



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년01월31일

(11) 등록번호 10-2072041

(24) 등록일자 2020년01월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07H 19/10 (2006.01) A61K 31/706 (2006.01)  
 A61K 31/7076 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)  
 A61P 31/16 (2006.01) C07H 19/11 (2006.01)  
 C07H 19/207 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7019834

(22) 출원일자(국제) 2012년12월20일

심사청구일자 2017년12월14일

(85) 번역문제출일자 2014년07월16일

(65) 공개번호 10-2014-0108287

(43) 공개일자 2014년09월05일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/071063

(87) 국제공개번호 WO 2013/096679

국제공개일자 2013년06월27일

(30) 우선권주장

61/579,560 2011년12월22일 미국(US)

61/613,836 2012년03월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

EP02177527 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

엘리오스 바이오파마 인크.

미국 캘리포니아 94080 사우스 샌프란시스코 그랜  
드 애비뉴 2층 260-이

(72) 발명자

베이젤만, 레오니드

미국 94402 캘리포니아 샌메테이오 이스트 그랜트  
플레이스 991

왕, 광이

미국 92008 캘리포니아 칼즈배드 밀레이 코트  
5066

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 54 항

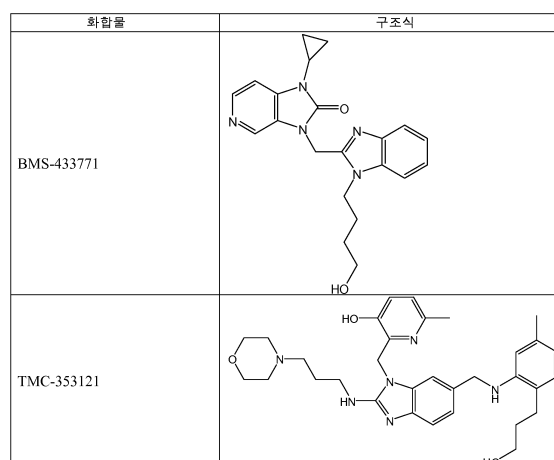
심사관 : 조상진

(54) 발명의 명칭 치환된 뉴클레오사이드, 뉴클레오타이드 및 그의 유사체

## (57) 요약

본 명세서에는 뉴클레오사이드, 뉴클레오타이드 및 그의 유사체, 하나 이상의 뉴클레오사이드, 뉴클레오타이드 및 그의 유사체, 하나 이상의 뉴클레오사이드, 뉴클레오타이드 및 그의 유사체를 포함하는 약제학적 조성물, 및 그들을 합성하는 방법이 개시되어 있다. 또한, 본 명세서에는 뉴클레오사이드, 뉴클레오타이드 및 그의 유사체로, 파라믹소바이러스 및/또는 오르토믹소바이러스로부터의 감염을 포함하는, 질병 및/또는 상태를 개선하고/하거나 치료하는 방법이 개시되어 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

**스미스, 데이빗, 버나드**

미국 94403 캘리포니아 산 마테오 40 애비뉴 더블  
유 218

**드발, 제롬**

미국 94044 캘리포니아 파시피카 카멜 애비뉴 143

**프라브크, 마리자**

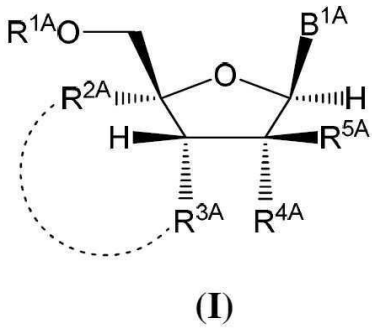
미국 92024 캘리포니아 엔시니타스 캄브리아 웨이  
1122

## 명세서

### 청구범위

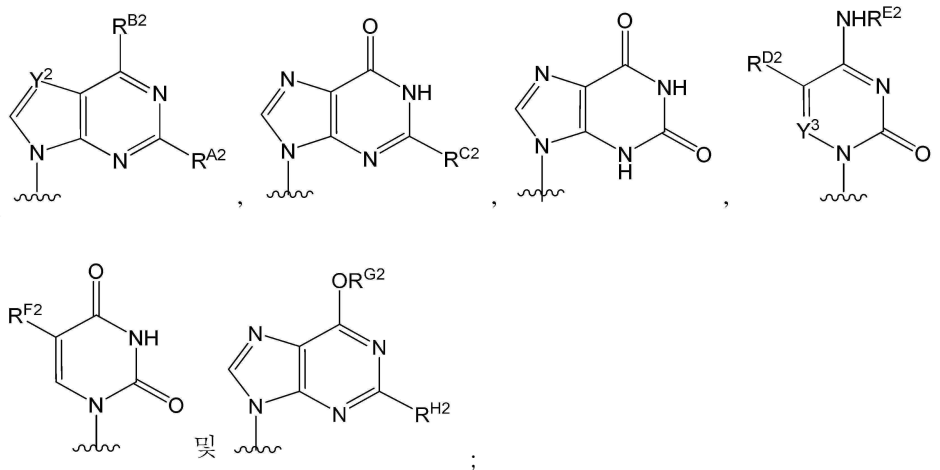
#### 청구항 1

식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

$B^{1A}$ 는 하기로 구성된 군으로부터 선택되고:



상기 식에서,

$R^{A2}$ 는 수소, 할로젠 및  $NHR^{J2}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서  $R^{J2}$ 는 수소,  $-C(=O)R^{K2}$  및  $-C(=O)OR^{L2}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{B2}$ 는 할로젠 또는  $NHR^{W2}$ 이고, 여기서  $R^{W2}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬,  $-C(=O)R^{M2}$  및  $-C(=O)OR^{N2}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{C2}$ 는 수소 또는  $NHR^{O2}$ 이고, 여기서  $R^{O2}$ 는 수소,  $-C(=O)R^{P2}$  및  $-C(=O)OR^{Q2}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

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

$R^{E2}$ 는 수소, 하이드록시, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬,  $-C(=O)R^{R2}$  및

$-C(=O)OR^{S2}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

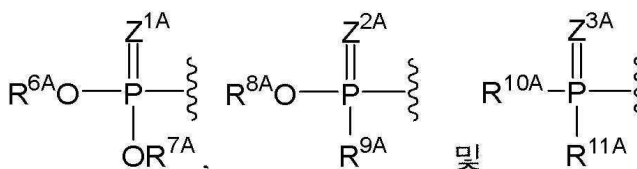
$R^{F2}$ 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 임의로 치환된  $C_{2-6}$ 알케닐 및 임의로 치환된  $C_{2-6}$ 알키닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

$Y^2$  및  $Y^3$ 는 독립적으로 N 또는  $CR^{I2}$ 이고, 여기서  $R^{I2}$ 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 임의로 치환된  $C_{2-6}$ -알케닐 및 임의로 치환된  $C_{2-6}$ -알키닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{G2}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R^{H2}$ 는 수소 또는  $NHR^{T2}$ 이고, 여기서  $R^{T2}$ 는 수소,  $-C(=O)R^{U2}$  및  $-C(=O)OR^{V2}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; 및

$R^{K2}$ ,  $R^{L2}$ ,  $R^{M2}$ ,  $R^{N2}$ ,  $R^{P2}$ ,  $R^{Q2}$ ,  $R^{R2}$ ,  $R^{S2}$ ,  $R^{U2}$  및  $R^{V2}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알케닐,  $C_{6-10}$ 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아릴( $C_{1-6}$ 알킬), 헤테로아릴( $C_{1-6}$ 알킬) 및 헤테로알리사이클릴( $C_{1-6}$ 알킬)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;



$R^{1A}$ 는 수소, 임의로 치환된 아실, 로 구성된 군으로부터 선택되고;

식 (I)의 단속선 (-----)은 부재이고;

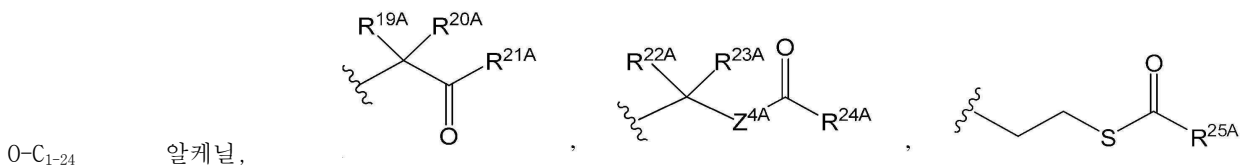
$R^{2A}$ 는 비치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 할로젠 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 하이드록시 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 알콕시 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 설페닐 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 비치환된  $C_{2-6}$ 알케닐, 비치환된  $C_{2-6}$ 알키닐, 비치환된  $C_{3-6}$ 사이클로알킬,  $C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알킬-S- $C_{1-6}$ 알킬, 비치환된  $-O-C_{1-6}$ 알킬 및 시아노로 구성된 군으로부터 선택되고;

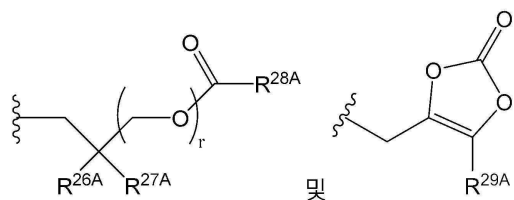
$R^{3A}$ 는 OH;  $-OC(=O)R^{A}$ ; 및 알라닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판 및 발린으로 구성된 군으로부터 선택되는 임의로 치환된 0-연결된  $\alpha$ -아미노산으로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{4A}$ 는 플루오로 또는 클로로이고;

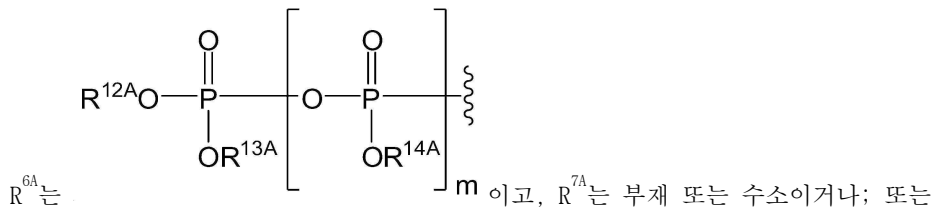
$R^{5A}$ 는 수소 또는 할로젠이고;

$R^{6A}$ ,  $R^{7A}$  및  $R^{8A}$ 는 부재, 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$ 알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$ 알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$ 알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$ 사이클로알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$ 사이클로알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$ 알킬), 임의로 치환된  $-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ 알킬, 임의로 치환된  $-(CR^{17A}R^{18A})_q-$

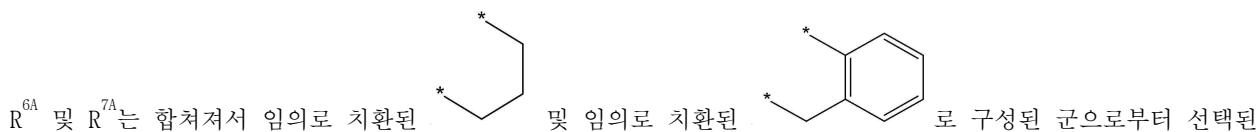




로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는



$R^{6A}$ 는  $R^{7A}$ 는 부재 또는 수소이거나; 또는



모이어티를 형성하고, 여기서  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 에 연결된 산소, 인 및 모이어티는 6-원 내지 10-원 고리계를 형성하고;

$R^{9A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐,  $NR^{30A, 31A}$ , 임의로 치환된 N-연결된  $\alpha$ -아미노산 및 임의로 치환된 N-연결된  $\alpha$ -아미노산 에스테르 유도체로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{10A}$  및  $R^{11A}$ 는 독립적으로 임의로 치환된 N-연결된  $\alpha$ -아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된  $\alpha$ -아미노산 에스테르 유도체이고;

$R^{12A}$ ,  $R^{13A}$  및  $R^{14A}$ 는 독립적으로 부재 또는 수소이고;

각  $R^{15A}$ , 각  $R^{16A}$ , 각  $R^{17A}$  및 각  $R^{18A}$ 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 또는 알콕시이고;

$R^{19A}$ ,  $R^{20A}$ ,  $R^{22A}$  및  $R^{23A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된 아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{21A}$  및  $R^{24A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된  $-O-C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된  $-O$ -아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{25A}$  및  $R^{29A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된 아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{26A}$  및  $R^{27A}$ 는 독립적으로  $-C\equiv N$ ; 또는  $C_{2-8}$  오르가닐카보닐,  $C_{2-8}$  알콕시카보닐 및  $C_{2-8}$  오르가닐아미노카보닐로 구성된 군으로부터 선택된 임의로 치환된 치환체이고;

$R^{28A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$ -알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬 및 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

$R^{30A}$  및  $R^{31A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$ -알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬 및 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R''^A$ 는 임의로 치환된  $C_{1-24}$ -알킬이고;

m은 0 또는 1이고;

p 및 q는 1, 2 및 3으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

r은 1 또는 2이고;

$Z^{1A}$ ,  $Z^{2A}$ ,  $Z^{3A}$  및  $Z^{4A}$ 는 독립적으로 0 또는 S이되;

상기 정의에 있어서, 어느 그룹이 "임의로 치환된" 것으로 기재된 경우, 상기 그룹은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, (헤테로알리사이클릴)알킬, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 머캅토, 알킬티오, 시아노, 할로젠, 티오카보닐, 0-카바밀, N-카바밀, 0-티오카바밀, N-티오카바밀, C-아미도, N-아미도, S-설포아미도, N-설포아미도, C-카복시, 0-카복시, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 니트로, 실릴, 설페닐, 설퍼닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설포아미도, 및 아미노로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택되는 하나 이상의 그룹(들)으로 치환되거나 비치환되는 것을 의미하고;

"아릴"은 6 내지 10-원 카보사이클릭 모노사이클릭 또는 다중사이클릭 방향족 고리 시스템을 의미하고;

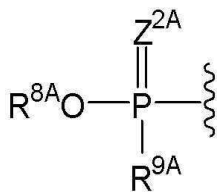
"헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황 중에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 10-원 모노사이클릭 또는 다중사이클릭 방향족 고리 시스템을 의미하고;

"헤테로알리사이클릴"은 질소, 산소 및 황 중에서 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 18-원 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리 시스템을 의미하고;

"아실"은 카보닐 그룹을 통해 연결된 치환체로서 수소,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐, 또는  $C_{6-14}$  아릴을 의미하고;

"아미노산"은 알라닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 발린, 오르니틴, 하이푸신, 2-아미노이소부티르산, 데하이드로알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 베타-알라닌, 알파-에틸-글리신, 알파-프로필-글리신 및 노르류신으로 구성된 군으로부터 선택되고;

"N-연결된 아미노산 에스테르 유도체"는 아미노산의 주쇄 카복실산 그룹을 알킬-O-C(=O)-, 사이클로알킬-O-C(=O)-, 아릴-O-C(=O)- 및 아릴(알킬)-O-C(=O)- 중에서 선택되는 그룹으로 전환시켜 생성된 에스테르를 의미하고;

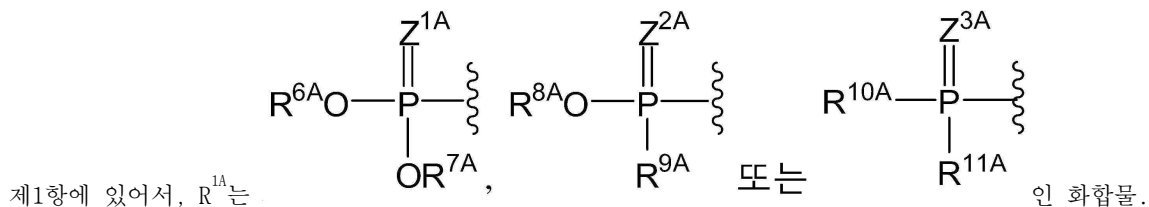


단,  $R^{1A}$ 가 이고; 여기서  $R^{8A}$ 는 비치환된  $C_{1-4}$  알킬 또는 할로젠 또는 메틸로 임의로 파라-치환된 페닐이고;  $R^{9A}$ 는 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 페닐알라닌, 트립토판, 메티오닌 및 프롤린으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산의 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 이소프로필 에스테르, n-부틸 에스테르, 벤질 에스테르 또는 페닐 에스테르이고;  $R^{3A}$ 는 OH이고;  $R^{4A}$ 는 플루오로이고;  $R^{5A}$ 는 플루오로 또는 수소이고;  $B^{1A}$ 는 비치환된 우라실일 때;  $R^{2A}$ 는  $-OCH_3$ 이 아니고;

$R^{1A}$ 가 H이고;  $R^{3A}$ 는 OH이고;  $R^{4A}$ 는 플루오로이고;  $R^{5A}$ 는 플루오로이고;  $B^{1A}$ 는 비치환된 시토신일 때;  $R^{2A}$ 는 알레닐이 아니고;

$R^{1A}$ 가 H이고;  $R^{3A}$ 는 OH이고;  $R^{4A}$ 는 플루오로이고;  $R^{5A}$ 는 플루오로이고;  $B^{1A}$ 는 비치환된 시토신일 때;  $R^{2A}$ 는 에티닐이 아니다.

## 청구항 2

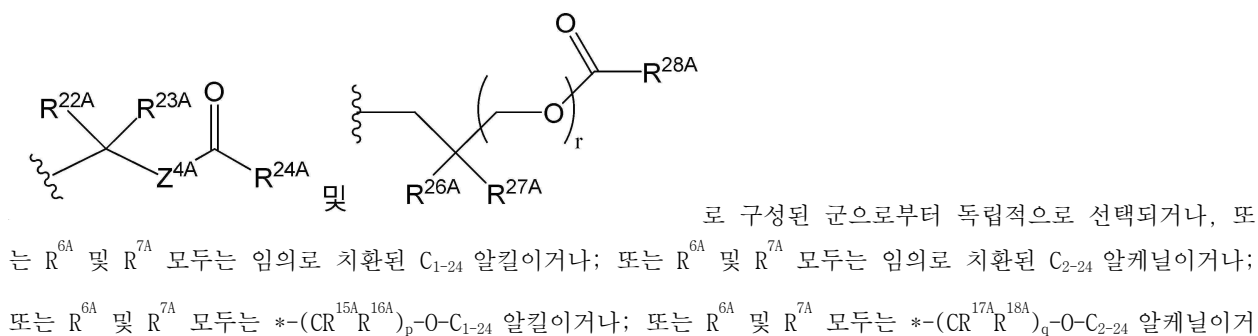
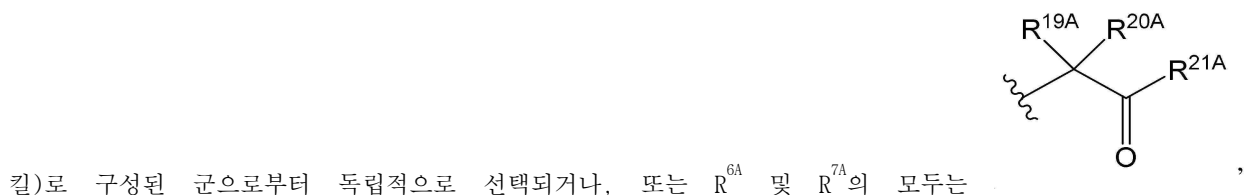
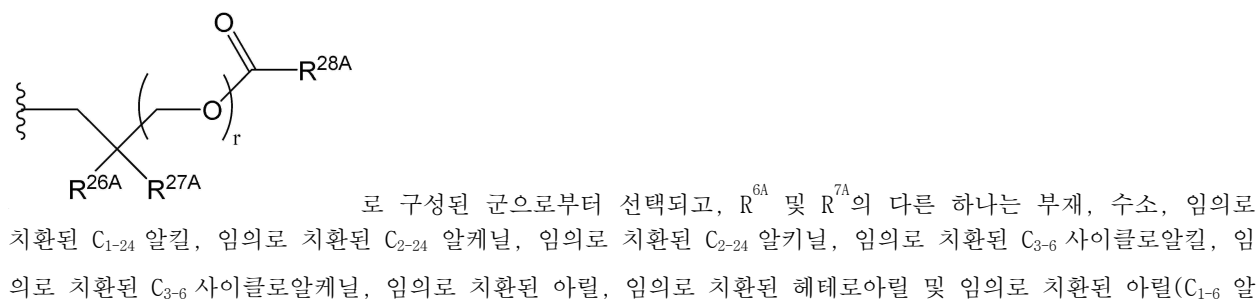
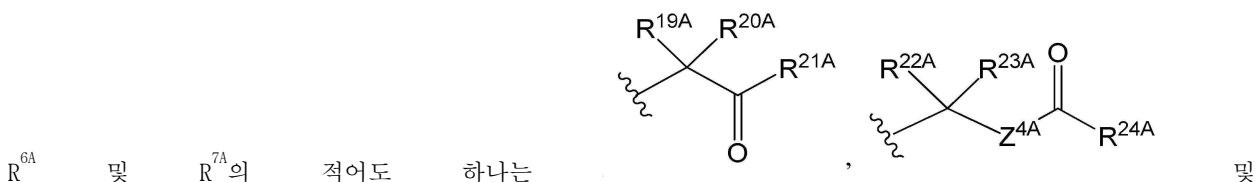


### 청구항 3

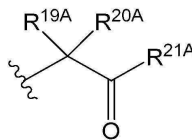
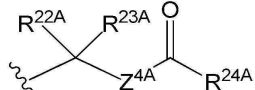
제2항에 있어서, R<sup>6A</sup> 및 R<sup>7A</sup>는 둘 다 수소 또는 둘 다 부재하는 화합물.

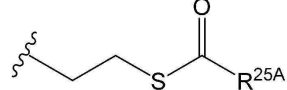
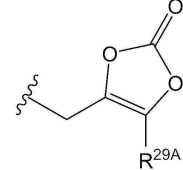
### 청구항 4

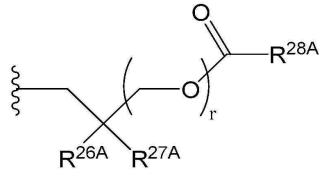
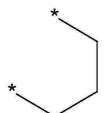
제2항에 있어서, R<sup>6A</sup> 및 R<sup>7A</sup>의 하나는 수소이고, R<sup>6A</sup> 및 R<sup>7A</sup>의 다른 하나는 임의로 치환된 C<sub>1-24</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>2-24</sub> 알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2-24</sub> 알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아릴(C<sub>1-6</sub> 알킬)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R<sup>6A</sup> 및 R<sup>7A</sup>의 모두는 임의로 치환된 C<sub>1-24</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>2-24</sub> 알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2-24</sub> 알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아릴(C<sub>1-6</sub> 알킬)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

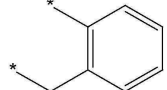


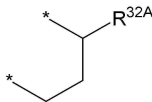
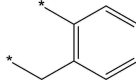
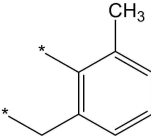
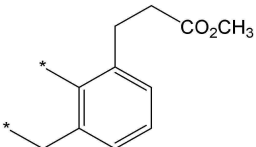
나; 또는  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  모두는 임의로 치환된 아릴이거나; 또는  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  모두는 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬)이

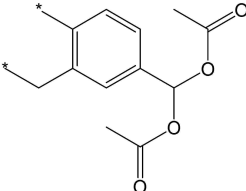
거나, 또는  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  모두는  이거나; 또는  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  모두는  이거나;

또는  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  모두는  이거나; 또는  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  모두는  이거나; 또는

$R^{6A}$  및  $R^{7A}$  모두는  이거나; 또는  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 는 합쳐져서 임의로 치환된  및

임의로 치환된  로 구성된 군으로부터 선택된 모이어티를 형성하고, 여기서  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 에 연결된 산소, 인 및 모이어티는 6-원 내지 10-원 고리계를 형성하거나; 또는  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 는 합쳐져서

, , ,  및

 로 구성된 군으로부터 선택된 모이어티를 형성하고, 여기서  $R^{32A}$ 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고,

상기 "헤테로사이클릴"은 질소, 산소 및 황 중에서 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 18-원 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리 시스템을 의미하는, 화합물.

## 청구항 5

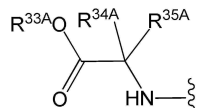
제2항에 있어서,  $R^{8A}$ 는 부재, 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬 및 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^{9A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬 및 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R^{8A}$ 는 수소이고;  $R^{9A}$ 는  $NR^{30A}R^{31A}$ 이며, 여기서  $R^{30A}$  및  $R^{31A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬 및 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는  $R^{8A}$ 는 부재 또는 수소이고;  $R^{9A}$ 는 임의로 치환된 N-연결된  $\alpha$ -아미노산 또



는 임의로 치환된 N-연결된  $\alpha$ -아미노산 에스테르 유도체인 화합물.

#### 청구항 6

제2항에 있어서,  $R^{8A}$ 는 임의로 치환된 아릴이고;  $R^{9A}$ 는 임의로 치환된 N-연결된  $\alpha$ -아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된  $\alpha$ -아미노산 에스테르 유도체인거나; 또는  $R^{8A}$ 는 임의로 치환된 아릴이고;  $R^{9A}$ 는 구조



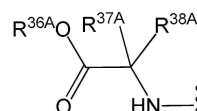
를 갖고, 여기서  $R^{33A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬) 및 임의로 치환된 할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^{34A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  할로알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된  $C_6$  아릴, 임의로 치환된  $C_{10}$  아릴 및 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬)로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^{35A}$ 는 수소 또는 임의로 치환된  $C_{1-4}$ -알킬이거나; 또는  $R^{34A}$  및  $R^{35A}$ 는 합쳐져서 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬을 형성하는 화합물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,  $R^{9A}$ 는 알라닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 발린 및 그의 에스테르 유도체로 구성된 군으로부터 선택되거나, 또는  $R^{9A}$ 는 알라닌 이소프로필 에스테르, 알라닌 사이클로헥실 에스테르, 알라닌 네오펜틸 에스테르, 발린 이소프로필 에스테르 및 류신 이소프로필 에스테르로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물.

#### 청구항 8

제2항에 있어서,  $R^{10A}$  및  $R^{11A}$  모두는 임의로 치환된 N-연결된  $\alpha$ -아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된  $\alpha$ -아미



노산 에스테르 유도체인거나; 또는  $R^{10A}$  및  $R^{11A}$ 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬) 및 임의로 치환된 할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^{37A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  할로알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된  $C_6$  아릴, 임의로 치환된  $C_{10}$  아릴 및 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬)로 구성된 군으로부터 선택되고;  $R^{38A}$ 는 수소 또는 임의로 치환된  $C_{1-4}$ -알킬이거나; 또는  $R^{37A}$  및  $R^{38A}$ 는 합쳐져서 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬을 형성하는 화합물.

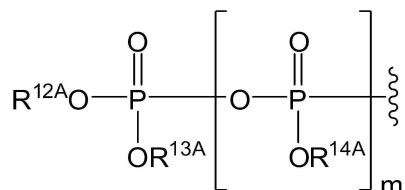
#### 청구항 9

제8항에 있어서,  $R^{10A}$  및  $R^{11A}$ 는 알라닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 발린 및 그의 에스테르 유도체로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R^{10A}$  및  $R^{11A}$ 는 알라닌 이소프로필 에스테르, 알라닌 사이클로헥실 에스테르, 알라닌 네오펜틸 에스테르, 발린 이소프로필 에스테르 및 류신 이소프로필 에스테르로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

#### 청구항 10

제2항에 있어서,  $Z^{1A}$ ,  $Z^{2A}$  및  $Z^{3A}$ 는 각각 0인 화합물.

#### 청구항 11



제2항에 있어서,  $R^{6A}$ 는

#### 청구항 12

제11항에 있어서,  $m$ 은 0이고;  $R^{7A}$ ,  $R^{12A}$  및  $R^{13A}$ 는 독립적으로 부재 또는 수소인 화합물.

#### 청구항 13

제11항에 있어서,  $m$ 은 1이고;  $R^{7A}$ ,  $R^{12A}$ ,  $R^{13A}$  및  $R^{14A}$ 는 독립적으로 부재 또는 수소인 화합물.

#### 청구항 14

제1항에 있어서,  $R^{1A}$ 는 H인 화합물.

#### 청구항 15

제1항에 있어서,  $R^{1A}$ 는 임의로 치환된 아실인 화합물.

#### 청구항 16

제15항에 있어서,  $R^{1A}$ 는 비치환된 아실인 화합물.

#### 청구항 17

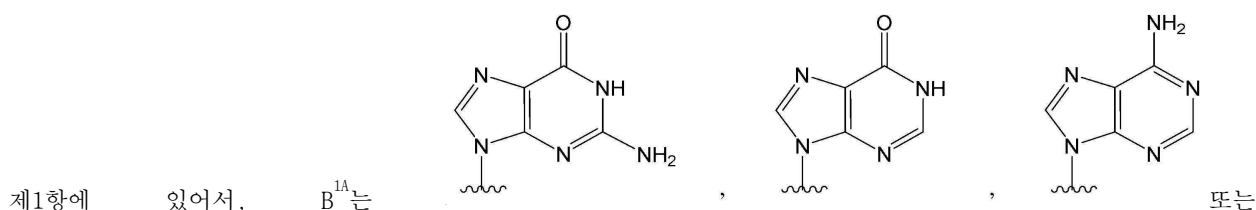
제15항에 있어서, 임의로 치환된 아실이  $-C(=O)R^{39A}$ 이고, 여기서  $R^{39A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-12}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-12}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-12}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬, 임의로 치환된  $C_{5-8}$  사이클로알케닐, 임의로 치환된  $C_{6-10}$  아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬), 임의로 치환된 헤테로아릴( $C_{1-6}$  알킬) 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$  알킬)로 구성된 군으로부터 선택되고,

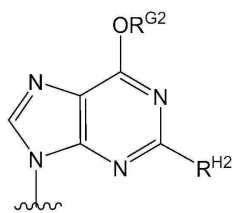
상기 "헤테로사이클릴"은 질소, 산소 및 황 중에서 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 18-원 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리 시스템을 의미하는, 화합물.

#### 청구항 18

제17항에 있어서,  $R^{39A}$ 는 비치환된  $C_{1-12}$  알킬인 화합물.

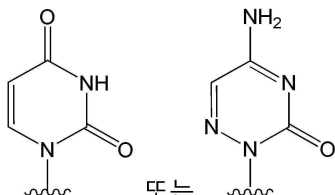
#### 청구항 19





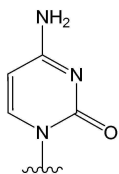
인 화합물.

#### 청구항 20



제1항에 있어서, B<sup>1A</sup>는 또는 인 화합물.

#### 청구항 21



제1항에 있어서, B<sup>1A</sup>는 인 화합물.

#### 청구항 22

제1항에 있어서, R<sup>2A</sup>는 할로겐 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 설페닐 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬인 화합물.

#### 청구항 23

제22항에 있어서, R<sup>2A</sup>는 할로겐 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이거나; 또는 R<sup>2A</sup>는 클로로-치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬인 화합물.

#### 청구항 24

제1항에 있어서, R<sup>2A</sup>는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알키닐, 비치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로 알킬, 비치환된 -O-C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 시아노인 화합물.

#### 청구항 25

제1항에 있어서, R<sup>3A</sup>는 OH인 화합물.

#### 청구항 26

제1항에 있어서, R<sup>3A</sup>는 -OC(=O)R<sup>A</sup>인 화합물.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, R<sup>A</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬인 화합물.

#### 청구항 28

제27항에 있어서, R<sup>A</sup>는 비치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬인 화합물.

#### 청구항 29

제1항에 있어서,  $R^{5A}$ 는 수소인 화합물.

### 청구항 30

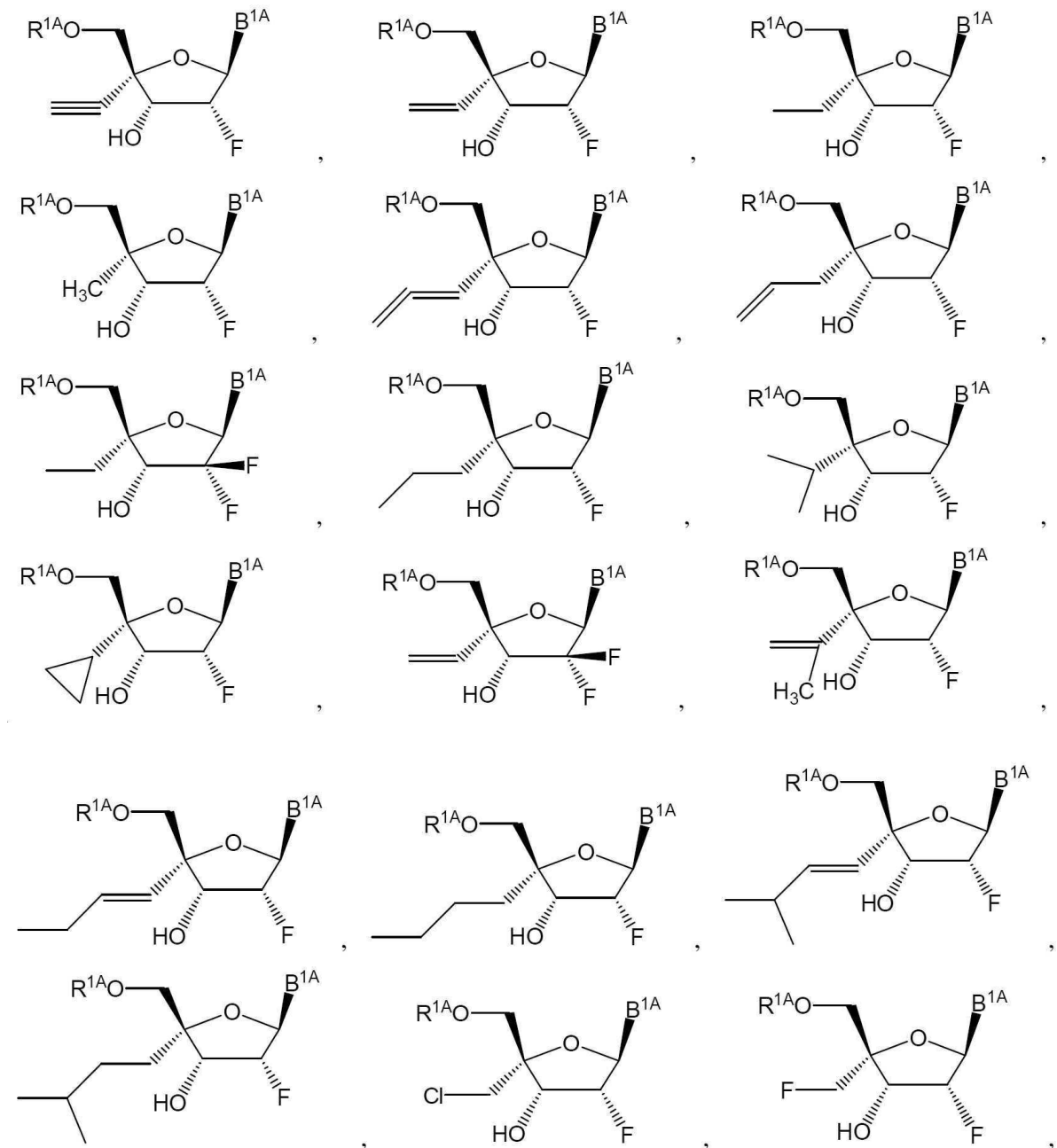
제1항에 있어서,  $R^{5A}$ 는 플루오로인 화합물.

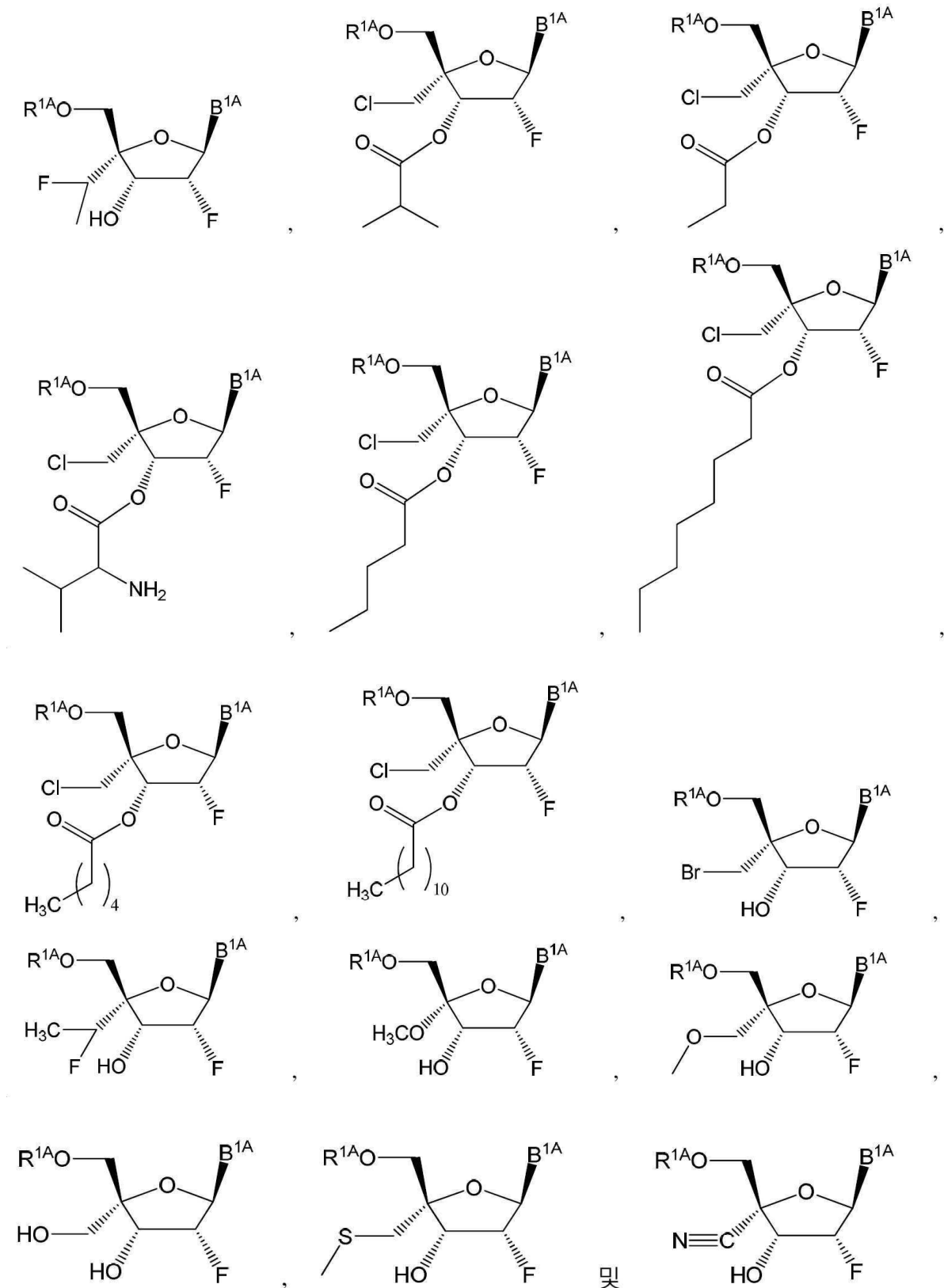
### 청구항 31

제1항에 있어서,  $R^{4A}$ 는 플루오로인 화합물.

### 청구항 32

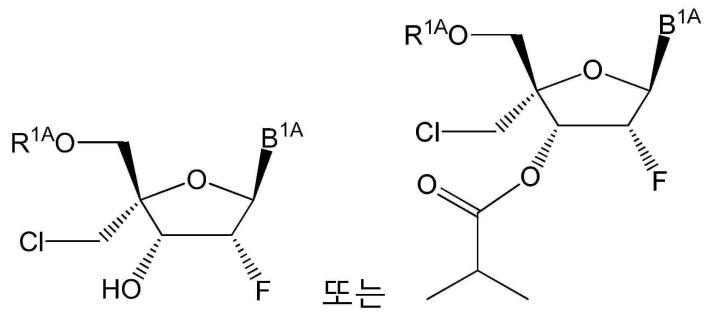
제1항에 있어서, 식 (I)의 화합물이 하기 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물:





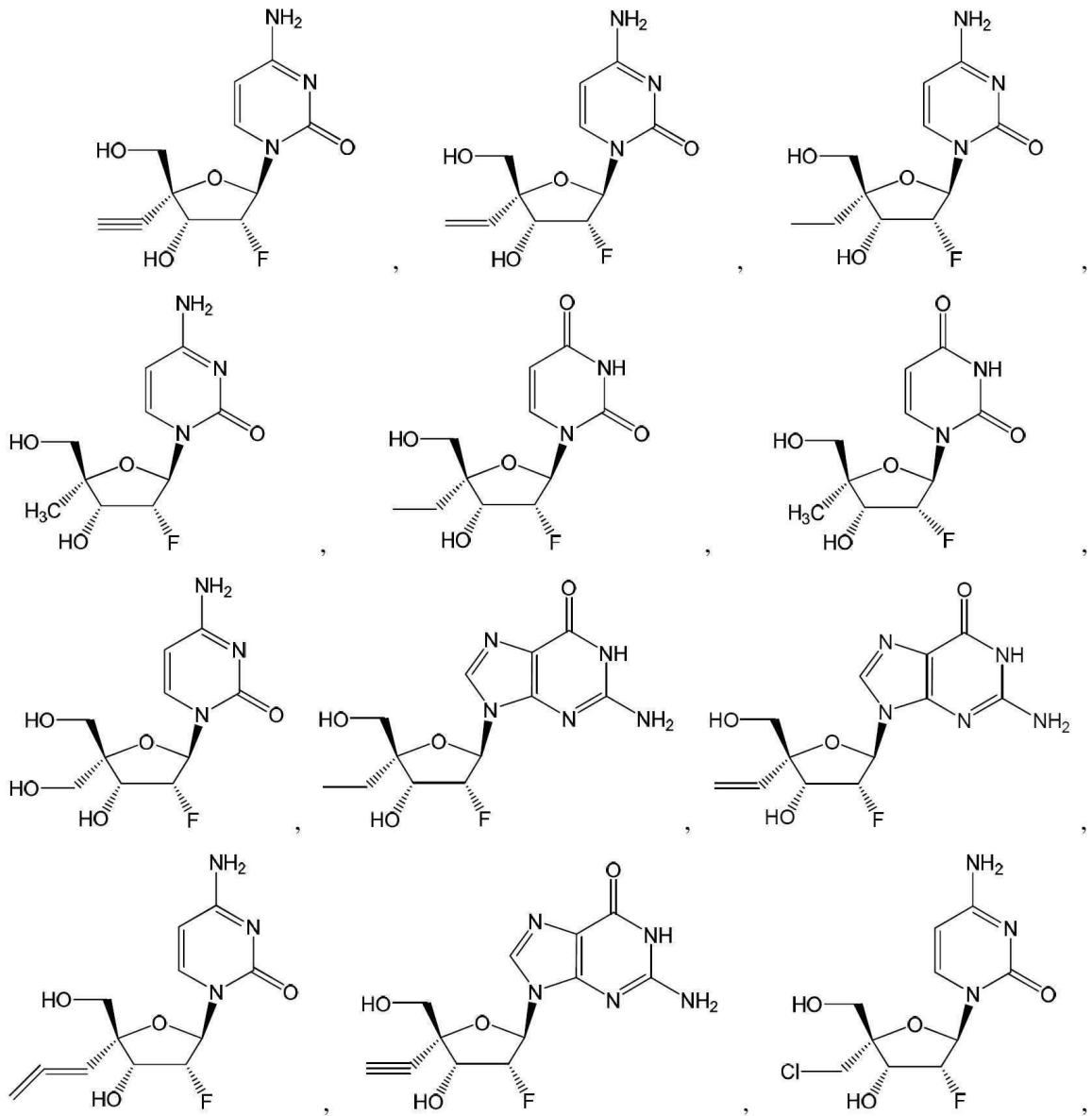
### 청구항 33

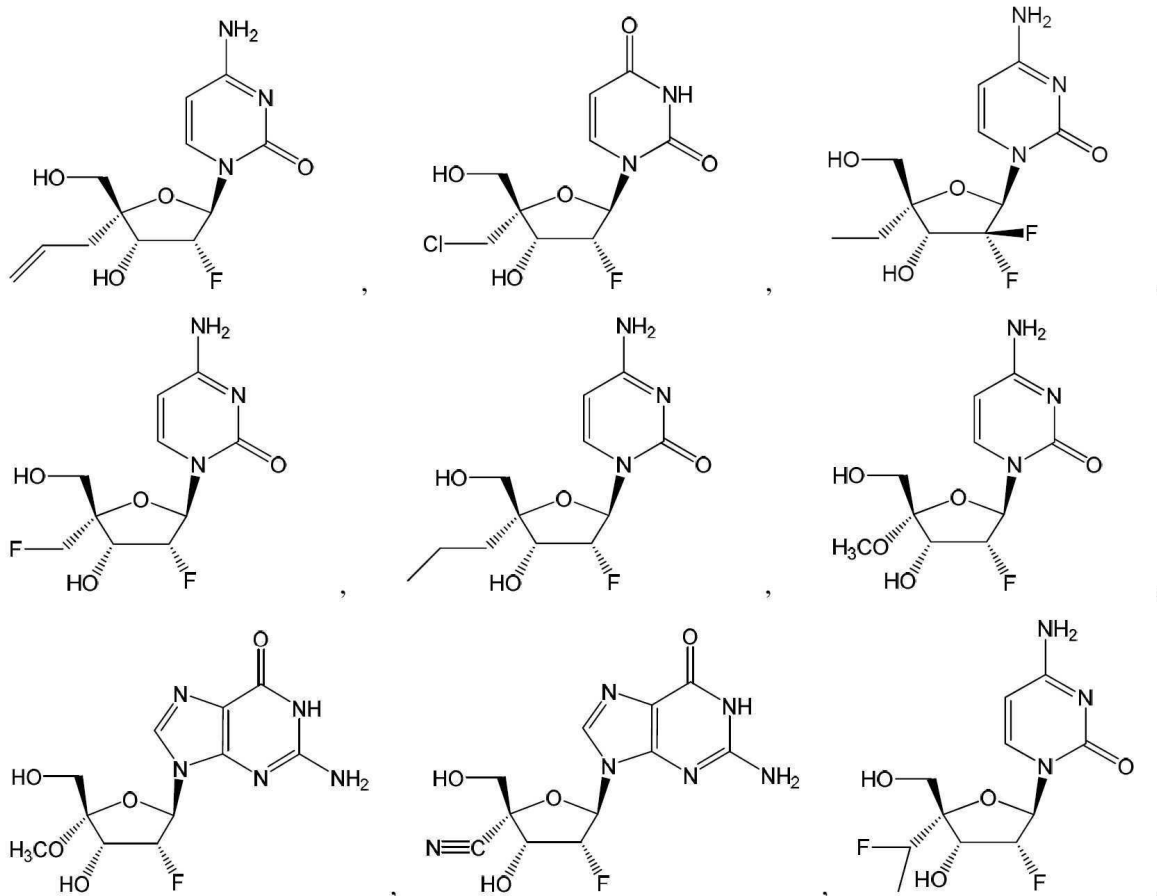
제1항에 있어서, 식 (I)의 화합물이 하기 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염인 화합물:

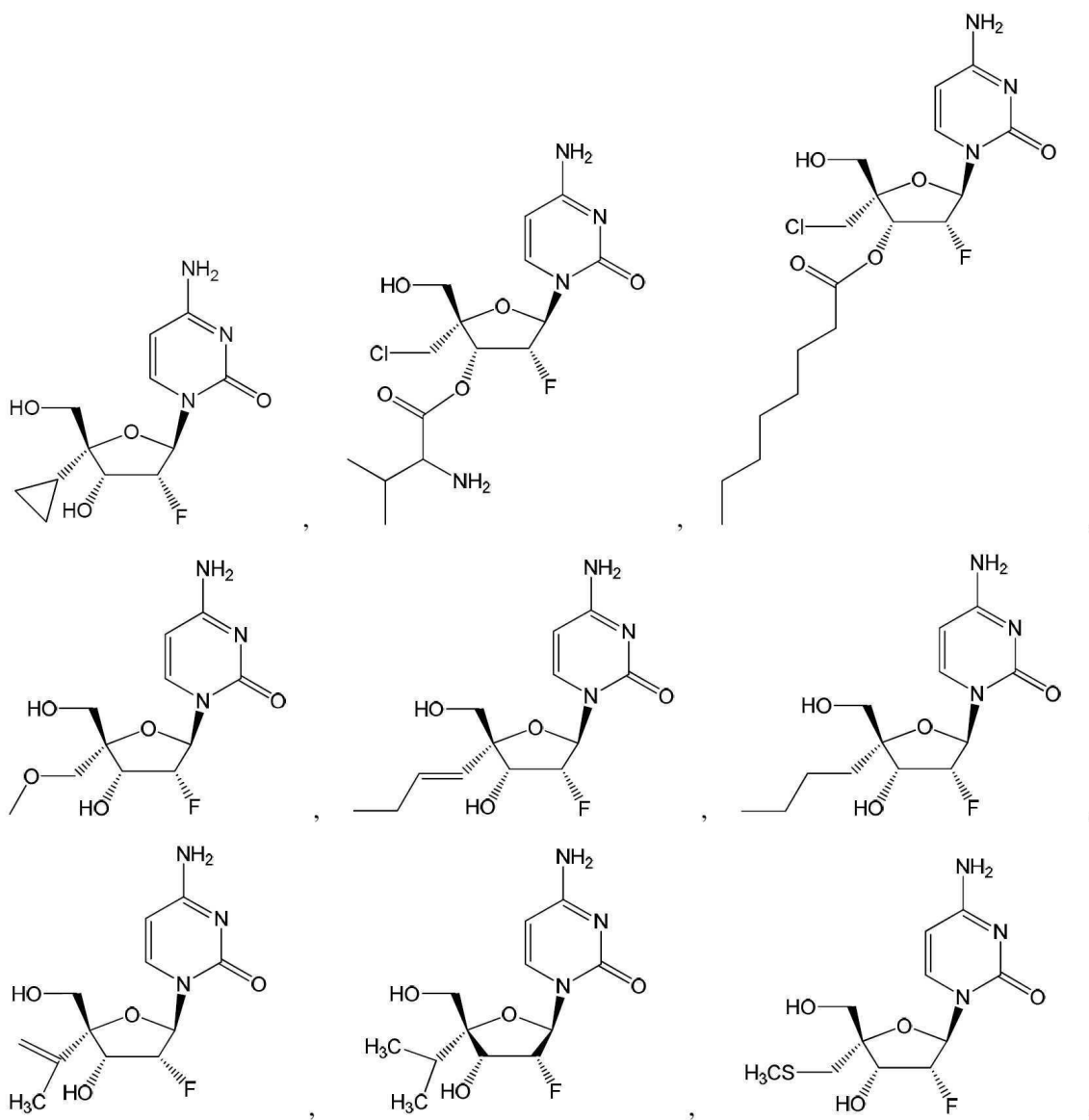


### 청구항 34

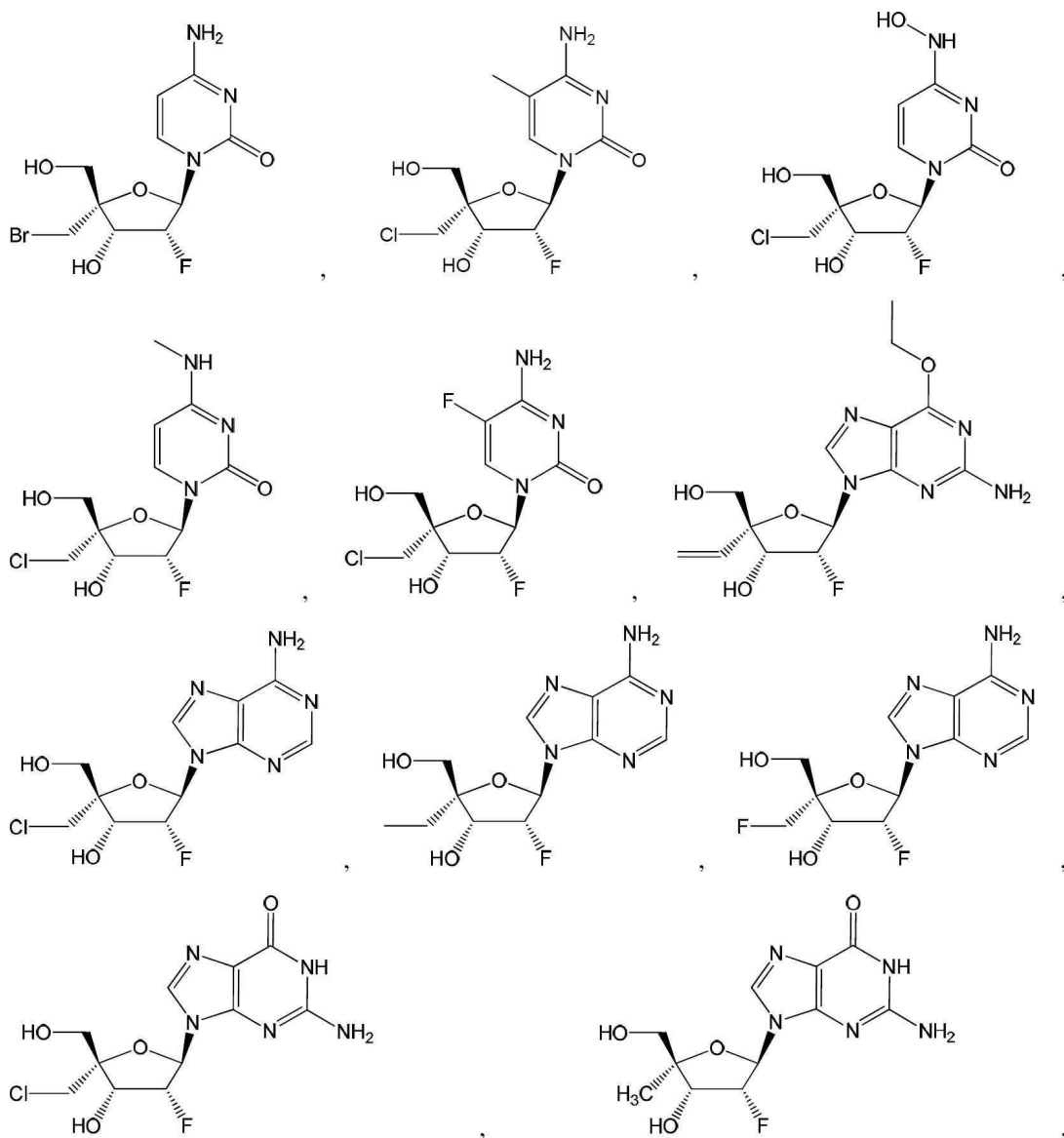
제1항에 있어서, 식 (I)의 화합물이 하기 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물:

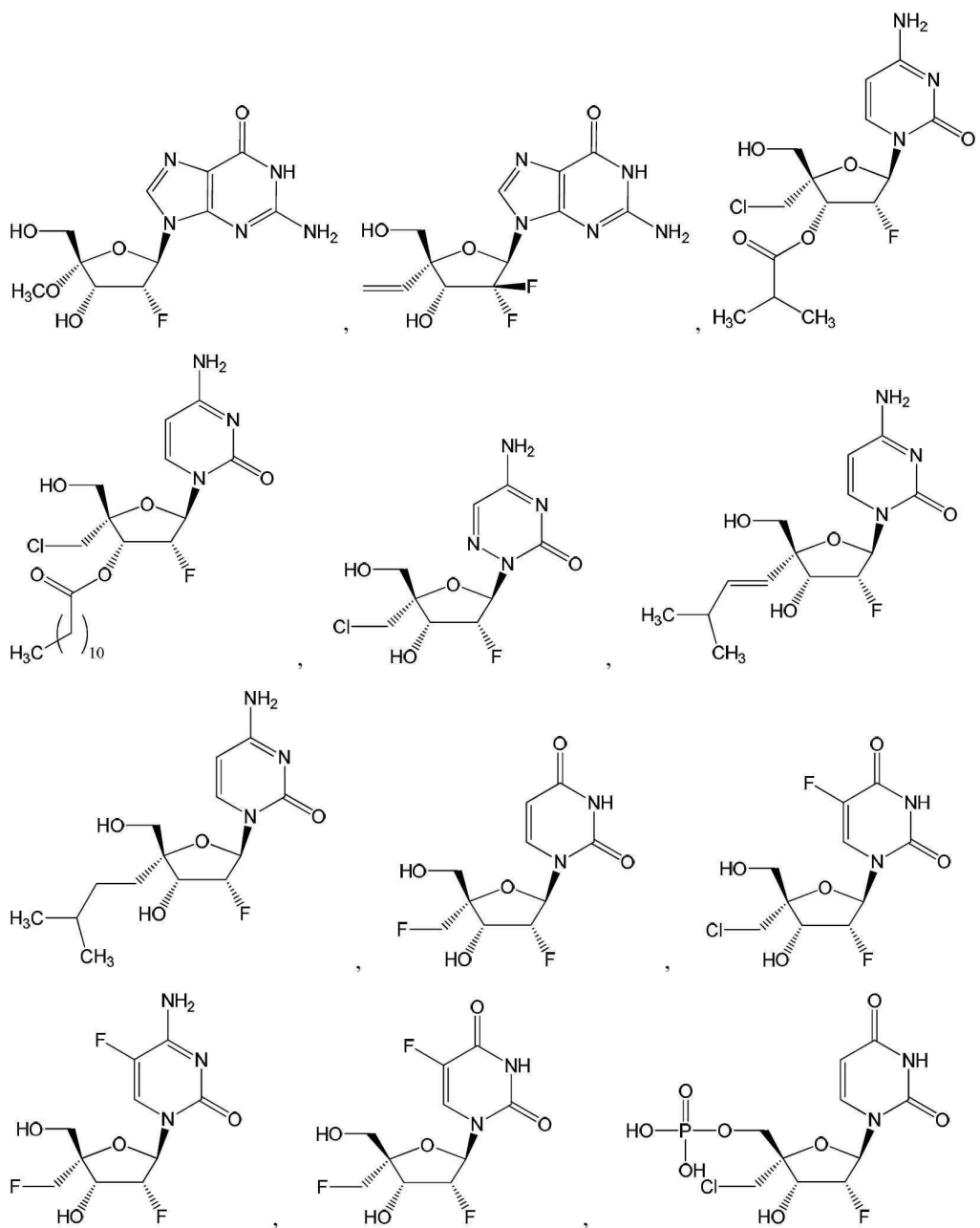


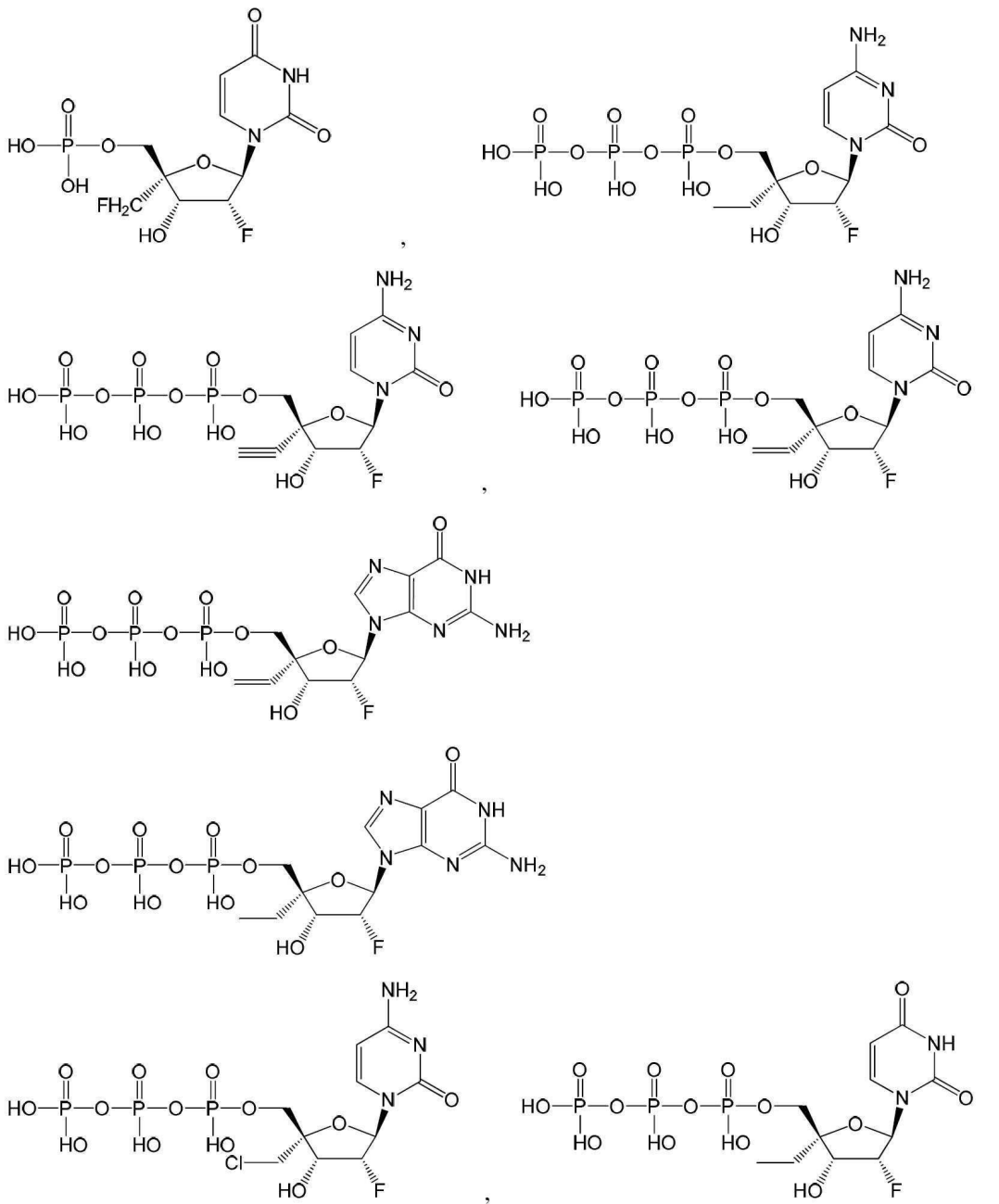


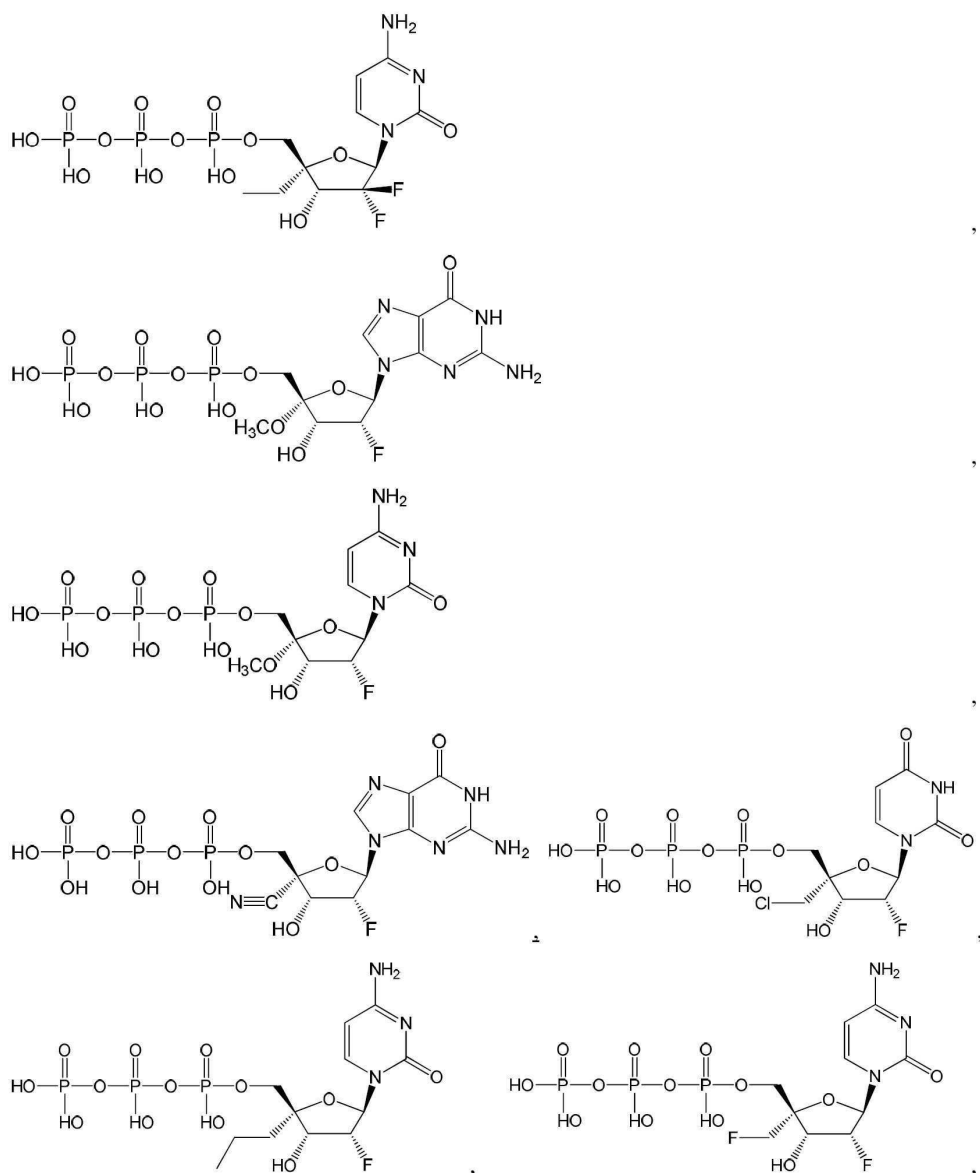


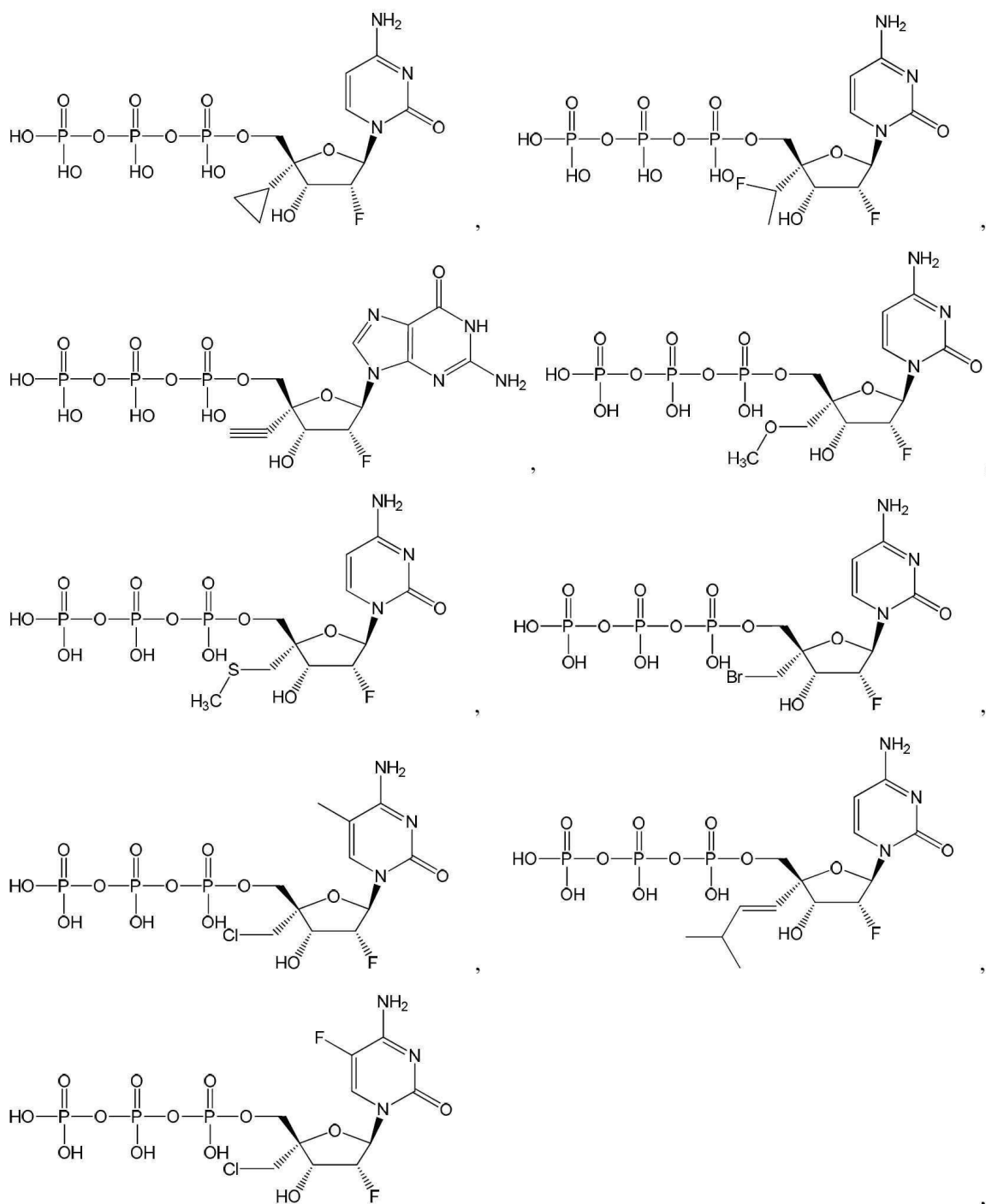


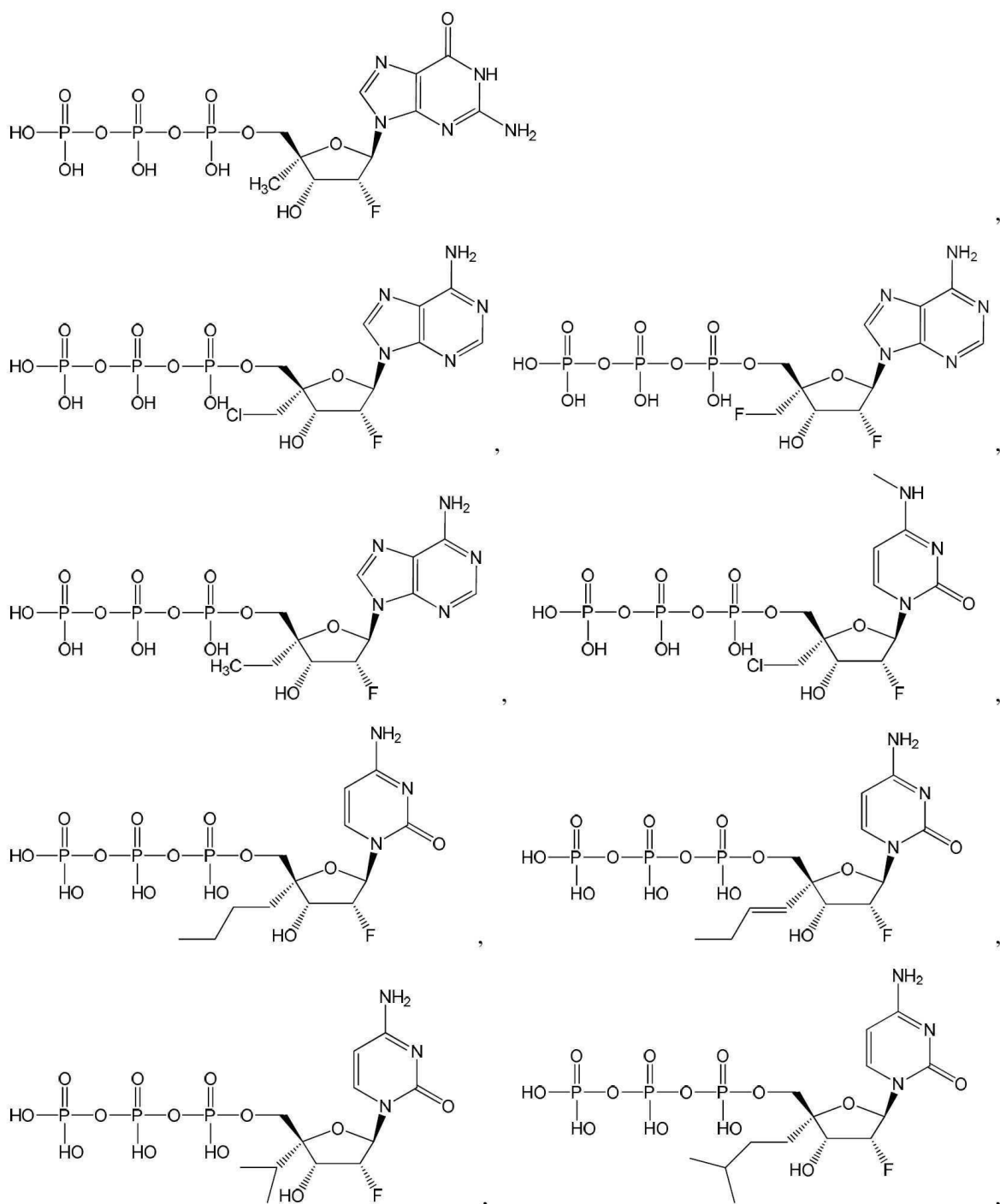


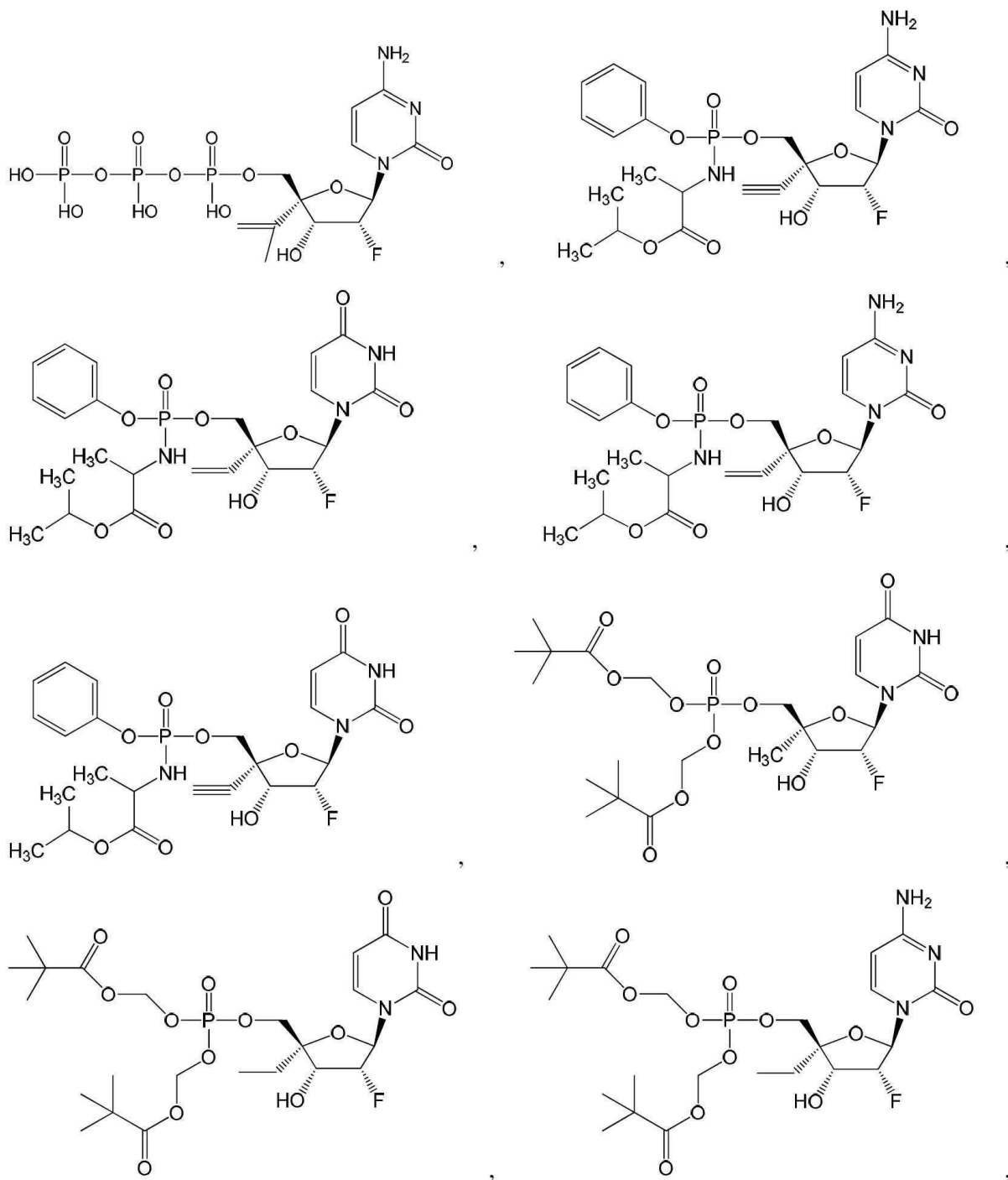


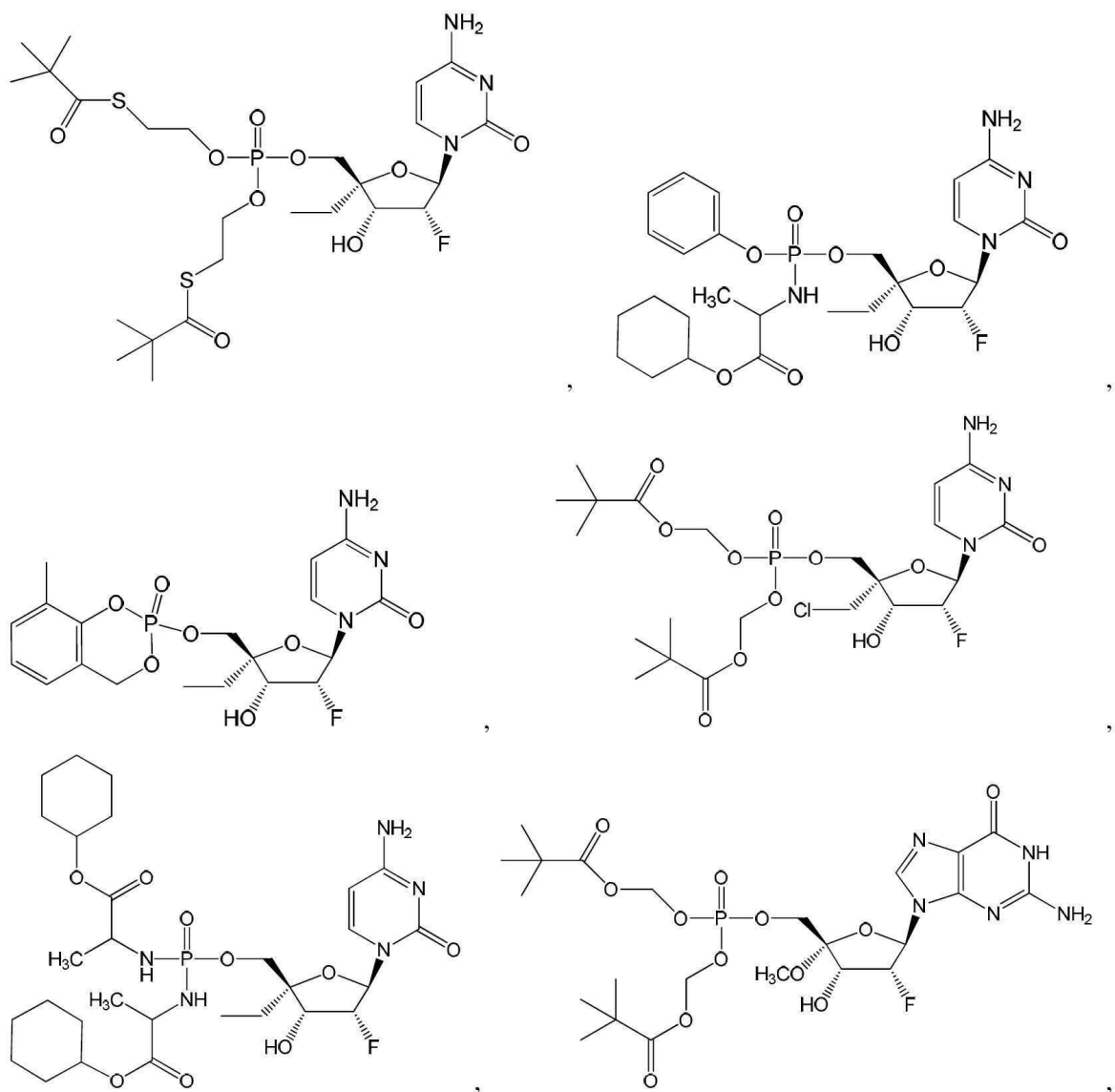




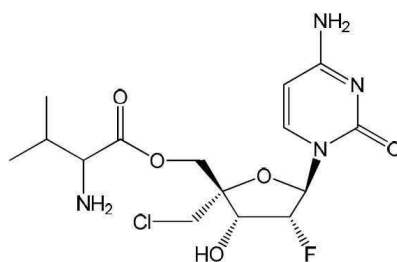
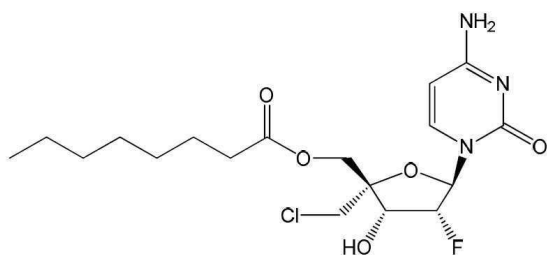
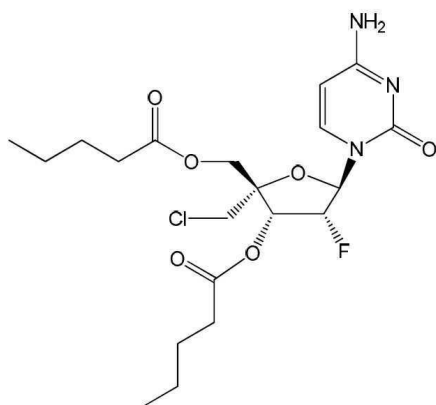
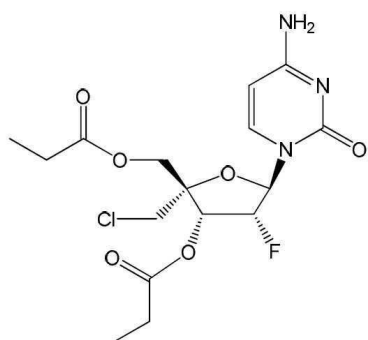
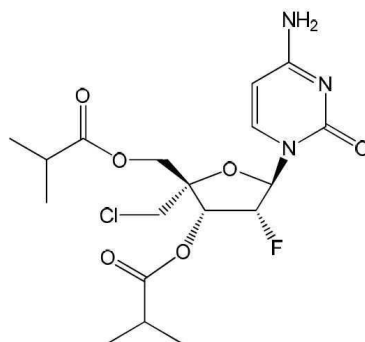
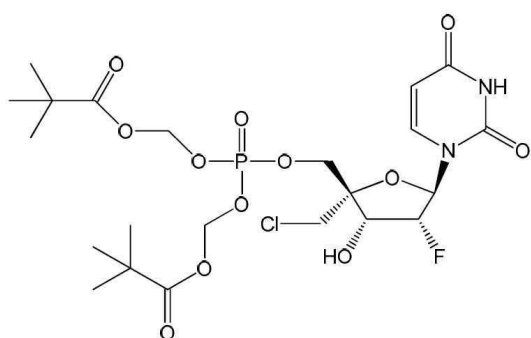


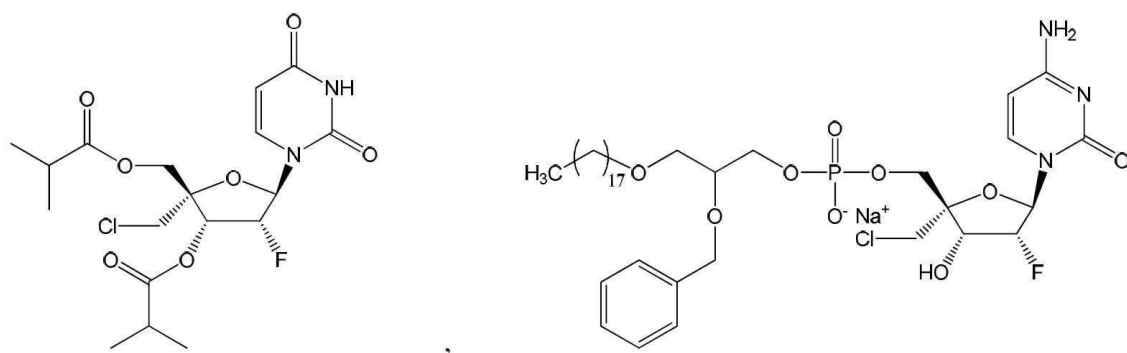
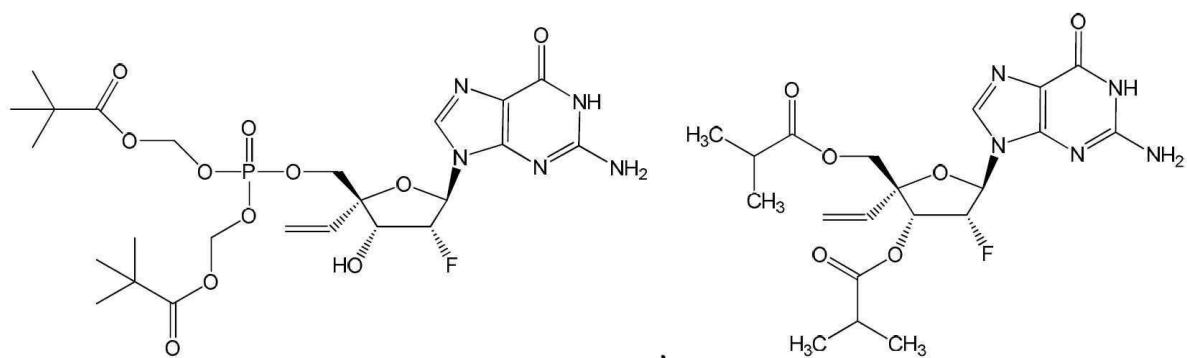
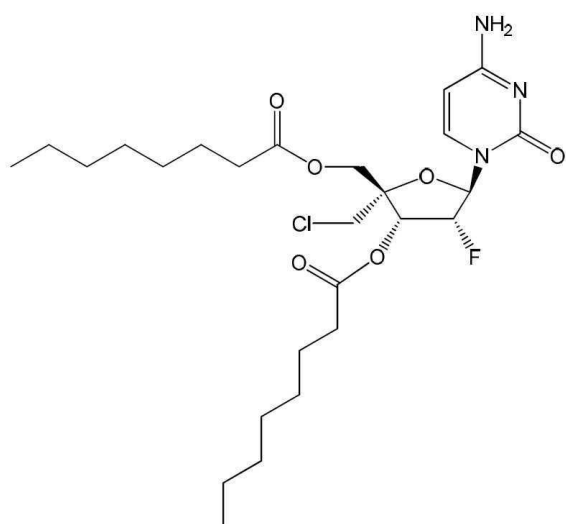


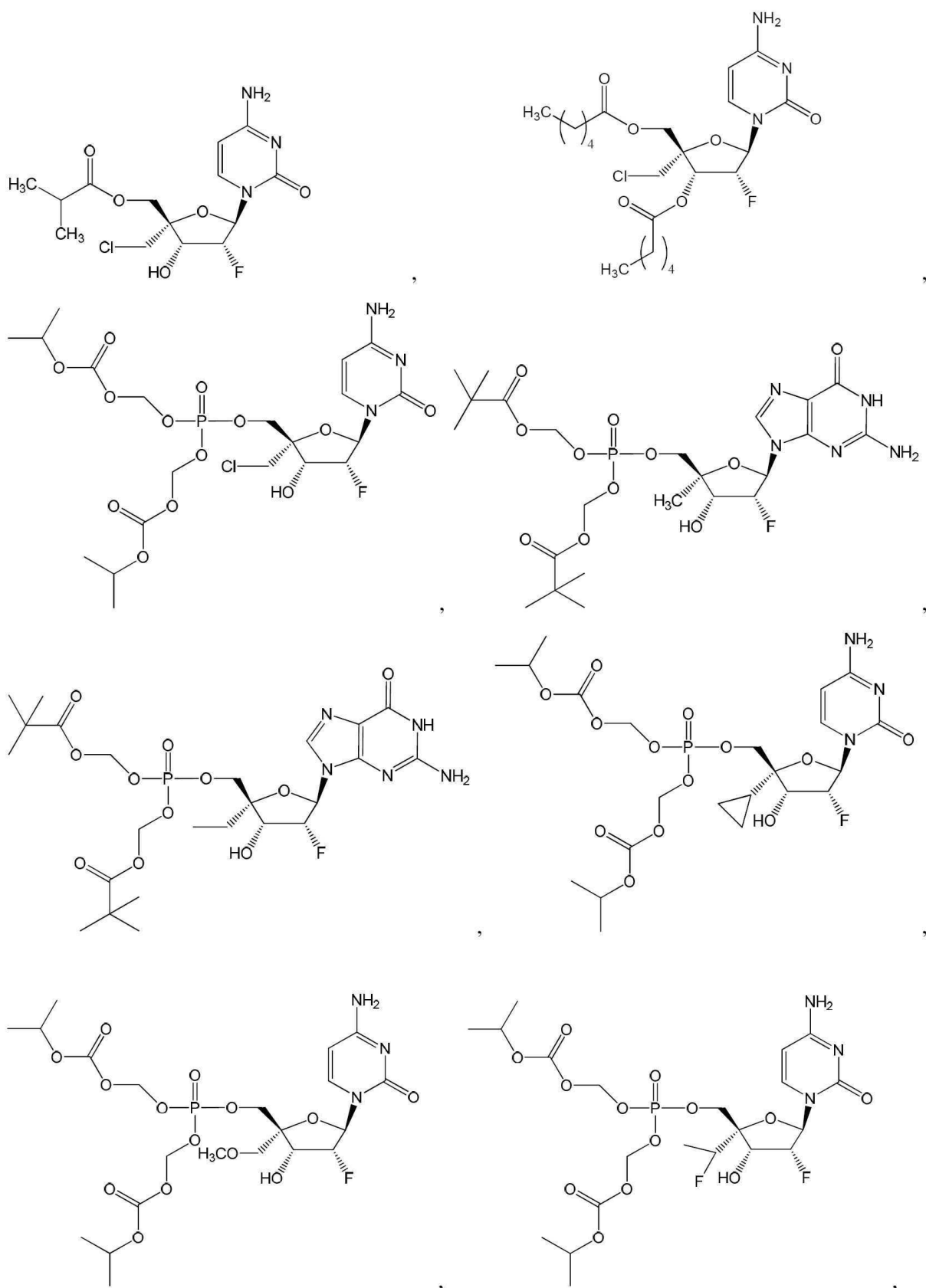


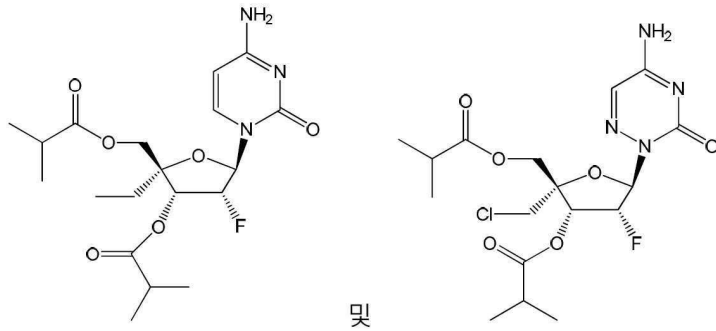




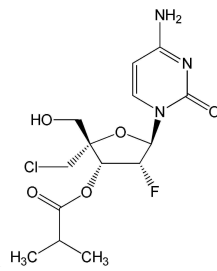






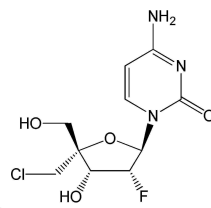


청구항 35



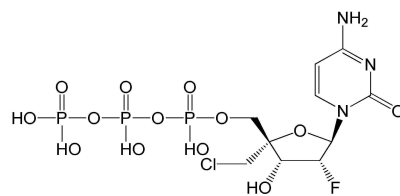
제1항에 있어서, 식 (I)의 화합물이  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$  또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인 화합물.

청구항 36



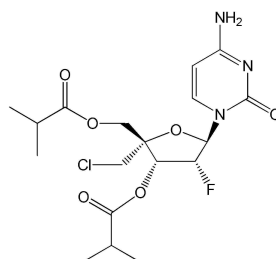
제1항에 있어서, 식 (I)의 화합물이 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인 화합물.

청구항 37



제1항에 있어서, 식 (I)의 화합물이 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인 화합물.

청구항 38



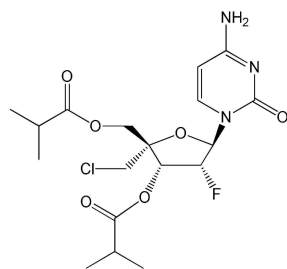
제1항에 있어서, 식 (I)의 화합물이 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인 화합물.


청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는, 파라믹소바이러스 바이러스성 감염 및 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염으로 구성된 군으로부터 선택되는 바이러스성 감염의 개선 또는 치료용, 또는 파

파라믹소바이러스 및 오르토믹소바이러스로 구성된 군으로부터 선택되는 바이러스의 복제 억제용 약제학적 조성물.

#### 청구항 40



식 의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량, 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는, 파라믹소바이러스 바이러스성 감염 및 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염으로 구성된 군으로부터 선택되는 바이러스성 감염의 개선 또는 치료용, 또는 파라믹소바이러스 및 오르토믹소바이러스로 구성된 군으로부터 선택되는 바이러스의 복제 억제용 약제학적 조성물.

#### 청구항 41

제39항에 있어서, 약제학적 조성물이 하나 이상의 다른 약제와 병용으로 사용되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 42

제39항에 있어서, 바이러스가 파라믹소바이러스인 약제학적 조성물.

#### 청구항 43

제42항에 있어서, 파라믹소바이러스가 인간 호흡기 신사이티알 바이러스인 약제학적 조성물.

#### 청구항 44

제39항에 있어서, 바이러스가 오르토믹소바이러스이고, 오르토믹소바이러스가 인플루엔자 바이러스인 약제학적 조성물.

#### 청구항 45

제41항에 있어서, 오르토믹소바이러스가 인플루엔자 바이러스이고; 하나 이상의 다른 약제는 아만타딘, 리만타딘, 자나미비르, 오셀타미비르, 페라미비르, 라니나미비르, 파비피라비르, 플루다제, ADS-8902, IFN- $\beta$ , 베타프로스트 및 VGX-3400X로 구성된 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 46

제45항에 있어서, 인플루엔자 바이러스가 인플루엔자 A, 인플루엔자 B 및 인플루엔자 C로 구성된 군으로부터 선택되거나, 또는 인플루엔자 바이러스가 H1N1 및 H3N2로 구성된 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 47

제41항에 있어서, 파라믹소바이러스가 인간 호흡기 신사이티알 바이러스이고; 하나 이상의 다른 약제가 리바비린, 팔리바주맙, RSV-IGIV, ALN-RSV01, BMS-433771, RFI-641, RSV604, MDT-637, BTA9881, TMC-353121, MBX-300, YM-53403 및 RSV-F 입자 백신으로 구성된 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 48

제40항에 있어서, 약제학적 조성물이 하나 이상의 다른 약제와 병용으로 사용되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 49

제40항에 있어서, 바이러스가 파라믹소바이러스인 약제학적 조성물.

#### 청구항 50

제49항에 있어서, 파라믹소바이러스가 인간 호흡기 신사이티알 바이러스인 약제학적 조성물.

#### 청구항 51

제40항에 있어서, 바이러스가 오르토믹소바이러스이고, 오르토믹소바이러스가 인플루엔자 바이러스인 약제학적 조성물.

#### 청구항 52

제48항에 있어서, 오르토믹소바이러스가 인플루엔자 바이러스이고; 하나 이상의 다른 약제는 아만타딘, 리만타딘, 자나미비르, 오셀타미비르, 페라미비르, 라니나미비르, 파비피라비르, 플루다제, ADS-8902, IFN- $\beta$ , 베타프로스트 및 VGX-3400X로 구성된 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 53

제52항에 있어서, 인플루엔자 바이러스가 인플루엔자 A, 인플루엔자 B 및 인플루엔자 C로 구성된 군으로부터 선택되거나, 또는 인플루엔자 바이러스가 H1N1 및 H3N2로 구성된 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 54

제48항에 있어서, 파라믹소바이러스가 인간 호흡기 신사이티알 바이러스이고; 하나 이상의 다른 약제가 리바비린, 팔리바주맙, RSV-IGIV, ALN-RSV01, BMS-433771, RFI-641, RSV604, MDT-637, BTA9881, TMC-353121, MBX-300, YM-53403 및 RSV-F 입자 백신으로 구성된 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 55

삭제

#### 청구항 56

삭제

#### 청구항 57

삭제

#### 청구항 58

삭제

#### 청구항 59

삭제

#### 청구항 60

삭제

#### 청구항 61

삭제

#### 청구항 62

삭제

#### 청구항 63

삭제

#### 청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제



청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176

삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

청구항 182

삭제

청구항 183

삭제

청구항 184

삭제

청구항 185

삭제

청구항 186

삭제

청구항 187

삭제

청구항 188

삭제

청구항 189

삭제

청구항 190

삭제

청구항 191

삭제

청구항 192

삭제

청구항 193

삭제

청구항 194

삭제

청구항 195

삭제

청구항 196

삭제

청구항 197

삭제

청구항 198

삭제

청구항 199

삭제

청구항 200

삭제

청구항 201

삭제

청구항 202

삭제

청구항 203

삭제

청구항 204

삭제

청구항 205

삭제

청구항 206

삭제

청구항 207

삭제

청구항 208

삭제

청구항 209

삭제

청구항 210

삭제

청구항 211

삭제

청구항 212

삭제

청구항 213

삭제

청구항 214

삭제

청구항 215

삭제

청구항 216

삭제

청구항 217

삭제

청구항 218

삭제

청구항 219

삭제

청구항 220

삭제

청구항 221

삭제

청구항 222

삭제

청구항 223

삭제

청구항 224

삭제



청구항 225

삭제

청구항 226

삭제

청구항 227

삭제

청구항 228

삭제

청구항 229

삭제

청구항 230

삭제

청구항 231

삭제

청구항 232

삭제

청구항 233

삭제

청구항 234

삭제

청구항 235

삭제

청구항 236

삭제

청구항 237

삭제

청구항 238

삭제

청구항 239

삭제

청구항 240

삭제

청구항 241

삭제

청구항 242

삭제

청구항 243

삭제

청구항 244

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본원은 화학, 생화학 및 약학 분야에 관한 것이다. 더 상세하게는, 본원에는 뉴클레오사이드, 뉴클레오타이드 및 그의 유사체, 하나 이상의 뉴클레오사이드, 뉴클레오타이드 및 그의 유사체를 포함하는 약제학적 조성물, 및 그들을 합성하는 방법이 개시되어 있다. 하나 이상의 뉴클레오사이드, 뉴클레오타이드 및 그의 유사체로 파라믹소바이러스 및/또는 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염을 개선 및/또는 치료하는 방법이 또한 본원에 개시되어 있다.

**배경 기술**

[0002] 설명

[0003] 상부 및 하부 기도 바이러스성 감염을 포함하는 호흡기 바이러스성 감염은, 매년 수백만 명의 사람을 감염시키고, 그 사망의 주된 원인이다. 상부 기도 바이러스성 감염은 코, 부비강, 인두 및/또는 후두와 관련되어 있다. 하부 기도 바이러스성 감염은 일차 기관지 및 폐를 포함하는, 성대 아래의 호흡기 계통과 관련되어 있다.

