



등록특허 10-2456417



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년10월19일  
(11) 등록번호 10-2456417  
(24) 등록일자 2022년10월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07H 19/16* (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)  
*C07H 19/20* (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
*C07H 19/16* (2013.01)  
*A61P 31/14* (2018.01)  
(21) 출원번호 10-2020-7025602(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2017년09월06일  
심사청구일자 2020년09월04일  
(85) 번역문제출일자 2020년09월04일  
(65) 공개번호 10-2020-0106561  
(43) 공개일자 2020년09월14일  
(62) 원출원 특허 10-2019-7009555  
원출원일자(국제) 2017년09월06일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/050323  
(87) 국제공개번호 WO 2018/048937  
국제공개일자 2018년03월15일

(30) 우선권주장  
62/384,664 2016년09월07일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020001000000 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 47 항

심사관 : 조호정

(54) 발명의 명칭 RNA 바이러스 치료를 위한 2'-치환된-N6-치환된 퓨린 뉴클레오티드

**(57) 요 약**

HCV 이외의 RNA 바이러스에 감염된 숙주, 또는 본원에 보다 충분히 기재된 다른 장애의 치료를 위한 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 조성물의 용도.

(52) CPC특허분류

*C07H 19/20* (2013.01)

(56) 선행기술조사문현

US20040259934 A1

EP1656093 A2

JP2016502524 A

US20080286230 A1

US20140212382 A1

US20120135951 A1

US20120251487 A1

US20120070411 A1

US20140206640 A1

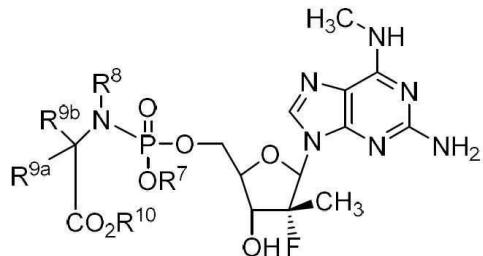
---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

플라비바이러스(*Flavivirus*) 속으로부터의 바이러스의 치료를 필요로 하는 숙주에서 플라비바이러스 속으로부터의 바이러스의 치료에 사용하기 위한, 유효량의 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 임의로 제약상 허용되는 담체 중에 포함하는 제약 조성물.



여기서

$R^7$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 또는 아릴이고,

$R^8$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고,

$R^{9a}$  및  $R^{9b}$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 및 시클로알킬로부터 선택되고,

$R^{10}$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,  $R^7$ 은 아릴인 제약 조성물.

#### 청구항 3

제2항에 있어서,  $R^7$ 은 페닐인 제약 조성물.

#### 청구항 4

제2항에 있어서,  $R^7$ 은 나프틸인 제약 조성물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^8$ 은 수소인 제약 조성물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^{9a}$ 는 수소이고,

$R^{9b}$ 는 메틸인

제약 조성물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^{10}$ 은  $C_{1-6}$ 알킬인 제약 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서,  $R^{10}$ 은 메틸, 에틸, 및 이소프로필로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서,  $R^{10}$ 은 이소프로필인 제약 조성물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서,

$R^7$ 은 아릴이고,

$R^8$ 은 수소이고,

$R^{9a}$  및  $R^{9b}$ 는 독립적으로 메틸 및 수소로부터 선택되고,

$R^{10}$ 은 알킬인

제약 조성물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서,

$R^7$ 은 페닐이고,

$R^8$ 은 수소이고,

$R^{9a}$  및  $R^{9b}$ 는 독립적으로 메틸 및 수소로부터 선택되고,

$R^{10}$ 은 이소프로필인

제약 조성물.

#### 청구항 12

제1항에 있어서,

$R^7$ 은 페닐이고,

$R^8$ 은 수소이고,

$R^{9a}$ 는 메틸이고,

$R^{9b}$ 는 수소이고,

$R^{10}$ 은 이소프로필이고,

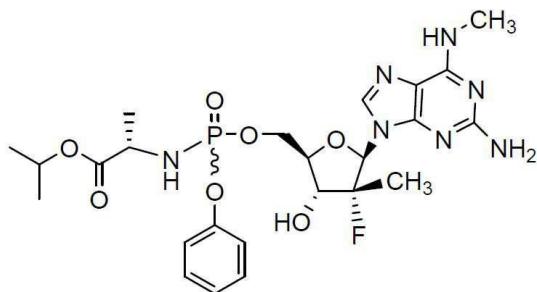
포스포르아미테이트는 L-배위로 존재하는 것인

제약 조성물.

#### 청구항 13

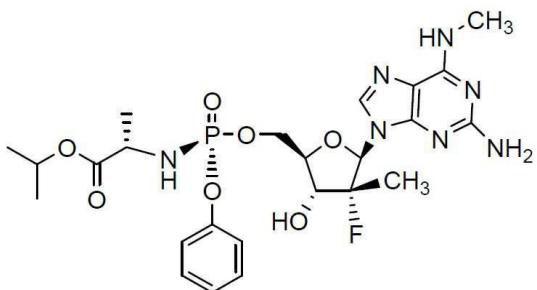
플라비바이러스 속으로부터의 바이러스의 치료를 필요로 하는 숙주에서 플라비바이러스 속으로부터의 바이러스의 치료에 사용하기 위한, 유효량의 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 임의로 제약상 허용

되는 담체 중에 포함하는 제약 조성물.



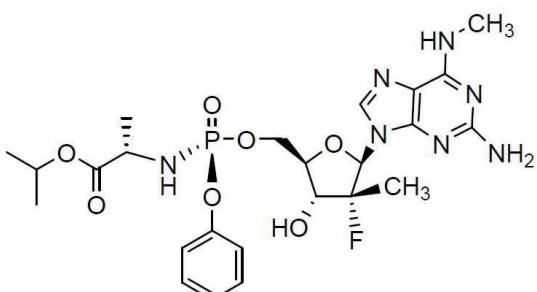
청구항 14

제13항에 있어서, 화합물이 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제약 조성물.



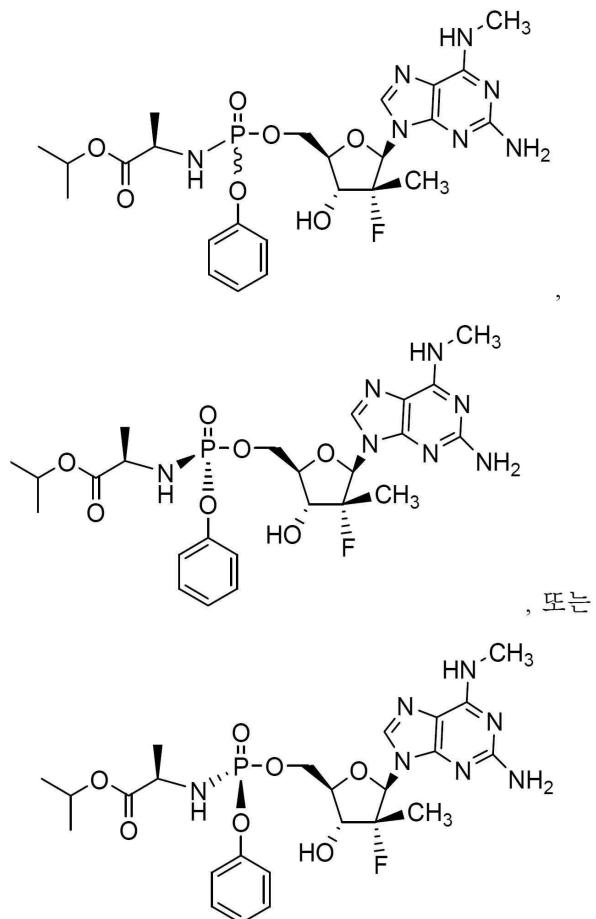
청구항 15

제13항에 있어서, 화합물이 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제약 조성물.



청구항 16

플라비바이러스 속으로부터의 바이러스의 치료를 필요로 하는 숙주에서 플라비바이러스 속으로부터의 바이러스의 치료에 사용하기 위한, 유효량의 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 임의로 제약상 허용되는 담체 중에 포함하는 제약 조성물.



#### 청구항 17

제1항 내지 제4항, 제10항 내지 제12항 및 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스가 뎅기열, 웨스트 나일 열, 황열, 지카 바이러스, 및 일본 뇌염으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 바이러스가 뎅기열인 제약 조성물.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 뎅기열이 뎅기열 제2형인 제약 조성물.

#### 청구항 20

제18항에 있어서, 뎅기열이 뎅기열 제3형인 제약 조성물.

#### 청구항 21

제17항에 있어서, 바이러스가 웨스트 나일 열인 제약 조성물.

#### 청구항 22

제17항에 있어서, 바이러스가 황열인 제약 조성물.

#### 청구항 23

제17항에 있어서, 바이러스가 지카 바이러스인 제약 조성물.

#### 청구항 24

제17항에 있어서, 바이러스가 일본 뇌염인 제약 조성물.

#### 청구항 25

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스가 뎅기열, 웨스트 나일 열, 황열, 지카 바이러스, 및 일본 뇌염으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 26

제25항에 있어서, 바이러스가 뎅기열인 제약 조성물.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, 뎅기열이 뎅기열 제2형인 제약 조성물.

#### 청구항 28

제26항에 있어서, 뎅기열이 뎅기열 제3형인 제약 조성물.

#### 청구항 29

제25항에 있어서, 바이러스가 웨스트 나일 열인 제약 조성물.

#### 청구항 30

제25항에 있어서, 바이러스가 황열인 제약 조성물.

#### 청구항 31

제25항에 있어서, 바이러스가 지카 바이러스인 제약 조성물.

#### 청구항 32

제25항에 있어서, 바이러스가 일본 뇌염인 제약 조성물.

#### 청구항 33

제1항 내지 제4항, 제10항 내지 제12항 및 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 경구 투여에 적합한 투여 형태로 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 34

제33항에 있어서, 상기 투여 형태가 고체 경구 투여 형태인 제약 조성물.

#### 청구항 35

제34항에 있어서, 상기 고체 경구 투여 형태가 정제 또는 캡슐인 제약 조성물.

#### 청구항 36

제33항에 있어서, 상기 투여 형태가 액체 경구 투여 형태인 제약 조성물.

#### 청구항 37

제36항에 있어서, 상기 액체 경구 투여 형태가 용액 또는 혼탁액인 제약 조성물.

#### 청구항 38

제1항 내지 제4항, 제10항 내지 제12항 및 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 정맥내 투여에 적합한 투여 형태로 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 39

제1항 내지 제4항, 제10항 내지 제12항 및 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 비경구 투여에 적합한 투

여 형태로 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 40

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 경구 투여에 적합한 투여 형태로 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 41

제40항에 있어서, 상기 투여 형태가 고체 경구 투여 형태인 제약 조성물.

#### 청구항 42

제41항에 있어서, 상기 고체 경구 투여 형태가 정제 또는 캡슐인 제약 조성물.

#### 청구항 43

제40항에 있어서, 상기 투여 형태가 액체 경구 투여 형태인 제약 조성물.

#### 청구항 44

제43항에 있어서, 상기 액체 경구 투여 형태가 용액 또는 혼탁액인 제약 조성물.

#### 청구항 45

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 정맥내 투여에 적합한 투여 형태로 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 46

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 비경구 투여에 적합한 투여 형태로 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 47

제1항 내지 제4항 및 제10항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 숙주가 인간인 제약 조성물.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호-참조

[0002]

본 출원은 2016년 9월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 62/384,664의 이익을 주장한다. 출원의 전문이 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

발명의 분야

[0004]

본 발명은 HCV 이외의 RNA 바이러스를 치료하기 위한 뉴클레오티드 화합물, 그의 조성물 및 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0005]

볼티모어 분류 체계는 바이러스를 그의 게놈에 따라 I-VII로 표기된 군으로 분류한다. DNA 바이러스는 군 I, II 및 VII에 속하고, RNA 바이러스는 군 III-VI에 속한다. RNA 바이러스는 리보핵산을 그의 유전 물질로서 사용한다. RNA 바이러스는 이중-가닥 (ds) RNA 또는 단일 가닥 RNA를 가질 수 있고, 또한 양성-가닥 또는 음성-가닥일 수 있다. 군 III 바이러스는 이중-가닥 RNA 바이러스이다. 군 IV 및 V는 둘 다 단일-가닥 RNA 바이러스이지만, 군 IV 바이러스는 양성-센스이고 군 V는 음성-센스이다. 군 VI는 DNA 중간체를 통해 복제하는 양성-센스 단일-가닥 RNA 바이러스이다.

[0006]

군 III dsRNA 바이러스는 하기 11종의 과를 포함한다: 아말가비리다에(*Amalgaviridae*), 비르나비리다에(*Birnaviridae*), 크리소비리다에(*Chrysoviridae*), 시스토비리다에(*Cystoviridae*), 엔도르나비리다에

(*Endornaviridae*), 히포비리다에(*Hypoviridae*), 메가비르나비리다에(*Megabirnaviridae*), 파르티티비리다에(*Partitiviridae*), 피코비르나비리다에(*Picobirnaviridae*), 쿼드리비리다에(*Quadriviridae*), 레오비리다에(*Reoviridae*) 및 토티비리다에(*Totiviridae*).

[0007] 군 IV 양성-센스 ssRNA 바이러스는 3종의 목 및 33종의 과를 포함한다. 니도비랄레스(*Nidovirales*) 목은 하기 과를 포함한다: 아르테비리다에(*Arteviridae*), 코로나비리다에(*Coronaviridae*), 메소니비리다에(*Mesoviridae*) 및 로니비리다에(*Roniviridae*). 피코르나비랄레스(*Picornavirales*) 목은 하기 과를 포함한다: 디스트로비리다에(*Dicistroviridae*), 이파비리다에(*Ifaviridae*), 마르나비리다에(*Marnaviridae*), 피코르나비리다에(*Picornaviridae*) 및 세코비리다에(*Secoviridae*). 티모비랄레스(*Tymovirales*) 목은 하기 과를 포함한다: 알파플렉시비리다에(*Alphaflexiviridae*), 베타플렉시비리다에(*Betaflexiviridae*), 감마플렉시비리다에(*Gammaflexiviridae*) 및 티모비리다에(*Tymoviridae*). 하기 양성-센스 ssRNA 바이러스는 하기 비배정된 과로부터의 바이러스를 포함한다: 알파테트라비리다에(*Alphatetraviridae*), 알베르나비리다에(*Alvernaviridae*), 아스트로비리다에(*Astroviridae*), 바르나비리다에(*Barnaviridae*), 베니비리다에(*Benyviridae*), 브로모비리다에(*Bromoviridae*), 칼리시비리다에(*Caliciviridae*), 카르모테트라비리다에(*Carmotetraviridae*), 클로스테로비리다에(*Closteroviridae*), 플라비비리다에(*Flaviviridae*), 푸사리비리다에(*Fusariviridae*), 헤페비리다에(*Hepeviridae*), 레비비리다에(*Leviviridae*), 루테오비리다에(*Luteoviridae*), 나르나비리다에(*Narnaviridae*), 노다비리다에(*Nodaviridae*), 페르무토테트라비리다에(*Permutotetraviridae*), 포티비리다에(*Potyviridae*), 토가비리다에(*Togaviridae*), 톰부스비리다에(*Tombusviridae*) 및 비르가비리다에(*Virgaviridae*).

[0008] 코로나비리다에 바이러스 감염은 알파코로나바이러스(*Alphacoronavirus*), 베타코로나바이러스(*Betacoronavirus*) (이는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 (SARS-CoV)를 포함함), 감마코로나바이러스(*Gammacoronavirus*) 및 델타코로나바이러스(*Deltacoronavirus*) 속의 바이러스에 의한 감염을 포함한다.

[0009] 플라비비리다에 바이러스 감염은 플라비바이러스(*Flavivirus*) 및 페스티바이러스(*Pestivirus*) 속의 바이러스에 의한 감염을 포함한다. 플라비바이러스 감염은 뎅기열, 키아사누르 삼림병, 포와산병, 웨셀스브론병, 웨스트나일 열, 황열, 지카 바이러스, 리오 브라보, 로시오, 네기시, 및 뇌염 예컨대: 캘리포니아 뇌염, 중부 유럽 뇌염, 일혜우스 바이러스, 머레이 밸리 뇌염, 세인트 루이스 뇌염, 일본 B형 뇌염, 도약병 및 러시아 봄-설치류 여름 뇌염을 포함한다. 페스티바이러스 감염은 주로 가축 질환, 예컨대 돼지에서의 돼지 열, 소에서의 BVDV (소 바이러스성 설사 바이러스) 및 보더병 바이러스 감염을 포함한다.

[0010] 피코르나바이러스 감염은 아프토바이러스(*Aphthovirus*), 아쿠아마마바이러스(*Aquamavirus*), 아비헵토바이러스(*Avihepatovirus*), 카르디오바이러스(*Cardiovirus*), 코사바이러스(*Cosavirus*), 디시피바이러스(*Dicivivirus*), 엔테로바이러스(*Enterovirus*), 에르보바이러스(*Erbovirus*), 헤파토바이러스(*Hepatovirus*), 코부바이러스(*Kobuvirus*), 메그리바이러스(*Megrivirus*), 파르에코바이러스(*Parechovirus*), 살리바이러스(*Salivirus*), 사펠로바이러스(*Sapelovirus*), 세네카바이러스(*Senecavirus*), 테스코바이러스(*Teschovirus*) 및 트레모바이러스(*Tremovirus*) 속의 바이러스에 의한 감염을 포함한다.

[0011] 토가비리다에 과는 4종의 속을 포함한다: 알파바이러스(*Alphavirus*), 아르테리바이러스(*Arterivirus*), 루비바이러스(*Rubivirus*) 및 페스티바이러스(*Pestivirus*). 알파바이러스 속은 뇌염을 생성하는 4종의 바이러스를 함유한다: 동부 말 뇌염 (EEE) 바이러스, 베네수엘라 말 뇌염 (VEE) 바이러스, 서부 말 뇌염 (WEE) 바이러스 및 에버글레이즈 바이러스. 또한, 알파바이러스 속은 치쿤군야 바이러스, 마야로 바이러스, 오켈보 바이러스, 오니옹니옹 바이러스, 로스강 바이러스, 셈리키 포레스트 바이러스 및 신드비스 바이러스 (SINV)를 포함한다. 아르테리바이러스 속은 단일 구성원을 함유한다: 말 동맥염 바이러스. 페스티바이러스 속은 수의학적 중요성을 갖는 3종의 바이러스, 즉 소 바이러스성 설사 바이러스 (BVDV), 돼지 콜레라 바이러스 및 보더병 바이러스를 함유한다. 루비바이러스 속의 유일한 구성원은 풍진 바이러스이다.

[0012] 군 V 음성-센스 ssRNA 바이러스는 모노네가비랄레스(*Mononegavirales*) 목을 포함한다. 모노네가비랄레스 목은 하기 과 및 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 보르나비리다에(*Bornaviridae*), 보르나병 바이러스; 필로비리다에(*Filoviridae*), 에볼라 바이러스 및 마르부르크 바이러스; 파라믹소비리다에(*Paramyxoviridae*), 홍역 바이러스, 볼거리 바이러스, 니파 바이러스, 헨드라 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 및 뉴캐슬병 바이러스 (NDV); 랍도비리다에(*Rhabdoviridae*), 광견병 바이러스 및 니아미비리다에(*Nyamiviridae*), 니아바이러스. 비배정된 과 및 바이러스는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 아레나비리다에(*Arenaviridae*), 라사 바이러스; 분야비리다에(*Bunyaviridae*), 한타바이러스, 크림-콩고 출혈열; 오피오비리다에(*Ophioviridae*) 및 오르토믹소비리다에(*Orthomyxoviridae*), 인플루엔자 바이러스.

[0013]

분야비리다에 과는 200종 초과의 명명된 바이러스를 포함하고, 과는 5종의 속으로 분류된다: 한타바이러스, 나이로바이러스, 오르토분야바이러스, 플레보바이러스 및 토스포바이러스. 한타바이러스 속은 한탄 바이러스를 포함한다. 나이로바이러스 속은 크립-콩고 출혈열 바이러스 및 더그비 바이러스를 포함한다. 오르토분야바이러스 속은 다중 혈청군으로 분류된 대략 170종의 바이러스로 구성된다. 혈청군은 아노펠레스 A 혈청군, 아노펠레스 B 혈청군, 바카우 혈청군, 부니암웨라 혈청군, 브람바 혈청군, 캘리포니아 혈청군, 카팜 혈청군, 감보아 혈청군, 군 C 혈청군, 구아마 혈청군, 쿤꼴 혈청군, 마푸타 혈청군, 미나티틀란 혈청군, 니안도 혈청군, 올리판스틀레이 혈청군, 파트와 혈청군, 심부 혈청군, 테테 혈청군, 텔록 혈청군, 와이에오미이아 혈청군 및 비분류된 군을 포함한다. 아노펠레스 A 혈청군은 아노펠레스 A 바이러스, 타카이우마 바이러스, 벼진 리버 바이러스, 트롬베타스 콤플렉스, 아루마테우아 바이러스, 카라이페 바이러스, 트롬베타스 바이러스 및 투쿠루이 바이러스를 포함한다. 아노펠레스 B 혈청군은 아노펠레스 B 바이러스 및 보라세이아 바이러스를 포함한다. 바카우 혈청군은 바카우 바이러스 및 놀라 바이러스를 포함한다. 부니암웨라 혈청군은 비라오 바이러스, 보조 바이러스, 부니암웨라 바이러스, 캐시 벨리 바이러스, 포트 셔먼 바이러스, 저미스턴 바이러스, 구아로아 바이러스, 일레샤 바이러스, 카이리 바이러스, 메인 드레이 바이러스, 노스웨이 바이러스, 플라야스 바이러스, 포토시 바이러스, 쇼크웨 바이러스, 스텐필드 바이러스, 텐소 바이러스, 싱구 바이러스, 바타이 바이러스, 칼로보 바이러스, 치투르 바이러스, 가리사 바이러스, KV-141 바이러스 및 아리 바이러스를 포함한다. 브람바 혈청군은 브람바 및 풍골라 바이러스를 포함한다. 캘리포니아 혈청군은 캘리포니아 뇌염 바이러스, 차탕가 바이러스, 인쿠 바이러스, 제임스타운 캐년 바이러스, 제리 슬라우 바이러스, 키스톤 바이러스, 카탕가 바이러스, 라 크로스 바이러스, 럼보 바이러스, 멜라오 바이러스, 모로 베이 바이러스, 산 안젤로 바이러스, 세라 두 나비우 바이러스, 눈덧신도끼 바이러스, 사우스 리버 바이러스, 타히나 바이러스 및 트리윗타투스 바이러스를 포함한다. 카팜 혈청군은 아카라 바이러스, 베네비데스 바이러스 및 카팜 바이러스를 포함한다. 감보아 혈청군은 알라후엘라 바이러스, 감보아 바이러스, 푸에블로 비에호 바이러스 및 산 후안 바이러스를 포함한다. 군 C 혈청군은 브루콘하 바이러스, 오사 바이러스, 아프 바이러스, 브룬콘하 바이러스, 카라파루 바이러스, 빈체스 바이러스, 마드리드 바이러스, 굽보 럼보 바이러스, 마리투바 바이러스, 무루투쿠 바이러스, 네푸요 바이러스, 레스탄 바이러스, 이타카 바이러스 및 오리보카 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 구아마 혈청군은 베르티오가 바이러스, 비미티 바이러스, 카나네이아 바이러스, 구아마 바이러스, 구아라투바 바이러스, 이티미림 바이러스 및 미림 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 쿤꼴 혈청군은 쿤꼴 바이러스 및 월간 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 마푸타 혈청군은 베팔로 크릭 바이러스, 마푸타 바이러스, 마프릭 바이러스, 머럼비지 바이러스 및 솔트 애쉬 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 미나티틀란 혈청군은 미나티틀란 바이러스 및 팔레스타인 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 니안도 혈청군은 에레트마포디테스 바이러스 및 니안도 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 올리판스틀레이 혈청군은 보탐비 바이러스 및 올리판스틀레이 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 파트와 혈청군은 아브라스 바이러스, 바바오요 바이러스, 파헤오키 바이러스, 파트와 바이러스 및 샤크 리버 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 심부 혈청군은 이키토스 바이러스, 자토발 바이러스, 리니에르 바이러스, 마드레 데 디오스 바이러스, 오로퓨스 바이러스, 오야 바이러스, 티미리 바이러스, 아카바네 바이러스, 티나루 바이러스, 더글라스 바이러스, 사투페리 바이러스, 아이노 바이러스, 수니 바이러스, 페아톤 바이러스, 사몬다 바이러스, 슈말렌베르크 바이러스 및 심부 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 테테 혈청군은 바타마 바이러스 및 테테 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 텔록 혈청군은 음포코 바이러스, 텔록 바이러스 및 움브레 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 와이에오미이아 혈청군은 아馁비 바이러스, 카쇼에이라 포르테이라 바이러스, 이아코 바이러스, 마카오 바이러스, 소로로카 바이러스, 타이아수이 바이러스, 투쿤두바 바이러스 및 와이에오미이아 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 비분류된 혈청군은 바타마 바이러스, 벨몬트 바이러스, 엔세아다 바이러스, 에스테로 레알 바이러스, 주로나 바이러스, 카엥 코이 바이러스 및 코완야마 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 플레보바이러스 속은 나폴리 및 시칠리아 모래파리 열 바이러스 및 리프트 벨리 열 바이러스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 토스포바이러스 속은 모식 종 토마토 점무늬 시들음병 바이러스 및 하기 종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 콩 괴저 모자이크 바이러스, 고추 황백화 바이러스, 땅콩 눈괴저 바이러스, 땅콩 원형반점 바이러스, 땅콩 황색 반점 바이러스, 봉선화 괴저 반점 바이러스, 봇꽃 황색 반점 바이러스, 멜론 황색 반점 바이러스, 땅콩 눈 괴저 바이러스, 땅콩 황색 반점 바이러스, 대두 잎맥 괴저-연관 바이러스, 토마토 황백화 반점 바이러스, 토마토 괴저 원형반점 바이러스, 토마토 황색 고리 바이러스, 토마토 대상 반점 바이러스, 수박 눈 괴저 바이러스, 수박 은색 얼룩 바이러스 및 주키니 치사성 황백화 바이러스.

[0014]

피코르나바이러스 감염은 아프토바이러스, 아쿠아마바이러스, 아비혜파토바이러스, 카디오바이러스, 코사바이러스, 디시피바이러스, 엔테로바이러스, 에르보바이러스, 헤파토바이러스, 코부바이러스, 메그리바이러스, 파르에

코바이러스, 살리바이러스, 사펠로바이러스, 세네카바이러스, 테스코바이러스 및 트레모바이러스 속의 바이러스에 의한 감염을 포함한다. 코로나바이러스 감염은 알파코로나바이러스, 베타코로나바이러스 (이는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 (SARS-CoV)를 포함함), 감마코로나바이러스 및 델타코로나바이러스 속의 바이러스에 의한 감염을 포함한다.

[0015]

바이러스의 치료를 위한 뉴클레오시드 폴리미라제 억제제를 기재하는 미국 특허 및 WO 출원은 아이데닉스 파마슈티칼스(Idenix Pharmaceuticals)에 의해 출원된 것 (6,812,219; 6,914,054; 7,105,493; 7,138,376; 7,148,206; 7,157,441; 7,163,929; 7,169,766; 7,192,936; 7,365,057; 7,384,924; 7,456,155; 7,547,704; 7,582,618; 7,608,597; 7,608,600; 7,625,875; 7,635,689; 7,662,798; 7,824,851; 7,902,202; 7,932,240; 7,951,789; 8,193,372; 8,299,038; 8,343,937; 8,362,068; 8,507,460; 8,637,475; 8,674,085; 8,680,071; 8,691,788; 8,742,101; 8,951,985; 9,109,001; 9,243,025; US2016/0002281; US2013/0064794; WO/2015/095305; WO/2015/081133; WO/2015/061683; WO/2013/177219; WO/2013/039920; WO/2014/137930; WO/2014/052638; WO/2012/154321); 머크(Merck)에 의해 출원된 것 (6,777,395; 7,105,499; 7,125,855; 7,202,224; 7,323,449; 7,339,054; 7,534,767; 7,632,821; 7,879,815; 8,071,568; 8,148,349; 8,470,834; 8,481,712; 8,541,434; 8,697,694; 8,715,638; 9,061,041; 9,156,872 및 WO/2013/009737); 에모리 대학교(Emory University)에 의해 출원된 것 (6,348,587; 6,911,424; 7,307,065; 7,495,006; 7,662,938; 7,772,208; 8,114,994; 8,168,583; 8,609,627; US 2014/0212382; 및 WO2014/1244430); 길리아드 사이언시스(Gilead Sciences)/ 파마셋 인크.(Pharmasset Inc.)에 의해 출원된 것 (7,842,672; 7,973,013; 8,008,264; 8,012,941; 8,012,942; 8,318,682; 8,324,179; 8,415,308; 8,455,451; 8,551,973; 8,563,530; 8,841,275; 8,853,171; 8,871,785; 8,877,733; 8,889,159; 8,906,880; 8,912,321; 8,957,045; 8,957,046; 9,045,520; 9,085,573; 9,090,642; 9,139,604; 9,206,217; 9,284,342 및 9,394,331) 및 (6,908,924; 6,949,522; 7,094,770; 7,211,570; 7,429,572; 7,601,820; 7,638,502; 7,718,790; 7,772,208; RE42,015; 7,919,247; 7,964,580; 8,093,380; 8,114,997; 8,173,621; 8,334,270; 8,415,322; 8,481,713; 8,492,539; 8,551,973; 8,580,765; 8,618,076; 8,629,263; 8,633,309; 8,642,756; 8,716,262; 8,716,263; 8,735,345; 8,735,372; 8,735,569; 8,759,510 및 8,765,710); 호프만 라-로슈(Hoffman La-Roche)에 의해 출원된 것 (6,660,721), 로슈(Roche)에 의해 출원된 것 (6,784,166; 7,608,599; 7,608,601 및 8,071,567); 알리オス 바이오파마 인크.(Alios BioPharma Inc.)에 의해 출원된 것 (8,895,723; 8,877,731; 8,871,737; 8,846,896; 8,772,474; 8,980,865; 9,012,427; US 2015/0105341; US 2015/0011497; US 2010/0249068; US2012/0070411; WO 2015/054465; WO 2014/209979; WO 2014/100505; WO 2014/100498; WO 2013/142159; WO 2013/142157; WO 2013/096680; WO 2013/088155; WO 2010/108135), 에난타 파마슈티칼스(Enanta Pharmaceuticals)에 의해 출원된 것 (US 8,575,119; 8,846,638; 9,085,599; WO 2013/044030; WO 2012/125900), 바이오타(Biota)에 의해 출원된 것 (7,268,119; 7,285,658; 7,713,941; 8,119,607; 8,415,309; 8,501,699 및 8,802,840), 바이오크리스트 파마슈티칼스(Biocryst Pharmaceuticals)에 의해 출원된 것 (7,388,002; 7,429,571; 7,514,410; 7,560,434; 7,994,139; 8,133,870; 8,163,703; 8,242,085 및 8,440,813), 알라 챔, 엘엘씨(Alila Chem, LLC)에 의해 출원된 것 (8,889,701 및 WO 2015/053662), 인히비텍스(Inhibitex)에 의해 출원된 것 (8,759,318 및 WO/2012/092484), 얀센 프로덕츠(Janssen Products)에 의해 출원된 것 (8,399,429; 8,431,588; 8,481,510; 8,552,021; 8,933,052; 9,006,29 및 9,012,428), 조지아 대학교 재단(the University of Georgia Foundation)에 의해 출원된 것 (6,348,587; 7,307,065; 7,662,938; 8,168,583; 8,673,926; 8,816,074; 8,921,384 및 8,946,244), 알에프에스 파마, 엘엘씨(RFS Pharma, LLC)에 의해 출원된 것 (8,895,531; 8,859,595; 8,815,829; 8,609,627; 7,560,550; US 2014/0066395; US 2014/0235566; US 2010/0279969; WO/2010/091386 및 WO 2012/158811), 유니버시티 칼리지 카디프 컨설턴츠 리미티드(University College Cardiff Consultants Limited)에 의해 출원된 것 (WO/2014/076490, WO 2010/081082; WO/2008/062206), 아킬리온 파마슈티칼스, 인크.(Achillion Pharmaceuticals, Inc.)에 의해 출원된 것 (WO/2014/169278 및 WO 2014/169280), 코크리스탈 파마, 인크.(Cocrystal Pharma, Inc.)에 의해 출원된 것 (US 9,173,893), 루벤 카톨릭 대학교(Katholieke Universiteit Leuven)에 의해 출원된 것 (WO 2015/158913), 카타바시스(Catabasis)에 의해 출원된 것 (WO 2013/090420), 미네소타 대학교 리전트(the Regents of the University of Minnesota)에 의해 출원된 것 (WO 2006/004637), 및 아테아 파마슈티칼스, 인크(Atea Pharmaceuticals, Inc)에 의해 출원된 것 (WO 2016/144918)을 포함한다.

[0016]

바이러스 감염 억제제로서 뉴클레오시드 화합물을 기재하는 추가의 미국 특허, 미국 특허 출원 및 PCT 출원은 미국 특허 번호 7,388,002; 7,560,434; 8,415,321; 9,126,971; 9,326,991; 및 US 2004/0229839를 포함한다.

[0017]

안전하고, 효과적이고, 내약성이 우수한 항-RNA 바이러스 요법을 개발하는 것에 대한 강한 의료적 필요성이 남아있다. RNA 바이러스가 세계의 비감염된 지역으로 계속해서 확산되고 RNA 바이러스가 약물 압박 하에 돌연변

이된다는 예상에 의해 필요성이 강조된다.

[0018] 따라서, 본 발명의 목적은 RNA 바이러스, 특히 HCV 이외의 RNA 바이러스의 감염을 치료 및/또는 예방하기 위한 화합물, 제약 조성물, 및 방법 및 용도를 제공하는 것이다.

### 발명의 내용

[0019] 2'-치환된-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린 뉴클레오티드를 포함하는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 및 화학식 VI의 화합물이 RNA 바이러스, 특히 HCV 이외의 RNA 바이러스의 치료를 필요로 하는 숙주에게 유효량으로 투여되는 경우에, RNA 바이러스, 특히 HCV 이외의 RNA 바이러스의 치료에 유리한 것으로 밝혀졌다. 숙주는 바이러스 감염을 보유하는 인간 또는 임의의 동물일 수 있다.

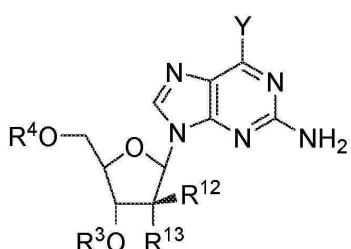
[0020] 개시된 뉴클레오티드는 예를 들어, 시험판내에서 소 바이러스성 설사 바이러스 (BVDV), 땅기 바이러스 2, 웨스트 나일 바이러스 (WNV), 지카 및 황열 바이러스 (YFV)에 대해 유리한 활성을 갖는 것들을 포함한다. 개시된 뉴클레오티드는 또한 콕사키 B 바이러스의 하위유형 5에 대해 유리한 활성을 갖는 것들을 포함한다. 한 실시양태에서, 혜파시바이러스 이외의 또는 HCV 이외의 단일-가닥 RNA 양성 가닥 바이러스를 치료하는 방법이 제시된다. 추가 실시양태에서, 땅기 바이러스 2 또는 황열 바이러스를 치료하는 방법이 제공된다. 대안적 실시양태에서, 단일-가닥 RNA 음성-센스 바이러스를 치료하는 방법이 제시된다. 대안적 실시양태에서, 이중-가닥 RNA 바이러스를 치료하는 방법이 제시된다.

[0021] 본 발명의 화합물은 실질적인 N<sup>6</sup>-탈아미노화 없이 N<sup>6</sup>-치환된-퓨린의 5-모노포스페이트로 동화된 다음, 후속적으로 6-위치에서 동화되어 활성 구아닌 트리포스페이트 화합물을 우수한 활성 및 치료 지수를 제공하는 방식으로 생성한다.

[0022] 예로서, 포스포르아미데이트로서의  $\beta$ -D-2'-치환된-N<sup>6</sup>-메틸-2,6-디아미노퓨린 뉴클레오시드의 대사는 5'-모노포스페이트의 생성 및 N<sup>6</sup>-메틸-2,6-디아미노퓨린 염기의 후속 동화작용을 수반하여 5'-모노포스페이트로서의 2'-치환된 구아닌 뉴클레오시드를 생성한다. 이어서, 모노포스페이트는 추가로 활성 종인 5'-트리포스페이트로 동화된다.

[0023] 특히, 2'-치환된-N<sup>6</sup>-메틸-2,6-디아미노퓨린 뉴클레오티드의 5'-안정화된 포스페이트 전구약물 또는 유도체, 뿐만 아니라 2'-치환된-2-N<sup>6</sup>-디메틸-2,6-디아미노퓨린 뉴클레오티드, 및 하기 기재된 바와 같은 다른 2'-치환된-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린 뉴클레오티드는 다양한 RNA 바이러스에 대해 활성인 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 실시예 14에 논의되고 표 5에 제시된 바와 같이, 화합물 205는 땅기열 ( $EC_{50} = 0.8 \mu M$ ) 및 황열 ( $EC_{50} = 1.2 \mu M$ )에 대해 강력하다.

[0024] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 숙주, 예를 들어, 인간에서 치료하기 위한 하기 화학식 I의 화합물의 용도이다. 한 실시양태에서, 혜파시바이러스 이외의 또는 HCV 이외의 단일-가닥 RNA 양성 가닥 바이러스에 감염된 인간을 포함한 숙주를 유효량의 화학식 I의 화합물로 치료하는 방법이 제시된다. 대안적 실시양태에서, 땅기 바이러스 2 및 황열을 포함하나 이에 제한되지는 않는 플라비비리다에 과의 단일-가닥 RNA 양성 가닥 바이러스에 감염된 인간을 포함한 숙주를 유효량의 화학식 I의 화합물로 치료하는 방법이 제시된다. 대안적 실시양태에서, 단일-가닥 RNA 음성-센스 바이러스에 감염된 인간을 포함한 숙주를 유효량의 화학식 I의 화합물로 치료하는 방법이 제시된다. 대안적 실시양태에서, 이중-가닥 RNA 바이러스에 감염된 인간을 포함한 숙주를 유효량의 화학식 I의 화합물로 치료하는 방법이 제시된다.



화학식 I

[0025]

[0026]

여기서:

[0027]

Y는  $NR^1R^2$ 이고;

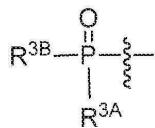
[0028]

$R^1$ 은  $C_1-C_5$ 알킬 (메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 펜틸 포함),  $C_1-C_5$ 할로알킬 ( $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_2CH_3$  및  $CF_2CF_3$  포함),  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $-(C_0-C_2)$ 알킬( $C_3-C_6$ 시클로알킬),  $-(C_0-C_2)$ 알킬(헥테로사이클),  $-(C_0-C_2)$ 알킬(아릴),  $-(C_0-C_2)$ 알킬(헥테로아릴),  $-OR^{25}$ ,  $-C(O)R^{3C}$  ( $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CH_2CH_3-C(O)CH(CH_3)_2$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)OC_2H_5$ ,  $-C(O)OC_3H_7$ ,  $-C(O)OC_4H_9$ , 및  $-C(O)OC_5H_{11}$  포함),  $-C(S)R^{3D}$ , 또는  $-SO_2R^{28}$ 이며 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0029]

$R^2$ 는 수소,  $C_1-C_5$ 알킬 (메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 펜틸 포함),  $C_1-C_5$ 할로알킬 ( $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$  및  $CF_2CF_3$  포함),  $-(C_0-C_2)$ 알킬( $C_3-C_6$ 시클로알킬),  $-C(O)R^{3C}$  ( $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CH_2CH_3-C(O)CH(CH_3)_2$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)OC_2H_5$ ,  $-C(O)OC_3H_7$ ,  $-C(O)OC_4H_9$ , 및  $-C(O)OC_5H_{11}$  포함),  $-(C_0-C_2)$ 알킬(아릴),  $-(C_0-C_2)$ 알킬(헥테로사이클),  $-(C_0-C_2)$ 알킬(헥테로아릴)이고;

[0030]

여기서  $R^1$  및  $R^2$  중 적어도 1개는 메틸,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$  또는  $CF_3$ 이고;

[0031]

$R^3$ 은 수소,  $R^{3A}$ , 디포스페이트, 트리포스페이트, 임의로 치환된 카르보닐 연결된 아미노산, 또는  $-C(O)R^{3C}$ 이고;

[0032]

$R^{3A}$ 는  $O^-$ ,  $OH$ ,  $-O-$ 임의로 치환된 아릴,  $-O-$ 임의로 치환된 헥테로아릴, 또는 임의로 치환된 헥테로시클릴로부터 선택될 수 있고;

[0033]

$R^{3B}$ 는  $O^-$ ,  $OH$ , 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르로부터 선택될 수 있고;

[0034]

$R^{3C}$ 는 알킬, 알케닐, 알키닐,  $-(C_0-C_2)$ (시클로알킬),  $-(C_0-C_2)$ (헥테로시클로),  $-(C_0-C_2)$ (아릴),  $-(C_0-C_2)$ (헥테로아릴),  $-O-$ 알킬,  $-O-$ 알케닐,  $-O-$ 알키닐,  $-O-(C_0-C_2)$ (시클로알킬),  $-O-(C_0-C_2)$ (헥테로시클로),  $-O-(C_0-C_2)$ (아릴), 또는  $-O-(C_0-C_2)$ (헥테로아릴)이며, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0035]

$R^4$ 는 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트, 또는 포스포르아미데이트, 티오포스포르아미데이트, 또는 숙주 인간 또는 동물에서 생체내에서 모노포스페이트, 디포스페이트 또는 트리포스페이트로 대사되는 임의의 다른 모이어티를 포함하나 이에 제한되지는 않는 안정화된 포스페이트 전구약물이거나; 또는

[0036]

$R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 결합되어 있는 산소와 함께 3',5'-시클릭 포스페이트 전구약물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 3',5'-시클릭 전구약물을 형성할 수 있고;

[0037]

$R^{12}$ 는 수소,  $CH_3$ ,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , 또는 에티닐이고;

[0038]

$R^{13}$ 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모,  $N_3$ ,  $NH_2$ ,  $CN$  또는  $OR^3$ 이며;

[0039]

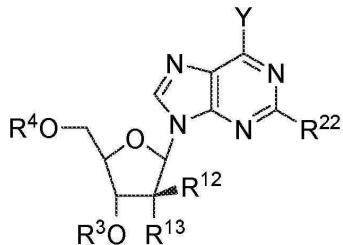
여기서  $R^{12}$ 가 메틸인 경우에,  $R^{13}$ 은 브로모, 클로로,  $N_3$ ,  $NH_2$ ,  $CN$  또는  $OR^3$ 이다.

[0040]

대안적 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$  중 적어도 1개는 시클로프로필이다.

[0041] 대안적 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$  중 적어도 1개는 시클로펜틸이다.

[0042] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 숙주, 예를 들어, 인간에서 치료하기 위한 하기 화학식 II의 화합물의 용도이다. 한 실시양태에서, 헤파시바이러스 이외의 또는 HCV 이외의 단일-가닥 RNA 양성 가닥 바이러스에 감염된 인간을 포함한 숙주를 유효량의 화학식 II의 화합물로 치료하는 방법이 제시된다. 대안적 실시양태에서, 뎅기 바이러스 2 및 황열을 포함하나 이에 제한되지는 않는 플라비비리다에 과의 단일-가닥 RNA 양성 가닥 바이러스에 감염된 인간을 포함한 숙주를 유효량의 화학식 II의 화합물로 치료하는 방법이 제시된다. 대안적 실시양태에서, 단일-가닥 RNA 음성-센스 바이러스에 감염된 인간을 포함한 숙주를 유효량의 화학식 II의 화합물로 치료하는 방법이 제시된다. 대안적 실시양태에서, 이중-가닥 RNA 바이러스에 감염된 인간을 포함한 숙주를 유효량의 화학식 II의 화합물로 치료하는 방법이 제시된다.



화학식 II

[0043]

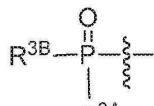
[0044] 여기서:

[0045] Y는  $NR^1R^2$ 이고;

[0046]  $R^1$ 은  $C_1-C_5$ 알킬 (메틸, 에틸,  $n$ -프로필, 이소-프로필,  $n$ -부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 펜틸 포함),  $C_1-C_5$ 할로알킬 ( $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_2CH_3$  및  $CF_2CF_3$  포함),  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $-(C_0-C_2)$ 알킬) ( $C_3-C_6$  시클로알킬),  $-(C_0-C_2)$ 알킬) (헥테로사이클),  $-(C_0-C_2)$ 알킬) (아릴),  $-(C_0-C_2)$ 알킬) (헥테로아릴),  $-OR^{25}$ ,  $-C(O)R^{3C}$  ( $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CH_2CH_3-C(O)CH(CH_3)_2$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)OC_2H_5$ ,  $-C(O)OC_3H_7$ ,  $-C(O)OC_4H_9$ , 및  $-C(O)OC_5H_{11}$  포함),  $-C(S)R^{3D}$ , 또는  $-SO_2R^{28}$ 이며 이를 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0047]  $R^2$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_1-C_5$ 알킬 (메틸, 에틸,  $n$ -프로필, 이소-프로필,  $n$ -부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 펜틸 포함),  $C_1-C_5$ 할로알킬 ( $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$  및  $CF_2CF_3$  포함), 임의로 치환된  $-(C_0-C_2)$ 알킬) ( $C_3-C_6$  시클로알킬), 임의로 치환된  $-(C_0-C_2)$ 알킬) (헥테로사이클), 임의로 치환된  $-(C_0-C_2)$ 알킬) (아릴), 임의로 치환된  $-(C_0-C_2)$ 알킬) (헥테로아릴),  $-C(O)R^{3C}$  ( $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CH_2CH_3-C(O)CH(CH_3)_2$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)OC_2H_5$ ,  $-C(O)OC_3H_7$ ,  $-C(O)OC_4H_9$ , 및  $-C(O)OC_5H_{11}$  포함),  $-C(S)R^{3D}$ , 또는  $-SO_2R^{28}$ 이고;

[0048] 여기서  $R^1$  및  $R^2$  중 적어도 1개는 메틸,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$  또는  $CF_3$ 이고;



[0049]  $R^3$ 은 수소,  $R^{3A}$ , 디포스페이트, 트리포스페이트, 임의로 치환된 카르보닐 연결된 아미노산, 또는  $-C(O)R^{3C}$ 이고;

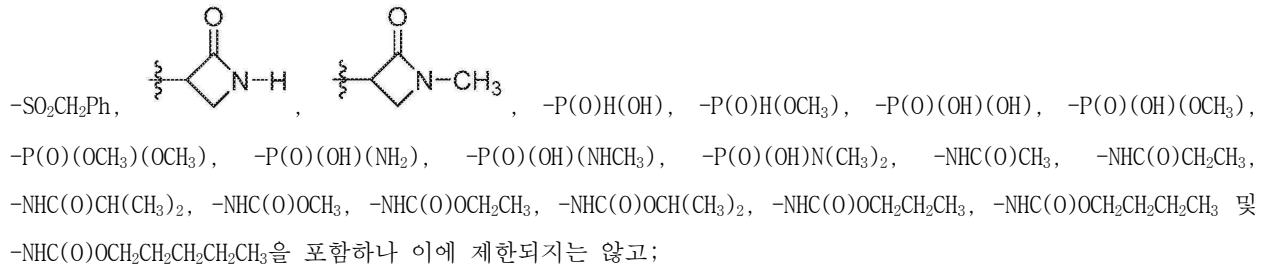
[0050]  $R^{3A}$ 는  $O^-$ ,  $OH$ ,  $-O-$ 임의로 치환된 아릴,  $-O-$ 임의로 치환된 헥테로아릴, 또는 임의로 치환된 헥테로시클릴로부터 선택될 수 있고;

[0051]  $R^{3B}$ 는  $O^-$ ,  $OH$ , 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르로부터 선택될 수 있고;

- [0052]  $R^{3C}$ 는 알킬, 알케닐, 알키닐,  $-(C_0-C_2)$ (시클로알킬),  $-(C_0-C_2)$ (헵테로시클로),  $-(C_0-C_2)$ (아릴),  $-(C_0-C_2)$ (헵테로아릴),  $-O-$ 알킬,  $-O-$ 알케닐,  $-O-(C_0-C_2)$ (시클로알킬),  $-O-(C_0-C_2)$ (헵테로시클로),  $-O-(C_0-C_2)$ (아릴),  $-O-(C_0-C_2)$ (헵테로아릴),  $-S-$ 알킬,  $-S-$ 알케닐,  $-S-(C_0-C_2)$ (시클로알킬),  $-S-(C_0-C_2)$ (헵테로시클로),  $-S-(C_0-C_2)$ (아릴), 또는  $-S-(C_0-C_2)$ (헵테로아릴)이며 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;
- [0053]  $R^{3D}$ 는 알킬, 알케닐, 알키닐,  $-(C_0-C_2)$ (시클로알킬),  $-(C_0-C_2)$ (헵테로시클로),  $-(C_0-C_2)$ (아릴),  $-(C_0-C_2)$ (헵테로아릴),  $-O-$ 알킬,  $-O-$ 알케닐,  $-O-(C_0-C_2)$ (시클로알킬),  $-O-(C_0-C_2)$ (헵테로시클로),  $-O-(C_0-C_2)$ (아릴), 또는  $-O-(C_0-C_2)$ (헵테로아릴)이며, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;
- [0054]  $R^4$ 는 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트, 또는 포스포르아미데이트, 티오포스포르아미데이트, 또는 숙주 인간 또는 동물에서 생체내에서 모노포스페이트, 디포스페이트 또는 트리포스페이트로 대사되는 임의의 다른 모이어티를 포함하나 이에 제한되지는 않는 안정화된 포스페이트 전구약물이거나; 또는
- [0055]  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 결합되어 있는 산소와 함께 3',5'-시클릭 포스페이트 전구약물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 3',5'-시클릭 전구약물을 형성할 수 있고;
- [0056]  $R^5$ 는  $C_1-C_5$ 알킬 (메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 펜틸 포함),  $C_1-C_5$ 할로알킬 ( $CHF_2$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$  및  $CF_2CF_3$  포함),  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $-(C_0-C_2)$ 알킬( $C_3-C_6$ 시클로알킬),  $-(C_0-C_2)$ 알킬(헵테로사이클),  $-(C_0-C_2)$ 알킬(아릴),  $-(C_0-C_2)$ 알킬(헵테로아릴),  $-OR^{25}$ ,  $-C(O)R^{3C}$  ( $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CH_2CH_3-C(O)CH(CH_3)_2$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)OC_2H_5$ ,  $-C(O)OC_3H_7$ ,  $-C(O)OC_4H_9$ , 및  $-C(O)OC_5H_{11}$  포함),  $-C(S)R^{3D}$ , 또는  $-SO_2R^{28}$ 이며 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;
- [0057]  $R^6$ 은 수소, 임의로 치환된  $C_1-C_5$ 알킬 (메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 펜틸 포함),  $C_1-C_5$ 할로알킬 ( $CHF_2$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$  및  $CF_2CF_3$  포함), 임의로 치환된  $-(C_0-C_2)$ 알킬( $C_3-C_6$ 시클로알킬), 임의로 치환된  $-(C_0-C_2)$ 알킬(헵테로사이클), 임의로 치환된  $-(C_0-C_2)$ 알킬(아릴), 임의로 치환된  $-(C_0-C_2)$ 알킬(헵테로아릴),  $-C(O)R^{3C}$  ( $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CH_2CH_3-C(O)CH(CH_3)_2$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)OC_2H_5$ ,  $-C(O)OC_3H_7$ ,  $-C(O)OC_4H_9$ , 및  $-C(O)OC_5H_{11}$  포함),  $-C(S)R^{3D}$ , 또는  $-SO_2R^{28}$ 이거나; 또는
- [0058]  $R^5$  및  $R^6$ 은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 헵테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;
- [0059]  $R^{12}$ 는 수소,  $CH_3$ ,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , 또는 에티닐이고;
- [0060]  $R^{13}$ 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모,  $N_3$ ,  $NH_2$ ,  $CN$  또는  $OR^3$ 이며;
- [0061] 여기서  $R^{12}$ 가 메틸인 경우에,  $R^{13}$ 은 브로모, 클로로,  $N_3$ ,  $NH_2$ ,  $CN$  또는  $OR^3$ 이고;
- [0062]  $R^{22}$ 는  $Cl$ ,  $Br$ ,  $F$ ,  $CN$ ,  $N_3$ ,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $-(C_1-C_2)$ 알킬( $C_3-C_6$ 시클로알킬),  $-(C_0-C_2)$ 알킬( $C_3-C_6$ 헵테로사이클),  $-(C_0-C_2)$ 알킬(아릴),  $-(C_0-C_2)$ 알킬(헵테로아릴);  $-ONHC(=O)OR^{23}$ ,  $-NHOR^{24}$ ,  $-OR^{25}$ ,  $-SR^{25}$ ,  $-NH(CH_2)_{1-4}N(R^{26})_2$ ,  $-NHNHR^{26}$ ,  $-N=NR^{27}$ ,  $-NHC(O)NHNHR^{27}$ ,  $-NHC(S)NHNHR^{27}$ ,  $-C(O)NHNHR^{27}$ ,  $-NR^{27}SO_2R^{28}$ ,  $-SO_2NR^{27}R^{29}$ ,  $-C(O)NR^{27}R^{29}$ ,  $-CO_2R^{29}$ ,  $-SO_2R^{29}$ ,  $-P(O)H(OR^{29})$ ,  $-P(O)(OR^{29})(OR^{30})$ ,  $-P(O)(OR^{29})(NR^{29}R^{30})$  또는



$-\text{NR}^5\text{R}^6$ 이고; 예를 들어 하기 실시양태, 클로로, 브로모, 플루오로, 시아노, 아지도, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 n-펜틸, 1,1-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 3-메틸부틸, 1-메틸부틸, 1-에틸프로필, 비닐, 알릴, 1-부티닐, 2-부티닐, 아세틸레닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실,  $-(\text{CH}_2)$ -시클로프로필,  $-(\text{CH}_2)$ -시클로부틸,  $-(\text{CH}_2)$ -시클로펜틸,  $-(\text{CH}_2)$ -시클로헥실, 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 티올란, 피라졸리딘, 피페리딘, 옥산, 티안,  $-(\text{CH}_2)$ -아지리딘,  $-(\text{CH}_2)$ -옥시란,  $-(\text{CH}_2)$ -티이란,  $-(\text{CH}_2)$ -아제티딘,  $-(\text{CH}_2)$ -옥세탄,  $-(\text{CH}_2)$ -티에탄,  $-(\text{CH}_2)$ -피롤리딘,  $-(\text{CH}_2)$ -테트라하이드로푸란,  $-(\text{CH}_2)$ -티올란,  $-(\text{CH}_2)$ -피라졸리딘,  $-(\text{CH}_2)$ -피페리딘,  $-(\text{CH}_2)$ -옥산,  $-(\text{CH}_2)$ -티안, 페닐, 피리딜,  $-\text{ONHC}(=\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{ONHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHOH}$ ,  $\text{NHOCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{OPh}$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{SC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{SPh}$ ,  $\text{SCH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{NHNHCH}_3$ ,  $-\text{N}=\text{NH}$ ,  $-\text{N}=\text{NCH}_3$ ,  $-\text{N}=\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC(O)NHNH}_2$ ,  $-\text{NHCC(S)NHNH}_2$ ,  $-\text{C(O)NHNH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C(O)NH}_2$ ,  $-\text{C(O)N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{Ph}$ ,



[0063]  $\text{R}^{23}$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_5$ 알킬,  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)( $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬),  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)(해테로사이클),  $-(\text{C}_{0-2}$ 알킬)(아릴) 또는  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)(해테로아릴)이며 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0064]  $\text{R}^{24}$ 는 수소,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬,  $-(\text{C}_1\text{-C}_2$ 알킬)( $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬),  $-(\text{C}_1\text{-C}_2$ 알킬)( $\text{C}_3\text{-C}_6$ 해테로사이클),  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)(아릴) 또는  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)(해테로아릴)이며 여기서 수소를 제외하고 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0065]  $\text{R}^{25}$ 는 수소,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알키닐,  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)( $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬),  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)( $\text{C}_3\text{-C}_6$ 해테로사이클),  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)(아릴) 또는  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)(해테로아릴)이며 여기서 수소를 제외하고 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0066]  $\text{R}^{26}$ 은 독립적으로 수소,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬,  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)( $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬),  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)(해테로사이클),  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)(아릴), 또는  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)(해테로아릴)로부터 선택되며 여기서 수소를 제외하고 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0067]  $\text{R}^{27}$ 은 수소 또는 임의로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이고;

[0068]  $\text{R}^{28}$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알키닐,  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)( $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬),  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)( $\text{C}_3\text{-C}_6$ 해테로사이클),  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)(아릴) 또는  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)(해테로아릴)이며 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0069]  $\text{R}^{29}$ 는 수소,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알키닐,  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)( $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬),  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)( $\text{C}_3\text{-C}_6$ 해테로사이클),  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)(아릴) 또는  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)(해테로아릴)이며 여기서 수소를 제외하고 이들 각각은 임의로 치환될 수 있거나; 또는

[0070]  $\text{R}^{27}$  및  $\text{R}^{29}$ 는 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 해테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0071]  $\text{R}^{30}$ 은 수소,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알키닐,  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)( $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬),  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)( $\text{C}_3\text{-C}_6$ 해테로사이클),  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)(아릴) 또는  $-(\text{C}_0\text{-C}_2$ 알킬)(해테로아릴)이며 여기서 수소를 제외하고 이들 각각은 임의로 치

환될 수 있거나; 또는

[0072]  $R^{29}$  및  $R^{30}$ 은 함께 결합되어 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

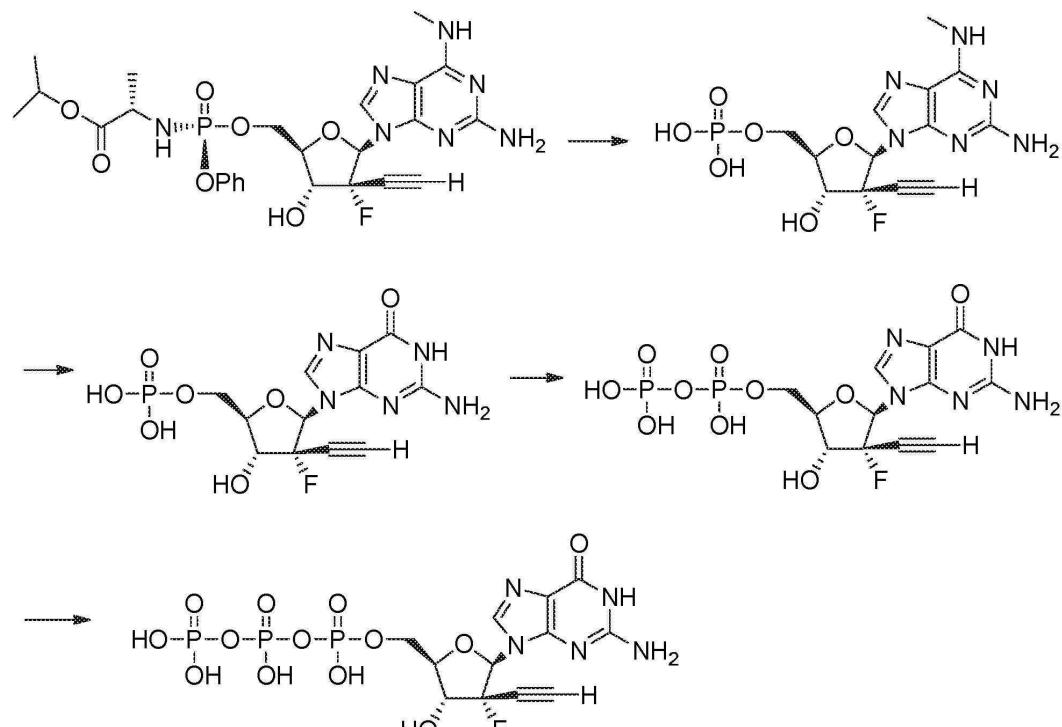
[0073] x는 1, 2 또는 3이다.

[0074] 대안적 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$  중 적어도 1개는 시클로프로필이다.

[0075] 대안적 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$  중 적어도 1개는 시클로펜틸이다.

[0076] 대안적 실시양태에서,  $R^{23}$ 은  $-(C_0-C_2\text{알킬})(\text{헤테로사이클})$  또는  $-(C_{0-2}\text{알킬})(\text{아릴})$ 이다.

[0077]  $\beta$ -D-2'-데옥시-2'- $\alpha$ -플루오로-2'- $\beta$ -에티닐- $N^6$ -메틸-2,6-디아미노퓨린 뉴클레오시드 포스포르아미데이트는 먼저 5'-모노포스페이트로 대사되고 이어서  $N^6$ -메틸-2,6-디아미노퓨린 염기가 대사되어 5'-모노포스페이트로서의  $\beta$ -D-2'-데옥시-2'- $\alpha$ -플루오로-2'- $\beta$ -에티닐구아닌 뉴클레오시드를 생성한다. 이어서, 모노포스페이트는 추가로 활성 종, 5'-트리포스페이트로 동화된다 (반응식 1).



[0078]

반응식 1

[0080] 2'-치환된- $N^6$ -치환된-2,6-디아미노퓨린 뉴클레오티드는 추가로 알킬화 또는 아실화에 의해  $N^2$ -위치에서 치환될 수 있다. 이는 뉴클레오티드의 친지성, 약동학 및/또는 간으로의 표적화를 변형시킬 수 있다. 디아미노퓨린의 2-위치에서 변형된 2'-치환된- $N^6$ -치환된-2,6-디아미노퓨린 뉴클레오티드는,  $N^2$ -아미노 기가 본원에 기재된 바와 같은 상이한 모이어티, 예컨대 플루오로에 의해 완전히 대체되지 않는 한, 간 효소에 의해 탈알킬화 또는 탈아실화되어 시험관내 및 생체내 둘 다에서 뉴클레오티드 유도체의 특이성을 추가로 증가시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다. 한 실시양태에서,  $N^2$  변형은 세포 투과성을 증가시킬 것이다. 한 실시양태에서,  $N^2$  변형은 간 표적화를 증가시킬 것이다.

[0081]

달리 명시되지 않는 한, 본원에 기재된 화합물은  $\beta$ -D-배위로 제공된다. 마찬가지로, 포스포르아미데이트 또는 티오포스포르아미데이트 형태인 경우, 아미노산 부분은 L- 또는 D-배위로 존재할 수 있다. 대안적 실시양태에서, 화합물은  $\beta$ -L-배위로 제공될 수 있다. 마찬가지로, 키랄성을 나타내는 임의의 치환기는 라세미, 거울상이 성질체, 부분입체이성질체 형태 또는 그의 임의의 혼합물로 제공될 수 있다. 인이 키랄성을 나타내는 포스포르아미데이트, 티오포스포르아미데이트 또는 다른 안정화된 인 전구약물이  $R^4$  안정화된 포스페이트 전구약물로서

사용되는 경우, 이는 R 또는 S 키랄 인 유도체 또는 라세미 혼합물을 포함한 그의 혼합물로서 제공될 수 있다. 이들 입체배위의 모든 조합은 본원에 기재된 발명에 포함된다.

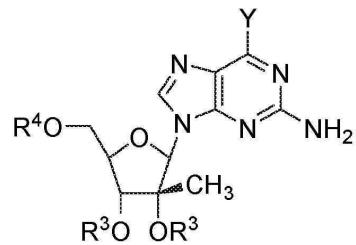
[0082] 따라서, 본 발명은 RNA 바이러스, 예를 들어, HCV 이외의 RNA 바이러스를 치료하기 위한 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 조성물, 염 또는 전구약물의 용도를 포함한다.

[0083] 하나의 구체적 실시양태에서, 모 뉴클레오시드, 즉  $R^4$ 가 수소이고 따라서 5'-위치가 히드록실 기를 갖는 뉴클레오시드는 아데노신 테아미나제에 의해 생체내 환경을 모방한 조건 (예를 들어, 주위 온도 및 수성 생리학적 pH) 하에 7분, 10분, 30분, 60분 또는 120분의 기간 동안 실질적으로 탈아미노화되지 않는다. 달리 언급되지 않는 한, 시간 기간은 30분이다. 이러한 실시양태에서, 용어 "실질적으로 탈아미노화되지 않는"은 모 화합물이 생체내 치료 효과를 제공하기에 충분한 양의 상응하는 구아닌 유도체, 또는 6-옥소 유도체로 전환되지 않는다는 것을 의미한다.

[0084] 유효량의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 통해 RNA 바이러스에 감염된 숙주를 치료하기 위한 화합물, 방법, 및 조성물이 제공된다.

[0085] 화합물 또는 화합물을 포함하는 제제는 또한 RNA 바이러스 항체- 또는 항원-양성인 개체에서 임상 질병의 진행을 예방적으로 방지 또는 제한하는 데 효과적인 양으로 사용될 수 있다.

[0086] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 숙주, 예를 들어, 인간에서 치료하기 위한 유효량의 하기 화학식 Ia의 화합물의 용도이다. 특정 실시양태에서, 헤파시바이러스 이외의 또는 HCV 이외의 단일-가닥 RNA 양성 가닥 바이러스에 감염된 숙주를 치료하는 방법이 제공된다. 대안적 실시양태에서, 뎅기 바이러스 2 및 황열을 포함하나 이에 제한되지는 않는 플라비비리다에 과의 단일-가닥 RNA 양성 가닥 바이러스를 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하는 데 효과적인 양의 화학식 Ia의 화합물의 투여를 포함하는 방법이 제공된다. 대안적 실시양태에서, 단일-가닥 RNA 음성-센스 바이러스를 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하는 데 효과적인 양의 화학식 Ia의 화합물의 투여를 포함하는 방법이 제공된다. 대안적 실시양태에서, 이중-가닥 RNA 바이러스를 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하는 데 효과적인 양의 화학식 Ia의 화합물의 투여를 포함하는 방법이 제공된다.



화학식 Ia

[0087] 여기서:

[0088] Y,  $R^3$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{3D}$ , 및  $R^4$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0089] 화학식 Ia의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다.

[0090] 화학식 Ia의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 메틸이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0091] 화학식 Ia의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 다 메틸이다.

[0092] 화학식 Ia의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 메틸이고  $R^2$ 는 시클로프로필이다.

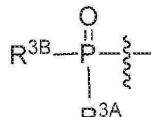
[0093] 화학식 Ia의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로프로필이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0094] 화학식 Ia의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로프로필이고  $R^2$ 는 시클로프로필이다.

[0095] 화학식 Ia의 대안적 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로프로필이고  $R^2$ 는 시클로프로필이다.

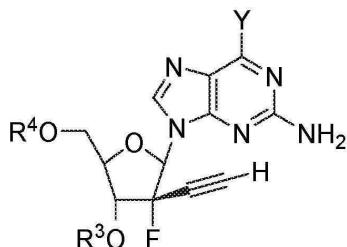
[0096] 화학식 Ia의 대안적 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로펜틸이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0097] 화학식 Ia의 대안적 실시양태에서,  $R^4$ 는 안정화된 포스포르아미데이트이다.



[0098] 화학식 Ia의 대안적 실시양태에서,  $R^3$ 은 독립적으로 수소,  $R^3A$ , 디포스페이트, 트리포스페이트, 임의로 치환된 카르보닐 연결된 아미노산, 및  $-C(O)R^3C$ 로부터 선택된다.

[0099] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



[0100] 화학식 Ib

[0101] 여기서:

[0102] Y,  $R^3$  및  $R^4$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0103] 화학식 Ib의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다.

[0104] 화학식 Ib의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 메틸이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0105] 화학식 Ib의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 다 메틸이다.

[0106] 화학식 Ib의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 메틸이고  $R^2$ 는 시클로프로필이다.

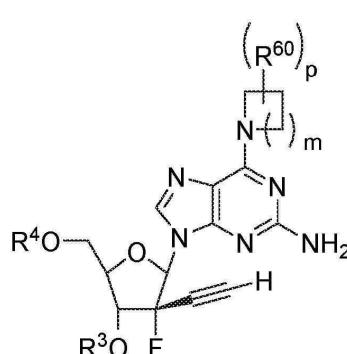
[0107] 화학식 Ib의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로프로필이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0108] 화학식 Ib의 대안적 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로프로필이고  $R^2$ 는 시클로프로필이다.

[0109] 화학식 Ib의 대안적 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로펜틸이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0110] 화학식 Ib의 대안적 실시양태에서,  $R^4$ 는 안정화된 포스포르아미데이트이다.

[0111] 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Ib'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



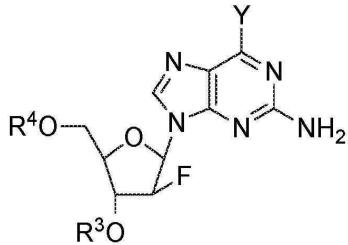
[0112] 화학식 Ib'

- [0113] 여기서:
- [0114] m은 1, 2, 또는 3이고;
- [0115] p는 0, 1, 또는 2이고;
- [0116] R<sup>60</sup>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬 (메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 웬틸 포함), C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>할로알킬 (CHF<sub>2</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 및 CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 포함), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(해테로사이클), -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(아릴), -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(해테로아릴), -OR<sup>25</sup>, -C(O)R<sup>3C</sup> (-C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(O)OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, 및 -C(O)OC<sub>5</sub>H<sub>11</sub> 포함), -C(S)R<sup>3D</sup>, 및 -SO<sub>2</sub>R<sup>28</sup>로부터 선택되며 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;
- [0117] R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>3C</sup>, R<sup>3D</sup>, R<sup>25</sup>, 및 R<sup>28</sup>은 상기 정의된 바와 같다.
- [0118] 화학식 Ib'의 한 실시양태에서, m은 1이고 p는 0이다.
- [0119] 화학식 Ib'의 한 실시양태에서, m은 2이고 p는 0이다.
- [0120] 화학식 Ib'의 한 실시양태에서, m은 3이고 p는 0이다.
- [0121] 화학식 Ib'의 한 실시양태에서, m은 2이고, p는 0이고, R<sup>3</sup>은 수소이다.
- [0122] 화학식 Ib'의 한 실시양태에서, m은 2이고, p는 0이고, R<sup>3</sup>은 수소이고, R<sup>4</sup>는 안정화된 포스포르아미데이트이다.
- [0123] 화학식 Ib'의 한 실시양태에서, m은 3이고, p는 0이고, R<sup>3</sup>은 수소이고, R<sup>4</sup>는 안정화된 포스포르아미데이트이다.
- [0124] 화학식 Ib'의 한 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 안정화된 포스포르아미데이트이다.
- [0125] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Ic의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.
- 화학식 Ic
- [0126] 여기서:
- [0127] Y, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의된 바와 같다.
- [0128] 화학식 Ic의 한 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 수소이다.
- [0129] 화학식 Ic의 한 실시양태에서, Y가 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>인 경우에, R<sup>1</sup>은 메틸이고 R<sup>2</sup>는 수소이다.
- [0130] 화학식 Ic의 한 실시양태에서, Y가 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>인 경우에, R<sup>1</sup>은 메틸이고 R<sup>2</sup>는 수소이다.
- [0131] 화학식 Ic의 한 실시양태에서, Y가 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>인 경우에, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 둘 다 메틸이다.
- [0132] 화학식 Ic의 한 실시양태에서, Y가 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>인 경우에, R<sup>1</sup>은 메틸이고 R<sup>2</sup>는 시클로프로필이다.
- [0133] 화학식 Ic의 한 실시양태에서, Y가 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>인 경우에, R<sup>1</sup>은 시클로프로필이고 R<sup>2</sup>는 수소이다.
- [0134] 화학식 Ic의 대안적 실시양태에서, Y가 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>인 경우에, R<sup>1</sup>은 시클로프로필이고 R<sup>2</sup>는 시클로프로필이다.

[0135] 화학식 Ic의 대안적 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로펜틸이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0136] 화학식 Ic의 대안적 실시양태에서,  $R^4$ 는 안정화된 포스포르아미데이트이다.

[0137] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Id의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



[0138] 화학식 Id

[0139] 여기서:

[0140] Y,  $R^3$  및  $R^4$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0141] 화학식 Id의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다.

[0142] 화학식 Id의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 메틸이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0143] 화학식 Id의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 다 메틸이다.

[0144] 화학식 Id의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 메틸이고  $R^2$ 는 시클로프로필이다.

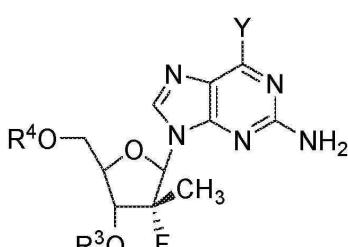
[0145] 화학식 Id의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로프로필이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0146] 화학식 Id의 대안적 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로프로필이고  $R^2$ 는 시클로프로필이다.

[0147] 화학식 Id의 대안적 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로펜틸이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0148] 화학식 Id의 대안적 실시양태에서,  $R^4$ 는 안정화된 포스포르아미데이트이다.

[0149] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Ie의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



[0150] 화학식 Ie

[0151] 여기서:

[0152] Y,  $R^3$  및  $R^4$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0153] 화학식 Ie의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다.

[0154] 화학식 Ie의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 메틸이고  $R^2$ 는 수소이다.

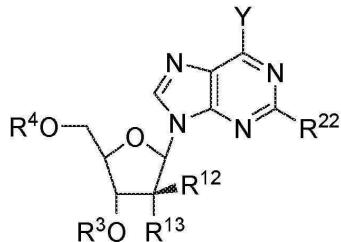
[0155] 화학식 Ie의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 메틸이고  $R^2$ 는 시클로프로필이다.

[0156] 화학식 Ie의 대안적 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로프로필이고  $R^2$ 는 시클로프로필이다.

[0157] 화학식 Ie의 대안적 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로펜틸이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0158] 화학식 Ie의 한 실시양태에서,  $R^4$ 는 안정화된 포스포르아미데이트이다.

[0159] 한 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



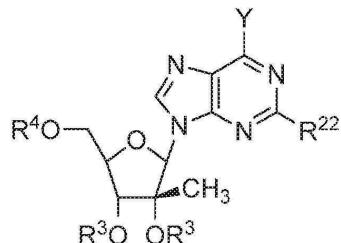
화학식 II

[0160]

[0161] 여기서:

[0162] Y,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  및  $R^{22}$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0163] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIa

[0164]

[0165] 여기서:

[0166] Y,  $R^3$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{3D}$ ,  $R^4$  및  $R^{22}$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0167] 화학식 IIa의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다.

[0168] 화학식 IIa의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 메틸이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0169] 화학식 IIa의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 다 메틸이다.

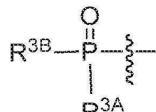
[0170] 화학식 IIa의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 메틸이고  $R^2$ 는 시클로프로필이다.

[0171] 화학식 IIa의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로프로필이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0172] 화학식 IIa의 대안적 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로프로필이고  $R^2$ 는 시클로프로필이다.

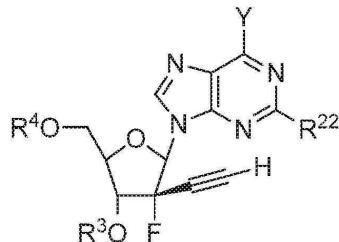
[0173] 화학식 IIa의 대안적 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로펜틸이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0174] 화학식 IIa의 대안적 실시양태에서,  $R^4$ 는 안정화된 포스포르아미데이트이다.



[0175] 화학식 IIa의 대안적 실시양태에서,  $\text{R}^3$ 은 독립적으로 수소,  $\text{R}^{3C}$ , 디포스페이트, 트리포스페이트, 임의로 치환된 카르보닐 연결된 아미노산, 및  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3C}$ 로부터 선택된다.

[0176] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIb

[0177] 여기서:

[0179] Y,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ , 및  $\text{R}^{22}$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0180] 화학식 IIb의 한 실시양태에서,  $\text{R}^3$ 은 수소이다.

[0181] 화학식 IIb의 한 실시양태에서, Y가  $\text{NR}^1\text{R}^2$ 인 경우에,  $\text{R}^1$ 은 메틸이고  $\text{R}^2$ 는 수소이다.

[0182] 화학식 IIb의 한 실시양태에서, Y가  $\text{NR}^1\text{R}^2$ 인 경우에,  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는 둘 다 메틸이다.

[0183] 화학식 IIb의 한 실시양태에서, Y가  $\text{NR}^1\text{R}^2$ 인 경우에,  $\text{R}^1$ 은 메틸이고  $\text{R}^2$ 는 시클로프로필이다.

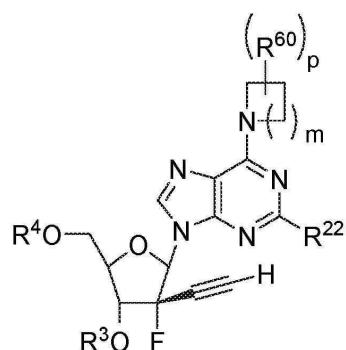
[0184] 화학식 IIb의 한 실시양태에서, Y가  $\text{NR}^1\text{R}^2$ 인 경우에,  $\text{R}^1$ 은 시클로프로필이고  $\text{R}^2$ 는 수소이다.

[0185] 화학식 IIb의 대안적 실시양태에서, Y가  $\text{NR}^1\text{R}^2$ 인 경우에,  $\text{R}^1$ 은 시클로프로필이고  $\text{R}^2$ 는 시클로프로필이다.

[0186] 화학식 IIb의 대안적 실시양태에서, Y가  $\text{NR}^1\text{R}^2$ 인 경우에,  $\text{R}^1$ 은 시클로펜틸이고  $\text{R}^2$ 는 수소이다.

[0187] 화학식 IIb의 대안적 실시양태에서,  $\text{R}^4$ 는 안정화된 포스포르아미데이트이다.

[0188] 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIb'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIb'

[0190] 여기서:

[0191]  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{60}$ ,  $\text{m}$ , 및  $\text{p}$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0192] 화학식 IIb'의 한 실시양태에서, m은 1이고 p는 0이다.

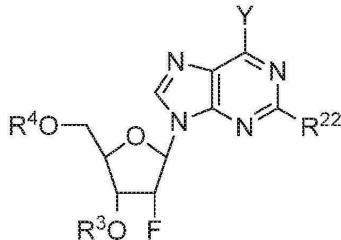
[0193] 화학식 IIb'의 한 실시양태에서, m은 2이고 p는 0이다.

[0194] 화학식 IIb'의 한 실시양태에서, m은 3이고 p는 0이다.

[0195] 화학식 IIb'의 한 실시양태에서, m은 2이고, p는 0이고, R<sup>22</sup>는 NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>이고, R<sup>3</sup>은 수소이다.

[0196] 화학식 IIb'의 한 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 안정화된 포스포르아미데이트이다.

[0197] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIc의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIc

[0198]

여기서:

[0200] Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>22</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

[0201] 화학식 IIc의 한 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 수소이다.

[0202] 화학식 IIc의 한 실시양태에서, Y가 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>인 경우에, R<sup>1</sup>은 메틸이고 R<sup>2</sup>는 수소이다.

[0203] 화학식 IIc의 한 실시양태에서, Y가 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>인 경우에, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 둘 다 메틸이다.

[0204] 화학식 IIc의 한 실시양태에서, Y가 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>인 경우에, R<sup>1</sup>은 메틸이고 R<sup>2</sup>는 시클로프로필이다.

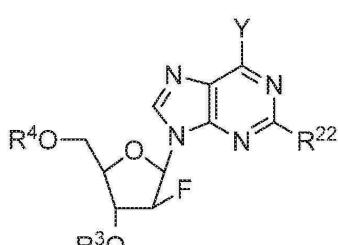
[0205] 화학식 IIc의 한 실시양태에서, Y가 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>인 경우에, R<sup>1</sup>은 시클로프로필이고 R<sup>2</sup>는 수소이다.

[0206] 화학식 IIc의 대안적 실시양태에서, Y가 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>인 경우에, R<sup>1</sup>은 시클로프로필이고 R<sup>2</sup>는 시클로프로필이다.

[0207] 화학식 IIc의 대안적 실시양태에서, Y가 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>인 경우에, R<sup>1</sup>은 시클로펜틸이고 R<sup>2</sup>는 수소이다.

[0208] 화학식 IIc의 대안적 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 안정화된 포스포르아미데이트이다.

[0209] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIId의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIId

[0211]

여기서:

[0212] Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>22</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

[0213] 화학식 II의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다.

[0214] 화학식 II의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 메틸이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0215] 화학식 II의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 다 메틸이다.

[0216] 화학식 II의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 메틸이고  $R^2$ 는 시클로프로필이다.

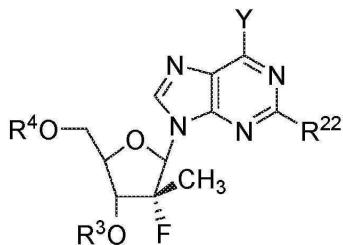
[0217] 화학식 II의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로프로필이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0218] 화학식 II의 대안적 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로프로필이고  $R^2$ 는 시클로프로필이다.

[0219] 화학식 II의 대안적 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로펜틸이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0220] 화학식 II의 대안적 실시양태에서,  $R^4$ 는 안정화된 포스포르아미데이트이다.

[0221] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIe의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



[0222] 화학식 IIe

[0223] 여기서:

[0224] Y,  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^{22}$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0225] 화학식 IIe의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다.

[0226] 화학식 IIe의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 메틸이고  $R^2$ 는 수소이다.

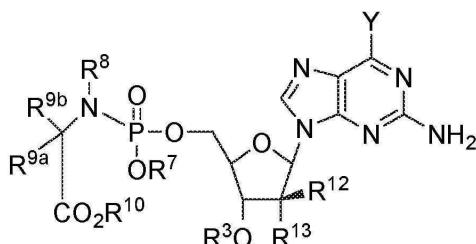
[0227] 화학식 IIe의 한 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 메틸이고  $R^2$ 는 시클로프로필이다.

[0228] 화학식 IIe의 대안적 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로프로필이고  $R^2$ 는 시클로프로필이다.

[0229] 화학식 IIe의 대안적 실시양태에서, Y가  $NR^1R^2$ 인 경우에,  $R^1$ 은 시클로펜틸이고  $R^2$ 는 수소이다.

[0230] 화학식 IIe의 한 실시양태에서,  $R^4$ 는 안정화된 포스포르아미데이트이다.

[0231] 한 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



[0232] 화학식 III

[0233]

여기서

[0234]

$R^7$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬;  $C_{3-7}$ 시클로알킬; 페닐 또는 나프틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 또는 아릴이며, 여기서 페닐 또는 나프틸은  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알콕시, F, Cl, Br, I, 니트로, 시아노,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $-N(R^7)_2$ ,  $C_{1-6}$ 아실아미노,  $NHSO_2C_{1-6}$ 알킬,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $COR^{7''}$ , 및  $-SO_2C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환되고; ( $R^7$ 는 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;  $R^{7''}$ 는  $-OR^{11}$  또는  $-N(R^7)_2$ 임);

[0235]

$R^8$ 은 수소,  $C_{1-6}$ 알킬이거나, 또는  $R^{9a}$  또는  $R^{9b}$  및  $R^8$ 은 함께, 인접한 N 및 C 원자를 포함하는 시클릭 고리를 형성하는  $(CH_2)_n$ 이며; 여기서 n은 2 내지 4이고;

[0236]

$R^{9a}$  및  $R^{9b}$ 는 (i) 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$ 알킬, 시클로알킬,  $-(CH_2)_c(NR^{9'})_2$ ,  $C_{1-6}$ 히드록시알킬,  $-CH_2SH$ ,  $-(CH_2)_2S(O)(Me)$ ,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ , (1H-인돌-3-일)메틸, (1H-이미다졸-4-일)메틸,  $-(CH_2)_cCOR^{9''}$ , 아릴 및 아릴( $C_{1-3}$ 알킬)-로부터 선택되며, 아릴 기는 히드록실,  $C_{1-6}$ 알킬, 할로겐, 니트로 및 시아노로부터 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있거나; (ii)  $R^{9a}$  및  $R^{9b}$ 는 둘 다는  $C_{1-6}$ 알킬이거나; (iii)  $R^{9a}$  및  $R^{9b}$ 는 함께, 스피로고리를 형성하는  $(CH_2)_r$ 이거나; (iv)  $R^{9a}$ 는 수소이고  $R^{9b}$  및  $R^8$ 은 함께, 인접한 N 및 C 원자를 포함하는 시클릭 고리를 형성하는  $(CH_2)_n$ 이거나 (v)  $R^{9b}$ 는 수소이고  $R^{9a}$  및  $R^8$ 은 함께, 인접한 N 및 C 원자를 포함하는 시클릭 고리를 형성하는  $(CH_2)_n$ 이며, 여기서 c는 1 내지 6이고, n은 2 내지 4이고, r은 2 내지 5이고 여기서  $R^{9'}$ 는 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고  $R^{9''}$ 는  $-OR^{11}$  또는  $-N(R^{11'})_2$ 이거나; (vi)  $R^{9a}$ 는 수소이고  $R^{9b}$ 는 수소,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2Ph$ ,  $CH_2$ -인돌-3-일,  $-CH_2CH_2SCH_3$ ,  $CH_2CO_2H$ ,  $CH_2C(O)NH_2$ ,  $CH_2CH_2COOH$ ,  $CH_2CH_2C(O)NH_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ ,  $CH_2$ -이미다졸-4-일,  $CH_2OH$ ,  $CH(OH)CH_3$ ,  $CH_2((4'-OH)-Ph)$ ,  $CH_2SH$ , 또는 저급 시클로알킬이거나; 또는 (vii)  $R^{9a}$ 는  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2Ph$ ,  $CH_2$ -인돌-3-일,  $-CH_2CH_2SCH_3$ ,  $CH_2CO_2H$ ,  $CH_2C(O)NH_2$ ,  $CH_2CH_2COOH$ ,  $CH_2CH_2C(O)NH_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ ,  $CH_2$ -이미다졸-4-일,  $CH_2OH$ ,  $CH(OH)CH_3$ ,  $CH_2((4'-OH)-Ph)$ ,  $CH_2SH$ , 또는 저급 시클로알킬이고  $R^{9b}$ 는 수소이고;

[0237]

$R^{10}$ 은 수소, 알콕시, 디(저급 알킬)-아미노, 또는 할로겐으로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬;  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아미노아실, 아릴, 예컨대 페닐; 헤테로아릴, 예컨대, 피리디닐, 치환된 아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이고;

[0238]

$R^{11}$ 은 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬; 임의로 치환된  $C_{2-6}$ 알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-6}$ 알콕시, 또는 임의로 치환된 아실이고;

[0239]

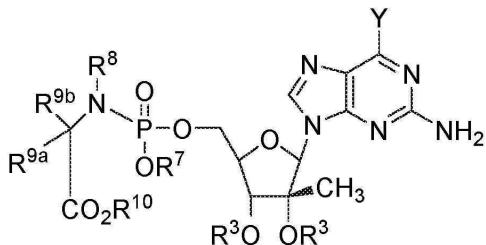
$R^{11'}$ 는 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬; 임의로 치환된  $C_{2-6}$ 알케닐, 임의로 치환된  $C_{2-6}$ 알콕시, 또는 임의로 치환된 아실이고;

[0240]

가변기 Y,  $R^3$ ,  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 본원에 기재된다.

[0241]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIIa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIIa

[0242]

여기서 가변기  $Y$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$  및  $R^{10}$ 은 본원에 기재된다.

[0244]

화학식 IIIa의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0245]

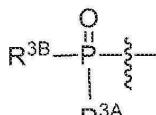
화학식 IIIa의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

[0246]

화학식 IIIa의 대안적 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0247]

화학식 IIIa의 대안적 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

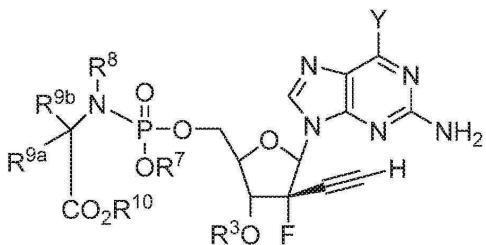


[0248]

화학식 IIIa의 대안적 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소,  $R^{3A}$ , 디포스페이트, 트리포스페이트, 임의로 치환된 카르보닐 연결된 아미노산, 또는  $-C(O)R^{3C}$ 이다.

[0249]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIIb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIIb

[0250]

여기서 가변기  $Y$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$  및  $R^{10}$ 은 본원에 기재된다.

[0252]

화학식 IIIb의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0253]

화학식 IIIb의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

[0254]

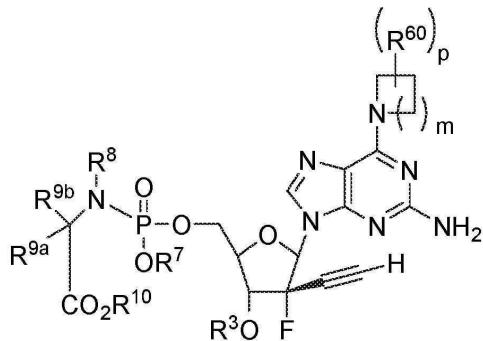
화학식 IIIb의 대안적 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0255]

화학식 IIIb의 대안적 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

[0256]

대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIIb'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIIb'

[0257]

여기서 가변기  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{60}$ ,  $m$ , 및  $p$ 는 본원에 기재된다.

[0259]

화학식 IIIb'의 한 실시양태에서,  $m$ 은 1이고  $p$ 는 0이다.

[0260]

화학식 IIIb'의 한 실시양태에서,  $m$ 은 2이고  $p$ 는 0이다.

[0261]

화학식 IIIb'의 한 실시양태에서,  $m$ 은 3이고  $p$ 는 0이다.

[0262]

화학식 IIIb'의 한 실시양태에서,  $m$ 은 2이고,  $p$ 는 0이고,  $R^3$ 은 수소이다.

[0263]

화학식 IIIb'의 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0264]

화학식 IIIb'의 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

[0265]

화학식 IIIb'의 한 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0266]

화학식 IIIb'의 한 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

[0267]

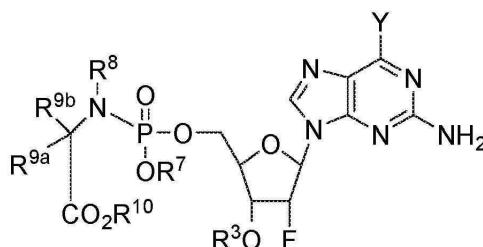
화학식 IIIb'의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이고,  $m$ 은 2이고,  $p$ 는 0이고,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이다.

[0268]

화학식 IIIb'의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이고,  $m$ 은 3이고,  $p$ 는 0이고,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이다.

[0269]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIIc의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIIc

[0270]

여기서 가변기  $Y$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$  및  $R^{10}$ 은 본원에 기재된다.

