

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0004956

(43) 공개일자 2025년01월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07H 19/10 (2006.01) A61K 31/706 (2006.01)

(2006.01) A61K 31/7068 (2006.01) A61K 31/7072

A61K 31/7076 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

C07H 19/06 (2006.01) C07H 19/073 (2006.01)

C07H 19/12 (2006.01) C07H 19/16 (2006.01)

C07H 19/173 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07H 19/10 (2013.01)

A61K 31/706 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7034320

(22) 출원일자(국제) 2023년03월15일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년10월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2023/064373

(87) 국제공개번호 WO 2023/178133

국제공개일자 2023년09월21일

(30) 우선권주장

63/269,375 2022년03월15일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

롬 테라퓨틱스, 인크.

미국 02215 매사추세츠 보스턴 브루클린 애비뉴
201 스위트 1001

(72) 발명자

로메로, 돈나 엘.

미국 02215 매사추세츠 보스턴 브루클린 애비뉴
201 스위트 1001 롬 테라퓨틱스, 인크. 내

선더스, 올리버

미국 93727 캘리포니아 프레스노 노스 클로비스
애비뉴 1401 #106

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 이상남

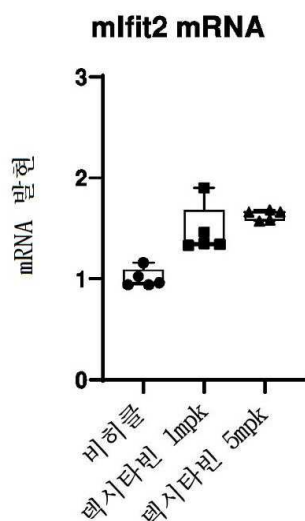
전체 청구항 수 : 총 106 항

(54) 발명의 명칭 질환을 치료하기 위한 화합물 및 방법

(57) 요약

본 발명은, 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 명세서에서 제공되는 관련 화합물을 사용하여, 의학적 장애, 예컨대, 암, 자가면역장애 및/또는 신경장애를 치료하고, LINE1 역전사효소 및/또는 HERV-K 역전사효소를 저해하기 위한 화합물, 조성물 및 방법을 제공한다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 31/7068 (2013.01)
A61K 31/7072 (2013.01)
A61K 31/7076 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07H 19/06 (2013.01)
C07H 19/073 (2013.01)
C07H 19/12 (2013.01)
C07H 19/16 (2013.01)
C07H 19/173 (2013.01)

(72) 발명자

비사치, 그레고리 스튜어트

미국 02360 매사추세츠 폴리마우스 시뷰 드라이브
95

잘러, 데니스

미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 카이 티파니 웨이
10

카펠러-리버만, 로사나

미국 02467 매사추세츠 체스트넛 힐 비컨 스트리트
86

(30) 우선권주장

63/354,620 2022년06월22일 미국(US)

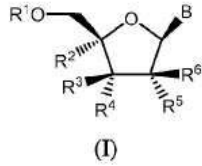
63/424,723 2022년11월11일 미국(US)

명세서

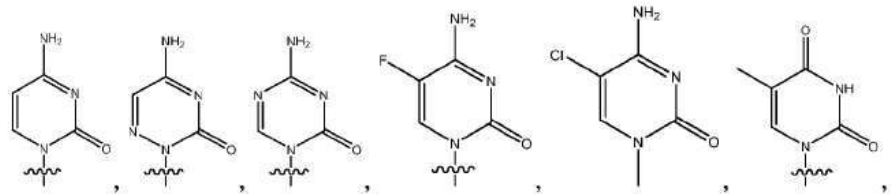
청구범위

청구항 1

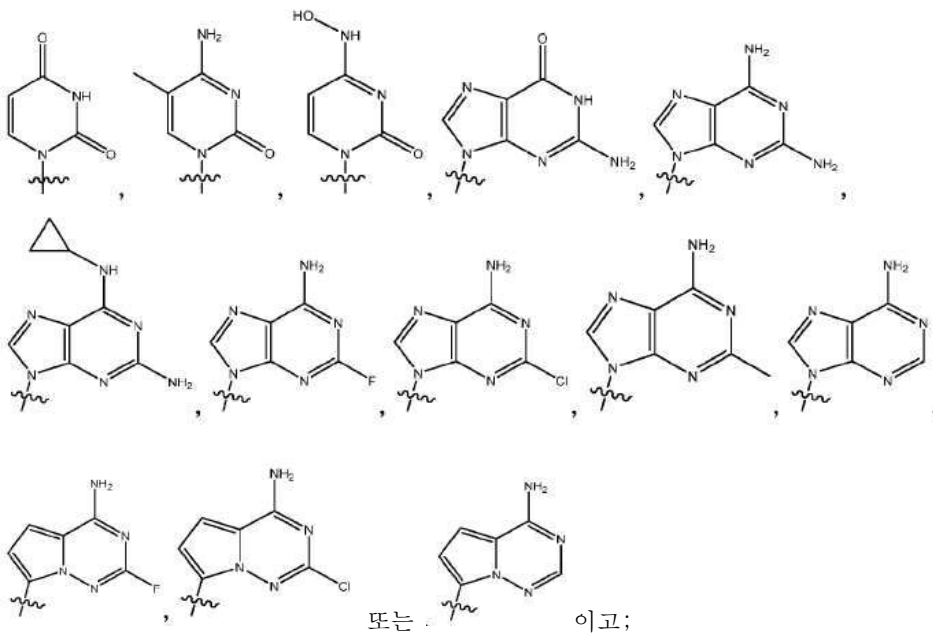
하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



