



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0098511
(43) 공개일자 2020년08월20일

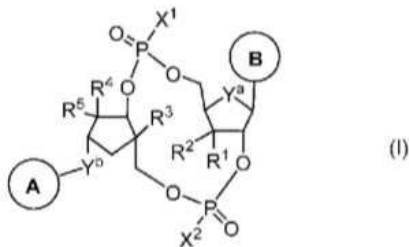
- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 21/04 (2006.01) A61K 31/7084 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07H 21/02 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07H 21/04 (2013.01)
A61K 31/7084 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7016227</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2018년11월09일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년06월05일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/058846</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/092660
국제공개일자 2019년05월16일</p> <p>(30) 우선권주장
62/584,559 2017년11월10일 미국(US)
(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
다케다 야쿠히 고교 가부시키키가이샤
일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1</p> <p>(72) 발명자
비스코실, 스테판
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40 밀레니엄 파머스티컬즈 인코포레이티드 (내)
시아바리, 제프리
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40 밀레니엄 파머스티컬즈 인코포레이티드 (내)
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
특허법인 남앤남</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 61 항

(54) 발명의 명칭 STING 조절제 화합물, 및 제조 및 사용 방법

(57) 요약

본 개시는 STING 조절제/작용제, 및 합성 방법 및 암 및 기타 STING 관련 질환을 예방 또는 치료에 사용하기 위한 방법을 제공한다. 본 개시는 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이고, 각 기호는 본 명세서에 정의되어 있다:



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07H 21/02 (2013.01)

(72) 발명자

쿨리스, 코트니

미국 02139 매사추세츠 캄브리지 랜즈다운 스트리트 40 밀레니엄 파머스티컬즈 인코포레이티드 (내)

잉글랜드, 딜런 브래들리

미국 02139 매사추세츠 캄브리지 랜즈다운 스트리트 40 밀레니엄 파머스티컬즈 인코포레이티드 (내)

굴드, 알렉산드라 이.

미국 02139 매사추세츠 캄브리지 랜즈다운 스트리트 40 밀레니엄 파머스티컬즈 인코포레이티드 (내)

그린스판, 폴

미국 02139 매사추세츠 캄브리지 랜즈다운 스트리트 40 밀레니엄 파머스티컬즈 인코포레이티드 (내)

후, 용보

미국 02139 매사추세츠 캄브리지 랜즈다운 스트리트 40 밀레니엄 파머스티컬즈 인코포레이티드 (내)

랭스턴, 스티븐

미국 02139 매사추세츠 캄브리지 랜즈다운 스트리트 40 밀레니엄 파머스티컬즈 인코포레이티드 (내)

리, 강

미국 02139 매사추세츠 캄브리지 랜즈다운 스트리트 40 밀레니엄 파머스티컬즈 인코포레이티드 (내)

미즈타니, 히로타케

미국 02139 매사추세츠 캄브리지 랜즈다운 스트리트 40 밀레니엄 파머스티컬즈 인코포레이티드 (내)

오카니와, 마사노리

미국 02139 매사추세츠 캄브리지 랜즈다운 스트리트 40 밀레니엄 파머스티컬즈 인코포레이티드 (내)

(30) 우선권주장

62/718,613 2018년08월14일 미국(US)

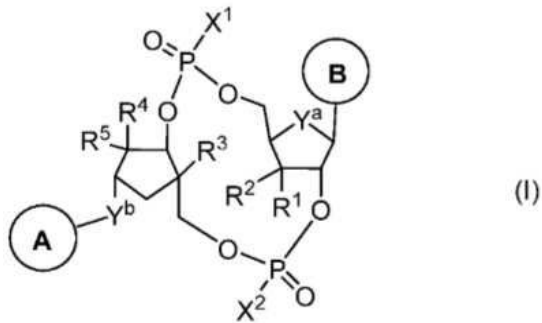
62/754,623 2018년11월02일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기에서:

X^1 은 -SH 또는 -OH이고;

X^2 는 -SH 또는 -OH이고;

Y^a 는 -O-, -S-, 또는 -CH₂-이고;

Y^b 는 -O-, -S-, -NH-, 또는 -NR^a-이고, R^a는 C₁-C₄알킬이고;

R¹은 수소, 플루오로, -OH, -NH₂, -OR^b, 또는 -NHR^b이고;

R²는 수소 또는 플루오로이고;

R³는 수소; R⁴는 수소, 플루오로, -OH, -NH₂, -OR^b, 또는 -NHR^b이거나; 또는 R³ 및 R⁴는 함께 -CH₂O-를 형성하고;

R⁵는 수소 또는 플루오로이고;

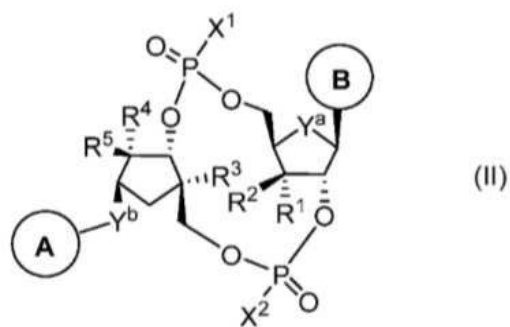
R^b는 C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

고리 A는 임의로 치환된, N, O, 또는 S에서 선택된 1-4 헤테로 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 단고리 헤테로아릴 고리, 또는 임의로 치환된 N, O, 또는 S에서 선택된 1-5 헤테로 원자를 함유하는 9- 또는 10-원 이고리 헤테로아릴 고리이고; 상기 고리 A는 고리에서 하나 이상의 N 원자를 포함하고, 상기 Y^b는 고리 A의 탄소 원자와 결합하고; 그리고,

고리 B는 임의로 치환된, N, O, 또는 S에서 선택된 2-5 헤테로 원자를 함유하는 9- 또는 10-원 이고리 헤테로아릴 고리이고; 상기 고리 B는 고리에서 둘 이상의 N 원자를 포함한다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 II를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

X^1 및 X^2 는 -SH이고;

각 포스포리티오에이트 연결의 인 원자는 카이랄이고 독립적으로 R_p 또는 S_p 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제3항에 있어서,

X^1 및 X^2 는 -SH이고;

각 포스포리티오에이트 연결의 인 원자는 R_p 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, X^1 및 X^2 가 -OH인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

X^1 및 X^2 중 하나는 -OH이고, 다른 하나는 -SH이고; 그리고,

상기 포스포리티오에이트 연결의 인 원자는 카이랄이고 R_p 또는 S_p 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Y^a 가 -O-인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Y^a 가 -CH₂-인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, Y^b 가 -O-인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, Y^b 가 -NH- 또는 -NR^a-인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이고, R^2 가 수소 또는 플루오로인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 가 수소이고;

R^4 가 수소, 플루오로, 또는 -OH이고; 그리고

R^5 가 수소 또는 플루오로인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

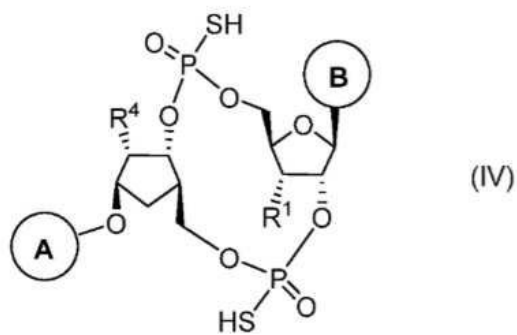
R^1 이 플루오로 또는 -OH이고;

R^4 가 수소 또는 플루오로이고; 그리고

R^2 , R^3 , 및 R^5 가 수소인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

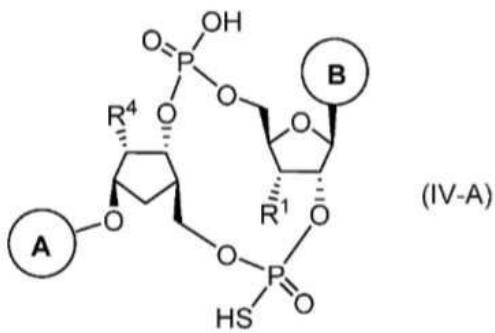
제1항에 있어서, 하기 화학식 (IV)를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기에서, R^1 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이다.

청구항 15

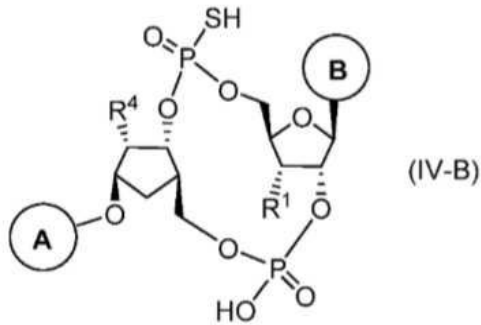
제1항에 있어서, 하기 화학식 (IV-A)를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기에서, R^1 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이다.

청구항 16

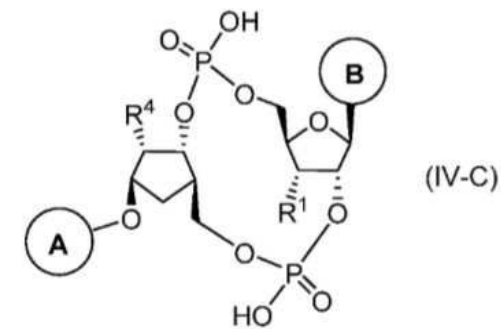
제1항에 있어서, 하기 화학식 (IV-B)를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기에서, R^1 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이다.

청구항 17

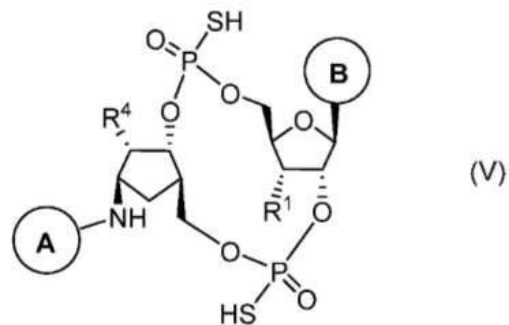
제1항에 있어서, 하기 화학식 (IV-C)를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기에서, R^1 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이다.

청구항 18

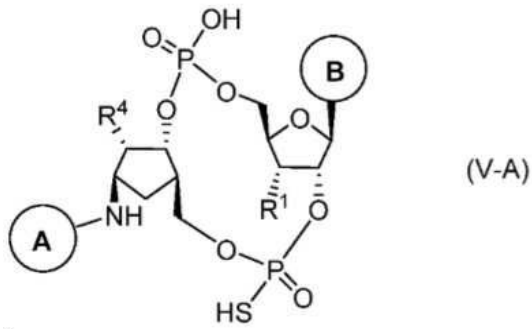
제1항에 있어서, 하기 화학식 (V)를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기에서, R^1 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이다.

청구항 19

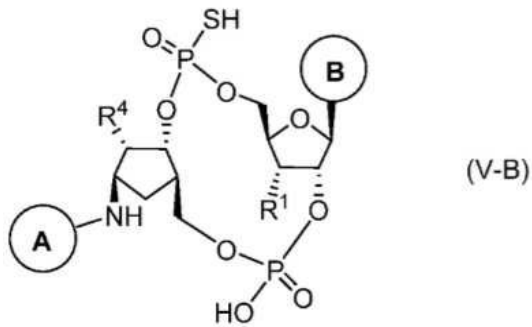
제1항에 있어서, 하기 화학식 (V-A)를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기에서, R¹ 및 R⁴ 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, -OH, 또는 -OCH₂CF₃이다.

청구항 20

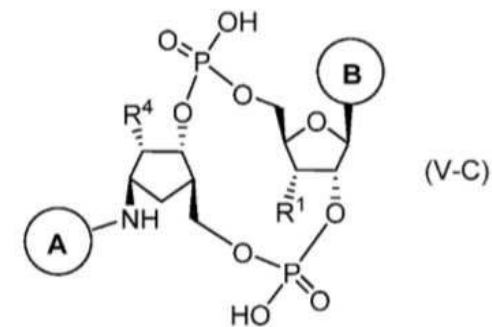
제1항에 있어서, 하기 화학식 (V-B)를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기에서, R¹ 및 R⁴ 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, -OH, 또는 -OCH₂CF₃이다.

청구항 21

제1항에 있어서, 하기 화학식 (V-C)를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기에서, R¹ 및 R⁴ 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, -OH, 또는 -OCH₂CF₃이다.

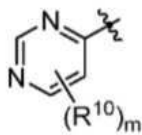
청구항 22

제14항 내지 제16항 및 제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 각 포스포로티오에이트 연결의 인 원자가 카이랄이고 독립적으로 R_p 또는 S_p인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로,
고리 A가 임의로 치환된 1-3 N 원자를 함유하는 6-원 단고리 헤테로아릴 고리인, 화합물.

청구항 24



제23항에 있어서, 상기 고리 A가

각 R^{10} 이 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, -NH₂, C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, C₃-C₆사이클로알킬, -OR¹¹, -NHR¹¹, -CN, -NO₂, 또는 -C(O)NHR¹²이고;

R^{11} 은 C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

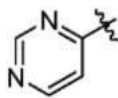
R^{12} 는 수소, C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

m은 0, 1 또는 2인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 25

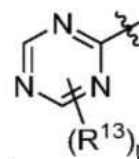
제24항에 있어서, 각 R^{10} 은 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, -OH, -NH₂, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -CN, -NO₂, 또는 -C(O)NH₂인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 26



제22항에 있어서, 상기 고리 A가

청구항 27



제1항 내지 제13항 또는 제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리 A가

각 R^{13} 이 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, -NH₂, C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, C₃-C₆사이클로알킬, -OR¹¹, -NHR¹¹, -CN, -NO₂, 또는 -C(O)NHR¹²이고;

R^{11} 은 C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

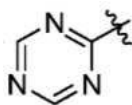
R^{12} 는 수소, C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

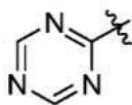
n은 0, 1 또는 2인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 28

제27항에 있어서, 각 R^{13} 은 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, -OH, -NH₂, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -CN, -NO₂, 또는 -C(O)NH₂인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 29



제28항에 있어서, 상기 고리 A가 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 30

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 임의로 치환된 5-원 단고리 헤테로아릴 고리인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

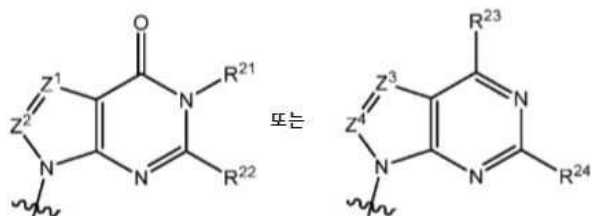
청구항 31

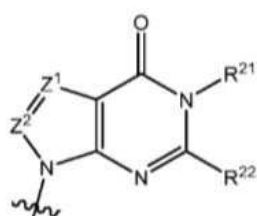
제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 B가 임의로 치환된 3-5 N 원자를 함유하는 9-원 이고리 헤테로아릴 고리이고;

Y^a 를 함유하는 5-원 고리가 고리 B의 질소 원자에 결합하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 32



제31항에 있어서, 고리 B가 이고;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 가 각각 독립적으로 N 또는 CR^{20} 이고;

R^{21} 이 수소, 또는 C_1 - C_6 알킬, 할로(C_1 - C_6)알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬이고;

R^{23} 이 수소 또는 $-NH_2$ 이고;

R^{20} , R^{22} , 및 R^{24} 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 알킬, 할로(C_1 - C_6)알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 33

제32항에 있어서,

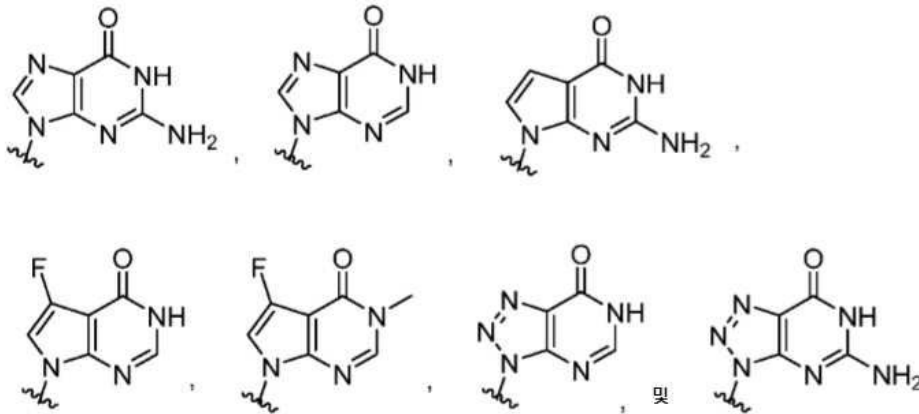
Z^1 , Z^2 , Z^3 , 및 Z^4 가 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CF이고;

R^{21} 은 수소 또는 $-CH_3$ 이고;

R^{22} 및 R^{24} 가 각각 독립적으로 수소, $-NH_2$, 또는 $-CH_3$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

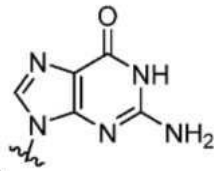
청구항 34

제33항에 있어서, 고리 B가



로부터 선택되는 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 35



제34항에 있어서, 고리 B가 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 36

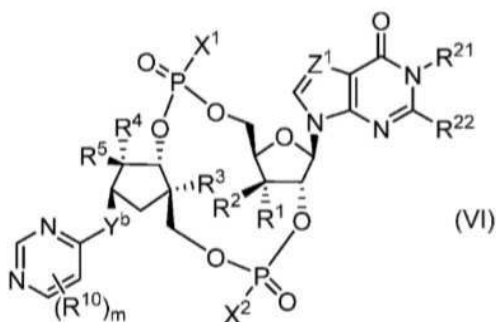
제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A 또는 고리 B가 치환될 때, 치환기는 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, C₃-C₆사이클로알킬, -OR¹¹, -SR¹², -N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, 또는 -SO₂N(R¹²)₂이거나; 또는 인접한 두 치환기는, 매개 고리 원자와 함께 4- 내지 8-원 고리를 형성하고;

상기 R¹¹은 C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

상기 R¹²는 수소, C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 37

제1항에 있어서, 하기 화학식 (VI)를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기에서,

X^1 은 -SH 또는 -OH이고;

X^2 는 -SH 또는 -OH이고;

Y^b 는 -O-, -S-, -NH-, 또는 -NMe-이고;

R^1 은 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OR^b$ 이고;

R^2 는 수소 또는 플루오로이고;

R^3 은 수소이고; R^4 는 수소, 플루오로, 또는 -OH이고;

R^5 는 수소 또는 플루오로이고;

R^b 는 C_1 - C_6 알킬, 할로(C_1 - C_6)알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬이고;

각 R^{10} 이 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, $-NH_2$, C_1 - C_6 알킬, 할로(C_1 - C_6)알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, $-OR^{11}$, $-NHR^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, 또는 $-C(O)NHR^{12}$ 이고;

R^{11} 은 C_1 - C_6 알킬, 할로(C_1 - C_6)알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬이고;

R^{12} 는 수소, C_1 - C_6 알킬, 할로(C_1 - C_6)알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬이고;

m은 0, 1 또는 2이고;

Z^1 은 N, CH, 또는 CF이고;

R^{21} 은 수소 또는 $-CH_3$ 이고; 그리고

R^{22} 는 수소, $-NH_2$, 또는 $-CH_3$ 이다.

청구항 38

제37항에 있어서, Y^b 가 -O-인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 39

제37항에 있어서, Y^b 가 -NH-인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 및 X^2 가 -SH이고, 각 포스포로티오에이트 연결의 인 원자는 카이랄이고 독립적으로 R_b 또는 S_b 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 41

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 및 X^2 가 -OH인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 42

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, X^1 및 X^2 중 하나는 -OH이고, 다른 하나가 -SH이고, 포스포로티오에이트 연결의 인 원자는 카이랄이고 R_b 또는 S_b 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 43

제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 , R^3 , 및 R^5 가 수소인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 44

제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 45

제44항에 있어서, R^1 이 수소, 플루오로, 또는 -OH인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 46

제37항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 수소, 플루오로, 또는 -OH인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 47

제46항에 있어서, R^4 가 수소 또는 플루오로인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 48

제37항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, m 이 0인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 49

제37항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1 이 N인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 50

제37항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^{21} 이 수소인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 51

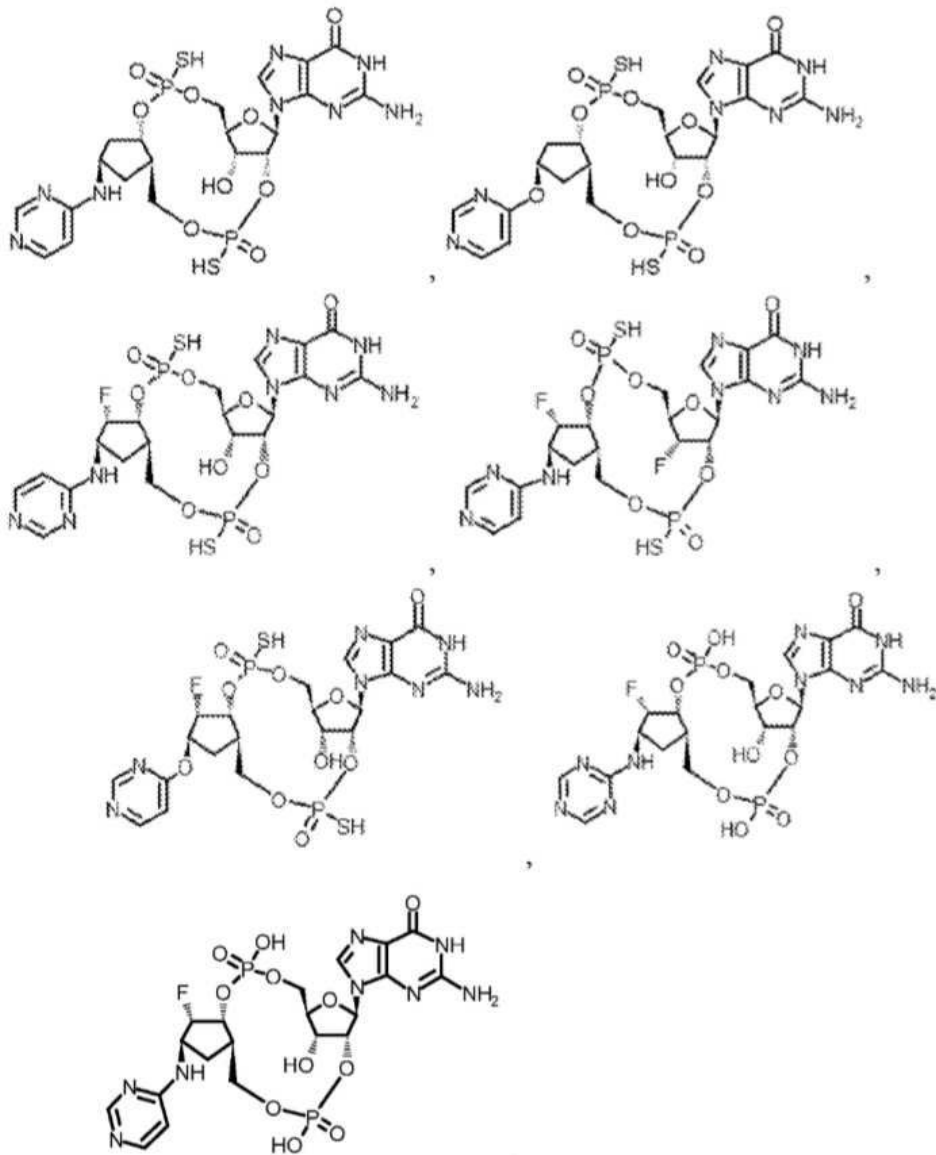
제37항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22} 가 $-NH_2$ 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 52

제1항에 있어서, 상기 화합물이 표1에서 선택된 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 53

제1항에 있어서, 상기 화합물이



및

로부터 선택된 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 54

(a) 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 (b) 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 55

피험자에게 면역반응을 유도하는 방법으로, 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량을 면역반응 유도가 필요한 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 56

피험자에서 STING 의존적 I형 인터페론 생성을 유도하는 방법으로, 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량을 STING 의존적 I형 인터페론 생성 유도가 필요한 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 57

피험자의 세포 증식 장애를 치료하는 방법으로, 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량을 세포 증식 장애 치료가 필요한 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 세포 증식 장애가 암인, 방법.

청구항 59

제57항 또는 제58항에 있어서, 피험자에게 치료 유효량의 제2 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 60

백신 조성물로서, 항원 및 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 백신 조성물.

청구항 61

피험자의 질환을 치료하는 방법으로, 제60항의 백신 조성물의 치료 유효량을 질환 치료가 필요한 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시는 STING (인터페론 유전자의 자극제) 조절제/작용제로 유용할 수 있는 화합물, 합성 방법 및 암 또는 기타 질환의 예방 또는 치료에 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] STING은 사이클릭 디뉴클레오타이드를 인식하고 결합하는 ER에 국한된 막관통 수용체이다. STING에 의해 인식되는 천연 리간드는 박테리아/원생동물-유래 사이클릭 디뉴클레오타이드 (CDNs), 위쪽 cGAS (사이클릭 GMP-AMP 합성효소)에 의해 합성된 2',3'-cGAMP 등을 포함한다. Trends in Immunology 35, 88-93 (2014)를 참조한다. 천연 리간드 2',3'-cGAMP는 ENPP1 (엑토-뉴클레오타이드 파이로포스파타제/포스포다이에스테라제(ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase)), 파이로포스파타제/포스포다이에스테라제에 의해 분해되고, 기타 CDN들은 다른 포스포다이에스테라제에 의해 분해되는 것으로 보고된다. Nat Chem Biol 10, 1043-1048 (2014); Cell Res 25, 539-550 (2015); and Biochemistry 55, 837-849 (2016)를 참조한다. 천연 리간드에 의한 STING 활성화는 TBK1 (TANK 결합 키나아제 1) 및 IRF3 (인터페론 조절 인자 3)의 인산화를 유도하여 각 NFκB 및 I형-인터페론 (IFN) 반응을 활성화시킨다. Trends in Immunology 35, 88-93 (2014)를 참조한다.

[0003] 암 세포 성장 조절에 관한 STING의 효과는 유전자 변형 마우스를 사용한 실험에서 입증되었다. STING-결핍 및 IRF3-결핍 마우스는 야생형 마우스에 비해, 제어되지 않는 종양 성장을 보여주는 것으로 보고되었다. Immunity 41, 830-842 (2014)를 참조한다. 또한, 종양-동종이식된 마우스의 암 세포 성장은 방사선 요법에 의해 억제되지 만, STING 및 IFNAR1(인터페론 (알파 및 베타) 수용체 1, 아래쪽 신호에 의해 생산된 I형-IFN 수용체)이 유전적으로 결핍된 마우스에서는 방사선 요법에 의한 이러한 효과가 감소된 것으로 보고되었다. Immunity 41, 843-852 (2014)를 참조한다. 위에서 언급한 증거를 종합하면, STING은 암 세포 성장을 억제하는 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 따라서, STING 작용제는 항암제로 사용될 수 있다. WO 2015/074145, WO 2015/077354, WO 2015/185565, WO 2016/096174, WO 2016/096577, WO 2016/120305, WO 2016/145102, WO 2017/027645, WO 2017/027646, WO 2017/075477, WO 2017/093933, WO 2017/106740, WO 2017/123657, WO 2017/123669, 및 WO 2017/161349를 참조한다. 또한, 선천면역 및 적응면역 모두를 활성화시키는 STING의 능력으로 인해 STING의 활성화는 종래의 백신 효과를 강화시킬 수 있다. Ther Adv Vaccines 1, 131-143 (2013)를 참조한다. 따라서, STING 작용제는 또한 다양한 백신에서 보조제로 사용될 수 있다.

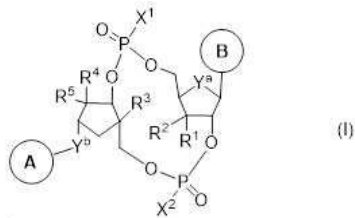
발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 개시는 STING 작용제 활성을 갖는 화학식 (I)의 신규한 화합물을 제공하고, 이는 암 및 기타 질환의 예방 또는 치료제로 유용할 수 있다.

과제의 해결 수단

[0005] 본 개시는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0006]

[0007] 상기에서,

[0008] X¹은 -SH 또는 -OH이고;

[0009] X²는 -SH 또는 -OH이고;

[0010] Y^a는 -O-, -S-, 또는 -CH₂-이고;

[0011] Y^b는 -O-, -S-, -NH-, 또는 -NR^a-이고, R^a는 C₁-C₄알킬이고;

[0012] R¹은 수소, 플루오로, -OH, -NH₂, -OR^b, 또는 -NHR^b이고;

[0013] R²는 수소 또는 플루오로이고;

[0014] R³는 수소; R⁴는 수소, 플루오로, -OH, -NH₂, -OR^b, 또는 -NHR^b; 또는 R³ 및 R⁴는 함께 -CH₂O-를 형성하고;

[0015] R⁵는 수소 또는 플루오로이고;

[0016] R^b는 C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

[0017] 고리 A는 임의로 치환된, N, O, 또는 S에서 선택된 1-4 헤테로 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 단고리 헤테로아릴 고리, 또는 임의로 치환된 N, O, 또는 S에서 선택된 1-5 헤테로 원자를 함유하는 9- 또는 10-원 이고리 헤테로아릴 고리이고; 상기 고리 A는 고리에서 하나 이상의 N 원자를 포함하고, 상기 Y^b는 고리 A의 탄소 원자와 결합하고;

[0018] 고리 B는 임의로 치환된, N, O, 또는 S에서 선택된 2-5 헤테로 원자를 함유하는 9- 또는 10-원 이고리 헤테로아릴 고리이고; 상기 고리 B는 고리에서 둘 이상의 N 원자를 포함한다.

[0019] 본 개시는 또한, (a) 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 (b) 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0020] 본 개시는 추가로, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량을 면역반응 유도가 필요한 피험자에게 투여하는 것을 포함하는 피험자에게 면역반응을 유도하는 방법을 제공한다.

[0021] 본 개시는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량을 STING 의존적 I형 인터페론 생성 유도가 필요한 피험자에게 투여하는 것을 포함하는 피험자에서 STING 의존적 I형 인터페론 생성을 유도하는 방법을 제공한다.

- [0022] 본 개시는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료 유효량을 세포 증식 장애 치료가 필요한 피험자에게 투여하는 것을 포함하는 피험자의 세포 증식 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0023] 본 개시는 또한, 항원 및 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 백신 조성물을 제공한다. 본 개시는 추가로, 백신 조성물의 치료 유효량을 질환 치료가 필요한 피험자에게 투여하는 것을 포함하는 피험자의 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] 정의
- [0025] 본 명세서에서, "할로젠 원자"의 예는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.
- [0026] 본원에서 사용된 용어 "방향족"은 일반적으로 하기 및 본원에서 기재한 바와 같이, 아릴 및 헤테로아릴기를 포함한다.
- [0027] 본원에서 사용된 용어 "지방족" 또는 "지방족기"는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 곧은 사슬 또는 분지형 C_{1-12} 탄화수소, 또는 고리형 C_{1-12} 탄화수소를 의미하지만, 방향족 (또한 "카보사이클", "사이클로지방족", "사이클로알킬", 또는 "사이클로알케닐"로도 본원에서 지칭)은 아니다. 예를 들어, 적합한 지방족기는 선형, 분지형, 또는 사이클릭 알킬, 알케닐, 알카이닐기 및 이들의 혼성, 예컨대 (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬, 또는 (사이클로알킬)알케닐을 포함한다. 다양한 실시예에서, 지방족기는 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2 탄소 원자를 갖는다.
- [0028] 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로 사용하는 용어 "사이클로지방족", "카보사이클", "카보사이클릴", "카보사이클로" 또는 "카보사이클릭"은 3 내지 약 14의 고리 탄소 원자를 갖는 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클릭지방족 고리 시스템을 지칭한다.
- [0029] 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로 사용하는 용어 "알킬"은 곧은 사슬 또는 분지형인 C_1-C_{12} 탄화수소기를 지칭한다. 다양한 실시예에서, 알킬기는 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2 탄소 원자를 가질 수 있다. " C_1-C_6 알킬"의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 1-에틸프로필, 헥실, 아이소헥실, 1,1-다이메틸부틸, 2,2-다이메틸부틸, 3,3-다이메틸부틸 및 2-에틸부틸을 포함한다.
- [0030] 용어 "사이클로알킬"은 약 3 내지 약 10의 고리 탄소 원자의 포화된 고리 시스템을 지칭한다. 다양한 실시예에서, 알킬기는 3-8, 3-7, 또는 3-6, 3-5 탄소 원자를 가질 수 있다. " C_3-C_6 사이클로알킬"의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다.
- [0031] 용어 "할로알킬"은 경우에 따라, 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬기를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다. 본 명세서에서, "할로 (C_1-C_6) 알킬"의 예는 1 내지 7, 전형적으로 1 내지 5를 갖는 C_{1-6} 알킬기, 할로젠 원자를 포함한다. 이의 구체적인 예로, 클로로 메틸, 다이 플루오로 메틸, 트라이클로로 메틸, 트라이 플루오로 메틸, 2-브로모 에틸, 2,2,2-트라이 플루오로 에틸, 테트라플루오로 에틸, 펜타플루오로 에틸, 2,2-다이 플루오로 프로필, 3,3,3- 트라이플루오로 프로필, 4,4,4-트라이플루오로 부틸, 5,5,5-트라이플루오로 펜틸 및 6,6,6-트라이플루오로 헥실을 포함한다.
- [0032] 용어 "헤테로 원자"는 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 (질소, 황, 인 또는 규소의 산화된 형태; 임의의 염기성 질소의 4차화된 형태; 또는 헤테로사이클릭 고리의 치환가능한 질소, 예를 들어 N (3,4- 다이하이드로 -2H- 피롤에서), NH (피롤리딘에서) 또는 NR^+ (N-치환 피롤리딘에서)를 포함)를 지칭한다.
- [0033] 용어 "아릴"은 1 내지 3의 방향족 고리를 포함하는 C_{6-14} 방향족 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 하나 이상의 실시예에서, 아릴기는 C_{6-10} 아릴기이다. 아릴기는 제한없이, 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 또는 안트라세닐을 포함한다. 특정 실시예에서, 아릴기는 본원에서 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "아릴"은 또한, 아릴 고리가 하나 이상의 사이클로지방족 또는 헤테로사이클릭 고리에 융합되어 테트라하이드로 나프틸, 인데닐, 인다닐 또는 인도리닐 고리와 같은 임의로 치환된 고리 구조를 형성하는 기를 포함한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴기", "아릴 고리" 및 "방향족 고리"와 상호 교환하여 사용될 수 있다.

- [0034] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 5, 6, 9 또는 10개의 고리 원자와 같은, 5 내지 14개의 고리 원자를 가지고; 사이클릭 어레이(cyclic array)에서 공유되는 6, 10 또는 14개의 전자를 가지고; 탄소 원자 외에, 1 내지 5 개의 헤테로 원자를 갖는 기를 지칭한다. 헤테로아릴기는 단일고리, 이고리, 삼고리 또는 여러 고리, 예를 들어 단일고리, 이고리 또는 삼고리, 예컨대 단일고리 또는 이고리일 수 있다. "헤테로아르" 실체는 문맥상, 용어 "헤테로원자"가 질소, 산소 또는 황을 지칭하고, 임의의 산화된 형태의 질소 또는 황 및 4차화된 형태의 염기성 질소를 포함한다. 예를 들어, 헤테로아릴의 질소 원자는 염기성 질소일 수 있고, N-옥사이드에 상응하는 임의로 산화될 수 있다. 헤테로아릴이 하이드록시기로 치환될 때, 이의 토토머에 상응하는 것을 또한 포함한다. 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 또한, 헤테로 방향족 고리가 하나 이상의 아릴, 사이클로지방족 또는 헤테로 사이클로지방족 고리에 융합된 기를 포함한다. 헤테로아릴기의 비제한적인 예로 티에닐, 퓨라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 싸이아졸릴, 아이소싸이아졸릴, 싸이아디아아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 인돌릴, 아이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조퓨라닐, 다이벤조퓨라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로아이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴기" 또는 "헤테로 방향족"과 상호 교환하여 사용될 수 있다. 특정 실시예에서, 헤테로아릴기는 본원에서 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0035] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릭 라디칼", 및 "헤테로사이클릭 고리"는 상호 교환하여 사용될 수 있고, 포화 또는 부분적으로 불포화되며 탄소 원자 이외에 하나 이상의, 예를 들어 1 내지 4, 위에서 정의한 헤테로 원자를 갖는 안정한 3- 내지 8-원 단고리 또는 7 내지 10-원 이고리 헤테로사이클릭 모이어티를 지칭한다. 헤테로사이클의 고리 원자와 관련하여 사용할 때, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 예를 들어, 산소, 황, 또는 질소로부터 선택된 0 내지 3 헤테로 원자를 갖는 포화되거나 부분적으로 불포화된 고리에서, 질소는 N (3,4-다이하이드로-2H-피롤릴에서), NH (피롤리디닐에서) 또는 NR⁺ (N-치환 피롤리디닐에서)를 포함할 수 있다.
- [0036] 헤테로사이클릭 고리는 안정적인 구조를 생성하는 헤테로 원자 또는 탄소 원자에서 펜던트기에 결합될 수 있고 임의의 고리 원자는 임의로 치환될 수 있다. 이러한 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릭 라디칼의 예는 제한되지 않고, 테트라하이드로 퓨라닐, 테트라하이드로 싸이에닐, 피페리디닐, 데카하이드로 퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 다이옥사닐, 다이옥소라닐, 다이아제피닐, 옥사제피닐, 싸이아제피닐, 몰포리닐, 및 싸이아몰포리닐을 포함한다. 헤테로사이클릴기는 단일고리, 이고리, 삼고리 또는 여러 고리, 예를 들어 단일고리, 이고리 또는 삼고리, 예컨대 단일고리 또는 이고리일 수 있다. 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 헤테로사이클릴로 치환된 알킬기를 지칭하고 알킬 및 헤테로사이클릴 부분은 독립적으로 임의로 치환될 수 있다. 추가적으로, 헤테로사이클릭 고리는 하나 이상의 아릴 고리에 융합된 헤테로사이클릭 고리인 기를 포함한다.
- [0037] 본원에서 사용된 용어 "부분적으로 불포화"는 고리 원자들 사이에서 하나 이상의 이중 또는 삼중결합을 포함하는 고리 모이어티를 지칭한다. 용어 "부분적으로 불포화"는 다수의 불포화 부위를 갖는 고리를 포함하는 것으로 의도되지만, 본원에서 정의한 방향족 (예로, 아릴 또는 헤테로아릴) 모이어티를 포함하는 것을 의도하지 않는다. 용어 "부분적으로 불포화"는 고리 원자들 사이에서 하나 이상의 이중 또는 삼중결합을 포함하는 토토머를 갖는 고리를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 카보닐기를 포함하는 고리가 에놀 토토머로 존재하므로 이는 또한 "부분적으로 불포화"된 것으로 여겨진다.
- [0038] 아릴 (아랄킬, 아랄콕시, 아릴옥시알킬 등을 포함) 또는 헤테로아릴 (헤테로아랄킬 및 헤테로아릴알콕시 등을 포함)은 하나 이상의 치환기를 함유할 수 있고 이는 "임의로 치환"될 수 있다. 상기 및 본원에서 정의한 치환기 이외에, 아릴 또는 헤테로아릴기의 불포화된 탄소 원자에서 적합한 치환기는 -할로, -NO₂, -CN, -R⁺, -C(R⁺)=C(R⁺)₂, -C≡C-R⁺, -OR⁺, -SR⁰, -S(O)R⁰, -SO₂R⁰, -SO₃R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -N(R⁺)₂, -NR⁺C(O)R⁺, -NR⁺C(S)R⁺, -NR⁺C(O)N(R⁺)₂, -NR⁺C(S)N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-R⁰, -NR⁺CO₂R⁺, -NR⁺SO₂R⁰, -NR⁺SO₂N(R⁺)₂, -O-C(O)R⁺, -O-CO₂R⁺, -OC(O)N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -C(S)R⁰, -CO₂R⁺, -C(O)-C(O)R⁺, -C(O)N(R⁺)₂, -C(S)N(R⁺)₂, -C(O)N(R⁺)-OR⁺, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R⁺, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-

OR^+ , $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)-OR^+$, $-C(R^+)=N-OR^+$, $-P(O)(R^+)_2$, $-P(O)(OR^+)_2$, $-O-P(O)-OR^+$, 및 $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$ 를 또한 포함하고 일반적으로 여기에서 선택되며, 상기 R^+ 는 독립적으로, 수소 또는 임의로 치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로 지방족, 또는 헤테로사이클릴기이고, 또는 2개의 독립적으로 발생한 R^+ 는 이들의 매개 원자(들)와 함께 임의로 치환된 5-7원 아릴, 헤테로아릴, 사이클로 지방족, 또는 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 실시예에서, R^+ , 독립적으로, 는 수소, C_{1-6} 지방족, 또는 C_{3-6} 사이클로 지방족이다. 각 R^+ 는, 독립적으로, 임의로 치환된 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로 지방족, 또는 헤테로사이클릴기이다.

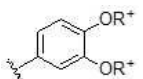
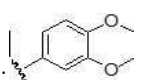
[0039] 지방족 또는 헤테로 지방족 기, 또는 비방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리는 하나 이상의 치환기를 함유할 수 있고 "임의로 치환"될 수 있다. 상기 및 본원에서 달리 정의되지 않는 한, 지방족 또는 헤테로 지방족 기의, 또는 비방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리의 포화 탄소에 적합한 치환기는 아릴 또는 헤테로아릴기의 불포화 탄소에 관한 상기에서 열거한 치환기로부터 선택되고, 추가로 다음을 포함한다: $=O$, $=S$, $=C(R^+)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^+$, $=N-NHC(O)R^+$, $=N-NHCO_2R^+$, $=N-NHSO_2R^+$ 또는 $=N-R^+$, 여기서 R^+ 는 상기에서 정의된 바와 같고, 각 R^+ 은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 기에서 선택된다.

[0040] 상기 및 본원에 정의된 치환기 이외에, 비방향족 헤테로사이클릭 고리의 질소상의 임의의 치환기는 $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, 또는 $-N(R^+)S(O)_2R^+$ 를 또한 포함하고 H기에서 일반적으로 선택되며, 각 R^+ 는 상기에서 정의된 바와 같다. 헤테로아릴 또한 비방향족 헤테로사이클릭 고리의 고리 질소 원자는 또한 N-하이드록시 또는 N-옥사이드 화합물에 상응하는 것을 형성하기 위해 산화될 수 있다. 산화된 고리 질소 원자를 갖는 이러한 헤테로아릴의 비제한적인 예는 N-옥시도피리딘이다.

[0041] 상술한 바와 같이, 일부 실시예에서, 2개의 독립적으로 발생한 R^+ (또는 명세서 및 본원의 청구범위에서 유사하게 정의한 임의의 기타 변수)는 3 내지 13-원 사이클로 지방족, 독립적으로 질소, 산소, 또는 황에서 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 12-원 헤테로사이클릭, 6 내지 10-원 아릴, 또는 독립적으로 질소, 산소, 또는 황에서 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10-원 헤테로아릴에서 선택된 단고리 또는 이고리를 매개 원자(들)와 함께 형성한다.

[0042] 명확하게 하기 위해, 본원에 기술한 모든 2가 그룹은 왼쪽에서 오른쪽으로 읽도록 의도되고, 이는 변수가 나타나는 화학식 또는 구조를 왼쪽에서 오른쪽으로 읽는 것과 상응한다.

[0043] 2개의 독립적으로 발생한 R^+ (또는 명세서 및 본원의 청구범위에서 유사하게 정의한 임의의 기타변수)가 매개 원자(들)와 함께 형성하는 예시의 고리는 다음에 제한되지 않고, 포함한다: a) 동일한 원자에 결합하고 그 원자와 함께 고리를 형성하는 2개의 독립적으로 발생한 R^+ (또는 명세서 및 본원의 청구범위에서 유사하게 정의한 임의의 기타변수), 예를 들어, $N(R^+)_2$ 로 2개의 발생한 R^+ 은 질소 원자와 함께 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 또는 몰포린-4-일 기를 형성; 및 b) 다른 원자에 결합하고 그 두 원자와 함께 고리를 형성하는 2개의 독립적으로 발생한 R^+ (또는 명세서 및 본원의 청구범위에서 유사하게 정의한 임의의 기타변수), 예를 들어, 2개의 발생한 OR^+

로 치환된 페닐기 , 이러한 2개의 발생한 R^+ 는 산소 원자와 함께 결합하여 산소를 함유하는 6-원 접합 고리를 형성: . 2개의 독립적으로 발생한 R^+ (또는 명세서 및 본원의 청구범위에서 유사하게 정의한 임의의 기타변수)가 매개 원자(들)와 함께 할 때, 다양한 기타 고리 (예로, 스파이로 및 다리 걸친 고리)가 형성될 수 있고, 상술한 예시들은 이에 제한하도록 의도되지 않은 것으로 이해될 것이다.

[0044] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시한 구조는 또한 모든 입체 이성질체 (예로, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 및 기하 이성질체 (또는 회전 배열)) 구조 형태, 예를 들어 각 비대칭 중심에 관한 R 및 S 위치배열, (Z) 및 (E)의 이중 결합 이성질체, 및 (Z) 및 (E)의 회전배열 이성질체를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 본

화합물의 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 및 기하 이성질체(또는 회전 배열) 혼합물뿐만 아니라 단일 입체화학 이성질체가 본 개시의 범주 내에 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 개시한 본 화합물의 모든 토토머 형태는 본 개시의 범주 내에 있다. 또한, 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 도시한 구조는 하나 이상의 동위원소 농축 원자의 존재가 유일한 차이인 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 치환하거나, 탄소를 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축 탄소로 치환한 본 구조를 갖는 화합물이 본 개시의 범주 내에 있다. 이러한 화합물은 비제한적인 예로, 생물학적 검정에서 분석 도구 또는 탐색자로서 유용하다.

[0045] 개시한 화합물이 하나 이상의 카이랄 중심을 가지는 경우, 본 개시는 광학 이성질체에 상응하는 것이 없거나 충분히 없는 하나의 거울상 이성질체, 액체체의 라셀 혼합물, 및 광학 이성질체에 상응하는 것에 상대적으로 하나의 거울상 이성질체가 농축된 혼합물을 포함하는 것으로 이해된다. 혼합물이 광학 이성질체에 상대적으로 하나의 거울상 이성질체로 농축된 경우, 상기 혼합물은 예를 들어, 적어도 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 99.5%의 거울상 이성질체 과량을 함유한다.

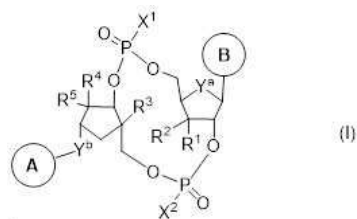
[0046] 본 개시의 거울상 이성질체는 예를 들어, 분리될 수 있는 부분 입체 이성질체의 형성으로, 예를 들어, 결정화로; 분리될 수 있는 부분 입체 이성질체 유도체 또는 복합체의 형성, 예를 들어, 결정화, 기체-액체 크로마토그래피 또는 액체 크로마토그래피; 하나의 거울상 이성질체와 거울상 이성질체-특이적 시약의 선택적 반응, 예를 들어, 효소 에스터화; 또는 카이랄 환경에서 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피, 예를 들어, 카이랄 서포트(chiral support), 예를 들어 카이랄 리간드와 결합한 실리카 또는 카이랄 용매의 존재 하에서, 당업자에게 알려진 방법으로 분해될 수 있다. 목표 거울상 이성질체가 상기 서술한 분리 절차 중 하나로써 다른 화합물로 전환되는 경우, 목표 거울상 이성질체 형태를 자유롭게 하기 위해 추가 단계가 필요하다. 대안적으로, 특정 거울상 이성질체가 광학 활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하는 비대칭 합성으로써, 또는 하나의 거울상 이성질체를 비대칭 변환으로 다른 것으로 전환시킴으로써 합성될 수 있다.

[0047] 개시한 화합물은 둘 이상의 카이랄 중심을 갖는 경우, 본 개시는 기타 부분 입체 이성질체가 없거나 충분히 없는 부분 입체 이성질체, 기타 부분 입체 이성질체쌍이 없거나 충분히 없는 부분 입체 이성질체쌍, 부분 입체 이성질체의 혼합물, 부분 입체 이성질체쌍의 혼합물, 하나의 부분 입체 이성질체가 상대적으로 다른 부분 입체 이성질체(들)보다 농축된 부분 입체 이성질체 혼합물, 및 하나의 부분 입체 이성질체쌍이 상대적으로 다른 부분 입체 이성질체쌍(들)보다 농축된 부분 입체 이성질체쌍의 혼합물을 포함한다. 하나의 부분 입체 이성질체 또는 부분 입체 이성질체쌍(들)이 상대적으로 다른 부분 입체 이성질체 또는 부분 입체 이성질체쌍(들)보다 농축된 혼합물인 경우, 상기 화합물에서 상기 혼합물은 도시되거나 참조된 부분 입체 이성질체 또는 부분 입체 이성질체쌍(들)이 상대적으로 다른 부분 입체 이성질체 또는 부분 입체 이성질체쌍(들)보다 농축되었고, 예를 들어 적어도 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 99.5%의 몰 과잉이다.

[0048] 부분 입체 이성질체 쌍은 당업자에게 알려진 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 결정화로 분리될 수 있고, 각 쌍에서 개별 거울상 이성질체는 상술한 바와 같이 분리될 수 있다. 본원에서 개시한 화합물의 제조에 사용된 크로마토그래피로 분리한 부분 입체 이성질체쌍의 전구체에 관한 특정한 절차가 본원의 실시예로 제공된다.

[0049] 화학식 (I)의 화합물

[0050] 본 개시는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0051]

[0052] 상기에서,

[0053] X^1 은 -SH 또는 -OH이고;

[0054] X^2 은 -SH 또는 -OH이고;

[0055] Y^a 는 -O-, -S-, 또는 -CH₂-이고;

[0056] Y^b 는 -O-, -S-, -NH-, 또는 $-NR^a$ -이고, R^a 는 C_1 - C_4 알킬이고;

[0057] R^1 은 수소, 플루오로, -OH, $-NH_2$, $-OR^b$, 또는 $-NHR^b$ 이고;

[0058] R^2 는 수소 또는 플루오로이고;

[0059] R^3 는 수소; R^4 는 수소, 플루오로, -OH, $-NH_2$, $-OR^b$, 또는 $-NHR^b$; 또는 R^3 및 R^4 는 함께 $-CH_2O-$ 를 형성하고;

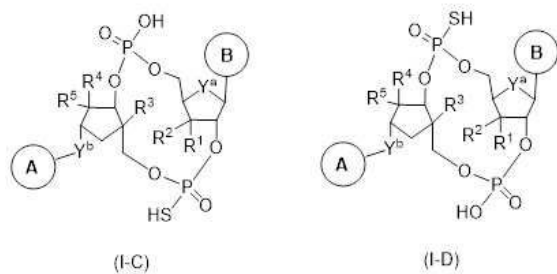
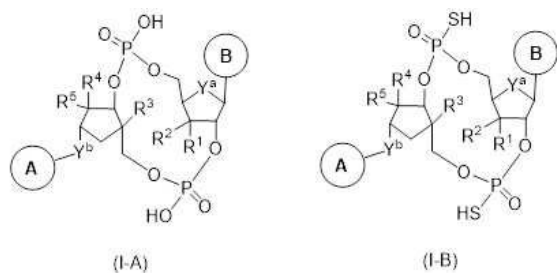
[0060] R^5 는 수소 또는 플루오로이고;

[0061] R^b 는 C_1 - C_6 알킬, 할로(C_1 - C_6)알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬이고;

[0062] 고리 A는 임의로 치환된, N, O, 또는 S에서 선택된 1-4 헤테로 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 단고리 헤테로아릴 고리, 또는 임의로 치환된 N, O, 또는 S에서 선택된 1-5 헤테로 원자를 함유하는 9- 또는 10-원 이고리 헤테로아릴 고리이고; 상기 고리 A는 고리에서 하나 이상의 N 원자를 포함하고, 상기 Y^b 는 고리 A의 탄소 원자와 결합하고;

[0063] 고리 B는 임의로 치환된, N, O, 또는 S에서 선택된 2-5 헤테로 원자를 함유하는 9- 또는 10-원 이고리 헤테로아릴 고리이고; 상기 고리 B는 고리에서 둘 이상의 N 원자를 포함한다.

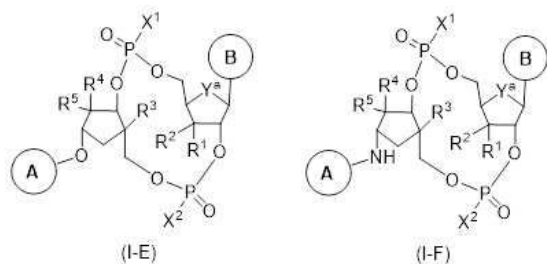
[0064] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-A), (I-B), (I-C), 또는 (I-D)로 표시된다:



[0065]

[0066] 상기에서 Y^a , Y^b , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다.

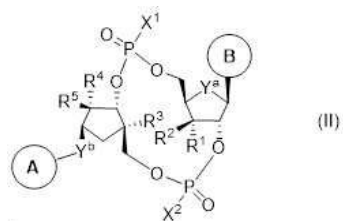
[0067] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-E) 또는 (I-F)로 표시된다:



[0068]

[0069] 상기에서 X^1 , X^2 , Y^a , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다.

[0070] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



[0071]

[0072] 상기에서,

[0073] X^1 은 -SH 또는 -OH이고;

[0074] X^2 는 -SH 또는 -OH이고;

[0075] Y^a 는 -O-, -S-, 또는 -CH₂-이고;

[0076] Y^b 는 -O-, -S-, -NH-, 또는 -NR^a-이고, R^a는 C₁-C₄알킬이고;

[0077] R¹은 수소, 플루오로, -OH, -NH₂, -OR^b, 또는 -NHR^b이고;

[0078] R²는 수소 또는 플루오로이고;

[0079] R³는 수소; R⁴는 수소, 플루오로, -OH, -NH₂, -OR^b, 또는 -NHR^b; 또는 R³ 및 R⁴는 함께 -CH₂O-를 형성하고;

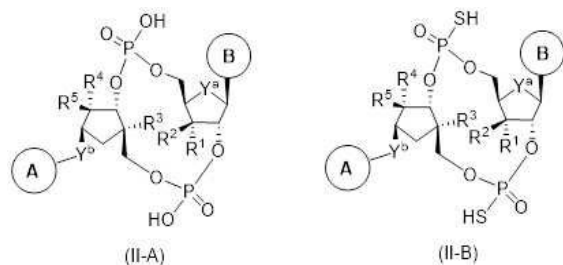
[0080] R⁵는 수소 또는 플루오로이고;

[0081] R^b는 C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

[0082] 고리 A는 임의로 치환된, N, O, 또는 S에서 선택된 1-4 헤테로 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 단고리 헤테로아릴 고리, 또는 임의로 치환된 N, O, 또는 S에서 선택된 1-5 헤테로 원자를 함유하는 9- 또는 10-원 이고리 헤테로아릴 고리이고; 상기 고리 A는 고리에서 하나 이상의 N 원자를 포함하고, 상기 Y^b는 고리 A의 탄소 원자와 결합하고;

[0083] 고리 B는 임의로 치환된, N, O, 또는 S에서 선택된 2-5 헤테로 원자를 함유하는 9- 또는 10-원 이고리 헤테로아릴 고리이고; 상기 고리 B는 고리에서 둘 이상의 N 원자를 포함한다.

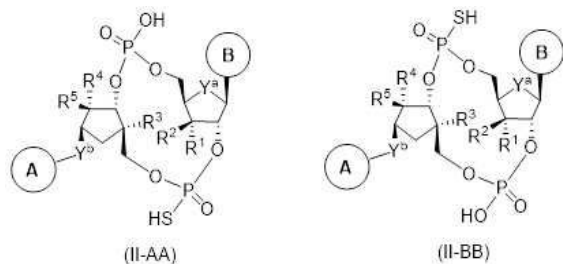
[0084] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II-A) 또는 (II-B)로 표시된다:



[0085]

[0086] 상기에서, Y^a, Y^b, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다.

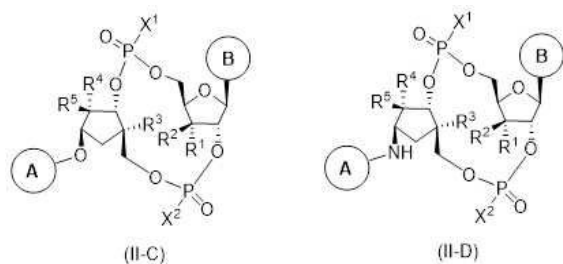
[0087] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II-AA) 또는 (II-BB)로 표시된다:



[0088]

[0089] 상기에서, Y^a , Y^b , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다.

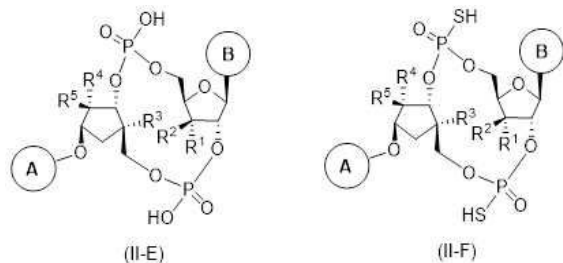
[0090] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II-C) 또는 (II-D)로 표시된다:



[0091]

[0092] 상기에서, X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다. 일부 실시예에서, X^1 및 X^2 는 모두 -OH이다. 일부 실시예에서, X^1 및 X^2 는 모두 -SH이다. 일부 실시예에서, X^1 은 -OH이고 X^2 는 -SH이다. 일부 실시예에서, X^1 은 -SH이고 X^2 는 -OH이다.

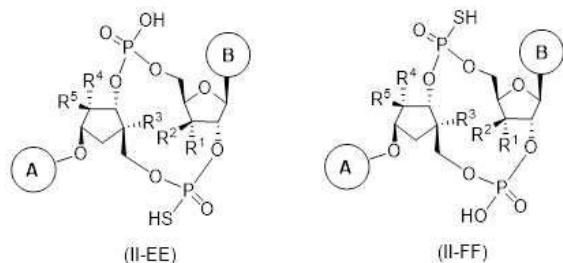
[0093] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II-E) 또는 (II-F)로 표시된다:



[0094]

[0095] 상기에서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다.

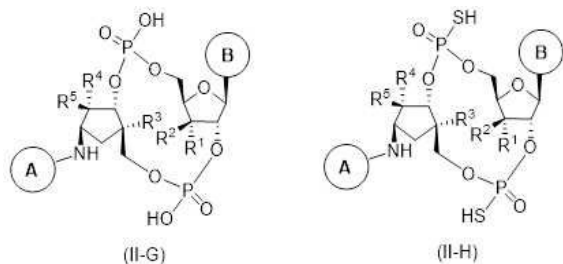
[0096] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II-EE) 또는 (II-FF)로 표시된다:



[0097]

[0098] 상기에서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다.

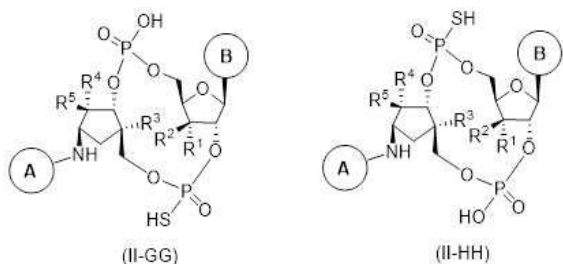
[0099] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II-G) 또는 (II-H)로 표시된다:



[0100]

[0101] 상기에서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다.

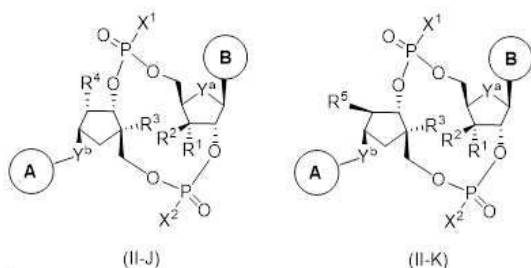
[0102] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II-GG) 또는 (II-HH)로 표시된다:



[0103]

[0104] 상기에서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다.

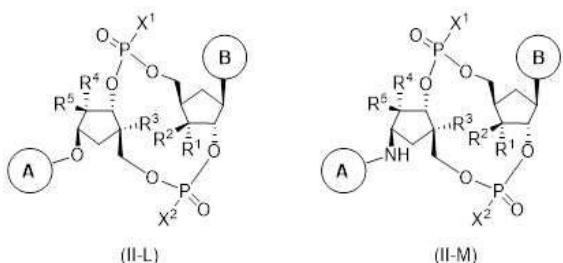
[0105] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II-J) 또는 (II-K)로 표시된다:



[0106]

[0107] 상기에서 X^1 , X^2 , Y^a , Y^b , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다. 일부 실시예에서, X^1 및 X^2 는 모두 -OH이다. 일부 실시예에서, X^1 및 X^2 는 모두 -SH이다. 일부 실시예에서, X^1 은 -OH이고 X^2 는 -SH이다. 일부 실시예에서, X^1 은 -SH이고 X^2 는 -OH이다.

[0108] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II-L) 또는 (II-M)로 표시된다:

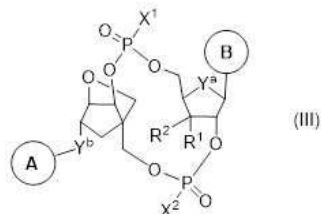


[0109]

[0110] 상기 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다. 일부 실시예에서, X^1 및 X^2 는 모두 -OH이다. 일부 실시예에서, X^1 및 X^2 는 모두 -SH이다. 일부 실시예에서, X^1 은 -OH이고 X^2 는 -SH이다. 일부 실시예에서, X^1 은 -SH이고 X^2 는 -OH이다. 일부 실시예에서, R^2 , R^3 , 및 R^5 는 수소이고; R^1 및 R^4 는 각각 독립적으

로 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이다. 일부 실시예에서, R^2 , R^3 , 및 R^5 는 수소이고; R^1 은 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이고; R^4 가 수소, 플루오로, 또는 -OH이다. 일부 실시예에서, R^2 , R^3 , 및 R^5 는 수소이고; R^1 은 수소 또는 -OH이고; R^4 가 수소 또는 플루오로이다.

[0111] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (III) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염로 표시된다:



[0112]

상기에서,

[0113]

X^1 은 -SH 또는 -OH이고;

[0114]

X^2 는 -SH 또는 -OH이고;

[0115]

Y^a 는 -O-, -S-, 또는 $-CH_2-$ 이고;

[0116]

Y^b 는 -O-, -S-, -NH-, 또는 $-NR^a-$ 이고, R^a 는 C_1 - C_4 알킬이고;

[0117]

R^1 은 수소, 플루오로, -OH, $-NH_2$, $-OR^b$, 또는 $-NHR^b$ 이고;

[0118]

R^2 는 수소 또는 플루오로이고;

[0119]

R^b 는 C_1 - C_6 알킬, 할로(C_1 - C_6)알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬이고;

[0120]

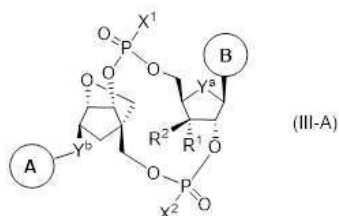
고리 A는 임의로 치환된, N, O, 또는 S에서 선택된 1-4 헤테로 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 단고리 헤테로아릴 고리, 또는 임의로 치환된 N, O, 또는 S에서 선택된 1-5 헤테로 원자를 함유하는 9- 또는 10-원 이고리 헤테로아릴 고리이고; 상기 고리 A는 고리에서 하나 이상의 N 원자를 포함하고, 상기 Y^b 는 고리 A의 탄소 원자와 결합하고;

고리 B는 임의로 치환된, N, O, 또는 S에서 선택된 2-5 헤테로 원자를 함유하는 9- 또는 10-원 이고리 헤테로아릴 고리이고; 상기 고리 B는 고리에서 둘 이상의 N 원자를 포함한다.

[0122]

일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (III-A)로 표시된다:

[0123]

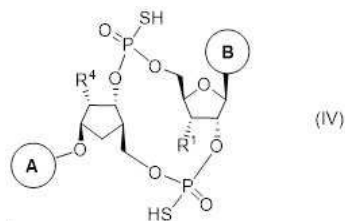


[0124]

상기에서 X^1 , X^2 , Y^a , Y^b , R^1 , R^2 , 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다.

[0125]

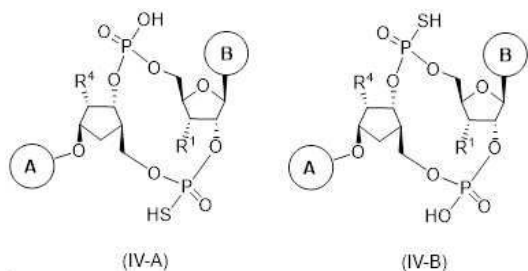
[0126] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IV) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



[0127]

[0128] 상기에서 R^1 , R^4 , 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이다. 일부 실시예에서, R^1 은 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이고, R^4 가 수소, 플루오로, 또는 -OH이다. 일부 실시예에서, R^1 은 $-OCH_2CF_3$ 이고, R^4 가 수소, 플루오로, 또는 -OH이다. 일부 실시예에서, R^1 은 -OH이고 R^4 는 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 은 플루오로이고 R^4 는 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 은 -OH이고 R^4 는 플루오로이다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 모두 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 모두 플루오로이다.

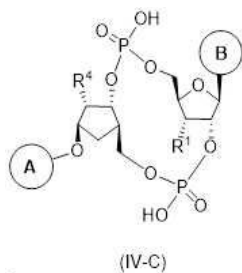
[0129] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IV-A) 또는 (IV-B) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



[0130]

[0131] 상기에서 R^1 , R^4 , 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이다. 일부 실시예에서, R^1 은 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이고, R^4 가 수소, 플루오로, 또는 -OH이다. 일부 실시예에서, R^1 은 $-OCH_2CF_3$ 이고, R^4 가 수소, 플루오로, 또는 -OH이다. 일부 실시예에서, R^1 은 -OH이고 R^4 는 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 은 플루오로이고 R^4 는 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 은 -OH이고 R^4 는 플루오로이다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 모두 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 모두 플루오로이다.

[0132] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IV-C) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:

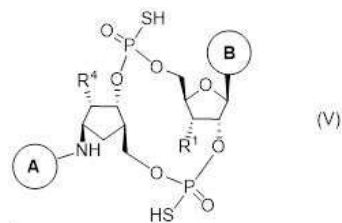


[0133]

[0134] 상기에서 R^1 , R^4 , 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이다. 일부 실시예에서, R^1 은 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이고, R^4 가 수소, 플루오로, 또는 -OH이다. 일부 실시예에서, R^1 은 $-OCH_2CF_3$ 이고, R^4 가 수소, 플루오로, 또는 -OH이다.

-OH이다. 일부 실시예에서, R^1 은 -OH이고 R^4 는 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 은 플루오로이고 R^4 는 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 은 -OH이고 R^4 는 플루오로이다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 모두 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 모두 플루오로이다.

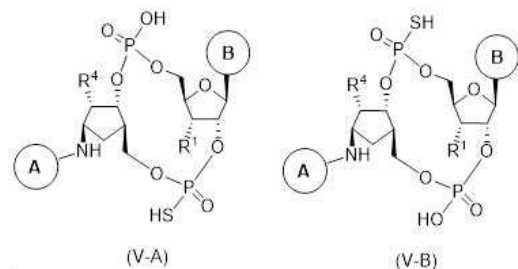
[0135] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (V) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염로 표시된다:



[0136]

[0137] 상기에서 R^1 , R^4 , 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, -OH, 또는 -OCH₂CF₃이다. 일부 실시예에서, R^1 은 수소, 플루오로, -OH, 또는 -OCH₂CF₃이고, R^4 가 수소, 플루오로, 또는 -OH이다. 일부 실시예에서, R^1 은 -OCH₂CF₃이고, R^4 가 수소, 플루오로, 또는 -OH이다. 일부 실시예에서, R^1 은 -OH이고 R^4 는 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 은 플루오로이고 R^4 는 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 은 -OH이고 R^4 는 플루오로이다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 모두 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 모두 플루오로이다.

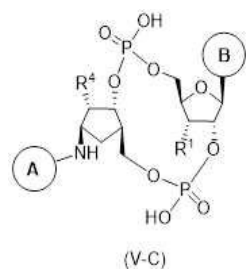
[0138] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (V-A) 또는 (V-B) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



[0139]

[0140] 상기에서 R^1 , R^4 , 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, -OH, 또는 -OCH₂CF₃이다. 일부 실시예에서, R^1 은 수소, 플루오로, -OH, 또는 -OCH₂CF₃이고, R^4 가 수소, 플루오로, 또는 -OH이다. 일부 실시예에서, R^1 은 -OCH₂CF₃이고, R^4 가 수소, 플루오로, 또는 -OH이다. 일부 실시예에서, R^1 은 -OH이고 R^4 는 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 은 플루오로이고 R^4 는 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 은 -OH이고 R^4 는 플루오로이다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 모두 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 모두 플루오로이다.

[0141] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (V-C) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



[0142]

- [0143] 상기에서 R^1 , R^4 , 고리 A, 및 고리 B는 본원에 기재된 값을 갖는다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이다. 일부 실시예에서, R^1 은 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이고, R^4 가 수소, 플루오로, 또는 -OH이다. 일부 실시예에서, R^1 은 $-OCH_2CF_3$ 이고, R^4 가 수소, 플루오로, 또는 -OH이다. 일부 실시예에서, R^1 은 -OH이고 R^4 는 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 은 플루오로이고 R^4 는 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 은 -OH이고 R^4 는 플루오로이다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 모두 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^4 는 모두 플루오로이다.
- [0144] 다음 값은 임의의 화학식 (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (II), (II-A), (II-B), (II-AA), (II-BB), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-EE), (II-FF), (II-G), (II-H), (II-GG), (II-HH), (II-J), (II-K), (II-L), (II-M), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (IV-B), (IV-C), (V), (V-A), (V-B), 및 (V-C)에 대해 기술한다. 다음 값은 또한, 이하에서 기술하는 임의의 화학식 (VI), (VI-A), (VI-B), (VI-C), (VI-D), (VI-E), (VI-F), (VI-G), (VI-H), (VII), (VII-A), (VII-B), (VII-C), 및 (VII-D)에 적용한다.
- [0145] 일부 실시예에서, X^1 및 X^2 가 -SH이고, 각 포스포로티오에이트 연결의 인 원자는 카이랄이고 독립적으로 R_b 또는 S_b 이다.
- [0146] 일부 실시예에서, X^1 및 X^2 가 -SH이고, 각 포스포로티오에이트 연결의 인 원자는 카이랄이고 독립적으로 R_b 이다.
- [0147] 일부 실시예에서, X^1 및 X^2 는 -OH이다.
- [0148] 일부 실시예에서, X^1 및 X^2 중 하나는 -OH이고, 다른 하나가 -SH이고, 포스포로티오에이트 연결의 인 원자는 카이랄이고 R_b 또는 S_b 이다.
- [0149] 일부 실시예에서, Y^a 는 -O-, -S-, 또는 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시예에서, Y^a 는 -O-, 또는 -S-이다. 일부 실시예에서, Y^a 는 -O-이다. 일부 실시예에서, Y^a 는 -S-이다. 일부 실시예에서, Y^a 는 $-CH_2-$ 이다.
- [0150] 일부 실시예에서, Y^b 는 -O-, -S-, -NH-, 또는 $-NR^a-$ 이고, R^a 는 C_1-C_4 알킬이다. 일부 실시예에서, Y^b 는 -O-이다. 일부 실시예에서, Y^b 는 -NH-이다. 일부 실시예에서, Y^b 는 -NMe-이다.
- [0151] 일부 실시예에서, R^1 은 수소, 플루오로, -OH, $-NH_2$, $-OR^b$, 또는 $-NHR^b$ 이고, R^b 는 C_1-C_6 알킬, 할로(C_1-C_6)알킬, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 일부 실시예에서, R^1 은 수소, 플루오로, -OH, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이다. 일부 실시예에서, R^1 은 플루오로 또는 -OH이다. 일부 실시예에서, R^1 은 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 은 플루오로이다. 일부 실시예에서, R^1 은 -OH이다. 일부 실시예에서, R^1 은 $-OCH_2CF_3$ 이다.
- [0152] 일부 실시예에서, R^2 는 수소 또는 플루오로이다. 일부 실시예에서, R^2 는 수소이다. 일부 실시예에서, R^2 는 플루오로이다.
- [0153] 일부 실시예에서, R^1 및 R^2 는 모두 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 및 R^2 는 모두 플루오로이다. 일부 실시예에서, R^1 은 -OH이고 R^2 는 수소이다. 일부 실시예에서, R^1 은 플루오로이고 R^2 는 수소이다.
- [0154] 일부 실시예에서, R^3 는 수소이고, R^4 는 수소, 플루오로, -OH, $-NH_2$, $-OR^b$, 또는 $-NHR^b$ 이고, R^b 는 C_1-C_6 알킬, 할로(C_1-C_6)알킬, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 일부 실시예에서, R^3 및 R^4 는 함께 $-CH_2O-$ 를 형성한다. 일부 실시예에서, R^3 및 R^4 는 함께 $-CH_2O-$ 를 형성하고, $-CH_2O-$ 의 탄소 원자는 R^3 가 직접 연결된 탄소 원자에 직접 연결된다.

[0155] 일부 실시예에서, R^3 및 R^4 는 모두 수소이다. 일부 실시예에서, R^3 는 수소이고 R^4 는 플루오로이다. 일부 실시예에서, R^3 는 수소이고 R^4 는 -OH이다.

[0156] 일부 실시예에서, R^5 는 수소 또는 플루오로이다. 일부 실시예에서, R^5 는 수소이다. 일부 실시예에서, R^5 는 플루오로이다.

[0157] 일부 실시예에서, R^3 , R^4 , 및 R^5 는 모두 수소이다. 일부 실시예에서, R^3 는 수소이고 R^4 는 플루오로이고, R^5 는 수소이다. 일부 실시예에서, R^3 는 수소이고 R^4 는 수소이고, R^5 는 플루오로이다. 일부 실시예에서, R^3 는 수소이고 R^4 와 R^5 는 모두 플루오로이다.

[0158] 일부 실시예에서, 고리 A는 임의로 치환된, N, O, 또는 S에서 선택된 1-4 헤테로 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 단고리 헤테로아릴 고리, 또는 임의로 치환된 N, O, 또는 S에서 선택된 1-5 헤테로 원자를 함유하는 9- 또는 10-원 이고리 헤테로아릴 고리이고; 상기 고리 A는 고리에서 하나 이상의 N 원자를 포함하고, 상기 Y^b 는 고리 A의 탄소 원자와 결합한다.