[0004] 뉴클레오사이드 유사체는 시험관내 및 생체내 모두에서 항바이러스 활성을 발휘하는 것으로 보여졌던 화합물의 부류이고, 따라서, 바이러스성 감염을 치료하기 위한 광범위한 연구의 대상이었다. 뉴클레오사이드 유사체는 보통, 그의 각각의 활성 항-대사물로 전환되는 치료적 불활성 화합물이고, 이것은, 결국, 바이러스 또는 세포 증식과 연루된 폴리머라제를 억제할 수 있다. 활성화는 다양한 기전, 예컨대 하나 이상의 포스포이트 그룹의 부가에 의해, 또는 다른 대사 과정과 함께 일어난다.

[0005] 요약

[0006] 본원에서 개시된 일부 구현에는 식 (I)의 화합물, 식 (II) 및/또는 식 (III), 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0007] 본원에서 개시된 일부 구현에는 파라믹소바이러스 바이러스성 감염을 개선 및/또는 치료하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 파라믹소바이러스 바이러스성 감염을 겪고 있는 대상체(subject)에게, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 식 (II) 및/또는 식 (III) 중 하나 이상, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 식 (II) 및/또는 식 (III) 중 하나 이상, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 기재된 다른 구현에는 파라믹소바이러스 바이러스성 감염을 개선 및/또는 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 식 (I)의 화합물, 식 (II) 및/또는 식 (III) 중 하나 이상, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 또 본원에서 기재된 다른 구현에는 식 (I)의 화합물, 식 (II) 및/또는 식 (III), 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이고, 이들은 파라믹소바이러스 바이러스성 감염을 개선 및/또는 치료를 위해 사용될 수 있다. 본원에서 개시된 또 다른 구현에는 파라믹소바이러스 바이러스성 감염을 개선 및/또는 치료하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 파라믹소바이러스로 감염된 세포를, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 식 (II) 및/또는 식 (III) 중 하나 이상, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 식 (II) 및/또는 식 (III) 중 하나 이상, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 개시된 일부 구현에는

파라믹소바이러스의 복제를 억제하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 파라믹소바이러스로 감염된 세포를, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 식 (II) 및/또는 식 (III) 중 하나 이상, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 식 (II) 및/또는 식 (III) 중 하나 이상, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 예를 들면, 파라믹소바이러스 바이러스성 감염은 헤니파바이러스, 모르빌리바이러스, 레스피로바이러스, 루볼라바이러스, 뉴모바이러스 (호흡기 신사이티알 바이러스성 감염 포함), 메타뉴모바이러스, 헨드라바이러스, 니파바이러스, 홍역, 센다이 바이러스, 볼거리, 인간 파라인플루엔자 바이러스 (HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 및 HPIV-4) 및/또는 메타뉴모바이러스에 의해 야기될 수 있다.

[0008]

본원에서 개시된 일부 구현에는 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염을 개선 및/또는 치료하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염을 겪고 있는 대상체에게, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 식 (II) 및/또는 식 (III) 중 하나 이상, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 식 (II) 및/또는 식 (III) 중 하나 이상, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 기재된 다른 구현에는 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염을 개선 및/또는 치료하기 위한 약제의 제제에서의, 식 (I)의 화합물, 식 (II) 및/또는 식 (III) 중 하나 이상, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 또 본원에서 기재된 다른 구현에는 식 (I)의 화합물, 식 (II) 및/또는 식 (III), 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이고, 이들은 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염을 개선 및/또는 치료를 위해 사용될 수 있다. 본원에서 개시된 또 다른 구현에는 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염을 개선 및/또는 치료하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 오르토믹소바이러스에 의해 감염된 세포를, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 식 (II) 및/또는 식 (III) 중 하나 이상, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 식 (II) 및/또는 식 (III) 중 하나 이상, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 개시된 일부 구현에는 오르토믹소바이러스의 복제를 억제하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 오르토믹소바이러스에 의해 감염된 세포를, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 식 (II) 및/또는 식 (III) 중 하나 이상, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 식 (II) 및/또는 식 (III) 중 하나 이상, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 예를 들면, 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염은 인플루엔자 바이러스성 감염 (예컨대 인플루엔자 A, B 및/또는 C)일 수 있다.

[0009]

본원에서 개시된 일부 구현에는 파라믹소바이러스 바이러스성 감염 및/또는 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염을 개선 및/또는 치료하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 바이러스성 감염을 겪고 있는 대상체에게, 효과적인 양의 본원에서 기재된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 (예를 들면, 하나 이상의 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을, 본원에서 기재된 하나 이상의 제제와 병용하여 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 개시된 일부 구현에는 파라믹소바이러스 바이러스성 감염 및/또는 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염을 개선 및/또는 치료하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 상기 바이러스로 감염된 세포를, 효과적인 양의 본원에서 기재된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 (예를 들면, 하나 이상의 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을, 본원에서 기재된 하나 이상의 제제와 병용하여 접촉시키는 것을 포함할 수 있다.

## 도면의 간단한 설명

[0010]

도 1은 RSV 제제의 예를 보여준다.

상세한 설명

파라믹소바이러스는 단일가닥 RNA 바이러스의 과이다. 파라믹소바이러스의 몇 개의 속은 헤니파바이러스, 모르빌리바이러스, 레스피로바이러스, 루볼라바이러스, 뉴모바이러스 및 메타뉴모바이러스를 포함한다. 이들 바이러스는 직접적으로 또는 오염된 호흡기 비말 또는 감염매개물과 밀접한 접촉을 통해 사람에서 사람으로 전염된다. 헤니파바이러스의 종은 헨드라바이러스 및 니파바이러스를 포함한다. 모르빌리바이러스는 홍역을 포함한다. 레스피로바이러스의 종은 센다이 바이러스 및 인간 파라인플루엔자 바이러스 1 및 3를 포함하고; 루볼라바이러스의 종은 볼거리 바이러스 및 인간 파라인플루엔자 바이러스 2 및 4를 포함한다. 메타뉴모바이러스의 종은 인간 메타뉴모바이러스이다.

뉴모바이러스의 종인 인간 호흡기 신사이티알 바이러스 (RSV)는 호흡기 감염을 야기할 수 있다. 세기관지염 및 폐렴과 연관될 수 있고, RSV 감염의 증상은 기침, 재채기, 콧물, 열병, 식욕 감소, 및 쉼쉼거품을 포함한다.

RSV는 세상의 1세 미만의 소아에서 세기관지염 및 폐렴의 가장 공통적인 원인이고, 나이든 어린이 및 성인에서 기관지염의 원인일 수 있다. 미국에서, 75,000 내지 125,000명의 영아는 RSV로 매년 입원한다. 65 세 초과 의 성인 중에서, 추정된 14,000명 사망 및 177,000명 입원은 RSV에 기인했다.

RSV에 감염된 사람의 치료 선택은 현재 제한적이다. 항생제는, 보통 박테리아 감염을 치료하는 것으로 규정되어 있고 일반의약품 약물치료는 RSV의 치료에 효과적이지 않고 일부 증상의 완화에만 도움이 될 수 있다. 심각한 사례에서, 분무된 기관지확장제, 예컨대 알부테롤은 증상의 일부, 예컨대 쌉쌉거림을 완화하는 것으로 규정될 수 있고, RespiGram<sup>®</sup> (RSV-IGIV, MedImmune, 24 개월 연령 미만의 고위험 소아에 대해 승인됨), Synagis<sup>®</sup> (팔 리바주맙, MedImmune, 24 개월 연령 미만의 고위험 소아에 대해 승인됨), 및 Virzole<sup>®</sup> (에어로졸에 의한 리바 바린, ICN 의약품)가 RSV의 치료를 위해 승인되었다.

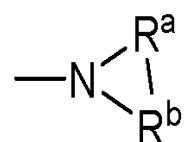
홍역의 증상은 열병, 기침, 콧물, 적안 및 전신 발진을 포함한다. 홍역이 있는 일부 개인은 폐렴, 메타뉴감염 및 기관지염을 발달시킬 수 있다. 볼거리로 타액샘이 팽윤된다. 볼거리의 증상은 열병, 식욕 부진 및 피로를 포함 한다. 개인은 3가지 MMR 백신 (홍역, 볼거리, 및 풍진)을 통해 홍역 및 볼거리에 대해 종종 면역화된다. 인간 파라인플루엔자 바이러스는 4 개의 혈청 유형을 포함하고, 상부 및 하부 기도 감염을 야기할 수 있다. 인간 파 라인플루엔자 바이러스 1 (HPIV-1)는 크룹과 연관될 수 있고; 인간 파라인플루엔자 바이러스 3 (HPIV-3)는 세 기관지염 및 폐렴과 연관될 수 있다. 질환 통제 및 예방 센터 (CDC)에 따르면, 인간 파라인플루엔자 바이러스에 대항하는 백신은 없다.

인플루엔자는 단일가닥 RNA 바이러스 및 *오르토믹소바이러스과*의 멤버이다. 현재 3종의 인플루엔자; 인플루엔자 A, 인플루엔자 B 및 인플루엔자 C가 있다. 인플루엔자 A는 바이러스 표면 단백질을 기준으로 혈구응집소 (H 또는 HA) 및 뉴라미다다제 (N)으로 추가로 분류되었다. 대략 16 개의 H 항원 (H1 내지 H16) 및 9 개의 N 항원 (N1 내지 N9)이 있다. 인플루엔자 A는 몇 개의 하위유형을 포함하고, 이 유형은, H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H9N2, H10N7을 포함한다. RSV로서, 인 플루엔자 바이러스는 감염된 분비 및/또는 오염된 표면 또는 반대와의 직접적인 접촉을 통해 사람에서 사람으로 감염될 수 있다. 인플루엔자 바이러스성 감염으로부터의 합병증은 폐렴, 기관지염, 탈수, 및 부비강 및메타뉴감 염을 포함한다. 인플루엔자 감염에 대항하는 FDA에 의해 현재 승인된 약물치료는 아만타딘, 리만타딘, Relenza<sup>®</sup> (자나미비르, GlaxoSmithKline) 및 Tamiflu<sup>®</sup> (오셀타미비르, Genentech)를 포함한다.

## 정의

달리 정의되지 않으면, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 당해분야의 숙련가에 의해 통상적으로 이 해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에서 참조된 모든 특허들, 적용, 공개 출원 및 다른 공보는 달리 언급 되지 않으면 그 전체가 참고로 포함되어 있다. 본원에서 용어에 대해 복수의 정의가 있는 경우는, 그 항목 (section)의 것들이 달리 언급되지 않으면 우선한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 임의의 "R" 그룹(들) 예컨대, 비제한적으로, R<sup>1A</sup>, R<sup>2A</sup>, R<sup>3A</sup>, R<sup>4A</sup>, R<sup>5A</sup>, R<sup>6A</sup>, R<sup>7A</sup>, R<sup>8A</sup>, R<sup>9A</sup>, R<sup>10A</sup>, R<sup>11A</sup>, R<sup>12A</sup>, R<sup>13A</sup>, R<sup>14A</sup>, R<sup>15A</sup>, R<sup>16A</sup>, R<sup>17A</sup>, R<sup>18A</sup>, R<sup>19A</sup>, R<sup>20A</sup>, R<sup>21A</sup>, R<sup>22A</sup>, R<sup>23A</sup>, R<sup>24A</sup>, R<sup>25A</sup>, R<sup>26A</sup>, R<sup>27A</sup>, R<sup>28A</sup>, R<sup>29A</sup>, R<sup>30A</sup>, R<sup>31A</sup>, R<sup>32A</sup>, R<sup>33A</sup>, R<sup>34A</sup>, R<sup>35A</sup>, R<sup>36A</sup>, R<sup>37A</sup>, R<sup>38A</sup>, R<sup>1B</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>3B</sup>, R<sup>4B</sup>, R<sup>5B</sup>, R<sup>6B</sup>, R<sup>7B</sup>, R<sup>8B</sup>, R<sup>9B</sup>, R<sup>10B</sup>, R<sup>11B</sup>, R<sup>12B</sup>, R<sup>13B</sup>, R<sup>14B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>2C</sup>, R<sup>3C</sup>, R<sup>4C</sup>, R<sup>5C</sup>, R<sup>6C</sup>, R<sup>7C</sup>, R<sup>8C</sup>, R<sup>9C</sup>, R<sup>10C</sup>, R<sup>11C</sup>, R<sup>12C</sup>, R<sup>13C</sup>, R<sup>14C</sup>, R<sup>15C</sup>, R<sup>16C</sup>, R<sup>17C</sup>, R<sup>18C</sup>, R<sup>19C</sup>, R<sup>20C</sup>, R<sup>21C</sup>, R<sup>22C</sup> 및 R<sup>23C</sup>는 명시된 원자에 부착될 수 있는 치환체를 나타낸다. R 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다. 2 개의 "R" 그룹이 R 그룹 및 원자와 "함께 취해져서" 기재된다면 이들은 부착되어 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사 이클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있다. 예를 들면, 비제한적으로, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 그룹의 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 "함께 취해져서"인 것으로 명시된다면, 이들은 서로 공유 결합되어 하기의 고리를 형성한다는 것을 의미한다:



또한, 2 개의 "R" 그룹이, 이들이 부착되는 원자(들)과 "함께 취해져서" 고리를 대안적인 것으로서 형성하는 것으로 기재된다면, R 그룹은 이전에 규정된 변수 또는 치환체로 제한되지 않는다.

그룹이 "임의로 치환된" 것으로 기재될 때는 언제나, 그룹은 비치환되거나 명시된 치환체 중 하나 이상으로 치환될 수 있다. 마찬가지로, 그룹이 치환된다면 "비치환 또는 치환된" 것으로 기재되는 경우는, 치환체(들)은 하나 이상의 명시된 치환체로부터 선택될 수 있다. 치환체가 명시되지 않으면, 명시된 "임의로 치환된" 또는 "치환된" 그룹이 하기로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹(들)으로 치환될 수 있다는 것을 의미한다: 알킬, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아탈킬, 헤테로아탈킬, (헤테로알리사이클릴)알킬, 하이드록시, 보호된 하이드록실, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로겐, 티오카보닐, O-카바밀, N-카바밀, O-티오카바밀, N-티오카바밀, C-아미도, N-아미도, S-설폰아미도, N-설폰아미도, C-카복시, 보호된 C-카복시, O-카복시, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 니트로, 실릴, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설폰아미도, 아미노, 모노-치환된 아미노 그룹 및 디-치환된 아미노 그룹, 및 보호된 그의 유도체.

본원에서 사용된 바와 같이, "C<sub>a</sub> 내지 C<sub>b</sub>"(여기서 "a" 및 "b"는 정수임)은 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 그룹에서 탄소 원자의 수, 또는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로알리사이클릴 그룹의 고리에서 탄소 원자의 수를 의미한다. 즉, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬의 고리, 사이클로알케닐의 고리, 사이클로알킬닐의 고리, 아릴의 고리, 헤테로아릴의 고리 또는 헤테로알리사이클릴의 고리는 "a" 내지 "b" (포함) 개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들면, "C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬" 그룹은 1 내지 4 개의 탄소를 갖는 모든 알킬 그룹, 즉, CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- 및 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-를 의미한다. "a" 및 "b"가 알킬, 알케닐, 알킬닐, 사이클로알킬 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로알리사이클릴 그룹과 관련하여 지정되지 않으면, 이들 정의에서 기재된 가장 넓은 범위가 추정되어야 한다.

본원에서 사용된 바와 같이, "알킬"은 곧은 또는 분기된 탄화수소 사슬을 의미하고, 이 사슬은 완전 포화된 (이중 또는 삼중결합은 아님) 탄화수소 그룹을 포함한다. 알킬 그룹은 1 내지 20 개의 탄소 원자를 가질 수 있다 (이것이 본원에서 나타날 때는 언제나, 수치 범위 예컨대 "1 내지 20"은 주어진 범위에서 각 정수를 의미하고; 예를 들면, "1 내지 20 개의 탄소 원자"는, 알킬 그룹이 1 개의 탄소 원자, 2 개의 탄소 원자, 3 개의 탄소 원자 등, (최대 20 개의 탄소 원자 포함)으로 이루어질 수 있다는 것을 의미하고 단, 본 정의는, 수치 범위가 지정되지 않는 경우 용어 "알킬"의 존재를 또한 포함한다). 알킬 그룹은 또한, 1 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알킬일 수 있다. 알킬 그룹은 또한 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 화합물의 알킬 그룹은 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬" 또는 유사한 명칭으로서 지정될 수 있다. 단지 예로써, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬"은, 알킬 사슬에서 1 내지 4 개의 탄소 원자 존재하고, 즉, 알킬 사슬이 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸로부터 선택된다는 것을 나타낸다. 전형적인 알킬 그룹은, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3차 부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하지만, 이들로 결코 제한되지 않는다. 알킬 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "알케닐"은 알킬 그룹을 의미하고, 그 그룹은 곧은 또는 분기된 탄화수소 사슬에서 하나 이상의 이중 결합을 함유한다. 알케닐 그룹은 비치환 또는 치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "알킬닐"은 알킬 그룹을 의미하고, 이 그룹은 곧은 또는 분기된 탄화수소 사슬에서 하나 이상의 삼중결합을 함유한다. 알킬닐 그룹은 비치환 또는 치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "사이클로알킬"은 완전히 포화된 (이중 또는 삼중결합 아님) 모노- 또는 다중- 사이클릭 탄화수소 고리계를 의미한다. 2 이상의 고리로 구성될 때, 고리는 융합된 방식으로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알킬 그룹은 3 내지 10 개의 원자를 고리(들)에서 또는 3 내지 8 개의 원자를 고리(들)에서 함유할 수 있다. 사이클로알킬 그룹은 비치환 또는 치환될 수 있다. 전형적인 사이클로알킬 그룹은, 비제한적으로, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이, "사이클로알케닐"은 모노- 또는 다중- 사이클릭 탄화수소 고리계를 의미하고, 이 고리계는 적어도 하나의 고리에서 하나 이상의 이중 결합을 함유하고; 단, 하나 초과가 존재하면, 이중 결합은 모든 고리 전체에서 완전히 비편재화된(delocalized) 파이-전자계를 형성할 수 없다 (달리 그 그룹은, 본원에서

규정된 바와 같이 "아릴"이다). 2 이상의 고리로 구성될 때, 고리는 융합된 방식으로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알케닐 그룹은 비치환 또는 치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "사이클로알킬닐"은 모노- 또는 다중- 사이클릭 탄화수소 고리계를 의미하고, 이 고리계는 적어도 하나의 고리에서 하나 이상의 삼중결합을 함유한다. 하나 초과와 삼중결합이 있다면, 삼중결합은 모든 고리 전체에서 완전히 비편재화된 파이-전자계를 형성할 수 없다. 2 이상의 고리로 구성될 때, 고리는 융합된 방식으로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알킬닐 그룹은 비치환 또는 치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "아릴"은 카보사이클릭 (모든 탄소) 모노사이클릭 또는 다중사이클릭 방향족 고리 시스템 (2 개의 카보사이클릭 고리가 화학 결합을 공유하는 융합 고리 시스템 포함)을 의미하고, 이 시스템은 모든 고리 전체에서 완전히 비편재화된 파이-전자계를 갖는다. 아릴 그룹 중 탄소 원자의 수는 변할 수 있다. 예를 들면, 아릴 그룹은  $C_6$ - $C_{14}$  아릴 그룹,  $C_6$ - $C_{10}$  아릴 그룹, 또는  $C_6$  아릴 그룹일 수 있다. 아릴 그룹의 예는, 비제한적으로, 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌을 포함한다. 아릴 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "헤테로아릴"은 모노사이클릭 또는 다중사이클릭 방향족 고리 시스템 (완전히 비편재화된 파이-전자계를 갖는 고리계)을 의미하고, 이 시스템은 질소, 산소 및 황을 비제한적으로 포함하는 하나 이상의 헤테로원자, 즉, 탄소 이외의 다른 원소를 함유한다. 헤테로아릴 그룹의 고리(들) 중 원자의 수는 변할 수 있다. 예를 들면, 헤테로아릴 그룹은 4 내지 14 개의 원자를 고리(들)에서, 5 내지 10 개의 원자를 고리(들)에서 또는 5 내지 6 개의 원자를 고리(들)에서 함유할 수 있다. 더욱이, 용어 "헤테로아릴"은 융합 고리 시스템을 포함하고, 여기서 2 개의 고리, 예컨대 적어도 하나의 아릴 고리 및 적어도 하나의 헤테로아릴 고리, 또는 적어도 2 개의 헤테로아릴 고리는, 적어도 하나의 화학 결합을 공유한다. 헤테로아릴 고리의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 푸란, 푸라잔, 티오펜, 벤조티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤조옥사졸, 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, 퓨린, 프테리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 신놀린, 및 트리아진. 헤테로아릴 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "헤테로사이클릴(heterocyclyl)" 또는 "헤테로알리사이클릴(heteroalicyclyl)"은 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 최대 18-원 모노사이클릭, 바이사이클릭, 및 트리사이클릭 고리계를 의미하고, 여기서 탄소 원자는 1 내지 5 개의 헤테로원자와 함께 상기 고리계를 구성한다. 헤테로사이클은 임의로, 그러나, 완전히 비편재화된 파이-전자계가 모든 고리를 통해 생기지 않는 방식으로 위치한 하나 이상의 불포화된 결합을 함유할 수 있다. 헤테로원자(들)는 산소, 황, 및 질소를 비제한적으로 포함하는 탄소 이외의 다른 원소이다. 헤테로사이클은 추가로, 하나 이상의 카보닐 또는 티오키보닐 관능기를 함유할 수 있다. 이로써, 상기 정의가 옥소-시스템 및 티오-시스템 예컨대 락탐, 락톤, 사이클릭 이마이드, 사이클릭 티오이마이드 및 사이클릭 카바메이트를 포함하도록 한다. 2 이상의 고리로 구성될 때, 고리는 융합된 방식으로 함께 연결될 수 있다. 추가로, 헤테로지환족 중 임의의 질소는 사원화될 수 있다. 헤테로사이클릴 또는 헤테로지환족 그룹은 비치환 또는 치환될 수 있다. 그와 같은 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴" 그룹의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 1,2-디옥솔란, 1,3-디옥솔란, 1,4-디옥솔란, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티안, 1,3-옥사티올란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이마이드, 석신이마이드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 디옥소피페라진, 히단토인, 디하이드로우라실, 트리옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리딘, 티아졸린, 티아졸리딘, 모폴린, 옥시란, 피페리딘 *N*-옥사이드, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 2-옥소피롤리딘, 테트라하이드로피란, 4H-피란, 테트라하이드로티오피란, 티아모폴린, 티아모폴린 설폭사이드, 티아모폴린 설폰, 및 그의 벤조-융합된 유사체 (예를 들면, 벤즈이미다졸리딘, 테트라하이드로퀴놀린, 및 3,4-메틸렌디옥시페닐).

본원에서 사용된 바와 같이, "아랄킬" 및 "아릴(알킬)"은, 치환체로서, 저급 알킬렌 그룹을 통해 연결된 아릴 그룹을 의미한다. 아랄킬의 저급 알킬렌 및 아릴 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다. 그 예들은 비제한적으로 벤질, 2-페닐알킬, 3-페닐알킬, 및 나프틸알킬을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이, "헤테로아랄킬" 및 "헤테로아릴(알킬)"은, 치환체로서, 저급 알킬렌 그룹을 통해 연결된 헤테로아릴 그룹을 의미한다. 헤테로아랄킬의 저급 알킬렌 및 헤테로아릴 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다. 그 예들은 비제한적으로 2-티에닐알킬, 3-티에닐알킬, 퓨릴알킬, 티에닐알킬, 피롤릴알킬, 피리딜알킬, 이속사졸릴알킬, 이미다졸릴알킬, 및 그의 벤조-융합된 유사체를 포함한다.

"(헤테로알리사이클릴)알킬" 및 "(헤테로사이클릴)알킬"은, 치환체로서, 저급 알킬렌 그룹을 통해 연결된 헤테로사이클릭 또는 헤테로알리사이클릭 그룹을 의미한다. (헤테로알리사이클릴)알킬의 저급 알킬렌 및 헤테로알리사이클릭은 치환 또는 비치환될 수 있다. 그 예들은 비제한적으로 테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, (피페리딘-4-일)에틸, (피페리딘-4-일)프로필, (테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸, 및 (1,3-티아지난-4-일)메틸을 포함한다.

"저급 알킬렌 그룹"은 직쇄형  $-CH_2-$  테더링 그룹이고, 이 그룹은 그의 말단 탄소 원자를 통해 분자 단편을 연결하기 위해 결합을 형성한다. 그 예들은 비제한적으로 메틸렌 ( $-CH_2-$ ), 에틸렌 ( $-CH_2CH_2-$ ), 프로필렌 ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), 및 부틸렌 ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )을 포함한다. 저급 알킬렌 그룹은 저급 알킬렌 그룹의 하나 이상의 수소를, "치환된"의 정의 하에서 열거된 치환체(들)로 대체하여 치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "알콕시"는 식  $-OR$ 을 의미하고, 여기서 R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로알리사이클릴)알킬은 본원에서 규정되어 있다. 알콕시의 비제한적인 목록은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 1-메틸에톡시 (이소프로폭시), n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 페녹시 및 벤족시이다. 알콕시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "아실"은 치환체로서, 카보닐 그룹을 통해 연결된 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 아릴을 의미한다. 그 예들은 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일, 및 아크릴을 포함한다. 아실은 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "하이드록시알킬"은 알킬 그룹을 의미하고, 여기서 수소 원자의 하나 이상은 하이드록시 그룹에 의해 대체된다. 예시적인 하이드록시알킬 그룹은 비제한적으로 하기를 포함한다: 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 및 2,2-디하이드록시에틸을 포함한다. 하이드록시알킬은 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "할로알킬"은 알킬 그룹을 의미하고, 여기서 수소 원자의 하나 이상은 할로젠 (예를 들면, 모노-할로알킬, 디-할로알킬 및 트리-할로알킬)에 의해 대체된다. 그와 같은 그룹은 비제한적으로 하기를 포함한다: 클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1-클로로-2-플루오로메틸 및 2-플루오로이소부틸을 포함한다. 할로알킬은 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "할로알콕시"는 알콕시 그룹을 의미하고, 여기서 수소 원자의 하나 이상은 할로젠 (예를 들면, 모노-할로알콕시, 디-할로알콕시 및 트리-할로알콕시)에 의해 대체된다. 그와 같은 그룹은 비제한적으로 하기를 포함한다: 클로로메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 1-클로로-2-플루오로메톡시 및 2-플루오로이소부톡시를 포함한다. 할로알콕시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "아릴티오"는  $RS-$ 를 의미하고, 여기서 R은 아릴, 예컨대, 비제한적으로, 페닐이다. 아릴티오는 치환 또는 비치환될 수 있다.

"설페닐" 그룹은  $-SR$  그룹을 의미하고, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로알리사이클릴)알킬일 수 있다. 설페닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.

"설퍼닐" 그룹은  $-S(=O)-R$  그룹을 의미하고, 여기서 R은 설페닐에 대해 규정된 것과 동일할 수 있다. 설퍼닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.

"설포닐" 그룹은  $SO_2R$  그룹을 의미하고, 여기서 R은 설페닐에 대해 규정된 것과 동일할 수 있다. 설포닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.

"O-카복시" 그룹은  $RC(=O)O-$  그룹을 의미하고, 여기서 R은, 본원에서 규정된 바와 같이 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로알리사이클릴)알킬일 수 있다. O-카복시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

용어들 "에스테르" 및 "C-카복시"는  $-C(=O)OR$  그룹을 의미하고, 여기서 R은 O-카복시에 대해 규정된 것과 동일할 수 있다. 에스테르 및 C-카복시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

"티오카보닐" 그룹은  $-C(=S)R$  그룹을 의미하고, 여기서 R은 O-카복시에 대해 규정된 것과 동일할 수 있다. 티

오카보닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.

"트리할로메탄설폰닐" 그룹은 " $X_3CSO_2-$ " 그룹을 의미하고, 여기서 각각의 X는 할로젠이다.

"트리할로메탄설폰아미도" 그룹은 " $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ " 그룹을 의미하고, 여기서 각각의 X는 할로젠이고,  $R_A$ 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로알리사이클릴)알킬이다.

용어 "아미노"는 본원에서 사용된 바와 같이,  $-NH_2$  그룹을 의미한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "하이드록시"는  $-OH$  그룹을 의미한다.

"시아노" 그룹은 " $-CN$ " 그룹을 의미한다.

용어 "아지도"는 본원에서 사용된 바와 같이,  $-N_3$  그룹을 의미한다.

"이소시아네이트" 그룹은 " $-NCO$ " 그룹을 의미한다.

"티오시아네이트" 그룹은 " $-CNS$ " 그룹을 의미한다.

"이소티오시아네이트" 그룹은 " $-NCS$ " 그룹을 의미한다.

"머캅토" 그룹은 " $-SH$ " 그룹을 의미한다.

"카보닐" 그룹은  $C=O$  그룹을 의미한다.

"S-설폰아미도" 그룹은 " $-SO_2N(R_AR_B)-$ " 그룹을 의미하고, 여기서  $R_A$  및  $R_B$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로알리사이클릴)알킬일 수 있다. S-설폰아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.

"N-설폰아미도" 그룹은 " $RSO_2N(R_A)-$ " 그룹을 의미하고, 여기서 R 및  $R_A$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로알리사이클릴)알킬일 수 있다. N-설폰아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.

"O-카바밀" 그룹은 " $-OC(=O)N(R_AR_B)-$ " 그룹을 의미하고, 여기서  $R_A$  및  $R_B$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로알리사이클릴)알킬일 수 있다. O-카바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다.

"N-카바밀" 그룹은 " $ROC(=O)N(R_A)-$ " 그룹을 의미하고, 여기서 R 및  $R_A$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로알리사이클릴)알킬일 수 있다. N-카바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다.

"O-티오카바밀" 그룹은 " $-OC(=S)N(R_AR_B)-$ " 그룹을 의미하고, 여기서  $R_A$  및  $R_B$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로알리사이클릴)알킬일 수 있다. O-티오카바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다.

"N-티오카바밀" 그룹은 " $ROC(=S)N(R_A)-$ " 그룹을 의미하고, 여기서 R 및  $R_A$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로알리사이클릴)알킬일 수 있다. N-티오카바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다.

"C-아미도" 그룹은 " $-C(=O)N(R_AR_B)-$ " 그룹을 의미하고, 여기서  $R_A$  및  $R_B$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로알리사이클릴)알킬일 수 있다. C-아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.

"N-아미도" 그룹은 " $RC(=O)N(R_A)-$ " 그룹을 의미하고, 여기서 R 및  $R_A$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아랄킬, (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로알리사이클릴)알킬일 수 있다. N-아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.

용어 "할로젠 원자" 또는 "할로젠"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 원소 주기율표의 칼럼 7의 방사선-안정한 원



자, 예컨대, 불소, 염소, 브롬 및 요오드 중 임의의 하나를 의미한다.

치환체의 수가 명시되지 않는 경우 (예를 들면 할로알킬), 존재하는 하나 이상의 치환체가 있을 수 있다. 예를 들면 "할로알킬"은 동일 또는 상이한 할로젠 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 또 하나의 예로서, "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시 페닐"은 1, 2 또는 3 개의 원자를 함유하는 동일 또는 상이한 알콕시 그룹 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, 임의의 보호 그룹, 아미노산 및 다른 화합물에 대한 약어는, 달리 지시되지 않으면, 그의 공통의 용법, 인식된 약어, 또는 생화학적 명명법에 대한 IUPAC-IUB 위원회를 따른다 (참고, Biochem. 11:942-944 (1972)).

용어 "뉴클레오사이드"는 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 그것의 통상적인 의미로 본원에서 사용되고, N-글리코사이드 결합을 통해 헤테로사이클릭 염기 또는 그의 호변체에 부착된, 예컨대 피리미딘-염기의 퓨린-염기 또는 1-위치의 9-위치를 통해 부착된 임의로 치환된 펜토스 모이어티 또는 변형된 펜토스 모이어티로 구성된 화합물을 의미한다. 그 예들은, 비제한적으로, 리보오스 모이어티를 포함하는 리보뉴클레오사이드 및 데옥시리보스 모이어티를 포함하는 데옥시리보뉴클레오사이드를 비제한적으로 포함한다. 변형된 펜토스 모이어티는, 산소 원자가 탄소로 치환되었거나 탄소가 황 또는 산소 원자로 치환된 펜토스 모이어티이다. "뉴클레오사이드"는 치환된 염기 및/또는 당 모이어티를 가질 수 있는 단량체이다. 추가로, 뉴클레오사이드는 더 큰 DNA 및/또는 RNA 폴리머 및 올리고머에 통합될 수 있다. 일부 예에서, 뉴클레오사이드는 뉴클레오사이드 유사체 약물일 수 있다.

용어 "뉴클레오타이드"는 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 그것의 통상적인 의미로 본원에서 사용되고, 예를 들면, 5'-위치에서 펜토스 모이어티에 결합된 포스페이트 에스테르를 갖는 뉴클레오사이드를 의미한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클릭 염기"는 임의로 치환된 펜토스 모이어티 또는 변형된 펜토스 모이어티에 부착될 수 있는, 임의로 치환된 질소-함유 헤테로사이클릭을 의미한다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릭 염기는 임의로 치환된 퓨린-염기, 임의로 치환된 피리미딘-염기 및 임의로 치환된 트리아졸-염기 (예를 들면, 1,2,4-트리아졸)로부터 선택될 수 있다. 용어 "퓨린-염기"는 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 그것의 통상적인 의미로 본원에서 사용되고, 그것의 호변체를 포함한다. 유사하게, 용어 "피리미딘-염기"는 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 그것의 통상적인 의미로 본원에서 사용되고, 그것의 호변체를 포함한다. 임의로 치환된 퓨린-염기의 비제한적인 목록은 퓨린, 아데닌, 구아닌, 하이포잔틴, 잔틴, 알록산틴, 7-알킬구아닌 (예를 들면 7-메틸구아닌), 테오브롬, 카페인, 요산 및 이소구아닌을 포함한다. 피리미딘-염기의 예는, 비제한적으로, 시토신, 티민, 우라실, 5,6-디하이드로우라실 및 5-알킬시토신 (예를 들면, 5-메틸시토신)을 포함한다. 임의로 치환된 트리아졸-염기의 예는 1,2,4-트리아졸-3-카복사마이드이다. 헤테로사이클릭 염기의 다른 비-제한적인 예는 하기를 포함한다: 디아미노퓨린, 8-옥소-N<sup>6</sup>-알킬아데닌 (예를 들면, 8-옥소-N<sup>6</sup>-메틸아데닌), 7-데아자잔틴, 7-데아자구아닌, 7-데아자아데닌, N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-에타노시토신, N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-에타노-2,6-디아미노퓨린, 5-할로우라실 (예를 들면, 5-플루오로우라실 및 5-브로로우라실), 슈도이소시토신, 이소시토신, 이소구아닌, 및 추가 헤테로사이클릭 염기를 개시하는 제한된 목적을 위해 참고로 본원에 포함되어 있는 미국 특허 번호 5,432,272 및 7,125,855에 기재된 다른 헤테로사이클릭 염기. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릭 염기는 아민 또는 에놀 보호 그룹(들)로 임의로 치환될 수 있다.

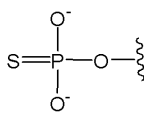
용어 "-N-연결된 아미노산"은 주쇄 아미노 또는 모노-치환된 아미노 그룹을 통해 명시된 모이어티에 부착된 아미노산을 의미한다. 아미노산이 -N-연결된 아미노산에서 부착될 때, 주쇄 아미노 또는 모노-치환된 아미노 그룹의 일부인 수소 중의 하나는 존재하지 않고 아미노산은 질소를 통해 부착될 수 있다. N-연결된 아미노산은 치환 또는 비치환될 수 있다.

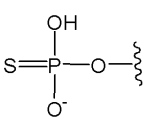
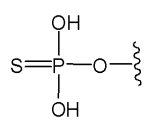
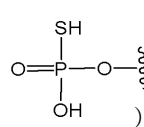
용어 "-N-연결된 아미노산 에스테르 유도체"는, 주쇄 카복실산 그룹이 에스테르 그룹으로 전환된 아미노산을 의미한다. 일부 구현예에서, 에스테르 그룹은 하기로부터 선택된 식을 갖는다: 알킬-O-C(=O)-, 사이클로알킬-O-C(=O)-, 아릴-O-C(=O)- 및 아릴(알킬)-O-C(=O)-. 에스테르 그룹의 비제한적인 목록은 하기의 치환된 및 비치환된 버전을 포함한다: 메틸-O-C(=O)-, 에틸-O-C(=O)-, n-프로필-O-C(=O)-, 이소프로필-O-C(=O)-, n-부틸-O-C(=O)-, 이소부틸-O-C(=O)-, tert-부틸-O-C(=O)-, 네오펜틸-O-C(=O)-, 사이클로프로필-O-C(=O)-, 사이클로부틸-O-C(=O)-, 사이클로헥실-O-C(=O)-, 페닐-O-C(=O)-, 벤질-O-C(=O)-, 및 나프틸-O-C(=O)-. N-연결된 아미노산 에스테르 유도체는 치환 또는 비치환될 수 있다.

용어 "-O-연결된 아미노산"은 그것의 주쇄 카복실산 그룹으로부터 하이드록시를 통해 명시된 모이어티에 부착된

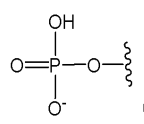
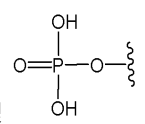
아미노산을 의미한다. 아미노산이 -O-연결된 아미노산에서 부착될 때, 그것의 주쇄 카복실산 그룹으로부터 하이드록시의 일부인 수소는 존재하지 않고 아미노산은 산소를 통해 부착된다. O-연결된 아미노산은 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노산"은 임의의 아미노산 (표준 및 비-표준 아미노산 둘 모두)을 의미하고, 이 아미노산은 비제한적으로, α-아미노산, β-아미노산, γ-아미노산 및 δ-아미노산을 의미한다. 적당한 아미노산의 예는 비제한적으로, 하기를 포함한다: 알라닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판 및 발린. 적당한 아미노산의 추가 예는 비제한적으로, 하기를 포함한다: 오르니틴, 하이푸신, 2-아미노이소부티르산, 데하이드로알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 베타-알라닌, 알파-에틸-글리신, 알파-프로필-글리신 및 노르류신.

용어들 "포스포로티오에이트" 및 "포스포티오에이트"는 일반식 의 화합물, 그것의 양성자첨가된

형태 (예를 들면,  및 ) 및 그의 호변체 (예컨대 )를 의미한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "포스페이트"는 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이 통상적인 의미

로 사용되고, 그것의 양성자첨가된 형태 (예를 들면,  및 )를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어들 "모노포스페이트", "디포스페이트", 및 "트리포스페이트"는 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이 그것의 통상적인 의미로 사용되고 양성자첨가된 형태를 포함한다.

용어들 "보호 그룹" 및 "보호 그룹들"은 본원에서 사용된 바와 같이, 분자 내의 현존하는 그룹이 원치않는 화학적 반응을 경험하지 않도록 분자에 부가된 임의의 원자 또는 원자의 그룹을 의미한다. 보호 그룹 모이어티의 예는 하기 문헌에 기재되어 있고: T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, 및 J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973, 이 둘 모두는 적당한 보호 그룹을 개시하는 제한된 목적을 위해 참고로 본원에 포함되어 있다. 보호 그룹 모이어티는 어떤 반응 조건에 대해 안정하고 당해기술로부터 공지된 방법을 사용하여 편리한 단계에서 쉽게 제거되는 방식으로 선택될 수 있다. 보호 그룹의 비제한적인 목록은 하기를 포함한다: 벤질; 치환된 벤질; 알킬카보닐 및 알콕시카보닐 (예를 들면, t-부톡시카보닐 (BOC), 아세틸, 또는 이소부티릴); 아릴알킬카보닐 및 아릴알콕시카보닐 (예를 들면, 벤질옥시카보닐); 치환된 메틸 에테르 (예를 들면 메톡시메틸 에테르); 치환된 에틸 에테르; 치환된 벤질 에테르; 테트라하이드로피라닐 에테르; 실릴 (예를 들면, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, t-부틸디메틸실릴, 트리-이소-프로필실릴옥시메틸, [2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸 또는 t-부틸디페닐실릴); 에스테르 (예를 들면 벤조에이트 에스테르); 카보네이트 (예를 들면 메톡시메틸카보네이트); 설포네이트 (예를 들면 토실레이트 또는 메실레이트); 비환식 케탈 (예를 들면 디메틸 아세탈); 사이클릭 케탈 (예를 들면, 1,3-디옥산, 1,3-디옥솔란, 및 본원에서 기재된 것); 비환식 아세탈; 사이클릭 아세탈 (예를 들면, 본원에서 기재된 것); 비환식 헤미아세탈; 사이클릭 헤미아세탈; 사이클릭 디티오케탈 (예를 들면, 1,3-디티안 또는 1,3-디티올란); 오르토에스테르 (예를 들면, 본원에서 기재된 것) 및 트리아릴메틸 그룹 (예를 들면, 트리틸; 모노메톡시트리틸 (MMTr); 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr); 4,4',4"-트리메톡시트리틸 (TMTr); 및 본원에서 기재된 것).

용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 그것이 투여되는 유기체에 중대한 자극을 야기하지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 폐지하지 않는 화합물의 염을 지칭한다. 일부 구현예에서, 염은 화합물의 산부가염이다. 약제학적 염은 화합물을 무기산, 예컨대 할로겐화수소산 (예를 들면, 염산 또는 브롬화수소산), 황산, 질산 및 인산과 반응시킴으로써 수득될 수 있다. 약제학적 염은 또한 화합물을 유기산, 예컨대 지방족 또는 방향족 카복실 또는 설포산, 예를 들면 포름산, 아세트산, 석신산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 니코틴, 메탄설포산, 에탄설포산, p-톨루엔설포산, 살리실 또는 나프탈렌설포산과 반응시킴으로써 수득될 수 있다. 약제학적 염은 또한 화합물을 염, 예컨대 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리토

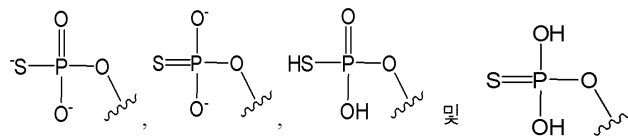
금속 염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘 염, 유기 염기의 염, 예컨대 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬아민, 사이클로헥실아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민, 및 아미노산, 예컨대 아르기닌 및 라이신과의 염을 형성하는 염기와 반응시킴으로써 수득될 수 있다.

특히 첨부된 청구범위에서, 본원에 사용된 용어 및 어구, 및 이의 변형은, 달리 명백히 언급하지 않는 한, 제한하는 것과 대조적으로 말단이 개방된 것으로 이해되어야 한다. 전술한 것의 예로서, 용어 '포함하는(including)'은 '제한 없이 포함하는', '제한되지 않으면서 포함하는' 등을 의미하는 것으로 이해되어야 하고, 본원에 사용된 용어 '포함하는(comprising)'은 '포함하는(including)', '함유하는(containing)', 또는 '~를 특징으로 하는'과 동의어이고, 포괄적이거나 말단 개방적이며, 부가적이고, 언급되지 않은 요소들 또는 방법 단계를 배제하지 않으며, 용어 '갖는(having)'은 '적어도 갖는'으로 해석되어야 하고, 용어 '포함하다(include)'는 '포함하지만 ~에 제한되지 않는'으로 해석되어야 하고, 용어 '예'는 논의중인 항목의 총괄적이거나 제한적인 목록이 아닌, 예시적인 경우를 제공하기 위해 사용되고, '바람직하게는(preferably)', '바람직한', '원하는' 또는 '바람직한(desirable)' 및 비슷한 의미의 단어의 사용은 어떤 특징이 본 발명의 구조 및 기능에 매우 중요하거나, 필수적이거나, 또는 중요하다는 것을 암시하는 것으로 이해되어서는 안되며, 대신에 특정 구현예에서 이용되거나 이용되지 않을 수 있는 대안적이거나 부가적인 특징을 강조하고자 하는 것이다. 용어 "포함하는(comprising)"은 어구 "적어도 갖는" 또는 "적어도 포함하는"과 동의어로 해석된다. 공정의 문맥에서 사용될 때, 용어 "포함하는(comprising)"은 상기 공정이 적어도 상기 인용된 단계를 포함하지만, 추가 단계를 포함할 수 있다는 것을 의미한다. 화합물, 조성물 또는 장치의 문맥에서 사용될 때, 용어 "포함하는(comprising)"은 화합물, 조성물 또는 장치가 적어도 상기 인용된 특징 또는 구성요소를 포함하지만, 추가 특징 또는 구성요소도 포함할 수 있다는 것을 의미한다. 마찬가지로, 접속사 '및'에 연결된 항목의 그룹은 상기 항목들의 각각 그리고 전부가 상기 그룹 내에 존재한다는 것을 요구하는 것으로 이해되어서는 안 되고, 오히려 달리 명백히 언급하지 않는 한 '및/또는'으로서 해석되어야 한다. 유사하게, 접속사 '또는'에 연결된 항목들의 그룹은 상기 그룹 사이에 상호 배타성을 요구하는 것으로서 해석되어서는 안 되고, 오히려 달리 명백히 언급하지 않는 한, '및/또는'으로서 해석되어야 한다.

본원에서 실질적으로 임의의 복수 및/또는 단수의 용어들을 사용하는 것과 관련하여, 당해 기술분야의 숙련자는 문맥 및/또는 적용에 적절한 것으로서 복수를 단수로 번역하고/거나 단수를 복수로 번역할 수 있다. 다양한 단수/복수의 순열은 명확성을 위해 본원에 명백히 제시될 수 있다. 부정관사는 복수를 배제하지 않는다. 단일 프로세서 또는 다른 단위는 청구항에 인용된 다양한 항목의 기능을 충족시킬 수 있다. 소정의 수단들이 상호 상이한 종속항에 인용되어 있다는 사실만으로 이들 수단의 조합이 유리하게 하도록 사용될 수 없다는 것을 가리키지는 않는다. 청구항 내의 임의의 참조 기호들은 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

하나의 키랄 중심을 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 만약 절대 입체화학이 명확하게 표시되지 않으면, 각 중심은 독립적으로 R-배치 또는 S-배치 또는 그의 혼합물일 수 있다. 따라서, 본원에 제공된 화합물은 거울상이성질체적으로 순수하거나, 거울상이성질체적으로 풍부하거나, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체적으로 순수하거나, 부분입체이성질체적으로 풍부하거나, 또는 입체이성질체 혼합물일 수 있다. 또한, E 또는 Z로 정의될 수 있는 기하 이성질체를 생성하는 하나 이상의 이중 결합(들)을 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 각각의 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z, 또는 그의 혼합물일 수 있다.

마찬가지로, 기재된 임의의 화합물에서, 모든 호변체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다고 이해된다. 예를 들면 포스페이트 및 포스포로티오에이트 그룹의 모든 호변체가 포함되는 것으로 의도된다. 포스포로티오에이트



의 호변체의 예는 하기

를 포함한다. 더욱이, 본 기술

분야에 공지된 헤테로사이클릭 염기의 모든 호변체가 포함되는 것으로 의도되며, 이는 천연 및 비-천연 퓨린-염기 및 피리미딘-염기의 호변체를 포함한다.

본원에 개시된 화합물이 원자가를 채우지 않은 경우, 이후 상기 원자가는 수소 또는 이의 동위원소, 예를 들면, 수소-1 (프로튬) 및 수소-2 (중수소)로 채워질 것으로 이해될 것이다.

본원에 기재된 화합물은 동위원소로 표지될 수 있는 것으로 이해된다. 중수소와 같은 동위원소를 이용한 치환은, 예를 들면 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 복용량 요건과 같은, 더 큰 대사 안정성으로부터 비롯되는 어떤 치료적 이점을 제공할 수 있다. 화합물 구조 내에 표시되는 각 화학 원소는 상기 원소의 임의의 동위원

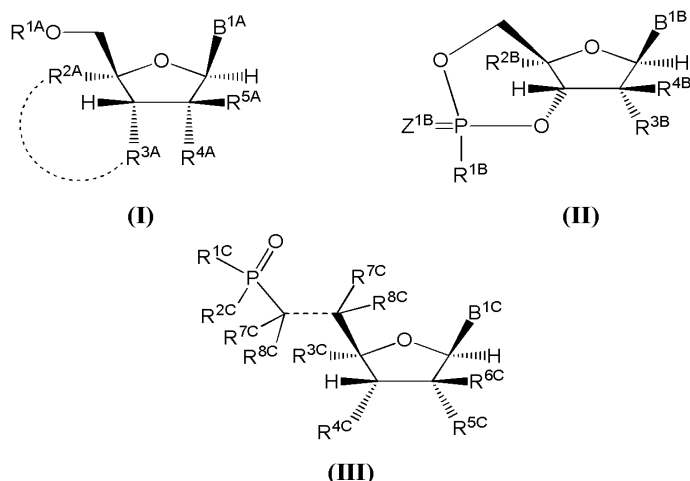
소를 포함할 수 있다. 예를 들면, 화합물 구조에서, 수소 원자는 명백하게 개시되거나 화합물 내에 존재하는 것으로 이해될 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 임의의 위치에서, 수소 원자는 비제한적으로 수소-1 (프로톤) 및 수소-2 (중수소)를 포함하는, 수소의 임의의 동위원소일 수 있다. 따라서, 본원에서의 화합물에 대한 언급은 문맥이 달리 명확히 언급하지 않는 한, 모든 잠재적인 동위원소 형태를 포함한다.

본원에 기재된 방법 및 조합들은 결정 형태 (다형체로도 공지됨, 이는 화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 패킹 배열을 포함함), 비결정성 상들, 염, 용매화물, 및 수화물을 포함하는 것으로 이해된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 약제학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과 함께 용매화된 형태로 존재한다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 불용매화된 형태로 존재한다. 용매화물은 화학양론 또는 비-화학양론 양의 용매를 함유하며, 약제학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등을 이용하여 결정화 공정 중에 형성될 수 있다. 수화물은 용매가 물일 때 형성되거나, 알코올화물은 용매가 알코올일 때 형성된다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 불용매화된 형태 뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본원에 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위해 불용매화된 형태와 대등한 것으로 간주된다.

값의 범위가 제공되는 경우, 상한 및 하한, 및 범위의 상한 및 하한 사이의 각 사이의 값이 구현예에 포함되는 것으로 이해된다.

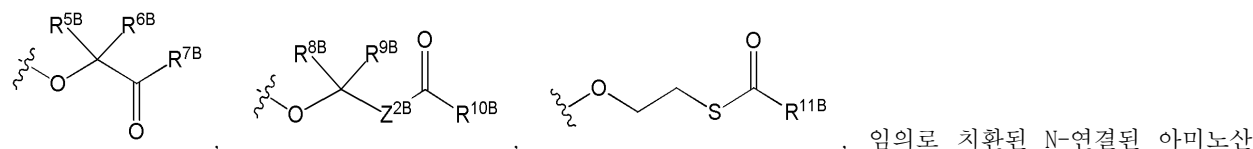
### 화합물

본원에서 개시된 일부 구현예는 식 (I), 식 (II) 및 식 (III)으로부터 선택된 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

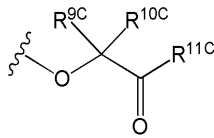
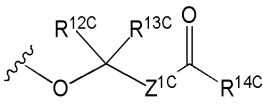
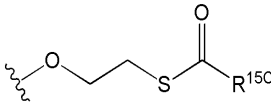


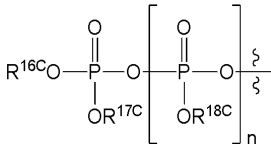
여기서: B<sup>1A</sup>, B<sup>1B</sup> 및 B<sup>1C</sup>는 독립적으로, 보호된 아미노 그룹을 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기일 수 있고; R<sup>1A</sup>는 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 O-연결된 아미노

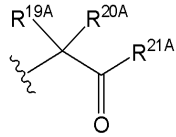
산, 및  $\begin{matrix} \text{Z}^{1A} \\ \parallel \\ \text{R}^{6A}\text{O}-\text{P}- \\ | \\ \text{OR}^{7A} \end{matrix}$ ,  $\begin{matrix} \text{Z}^{2A} \\ \parallel \\ \text{R}^{8A}\text{O}-\text{P}- \\ | \\ \text{R}^{9A} \end{matrix}$  및  $\begin{matrix} \text{Z}^{3A} \\ \parallel \\ \text{R}^{10A}-\text{P}- \\ | \\ \text{R}^{11A} \end{matrix}$ 로부터 선택될 수 있고; 식 (I)의 단속선 (-----)이 단일결합일 때, R<sup>2A</sup>는 CH<sub>2</sub>일 수 있고 R<sup>3A</sup>는 O (산소)일 수 있고; 식 (I)의 단속선 (-----)이 부재일 때, R<sup>2A</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, 임의로 치환된 -O-C<sub>1-6</sub> 알킬, 임의로 치환된 O-C<sub>3-6</sub> 알케닐, 임의로 치환된 O-C<sub>3-6</sub> 알케닐 및 시아노로부터 선택될 수 있고, R<sup>3A</sup>는 OH, -OC(=O)R<sup>nA</sup> 및 임의로 치환된 O-연결된 아미노산으로부터 선택될 수 있고; R<sup>1B</sup>는 O<sup>-</sup>, OH,

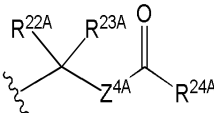
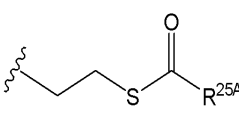
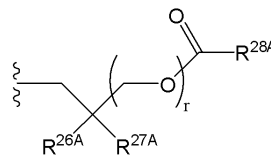
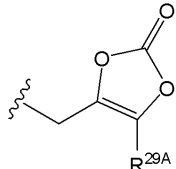


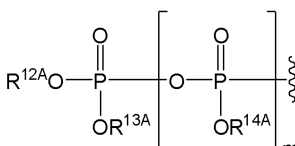
및 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체로부터 선택될 수 있고;  $R^{1C}$  및  $R^{2C}$ 는  $O^-$ , OH, 임의로 치환

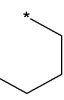
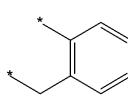
된  $C_{1-6}$  알콕시, , , , 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 및 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체로부터 독립적으로 선택될 수 있고; 또는

$R^{1C}$ 는  일 수 있고  $R^{2C}$ 는  $O^-$  또는 OH일 수 있고;  $R^{2B}$  및  $R^{3C}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 임의로 치환된  $-O-C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $-O-C_{3-6}$  알케닐, 임의로 치환된  $-O-C_{3-6}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬 및 시아노로부터 독립적으로 선택될 수 있고;  $R^{4C}$ 는 OH,  $-OC(=O)R^{1C}$  및 임의로 치환된 O-연결된 아미노산으로부터 선택될 수 있고;  $R^{4A}$ ,  $R^{3B}$  및  $R^{5C}$ 는 독립적으로 할로겐;  $R^{5A}$ ,  $R^{4B}$  및  $R^{6C}$ 는 독립적으로 수소 또는 할로겐일 수 있고;  $R^{6A}$ ,  $R^{7A}$  및  $R^{8A}$ 는 부재, 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알

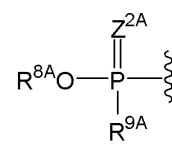
킬), 임의로 치환된  $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된  $*(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{1-24}$  알케닐, ,

, ,  및 로부터 독립적

으로 선택될 수 있고; 또는  $R^{6A}$ 는  일 수 있고  $R^{7A}$ 는 부재 또는 수소일 수 있고; 또는

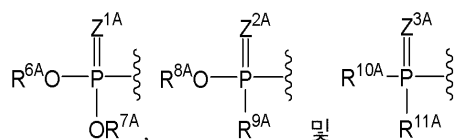
$R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 는 합쳐져서 임의로 치환된  및 임의로 치환된 로부터 선택된 모이어티를 형성할 수 있고, 여기서  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 에 연결된 산소, 인 및 모이어티는 6-원 내지 10-원 고리계를 형성하고;  $R^{9A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐,  $NR^{30A}R^{31A}$ , 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 및 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체로부터 독립적으로 선택될 수 있고;  $R^{10A}$  및  $R^{11A}$ 는 독립적으로, 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체일 수 있고;  $R^{12A}$ ,  $R^{13A}$  및  $R^{14A}$ 는 독립적으로 부재이거나 수소일 수 있고; 각  $R^{15A}$ , 각  $R^{16A}$ , 각  $R^{17A}$  및 각  $R^{18A}$ 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 또는 알콕시일 수 있고;  $R^{19A}$ ,  $R^{20A}$ ,  $R^{22A}$ ,  $R^{23A}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{9B}$ ,  $R^{9C}$ ,  $R^{10C}$ ,  $R^{12C}$  및  $R^{13C}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고;  $R^{21A}$ ,  $R^{24A}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{10B}$ ,  $R^{11C}$  및  $R^{14C}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된  $-O-C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된  $-O$ -아릴로부터 독립적으로 선택

택될 수 있고;  $R^{25A}$ ,  $R^{29A}$ ,  $R^{11B}$  및  $R^{15C}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고;  $R^{16C}$ ,  $R^{17C}$  및  $R^{18C}$ 는 독립적으로 부재이거나 수소일 수 있고;  $R^{26A}$  및  $R^{27A}$ 는 독립적으로  $-C\equiv N$  또는  $C_{2-8}$  오르가닐카보닐,  $C_{2-8}$  알콕시카보닐 및  $C_{2-8}$  오르가닐아미노카보닐로부터 선택된 임의로 치환된 치환체일 수 있고;  $R^{28A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$ -알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬 및 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐로부터 선택될 수 있고;  $R^{30A}$  및  $R^{31A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$ -알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬 및 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐로부터 독립적으로 선택될 수 있고; 식 (III)에 대해, -----는 단일결합 또는 이중 결합일 수 있고; -----이 단일결합일 때, 각  $R^{7C}$  및 각  $R^{8C}$ 는 독립적으로 수소 또는 할로젠일 수 있고; -----이 이중결합일 때, 각  $R^{7C}$ 는 부재이고 각  $R^{8C}$ 는 독립적으로 수소 또는 할로젠일 수 있고;  $R''^A$  및  $R'''^C$ 는 독립적으로, 임의로 치환된  $C_{1-24}$ -알킬일 수 있다. m 및 n는 독립적으로 0 또는 1일 수 있고; p 및 q는 1, 2 및 3으로부터 독립적으로 선택될 수 있고; r은 1 또는 2일 수 있고;  $Z^{1A}$ ,  $Z^{2A}$ ,  $Z^{3A}$ ,  $Z^{4A}$ ,  $Z^{1B}$ ,  $Z^{2B}$  및  $Z^{1C}$ 는 독립적

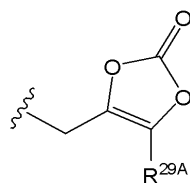
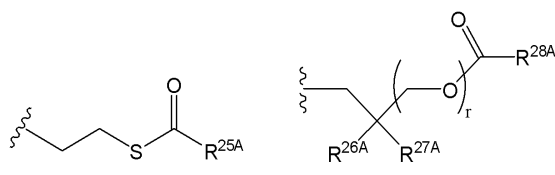
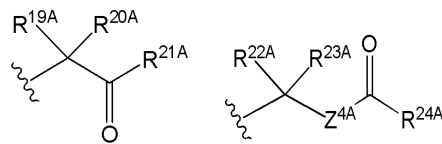
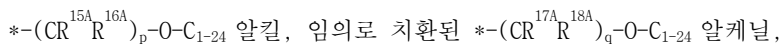


으로 0 또는 S일 수 있고; 단, 식 (I)의 단속선 (-----)이 부재일 때;  $R^{1A}$ 는 이고, 여기서  $R^{8A}$ 는 비치환된  $C_{1-4}$  알킬 또는 할로젠 또는 메틸로 임의로 파라-치환된 페닐이고  $R^{9A}$ 는 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 페닐알라닌, 트립토판, 메티오닌 및 프롤린으로부터 선택된 아미노산의 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 이소프로필 에스테르, n-부틸 에스테르, 벤질 에스테르 또는 페닐 에스테르이고;  $R^{3A}$ 는 OH이고;  $R^{4A}$ 는 플루오로이고;  $R^{5A}$ 는 플루오로 또는 수소이고;  $B^{1A}$ 는 비치환된 우라실이고; 이때  $R^{2A}$ 는  $-OCH_3$ 일 수 없고, 단, 식 (I)의 단속선 (-----)이 부재일 때;  $R^{1A}$ 는 H이고;  $R^{3A}$ 는 OH이고;  $R^{4A}$ 는 플루오로이고;  $R^{5A}$ 는 플루오로이고;  $B^{1A}$ 는 비치환된 시토신이고; 이때  $R^{2A}$ 는 알레닐일 수는 없고; 단, 식 (I)의 단속선 (-----)이 부재일 때;  $R^{1A}$ 는 H이고;  $R^{3A}$ 는 OH이고;  $R^{4A}$ 는 플루오로이고;  $R^{5A}$ 는 수소이고;  $B^{1A}$ 는 비치환된 티민; 이때  $R^{2A}$ 는 임의로 치환된 N-아미도 (예를 들면,  $-NC(=O)CF_3$ )로 치환된  $C_1$  알킬일 수 없고; 단, 식 (I)의 단속선 (-----)이 부재일 때;  $R^{1A}$ 는 H이고;  $R^{3A}$ 는 OH이고;  $R^{4A}$ 는 플루오로이고;  $R^{5A}$ 는 플루오로이고;  $B^{1A}$ 는 비치환된 시토신이고; 이때  $R^{2A}$ 는 에틸일 수는 없다.

일부 구현예에서, 화합물은 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있고, 여기서:  $B^{1A}$ 는 보호된 아미노 그룹을 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기일 수

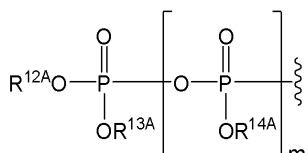


있고;  $R^{1A}$ 는 수소, -----이 단일결합일 때,  $R^{2A}$ 는  $CH_2$ 이고,  $R^{3A}$ 는 0 (산소)이고; 식 (I)의 단속선 (-----)이 부재일 때,  $R^{2A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 임의로 치환된  $-O-C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $-O-C_{3-6}$  알케닐, 임의로 치환된  $-O-C_{3-6}$  알키닐 및 시아노로부터 선택될 수 있고,  $R^{3A}$ 는 OH이고;  $R^{4A}$ 는 할로젠일 수 있고;  $R^{5A}$ 는 수소 또는 할로젠일 수 있고;  $R^{6A}$ ,  $R^{7A}$  및  $R^{8A}$ 는 부재, 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬), 임의로 치환된

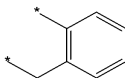




밧

로부터 독립적으로 선택될 수 있고;

또는  $R^{6A}$ 는

또는 R<sup>6A</sup> 및 R<sup>7A</sup>는 부제 또는 수소일 수 있고; 또는 R<sup>6A</sup> 및 R<sup>7A</sup>는 합쳐져서



임의로 치환된  및 임의로 치환된 로부터 선택된 모이어티를 형성할 수 있고, 여기서 R<sup>6A</sup> 및

$R^{7A}$ 에 연결된 산소, 인 및 모이어티는 6-위 내지 10-위 고리계를 형성하고;  $R^{9A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 인

의로 치환된 C<sub>2-24</sub> 알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2-24</sub> 알킬닐, 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 사이

클로알케닐 NR<sup>30A</sup>R<sup>31A</sup> 임의로 치환된 N-여결된 아미노산 및 임의로 치환된 N-여결된 아미노산 에스테르 유도체

로부터 독립적으로 선택될 수 있고; R<sup>10A</sup> 및 R<sup>11A</sup>는 독립적으로, 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로

치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체일 수 있고; R<sup>12A</sup>, R<sup>13A</sup> 및 R<sup>14A</sup>는 독립적으로 부제이거나 수소일 수 있

고; 각 R<sup>15A</sup>, 각 R<sup>16A</sup>, 각 R<sup>17A</sup> 및 각 R<sup>18A</sup>는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C<sub>1-24</sub> 알킬 또는 알콕시일 수 있고;

 $R^{19A}, R^{20A}, R^{22A}$  및  $R^{23A}$ 는 수소, 이이로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬 및 이이로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있다.[illegible]

고, R 뜻 R 는 고, 금기도 제외한 이-24 들과, 금기도 제외한 이 들, 금기도 제외한 O 이-24 들과 뜻 금기도

951                  901

치환된 -O-아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고; R 및 R'은 수소, 임의로 치환된 C<sub>1-24</sub> 알킬 및 임의로 치환

된 아틸로부터 독립적으로 선택될 수 있고; R<sup>26A</sup> 및 R<sup>27A</sup>는 독립적으로 -C≡N 또는 C<sub>2-8</sub> 오르가닐카보닐, C<sub>2-8</sub> 알콕

시카보닐 및 C<sub>2-8</sub> 오르가닐아미노카보닐로부터 선택된 임의로 치환된 치환체일 수 있고; R<sup>28a</sup>는 수소, 임의로 치환

된 C<sub>1-24</sub>-알킬, 임의로 치환된 C<sub>2-24</sub> 알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2-24</sub> 알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬 및 임의

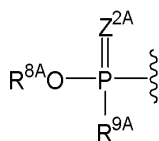
로 치환된 C<sub>2-6</sub> 사이클로알케닐로부터 선택될 수 있고; R<sup>30A</sup> 및 R<sup>31A</sup>는 수소, 임의로 치환된 C<sub>1-24</sub>-알킬, 임의로 치

화되 C<sub>2-9A</sub> 알케닐, 임의로 치환되 C<sub>2-9A</sub> 알키닐, 임의로 치환되 C<sub>2-6</sub> 사이클로알킬 및 임의로 치환되 C<sub>2-6</sub> 사이클로

알케닐로부터 독립적으로 선택될 수 있고; m는 0 또는 1일 수 있고; p 및 q는 1, 2 및 3으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

택될 수 있고;  $r$ 은 1 또는 2일 수 있고;  $Z^{1A}$ ,  $Z^{2A}$ ,  $Z^{3A}$  및  $Z^{4A}$ 는 독립적으로 0 또는  $S$ 일 수 있다. 일부

구현예에서, 식 (I)의 화합물은 본원에서 보여진 구조를 가질 수 있다. 단, 식 (I)의 단속선 (-----)이 부재

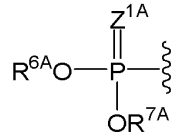
일 때;  $R^{1A}$ 는

일 때;  $R^{1A}$ 는  $R^{9A}$  이고 여기서  $R^{8A}$ 는 비치환된  $C_{1-4}$  알킬 또는 할로젠 또는 메틸로 임의로 파라-치환된

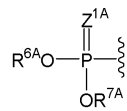
페닐이고 R<sup>9A</sup>는 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 페닐알라닌, 트립토판, 메티오닌 및 프롤린의 메틸 에스테르, 에틸

에스테르, 이소프로필 에스테르, n-부틸 에스테르, 벤질 에스테르 또는 페닐 에스테르로부터 선택된 아미노산이

고;  $R^{3A}$ 는 OH이고;  $R^{4A}$ 는 플루오로이고;  $R^{5A}$ 는 플루오로 또는 수소이고;  $B^{1A}$ 는 비치환된 우라실이고; 이때  $R^{2A}$ 는  $-OCH_3$ 일 수 없고; 단, 식 (I)의 단속선 (-----)이 부재일 때;  $R^{1A}$ 는 H이고;  $R^{3A}$ 는 OH이고;  $R^{4A}$ 는 플루오로이고;  $R^{5A}$ 는 플루오로이고;  $B^{1A}$ 는 비치환된 시토신이고; 이때  $R^{2A}$ 는 알레닐일 수는 없고; 단, 식 (I)의 단속선 (-----)이 부재일 때;  $R^{1A}$ 는 H이고;  $R^{3A}$ 는 OH이고;  $R^{4A}$ 는 플루오로이고;  $R^{5A}$ 는 수소이고;  $B^{1A}$ 는 비치환된 티민; 이때  $R^{2A}$ 는 N-아미도로 치환된  $C_1$  알킬일 수 없고; 단, 식 (I)의 단속선 (-----)이 부재일 때;  $R^{1A}$ 는 H이고;  $R^{3A}$ 는 OH이고;  $R^{4A}$ 는 플루오로이고;  $R^{5A}$ 는 플루오로이고;  $B^{1A}$ 는 비치환된 시토신이고; 이때  $R^{2A}$ 는 에티닐일 수는 없다.



일부 구현예에서,  $R^{1A}$ 는 일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  모두는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  모두는 부재할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 는 부재할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 는 수소일 수 있다. 당해분야의 숙련가는,  $R^{6A}$  및/또는  $R^{7A}$ 이 부재할 때, 연관된 산소(들)이 음전하를 가질 것이라는 것을 이해한다. 예를 들면,  $R^{6A}$ 이 부재할 때,  $R^{6A}$ 와 연관된 산소는 음전하를 가질 것이다. 일부 구현예에서,  $Z^{1A}$ 는 O (산소)일 수 있다. 다른 구현예에서,  $Z^{1A}$ 는 S (황)일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{1A}$ 는 모노포스페이트일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{1A}$ 는 모노티오포스페이트일 수 있다.



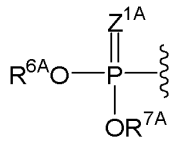
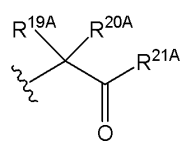
일부 구현예에서,  $R^{1A}$ 가 일 때,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  중 하나는 수소일 수 있고,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  중 다른 것은 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬)로부터 선택된다. 일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  중 하나는 수소일 수 있고,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 의 다른 것은 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  둘 모두는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  둘 모두는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  둘 모두는 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 는 하기의 독립적으로, 임의로 치환된 버전일 수 있다: 미리스톨레일, 미리스틸, 팔미톨레일, 팔미틸, 사피에닐, 올레일, 엘라이딜, 박세닐, 리놀레일,  $\alpha$ -리놀레닐, 아라키도닐, 에이코사펜타에닐, 에루실, 도코사헥사에닐, 카프릴릴, 카프릴, 라우릴, 스테아릴, 아라키딜, 베헤닐, 리그노세틸, 및 세로틸.

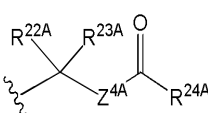
일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  중 적어도 하나는  $-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$  알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  모두는  $-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$  알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, 각  $R^{15A}$  및 각  $R^{16A}$ 는 수소이다. 다른 구현예에서,  $R^{15A}$  및  $R^{16A}$  중 적어도 하나는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬이다. 다른 구현예에서,  $R^{15A}$  및  $R^{16A}$  중 적어도 하나는 알콕시 (예를 들면, 벤족시)이다. 일부 구현예에서, p는 1일 수 있다. 다른 구현예에서, p는 2일 수 있다. 또 다른 구현예에서, p는 3일 수 있다.

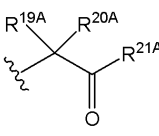
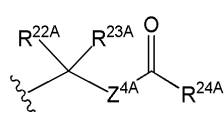
일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  중 적어도 하나는  $-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$  알케닐일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  모두는  $-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$  알케닐일 수 있다. 일부 구현예에서, 각  $R^{17A}$  및 각  $R^{18A}$ 는 수소이다. 다른 구현예

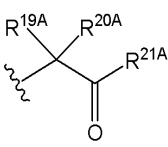
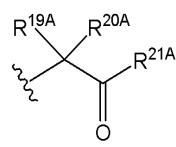


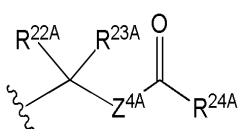
에서,  $R^{17A}$  및  $R^{18A}$  중 적어도 하나는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬이다. 일부 구현예에서,  $q$ 는 1일 수 있다. 다른 구현예에서,  $q$ 는 2일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $q$ 는 3일 수 있고,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  중 적어도 하나가  $-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$  알킬 또는  $-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$  알케닐일 때,  $C_{1-24}$  알킬은 카프릴릴, 카프릴, 라우릴, 미리스틸, 팔미틸, 스테아릴, 아라키딜, 베헤닐, 리그노세틸, 및 세로틸로부터 선택될 수 있고,  $C_{2-24}$  알케닐은 미리스톨레일, 팔미톨레일, 사피에닐, 올레일, 엘라이딜, 박세닐, 리놀레일,  $\alpha$ -리놀레닐, 아라키도닐, 에이코사펜타에닐, 에루실 및 도코사헥사에닐로부터 선택될 수 있다.

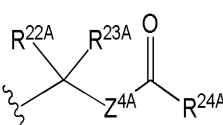
[009] 일부 구현예에서,  $R^{1A}$ 가  일 때,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  중 적어도 하나는 ,

및 로부터 선택될 수 있고;  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  중 다른 것은 부재, 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 아릴 ( $C_{1-6}$  알킬)로부터 선택될 수 있다.

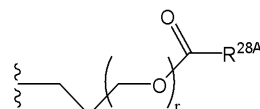
일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  중 적어도 하나는  또는  일 수 있다. 일부 구

현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  둘 모두는  일 수 있고,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  중 하나 또는 둘 모두가  일 때,  $R^{19A}$  및  $R^{20A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고;  $R^{21A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된  $-O-C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된  $-O$ -아릴로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{19A}$  및  $R^{20A}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{19A}$  및  $R^{20A}$  중 적어도 하나는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 또는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{21A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{21A}$ 는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{21A}$ 는 임의로 치환된  $-O-C_{1-24}$  알킬 또는 임의로 치환된  $-O$ -아릴일 수 있다.

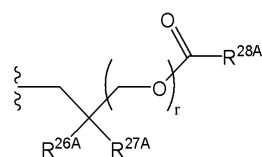
일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  둘 모두는  일 수 있고,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  중 하나 또는 둘 모두가

 일 때,  $R^{22A}$  및  $R^{23A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고;  $R^{24A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된  $-O-C_{1-24}$  알킬

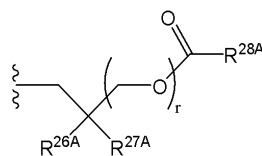
및 임의로 치환된 -O-아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고;  $Z^{4A}$ 는 독립적으로 O (산소) 또는 S (황)일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{22A}$  및  $R^{23A}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{22A}$  및  $R^{23A}$  중 적어도 하나는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 또는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{24A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{24A}$ 는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{24A}$ 는 임의로 치환된 -O- $C_{1-24}$  알킬 또는 임의로 치환된 -O-아릴일 수 있다. 일부 구현예에서,  $Z^{4A}$ 는 O (산소)일 수 있다. 다른 구현예에서,  $Z^{4A}$ 는 S (황)일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 의 하나 또는 둘 모두는 이소프로필카보닐옥시메틸일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 의 하나 또는 둘 모두는 피발로일옥시메틸일 수 있다.



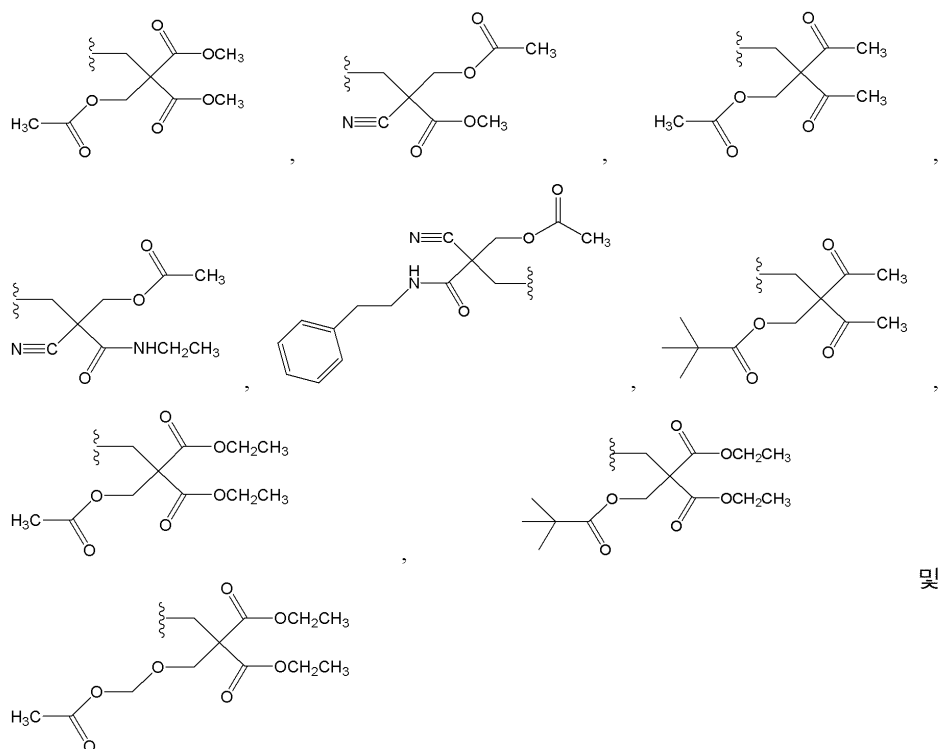
일부 구현예에서, 둘 모두의  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 는 일 수 있고,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 의 하나 또는 둘 모두가



일 때,  $R^{26A}$  및  $R^{27A}$ 는 독립적으로  $-C\equiv N$  또는  $C_{2-8}$  오르가닐카보닐,  $C_{2-8}$  알콕시카보닐 및  $C_{2-8}$  오르가닐아미노카보닐로부터 선택된 임의로 치환된 치환체일 수 있고;  $R^{28A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$ -알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬 및 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐로부터 선택될 수 있고;  $r$ 은 1 또는 2일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{26A}$ 는  $-C\equiv N$ 일 수 있고  $R^{27A}$ 는 임의로 치환된  $C_{2-8}$  알콕시카보닐, 예컨대  $-C(=O)OCH_3$ 일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{26A}$ 는  $-C\equiv N$ 일 수 있고  $R^{27A}$ 는 임의로 치환된  $C_{2-8}$  오르가닐아미노카보닐, 예를 들면,  $-C(=O)NHCH_2CH_3$  및  $-C(=O)NHCH_2CH_2$ 페닐일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{26A}$  및  $R^{27A}$  둘 모두는 임의로 치환된  $C_{2-8}$  오르가닐카보닐, 예컨대  $-C(=O)CH_3$ 일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{26A}$  및  $R^{27A}$  둘 모두는 임의로 치환된  $C_{1-8}$  알콕시카보닐, 예를 들면,  $-C(=O)OCH_2CH_3$  및  $-C(=O)OCH_3$ 일 수 있다. 일부 구현예에서, 이 단락에서 기재된 것들을 포함하여,  $R^{28A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-4}$ -알킬일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{28A}$ 는 메틸 또는 tert-부틸일 수 있다. 일부 구현예에서,  $r$ 은 1일 수 있다. 다른 구현예에서,  $r$ 은 2일 수 있다.

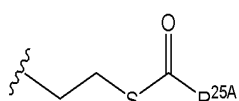


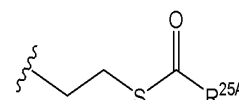
의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다:

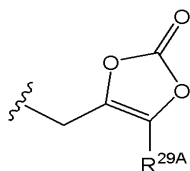


일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  모두는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  중 적어도 하나는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 예를 들면,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  둘 모두는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 나프틸일 수 있다. 치환될 때, 치환된 아릴은 1, 2, 3 또는 3 개 초과 치환체로 치환될 수 있다. 2 개 초과 치환체가 존재할 때, 상기 치환체는 동일 또는 상이할 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  중 적어도 하나가 치환된 페닐일 때, 치환된 페닐은 파라-, 오르토- 또는 메타-치환된 페닐일 수 있다.

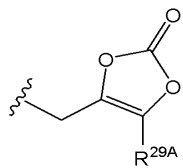
일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  모두는 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬)일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  중 적어도 하나는 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬)일 수 있다. 예를 들면,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  둘 모두는 임의로 치환된 벤질일 수 있다. 치환될 때, 치환된 벤질 그룹은 1, 2, 3 또는 3 개 초과 치환체로 치환될 수 있다. 2 개 초과 치환체가 존재할 때, 상기 치환체는 동일 또는 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 아릴( $C_{1-6}$  알킬)의 아릴 그룹은 파라-, 오르토- 또는 메타-치환된 페닐일 수 있다.

일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  모두는  일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  중 적어도 하

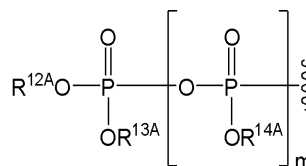
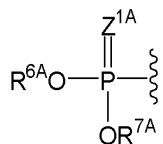
나는  일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{25A}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{25A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{25A}$ 는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{25A}$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 (분기형 및 직쇄형), 및 헥실 (분기형 및 직쇄형)일 수 있다.



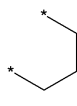
일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  모두는 일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$  중 적어도 하나



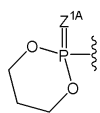
는 일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{29A}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{29A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{29A}$ 는  $C_{1-4}$  알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 t-부틸일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{29A}$ 는 임의로 치환된 아릴, 예컨대 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 나프틸일 수 있다.



일부 구현예에서,  $R^{1A}$ 는 일 수 있고;  $R^{6A}$ 는 또는 수소일 수 있고;  $R^{12A}$ ,  $R^{13A}$  및  $R^{14A}$ 는 독립적으로 부재이거나 수소일 수 있고; m은 0 또는 1일 수 있다. 일부 구현예에서, m은 0일 수 있고,  $R^{7A}$ ,  $R^{12A}$  및  $R^{13A}$ 는 독립적으로 부재이거나 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, m은 1일 수 있고,  $R^{7A}$ ,  $R^{12A}$ ,  $R^{13A}$  및  $R^{14A}$ 는 독립적으로 부재이거나 수소일 수 있다. 당해분야의 숙련가는, m이 0일 때,  $R^{6A}$ 는 디포스페이트일 수 있다.  $Z^{1A}$ 가 산소, 또는 알파-티오디포스페이트일 때,  $Z^{1A}$ 가 황일 때를 이해한다. 마찬가지로, 당해분야의 숙련가는, m이 1일 때,  $R^{6A}$ 는 트리포스페이트일 수 있다.  $Z^{1A}$ 가 산소, 또는 알파-티오트리포스페이트,  $Z^{1A}$ 가 황일 때를 이해한다.

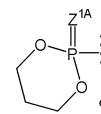


일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 는 합쳐져서 임의로 치환된 을 형성할 수 있다. 예를 들면,  $R^{1A}$ 는 임의로 치환

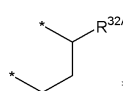


된 일 수 있다. 치환될 때, 고리는 1, 2, 3 또는 3 또는 그 초과 횟수로 치환될 수 있다. 다중 치환체

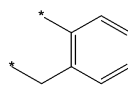
로 치환될 때, 상기 치환체는 동일 또는 상이할 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{1A}$ 가 일 때, 고리는 임의로 치환된 아릴 그룹 및/또는 임의로 치환된 헤테로아릴로 치환될 수 있다. 적당한 헤테로아릴의 예는 피리디닐이



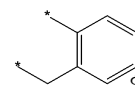
다. 일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 는 합쳐져서 임의로 치환된 에컨대 을 형성할 수 있고, 여기서  $R^{32A}$ 는 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다.

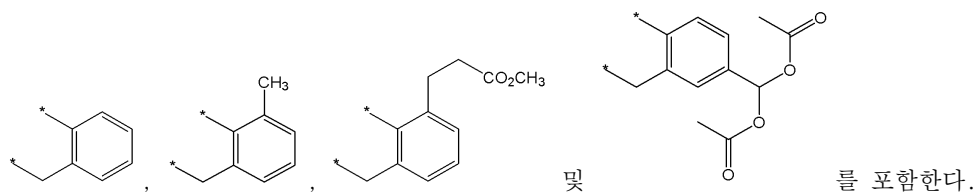


일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 는 합쳐져서 임의로 치환된 을 형성할 수 있고, 여기서  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 에 연결



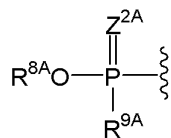
된 산소, 인 및 모이어티는 6-원 내지 10-원 고리계를 형성한다. 임의로 치환된 의 예는





일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 는 동일할 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{6A}$  및  $R^{7A}$ 는 상이할 수 있다.

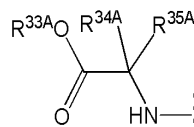
일부 구현예에서,  $Z^{1A}$ 는 산소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $Z^{1A}$ 는 황일 수 있다.



일부 구현예에서,  $R^{1A}$ 는 일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{8A}$ 는 부재, 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬 및 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐로부터 선택될 수 있고;  $R^{9A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬 및 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

일부 구현예에서,  $R^{8A}$ 는 수소일 수 있고,  $R^{9A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬일 수 있다. 적당한  $C_{1-6}$  알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 (분기형 및 직쇄형), 및 헥실 (분기형 및 직쇄형)을 포함한다. 다른 구현예에서,  $R^{8A}$ 는 수소일 수 있고,  $R^{9A}$ 는  $NR^{30A}R^{31A}$  일 수 있고, 여기서  $R^{30}$  및  $R^{31}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-24}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬 및 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알케닐로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

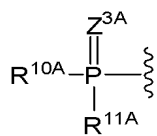
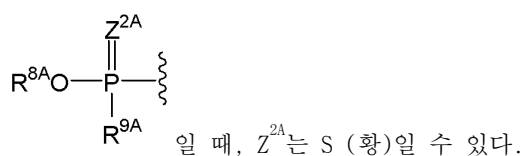
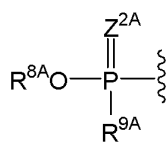
일부 구현예에서,  $R^{8A}$ 는 부재 또는 수소일 수 있고;  $R^{9A}$ 는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{8A}$ 는 임의로 치환된 아릴일 수 있고;  $R^{9A}$ 는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{8A}$ 는 임의로 치환된 헤테로아릴일 수 있고;  $R^{9A}$ 는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{9A}$ 는 알라닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 발린 및 에스테르 그의 유도체로부터 선택될 수 있다. 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체의 예는 하기의 임의로 치환된 버전을 포함한다: 알라닌 이소프로필 에스테르, 알라닌 사이클로헥실 에스테르, 알라닌 네오펜틸 에스테르, 발린 이소프로필 에스테르



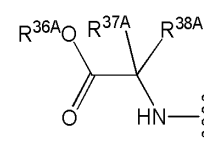
르 및 류신 이소프로필 에스테르. 일부 구현예에서,  $R^{9A}$ 는 구조를 가질 수 있고, 여기서  $R^{33A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴 ( $C_{1-6}$  알킬) 및 임의로 치환된 할로알킬로부터 선택될 수 있고;  $R^{34A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  할로알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된  $C_6$  아릴, 임의로 치환된  $C_{10}$  아릴 및 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬)로부터 선택될 수 있고;  $R^{35A}$ 는 수소 또는 임의로 치환된  $C_{1-4}$ -알킬일 수 있고; 또는  $R^{34A}$  및  $R^{35A}$ 는 합쳐져서 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬을 형성할 수 있다.

$R^{34A}$ 가 치환될 때,  $R^{34A}$ 는 N-아미도, 머캅토, 알킬티오, 임의로 치환된 아릴, 하이드록시, 임의로 치환된 헤테로

아릴, 0-카복시, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{34A}$ 는 비치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 예컨대 본원에서 기재된 것일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{34A}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{34A}$ 는 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{33A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬일 수 있다. 임의로 치환된  $C_{1-6}$ -알킬의 예는 하기의 임의로 치환된 변형을 포함한다: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 (분기형 및 직쇄형), 및 헥실 (분기형 및 직쇄형). 일부 구현예에서,  $R^{33A}$ 는 메틸 또는 이소프로필일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{33A}$ 는 에틸 또는 네오펜틸일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{33A}$ 는 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬일 수 있다. 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬의 예는 하기의 임의로 치환된 변형을 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실. 구현예에서,  $R^{33A}$ 는 임의로 치환된 사이클로헥실일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{33A}$ 는 임의로 치환된 아릴, 예컨대 페닐 및 나프틸일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{33A}$ 는 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬)일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{33A}$ 는 임의로 치환된 벤질일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{33A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  할로알킬, 예를 들면,  $CF_3$ 일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{35A}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{35A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-4}$ -알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸일 수 있다. 구현예에서,  $R^{35A}$ 는 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{34A}$  및  $R^{35A}$ 는 합쳐져서 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬을 형성할 수 있다. 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬의 예는 하기의 임의로 치환된 변형을 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실.  $R^{34A}$  및  $R^{35A}$ 에 대해 선택된 그룹에 따라,  $R^{34A}$  및  $R^{35A}$ 가 부착된 탄소는 키랄 중심일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{34A}$  및  $R^{35A}$ 가 부착된 탄소는 (R)-키랄 중심일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{34A}$  및  $R^{35A}$ 가 부착된 탄소는 (S)-키랄 중심일 수 있다.



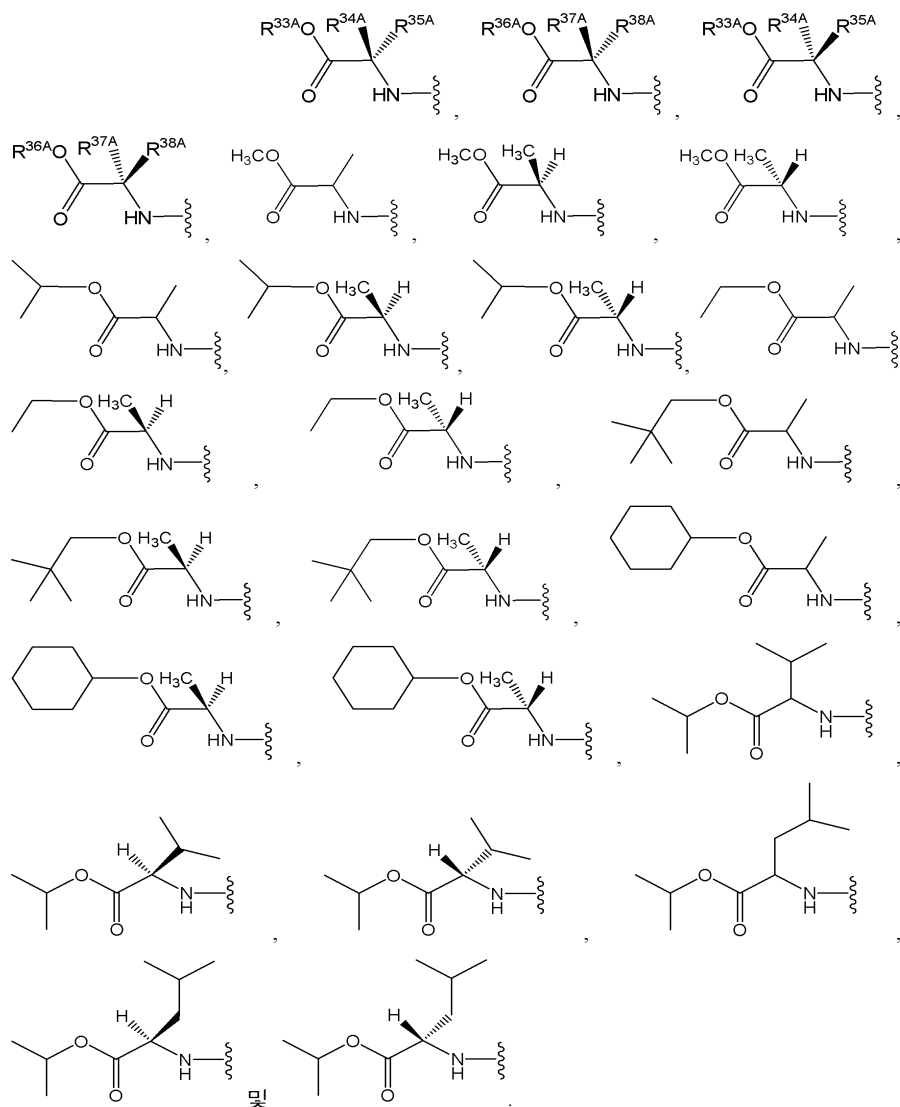
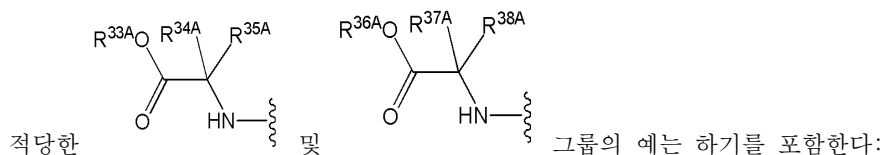
아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{10A}$  및  $R^{11A}$ 는 알라닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 발린 및 에스테르 그의 유도체로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{10A}$  및  $R^{11A}$ 는 하기의 임의로 치환된 버전일 수 있다: 알라닌 이소프로필 에스테르, 알라닌 사이클로헥실 에스테르, 알라닌 네오펜틸 에스테르, 발린 이소프로필



에스테르 및 류신 이소프로필 에스테르. 일부 구현예에서,  $R^{10A}$  및  $R^{11A}$ 는 독립적으로는 구조를 가질 수 있고, 여기서  $R^{36A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환

된 아틸, 임의로 치환된 아틸( $C_{1-6}$  알킬) 및 임의로 치환된 할로알킬로부터 선택될 수 있고;  $R^{37A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  할로알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된  $C_6$  아틸, 임의로 치환된  $C_{10}$  아틸 및 임의로 치환된 아틸( $C_{1-6}$  알킬)로부터 선택될 수 있고;  $R^{38A}$ 는 수소 또는 임의로 치환된  $C_{1-4}$ -알킬일 수 있고; 또는  $R^{37A}$  및  $R^{38A}$ 는 합쳐져서 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬을 형성할 수 있다.

$R^{37A}$ 가 치환될 때,  $R^{37A}$ 는 N-아미도, 머캅토, 알킬티오, 임의로 치환된 아틸, 하이드록시, 임의로 치환된 헤테로 아틸, O-카복시, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{37A}$ 는 비치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 예컨대 본원에서 기재된 것일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{37A}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{37A}$ 는 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{36A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬일 수 있다. 임의로 치환된  $C_{1-6}$ -알킬의 예는 하기의 임의로 치환된 변형을 포함한다: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 (분기형 및 직쇄형), 및 헥실 (분기형 및 직쇄형). 일부 구현예에서,  $R^{36A}$ 는 메틸 또는 이소프로필일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{36A}$ 는 에틸 또는 네오펜틸일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{36A}$ 는 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬. 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬의 예는 하기의 임의로 치환된 변형을 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실. 구현예에서,  $R^{36A}$ 는 임의로 치환된 사이클로헥실일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{36A}$ 는 임의로 치환된 아틸, 예컨대 페닐 및 나프틸일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{36A}$ 는 임의로 치환된 아틸( $C_{1-6}$  알킬)일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{36A}$ 는 임의로 치환된 벤질일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{36A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  할로알킬, 예를 들면,  $CF_3$ 일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{38A}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{38A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-4}$ -알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸일 수 있다. 구현예에서,  $R^{38A}$ 는 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{37A}$  및  $R^{38A}$ 는 합쳐져서 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬을 형성할 수 있다. 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬의 예는 하기의 임의로 치환된 변형을 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실.  $R^{37A}$  및  $R^{38A}$ 에 대해 선택된 그룹에 따라,  $R^{37A}$  및  $R^{38A}$ 가 부착된 탄소는 키랄 중심일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{37A}$  및  $R^{38A}$ 가 부착된 탄소는 (R)-키랄 중심일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{37A}$  및  $R^{38A}$ 가 부착된 탄소는 (S)-키랄 중심일 수 있다.



일부 구현예에서,  $R^{10A}$  및  $R^{11A}$ 는 동일할 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{10A}$  및  $R^{11A}$ 는 상이할 수 있다.

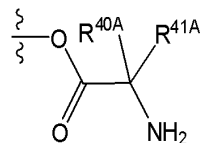
일부 구현예에서,  $Z^{3A}$ 는 O (산소)일 수 있다. 다른 구현예에서,  $Z^{3A}$ 는 S (황)일 수 있다.

일부 구현예에서,  $R^{1A}$ 는 수소일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{1A}$ 는 임의로 치환된 아실일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{1A}$ 는  $-C(=O)R^{39A}$ 일 수 있고, 여기서  $R^{39A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-12}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-12}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-12}$  알키닐, 임의로 치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬, 임의로 치환된  $C_{5-8}$  사이클로알케닐, 임의로 치환된  $C_{6-10}$  아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬), 임의로 치환된 헤테로아릴( $C_{1-6}$  알킬) 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$  알킬)로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{39A}$ 는 치환된  $C_{1-12}$  알킬로부터 선택될 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{39A}$ 는 비치환된  $C_{1-12}$  알킬로부터 선택될 수 있다.

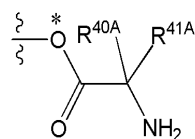
또 다른 구현예에서,  $R^{1A}$ 는 임의로 치환된 O-연결된 아미노산일 수 있다. 적당한 O-연결된 아미노산의 예는 하기



를 포함한다: 알라닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판 및 발린. 적당한 아미노산의 추가 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 오르니틴, 하이푸신, 2-아미노이소부티르산, 테하이드로알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 베타-알라닌, 알파-에틸-글리신, 알파-프로필-글리신 및

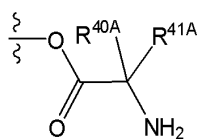


노르류신. 일부 구현예에서, 0-연결된 아미노산은 구조 를 가질 수 있고, 여기서 R<sup>40A</sup>는 수소, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, 임의로 치환된 C<sub>6</sub> 아릴, 임의로 치환된 C<sub>10</sub> 아릴 및 임의로 치환된 아릴(C<sub>1-6</sub> 알킬)로부터 선택될 수 있고; R<sup>41A</sup>는 수소 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬일 수 있고; 또는 R<sup>40A</sup> 및 R<sup>41A</sup>는 합쳐져서 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 당해분야의 숙련가는, R<sup>1A</sup>가 임의로 치환된 0-연결된 아미노산일 때, 식 (I)의 R<sup>1A</sup>0-의 산소는 임의로 치환된

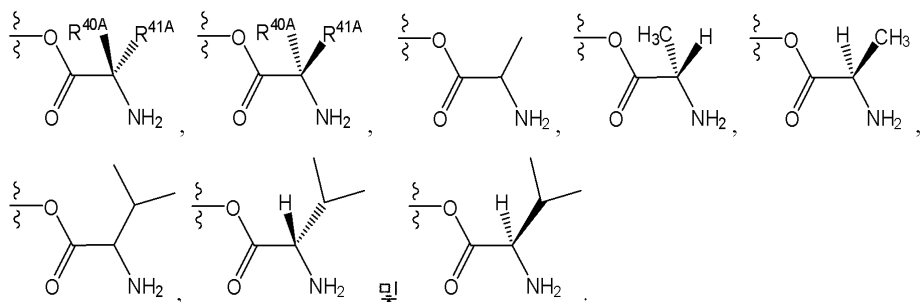


0-연결된 아미노산의 일부라는 것을 이해한다. 예를 들면, R<sup>1A</sup>가 일 때, "\*"로 명시된 산소는 식 (I)의 R<sup>1A</sup>0-의 산소이다.

R<sup>40A</sup>가 치환될 때, R<sup>40A</sup>는 N-아미도, 머캅토, 알킬티오, 임의로 치환된 아릴, 하이드록시, 임의로 치환된 헤테로 아릴, 0-카복시, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>40A</sup>는 비치환된 C<sub>1-6</sub>-알킬, 예컨대 본원에서 기재된 것일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>40A</sup>는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>40A</sup>는 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>41A</sup>는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>41A</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸일 수 있다. 구현예에서, R<sup>41A</sup>는 메틸일 수 있고, R<sup>40A</sup> 및 R<sup>41A</sup>에 대해 선택된 그룹에 따라, R<sup>40A</sup> 및 R<sup>41A</sup>가 부착된 탄소는 키랄 중심일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>40A</sup> 및 R<sup>41A</sup>가 부착된 탄소는 (R)-키랄 중심일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>40A</sup> 및 R<sup>41A</sup>가 부착된 탄소는 (S)-키랄 중심일 수 있다.