식 중:



B는

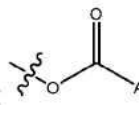


R¹은 -H 또는 이고;

Alk는 각 경우에 대해서 독립적으로 C₂-C₆ 지방족 기이고;

R²는 -H, C₁-C₆ 지방족, C₁-C₃ 할로지방족, C₁-C₃ 하이드록시알킬, 사이클로프로필, -CN, -N₃, -O-(C₁-C₃ 지방족), -F 또는 -Cl이고;

R³은 -H이고;

R^4 는 -OH, -Cl, -OCH₃, -F, -N₃ 또는  이고;

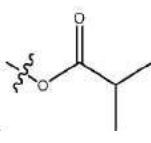
R^5 는 -H 또는 -F이고; 그리고

R^6 은 -H, -F, -Cl, C₁-C₆ 지방족, C₁-C₄ 할로지방족, -O-(C₁-C₄ 지방족), 사이클로프로필 또는 -OH이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^5 는 -H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

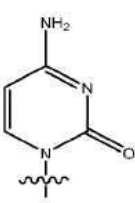
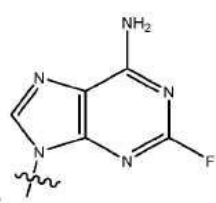
청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^4 는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 은 -H 또는 -F인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, B는 ,  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

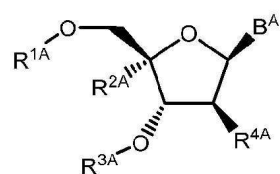
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 -CH₂Cl, -CH₂F 또는 -C≡CH인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 -CH₂Cl인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

하기 화학식 I-A에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(I-A)

식 중:

R^{1A} 는 $-C(O)R^{5A}$, 수소 또는 $-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)(OH)_2$ 이고;

R^{2A} 는 (i) 할로메틸, C_{1-3} 지방족 또는 사이클로프로필(이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체됨) 또는 (ii) $-N_3$ 이고;

R^{3A} 는 $-C(O)R^{5A}$ 또는 수소이고;

R^{4A} 는 할로, 수소 또는 $-OH$ 이고;

R^{5A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족, $-C(H)(R^{6A})-N(R^{7A})_2$, 페닐, $-CH_2$ -페닐 또는 수소를 나타내며; 각각의 페닐은 m 개의 R^{10A} 로 치환되고;

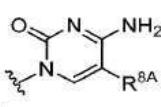
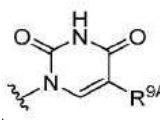
R^{6A} 는 C_{1-6} 알킬 또는 수소이되, 상기 C_{1-6} 알킬은 선택적으로 페닐로 치환되고;

R^{7A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)O(CH_2)$ 페닐 또는 $-C(O)O(CH_2)$ 플루오렌일을 나타내고;

R^{8A} 는 수소, 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이고;

R^{9A} 는 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이고;

R^{10A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 할로알킬 또는 할로를 나타내고;

B^A 는  또는  이고; 그리고

m 은 0, 1 또는 2이고;

단, R^{4A} 가 수소이면, R^{1A} 및 R^{3A} 중 적어도 하나는 $-C(O)R^{5A}$ 이고; 그리고

단, R^{3A} 가 수소이고, R^{4A} 가 할로 또는 $-OH$ 이고, R^{1A} 가 수소 또는 $-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)(OH)_2$ 이면, R^{8A} 는 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다.

청구항 9

제8항에 있어서, R^{1A} 는 $-C(O)R^{5A}$ 인, 화합물.

청구항 10

제8항에 있어서, R^{1A} 는 수소인, 화합물.

청구항 11

제8항에 있어서, R^{1A} 는 $-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)(OH)_2$ 인, 화합물.

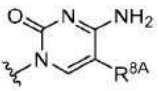
청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는 할로인, 화합물.

청구항 13

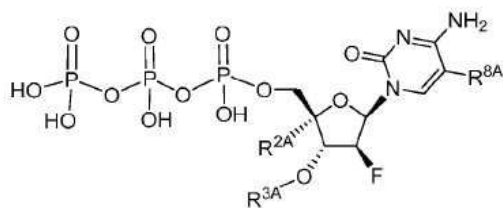
제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4A} 는 플루오로인, 화합물.

청구항 14

제8항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, B^A 는 인, 화합물.

청구항 15

제8항에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는, 화합물:



청구항 16

제8항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^{8A} 는 할로인, 화합물.