[0159] 일부 실시예에서, 고리 A는 임의로 치환된 1-3 N 원자를 함유하는 6-원 단고리 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시예에서, 고리 A는 임의로 치환된 하나의 N 원자, 예로 피리디닐,를 함유하는 6-원 단고리 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시예에서, 고리 A는 임의로 치환된 두 N 원자, 예로 피리다지닐, 피리미디닐, 및 피라지닐,를 함유하는 6-원 단고리 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시예에서, 고리 A는 임의로 치환된 세 N 원자, 예로 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 티미닐, 및 우라실릴,를 함유하는 6-원 단고리 헤테로아릴 고리이다.



[0160] 일부 실시예에서, 고리 A는 $(R^{10})_m$ 이고;

[0161] 여기서:

[0162] 각 R^{10} 이 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, -NH₂, C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, C₃-C₆사이클로알킬, -OR¹¹, -NHR¹¹, -CN, -NO₂, 또는 -C(O)NHR¹² 이고;

[0163] R¹¹은 C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

[0164] R¹²는 수소, C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

[0165] m은 0, 1 또는 2이다.

[0166] 일부 실시예에서 m은 0이다.

[0167] 일부 실시예에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, -OH, -NH₂, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -CN, -NO₂, 또는 -C(O)NH₂이다.

[0168] 일부 실시예에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, -CN, 또는 C₁-C₃알킬이다.

[0169] 일부 실시예에서, R¹⁰은 플루오로이다. 일부 실시예에서, R¹⁰은 클로로이다. 일부 실시예에서, R¹⁰은 -CN이다. 일부 실시예에서, R¹⁰은 -CH₃이다. 일부 실시예에서, R¹⁰은 -C(O)NH₂이다.



[0170] 일부 실시예에서, 고리 A는 $(R^{13})_n$ 이고,

[0171] 여기서:

[0172] 각 R^{13} 이 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, -NH₂, C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, C₃-C₆사이클로알킬, -OR¹¹, -NHR¹¹, -CN, -NO₂, 또는 -C(O)NHR¹²이고;

[0173] R¹¹은 C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

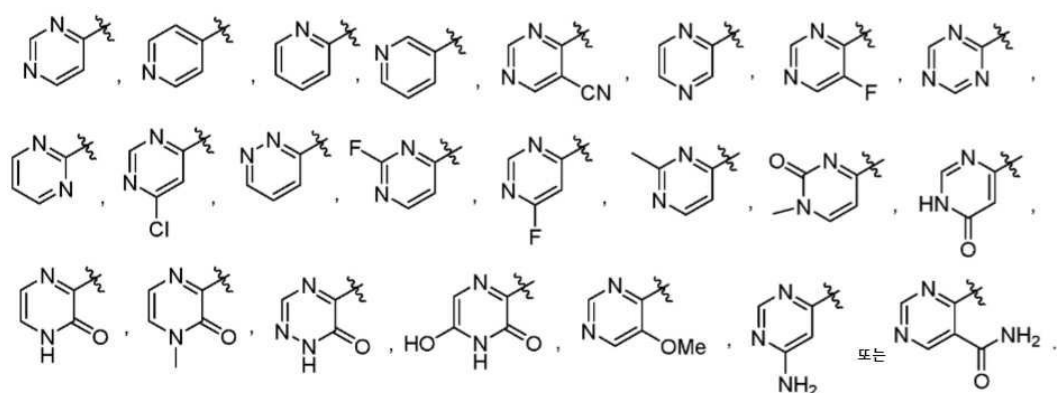
[0174] R¹²는 수소, C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

[0175] n은 0, 1 또는 2이다.

[0176] 일부 실시예에서 n은 0이다.

[0177] 일부 실시예에서, 각 R¹³은 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, -OH, -NH₂, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -CN, -NO₂, 또는 -C(O)NH₂이다.

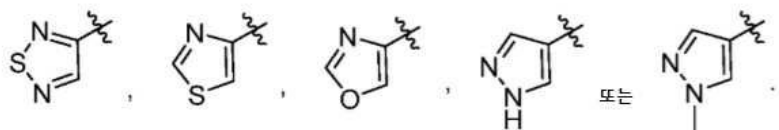
[0178] 임의로 치환된 6-원 단고리 헤테로아릴 고리의 예로, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다:



[0179]

[0180] 일부 실시예에서, 고리 A는 임의로 치환된, N, O, 또는 S에서 선택된 1-4 헤테로 원자를 함유하는 5-원 단고리 헤테로아릴 고리이다. 5-원 단고리 헤테로아릴 고리의 예로, 피롤릴, 퓨라닐, 싸이오페닐, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소옥사졸릴, 싸이아졸릴, 아이소싸이아졸릴, 이미다졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,5-옥사디자울릴, 1,2,3-옥사디자울릴, 1,3,4-싸이아다디아졸, 및 1,2,5-싸이디자울릴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

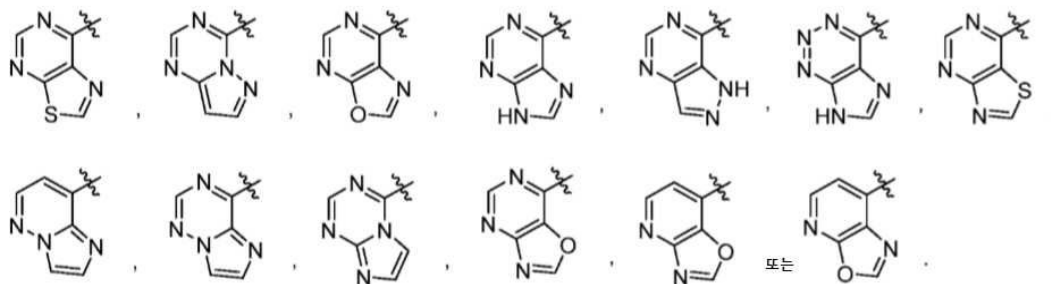
[0181] 임의로 치환된 5-원 단고리 헤테로아릴 고리의 예는 또한, 다음을 포함할 수 있다:



[0182]

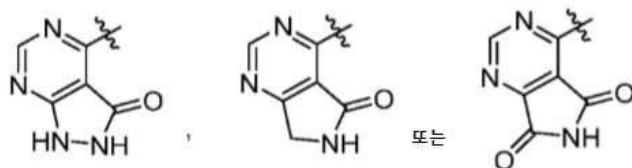
[0183] 일부 실시예에서, 고리 A는 임의로 치환된, N, O, 또는 S에서 선택된 1-5 헤테로 원자를 함유하는 9- 또는 10-원 이고리 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시예에서, 고리 A는 임의로 치환된 2개 이상의 N 원자를 함유하는 9-원 이고리 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시예에서, 고리 A는 임의로 치환된, 피리미딘 고리를 포함하는 9-원 이고리 헤테로아릴 고리이다.

[0184] 임의로 치환된 9-원 이고리 헤테로아릴 고리의 예는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다:



[0185]

[0186] 일부 실시예에서, 고리 A는



[0187]

와 같은 비방향족 고리와 융합한 6-원 단고리 헤테로아릴 고리(예로, 피리미딘 고리)를 포함할 수 있다.

[0188]

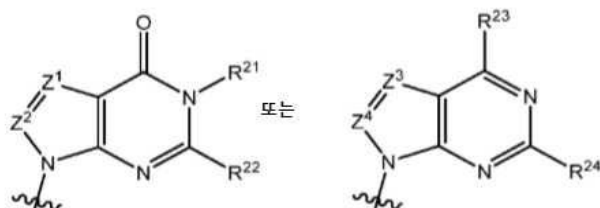
일부 실시예에서, 고리 B는 임의로 치환된, N, O, 또는 S에서 선택된 2-5 헤테로 원자를 함유하는 9- 또는 10-원 이고리 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시예에서, 고리 B는 둘 이상의 N 원자를 고리에서 포함한다. 예를 들어, W02017/027645 및 W02017/027646은 다양한 9-원 이고리 헤테로아릴 고리를 기술한다. W02017/027645 및 W02017/027646 전반은 본원의 참조로 포함된다.

[0189]

일부 실시예에서, 고리 B는 임의로 치환된 3-5 N 원자를 함유하는 9-원 이고리 헤테로아릴 고리이고; Y^a를 함유하는 5-원 고리가 고리 B의 질소 원자에 결합한다.

[0190]

일부 실시예에서, 고리 B는



[0191]

이고;

[0192]

Z¹, Z², Z³, 및 Z⁴가 각각 독립적으로 N 또는 CR²⁰이고;

[0193]

R²¹이 수소, 또는 C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

[0194]

R²³이 수소 또는 -NH₂이고;

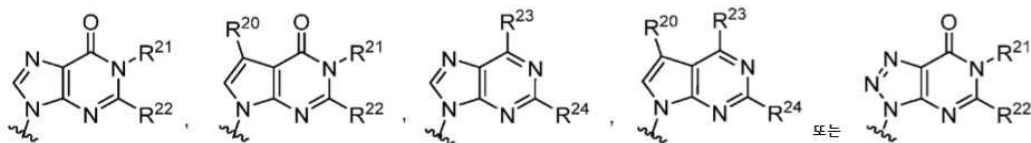
[0195]

R²⁰, R²², 및 R²⁴가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이다.

[0196]

일부 실시예에서, Z¹, Z², Z³, 및 Z⁴가 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CF이고; R²¹은 수소 또는 -CH₃이고; R²² 및 R²⁴가 각각 독립적으로 수소, -NH₂, 또는 -CH₃이다.

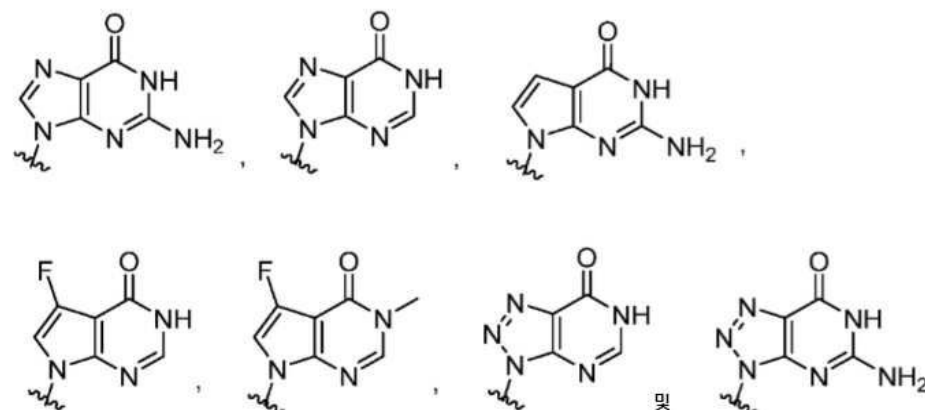
[0197] 일부 실시예에서, 고리 B는 다음의 구조를 갖는 9-원 이고리 헤테로아릴 고리이다:

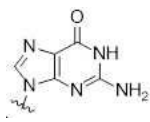


[0198] 상기에서 R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , 및 R^{24} 는 본원에 기재된 값을 갖는다.

[0199] 일부 실시예에서, R^{20} 는 수소 또는 플루오로이다. 일부 실시예에서, R^{21} 은 수소 또는 $-CH_3$ 이고, R^{22} 는 수소, $-NH_2$, 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 실시예에서, R^{23} 는 수소 또는 $-NH_2$ 이고, R^{24} 는 수소, $-NH_2$, 또는 $-CH_3$ 이다.

[0200] 일부 실시예에서, 고리 B는 다음에서 선택된다:



[0202] 일부 실시예에서, 고리 B는  이다.

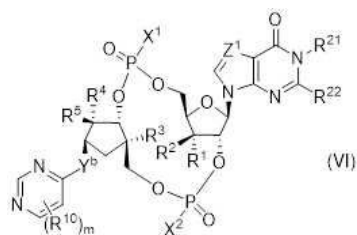
[0203] 본원에서 개시한 화합물에서 고리 A 및 고리 B는 임의로 치환될 수 있다. 고리 A 또는 고리 B가 치환될 때, 치환기는 할로젠, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 알킬, 할로(C_1-C_6)알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, $-OR^{11}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, 및 $-SO_2N(R^{12})_2$ 로 구성된 기에서 독립적으로 선택된, 하나 이상의 치환기이고; 또는 인접한 두 치환기는, 매개 고리 원자와 함께 4- 내지 8-원 고리를 형성하고; 상기 R^{11} 은 C_1-C_6 알킬, 할로(C_1-C_6)알킬, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고; R^{12} 는 수소, C_1-C_6 알킬, 할로(C_1-C_6)알킬, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이다.

[0204] 일부 실시예에서, 고리 A 및 고리 B는 플루오로, 클로로, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, 또는 $-C(O)NH_2$ 에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0205] 일부 실시예에서, 고리 A 또는 고리 B의 인접한 두 치환기는, 매개 고리 원자와 함께, 4- 내지 8-원 고리가 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있는 4- 내지 8-원 고리, 사이클로 지방족 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

[0206]

[0207] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (VI) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



[0208]

[0209] 상기에서,

[0210] X¹은 -SH 또는 -OH이고;

[0211] X²는 -SH 또는 -OH이고;

[0212] Y^b는 -O-, -S-, -NH-, 또는 -NMe-이고;

[0213] R¹은 수소, 플루오로, -OH, 또는 -OR^b이고;

[0214] R²는 수소 또는 플루오로이고;

[0215] R³는 수소; R⁴는 수소, 플루오로, 또는 -OH; 또는 R³ 및 R⁴는 함께 -CH₂O-를 형성하고;

[0216] R⁵는 수소 또는 플루오로이고;

[0217] R^b는 C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

[0218] 각 R¹⁰이 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, -NH₂, C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, C₃-C₆사이클로알킬, -OR¹¹, -NHR¹¹, -CN, -NO₂, 또는 -C(O)NHR¹²이고;

[0219] R¹¹은 C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

[0220] R¹²는 수소, C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

[0221] m은 0, 1 또는 2이고;

[0222] Z¹은 N, CH, 또는 CF이고;

[0223] R²¹은 수소 또는 -CH₃이고;

[0224] R²²는 수소, -NH₂, 또는 -CH₃이다.

[0225] 일부 실시예에서, X¹ 및 X²가 -SH이고; 각 포스포티오에이트 연결의 인 원자는 카이랄이고 독립적으로 R_p 또는 S_p이다.

[0226] 일부 실시예에서, X¹ 및 X²가 -SH이고; 각 포스포티오에이트 연결의 인 원자는 카이랄이고 독립적으로 R_p이다.

[0227] 일부 실시예에서, X¹ 및 X²는 -OH이다.

[0228] 일부 실시예에서, X¹ 및 X²중 하나는 -OH이고, 다른 하나가 -SH이고; 포스포티오에이트 연결의 인 원자는 카이랄이고 R_p 또는 S_p이다.

[0229] 일부 실시예에서, Y^b 는 -O-이다. 일부 실시예에서, Y^b 는 -NH- 또는 -NMe-이다.

[0230] 일부 실시예에서, Z^1 은 N이다.

[0231] 일부 실시예에서, R^1 은 수소, 플루오로, -OH, 또는 -OCH₂CF₃이고, R^2 는 수소, 또는 플루오로이다.

[0232] 일부 실시예에서, R^3 는 수소이고; R^4 는 수소, 플루오로, 또는 -OH이고; R^5 는 수소 또는 플루오로이다.

[0233] 일부 실시예에서, R^3 및 R^4 는 함께 -CH₂O-를 형성하고; R^5 는 수소이다.

[0234] 일부 실시예에서, R^2 , R^3 , 및 R^5 는 수소이다.

[0235] 일부 실시예에서, R^1 은 수소, 플루오로, -OH, 또는 -OCH₂CF₃이다. 일부 실시예에서, R^1 은 수소, 플루오로, 또는 -OH이다. 일부 실시예에서, R^1 은 플루오로 또는 -OH이다.

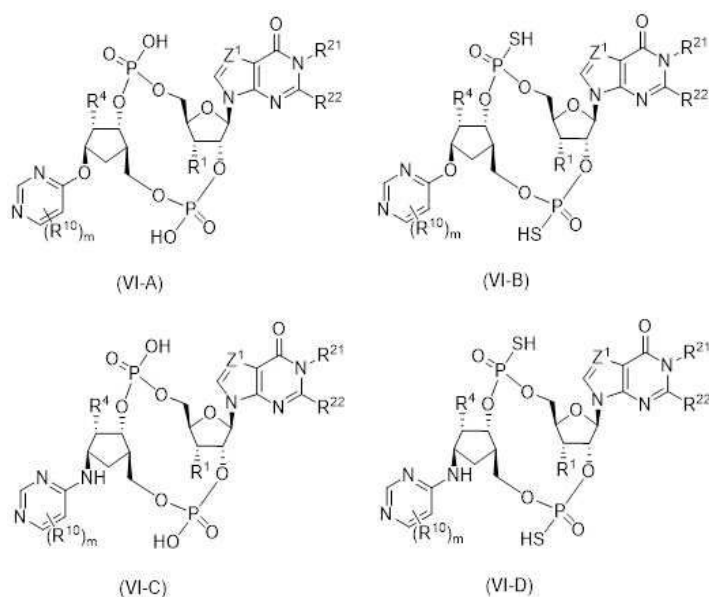
[0236] 일부 실시예에서, R^4 는 수소, 플루오로, 또는 -OH이다. 일부 실시예에서, R^4 는 수소 또는 플루오로이다.

[0237] 일부 실시예에서 m 은 0이다.

[0238] 일부 실시예에서 R^{21} 은 수소이다.

[0239] 일부 실시예에서, R^{22} 는 -NH₂이다.

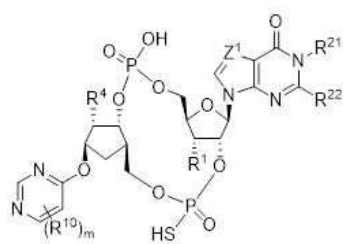
[0240] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (VI-A) 내지 (VI-D) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



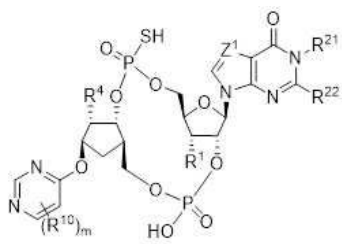
[0241]

[0242] 상기에서 R^1 , R^4 , R^{10} , R^{21} , R^{22} , Z^1 , 및 m 은 본원에 기재한 값을 갖는다.

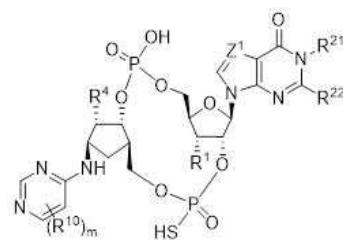
[0243] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (VI-E) 내지 (VI-H) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



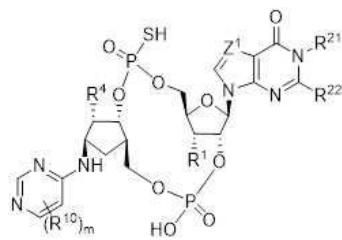
(VI-E)



(VI-F)



(VI-G)

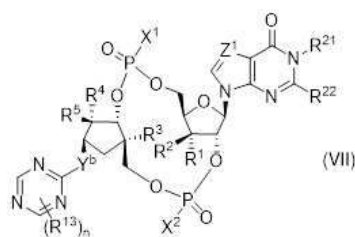


(VI-H)

[0244]

[0245] 상기에서 R^1 , R^4 , R^{10} , R^{21} , R^{22} , Z^1 , 및 m 은 본원에 기재한 값을 갖는다.

[0246] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (VII)또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



(VII)

[0247]

[0248] 상기에서,

[0249] X^1 은 -SH 또는 -OH이고;

[0250] X^2 는 -SH 또는 -OH이고;

[0251] Y^b 는 -NH- 또는 -NMe-이고;

[0252] R^1 은 수소, 플루오로, -OH, 또는 -OR^b이고;

[0253] R^2 는 수소 또는 플루오로이고;

[0254] R^3 는 수소;

[0255] R^4 는 수소, 플루오로, 또는 -OH이거나; 또는 R^3 및 R^4 는 함께 -CH₂O-를 형성하고;

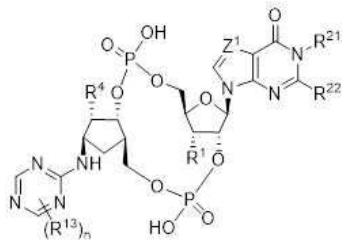
[0256] R^5 는 수소 또는 플루오로이고;

[0257] R^b 는 C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

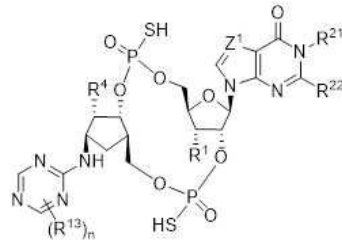
[0258] 각 R^{13} 이 독립적으로 수소, 할로젠, -OH, -NH₂, C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, C₃-C₆사이클로알킬, -OR¹¹, -NHR¹¹, -CN, -NO₂, 또는 -C(O)NHR¹²이고;

[0259] R^{11} 은 C₁-C₆알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆사이클로알킬이고;

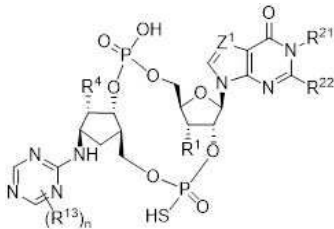
- [0260] R^{12} 는 수소, C_1 - C_6 알킬, 할로(C_1 - C_6)알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬이고;
- [0261] n 은 0, 1 또는 2이고;
- [0262] Z^1 은 N, CH, 또는 CF이고;
- [0263] R^{21} 은 수소 또는 $-CH_3$ 이고;
- [0264] R^{22} 는 수소, $-NH_2$, 또는 $-CH_3$ 이다.
- [0265] 일부 실시예에서, X^1 및 X^2 가 $-SH$ 이고; 각 포스포티오에이트 연결의 인 원자는 카이랄이고 독립적으로 R_p 또는 S_p 이다.
- [0266] 일부 실시예에서, X^1 및 X^2 가 $-SH$ 이고; 각 포스포티오에이트 연결의 인 원자는 카이랄이고 독립적으로 R_p 이다.
- [0267] 일부 실시예에서, X^1 및 X^2 는 $-OH$ 이다.
- [0268] 일부 실시예에서, X^1 및 X^2 중 하나는 $-OH$ 이고, 다른 하나가 $-SH$ 이고; 포스포티오에이트 연결의 인 원자는 카이랄이고 R_p 또는 S_p 이다.
- [0269] 일부 실시예에서, Y^b 는 $-NH-$ 이다.
- [0270] 일부 실시예에서, Z^1 은 N이다.
- [0271] 일부 실시예에서, R^1 은 수소, 플루오로, $-OH$, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이고, R^2 는 수소, 또는 플루오로이다.
- [0272] 일부 실시예에서, R^3 는 수소이고; R^4 는 수소, 플루오로, 또는 $-OH$ 이고; R^5 는 수소 또는 플루오로이다.
- [0273] 일부 실시예에서, R^3 및 R^4 는 함께 $-CH_2O-$ 를 형성하고; R^5 는 수소이다.
- [0274] 일부 실시예에서, R^2 , R^3 , 및 R^5 는 수소이다.
- [0275] 일부 실시예에서, R^1 은 수소, 플루오로, $-OH$, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이다. 일부 실시예에서, R^1 은 수소, 플루오로, 또는 $-OH$ 이다. 일부 실시예에서, R^1 은 플루오로 또는 $-OH$ 이다.
- [0276] 일부 실시예에서, R^4 는 수소, 플루오로, 또는 $-OH$ 이다. 일부 실시예에서, R^4 는 수소 또는 플루오로이다.
- [0277] 일부 실시예에서 n 은 0이다.
- [0278] 일부 실시예에서 R^{21} 은 수소이다.
- [0279] 일부 실시예에서, R^{22} 는 $-NH_2$ 이다.
- [0280] 일부 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (VII-A) 내지 (VII-D) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 표시된다:



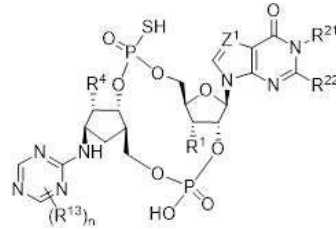
(VII-A)



(VII-B)



(VII-C)

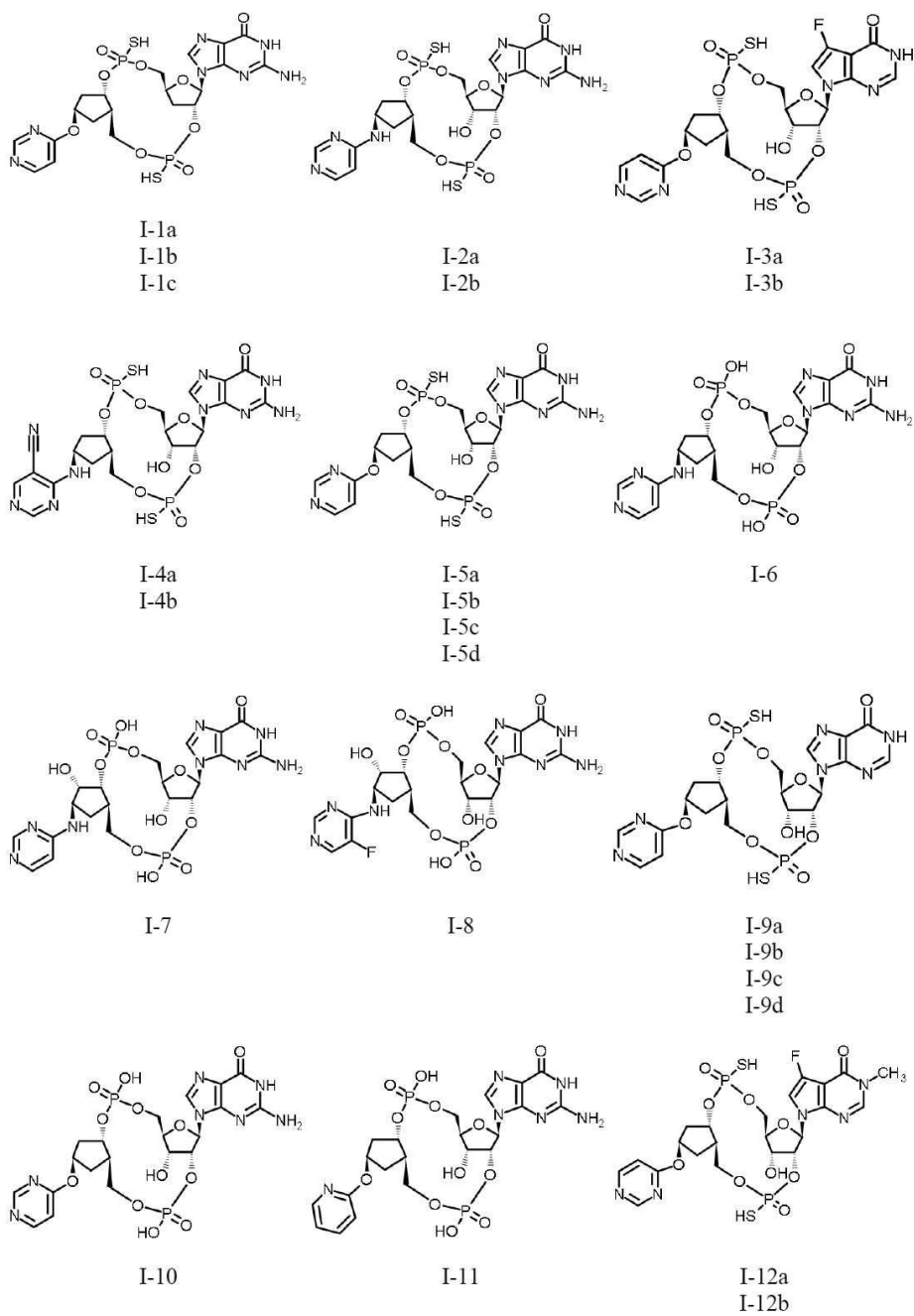


(VII-D)

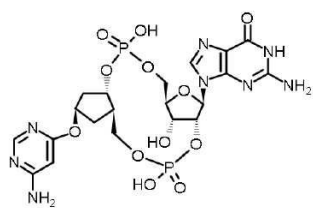
상기에서 R¹, R⁴, R¹³, R²¹, R²², Z¹, 및 n은 본원에 기재한 값을 갖는다.

화학식 (I)인 화합물의 대표적인 예는 표1에 제시한다.

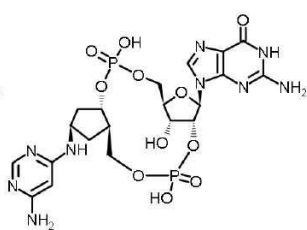
[0285] 표 1



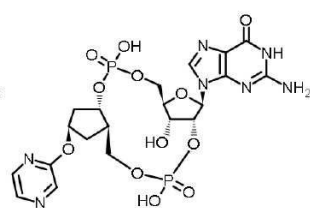
[0286]



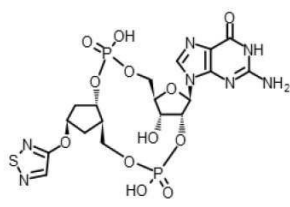
I-13



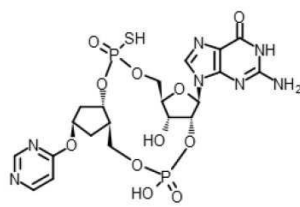
I-14



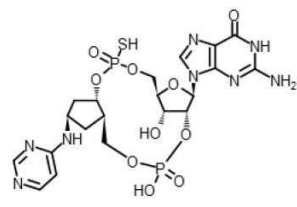
I-15



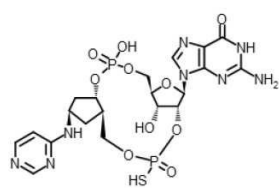
I-16



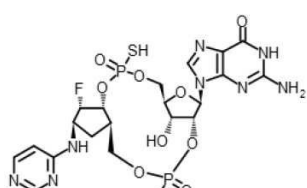
I-17



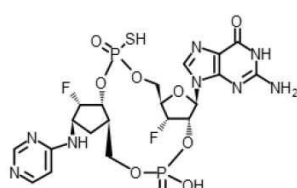
I-18



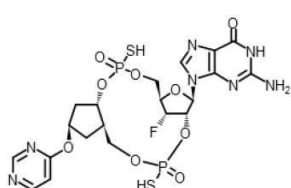
I-19a
I-19b



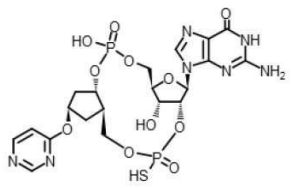
I-20a
I-20b



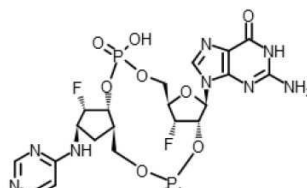
I-21



I-22a
I-22b

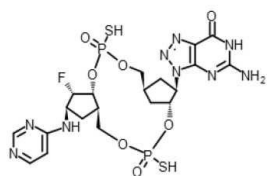


I-23a
I-23b

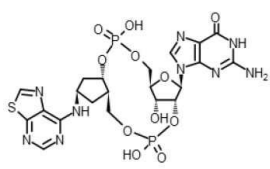


I-24a
I-24b

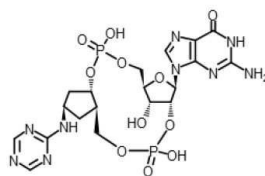
[0287]



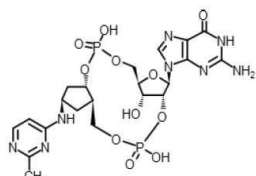
I-25a
I-25b



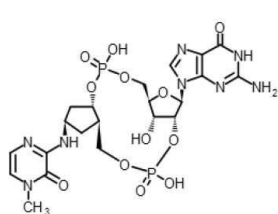
I-26



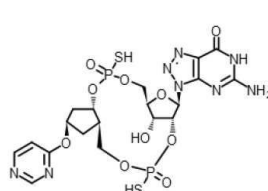
I-27



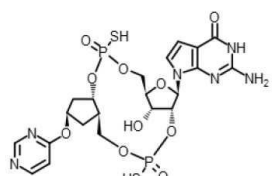
I-28



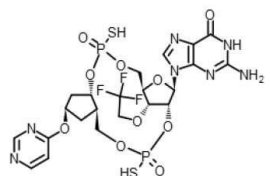
I-29



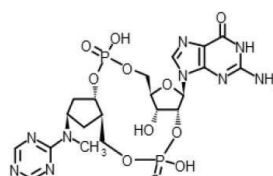
I-30a
I-30b
I-30c
I-30d



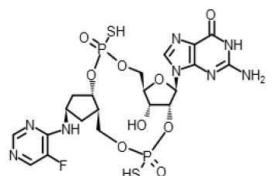
I-31a
I-31b



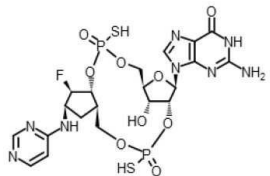
I-32a
I-32b



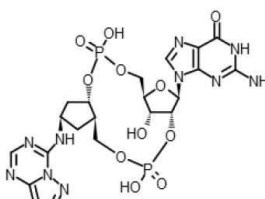
I-33



I-34a
I-34b

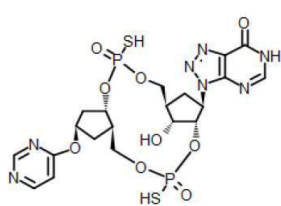


I-35a
I-35b
I-35c
I-35d

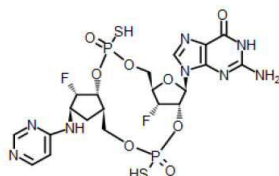


I-36

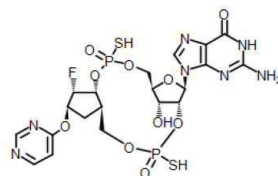
[0288]



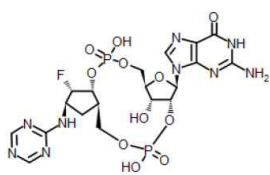
I-37a
I-37b
I-37c



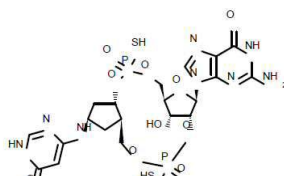
I-38a
I-38b



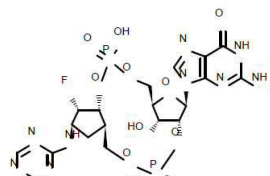
I-39a
I-39b



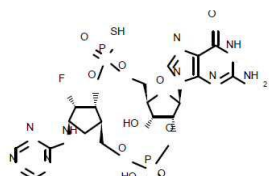
I-40



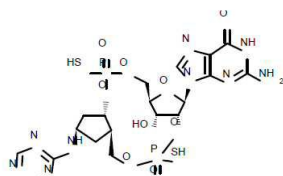
I-41a
I-41b



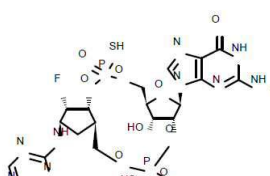
I-42



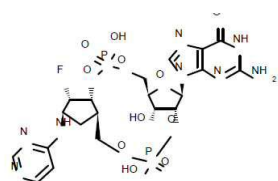
I-43



I-44a
I-44b



I-45



I-46

[0289]

[0290]

[0291]

표1에서, 일부 구조는 하나 이상의 화합물에 해당한다. 이러한 경우에, 화합물은 서로 부분 입체 이성질체이다.

표1의 화합물은 또한 다음 화학명으로 식별될 수있다:

표 2

[0292]

화합물	이름
I-1a	2-아미노-9-[(2S,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일록시)-2,10-다이술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 또는 2-아미노-9-[(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일록시)-2,10-다이술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 또는 2-아미노-9-[(2S,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일록시)-2,10-다이술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 또는 2-아미노-9-[(2R,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일록시)-2,10-다이술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

I-45	2-아미노-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이술팜닐-14-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 또는 2-아미노-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이술팜닐-14-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 또는 2-아미노-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이술팜닐-14-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 또는 2-아미노-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이술팜닐-14-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온
I-46	2-아미노-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-플루오로-2,10,16-트라이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온

[0293] 화학식 (I)인 화합물이 두 포스포로티오에이트 연결을 포함하는 경우, 각 인 원자는 R_b 또는 S_b 일 수 있다. 이와 같이, 카이랄 인 원자와 관련한 화합물로 4개의 부분 입체 이성질체, R_bS_b , R_bR_b , S_bS_b , 및 S_bR_b 가 존재한다. 표1에서 열거한 각 화합물 번호 (예로, I-1a, I-1b, 또는 I-1c) 단일 부분 입체 이성질체를 지칭한다. 화합물의 포스포로티오에이트 연결의 절대 입체화학은 결정되지 않았으며, 화합물 번호는 네가지의 가능한 부분 입체 이성질체 중 하나를 지칭한다.

[0294] 화합물 (I)이 염의 형태인 경우, 상기 염은 전형적으로 약학적으로 허용되는 염이다. 예로, 무기 염기에서의 염, 유기 염기에서의 염, 무기산에서의 염, 유기산에서의 염, 및 염기성 또는 산성의 아미노산을 포함한다.

[0295] 무기 염기에서의 염의 유용한 예는 나트륨 염, 칼륨 염 등의 알칼리 금속 염; 칼슘 염, 마그네슘 염 등의 알칼리 토금속염; 알루미늄 염 및 암모늄염을 포함한다.

[0296] 유기 염기에서의 염의 유용한 예는 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 피리딘, 피콜린, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, 트로메타민 [트리스(히드록시메틸)메틸아민], tert-부틸아민, 사이클로헥실아민, 벤질아민, 다이사이클로헥실아민, 및 N,N-다이벤질 에틸렌 디아민에서의 염을 포함한다.

[0297] 무기산에서의 염의 유용한 예는 염산, 브롬산, 질산, 황산, 및 인산에서의 염을 포함한다.

[0298] 유기산에서의 염의 유용한 예는 포름산, 아세트산, 트리플루오로 아세트산, 프탈산, 푸마릭산, 옥살산, 타타르산, 말레산, 구연산, 숙신산, 말릭산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 및 p-톨루엔 술폰산에서의 염을 포함한다.

[0299] 염기성 아미노산을 갖는 염의 유용한 예는 아지닌, 라이신 및 오르니틴에서의 염을 포함한다.

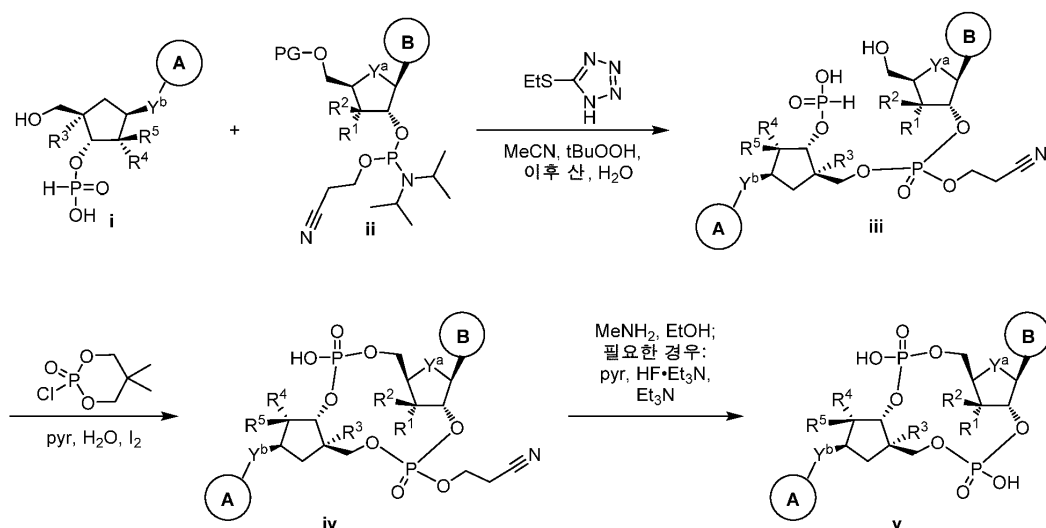
[0300] 산성 아미노산을 갖는 염의 유용한 예는 아스파르트산 및 글루탐산에서의 염을 포함한다.

[0301] 일 실시예에서, 화학식 (I)인 화합물이 염의 형태인 경우, 상기 염은 트라이에틸아민 또는 나트륨에서의 염이다. 일부 실시예에서, 상기 염은 나트륨에서의 염이다. 일부 실시예에서, 상기 염은 트라이에틸아민에서의 염이다.

[0302] 일반적인 합성 방법 및 중간체

[0303] 본 개시의 화합물은 통상의 기술로 알려진 방법 중 하나 및/또는 아래의 반응식 및 합성 예를 참조하여 제조될 수 있다. 예로, Org.Lett., 2010, 12 (14), pp 3269-3271; WO 2017/075477 (A1)를 참조한다. 출발 물질 및 중간체는 상업적 공급원에서 구매하고, 공개된 절차를 통해 제조되거나 아래에 설명하였다. 합성 경로 예시는 하기 반응식 및 실시예에 기재하였다.

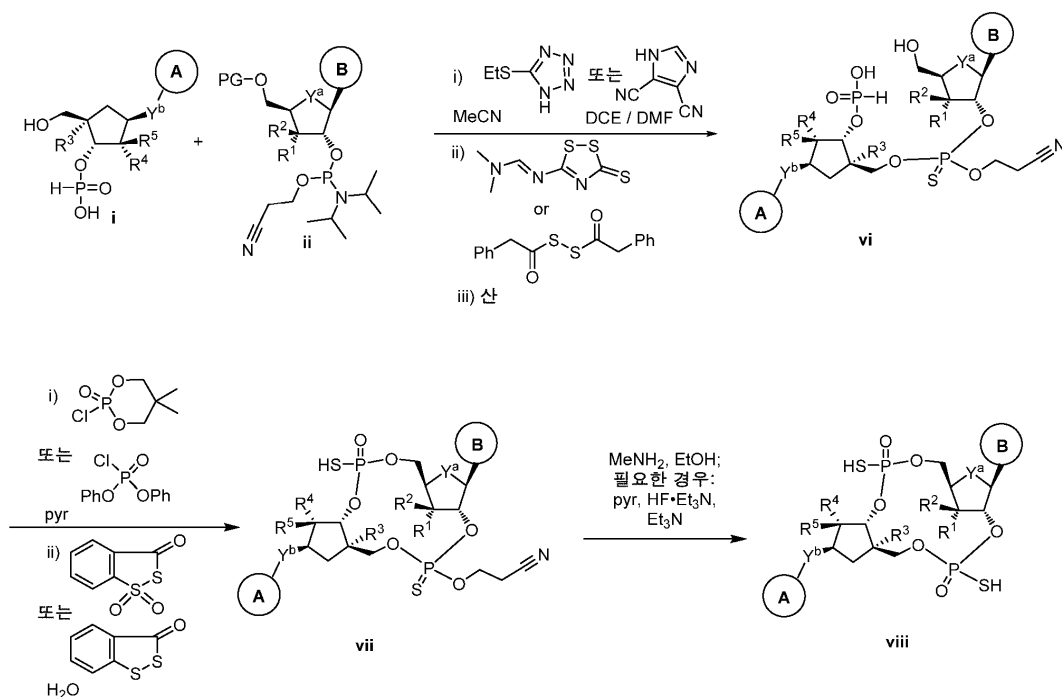
[0304] 반응식 1: 사이클릭 다이포스페이트 제조를 위한 일반적인 경로



[0305]

[0306] 반응식 1은 에틸티오-테트라졸과 같은 약산의 존재 하에서 2' 위치의 포스포아미다이트 기능이 있는 적절하게 보호된 화합물 ii에 결합하는, 사이클로펜테인 유래 및 적절하게 보호된 H-포스포네이트 i (R^4 는 실릴 보호된 하이드록실, 수소, 플루오로 또는 R^3 와 함께 OCH_2 를 형성하고, R_3 는 H이고, R^5 는 수소 또는 플루오로)로부터 화합물 v의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 경로를 보여준다. 생성된 포스포이트 에스터는 t-부틸 과산화수소 또는 기타 산화제로 산화된다. 보호기가 다이메톡시트리틸 에터인 경우 AcOH /물로, 또는 보호기가 실릴계 ($\text{OSi}(\text{iPr})_2\text{OSi}(\text{iPr})_2\text{O}$)를 통해 R^1 및 OPG 가 연결인 경우 TFA /물로, 5' 산소의 보호기 제거는 포스포이트 에스터 iii을 제공한다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2- 옥사이드 또는 기타 커플링제로 화합물 iii를 처리하고, 요오드 또는 기타 약한 산화제로 산화시키는 것은 보호된 사이클릭 다이포스페이트 iv를 제공한다. 에탄올 중 메틸아민을 처리하여 포스포이트 및 고리 A 및 B에서 보호기가 제거된다. 불화수소-트리에틸아민으로 임의의 실릴계 보호기가 제거되고, 완전히 탈보호된 사이클릭 다이포스페이트 화합물 v를 생성한다.

[0307] 반응식 2: 사이클릭 다이포스포티오에이트 제조를 위한 일반적인 경로



[0308]

[0309] 반응식 2는 에틸티오-테트라졸 또는 4,5-다이사이아노이미다졸과 같은 약산의 존재 하에서 2' 위치의 포스포아

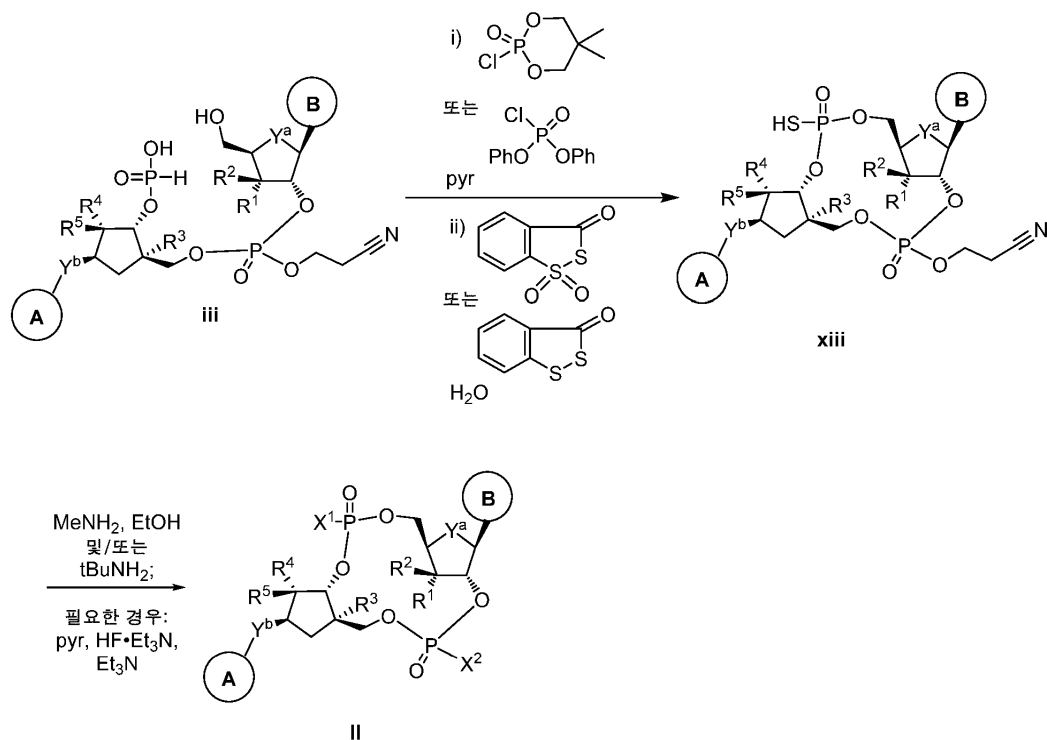
[illegible]

반응식 3은 화학식 II인 화합물의 제조를 위한 대안적인 경로를 보여준다. X^1 및 X^2 가 모두 OH인 경우, 에틸티오-테트라졸과 같은 약산의 존재 하에, H-포스포네이트 ix는 사이클로펜테인 유래 및 적절하게 보호된 포스포아미다이트 x (R^4 는 실릴 보호된 하이드록실, 수소, 플루오로, 또는 R^3 와 함께 OCH_2 를 형성하고, R^3 는 H)와 결합한다. 생성된 포스포이트 에스터는 t-부틸 과산화수소 또는 기타 산화제로 산화된다. 보호기가 다이메톡시트리틸 에터인 경우 AcOH/물로, 또는 보호기가 실릴계인 경우 TFA/물로, 5' 산소의 보호기를 제거하는 것은 포스페이트 에스터 xi를 제공한다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2- 옥사이드 또는 기타 커플링제로 화합물 xi를 처리하고, 요오드 또는 기타 약한 산화제로 산화시키는 것은 보호된 사이클릭 다이포스페이트 xii를 제공한다. 에탄올 중 메틸아민을 처리하여 포스페이트 및 고리 A 및 B에서 보호기가 제거된다. 불화수소-트리에틸아민으로 임의의 실릴계 보호기가 제거되고, X^1 및 X^2 가 모두 OH인 완전히 탈보호된 사이클릭 다이포스페이트 화합물 II을 생성한다.

– 55 –

3-온 1,1-다이옥사이드 또는 3H-1,2-벤조디티올-3-온)로 처리한 것은 사이클릭 다이포스포로티오에이트 **xii**를 제공한다. 에탄올 중 메틸아민을 처리하여 포스포로티오에이트 및 고리 A 및 B에서 보호기가 제거된다. 불화수소-트리에틸아민으로 임의의 실릴계 보호기가 제거되고, X^1 및 X^2 가 SH인 완전히 탈보호된 사이클릭 다이포스포로티오에이트 화합물 **II**를 생성한다.

[0314] 반응식 4: 사이클릭 모노포스포로티오에이트 제조를 위한 경로

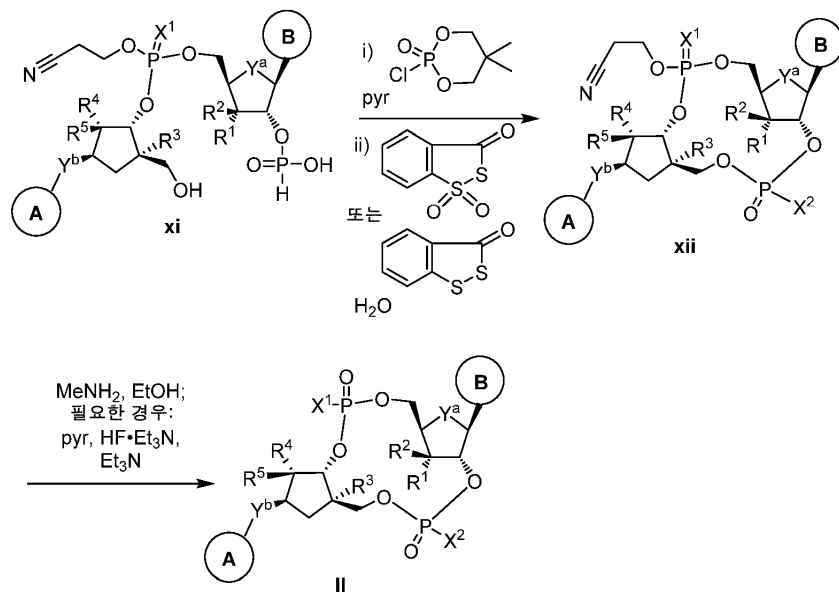


[0315]

[0316]

반응식 4는 모노포스포로티오에이트 (X^1 이 SH이고 X^2 가 OH인 화합물 **II**)의 합성을 보여준다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2-옥사이드 또는 다이페닐 클로로포스페이트로 화합물 **iii**을 처리하고, 황 전달제(예로, 3H-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 또는 3H-1,2-벤조디티올-3-온)로 처리한 것은 사이클릭 모노포스포로티오에이트 **xiii**를 제공한다. 에탄올 중 메틸아민 및/또는 tert-부틸 아민을 처리하여 포스페이트 및 고리 A 및 B에서 보호기가 제거된다. 불화수소-트리에틸아민으로 임의의 실릴계 보호기가 제거되고, X^1 이 SH이고 X^2 가 OH인 완전히 탈보호된 사이클릭 모노포스포로티오에이트 화합물 **II**를 생성한다.

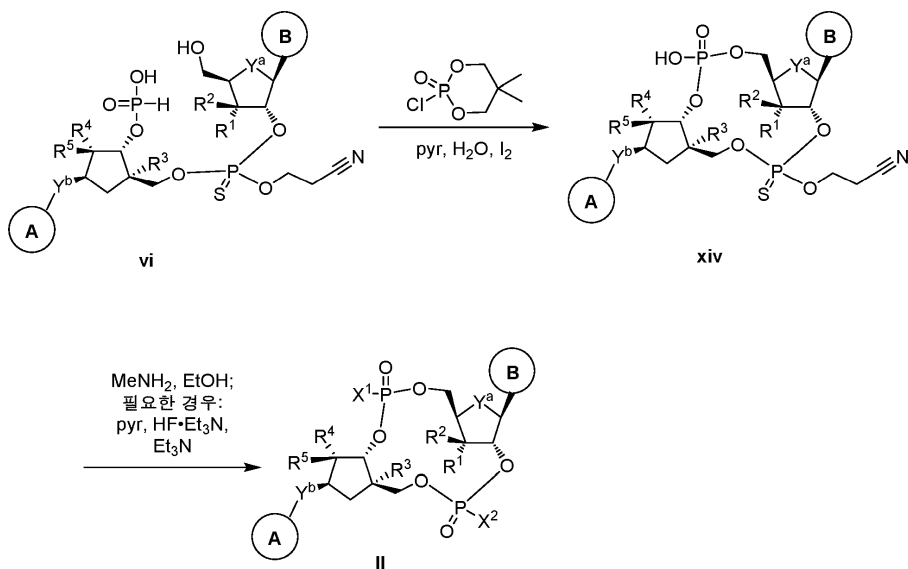
[0317] 반응식 5: 사이클릭 모노포스포로티오에이트 제조를 위한 대체 경로



[0318]

[0319] 반응식 5는 모노포스포로티오에이트 (X^1 이 OH이고 X^2 가 SH인 화합물 **II**)의 합성을 보여준다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2-옥사이드 또는 기타 커플링제로 화합물 **xi**를 처리하고, 황 전달제(예로, 3H-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 또는 3H-1,2-벤조디티올-3-온)로 처리한 것은 X^1 이 O인 사이클릭 모노포스포로티오에이트 **xii**를 제공한다 (X^2 는 SH이다). 에탄올 중 메틸아민을 처리하여 포스페이트 및 고리 A 및 B에서 보호기가 제거된다. 불화수소-트리에틸아민으로 임의의 실릴계 보호기가 제거되고, X^1 이 OH이고 X^2 가 SH인 완전히 탈보호된 사이클릭 모노포스포로티오에이트 화합물 **II**를 생성한다.

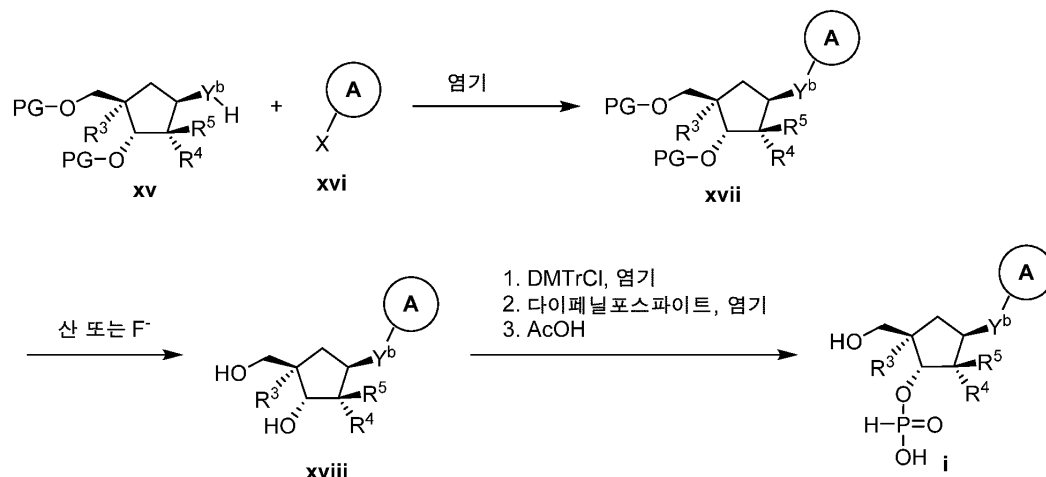
[0320] 반응식 6: 사이클릭 모노포스포로티오에이트 제조를 위한 다른 방법



[0321]

[0322] 반응식 6은 모노포스포로티오에이트 (X^1 이 OH이고 X^2 가 SH인 화합물 **II**)의 합성을 보여준다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2-옥사이드 또는 기타 커플링제로 화합물 **vi**를 처리하고, 요오드 또는 기타 약한 산화제로 산화시키는 것은 사이클릭 모노포스포로티오에이트 **xiv**를 제공한다. 에탄올 중 메틸아민을 처리하여 티오포스페이트 및 고리 A 및 B에서 보호기가 제거된다. 불화수소-트리에틸아민으로 임의의 실릴계 보호기가 제거되고, X^1 이 OH이고 X^2 가 SH인 완전히 탈보호된 사이클릭 모노포스포로티오에이트 화합물 **II**를 생성한다.

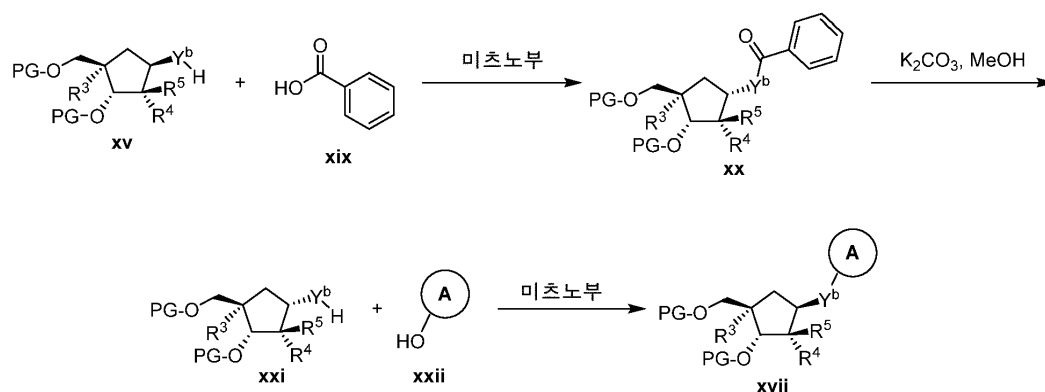
[0323] 반응식 7: 헤테로아릴 N- 및 O-연결된 사이클로펜테인 H-포스포네이트의 합성



[0324]

[0325] 반응식 7은 사이클로펜테인 H-포스포네이트 중간체 i (R^4 는 실릴 보호된 하이드록실, 수소, 플루오로, 또는 R^3 와 함께 OCH_2 를 형성하고, R^3 는 H이고 R^5 는 수소 또는 플루오로)의 제조를 위한 일반적인 경로를 보여준다. 사이클로펜테인 xv (PG는 적절한 보호기, 예로 트리틸, 벤질, 또는 실릴 유도체)은 염기 조건(LDA, DIPEA, K_2CO_3 , 또는 KOtBu와 같은 염기를 사용)에서 헤테로사이클릭 할라이드 xvi와 반응하여 중간체 xvii를 제공한다. 일부 실시예에서, 중간체 xvii의 헤테로사이클 A는 탄소 또는 $Pd(OH)_2$ 상의 팔라듐으로 수소화 반응을 통해 환원된 염소로 치환될 수 있다. Y^b 가 NH인 일부 실시예에서, Y^b 는 MeI와 같은 알킬 할라이드 및 NaH와 같은 염기를 사용하여 알킬화될 수 있다. 이어서 알코올 보호기는 산 (예로, TFA 또는 HCl) 또는 플루오린화물 공급원 (예로, TBAF)으로 제거되어 디올 xviii을 제공한다. 일차 알코올은 염기 (예로, DBU, NEt_3 , 또는 pyr) 존재 하에, 다이메톡시트리틸기로 일시적으로 보호되고, 다이페닐포스파이트 및 염기 (예로, Et_3N 또는 pyr)를 사용하여 H-포스포네이트가 부가되며, 약산(예로, AcOH 또는 DCA)을 사용하여 다이메톡시트리틸기가 제거되어 화합물 i를 제공한다. 벤질기로 보호한 일차 알코올의 실시예에서, 탈보호는 붕소 트리염화물을 사용하여 수행되어 화합물 i를 수득한다.

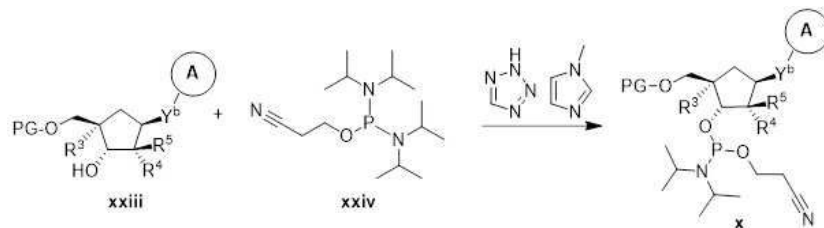
[0326] 반응식 8: 헤테로아릴 O-연결된 사이클로펜테인 중간체의 대체 합성



[0327]

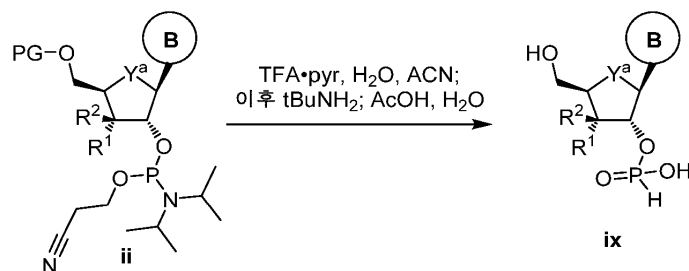
[0328] 반응식 8은 Y^b 가 O인 경우, xvii을 제조하는 일반적인 대체 방법을 보여준다. Y^b 가 O인 사이클로펜테인 xv를 벤조산, 트리페닐포스파인 및 DIAD와 같은 미츠노부 반전 조건 하에서 처리한다. 벤조에이트기를 탄산 칼륨과 같은 약염기 조건에서 제거하여 역전된 알코올 xxi을 제공한다. 이어진 트리페닐포스파인 및 디아조디카복실레이트 시약 (예로, DEAD, DIAD 또는 DBAD)을 사용한 표준 조건 하에서, 헤테로방향족 알코올 xxii과의 미츠노부 반응은 화합물 xvii을 제공한다.

반응식 9: 사이클로펜테인 포스포아미다이트의 합성



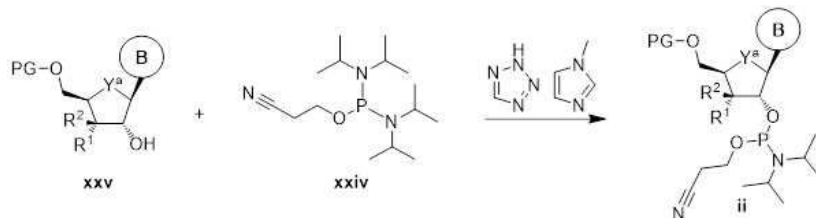
반응식 9는 사이클로펜테인 포스포아미다이트 **x**를 제조하는 일반적인 반응을 도시한다. 사이클로펜테인 **xxiii** 및 2-사이아노에틸 *N, N, N', N'*-테트라이소프로필 포스포로디아미다이트 **xxiv**를 테트라졸 및 *N*-메틸이미다졸과 같은 조건 하에서 결합한다.

반응식 10: H-포스포네이트의 제조를 위한 합성 경로



반응식 10은 TFA/피리딘 수용액의 존재하에 H-포스포네이트로 전환되고서 *tert*-부틸아민과 같은 염기로 처리한, 2' 위치의 포스포아미다이트 기능기가 있는 화합물 **ii**로부터 화학식 **ix**인 화합물의 제조 경로를 보여준다. 일차 알코올은 AcOH와 같은 약산성 조건을 사용하여 탈보호된다.

반응식 11: 포스포아미다이트의 제조를 위한 일반적인 경로



반응식 11은 포스포아미다이트 중간체 **ii** (PG는 트리틸과 같은, 적절한 보호기 또는 R^1 및 OPG가 $OSi(iPr)_2OSi(iPr)_2O$ 를 통해 연결)를 제조하기 위한 일반적인 경로를 보여준다. 알코올 **xxv** 및 2-사이아노에틸 *N, N, N', N'*-테트라이소프로필 포스포로디아미다이트 **xxiv**를 테트라졸 및 *N*-메틸이미다졸과 같은 조건 하에서 결합한다.

화학식 (I)인 화합물의 사용 방법

본 개시의 화합물은 STING의 조절/작용제 활성을 나타낸다. 본 개시의 특정 화합물은 효능 발현, 약동학 (예를 들어, 흡수, 분포, 대사, 배설), 용해도 (예를 들어, 물 용해도), 다른 약제와의 상호 작용 (예를 들어, 약물-대사 효소 억제 작용), 안전성 (예를 들어, 급성 독성, 만성 독성, 유전 독성, 생식 독성, 심독성, 발암성, 중추 독성) 및/또는 안정성 (예를 들어, 화학적 안정성, 효소에 대한 안정성)과 관련하여 우수할 수 있고, 약물로 유용할 수 있다.

본 개시의 화합물은 포유 동물 (예를 들어, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 고양이, 개, 소, 양, 원숭이, 인간)에서 STING 활성을 증가시키기 위해 사용될 수 있다.

본 개시의 화합물은 STING에 의해 영향을 받을 수 있는 질병의 예방 또는 치료제 (본 명세서에서, 때때로 "STING 관련 질병"으로 약칭)인 약물로 사용될 수 있고, 예를 들어, 암- 예로, 결장 직장암 (예: 결장 직장암, 직장암, 항문암, 가족성 대장암, 유전성 비종양 결장 직장암, 위장관 간질 종양), 폐암 (예: 비소 세포 폐암, 소규모 세

포 폐암, 악성 중피종), 중피종, 췌장암 (예: 췌장 유관 암종, 췌장 내분비 종양), 인두암, 후두암, 식도암, 위암 (예: 유두 선암종, 점액성 선암종, 선 편평상피 세포암), 십이지장 암, 소장 암, 유방암 (예: 침윤성 암, 비침윤성 암, 염증성 유방암), 난소암 (예: 난소 상피암, 고환외 배세포종, 난소 생식 세포 종양, 난소 저악성 잠재적 종양), 고환 종양, 전립선 암 (예: 호르몬 의존성 전립선 암, 비 호르몬 의존성 전립선 암, 거세 저항 전립선 암), 간암 (예: 간세포 암, 1차 간암, 간의 담관암), 갑상선암 (예: 갑상선 수질암), 신장암 (예: 신장 세포암 (예: 투명 신세포암), 신우 및 요관의 전이성 세포 암), 자궁암 (예: 자궁 경부암, 자궁 체부암, 자궁 육종), 임신성 용모 상피암, 뇌종양 (예: 수 모세포종, 신경 교종, 송과선 성상 세포종, 모양(세포)성 성상세포종, 미만성 성상세포종, 역형성 성상세포종, 뇌하수체샘종), 망막 모세포종, 피부암 (예: 기저세포암, 악성 흑색종), 육종 (예: 횡문근 육종, 평활근 육종, 연조직 육종, 방주세포육종), 악성 골종양, 방광암, 혈액암 (예: 다발성 골수종, 백혈병 (예: 급성 골수성 백혈병), 악성 림프종, 호지킨 병, 만성 골수 증식성 질환), 알려지지 않은 원발성 암; 암세포 성장 억제; 암전이 억제제; 세포자멸 프로모터; 암성 병변 치료제, 골수 이형성증); 등이다.

- [0342] 특정 실시 양태에서, 본 개시의 화합물은 결장 직장암, 유방암, 피부암, 악성 림프종 또는 폐암의 약물로 사용될 수 있다.
- [0343] 본 개시의 화합물은 약물로서 경구 또는 비경구로 투여될 수 있고, 약학적으로 허용되는 담체와 함께, 포유 동물 (전형적으로 인간)에게 투여될 수 있다.
- [0344] 본 개시의 화합물을 함유하는 약제 (본원에서, 때때로 "본 개시의 약물"로 약칭)는 아래에서 상세하게 설명한다. 본 개시의 약물의 투여 형태의 예로, 정제 (예: 당-코팅 정제, 필름-코팅 정제, 설하 정제, 협착, 경구 봉쇄 정제), 알약, 과립제, 분말제, 캡슐제 (예: 연질 캡슐, 마이크로 캡슐), 시럽, 에멀전, 현탁액, 필름 (예: 경구봉 해성 필름, 구강 점막-접착 필름) 등을 포함한다. 또한, 본 개시의 약물 투여 형태의 예로, 주사, 점적 주입, 경피 흡수형 제제 (예: 이온이동 경피 흡수형 제제), 좌약, 연고, 비강 제제, 폐 제제, 안약 등의 비경구제를 포함한다. 또한, 본 개시의 약물은 즉시 방출 제제, 지속 방출 제제 (예로, 지속 방출 마이크로 캡슐) 등과 같은 방출 제어 제제일 수 있다.
- [0345] 본 개시의 약물의 제형으로서, 나노 입자 제제 및 박테리아-유래 막을 사용한 제제가 또한 사용될 수 있다.
- [0346] 본 개시의 약물은 그 자체로 공지된 방법 (예를 들어, 미국 약전 등에 기술된 방법)에 따라 제제 분야에서 일반적으로 사용된다. 또한, 본 개시의 약물은 적정량의 첨가제 예로, 부형제, 결합제, 봉쇄제, 윤활제, 감미제, 계면 활성제, 현탁제, 유화제, 착색제, 방부제, 방향제, 변성제, 안정제, 증점제 등과 같이 필요에 따라 제제 분야에서 일반적으로 사용하는 것을 함유할 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체의 예는 이들 첨가제를 포함한다.
- [0347] 예를 들어, 부형제, 결합제, 봉쇄제, 윤활제 등을 사용하여 정제를 제조할 수 있고, 부형제, 결합제 및 봉쇄제를 사용하여 알약 또는 과립제를 제조할 수 있다. 분말 또는 캡슐제는 부형제 등을 사용하여 제조될 수 있고, 시럽은 감미제 등을 사용하여 제조될 수 있고, 에멀전 또는 현탁액은 현탁제, 계면 활성제, 유화제 등을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0348] 유용한 부형제의 예로 락토스, 수크로스, 글루코스, 전분, 수크로스, 결정질 셀룰로오스, 감초 분말, 만니톨, 탄산수소 나트륨, 인산 칼슘 및 황산 칼슘을 포함한다.
- [0349] 유용한 결합제의 예로 5 내지 10 중량% 전분 액체 페이스트, 10 내지 20 중량% 검 아라비아 용액 또는 젤라틴 용액, 1 내지 5 중량% 트라가칸트 용액, 카르복시 메틸 셀룰로오스 용액, 알긴산 나트륨 용액 및 글리세린을 포함한다.
- [0350] 유용한 봉쇄제의 예로 전분 및 탄산 칼슘이 포함된다.
- [0351] 유용한 윤활제의 예로 스테아르 산 마그네슘, 스테아르산, 스테아 산 칼슘 및 정제된 탈크가 포함된다.
- [0352] 유용한 감미료의 예로 포도당, 과당, 전화당, 소르비톨, 자일리톨, 글리세린 및 단순 시럽이 포함된다.
- [0353] 유용한 계면 활성제의 예에는 소듐 라우릴 설페이트, 폴리소르베이트 80, 소르비탄 단일지방산 에스테르 및 폴리옥실 40 스테아레이트가 포함된다.
- [0354] 유용한 현탁제의 예로 아라비아 검, 알긴산 나트륨, 카르복시 메틸 셀룰로오스 나트륨, 메틸 셀룰로오스 및 벤토나이트를 포함한다.
- [0355] 유용한 유화제의 예로 아라비아 검, 트라가칸트, 젤라틴 및 폴리소르베이트 80을 포함한다.

