0294] 3',N⁶-비스(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-데옥시-2'-플루오로-5'(R 및 S)-C-메틸아데노신 (메이저로서 상부 이성질체 및 마이너로서 하부 이성질체, 99mg)을 3 mL의 THF, 3 mL의 AcOH 및 3 mL의 물에서 용해시키고, 실온에서 밤새 교반했다. THF를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔여 용액을 45℃에서 45분 동안 가열하고, 농축하고, 톨루엔 3회 공증발시켰다. DCM 중 10-12% MeOH를 갖는 실리카상 크로마토그래피로 22 mg의 2'-데옥시-2'-플루오로-5'(R 및 S)-C-메틸아데노신을 얻었다.

[0295] 실시예 13

[0296] 2'-데옥시-2'-플루오로-5'-C-메틸시티딘 (13)의 제조



[0297]

[0298] 단계 1. 3'-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2'-플루오로시티딘의 제조.



[0299]

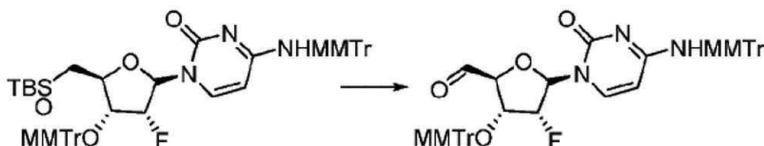
[0300] 무수 피리딘 (200 mL) 중 2'-데옥시-2'-플루오로시티딘 (20.0 g, 81.6 mmol) 및 TBDMS-Cl (14.8 g, 97.9 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음, 농축했다. 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 24 g (82%)의 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2'-플루오로시티딘을 백색 고형물로서 얻었다.

[0301]

질산은 (7 g, 41.7 mmol)을 무수 DCM (50 mL) 중 MMTr-Cl (13 g, 41.7 mmol), 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2'-플루오로시티딘 (5 g, 13.9 mmol) 및 콜리딘 (19 g, 153 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 여과하고, 포화 탄산수소나트륨으로 세정하고, 염수로 세정했다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축했다. 에틸 아세테이트-석유 에테르 (1:2 내지 1:1)을 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 11 g (87%)의 3'-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2'-플루오로시티딘을 얻었다.

[0302]

단계 2. 3'-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-5'-C,5'-O-디테히드로-2'-데옥시-2'-플루오로시티딘의 제조.

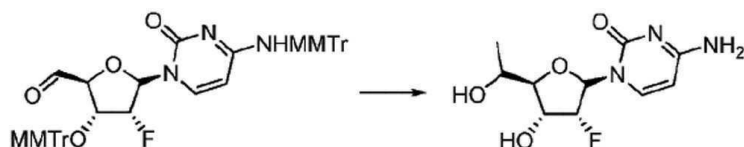


[0303]

[0304] TBAF (24 mL, THF 중 1.0 M)을 무수 THF (100 mL) 중 3'-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2'-플루오로시티딘 (11 g, 12 mmol)의 용액에 0°C에서 적가했다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음, 용매를 진공에서 실온에서 제거했다. 잔여물을 에틸 아세테이트에서 용해시키고, 물 및 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축했다. 아세톤/석유 에테르 (1:3)를 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 9 g (93%)의 3'-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-2'-데옥시-2'-플루오로시티딘을 얻었다. 피리딘 (6 mL, 15 당량) 및 테스마틴 페리옥시디안 (2.6 g, 6 mmol)을 무수 DCM (30 mL) 중 3'-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-2'-데옥시-2'-플루오로시티딘 (4 g, 5 mmol)의 용액에 0°C에서 질소 하에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% Na₂S₂O₃로 2회로 세정한 다음, 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축했다. 아세톤-석유 에테르 (1:3 내지 2:3)를 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 3.5g (87%)의 3'-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-5'-C,5'-O-디테히드로-2'-데옥시-2'-플루오로시티딘을 얻었다.

[0305]

단계 3. 2'-데옥시-2'-플루오로-5' (R 및 S)-C-메틸시티딘의 제조.



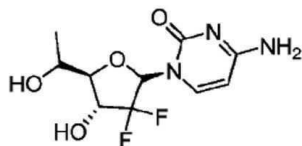
[0306]

[0307] MeMgBr (에테르 중 3.0 M, 15.2 mmol)을 무수 THF (50 mL) 중 3-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-5'-C,5'-O-디데히드로-2'-데옥시-2'-플루오로시티딘 (3 g, 3.8 mmol)의 용액에 얼음-EtOH 배쓰에서 질소 하에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄으로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물을 얻었다. 아세톤-석유 에테르 (1:3 내지 2:3)을 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 1.8 g (58%)의 순수한 3-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-2'-데옥시-2'-플루오로-5'(R 또는 S)-C-메틸시티딘을 얻었다.

[0308] AcOH/H₂O (v/v 4:1, 20 mL) 중 3-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-2'-데옥시-2'-플루오로-5'(R 또는 S)-C-메틸시티딘 (600 mg, 0.75 mmol)의 용액을 50°C에서 밤새 교반했다. 용액을 농축하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 농축 건조시켰다. 역상 HPLC상 크로마토그래피 및 그 다음, 키랄 HPLC를 수행하여 2'-데옥시-2'-플루오로-5'(R 또는 S)-C-메틸시티딘 (30 mg, 16%)을 얻었다; ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H6), 5.99 (dd, J = 17.6 Hz, 1.2 Hz, 1H, H1'), 5.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H5), 5.06-4.92 (m, 1H, H2'), 4.28 (ddd, J_{H,H} = 8.4, 4.4 Hz, J_{H,F} = 21.6 HZ, 1H, H3'), 4.02 (dq, J = 4.0, 2.8 Hz, 1H, H5'), 3.87 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H4'), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H, Me).

[0309] 실시예 14

[0310] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘 (14)의 제조



(14)

[0311]

[0312] 단계 1. 3-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘의 제조.

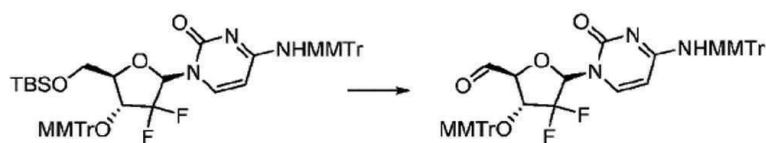


[0313]

[0314] TBDMS-Cl (10.5 g, 69.3 mmol)을 무수 피리딘 (100 mL) 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 히드로클로라이드 (17.0 g, 57.7 mmol)의 용액에 0°C에서 질소 하에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 (21 g, 96%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0315] MMTr-Cl (13 g, 41 mmol, 3 당량)을 무수 DCM (50 mL) 중 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 (5 g, 13.5 mmol)의 용액에 첨가하고, 그 다음, AgNO₃ (7 g, 41 mmol) 및 콜리딘 (19 g, 153 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 질소 하에서 교반하고, 여과하고, 포화 탄산수소나트륨으로 세정한 다음, 염수로 세정했다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축했다. 에틸 아세테이트-석유 에테르 (1:3 내지 1:2)를 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 3-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 (11 g, 83%)을 얻었다.

[0316] 단계 2. 3-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-5'-C,5'-O-디데히드로-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘의 제조.



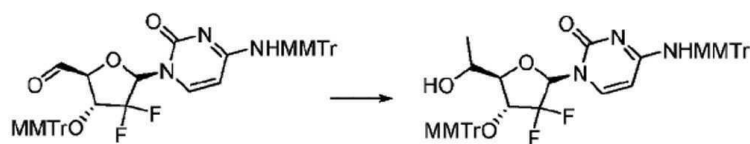
[0317]

[0318] TBAF (THF 중 1 M, 21.6 mL)을 무수 THF (40 mL) 중 3-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-

2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 (10.0 g, 10.8 mmol)의 용액에 0℃에서 적가했다. 수득한 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 농축하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축했다. 에틸 아세테이트-DCM (1:10 내지 1:5)를 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 3-O- N^4 -비스(4-메톡시트리틸)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 (4.4 g, 50%)을 얻었다.

[0319] TFA (460 μ L, 6 mmol)을 냉수로 냉각된 무수 DMSO (10 mL) 중 무수 피리딘 (960 μ L, 12 mmol)의 교반된 용액에 질소 하에서 첨가했다. 첨가 후, TFA/피리딘 용액을 실온으로 데우고, 냉수로 냉각된 무수 DMSO (30 mL) 중 3-O- N^4 -비스(4-메톡시트리틸)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 (8.1 g, 10 mmol) 및 DCC (6.2 g, 30 mmol)의 교반된 용액에 질소 하에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 냉수로 냉각하고, 물 (20 mL)로 퀀칭하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, EA로 희석했다. 침전물을 여과하고, EA로 세정했다. 조합된 EA 용액을 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 잔여물을 얻었고, 이를 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 1/1 내지 1/3)으로 정제하여 3-O- N^4 -비스(4-메톡시트리틸)-5'-C,5'-O-디데히드로-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 (6.2 g, 76%)을 얻었다.

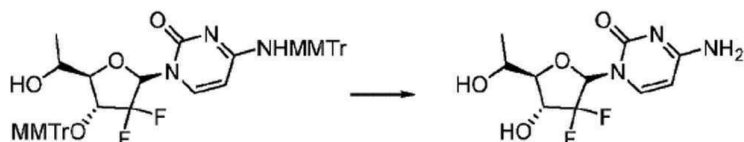
[0320] 단계 3. 3-O- N^4 -비스(4-메톡시트리틸)-5'-데히드로-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘의 제조.



[0321]

[0322] MeMgBr (에테르 중 3.0 M, 10 mL, 30 mmol)을 무수 THF (30 mL) 중 조 3-O- N^4 -비스(4-메톡시트리틸)-5'-데히드로-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 (6.0 g, 7.4 mmol)의 용액에 얼음-EtOH 배스에서 질소 하에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 포화 염화암모늄으로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축했다. 에틸 아세테이트-석유 에테르 (1:3 내지 1:1)를 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 3.6 g의 3-O- N^4 -비스(4-메톡시트리틸)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'-C-메틸시티딘 (59%)을 얻었다.

[0323] 단계 4. 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘의 제조.

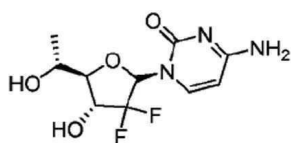


[0324]

[0325] AcOH/H₂O (20 mL, v/v 4:1) 중 3-O- N^4 -비스(4-메톡시트리틸)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(R 및 S)-C-메틸시티딘 (3 g, 3.65 mmol)의 용액을 50℃에서 밤새 교반했다. 용매의 제거 후, 잔여물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 농축했다. 역상 HPLC상 크로마토그래피로 0.3 g (30%)의 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘을 백색 고형물로서 얻었다; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.93 (d, J = 7.6 MHz, 1H, H6), 6.24 (t, J_{H,F} = 8.0 Hz, 1H, H1'), 5.95 (d, J = 7.6 MHz, 1H, H5), 4.26 (dt, J_{H,H} = 8.4 Hz, J_{H,F} = 12.4 Hz, 1H, H3'), 4.03 (dq, J = 4.0, 2.7 Hz, 1H, H5'), 3.74 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H, H4'), 1.37 (d, J = 6.4 MHz, 3H).

[0326] **실시예 15**

[0327] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(R)-C-메틸시티딘 (15)



(15)

[0328]

[0329] 단계 1. 3-O, N^4 -비스(4-메톡시트리틸)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(R)-메틸시티딘의 제조.



[0331] MeMgBr (THF 중 1.4 M, 2.6 ml, 3.6 mmol)을 무수 THF (8 mL) 중 조 3-O, N^4 -비스(4-메톡시트리틸)-5'-데히드로-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 (580 mg, 0.72 mmol)의 용액에 0℃에서 아르곤 하에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 얼음으로 냉각시키고, 수성 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 회석하고, 수성 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 용액으로 4회, 그 다음, 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축했다. 에틸 아세테이트-헥산 (55:45 내지 70:30)를 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 317 mg의 3-O, N^4 -비스(4-메톡시트리틸)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘 및 44 mg의 3-O, N^4 -비스(4-메톡시트리틸)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(R)-C-메틸시티딘을 얻었다.

[0332] 단계 2. 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(R)-C-메틸시티딘의 제조.



[0334] AcOH/ H_2O (3 ml, v/v 4:1) 중 3-O, N^4 -비스(4-메톡시트리틸)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(R)-C-메틸시티딘 (44 mg, 0.53 mmol)의 용액을 40℃에서 밤새 교반했다. 용매의 제거 후, 잔여물을 톨루엔으로 2회 공증발시켰다. DCM 중 10-15% MeOH를 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 9 mg의 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(R)-C-메틸시티딘을 백색 고형물로서 얻었다.

[0335] 실시예 16

[0336] 2'-데옥시-2'-플루오로-5'(S)-C-메틸아데노신 (16)의 제조

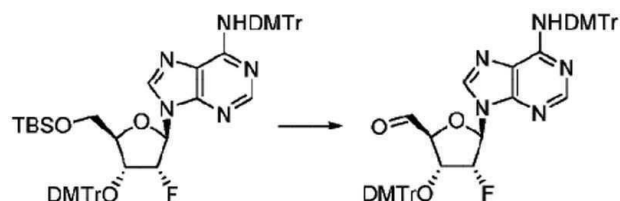


[0338] 단계 1. 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-3'-O, N^6 -비스(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-플루오로아데노신의 제조.



[0340] 무수 피리딘 (15 mL) 중 0.27 g (1.0 mmol)의 2'-데옥시-2'-플루오로아데노신, DMAP (244 mg, 2.0 mmol) 및 TBDMS-Cl (1.1 mmol, 181 mg)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 30℃에서 8시간 동안 교반했다. DMTr-Cl (1.0 g, 3 mmol)을 첨가하고, 혼합물 56℃에서 3일 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 물 (1.5 mL)로 퀀칭했다. 수득한 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 회석하고, 염수로 3회 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 헥산 중 20-35% 에틸 아세테이트를 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 746 mg의 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-3'-O, N^6 -비스(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-플루오로아데노신을 얻었다.

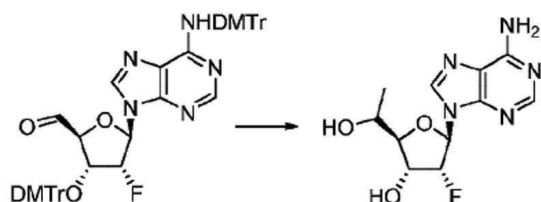
[0341] 단계 2. 2'-데옥시-5'-C,5'-O-디데히드로-3'-O,N⁶-비스(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-플루오로아데노신의 제조



[0342]

[0343] THF (6 mL) 중 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-3',N⁶-디(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-플루오로아데노신 (0.73 g, 0.74 mmol) 및 TBAF (THF 중 1.0 M, 1.5 mL)의 용액을 실온에서 밤새 정치하고, 그 다음, 실온에서 농축했다. 아세톤-헥산 (2:3)을 갖는 실리카겔상 크로마트그래피로 5'-히드록시 생성물을 백색 고형물로서 얻었고, 이를 무수 DCM (12 mL)에서 용해시켰다. 피리딘 (0.9 mL) 및 테스마틴 페리오디난 (0.39 g)을 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤 하에서 25℃에서 2시간 동안 교반하고, DCM로 희석하고, 10% Na₂S₂O₃로 2회 및 염수로 1회 세정했다. 아세톤-헥산 (1:3 내지 2:3)를 갖는 실리카겔상 크로마트그래피로 606 mg의 2'-데옥시-5'-C,5'-O-디데히드로-3'-O,N⁶-비스(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-플루오로아데노신을 백색 포움으로서 얻었다.

[0344] 단계 3. 2'-데옥시-2'-플루오로-5'(R 및 S)-C-메틸아데노신의 제조



[0345]

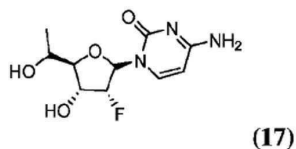
[0346] THF (7 mL) 중 2'-데옥시-5'-C,5'-O-디데히드로-3'-O,N⁶-비스(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-플루오로아데노신 (600 mg, 0.686 mmol)의 용액에 0℃에서 아르곤 하에서 MeMgBr (THF 중 1.4 M, 2 mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 아르곤 하에서 밤새 교반했다. 더 많은 MeMgBr (1.4 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온에서 30분 동안 교반했다. 0℃로 냉각한 후, 반응 혼합물을 10% 황산암모늄으로 아주 서서히 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% 황산암모늄으로 2회 및 10% 중탄산나트륨으로 1회 세정했다. 아세톤-헥산 (1:3 내지 2:3)을 갖는 실리카겔상 크로마트그래피로 315 mg의 3'-O,N⁶-비스(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-데옥시-2'-플루오로-5'(R 및 S)-C-메틸아데노신 (216 mg의 5'(S)-이성질체 및 5'(S)-이성질체 및 5'(R)-이성질체의 99 mg의 혼합물)을 모두 백색 포움으로서 얻었다.

[0347] 3'-O,N⁶-비스(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-데옥시-2'-플루오로-5'(S)-C-메틸아데노신 (TLC 상의 상부 지점, 215 mg)을 5 mL의 THF, 8 mL의 AcOH 및 5 mL의 물에서 용해시켰다. 용액을 30℃에서 15시간 동안 교반하고, 농축 건조시키고, 톨루엔으로 3회 공중발시켰다. DCM 중 10-12% MeOH를 갖는 실리카상 크로마트그래피로 55 mg의 2'-데옥시-2'-플루오로-5'(S)-C-메틸아데노신을 백색 고형물로서 얻었다; ¹H NMR (DMSO) δ 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H, H4' 및 H5'), 4.45 (ddd, J_{H,H} = 6.4 및 3.2 Hz, J_{H,F} = 16.4 Hz, 1H, H3'), 5.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 5.40 (ddd, J_{H,H} = 4.0 및 3.2 Hz, J_{H,F} = 53.2 Hz, 1H, H2'), 5.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 6.23 (dd, J_{H,H} = 3.2 Hz, J_{H,F} = 15.6 Hz, 1H, H1'), 7.38 (s, 2H, NH₂), 8.15 (s, 1H, H8), 8.41 (s, 1H, H2).

[0348] 2'-데옥시-3',N⁶-디(4,4'-디메톡시트리틸)-2'-플루오로-5'(R 및 S)-C-메틸아데노신 (메이저로서 상부 이성질체 및 마이너로서 하부 이성질체, 99 mg)을 3 mL의 THF, 3 mL의 AcOH 및 3 mL의 물에서 용해시키고 실온에서 밤새 교반했다. THF를 회전식 증발기 상에서 제거하고, 잔여 용액을 45℃에서 45분 동안 가열하고, 농축하고, 톨루엔으로 3회 공중발시켰다. DCM 중 10-12% MeOH를 갖는 실리카상 크로마트그래피로 22 mg의 2'-데옥시-2'-플루오로-5'(R 및 S)-C-메틸아데노신을 백색 고형물로서 얻었다.

[0349] 실시예 17

[0350] 2'-데옥시-2'-플루오로-5'-C-메틸시티딘 (17)의 제조



[0351]

[0352] 단계 1. 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-3-O,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로시티딘의 제조



[0353]

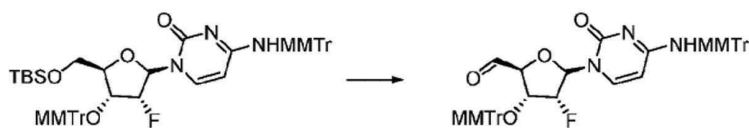
[0354] 무수 피리딘 (200 mL) 중 2'-데옥시-2'-플루오로시티딘 (20.0 g, 81.6 mmol) 및 TBDMS-Cl (14.8 g, 98.2 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음, 농축했다. 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 24 g (82%)의 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2'-플루오로시티딘을 백색 고형물로서 얻었다.

[0355]

질산은 (7 g, 41.2 mmol)을 무수 DCM (50 mL) 중 MMTr-Cl (13 g, 42.2 mmol), 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2'-플루오로시티딘 (5 g, 13.9 mmol) 및 콜리딘 (19 g, 157 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 여과하고, 포화 탄산수소나트륨 및 염수로 세정했다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축했다. 에틸 아세테이트-석유 에테르 (1:2 내지 1:1)를 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 11.5 g (91%)의 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-3'-O,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로시티딘을 얻었다.

[0356]

단계 2. 2'-데옥시-5'-C,5'-O-디데히드로-3-O,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로시티딘의 제조



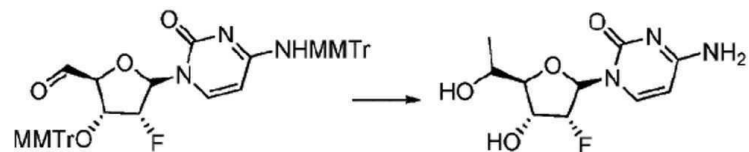
[0357]

[0358] TBAF (24.4 mL, THF 중 1.0 M)을 무수 THF (100 mL) 중 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-3'-O,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로시티딘 (11 g, 12.2 mmol)의 용액에 0°C에서 적가했다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음, 용매를 진공하에 실온에서 제거했다. 잔여물을 에틸 아세테이트에서 용해시키고, 물 및 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축했다. 아세톤/석유 에테르 (1:3)를 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 9 g (93%)의 2'-데옥시-3'-O,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로시티딘을 얻었다.

[0359]

피리딘 (6 mL) 및 데스마틴 페리오디난 (2.6 g, 6.1 mmol)을 무수 DCM (30 mL) 중 2'-데옥시-3'-O,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로시티딘 (4 g, 5.0 mmol)의 용액에 0°C에서 질소 하에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% Na₂S₂O₃로 2회 세정한 다음, 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축했다. 아세톤-석유 에테르 (1:3 내지 2:3)을 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 3.5 g (87%)의 2'-데옥시-5'-C,5'-O-디데히드로-3-O,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로시티딘을 얻었다.

[0360] 단계 3. 2'-데옥시-2'-플루오로-5'(R 및 S)-C-메틸시티딘의 제조



[0361]

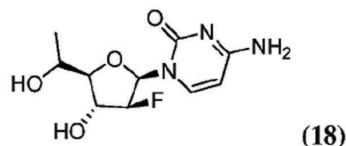
[0362] MeMgBr (에테르 중 3.0 M, 5.1 mL)을 얼음-EtOH에 담긴 무수 THF (50 mL) 중 2'-데옥시-5'-C,5'-O-디데히드로-3-O,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로시티딘 (3 g, 3.8 mmol)에 질소 하에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온

에서 5시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄으로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물 (하나의 이성질체가 우세함)을 얻었다. 아세톤-석유 에테르 (1:3 내지 2:3)을 갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 1.8 g (58%)의 2'-데옥시-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로-5'-C-메틸시티딘을 얻었다.

[0363] AcOH/H₂O (v/v 4:1, 20 mL) 중 2'-데옥시-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로-5'-C-메틸시티딘 (600 mg, 0.75 mmol)의 용액을 50℃에서 밤새 교반했다. 용액을 농축하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 농축 건조시켰다. 역상 HPLC상 크로마토그래피를 수행하고 그 다음, SFC 분리를 수행하여 30 mg (16%)의 2'-데옥시-2'-플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘을 백색 고형물로서 얻었다; ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H6), 5.99 (dd, J = 17.6 Hz, 1.2 Hz, 1H, H1'), 5.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H5), 5.06-4.92 (m, 1H, H2'), 4.28 (ddd, J_{H,H} = 8.4, 4.4 Hz, J_{H,F} = 21.6 Hz, 1H, H3'), 4.02 (dq, J = 4.0, 2.8 Hz, 1H, H5'), 3.87 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H4'), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H, Me).

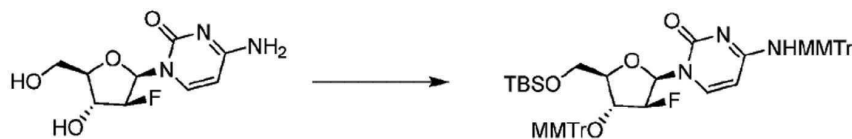
[0364] 실시예 18

[0365] 2'-데옥시-2'-플루오로-5'-C-메틸아라비노시티딘 (18)의 제조



[0366]

[0367] 단계 1. 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로아라비노시티딘의 제조



[0368]

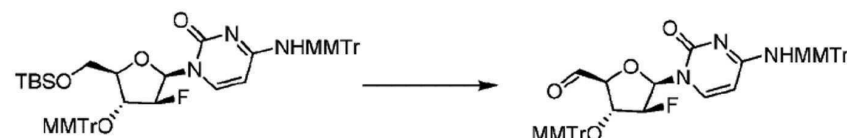
[0369] TBSCl (738 mg, 4.9 mmol)을 무수 피리딘 (10 mL) 중 2'-데옥시-2'-플루오로아라비노시티딘 (1.0 g, 4.08 mmol)의 용액에 0℃에서 질소 하에서 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. TLC로 반응의 완료를 확인하였다. 그 다음, 피리딘을 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 EA로 희석하고, 물로 세정한 다음, 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2'-플루오로아라비노시티딘 (1.3 g, 89%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0370]

MMTrCl (3.38 g, 10.8 mmol)을 무수 DCM (15 mL) 중 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2'-플루오로아라비노시티딘 (1.3 g, 3.6 mmol)의 용액에 첨가하고, 이에 AgNO₃ (1.82 g, 10.8 mmol) 및 콜리딘 (5.4 mL, 39.6 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 질소 하에서 교반하고, TLC로 반응이 잘 일어난 것을 확인하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 여과하고, 포화 탄산수소나트륨 용액으로 세정한 다음, 염수로 세정했다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 잔여물을 얻었고, 이를 실리카겔 (헥산/EA=2/1 내지 1/1)로 정제하여 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로아라비노시티딘 (2.3 g, 71%)을 얻었다.

[0371]

단계 2. 2'-데옥시-5-C,5'-O-디데히드로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로아라비노시티딘의 제조



[0372]

[0373] TBAF (5.08 mL, THF 중 1 M, 5.08 mmol)을 무수 THF (20 mL) 중 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로아라비노시티딘 (2.3 g, 2.54 mmol)의 용액에 0℃에서 적가하고, 실온에서 밤새 교반했다. TLC로 반응의 완료를 확인하였다. 그 다음, 용매를 진공하 실온에서 제거했다. EA를 잔여물에

첨가하고, 물로 세정한 다음, 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 잔여물을 얻었고, 이를 실리카겔 (헥산/EA=1:3)로 정제하여 2'-데옥시-3'-O,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로아라비노시티딘 (1.7 g, 85%)을 얻었다.

[0374]

피리딘 (2.55 ml, 32.3 mmol) 및 데스마틴 (1.1 g, 1.2 당량)을 무수 CH₂Cl₂ (15 mL) 중 2'-데옥시-3'-O,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로아라비노시티딘 (1.7 g, 2.15 mmol)의 용액에 0℃에서 질소 하에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, TLC로 반응의 완료를 확인하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 EA로 희석했다. 유기 층을 10% Na₂S₂O₃으로 2회, 그 다음, 물 및 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 잔여물을 얻었고, 이를 실리카겔 (헥산/EA=1/3)로 정제하여 2'-데옥시-5-C,5'-O-디테히드로-3'-O,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로아라비노시티딘 (1.15 g, 68%)을 얻었다.

[0375]

단계 3. 2'-데옥시-2'-플루오로-5'-C-메틸아라비노시티딘의 제조



[0376]

[0377]

MeMgBr (4.17 ml, 5.84 mmol)을 얼음-EtOH 배스로 냉각된 무수 THF (25 mL) 중 2'-데옥시-5-C,5'-(9-디테히드로-3'-O,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로아라비노시티딘 (1.15 g, 1.46 mmol, 1 당량)의 용액에 질소 하에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, TLC로 반응의 완료를 확인하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄으로 킁쳤다. EA을, 추출을 위해 혼합물에 첨가했다. 유기 층을 물로 세정한 다음, 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 잔여물을 얻었고, 이를 실리카겔 (헥산/EA=1/1 내지 1/3)로 정제하여 2'-데옥시-3'-O,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로-5'-C-메틸아라비노시티딘 (1.0 g, 85%)을 얻었다.

[0378]

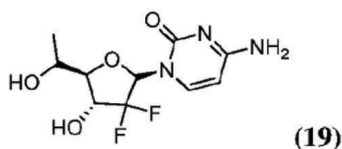
AcOH/H₂O (v/v = 4:1, 10 mL) 중 2'-데옥시-3'-O,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-2'-플루오로-5'-C-메틸아라비노시티딘 (200 mg, 0.24 mmol)의 용액을 50℃에서 밤새 교반했다. TLC로 반응의 완료를 확인하였다. 용매를 진공에서 증발시키고, 잔여물을 물로 희석하고, EA로 2회 추출하여 일부 불순물을 제거했다. 수성 층을 진공에서 농축하여 잔여물을 얻었고, 이를 DCM 중 5-12% MeOH를 갖는 실리카상 크로마트그래피로 정제하여 2'-데옥시-2'-플루오로-5'-C-메틸아라비노시티딘 (61 mg)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.14 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 3.53 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.74 (br s, 1H), 4.11-4.35 (m, 1H), 4.79-5.00 (m, 2H), 5.71-5.82 (m, 2H), 6.01, 6.07 (각각 d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.57 및 7.74 (각각 dd, J= 1.6, 7.6 Hz, 1H).

[0379]

실시예 19

[0380]

2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘 (19)의 제조



[0381]

[0382]

단계 1. 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O,N⁴-디(4-메톡시트리틸)시티딘의 제조



[0383]

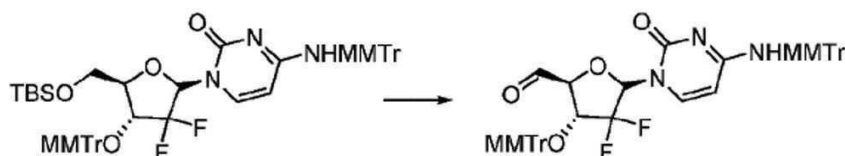
[0384]

무수 피리딘 (500 mL) 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 (51.0 g, 170.7 mmol)의 빙냉 용액에 TBSCl (32 g, 208 mmol)을 질소 하에서, 소량씩 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 용매를 진공 하에서 제

거하고, 잔여물을 EA (1000 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하여 조 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 (63 g, 96%)을 백색 고형물로서 얻었고, 이를 추가 정제없이 사용했다.

[0385] 무수 DCM (800 mL) 중 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 (60 g, 160 mmol), AgNO₃ (77.8 g, 510 mmol) 및 콜리딘 (159.8 g, 1.32 mol)의 혼합물에 MMTrCl(156.8g, 510 mmol)을 질소 하에서, 소량씩 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 부호너 깔때기로 여과하고, 여과물을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 세정한 다음, 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔여물을 얻었고, 이를 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 3/1 내지 2/1)로 정제하여 조 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)시티딘 (200 g)을 얻었다.

[0386] 단계 2. 2'-데옥시-5'-C,5'-O-디데히드로-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)시티딘의 제조

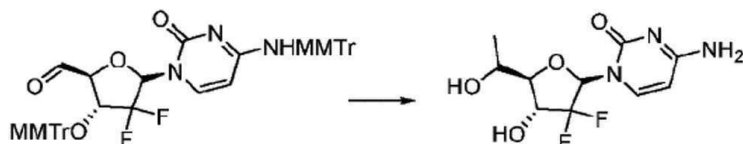


[0387]

[0388] 무수 THF (322 mL) 중 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)시티딘 (200 g, 210 mmol)의 빙냉 용액에 TBAF (THF 중 1 M 용액, 330 mmol)을 질소 하에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 용매를 제거하고, 잔여물을 EA (800 mL)에서 용해시켰다. 용액을 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔여물을 얻었고, 이를 실리카겔 칼럼 (CH₂Cl₂/EA = 10/1 내지 5/1)로 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)시티딘 (128 g, 73%)을 얻었다; ¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃): δ 7.45-7.39 (m, 4H), 7.35-6.91 (m, 29H), 6.76 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 4H), 6.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 15.2 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 4.0 Hz, 6H), 3.27 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 12.4 Hz, 1H).