청구항 17

제8항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^{8A} 는 플루오로인, 화합물.

청구항 18

제8항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2A} 는 할로메틸인, 화합물.

청구항 19

제8항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2A} 는 할로메틸이되, 1개 이상의 수소가 중수소로 대체되는, 화합물.

청구항 20

제8항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2A} 는 $-CH_2F$ 인, 화합물.

청구항 21

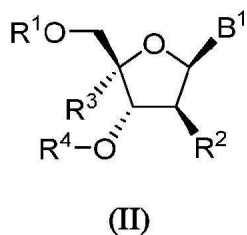
제8항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3A} 는 $-C(O)R^{5A}$ 인, 화합물.

청구항 22

제8항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3A} 는 수소인, 화합물.

청구항 23

제8항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 II로 표시되거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



식 중:

R^1 및 R^4 는 독립적으로 $-C(O)R^5$ 또는 수소를 나타내되; 단, R^1 및 R^4 중 적어도 하나는 $-C(O)R^5$ 이고;

R^2 는 할로, 수소 또는 $-OH$ 이고;

R^3 은 할로메틸, C_{1-3} 지방족 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체되고;

R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족, $-C(H)(R^6)-N(R^7)_2$, 페닐, $-CH_2$ -페닐 또는 수소를 나타내되; 각각의 페닐은 m 개의 R^{10} 으로 치환되고;

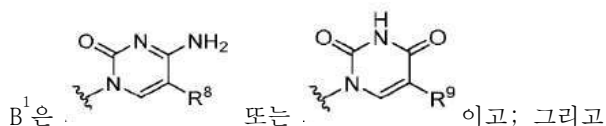
R^6 은 C_{1-6} 알킬 또는 수소이되, 상기 C_{1-6} 알킬은 선택적으로 페닐로 치환되고;

R^7 은 각 경우에 대해서 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)O(CH_2)$ 페닐 또는 $-C(O)O(CH_2)$ 플루오렌일을 나타내고;

R^8 은 수소, 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이고;

R^9 는 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이고;

R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 할로알킬 또는 할로를 나타내고;



m 은 0, 1 또는 2이다.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 II의 화합물인, 화합물.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, R^1 은 $-C(O)R^5$ 이고 R^4 는 수소인, 화합물.

청구항 26

제23항 또는 제24항에 있어서, R^1 은 수소이고 R^4 는 $-C(O)R^5$ 인, 화합물.

청구항 27

제23항 또는 제24항에 있어서, R^1 및 R^4 는 $-C(O)R^5$ 인, 화합물.

청구항 28

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 할로인, 화합물.

청구항 29

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 플루오로인, 화합물.

청구항 30

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 수소인, 화합물.

청구항 31

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 -OH인, 화합물.

청구항 32

제23항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 할로메틸인, 화합물.

청구항 33

제23항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 -CH₂Cl 또는 -CH₂F인, 화합물.

청구항 34

제23항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 -CH₂Cl인, 화합물.

청구항 35

제23항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 C₁₋₃ 지방족 또는 사이클로프로필인, 화합물.

청구항 36

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 -C(H)(R⁶)-N(R⁷)₂, 페닐 또는 -CH₂-페닐이되; 각각의 페닐은 m개의 R¹⁰으로 치환되는, 화합물.

청구항 37

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 C₁₋₂₀ 지방족, C₁₋₂₀ 할로지방족 또는 수소인, 화합물.

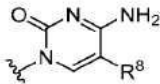
청구항 38

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 C₁₋₃ 알킬인, 화합물.

청구항 39

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 C₁₋₈ 알킬인, 화합물.

청구항 40

제23항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, B¹은 인, 화합물.

청구항 41

제23항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 은 수소인, 화합물.

청구항 42

제23항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 은 할로인, 화합물.

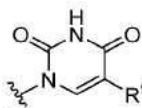
청구항 43

제23항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 은 플루오로인, 화합물.

청구항 44

제23항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 은 $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 인, 화합물.

청구항 45



제23항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, B^1 은 인, 화합물.

청구항 46

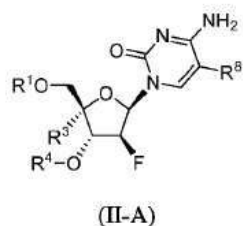
제23항 내지 제39항 및 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^9 은 할로인, 화합물.

청구항 47

제23항 내지 제39항 및 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^9 은 $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 인, 화합물.

청구항 48

제8항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 II-A로 표시되거나 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



식 중:

R^1 및 R^4 는 $-C(O)R^5$ 이고;

R^3 은 할로메틸이고;

R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족, $-C(H)(R^6)-N(R^7)_2$, 페닐 또는 $-CH_2$ -페닐을 나타내되; 각각의 페닐은 m개의 R^{10} 으로 치환되고;

R^6 은 C_{1-6} 알킬 또는 수소이되, 상기 C_{1-6} 알킬은 선택적으로 페닐로 치환되고;

R^7 은 각 경우에 대해서 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)O(CH_2)$ 페닐 또는

$-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)\text{플루오렌일}$ 을 나타내고;

R^8 은 할로 또는 $-\text{CF}_3$ 이고;

R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 할로알킬 또는 할로를 나타내고; 그리고

m 은 0, 1 또는 2이다.