- [0356] 예를 들어, 본 개시의 약물이 정제인 경우, 예로, 부형제 (예: 락토스, 수크로스, 전분), 봉해제 (예: 전분, 탄산칼슘), 결합제 (예: 전분, 아라비아 검, 카르복시 메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 하이드록시 프로필 셀룰로오스) 또는 윤활제 (예: 활석, 스테아르산 마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜 6000)가 본 개시의 화합물에 첨가되고, 혼합물은 그 자체로 공지된 방법에 따라 압축 성형된 다음, 필요에 따라 맛, 장 특성 또는 내구성의 마스킹을 목적으로 그 자체가 공지된 방법에 따라 성형물을 코팅하여 정제를 생성한다. 코팅용 코팅제로서, 예를 들어 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 셀룰로오스, 폴리옥시 에틸렌 글리콜, 트윈 80, 플루로닉 F68, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 유드라짓 (Eudragit) (Rohm, DE에서 생산한, 메타크릴산 공중합체) 및 안료 (예: 적색 산화철, 티타늄 다이옥사이드)가 사용될 수 있다.
- [0357] 주사의 예는 정맥 내 주사뿐만 아니라 피하 주사, 피부내 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 점적 주사, 종양내 주사 등을 포함한다.
- [0358] 이러한 주사는 그 자체로 공지된 방법에 따라 또는 멸균된 수용성 또는 유성 액체에 본 개시의 화합물을 용해, 현탁 또는 유화시켜 제조된다. 수용성 액체의 예로 생리 식염수, 글루코스 또는 다른 보조 약물 (예: D-소르비톨, D-만니톨, 염화나트륨)을 함유하는 등장액 등을 포함한다. 수용성 액체는 알콜 (예로, 에탄올), 폴리 알코올 (예로, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면 활성제 (예로, 폴리소르베이트 80, HCO-50) 등과 같이 적합한 용해보조제를 함유할 수 있다. 유성 액체의 예는 참기름, 대두유 등을 포함한다. 유성 액체는 용해보조제를 함유 할 수 있다. 용해보조제의 예는 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올 등을 포함한다. 또한, 주사제는 완충제 (예로, 포스페이트 완충제, 아세트산 나트륨 완충제), 진정제 (예로, 벤즈알코늄 클로라이드, 염산 프로카인), 안정제 (예로, 인간 혈청 알부민, 폴리에틸렌 글리콜), 보존제 (예로, 벤질 알코올, 페놀) 등과 와 혼합할 수 있다. 제조한 주사는 일반적으로 앰플에 채워질 수 있다.
- [0359] 본 개시의 약물에서 본 개시의 화합물의 함량은 약학적 제제의 형태에 따라 다르지만, 일반적으로 전체 제제에 대해 약 0.01 내지 약 100 중량%, 전형적으로 약 2 내지 약 85 중량%, 또는 약 5 내지 약 70 중량%이다.
- [0360] 본 개시의 약물에서 첨가제의 함량은 약학적 제제의 형태에 따라 다르지만, 전체 제제에 대해 일반적으로 약 1 내지 약 99.9 중량%, 전형적으로 약 10 내지 약 90 중량%이다.
- [0361] 본 개시의 화합물의 1일 용량은 환자의 상태 및 체중, 화합물의 종류, 투여 경로 등에 따라 달라지지만, 예를 들어 암 치료를 위해 환자에게 경구 투여하는 경우, 성인에게 일일 투여량 (체중 약 60kg)은 본 개시의 화합물로서 약 1 내지 약 1000mg, 전형적으로 약 3 내지 약 300mg, 또는 약 10 내지 약 200mg이며, 이는 단일 투여로 또는 하루에 2 또는 3 부분으로 투여된다.
- [0362] 본 개시의 화합물이 비경구 투여되는 경우, 일반적으로 액체 형태 (예로, 주사)로 투여된다. 본 개시의 화합물의 용량은 투여 대상, 표적 기관, 증상, 투여 방법 등에 따라 다양하지만, 예를 들어 1kg 체중에 대하여 약 0.01 mg 내지 약 100 mg, 전형적으로 약 0.01 내지 약 50 mg, 또는 약 0.01 내지 약 20mg이고, 이는 전형적으로 정맥 주사로 제공된다.
- [0363] 본 개시는 (a) 환자에서 면역 반응을 유도하거나, 또는 (b) 환자에서 STING-의존성 사이토카인 생성을 유도하는 단계 (i)안에서의, (ii) 약물로서 또는 (iii) 약물 제조에 사용하기 위한 본 개시의 화합물의 용도를 또한 포함한다. 이들 용도에서, 본 개시의 화합물은 임의로 하나 이상의 제2 치료제와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0364] 본원에 사용한 용어 "면역 반응"은 다음 중 임의의 하나 이상과 관련된 것이다: 특정 면역 반응, 비특이적 면역 반응, 특정 및 비특이적 반응 모두, 선천적 반응, 1차 면역 반응, 적응성 면역 반응, 2차 면역 반응, 면역 기억 반응, 면역 세포 활성화, 면역 세포 증식, 면역 세포 분화 및 사이토 카인 발현.
- [0365] 일 실시예에서, 본원에서 개시한 화학식 (I)의 화합물은 피험자에서 STING 의존적 I형 인터페론 생성을 유도하기 위해 사용될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약제의 작용 부위를 갖는 활성제와의 접촉을 생성하는 수단으로 투여될 수 있다. 이들은 개별 치료제로서 또는 치료제들의 조합으로 약제와 함께 사용하기 위해 이용 가능한 통상적인 수단으로 투여될 수 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 전형적으로 선택된 투여 경로 및 표준 약학 실무에 기초하여 선택된 약학적 담체와 함께 투여된다.
- [0366] 본 개시의 화합물은 또한 임의의 주어진 항원에 대해 발생된 면역 반응을 개선시키고/시키거나 환자, 특히 인간에서, 반응성/독성을 감소시키기 위해 필요한 경우 보조제로서 사용될 수 있다. 이와 같이, 본 개시의 화합물은

개선하기 위한, 특히 면역 반응을 증가시키기 위한 것으로, 예를 들어 보호의 수준 또는 지속성을 증가하고/거나 항원 용량의 감소를 허용하는 것으로 백신 조성물을 조합하여 사용될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 바이러스 감염의 예방 또는 치료에 유용한 하나 이상의 백신 또는 면역원성 항원과 조합하여 사용될 수 있다.

- [0367] 본 개시는 또한, 항원 및 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 백신 조성물을 제공한다.
- [0368] 본 개시의 화합물은 다른 약물과 동시에 사용될 수 있다. 구체적으로, 본 개시의 화합물은 호르몬 치료제, 화학요법제, 면역 치료제, 세포 성장 인자 또는 세포 성장 인자 수용체의 작용을 억제하는 약물과 같은 약물과 함께 사용될 수 있다. 이하에서, 본 개시의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 약물은 병용 약물로서 약칭된다.
- [0369] "호르몬 치료제"의 예로 포스포에탄올, 디에틸스티베스트롤, 클로로트리아니센, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤아세테이트, 클로로마니논아세테이트, 사이프로테론 아세테이트, 다나졸, 알틸에스트레놀, 게스트리논, 메파트리신, 라록시펜, 오로멜록시펜, 레보멜록시펜, 항 에스트로겐 (예: 구연산타목시펜, 토레미펜구연산염), 알약 제제, 메피티오스탄, 테스토라톤, 아미노글루테티미드, LH-RH 작용제 (예: 고세렐린 아세테이트, 부세렐린, 류프로렐린, 류프로렐린 아세테이트), 드롤록시펜, 에피티오스타놀, 에티닐에스트라디올 설포네이트, 아로마타제 억제제 (예: 파드로졸 하이드로클로라이드, 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스테인, 보로졸, 포르메스탄, 항 안드로겐 (예: 플루타미드, 비카르타미드, 닐루타미드, 엔잘루타미드), 5 α - 환원효소 억제제 (예: 피나스테리드, 에프리스테리드, 두타스테리드), 부신피질호르몬 약 (예: 텍사메타손, 프레드니솔론, 베타메타손, 트리암시놀론), 및 안드로겐 합성 억제제 (예: 아비라테론), 레티노이드 및 레티노이드 대사를 지연시키는 약 (예: 리아로 졸), 갑상선 호르몬 및 이의 DDS (의약전달체계) 제제를 포함한다.
- [0370] "화학 요법제"의 예로 알킬화제, 항 대사제, 항종양 항생제 및 식물-유래 항암제를 포함한다.
- [0371] "알킬화제"의 예로 질소 머스타드, 질소 머스타드-N-옥시드 히드로클로라이드, 클로람부틸, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 티오테파, 카르보퀸, 임프로술판 토실레이트, 부술판, 니무스틴 하이드로클로라이드, 미토브로니톨, 멜팔란, 다카르바진, 라니무스틴, 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨, 트리에틸렌멜라민, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 피포브로만, 에토글루시드, 카보플라틴, 시스플라틴, 미보플라틴, 네다플라틴, 옥살리플라틴, 알트레타민, 암바무스틴, 디브로스피둠 하이드로클로라이드, 포테무스틴, 프레드니무스틴, 푸미테파, 리보무스틴, 테모졸로미드, 트레오술판, 트로포스파미드, 지노스타틴 스티말라머, 아도젤레신, 시스테무스틴, 비제렐신, 및 이의 DDS 제제를 포함한다.
- [0372] "대사길항제"의 예로 메르캅토피린, 6-메르캅토피린 리보시드, 티오이노신, 메토크세이트, 페메트렉세드, 에노시타빈, 시타라빈, 시타라빈 옥포스페이트, 안시타빈 하이드로클로라이드, 5-FU 약 (예로, 플루오로우라실, 테가푸르, UFT, 독시플루리딘, 카르모푸르, 갈로시타빈, 에미테푸르, 카페시타빈, 아미노프테린, 벨자라빈, 류코보린 칼슘, 타블로이드, 부토신, 폴리네이트 칼슘, 레보폴리네이트 칼슘, 클라드리빈, 에미테푸르, 플루다라빈, 쟈시타빈, 하이드록시카르바미드, 펜토스타틴, 피리트렉심, 이독수리딘, 미토구아존, 티아조푸린, 암바무스틴, 벤다무스틴 및 이의 DDS 제제를 포함한다.
- [0373] "항종양 항생제"의 예로 악티노마이신-D, 악티노마이신-C, 미토마이신-C, 크로모마이신-A3, 블레오마이신 히드로클로라이드, 블레오마이신 술페이트, 페플로마이신 술페이트, 다우노루비신 히드로클로라이드, 독소루비신 히드로클로라이드, 아클라루비신 히드로클로라이드, 피라루비신 히드로클로라이드, 에피루비신 히드로클로라이드, 네오카르지노스타틴, 미트라마이신, 사르코마이신, 카르지노필린, 미토탄, 조루비신 히드로클로라이드, 미복산트론 히드로클로라이드, 이다루비신 히드로클로라이드, 및 이의 DDS 제제 (예: 독소루비신 포함 리포솜)를 포함한다.
- [0374] "식물-유래 항암제"의 예로 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴 술페이트, 빈데신 술페이트, 테니포시드, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀, 비노렐빈 및 이의 DDS 제제를 포함한다.
- [0375] "면역 치료제 (BRM)"의 예로 피시바닐, 크레스틴, 스킴조필란, 렌티난, 우베니맥스, 인터페론, 인터루킨, 대식세포 콜로니 자극 인자, 과립구 콜로니 자극 인자, 에리트로포이에틴, 림포톡신, BCG 백신, 코리네박테리움 파르툼, 레바미솔, 다당류 K, 프로코다졸, 항-CTLA4 항체 (예: 이필리무맙, 트레멜리무맙), 항-PD-1 항체 (예: 니볼루맙, 펄브롤리주맙) 및 항-PD-L1 항체를 포함한다.
- [0376] "세포 성장 인자 또는 세포 성장 인자 수용체의 작용을 억제하는 약물"에서 "세포 성장 인자"의 예로 (1) EGF (표피 성장 인자) 또는 EGF와 실질적으로 동일한 활성을 갖는 물질 (예: TGF α), (2) 인슐린 또는 인슐린과 실

질적으로 동일한 활성을 갖는 물질 [예: 인슐린, IGF (인슐린 유사 성장 인자)-1, IGF-2], (3) FGF (섬유 아세포 성장 인자) 또는 FGF와 실질적으로 동일한 활성을 갖는 물질 (예: 산성 FGF, 염기성 FGF, KGF (각질 세포 성장 인자), FGF-10], 및 (4) 다른 세포 성장 인자 [예: CSF (콜로니 자극 인자), EPO (적혈구형성인자), IL-2 (인터루킨-2), NGF (신경 성장 인자), PDGF (혈소판 유래 성장 인자), TGF β (전환 성장 인자 β), HGF (간세포 성장 인자), VEGF (혈관 내피 성장 인자), 헤레글린, 엔지오포이에틴]을 포함하는 세포 증식을 촉진하는 임의의 물질로서, 이는 수용체에 결합함으로써 저농도에서 그들의 활성을 나타낼 수 있으며, 일반적으로 20,000 이하의 분자량을 갖는 펩티드를 포함한다.

[0377] "세포 성장 인자 수용체"의 예로 EGF 수용체, 헤레글린 수용체(예: HER3), 인슐린 수용체, IGF 수용체-1, IGF 수용체-2, FGF 수용체-1 또는 FGF 수용체-2, VEGF 수용체, 엔지오포이에틴 수용체 (예: Tie2), PDGF 수용체 등을 포함하여 상기 언급된 세포 성장 인자에 결합할 수 있는 임의의 수용체를 포함한다.

[0378] "세포 성장 인자 또는 세포 성장 인자 수용체의 작용을 억제하는 약물"의 예로 EGF 억제제, TGF α 억제제, 헤레글린 억제제, 인슐린 억제제, IGF 억제제, FGF 억제제, KGF 억제제, CSF 억제제, EPO 억제제, IL-2 억제제, NGF 억제제, PDGF 억제제, TGF β 억제제, HGF 억제제, VEGF 억제제, 엔지오포이에틴 억제제, EGF 수용체 억제제, HER2 억제제, HER4 억제제, 인슐린 수용체, IGF-1 수용체 억제제, IGF-2 수용체 억제제, FGF 수용체-1 억제제, FGF 수용체-2 억제제, FGF 수용체-3 억제제, FGF 수용체-4 억제제, VEGF 수용체 억제제, Tie-2 억제제, PDGF 수용체 억제제, Abl 억제제, Raf 억제제, FLT3 억제제, c-Kit 억제제, Src 억제제, PKC 억제제, Smo 억제제, ALK 억제제, ROR1 억제제, Trk 억제제, Ret 억제제, mTOR 억제제, 오로라(Aurora) 억제제, PLK 억제제, MEK (MEK1/2) 억제제, MET 억제제, CDK 억제제, Akt 억제제, ERK 억제제, PI3K 억제제 등을 포함한다. 보다 구체적으로, 항-VEGF 항체 (예: 베바시주맵), 라무쿠루맵, 항-HER2 항체 (예: 트라스투주맵, 페르투주맵), 항-EGFR항체 (예: 세툽시맵, 파니투무맵, 마투주맵, 니모투주맵), 항-HGF 항체, 이마티닙, 엘로티닙, 게피티닙, 소라페닙, 수니티닙, 다사티닙, 라파티닙, 바탈라닙, 이브루티닙, 보수티닙, 카보잔티닙, 크리조티닙, 알렉티닙, 비스모데닙, 악시티닙, 모테사닙, 닐로티닙, 6-[4-(4-에틸피페라진-1-일메틸)페닐]-N-[1(R)-페닐에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민 (AEE-788), 반데타닙, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 엔자스타우린, 토자세르티프, 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-플루오로페닐)카르바모일메틸]-1H-피라졸-3-일아미노]퀴나졸린-7-일옥시]프로필]-N-에틸아미노]에틸 포스페이트 (AZD-1152), 4-[9-클로로-7-(2,6-디플루오로페닐)-5H-피리미도[5,4-d][2]벤즈아제핀-2-일아미노]벤조산, N-[2-메톡시-5-[(E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐술포닐메틸]페닐]글리신 나트륨 염 (ON-1910Na), 볼라세르티브, 셀루메티닙, 트라메티닙, N-[2(R),3-디히드록시프로폭시]-3,4-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)벤즈아미드 (PD-0325901), 보수티닙, 레고라페닙, 아파티닙, 이델라리십, 세리티닙, 다브라페닙 등이 사용된다.

[0379] 상기 언급된 약물 이외에, L-아스파라기나아제, L-아르기나아제, 아르기닌 데이미나아제, 아세글라톤, 프로카르바진 하이드로클로라이드, 프로토포르피린-코발트 착물 염, 수은 헤마토포르피린-나트륨, 토포이소머라아제 I 저해제 (예: 이리노테칸, 토포테칸, 인도테칸, 인디미테 칸), 토포이소머라아제 II 저해제 (예: 소부족산), 분화 유도제 (예: 레티노이드, 비타민 D), 다른 혈관 신생 저해제 (예: 푸마길린, 상어 추출물, COX-2 저해제), α -차단제 (예: 탐솔로신 하이드로클로라이드), 비스포스포산 (예: 파미드로네이트, 졸레드로네이트), 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 아자시티딘, 데시타빈, 프로테아솜 저해제 (예: 보르테조미, 카르필조미, 익사조미), NEDD8 저해제 (예: 페보네디스타트), UAE 저해제, PARP 저해제 (예: 올라파립, 니라파립, 벨리파 립), 항-CD20 항체와 같은 항종양 항체 (예: 리툽시맵, 오비누투주맵), 항-CCR4 항체 (예: 모가몰리주맵) 등, 항체-약물 복합체 (예: 트라스투주맵 엠탄신, 브렌투시맵 베도틴) 등이 또한 병용 약물로서 사용될 수 있다.

[0380] 본 개시 내용의 화합물과 병용 약물을 조합함으로써, (1) 본 개시의 화합물 또는 병용 약물의 단일 투여와 비교하여 용량이 감소될 수 있고, (2) 본 개시의 화합물과 병용되는 약물은 환자의 상태 (경증, 중증 등)에 따라 선택될 수 있고, (3) 치료 기간이 더 길어질 수 있고, (4) 지속적인 치료 효과가 설계될 수 있으며, (5) 본 개시의 화합물과 병용 약물 등의 병용에 의해 상승 효과를 얻을 수 있는 등과 같은 우수한 효과를 제공할 수 있다.

[0381] 본 명세서에서, 본 개시의 화합물 및 병용 약물은 "본 개시의 조합 제"로 지칭된다.

[0382] 본 개시의 조합제를 사용하기 위해, 본 개시의 화합물 및 병용 약물의 투여 시간은 제한되지 않으며, 본 개시의 화합물 및 병용 약물은 투여 대상에게 동시에 투여될 수 있거나, 다른 시간에 투여될 수 있다. 시간 간격으로 투여될 때, 간격은 투여될 유효 성분, 투여 형태 및 투여 방법에 따라 상이하며, 예를 들어, 병용 약물이 먼저 투여되는 경우, 본 개시의 화합물은 병용 약물의 투여 후 1분 내지 3일, 전형적으로 10분 내지 1일, 또는 15분 내지 1시간의 범위 내에서 투여될 수 있다. 본 개시의 화합물이 먼저 투여될 때, 병용 약물은 본 개시의 화합물

의 투여 후 1분 내지 1일, 전형적으로 10분 내지 6시간, 또는 15분 내지 1시간의 범위 내에서 투여된다. 병용 약물의 용량은 임상적으로 설정된 용량에 따라 결정될 수 있고, 투여 대상, 투여 경로, 질병, 조합 등에 따라 적절하게 선택될 수 있다.

[0383] 본 개시의 화합물 및 병용 약물의 병용 투여 방식의 예로 아래의 방법을 포함한다: (1) 본 개시의 화합물 및 병용 약물은 동시에 제조되어 단일 제제를 제공한 다음 투여된다. (2) 본 개시의 화합물 및 병용 약물을 개별적으로 제조하여 동일한 투여 경로에 의해 동시에 투여되는 2종의 제제를 제공한다. (3) 본 개시의 화합물 및 병용 약물을 개별적으로 제조하여 상이한 투여 시점에 동일한 투여 경로로 투여되는 2종의 제제를 제공한다. (4) 본 개시의 화합물 및 병용 약물을 개별적으로 제조하여 상이한 투여 경로에 의해 동시에 투여되는 2종의 제제를 제공한다. (5) 본 개시의 화합물 및 병용 약물은 개별적으로 제조하여 상이한 시간에 상이한 투여 경로에 의해 투여되는 2종의 제제를 제공한다 (예를 들어, 본 개시의 화합물 및 병용 약물은 이 순서대로 또는 반대 순서로 투여된다).

[0384] 병용 약물의 용량은 임상 용량에 따라 적절하게 결정될 수 있고, 본 개시의 화합물 및 병용 약물의 비율은 투여 대상, 투여 경로, 표적 질환, 증상, 조합 등에 따라 적절하게 결정될 수 있다. 예를 들어, 투여 대상이 인간인 경우, 병용 약물은 본 개시의 화합물 1 중량부에 대하여 0.01 내지 100 (중량부)로 사용된다.

[0385] 또한, 본 개시의 화합물 또는 본 개시의 조합체는 비 약물요법과 동시에 사용될 수 있다. 정확하게, 본 개시의 화합물 또는 본 개시의 조합체는 (1) 수술, (2) 안지오텐신 II 등을 이용한 고혈압 화학 요법, (3) 유전자 요법, (4) 온열 요법, (5) 냉동 요법, (6) 레이저 지짐술 및 (7) 방사선 요법과 같은 비 약물 요법과 병용될 수 있다.

[0386] 예를 들어, 본 개시의 화합물 또는 본 개시의 조합체를 상기 수술 전 또는 후에 또는 2종 또는 3 종의 병용 치료 전후에 사용함으로써, 저항의 출현, 무병 생존의 연장, 암 전이 또는 재발의 억제, 수명의 연장 등의 효과를 제공할 수 있다.

[0387] 또한, 지지 요법과 병행한 본 개시의 화합물 또는 본 개시의 조합체를 치료와 병행할 수 있다: (i) 다양한 감염성 질환의 합병증에 대한 항생제 (예 : 판스포린 등의 β -락탐 계열, 클라리트로마이신 등의 마크롤라이드 계열)의 투여, (ii) 영양 실조 개선을 위한 고 칼로리 수혈, 아미노산 제제 또는 통상의 비타민 제제의 투여, (iii) 통증 완화를 위한 모르핀 투여, (iv) 메스꺼움, 구토, 신경성 식욕 부진증, 설사, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 혈소판 감소증, 헤모글로빈 농도 감소, 탈모, 간병증, 신장 병증, DIC, 발열 등과 같은 부작용을 개선하기 위한 약제의 투여 및 (v) 암 등의 다중 약물 내성을 억제하기 위한 약제의 투여.

[0388] 일 실시예에서, 본 개시는 적어도 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유한 둘 이상의 별도의 약학적 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 본 개시의 키트는 상이한 투여 형태, 예를 들어 경구 및 비경구 투여, 상이한 투여 간격으로 별도의 조성물의 투여, 또는 서로에 관한 별도 조성물의 적정을 위해 사용될 수 있다. 지침 준수를 돕기 위해, 본 개시의 키트는 전형적으로 투여 지침을 포함한다.

[0389] **실시예**

[0390] **예증**

[0391] 하기 실시예에 도시된 바와 같이, 특정 예시적 실시예에서, 화합물은 하기 일반적인 절차에 따라 제조된다. 일반적인 방법은 본 개시의 특정 화합물의 합성을 도시하지만, 하기 일반적인 방법 및 통상적인 기술 중 하나로 알려진 방법은 본원에 기재한 바와 같이, 모든 화합물 및 이들 화합물의 서브클래스 및 화학종에 적용될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0392] **정의**

[0393] AA 아세트산 암모늄을 사용한 LCMS 방법

[0394] Ac 아세테이트

[0395] ACN 아세토나이트릴

[0396] atm 기압

[0397] aq 수용액

[0398] BBN 보라바이사이클로(3.3.1)노넨

[0399]	Bn 벤질
[0400]	Boc <i>tert</i> -부톡시카보닐
[0401]	(Bpin) ₂ 비스(피나콜라토)디보론
[0402]	<i>t</i> Butert-부틸
[0403]	Bz 벤조일
[0404]	C 접씨
[0405]	DBAD 디- <i>tert</i> -부틸 아조디카복실레이트
[0406]	DBU 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔디클로로아세트산
[0407]	DCA 디클로로 아세트산
[0408]	DCE 디클로로 에테인
[0409]	DCM 디클로로 메테인
[0410]	DEAD 디에틸 아조디카복실레이트
[0411]	DIAD 디이소프로필 아조디카복실레이트
[0412]	DIPEA <i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민
[0413]	DMAP 4-다이메틸아미노피리딘
[0414]	DMF <i>N,N</i> -다이메틸폼아마이드
[0415]	DMSO 다이메틸설폭사이드
[0416]	DMTr 4,4'-디메톡시트리틸
[0417]	Et 에틸
[0418]	EtOH 에탄올
[0419]	EtOAc 에틸 아세테이트
[0420]	FA 포름산을 사용한 LCMS 방법
[0421]	h 시간
[0422]	Int 중간체
[0423]	HPLC 고압 액체 크로마토그래피
[0424]	HRMS 고분해능 질량분석기
[0425]	IC ₅₀ 억제 농도 50 %
[0426]	IPA 아이소프로필 알코올
[0427]	IPC 디이소피노캄페일
[0428]	LCMS 액체 크로마토그래피 질량 분석기
[0429]	LDA 리튬 디이소프로필아마이드
[0430]	LHMDS 리튬 비스(트리메틸실릴)아마이드
[0431]	<i>m/z</i> 질량-전하
[0432]	MHz 메가 헤르츠
[0433]	Me 메틸

[0434]	MeOH 메탄올	
[0435]	min 분	
[0436]	mL 밀리리터	
[0437]	MS 질량 스펙트럼	
[0438]	nBu n-부테인	
[0439]	NMP 1-메틸-2-피롤리디논	
[0440]	NMR 핵자기공명	
[0441]	PE 석유에테르	
[0442]	Ph 페닐	
[0443]	psi 평방 인치당 파운드	
[0444]	pyr 피리딘	
[0445]	rt 실온	
[0446]	SFC 초임계 유체 크로마토그래피	
[0447]	T3P 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-	트리옥사이드
[0448]	TDA-1 <i>tris</i> [2-(2-메톡시에톡시)에틸]아민	
[0449]	TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드	
[0450]	TBS <i>tert</i> -부틸디메틸실릴	
[0451]	TBTU <i>O</i> -(벤조트리아아졸-1-일) - <i>N,N,N',N'</i> -테트라메틸우로늄 테트라	플루오로붕산
[0452]	TEA 트라이에틸아민	
[0453]	TFA 트리플루오로아세트산	
[0454]	TIDPSi 1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산	
[0455]	TIPS 트라이소프로필실릴	
[0456]	THF 테트라하이드로퓨란	
[0457]	UPLC 초고성능 액체 크로마토그래피	
[0458]	Xantphos 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸크산텐	
[0459]	분석 방법	
[0460]	NMR 조건:	
[0461]	¹ H NMR 스펙트럼은 달리 언급되지 않는 한, 400 MHz 브루커(Bruker) 분광기에서 수행하였다. ³¹ P NMR 스펙트럼은 달리 언급되지 않는 한, 400 MHz 브루커 분광기에서 수행하였고, ¹ H 짝풀림을 구하였다.	
[0462]	LCMS 조건:	
[0463]	LCMS 스펙트럼은 역상 C18컬럼을 사용한 마이크로매스 질량분석기에 연결된 휴렛 팩커드(Hewlett-Packard) HP1100 또는 애질런트(Agilent) 1100 시리즈 LC 시스템에 기록되었다. 화합물 특성규명에 가장 적합하도록 다양한 기울기 및 실행 시간을 선택하였다. 이동상은 ACN/물 또는 MeOH/물 경사를 기초로 하고, 0.1% 포름산 (FA로 표시되는 방법) 또는 10 mM 암모늄 아세테이트 (AA로 표시되는 방법)을 함유하였다. 사용한 용매 기울기의 하나의 예로 16.5분 동안 1mL/분인 흐름속도에서 100% 이동상 A (이동상 A = 99% 물 + 1% ACN + 0.1% 포름산) 내지 100% 이동상 B (이동상 B = 95% ACN + 5% 물 + 0.1% 포름산)였다.	
[0464]	일부 사례에서, LCMS 스펙트럼은 애질런트 6130 질량분석기에 연결된 애질런트 1290 인피니티(Infinity) UPLC	

시스템, 워터스(Waters) 애퀴티(Acquity) SQ 질량분석기에 연결된 워터스 애퀴티 UPLC 시스템, 또는 역상 C18컬럼을 사용한 워터스 마이크로매스 ZQ 질량 분석기에 연결된 애질런트 1100 시리즈 HPLC 시스템에 기록되었다. 화합물 특성규명에 가장 적합하도록 다양한 기울기 및 실행 시간을 선택하였다. 이동상은 ACN/물 또는 MeOH/물 경사를 기초로 하고, 0.1% 포름산 (FA로 표시되는 방법) 또는 10 mM 암모늄 아세테이트 (AA로 표시되는 방법)을 함유하였다. 사용한 용매 기울기의 하나의 예로 5분 동안 0.5mL/분인 흐름속도에서 95% 이동상 A (이동상 A = 99% 물 + 1% ACN + 0.1% 포름산) 내지 100% 이동상 B (이동상 B = 95% ACN + 5% 물 + 0.1% 포름산)였다.

[0465] 분취 HPLC:

[0466] 분취 HPLC는, 200nm에서 400nm사이로 설정된 UV/가시 155 검출기 트리거 분취 채취와 함께 322펌프로 작동하는 길슨(Gilson) 기기를 사용한 물-ACN 기울기로 용리하는 18x150 mm 썬파이어(Sunfire) C-18컬럼을 사용하여 수행된다. 질량 게이트 분취 채취는 애질런트 1100 LC/MSD 기기에서 수행된다.

[0467] 통상적인 기술 중 하나로, 기울기, 컬럼 길이, 및 흐름속도를 수정하는 것이 가능하고 일부 조건이 분석될 화학 종에 따라, 다른 조건보다 화합물 특성 규명에 더 적합할 수 있음을 인식할 것이다

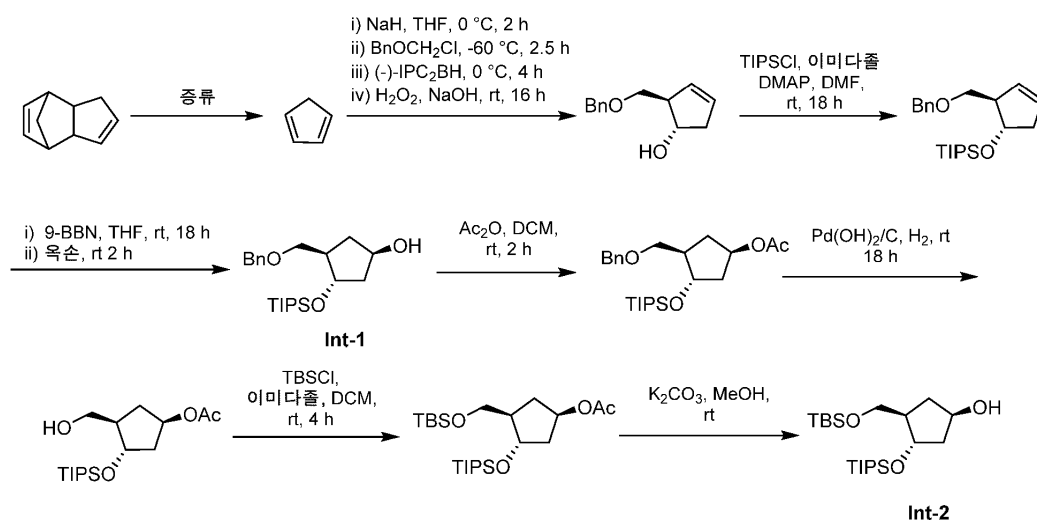
[0468] 분취 SFC:

[0469] 분취 SFC는, 0.3% 다이에틸아민 또는 0.3% TEA 또는 0.3% 포름산을 함유 또는 기타 산 또는 염기 없이 초임계 이산화탄소 및 알코올을 적절한 비율로 용리시키는 10, 20 또는 30mm x 250mm 키탈팩 (ChiralPak) 컬럼 (전형적으로, IA, IB, IC, ID, IE 및 IF), 10 또는 20 mm x 250 mm 페노메넥스(Phenomenex) 룩스(Lux) 셀룰로오스 (Cellulose)-4, 또는 2-에틸피리딘 컬럼을 사용하여 수행된다. 10-100 mL/분 범위의 흐름속도 및 40 °C의 컬럼 온도를 갖는 등용매 조건이 일반적이다. 분취 SFC는, 200nm에서 400nm사이로 설정된 UV/가시 트리거 분취 채취와 함께 자스코(Jasco) SFC 프랩 정제 시스템 및 10 MPa로 설정한 배압 조절 상에서 수행된다.

[0470] 통상적인 기술 중 하나로, 기울기, 컬럼 길이, 및 흐름속도를 수정하는 것이 가능하고 일부 조건이 분석될 화학 종에 따라, 다른 조건보다 화합물 특성 규명에 더 적합할 수 있음을 인식할 것이다.

[0471] 실시예 1

[0472] (1R,3R,4S)-3-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-4-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜탄올, 중간체 2



[0473] 1 단계: 사이클로펜타-1,3-다이엔

[0474] 3a,4,7,7a-테트라하이드로-1H-4,7-메타노인텐 (800 g, 6.05 mmol)은 180 °C에서 증류시켜 백색 액체로서 사이클로펜타-1,3-다이엔 (300 g, 75%)을 생성하고, 이는 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다. ¹H NMR (클로로포름-d) δ 6.58 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 6.47 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 2.99 (s, 2 H).

[0475] 2 단계: (1S,2R)-2-((벤질옥시)메틸)사이클로펜트-3-에놀

[0476] THF (2.00 L) 중 사이클로펜타-1,3-다이엔 (100 g, 1.51 mol) 용액을 -5 °C로 냉각시켰다. NaH (광물 기름 중 60%, 50.3 g, 1.26 mol)을 조금씩 첨가하고 생성한 혼합물을 2시간 동안 -5 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 -60 °C로 냉각하였고 질소 대기 하에 ((클로로메톡시)메틸)벤젠 (236 g, 1.51 mol)을 적가하였다. -60 °C에서

2.5시간 동안 교반 후, THF (500 mL) 중 비스((1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2,6,6-트라이메틸바이사이클로[3.1.1] 헵탄-3-yl)보레인 (229 g, 799 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 가열하고 3.5시간 동안 교반하였다. 이어서 NaOH (물 중 3.00 M, 500 mL, 1.51 mol)을 첨가한 후, 0 °C에서 H₂O₂ (물 중 30%, 400 mL, 3.93 mol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 Na₂SO₃과 퀀치(querch)하였다 (1.00 L). 유기상을 분리하고 EtOAc (2 x 1.00 L)로 수용상을 추출하였다. 혼합한 유기상을 진공에서 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 3-10% EtOAc)로 잔류물을 정제하여 목적 생성물로 황색 오일인 (1*S*,2*R*)-2-((벤질옥시)메틸)사이클로펜트-3-엔올 (40.0 g, 13%)을 생성하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26-7.39 (m, 5H), 5.74 (dq, *J* = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 5.56 (dq, *J* = 6.2, 2.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.32 (dt, *J* = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 3.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.80-2.95 (m, 1H), 2.64-2.76 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.87-1.98 (br, 1H).

[0478] **3 단계: (((1*S*,2*R*)-2-((벤질옥시)메틸)사이클로펜트-3-엔-1-일)옥시)트리이소프로필실레인**

[0479] DMF (600 mL) 중 (1*S*,2*R*)-2-((벤질옥시)메틸)사이클로펜트-3-엔올 (60.0 g, 293 mmol)의 용액에 TIPSCl (84.6 g, 439 mmol)와 함께, 순차적으로 이미다졸 (79.6 g, 1.17 mol) 및 DMAP (1.78 g, 14.6 mmol)를 첨가하였다. 생성한 혼합물을 질소 대기 하에 16시간 동안 20 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (3 x 250 mL)로 추출한 포화된 NaHCO₃ (500 mL)과 퀀치하였다. 혼합한 유기상을 염수 (2 x 250 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (100% PE)로 정제하여 목적 생성물로 무색 액체인 (((1*S*,2*R*)-2-((벤질옥시)메틸)사이클로펜트-3-엔-1-일)옥시)트리이소프로필실레인 (70.0 g, 66%)을 생성하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.29-7.38 (m, 5H), 5.68-5.77 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.40 (dt, *J* = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 3.43 (ddd, *J* = 16.8, 9.2, 6.0 Hz, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.69 (ddq, *J* = 16.7, 6.4, 1.9 Hz, 1H), 2.33 (dsxt, *J* = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 1.05-1.08 (m, 21H).

[0480] **4 단계: (1*R*,3*R*,4*S*)-3-((벤질옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜탄-1-올, 중간체 1**

[0481] -10 °C 질소 대기 하에서, 9-BBN의 용액 (THF 중 0.500 M, 440 mL, 220 mmol)을 THF (800 mL) 중 (((1*S*,2*R*)-2-((벤질옥시)메틸)사이클로펜트-3-엔-1-일)옥시)트리이소프로필실레인 (40.0 g, 110 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 물 (3.50 L) 중 옥손 (338 g, 550 mmol)의 용액으로 처리하고 2시간 동안 교반하였다. EtOAc (3 x 1.0 L)로 수용상을 추출하고, 혼합한 유기상을 포화된 NaHCO₃ (1.0 L)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조하고, 여과하며, 진공에서 농축하였다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc/NH₃·H₂O가 50/1/0.1 내지 10/1/0.1)로 정제하여 무색 오일로서 (1*R*,3*R*,4*S*)-3-((벤질옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜탄-1-올 (**중간체 1**) (14.6 g, 35%)을 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.29-7.39 (m, 5H), 4.51-4.62 (m, 2H), 4.42 (ddd, *J* = 6.4, 4.4 Hz, 1H), 4.33 (spt, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 13.8, 10.0, 6.0 Hz, 1H), 2.13-2.24 (m, 1H), 1.97-2.06 (m, 1H), 1.79-1.90 (m, 1H), 1.64-1.77 (m, 1H), 1.41-1.62 (m, 1H), 1.02-1.08 (m, 21H).

[0482] **5 단계: (1*R*,3*R*,4*S*)-3-((벤질옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸 아세테이트**

[0483] DCM (280 mL) 중 (1*R*,3*R*,4*S*)-3-((벤질옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시) 사이클로펜탄올 (18.0 g, 5.28 mmol), TEA (7.92 mL, 56.9 mmol) 및 DMAP (289 mg, 2.37 mmol)에 Ac₂O (5.37 mL, 56.9 mmol)을 0 °C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 20시간 동안 교반한 후, DCM (500 mL)으로 희석하고 1 M HCl (50 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄상에서 건조하고 농축하였다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 1-5% EtOAc)로 정제하여 무색 오일인 (1*R*,3*R*,4*S*)-3-((벤질옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸 아세테이트 (17.1 g, 86%)를 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.28-7.37 (m, 5H), 5.19-5.27 (m, 1H), 4.47-4.55 (m, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.29 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 9.3, 5.6 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 9.2, 6.7 Hz, 1H), 2.39 (dt, *J* = 15.9, 8.2 Hz, 1H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.89-1.96 (m, 1H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.04 (s, 21H).

[0484] **6 단계: (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸 아세테이트**

[0485] MeOH (400 mL) 중 (1*R*,3*R*,4*S*)-3-((벤질옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸 아세테이트 (17.1 g, 40.6 mmol) 및 Pd(OH)₂ (탄소에 관해 10 중량%, 6.27 g, 4.06 mmol)의 혼합물을 18시간 동안 40 psi 수소 하에, 25 °C에서 교반되었다. 반응 혼합물을 셀라이트 (Celite)를 통해 여과하고 여과액을 농축시켜 무색 오일인 (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸 아세테이트 (13.1 g, 98%)를 생성하고, 이는 추가 정제없이 사용하였다.

[0486] ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.25 (dddd, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.64-3.75 (m, 2H), 2.39 (dt, *J* = 14.3, 8.3 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.94-2.16 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.42 (ddd, *J* = 13.7, 7.8, 4.8 Hz, 1H), 1.09 (s, 21H).

[0487] 7 단계: (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸 아세테이트

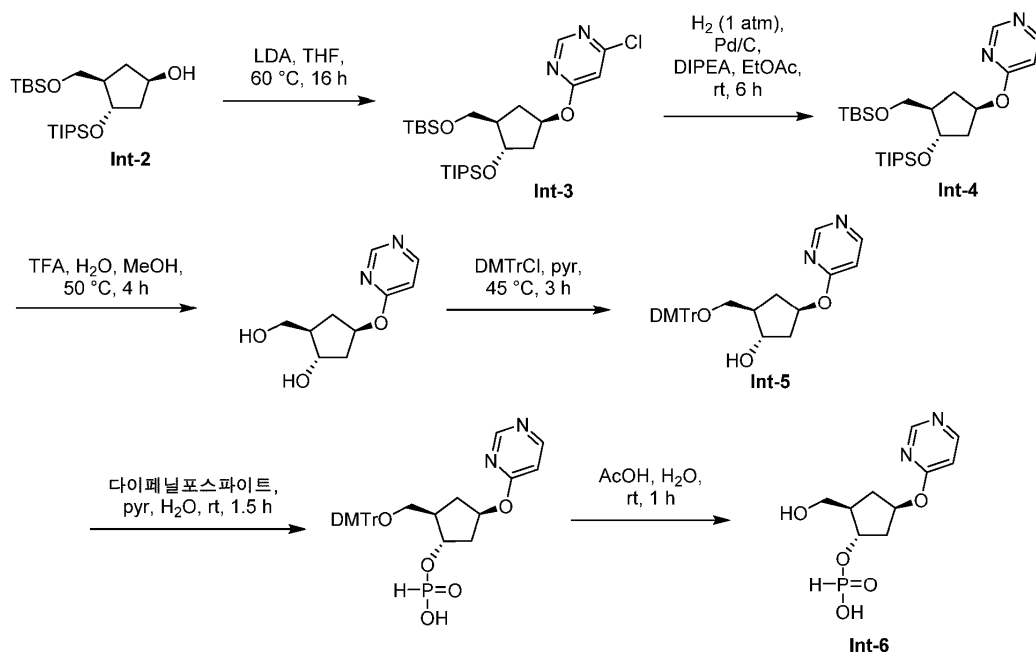
[0488] DCM (200 mL) 중 (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸 아세테이트 (12.7 g, 38.4 mmol)의 용액에, 순차적으로 TBSCl (7.52 g, 49.9 mmol) 및 이미다졸 (3.91 g, 57.5 mmol)을 첨가하였다. 생성한 혼합물을 18시간 동안 25 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)과 웬치하였고 DCM (150 mL x 3)으로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조하고, 여과하며 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 5% EtOAc)로 정제하여 무색 오일인 (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸 아세테이트 (15.6 g, 93%)를 생성하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.14-5.22 (m, 1H), 4.25 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.49-3.58 (m, 2H), 2.27 (dt, *J* = 14.2, 8.3 Hz, 1H), 1.97-2.01 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.78-1.91 (m, 1H), 1.39-1.53 (m, 1H), 1.34-1.48 (m, 1H), 1.01 (s, 21H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[0489] 8 단계: (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜탄올, 중간체 2

[0490] (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸 아세테이트 (16.0 g, 35.9 mmol)의 용액에, MeOH (200 mL) 중 K₂CO₃ (9.92 g, 71.8 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 16시간 동안 25 °C에서 교반하였다. 혼합물을 농축하고 물을 첨가(200mL)한 후, DCM (3 x 200 mL)으로 추출하였다. 혼합한 유기상을 Na₂SO₄상에서 건조하고, 여과하며, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 2.5-5% EtOAc)로 정제하여 무색 오일인 (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜탄올 (중간체 2) (10.9 g, 67%)을 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.31-4.37 (m, 1H), 4.17 (spt, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 9.8, 3.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 9.8, 3.8 Hz, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.37 (dquin, *J* = 13.8, 2.0 Hz, 1H), 0.97 (s, 21H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[0491] 실시예 2

[0492] [(1S,2R,4R)-2-(하이드록시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스포산, 중간체 6



[0493]

[0494] 1 단계: *tert*-부틸-[[[(1R,2S,4R)-4-(6-클로로피리미딘-4-일)옥시-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메톡시]-다이메틸-실레인, 중간체 3

[0495]

중간체 2 (3.55g, 8.81mmol)를 THF (80.0mL, 983mmol)에 용해시킨 다음, LDA (THF/헥세인 중 1.00M, 12.3mL, 12.3mmol)를 교반하면서 용액에 첨가하였다. 4,6-디클로로피리미딘 (1.51 g, 10.1 mmol)을 아르콘 대기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 밤새 60 °C에서 가열하였다. 용액을 포화되고, 수용성인 NH₄Cl (40 mL)에 부었다. 이 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 혼합한 유기상을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인 중 0-25% EtOAc)로 정제하여, 무색 점착성 고체인 *tert*-부틸-[[[(1R,2S,4R)-4-(6-클로로피리미딘-4-일)옥시-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메톡시]-다이메틸-실레인 (3.25 g, 72%)을 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.44-5.58 (m, 1H), 4.33 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.46-3.63 (m, 2H), 2.40 (dt, *J* = 14.9, 7.9 Hz, 1H), 2.04-2.17 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.53 (dt, *J* = 12.2, 5.5 Hz, 1H), 1.03 (s, 21H), 0.85 (s, 9H), -0.03-0.04 (m, 6H).

[0496]

2 단계: *tert*-부틸-다이메틸-[[[(1R,2S,4R)-4-피리미딘-4-일옥시-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메톡시]실레인, 중간체 4

[0497]

중간체 3 (3.25 g, 6.31 mmol)을 DIPEA (2.25 mL, 12.6 mmol) 및 에틸아세테이트 (40.0 mL)에 용해시켰다. 팔라듐 (탄소에 관해 10 중량%, 335 mg, 0.316 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 수소 풍선을 부착하고, 반응 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 고체를 메탄올로 세척하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (60 mL)에 용해시키고 물 (2 x 10 mL)로 세척하였다. 유기상을 농축하여, 추가 정제 없이 사용된 *tert*-부틸-다이메틸-[[[(1R,2S,4R)-4-피리미딘-4-일옥시-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메톡시]실레인 (**중간체 4**) (2.93 g, 96%)을 생성하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.49-5.56 (m, 1H), 4.34 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.42 (dt, *J* = 14.3, 8.0 Hz, 1H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.00 (dt, *J* = 13.4, 5.5 Hz, 1H), 1.49-1.59 (m, 1H), 1.04 (s, 21H), 0.85 (s, 9H), -0.03-0.03 (m, 6H).

[0498]

3 단계: (1S,2R,4R)-2-(하이드록시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜탄올

[0499]

중간체 4 (2.92 g, 6.07 mmol)를 물 (10.0 mL) 및 메탄올 (10.0 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 실온에서 교반하면서 TFA (20.0 mL, 261 mmol)를 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (0.1% 포름산을 갖는 물 중 0-100% ACN)에 의해 정제하여 점성 오일인 (1S,2R,4R)-2-(하이드록시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜탄올 (1.00 g,

78%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 211.1 (M+H).

4 단계: (1S,2R,4R)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜탄올, 중간체 5

(1S,2R,4R)-2-(하이드록시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜탄올 (779 mg, 3.71 mmol)을 피리딘(20.6 mL, 254 mmol)에 용해시킨 다음, DMTrCl (1.40 g, 4.08 mmol)을 추가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 45 °C에서 교반하였다. 추가의 DMTrCl (634 mg, 1.85 mmol)을 첨가하고 혼합물을 3시간 동안 가열하였다. MeOH (5 mL)를 첨가하고 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 혼합한 유기상을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인 중 20-100% EtOAc)로 정제하여 황색 고체인 (1S,2R,4R)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜탄올 (**중간체 5**) (1.37 g, 72%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 531.3 (M+H).

5 단계: [(1S,2R,4R)-2-(하이드록시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산

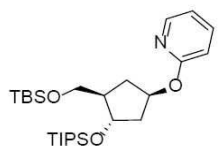
피리딘 (20.0 mL, 247 mmol) 중 **중간체 5** (1.70 g, 3.31 mmol)의 용액에 다이페닐포스파이트 (1.27 mL, 6.62 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에서, 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 물 (40.0 mL, 2.22 mol)을 첨가하였다. 투명한 용액은 빠르게 유백색이 되었으며 실온에서 1시간 동안 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 염수로 희석한 다음, EtOAc로 추출하였다. 혼합한 유기상을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조하고, 여과하며, 농축 건조시켰다. 잔류물을 톨루엔으로부터 농축시켜 [(1S,2R,4R)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산 (1.91 g, 100%)을 생성하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

6 단계: [(1S,2R,4R)-2-(하이드록시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산, 중간체 6

[(1S,2R,4R)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산 (1.91 g, 3.31 mmol)에, 물 (2.0 mL, 110 mmol) 및 아세트산 (7.6 mL, 130 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 음파처리하고 생성한 밝은 오렌지 반응 혼합물을 1시간동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 톨루엔으로부터 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-100% MeOH)로 정제하여 [(1S,2R,4R)-2-(하이드록시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산 (**중간체 6**) (908 mg, 76%)을 생성하였다. LCMS (FA): m/z = 275.0 (M+H), ¹H NMR (MeOD) δ 8.84 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 6.2, 0.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 0.5 H) 6.98 (dd, J = 6.2, 1.0 Hz, 1H,) 5.99 (s, 0.5H), 5.65 (ddd, J = 6.7, 4.8, 2.0 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 9.4, 6.2 Hz, 1H), 3.58 - 3.69 (m, 2H), 2.44 - 2.59 (m, 1H), 2.23 - 2.37 (m, 3H,) 1.63 - 1.76 (m, 1H). ³¹P NMR (MeOD) δ 4.37 (s, 1P).

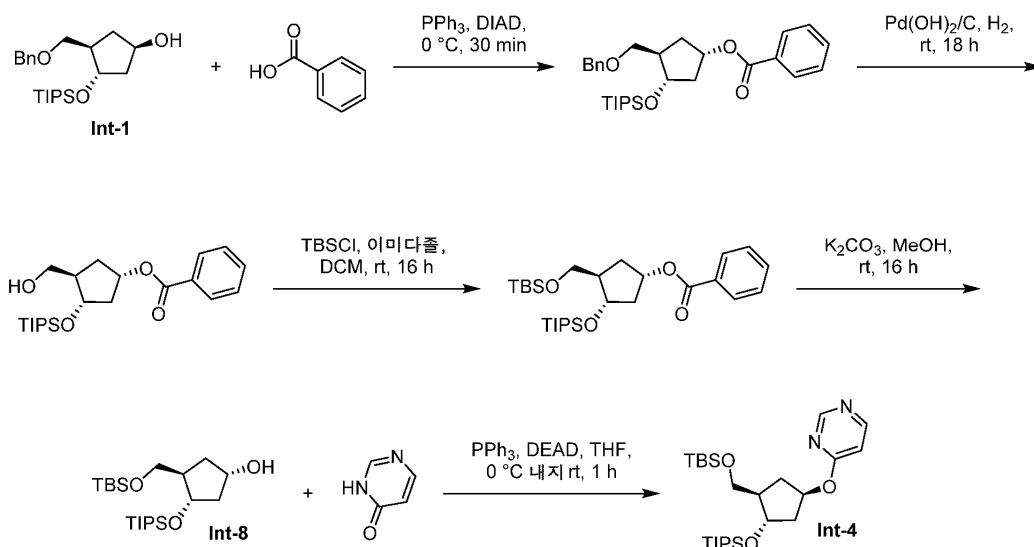
실시예 3

중간체 4를 표 (실시예 5에서 기재된 바와 같이 제조한 **중간체 9**)의 출발 물질로 대체하면서, 3 단계로 시작하는 실시예 2에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물 (**중간체 7**)을 제조하였다.

출발 물질	중간체	LCMS 자료
 Int-9	 Int-7	LCMS (FA): m/z = 274.1 (M+H)

실시예 4

tert-부틸-다이메틸-[[[(1R,2S,4R)-4-피리미딘-4-일옥시-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메톡시]실레인, **중간체 4**에 관한 대체 제조



[0511]

[0512]

[0513]

1 단계: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-[(벤질옥시)메틸]-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸 벤조에이트

THF (250 mL) 중 **중간체 1** (25.0 g, 66.0 mmol), 벤조산 (9.70 g, 79.2 mmol) 및 PPh₃ (20.7 g, 79.2 mmol)의 혼합물에 DIAD (16.0 g, 79.2 mmol)을 질소 대기 하에 0 °C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (350 mL)로 희석하고 염수 (2 x 150 mL)로 세척하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 잔류물을 생성하였다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 1-10% EtOAc)로 정제하여 밝은 황색 오일인 (1*S*,3*R*,4*S*)-3-[(벤질옥시)메틸]-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸 벤조에이트 (28 g, 88%)를 생성하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35-7.20 (m, 5H), 5.34 (sept, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.22 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.50 (ddd, *J* = 5.2, 9.6, 26.4 Hz, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.00 (m, 21 H).

[0514]

2 단계: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸 벤조에이트

MeOH (560 mL) 중 (1*S*,3*R*,4*S*)-3-[(벤질옥시)메틸]-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸 벤조에이트의 용액 (28.0 g, 58.0 mmol)으로, Pd(OH)₂/C (20% w/w, 4.10 g, 5.80 mmol)을 첨가하였다. 생성한 혼합물을 18시간 동안 40 psi 수소 하에, 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 MeOH (3 x 150 mL)로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축하여 목적 생성물로 무색 오일인 (1*S*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸 벤조에이트 (22.0 g, 97%)를 생성하였고 이는 추가 정제 없이 바로 수득하였다.

[0516]

3 단계: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸 벤조에이트

DCM (600 mL) 중 (1*S*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸벤조에이트 (44.0 g, 112 mmol)의 용액에, TBSCl (21.8 g, 145 mmol) 및 이미다졸 (11.4 g, 168 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (500 mL)과 웬치하였고 DCM (2 x 600 mL)으로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수 (800 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조하고, 여과하며 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 1-30% EtOAc)로 정제하여 무색 오일인 (1*S*,3*R*,4*S*)-3-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸 벤조에이트 (50 g, 88%)를 생성하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.00-7.94 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 5.26 (tt, *J* = 7.0, 3.7 Hz, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 2H), 2.35 (dt, *J* = 13.9, 6.8 Hz, 1H), 2.21 (tt, *J* = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 21H), 0.81 (s, 9H), -0.04 (d, *J* = 1.0 Hz, 6H).

[0518]

4 단계: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜탄올,

중간체 8

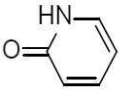
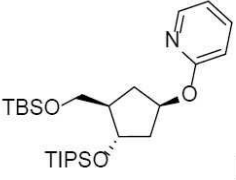
[0519] MeOH (650 mL) 중 (1*S*,3*R*,4*S*)-3-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸 벤조에이트 (50.0 g, 98.6 mmol)의 용액으로 K₂CO₃ (20.3 g, 147 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (600 mL)과 켄치하였다. 혼합물을 DCM (3 x 600 mL)으로 추출하고, 혼합한 유기상을 Na₂SO₄상에서 건조하고, 여과하며, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 1-5% EtOAc)로 정제하여 밝은 황색 오일인 (1*S*,3*R*,4*S*)-3-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)메틸)-4-[(트라이소프로필실릴)옥시]사이클로펜탄올 (**중간체 8**) (25.2 g, 63%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 403.5 (M+H).

[0520] 5 단계: *tert*-부틸-다이메틸-[[[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-피리미딘-4-일옥시-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메톡시]실레인, **중간체 4**

[0521] **중간체 8** (5.00 g, 12.4 mmol), PPh₃ (3.74 g, 14.3 mmol) 및 4(3*H*)-피리미돈 (1.46 g, 14.9 mmol)을 아르곤 대기 하에 THF (100 mL)에 용해시켰다. 용액을 0 °C로 냉각시켰다. DEAD (2.15 mL, 13.7 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고 셀라이트에 흡착시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인 중 0-15% EtOAc)로 정제하여, *tert*-부틸-다이메틸-[[[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-피리미딘-4-일옥시-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메톡시]실레인 (**중간체 4**) (5.18 g, 83%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 481.3 (M+H), ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H,) 8.48 (d, J = 5.8 Hz, 1H,) 6.85 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.31 - 2.44 (m, 1H), 1.94 - 2.11 (m, 3H,) 1.44 - 1.53 (m, 1H), 1.04 (s, 21H) 0.84 (s, 9H,) 0.00 (d, J = 3.1 Hz, 6H).

[0522] 실시예 5

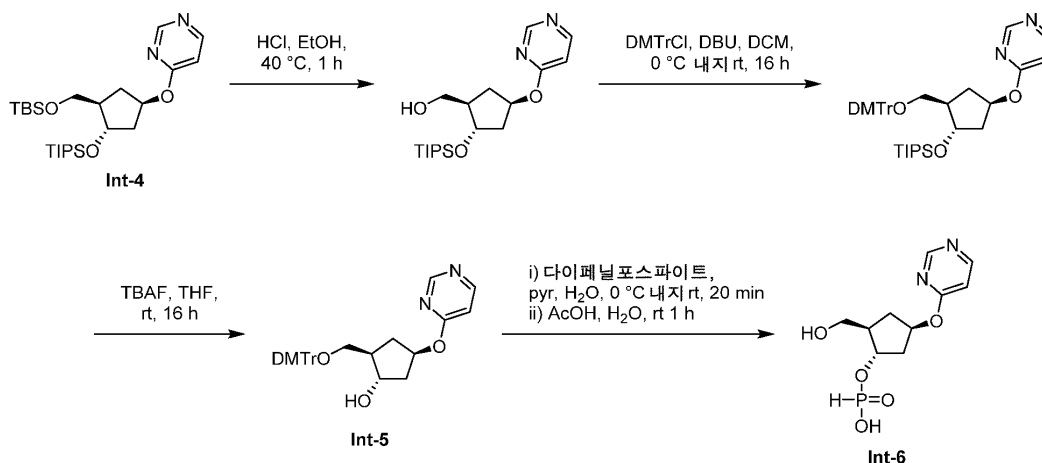
[0523] 4(3*H*)-피리미돈을 표의 출발 물질로 대체하면서, 5 단계로 시작하는 실시예 4에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물 (**중간체 9**)을 제조하였다.

출발 물질	중간체	LCMS 자료
	 Int-9	LCMS (FA): m/z = 480.4 (M+H)

[0524]

[0525] 실시예 6

[0526] [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(하이드록시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산, 중간체 6에 관한 대체 제조



[0527]

[0528] 1 단계: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(피리미딘-4-일옥시)-2-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}메탄올

[0529] 중간체 4 (5.98 g, 12.4 mmol)를 EtOH (50.0 mL)에 흡수시켰다. EtOH (50.0 mL) 중 HCl (12.0 mol/L, 2.07 mL, 24.9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 희석하고 농축하여 EtOH를 제거하였다. 수용성 잔류물을 EtOAc로 추출하고, 혼합한 유기상을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인 중 0-60% EtOAc)로 정제하여, {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(피리미딘-4-일옥시)-2-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}메탄올 (3.03 g, 66%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 367.2 (M+H).

[0530]

2 단계: 4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}옥시)피리미딘

[0531] DCM (100 mL) 중 {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(피리미딘-4-일옥시)-2-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}메탄올 (3.03 g, 8.26 mmol)에 DBU (3.70 mL, 24.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 DMTrCl (5.60 g, 16.5 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 혼합한 유기상을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인 중 0-50% EtOAc)로 정제하여, 4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}옥시)피리미딘 (5.30 g, 96%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 669.4 (M+H).

[0532] 3 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜탄올 중간체 5

[0533] THF (25 mL) 중 4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}옥시)피리미딘 (5.30 g, 7.90 mmol)에 TBAF (1.00 mol/L, 9.50 mL, 9.50 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 염수를 첨가하고 혼합물을 EtOAc으로 추출하였다. 혼합한 유기상을 Na₂SO₄으로 건조하고, 농축하였다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인 중 0-70% EtOAc)로 정제하여, (1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜탄올 (2.80 g, 69%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 513.3 (M+H).

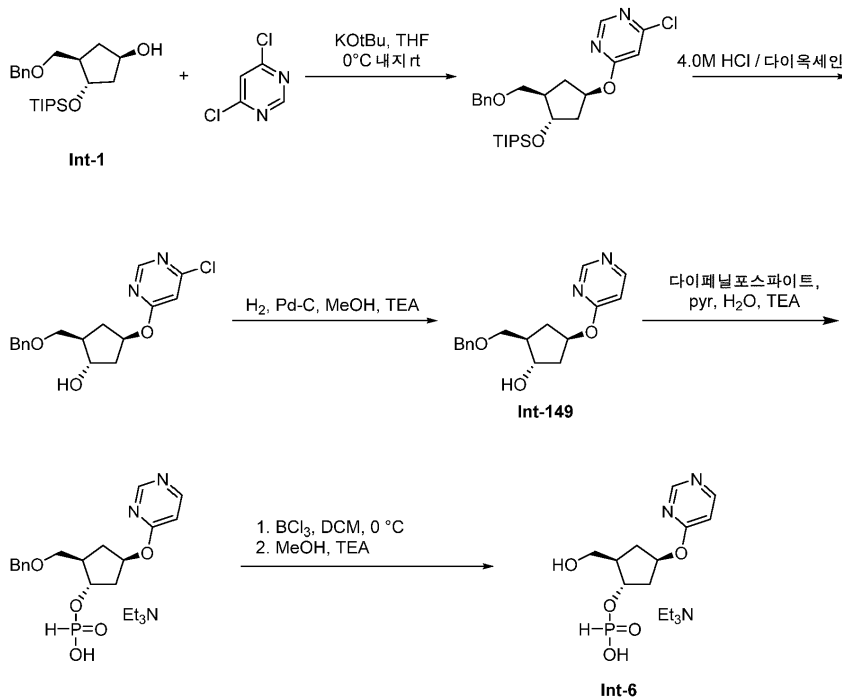
[0534] 4 단계: [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(하이드록시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산, 중간체 6

[0535] 중간체 5 (1.44 g, 2.81 mmol)를 피리딘 (12.0 mL)에 용해시켰다. 용액을 0 °C로 냉각하고 다이페닐 포스파이트 (1.08 mL, 5.62 mmol)를 1분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 다시 냉각시키고 물 (2.77 mL, 154 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 톨루엔 (2 x 50 mL)으로부터 농축시켰다. 잔류물을 아세트산 (6.45 mL, 112 mmol) 및 물 (1.70 mL)에 흡수시키고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-100% MeOH)로 정제하여 [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(하이드록시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산 (중간체 6) (600 mg, 78%)을 제

공하였다. LCMS (FA): m/z = 275.2 (M+H), ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.84 (s, H), 8.49 (dd, J = 6.24, 0.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 0.5H), 6.98 (dd, J = 6.2, 1.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 0.5H), 5.65 (ddd, J = 6.7, 4.8, 2.0Hz, 1H,) 4.72 (dd, J = 9.4, 6.2 Hz, 1H), 3.58 - 3.69 (m, 2H), 2.44 - 2.59 (m, 1H), 2.23 - 2.37 (m, 3H), 1.63 - 1.76 (m, 1H). ^{31}P NMR (MeOD) δ 4.37 (s, 1P).

[0536] 실시예 6A

[0537] [(1S,2R,4R)-2-((하이드록시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시)-사이클로펜톡시]포스핀산; *N,N*-다이에틸에탄아민, 중간체 6에 관한 대체 제조



[0538]

[0539] 1 단계: 4-(((1R,3R,4S)-3-((벤질옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)-사이클로펜톡시)-6-클로로피리미딘

[0540] 중간체 1 (4.00 g, 10.6 mmol)을 THF (80.0 mL)에 용해시키고 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 칼륨 *tert*-부톡사이드 (2.25 g, 19.0 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 10분 동안 0 °C에서 교반하였다. 4,6-다이클로로피리미딘 (2.52 g, 16.9 mmol)을 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 10분 동안 0 °C에서 교반한 후, 실온으로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl (0.2M, 80 mL)과 키펠하고 EtOAc (2 x 100mL)로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수로 세척하고, MgSO₄상에서 건조하고, 여과하며, 농축하여, 황색 오일인 미정제 4-(((1R,3R,4S)-3-((벤질옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)-사이클로펜톡시)-6-클로로피리미딘을 생성하였고 이는 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0541] 2 단계: (1S,2R,4R)-2-((벤질옥시)메틸)-4-((6-클로로피리미딘-4-일)옥시)-사이클로펜탄-1-올

[0542] 미정제 4-(((1R,3R,4S)-3-((벤질옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)-사이클로펜톡시)-6-클로로피리미딘에 HCl (다이옥세인 중 4.0M, 30.0 mL, 120 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 완전히 증발시키고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (20 내지 83.3% EtOAc:헥세인)로 정제하여 무색 오일인 표제 화합물 (2.32 g, 66%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 335.1 (M+H).

[0543] 3 단계: (1S,2R,4R)-2-((벤질옥시)메틸)-4-((피리미딘-4-일)옥시)-사이클로펜탄-1-올, 중간체 149

[0544] (1S,2R,4R)-2-((벤질옥시)메틸)-4-((6-클로로피리미딘-4-일)옥시)-사이클로펜탄-1-올 (1.21 g, 3.62 mmol,) 및 TEA (1.47 g, 14.5 mmol)을 MeOH (40.0 mL)에 용해시켰다. 팔라듐 (탄소에 관해 10%, 192 mg 양?)을 첨가하고 혼합물을 H₂ 대기 하에, 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 메탄올로 세척하였다. 여과액을 농축하고, EtOAc에 용해시키고 물 (2 x 10 mL)로 세척하였다. 유기상을 건조 및 농축시켜 표제 화합물 (1.04

g, 96%)을 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 301.2 (M+H).

[0545] 4 단계: [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(벤질옥시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산;*N,N*-다이에틸에탄아민

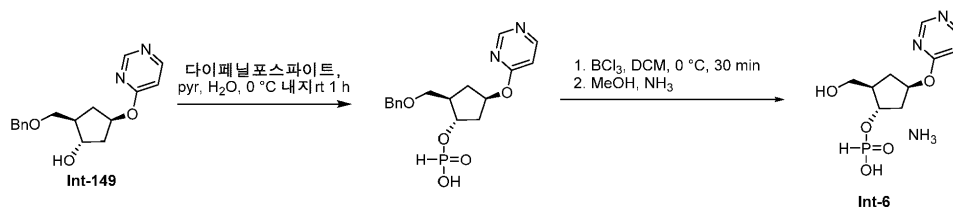
[0546] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((벤질옥시)메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜탄-1-올 (1.03 g, 3.42 mmol)을 피리딘 (15.0 mL)에 용해시키고, 다이페닐포스파이트(1.31 mL, 6.85 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 물 (5.00 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 메탄올 (20 mL) 및 TEA (5 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 진공 하에서 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0% 내지 60% MeOH/DCM)로 정제하여 [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(벤질옥시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산;*N,N*-다이에틸에탄아민 (1.63 g, 84%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 165.2 (M+H).

[0547] 5 단계: [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(하이드록시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산;*N,N*-다이에틸에탄아민, 중간체 6

[0548] [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(벤질옥시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산;*N,N*-다이에틸에탄아민 (1.50 g, 3.22 mmol)을 DCM (20 mL)에 용해시키고 혼합물을 0 °C로 냉각하였다. 삼염화 붕소 (DCM 중 1.0 M, 12.9 mL, 12.9 mmol)를 0 °C에서 주사기 펌프를 통해 적가하였다. 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반한 후, 0 °C에서 MeOH (10mL)로 웬치하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 톨루엔으로부터 농축시켰다. 잔류물에 MeOH (15 mL) 및 TEA (5 mL)를 첨가하고 5분 동안 교반한 후, 용매를 완전히 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10 내지 50% MeOH/DCM)로 정제하여 *N,N*-다이에틸에탄아민 염으로서 중간체 6을 제공하였다(699 mg, 58%). ¹H NMR (MeOD) δ 8.72 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 0.5H), 6.86 (dd, J = 6.0, 1.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 0.5H), 5.54 - 5.62 (m, 1H), 4.49 - 4.68 (m, 1H), 3.63 - 3.72 (m, 1H), 3.55 - 3.63 (m, 1H), 3.20 (d, J = 7.4 Hz, 6H), 2.42 - 2.58 (m, 1H), 2.16 - 2.33 (m, 3H), 1.59 - 1.74 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.34 Hz, 9H). ³¹P NMR (MeOD) δ 3.52 (s, 1 P).

[0549] 실시예 6B

[0550] [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(하이드록시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산; 암모니아 착염, 중간체 6에 관한 대체 합성



[0551]

[0552] 1단계: [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(벤질옥시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산

[0553] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((벤질옥시)메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜탄-1-올, (중간체 149) (5.14g, 17.1 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해하고 농축 건조시켰다 (3 x ~50 mL). 피리딘 (70.0mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 질소 대기 하에서 0 °C로 냉각시켰다. 다이페닐포스파이트 (4.91 mL, 25.7 mmol)를 적가하고 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 40분 동안 교반하였다. 물 (8.0 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 톨루엔으로부터 농축시켰다 (2 x ~10 mL). 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 60% MeOH/DCM)로 정제하여 [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(벤질옥시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산 (5.26 g, 71%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 365.2 (M+H).

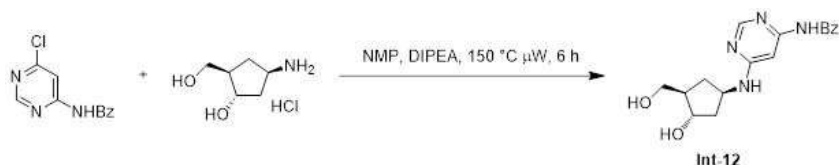
[0554] 2 단계: [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(하이드록시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산;암모니아 착염, 중간체 6

[0555] DCM (80.0 mL) 중 [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(벤질옥시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산 (5.21 g, 13.0 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각하였다. 삼염화 붕소 (DCM 중 1.0 M, 52.0 mL, 52.0 mmol)를 천천히 첨가하였고 반응을 0 °C에서 30분 동안 교반하였다. 에탄올 (18.9 mL 325 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 0 °C에서 5분 동안 교반하였고 용매를 증발시키고 잔류물을 메탄올 (10 mL)에 용해시켰다. 암모니아 (메탄올 중 7.0 M, 22.0 mL, 156 mmol)를 첨가하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 75% MeOH/DC

M)로 정제한 후, 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 100% EtOAc/DCM)로 추가 정제하여 [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(하이드록시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산;암모니아 착염, 중간체 6 암모늄 염 (2.60 g, 62%)을 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.32 (br s, 4.5H), 6.89 (dd, *J* = 1.1, 5.9 Hz, 1H), 5.87 (s, 0.5H), 5.44 - 5.36 (m, 1H), 4.38 (qd, *J* = 6.8, 10.5 Hz, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.32 (ddd, *J* = 7.2, 8.4, 13.8 Hz, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 3H), 1.38 (ddd, *J* = 5.1, 8.7, 13.8 Hz, 1H).

[0556] 실시예 7

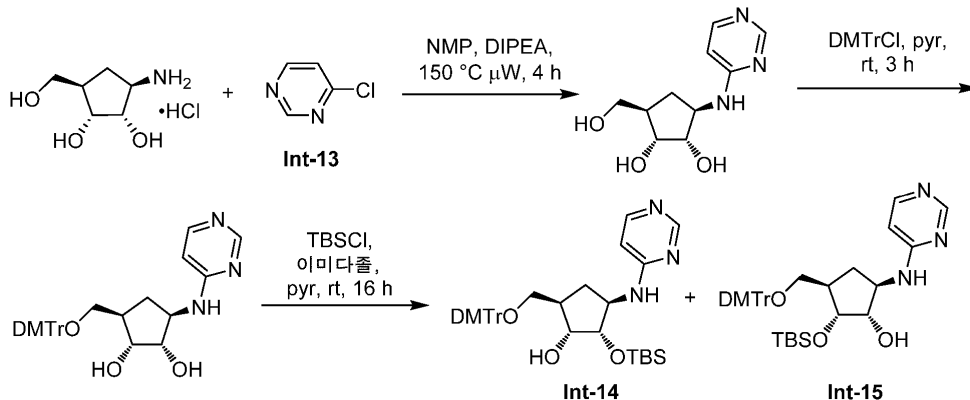
[0557] *N*-(6-([(1*R*,3*S*,4*R*)-3-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]아미노)피리미딘-4-일)벤즈아마이드, 중간체 12



[0558] [0559] *N*-(6-클로로-4-피리미디닐)-벤즈아마이드 (2.10 g, 9.01 mmol)를 NMP (10 mL)에 용해시켰다. DIPEA (6.75 mL, 38.7 mmol)에 이어서, (1*S*,2*R*,4*R*)-4-아미노-2-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올하이드로클로라이드 (1.30 g, 7.76 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사 하에 150°C에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 농축하여 *N*-(6-([(1*R*,3*S*,4*R*)-3-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]아미노)피리미딘-4-일)벤즈아마이드 (중간체 12, 2.50 g, 98%)를 생성하였고, 이는 추가 정제없이 사용되었다.

[0560] 실시예 8

[0561] (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-2-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜탄올, 중간체 14



[0562] [0563] 1 단계: (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(하이드록시메틸)-5-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜테인-1,2-디올

[0564] 4-클로로피리미딘 (572 mg, 4.79 mmol)을 NMP (10 mL) 및 DIPEA (3.04 mL, 17.4 mmol)의 혼합물에 용해시켰다. (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-다이하이드록시-4-(하이드록시메틸)-1-아미노사이클로펜테인 하이드로클로라이드 (800 mg, 4.36 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사 하에 150°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 농축하여, 추가 정제없이 사용되는 (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(하이드록시메틸)-5-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜테인-1,2-디올을 제공하였다.

[0565] 2 단계: (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-5-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜테인-1,2-디올

[0566] (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(하이드록시메틸)-5-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜테인-1,2-디올 (1.96 g, 8.70 mmol)을 건조 피리딘 (~20 mL)으로부터 농축시킨 후, 피리딘 (30.0 mL)에 용해시켰다. DMTrCl (4.47 g, 13.1 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 물로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크

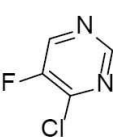
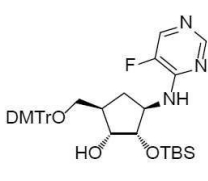
로마토그래피 (헥세인 중 0-100% EtOAc에 이어서, EtOAc 중 0-20% MeOH)로 정제하여, (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-5-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜테인-1,2-디올 (1.10 g, 24%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 528.3 (M+H).

[0567] 3 단계: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-2-{*tert*-부틸(다이메틸)실릴옥시}-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜테인 및 (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜테인-1-올, 중간체 14

[0568] (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-5-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜테인-1,2-디올 (1.11 g, 2.10 mmol)을 톨루엔 (3 x 50 mL)으로부터 농축한 다음, 실온에서 피리딘 (50.0 mL)에 흡수시켰다. TBSCl (1.60 g, 10.5 mmol) 및 이미다졸 (578 mg, 8.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인 중 40-80% EtOAc)로 정제하여 **중간체 14** (339 mg, 25%)를 제공하였다. 제1 용리 피크로서, ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.97 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.17-7.26 (m, 6H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.40 (br d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.11 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.64 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 2.03-2.21 (m, 2H), 1.22 (m, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.05 (s, 3H) 및 제2 용리 피크로서, 위치 이성질체인 **중간체 15** (422 mg, 31%) ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.37 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.19 - 7.40 (m, 10H), 6.85 - 6.91 (m, 4H), 6.45 (br d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (br d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.97 - 4.23 (br s, 1H), 3.79 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.61 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 2.28 - 2.40 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.02 - 1.21 (m, 1H), 0.78 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.07 (s, 3H).

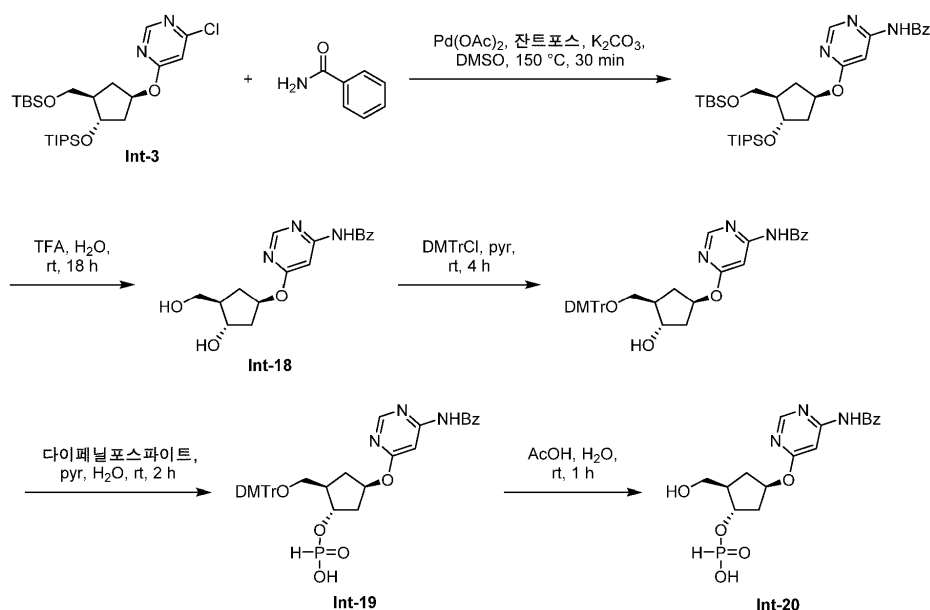
[0569] 실시예 9

[0570] **중간체 13**을 표의 출발 물질로 대체하면서, 1단계로 시작하는 실시예 8에 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물 **(중간체 16)**을 제조하였다.