[0272]

화학식 IIIc의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0273]

화학식 IIIc의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

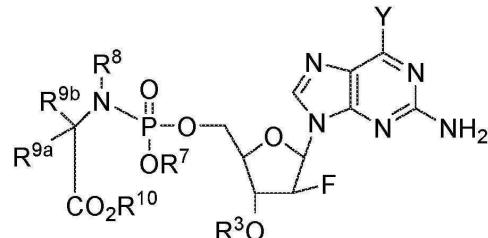
[0274]

화학식 IIIc의 대안적 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소

프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0275] 화학식 IIIc의 대안적 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 페닐이고, R<sup>8</sup>은 수소이고, R<sup>9a</sup>는 메틸이고, R<sup>9b</sup>는 수소이고, R<sup>10</sup>은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

[0276] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIId의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIId

[0277] 여기서 가변기 Y, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup> 및 R<sup>10</sup>은 본원에 기재된다.

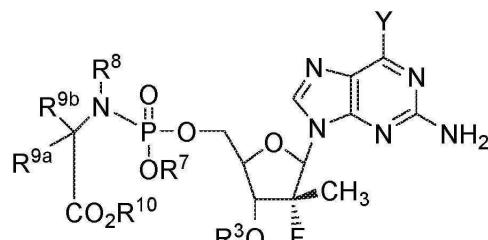
[0279] 화학식 IIId의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0280] 화학식 IIId의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

[0281] 화학식 IIId의 대안적 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 페닐이고, R<sup>8</sup>은 수소이고, R<sup>9a</sup>는 메틸이고, R<sup>9b</sup>는 수소이고, R<sup>10</sup>은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0282] 화학식 IIId의 대안적 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 페닐이고, R<sup>8</sup>은 수소이고, R<sup>9a</sup>는 메틸이고, R<sup>9b</sup>는 수소이고, R<sup>10</sup>은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

[0283] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIIe의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIIe

[0284] 여기서 가변기 Y, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup> 및 R<sup>10</sup>은 본원에 기재된다.

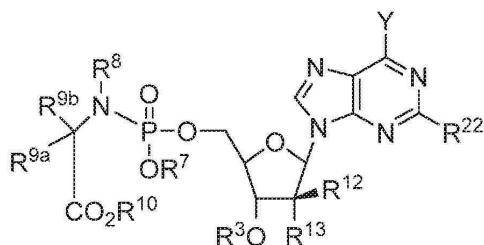
[0286] 화학식 IIIe의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0287] 화학식 IIIe의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

[0288] 화학식 IIIe의 대안적 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 페닐이고, R<sup>8</sup>은 수소이고, R<sup>9a</sup>는 메틸이고, R<sup>9b</sup>는 수소이고, R<sup>10</sup>은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0289] 화학식 IIIe의 대안적 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 페닐이고, R<sup>8</sup>은 수소이고, R<sup>9a</sup>는 메틸이고, R<sup>9b</sup>는 수소이고, R<sup>10</sup>은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

[0290] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IV

[0291]

[0292] 여기서 가변기 Y, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> 및 R<sup>22</sup>는 본원에 기재된다.

[0293]

화학식 IV의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0294]

화학식 IV의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

[0295]

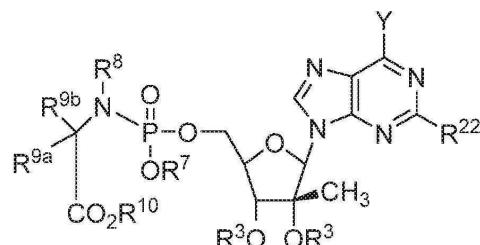
화학식 IV의 대안적 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 페닐이고, R<sup>8</sup>은 수소이고, R<sup>9a</sup>은 메틸이고, R<sup>9b</sup>은 수소이고, R<sup>10</sup>은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0296]

화학식 IV의 대안적 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 페닐이고, R<sup>8</sup>은 수소이고, R<sup>9a</sup>은 메틸이고, R<sup>9b</sup>은 수소이고, R<sup>10</sup>은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

[0297]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IVa

[0298]

[0299] 여기서 가변기 Y, R<sup>3</sup>, R<sup>3A</sup>, R<sup>3B</sup>, R<sup>3C</sup>, R<sup>3D</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup>, R<sup>10</sup> 및 R<sup>22</sup>는 본원에 기재된다.

[0300]

화학식 IVa의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0301]

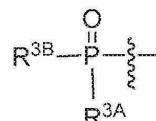
화학식 IVa의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

[0302]

화학식 IVa의 대안적 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 페닐이고, R<sup>8</sup>은 수소이고, R<sup>9a</sup>은 메틸이고, R<sup>9b</sup>은 수소이고, R<sup>10</sup>은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0303]

화학식 IVa의 대안적 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 페닐이고, R<sup>8</sup>은 수소이고, R<sup>9a</sup>은 메틸이고, R<sup>9b</sup>은 수소이고, R<sup>10</sup>은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

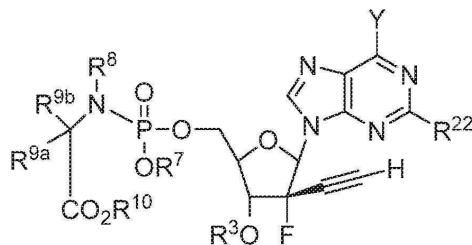


[0304]

화학식 IVa의 대안적 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소, 디포스페이트, 트리포스페이트, 임의로 치환된 카르보닐 연결된 아미노산, 또는 -C(O)R<sup>3C</sup>로부터 선택된다.

[0305]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IVb

[0306]

여기서 가변기  $Y$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$  및  $R^{22}$ 는 본원에 기재된다.

[0308]

화학식 IVb의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0309]

화학식 IVb의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

[0310]

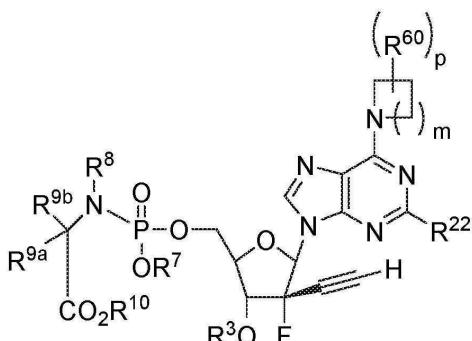
화학식 IVb의 대안적 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0311]

화학식 IVb의 대안적 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

[0312]

대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IVb'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



[0313]

화학식 IVb'

[0314]

여기서 가변기  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{60}$ ,  $m$ , 및  $p$ 는 본원에 기재된다.

[0315]

화학식 IVb'의 한 실시양태에서,  $m$ 은 1이고  $p$ 는 0이다.

[0316]

화학식 IVb'의 한 실시양태에서,  $m$ 은 2이고  $p$ 는 0이다.

[0317]

화학식 IVb'의 한 실시양태에서,  $m$ 은 3이고  $p$ 는 0이다.

[0318]

화학식 IVb'의 한 실시양태에서,  $m$ 은 2이고,  $p$ 는 0이고,  $R^3$ 은 수소이다.

[0319]

화학식 IVb'의 한 실시양태에서,  $m$ 은 2이고,  $p$ 는 0이고,  $R^{22}$ 는  $NR^5R^6$ 이고,  $R^3$ 은 수소이다.

[0320]

화학식 IVb'의 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0321]

화학식 IVb'의 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

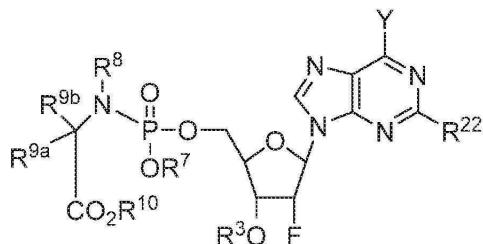
[0322]

화학식 IVb'의 한 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0323]

화학식 IVb'의 한 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

[0324] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IVc의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IVc

[0325] 여기서 가변기  $Y$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$  및  $R^{22}$ 는 본원에 기재된다.

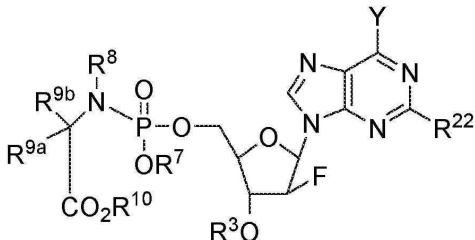
[0327] 화학식 IVc의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0328] 화학식 IVc의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

[0329] 화학식 IVc의 대안적 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0330] 화학식 IVc의 대안적 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

[0331] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IVd의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IVd

[0332] 여기서 가변기  $Y$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$  및  $R^{22}$ 는 본원에 기재된다.

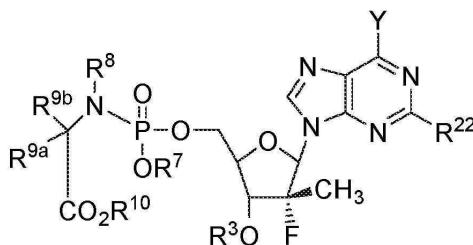
[0334] 화학식 IVd의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0335] 화학식 IVd의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

[0336] 화학식 IVd의 대안적 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0337] 화학식 IVd의 대안적 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

[0338] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IVe의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IVe

[0339]

[0340] 여기서 가변기  $Y$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$  및  $R^{10}$ 은 본원에 기재된다.

[0341]

화학식 IVe의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0342]

화학식 IVe의 대안적 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

[0343]

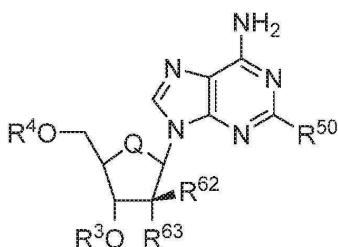
화학식 IVe의 대안적 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0344]

화학식 IVe의 대안적 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

[0345]

대안적 실시양태에서, 화학식 V의 화합물이 개시된다. 추가의 대안적 실시양태에서, 본 발명은 유효량의 화학식 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 방법이다. 특정 실시양태에서, 방법은 혜파시바이러스 이외의 또는 HCV 이외의 단일-가닥 RNA 양성 가닥 바이러스를 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하는 데 효과적인 양의 화학식 V의 화합물의 투여를 포함한다. 대안적 실시양태에서, 방법은 뎅기 바이러스 2 및 황열을 포함하나 이에 제한되지는 않는 플라비비리다에 과의 단일-가닥 RNA 양성 가닥 바이러스를 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하는 데 효과적인 양의 화학식 V의 화합물의 투여를 포함한다. 대안적 실시양태에서, 방법은 단일-가닥 RNA 음성-센스 바이러스를 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하는 데 효과적인 양의 화학식 V의 화합물의 투여를 포함한다. 대안적 실시양태에서, 방법은 이중-가닥 RNA 바이러스를 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하는 데 효과적인 양의 화학식 V의 화합물의 투여를 포함한다.



화학식 V

[0346]

[0347] 여기서:

[0348]

$Q$ 는  $CHR^{65}$ 이고;

[0349]

$R^{50}$ 은 수소,  $NH_2$ , 및  $R^{22}$ 로부터 선택되고;

[0350]

$R^{62}$ 는 수소,  $CH_3$ ,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , 또는 에티닐이고;

[0351]

$R^{63}$ 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모,  $N_3$ ,  $NH_2$ ,  $CN$  또는  $OR^3$ 이고;

[0352]

$R^{65}$ 는  $C_{1-3}$ 알킬 (메틸, 에틸, 이소프로필, 및 시클로프로필 포함) 또는  $C_{1-3}$ 할로알킬 ( $CH_2F$ ,  $CHF_2$ , 및  $CF_3$  포함)이고;

[0353]  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , 및  $R^{22}$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0354] 화학식 V의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다.

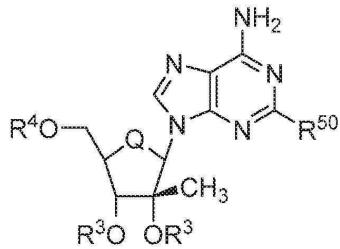
[0355] 화학식 V의 한 실시양태에서,  $R^{65}$ 는 메틸이다.

[0356] 화학식 V의 한 실시양태에서,  $R^{50}$ 은 수소이다.

[0357] 화학식 V의 한 실시양태에서,  $R^{50}$ 은  $-NH_2$ 이다.

[0358] 화학식 V의 한 실시양태에서, Q는  $CHR^{65}$ 이고,  $R^3$ 은 수소이고  $R^{65}$ 는 메틸이고  $R^{50}$ 은 수소이다.

[0359] 대안적 실시양태에서, 화학식 Va의 화합물이 개시된다. 추가의 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Va의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 Va

[0360] 여기서:

[0361]  $Q$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^{50}$ 은 상기와 같이 정의된다.

[0362] 화학식 Va의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다.

[0363] 화학식 Va의 한 실시양태에서,  $R^{65}$ 는 메틸이다.

[0364] 화학식 Va의 한 실시양태에서,  $R^{50}$ 은 수소이다.

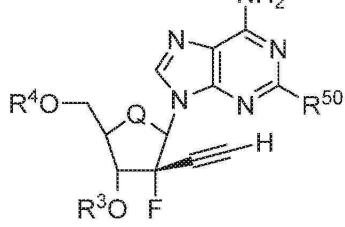
[0365] 화학식 Va의 한 실시양태에서,  $R^{50}$ 은 수소이다.

[0366] 화학식 Va의 한 실시양태에서,  $R^{50}$ 은  $-NH_2$ 이다.

[0367] 화학식 Va의 한 실시양태에서, Q는  $CHR^{65}$ 이고,  $R^3$ 은 수소이고  $R^{65}$ 는 메틸이고  $R^{50}$ 은 수소이다.

[0368] 화학식 Va의 한 실시양태에서, Q는  $CHR^{65}$ 이고,  $R^3$ 은 수소이고  $R^{65}$ 는 시클로프로필이고  $R^{50}$ 은 수소이다.

[0369] 대안적 실시양태에서, 화학식 Vb의 화합물이 개시된다. 추가의 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Vb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 Vb

[0370] 여기서:

[0371] 여기서:

[0372] Q, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>50</sup>은 상기와 같이 정의된다.

[0373] 화학식 Vb의 한 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 수소이다.

[0374] 화학식 Vb의 한 실시양태에서, R<sup>65</sup>는 메틸이다.

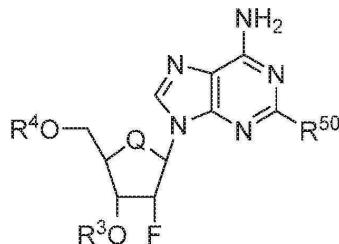
[0375] 화학식 Vb의 한 실시양태에서, R<sup>50</sup>은 수소이다.

[0376] 화학식 Vb의 한 실시양태에서, R<sup>50</sup>은 -NH<sub>2</sub>이다.

[0377] 화학식 Vb의 한 실시양태에서, Q는 CHR<sup>65</sup>이고, R<sup>3</sup>은 수소이고 R<sup>65</sup>는 메틸이고 R<sup>50</sup>은 수소이다.

[0378] 화학식 Vb의 한 실시양태에서, Q는 CHR<sup>65</sup>이고, R<sup>3</sup>은 수소이고 R<sup>65</sup>는 시클로프로필이고 R<sup>50</sup>은 수소이다.

[0379] 대안적 실시양태에서, 화학식 Vc의 화합물이 개시된다. 추가의 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Vc의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 Vc

[0380] 여기서:

[0381] Q, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>50</sup>은 상기와 같이 정의된다.

[0383] 화학식 Vc의 한 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 수소이다.

[0384] 화학식 Vc의 한 실시양태에서, R<sup>65</sup>는 메틸이다.

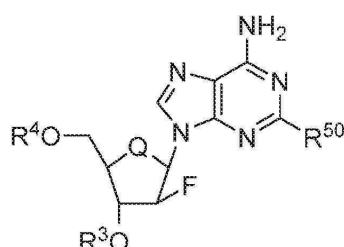
[0385] 화학식 Vc의 한 실시양태에서, R<sup>50</sup>은 수소이다.

[0386] 화학식 Vc의 한 실시양태에서, R<sup>50</sup>은 -NH<sub>2</sub>이다.

[0387] 화학식 Vc의 한 실시양태에서, Q는 CHR<sup>65</sup>이고, R<sup>3</sup>은 수소이고 R<sup>65</sup>는 메틸이고 R<sup>50</sup>은 수소이다.

[0388] 화학식 Vc의 한 실시양태에서, Q는 CHR<sup>65</sup>이고, R<sup>3</sup>은 수소이고 R<sup>65</sup>는 시클로프로필이고 R<sup>50</sup>은 수소이다.

[0389] 대안적 실시양태에서, 화학식 Vd의 화합물이 개시된다. 추가의 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Vd의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 Vd

[0391] 여기서:

[0392] Q,  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^{50}$ 은 상기와 같이 정의된다.

[0393] 화학식 Vd의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다.

[0394] 화학식 Vd의 한 실시양태에서,  $R^{65}$ 는 메틸이다.

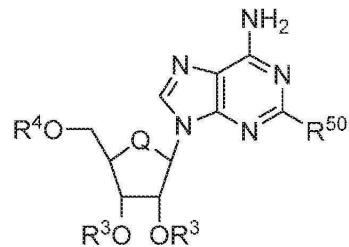
[0395] 화학식 Vd의 한 실시양태에서,  $R^{50}$ 은 수소이다.

[0396] 화학식 Vd의 한 실시양태에서,  $R^{50}$ 은  $-NH_2$ 이다.

[0397] 화학식 Vd의 한 실시양태에서, Q는  $CHR^{65}$ 이고,  $R^3$ 은 수소이고  $R^{65}$ 는 메틸이고  $R^{50}$ 은 수소이다.

[0398] 화학식 Vd의 한 실시양태에서, Q는  $CHR^{65}$ 이고,  $R^3$ 은 수소이고  $R^{65}$ 는 시클로프로필이고  $R^{50}$ 은 수소이다.

[0399] 대안적 실시양태에서, 화학식 Ve의 화합물이 개시된다. 추가의 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Ve의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 Ve

[0401] 여기서:

[0402] Q,  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^{50}$ 은 상기와 같이 정의된다.

[0403] 화학식 Ve의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다.

[0404] 화학식 Ve의 한 실시양태에서,  $R^{65}$ 는 메틸이다.

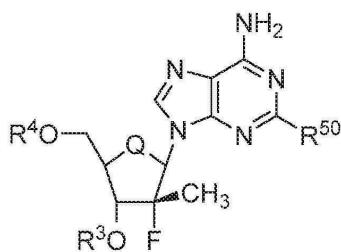
[0405] 화학식 Ve의 한 실시양태에서,  $R^{50}$ 은 수소이다.

[0406] 화학식 Ve의 한 실시양태에서,  $R^{50}$ 은  $-NH_2$ 이다.

[0407] 화학식 Ve의 한 실시양태에서, Q는  $CHR^{65}$ 이고,  $R^3$ 은 수소이고  $R^{65}$ 는 메틸이고  $R^{50}$ 은 수소이다.

[0408] 화학식 Ve의 한 실시양태에서, Q는  $CHR^{65}$ 이고,  $R^3$ 은 수소이고  $R^{65}$ 는 시클로프로필이고  $R^{50}$ 은 수소이다.

[0409] 대안적 실시양태에서, 화학식 Vf의 화합물이 개시된다. 추가의 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Vf의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



[0410] 화학식 Vf

[0411] 여기서:

[0412] Q, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>50</sup>은 상기와 같이 정의된다.

[0413] 화학식 Vf의 한 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 수소이다.

[0414] 화학식 Vf의 한 실시양태에서, R<sup>65</sup>는 메틸이다.

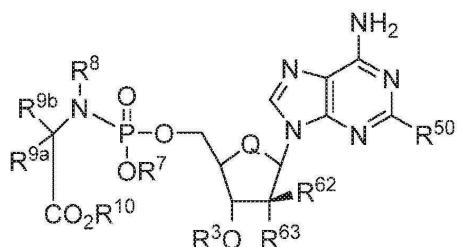
[0415] 화학식 Vf의 한 실시양태에서, R<sup>50</sup>은 수소이다.

[0416] 화학식 Vf의 한 실시양태에서, R<sup>50</sup>은 -NH<sub>2</sub>이다.

[0417] 화학식 Vf의 한 실시양태에서, Q는 CHR<sup>65</sup>이고, R<sup>3</sup>은 수소이고 R<sup>65</sup>는 메틸이고 R<sup>50</sup>은 수소이다.

[0418] 화학식 Ve의 한 실시양태에서, Q는 CHR<sup>65</sup>이고, R<sup>3</sup>은 수소이고 R<sup>65</sup>는 시클로프로필이고 R<sup>50</sup>은 수소이다.

[0419] 대안적 실시양태에서, 화학식 VI의 화합물이 개시된다. 추가의 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



[0420] 화학식 VI

[0421] 여기서:

[0422] Q, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>50</sup>, R<sup>62</sup>, 및 R<sup>63</sup>은 상기와 같이 정의된다.

[0423] 화학식 VI의 한 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 수소이다.

[0424] 화학식 VI의 한 실시양태에서, R<sup>65</sup>는 메틸이다.

[0425] 화학식 VI의 한 실시양태에서, R<sup>50</sup>은 수소이다.

[0426] 화학식 VI의 한 실시양태에서, R<sup>50</sup>은 -NH<sub>2</sub>이다.

[0427] 화학식 VI의 한 실시양태에서, Q는 CHR<sup>65</sup>이고, R<sup>3</sup>은 수소이고 R<sup>65</sup>는 메틸이고 R<sup>50</sup>은 수소이다.

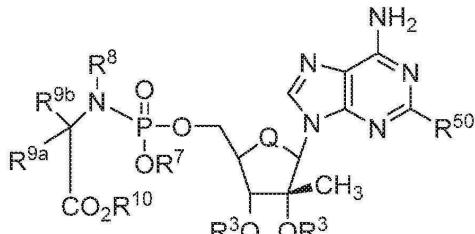
[0428] 화학식 VI의 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0429] 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

[0430] 화학식 VI의 한 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0431] 화학식 VI의 한 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

[0432] 대안적 실시양태에서, 화학식 VIa의 화합물이 개시된다. 추가의 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 VIa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 VIa

[0433]

[0434] 여기서:

[0435] Q,  $R^3$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{3D}$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$ , 및  $R^{50}$ 은 상기와 같이 정의된다.

[0436] 화학식 VIa의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다.

[0437] 화학식 VIa의 한 실시양태에서,  $R^{65}$ 는 메틸이다.

[0438] 화학식 VIa의 한 실시양태에서,  $R^{50}$ 은 수소이다.

[0439] 화학식 VIa의 한 실시양태에서,  $R^{50}$ 은  $-NH_2$ 이다.

[0440] 화학식 VIa의 한 실시양태에서, Q는  $CHR^{65}$ 이고,  $R^3$ 은 수소이고  $R^{65}$ 는 메틸이고  $R^{50}$ 은 수소이다.

[0441] 화학식 VIa의 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

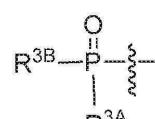
[0442] 화학식 VIa의 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

[0443] 화학식 VIa의 한 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0444] 화학식 VIa의 한 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

[0445] 화학식 VIa의 한 실시양태에서, Q는  $CHR^{65}$ 이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이다.

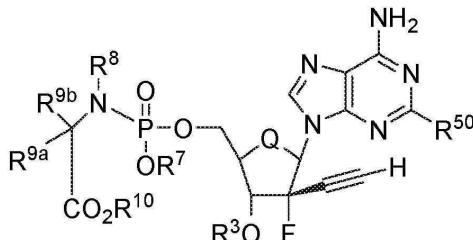
[0446] 화학식 VIa의 한 실시양태에서, Q는  $CHR^{65}$ 이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^{65}$ 는 메틸이고,  $R^{50}$ 은 수소이고,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이다.



[0447] 화학식 VIa의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 독립적으로 수소, 디포스페이트, 트리포스페이트, 임의로 치환된 카르보닐 연결된 아미노산, 또는  $-C(O)R^{3C}$ 로부터 선택된다.

[0448]

대안적 실시양태에서, 화학식 VIb의 화합물이 개시된다. 추가의 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 VIb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 VIb

[0449]

여기서:

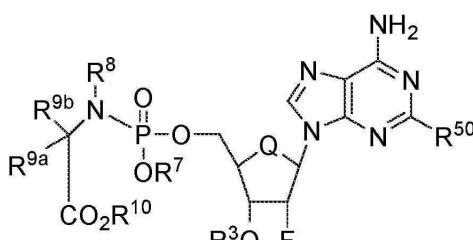
[0451] Q, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup>, R<sup>10</sup>, 및 R<sup>50</sup>은 상기와 같이 정의된다.[0452] 화학식 VIb의 한 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 수소이다.[0453] 화학식 VIb의 한 실시양태에서, R<sup>65</sup>는 메틸이다.[0454] 화학식 VIb의 한 실시양태에서, R<sup>50</sup>은 수소이다.[0455] 화학식 VIb의 한 실시양태에서, R<sup>50</sup>은 -NH<sub>2</sub>이다.[0456] 화학식 VIb의 한 실시양태에서, Q는 CHR<sup>65</sup>이고, R<sup>3</sup>은 수소이고 R<sup>65</sup>는 메틸이고 R<sup>50</sup>은 수소이다.

[0457] 화학식 VIb의 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0458] 화학식 VIb의 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

[0459] 화학식 VIb의 한 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 페닐이고, R<sup>8</sup>은 수소이고, R<sup>9a</sup>는 메틸이고, R<sup>9b</sup>는 수소이고, R<sup>10</sup>은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.[0460] 화학식 VIb의 한 실시양태에서, R<sup>7</sup>은 페닐이고, R<sup>8</sup>은 수소이고, R<sup>9a</sup>는 메틸이고, R<sup>9b</sup>는 수소이고, R<sup>10</sup>은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.[0461] 화학식 VIb의 한 실시양태에서, Q는 CHR<sup>65</sup>이고, R<sup>3</sup>은 수소이고 R<sup>7</sup>은 페닐이고 R<sup>8</sup>은 수소이고, R<sup>9a</sup>는 메틸이고, R<sup>9b</sup>는 수소이고, R<sup>10</sup>은 이소프로필이다.[0462] 화학식 VIb의 한 실시양태에서, Q는 CHR<sup>65</sup>이고, R<sup>3</sup>은 수소이고, R<sup>65</sup>는 메틸이고, R<sup>50</sup>은 수소이고, R<sup>7</sup>은 페닐이고, R<sup>8</sup>은 수소이고, R<sup>9a</sup>는 메틸이고, R<sup>9b</sup>는 수소이고, R<sup>10</sup>은 이소프로필이다.

[0463] 대안적 실시양태에서, 화학식 VIc의 화합물이 개시된다. 추가의 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 VIc의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 VIc

[0464]

[0465] 여기서:

[0466] Q,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$ , 및  $R^{50}$ 은 상기와 같이 정의된다.

[0467] 화학식 VIc의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다.

[0468] 화학식 VIc의 한 실시양태에서,  $R^{65}$ 는 메틸이다.

[0469] 화학식 VIc의 한 실시양태에서,  $R^{50}$ 은 수소이다.

[0470] 화학식 VIc의 한 실시양태에서,  $R^{50}$ 은  $-NH_2$ 이다.

[0471] 화학식 VIc의 한 실시양태에서, Q는  $CHR^{65}$ 이고,  $R^3$ 은 수소이고  $R^{65}$ 는 메틸이고  $R^{50}$ 은 수소이다.

[0472] 화학식 VIc의 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0473] 화학식 VIc의 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

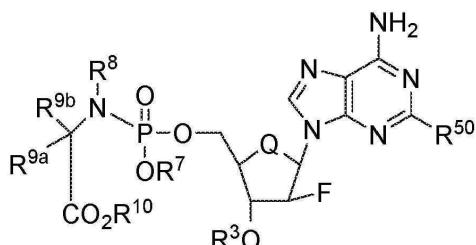
[0474] 화학식 VIc의 한 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0475] 화학식 VIc의 한 실시양태에서,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

[0476] 화학식 VIc의 한 실시양태에서, Q는  $CHR^{65}$ 이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이다.

[0477] 화학식 VIc의 한 실시양태에서, Q는  $CHR^{65}$ 이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^{65}$ 는 메틸이고,  $R^{50}$ 은 수소이고,  $R^7$ 은 페닐이고,  $R^8$ 은 수소이고,  $R^{9a}$ 는 메틸이고,  $R^{9b}$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 이소프로필이다.

[0478] 대안적 실시양태에서, 화학식 VIId의 화합물이 개시된다. 추가의 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 VIId의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 VIId

[0479] 여기서:

[0481] Q,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$ , 및  $R^{50}$ 은 상기와 같이 정의된다.

[0482] 화학식 VIId의 한 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다.

[0483] 화학식 VIId의 한 실시양태에서,  $R^{65}$ 는 메틸이다.

[0484] 화학식 VIId의 한 실시양태에서,  $R^{50}$ 은 수소이다.

[0485] 화학식 VIId의 한 실시양태에서,  $R^{50}$ 은  $-NH_2$ 이다.

[0486] 화학식 VIId의 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0487] 화학식 VI<sup>d</sup>의 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

[0488] 화학식 VI<sup>d</sup>의 한 실시양태에서, Q는  $\text{CHR}^{65}$ 이고,  $\text{R}^3$ 은 수소이고  $\text{R}^{65}$ 는 메틸이고  $\text{R}^{50}$ 은 수소이다.

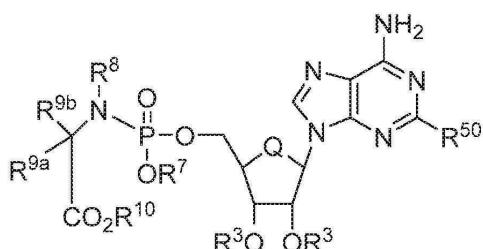
[0489] 화학식 VI<sup>d</sup>의 한 실시양태에서,  $\text{R}^7$ 은 페닐이고,  $\text{R}^8$ 은 수소이고,  $\text{R}^{9a}$ 는 메틸이고,  $\text{R}^{9b}$ 는 수소이고,  $\text{R}^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0490] 화학식 VI<sup>d</sup>의 한 실시양태에서,  $\text{R}^7$ 은 페닐이고,  $\text{R}^8$ 은 수소이고,  $\text{R}^{9a}$ 는 메틸이고,  $\text{R}^{9b}$ 는 수소이고,  $\text{R}^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

[0491] 화학식 VI<sup>d</sup>의 한 실시양태에서, Q는  $\text{CHR}^{65}$ 이고,  $\text{R}^3$ 은 수소이고,  $\text{R}^7$ 은 페닐이고,  $\text{R}^8$ 은 수소이고,  $\text{R}^{9a}$ 는 메틸이고,  $\text{R}^{9b}$ 는 수소이고,  $\text{R}^{10}$ 은 이소프로필이다.

[0492] 화학식 VI<sup>d</sup>의 한 실시양태에서, Q는  $\text{CHR}^{65}$ 이고,  $\text{R}^3$ 은 수소이고,  $\text{R}^{65}$ 는 메틸이고,  $\text{R}^{50}$ 은 수소이고,  $\text{R}^7$ 은 페닐이고,  $\text{R}^8$ 은 수소이고,  $\text{R}^{9a}$ 는 메틸이고,  $\text{R}^{9b}$ 는 수소이고,  $\text{R}^{10}$ 은 이소프로필이다.

[0493] 대안적 실시양태에서, 화학식 VI<sup>e</sup>의 화합물이 개시된다. 추가의 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 VI<sup>e</sup>의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 VI<sup>e</sup>

[0494]

여기서:

[0496] Q,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^{9a}$ ,  $\text{R}^{9b}$ ,  $\text{R}^{10}$ , 및  $\text{R}^{50}$ 은 상기와 같이 정의된다.

[0497] 화학식 VI<sup>e</sup>의 한 실시양태에서,  $\text{R}^3$ 은 수소이다.

[0498] 화학식 VI<sup>e</sup>의 한 실시양태에서,  $\text{R}^{65}$ 는 메틸이다.

[0499] 화학식 VI<sup>e</sup>의 한 실시양태에서,  $\text{R}^{50}$ 은 수소이다.

[0500] 화학식 VI<sup>e</sup>의 한 실시양태에서,  $\text{R}^{50}$ 은  $-\text{NH}_2$ 이다.

[0501] 화학식 VI<sup>e</sup>의 한 실시양태에서, Q는  $\text{CHR}^{65}$ 이고,  $\text{R}^3$ 은 수소이고  $\text{R}^{65}$ 는 메틸이고  $\text{R}^{50}$ 은 수소이다.

[0502] 화학식 VI<sup>e</sup>의 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0503] 화학식 VI<sup>e</sup>의 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

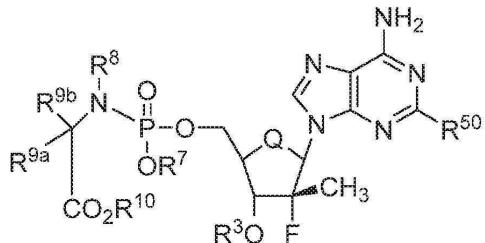
[0504] 화학식 VI<sup>e</sup>의 한 실시양태에서,  $\text{R}^7$ 은 페닐이고,  $\text{R}^8$ 은 수소이고,  $\text{R}^{9a}$ 는 메틸이고,  $\text{R}^{9b}$ 는 수소이고,  $\text{R}^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0505] 화학식 VI<sup>e</sup>의 한 실시양태에서,  $\text{R}^7$ 은 페닐이고,  $\text{R}^8$ 은 수소이고,  $\text{R}^{9a}$ 는 메틸이고,  $\text{R}^{9b}$ 는 수소이고,  $\text{R}^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

[0506] 화학식 VI<sup>e</sup>의 한 실시양태에서, Q는  $\text{CHR}^{65}$ 이고,  $\text{R}^3$ 은 수소이고,  $\text{R}^7$ 은 페닐이고,  $\text{R}^8$ 은 수소이고,  $\text{R}^{9a}$ 는 메틸이고,  $\text{R}^{9b}$ 는 수소이고,  $\text{R}^{10}$ 은 이소프로필이다.

[0507] 화학식 VIe의 한 실시양태에서, Q는  $\text{CHR}^{65}$ 이고,  $\text{R}^3$ 은 수소이고,  $\text{R}^{65}$ 는 메틸이고,  $\text{R}^{50}$ 은 수소이고,  $\text{R}^7$ 은 페닐이고,  $\text{R}^8$ 은 수소이고,  $\text{R}^{9a}$ 는 메틸이고,  $\text{R}^{9b}$ 는 수소이고,  $\text{R}^{10}$ 은 이소프로필이다.

[0508] 대안적 실시양태에서, 화학식 VIIf의 화합물이 개시된다. 추가의 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 VIIf의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 VIIf

[0509] 여기서:

[0511]  $\text{Q}$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^{9a}$ ,  $\text{R}^{9b}$ ,  $\text{R}^{10}$ , 및  $\text{R}^{50}$ 은 상기와 같이 정의된다.

[0512] 화학식 VIIf의 한 실시양태에서,  $\text{R}^3$ 은 수소이다.

[0513] 화학식 VIIf의 한 실시양태에서,  $\text{R}^{65}$ 는 메틸이다.

[0514] 화학식 VIIf의 한 실시양태에서,  $\text{R}^{50}$ 은 수소이다.

[0515] 화학식 VIIf의 한 실시양태에서,  $\text{R}^{50}$ 은  $-\text{NH}_2$ 이다.

[0516] 화학식 VIIf의 한 실시양태에서, Q는  $\text{CHR}^{65}$ 이고,  $\text{R}^3$ 은 수소이고  $\text{R}^{65}$ 는 메틸이고  $\text{R}^{50}$ 은 수소이다.

[0517] 화학식 VIIf의 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 L-배위로 존재한다.

[0518] 화학식 VIIf의 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 D-배위로 존재한다.

[0519] 화학식 VIIf의 한 실시양태에서,  $\text{R}^7$ 은 페닐이고,  $\text{R}^8$ 은 수소이고,  $\text{R}^{9a}$ 는 메틸이고,  $\text{R}^{9b}$ 는 수소이고,  $\text{R}^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 L-배위로 존재한다.

[0520] 화학식 VIIf의 한 실시양태에서,  $\text{R}^7$ 은 페닐이고,  $\text{R}^8$ 은 수소이고,  $\text{R}^{9a}$ 는 메틸이고,  $\text{R}^{9b}$ 는 수소이고,  $\text{R}^{10}$ 은 이소프로필이고, 포스포르아미드는 D-배위로 존재한다.

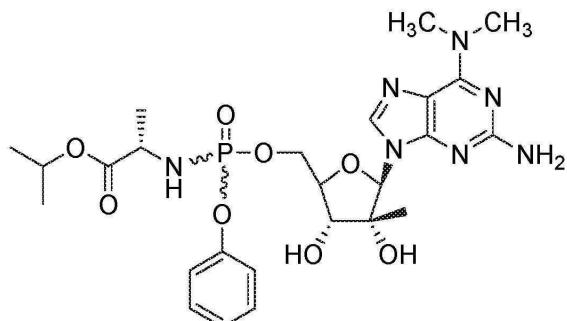
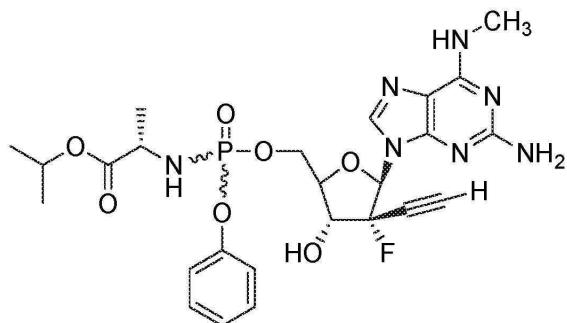
[0521] 화학식 VIIf의 한 실시양태에서, Q는  $\text{CHR}^{65}$ 이고,  $\text{R}^3$ 은 수소이고,  $\text{R}^7$ 은 페닐이고,  $\text{R}^8$ 은 수소이고,  $\text{R}^{9a}$ 는 메틸이고,  $\text{R}^{9b}$ 는 수소이고,  $\text{R}^{10}$ 은 이소프로필이다.

[0522] 화학식 VIIf의 한 실시양태에서, Q는  $\text{CHR}^{65}$ 이고,  $\text{R}^3$ 은 수소이고,  $\text{R}^{65}$ 는 메틸이고,  $\text{R}^{50}$ 은 수소이고,  $\text{R}^7$ 은 페닐이고,  $\text{R}^8$ 은 수소이고,  $\text{R}^{9a}$ 는 메틸이고,  $\text{R}^{9b}$ 는 수소이고,  $\text{R}^{10}$ 은 이소프로필이다.

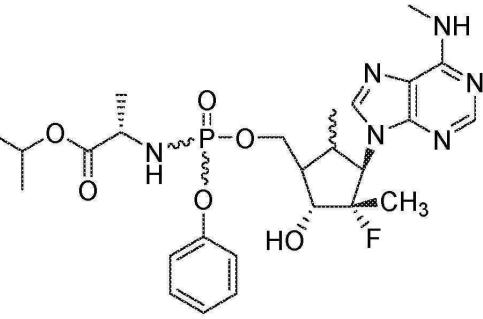
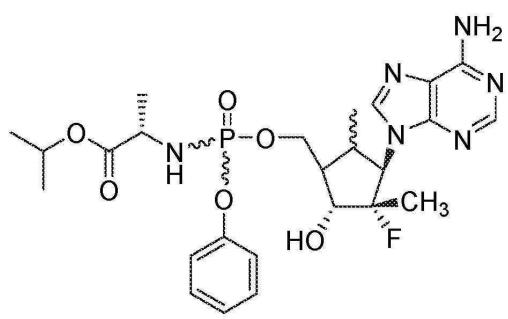
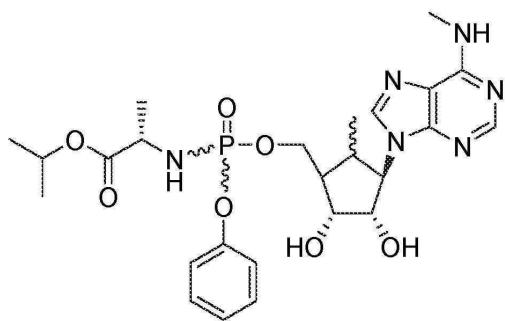
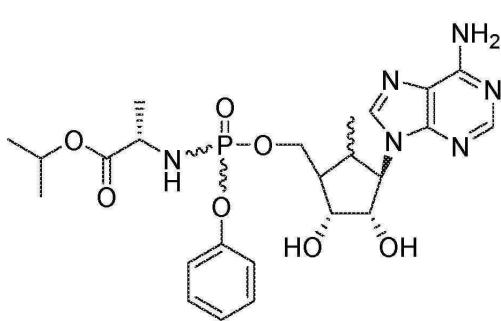
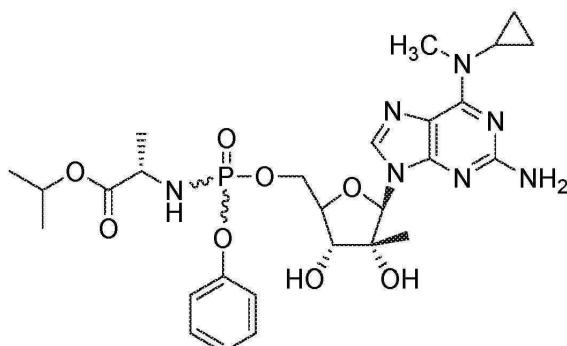
[0523] 상기 화학식 중 임의의 것에서의 인은 키랄일 수 있고, 따라서, R 또는 S 거울상이성질체 또는 라세미 혼합물을 포함한 그의 혼합물로서 제공될 수 있다.

[0524]

비제한적 실시양태는 하기를 포함한다.



[0525]



[0526]

[0527]

한 실시양태에서, 본원에 기재된, 예를 들어 혜파시바이러스 또는 HCV 이외의, RNA 바이러스에 감염된 숙주를 치료하기 위한 화합물, 방법, 및 조성물이 제공된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 또 다른 항-RNA 바이러스 작용제와 조합하여 치료를 필요로 하는 감염된 숙주를 치료하기 위해 유효량으로 투여될 수 있

다. 특정 실시양태에서, 동일하거나 상이한 경로를 조정하거나 또는 바이러스에서 상이한 표적을 억제하는 약물의 조합물을 투여하는 것이 유용하다. 개시된 2'-치환된-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린 뉴클레오티드가 폴리머라제 억제제이므로, 화합물을 프로테아제 억제제 또는 NS5A 억제제와 조합하여 숙주에게 투여하는 것이 유리할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 구조적으로 상이한 폴리머라제 억제제 예컨대 본원에 기재되거나 또는 달리 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 또 다른 화합물과 조합하여 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 리바이린 및/또는 인터페론과 조합하여 투여될 수 있다.

[0528] 본 발명의 2'-치환된-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린 뉴클레오티드는 전형적으로 경구로, 예를 들어 환체 또는 정제 형태로 투여되지만, 정맥내, 경피, 피하, 국소, 비경구, 또는 다른 적합한 경로를 포함하여 담당 의사가 적절한 것으로 간주하는 또 다른 경로를 통해 투여될 수 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0529] 본원에 개시된 발명은 임의로 제약상 허용되는 담체 중의, 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 투여를 포함하는, RNA 바이러스의 인간 또는 또 다른 숙주 동물에서의 감염 또는 그에 대한 노출을 치료하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 그의 용도, 방법, 및 조성물이다. 본원에 기재된 화합물은 항-RNA 활성을 보유하거나, 또는 이러한 활성을 나타내는 화합물로 대사된다. 특정 실시양태에서, 방법은 혜파시바이러스 이외의 또는 HCV 이외의 단일-가닥 RNA 양성 가닥 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함한다. 대안적 실시양태에서, 텅기 바이러스 2 및 황열을 포함하나 이에 제한되지는 않는 플라비비리다에 과의 단일-가닥 RNA 양성 가닥 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함하는 방법이 제공된다. 대안적 실시양태에서, 단일-가닥 RNA 음성-센스 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함하는 방법이 제공된다. 대안적 실시양태에서, 이중-가닥 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여를 포함하는 방법이 제공된다.

[0530] 화합물 및 조성물은 또한 RNA 바이러스 노출에 관련되거나 또는 그 결과로서 발생하는 병태를 치료하는 데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 화합물 또는 화합물을 포함하는 제제는 또한 RNA 바이러스 항체- 또는 RNA 바이러스 항원-양성인 개체에서 임상 질병의 진행을 예방적으로 방지 또는 지연시키는 데 사용될 수 있다.

[0531] 특히, 하기 기재된 바와 같은 2'-치환된-N<sup>6</sup>-메틸-2,6-디아미노퓨린 뉴클레오티드의 5'-안정화된 포스페이트 전구약물 또는 유도체, 뿐만 아니라 2'-치환된-N<sup>6</sup>-디메틸-2,6-디아미노퓨린 뉴클레오티드, 및 다른 2'-치환된-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린 뉴클레오티드는, 예를 들어 혜파시바이러스 이외의 또는 HCV 이외의 RNA 바이러스에 대해 고도로 활성인 것으로 밝혀졌다.

[0532] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 기재된 화합물은  $\beta$ -D-배위로 제공된다. 대안적 실시양태에서, 화합물은  $\beta$ -L-배위로 제공될 수 있다. 마찬가지로, 키랄성을 나타내는 임의의 치환기는 라세미, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 형태 또는 그의 임의의 혼합물로 제공될 수 있다. 인이 키랄성을 나타내는 포스포르아미데이트, 티오포스포르아미데이트 또는 다른 안정화된 인 전구약물이 R<sup>4</sup> 안정화된 포스페이트 전구약물로서 사용되는 경우, 이는 R 또는 S 키랄 인 유도체 또는 라세미 혼합물을 포함한 그의 혼합물로서 제공될 수 있다. 포스포르아미데이트 또는 티오포스포르아미데이트의 아미노산은 D- 또는 L-배위, 또는 라세미 혼합물을 포함한 그의 혼합물로 존재할 수 있다. 이들 입체배위의 모든 조합은 본원에 기재된 발명에 포함된다.

[0533] 본 발명은 하기 특색을 포함한다:

[0534] (a) RNA 바이러스 감염 및 한 실시양태에서, 혜파시바이러스 이외의 또는 HCV 이외의 바이러스의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I-VI 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물;

[0535] (b) RNA 바이러스 감염 혜파시바이러스 이외의 또는 HCV 이외의 바이러스의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서

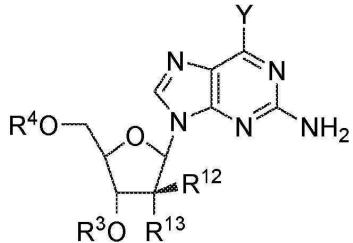
화학식 I-VI 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물의 용도;

[0536] (c) RNA 바이러스 감염, 예를 들어, 헤파시바이러스 이외의 또는 HCV 이외의 바이러스를 치료하기 위한 치료 용도를 위해 의도된 의약을 제조하는 방법이며, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I-VI이 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는 방법; 및

[0537] (d) 헤파시바이러스 이외의 또는 HCV 이외의 RNA 바이러스를 치료하기 위한 숙주-치료 유효량의 화학식 I-VI 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 제제.

[0538] I. 본 발명의 2'-데옥시-2'-치환된-2-변형된-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린 뉴클레오티드

[0539] 본 발명의 활성 화합물은 예를 들어 화학식 I에 도시된 화합물이며, 이는 그의 제약상 허용되는 조성물, 염 또는 전구약물로 제공될 수 있다.



[0540] 화학식 I

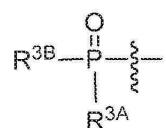
[0541] 여기서:

[0542] Y는 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>이고;

[0543] R<sup>1</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬 (메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 펜틸 포함), C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>할로알킬 (CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 및 CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 포함), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(헥테로사이클), -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(아릴), -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(헥테로아릴), -OR<sup>25</sup>, -C(O)R<sup>3C</sup> (-C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(O)OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, 및 -C(O)OC<sub>5</sub>H<sub>11</sub> 포함), -C(S)R<sup>3D</sup>, 또는 -SO<sub>2</sub>R<sup>28</sup>이며 이들 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0544] R<sup>2</sup>는 수소, 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>알킬 (메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 펜틸 포함), C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>할로알킬 (CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 및 CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 포함), 임의로 치환된 -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬), 임의로 치환된 -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(헥테로사이클), 임의로 치환된 -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(아릴), 임의로 치환된 -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(헥테로아릴), -C(O)R<sup>3C</sup> (-C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(O)OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, 및 -C(O)OC<sub>5</sub>H<sub>11</sub> 포함), -C(S)R<sup>3D</sup>, 또는 -SO<sub>2</sub>R<sup>28</sup>이고;

[0545] 여기서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 중 적어도 1개는 메틸, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> 또는 CF<sub>3</sub>이고;



[0546] R<sup>3</sup>은 수소, R<sup>3A</sup>, 디포스페이트, 트리포스페이트, 임의로 치환된 카르보닐 연결된 아미노산, 또는 -C(O)R<sup>3C</sup>이고;

[0547] R<sup>3A</sup>는 O<sup>-</sup>, OH, -O-임의로 치환된 아릴, -O-임의로 치환된 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택될 수 있고;

[0548] R<sup>3B</sup>는 O<sup>-</sup>, OH, 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르로부터 선택될

수 있고;

[0549]  $R^3$ 는 알킬, 알케닐, 알키닐,  $-(C_0-C_2)$ (시클로알킬),  $-(C_0-C_2)$ (헵테로시클로),  $-(C_0-C_2)$ (아릴),  $-(C_0-C_2)$ (헵테로아릴),  $-O-$ 알킬,  $-O-$ 알케닐,  $-O-$ 알키닐,  $-O-(C_0-C_2)$ (시클로알킬),  $-O-(C_0-C_2)$ (헵테로시클로),  $-O-(C_0-C_2)$ (아릴), 또는  $-O-(C_0-C_2)$ (헵테로아릴)이며, 이를 각각은 임의로 치환될 수 있고;

[0550]  $R^4$ 는 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트, 또는 포스포르아미데이트, 티오포스포르아미데이트, 또는 숙주 인간 또는 동물에서 생체내에서 모노포스페이트, 디포스페이트 또는 트리포스페이트로 대사되는 임의의 다른 모이어티를 포함하나 이에 제한되지는 않는 안정화된 포스페이트 전구약물을거나; 또는

[0551]  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 결합되어 있는 산소와 함께 3',5'-시클릭 포스페이트 전구약물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 3',5'-시클릭 전구약물을 형성할 수 있고;

[0552]  $R^{12}$ 는 수소,  $CH_3$ ,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , 또는 에티닐이고;

[0553]  $R^{13}$ 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모,  $N_3$ ,  $NH_2$ ,  $CN$  또는  $OR^3$ 이며;

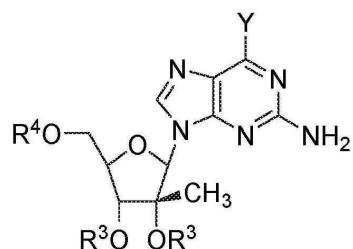
[0554] 여기서  $R^{12}$ 가 메틸인 경우에,  $R^{13}$ 은 브로모, 클로로,  $N_3$ ,  $NH_2$ ,  $CN$  또는  $OR^3$ 이다.

[0555] 안정화된 포스페이트 전구약물은 모노, 디, 또는 트리포스페이트를 전달할 수 있는 임의의 모이어티이다.

[0556] 대안적 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$  중 적어도 1개는 시클로프로필이다.

[0557] 대안적 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^2$  중 적어도 1개는 시클로펜틸이다.

[0558] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.

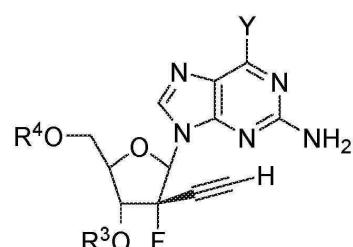


화학식 Ia

[0559] 여기서:

[0561] Y,  $R^3$  및  $R^4$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0562] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Ib의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.

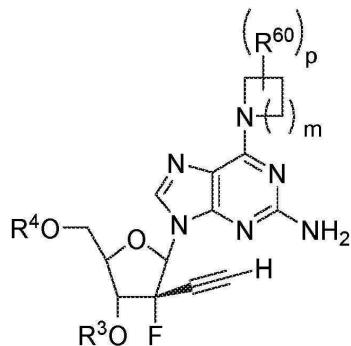


화학식 Ib

[0563] 여기서:

[0565] Y, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

[0566] 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Ib'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.

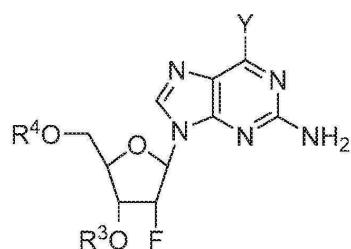


[0567] 화학식 Ib'

[0568] 여기서:

[0569] R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>60</sup>, m, 및 p는 상기 정의된다.

[0570] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Ic의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.

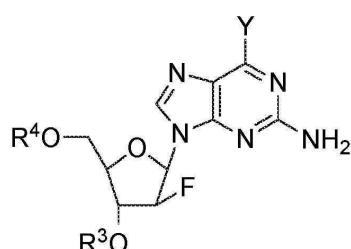


[0571] 화학식 Ic

[0572] 여기서:

[0573] Y, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

[0574] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Id의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.

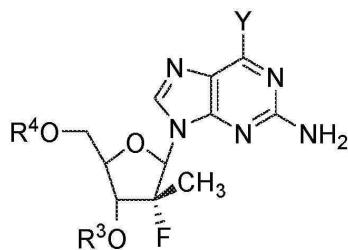


[0575] 화학식 Id

[0576] 여기서:

[0577] Y, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

[0578] 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Ie의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 Ie

[0579]

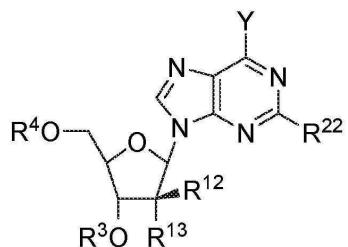
여기서:

[0581]

Y, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

[0582]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 II

[0583]

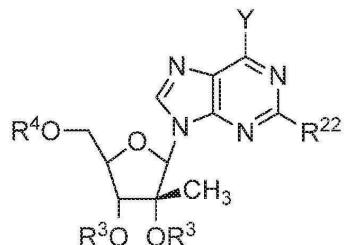
여기서:

[0585]

Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> 및 R<sup>22</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

[0586]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIa

[0587]

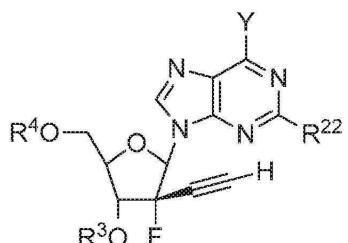
여기서:

[0589]

Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>22</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

[0590]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIb

[0591]

[0592]

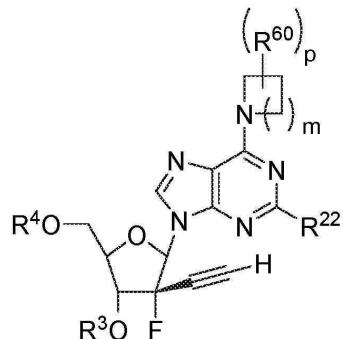
여기서:

[0593]

Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>22</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

[0594]

대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIb'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIb'

[0595]

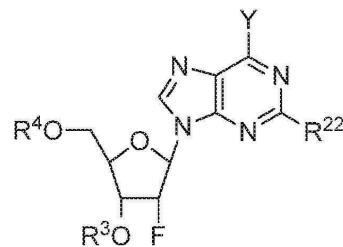
여기서:

[0597]

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>60</sup>, m, 및 p는 상기 정의된 바와 같다.

[0598]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIc의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIc

[0599]

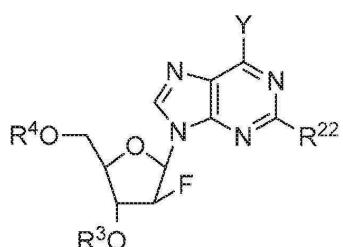
여기서:

[0601]

Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>22</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

[0602]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIId의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIId

[0603]

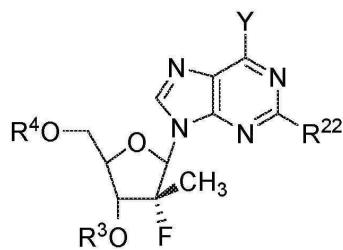
여기서:

[0605]

Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>22</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

[0606]

대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIe의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIe

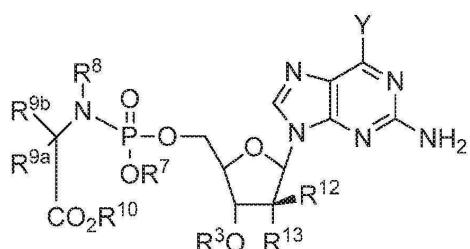
[0607]

[0608]

여기서:  $Y, R^3, R^4$ , 및  $R^{22}$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0610]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



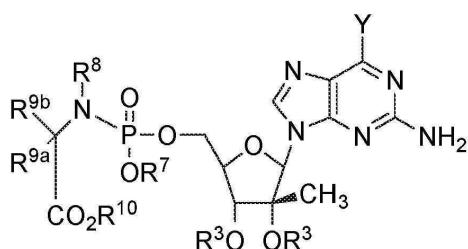
화학식 III

[0611]

여기서 가변기  $Y, R^3, R^7, R^8, R^{9a}, R^{9b}, R^{10}, R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 본원에 기재된다.

[0613]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIIa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



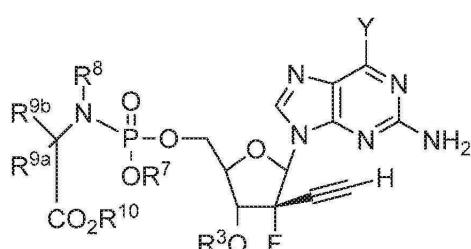
화학식 IIIa

[0614]

여기서 가변기  $Y, R^3, R^7, R^8, R^{9a}, R^{9b}$  및  $R^{10}$ 은 본원에 기재된다.

[0616]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIIb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIIb

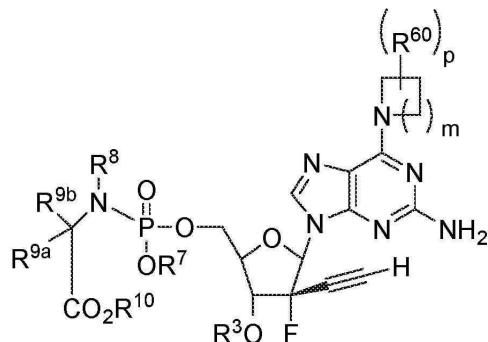
[0617]

여기서 가변기  $Y, R^3, R^7, R^8, R^{9a}, R^{9b}$  및  $R^{10}$ 은 본원에 기재된다.

[0619]

대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료

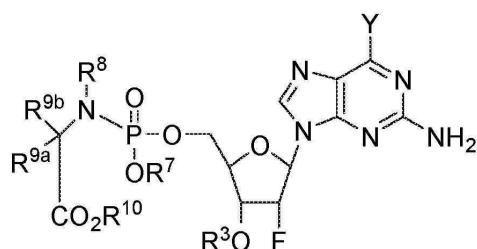
하기 위한 유효량의 화학식 IIIb'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIIb'

[0620] 여기서 가변기  $Y$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{60}$ ,  $m$ , 및  $p$ 는 본원에 기재된다.

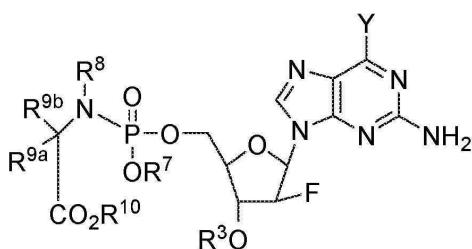
[0621] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIIc의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIIc

[0622] 여기서 가변기  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$  및  $R^{10}$ 은 본원에 기재된다.

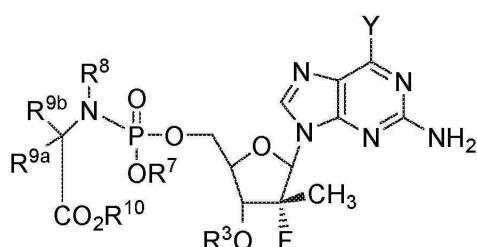
[0623] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIId의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIId

[0624] 여기서 가변기  $Y$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$  및  $R^{10}$ 은 본원에 기재된다.

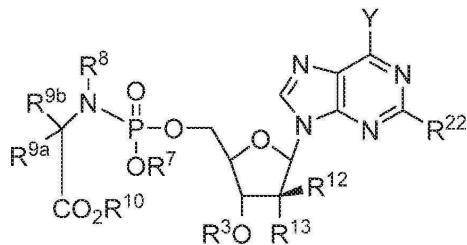
[0625] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IIIE의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 IIIE

[0630] 여기서 가변기  $Y$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$  및  $R^{10}$ 은 본원에 기재된다.

[0631] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



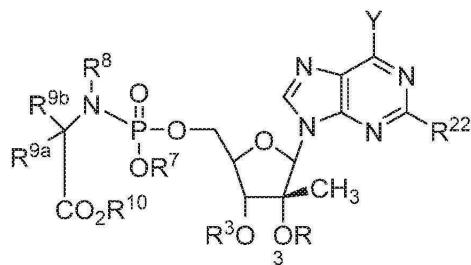
화학식 IV

[0632]

[0633] 여기서 가변기  $Y$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  및  $R^{22}$ 은 본원에 기재된다.

[0634]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IVa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



[0635]

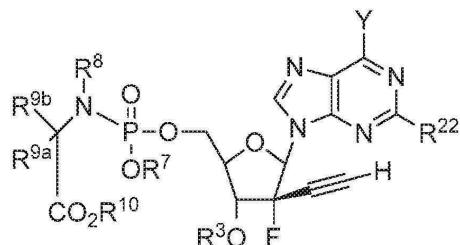
화학식 IVa

[0636]

여기서 가변기  $Y$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$  및  $R^{22}$ 은 본원에 기재된다.

[0637]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IVb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



[0638]

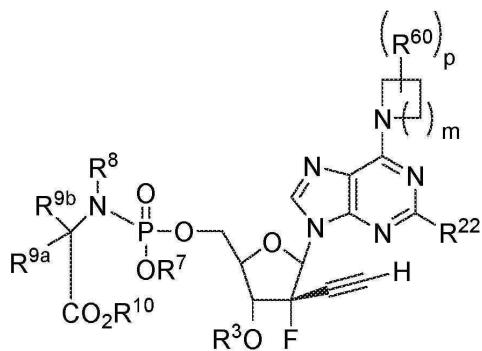
화학식 IVb

[0639]

여기서 가변기  $Y$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$  및  $R^{22}$ 은 본원에 기재된다.

[0640]

대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IVb'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



[0641]

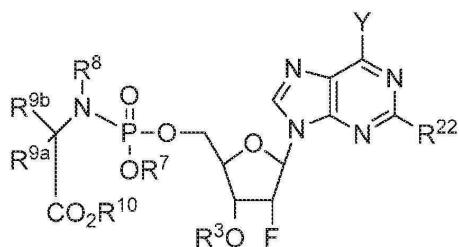
화학식 IVb'

[0642]

여기서 가변기 R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>60</sup>, m, 및 p는 본원에 기재된다.

[0643]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IVc의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



[0644]

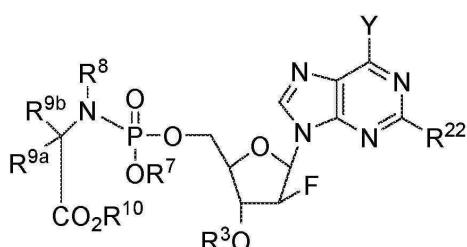
화학식 IVc

[0645]

여기서 가변기 Y, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup>, R<sup>10</sup> 및 R<sup>22</sup>는 본원에 기재된다.

[0646]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IVd의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



[0647]

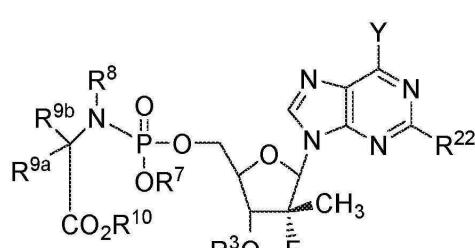
화학식 IVd

[0648]

여기서 가변기 Y, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9a</sup>, R<sup>9b</sup>, R<sup>10</sup> 및 R<sup>22</sup>는 본원에 기재된다.

[0649]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 IVe의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.

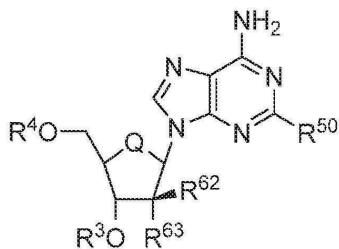


[0650]

화학식 IVe

[0651] 여기서 가변기  $Y$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$ , 및  $R^{22}$ 는 본원에 기재된다.

[0652] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



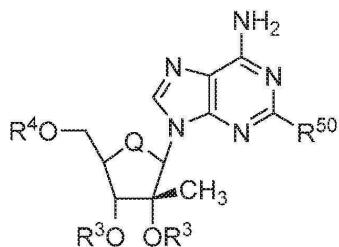
화학식 V

[0653]

여기서:

[0655]  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{50}$ ,  $R^{62}$ ,  $R^{63}$ , 및 Q는 상기 정의된다.

[0656] 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



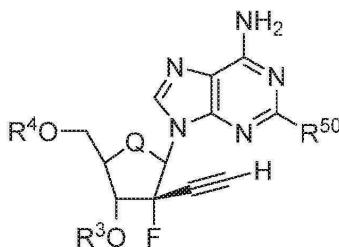
화학식 Va

[0657]

여기서:

[0659]  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{50}$ , 및 Q는 상기 정의된다.

[0660] 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Vb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



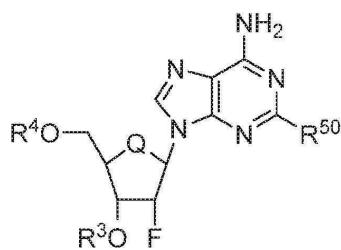
화학식 Vb

[0661]

여기서:

[0663]  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{50}$ , 및 Q는 상기 정의된다.

[0664] 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Vc의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 Vc

[0665]

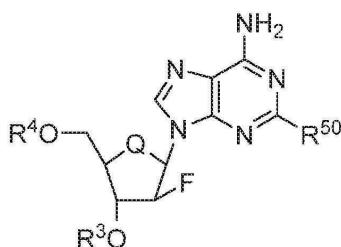
여기서:

[0667]

 $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{50}$ , 및 Q는 상기 정의된다.

[0668]

대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Vd의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 Vd

[0669]

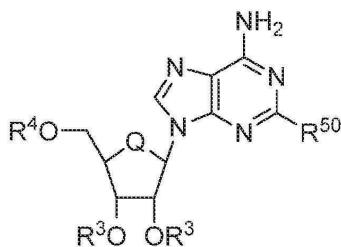
여기서:

[0671]

 $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{50}$ , 및 Q는 상기 정의된다.

[0672]

대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Ve의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 Ve

[0673]

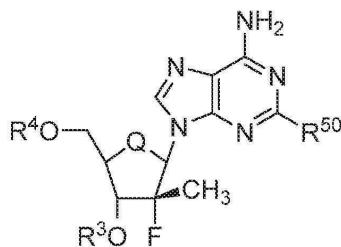
여기서:

[0675]

 $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{50}$ , 및 Q는 상기 정의된다.

[0676]

대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 Vf의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 Vf

[0677]

[0678]

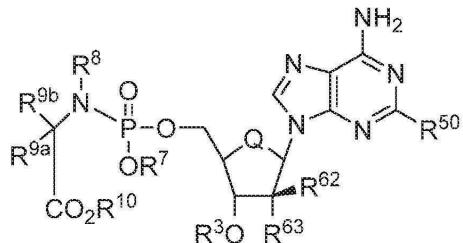
여기서:

[0679]

 $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{50}$ , 및 Q는 상기 정의된다.

[0680]

대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 VI

[0681]

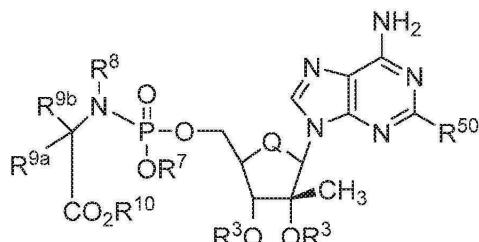
여기서:

[0682]

 $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{50}$ ,  $R^{62}$ , 및  $R^{63}$  및 Q는 상기 정의된다.

[0684]

대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 VIa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 VIa

[0685]

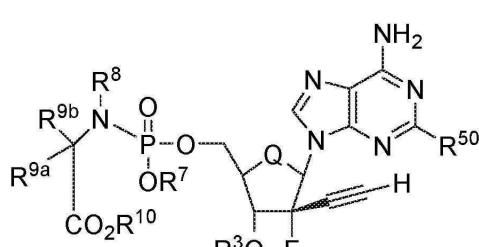
여기서:

[0687]

 $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{50}$ , 및 Q는 상기 정의된다.

[0688]

대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 VIb의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



화학식 VIb

[0689]

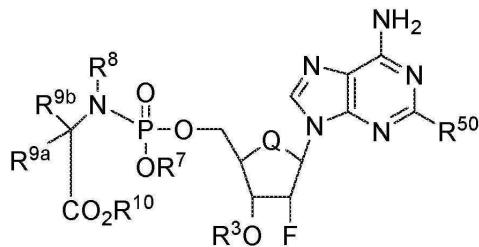
여기서:

[0691]

 $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{50}$ , 및 Q는 상기 정의된다.

[0692]

대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 VIc의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



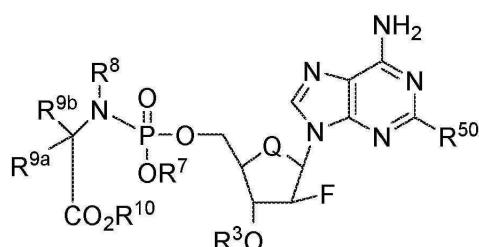
[0693]

화학식 VIc

[0694] 여기서:

[0695]  $R^3, R^7, R^8, R^{9a}, R^{9b}, R^{10}, R^{50}$ , 및 Q는 상기 정의된다.

[0696] 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 VIc의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



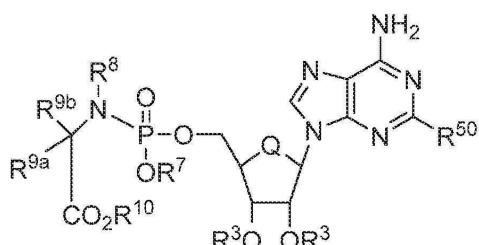
[0697]

화학식 VIc

[0698] 여기서:

[0699]  $R^3, R^7, R^8, R^{9a}, R^{9b}, R^{10}, R^{50}$ , 및 Q는 상기 정의된다.

[0700] 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 VIc의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



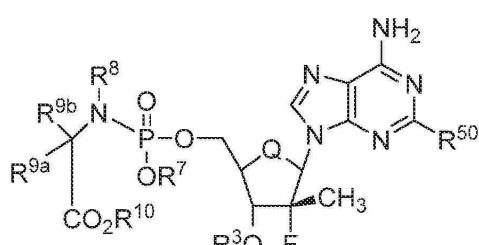
[0701]

화학식 VIc

[0702] 여기서:

[0703]  $R^3, R^7, R^8, R^{9a}, R^{9b}, R^{10}, R^{50}$ , 및 Q는 상기 정의된다.

[0704] 대안적 실시양태에서, 본 발명은 RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 VIc의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.



[0705]

화학식 VIc

[0706]

여기서:

[0707]

 $R^3, R^7, R^8, R^{9a}, R^{9b}, R^{10}, R^{50}$ , 및 Q는 상기 정의된다.

[0708]

전형적 실시양태에서, 화합물은 상응하는 뉴클레오시드 (즉, 자연 발생 배위)와 관련하여  $\beta$ -D 이성질체이다. 대안적 배위에서, 화합물은  $\beta$ -L 이성질체로서 제공된다. 화합물은 전형적으로 반대 거울상이성질체를 적어도 90% 함유하지 않고, 반대 거울상이성질체를 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 심지어 100% 함유하지 않을 수 있다. 달리 기재되지 않는 한, 화합물은 반대 거울상이성질체를 적어도 90% 함유하지 않는다.

[0709]

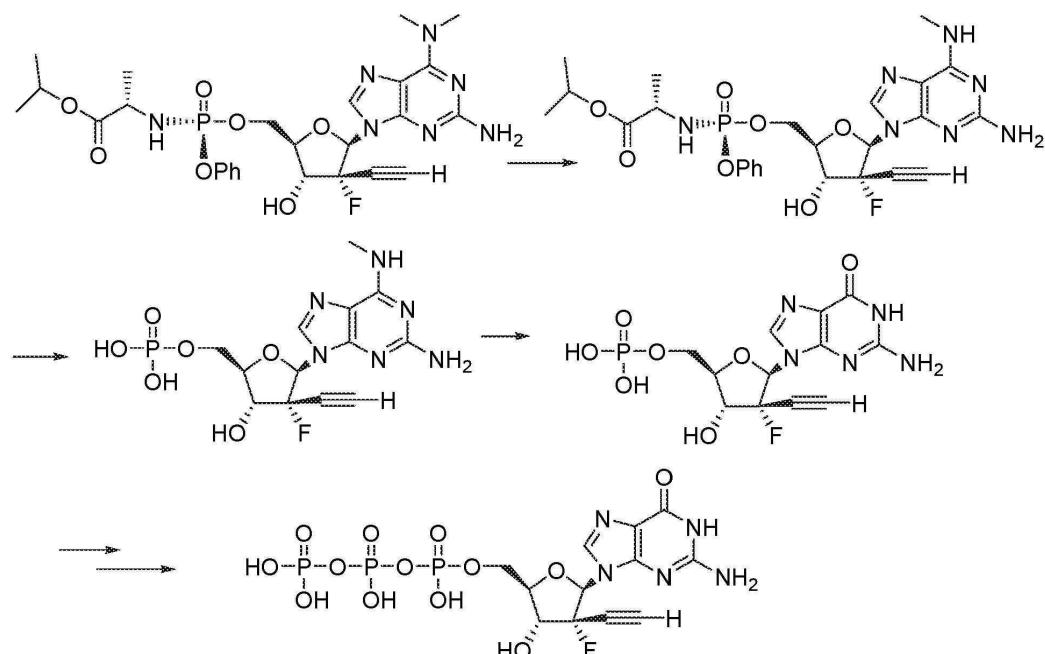
 $\beta$ -D-2'-데옥시-2'- $\alpha$ -플루오로-2'- $\beta$ -C-치환된- $N^6$ -치환된-2,6-디아미노퓨린 뉴클레오티드의 대사

[0710]

$\beta$ -D-2'-데옥시-2'- $\alpha$ -플루오로-2'- $\beta$ -에티닐- $N^6$ -메틸-2,6-디아미노퓨린 뉴클레오시드 포스포르아미데이트의 대사는 5'-모노포스페이트의 생성 및  $N^6$ -메틸-2,6-디아미노퓨린 염기의 후속 동화작용을 수반하여 5'-모노포스페이트로서의  $\beta$ -D-2'-데옥시-2'- $\alpha$ -플루오로-2'- $\beta$ -에티닐-구아닌 뉴클레오시드를 생성한다. 이어서, 모노포스페이트는 추가로 활성 종; 5'-트리포스페이트로 동화된다.  $\beta$ -D-2'-데옥시-2'- $\alpha$ -플루오로-2'- $\beta$ -에티닐- $N^6$ -메틸-2,6-디아미노퓨린 뉴클레오시드 포스포르아미데이트에 대한 대사 경로는 반응식 1에 도시된다.

[0711]

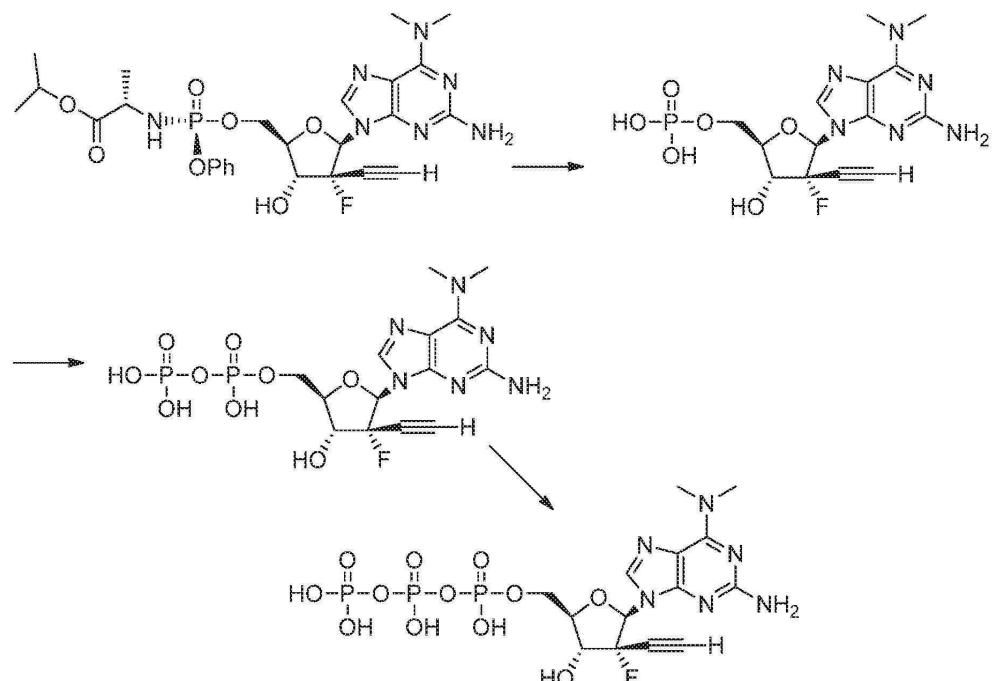
$\beta$ -D-2'-데옥시-2'- $\alpha$ -플루오로-2'- $\beta$ -에티닐- $N^6$ -디메틸-2,6-디아미노퓨린 뉴클레오티드의 대사는  $\beta$ -D-2'-데옥시-2'- $\alpha$ -플루오로-2'- $\beta$ -에티닐- $N^6$ -디메틸-2,6-디아미노퓨린 뉴클레오시드 트리포스페이트의 형성뿐만 아니라 상응하는 구아닌 뉴클레오시드 트리포스페이트의 생성 둘 다를 수반한다. 이들 대사 경로는 하기 반응식 2 및 3에 도시된다.



[0712]

[0713]

반응식 2



[0714]

[0715]

반응식 3

[0716]

안정화된 포스페이트 전구약물

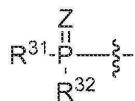
[0717]

안정화된 포스페이트 전구약물은 생체내에서 모노, 디, 또는 트리포스페이트를 전달할 수 있는 모이어티이다. 예를 들어, 맥기간(McGuigan)은 미국 특허 번호: 8,933,053; 8,759,318; 8,658,616; 8,263,575; 8,119,779; 7,951,787 및 7,115,590에 포스포르아미데이트를 개시하였다. 알리오스는 본원에 참조로 포함된 US 8,895,723 및 8,871,737에 티오포스포르아미데이트를 개시하였다. 알리오스는 또한 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 8,772,474에 시클릭 뉴클레오티드를 개시하였다. 아이데닉스는 본원에 참조로 포함된 WO 2013/177219에 시클릭 포스포르아미데이트 및 포스포르아미데이트/SATE 유도체를 개시하였다. 아이데닉스는 또한 본원에 참조로 포함된 WO 2013/039920에 치환된 카르보닐옥시메틸포스포르아미데이트 화합물을 개시하였다. 호스테틀러(Hostetler)는 지질 포스페이트 전구약물을 개시하였으며, 예를 들어 본원에 참조로 포함된 US 7,517,858을 참조한다. 호스테틀러는 또한 포스포네이트 전구약물의 지질 접합체를 개시하였으며, 예를 들어 US 8,889,658; 8,846,643; 8,710,030; 8,309,565; 8,008,308; 및 7,790,703을 참조한다. 애모리 대학교는 본원에 참조로 포함된 WO 2014/124430에 뉴클레오티드 스팽고이드 및 지질 유도체를 개시하였다. 알에프에스 파마는 WO 2010/091386에 퓨린 뉴클레오시드 모노포스페이트 전구약물을 개시하였다. 코크리스탈 파마 인크.는 또한 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호: 9,173,893에 퓨린 뉴클레오시드 모노포스페이트 전구약물을 개시하였다. 헬다이렉트(HepDirect)<sup>TM</sup> 기술은 논문 ["Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P(450) 3A-Activated Prodrugs (HepDirect Prodrugs) Useful for Targeting Phosph(on)ate-Based Drugs to the Liver," (J. Am. Chem. Soc. 126, 5154-5163 (2004))]에 개시된다. 추가의 포스페이트 전구약물은 포스페이트 에스테르, 3',5'-시클릭 포스페이트 예컨대, 시클로SAL, SATE 유도체 (S-아실-2티오에스테르) 및 DTE (디티오디에틸) 전구약물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 비제한적 예를 개시하는 문헌 검토를 위해 문헌 [A. Ray and K. Hostetler, "Application of kinase bypass strategies to nucleoside antivirals," Antiviral Research (2011) 277-291; M. Sofia, "Nucleotide prodrugs for HCV therapy," Antiviral Chemistry and Chemotherapy 2011; 22-23-49; 및 S. Peyrottes et al., "SATE Pronucleotide Approaches: An Overview," Mini Reviews in Medicinal Chemistry 2004, 4, 395]을 참조한다. 한 실시양태에서, 이들 특허 출원 또는 문헌 중 임의의 것에 기재된 5'-전구약물은 제시된 화합물의 R<sup>4</sup> 위치에서 사용될 수 있다.

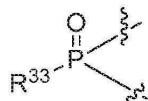
[0718]

하나의 대안적 실시양태에서, 안정화된 포스페이트 전구약물은, 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 9,173,893 및 미국 특허 번호 8,609,627에 기재된 것들 (제조 방법 포함)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 및 화학식 VI의 5'-전구약물은 하기 기에

의해 나타내어질 수 있다.



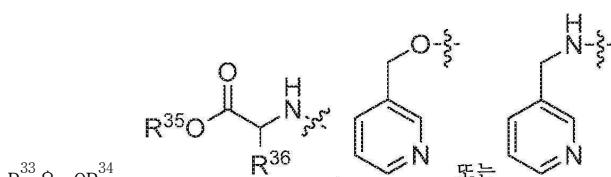
[0720] 대안적 실시양태에서, 화학식 I-VI의 3',5'-전구약물은 하기 기에 의해 나타내어질 수 있다.



[0722] 여기서:

[0723] 키랄성이 인 중심에 존재하는 경우, 이는 완전히 또는 부분적으로  $R_p$  또는  $S_p$  또는 그의 임의의 혼합물일 수 있다.

[0724] Z는 O 또는 S이고;



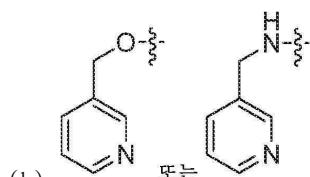
로부터 선택되고 지방 알콜 유래되며 (예를 들어 비제한적으로: 리놀레일- $O-\ddot{\text{S}}-$ , 올레일- $O-\ddot{\text{S}}-$ )

[0726] 여기서  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ , 및  $R^{36}$ 은 하기 정의된 바와 같고;

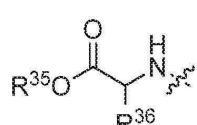
[0727]  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 생체내 투여되는 경우에, 생물계에서 6-NH<sub>2</sub> 탈아미노화에 부분적으로 또는 완전히 저항성일 수 있거나 저항성이 아닐 수 있는 뉴클레오시드 모노포스페이트 또는 티오모노포스페이트를 제공할 수 있다. 대표적인  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 독립적으로 하기로부터 선택된다:

[0728] (a)  $OR^{34}$ , 여기서  $R^{34}$ 는 H, Li, Na, K, 페닐 및 피리디닐로부터 선택되고; 페닐 및 피리디닐은  $(CH_2)_{0-6}CO_2R^{37}$  및  $(CH_2)_{0-6}CON(R^{37})_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0729]  $R^{37}$ 은 독립적으로 H, C<sub>1-20</sub> 알킬, 지방 알콜 (예컨대 올레일 알콜, 옥타코산올, 트리아콘탄올, 리놀레일 알콜 등)로부터 유래된 탄소 쇄, 또는 저급 알킬, 알콕시, 디(저급 알킬)-아미노, 플루오로, C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, 시클로알킬 알킬, 시클로헤테로알킬, 아릴, 예컨대 페닐, 헤테로아릴, 예컨대 피리디닐, 치환된 아릴, 또는 치환된 헤테로아릴로 치환된 C<sub>1-20</sub> 알킬이며; 여기서 치환기는 C<sub>1-5</sub> 알킬, 또는 저급 알콜, 알콕시, 디(저급 알킬)-아미노, 플루오로, C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, 또는 시클로알킬로 치환된 C<sub>1-5</sub> 알킬임;



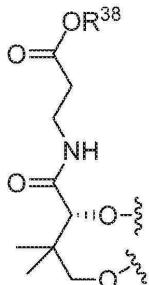
[0731] (c) D-아미노산 또는 L-아미노산의 에스테르



[0733] 여기서  $R^{36}$ 은 천연 L-아미노산에서 발생하는 측쇄로 제한되고,

[0734]  $R^{35}$ 은 H,  $C_{1-20}$  알킬, 지방 알콜 (예컨대 올레일 알콜, 옥타코산올, 트리아콘탄올, 리놀레일 알콜 등)로부터 유래된 탄소 쇄, 또는 저급 알킬, 알콕시, 디(저급 알킬)-아미노, 플루오로,  $C_{3-10}$  시클로알킬, 시클로알킬 알킬, 시클로헵테로알킬, 아릴, 예컨대 페닐, 헤테로아릴, 예컨대 피리디닐, 치환된 아릴, 또는 치환된 헤테로아릴로 치환된  $C_{1-20}$  알킬이며; 여기서 치환기는  $C_{1-5}$  알킬, 또는 저급 알킬, 알콕시, 디(저급 알킬)-아미노, 플루오로,  $C_{3-10}$  시클로알킬, 또는 시클로알킬로 치환된  $C_{1-5}$  알킬임;

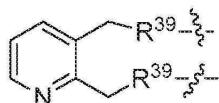
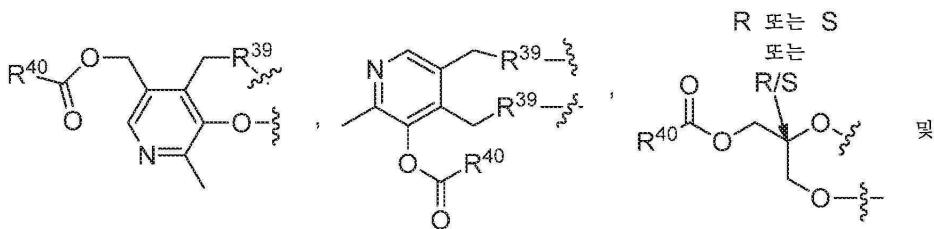
[0735] (d)  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 함께 하기 고리를 형성할 수 있으며



[0736]

[0737] 여기서  $R^{38}$ 은 H,  $C_{1-20}$  알킬,  $C_{1-20}$  알케닐, 지방 알콜 (예컨대 올레일 알콜, 옥타코산올, 트리아콘탄올, 리놀레일 알콜 등)로부터 유래된 탄소 쇄, 또는 저급 알킬, 알콕시, 디(저급 알킬)-아미노, 플루오로,  $C_{3-10}$  시클로알킬, 시클로헵테로알킬, 아릴, 예컨대 페닐, 헤�테로아릴, 예컨대 피리디닐, 치환된 아릴, 또는 치환된 헤�테로아릴로 치환된  $C_{1-20}$  알킬이며; 여기서 치환기는  $C_{1-5}$  알킬, 또는 저급 알킬, 알콕시, 디(저급 알킬)-아미노, 플루오로,  $C_{3-10}$  시클로알킬, 또는 시클로알킬로 치환된  $C_{1-5}$  알킬임;

[0738] (e)  $R^{31}$  및  $R^{32}$ 는 함께 하기로부터 선택되는 고리를 형성할 수 있으며



[0739]

[0740] 여기서  $R^{39}$ 은 O 또는 NH이고,

[0741]  $R^{40}$ 은 H,  $C_{1-20}$  알킬,  $C_{1-20}$  알케닐, 지방산 (예컨대 올레산, 리놀레산 등)으로부터 유래된 탄소 쇄, 및 저급 알킬, 알콕시, 디(저급 알킬)-아미노, 플루오로,  $C_{3-10}$  시클로알킬, 시클로알킬 알킬, 시클로헵테로알킬, 아릴, 예컨대 페닐, 헤테로아릴, 예컨대 피리디닐, 치환된 아릴, 또는 치환된 헤테로아릴로 치환된  $C_{1-20}$  알킬로부터 선택되며; 여기서 치환기는  $C_{1-5}$  알킬, 또는 저급 알콜, 알콕시, 디(저급 알킬)-아미노, 플루오로,  $C_{3-10}$  시클로알킬, 또는 시클로알킬로 치환된  $C_{1-5}$  알킬이다.

[0742] 화합물은 예를 들어, 5'-OH 유사체를 제조한 다음, 이를 모노포스페이트 유사체로 전환시킴으로써 제조될 수 있다.