청구항 49

제48항에 있어서, R^3 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{F}$ 인, 화합물.

청구항 50

제48항에 있어서, R^3 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 인, 화합물.

청구항 51

제48항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 C_{1-4} 알킬인, 화합물.

청구항 52

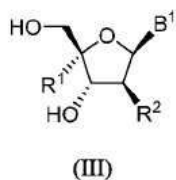
제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 은 할로인, 화합물.

청구항 53

제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^8 은 플루오로인, 화합물.

청구항 54

제8항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 III으로 표시되거나 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:

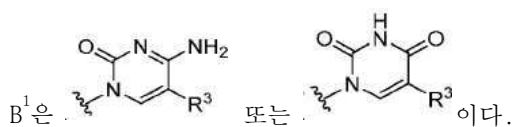


식 중:

R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 또는 사이클로프로필이되; 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체되고;

R^2 는 플루오로 또는 $-\text{OH}$ 이고;

R^3 은 할로, $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이고; 그리고



청구항 55

제54항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 III의 화합물인, 화합물.

청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{F}$ 인, 화합물.

청구항 57

제54항 또는 제55항에 있어서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 인, 화합물.

청구항 58

제54항 또는 제55항에 있어서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 인, 화합물.

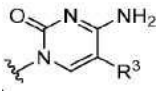
청구항 59

제54항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 플루오로인, 화합물.

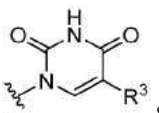
청구항 60

제54항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 $-\text{OH}$ 인, 화합물.

청구항 61

제54항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, B^1 은 인, 화합물.

청구항 62

제54항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, B^1 은 인, 화합물.

청구항 63

제54항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 할로인, 화합물.

청구항 64

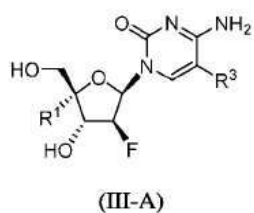
제54항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 플루오로인, 화합물.

청구항 65

제54항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CF}_3$ 인, 화합물.

청구항 66

제8항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 III-A로 표시되거나 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



식 중:

R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{F}$ 이되; 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체되고; 그리고

R^3 은 할로 또는 $-\text{CF}_3$ 이다.

청구항 67

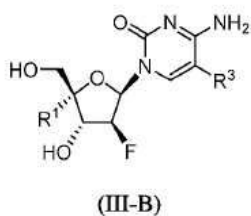
제66항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 III-A의 화합물인, 화합물.

청구항 68

제66항 또는 제67항에 있어서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{F}$ 인, 화합물.

청구항 69

제8항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 III-B로 표시되거나 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



식 중:

R^1 은 $-\text{N}_3$ 이고; 그리고

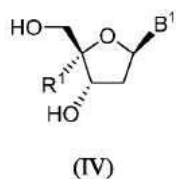
R^3 은 할로 또는 $-\text{CF}_3$ 이다.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 III-B의 화합물인, 화합물.

청구항 71

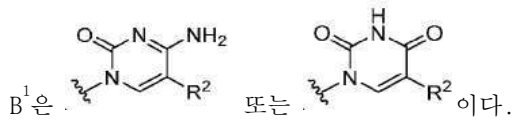
하기 화학식 IV로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



식 중:

R^1 은 (i) $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 또는 사이클로프로필(이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체됨) 또는 (ii) $-\text{N}_3$ 이고;

R^2 는 수소, 할로 또는 $-\text{CF}_3$ 이고; 그리고



청구항 72

제71항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IV의 화합물인, 화합물.

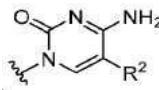
청구항 73

제71항 또는 제72항에 있어서, R¹은 -CH₂Cl 또는 -CH₂F인, 화합물.

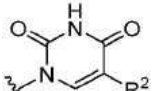
청구항 74

제71항 또는 제72항에 있어서, R¹은 -CH₂CH₃인, 화합물.

청구항 75

제71항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, B¹은  인, 화합물.

청구항 76

제71항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, B¹은  인, 화합물.

청구항 77

제71항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 수소인, 화합물.

청구항 78

제71항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 할로인, 화합물.

청구항 79

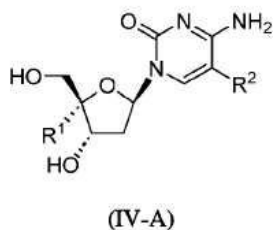
제71항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 플루오로인, 화합물.

청구항 80

제71항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 -CF₃인, 화합물.