[0389] 무수 DMSO (30 mL) 중 피리딘 (2.85 g, 36 mmol)의 용액에 10°C에서 TFA (2.05 g, 18 mmol)을 적가했다. 혼합물을, 맑은 용액이 형성될 때까지 실온에서 교반했다. 용액을 무수 DMSO 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)시티딘 (24.2 g, 30 mmol) 및 DCC (18.6 g, 90 mmol)의 용액에 10°C에서 적가했다. 혼합물을 TLC로 체크하면서 실온에서 12시간 동안 교반했다. 혼합물을 물 (200 mL)로 퀀칭하고, 1시간 동안 10°C에서 교반했다. 침전물을 여과로 제거하고, 여과물을 EtOAc (1000 mL)로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수 (200 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용액을 농축하고, 잔여물을 칼럼 (실리카겔, EtOAc: 석유 에테르 = 1/1 내지 2/1)로 정제하여 2'-데옥시-5'-C,5'-O-디데히드로-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)시티딘 (21 g, 88%)를 얻었고, 이를 어떠한 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

[0390] 단계 3. 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'-C-메틸시티딘의 제조



[0391]

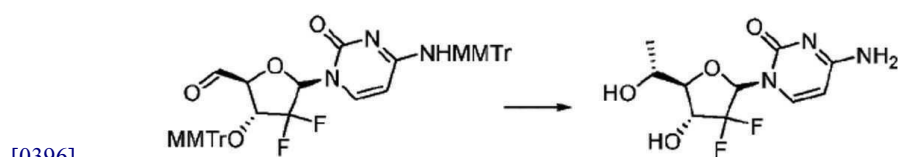
[0392] 무수 THF (200 mL) 중 2'-데옥시-5'-C,5'-O-디데히드로-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)시티딘 (21 g, 26.08 mmol)의 차가운 용액의 얼음-EtOH 배스에 MeMgBr (에테르 중 3 M 용액, 31.3 mL, 78.23 mmol)을 질소 하에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 포화 염화암모늄으로 퀀칭하고, EA (500 mL×3)로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축했다. 수득한 잔여물을 실리카겔 칼럼 (EA: PE =10/1 내지 3/2)로 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-

5'-C-메틸시티딘 (13 g, 61%, 주요 : 마이너 = 93:7)을 얻었다; ^1H NMR (400 MHz) (CDCl_3): δ 7.41-7.05 (m, 27H), 6.77-6.74 (m, 4H), 6.22 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 6H), 3.03-3.00 (m, 1H), 0.98 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0393] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-, N^4 -디(4-메톡시트리틸)-5'-C-메틸시티딘 (4.1 g, 5 mmol)을 50 mL AcOH/ H_2O (v/v = 4:1)에서 용해시켰다. 혼합물을 50°C에서 밤새 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔여물을 물 (30 mL)로 희석하고, EA (20 mL $\times$ 2)로 추출하여 일부 불순물을 제거했다. 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘 (1.2 g, 87%)을 칼럼 분리 후에 얻었다. ^1H NMR (400 Hz) (MeOD): δ 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0394] 실시예 20

[0395] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(R)-C-메틸시티딘 (20)의 제조

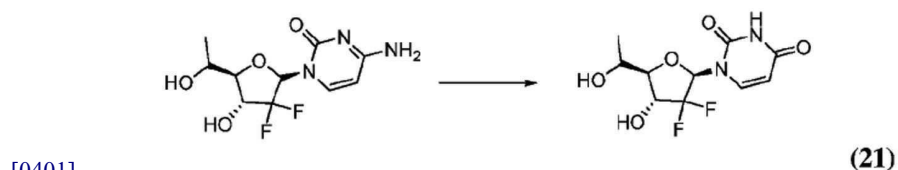


[0397] 무수 THF (30 mL) 중 2'-데옥시-5'-C,5'-O-디데히드로-2',2'-디플루오로-3'-O-, N^4 -디(4-메톡시트리틸)시티딘 (6.0 g, 7.4 mmol)의 차가운 용액의 얼음-EtOH 배스에 MeMgBr (에테르 중 3M 용액) (10 mL, 30 mmol)을 질소 하에서 적가했다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 그 다음, 반응물을 포화 염화암모늄으로 퀀칭했다. 혼합물을 EA (100 mL $\times$ 2)로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 잔여물을 얻었고, 이를 실리카겔 칼럼 (PE/EA=3/1 내지 1/1)로 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-, N^4 -디(4-메톡시트리틸)-5'(R 및 S)-C-메틸시티딘 (3.6 g, 58.8%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.48-7.08 (m, 26H), 6.80-6.84 (m, 4H), 6.28 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 7H), 3.77 (s, 3H), 3.12-3.07 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0398] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-, N^4 -디(4-메톡시트리틸)-5'(R 및 S)-C-메틸시티딘 (3 g, 3.65 mmol)을 20 mL AcOH/ H_2O (v/v = 4:1)에 용해시켰다. 혼합물을 50°C에서 밤새 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔여물을 물 (10 mL)로 희석하고, EA (10 mL $\times$ 2)로 세정했다. 수성 층을 동결건조시키고, 잔여물을 분취 SFC로 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘 (300 mg, 29.7%) 및 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(R)-C-메틸시티딘 (80 mg, 7.9%) 모두를 백색 고형물로서 얻었다. 5'(R)-이성질체: ^1H NMR (400 Hz, CD_3OD): δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 3.97-3.99 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS: m/z 555 [$2\text{M} + \text{H}$] $^+$, 278 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

[0399] 실시예 21

[0400] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸우리딘 (21)의 제조



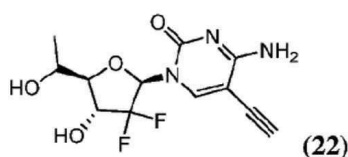
[0402] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘 (1 g, 3.6 mmol), 아세트산 무수물 (2.2 g, 21.6 mmol), 4-(디메틸아미노) 피리딘 (DMAP, 12 mg, 0.1 mmol), 및 피리딘 (20 mL)의 용액을, 출발물질이 사라질 때까지 교반했다. 혼합물을 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 퀀칭했다. 수성 층을 EA로 추출하고, 유기 층을 염수로 세정

하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1.35 g의 2'-데옥시-3',5'-디아세틸-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘을 93% 수율로 얻었다.

[0403] DME (30 mL) 및 H₂O (20 mL) 중 2'-데옥시-3',5'-디아세틸-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘 (1 g, 2.48 mmol)의 용액을 밀봉 플라스크에서 9시간 동안 125℃에서 가열했다. 휘발성물질을 증발시키고, 잔여물의 크로마토그래피로 600 mg의 2'-데옥시-3',5'-디아세틸-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸우리딘 (67%)을 무색 고형물로서 얻었고, 이를 20 mL 포화 NH₃/MeOH 용액에서 용해시켰다. 혼합물을 0℃에서 밤새 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거했다. 실리카겔상 플래시 크로마토그래피에 의한 정제로 440 mg (95%)의 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸우리딘을 얻었다; ¹H NMR (400 Hz) (DMSO-d₆): δ 11.55(s, 1H), 7.86(d, J = 8 Hz, 1H), 6.26(d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0404] 실시예 22

[0405] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5-에티닐-5'(S)-C-메틸시티딘 (22)의 제조



[0406]

[0407] 단계 1. 2'-데옥시-3',5'-O-디아세틸-2',2'-디플루오로-5-아이오도-5'(S)-C-메틸시티딘의 제조



[0408]

[0409] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘 (1 g, 3.6 mmol), 아세트산 무수물 (2.2 g, 21.6 mmol), 4-(디메틸아미노) 피리딘 (DMAP, 12 mg, 0.1 mmol), 및 피리딘 (20 mL)의 용액을, 출발물질이 사라질 때까지 교반했다. 혼합물을 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 퀀칭했다. 수성 층을 디에틸 에테르로 추출하고, 유기 층을 물로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1.35 g의 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸-3',5'-O,N⁴-트리아세틸시티딘을 93% 수율로 얻었다.

[0410] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸-3',5'-O,N⁴-트리아세틸시티딘 (1.5 g, 3.7 mmol)을 메탄올 (300 mL) 중 I₂ (3 g, 11.8 mmol)의 용액에 용해시켰다. 반응물을 환류시키고, TLC로 모니터링했다. 완료 시, 소량의 티오황산나트륨을 첨가하여 반응물을 퀀칭했다. 용매를 제거하고, 잔여물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 500 mg의 2'-데옥시-3',5'-O-디아세틸-2',2'-디플루오로-5-아이오도-5'(S)-C-메틸시티딘을 27% 수율로 얻었다.

[0411] 단계 2. 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5-에티닐-5'-C-메틸시티딘의 제조



[0412]

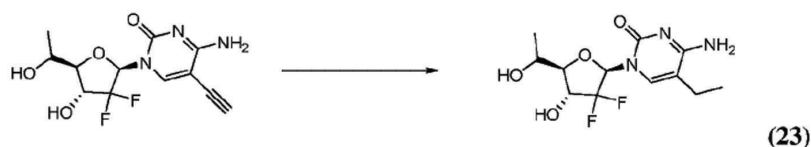
[0413] 2'-데옥시-3',5'-O-디아세틸-2',2'-디플루오로-5-아이오도-5'(S)-C-메틸시티딘 (500 mg, 1.03 mmol), 아세트산 무수물 (648 mg, 6.1 mmol), 4-(디메틸아미노) 피리딘 (DMAP, 12 mg, 0.1 mmol), 및 피리딘 (20 mL)의 용액을, 개시물질이 사라질 때까지 교반했다. 혼합물을 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 퀀칭했다. 수성 층을 디에틸 에테르로 추출하고, 유기 층을 물로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 500 mg의 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5-아이오도-5'(S)-C-메틸-

3',5'-O- N^4 -트리아세틸시티딘을 92% 수율로 얻었다.

[0414] CH₃CN (30 mL) 중 트리에틸아민 (303 mg, 3eq)의 질소 탈가스된 용액에 에티닐트리메틸실란 (196 mg, 2 당량), 2'-데옥시-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'-아이오도-5'(S)-C-메틸-3',5'-O- N^4 -트리아세틸시티딘 (500 mg, 1 당량), Pd (PPh₃)₂ Cl₂ (8.4 mg, 0.012 당량), 및 CuI (2.3 mg, 0.012 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반했다. 용매의 제거 후, 잔여물을 여과하고, 농축하고, PE:EtOAc (2:1)로 용리하는 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 200 mg (42%)의 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸-3',5'-O- N^4 -트리아세틸-5-(트리메틸실릴에티닐)시티딘을 백색 고형물로서 얻었고, 이를 20 mL 포화 NH₃/MeOH 용액에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거했다. 실리카겔상 플래시 크로마토그래피에 의한 정제로 110 mg (91%)의 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'-에티닐-5'-C-메틸시티딘을 얻었다; ¹H NMR (400 Hz) (MeOD-d₄): δ 8.34 (s, 1H), 6.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.72 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0415] 실시예 23

[0416] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'-에틸-5'(S)-C-메틸시티딘 (23)의 제조

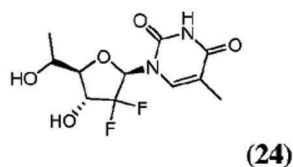


[0417]

[0418] EA (50 mL) 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'-에티닐-5'(S)-C-메틸시티딘 (50 mg)의 용액에 Pd/C (50 mg)을 25℃에서 첨가했다. 그 다음, 혼합물을 수소 분위기 하에서 1기압에서 4시간 동안 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거했다. 실리카겔상 플래시 크로마토그래피에 의한 정제로 40 mg의 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'-에틸-5'-C-메틸시티딘 (79%)을 얻었다, ¹H NMR (400 Hz) (MeOD-d₄): δ 7.80 (s, 1H), 6.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 2.35(q, 2H), 1.34(d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.4Hz, 3H)

[0419] 실시예 24

[0420] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸티미딘 (24)의 제조



[0421]

[0422] 단계 1. 2'-데옥시-3',5'-디아세틸-2',2'-디플루오로-5'-아이오도-5'-C-메틸우리딘의 제조



[0423]

[0424] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸우리딘 (200 mg, 0.72 mmol), 아세트산 무수물 (466 mg, 4.3 mmol), 4-(디메틸아미노) 피리딘 (DMAP, 12 mg, 0.1 mmol), 및 피리딘 (20 mL)의 용액을, 개시물질이 사라질 때까지 교반했다. 혼합물을 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 퀀칭했다. 수성 층을 디에틸 에테르로 추출하고, 유기 층을 물로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축했다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 236 mg의 2'-데옥시-3',5'-디아세틸-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸우리딘을 91% 수율로 얻었다.

[0425] 25 mL의 MeCN 중 230 mg (0.64 mmol)의 2'-데옥시-3',5'-디아세틸-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸우리딘, 210

mg (0.83 mmol)의 I_2 , 및 766 mg의 CAN의 혼합물을 실온에서 교반했다. (TLC로 모니터한 바와 같이) 요오드화가 완료되었을 때, 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 수득한 잔여물을 에틸 아세테이트 (15 mL), 5% $NaHSO_3/H_2O$ (5 mL), 및 포화 $NaCl/H_2O$ (5 mL)의 차가운 혼합물로 처리했다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출했다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 245 mg의 2'-데옥시-3', 5'-디아세틸-2',2'-디플루오로-5-아이오도-5'(S)-C-메틸우리딘을 80% 수율로 얻었다.

[0426] 단계 2. 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸티미딘의 제조



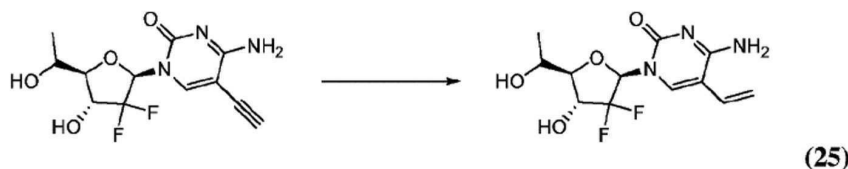
[0427]

[0428] 무수 THF (30 mL) 중 2'-데옥시-3',5'-디아세틸-2',2'-디플루오로-5-아이오도-5'(S)-C-메틸우리딘 (245 mg, 0.5 mmol) 및 $Pd(PPh_3)Cl_2$ (40 mg)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 10분 동안 환류시켰다. 그 다음, $AlMe_3$ 을, 격막을 통해 주사기로 첨가하고, 용액을 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 물 (20 mL)을 반응물에 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출했다. 추출물을 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 분취 TLC로 정제하여 2'-데옥시-3',5'-디아세틸-2',2'-디플루오로-5(S)-C-메틸티미딘 (50 mg)을 26% 수율로 얻었다.

[0429] 2'-데옥시-3',5'-디아세틸-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸티미딘 (50 mg, mmol)을 20 mL의 포화 $NH_3/MeOH$ 용액에서 용해시켰다. 혼합물을 0°C에서 밤새 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거했다. 실리카겔상 플래시 크로마토그래피에 의한 정제로 30 mg의 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸티미딘 (77%)을 얻었다; 1H NMR (400 Hz) ($DMSO-d_6$): δ 7.57(s, 1H), 6.11 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0430] 실시예 25

[0431] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5-비닐-5'(S)-C-메틸시티딘 (25)의 제조

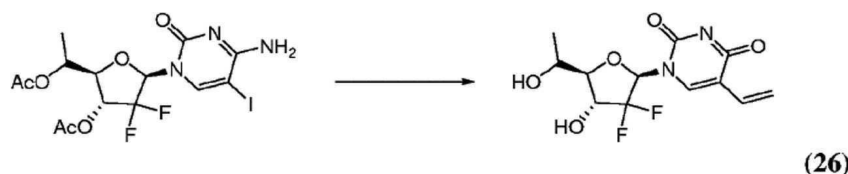


[0432]

[0433] EA (50 mL) 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5-에틸-5'-C-메틸시티딘 (30 mg, 1 당량)의 용액에 Lindlar Pd (30 mg)을 25°C에서 첨가했다. 그 다음, 혼합물을 수소 분위기 하에서 1기압에서 4시간 동안 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거했다. 실리카겔상 플래시 크로마토그래피에 의한 정제로 22 mg의 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5-비닐-5'(S)-C-메틸시티딘 (73%)을 얻었다. 1H NMR (400 Hz) ($MeOD-d_4$): δ 8.24 (s, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.21 (t, J = 14.5 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 10.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 1.35(d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0434] 실시예 26

[0435] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸-5-비닐우리딘 (26)의 제조



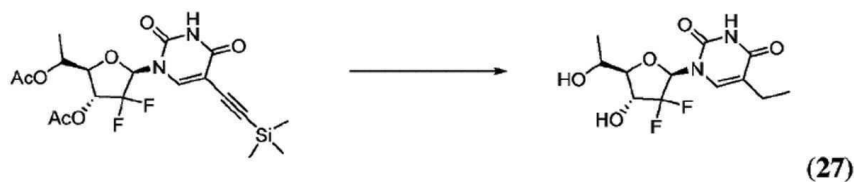
[0436]

[0437] 아세트ونی트릴 (10 mL) 중 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (15.8 mg, 0.022 mmol)의 용액에 2'-데옥시-3',5'-O-디아세틸-2',2'-디플루오로-5-아이오도-5'(S)-C-메틸우리딘 (110 mg, 0.23 mmol) 및 에테닐트리부틸스탄난 (143 mg, 0.45 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 가열 환류시키고, 밤새 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 감압 하에서 증발시켜 용

매를 제거했다. 오일성 잔여물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 50 mg의 2'-데옥시-3',5'-O-디아세틸-2',2'-디플루오로-5-비닐-5'(S)-C-메틸우리딘을 50% 수율로 얻었고, 이를 20 mL의 포화 NH₃/MeOH 용액에서 용해시켰다. 혼합물을 0℃에서 밤새 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거했다. 실리카겔상 플래시 크로마토그래피에 의한 정제로 20 mg의 생성물을 얻었고, 이를 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 추가 정제하여 7 mg의 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸-5-비닐우리딘 (18%)을 얻었다; ¹H NMR (400 Hz) (DMSO-d₆): δ 8.17(s, 1H), 6.50 (dd, J = 17.6 Hz, 11.2 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 7 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 7 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0438] 실시예 27

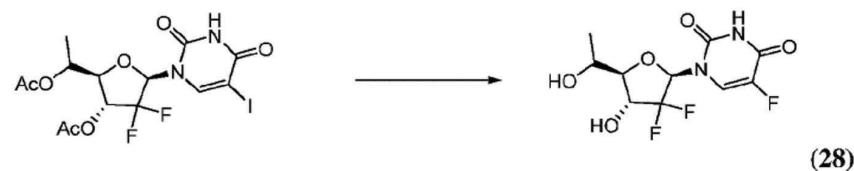
[0439] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5-에틸-5'(S)-C-메틸우리딘 (27)의 제조



2'-데옥시-3',5'-O-디아세틸-2',2'-디플루오로-5-(트리메틸실릴에틸닐)-5'(S)-C-메틸우리딘 (79 mg, 0.18 mmol)을 포화 NH₃/MeOH (20 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 25℃에서 20시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 조 물질을 MeOH (10 mL)에서 용해시켰다. Pd/C (5%, 10 mg)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 H₂ (1기압) 하에서 30시간 동안 교반했다. 그 다음, 촉매를 여과로 제거하고, 여과물을 증발 건조시켰다. 잔여물을 실리카겔상 칼럼 (DCM/MeOH = 1:10)으로 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5-에틸-5'(S)-C-메틸우리딘 (19 mg, 36%, 2 단계에 걸쳐)을 얻었다, ¹H NMR (400 Hz, D₂O): δ 7.41 (s, 1H), 6.02 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 3.93 (dd, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 6.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 2.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS (ESI): 307 [M + H]⁺.

[0442] 실시예 28

[0443] 2'-데옥시-5'(S)-C-메틸-2',2',5-트리플루오로우리딘 (28)의 제조



2'-데옥시-3',5'-O-디아세틸-2',2'-디플루오로-5-아이오도-5'(S)-C-메틸우리딘 (320 mg, 0.66 mmol), 헥사메틸 디틴 (429 mg, 1.32 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드 (46 mg, 0.066 mmol), 및 1,4-디옥산 (20 mL)을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 완료 시, 용매를 45℃에서 감압 하에서 제거하고, 잔여물을 분취 TLC 상에서 정제하여 245 mg의 2'-데옥시-3',5'-O-디아세틸-2',2'-디플루오로-5-(트리메틸스탄닐)-5'(S)-C-메틸우리딘을 71% 수율로 얻었다.

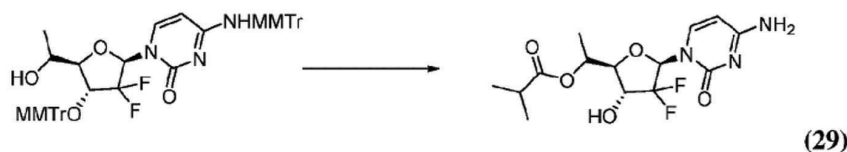
건조된 둥근바닥 플라스크 (25 mL)에, 2'-데옥시-3',5'-O-디아세틸-2',2'-디플루오로-5(트리메틸스탄닐)-5'(S)-C-메틸우리딘 (245 mg, 0.47 mmol), MeCN (15 mL) 및 셀렉트플루오르 (177 mg, 0.51 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 55℃에서 10시간 동안 교반했고, 상기 반응을 진행하는 동안에 출발물질이 소비될 때까지 (~10시간 동안) TLC로 확인했다. 용매를 제거하고, 조 혼합물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 50 mg의 2'-데옥시-3',5'-O-디아세틸-5'(S)-C-메틸-2',2',5-트리플루오로우리딘 (30%)을 얻었다.

2'-데옥시-3',5'-O-디아세틸-5'(S)-C-메틸-2',2',5-트리플루오로우리딘 (50 mg, mmol)을 20 mL 포화 NH₃/MeOH 용액에서 용해시켰다. 혼합물을 0℃에서 밤새 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거했다. 실리카겔상 플래시 크로마토그래피에 의한 정제로 30 mg의 2'-데옥시-5'(S)-C-메틸-2',2',5-트리플루오로우리딘 (77%)을 얻었다; ¹H NMR (400 Hz) (MeOD-d₄): δ 8.25(d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.10 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.02-

3.97 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (400 Hz) (MeOD-d₄): δ -121.15(t, J = 44.7 Hz, 2F), δ -169.89(s, 1F).

[0448] 실시예 29

[0449] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'-O-이소부티릴-5'(S)-C-메틸시티딘 (29)의 제조



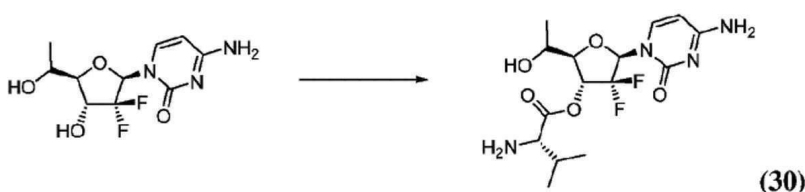
[0450]

[0451] DCM (20 mL) 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-N⁴-디(4'-메톡시트리틸)-5'(S)-C-메틸시티딘 (1.64 g, 2 mmol), 이소부티르산 (211 mg, 2.4 mmol) 및 DMAP (0.12 g, 1 mmol)의 혼합물에 EDCI (1.15 g, 6 mmol)을 첨가했다. 혼합물을, TLC로 체크하면서 실온에서 16시간 동안 질소 하에서 교반했다. 그 다음, 혼합물을 포화 탄산 수소나트륨 수용액으로 세정한 다음, 염수로 세정했다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축했다. 용매를 제거하고, 잔여물을 칼럼 (PE:EA = 1:1)로 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-N⁴-디(4'-메톡시트리틸)-5'-O-이소부티릴-5'(S)-C-메틸시티딘 (1.2 g, 67%)을 얻었다.

[0452] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-N⁴-디(4'-메톡시트리틸)-5'-O-이소부티릴-5'(S)-C-메틸시티딘 (900 mg)을 80% HOAc (20 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을, TLC로 체크하면서 60℃에서 밤새 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔여물을 분취 HPLC (HCOOH 시스템)로 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'-O-이소부티릴-5'(S)-C-메틸시티딘을 백색 고형물 (120 mg, 35%)로서 얻었다; ¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.28 (dt, J₁ = 6.4 Hz, J₂ = 11.2 Hz, 1H), 4.31 (dt, J₁ = 8 Hz, J₂ = 12.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 8.0 Hz, 1H), 2.67-2.74 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.21 (m, 6H), ESI-LCMS: m/z 348 [M + H]⁺, 370 [M + Na]⁺, 717 [2M + Na]⁺.

[0453] 실시예 30

[0454] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸-3'-O-(L-발리닐)시티딘 (30)의 제조



[0455]

[0456] (N-t-부톡시카보닐)-L-발린 (0.78 g, 3.6 mmol) 및 CDI (0.58 g, 3.6 mmol)을 무수 THF (15 mL)에서 현탁시켰다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음, 50℃로 가온시켰다. 30분 동안 계속 교반했다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용액을 무수 DMF (20 mL) 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘 (0.90 g, 3.25 mmol), DMAP (37 mg, 0.3 mmol) 및 TEA (10 mL)의 용액에 실온에서 적가했다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 그 다음, 감압 하에서 농축하여 THF 및 TEA를 제거했다. 그 다음, 용액을 EA에서 희석시키고, 염수로 세정했다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 농축하고, 잔여물을 칼럼 (순수한 EA)으로 정제하여 3'-O-(N-t-부톡시카보닐)-L-발리닐-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘을 백색 포움으로서 (1.04 g, 67%) 얻었고, 이를 EA (4 N, 150 mL) 중 HCl의 용액에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반했다. 용매를 제거하여 조 생성물을 얻었고, 이를 중성 분취 HPLC로 추가 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸-3'-O-(L-발리닐)시티딘을 백색 고형물 (410 mg, 50%)로서 얻었다; ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.49-5.56 (m, 1H), 4.24-4.27 (m, 2H), 4.07-4.13 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (dd, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 11.2 Hz, 6H); ESI-MS: 753 [2M + H]⁺, 377 [M + H]⁺.

[0457] 실시예 31

[0458] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸-5'-O-(L-발리닐)시티딘 (31)의 제조



(31)

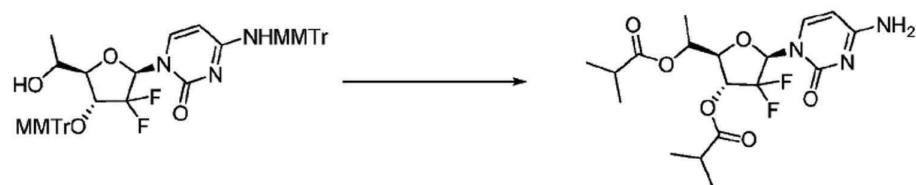
[0459]

[0460] 무수 DCM (20 mL) 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-5'(S)-C-메틸시티딘 (2.0 g, 2.43 mmol), EDCI (933 mg, 4.86 mmol) 및 DMAP (179 mg, 1.46 mmol)의 혼합물에 N-Boc-L-Val (529 mg, 2.43 mmol)을 질소 하에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 세정한 다음, 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔여물을 얻었고, 이를 실리카겔 칼럼 (PE/EA=3/1 내지 2/1)으로 정제하여 5'-O-(N-(t-부톡시카보닐)-L-발리닐)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-5'(S)-C-메틸시티딘 (1.4 g, 56%)을 얻었다.

[0461] EA (5 mL) 중 5'-O-(N-(t-부톡시카보닐)-L-발리닐)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-5'(S)-C-메틸시티딘 (1.1 g, 1.08 mmol)의 용액에 4 N HCl/EA (15 mL)를 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 잔여물로 농축하고, 이를 분취 HPLC (HCOOH 시스템)로 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸-5'-O-(L-발리닐)시티딘 (55 mg, 13.6%)을 백색 고형물로서 얻었다; ¹H NMR (400 Hz) (D₂O): δ 8.29 (s, 0.8H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.29 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

[0462] 실시예 32

[0463] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3',5'-O-디(이소부티릴)-5'(S)-C-메틸시티딘 (32)의 제조



(32)

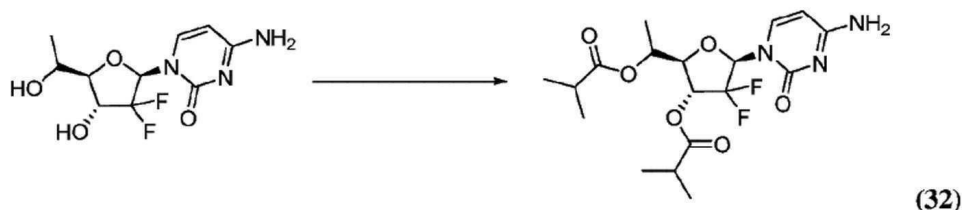
[0464]

[0465] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-5'(S)-C-메틸시티딘 (5 g, 6.08 mmol)을 30 mL의 AcOH/H₂O (v/v = 4:1)에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔여물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA=1/1 내지 1/5)으로 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-N⁴-(4-메톡시트리틸)-5'(S)-C-메틸시티딘 (2.1g, 60%)을 얻었다. ¹H NMR (400 Hz) (DMSO): δ 8.56 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.09 (m, 13H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.91 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.05-5.03 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.51 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

[0466] 무수 DCM (20 mL) 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-N⁴-(4-메톡시트리틸)-5'(S)-C-메틸시티딘 (2.0 g, 3.64 mmol), EDCI (1.4 g, 7.28 mmol) 및 DMAP (270 mg, 2.18 mmol)의 혼합물에 이소부티르산 (961 mg, 10.92 mmol)을 질소 하에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 세정한 다음, 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔여물을 얻었고, 이를 실리카겔 칼럼 (PE/EA=3/1 내지 2/1)으로 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3',5'-O-디(이소부티릴)-N⁴-(4-메톡시트리틸)-5'(S)-C-메틸시티딘 (1.8 g, 71.7%)을 얻었고, 이를 20 mL AcOH/H₂O (v/v = 4:1)에서 용해시켰다. 혼합물을 50°C에서 밤새 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔여물을 분취 HPLC로 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3',5'-O-디(이소부티릴)-5'(S)-C-메틸시티딘

티딘 (480 mg, 48%)을 얻었다. ^1H NMR (400 Hz) (MeOD): δ 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.27 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.36-5.28 (m, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.21-1.15 (m, 12H).

[0467] 대안적인 방법.



[0468]

[0469] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘 (0.8 g, 2.89 mmol)을 20 mL의 DMF-DMA에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로- N^4 -(N,N-디메틸아미노메틸렌)-5'-C-메틸시티딘 (998 mg) 조물질을 얻었고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다.

[0470]

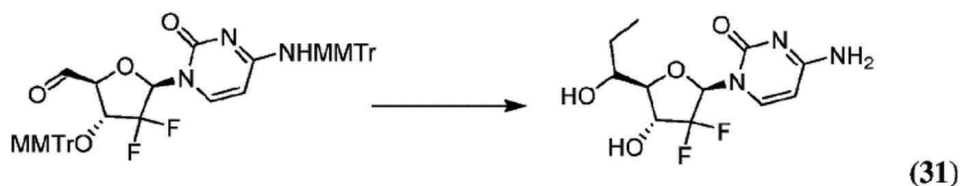
무수 DMF (10 mL) 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로- N^4 -(N,N-디메틸아미노메틸렌)-5'-C-메틸시티딘 (950 mg, 2.86 mmol), EDCI (1.1 g, 5.72 mmol) 및 DMAP (210 mg, 1.72 mmol)의 혼합물에 이소부티르산 (756 mg, 8.58 mmol)을 질소 하에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반했다. 상기 반응물은 복합체였다. 그 다음, EDCI (1.1 g, 5.72 mmol), DMAP (210 mg, 1.72 mmol) 및 이소부티르산 (756 mg, 8.58 mmol)을 용액에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 EA로 희석하고, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 농축하여 조 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3',5'-O-디(이소부틸)- N^4 -(N,N-디메틸아미노메틸렌)-5'(S)-C-메틸시티딘 (750 mg)를 얻었고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다.

[0471]

2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3',5'-O-디(이소부틸)- N^4 -(N,N-디메틸아미노메틸렌)-5'(S)-C-메틸시티딘 (700 mg, 1.48 mmol)을 10 mL AcOH/H₂O (v/v = 4:1)에서 용해시켰다. 혼합물을 50°C에서 밤새 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔여물을 분취 HPLC로 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3',5'-O-디(이소부틸)-5'(S)-C-메틸시티딘 (220 mg, 35.6%)을 얻었다. ^1H NMR (400 Hz) (MeOD): δ 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 5.24-5.17 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.22-1.17 (m, 12H).

[0472] 실시예 33

[0473] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-에틸시티딘 (33)의 제조



[0474]

[0475] 무수 THF (10 mL) 중 2'-데옥시-5'-C,5'-O-디데히드로-2',2'-디플루오로-3'-O-, N^4 -디(4-메톡시트리틸)시티딘 (3 g, 3.72 mmol)의 차가운 용액 얼음-EtOH 배스 에 EtMgBr (에테르 중 3 M 용액) (5 mL, 15 mmol)을 질소 하에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 포화 염화암모늄으로 킨칭했다. 생성물을 EA (50 mL×2)로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 잔여물을 얻었고, 이를 실리콘 카겔 칼럼 (PE/EA=3/1 내지 1/1)으로 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-, N^4 -디(4-메톡시트리틸)-5'(S)-C-에틸시티딘 (1.7 g, 54.6%)을 얻었다.