출발 물질	중간체	NMR 자료
	 Int-16	¹ H NMR (MeOD) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (br d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.48 (m, 2H), 7.13 - 7.36 (m, 7H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 4H), 4.61 (s, 1H), 4.46 (q, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.94 - 4.02 (m, 1H), 3.86 (dd, <i>J</i> = 7.2, 5.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.22 (dd, <i>J</i> = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 3.07 (dd, <i>J</i> = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 2.42 (dt, <i>J</i> = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.32 (m, 1H), 1.38 (dt, <i>J</i> = 13.0, 9.0 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

[0571] 실시예 10

[0572] (1*S*,2*R*,4*R*)-4-{[6-(벤조일아미노)피리미딘-4-일]옥시}-2-(하이드록시메틸)사이클로펜테인 하이드로젠 포스포네이트, **중간체 20**



1 단계: *N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-4-트리이소프로필실릴옥시-사이클로펜톡시]피리미딘-4-일]벤즈아마이드

중간체 3 (2.90 g, 5.23 mmol), 벤즈아마이드 (1.58 g, 13.07 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (58.7 mg, 0.261 mmol) 및 Xantphos (302 mg, 0.523 mmol)를 DMSO (30.0 mL)에 용해시킨 후, 탄산 칼륨 (1.63 g, 10.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 대기 하에 밀봉하고 30분 동안 150 °C에 가열하였다. 냉각한 반응 혼합물을 물(300 mL)에 붓고 EtOAc (3 x 120 mL)로 추출하였다. 혼합한 유기상을 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인 중 0-35% EtOAc)로 정제하여 *N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-4-트리이소프로필실릴옥시-사이클로펜톡시]피리미딘-4-일]벤즈아마이드 (2.62 g, 83%)를 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47 (br s, 1H), 8.43 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.84-7.89 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.56 (tt, *J* = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 5.50 (dddd, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.52-3.64 (m, 2H), 2.42 (dt, *J* = 14.6, 8.0 Hz, 1H), 2.02-2.18 (m, 3H), 1.58-1.51 (m, 1 H), 1.03 (s, 21H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

2 단계: *N*-[6-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜톡시]피리미딘-4-일]벤즈아마이드

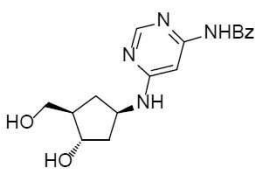
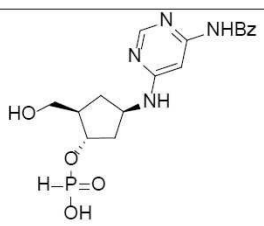
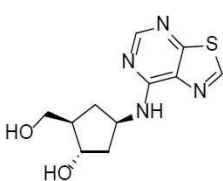
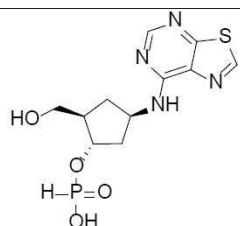
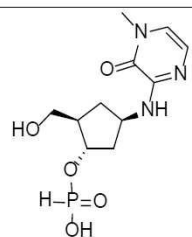
N-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-4-트리이소프로필실릴옥시-사이클로펜톡시]피리미딘-4-일]벤즈아마이드 (2.92 g, 4.87 mmol)를 물 (10.0 mL) 및 TFA (20.0 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 후, 농축하였다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 포름산 (0.1%) 중 10-100% ACN)로 정제하여, *N*-[6-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜톡시]피리미딘-4-일]벤즈아마이드를 제공하였다 (1.28 g, 80%). LCMS (FA): *m/z* = 330.2 (M+H).

3 단계: *N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-하이드록시-사이클로펜톡시]피리미딘-4-일]벤즈아마이드

N-[6-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜톡시]피리미딘-4-일]벤즈아마이드 (1.28 g, 3.89 mmol)를 건조 아세트니트릴에 용해하고 농축 건조한 후, 피리딘 (25 mL)에 흡수시켰다. DMTrCl (1.33 g, 3.89 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 추가 DMTrCl (666 mg, 1.95 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 3시간 동안 교반을 지속하였다. MeOH (5 mL)를 첨가하고 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 물 (80 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (3 x 80 mL)로 추출하였다. 혼합한 유기상을 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인 중 30-100% EtOAc)로 정제하여, *N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-하이드록시-사이클로펜톡시]피리미딘-4-일]벤즈아마이드 (1.73 g, 70%)를 제공하였다. LCMS (FA): *m/z* = 632.4 (M+H).

4 단계: [(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(6-벤즈아미도피리미딘-4-일)옥시-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]사이클로펜톡시]포스핀산, 중간체 19

- [0581] 피리딘 (14.9 mL) 중 *N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-하이드록시-사이클로펜톡시]피리미딘-4-일]벤즈아마이드 (1.00 g, 1.58 mmol)의 용액에 다이페닐포스파이트 (0.609 mL, 3.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 대기 하에서, 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 물 (29.9 mL)을 첨가하고 황색 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. ACN (15 mL)을 첨가하여 미세 입자를 용해시키고 5분 동안 계속 교반하였다. 염수 (30 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc (2 x 60 mL)로 추출하였다. 혼합한 유기상을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (3 x 10 mL)으로부터 농축시키고, 추가 정제없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.
- [0582] **5 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-4-[[6-(벤조일아미노)피리미딘-4-일]옥시]-2-(하이드록시메틸)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 20**
- [0583] [(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(6-벤즈아미도피리미딘-4-일)옥시-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]사이클로펜톡시]포스핀산 (1.06 g, 1.52 mmol)을 물 (1.42 mL) 및 아세트산 (5.70 mL, 99.40 mmol)에 흡수시켰다. 반응 혼합물을 1분 동안 음파처리하고 생성한 밝은 황색 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔 (2 x 10 mL)으로부터 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 셀라이트에 흡착시키고 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-60% MeOH)로 정제하여 (1*S*,2*R*,4*R*)-4-[[6-(벤조일아미노)피리미딘-4-일]옥시]-2-(하이드록시메틸)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 (**중간체 20**, 630 mg, 71%)를 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 394.1 (M+H), ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.07 (br s, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 3H), 7.31 (s, 0.5H), 5.92 - 5.85 (m, 1.5H), 5.43 - 5.34 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 3H), 1.42 - 1.31 (m, 1H) ³¹P NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.53 (s, 1P).
- [0584] **실시예 11**
- [0585] **중간체 18**을 표의 출발 물질로 대체하면서, 3 단계로 시작하는 실시예 10에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

출발 물질	중간체	LCMS 자료
 Int-12	 Int-21	LCMS (FA): $m/z = 393.1$ (M+H).
 Int-65	 Int-66	LCMS (AA): $m/z = 331.1$ (M+H).
 Int-67	 Int-68	LCMS (AA): $m/z = 304.1$ (M+H).

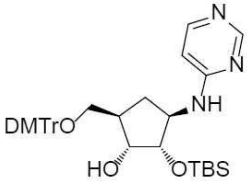
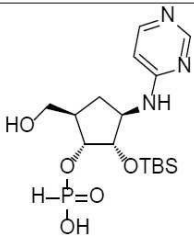
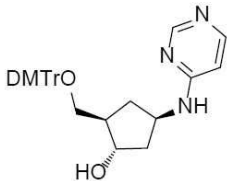
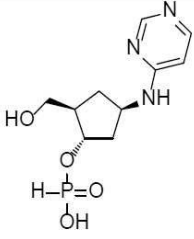
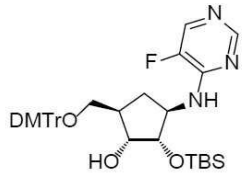
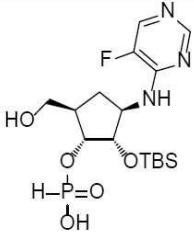
[0586]

[0587]

실시예 12

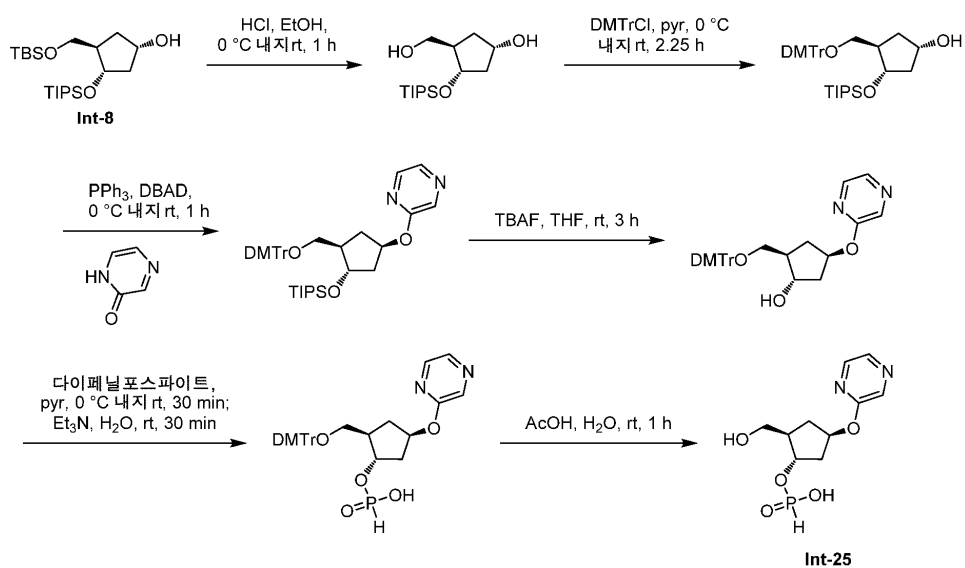
[0588]

N-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-하이드록시-사이클로펜톡시]피리미딘-4-일]벤즈아미이드를 표의 출발 물질로 대체하면서 4단계로 시작하는 실시예 10에 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

출발 물질	중간체	LCMS 자료
 Int-14	 Int-22	LCMS (FA): $m/z = 404.2$ (M+H)
 Int-30	 Int-23	LCMS (AA): $m/z = 274.1$ (M+H)
 Int-16	 Int-24	LCMS (AA): $m/z = 422.2$ (M+H)

실시예 13

(1S,2R,4R)-2-(하이드록시메틸)-4-(피라진-2-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 25



[0593] 1 단계: (1S,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜탄올

[0594] EtOH (70.0 mL) 중 HCl 용액 (물 중 12.0 M, 0.750 mL, 9.00 mmol)을 0 °C로 냉각시키고 EtOH (70.0 mL) 중 **중간체 8** (1.65 g, 4.10 mmol) 용액을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 물 (10.0mL) 및 탄산수소 나트륨 (1.80g, 21.4mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 톨루엔으로부터 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-95% MeOH)로 정제하여 (1S,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜탄올 (870 mg, 74%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 289.2 (M+H).

[0595] 2 단계: (1S,3R,4S)-3-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜탄올

[0596] (1S,3R,4S)-3-(하이드록시메틸)-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜탄올 (865 mg, 3.00 mmol)을 피리딘 (20.0 mL)에 흡수시키고 0 °C로 냉각하였다. 피리딘 (10.0 mL) 중 DMTrCl (1.13 g, 3.17 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 추가 분량의 DMTrCl (150 mg, 0.421 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 15분 동안 교반하였다. MeOH (20.0 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (2 x 50 mL)으로부터 농축시키고 셀라이트에 흡착시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인 중 0-15% EtOAc)로 정제하여, (1S,3R,4S)-3-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜탄올 (1.77 g, 61%)을 제공하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 5H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 4.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.87 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.14 (dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.20 (quin, J = 7.0 Hz, 2H), 1.87 (ddd, J = 12.1, 7.8, 3.2 Hz, 1H), 1.64 (ddd, J = 13.3, 8.9, 6.6 Hz, 1H), 1.42 (quin, J = 5.8 Hz, 1H), 0.82-0.96 (m, 21H).

[0597] 3 단계: 2-((1R,3R,4S)-3-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)옥시)피라진

[0598] (1S,3R,4S)-3-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜탄올 (1.35 g, 2.28 mmol), 2-하이드록시피라진 (330 mg, 3.43 mmol), 및 트리페닐포스파인 (752 mg, 2.87 mmol)을 THF (22.8 mL)에 흡수시켰다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 DBAD (660 mg, 2.87 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. MeOH를 첨가하고 (10.0mL) 혼합물을 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인(0.5% TEA 포함) 중 0-90% EtOAc)로 정제하여, 2-((1R,3R,4S)-3-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)옥시)피라진 (1.53 g, 85%)을 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 669.4 (M+H).

[0599] 4 단계: (1S,2R,4R)-2-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-(피라진-2-일옥시)사이클로펜탄올

[0600] THF (29.0 mL) 중 2-((1R,3R,4S)-3-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸)옥시)피라진 (2.40 g, 3.59 mmol)의 용액에 TBAF (THF 중 1.00 M, 4.50 mL, 4.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.25시간 동안 교반하였다. TBAF의 추가 부분 (THF 중 1.00M, 4.00mL, 4.00mmol)을 첨가하고 2시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-5% MeOH (0.5% TEA 포함))로 정제하여, (1S,2R,4R)-2-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-(피라진-2-일옥시)사이클로펜탄올 (1.68 g, 91%)을 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 513.3 (M+H).

[0601] 5 단계: (1S,2R,4R)-2-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-(피라진-2-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트

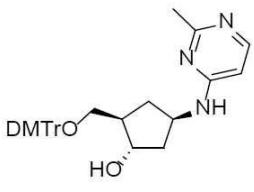
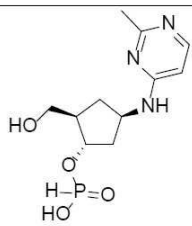
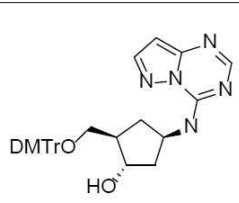
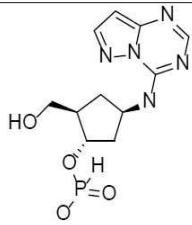
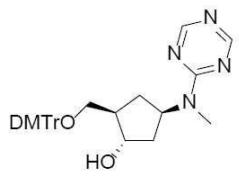
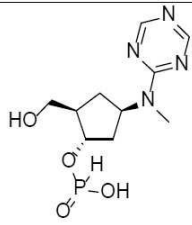
[0602] (1S,2R,4R)-2-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-(피라진-2-일옥시)사이클로펜탄올 (1.04 g, 2.03 mmol)을 피리딘 (8.90 mL)에 흡수시키고 0 °C로 냉각시켰다. 다이페닐포스파이트 (0.796 mL, 4.14 mmol)를 1분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 TEA (2.00 mL, 14.2 mmol)에 이어서 물 (2.00 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 톨루엔 (2 x 50 mL)으로부터 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 [DCM 중 0-5% MeOH (0.5% TEA 포함)]로 정제하여, N,N-다이에틸에탄아민 염으로서 (1S,2R,4R)-2-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-(피라진-2-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 (985 mg, 72%)를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 575.2 (M-H).

[0603] 6 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(하이드록시메틸)-4-(피라진-2-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 25

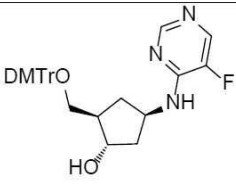
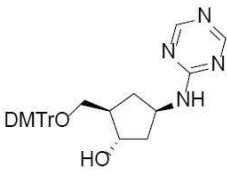
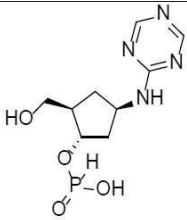
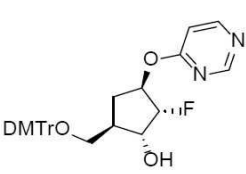
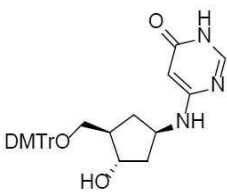
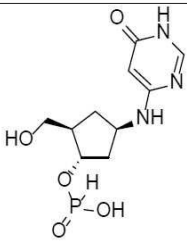
[0604] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸)-4-(피라진-2-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 (988 mg, 1.46 mmol)를 물 (1.2 mL) 및 아세트산 (5.6 mL)에 흡수시켰다. 반응 혼합물을 2분 동안 음과처리한 다음, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 톨루엔으로부터 농축하고 진공 하에 1시간 동안 건조시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 10-80% MeOH)로 정제하여, *N,N*-다이에틸에탄아민 염으로서 (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(하이드록시메틸)-4-(피라진-2-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 (**중간체 25**, 348 mg, 64%)를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 275.1 (M+H), ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.52 (br s, 1H), 8.24 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.13 - 8.20 (m, 2H), 7.35 (s, 0.5H), 5.88 (s, 0.5H), 5.29 - 5.37 (m, 1H), 4.42 (dq, J = 10.4, 6.7 Hz, 1H), 3.36 - 3.48 (m, 2H), 3.03 (q, J = 7.2 Hz, 6H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.97 - 2.11 (m, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.27 Hz, 9H). ^{31}P NMR (DMSO- d_6) δ 1.41 (s, 1P).

[0605] 실시예 13A

[0606] 실시예 13에서 (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸)-4-(피라진-2-일옥시)사이클로펜탄올을 표의 출발 물질로 대체하면서 5 단계로 시작하는 실시예 13에 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

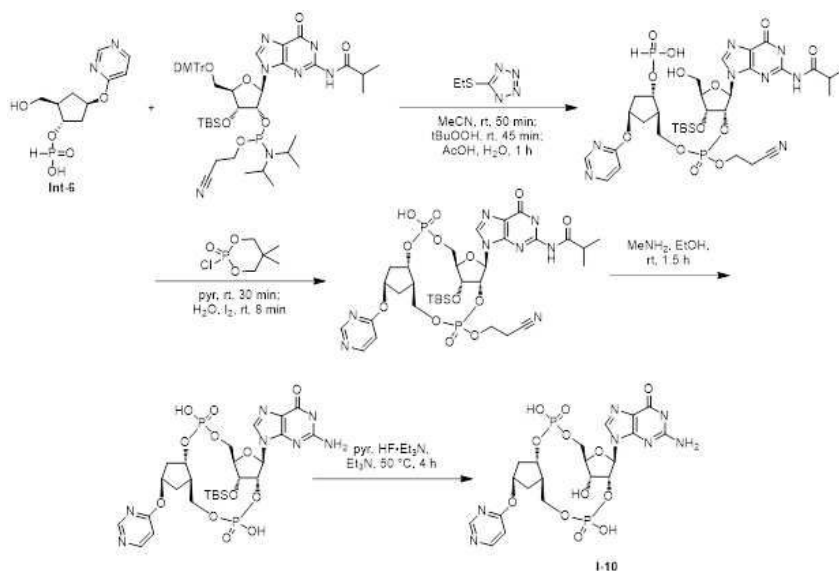
출발 물질	중간체	LCMS 자료
 Int-71	 Int-72	LCMS (AA): m/z = 288.2 (M+H)
 Int-73	 Int-74	LCMS (FA): m/z = 314.1 (M+H)
 Int-76	 Int-77	LCMS (AA): m/z = 289.1 (M+H)

[0607]

 Int-69	 Int-70	LCMS (FA): m/z = 292.1 (M+H)
 Int-78	 Int-79	LCMS (AA): m/z = 275.1 (M+H)
 Int-150	 Int-151	LCMS (FA): m/z = 293.0 (M+H)
 Int-157	 Int-158	LCMS (FA): m/z = 289.9 (M+H)

실시예 14

2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,10,16-트라이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 화합물 I-10



[0611]

[0612]

1 단계: [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(2-메틸프로파노일아미노)-6-옥소-1*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시-(2-시아노에톡시)포스포릴]옥시메틸]-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산

[0613]

중간체 6 (175 mg, 0.638 mmol) 및 *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-[2-시아노에톡시-(디소프로필아미노)포스파닐]옥시-테트라하이드로퓨란-2-일]-6-옥소-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸-프로판아마이드 (743 mg, 0.766 mmol)의 혼합물을 건조 ACN (3 x 15 mL)으로부터 농축하였다. 이어서 잔류물을 아르곤 하에 ACN (2.34 mL)에 현탁시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (249 mg, 1.91 mmol)을 건조 ACN (3 x 10 mL)으로부터 농축하고, ACN (1.06 mL)에 용해시키고 아르곤 대기 하에 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 50분 동안 교반하였다. *tert*-부틸 하이드로퍼옥사이드(노레인 중 5.5 M, 0.35 mL, 1.91 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 물 (0.353 mL) 중 싸이오황산 나트륨 (353 mg, 2.23 mmol)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀀치하였다. 용매를 증발시킨 후 진공 하에 2분 동안 두었다. 잔류물을 아세트산 (2.53 mL, 44.2 mmol) 및 물 (0.63 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 톨루엔으로부터 농축시키고 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔으로 다시 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-50% MeOH)로 정제하여 [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(2-메틸프로파노일아미노)-6-옥소-1*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시-(2-시아노에톡시)포스포릴]옥시메틸]-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산 (372 mg, 65%)을 생성하였다. LCMS (FA): m/z = 857.3 (M+H).

[0614]

2 단계: *N*-[9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-10-(2-시아노에톡시)-2-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸프로판아마이드

[0615]

[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(2-메틸프로파노일아미노)-6-옥소-1*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시-(2-시아노에톡시)포스포릴]옥시메틸]-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산 (370 mg, 0.432 mmol)을 건조 ACN (3 x 15 mL)으로부터 농축한 후, 진공 하에서 15분 동안 두었다. 잔류물을 아르곤 대기 하에서 피리딘 (8.64 mL)에 용해시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리란 2-옥사이드 (291 mg, 1.51 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 물 (0.272 mL)에 이어서 요오드 (143 mg, 0.561 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 아르곤 하에 8분 동안 교반하였다. 물 (0.5 mL) 중 싸이오황산 나트륨 (91.5 mg, 0.561 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 건조 톨루엔 (15 mL)을 첨가하고 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (2 x 15 mL)으로부터 농축시켰다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-50% MeOH)로 정제하여 *N*-[9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-10-(2-시아노에톡시)-2-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸프로판아마이드 (366 mg, 99%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 855.3 (M+H).

[0616] 3 단계: 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-2,10-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온

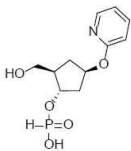
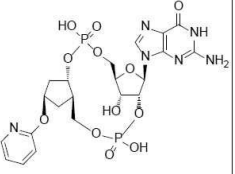
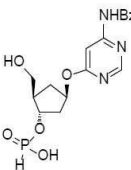
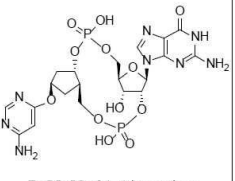
[0617] *N*-(9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-10-(2-시아노에톡시)-2-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드 (366 mg, 0.428 mmol)를 메틸아민 (EtOH 중 33%, 12.8 mL, 103 mmol)에 흡수시키고 혼합물을 90분 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔상에 건조 로딩하고 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-80% MeOH)로 정제하여 백색 고체인 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-2,10-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 (159 mg, 51%)을 제공한다. LCMS (FA): *m/z* = 732.3 (M+H).

[0618] 4 단계: 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,10,16-트라이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온-*N,N*-다이에틸에탄아민 (1:2), 화합물 I-10

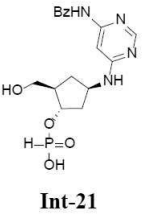
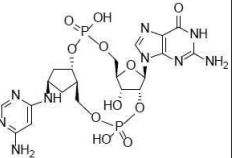
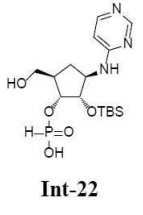
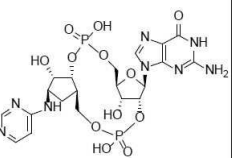
[0619] 피리딘 (1.09 mL) 중 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-2,10-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 (159 mg, 0.217 mmol)의 현탁액에, 트라이에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (0.175 mL, 1.09 mmol)에 이어서 TEA (2.72 mL, 19.3 mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 프로필렌 튜브에 밀봉하고 50 °C에서 4시간 동안 강하게 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물 (6.4 mL)로 희석한 다음 CaCl₂ (물 중 0.339 M, 6.4 mL, 2.17 mmol)를 첨가하였다. 탁한 백색 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고 셀라이트를 물 (5 x 5 mL)로 세척하였다. 투명한 수용성 여과액을 고체 잔류물로 농축시켰다. ¹⁹F NMR에 의해 HF가 관찰되지 않았다. 미정제 잔류물을 캔 (25 mL)에 현탁시킨 후 셀라이트에 흡착시켰다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸암모늄 아세테이트 중 10% ACN (10 mM))로 정제하여 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,10,16-트라이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온-*N,N*-다이에틸에탄아민 (I-10) (70 mg, 39%)을 제공하였다. LCMS (FA): *m/z* = 618.1 (M+H). ¹H NMR (D₂O) δ 8.63 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.78 (dd, *J* = 6.1, 1.1 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.31-5.43 (m, 2H), 4.77-4.87 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.14-4.19 (m, 2H), 3.95 (dt, *J* = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 3.82 (dt, *J* = 10.6, 6.5 Hz, 1H), 3.15 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.33-2.56 (m, 3H), 2.20-2.31 (m, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H). ³¹P NMR (D₂O) δ -0.57 (s, 1P), -0.65 (s, 1P).

[0620] 실시예 15

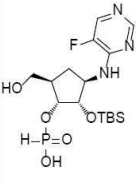
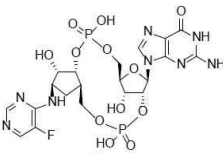
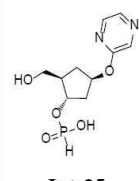
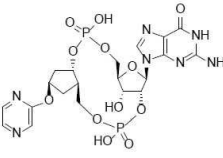
[0621] 중간체 6을 표의 *H*-포스포네이트로 대체하면서, 1 단계로 시작하는 실시예 14에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다. 달리 언급되지 않는 한, 화합물은 *N,N*-다이에틸에탄아민 염이다.

화합물	염 형태	H- 포스포네이트	최종 화합물/ LCMS 자료	NMR 자료
I-11	Et ₃ N	 Int-7	 LCMS (AA): m/z = 617.2 (M+H)	¹ H NMR (MeOD) δ 8.03 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.7, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 6.4, 5.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.28-5.40 (m, 2H), 4.85 (quin, J = 4.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.17-4.23 (m, 2H), 4.00-4.10 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.64-3.78 (m, 1H), 3.03 (d, J = 7.4 Hz, 12H), 2.24-2.45 (m, 4H), 1.37-1.49 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ³¹ P NMR (MeOD) δ -0.42 (s, 1P), -0.56 (s, 1P).
I-13*	Et ₃ N	 Int-20	 LCMS (AA): m/z = 633.2 (M+H)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.91 - 5.87 (m, 1H), 5.41 (dt, J = 4.1, 8.4 Hz, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 4.84 (quin, J = 6.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.19 (q, J = 7.3 Hz, 10H), 2.55 - 2.36 (m, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 1H),

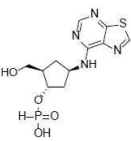
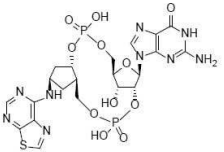
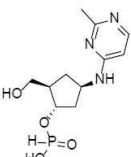
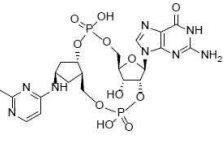
[0622]

				1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 15H); ^{31}P NMR (D_2O) δ -0.61 (s, 1P), -0.67 (s, 1P).
I-14**	Et_3N^-	 Int-21	 LCMS (AA): m/z = 632.2 (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 7.99 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.39 (td, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 4.72-4.80 (m, 1H), 4.60 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 2.6 Hz, 1H), 4.03-4.22 (m, 3H), 3.94 (dt, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.15 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.33-2.47 (m, 2H), 2.12-2.21 (m, 2H), 1.28-1.36 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ^{31}P NMR (D_2O) δ -0.77 (s, 1P), -0.83 (s, 1P).
I-7***	모 물질	 Int-22	 LCMS (AA): m/z = 633.0 (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 8.43 - 8.57 (m, 1 H), 7.95 - 8.01 (m, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 6.45 - 6.58 (m, 1 H), 5.94 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.44 (td, J = 8.8, 4.2 Hz, 1 H), 4.62-4.67 (m, 1H), 4.58 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.38 (br s, 1 H), 4.27 - 4.30 (m, 1 H), 4.21 (ddd, J = 11.7, 5.1, 2.8 Hz, 2H), 4.09 - 4.15 (m, 1 H), 3.86 - 3.97 (m, 2 H), 2.43 - 2.56 (m, 2 H), 1.41 - 1.54 (m, 1H); ^{31}P NMR (D_2O) δ -0.86 (s, 1P), -1.10 (s, 1P).

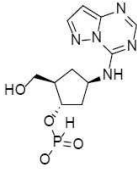
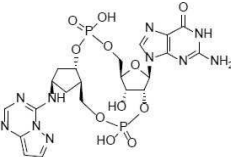
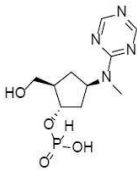
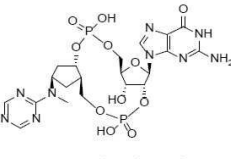
[0623]

I-8***	Et ₃ N	 Int-24	 LCMS (AA): m/z = 651.0 (M+H)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.43 (dt, J = 4.0, 7.9 Hz, 1H), 4.76 - 4.73 (m, 1H), 4.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 4.30 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.15 (q, J = 6.8 Hz, 6H), 2.60 - 2.47 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.23 (br t, J = 6.6 Hz, 9H). ³¹ P NMR (D ₂ O) δ -0.84 (s, 1P), -1.31 (s, 1P).
I-15	Et ₃ N	 Int-25	 LCMS (AA): m/z = 618.2 (M+H)	¹ H NMR (MeOD) δ 8.02 (dd, J = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 7.99-8.01 (m, 2H), 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.37-5.46 (m, 1H), 5.33 (ddd, J = 8.8, 5.4, 4.5 Hz, 1H), 4.84 (quin, J = 5.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.11-4.21 (m, 2H), 4.03 (ddd, J = 11.2, 8.1, 2.2 Hz, 1H), 3.96 (ddd, J = 10.5, 5.9, 3.1 Hz, 1H), 3.71 (ddd, J = 10.8, 8.4 Hz, 1H), 3.02 (q, J = 7.3 Hz, 15H), 2.33-2.46 (m, 3H), 2.28 (dt, J = 14.4, 5.5 Hz, 1H), 1.44 (ddd, J = 17.6, 10.4, 4.8 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 23H). ³¹ P NMR (MeOD) δ -0.42 (s, 1P), -0.58 (s, 1P)

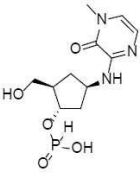
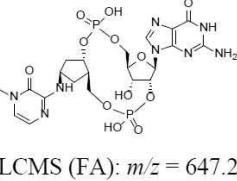
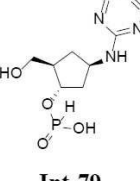
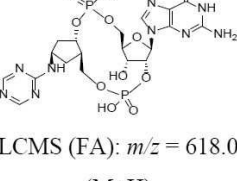
[0624]

I-26****	AcOH	 Int-66	 LCMS (AA): m/z = 674.1 (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 8.87 - 8.85 (m, 1H), 8.41 - 8.39 (m, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 1H), 6.01 - 5.97 (m, 1H), 5.53 - 5.47 (m, 1H), 4.97 - 4.89 (m, 1H), 4.70 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 2.62 - 2.44 (m, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 1.92 - 1.90 (m, 6H), 1.65 - 1.55 (m, 1H); ^{31}P NMR (D_2O) δ -0.75 (s, 1P), -0.78 (s, 1P)
I-28	Et_3N	 Int-72	 LCMS (AA): m/z = 631.1 (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 7.89 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 6.33 (br s, 1H), 5.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.22 (dt, J = 4.2, 8.7 Hz, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.47 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.27 - 4.24 (m, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.03 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.38 (br s, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ^{31}P NMR (D_2O) δ -0.71 (s, 1P), -0.79 (s, 1P)

[0625]

I-36	Et₃N	 Int-74	 LCMS (AA): m/z = 657.2 (M+H)	¹H NMR (D₂O) δ 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.43 (dt, J = 4.2, 7.8 Hz, 1H), 4.91 - 4.83 (m, 1H), 4.69 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.16 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.60 - 2.39 (m, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ³¹P NMR (D₂O) δ -0.73 (s, 1P), -0.77 (s, 1P)
I-33	Et₃N	 Int-77	 LCMS (AA): m/z = 632.2 (M+H)	¹H NMR (D₂O) δ 8.33 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 5.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.25 - 5.10 (m, 2H), 4.63 - 4.60 (m, 1H), 4.53 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.04 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.85 (s, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.40 - 1.25 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 18H). ³¹P NMR (D₂O) δ -0.43 (s, 1P), -0.79 (s, 1P)

[0626]

I-29	Et₃N	 Int-68	 LCMS (FA): $m/z = 647.2$ (M+H)	¹H NMR (D₂O) δ 7.92 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.39 - 5.32 (m, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.38 - 4.35 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 3H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.12 (q, $J = 7.4$ Hz, 16H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.07 (td, $J = 6.8, 13.2$ Hz, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 24H). ³¹P NMR (D₂O) δ - 0.72 (s, 1P), -0.90 (s, 1P)
I-27	Et₃N	 Int-79	 LCMS (FA): $m/z = 618.0$ (M+H)	¹H NMR (D₂O) δ 8.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.33 (dt, $J = 4.2, 8.5$ Hz, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.22 - 4.08 (m, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.14 (q, $J = 7.3$ Hz, 12H), 2.44 - 2.34 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.33 - 1.26 (m, 1H), 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 18H). ³¹P NMR (D₂O) δ -0.50 (s, 1P), -0.78 (s, 1P)

[0627]

[0628]

[0629]

[0630]

*이 화합물에서 벤조일 기는 실시예 14 단계 3에서 사용된 조건 하에서 제거되었다.

**이 화합물에서 벤조일 기는 다음 절차를 사용하여 제거되었다.

N-(6-([(5*R*, 7*R*, 8*R*, 12*aR*, 14*R*, 15*aS*, 16*R*)-7-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-16-([*tert*-부틸 (다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이하이드록시-2,10-다iox시도테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-14-일]아미노}피리미딘-4-일)벤즈아마이드 (210 mg, 0.247 mmol)를 암모늄 하이드록사이드 (10 mL)에 용해시키고 반응 혼합물을 밀봉된 튜스에서 24시간 동안 50°C로 가열하였다. 추가로 암모늄 하이드록사이드 (5 mL)를 첨가하고 24시간 동안 가열을 계속하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 톨루엔으로부터 농축시켰다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세트레이트 (10 mM) 중 10-100% ACN)로 정제하여 2-아미노-9-[(5*R*, 7*R*, 8*R*, 12*aR*, 14*R*, 15*aS*, 16*R*)-14-[(6-아미노피리미딘-4-일)아미노]-16-([*tert*-부틸 (다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이하이드록시-2,10-다iox시도테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 (82 mg, 45%)을 제공하였다. LCMS (AA): $m/z = 746.3$ (M+H).

[0631]

***이 화합물에서 TBS 기 둘 모두는 실시예 14, 단계 4에서 사용된 조건 하에서 제거되었다.

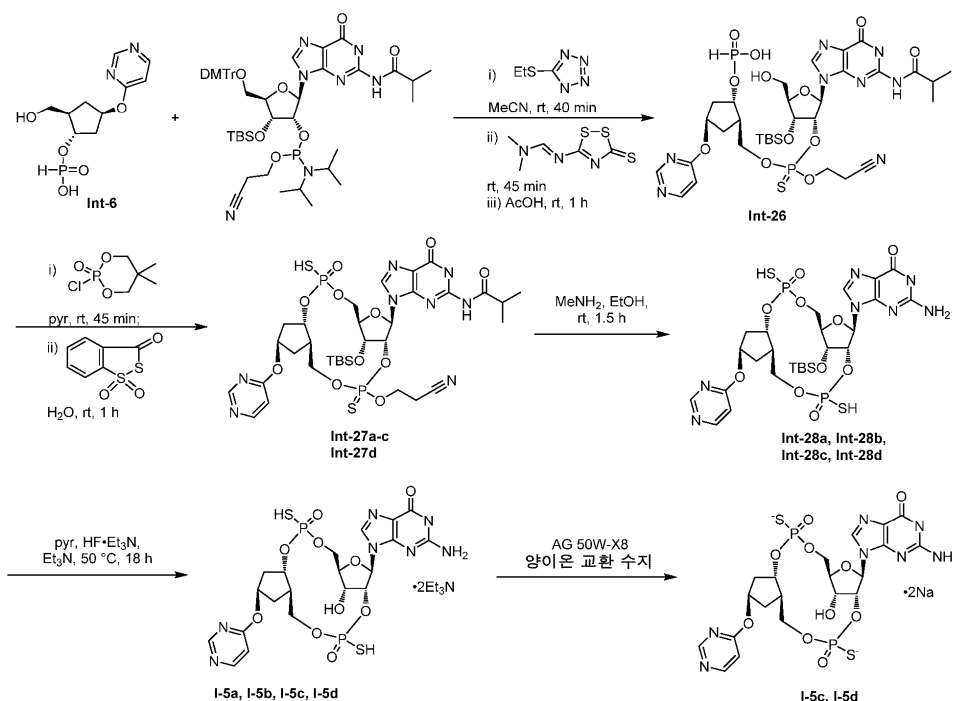
[0632]

**** 분취 HPLC (AA)로 정제

[0633]

실시예 16

- [0634] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는
- [0635] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는
- [0636] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는
- [0637] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온;
- [0638] 부분 입체 이성질체 1 (I-5a), 부분 입체 이성질체 2 (I-5b), 부분 입체 이성질체 3 (I-5c), 부분 입체 이성질체 4 (I-5d)



- [0639]
- [0640] 1 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([9-((*R*)-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시)-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)(2-시아노에톡시)포스포로싸이오일}옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 및
- [0641] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([9-((*S*)-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시)-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)(2-시아노에톡시)포스포로싸이오일}옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 26
- [0642] 중간체 6 (487 mg, 1.78 mmol) 및 *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시}메틸]-4-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시-3-[2-시아노에톡시-(디이소프로필아미노)포스파닐}옥시-테트라하이드로퓨란-2-일]-6-옥소-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸-프로판아마이드 (2.24 g, 2.31 mmol)를 ACN에 용해하고 3회 농축 건조하였다. 이어서 잔류물을 아르곤 하에 ACN (6.51 mL)에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (694 mg, 5.33 mmol)을 ACN에 용해시키고 농축 (3 x 10 mL)하고, ACN (3 mL)에 용해시키고 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성한 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. ((다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3*H*-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (437 mg, 2.13 mmol)을 고체로서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 진공 하에 10분 동안 건조시켰다. 잔류물을 아세트산 (7.0mL) 및 물 (1.8mL)의 혼합물에

용해시키고, 간단하게 음파처리한 다음 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조 톨루엔으로 희석하고 증발 건조시켜 (3 x 15 mL) 황색 오일을 생성하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-50% MeOH)로 정제하여 2개의 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 **중간체 26** (971 mg, 63%)를 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 873.3 (M+H).

- [0643] 2 단계: N -(9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 및
- [0644] N -(9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 및
- [0645] N -(9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 및
- [0646] N -(9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, **중간체 27a-d**
- [0647] **중간체 26** (969 mg, 1.11 mmol)을 건조 아세토니트릴에 용해시키고 농축 건조시켜 (3 x 10 mL), 진공 하에서 10분 동안 건조시킨 다음, 질소 대기 하에서 피리딘(22 mL)에 용해시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-다이옥사포스포리안 2-옥사이드 (717 mg, 3.89 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 물 (0.70 mL, 38.9 mmol)에이어서 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드(269 mg, 1.33 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 60분 동안 교반하였다. 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (67.0 mg, 0.331 mmol)의 추가 부분을 첨가하고 10분 동안 교반을 계속하였다. 톨루엔을 첨가하고 혼합물을 농축한 다음, 톨루엔 (3 x 25 mL)으로부터 농축시켜 4가지 부분 입체 이성질체로, 2가지의 주요 및 2가지의 소수의 혼합물을 제공하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-50% MeOH)로 정제하였다. **중간체 27a-c**를 혼합물 (520 mg, 53%)로 용리시키고, **중간체 27d**를 깨끗하게 수득하였다 (230 mg, 23%). LCMS (FA): m/z = 887.3 (M+H).
- [0648] 3 단계: 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는
- [0649] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는
- [0650] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는
- [0651] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, **중간체 28a-c**
- [0652] **중간체 27a-c** (473mg, 0.533mmol)의 혼합물을 메틸아민 (EtOH 중 33%, 16mL, 129mmol)에 용해시키고, 반응 혼합물을 질소 대기 하에 실온에서 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 미정제 혼합물의 UPLC/MS는 목적 생성물 질량을 갖는 3개의 피크 (하나의 주요 피크)를 나타낸다. 미정제 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 10-100% ACN)로 정제하여 **중간체 28a** (27 mg, 7%), **중간체 28b** (55 mg, 11%) 및 **중간체 28c** (131 mg, 32%)를 생성하였다. LCMS (AA): m/z = 764.2 (M+H).

- [0653] 단계 2로부터의 **중간체 27d** (227 mg, 0.256 mmol)를 상기 절차와 유사한 방식으로 처리하여 **중간체 28d** (150 mg, 77%)를 제공하였다.
- [0654] 4 단계: 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는
- [0655] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는
- [0656] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는
- [0657] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-5a-d
- [0658] **중간체 28c** (131 mg, 0.172 mmol)를 피리딘 (0.86 mL)에 흡수시켜서 현탁액을 생성하였다. 트라이에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (0.14 mL, 0.86 mmol)를 첨가한 후, TEA (2.1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 프로필렌 튜브에 밀봉하고 50 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (3.21 mL)로 희석한 후, 물 중의 CaCl₂ 용액 (물 중 0.556 M, 3.2 mL, 1.72 mmol)을 첨가하였다. 탁한 백색 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 물 (5 x 5 mL)로 세척하였다. 투명한 수용성 여과액을 고체 잔류물로 농축시켰다. ¹⁹F NMR에 의해 HF가 관찰되지 않았다. 미정제 화합물을 셀라이트에 흡착시키고 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리 에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 10% ACN)로 정제하여 *N,N*-다이에틸에탄아민 염 (78 mg, 53%)으로서 깨끗한 **I-5c**를 제공하였다. LCMS (AA) *m/z* = 650.1 (M+H).
- [0659] 5 단계: (2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-16-하이드록시-14-(피리미딘-4-일옥시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-2,10-비스(싸이올레이트) 2,10-다이옥사이드, 또는
- [0660] (2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-16-하이드록시-14-(피리미딘-4-일옥시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-2,10-비스(싸이올레이트) 2,10-다이옥사이드, 또는
- [0661] (2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-16-하이드록시-14-(피리미딘-4-일옥시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-2,10-비스(싸이올레이트) 2,10-다이옥사이드, 또는
- [0662] (2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-16-하이드록시-14-(피리미딘-4-일옥시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-2,10-비스(싸이올레이트) 2,10-다이옥사이드, (**I-5c**)
- [0663] 800 mg Bio-Rad BT AG 50W-X8 수지, 100-200 메쉬 수소 형태를 물 (8 mL)에 슬러리한 다음 유리 컬럼 (0.5 "x 6")에 로딩하고, 과량의 물을 중력에 의해 배출시켰다. NaOH (물 중 1 N, 8 mL)를 중력을 통해 컬럼을 통과시켰다. 이어서, 컬럼을 중력을 통해 물 (16 mL)로 행구었다. pH 종이를 사용하여 물의 최종 부분이 중성임을 확인하였다. **I-5c**의 비스-*N,N*-다이에틸에탄아민 염 (40.5 mg, 0.0475 mmol)을 1 mL의 물에 용해시키고 컬럼에 로딩하고, 또 다른 1 mL의 물을 사용하여 바이알을 컬럼 상에서 행구었다. 컬럼을 10mL의 물로 용리시키고 신틸레이션 바이알에서 두가지 분획, 첫 번째 분획 ~ 8mL 및 두 번째 분획 ~ 4mL로 수집하였다. UPLC/MS에 의해서 제1 분획 (~ 8 mL)만이 생성물을 함유하므로, 이 분획을 밤새 동결 건조시켜 **I-5c** 다이소듐 염 (31.0 mg, 94%)을 생성하였다. LCMS (AA): *m/z* = 650.1 (M+H). ¹H NMR (D₂O) δ 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.75 (dd, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.46 (td, *J* = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 5.35-5.42 (m, 1H), 4.98 (quin, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.63-4.69 (m 1H), 4.43 (br d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.34 (ddd, *J* = 11.6, 9.0, 2.4 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 12.1, 2.2 Hz, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 3.81-3.90 (m,

1H), 2.37-2.60 (m, 3H), 2.29 (dt, $J = 13.8, 6.6$ Hz, 1H), , 1.55-1.72 (m, 1H). ^{31}P NMR (D_2O) δ 54.13 (s, 1P), 52.59 (s, 1P).

[0664] 실시예 16A

[0665] 중간체 28c를 표의 출발 물질로 대체하면서, 4 단계로 시작하는 실시예 16에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다. *N,N*-다이에틸에탄아민 염을 수득한 경우, 실시예 16의 단계 5를 수행하지 않았다.

ML 번호 생성물	염 형태	출발 물질	LCMS 자료	NMR 자료
I-5a	Et ₃ N	중간체 28a	LCMS (AA): m/z = 650.1 (M+H).	^1H NMR (D_2O) δ 8.64 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.32-5.46 (m, 2H), 4.96-5.06 (m, 1H), 4.60 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.02-4.22 (m, 3H), 3.85 (dt, $J = 11.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.15 (q, $J = 7.3$ Hz, 8H), 2.40-2.57 (m, 4H), 1.51-1.63 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 12H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 58.98 (s, 1P), 53.96 (s, 1P).
I-5b	Et ₃ N	중간체 28b	LCMS (AA): m/z = 650.0 (M+H).	^1H NMR (D_2O) δ 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, J =6.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.44 (spt, $J = 4.4$ Hz, 2H), 5.02-5.10 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.31 (ddd, $J = 12.2, 10.1, 2.2$ Hz, 1H), 3.98-4.13 (m, 2H), 3.83 (dt, $J = 10.5, 2.9$ Hz, 1H), 3.15 (q, $J = 7.3$ Hz, 12H), 2.37- 2.55 (m, 4H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.23 (t, J

[0666]

				= 7.2 Hz, 18H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 58.60 (s, 1P), 54.10 (s, 1P).
I-5d	2-Na	중간체 28d	LCMS (AA): m/z = 650.1 (M+H).	^1H NMR (D_2O) δ 8.64 (s, 1H), 8.40 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.86 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.99 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.35-5.51 (m, 2H), 5.06 (br s, 1H), 4.55 (br d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.41 (br s, 1H), 4.25-4.37 (m, 1H), 3.97-4.15 (m, 2H), 3.77-3.88 (m, 1H), 2.36-2.59 (m, 4H), 1.60 (br q, J = 7.6 Hz, 1H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 58.61 (s, 1P), 54.13 (s, 1P).

[0667]

[0668] 화합물 I-5b 및 I-5d를 개별적으로 분리하였지만, NMR 및 MS에 의한 추가 분석은 I-5b 및 I-5d가 동일한 화합물임을 나타냈다.

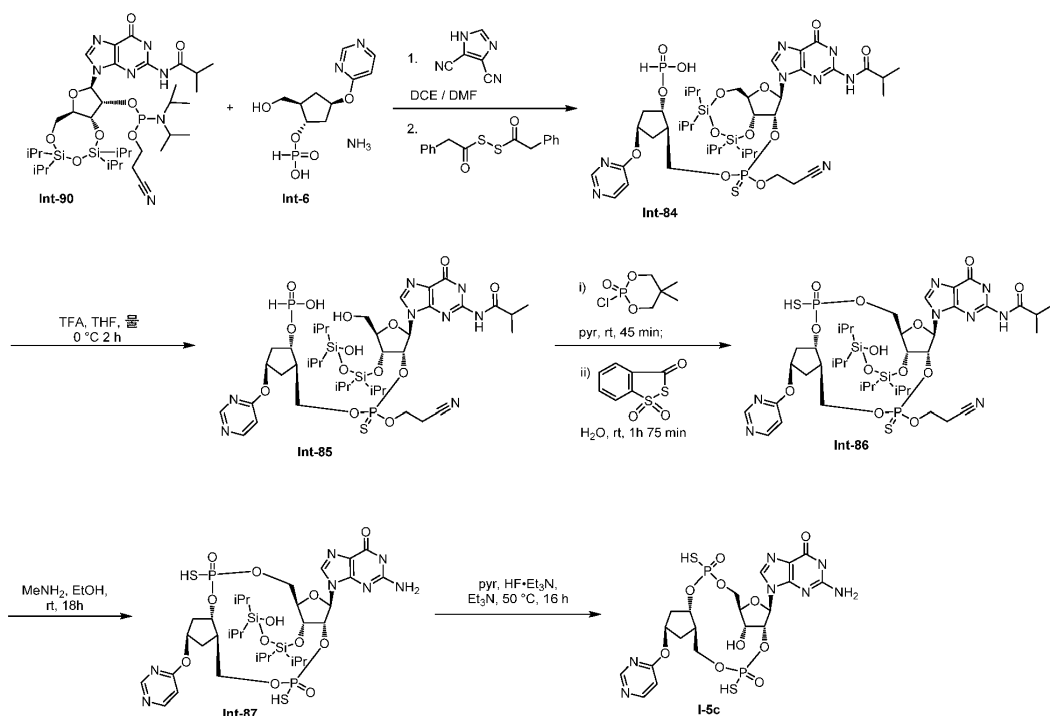
[0669] 실시예 16B

[0670] 대체 합성으로서, 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술폰데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0671] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술폰데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0672] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술폰데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0673] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술폰데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-5c



[0674]

[0675]

1 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([(*R*)-(2-시아노에톡시)(6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 또는

[0676]

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-([(*S*)-(2-시아노에톡시)(6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 84

[0677]

중간체 6 암모늄 염 (3.40 g, 11.7 mmol) 및 중간체 90 (13.0 g, 16.4 mmol)의 혼합물을 건조 ACN에 용해시키고 농축시켰다 (3 x 100mL). 이를 건조 톨루엔 (100 mL)으로 반복하고 혼합물을 최종적으로 진공 하에 30분 동안 건조시켰다. DMF (19 mL) 및 DCE (77 mL)를 첨가하여 현탁액을 제공하였다. 별도의 플라스크에서 4,5-디시아노이미다졸 (2.90 g, 24.5 mmol)을 건조 ACN에 용해시키고 농축 건조시켰다 (2 x 50 mL); 이를 건조 톨루엔 (50 mL)으로 반복한 다음, 생성된 혼합물을 DMF (4.4 mL) 및 DCE (17.6 mL)에 용해시키고 질소 대기 하에 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 고체로 비스(페닐아세틸)다이설파이드 (3.89 g, 12.9 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 90분 동안 교반하였다. DCE를 증발시키고, 혼합물을 EtOAc (240 mL), THF (120 mL) 및 1:1 포화 수용액인 NaHCO₃ 용액/ 물 (120 mL)로 희석하였다. 유기상을 분리하고 수용상에 EtOAc (240 mL), THF (120 mL) 및 염수 (40 mL)를 첨가하였다. 유기상을 분리하고 EtOAc (250 mL)로 수용상을 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수 (60 mL)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 농축시켰다. 메탄올과 DCM (10% MeOH, 100mL)의 혼합물을 유성 혼합물에 첨가하고 침전물을 여과하고 DCM (5 x 5mL)으로 세척하였다. 여과액을 증발시키고 미정제 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 두 부분 (DCM 중 5-40% MeOH)으로 정제하여 중간체 84를 제1 용리 피크 (4.95, 40%)로서 생성하였다. LCMS (AA): *m/z* = 1001.1 (M+H).

[0678]

2 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([(*R*)-(2-시아노에톡시)(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(하이드록시메틸)-4-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일}옥시)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 또는

[0679]

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-([(*S*)-(2-시아노에톡시)(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(하이드록시메틸)-4-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일}옥시)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 85

- [0680] 중간체 85는 실시예 49, 2 단계에 기재된 절차에 따라 중간체 84로부터 제조되었다. LCMS (AA): m/z = 1019.2 (M+H).
- [0681] 3 단계: N -(9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드 또는
- [0682] N -(9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드 또는
- [0683] N -(9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드 또는
- [0684] N -(9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드
- [0685] 중간체 85 (5.36g, 5.26mmol)를 건조 ACN에 용해시키고 농축 건조 (3 x 30mL)하고, 진공 하에서 10분 동안 건조시킨 다음, 질소 대기 하에서 피리딘 (105mL)에 용해시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2-옥사이드 (3.40g, 18.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 물 (3.32 mL, 184 mmol)에 이어서 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (1.60 g, 7.89 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 1시간 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 EtOAc (240 mL) 및 5% NaHCO₃ (80 mL)로 희석한 다음 추출하였다. 상을 분리하고 수용상을 염수 (25 mL)로 희석한 다음 EtOAc (240 mL 및 200 mL)로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수 (60 mL)로 세척한 다음 Na₂SO₄상에서 건조시키고 증발시켜, 미량의 소수 부분 입체 이성질체를 함유하는 단일 주요 부분 입체 이성질체로서 미정제 생성물을 생성하였다. 미정제 물질을 셀라이트에 흡착시키고 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-10% MeOH)로 정제하여 중간체 86 (2.01g, 37%)을 생성하였다. LCMS (AA): m/z = 1033.2 (M+H).
- [0686] 4 단계: 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [0687] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [0688] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [0689] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 중간체 87
- [0690] 중간체 86 (2.01g, 1.95mmol)을 질소 대기 하에서 메틸아민 용액 (EtOH 중 33%, 58.4mL, 469mmol)에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 메틸아민의 또 다른 부분 (EtOH 중 33%, 15.0 mL, 120 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 LCMS로 출발 물질을 보았다. 추가 메틸아민 (EtOH 중 33%, 10.0 mL, 80.3 mmol)을 첨가하고, 메틸아민의 다른 부분 (EtOH 중 33%, 10.0 mL, 80.3 mmol)을 첨가하면서 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였고, 반응 상기 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 다음 진공 하에 10분 동안 두었다. 미정제 물질을 셀라이트에 흡착시

키고 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 2-40% MeOH)로 정제하여 **중간체 87** (1.07g, 60.4%)을 생성하였다. LCMS (AA): m/z = 910.1 (M+H).

[0691] 5 단계: 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0692] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

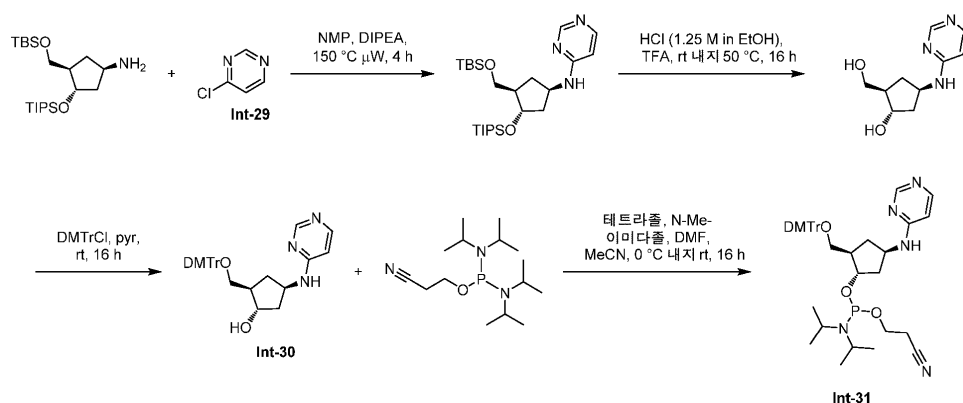
[0693] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0694] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-5c

[0695] **중간체 87** (553 mg, 0.608 mmol)을 피리딘 (3.04 mL, 37.6 mmol)에 흡수시켜서 현탁액을 제공하였다. 트라이에틸아민 트리하이드로폴루오라이드 (0.505 mL, 3.04 mmol)를 첨가한 후, TEA (7.60 mL, 54.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 프로필렌 튜브에 밀봉하고 50 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (11.4 mL, 632 mmol)로 희석하였다. 이어서, 물 (11.4 mL) 중 CaCl₂ (1.05 g, 9.12 mmol)의 용액을 첨가하였다. 탁한 백색 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 물 (7 x 5 mL)로 세척하였다. 약간 탁한 수용성 여과액을 셀라이트를 통해 다시 여과한 다음, 고체 잔류물로 농축시켰다. ¹⁹F NMR에 의해 HF가 관찰되지 않았다. 미정제 화합물을 셀라이트에 흡착시키고 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리 에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-15% ACN)로 정제하여 비스-*N,N*-다이에틸에탄아민 염 (430 mg, 83.1%)으로서 깨끗한 **I-5c**를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 650.0 (M+H).

[0696] **실시예 17**

[0697] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸)-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 2-시아노에틸 디이소프로필포스포아미도이트, **중간체 31**



[0698]

[0699] 1 단계: *N*-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)메틸]-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}피리미딘-4-아민

[0700] NMP (8.00 mL) 중 4-클로로피리미딘 (916 mg, 7.68 mmol)의 용액에 DIPEA (3.35 mL, 19.2 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이어서 (1*R*,3*R*,4*S*)-3-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)메틸]-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜탄아민 (2.57 g, 6.40 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사하에 150°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물을 첨가한 다음 EtOAc로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥세인 중 0-100% EtOAc)로 정제하여 *N*-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)메틸]-4-[(트리이소프로필실릴)옥시]사이클로펜틸}피리미딘-4-아민 (870 mg, 28%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 480.4

(M+H).

[0701] **2 단계: (1S,2R,4R)-2-(하이드록시메틸)-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜탄올**

[0702] *N*-((1R,3R,4S)-3-((*tert*-부틸(다이메틸)실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸}피리미딘-4-아민 (860 mg, 1.79 mmol)을 HCl (EtOH 중 1.25M, 2.00mL, 2.50mmol) 및 TFA (2.00mL, 26.0mmol)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 2시간 동안 50 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 피리딘 (3 x 15 mL)으로부터 농축시켰다. 미정제 화합물을 추가 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0703] **3 단계: (1S,2R,4R)-2-([비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸)-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜탄올, 중간체 30**

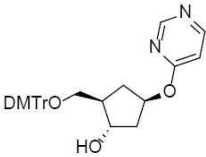
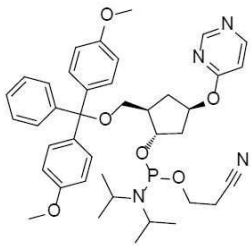
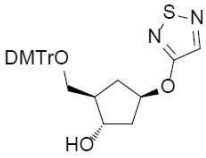
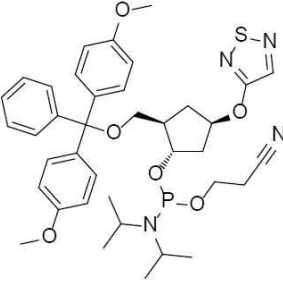
[0704] 피리딘 (10.0 mL) 중 (1S,2R,4R)-2-(하이드록시메틸)-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜탄올 (375 mg, 1.79 mmol)에 DMTrCl (705 mg, 2.06 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 EtOAc에 흡수시켰다. 상기 용액을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-15% MeOH로 정제하여, (1S,2R,4R)-2-([비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸)-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜탄올 (중간체 30, 490 mg, 53%)을 제공하였다. LCMS (FA): *m/z* = 512.3 (M+H).

[0705] **4 단계: (1S,2R,4R)-2-([비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸)-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 2-시아노에틸 디이소프로필포스포아미다이트, 중간체 31**

[0706] **중간체 30** (870 mg, 1.70 mmol)을 건조 ACN에 용해시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 DMF (2.2 mL)에 흡수시켰다. 1-메틸이미다졸 (83.7 mg, 1.07 mmol) 및 1*H*-테트라졸 (ACN 중 0.45 M, 4.50 mL, 2.04 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 다음, 2-시아노에틸 *N,N,N',N'*-테트라이소프로필 포스포로디아미다이트 (1.22 mL, 3.83 mmol)를 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 16시간 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고 포화 NaHCO₃ 수용액 (10 mL)으로 세척하였다. 수용상을 EtOAc (2 x 60 mL)로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수로 세척하고, MgSO₄상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인 중 0-100% EtOAc, 0.5% TEA포함)으로 정제하여 (1S,2R,4R)-2-([비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸)-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 2-시아노에틸 디이소프로필포스포아미다이트 (중간체 31, 880 mg, 73%)인 부분 입체 이성질체 혼합물을 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.38 - 8.41 (m, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 3H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 5H), 6.85 - 6.92 (m, 4H), 6.39 - 6.43 (m, 1H), 4.10 - 4.26 (m, 1H), 3.73 - 3.76 (m, 6H), 3.62 - 3.72 (m, 1H), 3.46 - 3.59 (m, 4H), 3.09 - 3.15 (m, 1H), 2.86 - 3.02 (m, 1H), 2.72 - 2.77 (m, 1H), 2.61 - 2.66 (m, 1H), 2.29 - 2.42 (m, 1H), 2.16 - 2.27 (m, 1H), 2.00 - 2.15 (m, 1H), 1.64 - 1.75 (m, 1H), 1.25 - 1.38 (m, 1H), 1.00-1.22 (m, 12H). ³¹P NMR (DMSO-*d*₆) δ 146.69 (s, 0.5P), 146.39 (s, 0.5P).

[0707] **실시예 18**

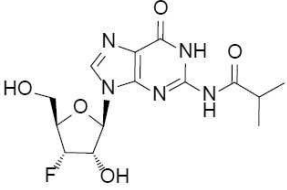
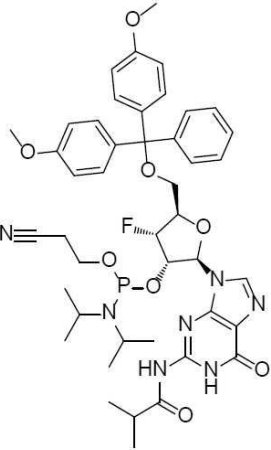
[0708] **중간체 30**을 표의 출발 물질로 대체하면서, 4 단계로 시작하는 실시예 17에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

출발 물질	중간체	NMR 자료
 Int-5	 Int-32	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 - 8.78 (m, 1H), 8.48 - 8.51 (m, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 2H), 7.18 - 7.33 (m, 7H), 6.79 - 6.89 (m, 5H), 5.41 - 5.50 (m, 1H), 4.19 - 4.35 (m, 1H), 3.72 - 3.76 (m, 6H), 3.62 - 3.71 (m, 1H), 3.46 - 3.61 (m, 3H), 3.10 - 3.16 (m, 1H), 2.96 - 3.09 (m, 1H), 2.62 - 2.75 (m, 2H), 2.41 - 2.48 (m, 1H), 2.20 - 2.31 (m, 1H), 2.05 - 2.19 (m, 1H), 1.94 - 2.04 (m, 1H), 1.52 - 1.65 (m, 1H), 1.01-1.24 (m, 12H). ³¹ P NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 146.88 (s, 0.5P), 146.49 (s, 0.5P).
 Int-95	 Int-96	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.29 - 8.26 (m, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 5H), 6.91 - 6.83 (m, 4H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 4.37 - 4.18 (m, 1H), 3.75 - 3.72 (m, 7H), 3.62 - 3.43 (m,

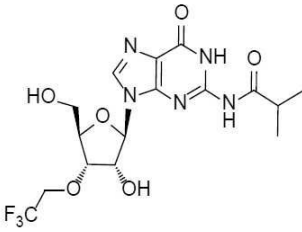
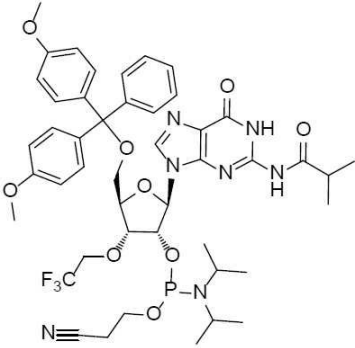
	Int-96	3H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.35 - 2.02 (m, 3H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.21 - 0.97 (m, 13H). ³¹ P NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 146.95 (s, 0.5P), 146.58 (s, 0.5P).
--	----------------------	---

실시예 18A

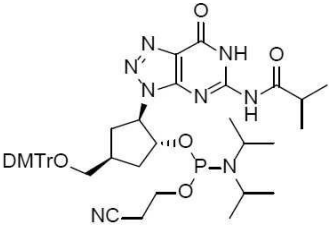
(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(하이드록시메틸)-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜탄올을 표의 출발 물질로 대체하면서, 3 단계로 시작하는 실시예 17에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

출발 물질	중간체	NMR 자료
	 Int-99	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.09 (br s, 1H), 11.55 (br s, 1H), 8.07 - 8.10 (m, 1H), 7.19 - 7.38 (m, 9H), 6.81 - 6.88 (m, 4H), 5.98 - 6.03 (m, 1H), 5.05 - 5.43 (m, 2H), 4.27 - 4.47 (m, 1H), 3.71 - 3.78 (m, 7H), 3.34 - 3.63 (m, 5H), 2.66 - 2.84 (m, 2H), 2.53 - 2.62 (m, 1H), 0.96 - 1.18 (m, 15H), 0.76 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H). ³¹ P NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ

[0713]

		151.56 (br d, $J = 7.8$ Hz, 0.5 P), 151.36 (br d, $J = 3.9$ Hz, 0.5 P).
	 Int-107	^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.06 (br s, 1H), 11.61 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.17 - 7.35 (m, 9H), 6.80 - 6.86 (m, 4H), 5.89 - 6.05 (m, 1H), 4.98 - 5.19 (m, 1H), 3.94 - 4.47 (m, 5H), 3.73 (d, $J = 1.2$ Hz, 7H), 3.39 - 3.57 (m, 4H), 2.87 - 2.91 (m, 1H), 2.70 - 2.79 (m, 2H), 0.99 - 1.25 (m, 15H), 0.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{31}P NMR (DMSO- d_6) δ

[0714]

		151.15 (s, 0.5P), 150.19 (s, 0.5P).
 Int-97	 Int-98	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 12.05 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.33 (m, 7H), 6.85 (m, 4H), 5.09 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.81 (m, 7H), 3.61 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.42 (m, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.14 (m, 15H), 0.88 (m, 3H). ³¹ P NMR (CDCl ₃) δ 149.09 (s, 0.5P), 147.58 (s, 0.5P).

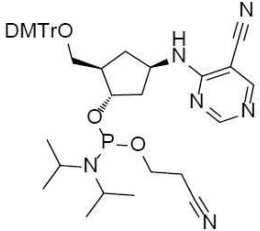
[0715]

[0716]

실시예 19

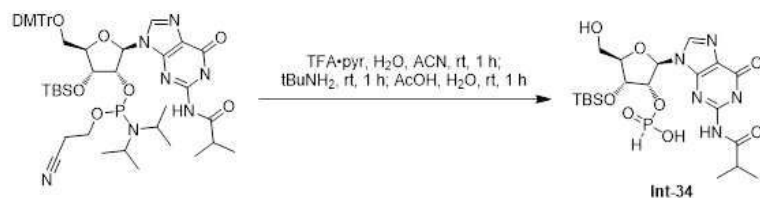
[0717]

중간체 29을 표의 출발 물질로 대체하면서, 1 단계로 시작하는 실시예 17에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

출발 물질	중간체	NMR 자료
	 Int-33	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 - 8.64 (m, 1H), 8.59 - 8.60 (m, 1H), 8.03 - 8.08 (m, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.22 - 7.35 (m, 7H), 6.86 - 6.92 (m, 4H), 4.66 - 4.77 (m, 1H), 4.14 - 4.29 (m, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 6H), 3.64 - 3.72 (m, 1H), 3.47 - 3.61 (m, 3H), 3.09 - 3.17 (m, 1H), 2.87 - 3.00 (m, 1H), 2.63 - 2.76 (m, 2H), 2.19 - 2.32 (m, 2H), 1.93 - 2.09 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 1.42 - 1.53 (m, 1H), 1.08 - 1.15 (m, 9H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H). ³¹ P NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 146.75 (s, 0.5P), 146.54 (s, 0.5P).

실시예 20

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 34

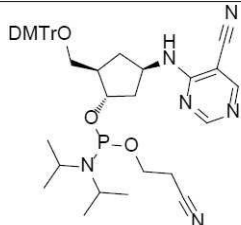
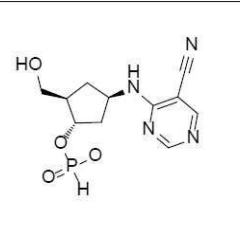


ACN (5 mL) 중 (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-4-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일 2-시아노에틸 디이소프로필포스포아미다이트 (1.00 g, 1.03 mmol)에 물 (40.0 μL, 2.22 mmol) 및 피리딘 트라이플루오로아세트레이트 (235 mg, 1.22 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. *tert*-부틸아민 (5.00 mL, 47.6 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 아세트산 (3.81mL, 66.6mmol) 및 물 (800 μL, 4.44mmol)에 용해시켰다. 생성한 오렌지색 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 ACN (2 x 25 mL) 및 톨루엔 (2 x 25 mL)으로부터 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-40% MeOH/EtOH [1:1])로 정제하여 *tert*-부틸아민 염 (375 mg, 68%)으로서, (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일 하이드로젠 포스포네이트(중간체 34)를 제공하였다. LCMS (FA): *m/z* = 532.2 (M+H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 1H), 4.34 (dd, *J* = 1.4, 4.7 Hz, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 1.23 - 1.19 (m, 9H), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.14 (d, *J* = 4.5 Hz, 6H). ³¹P NMR (DMSO-*d*₆) δ -0.95 (s,

1P).

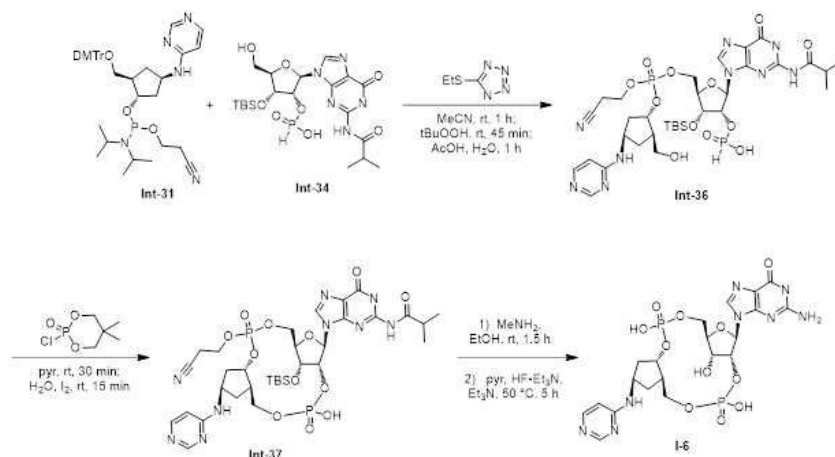
실시예 21

2-시아노에틸 디이소프로필포스포아미다이트 출발 물질을 표의 출발 물질로 대체하면서, 실시예 20에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

출발 물질	중간체	LCMS 자료
 Int-33	 Int-35	LCMS (FA): $m/z = 299.1$ (M+H).

실시예 22

2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,10,16-트라이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스포사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 화합물 I-6



1 단계: (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-5-({[(*S*)-(2-시아노에톡시){[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(하이드록시메틸)-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸]옥시}포스포릴]옥시}메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일 하이드로젠 포스포네이트, 및

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-5-({[(*R*)-(2-시아노에톡시){[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(하이드록시메틸)-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸]옥시}포스포릴]옥시}메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 36

중간체 31 (630 mg, 0.885 mmol) 및 중간체 34 (360 mg, 0.677 mmol)의 혼합물을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시켰다 (3 x 25 mL). 이어서 잔류물을 질소 대기 하에 ACN (2.63 mL)에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (265 mg, 2.03 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해시키고, 농축 건조 (3 x 10 mL)하고, ACN (1.20 mL)에 흡수시키고 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. *tert*-부틸 하이드로퍼옥사이드(노네인 중 5.50 M, 0.370 mL, 2.03 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 물 (0.398 mL, 22.1 mmol) 중 싸이오황산 나트륨 (375 mg, 2.37 mmol)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀀치하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 2분 동안 건조시켰다. 잔류물을 아세트산 (2.85 mL, 49.8 mmol) 및 물 (0.713 mL, 39.6 mmol)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 혼합물을 2분 동안 음파처리

한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 희석하고 농축했다. 잔류물을 톨루엔으로부터 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-70% MeOH)로 정제하여 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 **중간체 36** (320 mg, 53%)을 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 856.4 (M+H).

[0732] 2 단계: N -[9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-2-(2-시아노에톡시)-10-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸프로판아마이드, 및

[0733] N -[9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-2-(2-시아노에톡시)-10-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸프로판아마이드, **중간체 37**

[0734] 중간체 36 (300 mg, 0.351 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조 (3 x 10 mL) 한 후 진공 하에 15분 동안 건조시켰다. 잔류물을 아르곤 대기 하에서 피리딘 (7.99 mL, 98.7 mmol)에 용해시킨 다음, 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-다옥사포스포리난 2- 옥사이드 (236 mg, 1.23 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 물 (0.221mL, 12.3mmol) 및 요오드 (116mg, 0.456mmol)를 첨가하고 8분 동안 교반을 계속하였다. 물 (0.5 mL) 중 싸이오황산 나트륨 (74.3 mg, 0.456 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 톨루엔 (15 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (15 mL)으로부터 농축시키고 15분 동안 진공에서 건조시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-100% MeOH)로 정제하여 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 **중간체 37** (170 mg, 57%)을 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 854.3 (M+H).

[0735] 3 단계: 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-2,10-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온

[0736] 중간체 37을 메틸아민 (EtOH 중 33%, 5.87 mL, 47.1 mmol)에 흡수시키고 반응 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-100% MeOH)로 정제하여 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-2,10-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온을 제공하였다 (135 mg, 95%). LCMS (FA): m/z = 731.3 (M+H).

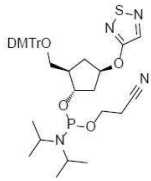
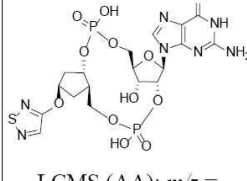
[0737] 4 단계: 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,10,16-트라이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, **I-6**

[0738] 피리딘 (0.896 mL, 11.1 mmol) 중 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-2,10-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 (131 mg, 0.179 mmol)의 현탁액에 트라이에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (0.149 mL, 0.896 mmol)에 이어서 TEA (2.14 mL, 15.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 프로필렌 튜브에 밀봉하고 50 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물 (3.21 mL)로 희석한 다음, 물 (3.21 mL) 중 CaCl₂ (207 mg, 2.17 mmol)를 첨가하였다. 탁한 백색 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 이후 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 물 (5 x 5 mL)로 세척하였다. 투명한 수용성 여과액을 고체 잔류물로 농축시켰다. ¹⁹F NMR에 의해 HF가 관찰되지 않았다. 미정제 잔류물을 ACN (25 mL)에 현탁시킨 후 셀라이트에 흡착시켰다. 미정제 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸암모늄 아세테이트(10 mM) 중 10-100% ACN)로 정제하여 N,N -다이에틸에탄아민 (**I-6**, 73 mg, 50%)으로서, 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,10,16-트라이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온을 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 617.1 (M+H). ¹H NMR (D₂O) δ 8.50 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 6.59 (br s, 1H), 5.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.37 (td, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 4.73-4.80 (m, 1H), 4.61 (d, J =

4.2 Hz, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.39 (q, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.11-4.23 (m, 2H), 3.95 (dt, $J = 10.6, 2.7$ Hz, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 8H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.23 (br d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.37 (s, 1H), 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 12H); ^{31}P NMR (D_2O) δ -0.72 (s, 1P), -0.79 (s, 1P).