청구항 81

제71항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IV-A로 표시되거나 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



식 중:

R^1 은 (i) $-CH_2Cl$, $-CH_2F$ 또는 $-CH_2Br$ (이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체됨) 또는 (ii) $-N_3$ 이고; 그리고

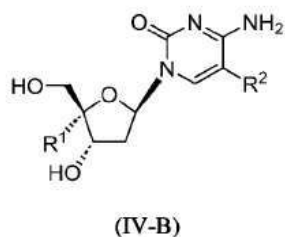
R^2 는 수소 또는 할로이다.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IV-A의 화합물인, 화합물.

청구항 83

제71항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IV-B로 표시되거나 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



식 중:

R^1 은 $-CH_2Cl$, $-CH_2F$ 또는 $-CH_2Br$ 이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체되고; 그리고

R^2 는 F이다.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IV-B의 화합물인, 화합물.

청구항 85

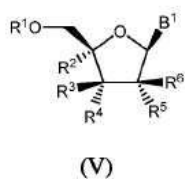
본 명세서에서의 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 또는 1-D에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 86

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 담체, 부형제 및/또는 비히클을 포함하는, 약제학적 조성물.

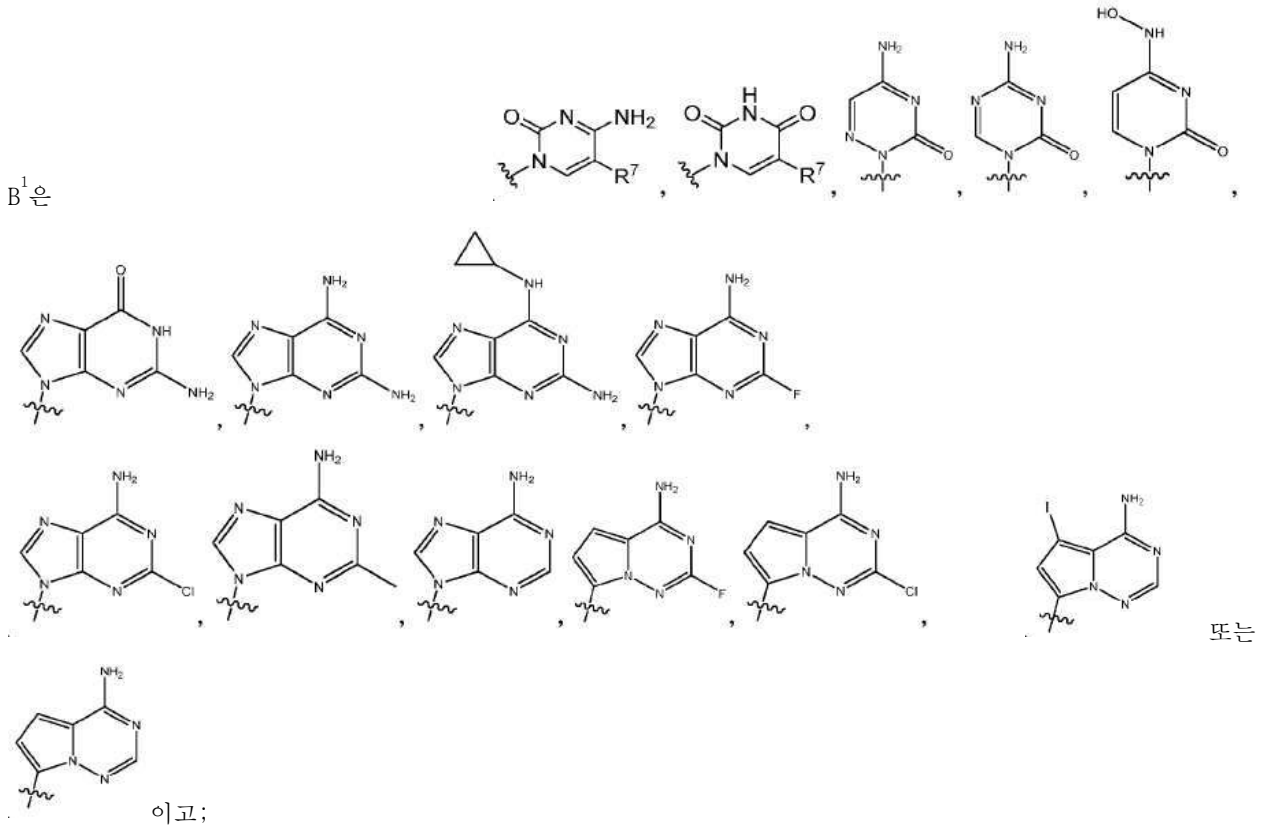
청구항 87

암, 자가면역장애 및 신경장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 장애를 치료하기 위하여, 치료를 필요로 하는 대상체게 치료적 유효량의 하기 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하되, 화학식 V는 하기로 표시되거나 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 방법:



식 중:

B¹은



R¹은 -H, -C(O)R⁸ 또는 -P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)(OH)₂이고;