[0743] 실시양태

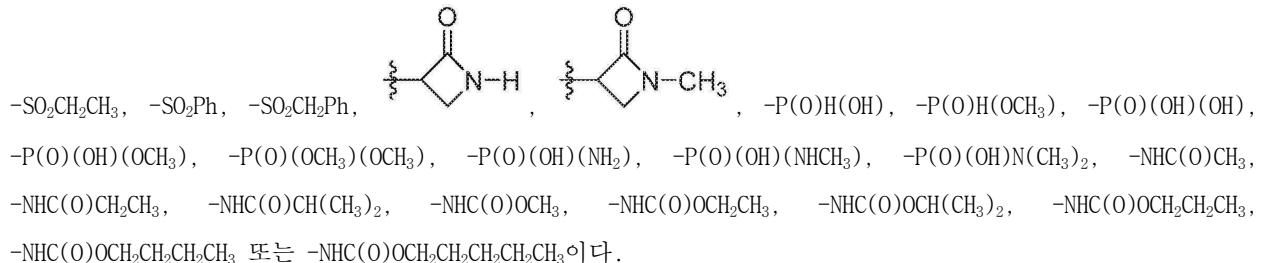
[0744] 특정한 실시양태에서:

- [0745] (i) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 수소이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 안정화된 포스페이트 전구약물이고;
- [0746] (ii) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 수소이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 안정화된 티오포스페이트 전구약물이고;
- [0747] (iii) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 수소이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 포스포르아미데이트이고;
- [0748] (iv) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 수소이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 티오포스포르아미데이트이고;
- [0749] (v) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 수소이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 모노포스페이트이고;
- [0750] (vi) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 수소이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 디포스페이트이고;
- [0751] (vii) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 수소이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 트리포스페이트이고;
- [0752] (viii) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 메틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 안정화된 포스페이트 전구약물이고;
- [0753] (ix) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 메틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 안정화된 티오포스페이트 전구약물이고;
- [0754] (x) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 메틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 포스포르아미데이트이고;
- [0755] (xi) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 메틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 티오포스포르아미데이트이고;
- [0756] (xii) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 메틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 모노포스페이트이고;
- [0757] (xiii) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 메틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 디포스페이트이고;
- [0758] (xiv) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 메틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 트리포스페이트이고;
- [0759] (xv) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 시클로프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 안정화된 포스페이트 전구약물이고;
- [0760] (xvi) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 시클로프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 안정화된 티오포스페이트 전구약물이고;
- [0761] (xvii) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 시클로프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 포스포르아미데이트이고;
- [0762] (xviii) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 시클로프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 티오포스포르아미데이트이고;
- [0763] (xix) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 시클로프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 모노포스페이트이고;
- [0764] (xx) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 시클로프로필이고,  $R^3$ 은 메틸이고,  $R^4$ 는 디포스페이트이고;

- [0765] (xxi) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 시클로프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 트리포스페이트이다.
- [0766] (xxii) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 안정화된 포스페이트 전구약물이고;
- [0767] (xxiii) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 안정화된 티오포스페이트 전구약물이고;
- [0768] (xxiv) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 포스포르아미데이트이고;
- [0769] (xxv) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 티오포스포르아미데이트이고;
- [0770] (xxvi) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 모노포스페이트이고;
- [0771] (xxvii) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 디포스페이트이고;
- [0772] (xxviii) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 트리포스페이트이고;
- [0773] (xxix) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 에틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 안정화된 포스페이트 전구약물이고;
- [0774] (xxx) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 에틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 안정화된 티오포스페이트 전구약물이고;
- [0775] (xxxi) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 에틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 포스포르아미데이트이고;
- [0776] (xxxii) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 에틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 티오포스포르아미데이트이고;
- [0777] (xxxiii) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 에틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 모노포스페이트이고;
- [0778] (xxxiv) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 에틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 디포스페이트이고;
- [0779] (xxxv) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 에틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 트리포스페이트이고;
- [0780] (xxxvi) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 메틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 안정화된 포스페이트 전구약물이고;
- [0781] (xxxvii) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 메틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 안정화된 티오포스페이트 전구약물이고;
- [0782] (xxxviii) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 메틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 포스포르아미데이트이고;
- [0783] (xxxix) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 메틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 티오포스포르아미데이트이고;

- [0784] (x1) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 메틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 모노포스페이트이고;
- [0785] (xli) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 메틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 디포스페이트이고;
- [0786] (xlii) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 메틸이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 트리포스페이트이고;
- [0787] (xliii) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 수소이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 안정화된 포스페이트 전구약물이고;
- [0788] (xliv) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 수소이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 안정화된 티오포스페이트 전구약물이고;
- [0789] (xlv) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 수소이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 포스포르아미데이트이고;
- [0790] (xlvi) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 수소이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 티오포스포르아미데이트이고;
- [0791] (xlvii) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 수소이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 모노포스페이트이고;
- [0792] (xlviii) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 수소이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 디포스페이트이고;
- [0793] (xlix) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 수소이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 트리포스페이트이고;
- [0794] (1) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 시클로프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 안정화된 포스페이트 전구약물이고;
- [0795] (1i) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 시클로프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 안정화된 티오포스페이트 전구약물이고;
- [0796] (1ii) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 시클로프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 포스포르아미데이트이고;
- [0797] (1iii) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 시클로프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 티오포스포르아미데이트이고;
- [0798] (1iv) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 시클로프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 모노포스페이트이고;
- [0799] (1v) 화학식 Ib에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 시클로프로필이고,  $R^3$ 은 메틸이고,  $R^4$ 는 디포스페이트이고;
- [0800] (1vi) 화학식 Ia에서, Y는  $NR^1R^2$ 이고,  $R^1$ 은 메틸이고,  $R^2$ 는 시클로프로필이고,  $R^3$ 은 수소이고,  $R^4$ 는 트리포스페이트이다.
- [0801] 상기 중 임의의 것의 대안적 실시양태에서, 화합물은  $R^{22}$  치환기를 갖는다. 이들 구체적 실시양태 중 일부에서,  $R^{22}$ 는 F, 아미드 또는 카르바메이트이다. 상기 실시양태의 다른 구체적 측면에서,  $R^{22}$ 는 클로로, 브로모, 시아노, 아지도, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 n-펜틸, 1,1-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 3-메틸부틸, 1-메틸부틸, 1-에틸프로필, 비닐, 알릴, 1-부티닐, 2-부티닐, 아세틸레닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실,  $-(CH_2)-$ 시클로프로필,  $-(CH_2)-$ 시클로부틸,  $-(CH_2)-$ 시클로펜틸,  $-(CH_2)-$ 시클로헥실, 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 티올란, 피라졸리딘, 피페리딘, 옥산, 티안,  $-(CH_2)-$ 아지리딘,  $-(CH_2)-$ 옥시란,  $-(CH_2)-$ 티이란,  $-(CH_2)-$ 아

제티딘,  $-(\text{CH}_2)$ -옥세탄,  $-(\text{CH}_2)$ -티에탄,  $-(\text{CH}_2)$ -피롤리딘,  $-(\text{CH}_2)$ -테트라하이드로푸란,  $-(\text{CH}_2)$ -E]올란,  $-(\text{CH}_2)$ -피라졸리딘,  $-(\text{CH}_2)$ -피페리딘,  $-(\text{CH}_2)$ -옥산,  $-(\text{CH}_2)$ -티안, 폐닐, 피리딜,  $-\text{ONHC}(=\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{ONHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHOH}$ ,  $\text{NHOCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{OPh}$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{SC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{SPh}$ ,  $\text{SCH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{NHNHCH}_3$ ,  $-\text{N}=\text{NH}$ ,  $-\text{N}=\text{NCH}_3$ ,  $-\text{N}=\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHC(O)NHNH}_2$ ,  $-\text{NHC(S)NHNH}_2$ ,  $-\text{C(O)NHNH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C(O)NH}_2$ ,  $-\text{C(O)NHCH}_3$ ,  $-\text{C(O)N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,



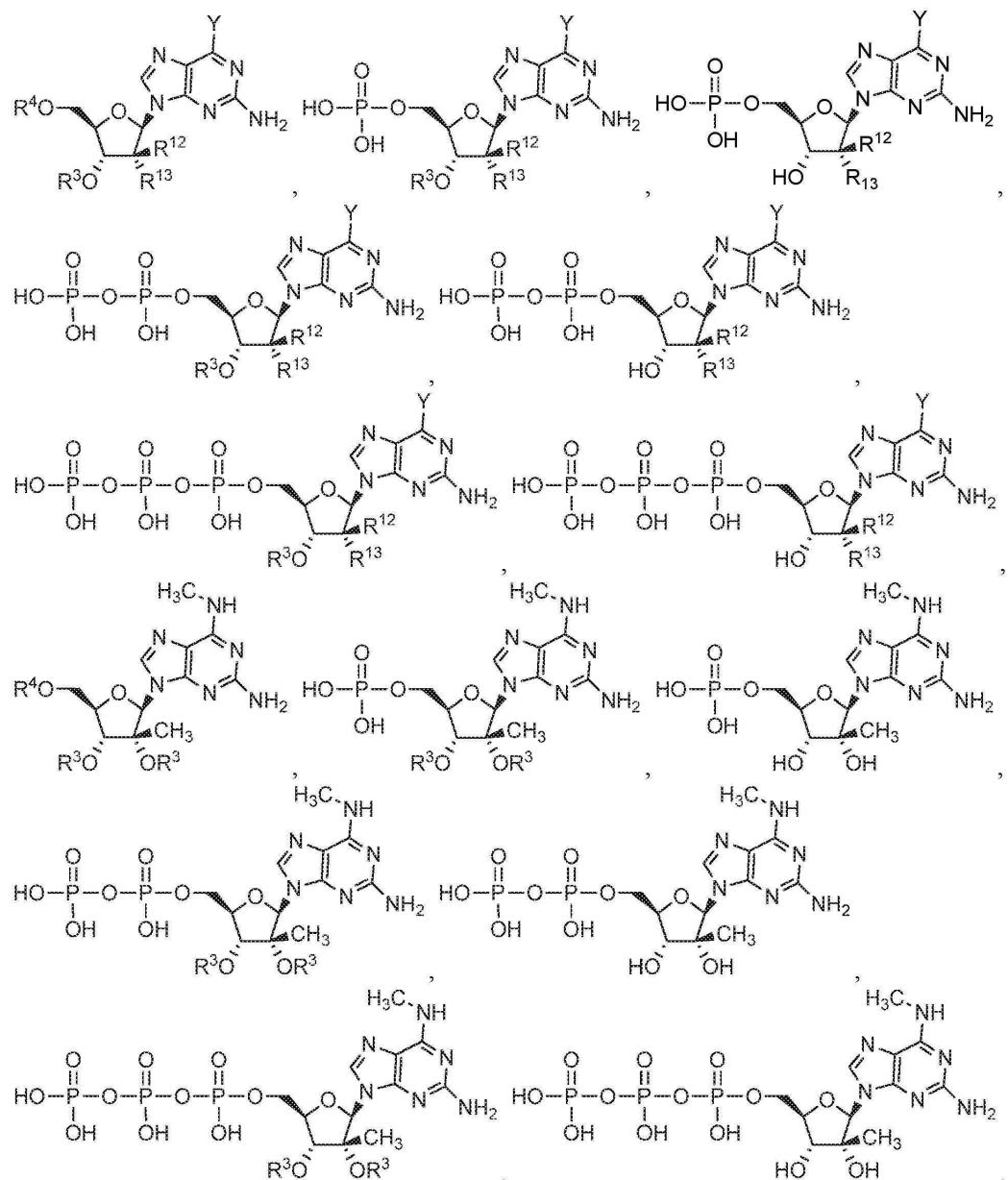
[0802] 화합물 (i) 내지 (1vi)의 대안적 실시양태에서, L-뉴클레오시드는 화학식 I-VI에 사용된다.

[0803] 화학식 I의 대안적 실시양태에서,  $\text{R}^{12}$  가변기는  $\text{CH}_2\text{F}$ 이다.

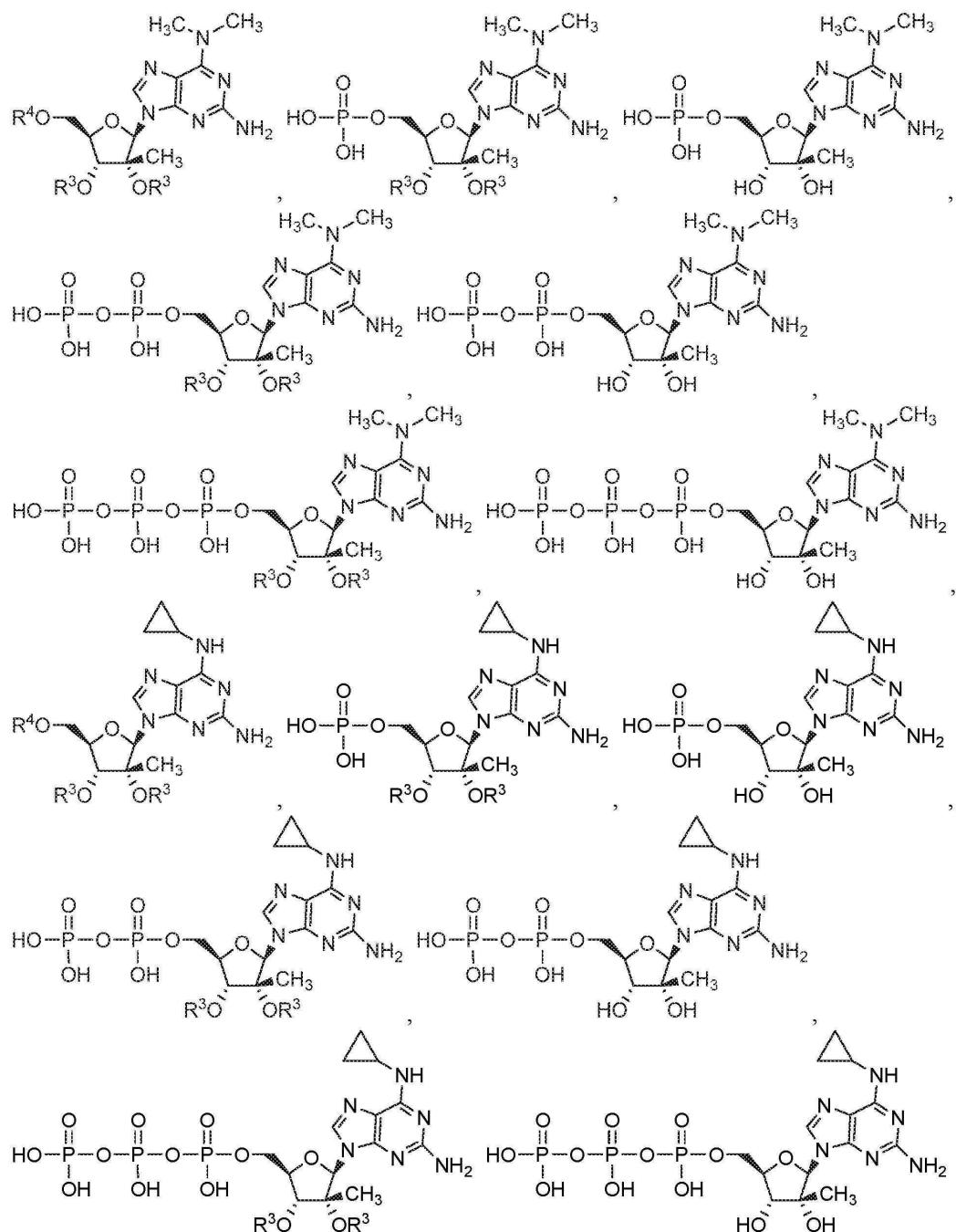
[0804] 화학식 I의 대안적 실시양태에서,  $\text{R}^{12}$  가변기는  $\text{CHF}_2$ 이다.

[0805] 화학식 I의 대안적 실시양태에서,  $\text{R}^{12}$  가변기는  $\text{CF}_3$ 이다.

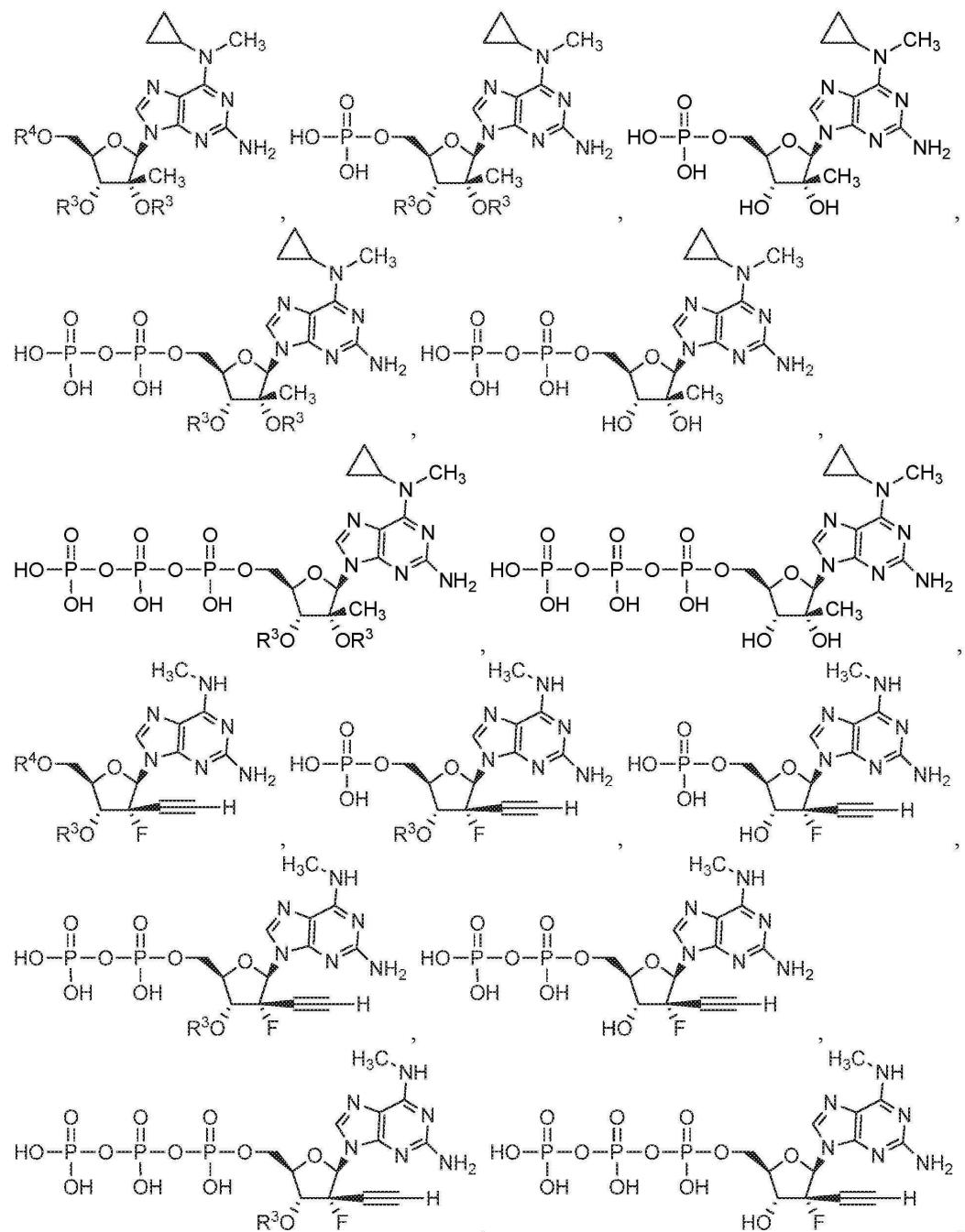
[0806] 한 실시양태에서, RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다. 화학식 I의 화합물의 비제한적 예는 하기를 포함한다.



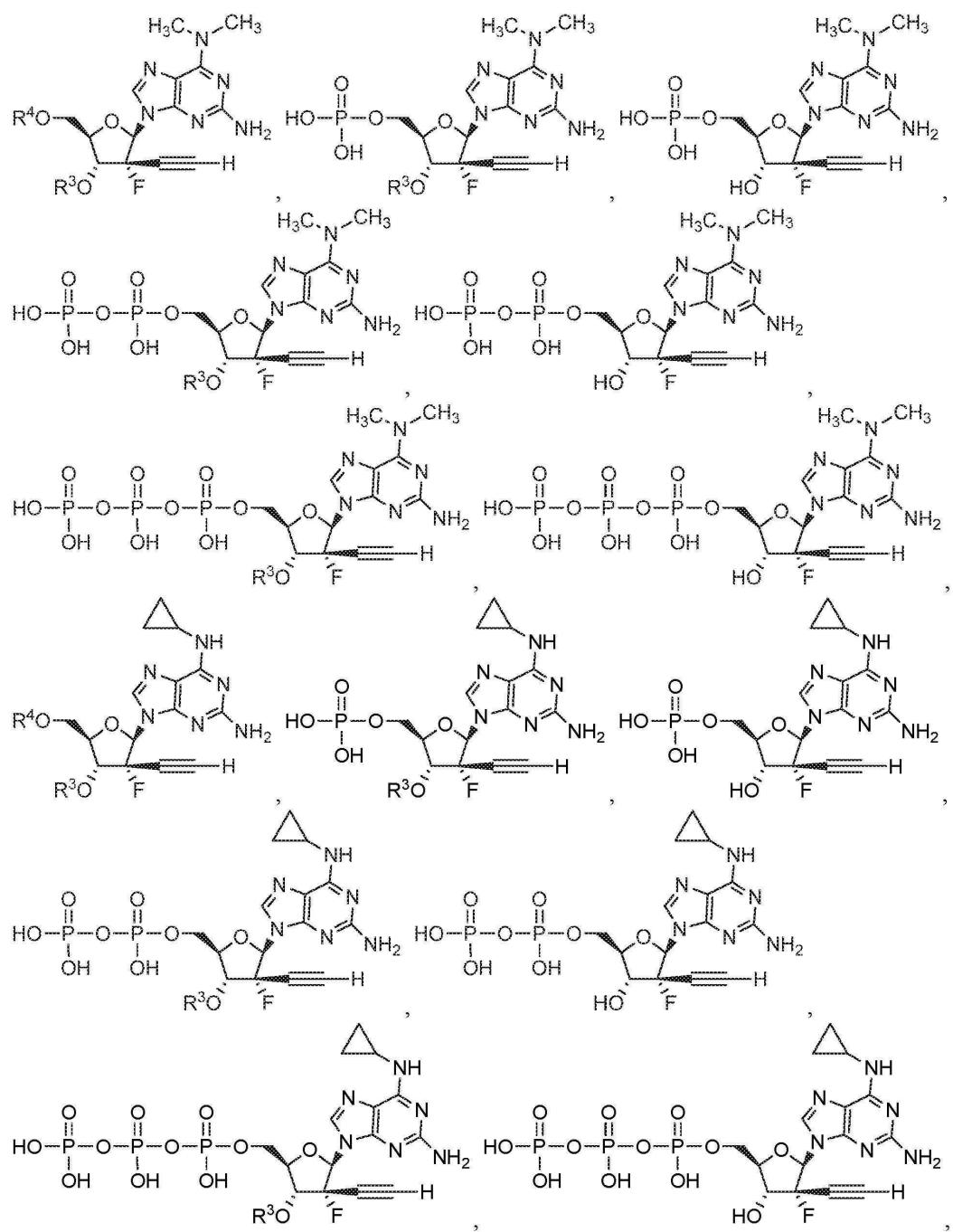
[0807]



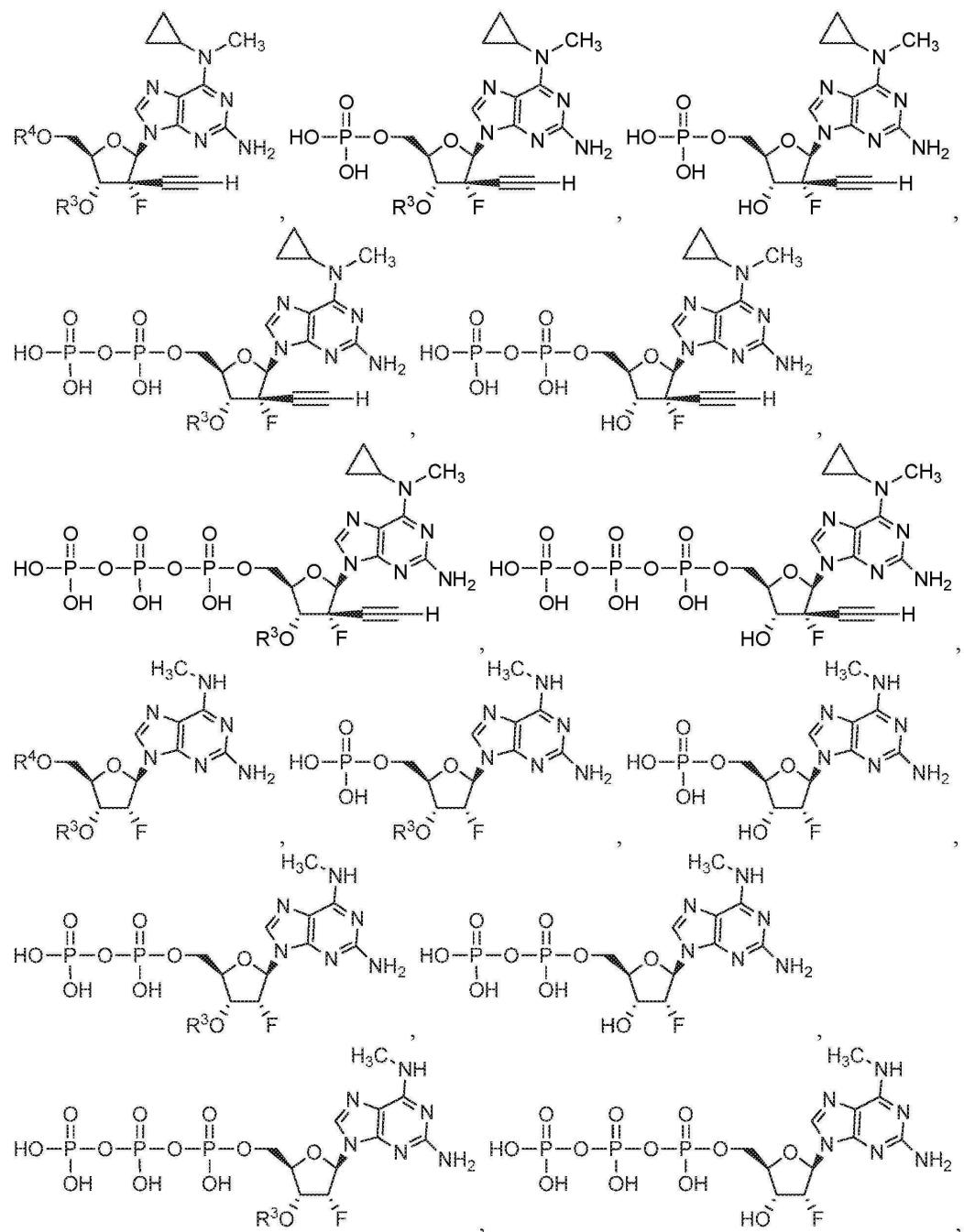
[0808]



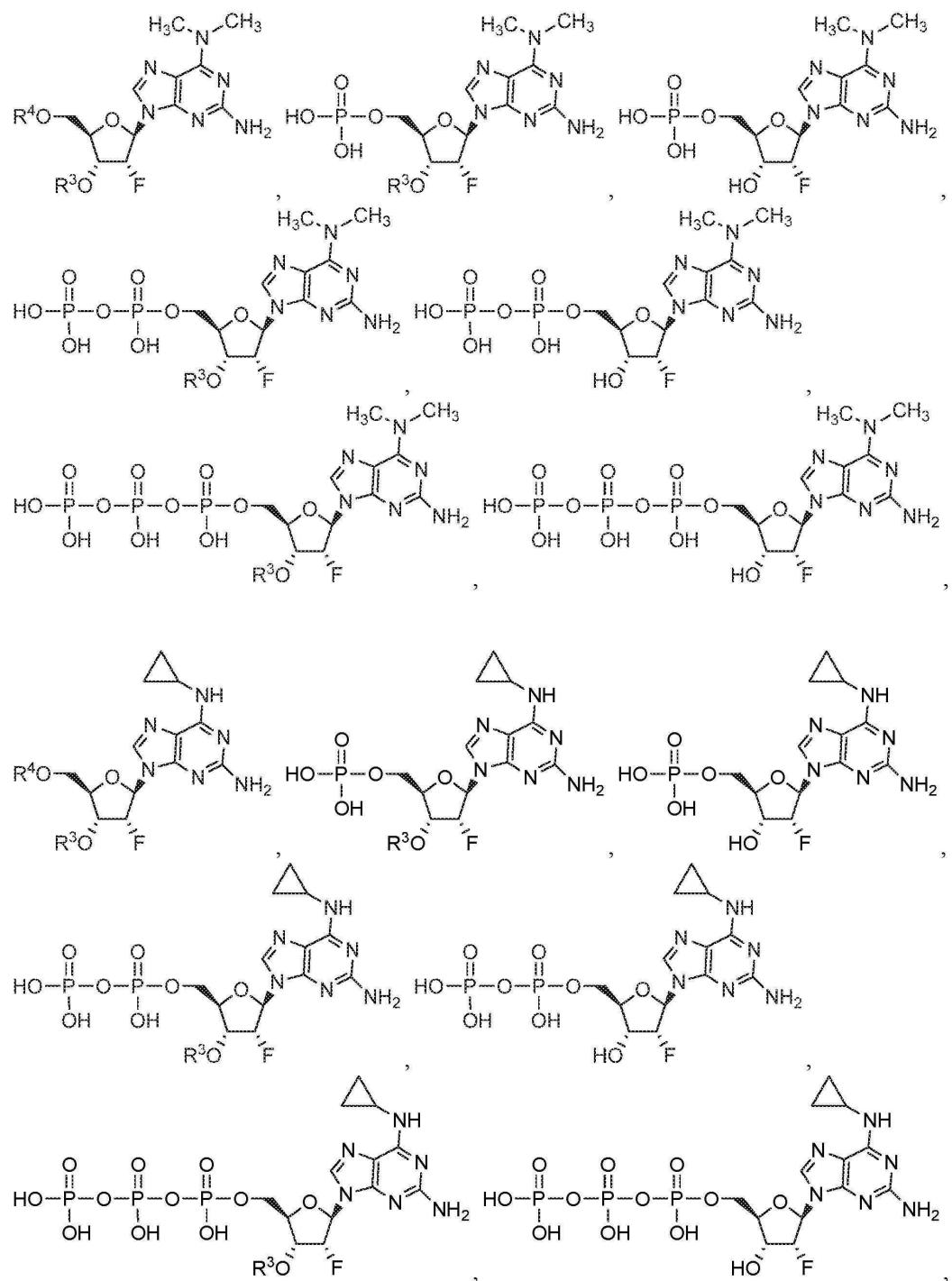
[0809]



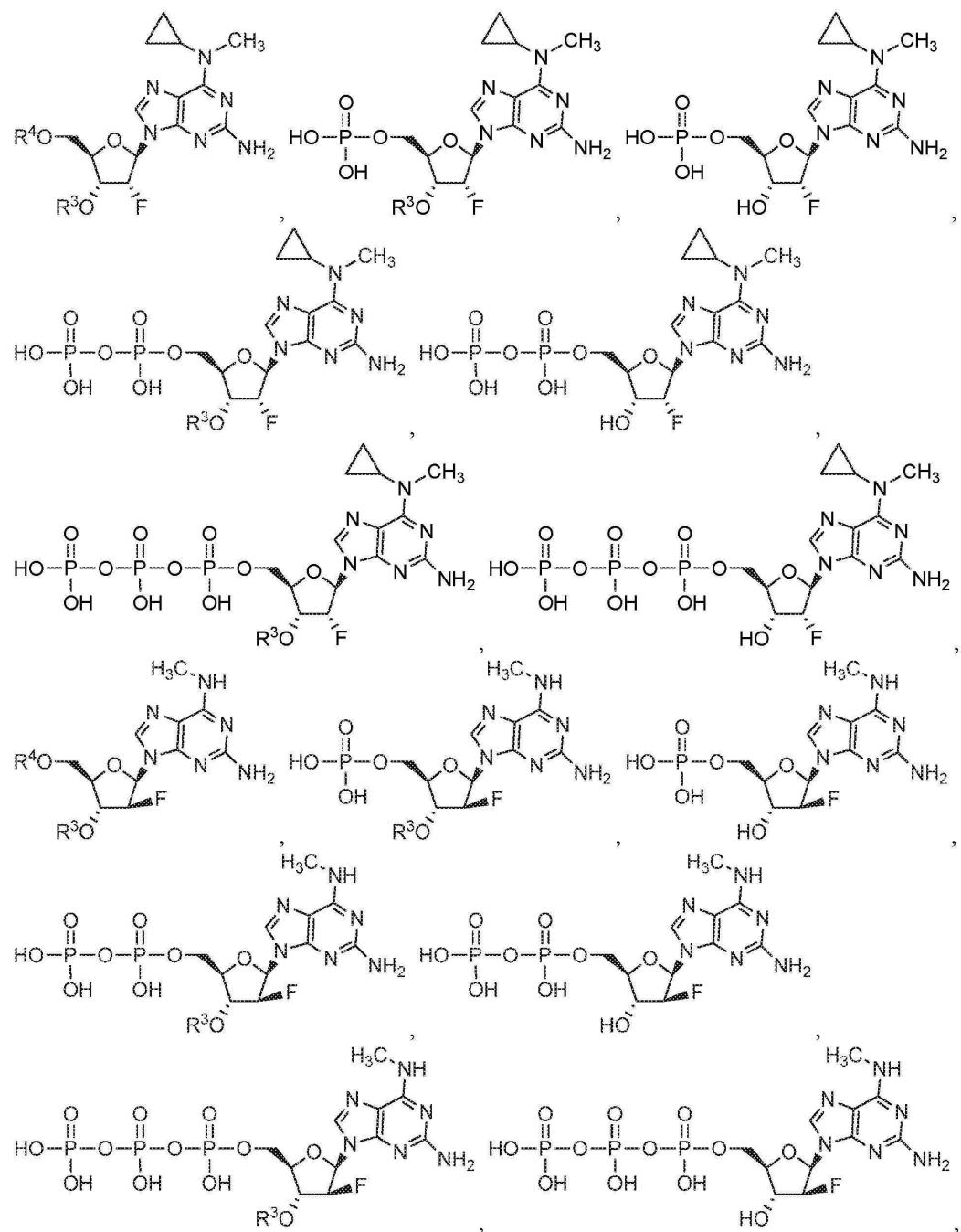
[0810]



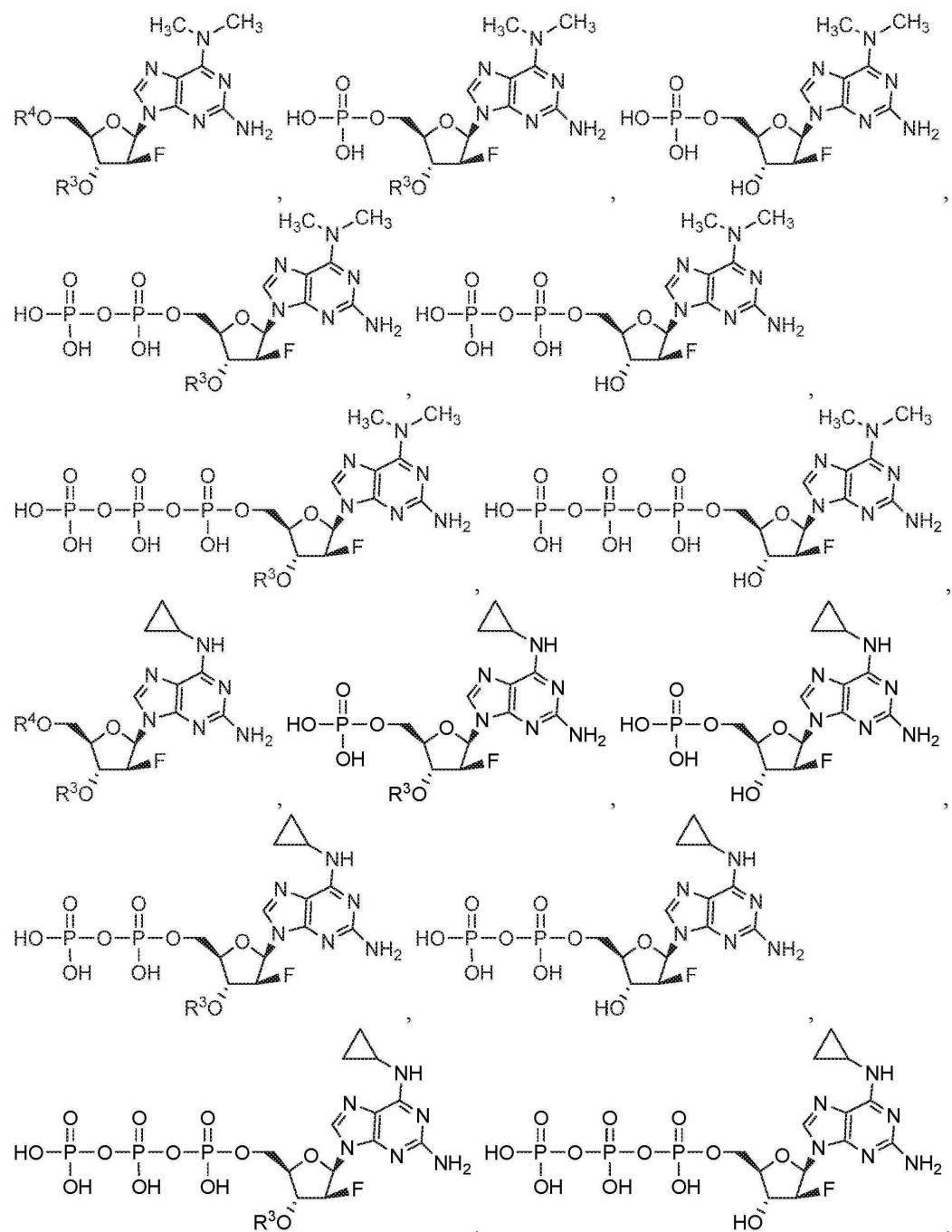
[0811]



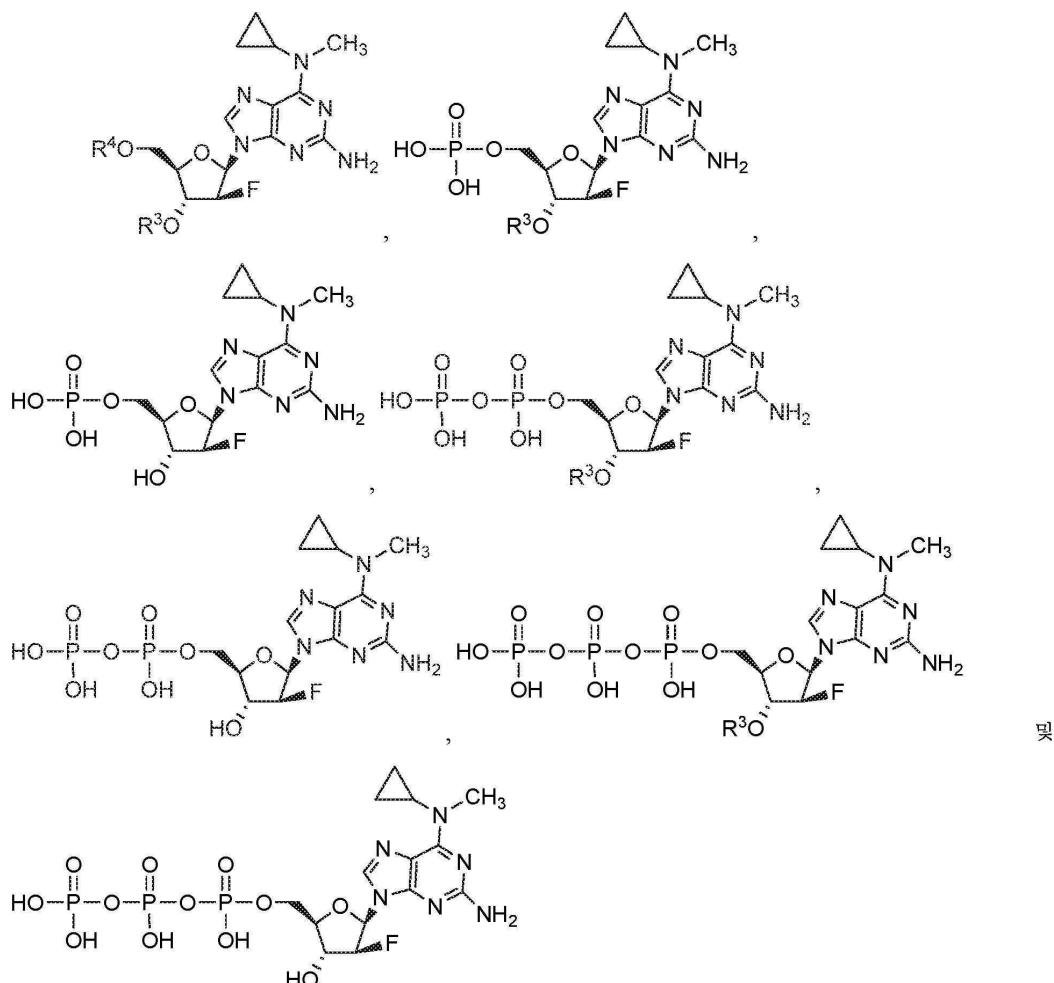
[0812]



[0813]

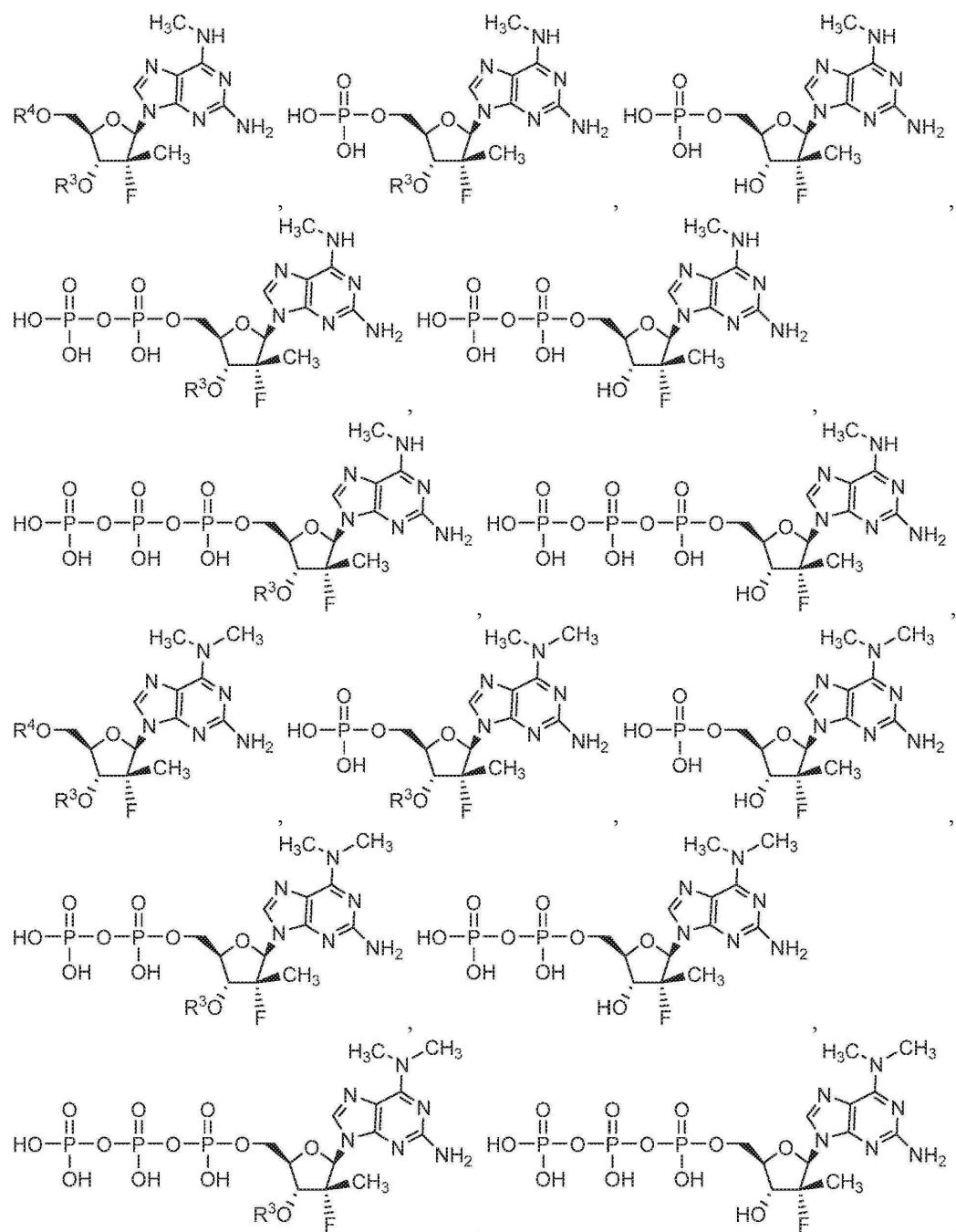


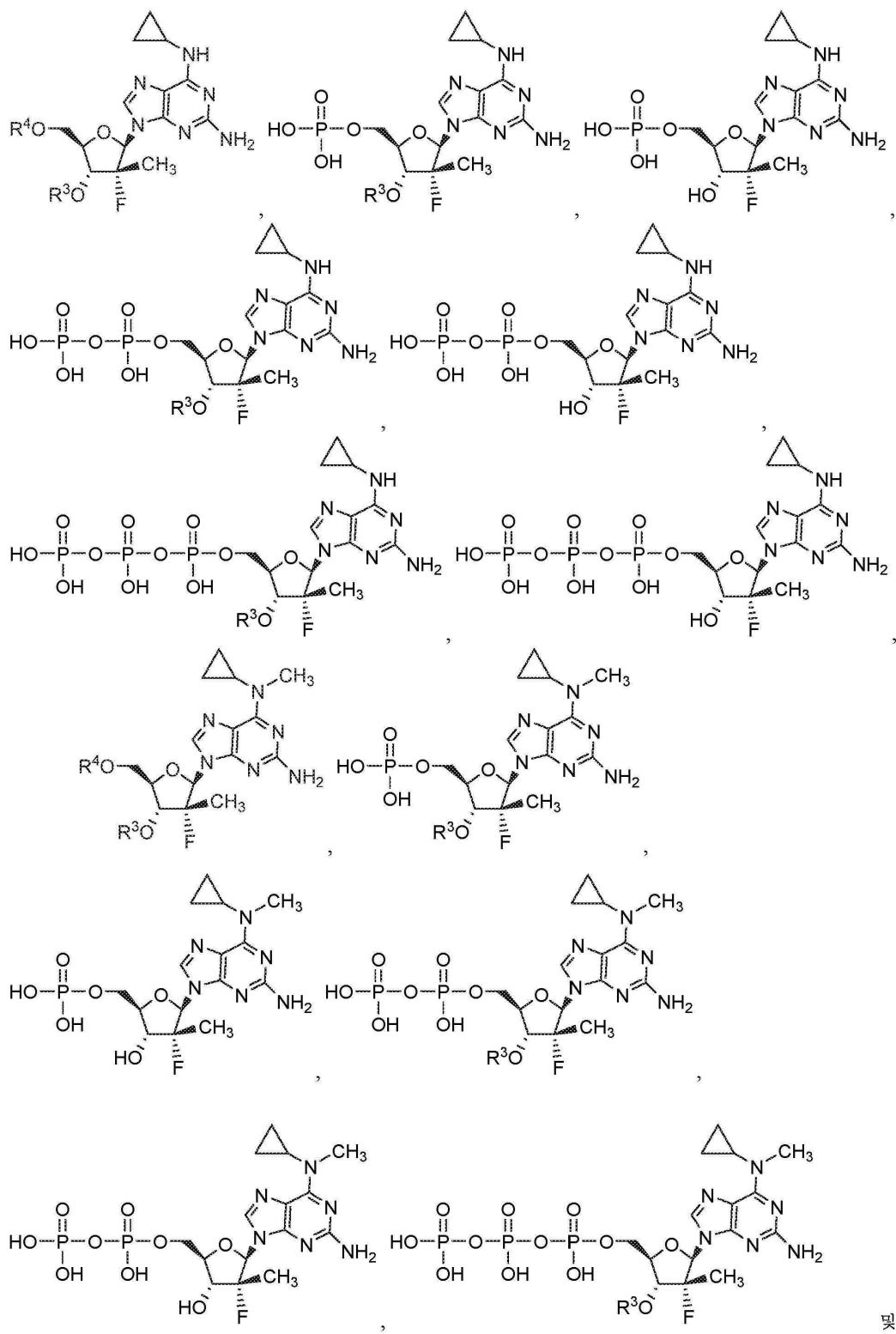
[0814]



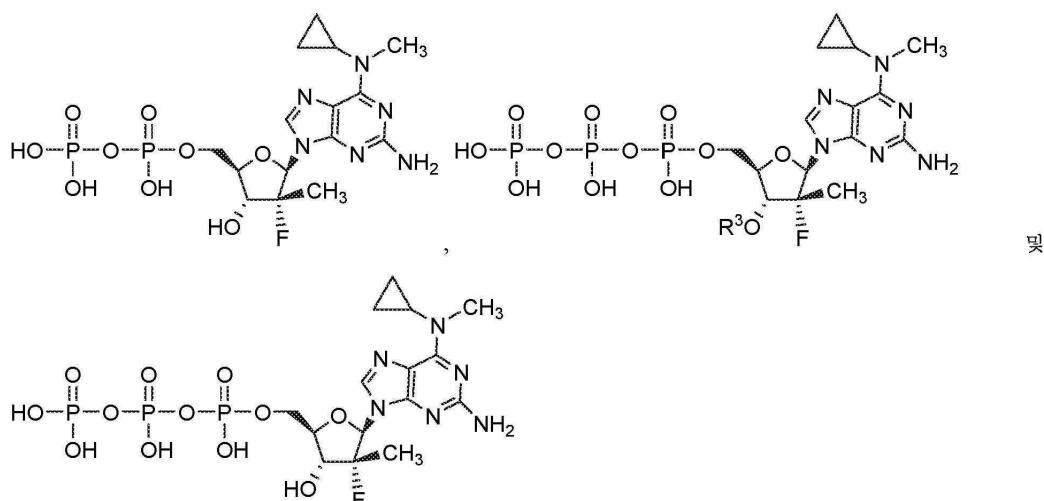
[0815]

[0816] 대안적 실시양태에서, RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다. 화학식 I의 화합물의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함한다.





[0818]

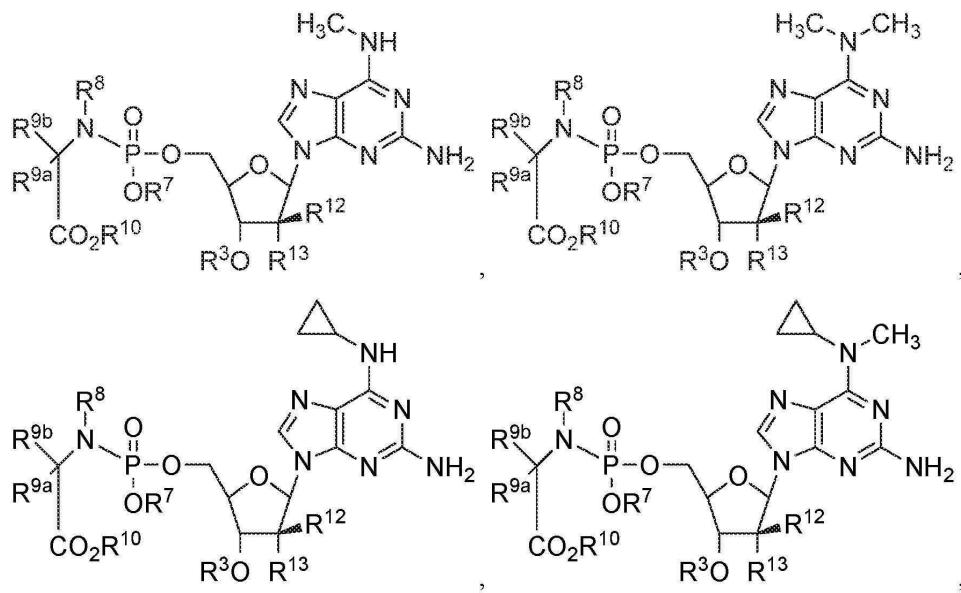


[0819]

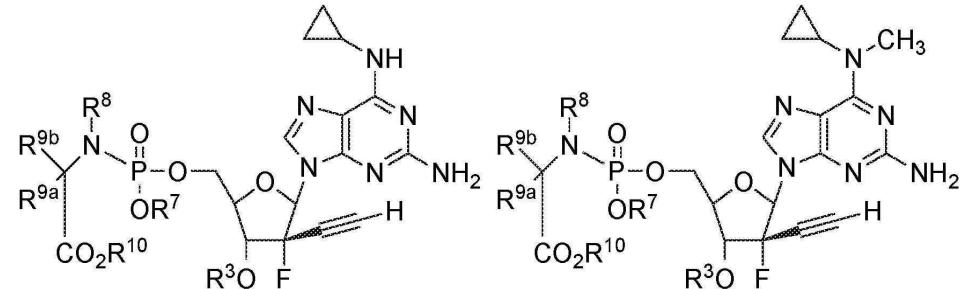
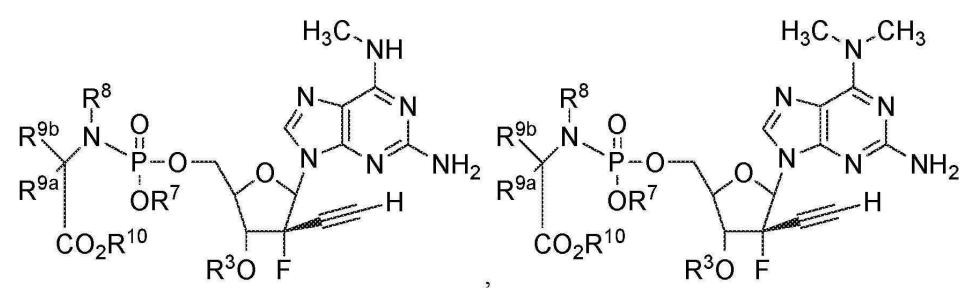
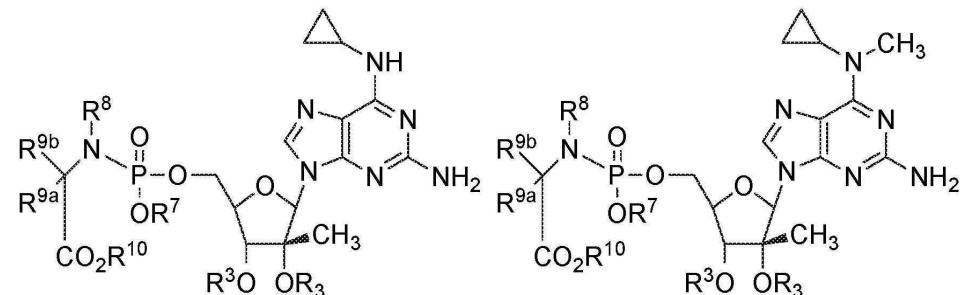
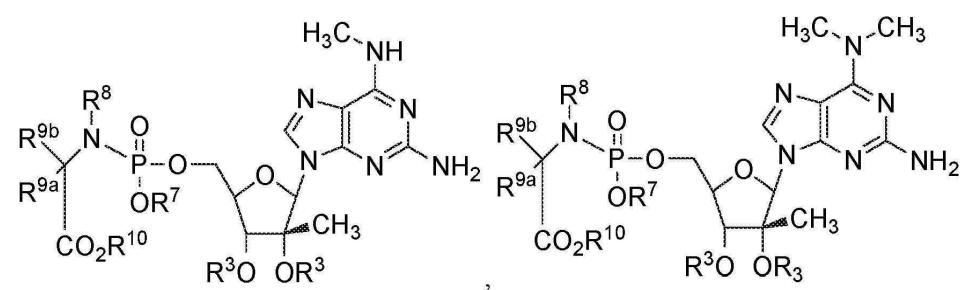
[0820]

한 실시양태에서, RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다. 화학식 III의 비제한적 예는 하

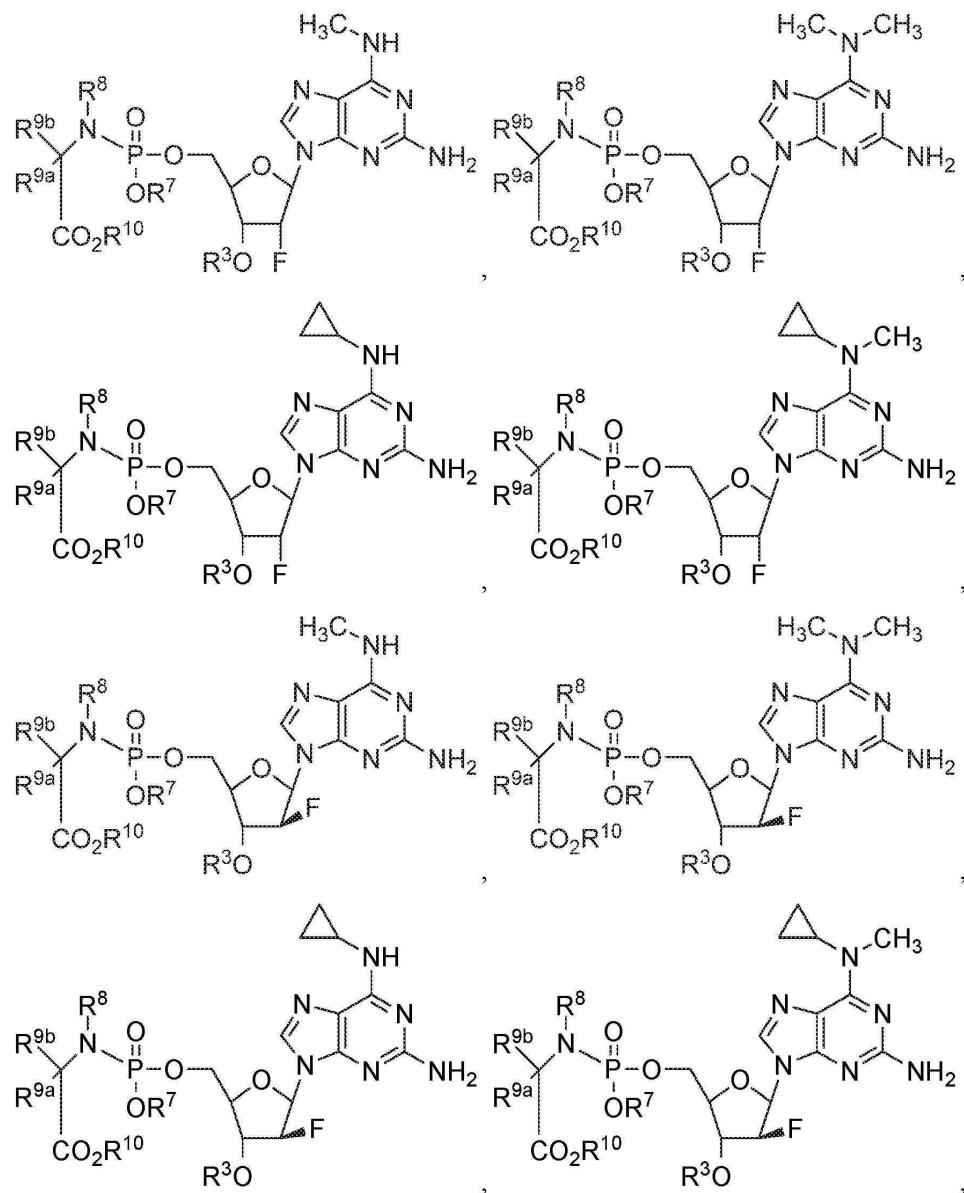
기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.



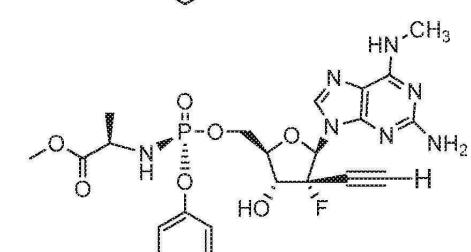
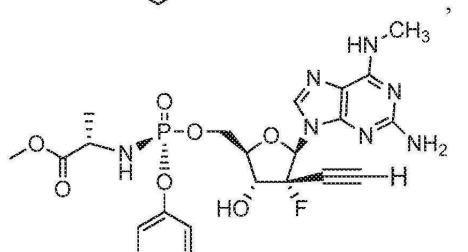
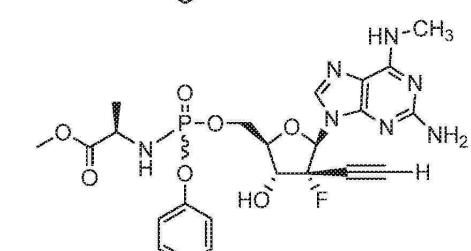
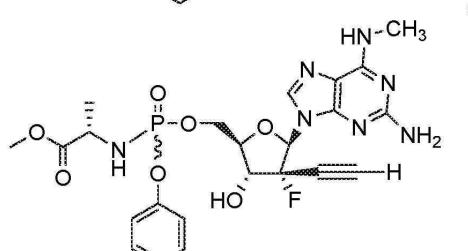
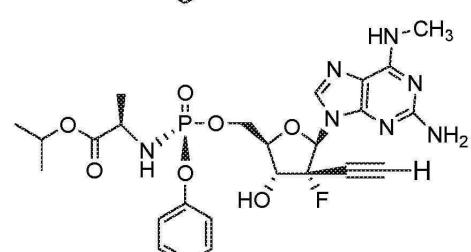
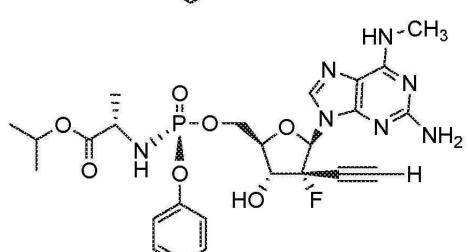
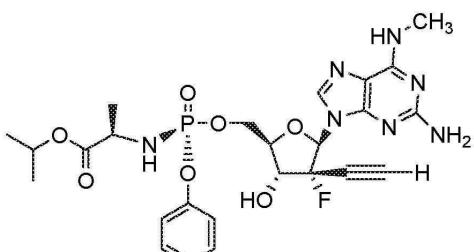
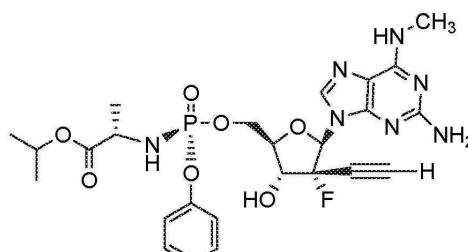
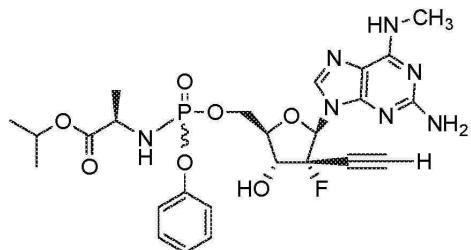
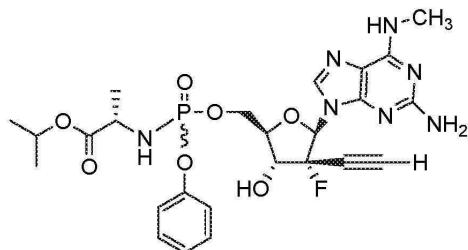
[0821]



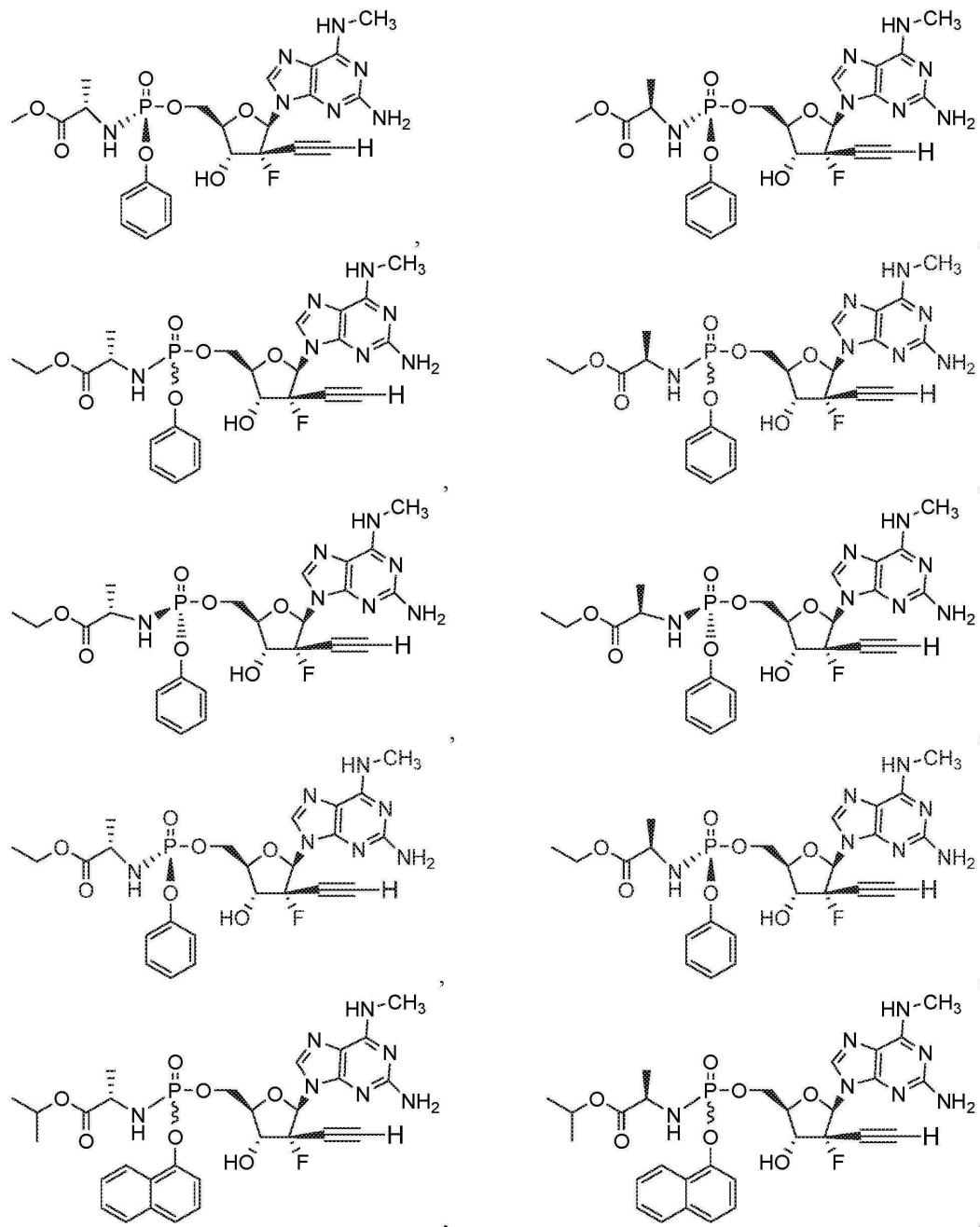
[0822]



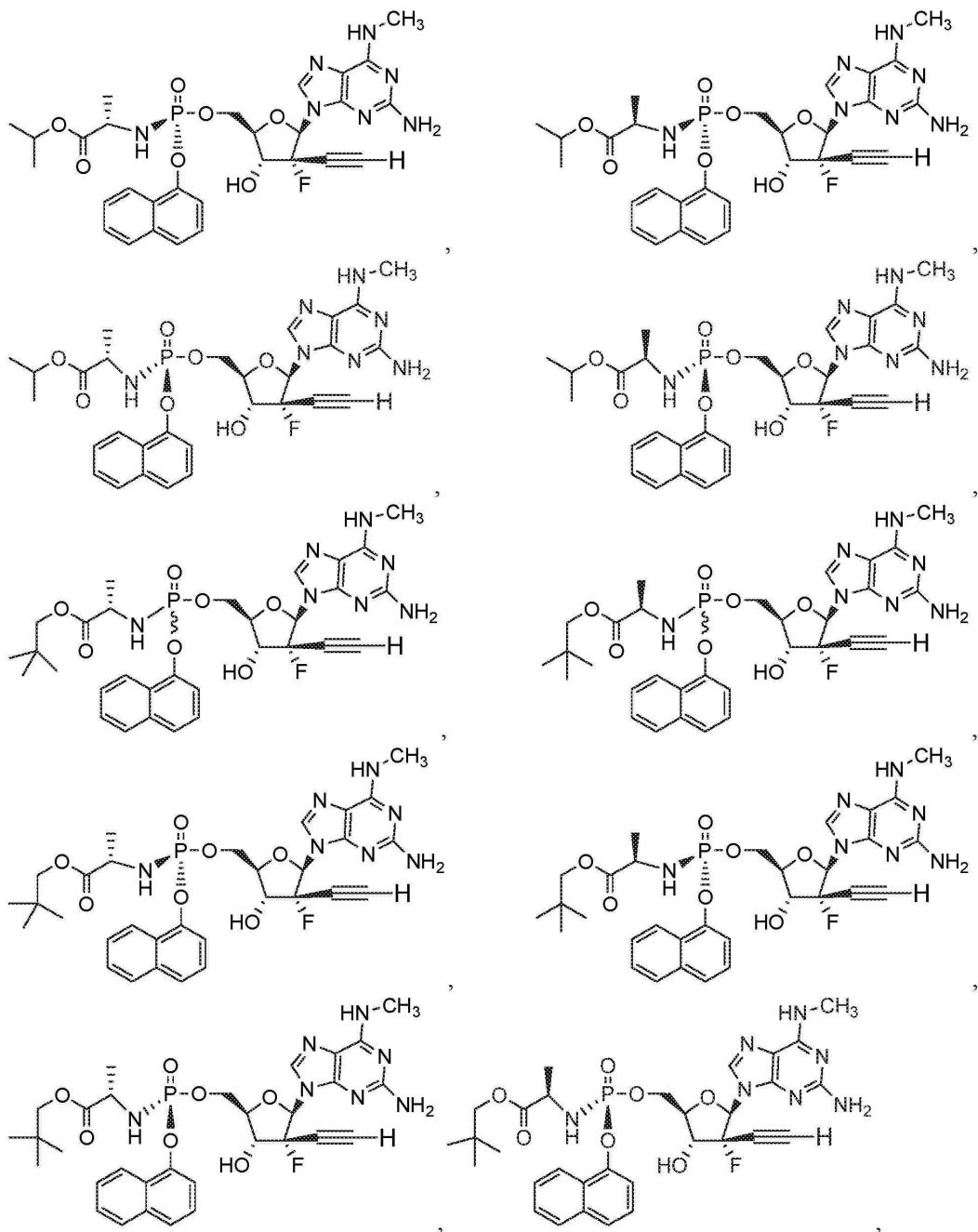
[0823]



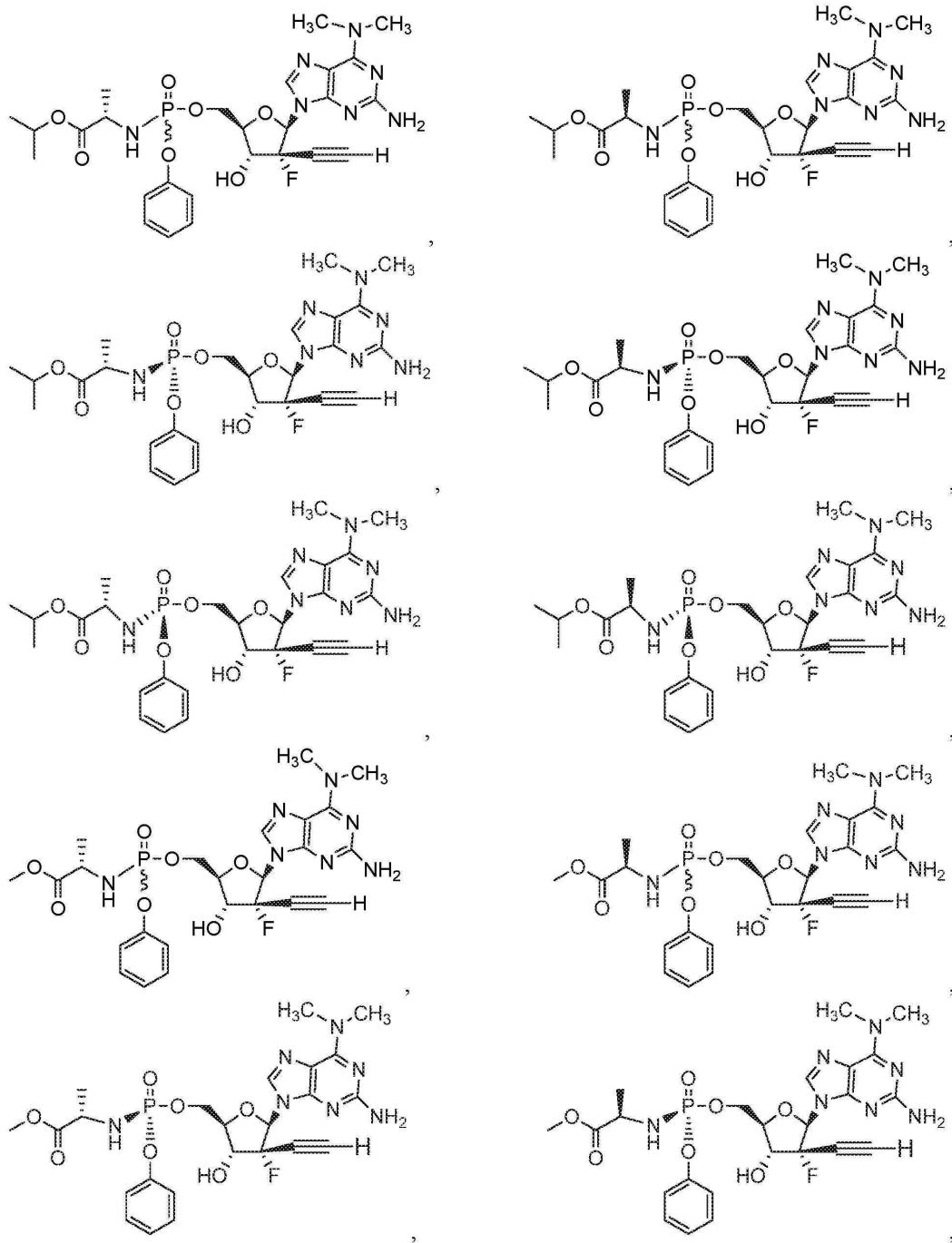
[0824]



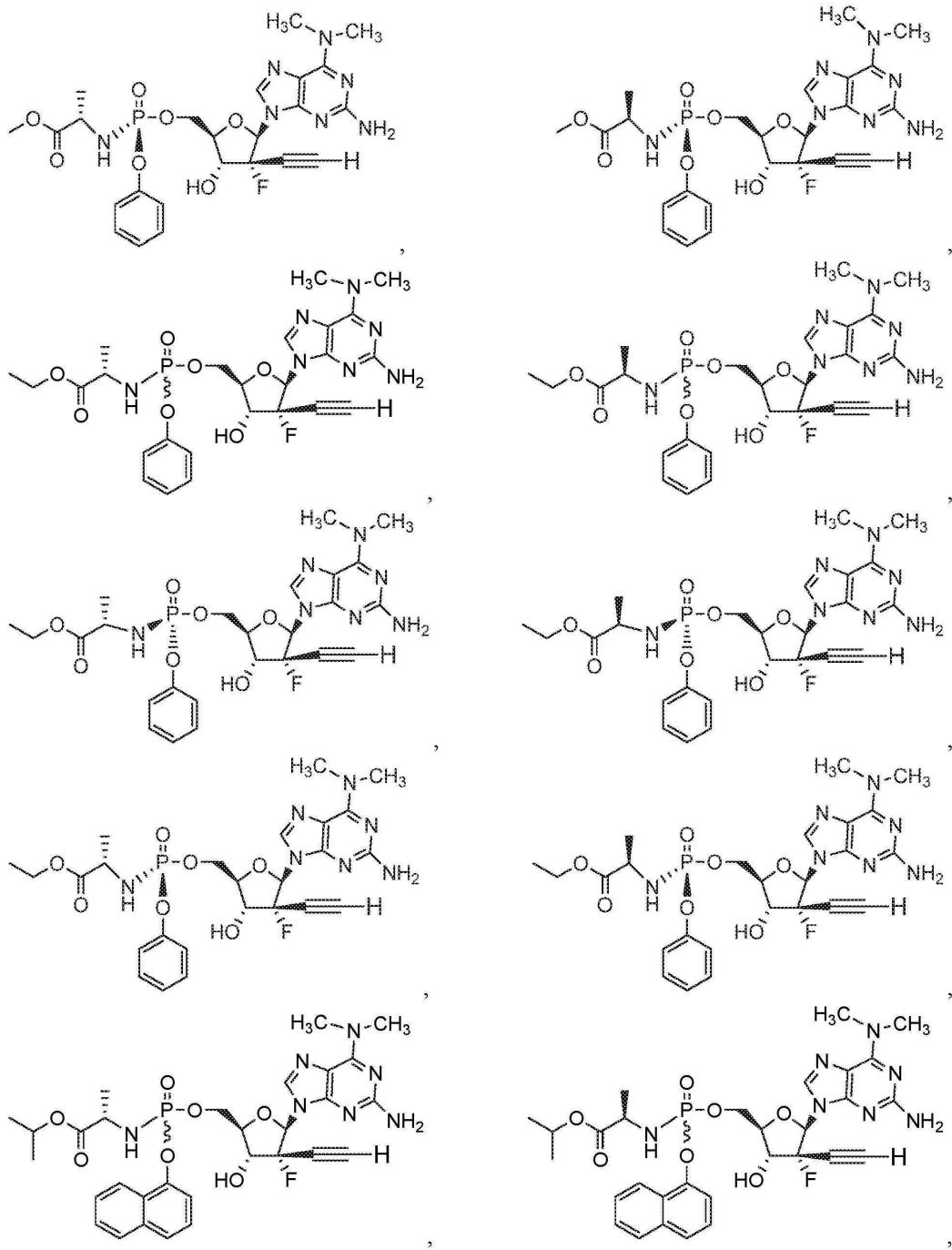
[0825]



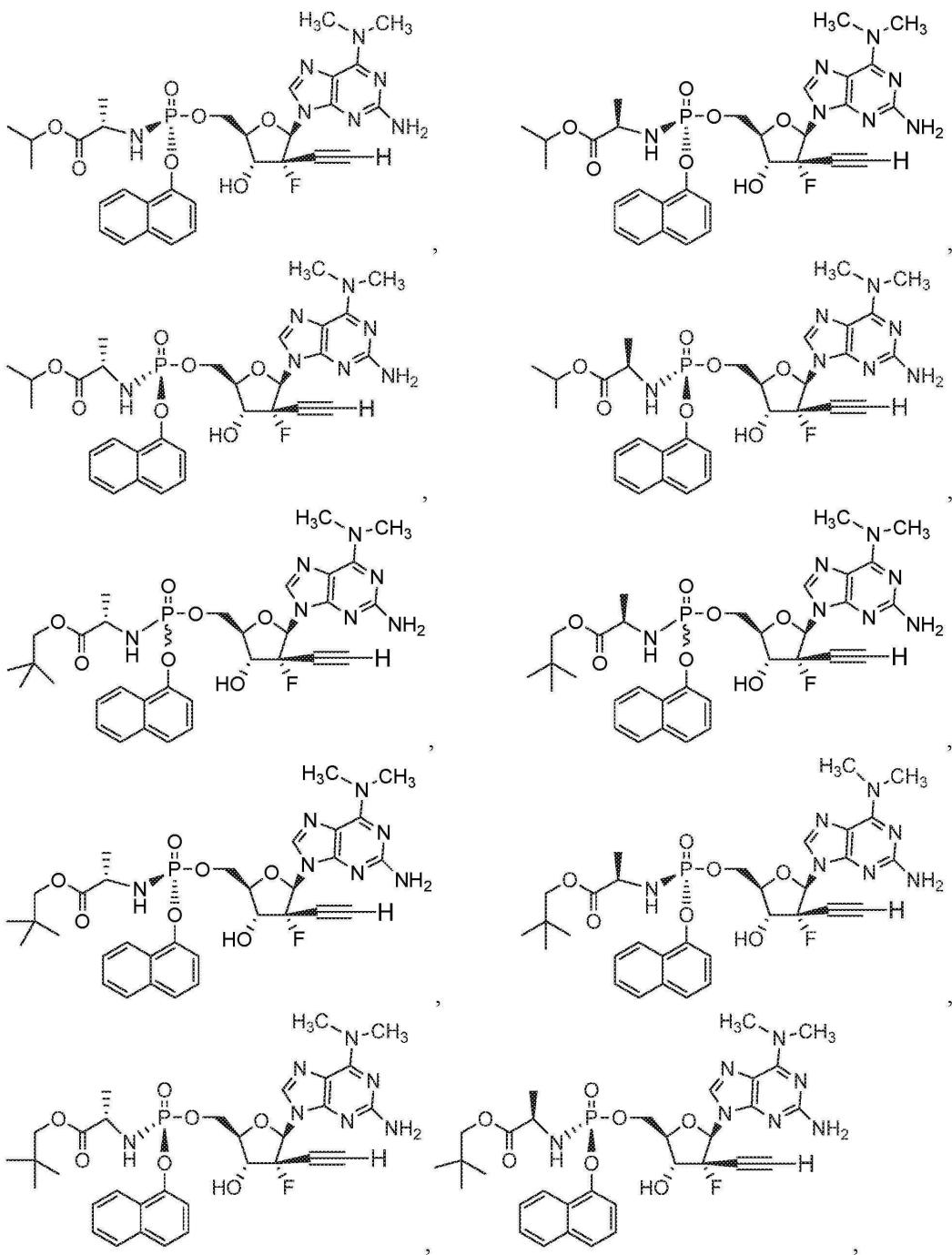
[0826]



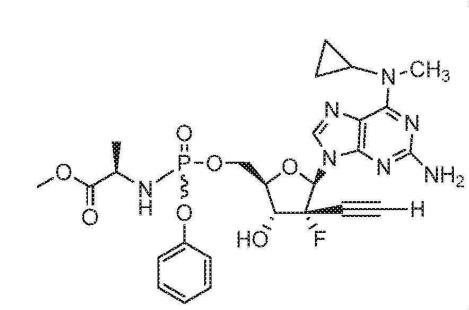
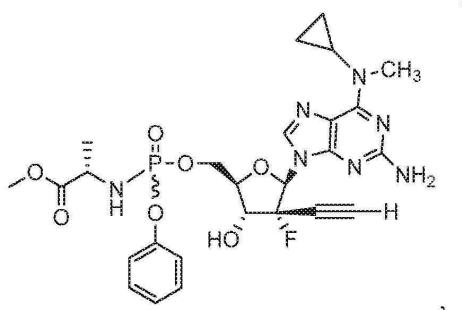
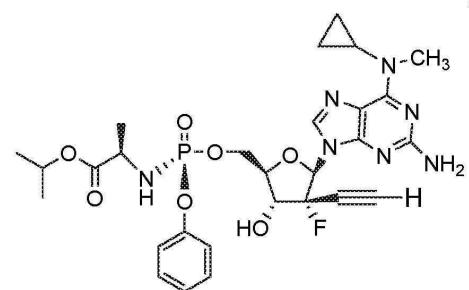
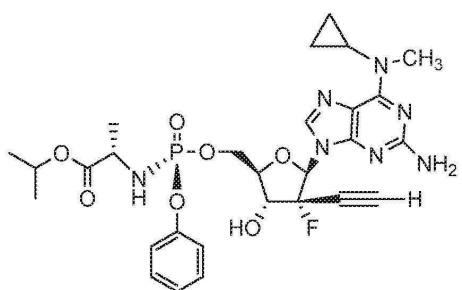
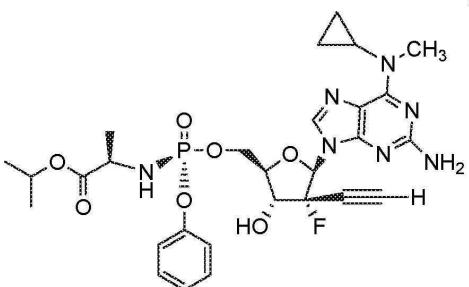
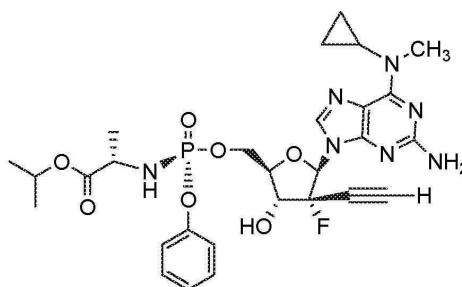
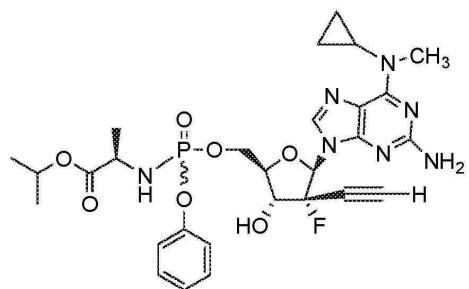
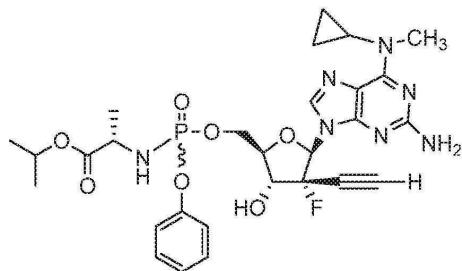
[0827]



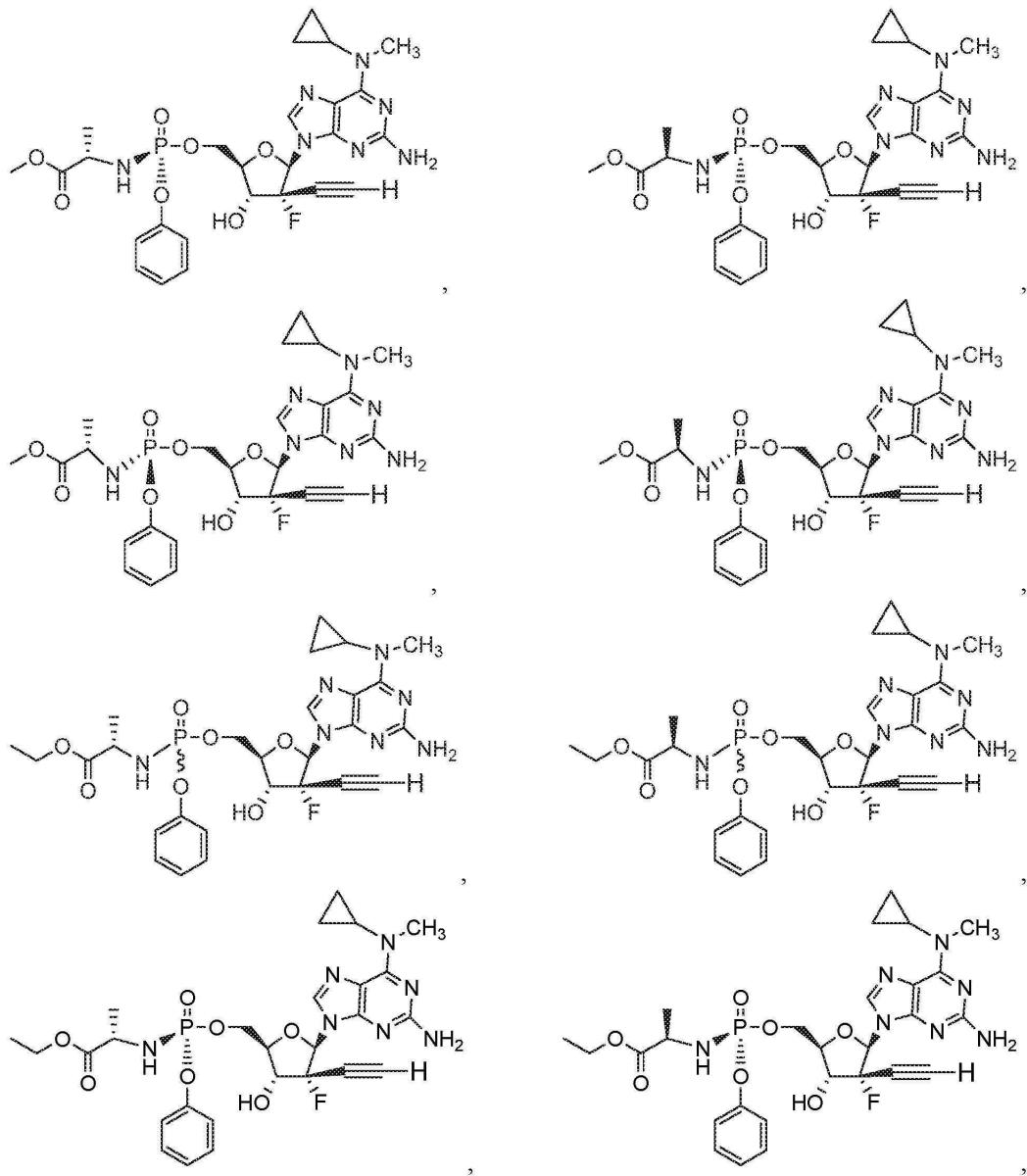
[0828]



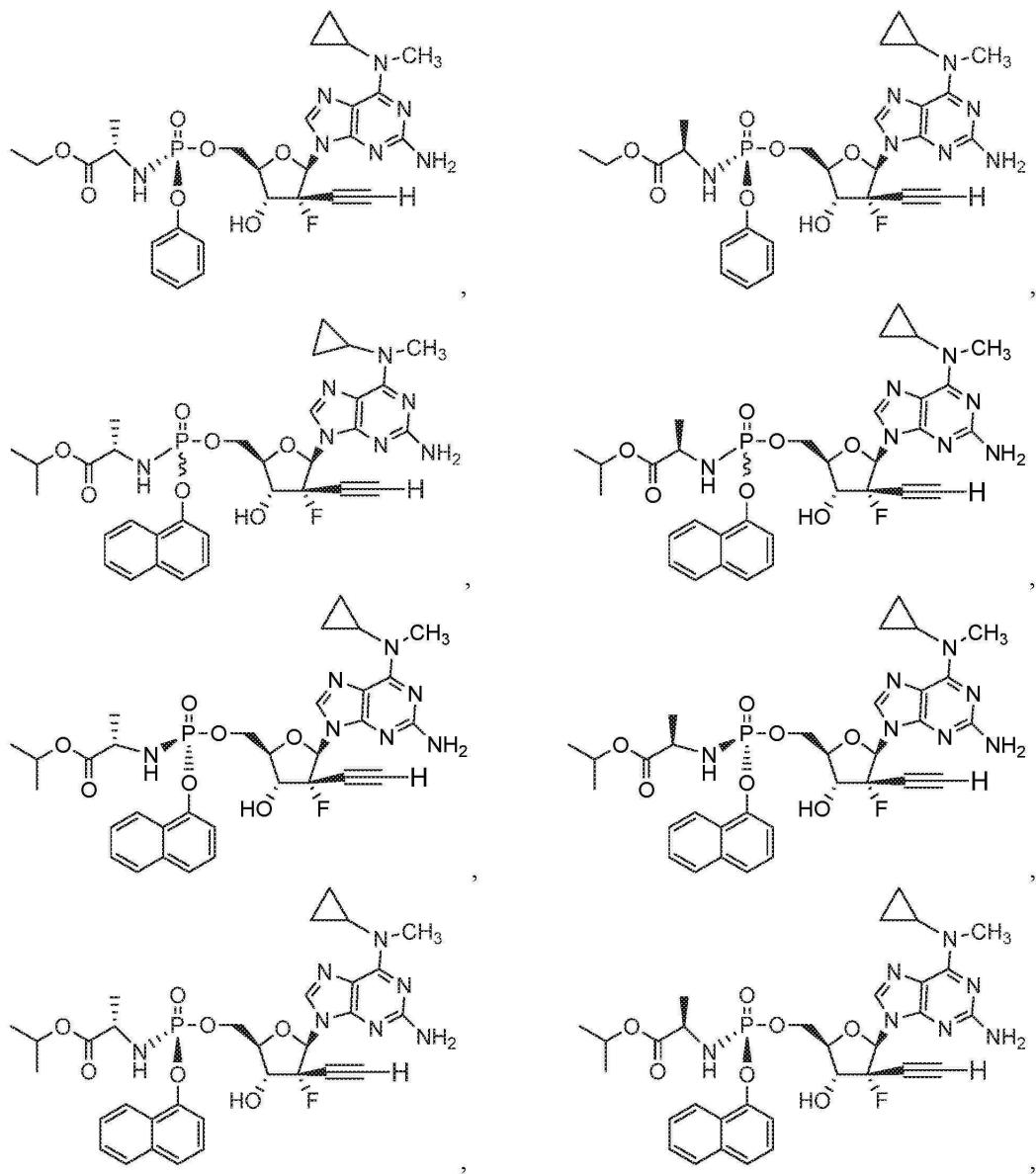
[0829]