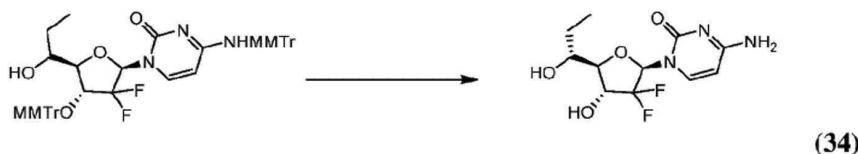
[0476]

2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-, N^4 -디(4-메톡시트리틸)-5'(S)-C-에틸시티딘 (1.3 g, 1.56 mmol)을 15 mL AcOH/H₂O (v/v = 4:1)에서 용해시켰다. 혼합물을 50°C에서 밤새 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔여

물을 물 (3 mL)로 희석하고, EA (2 mL×2)로 추출하여 일부 불순물을 제거했다. 수성 층에 대해 분취 HPLC 분리를 수행하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-에틸시티딘 (42 mg, 5%)을 얻었다; ¹H NMR (400 Hz) (MeOD): δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0477] 실시예 34

[0478] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(R)-C-에틸시티딘 (34)의 제조

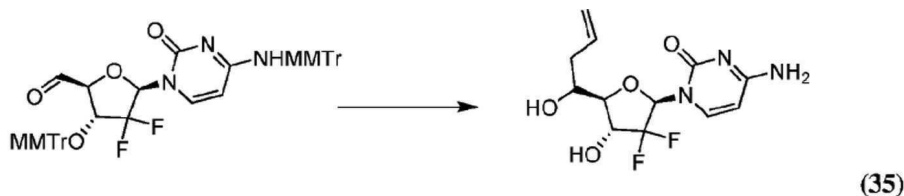


무수 DCM (15 mL) 중 CrO₃ (478 mg, 4.79 mmol)의 빙냉 현탁액에 무수 피리딘 (0.77 mL, 9.57 mmol) 및 Ac₂O (0.45 mL, 4.79 mmol)을 질소 하에서 첨가했다. 혼합물을 균일해질 때까지 실온에서 약 10분 동안 교반했다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 무수 DCM (5 mL) 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-5'(S)-C-에틸시티딘 (1.0 g, 1.2 mmol)의 용액을 첨가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응의 완료를 HPLC로 확인하였다. 반응 혼합물을 EA (100 mL)로 희석하고, 탄산수소나트륨 용액으로 2회로 세정하고 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔여물을 얻었고, 이를 실리카겔 칼럼 (EA/PE = 1/2)으로 정제하여 목적하는 2'-데옥시-5'-C,5'-O-디데히드로-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-5'-C-에틸시티딘 (505 mg, 50.6%)을 얻었다.

95% EtOH (10 mL) 중 2'-데옥시-5'-C,5'-O-디데히드로-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-5'-C-에틸시티딘 (505 mg, 0.605 mmol)의 빙냉 용액에 NaBH₄ (46 mg, 1.21 mmol)을 질소 하에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반했다. 용매를 증발시켰다. 잔여물을 EA (30 mL)로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 잔여물을 얻었고, 이를 분취 TLC로 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-5'-C-에틸시티딘 (320 mg, 63.1%)을 얻었고, 이를 10 mL AcOH/H₂O (v/v = 4:1)에서 용해시켰다. 혼합물을 50°C에서 밤새 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔여물을 물 (3 mL)로 희석하고, EA (2 mL×2)로 추출하여 일부 불순물을 제거했다. 잔여물로 농축하고, 이를 DCM/MeOH=10:1로 용리하는 실리카겔 칼럼으로 정제하여 생성물 (80 mg, S:R = 3:7)을 얻었다. 생성물 60 mg에 대해 SFC 분리를 수행하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(R)-C-에틸시티딘 (17 mg, S:R = 7:93)을 얻었다. ¹H NMR (400 Hz) (MeOD): δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 0.07H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0482] 실시예 35

[0483] 5'(S)-C-알릴-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 (35)의 제조

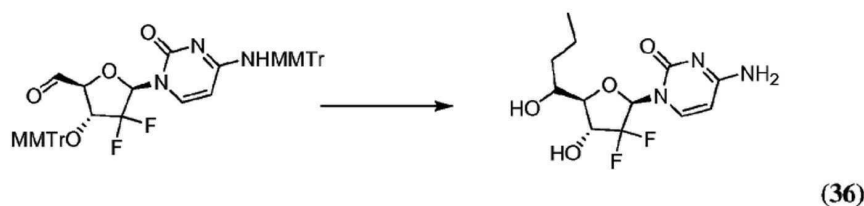


무수 THF (10 mL) 중 2'-데옥시-5'-C,5'-O-디데히드로-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)시티딘 (3 g, 3.72 mmol)의 차가운 용액이 담긴 얼음-EtOH 배스에 알릴 MgBr (THF 중 1 M 용액) (15 mL, 15 mmol)을 질소 하에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 포화 염화암모늄으로 킁쳤다. 생성물을 EA (50 mL×2)로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 잔여물을 얻었고, 이를 실리카겔 칼럼 (PE/EA=3/1 내지 1/1)으로 정제하여 5'-C-알릴-2'-데옥시-5'-C,5'-O-디데히드로-2',2'-디

플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)시티딘 (1.1 g, 34.9%)을 얻었고, 이를 15 mL AcOH/H₂O (v/v = 4:1)에서 용해시켰다. 혼합물을 50℃에서 밤새 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔여물을 물 (3 mL)로 희석하고, EA (2 mL×2)로 추출하여 일부 불순물을 제거했다. 수성 층에 대해 SFC 분리를 수행하여 5'(S)-C-알릴-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 (5 mg, 1.3%)을 얻었다; ¹H NMR (400 Hz) (D₂O): δ 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.94 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.70-5.59 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H) 및 3'-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-5'(R)-C-알릴-2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘 (5 mg, 1.3%).

[0486] 실시예 36

[0487] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-프로필시티딘 (36)의 제조

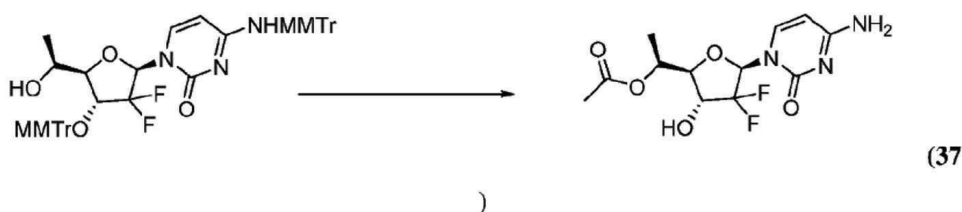


무수 THF (10 mL) 중 2'-데옥시-5'-C,5'-O-디데히드로-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)시티딘 (3 g, 3.72 mmol)의 차가운 용액이 담긴 얼음-EtOH 배쓰에 PrMgBr (THF 중 2M 용액) (8 mL, 16 mmol)을 질소 하에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 포화 염화암모늄으로 킨칭했다. 생성물을 EA (50 mL×2)로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 잔여물을 얻었고, 이를 실리카겔 칼럼 (PE/EA=3/1 내지 1/1)으로 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-5'-프로필시티딘 (1.3 g, 41.1%)을 혼합물로서 얻었다.

2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-5'-프로필시티딘 (1.3 g, 1.53 mmol)을 15 mL AcOH/H₂O (v/v = 4:1)에서 용해시켰다. 혼합물을 50℃에서 밤새 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔여물을 물 (3 mL)로 희석하고, EA (2 mL×2)로 추출하여 일부 불순물을 제거했다. 수성 층에 대해 SFC 분리를 수행하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-프로필시티딘 (30 mg, 6%)을 HPLC 분리 후에 얻었다. ¹H NMR (400 Hz) (MeOD): δ 7.58 (dd, J = 7.6 Hz, 3.6Hz, 1H), 6.04-5.99 (m, 1H), 5.89 (dd, J = 7.6 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 2H), 1.47-1.21 (m, 6H), 0.78-0.74 (m, 3H) 및 3'-O-,N⁴-비스(4-메톡시트리틸)-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(R)-프로필시티딘 (5 mg, 1%).

[0491] 실시예 37

[0492] 5'-O-아세틸-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘 (37)의 제조

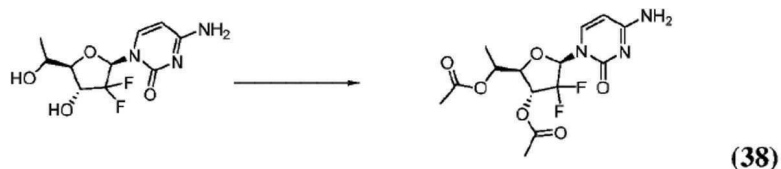


DCM (100 mL) 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-5'(S)-C-에틸시티딘 (1 g, 1.2 mmol), EDCI (1 g, 5.2 mmol) 및 DMAP (1 g, 8.2 mmol)를 빙수하에 0℃에서 나누어서 아세트산 (0.5 g, 8.3 mmol)에 첨가하고, 그 다음, 실온에서 1시간 동안 첨가했다. 그 다음, 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 세정하고 DCM (50 mL)으로 2회 추출했다. 유기 층을 농축하여 목적하는 조 5'-O-아세틸-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-5'(5')-C-메틸시티딘을 얻었고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에 사용했다. 5'-O-아

세틸-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-5'(S)-C-메틸시티딘을 AcOH:H₂O (50 ml, 80%)에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 60℃에서 밤새 교반했다. 그 다음, 농축하고, 분취 HPLC로 정제하여 5'-O-아세틸-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘 (210 mg)을 백색 고형물로서 얻었다; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm: 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.90 (dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 6.4 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ESI-LCMS: m/z 320 [M + H]⁺, 639 [2M + H]⁺.

[0495] 실시예 38

[0496] 2'-데옥시-3',5'-O-디아세틸-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘 (38)의 제조

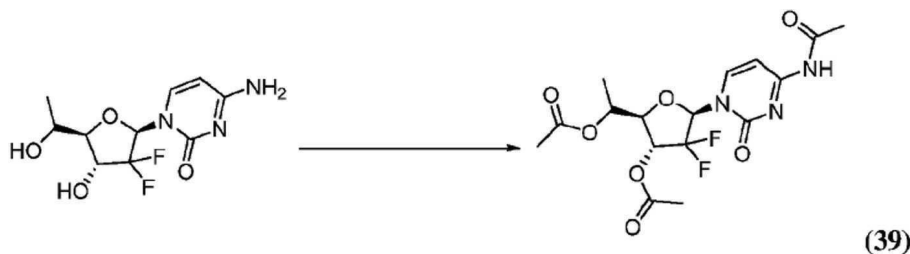


DMF (10 mL) 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘 (1 g, 3.6 mmol)의 교반된 용액에 DMF-DMA (10 mL)를 첨가했다. 혼합물을 LCMS로 체크하면서 60℃에서 2시간 동안 교반했다. 그 다음, 용매를 감압 하에서 제거하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-N⁴-(N,N-디메틸아미노메틸렌)-5'(S)-C-메틸시티딘 (1.1 g)을 얻었다.

피리딘 (20 mL) 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-N⁴-(N,N-디메틸아미노메틸렌)-5'(S)-C-메틸시티딘 (0.5 g, 조물 질)의 교반된 용액에 DMAP (122 mg, 1 mmol) 및 아세틸 무수물 (1.02 g, 10 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 LCMS로 체크하면서 실온에서 4시간 동안 교반했다. 그 다음, 용매를 감압 하에서 제거하여 2'-데옥시-3',5'-O-디아세틸-2',2'-디플루오로-N⁴-(N,N-디메틸아미노메틸렌)-5'(S)-C-메틸시티딘 (1.8 g)를 얻었고, 이를 50 mL 80% HOAc에서 용해시켰고, LCMS로 체크하면서 50℃에서 4시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔여물을 분취 HPLC (HCOOH 시스템)로 정제하여 2'-데옥시-3',5'-O-디아세틸-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘을 백색 고형물 (280 mg, 43%, 3 단계로)로서 얻었다; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.23-5.31 (m, 1H), 5.18-5.22 (m, 1H), 4.22 (dd, J₁ = 4Hz, J₂ = 6.4 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z 362 [M + H]⁺, 723 [2M + H]⁺.

[0500] 실시예 39

[0501] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸-3',5'-O,N⁴-트리아세틸시티딘 (39)의 제조

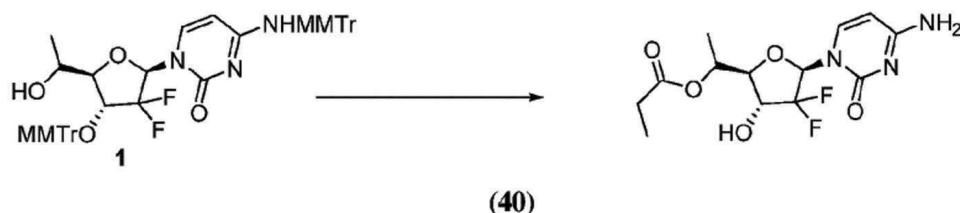


피리딘 (5 mL) 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘 (100 mg, 0.36 mmol)의 교반된 용액에 Ac₂O (153 mg, 1.44 mmol) 및 DMAP (15 mg, 0.12 mmol)을 첨가했다. 혼합물을, LCMS로 체크하면서 실온에서 3시간 동안 교반했다. 그 다음, 혼합물을 EA로 희석하고, 염수로 세정했다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축했다. 잔여물을 분취 TLC (PE:EA = 2:1)로 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸-3',5'-O,N⁴-트리아세틸시티딘을 백색 고형물 (80 mg, 55%)로서 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.41 (br s, 1H), 7.90 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 7.2Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, J₁ = 6 Hz, J₂ = 10.4 Hz, 1H),

5.17-5.24 (m, 2H), 4.14 (dd, J1 = 4.0 Hz, J2 = 5.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ESI-MS: m/z 404[M + H]⁺, 807 [2M + H]⁺.

[0504] 실시예 40

[0505] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸-5'-O-프로피오닐시티딘 (40)의 제조



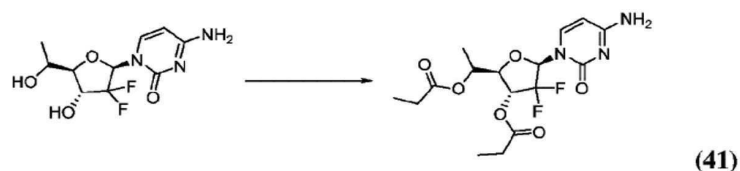
[0506]

[0507] DCM (100 mL) 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-5'(S)-C-메틸시티딘 (1 g, 1.2 mmol), EDCI (1 g, 5.2 mmol) 및 DMAP (1 g, 8.2 mmol)을 프로피온산 (0.5 g, 6.8 mmol)에 부분씩 0℃에서 첨가하고, 그 다음, 실온에서 (약 10℃) 1시간 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 세정하고, DCM (50 mL)로 2회 추출했다. 유기 층을 농축하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-5'(S)-C-메틸-5'-O-프로피오닐시티딘을 얻었고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에 사용했다.

[0508] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-,N⁴-디(4-메톡시트리틸)-5'(S)-C-메틸-5'-O-프로피오닐시티딘을 AcOH:H₂O (50 ml, 80%)에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 60℃에서 밤새 교반했다. 그 다음, 농축하고, 분취 HPLC로 정제하여 목적하는 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸-5'-O-프로피오닐시티딘 (180 mg)을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm: 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.19-5.25 (m, 1H), 4.04-4.12 (m, 1H), 3.91 (dd, J1 = 4.8 Hz, J2 = 7.6 Hz, 1H), 2.39 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.13 (m, J = 7.6 Hz, 3H). ESI-LCMS: m/z 334 [M + H]⁺, 667 [2M + H]⁺.

[0509] 실시예 41

[0510] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3',5'-O-디프로피오닐-5'(S)-C-메틸시티딘 (41)의 제조



[0511]

[0512] DMF (10 mL) 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-5'(S)-C-메틸시티딘 (1 g, 3.6 mmol)의 교반된 용액에 DMF-DMA (10 mL)FMP 첨가했다. 혼합물을, LCMS로 체크하면서 60℃에서 2시간 동안 교반했다. 그 다음, 용매를 감압 하에서 제거하여 조 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-N⁴-(N,N-디메틸아미노메틸렌)-5'(S)-C-메틸시티딘 (1.1 g)을 얻었다.

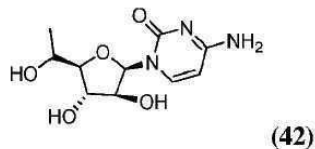
[0513] 피리딘 (20 mL) 중 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-N⁴-(N,N-디메틸아미노메틸렌)-5'(S)-C-메틸시티딘 (0.5 g, 조물질)의 교반된 용액에 DMAP (12 mg, 0.1 mmol) 및 프로피오닐 무수물 (1.3 g, 10 mmol)을 첨가했다. 혼합물을, LCMS로 체크하면서 실온에서 4시간 동안 교반했다. 그 다음, 용매를 감압 하에서 제거하여 조 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-N⁴-(N,N-디메틸아미노메틸렌)-3',5'-O-디프로피오닐-5'(S)-C-메틸시티딘 (1.9 g)을 얻었다.

[0514] 조 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-N⁴-(N,N-디메틸아미노메틸렌)-3',5'-O-디프로피오닐-5'(S)-C-메틸시티딘 (1.9 g)을 50 mL 80% HOAc에서 용해시키고, 50℃에서 4시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔여물을 분취 HPLC (HCOOH 시스템)로 정제하여 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3',5'-O-디프로피오닐-5'(S)-C-메틸시티딘을 백색 고형물 (205 mg, 29%, 3 단계로)로서 얻었다; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.31 (t, J

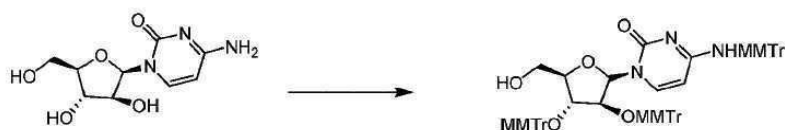
= 8.8 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.25-5.31 (m, 1H), 5.19-5.24 (m, 1H), 4.23 (dd, J1 = 4 Hz, J2 = 6.8 Hz, 1H), 2.48 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.40 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z 390 [M + H]⁺, 412 [M + Na]⁺, 779 [2M + H]⁺.

[0515] 실시예 42

[0516] 5'-(S)-C-메틸아라비노시티딘 (42)의 제조



[0517] 단계 1. 2',3'-O,N⁴-트리(4-메톡시트리틸)아라비노시티딘의 제조

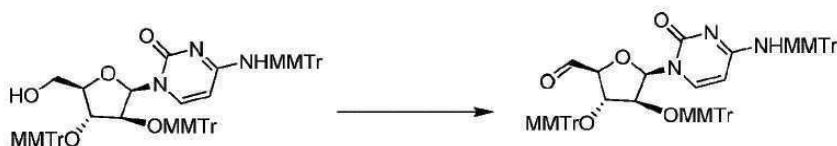


[0519] 무수 피리딘 (200 mL) 중 얼음-냉각된 아라비노시티딘 (20.0 g, 82.2 mmol) 용액에 TBSCl (14.9 g, 98.7 mmol)을 N₂ 하에서 소량 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 진공하에서 제거하고 그 잔여물을 EA (300 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 농축하여 흰색 고체로써 5'-O-(t-부티디메틸실릴)아라비노시티딘 (25.1 g, 85.4%)을 얻었고, 이를 추가적인 정제없이 사용하였다.

[0521] 무수 DCM (300mL) 중 5'-O-(t-부티디메틸실릴)아라비노시티딘 (15.0 g, 41.96 mmol), AgNO₃ (43.5 g, 252 mmol) 및 콜리딘 (61 g, 503.5 mmol)의 혼합물에 MMTrCl (77.7 g, 252 mmol)을 N₂ 하에서 소량 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 2일 동안 N₂ 하에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 부흐너 깔때기(Buchner Funnel)를 통해 여과하였다. 상기 여과액을 sat. NaHCO₃ 용액으로 세정한 다음, 염수로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 농축하여 얻은 잔여물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 2/1)으로 정제하여 5'-O-(t-부티디메틸실릴)-2',3'-O,N⁴-트리(4-메톡시트리틸)아라비노시티딘 (33.5 g, 67.9%)을 얻었다.

[0522] 무수 THF (80 mL) 중 얼음-냉각된 5'-O-(t-부티디메틸실릴)-2',3'-O,N⁴-트리(4-메톡시트리틸)아라비노시티딘 (12.0 g, 10.2 mmol) 용액에 TBAF (THF 중 1 M 용액)(20.5 mL, 20.5 mmol)를 N₂ 하에서 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 제거하여 잔여물을 얻었다. 상기 잔여물을 EA (200 mL)에 용해시키고 물 및 염수로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 농축하여 얻은 잔여물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 6/1 내지 2/1)으로 정제하여 2',3'-O,N⁴-트리(4-메톡시트리틸)아라비노시티딘 (9.8 g, 90.5%)을 얻었다.

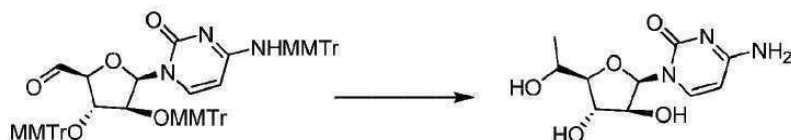
[0523] 단계 2. 5'-데히드로-2',3'-O,N⁴-트리(4-메톡시트리틸)아라비노시티딘의 제조



[0524] 무수 DCM (20 mL) 중 얼음-냉각된 무수 피리딘 (2.0 mL) 및 데스-마틴(Dess-Martin) (3.2 g, 7.55 mmol) 혼합

물에 10 mL 무수 DCM 중 2',3'-O,N⁴-트리(4-메톡시트리틸)아라비노시티딘 (4.0 g, 3.77 mmol) 용액을 N₂ 하에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EA (100 mL)로 희석하고, 10% Na₂S₂O₃ 용액으로 두 번 세정한 다음, 염수로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 농축하여 5'-C,5'-O-디데히드로-2',3'-O,N⁴-트리(4-메톡시트리틸)아라비노시티딘 (3.8g, 95%)을 얻었고, 이를 추가적인 정제없이 사용하였다.

[0526] 단계 3. 5'-C-메틸아라비노시티딘의 제조



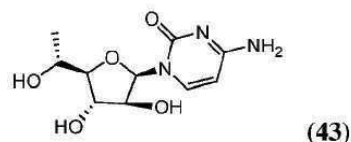
[0527]

[0528] 무수 THF (10 mL) 중 아이스 EtOH로 냉각된 5'-C,5'-O-디데히드로-2',3'-O,N⁴-트리(4-메톡시트리틸)아라비노시티딘 (2.0 g, 1.89 mmol) 용액에 MeMgBr (에테르 중 3 M 용액)(3.2 mL, 9.43 mmol)을 N₂ 하에서 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 반응은 HPLC에 의해 전부 검출되었다. 상기 혼합물을 0℃로 냉각시키고 sat. NH₄Cl로 퀀칭시켰다. 상기 생성물을 EA (100 mL x 2)로 추출하였다. 상기 결합된 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 농축하여 5'(S)-C-메틸-2',3'-O,N⁴-트리(4-메톡시트리틸)아라비노시티딘 (1.4 g, 68.9%) 조(crude)물질을 얻었다.

[0529] 5'-C-메틸-2',3'-O,N⁴-트리(4-메톡시트리틸)아라비노시티딘 (700 mg, 0.65 mmol)을 10 mL의 AcOH/H₂O (v/v = 4:1)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 진공하에서 제거하고 그 잔여물을 물 (3 mL)로 희석하고, EA (2 mL x 2)로 추출하여 불순물을 제거하였다. 상기 물층을 분취용-HPLC로 분리하였다. HPLC 분리 후 5'(S)-C-메틸아라비노시티딘 (40 mg, 23.5%)을 얻었다. ¹H NMR (400 Hz)(MeOD): δ 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 4.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 4.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

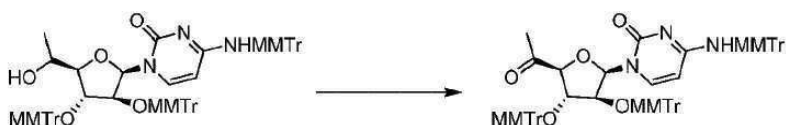
[0530] 실시예 43

[0531] 5'(R)-C-메틸아라비노시티딘 (43)의 제조



[0532]

[0533] 단계 1. 5'-C,5'-O-디데히드로-5'-C-메틸-2',3'-O,N⁴-트리(4-메톡시트리틸)아라비노시티딘의 제조



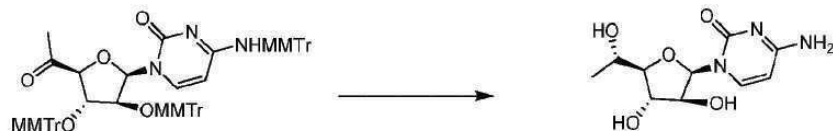
[0534]

[0535] 무수 DCM (5mL) 중 얼음-냉각된 CrO₃ (279 mg, 2.79 mmol)의 현탁액에 무수 피리딘 (0.45 mL, 5.59 mmol) 및 Ac₂O (0.28 mL, 2.79mmol)를 N₂ 하에서 첨가하였다. 상기 혼합물을, 균질해질 때까지 RT에서 약 10분 동안 교

반하였다. 상기 혼합물을 0℃로 냉각시키고 무수 DCM (5mL) 중 5'-(S)-C-메틸-2',3'-O,N⁴-트리(4-메톡시트리틸)아라비노시티딘 (1.0 g, 0.93 mmol) 용액을 첨가하였다. 상기 반응으로 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 상기 반응은 HPLC에 의해 전부 검출되었다. 상기 반응 혼합물을 EA (100 mL)로 희석하고, NaHCO₃ 용액으로 두 번 세정하고 염수로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 농축하여 얻은 잔여물을 실리카겔 칼럼 (아세톤/PE = 1/2)으로 정제하여 5'-C,5'-O-디데히드로-5'-C-메틸-2',3'-O,N⁴-트리(4-메톡시트리틸)아라비노시티딘 (548 mg, 55%)을 얻었다.

[0536] 단계 2. 5'-데히드로-5'(R)-C-메틸아라비노시티딘의 제조

[0537]



[0538]

95% EtOH (10 mL) 중 얼음-냉각된 5'-C,5'-O-디데히드로-5'-C-메틸-2',3'-O,N⁴-트리(4-메톡시트리틸)아라비노시티딘 (540 mg, 0.505 mmol) 용액에 NaBH₄ (39 mg, 1.01 mmol)를 N₂ 하에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 7시간 동안 교반하였다. 상기 반응은 HPLC에 의해 전부 검출되었다. 상기 용매를 증발시켰다. 상기 잔여물을 EA (30 mL)로 희석하고, sat. NaHCO₃ 및 염수로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 농축하여 5'-C-메틸-2',3'-O,N⁴-트리(4-메톡시트리틸)아라비노시티딘 (480 mg, 88%) 조물질을 얻었다.

[0539]

5'-C-메틸-2',3'-O,N⁴-트리(4-메톡시트리틸)아라비노시티딘 (480 mg, 0.45 mmol)을 10 mL AcOH/H₂O (v/v = 4:1)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 진공하에서 제거하고 그 잔여물을 물 (3 mL)로 희석하고, EA (2 mL x 2)로 추출하여 불순물을 제거하였다. 상기 물층을 분취용 HPLC로 분리하였다. HPLC 분리 후에 5'(R)-C-메틸아라비노시티딘 (30 mg, 26%)을 얻었다. ¹H NMR (400 Hz)(MeOD): δ 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 3.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.03-4.09 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 5.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

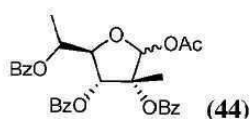
[0540]

실시예 44

[0541]

1-O-아세틸-2,5(S)-C-디메틸-2,3,5-O-트리벤조일-D-리보푸라노스 (44)의 제조

[0542]



[0543]

단계 1. 1(α)-0,2-C-디메틸-D-리보푸라노스의 제조

[0544]



[0545]

드라이 아이스로 냉각된 THF (300 mL) 중 2-C,2-O-디데히드로-1(α)-O-메틸-3,5-O-(1,1,3,3-테트라이소프로필-1,3-디실록산디일)-D-리보푸라노스 (출판된 공정에 따라 제조, 46.0 g, 113.9 mmol)의 용액에 에테르 중 CH₃MgBr(3.0 M, 113.9 mL, 341.6 mmol)을 N₂ 하에서 적가하였다. 상기 혼합물을 RT 까지 온도를 높이고 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 NH₄Cl에 의해 퀀칭시켰다. 상기 생성물을 EA (200 x 2)로 추출하였다. 상기 결합된 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 농축하여 1(α)-0,5-C-디메틸-3,5-O-(1,1,3,3-테트라이소프로필-1,3-디실록산디일)-D-리보푸라노스 시럽을 얻었고(42.1 g, 88.0%), 이를

추가적인 정제없이 사용하였다.

[0546]

무수 THF (200 mL) 중 1(α)-0,2-C-디메틸-3,5-O-(1,1,3,3-테트라이소프로필-1,3-디실록산디일)-D-리보푸라노스 (42.1 g, 100.2 mmol) 용액에 TBAF (52.6 g, 200.5 mmol)를 소량 첨가하였다. 상기 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 제거하고 그 잔여물을 실리카겔 칼럼 (EA/MeOH = 100/1)으로 정제하여 1(α)-0,2-C-디메틸-D-리보푸라노스 시럽을 얻었다(16.5 g, 92.4%); ^1H NMR (400MHz) (MeOD): δ 4.56 (s, 1H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.60-3.77 (m, 2H), 3.52 (d, J = 6.0 Hz), 3.43(s, 3H), 1.25 (s, 3H).

[0547]

단계 2. 2,3-O-디벤조일-1(α)-0,2-C-디메틸-D-리보푸라노스의 제조



[0548]

[0549]

무수 피리딘 (100 mL) 중 얼음-냉각된 1(α)-0,2-C-디메틸-D-리보푸라노스 (11.0 g, 61.8mmol) 용액에 TBSCl (11.2 g, 74.2 mmol)을 N_2 하에서 소량 첨가하였다. 상기 반응 혼합물 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음 배스에서 냉각시키고 BzCl (17.4 g, 124 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 EA (300 mL)로 희석하고 포화 NaHCO_3 로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 농축하여 조(crude) 시럽을 얻었다. 상기 조 시럽을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA = 20/1 내지 10/1)로 정제하여 3-O-벤조일-5-O-(t-부틸디메틸실릴)-1(α)-0,2-C-디메틸-D-리보푸라노스 (21.4 g, 87.2%)를 얻었다; ^1H NMR (400MHz) (CDCl_3): δ 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.90-3.93 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 1.47 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (d, J = 2.0 Hz, 3H).

[0550]

무수 DCM (200 mL) 중 얼음-냉각된 TEA (54.6 g, 540 mmol) 및 DMAP (6.6 g, 54.0 mmol) 혼합물에 BzCl (15.2 g, 108.0 mmol)을 첨가하고, 3-O-벤조일-5-O-(t-부틸디메틸실릴)-1(α)-0,2-C-디메틸-D-리보푸라노스 (21.4 g, 54.0 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 2일 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 DCM (200 mL)으로 희석하고, 그 다음 물 및 포화 NaHCO_3 로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 농축하여 조 시럽을 얻었다. 상기 조 시럽을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA = 50/1 내지 20/1)로 정제하여 5-O-(t-부틸디메틸실릴)-2,3-O-디벤조일-1(α)-0,2-C-디메틸-D-리보푸라노스 시럽을 얻었다(24.5 g, 90.7%); ^1H NMR (400MHz) (CDCl_3): δ 8.11 (m, 2H), 7.75-7.77 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.13-7.15 (m, 1H), 5.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.95-3.97 (m, 1H), 3.40 (s, 1H), 1.77 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.12 (d, J = 2.0 Hz, 3H).