R²는 -H, C₁-C₆ 지방족, C₁-C₃ 할로지방족, C₁-C₃ 하이드록시알킬, -CH₂NH₂, -CH₂SH, -CH₂S-(C₁-C₃ 지방족), 사이클로프로필, -CN, -C(O)NH₂, -N₃, -O-(C₁-C₃ 지방족), -O-(C₁-C₃ 할로지방족), -S-(C₁-C₃ 지방족), -F 또는 -Cl이되; 각각의 상기 C₁-C₆ 지방족, C₁-C₃ 할로지방족 및 사이클로프로필은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체되고;

R³은 -H 또는 -OH이고;

R⁴는 -OH, -Cl, -OCH₃, -F, -N₃ 또는 -OC(O)R⁸이고;

R⁵는 -H 또는 -F이고;

R⁶은 -H, -F, -Cl, C₁-C₆ 지방족, C₁-C₄ 할로지방족, -O-(C₁-C₄ 지방족), 사이클로프로필 또는 -OH이고;

R⁷은 수소, 할로, -CH₃ 또는 -CF₃이고;

R⁸은 각 경우에 대해서 독립적으로 C₁₋₂₀ 지방족, C₁₋₂₀ 할로지방족, -C(H)(R⁹)-N(R¹⁰)₂, 페닐, -CH₂-페닐 또는 수소를 나타내되; 각각의 페닐은 m개의 R¹¹로 치환되고;

R⁹는 C₁₋₆ 알킬 또는 수소이되, 상기 C₁₋₆ 알킬은 선택적으로 페닐로 치환되고;

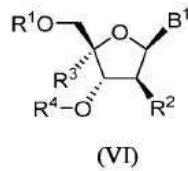
R¹⁰은 각 경우에 대해서 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, -C(O)CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)O(CH₂)페닐 또는 -C(O)O(CH₂)플루오렌일을 나타내고;

R¹¹은 각 경우에 대해서 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕실, C₁₋₆ 할로알킬 또는 할로를 나타내고; 그리고

m은 0, 1 또는 2이다.

청구항 88

제87항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VI에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 방법:



식 중:

R^1 및 R^4 는 독립적으로 $-C(O)R^5$ 또는 수소를 나타내고;

R^2 는 할로, 수소 또는 $-OH$ 이고;

R^3 은 할로메틸, C_{1-3} 지방족 또는 사이클로프로필이되; 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체되고;

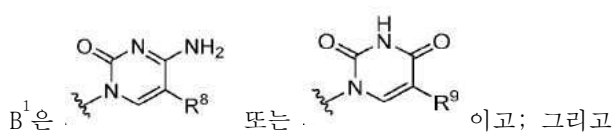
R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족, $-C(H)(R^6)-N(R^7)_2$, 페닐, $-CH_2$ -페닐 또는 수소를 나타내되; 각각의 페닐은 m개의 R^{10} 으로 치환되고;

R^6 은 C_{1-6} 알킬 또는 수소이되, 상기 C_{1-6} 알킬은 선택적으로 페닐로 치환되고;

R^7 은 각 경우에 대해서 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $C(O)OC(CH_3)_3$, $C(O)O(CH_2)$ 페닐, 또는 $C(O)O(CH_2)$ 플루오렌일을 나타내고;

R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 를 나타내고;

R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 할로알킬 또는 할로를 나타내고;



m은 0, 1 또는 2이다.

청구항 89

제87항에 있어서, 상기 화합물은 본 명세서에서 표 1, 1-A, 1-B, 1-C, 1-D, 2, 2-A, 2-B 또는 2-C에서의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 90

암, 자가면역장애 및 신경장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 장애를 치료하기 위하여, 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제86항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 91

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 유효량의 추가의 치료제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 92

암, 자가면역장애 및 신경장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 앓고 있는 대상체에서 LINE1 역전사효소 활성을 저해하는 방법으로서, 상기 LINE1 역전사효소의 활성을 저해하기 위하여, LINE1 역전사효소를 유효량의 제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제86항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 93

대상체에서 LINE1 역전사효소 활성을 저해하는 방법으로서, 상기 LINE1 역전사효소의 활성을 저해하기 위하여, LINE1 역전사효소를 유효량의 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제86항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 94

제92항 또는 제93항에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에서 HERV-K 역전사효소 활성을 저해하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 95

암, 자가면역장애 및 신경장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 앓고 있는 대상체에서 HERV-K 역전사효소 활성을 저해하는 방법으로서, 상기 HERV-K 역전사효소의 활성을 저해하기 위하여, HERV-K 역전사효소를 유효량의 제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제86항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 96

대상체에서 HERV-K 역전사효소 활성을 저해하는 방법으로서, 상기 HERV-K 역전사효소의 활성을 저해하기 위하여, HERV-K 역전사효소를 유효량의 제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제86항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 97

제87항 내지 제92항, 제94항, 제95항 및 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장애는 암인, 방법.

청구항 98

제97항에 있어서, 상기 암은 유방암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 전립선암, 고환암, 폐암, 백혈병, 두경부암, 구강암, 식도암, 위암, 담관암, 담낭암, 방광암, 요로암, 결장암, 직장암 갑상선암, 췌장암, 신장암, 간암, 뇌암, 피부암 또는 안구암인, 방법.