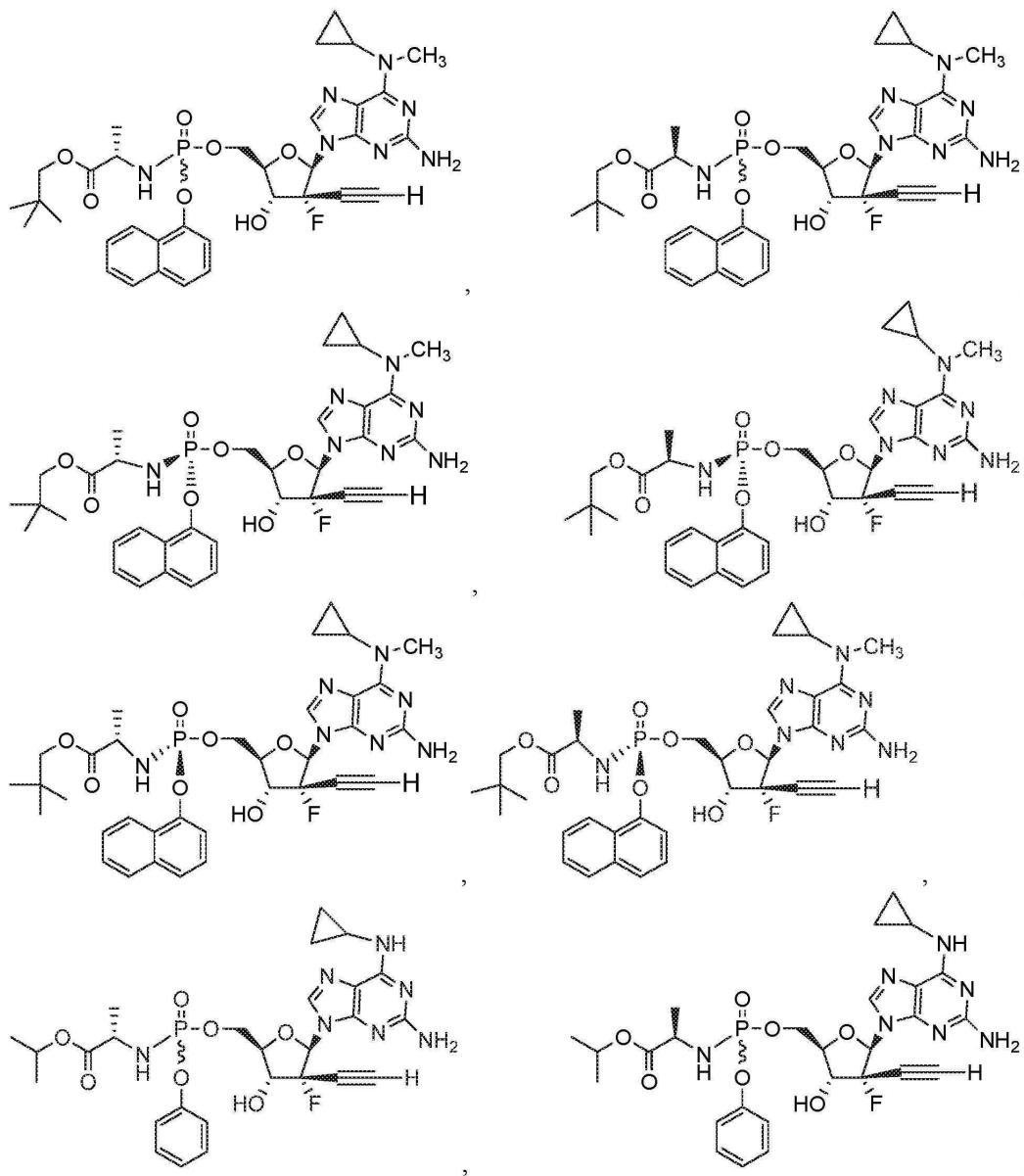
[0830]



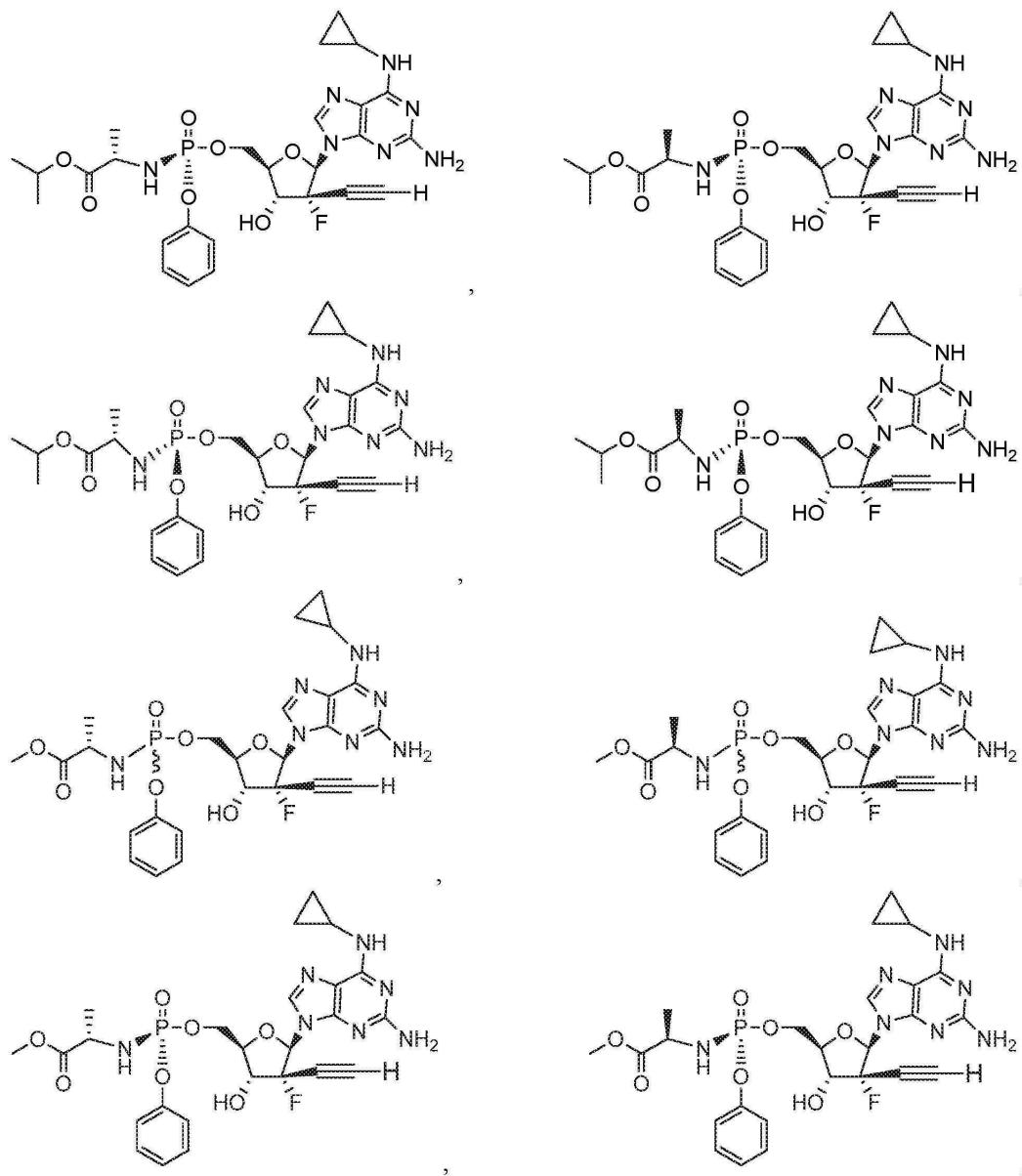
[0831]



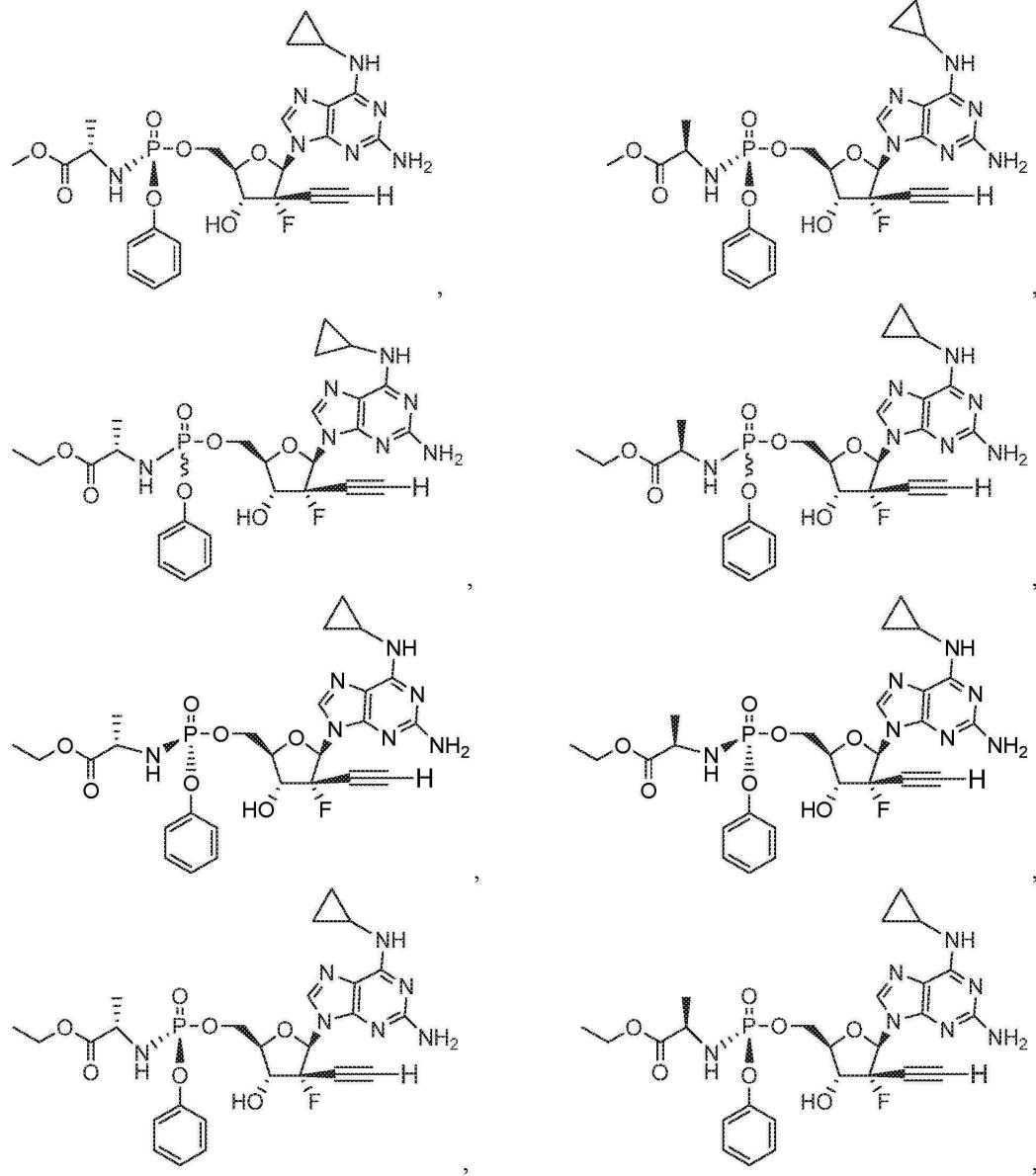
[0832]



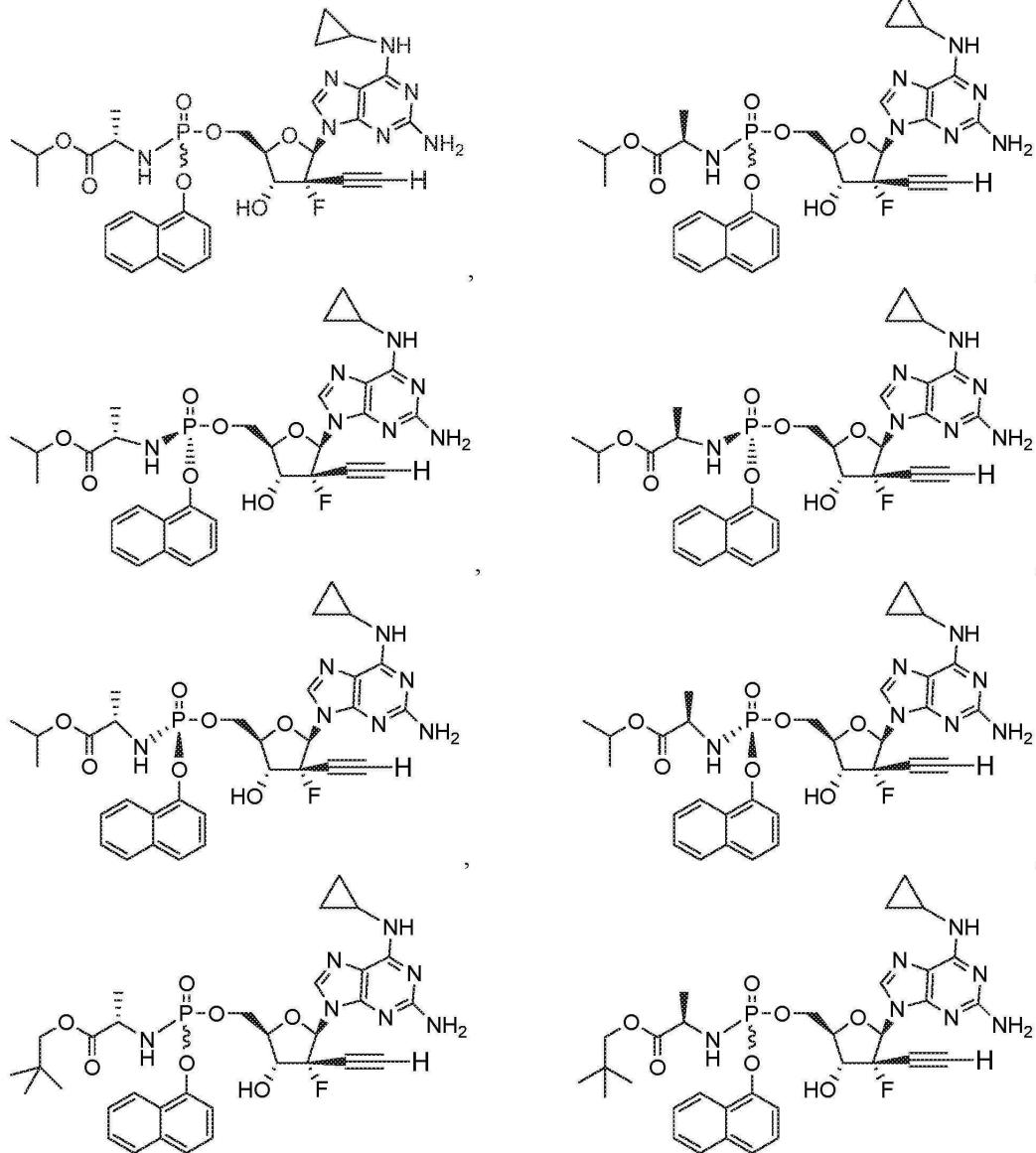
[0833]



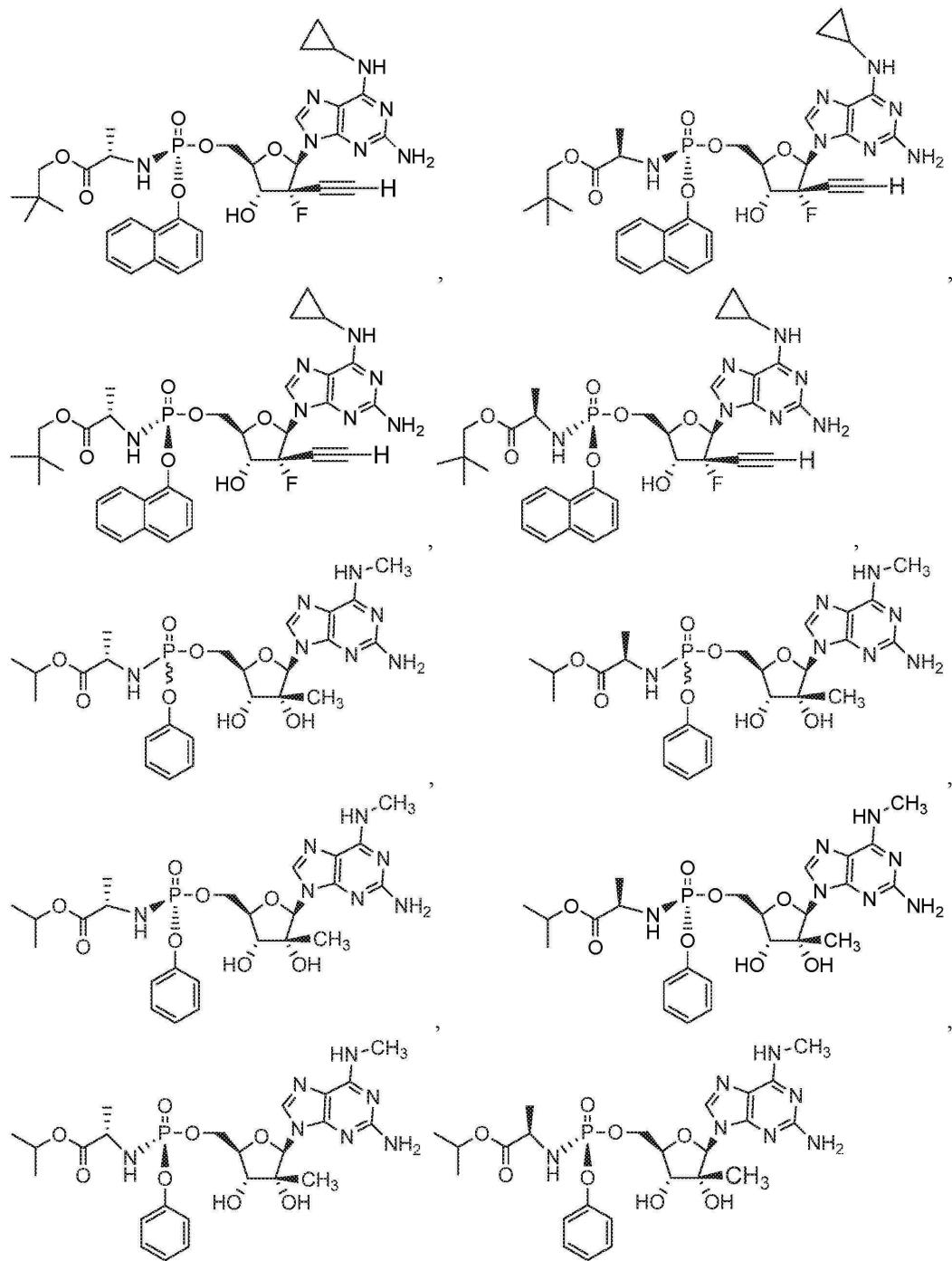
[0834]



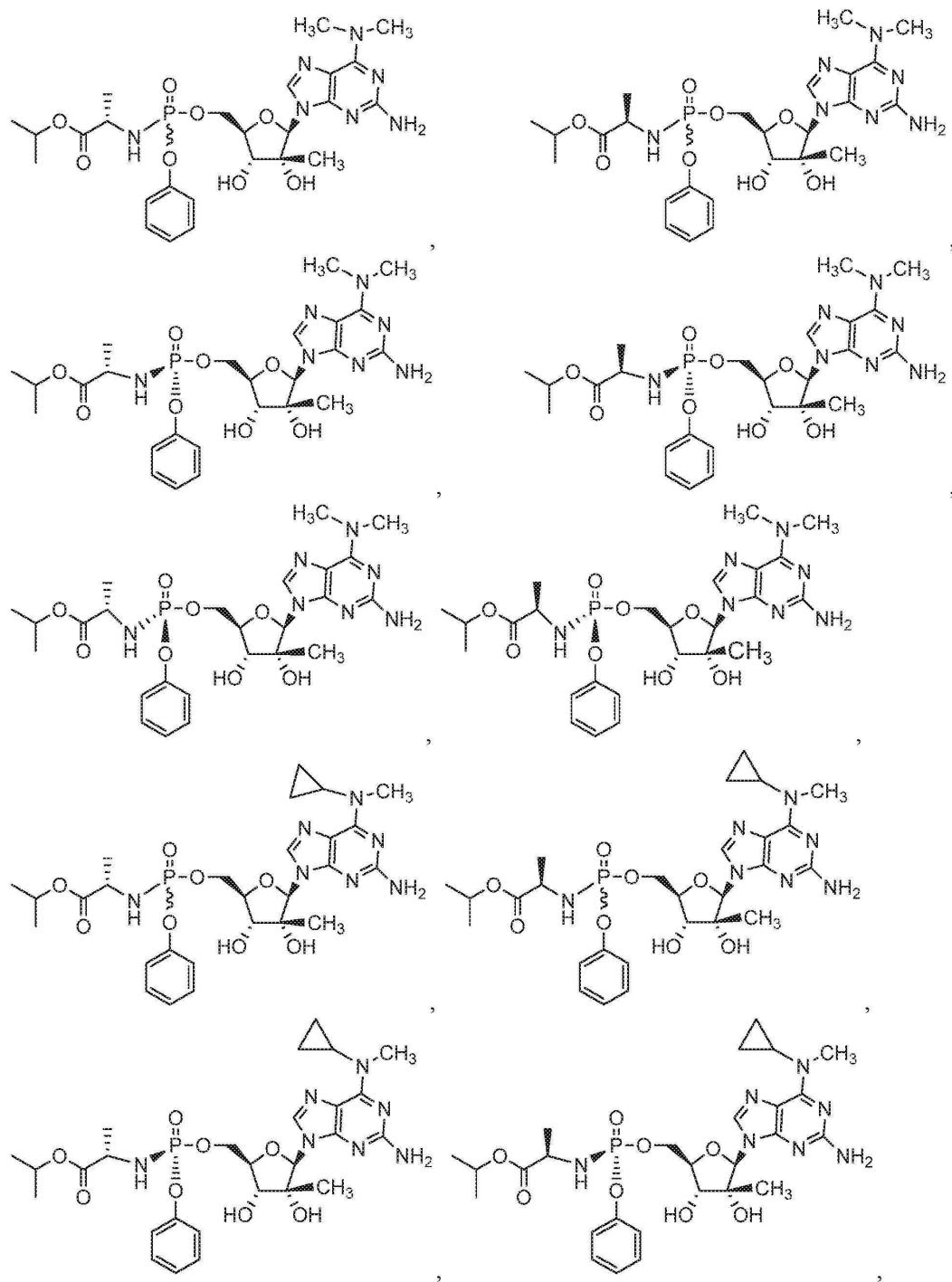
[0835]



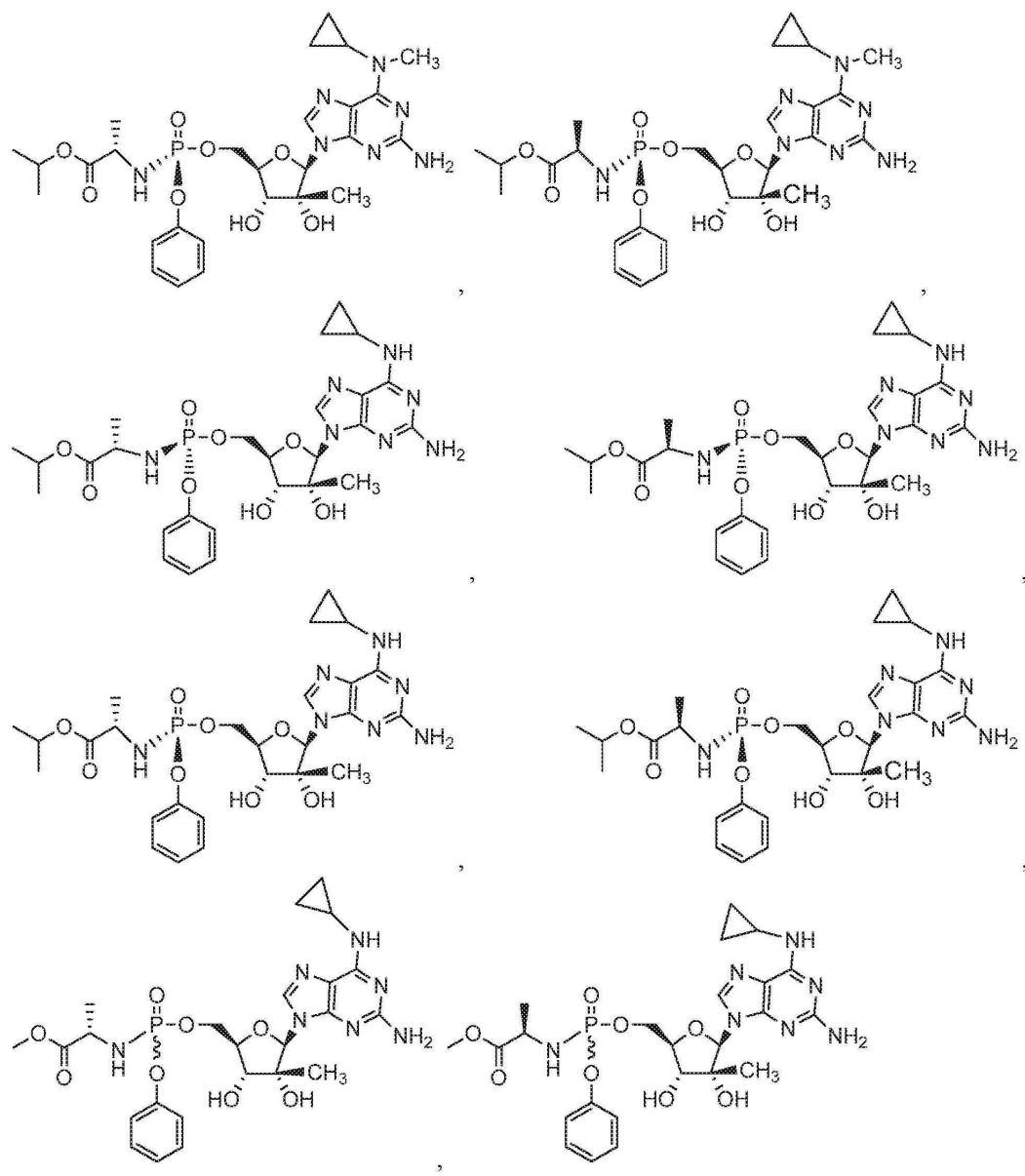
[0836]



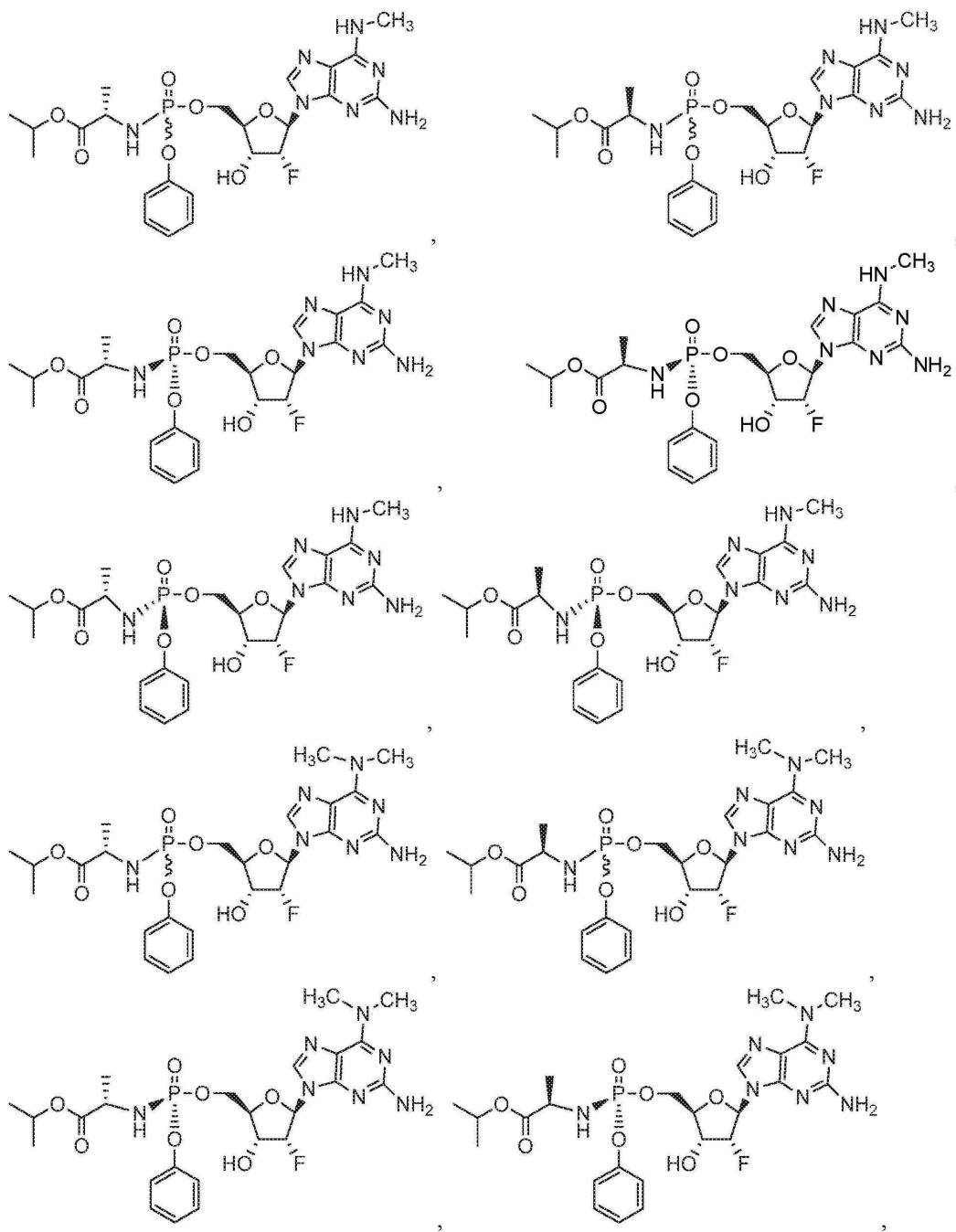
[0837]



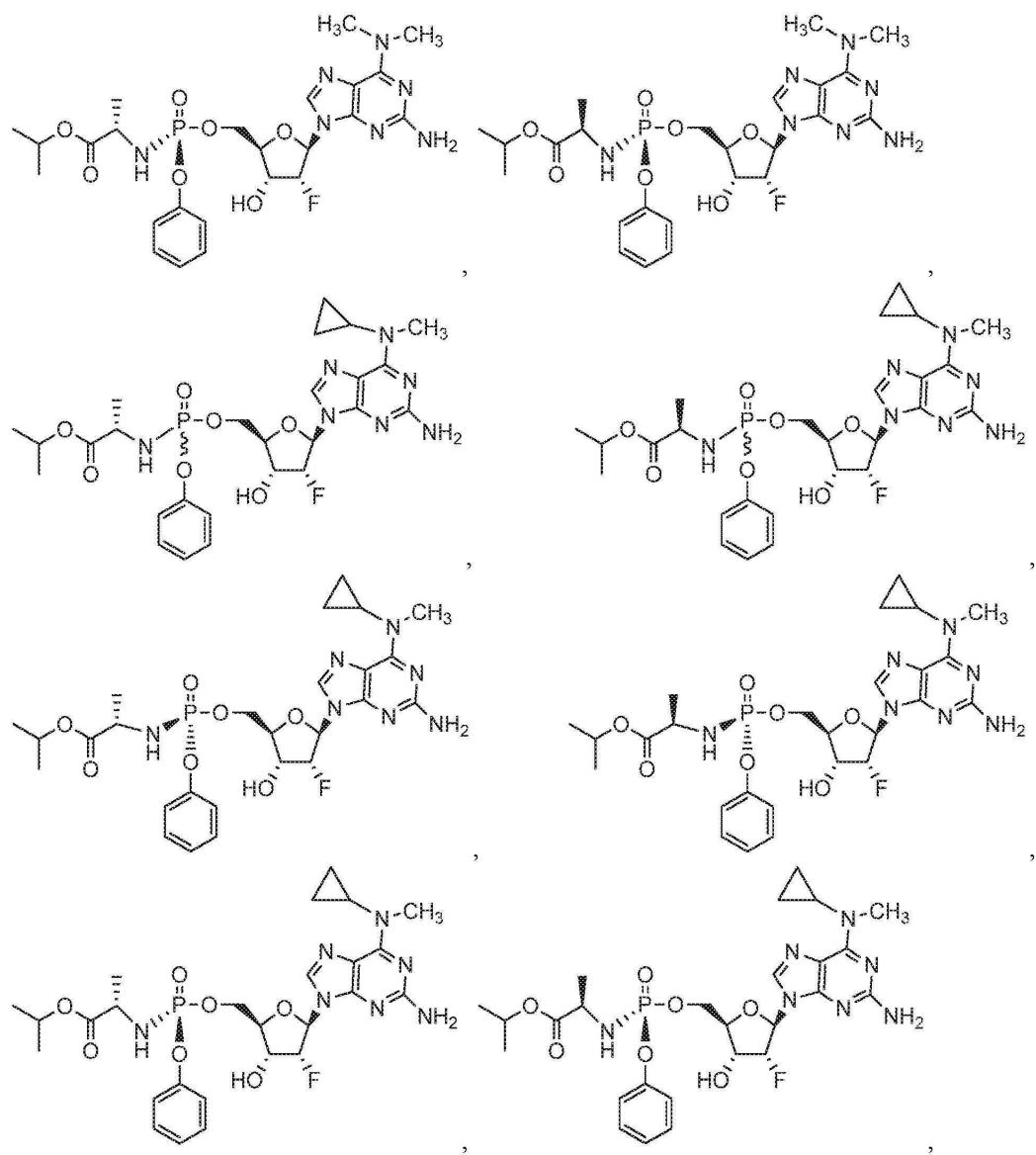
[0838]



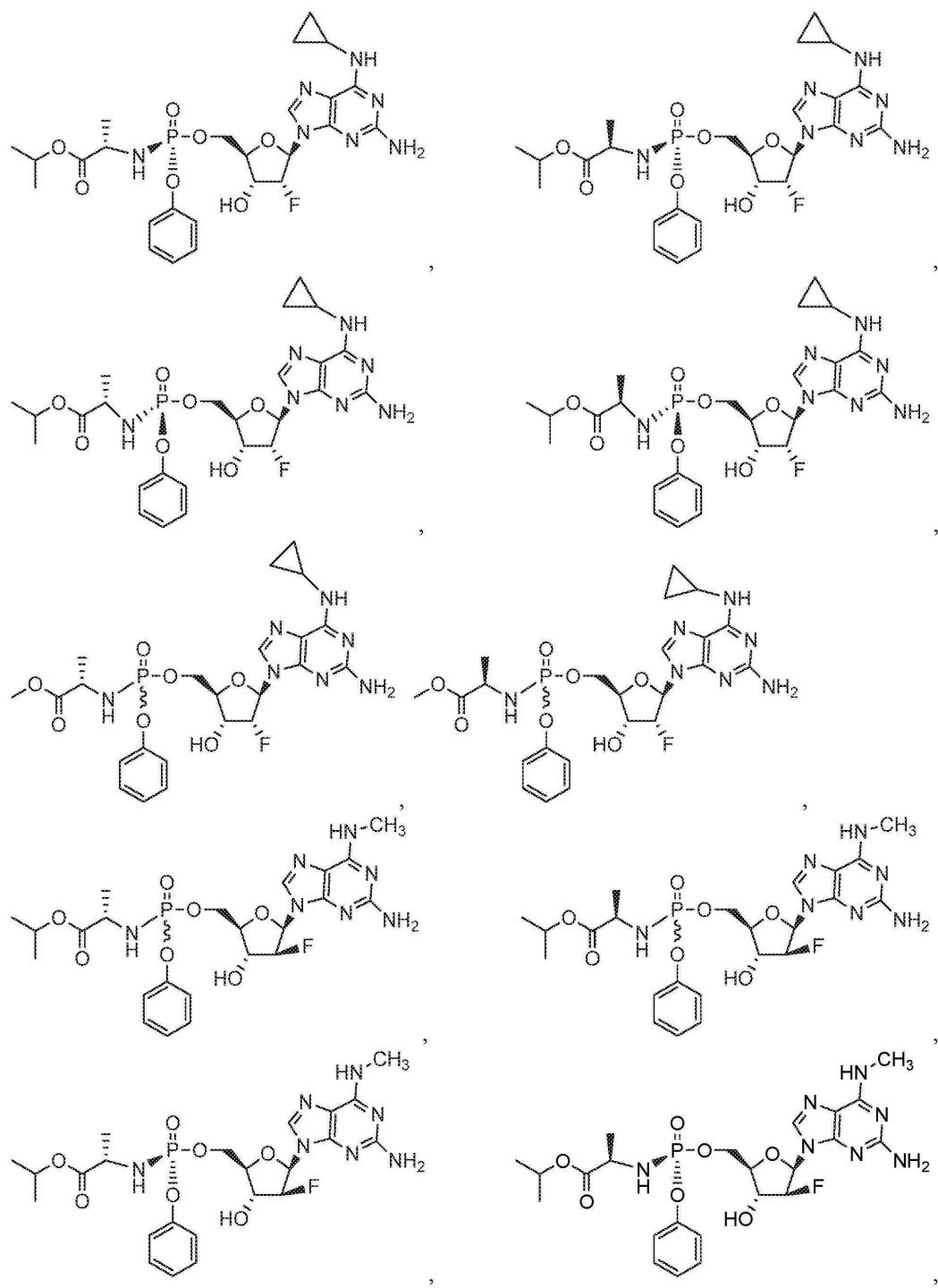
[0839]



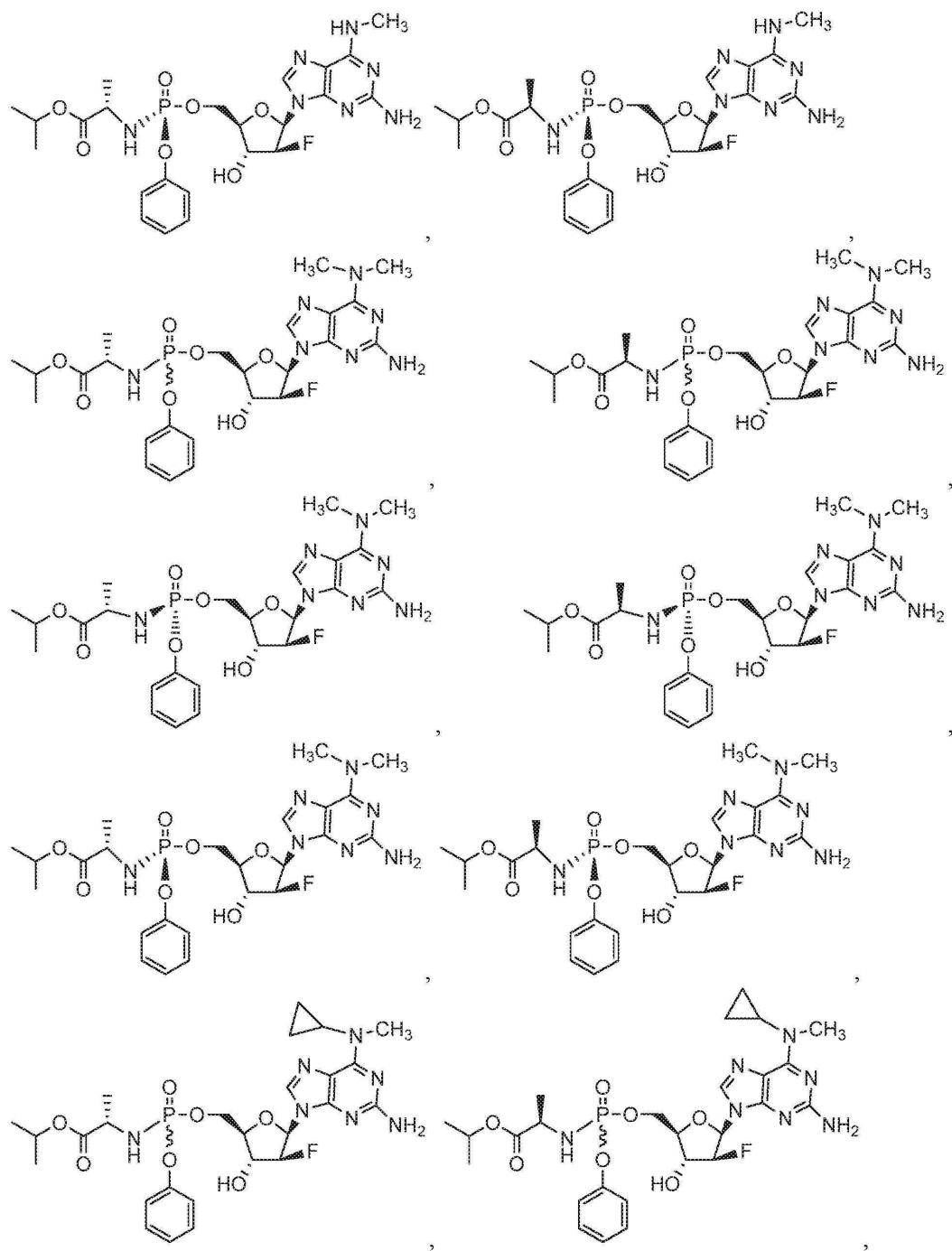
[0840]



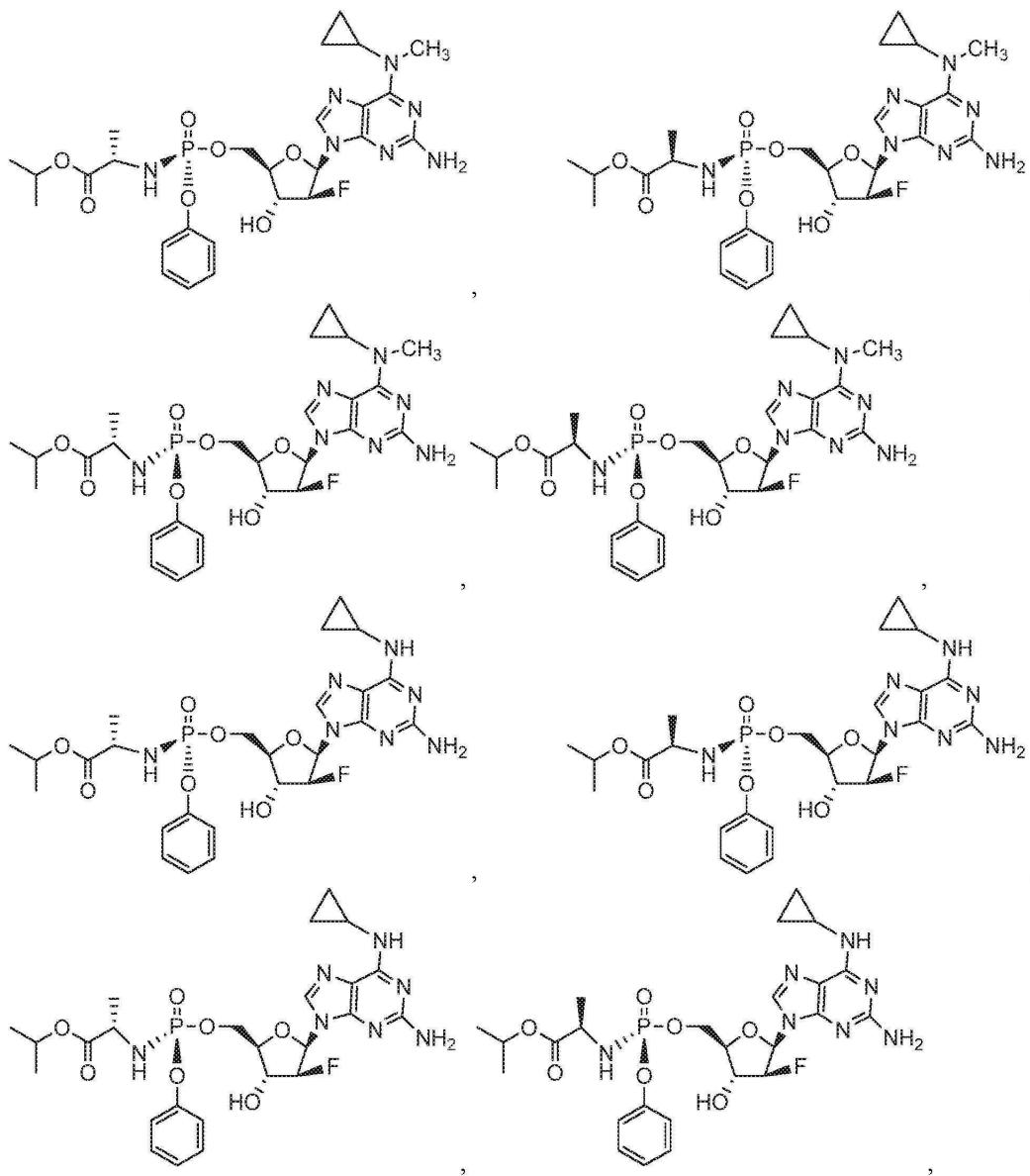
[0841]



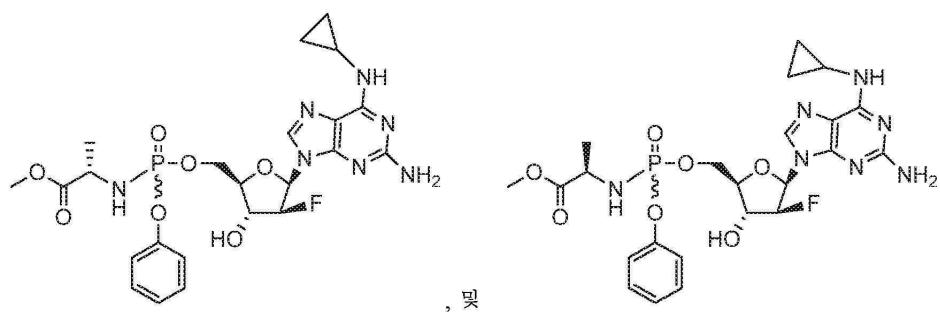
[0842]



[0843]

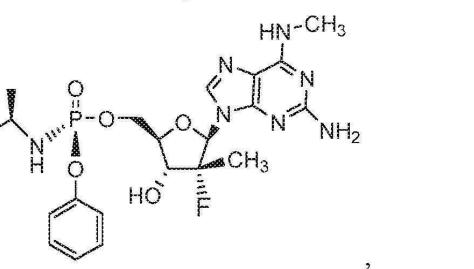
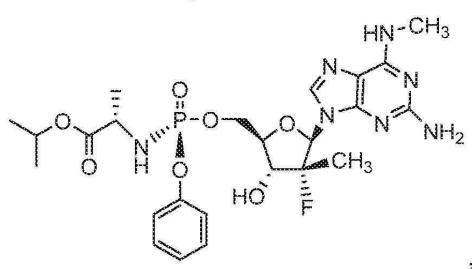
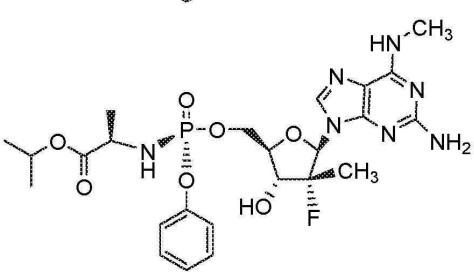
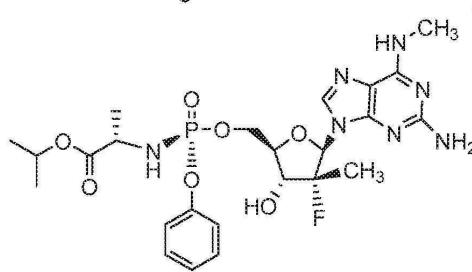
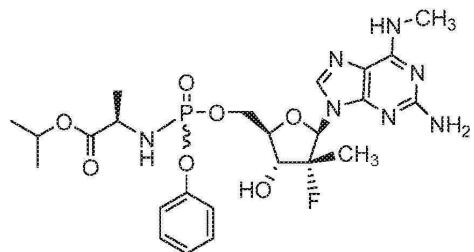
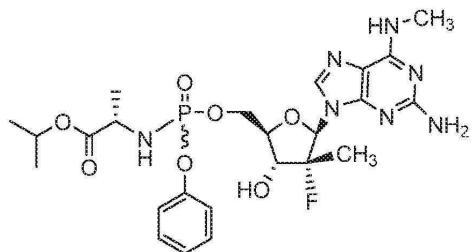


[0844]

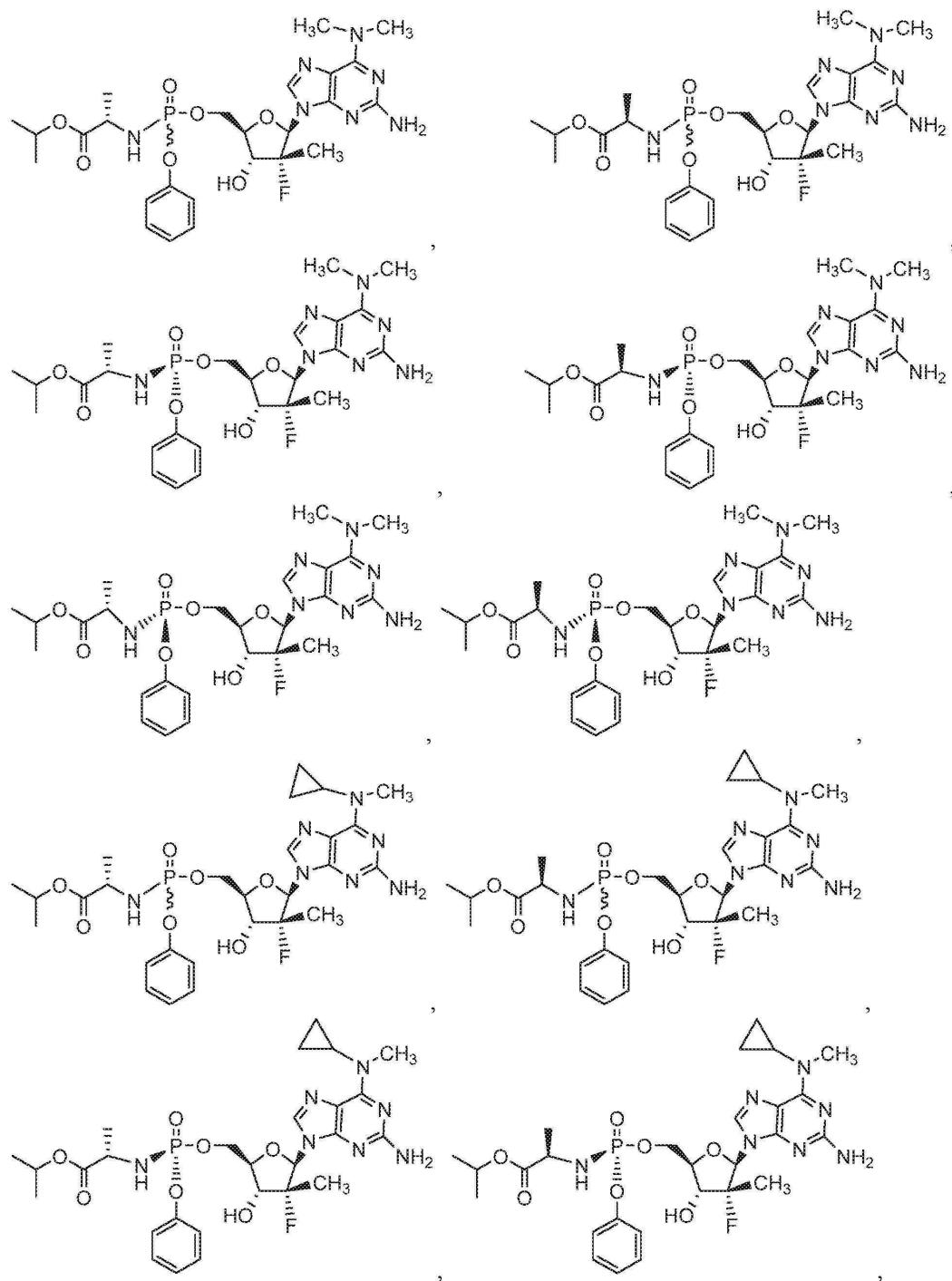


[0845]

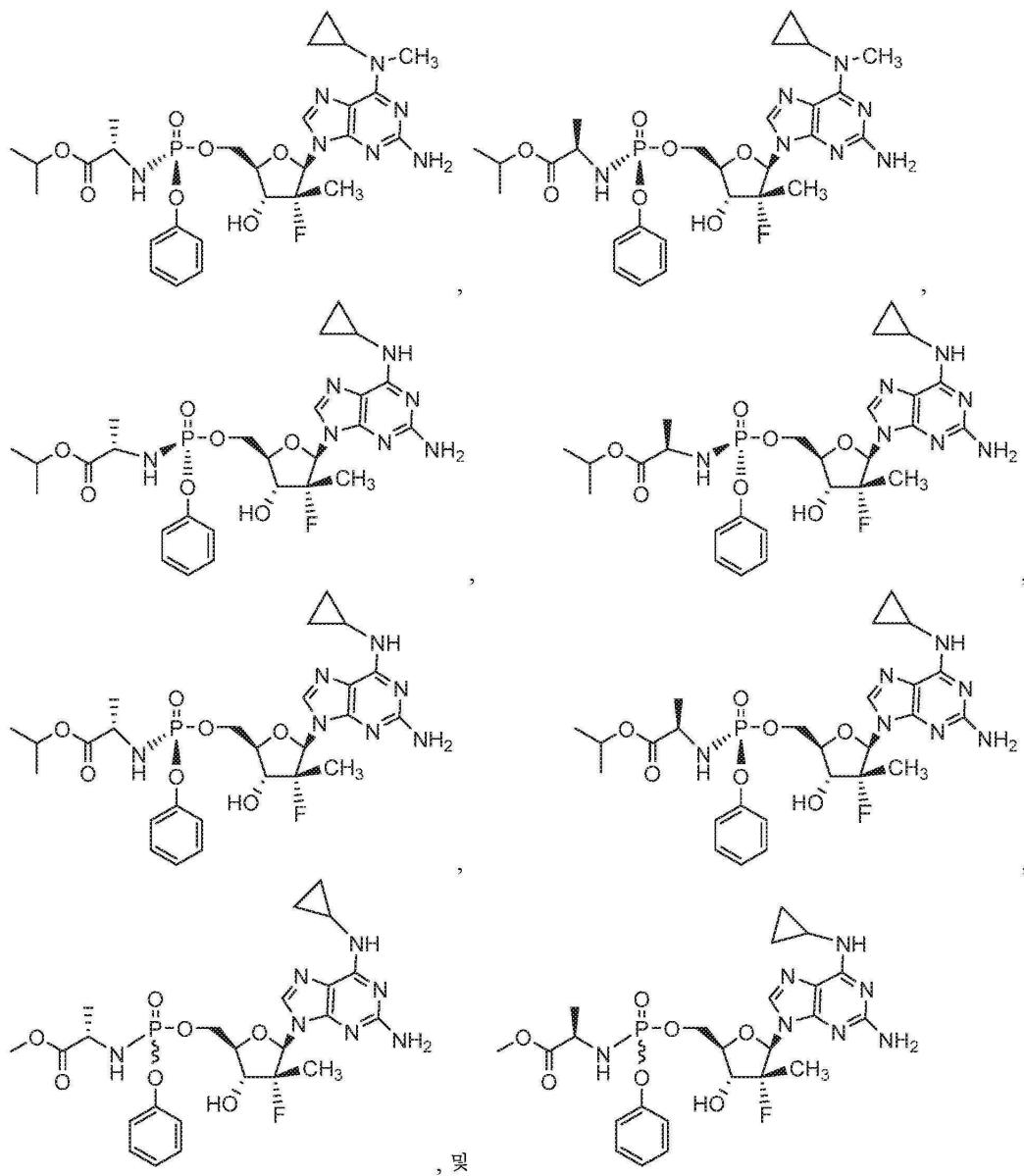
[0846] 대안적 실시양태에서, RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다. 화학식 III의 추가의 비제한적 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.



[0847]

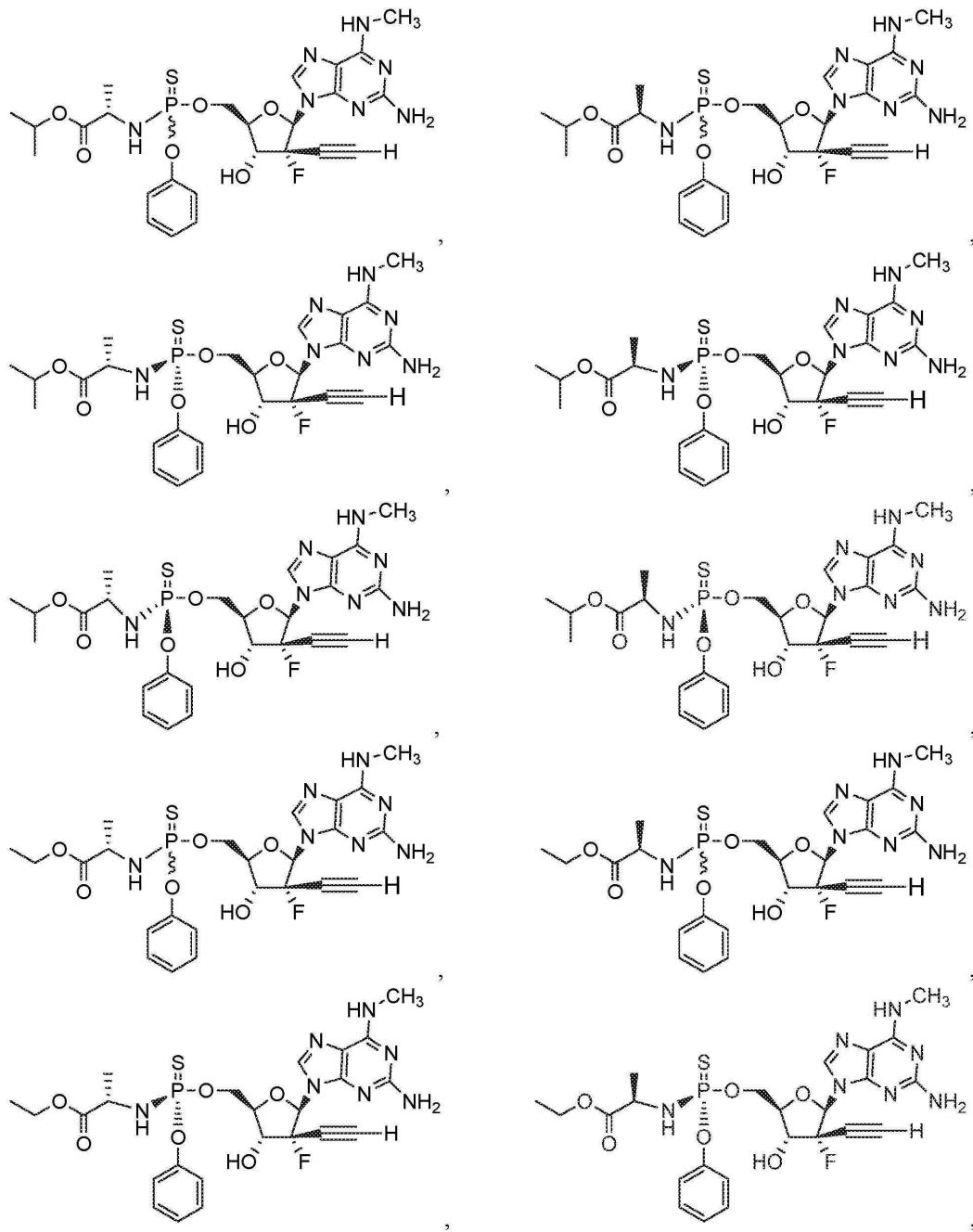


[0848]

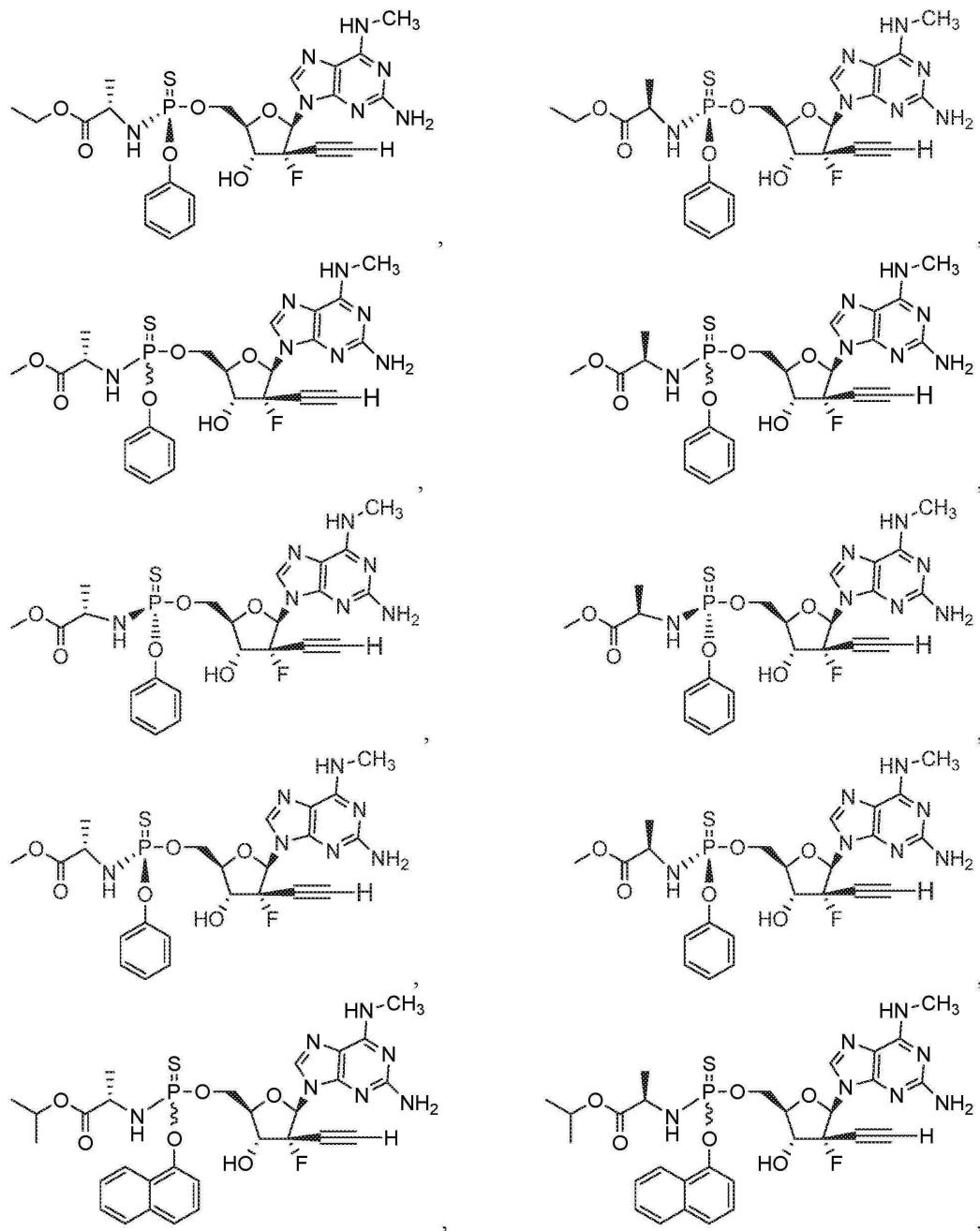


[0849]

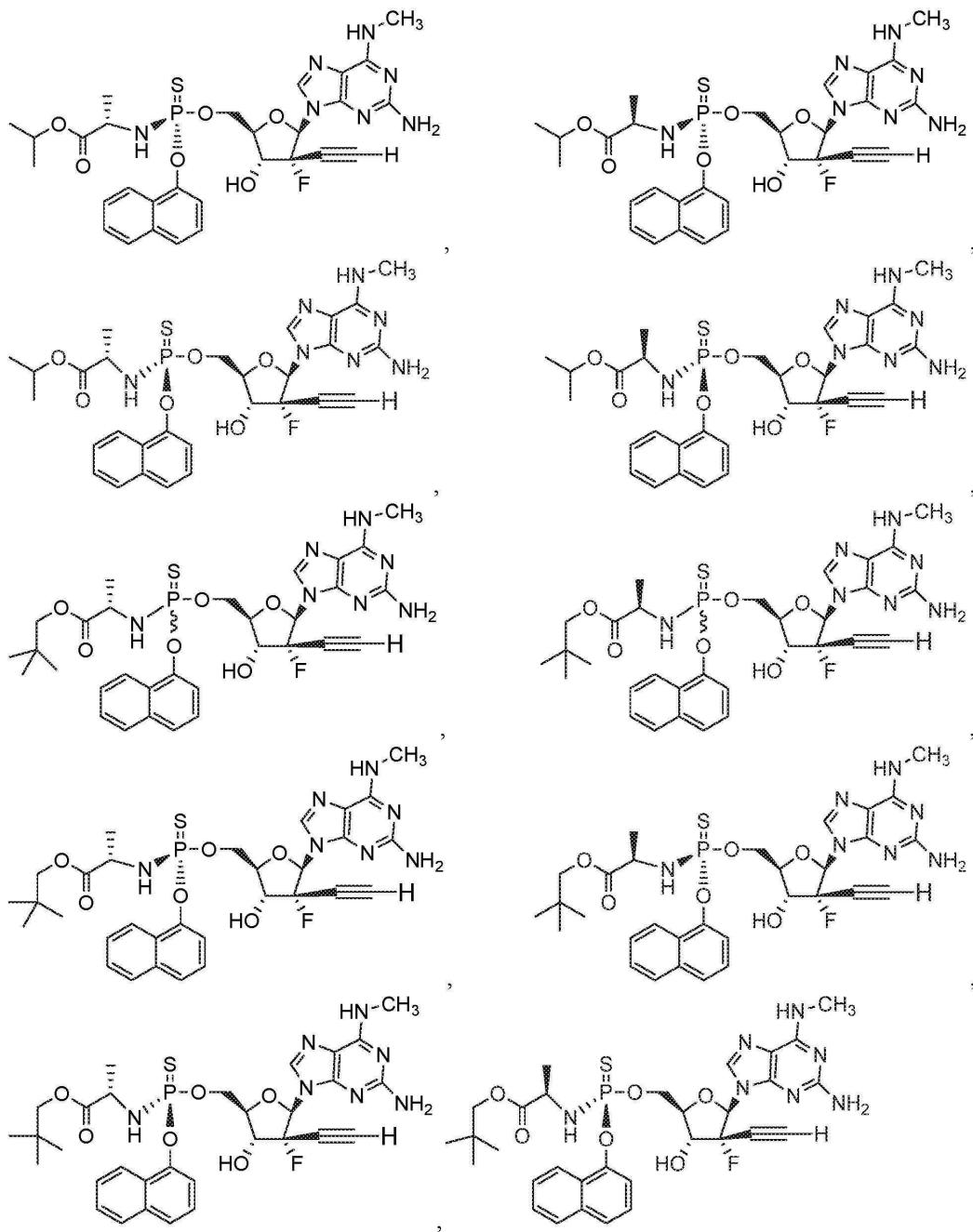
[0850] 한 실시양태에서, RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다. 화학식 III의 티오포스포르아미데이트의 비제한적 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.



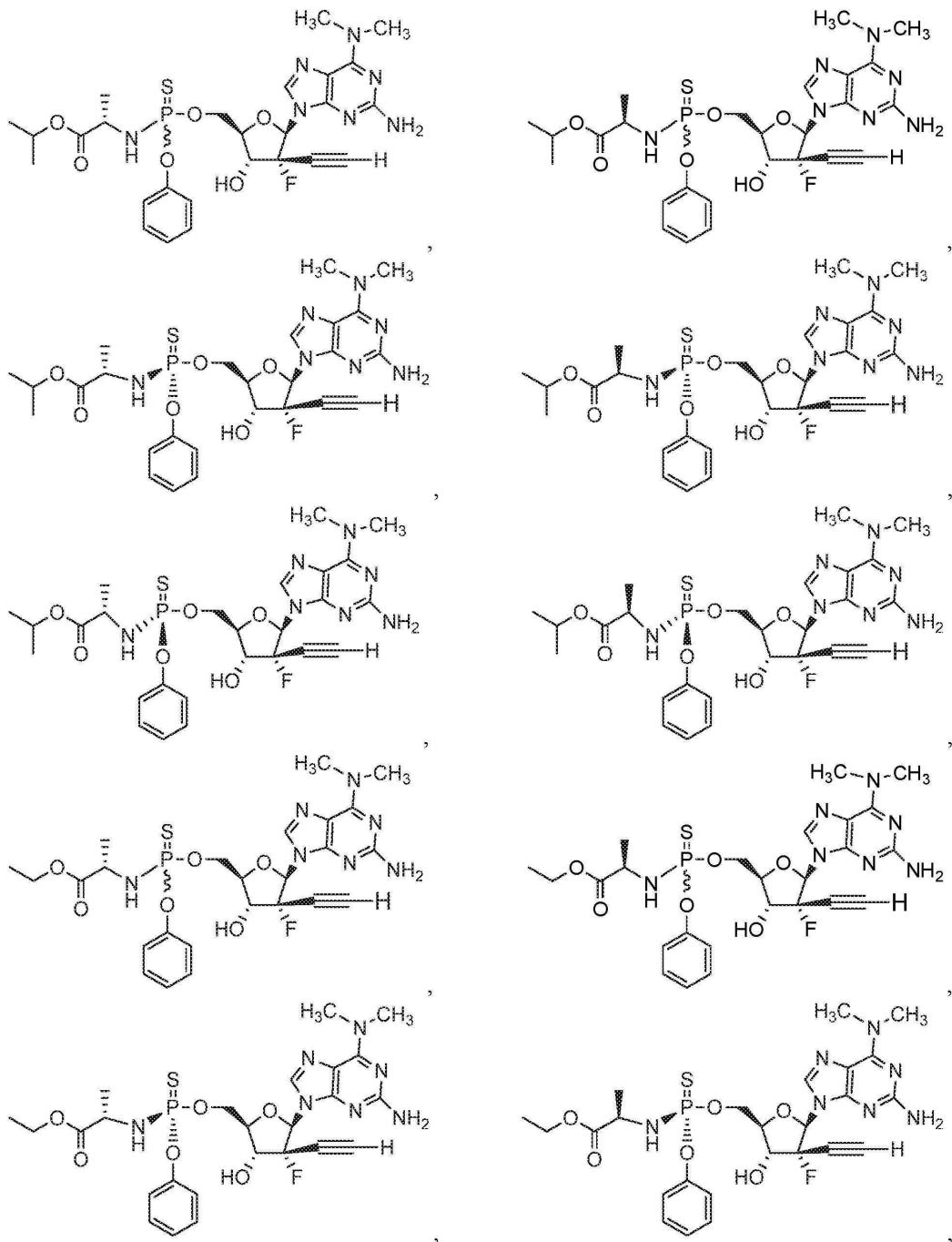
[0851]



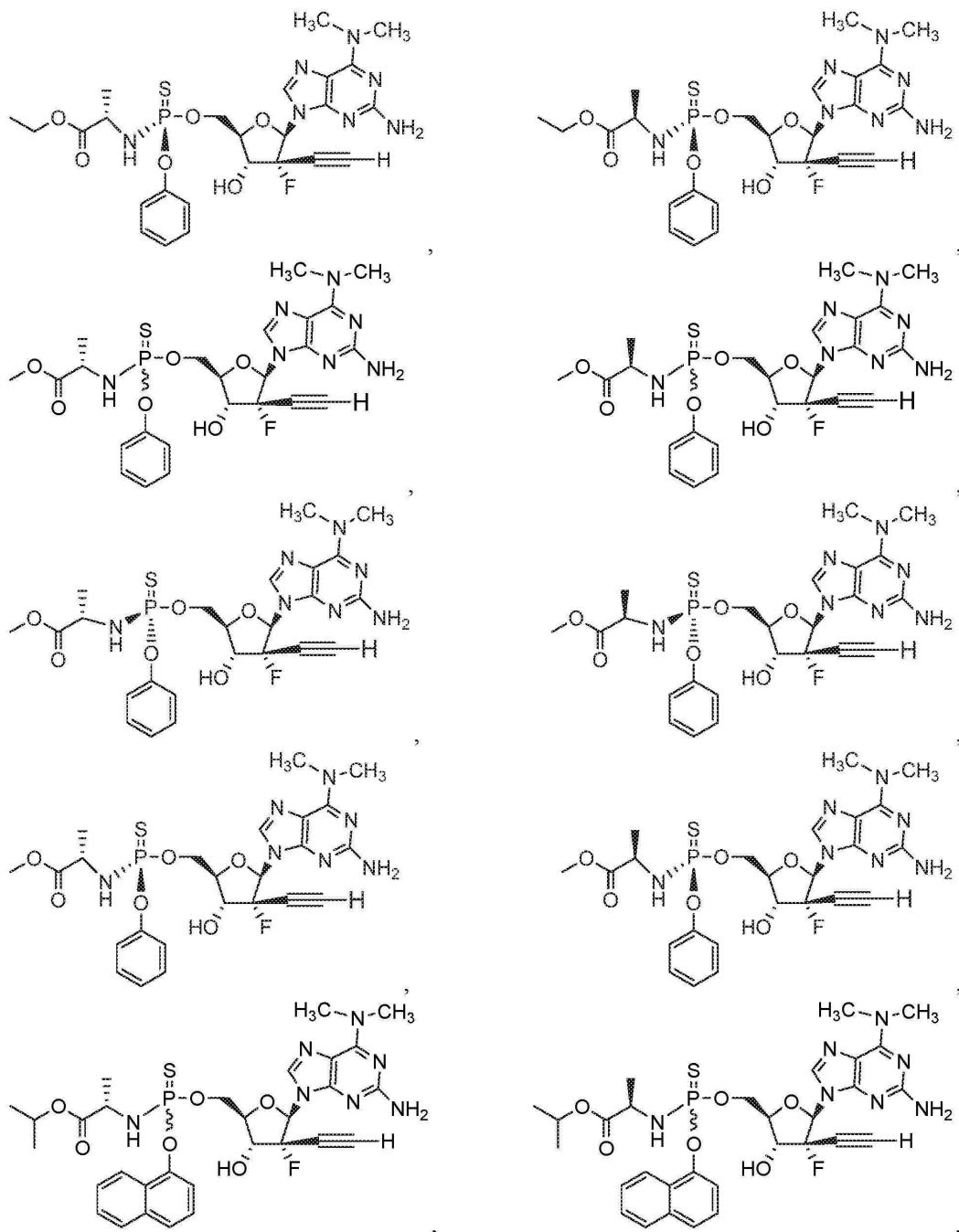
[0852]



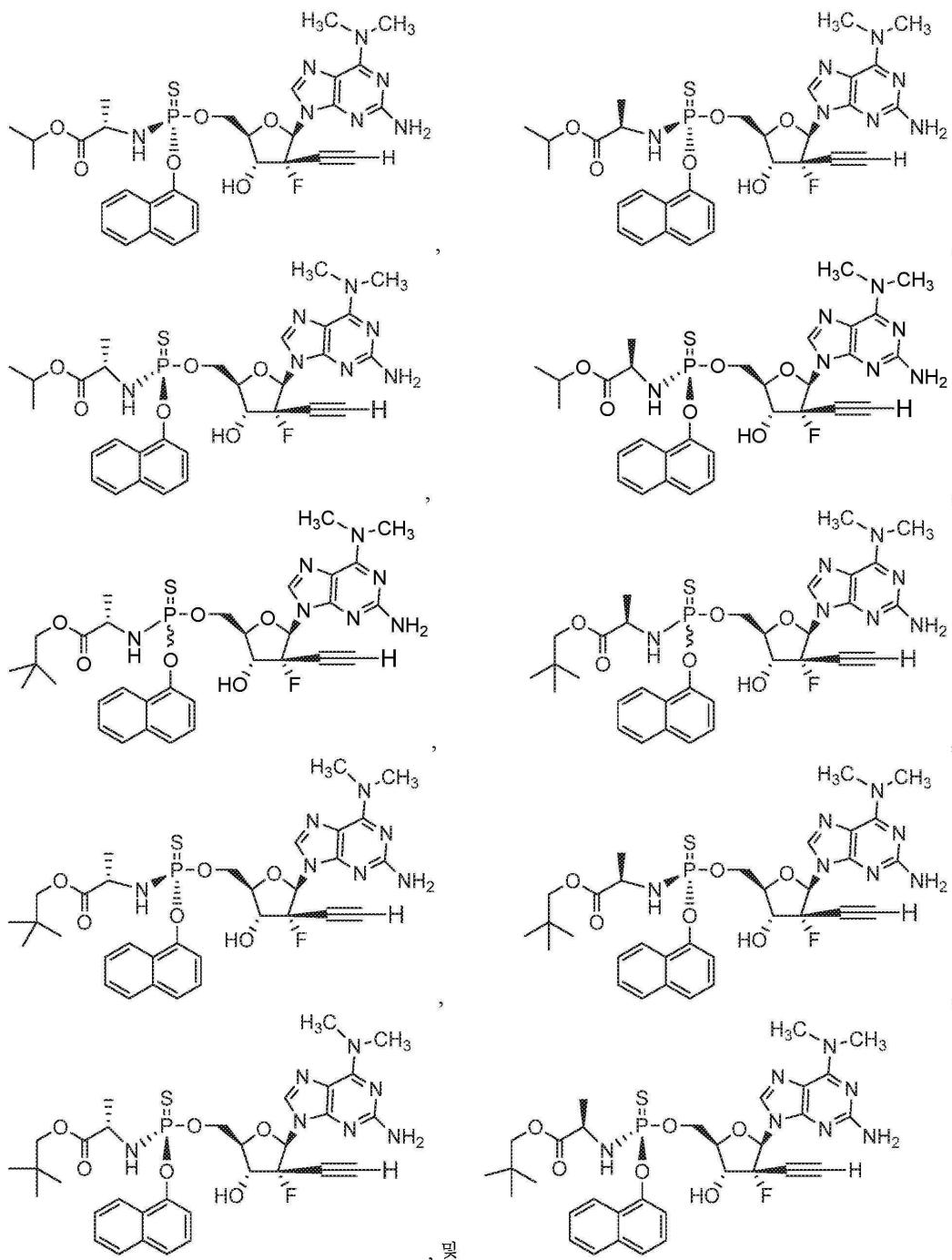
[0853]



[0854]

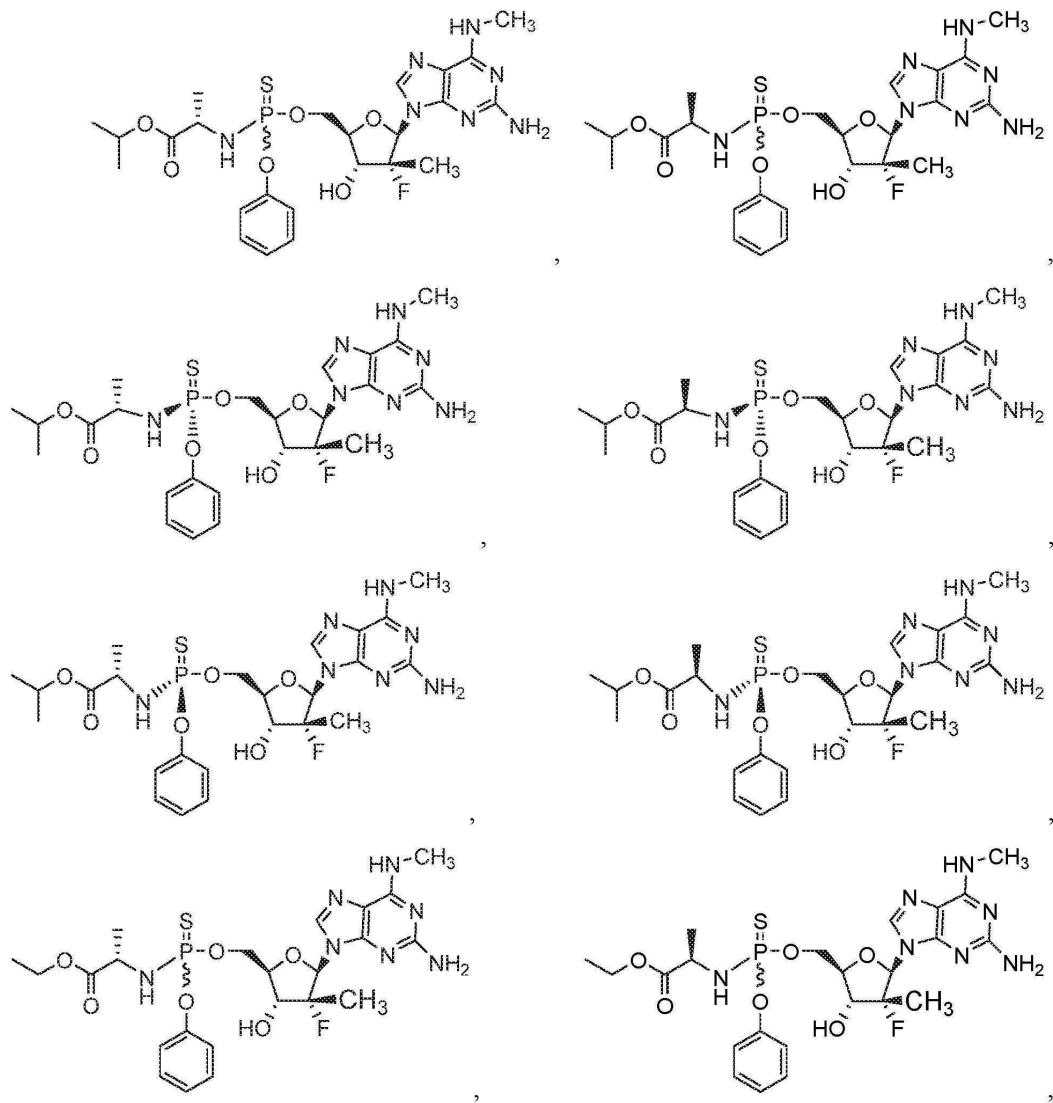


[0855]

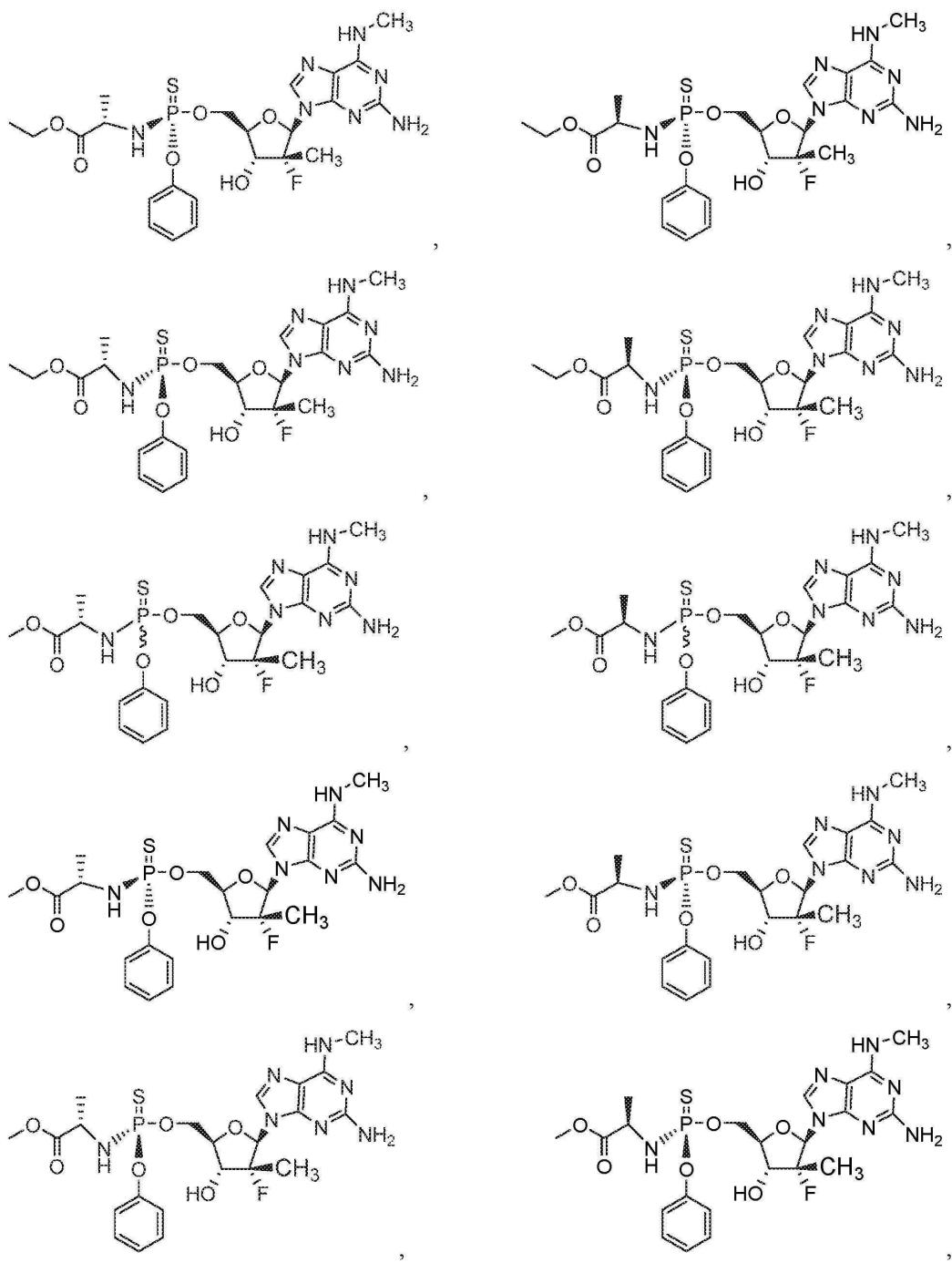


[0856]

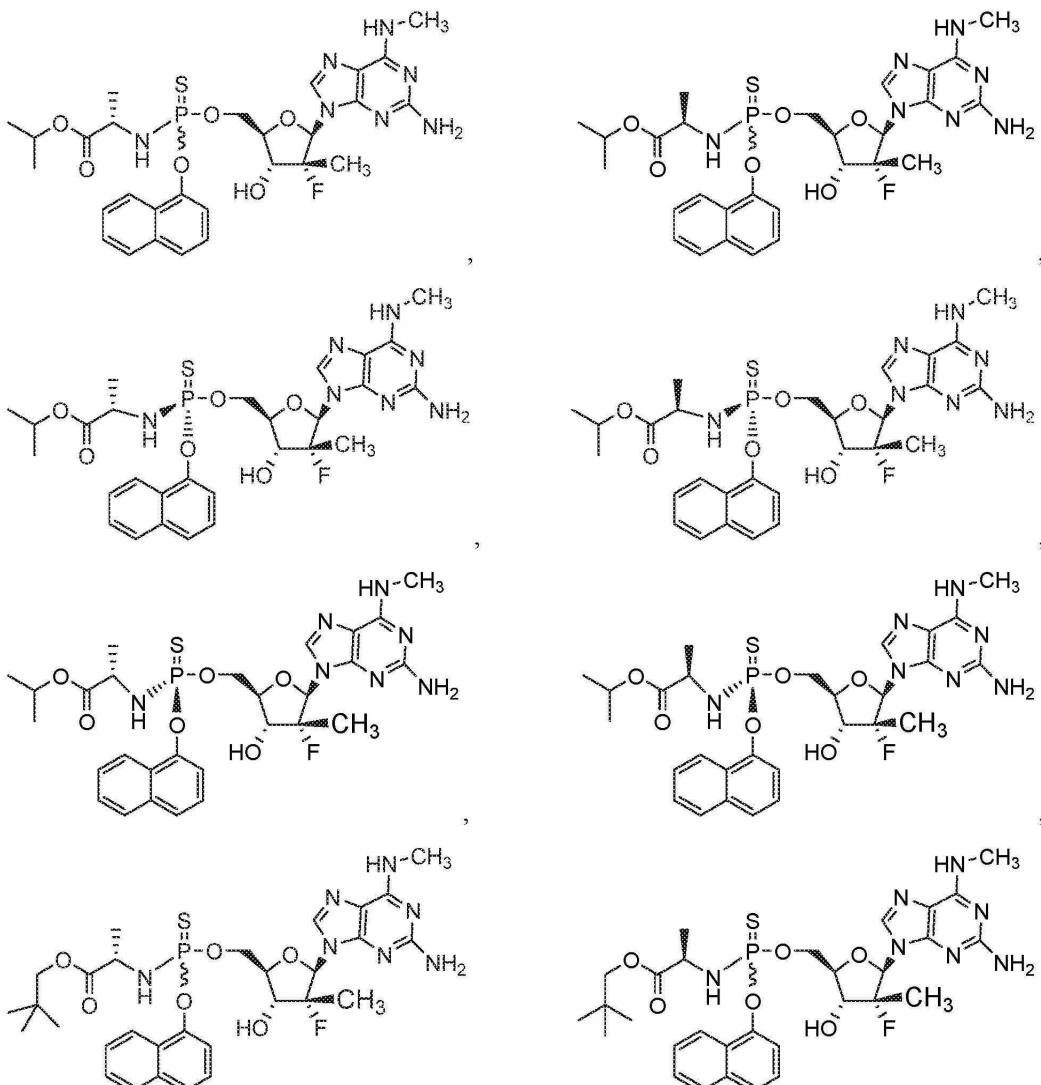
대안적 실시양태에서, RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다. 화학식 III의 티오포스포르 아미데이트의 추가의 비제한적 예는 하기와 포함하나 이에 제한되지는 않는다.