[0551]

THF (200 mL) 중 5-O-(t-부틸디메틸실릴)-2,3-O-디벤조일-1(α)-0,2-C-디메틸-D-리보푸라노스 (24.5 g, 49.0 mmol)에 THF 중 TBAF 1M 용액(58.8 mL, 58.8 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 그 상태의 온도에서 2시간 동안 교반하였다. HOAc를 상기 혼합물에 첨가하여 상기 용액을 약산성으로 중화하였다. 그 후, 상기 용매를 제거하고 그 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA = 20/1 내지 8/1)로 정제하여 2,3-O-디벤조일-1(α)-0,2-C-디메틸-D-리보푸라노스 시럽을 얻었다(15.2 g, 80.4%); ^1H NMR (400MHz) (CDCl_3): δ 8.11-8.13 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 2H), 7.79-7.82 (dd, J_1 = 0.8 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 2H), 7.57-7.61 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.17-7.21 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.28 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 3.94-4.04 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.29 (w, 1H), 1.79 (s, 3H).

[0552] 단계 3. 2,3-O-디벤조일-5-C-메틸-1(α)-0,2-C-디메틸-D-리보푸라노스의 제조



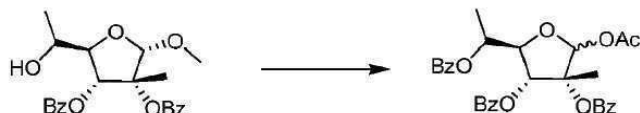
[0553]

[0554] 얼음 배쓰로 냉각된 무수 DCM (200 mL) 중 데스-마틴 시약 (15.7 g, 37.0 mmol)의 현탁액에 무수 DCM (50 mL) 중 2,3-O-디벤조일-1(α)-0,2-C-디메틸-D-리보푸라노스 (11.0 g, 28.5 mmol) 용액을 N₂ 하에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 에테르 (500mL)로 희석하고 포화 Na₂S₂O₃ (22.51 g, 142.3 mmol)로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 30℃ 미만의 온도하에 농축하여 흰색 거품으로써 2,3-O-디벤조일-5-C,5-O-디데히드로-1(α)-0,2-C-디메틸-D-리보푸라노스를 얻었다 (9.5 g, 96.4 %).

[0555]

TiCl₄ (10.85 mL, 18.75 g, 98.86 mmol)를 -78℃로 냉각된 무수 에테르 (310 mL)에 적가하였다. 상기 결과 생성물인 노란색 에테르염을 에테르 중 3.0 M CH₃MgBr(33.0 mL, 32.9 mmol)에 천천히 첨가하였고, 그 다음 상기 반응 혼합물이 -30℃ 까지 온도가 올라가도록 하여, 30 mL의 에테르 중 2,3-O-디벤조일-5-C,5-O-디데히드로-1(α)-0,2-C-디메틸-D-리보푸라노스 (9.5 g, 24.7 mmol)의 용액을 적가하였다. -30 내지 -10℃에서 4시간 동안 놓아둔 후, TLC 분석은 완전한 전환을 나타내었고, 상기 반응물을 분리하고 그 수용성층을 3 x 150 mL의 에테르로 추출하였다. 상기 결합된 유기층을 물로 세정하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 시럽으로 농축하였다. 상기 시럽을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 20/1 내지 10/1)으로 정제하여 포움 고체(foam solid)로써 2,3-O-디벤조일-1(α)-0,2,5-C-트리메틸-D-리보푸라노스를 얻었다 (7.1 g, 71.7%); ¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃): δ 8.13 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.36-7.47 (m, 5H), 7.11 (t, J = 1.6 Hz), 5.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10-4.15 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.36 (w, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.27 (d, J = 8.4 Hz, 3H).

[0556] 단계 4. 1-O-아세틸-2,3,5-O-트리벤조일-2,5-C-디메틸-D-리보푸라노스의 제조



[0557]

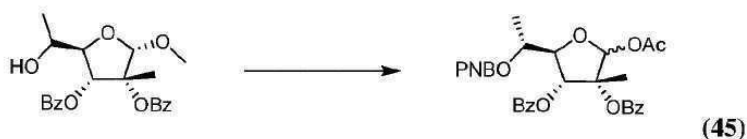
[0558] 무수 피리딘 (20 mL) 중 얼음-냉각된 2,3-O-디벤조일-1(α)-0,2,5-C-트리메틸-D-리보푸라노스 (2.0 g, 5.0 mmol) 용액에 BzCl (1.05 g, 7.5 mmol)을 N₂ 하에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 제거하고 그 잔여물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 50/1 내지 30/1)으로 정제하였다. 흰색 포움 고체로써 2,3,5-O-트리벤조일-1(α)-0,2,5-C-트리메틸-D-리보푸라노스를 얻었다 (1.5 g, 60 %); ¹H NMR (400MHz) (CDCl₃): δ 8.18 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36-7.71 (m, 9H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.60 (m, 1H), 5.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0559]

수조에서 냉각된 HOAc (10 mL) 및 Ac₂O (1 mL) 중 2,3,5-O-트리벤조일-1(α)-0,2,5-C-트리메틸-D-리보푸라노스 (1.5 g, 3.0 mmol) 용액에 농축한 H₂SO₄ 0.5 mL를 적가하였다. 상기 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음물에 붓고 그 침전물을 여과로 수집하였다. 상기 고화 케이크(solid cake)를 EA (50 mL)에 용해시키고 포화 NaHCO₃ (30 mL x 2)로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공하에서 농축하여 흰색 포움 고체로써 1-O-아세틸-2,5(S)-C-디메틸-2,3,5-O-트리벤조일-D-리보푸라노스를 얻었다 (1.4 g, 88.6%); ¹H NMR (400MHz) (CDCl₃): δ 7.87-8.02 (m, 5H), 7.06-7.63 (m, 10H), 6.73+6.55 (s, 1H), 5.84 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H), 5.64 (d, J = 3.6 Hz, 0.5H), 5.30-5.51 (m, 1H), 4.41-4.50 (m, 1H), 1.94+1.86 (s, 3 H), 1.76+1.71 (s, 3H), 1.41+1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

실시예 45

1-O-아세틸-2,5(R)-C-디메틸-2,3,5-O-트리벤조일-D-리보푸라노스 (45)의 제조

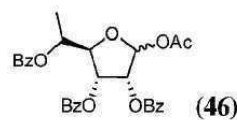


무수 THF (50 mL) 중 얼음-냉각된 2,3-O-디벤조일-1(α)-O,2,5-C-트리메틸-D-리보푸라노스 (2.0 g, 5.0 mmol), PNBA (3.3 g, 19.9 mmol) 및 Ph_3P (5.2 g, 19.9 mmol) 용액에 DEAD (3.48 g, 19.9 mmol)를 N_2 하에서 적가하였다. 상기 반응의 결과로 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 제거하고 그 잔여물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 30/1 내지 20/1)으로 정제하였다. 흰색 포움 고체로써 2,3-O-디벤조일-1(α)-O,2,5-C-트리메틸-5-O-(4-니트로벤조일)-D-리보푸라노스를 얻었다 (1.4 g, 51.0%); ^1H NMR (400MHz) (CDCl_3): δ 8.13-8.21 (m, 4H), 8.11-8.13 (dd, $J_1 = 0.8$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 2H), 7.70-7.73 (dd, $J_1 = 0.8$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.59 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.27 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.51-1.56 (dd, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 12.8$ Hz, 3H).

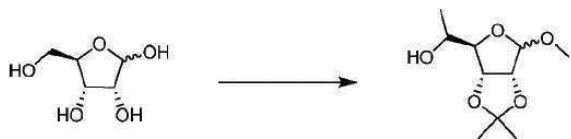
HOAc (10 mL) 및 Ac_2O (1 mL) 중 물로 냉각된 2,3-O-디벤조일-1(α)-O,2,5-C-트리메틸-5-O-(4-니트로벤조일)-D-리보푸라노스 (1.4 g, 2.5 mmol) 용액에 농축한 H_2SO_4 0.5 mL를 적가하였다. 상기 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음물에 붓고 그 침전물을 정제를 통하여 수집하였다. 상기 고체 케이크를 EA (50 mL)에 재용해시키고 포화 NaHCO_3 (30 mL x 2)로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공하에서 농축하여 흰색 포움 고체로써 1-O-아세틸-2,3-O-디벤조일-2,5(R)-C-디메틸-5-O-(4-니트로벤조일)-D-리보푸라노스를 얻었다 (1.3 g, 89.6%); ^1H NMR (400MHz) (CDCl_3): δ 7.91-8.20 (m, 7H), 7.12-7.67 (m, 7H), 6.75+6.56 (s, 1H), 5.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 5.57 (m, 0.5H), 5.37 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 2.16+1.97 (s, 3H), 1.78+1.73 (s, 3H), 1.48+1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

실시예 46

1-O-아세틸-5-C-메틸-2,3,5-O-트리벤조일-D-리보푸라노스 (46)의 제조



단계 1. 1-O,5-C-디메틸-2,3-O-이소프로필리덴-D-리보푸라노스의 제조



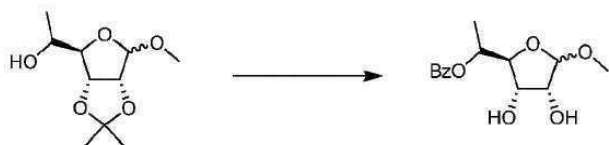
아세톤 (760 mL) 및 MeOH (760 mL) 중 D-리보스 (200 g, 1.33 mol)에 농축된 HCl (20 mL)을 첨가하고, 상기 용액을 18시간 동안 환류시켰다. 상기 반응물을 냉각시키고, 피리딘으로 중화하여, H_2O (2L)에 붓고, Et_2O (3 x 400 mL)로 추출하였다. 상기 결합된 유기층을 포화된 수성 CuSO_4 (300 mL)로 세정하고, MgSO_4 로 건조시킨 다음, 증발시켰다. 상기 잔여물을 증류하여 무색 오일로써 2,3-O-이소프로필리덴-1-O-메틸-D-리보푸라노스를

얻었다 (180.5 g, 56.5%).

[0571] 무수 DCM (800L) 중 얼음-냉각된 테스-마틴 퍼리오디난(periodinane) (487.3 g, 1.15 mol)의 현탁액에 무수 DCM (200 mL) 중 2,3-O-이소프로필리덴-1-O-메틸-D-리보푸라노스 (180.5 g, 883.85 mmol) 용액을 N₂ 하에서 적가하였다. 상기 반응의 결과로 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반한 다음, Et₂O (2L)로 희석하였다. 상기 혼합물을 포화된 수성 Na₂SO₃ (3 x 600 mL)로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 농축하여 5-C,5-O-디테히드로-2,3-O-이소프로필리덴-1-O-메틸-D-리보푸라노스 시럽을 얻었고 (161.7 g, 90.48%), 이를 다음 단계에서 추가적인 정제 없이 사용하였다.

[0572] 무수 THF (3.0 L) 중 5-C,5-O-디테히드로-2,3-O-이소프로필리덴-1-O-메틸-D-리보푸라노스 (161.7 g, 799.70 mmol) 용액에 에테르 (800 mL, 2.40 mol) 중 MeMgBr 3M 용액을 N₂ 하에 50℃에서 첨가하였다. 상기의 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 4시간 동안 0℃ 까지 온도를 높였다. 상기 혼합물을 포화된 수성 NH₄Cl로 퀀칭시키고 그 생성물을 EA (2 x 2.0 L)로 추출하였다. 상기 결합된 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 농축하여 얻은 시럽을, 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 30/1 내지 10/1)으로 정제하여 무색의 1-O,5-C-디메틸-2,3-O-이소프로필리덴-D-리보푸라노스 시럽을 얻었다 (120.3 g, 69.4%).

[0573] 단계 2. 5-O-벤조일-1-O,5-C-디메틸-D-리보푸라노스의 제조



[0574]

[0575] 무수 피리딘 (150 mL) 중 얼음-냉각된 1-O,5-C-디메틸-2,3-O-이소프로필리덴-D-리보푸라노스 (20.0 g, 92.06 mmol) 및 DMAP (1.12 g, 9.21 mmol) 용액에 BzCl (19.41 g, 138.1 mmol)을 N₂ 하에서 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. EA (300 mL)을 상기 혼합물에 첨가하고, 그 다음 물 (200 mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃ (200 mL)로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 농축하여 얻은 잔여물을 칼럼 (PE/EA = 30/1 내지 10/1)으로 정제하여 5-O-벤조일-1-O,5-C-디메틸-2,3-O-이소프로필리덴-D-리보푸라노스 시럽을 얻었다 (20.7 g, 69.7%).

[0576] 5-O-벤조일-1-O,5-C-디메틸-2,3-O-이소프로필리덴-D-리보푸라노스 (20.7 g, 67.14 mmol)를 0℃에서 TFA (180 mL) 및 H₂O (20 mL) 용액에 첨가하였다. 상기 반응의 결과로 생성된 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 남아있지 않음을 보여주었다. 상기 용매를 진공하에 0℃에서 제거하였다. 상기 잔여물을 DCM (200 mL)에 용해시키고 포화된 수성 NaHCO₃ (2 x 150 mL)로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 농축하여 5-O-벤조일-1-O,5-C-디메틸-D-리보푸라노스 시럽을 얻었고 (12.0 g), 이를 추가적인 정제 없이 사용하였다.

[0577] 단계 3. 1-O-아세틸-2,3,5-O-트리벤조일-5-C-메틸-D-리보푸라노스의 제조



[0578]

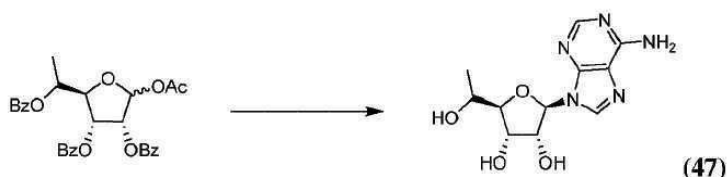
[0579] 상기 조 5-O-벤조일-1-O,5-C-디메틸-D-리보푸라노스 (12.0 g, 42.51 mmol)를 무수 피리딘에 용해시키고 얼음조에서 냉각시켰다. DMAP (0.52, 4.25 mmol) 및 BzCl (14.9 g, 106.27 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 그 다음 RT에서 밤새 교반하였다. EA (300 mL)를 상기 혼합물에 첨가하고, 그 다음 물 (200 mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃ (200 mL)로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 수성 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 농축하여 얻은 잔여물을 칼럼 (PE/EA =30/1 내지 10/1)으로 정제하여 1-O,5-C-디메틸-2,3,5-O-트리

벤조일-D-리보푸라노스 시럽을 얻었다 (15.5 g, 74.34%).

[0580] HOAc (50 mL) 및 Ac₂O (5 mL) 중 물로 냉각 (10℃)된 1-O,5-C-디메틸-2,3,5-O-트리벤조일-D-리보푸라노스 (15.5 g, 31.6 mmol) 혼합물에 농축된 H₂SO₄ (2.5 mL)를 적가하였다. 상기 반응의 결과로 생성된 혼합물을 RT에서 5시간 동안 교반하고, 그 다음 얼음물에 부었다. 상기 침전물을 여과로 수집하였다. 상기 수집된 고체를 EA (100 mL)에 용해시키고 포화된 수성 NaHCO₃ (100 mL)로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 농축하여 얻은 잔여물을 칼럼 (PE/EA = 30/1 내지 20/1)을 통해 정제하여 포움 고체로써 1-O-아세틸-5-C-메틸-2,3,5-O-트리벤조일-D-리보푸라노스를 얻었다 (10.5 g, 64.02%).

[0581] 실시예 47

[0582] 5'(S)-C-메틸아데노신 (47)의 제조

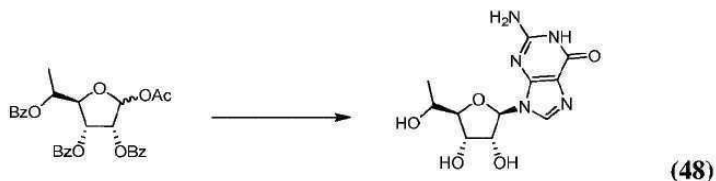


[0583]

[0584] 무수 MeCN (100 mL) 중 얼음-냉각된 1-O-아세틸-5(S)-C-메틸-2,3,5-O-트리벤조일-D리보푸라노스 (8.0 g, 15.43 mmol) 및 아데닌 (3.13 g, 23.14 mmol) 용액에 무수 MeCN (38.6 mL, 38.6 mmol) 중 SnCl₄ 용액 1M을 N₂ 하에서 적가하였다. 상기 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고, 그 다음 수성 NaHCO₃로 퀀칭시켰다. 상기 생성물을 EA (2 x 100 mL)로 추출하였다. 상기 결합된 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 농축하여 얻은 잔여물을 실리카겔 칼럼으로 정제하여 8.0 g의 2',3',5'-O-트리벤조일-5'-C-메틸아데노신을 얻었고, 이를 메탄올 (100 mL)에 용해시키고 0℃에서 1시간 동안 NH₃로 포화시킨 다음, RT에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 감압하에서 제거하고 그 잔여물을 400 mL의 포화된 수성 NH₃에 재용해시켰다. 상기 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고 상기 용매를 제거하였다. 그 잔여물을 분취용-HPLC로 정제하여 5'(S)-C-메틸아데노신 (1.5 g, 34.5%)을 얻었다.

[0585] 실시예 48

[0586] 5'(S)-C-메틸구아노신 (48)의 제조



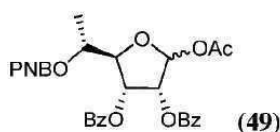
[0587]

[0588] 아르곤 공기 하에서, N²-아세틸구아닌 (10.65 g, 81.00 mmol), 건조 피리딘 (50 mL), 및 HMDS (300 mL) 혼합물을 가열하여 2시간 동안 환류시켜 투명한 용액을 얻었다. 상기 용매를 진공하에서 주의하여 제거하고, 그 잔여물을 고진공하에서 1시간 동안 건조시켰다. 과실릴화된(persilylated) N²-아세틸구아노신을 함유하고 있는 플라스크에 무수 톨루엔 (100 mL) 및 1-O-아세틸-5(S)-C-메틸-2,3,5-O-트리벤조일-D-리보푸라노스 (10.5 g, 20.25 mmol)를 첨가하였다. 상기 결과 혼합물에 TMSOTf (18.0 g, 81.00 mmol)를 상온에서 격렬하게 교반하면서 천천히 첨가하였다. 아르곤 공기 하에서 6시간 동안 환류하에 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 상온까지 냉각시키고 포화된 수성 NaHCO₃로 퀀칭시켰다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 DCM (2 x 150 mL)으로 추출하였다. 상기 결합된 유기층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄로 건조시켰다. 상기 MgSO₄를 여과하고, 상기 용매를 진공하에서 증발시켜 제거하여 얻은 노란색 포움(foam)을 얻었다 (13.1 g). 8.0 g의 상기 포움 고체를 분

취용-HPLC로 정제하여 4.4 g (95% 순도)의 N²-아세틸-5'(S)-C-메틸-2,3,5-O-트리벤조일구아노신을 얻었고, 이를 NH₃로 포화된 메탄올 (100 mL)에 용해시키고 RT에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 감압하에서 제거하고 그 잔여물을 400 mL의 포화된 수성 NH₃에 재용해시켰다. 상기 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고 상기 용매를 약 150 mL 까지 농축하였다. 상기 침전물을 여과를 통해 수집하고 진공하에서 건조시켜 흰색 고체로써 5'(S)-C-메틸구아노신을 얻었다 (550 mg, 30.7%); ¹H NMR (400 MHz) (MeOD): δ 7.88 (s, 1H), 5.76 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.64 (t, J = 6.0Hz, 1H), 4.30 (d, J = 4.4Hz, 1H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 1.24 (d, J = 6.4Hz, 3H).

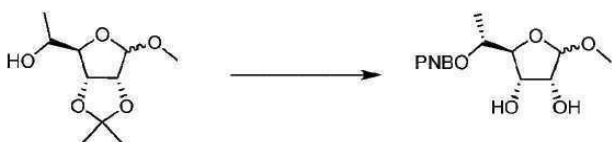
[0589] 실시예 49

[0590] 1-O-아세틸-2,3-O-디벤조일-5(R)-C-메틸-5-O-(4-니트로벤조일)-D-리보푸라노스 (49)의 제조



[0591]

[0592] 단계 1. 1-O,5-C-디메틸-5-O-(4-니트로벤조일)-D-리보푸라노스의 제조

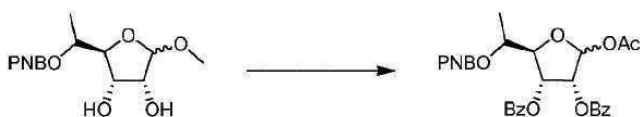


[0593]

[0594] 무수 THF (600 mL) 중 얼음-냉각된 1-O,5-C-디메틸-2,3-O-이소프로필리덴-D-리보푸라노스 (25.0 g, 114.55 mmol), PNBA (76.57 g, 458.19 mmol) 및 Ph₃P (120.18 g, 458.19 mmol) 용액에 DEAD (79.79 g, 458.19 mmol)를 N₂ 하에서 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 제거하고 그 잔여물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 50/1 내지 20/1)으로 정제하여 얻은 노란색 시럽으로써 1-O,5-C-디메틸-2,3-O-이소프로필리덴-5-O-(4-니트로벤조일)-D-리보푸라노스를 얻었다 (21.3 g, 50.62%).

[0595] 1-O,5-C-디메틸-2,3-O-이소프로필리덴-5-O-(4-니트로벤조일)-D-리보푸라노스 (16.3 g, 44.37 mmol)를 0℃에서 TFA (90 mL) 및 H₂O (10 mL) 용액에 첨가하였다. 상기 반응의 결과로 생성된 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 남아있지 않음을 보여주었다. 상기 용매를 진공하에 0℃에서 제거하였다. 상기 잔여물을 DCM (150 mL)에 용해시키고 포화된 수성 NaHCO₃ (2 x 150 mL)로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 농축하여 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 15/1 내지 5/1)을 통해 정제된 시럽을 얻었다. 1-O,5-C-디메틸-5-O-(4-니트로벤조일)-D-리보푸라노스 시럽을 얻었다 (7.0 g, 48.2%).

[0596] 단계 2. 1-O-아세틸-2,3-O-디벤조일-5-C-메틸-5-O-(4-니트로벤조일)-D-리보푸라노스의 제조



[0597]

[0598] 1-O,5-C-디메틸-5-O-(4-니트로벤조일)-D-리보푸라노스 (7.0 g, 21.39 mmol)를 무수 피리딘 (50 mL)에 용해시키고 얼음조로 냉각시켰다. DMAP (0.26, 2.14 mmol) 및 BzCl (7.52 g, 53.47 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 그 다음 RT에서 밤새 교반하였다. EA (200 mL)을 상기 혼합물에 첨가하고, 그 다음 물 (100 mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃ (100 mL)로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 수성 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공에서 농축하여 얻은 잔여물을 칼럼 (PE/EA = 30/1 내지 10/1)으로 정제하여 2,3-O-디벤조일-1-O,5-C-디

메틸-5-O-(4-니트로벤조일)-D-리보푸라노스 시럽을 얻었다 (9.2 g, 80.33%).

[0599]

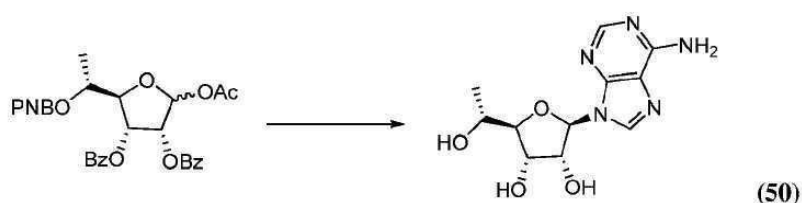
수조에서 냉각된 HOAc (30 mL) 및 Ac₂O (3 mL) 중 2,3-O-디벤조일-1-O,5-C-디메틸-5-O-(4-니트로벤조일)-D-리보푸라노스 (9.2 g, 17.18 mmol) 용액에 농축된 H₂SO₄ 1.5 mL를 적가하였다. 상기 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음물에 붓고 그 침전물을 여과를 통해 수집하였다. 상기 고체 케이크를 EA (50 mL)에 재용해시키고 포화된 NaHCO₃ (30 mL x 2)로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 상기 여과액을 진공하에서 농축하여 흰색 포움 고체로써 1-O-아세틸-2,3-O-디벤조일-5(R)-C-메틸-5-O-(4-니트로벤조일)-D-리보푸라노스를 얻었다 (8.1 g, 83.7%); ¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃): δ 8.83-8.18 (m, 4H), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 6.75 (d, J = 4.4Hz, 0.3H), 6.42 (s, 0.7H), 5.86-5.83 (m, 0.7H), 5.74-7.0 (m, 1H), 5.54-4.92 (m, 1.3H), 4.64-4.61 (m, 1H), 2.20 (s, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.54 (d, J = 6.8Hz, 1H) 1.49 (d, J = 6.4Hz, 2H).

[0600]

실시예 50

[0601]

5'(R)-C-메틸아데노신 (50)의 제조



[0602]

[0603]

아르곤 하에서 무수 아세트니트릴 (50 mL) 중 N⁶-벤조일아데노신 (2.39 g, 20 mmol) 및 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드 (9.78 mL, 40 mmol) 혼합물을 1시간 동안 환류하 가열하고 rt까지 냉각하였다. 무수 아세트니트릴 (50 mL) 중 1-O-아세틸-2,3-O-디벤조일-5(R)-C-메틸-5-O-(4-니트로벤조일)-D-리보푸라노스 (1.5 g, 2.89 mmol) 용액을 첨가하고, 그 다음 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 (1.36 g, 7.5 mmol)를 첨가하였다. 상기 결과 혼합물을 환류하 밤새 가열하고, 얼음으로 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 수성 소듐 바이 카보네이트로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 농축하였다. DCM 중 10-15% 에틸 아세테이트가 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로 2',3'-O-디벤조일-5'(R)-C-메틸-5'-O-(4-니트로벤조일)아데노신을 얻었다.

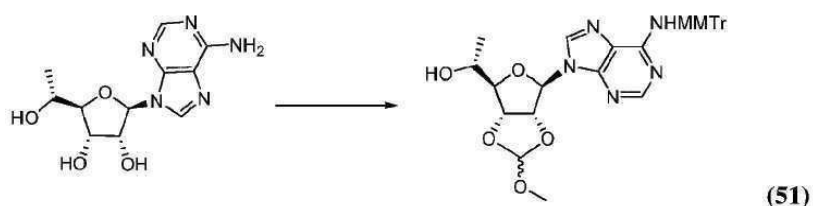
[0604]

메탄올 (300 mL) 및 28% 수성 암모니아 (30 mL) 중 2',3'-O-디벤조일-5'(R)-C-메틸-5'-O-(4-니트로벤조일)아데노신 (3.62 g)을 RT에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 제거하고 그 잔여물을 28% 수성 NH₃ (250 mL)에 재용해시켰다. 상기 혼합물을 rt에서 2일 동안 교반하고 상기 용매를 제거하였다. MeOH/DCM으로 부터의 침전물로, 흰색 고체인 0.59 g의 5'(R)-C-메틸아데노신을 얻었다. 상기 여과액을 농축하고 DCM 중 10-14% MeOH를 갖는 실리카겔 상에 크로마토그래피하여 흰색 고체로써 5'(R)-C-메틸아데노신을 얻었다. 총 수득량은 1.27 g이었다. ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 5.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.73 (q, J₁ = 5.2 Hz, J₂ = 6.8 Hz, 1H), 4.27 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 5.2 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.4Hz, 3H).

[0605]

실시예 51

[0606] 2',3'-메톡시메틸리덴-5'-O,N⁶-(4'-메톡시트리틸)-5'(R)-메틸아데노신 (51)의 제조



[0607]

[0608] 1,4-디옥산 (11.2 mL) 중 5'(R)-C-메틸아데노신 (890 mg, 3.17 mmol), 트리메틸 오르토포메이트 (orthoformate) (9 mL) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물 (monohydrate) (904 mg, 4.75 mmol) 혼합물을 rt에서 24시간 동안 교반하고, 얼음으로 냉각하고, 트리에틸아민 (1 mL)을 첨가함으로써 퀀칭시키고 농축하였다. DCM 중 5-6% MeOH을 포함하는 실리카겔상의 크로마토그래피로, 716 mg의 2',3'-O-메톡시메틸리덴-5'(R)-C-메틸아데노신을 얻었다.

[0609]

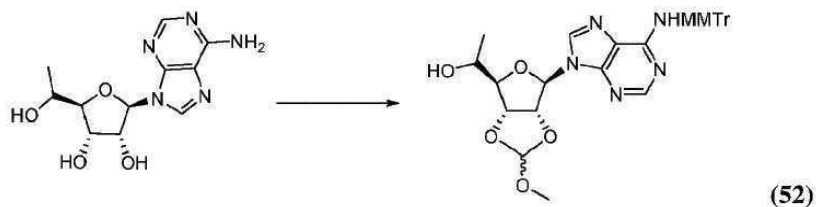
피리딘 (14 mL) 중 2',3'-O-메톡시메틸리덴-5'(R)-C-메틸아데노신 (715 mg, 2.21 mmol) 및 4-메톡시트리틸 클로라이드 (1.03 g, 3.32 mmol) 용액을 50℃에서 20시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세 번 세정하였다. 용매를 증발시키고 그 잔여물을 헥산 중 25-55% 에틸 아세테이트를 포함하는 실리카겔상에 크로마토그래피하여 포움 고체로써 352 mg의 5'-O,N⁶-디(4'-메톡시트리틸)-2',3'-메톡시메틸리덴-5'(R)-메틸아데노신 및 634 mg의 2',3'-메톡시메틸리덴-5'-O,N⁶-(4'-메톡시트리틸)-5'(R)-메틸아데노신을 얻었다.

[0610]

실시예 52

[0611]

2',3'-메톡시메틸리덴-5'-O,N⁶-(4'-메톡시트리틸)-5'(S)-메틸아데노신 (52)의 제조



[0612]

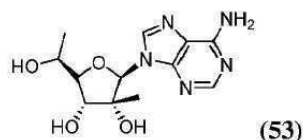
[0613] 실시예 48-2에서 기술한 것과 유사한 공정에 의하여, 5'(S)-C-메틸아데노신으로부터, 포움 고체로써 377 mg의 5'-O,N⁶-디(4'-메톡시트리틸)-2',3'-메톡시메틸리덴-5'(S)-메틸아데노신 및 750 mg의 2',3'-메톡시메틸리덴-5'-O,N⁶-(4'-메톡시트리틸)-5'(R)-메틸아데노신을 얻었다.

[0614]

실시예 53

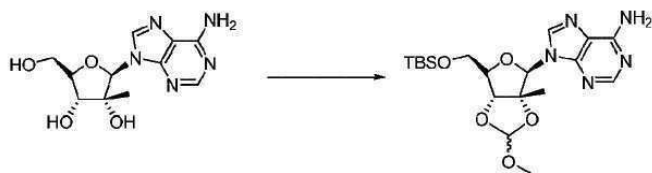
[0615]

2',5'(R 및 S)-C-디메틸아데노신 (53)의 제조



[0616]

[0617] 단계 1. 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2',3'-O-(메톡시메틸렌)-2'-C-메틸아데노신의 제조



[0618]

[0619] 무수 1,4-디옥산 (9 mL) 중 건조된 2'-C-메틸아데노신 (720 mg, 2.56 mmol) 및 트리메틸 오르토포메이트 (7.22 mL) 용액에 p-톨루엔설폰산 (374 mg)을 첨가하고, 질소 공기 하에 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 메탄올-암모니아 (7N)로 pH 5-6까지 중화시키고 조 잔여물로 농축시키고, 이를 메탄올-디클로로메탄 (2:1, 10 mL)에 재용해시켜 밤새 상온에서 교반하였다. 그 다음 상기 반응 혼합물을 조 잔여물로 농축시키고, 이를 디클로로메탄-메탄올 (10:1)로 용리된 실리카겔 단칼럼(short column)에 적용하여 무정형의 고체로써 2',3'-O-(메톡시메틸렌)-2'-C-메틸아데노신을 얻었다 (720 mg, 87%). 두 가지 이성질체: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.31 (s, 2 H, NH_2), 6.41 (s, 1H), 6.22 (s, 0.3 H), 6.15 (s, 0.3 H), 5.40-5.37 (m, 1.05 H, H-1'), 4.64 (d, 0.3 H), 4.59 (d, 0.93 H, = 4.10Hz), 4.28 (dd, 0.93 H), 4.20 (dd, 0.3 H), 3.80-3.76 (dt, 1.1 H), 3.72-3.67 (dt, 1.08 H), 3.39 (s, 2.7 H, OCH_3), 3.23 (s, 0.6 H), 1.14 (s, 0.4 H, 2'- CH_3), 1.03 (s, 2.84 H, 2'- CH_3).