적당한 의 예는 하기를 포함한다:

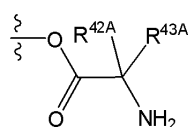


일부 구현예에서, 단속선 (-----)는 단일결합일 수 있고, R<sup>2A</sup>는 CH<sub>2</sub>일 수 있고 R<sup>3A</sup>는 O (산소)일 수 있다. 단속선 (-----)가 단일결합일 때, R<sup>2A</sup>는 CH<sub>2</sub>이고, R<sup>3A</sup>는 O (산소)이고, 펜토스 고리의 4'-탄소 및 3'-탄소를 포함하

는 4-원 고리가 형성된다. 다른 구현예에서, 단속선 (-----)는 부재할 수 있고,  $R^{2A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알킬닐, 임의로 치환된  $-O-C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $-O-C_{3-6}$  알케닐, 임의로 치환된  $-O-C_{3-6}$  알킬닐 및 시아노로부터 선택될 수 있고,  $R^{3A}$ 는 OH,  $-OC(=O)R^A$  및 임의로 치환된 O-연결된 아미노산으로부터 선택될 수 있다.

다양한 그룹은 펜토스 고리의 4'-위치에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬일 수 있다. 적당한  $C_{1-6}$  알킬의 예는 하기를 포함한다: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 (분기형 및 직쇄형), 및 헥실 (분기형 및 직쇄형). 일부 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 치환된  $C_{1-6}$  알킬일 수 있다. 예를 들면,  $R^{2A}$ 는 할로젠 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 하이드록시 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 알콕시 치환된  $C_{1-6}$  알킬 또는 설페닐 치환된  $C_{1-6}$  알킬 (예를 들면,  $-C_{1-6}$  알킬-S- $C_{1-6}$  알킬)일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{2A}$ 는  $C_{1-6}$  할로알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 치환된  $C_{2-6}$  알케닐일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 비치환된  $C_{2-6}$  알케닐일 수 있다. 예를 들면,  $R^{2A}$ 는 에테닐, 프로페닐 또는 알레닐일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알킬닐일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 치환된  $C_{2-6}$  알킬닐일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 비치환된  $C_{2-6}$  알킬닐일 수 있다. 적당한  $C_{2-6}$  알킬닐은 에틸닐 및 프로피닐을 포함한다. 또 다른 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 비치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬일 수 있다.  $C_{3-6}$  사이클로알킬의 비제한적인 목록은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다. 일부 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 임의로 치환된  $-O-C_{1-6}$  알킬일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 치환된  $-O-C_{1-6}$  알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 비치환된  $-O-C_{1-6}$  알킬일 수 있다. 적당한  $-O-C_{1-6}$  알킬 그룹의 예는 하기를 포함한다: 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, 펜톡시 (분기형 및 직쇄형), 및 헥소시 (분기형 및 직쇄형). 다른 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 임의로 치환된  $-O-C_{3-6}$  알케닐일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 치환된  $-O-C_{3-6}$  알케닐일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 비치환된  $-O-C_{3-6}$  알케닐일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 임의로 치환된  $-O-C_{3-6}$  알킬닐일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 치환된  $-O-C_{3-6}$  알킬닐일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 비치환된  $-O-C_{3-6}$  알킬닐일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 시아노일 수 있다.

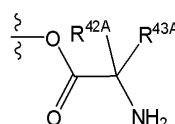
펜토스 고리의 3'-위치에 부착된 그룹은 변할 수 있다. 바로 앞 단락 [펜토스 고리의 4'-위치와 관련된 단락]의 것들을 포함하는 일부 구현예에서,  $R^{3A}$ 는 OH일 수 있다. 바로 앞 단락 [펜토스 고리의 4'-위치와 관련된 단락]의 것들을 포함하는 다른 구현예에서,  $R^{3A}$ 는 임의로 치환된 O-연결된 아미노산일 수 있다. 적당한 O-연결된 아미노산의 예는 하기를 포함한다: 알라닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판 및 발린. 적당한 아미노산의 추가 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 오르니틴, 하이푸신, 2-아미노이소부티르산, 테하이드로알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 베타-알라닌, 알파-에틸-글리신, 알파-프로필-글리

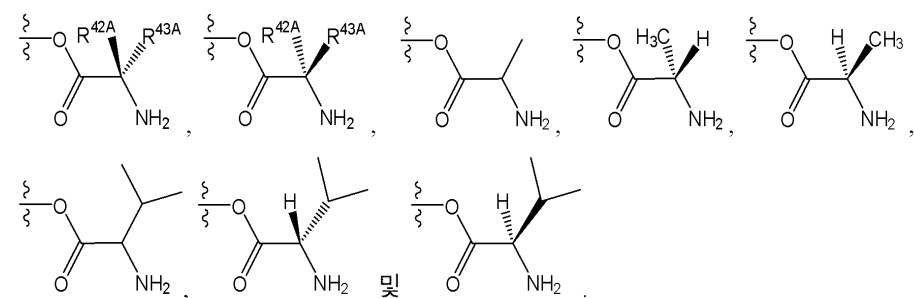


신 및 노르류신. 일부 구현예에서, O-연결된 아미노산은 구조를 가질 수 있고, 여기서  $R^{42A}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  할로알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환

된 C<sub>6</sub> 아릴, 임의로 치환된 C<sub>10</sub> 아릴 및 임의로 치환된 아릴(C<sub>1-6</sub> 알킬)로부터 선택될 수 있고; R<sup>43A</sup>는 수소 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬일 수 있고; 또는 R<sup>42A</sup> 및 R<sup>43A</sup>는 합쳐져서 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬을 형성할 수 있다.

R<sup>42A</sup>가 치환될 때, R<sup>42A</sup>는 N-아미도, 머캅토, 알킬티오, 임의로 치환된 아릴, 하이드록시, 임의로 치환된 헤테로아릴, O-카복시, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>42A</sup>는 비치환된 C<sub>1-6</sub>-알킬, 예컨대 본원에서 기재된 것일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>42A</sup>는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>42A</sup>는 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>43A</sup>는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>43A</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸일 수 있다. 구현예에서, R<sup>43A</sup>는 메틸일 수 있고, R<sup>42A</sup> 및 R<sup>43A</sup>에 대해 선택된 그룹에 따라, R<sup>42A</sup> 및 R<sup>43A</sup>가 부착된 탄소는 키랄 중심일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>42A</sup> 및 R<sup>43A</sup>가 부착된 탄소는 (R)-키랄 중심일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>42A</sup> 및 R<sup>43A</sup>가 부착된 탄소는 (S)-키랄 중심일 수 있다.


  
 적당한                      의 예는 하기를 포함한다:

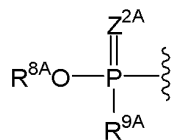


또 상기 단락 [펜토스 고리의 4'-위치와 관련된 단락]의 것들을 포함하는 다른 구현예에서, R<sup>3A</sup>는 -OC(=O)R<sup>A</sup>일 수 있고, 여기서 R<sup>A</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1-24</sub> 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>A</sup>는 치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>A</sup>는 비치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬일 수 있다. 또 상기 단락 [펜토스 고리의 4'-위치와 관련된 단락]의 것들을 포함하는 다른 구현예에서, R<sup>3A</sup>는 임의로 치환된 -O-아실일 수 있다. 또 상기 단락 [펜토스 고리의 4'-위치와 관련된 단락]의 것들을 포함하는 다른 구현예에서, R<sup>3A</sup>는 -OC(=O)R<sup>44A</sup>일 수 있고, 여기서 R<sup>44A</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>2-12</sub> 알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2-12</sub> 알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 임의로 치환된 C<sub>5-8</sub> 사이클로알케닐, 임의로 치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴(C<sub>1-6</sub> 알킬), 임의로 치환된 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub> 알킬) 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub> 알킬)로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>44A</sup>는 치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>44A</sup>는 비치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬일 수 있다.

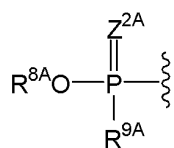
다양한 치환체는 펜토스 고리의 2'-위치에서 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>5A</sup>는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>5A</sup>는 할로젠, 예를 들면, 플루오로일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>4A</sup>는 할로젠, 예컨대 플루오로일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>5A</sup>는 수소일 수 있고 R<sup>4A</sup>는 할로젠일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>4A</sup> 및 R<sup>5A</sup> 둘 모두는 할로젠일 수 있다.

일부 구현예에서, ----는 단일결합일 수 있고,  $R^{4A}$ 는 플루오로일 수 있고,  $R^{5A}$ 는 수소일 수 있고  $R^{2A}$ 는  $C_{1-6}$  할로 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, ----는 단일결합일 수 있고,  $R^{4A}$ 는 플루오로일 수 있고,  $R^{5A}$ 는 수소일 수 있고,  $R^{2A}$ 는  $C_{1-6}$  할로알킬일 수 있고  $B^{1A}$ 는 시토신일 수 있다.

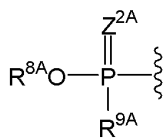
일부 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 메톡시일 수는 없다. 일부 구현예에서,  $R^{2A}$ 는,  $B^{1A}$ 가 치환된 또는 비치환된 우라실 일 때 메톡시일 수는 없다. 일부 구현예에서,  $B^{1A}$ 는 치환된 또는 비치환된 시토신이다. 다른 구현예에서,  $B^{1A}$ 는 치환된 또는 비치환된 티민이다. 또 다른 구현예에서,  $B^{1A}$ 는 비치환된 우라실일 수는 없다. 일부 구현예에서,  $R^{2A}$ 는,  $Z^{1A}$



가 일 때 메톡시일 수는 없고, 여기서  $R^{8A}$ 는 비치환된  $C_{1-6}$  알킬 또는 파라-치환된 페닐이고;  $R^{9A}$ 는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체이다. 일부 구현예

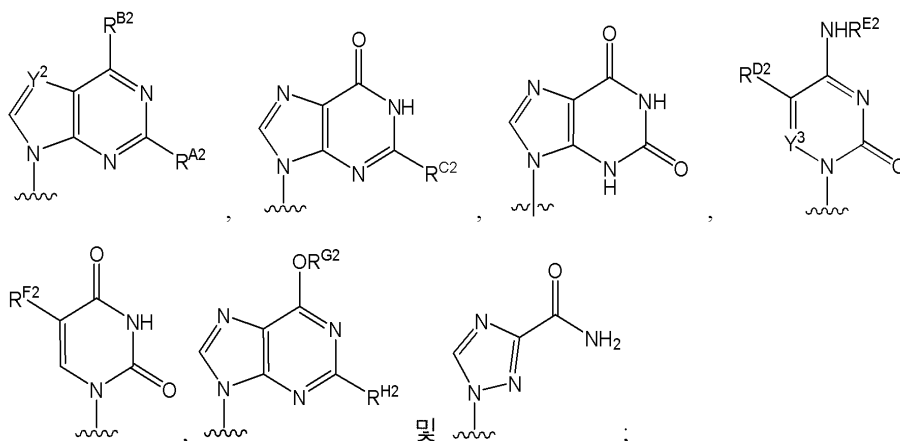


에서,  $R^{2A}$ 는,  $Z^{1A}$ 가 일 때 메톡시일 수는 없다. 일부 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 알콕시일 수는 없다 (예를

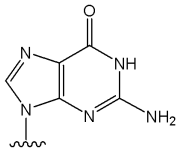
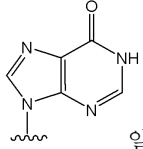


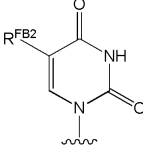
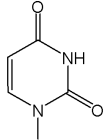
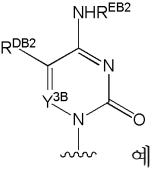
들면,  $Z^{1A}$ 가 일 때). 일부 구현예에서,  $B^{1A}$ 는,  $R^{2A}$ 는 비치환된 알케닐 또는 비치환된 알킬닐일 때 시토신일 수는 없다. 일부 구현예에서,  $B^{1A}$ 는,  $R^{2A}$ 가 임의로 치환된 알킬 일 때 티민일 수는 없다. 일부 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 비치환된 알콕시 (예컨대 메톡시), 임의로 치환된 알케닐 (예컨대 알레닐), 비치환된 알킬닐 (예컨대 에틸닐) 또는 비-할로겐 치환체로 치환된  $C_1$  알킬일 수는 없다. 일부 구현예에서,  $R^{2A}$ 는 비치환된 알콕시 (예컨대 메톡시), 임의로 치환된 알케닐 (예컨대 알레닐), 임의로 치환된 비치환된 알킬닐 (예컨대 에틸닐) 또는 비-할로겐 치환체로 치환된  $C_{1-4}$  알킬일 수는 없다. 일부 구현예에서  $R^{1A}$ 는 H일 수는 없다. 일부 구현예에서  $R^{1A}$ 는,  $B^{1A}$ 가 임의로 치환된 시토신 또는 임의로 치환된 티민일 때 H일 수는 없다.

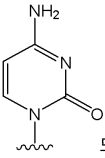
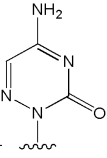
다양한 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기는 펜토스 고리에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 아민 및/또는 아미노 그룹 중 하나 이상은 적당한 보호 그룹으로 보호될 수 있다. 예를 들면, 아미노 그룹은 아민 및/또는 아미노 그룹을 아마이드 또는 카바메이트로 전환하여 보호될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 보호된 아미노 그룹을 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기는 하기 구조 중 하나를 가질 수 있다:

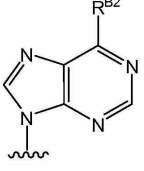


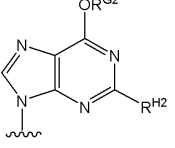
여기서:  $R^{A2}$ 는 수소, 할로젠 및  $NHR^{J2}$ 로부터 선택될 수 있고, 여기서  $R^{J2}$ 는 수소,  $-C(=O)R^{K2}$  및  $-C(=O)OR^{L2}$ 로부터 선택될 수 있고;  $R^{B2}$ 는 할로젠 또는  $NHR^{W2}$ 일 수 있고, 여기서  $R^{W2}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬,  $-C(=O)R^{M2}$  및  $-C(=O)OR^{N2}$ 로부터 선택될 수 있고;  $R^{C2}$ 는 수소 또는  $NHR^{O2}$ 일 수 있고, 여기서  $R^{O2}$ 는 수소,  $-C(=O)R^{P2}$  및  $-C(=O)OR^{Q2}$ 로부터 선택될 수 있고;  $R^{D2}$ 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐 및 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알킬로부터 선택될 수 있고;  $R^{E2}$ 는 수소, 하이드록시, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬,  $-C(=O)R^{R2}$  및  $-C(=O)OR^{S2}$ 로부터 선택될 수 있고;  $R^{F2}$ 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐 및 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알킬로부터 선택될 수 있고;  $Y^2$  및  $Y^3$ 는 독립적으로 N (질소) 또는  $CR^{I2}$ 일 수 있고, 여기서  $R^{I2}$ 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 임의로 치환된  $C_{2-6}$ -알케닐 및 임의로 치환된  $C_{2-6}$ -알킬로부터 선택될 수 있고;  $R^{G2}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬일 수 있고;  $R^{H2}$ 는 수소 또는  $NHR^{T2}$ 일 수 있고, 여기서  $R^{T2}$ 는 수소,  $-C(=O)R^{U2}$  및  $-C(=O)OR^{V2}$ 로부터 독립적으로 선택될 수 있고;  $R^{K2}$ ,  $R^{L2}$ ,  $R^{M2}$ ,  $R^{N2}$ ,  $R^{P2}$ ,  $R^{Q2}$ ,  $R^{R2}$ ,  $R^{S2}$ ,  $R^{U2}$  및  $R^{V2}$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알케닐,  $C_{6-10}$  아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아릴( $C_{1-6}$  알킬), 헤테로아릴( $C_{1-6}$  알킬) 및 헤테로알리사이클릴( $C_{1-6}$  알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기에서 보여진 구조는 하나 이상의 수소를, "치환된"의 정의를 위해 제공된 치환체의 목록으로부터 선택된 치환체로 치환하여 변형될 수 있다.

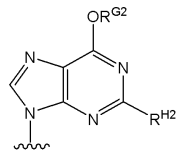
일부 구현예에서,  $B^{1A}$ 는  일 수 있다. 다른 구현예에서,  $B^{1A}$ 는  일 수 있다. 또 다른

구현예에서,  $B^{1A}$ 는,  예컨대  일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $B^{1A}$ 는,  예

를 들면,  또는  일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{D2}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $B^{1A}$ 는

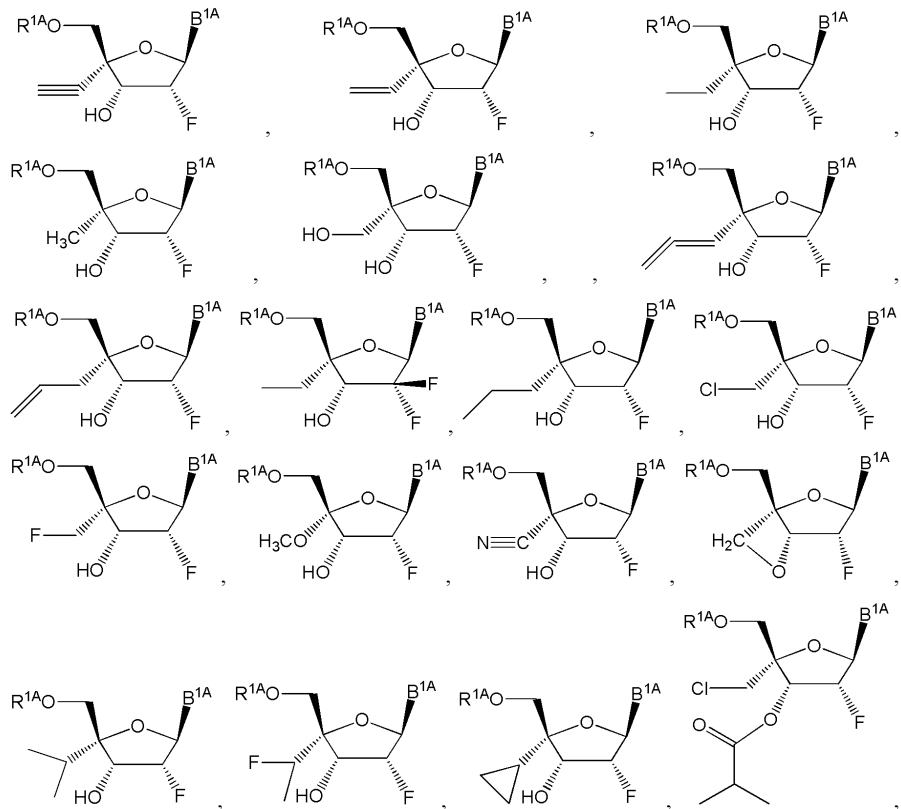
 일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{B2}$ 는  $NH_2$ 일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{B2}$ 는  $NHR^{W2}$ 일 수 있고, 여기

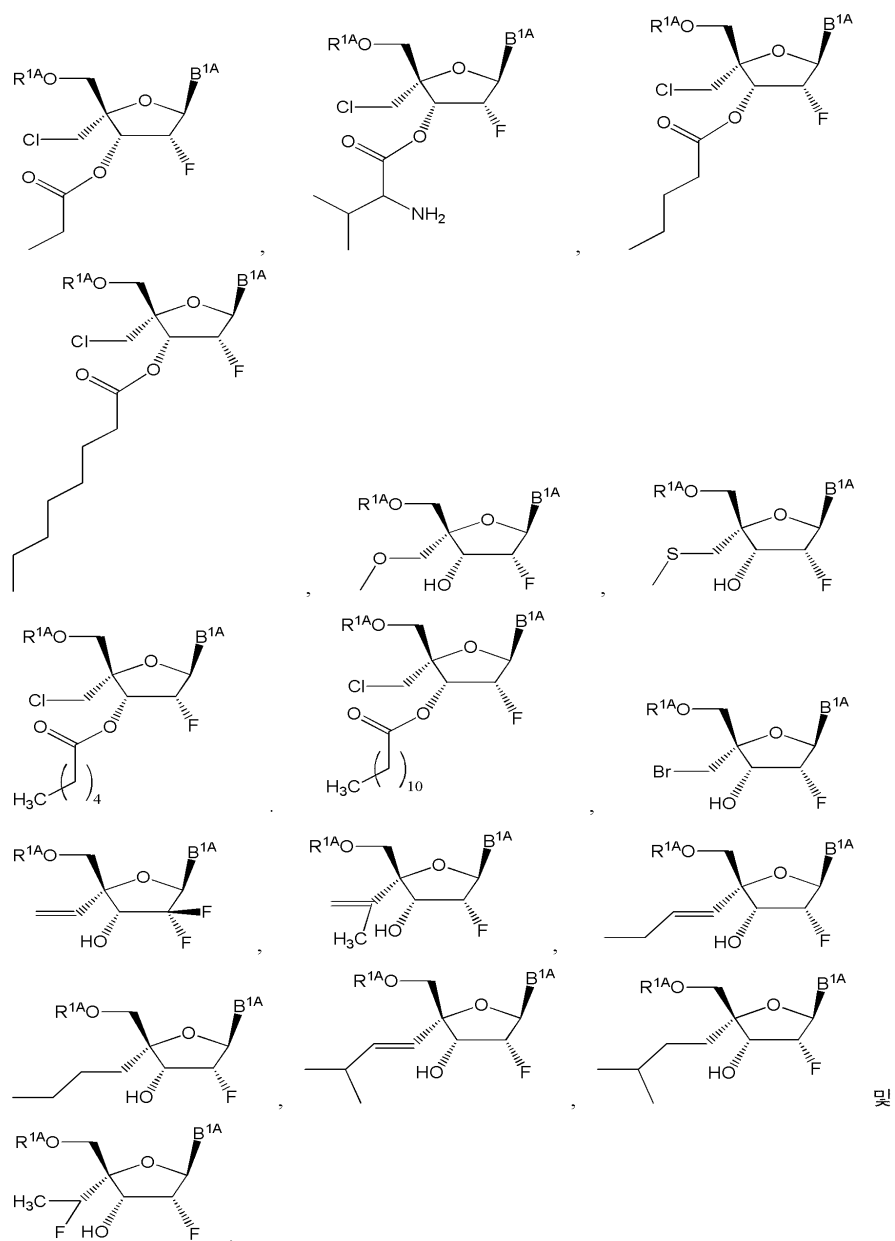
서  $R^{W2}$ 는  $-C(=O)R^{M2}$  또는  $-C(=O)OR^{N2}$ 일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $B^{1A}$ 는  일 수 있다. 일부 구



현예에서, B<sup>1A</sup>는 일 수 있다.

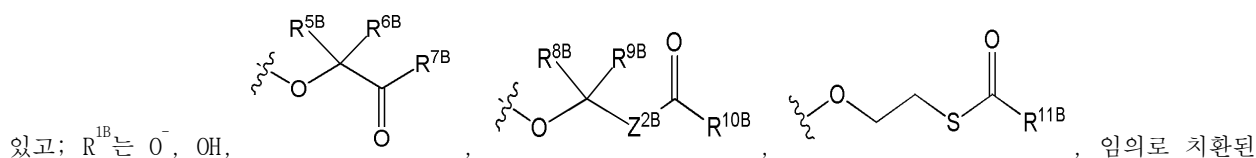
일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 하기 중의 하나로부터 선택된 구조, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 가질 수 있다:





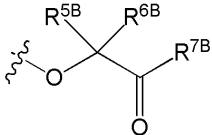
이 단락의 일부 구현예에서, B<sup>1A</sup>는 임의로 치환된 플린 염기일 수 있다. 이 단락의 다른 구현예에서, B<sup>1A</sup>는 임의로 치환된 피리미딘 염기일 수 있다. 이 단락의 일부 구현예에서, B<sup>1A</sup>는 구아닌일 수 있다. 이 단락의 다른 구현예에서, B<sup>1A</sup>는 티민일 수 있다. 이 단락의 또 다른 구현예에서, B<sup>1A</sup>는 시토신일 수 있다. 이 단락의 또 다른 구현예에서, B<sup>1A</sup>는 우라실일 수 있다. 이 단락의 일부 구현예에서, B<sup>1A</sup>는 아데닌일 수 있다. 이 단락의 일부 구현예에서, R<sup>1A</sup>는 수소일 수 있다. 이 단락의 다른 구현예에서, R<sup>1A</sup>는 임의로 치환된 아실일 수 있다. 이 단락의 또 다른 구현예에서, R<sup>1A</sup>는 모노-, 디- 또는 트리-포스페이트일 수 있다. 이 단락의 또 다른 구현예에서, R<sup>1A</sup>는 포스포아미데이트일 수 있다. 이 단락의 일부 구현예에서, R<sup>1A</sup>는 아실옥시알킬 에스테르 포스페이트 전구약물일 수 있다.

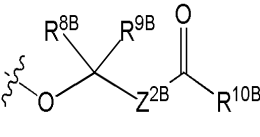
일부 구현예에서, 화합물은 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있고, 여기서: B<sup>1B</sup>는 보호된 아미노 그룹을 갖는 임의로 치환된 헥테로사이클릭 염기 또는 임의로 치환된 헥테로사이클릭 염기일 수



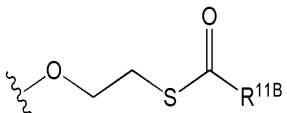
N-연결된 아미노산 및 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체로부터 선택될 수 있고;  $R^{2B}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알킬닐, 임의로 치환된  $-O-C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $-O-C_{3-6}$  알케닐, 임의로 치환된  $-O-C_{3-6}$  알킬닐 및 시아노로부터 선택될 수 있고;  $R^{3B}$ 는 할로젠일 수 있고;  $R^{4B}$ 는 수소 또는 할로젠일 수 있고;  $R^{5B}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{8B}$  및  $R^{9B}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고;  $R^{7B}$  및  $R^{10B}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된  $-O-C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된  $-O$ -아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고;  $R^{11B}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 선택될 수 있고;  $Z^{1B}$  및  $Z^{2B}$ 는 독립적으로 O 또는 S일 수 있다.

일부 구현예에서,  $R^{1B}$ 는 O-일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{1B}$ 는 OH일 수 있다.

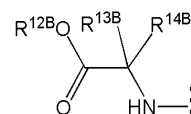
일부 구현예에서,  $R^{1B}$ 는  일 수 있고, 여기서  $R^{5B}$  및  $R^{6B}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고;  $R^{7B}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된  $-O-C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된  $-O$ -아릴로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{5B}$  및  $R^{6B}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{5B}$  및  $R^{6B}$  중 적어도 하나는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 또는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{7B}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{7B}$ 는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{7B}$ 는 임의로 치환된  $-O-C_{1-24}$  알킬 또는 임의로 치환된  $-O$ -아릴일 수 있다.


일부 구현예에서,  $R^{1B}$ 는  일 수 있고, 여기서  $R^{8B}$  및  $R^{9B}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고;  $R^{10B}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된  $-O-C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된  $-O$ -아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고;  $Z^{2B}$ 는 독립적으로 O (산소) 또는 S (황)일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{8B}$  및  $R^{9B}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{8B}$  및  $R^{9B}$  중 적어도 하나는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 또는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{10B}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{10B}$ 는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{10B}$ 는 임의로 치환된  $-O-C_{1-24}$  알킬 또는 임의로 치환된  $-O$ -아릴일 수 있다. 일부 구현예에서,  $Z^{2B}$ 는 O (산소)일 수 있다. 다른 구현예에서,  $Z^{2B}$ 는 S (황)일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{1B}$ 는 이소프로필카보닐옥시메틸옥시일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{1B}$ 는 피발로일옥시메틸옥시일 수 있다.



일부 구현예에서,  $R^{1B}$ 는  일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{11B}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{11B}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{11B}$ 는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{11B}$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 (분기형 및 직쇄형), 및 헥실 (분기형 및 직쇄형)일 수 있다.

일부 구현예에서,  $R^{1B}$ 는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다. 예를 들면,  $R^{1B}$ 는 하기의 임의로 치환된 버전일 수 있다: 알라닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 발린 및 에스테르 그의 유도체. 일부 구현예에서,  $R^{1B}$ 는 알라닌 이소프로필 에스테르, 알라닌 사이클로헥실 에스테르, 알라닌 네오펜틸 에스테르, 발린 이소프로필 에스테르 및



류신 이소프로필 에스테르로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{1B}$ 는 구조  를 가질 수 있고, 여기서  $R^{12B}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬) 및 임의로 치환된 할로알킬로부터 선택될 수 있고;  $R^{13B}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  할로알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된  $C_6$  아릴, 임의로 치환된  $C_{10}$  아릴 및 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬)로부터 선택될 수 있고;  $R^{14B}$ 는 수소 또는 임의로 치환된  $C_{1-4}$ -알킬일 수 있고; 또는  $R^{13B}$  및  $R^{14B}$ 는 합쳐져서 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬을 형성할 수 있다.

$R^{13B}$ 가 치환될 때,  $R^{13B}$ 는 N-아미도, 머캅토, 알킬티오, 임의로 치환된 아릴, 하이드록시, 임의로 치환된 헤테로아릴, O-카복시, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{13B}$ 는 비치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 예컨대 본원에서 기재된 것일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{13B}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{13B}$ 는 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{12B}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬일 수 있다. 임의로 치환된  $C_{1-6}$ -알킬의 예는 하기의 임의로 치환된 변형을 포함한다: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 (분기형 및 직쇄형), 및 헥실 (분기형 및 직쇄형). 일부 구현예에서,  $R^{12B}$ 는 메틸 또는 이소프로필일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{12B}$ 는 에틸 또는 네오펜틸일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{12B}$ 는 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬일 수 있다. 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬의 예는 하기의 임의로 치환된 변형을 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실. 구현예에서,  $R^{12B}$ 는 임의로 치환된 사이클로헥실일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{12B}$ 는 임의로 치환된 아릴, 예컨대 페닐 및 나프틸일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{12B}$ 는 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬)일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{12B}$ 는 임의로 치환된 벤질일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{12B}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  할로알킬, 예를 들면,  $CF_3$ 일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{14B}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{14B}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-4}$ -알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸일 수 있다. 구현예에서,  $R^{14B}$ 는 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{13B}$  및  $R^{14B}$ 는 합쳐져서 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬을 형성할 수 있다. 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬의 예는 하기의 임의로 치환된 변형을 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실.  $R^{13B}$  및  $R^{14B}$ 에 대해 선택된 그룹에 따라,  $R^{13B}$  및  $R^{14B}$ 가 부착된 탄소는 키랄 중심일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{13B}$  및  $R^{14B}$ 가 부

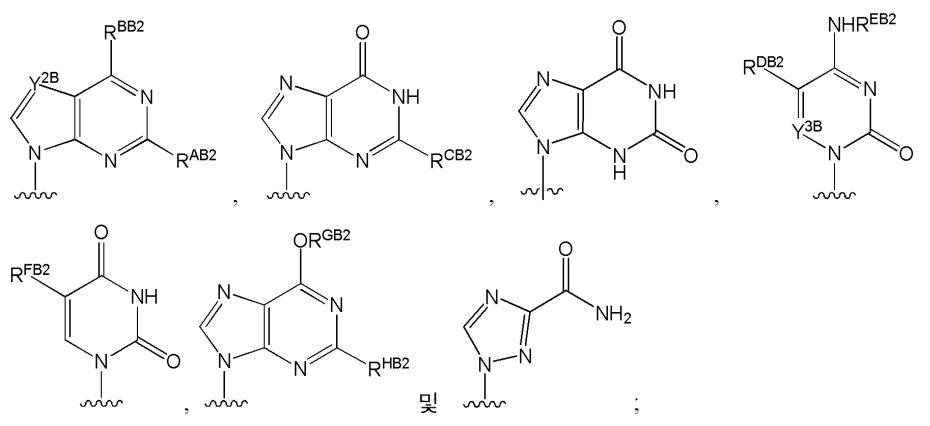


로 치환된  $C_{2-6}$  알킬닐일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{2B}$ 는 치환된  $C_{2-6}$  알킬닐일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{2B}$ 는 비치환된  $C_{2-6}$  알킬닐일 수 있다. 적당한  $C_{2-6}$  알킬닐은 에틸닐 및 프로피닐을 포함한다. 또 다른 구현예에서,  $R^{2B}$ 는 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{2B}$ 는 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{2B}$ 는 비치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬일 수 있다.  $C_{3-6}$  사이클로알킬의 비제한적인 목록은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다. 일부 구현예에서,  $R^{2B}$ 는 임의로 치환된  $-O-C_{1-6}$  알킬일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{2B}$ 는 치환된  $-O-C_{1-6}$  알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{2B}$ 는 비치환된  $-O-C_{1-6}$  알킬일 수 있다. 적당한  $O-C_{1-6}$  알킬 그룹의 예는 하기를 포함한다: 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, 펜톡시 (분기형 및 직쇄형), 및 헥소시 (분기형 및 직쇄형). 다른 구현예에서,  $R^{2B}$ 는 임의로 치환된  $-O-C_{3-6}$  알케닐일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{2B}$ 는 치환된  $-O-C_{3-6}$  알케닐일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{2B}$ 는 비치환된  $-O-C_{3-6}$  알케닐일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{2B}$ 는 임의로 치환된  $-O-C_{3-6}$  알킬닐일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{2B}$ 는 치환된  $-O-C_{3-6}$  알킬닐일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{2B}$ 는 비치환된  $-O-C_{3-6}$  알킬닐일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{2B}$ 는 시아노일 수 있다.

다양한 치환체는 펜토스 고리의 2'-위치에서 존재할 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{4B}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{4B}$ 는 할로젠, 예컨대 플루오로일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{3B}$ 는 할로젠, 예컨대 플루오로일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{4B}$ 는 수소일 수 있고  $R^{3B}$ 는 할로젠일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{3B}$  및  $R^{4B}$  모두는 할로젠일 수 있다. 예를 들면,  $R^{3B}$  및  $R^{4B}$  모두는 플루오로일 수 있다.

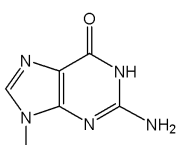
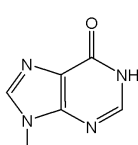
일부 구현예에서,  $Z^{1B}$ 는 O (산소)일 수 있다. 다른 구현예에서,  $Z^{1B}$ 는 S (황)일 수 있다.

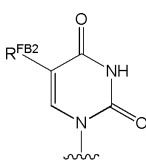
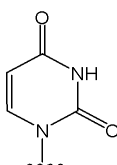
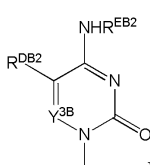
다양한 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기는 펜토스 고리에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 아민 및/또는 아미노 그룹 중 하나 이상은 적당한 보호 그룹으로 보호될 수 있다. 예를 들면, 아미노 그룹은 아민 및/또는 아미노 그룹을 아마이드 또는 카바메이트로 전환하여 보호될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 보호된 아미노 그룹을 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기는 하기 구조 중 하나를 가질 수 있다:

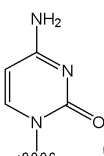
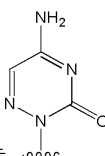


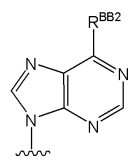
여기서:  $R^{AB2}$ 는 수소, 할로젠 및  $NHR^{JB2}$ 로부터 선택될 수 있고, 여기서  $R^{JB2}$ 는 수소,  $-C(=O)R^{KB2}$  및  $-C(=O)OR^{LB2}$ 로부터 선택될 수 있고;  $R^{BB2}$ 는 할로젠 또는  $NHR^{WB2}$ 일 수 있고, 여기서  $R^{WB2}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬,  $-C(=O)R^{MB2}$  및  $-C(=O)OR^{NB2}$ 로부터 선택될 수 있고;  $R^{CB2}$ 는 수소 또는  $NHR^{OB2}$ 일 수 있고, 여기서  $R^{OB2}$ 는 수소,  $-C(=O)R^{PB2}$  및  $-C(=O)OR^{QB2}$ 로부터 선택될 수 있고;  $R^{DB2}$ 는 수소,

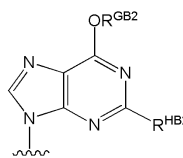
할로젠, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐 및 임의로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알킬닐로부터 선택될 수 있고; R<sup>EB2</sup>는 수소, 하이드록시, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, -C(=O)R<sup>RB2</sup> 및 -C(=O)OR<sup>SB2</sup>로부터 선택될 수 있고; R<sup>FB2</sup>는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐 및 임의로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알킬닐로부터 선택될 수 있고; Y<sup>2B</sup> 및 Y<sup>3B</sup>는 독립적으로 N (질소) 또는 CR<sup>1B2</sup>일 수 있고, 여기서 R<sup>1B2</sup>는 수소, 할로젠, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>-알킬, 임의로 치환된 C<sub>2-6</sub>-알케닐 및 임의로 치환된 C<sub>2-6</sub>-알킬닐로부터 선택될 수 있고; R<sup>GB2</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬일 수 있고; R<sup>HB2</sup>는 수소 또는 NHR<sup>TB2</sup>일 수 있고, 여기서 R<sup>TB2</sup>는 수소, -C(=O)R<sup>UB2</sup> 및 -C(=O)OR<sup>VB2</sup>로부터 독립적으로 선택될 수 있고; R<sup>KB2</sup>, R<sup>LB2</sup>, R<sup>MB2</sup>, R<sup>NB2</sup>, R<sup>PB2</sup>, R<sup>QB2</sup>, R<sup>RB2</sup>, R<sup>SB2</sup>, R<sup>UB2</sup> 및 R<sup>VB2</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알킬닐, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, C<sub>3-6</sub> 사이클로알케닐, C<sub>6-10</sub> 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아릴(C<sub>1-6</sub> 알킬), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub> 알킬) 및 헤테로알리사이클릴(C<sub>1-6</sub> 알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기에서 보여진 구조는 하나 이상의 수소를, "치환된"의 정의를 위해 제공된 치환체의 목록으로부터 선택된 치환체로 치환하여 변형될 수 있다.

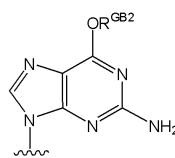
일부 구현예에서, B<sup>1B</sup>는  일 수 있다. 다른 구현예에서, B<sup>1B</sup>는  일 수 있다. 또 다른

구현예에서, B<sup>1B</sup>는,  예컨대  일 수 있다. 또 다른 구현예에서, B<sup>1B</sup>는,  예

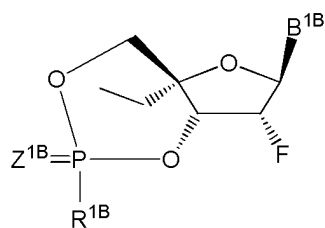
를 들면,  또는  일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>DB2</sup>는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, B<sup>1B</sup>는

 일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>BB2</sup>는 NH<sub>2</sub>일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>BB2</sup>는 NHR<sup>WB2</sup>일 수 있고, 여기서

서 R<sup>WB2</sup>는 -C(=O)R<sup>MB2</sup> 또는 -C(=O)OR<sup>NB2</sup>일 수 있다. 또 다른 구현예에서, B<sup>1B</sup>는  일 수 있다. 일부

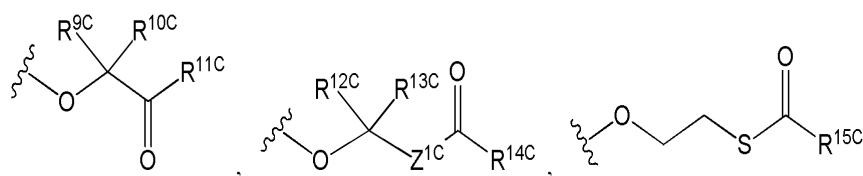
구현예에서, B<sup>1B</sup>는  일 수 있다.

일부 구현예에서, 식 (II)의 화합물은 하기 구조, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 가질 수 있다:

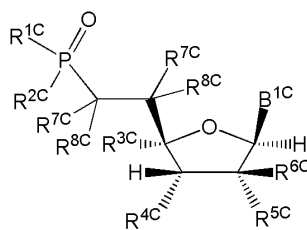


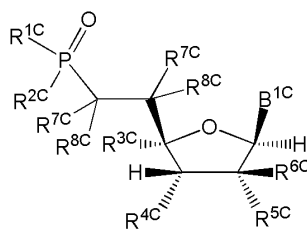
. 이 단락의 일부 구현예에서, B<sup>1B</sup>는 임의로 치환된 퓨린 염기일 수 있다. 이 단락의 다른 구현예에서, B<sup>1B</sup>는 임의로 치환된 피리미딘 염기일 수 있다. 이 단락의 일부 구현예에서, B<sup>1B</sup>는 구아닌일 수 있다. 이 단락의 다른 구현예에서, B<sup>1B</sup>는 티민일 수 있다. 이 단락의 또 다른 구현예에서, B<sup>1B</sup>는 시토신일 수 있다. 이 단락의 또 다른 구현예에서, B<sup>1B</sup>는 우라실일 수 있다. 이 단락의 일부 구현예에서, B<sup>1B</sup>는 아데닌일 수 있다. 이 단락의 일부 구현예에서, Z<sup>1B</sup>는 산소일 수 있다. 이 단락의 일부 구현예에서, Z<sup>1B</sup>는 황일 수 있다. 이 단락의 또 다른 구현예에서, R<sup>1B</sup>는 알킬카보닐옥시알콕시일 수 있다.

일부 구현예에서, 화합물은 식 (III)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있고, 여기서: B<sup>1C</sup>는 보호된 아미노 그룹을 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기일 수 있고; R<sup>1C</sup> 및 R<sup>2C</sup>는 O<sup>-</sup>, OH, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시,

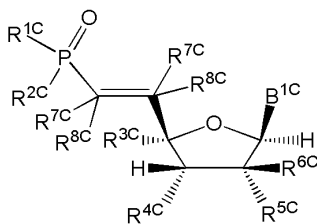


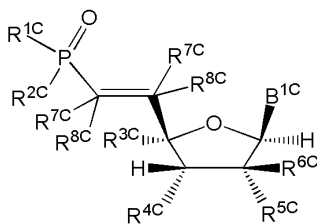
임의로 치환된 N-연결된 아미노산 및 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체로부터 독립적으로 선택될 수 있고; R<sup>3C</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알키닐, 임의로 치환된 -O-C<sub>1-6</sub> 알킬, 임의로 치환된 -O-C<sub>3-6</sub> 알케닐, 임의로 치환된 -O-C<sub>3-6</sub> 알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬 및 시아노로부터 선택될 수 있고; R<sup>4C</sup>는 OH, -OC(=O)R<sup>nC</sup> 및 임의로 치환된 O-연결된 아미노산으로부터 선택될 수 있고; R<sup>5C</sup>는 할로젠일 수 있고; R<sup>6C</sup>는 수소 또는 할로젠일 수 있고; R<sup>9C</sup>, R<sup>10C</sup>, R<sup>12C</sup> 및 R<sup>13C</sup>는 수소, 임의로 치환된 C<sub>1-24</sub> 알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고; R<sup>11C</sup> 및 R<sup>14C</sup>는 수소, 임의로 치환된 C<sub>1-24</sub> 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 -O-C<sub>1-24</sub> 알킬 및 임의로 치환된 -O-아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고; R<sup>15C</sup>는 수소, 임의로 치환된 C<sub>1-24</sub> 알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 선택될 수 있고; -----는 단일결합 또는 이중 결합일 수 있고; -----이 단일결합일 때, 각 R<sup>7C</sup> 및 각 R<sup>8C</sup>는 독립적으로 수소 또는 할로젠일 수 있고; -----이 이중결합일 때, 각 R<sup>7C</sup>는 부재이고 각 R<sup>8C</sup>는 독립적으로 수소 또는 할로젠일 수 있고; Z<sup>1C</sup>는 O (산소) 또는 S (황)일 수 있고; R<sup>nC</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1-24</sub>-알킬일 수 있다.



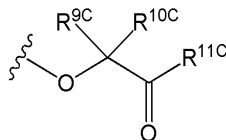
일부 구현예에서, -----는, 식 (III)이 구조  를 갖도록 단일결합일 수 있고, 여기서 각 R<sup>7C</sup> 및 각 R<sup>8C</sup>는 독립적으로 수소 또는 할로젠일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>7C</sup> 및 R<sup>8C</sup> 그룹 모두는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, 하나의 R<sup>7C</sup>는 할로젠일 수 있다. 하나의 R<sup>7C</sup>는 수소일 수 있고 R<sup>8C</sup> 그룹 둘 모두는 수소일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 하나의 R<sup>7C</sup>는 할로젠일 수 있다. 하나의 R<sup>7C</sup>는 수소일 수 있고, 하나의 R<sup>8C</sup>는

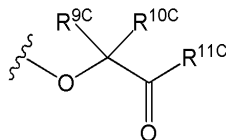
할로젠일 수 있고 하나의  $R^{8C}$ 는 수소일 수 있다. 일부 구현예에서, 인에 인접한 탄소 및 5'-탄소 각각은 독립적으로 (S)-키랄 중심일 수 있다. 일부 구현예에서, 인에 인접한 탄소 및 5'-탄소 각각은 독립적으로 (R)-키랄 중심일 수 있다.

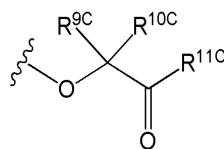


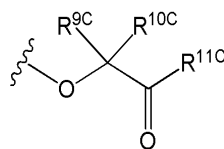
일부 구현예에서, -----는, 식 (III)이 구조  를 갖도록 이중 결합일 수 있고, 여기서 각  $R^{7C}$ 는 부재이고 각  $R^{8C}$ 는 독립적으로 수소 또는 할로젠일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{8C}$  그룹 둘 모두는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, 하나의  $R^{8C}$ 는 할로젠일 수 있고 다른  $R^{8C}$ 는 수소일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{8C}$  그룹 둘 모두는 할로젠일 수 있다. 일부 구현예에서, 이중 결합은 (Z)-배치를 갖는다. 일부 구현예에서, 이중 결합은 (E)-배치를 갖는다.

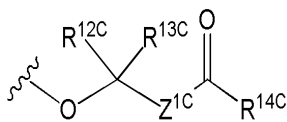
일부 구현예에서,  $R^{1C}$  및/또는  $R^{2C}$ 는 O일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{1C}$  및/또는  $R^{2C}$ 는 OH일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{1C}$  및  $R^{2C}$  모두는 OH일 수 있다.

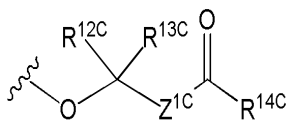


일부 구현예에서,  $R^{1C}$  및/또는  $R^{2C}$ 는  일 수 있고, 여기서  $R^{9C}$  및  $R^{10C}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고;  $R^{11C}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된  $-O-C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된  $-O$ -아릴로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{9C}$  및  $R^{10C}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{9C}$  및  $R^{10C}$  중 적어도 하나는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 또는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{11C}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{11C}$ 는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{11C}$ 는 임의로 치환된  $-O-C_{1-24}$  알킬 또는 임의로

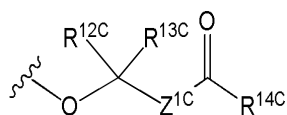


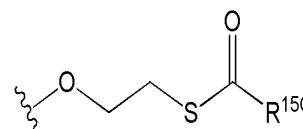
치환된  $-O$ -아릴일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{1C}$  및  $R^{2C}$  모두는  일 수 있다.

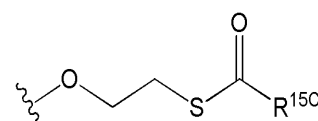


일부 구현예에서,  $R^{1C}$  및/또는  $R^{2C}$ 는  일 수 있고, 여기서  $R^{12C}$  및  $R^{13C}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고;  $R^{14C}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된  $-O-C_{1-24}$  알킬 및 임의로 치환된  $-O$ -아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고;  $Z$ 는 독립적으로 O (산소) 또는 S (황)일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{12C}$  및  $R^{13C}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{12C}$  및  $R^{13C}$  중 적어도 하나는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬 또는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{14C}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{14C}$ 는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{14C}$ 는 임의로 치환된  $-O-C_{1-24}$  알킬 또는 임의로 치환된  $-O$ -아릴일 수 있다. 일부 구현예에서,  $Z^{1C}$ 는 O (산소)일 수 있다. 다른 구현예에서,  $Z^{1C}$ 는 S (황)일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{1C}$  및/또는  $R^{2C}$ 는

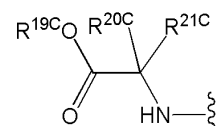
이소프로필카보닐옥시메톡시일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{1C}$  및/또는  $R^{2C}$ 는 피발로일옥시메톡시일 수 있다. 일

부 구현예에서,  $R^{1C}$  및  $R^{2C}$  모두는  일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{1C}$  및  $R^{2C}$  모두는 이소프로필카보닐옥시메톡시일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{1C}$  및  $R^{2C}$  모두는 피발로일옥시메톡시일 수 있다.

일부 구현예에서,  $R^{1C}$  및/또는  $R^{2C}$ 는  일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{15C}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{15C}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-24}$  알킬일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $R^{15C}$ 는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{15C}$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 (분기형 및 직쇄형), 및 헥실 (분기형 및 직쇄형)일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{1C}$  및

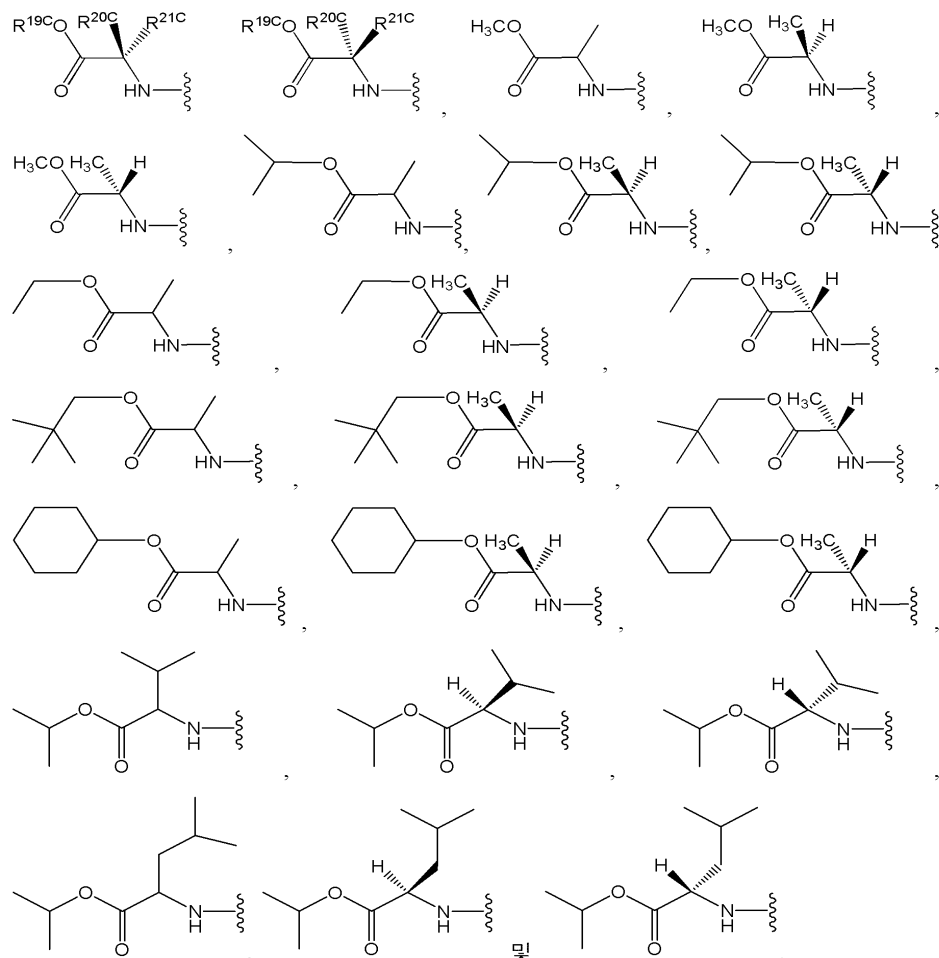
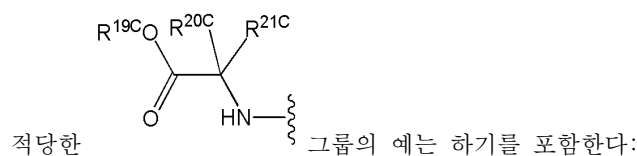
$R^{2C}$  모두는  일 수 있다.

일부 구현예에서,  $R^{1C}$  및/또는  $R^{2C}$ 는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다. 예를 들면,  $R^{1C}$  및/또는  $R^{2C}$ 는 하기의 임의로 치환된 버전일 수 있다: 알라닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 발린 및 에스테르 그의 유도체. 일부 구현예에서,  $R^{1C}$  및/또는  $R^{2C}$ 는 알라닌 이소프로필 에스테르, 알라닌 사이클로헥실 에스테르, 알라닌 네오펜틸 에스테르, 발린 이소프로필 에스테르 및 류신 이소프로필 에스테르로부터 선택될 수 있다. 일부 구

현예에서,  $R^{1C}$  및/또는  $R^{2C}$ 는 구조  를 가질 수 있고, 여기서  $R^{19C}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬) 및 임의로 치환된 할로알킬로부터 선택될 수 있고;  $R^{20C}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  할로알킬, 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 임의로 치환된  $C_6$  아릴, 임의로 치환된  $C_{10}$  아릴 및 임의로 치환된 아릴( $C_{1-6}$  알킬)로부터 선택될 수 있고;  $R^{21C}$ 는 수소 또는 임의로 치환된  $C_{1-4}$ -알킬일 수 있고; 또는  $R^{20C}$  및  $R^{21C}$ 는 합쳐져서 임의로 치환된  $C_{3-6}$  사이클로알킬을 형성할 수 있다.

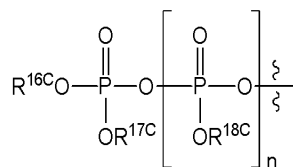
$R^{20C}$ 가 치환될 때,  $R^{20C}$ 는 N-아미도, 머캅토, 알킬티오, 임의로 치환된 아릴, 하이드록시, 임의로 치환된 헤테로아릴, O-카복시, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{20C}$ 는 비치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 예컨대 본원에서 기재된 것일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{20C}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{20C}$ 는 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{19C}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬일 수 있다. 임의로 치환된  $C_{1-6}$ -알킬의 예는 하기의 임의로 치환된 변형을 포함한다: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 (분기형 및 직쇄형), 및 헥실 (분기형 및 직쇄형). 일부 구현예에서,  $R^{19C}$ 는 메틸 또는 이소프로필일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{19C}$ 는 에틸 또는 네오펜틸일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{19C}$ 는 임의로 치환된  $C_{3-6}$

사이클로알킬일 수 있다. 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬의 예는 하기의 임의로 치환된 변형을 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실. 구현예에서, R<sup>19C</sup>는 임의로 치환된 사이클로헥실일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R<sup>19C</sup>는 임의로 치환된 아릴, 예컨대 페닐 및 나프틸일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R<sup>19C</sup>는 임의로 치환된 아릴(C<sub>1-6</sub> 알킬)일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>19C</sup>는 임의로 치환된 벤질일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>19C</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 예를 들면, CF<sub>3</sub>일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>21C</sup>는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>21C</sup>는 임의로 치환된 C1-4-알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸일 수 있다. 구현예에서, R<sup>21C</sup>는 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>20C</sup> 및 R<sup>21C</sup>는 합쳐져서 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬의 예는 하기의 임의로 치환된 변형을 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실. R<sup>20C</sup> 및 R<sup>21C</sup>에 대해 선택된 그룹에 따라, R<sup>20C</sup> 및 R<sup>21C</sup>가 부착된 탄소는 키랄 중심일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>20C</sup> 및 R<sup>21C</sup>가 부착된 탄소는 (R)-키랄 중심일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>20C</sup> 및 R<sup>21C</sup>가 부착된 탄소는 (S)-키랄 중심일 수 있다.



일부 구현예에서, R<sup>1C</sup> 및 R<sup>2C</sup>는 동일할 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>1C</sup> 및 R<sup>2C</sup>는 상이할 수 있다.

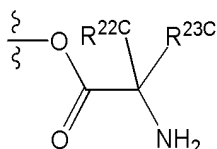




일부 구현예에서,  $\text{R}^{1\text{C}}$ 는  $\text{R}^{16\text{C}}$ ,  $\text{R}^{17\text{C}}$  및  $\text{R}^{18\text{C}}$ 는 부제 또는 수소일 수 있고;  $n$ 는 0 또는 1일 수 있다. 당해분야의 숙련가는,  $\text{R}^{16\text{C}}$ ,  $\text{R}^{17\text{C}}$  및/또는  $\text{R}^{18\text{C}}$ 가 부제 할 때, 연관된 산소는 음전하일 것이라는 것을 이해한다. 일부 구현예에서,  $n$ 이 0일 때, 식 (III)의 화합물은 will be 디포스페이트일 것이다. 다른 구현예에서,  $n$ 이 1일 때, 식 (III)의 화합물은 트리포스페이트일 것이다.

다양한 치환체는 펜토스 고리의 4'-위치에서 존재할 수 있다. 일부 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬일 수 있다. 적당한  $\text{C}_{1-6}$  알킬의 예는 하기를 포함한다: 메틸, 에틸,  $n$ -프로필, 이소프로필,  $n$ -부틸, 이소부틸,  $\text{tert}$ -부틸, 펜틸 (분기형 및 직쇄형), 및 헥실 (분기형 및 직쇄형). 일부 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 비치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬일 수 있다. 예를 들면,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 할로겐 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 임의로 치환된  $\text{C}_{2-6}$  알케닐일 수 있다. 일부 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 치환된  $\text{C}_{2-6}$  알케닐일 수 있다. 다른 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 비치환된  $\text{C}_{2-6}$  알케닐일 수 있다. 예를 들면,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 에테닐, 프로페닐 또는 알레닐일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 임의로 치환된  $\text{C}_{2-6}$  알키닐일 수 있다. 일부 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 치환된  $\text{C}_{2-6}$  알키닐일 수 있다. 다른 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 비치환된  $\text{C}_{2-6}$  알키닐일 수 있다. 적당한  $\text{C}_{2-6}$  알키닐은 에티닐 및 프로피닐을 포함한다. 또 다른 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 임의로 치환된  $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬일 수 있다. 일부 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 치환된  $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 비치환된  $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬일 수 있다.  $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬의 비제한적인 목록은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다. 일부 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 임의로 치환된  $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  알킬일 수 있다. 일부 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 치환된  $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  알킬일 수 있다. 다른 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 비치환된  $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  알킬일 수 있다. 적당한  $\text{O}-\text{C}_{1-6}$  알킬 그룹의 예는 하기를 포함한다: 메톡시, 에톡시,  $n$ -프로폭시, 이소-프로폭시,  $n$ -부톡시, 이소부톡시,  $\text{tert}$ -부톡시, 펜톡시 (분기형 및 직쇄형), 및 헥소시 (분기형 및 직쇄형). 다른 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 임의로 치환된  $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$  알케닐일 수 있다. 일부 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 임의로 치환된  $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$  알케닐일 수 있다. 다른 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 비치환된  $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$  알케닐일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 임의로 치환된  $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$  알키닐일 수 있다. 일부 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 치환된  $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$  알키닐일 수 있다. 다른 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 비치환된  $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$  알키닐일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 시아노일 수 있다.

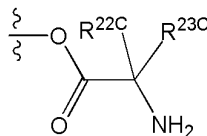
펜토스 고리의 3'-위치 상에 존재할 수 있는 치환체는 변할 수 있다. 일부 구현예에서,  $\text{R}^{4\text{C}}$ 는 OH일 수 있다. 다른 구현예에서,  $\text{R}^{4\text{C}}$ 는 임의로 치환된 O-연결된 아미노산일 수 있다. 적당한 O-연결된 아미노산의 예는 하기를 포함한다: 알라닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판 및 발린. 적당한 아미노산의 추가 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 오르니틴, 하이푸신, 2-아미노이소부티르산, 테하이드로알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 베타-알라닌, 알파-에틸-글리신, 알파-프로필-글리신 및 노르류신. 일

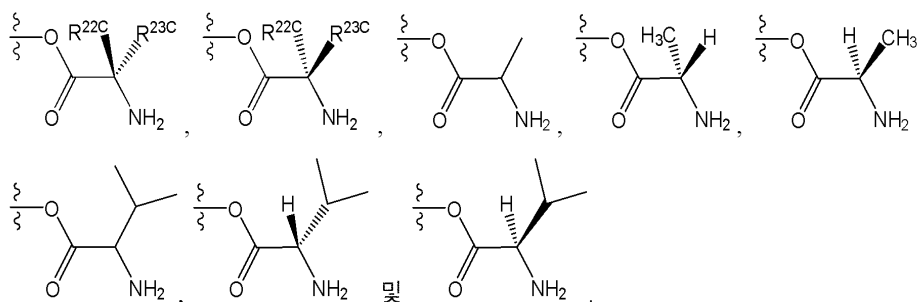


부 구현예에서, O-연결된 아미노산은 구조 를 가질 수 있고, 여기서  $\text{R}^{22\text{C}}$ 는 수소, 임의로

치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, 임의로 치환된 C<sub>6</sub> 아릴, 임의로 치환된 C<sub>10</sub> 아릴 및 임의로 치환된 아릴(C<sub>1-6</sub> 알킬)로부터 선택될 수 있고; R<sup>23C</sup>는 수소 또는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬일 수 있고; 또는 R<sup>22C</sup> 및 R<sup>23C</sup>는 합쳐져서 임의로 치환된 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬을 형성할 수 있다.

R<sup>22C</sup>가 치환될 때, R<sup>22C</sup>는 N-아미도, 머캡토, 알킬티오, 임의로 치환된 아릴, 하이드록시, 임의로 치환된 헤테로아릴, O-카복시, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>22C</sup>는 비치환된 C<sub>1-6</sub>-알킬, 예컨대 본원에서 기재된 것일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>22C</sup>는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>22C</sup>는 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>23C</sup>는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>23C</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸일 수 있다. 구현예에서, R<sup>23C</sup>는 메틸일 수 있고, R<sup>22C</sup> 및 R<sup>23C</sup>에 대해 선택된 그룹에 따라, R<sup>22C</sup> 및 R<sup>23C</sup>가 부착된 탄소는 키랄 중심일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>22C</sup> 및 R<sup>23C</sup>가 부착된 탄소는 (R)-키랄 중심일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>22C</sup> 및 R<sup>23C</sup>가 부착된 탄소는 (S)-키랄 중심일 수 있다.


 의 예는 하기를 포함한다:

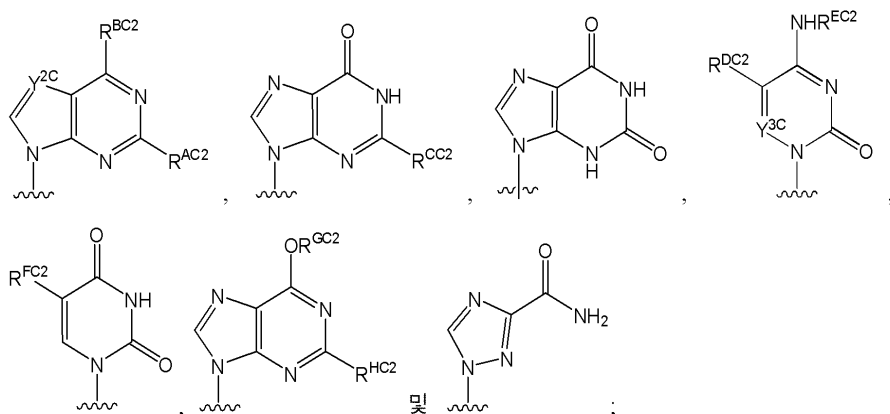


또 다른 구현예에서, R<sup>4C</sup>는 -OC(=O)R<sup>C</sup>일 수 있고, 여기서 R<sup>C</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1-24</sub> 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>C</sup>는 치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>C</sup>는 비치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R<sup>C</sup>는 치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R<sup>C</sup>는 비치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>4C</sup>는 임의로 치환된 아실일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>4C</sup>는 -OC(=O)R<sup>C</sup>일 수 있고, 여기서 R<sup>C</sup>는 임의로 치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬, 임의로 치환된 C<sub>2-12</sub> 알케닐, 임의로 치환된 C<sub>2-12</sub> 알키닐, 임의로 치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 임의로 치환된 C<sub>5-8</sub> 사이클로알케닐, 임의로 치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴(C<sub>1-6</sub> 알킬), 임의로 치환된 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub> 알킬) 및 임의로 치환된 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub> 알킬)로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>C</sup>는 치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>C</sup>는 비치환된 C<sub>1-12</sub> 알킬일 수 있다.

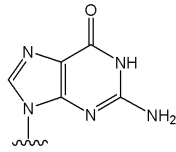
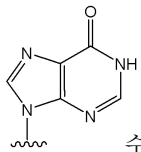
다양한 치환체는 펜토스 고리의 2'-위치 상에 또한 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>6C</sup>는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>6C</sup>는 할로젠, 예컨대 플루오로일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>5C</sup>는 할로젠, 예컨대 플루오로일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>6C</sup>는 수소일 수 있고 R<sup>5C</sup>는 할로젠일 수 있다. 다른 구현예에서, R<sup>5C</sup> 및 R<sup>6C</sup> 모두는 할로젠일 수 있다. 예를 들면, R<sup>5C</sup> 및 R<sup>6C</sup> 모두는 플루오로일 수 있다.

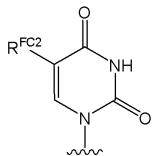
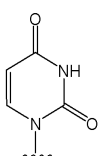
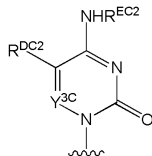
다양한 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기는 펜토스 고리에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 아민 및/또는

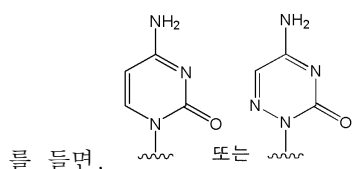
아미노 그룹 중 하나 이상은 적당한 보호 그룹으로 보호될 수 있다. 예를 들면, 아미노 그룹은 아민 및/또는 아미노 그룹을 아마이드 또는 카바메이트로 전환하여 보호될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 보호된 아미노 그룹을 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기는 하기 구조 중 하나를 가질 수 있다:



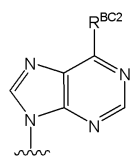
여기서:  $R^{AC2}$ 는 수소, 할로젠 및  $NHR^{JC2}$ 로부터 선택될 수 있고, 여기서  $R^{JC2}$ 는 수소,  $-C(=O)R^{KC2}$  및  $-C(=O)OR^{LC2}$ 로부터 선택될 수 있고;  $R^{BC2}$ 는 할로젠 또는  $NHR^{WC2}$ 일 수 있고, 여기서  $R^{WC2}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 임의로 치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬,  $-C(=O)R^{MC2}$  및  $-C(=O)OR^{NC2}$ 로부터 선택될 수 있고;  $R^{CC2}$ 는 수소 또는  $NHR^{OC2}$ 일 수 있고, 여기서  $R^{OC2}$ 는 수소,  $-C(=O)R^{PC2}$  및  $-C(=O)OR^{QC2}$ 로부터 선택될 수 있고;  $R^{DC2}$ 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐 및 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알킬닐로부터 선택될 수 있고;  $R^{EC2}$ 는 수소, 하이드록시, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{3-8}$  사이클로알킬,  $-C(=O)R^{RC2}$  및  $-C(=O)OR^{SC2}$ 로부터 선택될 수 있고;  $R^{FC2}$ 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐 및 임의로 치환된  $C_{2-6}$  알킬닐로부터 선택될 수 있고;  $Y^{2C}$  및  $Y^{3C}$ 는 독립적으로 N (질소) 또는  $CR^{IC2}$ , 여기서  $R^{IC2}$ 는 수소, 할로젠, 임의로 치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 임의로 치환된  $C_{2-6}$ -알케닐 및 임의로 치환된  $C_{2-6}$ -알킬닐로부터 선택될 수 있고;  $R^{GC2}$ 는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬일 수 있고;  $R^{HC2}$ 는 수소 또는  $NHR^{TC2}$ 일 수 있고, 여기서  $R^{TC2}$ 는 수소,  $-C(=O)R^{UC2}$  및  $-C(=O)OR^{VC2}$ 로부터 독립적으로 선택될 수 있고;  $R^{KC2}$ ,  $R^{LC2}$ ,  $R^{MC2}$ ,  $R^{NC2}$ ,  $R^{PC2}$ ,  $R^{QC2}$ ,  $R^{RC2}$ ,  $R^{SC2}$ ,  $R^{UC2}$  및  $R^{VC2}$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알킬닐,  $C_{3-6}$  사이클로알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알케닐,  $C_{6-10}$  아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릴, 아릴( $C_{1-6}$  알킬), 헤테로아릴( $C_{1-6}$  알킬) 및 헤테로알리사이클릴( $C_{1-6}$  알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기에서 보여진 구조는 하나 이상의 수소를, "치환된"의 정의를 위해 제공된 치환체의 목록으로부터 선택된 치환체로 치환하여 변형될 수 있다.

일부 구현예에서,  $B^{1C}$ 는  일 수 있다. 다른 구현예에서,  $B^{1C}$ 는  일 수 있다. 또 다른

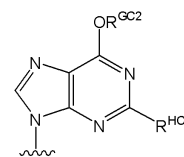
구현예에서,  $B^{1C}$ 는,  예컨대  일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $B^{1C}$ 는,  예



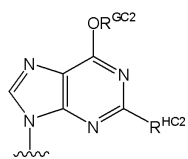
를 들면, 또는 일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{1C}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,  $B^{1C}$ 는



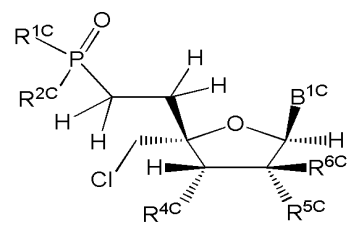
일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{BC2}$ 는  $NH_2$ 일 수 있다. 다른 구현예에서,  $R^{BC2}$ 는  $NHR^{WC2}$ 일 수 있고, 여



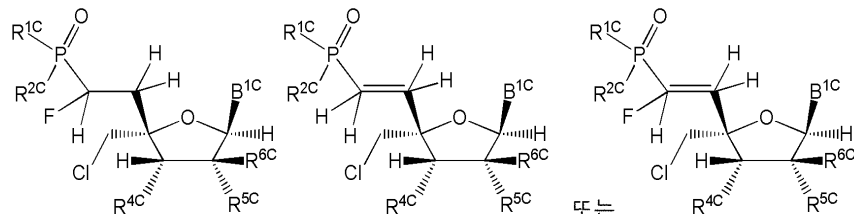
기서  $R^{WC2}$ 는  $-C(=O)R^{MC2}$  또는  $-C(=O)OR^{NC2}$ 일 수 있다. 또 다른 구현예에서,  $B^{1C}$ 는 일 수 있다. 일



부 구현예에서,  $B^{1C}$ 는 일 수 있다.



일부 구현예에서, 식 (III)의 화합물은 하기 구조 중 하나를 가질 수 있다:

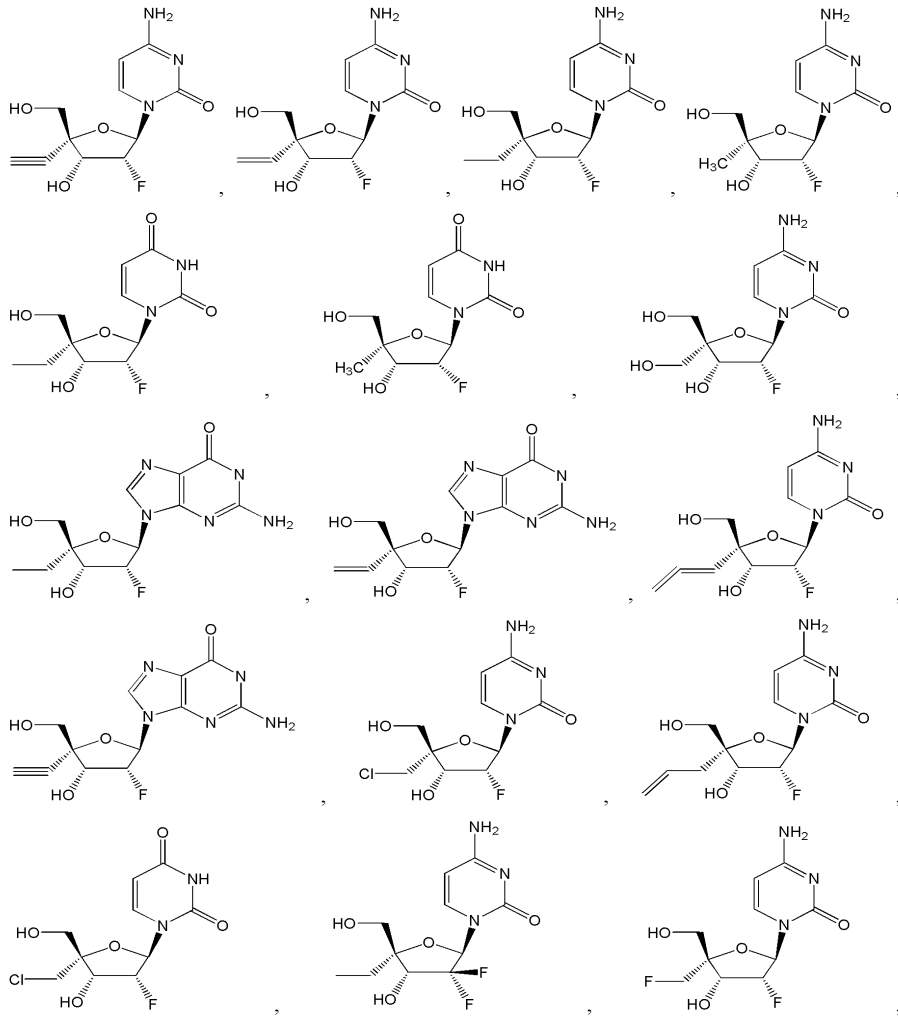


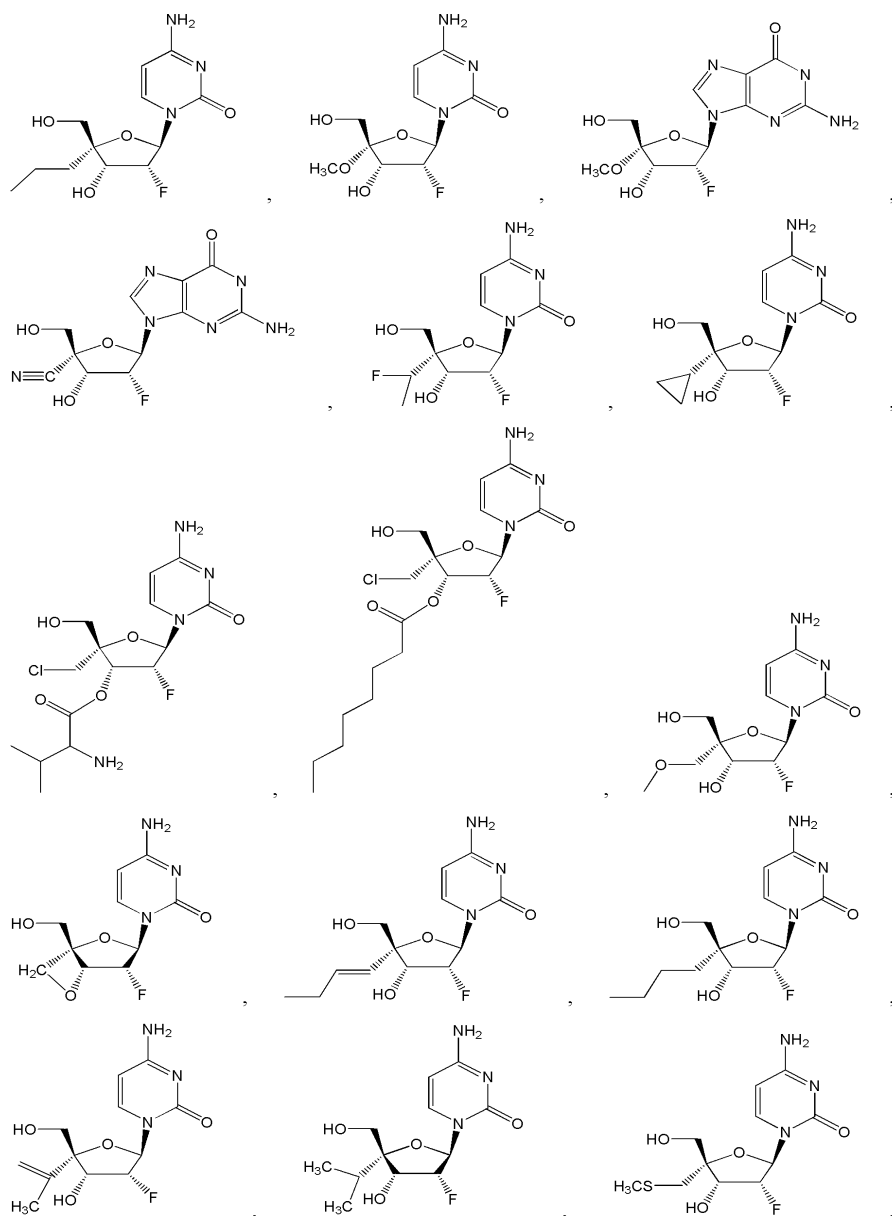
또는

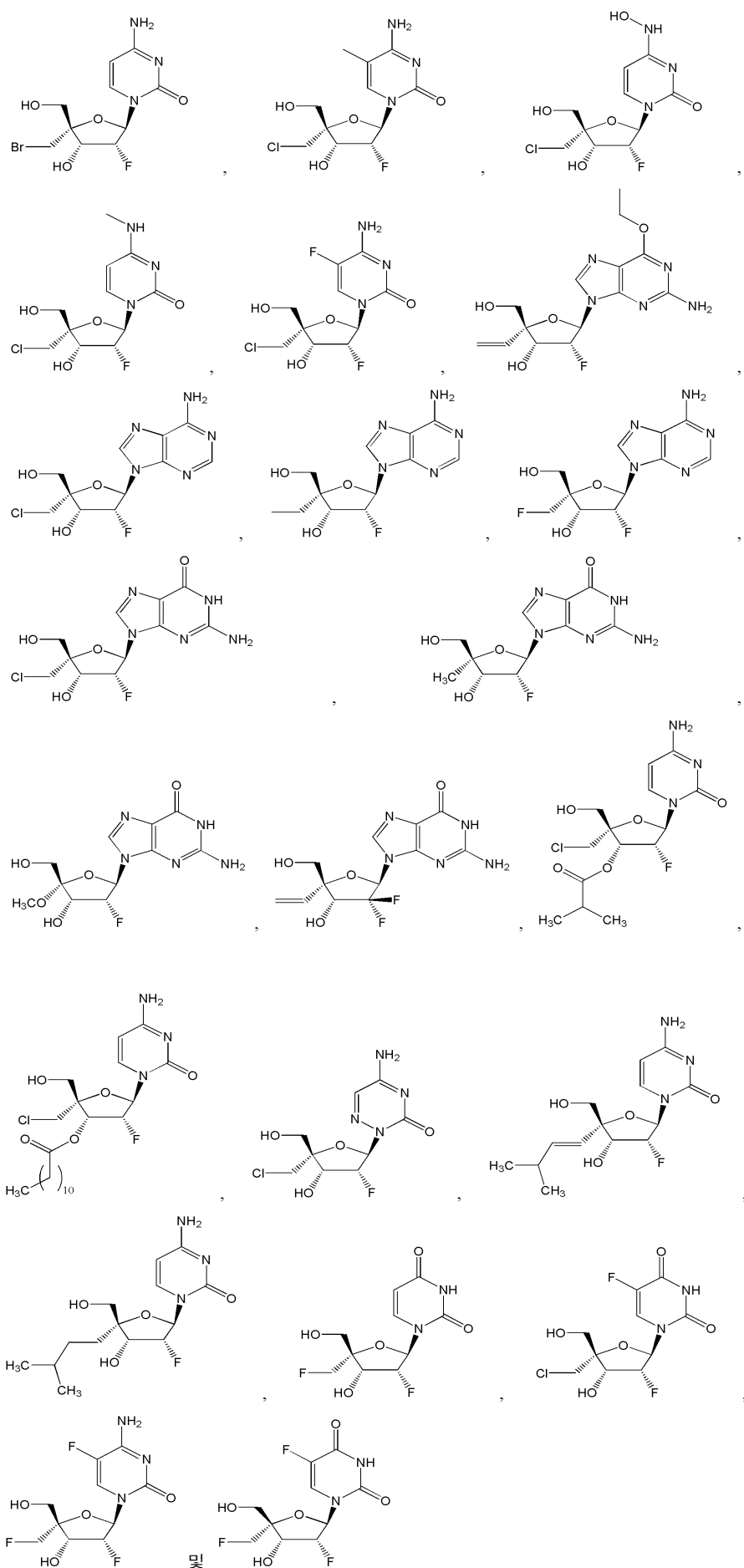
. 이 단락의 일부 구현예에서,  $B^{1C}$

는 임의로 치환된 퓨린 염기일 수 있다. 이 단락의 다른 구현예에서,  $B^{1C}$ 는 임의로 치환된 피리미딘 염기일 수 있다. 이 단락의 일부 구현예에서,  $B^{1C}$ 는 구아닌일 수 있다. 이 단락의 다른 구현예에서,  $B^{1C}$ 는 티민일 수 있다. 이 단락의 또 다른 구현예에서,  $B^{1C}$ 는 시토신일 수 있다. 이 단락의 또 다른 구현예에서,  $B^{1C}$ 는 우라실일 수 있다. 이 단락의 일부 구현예에서,  $B^{1C}$ 는 아데닌일 수 있다. 이 단락의 일부 구현예에서,  $R^{1C}$  및  $R^{2C}$  각각은 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬일 수 있다. 이 단락의 다른 구현예에서,  $R^{1A}$ 는 임의로 치환된 아실일 수 있다. 이 단락의 또 다른 구현예에서,  $R^{1C}$  및  $R^{2C}$ 는 모노-, 디- 또는 트리-포스페이트를 형성할 수 있다. 이 단락의 또 다른 구현예에서,  $R^{1C}$  및  $R^{2C}$  각각은 알킬카보닐옥시알콕시일 수 있다. 이 단락의 일부 구현예에서,  $R^{4C}$ 는 OH일 수 있다. 이 단락의 일부 구현예에서,  $R^{5C}$ 는 F일 수 있고  $R^{6C}$ 는 수소일 수 있다.

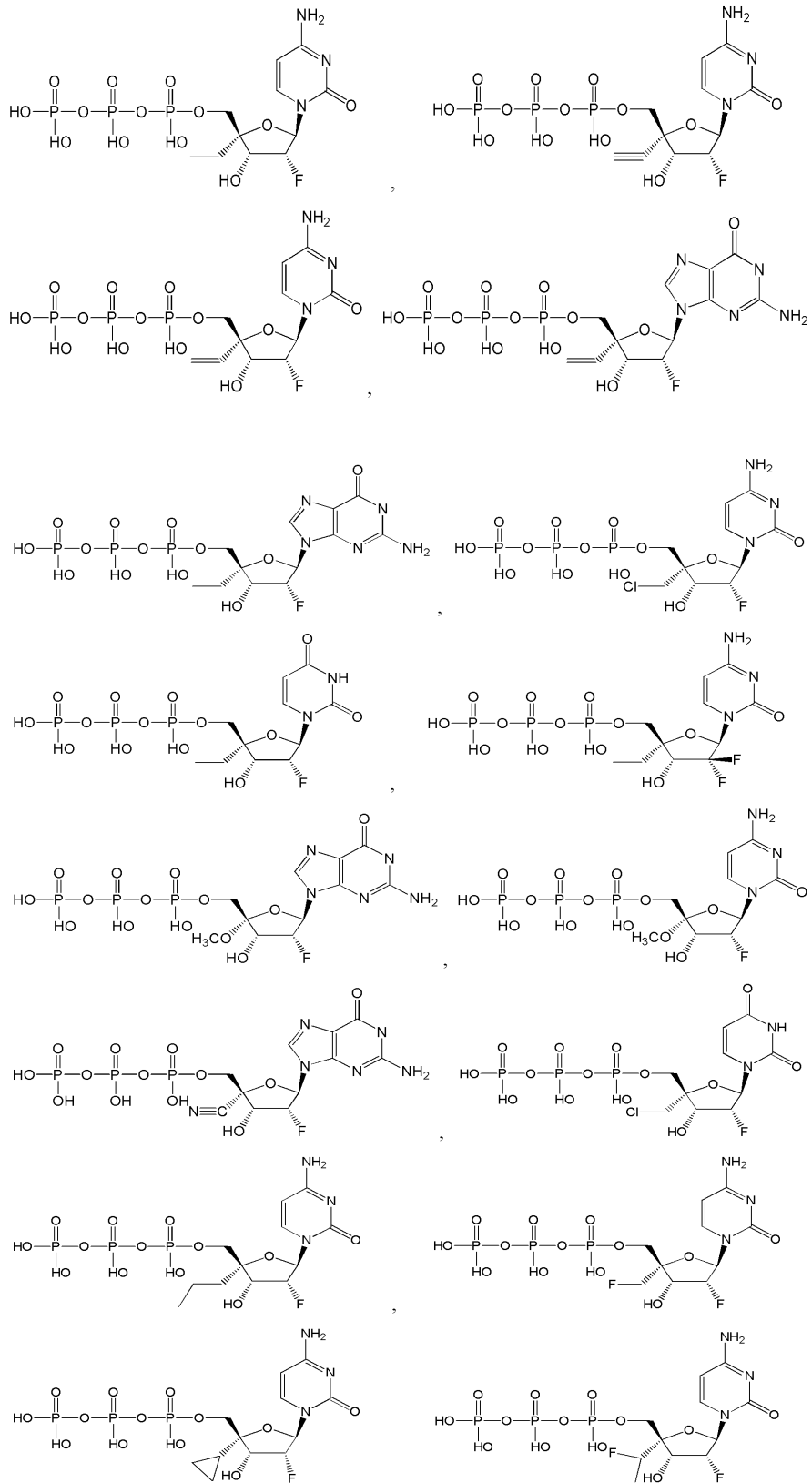
적당한 식 (I)의 화합물의 예는 비제한적으로 하기, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



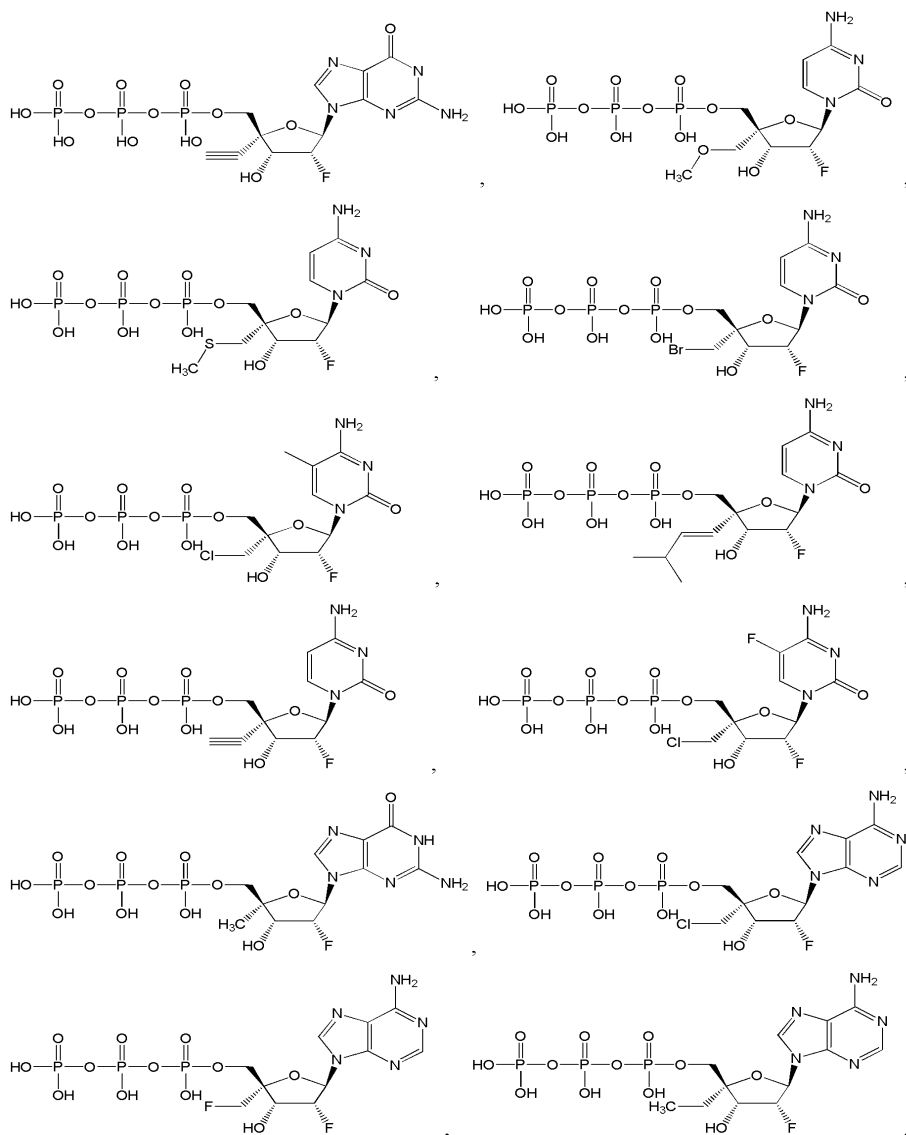


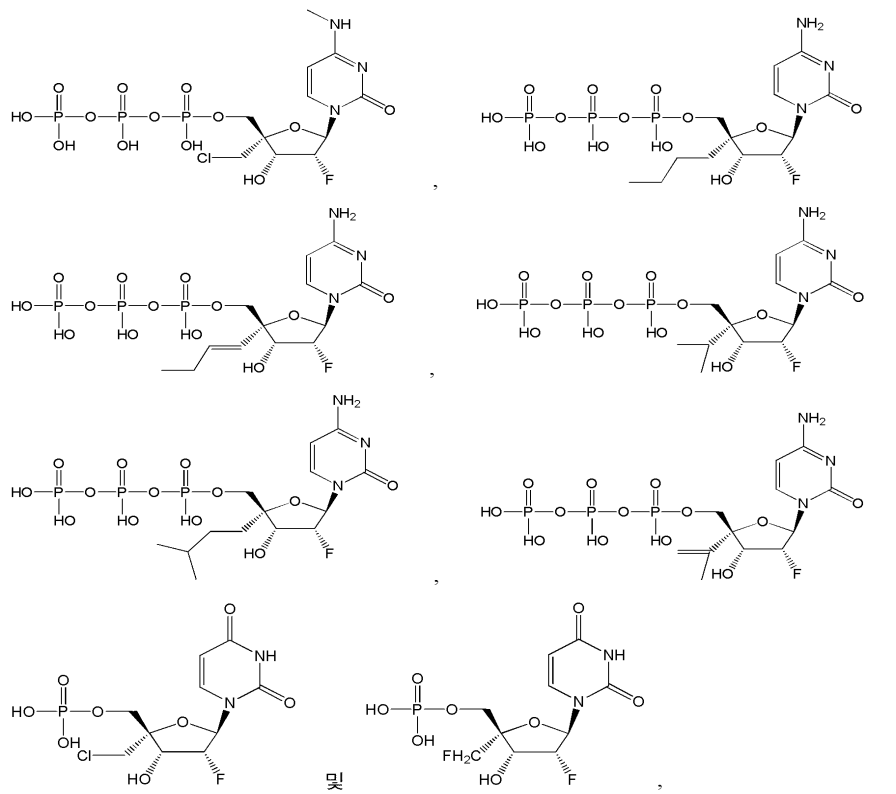


식 (I)의 화합물의 추가 예는 하기, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

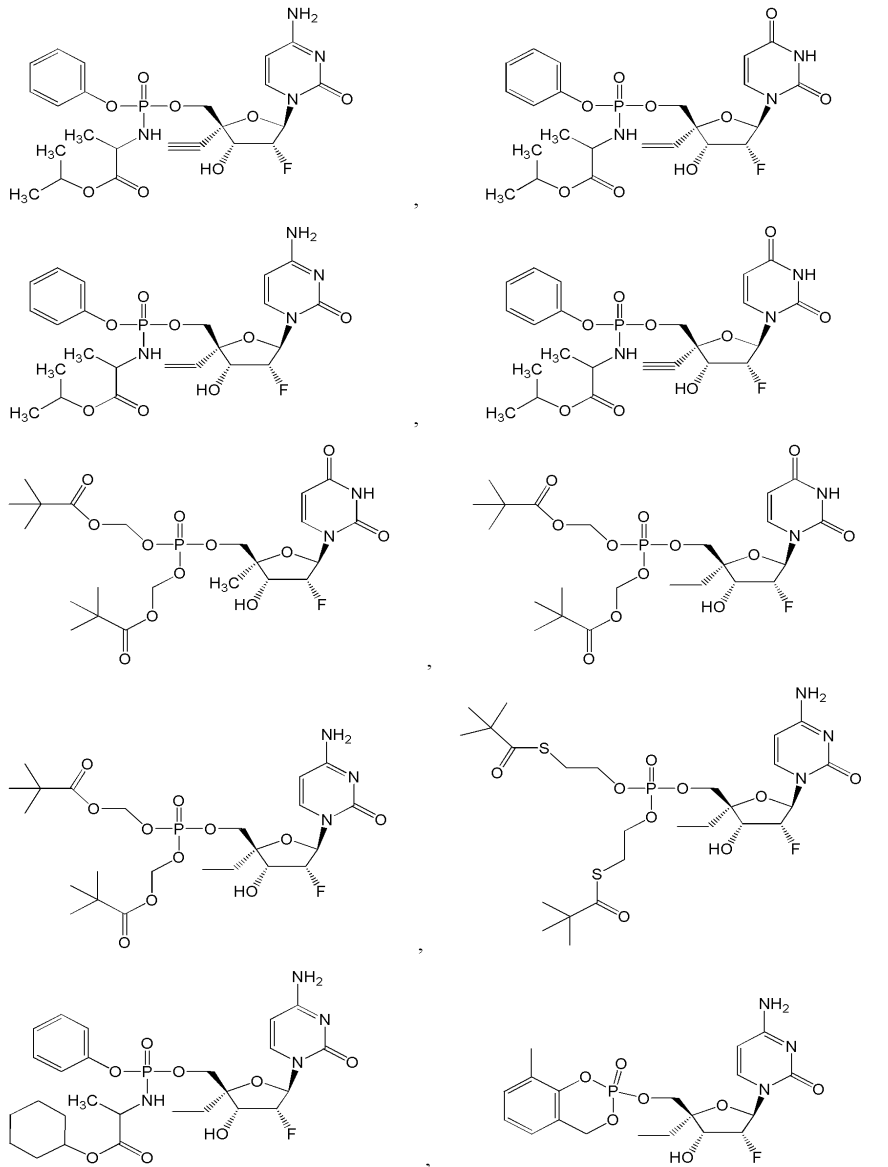


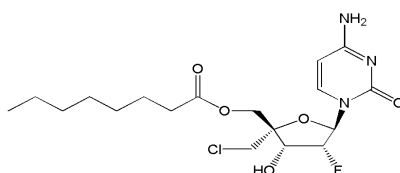
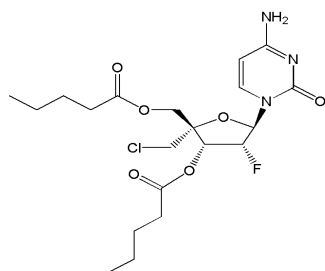
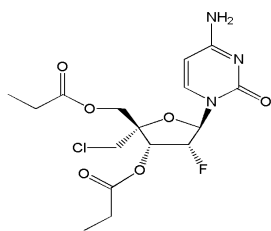
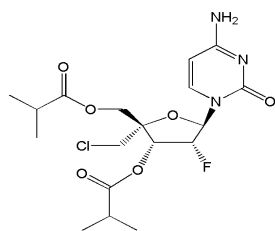
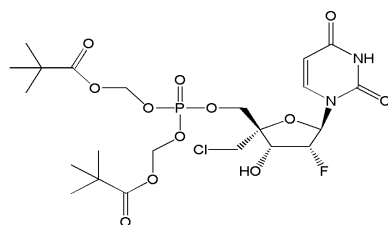
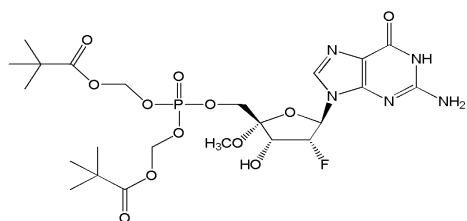
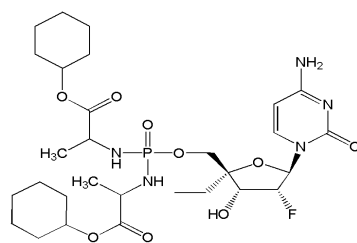
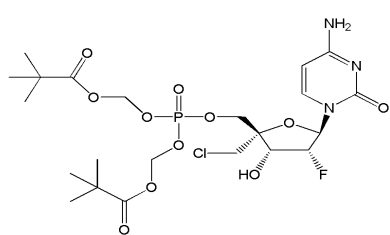


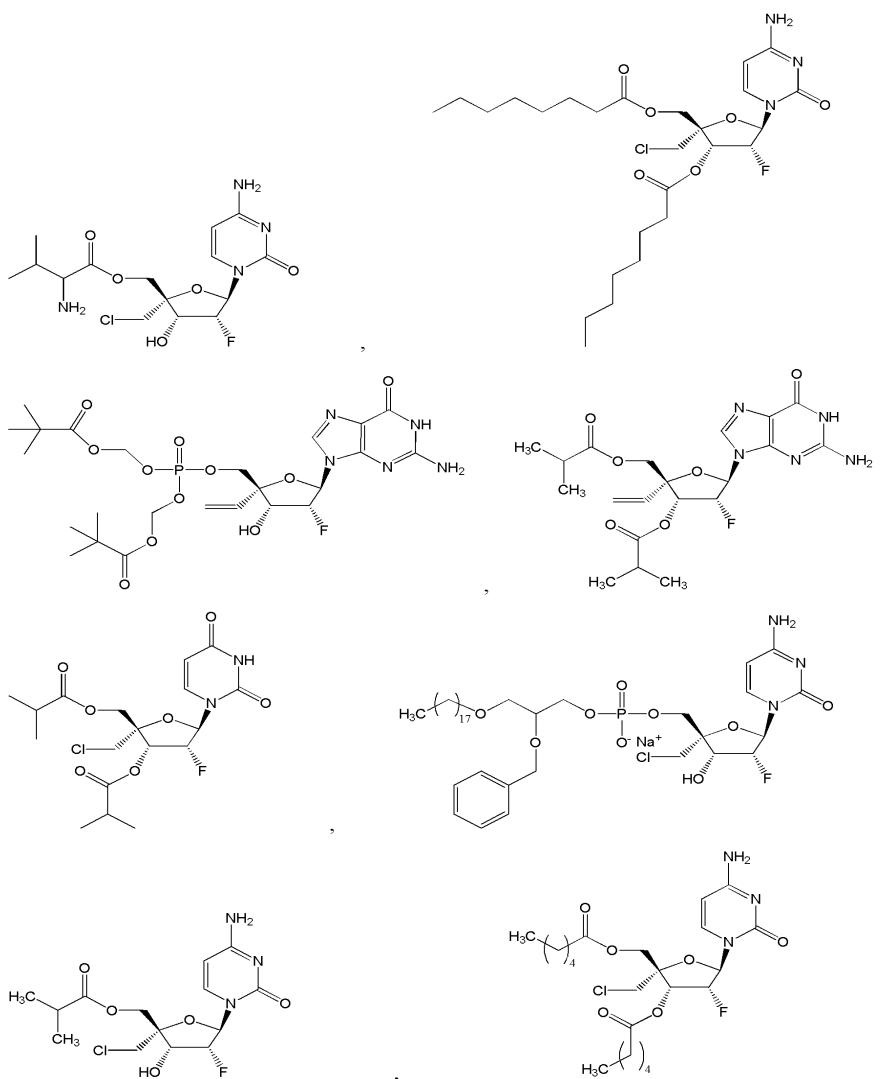


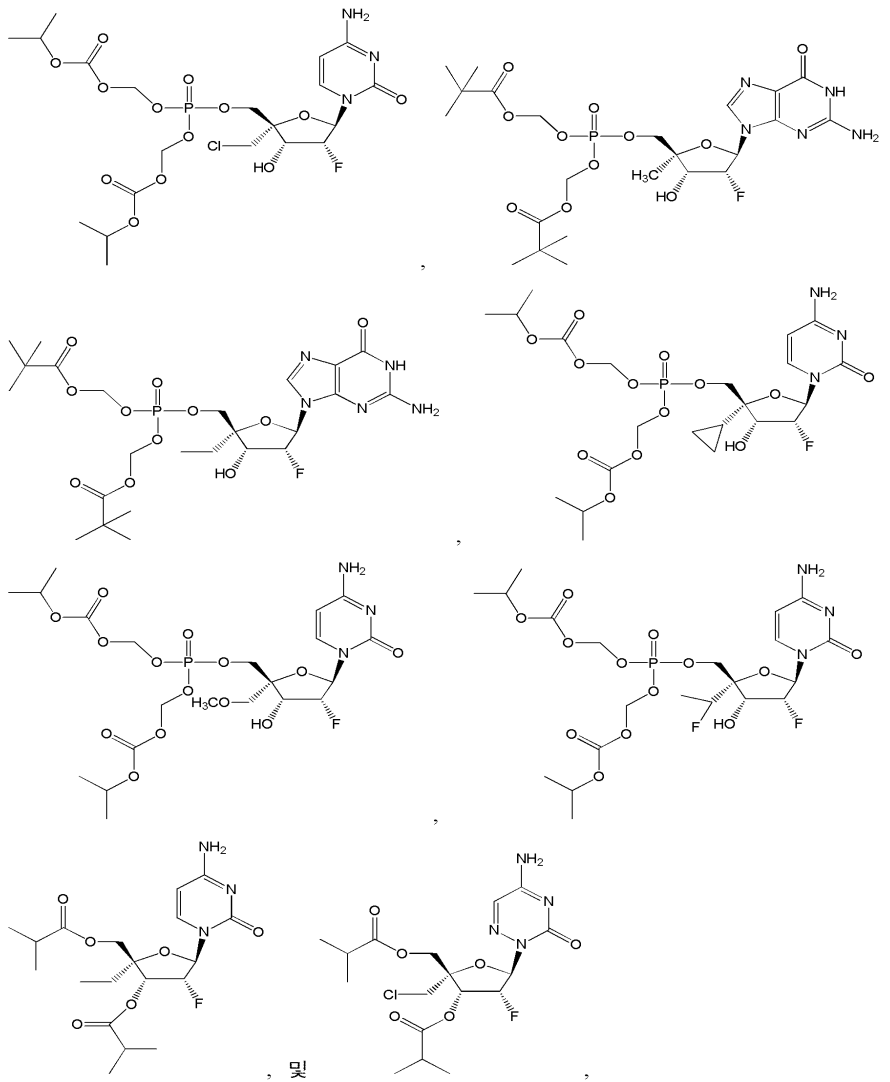


식 (I)의 화합물의 추가 예는 비제한적으로 하기, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

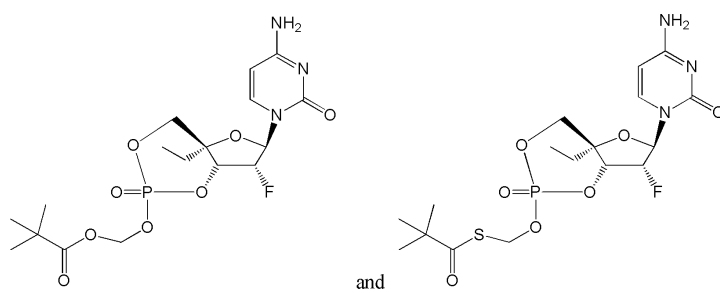




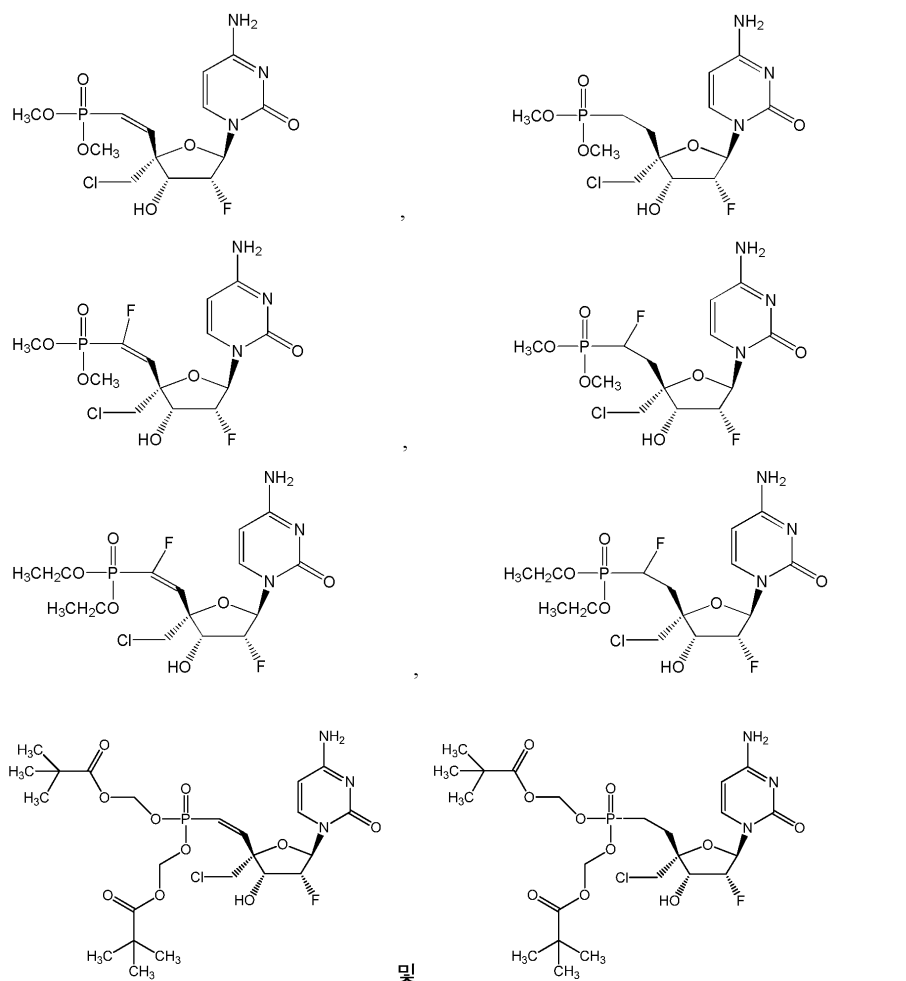




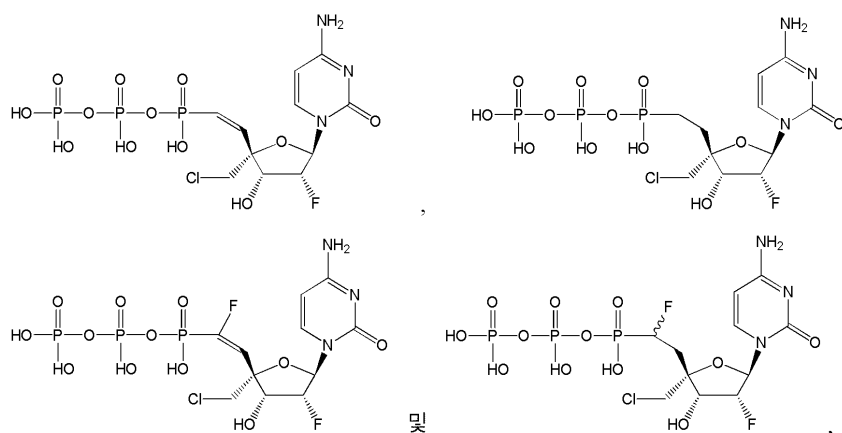
식 (II)의 화합물의 예는, 비제한적으로, 하기, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



식 (III)의 화합물의 예는, 비제한적으로, 하기, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:



식 (III)의 화합물의 추가 예는, 비제한적으로, 하기, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

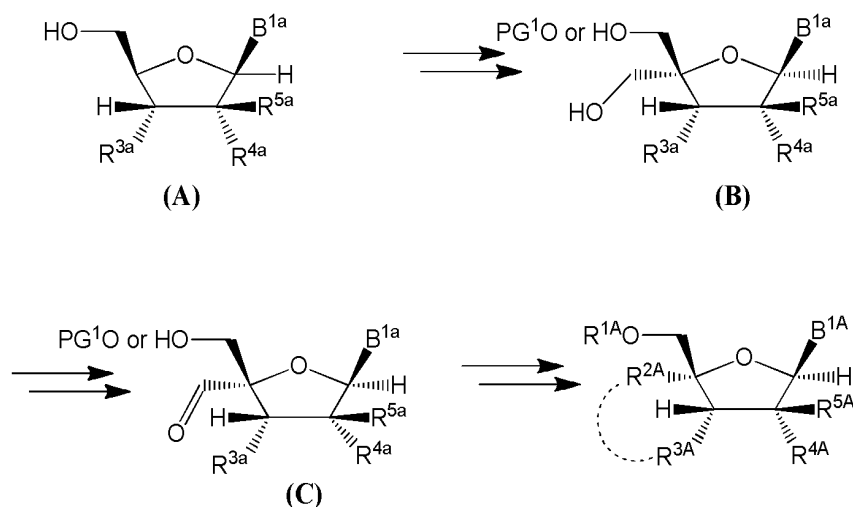


### 합성

식 (I), (II) 및 (III)의 화합물, 및 본원에서 기재된 것은 다양한 방식으로 제조될 수 있다. 식 (I), (II) 및 (III)의 일부 화합물은 수득된 상업적으로 수득되고/거나 공지된 합성 절차를 이용하여 제조될 수 있다. 식 (I), (II) 및 (III)의 화합물에 대한 일반적인 합성 경로, 및 식 (I), (II) 및 (III)의 화합물을 합성하기 위해 사용된 개시 물질의 일부 예가 보여지고 본원에서 기재되어 있다. 본원에서 보여지고 기재된 경로는 단지 설명적이고 무슨 일이 있어도 임의의 방식으로 특허청구범위를 제한하는 것으로 의도되지도 해석되지도 않는다. 당해분야의 숙련가는 개시된 합성의 변형을 인식하고 본원의 개시내용을 기반으로 한 대안적인 경로를 고안할 수

있을 것이고; 모든 그와 같은 변형 및 대안적인 경로는 특허청구범위 내에 있다.