[0739] 실시예 22A

[0740] 중간체 31을 표의 출발 물질로 대체하면서, 1 단계로 시작하는 실시예 22에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다. 달리 언급되지 않는 한, 화합물은 상기 *N,N*-다이에틸에탄아민 염이다.

화합물	염 형태	출발 물질	최종 화합물/ LCMS 자료	NMR 자료
I-16	Et_3N	 Int-96	 LCMS (AA): $m/z = 624.0$ (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 7.96 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.29 - 5.19 (m, 2H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 4.53 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.30 - 4.26 (m, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.04 (q, $J = 7.3$ Hz, 12H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 18H). ^{31}P NMR (D_2O) δ -0.56 (s, 1P), -0.65 (s, 1P).

[0741]

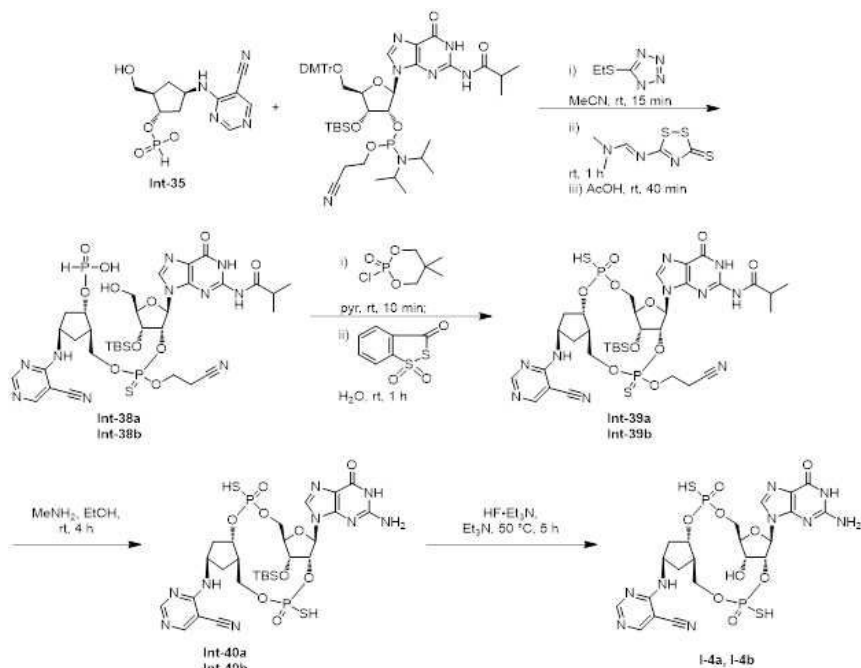
[0742] 실시예 23

[0743] 4-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이설파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-14-일]아미노}피리미딘-5-카보나이트릴, 또는

[0744] 4-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이설파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-14-일]아미노}피리미딘-5-카보나이트릴, 또는

[0745] 4-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이설파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-14-일]아미노}피리미딘-5-카보나이트릴, 또는

[0746] 4-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이설파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-14-일]아미노}피리미딘-5-카보나이트릴, I-4a 또는 I-4b



1 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([(*R*)-([(*2R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시)(2-시아노에톡시)포스포로싸이오일]옥시)메틸)-4-[(5-시아노피리미딘-4-일)아미노]사이클로헥실 하이드로젠 포스포네이트, 및 (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([(*S*)-([(*2R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시)(2-시아노에톡시)포스포로싸이오일]옥시)메틸)-4-[(5-시아노피리미딘-4-일)아미노]사이클로헥실 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 38a 및 38b

N-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-[2-시아노에톡시-(디이소프로필아미노)포스포닐]옥시-테트라하이드로퓨란-2-일]-6-옥소-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸-프로판아마이드 (1.57 g, 1.62 mmol) 및 중간체 35 (500 mg, 1.35 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조 (3 x 50 mL)하고 진공 하에 1시간 동안 건조시킨 다음, 아르곤 대기 하에서 ACN (5.0 mL)에 현탁시켰다. 별도로, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (526 mg, 4.04 mmol)을 ACN (3 x 20 mL)으로부터 농축하고, 진공 하에 1시간 동안 건조시키고, ACN (3.0 mL)에 용해시키고 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. ((다이메틸아미노)-메틸리덴)아미노)-3*H*-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (346 mg, 1.62 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 진공 하에 1시간 동안 건조시켰다. 잔류물에 아세트산 (5.41 mL) 및 물 (1.3 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 톨루엔으로부터 농축시키고 진공 하에 건조시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 20-50% MeOH)에 의해 정제하여 중간체 38a (264 mg, 21%)를 제1 용리 피크로서 제공하고 불순물이 섞인 혼합물로서 중간체 38b (670 mg, 52%)를 제2 용리 피크로 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 897.3 (M+H).

2 단계: *N*-(9-((2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-14-[(5-시아노피리미딘-4-일)아미노]-2-옥시도-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 또는

N-(9-((2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-14-[(5-시아노피리미딘-4-일)아미노]-2-옥시도-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 또는

N-(9-((2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-14-

[(5-시아노피리미딘-4-일)아미노]-2-옥시도-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일}-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 또는

[0754] *N*-(9-((2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-14-[(5-시아노피리미딘-4-일)아미노]-2-옥시도-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일}-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 중간체 39a

[0755] 중간체 38a (260 mg, 0.290 mmol)를 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조 (3 x 10 mL)하고, 진공 하에 1 시간 동안 건조시키고 피리딘 (6.00 mL)에 용해시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2-옥사이드 (187 mg, 1.02 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 물 (0.18 mL, 10.2 mmol) 및 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (70.4 mg, 0.348 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 톨루엔을 첨가하고, 반응 혼합물을 농축시키고 톨루엔 (2 x 20 mL)으로부터 농축 건조시켰다. 부분 입체 이성질체의 미정제 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 10-40% MeOH)로 정제하여 제2 용리 피크로서 중간체 39a (180 mg, 68%)를 제공하였다. LCMS (AA): *m/z* = 911.2 (M+H).

[0756] 3 단계: 4-((2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이옥시도-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-14-일]아미노)피리미딘-5-카보나이트릴, 또는

[0757] 4-((2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이옥시도-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-14-일]아미노)피리미딘-5-카보나이트릴, 또는

[0758] 4-((2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이옥시도-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-14-일]아미노)피리미딘-5-카보나이트릴, 또는

[0759] 4-((2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이옥시도-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-14-일]아미노)피리미딘-5-카보나이트릴, 중간체 40a

[0760] 중간체 39a (207 mg, 0.2272 mmol)를 질소 대기 하에서 메틸아민 (EtOH 중 33%, 6.00 mL, 48.2 mmol)에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 10-100% ACN)에 의해 정제하여 불순물이 섞인 생성물을 제공하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 30-70% MeOH)에 의해 추가로 정제하여 중간체 40a (78 mg, 44%)를 제공하였다. LCMS (AA): *m/z* = 788.1 (M+H).

[0761] 4 단계: 4-((2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-14-일]아미노)피리미딘-5-카보나이트릴, 또는

[0762] 4-((2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-14-일]아미노)피리미딘-5-카보나이트릴, 또는

[0763] 4-((2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-14-일]아미노)피리미딘-5-카보나이트릴, 또는

[0764] 4-((2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-14-일]아미노)피리미딘-5-카보나이트릴, I-4a

[0765] 중간체 40a (77 mg, 0.098 mmol)를 폴리 프로필렌 튜브에서 TEA (0.300 mL, 2.96 mmol)에 현탁시켰다. 트라이에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (0.080 mL, 0.489 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 50 °C에서 5시간 동안

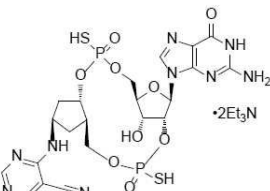
교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (1.5 mL) 중 CaCl_2 (109 mg, 0.977 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 염화칼슘 (33.0 mg, 0.296 mmol)을 추가로 첨가하고 1시간 동안 교반을 계속하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고 셀라이트를 물로 세척하였다. 투명한 수용성 여과액을 고체 잔류물로 농축시켰다. ^{19}F NMR에 의해 HF가 관찰되지 않았다. 미정제 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 10-30% ACN)로 정제하여 **I-4a**를 *N,N*-다이에틸에탄아민 염 (27 mg, 32%)으로 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 674.1 (M+H). ^1H NMR (D_2O) δ 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.42 (td, J = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 4.88 (quin, J = 5.5 Hz, 1H), 4.51-4.56 (m, 2H), 4.41 (br d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.31 (ddd, J = 11.3, 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.95-4.10 (m, 2H), 3.75-3.86 (m, 1H), 3.12 (q, J = 7.4 Hz, 9H), 2.25-2.46 (m, 3H), 2.13-2.24 (m, 1H), 1.31-1.43 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 14H). ^{31}P NMR (D_2O) δ 54.02 (s, 1P), 52.63 (s, 1P).

[0766]

실시예 23A

[0767]

중간체 **38a**를 표의 출발 물질로 대체하면서, 2 단계로 시작하는 실시예 23에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

화합물	염 형태	출발 물질	최종 화합물/ LCMS 자료	NMR 자료
I-4b	Et_3N	중간체 38b	 LCMS (AA): m/z = 674.0 (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.30-5.45 (m, 1H), 4.90-4.99 (m, 1H), 4.63 (quin, J = 8.0 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 2.3 Hz, 1H), 4.28 (ddd, J = 12.3, 10.2, 1.9 Hz, 1H), 4.05 (dt, J = 12.3, 2.0 Hz, 1H), 3.78-3.95 (m, 2H), 3.11 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.34-2.49 (m, 3H), 2.03 (ddd, J = 14.7, 8.9, 5.9 Hz, 1H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 19H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 58.55 (s, 1P), 53.99 (s, 1P).

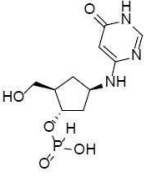
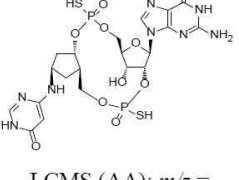
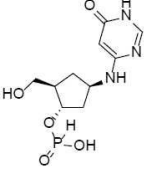
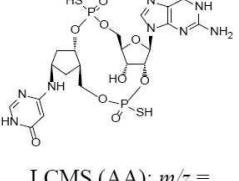
[0768]

[0769]

실시예 23B

[0770]

중간체 35를 표의 *H*-포스포네이트로 대체하면서, 1 단계로 시작하는 실시예 23에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

화합물	염 형태	H- 포스포네이트	최종 화합물/ LCMS 자료	NMR 자료
I-41a	Et ₃ N	 Int-158	 LCMS (AA): <i>m/z</i> = 665.1 (M+H)	¹ H NMR (MeOD) δ 8.12 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.96 - 4.94 (m, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 3H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.60 - 3.57 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.31 - 2.28 (m, 3H), 0.86 - 0.83 (m, 1H); ³¹ P NMR (MeOD) δ 61.17 (s, 1P), 55.29 (s, 1P).
I-41b	Et ₃ N	 Int-158	 LCMS (AA): <i>m/z</i> = 665.2 (M+H)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 7.87 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.84 - 4.81 (m, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.32 (bs, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.86 - 3.83 (m, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.13 - 2.09 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (m, 1H); ³¹ P NMR (D ₂ O) δ 53.93 (s, 1P), 52.90 (s, 1P).

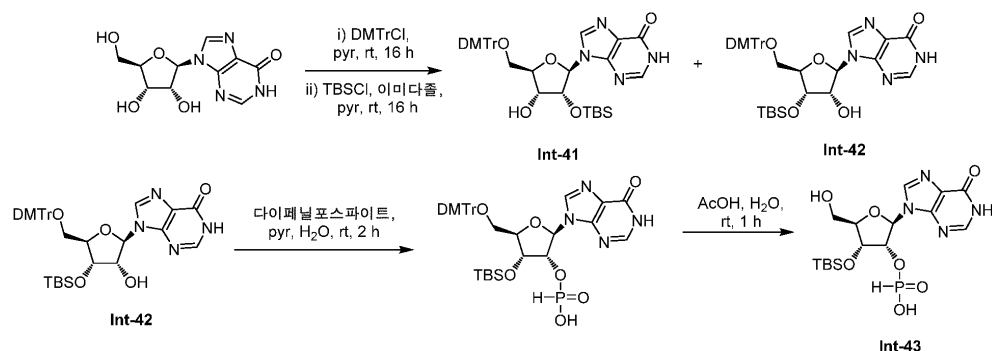
[0771]

실시예 24

[0772]

[0773]

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-5-(하이드록시메틸)-2-(6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)테트라하이드로퓨란-3-일 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 43



[0774]

[0775]

1 단계: 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-3,4-다이하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온

[0776]

이노신 (5.40 g, 20.1 mmol)을 50 °C에서 5시간 동안 진공 하에서 건조한 다음 질소 대기 하에서 피리딘 (104 mL)에 흡수시켰다. DMTrCl (4.10 g, 12.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. DMTrCl의 다른 부분 (4.10 g, 12.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. MeOH (10.0 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 물로 희석했다. 상을 분리하고 EtOAc로 수용상을

추출하였다. 혼합한 유기상을 물로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-10% MeOH)로 정제하여 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-3,4-다이하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온을 제공하였다 (7.02 g, 62%). LCMS (FA): m/z = 571.2 (M+H).

[0777] 2 단계: 9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-3-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-4-하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 중간체 41, 및

[0778] 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-4-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-3-하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 중간체 42

[0779] 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-3,4-다이하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 (6.80g, 11.9mmol), TBSCl (2.81g, 18.5mmol) 및 이미다졸 (2.43g, 35.3mmol)을 질소 대기 하에서 피리딘 (152mL)에 흡수시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반 한 후, 농축시키고 EtOAc 및 물로 회석하였다. 상을 분리하고 EtOAc로 수용상을 추출하였다. 혼합한 유기상을 물로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔으로부터 농축한 다음, 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-70% EtOAc)로 정제하여 제1 용리 피크로서, 9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-3-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-4-하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 (중간체 41) (3.19 g, 39%) LCMS (FA): m/z = 685.3 (M+H), ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.40 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.22-7.35 (m, J = 8.9, 1.6 Hz, 7H), 6.88 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 4H), 5.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.29 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 0.79 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.09 (s, 3H) 및 제2 용리 피크로서, 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-4-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-3-하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 (중간체 42) (1.77 g, 22%) LCMS (FA): m/z = 685.4 (M+H), ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.39 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 7H), 6.81-6.86 (m, 4H), 5.86-5.89 (m, 1H), 5.42-5.45 (m, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 4.36-4.40 (m, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.09-3.16 (m, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H)을 제공하였다.

[0780] 3 단계: (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-4-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-2-(6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)테트라하이드로퓨란-3-일 하이드로젠 포스포네이트

[0781] 피리딘 (42.5 mL) 중 중간체 42 (3.08 g, 4.50 mmol)의 용액에 다이페닐 포스파이트 (1.73 mL, 9.01 mmol)를 아르곤 대기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (85.2 mL)을 첨가하고, 백색 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하여 무색 용액을 생성하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 톨루엔 (3 x 10 mL)으로부터 농축시켜 (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-4-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-2-(6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)테트라하이드로퓨란-3-일 하이드로젠 포스포네이트 (3.37 g, 99%)을 생성하였고, 이는 추가 정제없이 다음 단계에서 바로 사용되었다.

[0782] 4 단계: (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-5-(하이드록시메틸)-2-(6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)테트라하이드로퓨란-3-일 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 43

[0783] (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-4-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-2-(6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)테트라하이드로퓨란-3-일 하이드로젠 포스포네이트 (3.37 g, 4.50 mmol)에 물 (4.21 mL, 234 mmol) 및 아세트산 (16.8 mL, 294 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 음파처리하고 생성한 밝은 황색 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔 (2 x 10 mL)으로부터 농축시키고 셀라이트에 흡착시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-70% MeOH)로 정제하여 백색 고체로서 (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-5-(하이드록시메틸)-2-(6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)테트라하이드로퓨란-3-일 하이드로젠 포스포네이트 (중간체 43) (1.85 g, 58%)를 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 447.2 (M+H). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.30 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.35 (d, J = 580.1 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.90 (ddd, J = 11.0, 6.7, 5.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 4.6, 2.2 Hz, 1H), 3.78 (q, J = 2.1 Hz, 1H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 0.76

(s, 9H), 0.00 (s, 6H). ^{31}P NMR (DMSO- d_6) δ -0.51 (s, 1P).

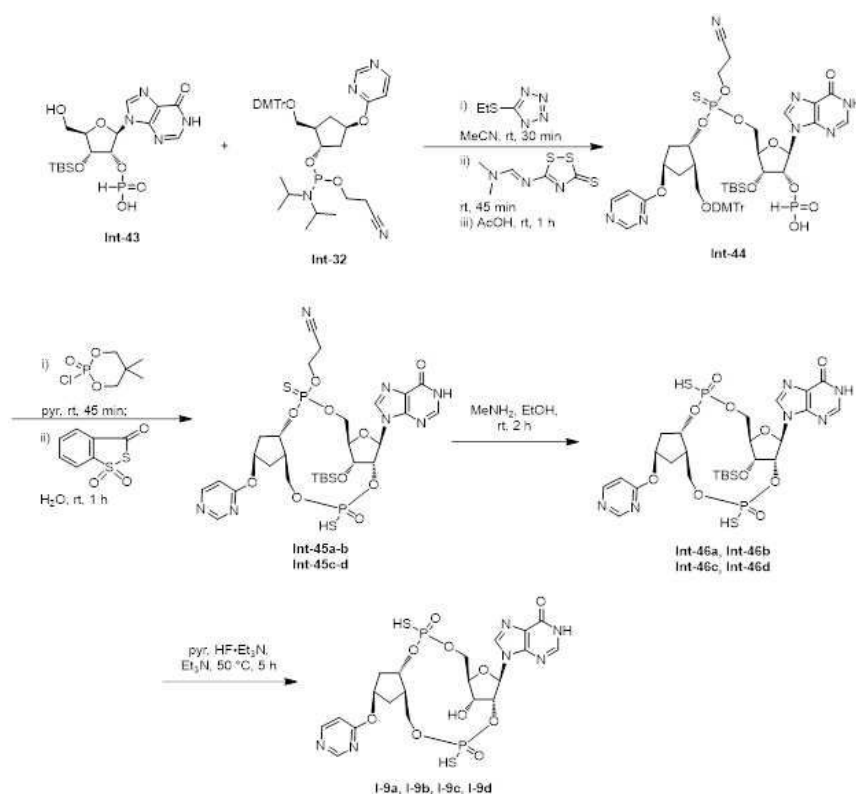
[0784] 실시예 25

[0785] 9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0786] 9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0787] 9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0788] 9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-9a-d



[0789]

[0790] 1 단계: (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-([(*R*)-{[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸]옥시}(2-시아노에톡시)포스포로싸이오일]옥시)메틸)-4-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-2-(6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)테트라하이드로퓨란-3-일 하이드로젠 포스포네이트, 및

[0791] (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-([(*S*)-{[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸]옥시}(2-시아노에톡시)포스포로싸이오일]옥시)메틸)-4-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-2-(6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)테트라하이드로퓨란-3-일 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 44

[0792] 중간체 43 (873 mg, 1.80 mmol) 및 중간체 32 (1.67 g, 2.34 mmol)의 혼합물을 ACN (3 x 10 mL)으로부터 농축하고, 진공에서 1시간 동안 건조시킨 다음, 아르곤 대기 하에서 ACN (6.59 mL) 및 THF (1.00 mL)에 현탁시켰다. 별도로, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (703 mg, 5.40 mmol)를 ACN (3 x 10 mL)으로부터 농축하고, ACN (3.00 mL)에 용해시킨 다음 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. ((다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3*H*-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (442 mg, 2.15 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 실온에서 45

분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 잔류물을 아세트산 (7.13 mL) 및 물 (1.78 mL)에 흡수시켰다. 반응 혼합물을 2분 동안 음파처리한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔 (2 x 10 mL)으로부터 농축시키고 셀라이트에 흡착시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-60% MeOH)로 정제하여 추가 정제가 필요없는 두가지 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 **중간체 44** (1.17 g, 70%)를 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 788.3 (M+H).

[0793] 2 단계: 3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-옥시도-7-(6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-14-(피리미딘-4-일옥시)-10-술파닐-2-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-2-일]옥시}프로페인나이트릴, 및

[0794] 3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-옥시도-7-(6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-14-(피리미딘-4-일옥시)-10-술파닐-2-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-2-일]옥시}프로페인나이트릴, 및

[0795] 3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-옥시도-7-(6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-14-(피리미딘-4-일옥시)-10-술파닐-2-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-2-일]옥시}프로페인나이트릴, 및

[0796] 3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-옥시도-7-(6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-14-(피리미딘-4-일옥시)-10-술파닐-2-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-2-일]옥시}프로페인나이트릴, **중간체 45 a-d**

[0797] **중간체 44** (1.17 g, 1.26 mmol)를 건조 피리딘에 용해시키고 농축 건조 (3 x 10mL)하고, 진공 하에서 10분 동안 건조시켰다. 아르곤 대기 하에서 피리딘 (25.3 mL)에 용해시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2-옥사이드 (815 mg, 4.42 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2-옥사이드 (100 mg, 0.542 mmol)의 추가 부분을 첨가하고 실온에서 15분 동안 계속 교반하였다. 물을 첨가하고 (0.796 mL) 이어서 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (306 mg, 1.51 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (77.0 mg, 0.380 mmol)의 추가 부분을 첨가하고 20분 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 농축하고 톨루엔 (2 x 10 mL)으로부터 농축시키고 셀라이트에 흡착시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-50% MeOH)로 정제하였다. **중간체 45a-b**를 혼합물 (640 mg, 46%)로 용리시킨 후, **중간체 45c-d** (500 mg, 32%)의 혼합물을 용리시켰다. LCMS (FA): m/z = 802.2 (M+H).

[0798] 3 단계: 9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0799] 9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0800] 9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0801] 9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, **중간체 46 a-d**

[0802] **중간체 45a-b** (640 mg, 0.583 mmol)의 혼합물을 메틸아민 (EtOH 중 33%, 29.0 mL, 233 mmol)에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 셀라이트에 흡착시켰다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 10-100% ACN)에 의해 정제하여 **중간체 46a** (92 mg, 20%) 및 **중간체 46b** (32 mg, 7%)를 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 749.2 (M+H).

[0803] **중간체 45c-d**의 혼합물을 상기 절차와 유사한 방식으로 처리하여 **중간체 46c** (74 mg, 24%) 및 **중간체 46d** (82 mg, 26%)를 제공하였다.

[0804] 4 단계: 9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-

2,10-다이술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, 또는

[0805] 9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, 또는

[0806] 9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, 또는

[0807] 9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, I-9b

[0808] 프로필렌 튜브 내의 피리딘 (0.915 mL) 중 **중간체 46b** (137 mg, 0.183 mmol) 및 TEA (2.29 mL)의 현탁액에 트라이에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (0.152 mL, 0.915 mmol)를 첨가하였다. 튜브를 캡핑하고 밀봉하고 반응 혼합물을 50 °C에서 8시간 동안 교반한 다음 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (3.43 mL)로 희석하고 물 (3.43 mL) 중 CaCl₂ (212 mg, 1.83 mmol)의 용액을 첨가하였다. 탁한 백색 반응 혼합물을 2분동안 음과처리한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 셀라이트를 물 (5 x 3 mL)로 세척하였다. 여과액을 농축시켜 희백색 고체를 생성하였다. ¹⁹F NMR에 의해 HF가 관찰되지 않았다. 잔류물을 톨루엔 (3 x 5 mL)으로부터 농축시키고 셀라이트에 흡착시켰다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-20% ACN)로 정제하여 **I-9b** (99 mg, 61%)를 *N,N*-다이에틸에탄아민 염으로 제공하였다. LCMS (AA): *m/z* = 635.2 (M+H). ¹H NMR (D₂O) ¹H NMR (D₂O) δ: 8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.88 (dd, *J* = 6.1, 1.0 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.44-5.51 (m, 1H), 5.33 (ddd, *J* = 10.0, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.87-4.94 (m, 2H), 4.51-4.54 (m, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.40 (ddd, *J* = 12.0, 10.0, 1.7 Hz, 1H), 4.02-4.15 (m, 2H), 3.83 (dt, *J* = 10.5, 7.9 Hz, 1H), 3.20 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.47-2.57 (m, 3H), 2.36-2.47 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H). ³¹P NMR (D₂O) δ 54.31 (s, 1P), 53.13 (s, 1P).

[0809] 실시예 25A

[0810] **중간체 46b**를 표의 출발 물질로 대체하면서, 4 단계로 시작하는 실시예 25에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

화합물	염 형태	출발 물질	LCMS 자료	NMR 자료
I-9a	Et ₃ N	중간체 46a	LCMS (AA): m/z = 635.0 (M+H)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 8.86 (s, 1H), 8.68 - 8.67 (m, 1H), 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.48 - 5.42 (m, 1H), 5.34 (ddd, J = 4.2, 8.3, 9.9 Hz, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 4.83 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.53 - 4.51 (m, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.63 - 2.46 (m, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ³¹ P NMR (D ₂ O) δ 54.09 (s, 1P), 52.79 (s, 1P).
I-9c	Et ₃ N	중간체 46c	LCMS (AA): m/z = 635.0 (M+H)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 8.90 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 6.0, 1.0 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.32 (ddd, J = 12.7, 8.3, 4.3 Hz, 1H), 4.95-5.05 (m, 1H), 4.59 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.20 (ddd, J = 11.9, 7.5, 1.3 Hz, 1H), 4.00-4.13 (m, 2H), 3.82 (dt, J = 10.5, 3.1 Hz, 1H), 3.13

[0811]

				(q, $J = 7.3$ Hz, 12H), 2.39-2.56 (m, 4H), 1.55 (qd, $J = 9.4, 3.2$ Hz, 1H), 1.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 18H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 59.23 (s, 1P), 54.26 (s, 1P).
I-9d	Et_3N	중간체 46d	LCMS (AA): $m/z =$ 635.2 (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.88 (dd, $J = 6.0, 1.1$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.40-5.47 (m, 1H), 5.25 (ddd, $J = 12.8, 8.3, 4.4$ Hz, 1H), 4.96-5.05 (m, 1H), 4.55 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.26-4.36 (m, 1H), 3.96-4.10 (m, 2H), 3.80 (dt, $J = 10.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.13 (q, $J = 7.3$ Hz, 12H), 2.39-2.53 (m, 4H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 18H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 59.17 (s, 1P), 54.35 (s, 1P).

[0812]

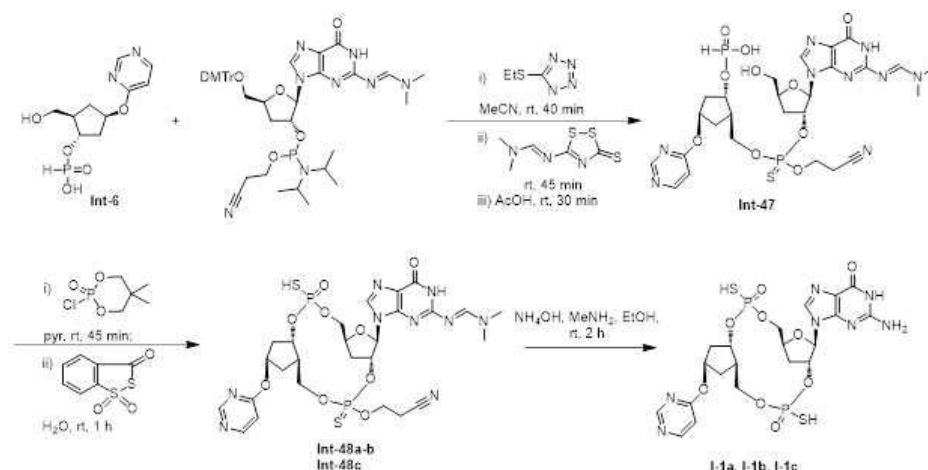
[0813] 실시예 26

[0814] 2-아미노-9-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0815] 2-아미노-9-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0816] 2-아미노-9-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0817] 2-아미노-9-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-1a-c



[0818]

[0819]

1 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*(R)*-(2-시아노에톡시){(*(2R,3R,5S)*-2-(2-((다이메틸아미노)메틸렌)아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-일}옥시}포스포로싸이오일}옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 및

[0820]

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*(S)*-(2-시아노에톡시){(*(2R,3R,5S)*-2-(2-((다이메틸아미노)메틸렌)아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-일}옥시}포스포로싸이오일}옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 47

[0821]

중간체 6 (250 mg, 0.912 mmol) 및 *N'*-[9-[(*(2R,3R,5S)*-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-3-[2-시아노에톡시-(디이소프로필아미노)포스포닐]옥시-테트라하이드로퓨란-2-일]-6-옥소-1*H*-퓨린-2-일]-*N,N*-다이메틸-포름아미딘 (1.00 g, 1.21 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해하고 농축 건조하였다 (3 x 15 mL). 잔류물을 아르곤 대기 하에서 ACN (3.42 mL)에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (364 mg, 2.80 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해시키고, 농축 건조 (3 x 15 mL)하고, ACN (1.55 mL)에 용해시키고 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. ((다이메틸아미노)-메틸렌)아미노-3*H*-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (229 mg, 1.12 mmol)을 첨가하고 실온에서 45분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 잔류물을 아세트산 (3.70 mL) 및 물 (0.925 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 혼합물을 2분 동안 음파처리한 다음, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 톨루엔 (15 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 농축시키고 톨루엔 (2 x 15 mL)으로부터 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-100% MeOH)로 정제하여 부분 입체 이성질체 (420 mg, 63%)의 혼합물로서 중간체 47을 제공하였다. LCMS (FA): *m/z* = 728.2 (M+H).

[0822]

2 단계: *N'*-{9-[(*(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)*-10-(2-시아노에톡시)-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일]-*N,N*-다이메틸이미도폼아마이드, 또는

[0823]

N'-{9-[(*(2S,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)*-10-(2-시아노에톡시)-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일]-*N,N*-다이메틸이미도폼아마이드, 또는

[0824]

N'-{9-[(*(2R,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)*-10-(2-시아노에톡시)-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일]-*N,N*-다이메틸이미도폼아마이드, 또는

[0825]

N'-{9-[(*(2S,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)*-10-(2-시아노에톡시)-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일]-*N,N*-다이메틸이미도폼아마이드, 중간체 48a-c

[0826]

중간체 47 (410 mg, 0.563 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시켜 (3 x 10 mL), 진공 하에서 10분 동안 건조시키고 질소 대기 하에서 피리딘 (11.3 mL)에 용해시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리안 2-옥사이드 (364 mg, 1.97 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 물 (0.355 mL)에 이어서 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (137 mg, 0.676 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을

실온에서 1시간 동안 교반하였다. 3H-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (40 mg, 0.197 mmol)의 추가 부분을 첨가하고 10분 동안 교반을 계속하였다. 톨루엔 (10 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (3 x 10 mL)으로부터 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-50% MeOH)로 정제하여 **중간체 48a-b** (290 mg, 69%) 및 **중간체 48c** (40 mg, 10%)의 불순물이 섞인 혼합물을 제공하였다. **중간체 48a-b**의 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-50% MeOH)로 추가로 정제하여 **중간체 48a-b**의 순수한 혼합물 (160 mg)을 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 742.3 (M+H).

[0827] 3 단계: 2-아미노-9-[(2R,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로헥타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, 또는

[0828] 2-아미노-9-[(2S,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로헥타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, 또는

[0829] 2-아미노-9-[(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로헥타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, 또는

[0830] 2-아미노-9-[(2S,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로헥타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, I-1a-b

[0831] **중간체 48a-b** (150mg, 0.202mmol)의 혼합물을 암모늄 하이드록사이드 (30%, 1.00mL) 및 메틸아민 (EtOH 중 33%, 1.00mL)에 흡수시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 농축하였다. 미정제 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-20% ACN)로 정제하여 **I-1a** (29 mg, 17%)를 *N,N*-다이에틸에탄아민 염으로 제공하였다. *N,N*-다이에틸에탄아민 염으로서, LCMS (AA): m/z = 634.1 (M+H); ^1H NMR (D_2O) δ 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.37-5.48 (m, 2H), 4.96-5.06 (m, 1H), 4.56-4.64 (m, 1H), 4.25 (td, J = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 3.97-4.08 (m, 2H), 3.85-3.94 (m, 1H), 3.15 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.35-2.67 (m, 6H), 1.55-1.72 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 57.15 (s, 1P), 54.61 (s, 1P) and I-1b (28 mg, 16%) LCMS (AA): m/z = 634.1 (M+H); ^1H NMR (D_2O) δ 8.64 (br s, 1H), 8.40 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 6.82 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.84-5.91 (m, 1H), 5.34-5.45 (m, 2H), 4.85-4.97 (m, 1H), 4.53-4.64 (m, 1H), 4.29-4.42 (m, 1H), 3.96-4.10 (m, 2H), 3.83-3.95 (m, 1H), 3.15 (q, J = 7.1 Hz, 12H), 2.65 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.25-2.59 (m, 5H), 1.69 (br s, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 18H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 54.89 (s, 1P), 53.29 (s, 1P).

[0832] 실시예 26A

[0833] **중간체 48a-b**를 표의 출발 물질 (**중간체 48c**)로 대체하면서, 3단계로 시작하는 실시예 26에 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물 (**I-1c**)을 제조하였다.

화합물	염 형태	시작 물질	LCMS 자료	NMR 자료
I-1c	2-Et ₃ N	중간체 48c	LCMS (AA): m/z = 634.2 (M+H)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.34-5.47 (m, 2H), 4.96-5.07 (m, 1H), 4.52-4.62 (m, 1H), 4.06 (br d, J = 9.0 Hz, 3H), 3.84-3.95 (m, 1H), 3.15 (q, J = 7.2 Hz, 12H), 2.41-2.65 (m, 6H), 1.52-1.68 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ³¹ P NMR (D ₂ O) δ 57.75 (s, 1P), 53.77 (s, 1P).

[0834]

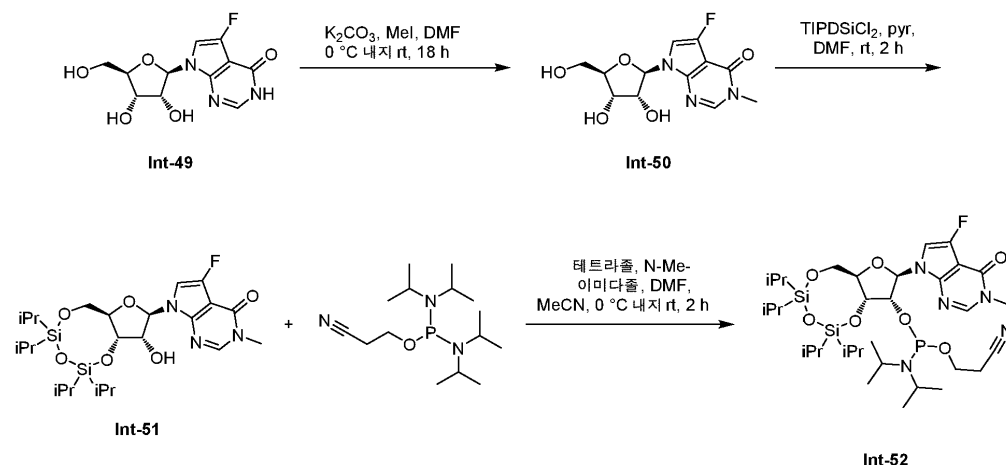
[0835]

[0836]

실시예 27

2-시아노에틸

(6aR,8R,9R,9aR)-8-(5-플루오로-3-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,4,4-테트라하이드로피루테트라하이드로-6H-푸로[3,2-f][1,3,5,2,4]트리아자디실로신-9-일 다이소프로필포스포아미다이트, 중간체 52



[0837]

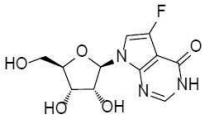
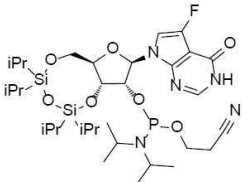
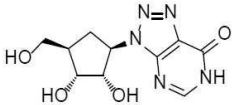
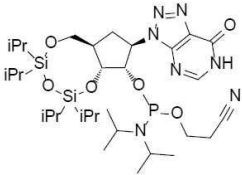
[0838]

[0839]

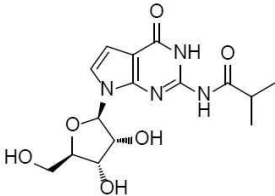
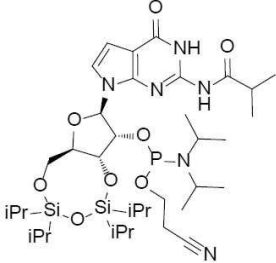
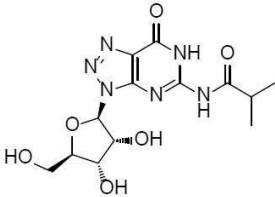
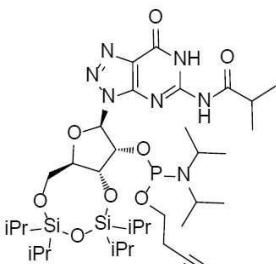
1 단계: 7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일]-5-플루오로-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온, 중간체 50

7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 (1.54 g, 5.40 mmol)을 DMF (16.9 mL)에 흡수시키고 탄산 칼륨 (1.12 g, 8.10 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 0 °C로 냉각시키고 요오도메테인 (0.471 mL, 7.56 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 5분 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 반으로 농축한 다음, 물 (10 mL)을 첨가하였다. 1 M HCl을 첨가하여 반응 혼합물을 pH 5로 조정하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 셀라이트에 흡착시켰다. 미정제 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-10% ACN)에 의해 정제하여 7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일]-5-플루오로-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 (중간체 50) (1.44 g, 89%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 300.1 (M+H).

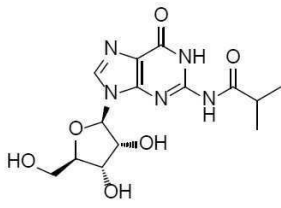
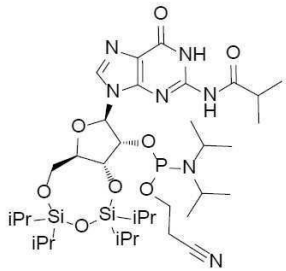
- [0840] 2 단계: 5-플루오로-7-[(6a*R*,8*R*,9*R*,9a*S*)-9-하이드록시-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-8-일]-3-메틸-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 중간체 51
- [0841] 7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일]-5-플루오로-3-메틸-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시켜 (3 x 25 mL) 질소대 하에서 피리딘 (15.8 mL) 및 DMF (7.80 mL)에 흡수시켰다. TIPDSiCl₂ (1.65 mL, 5.16 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔 (2 x 30 mL)으로부터 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (180 mL) 및 (70 mL) 사이에서 분배하였다. 상을 분리하고, 유기상을 물 (70 mL) 및 염수 (70 mL)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 셀라이트에 흡착시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인 중 0-70% EtOAc)로 정제하여 5-플루오로-7-[(6a*R*,8*R*,9*R*,9a*S*)-9-하이드록시-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-8-일]-3-메틸-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온 (중간체 51) (2.25 g, 86%)을 제공하였다. LCMS (FA): *m/z* = 542.3 (M+H).
- [0842] 3 단계: 2-시아노에틸 (6a*R*,8*R*,9*R*,9a*R*)-8-(5-플루오로-3-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일 디이소프로필포스포아미다이트, 중간체 52
- [0843] 중간체 51 (2.91 g, 5.37 mmol)을 톨루엔 (3 x 20 mL)으로부터 농축시키고 아르곤 대기 하에서 DMF (8.31 mL)에 용해시켰다. 2-시아노에틸 *N,N,N',N'*-테트라이소프로필 포스포로디아미다이트 (3.84 mL, 12.1 mmol), 1-메틸이미다졸 (0.257 mL, 3.22 mmol) 및 1*H*-테트라졸 (ACN 중 0.45M, 14.6 mL, 6.50 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. EtOAc (25 mL)에 이어서 포화 수용액 Na₂CO₃를 첨가하였다. 상을 분리하고 EtOAc로 수용상을 추출하였다. 혼합한 유기상을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 화합물을 디올 컬럼 크로마토그래피 (헥세인 중 10-40% EtOAc)로 정제하여 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 중간체 52 (3.7 g, 93%)를 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.24 - 8.18 (m, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 1H), 6.11 - 5.97 (m, 1H), 4.49 - 4.63 (m, 2 H), 4.07 - 4.16 (m, 1 H), 3.92 - 4.04 (m, 2 H), 3.54 - 3.92 (m, 4 H), 3.44 - 3.48 (m, 3 H), 2.71 - 2.81 (m, 2 H), 1.12 - 1.23 (m, 11 H), 1.00 - 1.09 (m, 29 H); ³¹P NMR (DMSO-*d*₆) δ 151.04 (s, 0.5P), 149.78 (s, 0.5P).
- [0844] 실시예 28
- [0845] 중간체 50을 표의 출발 물질로 대체하면서, 2 단계로 시작하는 실시예 27에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

출발 물질	중간체	NMR 자료
 Int-49	 Int-53	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.15 (br s, 1H), 7.91 (s, 0.5H), 7.85 (s, 0.5H), 7.23 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 0.5H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 0.5H), 6.13 (s, 0.5H), 6.03 (s, 0.5H), 4.49 - 4.62 (m, 2H), 3.91 - 4.17 (m, 3H), 3.52 - 3.91 (m, 4H), 2.70 - 2.80 (m, 2H), 1.11 - 1.24 (m, 11H), 0.98 - 1.08 (m, 29 H); ³¹ P NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 151.10 (s, 0.5P), 149.66 (s, 0.5P).
 Int-115	 Int-116	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.61 (br s, 1H), 8.16-8.19 (m, 1H), 5.19 - 5.03 (m, 1H), 4.61 - 4.36 (m, 2H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 3H), 2.79 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.24 (m, 2H), 1.96-1.77 (m, 1H), 1.11 - 1.01 (m, 36H), 0.90 - 0.84 (m, 4H); ³¹ P NMR

[0846]

		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 150.11 (s, 0.3P), 149.25 (s, 0.7P).
 Int-113	 Int-114	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86(br s, 1H), 11.49 - 11.38 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 0.5H), 6.52 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 0.5H), 6.14 - 6.12 (m, 0.5H), 6.09 - 6.06 (m, 0.5H), 4.55 - 4.42 (m, 2H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 3.74 - 3.41 (m, 3H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 1.16-0.82 (m, 46H); ³¹ P NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 150.53 (s, 0.5P), 149.27 (s, 0.5P).
 Int-117	 Int-118	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.47 - 11.75 (m, 2H), 6.13 (s, 0.3H), 6.01 (s, 0.7H), 5.08 (dd, <i>J</i> = 4.6, 8.7 Hz, 0.3H), 5.00 (dd, <i>J</i> = 4.8, 8.8 Hz, 0.7H), 4.89 (dd, <i>J</i> = 4.7, 13.0 Hz, 0.7H), 4.75 (dd, <i>J</i> = 4.7, 9.4 Hz, 0.3H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 4.02 - 3.80 (m, 3H), 3.76 3.36 (m, 3H), 2.91 -2.59 (m, 3H), 1.23 - 0.96 (m, 46H); ³¹ P NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 152.20 (s, 0.3P), 149.62 (s, 0.7P)

[0847]

	 Int-90	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (br s, 1H), 11.55 (br d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 0.5H), 8.09 (s, 0.5H), 5.95 (s, 0.5H), 5.89 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 0.5H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.11 - 3.49 (m, 9H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 1H), 1.19 - 0.90 (m, 46H; ³¹ P NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 150.84 (s, 0.5P), 148.98 (s, 0.5P)
---	--	--

[0848]

[0849]

실시예 29

[0850]

5-플루오로-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는

[0851]

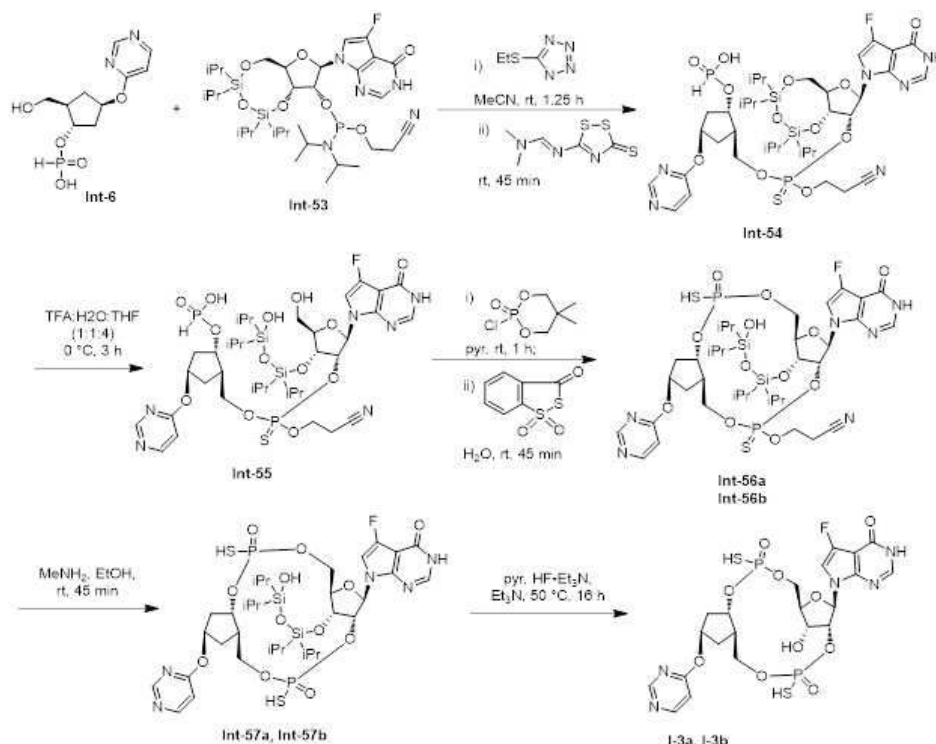
5-플루오로-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는

[0852]

5-플루오로-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는

[0853]

5-플루오로-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, I-3a, I-3b



[0854]

[0855]

1 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([[(*R*)-(2-시아노에톡시){[(6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-(5-플루오로-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트릭옥사디실로신-9-일]옥시}포스포로싸이오일]옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 및

[0856]

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-([[(*S*)-(2-시아노에톡시){[(6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-(5-플루오로-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트릭옥사디실로신-9-일]옥시}포스포로싸이오일]옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 54

[0857]

중간체 6 (660 mg, 2.41 mmol) 및 중간체 53 (2.28 g, 3.13 mmol)의 혼합물을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조 (4 x 25 mL)한 다음, 진공 하에 1시간 동안 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 아르곤 대기 하에서 ACN (8.82 mL)에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (940 mg, 7.22 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해시키고, 농축 건조 (3 x 25 mL)하고, ACN (4.01 mL)에 용해시키고 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.25시간 동안 교반하였다. ((다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3*H*-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (593 mg, 2.89 mmol)을 첨가하고 실온에서 90분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔에 흡착시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-50% MeOH)로 정제하여 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 중간체 54 (720 mg, 32%)을 제공하였다. LCMS (FA): *m/z* = 933.3 (M+H).

[0858]

2 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([[(*R*)-(2-시아노에톡시){[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(5-플루오로-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-5-(하이드록시메틸)-4-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시}포스포로싸이오일]옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 및

[0859]

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-([[(*S*)-(2-시아노에톡시){[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(5-플루오로-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-5-(하이드록시메틸)-4-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시}포스포로싸이오일]옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 55

[0860]

중간체 54 (720 mg, 0.772 mmol)를 THF (8.00 mL) 및 물 (2.00 mL)에 용해시켰다. 용액을 0 °C로 냉각시키고 TFA (2.00 mL, 26.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 탄산수소 나트륨 (5.00 mL)을 조금씩 첨가한 다음, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토

그래피 (DCM 중 10-80% MeOH)로 정제하여 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 **중간체 55** (380 mg, 52%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 952.3 (M+H).

- [0861] 3 단계: 3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(5-플루오로-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-10-일]옥시}프로페인나이트릴, 또는
- [0862] 3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(5-플루오로-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-10-일]옥시}프로페인나이트릴, 또는
- [0863] 3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(5-플루오로-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-10-일]옥시}프로페인나이트릴, 또는
- [0864] 3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(5-플루오로-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-10-일]옥시}프로페인나이트릴, **중간체 56a** 및 **중간체 56b**
- [0865] **중간체 55** (400 mg, 0.421 mmol)를 건조 아세토니트릴에 용해시키고 농축 건조 (3 x 15 mL)시키고, 진공 하에서 15분 동안 건조시킨 다음 아르곤 대기하에 피리딘 (8.41 mL)에 흡수시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2-옥사이드 (272 mg, 1.47 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (0.265 mL, 14.72 mmol)에 이어서 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (102 mg, 0.505 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (135 mg, 0.668 mmol)의 추가 부분을 첨가하고 15분 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 희석하고 농축하여 미정제 화합물을 2가지의 주요 및 2가지의 소수의 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 생성하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 5-50% MeOH)로 정제하여 2가지 주요 부분 입체 이성질체, **중간체 56a** 및 **중간체 56b**를 제공하였으며, 각각 추가 정제가 필요하다. **중간체 56a**를 추가의 불순물이 섞인 물질과 혼합하고 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 5-15% MeOH)로 정제하여 **중간체 56a** (118mg, 20%)를 제공하였다. **중간체 56b**를 추가의 불순물이 섞인 물질과 혼합하고 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 5-15% MeOH)로 정제하여 **중간체 56b** (250mg, 58%)를 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 965.3 (M+H).
- [0866] 4 단계: 5-플루오로-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는
- [0867] 5-플루오로-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는
- [0868] 5-플루오로-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는
- [0869] 5-플루오로-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온
- [0870] **중간체 56b** (250 mg, 0.259 mmol)를 질소 대기하에 메틸아민 (EtOH 중 33%, 7.77 mL, 62.4 mmol)에 흡수시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 실리카 상에

흡착시켰다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 10-40% ACN)로 정제하여 **중간체 57b** ((75 mg, 32%)를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 912.2 (M+H).

[0871] **중간체 56a**를 상기 절차와 유사한 방식으로 처리하여 **중간체 57a** (46 mg, 41%)를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 912.2 (M+H).

[0872] 5 단계: 5-플루오로-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이숄파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10] 펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는

[0873] 5-플루오로-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이숄파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10] 펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는

[0874] 5-플루오로-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이숄파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10] 펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는

[0875] 5-플루오로-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이숄파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10] 펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, I-3b

[0876] 폴리프로필렌 바이알에 **중간체 57b** (75.0 mg, 0.0822 mmol), 피리딘 (0.411 mL, 5.08 mmol), 트라이에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (0.109 mL, 0.658 mmol) 및 TEA (1.03 mL, 7.30 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 반응 혼합물을 격렬히 교반하면서 50 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (1.54 mL)을 첨가한 후, 물 (1.54 mL) 중 CaCl₂ (190 mg, 1.65 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고, 물 (5 mL)로 행구었다. 추가의 CaCl₂ (190mg, 1.65mmol)를 여과액에 첨가하고 실온에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 다시 여과하고, 셀라이트를 물 (5 x 5 mL)로 행구었다. 여과액을 농축하였다. ¹⁹F NMR에 의해 HF가 관찰되지 않았다. 미정제 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-12% ACN)로 정제하여 **I-3b** (21 mg, 30%)를 *N,N*-다이에틸에탄아민 염으로 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 652.2 (M+H). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12.06 (br d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 9.36 (br s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 5.47 (quin, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.99 (dt, *J* = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.80-4.87 (m, 1H), 4.58 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.08 (br s, 1H), 4.05 (dd, *J* = 11.0, 3.4 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.49 (q, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.04 (br q, *J* = 7.1 Hz, 12H), 2.25-2.42 (m, 3H), 2.12 (dt, *J* = 13.7, 5.6 Hz, 1H), 1.23-1.33 (m, 1H), 1.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H). ³¹P NMR (DMSO-*d*₆) δ 53.08 (s, 1P), 47.24 (s, 1P).

[0877] 실시예 29A

[0878] **중간체 57b**를 표의 출발 물질(**중간체 57a**)로 대체하면서, 5단계로 시작하는 실시예 29에 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물 (**I-3a**)을 제조하였다.

화합물	염 형태	출발 물질	LCMS 자료	NMR 자료
I-3a	Et3N	중간체 57a	LCMS (AA): $m/z =$ 652.1 (M+H)	^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.05 (br d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 9.42 (br s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 5.9, 1.1$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.41-5.52 (m, 2H), 4.97 (dt, $J = 8.8, 4.7$ Hz, 1H), 4.86-4.93 (m, 1H), 4.39 (br d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.51-3.64 (m, 2H), 3.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 12H), 2.33-2.45 (m, 2H), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.14 (dt, $J = 13.8, 5.9$ Hz, 1H), 1.25 (dt, $J = 14.1, 5.0$ Hz, 1H), 1.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 18H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6) δ 56.28 (s, 1P), 53.32 (s, 1P)

[0879]

[0880]

실시예 30

[0881]

5-플루오로-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3-메틸-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는

[0882]

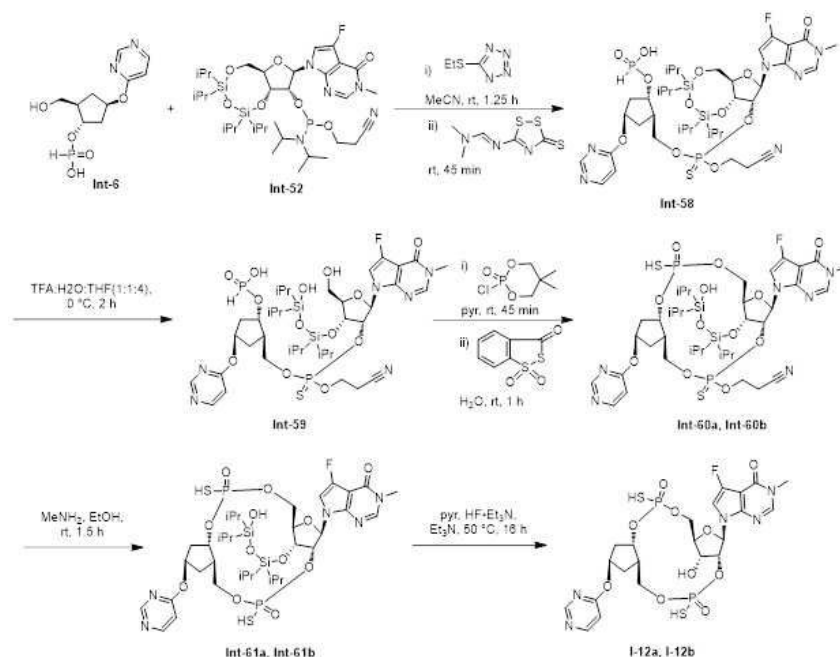
5-플루오로-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3-메틸-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는

[0883]

5-플루오로-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3-메틸-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는

[0884]

5-플루오로-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3-메틸-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, I-12a, I-12b



[0885]

- [0886] 1 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([(*R*)-(2-시아노에톡시){[(6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-(5-플루오로-3-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실록신-9-일]옥시}포스포로싸이오일]옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 및
- [0887] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([(*S*)-(2-시아노에톡시){[(6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-(5-플루오로-3-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실록신-9-일]옥시}포스포로싸이오일]옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 58
- [0888] 중간체 6 (654mg, 2.39 mmol) 및 중간체 52 (2.30g, 3.10 mmol)의 혼합물을 혼합하고 건조 아세토니트릴에 용해시키고, 농축 건조시켰다 (3 x 50mL). 이어서, 잔류물을 아르곤 대기 하에서 ACN (8.74 mL)에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (932 mg, 7.16 mmol)을 건조 아세토니트릴에 용해시키고 농축 건조시켰고 (3 x 20 mL), 잔류물을 ACN (3.98 mL)에 용해시키고 질소 대기 하에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. ((다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3*H*-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (587 mg, 2.86 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 실온에서 45분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-70% MeOH)로 정제하여 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 중간체 58 (1.10 g, 49%)을 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 948.4 (M+H).
- [0889] 2 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([(*R*)-(2-시아노에톡시){[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(5-플루오로-3-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-5-(하이드록시메틸)-4-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시}포스포로싸이오일]옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 및
- [0890] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([(*S*)-(2-시아노에톡시){[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(5-플루오로-3-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-5-(하이드록시메틸)-4-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시}포스포로싸이오일]옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 59
- [0891] 중간체 58 (1.08 g, 1.14 mmol)을 THF (12.0 mL) 및 물 (3.0 mL)에 흡수시키고 0 °C로 냉각시켰다. TFA (3.0 mL, 39.6 mmol)를 적가하고 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 탄산수소 나트륨 (5.20 g, 61.6 mmol)을 조금씩 첨가한 다음, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-80% MeOH)로 정제하여 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 중간체 59 (900 mg, 82%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 965.3 (M+H).
- [0892] 3 단계: 3-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(5-플루오로-3-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-10-일]옥시}프로페인나이트릴, 또는
- [0893] 3-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(5-플루오로-3-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-10-일]옥시}프로페인나이트릴, 또는
- [0894] 3-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(5-플루오로-3-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-10-일]옥시}프로페인나이트릴, 또는
- [0895] 3-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-7-(5-플루오로-3-메틸-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-10-일]옥시}프로페인나이트릴, 중간체 60a 및 60b

- [0896] **중간체 59** (890 mg, 0.922 mmol)를 ACN (3 x 20 mL)과 공비 혼합시키고, 진공 하에서 10분 동안 건조시키고, 질소 대기 하에서 피리딘 (18.4 mL)에 용해시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2- 옥사이드 (596 mg, 3.23 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 물 (0.581 mL)에 이어서 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (224 mg, 1.11 mmol)를 첨가한 다음, 실온에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (55.0 mg, 0.273 mmol)의 추가 부분을 첨가하고 10분 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 톨루엔으로부터 농축시켜 2가지의 주요 및 2가지의 소수의 부분 입체 이성질체의 미정제 혼합물을 제공하였다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-50% MeOH)로 정제하여, 주요 부분 입체 이성질체 **중간체 60a** (265 mg, 29%) 중 하나 LCMS (FA): m/z = 979.3 (M+H) 및 소수의 부분 입체 이성질체 중간체 60b와 혼합된 다른 주요 부분 입체 이성질체 (300 mg, 33%) LCMS (FA): m/z = 979.2 (M+H)를 제공하였다.
- [0897] 4 단계: 5-플루오로-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3-메틸-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는
- [0898] 5-플루오로-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산 일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일-3-메틸-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는
- [0899] 5-플루오로-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산 일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3-메틸-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는
- [0900] 5-플루오로-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산 일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3-메틸-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 중간체 61b
- [0901] **중간체 60b** (293mg, 0.299mmol)를 메틸아민 (EtOH 중 33%, 8.98mL, 72.1mmol)에 용해시키고 반응 혼합물을 질소 대기 하에 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 5-40% ACN)로 정제하여 **중간체 61b** (119 mg, 43%)를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 926.1 (M+H).
- [0902] 5 단계: 5-플루오로-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3-메틸-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는
- [0903] 5-플루오로-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3-메틸-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는
- [0904] 5-플루오로-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3-메틸-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, 또는
- [0905] 5-플루오로-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3-메틸-3,7-다이하이드로-4*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-온, I-12b
- [0906] **중간체 61b** (119 mg, 0.128 mmol)를 프로필렌 튜브에서 피리딘 (0.642 mL) 및 TEA (1.61 mL)에 현탁시켰다. 트라이에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (0.107 mL, 0.642 mmol)를 첨가하고, 튜브를 밀봉하고 반응 혼합물을 밤새 50 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (1.62 mL)을 첨가한 후, 물 (1.62 mL) 중 염화칼슘 (150 mg, 1.30 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 셀라이트를

통해 여과하고 셀라이트를 물 (5 x 3 mL)로 행구었다. 여과액을 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. ^{19}F NMR에 의해 HF가 관찰되지 않았다. 미정제 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-20% ACN)로 정제하여 **I-12b** (87 mg, 74%)를 *N,N*-다이에틸에탄아민 염으로 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 666.3 (M+H). ^1H NMR (D_2O) δ 8.60 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 6.1, 0.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 7.9, 0.6 Hz, 1H), 5.39 (spt, J = 2.6 Hz, 1H), 5.05 (ddd, J = 9.3, 8.5, 4.1 Hz, 1H), 4.83-4.93 (m, 1H), 4.66 (br d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.38 (br d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.30 (ddd, J = 11.4, 10.4, 1.2 Hz, 1H), 3.93-4.05 (m, 2H), 3.77 (ddd, J = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.12 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.38-2.52 (m, 3H), 2.28-2.38 (m, 1H), 1.47-1.60 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 18H). ^{31}P NMR (D_2O) δ 54.26 (s, 1P), 52.75 (s, 1P).

[0907] 실시예 30A

[0908] 중간체 60b를 표의 출발 물질(중간체 60a)로 대체하면서, 5단계로 시작하는 실시예 30에 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물 (**I-12a**)을 제조하였다.

화합물	염 형태	출발 물질	LCMS 자료	NMR 자료
I-12a	Et3N	중간체 60a	LCMS (AA): m/z = 666.1 (M+H).	^1H NMR (D_2O) δ 8.61 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.86 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.36 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.36-5.49 (m, 1H), 4.93-5.10 (m, 2H), 4.49 (br d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.36 (br d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.20-4.32 (m, 1H), 3.94-4.05 (m, 2H), 3.74-3.85 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.12 (q, J = 7.4 Hz, 12H), 2.39-2.51 (m, J = 5.3 Hz, 4H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 58.56 (s, 1P), 54.42 (s, 1P)

[0909]

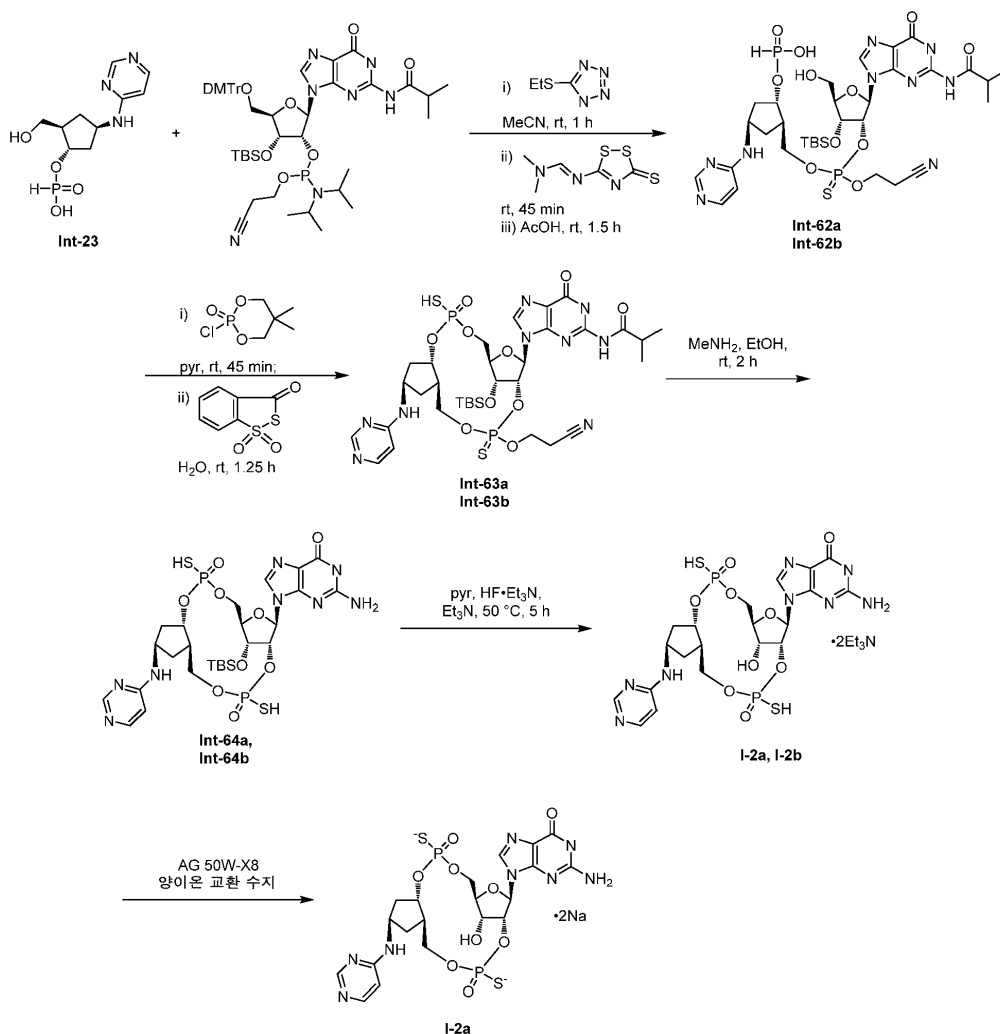
[0910] 실시예 31

[0911] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0912] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0913] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0914] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-2a-b



1 단계: (1S,2R,4R)-2-({[(R)-({(2R,3R,4R,5R)-4-([tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9H-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시)(2-시아노에톡시)포스포로싸이오일]옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로제 포스포네이트, 또는

(1S,2R,4R)-2-({[(S)-({(2R,3R,4R,5R)-4-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9H-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시)(2-시아노에톡시)포스포로싸이오일]옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트

중간체 23, *N,N*-다이에틸에탄아민 염 (804 mg, 2.15 mmol) 및 *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-[2-시아노에톡시-(다이소프로필아미노)포스파닐]옥시-테트라하이드로퓨란-2-일]-6-옥소-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸-프로판아마이드 (2.71 g, 2.79 mmol)를 건조 아세트니트릴에 용해하고 농축 건조하였다 (3 x 100 mL). 이어서, 잔류물을 아르곤 대기 하에서 ACN (7.00 mL)에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (694 mg, 5.33 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해시키고, 농축 건조 (3 x 25 mL)하고, ACN (3.50 mL)에 용해시키고 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. ((다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3*H*-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (529 mg, 2.58 mmol)을 첨가하고 실온에서 45분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 잔류물을 아세트산 (7.05 mL) 및 물 (1.76 mL)에 용해시키고, 2분 동안 음파처리한 다음 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 톨루엔을 첨가하고 (15 mL), 반응 혼합물을 농축시키고 톨루엔 (2 x 15 mL)으로부터 농축시켰다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-50% MeOH)로 정제하여 제1 용리 피크로서 **중간체 62a** (490mg, 26%) LCMS (AA): *m/z* = 872.3 (M+H) 및 제2 용리 피크로서 **중간체 62b** (490 mg, 26%) LCMS (AA): *m/z* = 872.3 (M+H)를 제공하였다.

2 단계: $N\{9-[(2R, 5R, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15aS, 16R) - 16 - \{ [tert\text{-부틸} (다이메틸)실릴] 옥시 \} - 10 - (2\text{-시아노에톡시}) - 2\text{-옥}$

시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일}-2-메틸프로판아마이드, 또는

[0920] *N*-(9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-2-옥 시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일}-2-메틸프로판아마이드, 또는

[0921] *N*-(9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-2-옥 시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일}-2-메틸프로판아마이드, 또는

[0922] *N*-(9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-2-옥 시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일}-2-메틸프로판아마이드, 중간체 63a

[0923] 중간체 62a (470 mg, 0.539 mmol)를 ACN (3 x 20 mL)과 공비 혼합시키고, 진공 하에서 10분 동안 건조시킨 후, 질소 대기 하에서 피리딘 (10.0 mL)에 용해시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리안 2- 옥사이드 (348 mg, 1.89 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 물 (0.340 mL)에 이어서 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (131 mg, 0.647 mmol)를 첨가한 다음, 실온에서 30분 동안 계속 교반하였다. 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (32.0 mg, 0.158 mmol)의 추가 부분을 첨가하고 추가로 30분 동안 교반을 계속하였다. 톨루엔을 첨가하고 (15 mL), 반응 혼합물을 농축한 다음, 톨루엔 (2 x 15 mL)으로부터 농축시켜 주요 및 소수의 부분 입체 이성질체 혼합물을 제공하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 크로마토그 래피 (DCM 중 0-50% MeOH)로 정제하여 주요 부분 입체 이성질체 중간체 63a (430 mg, 90%)를 제공하였다 LCMS (AA): m/z = 886.2 (M+H).

[0924] 3 단계: 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이옥 시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜 타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0925] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이옥시도- 14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사 다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0926] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이옥시도- 14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사 다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0927] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2,10-다이옥시도- 14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사 다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 중간체 64a

[0928] 중간체 63a (430 mg, 0.485 mmol)를 질소 대기 하에서 메틸아민 (EtOH 중 33%, 14.6 mL)에 용해시키고 반응 혼 합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-60% MeOH)로 정제하여 중간체 64a를 제공하였다 (145 mg, 39%). LCMS (AA): m/z = 763.2 (M+H).

[0929] 4 단계: 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일 아미노)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클 로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0930] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)- 2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라 데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0931] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이솔파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0932] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이솔파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-2a

[0933] 폴리 프로필렌 튜브에서, **중간체 64a** (131 mg, 0.172 mmol)를 피리딘 (0.858 mL)에 현탁시켰다. 트라이에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (0.143 mL, 0.8587 mmol)를 첨가한 후, TEA (2.14 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (3.21 mL)을 첨가한 후, 물 (3.21 mL) 중 염화칼슘 (199 mg, 1.72 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하고 셀라이트를 물 (5 x 5 mL)로 행구었다. 여과액을 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. ¹⁹F NMR에 의해 HF가 관찰되지 않았다. 미정제 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-12% ACN)로 정제하여 **I-2a** (75 mg, 51%)를 *N,N*-다이에틸에탄아민 염으로 제공하였다. LCMS (FA): *m/z* = 649.1 (M+H). ¹H NMR (D₂O) δ 8.50 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94-8.01 (m, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.55 (ddd, *J* = 10.5, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.98 (quin, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.43-4.52 (m, 2H), 4.40 (ddd, *J* = 12.0, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 4.13 (ddd, *J* = 11.9, 3.2, 1.3 Hz, 1H), 4.00 (ddd, *J* = 10.1, 3.7, 2.1 Hz, 1H), 3.85-3.94 (m, 1H), 3.20 (q, *J* = 7.3 Hz, 10H), 2.40-2.54 (m, 2H), 2.23-2.35 (m, 2H), 1.44 (s, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 15H). ³¹P NMR (D₂O) δ 51.83 (s, 1P), 50.55 (s, 1P).

[0934] 5 단계: **I-2a** 나트륨 염 (ML960450)

[0935] 표제 화합물을 실시예 16, 5 단계에 기재된 절차에 따라 **I-2a**로부터 제조하였다. LCMS (AA): *m/z* = 649.2. ¹H NMR (D₂O) δ 8.46 (s, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 6.50 (br s, 1H), 6.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.55 (ddd, *J* = 4.1, 8.4, 10.5 Hz, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.12 (ddd, *J* = 1.3, 3.1, 11.9 Hz, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.90 (td, *J* = 5.3, 10.5 Hz, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 1.48 - 1.37 (m, 1H); ³¹P NMR (D₂O) δ 53.93 (s, 1P), 52.65 (s, 1P).

[0936] 실시예 31A

[0937] **중간체 62a**를 표의 출발 물질(**중간체 62b**)로 대체하면서, 2단계로 시작하는 실시예 31에 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물 (**I-2b**)을 제조하였다.

화합물	염 형태	출발 물질	LCMS 자료	NMR 자료
I-2b	Et ₃ N	중간체 62b	LCMS (FA): <i>m/z</i> = 649.2 (M+H).	¹ H NMR (D ₂ O) δ 8.43 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (br d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 6.57 (br d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 5.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.54 (ddd, <i>J</i> = 12.1, 8.2, 3.9 Hz, 1H), 4.97-5.09 (m, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 4.43 (br q, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 4.30-4.41 (m, 2H), 4.09 (dt, <i>J</i> = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 3.85-3.98 (m, 2H), 3.16 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 14H), 2.39-2.54 (m, 2H), 2.24 (br s, 2H), 1.34 (br d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 1.23 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 21H); ³¹ P NMR (D ₂ O) δ 56.48 (s, 1P), 53.93 (s, 1P).

[0938]

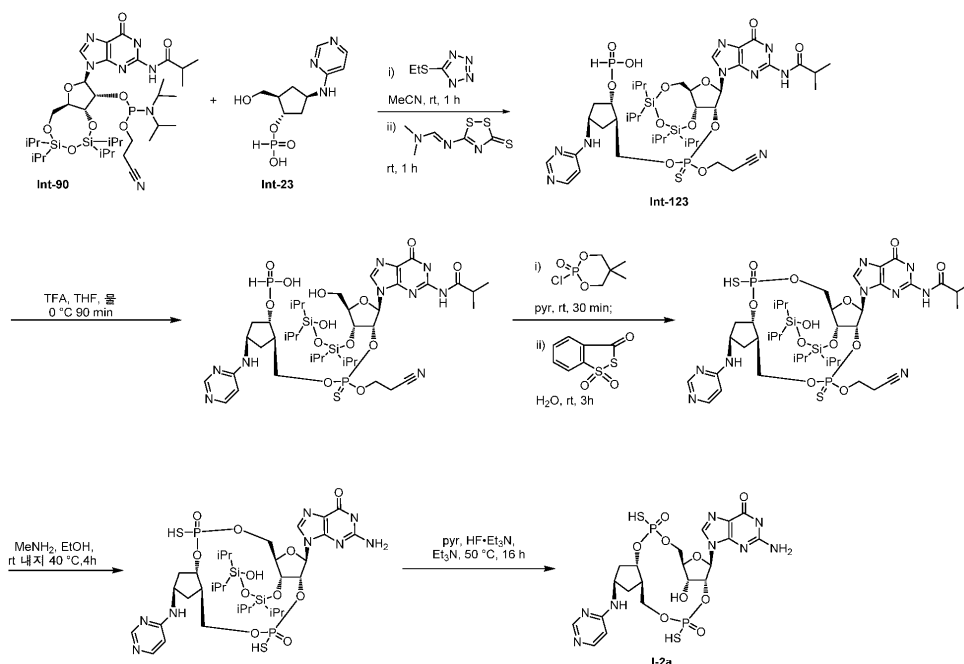
[0939] 실시예 31B

[0940] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온,

[0941] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0942] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[0943] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-2a의 대체 합성



[0944]

[0945] 1 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*R*)-(2-시아노에톡시)((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시)메틸)-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트

[0946] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*S*)-(2-시아노에톡시)((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시)메틸)-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 123

[0947] 중간체 23 (1.30 g (80% 순도), 3.80 mmol) 및 중간체 90 (3.94 g, 4.95 mmol)의 혼합물을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시켰다 (3 x 6 mL). 이어서, 잔류물을 아르곤 대기 하에서 ACN (6.50 mL)에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (1.49 g, 11.4 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해시키고, 농축 건조 (3 x 3 mL)하고, ACN (3.00 mL)에 용해시키고 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다.