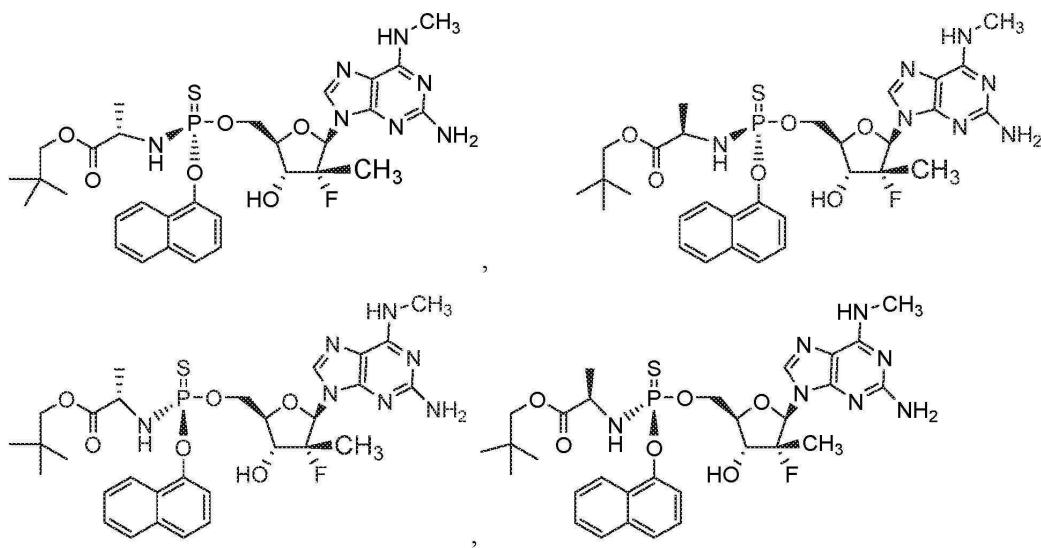
[0858]



[0859]

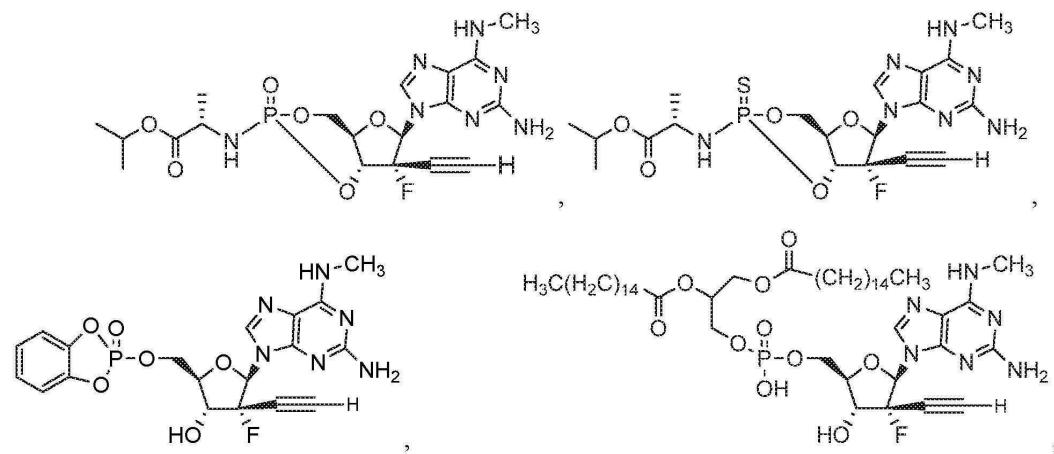


[0860]

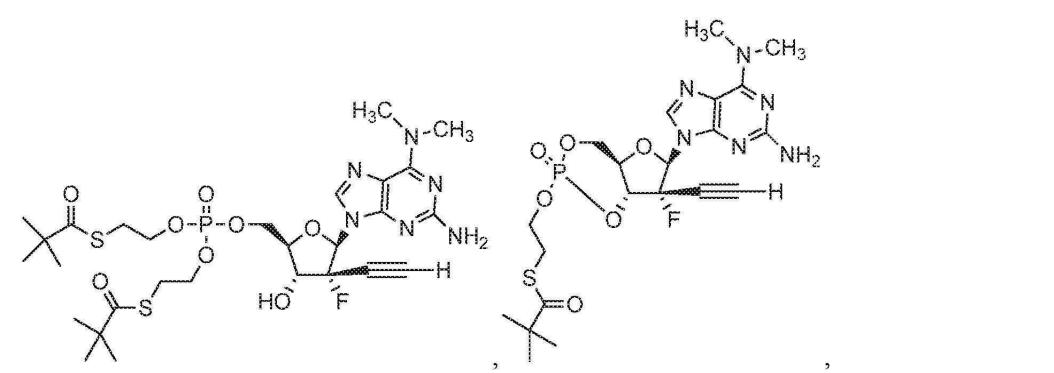
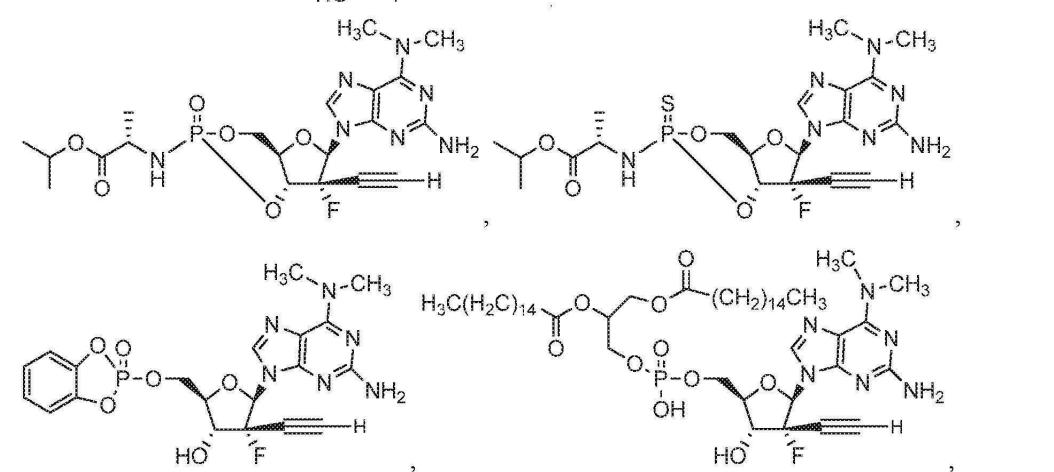
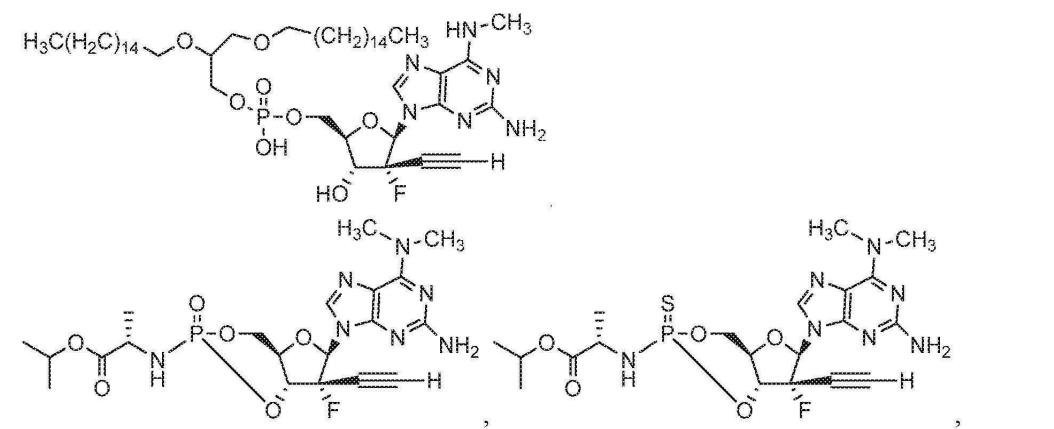
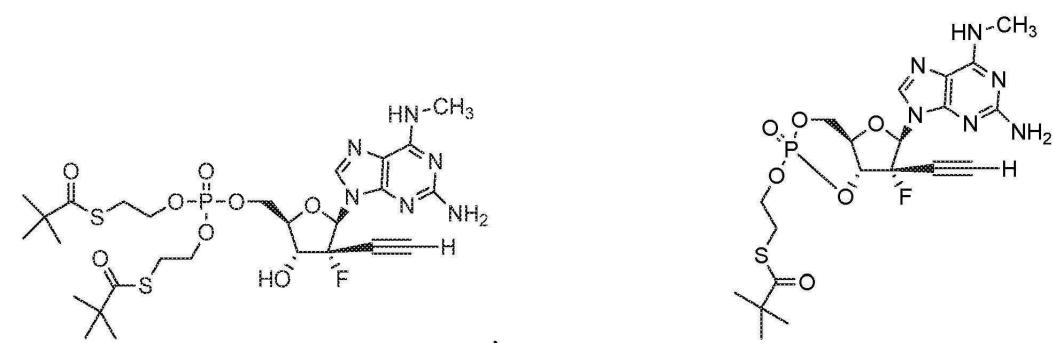


[0861]

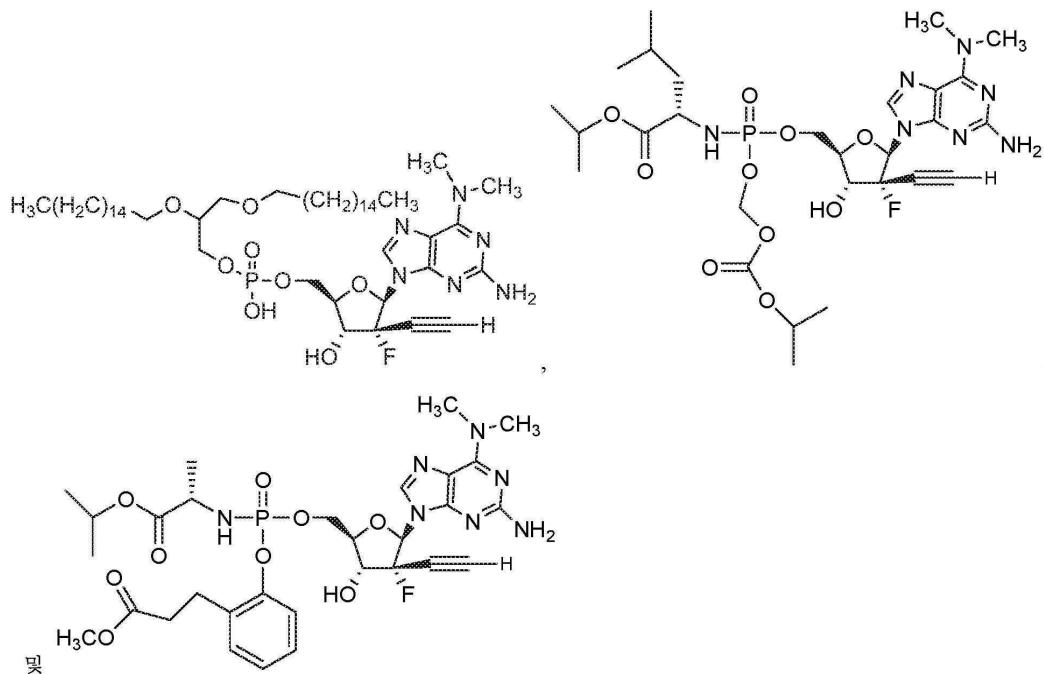
한 실시양태에서, RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다. 화학식 I의 안정화된 포스페이트 전구약물의 비제한적 예는 하기에 예시된다.



[0863]

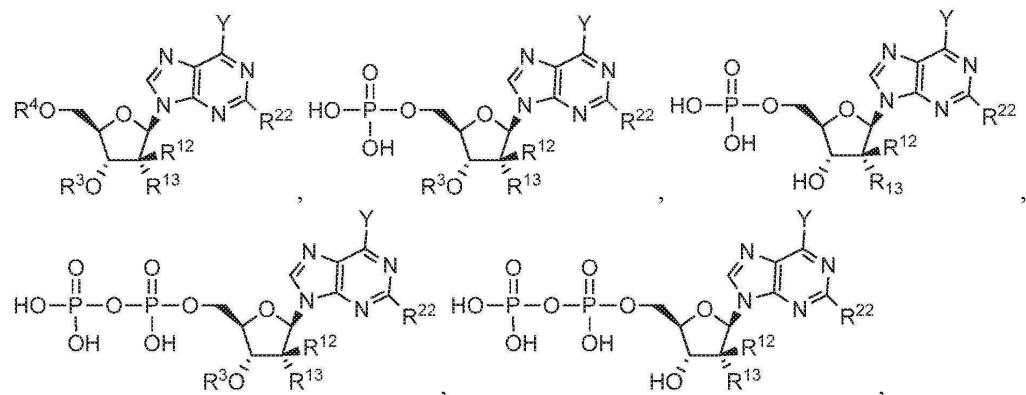


[0864]

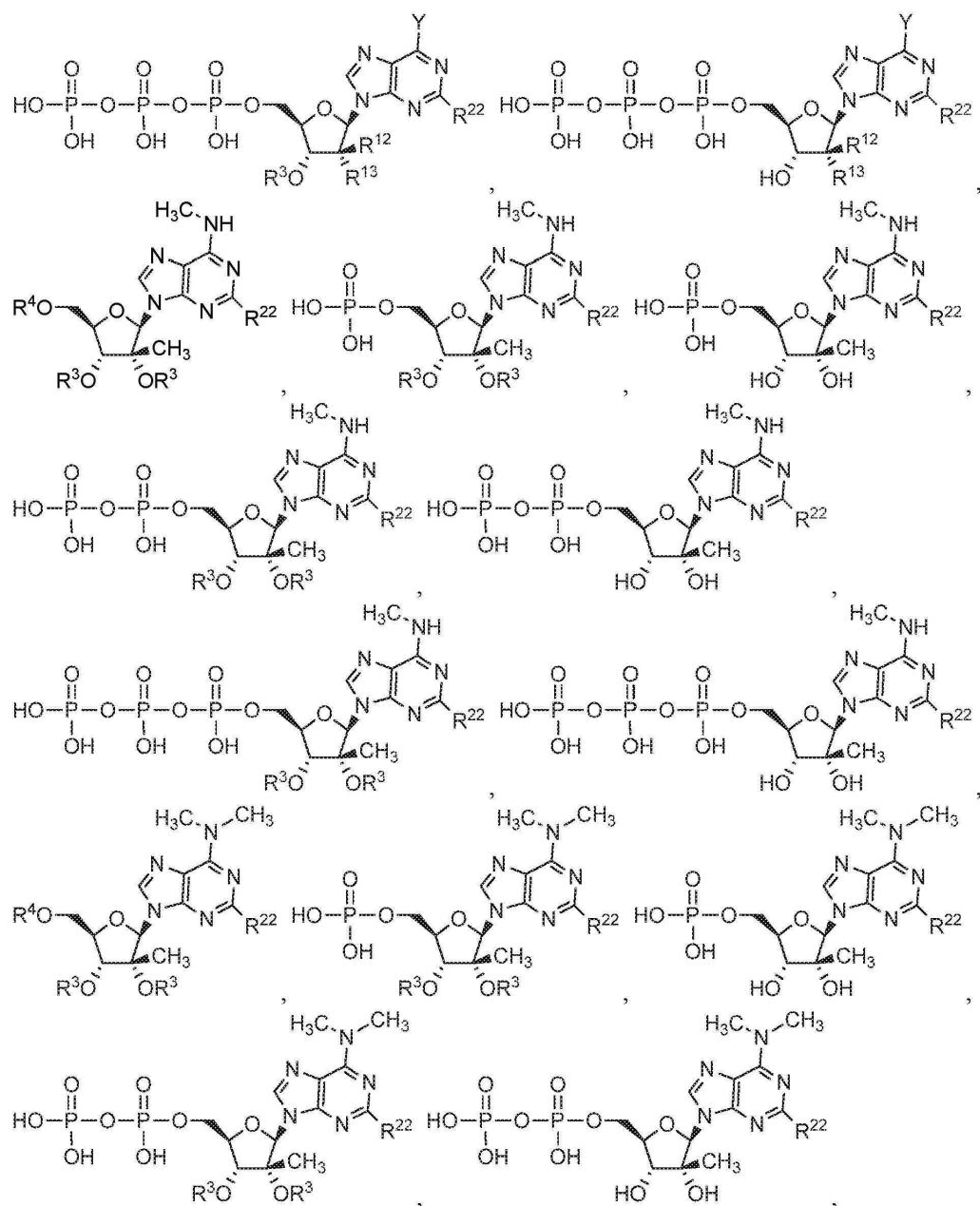


[0865]

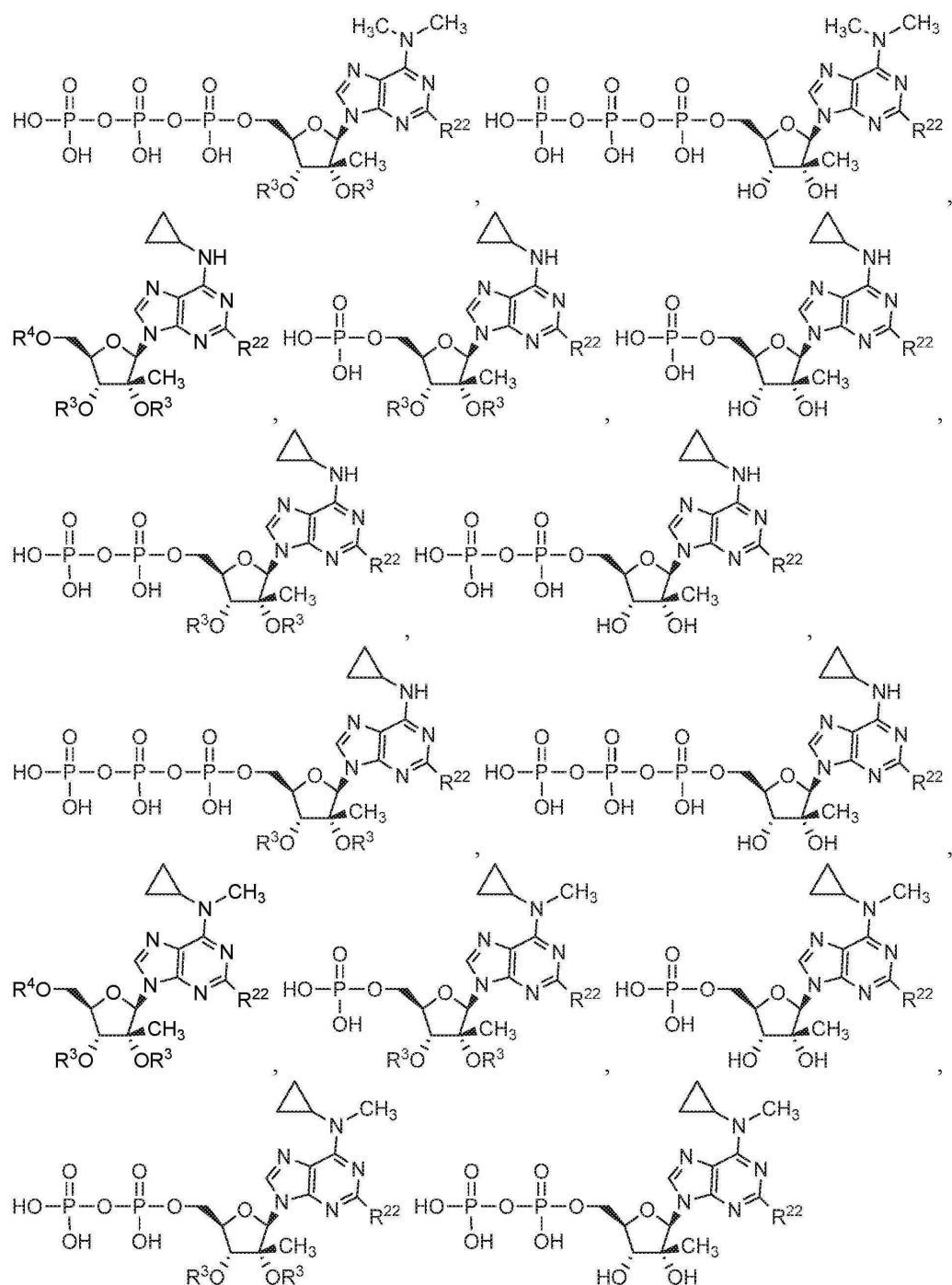
[0866] 한 실시양태에서, RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다. 화학식 II의 화합물의 비제한적 예는 하기를 포함한다.



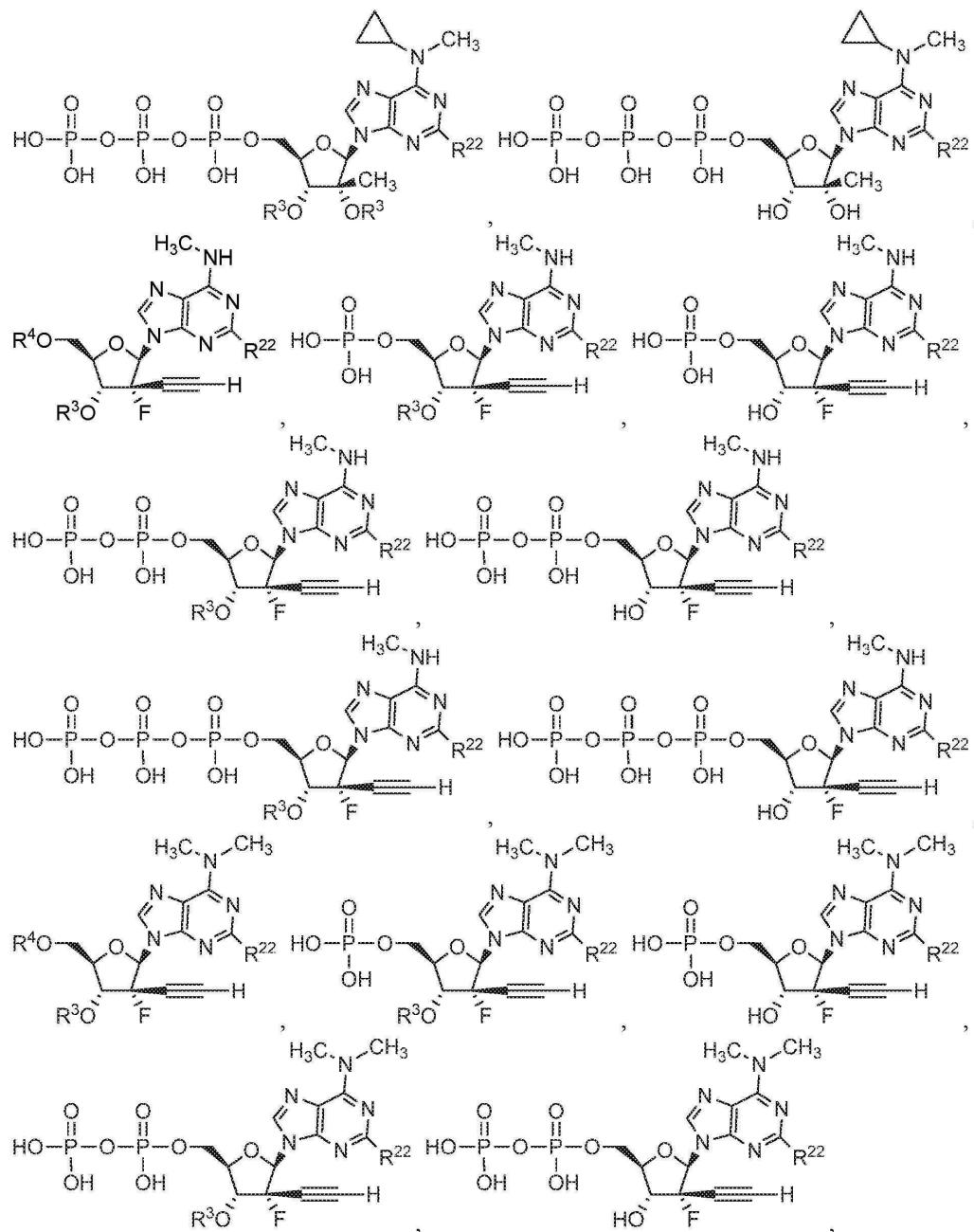
[0867]



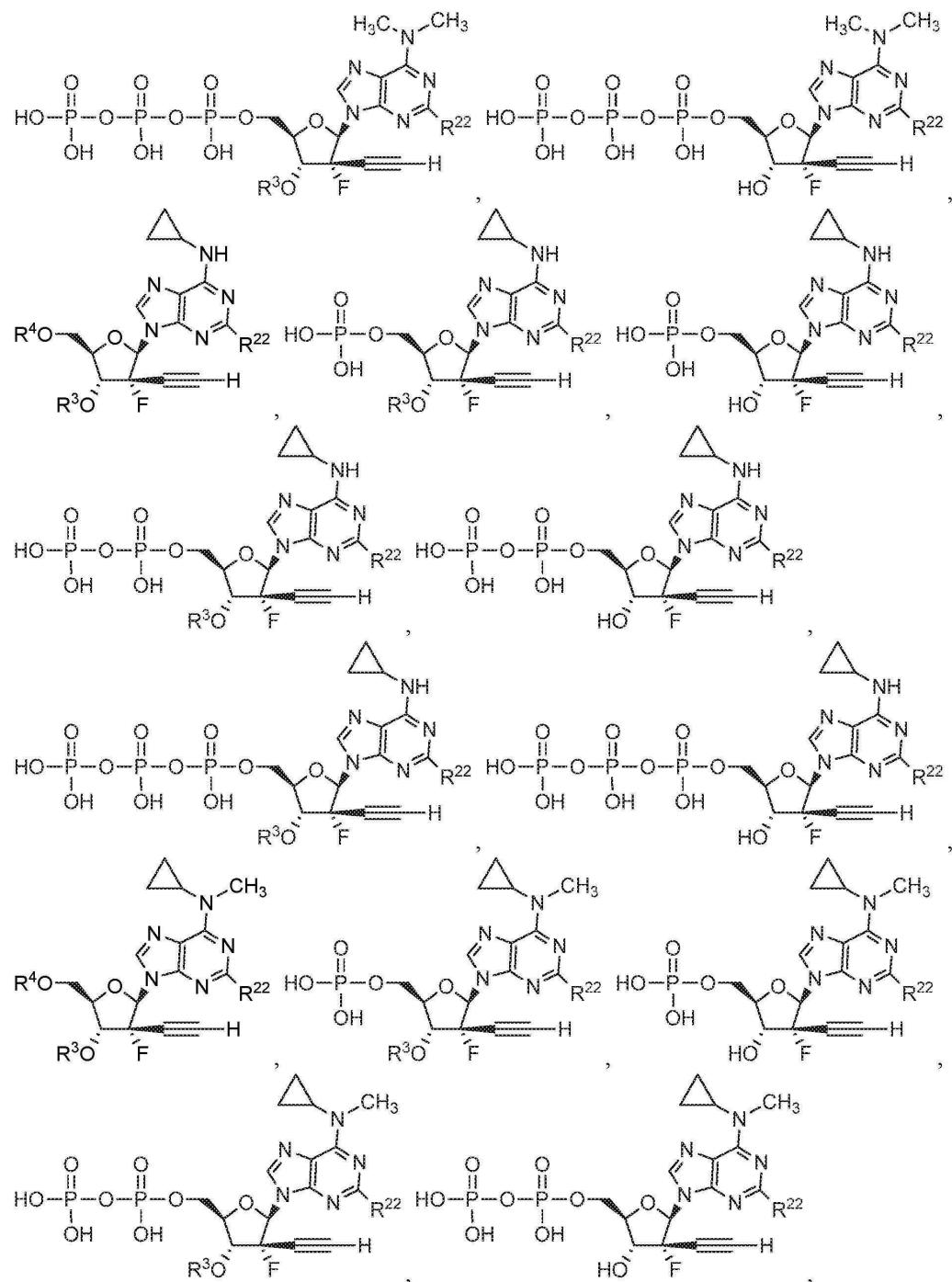
[0868]



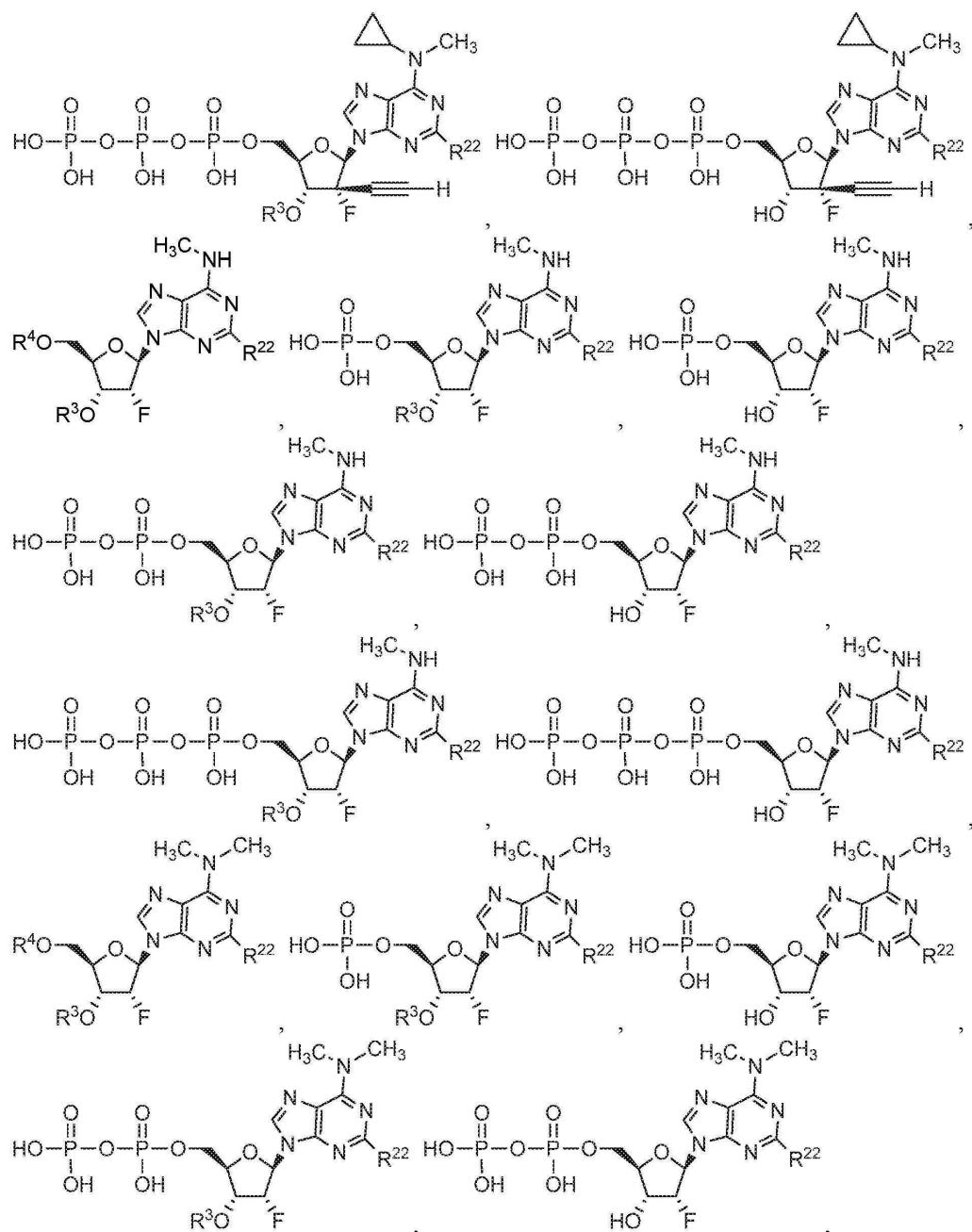
[0869]



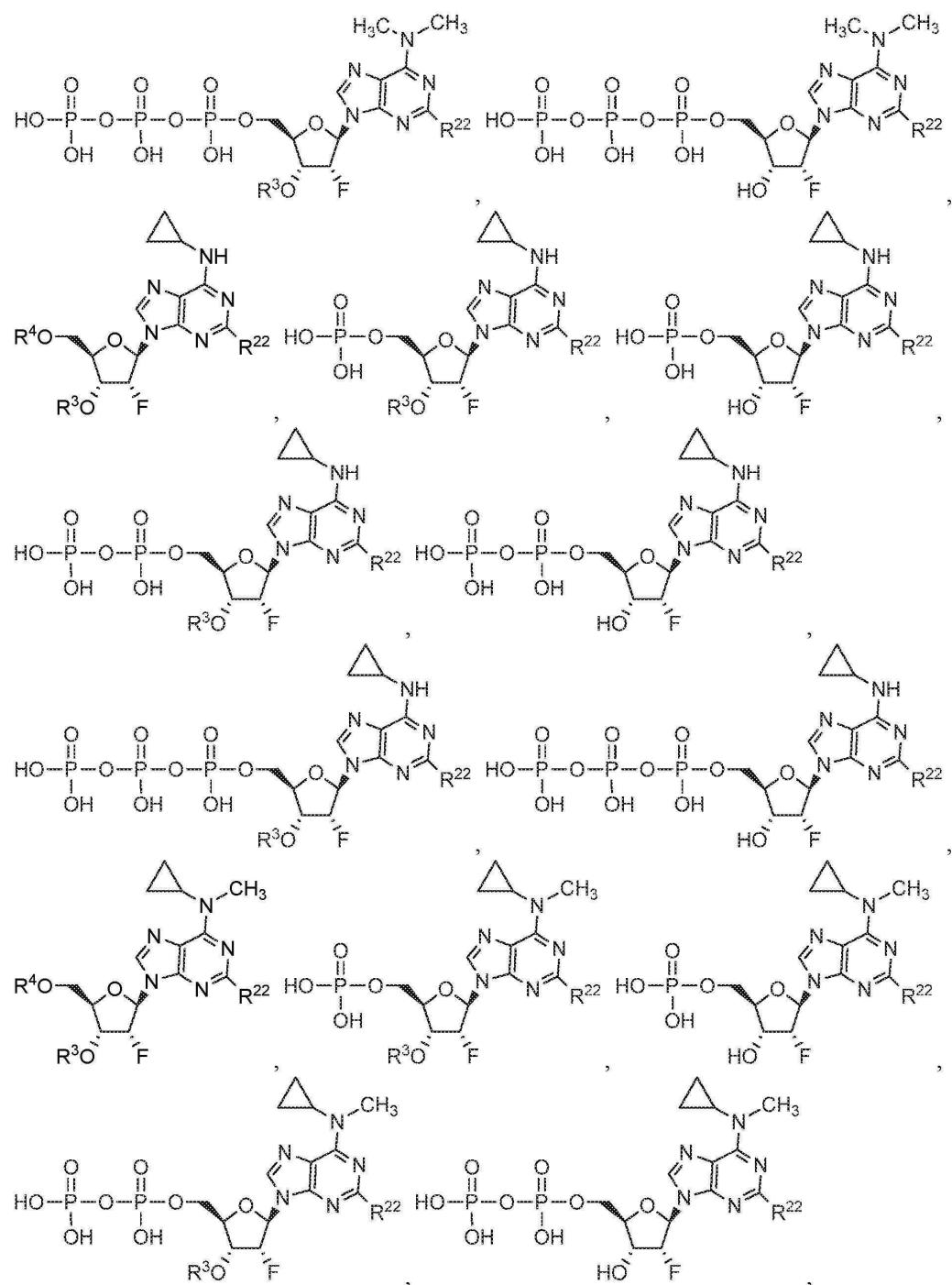
[0870]



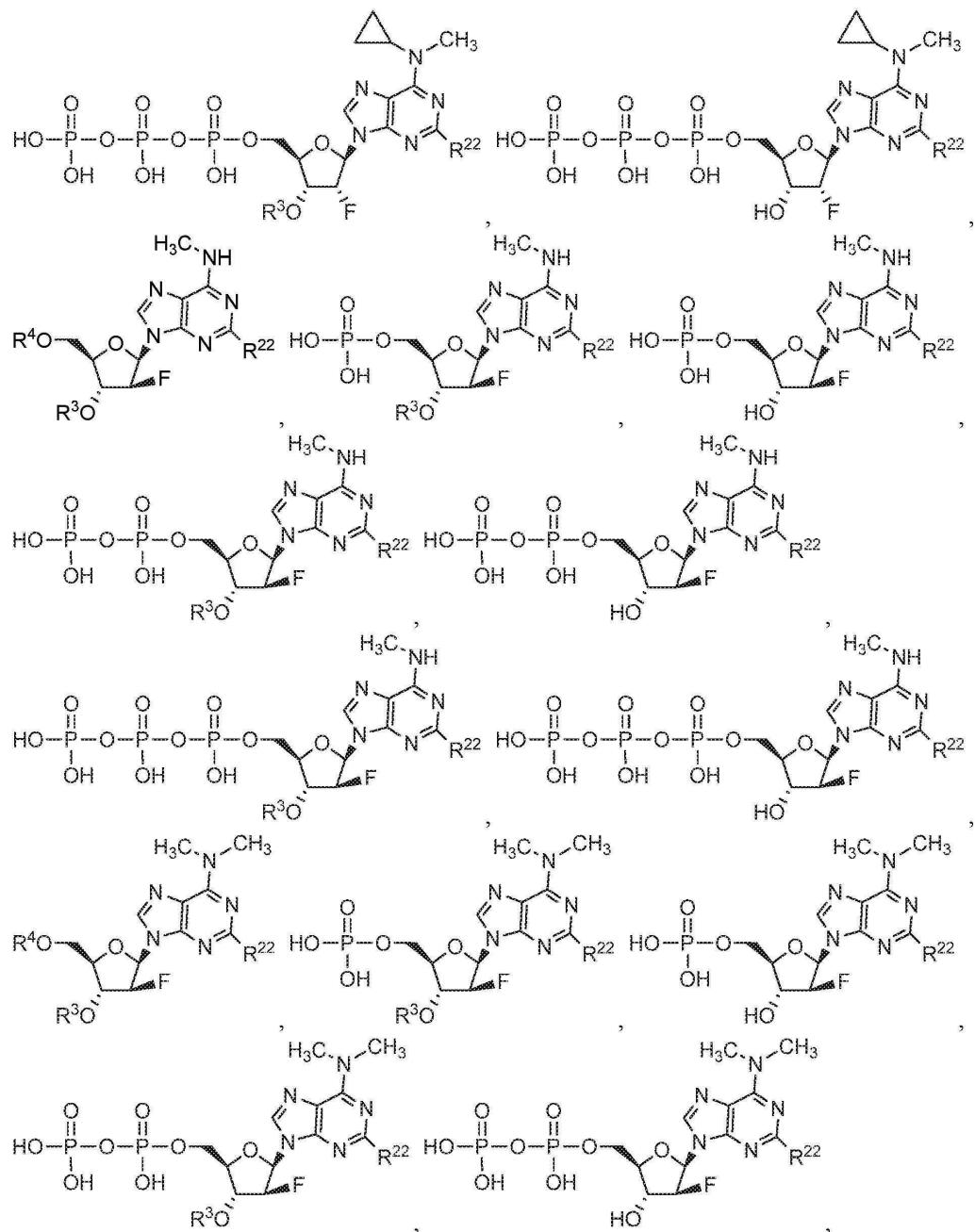
[0871]



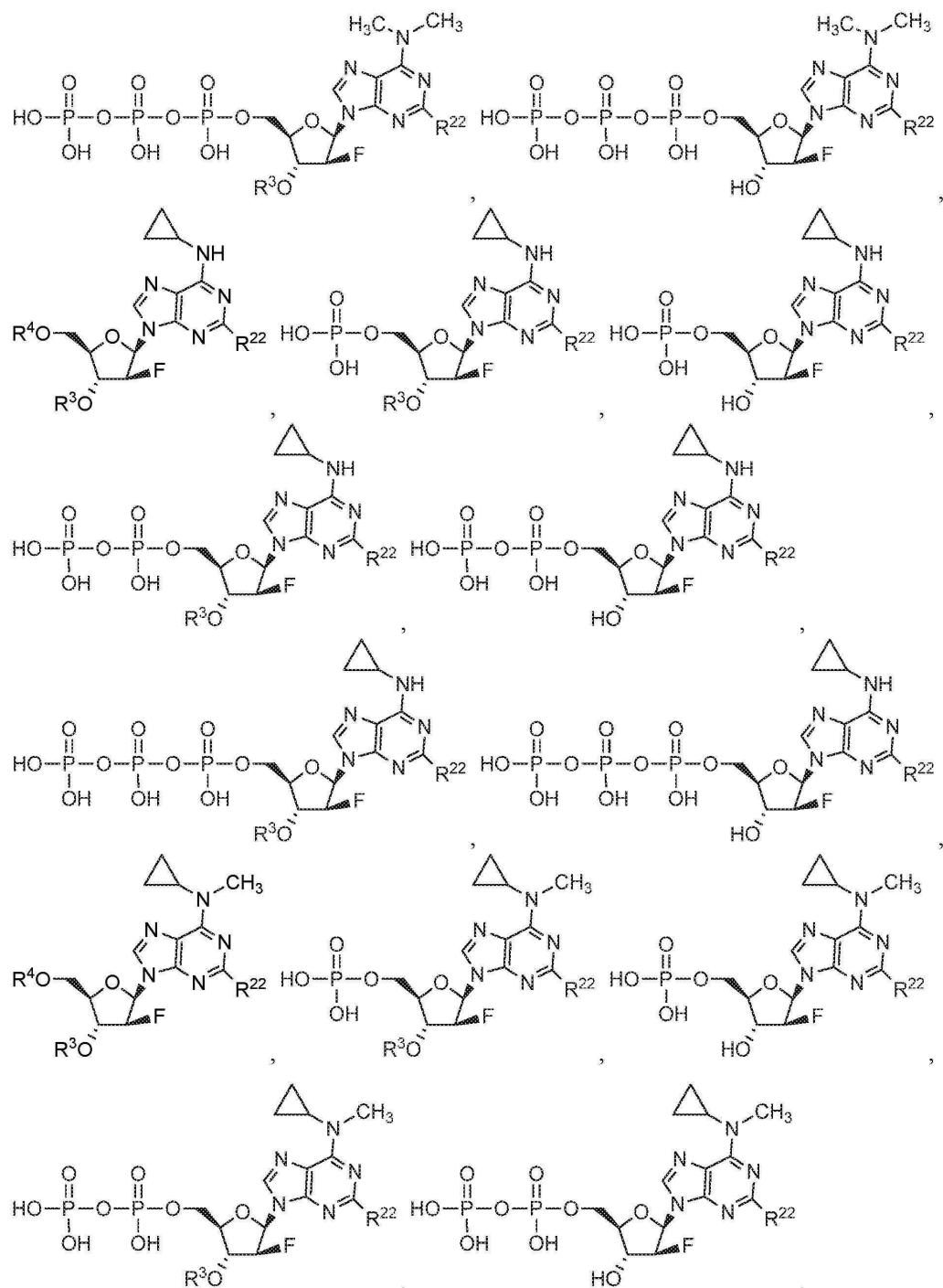
[0872]



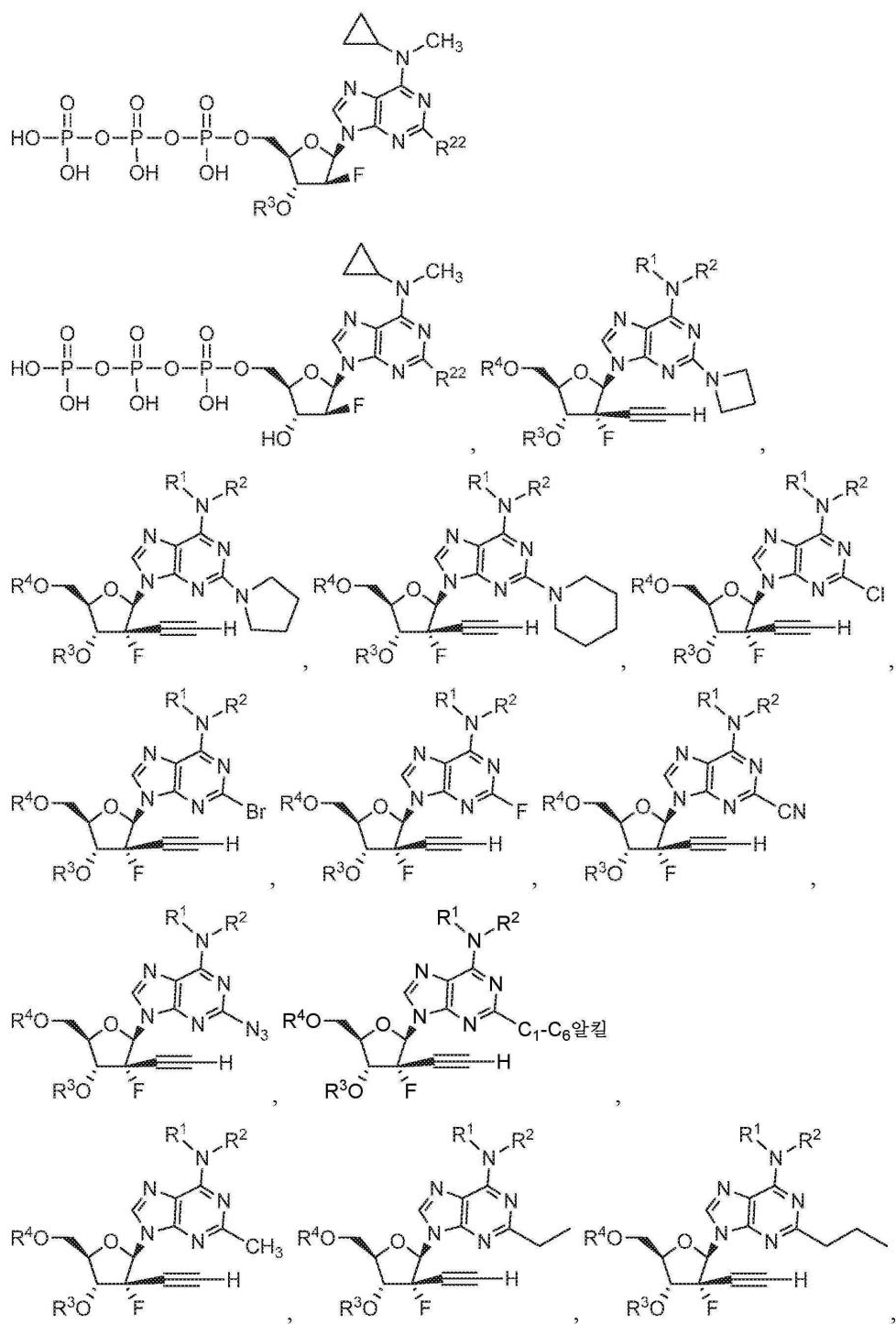
[0873]

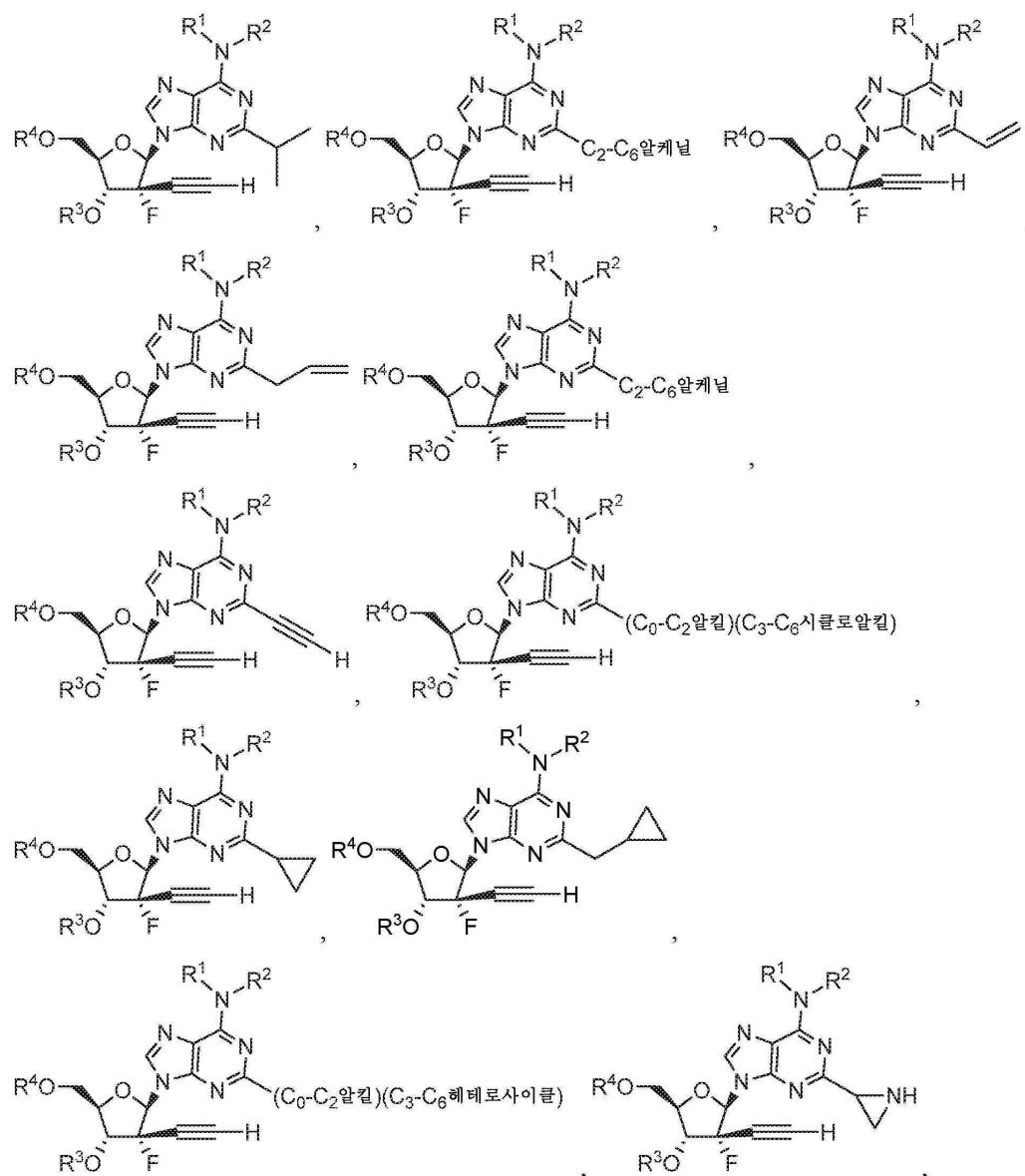


[0874]

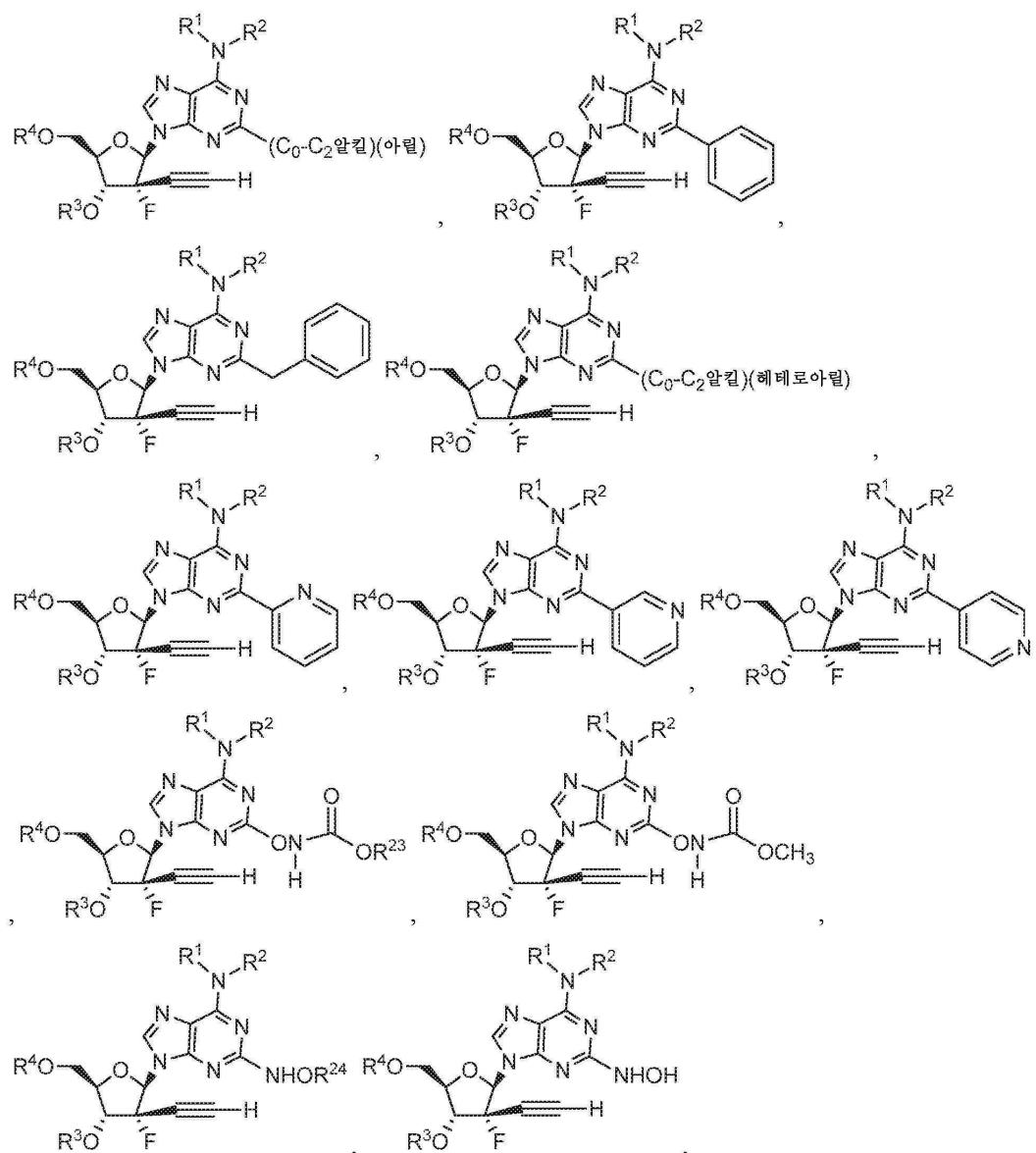


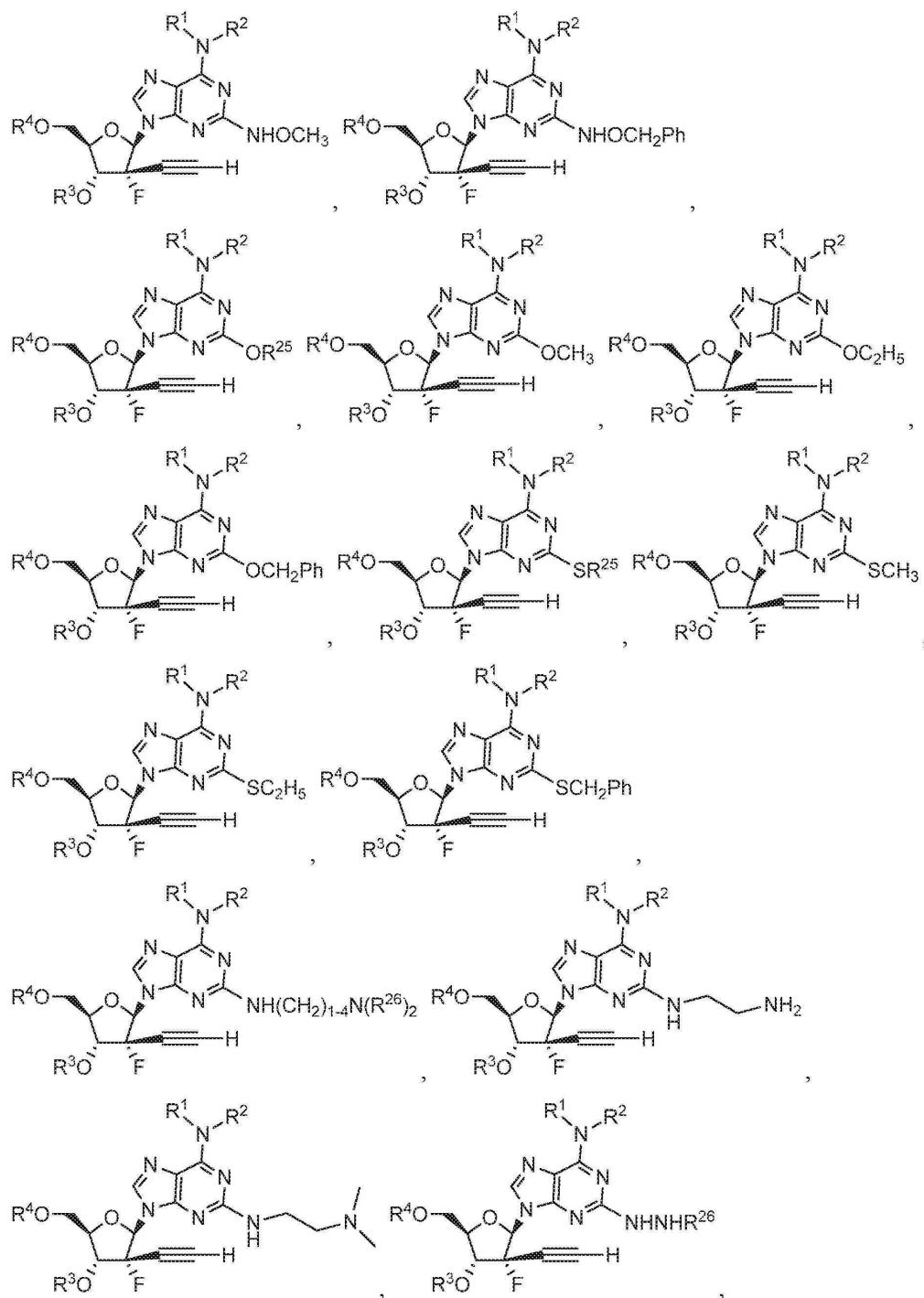
[0875]



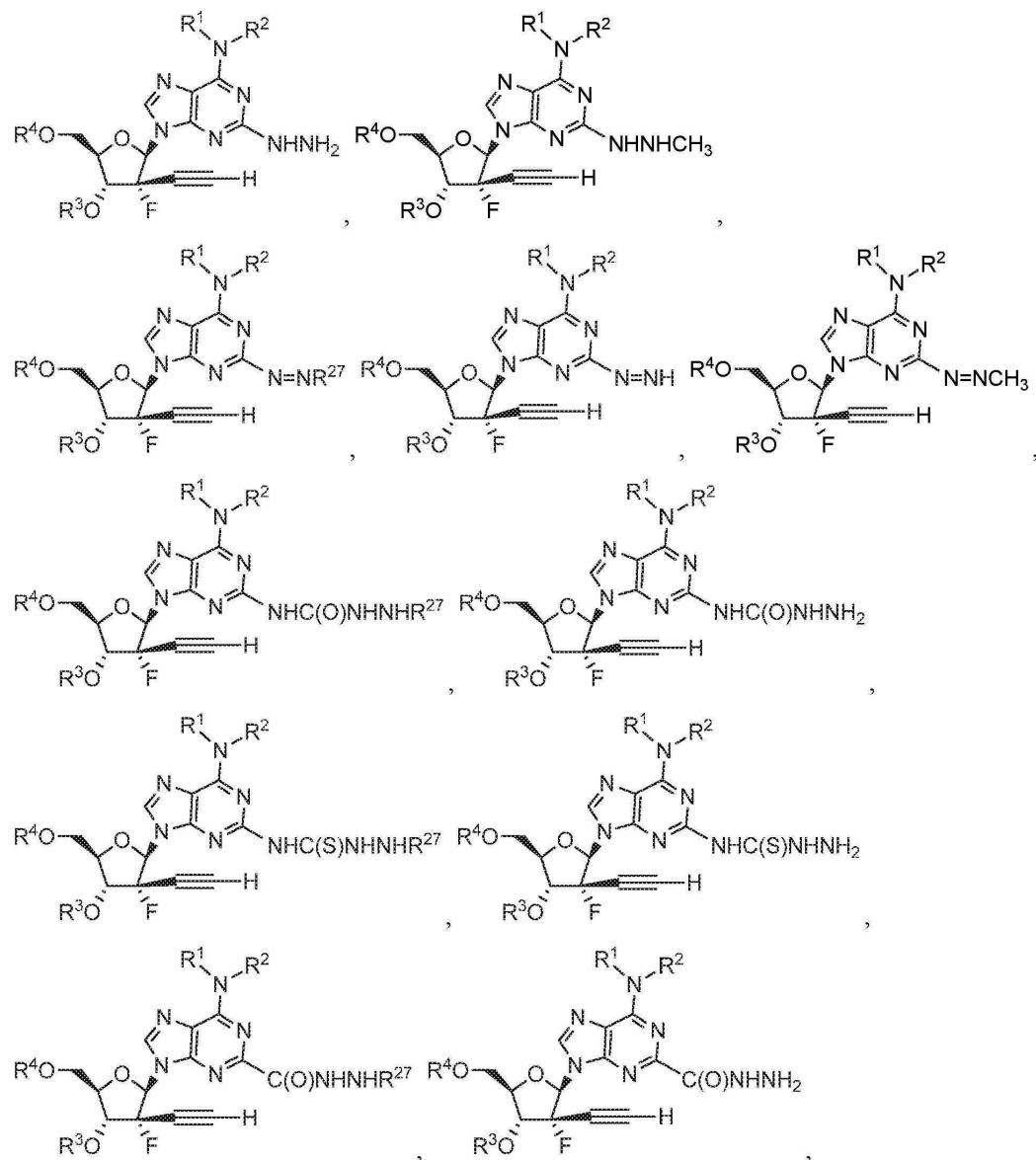


[0877]

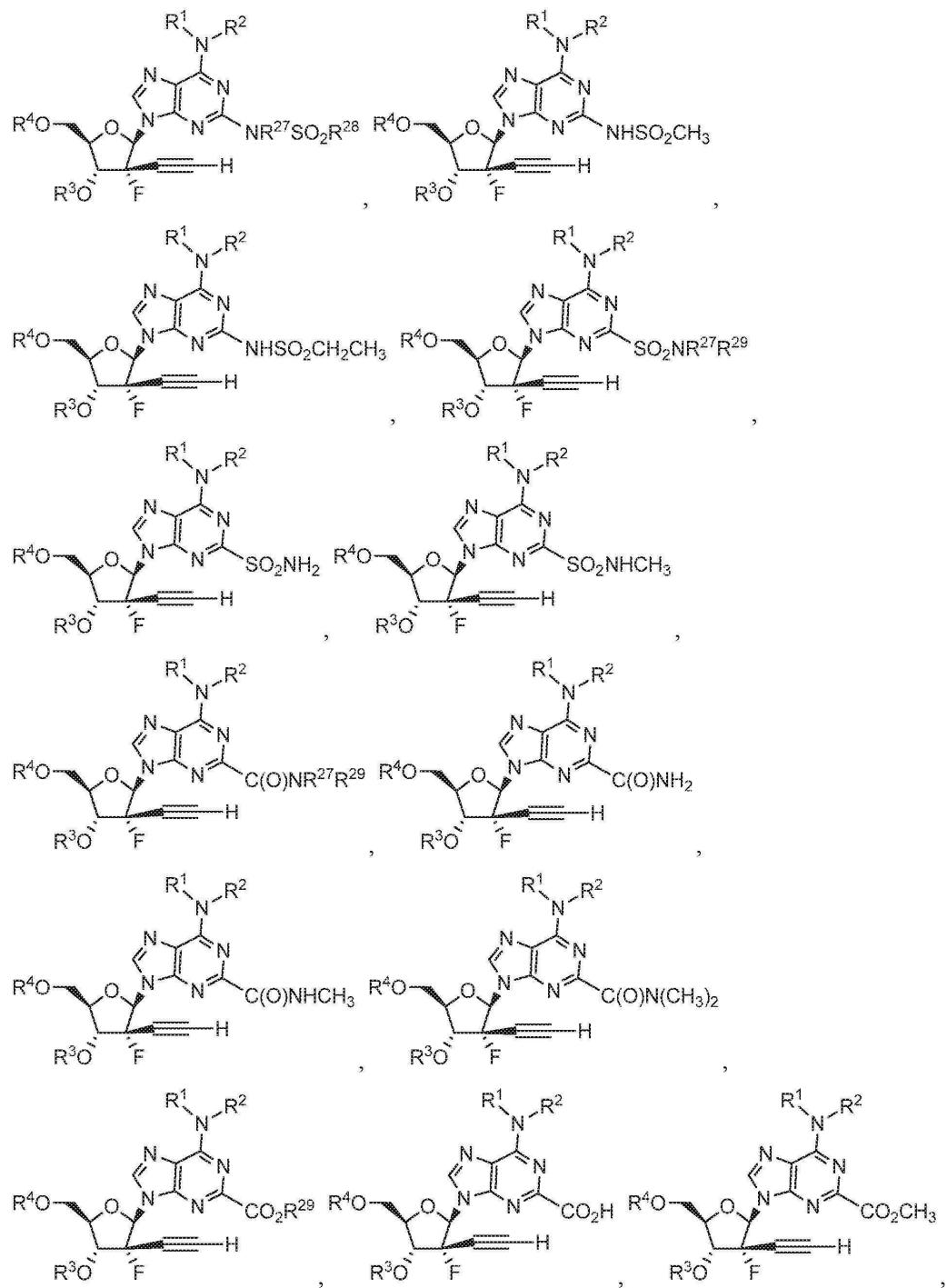




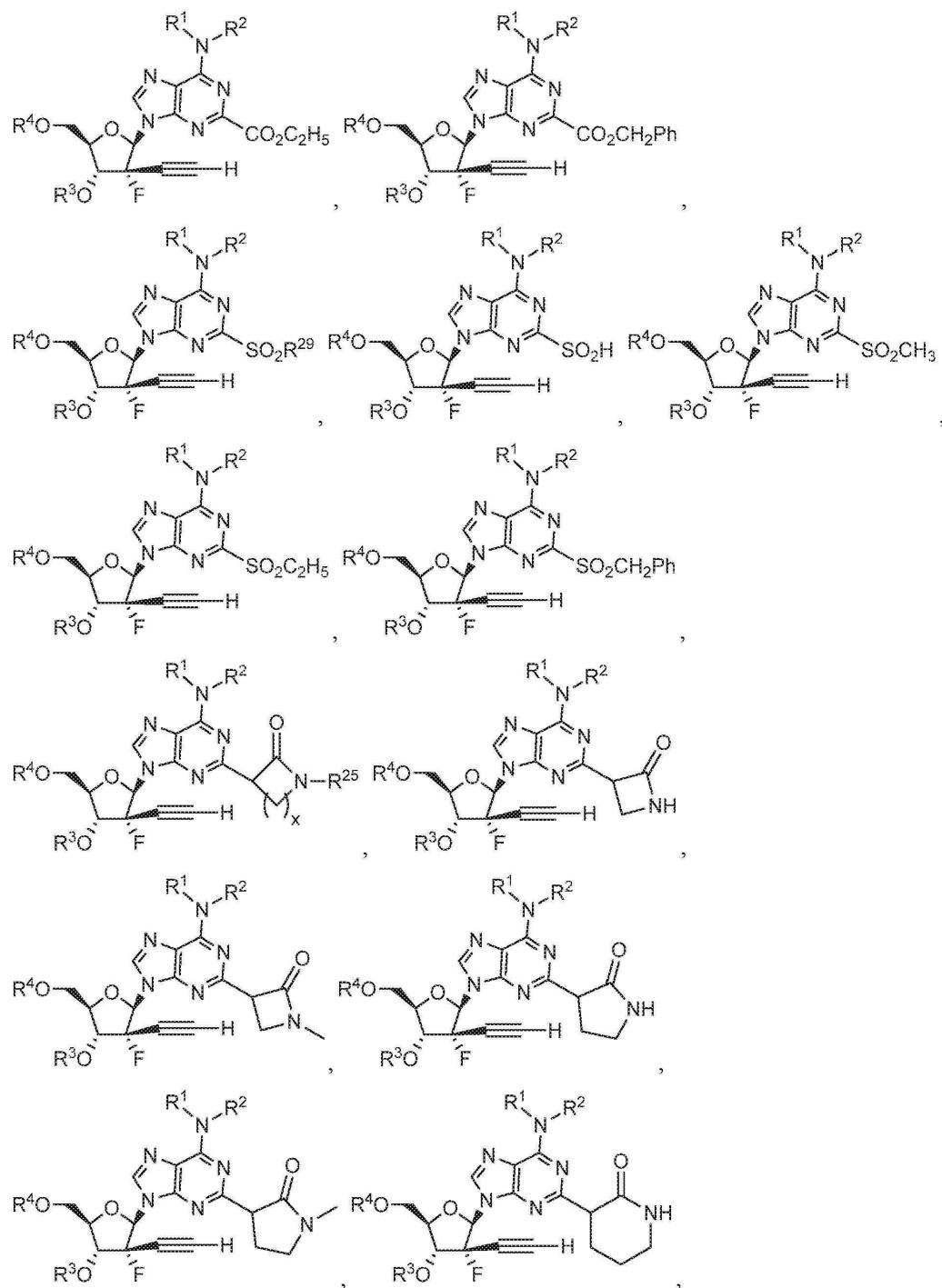
[0879]



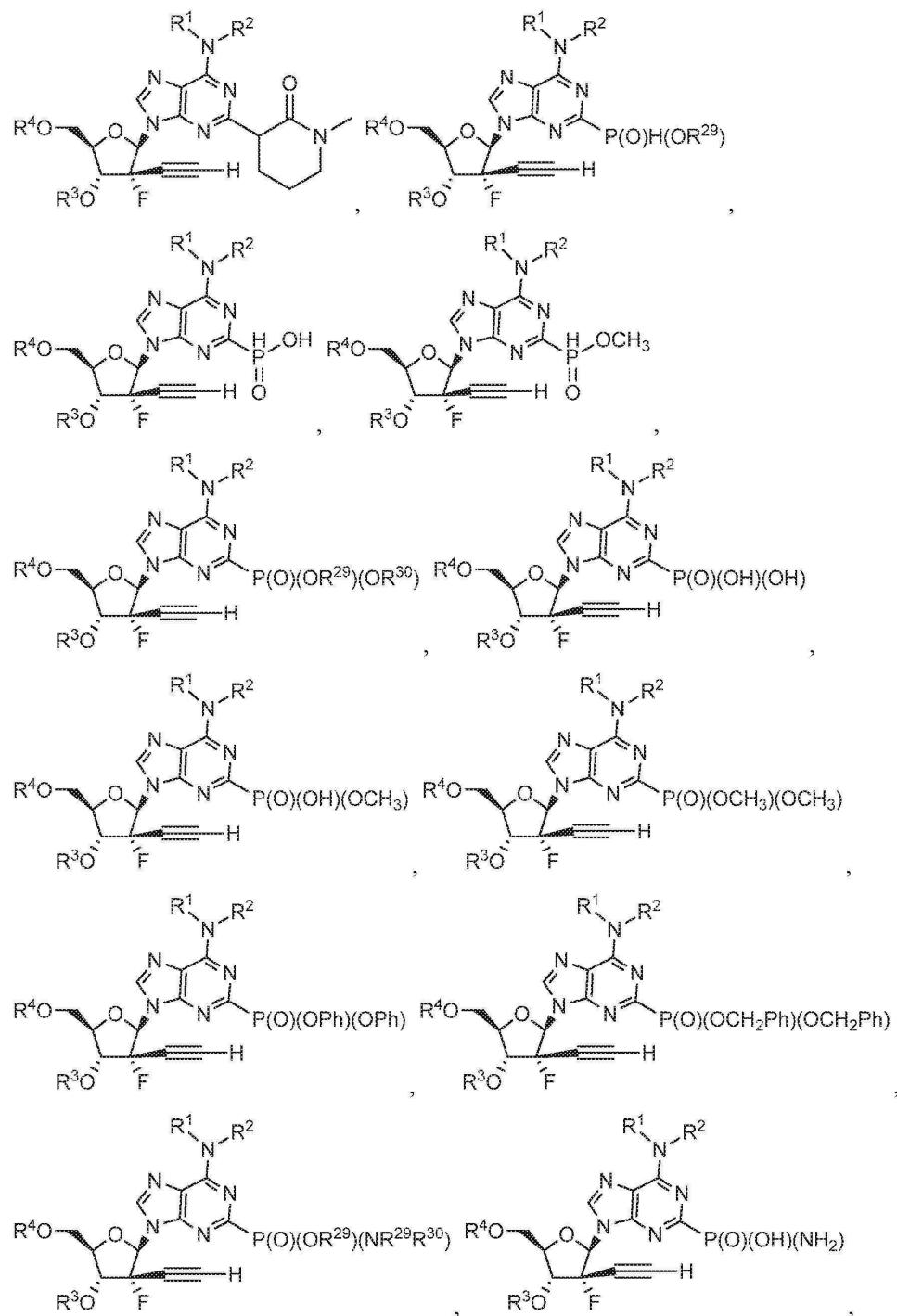
[0880]



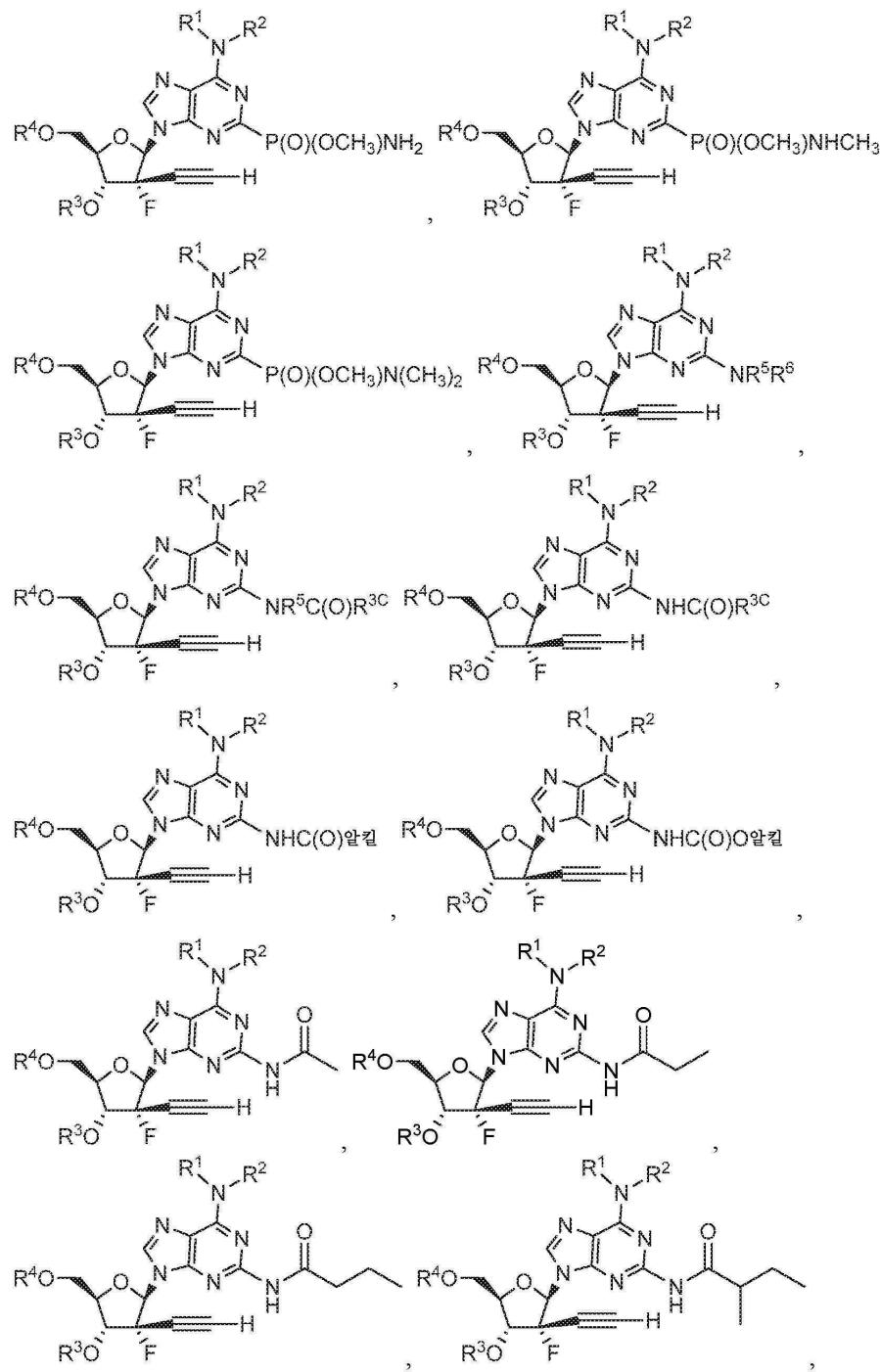
[0881]



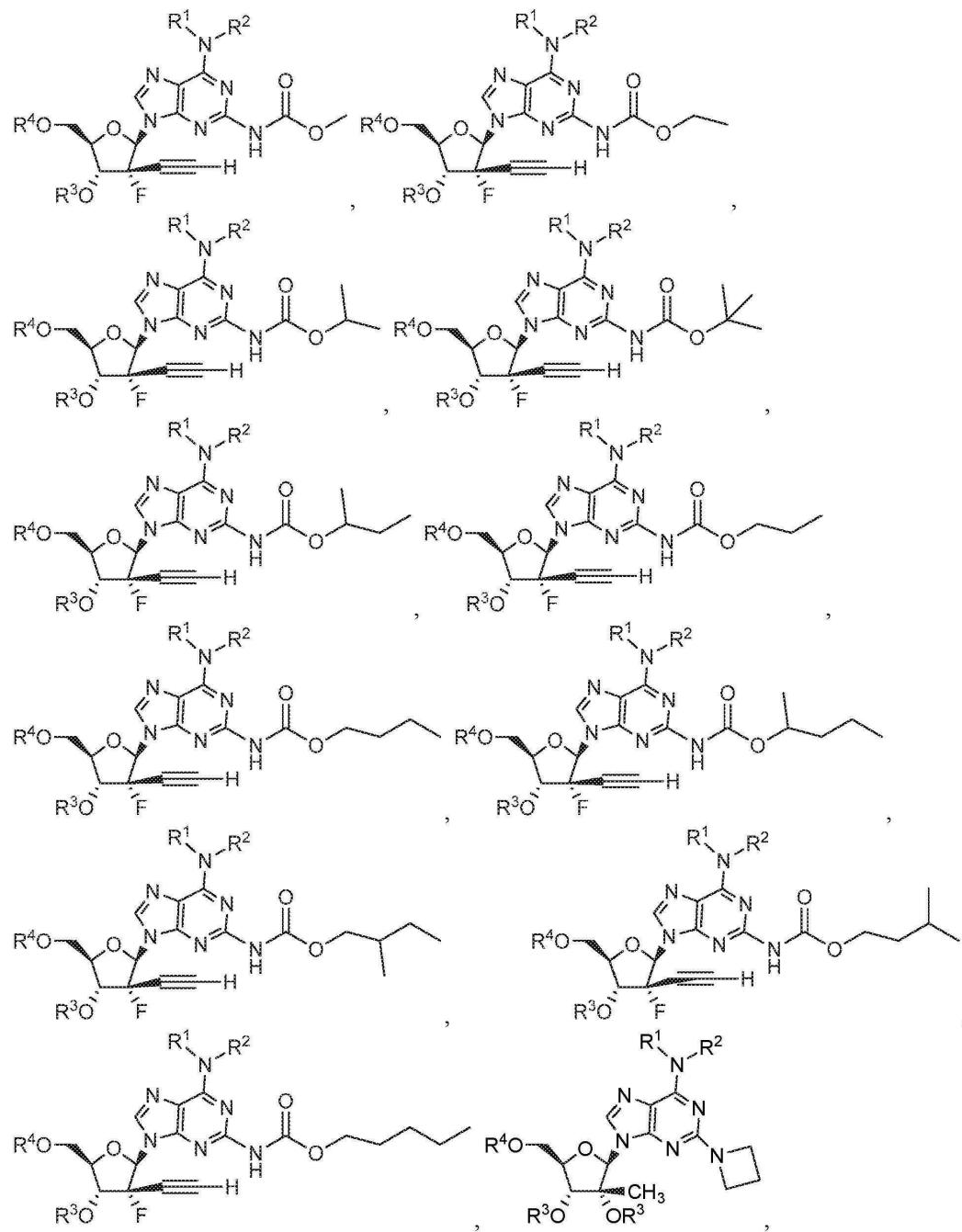
[0882]



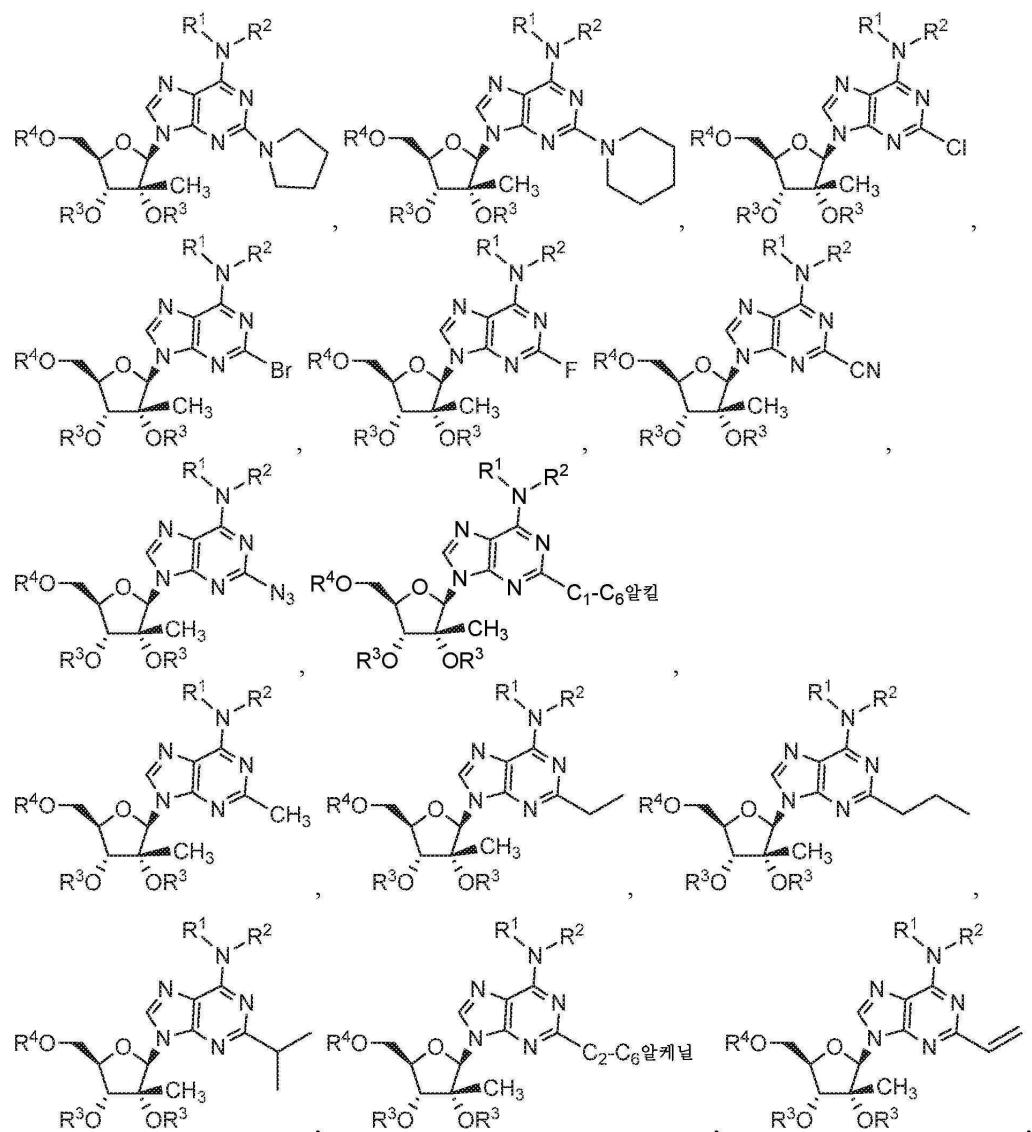
[0883]



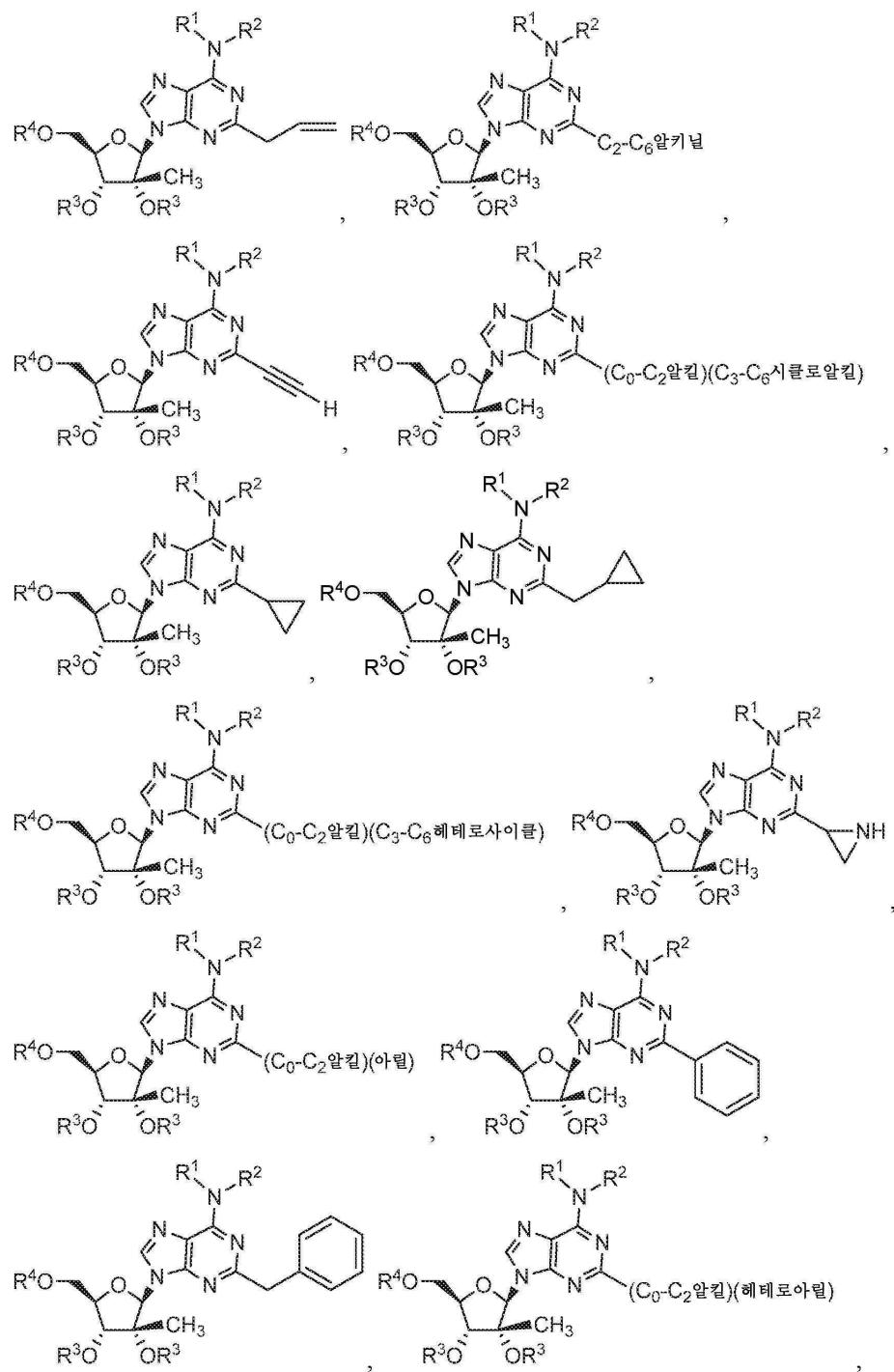
[0884]

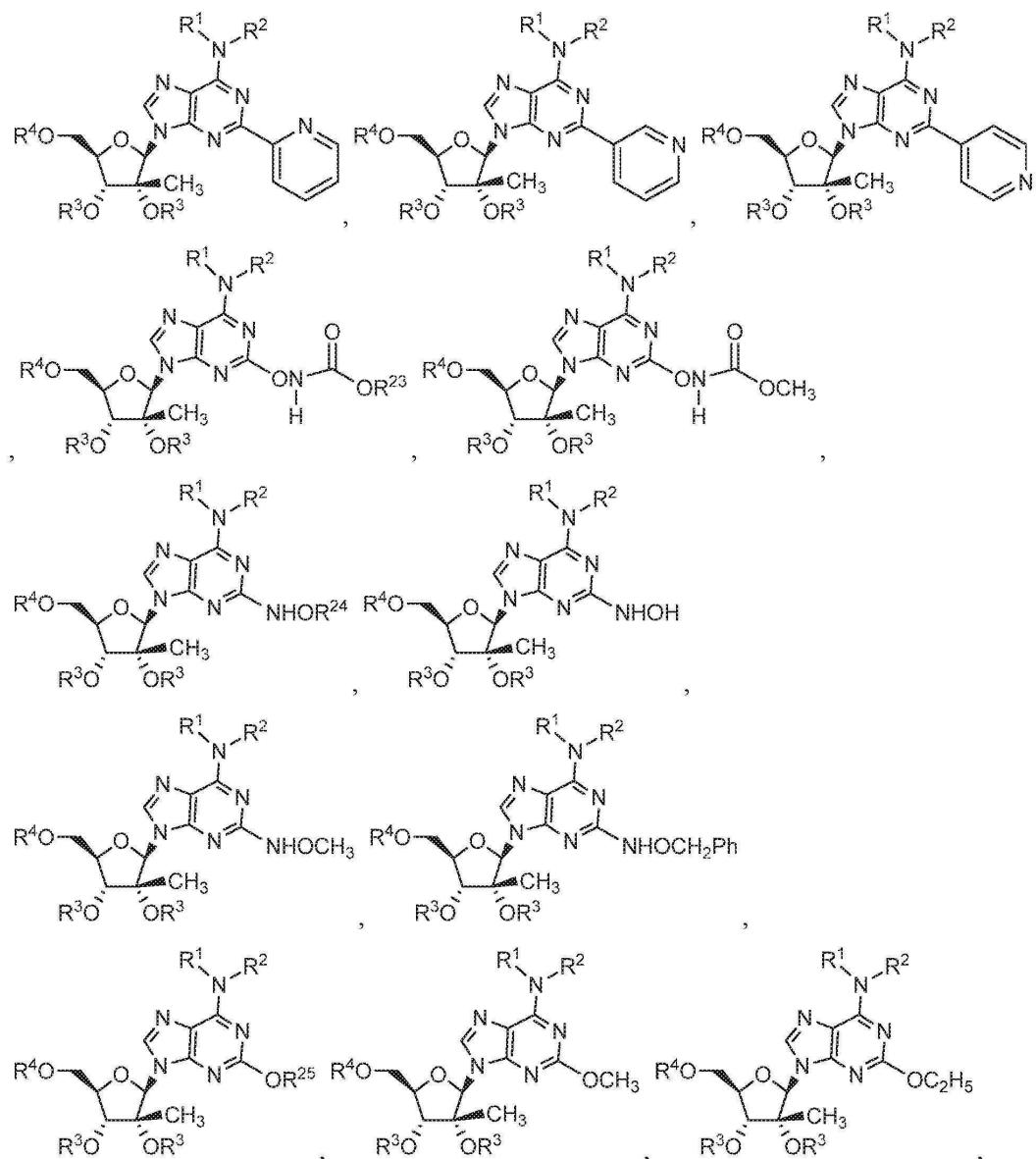


[0885]