도식 1

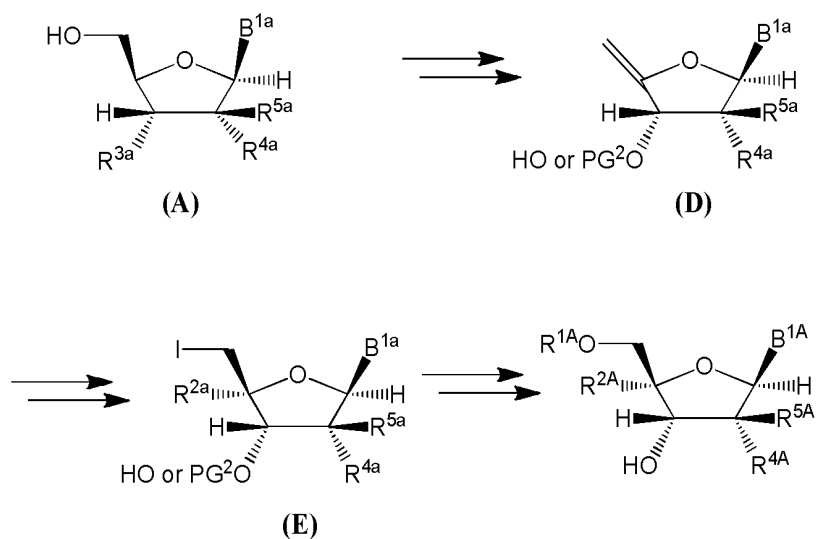


도식 1에서 보여진 바와 같이, 식 (I)의 화합물은 뉴클레오사이드, 예를 들면, 식 (A)의 뉴클레오사이드로부터 제조될 수 있다. 도식 1에서,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ , 및  $B^{1a}$ 는 식 (I)에 대해 본원에 기재된 바와 같이  $R^{3A}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{5A}$ , 및  $B^{1A}$ 와 동일할 수 있고, PG<sup>1</sup>는 적당한 보호 그룹이다. 하이드록시알킬 그룹은 당해분야의 숙련가에게 공지된 적당한 조건을 사용하여 펜토스 고리의 4'-위치에서 형성될 수 있다. 하이드록시알킬을 형성하기 위한 적당한 조건의 예는 2-아이오독시벤조산 (IBX) 수성 포름알데하이드 및 나트륨 보로하이드라이드의 사용을 포함한다. 식 (B)의 화합물은 적당한 산화제(들)를 사용하여 알데하이드로 산화되어 식 (C)의 화합물을 형성할 수 있다. 적당한 산화제의 예는 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난이다. 임의로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐 또는 임의로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알킬닐은 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법, 예를 들면, 비티히 시약 및 n-BuLi, 비티히형 반응, 페터슨 올레핀화 반응, 및 코레이 폭스 반응을 사용하여 4'-위치에서 형성될 수 있다. 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬은 4'-위치에 부착된 불포화된 그룹을 수소화하여, 예를 들면, 탄소상 팔라듐 상에서 수소를 사용하여 수득될 수 있다.

대안적으로, 식 (B)의 화합물은 적당한 제제(들)를 사용하여 할로알킬로, 예를 들면, 이미다졸, 트리페닐포스핀 및 요오드를 사용하여 아이오다이드로; 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (DAST)을 사용하여 플루오로로; 또는 디클로로에틸렌 (DCE) 중 트리페닐포스핀 및 탄소테트라클로라이드를 사용하여 클로로로 전환될 수 있다. 아이오도알킬은 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법, 예를 들면, 탄소상 팔라듐 상의 수소를 사용하여 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 그룹으로 전환될 수 있다. 식 (C)의 화합물은 하이드록실아민과 반응하여 옥심을 형성할 수 있다. 옥심은 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법, 예를 들면, 메탄설폰일 클로라이드를 사용하여 시아노 그룹으로 전환될 수 있다.

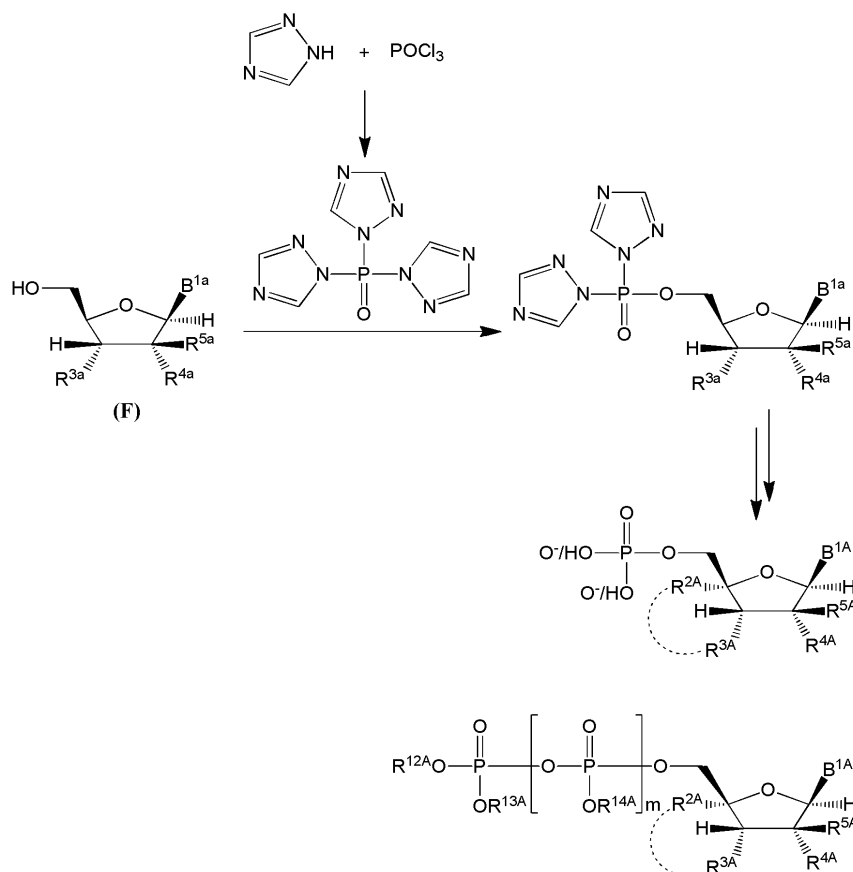


도식 2

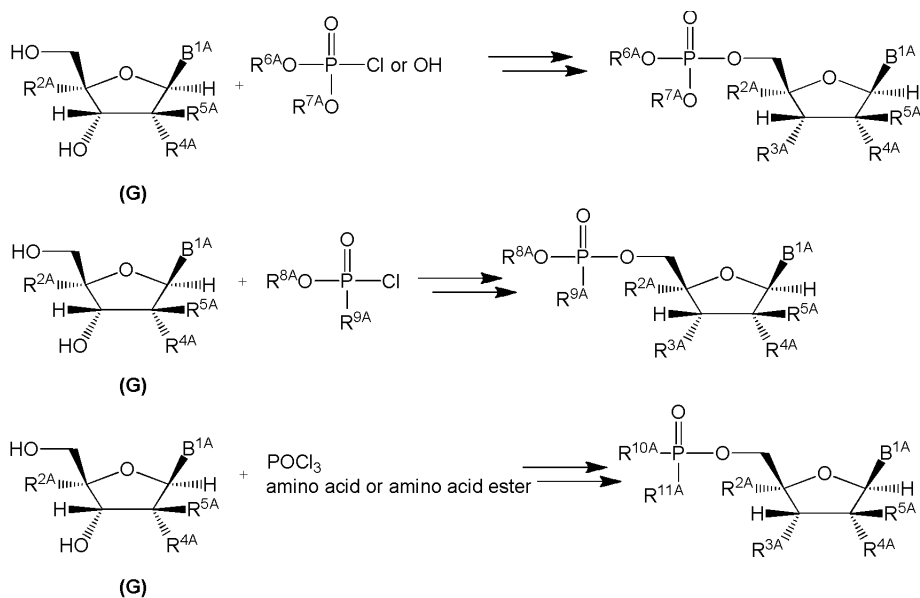


도식 2에서 보여진 바와 같이, 식 (I)의 화합물 (여기서  $\text{R}^{2A}$ 는 임의로 치환된  $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$  알킬, 임의로 치환된  $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$  알케닐 또는 임의로 치환된  $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$  알키닐임)은 뉴클레오사이드, 예를 들면, 식 (A)의 뉴클레오사이드로부터 제조될 수 있다. 도식 2에서,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^{4a}$ ,  $\text{R}^{5a}$  및  $\text{B}^{1a}$ 는 식 (I)에 대해 본원에 기재된 바와 같이  $\text{R}^{2A}$ ,  $\text{R}^{3A}$ ,  $\text{R}^{4A}$ ,  $\text{R}^{5A}$  및  $\text{B}^{1A}$ 와 동일할 수 있고  $\text{PG}^2$ 는 적당한 보호 그룹일 수 있다. 뉴클레오사이드는 제거를 경험할 수 있고 식 (D)의 일반식을 갖는 올레핀을 형성할 수 있다. 식 (D)의 화합물은 납 카보네이트 및 알콕시 공급원의 존재에서 요오드화 시약으로 처리하여 식 (E)의 화합물을 형성할 수 있다. 그 다음 식 (E)의 화합물은 산소 친핵체에 의한 아이오다이드의 치환을 통해 식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다.

도식 3



도식 4



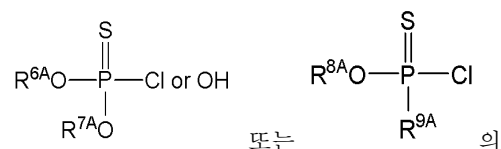
(상기 도식에서, 'amino acid or amino acid ester' = '아미노산 또는 아미노산 에스테르')

펜토스 고리의 5'-위치에 부착된 인 함유 그룹을 갖는 식 (I)의 화합물은 다양한 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 방법의 예는 도식 3 및 4에서 보여진다. 인 함유 전구체는 뉴클레오사이드, 예를 들면, 식 (F)의 화합물 또는 식 (G)의 화합물에 커플링될 수 있다. 도식 3에서 보여진 바와 같이, 인 함유 전구체의 커플링 다음에, 임의의 이탈 그룹은 적당한 조건, 예컨대 가수분해 하에서 절단될 수 있다. 또한 인 함유 그룹은 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법, 예를 들면 파이프리포스페이트를 사용하여 부

가될 수 있다.

일부 구현예에서, 알콕사이드는 유기금속 시약, 예컨대 그리냐드 시약을 사용하여 식 (G)의 화합물로부터 산출될 수 있다. 알콕사이드는 인 함유 전구체에 커플링될 수 있다. 적당한 그리냐드 시약은 당해분야의 숙련가에게 공지되어 있고, 비제한적으로, 알킬마그네슘 클로라이드 및 알킬마그네슘 브로마이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 적절한 염기가 사용될 수 있다. 적당한 염기의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 아민 염기, 예컨대 알킬아민 (모노-, 디- 및 트리-알킬아민 (예를 들면, 트리에틸아민) 포함), 임의로 치환된 피리딘 (예를 들면 콜리딘) 및 임의로 치환된 이미다졸 (예를 들면, N-메틸이미다졸)). 대안적으로, 인 함유 전구체는 뉴클레오사이드에 부가되어 포스파이트를 형성할 수 있다. 포스파이트는 당해분야의 숙련가에게 공지된 조건을 사용하여 포스페이트로 산화될 수 있다. 적당한 조건은, 비제한적으로, 메타-클로로퍼옥시벤조산 (MCPBA) 및 요오드를 산화제로서 및 물을 산소 공여체로서 포함한다.

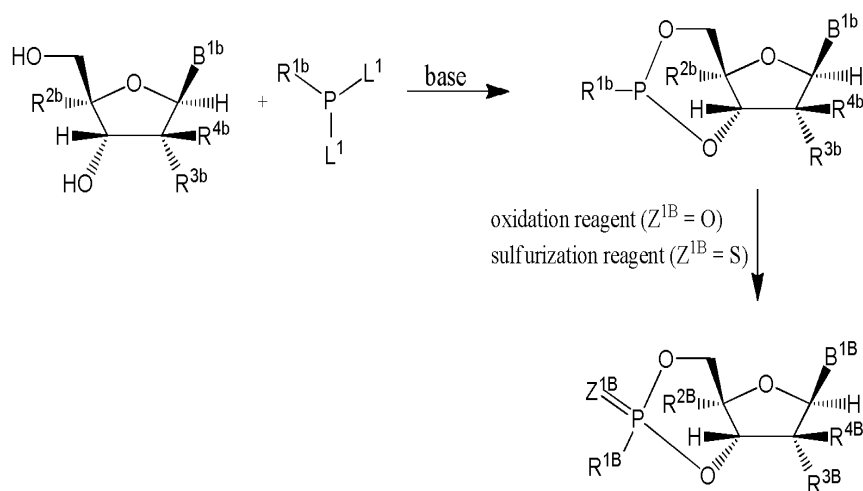
식 (I)의 화합물이 황인  $Z^{1A}$ ,  $Z^{2A}$  또는  $Z^{3A}$ 를 가질 때, 황은 당해분야의 숙련가에게 공지된 다양한 방식으로 부



가될 수 있다. 일부 구현예에서, 황은 인 함유 전구체, 예를 들면, 일부일 수 있다. 대안적으로, 황은 황화 시약을 사용하여 부가될 수 있다. 적당한 황화제는 당해분야의 숙련가에게 공지되어 있고, 비제한적으로 하기를 포함한다: 원소 황, 라센손 시약, 사이클로옥타황, 3H-1,2-벤조디티올-3-온-1,1-디옥사이드 (뷰케이지 시약), 3-((N,N-디메틸아미노메틸리텐)아미노)-3H-1,2,4-디티아졸-5-티온 (DDTT) 및 비스(3-트리에톡시실릴)프로필-테트라설파이드 (TEST).

적당한 인 함유 전구체는 상업적으로 수득될 수 있거나 합성 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 인 함유 전구체의 일반적인 구조의 예는 도식 3 및 4에서 보여진다.

도식 5:

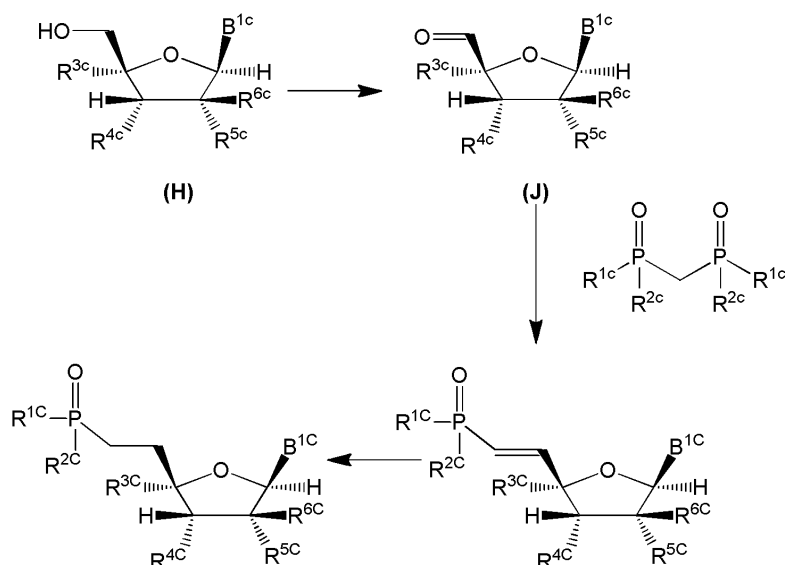


(상기 도식에서, 'oxidation reagent' = '산화제'; 'sulfurization reagent' = '황화제')

식 (II)의 화합물을 형성하는 방법은 도식 5에서 보여진다. 도식 5에서,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4b}$  및  $B^{1b}$ 는 식 (II)에 대해 본원에 기재된 바와 같이  $R^{1B}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{4B}$  및  $B^{1B}$ 와 동일할 수 있고, 각각의  $L^1$ 는 할로젠, 설포네이트 에스테르 또는 아민 (모노- 또는 디-치환된)일 수 있고, X는 산소 또는 황일 수 있다. 도식 5에서 보여진 바와 같이, 3'-탄소에 부착된 하이드록시 그룹 및 5'-탄소에 부착된 하이드록시 그룹을 갖는 화합물은 염기의 존재에서 식  $(R^{1b})P(L^1)_2$ 을 갖는 화합물과 반응하여 포스파이트 화합물을 생산할 수 있다. 적당한 염기는 당해분야의 숙련가에게 공지되어 있고 본원에서 기재되어 있다. 그 다음 인은 적당한 산화제를 사용하여 인(V)으로 산화되어 화합물 (여기서 X는 O (산소)임)을 생산할 수 있다. 대안적으로, 포스파이트 화합물은 황화 시약과 반응하여 화합물 (여기서 X는 S (황)임)을 생산할 수 있다. 적당한 산화제 및 황화제는 당해분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 예를 들면, 산화는 요오드를 산화제로서 및 물을 산소 공여체로서 사용하여 수행될 수 있다. 적당한 황화제

는 본원에서 기재되어 있다.

도식 6



식 (III)의 화합물을 형성하는 방법 도식 6에서 보여진다. 도식 6에서, R<sup>1c</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>4c</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>6c</sup> 및 B<sup>1c</sup>는 식 (III)에 대해 본원에 기재된 바와 같이 R<sup>1c</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>4c</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>6c</sup> 및 B<sup>1c</sup>와 동일할 수 있고, R<sup>7c</sup> 및 R<sup>8c</sup>는 보이지 않는다. 식 (H)의 화합물의 5'-탄소에 부착된 산소는 당해분야의 숙련자에게 공지된 방법 및 시약을 사용하여 케톤으로 산화될 수 있다. 예를 들면, 산화제, 예컨대 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난이 이용될 수 있다. 그 다음 인-함유 시약은 강염기 (예를 들면, 나트륨 하이드라이드)의 존재에서 식 (J)의 화합물에 추가될 수 있다. 이중 결합은 예를 들면 수소 가스 또는 Pd/C를 사용하여, 수소첨가되어 단일결합을 형성할 수 있다. 추가 포스페이트는 인산화를 통해 추가되어 적당한 시약, 예컨대 파이로포스페이트 (예를 들면, 테트라부틸암모늄 파이로포스페이트)를 사용하여 디- 또는 트리-포스페이트를 형성할 수 있다.

아실 그룹은 당해분야의 숙련자에게 공지된 방법을 사용하여 식 (I) 또는 (III)의 화합물의 5'-위치 및/또는 3'-위치에 추가될 수 있다. 하나의 적당한 방법은 피리딘에서 무수물을 사용하는 것이다.

본원에서 기재된 임의의 화합물의 합성 동안에, 원한다면, 펜토스 고리에 부착된 임의의 하이드록시 그룹, 및 B<sup>1a</sup>, B<sup>1b</sup> 및 B<sup>1c</sup> 상에 존재하는 임의의 -NH 및/또는 NH<sub>2</sub> 그룹은 하나 이상의 적당한 보호 그룹으로 보호될 수 있다.

적당한 보호 그룹은 본원에서 기재되어 있다. 예를 들면, R<sup>3a</sup> 및/또는 R<sup>4c</sup>가 하이드록시 그룹일 때, R<sup>3a</sup> 및/또는 R<sup>4c</sup>는 트리아릴메틸 그룹 또는 실릴 그룹으로 보호될 수 있다. 마찬가지로, B<sup>1a</sup>, B<sup>1b</sup> 및 B<sup>1c</sup> 상에 존재하는 임의의 -NH 및/또는 NH<sub>2</sub> 그룹은 예컨대 트리아릴메틸 및 실릴 그룹(들)로 보호될 수 있다. 트리아릴메틸 그룹의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 트리틸, 모노메톡시트리틸 (MMTr), 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr), 4,4',4"-트리메톡시트리틸 (TMTr), 4,4',4"-트리- (벤조일옥시) 트리틸 (TBTr), 4,4',4"-트리 (4,5-디클로로프탈이미도) 트리틸 (CPTTr), 4,4',4"-트리 (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"-트리-(tert-부틸페닐) 메틸 (TTTr) 및 4,4'-디-3, 5-헥사디엔옥시트리틸. 실릴 그룹의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 트리메틸실릴 (TMS), tert-부틸디메틸실릴 (TBDMS), 트리이소프로필실릴 (TIPS), tert-부틸디페닐실릴 (TBDPS), 트리-이소-프로필실릴옥시메틸 및 [2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸. 대안적으로, R<sup>3a</sup> 및 R<sup>4a</sup> 및/또는 R<sup>4c</sup> 및 R<sup>5c</sup>는 단일 비키랄 또는 키랄 보호 그룹에 의해, 예를 들면, 오르토에스테르, 사이클릭 아세탈 또는 사이클릭 케탈을 형성하여 보호될 수 있다. 적당한 오르토에스테르는 메톡시메틸렌 아세탈, 에톡시메틸렌 아세탈, 2-옥사사이클로펜틸리텐 오르토에스테르, 디메톡시메틸렌 오르토에스테르, 1-메톡시에틸리텐 오르토에스테르, 1-에톡시에틸리텐 오르토에스테르, 메틸리텐 오르토에스테르, 프탈라이드 오르토에스테르 1,2-디메톡시에틸리텐 오르

토에스테르, 및 알파-메톡시벤질리덴 오르토에스테르를 포함하고; 적당한 사이클릭 아세탈은 메틸렌 아세탈, 에틸리덴 아세탈, t-부틸메틸리덴 아세탈, 3-(벤질옥시)프로필 아세탈, 벤질리덴 아세탈, 3,4-디메톡시벤질리덴 아세탈 및 p-아세톡시벤질리덴 아세탈을 포함하고; 적당한 사이클릭 케탈은 1-t-부틸에틸리덴 케탈, 1-페닐에틸리덴 케탈, 이소프로필리덴 케탈, 사이클로펜틸리덴 케탈, 사이클로헥실리덴 케탈, 사이클로헥틸리덴 케탈 및 1-(4-메톡시페닐)에틸리덴 케탈을 포함한다. 당해분야의 숙련가는, 펜토스 고리에 부착된 그룹 및 B<sup>1a</sup>, B<sup>1b</sup> 및 B<sup>1c</sup> 상에 존재하는 임의의 -NH 및/또는 NH<sub>2</sub> 그룹이 다양한 보호 그룹으로 보호될 수 있고, 존재하는 임의의 보호 그룹이 다른 보호 그룹을 위해 교환될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 보호 그룹이 선택 및 교환은 당해분야의 숙련가의 기술 내에 있다. 임의의 보호 그룹(들)은 당해분야에서 공지된 방법으로, 예를 들면, 산 (예를 들면, 미네랄 또는 유기산), 염기 또는 플루오라이드 공급원으로 제거될 수 있다.

#### 약제학적 조성물

본원에 기술된 일부 구현에는 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염) 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함할 수 있는 약제학적 조성물에 관한 것이다. .

용어 "약제학적 조성물"은 본원에 개시된 하나 이상의 화합물과 다른 화학적 구성요소, 예컨대 희석제 또는 담체와의 혼합물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 화합물을 유기체에 투여하는 것을 용이하게 한다. 약제학적 조성물은 또한 화합물을 무기 또는 유기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 및 살리실산과 반응시킴으로써 수득될 수 있다. 약제학적 조성물은 일반적으로 특정한 의도된 투여 경로에 맞춰질 것이다.

용어 "약제학적으로 허용가능한"은 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 폐지하지 않는 담체, 희석제 또는 부형제를 한정한다.

본원에서 사용된 바와 같이, "담체"는 화합물의 세포 또는 조직 내로의 혼입을 용이하게 하는 화합물을 지칭한다. 예를 들면, 비제한적으로, 디메틸 설폭사이드 (DMSO)가 대상의 세포 또는 조직 내로 많은 유기 화합물의 흡수를 용이하게 하기 위해 통상적으로 사용되는 담체이다.

본원에서 사용된 바와 같이, "희석제"는 약리적 활성이 부족하지만 약제학적으로 필요하거나 바람직할 수 있는 약제학적 조성물 내의 성분이다. 예를 들면, 희석제는 제조 및/또는 투여에 너무 작은 강력한 약물의 부피를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 그것은 또한 주사, 섭취 또는 흡입에 의해 투여될 약물을 용해시키기 위한 액체일 수 있다. 본 기술분야에서 희석제의 공통된 형태는 완충 수용액, 예컨대, 비제한적으로, 인간 혈액의 구성을 모방한 인산 완충 염수이다.

본원에서 사용된 바와 같이, '부형제'는 조성물에 비제한적으로, 벌크, 일관성, 안정성, 결합 능력, 운할, 분해 능력 등을 제공하는 약제학적 조성물에 첨가되는 불활성 물질을 지칭한다. 희석제는 부형제의 한 종류이다.

본원에 기재된 약제학적 조성물은 인간 환자 자체에게 투여되거나, 또는 병용 요법에서와 마찬가지로 다른 활성 성분, 또는 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합과 혼합되는 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 좌우된다. 본원에 기재된 화합물의 제형 및 투여 기술은 당해분야의 숙련자에게 알려져 있다.

본원에 개시된 약제학적 조성물은, 자체로 공지된 방식으로, 예컨대 종래의 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 분말화, 예멸전화, 캡슐화, 포획 또는 정제화 공정에 의해, 제조될 수 있다. 또한, 활성 성분은 그 의도된 목적을 달성하는데 효과적인 양으로 포함된다. 본원에 개시된 약제학적 조합에 사용된 많은 화합물들은 약제학적으로 양립가능한 반대이온과 함께 염으로서 제공될 수 있다.

화합물을 투여하는 다수의 기술들이 본 기술분야에 존재하며, 이는, 비제한적으로, 경구, 직장, 국소, 에어로졸, 주사 및 비경구 전달을 포함하고, 이는 근육내, 피하, 정맥내, 수질내 주사, 척추강내, 직접적인 뇌실내, 복강내, 비강내 및 안구내 주사를 포함한다.

본 기술분야의 숙련자는 또한, 예를 들면, 종종 데포(depot) 또는 지속적인 방출 제형으로, 감염된 영역 내로의 직접적인 화합물의 주사를 통해, 전신 방식보다 국소 방식으로 화합물을 전달할 수 있다. 더욱이, 본 기술분야의 숙련자는, 예를 들면, 조직-특이적 항체로 코팅된 리포솜으로, 표적화된 약물 전달 시스템으로 약물을 투여할 수 있다. 리포솜은 기관에 표적화되고 기관에 의해 선택적으로 흡수될 것이다.

조성물은, 원한다면, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 복용 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 분배기 장치 내에 제공될 수 있다. 상기 팩은, 예를 들면 금속 또는 플라스틱 호일, 예컨대 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 상기 팩 또는 분배기 장치는 투여를 위한 지침을 동반할 수 있다. 상기 팩 또는 분배기는 또한 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규제된 형태로 용기와 관련된 안내문을 수반할 수 있으며, 이러한 안내문은 인간 또는 수의학적 투여를 위한 약물의 형태의 정부에 의한 승인을 보여준다. 그와 같은 안내문은, 예를 들면, 처방 약물에 대해 미국 식품의약품안전청에 의해 승인된 라벨링이거나, 또는 승인된 제품내 삽입물일 수 있다. 양립가능한 약제학적 담체 내에 제형화된 본원에 기재된 화합물을 포함할 수 있는 조성물이 또한 제조되고, 적절한 용기 내에 놓여지고, 표시된 질환의 치료를 위해 라벨링될 수 있다.

#### 사용 방법:

본원에서 기재된 일부 구현예는 파라믹소바이러스 바이러스성 감염 및 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염으로부터 선택된 바이러스성 감염을 개선, 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 대상체에게, 효과적인 양의 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 바이러스성 감염 (예를 들면, 파라믹소바이러스 바이러스성 감염 또는 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염)을 겪고 있는 것으로 확인된다.

본원에서 기재된 다른 구현예는 파라믹소바이러스 및 오르토믹소바이러스로부터 선택된 바이러스의 바이러스 복제를 억제하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 상기 바이러스로 감염된 세포를, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 식 (III)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다.

일부 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (III)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 호흡기 신사이티알 바이러스 (RSV) 감염을 치료 및/또는 개선하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (III)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 호흡기 신사이티알 바이러스 감염을 예방하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (III)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 RSV 폴리머라제 복합체를 억제하기 위해 사용될 수 있다.

다른 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (III)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 인플루엔자 바이러스성 감염을 치료 및/또는 개선하기 위해 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (III)의 화합물,









및/또는 식 (Ⅲ)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 인간 메타뉴모바이러스 폴리머라제 복합체를 억제하기 위해 사용될 수 있다.

일부 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (Ⅰ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (Ⅱ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (Ⅲ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (Ⅰ)의 화합물, 식 (Ⅱ)의 화합물 및/또는 식 (Ⅲ)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 하기로부터 선택된 바이러스에 의해 야기된 상부 호흡기 바이러스성 감염을 치료 및/또는 개선하기 위해 사용될 수 있다: 헤니파바이러스, 모르빌리바이러스, 레스피로바이러스, 루블라바이러스, 뉴모바이러스, 메타뉴모바이러스 및 인플루엔자 바이러스. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (Ⅰ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (Ⅱ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (Ⅲ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (Ⅰ)의 화합물, 식 (Ⅱ)의 화합물 및/또는 식 (Ⅲ)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 하기로부터 선택된 바이러스에 의해 야기된 하부 호흡기 바이러스성 감염을 치료 및/또는 개선하기 위해 사용될 수 있다: 헤니파바이러스, 모르빌리바이러스, 레스피로바이러스, 루블라바이러스, 뉴모바이러스, 메타뉴모바이러스 및 인플루엔자 바이러스. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (Ⅰ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (Ⅱ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (Ⅲ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (Ⅰ)의 화합물, 식 (Ⅱ)의 화합물 및/또는 식 (Ⅲ)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 하기로부터 선택된 바이러스에 의해 야기된 감염의 하나 이상의 증상을 치료 및/또는 개선하기 위해 사용될 수 있다: 헤니파바이러스, 모르빌리바이러스, 레스피로바이러스, 루블라바이러스, 뉴모바이러스, 메타뉴모바이러스 및 인플루엔자 바이러스 (예컨대 본원에서 기재된 것).

일부 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (Ⅰ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (Ⅱ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (Ⅲ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (Ⅰ)의 화합물, 식 (Ⅱ)의 화합물 및/또는 식 (Ⅲ)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 하기에 의해 야기된 상부 호흡기 바이러스성 감염을 치료 및/또는 개선하기 위해 사용될 수 있다: RSV 감염, 홍역, 볼거리, 파라인플루엔자 감염, 메타뉴모바이러스 및/또는 인플루엔자 감염. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (Ⅰ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (Ⅱ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (Ⅲ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (Ⅰ)의 화합물, 식 (Ⅱ)의 화합물 및/또는 식 (Ⅲ)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 하기에 의해 야기된 하부 호흡기 바이러스성 감염을 치료 및/또는 개선하기 위해 사용될 수 있다: RSV 감염, 홍역, 볼거리, 파라인플루엔자 감염, 메타뉴모바이러스 및/또는 인플루엔자 감염. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (Ⅰ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (Ⅱ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (Ⅲ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (Ⅰ)의 화합물, 식 (Ⅱ)의 화합물 및/또는 식 (Ⅲ)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 하기에 의해 야기된 감염의 하나 이상의 증상을 치료 및/또는 개선하기 위해 사용될 수 있다: RSV 감염, 홍역, 볼거리, 파라인플루엔자 감염, 메타뉴모바이러스 및/또는 인플루엔자 감염 (예컨대 본원에서 기재된 것).

일부 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (Ⅰ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (Ⅱ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (Ⅲ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (Ⅰ)의 화합물, 식 (Ⅱ)의 화합물 및/또는 식 (Ⅲ)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 하기로 인한 세기관지염 및/또는 기관기관지염을 치료 및/또는 개선하기 위해 사용될 수 있다: RSV 감염, 인플루엔자 감염 및/또는 인간 파라인플루엔자 바이러스 3 (HPIV-3) 감염. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (Ⅰ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (Ⅱ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (Ⅲ)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (Ⅰ)의 화합물, 식 (Ⅱ)의 화합물 및/또는 식 (Ⅲ)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한

염)은 하기로 인한 폐렴을 치료 및/또는 개선하기 위해 사용될 수 있다: RSV 감염, 인플루엔자 감염 및/또는 인간 파라인플루엔자 바이러스 3 (HPIV-3) 감염. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (III)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 하기로 인한 크롬을 치료 및/또는 개선하기 위해 사용될 수 있다: RSV 감염, 인플루엔자 감염 및/또는 인간 파라인플루엔자 바이러스 1 (HPIV-1) 감염.

일부 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (III)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 홍역으로 인한 열병, 기침, 콧물, 적안, 전신 발진, 폐렴, 귀 감염 및/또는 기관지염을 치료 및/또는 개선하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (III)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 볼거리로 인한 타액샘의 팽윤, 열병, 식욕 저하 및/또는 피로를 치료 및/또는 개선하기 위해 사용될 수 있다.

일부 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (III)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 인플루엔자 바이러스성 감염을 예방하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 인플루엔자 바이러스성 감염은 인플루엔자 A 바이러스성 감염일 수 있다. 다른 구현예에서, 인플루엔자 바이러스성 감염은 인플루엔자 B 바이러스성 감염일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 인플루엔자 바이러스성 감염은 인플루엔자 C 바이러스성 감염일 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 하나 이상의 식 (III)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 인플루엔자의 하나 이상의 하위유형을 치료 및/또는 개선하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 하나 이상의 식 (III)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 H1N1 및/또는 H3N2를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

일부 구현예에서, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 효과적인 양의 하나 이상의 식 (III)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염)은 인간 파라인플루엔자 바이러스성 감염을 예방하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 인간 파라인플루엔자 바이러스성 감염은 인간 파라인플루엔자 바이러스 1 (HPIV-1)일 수 있다. 다른 구현예에서, 인간 파라인플루엔자 바이러스성 감염은 인간 파라인플루엔자 바이러스 2 (HPIV-2)일 수 있다. 다른 구현예에서, 인간 파라인플루엔자 바이러스성 감염은 인간 파라인플루엔자 바이러스 3 (HPIV-3)일 수 있다. 다른 구현예에서, 인간 파라인플루엔자 바이러스성 감염은 인간 파라인플루엔자 바이러스 4 (HPIV-4)일 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 하나 이상의 식 (III)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은, 인간 파라인플루엔자 바이러스의 하나 이상의 하위유형을 치료 및/또는 개선하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 하나 이상의 식 (III)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 HPIV-1 및/또는 HPIV-3을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

파라믹소바이러스 및/또는 또는 오르토믹소바이러스 바이러스성 감염을 치료, 개선 및/또는 예방하기 위해 사용될 수 있다하나 이상의 식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 하나 이상의 식 (III)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로

허용가능한 염은 식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있고, 단락 [화합물 첫 단락]-[화합물 마지막 단락]에서 기재된 임의의 구현예에서 제공된다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어들 "예방하다" 및 "예방하는"은 대상이 감염에 대해 면역력이 있기 때문에 감염이 생기지 않거나, 만약 대상이 감염되는 경우, 상기 질환의 중증도가 대상에게 화합물이 투여되지 않았거나 받지 않은 경우의 질병의 중증도와 비교하여 낮다는 것을 의미한다. 예방의 형태의 예는 감염원, 예컨대 파라믹소바이러스 (예를 들면, RSV) 및/또는 오르토믹소바이러스 (예를 들면, 인플루엔자)에 노출되었거나 노출될 수 있는 대상으로의 예방적 투여를 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어들 "치료하다", "치료하는", "치료적", 및 "요법"은 반드시 질환 또는 상태의 완전한 치유 또는 폐지를 의미하는 것은 아니다. 질환 또는 상태의 임의의 바람직하지 않은 징후 또는 증상을 어느 정도까지 임의로 완화시키는 것이 치료 및/또는 요법으로 간주될 수 있다. 더욱이, 치료는 대상의 웰빙 또는 외관의 전체적인 느낌을 악화시킬 수 있는 행동을 포함할 수 있다.

용어들 "치료적 유효량" 및 "유효량"은 표시된 생물학적 또는 약효 반응을 유발하는 활성 화합물, 또는 약제학적 제제의 양을 가리키기 위해 사용된다. 예를 들면, 화합물의 치료적 유효량은 질환의 증상을 예방하거나, 완화하거나 개선하거나, 또는 치료될 대상의 생존을 연장하는데 필요한 양일 수 있다. 이 반응은 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서 일어날 수 있고, 치료될 질환의 징후 또는 증상의 완화를 포함한다. 유효량의 결정은 본원에 제공된 개시내용에 비추어, 당해분야의 숙련자의 능력에 속한다. 복용량으로서 요구되는 본원에 개시된 화합물의 치료적 유효량은 투여 경로, 인간을 포함하는 치료될 동물의 유형, 및 고려 중인 특정 동물의 육체적 특성에 좌우될 것이다. 복용량은 원하는 효과를 달성하기 위해 조절될 수 있지만, 체중, 식이, 동시 약물치료 및 의료 분야의 숙련자가 인식할 다른 인자들에 좌우될 것이다.

바이러스성 감염, 예컨대 파라믹소바이러스 및/또는 오르토믹소바이러스 감염을 치료하는 방법의 효과를 결정하는 다양한 지표가 당해분야의 숙련자에게 공지되어 있다. 적당한 지표의 예는, 비제한적으로, 바이러스 부하의 감소, 바이러스 복제의 감소, 혈청변환 시간의 감소 (환자 혈청에서 검출될 수 없는 바이러스), 임상적 결과에서 이환율 또는 사망률의 감소, 및/또는 질환 반응의 다른 지표를 포함한다.

일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 바이러스 역가를 검출불가능한 수준, 예를 들면, 약 1000 내지 약 5000, 약 500 내지 약 1000, 또는 약 100 내지 약 500 게놈 복제/mL 혈청으로 감소시키는데 효과적인 양이다. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여 전에 바이러스 부하와 비교하여 바이러스 부하를 감소시키는데 효과적인 양이다. 예를 들면, 여기서 상기 바이러스 부하는 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여 전에, 및 다시 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 의한 치료 계획의 완료 후 (예를 들면, 완료 1 주 후) 측정된다. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 약 100 게놈 복제/mL 혈청 미만으로 바이러스 부하를 감소시키는데 효과적인 양이다. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여 전의 바이러스 부하와 비교하여 약 1.5-log 내지 약 2.5-log 감소, 약 3-log 내지 약 4-log 감소, 또는 약 5-log 감소 초과와 범위로 대상체의 혈청에서 바이러스 역가를 감소시키는데 효과적인 양이다. 예를 들면, 여기서 상기 바이러스 부하는 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여 전에, 및 다시 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 의한 치료 계획의 완료 후 (예를 들면, 완료 1 주 후) 측정된다.

일부 구현예에서, 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 치료 계획의 완료 후 (예를 들면, 완료 1 주 후)에서 측정된 바와 같이 대상체의 전처리 수준에 대해 파라믹소바이러스 및/또는 오르토믹소바이러스의 복제를 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100-배 또는 초과로 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 약 2 내지 약 5 배, 약 10 내지 약 20 배, 약 15 내지 약 40 배, 또는 약 50 내지 약 100 배의 범위로 전처리 수준에 대해 파라믹소바이러스 및/또는 오르토믹소바이러스의 복제를 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 리바비린

(Virazole<sup>®</sup>)에 의해 달성된 파라믹소바이러스 복제의 감소와 비교하여 1 내지 1.5 log, 1.5 log 내지 2 log, 2 log 내지 2.5 log, 2.5 내지 3 log, 3 log 내지 3.5 log 또는 3.5 내지 4 log 초과 범위의 파라믹소바이러스 복제의 감소로 파라믹소바이러스 복제를 감소시킬 수 있거나, 리바비린 (Virazole<sup>®</sup>) 치료의 6 개월 후에 달성된 감소와 비교하여 단기간, 예를 들면, 1 주, 2 주, 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월 내에 리바비린 (Virazole<sup>®</sup>) 치료와 동일한 감소를 달성할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 오셀타미비르 (Tamiflu<sup>®</sup>)에 의해 달성된 오르토믹소바이러스 복제의 감소와 비교하여 1 내지 1.5 log, 1.5 log 내지 2 log, 2 log 내지 2.5 log, 2.5 내지 3 log, 3 log 내지 3.5 log 또는 3.5 내지 4 log 초과 범위의 오르토믹소바이러스 복제의 감소로 오르토믹소바이러스 복제를 감소시킬 수 있거나, 오셀타미비르 (Tamiflu<sup>®</sup>) 치료의 6 개월 후에 달성된 감소와 비교하여 단기간, 예를 들면, 1 주, 2 주, 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월 내에 오셀타미비르 (Tamiflu<sup>®</sup>) 치료와 동일한 감소를 달성할 수 있다.

일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은 지속된 바이러스 반응을 달성하는데 효과적인 양이고, 예를 들면, 비-검출가능한 또는 실질적으로 비-검출가능한 파라믹소바이러스 및/또는 오르토믹소바이러스 RNA (예를 들면, 미만 약 500, 미만 약 400, 미만 약 200, 또는 미만 약 100 게놈 복제 / 밀리리터 혈청)는 치료 중단 다음 적어도 약 1 주, 2 주, 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 또는 적어도 약 6 개월의 기간 동안 대상체의 혈청에서 발견된다.

기간 후, 감염원은 하나 이상의 치료제에 대한 내성을 발달시킬 수 있다. 용어 "내성"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 치료제(들)에 대한 지연된, 감소된 및/또는 가치 없는 반응을 보여주는 바이러스 균주를 의미한다. 예를 들면, 항바이러스제에 의해 치료 후, 내성 바이러스로 감염된 대상체의 바이러스 부하는 비-내성 균주로 감염된 대상체에 의해 나타난 바이러스 부하 감소에서의 양과 비교하여 덜한 절로도 감소될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 하나 이상의 상이한 항-RSV 제제 (예를 들면, 리바비린)에 대해 내성인 RSV로 감염된 대상체에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 내성 RSV 균주의 발달은, 대상체가 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 처리될 때 다른 RSV 약물에 대해 내성인 RSV 균주의 발달과 비교하여 지연될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 하나 이상의 상이한 항-인플루엔자 제제 (예를 들면, 아만타딘 및 리만타딘)에 대해 내성인 인플루엔자 바이러스로 감염된 대상체에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 내성 인플루엔자 균주의 발달은, 대상체가 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 처리될 때 다른 인플루엔자 약물에 대해 내성인 인플루엔자 균주의 발달과 비교하여 지연될 수 있다.

일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 리바비린으로 치료된 합병증을 경험한 대상체의 백분율과 비교하여 RSV 바이러스성 감염으로부터 합병증을 경험한 대상체의 백분율을 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 오셀타미비르로 치료된 합병증을 경험한 대상체의 백분율과 비교하여 인플루엔자 바이러스성 감염으로부터 합병증을 경험한 대상체의 백분율을 감소시킬 수 있다. 예를 들면, 합병증을 경험한, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 치료된 대상체의 백분율은 리바비린 또는 오셀타미비르로 치료된 대상체의 비교하여 10%, 25%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 및 90% 미만일 수 있다.

일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에서 기재된 화합물은 포함하는 약제학적 조성물은 하나 이상의 추가 제제(들)와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, RSV를 치료하기 위해 현재 사용되는 하나 이상의 제제와 병용하여 사용될 수 있다. 예를 들면, 추가 제제는 리바비린, 팔리바주맙 및 RSV-IGIV일 수 있고, RSV의 치료를 위해, 추가 제제는 비제한적으로 하기를 포함한다: ALN-RSV01 (Alnylam Pharmaceuticals), BMS-433771 (1-사이클로프로필-3-[[1-(4-하이드록시부틸)벤즈이미다졸-2-일]메틸]이미다조[4,5-c]피리딘-2-온), RFI-641 ((4,4"-비스-{4,6-비스-[3-(비스-카바모일메틸-설펜아미노)-페닐아미노]-(1,3,5)트리아진-2-일아미노}-바이페닐-2,2"-디설펜-산)), RSV604 ((S)-1-(2-플루오로페닐)-3-(2-옥소-5-페닐-2,3-디하이드로-1H-벤조[e][1,4]디-아제핀-3-일)-우레아),

MDT-637 ((4Z)-2-메틸설파닐-4-[(E)-3-티오펜-2-일프로프-2-엔일리덴]-1,3-티아졸-5-온), BTA9881, TMC-353121 (Tibotec), MBX-300, YM-53403 (N-사이클로프로필-6-[4-[(2-페닐벤조일)아미노]벤조일]-4,5-디하이드로티에노 [3,2-d][1]벤즈아제핀-2-카복사마이드), 모타비주맵 (Medi-524, MedImmune), Medi-559, Medi-534, Medi-557, RV568 및 RSV-F 입자 백신 (Novavax). 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 인플루엔자를 치료하기 위해 현재 사용되는 하나 이상의 제제와 병용하여 사용될 수 있다. 예를 들면, 추가 제제는 아만타딘, 리만타딘, 자나미비르 및 오셀타미 비르일 수 있다. 인플루엔자의 치료를 위해, 추가 제제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 페라미비르 ((1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-아세트아미도-2-에틸부틸]-4-(디아미노메틸리덴아미노)-2-하이드록시사이클로펜탄-1-카복실산), 라니나미비르 ((4S,5R,6R)-5-아세트아미도-4-카르바미다미도-6-[(1R,2R)-3-하이드록시-2-메톡시 프로필]-5,6-디하이드로-4H-피란-2-카복실산), 파비피라비르 (T-705, 6-플루오로-3-하이드록시-2-피라진카복사 마이드), 플루다제 (DAS181, NexBio), ADS-8902 (Adamas Pharmaceuticals), IFN- $\beta$  (Synairgen), 베타프로스트 (4-[2-하이드록시-1-[(E)-3-하이드록시-4-메틸옥트-1-엔-6-이닐]-2,3,3a,8b-테트라하이드로-1H-사이클로펜타[b] [1]벤조푸란-5-일]부탄산), Neugene<sup>®</sup> 및 VGX-3400X (Inovio).

일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 단일 약제학적 조성물에서 하나 이상의 추가 제제(들)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 2 이상의 별개의 약제학적 조성물로서 하나 이상의 추가 제제(들)과 함께 투여될 수 있다. 예를 들면, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 하나의 약제학적 조성물에서 투여될 수 있고, 추가 제제 중 적어도 하나는 제2 약제학적 조성물에서 투여될 수 있다. 적어도 2 추가 제제가 있으면, 추가 제제 중 하나 이상은 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 약제학적 조성물에 있을 수 있고, 다른 추가 제제(들) 중 적어도 하나는 제2 약제학적 조성물에 있을 수 있다.

식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여 순서는, 하나 이상의 추가 제제(들)과 함께, 변할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 모든 추가 제제 전에 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 적어도 하나의 추가 제제 전에 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 하나 이상의 추가 제제(들)과 함께 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 적어도 하나의 추가 제제의 투여 다음에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염은, 모든 추가 제제의 투여 다음에 투여될 수 있다.

식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염을 상기 단락[병용가능한 다양한 추가 제제를 예시한 단락]에 기재된 하나 이상의 추가 약물(약제학적으로 허용 가능한 염 및 그의 전구약물 포함)과 병용하여 사용하는 잠재적인 이점은, 상기 단락[병용가능한 다양한 추가 제제를 예시한 단락]에 기재된 하나 이상의 화합물(약제학적으로 허용가능한 염 및 그의 전구약물 포함)이 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염 없이 투여될 때 동일한 치료적 결과를 달성하는데 필요한 양과 비교하여, 본원에 개시된 질환 상태(예를 들면, RSV 및/또는 인플루엔자)를 치료하는데 효과적인 상기 단락[병용가능한 다양한 추가 제제를 예시한 단락]의 하나 이상의 화합물(약제학적으로 허용가능한 염 및 그의 전구약물 포함)의 필요한 양을 감소시키는 것일 수 있다. 예를 들면, 상기 단락[병용가능한 다양한 추가 제제를 예시한 단락]에 기재된 화합물(약제학적으로 허용 가능한 염 및 그의 전구약물 포함)의 양은, 단일요법으로서 투여될 때 동일한 바이러스 부하 감소를 달성하는데 필요한 상기 단락[병용가능한 다양한 추가 제제를 예시한 단락]에 기재된 화합물(약제학적으로 허용가능한 염 및 그의 전구약물 포함)의 양과 비교하여 적을 수 있다. 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염을 상기 단락[병용가능한 다양한 추가 제제를 예시한 단락]에 기재된 하나 이상의 추가 약물(약제학적으로 허용가능한 염 및 그의 전구약물 포함)과 병용하여 사용하는 또 다른 잠재적인 이점은, 상이한 작용 기전을 갖는 둘 이상의 화합물의 사용이 화합물이 단일요법으로서 투여될 때의 장벽과 비교하여 내성 바이러스 군주의 발달에 대해 더 높은 장벽을 생성할 수 있다는 것이다.

식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용가능한 염

을 상기 단락[병용가능한 다양한 추가 제제를 예시한 단락]에 기재된 하나 이상의 추가 약물(약제학적으로 허용 가능한 염 및 그의 전구약물 포함)과 병용하여 사용하는 부가적인 이점은, 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 단락[병용가능한 다양한 추가 제제를 예시한 단락]에 기재된 하나 이상의 추가 제제(들) (약제학적으로 허용 가능한 염 및 그의 전구약물 포함) 사이에 교차 내성을 거의 내지 전혀 포함하지 않을 수 있다는 것과; 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 단락[병용가능한 다양한 추가 제제를 예시한 단락]에 기재된 하나 이상의 추가 제제(들) (약제학적으로 허용 가능한 염 및 그의 전구약물 포함)의 제거를 위한 상이한 경로를 포함할 수 있다는 것과; 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 단락[병용가능한 다양한 추가 제제를 예시한 단락]에 기재된 하나 이상의 추가 제제(들) (약제학적으로 허용 가능한 염 및 그의 전구약물 포함) 사이에 중복 독성을 거의 내지 전혀 포함하지 않을 수 있다는 것과; 사이토크롬 P450에 유의한 효과를 거의 내지 전혀 포함하지 않을 수 있다는 것; 및/또는 식 (I)의 화합물, 식 (II)의 화합물 및/또는 식 (III)의 화합물, 또는 전술한 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 단락[병용가능한 다양한 추가 제제를 예시한 단락]에 기재된 하나 이상의 추가 제제(들) (약제학적으로 허용 가능한 염 및 그의 전구약물을 포함) 사이에 약력학적 상호작용을 거의 내지 전혀 포함하지 않을 수 있다는 것이다.

당해분야의 숙련자에게 쉽게 자명할 바와 같이, 투여될 유용한 생체내 복용량 및 특정 투여 방식은 연령, 체중, 고통의 중증도, 및 치료될 포유동물 종, 이용된 특정 화합물, 및 이들 화합물이 이용되기 위한 특정 용도에 따라 달라질 것이다. 원하는 결과를 달성하는데 필요한 복용량 수준인, 유효 복용량 수준의 결정은 일상적인 방법, 예를 들면, 인간 임상시험 및 시험관내 연구를 이용하여 당해분야의 숙련자에 의해 달성될 수 있다.

상기 복용량은 원하는 효과 및 치료 징후에 따라 광범위한 범위일 수 있다. 대안적으로 복용량은 당해분야의 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이, 환자의 표면에 기초하여 계산될 수 있다. 정확한 복용량은 약물 대 약물 기반으로 결정될 수 있음에도 불구하고, 대부분의 경우, 복용량과 관련하여 일부 일반화가 이뤄질 수 있다. 성인 인간 환자를 위한 1일 복용량 요법은, 예를 들면, 0.01 mg 내지 3000 mg의 각 활성 성분, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 예를 들면 5 내지 200 mg의 경구 용량일 수 있다. 복용량은 단회이거나 대상에 의해 요구되는 바와 같이 1일 이상의 코스로 주어지는 일련의 2회 이상일 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 연속적 요법의 기간 동안, 예를 들면 1주 이상 동안, 또는 수개월 또는 수년 동안 투여될 것이다.

화합물에 대한 인간 복용량이 적어도 일부 상태에 대해 확립된 경우, 상기 동일한 복용량, 또는 상기 확립된 인간 용량의 약 0.1% 내지 500%, 더 바람직하게는 약 25% 내지 250%인 복용량이 사용될 수 있다. 새롭게 발견된 약제학적 조성물의 경우와 같이 인간 복용량이 확립되지 않은 경우, 적합한 인간 복용량은, 동물에서의 독성 연구 및 효능 연구에서 취득된 바와 같은 ED<sub>50</sub> 또는 ID<sub>50</sub> 값, 또는 시험관내 또는 생체내 연구로부터 비롯된 다른 적절한 값으로부터 추론될 수 있다.

약제학적으로 허용 가능한 염의 투여의 경우, 복용량은 유리 염기로서 계산될 수 있다. 당해분야의 숙련자에 의해 이해될 바와 같이, 어떤 상황에서는, 특히 공격적인 질환 또는 감염을 효과적으로 그리고 공격적으로 치료하기 위해 상기 언급된 바람직한 복용량 범위를 초과하거나 훨씬 초과하는 양으로 본원에 개시된 화합물을 투여하는 것이 필요할 수 있다.

복용량 및 간격은 조절 효과, 또는 최소 유효 농도 (MEC)를 유지하는데 충분한 활성 모이어티의 혈장 농도를 제공하기 위해 개별적으로 조절될 수 있다. MEC는 각 화합물에 따라 달라질 것이지만 시험관내 데이터로부터 예측될 수 있다. MEC를 달성하는데 필요한 복용량은 개별적인 특성 및 투여 경로에 좌우될 것이다. 그러나, 혈장 농도를 결정하기 위해 HPLC 검정 또는 생물검정이 사용될 수 있다. 복용량 간격은 또한 MEC 값을 이용하여 결정될 수 있다. 조성물은 시간의 10-90%, 바람직하게는 30-90% 및 가장 바람직하게는 50-90% 동안 혈장 수준이 MEC를 초과하도록 유지시키는 요법을 이용하여 투여되어야 한다. 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우, 약물의 유효 국소 농도는 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있다.

주치의는 독성 또는 기관 기능장애로 인해 투여를 종료하거나, 중단하거나 조절하는 방법 및 시기를 알 것임에 유의하여야 한다. 반대로, 주치의는 만약 임상적 반응이 충분하지 않은 경우(독성은 배제), 치료를 더 높은 수준으로 조절하는 방법을 알 것이다. 목적하는 장애의 관리에 있어서 투여된 용량의 규모는 치료될 상태의 중증도 및 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 상태의 중증도는, 예를 들면, 표준 예후 평가 방법에 의해 부분적으로 평가될 수 있다. 게다가, 용량 및 아마 용량 빈도는 또한 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 달라질 것이다. 상기 논의된 것과 비슷한 프로그램이 수의학적 약품에 사용될 수 있다.

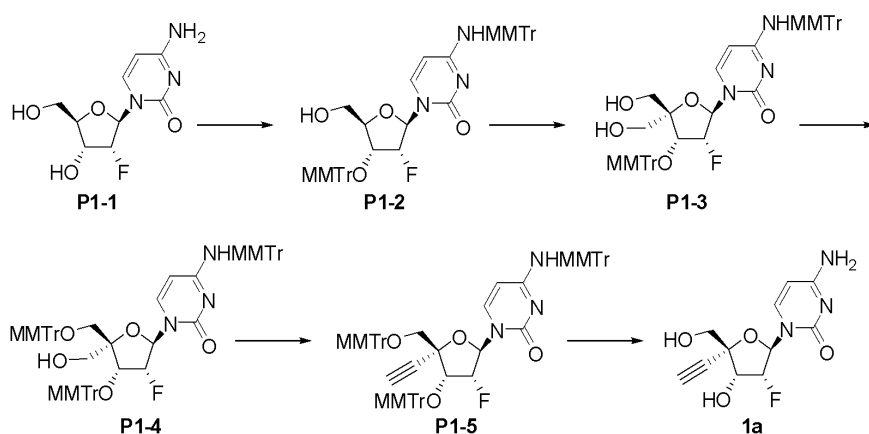
본원에 개시된 화합물은 공지된 방법을 이용하여 효능 및 독성이 평가될 수 있다. 예를 들면, 특정 화합물의 독성학, 또는 어떤 화학적 모이어티를 공유하는 화합물의 서브셋의 독성학은 세포주, 예컨대 포유동물, 및 바람직하게는 인간, 세포주에 대한 시험관내 독성을 결정함으로써 확립될 수 있다. 상기 연구들의 결과는 종종 동물, 예컨대 포유동물, 또는 더 구체적으로, 인간에서의 독성을 예측한다. 대안적으로, 동물 모델, 예컨대 마우스, 랫트, 토끼, 또는 원숭이에서의 특정 화합물의 독성은 공지된 방법을 이용하여 결정될 수 있다. 특정 화합물의 효능은 몇 가지 인식된 방법, 예컨대 시험관내 방법, 동물 모델, 또는 인간 임상시험을 이용하여 확립될 수 있다. 효능을 결정하는 모델을 선택할 때, 숙련자는 적절한 모델, 용량, 투여 경로 및/또는 요법을 선택하는 기술 분야의 기술수준에 의해 도움을 받을 수 있다.

#### 실시예

추가 구현예는 어떤 식으로든 특허청구범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는 하기 실시예에서 추가로 상세히 개시되어 있다.

#### 실시예 1

##### 화합물 (1a)의 제조



**(P1-2)의 제조:** 건조 피리딘 (100 mL) 중 P1-1 (10.0 g, 40.8 mmol)의 빙냉된 용액에 피리딘 (1M, 53 mL) 중 TBSCl을 실온 (R.T.)에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (EA)로 분리하고 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 분리했다. 유기 상을 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 5% MeOH) 상에서 정제하여 조 5'-O-TBS 보호된 중간체를 백색 고형물로서 얻었다 (13.4 g, 91%). 중간체를 무수 DCM (100 mL)에서 용해시키고 sym-콜리딘 (17.9 g, 149.2 mmol), AgNO<sub>3</sub> (25 g, 149.2 mmol) 및 MMTrCl (45 g, 149.2 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 물로 켄칭하고, 유기 층을 분리하고 농축했다. 실리카겔 칼럼 (EA 중 30% PE) 상에서 잔류물을 정제하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 THF 중 1M TBAF (50 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (EA 중 50% PE) 상에서 정제하여 P1-2를 백색 고형물로서 얻었다 (21.4 g, 66%, 3 단계 동안에).

**(P1-3)의 제조:** 무수 DMSO (5 mL) 중 피리딘 (521 mg, 6.59 mmol)의 용액에 TFA (636 mg, 5.58 mmol)을 10℃에서 질소 하에서 적가했다. 반응 혼합물을 용액이 맑아질 때까지 교반했다. 그 다음 용액을 무수 DMSO (18 mL) 중 P1-2 (4.0 g, 5.07 mmol) 및 DCC (3.86 g, 18.76 mmol)의 혼합물에 실온에서 질소 하에서 부가했다. 반응 혼합물을 30℃에서 밤새 교반했다. 물 (80 mL)을 혼합물에 부가하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 여과했다. 여과물을 DCM (100 mL×6)로 추출했다. 유기 층을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공에서 농축했다. 잔류물을 DCM 중 1% MeOH로 용출된 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 중간체 (3.5 g, 87.7%)를 황색 고체로서 얻었다. 중간체 (3.5 g, 4.45 mmol)을 디옥산 (25 mL)에서 용해시키고 수성 HCHO (668 mg, 22.25 mmol)을 실온에서 부가하고 그 다음 2N NaOH (4.5 mL, 8.9 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 30℃에서 밤새 교반했다. NaBH<sub>4</sub> (593 mg, 15.6 mmol)을 5℃에서 나누어서 부가하고, 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc (100 mL×3)로 추출했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공에서 농축했다. 잔류물을 DCM 중 1% MeOH로 용출된 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 P1-3을 황색 고체로서 얻었다 (2.5



g, 67%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6.82-7.50 (m, 29H), 5.40 (d,  $J$  = 23.2 Hz, 1H), 4.99 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.46 (dd,  $J_1$  = 6.0 Hz,  $J_2$  = 54.4 Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J_1$  = 4.4 Hz,  $J_2$  = 12.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.42-3.69 (m, 2H), 2.71-3.05 (m, 2H), 2.45 (m, 1H).

(P1-4)의 제조: 건조 피리딘 (20 mL) 중 P1-3 (4.0 g, 4.9 mmol)의 빙냉된 용액에 피리딘 (1M, 5.88 mL) 중 TBSCl을 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 EA 및 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$ 에서 분리했다. 유기 층을 분리하고 건조시키고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 1% MeOH) 상에서 정제하여 중간체를 황색 고체로서 얻었다 (3.2 g, 70%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.53-6.83 (m, 29H), 5.51 (d,  $J$  = 21.2 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.67 (dd,  $J_1$  = 5.6 Hz,  $J_2$  = 22.4 Hz, 1H), 4.22 (dd,  $J_1$  = 5.6 Hz,  $J_2$  = 53.2 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

수득된 중간체를 무수 DCM (20 mL) 및 콜리딘 (360 mg, 3 mmol)에서 용해시키고,  $\text{AgNO}_3$  (500 mg, 3 mmol) 및  $\text{MMTrCl}$  (606 mg, 2 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 유기 층을 분리하고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 0.5% MeOH) 상에서 정제하여 완전히 보호된 중간체를 황색 고체로서 얻었다 (3.3 g, 80%). 중간체를 THF (5 mL) 중 1M TBAF에서 용해시키고 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 용액을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 1% MeOH) 상에서 정제하여 P1-3 및 P1-4의 혼합물을 얻었고, 이것을 HPLC 분리 (물 중 MeCN 및 0.1%  $\text{HCOOH}$ )로 분리하여 P1-4을 백색 고형물로서 얻었다 (1.5 g, 25%).

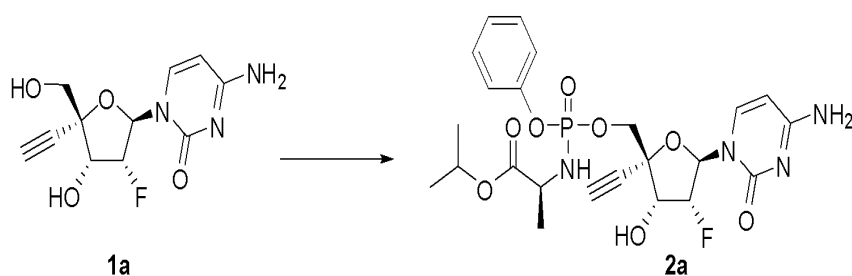
(P1-5)의 제조: P1-4 (1.5 g, 1.22 mmol)을 무수 DCM (50 mL)에서 현탁하고, 데스 마틴 페리오디난 (1.2 g, 2.73 mmol)을 0°C에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 포화된 수성  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  및  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 로 켄칭했다. 유기 층을 분리하고 건조시키고, 그 다음 농축하여 알데하이드 중간체를 백색 고형물로서 얻었다.

무수 THF (40 mL) 중  $\text{ClCH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$  (2.19 g, 5.6 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각했다.  $n\text{-BuLi}$  (2.5 M, 2.3 mL)을 적가했다. 부가 후, 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 교반했다. 그 다음 무수 THF (10 mL) 중 알데하이드의 용액을 부가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수성으로 켄칭하고 EA로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 1% MeOH) 상에서 정제하여 중간체를 황색 고체로서 얻었다 (1.1 g, 73%). 무수 THF (40 mL) 중 중간체 (1.1 g, 0.98 mmol)의 용액에  $n\text{-BuLi}$  (2.5M, 6 mL)을 -78°C에서 적가했다. 혼합물을 -78°C에서 5 시간 동안 교반하고 그 다음 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액으로 켄칭했다. 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 2% MeOH) 상에서 정제하여 P1-5를 황색 고체로서 얻었다 (910 mg, 86%).

(1a)의 제조: P1-5 (910 mg, 0.84 mmol)을 80%  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (50 mL)에서 현탁하고, 반응 혼합물을 40°C에서 15 시간 동안 교반했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 톨루엔으로 공-증발시켜서 미량의 산 및 물을 제거했다. 잔류물을 HPLC 분리 (물 중 MeCN 및 0.1%  $\text{HCOOH}$ )로 정제하여 순수한 화합물 1a를 백색 고형물로서 얻었다 (101 mg, 45%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{MeOD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.90 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.04 (d,  $J$  = 19.6 Hz, 1H), 5.87 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.00 (dd,  $J_1$  = 5.2 Hz,  $J_2$  = 53.6 Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J_1$  = 5.2 Hz,  $J_2$  = 22.8 Hz, 1H), 3.86 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 3.73 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H); ESI-TOF-MS:  $m/z$  270.09  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 539.17  $[2\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 실시예 2

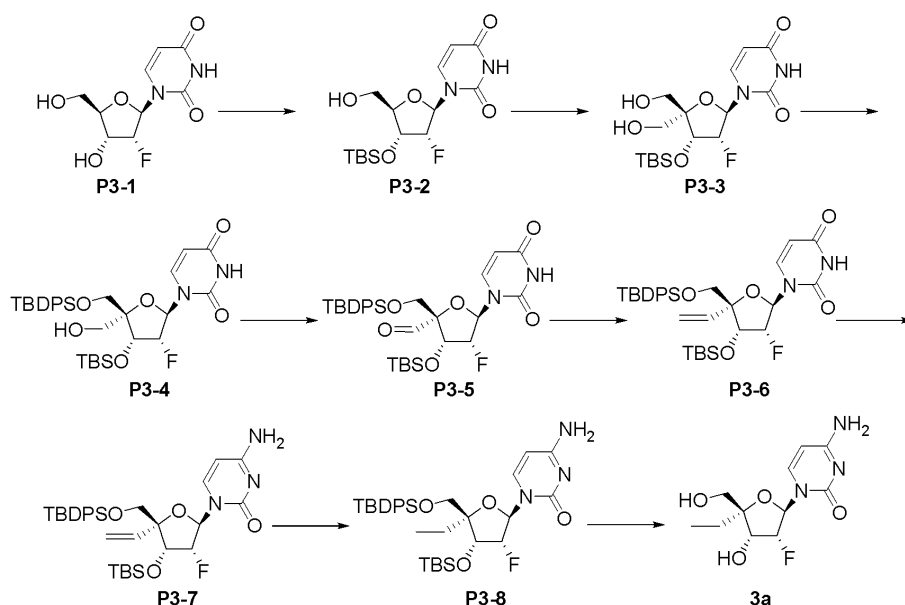
### 화합물 (2a)의 제조



무수 THF (3 mL) 중 **화합물 1a** (50 mg, 0.186 mmol)의 교반된 용액에 *t*-BuMgCl의 용액 (0.37 mL, THF 중 1M)을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 적가했다. 그 다음 혼합물을  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 30 분 동안 교반하고  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 재냉각했다. THF (0.5 mL) 중 페닐 (이소프로폭시-L-알라니닐) 포스포로클로리데이트 (104 mg, 0.4 mmol)의 용액을 적가했다. 부가 후, 혼합물을  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 16 시간 동안 교반했다. 반응을 HCOOH (80% aq.)로  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 켜쳤다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 (DCM:MeOH = 50:1 내지 10:1) 상에서 정제하여 화합물 **2a**를 백색 고형물로서 얻었다 (2 개의 P 이성질체의 혼합물, 8.0 mg, 7.9 %).  $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  7.71, 7.68 (2d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.17–7.37 (m, 5H), 6.02, 6.00 (2d,  $J$  = 20.4 Hz, 1H), 5.90, 5.86 (2d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.03–5.18 (m, 1H), 4.91–4.99 (m, 1H), 4.45–4.55 (m, 1H), 4.34–4.43 (m, 1H), 4.26–4.33 (m, 1H), 3.87–3.95 (m, 1H), 3.25, 3.22 (2s, 1H), 1.29–1.34 (m, 3H), 1.20–1.22 (m, 6H).  $^{31}\text{P}$  NMR (MeOD, 162 MHz)  $\delta$  3.44, 3.27. ESI-LCMS:  $m/z$  539.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### 실시예 3

#### 화합물 (3a)의 제조



**(P3-2)의 제조:** 피리딘 (750 mL) 중 **P3-1** (100.0 g, 406.5 mmol)의 용액에 DMTrCl (164.9 g, 487.8 mmol)을 부가했다. 용액을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. MeOH (300 mL)을 부가하고, 혼합물을 감압 하에서 농축 건조했다. 잔류물을 EtOAc에서 용해시키고 물로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 DCM (500 mL)에서 용해시켰다. 이미다졸 (44.3 g, 650.4 mmol) 및 TBSCl (91.9 g, 609.8 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반했다. 반응 용액을  $\text{NaHCO}_3$ 로 세정하고 염수로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축하여 조물질을 밝은 황색 고체로서 얻었다. 조물질 (236.4 g, 356.6 mmol)을 80% HOAc 수용액 (500mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고,  $\text{NaHCO}_3$  용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중

1-2% MeOH)로 정제하여 **P3-2** (131.2 g, 89.6%)를 밝은 황색 고체로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  11.39 (s, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.89 (dd,  $J_1$  = 18.0 Hz,  $J_2$  = 2.0 Hz, 1H), 5.64 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.21 (dd,  $J_1$  =  $J_2$  = 7.2 Hz, 1H), 5.18~5.03 (m, 1H), 4.37~4.29 (m, 1H), 3.86 (dd,  $J_1$  =  $J_2$  = 3.2 Hz, 3H), 3.78~3.73 (m, 1H), 3.51~3.56 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); ESI-MS:  $m/z$  802  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

(**P3-3**)의 제조: 무수  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1200 mL) 중 **P3-2** (131.2 g, 364.0 mmol)의 용액에 IBX (121.2 g, 432.8 mmol)을 실온에서 부가하고 반응 혼합물을 3 시간 동안 환류하고 그 다음 0°C로 냉각했다. 침전물을 여과 제거하고, 여과물을 농축하여 조 알데하이드 (121.3 g)을 황색 고체로서 얻었다. 알데하이드를 1,4-디옥산 (1000 mL)에서 용해시켰다. 37%  $\text{CH}_2\text{O}$  (81.1 mL, 1.3536 mol) 및 2M NaOH 수용액 (253.8 mL, 507.6 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 AcOH로 pH = 7로 중화했다. 용액에 EtOH (400 mL) 및  $\text{NaBH}_4$  (51.2 g, 1.354 mol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 킨칭하고 EA로 추출했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 1-3% MeOH)로 정제하여 **P3-3** (51.4 g, 38.9 %)를 백색 고형물로서 얻었다.

(**P3-4**)의 제조: 무수 DCM (400 mL) 중 **P3-3** (51.4 g, 131.6 mmol)의 용액에 피리딘 (80 mL) 및 DMTrCl (49.1 g, 144.7 mmol)을 0°C에서 부가했다. 반응을 실온에서 14 시간 동안 교반하고, 그 다음 MeOH (30 mL)로 처리했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 1-3% MeOH)로 정제하여 모노-DMTr 보호된 중간체를 황색 폼으로서 얻었다 (57.4 g, 62.9%).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 mL) 중 중간체 (57.4 g, 82.8 mmol)에 이미다졸 (8.4 g, 124.2 mmol) 및 TBDPSCl (34.1 g, 124.2 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반했다. 침전물을 여과 제거하고, 여과물을 염수로 세정하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 잔류물 (72.45 g)을 백색 고형물로서 얻었다. 고형물을 80% HOAc 수용액 (400 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고,  $\text{NaHCO}_3$  용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 1-2% MeOH)로 정제하여 **P3-4** (37.6 g, 84.2%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.76 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J_1$  = 1.6 Hz,  $J_2$  = 8.0 Hz, 2H), 7.66~7.64 (m, 2H), 7.48~7.37 (m, 6H), 6.12 (dd,  $J_1$  = 2.8 Hz,  $J_2$  = 16.8 Hz, 1H), 5.22 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.20~5.05 (m, 1H), 4.74 (dd,  $J_1$  = 5.6 Hz,  $J_2$  = 17.6 Hz, 1H), 4.16 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 3.87~3.80 (m, 2H), 3.56 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 6H).

(**P3-5**)의 제조: 무수 DCM (100 mL) 중 **P3-4** (11.8 g, 18.8 mmol)의 용액에 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (16.3 g, 37.6 mmol)을 0°C에서 질소 하에서 부가했다. 반응을 실온에서 2.5 시간 동안 교반했다. 물 (100 mL)을 부가하고, 그 다음 혼합물을 여과했다. 여과물을 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$ 로 세정하고 농축했다. 조 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc)로 정제하여 **P3-5**를 백색 고형물로서 얻었다 (10.1 g, 86.0%).

(**P3-6**)의 제조: 무수 THF (100 mL) 중 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (15.7 g, 48.5 mmol)의 혼합물에 *n*-BuLi (19.4 mL, 48.48 mmol)을 -78°C에서 질소 하에서 부가했다. 반응을 0°C에서 30 분 동안 교반했다. 무수 THF (70 mL) 중 **P3-5** (10.1 g, 16.2 mmol)의 용액을 0°C에서 질소 하에서 적가했다. 반응을 실온에서 1.5 시간 동안 교반했다. 반응을  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 킨칭하고 EtOAc로 추출했다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc)로 정제하여 **P3-6**을 백색 고형물로서 얻었다 (8.3 g, 82.2%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.16 (s, 1H), 8.81 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.58~7.67 (m, 4H), 7.37~7.46 (m, 6H), 6.17 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 5.91 (dd,  $J_1$  = 10.8 Hz,  $J_2$  = 17.6 Hz, 1H), 5.42 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H), 5.22~5.30 (m, 2H), 4.60~4.84 (m, 2H), 3.69 (dd,  $J_1$  = 11.6 Hz,  $J_2$  = 21.2 Hz, 2H), 1.10 (s, 9H), 0.91 (s, 1H), 0.12 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 6H).

(**P3-7**)의 제조: 무수  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 mL) 중 **P3-6** (6.3 g, 10.09 mmol)의 용액에 TPSCl (6.1 g, 20.2 mmol), DMAP (2.5 g, 20.2 mmol) 및  $\text{NEt}_3$  (3 mL)을 실온에서 부가했다. 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반했다.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25 mL)을 부가하고, 반응을 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 DCM (150 mL)로 희석하고, 물, 0.1 M HCl 및 포화된

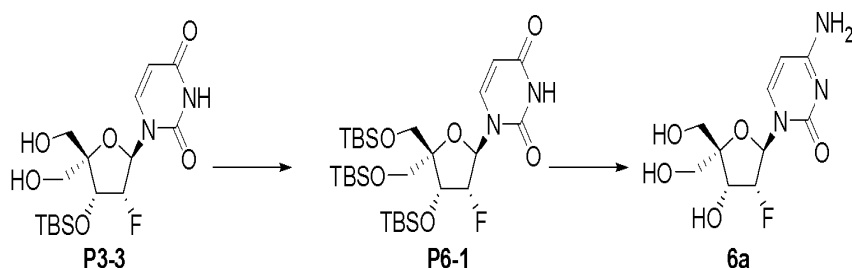


혼합물을 H<sub>2</sub> 밸런 하에서 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축하여 **P5-1** (540 mg, 89.8 %)를 무색 고체로서 얻었다. 조 생성물을 다음 단계를 위해 정제 없이 직접적으로 사용했다.

**(5a)의 제조:** MeOH (8 mL) 중 **P5-1** (540 mg, 0.86 mmol)의 용액에 NH<sub>4</sub>F (1.2 g, 32.4 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 30 시간 동안 환류했다. 고형물을 여과로 제거하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 2.5%-9% MeOH)로 정제하여 화합물 **5a** (190 mg, 80.6%)를 무색 고체로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J*<sub>1</sub> = 4.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 14.8 Hz, 1H), 5.04-5.20 (m, 1H), 4.42 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 13.6 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.61-1.82 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

## 실시예 6

### 화합물 (6a)의 제조

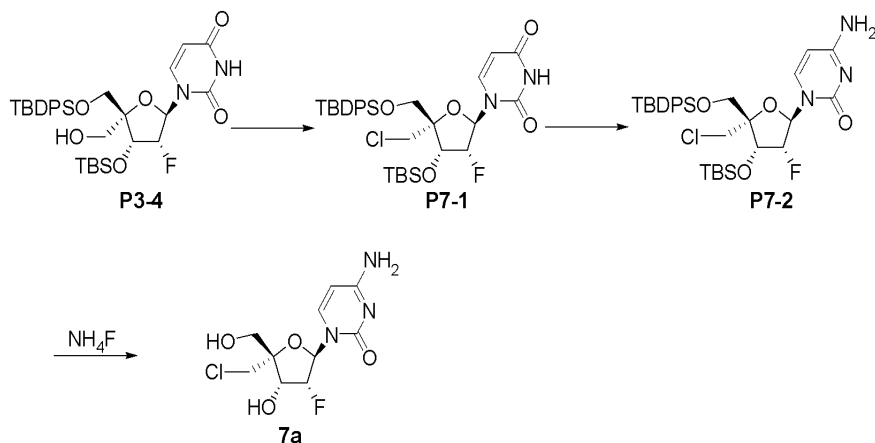


**(P6-1)의 제조:** 무수 DCM (15 mL) 중 **P3-3** (800 mg, 2.05 mmol)의 용액에 이미다졸 (558 mg, 8.2 mmol), TBSCl (1.2 g, 8.2 mmol) 및 AgNO<sub>3</sub> (700 mg, 4.1 mmol)을 실온에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 염수로 세정하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 **P6-1**을 백색 고형물로서 얻었다 (950 mg, 79.2%).

**(6a)의 제조:** 무수 CH<sub>3</sub>CN (18 mL) 중 **P6-1** (600 mg, 0.97 mmol)의 용액에 DMAP (239 mg, 2.91 mmol), NEt<sub>3</sub> (294 mg, 2.91 mmol) 및 TPSCl (879 mg, 2.91 mmol)을 실온에서 부가했다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. NH<sub>4</sub>OH (9 mL)을 부가하고, 반응을 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 물, 0.1 M HCl 및 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 농축하여 조 잔류물을 얻었다. 조 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 백색 고형물로서 얻었다 (500 mg, 83.3%). 고형물을 환류 온도에서 5 시간 동안 MeOH (20 mL) 중 NH<sub>4</sub>F (1.0 g)로 처리했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (1DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 화합물 **6a**를 백색 고형물로서 얻었다 (132 mg, 59.3%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 6.09 (dd, *J*<sub>1</sub> = 4.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 14.8 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.90-5.06 (m, 1H), 4.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 3.66 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.0 Hz, 1H), 3.47-3.58 (m, 3H); ESI-MS: *m/z* 276 [M + H]<sup>+</sup>, 551 [2M + H]<sup>+</sup>.

## 실시예 7

# 화합물 (7a)의 제조



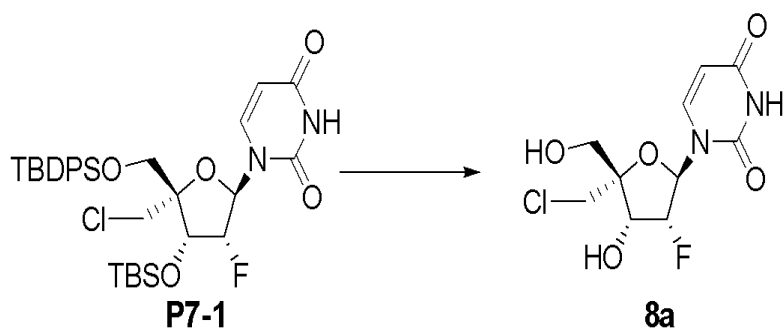
(P7-1)의 제조: DCE (20 mL) 중 P3-4 (1.60 g, 2.5 mmol),  $\text{PPh}_3$  (1.3 g, 5.0 mmol) 및  $\text{CCl}_4$  (0.76g, 5.0 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에서  $\text{N}_2$  하에서 40 분 동안  $130^\circ\text{C}$ 로 가열했다. 실온으로 냉각한 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 50/1 내지 10/1) 상에서 정제하여 P7-1 (1.1 g, 68.8%)를 백색 고형물로서 얻었다.

(P7-2)의 제조: P7-1 (0.80 g, 1.3 mmol), DMAP (0.3 g, 2.6 mmol), TPSCl (0.8 g, 2.6 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.3 g, 2.6 mmol)을 MeCN (30 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반했다. THF 중  $\text{NH}_3$  ( $0^\circ\text{C}$ 에서 포화됨, 100 mL)을 혼합물에 부가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 칼럼 (DCM/MeOH = 100:1 내지 50:1)로 정제하여 P7-2 (0.63 g, 78.8%)를 백색 고형물로서 얻었다.

(7a)의 제조: MeOH (10 mL) 중 P7-2 (0.63 g, 0.98 mmol)의 용액에  $\text{NH}_4\text{F}$  (0.3 g)을 부가하고, 반응을 12 시간 동안 환류했다. 반응을 실온으로 냉각하고, 침전물을 여과 제거했다. 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 10% MeOH)로 정제하여 화합물 7a를 백색 고형물로서 얻었다 (153 mg, 53.5%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8.05 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.14 (dd,  $J_1 = 3.6$  Hz,  $J_2 = 15.2$  Hz, 1H), 5.92 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.15 (ddd,  $J_1 = 4.0$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz,  $J_3 = 53.6$  Hz, 1H), 4.57 (dd,  $J_1 = 4.8$  Hz,  $J_2 = 15.2$  Hz, 1H), 3.93 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.75-3.84 (m, 3H); ESI-MS:  $m/z$  294  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 587  $[2\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 실시예 8

### 화합물 (8a)의 제조

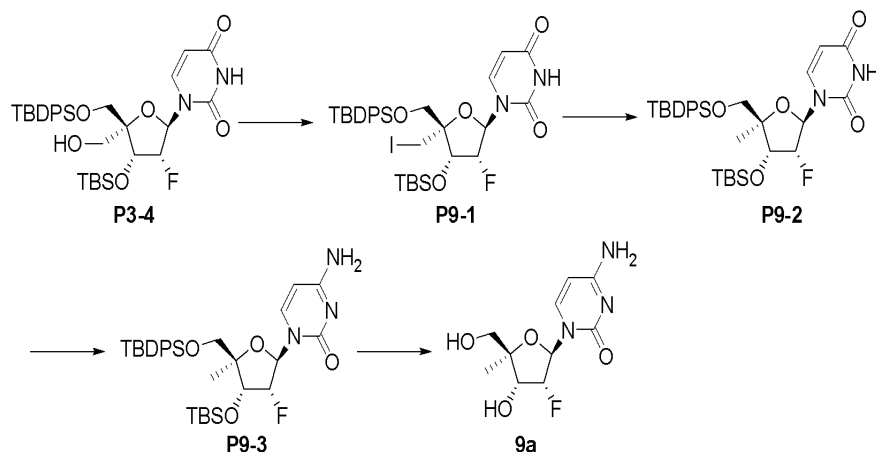


MeOH (10 mL) 중 P7-1 (630 mg, 0.5 mmol)의 용액에  $\text{NH}_4\text{F}$  (0.1 g)을 부가하고, 반응을 12 시간 동안 환류했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공에서 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 10%

MeOH)로 정제하여 화합물 **8a**를 백색 고형물로서 얻었다 (153 mg, 53.5%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.99 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.17 (dd,  $J_1$  = 4.4 Hz,  $J_2$  = 14.4 Hz, 1H), 5.70 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (ddd,  $J_1$  =  $J_2$  = 4.8 Hz,  $J_3$  = 53.2 Hz, 1H), 4.55 (dd,  $J_1$  = 5.2 Hz,  $J_2$  = 12.4 Hz, 1H), 3.88 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 3.76-3.79 (m, 3H); 음성-ESI-MS:  $m/z$  293 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ .

### 실시예 9

#### 화합물 (9a)의 제조



**(P9-1)의 제조:** 무수 THF (40 mL) 중 **P3-4** (3.2 g, 5.0 mmol),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (5.2 g, 20 mmol), 요오드 (2.60 g, 10.2 mmol) 및 이미다졸 (1.4 g, 20mmol)의 혼합물을 80°C에서 14 시간 동안 교반했다. 반응을 실온으로 냉각하고, 포화된 수성  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 로 키텔했다. 용액을 EA로 추출했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 20-50% EA)로 정제하여 **P9-1** (1.6 g, 68.2%)를 백색 고형물로서 얻었다.

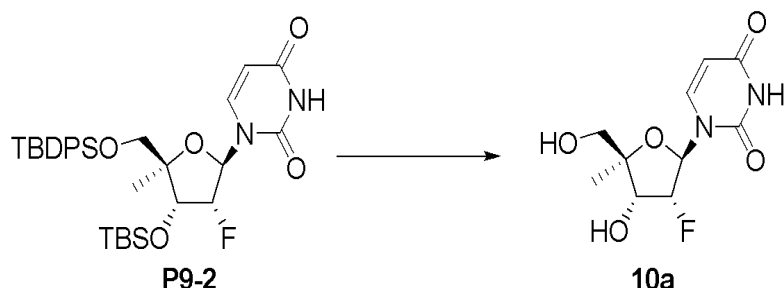
**(P9-2)의 제조:** EtOH (20 mL) 중 **P9-1** (1.4 g, 0.2 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (40 mg, 0.4mmol) 및 Pd/C의 혼합물을 실온에서  $\text{H}_2$  (밸런) 하에서 밤새 교반했다. 침전물을 여과 제거하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20%-50% EtOAc) 상에서 정제하여 **P9-2**를 백색 고형물로서 얻었다 (1.1 g, 78%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.11 (br s, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.67 (m, 10H), 6.18 (dd,  $J_1$  = 3.2 Hz,  $J_2$  = 14.4 Hz, 1H), 5.26-5.30 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.42 (dd,  $J_1$  = 5.2 Hz,  $J_2$  = 15.2 Hz, 1H), 3.81 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 3.58 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

**(P9-3)의 제조:** **P9-2** (650 mg, 1.1 mmol), DMAP (270 mg, 2.2 mmol), TPSCl (664 mg, 2.2 mol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$  (222 mg, 2.2 mmol)을 MeCN (20 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반했다. 반응에 THF (0°C에서 포화됨) 중  $\text{NH}_3$ 을 부가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 1-10% MeOH) 상에서 정제하여 **P9-3** (430 mg, 조물질)을 밝은 황색 시럽으로서 얻었다.

**(9a)의 제조:** MeOH (10 mL) 중 **P9-3** (430 mg, 0.7 mmol) 및  $\text{NH}_4\text{F}$  (97 mg, 2.1mmol)의 혼합물을 14 시간 동안 환류했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 5%-10% MeOH) 상에서 정제하여 화합물 **9a**를 백색 고형물로서 얻었다 (64.8 mg, 35.4%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8.10 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.03 (dd,  $J_1$  = 2.0 Hz,  $J_2$  = 16.8 Hz, 1H), 5.87 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.37 (dd,  $J_1$  = 5.2 Hz,  $J_2$  = 21.6 Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J_1$  = 12.0 Hz,  $J_2$  = 28.4 Hz, 2H), 1.23 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 3H).

### 실시예 10

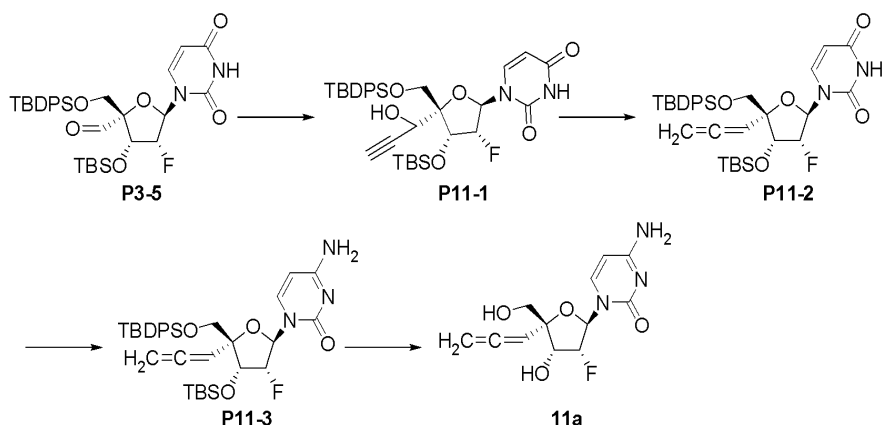
# 화합물 (10a)의 제조



MeOH (20 mL) 중 **P9-2** (400 mg, 0.65 mmol)의 교반된 용액에  $\text{NH}_4\text{F}$  (52 mg, 1.5 mmol)을 추가했다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 5~10% MeOH) 상에서 정제하여 화합물 **10a** (140 mg, 82.4%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8.05 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.06 (dd,  $J_1$  = 2.8 Hz,  $J_2$  = 16.4 Hz, 1H), 5.67 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.37 (d,  $J_1$  = 5.2 Hz,  $J_2$  = 18.8 Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J_1$  = 12.0 Hz,  $J_2$  = 26.4 Hz, 2H), 1.23 (s, 3H). ESI-TOF-MS:  $m/z$  283  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

## 실시예 11

### 화합물 (11a)의 제조



**(P11-1)의 제조:** 무수 THF (25 mL) 중 **P3-5** (2.1 g, 3.5 mmol)의 용액에 에틸알마그네슘 브로마이드 (5.1 mmol)을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 추가했다. 반응을  $0^\circ\text{C}$ 에서 3 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL)로 퀀칭했다. 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 (DCM: MeOH = 60:1로 용출하는) 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 **P11-1**을 백색 고형물로서 얻었다 (870 mg, 83.3%).