[0620] 무수 DMF (5 mL) 중 건조된 2',3'-O-(메톡시메틸렌)-2'-C-메틸아데노신 (720 mg, 2.22 mmol) 및 이미다졸 (348 mg, 5.12 mmol) 용액에 tert-부틸디메틸실릴클로라이드 (579 mg, 3.84 mmol)를 첨가하고, 질소 공기하에 상온에서 밤새 교반하였다. 그 다음 상기 반응 혼합물을 조 잔여물로 농축하고, 톨루엔으로 공증발(co-evaporated)시켰다. 상기 조 잔여물을 디클로로메탄-메탄올 (10:1)로 용리된 실리카겔 단칼럼에 적용하여 무정형의 고체로써 순수한 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2',3'-O-(메톡시메틸렌)-2'-C-메틸아데노신을 얻었다 (1.09 g, 100%).

[0621] 단계 2. 2',3'-O-(메톡시메틸렌)-N⁶-(4-메톡시트리틸)-2'-C-메틸아데노신의 제조

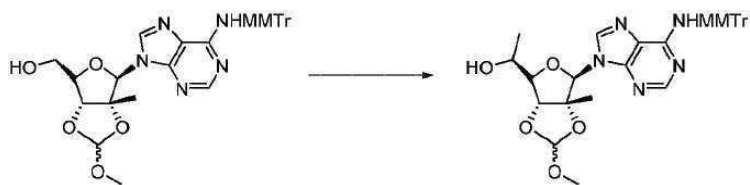


[0622]

[0623] 무수 디클로로메탄 (5 mL) 중 건조된 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2',3'-O-(메톡시메틸렌)-2'-C-메틸아데노신 (1.09 g, 2.49 mmol), 트리에틸아민 (703 mL), 및 DMAP (290 mg) 용액에 MMTTrCl (1.15 g, 3.74 mmol)을 첨가하고, 질소 공기 하에 45-50°C에서 밤새 교반하였다. 45-50°C에서 16시간 동안 교반한 후, 또 다른 양의 MMTTrCl (1.15 g)을 첨가하고, 동일한 온도에서 지속적으로 교반하여 총 48시간 동안 교반하였다. 그 다음 상기 반응 혼합물을 조 잔여물로 농축하고, 톨루엔으로 공증발시켰다. 상기 조 잔여물을 헥산-에틸 아세테이트 (4:1)로 용리된 실리카겔 단칼럼에 적용하여 무정형의 고체로써 순수한 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2',3'-O-(메톡시메틸렌)-N⁶-(4-메톡시트리틸)-2'-C-메틸아데노신을 얻었다 (1.10 g, 62%).

[0624] 테트라히드로푸란 (THF) (6 mL) 중 건조된 5'-O-(t-부틸디메틸실릴)-2',3'-O-(메톡시메틸렌)-N⁶-(4-메톡시트리틸)-2'-C-메틸아데노신 (1.1 g, 1.55 mmol) 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 히드레이트 (349 mg)를 첨가하고, 질소 공기하에 상온에서 밤새 교반하였다. 그 다음 상기 반응 혼합물을 조 잔여물로 농축하고, 이를 디클로로메탄-메탄올 (10:1)로 용리된 실리카겔 단칼럼에 적용하여 무정형의 고체로써 순수한 2',3'-O-(메톡시메틸렌)-N⁶-(4-메톡시트리틸)-2'-C-메틸아데노신을 얻었다 (610 mg, 66%).

[0625] 단계 3. 2',5'-C-디메틸-2',3'-O-(메톡시메틸렌)-N⁶-(4-메톡시트리틸)아데노신의 제조

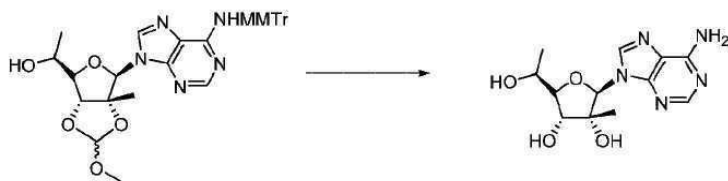


[0626]

[0627] 무수 디클로로메탄 (15 mL) 및 무수 피리딘 (1.02 mL)의 혼합물 중 건조된 2',3'-O-(메톡시메틸렌)-N⁶-(4-메톡시트리틸)-2'-C-메틸아데노신 (610 mg, 1.02 mmol) 용액에 데스-마틴 퍼리오딘 (647 mg, 1.53 mmol)을 첨가하고, 질소 공기하에 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액 및 10% Na₂S₂O₃ 수용액의 혼합물로 킁칭시켰다. 상기 유기상을 분리하고 상기 수성 상을 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 상기 결합된 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 조 잔여물로 농축시켜, 이를 헥산-에틸 아세테이트 (1:1 및 1:2), 그 다음 디클로로메탄-메탄올 (10:1)로 용리된 실리카겔 단칼럼에 적용하여 무정형의 고체로써 순수한 5'-C,5'-O-디데히드로-2',3'-O-(메톡시메틸렌)-N⁶-(4-메톡시트리틸)-2'-C-메틸아데노신을 얻었다 (200 mg, 33%). 두 가지 이성질체: ¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 9.5 (s, 1H, CH=O), 9.49 (s, 1H, CH=O), 3.79 (s, 2 OCH₃), 3.39 (s, 2.7 H, OCH₃), 1.14 (s, 0.4 H, 2'-CH₃), 1.03 (s, 2.84 H, 2'-CH₃).

[0628] 염화나트륨 얼음 배쓰로 -20℃까지 냉각된 무수 테트라히드로푸란 (3-5 mL) 중, 건조된 5'-C,5'-O-디데히드로-2',3'-O-(메톡시메틸렌)-N⁶-(4-메톡시트리틸)-2'-C-메틸아데노신 (350 mg, 0.59 mmol)의 차가운 용액에 메틸마그네슘 브로마이드 (0.80 mL, 에테르 중 3.0 M)를 첨가하고 질소하에서 -20℃ 내지 RT까지 밤새 교반하였다. 그 다음 상기 반응 혼합물을 포화 염화암모늄으로 킁칭시키고, 테트라히드로푸란이 제거되도록 농축하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 상기 결합된 유기상을 농축하고 톨루엔으로 공증발시켜 조 잔여물을 얻었다. 상기 조 잔여물을 헥산-에틸 아세테이트 (1:2)로 용리된 실리카겔 단칼럼에 적용하여 무정형의 고체로써 순수한 2',5'-C-디메틸-2',3'-O-(메톡시메틸렌)-N⁶-(4-메톡시트리틸)아데노신을 얻었다 (170 mg, 47%).

[0629] 단계 4. 2',5'-C-디메틸아데노신의 제조

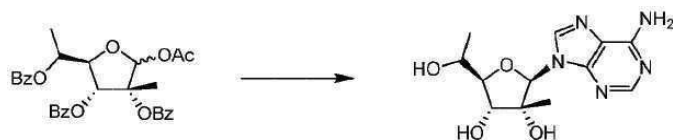


[0630]

[0631] 메탄올 (6 mL), 아세트산 (3 mL), 및 물 (1 mL)의 혼합물 중 2',5'-C-디메틸-2',3'-O-(메톡시메틸렌)-N⁶-(4-메톡시트리틸)아데노신 (110 mg, 0.181 mmol) 용액을 50℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 상기 반응 혼합물을 농축하고 톨루엔으로 공증발시켜 조 잔여물을 얻어, 이를 디클로로메탄-메탄올 (10:1 및 6:1)으로 용리된 실리카겔 단칼럼에 적용하여 무정형의 고체로써 순수한 2',5'-C-디메틸아데노신을 얻었다 (40 mg, 75%). 두 가지 이성질체 A 및 B, A 대 B의 비율은 1.77이다: ¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz): δ 8.57 (s, 1H, 이성질체-A), 8.55 (s, 1H, 이성질체-B), 8.20 (s, 1H, 이성질체-A), 8.19 (s, 1H, 이성질체-B), 6.09 (s, 1H, H'-1, 이성질체-A), 6.07 (s, 1H, H'-1, 이성질체-B), 4.58 (s, 0.8 H), 4.30-4.28 (m, 4 H), 4.19 (d, 1H), 4.08-4.07 (dq, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.88 (dd, 1H), 1.36 (d, 3H, 5'-CH₃, 이성질체-A, J = 6.6 Hz), 1.33 (d, 3H, 5'-CH₃, 이성질체-B, J = 6.9 Hz), 0.90 (s, 3 H, 2'-CH₃, 이성질체-A), 0.89 (s, 3 H, 2'-CH₃, 이성질체-B). ESI-MS (positive mode): 295 [M], 318 [M+Na].

[0632] 실시예 54

[0633] 2',5'(S)-C-디메틸아데노신 (54)의 제조



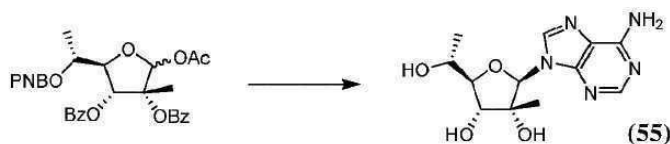
[0634]

[0635] 아르곤 하의 무수 아세트니트릴 (15 mL) 중 N^6 -벤조일아데노신 (1.46 g, 6.12 mmol) 및 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드 (2.95 mL, 12.24 mmol)의 혼합물을 45분 동안 환류하에서 가열하고 rt까지 냉각하였다. 무수 아세트니트릴 (15 mL) 중 1-O-아세틸-5(S)-C-메틸-5-O-(4-니트로벤조일)-2,3,5-O-트리벤조일-D-리보푸라노스 (1.63 g, 3.06 mmol) 용액을 첨가한 다음, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 (0.86 mL, 4.59 mmol)를 첨가하였다. 상기 결과 혼합물을 환류하에서 밤새 가열하고, 얼음으로 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 수성 중탄산나트륨으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축하였다. DCM 중 10-15% 에틸 아세테이트가 포함된 실리카겔 상의 크로마토그래피로, 1.60 g의 5'(S)-C-메틸-2',3',5'-O-트리벤조일아데노신을 얻었다.

[0636] 메탄올 (150 mL) 및 28% 수성 암모니아 (50 mL) 중 5'(S)-C-메틸-2',3',5'-O-트리벤조일아데노신 (1.58 g)을 RT에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 제거하고 그 잔여물을 28% 수성 NH_3 (130 mL)에 재용해시켰다. 상기 혼합물을 rt에서 3일 동안 교반하고 상기 용매를 제거하였다. DCM 중 12-14% MeOH이 포함된 실리카겔 상의 크로마토그래피로 흰색 고체로써 619 mg의 2',5'(S)-C-디메틸아데노신을 얻었다; 1H NMR (CD_3OD): δ 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.97 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 3H).

[0637] 실시예 55

[0638] 2',5'(R)-C-디메틸아데노신 (55)의 제조



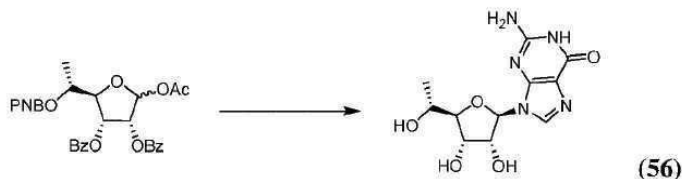
[0639]

[0640] 아르곤 하의 무수 아세트니트릴 (18 mL) 중 N^6 -벤조일아데노신 (1.75 g, 7.3 mmol) 및 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드 (3.6 mL, 14.6 mmol)의 혼합물을 환류하에서 45분 동안 가열하고 rt까지 냉각하였다. 무수 아세트니트릴 (18 mL) 중 1-O-아세틸-5(S)-C-메틸-5-O-(4-니트로벤조일)-2,3,5-O-트리벤조일-D-리보푸라노스 (2.11 g, 3.65 mmol) 용액을 첨가한 다음, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 (1.02 mL, 5.48 mmol)를 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 환류하에서 밤새 가열하고, 얼음으로 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 수성 중탄산나트륨으로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축하였다. DCM 중 10-15% 에틸 아세테이트가 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 1.81 g의 5'(R)-C-메틸-5'-O-(4-니트로벤조일)-2',3',5'-O-트리벤조일아데노신을 얻었다.

[0641] 메탄올 (200 mL) 및 28%의 수성 암모니아 (65 mL) 중 5'(R)-C-메틸-5'-O-(4-니트로벤조일)-2',3',5'-O-트리벤조일아데노신 (2.04 g)을 RT에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 제거하고 그 잔여물을 28% 수성 NH_3 (240 mL)에 재용해시켰다. 상기 혼합물을 rt에서 2일 동안 교반하고 상기 용매를 제거하였다. 침전물을 DCM 중 20% MeOH로 세정하고, 그 다음 MeOH로 세정하여 흰색 고체로써 402 mg의 2',5'(R)-C-디메틸아데노신을 얻었다. DCM 중 10-14% MeOH이 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 흰색 고체로써 397 mg의 2',5'(R)-C-디메틸아데노신을 얻었다. 총 수득량은 779 mg이었다. 1H NMR (CD_3OD): δ 8.59 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.06 (dq, 1H), 3.88 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H).

[0642] 실시예 56

[0643] 5'(R)-C-메틸구아노신 (56)의 제조



[0644]

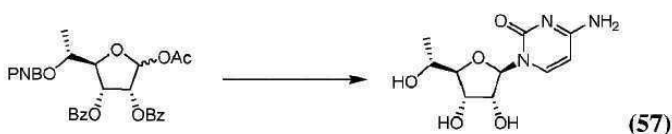
[0645] 무수 아세트니트릴 (20 mL) 중 1-O-아세틸-2,3-O-디벤조일-5(R)-C-메틸-5-O-(4-니트로벤조일)-D-리보푸라노스 (969 mg, 1.72 mmol), 2-아미노-6-클로로푸린 (0.32 g, 1.87 mmol) 및 DBU (0.77 mL, 5.10 mmol) 용액에 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 (1.25 mL, 6.88 mmol)을 적가하였다. 상기 생성된 반응 혼합물을 65°C에서 밤새 교반하고, 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% 중탄산나트륨으로 세정하고 소듐 설페이트로 건조하였다. DCM 중 10-15% 에틸 아세테이트가 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 흰색 고체로써 0.62 g의 1-(2-아미노-6-클로로푸린-N⁹-일)-2,3-O-디벤조일-5(R)-C-메틸-5-O-(4-니트로벤조일)-β-D-리보푸라노스를 얻었고, 이를 MeOH 중 7 M NH₃에 용해시키고 RT에서 밤새 방치하고 농축하였다. DCM 중 10-15% MeOH이 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 흰색 고체로써 260 mg의 1-(2-아미노-6-클로로푸린-N⁹-일)-5(R)-C-메틸-β-D-리보푸라노스를 얻었다.

[0646]

MeOH (5 mL) 중 1-(2-아미노-6-클로로푸린-N⁹-일)-5(R)-C-메틸-β-D-리보푸라노스 (253 mg, 0.8 mmol) 및 머캅토에탄올(mercaptoethanol) (2.28 mL, 4.0 mmol)의 혼합물에 MeOH (8 mL, 4.0 mmol) 중 0.5 M NaOMe를 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 밤새 환류시키고, 냉각하고, AcOH로 중화하였다. 아세트니트릴/물이 포함된 역상 HPLC로, 흰색 고체로써 5'(R)-C-메틸구아노신을 얻었다 (167 mg); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.7 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 3.73-3.79 (m, 1H), 4.06-4.10 (m, 2H), 4.30-4.34 (m, 1H), 5.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.47 (br s, 2H), 7.95 (s, 1H), 10.72 (br s, 1H).

[0647] 실시예 57

[0648] 5'(R)-C-메틸시티딘 (57)의 제조

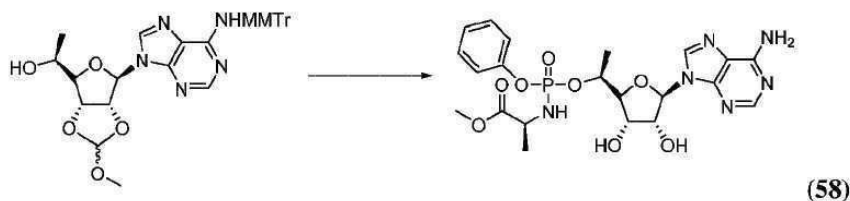


[0649]

[0650] 무수 아세트니트릴 (2 mL) 중 N⁴-벤조일시토신 (215 mg, 1.0 mmol) 및 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트니트릴 (0.49 mL, 2.0 mmol)을 30분 동안 환류시키고 냉각하였다. 아세트니트릴 (2 mL) 중 1-O-아세틸-2,3-O-디벤조일-5(R)-C-메틸-5-O-(4-니트로벤조일)-D-리보푸라노스 (289 mg, 0.5 mmol) 용액을 첨가한 다음, 틴(tin) 테트라클로라이드 (0.24 mL, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 상기 생성된 반응 혼합물을 밤새 환류시키고, 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% 중탄산나트륨으로 세정하고 소듐 설페이트로 건조하였다. DCM 중 10-20% 에틸 아세테이트가 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 2',3'-O,N⁴-트리벤조일-5'(R)-C-메틸-5'-O-(4-니트로벤조일)시티딘을 얻었고, 이를 7.0 M NH₃/MeOH에 재용해시키고 RT에서 3시간 동안 방치하였다. 상기 용액을 농축시키고 그 잔여물을 29% 수성 암모니아에 용해시키고 RT에서 3일 동안 방치하였다. 휘발성 물질이 증발되고 그 잔여물을 역상 HPLC로 정제하여 122 mg의 5'(R)-C-메틸시티딘을 얻었다.

실시예 58

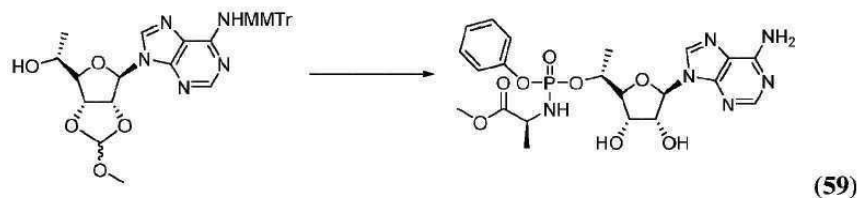
5'-(S)-C-메틸아데노신 5'-[페닐(메톡시메톡시-L-알라니닐)]포스페이트 (58)의 제조



아르곤 하의 THF (1 mL) 중 2',3'-0-메톡시메틸렌-N⁶-(4-메톡시트리틸)-5'(S)-메틸아데노신 (60 mg, 0.1 mmol) 용액에 THF (0.25 mL, 0.25 mmol) 중 1.0 M t-BuMgBr을 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 RT에서 30분 동안 교반하고 페닐(메톡시-L-알라니닐)포스포로클로리데이트 (85 mg, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 3일 동안 교반하고, 얼음으로 냉각하고, 물로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 3번 세정하였다. 에틸 아세테이트/헥산 (1:1 내지 2:1)이 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 흰색 고체로써 4가지 이성질체 혼합물을 얻었다. 상기 생성물을 80% 포름산 (5 mL)에 용해시키고 RT에서 밤새 방치하였다. 용매를 RT에서 증발시키고 MeOH/톨루엔으로 3번 공증발시켰다. DCM 중 10-15% MeOH이 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제한 다음, 아세트니트릴/물이 포함된 역상 HPLC로 재정제하여, 흰색 고체로써 9.5 mg의 5'(S)-C-메틸아데노신 5'-[페닐(메톡시-L-알라니닐)]포스페이트를 얻었다; ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.89-3.93 (m, 1H), 4.01-4.04 (m, 1H), 4.45-4.47 (m, 1H), 4.70 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.58-5.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.12-7.33 (m, 6H), 8.19 (s, 1H), 8.31 (s, 1H); ³¹P NMR (CD₃OD) δ 3.39.

실시예 59

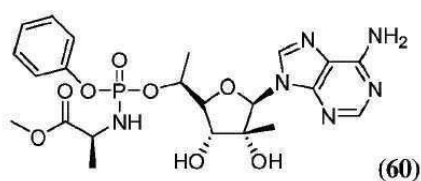
5'-(R)-C-메틸아데노신 5'-[페닐(메톡시-L-알라니닐)]포스페이트 (59)의 제조



아르곤 하의 THF (1 mL) 중 2',3'-0-메톡시메틸렌-N⁶-(4-메톡시트리틸)-5'(R)-메틸아데노신 (60 mg, 0.1 mmol) 용액에 THF (0.25 mL, 0.25 mmol) 중 1.0 M t-BuMgBr을 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 RT에서 30분 동안 교반하고 페닐(메톡시-L-알라니닐) 포스포로클로리데이트 (85 mg, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 3일 동안 교반하고, 얼음으로 냉각하고, 물로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 3번 세정하였다. 에틸 아세테이트/헥산 (1:1 내지 2:1)이 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 흰색 고체로써 4가지 이성질체의 혼합물을 얻었다. 상기 생성물을 80% 포름산 (5 mL)에 용해시키고 RT에서 밤새 방치하였다. 용매를 RT에서 증발시키고 MeOH/톨루엔으로 3번 공증발시켰다. DCM 중 10-15% MeOH이 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제한 다음, 아세트니트릴/물이 포함된 역상 HPLC로 재정제하여, 흰색 고체로써 12 mg의 5'(R)-C-메틸아데노신 5'-[페닐(메톡시-L-알라니닐)]포스페이트를 얻었다; ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.05-4.08 (m, 1H), 4.35 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 6.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.10-7.31 (m, 6H), 8.2 (s, 1H), 8.29 (s, 1H); ³¹P NMR (CD₃OD) δ 3.72.

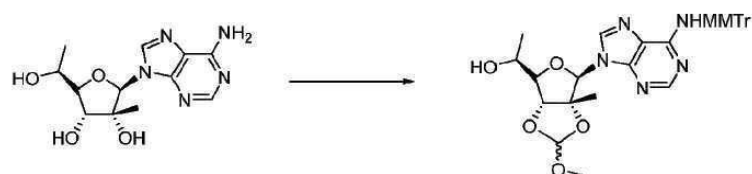
실시예 60

[0660] 2',5'(S)-C-디메틸아데노신 5'-[페닐(메톡시-L-알라니닐)]포스페이트 (60)의 제조



[0661]

[0662] 단계 1. 2',3'-O-메톡시메틸리덴-N⁶-(4'-메톡시트리틸)-5'(S)-메틸아데노신의 제조

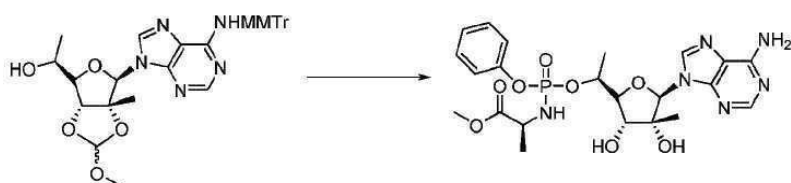


[0663]

[0664] 1,4-디옥산 (7 mL) 중 2,5'(S)-C-디메틸아데노신 (585 mg, 1.98 mmol), 트리메틸 오르토포메이트 (5.6 mL) 및 p-톨루엔설폰산 모노히드레이트 (565 mg, 2.97 mmol)의 혼합물을 30℃에서 24시간 동안 교반하고, 얼음으로 냉각하고 트리에틸아민 (1 mL)을 첨가함으로써 킁칭시키고 농축하였다. DCM 중 5-7% MeOH이 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 716 mg의 2',3'-O-메톡시메틸리덴-2,5'(S)-C-디메틸아데노신을 얻었다.

[0665] 피리딘 (16 mL) 중 2',3'-O-메톡시메틸리덴-2,5'(S)-C-디메틸아데노신 (575 mg, 1.71 mmol) 및 4-메톡시트리틸 클로라이드 (714 mg, 2.32 mmol) 용액을 rt에서 3일 동안 교반하였다. 추가적인 4-메톡시트리틸 클로라이드 (72 mg)를 첨가하고 상기 혼합물을 40℃에서 24시간 동안 가열하였다. 추가적인 144 mg의 4-메톡시트리틸을 첨가하고 상기 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 가열하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 3번 세정하였다. 용매를 증발시키고 그 잔여물을 헥산 중 25-60% 에틸 아세테이트가 포함된 실리카겔상에 크로마토그래피하여 151 mg의 5'-O,N⁶-디(4'-메톡시트리틸)-2',3'-O-메톡시메틸리덴-5'(S)-메틸아데노신 및 무정형의 고체로써 489 mg의 2',3'-O-메톡시메틸리덴-N⁶-(4'-메톡시트리틸)-5'(S)-메틸아데노신을 얻었다.

[0666] 단계 2. 2',5'(S)-C-디메틸아데노신 5'-[페닐(메톡시-L-알라니닐)]포스페이트의 제조



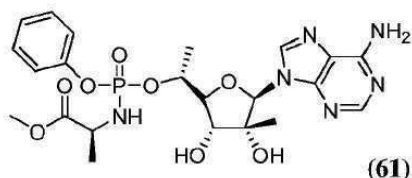
[0667]

[0668] 아르곤 하의 THF (1 mL) 중 2',5'(S)-C-디메틸-2',3'-O-메톡시메틸리덴-N⁶-(4'-메톡시트리틸)아데노신 (60 mmg, 0.1 mmol) 용액에 THF (0.25 mL, 0.25 mmol) 중 1.0 M t-BuMgBr을 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 RT에서 30 분 동안 교반하고 페닐(메톡시-L-알라니닐) 포스포로클로리데이트 (85 mg, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 3일 동안 교반하고, 얼음으로 냉각시키고, 물로 킁칭시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 3번 세정하였다. 에틸 아세테이트/헥산 (1:1 내지 2:1)이 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 흰색 고체로써 4가지 이성질체의 혼합물을 얻었다. 상기 생성물을 80% 포름산 (5 mL)에 용해시키고 RT에서 밤새 방치하였다. 용매를 RT에서 증발시키고 MeOH/톨루엔으로 3번 공증발시켰다. DCM 중 10-15% MeOH이 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제한 다음, 아세토니트릴/물이 포함된 역상 HPLC로 재정제하여, 흰색 고체로써 6.8 mg의 2',5'(S)-C-디메틸아데노신 5'-[페닐(메톡시-L-알라니닐)]포스페이트를 얻었다; ¹H NMR (CD₃OD) δ 0.95 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.21 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 1.30 (dd, J = 0.8, 7.2 Hz, 1H), 1.55 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 2.32 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.82-3.99 (m, 1H), 4.07-4.11 (m, 1H), 4.27 & 4.36 (각각 d, J = 8.8, 8.4 Hz, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 6.10 & 6.13 (2 x s, 1H), 7.1-7.39 (m,

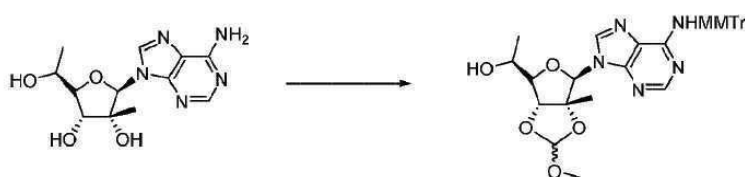
7H), 8.18 & 8.19 (2 x s, 1H), 8.29 & 8.31 (2 x s, 1H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 3.59, 3.74.

실시예 61

2',5'(R)-C-디메틸아데노신 5'-[페닐(메톡시-L-알라니닐)]포스페이트 (61)의 제조



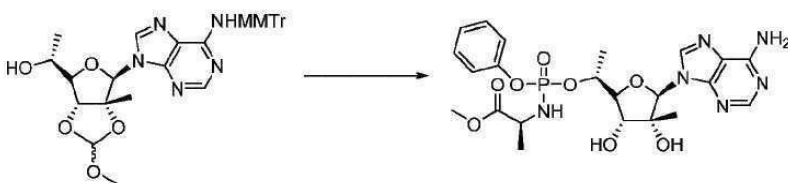
단계 1. 2',3'-O-메톡시메틸리덴- N^6 -(4'-메톡시트리틸)-5'(R)-메틸아데노신의 제조



1,4-디옥산 (4.8 mL) 중 2,5'(R)-C-디메틸아데노신 (395 mg, 1.34 mmol), 트리메틸 오르토포메이트 (3.8 mL) 및 p-톨루엔설폰산 모노히드레이트 (382 mg, 2.01 mmol)의 혼합물을 30℃에서 24시간 동안 교반하고, 얼음으로 냉각시키고 트리에틸아민 (1 mL)을 첨가함으로써 퀀칭시키고 농축하였다. DCM 중 5-7% MeOH가 포함된 실리카겔 상의 크로마토그래피로, 360 mg의 2',3'-O-메톡시메틸리덴-2,5'(R)-C-디메틸아데노신을 얻었다.

피리딘 (10 mL) 중 2',3'-O-메톡시메틸리덴-2,5'(R)-C-디메틸아데노신 (357 mg, 1.06 mmol) 및 4-메톡시트리틸 클로라이드 (444 mg, 1.44 mmol) 용액을 rt에서 3일 동안 교반하였다. 추가적인 222 mg의 4-메톡시트리틸을 첨가하고 상기 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 가열하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 3번 세정하였다. 용매를 증발시키고 그 잔여물을 헥산 중 25-60% 에틸 아세테이트가 포함된 실리카겔 상에 크로마토그래피하여 142 mg의 5'-O, N^6 -디(4'-메톡시트리틸)-2',3'-O-메톡시메틸리덴-5'(R)-메틸아데노신 및 무정형의 고체로써 301 mg의 2',3'-O-메톡시메틸리덴- N^6 -(4'-메톡시트리틸)-5'(R)-메틸아데노신을 얻었다.

단계 2. 2',5'(R)-C-디메틸아데노신 5'-[페닐(메톡시-L-알라니닐)]포스페이트의 제조

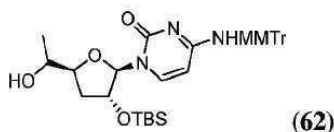


아르곤 하의 THF (1 mL) 중 2',5'(R)-C-디메틸-2',3'-O-메톡시메틸리덴- N^6 -(4'-메톡시트리틸)아데노신 (61 mg, 0.1 mmol) 용액에 THF (0.25 mL, 0.25 mmol) 중 1.0 M t-BuMgBr를 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 RT에서 30분 동안 교반하고 페닐(메톡시-L-알라니닐) 포스포로클로리데이트 (85 mg, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 3일 동안 교반하고, 얼음으로 냉각시키고, 물로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 3번 세정하였다. 에틸 아세테이트/헥산 (1:1 내지 2:1)가 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 흰색 고체로써 4가지 이성질체를 얻었다. 상기 생성물을 80% 포름산 (5 mL)에 용해시키고 RT에서 밤새 방치하였다. 용매를 RT에서 증발시키고 MeOH/톨루엔으로 3번 공증발시켰다. 아세토니트릴/물이 포함된 역상 HPLC로, 흰색 고체로써 16.1 mg의 2',5'(R)-C-디메틸아데노신 5'-[페닐(메톡시-L-알라니닐)]포스페이트를 얻었다. 이성질체

A: ^1H NMR (CD_3OD) δ 0.89 (s, 3H), 1.27 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 6.4, 3H), 2.32 (s, 2H), 3.96-4.02 (m, 2H), 4.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.96-5.00 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.94-4.02 (m, 2H), 4.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 7.09-7.32 (m, 7H), 8.20 (s, 1H), 8.25 (s, 1H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 3.73; 이성질체 B: ^1H NMR (CD_3OD) δ 0.94 & 0.98 (각각 s, 3H), 1.25 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 6.8, 3H), 2.32 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.92-4.01 (m, 2H), 4.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.08-7.36 (m, 7H), 8.21 (s, 1H), 8.2 (s, 1H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 3.61, 3.70.

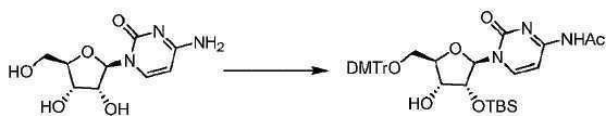
[0679] 실시예 62

[0680] 2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'(R,S)-O-메틸-N⁴-(4-메톡시트리틸)시티딘 (62)의 제조



[0681]

[0682] 단계 1. N⁴-아세틸-2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)시티딘의 제조



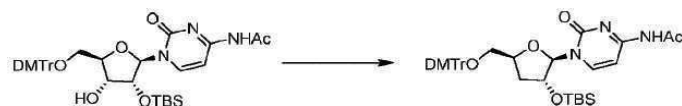
[0683]

[0684] 시티딘 (100.0 g, 0.41 mol)을 DMF (500 ml)에 용해시키고, 아세트산 무수물 (42.5 ml, 45.9 g, 0.45 mol)을 첨가하고 상기 전체를 24시간 동안 방치하였다. 용매를 증발시키고, 그 잔여물을 메탄올 (40 ml)과 함께 끓이고 냉각시켰다. 결정을 여과시키고 건조시켜 N⁴-아세틸시티딘 (102 g, 87.0%)을 얻었다.