청구항 99

제87항 내지 제92항, 제94항, 제95항 및 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장애는 자가면역장애인, 방법.

청구항 100

제99항에 있어서, 상기 자가면역장애는 아이카디-쿠티에레스 증후군, 류머티스성 관절염, 건선, 전신성 홍반 루푸스(SLE), 피부 홍반 루푸스(CLE), 이식편대숙주질환, 경피증, 제I형 당뇨병, 피부근육염, 염증성 장질환, 췌양성 결장염, 크론병, 혈관염 및 쇼그렌 증후군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 101

제99항에 있어서, 상기 자가면역장애는 전신성 홍반 루푸스(SLE)인, 방법.

청구항 102

제87항 내지 제92항, 제94항, 제95항 및 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장애는 신경장애인, 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 신경장애는 알츠하이머병, 근위축성 측색경화증(ALS), 다발성 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 말초 신경병증, 연령 관련 황반변성, 크로이츠펠트-야콥병, 뇌졸중, 프라이온병, 전두측두엽성 치매, 픽병, 진행성 핵상마비, 척수소뇌성 실조증, 루이소체병, 치매, 다계통 위축증, 뇌전증, 양극성 장애, 조현병, 불안장애 또는 주요 우울증인, 방법.

청구항 104

제87항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 (i) LINE1 RNA, LINE1 ORF1 폴리펩타이드 및/또는 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 상승된 발현; 및/또는 (ii) LINE1 역전사효소의 상승된 활성을 갖는, 방법.

청구항 105

제87항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 (i) HERV-K RNA의 발현 및/또는 (ii) HERV-K 역전사효소의 활성을 갖는, 방법.

청구항 106

제87항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본 출원은 미국 특허 가출원 일련번호 63/424,723(출원일: 2022년 11월 11일); 미국 특허 가출원 일련번호 63/354,620(출원일: 2022년 6월 22일); 및 미국 특허 가출원 일련번호 63/269,375(출원일: 2022년 3월 15일)에 대한 이익 및 우선권을 주장하며; 이들 각각의 내용은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0003] 전자적 서열목록에 대한 참조

[0004] 본 출원은 XML 형식으로 특허 센터를 통해서 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며 이의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다. 2023년 3월 9일 자로 작성된 상기 XML 사본은 명칭이 198109_seqlist.xml이고 크기가 11,441 바이트이다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은, 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 명세서에서 제공되는 관련 화합물을 사용하여, 의학적 장애, 예컨대, 암, 자가면역장애 및/또는 신경장애를 치료하고, LINE1 역전사효소 및/또는 HERV-K 역전사효소를 조절하기 위한 화합물, 조성물 및 방법을 제공한다.

배경 기술

[0007] 전이성 요소(transposable element)(또는 트랜스포손)는 게놈 내에서 이동할 수 있는 능력을 갖는 게놈 DNA 서열이며, 이는 그의 조직을 변경하고, 그의 크기를 증가시키고, 복제 및 중복을 생성한다. (Ukadike and Mustelin, *J. Clin. Med.*, 10:856 (2021)). 이러한 게놈 서열은 수백만 년 전 인간 조상을 감염시킨 외인성 레트로바이러스 또는 인간 생식계열 게놈에 봉입되고 복제할 수 있는 능력을 보유하는 레트로바이러스의 고대 후손에 의한 감염에 의해 인간 게놈에 도입된 것으로 여겨진다. (Ukadike and Mustelin, 2021).

[0008] 길게 산재된 핵 요소 1(Long Interspersed Nuclear Element 1: LINE-1)은 일부 유기체의 DNA에서 클래스 I 전이성 요소이고 인간 게놈의 약 17%를 구성한다. LINE-1은 2개의 개방 판독 프레임인 ORF1 및 ORF2를 보유하고 있으며, 이는 각각 핵산 사폐론 활성을 갖는 ORF1p과, ORF2p를 암호화하고, 역전사효소(RT) 활성 및 엔도뉴클레아제 활성을 갖는다. (문헌[Babushok and Kazazian, *Hum. Mut.* 28:527-539, (2007)]에서 검토됨). LINE-1 역전위 활성은 ORF2p에 의해 매개된다. 인간 게놈 내의 대부분의 LINE-1 요소는 불활성화 돌연변이를 함유하지만, 작은 퍼센트의 LINE-1 요소는 온전하며, 역전위 능력을 보유하였다. 이러한 능력은 개인마다 그리고 개인 내 세포 유형마다 다르다. 활성 LINE-1 요소는 삽입, 결실, 재배열 및 재조합을 통해 게놈을 파괴하는 것으로 생각된다. (Garcia-Perez et al, *Development*, 143:4101-4114 (2016)). LINE-1 활성은 보통 DNA 메틸화, 히스톤 변형 및 piRNA에 의해 생식계열에서 엄격하게 조절된다.