[0948] ((다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3*H*-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (938 mg, 4.57 mmol)을 첨가하고 실온에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 5-80% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 제공하였다. 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 40% MeOH)로 추가로 정제하여 제1 용리 부분 입체 이성질체 (2.08 g, 55%)로서 목적 화합물을 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 1000.3 (M+H).

[0949] 2-5 단계: 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-

일아미노)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, 또는

[0950] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, 또는

[0951] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, 또는

[0952] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, I-2a

[0953] 표제 화합물을 실시예 60, 단계 2-5에 기재된 절차에 따라 **중간체 123**으로부터 제조하여 표제 화합물을 *N,N*-디에틸에탄아민 염으로서 제공하였다.

[0954] 실시예 32

[0955] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(하이드록시메틸)-4-(싸이아졸로[5,4-*d*]피리미딘-7-일아미노)사이클로펜탄올, **중간체 65**

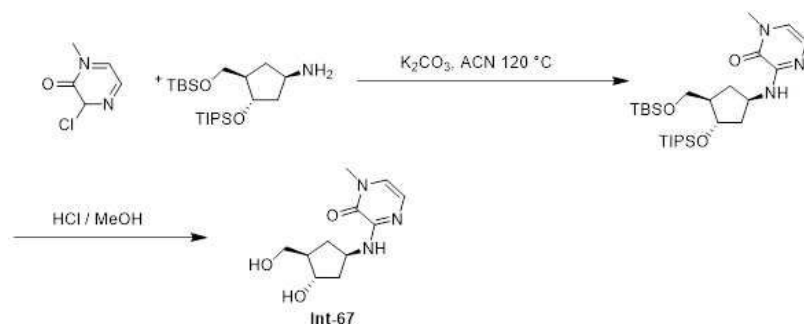


[0956]

[0957] 7-클로로싸이아졸로[5,4-*d*]피리미딘 (1.00 g, 5.54 mmol)를 EtOH (5.17 mL)에 용해하였다. DIPEA (2.30 mL, 13.2 mmol)에 이어서, (1*S*,2*R*,4*R*)-4-아미노-2-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올하이드로클로라이드 (1.40 g, 8.40 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사 하에 125°C에서 20분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-15% MeOH)로 정제하여 **중간체 65** (1.10g, 75%)를 제공하였다 LCMS (AA): m/z = 267.0 (M+H).

[0958] 실시예 33

[0959] 3-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]아미노]-1-메틸-피라진-2-온, **중간체 67**



[0960]

[0961] 1 단계: 3-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노)-1-메틸피라진-2(1H)-온

[0962] ACN (100 mL) 중 (1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리소프로필실릴)옥시)사이클로펜탄-1-아민 (9.60 g, 23.8 mmol)의 용액에 3-클로로-1-메틸-1,2-다이하이드로피라진-2-온 (3.09 g, 21.4 mmol) 및 K_2CO_3 (9.86 g, 71.4 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 120 °C 에서 가열하고 16시간 동안 교반 하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10:1-5:1 PE/EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (8.00 g, 66%)을 무색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (MeOD) δ 6.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.49 (m, 2H), 3.57 - 3.70 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.40 (dt, J = 13.2, 8.1 Hz, 1H), 2.02 - 2.16 (m, 2H), 1.78 - 1.90 (m, 1H), 1.24 - 1.33 (m, 1H), 1.08 (s, 21H), 0.91 (s, 9H), 0.07

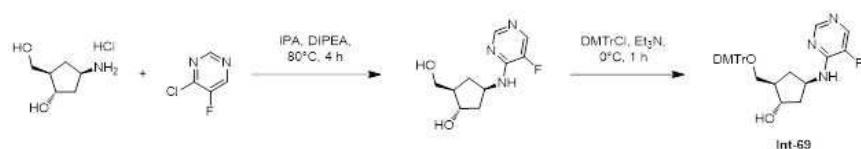
(s, 6H).

[0963] 2 단계: 3-[[*(1R,3S,4R)*-3-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]아미노]-1-메틸-피라진-2-온, 중간체 67

[0964] 3-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노)-1-메틸피라진-2(1H)-온 (8.00 g, 15.6 mmol)의 용액에 MeOH (50 mL) 중 4M HCl을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 MeOH (10 mL)에 용해시켰다. 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하여 pH를 8로 조정하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (50:1-10:1 DCM/MeOH)로 정제하여 표제 화합물 (3.60 g, 97%)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (MeOD) δ 6.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.38 (quin, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.06 - 4.13 (m, 1H), 3.53 - 3.68 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.40 (dt, *J* = 13.2, 7.8 Hz, 1H), 1.98 - 2.07 (m, 2H), 1.87 (dt, *J* = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 1.30 - 1.39 (m, 1H).

[0965] 실시예 34

[0966] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜탄올, 중간체 69



[0967]

[0968] 1 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-4-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-2-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올

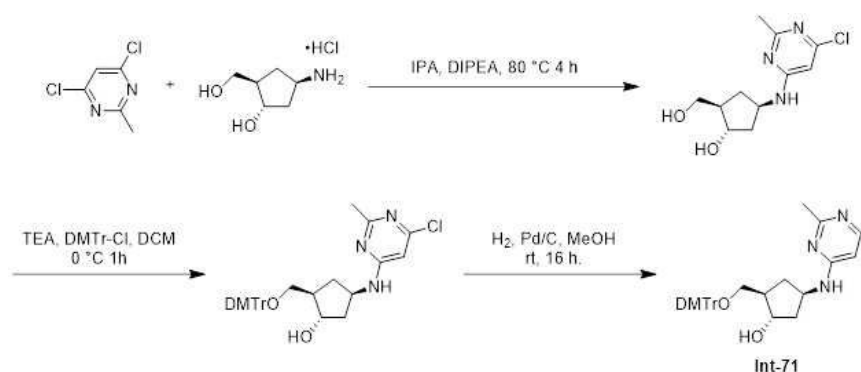
[0969] IPA (100 mL) 중 (1*S*,2*R*,4*R*)-4-아미노-2-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올하이드로클로라이드 (5.1 g, 24.0 mmol), 4-클로로-5-플루오로피리미딘 (4.77 g, 36.0 mmol) 및 DIEA (9.30, 72.0 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 4-10% MeOH)로 정제하여 (1*S*,2*R*,4*R*)-4-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-2-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올(2.55g, 48%)을 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.53 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.66 (m, 3H), 3.84 - 3.97 (m, 1H), 3.37 - 3.47 (m, 1H), 3.28 - 3.33 (m, 1H), 2.15 (dt, *J* = 13.1, 7.7 Hz, 1H), 1.65 - 1.89 (m, 3H) 1.23 (dt, *J* = 12.84, 8.7 Hz, 1H).

[0970] 2 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜탄올, 중간체 69

[0971] DCM (25 mL) 중 (1*S*,2*R*,4*R*)-4-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-2-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올 (2.50 g, 11.0 mol) 및 TEA (1.82 mL, 13.1 mmol)의 혼합물에 DCM (5mL) 중 DMTrCl (3.72 g, 11.0 mmol)을 0 °C에서 첨가하고 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 2:1 내지 1:1)로 정제하여 백색 고체 (2.0 g, 34%)로서 (1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜탄올 (중간체 69)을 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.31 - 8.46 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 6H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 4.94 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.70 (m, 1H), 4.14 - 4.21 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.36 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 3.06 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.34 - 2.47 (m, 2H), 2.13 - 2.27 (m, 2H), 1.87 (dt, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 1.10 - 1.20 (m, 1H).

[0972] 실시예 35

[0973] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜탄올, 중간체 71



[0974]

[0975]

1 단계: (1S,2R,4R)-4-((6-클로로-2-메틸피리미딘-4-일)아미노)-2-(하이드록시메틸)사이클로펜탄-1-올

[0976]

4,6-디클로로-2-메틸피리미딘 (4.36 g, 26.8 mmol)을 IPA (100 mL)에 용해시켰다. DIPEA (14.7 mL, 89.4 mmol)에 이어서, (1S,2R,4R)-4-아미노-2-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올하이드로클로라이드 (5.0 g, 29.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1:1 EtOAc/MeOH)로 정제하여 (1S,2R,4R)-4-((6-클로로-2-메틸피리미딘-4-일)아미노)-2-(하이드록시메틸)사이클로펜탄-1-올 (2.3 g, 30%)을 제공하였다. ¹H NMR (MeOD) δ 6.27 (br s, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.00 - 4.12 (m, 1H), 3.45 - 3.67 (m, 2H), 2.28 - 2.46 (m, 4H), 1.93 - 2.10 (m, 2H), 1.67 - 1.84 (m, 1H), 1.14 - 1.34 (m, 1H).

[0977]

2 단계: (1S,2R,4R)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((6-클로로-2-메틸피리미딘-4-일)아미노)사이클로펜탄-1-올

[0978]

DCM (3 mL) 중 (1S,2R,4R)-4-((6-클로로-2-메틸피리미딘-4-일)아미노)-2-(하이드록시메틸)사이클로펜탄-1-올 (200 mg, 0.776 mmol) 및 TEA (0.129 mL, 0.931 mmol)의 혼합물에 DCM (1.0 mL) 중 DMTrCl (262 mg, 0.776 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 동일한 규모로 다른 반응 실행과 조합하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 2:1 내지 1:1)로 정제하여 백색 고체로서 (1S,2R,4R)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((6-클로로-2-메틸피리미딘-4-일)아미노)사이클로펜탄-1-올 (600 mg, 69%)을 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37 - 7.43 (m, 2H), 7.20 - 7.33 (m, 8H), 6.80 - 6.88 (m, 4H), 6.02 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.17 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.36 (br dd, J = 8.8, 4.82 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.30 - 2.40 (m, 2H), 2.05 - 2.22 (m, 2H), 1.84 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 1.07 - 1.17 (m, 1H).

[0979]

3 단계: (1S,2R,4R)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜탄올, 중간체 71

[0980]

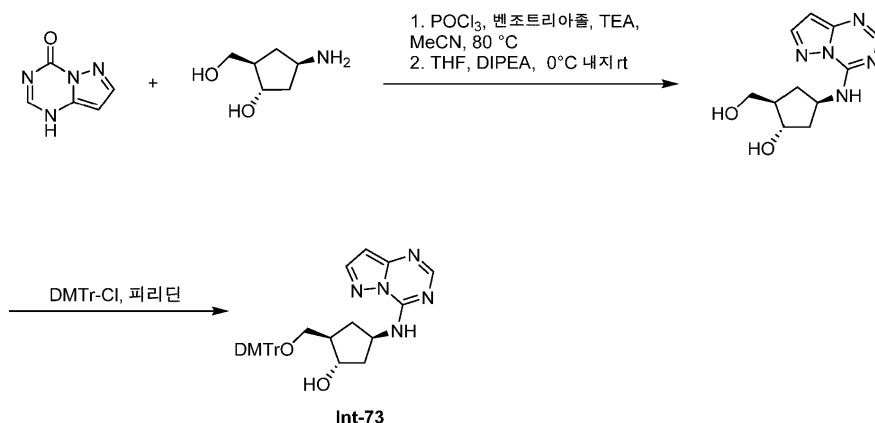
(1S,2R,4R)-2-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((6-클로로-2-메틸피리미딘-4-일)아미노)사이클로펜탄-1-올 (3.00 g, 5.35 mmol)을 DIEA (1.76 g, 10.7 mmol) 및 EtOAc (50 mL)의 혼합물에 용해시켰다. Pd/C (1.26 g)를 용액에 첨가하였다. 수소 풍선을 부착하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 물 (50 mL x 3)로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc)로 정제하여 발포성 백색 고체로서 (1S,2R,4R)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-[(2-메틸피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜탄올 (**중간체 71**) (2.2 g, 78%)를 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.08 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 6H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 6.78 - 6.90 (m, 4H), 6.05 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.89 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.08 - 4.27 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.34 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.33-2.45 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.40 (m, 1H), 2.06 - 2.23 (m, 2H), 1.83 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.07 - 1.17 (m, 1H).

[0981]

실시예 36

[0982]

(1S,2S,4R)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-(피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일아미노)사이클로펜탄올, 중간체 73



[0983]

[0984]

[0985]

1 단계: (1S,2R,4R)-2-(하이드록시메틸)-4-(피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일아미노)사이클로펜탄-1-올

1H, 4H-피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-온 (1.30 g, 9.25 mmol) 및 벤조트리아졸 (2.76 g, 23.1 mmol)을 혼합하고 ACN (13.0 mL)에 현탁시켰다. TEA (3.87mL, 27.8mmol)를 첨가한 다음, 염화 포스포닐 (1.29mL, 13.9mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 6시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 THF (95 mL)에 용해시키고 0 °C로 냉각시켰다. (1S,2R,4R)-4-아미노-2-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올 (1.21 g, 9.25 mmol) 및 DIPEA (10.8 mL, 62.0 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-15% MeOH)로 정제한 다음 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-20% MeOH)로 추가 정제하여 (1S,2R,4R)-2-(하이드록시메틸)-4-(피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일아미노)사이클로펜탄-1-올 (375 mg, 16%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 250.1 (M+H).

[0986]

2 단계: (1S,2S,4R)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-(피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일아미노)사이클로펜탄올, 중간체 73

[0987]

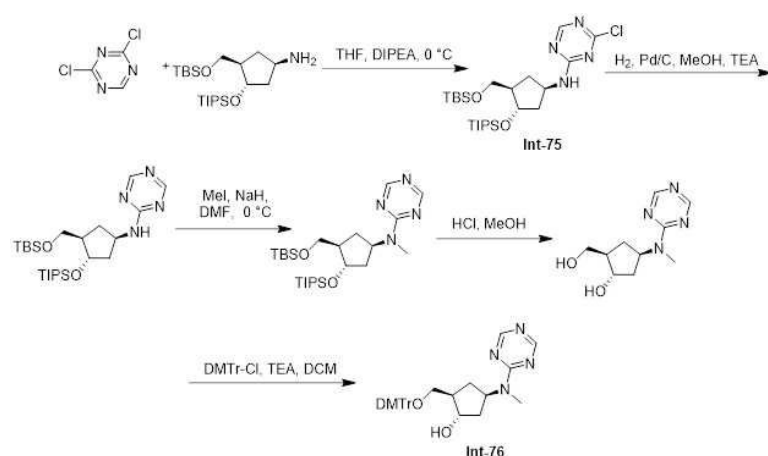
(1S,2R,4R)-2-(하이드록시메틸)-4-(피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일아미노)사이클로펜탄-1-올 (580 mg, 2.33 mmol)을 농축하고 건조 피리딘 (3 x 20 mL)으로부터 농축하였다. 피리딘 (19.4mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. DMTr-Cl (756 mg, 2.21 mmol)을 조금씩 첨가하고, 반응 혼합물을 0 °C에서 20분 동안, 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 메탄올 (10 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-6% MeOH)로 정제하여, (1S,2S,4R)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-(피라졸로[1,5-a][1,3,5]트리아진-4-일아미노)사이클로펜탄올 (827 mg, 64%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 550.2 (M-H).

[0988]

실시예 37

[0989]

(1S,2R,4R)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-[메틸(1,3,5-트리아진-2-일)아미노]사이클로펜탄올, 중간체 76



[0990]

[0991]

1 단계: N-((1R,3R,4S)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)-4-

클로로-1,3,5-트라이아진-2-아민, 중간체 75

[0992] THF (200 mL) 중 2,4-디클로로-1,3,5-트라이아진 (9.68 g, 64.6 mmol) 및 DIPEA (12.8 g, 99.4 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각하고 THF (200 mL) 중 (1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[*(tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-[[트리스(프로판-2-일)실릴]옥시]사이클로펜탄-1-아민 (20.0 g, 49.7 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (500 mL)로 희석하고 DCM (100 mL x 3)으로 추출한 다음 염수로 세척하고 건조 및 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 20:1 내지 15:1)로 정제하여 표제 화합물 (11.7 g, 45.7%)을 황색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.10 - 8.36 (m, 1H), 5.89 - 6.18 (m, 1H), 4.37 - 4.55 (m, 1H), 4.24 (quin, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.46 - 3.71 (m, 2H), 2.24 - 2.39 (m, 1H), 2.00 - 2.10 (m, 1H), 1.89 - 2.00 (m, 1H), 1.70 (dq, *J* = 12.6, 6.1 Hz, 1H), 1.21 - 1.31 (m, 1H), 0.96 (m, 21H), 0.82 (s, 9H), -0.02 - 0.03 (m, 6H).

[0993] **2 단계: *N*-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)-1,3,5-트라이아진-2-아민**

[0994] *N*-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)-4-클로로-1,3,5-트라이아진-2-아민 (11.7 g, 22.7 mmol) 및 TEA (4.59 g, 45.4 mmol)를 MeOH (120 mL)에 용해시키고 10 중량.% Pd/C (4.82 g, 4.54 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 H₂ (15psi) 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 100:1 내지 50:1)로 정제하여 표제 화합물 (8.0 g, 73.3%)을 무색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 5.82 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.62 (m, 1H), 4.33 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.76 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.3, 4.5 Hz, 1H), 2.41 (dt, *J* = 13.2, 8.5 Hz, 1H), 2.01 - 2.20 (m, 2H), 1.78 (dt, *J* = 12.9, 6.34 Hz, 1H), 1.33 (dt, *J* = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 1.02 - 1.08 (m, 21H), 0.90 - 0.95 (m, 9H), 0.09 (m, 6H).

[0995] **3 단계: *N*-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)-*N*-메틸-1,3,5-트라이아진-2-아민**

[0996] DMF (80 mL) 중 *N*-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)-1,3,5-트라이아진-2-아민 (8.0 g, 16.6 mmol)의 용액에 60% NaH (995 mg, 24.9 mmol)을 나누어 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반하였다. MeI (0.925 mL, 14.9 mmol)을 0 °C에서 첨가한 다음, 반응 혼합물을 0 °C에서 20분 동안 교반하였다. 얼음으로 냉각한 물 (100mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 EtOAc (3 x 100mL)로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수 (100 mL x 4)로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-10% EtOAc/PE)로 정제하여 표제 화합물 (7.0 g, 85%)을 무색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.50 (br d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 5.48 (quin, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.35 (m, 1H), 3.54 - 3.74 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.97 - 2.13 (m, 2H), 1.79 - 1.94 (m, 2H), 1.47 - 1.57 (m, 1H), 1.04 - 1.09 (m, 21H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

[0997] **4 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(하이드록시메틸)-4-(메틸(1,3,5-트라이아진-2-일)아미노)사이클로펜탄-1-올**

[0998] 4 M HCl/메탄올 (100 mL) 중 *N*-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)-*N*-메틸-1,3,5-트라이아진-2-아민 (7.0 g, 14.1 mmol)의 용액을 질소 대기 하, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 (EtOAc/MeOH = 100/1 내지 10:1)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.05 g, 64.8%)을 무색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.52 (s, 2H), 5.25 - 5.40 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.92 (dq, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 3.34 - 3.49 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.78 - 1.93 (m, 3H), 1.55 - 1.67 (m, 1H), 1.36 (m, 1H).

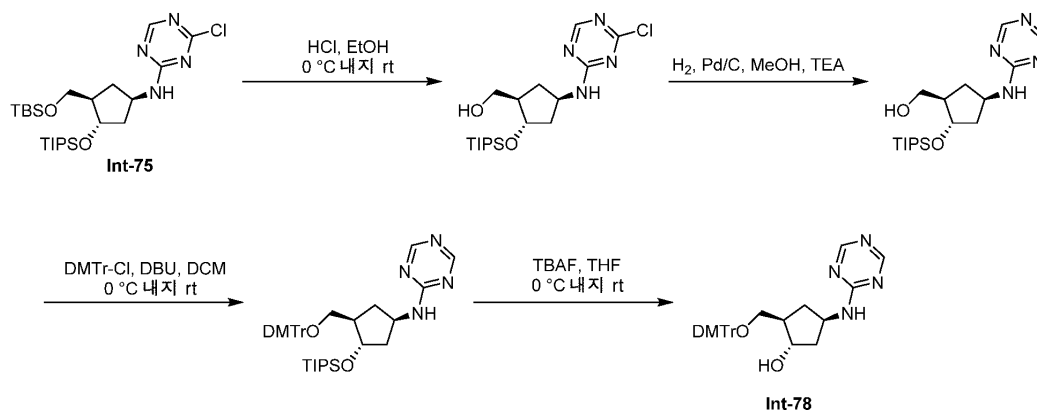
[0999] **5 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-[메틸(1,3,5-트라이아진-2-일)아미노]사이클로펜탄올, 중간체 76**

[1000] DCM (100 mL) 중 (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(하이드록시메틸)-4-(메틸(1,3,5-트라이아진-2-일)아미노)사이클로펜탄-1-올 (2.0 g, 8.91 mmol) 및 TEA (1.34 g, 13.3 mmol)의 용액에 DMTr-Cl (3.89 g, 11.5 mmol)을 첨가하였다. 반응

혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 미정제 잔류물을 20% 내지 60% EtOAc/PE로 용리시키는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (동일한 규모의 또 다른 배치, 2.0 g, 21%와 조합)을 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.50 (br s, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 6H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 5.41 - 5.52 (m, 1H), 4.09 - 4.17 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.38 (dd, J = 9.00, 5.0 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.55 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.13 - 2.24 (m, 1H), 1.89 - 2.09 (m, 3H), 1.29 - 1.40 (m, 1H).

실시예 38

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜탄올, 중간체 78



1 단계: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메탄올

중간체 75 (4.50 g, 8.73 mmol)를 에탄올 (45 mL)에 용해시키고 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 에탄올 (15 mL) 중 HCl (12 M, 1mL) 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TEA (6 mL)를 첨가하고 용매를 증발시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10-50% EtOAc/PE로 정제하여 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메탄올 (3.30 g, 94%)을 제공하였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.44 - 8.25 (m, 1H), 6.22 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 3.83 - 3.66 (m, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.72 (br s, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.30 - 1.23 (m, 1H), 1.12 - 1.02 (m, 18H).

2 단계: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메탄올

[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(4-클로로-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메탄올 (3.30 g, 8.22 mmol)을 메탄올 (15 mL) 및 TEA (997 mg, 9.86 mmol)에 용해시켰다. 탄소상의 10% 팔라듐 (84 mg, 0.822 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 수소 (15 psi) 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 증발시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (20:1 내지 2:1 EtOAc/PE)로 정제하여 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메탄올 (3.00 g, 95%)을 제공하였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 5.93 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.56 (qd, J = 7.0, 14.0 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 2.47 (td, J = 8.5, 13.5 Hz, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.79 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.36 (td, J = 6.6, 13.4 Hz, 1H), 1.07 (s, 18H).

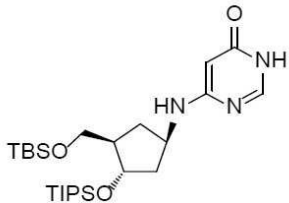
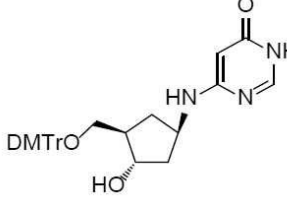
3 단계와 4 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜탄올, 중간체 78

표제 화합물을 실시예 6, 2단계와 3단계에 기재된 절차에 따라서 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)-2-트라이소프로필실릴옥시-사이클로펜틸]메탄올로부터 제조하였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.56 (s, 1 H), 8.45

(s, 1H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 6H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 5.40 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.48 - 4.57 (m, 1H), 4.14 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.34 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.05 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.32 - 2.42 (m, 2H), 2.10 - 2.24 (m, 2H), 1.84 (dt, $J = 13.7, 7.0$ Hz, 1H), 1.08 - 1.17 (m, 1H).

[1010] 실시예 38A

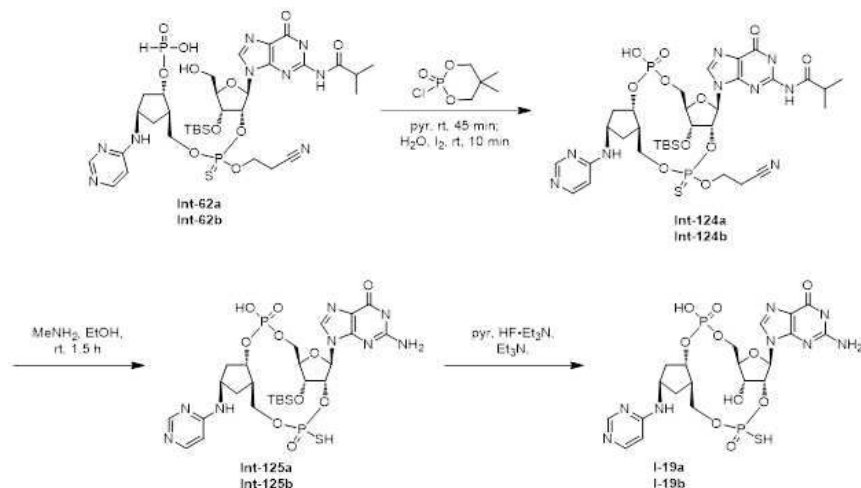
[1011] 중간체 75를 표의 출발 물질로 대체하면서, 1, 3 및 4단계로 시작하는 실시예 38에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

출발 물질	중간체
 Int-156	 Int-157

[1012] 실시예 39

[1014] 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-10-술파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[1015] 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-10-술파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-19a, I-19b



[1017] 1 단계: *N*-(9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-10-(2-시아노에톡시)-2-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-10-술파도테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸프로판아마이드, 또는

[1018] *N*-(9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-10-(2-시아노에톡시)-2-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-10-술파도테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸프로판아마이드, 중간체 124a 및 중간체 124b

- [1019] **중간체 62a** (120 mg, 0.138 mmol)를 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조 (3 x 10 mL)하고, 진공 하에서 10분 동안 건조시키고 아르곤 대기 하에서 피리딘 (5.00 mL)에 용해시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2- 옥사이드 (92.6 mg, 0.482 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 물 (0.087 mL, 4.82 mmol) 및 요오드 (45.5 mg, 0.180 mmol)를 첨가하고 10분 동안 교반을 계속하였다. 물 (0.5 mL) 중 싸이오황산 나트륨 (29.2 mg, 0.179 mmol)을 첨가하고 실온에서 15분 동안 교반을 계속하였다. 톨루엔 (15 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (15 mL)으로부터 농축한 다음 15분 동안 진공 하에서 건조시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-100% MeOH)로 정제하여 **중간체 124a**를 제공하였다 (90 mg, 75%). LCMS (AA): m/z = 870.3 (M+H).
- [1020] **중간체 62b** (125 mg, 0.143 mmol)를 건조 아세트니트릴에 용해시키고, 농축 건조 (3 x 10 mL)시키고, 진공 하에서 10분 동안 건조시키고 아르곤 대기 하에서 피리딘 (5.00 mL)에 용해시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2- 옥사이드 (96.5 mg, 0.502 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 물 (0.0904 mL, 5.02 mmol) 및 요오드 (47.4 mg, 0.186 mmol)를 첨가하고 10분 동안 교반을 계속하였다. 물 (0.5 mL) 중 싸이오황산 나트륨 (30.4 mg, 0.186 mmol)을 첨가하고 실온에서 15분 동안 교반을 계속하였다. 톨루엔 (15 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (15 mL)으로부터 농축시킨 후 15분 동안 진공에서 건조시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-80% MeOH)로 정제하여 **중간체 124b**를 제공하였다 (82 mg, 66%). LCMS (AA): m/z = 870.3 (M+H).
- [1021] 2 단계: 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-10-술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는
- [1022] 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-2-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-10-술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, **중간체 125a** 또는 **중간체 125b**
- [1023] **중간체 124a** (90 mg, 0.1035 mmol)를 메틸아민 (EtOH 중 33%, 3.10 mL, 24.9 mmol)에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-60% MeOH)로 정제하여 **중간체 125a**를 제공하였다 (62 mg, 80%). LCMS (AA): m/z = 747.2 (M+H).
- [1024] **중간체 124b** (80 mg, 0.0920 mmol)를 메틸아민 (EtOH 중 33%, 2.76 mL, 22.2 mmol)에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-60% MeOH)로 정제하여 **중간체 125b**를 제공하였다 (60 mg, 87%). LCMS (AA): m/z = 747.2 (M+H).
- [1025] 3 단계: 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-10-술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는
- [1026] 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-10-술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, **I-19a** 또는 **I-19b**
- [1027] 폴리 프로필렌 튜브에서 **중간체 125a** (60 mg, 0.0804 mmol)를 피리딘 (0.402 mL, 4.97 mmol)에 용해시키고 트라이에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (0.0668 mL, 0.402 mmol)를 첨가한 후 TEA (1.00 mL, 7.10 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2.0 mL)로 희석하였다. 이어서 물 (2.00 mL) 중 CaCl₂ (111 mg, 0.964 mmol)를 첨가하였다. 탁한 백색 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고 셀라이트를 물 (5 x 5 mL)로 세척하였다. 투명한 수용성 여과액을 고체 잔류물로 농축시키고 진공 하에서 30분 동안 건조하였다.¹⁹F NMR에 의해 HF가 관찰되지 않았다. 미정제 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-10% ACN)로 정제하여 **I-19a**를 *N,N*-다이에틸에탄아민 염 (38 mg, 57%)으로 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 633.2 (M+H). ¹H NMR (D₂O) δ 8.49 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.57 - 5.47 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 4.43 (br d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.27 - 4.15

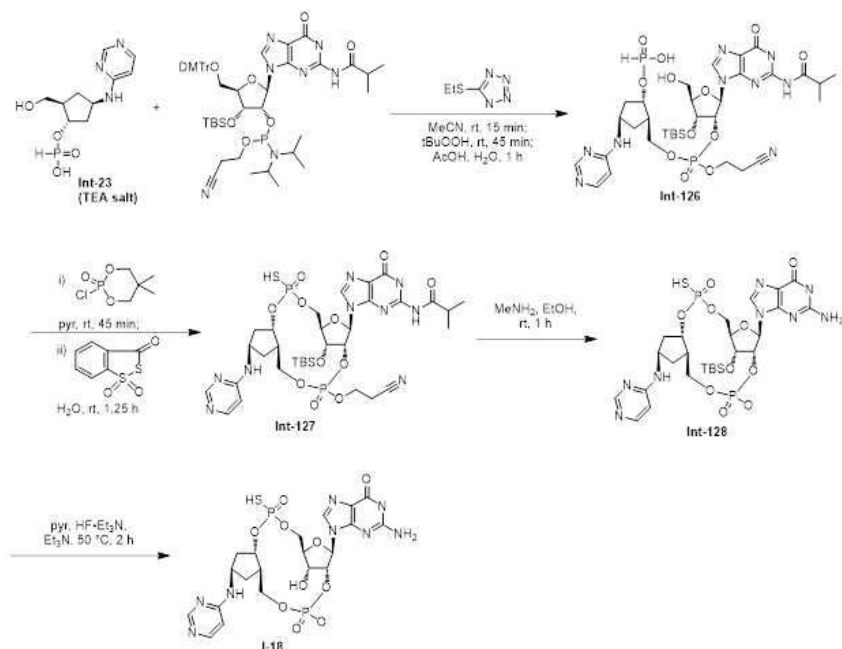
(m, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.20 (q, $J = 7.3$ Hz, 10H), 2.52 - 2.42 (m, 2H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 1H), 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 15H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 53.02 (s, 1P), -0.79 (s, 1P).

[1028] 폴리 프로필렌 튜브에서 **중간체 125b** (60 mg, 0.0804 mmol)를 피리딘 (0.402 mL, 4.97 mmol)에 용해시키고 트라이에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (0.0668 mL, 0.402 mmol)를 첨가한 후 TEA (1.00 mL, 7.10 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고 50 °C 에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (2.0 mL)로 희석하였다. 물 (2.00 mL) 중 CaCl_2 (111 mg, 0.964 mmol)를 첨가하였다. 탁한 백색 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고 셀라이트를 물 (5 x 5 mL)로 세척하였다. 투명한 수용성 여과액을 고체 잔류물로 농축시키고 진공 하에서 30분 동안 건조하였다. ^{19}F NMR에 의해 HF가 관찰되지 않았다. 미정제 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-10% ACN)로 정제하여 **I-19b**를 *N,N*-다이에틸에탄아민 염 (22 mg, 33%)으로 제공하였다. LCMS (AA): $m/z = 633.2$ (M+H). ^1H NMR (D_2O) δ 8.45 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (br d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.62 (br d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.48 (ddd, $J = 4.0, 8.3, 12.7$ Hz, 1H), 4.86 - 4.80 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 3.15 (q, $J = 7.3$ Hz, 10H), 2.52 - 2.38 (m, 2H), 2.32 - 2.10 (m, 2H), 1.34 - 1.26 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 15H) ^{31}P NMR (D_2O) δ 57.47 (s, 1P), -0.86 (s, 1P).

[1029] 실시예 40

[1030] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

[1031] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-18



[1032]

[1033] 1 단계: [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(2-메틸프로파노일아미노)-6-옥소-1*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시-(2-시아노에톡시)포스포릴]옥시메틸]-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜톡시]포스핀산

[1034] 중간체 23 TEA 염을 실시예 47의 4 단계 및 5단계를 사용하여 **중간체 30**로부터 제조하였다.

[1035] [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(2-메틸프로파노일아미노)-6-옥소-1*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시-(2-시아노에톡시)포스포릴]옥시메틸]-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜톡시]포스핀산, **중간체 126**을 **중간체 23-TEA 염** 및 실시예 14의 1 단계에서 기재한 *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-[2-시아노에톡시-(디이소프로필아미노)포스포닐]옥시-테트라하이드로퓨란-2-일]-6-옥소-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸-프로판아마이드로부터 제조하였다. LCMS (AA): m/z = 856.3 (M+H).

[1036] 2 단계: 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로헥타[1][1,3,6,9,11,2,10]헨타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

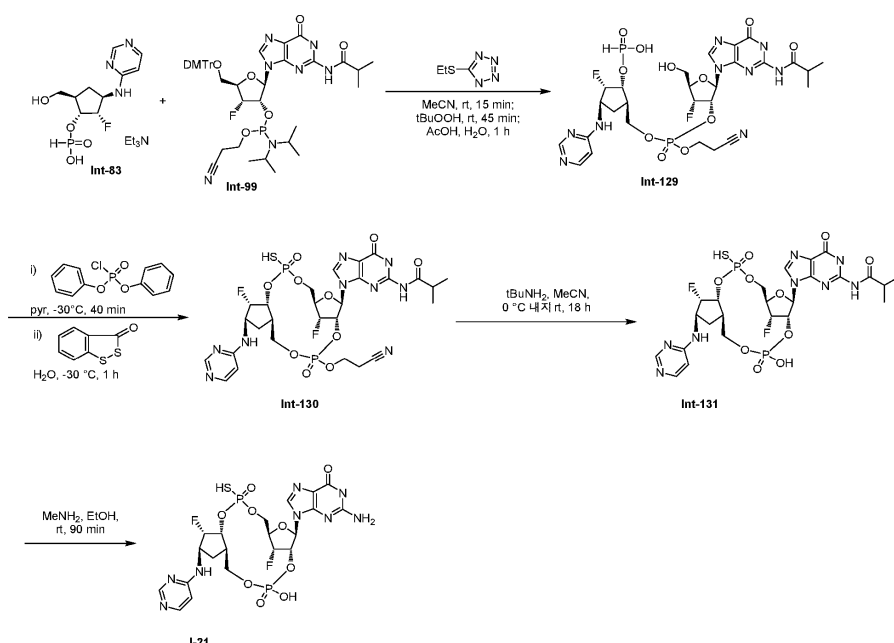
[1037] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로헥타[1][1,3,6,9,11,2,10]헨타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-18

[1038] 표제 화합물을 실시예 31의 2-4단계에서 기재한 절차를 사용하여, [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(2-메틸프로파노일아미노)-6-옥소-1*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시-(2-시아노에톡시)포스포릴]옥시메틸]-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜톡시]포스핀산, **중간체 126**으로부터 제조하였다. 단일 부분 입체 이성질체가 관찰되고 2 단계에서 분리되었다. LCMS (AA): m/z = 633.2 (M+H); ^1H NMR (D_2O) δ 8.48 (br s, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 6.53 (br s, 1H), 6.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.45 (dt, J = 4.2, 8.6 Hz, 1H), 4.98 (quin, J = 6.7 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.99 (br d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 11H), 2.51 - 2.40 (m, 2H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 16H); ^{31}P NMR (D_2O) δ = 51.83 (s, 1P), -3.21 (s, 1P).

[1039] 실시예 41

[1040] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-10-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로헥타[1][1,3,6,9,11,2,10]헨타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[1041] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-10-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로헥타[1][1,3,6,9,11,2,10]헨타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-21



[1042]

[1043] 1 단계: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-([(2-시아노에톡시)(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-플루오로-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸

아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9H-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)포스포릴}옥시}메틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 129

[1044] 표제 화합물을 실시예 14의 1 단계에 기재된 절차에 따라 중간체 99 및 중간체 83으로부터 제조하여 중간체 129 LCMS (AA): $m/z = 762.2$ (M+H)를 제공하였다.

[1045] 2 단계: N -(9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-15,16-다이플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 또는

[1046] N -(9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-15,16-다이플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 중간체 130

[1047] 표제 화합물을 실시예 52 단계 2에 기재된 절차에 따라 중간체 129로부터 제조하여 중간체 130을 제공하였다. 단일 이성질체가 관찰되고 분리되었다. LCMS (AA): $m/z = 776.2$ (M+H).

[1048] 3 단계: N -(9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-10-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 또는

[1049] N -(9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-10-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 중간체 131

[1050] ACN (0.50 mL) 중 중간체 130 (44.0 mg, 0.057 mmol)의 용액을 0 °C 로 냉각시키고 *t*-부틸아민 (8.30 mg, 0.012 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C 에서 2.5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 탄산수소 암모늄 (5 mM) 중 10-100% ACN)로 정제하여 백색 고체로서 중간체 131을 제공한다 (5.4 mg, 13%). LCMS (AA): $m/z = 723.1$ (M+H).

[1051] 4 단계: 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-10-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[1052] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-10-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 I-21

[1053] 중간체 131 (5.40 mg, 0.007 mmol)을 질소 대기 하에서 메틸아민 (에탄올 중 33%, 0.093 mL, 0.747 mmol)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 다음 트리에틸 암모늄 완충액에 용해시키고 농축시켰다 (3 x 5 mL). 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-15% ACN)에 의해 정제하여 I-21을 N,N -다이에틸에탄아민 (3.3 mg, 59%)으로서 제공하였다. LCMS (AA): $m/z = 653.1$ (M+H). ^1H NMR (D_2O) δ 8.61-8.73 (m, 1H), 8.05-8.17 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.57-6.72 (m, 1H), 6.07 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.62 (dtd, $J=27.0, 9.1, 3.3$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J=53.6, 3.3$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J=51.6, 3.2$ Hz, 1H), 4.76-4.96 (m, 2H), 4.53 (ddd, $J=11.5, 6.6, 3.2$ Hz, 2H), 4.09-4.18 (m, 1H), 3.95-4.08 (m, 2H), 3.20 (d, $J=7.3$ Hz, 6H), 2.53-2.67 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 1H), 1.28 (t, $I = 7.3$ Hz, 9H). ^{31}P NMR (D_2O) δ :54.62 (s, 1P), -1.59 (s, 1P).

[1054] 실시예 42

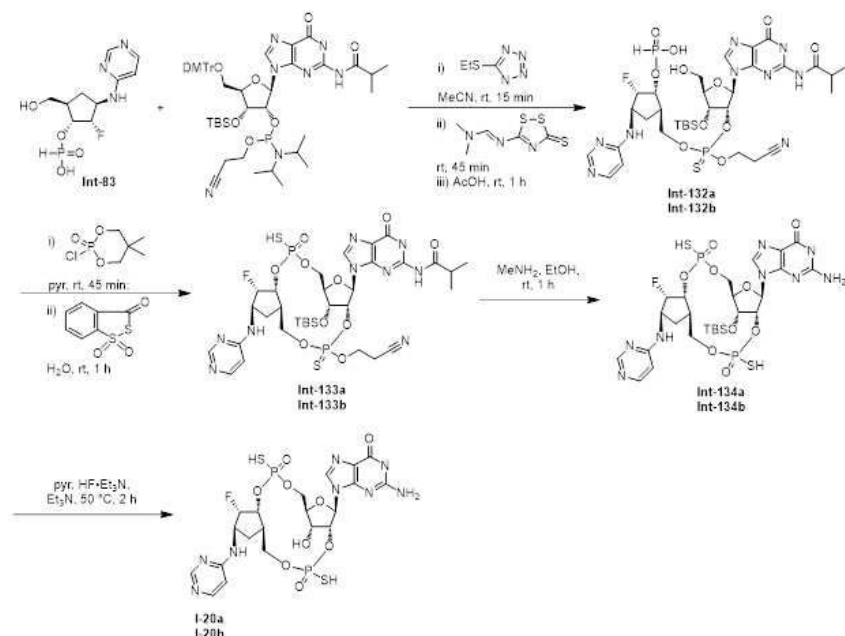
[1055] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

[1056] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스

파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 또는

[1057] 2-아미노-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 또는

[1058] 2-아미노-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, I-20a 및 I-20b



[1059]

[1060] 1 단계: (1R,2S,3R,5R)-5-([[(R)-((2R,3R,4R,5R)-4-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9H-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시)(2-시아노에톡시)포스포싸이오일]옥시)메틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 또는

[1061] (1R,2S,3R,5R)-5-([[(S)-((2R,3R,4R,5R)-4-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9H-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시)(2-시아노에톡시)포스포싸이오일]옥시)메틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 132a 및 중간체 132b

[1062] 표제 화합물을 실시예 31의 1 단계에 기재한 절차에 따라서 제조하였으며, 여기서 중간체 23을 중간체 83으로 대체하여 제1 용리 피크로서 중간체 132a를 제공하고 LCMS (AA): $m/z = 890.3$ (M+H), 제2 용리 피크로서 중간체 132b LCMS (AA): $m/z = 890.3$ (M+H)를 제공하였다.

[1063] 2-4 단계: 2-아미노-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 또는

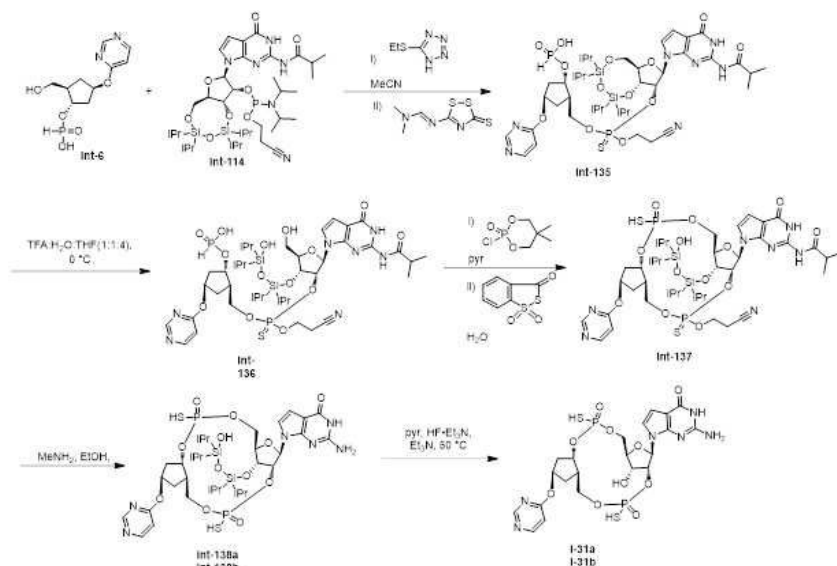
[1064] 2-아미노-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 또는

[1065] 2-아미노-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 또는

[1066] 2-아미노-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스

파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, I-20a

- [1067] 표제 화합물을 실시예 31, 2-4 단계에 기재된 절차에 따라 **중간체 132a**로부터 제조하였다. LCMS (AA): m/z = 667.0 (M+H). ^1H NMR (D_2O) δ 8.41 (s, 1H), 7.99 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.34 (br s, 1H), 5.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.58 (ddd, J = 4.2, 8.5, 10.4 Hz, 1H), 5.19 - 5.03 (m, 1H), 4.96 - 4.81 (m, 1H), 4.60 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.14 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.62 - 2.49 (m, 2H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ^{31}P NMR (D_2O) δ = 54.45 (s, 1P), 52.40 (s, 1P).
- [1068] 2-4 단계: 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 또는
- [1069] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 또는
- [1070] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 또는
- [1071] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, I-20b
- [1072] 표제 화합물을 실시예 31, 2-4 단계에 기재된 절차에 따라 **중간체 132b**로부터 제조하였다. LCMS (AA): m/z = 667.0 (M+H). ^1H NMR (D_2O) δ 8.47 (s, 1H), 7.92 (br d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.54 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.62 (ddd, J = 4.0, 8.4, 12.3 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 52.7 Hz, 1H), 5.04 - 4.89 (m, 1H), 4.57 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 3H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.13 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.70 - 2.50 (m, 2H), 1.57 (br d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 54.51 (s, 1P).
- [1073] 실시예 43
- [1074] 2-아미노-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 또는
- [1075] 2-아미노-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 또는
- [1076] 2-아미노-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 또는
- [1077] 2-아미노-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온, I-31a 및 I-31b



[1078]

[1079]

1 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*(R)*-(2-시아노에톡시)((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[2-(이소부틸아미노)-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일]-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시)메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 및

[1080]

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(((*(S)*-(2-시아노에톡시)((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[2-(이소부틸아미노)-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일]-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시)메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 135

[1081]

중간체 6 (598 mg, 2.06 mmol) 및 중간체 114 (1.83 g, 2.30 mmol)의 혼합물을 건조 아세토니트릴에 용해시키고 농축 건조시켰다 (3 x 10 mL). 이어서, 잔류물을 아르곤 대기 하에서 ACN (7.52 mL)에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (801 mg, 6.15 mmol)을 건조 아세토니트릴에 용해시키고 농축 건조시켰고 (3 x 6 mL), 잔류물을 ACN (3.42 mL)에 용해시키고 아르곤 대기 하에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. ((다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3*H*-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (505 mg, 2.46 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 실온에서 45분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-80% MeOH)로 정제하여 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 중간체 135 (206 mg, 10%)을 제공하였다. LCMS (FA): *m/z* = 1000.4 (M+H).

[1082]

2 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-(((*(R)*-(2-시아노에톡시)((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(하이드록시메틸)-4-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일}옥시]-2-[2-(이소부틸아미노)-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시)메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 및

[1083]

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(((*(S)*-(2-시아노에톡시)((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(하이드록시메틸)-4-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일}옥시]-2-[2-(이소부틸아미노)-4-옥소-3,4-다이하이드로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시)메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 136

[1084]

중간체 135 (204 mg, 0.20 mmol)을 THF (2.3 mL) 및 물 (0.57 mL)에 흡수시키고 0 °C로 냉각시켰다. TFA (0.57 mL, 7.50 mmol)를 적가하고 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 탄산수소 나트륨 (930 mg, 11.0 mmol)을 조금씩 첨가한 다음, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-60% MeOH)로 정제하여 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 중간체 136 (155 mg, 75%)을 제공하였다. LCMS (FA): *m/z* = 1018.4 (M+H).

[1085]

3 단계: *N*-(7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라

이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-4-옥소-4,7-다이하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일}-2-메틸프로판아마이드 또는

[1086] *N*-(7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-4-옥소-4,7-다이하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일}-2-메틸프로판아마이드 또는

[1087] *N*-(7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-4-옥소-4,7-다이하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일}-2-메틸프로판아마이드 또는

[1088] *N*-(7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-4-옥소-4,7-다이하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일}-2-메틸프로판아마이드, 중간체 137

[1089] **중간체 136** (154 mg, 0.15 mmol)을 건조 피리딘 (3 x 5 mL)으로부터 농축시키고, 진공 하에 10분 동안 건조시키고, 아르곤 대기 하에서 피리딘 (3.03 mL)에 용해시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2-옥사이드 (97.7 mg, 0.53 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 물 (0.10 mL)에 이어서 3H-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (37.7 mg, 0.18 mmol)를 첨가한 다음, 실온에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 3H-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (36.3 mg, 36.0 μmol)의 추가 부분을 첨가하고 10분 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 톨루엔으로부터 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-40% MeOH)로 정제하여 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 약간 불순물이 섞인 **중간체 137** (204 mg)을 제공하였다. LCMS (FA): *m/z* = 1032.3 (M+H).

[1090] 4 단계: 2-아미노-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 또는

[1091] 2-아미노-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 또는

[1092] 2-아미노-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 또는

[1093] 2-아미노-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온, **중간체 138a** 및 **138b**

[1094] **중간체 137** (216mg, 0.21mmol)을 메틸아민 (EtOH 중 33%, 10.4mL, 83.7mmol)에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 질소 대기하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 10-100% ACN)로 정제하여 제2 용리 피크로서 **중간체 138a** (67 mg, 34%) LCMS (AA):*m/z* = 909.4 (M+H) 및 제3 용리 피크로서 **중간체 138b** (22 mg, 11%).LCMS (AA): *m/z* = 909.4 (M+H)를 제공하였다.

[1095] 5 단계: 2-아미노-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로

테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 또는

[1096] 2-아미노-7-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 또는

[1097] 2-아미노-7-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 또는

[1098] 2-아미노-7-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 I-31a

[1099] 중간체 138a (67.0 mg, 0.07 mmol)를 프로필렌 튜브에서 피리딘 (0.37 mL) 및 TEA (0.92 mL)에 현탁시켰다. 트라이에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (0.06 mL, 0.37 mmol)를 첨가하고, 튜브를 밀봉하고 반응 혼합물을 밤새 50 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (1.38 mL)을 첨가한 후, 물 (1.38 mL) 중 염화칼슘 (170 mg, 1.47 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하고 셀라이트를 물 (5 x 3 mL)로 행구었다. 여과액을 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. ¹⁹F NMR에 의해 HF가 관찰되지 않았다. 미정제 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-15% ACN)로 정제하여 I-31a (37 mg, 56%)를 N,N-다이에틸에탄아민 염으로 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 648.9 (M+H); ¹H NMR (D₂O) δ 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 1.0, 6.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.53 - 5.47 (m, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 1H), 5.13 - 5.06 (m, 1H), 4.59 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.58 - 2.48 (m, 4H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ³¹P NMR (D₂O) δ 58.48 (s, 1P), 54.33 (s, 1P).

[1100] 실시예 43A

[1101] 중간체 138a를 표의 출발 물질로 대체하면서, 5 단계로 시작하는 실시예 43에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물 (I-31b)을 제조하였다.

화합물	염 형태	출발 물질	LCMS 자료	NMR 자료
I-31b	Et ₃ N	중간체 138b	LCMS (AA): m/z = 648.9 (M+H).	¹ H NMR (D ₂ O) δ 8.69 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.51 - 5.43 (m, 1H), 5.28 (dt, J = 4.2, 8.9 Hz, 1H), 4.99 (quin, J = 6.3 Hz, 1H), 4.58-4.57 (m, 1H), 4.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.19 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.60 - 2.47 (m, 3H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ³¹ P NMR (D ₂ O) δ 54.13 (s, 1P), 52.70 (s, 1P).

[1102]

[1103] 실시예 44

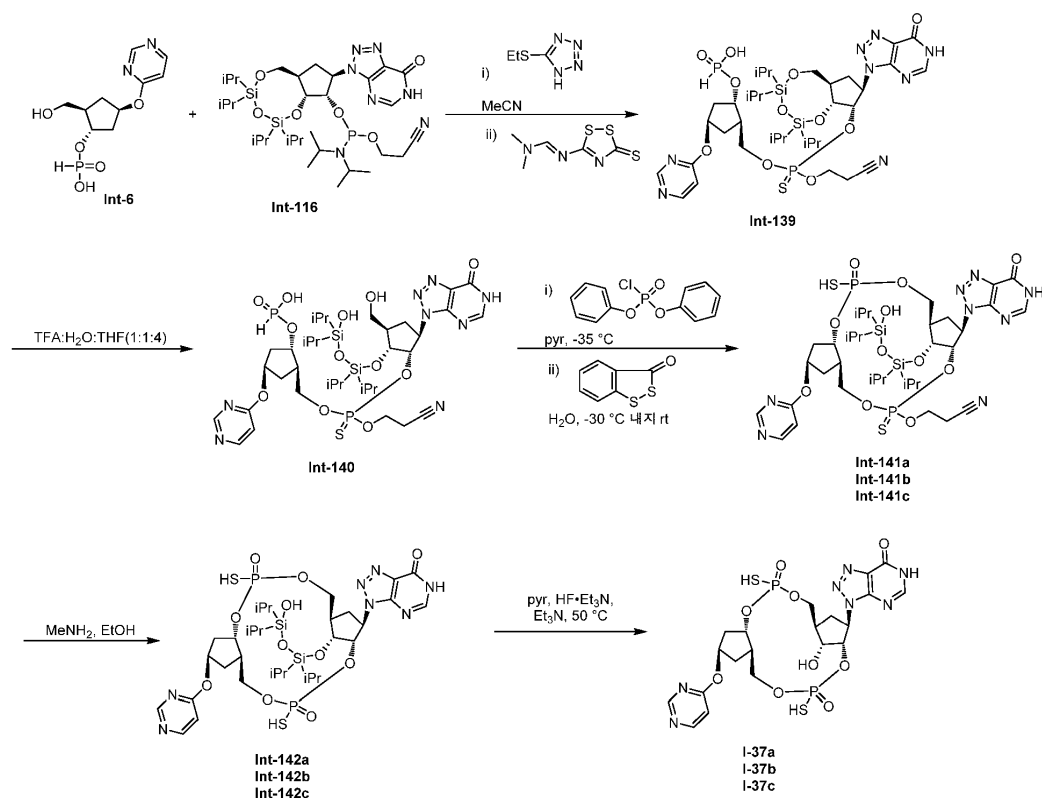
[1104] 3-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐데카하이드로-4H-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 또는

[1105] 3-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이

술파닐테카하이드로-4H-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 또는

[1106] 3-[(2R,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐테카하이드로-4H-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 또는

[1107] 3-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술파닐테카하이드로-4H-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 I-37a, I-37b 및 I-37c



[1108]

[1109] 1 단계: (1S,2R,4R)-2-([[(R)-(2-시아노에톡시){[(6aR,8R,9S,9aR)-2,2,4,4-테트라이소프로필-8-(7-옥소-6,7-다이하이드로-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일]헥사하이드로사이클로펜타[f][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일]옥시}포스포로싸이오일]옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 및

[1110] (1S,2R,4R)-2-([[(S)-(2-시아노에톡시){[(6aR,8R,9S,9aR)-2,2,4,4-테트라이소프로필-8-(7-옥소-6,7-다이하이드로-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일]헥사하이드로사이클로펜타[f][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일]옥시}포스포로싸이오일]옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 139

[1111] 중간체 6 (350 mg, 1.28 mmol) 및 중간체 116 (1.10 g, 1.55 mmol)의 혼합물을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시켰다 (3 x 10 mL). 이어서, 잔류물을 아르곤 대기 하에서 ACN (4.78 mL)에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1H-테트라졸 (510 mg, 3.92 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시켰고 (3 x 5 mL), 잔류물을 ACN (2.18 mL)에 용해시키고 아르곤 대기 하에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. ((다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3H-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (321 mg, 1.56 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 실온에서 1.5시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-75% MeOH)로 정제하여 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 중간체 139 (904 mg, 77%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 915.4 (M+H).

[1112] 2 단계: (1S,2R,4R)-2-([[(R)-(2-시아노에톡시){[(1S,2R,3R,5R)-3-(하이드록시메틸)-2-[(3-하이드록시-

1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-5-(7-옥소-6,7-다이하이드로-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)사이클로펜틸]옥시}포스포로싸이오일]옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 및

- [1113] (1S,2R,4R)-2-(([(S)-(2-시아노에톡시){[(1S,2R,3R,5R)-3-(하이드록시메틸)-2-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-5-(7-옥소-6,7-다이하이드로-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)사이클로펜틸]옥시}포스포로싸이오일]옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 140
- [1114] 중간체 139 (903 mg, 0.99 mmol)를 THF (9.03 mL) 및 물 (2.05 mL)에 흡수시키고 0 °C 로 냉각시켰다. TFA (2.05 mL, 27.1 mmol)를 적가하고 반응 혼합물을 0 °C 에서 2.5시간 동안 교반하였다. 탄산수소 나트륨 (3.12 g, 37.1 mmol)을 조금씩 첨가한 후 물을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후 실온으로 가열하고 EtOAc로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 **중간체 140** (580 mg, 63%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 933.3 (M+H).
- [1115] 3 단계: 3-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-7-(7-옥소-6,7-다이하이드로-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-4H-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-10-일]옥시}프로페인나이트릴 또는
- [1116] 3-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-7-(7-옥소-6,7-다이하이드로-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-4H-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-10-일]옥시}프로페인나이트릴 또는
- [1117] 3-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-7-(7-옥소-6,7-다이하이드로-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-4H-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-10-일]옥시}프로페인나이트릴 또는
- [1118] 3-[(2R,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-7-(7-옥소-6,7-다이하이드로-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-4H-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-10-일]옥시}프로페인나이트릴, **중간체 141a**, **141b** 및 **141c**
- [1119] 다이페닐 클로로포스페이트 (2.77 mL, 13.3 mmol)를 -35 °C 에서 피리딘 (36.7 mL)에 첨가하였다. **중간체 140** (550 mg, 0.59 mmol)을 건조 피리딘 (2 x 5 mL)으로부터 농축시키고, DCM (14.7 mL) 및 피리딘 (7.33 mL)에 흡수시키고 20분에 걸쳐 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -35 °C 에서 40분 동안 교반하였다. 3H-1,2-벤조디티올-3-온 (220 mg, 1.31 mmol) 및 물 (0.29 mL)을 -30 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 중의 싸이오황산나트륨 (2.93 mg, 18.0 mmol)을 0 °C에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 휘발성 용매를 증발시켜 제거하고 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 탄산수소 암모늄 (5 mM) 중 10-100% ACN)로 정제하여 제1 용리한 약간 불순물이 섞인 생성물로서 **중간체 141a** (90 mg, 16%), 제2 용리한 부분 입체 이성질체의 혼합물 (하나의 주요 및 하나의 소수, 60 mg, 11%)로서 **중간체 141b** 및 제3 용리한 약간 불순물이 섞인 생성물로서 **중간체 141c** (181 mg, 32%)를 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 947.3 (M+H).
- [1120] 4 단계: 3-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-4H-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 또는
- [1121] 3-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-4H-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-

7-온 또는

- [1122] 3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 또는
- [1123] 3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온, 중간체 142a
- [1124] 중간체 141a (110 mg, 0.12 mmol)를 질소 대기 하에서 메틸아민 (EtOH 중 33%, 1.31 mL, 10.5 mmol)에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 탄산수소 암모늄 (5 mM) 중 10-100% ACN))로 정제하여 중간체 142a (42 mg, 40%)를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 894.2 (M+H).
- [1125] 5 단계: 3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 또는
- [1126] 3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 또는
- [1127] 3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 또는
- [1128] 3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 중간체 142b
- [1129] 중간체 142a를 중간체 141a와 동일한 방식으로 처리하였다. 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 탄산수소 암모늄 (5 mM) 중 10-100% ACN))로 정제하여 제2 용리 피크로서 중간체 142b를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 894.2 (M+H).
- [1130] 6 단계: 3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 또는
- [1131] 3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 또는
- [1132] 3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 또는
- [1133] 3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,

2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 중간체 142c

- [1134] 중간체 141c를 중간체 141a와 동일한 방식으로 처리하였다. 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 탄산수소 암모늄 (5 mM) 중 10-100% ACN)로 정제하여 제2 용리 피크로서 중간체 142c를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 894.2 (M+H).
- [1135] 7 단계: 3-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜데카하이드로-4H-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 또는
- [1136] 3-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜데카하이드로-4H-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 또는
- [1137] 3-[(2R,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜데카하이드로-4H-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 또는
- [1138] 3-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜데카하이드로-4H-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 I-37a, I-37b 및 I-37c
- [1139] 중간체 138a를 표의 출발 물질로 대체하면서, 5 단계로 시작하는 실시예 43에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

화합물	염 형태	출발 물질	LCMS 자료	NMR 자료
I-37a	Et ₃ N	중간체 142a	LCMS (AA): m/z = 634.1 (M+H).	¹ H NMR (MeOD) δ 8.70 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 0.9, 6.0 Hz, 1H), 5.63 - 5.57 (m, 1H), 5.49 (q, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.62 (br d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.19 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 12H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.66 - 2.49 (m, 3H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.26 (ddd, <i>J</i> = 4.0, 8.8, 13.3 Hz, 1H), 1.50 - 1.42 (m, 1H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 18H); ³¹ P NMR (MeOD) δ 59.83 (s, 1P), 54.96 (s, 1P).
I-37b	Et ₃ N	중간체 142b	LCMS (AA): m/z = 634.1 (M+H).	¹ H NMR (D ₂ O) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 5.52 - 5.41 (m, 2H), 5.13 - 5.04 (m, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.19 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 13H), 2.72 - 2.41 (m, 7H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.27 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 20H); ³¹ P NMR (MeOD) δ 60.45 (s, 1P), 54.70 (s, 1P).
I-37c	Et ₃ N	중간체	LCMS (AA):	¹ H NMR (D ₂ O) δ 8.69 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H),

[1140]

		142c	m/z = 634.1 (M+H).	6.98 (dd, <i>J</i> = 0.9, 6.0 Hz, 1H), 5.52 - 5.40 (m, 2H), 5.26 (dt, <i>J</i> = 4.0, 10.0 Hz, 1H), 5.10 - 5.01 (m, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.28 (ddd, <i>J</i> = 2.8, 7.4, 10.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.19 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 12H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.56 - 2.39 (m, 6H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.27 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 18H); ³¹ P NMR (D ₂ O) δ 53.45 (s, 1P), 52.04 (s, 1P).
--	--	-------------	--------------------------	---

[1141]

[1142]

실시예 45

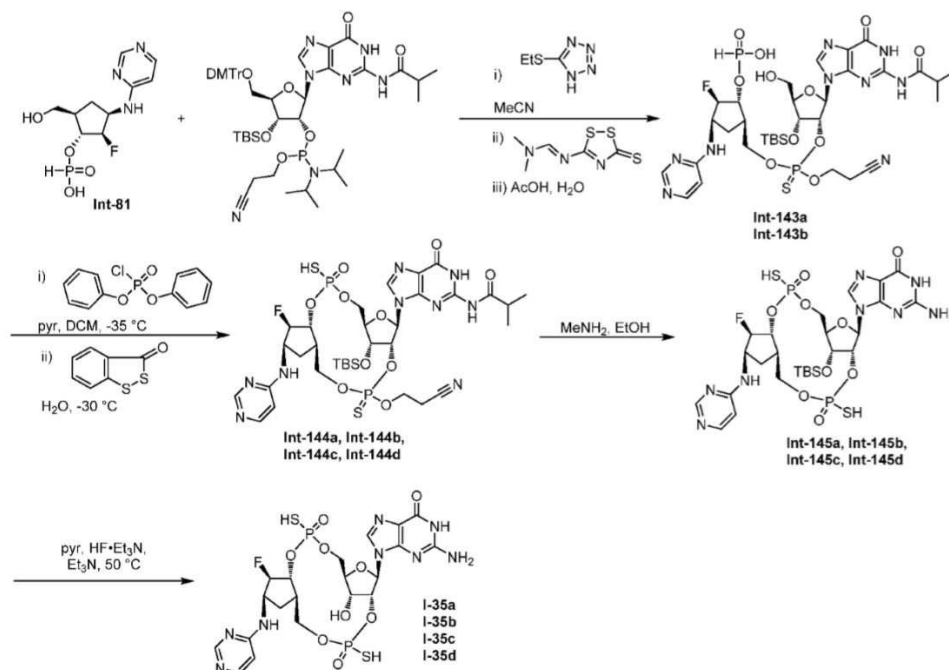
[1143]

2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

[1144] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

[1145] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

[1146] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이설파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-35a, I-35b, I-35c 및 I-35d



[1147]

[1148] 1 단계: (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-((*(R)*)-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시)(2-시아노에톡시)포스포로싸이오일]옥시)메틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 및

[1149] (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-((*(S)*)-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일]옥시)(2-시아노에톡시)포스포로싸이오일]옥시)메틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 143a 및 143b

[1150] [(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 (중간체 81) (447 mg, 1.53 mmol) 및 *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-3-[2-시아노에톡시-(다이소프로필아미노)포스포닐]옥시-테트라하이드로퓨란-2-일]-6-옥소-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸-프로판아마이드 (1.79 g, 1.84 mmol)를 혼합하고 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시켰다 (3 x 20 mL). 이어서, 잔류물을 아르곤 대기 하에서 ACN (6.11 mL)에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (652 mg, 5.01 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시킨 후 (3 x 10 mL), ACN (2.78 mL)에 용해시키고 아르곤 대기 하에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. ((다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3*H*-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (410 mg, 2.00 mmol)을 첨가하고 실온에서 45분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 잔류물을 아세트산 (6.62 mL, 115 mmol) 및 물 (1.65 mL)에 용해시키고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 톨루엔 (15 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (2 x 15 mL)으로부터 농축시킨 후 10분 동안 진공에서 건조시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피로 3 회 (DCM에서 25-45% MeOH, DCM에서 0-40% MeOH 및 DCM에서 25-40% MeOH) 정제하여 제1 용리 피크로서 중간체 143a (310 mg,

39%) 및 제2 용리 피크로서 **중간체 143b** (350 mg, 44%)를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 890.3 (M+H).

- [1151] 2 단계: *N*-(9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-15-플루오로-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드 또는
- [1152] *N*-(9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-15-플루오로-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드 또는
- [1153] *N*-(9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-15-플루오로-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드 또는
- [1154] *N*-(9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-15-플루오로-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, **중간체 144a**, **144b**, **144c** 및 **144d**
- [1155] 다이페닐 클로로포스페이트 0.70 mL, 3.37 mmol)를 -30 °C 에서 피리딘 (12.0 mL)에 첨가하였다. DCM (8.00 mL) 및 피리딘 (2.00 mL) 중 **중간체 143a** (150 mg, 0.17 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -35 °C 에서 40분 동안 교반하였다. 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 (56.7 mg, 0.34 mmol) 및 물 (0.12 mL)을 -30 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 중의 싸이오황산나트륨 (675 mg, 0.41 mmol)을 0 °C에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 휘발성 용매를 증발시켜 제거하고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM에서 0-90% MeOH 및 DCM에서 0-25% MeOH)에 이어서, 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 10-65% ACN)로 2회 정제하여 제1 용리 피크인 불순물이 섞인 혼합물로서 **중간체 144a** (50 mg, 33%) 및 제2 용리 피크로서 **중간체 144b** (103 mg, 68%)를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 904.2 (M+H).
- [1156] 1 단계의 **중간체 143b** (343 mg, 0.39 mmol)를 상기 절차와 유사한 방식으로 처리하여 제1 용리 피크로서 **중간체 144c** (180 mg, 52%) 및 제2 용리 피크로서 **중간체 144d** (10 mg, 2.9%)를 제공하였다.
- [1157] 3 단계: 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-15-플루오로-10-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [1158] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-15-플루오로-10-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [1159] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-15-플루오로-10-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [1160] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-15-플루오로-10-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, **중간체 145a**
- [1161] **중간체 144a** (100 mg, 0.11 mmol)를 질소 대기 하에서 메틸아민 (EtOH 중 33%, 3.32 mL, 26.7 mmol)에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 10-45% ACN)로 정제하여 **중간체 145a** (48 mg, 67%)를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 781.2 (M+H).
- [1162] 4 단계: 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사

다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 또는

[1163] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술폰데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 또는

[1164] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술폰데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 또는

[1165] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*R*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술폰데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, I-35a

[1166] 폴리 프로필렌 튜브에서, **중간체 145a** (58 mg, 0.07 mmol)를 피리딘 (0.45 mL)에 현탁시켰다. 트라이에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (45.0 μ L, 0.27 mmol)를 첨가한 후, TEA (0.67 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (1.30 mL)을 첨가한 후, 물 (1.00 mL) 중 염화칼슘 (238 mg, 2.06 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고 셀라이트를 물 (5 x 5 mL)로 행구었다. 여과액을 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. ^{19}F NMR에 의해 HF가 관찰되지 않았다. 미정제 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-10% ACN)로 정제하여 **I-35a** (6.48 mg, 10%)를 *N,N*-다이에틸에탄아민 염으로 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 667.2 (M+H); ^1H NMR (D_2O) δ 8.61 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 6.85 - 6.73 (m, 1H), 6.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.42 - 5.25 (m, 2H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.71 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.46 - 4.42 (m, 1H), 4.27 - 4.06 (m, 3H), 3.85 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 3.17 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 1.61 - 1.55 (m, 1H) 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 18H) ; ^{31}P NMR (D_2O) δ 54.63 (s, 1P), 52.99 (s, 1P).

[1167] **실시예 45A**

[1168] **중간체 144a**를 표의 출발 물질로 대체하면서, 3 단계로 시작하는 실시예 45에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

화합물	염 형태	출발 물질	LCMS 자료	NMR 자료
I-35b	Et ₃ N	중간체 144b	LCMS (AA): m/z = 667.1 (M+H).	¹ H NMR (D ₂ O) δ 8.48 (s, 1H), 8.07 – 8.01 (m, 2H), 6.68 – 6.63 (m, 1H), 6.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.49 – 5.41 (m, 1H), 5.25 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.89 – 4.81 (m, 1H), 4.80 – 4.55 (m, 2H), 4.47 – 4.43 (m, 1H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.17 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.55 – 2.42 (m, 1H), 2.42 – 2.30 (m, 1H), 1.59 – 1.47 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ³¹ P NMR (D ₂ O) δ 54.26 (s, 1P), 53.06 (s, 1P).
I-35c	Et ₃ N	중간체 144c	LCMS (AA): m/z = 667.1 (M+H).	¹ H NMR (D ₂ O) δ 8.45 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.45 (ddd, J = 4.3, 8.5, 12.7 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 50.4 Hz, 1H), 5.00 – 4.89 (m, 1H), 4.80 – 4.65 (m, 1H), 4.54 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.44 (br d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.40 – 4.32 (m, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.16 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.53 – 2.36 (m, 2H), 1.48 – 1.38 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ³¹ P NMR (D ₂ O) δ = 58.99 (s, 1P), 54.31 (s, 1P).
I-35d	Et ₃ N	중간체 144d	LCMS (AA): m/z = 667.1 (M+H).	¹ H NMR (D ₂ O) δ = 8.47 – 8.45 (m, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 2H), 6.65 – 6.60 (m, 1H), 6.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.50 – 5.40 (m, 1H), 5.24 (d, J = 53.3 Hz, 1H), 4.91 – 4.64 (m, 3H), 4.48 – 4.43 (m, 1H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 2H), 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.17 (q, J
				= 7.3 Hz, 24H), 2.54 – 2.43 (m, 1H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 1.68 – 1.46 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 36 H); ³¹ P NMR (D ₂ O) δ 54.30 (s, 1P), 53.09 (s, 1P)

실시예 46

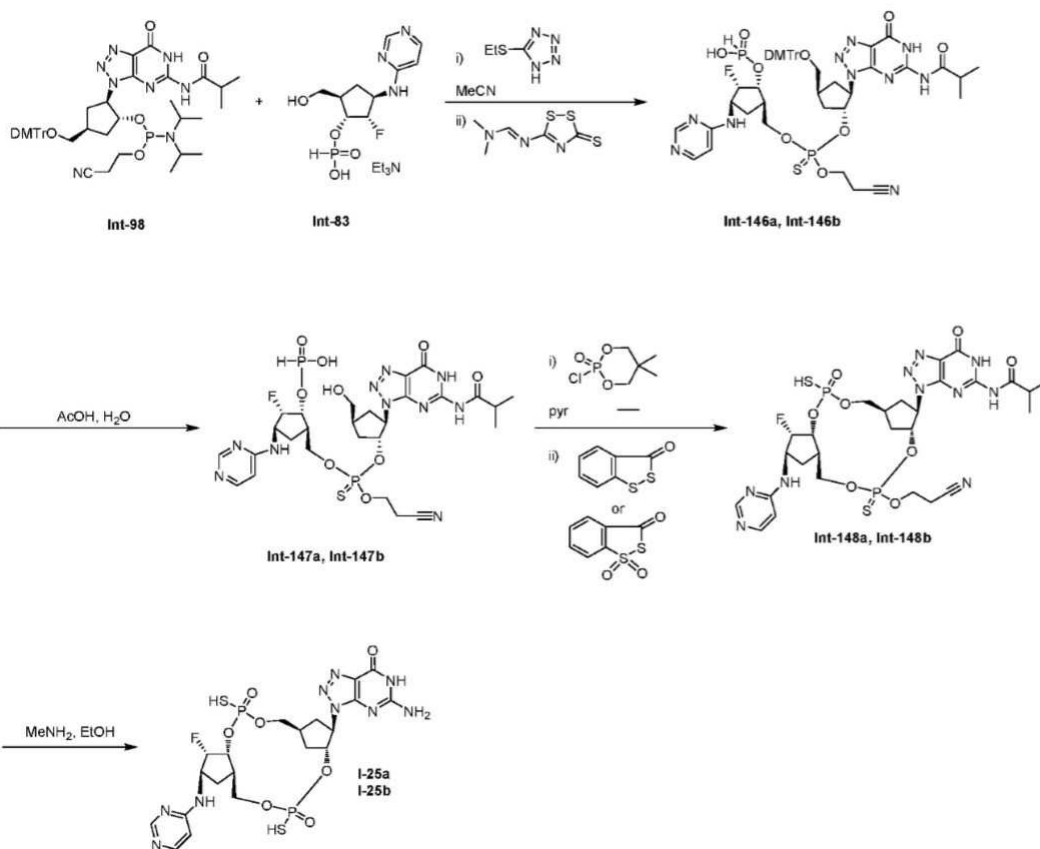
5-아미노-3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-15-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이솔파닐데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로헥타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 또는

5-아미노-3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-15-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이솔파닐데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로헥타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 또는

5-아미노-3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-15-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이솔파닐데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로헥타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 또는

[1175]

5-아미노-3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-15-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술파닐테카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온, I-25a 및 I-25b



[1176]

[1177]

1 단계: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-([[(*S*)-({(1*R*,2*R*,4*S*)-4-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-2-[5-(이소부틸아미노)-7-옥소-6,7-다이하이드로-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일]사이클로펜틸)옥시](2-시아노에톡시)포스포로싸이오일]옥시]메틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 및

[1178]

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-([[(*R*)-({(1*R*,2*R*,4*S*)-4-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-2-[5-(이소부틸아미노)-7-옥소-6,7-다이하이드로-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일]사이클로펜틸)옥시](2-시아노에톡시)포스포로싸이오일]옥시]메틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 146a 및 146b

[1179]

[(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜톡시]포스핀산, *N,N*-다이에틸에탄아민 염 (중간체 83) (420 mg, 1.07 mmol) 및 중간체 98 (1.20 g, 1.40 mmol)을 혼합하고, 건조 아세트 니트릴에 용해시키고 농축 건조시켰다 (3 x 20 mL). 이어서, 잔류물을 아르곤 대기 하에서 ACN (3.70 mL)에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (348 mg, 2.68 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시킨 후 (3 x 10 mL), ACN (1.80 mL)에 용해시키고 질소 대기 하에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. ((다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3*H*-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (264 mg, 1.28 mmol)을 첨가하고 실온에서 45분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켰다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-100% ACN)에 의해 제1 용리 피크로서 중간체 146a (260 mg, 23%)로, 제2 용리 피크로서 중간체 146b (250 mg, 22%)로 정제하였다. LCMS (AA): *m/z* = 1061.1 (M-H).