[0685]

얼음 배스에서 냉각된 무수 피리딘 (600mL) 중 N⁴-아세틸시티딘 (65.0 g, 0.228 mol) 용액에, DMTrCl (84.7 g, 0.251 mol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 얼음 배스로 냉각된 상기 반응 혼합물에, THF (600 ml) 및 AgNO₃ (58.1 g, 0.342 mmol)를 첨가하였다. 그 다음 TBSCl (51.5 g, 0.342 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, 진공하에서 용매를 제거하여 얻은 잔여물을 EtOAc (500 mL)로 희석하고 물 (200 ml) 및 염수 (200 ml)로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 상기 여과액을 농축한 시럽을, 실리카겔(PE : EA = 5:1 내지 3:1로 용리된) 상의 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체로써 N⁴-아세틸-2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)시티딘을 얻었다 (80 g, 50%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J_1 = 1.6 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 2H), 7.21-7.27 (m, 6H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 4H), 5.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.20 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1H), 4.00-4.02 (m, 1H), 3.74 (d, J = 1.6 Hz, 6 H), 3.43-3.53 (m, 2H), 2.32 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

[0686] 단계 2. N⁴-아세틸-2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)시티딘의 제조

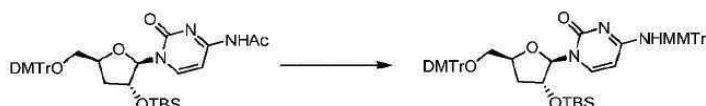


[0687]

[0688] N^4 -아세틸-2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)시티딘 (50.0 g, 71.3 mmol) 및 DMAP (26.1 g, 213.9 mmol)을 ACN (2000 ml)에 용해시키고, 질소 공기하에 상온에서 PTCCl (18.5 g, 106.9 mmol)을 적가한 다음, 상기 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 그 다음 용매를 진공하에서 제거하여 얻은 잔여물을 EtOAc (500 mL)로 희석하고 물 (200 ml) 및 염수 (200 ml)로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 상기 여과액을 농축한 시럽을, 실리카겔 (PE : EA = 5:1 내지 3:1로 용리된)상의 크로마토그래피로, 노란색 고체로써 N^4 -아세틸-2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)-3'-O-(페녹시티오노)시티딘을 얻었다 (27.0 g, 45.2%).

[0689] 수성 톨루엔 (1000 ml) 중 N^4 -아세틸-2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)-3'-O-(페녹시티오노)시티딘 (24.0 g, 28.7 mmol) 및 AIBN (5.1 g, 31.6 mmol) 용액에, $(Bu)_3SnH$ (16.7 g, 57.3 mmol)를 질소 공기하에 상온에서 적가한 다음, 상기 반응 혼합물을 120℃에서 10시간 동안 환류시켰다. 상기 용매를 진공하에서 제거하여 얻은 잔여물을 EtOAc (500 mL)로 희석하고 물 (200 ml) 및 염수 (200 ml)로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 그 여과액을 농축한 시럽을, 실리카겔 크로마토그래피 (PE : EA = 8:1 내지 5:1로 용리된)로 정제하여 노란색 고체로써 N^4 -아세틸-2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)시티딘을 얻었다 (16.0 g, 81.6%).

[0690] 단계 3 . 2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)- N^4 -(4-메톡시트리틸)시티딘의 제조

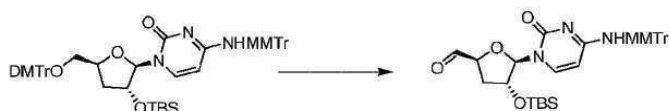


[0691]

[0692] $NH_3/MeOH$ (300 ml) 중 N^4 -아세틸-2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)시티딘 (11.0 g, 16.0 mmol) 용액을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 진공하에서 제거하여 얻은 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피 (PE : EA = 1:1 내지 1:3로 용리된)로 정제하여 노란색 고체로써 2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)시티딘을 얻었다 (6.0 g, 58.2%). 1H NMR (400MHz) ($CDCl_3$) δ 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21-7.26 (m, 7H), 6.77 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 4H), 5.70 (s, 1H), 5.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50-4.51 (m, 1H), 4.33 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.55 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 11.2 Hz, 1H), 3.26 (dd, J_1 = 3.6 Hz, J_2 = 10.8 Hz, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.63 (dd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 12.4 Hz, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

[0693] 수성 DCM (150 ml) 중 2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)시티딘 (6.0 g, 9.3 mmol), $AgNO_3$ (4.7 g, 28.0 mmol) 및 MMTTrCl (8.6 g, 28.0 mmol) 용액에, 콜리딘 (16.9 g, 139.5 mmol)을 질소 공기하에 상온에서 적가하였다. 그 다음 상기 반응 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 진공하에서 제거하여 얻은 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피 (PE : EA = 5:1 내지 3:1로 용리된)로 정제하여 노란색 고체로써 2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)- N^4 -(4-메톡시트리틸)시티딘을 얻었다 (8.0 g, 93.7%). 1H NMR (400MHz) ($CDCl_3$): δ 7.84 (dd, J = 2.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.62-7.20 (m, 27H), 5.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 12.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.64-3.68 (m, 9H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.23 (ddd, J = 3.2 Hz, 11.2 Hz, 1H), 1.88-1.91 (m, 1H), 1.55-1.61 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

[0694] 단계 4. 2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'C,5'-O-디데히드로-N⁴-(4-메톡시트리틸)시티딘의 제조

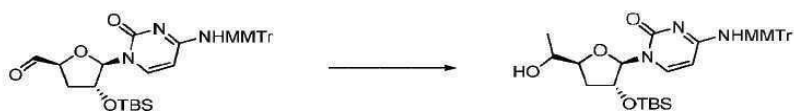


[0695]

[0696] 80% AcOH (200 mL) 중 2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'-O-(4,4'-디메톡시트리틸)-N⁴-(4-메톡시트리틸)시티딘 (6.0 g, 6.6 mmol) 용액을 상온에서 7시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 NaHCO₃로 pH = 7 까지 중화한 다음, EtOAc (100 mL)로 희석하고 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세정하였다. 상기 유기층을 분리하고 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 상기 여과액을 농축한 시럽을, 실리카겔 크로마토그래피 (PE : EA = 3:1 내지 2:1로 용리된)로 정제하여 2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-N⁴-(4-메톡시트리틸)시티딘을 얻었다 (2.9 g, 72.5%); ¹H NMR (400MHz) (CDCl₃) δ 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 10H), 7.12 (d, J = 24 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J 7.6 Hz, 1H), 4.59-4.62 (m, 1H), 4.36-4.40 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 2.0 Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.54 (dd, J₁ = 3.2 Hz, 12.0 Hz, 1H), 2.00-2.03 (m, 1H), 1.70-1.76 (m, 1H), 0.78 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

[0697] 무수 DCM (20 mL) 중 2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-4-(4-메톡시트리틸)시티딘 (2.9 g, 4.7 mmol), 피리딘 (1.9g, 23.8 mmol), 무수 DCM (20 mL), 및 테스-마틴 시약 용액 (3.0 g, 7.2 mmol)의 혼합물을 얼음 배스에서 질소 공기하에 적가하였다. 그 다음 상기 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, 포화된 Na₂S₂O₃ 용액 (20 mL)으로 세정하였다. 상기 유기층을 염수 (20 mL)로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 상기 여과액을 농축한 시럽을, 실리카겔 크로마토그래피 (PE : EA = 3:1, 그 다음 PE : EA = 1:1로 용리된)로 정제하여 노란색 고체로써 2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'C,5'-O-디데히드로-N⁴-(4-메톡시트리틸)시티딘을 얻었다 (1.5 g, 51.9%); ¹H NMR (400MHz) (CDCl₃) δ 9.68 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.23 (m, 11H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 5.57 (s, 1H), 4.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 6.4 Hz, 10.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.05 (dd, J = 2.0 Hz, 5.2 Hz, 1H), 1.71-1.78 (m, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

[0698] 단계 5. 2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'-C-메틸-N⁴-(4-메톡시트리틸)시티딘의 제조



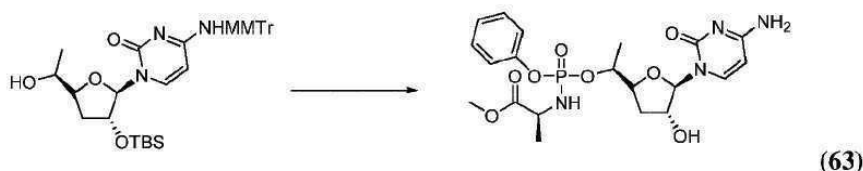
[0699]

[0700] 무수 THF (10 mL) 중 2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'C,5'-O-디데히드로-N⁴-(4-메톡시트리틸)시티딘 (0.85 g, 4.66 mmol) 용액에, MeMgBr (2.8 mL, 8.50 mmol)을 질소 공기하에 -20℃에서 적가하고, 그 다음 이를 상온까지 온도를 높이고 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화된 NH₄Cl 용액으로 천천히 퀀칭시키고, 그 다음 EA (20 mL x 3)로 추출하였다. 상기 결합된 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 상기 여과액을 농축한 시럽을, 실리카겔 크로마토그래피 (PE : EA = 5:1, 그 다음 PE : EA = 3:1로 용리된)로 정제하여 노란색 고체로써 2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'-C-메틸-N⁴-(4-메톡시트리틸)시티딘을 얻었고 (0.31 g, 35.6%), 이를 SFC 분리를 하여 2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'(S)-C-메틸-N⁴-(4-메톡시트리틸)시티딘 및 2'-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'(R)-C-메틸-N⁴-(4-메톡시트리틸)시티딘을 얻었다. SFC에서 짧은 잔류 시간을 가진 이성질체를 5'(S)-이성질체로 명명하였다; ¹H NMR (400MHz) (CDCl₃) δ 7.18-7.28 (m, 10H), 7.11 (d, J₁ = 8.8 Hz, 2H), 6.80, (d, J = 8.8 Hz, 3H), 5.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.75-4.79 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H), 4.05-4.07 (m, 1H), 3.88 (br, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.18-2.25 (m, 1H), 1.72-1.78 (m,

1H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). SFC에서 긴 잔류 시간을 가진 이성질체를 5'(R)-이성질체로 명명하였다; ¹H NMR (400MHz) (CDCl₃) δ 7.15-7.26 (m, 10H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 5.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.57-4.59 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.63-3.66 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.70-1.75 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.79 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

[0701] 실시예 63

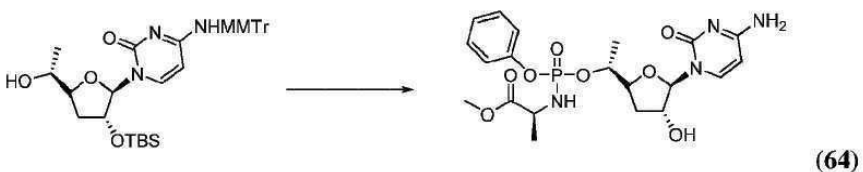
[0702] 3'-데옥시-5'(R)-C-메틸시티딘 5'-[페닐(메톡시-L-알라니닐)]포스페이트 (63)의 제조



아르곤 하의 THF (1 mL) 중 2'-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'(R)-메틸-N⁴-(4-메톡시트리틸)시티딘 (63 mmg, 0.1 mmol) 용액에 THF (0.25 mL) 중 1.0 M t-BuMgBr을 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 RT에서 30분 동안 교반하고 페닐(메톡시-L-알라니닐) 포스포로클로리테이트 (0.34 g, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고, 얼음으로 냉각하고, 물로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 3번 세정하였다. 에틸 아세테이트/헥산 (1:1 내지 2:1)이 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 흰색 고체로써 4가지 이성질체의 혼합물을 얻었다. 상기 생성물을 80% 포름산 (5 mL)에 용해시키고 RT에서 밤새 방치하였다. 용매를 RT에서 증발시키고 MeOH/톨루엔으로 3번 공증발시켰다. 아세토니트릴/물 중 1% 포름산이 포함된 역상 HPLC로 정제한 다음, DCM 중 10-15% MeOH이 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여, 흰색 고체로써 13 mg의 3'-데옥시-5'(R)-C-메틸시티딘 5'-[페닐(메톡시-L-알라니닐)]포스페이트를 얻었다; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.17-1.39 (m, 7H), 1.72-1.94 (m, 3H), 2.29 (s, 1H), 3.54, 3.59 (각각 s, 3H), 3.82-3.91 (m, 1H), 4.12 (br s, 1H), 4.22-4.32 (m, 2H), 4.54-4.59 (m, 1H), 5.57-5.76 (m, s, 1H4H), 5.97-6.04(m, 1H), 7.14-7.46 (m, 10H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 12.84 (br s, 1H); ³¹P NMR (DMSO-d₆) δ 3.9, 4.08.

[0705] 실시예 64

[0706] 3'-데옥시-5'(S)-C-메틸시티딘 5'-[페닐(메톡시-L-알라니닐)] 포스페이트 (64)의 제조

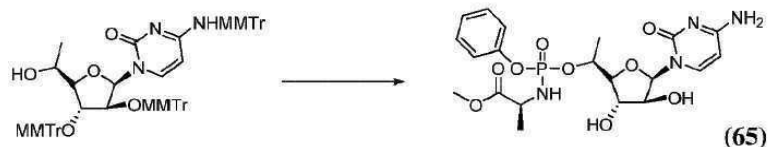


아르곤 하의 THF (1 mL) 중 2'-(t-부틸디메틸실릴)-3'-데옥시-5'(S)-메틸-N⁴-(4-메톡시트리틸)시티딘 (94 mmg, 0.1 mmol) 용액에 THF (0.38 mL) 중 1.0 M t-BuMgBr을 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 RT에서 30분 동안 교반하고 페닐(메톡시-L-알라니닐) 포스포로클로리테이트 (0.51 g, 1.8 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고, 얼음으로 냉각하고, 물로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 3번 세정하였다. 에틸 아세테이트/헥산 (1:1 내지 2:1)이 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 흰색 고체로써 4가지 이성질체의 혼합물을 얻었다. 상기 생성물을 80% 포름산 (5 mL)에 용해시키고 RT에서 밤새 방치하였다. 용매를 RT에서 증발시키고 MeOH/톨루엔으로 3번 공증발 시켰다. 아세토니트릴/물 중 1% 포름산이 포함된 역상 HPLC로 정제한 다음, DCM 중 10-15% MeOH이 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 흰색 고체로써 12 mg의 3'-데옥시-5'(S)-C-메틸시티딘 5'-[페닐(메톡시-L-알라니닐)]포스페이트를 얻었다; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.20 (d, J =

6.0 Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.77-1.93 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.79-3.86 (m, 1H), 4.12-4.15 (m, 2H), 4.64-4.67 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 5.62-5.76 (m, 3H), 6.06 (dd, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.12-7.39 (m, 12H), 7.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6) δ 3.32, 3.65.

[0709] 실시예 65

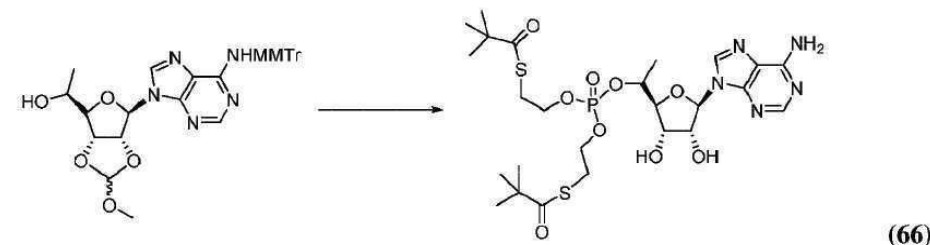
[0710] 5'-(S)-C-메틸아라비노시티딘 5'-[페닐(메톡시-L-알라니닐)] 포스페이트 (65)의 제조



[0712] 아르곤 하의 THF (2 mL) 중 5'-(S)-메틸-2',3'-O, N^4 -트리스(4-메톡시트리틸)아라비노시티딘 (212 mg, 0.2 mmol) 용액에 THF (0.45 mL) 중 1.0 M t -BuMgBr을 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 RT에서 15분 동안 교반하고 페닐(메톡시-L-알라니닐) 포스포로클로리데이트 (0.17 g, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 4일 동안 교반하고, 얼음으로 냉각하고, 물로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 3번 세정하였다. 에틸 아세테이트/헥산 (1:1 내지 3:1)이 포함된 실리카겔 크로마토그래피로, 흰색 고체로써 4가지 이성질체의 혼합물을 얻었다 (132 mg). 상기 생성물을 80% 포름산 (5 mL)에 용해시키고 40-50°C에서 4시간 동안 방치하였다. 용매를 RT에서 증발시키고 MeOH/톨루엔으로 3번 공증발시켰다. 아세토니트릴/물이 포함된 역상 HPLC로 정제한 다음, DCM 중 15-30% MeOH이 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 흰색 고체로써 31 mg의 5'-(S)-C-메틸아라비노시티딘 5'-[페닐(메톡시-L-알라니닐)]포스페이트를 얻었다. 이성질체 A: ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.29-1.33 (m, 5H), 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.8-3.82 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 4.16-4.18 (m, 1H), 5.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 6H), 7.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.32 (br s, 1H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 3.3; 이성질체 B: ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.32-1.33 (m, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.97-4.03 (m, 2H), 4.16-4.17 (m, 1H), 4.77-4.83 (m, 1H), 5.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.14-7.39 (m, 6H), 7.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 4.07.

[0713] 실시예 66

[0714] 5'-(S)-C-메틸아데노신-5'-일 비스(S-피발로일-2-티오에틸) 포스페이트 (66)의 제조

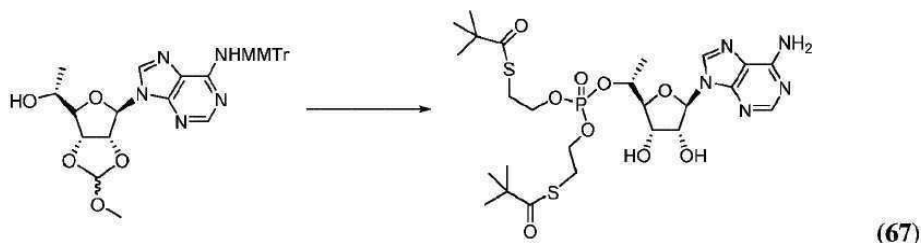


[0716] 아르곤 하의 아세토니트릴 (0.4 mL) 중 2',3'-O-메톡시메틸렌-5'-(5)-메틸- N^6 -(4-메톡시트리틸)아데노신 (120 mg, 0.2 mmol) 용액에 비스(S-피발로일-2-티오에틸) N,N -트디이소프로필포스포아미디트 (136 mg, 0.3 mmol), 0.25 mmol)를 첨가한 다음, 아세토니트릴 (1.5 mL, 0.66 mmol) 중 0.45 M 테트라졸을 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 RT에서 15시간 동안 교반하고, -40°C 까지 냉각하고 DCM (0.75 mL) 중 mCPBA (69 mg, 0.4 mmol) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 RT까지 온도를 높이고 10분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 로 2번 세정하고 염수로 세정하였다. DCM 중 15-25% 에틸 아세테이트가 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 140 mg의 정제된 생성물을 얻었고, 이를 80% AcOH (8 mL)에 용해시키고 상기 용액을 50°C에서 24시간

동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 그 잔여물을 DCM 중 7-10% MeOH이 포함된 실리카겔상에 크로마토그래피하여, 흰색 고체로써 5'(S)-C-메틸아데노신-5'-일 비스(S-피발로일-2-티오에틸)포스페이트 (61 mg)를 얻었다; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.21 (s, 18H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.02-3.11 (m, 4H), 3.94-4.07 (m, 4H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.58-4.75 (m, 3H), 5.91 (br s, 2H), 5.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.05-6.15 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.26 (s, 1H).

[0717] 실시예 67

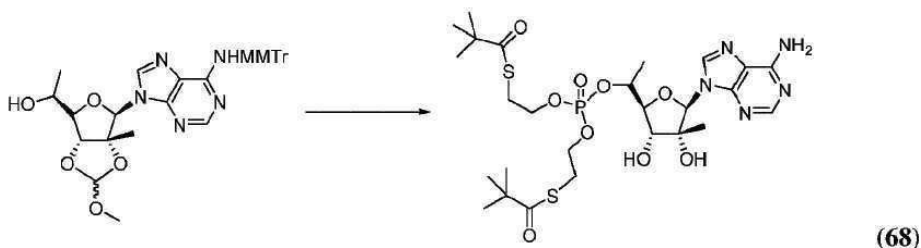
[0718] 5'(R)-C-메틸아데노신-5'-일 비스(S-피발로일-2-티오에틸) 포스페이트 (67)의 제조



아르곤 하의 아세토니트릴 (0.8 mL) 중 2'3'-O-메톡시메틸렌-5'(R)-메틸-N⁶-(4-메톡시트리틸)아데노신 (238 mg, 0.4 mmol) 용액에 비스(S-피발로일-2-티오에틸) N,N-디이소프로필포스포아미디트 (272 mg, 0.6 mmol)를 첨가한 다음, 아세토니트릴 (3.0 mL, 1.32 mmol) 중 0.45 M 테트라졸을 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 RT에서 3시간 동안 교반하고, -40°C 까지 냉각하고 DCM (2 mL) 중 mCPBA (172 mg, 1.0 mmol) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 RT까지 온도를 높이고 10분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 로 2번 세정하고 염수로 세정하였다. DCM 중 25-35% 에틸 아세테이트가 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 326 mg의 정제된 생성물을 얻었고, 상기 생성물의 207 mg을 80% AcOH (12 mL)에 용해시키고 상기 용액을 50°C에서 24시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 그 잔여물을 DCM 중 5-7% MeOH이 포함된 실리카겔상에 크로마토그래피하여 흰색 고체로써 5'(R)-C-메틸아데노신-5'-일 비스(S-피발로일-2-티오에틸) 포스페이트를 얻었다 (105 mg); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.17 (s, 9H), 1.23 (s, 9H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.04-3.13 (m, 4H), 4.02-4.10 (m, 4H), 4.21-4.22 (m, 1H), 4.46 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.74-4.78 (m, 1H), 6.00 (br s, 2H), 6.06 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.26 (s, 1H).

[0721] 실시예 68

[0722] 2',5'(S)-C-디메틸아데노신-5'-일 비스(S-피발로일-2-티오에틸) 포스페이트 (68)의 제조

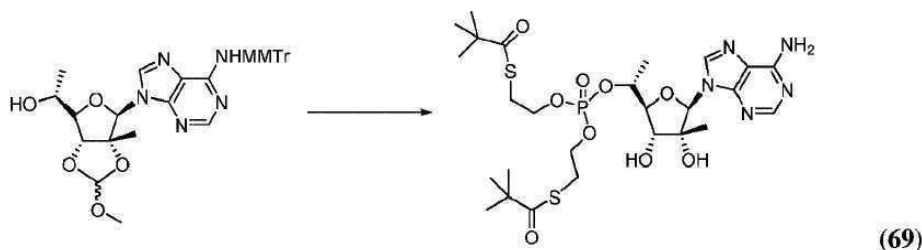


아르곤 하의 아세토니트릴 (0.4 mL) 중 2',3'-O-메톡시메틸렌-2',5'(S)-디메틸-N⁶-(4-메톡시트리틸)아데노신 (122 mg, 0.2 mmol) 용액에 비스(S-피발로일-2-티오에틸) N,N-디이소프로필포스포아미디트 (136 mg, 0.3 mmol)를 첨가한 다음, 아세토니트릴 (1.5 mL, 0.66 mmol) 중 0.45 M 테트라졸을 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 RT에서 3시간 동안 교반하고, -40°C 까지 냉각시키고 DCM (1 mL) 중 mCPBA (86 mg, 0.5 mmol) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 RT까지 온도를 높이고 10분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 로 2번 세정하고 염수로 세정하였다. DCM 중 25-35% 에틸 아세테이트가 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 정제

된 생성물을 얻었고, 이를 80% AcOH (10 mL)에 용해시키고 상기 용액을 50℃에서 24시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 그 잔여물을 DCM 중 4-7% MeOH가 포함된 실리카겔 상에 크로마토그래피하여 흰색 고체로써 2',5'(S)-C-디메틸아데노신-5'-일 비스(S-피발로일-2-티오에틸)포스페이트를 얻었다 (68 mg); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.02 (s, 3H), 1.22, 1.24 (2 x s, 각각 9H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.14-3.20 (m, 4H), 4.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.12-4.20 (m, 5H), 4.43-4.46 (m, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.83-4.88 (m, 1H), 5.64 (br s, 2H), 5.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.33 (s, 1H).

[0725] 실시예 69

[0726] 2',5'(R)-C-디메틸아데노신-5'-일 비스(S-피발로일-2-티오에틸) 포스페이트 (69)의 제조



[0727]

[0728] 아르곤 하의 아세토니트릴 (0.6 mL) 중 2',3'-O-메톡시메틸렌-2',5'(R)-디메틸-N⁶-(4-메톡시트리틸)아데노신 (183 mg, 0.3 mmol) 용액에 비스(S-피발로일-2-티오에틸) N,N-디이소프로필포스포아미디트 (204 mg, 0.45 mmol)를 첨가한 다음, 아세토니트릴 (2.2 mL, 0.99 mmol) 중 0.45 M 테트라졸을 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 RT에서 3시간 동안 교반하고, -40℃까지 냉각시키고 DCM (1.5 mL) 중 mCPBA (129 mg, 0.75 mmol) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 RT까지 온도를 높이고 10분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 로 2번 세정하고 염수로 세정하였다. DCM 중 25-35% 에틸 아세테이트가 포함된 실리카겔상의 크로마토그래피로, 정제된 생성물을 얻었고, 이를 80% AcOH (10 mL)에 용해시키고 상기 용액을 50℃에서 24시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 그 잔여물을 DCM 중 4-7% MeOH가 포함된 실리카겔상에 크로마토그래피하여, 흰색 고체로써 2',5'(R)-C-디메틸아데노신-5'-일 비스(S-피발로일-2-티오에틸) 포스페이트를 얻었다 (85 mg); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.01 (s, 3H), 1.20, 1.24 (2 x s, 각각 9H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.14-3.19 (m, 4H), 4.01-4.19 (m, 7H), 4.36 (s, 1H), 4.79-4.83 (m, 1H), 5.7 (br s, 2H), 6.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

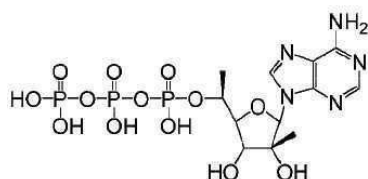
[0729] 실시예 70

[0730] 5'-알킬레이티드 뉴클레오사이드 5'-트리포스페이트 합성을 위한 일반적인 공정

[0731] 1.5 ml 원심분리 튜브(centrifuge tube)에 담긴 1 ml의 건조 CH_3CN 및 88 μl 의 건조 트리에틸아민의 혼합물에 1,2,3-트리아졸 (41 mg, 0.6 mmol)을 용해시켰다. 상기 용액을 0℃로 냉각하고 POCl_3 (19 μl , 0.2 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 볼텍싱(vortex)하고 5℃에서 20분 동안 방치하였다. 상기 흰색 침전물을 원심분리하고 상등액을 10 ml 플라스크 내의 0.1 mmol의 건조 뉴클레오사이드에 첨가하였다. 반응 혼합물을 +5℃에서 2시간 동안 놓아두고, 그 다음 트리스(테트라부틸암모늄)피로포스페이트를 첨가하였다 (360 mg, 0.4 mmol). 상기 반응을 상온에서 2시간 동안 더 방치하고 용매를 증발시켰다. 상기 잔여물을 80% HCOOH 에 용해시키고 주위 온도(ambient temperature)에서 2시간 동안 더 방치하였다. 포름산을 증발시키고, 상기 잔여물을 6 ml의 물과 3 ml의 DCM에 분배하였다. 유기 부분을 분리하고 수성 부분을 DCM (2 x 3 ml)으로 추출하였다. 표적 NTP를 함유하는 수성 부분을 이온-교환 칼럼 하이로드 16/10 Q 세파로스 고성능(HiLoad 16/10 Q Sepharose High Performance)에 로딩(load)하였다. 50 mmol TRIS-버퍼 (pH 8) 중 0에서부터 1M까지의 NaCl의 농도 구배에 의해 표적 NTP를 용리시켰다. 대응하는 부분을 수집하고, TEAB-버퍼 (pH 8.5) 중 0에서부터 40%까지의 메탄올의 선형 구배에서, 시너지(Synergi) 4u 히드로(Hydro)-RP 80A 100 X 21 상의 RP 크로마토그래피에 의해 탈염화시켰다. 표적 NTP를 함유하는 부분을 물 (3 x 5 ml)로부터 냉동 건조 시켰다.

[0732] 상기 일반적인 공정은 하기의 뉴클레오사이드 5'-트리포스페이트의 합성에 사용되었다.

[0733] 2',5'(S)-C-디메틸아데노신5'-트리포스페이트

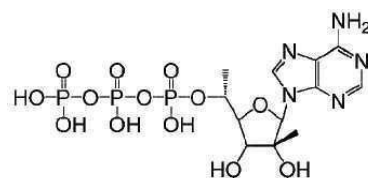


[0734]

[0735] MS: 534.1 (M-1). ^1H NMR (D_2O): 0.83 (s, 3H, 메틸); 1.13 (t, 34H, Et_3N -salt); 1.36-1.37 (d, 3H, 메틸); 3.02-3.08 (dd, 22H, Et_3N -salt); 3.96-3.99 (m, 1H, 4'-H), 4.20-4.22 (d, 1H, 5'-H); 4.60-4.63 (m, 1H, H-3'); 6.10 (s, 1H, H-1'); 8.10 및 8.31 (s, 1H, 아데닌).

[0736] ^{31}P NMR (D_2O): -8.75 (d, 1P); -11.45 (d, 1P), -22.48(t, 1P).

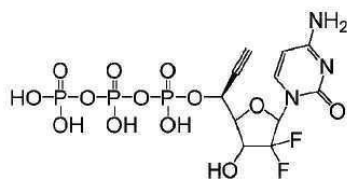
[0737] 2',5'(R)-C-디메틸아데노신 5'-트리포스페이트



[0738]

[0739] MS: 534.4 (M-1). ^1H NMR (D_2O): 0.85 (s, 3H, 메틸); 1.15 (t, 29H, Et_3N -salt); 1.39-1.40 (s, 3H, 메틸); 3.04-3.10 (dd, 18H, Et_3N -salt); 3.92-3.94 (m, 1H, 4'-H), 4.29-4.27 (d, 1H, 5'-H, $J = 9.2$ Hz); 6.04 (s, 1H, H-1'); 8.12 및 8.46 (s, 1H, 아데닌). ^{31}P NMR (D_2O): -8.58 (bs, 1P); -11.09 (d, 1P), -22.15 (t, 1P).

[0740] 2'-데옥시-2'2'-디플루오로-5'(S)-에티닐시티딘 5'-트리포스페이트

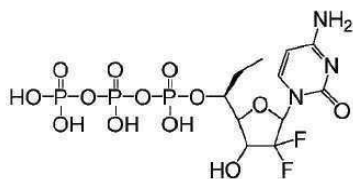


[0741]

[0742] MS: 526.2 (M-1). ^1H NMR (D_2O): 1.15 (t, 16H, Et_3N -salt); 2.89-3.05 (dd, 10H, Et_3N -salt); 4.10-4.12 (d, 1H, 4'-H), 4.68-4.90 (m, 1H, 5'-H, $J = 9.2$ Hz); 5.14-5.16 (d, 1H, H-3'); 6.03-6.05 (d, 1H, H-5); 6.16-6.20 (t, 1H, H-1'); 7.74-7.76 (d, 1H, H-6).