**(P11-2)의 제조:** **P11-1** (870 mg, 1.34 mmol)을 무수 DCM (12 mL)에서 용해시키고, 메틸 클로로포르메이트 (2.3 mL) 및 피리딘 (2.5 mL)을 실온에서 추가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 DCM로 희석하고, 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$ 로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 (PE: EtOAc = 8: 1로 용출하는) 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 조 생성물을 백색 고형물로서 얻었다 (830 mg, 88.4%). 무수 DMF (12 mL) 중  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (55 mg, 0.06 mmol)의 혼합물에  $\text{P}(\text{nBu})_3$  (35 mg, 0.17 mmol) 및  $\text{HCOONH}_4$  (108 mg, 1.7 mmol)을 실온에서 질소 하에서 추가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반했다. 무수 DMF (16 mL) 중 조 생성물 (830 mg, 1.16 mmol)의 용액을 부가하고, 반응 혼합물을  $70^\circ\text{C}$ 에서 3 시간 동안 교반했다. 반응을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 (PE: EtOAc = 9: 1로 용출하는) 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 **P11-2**를 백색 고형물로서 얻었다 (510 mg, 67.6%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.61-7.75 (m, 5H), 7.36-7.47 (m,



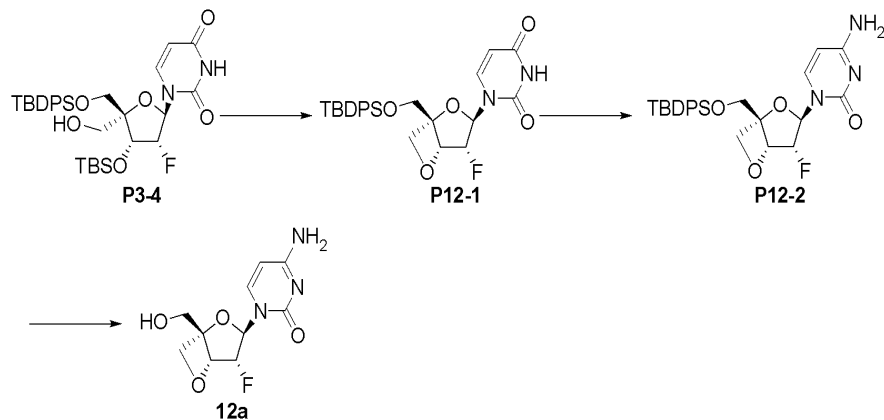
6H), 6.04 (d,  $J = 18.8$  Hz, 1H), 5.34 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.21 (dd,  $J_1 = 1.2$  Hz,  $J_2 = 7.2$  Hz, 1H), 5.10 (q,  $J_1 = 5.2$  Hz,  $J_2 = 53.6$  Hz, 1H), 4.80-4.92 (m, 1H), 4.59-4.79 (m, 2H), 3.86 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.75 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 9H), 0.15 (t,  $J = 4.0$  Hz, 6H).

**(P11-3)의 제조:** 무수 MeCN (15 mL) 중 **P11-2** (490 mg, 0.77 mmol)의 용액에 TPSCl (700 mg, 2.31 mmol), DMAP (282 mg, 2.31 mmol) 및 TEA (234 mg, 2.31 mmol)을 실온에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 그 다음 NH<sub>4</sub>OH (8 mL)을 부가하고 반응 혼합물을 추가 4 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 1.0 M 수성 HCl 및 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 세정했다. 유기 층을 분리하고 건조시키고, 농축하여 잔류물을 얻었고, 이것을 HPLC 분리 (물 중 MeCN 및 0.1% HCOOH)로 정제하여 **P11-3**을 백색 고형물로서 얻었다 (190 mg, 38.8%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7.88 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 4H), 7.37-7.48 (m, 6H), 6.12 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 5.49 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.34 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.84-5.01 (m, 2H), 4.66-4.78 (m, 2H), 3.89 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.75 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.91 (d,  $J = 3.2$  Hz, 9H), 0.13 (t,  $J = 5.2$  Hz, 6H).

**(11a)의 제조:** MeOH (8 mL) 중 **P11-3** (130 mg, 0.21 mmol)의 용액에 NH<sub>4</sub>F (1 g)을 부가하고, 반응 혼합물을 6 시간 동안 환류했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 (DCM:MeOH = 13:1로 용출하는) 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **11a**를 백색 고형물로서 얻었다 (47 mg, 79.1%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8.07 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.05 (dd,  $J_1 = 1.2$  Hz,  $J_2 = 16.8$  Hz, 1H), 5.86 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.40 (dd,  $J_1 = J_2 = 6.8$  Hz, 1H), 4.87-4.99 (m, 3H), 4.46-4.80 (m, 1H), 3.75 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 3.68 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H); ESI-MS:  $m/z$  284.02 [M + H]<sup>+</sup>, 567.08 [2M + H]<sup>+</sup>.

## 실시예 12

### 화합물 (12a)의 제조



**(P12-1)의 제조:** 무수 톨루엔 (12 mL) 중 **P3-4** (500 mg, 0.8 mmol)의 용액에 DAST (0.3 mL, 2 mmol)을 -65°C에서 질소 하에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 퀀칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 (PE: EtOAc = 9: 1로 용출하는) 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 **P12-1**을 황색 고체로서 얻었다 (170 mg, 42.5%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7.66 (dd,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 18.0$  Hz, 4H), 7.54 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.35-7.47 (m, 6H), 6.59 (dd,  $J_1 = 5.6$  Hz,  $J_2 = 14.0$  Hz, 1H), 5.78 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.05-5.24 (m, 2H), 4.93 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.93-4.00 (m, 2H), 1.07 (d,  $J = 2.4$  Hz, 9H).

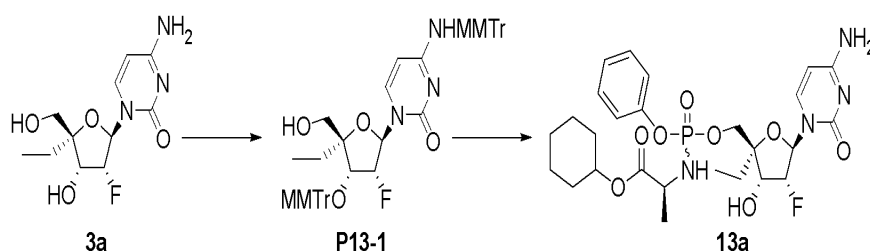
**(P12-2)의 제조:** 무수 MeCN (5 mL) 중 **P12-1** (100 mg, 0.2 mmol)의 용액에 TPSCl (182 mg, 0.6 mmol), DMAP (68 mg, 0.6 mmol) 및 TEA (61 mg, 0.6 mmol)을 실온에서 질소 하에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. NH<sub>4</sub>OH (3mL)을 부가하고, 반응을 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 1.0 M HCl 및 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔

류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 50:1)로 정제하여 **P12-2**를 황색 고체로서 얻었다 (96 mg, 96%).

(**12a**)의 제조: MeOH (5 mL) 중 **P12-2** (96 mg, 0.2 mmol)의 용액에  $\text{NH}_4\text{F}$  (500 mg)을 실온에서 부가했다. 반응을 3 시간 동안 환류했다. 혼합물을 여과하고, 잔류물을 RP HPLC (물 중 MeCN 및 0.1%  $\text{HCOOH}$ )로 정제하여 화합물 **12a**를 백색 고형물로서 얻었다 (25 mg, 48.7%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.85 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (dd,  $J_1$  = 5.2 Hz,  $J_2$  = 12.8 Hz, 1H), 6.04 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.10–5.26 (m, 2H), 4.79–4.90 (m, 1H), 4.57 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.82 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J_1$  = 1.6 Hz,  $J_2$  = 12.4 Hz, 1H); ESI-MS:  $m/z$  257.9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 514.8  $[2\text{M} + \text{H}]^+$ .

### 실시예 13

#### 화합물 (13a)의 제조

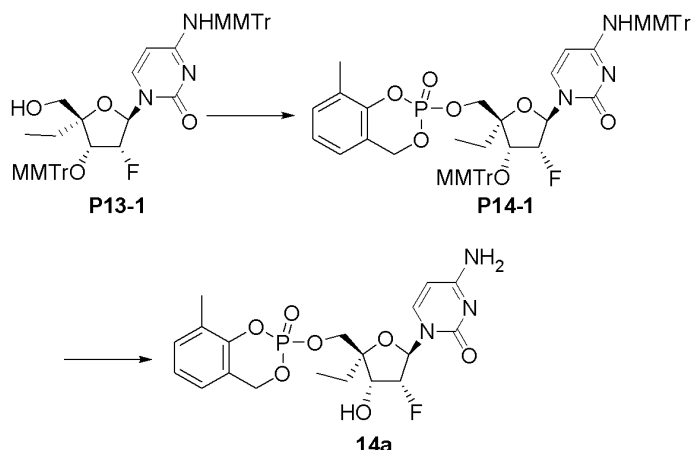


(**P13-1**)의 제조: 무수 피리딘 (5 mL) 중 화합물 **3a** (700 mg, 2.56 mmol)의 용액에  $\text{TBDPSCl}$  (2.8 g, 10.24 mmol), 이미다졸 (522 mg, 7.68 mmol) 및  $\text{AgNO}_3$  (870 mg, 5.12 mmol)을 실온에서  $\text{N}_2$  하에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 MeOH로 희석하고, 여과했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 (DCM: MeOH = 80:1 ~ 40:1로 용출하는) 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 조 중간체를 황색 고체로서 얻었다 (1.05 g, 80.8%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.75 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.61–7.65 (m, 4H), 7.41–7.50 (m, 7H), 6.02 (dd,  $J_1$  = 2.8 Hz,  $J_2$  = 17.2 Hz, 1H), 5.69 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.56 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.96–5.11 (m, 1H), 4.37–4.46 (m, 1H), 3.82 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 3.62 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 1.70–1.78 (m, 1H), 1.53–1.59 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.79 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). 무수 DCM (15 mL) 중 조 중간체 (1.0 g, 1.96 mmol)의 용액에 *sym*-콜리딘 (1.4 g, 11.76 mmol),  $\text{AgNO}_3$  (1.0 g, 5.88 mmol) 및  $\text{MMTrCl}$  (4.8 g, 15.6 mmol)을 실온에서  $\text{N}_2$  하에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 여과하고 농축했다. 잔류물을 (PE:EtOAc=2: 1로 용출하는) 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 조 완전한 보호된 중간체를 백색 고형물로서 얻었다 (1.1 g, 53.1%). THF (5 mL) 중 조 중간체 (600 mg, 0.57 mmol)의 용액에 TBAF (446 mg, 1.71 mmol)을 실온에서 부가했다. 반응을 40~50°C에서 밤새 교반했다. 조 생성물을 PE:EtOAc = 3:2로 용출하는 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 조 **P13-1** (350 mg, 75.1%)를 황색 고체로서 얻었다.

(**13a**)의 제조:  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2.5 mL) 중 **P13-1** (300 mg, 0.37 mmol)의 용액에 NMI (2.5 mL), 및  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2.5 mL) 중 페닐(이소프로폭시-L-알라닌) 포스포로클로리데이트 (2.55 g, 7.4 mmol)의 용액을 실온에서  $\text{N}_2$  하에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (PE:EtOAc = 1:1)로 정제하여 조 생성물을 황색 오일로서 얻었다 (500 mg, 81%). 조 생성물을, 80%  $\text{HCOOH}$  (70 mL)로 실온에서 밤새 추가로 처리했다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 조 생성물을 RP HPLC (물 중 MeCN 및 0.1%  $\text{HCOOH}$ )로 정제하여 화합물 **13a**를 백색 고형물로서 얻었다 (2 개의 P 이성질체의 혼합물, 86 mg, 40.3%, 2 단계).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.75, 7.71 (2d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.33–7.38 (m, 2H), 7.19–7.26 (m, 3H), 6.02–6.10 (m, 1H), 5.87, 5.82 (2d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.99–5.02 (m, 0.5H), 4.72–4.82 (m, 1.5H), 4.14–4.43 (m, 3H), 3.89–3.94 (m, 1H), 1.68–1.81 (m, 6H), 1.51–1.56 (m, 1H), 1.30–1.43 (m, 8H), 0.96–1.01 (m, 3H); ESI-MS:  $m/z$  582.93  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### 실시예 14

# 화합물 (14a)의 제조

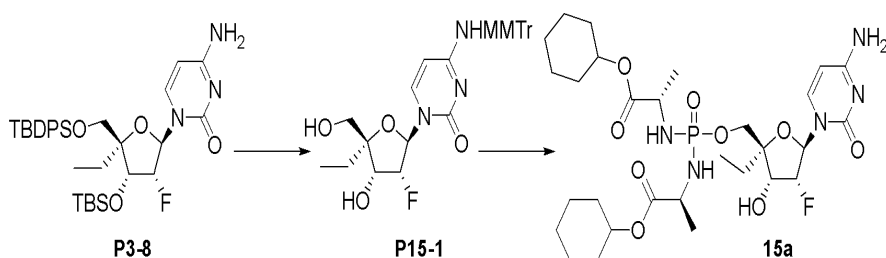


**(P14-1)의 제조:** 무수 아세트니트릴 (2 mL) 중 **P13-1** (451 mg, 0.55 mmol) 및 NMI (1mL)의 교반된 용액에 아세트니트릴 (0.2 mL) 중 2-클로로-8-메틸-4H-벤조[d][1,3,2]다옥사포스피닌 (855 mg, 4.2 mmol)의 용액을 0℃에서 N<sub>2</sub> 하에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. I<sub>2</sub> (3.2 g, 12.6 mmol), 피리딘 (9 mL), H<sub>2</sub>O(3 mL) 및 DCM(3 mL)의 용액을 부가했다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 반응을 NaS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액으로 킨칭하고 EA로 추출했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 (PE: EA = 1:1 내지 1:2)로 정제하여 **P14-1** (205 mg, 37%)를 백색 고형물로서 얻었다.

**(14a)의 제조:** **P14-1** (205 mg, 0.21 mmol)을 80% HCOOH 수용액에서 용해시키고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 RP HPLC (HCOOH 시스템)로 정제하여 화합물 **14a**를 2 개의 P-이성질체의 혼합물로서 얻었다 (24 mg, 18%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7.60, 7.53 (2d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 5.95, 5.87 (2dd, *J*<sub>1</sub> = 2.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 18.0 Hz, 1H), 5.71, 5.69 (2d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.38-5.53 (m, 2H), 5.06, 5.04 (2ddd, *J*<sub>1</sub> = 2.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5.6 Hz, *J*<sub>3</sub> = 54.0 Hz, 1H), 4.32-4.49 (m, 2H), 2.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 0.96, 0.93 (2t, *J* = 7.6 Hz, 3H). <sup>31</sup>P NMR (CD<sub>3</sub>OD, 162 MHz) δ -8.22, -8.50; ESI-LCMS: *m/z* 456 [M + H]<sup>+</sup>.

## 실시예 15

### 화합물 (15a)의 제조



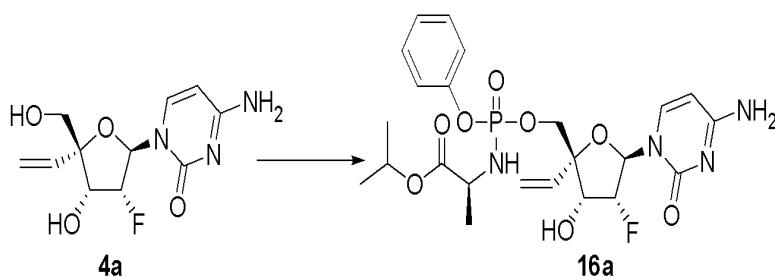
**단계 1. (P15-1)의 제조:** 무수 DCM (10 mL) 중 **P3-8** (2.2 g, 2.5 mmol), AgNO<sub>3</sub> (844 mg, 5.0 mmol) 및 콜리딘 (907 mg, 7.5 mmol)의 혼합물에 MMTrCl (1.54 g, 5.0 mmol)을 N<sub>2</sub> 하에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 부크너 깔때기를 통해 여과했다. 여과물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세정하고 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과했다. 여과물을 농축 건조했다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 (PE:EA = 10:1 내지 1:2)로 정제하여 중간체 (2.3 g, 84%)를 얻었고, 이것을 THF (1M, 2.6 mL) 중 TBAF의 용액에서 N<sub>2</sub> 하에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 잔류물을 EA (200 mL)에서 용해시키고 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과했다. 여과물을 농

축 건조하고, 잔류물을 실리카겔상 칼럼 (DCM/MeOH = 100:1 내지 30:1)로 정제하여 **P15-1**을 백색 폼으로서 얻었다 (1.3 g, 94%).

(**15a**)의 제조: 무수 MeCN (9 mL) 중 **P15-1** (300 mg, 0.55 mmol) 및 양성자 스펀지 (235 mg, 1.1 mmol)의 교반된 용액에 MeCN (1 mL) 중 POC<sub>l</sub><sub>3</sub> (169 mg, 1.1 mmol)의 용액을 주사기로 0℃에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반했다. (S)-사이클로헥실 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드 (525 mg, 2.55 mmol) 및 TEA (0.1 mL)의 혼합물을 0℃에서 부가했다. 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 켄칭하고, EA (100 mL×2)로 추출했다. 조합된 유기 층들을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하고 실리카겔 칼럼 (DCM 중 1~4% MeOH)로 정제하여 조 생성물 (400 mg, 78.15%)를 황색 고체로서 얻었다. 조 생성물을 80% HCOOH (50mL)로 실온에서 16 시간 동안 처리했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 RP HPLC로 정제하여 화합물 **15a**를 백색 고형물로서 얻었다 (40 mg, 14%). <sup>1</sup>H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 14.0 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.04 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 3.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5.6 Hz, *J*<sub>3</sub> = 53.6 Hz, 1H), 4.71-4.77 (m, 2H), 4.45 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.4 Hz, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 2H), 1.31-1.87 (m, 28H), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). <sup>31</sup>P NMR (CD<sub>3</sub>OD, 162 MHz) δ 13.94; ESI-LCMS: *m/z* 660 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 실시예 16

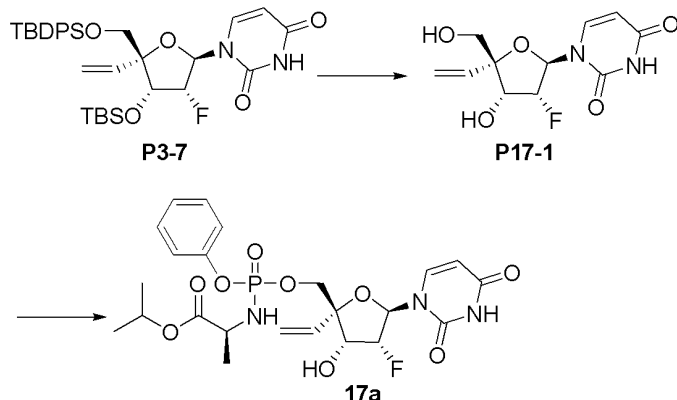
##### 화합물 (16a)의 제조



무수 THF (3 mL) 중 화합물 **4a** (150 mg, 0.56 mmol)의 교반된 용액에 *t*-BuMgCl의 용액 (1.2 mL, THF 중 1M)을 -78℃에서 적가했다. 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하고 -78℃로 재냉각했다. THF (1.0 mL) 중 페닐(이소프로폭시-L-알라니닐) 포스포로클로리데이트 (312 mg, 1.2 mmol)의 용액을 적가했다. 부가 후, 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 교반했다. 반응을 HCOOH (80% aq.)로 0℃에서 켄칭했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 (DCM:MeOH = 50:1 내지 10:1) 상에서 정제하여 화합물 **16a**를 백색 고형물로서 얻었다 (24.0 mg, 15 %). <sup>1</sup>H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.17-7.38 (m, 5H), 6.01-6.08 (m, 2H), 5.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.54-5.58 (m, 1H), 5.35-5.38 (m, 1H), 4.92-4.97 (m, 2H), 4.45-4.52 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 2H), 3.88-3.92 (m, 1H), 1.28-1.33 (m, 3H), 1.20-1.22 (m, 6H); <sup>31</sup>P NMR (CD<sub>3</sub>OD, 162 MHz) δ 7.36; ESI-LCMS: *m/z* 541.0[M + H]<sup>+</sup>.

#### 실시예 17

### 화합물 (17a)의 제조

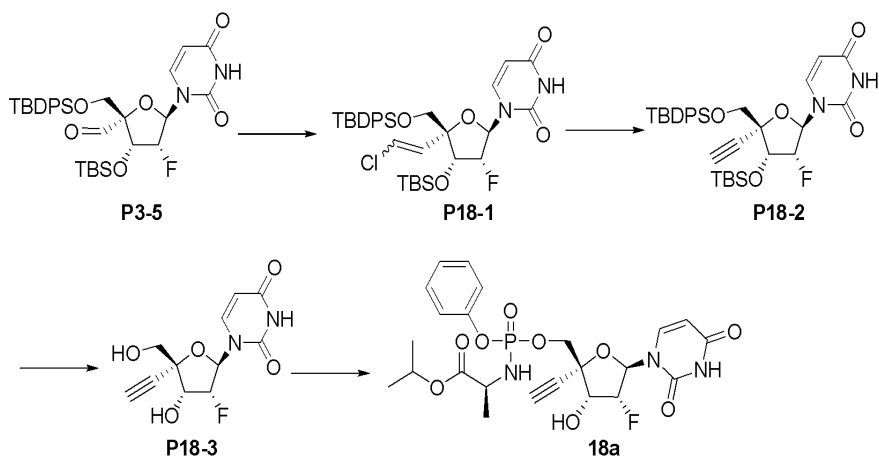


**(P17-1)의 제조:** MeOH (50 mL) 중 **P3-7** (1.4 g, 2.3 mmol)의 용액에  $\text{NH}_4\text{F}$  (8.0 g)을 실온에서 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 10% MeOH)로 정제하여 **P17-1**을 백색 고형물로서 얻었다 (410 mg, 77.8%).

**(P17a)의 제조:** 무수 THF (3 mL) 중 **P17-1** (60 mg, 0.19 mmol)의 교반된 용액에 *t*-BuMgCl의 용액 (0.38 mL, THF 중 1M)을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 적가했다. 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 30 분 동안 교반하고  $-78^\circ\text{C}$ 로 재냉각했다. THF (0.5 mL) 중 페닐(이소프로폭시-L-알라니닐) 포스포로클로리데이트 (104 mg, 0.4 mmol)의 용액을 적가했다. 부가 후, 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 에서 16 시간 동안 교반했다. 반응을  $\text{HCOOH}$  (80% aq.)로  $0^\circ\text{C}$ 에서 켜쳤다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 (DCM:MeOH = 50:1 내지 10:1) 상에서 정제하여 화합물 **17a**를 백색 고형물로서 얻었다 (2 개의 P 이성질체의 혼합물, 11.0 mg, 11 %).  $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  7.71 (2d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.17-7.37 (m, 5H), 5.98-6.07 (m, 2H), 5.61, 5.68 (2d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.53-5.58 (m, 1H), 5.35-5.40 (m, 1H), 5.08-5.10 (m, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 4.52-4.53 (m, 1H), 4.16-4.21 (m, 1H), 4.06-4.11 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 1.28-1.34 (m, 3H), 1.20-1.22 (m, 6H).  $^{31}\text{P}$  NMR (MeOD, 162 MHz)  $\delta$  3.72, 3.45. ESI-LCMS:  $m/z$  542.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### 실시예 18

#### 화합물 (18a)의 제조



**(P18-1)의 제조:** 무수 THF (10 mL) 중 (클로로메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 (2.1 g, 6.0 mmol)의 용액에 *n*-BuLi (4.6 mL, 6.0 mmol)을  $-70^\circ\text{C}$ 에서 질소 하에서 적가했다. 반응을  $-70^\circ\text{C}$ 에서 50 분 동안 교반했다. 무수 THF (5 mL) 중 화합물 **P3-9** (950 mg, 1.5 mmol)의 용액을  $-70^\circ\text{C}$ 에서 부가하고, 반응을  $0^\circ\text{C}$ 에서 3 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 켜치고 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 (PE:EtOAc = 6:1로 용출하는) 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 **P18-1**을 황

색 검으로서 얻었다 (900 mg, 91.2%).

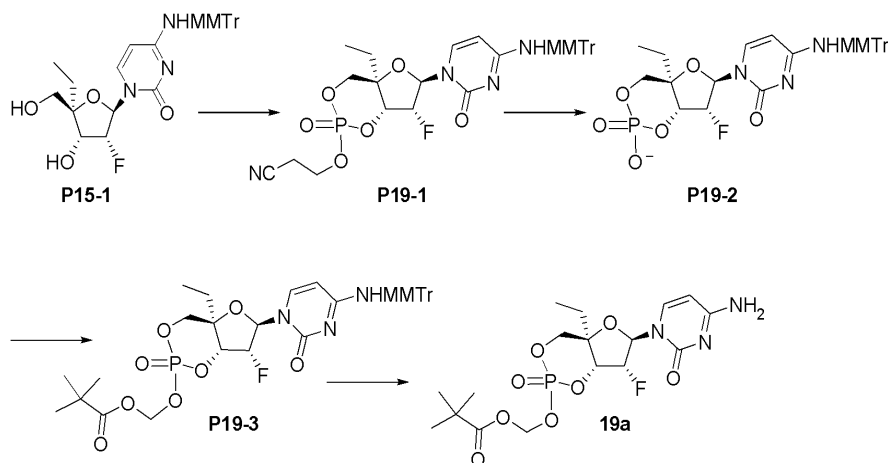
(**P18-2**)의 제조: 무수 THF (18 mL) 중 화합물 **P18-1** (600 mg, 0.91 mmol)의 용액에 n-BuLi (4.7 mL, 10.9 mmol)을 -70℃에서 질소 하에서 적가했다. 반응을 -70℃에서 3 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 퀀칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 (PE:EtOAc = 8:1~5:1로 용출하는) 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 **P18-2**를 백색 고형물로서 얻었다 (300 mg, 53.0%).

(**P18-3**)의 제조: MeOH (10 mL) 중 **P18-2** (300 mg, 0.44 mmol)의 용액에 NH<sub>4</sub>F (1.0 g)을 실온에서 부가했다. 반응을 3 시간 동안 환류했다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 (DCM:MeOH = 50:1~30:1로 용출하는) 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 **P18-3**을 백색 고형물로서 얻었다 (135 mg, 78.1%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 19.6 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.18-5.03 (m, 1H), 4.50 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 21.6 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 1H).

(**18a**)의 제조: 무수 THF (4 mL) 중 **P18-3** (130 mg, 0.5 mmol)의 용액에 t-BuMgCl (1.0 mL, 1.0 mmol)을 -70℃에서 질소 하에서 적가했다. 반응을 실온에서 30 분 동안 교반했다. 무수 THF (1M, 0.8 mL, 0.78 mmol) 중 페닐 (이소프로폭시-L-알라닌) 포스포로클로리데이트의 용액을 -70℃에서 부가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반했다. 반응을 HCOOH로 퀀칭하고, 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 60:1)로 정제하여 화합물 **18a**를 백색 고형물로서 얻었다 (2 개의 P 이성질체의 혼합물, 25 mg, 7.7%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7.64, 7.60 (2d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 3H), 5.95-6.01 (m, 1H), 5.67, 5.62 (2d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.10-5.25 (m, 1H), 4.93-4.97 (m, 1H), 4.49-4.59 (m, 1H), 4.33-4.42 (m, 1H), 4.24-4.29 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.25, 3.22 (2s, 1H), 1.28-1.34 (m, 3H), 1.20-1.23 (m, 6H); ESI-MS: *m/z* 540.2 [M + H]<sup>+</sup>.

## 실시예 19

### 화합물 (19a)의 제조



(**P19-1**)의 제조: **P15-2** (1.2 g, 2.2 mmol)을 건조 아세트니트릴 (20 mL)에서 용해시키고, 0.45 M 테트라졸 (24.0 mL, 11.0 mmol) 및 3-(비스(디이소프로필아미노)포스포노옥시)프로판니트릴 (1.13 g, 3.74 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 N<sub>2</sub> 하에서 실온에서 교반했다. TBDPH (2.7 mL, 15 mmol)을 부가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액으로 퀀칭하고 EA로 추출했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 (DCM:MeOH = 100:1 내지 40:1)으로 정제하여 **P19-1**을 백색 고형물로서 얻었다 (759 mg, 52%).

(**P19-2**)의 제조: **P19-1** (750 mg, 1.14 mmol)을 MeOH 용액 중 포화된 NH<sub>3</sub>에서 용해시켰다. 혼합물을 2 시간 동안

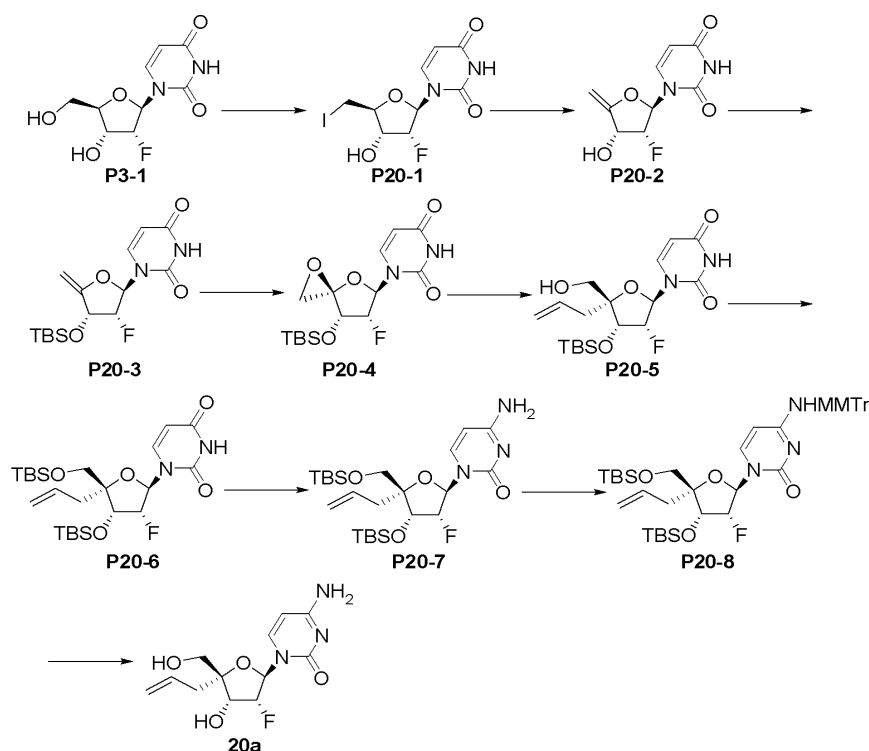
실온에서 교반했다. 용액을 농축 건조하여 조 **P19-2**를 황색 고체로서 얻었다 (662 mg, 100%).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.60 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.29 (m, 12H), 6.83 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.88 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.10 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 4.42-4.45 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.64-1.91 (m, 2H), 1.10-1.13 (m, 2H), 0.83-0.86 (m, 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  -4.48; 음성-ESI-LCMS:  $m/z$  606  $[\text{M} - \text{H}]^-$ .

(**P19-3**)의 제조: **P19-2** (292 mg, 0.47 mmol)을 피리딘으로 2회 공-증발시키고 무수 DMF (0.5 mL)에서 용해시켰다. DIPEA (1.2 mL), 그 다음 2,2-디메틸-프로피온산 아이오도메틸 에스테르 (680 mg, 2.8 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 under  $\text{N}_2$  하에서 16 시간 동안 교반했다. 반응을  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  용액으로 키텅하고 EA로 추출했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 (DCM:MeOH = 100:1 내지 30:1)으로 정제하여 **P19-3**을 백색 고형물로서 얻었다 (95 mg, 30%).

(**19a**)의 제조: **P19-3** (95 mg, 0.13 mmol)을 80% HCOOH 수용액에서 용해시키고 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 RP HPLC (물 중 MeCN 및 0.1% HCOOH)로 정제하여 화합물 **19a**를 백색 고형물로서 얻었다 (10 mg, 17%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.69 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.91 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.84 (d,  $J$  = 22.0 Hz, 1H), 5.73 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 2H), 5.52 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 5.13-5.22 (m, 1H), 4.53-4.61 (m, 1H), 4.31 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 1.92-2.08 (m, 2H), 1.23 (s, 9H), 1.03-1.07 (m, 3H);  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 162 MHz)  $\delta$  -7.93; ESI-LCMS:  $m/z$  450  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 실시예 20

### 화합물 (20a)의 제조



(**P20-1**)의 제조: 무수 THF (360 mL) 중 **P3-1** (20.0 g, 81.3mmol), 이미다졸 (15.9 g, 234.0 mmol),  $\text{PPh}_3$  (53.5 g, 203.3 mmol) 및 피리딘 (90 mL)의 교반된 서스펜션에 THF (350 mL) 중  $\text{I}_2$  (41.3 g, 162.6mmol)의 용액을 0  $^\circ\text{C}$ 에서 적가했다. 부가 후, 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고 14 시간 동안 교반했다. 용액을 수성  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (150 mL)로 키텅하고 EA로 추출했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM:MeOH = 100:1 내지 10:1) 상에서 정제하여 **P20-1**을 백색 고형물로서 얻었다 (22.1 g, 76.4%).  $^1\text{H}$  NMR

(CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)  $\delta$  7.70 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.88 (dd,  $J_1$  = 1.6 Hz,  $J_2$  = 20.8 Hz, 1H), 5.71 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.24 (dd,  $J_1$  = 2.0 Hz,  $J_2$  = 5.2 Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J_1$  = 2.0 Hz,  $J_2$  = 5.2 Hz, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.44 (dd,  $J_1$  =  $J_2$  = 6.0 Hz, 1H).

**(P20-2)의 제조:** 무수 THF (200 mL) 중 **P20-1** (22.1 g, 62.1 mmol)의 교반된 용액에 THF (50 mL) 중 DBU (14.2 g, 93.1 mmol)을 0℃에서 10 분에 걸쳐 적가했다. 혼합물을 60℃에서 6 시간 동안 교반했다. 반응을 수성 NaHCO<sub>3</sub> (200 mL)로 켄칭하고 EA로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (MeOH:DCM = 1/100 내지 1/30) 상에서 정제하여 **P20-2**를 백색 고형물로서 얻었다 (8.7 g, 61.5%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)  $\delta$  7.51 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.05 (dd,  $J_1$  = 1.2 Hz,  $J_2$  = 17.2 Hz, 1H), 5.73 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.26 (dd,  $J_1$  = 1.2 Hz,  $J_2$  = 4.8 Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J_1$  = 1.2 Hz,  $J_2$  = 4.8 Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J_1$  = 2.0 Hz,  $J_2$  = 3.2 Hz, 1H), 4.41 (dd,  $J_1$  =  $J_2$  = 2.0 Hz, 1H).

**(P20-3)의 제조:** 무수 피리딘 (10 mL) 및 DCM (100 mL) 중 **P20-2** (3.2 g, 14.0 mmol)의 교반된 용액에 TBSCl (4.2 g, 28.0 mmol)의 용액을 0℃에서 적가했다. 교반을 실온에서 18 시간 동안 계속했다. 혼합물을 DCM으로 희석했다. 유기 층을 염수로 세정하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 10% MeOH) 상에서 정제하여 **P20-3**을 백색 고형물로서 얻었다 (3.4 g, 70.8%).

**(P20-4)의 제조:** H<sub>2</sub>O (250 mL) 및 아세톤 (200 mL) 중 NaHCO<sub>3</sub>의 교반된 용액에 옥손 (30.0×4 g)을 0℃에서 부가했다. 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고, 증류물을 약간의 감압 하에서 -78℃에서 수집하여 (120 mL) 아세톤 중 DMDO의 용액을 얻었다. DCM (20 mL) 중 **P20-3** (250.0 mg, 0.7 mmol)의 교반된 용액에 -40℃에서 DMDO (120 mL) 용액 및 MgSO<sub>4</sub>를 부가했다. 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고 그 다음 2 시간 동안 교반했다. 용액을 여과하고 여과물을 다음 단계를 위해 직접적으로 사용했다.

**(P20-5)의 제조:** 무수 DCM (50 mL) 중 **P20-4** (500.0 mg, 1.4 mmol)의 교반된 용액에 알릴-트리메틸-실란 (760.0mg, 6.7mmol) 및 SnCl<sub>4</sub> (1.2 g, 4.5 mmol)을 -40℃에서 부가했다. 혼합물을 따뜻하게 하고 0℃에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 켄칭하고 DCM로 추출했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20~50% EA) 상에서 정제하여 **P20-5**를 백색 폼으로서 얻었다 (120 mg, 41%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)  $\delta$  8.01 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.12 (dd,  $J_1$  = 3.6 Hz,  $J_2$  = 15.2 Hz, 1H), 5.87-5.96 (m, 1H), 5.71 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.06-5.22 (m, 3H), 4.60 (dd,  $J_1$  = 5.6 Hz,  $J_2$  = 14.4 Hz, 1H), 3.72 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 3.48 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.23-2.29 (m, 1H); ESI-LCMS:  $m/z$  = 422 [M + Na]<sup>+</sup>.

**(P20-6)의 제조:** 건조 DCM 중 **P20-5** (270.0 mg, 0.7 mmol)의 교반된 용액에 이미다졸 (400.0mg, 5.9mmol) 및 TBSCl (390.0 mg, 2.6 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 용액을 EA로 희석했다. 용매를 염수로 세정하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20~40% EA) 상에서 정제하여 화합물 **P20-6**을 백색 폼으로서 얻었다 (280 mg, 80.7%). ESI-LCMS:  $m/z$  537 [M + Na]<sup>+</sup>.

**(P20-7)의 제조:** 건조 MeCN 중 **P20-6** (280.0 mg, 0.5 mmol)의 교반된 용액에 TPSCl (350.0 mg, 1.2 mmol), NEt<sub>3</sub> (400.0 mg, 4.0 mmol) 및 DMAP (270.0 mg, 2.2 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 용액을 암모늄으로 켄칭했다. 유기 층을 염수로 세정하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 (EA를 사용하는) TLC로 정제하여 화합물 **P20-7**을 백색 폼으로서 얻었다 (240.0 mg, 85.7%). ESI-LCMS:  $m/z$  514 [M + H]<sup>+</sup>.

**(P20-8)의 제조:** 건조 DCM 중 **P20-7** (270.0 mg, 0.5 mmol)의 교반된 용액에 AgNO<sub>3</sub> (1.5 g, 8.8mmol), MMTrCl (450.0 mg, 1.5 mmol) 및 콜리딘 (500.0 mg, 4.1 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 용액을 DCM으로 희석했다. 유기 층을 염수로 세정하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20~40% EA) 상에서 정제하여 화합물 **P20-8**을 백색 폼으로서 얻었다 (300 mg,

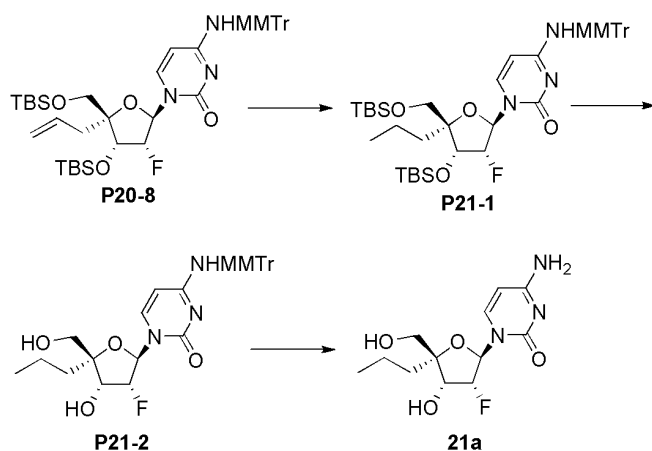


81.6%). ESI-LCMS:  $m/z$  786  $[M + H]^+$ .

(**20a**)의 제조: 건조 MeOH 중 **P20-8** (170.0 mg, 0.3 mmol)의 교반된 용액에  $NH_4F$  (300.0 mg, 8.1 mmol)을 부가하고, 혼합물을 24 시간 동안 환류했다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 2~5% MeOH) 상에서 정제하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 RP HPLC (MeCN 중 0.1%  $HCOOH$  및 물)로 추가로 정제하여 화합물 **20a**를 백색 고형물로서 얻었다 (47.0 mg, 49.8%).  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  8.13 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.12 (dd,  $J_1$  = 3.2 Hz,  $J_2$  = 12.0 Hz, 1H), 5.87-5.97 (m, 2H), 4.98-5.14 (m, 3H), 4.45 (dd,  $J_1$  = 5.2 Hz,  $J_2$  = 17.6 Hz, 1H), 3.71 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 3.54 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.33-2.39 (m, 1H); ESI-LCMS:  $m/z$  286  $[M + H]^+$ .

## 실시예 21

### 화합물 (**21a**)의 제조



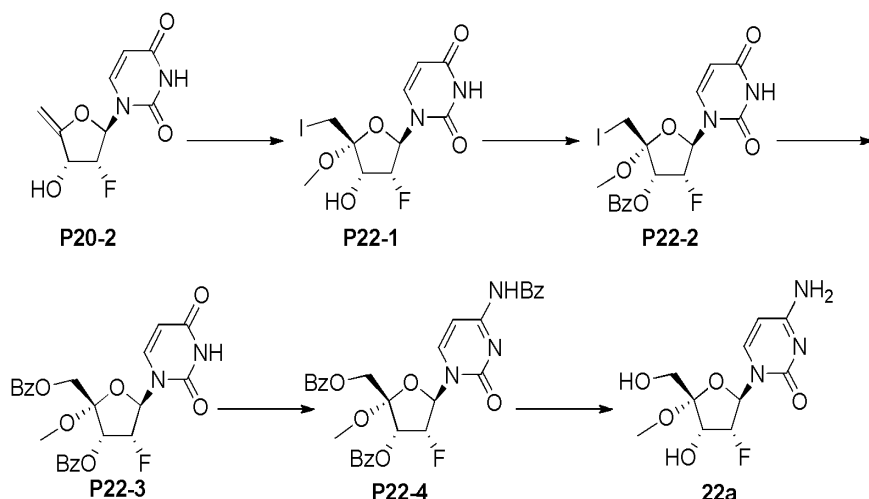
(**P21-1**)의 제조: MeOH 중 **P20-8** (250.0 mg, 0.3 mmol)의 교반된 용액에 Pd/C (500.0 mg)을 부가하고, 혼합물을  $H_2$  (밸런) 하에서 18 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 여과하고, 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 분취 TLC (PE 중 30% EtOAc)로 정제하여 **P21-1**을 백색 폼으로서 얻었다 (210.0 mg, 84.0%).

(**P21-2**)의 제조: 건조 THF 중 **P21-1** (210.0 mg, 0.3 mmol)의 교반된 용액에 TBAF (1 mL, 1mmol)을 부가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 분취 TLC (PE 중 30% EtOAc)로 정제하여 화합물 **21a**를 백색 폼으로서 얻었다 (111.2 mg, 74.6%).  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.49 (s, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.83-7.32 (m, 14H), 6.25 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.95 (dd,  $J_1$  = 4.8 Hz,  $J_2$  = 14.8 Hz, 1H), 5.48 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.86-5.15 (m, 2H), 4.15-4.21 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.38-3.49 (m, 2H), 1.24-1.58 (m, 4H), 0.84 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H); ESI-MS:  $m/z$  560  $[M + H]^+$ .

(**P21**)의 제조: 화합물 **P21-2** (81 mg)을 포름산 (80%) 및 물 (20%)의 혼합물에서 용해시켰다. 수득한 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 그 다음 농축했다. 잔류물을 메탄올/톨루엔으로 3회 공-증발시켰다. DCM 중 5-12% 메탄올을 갖는 실리카겔상 크로마토그래피를 수행하여 2 개의 화합물의 혼합물을 얻었고, 이것을 한 방울의 농축된 암모니아수를 갖는 메탄올에서 용해시키고 농축했다. 잔류물을 DCM 중 5-12% 메탄올을 갖는 실리카겔 상에서 정제하여 화합물 **21a** (27 mg)을 백색 고형물로서 얻었다;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  8.05 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.06 (dd,  $J_1$  = 2.8 Hz,  $J_2$  = 16 Hz, 1H), 5.87 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J$  = 3.2, 5.2 Hz, 0.5H), 4.96 (dd, 3.2, 5.2 Hz, 0.5H), 4.42 (dd,  $J$  = 5.6, 17.2 Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J$  = 11.6, 76 Hz, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.31-1.61 (m, m, 3H), 0.94 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). MS:  $m/z$  417  $[M + 2\text{-메틸헵틸아민}]^+$ .

## 실시예 22

# 화합물 (22a)의 제조



(P22-1)의 제조: 무수 MeOH (50 mL) 중 P20-2 (5.23 g, 23.1 mmol)의 용액에 PbCO<sub>3</sub>(12.7 g, 46.3 mmol)을 실온에서 부가했다. 그 다음 MeOH (10 mL) 중 I<sub>2</sub> (11.7 g, 46.3 mmol)의 용액을 0℃에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 동안 교반했다. 반응을 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>로 킨칭하고 EA에서 용해시켰다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 칼럼 (DCM/MeOH = 100/1 내지 20/1)로 정제하여 P22-1을 백색 고형물로서 얻었다 (5.6 g, 71.8%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 7.6 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J*<sub>1</sub> = 4.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.0 Hz, 1H); 4.65 (dd, *J*<sub>1</sub> = 20.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 20.4 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H).

(P22-2)의 제조: 무수 피리딘 (20 mL) 중 P22-1 (5.6 g, 14.5 mmol)의 교반된 용액에 BzCl (2.9 g, 20.9 mmol)을 0℃에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 10 시간 동안 교반했다. 반응을 H<sub>2</sub>O로 킨칭하고, 용액을 농축했다. 잔류물을 EA에서 용해시키고 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 세정했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20~40% EA) 상에서 정제하여 P22-2를 백색 폼으로서 얻었다 (4.9 g, 74.2%).

(P22-3)의 제조: P22-2 (4.9 g, 10.0 mmol), BzONa (14.4 g, 100 mmol) 및 15-크라운-5 (22.0 g, 100 mmol)을 DMF (200 mL)에서 현탁시켰다. 혼합물을 60~70℃에서 3 일 동안 교반했다. 침전물을 여과로 제거하고, 여과물을 EA로 희석했다. 용매를 염수로 세정하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20~60% EA) 상에서 정제하여 P22-3을 백색 폼으로서 얻었다 (2.3 g, 47.9%).

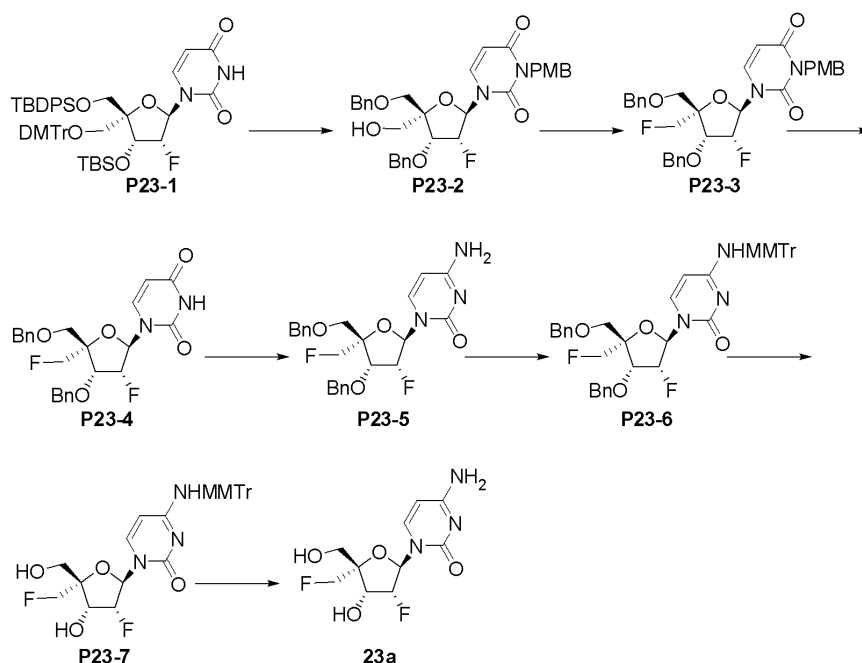
(P22-4)의 제조: P22-3 (2.3 g, 4.8 mmol), DMAP (1.2 g, 9.6 mmol), TPSCl (2.9 g, 9.6 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (0.97 g, 9.6 mmol)을 MeCN (10 mL)에서 현탁했다. 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반했다. THF (0℃에서 포화됨, 100 mL) 중 NH<sub>3</sub>을 혼합물에 부가하고, 혼합물 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 칼럼 (DCM/MeOH = 100:1 내지 50:1)로 정제하여 조 생성물 (1.2 g). 조 생성물을 피리딘에서 용해시키고, BzCl (0.42 g, 3.0 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고 물로 킨칭했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE:EA = 2:1 내지 1:1) 상에서 정제하여 P22-4를 백색 폼으로서 얻었다 (460 mg, 31%).

(22a)의 제조: P22-4 (0.46 g, 0.8 mmol)을 포화된 메탄올성 암모니아 (100 mL)에서 용해시키고, 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 H<sub>2</sub>O에서 용해시키고 DCM로 세정했다. 수성 상을 동결건조하고 분취 HPLC (물/아세트니트릴 중 0.1% 포름산)으로 추가로 정제하여 화합물 22a를 백색 고형물로서 얻었다 (145 mg, 78.9 %). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.86~5.00 (m, 1H), 4.49 (dd, *J*<sub>1</sub> = 23.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 22.8 Hz, 1H), 3.90 (d, *J*

= 12.0 Hz, 1H), 3.66 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H); ESI-MS:  $m/z$  276  $[M + H]^+$ .

### 실시예 23

#### 화합물 (23a)의 제조



**(P23-2)의 제조:** DMF (30 mL) 중 **P23-1** (3.1 g, 4.5 mmol)의 용액에 무수  $K_2CO_3$  (1.24 g, 9.03 mmol) 및 PMBCl (1.40 g, 9.03 mmol)을 부가했다. 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고 EA로 추출했다. 유기 층을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE:EA = 10:1 내지 4:1) 상에서 정제하여 중간체를 백색 고형물로서 얻었다 (2.36 g, 74.8%).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.29-7.88 (m, 23H), 6.83-6.98 (m, 6H), 6.35-6.45 (m, 1H), 4.51-5.50 (m, 6H), 3.89-3.95 (m, 9H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.03 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H), 0.89 (m, 9H), 0.01-0.11 (m, 6H). 중간체를 다음 단계에서 사용했다.

무수 THF (100 mL) 중 중간체 (11.0 g, 10.47 mmol)의 교반된 용액에 TBAF (8.20 g, 31.42 mmol)을 실온에서 부가하고, 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반했다. 용액을 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE:EA = 5:1 내지 1:1) 상에서 정제하여 제2 중간체를 백색 고형물로서 얻었다 (5.99 g, 82%).

무수 DMF (10 mL) 중 제2 중간체 (500 mg, 0.716 mmol)의 교반된 용액에 NaH (51.5 mg, 2.14 mmol) 및 BnBr (365 mg, 2.14 mmol)을 0°C에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 동안 교반했다. 용액을 물로 켄칭하고 EA로 추출했다. 농축된 유기 상을 실리카겔 칼럼 (PE:EA = 10:1 내지 4:1) 상에서 정제하여 제3 중간체를 백색 고형물로서 얻었다 (496 mg, 79%).

제3 중간체 (2.5 g, 2.84 mmol)을 실온에서 80% HOAc (25 mL)에서 용해시키고, 혼합물을 실온에서 밤새 동안 교반했다. 반응을 MeOH로 켄칭하고, 용매를 제거했다. 조 물질을 실리카겔 칼럼 (PE:EA = 5:1 내지 1:1) 상에서 정제하여 **P23-2**를 백색 고형물로서 얻었다 (1.2 g, 73%).

**(P23-3)의 제조:** 무수 톨루엔 (15 mL) 중 DAST (1.39 g, 8.68 mmol)의 교반된 용액에 **P23-2** (1.0 g, 1.73 mmol)의 용액을 -78°C에서 적가했다. 혼합물을 -78°C에서 30 분 동안 교반했다. 용액을 60°C로 점차 가열하고 그 다음 밤새 교반했다. 혼합물을 포화된  $Na_2CO_3$  용액에 부었다. 농축된 유기 상을 실리카겔 칼럼 (PE:EA = 10:1 내지 4:1) 상에서 정제하여 P23-3을 백색 고형물로서 얻었다 (449 mg, 45%).  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  7.87 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 12H), 6.82-6.84 (m, 2H), 6.14 (dd,  $J$  = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.18-5.50 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 4.45-4.88 (m, 7H), 3.67-3.89 (m, 5H).

**(P23-4)의 제조:** MeCN:물 (3:1, 10 mL)의 용액 중 **P23-3** (1.20 g, 2.07 mmol) 및 CAN (3.41 g, 6.23 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 염수 (10 mL)을 부가하고, 혼합물을 EA로 추출했다. 조합된 유기 추출물을

건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔상 크로마토그래피 (PE:EA = 10:1 내지 2:1)로 정제하여 **P23-4**를 황색 고체로서 얻었다 (475 mg, 49.8%).

(**P23-5**)의 제조: 무수 MeCN (10 mL) 중 **P23-4** (550 mg, 210 mmol)의 교반된 용액에 TPSCI (725 mg, 2.40 mmol), DMAP (293 mg, 2.40 mmol) 및 TEA (242 mg, 2.40 mmol)을 실온에서 부가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25 mL)을 부가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE:EA = 8:1 내지 2:1) 상에서 정제하여 **P23-5**를 백색 고형물로서 얻었다 (700 mg 조물질).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.86 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 10H), 6.13 (dd,  $J_1$  = 17.2 Hz,  $J_2$  = 2.0 Hz, 1H), 5.48-5.53 (m, 1H), 5.11-5.26 (m, 1H), 4.44-4.74 (m, 7H), 3.89 (dd,  $J_1$  = 10.4 Hz,  $J_2$  = 2.0 Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J_1$  = 10.8 Hz,  $J_2$  = 1.6 Hz, 1H).

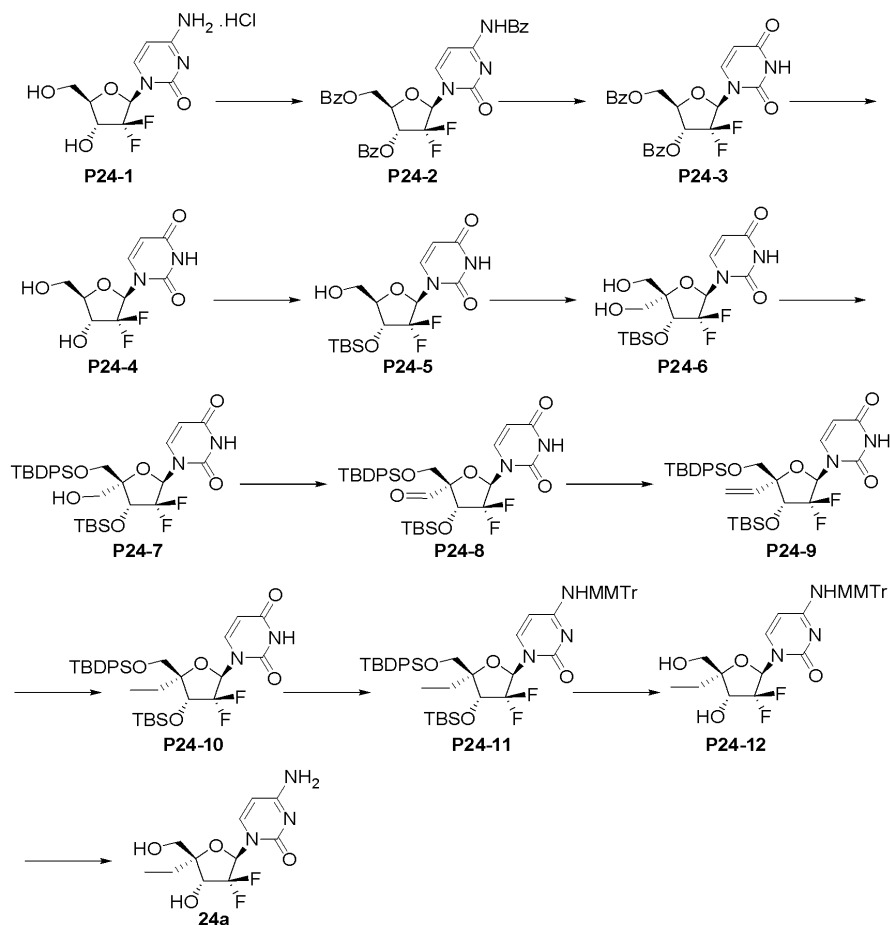
(**P23-6**)의 제조: 무수 DCM (15 mL) 중 **P23-5** (1.0 g, 2.18 mmol)의 교반된 용액에  $\text{MMTrCl}$  (2.02 g, 6.56 mmol) 및  $\text{AgNO}_3$  (1.11 g, 6.56 mmol)을 실온에서 부가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 고형물을 여과 제거하고 DCM로 세정했다. 여과물을 염수로 세정하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 유기 상을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE:EA = 8:1 내지 2:1) 상에서 정제하여 **P23-6**를 백색 고형물로서 얻었다 (520 mg, 41%).

(**P23-7**)의 제조: 아세톤 중 **P23-6** (520 mg, 0.713 mmol)의 교반된 용액에 암모늄 포르메이트 (2.0 g, 31.7 mmol, 나누어서) 및 10% 탄소상 팔라듐 (1.0 g)을 부가했다. 혼합물을 12 시간 동안 환류했다. 촉매를 여과 제거하고 용매로 세정했다. 여과물에 EA를 부가하고 염수로 세정했다. 농축된 유기 상을 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 100:1 내지 15:1) 및 분취 TLC로 정제하여 **P23-7**를 백색 고형물로서 얻었다 (270 mg, 69.0%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8.54 (s, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.13-7.32 (m, 12H), 6.83 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.29 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.99-6.04 (m, 1H), 5.82 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 5.39 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 5.09 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 4.32-4.58 (m, 3H), 3.54-3.72 (m, 5H). ESI-MS:  $m/z$  549.6  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

(**23a**)의 제조: **P23-7** (130 mg, 0.236 mmol)을 80%  $\text{HCOOH}$  (20 mL)에서 실온에서 용해시키고, 혼합물을 50°C에서 12 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로 2회 공-증발시켰다. 잔류물을 MeOH (20 mL)에서 60°C에서 재용해시키고 교반을 계속된 48 시간 동안. 용매를 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 100:1 내지 10:1)로 정제하여 화합물 **23a**를 백색 고형물로서 얻었다 (45 mg, 69.0%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8.00 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.13 (dd,  $J_1$  = 16.0 Hz,  $J_2$  = 4.0 Hz, 1H), 5.89 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.18-5.21 (m, 1H), 5.05-5.07 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.51-4.57 (m, 2H), 3.84 (dd,  $J_1$  = 12.0 Hz,  $J_2$  = 2.0 Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J_1$  = 12.0 Hz,  $J_2$  = 2.0 Hz, 1H). ESI-MS:  $m/z$  277.8  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 554.8  $[2\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### 실시예 24

# 화합물 (24a)의 제조



(P24-2)의 제조: 피리딘 (300 mL) 중 P24-1 (30.0 g, 100.0 mmol)의 용액에 BzCl (56.0 g, 400 mmol)을 25℃에서 부가했다. 혼합물을 25℃에서 15 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA = 20:1 내지 2:1)로 정제하여 조물질 P24-2 (55.0 g, 81%)를 얻었다.

(P24-3)의 제조: P24-2(55.0 g, 92 mmol)을 80% HOAc 수용액에서 용해시키고, 혼합물을 14 시간 동안 환류했다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로 공-증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 4:1 내지 2:1) 상에서 정제하여 P24-3을 백색 고형물로서 얻었다 (39.2 g, 83%).

(P24-4)의 제조: P24-3 (39.2 g, 83 mmol)을 포화된 메탄올성 암모니아에서 용해시키고, 수득한 용액을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 50:1 내지 20:1) 상에서 정제하여 P24-4 (21.0 g, 95.8%)를 얻었다.

(P24-5)의 제조: 피리딘 (250 mL) 중 P24-4 (21.0 g, 79.5 mmol)의 용액에 DMTTrCl (28.2 g, 83.5 mmol)을 0℃에서 부가했다. 용액을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. 반응을 MeOH로 켄칭하고 감압 하에서 농축 건조했다. 잔류물을 EtOAc에서 용해시키고 물로 세정했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 DCM (300 mL)에서 용해시켰다. 이미다졸 (13.6 g, 200 mmol) 및 TBSCl (30.0 g, 200 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 1-2% MeOH)로 정제하여 P24-5를 백색 고형물로서 얻었다 (21.0 g, 70%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10.0 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H), 3.89-3.91 (m, 1H), 3.88 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5.2 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.15 (m, 6H). ESI-MS: *m/z* 379.1 [M

+ H]<sup>+</sup>.

(P24-6)의 제조: 무수 CH<sub>3</sub>CN (200 mL) 중 P24-5 (21.0 g, 55.6 mmol)의 용액에 IBX (17.1 g, 61.1 mmol)을 실온에서 부가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 환류시키고 그 다음 0℃로 냉각했다. 침전물을 여과 제거하고, 여과물을 농축하여 알데하이드를 황색 고체로서 얻었다 (21.0 g, 55.6 mmol). 디옥산 (200 mL) 중 알데하이드 (21.0 g, 55.6 mmol)의 용액에 37% CH<sub>2</sub>O (22.2 mL, 222.4 mmol) 및 2N NaOH 수용액 (55.6 mL, 111.2 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 AcOH로 pH = 7로 중화했다. 반응에 EtOH (50 mL) 및 NaBH<sub>4</sub> (12.7 g, 333.6 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 켄칭했다. EA로 추출했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 1-3% MeOH)로 정제하여 P24-6을 백색 고형물로서 얻었다 (13.5 g, 59.5%).

(P24-7)의 제조: DCM (100 mL) 중 P24-6 (13.5 g, 33.1 mmol)의 용액에 피리딘 (20 mL) 및 DMTrCl (11.2 g, 33.1 mmol)을 0℃에서 부가했다. 용액을 25℃에서 3 시간 동안 교반하고, 그 다음 MeOH (30 mL)로 처리했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 300:1 내지 100:1)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 무수 피리딘 (150 mL)에서 용해시키고 TBDPSCl (16.5 g, 60 mmol) 및 AgNO<sub>3</sub> (10.2 g, 60 mmol)을 부가했다. 혼합물을 25℃에서 15 시간 동안 교반하고, 그 다음 여과하고 농축했다. 혼합물을 EtOAc에서 용해시키고 염수로 세정했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 300:1 내지 100:1)로 정제하여 생성물을 황색 고체로서 얻었다 (16.2 g, 85.3%). 고형물을 80% HOAc 수용액 (400 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO<sub>3</sub> 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 200:1 내지 50:1)로 정제하여 P24-7을 백색 고형물로서 얻었다 (9.5 g, 86.5%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7.39-7.70 (m, 11H), 6.34-6.38 (m, 1H), 5.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.79 (dd, J<sub>1</sub> = 10.0 Hz, J<sub>2</sub> = 16.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, J<sub>1</sub> = 1.6 Hz, J<sub>2</sub> = 11.6 Hz, 1H), 3.48-3.84 (m, 2H), 3.49 (dd, J<sub>1</sub> = 1.6 Hz, J<sub>2</sub> = 11.6 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.16 (s, 6H).

(P24-8)의 제조: 무수 DCM (80 mL) 중 P24-7 (6.0 g, 9.3 mmol)의 용액에 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (7.9 g, 18.6 mmol)을 0℃에서 질소 하에서 부가했다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르 (50 mL)로 분쇄했다. 혼합물을 MgSO<sub>4</sub>의 패트를 통해 여과하고, 유기 용매를, 유기 층이 맑아질 때까지 (대략 10 분) 포화된 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) 중 동등 용적의 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O과 함께 교반했다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세정하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 진공에서 농축한 후, P24-8을 적색 고체 (5.8 g, 98%)로서 얻었다.

(P24-9)의 제조: 무수 THF (60 mL) 중 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (9.6 g, 27.0 mmol)의 혼합물에 n-BuLi (10.8 mL, 27.0 mmol)을 -70℃에서 질소 하에서 부가했다. 반응을 0℃에서 30 분 동안 교반했다. 무수 THF (20 mL) 중 P24-8 (5.8 g, 9.0 mmol)의 용액을 0℃에서 질소 하에서 적가했다. 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 반응을 NH<sub>4</sub>Cl로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 300:1 내지 100:1)로 정제하여 P24-9을 백색 고형물로서 얻었다 (3.0 g, 51%).

(P24-10)의 제조: 무수 MeOH (20 mL) 중 P24-9 (2.9 g, 4.5 mmol)의 용액에 Pd/C (1.4 g)을 25℃에서 수소 대기 하에서 부가했다. 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반했다. 용액을 여과하고, 증발 건조하고 실리카겔 칼럼 (DCM:MeOH = 300:1 내지 100:1) 상에서 정제하여 P24-10을 백색 고형물로서 얻었다 (2.3 g, 79.3 %).

(P24-11)의 제조: 무수 CH<sub>3</sub>CN (20 mL) 중 P24-10 (1.0 g, 1.55 mmol)의 용액에 TPSCl (940 mg, 3.1 mmol), DMAP (380 mg, 3.1 mmol) 및 NEt<sub>3</sub> (470 mg, 4.6 mmol)을 실온에서 부가했다. 반응을 실온에서 5 시간 동안 교반했다. NH<sub>4</sub>OH (8 mL)을 부가하고, 반응을 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 DCM (150 mL)로 희석하고, 물, 0.1 M HCl 및 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 세정했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA = 10:1 내지 1:1)로 정제하여 조 생성물을 황색 고체로서 얻었다 (900 mg, 90 %). DCM (10 mL) 중 조 생성물의

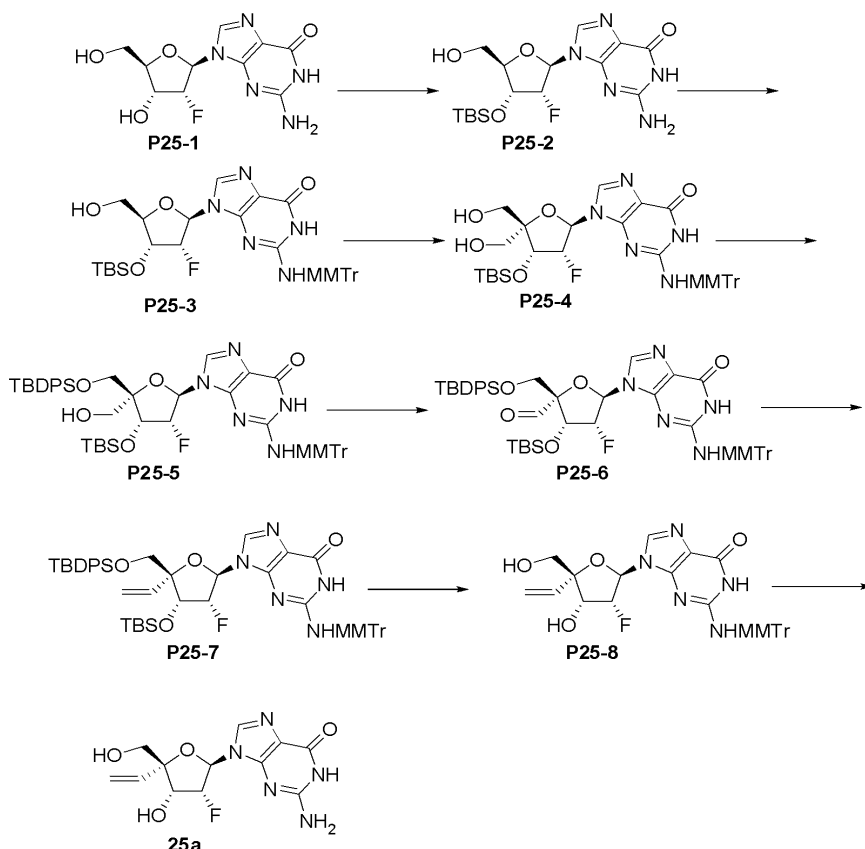
용액에 MMTrCl (930 mg, 3.0 mmol), AgNO<sub>3</sub> (510 mg, 3.0 mmol) 및 콜리딩 (720 mg, 6.0 mmol)을 실온에서 부가했다. 반응을 12 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 여과하고, 농축하고 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=200:1 내지 50:1)로 정제하여 **P24-11**을 황색 고체로서 얻었다 (1.1 g, 77.6%).

(**P24-12**)의 제조: MeOH (40 mL) 중 **P24-11** (1.1 g, 1.2 mmol)의 용액에 NH<sub>4</sub>F (1.0 g, 30 mmol)을 25℃에서 부가하고 70℃에서 15 시간 동안 교반했다. 용액을 여과하고 증발 건조하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM:MeOH = 200:1 내지 20:1)으로 정제하여 **P24-12**를 백색 고형물로서 얻었다 (450 mg, 66.6%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13-7.30 (m, 12H), 6.83-6.85 (m, 2H), 6.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.28-4.37 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.57-3.62 (m, 1H), 1.39-1.60 (m, 2H), 0.79-0.84 (m, 3H). ESI-LCMS: *m/z* 563.6 [M + H]<sup>+</sup>.

(**24a**)의 제조: **P24-12** (250 mg, 0.44 mmol)을 H<sub>2</sub>O (6.0 g) 중 80% HCOOH에서 25℃에서 용해시켰다. 혼합물을 35℃에서 15 시간 동안 교반했다. 용액을 증발 건조하고, MeOH (30 mL)에서 용해시키고 60℃에서 12 시간 동안 교반했다. 용액을 증발 건조하고 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 100:1 내지 100:1)로 정제하여 화합물 **24a**를 백색 고형물로서 얻었다 (125.6 mg, 97%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.53-1.63 (m, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ESI-LCMS: *m/z* 291.9 [M + H]<sup>+</sup>.

## 실시예 25

### 화합물 (25a)의 제조



(**P25-2**)의 제조: 무수 피리딘 (200 mL) 중 **P25-1** (20.0 g, 70.16 mmol)의 용액에 이미다졸 (19.08 g, 280.7 mmol) 및 TBSCl (42.10 g, 280.7 mmol)을 25℃에서 부가했다. 용액을 25℃에서 15 시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축 건조했다. 잔류물을 EtOAc로 세정하여 조 생성물을 백색 고형물로서 얻었다 (36.4 g). 조 생성물을 THF (150 mL) 및 H<sub>2</sub>O (100 mL)에서 용해시키고, 그 다음 HOAc (300 mL)을 부가했다. 용액을 80℃에서

13 시간 동안 교반했다. 반응을 실온으로 냉각하고, 혼합물을 감압 하에서 농축 건조했다. 잔류물을 용해된 EtOAc로 세정하고 건조하여 **P25-2**를 백색 고형물로서 얻었다 (31.2 g, 60.9 %).

(**P25-3**)의 제조: 무수 피리딘 (300 mL) 중 **P25-2** (31.2 g, 78.2 mmol)의 교반된 용액에  $\text{Ac}_2\text{O}$  (11.96 g, 117.3 mmol)을 추가했다. 혼합물을 25°C에서 18 시간 동안 교반했다. 그 다음  $\text{MMTrCl}$  (72.3 g, 234.6 mmol) 및  $\text{AgNO}_3$  (39.9 g, 234.6 mmol)을 추가했다. 용액을 25°C에서 15 시간 동안 교반하고,  $\text{H}_2\text{O}$ 를 추가하여 반응을 켜치시켰다. 용액을 감압 하에서 농축 건조했다. 잔류물을 EtOAc에서 용해시키고 물로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 ( $\text{DCM}:\text{MeOH} = 200:1$  내지  $50:1$ )로 정제하여 생성물을 얻었다. 생성물을  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (300 mL)에서 용해시키고, 혼합물을 25°C에서 20 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 ( $\text{DCM}:\text{MeOH} = 100:1$  내지  $50:1$ ) 상에서 정제하여 **P25-3**을 황색 고체로서 얻었다 (28.6 g, 86.5 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.01 (s, 1H), 7.23-7.35(m, 12H), 6.85-6.87 (m, 2H), 5.60 (dd,  $J_1 = 11.2$  Hz,  $J_2 = 5.6$  Hz, 1H), 4.78-4.94 (m, 1H), 4.44 (dd,  $J_1 = 8.0$  Hz,  $J_2 = 4.8$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.50 (dd,  $J_1 = 32.0$  Hz,  $J_2 = 12.0$  Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.12-0.14 (m, 6H).

(**P25-4**)의 제조: 무수  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100 mL) 중 **P25-3** (7.24 g, 10.79 mmol)의 용액에 IBX (3.93 g, 14.03 mmol)을 20°C에서 추가했다. 반응 혼합물을 90°C에서 1 시간 동안 환류했다. 반응을 여과하고, 여과물을 농축하여 알데하이드를 황색 고체로서 얻었다 (7.1 g). 디옥산 (80 mL) 중 알데하이드 (7.1 g, 10.6 mmol)의 용액에 37%  $\text{CH}_2\text{O}$  (4.2 mL, 42.4 mmol) 및 2N NaOH 수용액 (8.0 mL, 15.9 mmol)을 추가했다. 혼합물을 25°C에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 AcOH로 pH = 7로 중화했다. 반응에 EtOH (30 mL) 및  $\text{NaBH}_4$  (2.4 g, 63.6 mmol)을 추가하고, 그 다음 반응을 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 켜치했다. 혼합물을 EA로 추출하고, 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 ( $\text{DCM}:\text{MeOH} = 200:1$  내지  $50:1$ )로 정제하여 **P25-4**를 황색 고체로서 얻었다 (4.86 g, 65.4%).

(**P25-5**)의 제조: DCM (40 mL) 중 **P25-4** (3.8 g, 5.4 mmol)의 용액에 피리딘 (10 mL) 및  $\text{DMTrCl}$  (1.8 g, 5.4 mmol)을 0°C에서 추가했다. 용액을 25°C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 MeOH (15 mL)로 처리하고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 ( $\text{DCM}:\text{MeOH} = 200:1$  내지  $50:1$ )로 정제하여 모노-DMTr 보호된 중간체를 황색 고체로서 얻었다 (3.6 g, 66.4 %). 무수 피리딘 (30 mL) 중 중간체의 용액에  $\text{TBDPSCl}$  (2.96 g, 10.8 mmol) 및  $\text{AgNO}_3$  (1.84 g, 10.8 mmol)을 추가했다. 혼합물을 25°C에서 15 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 농축하고, 그 다음 EtOAc에서 용해시키고 염수로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 ( $\text{DCM}:\text{MeOH} = 200:1$  내지  $50:1$ )로 정제하여 순수한 중간체를 백색 고형물로서 얻었다 (3.8 g, 85.1%). 무수 DCM (50 mL) 중 중간체 (3.6 g, 2.9 mmol)의 용액에 무수 DCM (18 mL) 중  $\text{Cl}_3\text{CHCOOH}$  (1.8 mL)을 -78°C에서 추가했다. 혼합물을 -10°C에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$ 로 켜치하고 DCM로 추출했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 그 다음 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 ( $\text{DCM}:\text{MeOH} = 200:1$  내지  $50:1$ )로 정제하여 **P25-5**를 백색 고형물로서 얻었다 (2.2 g, 80.7%).

(**P25-6**)의 제조: **P25-5** (2.2 g, 2.3 mol)을 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) 중 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (2.5 g, 5.8 mol)의 서스펜션에 25°C에서 추가했다. 혼합물을 25°C에서 4 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르 (30 mL)로 분쇄했다. 혼합물을  $\text{MgSO}_4$ 의 패드를 통해 여과했다. 유기 용매를, 유기 층이 맑아 질 때까지 (대략 10 분) 포화된  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL) 중 동등 용적의  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 의 함께 교반했다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세정하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 **P25-6**을 황색 고체로서 얻었다 (2.1 g, 95%).

(**P25-7**)의 제조: 무수 THF (30 mL) 중 메틸-트리페닐-포스포늄 브로마이드 (2.3 g, 6.6 mmol)의 교반된 용액에  $n\text{-BuLi}$  (2.6 mL, 6.6 mmol, THF 중 2.5 M)을 -78°C에서 1 분에 걸쳐 적가했다. 교반을 0°C에서 1 시간 동안 계속했다. **P25-6** (2.1 g, 2.2 mmol)을 혼합물에 추가하고, 그 다음 25°C에서 15 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL)로 켜치했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고, 여과하고, 증발 건조하여 밝은 황색 오일을 얻었다. 오일을 칼럼 크로마토그래피 ( $\text{DCM}:\text{MeOH} = 200:1$  내지  $50:1$ )로 정제하여



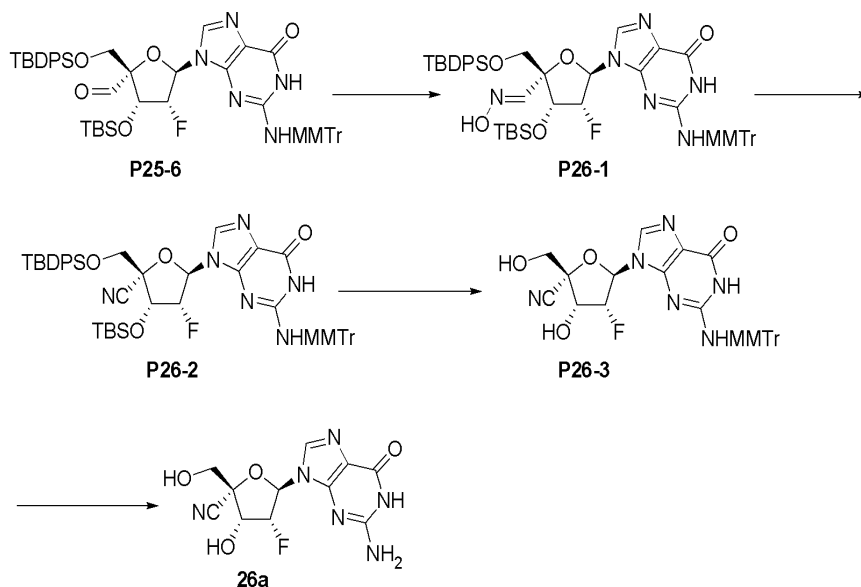
P25-7을 백색 고형물로서 얻었다 (1.6 g, 76%).

(P25-8)의 제조: MeOH (50 mL) 중 P25-7 (1.6 g, 1.7 mmol)의 용액에  $\text{NH}_4\text{F}$  (1.5 g, 40 mmol)을 추가하고, 혼합물을 70°C에서 15 시간 동안 교반했다. 용액을 여과하고 증발 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM:MeOH = 200:1 내지 20:1)으로 정제하여 P25-8을 백색 고형물로서 얻었다 (450 mg, 49%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.95 (s, 1H), 7.21-7.33 (m, 12H), 6.82-6.84 (m, 2H), 5.92 (dd,  $J_1 = 11.2$  Hz,  $J_2 = 17.6$  Hz, 1H), 5.55-5.59 (m, 1H), 5.18-5.31 (m, 2H), 4.54-4.68 (m, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.43 (dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 36.4$  Hz, 2H). ESI-LCMS:  $m/z$  584.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

(25a)의 제조: P25-8 (130 mg, 0.22 mmol)을 80%  $\text{HCOOH}$ 에서 용해시키고 혼합물을 25°C에서 1 시간 동안 교반했다. 그 다음 용액을 증발 건조했다. 잔류물을 MeOH (30 mL)에서 용해시키고 60°C에서 12 시간 동안 교반했다. 그 다음 용액을 증발 건조하고, 잔류물을 EtOAc로 정제하여 P25를 백색 고형물로서 얻었다 (52.3 mg, 76%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.03 (s, 1H), 6.17 (dd,  $J_1 = 3.2$  Hz,  $J_2 = 16.8$  Hz, 1H), 6.03 (dd,  $J_1 = 11.2$  Hz,  $J_2 = 17.2$  Hz, 1H), 5.50 (dd,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 17.2$  Hz, 1H), 5.23-5.38 (m, 2H), 4.76 (dd,  $J_1 = 4.8$  Hz,  $J_2 = 18.0$  Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J_1 = 12.0$  Hz,  $J_2 = 44.8$  Hz, 2H). ESI-MS:  $m/z$  334.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

## 실시예 26

### 화합물 (26a)의 제조



(P26-1)의 제조: 피리딘 중 P25-6 (2.1 g, 2.2 mmol)의 교반된 용액에  $\text{HONH}_2\cdot\text{HCl}$  (0.61 g, 8.8 mmol)을 25°C에서 추가했다. 혼합물을 25°C에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 200:1 내지 50:1)로 정제하여 P26-1을 백색 고형물로서 얻었다 (1.8 g, 83%).

(P26-2)의 제조: DCM 중 P26-1 (1.4 g, 1.47 mmol)의 교반된 용액에 TEA (0.44 g, 4.4 mmol) 및 메탄설폰일 클로라이드 (0.34 g, 2.9 mmol)을 0°C에서 추가했다. 혼합물을 25°C에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$ 로 켄칭하고 DCM로 추출했다. 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 200:1 내지 50:1)로 정제하여 P26-2를 백색 고형물로서 얻었다 (1.1 g, 79%).

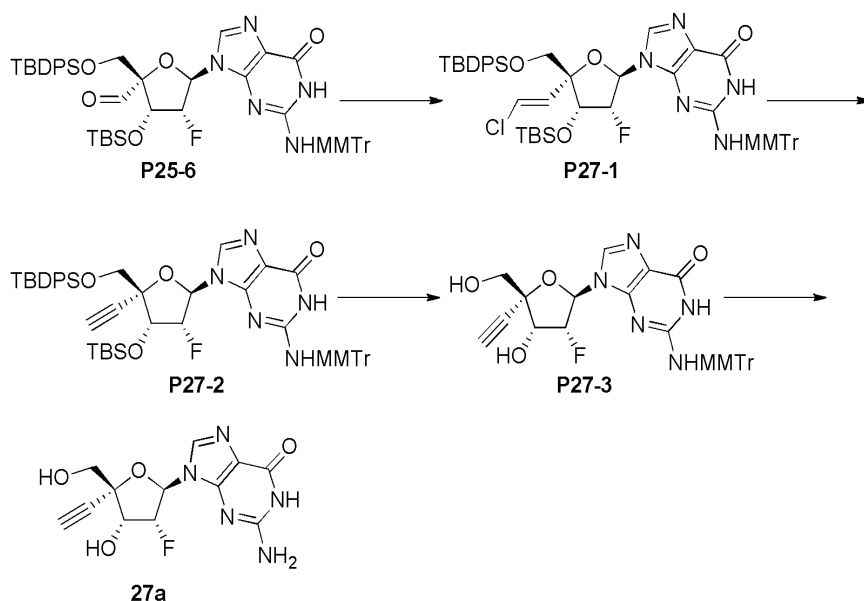
(P26-3)의 제조: MeOH (50 mL) 중 P26-2 (1.1 g, 1.18 mmol)의 용액에  $\text{NH}_4\text{F}$  (1.5 g, 40 mmol)을 추가하고, 혼합물을 70°C에서 15 시간 동안 교반했다. 용액을 여과하고 증발 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM:MeOH = 200:1 내지 20:1)으로 정제하여 P26-3을 백색 고형물로서 얻었다 (400 mg, 71%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.80 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 12H), 6.86-6.88 (m, 2H), 5.82 (dd,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 20.0$  Hz, 1H), 4.51-

4.66 (m, 1H), 3.94 (dd,  $J_1 = 5.2$  Hz,  $J_2 = 20.8$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 42.0$  Hz, 2H). ESI-LCMS:  $m/z$  583.1  $[M + H]^+$ .

(**26a**)의 제조: **P26-3** (200 mg, 0.34 mmol)을 80% HCOOH 수용액에서 용해시켰다. 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반했다. 용액을 증발 건조하고, MeOH (30 mL)에서 용해시키고 60℃에서 12 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc로 정제하여 화합물 **26a**를 백색 고형물로서 얻었다 (100.4 mg, 95%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.90 (s, 1H), 6.34 (dd,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 19.6$  Hz, 1H), 5.49 (ddd,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 4.4$  Hz,  $J_3 = 52.4$  Hz, 1H), 5.01 (dd,  $J_1 = 4.8$  Hz,  $J_2 = 20.8$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 44.8$  Hz, 2H). ESI-MS:  $m/z$  311.1  $[M + H]^+$ .

## 실시예 27

### 화합물 (27a)



(**P27-1**)의 제조: 무수 THF (30 mL) 중 클로로메틸-트리페닐-포스포늄 클로라이드 (1.9 g, 5.4 mmol)의 교반된 용액에 *n*-BuLi (2.16 mL, 5.4 mmol, THF 중 2.5 M)을 -78℃에서 10 분에 걸쳐 적가했다. 교반을 -78℃에서 2 시간 동안 계속했다. **P25-6** (1.7 g, 1.8 mmol)을 부가하고, 혼합물을 25℃에서 15 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL)로 킨쳤다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고, 여과하고 증발 건조하여 맑은 황색 오일을 얻었다. 오일을 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 200:1 내지 50:1)로 정제하여 **P27-1**을 백색 고형물로서 얻었다 (1.2 g, 70%).

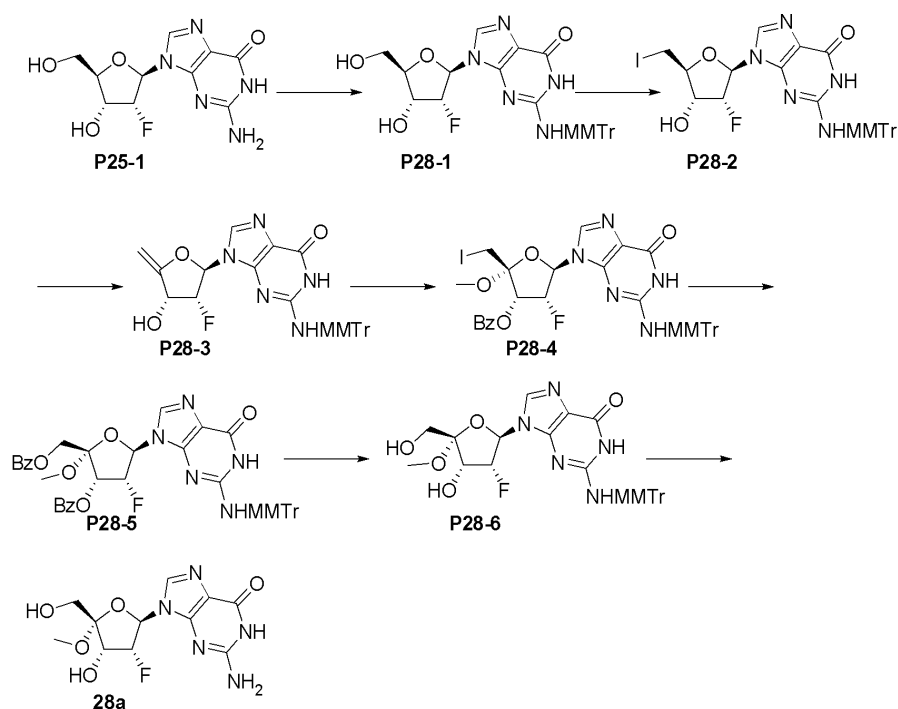
(**P27-2**)의 제조: 무수 THF (20 mL) 중 **P27-1** (1.2 g, 1.3 mmol)의 교반된 용액에 *n*-BuLi (8.0 mL, 20 mmol, THF 중 2.5 M)을 -78℃에서 10 분에 걸쳐 적가했다. 교반을 -78℃에서 4 시간 동안 계속했다. 반응을 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL)로 킨쳤다. 혼합물을 EtOAc (50×2 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과물을 증발 건조했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 200:1 내지 50:1)로 정제하여 **P27-2**를 백색 고형물로서 얻었다 (1.0 g, 83%).

(**P27-3**)의 제조: MeOH (40 mL) 중 **P27-2** (1.0 g, 1.1 mmol)의 용액에  $\text{NH}_4\text{F}$  (1.5 g, 40 mmol)을 부가하고, 혼합물을 70℃에서 25 시간 동안 교반했다. 용액을 여과하고, 여과물을 증발 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM:MeOH = 200:1 내지 20:1) 상에서 정제하여 **P27-3**을 백색 고형물로서 얻었다 (240 mg, 38%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.21-7.31 (m, 12H), 6.84-6.87 (m, 2H), 5.67 (dd,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 19.2$  Hz, 1H), 4.47-4.62 (m, 1H), 3.94 (dd,  $J_1 = 5.2$  Hz,  $J_2 = 22.4$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 47.2$  Hz, 2H), 3.04 (s, 1H). ESI-LCMS:  $m/z$  582.1  $[M + H]^+$ .

(**27a**)의 제조: **P27-3** (130 mg, 0.22 mmol)을 80% HCOOH 수용액에서 용해시켰다. 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반했다. 용액을 증발 건조했다. 잔류물을 MeOH (30 mL)에서 용해시키고 60℃에서 12 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc로 세정하여 화합물 **27a**를 백색 고형물로서 얻었다 (43.0 mg, 63%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.95 (s, 1H), 6.22 (dd,  $J_1 = 2.4$  Hz,  $J_2 = 18.4$ Hz, 1H), 5.49 (ddd,  $J_1 = 2.0$  Hz,  $J_2 = 4.8$  Hz,  $J_3 = 53.2$  Hz, 1H), 4.77 (dd,  $J_1 = 5.2$  Hz,  $J_2 = 20.0$  Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 46.8$  Hz, 2H), 3.12 (s, 3H). ESI-MS:  $m/z$  310.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 실시예 28

### 화합물 (28a)의 제조



(**P28-1**)의 제조: 무수 피리딘 (20 mL) 중 **P25-1** (5.7 g, 20 mmol)의 교반된 용액에  $\text{Ac}_2\text{O}$  (5.8 mL, 60 mmol)을 0℃에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 10 시간 동안 교반했다.  $\text{AgNO}_3$  (8.5 g, 50 mmol) 및  $\text{MMTrCl}$  (15.5 g, 50 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 10 시간 동안 교반했다. 용액을 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 로 켄칭하고 EA로 추출했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 100:1 내지 50:1) 상에서 정제하여 중간체를 밝은 황색 고체로서 얻었다 (12.1 g, 93.4%). 고형물을 MeOH 중 포화된  $\text{NH}_3$ 로 실온에서 14 시간 동안 처리했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 80:1 내지 30:1)로 정제하여 **P28-1**을 백색 고형물로서 얻었다 (9.2 g, 87.5%).

(**P28-2**)의 제조: 건조 THF (300 mL) 중 **P28-1** (9.2 g, 16.5mmol)의 교반된 용액에 이미다졸 (9.0 g, 132 mmol) 및  $\text{PPh}_3$  (34.8 g, 132 mmol)을 부가했다. THF (100 mL) 중  $\text{I}_2$  (26.0 g, 103 mmol)의 용액을  $\text{N}_2$  하에서 0℃에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 반응을  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  용액으로 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 80:1 내지 30:1)로 정제하여 **P28-2**를 밝은 황색 고체로서 얻었다 (10.3 g, 93.4%).

(**P28-3**)의 제조: 건조 THF (300 mL) 중 **P28-2** (10.2 g, 15.3 mmol)의 교반된 용액에 DBU (4.7 g, 30.1 mmol)을 부가했다. 혼합물을 60℃에서 8 시간 동안 교반했다. 용액을  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 희석하고, EtOAc로 추출했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 3:1 내지 1:3)로 정제하여 **P28-3**을 밝은 황색 폼으로서 얻었다 (6.2 g, 75.6 %).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.71(s,

1H), 7.23-7.76 (m, 14H), 6.74 (d,  $J = 0.8$  Hz, 2H), 5.83-5.88 (dd,  $J_1 = 2.8$  Hz,  $J_2 = 16.0$  Hz, 2H), 4.57-4.89 (m, 2H), 4.30-4.35 (m, 1H), 4.79 (s, 3H). ESI-MS:  $m/z$  540  $[M + H]^+$ .

(P28-4)의 제조: 무수  $CH_3OH$  (100 mL) 중 P28-4 (5.42 g, 10 mmol)의 교반된 용액에  $PbCO_3$  (13.7 g, 53.1 mmol) 그 다음  $CH_3OH$  (300 mL) 중  $I_2$  (12.3 g, 48.9 mmol)의 용액을 0°C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 10 시간 동안 교반했다. 용액을  $Na_2S_2O_3$  용액으로 킨칭하고 DCM로 추출했다. 유기 층을  $NaHCO_3$  용액으로 세정하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 pre-HPLC (물 중 MeCN 및 0.1%  $HCOOH$ )로 정제하여 순수한 생성물을 백색 품으로서 얻었다 (2.4 g, 34 %). 생성물을 건조 피리딘 (20 mL)에서 용해시키고  $BzCl$  (723 mg, 5.2 mmol)을 0°C에서 적가했다. 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반했다. 용액을  $NaHCO_3$  용액으로 킨칭하고, EtOAc로 추출했다. 유기 층을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5:1 내지 1:1)로 정제하여 P28-4을 백색 고형물로서 얻었다 (2.1 g, 77.1%).

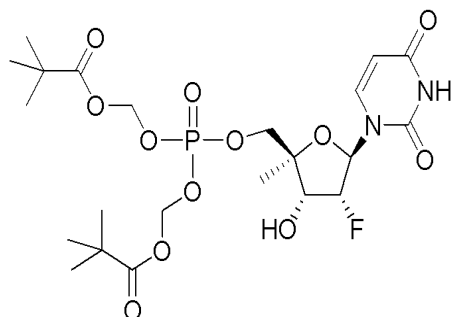
(P28-5)의 제조: P28-4 (2.0 g, 2.5 mmol),  $BzONa$  (3.6 g, 25 mmol) 및 15-클라운-5 (5.5 g, 25 mmol)을 DMF (50 mL)에서 현탁시켰다. 혼합물을 110-125°C에서 5 일 동안 교반했다. 침전물을 여과로 제거하고, 여과물을 EA로 희석했다. 용액을 염수로 세정하고  $Na_2SO_4$  상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 10/1 내지 2/1) 상에서 정제하여 조 P28-5를 밝은 황색 품으로서 얻었다 (1.6 g, 80%).

(P28-6)의 제조: P28-5 (1.6 g, 2.0 mmol)을 메탄올성 암모니아 (100 mL, 포화됨)에서 용해시키고, 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 100:1 내지 20:1) 상에서 정제시켜 P28-6을 백색 고형물로서 얻었다 (410 mg, 34.9%).  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.84 (s, 1H), 7.20-7.33 (m, 12H), 6.83-6.86 (m, 2H), 5.64 (dd,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 18.4$  Hz, 1H), 4.46-4.62 (m, 1H), 4.08 (dd,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 22.0$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 30.4$  Hz, 2H), 3.31 (s, 3H). ESI-LCMS:  $m/z$  588.1  $[M + H]^+$ .

(28a)의 제조: P28-8 (200 mg, 0.34 mmol)을 80%  $HCOOH$ 에서 용해시키고 혼합물을 25°C에서 1 시간 동안 교반했다. 용액을 증발 건조하고, 잔류물을 MeOH (30 mL)에서 용해시키고 60°C에서 12 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc로 정제하여 화합물 28a를 백색 고형물로서 얻었다 (46.1 mg, 43%).  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.92 (s, 1H), 6.22 (dd,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 18.8$  Hz, 1H), 5.25 (ddd,  $J_1 = 1.6$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $J_3 = 54.0$  Hz, 1H), 4.89-4.91 (m, 1H), 3.87 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.67 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.44 (s, 3H). ESI-MS:  $m/z$  316.1  $[M + H]^+$ .

## 실시예 29

### 화합물 (29a)의 제조

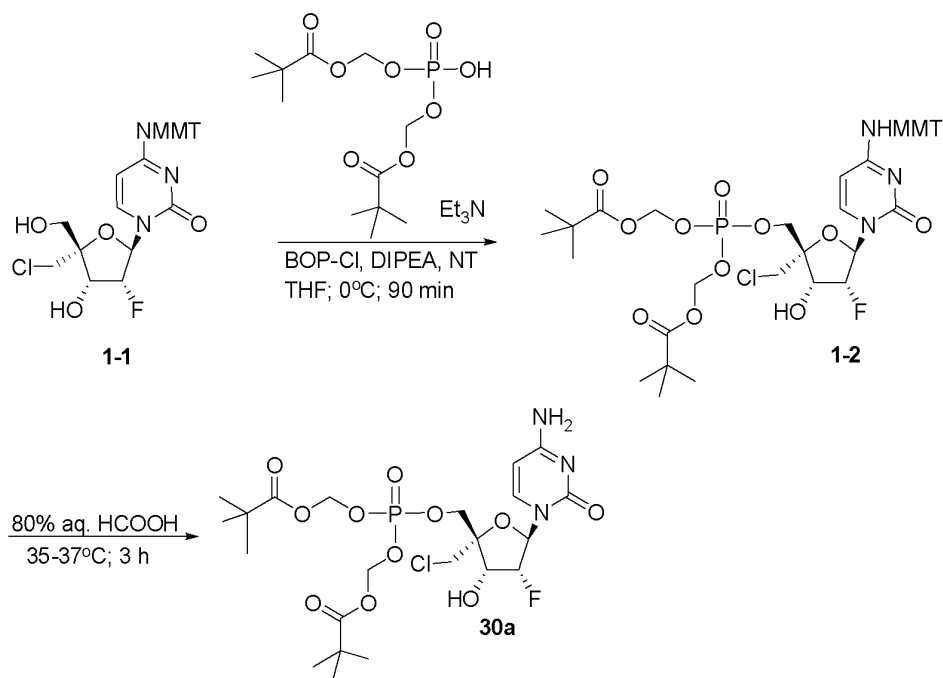


DEAD (톨루엔 중 40%, 0.15 mL, 0.33 mmol)을 무수 1,4-디옥산 (0.5 mL) 중 트리페닐포스핀 (78 mg, 0.3 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 아르곤 하에서 부가했다. 혼합물을 실온까지 따뜻하게 하고 화합물 10a (26 mg, 0.1 mmol) 및 비스(피발로일옥시메틸)포스페이트 (98 mg, 0.3 mmol)을 부가했다. 수득한 혼합물을 65°C에서 3 일 동안 교반했다. 디이소프로필에틸아민 (50  $\mu$ L)을 부가하고, 혼합물을 70°C에서 3 일 동안 교반했다. 동일한 규모의 또 하나의 반응을 별도로 수행했다. 2 개의 반응 혼합물을 조합하고, 농축했다. DCM 중 5-10% 메탄올을

갖는 실리카겔상 크로마토그래피로 수행하여 소량의 불순물을 갖는 원하는 생성물 (20 mg)을 얻었다. 제2 실리카겔상 크로마토그래피, 그 다음 아세토니트릴/물을 갖는 RP HPLC로 정제하여 화합물 (2.8 mg)을 무색 잔류물을 얻었다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.65 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.94 (dd,  $J_1$  = 2.4 Hz,  $J_2$  = 18.8 Hz, 1H), 5.70 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.69 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.654 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 5.650 (s, 1H), 5.21 (dd,  $J$  = 2.0, 5.2 Hz, 0.5H), 5.07 (dd, 2.0, 5.2 Hz, 0.5H), 4.42 (dd,  $J$  = 5.6, 20.8 Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 1.223 (s, 9H), 1.220 (m, 9H);  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 4.92 (s); MS:  $m/z$  698 [ $M$  + 2-메틸헵틸아민] $^+$ .