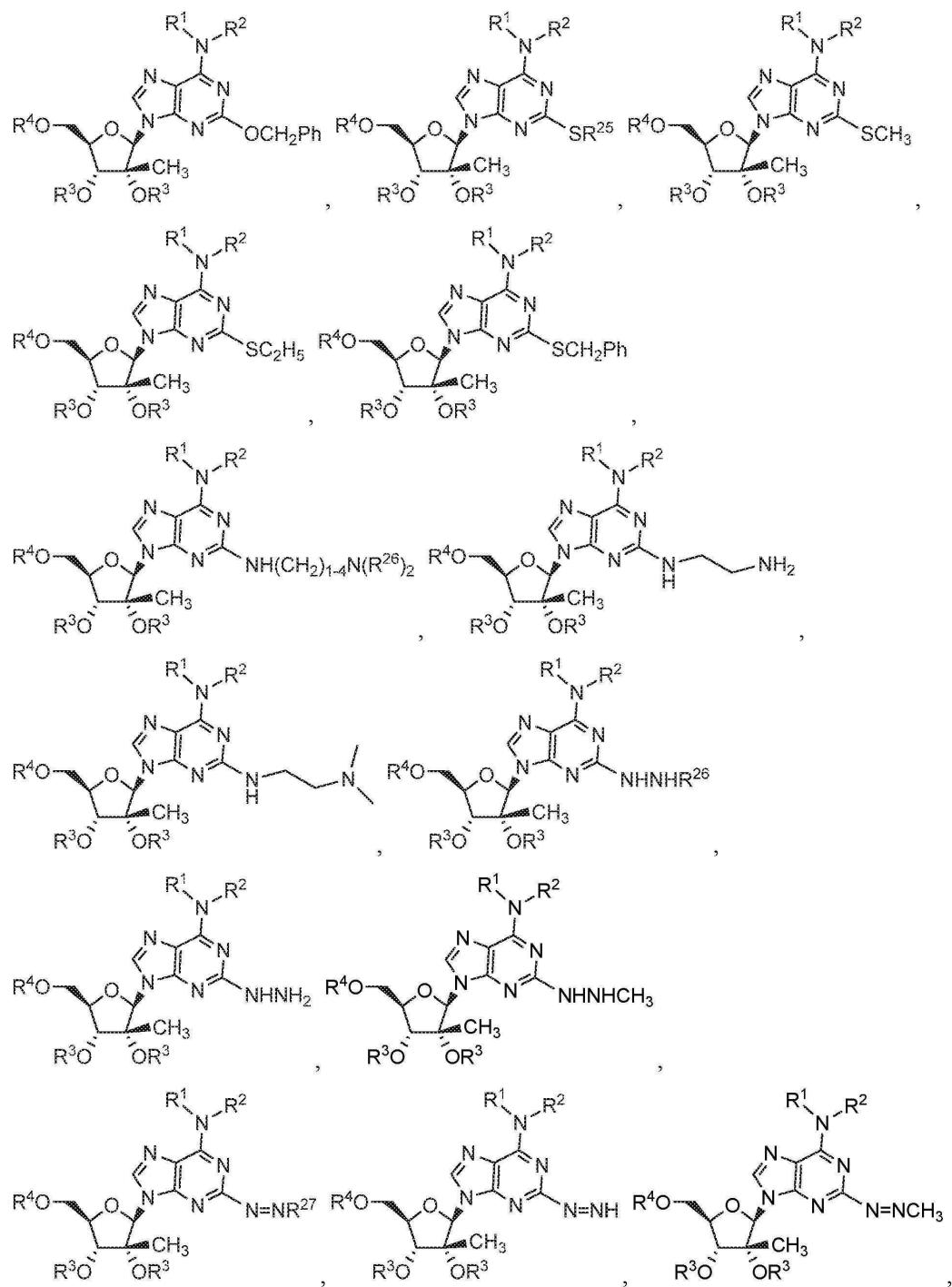


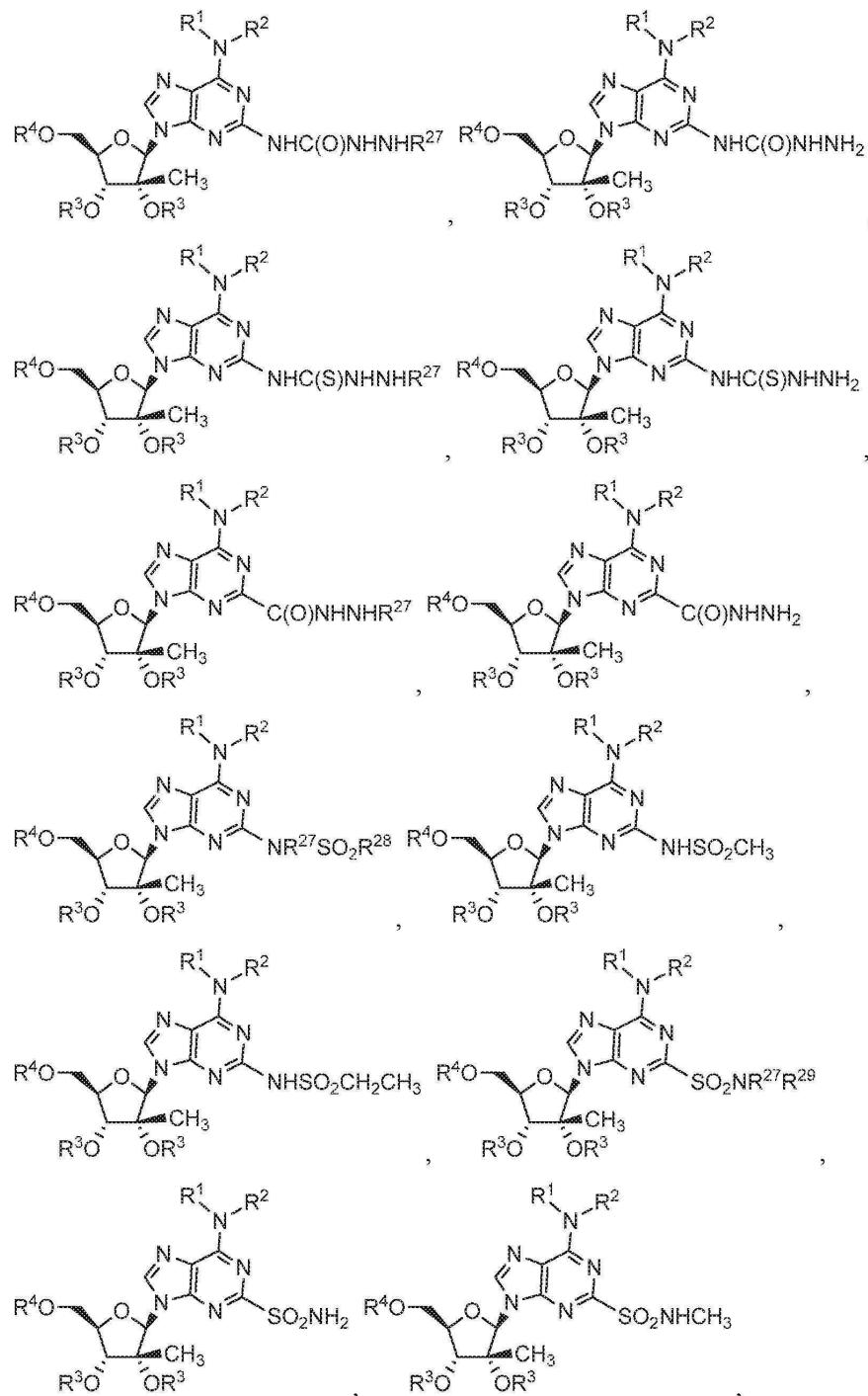
[0886]



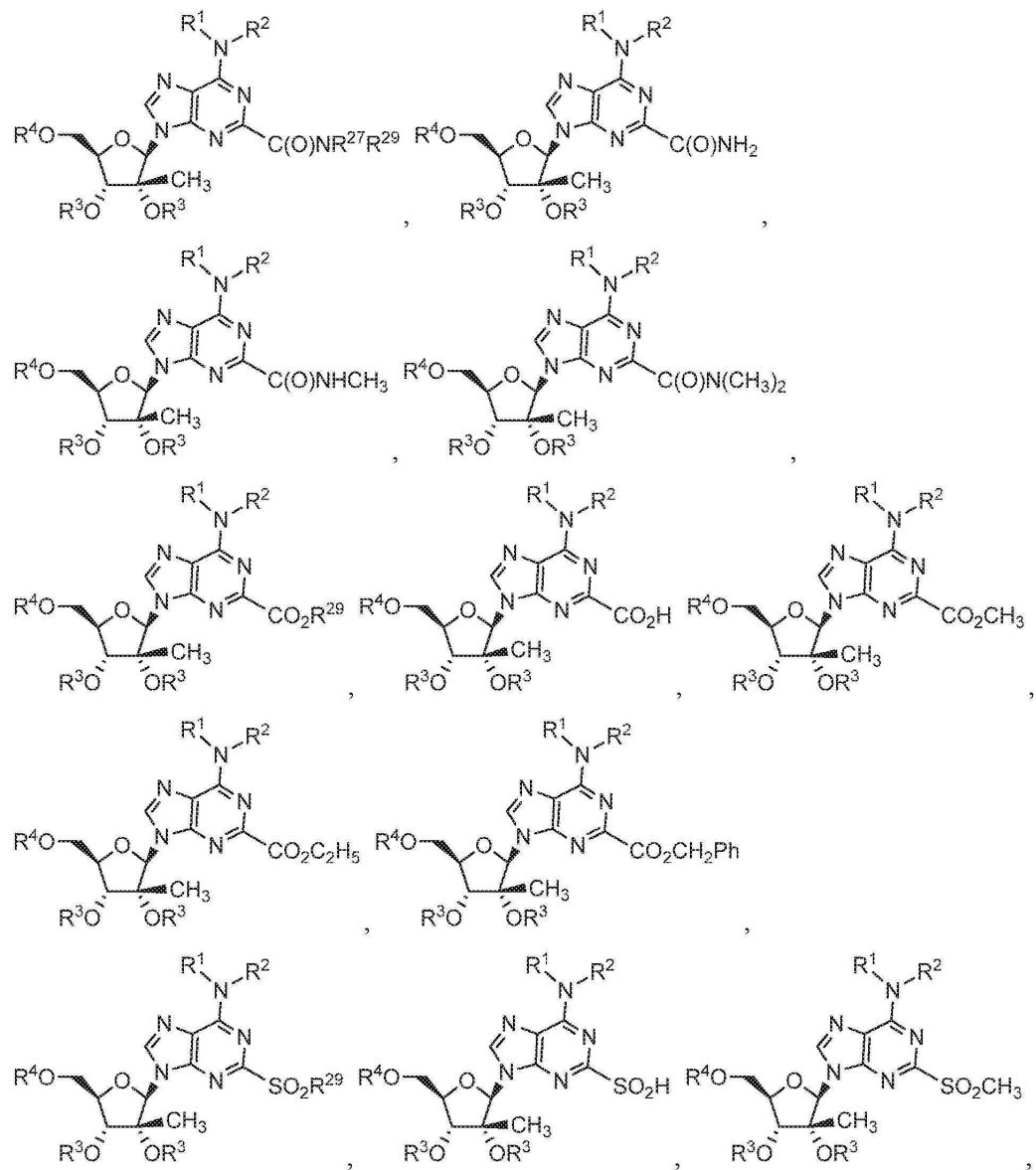


[0888]

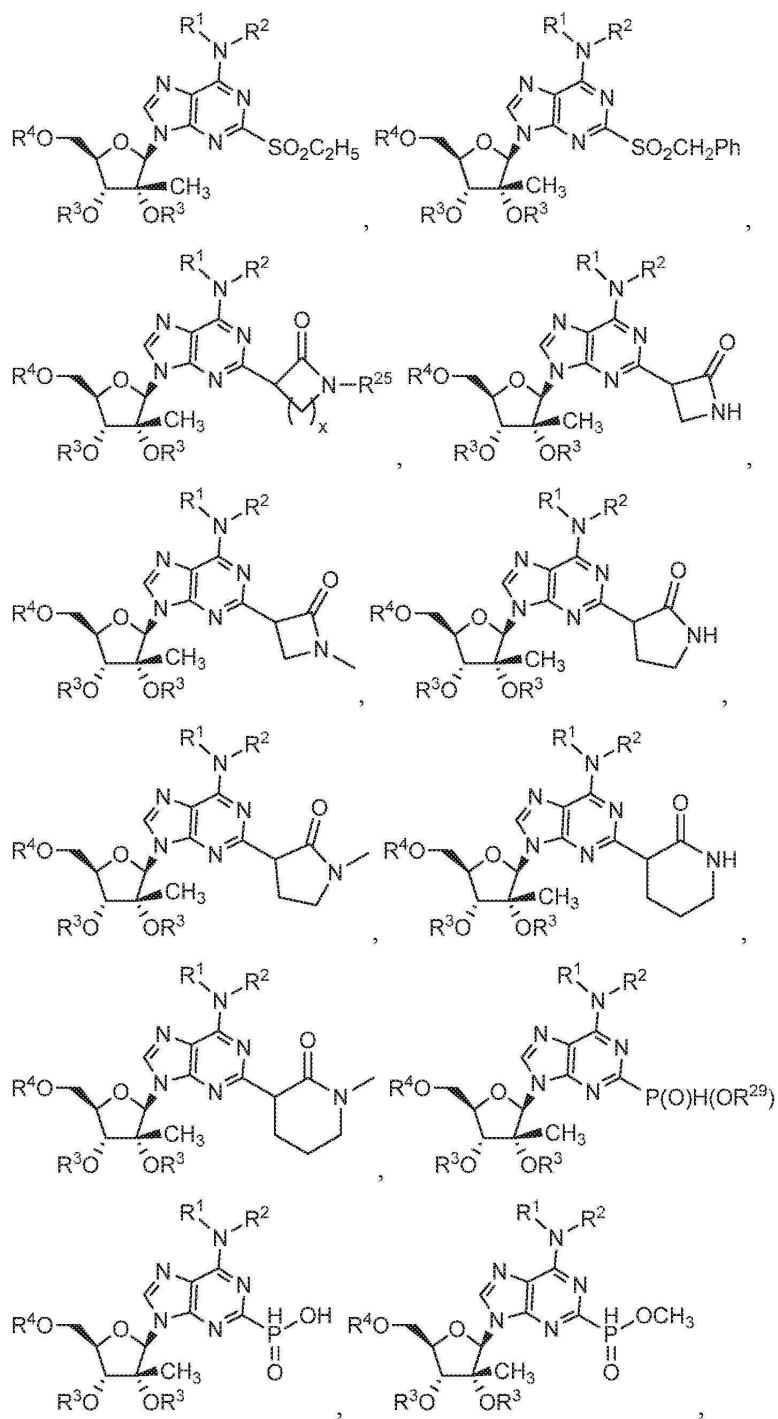




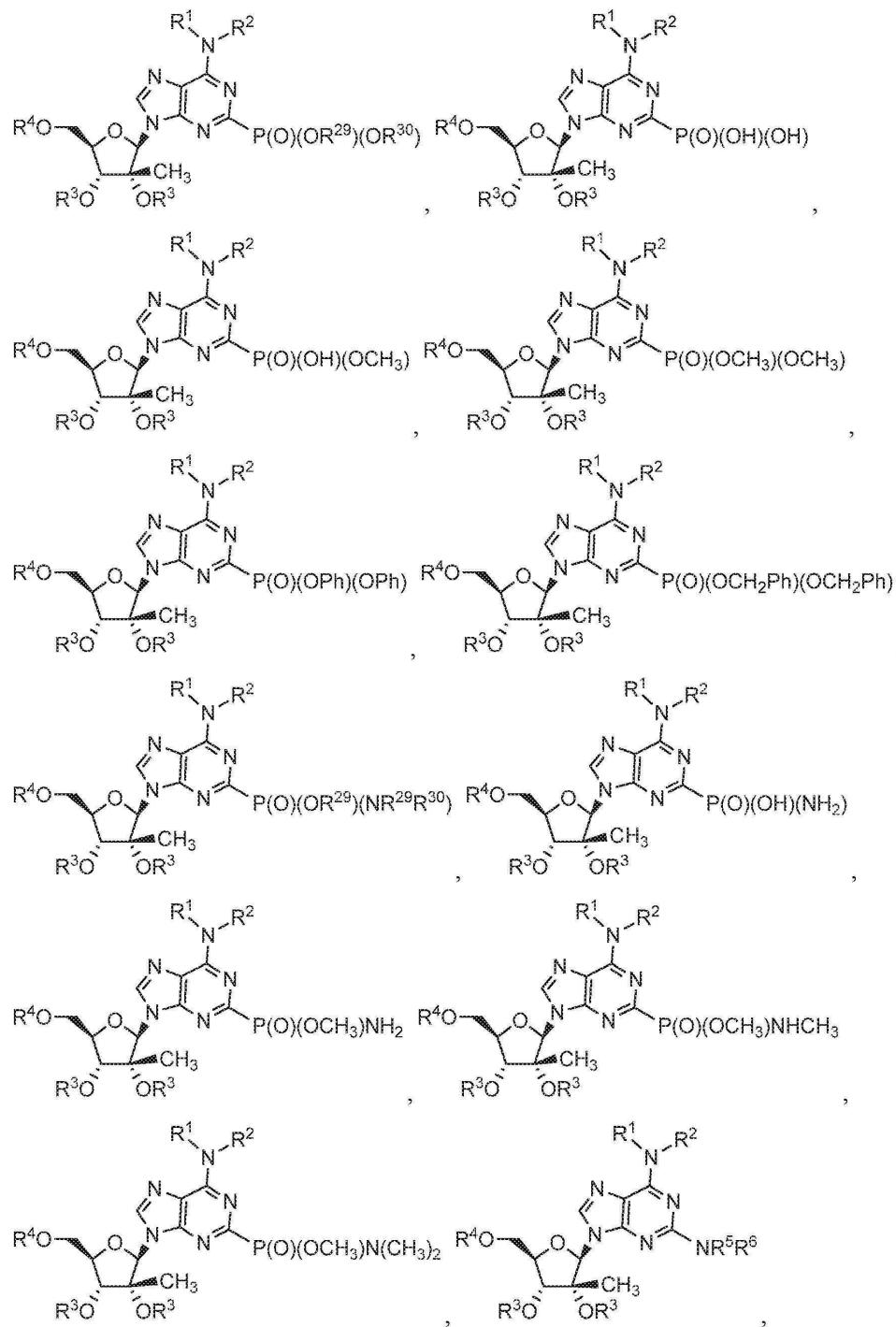
[0890]



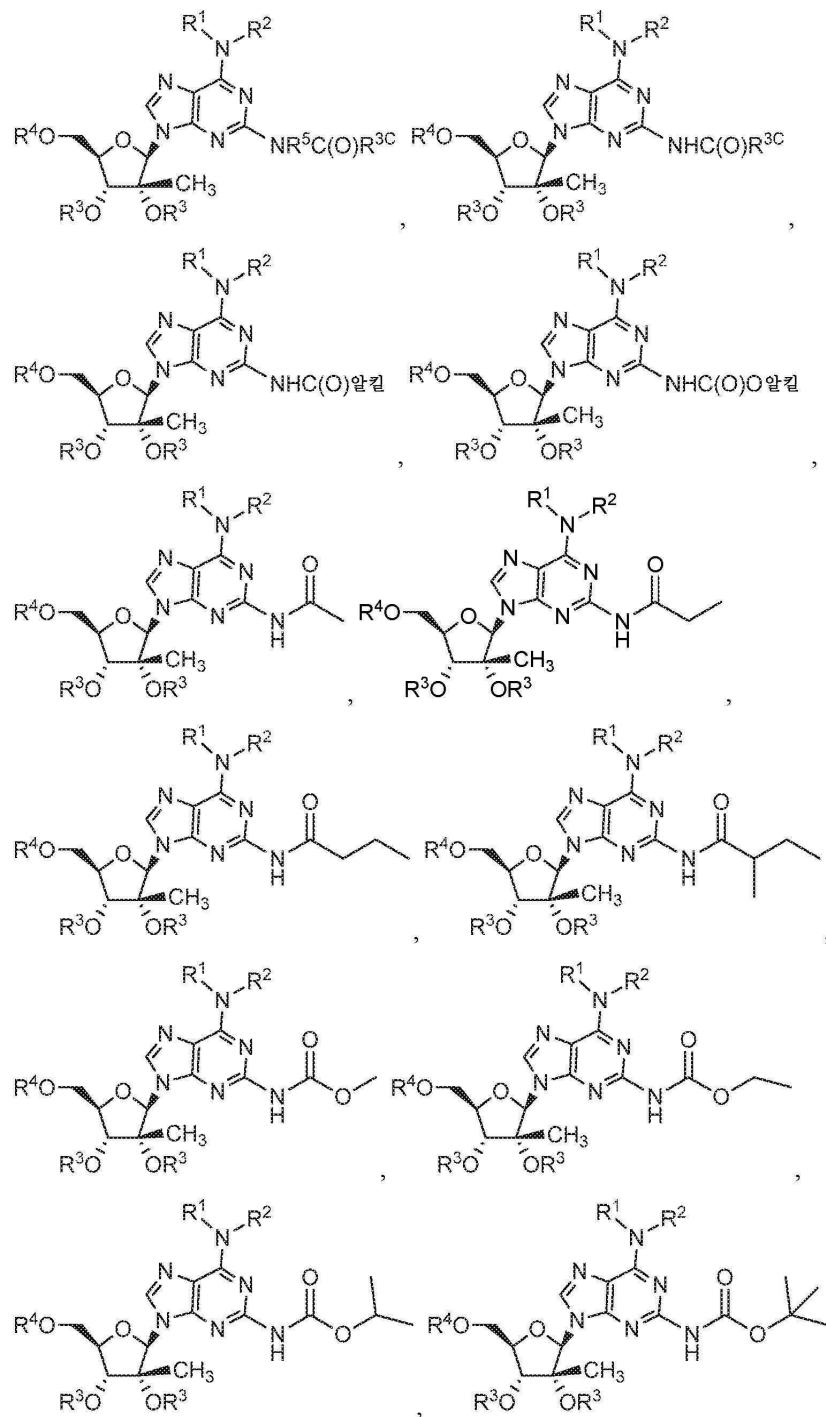
[0891]



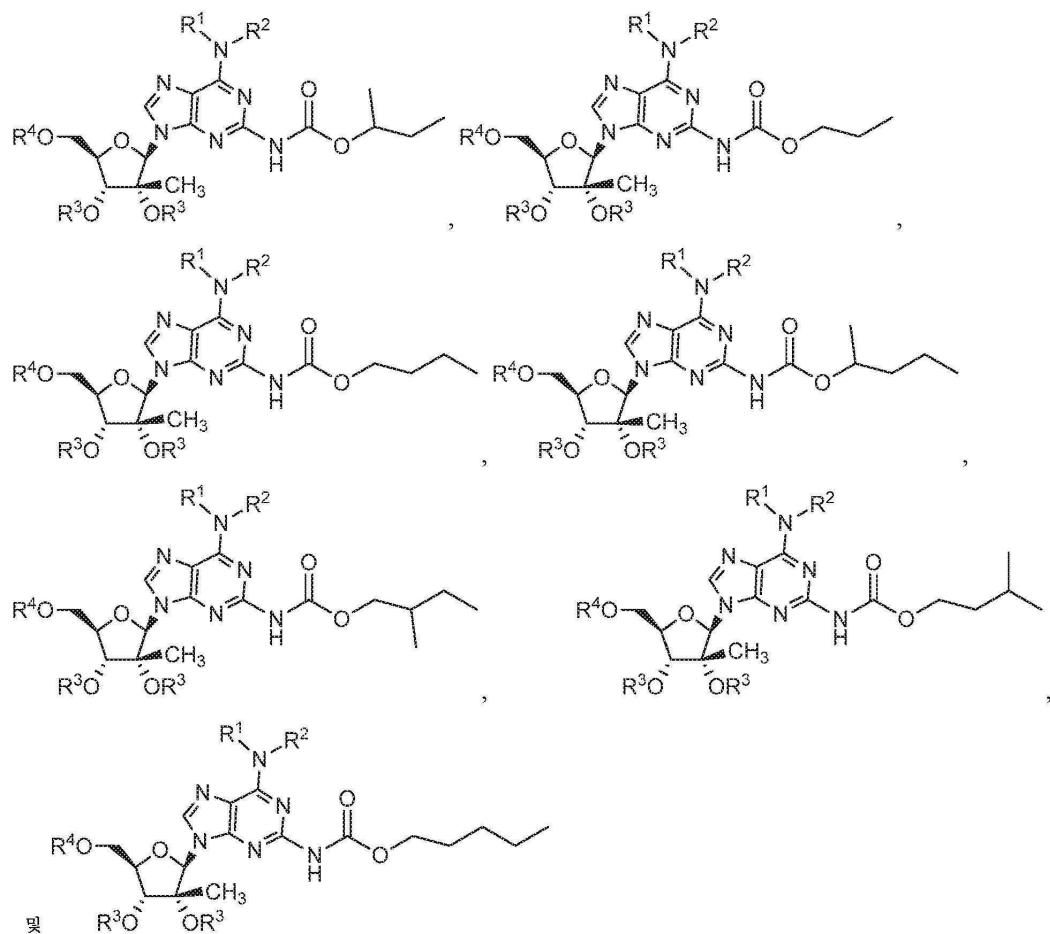
[0892]



[0893]

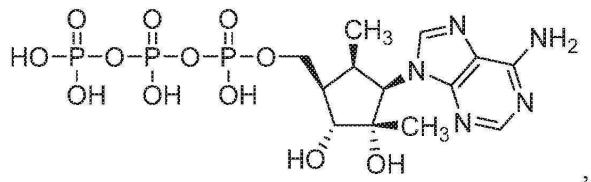
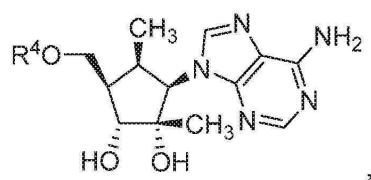
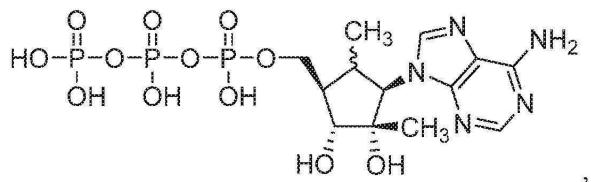
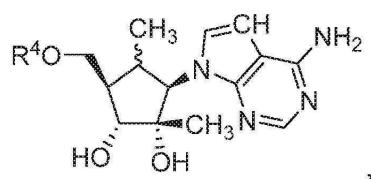
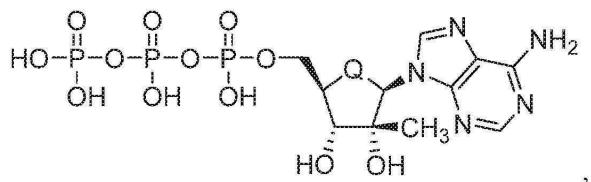
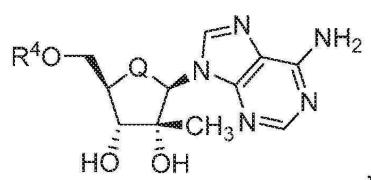
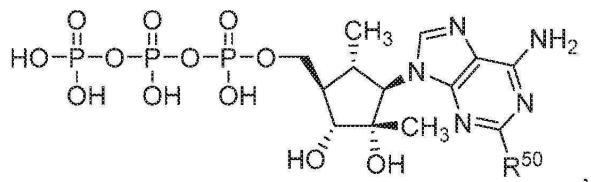
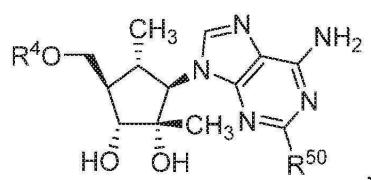
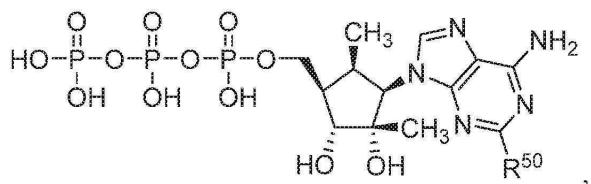
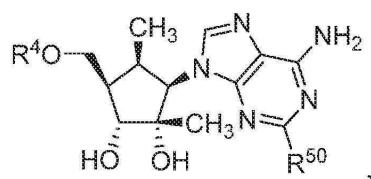
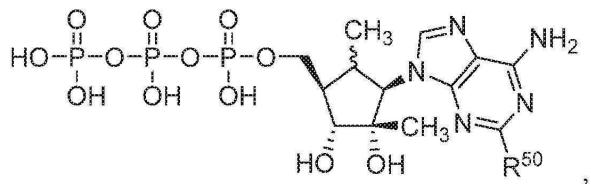
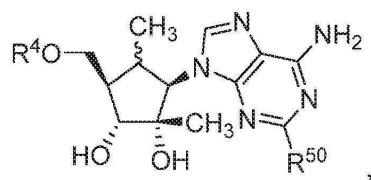
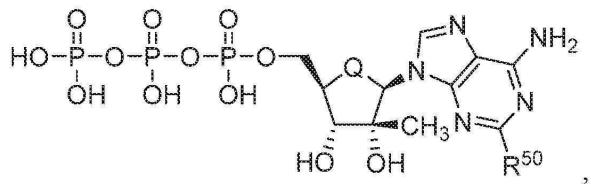
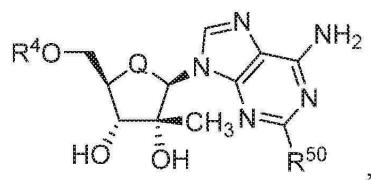


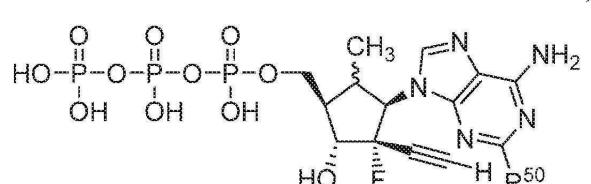
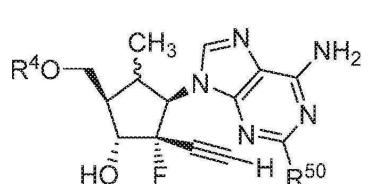
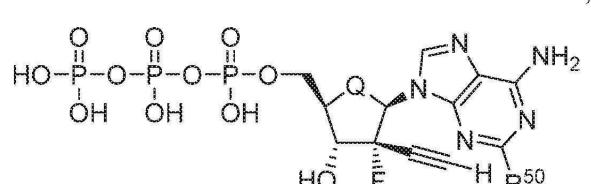
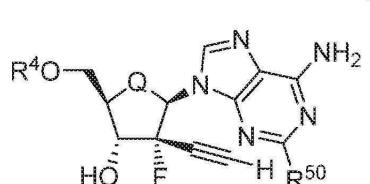
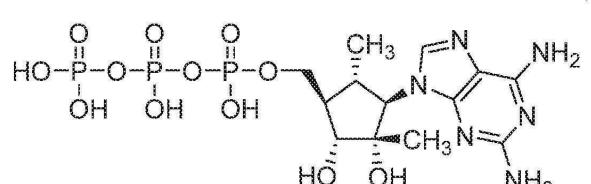
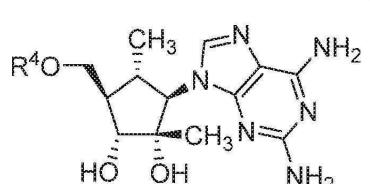
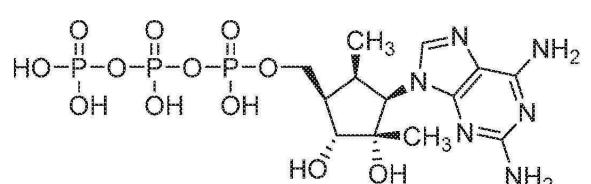
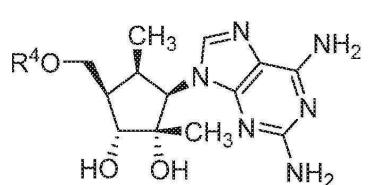
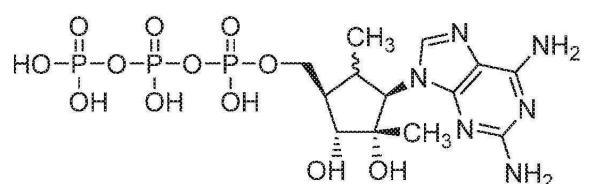
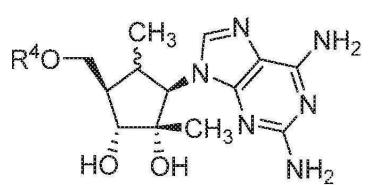
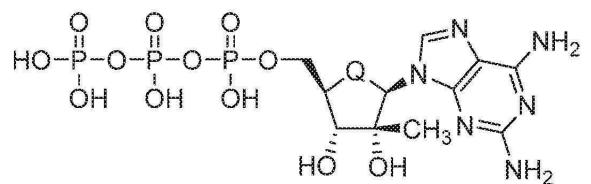
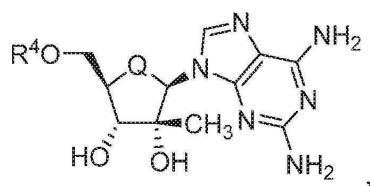
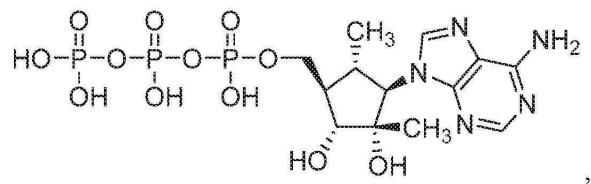
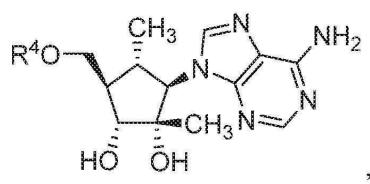
[0894]



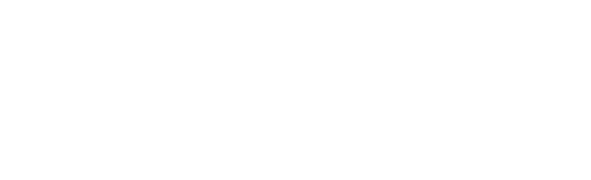
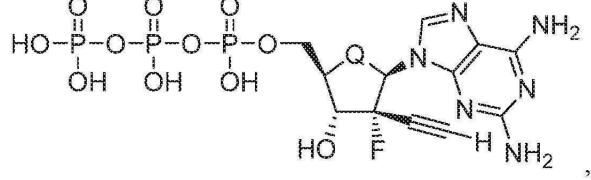
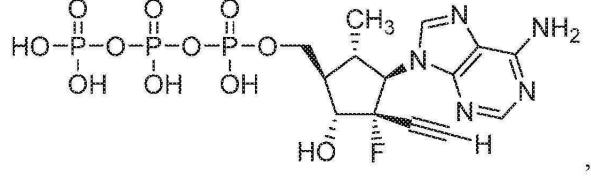
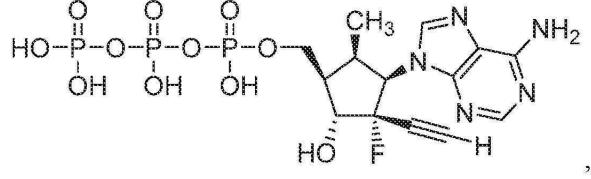
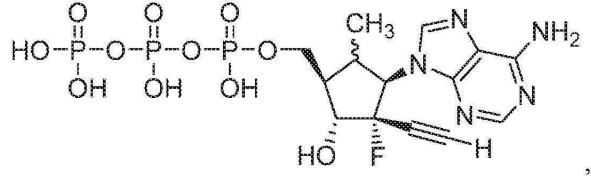
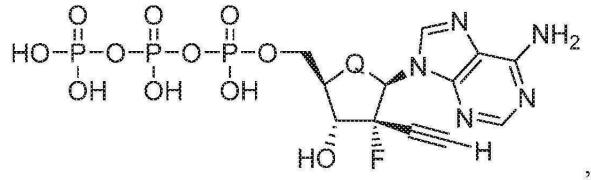
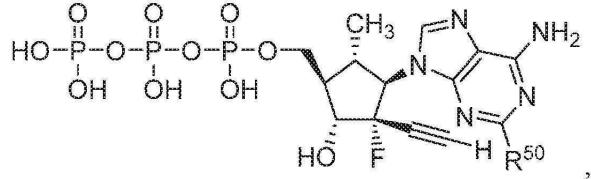
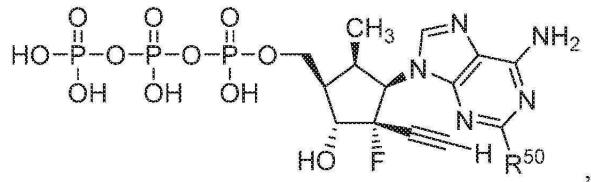
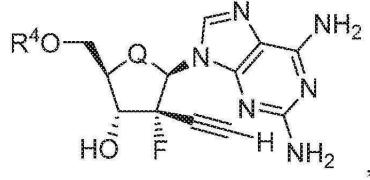
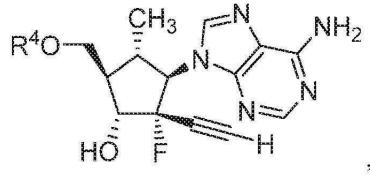
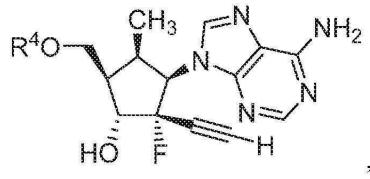
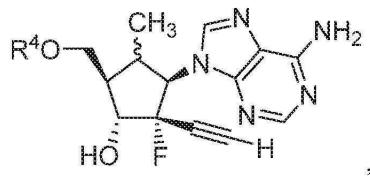
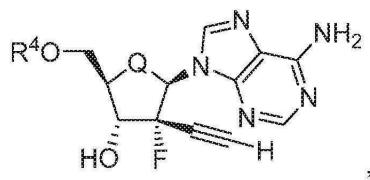
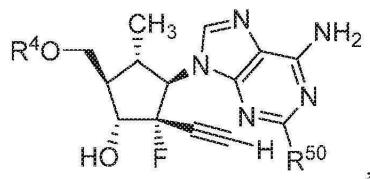
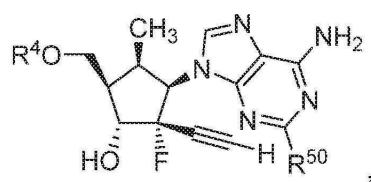
[0895]

[0896] 대안적 실시양태에서, RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다. 화학식 V의 화합물의 비제한적 예는 하기와 포함한다.

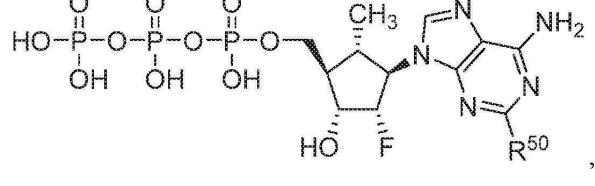
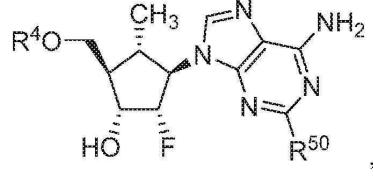
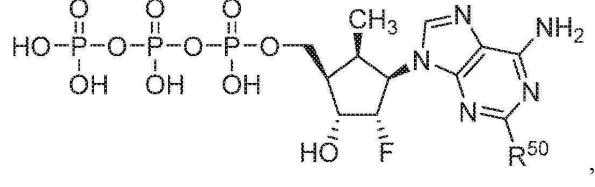
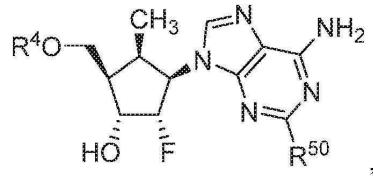
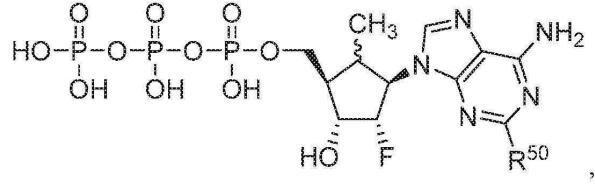
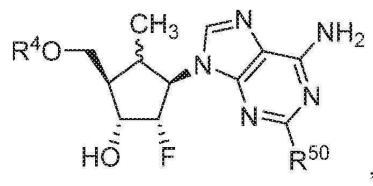
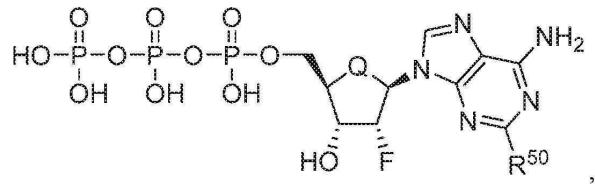
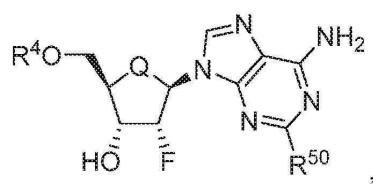
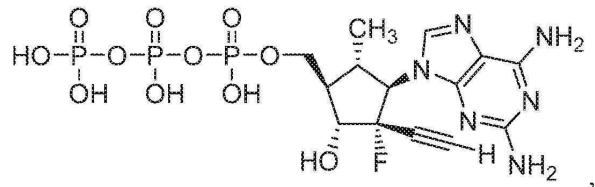
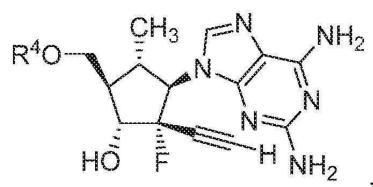
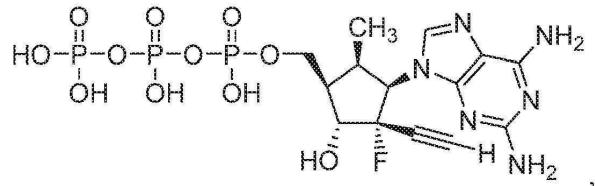
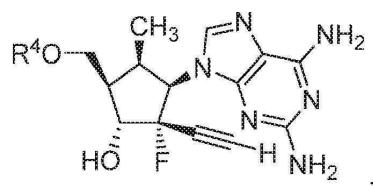
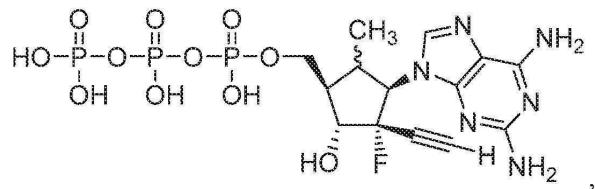
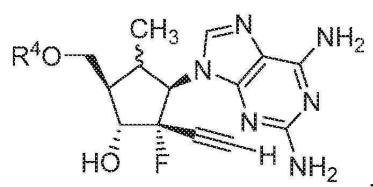




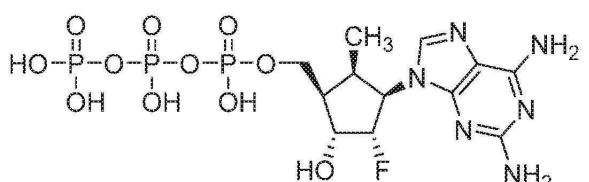
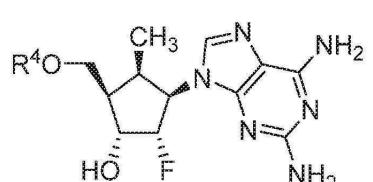
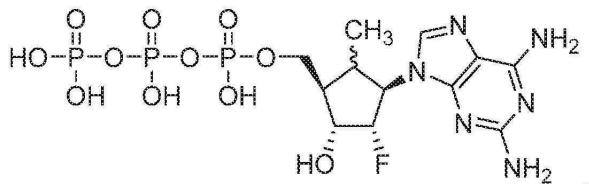
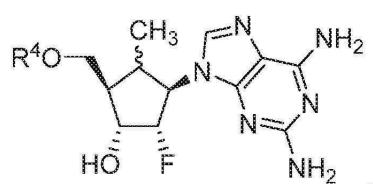
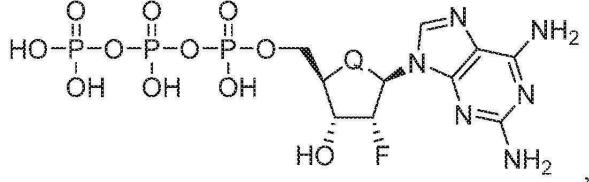
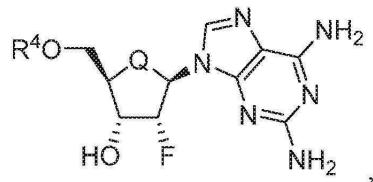
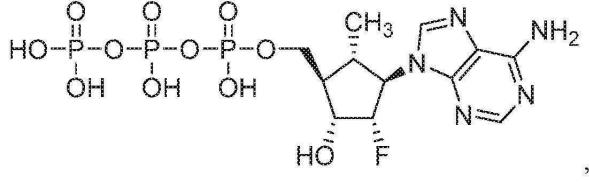
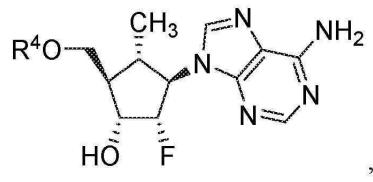
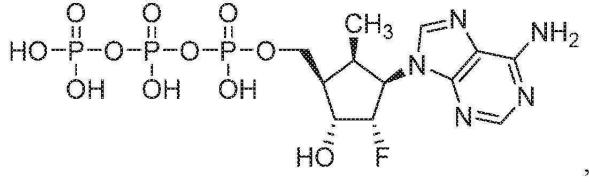
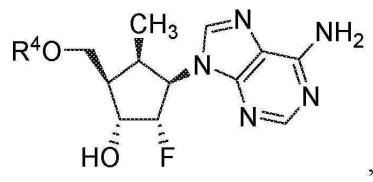
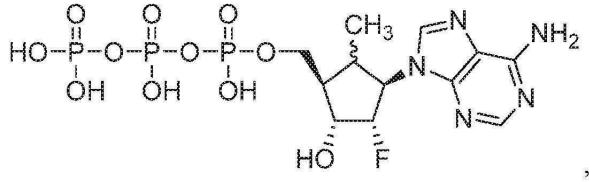
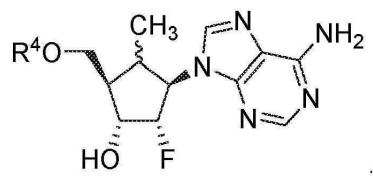
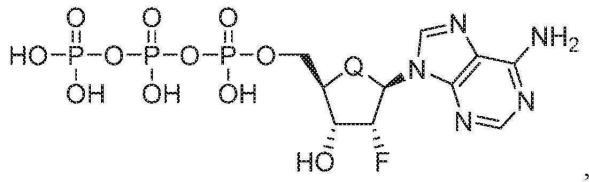
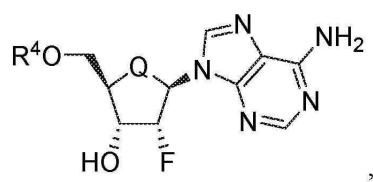
[0898]

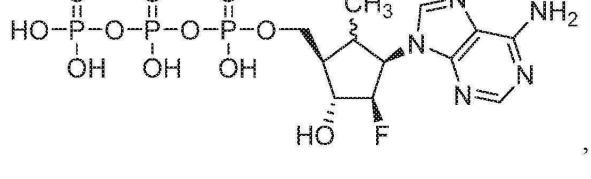
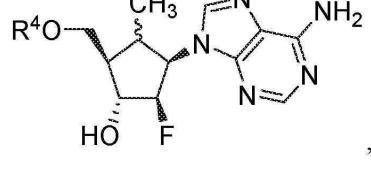
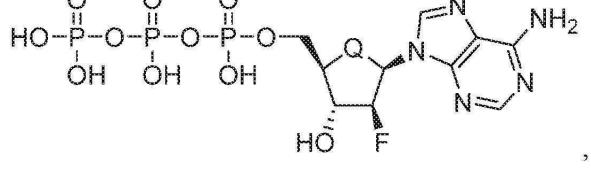
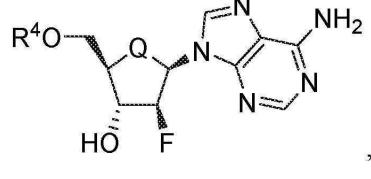
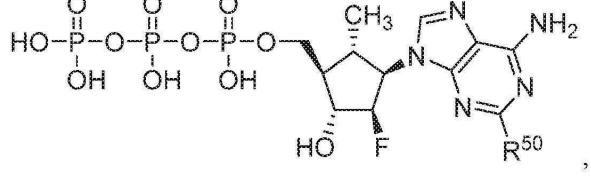
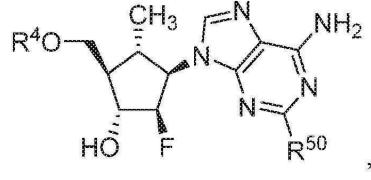
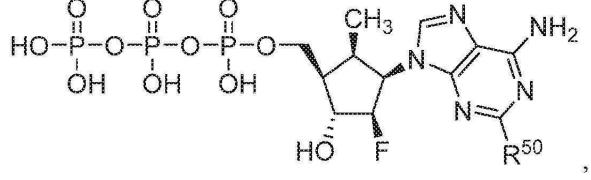
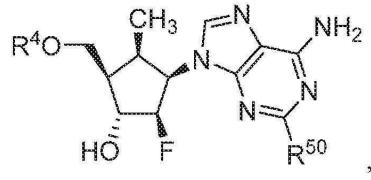
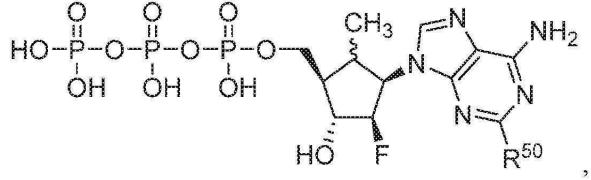
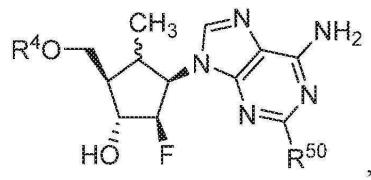
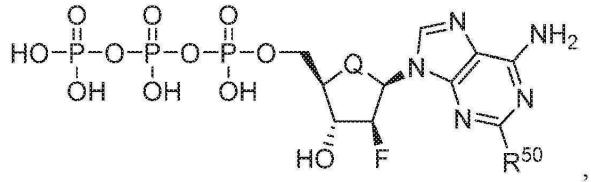
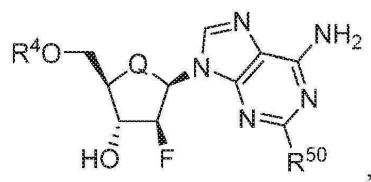
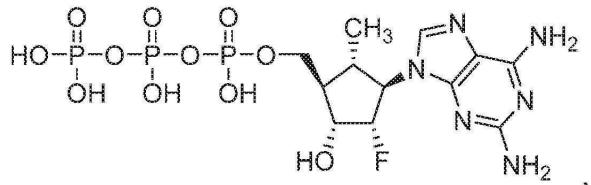
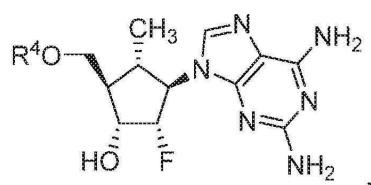


[0899]

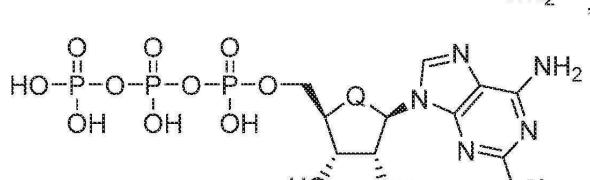
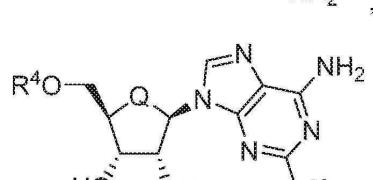
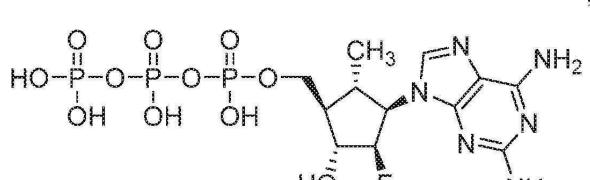
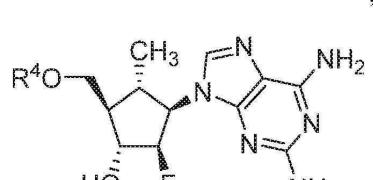
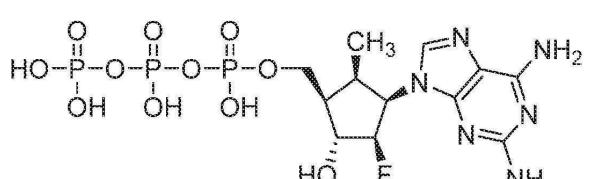
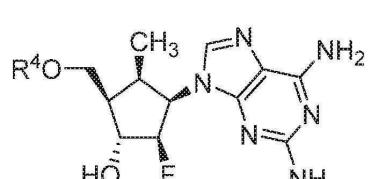
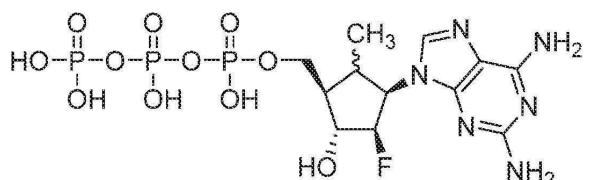
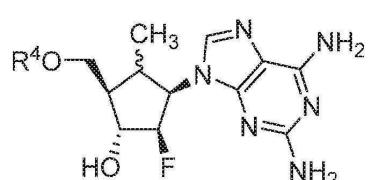
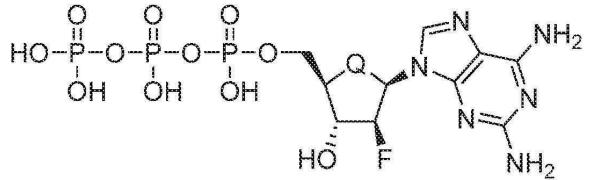
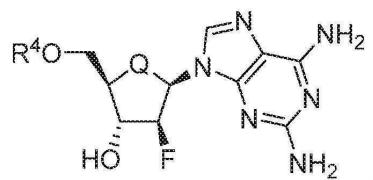
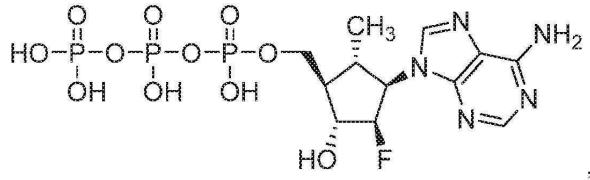
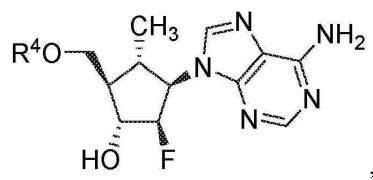
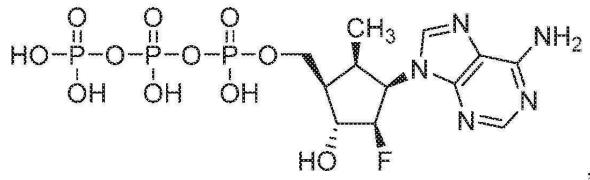
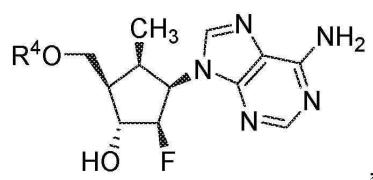


[0900]

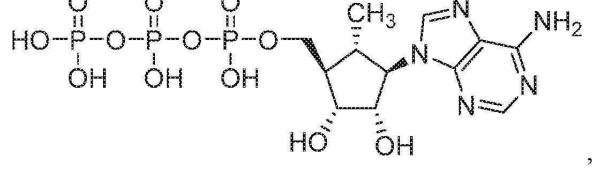
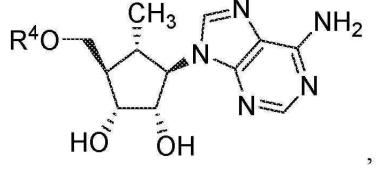
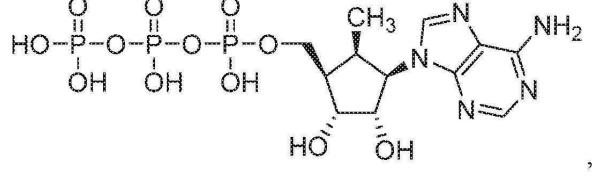
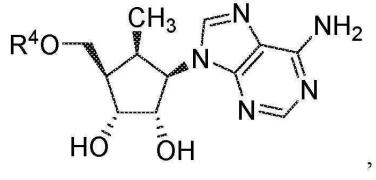
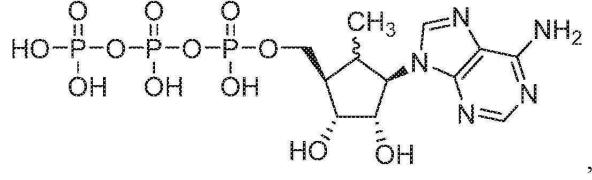
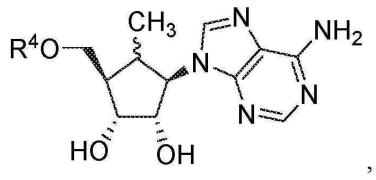
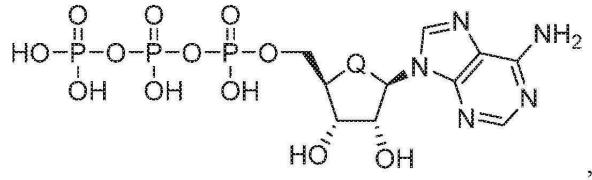
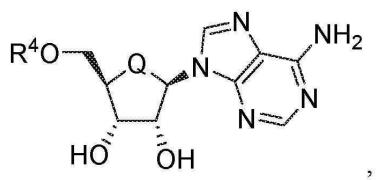
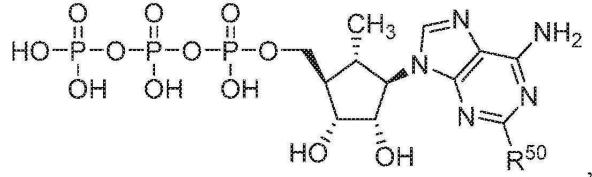
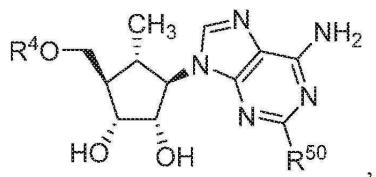
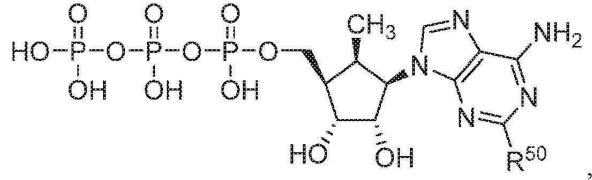
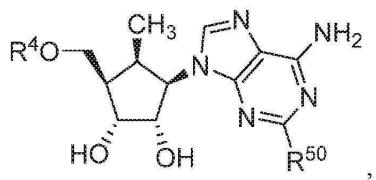
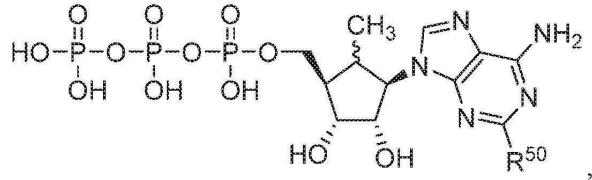
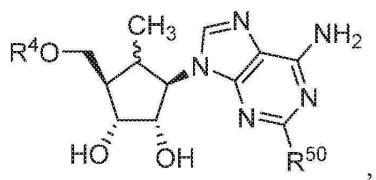




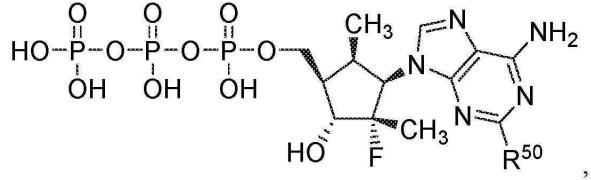
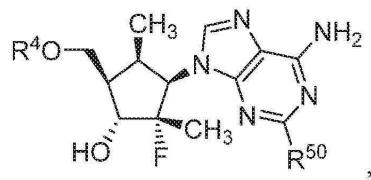
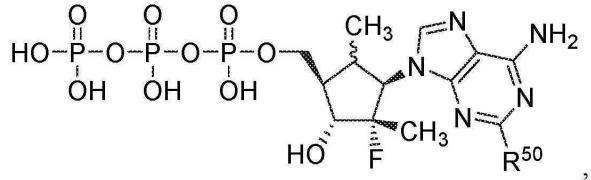
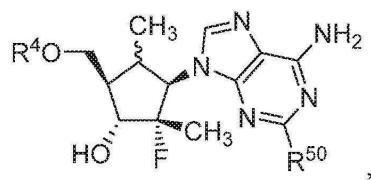
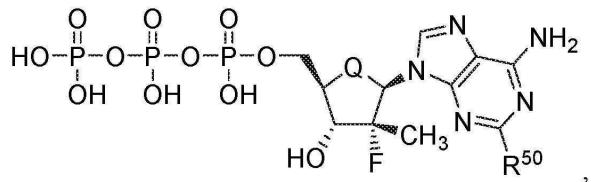
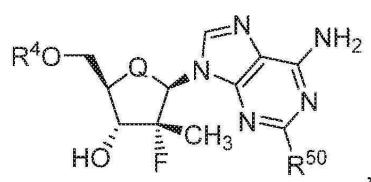
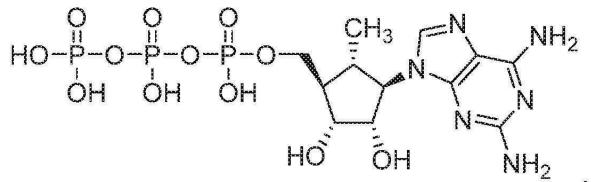
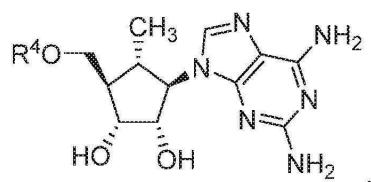
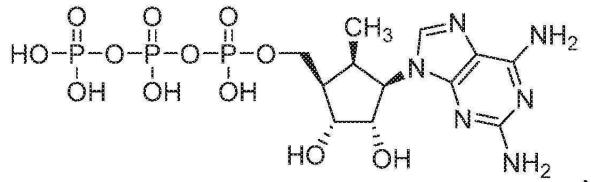
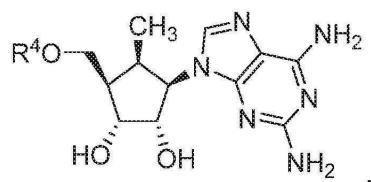
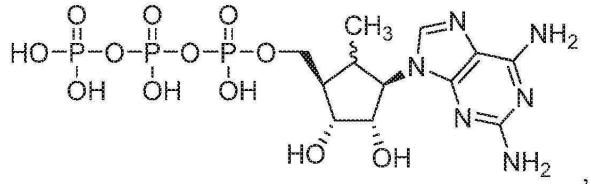
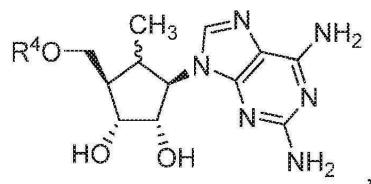
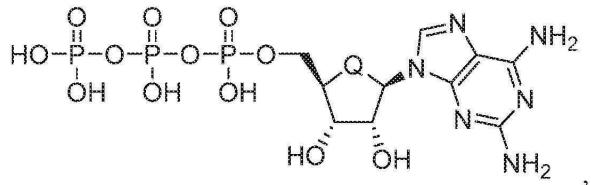
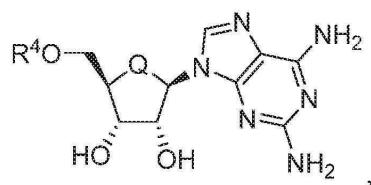
[0902]



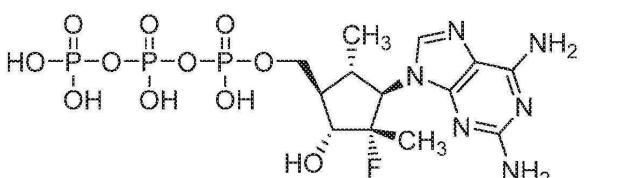
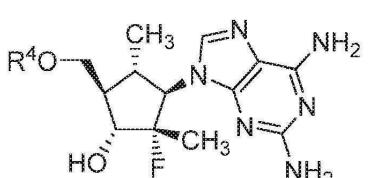
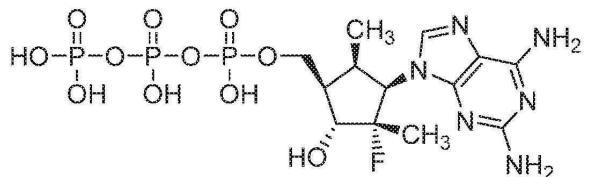
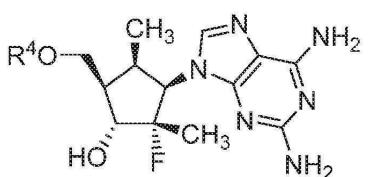
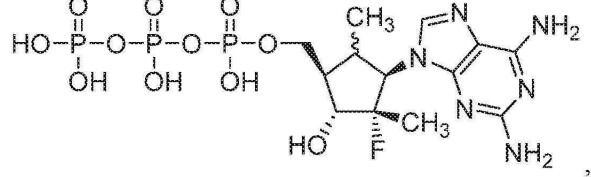
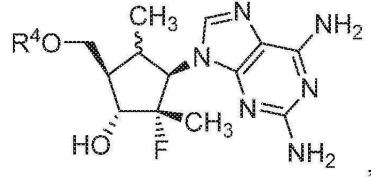
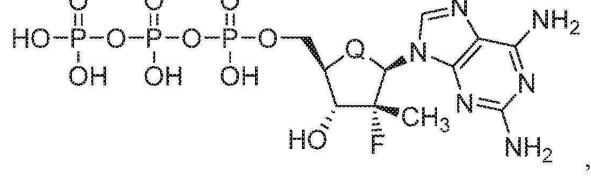
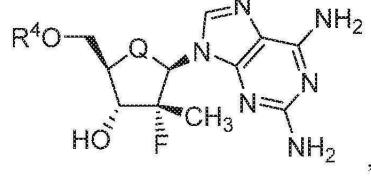
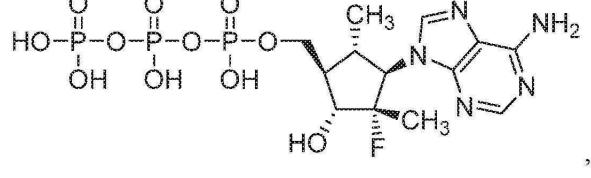
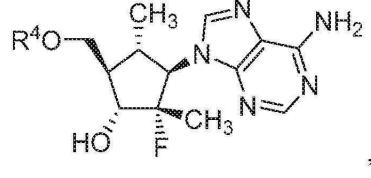
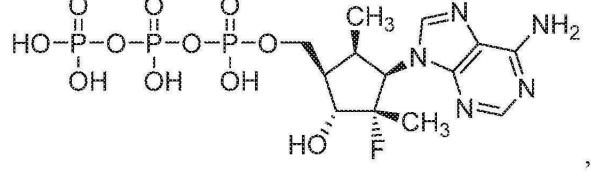
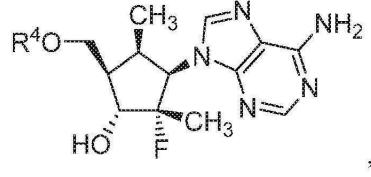
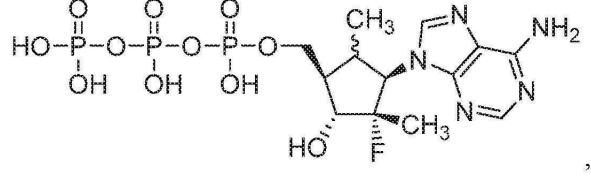
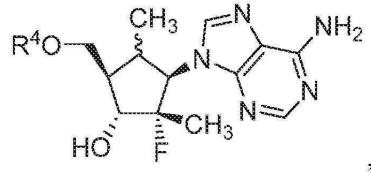
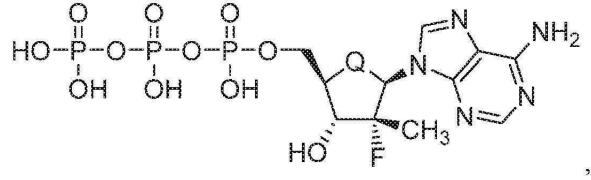
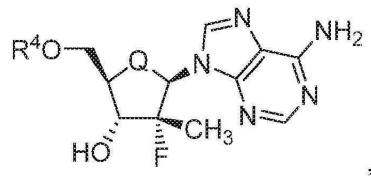
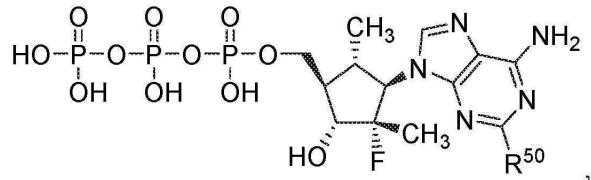
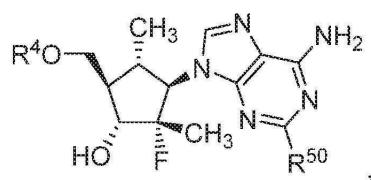
[0903]



[0904]



[0905]

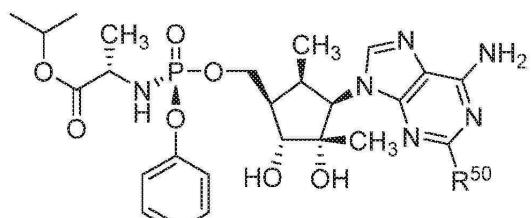
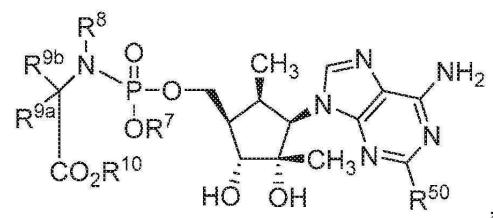
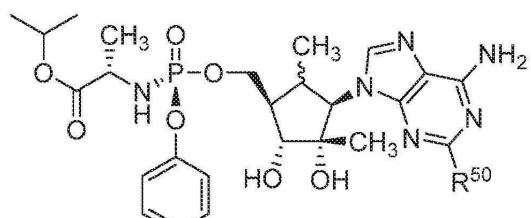
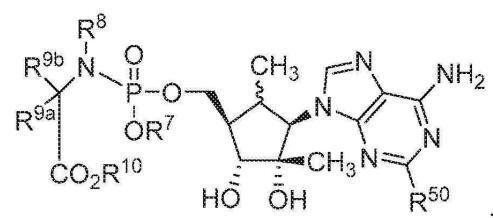
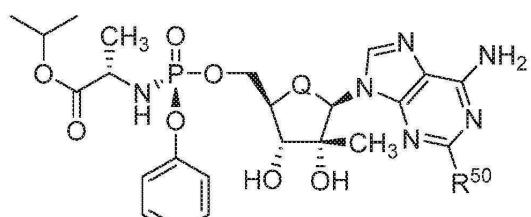
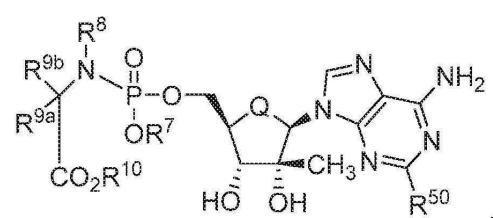


[0906]

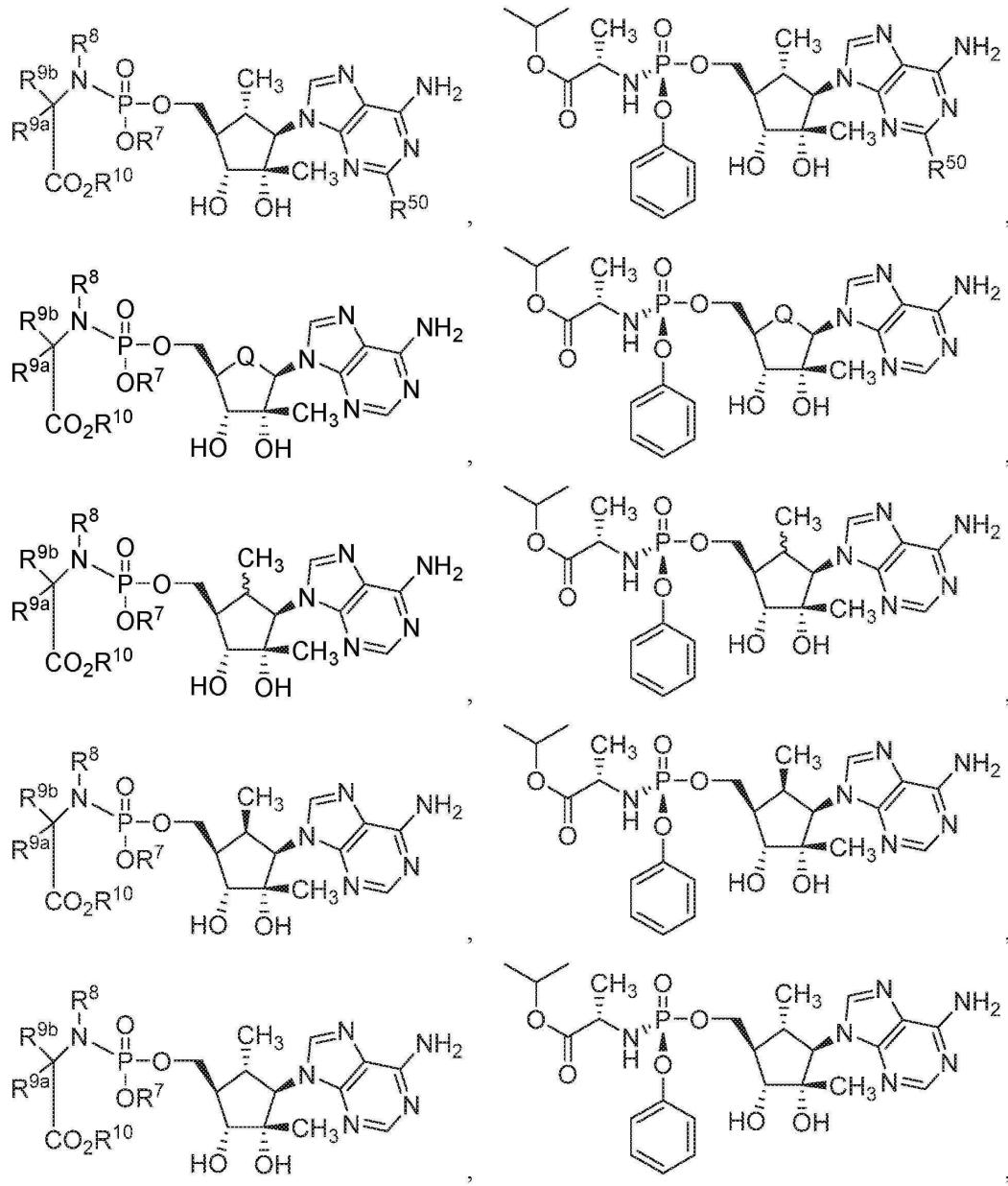
한 실시양태에서, RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다. 화학식 VI의 화합물의 비제한적

[0907]

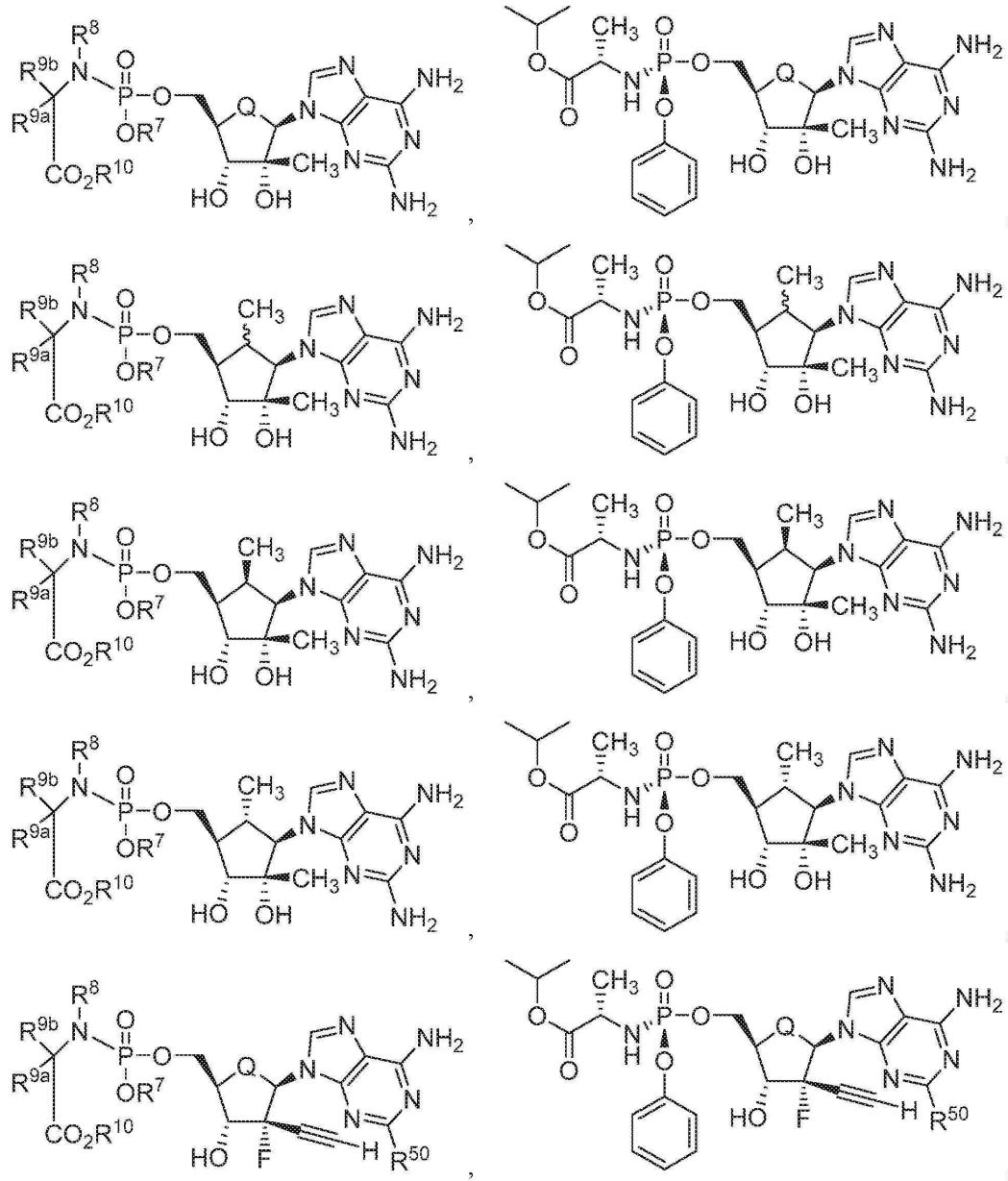
예는 하기를 포함한다.