[0743] ^{31}P NMR (D_2O): -9.58 (bs, 1P); -11.65 (d, 1P), -21.92 (bs, 1P)

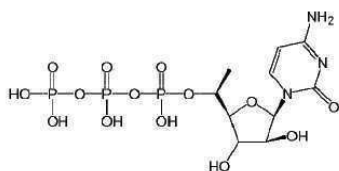
[0744] 2'-데옥시-2'2'-디플루오로-5'(S)-에틸시티딘 5'-트리포스페이트



[0745]

[0746] MS: 529.9 (M-1). ^1H NMR (D_2O): 0.84-0.88 (t, 3H, CH_2CH_3); 1.14 (t, 16H, Et_3N -salt); 1.71-1.84 (m, 2H, CH_2CH_3); 3.03-3.09 (dd, 12H, Et_3N -salt); 3.97-4.00 (d, 1H, 4'-H), 4.30-4.36 (m, 1H, 5'-H); 4.45-4.50 (m, 1H, H-3'); 6.05-6.07 (d, 1H, H-5); 6.10-6.14 (m, 1H, H-1'); 7.81-7.83 (d, 1H, H-6). ^{31}P NMR (D_2O): -10.15 (d, 1P); -11.20 (d, 1P), -22.45 (t, 1P).

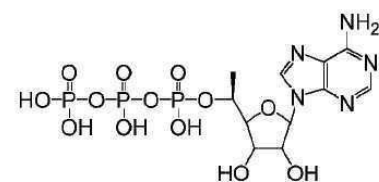
[0747] 5'(S)-메틸아라비노시티딘 5'-트리포스페이트



[0748]

[0749] MS: 496.0 (M-1). ^1H NMR (D_2O): 1.14 (t, 15H, Et_3N -salt); 1.33 (d, 1H, 메틸), 3.04-3.10 (dd, 12H, Et_3N -salt); 3.67-3.70 (m, 1H, 4'-H), 4.12-4.16 (m, 1H, 5'-H); 4.29-4.32 (m, 1H, H-3'); 4.50-4.60 (m, 1H, H-2'); 6.03-6.05 (d, 1H, H-5); 6.10-6.11 (d, 1H, H-1'); 7.90-7.92 (d, 1H, H-6). ^{31}P NMR (D_2O): -10.15 (d, 1P); -11.30 (d, 1P), -22.54 (t, 1P).

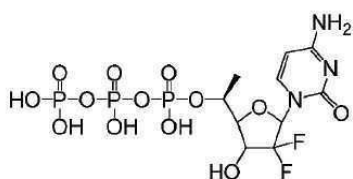
[0750] 5'(S)-메틸아데노신 5'-트리포스페이트



[0751]

[0752] MS: 520.1 (M-1). ^1H NMR (D_2O): 1.23-1.24 (s, 3H, 메틸); 1.11 (t, 30H, Et_3N -salt); 3.01-3.07 (dd, 18H, Et_3N -salt); 4.06 (bs, 1H, 4'-H), 4.45-4.53 (m, 2H); 6.00 (d, 1H, H-1'); 8.09 및 8.45 (s, 1H, 아데닌). ^{31}P NMR (D_2O): -9.75 (d, 1P); -11.41 (d, 1P), -22.54 (t, 1P).

[0753] 2'-데옥시-2'2'-디플루오로-5'(S)-메틸시티딘 5'-트리포스페이트



[0754]

[0755] MS: 516.0 (M-1). ^1H NMR (D_2O): 1.15 (t, 25H, Et_3N -salt); 1.36-1.37 (d, 3H, CH_3) ; 3.04-3.10 (dd, 16H, Et_3N -salt); 3.83-3.85 (d, 1H, 4'-H), 4.35-4.58 (m, 2H), 6.02-6.04 (d, 1H, H-5); 6.11-6.14 (m, 1H, H-1'); 7.81-7.83 (d, 1H, H-6). ^{31}P NMR (D_2O): -9.50 (bs, 1P); -11.30 (d, 1P), -22.33 (t, 1P).

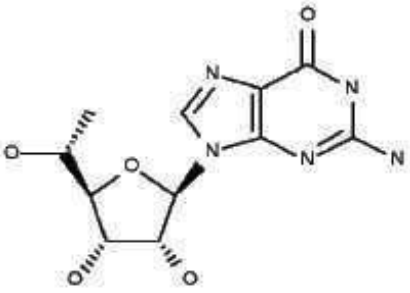
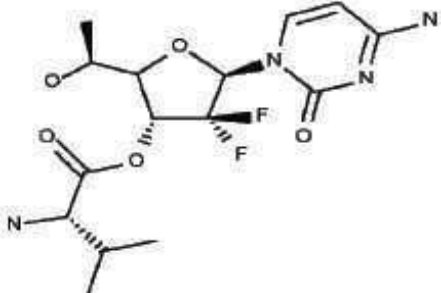
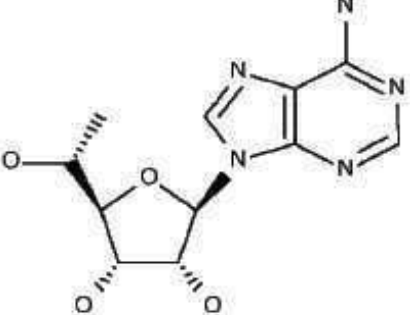
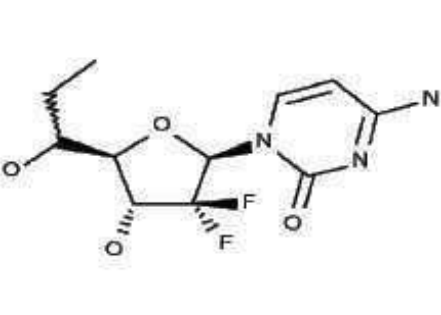
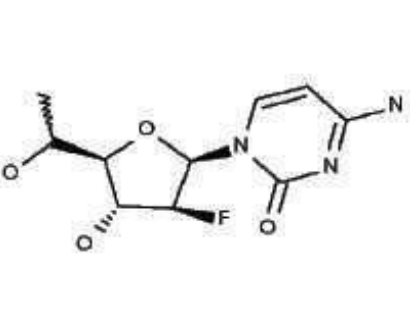
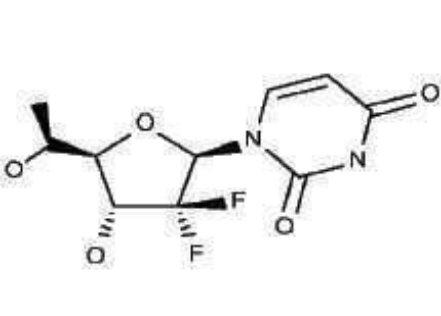
[0756] 추가적인 예시적 화합물

[0757] 전술한 실시예와 유사한 프로토콜 및 공정에 의해 제조된 화합물은, 예를 들어, 하기 표 1에 나타난 화합물들을 포함한다. 표 1에 나타난 화합물들은 오로지 예시적인 것에 불과하고, 어떠한 방식으로든 특허청구범위를 제한하여 해석하도록 의도하는 것이 아니다.

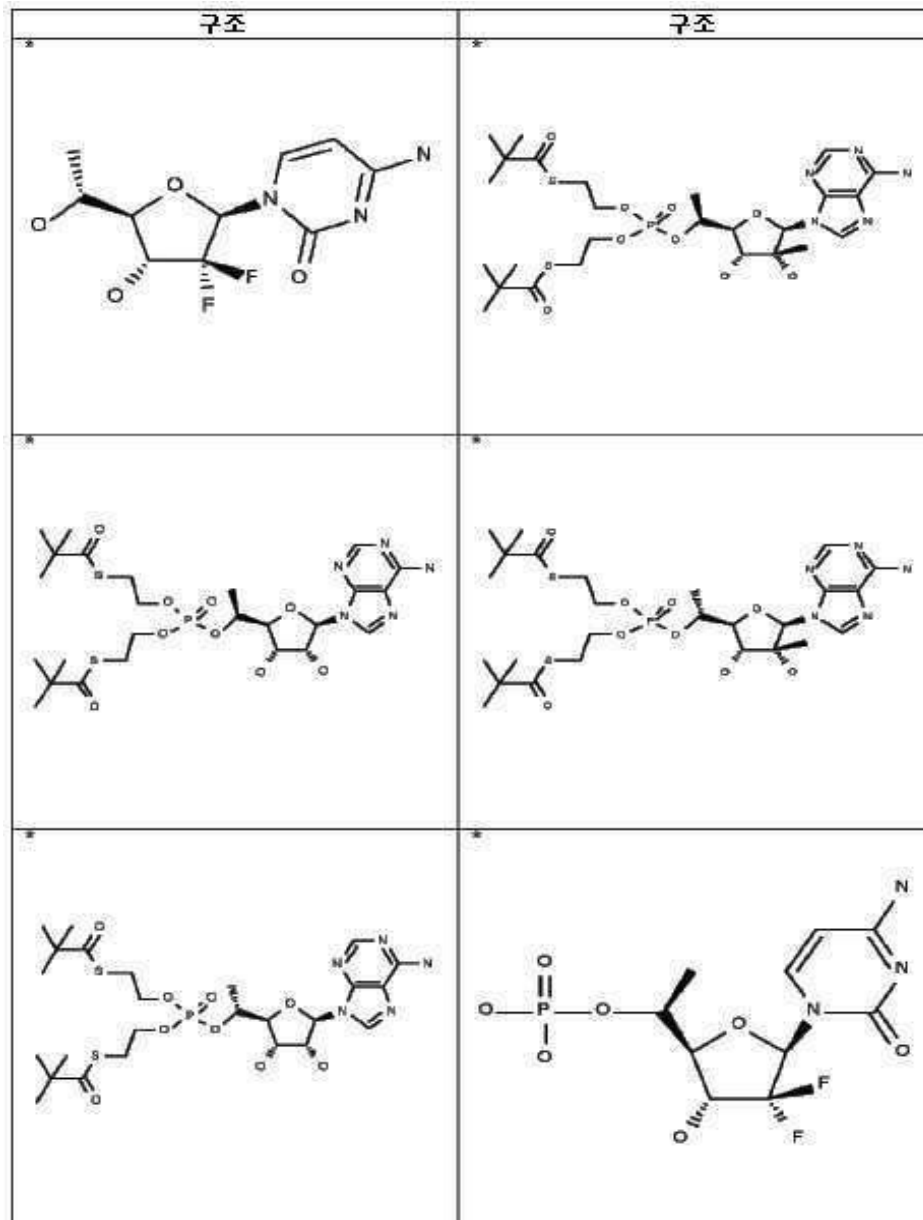
[0758] 표 1: 예시적인 화합물

구조	구조

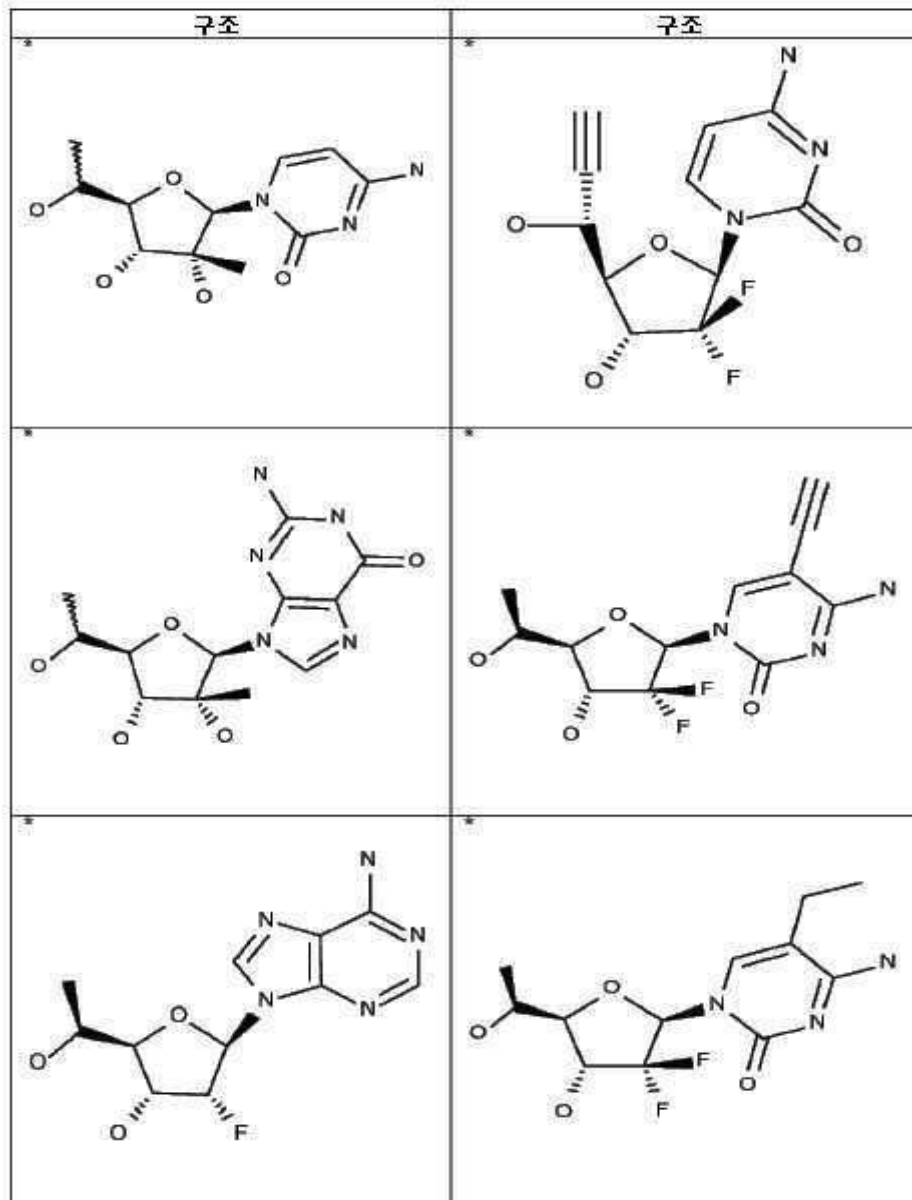
[0759]

구조	구조
	
	
	

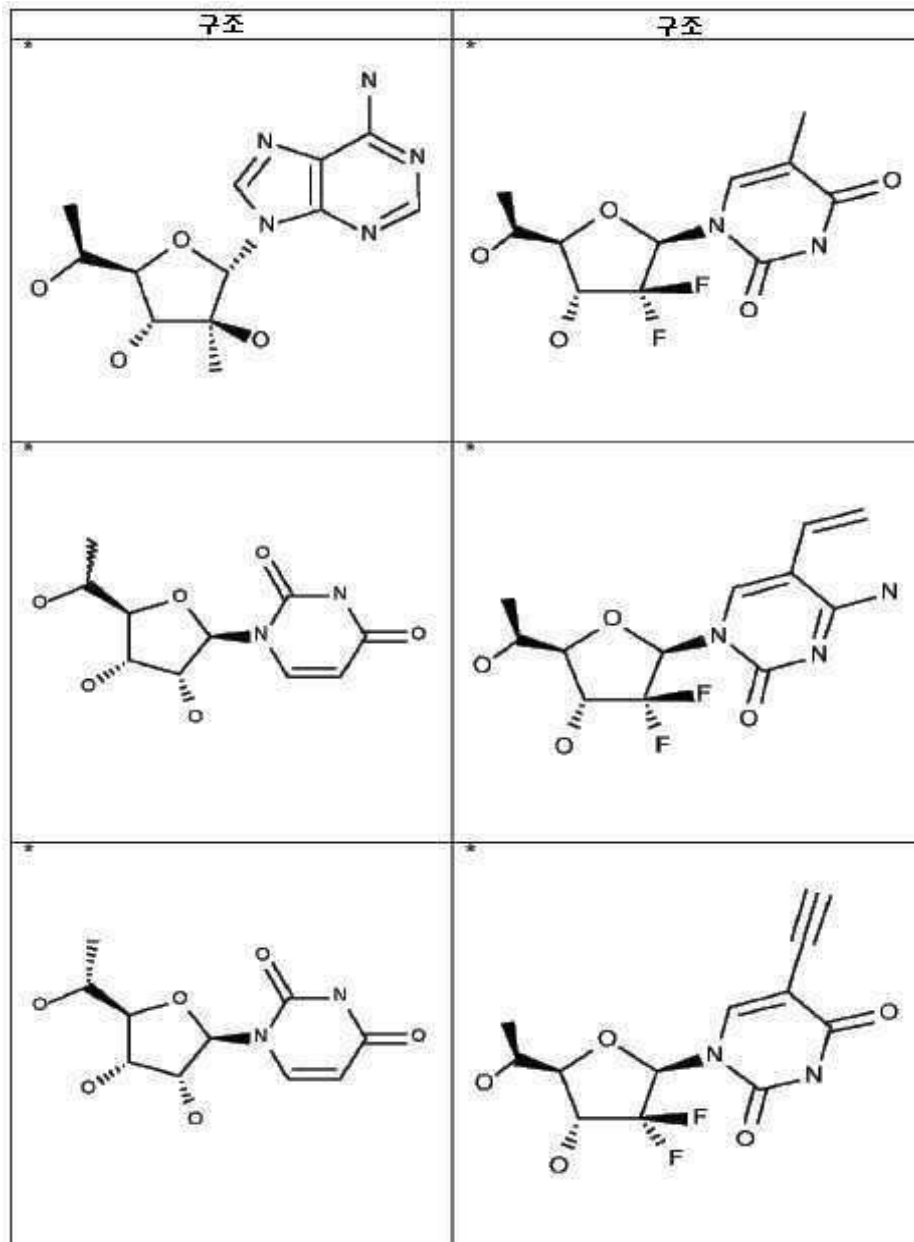
[0760]



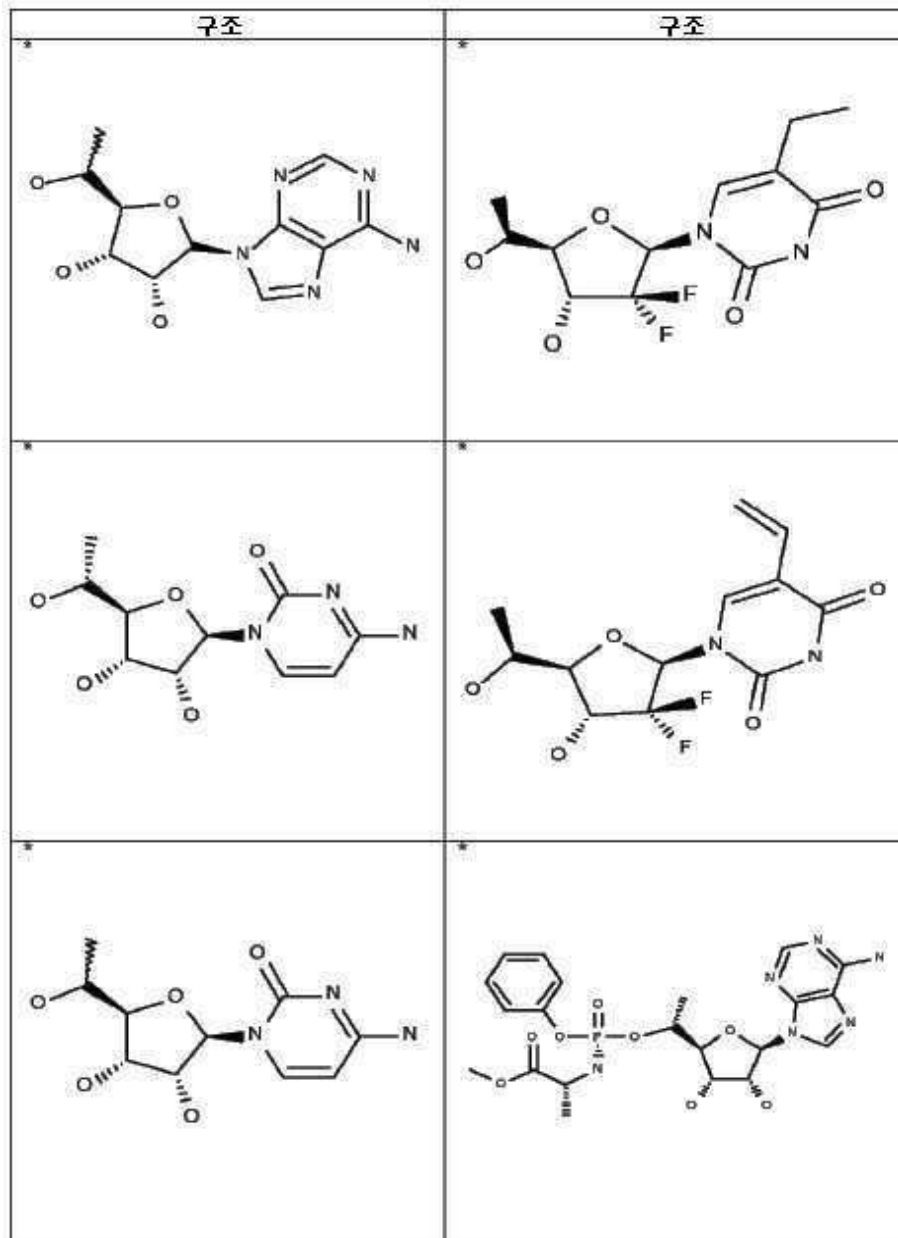
[0761]



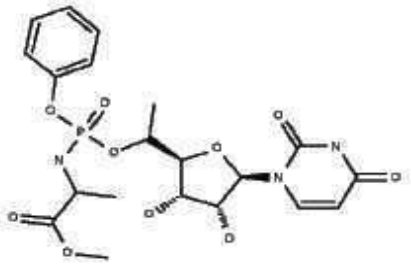
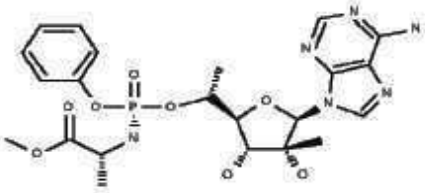
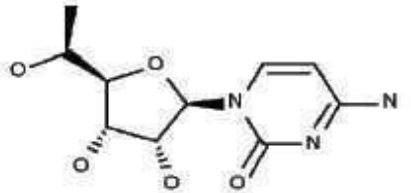
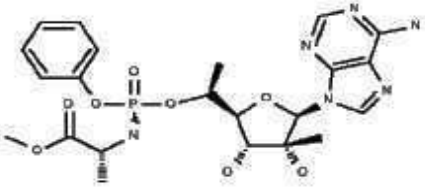
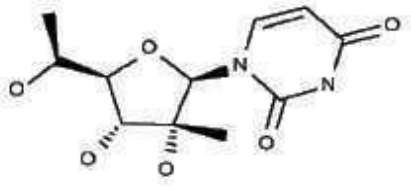
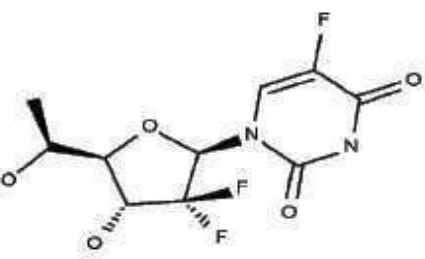
[0762]



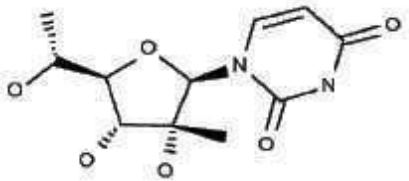
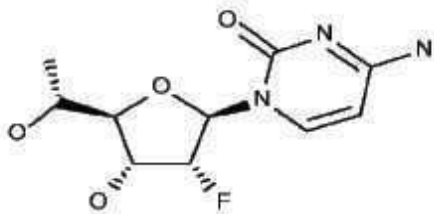
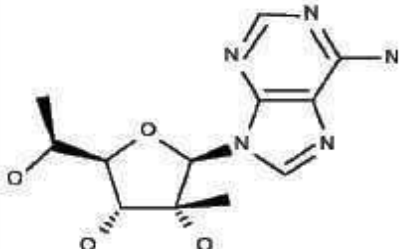
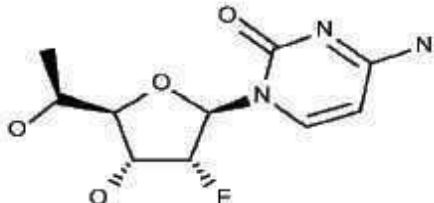
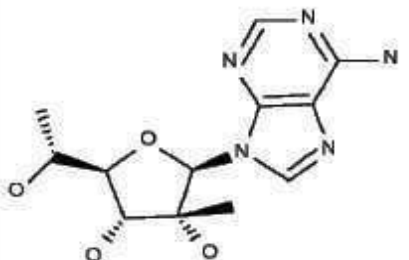
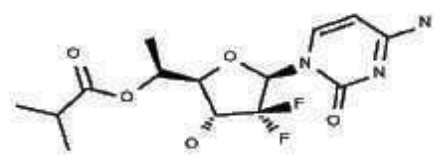
[0763]



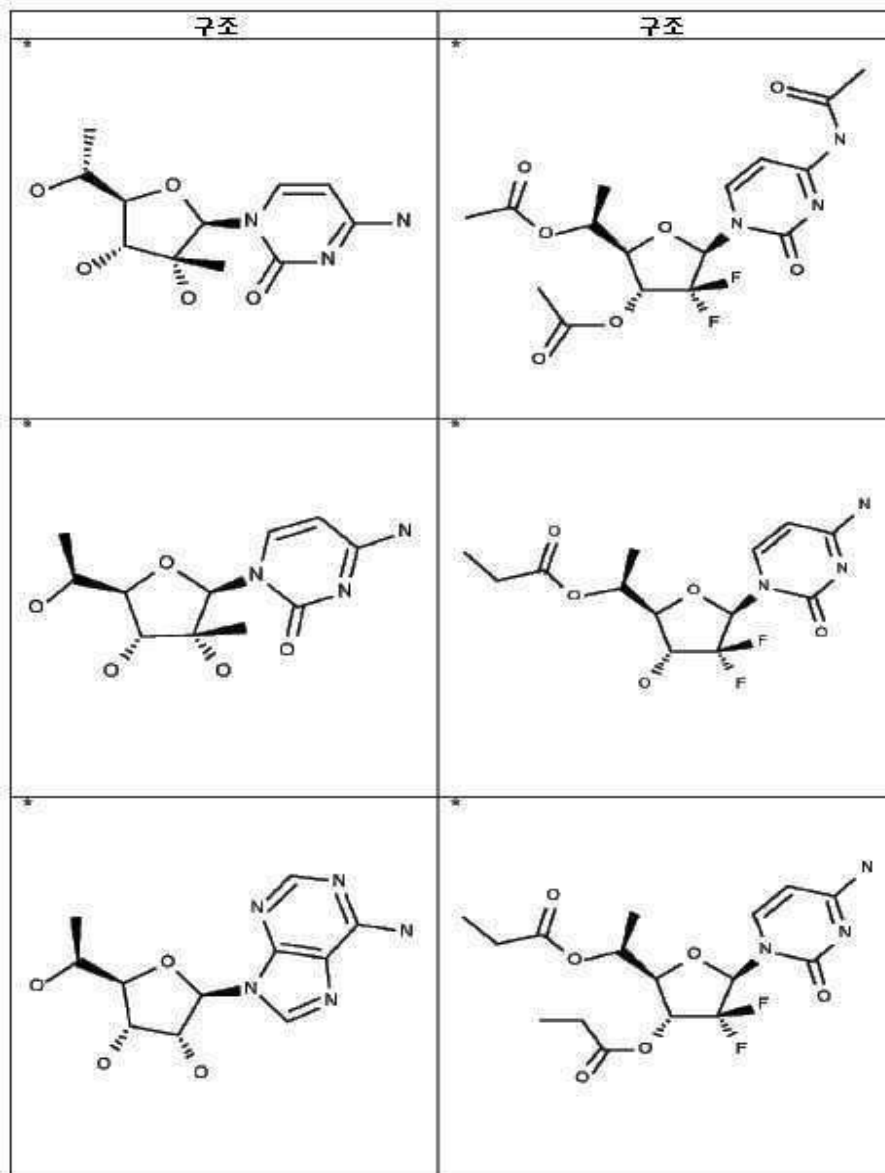
[0764]

구조	구조
	
	
	

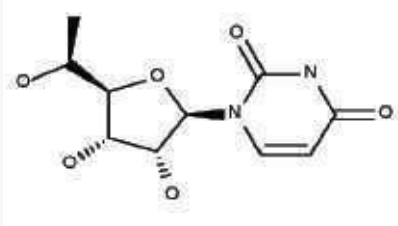
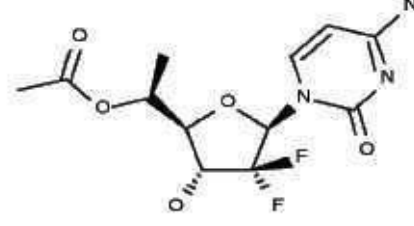
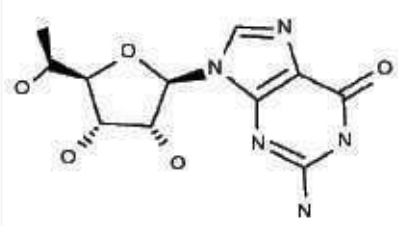
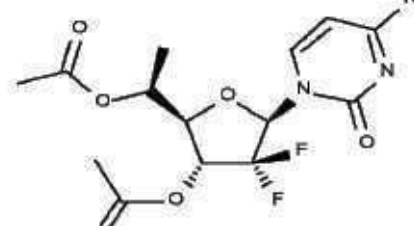
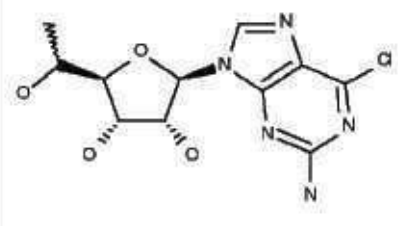
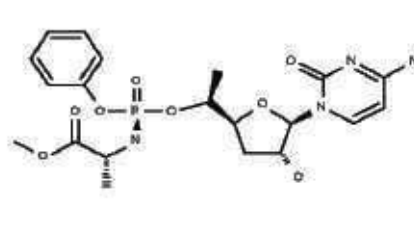
[0765]

구조	구조
	
	
	

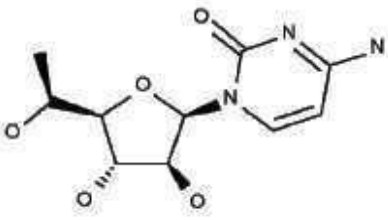
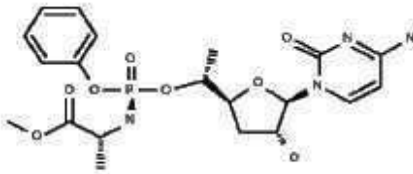
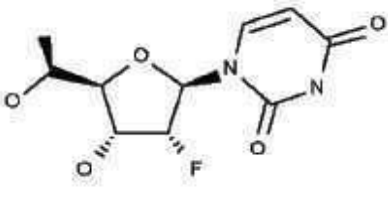
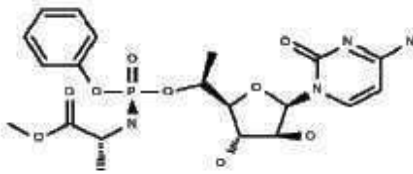
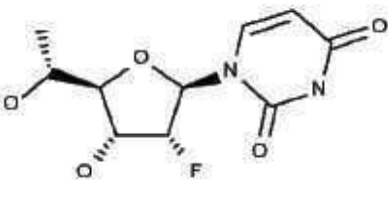
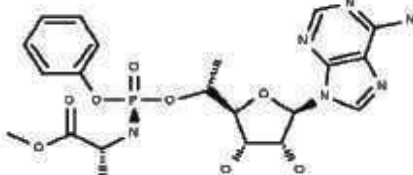
[0766]