### 실시예 30

#### 화합물 (30a)의 제조

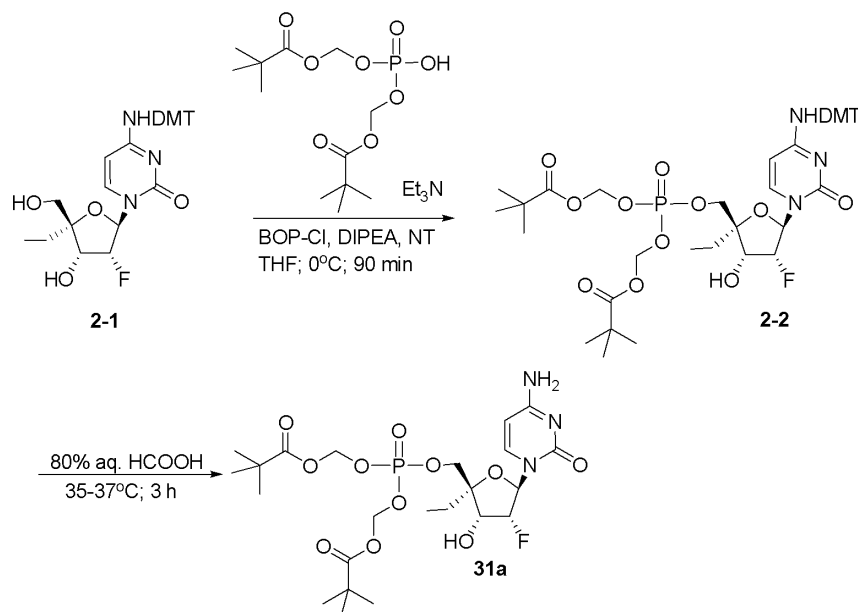


**(1-2)의 제조:** THF (8 mL) 중 1-1 (313 mg; 0.55 mmol)의 용액에 Ar 하에서 THF 중 트리에틸암모늄 비스(POM) 포스페이트의 용액 (비스(POM)포스페이트 (215 mg ; 1.2 당량), THF (2 mL) 및  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.1 mL; 1.3 당량)으로부터 제조됨)을 추가했다. 수득한 혼합물을 빙욕에서 냉각했다. 디이소프로필에틸 아민 (0.38 mL; 4 당량)을 추가했다. 그 다음 BOP-Cl (280 mg; 2 당량) 및 3-니트로-1,2,4-트리아졸 (125 mg; 2 당량)을 추가했다. 반응 혼합물을 0°C에서 90 분 동안 교반했다. 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL)로 희석하고, 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10$  mL) 및 염수로 세정했다. 조합된 수성 층들을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (~20 mL)로 역추출했다. 조합된 유기 추출물을 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /i-PrOH 용매계 (2-10% 구배)를 갖는 실리카 (25 g 칼럼) 상에서 정제했다. 수율: 140 mg (27%).

**(30a)의 제조:** 80% 수성 포름산 중 1-2 (110 mg; 0.13 mmol)의 용액을 35-37°C에서 3 시간 동안 가열했다. 혼합물을 증발시켜 오일성 잔류물을 얻었다. 잔류물을 톨루엔으로 2회 공-증발시켰다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /MeOH 용매계 (4-10% 구배)를 갖는 실리카겔 칼럼 (10 g) 상에서 정제하여 화합물 30a (46 mg, 59% 수율)을 얻었다.  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  -4.45. MS:  $m/z$  646 ( $M+46-1$ ).

### 실시예 31

## 화합물 (31a)의 제조

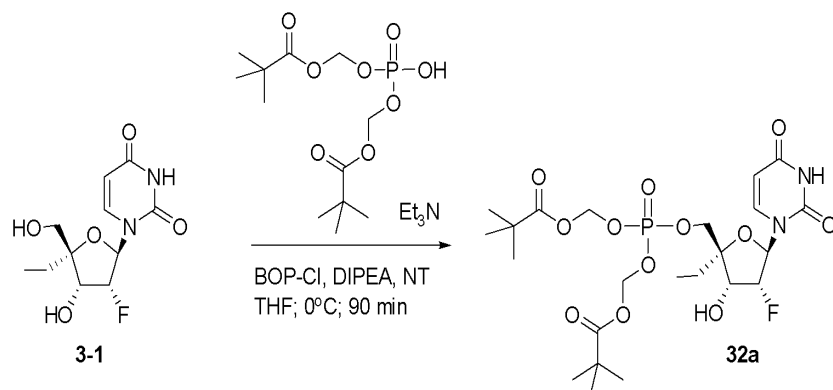


**(2-2)의 제조:** THF (10 mL) 중 **2-1** (370 mg; 0.64 mmol)의 용액에 Ar 하에서 트리에틸암모늄 비스(POM)포스페이트 (330 mg; 1.2 당량)를 부가했다. 혼합물 병육에서 냉각하고 디이소프로필에틸 아민 (0.42 mL; 4 당량)을 부가했다. 그 다음 BOP-Cl (305 mg; 2 당량) 및 3-니트로-1,2,4-트리아졸 (137 mg; 2 당량)을 부가했다. 반응 혼합물을 0°C에서 90 분 동안 교반했다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL)로 희석하고, 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> (2×10 mL) 및 염수로 세정했다. 조합된 수성 층들을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~20 mL)로 역추출했다. 조합된 유기 추출물을 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 상에서 건조시키고, 증발시키고, 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /i-PrOH 용매계 (2-10% 구배)를 갖는 실리카 (25 g 칼럼) 상에서 정제했다. 수율: 154 mg (27%).

**(31a)의 제조:** 80% 수성 포름산 중 **2-2** (68 mg; 0.08 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 오일성 잔류물로 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔으로 2회 공-증발시켰다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH 용매계 (4-10% 구배; 8% MeOH로 용출된 표적 화합물)을 갖는 실리카겔 칼럼 (10 g) 상에서 정제하여 **31a** (35 mg, 78% 수율)을 얻었다. <sup>31</sup>P-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -4.19. MS: m/z 580 (M-1), 646 (M+46-1), 550 (M-30-1).

## 실시예 32

### 화합물 (32a)

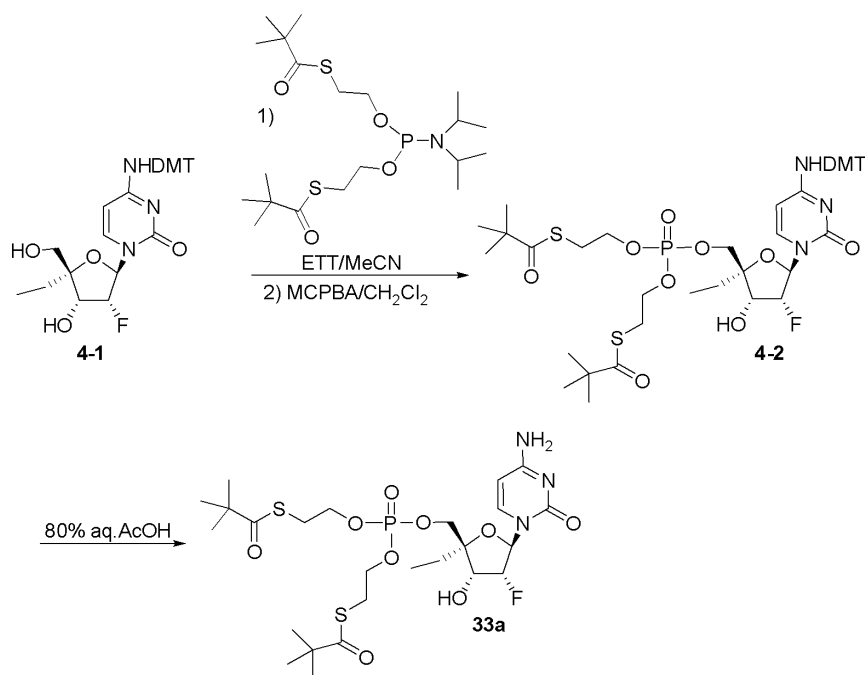


THF (4 mL) 중 **3-1** (71 mg; 0.26 mmol)의 용액에 Ar 하에서 트리에틸암모늄 비스(POM)포스페이트 (144 mg; 1.2 당량)를 부가하고, 수득한 혼합물을 병육에서 냉각하고, 디이소프로필에틸 아민 (0.18 mL; 4 당량)을 부가했다. 그 다음 BOP-Cl (132 mg; 2 당량) 및 3-니트로-1,2,4-트리아졸 (59 mg; 2 당량)을 부가했다. 반응 혼합물을 0

℃에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL)로 희석하고, 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10$  mL) 및 염수로 세정했다. 조합된 수성 층들을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (~20 mL)로 역추출했다. 조합된 유기 추출물을 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 상에서 건조시키고, 증발시키고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 용매계 (4-10% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제했다. 화합물 **32a**를 RP-HPLC (35-90%B; A: 물, B: MeOH)로 재정제했다. 수율 75 mg (50%).  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  -4.14. MS: m/z 627 (M+46-1), 551 (M-30-1).

### 실시예 33

#### 화합물 (33a)의 제조

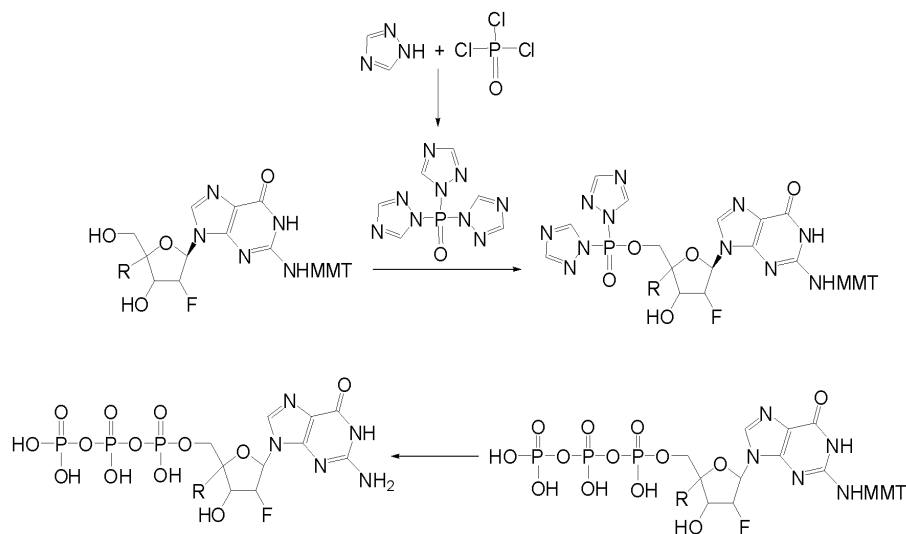


**(4-2)의 제조:** MeCN (8 mL) 중 **4-1** (0.29 g; 0.5 mmol)의 용액에 MeCN (0.25 M; 2.4 mL; 1.2 당량) 중 5-에틸티오-1H-테트라졸을 추가했다. MeCN (1.5 mL) 중 BisSATE-포스포라미데이트 (0.24 g; 1.05 당량)을 90 분에 걸쳐 추가했다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 -40℃로 냉각했다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) 중 MCPBA (0.23 g; 2 당량)을 추가했다. 혼합물을 실온으로 따뜻해지도록 하고 EtOAc (50 mL)로 희석했다. 혼합물을 10% 수성  $\text{NaHSO}_3$  ( $2 \times 10$  mL), 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10$  mL) 및 염수로 세정했다. 그 다음 혼합물을 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 상에서 건조시켰다. 증발된 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /MeOH 용매계 (4-10% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 **4-2** (0.26 g, 55% 수율)을 얻었다.

**(33a)의 제조:** 80% 수성 AcOH (15 mL) **4-2** (0.21 g; 0.22 mmol)의 용액을 4 시간 실온에서 교반했다. 혼합물을 증발시키고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /MeOH 용매계 (4-10% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제했다. 수율: 0.13 g (90%).  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  -2.00. MS: m/z 686 (M+46-1).

### 실시예 34

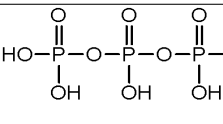
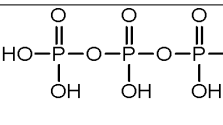
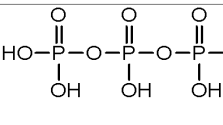
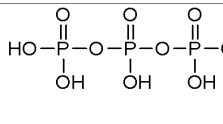
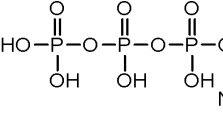
# 화합물 (34a)-(34e)의 제조



1,2,4-트리아졸 (42 mg, 0.6 mmol)을 건조  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL)에서 현탁시켰다. 트리에틸아민 (0.088 mL, 0.63 mmol)을 부가하고, 혼합물을 휘저어서 맑은 용액을 얻었다.  $\text{POCl}_3$  (0.01 mL, 0.1 mmol)의 부가 후, 혼합물을 휘젓고 20분 동안 정치했다. 그 다음 혼합물을 원심분리했다. 상청액을 보호된 뉴클레오사이드 (0.05 mmol)에 부가하고, 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 유지했다. 트리스(테트라부틸암모늄) 수소 파이로포스페이트 (180 mg, 0.2 mmol)을 부가하고, 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 유지했다. 반응을 물로 켄칭하고, 증발시키고, 80% 포름산에서 용해시키고 2 시간 동안 실온에서 정치했다. 포름산을 증발시키고, 잔류물을 물 (5 mL)에서 용해시키고 EA (2×2 mL)로 추출했다. 수성 분획을 Q Sepharose High Performance (50mM 트리스-완충액 (pH = 7.5) 중 NaCl 0 내지 1N의 선형 구배)를 갖는 칼럼 HiLoad 16/10 상에 로딩했다. 트리포스페이트를 함유하는 분획을 조합하고, 농축하고 용출을 위해 50mM 트리에틸암모늄 아세테이트 완충액 (pH 7.5) 중 메탄올 0 내지 20%의 선형 구배를 사용하여 Synergy 4 마이크론 Hydro-RP 칼럼 (Phenomenex) 상에서 RP HPLC로 탈염했다. 표 1에서 보여진 하기 화합물은 이 절차에 따라 합성되었다:

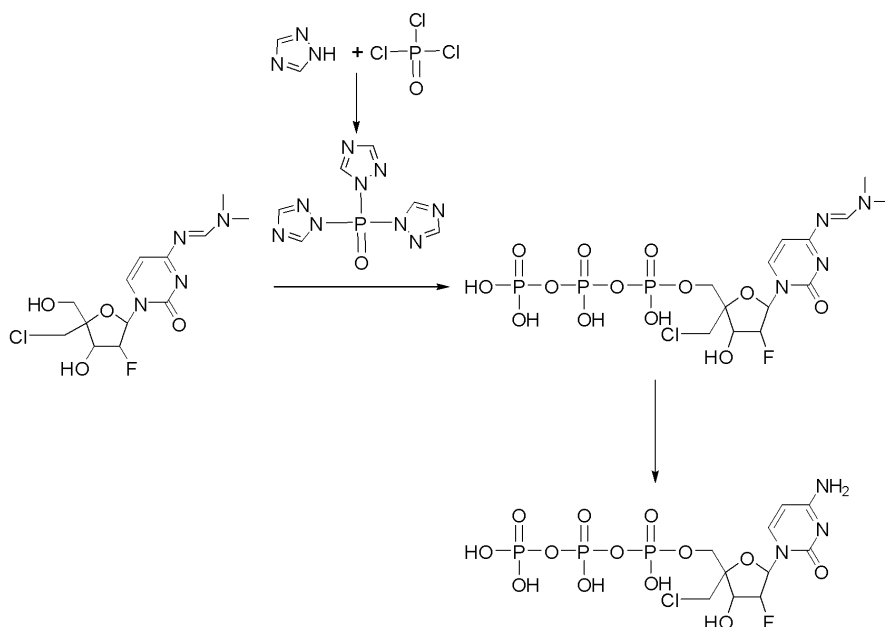


표 1 - 실시예 34로부터 수득된 트리포스페이트

Compound	$^{31}\text{P}$ NMR $\text{P}\alpha$	$^{31}\text{P}$ NMR $\text{P}\beta$	$^{31}\text{P}$ NMR $\text{P}\gamma$	MS (M <sup>+</sup> )
 <b>34a</b>	-11.31 d	-20.82 t	-5.48 d	550.2
 <b>34b</b>	-9.13 d	-18.18 t	-2.85 d	548.2
 <b>34c</b>	-10.95 d	-20.62 bs	-5.37 bs	552.2
 <b>34d</b>	-11.24 d	-20.82 t	-5.48 d	554.2
 <b>34e</b>	-12.06 d	-20.97 t	-5.69 d	549.2

### 실시예 35

#### 화합물 (35a)의 제조

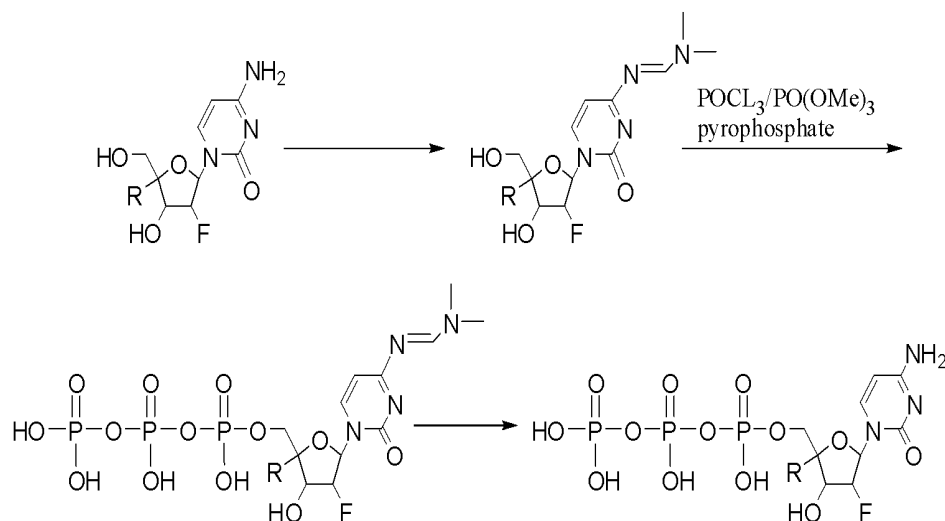


1,2,4-트리아졸 (42 mg, 0.6 mmol)을 건조  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL)에서 건조시켰다. 트리에틸아민 (0.088 mL, 0.63 mmol)을 부가하고, 혼합물을 휘저어서 맑은 용액을 얻었다.  $\text{POCl}_3$  (0.01 mL, 0.1 mmol)의 부가 후, 혼합물을 휘저고 20 분 동안 정치했다. 혼합물을 원심분리하고, 상청액을 보호된 뉴클레오사이드 (0.05 mmol)에 부가했다. 혼합물을 주위 온도에서 1 시간 동안 유지했다. 트리스(테트라부틸암모늄) 수소 파이로포스페이트 (180 mg, 0.2

mmol)을 부가하고, 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 유지했다. 반응을 물로 켄칭하고, 증발시키고, 암모늄 하이드록사이드에서 용해시키고 2 시간 동안 실온에서 정치했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 물 (10 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 Q Sepharose High Performance을 갖는 칼럼 HiLoad 16/10 상에 로딩했다. 분리를 50mM 트리스-완충액 (pH7.5) 중 NaCl 0 내지 1N의 선형 구배에서 수행했다. 생성물을 함유하는 분획을 조합하고, 농축하고 Synergy 4 마이크론 Hydro-RP 칼럼 (Phenomenex) 상에서 RP HPLC로 탈염했다. 50mM 트리에틸암모늄 아세트이트 완충액 (pH 7.5) 중 메탄올 0 내지 20%의 선형 구배를 용출을 위해 사용했다. MS (M-1): 532.1. <sup>31</sup>P-NMR (δ ppm): -5.12 (d), -11.31 (d) 및 -20.43 (t).

### 실시예 36

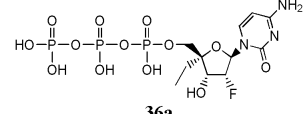
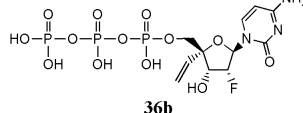
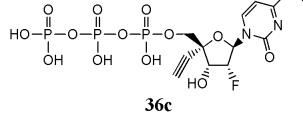
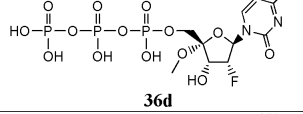
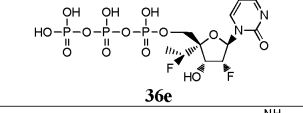
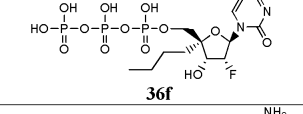
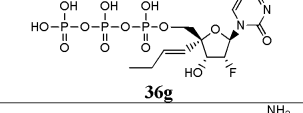
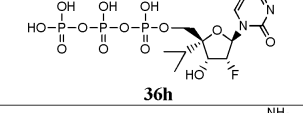
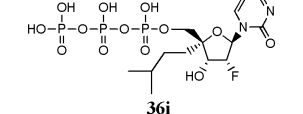
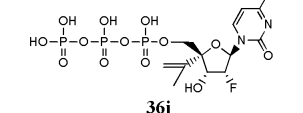
#### 화합물 (36a)-(36d)의 제조



(상기 도식에서, 'pyrophosphate'='파이로포스페이트')

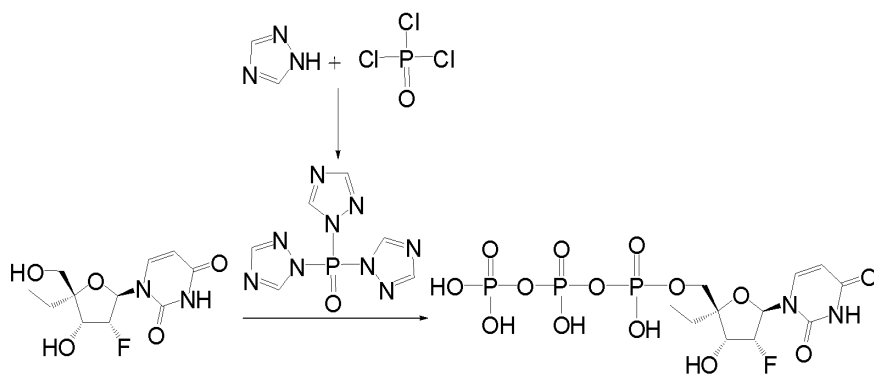
2'-데옥시-2'-플루오로-4'-알킬-시티딘 (0.09 mmol)을 DMF (0.110 mL, 0.9 mmol) 중 DMF (5 mL) 및 N,N'-디메틸아세트이트의 혼합물에서 용해시켰다. 반응 혼합물 실온에서 밤새 정치했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 DCM 3% 내지 20% 중 메탄올의 구배에서 플래시 크로마토그래피로 정제했다. N-보호된 뉴클레오사이드를 진공에서 농축하고, 건조시키고 건조 트리메틸포스페이트 (0.7 mL)에서 용해시켰다. 용액을 4℃로 냉각하고 POCl<sub>3</sub> (0.017 mL, 0.18 mmol)을 부가했다. 1 시간 내에, 트리부틸아민 (0.102 mL, 0.3 mmol)을 실온에서 부가하고 그 다음 트리부틸암모늄 파이로포스페이트 (156 mg, 0.34 mmol)을 부가했다. 건조 DMF (약 0.100 mL)을 부가하여 파이로포스페이트를 용해시켰다. 2 시간 후, 반응을 TEAB-완충액으로 켄칭했다. 생성물을, 실시예 35에서 기재된 바와 같이 AKTA Explorer 상 이온교환 크로마토그래피로 분리했다. 생성물을 함유하는 분획을 농축하고 NH<sub>4</sub>OH로 2시간 동안 실온에서 처리했다. 생성물을 실시예 35에서 기재된 바와 같이 RP HPLC로 탈염했다.

표 2 - 실시예 36으로부터 수득된 트리포스페이트

	<sup>31</sup> P NMR P <sub>α</sub>	<sup>31</sup> P NMR P <sub>β</sub>	<sup>31</sup> P NMR P <sub>γ</sub>	MS (M)
 <b>36a</b>	-11.38 bs	-22.88 bs	-7.62 bs	512.1
 <b>36b</b>	-11.49 bs	-20.41 bs	-5.34 bs	510.0
 <b>36c</b>	-11.96 bs	-22.07 t	-5.66 d	508.3
 <b>36d</b>	-11.90 d	-23.23 t	-10.66 d	514.0
 <b>36e</b>	-11.77 d	-23.05 t	-9.70 s	529.9
 <b>36f</b>	-11.74 d	-23.37 t	-10.85 d	539.2
 <b>36g</b>	-11.87 d	-23.32 t	-10.83 d	523.9
 <b>36h</b>	-11.48 d	-23.26 t	-10.63 d	526.1
 <b>36i</b>	-11.67 d	-23.22 t	-10.77 d	554.1
 <b>36j</b>	-11.97 d	-23.34 t	-10.92 d	523.9

실시예 37

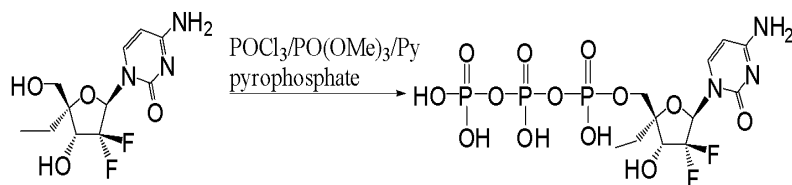
### 화합물 (37a)의 제조



화합물 37a를, 실시예 34 및 35에서 기재된 바와 같이 포스포르(트리스-트리아졸라이드)와 4'-에틸-2'-데옥시-2'-플루오로-우리딘과의 반응으로 합성했다. MS (M-1): 513.1.  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\delta$  ppm): -9.43 (bs), -11.68 (d) 및 -23.09 (bs).

### 실시예 38

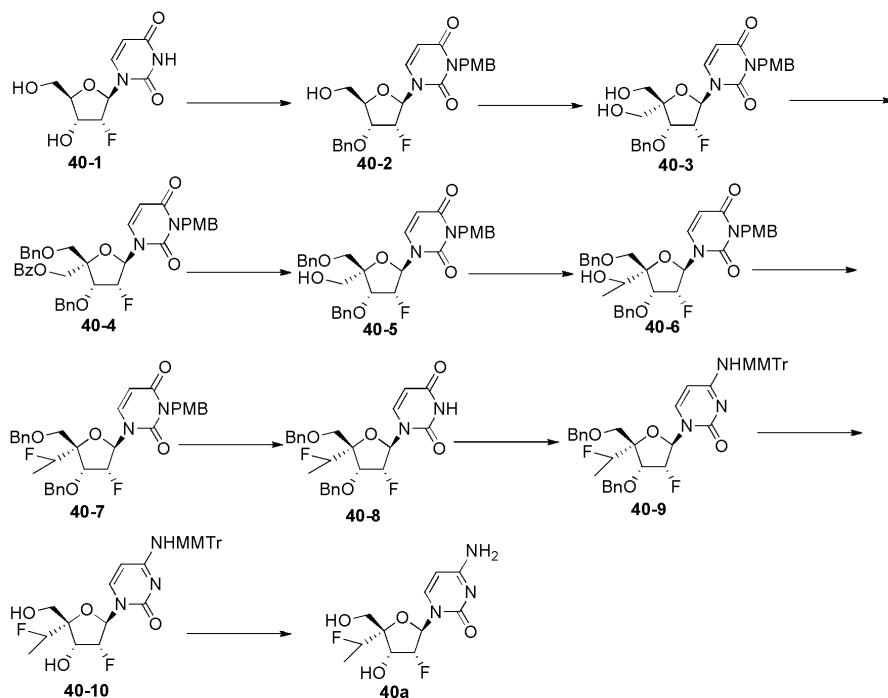
### 화합물 (38a)의 제조



개시 뉴클레오사이드 (15 mg, 0.05 mmol)을 건조 트리메틸포스페이트 (3 mL)에서 용해시켰다. 용액을 4°C로 냉각했다.  $\text{POCl}_3$  (0.013 mL, 0.125 mmol), 그 다음 피리딘 (0.01 mL, 0.125 mmol)을 부가했다. 1 시간 내에, 트리부틸아민 (0.035 mL, 0.125 mmol)을 실온에서 부가하고 그 다음 트리부틸암모늄 파이로포스페이트 (156 mg, 0.34 mmol)을 부가했다. 건조 DMF (약 0.100 mL)을 부가하여 파이로포스페이트를 용해시켰다. 2 시간 내에, 반응을 TEAB-완충액으로 키텅했다. 생성물을 실시예 35에서 기재된 바와 같이 AKTA Explorer 상 이온교환 크로마토그래피로 분리했다. 생성물을 함유하는 분획을 농축하고  $\text{NH}_4\text{OH}$ 로 2 시간 동안 실온에서 처리했다. 생성물을 실시예 35에서 기재된 바와 같이 RP HPLC로 탈염했다. MS (M-1): 529.9.  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\delta$  ppm): -9.42(d), -11.59(d) 및 -23.03(t).

### 실시예 39

# 화합물 (40a)의 제조



**(40-2)의 제조:** 피리딘 (250 mL) 중 40-1 (50.0 g, 205 mmol)의 용액에 DMTrCl (75.0 g, 225.0 mmol)을 부가했다. 용액을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. MeOH (120 mL)을 부가하고, 혼합물을 감압 하에서 농축 건조했다. 잔류물을 EA에서 용해시키고 물로 세정했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축하여 조 5'-O-DMTr 중간체 (80.52g)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. 중간체를 무수 DMF (300 mL)에서 용해시키고, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (80.52g, 583.2 mmol), 그 다음 PMBCl (31.7 g, 109.2 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응을 EA로 희석하고, 염수로 세정했다. 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축하여 조 5'-O-DMTr-N3-PMB FdU (98.8 g)을 밝은 황색 고체로서 얻었다. 고형물을 DMF (300 mL)에서 용해시키고, NaH (10.42 g, 260.5 mmol), 그 다음 BnBr (73.8 g, 434.2 mmol)을 부가했다. 반응을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 물로 켄칭했다. 용액을 EA로 희석하고, 염수로 세정했다. 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축하여 조 완전히 차단된 FdU 중간체를 얻었고, 이것을 실리카겔 칼럼 (PE:EA = 10:1 내지 3:1) 상에서 정제하여 순수한 완전히 차단된 FdU (101.1 g)를 얻었다. 중간체를 80% HOAc (900 mL)로 실온에서 밤새 처리하고, 용매를 제거했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 40-2를 백색 폼으로서 얻었다 (42.1 g, 30.2%, 4 단계 동안에).

**(40-3)의 제조:** 무수 CH<sub>3</sub>CN (300 mL) 중 40-2 (42.1 g, 92.6 mmol)의 용액에 IBX (28.5 g, 121.7 mmol)을 실온에서 부가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 환류시키고 그 다음 0℃로 냉각했다. 침전물을 여과 제거하고, 여과 물을 농축하여 조 알데하이드 (39.22 g)을 황색 고체로서 얻었다. 1,4-디옥산 (250 mL) 중 알데하이드 (39.22 g)의 용액에 37% CH<sub>2</sub>O (28.1 mL, 345.6 mmol) 및 2N NaOH 수용액 (86.4 mL, 172.8 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 AcOH로 pH = 7로 중화했다. EtOH (200 mL) 및 NaBH<sub>4</sub> (19.7 g, 518.6 mmol)을 부가하고, 실온에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 켄칭하고, EA로 추출했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA = 4:1 내지 2:1)로 정제하여 40-3 (25.5 g, 55.7%)를 백색 고형물로서 얻었다.

**(40-4)의 제조:** 무수 피리딘 (150 mL) 및 무수 CH<sub>3</sub>CN (150 mL) 중 40-3 (25.5 g, 52.5 mmol)의 교반된 용액에 BzCl (6.6 g, 52.47 mmol)을 0℃에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반했다. 반응을 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고, 용액을 농축했다. 잔류물을 EA에서 용해시키고 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 세정했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 5:4) 상에서 정제하여 모노-Bz 보호된 중간체 (18.1 g, 60.0%)를 백색 폼으로서 얻었다. DMF (100 mL) 중 이러한 중간체 (18.1 g, 30.68 mmol)의 교반된 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

(30.0 g, 92.03 mmol) 및 BnBr (10.4 g, 61.36 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응을 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수성물로 켄칭하고, EA로 추출하고 염수로 세정했다. 용매를 제거하여 조 **40-4** (19.3g, 95.1%)를 밝은 황색 고체로서 얻었다.

(**40-5**)의 제조: 무수 MeOH (230 mL) 중 **40-4** (19.3 g, 28.4 mmol)의 교반된 용액에 NaOMe (24.9 g, 460 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 반응을 AcOH (10 mL)로 켄칭하고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 1/2) 상에서 정제하여 **40-5** (11.2 g, 54.0%)를 백색 고형물로서 얻었다.

(**40-6**)의 제조: 무수 DCM (5 mL) 중 화합물 **40-5** (200 mg, 0.347 mmol)의 교반된 용액에 DMP (168 mg, 0.674 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE:EA = 5:1 내지 1:1) 상에서 정제하여 알데하이드 조물질을 밝은 황색 고체로서 얻었다 (200 mg). 무수 THF (5 mL) 중 알데하이드 (200 mg)의 교반된 용액에 MeMgBr (1.0 mL, 1.01 mmol)을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 부가했다. 혼합물을 교반된  $-78^\circ\text{C}$ 에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수성으로 켄칭하고 EA로 추출했다. 농축된 유기 상을 칼럼 크로마토그래피 (PE: EA = 5:1 내지 1:1)로 정제하여 **40-6** (입체이성질체의 혼합물, 135 mg, 65%)를 백색 고형물로서 얻었다.

(**40-7**)의 제조: 무수 톨루엔 (40 mL) 중 DAST (1.64 g, 10.17 mmol)의 교반된 용액에 화합물 **40-6** (1.2 g, 2.03 mmol)의 용액을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 적가했다. 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 30 분 동안 교반했다. 용액을  $60^\circ\text{C}$ 로 서서히 따뜻하게 하고 교반을 밤새 계속했다. 혼합물을 포화된  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액에 부었다. 농축된 유기 상을 농축하고 실리카겔 칼럼 (PE:EA = 10:1 내지 3:1) 상에서 정제하여 **40-7**을 백색 고형물로서 얻었다 (1.08 g, 83.88%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.87 (d,  $J$  = 8.4Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 12H), 6.82-6.84 (m, 2H), 6.14 (d,  $J$  = 16.8, 2.0Hz, 1H), 5.18-5.50 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 4.45-4.88 (m, 7H), 3.67-3.89 (m, 5H).

(**40-8**)의 제조: MeCN:물 (10 mL)의 3:1 용액 중 화합물 **40-7** (0.91g, 1.54 mmol) 및 CAN (2.53 g, 4.61 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 염수 (10 mL)을 부가하고, 혼합물을 EA로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. PE: EA=10:1 내지 2:1을 갖는 실리카겔상 크로마토그래피 칼럼으로 정제하여 **40-8**을 황색 고체로서 얻었다 (305 mg, 41.96%).

(**40-9**)의 제조: 무수 MeCN (8 mL) 중 **40-8** (350 mg, 0.74 mmol)의 용액에 TPSCl (449 mg, 1.48 mmol), DMAP (180 mg, 1.48 mmol) 및 TEA (374 mg, 3.70 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (15 mL)을 부가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 PE: EA=8:1 내지 1:1을 갖는 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 조물질 (380 mg 조물질)을 얻었고, 이것을 무수 DCM (10 mL)에서 용해시켰다.  $\text{MMTrCl}$  (695mg, 2.25mmol) 및  $\text{AgNO}_3$  (380mg, 2.25 mmol)의 혼합물을 실온에서 부가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 고형물을 여과 제거하고 DCM로 세정했다. 여과물을 염수로 세정하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 농축된 유기 상을 실리카겔 칼럼 (PE:EA = 8:1 내지 2:1) 상에서 정제하여 **40-9**를 황색 고체로서 얻었다 (460 mg, 81.33%).

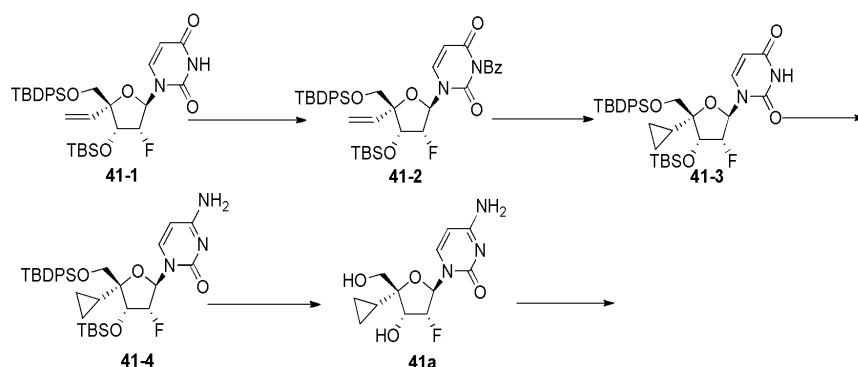
(**40-10**)의 제조: 아세톤 중 화합물 **40-9** (450 mg, 0.61 mmol)의 교반된 용액에 암모늄 포르메이트 (1.29 g, 20.6mmol, 나누어서) 및 10% 탄소상 팔라듐 (1.0 g)을 부가했다. 혼합물을 12 시간 동안 환류했다. 촉매를 여과 제거하고 아세톤으로 세정했다. 여과물을 EA로 희석하고, 염수로 세정했다. 농축된 유기 상을 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 100:1 내지 15:1)로 정제하여 **40-10**을 백색 고형물로서 얻었다 (250 mg, 72.8%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.56 (s, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.14-7.28 (m, 12H), 6.84 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.30 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.03-6.08 (m, 1H), 5.84 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 5.33-5.35 (m, 1H), 4.97-5.18 (m, 1H), 4.86-4.90 (m, 1H), 4.34 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.54-3.57 (m, 2H), 1.28 (dd,  $J_1$  = 6.4 Hz,  $J_2$  = 25.6 Hz, 3H). ESI-MS:  $m/z$  563.50  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

(**40a**)의 제조: **40-10** (101 mg, 0.179 mmol)을 80% HOAc (20 mL)에서 실온에서 용해시켰다. 혼합물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 5 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로 2회 공-증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 100:1 내지 10:1)로 정제하여 **40a**를 백색 고형물로서 얻었다 (36.6 mg, 70.26%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.98 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.20-6.24 (m, 1H), 5.92 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.17-5.30 (m, 1H), 4.99-5.14 (m, 1H), 4.51-4.86 (m, 1H), 3.78 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 2H), 1.35-1.43 (m, 3H). ESI-MS:

$m/z$  291.84  $[M + H]^+$ , 582.81  $[2M + H]^+$ .

#### 실시예 40

##### 화합물 (41a)의 제조



**(41-2)의 제조:** 무수 DCM (50 mL) 중 **41-1** (3 g, 4.8 mmol)의 용액에 BzCl (1.3 g, 9.6 mmol), DMAP (1.1 g, 9.6 mmol) 및  $NEt_3$  (4 mL)을 실온에서 부가했다. 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 물을 부가하고, 반응을 추가 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 DCM (150 mL)로 희석하고, 물, 0.1 M HCl 및 포화된 수성  $NaHCO_3$ 로 세정했다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (2PE 중 5% EtOAc)로 정제하여 **41-2**를 황색 고체로서 얻었다 (2.8 g, 80.0%).

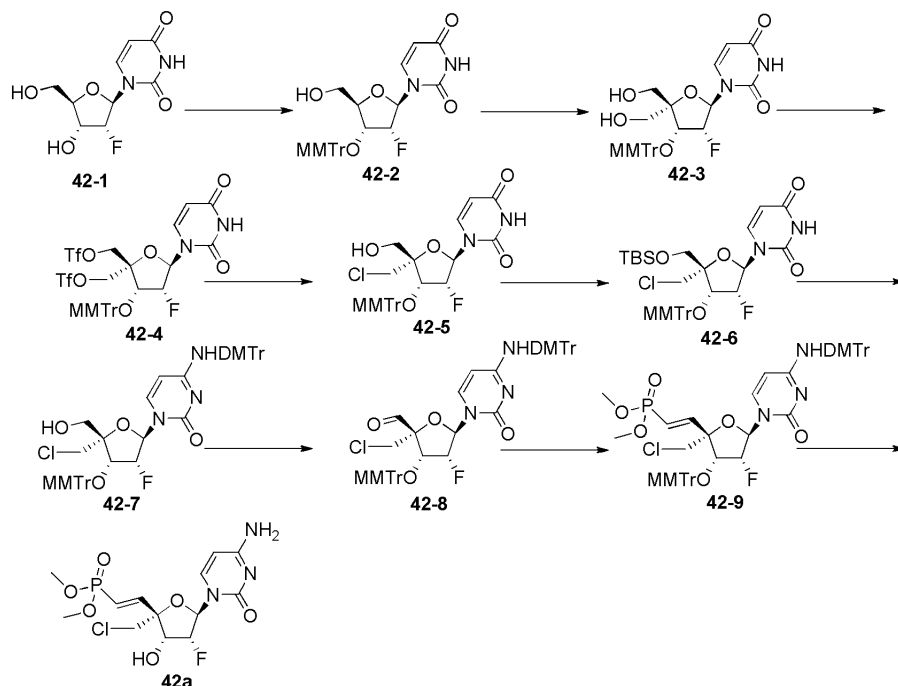
**(41-3)의 제조:** DCM (50 mL) 중 **41-2** (2.6 g, 3.6 mmol) 및  $Pd(OAc)_2$  (100 mg)의 혼합물을  $Et_2O$  중  $CH_2N_2$ 의 용액(표준 절차에 의해 산출됨, 350 mL)에서  $-78^\circ C$ 에서 현탁시켰다. 반응을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 HOAc로 켄칭하고, 반응을 추가 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc (150 mL)로 희석하고, 물 및 포화된 수성  $NaHCO_3$ 로 세정했다. 용매를 제거하고, 조 물질을  $NH_3 \cdot MeOH$  (포화, 100 mL)에서 용해시켰다. 반응을 실온에서 밤새 교반했다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (2PE 중 5% EtOAc)로 정제하여 **41-3**을 황색 고체로서 얻었다 (800 mg, 35.2%).

**41-4)의 제조:** 무수  $CH_3CN$  (50 mL) 중 **41-3** (800 mg, 1.3 mmol)의 용액에 TPSCl (755 mg, 2.5 mmol), DMAP (305 mg, 2.5 mmol) 및  $NEt_3$  (400 mg, 4 mmol)을 실온에서 부가했다. 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반했다.  $NH_4OH$  (25 mL)을 부가하고, 반응을 추가 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 DCM (150 mL)로 희석하고, 물, 0.1 M HCl 및 포화된 수성  $NaHCO_3$ 로 세정했다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (2PE 중 5% EtOAc)로 정제하여 **41-4**을 황색 고체로서 얻었다 (340 mg, 42.5%).

**(41a)의 제조:** MeOH (10 mL) 중 **41-4** (200.0 mg)의 용액에  $NH_4F$  (600 mg)을 부가했다. 반응을 24 시간 동안 환류했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 15: 1)로 정제하여 **41a** (50.0 mg, 55.9%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  8.13 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.01 (dd,  $J_1$  = 2.4 Hz,  $J_2$  = 15.6 Hz, 1H), 5.85 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.04-4.89 (m, 1H), 4.52 (dd,  $J_1$  = 5.2 Hz,  $J_2$  = 19.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.00-0.94 (m, 1H), 0.54-0.30 (m, 4H); ESI-MS:  $m/z$  285.82  $[M + H]^+$ , 570.84  $[2M + H]^+$ .

#### 실시예 41

# 화합물 (42a)의 제조



**(42-2)의 제조:** 무수 피리딘 (200 mL) 중 **42-1** (50 g, 203 mmol)의 용액에 TBDPSCl (83.7 g, 304 mmol, 1.5 당량)을 부가했다. 반응을 밤새 실온에서 교반했다. 용액을 감압 하에서 농축하여 시럽을 얻었고, 이것을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할했다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축하여 5'-OTBDPS 에테르를 백색 폼으로서 얻었다 (94 g). 조 에테르를 무수 DCM (300 mL)에서 용해시키고, 은 니트레이트 (66.03 g, 388.4 mmol, 2.0 당량) 및 콜리딘 (235 mL, 1.94 mol, 10 당량)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 교반하고, MMTrCl (239.3 g, 776.8 mmol, 4 당량)을 부가했다. 밤새 실온에서 교반한 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과물을 MTBE로 희석했다. 용액을 1M 시트르산, 희석된 염수 및 5% 중탄산나트륨으로 연속하여 세정했다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축하여 완전히 보호된 중간체를 황색 폼으로서 얻었다. 조 중간체를 무수 THF (250 mL)에서 용해시키고 TBAF (60 g, 233 mmol, 1.2 당량)으로 처리했다. 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 취하고 염수로 세정했다. 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후, 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA = 5:1 내지 1:1)로 정제하여 **42-2**를 백색 폼으로서 얻었다 (91 g, 86.4%).

**(42-3)의 제조:** DCM (100 mL) 중 **42-2** (13.5 g, 26 mmol)의 용액에 피리딘 (6.17 mL, 78 mmol, 3 당량)을 부가했다. 용액을 0℃로 냉각하고 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (33.8 g, 78 mmol, 3 당량)을 부가했다. 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 교반하고 4% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/4% 중탄산나트륨 수용액 (~ pH 6, ~150 mL)의 부가로 켄칭했다. 혼합물을 추가 15 분 동안 교반했다. 유기 층을 분리하고, 희석된 염수로 세정하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 디옥산 (100 mL)에서 용해시키고, 용액을 37% 수성 포름알데하이드 (21.2 g, 10 당량) 및 2N 수성 나트륨 하이드록사이드 (10 당량)으로 처리했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응을 포화된 NH<sub>4</sub>Cl (~150 mL)로 켄칭하고, 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 5% 중탄산나트륨 사이에서 분할했다. 유기 상을 분리하고, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (MeOH:DCM = 100:1~50:1)로 정제하여 **42-3**을 백색 폼으로서 얻었다 (9.2 g, 83.6%).

**(42-4)의 제조:** **42-3** (23 g, 42.0 mmol)을 톨루엔으로 2회 공-증발시켰다. 잔류물을 무수 DCM (250 mL) 및 피리딘 (20 mL)에서 용해시켰다. 용액을 -35℃로 냉각시켰다. 트리플릭산 무수물 (24.9 g, 88.1 mmol, 2.1 당량)을 10 분에 걸쳐 적가했다. 이 온도에서, 반응을 40 분 동안 교반하고 그 다음 물 (50 mL)로 0℃에서 켄칭했다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고 EA (150 mL×2)로 추출했다. 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 실리카겔 패드를 통해 여과했다. 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA = 100:1~1:1)로 정제하여 **42-4**를 갈색 폼으로서 얻었다 (30.0 g, 88.3%).

**(42-5):** **42-4** (30 g, 36.9 mmol)을 톨루엔으로 2회 공-증발시키고 무수 DMF (150 mL)에서 용해시켰다. 용액을



0℃로 냉각하고, 나트륨 하이드라이드 (미네랄 오일 중 60%; 1.5 g, 40.6 mmol)로 처리했다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 리튬 클로라이드 (4.6 g, 110.7 mmol, 3 당량)을 부가했다. 교반을, LCMS가 안하이드로 트리플레이트 중간체의 안하이드로-클로로 화합물로의 완전한 전환을 나타내었을 때 2 시간 동안 계속했다. 혼합물을 100 mL의 반 포화된 암모늄 클로라이드 및 에틸 아세테이트로 취했다. 유기 상을 분리하고, 회석된 염수로 세정하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 THF (150 mL)에서 용해시키고, 용액을 1N 수성 나트륨 하이드록사이드 (~41 mL, 40.1 mmol, 1.1 당량)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 반 포화된 중탄산나트륨 (~60 mL)로 회석하고, EA로 추출했다. 유기 상을 (황산마그네슘) 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 300:1~60:1)로 정제하여 **42-5**를 황색 폼으로서 얻었다 (18.3 g, 87.6%).

(**42-6**)의 제조: 무수 DCM (150 mL) 중 **42-5** (18.3 g, 32.33 mmol)의 용액에 TBSCl (17.7 g, 64.6 mmol) 및 이 미다졸 (6.6 g, 97 mmol)을 부가했다. 반응을 밤새 실온에서 교반했다. 반응을 물로 회석하고, DCM로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 300:1~80:1)로 정제하여 **42-6**을 백색 폼으로서 얻었다 (18.4 g, 83.7%).

(**42-7**)의 제조: MeCN (450 mL) 중 **42-6** (18.4 g, 27.1 mmol), DMAP (6.6 g, 54.0 mmol) 및 TEA (5.4 g, 54.0 mmol)의 용액을 2,4,6-트리아이소프로필벤젠설포닐 클로라이드 (16.3 g, 54.0 mmol)로 처리했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. NH<sub>4</sub>OH (70 mL)을 부가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 용액을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 100:1 내지 15:1) 상에서 정제하여 조물질 (18.0 g)을 얻었다. 조 물질을 무수 DCM (150 mL)에서 용해시켰다. 콜리딘 (8.1 g, 66.3 mmol, 2.5 당량), 은 니트레이트 (4.5 g, 26.5 mmol, 1.0 당량) 및 DMTrCl (13.4 g, 39.7 mmol, 1.5 당량)을 부가했다. 반응을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과했다. 여과물을 염수로 세정하고 DCM로 추출했다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA = 60:1~3:1)로 정제하여 황색 폼으로서 얻었다. 폼을 THF (150 mL)에서 용해시키고 TBAF (10.4 g, 39.7 mmol, 1.5 당량)을 부가했다. 반응을 실온에서 교 반했다. 농축한 후, 혼합물을 염수로 세정하고 EA로 추출했다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA = 60:1~EA)로 정제하여 **42-7**을 황색 폼으로서 얻었다 (21.3 g, 92.4%).

(**42-8**)의 제조: 무수 DCM (20 mL) 중 **42-7** (2.0 g, 2.3 mmol)의 용액에 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (1.95 g, 4.6 mmol)을 0℃에서 질소 하에서 부가했다. 반응을 실온에서 5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 회석하고, 포화된 수성 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 및 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>의 혼합물로 세정했다. 조 생성물을 실리카겔 상 칼럼 크로마토그래피 (PE: EtOAc = 2: 1)로 정제하여 **42-8** (1.8 g, 90%)를 황색 고체로서 얻었다.

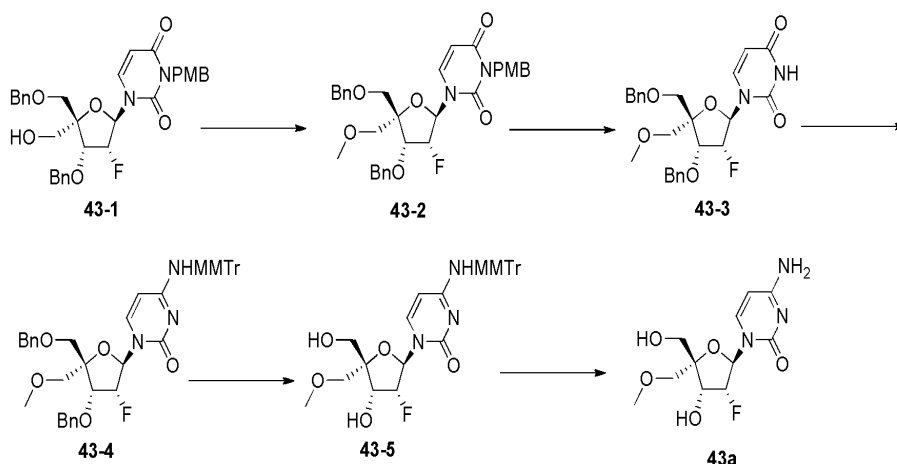
(**42-9**)의 제조: 무수 THF (10 mL) 중 테트라메틸 메틸렌디포스포네이트 (390 mg, 1.68 mmol)의 용액에 NaH (84 mg, 2.1 mmol)을 0℃에서 질소 하에서 부가했다. 반응을 0℃에서 30 분 동안 교반했다. 무수 THF (10 mL) 중 **42-8** (1.2 g, 1.4 mmol)의 용액을 0℃에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 켄칭하고, 조 생성물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 150: 1)로 정제하여 **42-9**

(1.2 g, 88.2%)를 황색 고체로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 M Hz) δ 8.51 (s, 1H), 7.46-7.09 (m, 22H), 6.88-6.82 (m, 6H), 6.62 (q, *J*<sub>1</sub> = 17.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 22.4 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.86-5.75 (m, 2H), 5.43 (d, *J* = 25.2 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J*<sub>1</sub> = 4.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 21.2 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 9H), 3.53 (q, *J*<sub>1</sub> = 11.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 16.0 Hz, 6H); ESI-MS: *m/z* 971.59 [M + H]<sup>+</sup>.

(**42a**)의 제조: 80% HOAc (26 mL) 중 **42-9** (300 mg)의 용액을 80-90℃에서 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거 하고, 조 생성물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH 20: 1)로 정제하여 **42a** (70 mg, 57%)를 백색 고 형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 M Hz) δ 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 6.72 (q, *J*<sub>1</sub> = 17.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 24.4 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.99-5.85 (m, 2H), 5.74 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.37-5.21 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.72 (q, *J*<sub>1</sub> = 5.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10.8 Hz, 6H); ESI-MS: *m/z* 397.81 [M + H]<sup>+</sup>.

## 실시예 42

## 화합물 (43a)의 제조



**(43-2)의 제조:** 무수 DMF (100mL) 중 **43-1** (3.8 g, 6.6 mmol)의 교반된 용액에 NaH (2.2 g) 그 다음  $\text{CH}_3\text{I}$  (9.3 g, 66 mmol)을 0℃에서 부가했다. 교반을 실온에서 밤새 계속했다. 반응을 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수성으로 킨칭하고, 혼합물을 EA로 희석하고, 염수로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA = 2:1)로 정제하여 **43-2** (3.0 g, 70%)를 백색 고형물로서 얻었다.

**(43-3)의 제조:** MeCN:물 (16 mL)의 3:1 용액 중 **43-2** (3.0 g, 5.1 mmol) 및 CAN (5.56 g, 10.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 염수 (10 mL)로 희석하고, EA로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 실리카상 크로마토그래피 (PE:EA = 1:1)로 정제하여 **43-3**을 황색 고체로서 얻었다 (1.71 g, 72%).

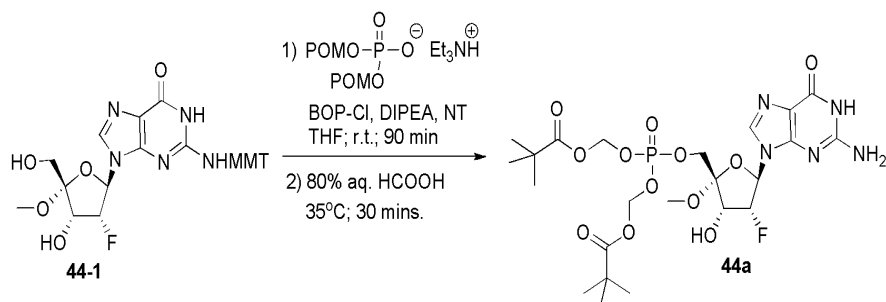
**(43-4)의 제조:** 무수 MeCN (50 mL) 중 **43-3** (1.7 g, 3.6 mmol)의 교반된 용액에 TPSCl (2.2 g, 7.2 mmol), DMAP (880 mg, 7.2 mmol) 및 TEA (1.1 g, 10.8 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25 mL)을 부가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE:EA = 8:1 내지 2:1) 상에서 정제하여 중간체 (1.4 g). 중간체를 무수 DCM (30 mL)에서 용해시키고, MMTrCl (1.6 g, 5.2 mmol),  $\text{AgNO}_3$  (1.4 g, 7.8 mmol) 및 콜리딘 (1.57 g, 13 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 고형물을 여과 제거하고 DCM로 세정했다. 여과물을 염수로 세정하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 농축된 유기 상을 실리카겔 칼럼 (PE:EA = 3:2) 상에서 정제하여 **43-4** (1.1 g, 57.9%)를 백색 고형물로서 얻었다.

**(43-5)의 제조:** 아세톤 중 **43-4** (550 mg, 0.74 mmol)의 용액에 암모늄 포르메이트 (1.0 g, 15.8 mmol, 나누어서) 및 10% 탄소상 팔라듐 (1.0 g)을 부가했다. 혼합물을 48 시간 동안 환류했다. 촉매를 여과 제거하고 아세톤으로 세정했다. 여과물을 EA로 희석하고, 염수로 세정하고 건조했다. 농축된 유기 상을 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 50:1)로 정제하여 **43-5** (330 mg, 72%)를 얻었다.

**(43a)의 제조:** **43-5** (200 mg, 0.36 mmol)을 80%  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (20 mL)에서 실온에서 용해시켰다. 혼합물을 60℃에서 12 시간 동안 교반했다. 용매를 제거했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 10:1)로 정제하고, 수득한 고형물을 DCM로 세정하여 순수한 **43a**를 백색 고형물로서 얻었다 (44mg, 42%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8.02 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.14 (dd,  $J_1$  = 3.6 Hz,  $J_2$  = 15.2 Hz, 1H), 5.88 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.10 (ddd,  $J_1$  = 4.0 Hz,  $J_2$  = 5.2 Hz,  $J_3$  = 53.6 Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J_1$  = 5.2 Hz,  $J_2$  = 14.8 Hz, 1H), 3.84 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 3.70 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 3.58-3.64 (m, 2H), 3.36 (s, 3H). ESI-MS:  $m/z$  290  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 실시예 43

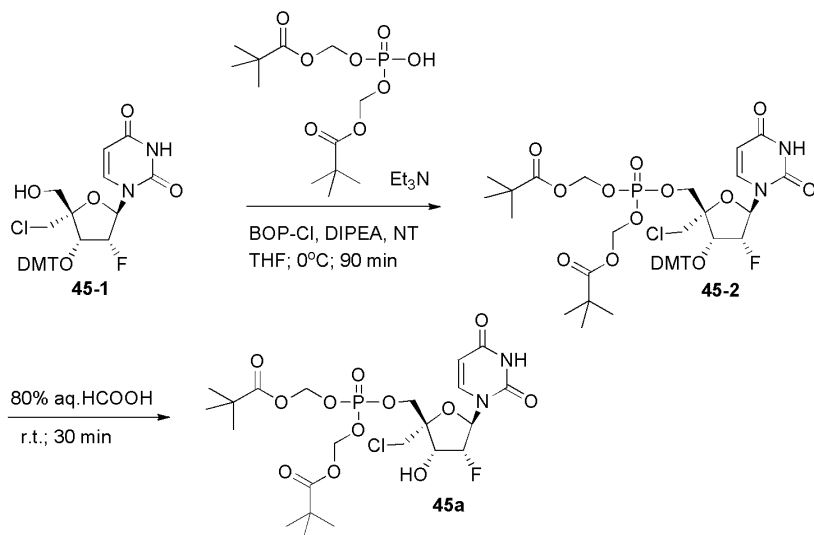
## 화합물 (44a)의 제조



THF (3 mL) 중 트리에틸암모늄 비스(POM)포스페이트 (0.3 mmol, 100 mg의 비스(POM)포스페이트 및 50  $\mu\text{L}$ 의  $\text{Et}_3\text{N}$ 로부터 제조됨)의 용액에 뉴클레오사이드 44-1 (150 mg; 0.26 mmol)을 부가했다. 혼합물을 빙욕에서 냉각했다. 그 다음, 디이소프로필에틸 아민 (0.18 mL; 4 당량), 그 다음 BOP-Cl (132 mg; 2 당량) 및 3-니트로-1,2,4-트리아졸 (59 mg; 2 당량)을 부가했다. 반응 혼합물을 0°C에서 90 분 동안 교반하고, 그 다음  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL)로 희석하고, 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 세정했다. 조합된 수성 층들을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 역추출했다. 조합된 유기 추출물을 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 상에서 건조시키고, 증발시키고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $i$ -PrOH 용매계 (3-10% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제했다. 생성물의 수득된 혼합물을 30 분 동안 35°C에서 80% 수성  $\text{HCOOH}$ 로 처리하고, 그 다음 증발시키고 톨루엔으로 공증발시켰다. 증발된 잔류물을,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{MeOH}$  용매계 (5-10% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 44a (8 mg, 5%)를 얻었다.  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  -5.07. MS:  $m/z$  = 668 ( $\text{M}+46-1$ ).

## 실시예 44

## 화합물 (45a)의 제조



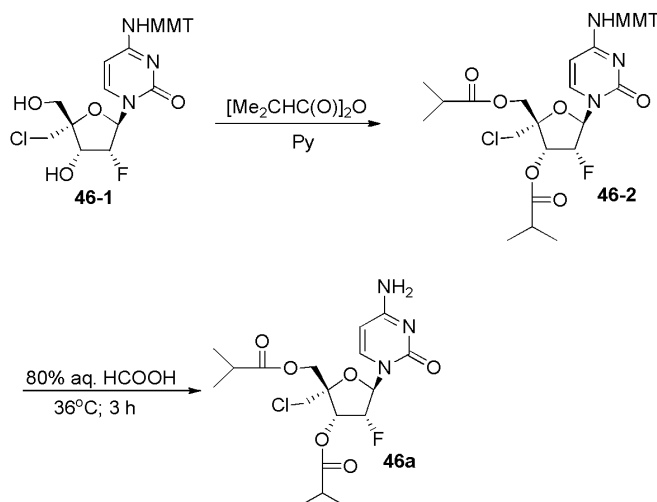
(45-2)의 제조: THF (8 mL) 중 트리에틸암모늄 비스(POM)포스페이트 (0.7 mmol, 233 mg의 비스(POM)포스페이트 및 0.1 mL의  $\text{Et}_3\text{N}$ 로부터 제조됨)의 용액에 뉴클레오사이드 45-1 (253 mg; 0.42 mmol), 그 다음 디이소프로필에틸 아민 (0.36 mL; 5 당량), BOP-Cl (268 mg; 2.5 당량) 및 3-니트로-1,2,4-트리아졸 (120 mg; 2.5 당량)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL)로 희석하고, 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 세정했다. 조합된 수성 층들을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 역추출했다. 조합된 유기 추출물을 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 상에서 건조시키고, 증발시키고, 잔류물을 헥산/ $\text{EtOAc}$  용매계 (40-100% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 45a (180 mg, 47%)를 얻었다.

(45a)의 제조: 80% 수성  $\text{HCOOH}$  (8 mL) 중 화합물 45-2 (0.12 g; 0.13 mmol)의 용액을 30 분 동안 실온에서 교

반했다. 혼합물을 증발시키고, 톨루엔으로 공증발시키고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  용매계 (4-10% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 **45a** (55 mg, 70%)를 얻었다.  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  -4.36. MS:  $m/z$  = 647 ( $M+46-1$ ).

#### 실시예 45

##### 화합물 (46a)의 제조

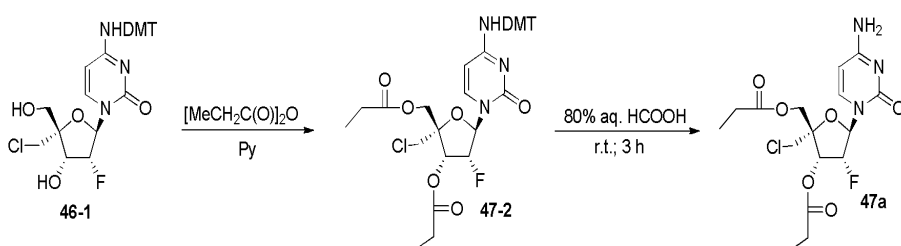


**(46-2)의 제조:** 피리딘 (3 mL) 및 이소부티르산 무수물 (0.1 mL; 2 당량) 중 **46-1** (170 mg; 0.3 mmol)의 혼합물을 o/n 실온에서 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 EtOAc (30 mL) 및 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  사이에서 분할했다. 유기 층을 물, 염수 및 건조된 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )로 세정했다. 잔류물을 헥산/EtOAc 용매계 (30 내지 100% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 **46-2** (180 mg, 85%)를 얻었다.

**(46a)의 제조:** 80% 수성  $\text{HCOOH}$  (5 mL) 중 **46-2** (0.18 g; 0.25 mmol)의 용액을 가열된 3 시간 동안  $36^\circ\text{C}$ 에서 가열했다. 그 다음 혼합물을 증발시키고, 톨루엔으로 공증발시키고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  용매계 (4-10% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 **46a** (75 mg, 70%)를 얻었다. MS:  $m/z$  = 434 ( $M+1$ ).

#### 실시예 46

##### 화합물 (47a)의 제조

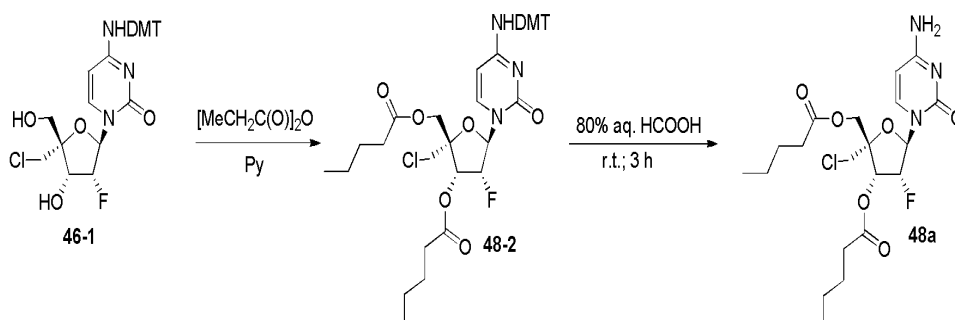


**(47-2)의 제조:** **47-2**를, **46-2** (260 mg, 80%)에 대해 기재된 것과 동일한 방식으로 피리딘 (5 mL) **46-1** (274 mg, 0.46 mmol) 및 프로피온산 무수물 (0.12 mL, 2 당량)로부터 제조했다.

**(47a)의 제조:** **47-2** (120 mg, 0.2 mmol)을 80% 수성  $\text{HCOOH}$ 로 실온에서 3 시간 동안 처리했다. 혼합물을 증발시키고, 톨루엔으로 공증발시키고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  용매계 (4-10% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 **47a** (62 mg, 75%)를 얻었다. MS:  $m/z$  = 404 ( $M-1$ ).

#### 실시예 47

# 화합물 (48a)의 제조

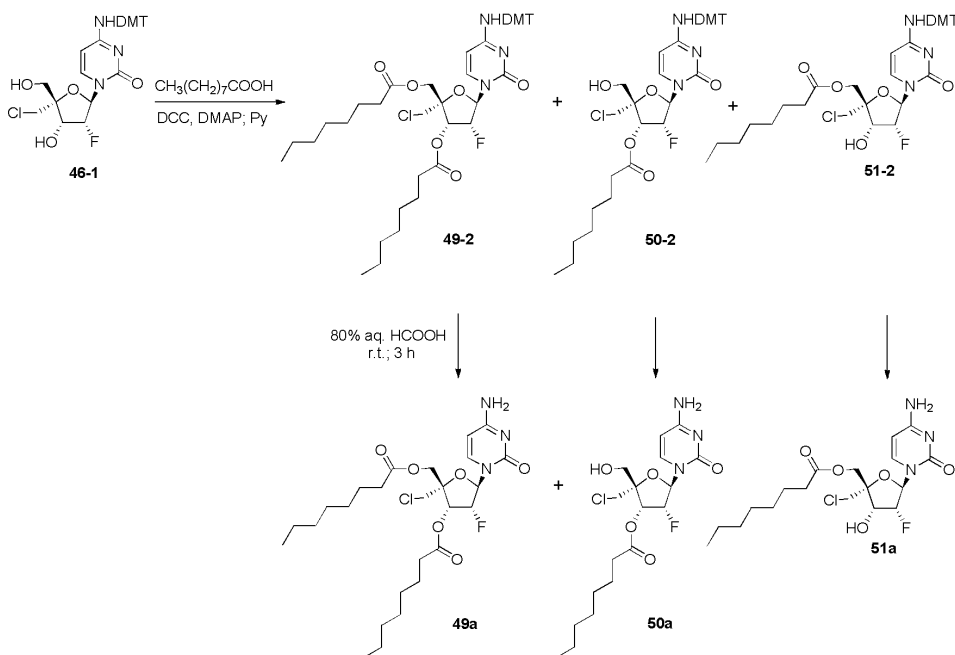


(48-2)의 제조: 48-2를, 46-2 (150 mg, 73%)에 대해 기재된 것과 동일한 방식으로 피리딘 (3 mL) 중 46-1 (150 mg, 0.27 mmol) 및 발레르산 무수물 (0.11 mL, 2 당량)로부터 제조했다.

(48a)의 제조: 48-2 (140 mg, 0.18 mmol)을 80% 수성 HCOOH로 실온에서 3 시간 동안 처리했다. 혼합물을 증발시키고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  용매계 (4-10% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 48a (70 mg, 84%)를 얻었다. MS:  $m/z = 462$  (M+1).

## 실시예 48

### 화합물 (49a), (50a) 및 (51a)의 제조



(49-2), (50-2) 및 (51-2)의 제조: 피리딘 (15 mL) 중 46-1 (1.26 g, 2.12 mmol)의 용액에 n-옥탄산 (0.34 mL, 1.0 당량), DCC (자일렌 중 60%; 0.81 mL, 1 당량) 및 DMAP (52 mg; 0.2 당량)을 부가했다. 수득한 혼합물을 6 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) 및 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  (25 mL) 사이에서 분할했다. 유기 층을 물, 염수 및 건조된 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )로 세정했다. 잔류물을 톨루엔으로 처리했다. 고체 물질을 여과 제거하고, 여과물을 hexan/EtOAc 용매계 (30-100% 구배)를 갖는 실리카 (25 g 칼럼) 상에서 정제하여 49-2 (0.57 g, 32%), 50-2 (0.18 g, 12%), 및 51-2 (0.2 g, 13%)를 얻었다.

(49a)의 제조: 49-2 (114 mg, 0.13 mmol) 및 80% 수성 포름산의 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 증발시키고 톨루엔으로 공증발시키고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  용매계 (2-8% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 49a (53 mg, 75%)를 얻었다. MS:  $m/z = 544$  (M-1).

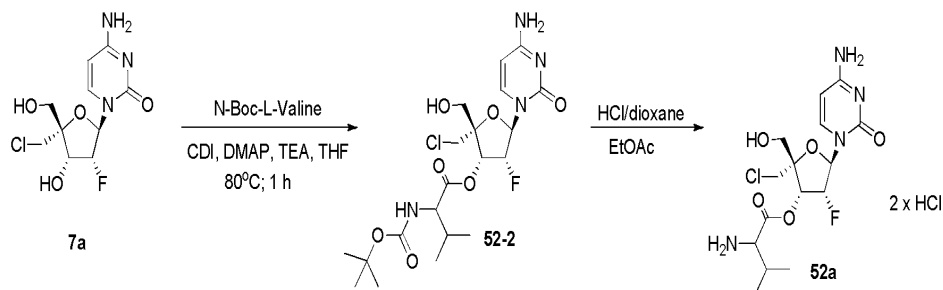
(50a)의 제조: 50a (44 mg, 75% 수율)을, 정제를 위해  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 MeOH의 4-10% 구배를 사용하여 49a에 대해 기

재된 것과 동일한 방식으로 **50-2** (104 mg, 0.14 mmol)로부터 제조했다. MS:  $m/z$  = 418 (M-1).

(**51a**)의 제조: **51a** (60 mg, 71% 수율)을, 정제를 위해  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 MeOH의 4-10% 구배를 사용하여 **49a**에 대해 기 재된 것과 동일한 방식으로 **50-2** (140 mg, 0.2 mmol)로부터 제조했다. MS:  $m/z$  = 418 (M-1).

#### 실시예 49

##### 화합물 (**52a**)의 제조



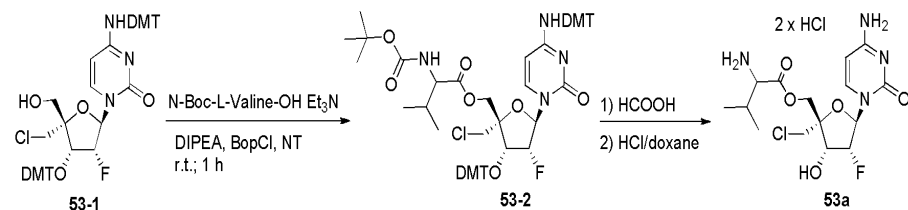
(상기 도식에서, 'Valine'='발린'; 'dioxane'='디옥산')

(**52-2**)의 제조: THF (9 mL) 중 *N*-(*tert*-부톡시카보닐)-L-발린 (0.41 g, 1.9 mmol) 및 카보닐디이미다졸 (0.31 g, 1.9 mmol)의 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반했다. 그 다음 혼합물을 40°C에서 20 분 동안 교반했다. 혼합물을 DMF (8 mL) 및 TEA (4 mL) 중 **7a** (0.42 g, 1.43 mmol) 및 DMAP (25 mg, 0.2 mmol)의 용액에 80°C에서 부가했다. 반응 혼합물을 80°C에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 냉각하고 농축했다. 잔류물을 *tert*-부틸 메틸 에테르 (100 mL) 및 물 사이에서 분할했다. 유기 층을 물, 염수 및 건조된 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )로 세정했다. 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 용매계 (2-10% 구배)를 갖는 실리카 (25 g 칼럼) 상에서 정제하여 **52-2** (0.32 g, 5'-이성질체를 갖는 혼합물 중 90%)를 얻었고, 이것을 RP-HPLC (10-100% B; A: 물, B: MeOH)로 재정제했다. 수율: 0.25 g (35%).

(**52a**)의 제조: EtOAc (0.6 mL) **52-2** (0.12 g; 0.24 mmol)의 용액을 HCl/디옥산 (4 M; 0.6 mL)로 20 분 동안 격렬히 흔들면서 처리했다. 백색 침전물을 여과하고, 디에틸 에테르로 세정하고 건조하여 **52a**를 디하이드로콜로라이드 염으로서 얻었다 (95 mg; 85%). MS:  $m/z$  = 391 (M-1).

#### 실시예 50

##### 화합물 (**53a**)의 제조



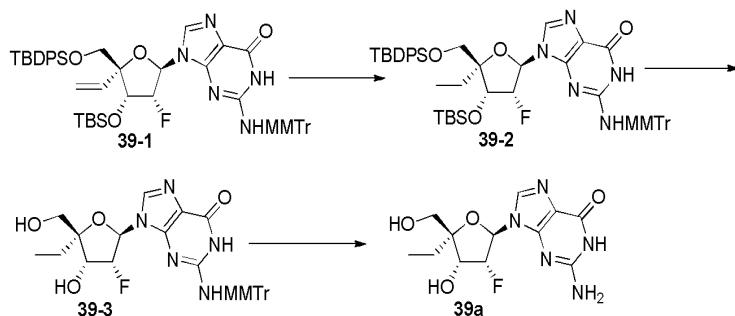
(**53-2**)의 제조: THF 중 *N*-Boc-Val-OH (0.16 g, 0.74 mmol) 및  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.14 mL, 1.0 mmol)의 용액에 **53-1**을 부가했다. 수득한 혼합물을 증발시키고, 피리딘 및 톨루엔으로 공증발시키고 THF (4 mL)에서 용해시켰다. DIPEA (0.38 mL, 2.2 mmol), 그 다음 BOP-Cl (0.28 g, 1.1 mmol) 및 3-니트로-1,2,4-트리아졸 (0.13 g, 1.1 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL)로 희석하고, 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 세정했다. 조합된 수성 층들을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 역추출했다. 조합된 유기 추출물을 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 상에서 건조하고, 증발시키고, 잔류물을 헥산/0.5 %  $\text{Et}_3\text{N}$ /EtOAc 용매계 (20-100% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 **53-2** (0.39 g, 81%)를 얻었다.

(**53a**)의 제조: **14-2** (0.37 g, 0.33 mmol) 및 80% 수성 HCOOH (10 mL)의 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 물 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  사이에서 분할했다. 수성 층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 세정하고 증발시켰다.

고체 잔류물을 EtOAc (1.5 mL)에서 현탁시키고 격렬히 흔들면서 디옥산 (1.5 mL) 중 4N HCl로 처리했다. 고형물을 여과하고, 디에틸 에테르로 세정하고 RP-HPLC (A: 물 중 0.5N HCOOH, B: 아세토니트릴 중 0.5 N HCOOH)로 정제했다. 5'-O-발린 에스테르의 수득한 포름산 염을, EtOAc (2 mL)에서 현탁시키고 4N HCl/디옥산 (2 mL)로 처리하여 **53a** 디하이드로클로라이드 염 (63 mg, 40%)로 전환했다. MS: m/z = 391 (M-1).

## 실시예 51

### 화합물 (39a)의 제조



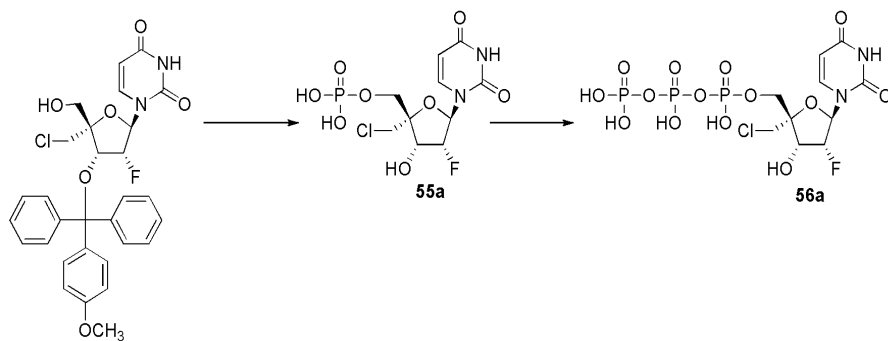
**(39-2)의 제조:** 무수 MeOH (20 mL) 중 **39-1** (1.3 g, 1.4 mmol)의 용액에 Pd/C (1.3 g)을 충전하고 25℃에서 수소 (1 atm) 대기 하에서 1 시간 동안 교반했다. 용액을 여과하고, 증발 건조하고, 실리카겔 칼럼 (DCM:MeOH = 100:1 내지 50:1) 상에서 정제하여 **39-2** (1.2 g, 92.3 %)를 백색 고형물로서 얻었다.

**(39-3)의 제조:** MeOH (40 mL) 중 **39-2** (1.2 g, 1.3 mmol)의 용액에 NH<sub>4</sub>F (370 mg, 10 mmol)을 25℃에서 부가하고 60℃에서 6 시간 동안 교반했다. 용액을 여과하고, 증발 건조하고, 실리카겔 칼럼 (DCM:MeOH = 200:1 내지 20:1) 상에서 정제하여 **39-3**을 백색 고형물로서 얻었다 (249 mg, 30.7%). <sup>1</sup>H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.92 (s, 1H), 7.19-7.33 (m, 12H), 6.83-6.85 (m, 2H), 5.50 (dd, J<sub>1</sub> = 4.0 Hz, J<sub>2</sub> = 14.8 Hz, 1H), 4.19-4.88 (m, 1H), 4.22 (dd, J<sub>1</sub> = 5.2 Hz, J<sub>2</sub> = 16.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (dd, J<sub>1</sub> = 12.0 Hz, J<sub>2</sub> = 36.8 Hz, 2H), 1.52-1.74 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z 586.1 [M + H]<sup>+</sup>.

**(39a)의 제조:** 80% 포름산/20% 물 (3 mL)의 **39-3**의 용액을 실온에서 2 시간 동안 정치하고, 그 다음 농축 건조했다. 잔류물을 MeOH/톨루엔 (3 회)로 공증발시키고 그 다음 에틸 아세테이트 부가했다. 에틸 아세테이트 중 서스펜션을 70℃에서 5 분 동안 가열했다. 용매를 피펫으로 제거했다. 이러한 세정을 3회 반복했다. 수득한 생성물 (44mg)을 아세토니트릴/물을 이동상으로서 사용하는 역상 HPLC 상에서 추가로 정제하여 **39a** (20 mg)을 회백색 고형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7.92 (s, 1H), 10.82 br, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.99 (dd, J = 6.0, 12.8 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.58, 5.45 (2t, J = 5.2 Hz, 0.5H, 0.5H), 5.25 (br, 1H), 4.19-4.88 (m, 1H), 4.22 (dd, J<sub>1</sub> = 5.2 Hz, J<sub>2</sub> = 16.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (dd, J<sub>1</sub> = 12.0 Hz, J<sub>2</sub> = 36.8 Hz, 2H), 1.52-1.74 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z 443.6 [M + 6-메틸-2-헵탈아민]<sup>+</sup>.

## 실시예 52

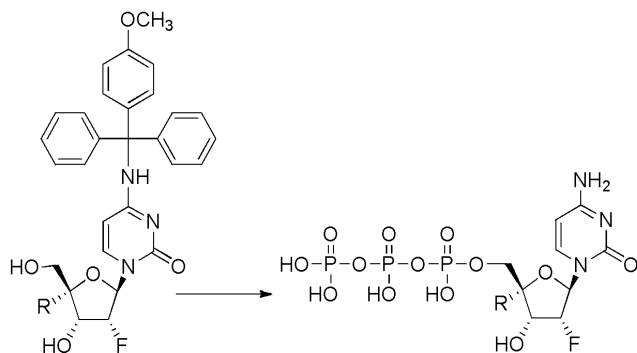
### 화합물 (55a) 및 (56a)의 제조



1,2,4-트리아졸 (21 mg, 0.3 mmol)을 CH<sub>3</sub>CN (0.7 mL) 및 Et<sub>3</sub>N (44  $\mu$ L, 0.31 mmol)의 혼합물에서 용해시켰다. POCl<sub>3</sub> (9 $\mu$ L, 0.1 mmol)을 부가하고, 혼합물을 실온에서 20 분 동안 유지했다. 백색 침전물을 여과하고, 여과물을 건조 뉴클레오사이드 (28 mg, 0.05 mmol)에 부가했다. 반응을 TLC로 조절하고 개시 뉴클레오사이드의 사라짐으로 모니터링했다. 반응의 완료 후, 파이로포스페이트 (150 mg)의 테트라부틸암모늄 염, 그 다음 DMF (0.5 mL)을 부가하여 균질 용액을 얻었다. 주위 온도에서 1.5 시간 후, 반응을 물 (4 mL)로 희석하고 DCM (2 $\times$ 5 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 증발시키고, 5 mL의 80% HCOOH에서 용해시키고 2 시간 동안 실온에서 정치했다. 반응 혼합물을 농축하고 물 (5 mL) 및 DCM (5 mL) 사이에서 분배했다. 수성 분획을 Q Sepharose High Performance을 갖는 칼럼 HiLoad 16/10 상에 로딩했다. 분리를 50mM 트리스-완충액 (pH7.5) 중 NaCl 0 내지 1N의 선형 구배에서 수행했다. 2 개의 분획을 수득했다. 모노포스페이트 (55a)를 함유하는 제1분획을 용출된 70-75%B에서 용출하고, 트리포스페이트 (56a)를 75-80%B에서 용출했다. 분획 둘 모두를 Synergy 4 마이크로 Hydro-RP 칼럼 (Phenomenex) 상에서 RP HPLC로 탈염했다. 50mM 트리에틸암모늄 아세테이트 완충액 (pH 7.5) 중 메탄올 0 내지 30%의 선형 구배를 용출을 위해 사용했다. 상응하는 분획을 조합하고, 농축하고 3회 동결건조하여 과잉의 완충액을 제거했다.

### 실시예 53

### 화합물 (56b-e)의 제조

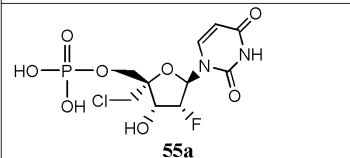
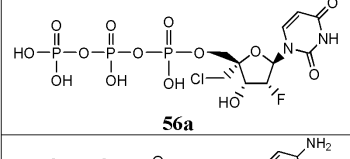
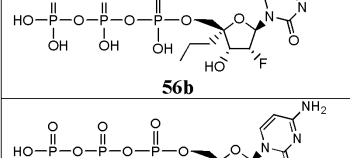
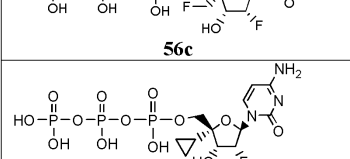
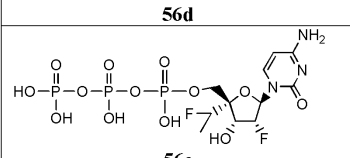
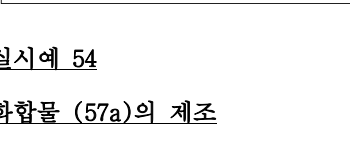


1,2,4-트리아졸 (21 mg, 0.3 mmol)을 CH<sub>3</sub>CN (0.7 mL) 및 Et<sub>3</sub>N (44  $\mu$ L, 0.31 mmol)의 혼합물에서 용해시켰다. POCl<sub>3</sub> (9 $\mu$ L, 0.1 mmol)을 부가하고, 혼합물을 실온에서 20 분 동안 유지했다. 백색 침전물을 여과하고, 여과물을 건조 뉴클레오사이드 (28 mg, 0.05 mmol)에 부가했다. 반응을 TLC로 조절하고 개시 뉴클레오사이드의 사라짐으로 모니터링했다. 반응의 완료 후, 파이로포스페이트 (150 mg)의 테트라부틸암모늄 염, 그 다음 DMF (0.5 mL)를 부가하여 균질 용액을 얻었다. 주위 온도에서 1.5 시간 후, 반응을 물 (4 mL)로 희석하고 DCM (2 $\times$ 5 mL)로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 증발시키고, 5 mL의 80% HCOOH에서 용해시키고 4 시간 동안 38 $^{\circ}$ C에서 정치했다. 반응 혼합물을 농축하고 물 (5 mL) 및 DCM (5 mL) 사이에서 분배했다. 수성 분획을 Q Sepharose High Performance을 갖는 칼럼 HiLoad 16/10 상에 로딩했다. 분리를 50 mM 트리스-완충액 (pH7.5) 중 NaCl 0 내지 1N의 선형 구배에서 수행했다. 2 개의 분획을 수득했다. 트리포스페이트 (56b-e)를 75-80%B에서 용출했다. 탈염을 Synergy 4 마이크로 Hydro-RP 칼럼 (Phenomenex) 상에서 RP HPLC로 수행했다. 50 mM 트리에틸암모늄 아세테이트 완충액 (pH 7.5) 중 메탄올 0 내지 30%의 선형 구배를 용출을 위해 사용했다. 상응하는 분획을 조합하



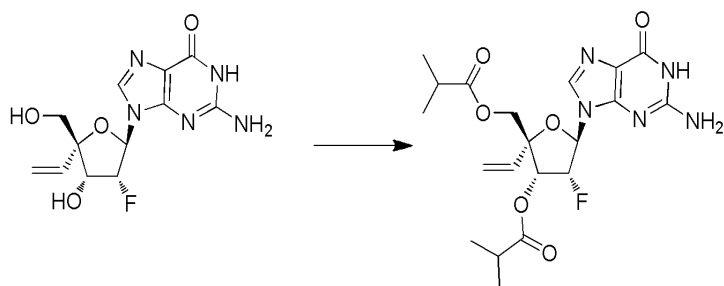
고, 농축하고 3회 동결건조하여 과잉의 완충액을 제거했다.

**표 3 - 실시예 53로부터 수득된 트리포스페이트**

Structure	MS (M-1)	P( $\alpha$ )	P( $\beta$ )	P( $\gamma$ )
 55a	373.00	+3.64 (s)	NA	NA
 56a	532.95	-6.67 -6.74(d)	-21.87(t)	-11.51 -11.63(d)
 56b	526.05	-6.33 -6.47(d)	-22.48(t)	-11.53 -11.64(d)
 56c	516.00	-63.2(bs)	-22.45 (t)	-11.64(d)
 56d	524.4	-10.57 -10.67(d)	-23.31(t)	-11.31 -11.94(d)
 56e	529.8	-6.17(bs)	-21.96(bs)	-11.42(bs)

#### 실시예 54

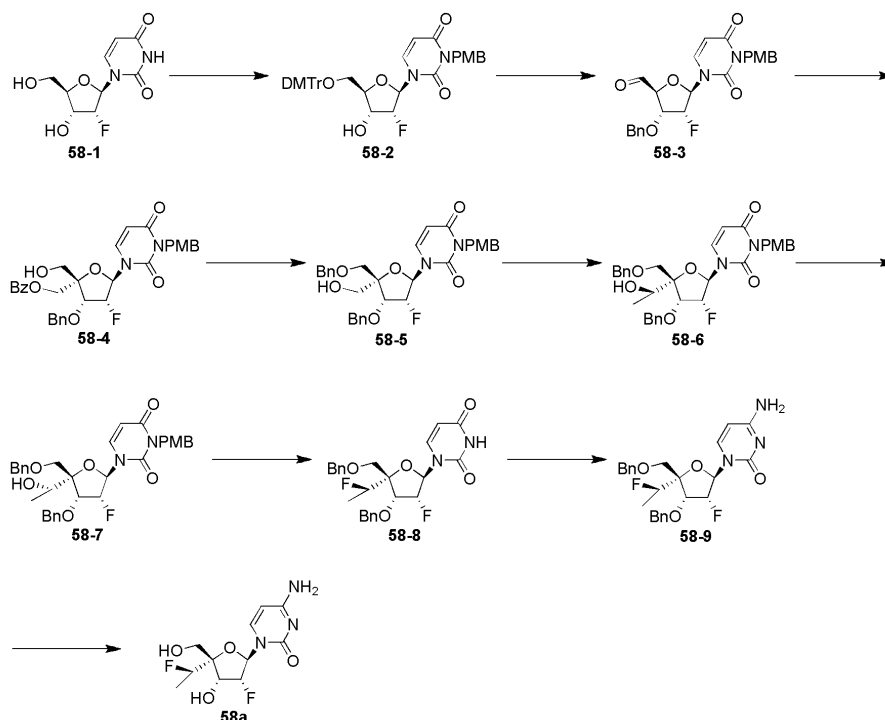
##### 화합물 (57a)의 제조



2'-데옥시-2'-플루오로-4'-C-(에테닐)구아노신 (25a, 31 mg, 0.1 mmol)을 건조 피리딘 (3 mL)에서 용해시켰다. 이소부티르산 무수물 (50  $\mu$ L, 0.3 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 유지했다. 40 시간 후, 이소부티르산 무수물 (100  $\mu$ L, 0.6 mmol)을 부가하고, 반응 혼합물을 밤새 정치했다. 피리딘을 증발시켰다. 잔류물을 3% 내지 10%의 DCM 중 메탄올의 구배를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하고 57a (20 mg, 50%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.72 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.18-6.13 (dd, 1H), 5.90-5.83 (dd, 1H), 5.79-5.62 (m, 2H), 5.49-5.44 (d, 1H), 5.35-5.32 (d, 1H), 4.28-4.25 (d, 1H), 4.12-4.10 (d, 1H), 2.60-2.45 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 6H), 1.02-0.96 (m, 6H); m/z 452 (M+1).

#### 실시예 55

# 화합물 (58a)의 제조



**(58-2)의 제조:** 피리딘 (250 mL) 중 **58-1** (50.0 g, 205 mmol)의 용액에 DMTrCl (75.0 g, 225.0 mmol)을 추가했다. 용액을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. MeOH (120 mL)을 추가하고, 혼합물을 감압 하에서 농축 건조했다. 잔류물을 EA에서 용해시키고 물로 세정했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축하여 조 DMTr 보호된 유도체 (80.5 g, 89%)를 밝은 황색 고체로서 얻었다. 건조된 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (80.52 g, 583.2 mmol) 및 그 다음 PMBCl (31.7 g, 109.2 mmol)을 무수 DMF (300 mL) 중 DMTr 보호된 유도체 (80 g, 146 mmol)의 교반된 용액에 추가했다. 교반을 주위 온도에서 밤새 동안 계속했다. 반응을 TLC로 모니터링했다. 혼합물을 EA로 희석하고, 물로 세정했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축하여 **58-2** (98.8 g, 90%)를 밝은 황색 고체로서 얻었다.

**(58-3)의 제조:** NaH (10.4 g, 260.5 mmol) 및 BnBr (73.8 g, 434.2 mmol)을 무수 DMF (300 mL) 중 **58-2** (98.8 g, 147.9 mmol)의 교반된 용액에 추가하고, 교반을 25℃에서 밤새 계속했다. 반응을 TLC로 모니터링했다. 반응을 물로 키텅하고, EA로 추출하고 염수로 세정했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 (PE: EA= 10:1 내지 3:1) 상에서 정제하여 Bn 보호된 유도체 (101.1 g, 90%)를 밝은 황색 고체로서 얻었다. Bn 보호된 유도체 (101.1 g, 133.4 mmol)을 80% HOAc (900 mL)에서 25℃에서 용해시켰다. 혼합물을 25℃에서 밤새 교반했다. 반응을 MeOH로 키텅하고, 용매를 제거하여 알코올 (42.1 g, 70%)를 백색 폼으로서 얻었다. 무수 CH<sub>3</sub>CN (300 mL) 중 알코올 (42.1 g, 92.6 mmol)의 용액에 IBX (28.5 g, 121.7 mmol)을 25℃에서 추가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 환류시키고 그 다음 0℃로 냉각했다. 침전물을 여과 제거하고, 여과물을 농축하여 **58-3** (39.2 g, 93%)를 황색 고체로서 얻었다.

**(58-4)의 제조:** 1,4-디옥산 (250 mL) 중 **58-3** (39.2 g, 86.39 mmol)의 용액에 37% CH<sub>2</sub>O (28.1 mL, 345.6 mmol) 및 2N NaOH 수용액 (86.4 mL, 172.8 mmol)을 추가했다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 AcOH 로 pH = 7로 중화했다. 반응에 EtOH (200 mL) 및 NaBH<sub>4</sub> (19.7 g, 518.6 mmol)을 추가했다. 혼합물을 25℃에서 30 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 키텅했다. 혼합물을 EA로 추출하고, 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE: EA = 4:1 내지 2:1)로 정제하여 디올 유도체 (25.5 g, 55%)를 백색 고형물로서 얻었다. 무수 피리딘 (150 mL) 및 무수 CH<sub>3</sub>CN (150 mL) 중 디올 유도체 (25.5 g, 52.5 mmol)의 교반된 용액에 BzCl (6.6 g, 52.47 mmol)을 0℃에서 적가했다. 그 다음 혼합물을 25℃에서 14 시간 동안 교반했다. 반응을 H<sub>2</sub>O로 키텅하고, 용액을 농축했다. 잔류물을 EA에서 용해시키고 NaHCO<sub>3</sub>로 세정했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 5:4) 상에서 정제하

여 **58-4** (18.1 g, 60%)를 백색 폼으로서 얻었다.

(**58-5**)의 제조:  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (30.0 g, 92.0 mmol) 및  $\text{BnBr}$  (10.4 g, 61.3 mmol)을 무수 DMF (300 mL) 중 화합물 **58-4** (18.1g, 30.6 mmol)의 교반된 용액에 부가하고, 교반을 25°C에서 밤새 계속했다. 반응을  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 퀸칭하고, EA로 추출하고 염수로 세정했다. 용매를 제거하여 Bz 보호된 유도체 (19.3 g, 95%)를 밝은 황색 고체로서 얻었다. 무수 MeOH (230 mL) 중 Bz 보호된 유도체 (19.3 g, 28.4 mmol)의 교반된 용액에 NaOMe (24.9 g, 460 mmol)을 25°C에서 1 시간 동안 부가했다. 반응을 AcOH (10 mL)로 퀸칭하고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 1/2) 상에서 정제하여 **58-5** (11.2 g, 54%)를 백색 고형물로서 얻었다.

(**58-6**)의 제조: 무수 DCM (5 mL) 중 **58-5** (200 mg, 0.347 mmol)의 교반된 용액에 DMP (168 mg, 0.674 mmol)을 25°C에서 부가했다. 혼합물을 25°C에서 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE: EA = 5:1 내지 1:1) 상에서 정제하여 알데하이드 유도체 (161 mg, 81%)를 얻었다. 무수 THF (5 mL) 중 알데하이드 유도체 (200 mg, 0.348 mmol)의 교반된 용액에  $\text{MeMgBr}$  (1.0 mL, 1.01 mmol)을 -78°C에서 부가했다. 혼합물을 -78°C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 퀸칭하고 EA로 추출했다. 농축된 유기 상을 칼럼 크로마토그래피 (PE: EA = 5:1 내지 1:1)로 정제하여 **58-6** (135 mg, 65%)을 얻었다.

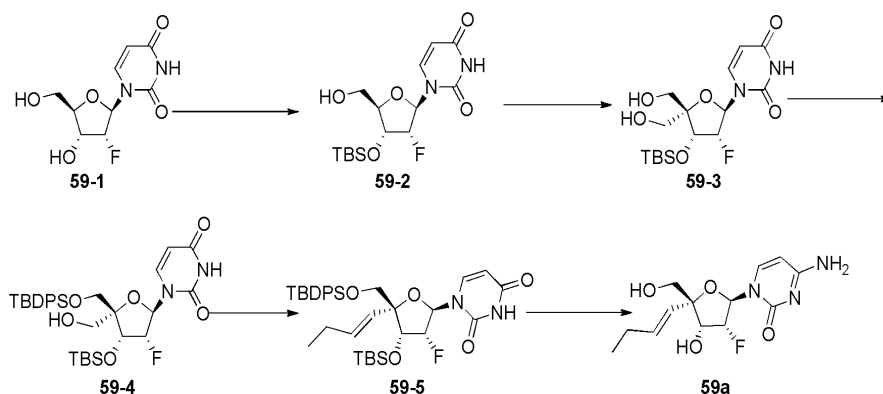
(**58-7**)의 제조: DCM 중 **58-6** (900 mg, 1.5 mmol)의 용액에 DMP (2.5 g, 6.0 mmol)을 0°C에서 부가했다. 0°C에서 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물을  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 로 퀸칭했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE: EA = 5:1 내지 1:1) 상에서 정제하여 케톤 유도체 (700 mg, 78%)를 얻었다. MeOH 중 케톤 유도체 (700 mg, 1.52 mmol)의 용액에  $\text{NaBH}_4$ 을 나누어서 부가했다. 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물로 퀸칭했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE: EA = 5:1 내지 1:1) 상에서 정제하여 **58-7** (500 mg, 71%)를 얻었다.

(**58-8**)의 제조: 무수 톨루엔 (15 mL) 중 DAST (1.39 g, 8.68 mmol)의 교반된 용액에 적가하고 **58-6** (1.0 g, 1.73 mmol)의 용액을 -78°C에서 적가했다. 혼합물을 -78°C에서 30 분 동안 교반했다. 용액을 25°C로 서서히 따뜻하게 하고 교반을 밤새 계속했다. 혼합물을 포화된  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액에 부었다. 농축된 유기 상을 실리카겔 칼럼 (PE: EA=10:1 내지 4:1) 상에서 정제하여 플루오라이드 유도체 (449 mg, 45%)를 얻었다. MeCN 및 물 (10 mL)의 3:1 용액 중 플루오라이드 유도체 (1.20 g, 2.07 mmol) 및 CAN (3.41 g, 6.23 mmol)의 혼합물을 25°C에서 밤새 교반했다. 염수 (10 mL)을 부가하고, 혼합물 EA로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. PE: EA = 10:1 내지 2:1을 갖는 실리카상 크로마토그래피로 정제하여 **58-8**을 황색 고체로서 얻었다 (475 mg, 50%).

(**58-9**)의 제조: 무수 MeCN (10 mL) 중 **58-8** (550 mg, 210 mmol)의 용액에 TPSCI (725 mg, 2.40 mmol), DMAP (293 mg, 2.40 mmol) 및 TEA (242 mg, 2.40 mmol)을 25°C에서 부가했다. 혼합물을 25°C에서 밤새 교반했다.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25 mL)을 부가하고 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH = 10:1) 상에서 정제하여 **58-9** (300 mg)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.70 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 10H), 6.13 (dd,  $J$  = 2.8, 16.8 Hz, 1H), 5.40 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.81 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.40-4.52 (m, 4H), 3.82 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 7H), 3.62 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 7H), 1.35 (dd,  $J$  = 2.8, 14.4 Hz, 3H). ESI-MS:  $m/z$  472.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

(**58a**)의 제조:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.2 mL; 3.2 mmol) 중 1 M 붕소 트리클로라이드 용액을 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 중 **58-9** (200 mg, 0.42 mmol)의 용액에 -78°C에서 적가했다. 혼합물을 (4 시간 내에) -30°C로 서서히 따뜻하게 하고 -30 내지 -20°C에서 3 시간 동안 교반했다. 암모늄 아세테이트 (1 g) 및 MeOH (5 mL)을 부가하고, 수득한 혼합물 주위 온도로 따뜻해 지도록 했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 RP-HPLC (0-60% B; A: 50 mM 수성 TEAA, B: MeOH 중 50 mM TEAA)로 정제하여 **58a** (75 mg)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.97 (d, 1H), 6.20 (dd, 1 H), 5.92 (d, 1 H), 5.22 (dt, 1 H), 4.98 (dq, 1 H), 4.58 (dd, 1 H), 3.73 (m, 2 H), 1.40 (dd, 3 H).  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -205.80 (m, 1 F), -188.54 (m, 1 F). ESI-MS:  $m/z$  290.4  $[\text{M} - \text{H}]^-$ .