[1180]

2 단계: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-([[(*R*)-(2-시아노에톡시)({(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(하이드록시메틸)-2-[5-(이소부틸아미노)-7-옥소-6,7-다이하이드로-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일]사이클로펜틸)옥시]포스포로싸이오일]옥시]메틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 또는

[1181]

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-([[(*S*)-(2-시아노에톡시)({(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(하이드록시메틸)-2-[5-(이소부틸아미노)-7-옥소-6,7-다이하이드로-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일]사이클로펜틸)옥시]포스포로싸이오일]옥시]메

틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 (중간체 147a 및 147b)

- [1182] **중간체 146a** (260mg, 0.25mmol)를 아세트산 (4.46mL) 및 물 (1.12mL)에 용해시키고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 톨루엔으로부터 농축시켰다 (3 x). 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-45% ACN)에 의해 정제하여 **중간체 147a** (140 mg, 75%)를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 759.0 (M+H).
- [1183] **중간체 146b**를 상기와 동일한 방식으로 처리하여 **중간체 147b**를 제공하였다 LCMS (AA): m/z = 759.0 (M+H).
- [1184] 3 단계: *N*-(3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-10-(2-시아노에톡시)-15-플루오로-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-7-옥소-6,7-다이하이드로-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일)-2-메틸프로판아마이드 또는
- [1185] *N*-(3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-10-(2-시아노에톡시)-15-플루오로-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-7-옥소-6,7-다이하이드로-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일)-2-메틸프로판아마이드 또는
- [1186] *N*-(3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-10-(2-시아노에톡시)-15-플루오로-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-7-옥소-6,7-다이하이드로-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일)-2-메틸프로판아마이드 또는
- [1187] *N*-(3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-10-(2-시아노에톡시)-15-플루오로-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-7-옥소-6,7-다이하이드로-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일)-2-메틸프로판아마이드 (중간체 148a 및 148b)
- [1188] **중간체 147a** (140 mg, 0.19 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시켜 (3 x ~5 mL), 진공 하에서 10분 동안 건조시킨 다음, 질소 대기 하에서 피리딘(2.66 mL)에 용해시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2- 옥사이드 (124 mg, 0.65 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (0.12 mL)에 이어서 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온-다이옥사이드 (47.0 mg, 0.28 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 2.5시간 동안 교반하였다. 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 농축시키고 톨루엔 (3 x 25 mL)으로부터 농축시켰다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-50% ACN)로 정제하여 **중간체 148a** (40 mg, 28%)를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 773.0 (M+H).
- [1189] **중간체 147b** (100 mg, 0.13 mmol)를 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시켜 (3 x ~2 mL), 진공 하에서 10분 동안 건조시킨 다음, 질소 대기 하에서 피리딘(1.90 mL)에 용해시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2- 옥사이드 (88.7 mg, 0.46 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (83.0 μ L, 4.61 mmol)에 이어서 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (40.0 mg, 0.20 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 2.5시간 동안 교반하였다. 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 농축시키고 톨루엔 (3 x 25 mL)으로부터 농축시켰다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-50% ACN)로 정제하여 **중간체 148b** (90 mg, 88%)를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 773.0 (M+H).
- [1190] 4 단계: 5-아미노-3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-15-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 또는
- [1191] 5-아미노-3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-15-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 또는
- [1192] 5-아미노-3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-15-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 또는

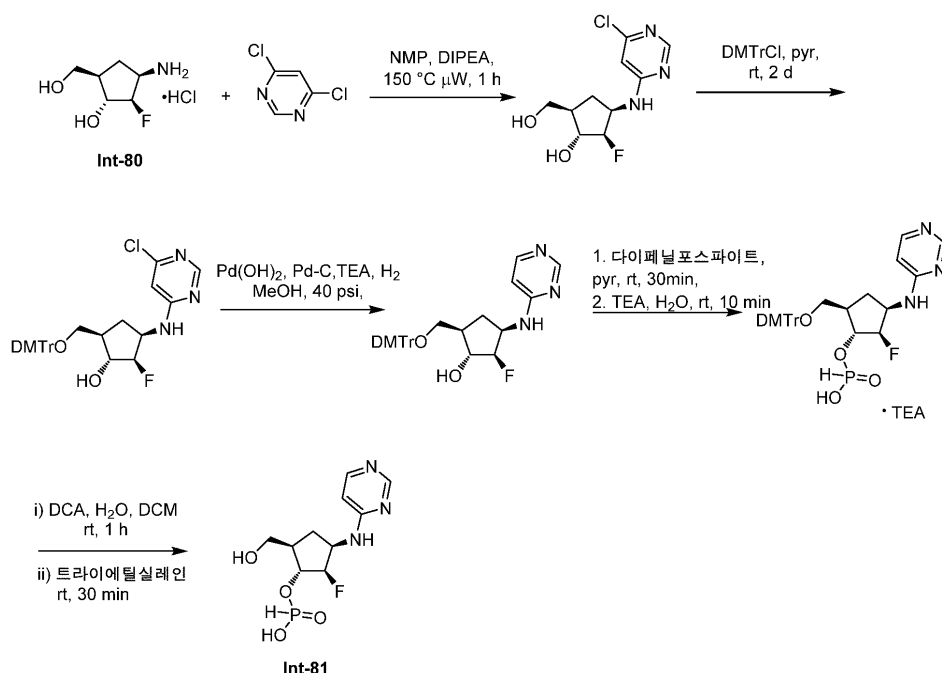
[1193] 5-아미노-3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*)-15-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜데카하이드로-4*H*-5,8-메타노사이클로펜타[d][1,3,7,9,2,8]테트라옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온, I-25a 및 I-25b

[1194] 중간체 148a (30 mg, 39.0 μ mol)를 메틸아민 (EtOH 중 33%, 1.16 mL, 9.32 mmol)에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 1% ACN (50 mL)을 갖는 10 mM 트리에틸암모늄 아세테이트를 첨가하고 증발시켰다 (2 x). 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-12% ACN)로 정제하여 I-25a를 *N,N*-다이에틸에탄아민 염 (12 mg, 35%)으로 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 650.0 (M+H); ^1H NMR (D_2O) δ 8.37 (s, 1H), 7.92 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.44 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.29 - 5.19 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 3.9, 49.5 Hz, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 4.81 - 4.69 (m, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 4.14 (ddd, J = 3.4, 7.4, 10.3 Hz, 1H), 3.92 (br s, 2H), 3.80 (dt, J = 4.6, 9.7 Hz, 1H), 3.05 (q, J = 7.3 Hz, 10H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.21 - 1.98 (m, 3H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 15H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 54.62 (s, 1P), 51.97 (s, 1P).

[1195] 중간체 148b를 상기 절차와 유사한 방식으로 처리하여 *N,N*-다이에틸에탄아민으로서 I-25b를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 650.0 (M+H); ^1H NMR (D_2O) δ 8.44 (s, 1H), 7.92 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.44 (td, J = 8.3, 16.4 Hz, 1H), 5.21 - 4.85 (m, 4H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 3H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.13 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 2.32 - 2.08 (m, 3H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 54.56 (s, 1P), 53.85 (s, 1P).

[1196] 실시예 47

[1197] [(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜톡시]포스핀산, 중간체 81

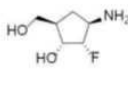
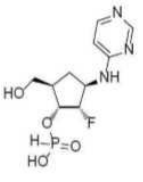


[1198]

[1199] 1 단계: (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)사이클로펜탄-1-올

[1200] 4,6- 디클로로 피리미딘 (1.13 g, 7.56 mmol)을 NMP (7.77 mL) 및 DIPEA (3.30 mL, 18.9 mmol)에 용해시켰다. (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-아미노-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)사이클로펜탄-1-올 하이드로클로라이드 (중간체 80, 1.17 g, 6.30 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사 하에 150°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 농축하여 추가 정제없이 사용된 (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)사이클로펜탄-1-올을 제공하였다.

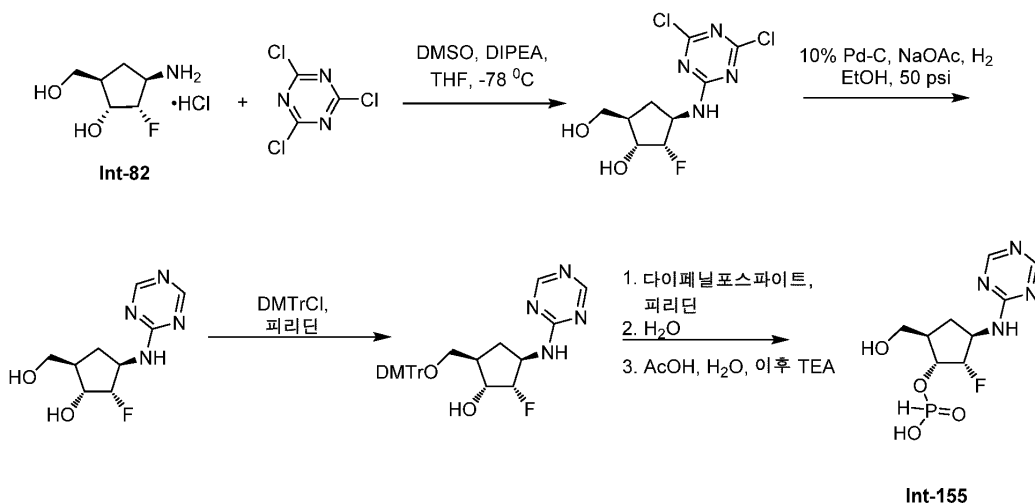
- [1201] 2 단계: (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-3-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-플루오로사이클로펜탄-1-올
- [1202] (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)사이클로펜탄-1-올 (1.60 g, 6.11 mmol)을 건조 톨루엔으로부터 농축시켰다 (3 x ~15 mL). 피리딘 (16 mL)을 첨가하고 DMTr-Cl (2.97 g, 8.78 mmol)을 부분적으로 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 포화 NaHCO₃ 및 EtOAc에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 증발시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-5% MeOH)로 정제하여 황색 오일로서 (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)사이클로펜탄-1-올 (3.72 g, 92%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 564.2 (M+H).
- [1203] 3 단계: (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜탄-1-올
- [1204] (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)사이클로펜탄-1-올 (3.70 g, 6.56 mmol)을 메탄올 (50 mL)에 용해시켰다. 팔라듐 하이드록사이드 (탄소 상에서 20%, 138 mg, 0.20 mmol)에 이어서 TEA (2.74 mL, 19.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40 psi의 수소 하에서 2시간 동안 교반하였다. 팔라듐 (탄소 상에서 10%, 500 mg)을 첨가하고 혼합물을 40 psi의 수소 하에 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 증발시켜 추가 정제가 없이 사용된 미정제 (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜탄-1-올을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 530.2 (M+H).
- [1205] 4 단계: [(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜톡시]포스핀산
- [1206] 피리딘 (23.0 mL) 중 (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜탄-1-올 (3.50 g, 6.61 mmol)의 용액에 다이페닐 포스파이트 (2.55 mL, 13.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 아르곤 하에 30분 동안 교반하였다. TEA (4.6 mL, 33.1 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 후 물 (79.7 mL)을 첨가하였다. 10분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 염수로 희석하고 추출했다. 이어서 수층상을 EtOAc (2 x)로 추출하였다. 혼합한 유기상을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조하고, 여과하며, 농축 건조시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-50% MeOH)로 정제하여 [(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜톡시]포스핀산을 *N,N*-다이에틸에탄아민 염 (1.36 g, 35%)으로서 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 594.2 (M+H).
- [1207] 5 단계: [(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜톡시]포스핀산, 중간체 81
- [1208] DCM (10.0 mL) 중 [(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜톡시]포스핀산, *N,N*-다이에틸에탄아민 염 (1.30 g, 1.87 mmol)의 용액에 물 (0.17 mL) 및 DCM (10.0 mL) 중 DCA (0.72 mL, 8.78 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 트라이에틸실레인 (15.0 mL, 91.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 용매를 증발시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-90% MeOH)로 정제하여 [(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜톡시]포스핀산 (485 mg, 82%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 292.1 (M+H); ¹H NMR (DMSO-*d*₆ with D₂O) δ 8.72 (s, 1H), 8.09 (br d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 0.5H), 6.79 (br d, *J* = 6.72 Hz, 1H), 5.88 (s, 0.5H), 4.82 - 5.06 (m, 1H), 4.48 - 4.69 (m, 1H), 4.22 - 4.41 (m, 1H), 3.39 - 3.50 (m, 2H), 2.09 - 2.19 (m, 1H), 2.01 - 2.09 (m, 1H), 1.51 (br d, *J* = 11.0 Hz, 1H); ³¹P NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.64 (s, 1P).
- [1209] 실시예 47A
- [1210] 중간체 80을 표의 출발 물질로 대체하면서, 1 단계로 시작하는 실시예 47에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

출발 물질	중간체	NMR 자료
 Int-82	 Int-83*	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.91 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (br d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.57 (br d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 0.5H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 0.9, 6.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 0.5H), 4.68 - 4.51 (m, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 2H), 3.57 - 3.41 (m, 2H), 3.31 (br s, 1H), 3.06 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 6H), 2.21 (td, <i>J</i> = 8.6, 13.2 Hz, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 1H), 1.18 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 9H); ³¹ P NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.44 (s, 1P).

* DCA를 AcOH로 대체하는 실시예 47의 5 단계에 기재된 DMTr 탈 보호.

실시예 47B

[(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)-3-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜탄올]포스포핀산, *N,N*-다이에틸에탄아민 염, 중간체 155



1 단계: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(4,6-디클로로-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올

염화시아누릭 (6.45 g, 35.0 mmol)을 THF (2.0 L)에 용해시키고 -78 °C로 냉각시켰다. 이 용액에 DMSO (12 mL) 및 DIPEA (9.15 mL, 52.5 mmol) 용해된 [(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-플루오로-3-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]암모늄 클로라이드 (중간체 82, 3.25 g, 17.5 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 다이옥세인 중 4M HCl (17.5 mL, 70 mmol)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭하고 실온으로 서서히 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 건조하고 잔류물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-100% ACN)에 의해 정제하여 (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(4,6-디클로로-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올 (3.87 g, 75%)을 제공하였다. LCMS (AA): *m/z* = 297.0 (M+H).

2 단계: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)-3-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜탄올

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(4,6-디클로로-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올 (3.87g, 13.0 mmol) 및 아세트산 나트륨 (3.21 g, 39.0 mmol)을 에탄올 (80 mL)에 용해시켰다. 팔라듐 (탄소 상 10%, 690 mg, 0.65 mmol)을 첨가하고 혼합물을 50 psi의 수소 하에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 증발 건조시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-50% MeOH)로 정제

하여 (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)-3-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜탄올 (2.63 g, 89%)을 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 229.1 (M+H).

[1220] 3 단계: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-2-플루오로-3-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜탄올

[1221] 표제 화합물을 실온에서 2시간 동안 교반하는 실시예 47의 2 단계에 기재된 절차에 따라서 (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)-3-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜탄올 (2.62 g, 11.5 mmol)로부터 제조하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥세인 중 0-100% EtOAc)에 의한 정제에 의해 (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-2-플루오로-3-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜탄올 (4.79 g, 79%)을 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 531.2 (M+H).

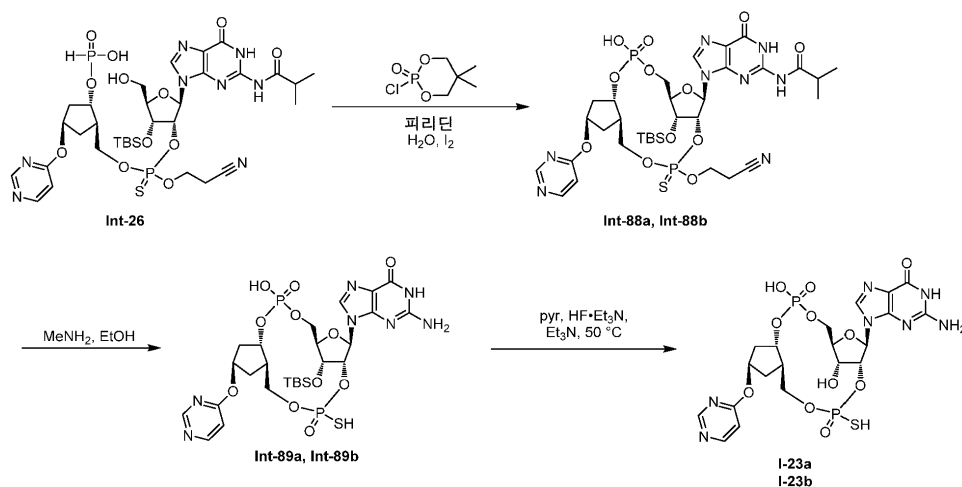
[1222] 4 단계: [(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)-3-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜톡시]포스핀산

[1223] 0 °C로 냉각한 피리딘 (80.0 mL) 중 (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-2-플루오로-3-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜탄올 (4.78 g, 9.0 mmol)의 용액에 다이페닐 포스파이트 (3.46 mL, 18.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 아르곤 하에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 0 °C로 냉각시키고 물 (5.0mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조하고 잔류물을 건조 톨루엔 (2 x 15 mL)으로부터 농축했다. 이어서, 생성된 잔류물을 물 (5.5mL) 및 AcOH (21mL)에 용해시키고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 용액을 농축 건조시키고 미정제 생성물을 메탄올 (10 mL) 및 TEA (2 mL)에 재용해시키고 5분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 농축하고 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-100% MeOH)로 정제하여 [(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)-3-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜톡시]포스핀산을 *N,N*-다이에틸에탄아민 염 (2.22 g, 63%)으로 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 293.1 (M+H); ¹H NMR (MeOD) δ 8.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.62 (s, 0.5H), 6.06 (s, 0.5H), 4.83 (dt, J = 51.4, 4.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.15 (q, J = 7.3 Hz, 6H), 2.46 - 2.29 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 9H); ³¹P NMR (MeOD) δ 3.44 (s, 1P).

[1224] 실시예 48

[1225] 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-10-술폰데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

[1226] 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-10-술폰데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]헵타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-23a 및 I-23b



[1227]

[1228] 1 단계: *N*-{9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-10-(2-시아노에톡시)-2-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-10-술폰데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,

2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일}-2-메틸프로판아마이드 또는

[1229] *N*-(9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-{[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시}-10-(2-시아노에톡시)-2-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일}-2-메틸프로판아마이드, 중간체 88a, 중간체 88b

[1230] 중간체 26 (730 mg, 0.84 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시켜 (3 x 10 mL), 진공 하에서 15분 동안 두었다. 잔류물을 아르곤 대기 하에서 피리딘 (30 mL)에 용해시켰다. 이어서 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2- 옥사이드 (563 mg, 2.93 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 물 (0.53mL)에 이어서 요오드 (276mg, 1.09mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 아르곤 대기 하에 8분 동안 교반하였다. 물 (0.5 mL) 중 싸이오황산 나트륨 (177 mg, 1.09 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 건조 톨루엔 (15 mL)을 첨가하고 농축시켰다. 잔류물을 건조 톨루엔 (2 x 15 mL)으로부터 농축시켰다. 미정제 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-50% ACN)로 정제하여 제1 용리 피크로서 중간체 88a (81 mg, 11%) 및 제2 용리 피크로서 중간체 88b (111 mg, 15%)를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 871.2 (M+H).

[1231] 2 단계와 3 단계: 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-10-술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

[1232] 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-10-술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-23a

[1233] I-23a는 실시예 14의 3 단계 및 4 단계에 기재된 절차에 따라 중간체 88a로부터 제조되었다. LCMS (AA): m/z = 634.1 (M+H); ^1H NMR (D_2O) δ 8.65 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 1.0, 6.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.47 - 5.39 (m, 2H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.36 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 4.06 (q, J = 9.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.16 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.54 - 2.43 (m, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 58.91 (s, 1P), -0.65 (s, 1P).

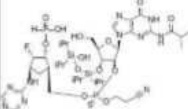
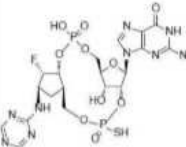
[1234] 2 단계와 3 단계: 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-10-술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

[1235] 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-2,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-10-술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-23b

[1236] I-23b는 실시예 14의 3 단계 및 4 단계에 기재된 절차에 따라 중간체 88b로부터 제조되었다. LCMS (AA): m/z = 634.1 (M+H); ^1H NMR (D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 6.1, 1.1 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.53 - 5.41 (m, 2H), 4.88 - 4.82 (m, 2H), 4.44 - 4.41 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.19 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.58 - 2.44 (m, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 52.93 (s, 1P), -0.62 (s, 1P).

[1237] 실시예 48A

[1238] 중간체 26을 표의 중간체로 대체하면서, 1 단계로 시작하는 실시예 48에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

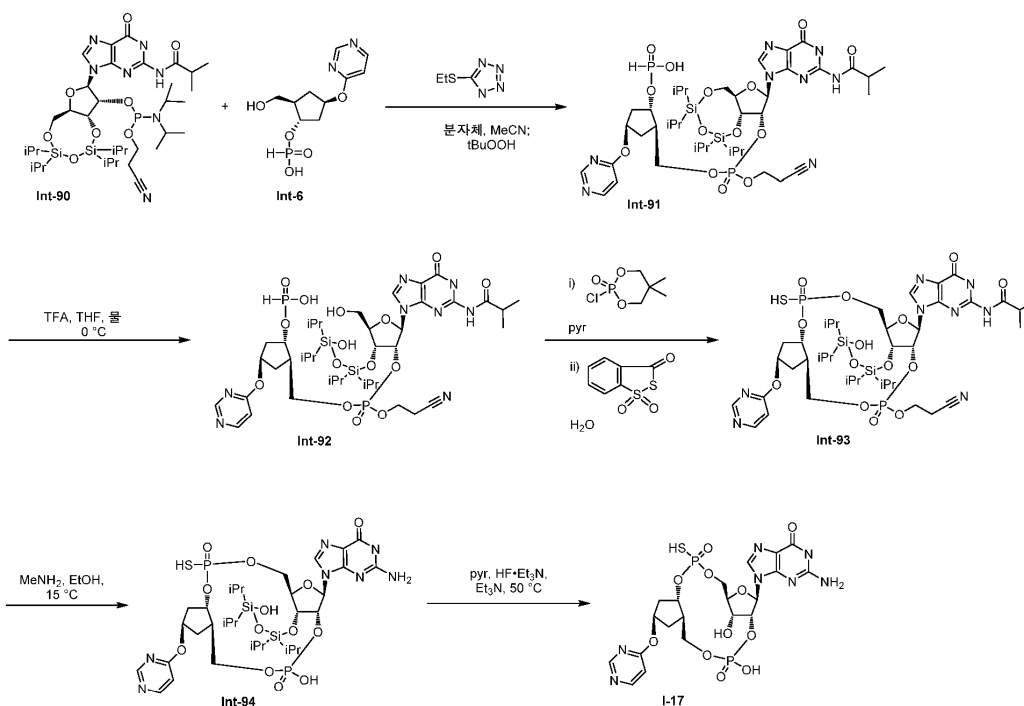
화합물	염 형태	중간체	최종 화합물/ LCMS 자료	NMR 자료
I-42*	Et ₃ N	 Int-159	 LCMS (AA): $m/z = 652.4$ (M+H)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 8.65 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.67-5.61 (m, 1H), 5.17 (d, $J = 51.5$ Hz, 1H), 4.85 - 4.81 (m, 1H), 4.73 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 4.35 - 4.23 (m, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.24 (q, $J = 7.3$ Hz, 12H), 2.69 - 2.53 (m, 2H), 1.72 - 1.49 (m, 1H), 1.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 18H) ³¹ P NMR (D ₂ O) δ 52.92 (s, 1P), -1.30 (s, 1P).

* 단계 2에서, MeNH_2 대신에 28% 수용성 암모늄 하이드록사이드가 사용되었다.

실시예 49

2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

2-아미노-9-[(2R,5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-10,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, I-17



1 단계: (1*R*,2*S*,4*S*)-2-((2-시아노에톡시)((6*aS*,8*S*,9*S*,9*aS*)-8-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일)옥시)포스포릴)옥시)메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 91

- [1246] **중간체 6** (500 mg, 1.82 mmol) 및 **중간체 90** (1.87 g, 2.36 mmol)의 혼합물을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시켰고 (3 x 30 mL), 분자체 (1.50g)를 첨가하고 혼합물을 질소 대기 하에서 ACN (10 mL)에 현탁시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (709 mg, 5.45 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시킨 후 (3 x 10 mL), ACN (5.00 mL)에 용해시키고 질소 대기 하에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 50분 동안 교반하였다. *tert*-부틸 하이드로퍼옥사이드(0.99 mL, 5.45 mmol))를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-40% MeOH)로 정제하여 백색 고체로서, (1*R*,2*S*,4*S*)-2-({[(2-시아노에톡시)((6*aS*,8*S*,9*S*,9*aS*)-8-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일}옥시)포스포릴]옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, **중간체 91** (1.40 g, 70%)을 생성하였다. HRMS: *m/z* = 985.4592 (M+H).
- [1247] **2 단계: (1*R*,2*S*,4*S*)-2-({[(2-시아노에톡시)((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-5-(하이드록시메틸)-4-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로푸란-3-일}옥시)포스포릴]옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, **중간체 92****
- [1248] THF/물 (4/1, 16.6 mL) 중 **중간체 91** (1.00 g, 1.01 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시키고 TFA (2.18 mL, 33.3 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 탄산나트륨을 pH가 7이 될 때까지 조금씩 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 가열시켰다. 물 (20 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 첨가하였다. 상을 분리 한 후, 수용층을 추가 분량의 EtOAc (2x)로 세척하였다. 혼합한 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄) 증발시켰다. 미정제 물질을 400 mg 규모로 수행된 다른 반응으로부터 얻은 것과 혼합하고 상기 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM에서 0-50% MeOH)로 정제하여 **중간체 92** (770 mg, 54%)를 제공하였다. HRMS: *m/z* = 1003.3994 (M+H).
- [1249] **3 단계: *N*-(9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 또는**
- [1250] ***N*-(9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, **중간체 93****
- [1251] **중간체 92** (530 mg, 0.528 mmol)를 건조 피리딘 (3 x ~ 10 mL)으로부터 농축시키고, 진공 하에서 10분 동안 건조시킨 다음, 질소 대기 하에서 피리딘 (13.2 mL)에 용해시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2-옥사이드 (339 mg, 1.84 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (0.331 mL, 18.4 mmol)에 이어서 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (126 mg, 0.633 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (0.1% TEA/물을 갖는 0-100% ACN)로 정제한 단일 주요 부분 입체 이성질체로서 미정제 생성물을 생성한 후 동결 건조시켜 백색 고체 (310 mg, 52%)로서 **중간체 93**을 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 13.65 - 13.28 (m, 1H), 12.34 - 12.18 (m, 1H), 8.77 - 8.73 (m, 1H), 8.48 - 8.44 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.81 - 6.67 (m, 1H), 6.09 - 5.92 (m, 2H), 5.51 - 5.39 (m, 1H), 4.91 - 4.76 (m, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.38 - 4.20 (m, 2H), 4.17 - 3.75 (m, 5H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.44 - 2.25 (m, 4H), 2.21 - 2.05 (m, 1H), 1.52 - 1.37 (m, 1H), 1.10 - 0.98 (m, 34H).
- [1252] **4 단계: 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-하이드록시-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는**
- [1253] **2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-하이드록시-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, **중간체 94****
- [1254] **중간체 93** (310 mg, 0.304 mmol)을 메틸아민 (EtOH 중 33%, 10.0 mL, 20.0 mmol)에 용해시키고, 반응 혼합물을

질소 대기 하에 15 °C 에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 120 mg 규모로 실행한 반응과 조합하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔에 흡착시키고 분취 HPLC (0.1% NH₄OH/0.1% NH₄HCO₃을 갖는 ACN/물)로 정제하여 **중간체 94**를 암모늄 염 (253 mg, 65%)으로서 제공하고, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.70 - 10.62 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.40 - 7.06 (m, 5H), 6.93 (dd, *J* = 0.9, 5.9 Hz, 1H), 6.66 - 6.53 (m, 1H), 5.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.52 - 5.44 (m, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 4.72 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 4.02 (br t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 3H), 2.42 - 2.14 (m, 5H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 1.09 - 0.98 (m, 28H), 0.91 - 0.82 (m, 2H).

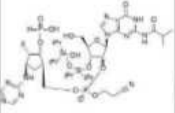
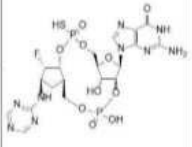
[1255] 5 단계: 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[1256] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10,16-다이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 I-17

[1257] **중간체 94** (117 mg, 0.128 mmol)를 피리딘 (0.644 mL)에 흡수시켜서 현탁액을 제공하였다. 트라이에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (0.171 mL, 1.03 mmol)를 첨가한 후, TEA (1.64 mL, 11.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 프로펠렌 튜브에 밀봉하고 50 °C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2.46 mL)로 희석하고 물 (2.46 mL) 중 CaCl₂ (297 mg, 2.57 mmol)의 용액을 첨가하였다. 탁한 백색 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 물 (5 x 5 mL)로 세척하였다. 투명한 수용성 여과액을 고체 잔류물로 농축시켰다. ¹⁹F NMR에 의해 HF가 관찰되지 않았다. 미정제 화합물을 셀라이트에 흡착시키고 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리 에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-10% ACN)로 정제하여 *N,N*-다이에틸에탄아민 염 (50 mg, 47%)으로서 깨끗한 **I-17**를 제공하였다. LCMS (AA): *m/z* = 634.0 (M+H). ¹H NMR (D₂O) δ 8.59 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.38 - 5.29 (m, 2H), 4.95 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.06 (br dd, *J* = 2.8, 12.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.78 (td, *J* = 5.5, 10.7 Hz, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 16H), 2.55 - 2.30 (m, 3H), 2.25 (td, *J* = 7.0, 14.2 Hz, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 24H). ³¹P NMR (D₂O) δ 54.13 (s, 1P), -0.80 (s, 1P).

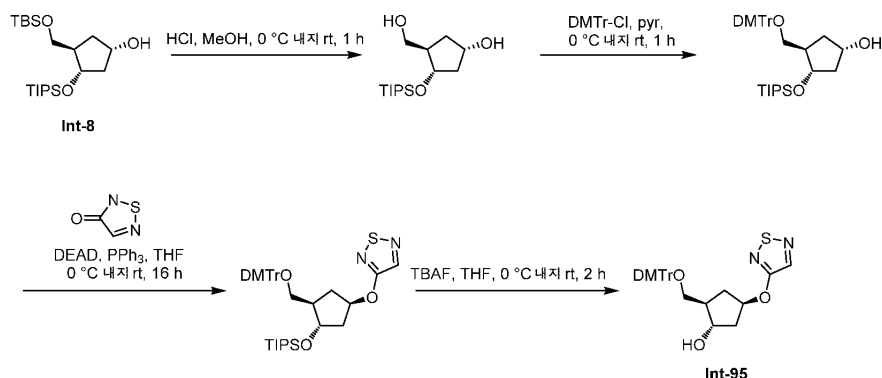
[1258] 실시예 49A

[1259] **중간체 92**를 표의 중간체로 대체하면서, 3, 4 및 5단계로 시작하는 실시예 49에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

화합물	염 형태	중간체	최종 화합물/ LCMS 자료	NMR 자료
I-43	Et ₃ N	 Int-160	 LCMS (AA): m/z = 652.1 (M+H)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.56 - 5.48 (m, 1H), 5.25 (br d, J = 2.2 Hz, 0.5H), 5.12 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 4.98 - 4.84 (m, 1H), 4.62 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ³¹ P NMR (D ₂ O) δ 54.62 (s, 1P), -1.12 (s, 1P).

실시예 50

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-(1,2,5-싸이아다디아졸-3-일옥시)사이클로펜탄올, 중간체 95



1 단계: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜탄-1-올

메탄올 (650 mL) 중 중간체 8 (16.1 g, 40.0 mmol)의 용액을 0 °C 에서 농축된 염산 (6.7 mL, 80 mmol) 및 메탄올 (650 mL)의 혼합물에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL) 및 탄산수소 나트륨 (15.0 g, 178 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물 (2.6g, 23%)을 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 289.2 (M+H).

2 단계: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜탄-1-올

피리딘 (30 mL) 중 (1*S*,3*R*,4*S*)-3-(하이드록시메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜탄-1-올 (2.60 g, 9.01 mmol)의 용액을 0 °C 로 냉각하고 피리딘 (15.0 mL) 중 DMTrCl (4.02 g, 11.3 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C 에서 15분 동안 교반한 다음, 실온으로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. MeOH (20 mL)를 첨가하고 용매를 증발시킨 다음, 톨루엔 (2 x 50 mL)으로부터 농축시켰다. 미정제 잔류물을 DCM (100 mL) 및 포화된 NaHCO₃ 용액 (30mL)으로 희석하였다. 상을 분리한 후, 수용상을 DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수 (20 mL)로 세척하고, MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0.5% TEA와 함께 0:1 내지 1:1 EtOAc:헥산)로 정제하여 표제 화합물 (4.3 g, 81%)을 발포성 고체로서 생성하였다. LCMS (AA): m/z = 589.3 (M-H).

[1268]

3

단계:

3-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)옥시)-1,2,5-싸이아다디아졸

[1269]

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜탄-1-올 (1.50 g, 2.54 mmol), 1,2,5-싸이아다디아졸-3(2*H*)-온 (311 mg, 3.05 mmol), 및 트리페닐포스파인 (766 mg, 2.92 mmol)을 THF (30 mL)에 용해시키고 반응 혼합물을 0 °C 로 냉각시켰다. DEAD (0.440 mL, 2.79 mmol)를 적가하고 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0% 내지 15% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물 (1.38 g, 81%)을 연 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 673.3 (M-H).

[1270]

4 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-(1,2,5-싸이아다디아졸-3-일옥시)사이클로펜탄올, 중간체 95

[1271]

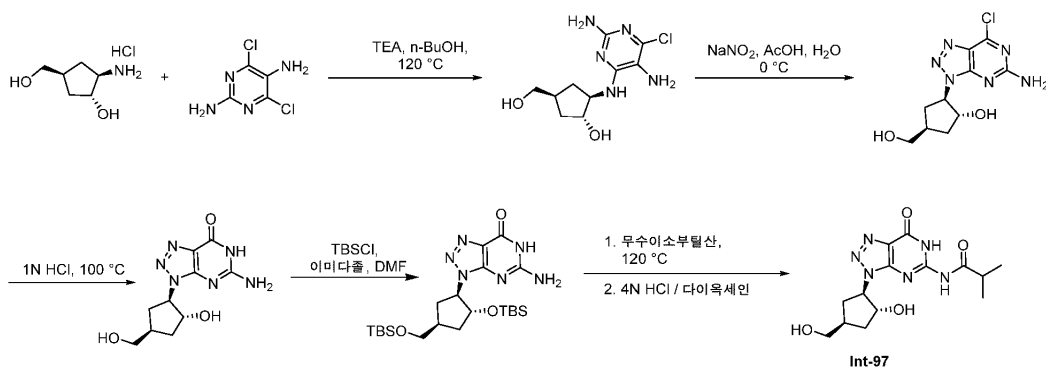
THF (9.0 mL) 중 3-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)옥시)-1,2,5-싸이아다디아졸 (1.26 g, 1.87 mmol)의 0 °C 용액에 테트라부틸암모늄 플루오린화물 (626 mg, 2.24 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 염수를 첨가하고 반응 혼합물을 EtOAc (2x)로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10% 내지 50% EtOAc/헥세인)로 정제하여 표제 화합물 (866 mg, 90%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 517.1 (M-H).

[1272]

실시예 51

[1273]

N-[3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]-7-옥소-6*H*-트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일]-2-메틸-프로판아마이드, 중간체 97



[1274]

1 단계: (1*R*,2*R*,4*S*)-2-[(2,5-디아미노-6-메틸-피리미딘-4-일)아미노]-4-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올

[1275]

[1276]

n-BuOH (250 mL) 중 (1*R*,2*R*,4*S*)-2-아미노-4-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올하이드로클로라이드 (30.0 g, 228 mmol)의 용액에 4,6-디클로로피리미딘-2,5-다이아민 (61.2 g, 342 mmol) 및 TEA (50 mL)를 첨가하였다. 생성한 현탁액을 질소 대기하에 48시간 동안 가열하여 환류시켰다. 용매를 진공에서 증발시키고 어두운 색인 잔류물을 각각 DCM과 물 사이에서 250 mL씩 분배시켰다. 수용상을 DCM의 일부 200mL로 두번 세척하였다. 이어서, 수용액을 pH=7이 될 때까지 Dowex SBR (OH-) 이온 교환 수지와 혼합하였다. 수지를 여과하여 제거하고 염기성 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (EtOAc:MeOH 10:1)로 정제하여 황색 오일인 (1*R*,2*R*,4*S*)-2-[(2,5-디아미노-6-메틸-피리미딘-4-일)아미노]-4-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올 (48.0 g, 77%)을 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 6.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H,) 5.62 (br s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.54 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.96 - 4.10 (m, 1H), 3.78 - 3.92 (m, 2H), 3.20 - 3.35 (m, 3H), 2.14 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.59 - 1.68 (m, 1H), 1.43 - 1.56 (m, 1H), 1.03 - 1.18 (m, 1H).

[1277]

2 단계: (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(5-아미노-7-클로로-트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일)-4-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올

[1278]

물 (500 mL) 및 글라시알 아세트산 (110 mL) 중 (1*R*,2*R*,4*S*)-2-[(2,5-디아미노-6-메틸-피리미딘-4-일)아미노]-4-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올 (48.0 g, 175 mmol)의 용액을 질소 하에 0 °C로 냉각하였다. 여기에 물 (50

mL) 중 아질산나트륨 (15.6 g, 227 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 0 °C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (EtOAc:MeOH = 10:1)로 정제하여 (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(5-아미노-7-클로로-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일)-4-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올 (42.0 g, 84%)을 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.59 (br s, 2H), 5.14 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.68 - 4.78 (m, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.43 - 4.54 (m, 1H), 3.38 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.29 - 2.39 (m, 1H), 2.14 - 2.26 (m, 1H), 1.79 - 1.94 (m, 2H), 1.63 - 1.75 (m, 1H).

[1279] **3 단계: 5-아미노-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온**

[1280] 1 N HCl (200 mL) 중 (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(5-아미노-7-클로로-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일)-4-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올 (42.0 g, 147 mmol)의 용액을 5시간 동안 가열하여 환류시켰다. 용매를 진공에서 농축시켜 황색 고체로서 5-아미노-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 (35 g, 90%)을 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.58 (dt, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.23-3.60 (br s, 2H), 2.24 - 2.34 (m, 1H), 2.11 - 2.23 (m, 1H), 1.74 - 1.90 (m, 2H), 1.59 - 1.71 (m, 1H).

[1281] **4 단계: 5-아미노-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-4-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]사이클로펜틸]-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온**

[1282] DMF (200 mL) 중 5-아미노-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 (23 g, 86.3 mmol)의 현탁액에 TBSCl (38.8 g, 258 mmol) 및 이미다졸 (17.5 g, 258 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (600 mL)에 붓고, EtOAc (200 mL x 2)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축했다. 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피 (PE:EtOAc=1:1)로 정제하여 백색 고체로서 5-아미노-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-4-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]사이클로펜틸]-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 (38 g, 89%)을 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 11.83 (br s, 1H), 6.70 (br s, 2H), 4.81 (dt, *J* = 10.5, 7.7 Hz, 1H), 4.63 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.62 (br d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.74 (s, 9H), 0.09 (s, 6H), -0.14 (s, 3H), -0.22 (s, 3H).

[1283] **5 단계: *N*-[3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-4-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]사이클로펜틸]-7-옥소-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일]-2-메틸-프로판아마이드**

[1284] 무수이소부틸산 (150 mL) 중 5-아미노-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-4-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]사이클로펜틸]-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 (38.0 g, 76.8 mmol)의 현탁액을 120 °C 에서 3시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. PE (300 mL)를 첨가하고 혼합물을 0.5시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 고체를 EtOAc (100 mL)로 연화 처리하고 감압하에 건조시켜 백색 고체로서 *N*-[3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-4-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]사이클로펜틸]-7-옥소-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일]-2-메틸-프로판아마이드 (37 g, 85%)를 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.29 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 5.07 (dt, *J* = 10.8, 7.6 Hz, 1H), 4.92 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.29 (dt, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.10 (ddd, *J* = 13.3, 9.4, 7.3 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 0.37 (s, 6H), 0.15 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

[1285] **6 단계: *N*-[3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]-7-옥소-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일]-2-메틸-프로판아마이드, 중간체 97**

[1286] *N*-[3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-4-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]사이클로펜틸]-7-옥소-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일]-2-메틸-프로판아마이드 (42.0 g, 74.3 mmol) 및 4N HCl/다이옥세인 (20 mL)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1g 규모로 수행된 동일한 반응과 조합하였다. 혼합한 혼합물을 농축시키고, EtOAc (100 mL)로 연화 처리하고 여과하여 백색 고체로서, *N*-[3-

[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]-7-옥소-6*H*-트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일]-2-메틸-프로판아마이드, **중간체 97** (23 g, 92%)을 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.27 (s, 1H), 11.95 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.76 (dt, *J* = 10.2, 7.5 Hz, 1H), 4.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

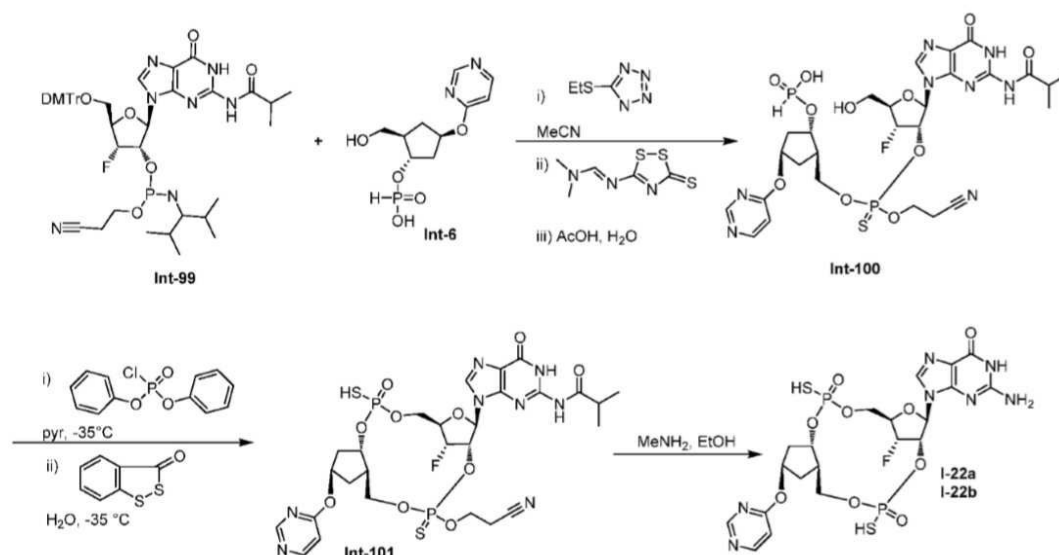
[1287] 실시예 52

[1288] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팔닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[1289] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팔닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[1290] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팔닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[1291] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팔닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-22a 및 I-22b



[1292]

[1293] 1 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*R*)-(2-시아노에톡시)({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-플루오로-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시)메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 및

[1294] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-(2-시아노에톡시)({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-플루오로-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시)메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, **중간체 100**

[1295] [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(하이드록시메틸)-4-피리미딘-4-일옥시-사이클로펜톡시]포스핀산 (**중간체 6**, 56.0 mg, 0.204 mmol) 및 *N*-[9-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-3-[2-시아노에톡시-(다이소프로필아미노)포스포닐]옥시-4-플루오로-테트라하이드로퓨란-2-일]-6-옥소-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸-프로판아마이드 (**중간체 99**, 224 mg, 0.261 mmol)을 건조 아세토니트릴에 용해하고 농축 건조하였다 (3 x 20 mL).이어서, 잔류물을 아르곤 대기 하에서 ACN (0.765 mL)에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (81.6 mg, 0.627 mmol)을 건조 아세토니트릴에 용해시키고 농축 건조시킨 후 (3 x 10 mL), ACN (0.348 mL)에 용해시키고 질소 대기 하에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. ((다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3*H*-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (51.4 mg, 0.250 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 실온에서

45분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 잔류물을 아세트산 (0.829 mL, 14.5 mmol) 및 물 (0.207 mL, 11.5 mmol)에 용해시키고, 2분 동안 음과처리한 다음 실온에서 30분 동안 교반하였다. 톨루엔 (15 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (2 x 15 mL)으로부터 농축시킨 후 10분 동안 진공에서 건조시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-100% MeOH)로 정제하여 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 **중간체 100** (120 mg, 77%)을 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 761.1 (M+H).

[1296] 2 단계: *N*-(9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-플루오로-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술폰닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로헥타[1][1,3,6,9,11,2,10]헨타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 및

[1297] *N*-(9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-플루오로-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술폰닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로헥타[1][1,3,6,9,11,2,10]헨타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 및

[1298] *N*-(9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-플루오로-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술폰닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로헥타[1][1,3,6,9,11,2,10]헨타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 및

[1299] *N*-(9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-플루오로-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술폰닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로헥타[1][1,3,6,9,11,2,10]헨타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, **중간체 101**

[1300] 다이페닐 클로로포스페이트 (0.546 mL, 2.63 mmol)를 -35 °C 에서 피리딘 (8.00 mL, 98.9 mmol)에 첨가하였다. **중간체 100** (100 mg, 0.131 mmol)을 피리딘 (2 x 5 mL)으로부터 농축시키고, DCM (5.33 mL)에 흡수시켜 반응 혼합물에 첨가하였다. 피리딘 (1.33 mL, 16.5 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 -35 °C 에서 40분 동안 교반을 계속하였다. 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 (44.2 mg, 0.263 mmol) 및 물 (0.0947 mL, 5.26 mmol)을 -35 °C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 물 (0.500 mL) 중 싸이오황산나트륨 (107 mg, 0.657 mmol)을 0 °C 에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 휘발성 용매를 증발로 제거하고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-50% MeOH)로 정제하여 추가 정제없이 사용된 부분 입체 이성질체의 불순물이 섞인 혼합물로서 **중간체 101**을 제공하였다.

[1301] 3 단계: 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로헥타[1][1,3,6,9,11,2,10]헨타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[1302] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로헥타[1][1,3,6,9,11,2,10]헨타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[1303] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로헥타[1][1,3,6,9,11,2,10]헨타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[1304] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로헥타[1][1,3,6,9,11,2,10]헨타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, **I-22a** 및 **I-22b**

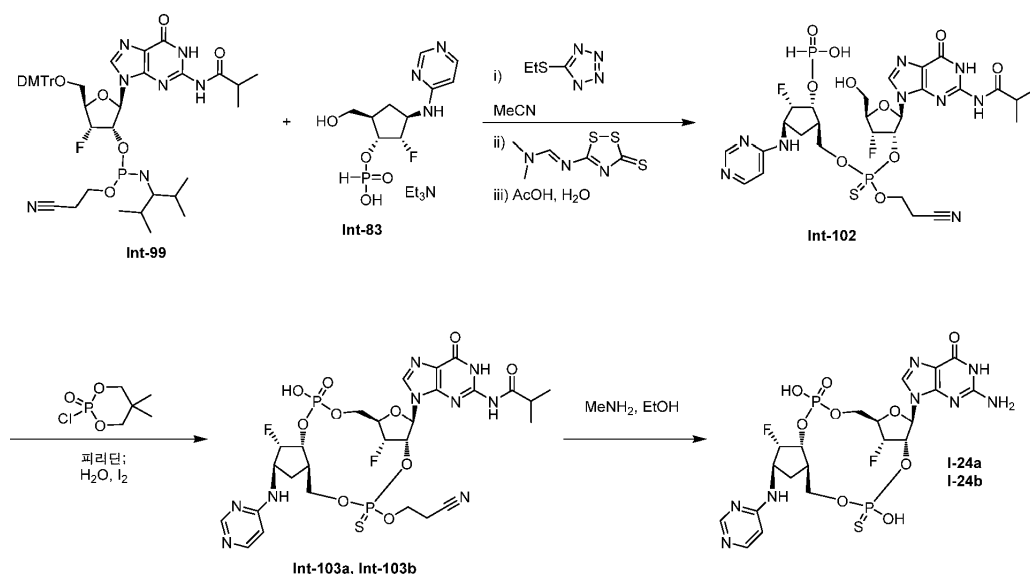
[1305] **중간체 101** (100 mg, 0.1291 mmol)에 메틸아민 (EtOH 중 33%, 0.643 mL, 5.16 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-100% ACN))로 정제하여 불순물이 섞인 생성물을 제공하고, 이는 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 10-100% ACN)으로 추가 정제하여 제1 용리 주요 생성물 (3.5 mg, 3%)인 **I-22a**의 *N,N*-다이에틸에탄아민 염, LCMS (FA): m/z = 652.1 (M+H), ^1H NMR (D_2O) δ 8.54 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.75 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.27-5.38 (m, 2H), 4.87-5.01 (m, 1H), 4.28 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.86-4.06 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.05 (q, J = 7.3

Hz, 12H), 2.25-2.48 (m, 5H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 18H), ^{31}P NMR (D_2O) δ 58.59 (s, 1P), 54.01 (s, 1P); 및 제2 용리 주요 생성물 (6.8 mg, 5%)인 **I-22b**의 N,N -다이에틸에탄아민, LCMS (FA): m/z = 652.1 (M+H), ^1H NMR (D_2O) δ 8.52 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.20-5.34 (m, 2H), 4.86 (quin, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.28 (ddd, $J = 11.2, 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.96 (br d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.85 (br s, 1H), 3.69-3.80 (m, 1H), 3.02 (q, $J = 7.3$ Hz, 12H), 2.24-2.47 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 1H), 1.42-1.60 (m, 1H), 1.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 18H), ^{31}P NMR (D_2O) δ 54.08 (s, 1P), 53.20 (s, 1P)을 제공하였다.

[1306] 실시예 53

[1307] 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-2-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-10-술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[1308] 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-2-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-10-술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 **I-24a** 및 **I-24b**



[1309]

[1310] 1 단계: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*R*)-(2-시아노에톡시)({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-플루오로-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시}메틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 및

[1311] (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*S*)-(2-시아노에톡시)({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-플루오로-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시}메틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 102

[1312] [(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜톡시]포스핀산 (중간체 83, 330 mg, 0.841 mmol) 및 N -[9-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-3-[2-시아노에톡시-(디이소프로필아미노)포스파닐]옥시-4-플루오로-테트라하이드로퓨란-2-일]-6-옥소-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸-프로판아마이드 (중간체 99, 950 mg, 1.11 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해하고 농축 건조하였다 (3 x 20 mL). 이어서, 잔류물을 아르곤 대기 하에서 ACN (2.90 mL)에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (274 mg, 2.10 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시킨 후 (3 x 10 mL), ACN (1.40 mL)에 용해시키고 질소 대기 하에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. ((다이메틸아미노)-메틸리덴)아미노)-3*H*-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (207 mg, 1.01 mmol)을 첨가하고 실온에서 45 분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 잔류물을 아세트산 (3.50 mL, 60.0 mmol) 및 물 (0.860 mL, 48.0 mmol)에 용해시키고, 2분 동안 음파처리한 다음, 실온에서 1.5시간 동

안 교반하였다. 톨루엔 (15 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (2 x 15 mL)으로부터 농축한 다음 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-50% MeOH)로 정제하여 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 **중간체 102** (620 mg, 95%)를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 778.2 (M+H).

[1313] 2 단계: *N*-(9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-15,16-다이플루오로-2-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드 또는

[1314] *N*-(9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-15,16-다이플루오로-2-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드

[1315] **중간체 102** (100 mg, 0.129 mmol)를 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시켜 (3 x 10 mL), 진공 하에서 10분 동안 건조시키고, 질소 대기 하에서 피리딘(4.17 mL)에 용해시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리안 2- 옥사이드 (86.5 mg, 0.450 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 물 (0.081 mL, 4.50 mmol) 및 요오드 (42.5 mg, 0.167 mmol)를 첨가하고 10분 동안 교반을 계속하였다. 물 (0.5 mL) 중 싸이오황산 나트륨 (27.2 mg, 0.167 mmol)을 첨가하고 실온에서 15분 동안 교반을 계속하였다. 톨루엔 (15 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔 (15 mL)으로부터 농축시킨 후 15분 동안 진공에서 건조시켰다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-30% ACN)로 정제하여 제1 용리 부분 입체 이성질체로서 **중간체 103a** (30 mg, 30%) 및 제2 용리 부분 입체 이성질체로서 **중간체 103b** (40 mg, 40%)를 제공하였다 LCMS (AA): m/z = 776.2 (M+H).

[1316] 3 단계: 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-2-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-10-술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[1317] 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-2-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-10-술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 I-24a

[1318] **중간체 103a** (30 mg, 0.039 mmol)를 메틸아민 용액 (EtOH 중 33%, 1.16 mL, 9.32 mmol)에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 1% ACN (10 mL)을 갖는 10 mM 트리에틸암모늄 아세테이트를 첨가하고 증발시켰다 (2 x). 잔류물을 셀라이트에 흡착시켰다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-10% ACN)로 TEA 염 (8 mg, 28%)으로서 **I-24a**로 정제하였다 LCMS (AA): m/z = 653.1 (M+H). ^1H NMR (D_2O) δ 8.36 (br d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.83 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.47 - 6.38 (m, 1H), 5.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.70 - 5.54 (m, 1H), 5.32 (dd, J = 3.1, 53.8 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 1.0, 51.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.65 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.03 (q, J = 7.3 Hz, 6H), 2.57 - 2.39 (m, 3H), 1.47 - 1.39 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 9H). ^{31}P NMR (D_2O) δ = 55.13 (s, 1P), -1.50 (s, 1P).

[1319] 4 단계: 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-2-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-10-술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 또는

[1320] 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-2-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-10-술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-24b

[1321] **중간체 103b**를 상기 절차와 유사한 방식으로 처리하여 *N,N*-다이에틸에탄아민 염 (4 mg, 12%)으로서 **I-24b**를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 653.1 (M+H). ^1H NMR (D_2O) δ 8.45 (s, 1H), 8.08 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.48 - 6.40 (m, 1H), 6.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.85 - 5.70 (m, 1H), 5.50 (dd, J = 53.8, 3.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 4.82 - 4.68 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H),

4.12 - 4.06 (m, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 4H), 2.67 - 2.55 (m, 3H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 6H); ³¹P NMR (D₂O) δ 53.14 (s, 1P), -1.49 (s, 1P).

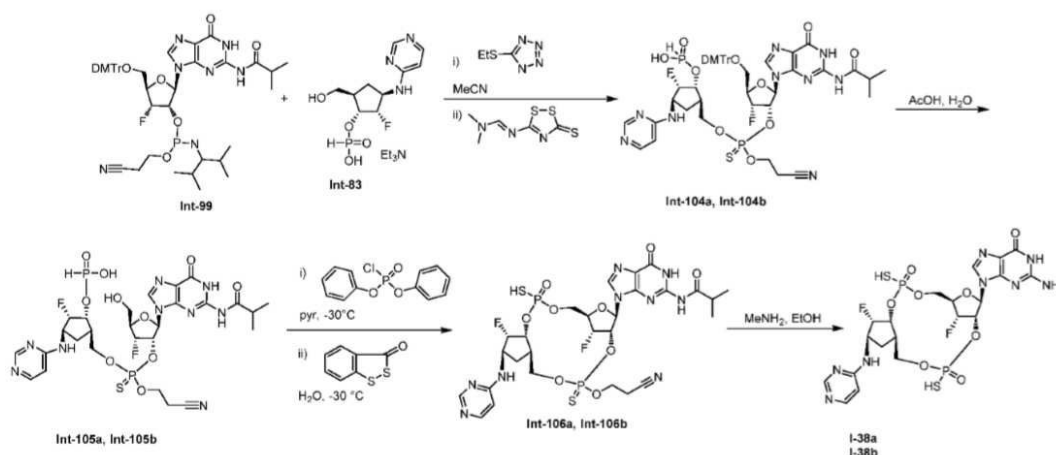
[1322] 실시예 54

[1323] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

[1324] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

[1325] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

[1326] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-38a 및 I-38b



[1327]

[1328] 1 단계: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({(1*R*)-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{{비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시}메틸}-4-플루오로-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)(2-시아노에톡시)포스포로싸이오일}옥시)메틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 및

[1329] (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({(1*S*)-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{{비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시}메틸}-4-플루오로-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)(2-시아노에톡시)포스포로싸이오일}옥시)메틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 중간체 104a 및 중간체 104b

[1330] [(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜톡시]포스포핀산 (중간체 83, 383 mg, 0.976 mmol) 및 *N*-[9-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-3-[2-시아노에톡시-(디이소프로필아미노)포스파닐] 옥시-4-플루오로-테트라하이드로퓨란-2-일]-6-옥소-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸-프로판아마이드 (중간체 99, 1.08 g, 1.26 mmol)를 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시켰다 (3 x 20 mL). 이어서, 잔류물을 아르곤 대기 하에서 ACN (3.35 mL)에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (318 mg, 2.44 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시킨 후 (3 x 10 mL), ACN (1.67 mL)에 용해시키고 질소 대기 하에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. ((다이메틸아미노)-메틸리덴)아미노)-3*H*-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (241 mg, 1.17 mmol)을 첨가하고 실온에서 45분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 15% *n*-부탄올/물 (250 mL)과 물 (100 mL) 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 증발시켰다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-50% ACN)로 정제하여, 제1 용리 피크로서 중간체 104a (233 mg, 22%)

및 제2 용리 피크로서 **중간체 104b** (277 mg, 26%)를 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 1078.3 (M-H).

[1331] 2 단계: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*R*)-(2-시아노에톡시)({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-플루오로-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)포스포로싸이오일]옥시}메틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 또는

[1332] (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*S*)-(2-시아노에톡시)({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-플루오로-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)포스포로싸이오일]옥시}메틸)-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, **중간체 105a**

[1333] **중간체 104a** (233 mg, 0.216 mmol)를 아세트산 (4.00 mL) 및 물 (1.00 mL)에 용해시키고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 톨루엔으로부터 농축시켰다 (3x). 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-30% ACN)에 의해 정제하여 **중간체 105a** (81 mg, 48%)를 제공하였다 LCMS (FA): m/z = 778.2 (M+H).

[1334] 3 단계와 4 단계: 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

[1335] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

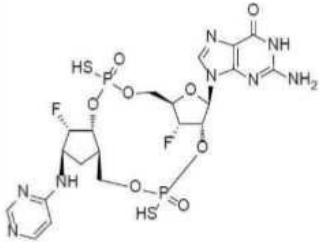
[1336] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

[1337] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15,16-다이플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일아미노)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-38a

[1338] 표제 화합물을 실시예 52, 2 단계 및 3 단계에 기재된 절차에 따라 **중간체 105a**로부터 제조하였다. LCMS (AA): m/z = 669.1 (M+H). ^1H NMR (MeOD) δ 8.57 (br s, 1H), 7.94 - 7.78 (m, 2H), 6.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.92 - 5.72 (m, 2H), 5.28 (d, J = 55.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 52.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.38 (m, 3H), 4.09 (br d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.00 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.89 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.58 - 2.41 (m, 3H), 1.58 - 1.48 (m, 1H). ^{31}P NMR (MeOD) δ = 55.86 (s, 1P), 55.44 (s, 1P).

[1339] 실시예 54a

[1340] **중간체 104a**를 표의 출발 물질로 대체하면서, 2 단계로 시작하는 실시예 54에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물 (I-38b)를 제조하였다.

화합물	성 형태	출발 물질	최종 화합물/ LCMS 자료	NMR 자료
I-38b	모 물질	중간체 104b	 LCMS (AA): $m/z = 669.1$ (M+H)	¹ H NMR (MeOD) δ 8.43 (s, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 6.52 (br d, $J =$ 5.9 Hz, 1H), 5.99 (d, $J =$ 8.4 Hz, 1H), 5.81 - 5.66 (m, 1H), 0.00 (dd, $J =$ 3.1, 54.3 Hz, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 2H), 4.60 - 4.41 (m, 3H), 4.15 - 3.95 (m, 3H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 1.51 (ddd, $J = 4.6, 8.5, 13.6$ Hz, 1H); ³¹ P NMR (MeOD) $\delta = 55.71$ (s, 1P), 55.11 (s, 1P).

[1341]

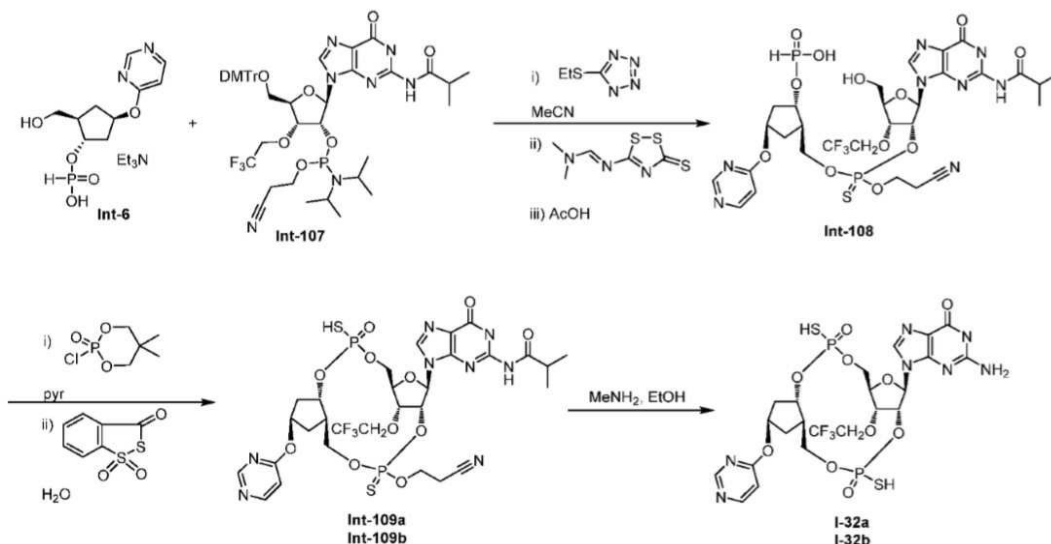
[1342] 실시예 55

[1343] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐-16-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*SH*-퓨린-6-온 또는

[1344] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐-16-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*SH*-퓨린-6-온 또는

[1345] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐-16-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*SH*-퓨린-6-온 또는

[1346] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이솔파닐-16-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*SH*-퓨린-6-온, I-32a 및 I-32b



[1347]

[1348]

1 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([(*R*)-(2-시아노에톡시){[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]-4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)테트라하이드로퓨란-3-일]옥시}포스포로싸이오일]옥시)메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 및

[1349]

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-([(*S*)-(2-시아노에톡시){[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]-4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)테트라하이드로퓨란-3-일]옥시}포스포로싸이오일]옥시)메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 108

[1350]

표제 화합물을 중간체 23을 중간체 6으로 대체하고, *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-[2-시아노에톡시-(다이소프로필아미노)포스포닐]옥시-테트라하이드로퓨란-2-일]-6-옥소-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸-프로판아마이드를 중간체 107로 대체하여 실시예 31의 1 단계에 기재된 절차에 따라 제조하여 부분 입체 이성질체의 혼합물인 중간체 108을 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 841.2 (M+H).

[1351]

2 단계: *N*-[9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도-16-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)테트라하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸프로판아마이드 또는

[1352]

N-[9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도-16-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)테트라하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸프로판아마이드 또는

[1353]

N-[9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도-16-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)테트라하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸프로판아마이드 또는

[1354]

N-[9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도-16-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)테트라하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸프로판아마이드, 중간체 109a, 중간체 109b

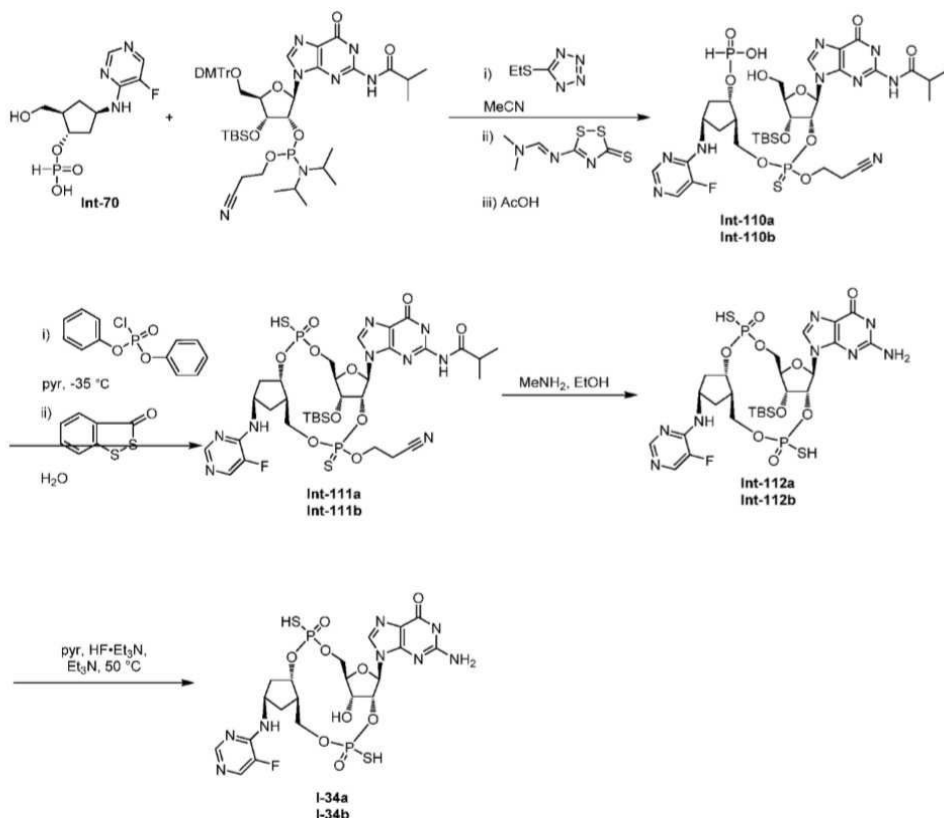
[1355]

표제 화합물을 실시예 31 2 단계에 기재된 절차에 따라 중간체 108로부터 제조하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-80% MeOH)로 정제하여 제1 용리 생성물로서 중간체 109a 및 제2 용리 생성물로서 중간체 109b를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 855.2 (M+H).

[1356]

3 단계: 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도-16-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)테트라하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

- [1357] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도-16-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [1358] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도-16-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [1359] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도-16-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 I-32a 및 I-32b
- [1360] **중간체 109a** (63mg, 0.074mmol)를 메틸아민 (EtOH 중 33%, 0.734mL, 5.90mmol)에 흡수시키고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0%-55% ACN))로 정제하여 불순물이 섞인 생성물을 제공하고, 이는 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸암모늄 아세테이트(10 mM) 중 10-100% ACN)으로 추가 정제하여 *N,N*-다이에틸에탄아민 염으로서 **I-32a**를 제공하였다(45 mg, 62%), LCMS (AA): m/z = 732.1 (M+H). ^1H NMR (D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 8.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 1.1, 6.1 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.59 - 5.47 (m, 2H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.23 (m, 3H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 3.89 (td, J = 2.9, 10.5 Hz, 1H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.60 - 2.46 (m, 4H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 18H). ^{31}P NMR (D_2O) δ 59.19 (s, 1P), 54.12 (s, 1P).
- [1361] **중간체 109b**를 상기 절차와 유사한 방식으로 처리하여 *N,N*-다이에틸에탄아민 염으로서 **I-32b**를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 732.1 (M+H). ^1H NMR (D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 1.0, 6.1 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.61 - 5.51 (m, 1H), 5.46 (td, J = 3.0, 6.1 Hz, 1H), 5.05 - 4.95 (m, 1H), 4.66 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.55 - 4.25 (m, 3H), 4.13 (ddd, J = 1.7, 4.3, 12.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.90 (td, J = 7.1, 10.4 Hz, 1H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.61 - 2.46 (m, 3H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 18H). ^{31}P NMR (D_2O) δ 54.18 (s, 1P), 53.39 (s, 1P).
- [1362] **실시예 56**
- [1363] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-14-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [1364] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-14-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [1365] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-14-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [1366] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-14-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이술파닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-34a 및 I-34b



[1367]

[1368]

1 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*(R)*)-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)(2-시아노에톡시)포스포로싸이오일}옥시}메틸)-4-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 또는

[1369]

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*(S)*)-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)(2-시아노에톡시)포스포로싸이오일}옥시}메틸)-4-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 110a 및 110b

[1370]

N-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-[2-시아노에톡시-(다이소프로필아미노)포스포닐]옥시-테트라하이드로퓨란-2-일]-6-옥소-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸-프로판아마이드 (1.35 g, 1.39 mmol) 및 **중간체 70** (350 mg, 1.20 mmol)를 건조 아세트ونی트릴에 용해시키고 농축 건조하고 (3 x 50 mL) 진공 하에 1시간 동안 건조시킨 다음, 아르곤 대기하에 ACN (4.78 mL)에 현탁시켰다. 별도로, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (510 mg, 3.92 mmol)을 건조 아세트ونی트릴에 용해시키고, 농축 건조 (3 x 20 mL)하고, 진공 하에 1시간 동안 건조하고, ACN (2.18 mL)에 용해시키고 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. ((다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3*H*-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (321 mg, 1.56 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 진공 하에 10분 동안 건조시켰다. 잔류물에 아세트산 (5.18 mL) 및 물 (1.3 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 톨루엔으로부터 농축시키고 진공 하에 건조시켰다. 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 25-50% MeOH)로 정제하여 **중간체 110a** 및 **중간체 110b**의 혼합물을 제공하고, 이는 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-85% MeOH)로 추가로 정제하여 제1 용리 피크로서 **중간체 110a** (340 mg, 32%) 및 제2 용리 피크로서 **중간체 110b** (161 mg, 15%)를 제공하였다. LCMS (FA): *m/z* = 890.3 (M+H).

[1371]

2 단계: *N*-(9-((2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-14-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-2-옥시도-2-술팜-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스포사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로

판아마이드 또는

- [1372] N -(9-((2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-14-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-2-옥시도-2-술폰닐-10-술폰도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일)-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드 또는
- [1373] N -(9-((2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-14-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-2-옥시도-2-술폰닐-10-술폰도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일)-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드 또는
- [1374] N -(9-((2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-14-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-2-옥시도-2-술폰닐-10-술폰도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일)-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 중간체 111a
- [1375] -30 °C에서 피리딘 (22 mL) 중 다이페닐 클로로포스페이트 (2.15 g, 8.00 mmol)의 용액을 DCM (8.8 mL) 및 피리딘 (4.4 mL) 중 **중간체 110a** (330 mg, 0.37 mmol)의 용액에 -30 °C에서 20 분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 -35 °C에서 40분 동안 교반하였다. 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 (132 mg, 0.78 mmol) 및 물 (0.176 mL)을 -30 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 중의 싸이오황산나트륨 (1.76 g, 10.8 mmol)을 0 °C에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 미정제 잔류물을 역상 플래쉬컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 10-100% ACN)에 의해 정제하여 **중간체 111a** (179 mg, 53%)를 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 904.3 (M+H).
- [1376] 3 단계: 2-아미노-9-((2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-14-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-2,10-다이옥시도-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일)-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [1377] 2-아미노-9-((2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-14-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-2,10-다이옥시도-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일)-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [1378] 2-아미노-9-((2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-14-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-2,10-다이옥시도-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일)-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [1379] 2-아미노-9-((2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-14-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-2,10-다이옥시도-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일)-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, 중간체 112a
- [1380] 표제 화합물을 실시예 23의 3 단계에 기재된 조건을 사용하여 **중간체 111a**로부터 제조하였다. LCMS (FA): m/z = 781.3 (M+H).
- [1381] 4 단계: 2-아미노-9-((2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-14-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일)-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [1382] 2-아미노-9-((2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-14-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일)-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [1383] 2-아미노-9-((2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-14-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일)-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [1384] 2-아미노-9-((2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-14-[(5-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-2,10-다이술폰닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스

파사이클로테트라데신-7-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, I-34a

[1385]

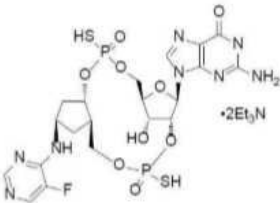
표제 화합물을 실시예 23의 4 단계에 기재된 조건을 사용하여 **중간체 112a**로부터 제조하였다. LCMS (AA): m/z = 667.1 (M+H). ^1H NMR (D_2O) δ 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.52 (dt, J = 4.1, 8.9 Hz, 1H), 5.00 (td, J = 6.4, 12.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 3H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.54 - 2.41 (m, 2H), 2.30 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 18H). ^{31}P NMR (D_2O) δ 53.95 (s, 1P), 52.55 (s, 1P).

[1386]

실시예 56A

[1387]

중간체 110a를 표의 출발 물질로 대체하면서, 2 단계로 시작하는 실시예 56에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물 (**I-34b**)을 제조하였다.

화합물	염 형태	출발 물질	최종 화합물/ LCMS 자료	NMR 자료
I-34b	Et_3N	중간체 110b	 LCMS (AA): m/z = 667.2 (M+H)	^1H NMR (MeOD) δ 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.43 (ddd, J = 4.3, 8.4, 12.2 Hz, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 2H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.54 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 2H), 4.13 (q, J = 10.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (q, J = 7.2 Hz, 12H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 18H), 1.10 - 1.01 (m, 1H); ^{31}P NMR (MeOD) δ 61.41 (s, 1P), 55.22 (s, 1P).