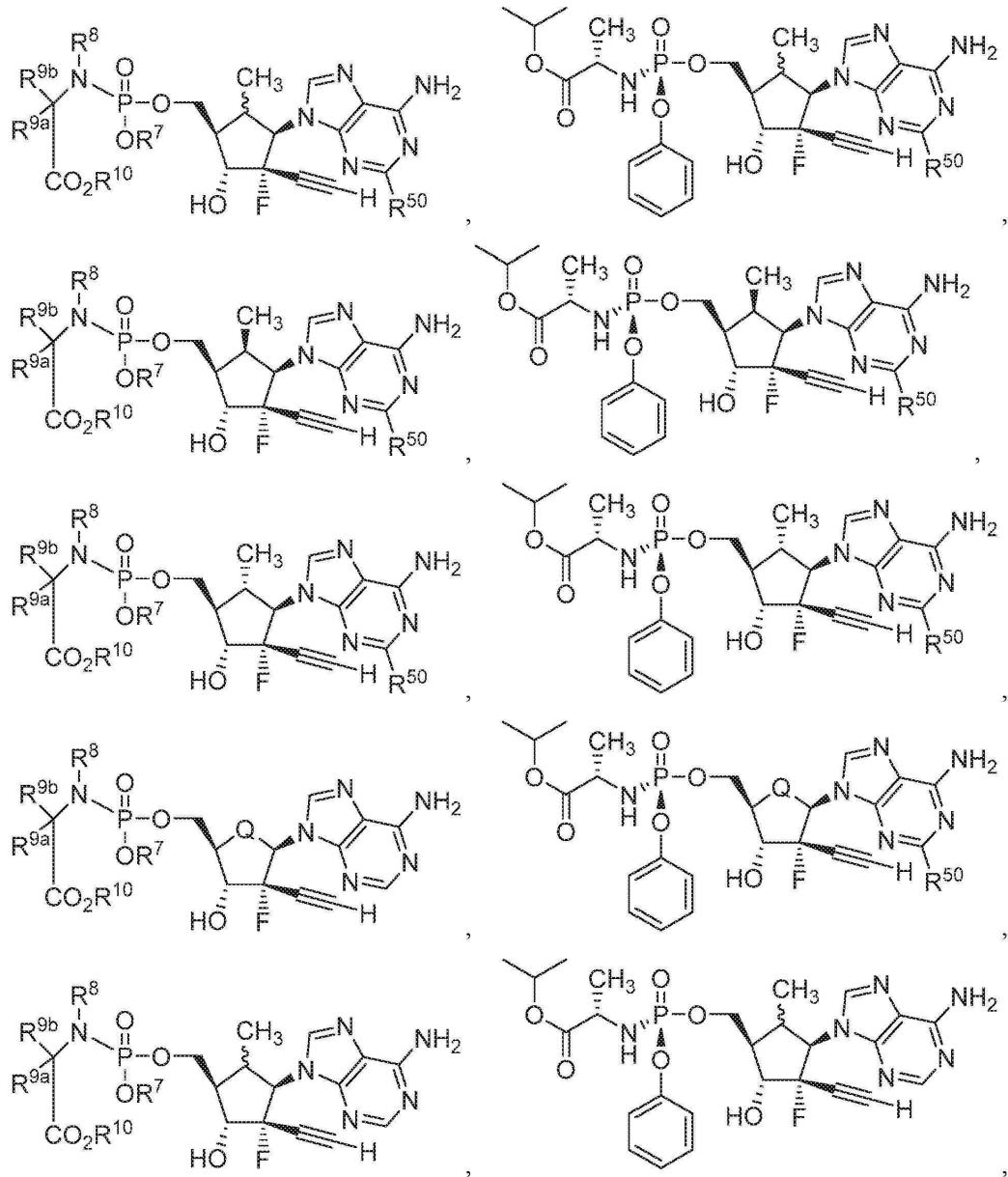
[0909]



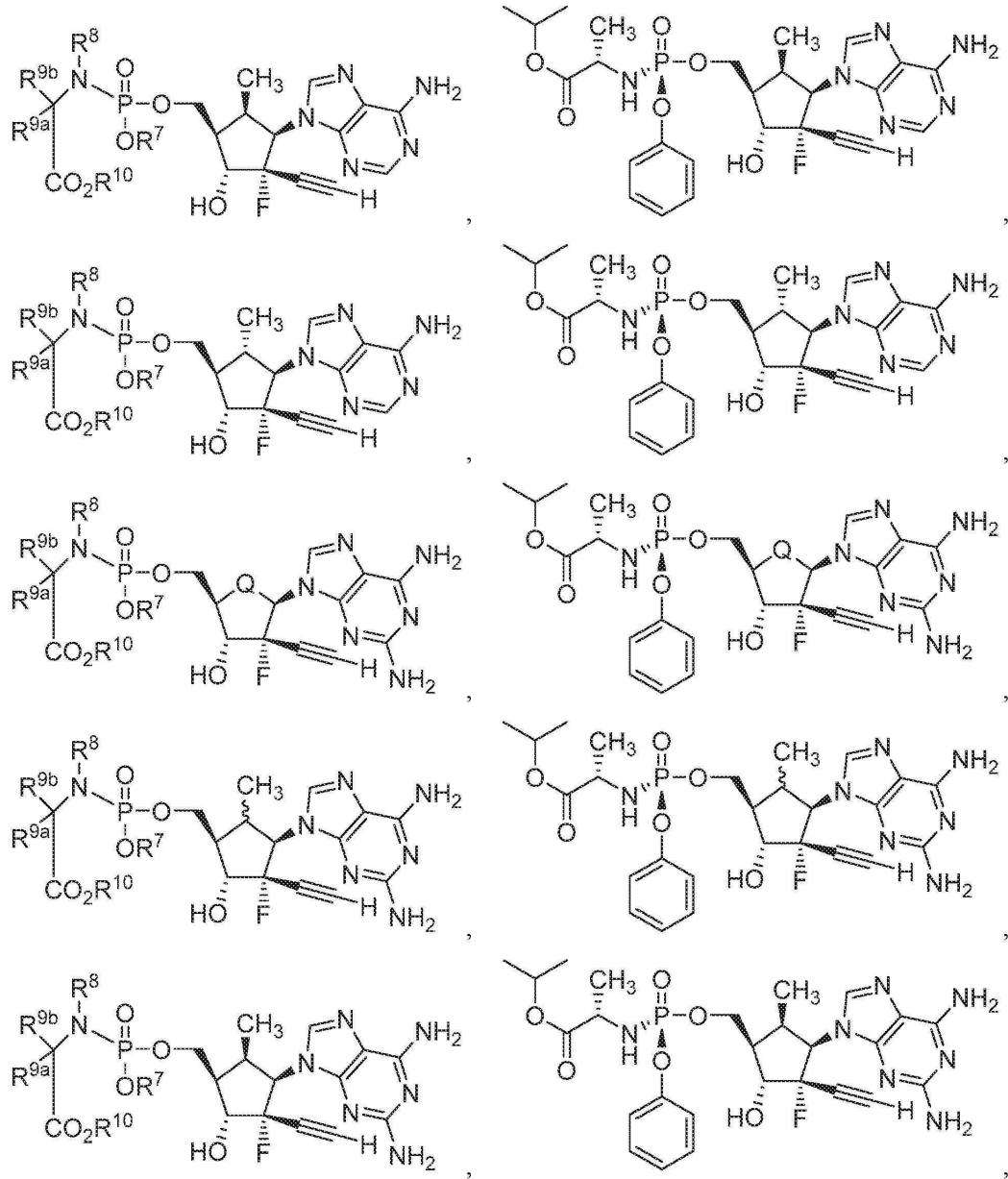
[0910]



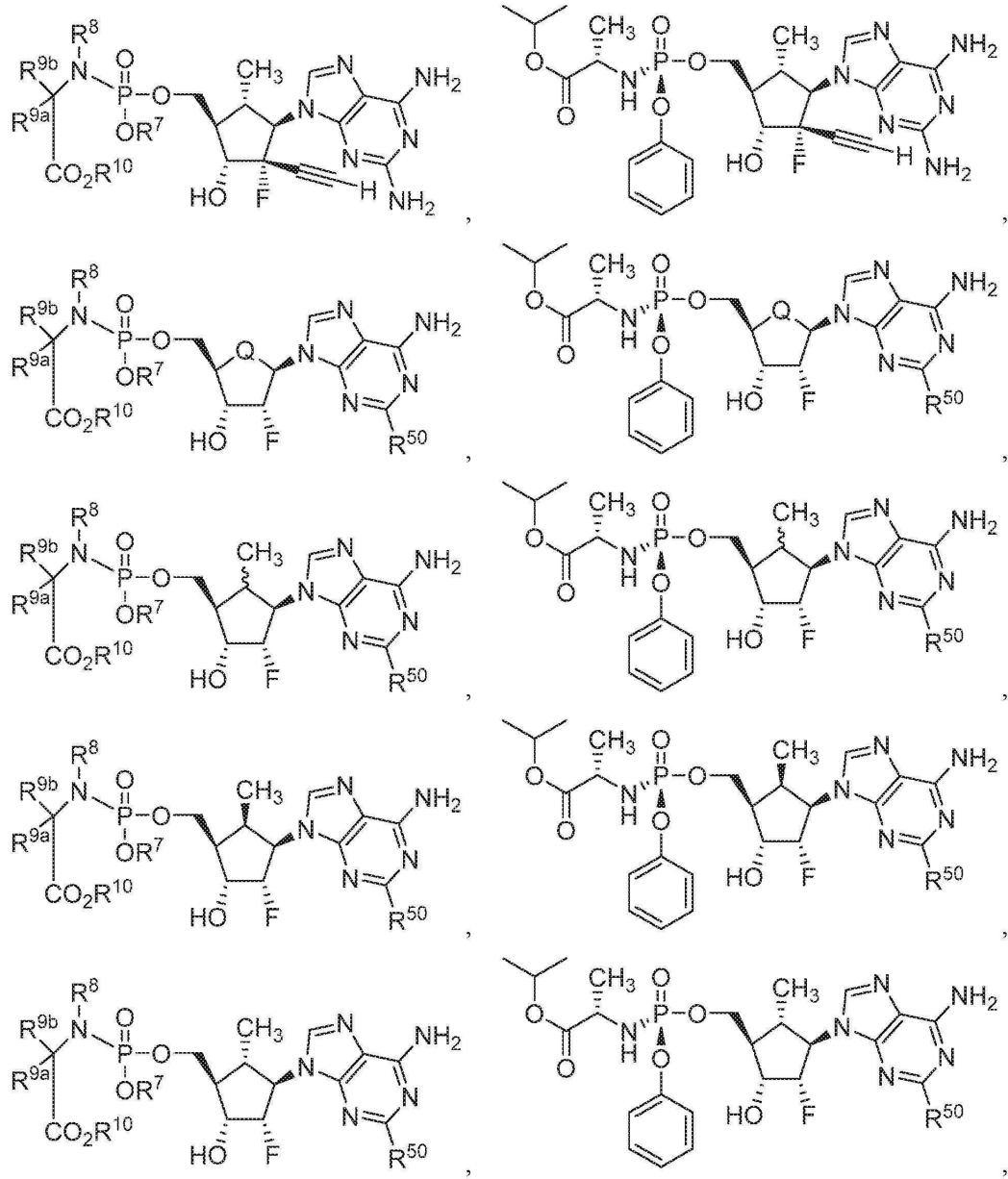
[0911]



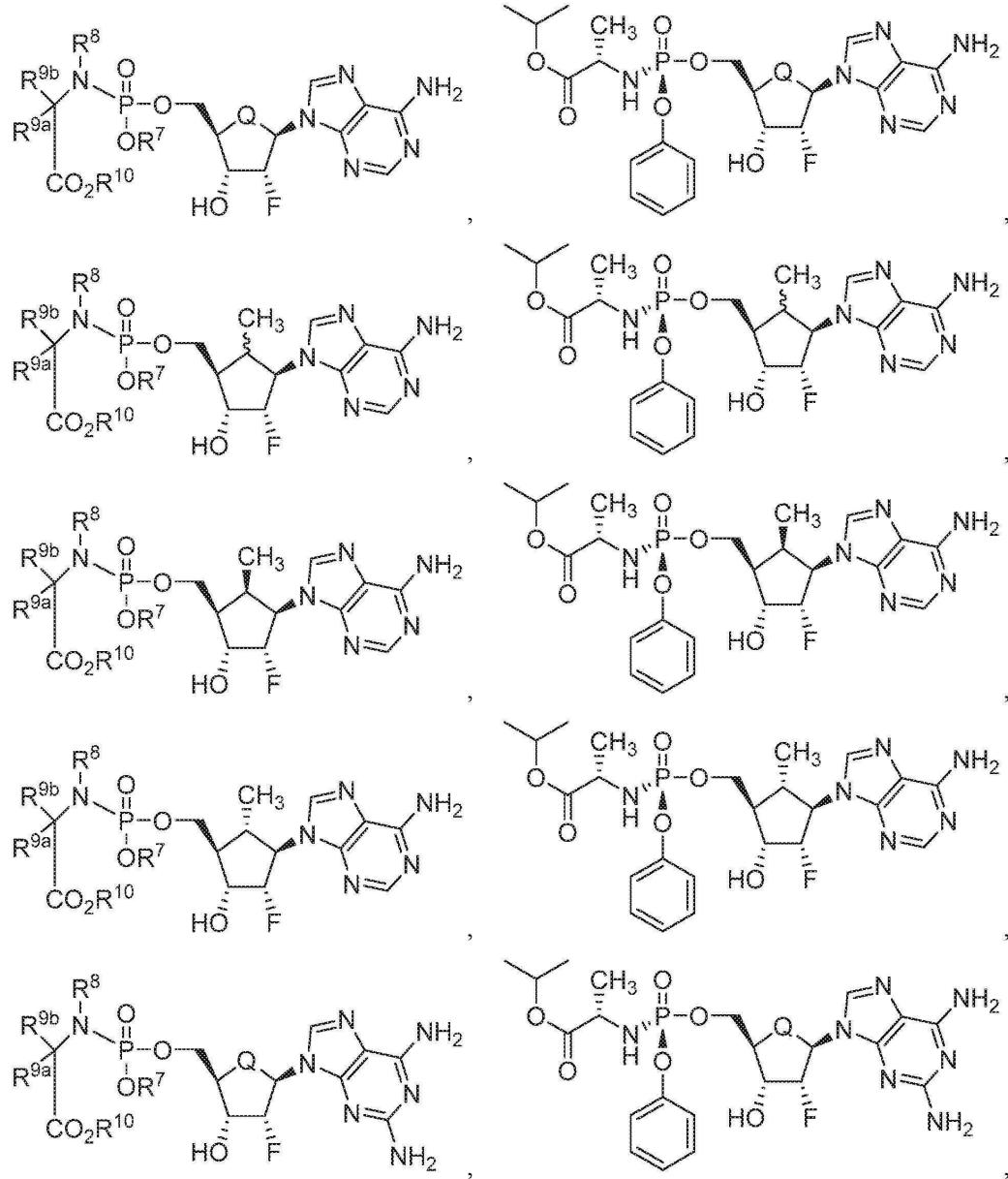
[0912]



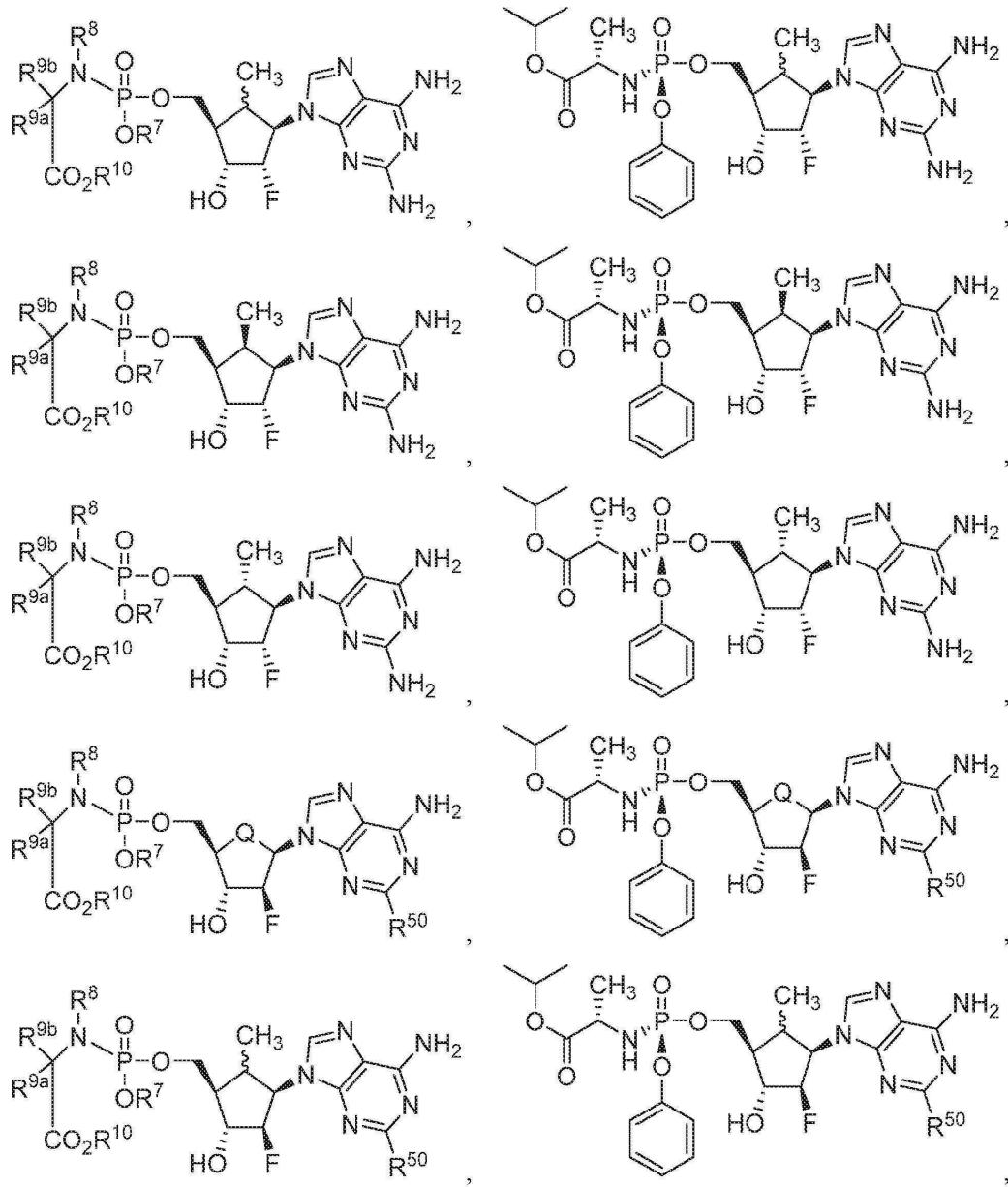
[0913]

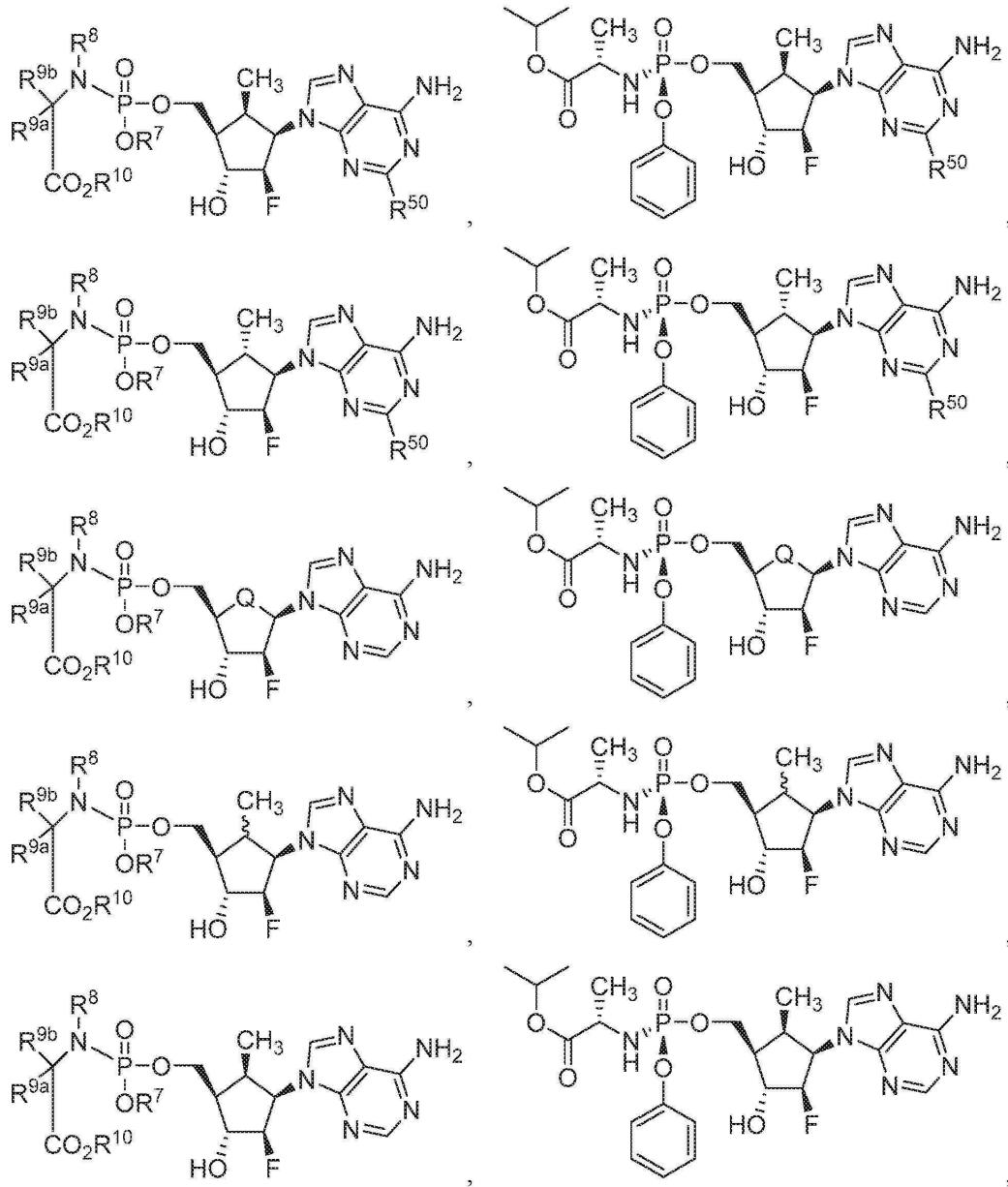


[0914]

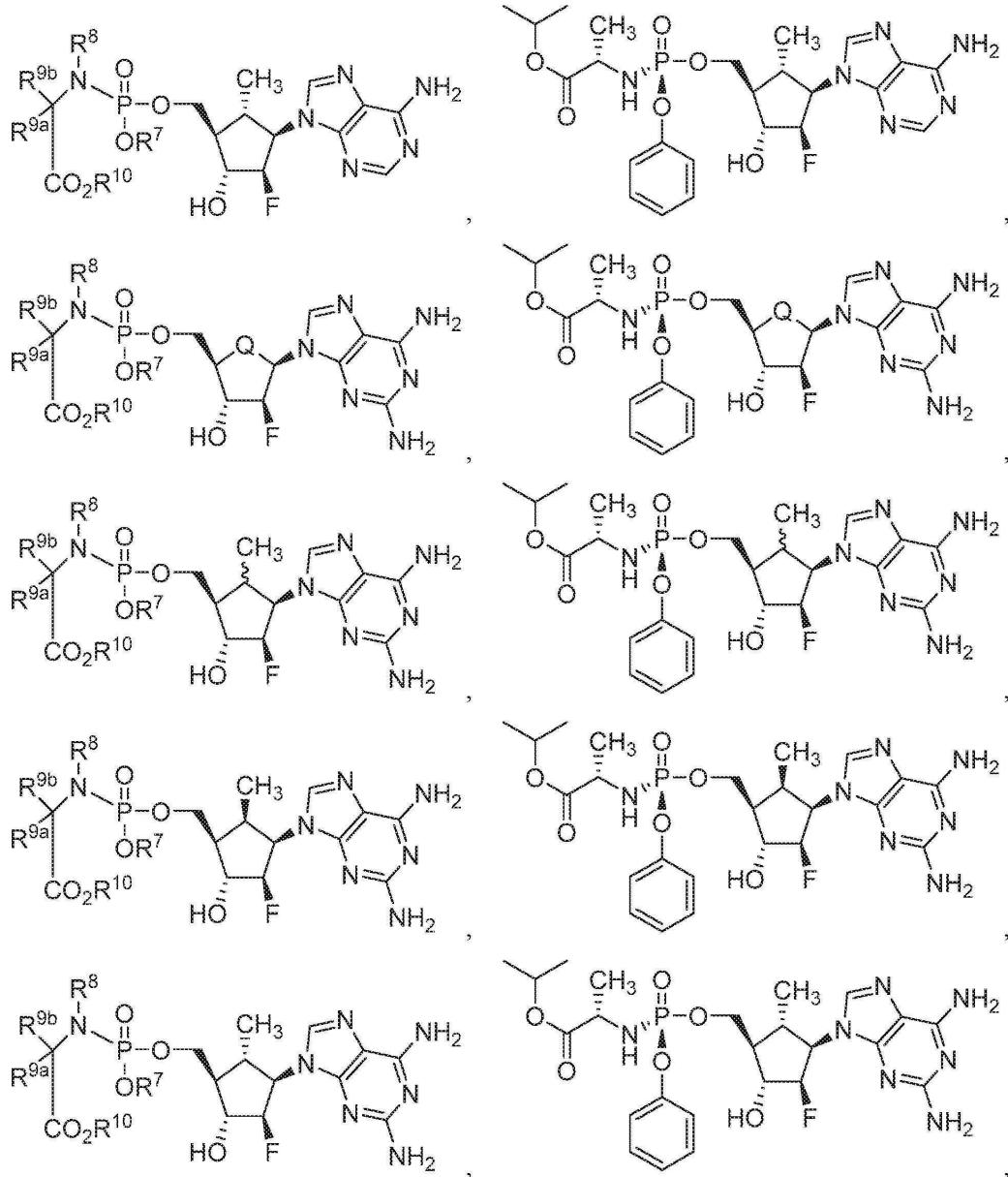


[0915]

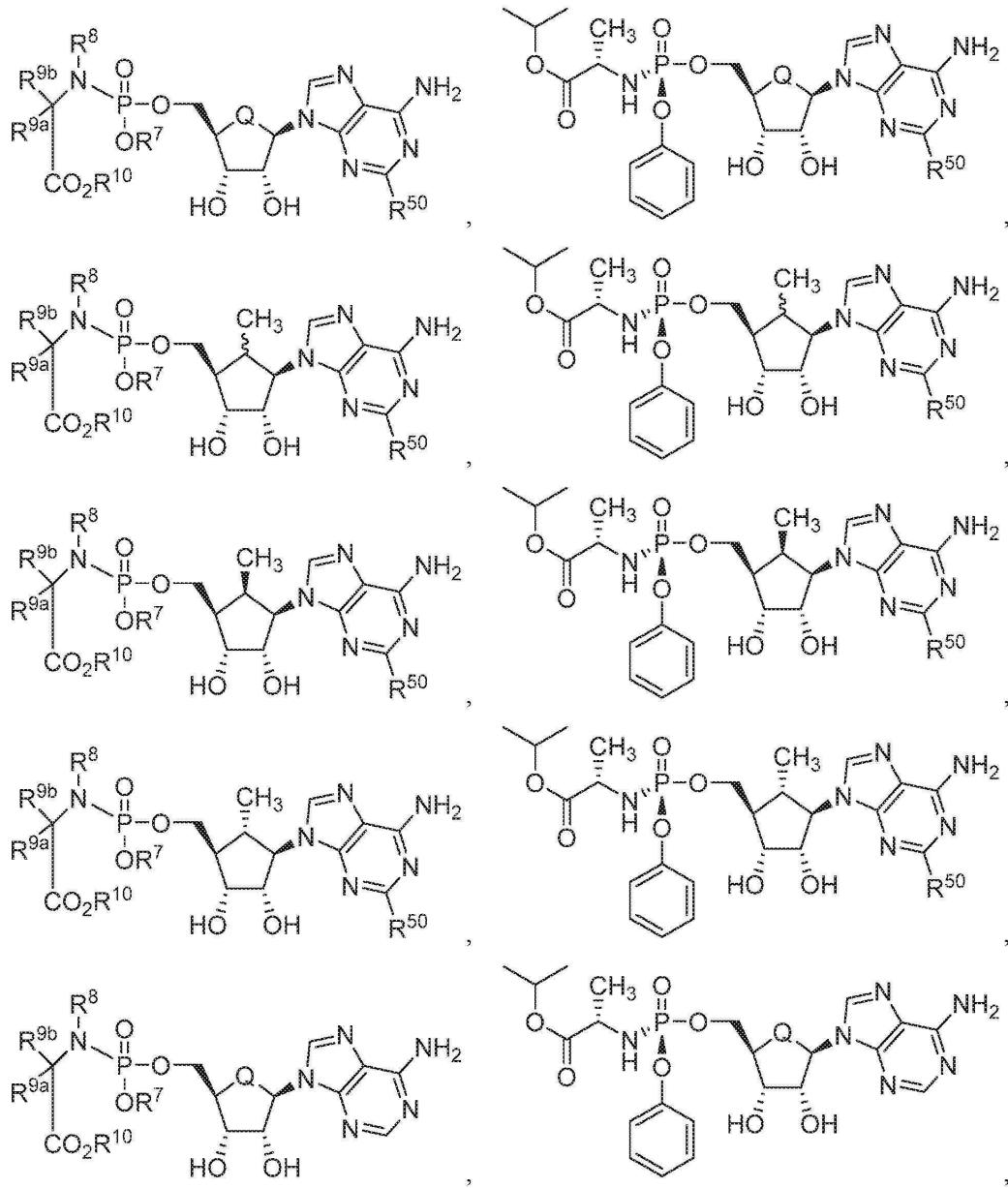




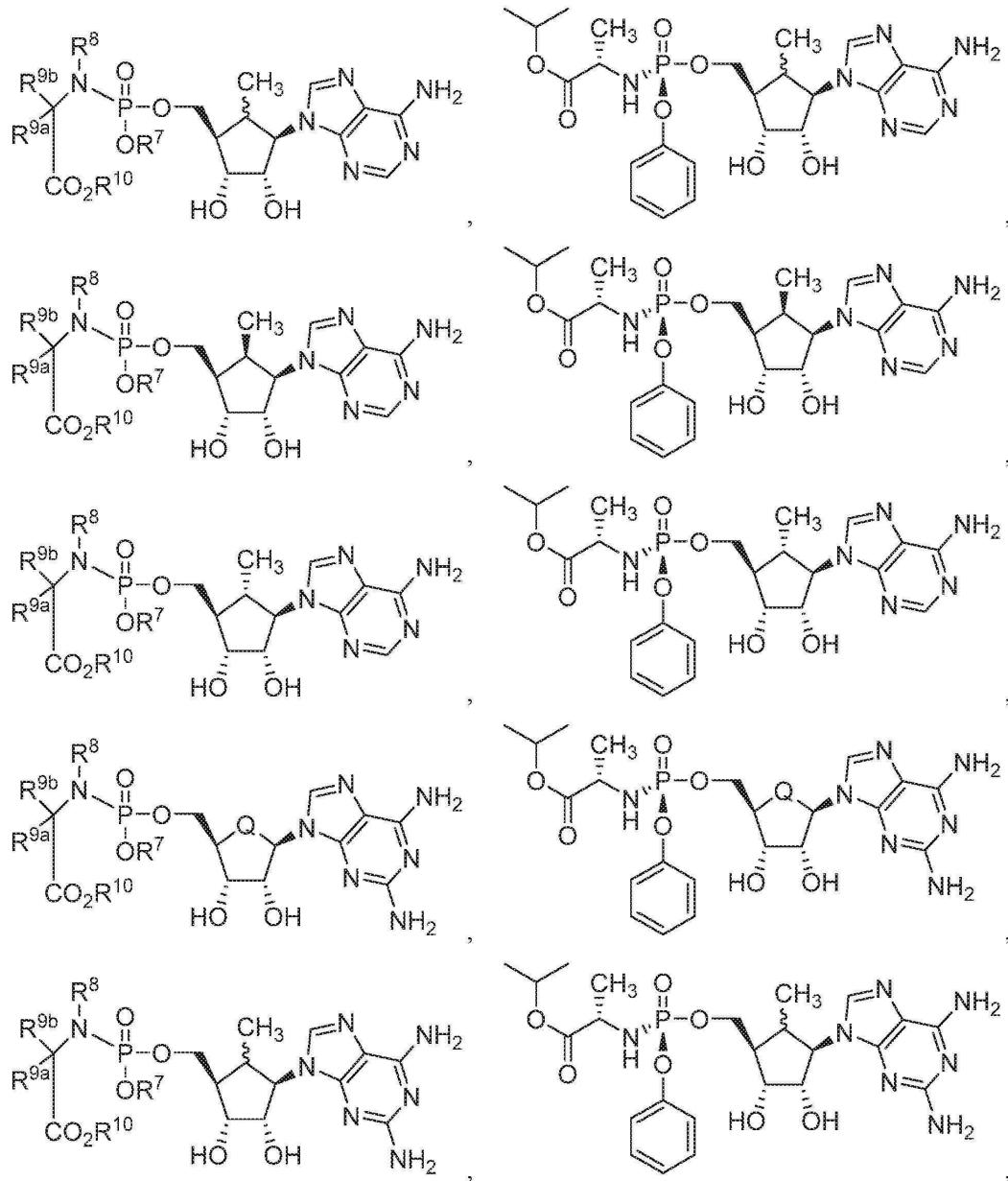
[0917]



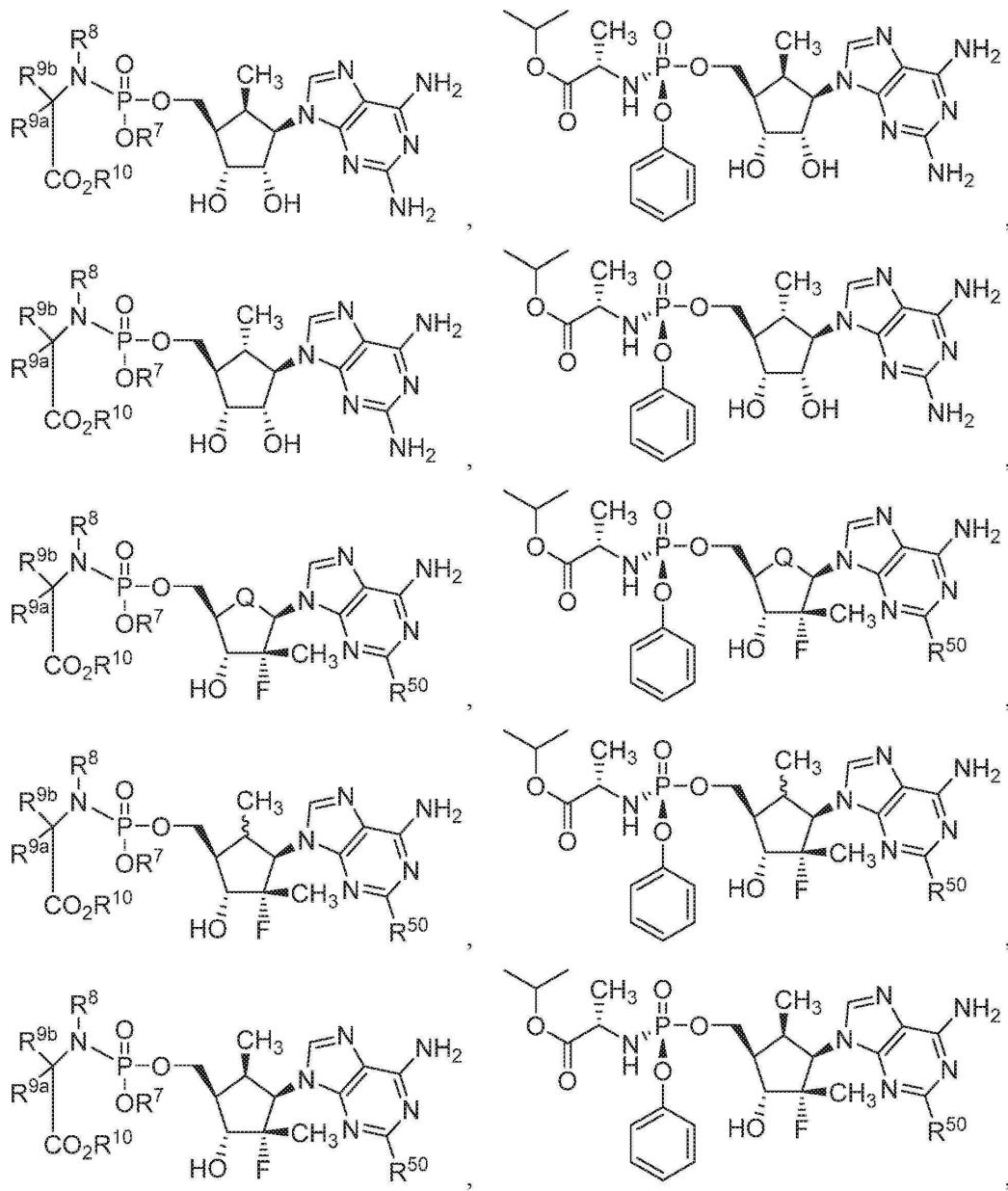
[0918]



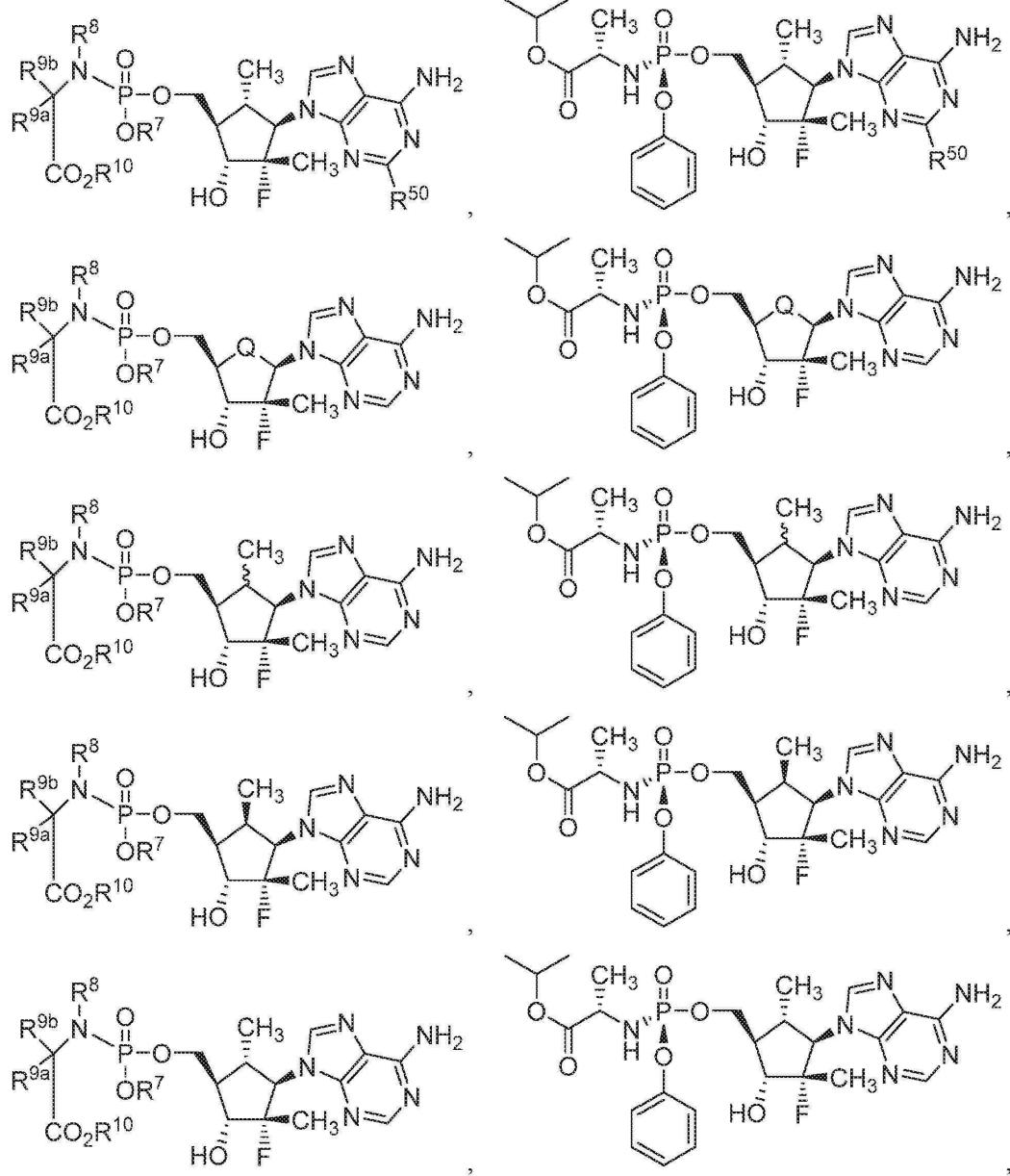
[0919]



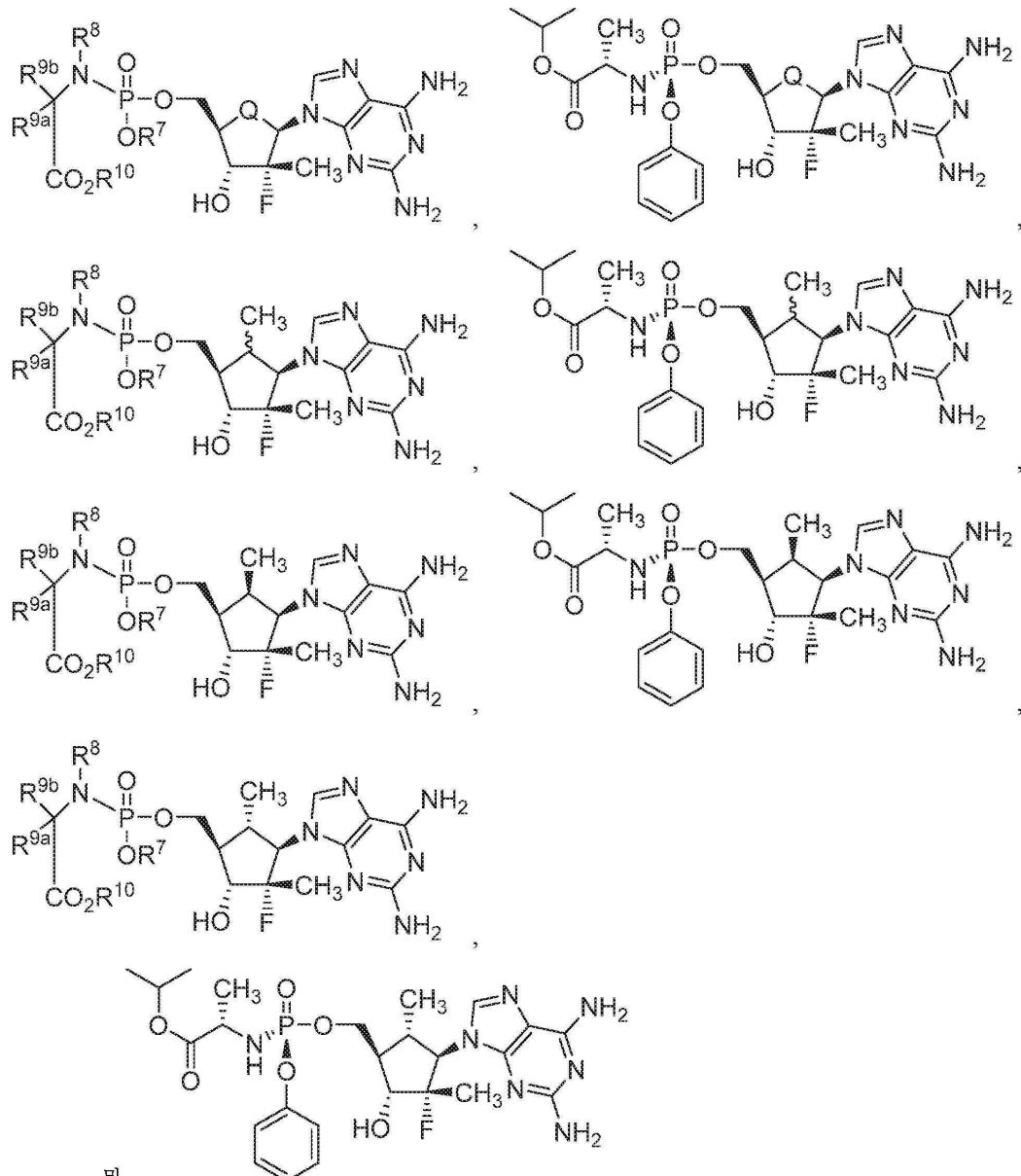
[0920]



[0921]

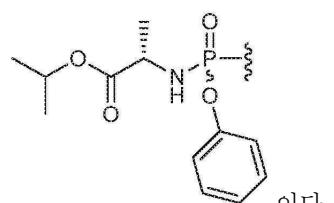


[0922]

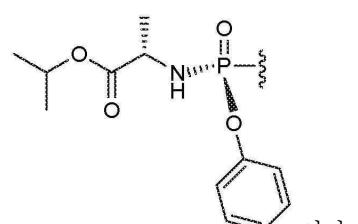


[0923]

및

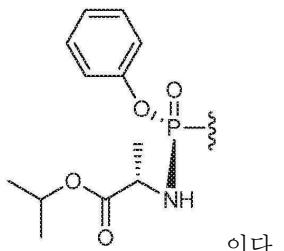


[0924]

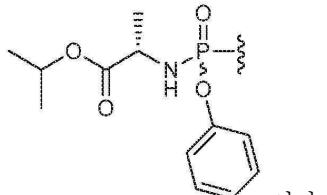
일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 H이고 R<sup>4</sup>는

[0925]

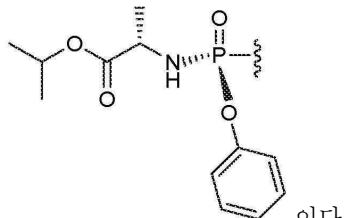
일부 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 H이고 R<sup>4</sup>는



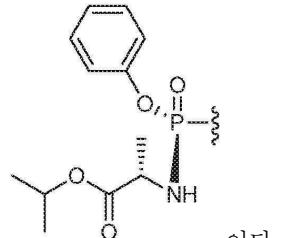
[0926] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 H이고  $R^4$ 는 이다.



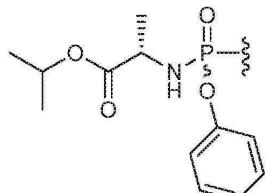
[0927] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 H이고  $R^4$ 는 이다.



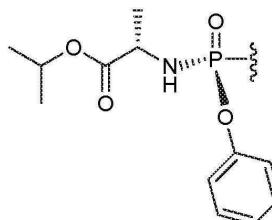
[0928] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 H이고  $R^4$ 는 이다.



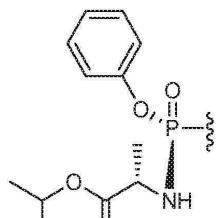
[0929] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 H이고  $R^4$ 는 이다.



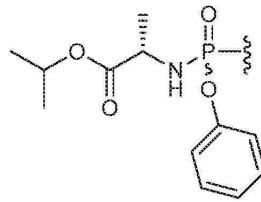
[0930] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은  $CH_3O$ 이고,  $R^2$ 는 H이고,  $R^3$ 은 H이고  $R^4$ 는 이다.



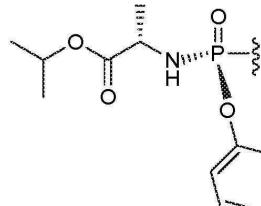
[0931] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은  $CH_3O$ 이고,  $R^2$ 는 H이고,  $R^3$ 은 H이고  $R^4$ 는 이다.



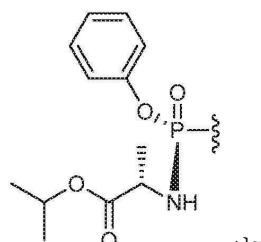
[0932] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은  $CH_3O$ 이고,  $R^2$ 는 H이고,  $R^3$ 은 H이고  $R^4$ 는 이다.



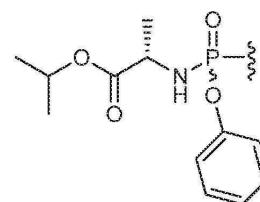
[0933] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은  $CH_3$ 이고,  $R^2$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^3$ 은 H이고  $R^4$ 는



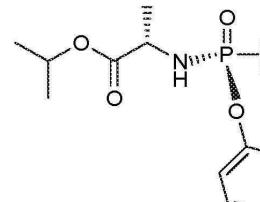
[0934] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은  $CH_3$ 이고,  $R^2$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^3$ 은 H이고  $R^4$ 는



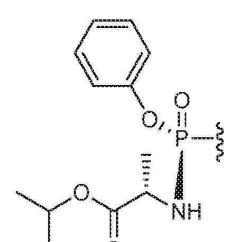
[0935] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은  $CH_3$ 이고,  $R^2$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^3$ 은 H이고  $R^4$ 는



[0936] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 시클로프로필이고,  $R^2$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^3$ 은 H이고  $R^4$ 는

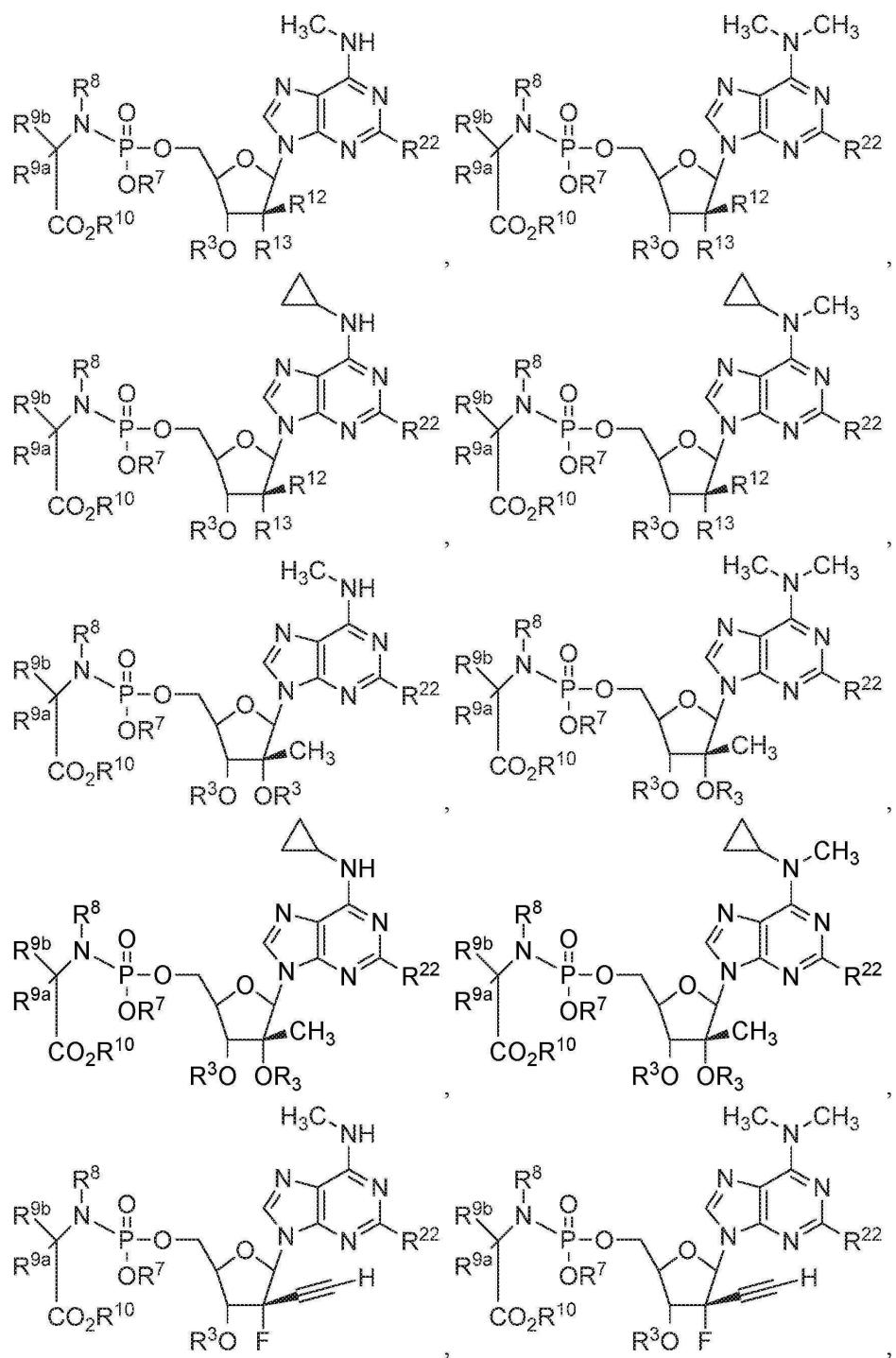


[0937] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 시클로프로필이고,  $R^2$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^3$ 은 H이고  $R^4$ 는

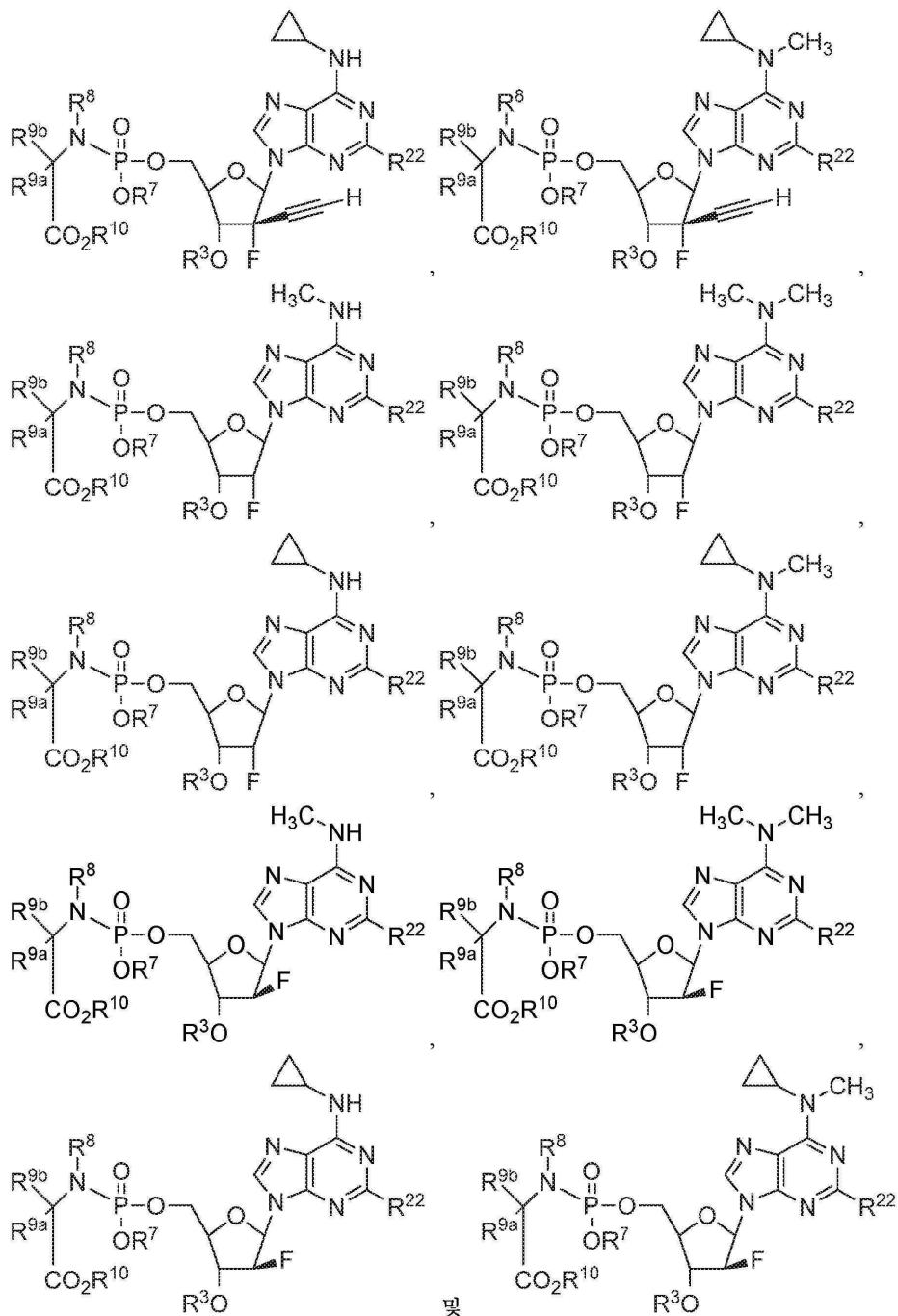


[0938] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 시클로프로필이고,  $R^2$ 는  $CH_3$ 이고,  $R^3$ 은 H이고  $R^4$ 는

[0939] 한 실시양태에서, RNA 바이러스의 감염을 그의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에서 치료하기 위한 유효량의 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다. 화학식 III의 비제한적 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.



[0940]



[0941]

## II. 정의

하기 용어는 본 발명을 기재하는 데 사용된다. 용어가 본원에 구체적으로 정의되지 않은 경우에, 그러한 용어는 본 발명을 기재하는 데 있어서 그의 사용과 관련하여 그러한 용어가 적용되는, 통상의 기술자에 의해 관련 기술분야에서 인식되는 의미로 주어진다.

[0944]

용어 "알킬"은 그의 문맥 내에서 (예를 들어, F를 포함한 할로겐으로) 임의로 치환될 수 있는 선형, 또는 분지 쇄 완전 포화 탄화수소 라디칼 또는 알킬 기를 의미할 것이다. 예를 들어, 알킬 기는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자 (즉, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬), 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자 (즉, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 또는 1 내지 4개의 탄소 원자 (즉, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)를 가질 수 있다. 적합한 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸 및 2,3-디메틸부틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0945]

용어 "알케닐"은 본원에 달리 기재된 바와 같은 알킬 기와 유사한 구조를 가지면서 인접한 탄소 원자 사이에 적어도 1개의 이중 결합을 함유하는 비-방향족 탄화수소 기를 지칭한다. 예를 들어, 알케닐 기는 2 내지 8개의

탄소 원자 (즉,  $C_2-C_8$  알케닐), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자 (즉,  $C_2-C_4$  알케닐)를 가질 수 있다. 적합한 알케닐 기의 예는 에테닐 또는 비닐 ( $-CH=CH_2$ ), 알릴 ( $-CH_2CH=CH_2$ ), 1-부테닐 ( $-C=CH-CH_2CH_3$ ) 및 2-부테닐 ( $-CH_2CH=CHCH_2$ )을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 알케닐 기는 본원에 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0946] 용어 "알키닐"은 본원에 달리 기재된 바와 같은 알킬 기와 유사한 구조를 가지면서 인접한 탄소 원자 사이에 적어도 1개의 삼중 결합을 함유하는 비-방향족 탄화수소 기를 지칭한다. 예를 들어, 알키닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자 (즉,  $C_2-C_8$  알키닐), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자 (즉,  $C_2-C_4$  알키닐)를 가질 수 있다. 알키닐 기의 예는 아세틸렌 또는 에티닐 및 프로파르길을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 알키닐 기는 본원에 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0947] 용어 "아실"은 카르보닐 모이어티가 R에 결합되어 있는 모이어티  $-C(O)R$ , 예를 들어  $-C(O)alkyl$ 을 지칭한다. R은 알콕시, 알킬, 시클로알킬, 저급 알킬 (즉,  $C_1-C_4$ ); 메톡시메틸을 포함한 알콕시알킬; 벤질을 포함한 아르알킬-, 아릴옥시알킬- 예컨대 페녹시메틸; 할로젠,  $C_1$  내지  $C_4$  알킬 또는  $C_1$  내지  $C_4$  알콕시로 임의로 치환된 페닐을 포함한 아릴로부터 선택될 수 있다. 한 실시양태에서, 용어 "아실"은 모노, 디 또는 트리포스페이트를 지칭한다.

[0948] 용어 "저급 아실"은 카르보닐 모이어티가 저급 알킬 (즉,  $C_1-C_4$ )인 아실 기를 지칭한다.

[0949] 용어 "알콕시"는 기  $-OR$ 를 지칭하며 여기서  $-OR$ 는  $-O-alkyl$ ,  $-O-alkenyl$ ,  $-O-alkynyl$ ,  $-O-(C_0-C_2)$ (시클로알킬),  $-O-(C_0-C_2)$ (헥테로시클로),  $-O-(C_0-C_2)$ (아릴), 또는  $-O-(C_0-C_2)$ (헥테로아릴)이며, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다.

[0950] 용어 "아미노"는 기  $-NH_2$ 를 지칭한다.

[0951] 용어 "아미노산" 또는 "아미노산 잔기"는 D- 또는 L- 천연 또는 비-자연 발생 아미노산을 지칭한다. 대표적인 아미노산은 특히 알라닌,  $\beta$ -알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 시스틴, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 페닐알라닌, 히스티딘, 이소류신, 리신, 류신, 메티오닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판, 또는 티로신을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0952] 용어 "아지도"는 기  $-N_3$ 을 지칭한다.

[0953] 용어 "아릴" 또는 "방향족"은 문맥 내에서 단일 고리 (예를 들어, 페닐 또는 벤질) 또는 축합된 고리 (예를 들어, 나프틸, 안트라세닐, 페난트릴 등)를 갖는 치환되거나 (본원에 달리 기재된 바와 같음) 또는 비치환된 1가 방향족 라디칼을 지칭하고, 이는 고리(들) 상의 임의의 이용가능한 안정한 위치에서 또는 제시된 화학 구조에 달리 나타낸 바와 같이 본 발명에 따른 화합물에 결합될 수 있다. 아릴 기는 본원에 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0954] "시클로알킬", "카르보사이클", 또는 "카르보시클릴"은 모노사이클로서 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 포화 (즉, 시클로알킬) 또는 부분 불포화 (예를 들어, 시클로알케닐, 시클로알카디에닐 등) 고리를 지칭한다. 모노시클릭 카르보사이클은 3 내지 7개의 고리 원자, 보다 전형적으로 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 시클로알킬 기의 비제한적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 및 1-시클로-헥스-3-에닐을 포함한다.

[0955] 용어 "시아노"는 기  $-CN$ 을 지칭한다.

[0956] 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 클로로, 브로모, 플루오로 또는 아이오도를 지칭한다.

[0957] 헥테로아릴 고리계는 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있는, 특히 이미다졸, 푸릴, 피롤, 푸라닐, 티엔, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 퓨린, 피라진, 트리아졸, 옥사졸, 또는 융합된 고리계 예컨대 인돌, 퀴놀린 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 고리 (모노시클릭) 내에 1개 이상의 질소, 산소, 또는 황 원자를 갖는 포화 또는 불포화 고리이다. 헥테로아릴 기는 특히 질소-함유 헥테로아릴 기 예컨대 피롤, 피리딘, 피리돈, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 트리아진, 테트라졸, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 퓨린,

인다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴놀리진, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 이미다조피리딘, 이미다조트리아진, 피라지노-피리다진, 아크리딘, 폐난트리딘, 카르바졸, 카르바졸린, 폐리미딘, 폐난트롤린, 폐나센, 옥사디아졸, 벤즈이미다졸, 피롤로피리딘, 피롤로피리미딘 및 피리도피리미딘; 황-함유 방향족 헤테로사이클 예컨대 티오펜 및 벤조티오펜; 산소-함유 방향족 헤�테로사이클 예컨대 푸란, 피란, 시클로펜타피란, 벤조푸란 및 이소벤조푸란; 및 질소, 황 및 산소로부터 선택되는 2개 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족 헤�테로사이클, 예컨대 티아졸, 티아디아졸, 이소티아졸, 벤족사졸, 벤조티아졸, 벤조티아디아졸, 폐노티아진, 이속사졸, 푸라잔, 폐녹사진, 피라졸옥사졸, 이미다조티아졸, 티에노푸란, 푸로피롤, 폐리드옥사진, 푸로피리딘, 푸로피리미딘, 티에노피리미딘 및 옥사졸을 포함하며, 이들 모두는 임의로 치환될 수 있다.

[0958] 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클로"는 적어도 1개의 헤테로원자, 즉 O, N, 또는 S를 함유하며 방향족 (헤테로아릴) 또는 비-방향족일 수 있는 시클릭 기를 지칭한다. 본 발명에 사용하기 위한 예시적인 비-방향족 헤테로시클릭 기는 예를 들어 특히 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 옥사티올라닐, 폐리돈, 2-피롤리돈, 에틸렌 우레아, 1,3-디옥솔란, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 프탈이미드, 및 숙신이미드를 포함하며, 이들 모두는 임의로 치환될 수 있다.

[0959] 용어 "히드록실"은 기 -OH를 지칭한다.

[0960] 용어 "니트로"는 기 -NO<sub>2</sub>를 지칭한다.

[0961] 용어 "제약상 허용되는 염" 또는 전구약물"은 환자에게 투여 시 목적하는 활성 화합물을 제공하는 2'-치환된-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린 뉴클레오티드의 임의의 제약상 허용되는 형태 (예컨대 에스테르, 포스포르아미데이트, 티오포스포르아미데이트, 포스페이트 에스테르, 에스테르의 염, 또는 관련 기)를 기재하기 위해 명세서 전반에 걸쳐 사용된다. 제약상 허용되는 염의 예는 생리학상 허용되는 음이온을 형성하는 산과 형성된 유기 산 부가염, 예를 들어 토실레이트, 메탄술포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α-케토글루타레이트, 및 α-글리세로포스페이트이다. 또한, 슬레이트, 니트레이트, 비카르보네이트, 및 카르보네이트 염을 포함한 적합한 무기 염이 형성될 수 있다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술 분야에 널리 공지된 표준 절차를 사용하여, 예를 들어 충분히 염기성인 화합물 예컨대 아민을 적합한 산과 반응 시켜 생리학상 허용되는 음이온을 제공함으로써 수득할 수 있다. 카르복실산의 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨, 칼륨, 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속 (예를 들어 칼슘) 염이 또한 만들어질 수 있다.

[0962] "제약상 허용되는 전구약물"은 숙주에서 대사되어, 예를 들어 가수분해 또는 산화되어 본 발명의 화합물을 형성하는 화합물을 지칭한다. 전구약물의 전형적인 예는 활성 화합물의 관능성 모이어티 상에 생물학적 불안정성 보호기를 갖는 화합물을 포함한다. 전구약물은 산화, 환원, 아미노화, 탈아미노화, 히드록실화, 탈히드록실화, 가수분해, 탈가수분해, 알킬화, 탈알킬화, 아실화, 탈아실화, 인산화, 탈인산화, 티오포스포르아미데이트화, 탈티오포스포르아미데이트화, 포스포르아미데이트화 또는 탈포스포르아미데이트화되어 활성 화합물을 생성할 수 있는 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 RNA 바이러스에 대해 항바이러스 활성을 보유하거나, 또는 이러한 활성을 나타내는 화합물로 대사된다. 2'-치환된-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린 뉴클레오시드는 또한 5'-포스포에테르지질, 비스포스포르아미데이트, 3',5'-시클릭 포스포르아미데이트, 3',5'-시클릭 티오포스포르아미데이트, DTE 접합체, 혼합된 포스포르아미데이트-SATE 유도체 또는 "SATE" 유도체로서 투여될 수 있다.

[0963] 용어 "포스폰산"은 기 -P(O)(OH)<sub>2</sub>를 지칭한다.

[0964] 한 실시양태에서, 용어 퓨린 또는 피리미딘 염기는 아데닌, N<sup>6</sup>-알킬퓨린, N<sup>6</sup>-아실퓨린 (여기서 아실은 -C(0)알킬, -C(0)(아릴)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 또는 -C(0)(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬)아릴), N<sup>6</sup>-벤질퓨린, N<sup>6</sup>-할로퓨린, N<sup>6</sup>-비닐퓨린, N<sup>6</sup>-아세틸렌계 퓨린, N<sup>6</sup>-아실 퓨린, N<sup>6</sup>-히드록시알킬 퓨린, N<sup>6</sup>-티오알킬 퓨린, N<sup>2</sup>-알킬퓨린, N<sup>2</sup>-알킬-6-티오퓨린, 티민, 시토신, 5-플루오로시토신, 5-메틸시토신, 6-아자시토신을 포함한 6-아자피리미딘, 2- 및/또는 4-메르캅토피리미딘, 우라실, 5-플루오로우라실을 포함한 5-할로우라실, C<sup>5</sup>-알킬피리미딘, C<sup>5</sup>-벤질피리미딘, C<sup>5</sup>-할로피리미딘, C<sup>5</sup>-비닐피리미딘, C<sup>5</sup>-아세틸렌계 피리미딘, C<sup>5</sup>-아실 피리미딘, C<sup>5</sup>-히드록시알킬 퓨린, C<sup>5</sup>-아미도피리미딘, C<sup>5</sup>-시아노피리미딘, C<sup>5</sup>-니트로피리미딘, C<sup>5</sup>-아미노피리미딘, N<sup>2</sup>-알킬퓨린, N<sup>2</sup>-알킬-6-티오퓨린, 5-아자시티디닐,

5-아자우라실릴, 트리아졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 및 피라졸로-피리미디닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 퓨린 염기는 구아닌, 아데닌, 하이포크산틴, 2,6-디아미노퓨린, 및 6-클로로퓨린을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 염기 상의 관능성 산소 및 질소 기는 필요하거나 또는 목적하는 경우에 보호될 수 있다. 적합한 보호기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 벤질, 트리메틸실릴, 디메틸헥실실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리틸, 알킬 기, 및 아실 기 예컨대 아세틸 및 프로피오닐; 메탄술포닐, 및 p-톨루엔술포닐을 포함한다. 대안적으로, 퓨린 또는 피리미딘 염기는 그가 생존가능한 전구약물을 형성하도록 임의로 치환될 수 있고, 이는 생체내에서 절단될 수 있다. 적절한 치환기의 예는 아실 모이어티를 포함한다.

[0965] 용어 "치환된" 또는 "임의로 치환된"은 모이어티가 할로겐 (F, Cl, Br, I), OH, 폐닐, 벤질, N<sub>3</sub>, CN, 아실, 메틸을 포함한 알킬; 알케닐, 알키닐, 알콕시, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F 및 CF<sub>3</sub>을 포함한 할로알킬 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1개의 추가의 치환기를 가질 수 있다는 것을 나타낸다. 한 실시양태에서, 용어 "치환된" 또는 "임의로 치환된"은 모이어티가 아지도, 시아노, 할로겐 (플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도), 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>비치환된 알킬), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 치환된 알킬), -NH-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬), -NH-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>헤테로사이클), -NH-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(아릴), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 비치환된 알킬)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 비치환된 알킬)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 치환된 알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 치환된 알킬)<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬), -NH-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>헤테로사이클), -NH-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>알킬)(아릴), 아실, 니트로, 술폰산, 술페이트, 포스폰산, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 또는 티올을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1개의 추가의 치환기를 가질 수 있다는 것을 나타낸다.

[0966] 화학식 R<sup>14</sup>S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>에 의해 나타내어지는 용어 "술포네이트 에스테르"는 R<sup>14</sup>를 포함하며 여기서 R<sup>14</sup>는 알킬, 할로알킬, 아르알킬 또는 아릴이다. R<sup>15</sup>는 알킬, 아릴 또는 아르알킬이다.

[0967] 용어 "술폰산"은 기 -SO<sub>2</sub>OH를 지칭한다.

[0968] 용어 "티올"은 기 -SH를 지칭한다.

[0969] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "질소-보호기"는 질소에 공유 부착되고 적절한 경우 제거될 수 있으며 전형적으로 수소로 대체될 수 있는 모이어티를 지칭한다. 예를 들어, 산소-보호기는 숙주에게 투여된 후에 생체내에서, 세포에 의해 시험관내에서 제거되는 기일 수 있거나, 또는 제조 과정 동안 제거될 수 있다. 본 발명에 유용한 적합한 질소-보호기는 문헌 [Greene and Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis (1991) New York, John Wiley and Sons, Inc.]에 의해 기재된다.

[0970] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "산소-보호기"는 산소에 공유 부착되고 적절한 경우 제거될 수 있으며 전형적으로 수소로 대체될 수 있는 모이어티를 지칭한다. 예를 들어, 산소-보호기는 숙주에게 투여된 후에 생체내에서, 세포에 의해 시험관내에서 제거되는 기일 수 있거나, 또는 제조 과정 동안 제거될 수 있다. 본 발명에 유용한 적합한 산소-보호기는 문헌 [Greene and Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis (1991) New York, John Wiley and Sons, Inc.]에 의해 기재된다.

[0971] "포스페이트"는 기 -OP(0)(OH)<sub>2</sub>를 지칭한다.

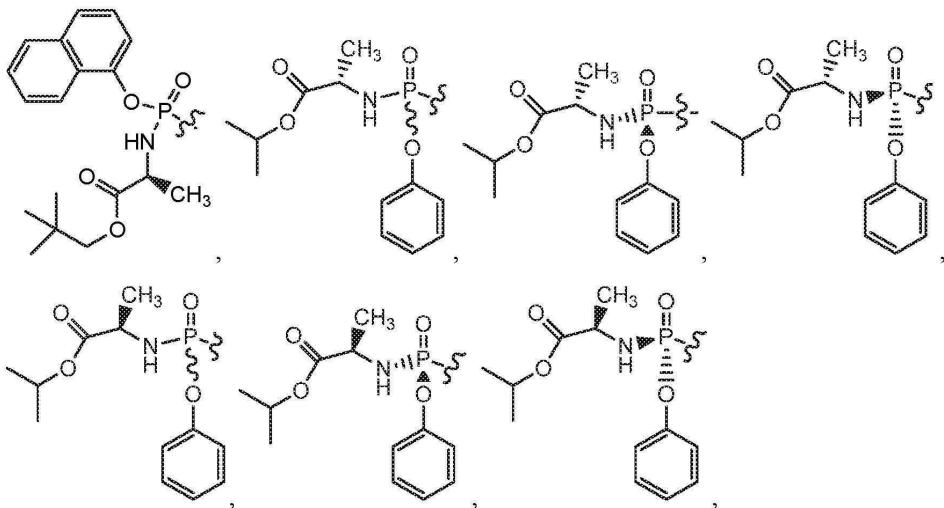
[0972] "포스페이트 에스테르"는 달리 나타내지 않는 한 모노, 디, 및 트리 포스페이트를 지칭한다.

[0973] 용어 "포스포아미데이트", "포스포르아미데이트", 또는 "포스포로아미데이트"는 3개의 산소 기에 결합되어 있는 인 및 아민 (임의로 치환될 수 있음)을 갖는 모이어티이다. 본 발명에 유용한 적합한 포스포르아미데이트는 문헌 [Madela, Karolina and McGuigan in 2012, "Progress in the development of anti-hepatitis C virus nucleoside and nucleotide prodrugs", Future Medicinal Chemistry 4(5), pages 625-650 10:1021/jm300074y 및 Dominique, McGuigan and Balzarini in 2004, "Aryloxy Phosphoramidate Triesters as Pro-Tides", Mini Reviews in Medicinal Chemistry 4(4), pages 371-381]에 의해 기재된다. 본 발명에 유용한 추가의 포스포르아미데이트는 미국 특허 번호 5,233,031, 7,115,590, 7,547,704, 7,879,815, 7,888,330, 7,902,202, 7,951,789, 7,964,580, 8,071,568; 8,148,349, 8,263,575, 8,324,179, 8,334,270, 8,552,021, 8,563,530, 8,580,765, 8,735,372, 8,759,318; EP 2120565; EP 1143995; 6,455,513; 및 8,334,270에 기재된다. 다른 포

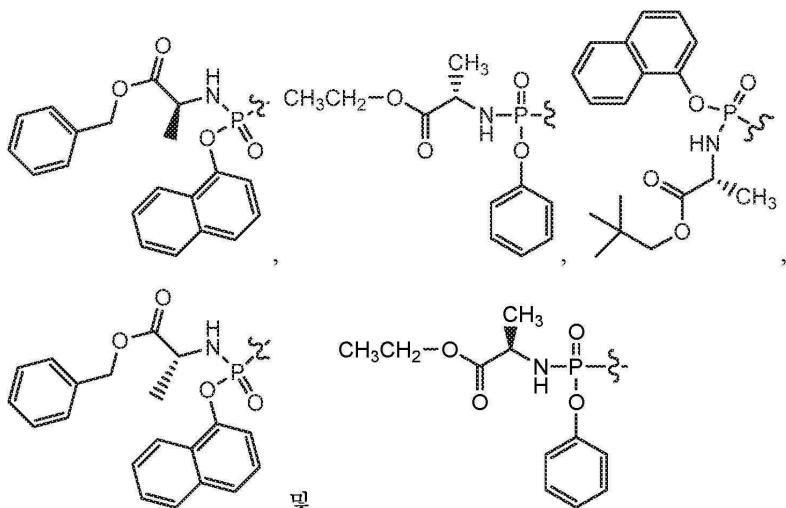
스포르아미데이트는 발명의 배경에서 기재된 뉴클레오시드 특허에 기재된다.

[0974]

본 발명에 사용하기 위한 포스포르아미데이트 기는 하기 구조의 것들을 포함한다.

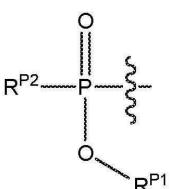


[0975]



[0976]

본 발명에 사용하기 위한 다른 포스포르아미데이트는 하기 구조의 것을 포함한다.



[0978]

여기서:

[0980]

$R^{P1}$ 은 임의로 치환된 선형, 분지형, 또는 시클릭 알킬 기, 또는 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 기 또는 그의 연결된 조합이고;

[0981]

$R^{P2}$ 는  $-NR^{N1}R^{N2}$  기 또는  $B'$  기이며;

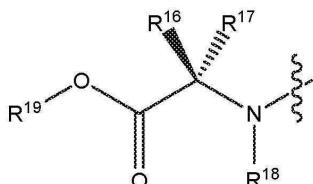
[0982]

여기서:

[0983]

$R^{N1}$  및  $R^{N2}$ 는 각각 독립적으로 H,  $C_{1-8}$ 알킬,  $(C_3-C_7)$ 시클로알킬,  $(C_0-C_4)$ 알킬-, (아릴) $C_0-C_4$ 알킬-,  $(C_3-C_6)$ 헤테로시클로 $C_0-C_4$ 알킬-, 또는 (헤테로아릴) $C_0-C_4$ 알킬-이며; 이는 임의로 치환될 수 있거나; 또는

[0984]  $R^{N1}$  및  $R^{N2}$ 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 연결되어 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;



[0985]  $B'$ 는 기이며;

[0986] 여기서:

[0987]  $R^{16}$ 은 수소, ( $C_1-C_8$ )알킬, ( $C_2-C_8$ )알케닐, ( $C_2-C_8$ )알카닐, ( $C_3-C_8$ 시클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, ( $아릴$ )C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, ( $C_3-C_6$ 헤테로시클로)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, ( $헤테로아릴$ )C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 또는 아미노산의 측쇄, 예를 들어 종종 알라닌,  $\beta$ -알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 시스틴, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 페닐알라닌, 히스티딘, 이소류신, 리신, 류신, 메티오닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판, 또는 티로신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 (본원에 달리 기재된 바와 같은) 아미노산의 측쇄이고 (종종  $R^{16}$ 은 수소, 메틸, 이소프로필, 또는 이소부틸임);

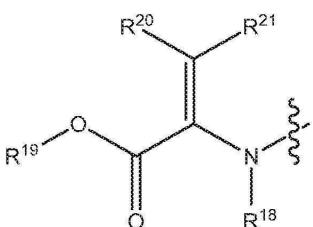
[0988]  $R^{17}$ 은 수소, ( $C_1-C_8$ )알킬, ( $C_2-C_8$ )알케닐, ( $C_2-C_8$ )알카닐, ( $C_3-C_8$ 시클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, ( $아릴$ )C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, ( $C_3-C_6$ 헤테로시클로)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, ( $헤테로아릴$ )C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 또는 아미노산의 측쇄, 예를 들어 종종 알라닌,  $\beta$ -알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 시스틴, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 페닐알라닌, 히스티딘, 이소류신, 리신, 류신, 메티오닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판 또는 티로신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 (본원에 달리 기재된 바와 같은) 아미노산의 측쇄이고 (종종  $R^{17}$ 은 수소, 메틸, 이소프로필, 또는 이소부틸임);

[0989]  $R^{18}$ 은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬이거나; 또는

[0990]  $R^{16}$  및  $R^{17}$ 은 ( $C_3-C_7$ )시클로알킬 또는 ( $C_3-C_7$ )헤테로시클릭 기를 형성할 수 있거나; 또는

[0991]  $R^{18}$  및  $R^{16}$  또는  $R^{17}$ 은 ( $C_3-C_6$ )헤테로시클릭 기를 형성할 수 있고;

[0992]  $R^{19}$ 은 수소, ( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_3-C_6$ )알케닐, ( $C_3-C_6$ )알카닐, ( $C_3-C_8$ 시클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, ( $아릴$ )C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, ( $C_3-C_6$ 헤테로시클로)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, ( $헤테로아릴$ )C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-이거나; 또는



[0993]  $B'$ 는 기이며;

[0994] 여기서:

[0995]  $R^{20}$ 은 수소, ( $C_1-C_3$ )알킬, ( $C_3-C_8$ 시클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, ( $아릴$ )C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, ( $C_3-C_6$ 헤테로시클로)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 또는 ( $헤테로아릴$ )C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-이고;

[0996]  $R^{21}$ 은 수소, ( $C_1-C_3$ )알킬, ( $C_3-C_8$ 시클로알킬)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, ( $아릴$ )C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, ( $C_3-C_6$ 헤테로시클로)C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-, 또는 ( $헤테로아릴$ )C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>알킬-이고;

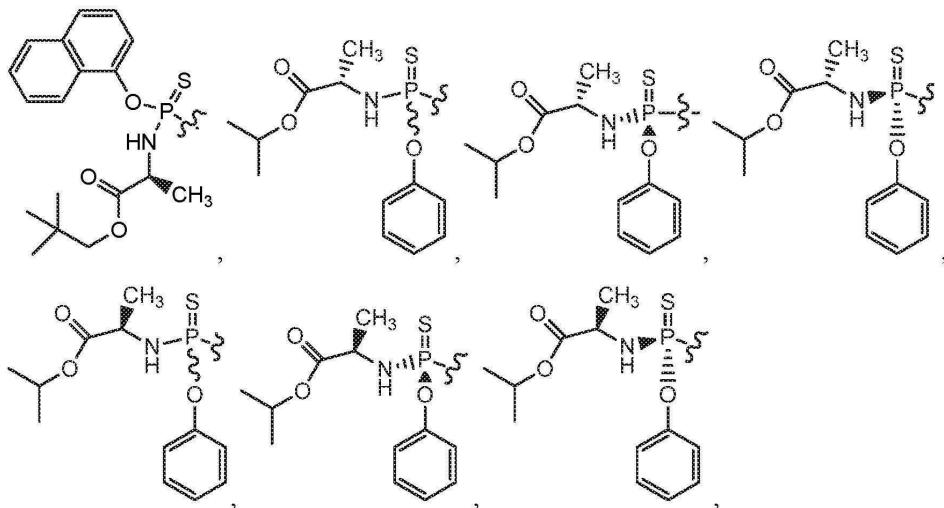
[0997]  $R^{18}$  및  $R^{19}$ 는 상기 정의된 바와 같다.

[0998] 전형적인  $R^{P1}$  기는 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 및 모노시클릭 헤테로아릴 기, 특히 환자의 세포에서의 화합물의 생체이용률을 증진시키고, 감소된 독성, 증진된 치료 지수 및 증진된 약동학 (화합물이 보다 천천히 대사되고 배출됨)을 나타내는 기 (특히 친지성 기)를 포함한다.

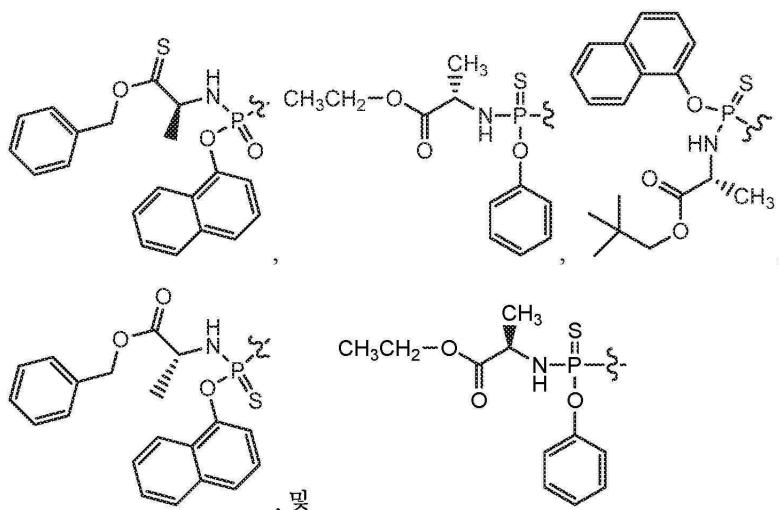
[0999] 용어 "포스포르아미데이트"는, 뉴클레오시드 화합물의 푸라노스 고리의 5' 또는 3' 위치에서 발견되고 뉴클레오시드 화합물의 전구약물 형태를 형성하는 기를 기재하기 위해 명세서 전반에 걸쳐 사용된다. 한 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 뉴클레오시드 화합물의 푸라노스 고리의 5' 및 3' 위치 둘 다에서 발견되고 뉴클레오시드 화합물의 전구약물 형태를 형성할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 포스포르아미데이트는 뉴클레오시드의 푸라노스 고리의 5' 위치에서 발견되고 뉴클레오시드 화합물의 푸라노스 고리의 3' 위치에서 3'-히드록실 치환기와 결합을 형성함으로써 시클릭 포스포르아미데이트 화합물을 형성하고 뉴클레오시드 화합물의 전구약물 형태를 형성할 수 있다.

[1000] 용어 "티오포스포아미데이트", "티오포스포르아미데이트", 또는 "티오포스포로아미데이트"는 황에 결합되어 있는 인, 2개의 산소 기 및 아민 (임의로 치환될 수 있음)을 갖는 모이어티이다. 본 발명에 유용한 티오포스포르 아미데이트는 미국 특허 번호 8,772,474 및 WO 2012/040124에 기재된다.

[1001] 본 발명에 사용하기 위한 티오포스포르아미데이트 기는 하기 구조의 것들은 포함한다.

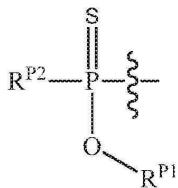


[1002]



[1003]

[1004] 다른 티오포스포르아미데이트는 하기 구조의 것을 포함한다.



[1005]

[1006] 여기서:

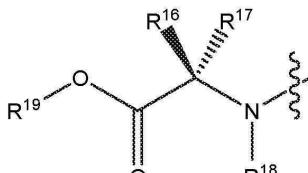
[1007]  $R^{P1}$ 은 임의로 치환된 선형, 분지형, 또는 시클릭 알킬 기, 또는 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 기 또는 그의 연결된 조합이고;

[1008]  $R^{P2}$ 는  $-NR^{N1}R^{N2}$  기 또는  $B'$  기이며;

[1009] 여기서:

[1010]  $R^{N1}$  및  $R^{N2}$ 는 각각 독립적으로 H,  $C_1-C_8$ 알킬,  $(C_3-C_7)$ 시클로알킬,  $(C_0-C_4)$ 알킬-,  $(아릴)C_0-C_4$ 알킬-,  $(C_3-C_6)$ 헤테로시클로 $C_0-C_4$ 알킬-, 또는  $(헤테로아릴)C_0-C_4$ 알킬-이거나; 또는

[1011]  $R^{N1}$  및  $R^{N2}$ 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 연결되어 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;



[1012]  $B'$ 는 기이며;

[1013] 여기서:

[1014]  $R^{16}$ 은 수소,  $(C_1-C_8)$ 알킬,  $(C_2-C_8)$ 알케닐,  $(C_2-C_8)$ 알카닐,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬,  $(C_0-C_4)$ 알킬-,  $(아릴)C_0-C_4$ 알킬-,  $(C_3-C_6)$ 헤테로시클로 $C_0-C_4$ 알킬-,  $(헤테로아릴)C_0-C_4$ 알킬-, 또는 아미노산의 측쇄, 예를 들어 종종 알라닌,  $\beta$ -알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 시스틴, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 페닐알라닌, 히스티딘, 이소류신, 리신, 류신, 메티오닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판, 또는 티로신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 (본원에 달리 기재된 바와 같은) 아미노산의 측쇄이고 ( $종종 R^{16}$ 은 수소, 메틸, 이소프로필, 또는 이소부틸임);

[1015]  $R^{17}$ 은 수소,  $(C_1-C_8)$ 알킬,  $(C_2-C_8)$ 알케닐,  $(C_2-C_8)$ 알카닐,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬,  $(C_0-C_4)$ 알킬-,  $(아릴)C_0-C_4$ 알킬-,  $(C_3-C_6)$ 헤테로시클로 $C_0-C_4$ 알킬-,  $(헤테로아릴)C_0-C_4$ 알킬-, 또는 아미노산의 측쇄, 예를 들어 종종 알라닌,  $\beta$ -알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 시스틴, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 페닐알라닌, 히스티딘, 이소류신, 리신, 류신, 메티오닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판 또는 티로신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 (본원에 달리 기재된 바와 같은) 아미노산의 측쇄이고 ( $종종 R^{17}$ 은 수소, 메틸, 이소프로필, 또는 이소부틸임);

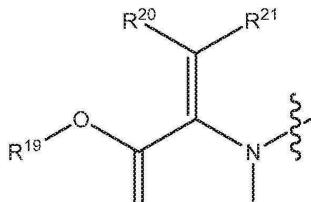
[1016]  $R^{18}$ 은 수소 또는  $C_1-C_3$ 알킬이거나; 또는

[1017]  $R^{16}$  및  $R^{17}$ 은  $(C_3-C_7)$ 시클로알킬 또는  $(C_3-C_7)$ 헤테로시클릭 기를 형성할 수 있거나; 또는

[1018]  $R^{18}$  및  $R^{16}$  또는  $R^{17}$ 은  $(C_3-C_6)$ 헤테로시클릭 기를 형성할 수 있고;

[1019]  $R^{19}$ 은 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_3-C_6)$ 알케닐,  $(C_3-C_6)$ 알카닐,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬,  $(C_0-C_4)$ 알킬-,  $(아릴)C_0-C_4$ 알킬-,  $(C_3-C_6)$ 헤테로시클로 $C_0-C_4$ 알킬-,  $(헤테로아릴)C_0-C_4$ 알킬-;

$C_6$  헤테로시클로)  $C_0$ - $C_4$  알킬-, (헤테로아릴)  $C_0$ - $C_4$  알킬-이거나; 또는



[1020]  $B'$ 는 기이고;

[1021]  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  및  $R^{21}$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[1022] 전형적인  $R^{P1}$ 기는 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 및 모노시클릭 헤테로아릴 기, 특히 환자의 세포에서의 화합물의 생체이용률을 증진시키고 감소된 독성, 증진된 치료 지수 및 증진된 약동학 (화합물이 보다 천천히 대사되고 배출됨)을 나타내는 기 (특히 친지성 기)를 포함한다.

[1023] 티오포스포르아미데이트는 뉴클레오시드 화합물의 전구약물 형태를 형성하기 위해 뉴클레오시드 화합물의 푸라노스 고리의 5' 또는 3' 위치에 있을 수 있다. 한 실시양태에서, 티오포스포르아미데이트는 뉴클레오시드 화합물의 푸라노스 고리의 5' 및 3' 위치 둘 다에서 발견되고 뉴클레오시드 화합물의 전구약물 형태를 형성할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 티오포스포르아미데이트는 뉴클레오시드의 푸라노스 고리의 5' 위치에서 발견되고 뉴클레오시드 화합물의 푸라노스 고리의 3' 위치에서 3'-히드록실 치환기와 결합을 형성함으로써 시클릭 티오포스포르아미데이트 화합물을 형성하고 뉴클레오시드 화합물의 전구약물 형태를 형성할 수 있다.

[1024] 본 발명의 문맥에 사용된 바와 같은 용어 "D-배위"는 비자연 발생 뉴클레오시드 또는 "L" 배위와는 대조적으로 당 모이어티의 천연 배위를 모방하는 성분 배위를 지칭한다. 용어 " $\beta$ " 또는 " $\beta$  아노머"는 뉴클레오시드 염기가 뉴클레오시드 유사체 내에서 푸라노스 모이어티의 평면 위에 배위된 (배치된) 것인 뉴클레오시드 유사체와 관련하여 사용된다.

[1025] 용어 "공투여하다" 및 "공투여" 또는 조합 요법은 본 발명에 따른 2'-치환된- $N^6$ -치환된 퓨린 뉴클레오티드 화합물 중 적어도 1종을 적어도 1종의 다른 활성체, 예를 들어 적절한 경우에 본원에 개시된 다른 2'-치환된- $N^6$ -치환된 퓨린 뉴클레오티드 작용제를 포함한 적어도 1종의 추가의 항-RNA 바이러스 작용제와 조합하여 투여하는 것을 기재하는 데 사용된다. 공투여의 시기는 환자를 치료하는 의학 전문가에 의해 최적으로 결정된다. 때때로, 작용제들을 동시에 투여하는 것이 바람직하다. 대안적으로, 조합 요법을 위해 선택된 약물은 환자에게 상이한 시간에 투여될 수 있다. 물론, 1종 초파의 바이러스 또는 다른 감염 또는 다른 병태가 존재하는 경우, 본 발명의 화합물을 필요에 따라 다른 감염 또는 병태를 치료하기 위한 다른 작용제와 조합될 수 있다.

[1026] 본원에 사용된 용어 "숙주"는 세포주 및 동물 및 전형적으로 인간을 포함한, RNA 바이러스가 복제될 수 있는 단세포 또는 다세포 유기체를 지칭한다. 용어 숙주는 구체적으로 감염된 세포, RNA 바이러스 계놈의 전부 또는 일부로 형질감염된 세포, 및 동물, 특히 영장류 (침팬지 포함) 및 인간을 지칭한다. 본 발명의 대부분의 동물 적용에서, 숙주는 인간 환자이다. 그러나, 특정 적응증에서는, 수의학적 적용이 본 발명에 의해 명백히 예상된다 (예컨대 침팬지). 숙주는 예를 들어 소, 말, 조류, 개, 고양이 등일 수 있다.

[1027] 동위원소 치환

[1028] 본 발명은 동위원소의 천연 존재비 초과, 즉 풍부한 양의 원자의 목적하는 동위원소 치환을 갖는 화합물의 용도를 포함한다. 동위원소는, 원자 번호가 동일하지만 질량수가 상이한, 즉 양성자의 수가 동일하지만 중성자의 수가 상이한 원자이다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소, 예를 들어 중수소 ( $^2H$ ) 및 삼중수소 ( $^3H$ )가 기재된 구조 내의 어느 곳에서나 사용될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 탄소의 동위원소, 예를 들어  $^{13}C$  및  $^{14}C$ 가 사용될 수 있다. 전형적인 동위원소 치환은 약물의 성능을 개선시키기 위한, 분자 상의 1개 이상의 위치에서의 수소의 중수소로의 치환이다. 중수소는 대사 동안의 결합 파손 위치에서 ( $\alpha$ -중수소 동역학적 동위원소 효과) 또는 결합 파손 부위 옆 또는 근처에서 ( $\beta$ -중수소 동역학적 동위원소 효과) 결합될 수 있다. 아킬리온 파마슈티칼스, 인크. (WO/2014/169278 및 WO/2014/169280)는 그의 약동학 또는 약역학을 개선시키기 위한, 예컨대 분자의 5-위치에서의 뉴클레오티드의 중수소화를 기재한다.

- [1029] 동위원소 예컨대 중수소로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생성된 특정의 치료 이점, 예컨대 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 제공할 수 있다. 대사 과정 부위에서의 수소의 중수소로의 치환은 그 결합에서 대사 속도를 감소시키거나, 대사를 제거할 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 임의의 위치에서, 수소 원자는 경수소 ( $^1\text{H}$ ), 중수소 ( $^2\text{H}$ ) 및 삼중수소 ( $^3\text{H}$ )를 포함한 수소의 임의의 동위원소일 수 있다. 따라서, 화합물에 대한 본원의 언급은 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 모든 잠재적 동위원소 형태를 포괄한다.
- [1030] 용어 "동위원소-표지된" 유사체는 "중수소화 유사체", " $^{13}\text{C}$ -표지된 유사체" 또는 "중수소화/ $^{13}\text{C}$ -표지된 유사체"인 유사체를 지칭한다. 용어 "중수소화 유사체"는, H-동위원소, 즉 수소/경수소 ( $^1\text{H}$ )가 H-동위원소, 즉 중수소 ( $^2\text{H}$ )에 의해 치환된 것인 본원에 기재된 화합물을 의미한다. 중수소 치환은 부분 또는 완전 치환일 수 있다. 부분 중수소 치환은 적어도 1개의 수소가 적어도 1개의 중수소에 의해 치환된 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 동위원소는 임의의 관심 위치에서 동위원소가 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 또는 그 초과로 농축된다. 일부 실시양태에서, 이는 목적하는 위치에서 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 농축된 중수소이다. 달리 나타내지 않는 한, 중수소화는 선택된 위치에서 적어도 80%이다. 뉴클레오시드의 중수소화는 목적하는 결과를 제공하는 임의의 대체가능한 수소에서 발생할 수 있다.
- [1031] III. 치료 또는 예방 방법
- [1032] 본원에 사용된 치료는 RNA 바이러스에 감염된 숙주, 예를 들어 인간에게 활성 화합물을 투여하는 것을 지칭한다.
- [1033] 용어 "예방적" 또는 방지적이 사용되는 경우, 이는 바이러스성 장애를 예방하거나 또는 그의 발생 가능성을 감소시키기 위해 활성 화합물을 투여하는 것을 지칭한다. 본 발명은 치료 및 예방적 또는 방지적 요법 둘 다를 포함한다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 RNA 바이러스 감염에 의한 감염에 노출되고 따라서 그의 위험이 있는 숙주에게 투여된다.
- [1034] 본 발명은 약물 내성 및 다중약물 내성 형태의 RNA 바이러스를 포함한 RNA 바이러스 및 RNA 바이러스 감염의 관련 질환 상태, 병태, 또는 합병증, 뿐만 아니라 RNA 바이러스 감염에 속발성인 다른 병태, 예컨대 특히 허약, 식욕 상실, 체중 감소, 유방 확장 (특히 남성에서), 발진 (특히 손바닥 상의), 혈액 응고 장애, 피부 상의 거미-유사 혈관, 혼란, 혼수 (뇌병증), 복강내액 (복수)의 축적, 식도 정맥류, 문맥 고혈압, 신부전, 비대 비장, 혈액 세포의 감소, 빈혈, 혈소판감소증, 황달, 및 간세포성 암을 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 방법은 그를 필요로 하는 숙주에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 적어도 1종의 2'-치환된-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린 뉴클레오티드를, 임의로 적어도 1종의 추가의 생물활성체, 예를 들어 추가의 항-RNA 바이러스 작용제와 조합하여, 추가로 제약상 허용되는 담체 첨가제 및/또는 부형제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다.
- [1035] 또 다른 측면에서, 본 발명은 RNA 바이러스 감염 또는 RNA 바이러스 감염의 질환 상태 또는 관련 또는 후속 질환 상태, 병태 또는 합병증, 예컨대 특히 간독성, 허약, 식욕 상실, 체중 감소, 유방 확장 (특히 남성에서), 발진 (특히 손바닥 상의), 혈액 응고 장애, 피부 상의 거미-유사 혈관, 혼란, 혼수 (뇌병증), 복강내액 (복수)의 축적, 식도 정맥류, 문맥 고혈압, 신부전, 비대 비장, 혈액 세포의 감소, 빈혈, 혈소판감소증, 황달, 및 간세포성 (간) 암의 예방 또는 방지 방법이며, 상기 방법은 위험이 있는 환자에게 유효량의 상기 기재된 바와 같은 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 제약상 허용되는 담체, 첨가제, 또는 부형제와 조합하여, 임의로 또 다른 항-RNA 바이러스 작용제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다.
- [1036] 5'-안정화된 2'-치환된-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린 뉴클레오티드는 원하는 경우에, 수용자에게 투여 시 직접적으로 또는 간접적으로 모 화합물을 제공할 수 있거나, 또는 그 자체로 활성을 나타내는 임의의 염 또는 전구약물로서 투여될 수 있다. 비제한적 예는 제약상 허용되는 염, 및 관능기, 예컨대 히드록실 또는 아민 관능기에서 변형되어 화합물의 생물학적 활성, 약동학, 반감기, 제어 전달, 친지성, 흡수 동역학, 활성 5'-트리포스페이트로의 인산화의 용이성 또는 목적하는 투여 경로를 사용한 전달의 효율성이 변형된 화합물이다. 표적 특성을 달성하기 위해 활성 화합물의 특성을 변형시키는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있거나 또는 표준 방법, 예를 들어 아실화, 인산화, 티오포스포르아미드화, 포스포르아미드화, 알킬화, 또는 PEG화에 의해 용이하게 평가될 수 있다.
- [1037] 한 실시양태에서, 활성 화합물은 이중 가닥 RNA 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다.



시양태에서, 활성 화합물은 포티비리다에 과로부터의 양성-센스 RNA 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 토가비리다에 과로부터의 양성-센스 RNA 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 톰부스비리다에 과로부터의 양성-센스 RNA 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 비르가비리다에 과로부터의 양성-센스 RNA 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 플라비비리다에 과의 플라비바이러스 및 페스티바이러스 속으로부터의 양성-센스 RNA 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다.

[1042] 한 실시양태에서, 플라비바이러스 감염은 뎅기열이다. 추가 실시양태에서, 뎅기열은 뎅기 바이러스 제1형, 제2형, 제3형 또는 제4형이다. 한 실시양태에서, 플라비바이러스 감염은 웨스트 나일 열이다. 한 실시양태에서, 플라비바이러스 감염은 황열이다. 한 실시양태에서, 플라비바이러스 감염은 지카 바이러스로부터의 것이다. 한 실시양태에서, 페스티바이러스 감염은 BVDV이다.

[1043] 한 실시양태에서, 활성 화합물은 모노네가비랄레스 목으로부터의 음성-센스 ssRNA 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 보르나비리다에 과로부터의 음성-센스 ssRNA 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 필로비리다에 과로부터의 음성-센스 ssRNA 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 파라믹소비리다에 과로부터의 음성-센스 ssRNA 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 랍도비리다에 과로부터의 음성-센스 ssRNA 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 니아미비리다에 과로부터의 음성-센스 ssRNA 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 아레나비리다에 과로부터의 음성-센스 ssRNA 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 분야비리다에 과로부터의 음성-센스 ssRNA 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 오피오비리다에 과로부터의 음성-센스 ssRNA 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 오르토믹소비리다에 과로부터의 음성-센스 ssRNA 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다.