#### 실시예 56

**화합물 (59a)의 제조**

**(59-2)의 제조:** 피리딘 (750 mL) 중 **59-1** (100.0 g, 406.5 mmol)의 용액에 DMTrCl (164.9 g, 487.8 mmol)을 부가했다. 용액을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. MeOH (300 mL)을 부가하고, 혼합물을 감압 하에서 농축 건조했다. 잔류물을 EtOAc에서 용해시키고 물로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 DCM (500 mL)에서 용해시켰다. 이 용액에 이미다졸 (44.3 g, 650.4 mmol) 및 TBSCl (91.9 g, 609.8 mmol)을 부가했다. 수득한 반응 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반했다. 반응 용액을  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 농축하여 조 생성물을 밝은 황색 고체로서 얻었다. 조 생성물 (236.4 g, 356.6 mmol)을 80% HOAc 수용액 (500 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고,  $\text{NaHCO}_3$  용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 1-2% MeOH) 상에서 정제하여 **59-2** (131.2 g, 89.6%)를 밝은 황색 고체로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  11.39 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.89 (dd,  $J = 18.0$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 5.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.21 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.2$  Hz, 1H), 5.18-5.03 (m, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 3.86 (dd,  $J = 3.2$  Hz,  $J = 3.2$  Hz, 3H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); ESI-MS:  $m/z$  802  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**(59-3)의 제조:** 무수  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1200 mL) 중 **59-2** (131.2 g, 364.0 mmol)의 용액에 IBX (121.2 g, 432.8 mmol)을 실온에서 부가했다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 환류하고 그 다음  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각했다. 침전물을 여과 제거하고, 여과물을 농축하여 조 알데하이드 (121.3 g)을 황색 고체로서 얻었다. 알데하이드를 1,4-디옥산 (1000 mL)에서 용해시켰다. 37%  $\text{CH}_2\text{O}$  (81.1 mL, 1.3536 mol) 및 2M NaOH 수용액 (253.8 mL, 507.6 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 AcOH로 pH = 7로 중화했다. 용액에 EtOH (400 mL) 및  $\text{NaBH}_4$  (51.2 g, 1.354 mol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 포화 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 키텔했다. 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 1-3% MeOH)로 정제하여 **59-3** (51.4 g, 38.9 %)를 백색 고형물로서 얻었다.

**(59-4)의 제조:** 무수 DCM (400 mL) 중 **59-3** (51.4 g, 131.6 mmol)의 용액에 피리딘 (80 mL) 및 DMTrCl (49.1 g, 144.7 mmol)을  $0^\circ\text{C}$ 에서 부가했다. 반응을 실온에서 14 시간 동안 교반하고, 그 다음 MeOH (30 mL)로 처리했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 1-3% MeOH)로 정제하여 모노-DMTr 보호된 중간체를 황색 폼으로서 얻었다 (57.4 g, 62.9%).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 mL) 중 모노-DMTr 보호된 중간체 (57.4 g, 82.8 mmol)에 이미다졸 (8.4 g, 124.2 mmol) 및 TBDPSCl (34.1 g, 124.2 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반했다. 침전물을 여과 제거하고, 여과물을 염수로 세정하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 잔류물 (72.45 g)을 백색 고형물로서 얻었고, 이것을 80% HOAc 수용액 (400 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고,  $\text{NaHCO}_3$  용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 1-2% MeOH)로 정제하여 **59-4** (37.6 g, 84.2%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.76 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 1.6$

Hz,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 6H), 6.12 (dd,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 5.22 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.20-5.05 (m, 1H), 4.74 (dd,  $J = 5.6$  Hz,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.56 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 6H).

**(59-5)의 제조:** 무수 DCM (100 mL) 중 **59-4** (3.0 g, 4.78 mmol)의 용액에 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (10.4 g, 23.9 mmol)을 0°C에서 질소 하에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을  $\text{NaHCO}_3$  및  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1:1) 수용액에 부었다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20% EtOAc) 상에서 정제하여 중간체 (2.5 g, 83.1 %)를 백색 고형물로서 얻었다.

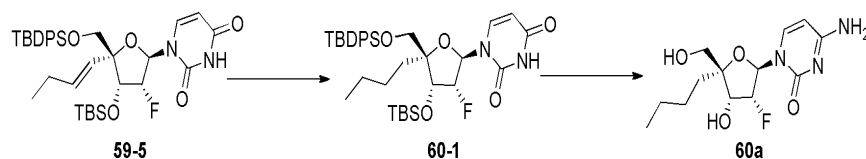
무수 THF (3 mL) 중 브로모트리페닐(프로필)포스포란 (6.45 g, 16.8 mmol)의 혼합물에  $t\text{-BuOK}$  (16.8 mL, 16.8 mmol)을 0°C에서 질소 하에서 부가했다. 반응 혼합물을 0°C에서 50 분 동안 교반했다. 무수 THF (3 mL) 중 상기 중간체 (1.5 g, 2.4 mmol)의 용액을 0°C에서 질소 하에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 반응을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액으로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20% EtOAc) 상에서 정제하여 **59-5** (1.3 g, 83%)를 백색 고형물로서 얻었다.

**(59a)의 제조:** 무수  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 mL) 중 **59-5** (300 mg, 0.45 mmol)의 용액에 TPSCl (341 mg, 1.13 mmol), DMAP (138 mg, 1.13 mmol) 및  $\text{NEt}_3$  (571 mg, 5.65 mmol)을 실온에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 mL)을 부가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EA로 희석하고, 물로 세정했다. 유기 층을 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 2% MeOH) 상에서 정제하여 시티딘 유도체 (285 mg, 95.0%)를 백색 고형물로서 얻었다.

MeOH (10 mL) 중 시티딘 유도체 (280 mg, 0.43 mmol)의 용액에  $\text{NH}_4\text{F}$  (1.0 g)을 실온에서 부가했다. 반응 혼합물을 12 시간 동안 환류했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 10% MeOH) 상에서 정제하여 **59a** (81 mg, 61%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8.11 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.91 (dd,  $J = 1.2$  Hz,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 5.90 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.57-5.59 (m, 2H), 4.82-4.96 (m, 1H), 4.42 (dd,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 24.4$  Hz, 1H), 3.72 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 3.58 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 2.31-2.41 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H). ESI-TOF-MS:  $m/z$  300.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 실시예 57

### 화합물 (60a)의 제조



**(60-1)의 제조:** MeOH (10 mL) 중 **59-5** (450 mg, 0.69 mmol)의 용액에 Pd/C (200 mg)을 실온에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안  $\text{H}_2$  (밸런) 하에서 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축하여 조 **60-1** (440 mg, 97.1%)를 백색 고형물로서 얻었다.

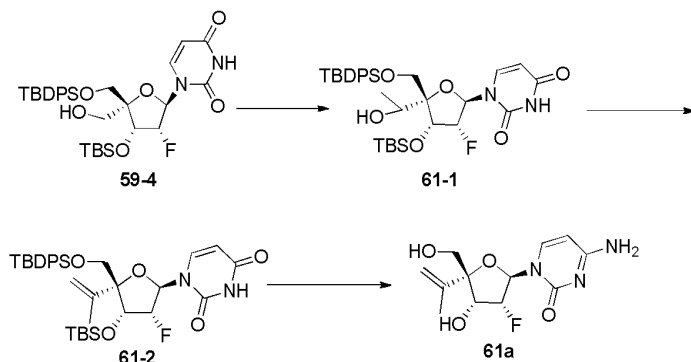
**(60a)의 제조:** 무수  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 mL) 중 **60-1** (440 mg, 0.67 mmol)의 용액에 TPSCl (510 mg, 1.68 mmol), DMAP (205 mg, 1.68 mmol) 및  $\text{NEt}_3$  (338 mg, 3.35 mmol)을 실온에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 mL)을 부가하고, 반응을 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EA로 희석하고, 물로 세정했다. 용매를 제거했다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 2% MeOH) 상에서 정제하여 시티딘 유도체 (205 mg, 46.5%)를 백색 고형물로서 얻었다.

MeOH (6 mL) 중 시티딘 유도체 (205 mg, 0.31 mmol)의 용액에  $\text{NH}_4\text{F}$  (0.6 g)을 실온에서 부가했다. 반응 혼합물

을 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과했다. 여과물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 10% MeOH) 상에서 정제하여 **60a** (59 mg, 62.8 %)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8.09 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.01 (dd,  $J$  = 3.2 Hz,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 5.89 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.95-5.12 (m, 1H), 4.41 (dd,  $J$  = 5.2 Hz,  $J$  = 17.2 Hz, 1H), 3.75 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H) 3.56 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.40-1.46 (m, 4H), 0.92 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). ESI-MS:  $m/z$  301.8  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 실시예 58

### 화합물 (61a)의 제조



**(61-1)의 제조:** 무수 DCM (100 mL) 중 **59-4** (1.5 g, 2.39 mmol)의 용액에 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (5.2 g, 11.95 mmol)을 0℃에서 질소 하에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을  $\text{NaHCO}_3$  및  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  용액에 붓고 염수로 세정했다. 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고, 농축하여 조 중간체 (1.5 g)를 백색 고형물로서 얻었다.

THF (12 mL) 중 조 중간체 (1.5 g, 2.39 mmol)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드 (2.4 mL, 7.2 mmol)을 0℃에서 적가했다. 수득한 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 교반했다. 개시 물질이 소비된 후, 반응을 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 토크했다. 반응 혼합물을 DCM로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고, 건조시키고 농축하여 조 **61-1** (1.5 g)을 얻었다.

**(61-2)의 제조:** 무수 DCM (50 mL) 중 **61-1** (1.5 g, 2.39 mmol)의 용액에 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (4.5 g, 10.6 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을  $\text{NaHCO}_3$  및  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  수용액에 부었다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세정하고, 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 10% EtOAc) 상에서 정제하여 중간체 (907 mg, 58.6%)를 백색 고형물로서 얻었다.

무수 THF (8 mL) 중 브로모(메틸)트리페닐포스포란 (5.0 g, 14 mmol)의 혼합물에  $t\text{-BuOK}$  (12.6 mL, 12.6 mmol)을 0℃에서 질소 하에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 50 분 동안 교반했다. 무수 THF (4 mL) 중 상기 중간체 (900 mg, 1.4 mmol)의 용액을 0℃에서 질소 하에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액으로 토크하고 DCM로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세정하고, 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 5% EtOAc) 상에서 정제하여 **61-2** (700 mg, 78.0%)를 백색 고형물로서 얻었다.

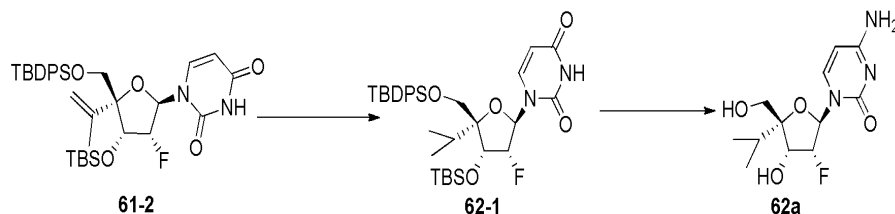
**(61a)의 제조:** 무수  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5.5 mL) **61-2** (298 mg, 0.46 mmol)의 용액에 TPSCl (346.5 mg, 1.14 mmol), DMAP (139.6 mg, 1.14 mmol) 및  $\text{NEt}_3$  (115.6 mg, 1.14 mmol)을 실온에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 mL)을 부가하고, 혼합물을 추가 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 DCM로 희석하고, 물로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세정하고, 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 2% MeOH) 상에서 정제하여 시티딘 유도체 (250 mg, 85.0%)를 백색 고형물로서 얻었다.

MeOH (10 mL) 중 시티딘 유도체 (250 mg, 0.39 mmol)의 용액에  $\text{NH}_4\text{F}$  (1.0 g)을 실온에서 부가했다. 반응을 12 시간 동안 환류했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 10% MeOH) 상에

서 정제하여 **61a** (55 mg, 49%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8.11 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (dd,  $J$  = 4.2 Hz,  $J$  = 14.0 Hz, 1H), 5.91 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.10 (dt,  $J$  = 4.8 Hz,  $J$  = 53.6 Hz, 1H), 5.13 (brs, 1H), 5.00 (brs, 1H), 4.46 (dd,  $J$  = 4.8 Hz,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 3.83 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 3.54 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H). ESI-MS:  $m/z$  285.9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### 실시예 59

##### 화합물 (62a)의 제조



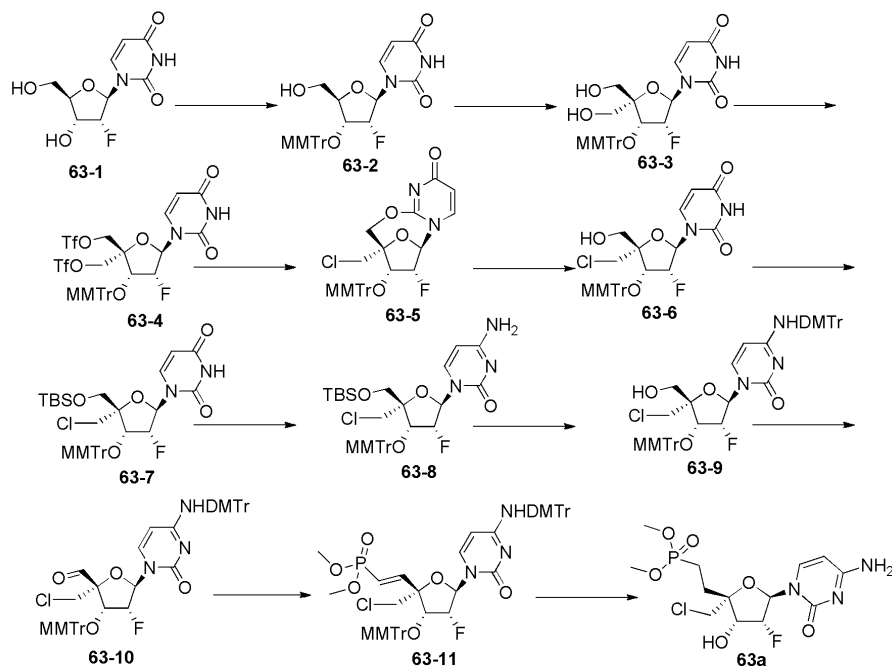
**(62-1)의 제조:** MeOH (10 mL) 중 **61-2** (400 mg, 0.63 mmol)의 용액에 Pd/C (400 mg)을 실온에서 부가했다. 반응을 실온에서 1 시간 동안  $\text{H}_2$  (밸룬) 하에서 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축하여 조 **62-1** (350 mg, 87%)를 백색 고형물로서 얻었다.

**(62a)의 제조:** 무수  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6 mL) 중 **62-1** (350 mg, 0.55 mmol)의 용액에 TPSCl (414 mg, 1.4 mmol), DMAP (166.8 mg, 1.4 mmol) 및  $\text{NEt}_3$  (138.1 mg, 1.4 mmol)을 실온에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 mL)을 부가하고, 반응을 추가 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EA로 희석하고, 물로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 2% MeOH) 상에서 정제하여 시티딘 유도체 (300 mg, 85%)를 백색 고형물로서 얻었다.

MeOH (10 mL) 중 시티딘 유도체 (300 mg, 0.47mmol)의 용액에  $\text{NH}_4\text{F}$  (1.5g)을 실온에서 부가했다. 반응 혼합물을 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과했다. 여과물을 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 10% MeOH) 상에서 정제하여 **62a** (83 mg, 61%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8.12 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.22 (dd,  $J$  = 6.4 Hz,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 5.94 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.25 (dt,  $J$  = 5.6 Hz,  $J$  = 54.0 Hz, 1H), 4.38 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 3.72 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 3.67 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 0.99 (2d,  $J$  = 7.2 Hz, 6H). ESI-MS:  $m/z$  287.8  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### 실시예 60

# 화합물 (63a)의 제조



**(63-2)의 제조:** 무수 피리딘 (200 mL) 중 **63-1** (50 g, 203 mmol)의 용액에 TBDPS-Cl (83.7 g, 304 mmol)을 부가했다. 반응을 밤새 실온에서 진행되도록 했다. 용액을 감압 하에서 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할했다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하여 5'-OTBDPS 에테르를 백색 폼으로서 얻었다 (94 g).

무수 DCM (300 mL) 중 5'-OTBDPS 에테르 (94.0 g, 194.2 mmol)의 용액에 은 니트레이트 (66.03 g, 388.4 mmol) 및 콜리딘 (235 mL, 1.94 mol)을 부가했다. 혼합물을 교반된 실온에서 대부분의 은 니트레이트가 용해된 후 (~15 분), 혼합물을 0℃로 냉각했다. 모노메톡시트리틸 클로라이드 (239.3 g, 776.8 mmol)을 한번에 부가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 MTBE로 희석했다. 용액을 1M 시트르산, 희석된 염수 및 5% 중탄산나트륨으로 연속하여 세정했다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축하여 완전히 보호된 중간체를 황색 폼으로서 얻었다.

완전히 보호된 중간체를 톨루엔 (100 mL)에서 용해시키고, 용액을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 무수 THF (250 mL)에서 용해시키고 TBAF (60 g, 233 mmol)로 처리했다. 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 취하고, 용액을 포화된 중탄산나트륨 및 염수로 세정했다. 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후, 용매를 진공에서 제거했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE: EA= 5:1, 1:1)로 정제하여 **63-2** (91 g, 86.4%)를 백색 폼으로서 얻었다.

**(63-3)의 제조:** DCM (100 mL) 중 **63-2** (13.5 g, 26 mmol)의 용액에 피리딘 (6.17 mL, 78 mmol)을 부가했다. 용액을 0℃로 냉각하고 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (33.8 g, 78 mmol)을 한번에 부가했다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액 (4%) 및 중탄산나트륨 수용액 (4%) (용액을 pH 6으로 조정함, ~150 mL)로 켄칭했다. 혼합물을 15 분 동안 교반했다. 유기 층을 분리하고, 희석된 염수로 세정하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 디옥산 (100 mL)에서 용해시키고, 용액을 37% 수성 포름알데하이드 (21.2 g, 10 당량) 및 2N 수성 나트륨 하이드록사이드 (10 당량)으로 처리했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 0.5 시간 동안 실온에서 교반한 후, 과잉의 수성 나트륨 하이드록사이드를 NH<sub>4</sub>Cl (~150 mL)로 중화했다. 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 5% 중탄산나트륨 사이에서 분할했다. 유기 상을 분리하고, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (MeOH: DCM= 100:1-50:1)로 정제하여 **63-3** (9.2 g, 83.6%)를 백색 폼으로서 얻었다.

**(63-4)의 제조:** **63-3** (23 g, 42.0 mmol)을 톨루엔으로 2회 공-증발시켰다. 잔류물을 무수 DCM (250 mL) 및 피리딘 (20 mL)에서 용해시켰다. 용액을 -35℃로 냉각했다. 트리플릭산 무수물 (24.9 g, 88.1 mmol)을 10 분에 걸쳐 적가했다. 반응을 40 분 동안 -35℃에서 교반했다. TLC (PE: EA= 2:1 및 DCM: MeOH= 15:1)가 반응의 완료를



보여주었을 때, 반응을 물 (50 mL)로 0℃에서 켜쳤다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고, EA로 추출했다. 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 실리카겔 패드를 통해 여과했다. 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE: EA= 100:1-1:1)로 정제하여 **63-4** (30.0 g, 88.3%)를 갈색 폼으로서 얻었다.

(**63-5**)의 제조: **63-4** (30 g, 36.9 mmol)을 톨루엔으로 2회 공-증발시켰다. 수득한 비스-트리플레이트를 무수 DMF (150 mL)에서 용해시키고, 0℃로 냉각하고 나트륨 하이드라이드 (미네랄 오일 중 60%; 1.5 g, 40.6 mmol, 1.1 당량)으로 처리했다. 반응 혼합물을, TLC (DCM: MeOH = 15:1)이 비스-트리플레이트의 사라짐 및 2,5'-안하이드로 중간체의 형성을 보여줄 때까지 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 리튬 클로라이드 (4.6 g, 110.7 mmol, 3 당량)을 부가하고, 교반을 2 시간 동안 계속했다. 혼합물을 100 mL의 반 포화된 암모늄 클로라이드 및 에틸 아세테이트에 취했다. 유기 상을 분리하고, 회석된 염수로 세정하고 감압 하에서 농축하여 **63-5**를 얻었다.

(**63-6**)의 제조: **63-5**를 THF (150 mL)에서 용해시키고, 용액을 1N 수성 나트륨 하이드록사이드 (~41 mL, 40.1 mmol, 1.1 당량)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 LCMS로 모니터링했다. 반응을 반 포화된 중탄산나트륨 (~60 mL)로 회석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 상을 (황산마그네슘) 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH= 300:1-60:1)로 잔류물을 정제하여 **63-6** (18.3 g, 87.6%)를 황색 폼으로서 얻었다.

(**63-7**)의 제조: 무수 DCM (150 mL) 중 **63-6** (18.3 g, 32.33 mmol)의 용액에 TBS-Cl (17.7 g, 64.6 mmol) 및 이 미다졸 (6.6 g, 97 mmol)을 부가했다. 반응을 밤새 실온에서 진행되도록 했다. 반응을 물로 회석하고, DCM로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH=300:1-80:1)로 잔류물을 정제하여 **63-7** (18.4 g, 83.7%)를 백색 폼으로서 얻었다.

(**63-8**)의 제조: MeCN (450 mL) 중 **63-7** (18.4 g, 27.1 mmol), DMAP (6.6 g, 54.0 mmol) 및 TEA (5.4 g, 54.0 mmol)의 용액을 2,4,6-트리이소프로필벤젠설포닐 클로라이드 (TPSCl, 16.3 g, 54.0 mmol)로 처리했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O (70 mL)을 부가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 용액을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH= 100:1 내지 15:1) 상에서 정제하여 **63-8** (18.0 g)을 밝은 황색 고체로서 얻었다.

(**63-9**)의 제조: 무수 DCM (150 mL) 중 **63-8** (18.0 g, 26.5 mmol)의 용액에 콜리딘 (8.1 g, 66.3 mmol, 2.5 당량), 은 니트레이트 (4.5 g, 26.5 mmol, 1.0 당량) 및 DMTrCl (13.4 g, 39.7 mmol, 1.5 당량)을 부가했다. 반응을 밤새 실온에서 진행되도록 했다. 혼합물을 여과했다. 여과물을 염수로 세정하고 DCM로 추출했다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을, 칼럼 크로마토그래피 (PE: EA= 60:1~3:1)로 정제하여 황색 폼으로서 얻었다. 폼을 THF (150 mL)에서 용해시키고, TBAF (10.4 g, 39.7 mmol, 1.5 당량)을 부가했다. 반응을 밤새 실온에서 진행되도록 했다. 혼합물을 농축하고, 염수로 세정하고 EA로 추출했다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE: EA =60:1-EA)로 정제하여 **63-9** (21.3 g, 92.4%)를 황색 폼으로서 얻었다.

(**63-10**)의 제조: 무수 DCM (20 mL) 중 **63-9** (2.0 g, 2.3 mmol)의 용액에 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (1.95 g, 4.6 mmol)을 0℃에서 질소 하에서 부가했다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 회석하고, 포화된 수성 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 및 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>의 혼합물로 세정했다. 조 생성물을 실리카겔 상 칼럼 크로마토그래피 (PE: EtOAc = 2: 1)로 정제하여 **63-10** (1.8 g, 90%)를 황색 고체로서 얻었다.

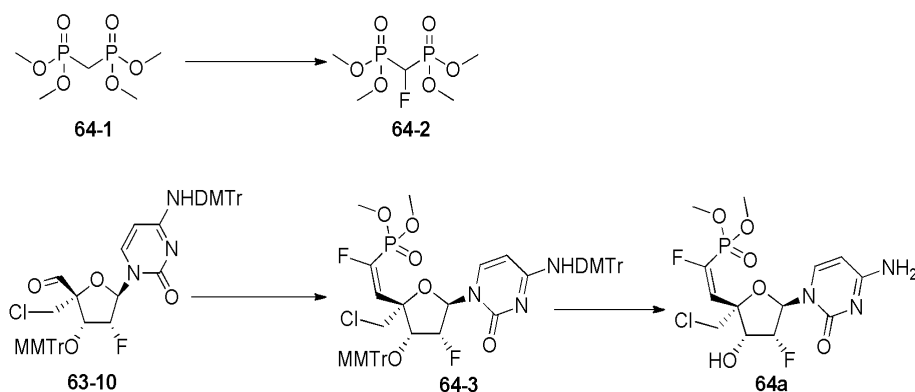
(**63-11**)의 제조: 무수 THF (10 mL) 중 테트라메틸 메틸렌디포스포네이트 (390 mg, 1.68 mmol)의 용액에 NaH (84 mg, 2.1 mmol)을 0℃에서 질소 하에서 부가했다. 반응을 0℃에서 30 분 동안 교반했다. 무수 THF (10 mL) 중 **63-10** (1.2 g, 1.4 mmol)의 용액을 0℃에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl으로 켜치고, 조 생성물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 150: 1)로 정제하여 **63-11** (1.2 g, 88.2%)를 황색 고체로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 M Hz) δ 8.51 (s, 1H), 7.46-7.09 (m, 22H), 6.88-6.82 (m, 6H), 6.62 (q, *J*<sub>1</sub> = 17.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 22.4 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.86-5.75 (m, 2H), 5.43 (d, *J* = 25.2 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 21.2 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 9H), 3.53 (q, *J* = 11.2 Hz, *J* = 16.0 Hz, 6H). ESI-MS: *m/z* 971.59 [M + H]<sup>+</sup>.

(**63a**)의 제조: 80% HOAc (46 mL) 중 **63-11** (1.0 g, 1.03 mmol)의 용액을 80-90℃에서 2 시간 동안 교반했다.

용매를 제거하고, 조 생성물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 20: 1)로 정제하여 중간체 (337 mg, 82.3%)를 백색 고형물로서 얻었다. 중간체를 MeOH에서 용해시키고 습성 Pd/C (300 mg)을 부가했다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> (1 atm) 하에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 여과했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH= 20:1) 상에서 정제하여 **63a** (192 mg, 63.9%)를 백색 고형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.70(dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 21.6 Hz, 1H), 5.31(m, 1H), 4.67 (dd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 19.6 Hz, 1H), 3.80(m, 2H), 3.75 (2d, *J* = 2.4 Hz, 6H), 1.92-2.20 (m, 4H). <sup>31</sup>P NMR (CD<sub>3</sub>OD, 162 MHz) δ 35.77. ESI-MS: *m/z* 400.0 [M + H]<sup>+</sup>.

## 실시예 61

### 화합물 (64a)의 제조



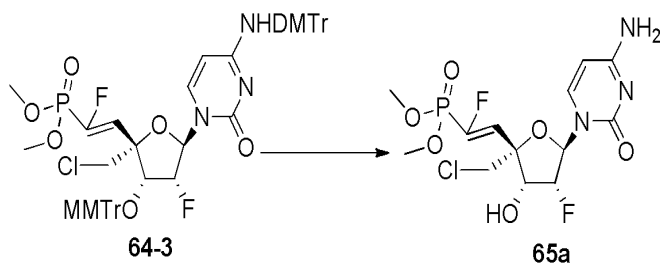
**(64-2)의 제조:** THF (20 mL) 중 **64-1** (1.0 g, 4.3 mmol)의 용액에 NaH (120 mg, 3.0 mmol)을 부가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반했다. 셀렉트플루오르 (1.2 g, 3.4 mmol)을 반응 혼합물에 부가했다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 상에서 정제하고 EA로 용출하여 **64-2** (500 mg, 57%)를 백색 고형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 5.65 (dt, *J* = 14.0 Hz, *J* = 44.8 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 9.6 Hz, 12H).

**(64-3)의 제조:** 무수 THF (10 mL) 중 화합물 **64-2** (390 mg, 1.68 mmol)의 용액에 NaH (84 mg, 2.1 mmol)을 0℃에서 질소 하에서 부가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반했다. 무수 THF (10 mL) 중 **63-10** (1.2 g, 1.4 mmol)의 용액을 0℃에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 퀀칭하고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH= 150: 1) 상에서 정제하여 조 **64-3** (1.2 g, 88.2%)를 황색 고체로서 얻었다.

**(64a)의 제조:** 80% HOAc (3 mL) 중 조 **64-3** (230 mg, 0.23 mmol)의 용액을 80-90℃에서 2 시간 동안 교반했다. 조 생성물을 (DCM: MeOH= 20:1로 용출하는) 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 **64a** (54 mg, 53.7%)를 백색 고형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 6.62-6.78 (m, 1H), 6.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.03-6.07 (m, 1H), 5.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.61-5.64 (m, 1H), 5.48-5.51 (m, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.75 (2d, *J* = 11.6 Hz, 6H). ESI-MS: *m/z* 416.3 [M + H]<sup>+</sup>.

## 실시예 62

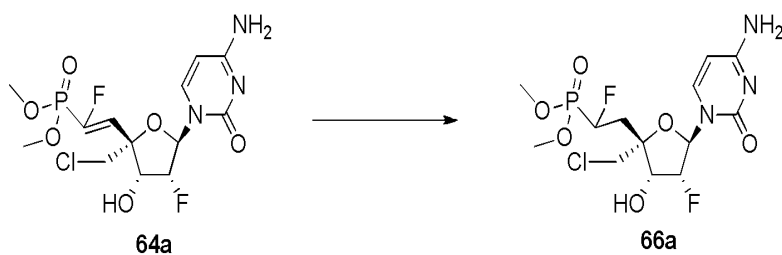
### 화합물 (65a)의 제조



80% HOAc (3 mL) 중 조 **64-3** (230 mg, 0.23 mmol)의 용액을 80-90℃에서 2 시간 동안 교반했다. 조 생성물을 (DCM: MeOH= 20:1로 용출하는) 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 **65a** (52 mg, 33.7%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz)  $\delta$  7.59 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.25-6.28 (m, 1H), 5.86-6.02 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.31 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H), 4.72 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H), 3.90 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 3.73 (2d,  $J$  = 11.6 Hz, 6H).

### 실시예 63

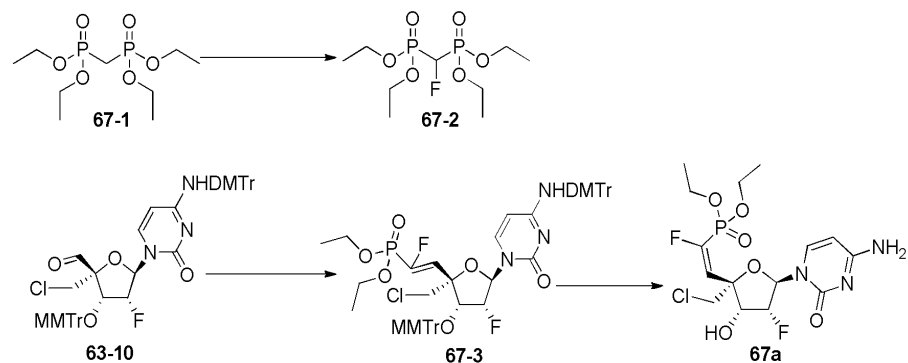
### 화합물 (66a)의 제조



EA:MeOH (5:1, 20 mL) 중 **64a** (130 mg, 0.3 mmol)의 용액을  $\text{H}_2$  (15 Psi) 하에서 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH= 20: 1) 상에서 정제하여 **66a** (70 mg, 54%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz)  $\delta$  7.61 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.87 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.58-5.80 (m, 1H), 5.26-5.47 (m, 2H), 4.97-5.03 (m, 1H), 5.58-5.80 (m, 1H), 3.73-3.94 (m, 6H), 2.33-2.59 (m, 2H). ESI-MS:  $m/z$  418.3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### 실시예 64

### 화합물 (67a)의 제조



(**67-2**)의 제조: THF (20 mL) 중 **67-1** (2.0 g, 6.9 mmol)의 용액에 NaH (110 mg, 2.8 mmol)을 부가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반했다. 셀렉트플루오르 (5.0 g, 13.6 mmol)을 반응 혼합물에 부가했다. 반응을 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 켄칭하고 EA로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조

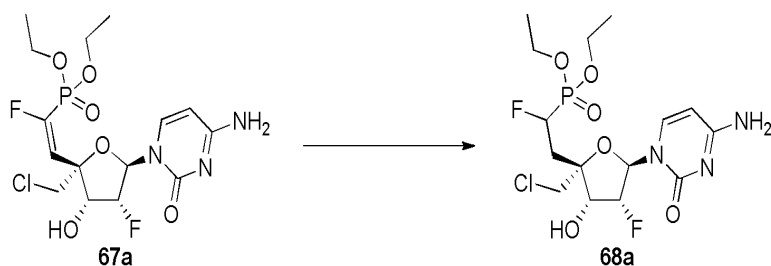
생성물을 (EA로 용출하는) 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 **67-2** (600 mg, 28.3%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  5.65 (dt,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 44.8$  Hz, 1H), 4.24-4.46 (m, 8H), 1.35-1.39 (m, 12H).

(**67-3**)의 제조: 무수 THF (10 mL) 중 **67-2** (2.14 g, 7.0 mmol)의 용액에 NaH (84 mg, 2.1 mmol)을 0°C에서 질소 하에서 부가했다. 반응 혼합물을 0°C에서 30 분 동안 교반했다. 무수 THF (10 mL) 중 **63-10** (3.0 g, 3.5 mmol)의 용액을 0°C에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 킨칭하고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH=150: 1) 상에서 정제하여 조 **67-3** (2.9 g, 79.5%)를 황색 고체로서 얻었다.

(**67a**)의 제조: 80% HOAc (25 mL) 중 조 **67-3** (1.0 g, 0.98 mmol)을 80-90°C에서 2 시간 동안 교반했다. 조 생성물을 (DCM: MeOH= 20:1로 용출하는) 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 **67a** (133 mg, 32.5%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz)  $\delta$  7.67 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 6.33-6.69 (m, 1H), 6.05 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.00-6.05 (m, 1H), 5.76 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.45-5.61 (m, 1H), 4.60-4.63 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 5H), 1.23-1.29 (m, 6H).  $^{31}\text{P}$  NMR (DMSO, 162 MHz)  $\delta$  1.93, 1.30. ESI-MS:  $m/z$  466.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

#### 실시예 65

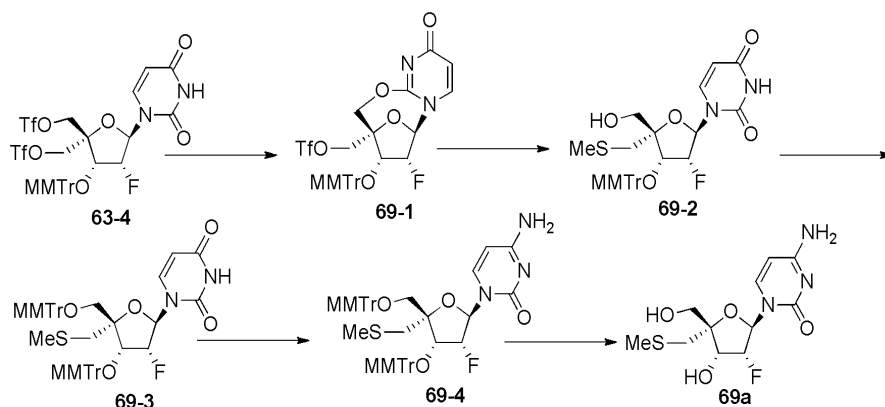
##### 화합물 (68a)의 제조



MeOH (20 mL) 중 **67a** (130 mg, 0.29 mmol)의 용액을  $\text{H}_2$  (15 Psi) 하에서 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 (DCM: MeOH= 20:1로 용출하는) 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 **68a**의 부분입체이성질체의 혼합물 (90 mg, 69.2%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz)  $\delta$  7.61-7.68 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 5.89-5.95 (m, 1H), 5.58-5.79 (m, 2H), 5.18-5.39 (m, 2H), 4.53-4.85 (m, 1H), 4.04-4.39 (m, 4H), 3.71-3.83 (m, 2H), 2.21-2.35 (m, 2H), 1.21-1.27 (m, 6H).  $^{31}\text{P}$  NMR (DMSO, 162 MHz)  $\delta$  18.2, 18.02, 17.73, 17.56. ESI-MS:  $m/z$  446.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$

#### 실시예 66

##### 화합물 (69a)의 제조



**(69-1)의 제조:** 63-4 (3.0 g, 3.69 mmol)을 톨루엔으로 2회 공-증발시켰다. 수득한 비스-트리플레이트를 무수 DMF (20 mL)에서 용해시켰다. 용액을 0℃로 냉각하고 나트륨 하이드라이드 (미네랄 오일 중 60%; 177 mg, 0.43 mmol)로 처리했다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반했다 (TLC (PE: EA =2:1)는 비스-트리플레이트의 완전한 사라짐 및 2',5'-안하이드로 중간체의 맑은 형성을 보여주었다). 반응 혼합물을 임의의 추가 워크업 없이 다음 단계를 위해 사용했다.

**(69-2)의 제조:** 상기 교반된 반응 혼합물에 NaSMe (9.0 g, 0.13 mmol) 및 15-크라운-5 (4.87 g, 22.14 mmol)을 0℃에서 질소 하에서 부가했다. 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반했다 (TLC (PE: EA= 1:1)는 반응의 완료를 보여주었다). 반응을 물로 켄칭했다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세정하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE: EA= 5:2) 상에서 정제하여 69-2 (1.23 g, 59.0%)를 백색 폼으로서 얻었다.

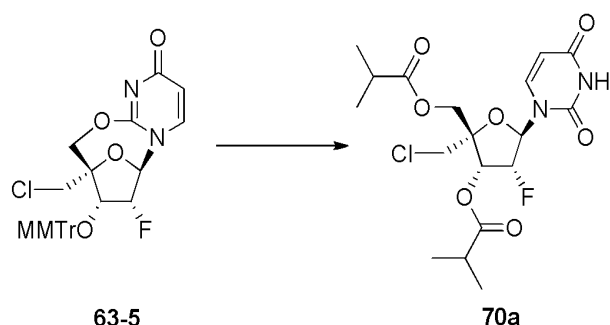
**(69-3)의 제조:** 무수 DCM (10 mL) 중 69-2 (1.34 g, 2.32 mmol)의 교반된 용액에 MMTrCl (1.32 g, 4.64 mmol), AgNO<sub>3</sub> (1.17 g, 6.96 mmol) 및 콜리딘 (1.41 g, 11.6 mmol)을 실온에서 질소 하에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다 (TLC (PE: EA= 1:1)는 반응의 완료를 보여주었다). 혼합물을 여과하고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE: EA= 8:1) 상에서 정제하여 69-3 (1.31g, 66.5%)를 백색 폼으로서 얻었다.

**(69-4)의 제조:** 무수 MeCN (9 mL) 중 69-3 (900 mg, 1.06 mmol)의 용액에 DMAP (259 mg, 2.12 mmol), TEA (214 mg, 2.12 mmol) 및 TPSCl (640 mg, 2.12 mmol)을 실온에서 질소 하에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다 (TLC (DCM: MeOH=10:1)는 반응의 완료를 보여주었다). NH<sub>4</sub>OH (10 mL)을 부가하고, 반응 혼합물을 추가 1 시간 동안 교반했다 (LCMS는 반응의 완료를 보여주었다). 용액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출했다. 유기 층을 1M HCl, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세정하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH= 70:1) 상에서 정제하여 69-4 (870 mg, 68.5%)를 백색 고형물로서 얻었다.

**(69a)의 제조:** 69-4 (800 mg, 0.95 mmol)을 80% HOAc 수성 (50 mL)에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 75℃로 밤새 가열했다 (LCMS는 반응의 완료를 보여주었다). 반응 혼합물을 농축하고 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH= 15:1) 상에서 정제하여 69a (180 mg, 62.5%)를 백색 고형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 3.2 Hz *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.05 (dt, *J* = 4.8 Hz, *J* = 53.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 5.2 Hz *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.84 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* 305.8 [M + H]<sup>+</sup>

## 실시예 67

### 화합물 (70a)의 제조

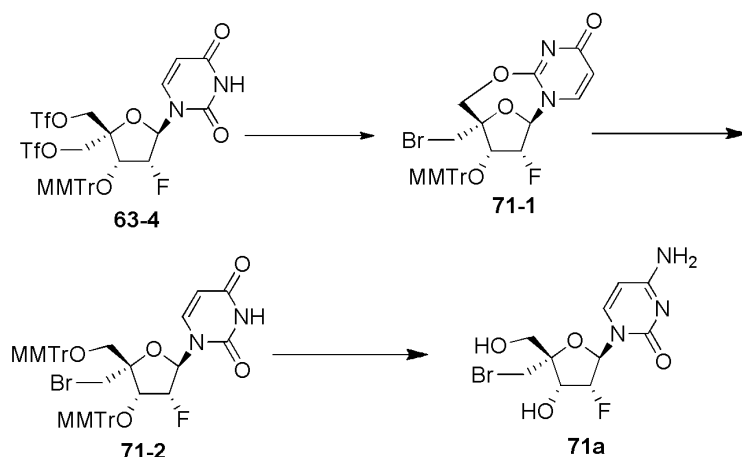


MeCN (2 L) 중 63-5 (100 g, 182.5 mmol)의 용액에 6N HCl 수성 (15 g)을 부가했다. 혼합물을 40℃에서 7 시간 동안 교반하고, 그 다음 25% 암모니아 용액 (~8 g)으로 pH = 5~6으로 중화했다. 혼합물을 여과하여 고체를 얻었고, 이것을 PE로 추가 세정하여 중간체 (32.2 g, 60%)를 백색 고형물로서 얻었다. MeCN (1 L) 중 중간체 (32.2 g, 109.5 mmol), TEA (22.1 g, 219 mmol) 및 DMAP (1.34 g, 11 mmol)의 혼합물에 이소부티르산 무수 (69.2 g, 438 mmol)와 함께 부가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 반응을 물 (200 mL)의 부가로 켄칭하고 2-Me-THF (800 mL)로 추출했다. 유기 층을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세정했다. 유기 층을 건조시키고 농축하여

잔류물을 얻었고, 이것을 실리카겔 칼럼 (헵탄 중 10% 톨루엔)으로 정제하여 **70a** (42.3 g, 89%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.65 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.95 (dd,  $J$  = 2.8, 20.4 Hz, 1H), 5.55-5.74 (m, 3H), 4.33-4.41 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.57-2.72 (m, 2H), 1.14-1.22 (m, 12H).

#### 실시예 68

##### 화합물 (71a)의 제조



**(71-1)의 제조:** DMF (50 mL) 중 **63-4** (4.2 g, 5.17 mmol)의 용액에 0°C에서 NaH (227 mg의 60% 분산물, 5.7 mmol)을 추가했다. 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 LiBr (1.34 g, 15.5 mmol)을 추가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, EA (150 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 연속하여 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 PE 중 10% EA로 용출하는 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 **71-1**을 황색 고체로서 얻었다 (2 g, 66%)

**(71-2)의 제조:** THF (20 mL) 중 **71-1** (1.74 g, 2.9 mmol)의 용액에 0°C에서 1N NaOH (3.2 mL, 3.2 mmol)을 추가하고, 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EA (100 mL) 및 물 (20 mL) 사이에서 분할하고, 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 증발 건조했다. 잔류물을 PE 중 20% EA로 용출된 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 5'-OH 유도체를 황색 고체로서 얻었다 (1.6 g, 90%).

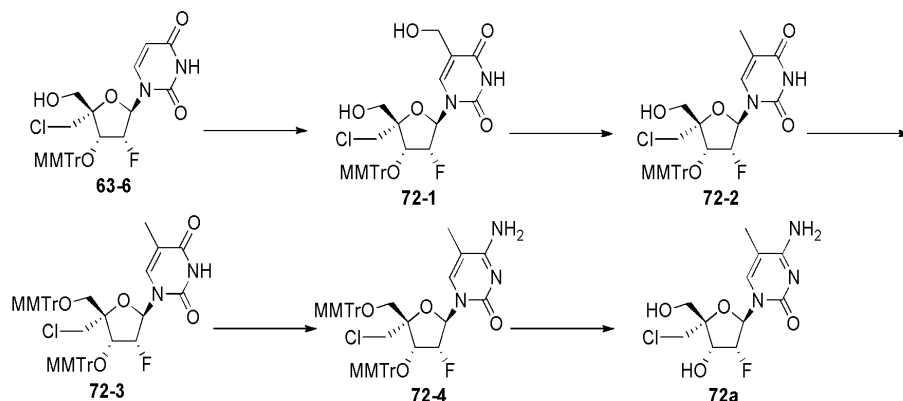
무수 DCM (20 mL) 중 5'-OH 유도체 (2.3 g, 3.76 mmol)의 용액에 콜리딘 (0.8 g, 6.7 mol) 및 MMTrCl (2.7 g, 8.7 mmol)을 추가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 여과하고 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 연속하여 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 PE 중 10% EA로 용출하는 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 **71-2**를 황색 고체로서 얻었다 (2.4 g, 73%).

**(71a)의 제조:** 무수  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 mL) 중 **71-2** (2.4 g, 2.72 mmol)의 용액에 TPSCl (1.65 g, 5.44 mmol), DMAP (0.663 g, 5.44 mmol) 및  $\text{NEt}_3$  (1.5 mL)을 실온에서 추가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 28% 암모니아수 (30 mL)을 추가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EA (150 mL)로 희석하고, 물, 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 연속하여 세정했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 DCM 중 2% MeOH로 용출된 실리카겔 칼럼으로 정제하여 시티딘 유도체를 황색 고체로서 얻었다 (1.5 g, 62%).

시티딘 유도체 (1.35 g, 1.5 mmol)을 80% AcOH (40 mL)에서 용해시키고, 혼합물을 60°C에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 DCM 중 5% MeOH을 용출물로서 사용하는 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 **71a**를 백색 고형물로서 얻었다 (180 mg, 35 %).  $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  8.00 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.12 (dd,  $J$  = 3.6 Hz,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 5.88 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J$  = 4.8 Hz,  $J$  = 53.2 Hz, 1H), 4.59 (dd,  $J$  = 5.2 Hz,  $J$  = 16.4 Hz, 1H), 3.95 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 3.76 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 3.70 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 3.63 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H); ESI-TOF-MS:  $m/z$  337.9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 실시예 69

## 화합물 (72a)의 제조



**(72-1)의 제조:** 1, 4-디옥산 (2 mL) 중 **63-6** (1.0 g, 1.8 mmol)의 용액에 TEA (3 mL) 및 37% HCHO (3 mL)을 부가했다. 반응 혼합물을 10 시간 동안 60°C에서 교반했다. 반응을 진공 하에서 농축 건조하고, 잔류물을 실리카 겔상 칼럼 칼럼 (DCM: MeOH = 100:1-30:1)로 정제하여 **72-1** (470 mg, 45%)를 백색 폼으로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  11.4 (s, 1H), 7.27-7.49 (m, 13H), 6.89 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.90-4.95 (m, 1H), 4.58 (dd,  $J$  = 5.2 Hz,  $J$  = 23.6 Hz, 1H), 3.96-4.07 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.50-3.62 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 1H), ESI-TOF-MS:  $m/z$  596.9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**(72-2)의 제조:** 디옥산 (2 mL) 중 **72-1** (430 mg, 0.72 mmol)의 용액에 30%  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (0.7 mL) 및  $\text{PtO}_2$  (290 mg)을 부가했다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2$  (1atm) 하에서 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH = 100:1-30:1) 상에서 정제하여 **72-2** (268 mg, 64%)를 백색 폼으로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  11.3 (s, 1H), 7.27-7.46 (m, 13H), 6.88 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.78 (d,  $J$  = 20.8 Hz, 1H), 5.06-5.08 (t,  $J$  = 20.8 Hz, 1H), 4.49 (dd,  $J$  = 4.2 Hz,  $J$  = 24.4 Hz, 1H), 3.94-4.04 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.59-3.63 (m, 1H), 3.52-3.53 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 1.66 (s, 3H). ESI-TOF-MS:  $m/z$  580.9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

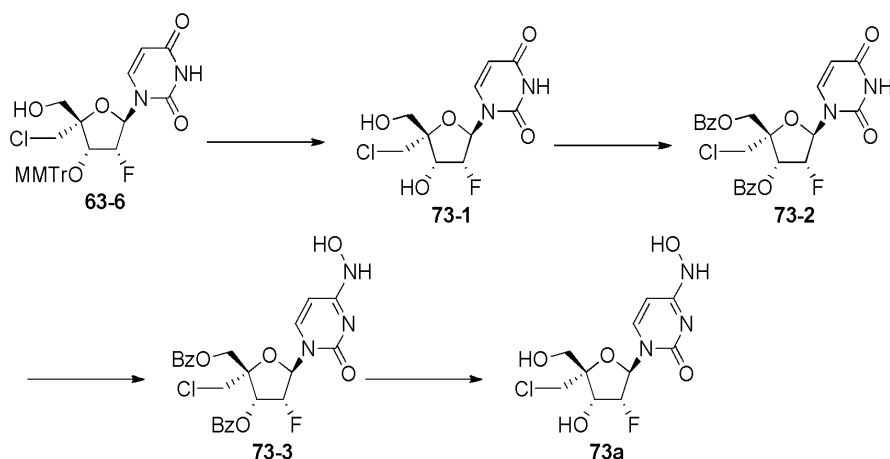
**(72-3)의 제조:** 무수 DCM (3 mL) 중 **72-2** (260 mg, 0.45 mmol)의 용액에  $\text{AgNO}_3$  (228 mg, 1.35 mmol), 콜리딘 (223 mg, 1.8 mmol) 및  $\text{MMTrCl}$  (456 mg, 1.35 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 10 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE: EA = 50:1-3:1) 상에서 정제하여 **72-3** (303 mg, 80%)를 백색 폼으로서 얻었다.

**(72-4)의 제조:** 무수  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 mL) 중 **72-3** (300 mg, 0.35 mmol)의 용액에 DMAP (107 mg, 0.88 mmol), TEA (141 mg, 1.4 mmol) 및  $\text{TPSCl}$  (106 mg, 0.35 mmol)을 실온에서 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반했다.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 mL)을 부가하고, 혼합물을 실온에서 추가 1 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EA 및 물로 분할했다. 유기 층을 염수로 2회 세정하고, 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE: EA = 50:1-3:1) 상에서 정제하여 **72-4** (270 mg, 90%)를 백색 폼으로서 얻었다.

**(72a)의 제조:** 10 mL의 60%  $\text{HCOOH}$  중 **72-4** (260 mg, 0.31 mmol)을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EA로 세정하여 **72a** (31 mg, 32%)를 백색 분말로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  7.85 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 6.12 (dd,  $J$  = 4.0 Hz,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 5.08-5.22 (m, 1H), 4.58 (dd,  $J$  = 4.8 Hz,  $J$  = 14.8 Hz, 1H), 3.92 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 3.74-3.84 (m, 3H), 1.94 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H). ESI-TOF-MS:  $m/z$  307.9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 실시예 70

# 화합물 (73a)의 제조



**(73-1)의 제조:** 포름산 (5 mL, 물 중 80%) 중 **63-6** (600 mg, 1.06 mmol)을 실온에서 밤새 교반했다. 반응의 완료를 TLC로 측정했다 (DCM: MeOH= 10:1). 용매를 제거하여 조 **73-1** (290 mg, 93.2%)를 얻었다.

**(73-2)의 제조:** 피리딘 (5 mL) 및 아세토니트릴 (5 mL) 중 **73-1** (290 mg, 0.98 mmol)의 용액에 BzCl (371 mg, 2.65 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5 시간 동안 교반했다. 반응을 실온으로 따뜻하게 하고 2 시간 동안 교반했다. 반응의 완료를 LCMS로 측정했다. 반응을 물로 켄칭하고 EA로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH= 200:1) 상에서 정제하여 **73-2** (245 mg, 49.8%)를 백색 고형물로서 얻었다.

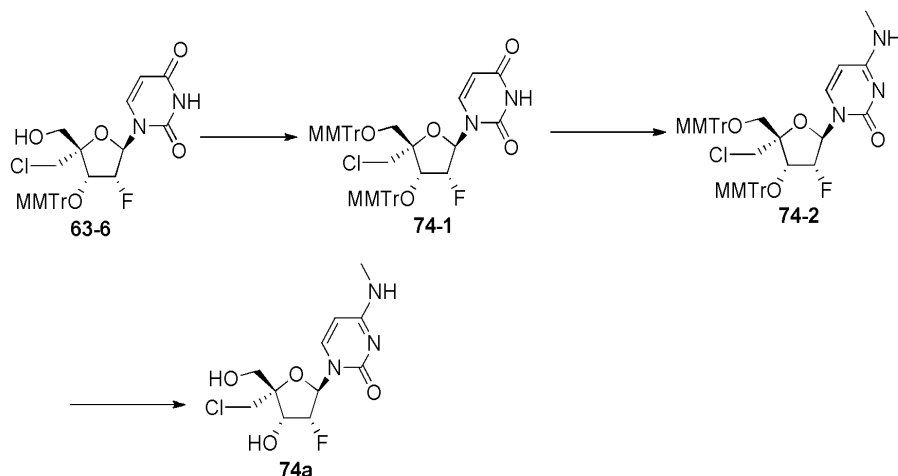
**(73-3)의 제조:** 무수 아세토니트릴 (2.5 mL) 중 **73-2** (245 mg, 0.49 mmol)의 용액에 TPSCl (394 mg, 0.98 mmol), DMAP (119.5 mg, 0.98 mmol) 및 TEA (98 mg, 0.98 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. NH<sub>2</sub>OH·HCl (68 mg, 0.98 mmol) 및 DBU (368 mg, 1.47 mmol)을 부가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층을 1M HCl, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세정하고, 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH= 20:1) 상에서 정제하여 **73-3** (49 mg, 32.9%)를 백색 고형물로서 얻었다.

**(73a)의 제조:** NH<sub>3</sub>/MeOH (30 mL) 중 **73-3** (49 mg, 0.1 mmol)의 용액을 실온에서 2 일 동안 교반했다. 용매를 제거했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH= 30:1) 상에서 정제하여 **73a** (12.9 mg, 44.0%)를 백색 고형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10.07 (brs, 1H), 9.68 (brs, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 13.6 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.36 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.16 (dt, *J* = 5.2 Hz, *J* = 53.6 Hz, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 3.58-3.76 (m, 2H), 3.57-3.58 (m, 2H). ESI-TOF-MS: *m/z* 308.1 [M - H]<sup>+</sup>.

## 실시예 71



## 화합물 (74a)의 제조



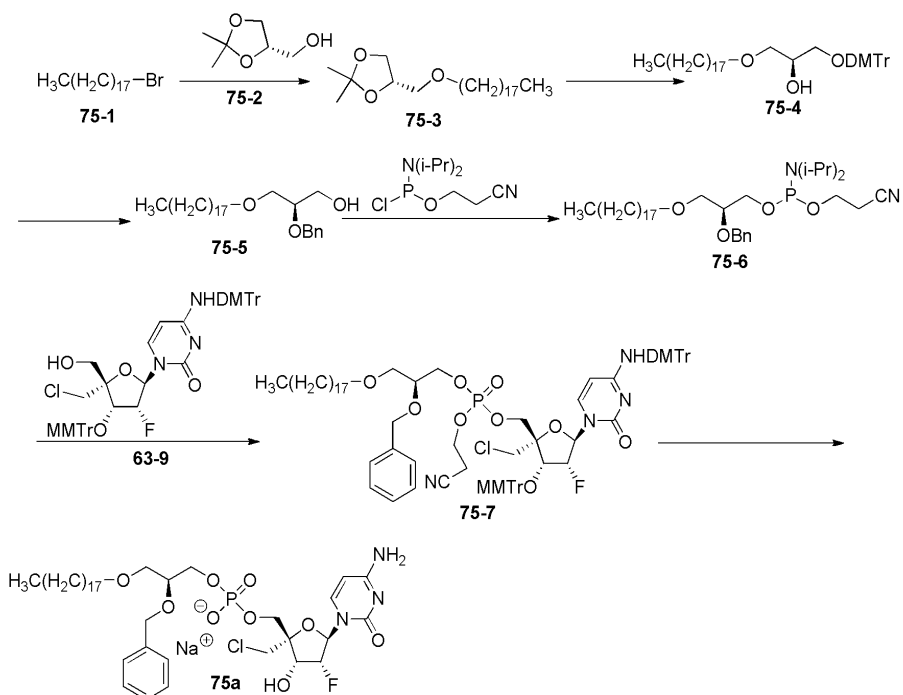
**(74-1)의 제조:** 무수 DCM (20 mL) 중 **63-6** (1.2 g, 2.12 mmol)의 용액에 콜리딘 (750 mg, 6.51 mol) 및 MMTroCl (2.6 g, 8.5 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응을 여과하고 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 연속하여 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 PE 중 10% EA로 용출하는 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 **74-1**을 황색 고체로서 얻었다 (1.4 g, 72%)를 얻었다.

**(74-2)의 제조:** 무수 아세토니트릴 (6 mL) 중 **74-1** (600 mg, 0.715 mmol)의 교반된 용액에 TPSCl (432 mg, 1.43 mmol), DMAP (174 mg, 1.43 mmol) 및 TEA (144 mg, 1.43 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응의 완료를 TLC로 측정했다 (DCM: MeOH= 10:1). CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (310 mg, 10 mmol)을 0°C에서 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층을 1M HCl, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세정했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 분취-TLC (DCM: MeOH= 10:1)로 정제하여 **74-2** (307 mg, 50.45%)를 백색 고형물로서 얻었다.

**(74a)의 제조:** 포름산 (10 mL, 물 중 80%) 중 **74-2** (300 mg, 0.352 mmol)을 실온에서 밤새 교반했다. 반응의 완료를 TLC로 측정했다 (DCM: MeOH= 10:1). 용매를 제거 건조시켰다. 잔류물을 20 mL의 메탄올에서 용해시켰다. 암모니아 (0.5 mL)을 부가하고, 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 PE (5X)로 세정하여 **74a** (103 mg, 95.3%)를 백색 고형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 14.8 Hz, 1H), 5.97 (brs, 1H), 5.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.39 (brs, 1H), 5.08 (dt, *J* = 4.2 Hz, *J* = 53.2 Hz, 1H), 4.37-4.40 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.54-3.70 (m, 2H), 2.73 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H). ESI-TOF-MS: *m/z* 308.1 [M + H]<sup>+</sup>.

## 실시예 72

# 화합물 (75a)의 제조



**(75-3)의 제조:** 무수 THF (200 mL) 중 **75-1** (20.0 g, 151 mmol)의 교반된 용액에 NaH (7.8 g, 196 mmol)을 나누어서 0℃에서 부가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, **75-2** (65.0 g, 196 mmol)을 0℃에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 10 시간 동안 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고 EA로 추출했다. 반응을 염수로 세정하고, 유기 층을 농축하여 조 **75-3** (72 g)을 얻었다.

**(75-4)의 제조:** 조 **75-3** (72 g, 151 mmol)을 80% CH<sub>3</sub>COOH (300 mL)로 용해시키고 10 시간 동안 교반했다. 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔류물을 EA에서 용해시키고 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 연속하여 세정했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 조 중간체를 얻었고, 이것을 무수 피리딘 (80 mL) 및 DCM (400 mL)에서 용해시켰다. DCM (150 mL) 중 DMTrCl (56.0 g, 166 mmol)의 용액을 0℃에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 10 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축 건조하고, 잔류물을 실리카겔상 칼럼 (PE: EA= 2:1)로 정제하여 **75-4** (58.5 g, 61%)를 얻었다.

**(75-5)의 제조:** 무수 DMF (80 mL) 중 **75-4** (10.0 g, 15.5 mmol)의 교반된 용액에 NaH (0.8 g, 20 mmol)을 0℃에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, BnBr (33.8 g, 20 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 10 시간 동안 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고 EA로 추출했다. 반응을 염수로 세정하고, 유기 층을 농축하여 조 중간체 (10.5 g, 92%)를 백색 폼으로서 얻었다. 80% CH<sub>3</sub>COOH (100 mL) 중 조 중간체 (10.2 g, 13.8 mmol)의 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 용매를 제거했다. 잔류물을 EA에서 용해시키고, 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 연속하여 세정하고, 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE: EA= 3:1) 상에서 2회 정제하여 **75-5** (4.2 g, 70%)를 백색 폼으로서 얻었다.

**(75-6)의 제조:** 무수 CH<sub>3</sub>CN (30 mL) 중 **75-5** (4.0 g, 9.2 mmol)의 용액에 DIPEA (6.1 g, 47.6 mmol) 및 2-시아노에틸 N,N-디이소프로필클로로포스포라미다이트 (2.8 g, 11.9 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EA 및 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 분할했다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE: EA= 3:1) 상에서 정제하여 **75-6** (5.1g, 88 %)를 백색 고형물로서 얻었다.

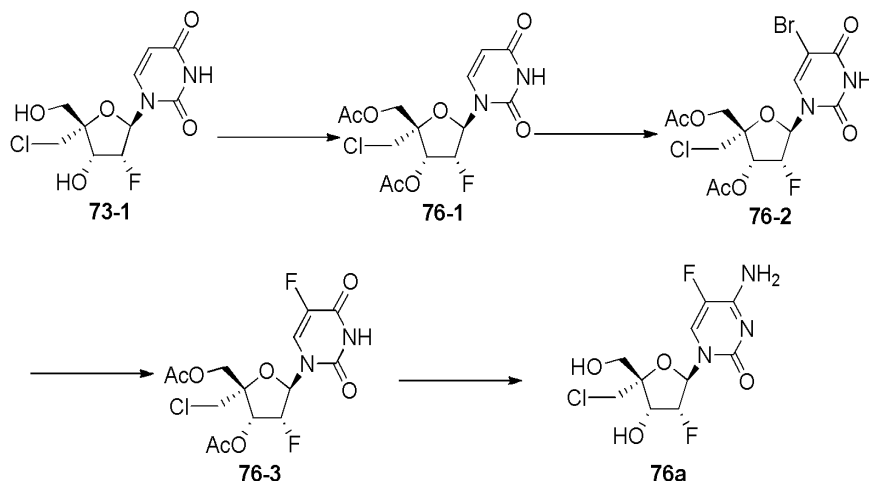
**(75-7)의 제조:** 무수 MeCN (1 mL) 중 **75-6** (1.0 g, 1.6 mmol) 및 **63-9** (925 mg, 1.1 mmol)의 용액에 테트라졸 (12 mL, MeCN 중 0.45M, 5.5 mmol)을 실온에서 적가했다. 3 시간 동안 교반한 후, TBDPH (0.96 mL, 5M 4.8 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EA로 희석하고, 포화된 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 및 염수로 세정하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (PE/EA = 50:1

내지 1:1)로 정제하여 **75-7** (1.1 g, 73.3%)를 백색 고형물로서 얻었다.

(**75a**)의 제조: 60% HCOOH (3 mL) 중 **75-7** (1.0 g, 0.7 mmol)의 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 용매를 제거했다. 잔류물을 EA에서 용해시키고 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 연속하여 세정하고, 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM : MeOH= 30:1) 상에서 2회 정제하여 조 **75a** (510 mg, 86%)를 백색 폼으로서 얻었다. C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 중 조 **75a** (275 mg, 0.33 mmol)의 용액에, pH~7.0까지 몇 개의 액적 1N NaOH를 부가했다. 혼합물을 0.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 HPLC (MeCN 및 물, 중성 시스템)으로 정제하여 **75a** (나트륨 염, 170 mg, 64%)를 백색 고형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.37 (m, 5H), 6.22 (dd, *J* = 3.6 Hz, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.01-5.16 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 2H), 4.52-4.11 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 3.91-4.09 (m, 3H), 3.69-3.81 (m, 3H), 3.51-3.60 (m, 2H), 3.41-3.45 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 2H), 1.21-1.35 (m, 32H), 0.87-0.91 (m, 3H). <sup>31</sup>P NMR (CD<sub>3</sub>OD, 162 MHz) δ -0.223. ESI-TOF-MS: *m/z* 788.3 [M - H]<sup>+</sup>.

### 실시예 73

#### 화합물 (76a)의 제조



(**76-1**)의 제조: 피리딘 (40 mL) 중 **73-1** (4.1 g, 13.95 mmol)의 용액에 Ac<sub>2</sub>O (3.13 g, 30.68 mmol)을 실온에서 부가하고, 혼합물을 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE: EA= 3:1) 상에서 정제하여 **76-1** (4.0 g, 75.9%)를 얻었다.

(**76-2**)의 제조: 피리딘 (20 mL) 중 **76-1** (1.3 g, 3.44 mmol)의 용액에 NBS (1.22 g, 6.88mmol)을 실온에서 부가하고, 혼합물을 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE: EA= 4:1) 상에서 정제하여 **76-2** (1.43 g, 72.2%)를 얻었다.

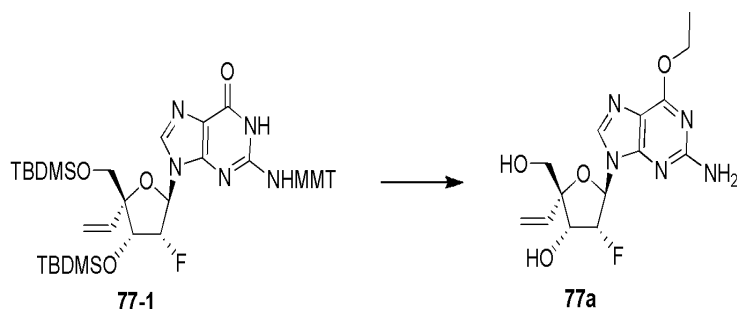
(**76-3**)의 제조: 디옥산 (10 mL) 중 **76-2** (770 mg, 1.68 mmol)의 용액에 Me<sub>6</sub>Sn<sub>2</sub> (1.1 g, 3.36 mmol) 및 (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (100 mg)을 N<sub>2</sub> 대기 하에서 부가했다. 혼합물을 80℃에서 4 시간 동안 가열했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 중간체 (400 mg, 43.96%)를 얻었다. 무수 MeCN (3 mL) 중 중간체의 용액 (330 mg, 0.61 mmol)에 Selectflour<sup>®</sup> (462 mg, 1.34 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE: EA= 4:1) 상에서 정제하여 **76-3** (100 mg, 41.5%)를 얻었다.

(**76a**)의 제조: MeCN (2 mL) 중 **76-3** (100 mg, 0.25 mmol)의 용액에 DMAP (62 mg, 0.51mmol), TEA (51 mg, 0.51 mmol) 및 TPSCl (153 mg, 0.51 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반했다. NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (0.75 mL)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고 1N HCl 및 염수로 세정했다. 유기 층을 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE: EA= 1:1) 상에서 정제하여 중간체 (60 mg, 60.1%)를 얻었다. NH<sub>3</sub>/MeOH (5 mL) 중 중간체 (50 mg, 0.13 mmol)를 실온에서 3 시간 동안 교반했다.

혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (MeOH: DCM= 1:10) 상에서 정제하여 **76a** (30 mg, 76.2%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8.25 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.09 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 5.00 (dt,  $J$  = 4.0 Hz,  $J$  = 53.2 Hz, 1H), 4.48–4.54 (m, 1H), 3.73–3.95 (m, 4H). ESI-TOF-MS:  $m/z$  312.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 실시예 74

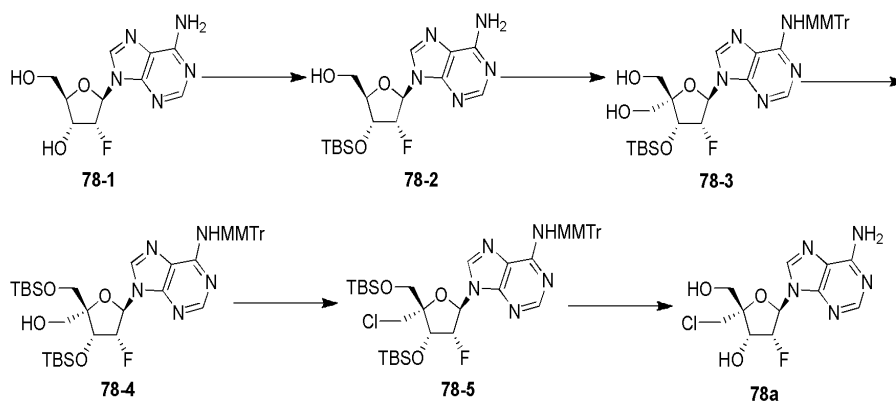
### 화합물 (77a)의 제조



**77-1** (680 mg, 0.8 mmol) 및 트리페닐포스핀 (312 mg, 1.2 mmol)을 5 mL의 디옥산 및 0.25 mL의 건조 에탄올의 혼합물에서 용해시켰다. 3 mL의 디옥산 중 디이소프로필 아자디카복실레이트 (톨루엔 중 40% w 용액, 1.28 mmol)의 용액을 부가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발 건조했다. 잔류물을 10 mL의 THF에서 용해시키고, 4°C로 냉각하고 THF 중 2 당량의 TBAF를 부가했다. 혼합물을 실온까지 따뜻하게 하고 용매를 증발시켰다. 수득한 뉴클레오사이드를 80% HCOOH로 실온에서 3 시간 동안 처리하고, 그 다음 산을 증발시켰다. 용출을 위해 DCM (950 mL), MeOH (50 mL), 및 NH<sub>4</sub>OH (2.5 mL)의 혼합물을 사용하는 등용매 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 **77a** (80mg, 30%)를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8.06 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.11-6.06 (dd, 1H), 5.98-5.89 (dd, 1H), 5.65-5.64 (d, 1H), 5.34-5.26 (m, 2H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.58-4.50 (dt, 1H), 4.42-4.36 (q, 2H), 3.50-3.28 (m, 2H), 1.30 (t, 3H). MS: 384 (M-1+HCOOH).

## 실시예 75

### 화합물 (78a)의 제조



**(78-2)의 제조:** 무수 피리딘 (100 mL) 중 **78-1** (10.0 g, 37.17 mmol)의 용액에 이미다졸 (9.54 g, 140.4 mmol) 및 TBSCl (21.1 g, 140.4 mmol)을 25℃에서 부가했다. 용액을 25℃에서 15 시간 동안 교반했다. 용액을 감압 하에서 농축 건조했다. 잔류물을 EtOAc (200 mL)에서 용해시키고 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 10:1 내지 2:1)로 정제하여 중간체 (11.8 g, 64%)를 얻었다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) 중 중간체 (11.8 g, 23.7 mmol)의 빙냉 용액에 p-톨루엔설폰산 모노수화물 (8.2 g, 47.5 mmol)의 용액을 소량으로 N<sub>2</sub> 하에서 부가했다. 혼합물을 25℃에서 30 분 동안 교반하고, 그 다음 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔류물을 얻었고, 이것을 실리카겔 (PE/EA

= 10:1 내지 1:1)로 정제하여 **78-2** (6.7 g, 74%)를 고체로서 얻었다.

(**78-3**)의 제조: 무수 피리딘 (50 mL) 중 **78-2** (6.7 g, 17.5 mmol)의 용액에 TMSCl (2.8 g, 26.2 mmol)을 소량씩 0℃에서 N<sub>2</sub> 하에서 부가했다. 반응 혼합물을 25℃에서 밤새 교반했다. 무수 피리딘 (50 mL) 중 AgNO<sub>3</sub> (77.8 g, 510 mmol) 및 MMTrCl (156.8 g, 510 mmol)을 소량씩 N<sub>2</sub> 하에서 부가했다. 반응 혼합물을 25℃에서 밤새 교반했다. 암모니아 (30 mL)를 부가하고, 반응 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 부크너 깔때기를 통해 여과하고, 여과물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축했다. 실리카겔상 크로마토그래피 (PE:EA = 10:1 내지 2:1)로 아민 보호된 유도체 (6.1 g, 53%)를 얻었다. 무수 DMSO (2 mL) 중 피리딘 (142 mg, 1.8 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA (1.3 mg, 0.9 mmol)를 적가했다. 혼합물을 맑은 용액이 형성될 때까지 25℃에서 교반했다. 그 다음 용액을 무수 DMSO 중 아민 보호된 유도체 (1.0 g, 1.5 mmol) 및 DCC (0.95 g, 4.6 mmol)의 용액에 0℃에서 적가했다. 교반을 25℃에서 10 시간 동안 계속했다. 물 (10 mL)을 부가하고, 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반했다. 침전물을 여과로 제거하고, 여과물을 EtOAc (20 mL)로 추출했다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세정하고 그 다음 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (EA:PE = 10:1 내지 2:1) 상에서 정제하여 알데하이드 유도체 (850 mg, 85%)를 얻었다. 1,4-디옥산 (30 mL) 중 알데하이드 유도체 (2.6 g, 4.0 mmol)의 용액에 37% CH<sub>2</sub>O (1.3 g, 16.0 mmol) 및 2N NaOH 수용액 (3.0 mL, 6.0 mmol)을 부가했다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 AcOH로 pH=7로 중화했다. 반응에 EtOH (10 mL) 및 NaBH<sub>4</sub> (912 mg, 24.0 mmol)을 부가했다. 반응을 30 분 동안 교반하고, 그 다음 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 킨칭했다. 혼합물을 EA로 추출하고, 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (EA: PE = 10:1 내지 2:1)로 정제하여 **78-3** (1.1 g, 40%)를 황색 고체로서 얻었다.

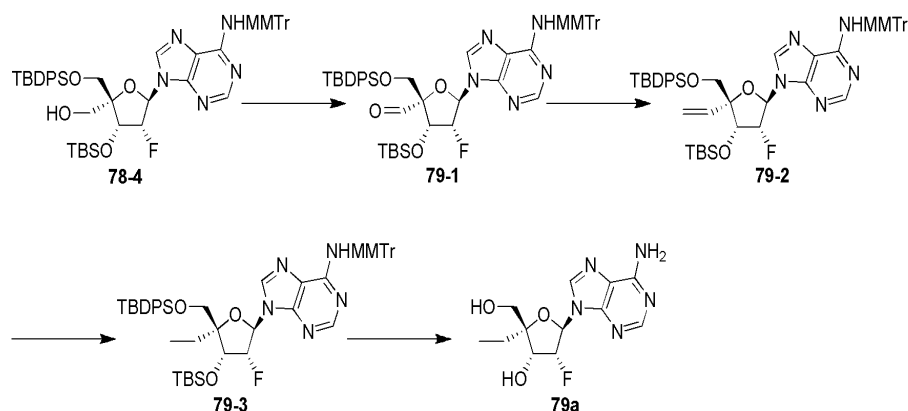
(**78-4**)의 제조: 무수 CH<sub>3</sub>CN (5 mL) 및 무수 피리딘 (5 mL) 중 **78-3** (685 mg, 1.0 mmol)의 교반된 용액을 0℃로 냉각했다. BzCl (126 mg, 0.9 mmol)을 부가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 교반했다. 1.5 시간 후, 물 (5 mL)을 부가했다. 수득한 혼합물을 DCM (2×30 mL)로 추출했다. 조합된 추출물을 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL)의 포화된 수용액으로 세정하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 200:1 내지 50:1)로 정제하여 Bz-보호된 유도체 (679 mg, 86%)를 얻었다. 무수 DMF (5 mL) 중 Bz-보호된 유도체 (432 mg, 0.55 mmol)의 교반된 용액에 이미다졸 (258 mg, 3.85 mmol) 및 TBSCl (240.0 mg, 1.65 mmol)을 부가했다. 혼합물을 15 시간 동안 교반했다. 물 (10 mL)을 부가하고, 혼합물을 EA로 추출했다. 조합된 추출물을 NaHCO<sub>3</sub> (60 mL)의 수용액 및 염수 (60 mL)로 세정하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발하여 2-TBS 보호된 유도체 (680 mg, 137 %)를 얻었다. 2-TBS 보호된 유도체 (680 mg, 0.75 mmol)을 무수 CH<sub>3</sub>OH (5 mL)에서 용해시키고, NaOCH<sub>3</sub> (162 mg, 3.0 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 35℃에서 2 시간 동안 교반했다. 반응을 80 % AcOH (3 mL)로 킨칭하고 DCM (2×50 mL)로 추출했다. 조합된 추출물을 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL)의 수용액으로 세정하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (EA: PE = 20:1 내지 3:1)로 정제하여 **78-4** (239 mg, 40%)를 백색 폼으로서 얻었다.

(**78-5**)의 제조: **78-4** (239 mg, 0.30 mmol)을 톨루엔으로 3회 공-증발시켜 H<sub>2</sub>O를 제거했다. DCM (5 mL) 중 **78-4**의 용액에 DMAP (182 mg, 1.50 mmol) 및 TfCl (69 mg, 0.45 mmol)을 0℃에서 N<sub>2</sub> 하에서 부가했다. 혼합물을 0℃에서 40 분 동안 교반했다. 반응의 완료를 LCMS로 측정했다. 혼합물을 농축하여 조 Tf-유도체 (353 mg)를 얻었다. DMF (5 mL) 중 Tf-유도체의 용액에 부가된 LiCl (31 mg, 0.76 mmol)을 0℃에서 N<sub>2</sub> 하에서 부가했다. 혼합물을 25℃에서 40 분 동안 교반했다. 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>로 세정하고 EA로 추출했다. 조합된 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축하여 조 **78-5** (268 mg)를 밝은 황색 오일로서 얻었다.

(**78a**)의 제조: MeOH (5 mL) 중 **78-5** (268 mg, 0.328 mmol)의 용액에 NH<sub>4</sub>F (37 mg, 0.984 mmol)을 25℃에서 4 시간 동안 부가했다. 용액을 여과하고 증발 건조했다. 잔류물을 HCOOH (20 mL)에서 용해시키고 H<sub>2</sub>O (4 mL)을 25℃에서 부가했다. 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반하고 농축했다. 혼합물을 MeCN에서 용해시키고 분취-HPLC로 정제하여 **78a** (32 mg)를 백색 고형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.32 (dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.85 (m, 1H). ESI-MS: m/z 317.9 [M + H]<sup>+</sup>.

## 실시예 76

## 화합물 (79a)의 제조



**(79-1)의 제조:** 무수 DCM (6.6 mL) 중 **78-4** (1.1 g, 1.33 mmol)의 용액에 0℃에서 질소 하에서 데스-마틴 (Dess-Martin) 페리오디난 (1.45 g, 3.33 mol)을 부가했다. 혼합물을 25℃에서 4 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 메틸-*t*-부틸 에테르 (30 mL)로 분쇄했다. 혼합물을  $\text{MgSO}_4$ 의 패드를 통해 여과하고, 유기 용매를, 유기 층이 맑아 질 때까지 (대략 10 분), 30 mL의 포화된  $\text{NaHCO}_3$  중 동등 용적의  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 과 함께 교반했다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세정하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시켰다. 진공에서 용매를 제거하기 전에, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE: EA = 7:1) 상에서 정제하여 **79-1** (750 mg, 75%)를 백색 고형물로서 얻었다.

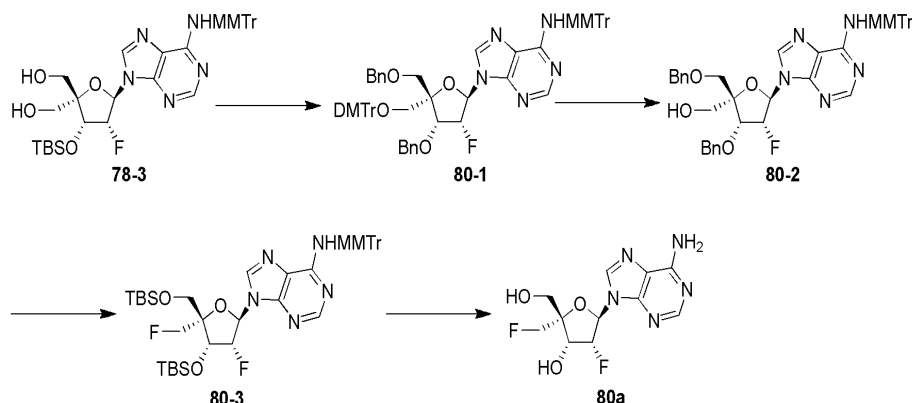
**(79-2)의 제조:** 무수 THF (8 mL) 중 메틸-트리페닐-포스포늄 브로마이드 (1.74 g, 4.89 mmol)의 교반된 용액에 *n*-BuLi (1.91 mL, 4.89 mmol, THF 중 2.5 M)을 -78℃에서 적가했다. 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반했다. **79-1** (750 mg, 0.81 mmol)을 부가하고, 혼합물 25℃에서 밤새 교반했다. 반응을 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2×30 mL)로 추출했다. 조합된 유기 상을 염수로 세정하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고, 여과하고 증발 건조하여 맑은 백색 고형물을 얻었다. 고형물을 칼럼 크로마토그래피 (PE: EA = 5:1)로 정제하여 **79-2** (440 mg, 60%)를 얻었다.

**(79-3)의 제조:** MeOH (8 mL) 중 **79-2** (440 mg, 0.48 mmol)의 용액에 Pd/C (500 mg, 10%)를 실온에서 수소 대기 하에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축 건조했다. 조 **79-3** (365 mg, 83%)를 다음 단계를 위해 추가 정제 없이 사용했다.

**(79a)의 제조:** MeOH (50 mL) 중 **79-3** (365 mg, 0.40 mmol)에  $\text{NH}_4\text{F}$  (5.6 g, 0.15 mmol)을 부가하고, 용액을 밤새 가열 환류시켰다. 반응의 완료를 LCMS로 측정했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE: EA = 3:1) 상에서 정제하여 아민 보호된 유도체 (173 mg, 77%)를 백색 고형물로서 얻었다. 포름산 (4.4 mL) 중 아민 보호된 유도체 (100 mg, 0.18 mmol)을 25℃에서 밤새 교반했다. 용액을 농축 건조하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE: EA = 1:3) 상에서 정제하여 **79a** (40 mg, 90%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.14 (dd,  $J$  = 6.0, 12.8 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 1H), 3.60 (q, 2H), 1.66-1.74 (m, 2H), 0.88(t, 3H); ESI-MS:  $m/z$  297.9  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 실시예 77

## 화합물 (80a)의 제조



**(80-1)의 제조:** 무수 피리딘 (5 mL) 및 DCM (25 mL) 중 **78-3** (4.4 g, 6.4 mmol)의 용액에 DCM (5 mL) 중 DMTrCl (2.37 g, 7.04 mmol)의 용액을 0℃에서 N<sub>2</sub> 하에서 적가했다. 2 시간 후, 반응을 CH<sub>3</sub>OH로 켄칭하고 농축 건조했다. 잔류물을 실리카겔의 칼럼 (PE: EA = 100:1 내지 2:1) 상에서 정제하여 DMTr 보호된 유도체 (4.3 g, 68%)를 얻었다. THF (2.5 mL) 용액의 1M TBAF (2.5 mL) 중 DMTr 보호된 유도체 (2.2 g, 2.5 mmol)을 25℃에서 3 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA= 50:1 내지 1:2)로 정제하여 디올 유도체 (1.86 g, 96%)를 얻었다. 무수 THF (5 mL) 중 디올 유도체 (1.3 g, 1.5 mmol)의 용액에 NaH (132 mg, 3.3 mmol)을 0℃에서 부가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, TBI (276 mg, 0.75 mmol), 및 BnBr (558 mg, 3.3 mmol)을 부가했다. 혼합물을 10 시간 동안 25℃에서 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고, 용매를 증발시켰다. 혼합물을 EA로 추출하고 염수로 세정했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 증발하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 실리카겔 (PE/EA = 100:1 내지 3:1)로 정제하여 **80-1** (1.4 g, 90%)를 백색 폼으로서 얻었다.

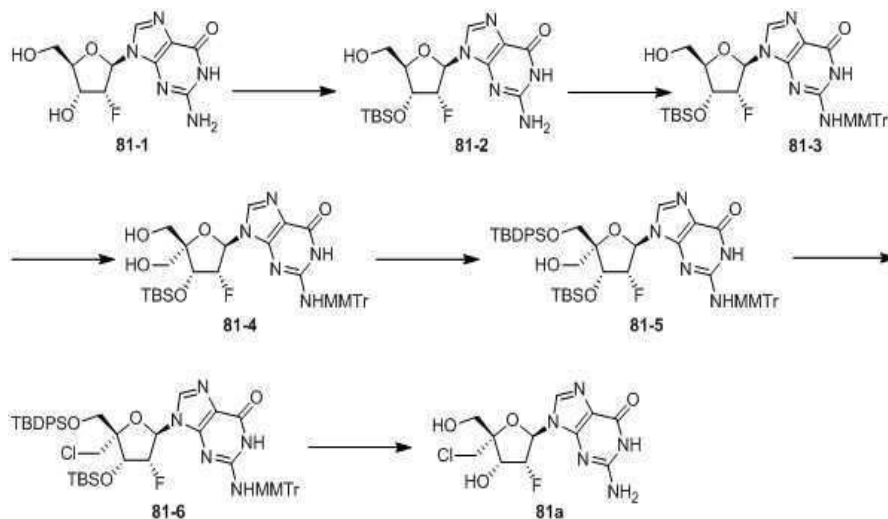
**(80-2)의 제조:** 무수 DCM (17 mL) 중 **80-1** (1.3 g, 1.23 mmol)의 용액에 Cl<sub>2</sub>CHCOOH (1.57 g, 12.3 mmol)을 -78℃에서 부가했다. 혼합물을 -20~10℃에서 40 분 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 켄칭하고, DCM (50 mL)로 희석했다. 혼합물을 염수로 세정하고, 유기 용액을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 100:1 내지 1:1) 상에서 정제하여 **80-2** (652 mg, 70%)를 백색 폼으로서 얻었다.

**(80-3)의 제조:** 무수 DCM (5 mL) 중 **80-2** (630 mg, 0.84 mmol)의 용액에 DAST (1.35 g, 8.4 mmol)을 -78℃에서 부가했다. 혼합물을 점차 0℃로 따뜻하게 했다. 반응을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 켄칭했다. 혼합물을 DCM (50 mL)로 희석하고 염수로 세정했다. 유기 용액을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 100:1 내지 2:1) 상에서 정제하여 **80-3**을 백색 고형물로서 얻었다 (302 mg, 48%)를 얻었다.

**(80a)의 제조:** 메탄올 (3 mL) 중 **80-3** (210 mg, 0.28 mmol) 및 Pd(OH)<sub>2</sub> (200 mg)의 혼합물을 0℃에서 40 psi H<sub>2</sub>에서 20 시간 동안 교반했다. Pd(OH)<sub>2</sub>를 여과 제거하고, 여과물을 농축 건조했다. 잔류물을 칼럼 (DCM/MeOH = 10:1)로 정제하여 **80a** (12 mg)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.33 (dd, J = 6.0, 13.2 Hz, 1H), 5.79 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.66 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.52-4.80 (m, 3H), 3.80-3.82 (m, 2H). ESI-MS: m/z 302.0 [M + H]<sup>+</sup>.

## 실시예 78

# 화합물 (81a)의 제조



**(81-2)의 제조:** 무수 피리딘 (200 mL) 중 **81-1** (20.0 g, 70.2 mmol)의 용액에 이미다졸 (19.1 g, 280 mmol) 및 TBSCl (42.1 g, 281 mmol)을 25℃에서 부가했다. 용액을 25℃에서 15 시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 농축 건조했다. 잔류물을 EtOAc에서 용해시키고 그 다음 여과했다. 여과물을 농축 건조하여 TBS 보호된 유도체 (36.4 g, 99%)를 얻었다. TBS 보호된 유도체 (36.5 g, 71.1 mmol)을 THF (150 mL)에서 용해시켰다. H<sub>2</sub>O (100 mL), 및 그 다음 AcOH (300 mL)을 부가했다. 용액을 80℃에서 13 시간 동안 교반했다. 반응을 실온으로 냉각하고, 그 다음 감압 하에서 농축 건조하여 **81-2** (31.2 g, 61%)를 백색 고형물로서 얻었다.

**(81-3)의 제조:** 무수 피리딘 (300 mL) 중 **81-2** (31.2 g, 78.2 mmol)의 용액에 Ac<sub>2</sub>O (11.9 g, 117.3 mmol)을 부가했다. 혼합물을 25℃에서 18 시간 동안 교반했다. MMTrCl (72.3 g, 234.6 mmol) 및 AgNO<sub>3</sub> (39.9 g, 234.6 mmol)을 부가하고, 용액을 25℃에서 15 시간 동안 교반했다. H<sub>2</sub>O를 부가하여 반응을 퀀칭하고 용액을 감압 하에서 농축 건조했다. 잔류물을 EtOAc에서 용해시키고 물로 세정했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔류물을 얻었고, 이것을 실리카겔 (DCM:MeOH = 200:1 내지 50:1)로 정제하여 MMTr 보호된 아민 유도체 (35.2 g, 63%)를 얻었다. MMTr 보호된 아민 유도체 (35.2 g, 49.3 mmol)을 NH<sub>3</sub>/MeOH (300 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 25℃에서 20 시간 동안 교반했다. 용액을 증발 건조하고, 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH = 100:1 내지 50:1)로 정제하여 **81-3**을 황색 고체로서 얻었다 (28.6 g, 87%)를 얻었다.

**(81-4)의 제조:** 무수 DCM (200 mL) 중 **81-3** (12.0 g, 17.9 mmol)의 용액에 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (11.3 g, 26.8 mmol)을 0℃에서 부가했다. 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안, 그 다음 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 및 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액으로 퀀칭했다. 유기 층을 염수 (2X)로 세정하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 알데하이드 (12.6 g)을 얻었고, 이것을 직접적으로 다음 단계에서 사용했다. 1,4-디옥산 (120 mL) 중 알데하이드 (12.6 g, 18.0 mmol)의 용액에 37% HCHO (11.6 g, 144 mmol) 및 2N NaOH 수용액 (13.5 mL, 27 mmol)을 부가했다. 혼합물을 25℃에서 밤새 교반했다. EtOH (60 mL) 및 NaBH<sub>4</sub> (10.9 g, 288 mmol)을 부가하고, 반응을 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 퀀칭하고, 그 다음 EA로 추출했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 200:1 내지 50:1)로 정제하여 **81-4** (7.5g, 59%)를 황색 고체로서 얻었다.

**(81-5)의 제조:** DCM (40 mL) 중 **81-4** (3.8 g, 5.4 mmol)의 용액에 피리딘 (10 mL) 및 DMTrCl (1.8 g, 5.4 mmol)을 0℃에서 부가했다. 용액을 25℃에서 1 시간 동안 교반했다. MeOH (15 mL)을 부가하고, 용액을 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 200:1 내지 50:1)로 정제하여 MMTr 보호된 유도체 (3.6 g, 66%)를 황색 고체로서 얻었다. 무수 피리딘 (30 mL) 중 MMTr 보호된 유도체 (3.6 g, 3.6 mmol)의 용액에 TBDPSCl (2.96 g, 10.8 mmol) 및 AgNO<sub>3</sub> (1.84 g, 10.8 mmol)을 부가했다. 혼합물을 25℃에서 15 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 농축했다. 혼합물을 EtOAc에서 용해시키고 염수로 세정했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 그 다음 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 200:1 내지 50:1)로 정제하여



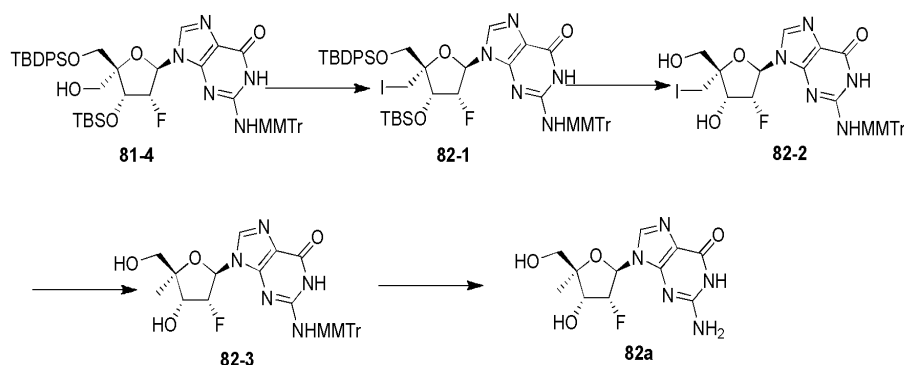
TBDPS 보호된 유도체 (3.8 g, 85.1%)를 고체로서 얻었다. 무수 DCM (50 mL) 중 TBDPS 보호된 유도체 (3.6 g, 2.9 mmol)의 용액에 무수 DCM (18 mL) 중  $\text{Cl}_2\text{CHCOOH}$  (1.8 mL)을 부가했다. 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 1 시간 동안 교반했다.  $\text{Cl}_2\text{CHCOOH}$  (3.6 mL)을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 부가했다. 혼합물을  $-10^\circ\text{C}$ 에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$ 로 켄칭하고 DCM로 추출했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 그 다음 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 200:1 내지 50:1)로 정제하여 **81-5** (2.2 g, 80%)를 얻었다.

**(81-6)의 제조:** 무수 DCM (20 mL) 중 **81-5** (800 mg, 0.85 mmol)의 빙냉된 용액에 피리딘 (336 mg, 4.25 mmol) 및  $\text{Tf}_2\text{O}$  (360 mg, 1.28 mmol)을 적가했다. 반응 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 15 분 동안 교반했다. 반응을 빙수로 켄칭하고 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수 (50 mL)로 세정하고  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 조 비스(트리플레이트) 유도체를 얻었다. 무수 DMF (35 mL) 중 비스(트리플레이트) 유도체 (790 mg, 0.73 mmol)에  $\text{LiCl}$  (302 mg, 7.19 mmol)을 부가했다. 혼합물을  $40^\circ\text{C}$ 로 가열하고 밤새 교반했다. 반응의 완료를 LCMS로 측정했다. 용액을 염수로 세정하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 층들을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 100:1) 상에서 정제하여 **81-6** (430 mg, 61%)를 얻었다.

**(81a)의 제조:** MeOH 중 (85 mL) 중 **81-6** (470 mg, 0.49 mmol)에  $\text{NH}_4\text{F}$  (8.1 g, 5.92 mmol)을 부가하고, 용액을 밤새 가열 환류했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 20:1) 상에서 정제하여 디올 (250 mg, 84%)를 백색 고형물로서 얻었다. 포름산 (5 mL) 중 디올 (130 mg, 0.21 mmol)을  $25^\circ\text{C}$ 에서 밤새 교반했다. 용액을 농축 건조하고, MeOH (30 mL) 중 잔류물을  $70^\circ\text{C}$ 에서 밤새 교반했다. 반응의 완료를 LCMS 및 HPLC로 측정했다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 EtOAc로 세정하여 **81a** (58 mg, 81%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  10.73 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.58 (br, 2H), 6.08 (q,  $J$  = 4.8, 9.2 Hz, 2H), 5.64 (dt,  $J$  = 5.6, 52.8 Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.64 (q, 2H). ESI-MS:  $m/z$  333.8  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 666.6  $[2\text{M} + \text{H}]^+$

## 실시예 79

### 화합물 (82a)



**(82-1)의 제조:** 무수 DCM (10 mL) 중 **81-4** (310 mg, 0.33 mmol)의 용액에 DCM으로 희석된 피리딘 (130 mg, 1.65 mmol) 및  $\text{Tf}_2\text{O}$  (139 mg, 0.49 mmol)을  $0^\circ\text{C}$ 에서 적가했다. 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 15 분 동안 교반했다. 반응을 빙냉수로 켄칭했다. 유기 층을 분리하고 염수로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 증발시켜 트리플레이트 유도체 (420mg 조물질)를 얻었고, 이것을 직접적으로 다음 단계에서 사용했다. 무수 펜탄-2-온 중 트리플레이트 유도체 (420 mg 조물질)의 용액에  $\text{NaI}$  (396 mg, 2.64 mmol)을 부가했다. 혼합물을  $40^\circ\text{C}$ 에서 3 시간 동안 교반하고, 그 다음 EtOAc로 용해시켰다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 로 2회 세정하고 염수로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 칼럼 (DCM: MeOH = 300:1 내지 100:1)로 정제하여 **82-1** (195 mg, 56%, 2 단계 동안)을 얻었다.

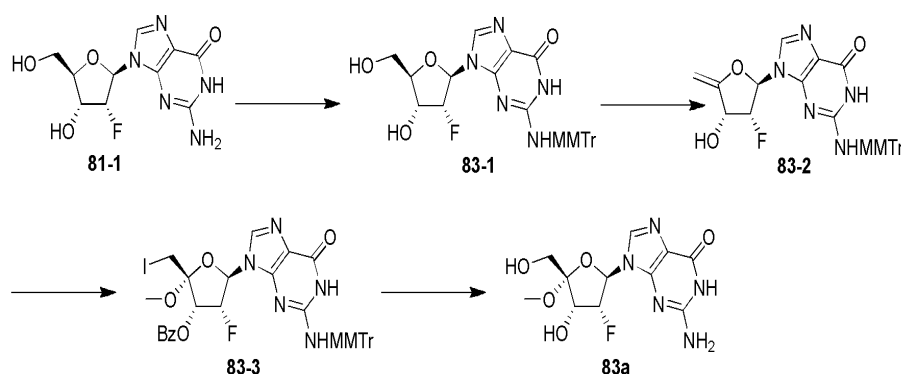
**(82-2)의 제조:** MeOH (10 mL) 중 **82-1** (650 mg, 0.62 mmol)의 용액에  $\text{NH}_4\text{F}$  (45.8 g, 12.4 mmol)을 부가했다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. 혼합물을 여과하고 증발 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 200:1 내지 20:1) 상에서 정제하여 **82-2** (250 mg, 58%)를 얻었다.

(**82-3**)의 제조: 무수 MeOH (10 mL) 중 **82-2** (300 mg, 0.43 mmol), Et<sub>3</sub>N (217 mg, 2.15 mmol)의 교반된 용액에 10% Pd/C (50 mg)을 부가했다. 혼합물을 가수소 장치 (30 psi 수소)에서 실온에서 밤새 교반했다. 촉매를 여과 제거하고, 여과물을 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 200:1 내지 20:1) 상에서 정제하여 **82-3**을 백색 고형물로서 얻었다(180 mg, 73%).

(**82a**)의 제조: **82-3** (110 mg, 0.19 mmol)을 HCOOH (18 g) 및 H<sub>2</sub>O (6 g)에서 25℃에서 용해시키고, 1 시간 동안 교반했다. 용액을 증발 건조하고, MeOH (30 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 60℃에서 12 시간 동안 교반했다. 용액을 증발 건조하고, EtOAc (50 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 60℃에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 EtOAc로 세정하여 **82a**를 백색 고형물로서 얻었다 (45.3 mg, 80%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.00 (s, 1H), 6.11-6.15 (m, 1H), 5.35-5.50 (m, 1H), 4.53-4.59 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 2H), 1.26 (s, 3H). ESI-MS: m/z 299.76 [M + 1]<sup>+</sup>, 598.66 [2M + 1]<sup>+</sup>.

#### 실시예 80

##### 화합물 (**83a**)의 제조



(**83-1**)의 제조: **81-1** (5.7 g, 20 mmol)을 피리딘으로 3회 공-증발시키고, 그 다음 피리딘 (20 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각하고 Ac<sub>2</sub>O (5.8 mL, 60 mmol)을 적가했다. 혼합물을 25℃에서 10 시간 동안 교반하고, 그 다음 0℃로 냉각했다. AgNO<sub>3</sub> (8.5 g, 50 mmol), 및 그 다음 MMTTrCl (15.5 g, 50 mmol)을 나누어서 부가했다. 혼합물을 25℃에서 10 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 NaHCO<sub>3</sub>로 퀀칭하고 EA로 추출했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100:1 내지 50:1)로 정제하여 Ac 보호된 유도체 (12.1 g, 93%)를 밝은 황색 고체로서 얻었다. Ac 보호된 유도체 (12.1 g)을 메탄올성 NH<sub>3</sub> (포화된)에서 용해시켰다. 혼합물을 25℃에서 14 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 80:1 내지 30:1) 상에서 정제하여 **83-1** (9.2 g, 87%)를 얻었다.