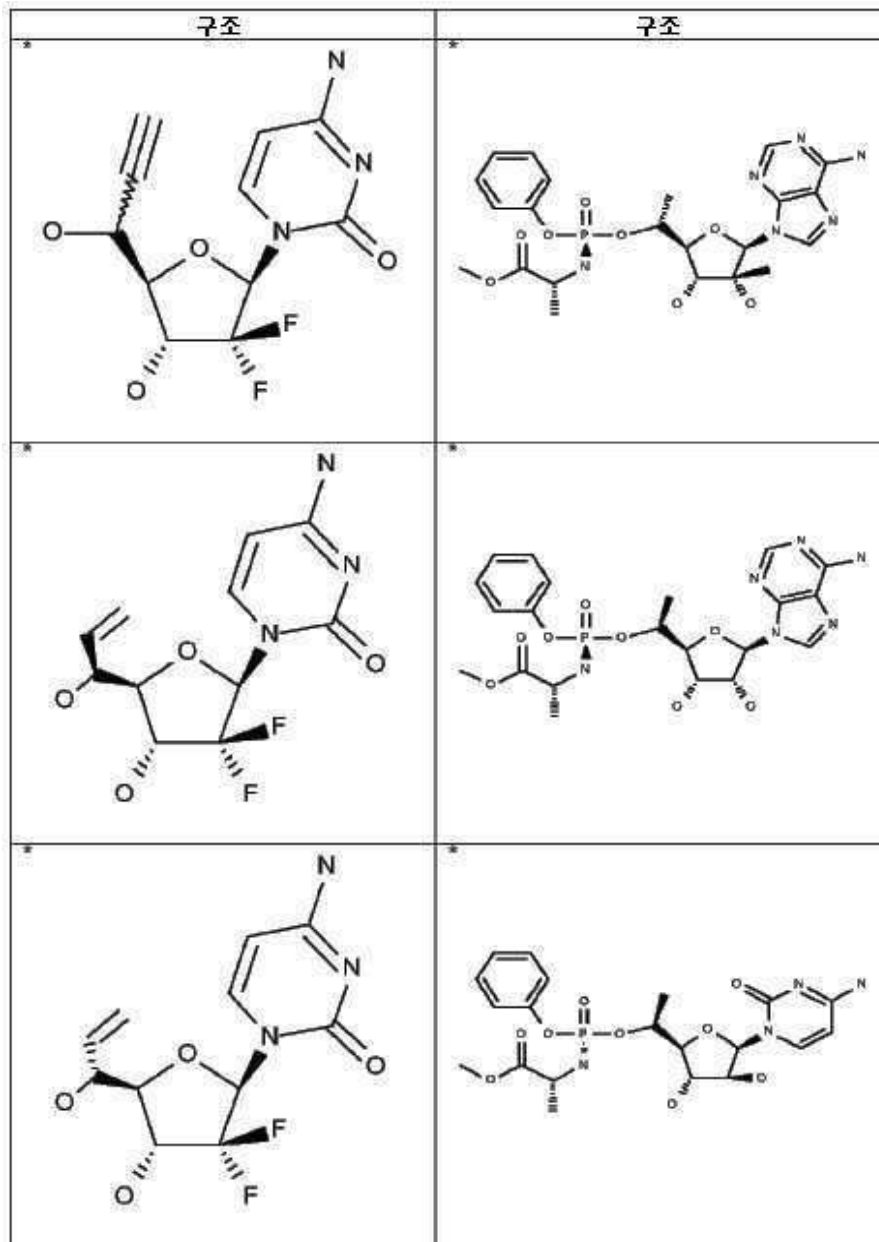
[0767]

구조	구조
	
	
	

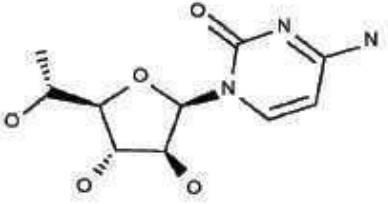
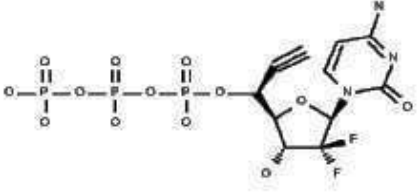
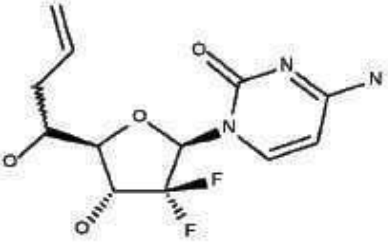
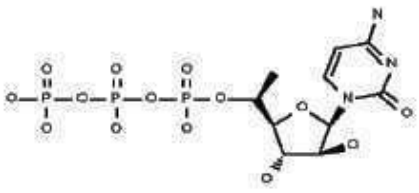
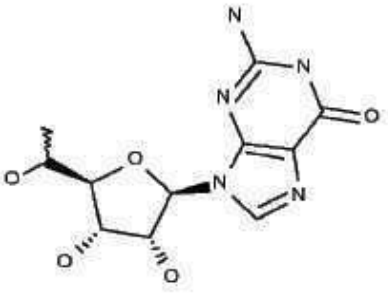
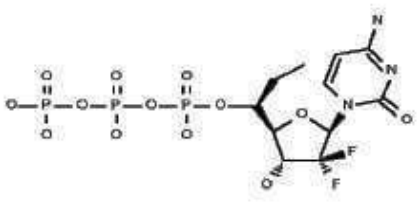
[0768]

구조	구조
	
	
	

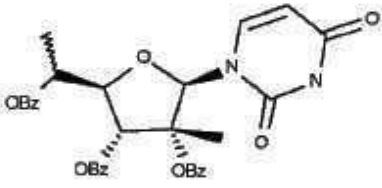
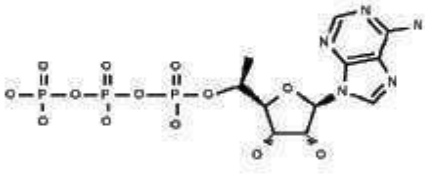
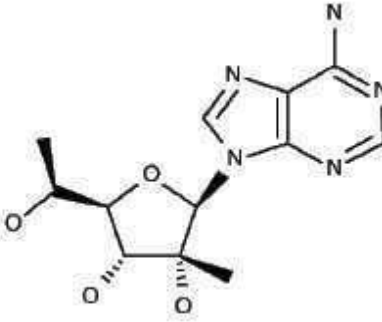
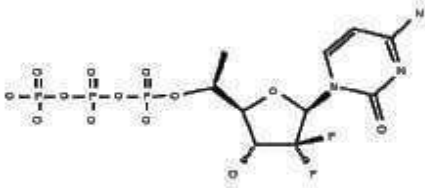
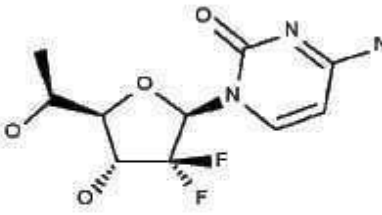
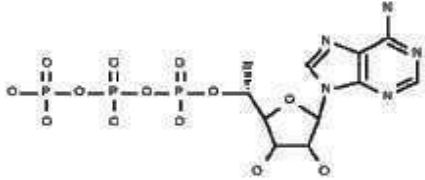
[0769]



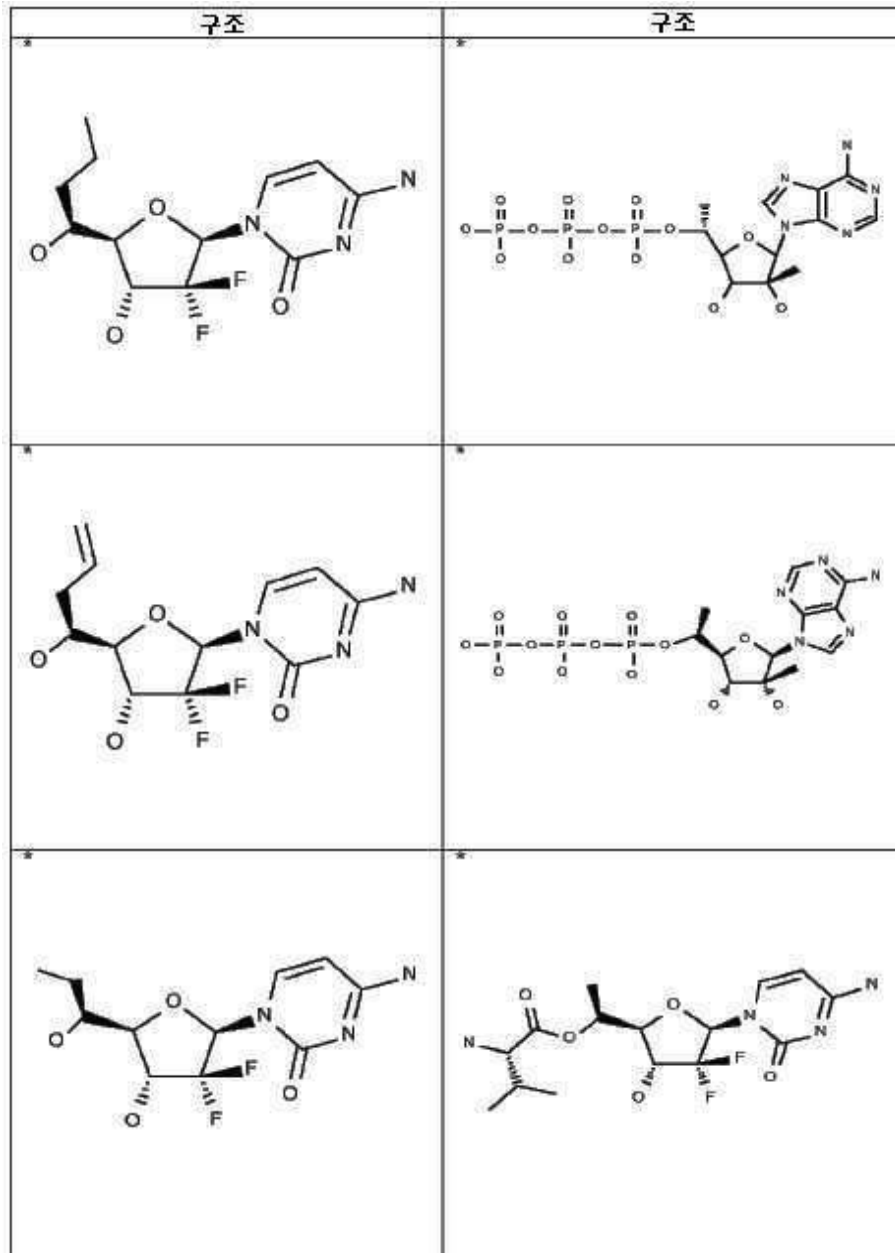
[0770]

구조	구조
	
	
	

[0771]

구조	구조
	
	
	

[0772]



[0773]

[0774] 실시예 71

[0775] HCV 레플리콘 분석(HCV Replicon Assay)

[0776] 안정적인 HCV RNA-복제 세포주, AVA5(유전자형 1b, 하위 유전자 복제, Blight, et al., *Sci.* **2000** 290:1972)에서, 시험 화합물의 항바이러스 활성을 평가하였다(Okuse, et al., *Antivir. Res.* **2005** 65:23). 화합물은 3일 동안 매일 분리된 배양 용기에 첨가하였다. 배양은 일반적으로 30-50% 합류에서 분석을 시작하고 처리의 최종 일 동안 합류에 도달한다.

[0777] HCV RNA 양 및 세포 독성에 대한 배양 용기 4개(96-웰 플레이트)를 만들어 사용하였다. 총 12개의 미처리 대조군 배양 용기, 및 3개의 배양 용기를 α -인터페론 (농도: 10 IU/mL, 3.3 IU/mL, 1.1 IU/mL 및 0.37 IU/mL)으로 처리하고, 분석 대조군으로써 2'-Me-C (농도: 30 mM, 10 mM, 3.3 mM 및 1.1 mM)를 제공하였다.

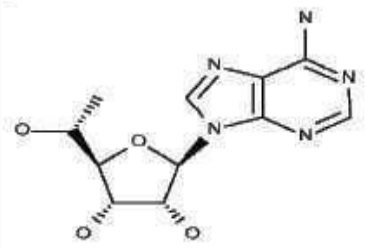
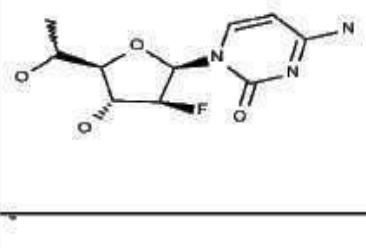
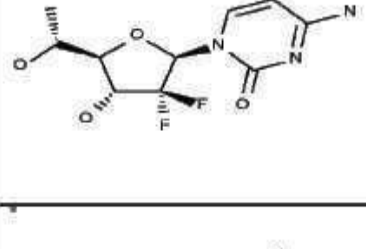
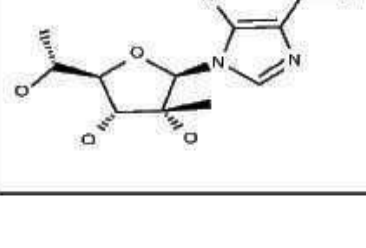
[0778] HCV RNA 양을 각 개별 배양 용기 내의 β -액틴 RNA의 양로 정상화하는 전형적인 블랏 하이브리다이제이션 (blot hybridization) 방법을 사용하여, 세포 내 HCV RNA 양을 측정하였다 (Okuse, et al., *Antivir. Res.* **2005** 65:23). 확립된 NRU(neutral red dye uptake) 분석을 사용하여 세포 독성을 측정하였다 (Korba and Gerin, *Antivir. Res.* **1992** 19:55; Okuse, et al., *Antivir. Res.* **2005** 65:23). 처리된 배양 용기 내의 HCV RNA 양을

미처리 배양 용기 내에 검출된 RNA의 평균량의 백분율로 나타내었다. 510 nM (A_{510})에서의 상기 내 염색 (internalized dye)의 흡광도를 정량 분석에 사용하였다.

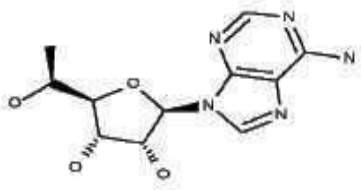
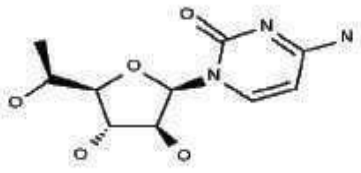
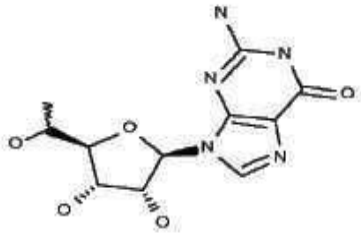
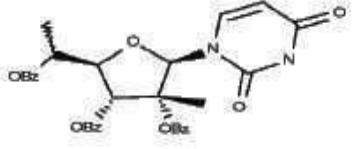
[0779] 화합물을 100% 조직 배양용 DMSO (Sigma, Inc.) 10 mM에 용해시켰다. 개별 튜브에, 하루 처리에 충분한 시험 화합물의 분취량을 만들고 모든 물질을 -20°C 에 보관하였다. 실험을 위해, 상기 화합물을 상온에서 배양 배지에 현탁하고, 즉시 세포 배양 용기에 첨가하였다. 화합물을 분리된 분석 대조군과 함께 2개 그룹으로 분리하여 분석하였다. 상기 시험 화합물의 농도를 10 mM, 3.3 mM, 1.1 mM 및 0.37 mM으로 하였다. CC_{50} , EC_{50} 및 EC_{90} 을 상기 농도를 농도 반응 곡선으로 측정하였다.

[0780] 상기 결과는, 화합물 8a 및 9가 활성을 띠고 1.0 내지 10의 EC_{50} (mM)을 갖는다는 것을 보여준다. 추가적인 예시적 화합물의 상기 항바이러스 활성은 표 2에 나타나 있고, 여기서 'A'는 5 mM 미만의 EC_{50} 을 의미하고, 'B'는 30 mM 미만의 EC_{50} 을 의미하며 'C'는 200 mM 미만의 EC_{50} 을 의미한다.

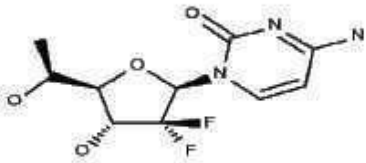
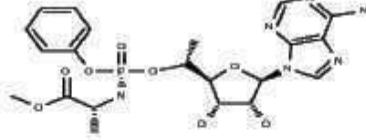
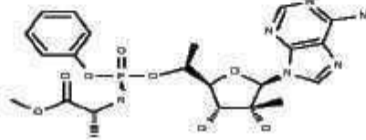
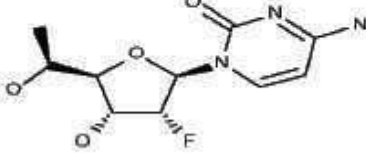
[0781] 표 2: 예시적 화합물의 활성 ($C < 200 \mu\text{M}$, $B < 30 \mu\text{M}$, $A < 5 \mu\text{M}$)

구조	활성
	B
	B
	A
	B

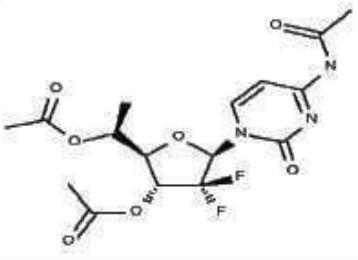
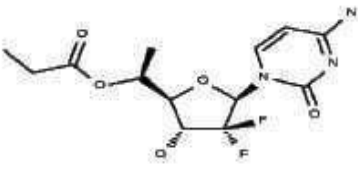
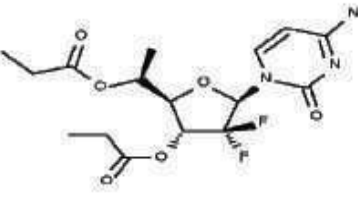
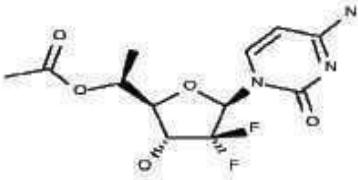
[0782]

구조	활성
	C
	C
	C
	B

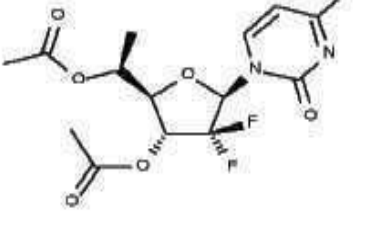
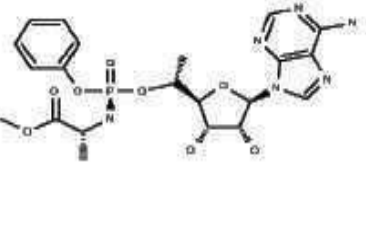
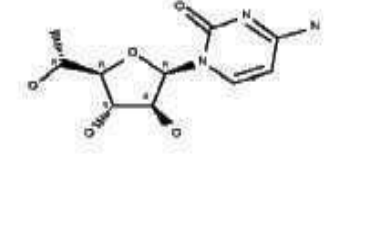
[0783]

구조	활성
	A
	A
	C
	B

[0784]

구조	활성
	A
	A
	A
	A

[0785]

구조	활성
	A
	A
	A

[0786]

[0787] 실시예 72

[0788] 안정성 시험

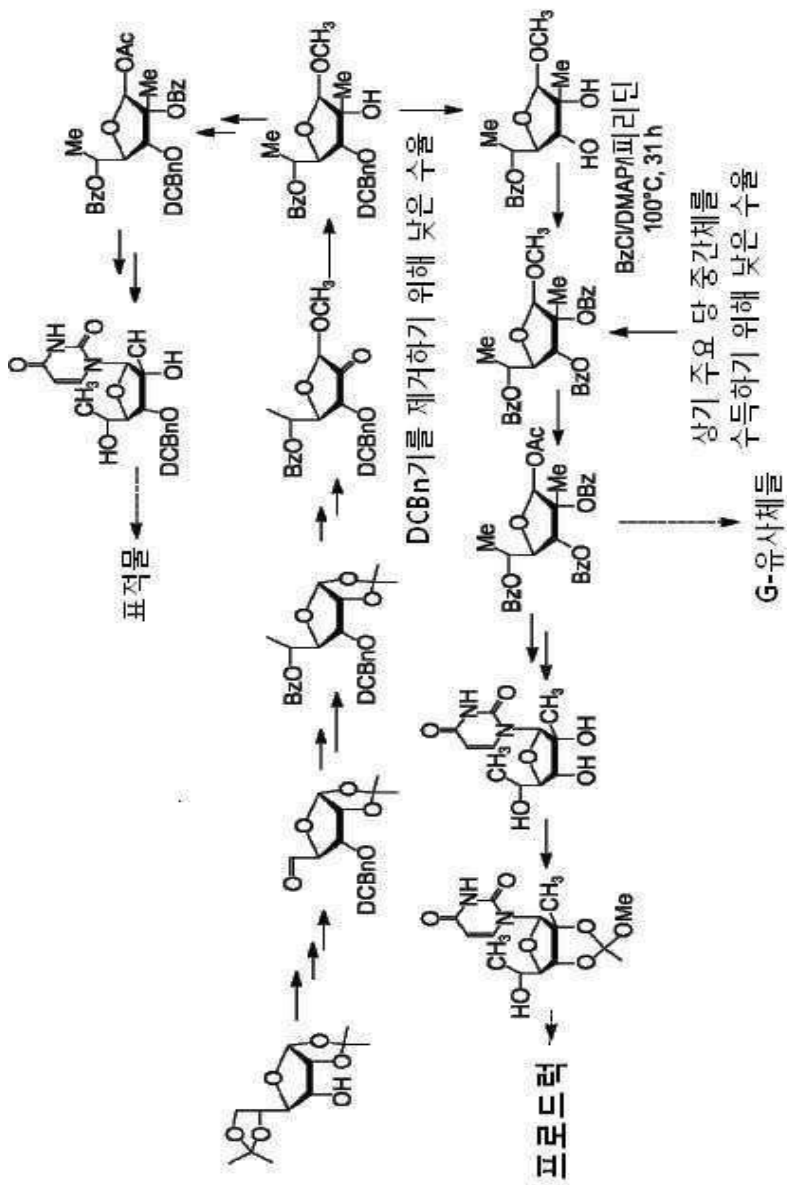
[0789] 세포 추출물의 제조. 10 x 106의 사람 전립선 암세포 (PC3)를 0℃에서 10분 동안 10 mL의 RIPA-버퍼 [15 mM 트리스-HCl pH 7.5, 120 mM NaCl, 25 mM KCl, 2 mM EDTA, 2 mM EGTA, 0.1% 테옥시콜산(deoxycholic acid), 0.5% 트리톤 X-100, 단백질 분해 효소 혼합물 (Complete Protease Inhibitor Cocktail; Roche Diagnostics GmbH, Germany)이 부가된 0.5% PMSF]로 처리하였다. 상기 세포의 대부분을 상기 저삼투압성 처리에 의해 파괴하였고 나머지는 기계적으로 파괴하였다. 상기 얻어진 세포 추출물을 원심분리 (900 rpm, 10 분)하고 그 펠렛을 폐기하였다. 상기 추출물을 -20℃에 보관하였다.

[0790] 세포 추출물 내의 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드 유사체의 안정성. 전술한 방법에 의하여 제조된 세포 추출물 (1 mL)을, 9배 부피의 HEPES 버퍼 (NaCl이 포함된 0.02 mol L⁻¹, pH 7.5, I = 0.1 mol L⁻¹)로 희석하였다. 뉴클레오사이드 유사체 또는 뉴클레오타이드 유사체 (0.1 mg)를 상기 HEPES로 완충된 세포 추출물 3 mL에 첨가하고 상기 혼합물을 22 ± 1℃로 유지하였다. 150 mL의 분취량을 적절한 간격으로 회수하고, 13A (0.2 mm)로 여과한 다음, 얼음 배스에서 냉각시켰다. 상기 분취량을 HPLC-ESI 질량 분석기 (Hypersil RP 18, 4.6 x 20 cm, 5m m)로 즉시 분석하였다. 처음 10분 동안, 4% MeCN을 함유한 0.1% aq. 포름산을 용리에 사용하였고 그 다음, 상기 MeCN 함유량을 선형 구배에 의해 40분 동안 50% 까지 증가시켰다.

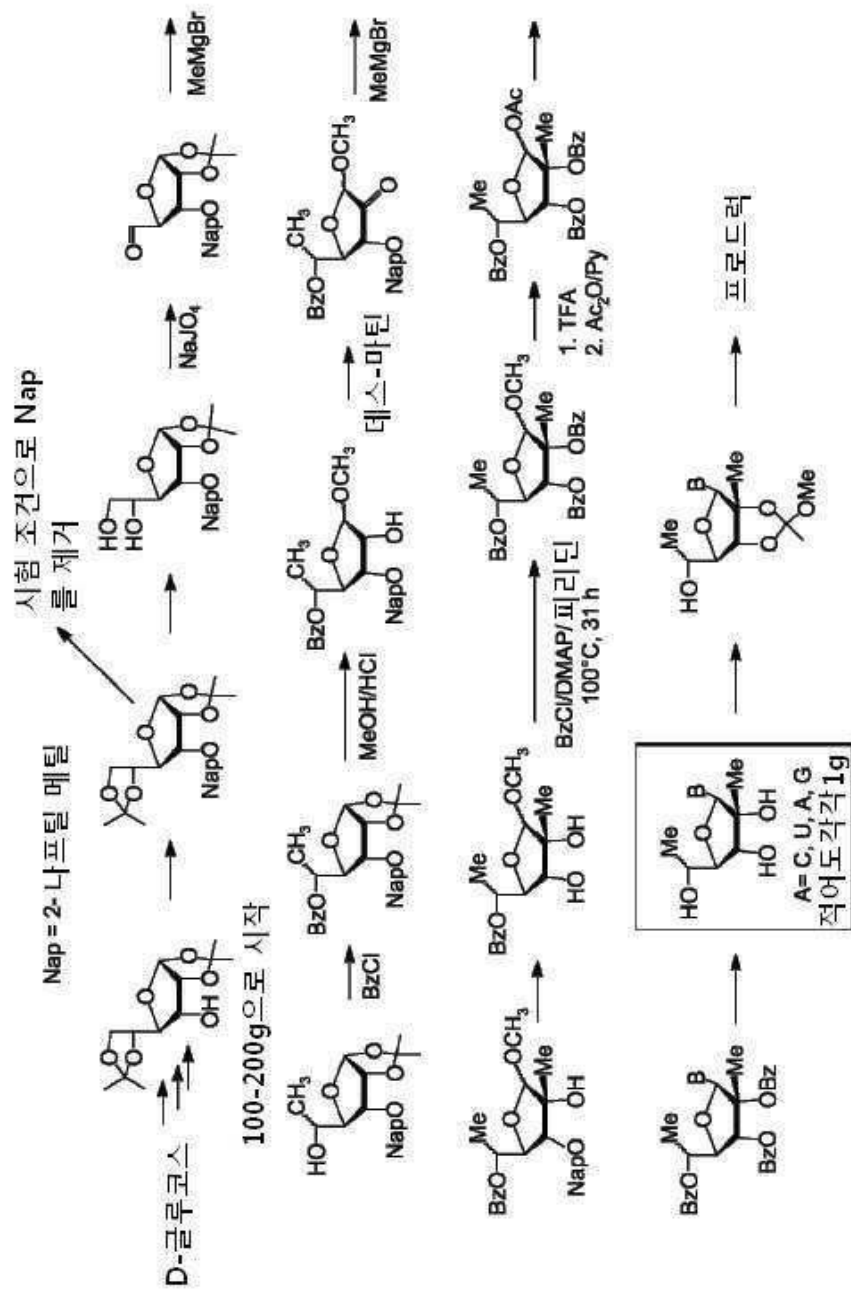
- [0791] 돼지 간 에스테라제 (Porcine Liver Esterase)에 대한 뉴클레오사이드 및 뉴클레오티드 유사체의 안정성. 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오티드 유사체 (1 mg) 및 시그마 돼지 간 에스테라제 (66H7075) 3mg (48 units)을, 3 mL의 HEPES 버퍼 (NaCl이 포함된 0.02 mol L^{-1} , pH 7.5, $I = 0.1 \text{ mol L}^{-1}$)에 용해시켰다. 상기 안정성 시험은 전술한 상기 세포 추출물에 대해 수행하였다.
- [0792] 사람 혈청 내의 안정성 시험. 상기 세포 추출물 전체에 대해 기술된 바와 같이 사람 혈청 내의 안정성 시험을 수행하였다. 상기 측정은 HEPES 버퍼 (NaCl이 포함된 0.02 mol L^{-1} , pH 7.5, $I = 0.1 \text{ mol L}^{-1}$)로 1:1 희석된 혈청에서 수행하였다.
- [0793] 본 발명의 기술 분야에서 숙련된 자는 본 발명의 기술 사상에서 벗어나지 않는 여러 다양한 변형을 인식할 수 있을 것이다. 따라서, 본원 명세서에 개시된 형태는 오로지 예시적인 것에 불과하고 본 발명의 범위를 제한하도록 의도된 것이 아님을 명백히 인식하여야 한다.

도면

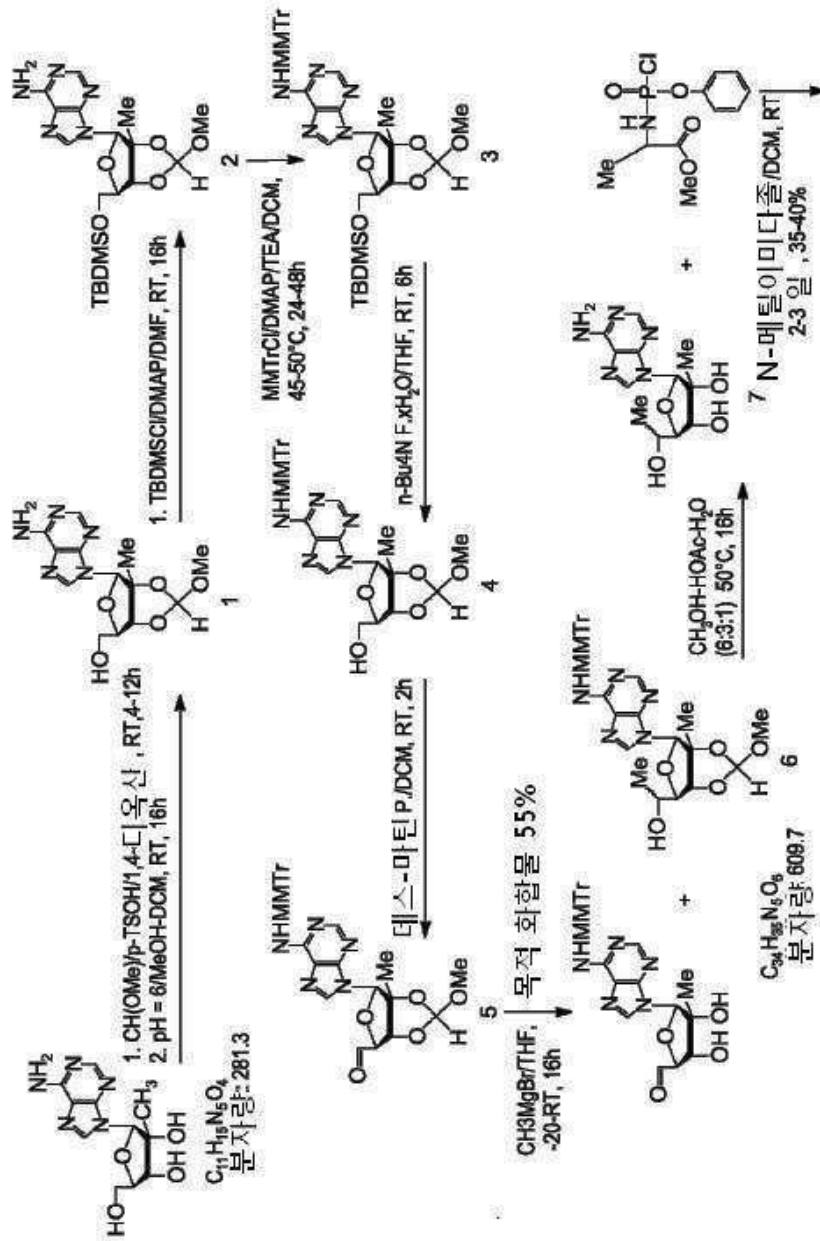
도면1



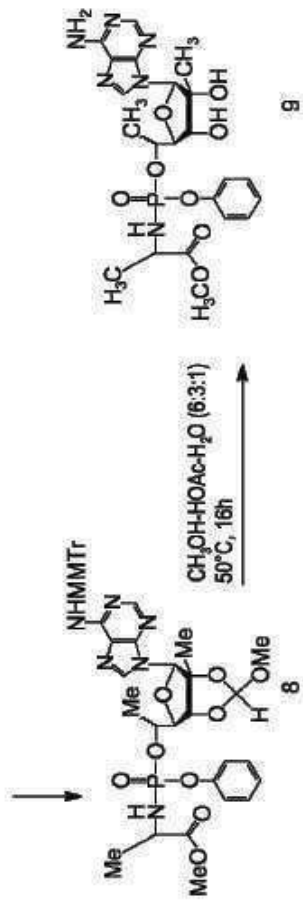
도면2



도면3a



도면3b



주의: 화합물 6의 총 수율은 2'-C-Me-A로부터 출발하는 것을 기준으로 7%이다.(출발물질: 2'-C-Me-A, 720mg, 최종 물질: 화합물 6, 110mg)