[1044] 한 실시양태에서, 활성 화합물은 보르나병 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 애볼라 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 마르부르크 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 홍역 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 볼거리 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 니파 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 핸드라 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 뉴캐슬병 바이러스 (NDV)에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 랍도비리다에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 광견병 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 니아미비리다에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 니아바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 아레나비리다에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 라사 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다.

[1045] 한 실시양태에서, 활성 화합물은 분야비리다에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 한타바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 크림-콩고 출혈열에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 오피오비리다에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 오르토믹소비리다에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 인플루엔자 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 하위유형 5 콕사키 B 바이러스에 감염된 숙주에게 투여된다.

#### IV. 제약 조성물

[1047] 본 발명의 한 측면에서, 본 발명에 따른 제약 조성물은 항-RNA 바이러스 유효량의 본원에 기재된 5'-안정화된 2'-치환된-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린 뉴클레오티드 화합물 중 적어도 1종을 임의로 제약상 허용되는 담체, 첨가제, 또는 부형제와 조합하여, 추가로 임의로 적어도 1종의 다른 활성 화합물과 조합하여 또는 그와 교대로 포함한다. 특정 실시양태에서, 치료된 바이러스는 혜파시바이러스 이외의 것 또는 HCV 이외의 것이다.

[1048] 본 발명의 한 측면에서, 본 발명에 따른 제약 조성물은 항-RNA 바이러스 유효량의 본원에 기재된 활성 2'-치환된-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린 뉴클레오티드 화합물 중 적어도 1종을 임의로 제약상 허용되는 담체, 첨가제, 또는 부형제와 조합하여, 추가로 임의로 적어도 1종의 다른 항바이러스제, 예컨대 항-RNA 바이러스 작용제와 조합하여 포함한다.

- [1049] 본 발명은 제약상 허용되는 담체 또는 부형제 중의, RNA 바이러스 감염을 치료하는 데 효과적인 양의 본 발명의 2'-치환된-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린 뉴클레오티드 화합물 중 1종 또는 그의 염 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 대안적 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 또는 부형제 중의, RNA 바이러스 감염을 예방하는 데 효과적인 양의 본 발명의 2'-치환된-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린 뉴클레오티드 화합물 중 1종 또는 그의 염 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.
- [1050] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 치료 유효량이 치료될 감염 또는 병태, 그의 중증도, 사용될 치료 요법, 사용되는 작용제의 약동학, 뿐만 아니라 치료될 환자 또는 대상체 (동물 또는 인간)에 따라 달라질 것이며, 이러한 치료량은 담당 의사 또는 전문가에 의해 결정될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 한 실시양태에서, 환자는 인간이다.
- [1051] 본 발명에 따른 5'-안정화된 2'-치환된-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린 뉴클레오티드 화합물은 제약상 허용되는 담체와 혼합하여 제제화될 수 있다. 일반적으로, 제약 조성물을 경구로 투여 가능한 형태로 투여하는 것이 전형적이지만, 특정 제제는 비경구, 정맥내, 근육내, 국소, 경피, 협측, 피하, 좌제, 또는 비강내 스프레이를 포함한 다른 경로를 통해 투여될 수 있다. 정맥내 및 근육내 제제는 종종 멸균 염수 중에서 투여된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 제제가 물 또는 다른 비허를 중에 보다 가용성이 되도록 제제를 변형시킬 수 있고, 예를 들어 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 익숙한 부차적 변형 (염 제제, 에스테르화 등)에 의해 용이하게 달성될 수 있다. 환자에서의 최대의 유익한 효과를 위한 본 발명의 화합물의 약동학을 다루기 위해 특정한 화합물의 투여 경로 및 투여 요법을 변형시키는 것이 또한 통상의 기술자에게 익숙하다.
- [1052] 특정 제약 투여 형태에서, 특히 아실화 (아세틸화 또는 다른), 및 에테르 (알킬 및 관련) 유도체, 포스페이트 에스테르, 티오포스포르아미데이트, 포스포르아미데이트, 및 본 발명의 화합물의 다양한 염 형태를 포함한 화합물의 전구약물 형태가 전형적이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 숙주 유기체 또는 환자 내의 표적화된 부위로의 활성 화합물의 전달을 용이하게 하기 위해 본 발명의 화합물을 전구약물 형태로 용이하게 변형시키는 방법을 인식할 것이다. 통상의 기술자는 또한 적용가능한 경우에, 화합물의 의도된 효과를 최대화하기 위해 숙주 유기체 또는 환자 내의 표적화된 부위로 본 발명의 화합물을 전달하는 데 있어서 전구약물 형태의 유리한 약동학적 파라미터를 이용할 것이다.
- [1053] 본 발명에 따른 치료 활성 제제 내에 포함된 화합물의 양은 RNA 바이러스 감염의 치료, RNA 바이러스 감염 가능성의 감소 또는 RNA 바이러스 또는 RNA 바이러스에 속발성으로 발생하는 질환 상태, 병태, 및/또는 합병증을 포함한 그의 속발성 효과의 억제, 감소, 및/또는 제거를 위한 유효량이다. 일반적으로, 제약 투여 형태에서 본 발명의 화합물의 치료 유효량은 통상적으로 사용된 화합물, 치료되는 병태 또는 감염 및 투여 경로에 따라 1일에 약 0.001 mg/환자 kg 내지 약 100 mg/환자 kg 또는 그 초과, 보다 종종 1일에 약 0.1 mg/환자 kg 약간 미만 내지 약 25 mg/환자 kg 초과, 또는 그보다 상당히 초과하는 범위이다. 본 발명에 따른 활성 뉴클레오시드 화합물은 종종 환자에서 작용제의 약동학에 따라 1일에 약 0.1 mg/환자 kg 내지 약 15 mg/환자 kg 범위의 양으로 투여된다. 이 투여량 범위는 일반적으로 환자에서 약 0.001 내지 약 100, 약 0.05 내지 약 100 마이크로그램/혈액 cc 범위일 수 있는 활성 화합물의 유효 혈액 수준 농도를 생성한다.
- [1054] 종종, 이들 감염의 발병을 치료, 예방 또는 지연시키고/거나 RNA 바이러스 감염, 또는 RNA 바이러스 감염의 속발성 질환 상태, 병태 또는 합병증의 가능성을 감소시키기 위해 조성물은 경구 투여 형태로 1일 적어도 1회 약 250 마이크로그램 내지 약 500 mg 또는 그 초과 범위의 양, 예를 들어 적어도 25, 50, 100, 150, 250 또는 500 mg으로, 1일 4회 이하로 투여될 것이다. 본 발명의 화합물은 종종 경구로 투여되지만, 비경구로, 국소로, 또는 좌제 형태로, 뿐만 아니라 비강내로, 비강 스프레이로서 또는 본원에 달리 기재된 바와 같이 투여될 수 있다.
- [1055] 본 발명의 화합물을 본원에 달리 기재된 바와 같은 또 다른 항-RNA 바이러스 화합물과 조합하여 공-투여하는 경우에, 투여될 본 발명에 따른 화합물의 양은 공-투여될 제2 작용제 및 바이러스에 대한 그의 효력, 환자의 병태 및 치료될 질환 또는 감염의 중증도 및 투여 경로에 따라, 약 0.01 mg/환자 kg 내지 약 500 mg/환자 kg 또는 그 초과, 또는 그보다 상당히 초과하는 범위이다. 다른 항-RNA 바이러스 작용제는 예를 들어 약 0.01 mg/kg 내지 약 500 mg/kg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 이들 화합물은 종종 일반적으로 환자에서 2종의 작용제의 약동학에 따라 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 또는 그 초과의 범위 (통상적으로 약 100 mg/kg 이하)의 양으로 투여될 수 있다. 이들 투여량 범위는 일반적으로 환자에서 활성 화합물의 유효 혈액 수준 농도를 생성한다.
- [1056] 본 발명의 목적을 위해, 본 발명에 따른 조성물의 예방 또는 방지 유효량은 치료 유효량에 대해 상기 제시된 것

과 동일한 농도 범위 내에 속하며, 통상적으로 치료 유효량과 동일하다.

[1057] 활성 화합물의 투여는 연속적 정맥내 접적 내지 1일에 수회 경구 또는 비강내 투여 (예를 들어, Q.I.D.) 또는 경피 투여 범위에 있을 수 있고, 다른 투여 경로 중에서 경구, 국소, 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피 (이는 침투 증진제를 포함할 수 있음), 협측, 및 좌제 투여를 포함할 수 있다. 장용 코팅 경구 정제가 또한 경구 투여 경로에 대한 화합물의 생체이용률을 증진시키는 데 사용될 수 있다. 가장 유효한 투여 형태는 선택된 특정한 작용제의 생체이용률/약동학뿐만 아니라 환자에서의 질환의 중증도에 따라 달라질 것이다. 경구 투여 형태가 투여의 용이성 및 기대되는 유리한 환자 순응도 때문에 특히 전형적이다.

[1058] 본 발명에 따른 제약 조성물을 제조하기 위해, 치료 유효량의 본 발명에 따른 화합물 중 1종 이상은 종종 용량을 생성하기 위한 통상적인 제약 배합 기술에 따라 제약상 허용되는 담체와 친밀하게 혼합된다. 담체는 투여, 예를 들어 경구 또는 비경구 투여에 바람직한 제조의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태의 제약 조성물의 제조에서, 통상의 제약 매질 중 임의의 것이 사용될 수 있다. 따라서, 액체 경구 제제 예컨대 혼탁액, 엘리시르, 및 용액, 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제, 착색제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 적합한 담체 및 첨가제가 사용될 수 있다. 고체 경구 제제 예컨대 분말, 정제, 캡슐을 위한, 및 고체 제제 예컨대 좌제를 위한, 전분, 당 담체, 예컨대 텍스트로스, 매니폴드, 락토스, 및 관련 담체, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 적합한 담체 및 첨가제가 사용될 수 있다. 원하는 경우에, 정제 또는 캡슐은 표준 기술에 의해 장용-코팅 또는 지속 방출될 수 있다. 이들 투여 형태의 사용은 환자에서 화합물의 생체이용률을 유의하게 증진시킬 수 있다.

[1059] 비경구 제제를 위해, 담체는 통상적으로 멸균수 또는 수성 염화나트륨 용액을 포함할 것이나, 분산을 보조하는 것들을 포함한 다른 성분이 또한 포함될 수 있다. 물론, 멸균수를 사용하며 무균으로 유지되어야 하는 경우에, 조성물 및 담체는 또한 멸균되어야 한다. 주사가능한 혼탁액이 또한 제조될 수 있고, 이 경우에 적절한 액체 담체, 혼탁화제 등이 사용될 수 있다.

[1060] 리포솜 혼탁액 (바이러스 항원을 표적화하는 리포솜 포함)이 또한 제약상 허용되는 담체를 생성하기 위해 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 이는 본 발명에 따른 뉴클레오시드 화합물의 유리 뉴클레오시드, 아실/알킬 뉴클레오시드 또는 포스페이트 에스테르 전구약물 형태의 전달에 적절할 수 있다.

[1061] 전형적 실시양태에서, 본 발명에 따르면, 화합물 및 조성물은 RNA 바이러스 감염 또는 RNA 바이러스 감염의 속 발성 질환 상태, 병태 또는 합병증을 치료, 예방 또는 치료시키는 데 사용된다.

## V. 조합 및 대체 요법

[1063] 항바이러스제를 사용한 장기간의 치료 후에 바이러스의 약물-내성 변이체가 나타날 수 있다는 것이 널리 인식되어 있다. 약물 내성은 가장 전형적으로 바이러스 복제에 사용된 효소를 코딩하는 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다. RNA 바이러스 감염에 대한 약물의 효능은 화합물을 기본 약물과 상이한 돌연변이를 유도하거나 또는 상이한 경로를 통해 작용하는 또 다른 및 아마도 심지어 2 또는 3종의 다른 항바이러스 화합물과 조합하여 또는 그와 교대로 투여함으로써 연장, 증대, 또는 회복될 수 있다. 대안적으로, 약동학, 생체분포, 반감기, 또는 약물의 다른 파라미터는 이러한 조합 요법 (이는 협력되는 것을 고려하는 경우에 대체 요법을 포함할 수 있음)에 의해 변경될 수 있다. 개시된 2'-치환된- $N^6$ -치환된 퓨린 뉴클레오티드는 폴리미라제 억제제이므로, 화합물을 예를 들어 하기와 조합하여 숙주에게 투여하는 데 유용할 수 있다:

[1064] (1) 프로테아제 억제제, 예컨대 NS3/4A 프로테아제 억제제;

[1065] (2) NS5A 억제제;

[1066] (3) 또 다른 폴리미라제 억제제;

[1067] (4) NS5B 비-기질 억제제;

[1068] (5) PEG화될 수 있거나 또는 달리 변형될 수 있는 인터페론 알파-2a, 및/또는 리바비린;

[1069] (6) 비-기질-기반 억제제;

[1070] (7) 헬리카제 억제제;

[1071] (8) 안티센스 올리고데옥시뉴클레오티드 (S-ODN);

- [1072] (9) 암타미;
- [1073] (10) 뉴클레아제-내성 리보자임;
- [1074] (11) 마이크로RNA 및 SiRNA를 포함한 iRNA;
- [1075] (12) 바이러스에 대한 항체, 부분 항체 또는 도메인 항체; 또는
- [1076] (13) 숙주 항체 반응을 유도하는 바이러스 항원 또는 부분 항원.
- [1077] 현재 인플루엔자에 대해 승인된 약물은 아만타딘, 리만타딘, 오셀타미비르 및 라피밥(Rapivab)®이다. 이들 약물 중 임의의 것은 이에 감수성인 바이러스 감염을 치료하기 위해 본원에 제공된 활성 화합물과 조합하여 또는 그와 교대로 사용될 수 있다. 리바비린은 홍역, 인플루엔자 A, 인플루엔자 B, 파라인플루엔자, 중증 RSV 세기 판지염 및 SARS뿐만 아니라 다른 바이러스 감염을 치료하는 데 사용되고, 따라서 단일 가닥 RNA 바이러스에 감염된 숙주의 치료를 위한 본 발명의 화합물과의 조합에 특히 유용하다.
- [1078] 현재, 웨스트 나일 바이러스에 대해 승인된 약물은 존재하지 않는다. 의사는 질환을 더 악화시키는 박테리아 감염을 예방하기 위해 입원, 정맥내 수액, 호흡을 조력하기 위한 인공호흡기의 사용, 발작, 뇌 종창, 오심 및 구토를 제어하기 위한 약물, 및 항생제의 사용을 수반할 수 있는 집중 지지 요법을 제공하도록 권장한다. 이는 바이러스 의료 요법을 위한 본 발명의 화합물의 중요성을 강조한다.
- [1079] 또한, 지카 바이러스에 대한 어떠한 백신 또는 구체적 치료도 존재하지 않는다. 대신에 휴식, 재수화 및 열 및 통증에 대한 아세트아미노펜을 포함하는 증상을 완화시키는 것에 초점을 맞춘다.
- [1080] 또한 뎅기열에 대한 어떠한 백신 또는 구체적 치료도 존재하지 않는다. 감염된 자들에 대한 지지적 관리는 수액 치료 및 진통제와 함께 열 및 다른 증상을 치료하기 위한 아세트아미노펜, 아스피린 및 비스테로이드성 항염증 약물을 포함한다.
- [1081] 황열 백신 (YF-Vax)은 사노피 파스퇴르, 인크.(Sanofi Pasteur, Inc.)에 의해 제조되고, 남미 및 아프리카를 포함한 고위험 지역을 여행하는 9세 이상의 자들에 대해 권장된다. 한 실시양태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V 또는 화학식 VI의 화합물은 YF-Vax와 조합하여 숙주에게 투여된다. 황열에 대한 어떠한 치료도 존재하지 않지만, 열, 근육 통증 및 탈수를 완화시키는 것이 강조된다. 내부 출혈의 위험으로 인해, 아스피린 및 비스테로이드성 항염증 약물은 권장되지 않는다.
- [1082] VI. 본 발명의 2'-치환된-2-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린 뉴클레오티드의 제조 방법
- [1083] 본 발명의 화합물을 제공하기 위한 일반적 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있거나 또는 본원에 기재되어 있다. 2'-클로로 뉴클레오티드의 합성은 US 20150366888, WO 2014058801; WO 2015/066370 및 WO 2015200219에 기재된다.
- [1084] 하기 약어가 합성 반응식에 사용된다.
- [1085] n-BuLi: n-부틸리튬
- [1086] BSA: N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드
- [1087] CBr<sub>4</sub>: 사브로민화탄소
- [1088] DBU: 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔
- [1089] DAST: 디에틸아미노황 트리플루오라이드
- [1090] DCM: 디클로로메탄
- [1091] DIEA: N,N-디이소프로필에틸아민
- [1092] DMF: N,N-디메틸포름아미드
- [1093] EA: 에틸 아세테이트
- [1094] EtOAc: 에틸 아세테이트
- [1095] EtOH: 에탄올

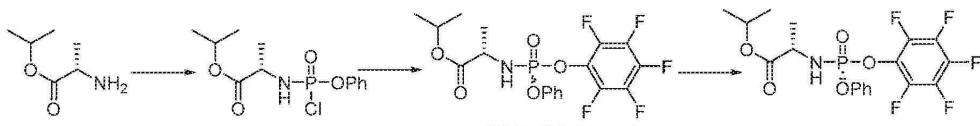
- [1096] Et<sub>3</sub>N: 트리에틸아민
- [1097] Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 황산나트륨 (무수)
- [1098] MeCN: 아세토니트릴
- [1099] MeNH<sub>2</sub>: 메틸아민
- [1100] MeOH: 메탄올
- [1101] NaOH: 수산화나트륨
- [1102] Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 황산나트륨
- [1103] Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 티오황산나트륨
- [1104] NaHCO<sub>3</sub>: 중탄산나트륨
- [1105] NH<sub>4</sub>Cl: 염화암모늄
- [1106] NH<sub>4</sub>OH: 수산화암모늄
- [1107] NLT: 이상
- [1108] PE: 석유 에테르
- [1109] Ph<sub>3</sub>P: 트리페닐포스핀
- [1110] pTSA H<sub>2</sub>O: p-톨루엔су폰산 1수화물
- [1111] RT: 실온
- [1112] 실리카겔 (230 내지 400 메쉬, 흡착제)
- [1113] TBAF: 테트라부틸암모늄 플루오라이드
- [1114] THF: 테트라히드로푸란 (THF), 무수
- [1115] TMSCl: 클로로트리메틸실란
- [1116] TMSOTf: 트리메틸실릴 트리플루오로메탄솔포네이트
- [1117] TIPDSiCl<sub>2</sub>: 1,3-디클로로-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산
- [1118] t-BuMgCl: t-부틸 마그네슘 클로라이드
- [1119] t-BuOK: 소듐 tert-부톡시드
- [1120] t-BuOH: tert-부탄올
- [1121] 실시예
- [1122] 일반적 방법
- [1123] <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F 및 <sup>31</sup>P NMR 스펙트럼을 300 MHz 푸리에 변환 브루커(Bruker) 분광계 상에 기록하였다. 스펙트럼을 CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD 또는 DMSO-d<sub>6</sub> 중에서 5 mm 직경튜브에서 제조된 샘플로부터 수득하였다. 스핀 다중도는 기호 s (단일선), d (이중선), t (삼중선), m (다중선) 및 br (넓음)로 표시된다. 커플링 상수 (J)는 Hz로 보고된다. MS 스펙트럼을 애질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies) 6120 사중극자 MS 장치 상에서 전기분무 이온화 (ESI)를 사용하여 수득하였다. 반응을 일반적으로 건조 질소 분위기 하에 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich) 무수 용매를 사용하여 수행하였다. 모든 통상의 화학물질을 상업적 공급원으로부터 구입하였다.
- [1124] 입체특이적 인 거울상이성질체의 제조
- [1125] 특정의 본원에 기재된 활성 화합물은 키랄 인 모이아티를 갖는다. 임의의 본원에 기재된 활성 화합물은 관련

기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 단리된 인 거울상이성질체 형태, 예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 96%, 97% 또는 98%의 R 또는 S 거울상이성질체로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 예를 들어 미국 특허 번호 8,859,756; 8,642,756 및 8,333,309 (로스(Ross) 등)에 기재된 바와 같은, 칼럼 크로마토그래피를 포함하나 이에 제한되지는 않는 이러한 화합물을 수득하는 방법을 기재하는 다수의 공개가 존재한다.

[1126] 실시예 1. 활성 화합물에서의 2-아미노 모이어티의 변형

관련 기술분야의 통상의 기술자는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 2-아미노 퓨린 모이어티에 치환기를 부가할 수 있다. 하나의 비제한적 방법이 본원에 제공되며, 다른 것들은 용이하게 적합화될 수 있다. ((2R,3R,4R,5R)-3-(벤조일옥시)-5-브로모-4-플루오로-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 벤조에이트는 승온에서 상업적으로 입수 가능한 2,6-디클로로퓨린, 염기 및 유기 용매의 혼합물로 처리되어 (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-디클로로-9H-퓨린-9-일)-2-(벤조일옥시메틸)-4-플루오로-4-메틸-테트라하이드로푸란-3-일 벤조에이트를 생성한다. 한 실시양태에서, 염기는 포타슘 tert-부톡시드이다. 한 실시양태에서, 유기 용매의 혼합물은 tert-부탄을 및 아세토니트릴을 포함한다. 화합물, (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-디클로로-9H-퓨린-9-일)-2-(벤조일옥시메틸)-4-플루오로-4-메틸테트라하이드로푸란-3-일 벤조에이트는 주위 온도에서 아민, 염기 및 유기 용매로 처리되어 2-클로로-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린을 생성한다. 한 실시양태에서, 아민은 메틸아민이다. 한 실시양태에서, 염기는 트리에틸아민이다. 한 실시양태에서, 유기 용매는 에탄올이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 또한 아민 및 염기로의 처리 시에 뉴클레오시드 상의 벤조에이트 기가 동시에 제거되어 탈보호된 푸라노스 모이어티를 생성한다는 것을 인식할 것이다. 이어서, 2-클로로-N<sup>6</sup>-치환된 퓨린은 밀봉된 튜브에서 약 100°C의 승온에서 아민, 및 유기 용매로 처리되어 본 발명의 N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-이치환된 퓨린 뉴클레오시드를 생성할 수 있다. 한 실시양태에서, 아민은 메틸아민이다. 한 실시양태에서, 유기 용매는 에탄올이다. 본 발명의 N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-이치환된 퓨린 뉴클레오시드는 감온에서 염기, 이소프로필 ((R,S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트 및 유기 용매로 처리되어 화학식 I-VI의 화합물을 생성할 수 있다. 한 실시양태에서, 염기는 tert-부틸 마그네슘 클로라이드이다. 한 실시양태에서, 유기 용매는 테트라하이드로푸란이다.

[1128] 실시예 2. PPAL-S의 제조



[1129]

[1130] 단계 1. 라세미 PPAL의 제조

[1131] EtOAc (800 mL) 중 페닐 디클로로포스페이트 (250 g)의 교반 용액에 -10°C에서 트리에틸아민 (120 g) 중 이소프로필 L-알라니네이트 (200 g)를 첨가하였다. 반응물을 -10°C에서 1시간 동안 교반하였다. 트리에틸아민 (120 g) 중 2,3,4,5,6-펜타플루오로페놀 (220 g) 및 EtOAc (400 mL)를 -5°C에서 첨가하고, -5°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C로 가온되도록 하고, 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 세척하고, 합한 유기 상을 진공 하에 증발시켜 고체 PPAL-RS (라세미체)를 수득하였다.

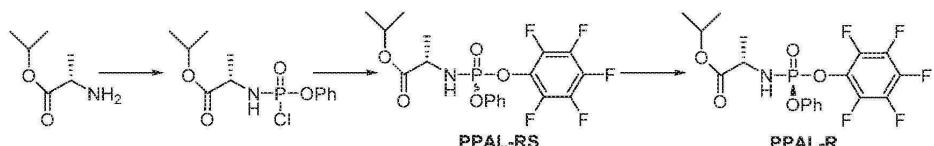
[1132] 단계 2. PPAL-RS의 제조

[1133] EtOAc (200 mL) 및 n-헵탄 (1.4 L) 중 PPAL-RS의 교반 용액에, 트리에틸아민 (6 g) 중 2,3,4,5,6-펜타플루오로페놀 (10.1 g)을 첨가하고, 반응물을 약 4-8시간 동안 교반하였다. 고체의 R-이성질체가 반응 혼합물의 0.5% 미만이 된 후, 고체를 여과하였다. 고체를 EtOAc (4 L) 중에 용해시키고, 물 (2 x 100 mL), 염수 (1 L)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 PPAL-S (350 g)를 수득하였다.

[1134] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.42 – 7.40 (m, 2H), 7.24 – 7.22 (m, 3H), 6.87 (dd, J = 14.1, 9.9 Hz, 1H), 4.90 – 4.84 (m, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 1.27 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 3H), 1.15 (dd, J = 6.2, 1.2 Hz, 6H) ppm. <sup>31</sup>P NMR (160 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0.37 ppm.

[1135]

실시예 3. PPAL-R의 제조



[1136]

[1137]

기계식 교반기가 장착된 3구 등근 바닥 플라스크에 페닐 디클로로포스페이트 (189.6 g, 0.90 mol) 및 무수 EtOAc (750 mL)를 첨가하였다. 용액을 질소 분위기 하에 -10°C로 냉각시켰다. 이소-프로필 L-알라니네이트 (118 g, 0.90 mmol) 및 트리에틸아민 (100 g, 1.1당량)을 상기 용액에 첨가하였다. EtOAc (300 mL) 중 2,3,4,5,6-펜타플루오로페놀 (165 g, 1 당량) 및 트리에틸아민 (90.5 g, 1 당량)의 사전-냉각된 (10°C 미만) 혼합물을 -5°C에서 첨가 깔때기를 통해 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 20-25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 백색 침전물 (TEA · HCl)을 여과하고, EtOAc로 행구었다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 PPAL-RS (대략 280 g (S/R=1/1))를 백색 고체로서 수득하였다. PPAL-RS (280 g)를 헵탄/EtOAc (20:1) 300 mL 중에서 실온에서 5분 동안 연화처리하였다. 백색 혼탁액을 여과하고, 고체를 헵탄/EtOAc (20:1)의 혼합물로 행구었다. 여과물을 8°C로 냉각시키고, 고체를 여과에 의해 수집하였다. 조 PPAL-R (10 g)을 95% 키랄 순도로 수득하였다. 조 생성물을 상기 단계에 따라 정제하였다. PPAL-R (5 g)을 NLT 98% 키랄 순도로 수득하였다.

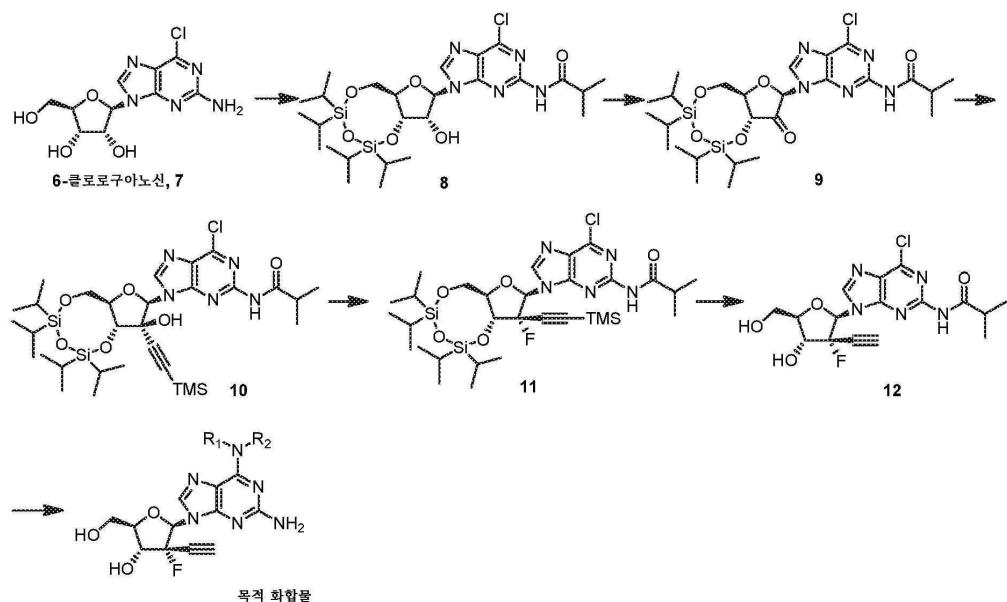
[1138]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 3H), 6.87 (dd, J = 14.1, 9.9 Hz, 1H), 4.89 - 4.85 (m, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 1.27 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 3H), 1.14 (dd, J = 6.2, 1.2 Hz, 6H). <sup>31</sup>P NMR (160 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0.35.

[1139]

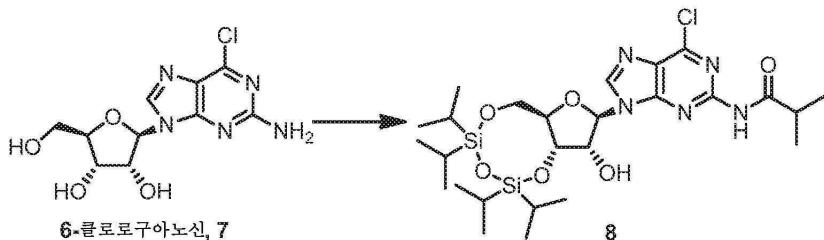
화학식 I-IV의 화합물의 입체특이적 합성

[1140]

β-D-2'-데옥시-2'-α-플루오로-2'-β-에티닐-N<sup>6</sup>-치환된-2,6-디아미노퓨린 뉴클레오티드의 합성

[1141]

실시예 4. β-D-2'-데옥시-2'-α-플루오로-2'-β-에티닐-N<sup>6</sup>-치환된-2,6-디아미노퓨린 뉴클레오티드에 대한 일반적 경로



[1143]

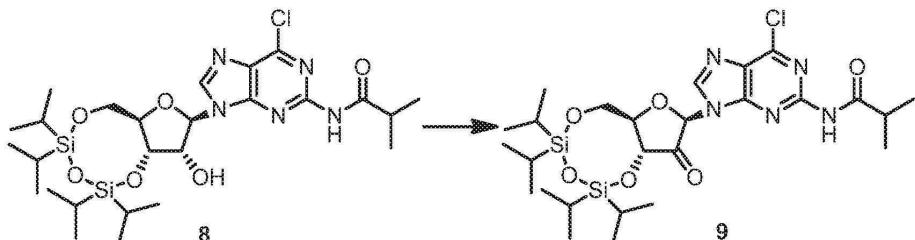
### 단계 1. 화합물 8의 제조.

[1145]

페리딘 (400 mL) 중 6-클로로구아노신 (100 g, 332 mmol)의 용액에 TIPDSiCl<sub>2</sub> (110 mL, 1.05 당량)를 -5~5°C에서 N<sub>2</sub> 분위기 하에 적가하였다. -5~5°C에서 2시간 동안 교반한 후, TLC는 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. DCM (600 mL)을 첨가하고, TMSCl (85 mL, 2 당량)을 0~5°C에서 적가하였다. 0~5°C에서 2시간 동안 교반한 후, TLC는 중간체가 소모되었음을 보여주었다. 이소부티릴 클로라이드를 0~5°C에서 적가하였다. 0~5°C에서 2시간 동안 교반한 후, TLC는 중간체가 소모되었음을 보여주었다. 물을 첨가하고, 내용물을 DCM으로 추출하였다. 유기 상을 0.5N HCl로 세척하여 페리딘을 제거하였다. 내용물의 pH를 5~6으로 세척하고, pTSA · H<sub>2</sub>O (9.2 g, 484.5 mmol)를 0~5°C에서 첨가하였다. 0~5°C에서 1시간 동안 교반한 후, TLC는 중간체가 소모되었음을 보여주었다. 물을 첨가하고, 유기 상을 물, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 100->10/1)에 의해 정제하여 담황색 고체 (82 g, 40%)를 수득하였다.

[1146]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.88 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 5.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.72 – 4.58 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.00 (ddd, J = 7.7, 4.8, 2.6 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 12.4, 2.7 Hz, 1H), 2.78 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.26 – 1.12 (m, 3H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.09 – 0.88 (m, 24H).

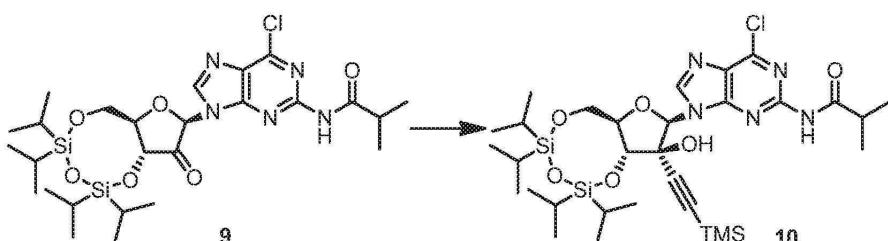


1147

### 단계 2. 한-한물 9의 제조

11401

DCM (100 mL) 중 8 (10.0 g, 16.3 mmol)의 용액에 데스-마르틴 퍼아이오디난을 실온에서 첨가하고, 반응물을 12시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 이어서, 반응 혼합물을 DCM (200 mL)으로 희석하고, 포화 수성  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  및 염수로 세척하였다. 이어서, 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 농축시켜 조 9를 담황색 고체 (12 g)로서 수득하였다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 정제 없이 사용할 수 있다.



[1150]

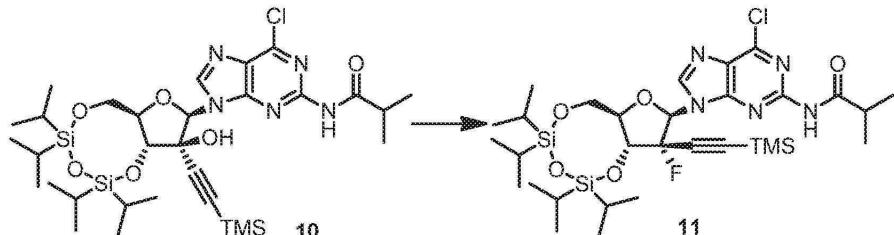
### 다계 3 학학물 10의 제조

[1152]

THF (240 mL) 중 에티닐트리메틸실란 (18.6 mL, 142.7 mmol)의 용액에 n-BuLi (46 mL, 2.5 M, 115.0 mmol)를 -15~20°C에서 N<sub>2</sub> 분위기 하에 적가하였다. 30분 동안 교반한 후, 반응물을 -70°C로 냉각시키고, THF (60 mL) 중 9 (초 물질, 16.3 mmol)를 15~20°C에서 첨가하였다. 이어서, 내용물을 0°C로 가온하였다. TLC는 출발 물질

이 소모되었음을 보여주었다. 포화 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 을 첨가하고, 반응물을 EA (100 mL)로 3회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, 추가로  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 진공 하에 농축시킨 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 100->10/1)에 의해 정제하여 담황색 고체 (6.0 g, 52%)를 수득하였다.

[1153]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.39 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.42 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.21 – 4.02 (m, 3H), 2.94 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 1.25 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 3H), 1.12 – 1.01 (m, 30H), 0.17 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 9H).

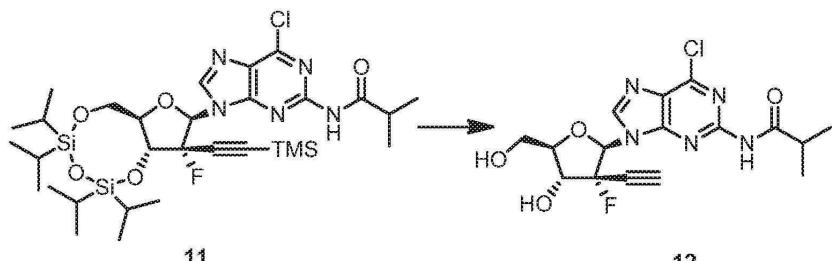


[1154]

[1155] 단계 4. 화합물 11의 제조.

[1156] DCM (240 mL) 중 10 (6.0 g, 8.4 mmol)의 용액에 피리딘 (4.2 mL, 52.9 mmol)을  $\text{N}_2$  분위기 하에 첨가하였다. 반응물을  $-70^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, DAST (12 mL, 90.4 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 내용물을  $-30^\circ\text{C}$ 로 가온하였다. TLC는 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 반응물을 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$ 에 부은 다음, DCM (200 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 진공 하에 농축시킨 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 100->10/1)에 의해 정제하여 담황색 고체 (3.8 g, 63%)를 수득하였다.

[1157]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.44 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.23 – 4.07 (m, 4H), 2.91 (m, 1H), 1.32 – 1.27 (m, 10H), 1.13 – 1.06 (m, 24H), 0.23 (s, 9H).

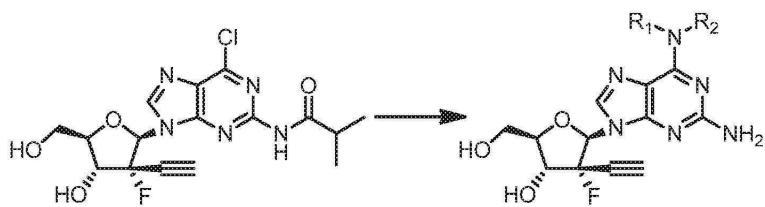


[1158]

[1159] 단계 5. 화합물 12의 제조.

[1160] THF (120 mL) 중 11 (3.8 g, 5.3 mmol)의 용액에  $\text{AcOH}$  (1.3 g, 22 mmol) 및 TBAF (4.2 g, 15.9 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 진공 하에 농축시킨 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (EA)에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체 (2.0 g, 95%)로서 수득하였다.

[1161]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.75 (s, 1H), 6.57 (d,  $J$  = 16.4 Hz, 1H), 4.99 (dd,  $J$  = 21.7, 9.3 Hz, 1H), 4.14 – 3.95 (m, 2H), 3.91 (dd,  $J$  = 12.8, 3.8 Hz, 1H), 3.14 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 2.81 (dt,  $J$  = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.22 (dd,  $J$  = 6.9, 3.1 Hz, 6H).



12

목적 분자

[1162]

아미노 치환 및 탈보호를 위한 일반적 절차:

[1164]

디옥산 (20 mL) 중 12 (350 mg, 0.88 mmol)의 용액에 상응하는 아민의 메탄올 또는 물 용액 (히드로클로라이드 플러스 DIEA로서의 유리 염기 또는 염)을 실온에서 첨가하였다. 내용물을 실온에서 1-12시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 진공 하에 농축시킨 후, 잔류물을 직접 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. 잔류물을 메탄올 (10 mL) 중에 용해시키고, 수성 NaOH (2.5 N, 10 mL)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, TLC는 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 내용물의 pH를 1 N HCl을 사용하여 7-8로 조정하였다. 용액을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100->20/1)에 의해 정제하여 생성물을 희백색 고체 (수율: 40-80%, 2 단계에 걸침)로서 수득하였다. 표 1은 화합물 1, 3, 및 5의 구조 및 각각의 화합물에 대한 상응하는 질량 스펙트럼 및  $^1\text{H}$  NMR을 예시한다.

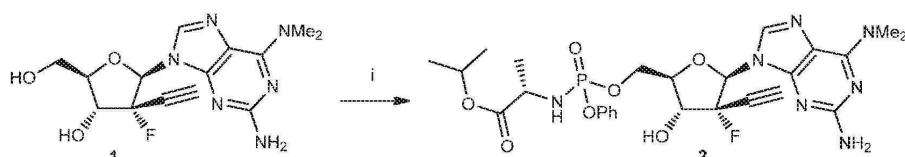
[1165]

표 1. 화합물 1, 3, 및 5의 특징화

화합물 No.	구조	$^1\text{H}$ NMR / MS
1		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8.05 (s, 1H), 6.27 (d, $J$ = 16.9 Hz, 1H), 4.75 (dd, $J$ = 21.7, 9.1 Hz, 1H), 4.06 (dd, $J$ = 11.0, 2.4 Hz, 2H), 3.87 (dd, $J$ = 13.1, 3.2 Hz, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.37 (s, 2H), 3.18 (d, $J$ = 5.4 Hz, 1H). [M+H] $^+$ = 336.9
3		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 7.94 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.20 - 6.09 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 5.33 (t, $J$ = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (dt, $J$ = 22.1, 8.0 Hz, 1H), 4.12 (q, $J$ = 5.3 Hz, 1H), 3.91 (d, $J$ = 9.3 Hz, 1H), 3.70 (t, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.18 (d, $J$ = 5.2 Hz, 2H), 2.89 (d, $J$ = 7.0 Hz, 3H). [M+H] $^+$ = 323.0
5		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8.07 (s, 1H), 6.26 (d, $J$ = 16.9 Hz, 1H), 4.76 (dd, $J$ = 21.8, 9.3 Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.89 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.21 (d, $J$ = 5.4 Hz, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 1.00 - 0.77 (m, 2H), 0.67 - 0.46 (m, 2H). [M+H] $^+$ = 348.8

[1166]

실시예 5. 6-N-알킬뉴클레오시드 프로뉴클레오티드의 합성



[1168]

i) 이소프로필 ((R,S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트, t-BuMgCl, THF, 0°C

[1170]

(2S)-이소프로필 2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(디메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-에티닐-4-플루오로-3-히드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트 (2)의 제조.

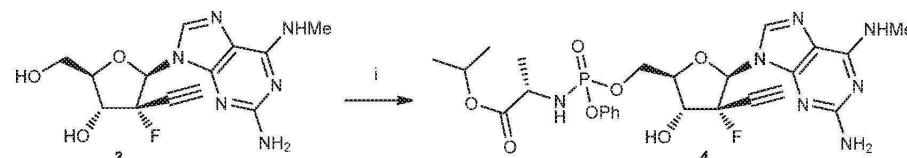
[1171]

건조 THF (2.0 mL) 중 화합물 1 (30 mg, 0.09 mmol)의 용액에 tert-부틸마그네슘 클로라이드 (THF 중 1 N) (125  $\mu$ L, 0.13 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 용액을 0°C에서 15분 동안 및 실온 (RT)에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 건조 THF (1.0 mL) 중 이소프로필 ((R,S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트 (49 mg, 0.11 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL) 및 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액 (8 mL)으로

회석하였다. 상을 분리하고, 수성 총을 EtOAc (2 x 5 mL)로 역추출하였다. 합한 유기부를 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM/MeOH 0에서 10%) 및 역상 칼럼 크로마토그래피 (C-18 실리카, H<sub>2</sub>O/MeOH 0에서 100%)에 의해 정제하였다. 생성물 2 (12 mg, 22%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1172] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.79 (s, 0.5H), 7.77 (s, 0.5H), 7.36–7.14 (m, 5H), 6.28 (d, J = 17.4 Hz) 및 6.26 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.00–4.44 (m, 5H), 4.23–4.16 (m, 1H), 3.69–3.81 (m, 1H), 3.42 (bs, 3H), 3.40 (bs, 3H), 1.32–1.26 (m, 3H), 1.20–1.15 (m, 6H). <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.04 (s), 3.98 (s).

[1173] C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>P [M+H]<sup>+</sup>에 대한 MS (ESI) m/z 계산치 606.2; 실측치 606.2.



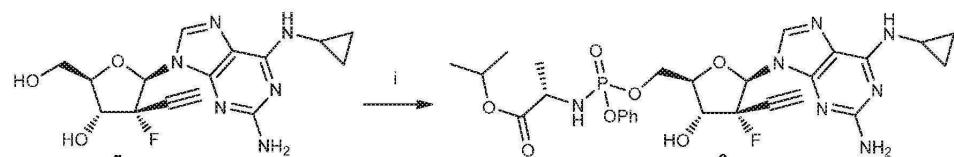
[1174] i) 이소프로필 ((R,S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트, t-BuMgCl, THF, 0°C

[1175] (2S)-이소프로필 2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-에티닐-4-플루오로-3-히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-아미노) 프로파노에이트 (4)의 제조.

[1176] 건조 THF (2.0 mL) 중 화합물 3 (30 mg, 0.09 mmol)의 용액에 tert-부틸마그네슘 클로라이드 (THF 중 1 N) (112 μL, 0.11 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 용액을 0°C에서 15분 동안 및 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 건조 THF (1.0 mL) 중 이소프로필 ((R,S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트 (51 mg, 0.11 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL) 및 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 (8 mL)으로 회석하였다. 상을 분리하고, 수성 총을 EtOAc (2 x 5 mL)로 역추출하였다. 합한 유기부를 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM/MeOH 0에서 10%) 및 역상 칼럼 크로마토그래피 (C-18 실리카, H<sub>2</sub>O/MeOH 0에서 100%)에 의해 정제하였다. 생성물 4 (9 mg, 16%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1177] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.81, 7.79 (s+s, 1H), 7.36–7.14 (m, 5H), 6.26 (d, J = 17.4 Hz, 0.1H), 6.24 (d, J = 17.4 Hz, 0.9H), 4.93–4.89 (H<sub>2</sub>O와 중첩됨, m, 1H), 4.80–4.78 (m, 1H), 4.53–4.49 (m, 2H), 4.21–4.18 (m, 1H), 3.95–3.84 (m, 1H), 3.23–3.20 (m, 1H), 3.04 (bs, 1H), 1.31–1.14 (m, 9H). <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.06 (s), 3.97 (s).

[1178] C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>P [M+H]<sup>+</sup>에 대한 MS (ESI) m/z 계산치 592.2; 실측치 592.2.



[1179] i) 이소프로필 ((R,S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트, t-BuMgCl, THF, 0°C

[1180] (2S)-이소프로필 2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(시클로프로필아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-에티닐-4-플루오로-3-히드록시테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-아미노) 프로파노에이트 (6)의 제조.

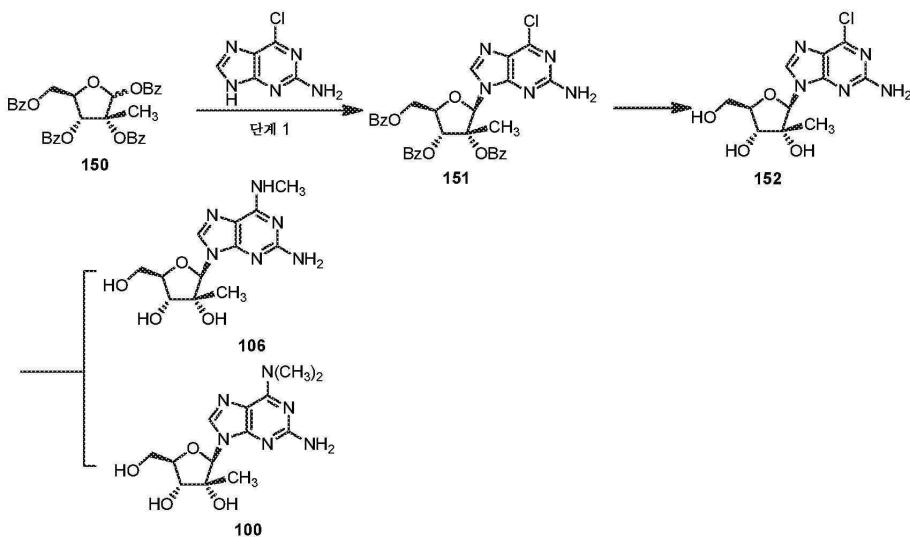
[1181] [1182] 건조 THF (3.0 mL) 중 화합물 5 (30 mg, 0.09 mmol)의 용액에 tert-부틸마그네슘 클로라이드 (THF 중 1 N) (120 μL, 0.12 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 용액을 0°C에서 15분 동안 및 실온에서 45분 동안 교반하였다.

반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 건조 THF (1.0 mL) 중 이소프로필 ((R,S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트 (47 mg, 0.10 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL) 및 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 (8 mL)으로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 5 mL)로 역추출하였다. 합한 유기부를 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, DCM/MeOH 0에서 10%) 및 역상 칼럼 크로마토그래피 (C-18 실리카, H<sub>2</sub>O/MeOH 0에서 100%)에 의해 정제하였다. 생성물 6 (19 mg, 35%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1184] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.82, 7.79 (s+s, 1H), 7.44-7.17 (m, 5H), 6.26 (d, J = 17.1 Hz), 6.24 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.93-4.89 (H<sub>2</sub>O와 중첩됨, m, 1H), 4.79-4.46 (m, 3H), 4.24-4.07 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 1.31-1.14 (m, 9H), 0.85-0.82 (m, 2H), 0.63-0.57 (m, 2H). <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.03 (s), 3.94 (s).

[1185] C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>P [M+H]<sup>+</sup>에 대한 MS (ESI) m/z 계산치 618.2; 실측치 618.2.

[1186] 실시예 6. β-D-2'-α-하이드록시-2'-β-메틸-N<sup>6</sup>-치환된-2,6-디아미노퓨린 뉴클레오티드의 합성



[1187]

[1188] 단계 1. 화합물 151의 제조.

[1189] 1,2,3,5-테트라-0-벤조일-2-C-메틸-D-리보푸라노스, 150, (2.50 g, 4.3 mmol), 2-아미노-6-클로로퓨린 (0.8 g, 4.68 mmol), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU) (1.94 g, 12.75 mmol) 및 무수 아세토니트릴 (50 mL)을 함유하는 사전-냉각된 (0°C) 용액에, 트리메틸실릴 트리플레이트 (3.8 g, 17.2 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 4시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각되도록 하고, 포화 수성 나트륨 (150 mL)에 붓고, 디클로로메탄 (3 X 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 상에서 용리액으로서 헥산/에틸 아세테이트 (4:1)를 사용하여 정제하여 151 (3.5 g, 73%)을 무색 발포체로서 수득하였다.

[1190] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.41 (s, 1H), 8.04 (ddt, J = 22.8, 6.9, 1.4 Hz, 4H), 7.98 - 7.83 (m, 3H), 7.74 - 7.59 (m, 3H), 7.63 - 7.46 (m, 4H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.92 - 4.75 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

[1191] 단계 2. 화합물 152의 제조.

[1192] 151 (0.65 g, 1.03 mmol) 및 포화 메탄올성 암모니아 (15 mL)를 함유하는 용액을 밀봉된 용기에서 7시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 젤 상에서 용리액으로서 메탄올/DCM (1:40)을 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고, 진공 하에 농축시켜 152 (0.30 g, 92%)를 무색 분말로서 수득하였

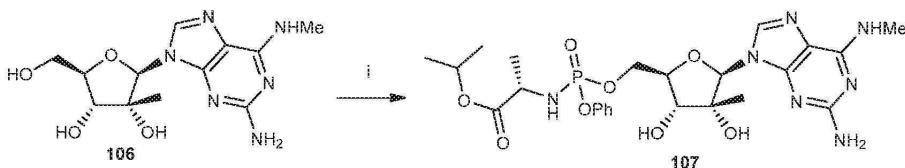
다.

### 단계 3. 화합물 106의 제조.

152 (0.3 g, 1.0 mmol) 및 1,4-디옥산 (2 mL)을 함유하는 용액에 메틸아민 용액 (1 mL)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 상에서 용리액으로서 메탄올/ DCM (1:40)을 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고, 진공 하에 농축시켜 106 (0.150 g, 50%)을 무색 분말로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.01 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.20 (dd,  $J$  = 6.2, 3.2 Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.11 (q,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 3.89 – 3.77 (m, 2H), 3.66 (ddd,  $J$  = 12.2, 5.4, 3.3 Hz, 1H), 3.17 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H).

#### 단계 4. 화합물 107의 제조.



i) 이소프로필 ((R,S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트,  $t\text{-BuMgCl}$ , THF, 0°C

(2S)-이소프로필 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(메틸아미노)-9H-퓨란-9-일)-3,4-디히드록시-4-메틸 테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트 (107).

건조 DMF (4.0 mL) 중 화합물 106 (55 mg, 0.18 mmol)의 용액에 tert-부틸마그네슘 클로라이드 (THF 중 1 N) (265  $\mu$ L, 0.27 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 용액을 0°C에서 15분 동안 및 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 건조 THF (2.0 mL) 중 이소프로필 ((R,S)-펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트 (105 mg, 0.23 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL) 및 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액 (10 mL)으로 회석하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 역추출하였다. 합한 유기부를 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액 (15 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, DCM/MeOH 0에서 10%) 및 역상 칼럼 크로마토그래피 (C-18 실리카,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  0에서 100%)에 의해 정제하였다. 생성물 107 (23 mg, 22%)을 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.38–7.16 (m, 5H), 5.96–5.93 (s+s, 1H), 4.97–4.90 (m, 1H), 4.63–4.42 (m, 2H), 4.26–4.15 (m, 2H), 3.98–3.87 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.33–1.29 (m, 3H), 1.22–1.15 (m, 6H), 0.98–0.95 (s+s, 3H). <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.18 (s), 4.05 (s).

$C_{24}H_{25}N_7O_9P$   $[M+H]^+$ 에 대한 MS (ESI)  $m/z$  계산치 580.2; 실측치 580.2.

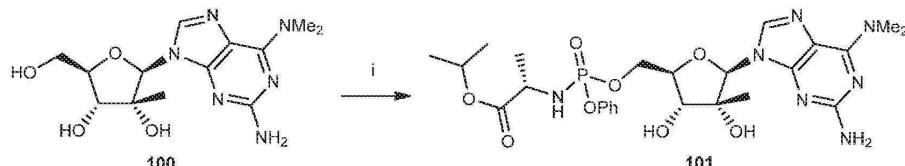
### 단계 5 환학물 100의 제조

152 (0.3 g, 1.0 mmol) 및 1,4-디옥산 (2 mL)을 함유하는 용액에 디메틸아민 용액 (1 mL)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 상에서 용리액으로서 메탄올/DCM (1:40)을 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고, 진공 하에 농축시켜 100 (0.200 g, 70%) 을 무색 분말로서 수집하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.10 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.37 (s, 2H), 0.95 (s, 3H).

[1206]

단계 6. 화합물 101의 제조.



[1207]

[1208] i) 이소프로필 ((R,S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트, t-BuMgCl, THF, 0°C

[1209] (2S)-이소프로필 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(디메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트 (101)

[1210]

건조 THF (2.0 mL) 중 화합물 100 (30 mg, 0.09 mmol)의 용액에 tert-부틸마그네슘 클로라이드 (THF 중 1 N) (130  $\mu$ L, 0.13 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 용액을 0°C에서 15분 동안 및 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 건조 THF (1.0 mL) 중 이소프로필 ((R,S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트 (46 mg, 0.11 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL) 및 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액 (8 mL)으로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 5 mL)로 역추출하였다. 합한 유기부를 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, DCM/MeOH 0에서 10%) 및 역상 칼럼 크로마토그래피 (C-18 실리카,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  0에서 100%)에 의해 정제하였다. 생성물 101 (30 mg, 55%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1211]

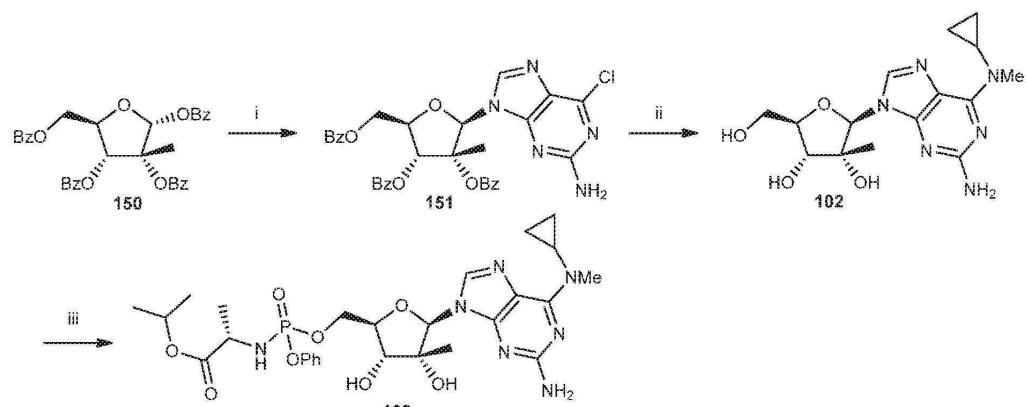
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.81, 7.80 (s+s, 1H), 7.37-7.15 (m, 5H), 5.97, 5.95 (s+s, 1H), 4.96-4.88 ( $\text{H}_2\text{O}$ 와 중첩됨, m, 1H), 4.60-4.42 (m, 2H), 4.19-3.90 (m, 3H), 3.41 (1s, 6H), 1.33-1.15 (m, 10H), 0.96, 0.93 (s+s, 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.16 (s), 4.07 (s).

[1212]

$\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_8\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS (ESI)  $m/z$  계산치 594.2; 실측치 594.2.

[1213]

실시예 7. (2S)-이소프로필 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(시클로프로필(메틸)아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (103)의 합성



[1214]

[1215] i) 2-아미노-6-클로로퓨린, BSA, TMSOTf, MeCN, 환류; ii) N-메틸-시클로프로필아민 히드로클로라이드,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeOH, 100°C; iii) 이소프로필 ((R,S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트, t-BuMgCl, THF, 0°C

[1216]

단계 1. (2R,3R,4R,5R)-2-(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)-5-((벤조일옥시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디일 디벤조에이트 (151)의 제조.

[1217]

건조 아세토니트릴 (100 mL) 중 2-아미노-6-클로로퓨린 (1.17 g, 6.90 mmol)의 혼탁액에 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드 (2.50 mL, 10.20 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 가

열하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고, 150 (2.00 g, 3.45 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, TMSOTf (1.87 mL, 10.20 mmol)를 2분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)와 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (80 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 40 mL)로 역추출하였다. 합한 유기부를 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, PE/EtOAc 10에서 80%)에 의해 정제하였다. 생성물 151 (1.75 g, 81%)을 백색 발포체로서 수득하였다.

[1218] 단계 2. (2R,3R,4R,5R)-2-(2-아미노-6-(시클로프로필(메틸)아미노)-9H-퓨린-9-일)-5-(히드록시메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (102)의 제조.

[1219] MeOH (30 mL) 중 화합물 151 (610 mg, 0.97 mmol)의 혼탁액에 N-메틸시클로프로필아민 히드로클로라이드 (313 mg, 2.91 mmol) 및 트리에틸아민 (410 μL, 2.91 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 용기에서 100°C에서 15시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 30% NH<sub>4</sub>OH (5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 용기에서 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, DCM/MeOH 0에서 15%)에 의해 정제하였다. 생성물 102 (245 mg, 72%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1220] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.14 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 3.0, 12.9 Hz, 1H), 3.31 (MeOH와 중첩됨, s, 3H), 3.16-3.09 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 5H), 0.72-0.69 (m, 2H).

[1221] C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 MS (ESI) m/z 계산치 351.2; 실측치 351.2.

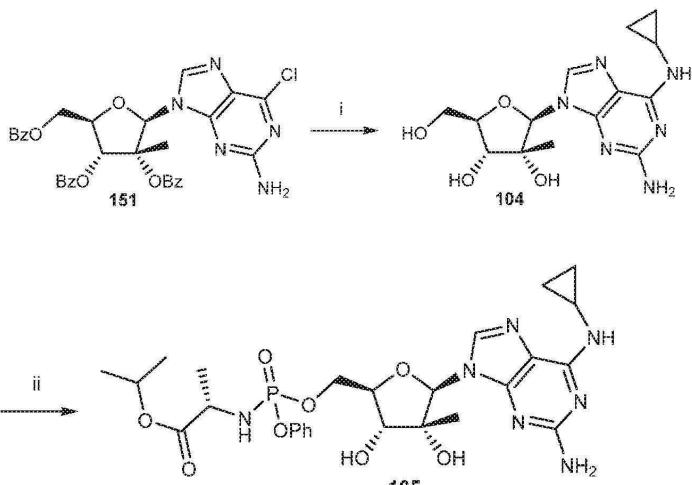
[1222] 단계 3. (2S)-이소프로필 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(시클로프로필(메틸)아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴) 아미노) 프로파노에이트 (103)의 제조.

[1223] 건조 THF (4.0 mL) 중 화합물 102 (60 mg, 0.17 mmol)의 용액에 tert-부틸마그네슘 클로라이드 (THF 중 1 N) (240 μL, 0.24 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 용액을 0°C에서 15분 동안 및 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 건조 THF (1.5 mL) 중 이소프로필 ((R,S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트 (85 mg, 0.19 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL) 및 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 (8 mL)으로 회석하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 5 mL)로 역추출하였다. 합한 유기부를 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 (10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, DCM/MeOH 0에서 10%) 및 역상 칼럼 크로마토그래피 (C-18 실리카, H<sub>2</sub>O/MeOH 0에서 100%)에 의해 정제하였다. 생성물 103 (51 mg, 48%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1224] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.84 (s+s, 1H), 7.35-7.15 (m, 5H), 5.98, 5.96 (s+s, 1H), 4.95-4.86 (H<sub>2</sub>O와 중첩됨, m, 1H), 4.60-4.43 (m, 2H), 4.24-4.14 (m, 2H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.35, 3.34 (s+s, 3H), 3.17-3.11 (m, 1H), 1.32-1.27 (m, 3H), 1.20-1.15 (m, 6H), 0.97-0.90 (m, 5H), 0.73-0.69 (m, 2H). <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.06 (s), 3.97 (s).

[1225] C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>P [M+H]<sup>+</sup>에 대한 MS (ESI) m/z 계산치 620.3; 실측치 620.2.

[1226] 실시예 8. (2S)-이소프로필 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(시클로프로필아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트 (105)의 합성



[1227]

[1228]

i) 시클로프로필아민, MeOH, 100°C; ii) 이소프로필 ((R,S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트, t-BuMgCl, THF, 0°C

[1229]

단계 1. (2R,3R,4R,5R)-2-(2-아미노-6-(시클로프로필아미노)-9H-퓨린-9-일)-5-(히드록시메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (104)의 제조.

[1230]

MeOH (40 mL) 중 화합물 151 (1.00 g, 1.59 mmol)의 혼탁액에 시클로프로필아민 (1.45 mL, 20.67 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 용기에서 100°C에서 15시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 30% NH<sub>4</sub>OH (5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 용기에서 100°C에서 3시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, DCM/MeOH 0에서 20%)에 의해 정제하였다. 생성물 104 (438 mg, 82%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1231]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.09 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 3.3, 12.6 Hz, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.85-0.82 (m, 2H), 0.62-0.60 (m, 2H).

[1232]

C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 MS (ESI) m/z 계산치 337.2; 실측치 337.2.

[1233]

단계 2. (2S)-이소프로필 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(시클로프로필아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노 프로파노에이트 (105)의 제조.

[1234]

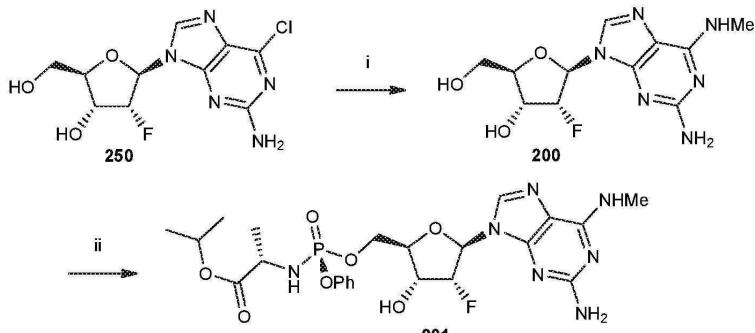
건조 THF (6.0 mL) 중 화합물 104 (104 mg, 0.31 mmol)의 용액에 tert-부틸마그네슘 클로라이드 (THF 중 1 N) (430 μL, 0.43 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 용액을 0°C에서 15분 동안 및 실온에서 45분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 건조 THF (2.5 mL) 중 이소프로필 ((R,S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트 (154 mg, 0.34 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 천천히 가온하고, 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL) 및 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 (15 mL)으로 회석하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 역추출하였다. 합한 유기부를 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, DCM/MeOH 0에서 10%) 및 역상 칼럼 크로마토그래피 (C-18 실리카, H<sub>2</sub>O/MeOH 0에서 100%)에 의해 정제하였다. 생성물 105 (75 mg, 40%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1235]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.83 (s, 1H), 7.36-7.17 (m, 5H), 5.95-5.92 (s+s, 1H), 4.97-4.84 (H<sub>2</sub>O와 중첩됨, m, 1H), 4.60-4.44 (m, 2H), 4.25-4.16 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 3H), 1.20-1.14 (m, 6H), 0.97-0.94 (s+s, 3H), 0.86-0.83 (m, 2H), 0.63-0.56 (m, 2H). <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.00 (s), 3.92 (s).

[1236]  $C_{26}H_{37}N_7O_8P$   $[M+H]^+$ 에 대한 MS (ESI)  $m/z$  계산치 606.2; 실측치 606.2.

[1237] 실시예 9. (S)- $\alpha$ 소프로필 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-하드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-아미노) 프로파노에이트 (201)의 합성



[1238]

[1239] i)  $MeNH_2$ , EtOH, 85°C; ii) 이소프로필 ((S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트,  $t$ -BuMgCl, DMF, -10°C

[1240] 단계 1. (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(하드록시메틸) 테트라하이드로푸란-3-올 (200)의 제조.

[1241] 화합물 250을 문헌 [Tuttle, J.V. et al., "Purine 2'-Deoxy-2'-fluororibosides as Antiinfluenza Virus Agents", J. Med. Chem., 36:119-125 (1992)]에 따라 제조할 수 있다. 메틸아민 (EtOH 중 33%) (150 mL) 중 화합물 250 (5.2 g, 17.3 mmol)의 용액을 밀봉된 용기에서 85°C에서 3시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, DCM/MeOH 0에서 15%)에 의해 정제하였다. 생성물, 200, (4.9 g, 95%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1242]  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  7.94 (s, 1H), 7.30 (bs, NH), 6.06 (dd,  $J$  = 3.3, 16.5 Hz, 1H), 5.93 (bs,  $NH_2$ ), 5.68 (bs, OH), 5.32 (dt,  $J$  = 53.1, 3.6 Hz, 1H), 5.30 (bs, OH), 4.40 (dt,  $J$  = 16.8, 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.76-3.56 (m, 2H), 2.89 (bs, 3H).

[1243]  $C_{11}H_{16}FN_6O_3$   $[M+H]^+$ 에 대한 MS (ESI)  $m/z$  계산치 299.1; 실측치 299.2.

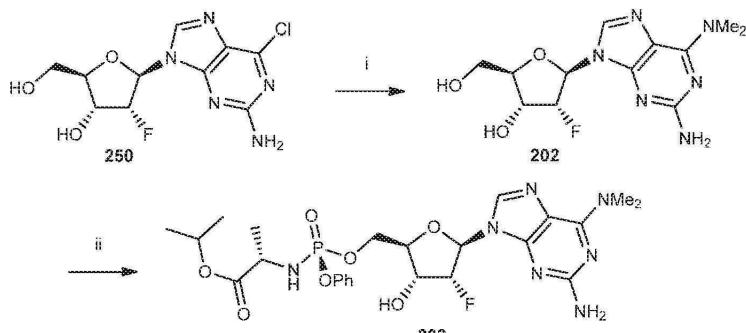
[1244] 단계 2. (S)- $\alpha$ 소프로필 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-하드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트 (201)의 제조.

[1245] 건조 DMF (3 mL) 중 화합물 200 (70 mg, 0.23 mmol)의 용액에 *tert*-부틸마그네슘 클로라이드 (THF 중 1 N) (310  $\mu$ L, 0.31 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 용액을 0°C에서 20분 동안 및 실온에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -10°C로 냉각시키고, 건조 DMF (3 mL) 중 이소프로필 ((S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트 (118 mg, 0.27 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 10°C로 천천히 가온하고, 이 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL) 및 포화  $NH_4Cl$  수용액 (15 mL)으로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 역추출하였다. 합한 유기부를 포화  $NH_4Cl$  수용액 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, DCM/MeOH 0에서 10%) 및 역상 칼럼 크로마토그래피 (C-18 실리카,  $H_2O/MeOH$  0에서 100%)에 의해 정제하였다. 생성물 201 (22 mg, 17%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1246]  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.82 (s, 1H), 7.33-7.13 (m, 5H), 6.13 (dd,  $J$  = 18.6, 1.9 Hz, 1H), 5.39 (ddd,  $J$  = 52.9, 4.5, 2.0 Hz, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.81-4.68 (m, 1H), 4.46 (ddd,  $J$  = 11.5, 6.3, 2.6 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.87 (dq,  $J$  = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.28 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (d,  $J$  = 6.2 Hz), 1.16 (d,  $J$  = 6.2 Hz).  $^{31}P$  NMR (121 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  2.40 (s).

[1247]  $C_{23}H_{32}FN_7O_7P$   $[M+H]^+$ 에 대한 MS (ESI)  $m/z$  계산치 568.2; 실측치 568.2.

[1248] 실시예 10. (S)- $\alpha$ ]소프로필 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(디메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-히드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트 (203)의 합성



[1249]

[1250] i)  $Me_2NH \cdot HCl$ ,  $Et_3N$ ,  $EtOH$ ,  $85^\circ C$ ; ii) 이소프로필 ((S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트,  $t-BuMgCl$ ,  $DMF$ ,  $-10^\circ C$

[1251]

단계 1. (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(디메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)테트라하이드로푸란-3-올 (202)의 제조.

[1252]

$EtOH$  (220 mL) 중 화합물 250 (10.5 g, 35 mmol)의 용액에 디메틸아민 히드로클로라이드 (14.0 g, 173 mmol) 및 트리에틸아민 (24.0 mL, 173 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 용기에서  $85^\circ C$ 에서 3시간 동안 가열하고, 실온 (RT)으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤,  $DCM/MeOH$  0에서 10%)에 의해 정제하였다. 생성물, 202, (10.8 g, 99%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1253]

$^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-D_6$ )  $\delta$  7.97 (s, 1H), 6.07 (dd,  $J = 3.0, 16.5$  Hz, 1H), 5.91 (bs,  $NH_2$ ), 5.66 (bs,  $OH$ ), 5.27 (dt,  $J = 53.1, 3.3$  Hz, 1H), 5.25 (t,  $J = 5.4$  Hz,  $OH$ ), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.76-3.54 (m, 2H), 3.34 (s,  $H_2O$ 와 중첩됨, 6H).

[1254]  $C_{12}H_{18}FN_6O_3$   $[M+H]^+$ 에 대한 MS (ESI)  $m/z$  계산치 313.1; 실측치 313.2.

[1255]

단계 2. (S)- $\alpha$ ]소프로필 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(디메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-히드록시테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노) 프로파노에이트 (203)의 제조.

[1256]

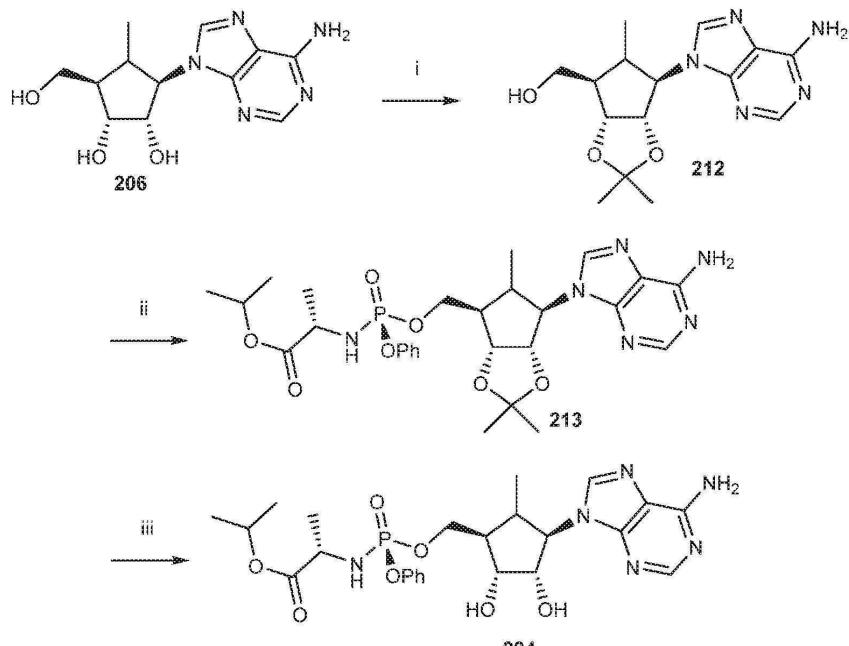
건조  $DMF$  (3 mL) 중 화합물 202 (70 mg, 0.22 mmol)의 용액에 *tert*-부틸마그네슘 클로라이드 ( $THF$  중 1 N) (305  $\mu L$ , 0.31 mmol)를  $0^\circ C$ 에서 적가하였다. 용액을  $0^\circ C$ 에서 20분 동안 및 실온에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $-10^\circ C$ 로 냉각시키고, 건조  $DMF$  (3 mL) 중 이소프로필 ((S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트 (116 mg, 0.27 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을  $10^\circ C$ 로 천천히 가온하고, 이 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을  $EtOAc$  (20 mL) 및 포화  $NH_4Cl$  수용액 (15 mL)으로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 층을  $EtOAc$  (2 x 10 mL)로 역추출하였다. 합한 유기부를 포화  $NH_4Cl$  수용액 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤,  $DCM/MeOH$  0에서 10%) 및 역상 칼럼 크로마토그래피 (C-18 실리카,  $H_2O/MeOH$  0에서 100%)에 의해 정제하였다. 생성물 203 (27 mg, 21%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1257]

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.80 (s, 1H), 7.33-7.13 (m, 5H), 6.14 (dd,  $J = 18.7, 2.0$  Hz, 1H), 5.38 (ddd,  $J = 53.0, 4.6, 2.1$  Hz, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.72 (ddd,  $J = 19.7, 7.6, 4.7$  Hz, 1H), 4.46 (ddd,  $J = 11.5, 6.2, 2.6$  Hz, 1H), 4.32 (ddd,  $J = 10.8, 5.9, 4.6$  Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.88 (dq,  $J = 9.7, 7.0$  Hz, 1H), 3.39 (s, 6H), 1.28 (dd,  $J = 7.1, 0.6$  Hz, 3H), 1.18 (d,  $J = 6.2$  Hz), 1.17 (d,  $J = 6.3$  Hz).  $^{31}P$  NMR (121 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  2.41 (s).

[1258]  $C_{24}H_{34}FN_7O_7P$   $[M+H]^+$ 에 대한 MS (ESI)  $m/z$  계산치 582.2; 실측치 582.2.

[1259] 실시예 11. (2S)-이소프로필 2-(((S)-(((1R,3R,4S,5R)-3-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-4,5-디히드록시-2-메틸시클로펜틸)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (화합물 204)의 합성



[1260]

[1261] i) 2,2-디메톡시프로판,  $H_2SO_4$ , 아세톤; ii) 이소프로필 ((S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트,  $t\text{-}BuMgCl$ , THF,  $-10^\circ C$ ; iii)  $HCl$ , 2-프로판올

[1262]

단계 1. ((3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-2,2,5-트리메틸테트라히드로-3aH-시클로펜타[d][1,3]디옥솔-4-일)메탄올 (212)의 제조.

[1263]

아세톤 (5.0 mL) 중 화합물 206 (32 mg, 0.115 mmol)의 용액에 2,2-디메톡시프로판 (300  $\mu L$ , 2.30 mmol) 및 진한  $H_2SO_4$  (1 방울)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 이어서, 트리에틸아민 (100  $\mu L$ )을 첨가하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, DCM/MeOH 100:0에서 90:10)에 의해 정제하여 화합물 212 (33 mg, 0.102 mmol, 89%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1264]

단계 2. (2S)-이소프로필 2-(((S)-(((3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-2,2,5-트리메틸테트라히드로-3aH-시클로펜타[d][1,3]디옥솔-4-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (213)의 제조.

[1265]

0°C에서 건조 THF (2 mL) 중 화합물 212 (32 mg, 0.10 mmol)의 용액에 tert-부틸 마그네슘 클로라이드 (THF 중 1.0 M, 150  $\mu L$ , 0.15 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반한 다음, 실온에서 추가로 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 후, 건조 THF (1 mL) 중에 용해된 이소프로필 ((S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트 (61 mg, 0.14 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 및 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성  $NH_4Cl$  용액 (4 mL)으로 켄칭하고,  $EtOAc$  (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, DCM/MeOH 100:0에서 90:10)에 의해 정제하여 화합물 213 (26 mg, 0.04 mmol, 44%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1266]

단계 3. (2S)-이소프로필 2-(((S)-(((1R,3R,4S,5R)-3-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-4,5-디히드록시-2-메틸시클로펜틸)메톡시)(페녹시)포스포릴)아미노)프로파노에이트 (204).

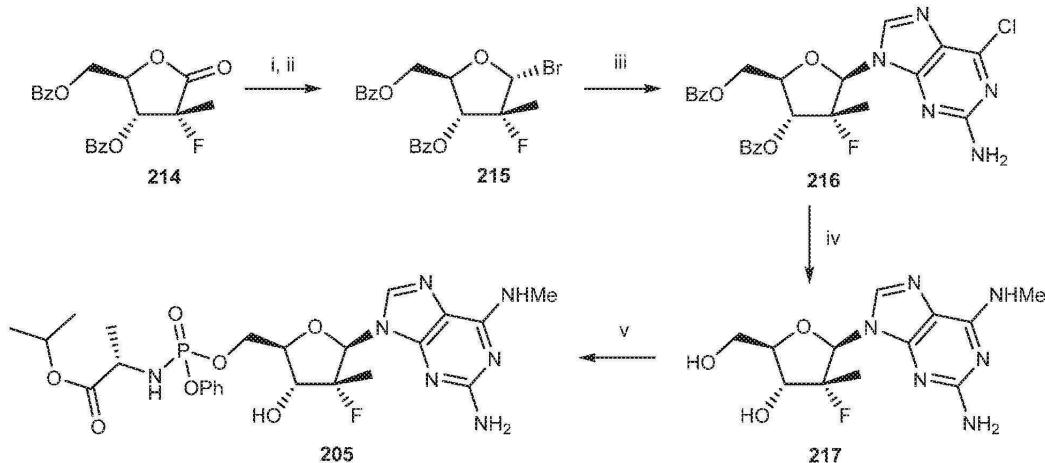
[1267]

화합물 213 (26 mg, 0.04 mmol)을  $HCl$  (2-프로판올 중 2 N) (3 mL)의 용액으로 0°C에서 30분 동안 및 실온에서 2시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, DCM/MeOH 100:0에서 90:10) 및 역상 칼럼 크로마토그래피 (C-18 실리카,  $H_2O/MeOH$  100:0에서 0:100)에 의해 정제하였다. 화합물 204 (2종의 부분입체이성질체의 혼합물, 6 mg, 0.01 mmol, 25% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1268]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.25–8.09 (m, 2H), 7.42–7.14 (m, 5H), 5.05–4.90 (m, 1H,  $\text{H}_2\text{O}$ 와 중첩됨), 4.63–4.20 (m, 4H), 4.11–3.84 (m, 2H), 2.91–1.87 (m, 2H), 1.40–1.18 (m, 9H), 1.00 (d,  $J$  = 6.7 Hz) 및 0.57 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.14 (s), 2.09 (s).

[1269]  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_7\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS (ESI)  $m/z$  계산치 549.2; 실측치 549.2.

[1270] 실시예 12. 이소프로필 (((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-히드록시-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메톡시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트 (205)의 제조.



[1271]

[1272] i)  $\text{Li}(\text{OtBu})_3\text{AlH}$ , THF,  $-30^\circ\text{C} \rightarrow -15^\circ\text{C}$ ; ii)  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4$ , DCM,  $-20^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$ ; iii) 2-아미노-6-클로로퓨린, tBuOK, tBuOH/MeCN 9:1,  $65^\circ\text{C}$ ; iv)  $\text{MeNH}_2$  (33%), MeOH,  $85^\circ\text{C}$ ; v) 이소프로필 ((R,S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트, tBuMgCl, THF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$

[1273]

단계 1. ((2R,3R,4R,5R)-3-(벤조일옥시)-5-브로모-4-플루오로-4-메틸테트라히드로푸란-2-일)메틸 벤조에이트 (215)의 제조.

[1274]

질소 분위기 하의  $-30^\circ\text{C}$ 로 냉각된 건조 THF (333 mL) 중 (2R)-3,5-디-0-벤조일-2-플루오로-2-C-메틸-D-리보노- $\gamma$ -락톤 (214, 24.8 g, 66.6 mmol)의 용액에 리튬 트리-tert-부톡시알루미늄 히드라이드 (THF 중 1.0 M, 22.6 mL, 22.6 mmol)를 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을  $-15^\circ\text{C}$ 로 90분에 걸쳐 천천히 가온하였다. EtOAc를 첨가하고 (300 mL), 혼합물을 포화 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  용액 (200 mL)으로 켄칭하였다. 생성된 용액을 셀라이트® 상에서 여과하고, 여과물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기부를 건조시키고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 질소 분위기 하에 건조 DCM (225 mL)에 녹이고,  $-20^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고,  $\text{PPh}_3$  (19.1 g, 72.8 mmol)을 첨가하였다.  $-20^\circ\text{C}$ 에서 10분 동안 교반한 후,  $\text{CBr}_4$  (26.0 g, 78.4 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0 °C로 2시간에 걸쳐 천천히 가온되도록 하였다. 생성된 혼합물을 실리카 젤 칼럼에 붓고, PE/EtOAc (구배 100:0에서 80:20)로 용리시켰다.  $\alpha$ -브로모푸라노시드를 함유하는 분획을 수집하고, 농축시켜 생성물 215 (18.1 g, 41.3 mmol, 62%, 2 단계에 걸침)를 농후한 무색 오일로서 수득하였다.

[1275]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15–8.11 (m, 2H), 8.04–8.01 (m, 2H), 7.64–7.55 (m, 2H), 7.51–7.41 (m, 4H), 6.34 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 5.29 (dd,  $J$  = 5.5, 3.1 Hz, 1H), 4.89–4.85 (m, 1H), 4.78 (dd,  $J$  = 12.5, 3.2 Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J$  = 12.5, 4.5 Hz, 1H), 1.72 (d,  $J$  = 21.6 Hz, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -150.0.

[1276]

단계 2. (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-클로로-9H-퓨린-9-일)-2-(벤조일옥시메틸)-4-플루오로-4-메틸테트라히드로푸란-3-일 벤조에이트 (216)의 제조.

[1277]

2-아미노-6-클로로퓨린 (2.63 g, 15.5 mmol)을 질소 분위기 하에 t-BuOH (54 mL) 중에 혼탁시켰다. 반응 혼합물을  $30^\circ\text{C}$ 로 가열하고, 포타슘 tert-부톡시드 (1.69 g, 15.1 mmol)를 첨가하였다. 45분 후, 무수 MeCN (6 mL)

중에 용해된 브로모푸라노시드 2 (2.24 g, 5.12 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 65°C로 16시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (70 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 EtOAc (3 x 60mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (구배 PE/EtOAc 80:20에서 0:100 이어서 60:40에서 20:80)에 의해 2회 정제하여 생성물 216 (1.56 g, 2.96 mmol, 57%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1278] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05–8.02 (m, 2H), 7.95–7.92 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.53–7.41 (m, 3H), 7.35–7.30 (m, 2H), 6.43 (dd, J = 22.6, 9.1 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 5.34 (br s, 2H), 5.00 (dd, J = 11.9, 4.5 Hz, 1H), 4.79–4.73 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 11.9, 5.3 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 22.6 Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -157.0.

[1279] C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 MS (ESI) m/z 계산치 526.9; 실측치 527.0.

[1280] 단계 3. (2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(히드록시메틸)-4-메틸테트라하이드로푸란-3-올 (217)의 제조.

[1281] MeOH (9 mL) 중 화합물 216 (575 mg, 1.09 mmol)의 용액에 메틸아민 (무수 EtOH 중 33%, 1.7 mL, 1.81 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 투브에서 85°C로 16시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (구배 DCM/MeOH 100:0에서 85:15) 및 역상 칼럼 크로마토그래피 (구배 H<sub>2</sub>O/MeOH 100:0에서 0:100)에 의해 정제하여 생성물 217 (286 mg, 0.91 mmol, 84%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1282] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.06 (s, 1H), 6.11 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 24.4, 9.1 Hz, 1H), 4.07–4.01 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 3.04 (br s, 3H), 1.16 (d, J = 22.3 Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -163.7.

[1283] C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대한 MS (ESI) m/z 계산치 313.1; 실측치 313.2.

[1284] 단계 4. 이소프로필 (((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-아미노-6-(메틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-3-히드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트 (205)의 제조.

[1285] 질소 분위기 하의 0°C로 냉각된 건조 THF (4 mL) 중 화합물 217 (114 mg, 365 μmol)의 용액에 t-부틸 마그네슘 클로라이드 (THF 중 1.0 M, 0.66 mL, 660 μmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반한 다음, 실온에서 또 다른 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 후, 건조 THF (1 mL) 중에 용해된 이소프로필 ((R,S)-(펜타플루오로페녹시)-페녹시-포스포릴)-L-알라니네이트, 문현 [Ross, B.S., Reddy, P.G., Zhang, H.R., Rachakonda, S., and Sofia, M.J., J. Org. Chem., (2011)], (253 mg, 558 μmol)의 용액을 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분에 이어서 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (4 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 건조시키고, 여과하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (구배 DCM/MeOH 100:0에서 90:10) 및 역상 칼럼 크로마토그래피 (구배 H<sub>2</sub>O/MeOH 100:0에서 0:100)에 의해 정제하여 생성물 205 (부분입체이성질체의 혼합물, 101 mg, 174 μmol, 48%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1286] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.83 (s, 0.55H), 7.82 (s, 0.45H), 7.38–7.16 (m, 5H), 6.15 (d, J = 18.5 Hz, 0.45 H), (d, J = 18.8 Hz, 0.55 H), 4.99–4.88 (H<sub>2</sub>O와 중첩됨, m, 1H), 4.65–4.36 (m, 3H), 4.25–4.17 (m, 1H), 3.97–3.85 (m, 1H), 3.05 (br s, 3H), 1.32–1.28 (m, 3H), 1.25–1.15 (m, 9H). <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -162.8 (s), -163.3 (s). <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.10 (s), 3.99 (s).

[1287] C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>P [M+H]<sup>+</sup>에 대한 MS (ESI) m/z 계산치 582.2; 실측치 582.2.

[1288] 표 2는 화합물 207, 208, 209 및 210의 구조와 함께 각각의 화합물에 대한 상응하는 질량 스펙트럼 및 <sup>1</sup>H NMR을

예시한다. 화합물은 실시예 4에 제시된 일반적 방법을 통해 합성되었다.

표 2. 화합물 207, 208, 209 및 210의 질량 스펙트럼 및  $^1\text{H}$  NMR

화합물 No.	구조	$^1\text{H}$ NMR 및 질량 스펙트럼
207		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ ) $\delta$ 8.11 (s, 1H), 6.29 (d, $J$ = 16.9 Hz, 1H), 4.76 (dd, $J$ = 21.7, 9.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.87 (dd, $J$ = 13.1, 3.1 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 1.00 - 0.87 (m, 2H), 0.74 (td, $J$ = 4.6, 2.8 Hz, 2H). [M+H] <sup>+</sup> = 363.0
208		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ ) $\delta$ 8.16 (s, 1H), 6.30 (d, $J$ = 16.8 Hz, 1H), 4.76 (dd, $J$ = 21.6, 9.1 Hz, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.87 (dd, $J$ = 12.9, 2.9 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.00 (tt, $J$ = 7.0, 3.7 Hz, 2H), 1.21 (s, 4H), 1.03 - 0.86 (m, 4H), 0.77 (dt, $J$ = 5.5, 3.4 Hz, 4H). [M+H] <sup>+</sup> = 389.0
209		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ ) $\delta$ 8.05 (s, 1H), 6.25 (d, $J$ = 16.9 Hz, 1H), 4.77 (dd, $J$ = 21.8, 9.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.87 (dd, $J$ = 13.0, 3.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.21 (d, $J$ = 5.4 Hz, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.89 - 1.70 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.68 - 1.50 (m, 1H). [M+H] <sup>+</sup> = 377.0

[1290]

210		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ ) $\delta$ 8.08 (s, 1H), 6.28 (d, $J$ = 16.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, $J$ = 21.7, 9.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (dd, $J$ = 13.1, 3.2 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.19 (d, $J$ = 5.4 Hz, 1H), 2.03 (s, 4H). [M+H] <sup>+</sup> = 363.1
-----	--	--

[1291]

실시예 13. 본 발명의 화합물의 비제한적 예

본 발명의 화합물은 표 3 및 표 4의 것들을 포함한다. 본 발명의 예시적인 화합물의 화합물 번호, 구조 및 분자량이 또한 제시된다.

[1294]

표 3: 본 발명의 화합물

화합물 No.	구조	MW
1		336.3
2		605.6

[1295]

3		322.3
4		591.5
5		348.3
6		617.6

100		324.3
101		593.6
102		350.4
103		619.6

[1297]

104		336.4
105		605.6
106		310.3
107		579.5

[1298]

200		298.3
201		567.5
202		312.3
203		581.5

[1299]

[1300]

표 4. 본 발명의 추가의 화합물

204	
205	
206	
207	
208	

[1301]

209	
210	

[1302]

[1303] 실시예 14. 본 발명의 화합물은 뎅기 바이러스 제2형 및 황열 바이러스에 대해 활성이다

[1304]

본 발명의 화합물을 뎅기 바이러스 제2형 (DENV-2) 및 황열 (YFV)에 대한 활성에 대해 측정하였다. BHK21 세포에서의 바이러스-유도된 세포병변 효과 (CPE)의 억제 및 YFV 복제 후의 세포 생존율을 XTT 테트라졸륨 염료 염색에 의해 측정하였다. 세포 (웰당  $3 \times 10^3$  개 세포)를 98-웰 편평-바닥 조직 배양 플레이트에 시딩하고, 밤새 부착되도록 하였다. 밤새 인큐베이션한 후, 희석된 시험 화합물 및 감염-후 6일에 85 내지 95% 세포 사멸을 생성하는 미리 결정된 역가로 희석된 바이러스를 플레이트에 첨가하였다. 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 6일 동안 인큐베이션한 후, 세포 생존율을 XTT 염색에 의해 측정하였다. 세포 배양 플레이트의 광학 밀도를 소프트맥스 프로 (Softmax Pro) 4.6 소프트웨어를 사용하여 450 및 650 nm에서 분광광도계로 결정하였다. 바이러스-감염된 웰의 퍼센트 CPE 감소 및 비감염된 약물 대조군 웰의 퍼센트 세포 생존율을 계산하여, 4 파라미터 곡선 피트 분석을 사용하여 EC<sub>50</sub> 값을 결정하였다.

[1305]

결과는 표 5에 제공된다. 화합물 205는 DENV-2 검정에서 0.8 μM의 EC<sub>50</sub> 및 YFV 검정에서 1.2 μM의 EC<sub>50</sub> 값을 갖는 가장 강력한 화합물이다.

[1306]

표 5. DENV-2 및 YFV에 대한 선택된 화합물의 활성

화합물 No.	구조	DENV-2 EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	YFV EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
2		72.5	12.6
4		612.0	7.0
6		42.0	4.4/6
204		>2.1	>2.1
205		0.8	1.2

[1307]

206		1.83	2.3
-----	--	------	-----

[1308]

본 명세서는 본 발명의 실시양태와 관련하여 기재되었다. 본원의 교시를 고려하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 바람직한 목적을 위해 본 발명을 변형시킬 수 있을 것이며, 이러한 변경은 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 간주된다.