(**83-2**)의 제조: 건조 THF (300 mL) 중 **83-1** (9.2 g, 16.5 mmol)의 교반된 용액에 이미다졸 (9.0 g, 132 mmol) 및 PPh<sub>3</sub> (34.8 g, 132 mmol)을 부가했다. THF (100 mL) 중 I<sub>2</sub> (26.0 g, 103 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에서 0℃에서 적가했다. 혼합물을 25℃에서 18 시간 동안 교반하고 그 다음 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액으로 퀀칭했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 80:1 내지 30:1) 상에서 정제하여 아이오다이드 유도체 (10.3 g, 93%)를 밝은 황색 고체로서 얻었다. 건조 THF (300 mL) 중 아이오다이드 유도체 (10.2 g, 15.3 mmol)의 교반된 용액에 DBU (4.7 g, 30.1 mmol)을 부가했다. 혼합물을 60℃에서 8 시간 동안 교반했다. 용액을 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 희석하고, EtOAc로 추출했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EtOAc = 3:1 내지 1:3) 상에서 정제하여 **83-2** (6.2 g, 수율 76%)를 얻었다.

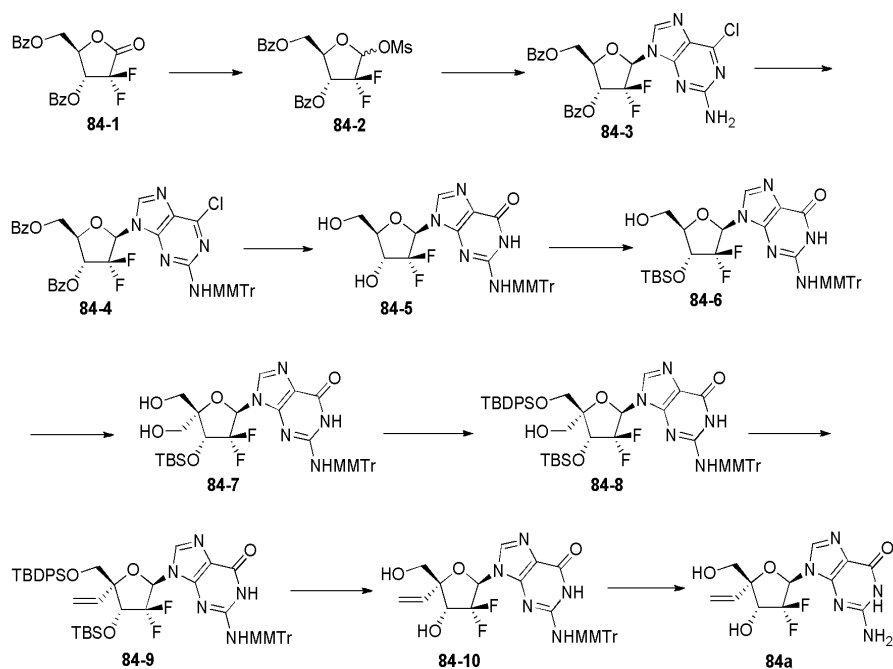
(**83-3**)의 제조: 무수 CH<sub>3</sub>OH (100 mL) 중 **83-2** (5.42 g, 10 mmol)의 교반된 용액에 PbCO<sub>3</sub> (13.7 g, 53.1 mmol)을 부가했다. CH<sub>3</sub>OH (300 mL) 중 I<sub>2</sub> (12.3 g, 48.9 mmol)의 용액을 0℃에서 적가했다. 혼합물을 25℃에서 10 시간 동안 교반했다. 용액을 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액으로 퀀칭하고 DCM로 추출했다. 유기 층을 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세정하고,

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 HPLC (물 및 MeCN 중 0.1% HCOOH)로 정제하여 원하는 메톡실 유도체 (2.4 g, 34%)를 얻었다. 건조 피리딘 (20 mL) 중 메톡실 유도체 (2.4 g, 3.4 mmol)의 교반된 용액에 BzCl (723 mg, 5.2 mmol)을 0℃에서 적가했다. 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반했다. 용액을 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축했다. 실리카겔 칼럼 (PE/EtOAc = 5:1 내지 1:1)로 정제하여 **83-3** (2.1 g, 77%)를 백색 고형물로서 얻었다.

(**83a**)의 제조: **83-3** (2.0 g, 2.5 mmol), BzONa (3.6 g, 25 mmol) 및 15-크라운-5 (5.5 g, 25 mmol)을 DMF (50 mL)에서 현탁시켰다. 혼합물을 110-125℃에서 5 일 동안 교반했다. 침전물을 여과로 제거하고, 여과물을 EA로 희석했다. 용액을 염수로 세정하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 10/1 내지 2/1) 상에서 정제하여 조 Bz 보호된 유도체 (1.6 g, 80%)를 얻었다. Bz 보호된 유도체 (1.6 g, 2.0 mmol)을 메탄올성 암모니아 (100 mL)에서 용해시키고, 혼합물을 25℃에서 20 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 100:1 내지 20:1)로 정제하여 디올 유도체를 백색 고형물로서 얻었다 (410 mg, 35%)를 얻었다. 디올 유도체 (200 mg, 0.34 mmol)을 HCOOH (24 g) 및 H<sub>2</sub>O (6 g)에서 25℃에서 용해시키고, 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반했다. 용액을 증발 건조하고, MeOH (30 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 60℃에서 12 시간 동안 교반했다. 용액을 증발 건조하고 EtOAc (50 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 60℃에서 1 시간 동안 교반했다. 그 다음 혼합물을 여과하고 EtOAc로 세정하여 **83a**를 백색 고형물로서 얻었다 (46.1 mg, 43%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ 7.92 (s, 1H), 6.22 (dd, *J* = 1.6, 18.8 Hz, 1H), 5.17-5.32 (m, 1H), 4.89-4.91 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.44 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* 316.1 [M + H]<sup>+</sup>.

## 실시예 81

### 화합물 (84a)의 제조



(**84-2**)의 제조: 건조 THF 중 (1000 mL) **84-1** (100.0 g, 265.9 mmol)의 교반된 용액에 Li(O-*t*-Bu)<sub>3</sub>AlH (318.9 mL, 318.9 mmol)을 -78℃에서 N<sub>2</sub> 하에서 부가했다. 혼합물을 -78℃에서 1 시간 동안 및 그 다음 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 -50℃로 냉각하고 얼음 및 포화된 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 켄칭했다. 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축하여 1'-OH 유도체 (100.5 g)를 백색 고형물로서 얻었다. 건조 DCM 중 (600 mL) 중 1'-OH 유도체 (100.5 g, 265.9 mmol)의 교반된 용액에, NEt<sub>3</sub> (110 mL) 및 MsCl (45.5 g, 298.0 mmol)을 0℃에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 빙수로 0℃에서 켄칭하고 DCM로 추출했다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축하고 실리카겔 칼럼 (PE: EA = 50:1 내지 5:1)

상에서 정제하여 **84-2** (113.4 g, 수율: 93.9%)를 백색 고형물로서 얻었다.

(**84-3**)의 제조: 화합물 6-클로로-9H-퓨린-2-아민 (70.1 g, 414.7 mmol), HMDS (480 mL) 및  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  (0.8 g)의 서스펜션에 건조 DCE (400 mL)을 추가했다. 혼합물을  $\text{N}_2$  하에서 18 시간 동안 환류하고 그 다음 실온으로 냉각했다. 실릴화된 2-아미노-6-클로로퓨린 용액에 **84-2** (78.0 g, 171.1 mmol) 및 TMSOTf (60 mL, 331.9 mmol)을 추가했다. 혼합물을 밤새 환류하고, 농축하고  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 중화했다. 수득한 침전물을 여과하고, 여과물을 EtOAc로 추출했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축했다. 실리카겔 칼럼상 크로마토그래피 (PE: EA = 5:1 내지 2:1)로 **84-3** (10.8 g, 수율: 11.9%)를 밝은 황색 고체로서 얻었다.

(**84-4**)의 제조: DCM 중 (300 mL) 중 **84-3** (30.0 g, 56.6 mmol)의 서스펜션에 MMTrCl (34.9 g, 113.2 mmol) 및  $\text{AgNO}_3$  (19.3 g, 113.2 mmol)을 추가했다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, 콜리딘 (18.0 g, 150 mmol)을 추가했다. 수득한 서스펜션을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 서스펜션을 여과했다. 여과물을 DCM로 추출하고  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 농축했다. 실리카겔 칼럼 (PE: EA = 20:1 내지 3:1)로 정제하여 **84-4** (35.0 g, 수율: 77.9%)를 밝은 황색 고체로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.94-7.96 (m, 4H), 7.05-7.58 (m, 18H), 6.62-6.67 (m, 2H), 6.55 (dd,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.60-5.66 (m, 1H), 4.69-4.76 (m, 2H), 4.55-4.58 (m, 1H), 3.64 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  802  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

(**84-5**)의 제조: 건조 MeOH 중 (400 mL) 중 **84-4** (35.0 g, 43.6 mmol)의 교반된 용액에 NaOMe (23.5 g, 436 mmol) 및 2-머캅토-에탄올 (30.6 g, 392.4 mmol)을 추가했다. 혼합물을 밤새 환류시켰다. pH를  $\text{CO}_2$ 로 9-10로 조정했다. 침전물을 여과하고, 여과물을 농축했다. 실리카겔 칼럼 (PE: EA = 10:1 내지 1:1) 상에서 정제하여 순수한 **84-5** (24.0 g, 수율 95.7%)를 밝은 황색 고체로서 얻었다.

(**84-6**)의 제조: 피리딘 (250 mL) 중 **84-5** (24.0 g, 41.7 mmol)의 용액에 DMTrCl (28.2 g, 83.5 mmol)을 0°C에서 추가했다. 용액을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. MeOH (50 mL)을 추가하고, 혼합물을 감압 하에서 농축 건조했다. 잔류물을 EtOAc에서 용해시키고 물로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH = 200:1 내지 50:1)로 정제하여 제1 중간체 (27.6 g)을 황색 고체로서 얻었다. DCM (200 mL) 중 제1 중간체 (27.6 g, 31.5 mmol)의 용액에 이미다졸 (4.3 g, 63 mmol) 및 TBSCl (9.5 g, 63 mmol)을 추가했다. 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 용액을  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH = 200:1 내지 100:1)로 정제하여 제2 중간체 (30.2 g)을 황색 고체로서 얻었다. 무수 DCM (50 mL) 중 제2 중간체 (30.2 g, 30.4 mmol)의 용액에 무수 DCM (500 mL) 중  $\text{Cl}_2\text{CHCOOH}$  (20 mL)을 추가했다. 혼합물을 -78°C에서 1 시간 동안 교반했다.  $\text{Cl}_2\text{CHCOOH}$  (30 mL)을 -78°C에서 추가했다. 혼합물을 -20°C에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$ 로 킨칭하고 DCM로 추출했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 그 다음 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH = 200:1 내지 30:1)로 정제하여 **84-6** (18.0 g, 62.5%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.27 (s, 1H), 7.16-7.38 (m, 12H), 6.79-6.83 (m, 2H), 6.42 (dd,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.54-4.62 (m, 1H), 3.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70-3.72 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.11-0.13 (m, 6H). ESI-LCMS:  $m/z$  690.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

(**84-7**)의 제조: **84-6** (7.0 g, 10.0 mmol)을 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) 중 DMP (10.6 g, 25 mmol)의 서스펜션에 0°C에서 추가했다. 혼합물을 25°C에서 2 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르 (100 mL)로 분쇄했다. 혼합물을  $\text{MgSO}_4$ 의 패드를 통해 여과했다. 유기 용매를, 유기 층이 맑아질 때까지 (10 분) 100 mL의 포화된  $\text{NaHCO}_3$  중 동등 용적의  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 와 함께 교반했다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세정하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 제3 중간체를 적색 고체 (6.5 g, 95%)로서 얻었다. 1,4-디옥산 (80 mL) 중 제3 중간체 (6.5 g, 9.5 mmol)의 용액에 37%  $\text{CH}_2\text{O}$  (6.0 mL, 60 mmol) 및 2N NaOH 수용액 (9.5 mL, 19 mmol)을 추가했다. 혼합물을 25°C에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 AcOH로 pH 7로 중화했다. EtOH (30 mL) 및  $\text{NaBH}_4$  (3.8 g, 100 mmol)을 추가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$

로 켄칭하고, 그 다음 EA로 추출했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH = 200:1 내지 30:1)로 정제하여 **84-7** (4.2 g, 58.3%)를 황색 고체로서 얻었다.

(**84-8**)의 제조: DCM (50 mL) 중 **84-7** (4.2 g, 5.8 mmol)의 용액에 피리딘 (5 mL) 및 DMTrCl (1.9 g, 5.8 mmol)을  $-20^\circ\text{C}$ 에서 부가했다. 용액을  $0^\circ\text{C}$ 에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 MeOH (15 mL)로 처리하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH = 200:1 내지 50:1)로 정제하여 제4 중간체 (1.3 g)을 황색 고체로서 얻었다. 무수 피리딘 (15 mL) 중 제4 중간체 (1.3 g, 1.3 mmol)의 용액에 TBDPSCl (1.1 g, 3.9 mmol) 및  $\text{AgNO}_3$  (0.68 g, 4.0 mmol)을 부가했다. 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 에서 15 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, EtOAc에서 용해시키고 염수로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH = 200:1 내지 100:1)로 정제하여 제5 중간체 (1.4 g)을 고체로서 얻었다. 무수 DCM (50 mL) 중 제5 중간체 (1.4 g, 1.1 mmol)의 용액에 무수 DCM (18 mL) 중  $\text{Cl}_2\text{CHCOOH}$  (0.7 mL)을 부가했다. 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 1 시간 동안 교반했다.  $\text{Cl}_2\text{CHCOOH}$  (1.5 mL)을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 부가하고, 혼합물을  $-20^\circ\text{C}$ 에서 1.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$ 로 켄칭하고 DCM로 추출했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 실리카겔 칼럼 (DCM: MeOH = 200:1 내지 50:1)로 정제하여 **84-8** (650 mg, 11.6%)를 백색 고형물로서 얻었다.

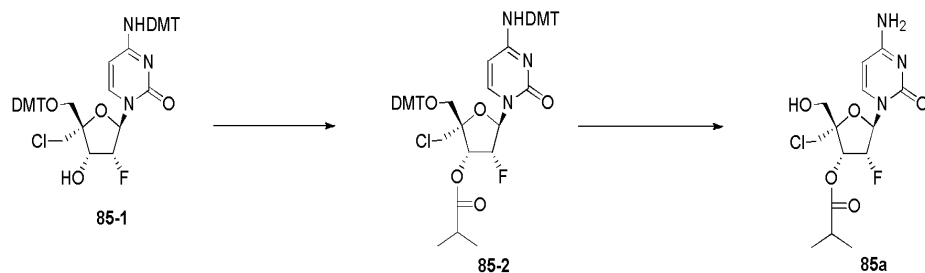
(**84-9**)의 제조: 무수 DMSO (5 mL) 중 피리딘 (521 mg, 6.59 mmol)의 용액에 TFA (636 mg, 5.58 mmol)을  $10^\circ\text{C}$ 에서  $\text{N}_2$  하에서 적가했다. 혼합물을 맑은 용액이 형성될 때까지 교반했다. 이 용액 (0.8 mL)에 무수 DMSO (5 mL) 중 **84-8** (650 mg, 0.68 mmol) 및 DCC (410 mg, 2.0 mmol)의 혼합물을 실온에서  $\text{N}_2$  하에서 부가했다. 혼합물을  $20^\circ\text{C}$ 에서 밤새 교반했다. 물 (30 mL)을 부가했다. 혼합물을 DCM (30 mL)로 희석하고 여과했다. 여과물을 DCM로 추출했다. 유기 층들을 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$ 로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 진공에서 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 (PE: EA = 10:1 내지 1:1) 상에서 정제하여 제6 중간체 (600 mg)을 황색 고체로서 얻었다. 무수 THF (5 mL) 중 메틸-트리페닐-포스포늄 브로마이드 (714 mg, 2.0 mmol)의 교반된 용액에 n-BuLi (0.8 mL, 2.0 mmol, THF 중 2.5 M)을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 1 분에 걸쳐 적가했다. 교반을  $0^\circ\text{C}$ 에서 1 시간 동안 계속했다. 제6 중간체 (600 mg, 0.63 mmol)을 혼합물에 부가하고, 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 에서 15 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL)로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조하고, 여과하고 증발 건조하여 맑은 황색 오일을 얻었다. 오일을 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH = 200:1 내지 50:1)로 정제하여 **84-9** (250 mg, 38.5%)를 황색 고체로서 얻었다.

(**84-10**)의 제조: **84-9** (250 mg, 0.26 mmol)을 THF (5.0 mL)에서 용해시켰다. TBAF (131 mg, 0.5 mmol)을  $20^\circ\text{C}$ 에서 부가하고, 교반을 2 시간 동안 계속했다. 용액을 증발 건조했다. 잔류물을 EA (50 mL)에서 용해시키고 물 (2X)로 세정했다. 용액을 증발 건조하고, 실리카겔 칼럼 (PE: EA = 10:1 내지 1:2)로 정제하여 **84-10** (57.6 mg, 36.9%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.34 (s, 1H), 7.15-7.38 (m, 12H), 6.79-6.82 (m, 2H), 6.44 (dd,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 6.01 (dd,  $J = 11.2$  Hz,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 5.51 (dd,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.35 (dd,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 4.68-4.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.63(dd,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 12.8$  Hz, 1H) 3.52(dd,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 12.8$  Hz, 1H). ESI-LCMS:  $m/z$  602.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

(**84a**)의 제조: 1.5 mL의 80% 포름산 중 **84-10** (27 mg)의 용액을 실온에서 4.5 시간 동안 정치하고 그 다음 농축 건조했다. 잔류물을 물과 혼합하고 동결건조했다. MeOH (1.5 mL) 및 TEA (0.1 mL)을 부가하고, 혼합물을 농축했다. MeOH 및 EtOAc로부터의 침전물을 여과하고 EtOAc로 세정하여 **84a** (9.3 mg)을 약간의 호박색 고체로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8.44 (s, 1H), 6.57 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 6.05 (dd,  $J = 17.6$  Hz, 10.8 Hz, 1H), 5.45 (dd,  $J = 17.6$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 5.37 (dd,  $J = 10.8$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.78 (dd,  $J = 18.4$  Hz, 17.2 Hz, 1H), 3.67 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J = 12.4$  Hz, 2.0 Hz, 1H); ESI-MS:  $m/z$  328.4  $[\text{M} - \text{H}]^-$ .

## 실시예 82

### 화합물 (85a)의 제조

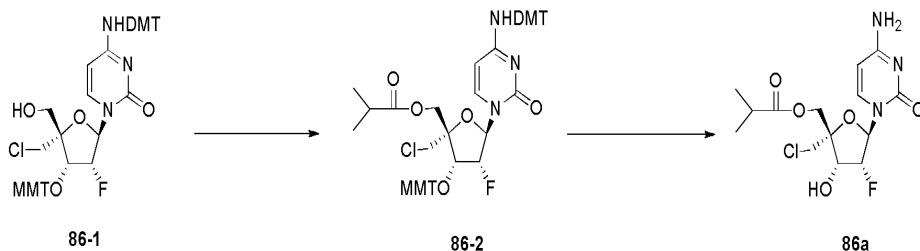


**(85-2)의 제조:** 피리딘 (2.5 mL) 및 이소부티르산 무수물 (44  $\mu$ L; 1.2 당량) 중 **85-1** (200 mg; 0.22 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 EtOAc (50 mL) 및 물 사이에서 분할했다. 유기층을 1N 시트르산, 물, 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 세정했다. 혼합물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 헥산/EtOAc (30 내지 100% 구배)를 사용하는 실리카 칼럼 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 **85-2** (0.16 g, 75%)를 얻었다.

**(85a)의 제조:** 80% 수성  $\text{HCOOH}$  (5 mL) 중 **85-2** (0.16 g; 0.16 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 용매를 증발시키고 그 다음 톨루엔으로 공-증발시켰다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /MeOH (4-10% 구배)를 갖는 실리카 칼럼 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 **85a** (43 mg, 74%)를 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.75 (d, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 6.07 (dd, 1 H), 5.75 (d, 1 H), 5.55 (dd, 1 H), 5.43 (dt, 1 H), 5.43 (t, 1 H), 3.79 (dd, 2 H), 3.63 (ddd, 2 H), 2.64 (sept, 1 H), 1.12 (d, 6 H). MS:  $m/z$  = 362.1 [M+1]

### 실시예 83

#### 화합물 (86a)의 제조

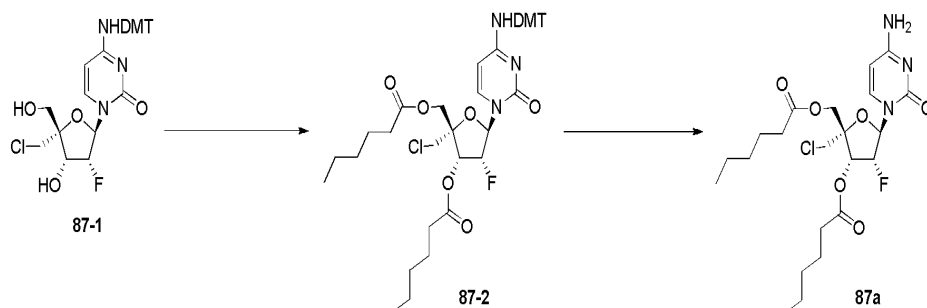


**(86-2)의 제조:** **86-2**를, 하기: **86-1** (220 mg; 0.22 mmol), (2.5 mL), 이소부티르산 무수물 (0.13 mL; 3.6 당량), EtOAc (30 mL), 및 헥산/EtOAc (30 내지 100% 구배)와 함께 **85-2**를 제조하기 위한 유사한 절차를 사용하여 제조하여 **86-2** (175 mg, 85%)를 얻었다.

**(86a)의 제조:** **86a**를, 하기: **86-2** (117 mg; 0.13 mmol), 80% 수성  $\text{HCOOH}$  (4 mL) 및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /MeOH (4-10% 구배)와 함께 **85a**를 제조하기 위한 유사한 절차를 사용하여 제조하여 **86a** (36 mg, 77%)를 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.58 (d, 1 H), 7.29 (d, 2 H), 6.00 (s, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 5.24 (ddd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.22 (dd, 2 H), 3.80 (dd, 2 H), 2.58 (sept, 1 H), 1.08, 1.07 (2d, 6 H). MS:  $m/z$  = 364 [M+1].

### 실시예 84

### 화합물 (87a)의 제조

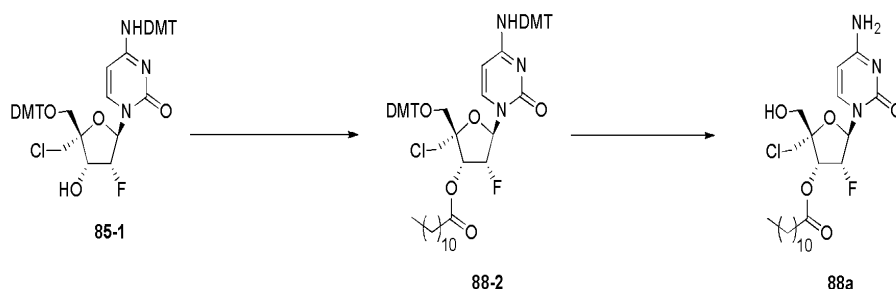


(87-2)의 제조: 87-2를, 하기: 87-1 (178 mg, 0.3 mmol), hexan산 무수물 (0.14 mL, 2 당량), 피리딘 (3 mL)과 함께 46-2를 제조하기 위한 유사한 절차를 사용하여 제조하여 87-2 (120 mg, 50%)를 얻었다.

(87a)의 제조: 87a를, 하기: 87-2 (120 mg, 0.15 mmol), 80% 수성 HCOOH 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (4-10% 구배)와 함께 85a를 제조하기 위한 유사한 절차를 사용하여 제조하여 87a (62mg, 85%)를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.2 (br, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 6.8 (br, 1 H), 6.03 (d, 1 H), 5.77 (dd, 1 H), 5.64 (dd, 1 H), 5.51 (ddd, 1 H), 4.43 (dd, 2 H), 3.82 (dd, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.33 (m, 2 H), 1.64 (m, 4 H), 1.31 (m, 8 H), 0.82 (m, 6 H). MS: m/z = 488 [M-1].

### 실시예 85

### 화합물 (88a)의 제조

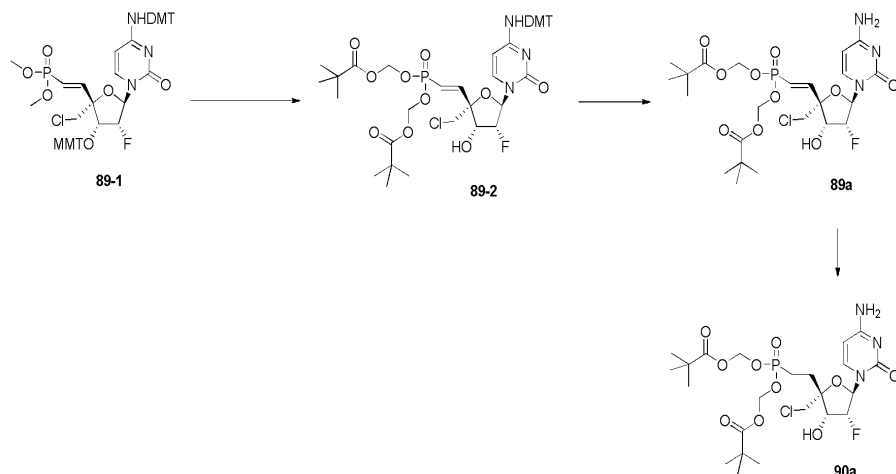


(88-2)의 제조: 88-2를, 하기: 85-1 (220 mg; 0.24 mmol), 피리딘 (3 mL), 도데카노산 무수물 (0.12 g; 1.3 당량), EtOAc (50 mL) 및 hexan/EtOAc (25 내지 80% 구배)과 함께 85-2를 제조하기 위한 유사한 절차를 사용하여 제조하여 88-2 (0.22 g, 85%)를 얻었다.

(88a)의 제조: 88a를, 하기: 88-2 (0.19 g; 0.17 mmol), 80% 수성 HCOOH (5 mL) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (4-10% 구배)와 함께 85a를 제조하기 위한 유사한 절차를 사용하여 제조하여 88a (66 mg, 82%)를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.77 (d, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 6.07 (dd, 1 H), 5.77 (d, 1 H), 5.60 (dd, 1 H), 5.55 (ddd, 1 H), 5.43 (t, 1 H), 3.78 (dd, 2 H), 3.65 (ddd, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.24 (m, 16 H), 0.85 (m, 3 H). MS: m/z = 474 [M-1].

### 실시예 86

# 화합물 (89a) 및 (90a)의 제조



**(89-2)의 제조:** MeCN (2.5 mL) 중 **89-1** (175 mg; 0.18 mmol)의 용액에 0℃에서 TMSBr (0.28 mL; 10 당량)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 증발시키고 물로 처리했다. 수득된 백색 고형물을 여과하고, 건조시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세정했다. 그 다음 백색 고형물을 NMP (2 mL)에서 용해시키고 DIPEA (94 μL; 3 당량) 및 피발로일옥시메틸아이오다이드 (84 μL; 3 당량)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 1 일 동안 교반하고, 그 다음 물 (20 mL) 및 *tert*-부틸 메틸 에테르 (TBME; 60 mL) 사이에서 분할했다. 유기 층을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 물 및 염수로 세정했다. 조합된 수성 세정물을 TBME (2×20 mL)로 역추출했다. 조합된 유기 추출물을 건조시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / *i*-PrOH (2-10% 구배)를 갖는 실리카 칼럼 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 **89-2** (42 mg, 26%)를 얻었다.

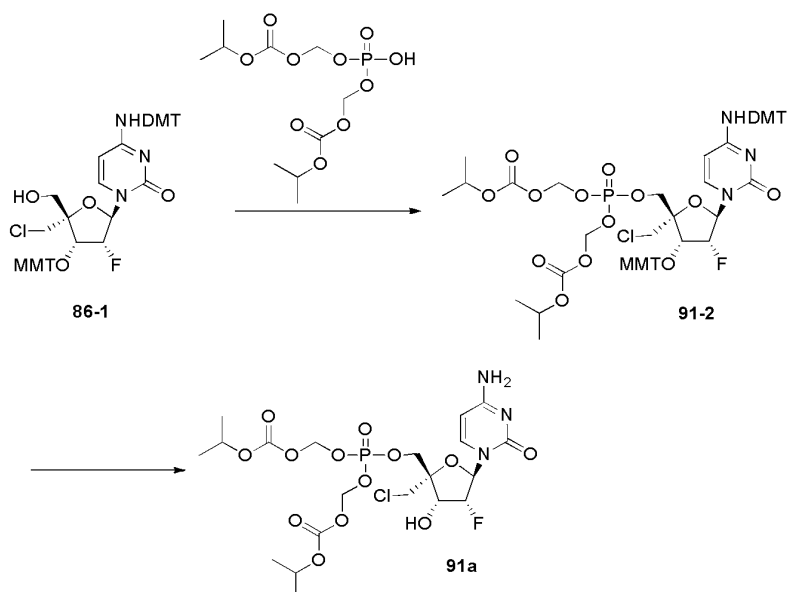
**(89a)의 제조:** 80% 수성 HCOOH 중 **89-2**의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 용매를 증발시키고 그 다음 톨루엔으로 공-증발시켰다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (4-15% 구배)를 갖는 실리카 칼럼 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 **89a** (17 mg, 74%)를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.47 (d, 1 H), 6.28 (dd, 1 H), 6.04 (dd, 1 H), 5.77-5.71 (m, 2 H), 5.53 (m, 4 H), 5.18 (ddd, 1 H), 5.60 (dd, 1 H), 3.77 (dd, 2 H), 1.08 (m, 18 H). <sup>31</sup>P-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 17.64. MS: m/z = 598 [M+1].

**(90a)의 제조:** EtOH (1 mL) 및 Pd/C (10%; 2.5 mg) 중 **89a** (12 mg; 0.02 mmol)의 혼합물을 밤새 수소의 대기압 하에서 교반했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 용매를 증발시키고 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (4-17% 구배)를 갖는 실리카 칼럼 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 **90a** (6 mg, 50%)를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.51 (d, 1 H), 5.79 (d, 1 H), 5.65-5.54 (m, 5 H), 5.20 (ddd, 1 H), 5.60 (dd, 1 H), 3.70 (dd, 2 H), 2.17-2.06 (m, 1 H), 2.02-1.87 (m, 3 H), 1.13 (m, 18 H). <sup>31</sup>P-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 33.16. MS: m/z = 600 [M+1].

## 실시예 87



# 화합물 (91a)의 제조

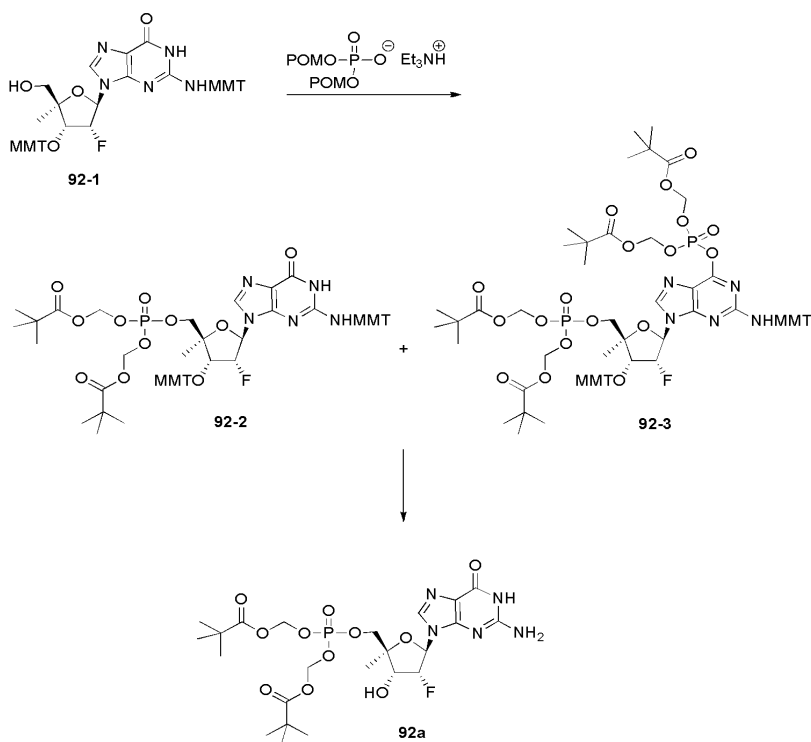


**(91-2)의 제조:** THF (2 mL) 중 트리에틸암모늄 비스(이소프로필옥시카보닐옥시메틸)포스페이트 (0.33mmol, 110 mg)의 비스(POC)포스페이트 및 0.1 mL의 Et<sub>3</sub>N로부터 제조됨)의 용액에 **86-1** (100 mg; 0.11 mmol), 그 다음 디이소프로필에틸 아민 (0.19 mL; 10 당량), BOP-Cl (140 mg; 5 당량) 및 3-니트로-1,2,4-트리아졸 (63 mg; 5 당량)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 90 분 동안 교반하고, 그 다음 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL)로 희석했다. 혼합물을 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세정했다. 혼합물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 헥산/EtOAc (40-100% 구배)를 갖는 실리카 칼럼 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 **91-2** (117 mg, 90%)를 얻었다.

**(91a)의 제조:** **91a**를, 하기: **91-2** (87 mg; 0.07 mmol), 80% 수성 HCOOH (5 mL) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (4-15% 구배)와 함께 **85a**를 제조하기 위한 유사한 절차를 사용하여 제조하여 **91a** (36 mg, 85%)를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 7.67 (dd, 1 H), 6.35 (dd, 1 H), 6.1 (br, 2 H), 5.82 (d, 1 H), 5.62 (m, 4 H), 5.22 (dm, 1 H), 4.98 (br, 1H), 4.89 (m, 2 H), 4.49 (d, 1 H), 4.34 (m, 2 H), 3.88 (dd, 2H), 1.29 (d, 6 H), 1.28 (d, 6 H); <sup>31</sup>P-NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ -4.49. MS: m/z = 606 [M+1].

## 실시예 88

# 화합물 (92a)

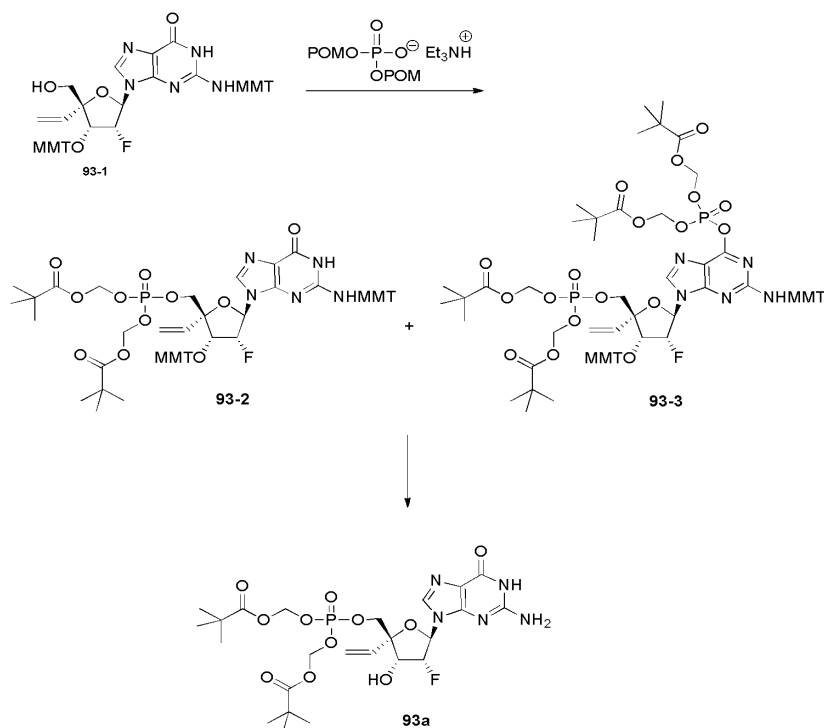


(92-2) 및 (92-3)의 제조: THF (2 mL) 중 트리에틸암모늄 비스(POM)포스페이트 (0.48 mmol, 176 mg의 비스(POM)포스페이트 및 0.15 mL의  $\text{Et}_3\text{N}$ 로부터 제조됨)의 용액에 92-1 (150 mg; 0.18 mmol) 그 다음 디이소프로필에틸 아민 (0.31 mL; 10 당량), BOP-Cl (229 mg; 5 당량), 및 3-니트로-1,2,4-트리아졸 (103 mg; 5 당량)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 90 분 동안 교반하고, 그 다음  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL)로 희석했다. 혼합물을 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 세정했다. 혼합물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /i-PrOH (2-10% 구배)를 갖는 실리카 칼럼 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 92-2 (44 mg, 21%) 및 92-3 (73 mg, 28%)를 얻었다.

(92a)의 제조: 92-2 및 92-3 (73 mg 및 44 mg) 및 80% 수성  $\text{HCOOH}$  (3 mL)의 혼합물을 30 분 동안,  $35^\circ\text{C}$ 에서 가열했다. 용매를 증발시키고 그 다음 톨루엔으로 공증발시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /MeOH (4-10% 구배)를 갖는 실리카 칼럼 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 92a (40 mg, 75%)를 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.6 (br, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 6.44 (br, 2 H), 5.99 (dd, 1 H), 5.83 (d, 1 H), 5.53-5.27 (2 m, 6 H), 4.39 (dt, 1 H), 4.04 (m, 2 H), 1.17 (s, 3 H), 1.06, 1.08 (2 s, 18 H).  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  -4.09. MS:  $m/z$  = 608 [M+1].

## 실시예 89

# 화합물 (93a)의 제조

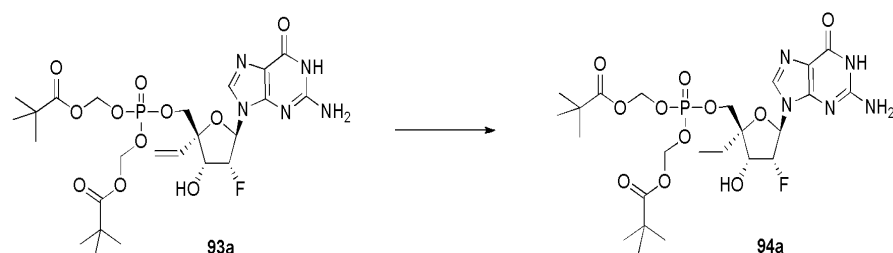


(93-2) 및 (93-3)의 제조: 93-2 및 93-3 (68 mg 및 80 mg, 각각)을, 92-1로부터 92-2 및 92-3와 동일한 방식으로 THF (3 mL) 중 DIPEA (0.4 mL), BopCl (290 mg), 및 3-니트로-1,2,4-트리아졸 (130 mg)과 함께 93-1 (200 mg; 0.23 mmol) 및 비스(POM) 포스페이트 (230 mg)로부터 제조했다.

(93a)의 제조: 93-2 및 93-3 (68 mg 및 80 mg, 각각)을, 92-2 및 92-3으로부터 92와 동일한 방식으로 포름산과 함께 93a (42 mg)로 전환시켰다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.73 (s, 1 H), 6.46 (br, 2 H), 6.04 (dd, 1 H), 5.91 (dd, 1 H), 5.87 (d, 1 H), 5.48 (d, 4 H), 5.33 (m, 1 H), 5.24 (ddd, 1 H), 4.60 (dt, 1 H), 4.07 (m, 2 H), 1.07, 1.06, 1.05 (4 s, 18 H). <sup>31</sup>P-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -4.37. MS: m/z = 620 [M+1].

## 실시예 90

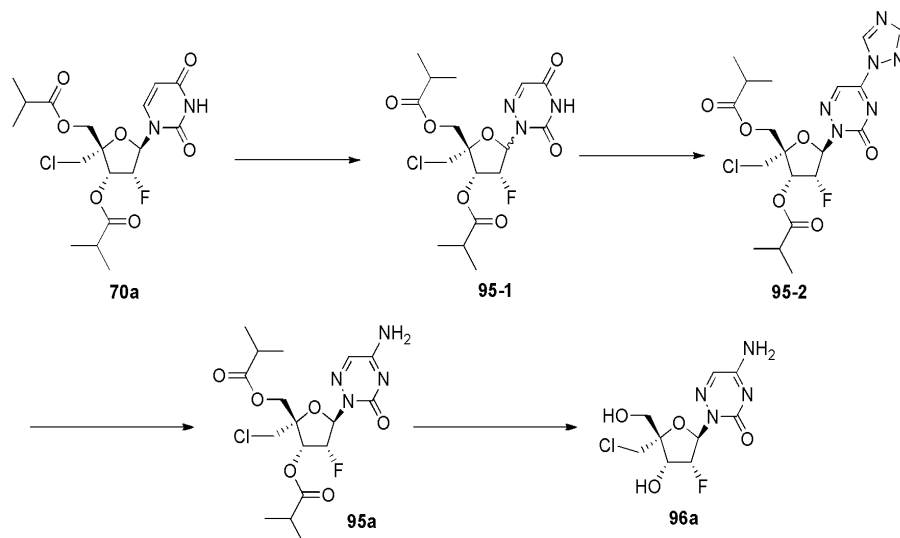
### 화합물 (94a)



EtOH (2 mL) 중 93a (53 mg; 0.09 mmol)의 용액에 10% Pd/C (10 mg)을 부가했다. 혼합물을 대기압의 수소 하에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 증발시켰다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (4-11% 구배)를 갖는 실리카 칼럼 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 94a (45 mg, 81%)를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.6 (br, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 6.4 (br, 2 H), 5.97 (dd, 1 H), 5.85 (d, 1 H), 5.60-5.44 (m, 5 H), 4.37 (m, 1 H), 4.11 (ddd, 2 H), 1.66 (m, 2 H), 1.09, 1.06 (2 s, 18 H), 0.81 (7, 3 H); <sup>31</sup>P-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -4.10. MS: m/z = 622 [M+1].

## 실시예 91

# 화합물 (95a) 및 (96a)의 제조



**(95-1)의 제조:** HMDS 중 5-아미노-2H-[1,2,4]트리아진-3-온 (180 mg, 1.5 mmol)의 용액에 촉매량의 (NH<sub>4</sub>)<sub>4</sub>SO<sub>4</sub>을 부가했다. 혼합물을 1 시간 동안 가열 환류했다. HMDS를 증발시켜 조 생성물을 얻었다. 무수 CH<sub>3</sub>CN 조 생성물의 용액에 **70a** (220 mg, 0.5 mmol) 및 TMSOTf (0.45 mL, 2.5 mmol)을 부가했다. 혼합물을 24 시간 동안 밀봉된 튜브에서 가열 환류했다. 반응을 NaHCO<sub>3</sub>로 켄칭하고 EA로 희석했다. 유기 용매를 제거하고, 잔류물을 먼저 분취-TLC로, 및 RP-HPLC (물 및 MeCN 중 0.5% HCOOH)로 정제하여 순수한 **95-1** (100 mg, 46%)를 얻었다.

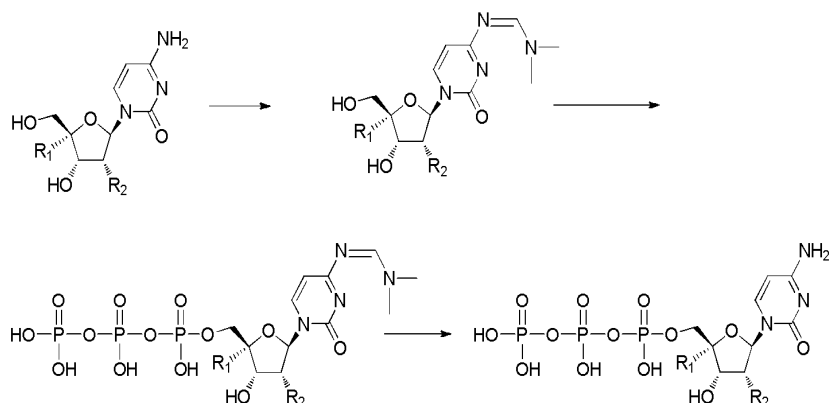
**(95-2)의 제조:** 무수 CH<sub>3</sub>CN 중 **95-1** (80 mg, 0.18 mmol)의 용액에 1,2,4-트리아졸 (911 mg, 11.7 mmol) 및 TEA (1.45 g, 14.4 mmol)을 부가했다. 혼합물을 0℃로 냉각하고 POCl<sub>3</sub>을 부가했다. 반응 혼합물을 25℃에서 24 시간 동안 교반했다. 용매를 증발시키고 EA 및 물로 분할했다. 유기 층을 농축하여 조 **95-2** (80 mg, 90%)를 얻었다.

**(95a)의 제조:** **95-2** (90 mg, 0.18 mmol)을 20 mL의 포화된 THF 암모니아에서 용해시켰다. 수득한 용액을 25℃에서 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (EA: PE = 6:1) 상에서 정제하여 **95a**를 백색 고형물 (70 mg, 70%)로서 얻었다.

**(96a)의 제조:** **95a** (70 mg, 0.16 mmol)을 20 mL의 포화된 MeOH 암모니아에서 용해시켰다. 수득한 용액을 25℃에서 2 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 RP-HPLC (물 및 MeCN 중 0.5% HCOOH)로 정제하여 **96a** (5 mg, 11%)를 백색 고형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7.57 (s, 1H), 6.35 (dd, *J* = 3.6 Hz, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.45-5.47 (m, 1H), 4.70 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H). ESI-TOF-MS: *m/z* 295.1 [M + H]<sup>+</sup>.

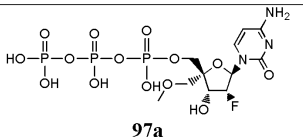
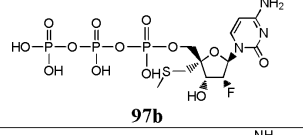
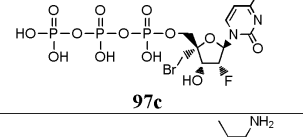
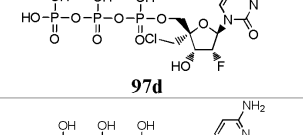
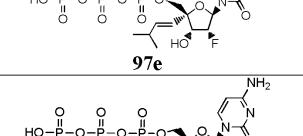
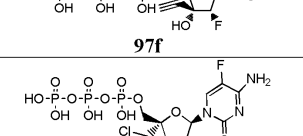
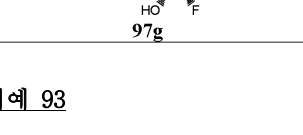
## 실시예 92

# 화합물 (97a-g)의 제조



건조 뉴클레오사이드 (0.05 mmol)을 DMF (3 mL) 및 DMA-DMF (0.04 mL, 0.1 mmol)의 혼합물에서 용해시켰다. 반응을 주위 온도에서 4 시간 동안 유지하고 그 다음 증발 건조했다. 잔류물을 PO(OMe)<sub>3</sub> (0.7 mL) 및 피리딘 (0.3 mL)의 혼합물에서 용해시켰다. 혼합물을, 실온으로 냉각하기보다는 진공에서 15 분 동안 42℃에서 증발시켰다. N-메틸이미다졸 (0.009 mL, 0.11 mmol), 그 다음 POC<sub>3</sub> (9 μl, 0.11 mmol)을 추가했다. 혼합물을 실온에서 20-40 분 동안 유지했다. 반응을 LCMS로 조절하고 상응하는 뉴클레오사이드 5'-모노포스페이트의 외관으로 모니터링했다. 반응의 완료 후, 파이로포스페이트 (150 mg)의 테트라부틸암모늄 염, 그 다음 DMF (0.5 mL)을 추가하여 균질 용액을 얻었다. 주위 온도에서 1.5 시간 후, 반응을 물 (10 mL)로 희석했다. 혼합물을 Q Sepharose High Performance를 갖는 칼럼 HiLoad 16/10 상에 로딩하고, 분리를 50mM 트리스-완충액 (pH7.5) 중 NaCl 0 내지 1N의 선형 구배에서 수행했다. 트리포스페이트 (97a-f)을 75-80% B에서 용출했다. 상응하는 분획을 농축했다. 잔류물을 5% 암모늄 하이드록사이드에서 용해시키고, 15 분 동안 실온에서 유지하고 농축했다. 탈염을 Synergy 4 마이크론 Hydro-RP 칼럼 (Phenomenex) 상에서 RP HPLC로 달성했다. 50mM 트리에틸암모늄 아세테이트 완충액 (pH 7.5) 중 메탄올 0 내지 30%의 선형 구배를 용출을 위해 사용했다. 상응하는 분획을 조합하고, 농축하고 3회 동결건조하여 파잉의 완충액을 제거했다.

표 4 - 실시예 92로부터 수득된 트리포스페이트

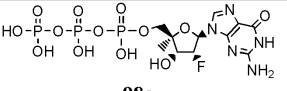
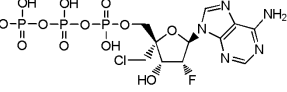
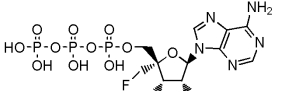
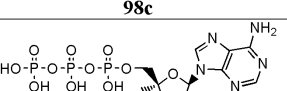
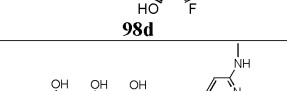
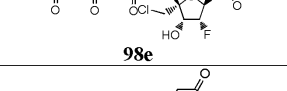
Structure	MS (M-1)	P( $\alpha$ )	P( $\beta$ )	P( $\gamma$ )
 <p><b>97a</b></p>	528.0	-6.71 -6.82(d)	-21.43(t)	-11.35 -11.47(d)
 <p><b>97b</b></p>	544.0	-6.25(bs)	-21.45(bs)	-11.44 -11.56(d)
 <p><b>97c</b></p>	575.7	-8.86 -9.00(d)	-22.95(t)	-11.81 -11.94(d)
 <p><b>97d</b></p>	545.9	-9.41 -9.44(d)	-23.04 (t)	-12.00 -12.13(d)
 <p><b>97e</b></p>	552.1	-10.32 -10.44(d)	-23.26(t)	-11.84 -11.96(d)
 <p><b>97f</b></p>	<b>508.4</b>	<b>-8.30 (bs)</b>	<b>-22.72(bs)</b>	<b>-11.51</b> <b>-11.63(d)</b>
 <p><b>97g</b></p>	550.1	-9.17 -9.29 (d)	-23.04 (t)	-11.97 -12.09(d)

### 실시예 93

#### 화합물 (98a-e) 및 (99a)

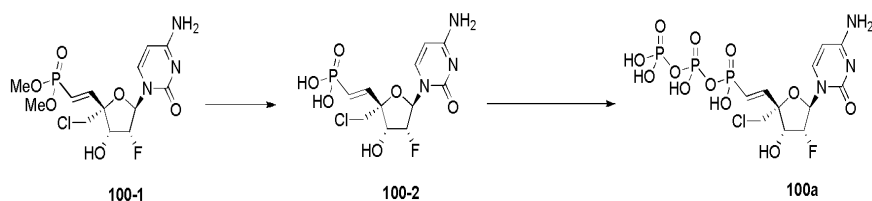
건조 뉴클레오사이드 (0.05 mmol)을 PO(OMe)<sub>3</sub> (0.7 mL) 및 피리딘 (0.3 mL)의 혼합물에서 용해시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각하기보다는 진공에서 15 분 동안 42℃에서 증발시켰다. N-메틸이미다졸 (0.009 mL, 0.11 mmol), 그 다음 POCl<sub>3</sub> (9  $\mu$ l, 0.11 mmol)을 추가했다. 혼합물을 실온에서 20-40 분 동안 유지했다. 반응을 LCMS로 조절하고 상응하는 뉴클레오사이드 5'-모노포스페이트의 외관으로 모니터링했다. 반응의 완료 후, 파이로포스페이트 (150 mg)의 테트라부틸암모늄 염, 그 다음 DMF (0.5 mL)을 추가하여 균질 용액을 얻었다. 주위 온도에서 1.5 시간 후, 반응을 물 (10 mL)로 희석하고 Q Sepharose High Performance을 갖는 칼럼 HiLoad 16/10 상에 로딩했다. 분리를 50mM 트리스-완충액 (pH7.5) 중 NaCl 0 내지 1N의 선형 구배에서 수행했다. 트리포스페이트 (98a-e)를 75-80% B에서 용출했다. 상응하는 분획을 농축했다. 탈염을 Synergy 4 마이크론 Hydro-RP 칼럼 (Phenomenex) 상에서 RP HPLC로 달성했다. 50mM 트리에틸암모늄 아세테이트 완충액 (pH 7.5) 중 메탄올 0 내지 30%의 선형 구배를 용출을 위해 사용했다. 상응하는 분획을 조합하고, 농축하고 3회 동결건조하여 과잉의 완충액을 제거했다.

표 5 - 실시예 93으로부터 수득된 화합물

Structure	MS (M-1)	P( $\alpha$ )	P( $\beta$ )	P( $\gamma$ )
 <b>98a</b>	538.0	-5.21 -5.33(d)	-20.56(t)	-11.09 -11.20(t)
 <b>98b</b>	556.2	-10.85(bs)	-23.11(bs)	-11.76 -11.88(d)
 <b>98c</b>	540.4	-8.86(bs)	-23.84(t)	-11.68 -11.80(d)
 <b>98d</b>	536.0	-9.35 -9.47(d)	-23.05(t)	-11.60 -11.72(d)
 <b>98e</b>	545.9	-10.54 -10.66	-23.26	-11.80 -11.93(d)
 <b>99a</b>	357.2	1.42(s)	NA	NA

#### 실시예 94

##### 화합물 (100a)의 제조

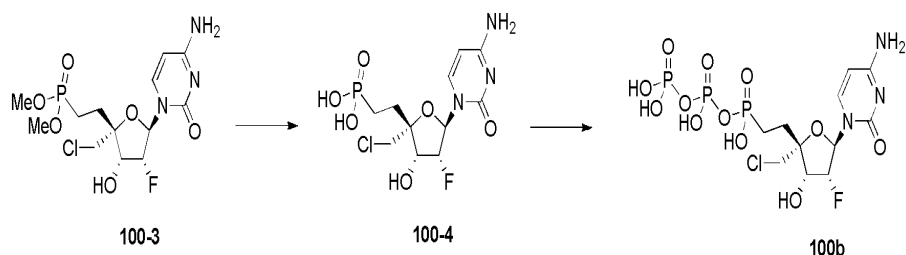


(**100-2**): 아세토니트릴 (0.5 mL) 중 **100-1** (22 mg; 0.055 mmol)의 빙냉 용액에 TMSBr (80  $\mu$ L; 10 당량)를 부가했다. 수득한 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 물 및 디에틸 에테르 사이에서 분할했다. 수성 층을 Et<sub>2</sub>O로 세정하고, 트리에틸암모늄 바이카보네이트 완충액으로 중화하고 동결건조 하여 **100-2**의 트리에틸암모늄 염을 얻었다.

(**100a**)의 제조: **100-2**를, 피리딘 및 톨루엔으로 공중발시켜서 무수로 만들었다. 무수 **100-2**를 HMPA (1 mL)에서 용해시키고 1,1-카보닐디이미다졸 (32 mg; 0.2 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반했다. DMF (2 mL) 중 테트라부틸암모늄 파이로포스페이트 (0.22 g; ~0.2 mmol)의 용액을 부가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 트리에틸암모늄 아세테이트 완충액으로 희석하고 구배 0-60% B를 갖는 RP-HPLC (A: 50 mM 수성 TEAA, B: MeOH 중 50mM TEAA)로 정제하고 구배 0-30% B를 갖는 RP-HPLC로 재정제하여 **100a**를 얻었다. <sup>31</sup>P-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  3.22 (d, 1P), -8.21 (br, 1 P), -22.91 (br, 1 P). MS: m/z = 528 (M-1).

#### 실시예 95

# 화합물 (100b)의 제조

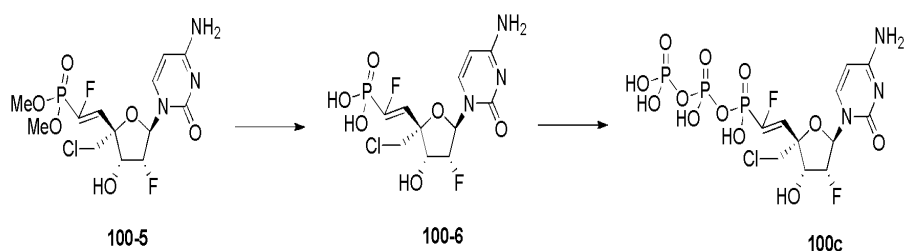


(100-4)의 제조: 100-4를, 100-2의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 TMSBr (0.18 mL)과 함께 아세토니트릴 (1.3 mL) 중 100-3 (54 mg; 0.13 mmol)로부터 제조했다.

(100b)의 제조: 100b를, 100a의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 DMF (2 mL) 중 CDI (84 mg) 및 테트라부틸암모늄 파이로포스페이트 (0.5 g)와 함께 HMPA (2 mL) 중 100-4로부터 제조했다.  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  17.90 (d, 1P), -9.00 (d, 1 P), -22.91 (t, 1 P). MS:  $m/z$  = 530 (M-1).

## 실시예 96

### 화합물 (100c)



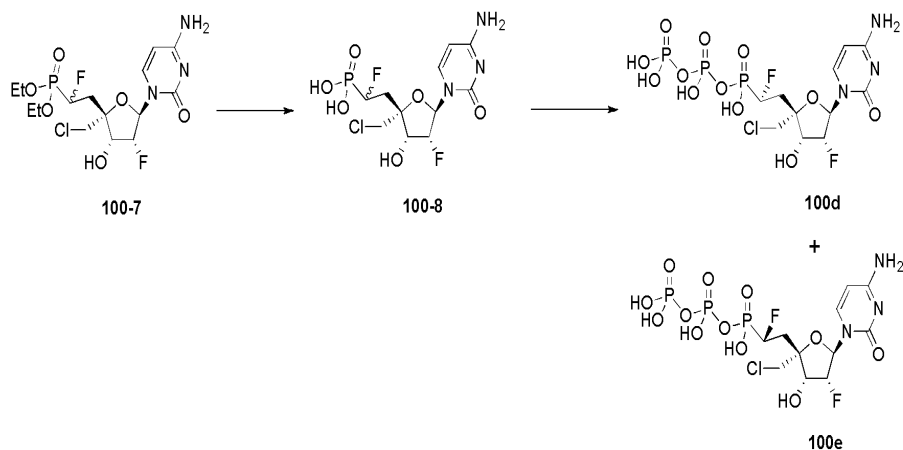
(100-6)의 제조: 100-6을, 100-2의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 TMSBr (0.1 mL)과 함께 아세토니트릴 (1 mL) 중 100-5 (40 mg; 0.09 mmol)으로부터 제조했다.

(100c)의 제조: 100c를, 100a의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 CDI (50 mg) 및 테트라부틸암모늄 파이로포스페이트 (0.3 g)와 함께 HMPA (1.5 mL) 중 100-6로부터 제조했다.  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  -7.13 (br, 1P), -10.14 (d, 1 P), -22.84 (br, 1 P).  $^{19}\text{F}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  -117.53 (dd, 1 F), -197.8 (m, 1 F). MS:  $m/z$  = 545.5 (M-1).

## 실시예 97



# 화합물 (100d) 및 (100e)의 제조



**(100-8):** 아세트니트릴 (1 mL) 중 부분입체이성질체 **100-7** (35 mg; 0.08 mmol)의 빙냉 용액에 TMSBr (0.1 mL; 10 당량)을 추가했다. 수득한 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 그 다음 농축했다. 잔류물을 물 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 사이에서 분할했다. 수성 층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세정하고, 트리에틸암모늄 바이카보네이트 완충액으로 중화하고 동결건조하여 **100-8**의 트리에틸암모늄 염을 얻었다.

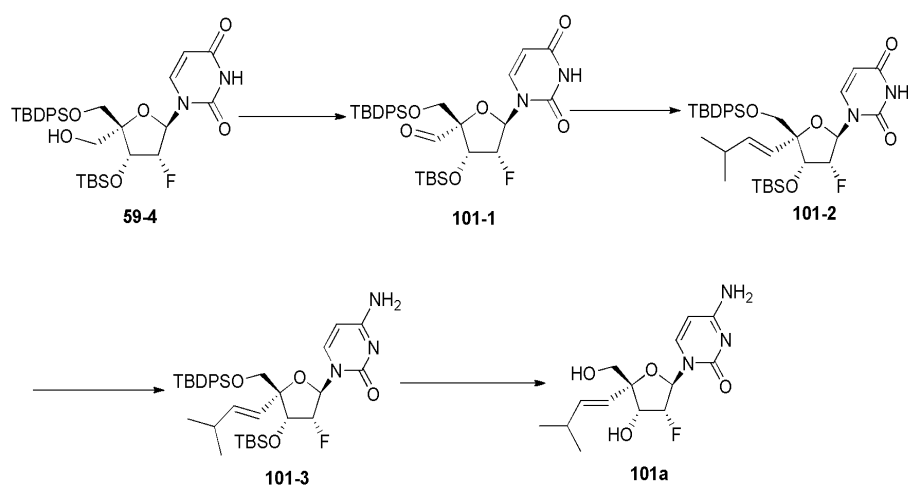
**(100d) 및 (100e)의 제조:** **100-8**을 피리딘 및 톨루엔으로 공증발하여 무수로 만들었다. 무수 **100-8**을 DMF (1.5 mL)에서 용해시키고 CDI (54 mg; 0.3 mmol)을 추가했다. 혼합물을 실온에서 7 시간 동안 교반했다. DMF (4 mL) 중 테트라부틸암모늄 파이프로스페이트 (0.3 g; ~0.3 mmol)의 용액을 추가했다. 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반했다. 혼합물을 트리에틸암모늄 아세테이트 완충액으로 희석했다. 구배 0-60% B (A: 50 mM 수성 TEAA, B: MeOH 중 50mM TEAA) 및 0-40% B를 갖는 2 개의 연속되는 RP-HPLC 정제하여 **100d** 및 **100e**을 단일 부분입체이성질체로서 얻었다.

**100d:** <sup>31</sup>P-NMR (D<sub>2</sub>O): δ 4.28 (dd, 1P), -6.37 (d, 1 P), -22.36 (t, 1 P). MS: m/z = 548.1 (M-1).

**100e:** <sup>31</sup>P-NMR (D<sub>2</sub>O): δ 4.13 (dd, 1P), -6.38 (d, 1 P), -22.46 (t, 1 P). MS: m/z = 548.1 (M-1).

## 실시예 98

### 화합물 (101a)의 제조



**(101-1)의 제조:** 무수 DCM (100 mL) 중 **59-4** (1.5 g, 2.39 mmol)의 용액에 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (5.2 g, 11.95 mmol)을 0°C에서 질소 하에서 추가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub> 및 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 수용액에 부었다. 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 농축 건조하여 조

**101-1** (1.5 g)을 백색 고형물로서 얻었고, 이것을 다음 단계를 위해 추가 정제 없이 사용했다.

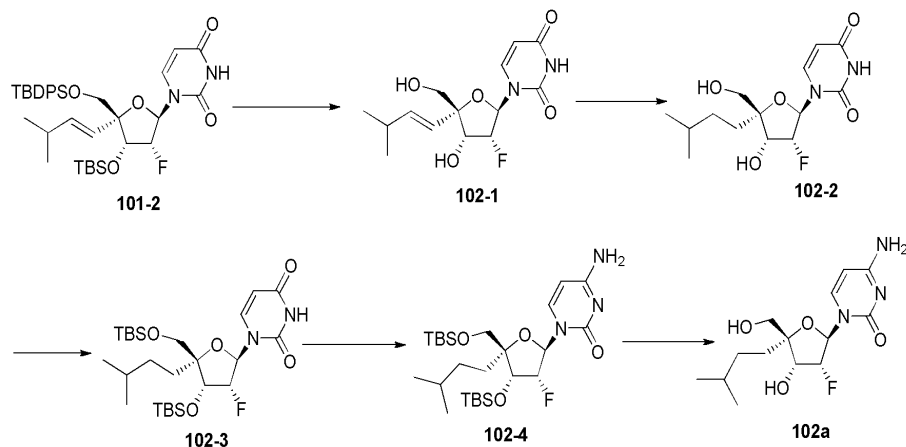
(**101-2**)의 제조: 무수 THF (8 mL) 중 브로모(이소부틸)트리페닐포스포란 (4.8 g, 12.03 mmol)의 혼합물에 *t*-BuOK(11.2 mL, 11.2 mmol)을 0℃에서 질소 하에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 무수 THF (4 mL) 중 **101-1** (1.0 g, 1.6 mmol)의 용액을 0℃에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 반응을 NH<sub>4</sub>Cl 수용액으로 켄칭하고 DCM로 추출했다. 유기 층을 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었고, 이것을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 5% EtOAc)로 정제하여 **101-2** (793 mg, 74.4%)를 백색 고형물로서 얻었다.

(**101-3**)의 제조: 무수 CH<sub>3</sub>CN (6 mL) 중 **101-2** (364 mg, 0.547 mmol)의 용액에 TPSCl (414 mg, 1.37 mmol), DMAP (167 mg, 1.37 mmol) 및 NEt<sub>3</sub> (138 mg, 1.37 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. NH<sub>4</sub>OH (6 mL)을 부가하고, 혼합물을 추가 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 DCM로 희석하고, NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 세정했다. 유기 층을 분리하고 농축하여 잔류물을 얻었고, 이것을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 2% MeOH)로 정제하여 **101-3** (347 mg, 95.0%)를 백색 고형물로서 얻었다.

(**101a**)의 제조: MeOH (10 mL) 중 **27-3** (347 mg, 0.52 mmol)의 용액에 NH<sub>4</sub>F (1.5 g)을 실온에서 부가했다. 반응 혼합물을 12 시간 동안 환류하고, 그 다음 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 10% MeOH)로 정제하여 **101a** (87 mg, 53%)를 백색 고형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ 8.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 1.2, 17.6 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J* = 1.6, 11.6 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 3.2, 60.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 4.8, 24.4 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.08-3.14 (m, 1H), 0.94-0.98 (m, 6H). ESI-MS: *m/z* 626.9 [2M + H]<sup>+</sup>.

#### 실시예 99

##### 화합물 (102a)



(**102-1**)의 제조: MeOH (20 mL) 중 **101-2** (1.0 g, 1.5 mmol)의 용액에 NH<sub>4</sub>F (6 g)을 실온에서 부가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 8 % MeOH)로 정제하여 **102-1** (400 mg, 85%)를 백색 고형물로서 얻었다.

(**102-2**)의 제조: MeOH (10 mL) 중 **102-1** (400 mg, 1.27 mmol)의 용액에 Pd/C (400 mg)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 H<sub>2</sub>의 밸런 하에서 1.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공에서 농축하여 **102-2** (400 mg, 99 %)를 백색 고형물로서 얻었다.

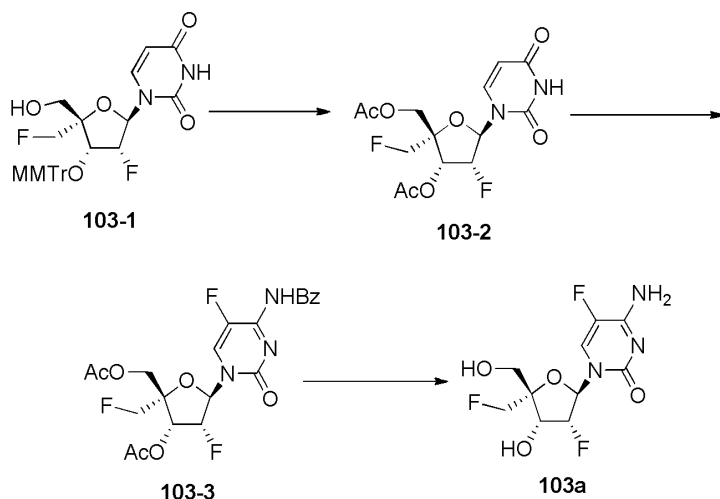
(**102-3**)의 제조: 무수 DMF (5 mL) 중 **102-2** (400 mg, 1.26 mmol)의 용액에 이미다졸 (968 mg, 14.2 mmol), 및 TBSCl (1.5 g, 10.0 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 50℃에서 밤새 교반했다. 혼합물을 DCM로 희석하고, NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 세정했다. 유기 층을 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 10% EA)로 정제하여 **102-3** (676 mg, 98 %)를 백색 고형물로서 얻었다.

(**102-4**)의 제조: 무수  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6 mL) 중 **102-3** (676 mg, 1.24 mmol)의 용액에 TPSCl (941 mg, 13.11 mmol), DMAP (379 mg, 3.11 mmol) 및  $\text{NEt}_3$  (314 mg, 3.11 mmol)을 실온에서 추가했다. 반응을 실온에서 3 시간 동안 교반했다.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 mL)을 추가하고, 반응을 4 시간 동안 교반했다. 혼합물을 DCM로 희석하고,  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 세정했다. 유기 층을 건조시키고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 2% MeOH)로 정제하여 **102-4** (450 mg, 67%)를 백색 고형물로서 얻었다.

(**102a**)의 제조: MeOH (10 mL) 중 **102-4** (450 mg, 0.83 mmol)의 용액에  $\text{NH}_4\text{F}$  (2 g)을 실온에서 추가했다. 반응 혼합물을 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 8 % MeOH)로 정제하여 **102a** (166.6 mg, 64%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$  8.09 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.07 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.05 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 5.89 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J$  = 5.2, 57.2 Hz, 1H), 4.41 (dd,  $J$  = 4.2, 17.2 Hz, 1H), 3.74 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 3.54 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 1.23-1.78 (m, 5H), 0.90 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 6H). ESI-MS:  $m/z$  631.1  $[\text{2M} + \text{H}]^+$ .

#### 실시예 100

##### 화합물 (**103a**)의 제조



(**103-2**)의 제조: 80% AcOH 수성 중 **103-1** (3.8 g, 6.9 mmol)을 50°C에서 4 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻었고, 이것을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 우리딘 유도체 (1.5 g, 78.2%)를 백색 고형물로서 얻었다. Py (10 mL) 중 우리딘 유도체 (1.5 g, 5.4 mmol)의 용액에  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1.38 g, 13.5 mmol)을 실온에서 추가했다. 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻었고, 이것을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 20% EA)로 정제하여 **103-2** (1.3 g, 68%)를 백색 고형물로서 얻었다.

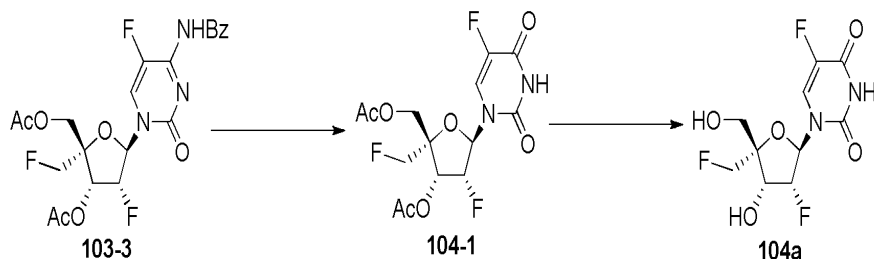
(**103-3**)의 제조: 무수  $\text{PhCl}$  (5 mL) 중 N-(5-플루오로-2-하이드록시-1,2-디하이드로피리미딘-4-일)벤즈아미드 (0.5 g, 2.1 mmol)의 용액에 암모늄 설페이트 (6 mg, 0.043 mmol), 그 다음 HMDS (0.7 g, 4.3 mmol)을 추가했다. 혼합물을 내지 8 시간 동안 130°C로 가열했다. 혼합물을 진공 하에서 2 mL로 농축하고, 그 다음 0°C로 냉각했다. 그 다음 TMSOTf (310 mg, 1.4 mmol)을 추가했다. 10 분 동안 0°C에서 교반한 후,  $\text{PhCl}$  (5 mL) 중 **103-2** (150 mg, 0.4 mmol)을 추가했다. 혼합물을 130°C에서 10 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 DCM (10 mL)에서 재용해시키고, 물 (5 mL) 및 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 로 세정했다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 증발 건조하고 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (EA 중 60% PE)로 정제하여 **103-3** (30 mg, 16%)를 백색 고형물로서 얻었다.

(**103a**)의 제조:  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (10 mL) 중 **103-3** (150 mg, 0.34 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 HPLC 분리 (물 및 MeCN 중 0.1%  $\text{HCOOH}$ )로 정제하여 **103a** (60 mg, 60%)를 백색 고형

물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$  8.28 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.10 (dd,  $J$  = 2.0, 15.2 Hz, 1H), 4.99-5.15 (m, 1H), 4.62-4.65 (m, 1H), 4.49-4.55 (m, 2H), 3.89 (dd,  $J$  = 1.6, 12.0 Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J$  = 1.2, 12.0 Hz, 1H). ESI-MS:  $m/z$  613.1  $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ .

#### 실시예 101

##### 화합물 (104a)의 제조

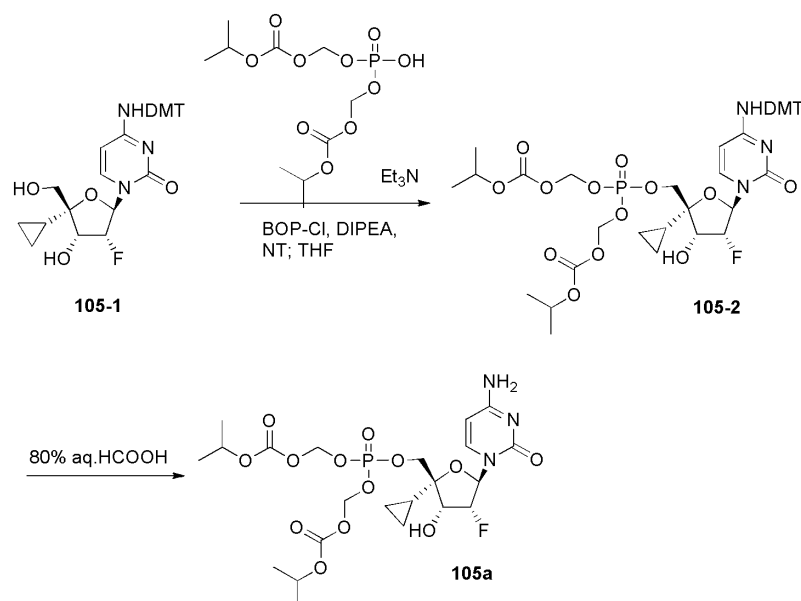


(104-1)의 제조: 103-3 (150 mg, 0.31 mmol)을 80% 수성 아세트산 (3 mL)에서 용해시켰다. 용액을 2 시간 동안 가열 환류했다. 혼합물을 주위 온도로 냉각하고 물 (5 mL)로 희석하고, 포화된  $\text{NaHCO}_3$ 로 pH>7로 중화시키고 EA로 추출했다. 유기 층을 건조시키고 증발 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 50% EA)로 정제하여 104-1 (80 mg, 70%)를 백색 고형물로서 얻었다.

(104a)의 제조: 포화된  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (10 mL) 중 104-1 (80 mg, 0.22 mmol)을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 104a (40 mg, 60%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$  8.30 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.18 (dd,  $J$  = 4.0, 14.0 Hz, 1H), 5.13-5.65 (m, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 3.980-3.95 (m, 2H), 3.76 (s, 3H). ESI-MS:  $m/z$  319.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

#### 실시예 102

##### 화합물 (105a)의 제조



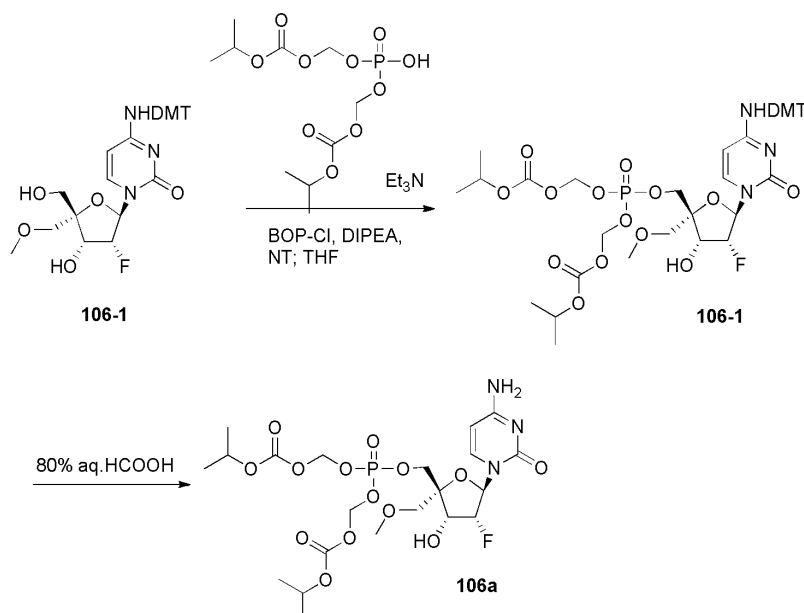
(105-2)의 제조: THF 중 트리에틸암모늄 비스(이소프로필옥시카보닐옥시메틸)포스페이트 (0.065 mmol, 22 mg)의 비스(POC)포스페이트 및  $\text{Et}_3\text{N}$ 로부터 제조됨)의 용액에 105-1 (31 mg; 0.05 mmol)을 추가했다. 수득한 혼합물 증발시키고, 잔류물을 피리딘, 그 다음 톨루엔으로 공증발시켜 무수로 만들었다. 무수 증발된 잔류물을 THF (1 mL)에서 용해시키고 빙욕에서 냉각했다. 용액에 디이소프로필에틸 아민 (35  $\mu\text{L}$ ; 4 당량), 그 다음 BOP-Cl (25

mg; 2 당량) 및 3-니트로-1,2,4-트리아졸 (11 mg; 2 당량)을 부가했다. 혼합물을 0℃에서 90 분 동안 교반했다. 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 증발된 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /i-PrOH 용매계 (3-10% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 **105-2** (13 mg, 28%)를 얻었다.

(**105a**)의 제조: 80% 수성 HCOOH (2 mL) 중 **105-2** (13 mg; 0.014 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발시키고 그 다음 톨루엔으로 공증발시켰다. 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 용매계 (4-15% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 **105a** (7 mg, 78%)를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.52 (d, 1 H), 7.28, 7.24 (2 br s, 2 H) 5.92 (dd, 1 H), 5.74 (d, 1 H), 5.69 (d, 1 H), 5.62 (d, 4 H), 4.97 (ddd, 1 H), 4.82 (m, 2 H), 4.38 (dt, 1 H), 4.07 (m, 2 H), 1.23 (m, 12 H), 1.04 (m, 1H), 0.37 (m, 4 H). <sup>31</sup>P-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -4.51. <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -199.23 (dt). MS: m/z = 598.4 (M+1).

### 실시예 103

#### 화합물 (106a)의 제조

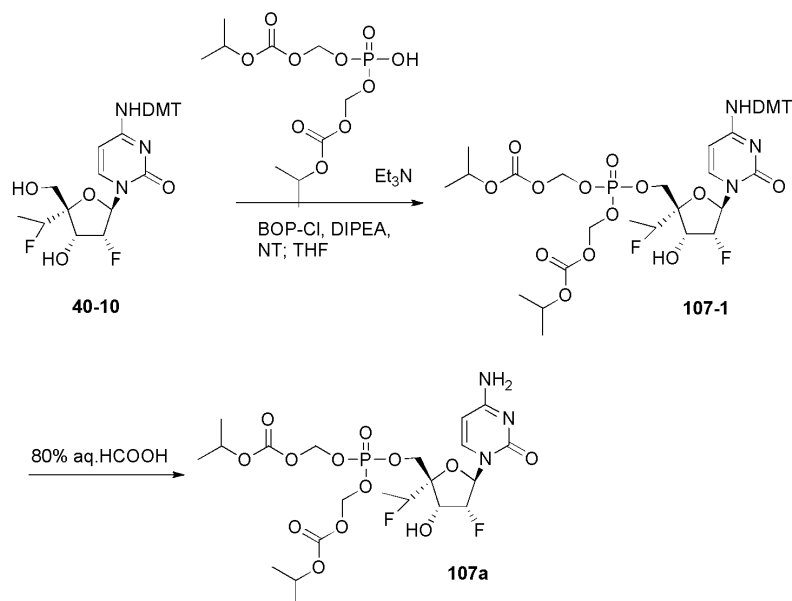


(**106-1**): **106-1** (15 mg; 30% 수율)을, **105-1**로부터 **105-2**와 동일한 방식으로 DIPEA (40 μL), BopCl (29 mg) 및 3-니트로-1,2,4-트리아졸 (13 mg)과 함께 **43-5** (32 mg; 0.057 mmol) 및 비스(POC)포스페이트 (24 mg)로부터 제조했다.

(**106a**)의 제조: **106-1** (15 mg)을, **105-2** 내지 **105a**와 동일한 방식으로 포름산에서 **106a** (8 mg; 78% 수율)로 전환했다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.55 (d, 1 H), 7.32, 7.27 (2 br s, 2 H) 6.06 (dd, 1 H), 5.84 (d, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 5.61 (d, 4 H), 5.08 (ddd, 1 H), 4.83 (m, 2 H), 4.36 (m, 1 H), 4.21 (dd, 1 H), 4.16 (dd, 1 H), 3.56 (d, 1 H), 3.49 (d, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 1.25, 1.24 (2 d, 12 H). <sup>31</sup>P-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -4.45. MS: m/z = 602.4 (M+1).

### 실시예 104

# 화합물 (107a)의 제조

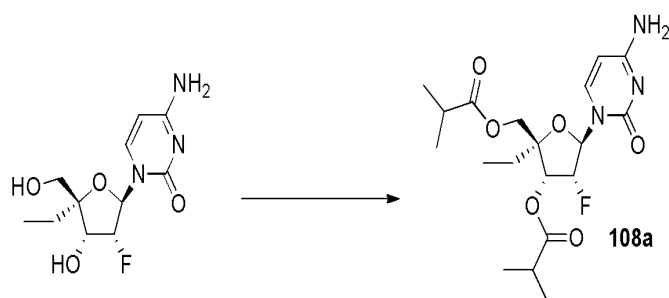


(107-1): 107-1 (30 mg; 30% 수율)을, 105-1로부터 105-2와 동일한 방식으로 DIPEA (80  $\mu$ L), BopCl (58 mg) 및 3-니트로-1,2,4-트리아졸 (26 mg)와 함께 40-10 (65 mg; 0.115 mmol) 및 비스(POC)포스페이트 (49 mg)로부터 제조했다.

(106a)의 제조: 107-1 (30 mg)을, 105-2 내지 105a와 동일한 방식으로 포름산에서 107a (15 mg; 73% 수율)으로 전환했다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.60 (d, 1 H), 7.36, 7.32 (2 br s, 2 H) 6.02 (m, 2 H), 5.74 (d, 1 H), 5.62 (m, 4 H), 5.17 (ddd, 1 H), 4.99 (dq, 1 H), 4.83 (m, 2 H), 4.61 (m, 1 H), 4.19 (m, 2 H), 1.40 (dd, 3 H), 1.24, 1.23 (2 d, 12 H). <sup>31</sup>P-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  -4.52. <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  -185.92 (m, 1 F), -200.48 (d, 1 F). MS: m/z = 604.3 (M+1).

## 실시예 105

# 화합물 (108a)의 제조

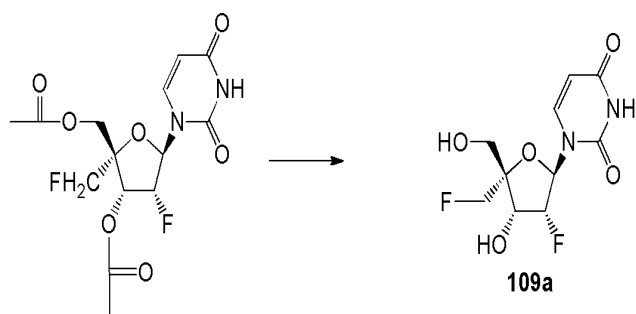


DMF (1 mL) 중 4'-에틸-2'-플루오로시티딘 (50 mg, 0.183 mmol)의 용액에 DCC (113 mg, 0.55 mmol), 이소부티르산 (48.5  $\mu$ L, 0.55 mmol) 및 DMAP (22 mg, 0.183 mmol)을 추가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을, 최초 용적의 반이 달성될 때까지 회전식 증발기로 농축했다. EA를 혼합물에 추가했다. 혼합물을 물, 그 다음 염수로 세정했다. 혼합물을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공에서 농축하여 잔류물을 얻었고, 이것을 DCM/ MeOH=95:5를 갖는 실리카겔로 정제하여 108a (40.8 mg, 54%)를 백색 고형물로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (br s, 2H), 5.85, 5.8 (2d, *J* = 21.2, 22 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.55-5.41 (m, 2H), 4.1 (q, 2H), 2.68-2.52 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.13, 1.14 (2s, 2 x3H), 1.09-1.07 (m, 6H), 0.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); MS *m/z* 414 (M-H<sup>+</sup>),

829 ( $2M+H^+$ ).

#### 실시예 106

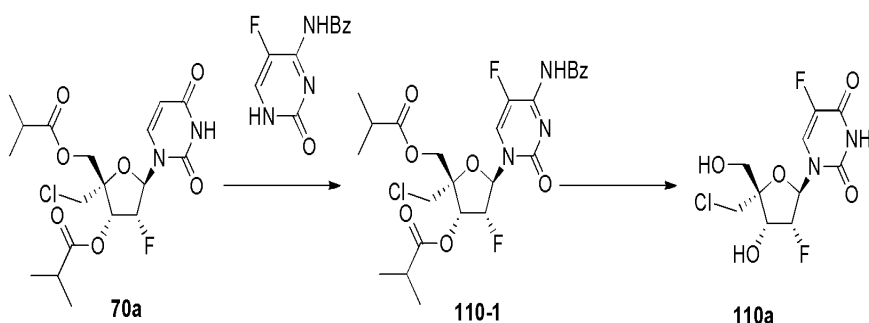
##### 화합물 (109a)의 제조



3',5'-디아세틸뉴클레오사이드 (36 mg, 1 mmol)을  $NH_4OH$ 로 포화된 메탄올에서 용해시키고 밤새 실온에서 유지했다. 용매를 증발시키고, 생성물을, 10g Biotage 카트리지 상에서 DCM 0 내지 15% 중 메탄올의 구배로 칼럼 크로마토그래피로 분리했다. 생성물은 수득된 **109a** (20 mg, 73%)였다.  $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11.4 (s, 1H), 11.84-11.82 (d, 1H); 6.10-6.05 (m, 1H), 5.95-5.83 (d, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.65-5.63 (d, 1H), 5.37-3.36 (t, 1H), 5.26-5.20 (t, 1H), 5.11-5.07 (t, 1H), 4.56-4.55 (m, 1H), 4.46-4.33 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 2H). MS 277.2 (M-H).

#### 실시예 107

##### 화합물 (110a)의 제조



**(110-1)의 제조:** PhCl (50 mL) 중 **70a** (6.55 g, 2.1 mmol) 및 벤조일 보호된 염기 모이어티 (2.3 g, 5.3 mmol)의 용액에 TMSOTf (3.6 g, 16.1 mmol)을 부가했다. 부가 후, 혼합물을 8 시간 동안  $140^\circ C$ 로 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DCM에서 재용해시키고 포화된  $NaHCO_3$  및 염수로 세정했다. 유기 층을 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었고, 이것을 실리카겔 칼럼 (PE 중 40% EA)으로 정제하여 **110-1** (300 mg, 10%)를 백색 고형물로서 얻었다.

**(110a)의 제조:** 80% 수성 아세트산 (5 mL) 중 **110-1** (300 mg, 0.55 mmol)을 2 시간 동안 가열 환류했다. 혼합물을 주위 온도로 냉각하고 물 (5 mL)로 희석하고, 그 다음 EA로 추출했다. 유기 층을 포화된  $NaHCO_3$  및 염수로 세정했다. 혼합물을 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었고, 이것을 실리카겔 칼럼 (PE 중 10% EA)로 정제하여 보호된 우리딘 유도체 (180 mg, 70%)를 백색 고형물로서 얻었다. 포화된  $NH_3/MeOH$  (10 mL) 중 보호된 우리딘 유도체 (180 mg, 0.4 mmol)을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻었고, 이것을 분취 HPLC (물 및 MeCN 중 0.1%  $HCOOH$ )로 정제하여 **110a** (80 mg, 60%)를 백색 고형물로서 얻었다.  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400MHz)  $\delta$  8.31 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.17 (dd,  $J$  = 4.0, 14.0 Hz, 1H), 5.13-5.27 (m, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 3.92 (dd,  $J$  = 12.0, 58.8 Hz, 2H). ESI-TOF-MS:  $m/z$  334.7  $[M + Na]^+$ .

## 실시예 108

### RSV 항바이러스 분석

CPE 감소 분석을 약간의 변형으로 문헌[Sidwell and Huffman et al., *Appl Microbiol.* (1971) 22(5):797-801]에 기재된 대로 수행하였다. 0.01의 감염다중도(m.o.i.)로 RSV Long 균주(ATCC)로 6000 세포/웰의 농도의 HEp-2 세포(ATCC)를 감염시키고, 시험 화합물 각각을 1/3 단계적 희석을 이용하여 100  $\mu$ M부터 시작하는 최종 농도로 중복 웰에 제공하였다. 각 화합물에 대해, 두 개의 웰은 감염되지 않고 처리되지 않은 세포 대조군(CC)으로 따로 남겨두고, 시험 화합물 당 두 개의 웰은 바이러스 복제(VC)를 위한 대조군으로서 오직 바이러스만 받게 하였다. 분석은 6일 후 바이러스-감염된 미처리된 대조군 웰 내의 모든 세포가 바이러스 세포병리학의 징후(거대세포 형성, 다핵질(syncytia))를 나타내기 전에 중지시켰다. 배양 말기에, 20  $\mu$ l의 세포 계수 키트-8 시약(CCK-8, Dojindo Molecular Technologies, Inc.)을 각 웰에 첨가하였다. 배양 4시간 후, 제조자의 지침에 따라 각 웰에서 흡광도를 측정하고, 화합물의 각 농도에서의 평균 O.D.에 기초한, 회귀 분석을 이용하여 50% 유효 농도(EC<sub>50</sub>)를 계산하였다.

RT-PCR 기반 분석을 수행하였고, 20000 세포/웰의 농도로 HEp-2 세포(ATCC: CCL-23)를 96 웰 플레이트에 도말하고 밤새 배양하였다. 각각의 시험 화합물을 1/3 연속 희석하고 2 반복으로 HEp-2 세포에 투여하였다. 각 화합물에 대하여 가장 높은 최종 농도는 100  $\mu$ M였다. 화합물 전-배양 24시간 후, 0.1의 MOI로 RSV A2(ATCC: VR-1540)를 첨가하였다. 화합물 당 2개의 웰은 감염되지 않고 처리되지 않은 세포 대조군(CC)으로 따로 남겨두고, 시험 화합물 당 4개의 웰은 바이러스 복제(VC)를 위한 대조군으로서 오직 바이러스만 받게 하였다. 바이러스 감염 4일 후 분석을 중지하고, 바이러스 RNA 분리를 위해 조건 배지를 제거하였다. RSV 특이적 프라이머 및 프로브 세트를 이용한 실시간 PCR에 의해 RSV 바이러스의 양을 측정하였다. 데이터를 프리즘 소프트웨어로 분석하였고, EC<sub>50</sub>은 바이러스 대조군(VC)으로부터 바이러스 부하를 50% 감소시키는 약물의 농도로 정의하였다.

50mM 트리스-아세트레이트 pH 8, 120mM K-아세트레이트, 4.5mM MgCl<sub>2</sub>, 5% 글리세롤, 2mM EDTA, 50ug/mL BSA, 및 3mM DTT를 함유하는 반응 완충액에서 RSV-감염된 세포의 3  $\mu$ L 추출물의 존재하에, 표준 RSV 폴리머라제 분석을 수행하였다. 다양한 농도의 시험 화합물을 사용하여 30°C에서 120분간 RNA 합성을 개시하였고, 방사성 33P GTP(15 uCi)를 추적자(tracer)로서 사용하였다. 50 mM EDTA를 첨가하여 반응을 중지시키고, RNA 샘플을 G-50 크기 배제 스핀 칼럼 및 페놀-클로로포름 추출을 통해 정제하였다. 방사선-라벨링된 RNA 생성물을 6% 폴리아크릴아미드 TBE 겔 상에서 전기영동에 의해 분석하고, phosphorImager 스크린 상에 노출된 후 시각화 및 정량화하였다. 증가하는 농도의 시험 화합물의 존재 하에 폴리머라제 억제 실험(IC<sub>50</sub>)을 동일한 방식으로 수행하였다.

식 (I), 식 (II) 및 식 (III)의 화합물은 표 6 및 7에 언급된 분석에서의 활성이다. 표 6에서, 'A'는 EC<sub>50</sub> < 2  $\mu$ M을 가리키고, 'B'는  $\geq 2$   $\mu$ M 및 < 10  $\mu$ M의 EC<sub>50</sub>을 가리키며, 'C'는 EC<sub>50</sub>  $\geq 10$   $\mu$ M 및 < 50  $\mu$ M을 가리킨다. 표 7에서, 'A'는 EC<sub>50</sub> < 1  $\mu$ M을 가리키고, 'B'는  $\geq 1$   $\mu$ M 및 < 10  $\mu$ M의 EC<sub>50</sub>을 가리키며, 'C'는 EC<sub>50</sub>  $\geq 10$   $\mu$ M 및 < 100  $\mu$ M을 가리킨다.

**표 6 - RSV 폴리머라제 분석에 의해 결정된 화합물의 활성**

No.	EC <sub>50</sub>	No.	EC <sub>50</sub>	No.	EC <sub>50</sub>	No.	EC <sub>50</sub>	No.	EC <sub>50</sub>
35a	A	36i	B	56c	A	97b	A	97g	A
36a	A	36j	B	56da	A	97c	A	98b	A
36c	A	56a	B	56e	A	97d	A	98c	A
36e	A	56a	B	97a	A				



표 7 - RT-PCR 분석에 의해 결정된 화합물의 활성

No.	EC <sub>50</sub>	No.	EC <sub>50</sub>	No.	EC <sub>50</sub>	No.	EC <sub>50</sub>	No.	EC <sub>50</sub>	No.	EC <sub>50</sub>
1a	C	14a	A	28a	B	48a	B	81a	B	106a	C
2a	C	20a	B	30a	A	50a	A	82a	A	108a	B
3a	A	21a	A	31a	B	52a	A	83a	B	-	-
4a	C	22a	C	33a	A	58a	C	85a	A	-	-
7a	A	23a	A	39a	B	69a	A	86a	A	-	-
9a	C	25a	C	41a	B	71a	A	87a	A	-	-
11a	B	26a	B	46a	B	73a	C	92a	C	-	-
13a	C	27a	B	45a	C	76a	A	105a	C	-	-

#### 실시예 109

##### 인플루엔자 항바이러스 분석

인간 폐 암종 A549 세포(ATCC, Manassas, VA)를 검정색 96-웰 플레이트 내의 분석 배지(0.3% FBS, 1% 페니실린 / 스트렙토마이신(all Mediatech, Manassas, VA) 및 1% DMSO(시그마-알드리치, 세인트 루이스, MO)가 보충된 햄스 F12 배지)에서  $5 \times 10^4$  세포/mL( $5 \times 10^3$  세포/웰)의 밀도로 도말하였다. 24시간 후, 연속 희석된 시험 화합물을 세포에 첨가하고 추가 24시간 동안 배양하였다. 세포를 250 IU/웰의 인플루엔자 균주 A/WSN/33(H1N1)(Virapur, San Diego CA)으로 감염시키고 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 20시간 동안 배양하였다. 세포 배양 상청액을 흡인제거하고 33 mM MES, pH 6.5(Emerald Biosystem, Bainbridge Island, WA)에 용해된 25 µM 2'-(4-메틸엠펔리페릴)-α-D-N-아세틸뉴라민산(Sigma-Aldrich) 50 µL를 세포에 첨가하였다. 30°C에서 45분간 배양한 후, 150 µL 정지 용액(100 mM 글리신, pH 10.5, 25% 에탄올, 모두 시그마-알드리치)을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 빅터 X3 멀티-라벨 플레이트 리더(Perkin Elmer, Waltham, MA) 상에서, 각각 355 및 460 nm의 여기 및 방출 필터를 이용하여 형광을 측정하였다. 100 µL의 CellTiter-Glo® 시약(Promega, Madison, WI)을 첨가하고 실온에서 10분간 배양함으로써 감염되지 않은 평행 배양물의 세포독성을 결정하였다. 발광을 빅터 X3 멀티-라벨 플레이트 리더 상에서 측정하였다.

식 (I), 식 (II) 및 식 (III)의 화합물은 표 8에 언급된 분석에서 활성이며, 여기서 'A'는 EC<sub>50</sub> < 20 µM을 가리키고, 'B'는 ≥20 µM 및 < 100 µM의 EC<sub>50</sub>을 가리키며 'C'는 EC<sub>50</sub> ≥ 100 µM 및 < 250 µM을 가리킨다.

표 8 - 화합물의 활성

No.	% Inhibition	No.	% Inhibition
1a	C	20a	C
2a	C	21a	C
3a	C	22a	C
4a	C	23a	C
6a	C	25a	A
7a	C	26a	C
9a	C	27a	B
12a	C	28a	C
16a	C	30a	C
17a	C	31a	C
18a	C	39a	B

(상기 표에서, '% Inhibition' = '억제%')

#### 실시예 110

##### 인플루엔자 폴리머라제 분석

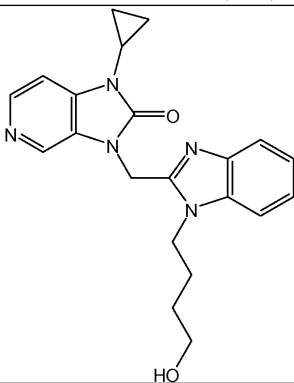
제조합 인플루엔자 폴리머라제 삼량체를 기술된 바와 같이 수득한다(Aggarwal S. et al., PLoS ONE 2010). 표준

RNA 중합 분석을 0.15  $\mu$ M 효소, 1.5  $\mu$ M 50-머 올리고뉴클레오타이드 주형, 400  $\mu$ M AG 프라이머의 존재 하에 수행하고, 다양한 농도의 시험 화합물들을 30°C에서 40분간 함께 배양하였다. 방사성 33P GTP를 추적자로서 사용하고 방사선-라벨링된 RNA 생성물을 15% 폴리아크릴아미드 TBE 겔 상에서 전기영동에 의해 분석하고, phosphor Imager 스크린 상에 노출된 이후 시각화 및 정량화하였다. 증가하는 농도의 시험 화합물의 존재하에 동일한 방식으로 폴리머라제 억제 실험(IC<sub>50</sub>)을 수행한다.

전술한 내용이 명확성과 이해를 위해 예시와 실시예에 의해 상세하게 기술되었음에도 불구하고, 본 기술분야의 숙련자는 본 개시내용의 정신을 벗어나지 않으면서 수많은 그리고 다양한 변형이 이뤄질 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본원에 개시된 형태는 단지 예시적인 것이며 본 개시내용의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니라, 오히려 본 발명의 진정한 범위 및 정신을 동반하는 모든 변형 및 대안을 포함하고자 하는 것으로 명확히 이해되어야 한다.

## 도면

### 도면1

화합물	구조식
BMS-433771	
TMC-353121	