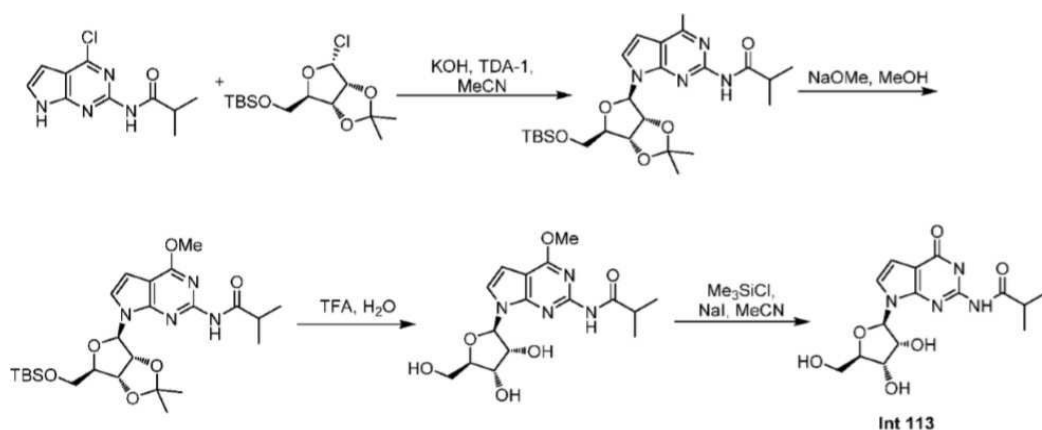
[1388]

실시예 57

[1389]

[1390]

N-[7-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일]-4-옥소-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-메틸-프로판아마이드, 중간체 113



1 단계: *N*-[7-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-2,2-다이메틸-3*a*,4,6,6*a*-테트라하이드로퓨로[3,4-*d*][1,3]다이옥솔-4-일]-4-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2-일]-2-메틸-프로판아마이드

ACN (500 mL) 중 [(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-4-클로로-2,2-다이메틸-3*a*,4,6,6*a*-테트라하이드로퓨로[3,4-*d*][1,3]다이옥솔-6-일]메톡시-*tert*-부틸-다이메틸-실레인 (53.9 g, 167 mmol)의 용액을 ACN (100 mL) 중 *N*-(4-클로로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2-yl)이소부티르아미드 (20.0 g, 83.7 mmol), 분말 KOH (9.37 g, 167 mmol) 및 TDA-1 (13.3 mL, 41.8 mmol)의 강하게 교반한 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 동일한 규모로 수행된 다른 반응과 조합하고 여과하였다. 유기상을 포화된 NH₄Cl 용액 (500 mL)으로 킨칭하고 DCM (1L x 3)으로 추출하였다. 혼합한 유기 추출물을 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (20:1 내지 7:1 PE:EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물을 제공하였다 (37.5 g, 38.4%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.72 - 10.77 (m, 1H), 7.66 - 7.76 (m, 1H), 6.57 - 6.69 (m, 1H), 6.21 - 6.26 (m, 1H), 5.42 - 5.48 (m, 1H), 5.25 - 5.31 (m, 1H), 4.73 - 4.76 (m, 1H), 4.37 - 4.41 (m, 1H), 4.16 - 4.20 (m, 1H), 4.08 - 4.14 (m, 1H), 3.62 - 3.71 (m, 2H), 2.75 - 2.85 (m, 1H), 1.51 - 1.57 (m, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.09 - 1.14 (m, 6H).

2 단계: *N*-[7-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-2,2-다이메틸-3*a*,4,6,6*a*-테트라하이드로퓨로[3,4-*d*][1,3]다이옥솔-4-일]-4-메톡시-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2-일]-2-메틸-프로판아마이드

MeOH (80 mL) 중 *N*-[7-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-2,2-다이메틸-3*a*,4,6,6*a*-테트라하이드로퓨로[3,4-*d*][1,3]다이옥솔-4-일]-4-클로로-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2-일]-2-메틸-프로판아마이드 (47.5 g, 90.4 mmol)의 혼합물에 NaOMe (24.3 g, 135 mmol, MeOH 중 30%)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 1N HCl을 첨가하여 반응 혼합물을 pH 7로 조정하였다. 물 (60 mL)을 첨가하고 혼합물을 DCM (600 mL X 3)으로 추출하였다. 혼합한 유기상을 Na₂SO₄상에서 건조하고, 여과하며, 농축하였다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (20:1 내지 4:1 PE:EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (37.0 g, 55%)로서 제공하였다. 생성물을 정제하지 않고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

3 단계: *N*-[7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일]-4-메톡시-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2-일]-2-메틸-프로판아마이드

N-[7-[(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-2,2-다이메틸-3*a*,4,6,6*a*-테트라하이드로퓨로[3,4-*d*][1,3]다이옥솔-4-일]-4-메톡시-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-2-일]-2-메틸-프로판아마이드 (37.0 g, 49.7 mmol)를 실온에서 TFA/H₂O (9:1, 150 mL)에 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반하였다. 휘발물을 진공에서 제거하고, 잔류물을 MeOH와 여러 차례 공동 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH 20:1-5:1)로 정제하여 표제 화합물을 끈적한 고체 (18.0 g, 72.5%)로서 제공하였다, ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.22 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 6.49 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 4.9, 3.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.87 (br d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.55 (m 2H), 2.80 - 2.92 (m, 1H), 1.06 - 1.12 (m, 6H).

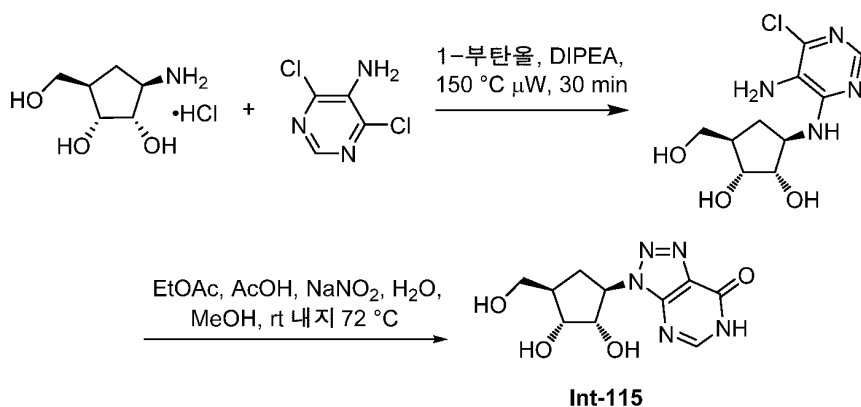
4 단계: *N*-[7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일]-4-옥소-3*H*-피롤

로[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-메틸-프로판아마이드, 중간체 113

[1399] ACN (180 mL) 중 *N*-[7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일]-4-메톡시-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일]-2-메틸-프로판아마이드 (18.0 g, 36.0 mmol)의 용액에 NaI (8.09 g, 54.0 mmol) 및 Me₃SiCl (6.06 g, 55.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 분취-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다 (5.34 g, 40.9%). ¹H NMR (MeOD) δ 7.29 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 5.1, 4.1 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.80 - 3.86 (m, 1H), 3.71 - 3.78 (m, 1H), 2.67 - 2.78 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[1400] 실시예 58

[1401] 3-[(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-다이하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]-6*H*-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온, 중간체 115



[1402]

[1403] 1 단계: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-5-(하이드록시메틸)사이클로펜테인-1,2-디올

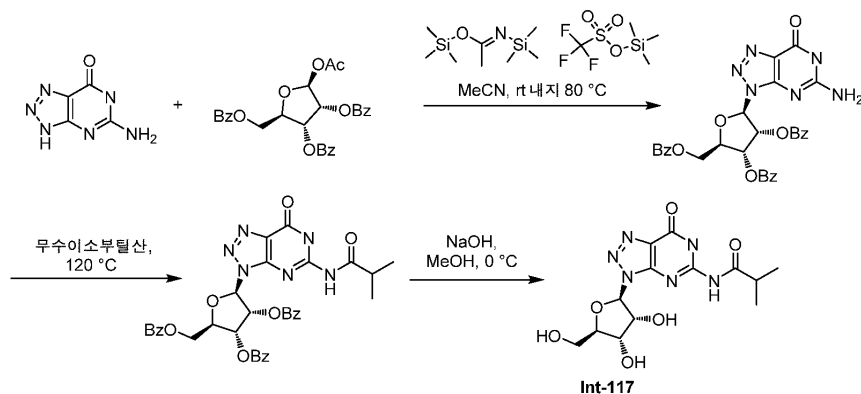
[1404] 20mL 마이크로파 바이알에 (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-다이하이드록시-4-(하이드록시메틸)-1-아미노사이클로펜테인 하이드로클로라이드 (1.66 g, 9.04 mmol), 5-아미노-4,6-디클로로피리미딘 (1.78 g, 10.9 mmol), 1-부탄올 (8.0 mL), 및 DIPEA (3.15 mL, 22.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사 하에 150 °C에서 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 동일한 규모로 2개 이상의 배치와 혼합하고 용매를 증발시킨 후, 톨루엔 (3 x 150 mL)으로부터 농축시켜 표제 화합물을 제공하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS (FA): *m/z* = 275.1 (M+H).

[1405] 2 단계: 3-[(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-다이하이드록시-4-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]-6*H*-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온

[1406] (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-5-(하이드록시메틸)사이클로펜테인-1,2-디올 (7.45 g, 27.1 mmol)을 EtOAc (100 mL), 메탄올 (100 mL), 아세트산 (20.0 mL) 및 물 (40 mL)에 현탁시켰다. 아질산 나트륨 (2.80 g, 41.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반한 다음, 72 °C 에서 16시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 톨루엔으로부터 농축시켰다 (2 x 100 mL). 미정제 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1:0 내지 4:1 DCM: MeOH)로 정제하여 표제 화합물 (중간체 115, 5.40g, 75%)을 제공하였다. LCMS (FA): *m/z* = 268.2 (M+H).

[1407] 실시예 59

[1408] *N*-[3-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일]-7-옥소-6*H*-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-일]-2-메틸-프로판아마이드, 중간체 117



1 단계: [(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-7-옥소-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일)-3,4-디벤조일옥시-테트라하이드로퓨란-2-일]메틸 벤조에이트

아르곤 하의 건조 ACN (27.0 mL) 중 8-아자구아닌 (980 mg, 6.44 mmol)의 현탁액에 순차적으로 *N*,*O*-비스(트리메틸실릴)아세트아마이드 (3.93 g, 19.3 mmol), [(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-아세톡시-3,4-디벤조일옥시-테트라하이드로퓨란-2-일]메틸 벤조에이트 (3.56 g, 7.06 mmol) 및 트리메틸실릴 트리플루오로메테인술포네이트 (2.86 g, 12.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 80 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc와 포화된 NaHCO₃ 용액에 분배하고 상을 분리하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 셀라이트에 흡착시켰다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-7% MeOH/DCM)로 정제하여 [(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-7-옥소-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일)-3,4-디벤조일옥시-테트라하이드로퓨란-2-일]메틸 벤조에이트로서 황색 고체 (2.30 g, 57%)를 제공하였다. LCMS (AA): *m/z* = 597.2 (M+H).

2 단계: [(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-디벤조일옥시-5-[5-(2-메틸프로파노일아미노)-7-옥소-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일]테트라하이드로퓨란-2-일]메틸 벤조에이트

[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(5-아미노-7-옥소-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일)-3,4-디벤조일옥시-테트라하이드로퓨란-2-일]메틸 벤조에이트 (2.30 g, 3.70 mmol)를 건조 톨루엔 (3x20 mL)으로부터 농축한 다음, 무수이소부틸산 (1.02 mL, 73 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 120 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 추가의 무수이소부틸산 (6.10mL, 37mmol)을 첨가하고 4시간 동안 계속 가열한 다음, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. EtOAc를 첨가하고 혼합물을 1:1 물/염수, 포화 NaHCO₃와 염수로 세척하였다. 유기추출물을 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-60% EtOAc/헥산)로 정제하여 [(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-디벤조일옥시-5-[5-(2-메틸프로파노일아미노)-7-옥소-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일]테트라하이드로퓨란-2-일]메틸 벤조에이트를 황색 포말 (2.29 g, 89%)로서 제공하였다. LCMS (AA): *m/z* = 667.2 (M+H).

3 단계: *N*-[3-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일]-7-옥소-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일]-2-메틸-프로판아마이드, 중간체 117

[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-디벤조일옥시-5-[5-(2-메틸프로파노일아미노)-7-옥소-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일]테트라하이드로퓨란-2-일]메틸 벤조에이트 (4.70 g, 7.0 mmol)를 THF (32 mL) 및 MeOH (25 mL)에 용해시키고 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. NaOH 용액 (1.0 N, 25 mL, 25 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 톨루엔 (3x)으로부터 농축시키고 셀라이트상에 흡착시켰다. 미정제 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-100% ACN)로 정제하여 *N*-[3-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일]-7-옥소-6*H*-트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일]-2-메틸-프로판아마이드, **중간체 117**을 백색 고체로서 (2.14 g, 86%) 제공하였다. LCMS (AA): *m/z* = 355.1 (M+H).

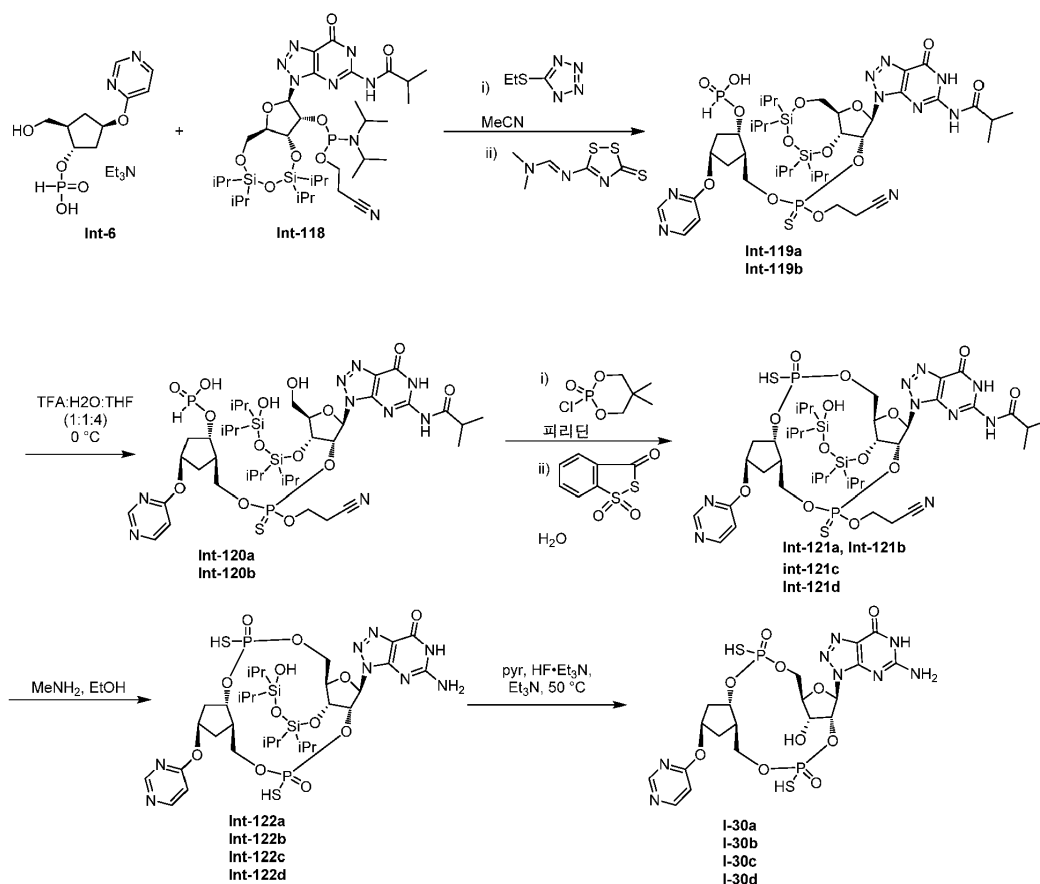
실시예 60

5-아미노-3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 또는

[1418] 5-아미노-3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 또는

[1419] 5-아미노-3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온 또는

[1420] 5-아미노-3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-7-온, I-30a I-30b I-30c I-30d



[1421]

[1422] 1 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([(*R*)-(2-시아노에톡시)(6*aR*,8*R*,9*aR*)-8-[5-(이소부틸아미노)-7-옥소-6,7-다이하이드로-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일]-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 및

[1423] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-([(*S*)-(2-시아노에톡시)(6*aR*,8*R*,9*aR*)-8-[5-(이소부틸아미노)-7-옥소-6,7-다이하이드로-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일]-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 중간체 119a 및 119b

[1424] 중간체 6 TEA 염 (345 mg, 0.919 mmol) 및 중간체 118 (947 mg, 1.19 mmol)의 혼합물을 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조시켰다 (3 x ~ 5 mL). 이어서, 잔류물을 아르곤 대기 하에서 ACN (3.37 mL)에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (359 mg, 2.76 mmol)을 건조 아세트니트릴에 용해시키고, 농축 건조 (3 x ~ 2 mL)하고, ACN (1.69 mL)에 용해시키고 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다.

[1425] ((다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3*H*-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (226 mg, 1.10 mmol)을 첨가하고 실온에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 DCM에 용해시키고 포화 NaHCO₃로 세척하였다.

수용상을 분리하고 DCM (3x)으로 추가 추출하였다. 혼합한 유기상을 Na₂SO₄상에서 건조하고, 여과하며, 농축하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc 중 5-50% MeOH)에 의해 정제하여 제1 용리 부분 입체 이성질체로 **중간체 119a**인 약간 불순물이 섞인 연 황색 고체 (267 mg, 29%) 및 제2 용리 부분 입체 이성질체로 **중간체 119b**인 와일(white) 고체 (269 mg, 29%)를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 1002.3 (M+H).

[1426] 2 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*R*)-(2-시아노에톡시)({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(하이드록시메틸)-4-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-[5-(이소부틸아미노)-7-옥소-6,7-다이하이드로-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시)메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 및

[1427] (1*S*,2*R*,4*R*)-2-({[(*S*)-(2-시아노에톡시)({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(하이드록시메틸)-4-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-[5-(이소부틸아미노)-7-옥소-6,7-다이하이드로-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-3-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)포스포로싸이오일}옥시)메틸)-4-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 **중간체 120a** 및 **120b**

[1428] **중간체 119a** (412mg, 0.411mmol)를 THF (4.60mL) 및 물 (1.20mL)에 용해시켰다. 용액을 0 °C 로 냉각시키고 TFA (1.20 mL, 15.0 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C 에서 90분 동안 교반하였다. 탄산수소 나트륨 (1.87 g, 22.2 mmol)을 조금씩 첨가한 다음, 물 및 EtOAc를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 EtOAc (3x)로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 물질을 셀라이트에 흡착시키고 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-20% MeOH)로 정제하여 **중간체 120a** (243 mg, 58%)를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 1020.3 (M+H).

[1429] **중간체 120b**는 **중간체 120a**에 관한 상기 기재된 절차에 따라 **중간체 119b**로부터 제조되었다. LCMS (AA): m/z = 1020.3 (M+H).

[1430] 3 단계: *N*-(3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-7-옥소-6,7-다이하이드로-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일)-2-메틸프로판아마이드 또는

[1431] *N*-(3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-7-옥소-6,7-다이하이드로-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일)-2-메틸프로판아마이드 또는

[1432] *N*-(3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-7-옥소-6,7-다이하이드로-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일)-2-메틸프로판아마이드 또는

[1433] *N*-(3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*aS*,16*R*)-10-(2-시아노에톡시)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-7-옥소-6,7-다이하이드로-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*d*]피리미딘-5-일)-2-메틸프로판아마이드, **중간체 121a**, **121b**, **121c** 및 **121d**

[1434] **중간체 120a** (240 mg, 0.224 mmol)를 건조 아세트니트릴에 용해시키고 농축 건조 (3 x 15 mL)시키고, 진공 하에서 15분 동안 건조시킨 다음 아르곤 대기하에 피리딘 (4.56 mL)에 흡수시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2- 옥사이드 (158 mg, 0.823 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 물 (0.15 mL, 8.23 mmol)에 이어서 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (71.4 mg, 0.353 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 희석하고 농축하여 한가지 주요 및 한가지 소수의 부분 입체 이성질체의 미정제 혼합물을 생성하였다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고 5% NaHCO₃ 용액을 첨가하였다. 상을 분리하고 EtOAc (3x)로 수용상을 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 혼합물을 셀라이트에 흡착시키고 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-10% MeOH)로 정제하여 **중간체 121a** 및 **121b**를 부분 입체 이성질체의 혼합물 (181 mg, 74%)로 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 1034.3 (M+H).

- [1435] 중간체 121c 및 121d는 중간체 121a 및 121b에 대해 상기 기재된 절차에 따라 중간체 120b로부터 제조되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-10% MeOH)에 의한 정제로 제1 용리 부분 입체 이성질체로서 중간체 121c를 제공하고, 제2 용리 부분 입체 이성질체 중간체 121d를 제공하였다 LCMS (AA): m/z = 1034.3 (M+H).
- [1436] 4 단계: 5-아미노-3-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 또는
- [1437] 5-아미노-3-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 또는
- [1438] 5-아미노-3-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 또는
- [1439] 5-아미노-3-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온, 중간체 122a, 122b, 122c 및 122d
- [1440] 중간체 121a 및 121b (180 mg, 0.174 mmol)의 혼합물을 질소 대기 하에 메틸아민 (EtOH 중 33%, 1.73 mL, 13.9 mmol)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 셀라이트에 흡착시켰다. 미정제 물질을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 20-55% ACN)로 정제하여, 제1 용리 부분 입체 이성질체로서 중간체 122a (14 mg, 9%) 및 제2 용리 부분 입체 이성질체로서 중간체 122b (105 mg, 66%)를 제공하였다 LCMS (AA): m/z = 911.3 (M+H).
- [1441] 중간체 121c를 상기 절차와 유사한 방식으로 처리하여 중간체 122c를 제공하였다 LCMS (AA): m/z = 911.3 (M+H).
- [1442] 중간체 121d를 상기 절차와 유사한 방식으로 처리하여 중간체 122d를 제공하였다 LCMS (AA): m/z = 911.3 (M+H).
- [1443] 5 단계: 5-아미노-3-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 또는
- [1444] 5-아미노-3-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 또는
- [1445] 5-아미노-3-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온 또는
- [1446] 5-아미노-3-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐테카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-3,6-다이하이드로-7H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-온, I-30a
- [1447] 폴리프로필렌 바이알에 중간체 122a (14 mg, 0.016 mmol), 피리딘 (0.078 mL, 0.963 mmol), 트라이에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (0.013 mL, 0.078 mmol) 및 TEA (0.195 mL, 1.38 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 반응 혼합물을 격렬한 교반과 함께 50 °C 에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (0.292 mL)을 첨가한 후, 물 (0.292 mL) 중 CaCl₂ (27 mg, 0.234 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고, 최종적으로 물 (7 x 2 mL)로 행구었다. 여과액을

농축하고, ^{19}F NMR에 의해 플루오린화물의 제거를 확인했다. 미정제 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-30% ACN)로 정제하여 **I-30a** (0.97 mg, 7%)를 *N,N*-다이에틸 에탄아민 염으로 제공하였다. LCMS (AA): $m/z = 651.2$ (M+H). ^1H NMR (MeOD) δ 8.60 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.98 - 5.87 (m, 1H), 5.52 - 5.41 (m, 1H), 4.98 - 4.87 (m, 2H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 1H), 3.02 (q, $J = 7.2$ Hz, 10H), 2.54 - 2.30 (m, 5H), 1.52 - 1.40 (m, 1H), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 15H). ^{31}P NMR (MeOD) δ 54.50 (s, 1P), 53.72 (s, 1P).

[1448] 실시예 60A

[1449] **중간체 122a**를 표의 출발 물질로 대체하면서, 5 단계로 시작하는 실시예 60에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

화합물	염 형태	출발 물질	LCMS 자료	NMR 자료
I-30b	Et_3N	중간체 122b	LCMS (AA): $m/z = 651.1$ (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 1.1, 6.0$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.70 (ddd, $J = 4.1, 8.5, 9.8$ Hz, 1H), 5.29 - 5.23 (m, 1H), 5.05 (quin, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.36 - 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.03 (q, $J = 7.3$ Hz, 12H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 18H). ^{31}P NMR (D_2O) δ 53.86 (s, 1P), 52.23 (s, 1P).
I-30c	Et_3N	중간체 122c	LCMS (AA): $m/z = 651.1$ (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 8.62 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 1.0, 6.0$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.77 (ddd, $J = 4.1, 8.3, 12.4$ Hz, 1H), 5.43 - 5.37 (m, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.47 - 4.43 (m, 1H), 4.35 (ddd, $J = 3.2, 8.4, 11.8$ Hz, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 4.01 - 3.93

				(m, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.13 (q, $J = 7.3$ Hz, 14H), 2.54 - 2.41 (m, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 20H). ^{31}P NMR (D_2O) δ 57.34 (s, 1P), 53.77 (s, 1P).
I-30d	Et_3N	중간체 122d	LCMS (AA): $m/z = 651.1$ (M+H)	^1H NMR (MeOD) δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.91 - 5.79 (m, 1H), 5.43 - 5.35 (m, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 2H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 2.97 (q, $J = 7.6$ Hz, 8H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 4H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 11H). ^{31}P NMR (MeOD) δ 59.66 (br s, 1P), 54.32 (br s, 1P).

[1451]

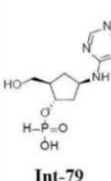
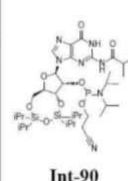
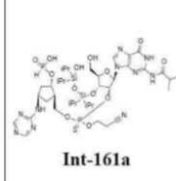
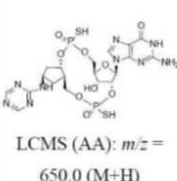
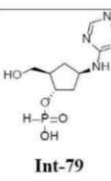
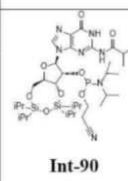
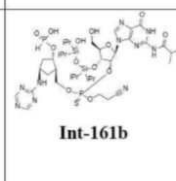
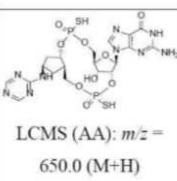
[1452]

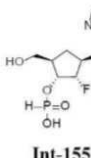
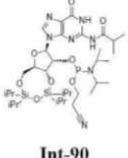
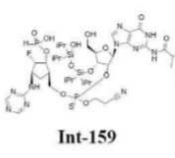
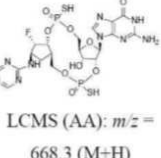
실시예 60B

[1453]

중간체 6을 *H*-포스포네이트로, 중간체 118을 포스포아미다이트로, 중간체 120a 및 120b를 중간체 화합물로 대체 하면서 1단계로 시작하는 실시예 60에서 기재한 바와 같이 아래에 열거한 화합물을 제조하였다.

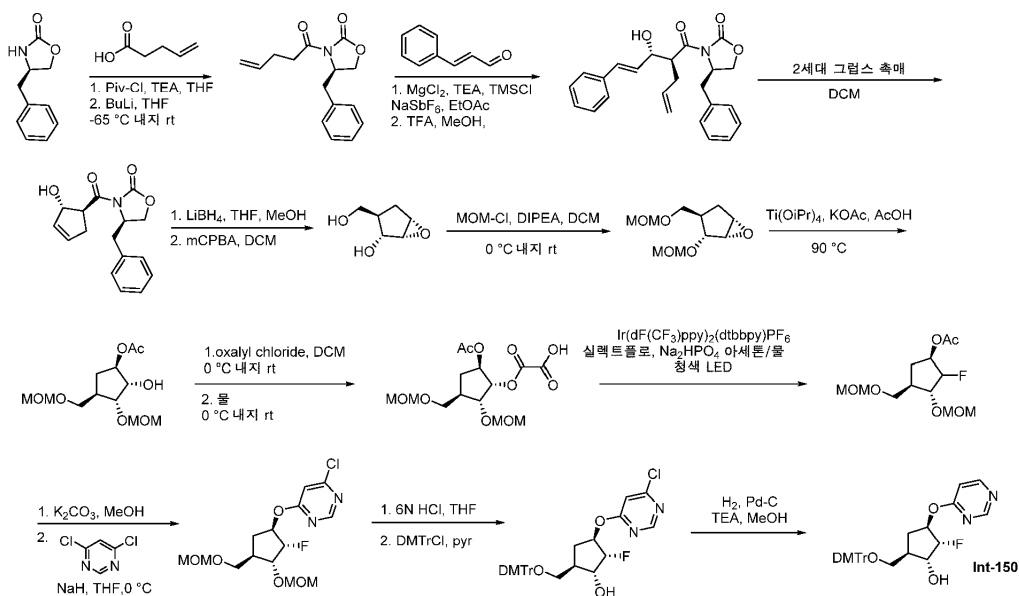
[1454]

화합물	염 형태	H-포스포네이트	포스포아미다이트	중간체	최종 화합물/ LCMS 자료	NMR 자료
I-44a*	NH_3	 Int-79	 Int-90	 Int-161a	 LCMS (AA): $m/z = 650.0$ (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 8.54 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 6.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.50 - 5.44 (m, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.57 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 2H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 1H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 58.46 (s, 1P), 53.99 (s, 1P).
I-44b*	NH_3	 Int-79	 Int-90	 Int-161b	 LCMS (AA): $m/z = 650.0$ (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 8.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.68 (d, $J = 4.0$

						Hz, 1H), 4.50 – 4.36 (m, 3H), 4.14 – 4.09 (m, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 2.50 – 2.22 (m, 4H), 1.44 – 1.37 (m, 1H); ³¹ P NMR (D ₂ O) δ 53.97 (s, 1P), 53.09 (s, 1P).
I-45	Et ₃ N	 Int-155	 Int-90	 Int-159	 LCMS (AA): <i>m/z</i> = 668.3 (M+H)	¹ H NMR (D ₂ O) δ 8.65 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.03 (br d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.67 – 5.59 (m, 1H), 5.23 (d, <i>J</i> = 52.3 Hz, 1H), 4.97 – 4.84 (m, 1H), 4.71 (br d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 4.57 – 4.40 (m, 3H), 4.20 – 3.99 (m, 3H), 3.23 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 12H), 2.72 – 2.55 (m, 2H), 1.72 – 1.48 (m, 1H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 18H) ³¹ P NMR (D ₂ O) δ 54.59 (s, 1P), 52.82 (s, 1P).

* 3 단계 고리화는 실시예 44의 3 단계에 기재된 조건 하에서 수행되었다. 실시예 61

(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜탄올, 중간체 150



1 단계: (R)-4-벤질-3-(펜트-4-에노일)옥사졸리딘-2-온

건조 THF (1.25 L) 중 (R)-4-벤질옥사졸리딘-2-온 (125 g, 705 mmol)의 용액에 -40 °C 에서 질소 대기 하에 n-BuLi (296 mL, 740 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -40 °C 에서 30분 동안 교반한 후, -65 °C 로 냉각시켰다. 별도의 플라스크에서, 피바로일 클로라이드 (118 g, 986 mmol)를 질소 대기 하에서 -65 °C 에 건조 THF (1.80 L) 중 4-펜텐오산 (91.7 g, 916 mmol) 및 TEA (127 g, 1.26 mol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C 에서 1시간동안 교반한 후, -65 °C 로 냉각시켰다. 이 반응 혼합물에 (R)-4-벤질옥사졸리딘-2-온 반응 혼합물을 첨가하고, 생성된 혼합물을 -65 °C 에서 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액 (2.00 L)에 붓고 EtOAc (3 x 1.00 L)로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수 (2.00 L)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조하고, 여과하며 농축하였다. 잔류물을 동일한 규모로 수행된 다른 반응과 조합하고 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 1:20 내지 1:5 EtOAc)로 정제하여 (R)-4-벤질-3-(펜트-4-

에노일)옥사졸리딘-2-온을 황색 오일로서 (250 g, 67%) 제공하였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.28 - 7.38 (m, 3H), 7.22 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.90 (ddt, J = 16.9, 10.3, 6.5, 6.5 Hz, 1H), 5.00 - 5.18 (m, 2H), 4.63 - 4.74 (m, 1H), 4.13 - 4.27 (m, 2H), 3.31 (dd, J = 13.4, 2.9 Hz, 1H), 2.96 - 3.19 (m, 2H), 2.77 (dd, J = 13.2, 9.8 Hz, 1H), 2.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H).

[1461] **2 단계: (4R)-3-[(2S,3S,4E)-2-아릴-3-하이드록시-5-페닐헵트-4-에노일]-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온**

[1462] EtOAc (2.53 L) 중 (R)-4-벤질-3-(헵트-4-에노일)옥사졸리딘-2-온 (126.5 g, 485 mmol), MgCl_2 (4.61 g, 48.5 mmol), Et_3N (98.1 g, 970 mmol), TMSCl (78.9 g, 727 mmol), 및 NaSbF₆ (37.5 g, 145 mmol)의 용액에 질소 대기 하, 실온에서 (2E)-3-페닐프로프-2-에날 (83.2 g, 630 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 동일한 규모로 수행된 다른 반응과 조합하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과 찌꺼기를 EtOAc (1.00 L x 3)로 세척하였다. 혼합한 여과액을 농축 건조시켰다. MeOH (5.00 L) 및 TFA (20 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TEA를 사용하여 반응 혼합물을 pH = 8로 조정한 후 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 1:20 내지 1:5 EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 (4R)-3-[(2S,3S,4E)-2-아릴-3-하이드록시-5-페닐헵트-4-에노일]-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온 (311 g, 81%)을 제공하였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.37 - 7.43 (m, 2H), 7.33 (br t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.27 (br s, 4H), 7.16 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.69 (br d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 15.9, 6.1 Hz, 1H), 5.75 - 5.90 (m, 1H), 5.00 - 5.19 (m, 2H), 4.63 - 4.73 (m, 1H), 4.54 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.30 - 4.39 (m, 1H), 4.13 - 4.20 (m, 2H), 3.26 (br dd, J = 13.4, 2.4 Hz, 1H), 2.93 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.42 - 2.68 (m, 3H).

[1463] **3 단계: (4R)-4-벤질-3-[(1S,2S)-2-하이드록시사이클로헵트-3-엔-1-일]카보닐}-1,3-옥사졸리딘-2-온**

[1464] DCM (3.11 L) 중 (4R)-3-[(2S,3S,4E)-2-아릴-3-하이드록시-5-페닐헵트-4-에노일]-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온 (156 g, 395 mmol)의 용액에 질소 대기 하, 실온에서 (1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리딘리덴)디클로로(페닐메틸렌)(트리사이클로헥실포스파인) 루테늄 (3.35 g, 3.95 mmol, 2세대 그럽스 촉매)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 동일한 규모로 수행된 다른 반응과 조합하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 1:20 내지 1:2 EtOAc)로 정제하여 밝은 황색 고체로서 (4R)-4-벤질-3-[(1S,2S)-2-하이드록시사이클로헵트-3-엔-1-일]카보닐}-1,3-옥사졸리딘-2-온 (180 g, 79%)을 제공하였다. ^1H NMR (MeOD) δ 7.21 - 7.37 (m, 5H), 5.83 - 5.90 (m, 1H), 5.76 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.71 - 4.80 (m, 1H), 4.22 - 4.35 (m, 2H), 4.09 (ddd, J = 9.2, 5.9, 4.8 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 13.6, 3.1 Hz, 1H), 2.85 - 3.02 (m, 2H), 2.34 - 2.46 (m, 1H).

[1465] **4 단계: (1R,5S)-5-(하이드록시메틸)사이클로헵트-2-엔-1-올**

[1466] THF (1.35 L) 중 (4R)-4-벤질-3-[(1S,2S)-2-하이드록시사이클로헵트-3-엔-1-일]카보닐}-1,3-옥사졸리딘-2-온 (90.0 g, 313 mmol)의 용액에 질소 대기 하, 0 °C에서 MeOH (22.0 g, 688 mmol) 및 LiBH_4 (14.9 g, 688 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaOH (10%, 500 mL)로 퀀치하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (5 x 1.0 L)로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수 (1.0 L x 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하며 진공에서 농축하였다. 잔류물을 동일한 규모로 수행된 다른 반응과 조합하고 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 5-50% EtOAc)로 정제하였다. 혼합한 수용상을 농축하고 (PE 중 1:5 내지 1:2 EtOAc)로 용리한 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 컬럼에서의 생성물을 혼합하여 황색 오일로서 (1R,5S)-5-(하이드록시메틸)사이클로헵트-2-엔-1-올 (58 g, 81%)을 제공하였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.91 (td, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 1H), 4.73 (br s, 1H), 3.62 - 3.82 (m, 2H), 2.55 - 2.68 (m, 1H), 2.21 - 2.34 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 1H).

[1467] **5 단계: (1R,2R,3R,5S)-3-(하이드록시메틸)-6-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-2-올**

[1468] DCM (520 mL) 중 (1R,5S)-5-(하이드록시메틸)사이클로헵트-2-엔-1-올 (36.0 g, 315 mmol)의 용액에 mCPBA (101 g, 472 mmol)를 질소 대기 하, 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여과 찌꺼기를 DCM (30 mL x 3)으로 세척하였다. 여과액을 혼합하고 셀라이트 (100 g)를 첨가한 다음, 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1:2 EtOAc:PE 내지 EtOAc 내지

1:10 MeOH:EtOAc)로 정제하여 (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-(하이드록시메틸)-6-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-2-올 (15.0 g, 36.6%)을 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.82 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.56 - 1.41 (m, 2H).

[1469] **6 단계: (1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-(메톡시메톡시)-3-[(메톡시메톡시)메틸]-6-옥사바이사이클로[3.1.0]헥세인**

[1470] 0℃에서 무수 DCM (500 mL) 중 (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-(하이드록시메틸)-6-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-2-올 (17.8 g, 136 mmol)의 용액에 DIEA (105 g, 816 mmol)에 이어서 MOM-Cl (65.6 g, 816 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (100 mL X 2)으로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 1:10 내지 1:3 EtOAc)로 정제한 다음 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 1:10 내지 1:3 EtOAc)로 추가 정제하여 (1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-(메톡시메톡시)-3-[(메톡시메톡시)메틸]-6-옥사바이사이클로[3.1.0]헥세인 (14.0 g, 38%)을 황색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.80 - 4.77 (m, 1H), 4.74 - 4.69 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.95 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 1.4, 2.8 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.44 - 3.42 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.16 (dd, *J* = 7.9, 13.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H).

[1471] **7 단계: (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-하이드록시-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜틸 아세테이트**

[1472] AcOH (300 mL) 중 (1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-(메톡시메톡시)-3-[(메톡시메톡시)메틸]-6-옥사바이사이클로[3.1.0]헥세인 (14 g, 64.1 mmol)의 용액에 KOAc (31.3 g, 320 mmol) 및 Ti(OiPr)₄ (18.2 g, 64.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고 물 (500 mL x 2)로 세척하였다. 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가하여 pH를 7로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (500 mL X 2)로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 1:5 내지 1:2 EtOAc)에 의해 정제한 다음, 1g 및 2g 규모로 수행된 추가 반응과 조합하고 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중의 1:10 내지 1:2 EtOAc)에 의해 다시 정제하여 (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-하이드록시-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜틸 아세테이트를 무색 오일로서 제공하였다 (7.4 g, 34%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.97 - 4.91 (m, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.88 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.83 (br d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.39 - 1.29 (m, 1H).

[1473] **8 단계: ((1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-5-아세톡시-2-(메톡시메톡시)-3-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜틸}옥시)(옥소)아세트산**

[1474] 질소 대기 하에 Et₂O (35.7 mL) 중 (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-하이드록시-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜틸 아세테이트 (992 mg, 3.56 mmol)를 0 °C로 냉각하고 옥살릴 염화물 (DCM 중 2.0M, 3.56 mL, 7.12 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 물 (6.40 mL, 355 mmol)을 적가한 후, 실온으로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물과 EtOAc로 분배하고, Et₂O (2x)로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 증발시켜 정제없이 사용한 투명한 오일인 미정제 ((1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-5-아세톡시-2-(메톡시메톡시)-3-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜틸}옥시)(옥소)아세트산 (1.42g)을 제공하였다.

[1475] **9 단계: (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜틸 아세테이트 및**

[1476] **(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜틸 아세테이트**

[1477] 고무 격막이 장착된 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 ((1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-5-아세톡시-2-(메톡시메톡시)-3-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜틸}옥시)(옥소)아세트산 (1.25 g, 3.57 mmol), [4,4'-비스(1,1'-다이메틸에틸)-2,2'-바이피리딘-N1,N1']비스[3,5-다이플루오로-2-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리디닐-N]페닐-C]이리듐(III) 헥사플루오로포스페이트 (40.0 mg, 0.036 mmol), 디소듐 하이드로젠 포스페이트 (1.01 g, 7.14 mmol), *N*-플루오로-*N'*-클로로메틸-트리에틸렌디아민-비스(테트라플루오로보레이트) (5.69 g, 16.1 mmol), 아세톤 (27.5 mL) 및 물 (7.0

mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 탈기시키고 아르곤 풍선을 부착시켰다. 플라스크를 2 개의 Kessil® LED 조명기 (모델 H150 블루) 사이에 놓고 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고 혼합물을 Et₂O (3x)로 추출하였다. 유기상을 물, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조하고 (Na₂SO₄) 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인 중 10% 내지 50% EtOAc)로 정제하여 (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜틸 아세테이트 및 (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜틸 아세테이트를 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 제공하였다 (578 mg, 58%). ¹H NMR (MeOD) δ 5.17 - 5.04 (m, 1H), 4.98 - 4.89 (m, 0.5H), 4.84 - 4.76 (m, 0.5H), 4.74 - 4.66 (m, 2H), 4.65 - 4.60 (m, 2H), 4.13 - 3.99 (m, 0.5H), 3.95 - 3.86 (m, 0.5H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 6H), 2.46 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 2.06 (m, 1.5H), 2.06 - 2.03 (m, 1.5H), 1.71 - 1.62 (m, 0.5H), 1.56 - 1.44 (m, 0.5H).

[1478] 10 단계: (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜탄올 및

[1479] (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜탄올

[1480] 메탄올 (35.0 mL) 중 (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜틸 아세테이트 및 (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜틸 아세테이트 (1.42 g, 5.07 mmol)의 용액에 탄산 칼륨 (135 mg, 0.977 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반한 후, 추가의 탄산 칼륨 (233 mg, 1.69 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시키고 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배시키고 EtOAc로 추출하였다. 혼합한 유기상을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (10% 내지 90% EtOAc / 헥세인)로 정제하여 (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜탄올 및 (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜탄올을 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 제공하였다 (475 mg, 39%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 5.13 (d, *J* = 4.2 Hz, 0.5H), 5.02 (d, *J* = 5.0 Hz, 0.5H), 4.75 - 4.67 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 2H), 4.57 - 4.55 (m, 2H), 4.10 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.29 - 3.26 (m, 3H), 3.26 - 3.25 (m, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 0.5H), 1.32 - 1.20 (m, 0.5H).

[1481] 11 단계: 4-클로로-6-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜틸)옥시)피리미딘

[1482] THF (14.5 mL) 중 (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜탄올 및 (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜탄올 (1.19 g, 4.99 mmol)을 0 °C에서 THF (43.5 mL) 중 수소화 나트륨 (392 mg, 15.5 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C 에서 30분 동안 교반하였다. THF (23 mL) 중 4,6- 디클로로피리미딘 (1.02 g, 6.85 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 0 °C 에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 킨치하고 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0% 내지 40% EtOAc/헥세인)로 정제하여 제1 용리 부분 입체 이성질체로서 4-클로로-6-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜틸)옥시)피리미딘 (584 mg, 33%)을 제공하였다. LCMS (FA): *m/z* = 351.1 (M+H).

[1483] 12 단계: (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-[(6-클로로피리미딘-4-일)옥시]-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올

[1484] 4-클로로-6-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-플루오로-3-(메톡시메톡시)-4-[(메톡시메톡시)메틸]사이클로펜틸)옥시)피리미딘 (270.5 mg, 0.771)의 용액에 THF (10.0 mL) 중 mmol)에 HCl 용액 (6 N, 2.0 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 탄산수소 암모늄 (5 mM) 중 10-100% ACN)에 의해 정제하여 (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-[(6-클로로피리미딘-4-일)옥시]-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올 (185 mg, 91%)을 제공하였다. LCMS (AA): *m/z* = 263.1 (M+H).

[1485] 13 단계: (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-3-[(6-클로로피리미딘-4-일)옥시]-2-플루오로사이클로펜탄올

[1486] 4,4'-다이메톡시트리틸 클로라이드 (543mg, 1.59mmol)를 피리딘(12 mL) 중 (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-[(6-클로로피리미

딘-4-일)옥시]-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)사이클로펜탄올 (379 mg, 1.44 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인 중 0% 내지 100% EtOAc)로 정제하여 (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-3-[(6-클로로피리미딘-4-일)옥시]-2-플루오로사이클로펜탄올을 백색 분말로서 제공하였다 (550 mg, 68%). ¹H NMR (MeOD) δ 8.58 - 8.54 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 6H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 4H), 5.52 - 5.40 (m, 1H), 4.86 (td, *J* = 3.5, 52.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 6H), 3.22 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.59 - 2.48 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 1H).

[1487] 14 단계: (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜탄올, 중간체 150

[1488] (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-3-[(6-클로로피리미딘-4-일)옥시]-2-플루오로사이클로펜탄올 (548 mg, 0.973 mmol) 및 트라이에틸아민 (0.41 mL, 2.91 mmol)을 메탄올 (40 mL)에 용해시켰다. 팔라듐 (탄소상에서 10%, 6.0 mg)을 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 수소 대기 하에 두었다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 메탄올로 세척하였다. 여과액을 증발시키고 잔류물을 DCM (50 mL)에 용해시킨 후 물 (2 x 10 mL)로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시키고 농축시켜 (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-2-플루오로-3-(피리미딘-4-일옥시)사이클로펜탄올, **중간체 150** (494 mg, 96%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (AA): *m/z* = 531.2 (M+H).

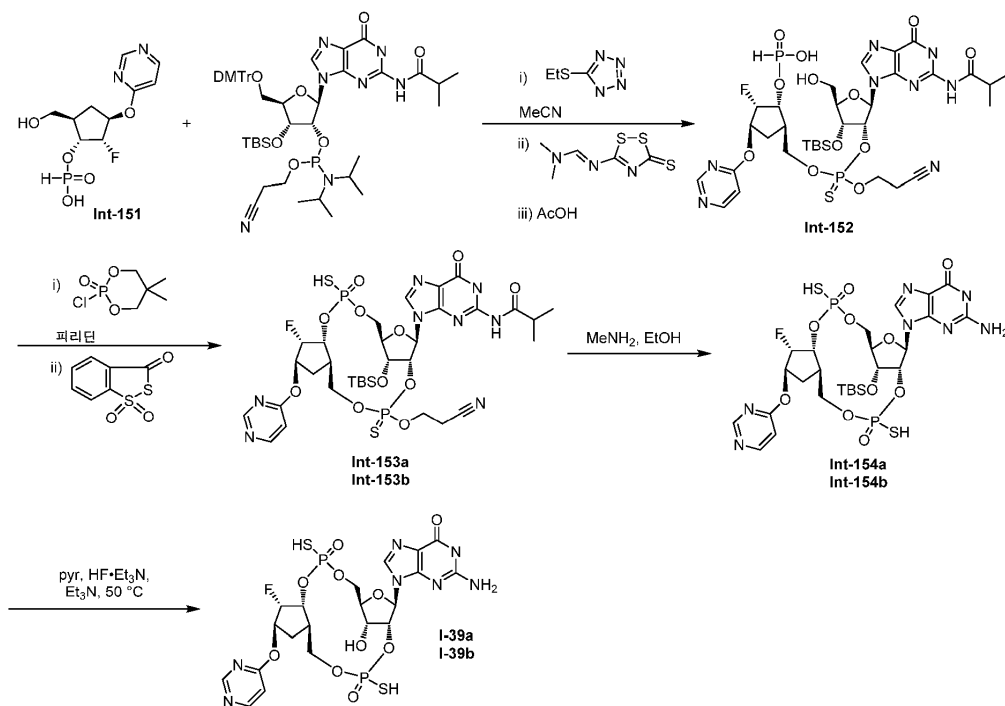
[1489] 실시예 62

[1490] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

[1491] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

[1492] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는

[1493] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-16-하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2,10-다이술팜닐데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온, I-39a (ML01168516) 및 I-39b (ML01168514)



[1494]

[1495] 1 단계: (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*(R)*)-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)(2-시아노에톡시)포스포로싸이오일}옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트, 또는

[1496]

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*(S)*)-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-5-(하이드록시메틸)-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로퓨란-3-일}옥시)(2-시아노에톡시)포스포로싸이오일}옥시}메틸)-4-(피리미딘-4-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트

[1497]

중간체 151, *N,N*-다이에틸에탄아민 염 (265 mg, 0.67 mmol) 및 *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[비스(4-메톡시페닐)-페닐-메톡시]메틸]-4-[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-3-[2-시아노에톡시-(디이소프로필아미노)포스포닐]옥시-테트라하이드로퓨란-2-일]-6-옥소-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸-프로판아마이드 (850 mg, 0.88 mmol)를 혼합하고 ACN (3 x 10 mL)에서 농축하였다. 이어서, 잔류물을 아르곤 대기 하에서 ACN (2.46 mL)에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 (263 mg, 2.02 mmol)을 ACN에 용해시키고 농축 (3 x 5 mL)하고, ACN (1.13 mL)에 다시 용해시키고 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 50분 동안 교반하였다. ((다이메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3*H*-1,2,4-디티아졸린-3-티온 (166 mg, 0.81 mmol)을 첨가하고 실온에서 45분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 잔류물을 아세트산 (2.70 mL) 및 물 (0.67 mL)에 용해시키고, 2분 동안 음파처리한 다음 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 톨루엔을 첨가하고 (15 mL), 반응 혼합물을 농축시킨 후 톨루엔 (2 x 15 mL)으로 공비 혼합시켰다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-50% MeOH)로 정제하여 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 중간체 152를 제공하였다 (490 mg, 65%). LCMS (AA): *m/z* = 891.2 (M+H).

[1498]

2 단계: *N*-(9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-15-플루오로-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸프로판아마이드 또는

[1499]

N-(9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-15-플루오로-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸프로판아마이드 또는

[1500]

N-(9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-16-([*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시)-10-(2-시아노에톡시)-15-플루오로-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술팜닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일]-2-메틸프

로판아마이드 또는

- [1501] *N*-(9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-16-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-10-(2-시아노에톡시)-15-플루오로-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 중간체 153a 및 153b
- [1502] 중간체 152 (490 mg, 0.44 mmol)를 ACN (3 x 20 mL)으로부터 농축시키고, 진공 하에서 10분 동안 건조시킨 다음 질소 대기 하에서 피리딘 (8.90 mL)에 용해시켰다. 2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2-옥사이드-2-클로로-5,5-다이메틸-1,3,2-디옥사포스포리난 2-옥사이드 (284 mg, 1.54 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 물 (0.28 mL)에 이어서 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (131 mg, 0.647 mmol)를 첨가한 다음, 실온에서 30분 동안 계속 교반하였다. 3*H*-1,2-벤조디티올-3-온 1,1-다이옥사이드 (134 mg, 0.66 mmol)의 추가 부분을 첨가하고 추가로 1시간 동안 교반을 계속하였다. 톨루엔을 첨가하고 (15 mL), 반응 혼합물을 농축시키고 톨루엔 (2 x 15 mL)으로부터 농축시켰다. 미정제 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-100% ACN)로 정제하여 제1 용리 피크로서 중간체 153a (100 mg, 25%)(LCMS (AA): m/z = 905.2 (M+H)) 및 제2 용리 피크로서 중간체 153b (120 mg, 30%)(LCMS (AA): m/z = 905.2 (M+H))를 제공하였다.
- [1503] 3 단계: *N*-(9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-16-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-15-플루오로-10-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드 또는
- [1504] *N*-(9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-16-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-15-플루오로-10-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드 또는
- [1505] *N*-(9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-16-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-15-플루오로-10-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드 또는
- [1506] *N*-(9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-16-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-15-플루오로-10-하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1*H*-퓨린-2-일)-2-메틸프로판아마이드, 중간체 154a
- [1507] 중간체 153a (100 mg, 0.11 mmol)를 질소 대기 하에서 메틸아민 (EtOH 중 33%, 3.3 mL)에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 진공에서 10분 동안 건조시켰다. 미정제 화합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-60% ACN)로 정제하여 중간체 154a (53 mg, 61%)를 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 782.1 (M+H).
- [1508] 4 단계: 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-10,16-다이하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [1509] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-10,16-다이하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [1510] 2-아미노-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-10,16-다이하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6*H*-퓨린-6-온 또는
- [1511] 2-아미노-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-10,16-다이하이드록시-2-옥시도-14-(피리미딘-4-일옥시)-2-술파닐-10-술피도데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포

스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, I-39a

[1512] 폴리 프로필렌 튜브에서, **중간체 154a** (55 mg, 0.07 mmol)를 피리딘 (0.35 mL)에 현탁시켰다. 트라이에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (0.059 mL, 0.35 mmol)를 첨가한 후, TEA (0.88 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (1.32 mL)을 첨가한 후, 물 (1.32 mL) 중 염화칼슘 (122 mg, 1.06 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고 셀라이트를 물 (5 x 5 mL)로 행구었다. 여과액을 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. ¹⁹F NMR에 의해 HF가 관찰되지 않았다. 미정제 혼합물을 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-15% ACN)로 정제하여 **I-39a** (35 mg, 57%)를 *N,N*-다이에틸에탄아민 염으로 제공하였다. LCMS (FA): *m/z* = 668.1 (M+H). ¹H NMR (D₂O) δ 8.73 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.87 (dd, *J* = 1.0, 6.0 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.56-5.29 (m, 3H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.63 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 2H), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.20 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.68-2.58 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H); ³¹P NMR (D₂O) δ 57.04 (s, 1P), 54.39 (s, 1P).

[1513] 실시예 62A

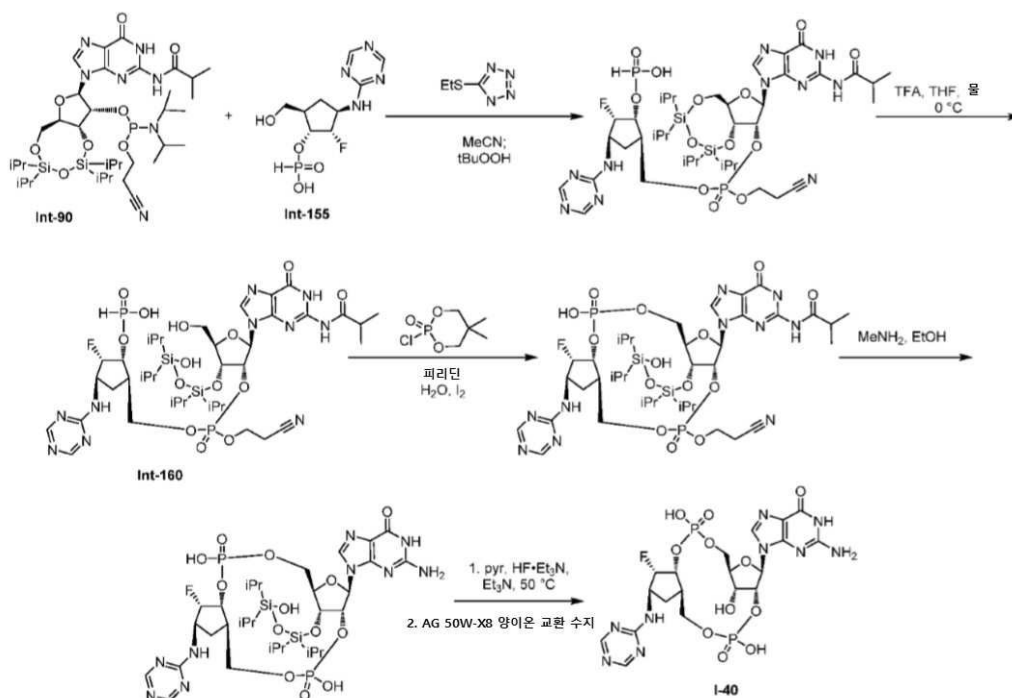
[1514] **중간체 153a**를 표의 출발 물질(**중간체 153b**)로 대체하면서, 3 단계로 시작하는 실시예 62에 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물 (**I-39b**)을 제조하였다.

화합물	염 형태	출발 물질	LCMS 자료	NMR 자료
I-39b	Et ₃ N	중간체 153b	LCMS (FA): <i>m/z</i> = 668.1 (M+H).	¹ H NMR (D ₂ O) δ 8.73 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.01 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.55-5.29 (m, 3H), 4.96-4.83 (m, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.20 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 12H), 2.67-2.56 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 18H); ³¹ P NMR (D ₂ O) δ 54.57 (s, 1P), 52.26 (s, 1P).

[1515]

[1516] 실시예 63

[1517] 2-아미노-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12*aR*,14*R*,15*S*,15*aR*,16*R*)-15-플루오로-2,10,16-트라이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온



[1518]

[1519]

1 단계: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*S*)-(2-시아노에톡시)((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일}옥시)포스포릴}옥시)메틸)-2-플루오로-3-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 및

[1520]

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*R*)-(2-시아노에톡시)((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일}옥시)포스포릴}옥시)메틸)-2-플루오로-3-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트

[1521]

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-플루오로-5-(하이드록시메틸)-3-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 (중간체 155, 440 mg, 1.12 mmol) 및 중간체 90 (1.16 g, 1.45 mmol)로부터 분자체의 추가없이 실시예 49의 1 단계에 기재한 절차에 따라서 표제 화합물을 제조하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-50% MeOH)에 의한 정제로 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 목적 생성물을 제공하였다 (1.01 g, 81%). LCMS (AA): m/z = 1003.3 (M+H).

[1522]

2 단계: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*S*)-(2-시아노에톡시)((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(하이드록시메틸)-4-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로푸란-3-일}옥시)포스포릴}옥시)메틸)-2-플루오로-3-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 및

[1523]

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*R*)-(2-시아노에톡시)((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(하이드록시메틸)-4-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]테트라하이드로푸란-3-일}옥시)포스포릴}옥시)메틸)-2-플루오로-3-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트

[1524]

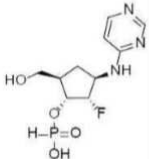
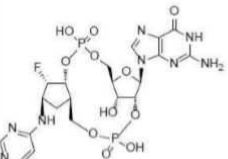
(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*S*)-(2-시아노에톡시)((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일}옥시)포스포릴}옥시)메틸)-2-플루오로-3-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 및 (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-({[(*R*)-(2-시아노에톡시)((6*aR*,8*R*,9*R*,9*aR*)-8-[2-(이소부틸아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9*H*-퓨린-9-일]-2,2,4,4-테트라이소프로필테트라하이드로-6*H*-푸로[3,2-*f*][1,3,5,2,4]트리옥사디실로신-9-일}옥시)포스포릴}옥시)메틸)-2-플루오로-3-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜틸 하이드로젠 포스포네이트 (1.00 g, 1.0 mmol)로부터 실온에서 2.5시간 동안 교반하면서 실시예 49의 2 단계에 기재한 절차에 따라, 중간체 160을 제조하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (DCM 중 0-80% MeOH)에 의한 정제로 부분 입체 이성질체의 혼합물 (0.74 g, 73%)로서 목적 생성물을 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 1021.4 (M+H).

- [1525] 3 단계: N-{9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-10-(2-시아노에톡시)-15-플루오로-2-하이드록시-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-2-일}-2-메틸프로판아마이드 및
- [1526] N-{9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-10-(2-시아노에톡시)-15-플루오로-2-하이드록시-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-2-일}-2-메틸프로판아마이드
- [1527] 표제 화합물을 실시예 48, 1 단계에 기재된 절차에 따라 **중간체 160** (578 mg, 0.57 mmol)으로부터 제조하였다. 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-100% ACN)에 의한 정제로 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 목적 생성물을 제공하였다 (387 mg, 67%). LCMS (AA): m/z = 1019.3 (M+H).
- [1528] 4 단계: 2-아미노-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-플루오로-2,10-다이하이드록시-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온
- [1529] 실온에서 3시간 동안 교반하며 실시예 14의 3 단계에 기재한 절차에 따라서, N-{9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-10-(2-시아노에톡시)-15-플루오로-2-하이드록시-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-2-일}-2-메틸프로판아마이드 및 N-{9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-10-(2-시아노에톡시)-15-플루오로-2-하이드록시-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-6-옥소-6,9-다이하이드로-1H-퓨린-2-일}-2-메틸프로판아마이드 (385 mg, 0.38 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-100% ACN)에 의해 정제하여 원하는 화합물 (239 mg, 71%)을 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 896.3 (M+H).
- [1530] 5 단계: 2-아미노-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-플루오로-2,10,16-트라이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 N,N-다이에틸에탄아민
- [1531] 50 °C에서 밤새 교반하며, 실시예 14의 4 단계에 기재한 절차에 따라서 2-아미노-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-플루오로-2,10-다이하이드록시-16-[(3-하이드록시-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일)옥시]-2,10-다이옥시도-14-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 (223 mg, 0.25 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 역상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (수용성 트리에틸 암모늄 아세테이트 (10 mM) 중 0-20% ACN)로 정제하여 2-아미노-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-플루오로-2,10,16-트라이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온을 N,N-다이에틸에탄아민 염 (35 mg, 17%)으로서 제공하였다. LCMS (AA): m/z = 636.2 (M+H).
- [1532] 6 단계: 2-아미노-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-플루오로-2,10,16-트라이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온, I-40
- [1533] 실시예 16의 5단계에 기재한 절차에 따라 2-아미노-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-플루오로-2,10,16-트라이하이드록시-2,10-다이옥시도-14-(1,3,5-트리아진-2-일아미노)데카하이드로-5,8-메타노사이클로펜타[1][1,3,6,9,11,2,10]펜타옥사다이포스파사이클로테트라데신-7-일]-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온 (32 mg, 0.038 mmol)의 N,N-다이에틸에탄아민 염으로부터, 표제 화합물의 비스-나트륨 염을 제조하였다. 수집한 물질을 밤새 동결 건조시켜 **I-40**을 디소듐염 (25 mg, 98%)으로서 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 636.3 (M+H). ¹H NMR (D₂O) δ 8.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 5.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.53 - 5.46 (m, 1H), 5.13 (d, J = 52.3 Hz, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 1H), 4.62 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 2H), 4.28 -

4.18 (m, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 2.59 - 2.48 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 1H). ^{31}P NMR (D_2O) δ -0.95 (s, 1P), -1.30 (s, 1P).

[1534] 실시예 63A

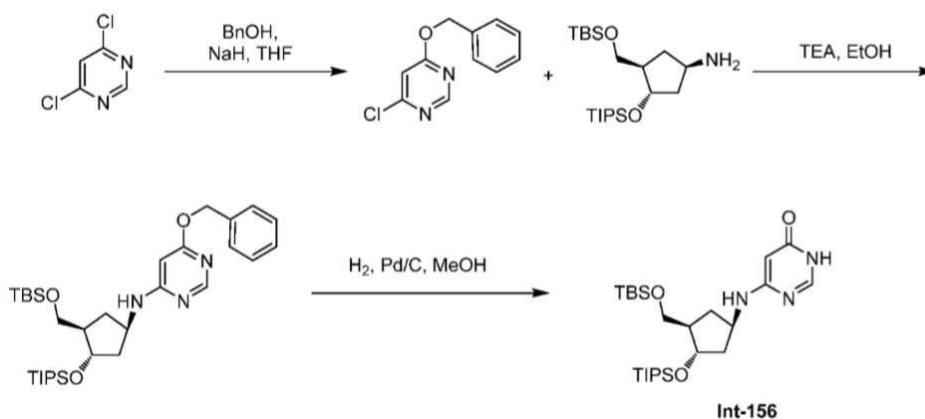
[1535] 중간체 155를 표의 H-포스포네이트로 대체하면서, 1 단계로 시작하는 실시예 63에서 기재된 바와 같이 이하에 열거한 화합물을 제조하였다.

화합물	염 형태	H- 포스포네이트	최종 화합물/ LCMS 자료	NMR 자료
I-46	Et_3N	 Int-83	 LCMS (AA): m/z = 635.4 (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 8.54 (s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.60 - 5.51 (m, 1H), 5.18 (d, J = 51.8 Hz, 1H), 4.84 - 4.80 (m, 1H), 4.68 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 4.36 - 4.21 (m, 2H), 4.10 - 3.94 (m, 2H), 3.23 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 18H). ^{31}P NMR (D_2O) δ -1.14 (s, 1P), -1.36 (s, 1P).

[1536]

[1537] 실시예 64

[1538] 6-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노)피리미딘-4(3H)-온, 중간체 156



[1539]

[1540] 1 단계: 4-(벤질옥시)-6-클로로피리미딘

[1541] 교반한 THF (300 mL) 중 페닐 메탄올 (20.2 g, 187 mmol)의 용액에 60% NaH (11.0 g, 276 mmol)를 N_2 대기 하에 나누어 첨가하였다. 생성한 현탁액을 15°C 에서 20분 동안 교반하였다. THF (40 mL) 중 4,6-디클로로피리미딘 (28.0 g, 134 mmol)의 용액을 0°C 에서 적가하였고 혼합물을 0°C 에서 1.5시간 동안 교반한 후, 15°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수용성 NH_4Cl (300 mL)로 킨치하였고 EtOAc (300 mL x 2)로 추출하였다. 혼합한 유기상을 염수 (300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발시켰다. 미정제 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 내지 PE/EtOAc=50/1)로 정제하여 표제 화합물 (29.4 g, 71%)을 황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 5.45 (s, 2H).

- [1542] **2 단계: 6-(벤질옥시)-N-((1R,3R,4S)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)피리미딘-4-아민**
- [1543] EtOH (300 mL) 중 4-(벤질옥시)-6-클로로피리미딘의 용액 (15.0 g, 67.9 mmol)에 (1R,3R,4S)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-[[트리스(프로판-2-일)실릴]옥시]사이클로펜탄-1-아민 (28.6 g, 71.2 mmol) 및 TEA (15 mL, 108 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 °C로 가열하고 60시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 내지 PE/EtOAc = 10/1)로 정제하여 표제 화합물 (25.0 g, 63%)을 황색 오일로서 제공하였다.
- [1544] **3 단계: 6-(((1R,3R,4S)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)아미노)피리미딘-4(3H)-온, 중간체 156**
- [1545] 6-(벤질옥시)-N-((1R,3R,4S)-3-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((트리이소프로필실릴)옥시)사이클로펜틸)피리미딘-4-아민 (25 g, 42.6 mmol)을 MeOH (426 mL)에 용해시키고 아르곤 대기 하에서 Pd/C (5 중량%, 1.00 g, 0.469 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 퍼지하고 H₂로 3회 플러시한 다음, 15 °C 에서 H₂ (40psi)하에 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH로 행구고, 여과액을 농축시켜 표제 화합물 (20.4 g, 97%)을 제공하였다. LCMS (FA): m/z = 496.3 (M+H).
- [1546] **실시예 65**
- [1547] **생물학적 프로토콜 및 STING 결합 검정 자료**
- [1548] **STING의 클로닝, 발현 및 정제**
- [1549] 인간 STING (자원 고유 번호 GB:BC047779) DNA 부호 잔기 140-379 (H232R)를 N-말단 HIS 및 C-말단 Avi 태그 융합 단백질, 및 HIS 태그 및 STING 사이 rTEV 절단 부위로서 로서 pET28에 클로닝하였다 대장균 발현 시스템을 사용하여 재조합 단백질 발현 전에 서열을 확인하였다.
- [1550] 발현을 위해, STING 발현 벡터를 BL21(DE3) 세포로 형질 전환시켰다. IPTG를 첨가하고 16 °C 에서 20시간 동안 발현시켜 발현을 유도하였다.
- [1551] 정제를 위해, STING을 니켈 친화성 수지 (썬모피셔 사이언티픽 (Thermo Scientific) # 25215)에 이어서 TEV 효소 절단 및 Superdex 200 컬럼 (GE 헬스케어 (GE Healthcare) # 28-9893-35) 정제로 정제하였다. 시험관 내 비오틴화 부위에서, 정제된 Avi-태그 STING 단백질을 비오틴 (수펠코 (SPELCO) # 47868), ATP (시그마 (SIGMA) # A-7699) 및 BirA 효소로 배양한 다음, 수퍼덱스 (Superdex) 200 컬럼 (GE 헬스케어 # 28-9893-35)로 정제하였다. 비오틴화는 질량 분석법으로 확인하였다.
- [1552] **인간 STING TR-FRET 검정**
- [1553] DMSO 중 40 nL의 시험 화합물을 백색의 384 웰 미량 역가판 (그라이너 (Greiner) 784075)인 웰에 첨가하였다. 형광 표지 리간드 (c[G(2',5')p-2'-Fluo-AHC-A(3',5')p]- 바이오로그 (Biolog) C 195, 100 nM 최종) 및 Tb 표지 스트렙타비딘 (스트렙타비딘-Tb 크립테이트-시스바이오 (CisBio) 610SATLB)을 함유하는 2 uL STING 검정 완충제 (PBS 및 0.01% BSA)를 첨가하였다. 이어서, STING 단백질 (100 nM 최종)을 함유하는 2 uL STING 검정 완충제를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 60분 동안 배양하였다. 이어서 플레이트를 BMG 페라스타 (PheraStar) 플러스 리더기 (란타스크린 (LanthaScreen) 모듈)에서 판독하였다.
- [1554] 상기 기재된 검정 방법에 대하여, 처리하지 않은 샘플 및 DMSO만 처리한 샘플의 상대값에 대해 다양한 농도의 시험 화합물 퍼센트 억제율 계산을 하였다. IC₅₀ 값을 생성하기 위해 화합물 농도 대 퍼센트 억제 곡선을 적합시켰다. 당업자는 단일 농도에서 억제율로서 생성된 값 또는 IC₅₀ 값이 실험적 변수에 영향 받을 수 있음을 이해할 것이다.
- [1555] **THP-1 듀얼 루시아 (THP-1 Dual Lucia) 리포터 유전자 검정 조건**
- [1556] 5개의 인터페론 (IFN)-자극 반응 요소와 함께 ISG54 (인터페론-자극 유전자) 최소 프로모터의 제어 하에, THP-1 DualTM 세포 (인비보젠 (InvivoGen) #thpd-nfis)는 루시아 (Lucia) 루시페레이스 유전자, 분비된 루시페레이스 리포터 유전자의 안정적인 통합에 의한 인간 THP-1 단핵구 세포 라인으로부터 유래되었다. 실험 당일, 성장 배지 (RPMI 1640, 2 mM L-글루타민, 25 mM 헤페스 (HEPES), 10% 열-불활성 소태아혈청, 100 µg/mL 노르모신

(Normocin)TM, 100 U/mL-100 µg/mL 펜-스트렙 (Pen-Strep), 10 µg/mL of 블라스티시딘 (blasticidin), and 100 µg/mL of 제오신 (Zeocin) 내 웰 밀도당 7500 세포/25 µl에서 흑색, 384-웰 플레이트 (코닝 (Corning) 356697)으로 세포를 깔아주었다. 세포 플레이트에 62.5 nL의 시험 화합물을 투여한 후, 37 °C 에서 20시간 동안 배양하였다. 배양이 끝나면 15 µL/웰의 QUANTI-LucTM (인비보젠 # rep-qlcl)을 첨가하고 리드시커 (LeadSeeker)를 사용하여 즉각적인 발광을 측정하였다.

[1557] 상기 기재된 검정 방법에 대하여, 처리하지 않은 샘플 및 DMSO만 처리한 샘플의 상대값에 대해 다양한 농도의 시험 화합물 퍼센트 발광 신호 유도를 계산하였다. EC₅₀ 값을 생성하기 위해 화합물 농도 대 퍼센트 신호 유도 곡선을 적합시켰다. 당업자는 EC₅₀ 값으로 생성한 값이 실험적 변수에 영향받을 수 있음을 이해할 것이다.

[1558] 상술한 바와 같이, 본 개시의 화합물은 STING을 조절한다. 특정 실시예에서, 본 개시의 화합물은 하기 표에 나타난 IC₅₀ 및 EC₅₀ 값을 갖는 STING 작용제이다.

화합물	Enz-TR-FRET IC ₅₀ (µM)	세포 THP1 EC ₅₀ (µM)
I-1a	B	C
I-1b	A	B
I-1c	C	D
I-2a	A	B
I-2b	B	C
I-3a	C	D
I-3b	C	C
I-4a	B	D
I-4b	B	D
I-5a	C	D
I-5b	B	B
I-5c	A	B
I-5d	B	C
I-6	B	C
I-7	B	D
I-8	B	D
I-9a	B	C

[1559]

I-9b	A	B
I-9c	D	D
I-9d	B	C
I-10	A	B
I-11	C	D
I-12a	C	D
I-12b	B	A
I-13	B	C
I-14	C	D
I-15	C	D
I-16	C	C
I-17	A	B
I-18	A	B
I-19a	A	B
I-19b	B	D
I-20a	A	B
I-20b	A	B
I-21	A	B
I-22a	B	B
I-22b	A	A
I-23a	B	D
I-23b	A	B
I-24a	A	B
I-24b	A	B
I-25a	A	B
I-25b	B	D
I-26	B	D
I-27	A	C
I-28	C	C
I-29	C	D
I-30a	A	B
I-30b	A	A
I-30c	B	B
I-30d	C	D
I-31a	C	D
I-31b	B	B
I-32a	B	B
I-32b	A	A

[1560]

I-33	C	D
I-34a	A	A
I-34b	A	B
I-35a	A	C
I-35b	A	B
I-35c	C	D
I-35d	B	C
I-36	B	C
I-37a	D	D
I-37b	C	D
I-37c	B	B
I-38a	A	B
I-38b	A	B
I-39a	A	B
I-39b	A	A
I-40	A	C
I-41a	B	D
I-41b	B	C
I-42	A	B
I-43	A	B
I-44a	B	C
I-44b	A	B
I-45	A	B
I-46	A	C

[1561]

[1562]

IC₅₀: A) 1.0 μ M 미만; B) 1.0 μ M - 10 μ M; C) 10 μ M - 100 μ M; D) 100 μ M 초과

[1563]

EC₅₀: A) 1.0 μ M 미만; B) 1.0 μ M - 10 μ M; C) 10 μ M - 25 μ M; D) 25 μ M 초과

[1564]

특정 실시예들이 도시되고 설명되었지만, 다음의 청구항들에서 정의된 바와 같이 더 넓은 측면에서 기술을 벗어나지 않으면서 당업자에 따라 변경 및 수정이 이루어질 수 있음을 이해해야한다.

[1565]

본 개시는 본 출원에서 기재한 특정 실시예들에 의해 제한되지 않는다. 당업자에게 명백하고 그 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 수정 및 변형이 이루어질 수 있다. 본 개시의 범위 내에서 기능적으로 동등한 방법 및 조성물, 본원에서 열거한 것 이외에, 은 상기 설명으로부터 당업자에게 분명할 것이다. 이러한 수정 및 변형은 첨부된 청구 범위의 범주 내에 속한다. 본 개시는 첨부된 청구 범위의 용어와 함께 그러한 청구 범위를 부여한 등가물의 전범위에 의해서만 제한된다. 본 개시가 특정 방법, 시약, 화합물 조성물 또는 생물학적 시스템으로 제한되지 않으며, 이는 물론 다양할 수 있음을 이해한다. 또한, 본원에서 사용한 용어는 특정 실시예들을 설명하기 위한 것이며 제한하려는 것이 아님을 이해한다.

[1566]

본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 발행된 특허 및 기타 문서는 각각의 개별 간행물, 특허 출원, 발행된 특허 또는 다른 문서가 구체적으로 및 개별적으로 그 전체가 참고로 포함되는 것으로서 본원에 참조로 포함된다. 참조에 의해 함유한 텍스트에 포함된 정의는 본 개시의 정의와 모순되는 정도로 배제된다.