- [0009] 레트로트랜스포손은 특히 암, 자가면역질환, 신경장애 및 노화와 같은 많은 질환의 발병기전과 연관된 전이성 요소이다. (Zhang, et al, *Frontiers in Cell and Dev. Bio.*, 8:657 (Aug. 2020); Kuriyama et al, *Nature: Scientific Reports*, 11:23146 (2021)). LINE-1 RNA 및 단백질 과발현은 세포자멸사, DNA 손상 및 복구, 및 세포 가소성을 촉진할 수 있으며, 이는 종양 진행을 촉진할 수 있다. 또한, 게놈 저메틸화는 1형 인터페론의 과생산을 특징으로 하는 전염증성 반응을 유도할 수 있는 반복 서열의 발현을 유도할 수 있다. (Zhang, 2020).
- [0010] 병원성 인터페론 생산은 I형 인터페론병증의 특징적인 특징이다. 이는 발생률이 1:10,000 내지 1:1,000,000인 희귀 유전 질환을 포함한다. I형 인터페론의 병리학적 유도는, 다른 기관계 중에서도, 신경계, 폐 및 혈관에 영향을 미칠 수 있는 전신 염증을 초래하는 면역계 과활성화를 유발한다. (Nesterova et al. "Congenital and Acquired Interferonopathies: Differentiated Approaches to Interferon Therapy". *Innate Immunity in Health and Disease*, Ed. Saxena and Prakash, IntechOpen, 2020). 아이카디-쿠티에레스 증후군(AGS)은 항상성 세포질 핵산 올리고머를 유지하는 데 중요한 유전자의 돌연변이에 의해 유발되는 단일원성 염증성 뇌근육병증이다. 그 결과, 세포질 핵산 축적의 수준의 증가는 인터페론 반응의 강화를 초래한다. LINE-1 역전사효소의 이중 가닥 DNA 산물은 DNA 감지 수용체, 예컨대 cGAS의 잠재적 촉발제이며, 이는 I형 인터페론 생산을 유도하는 STING 경로를 활성화시키는 DNA 센서이다. (Zhao, *J. Autoimmunity*, 90:105-115 (2018)). LINE-1 역전사효소 산물은 AGS 환자에서 전염증성 핵산의 1차 공급원으로서 연루되어 있었다. 3가지 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제의 조합을 12개월 동안 AGS 환자에게 투여하면 전신 인터페론 반응이 효과적으로 감소되었다. AGS를 담당하는 병원성 인터페론 반응은 또한 SLE의 발병기전에 연루되어 있었으며, 여러 사례 연구에서는 TREX1과 같은 핵산 대사효소의 저형태 대립유전자에 의해 구동되는 SLE의 단일 유전자 형태를 식별했다.
- [0011] 저메틸화되고 고도로 발현된 LINE-1은 전신성 홍반 루푸스(SLE), 피부 루푸스, 쇼그렌 증후군(SS) 및 건선과 같은 자가면역질환 환자에서 많이 발견되었다. (Zhang et al). LINE-1은 또한 피부근육염(DM) 환자에서 유의하게 상향조절되며 인터페론 α 와 인터페론 β 의 수치가 유의하게 상승하는 것으로 확인되었다. (Kuriyama et al, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 84(4):1103-1105 (2020)).
- [0012] LINE-1은 또한 모세혈관확장성 운동실조증(AT), 레트 증후군, 프리드라이히 운동실조증, 핵주위 마비, 근위축성 측삭 경화증, 전두측두엽성 치매 및 조현병과 같은 신경장애에 연루되어 있었다. 이러한 각 질환에서 증가된 역전위 및 상승된 수준의 1형 인터페론이 확인되었다. LINE-1은 또한 노화 과정 및 전측두엽성 변성과 연루되어 있다. (Zhang, 2020).
- [0013] 암은 이 질환을 치료하기 위해 문헌에 보고된 상당한 연구 노력과 과학적 진보에도 불구하고 여전히 상당한 건강 문제이다. 전립선암, 유방암 및 폐암을 포함하는 고형 종양은 전세계 인구에서 매우 널리 퍼져 있다. 백혈병과 림프종은 또한 새로운 암 진단의 상당한 비율을 차지한다. 이러한 암에 대한 현재의 치료 옵션은 모든 환자에게 효과적이지 않고/않거나 상당한 부작용을 가질 수 있다. 암 치료에서 이러한 충족되지 않은 요구를 해결하기 위해 새로운 요법이 필요하다.
- [0014] 높은 LINE-1 활성은 많은 종양 조직에서 발견되었다. LINE-1 RT는 게놈 DNA의 닉킹(nicking)에 이어서 역전사 및 LINE-1의 게놈 내로의 삽입을 포함하는 표적-부위-프라이밍된 역전사(TPRT)로 지칭되는 절차를 사용한다. LINE-1 매개 유전자 재배열은 종양유전자 증폭을 촉발시킬 수 있다. 또한, LINE-1은 종양 억제 유전자의 결실을 매개할 수 있다(Zhang, 2020). 활성 LINE-1 요소의 RNA 간섭-의존적 침묵을 통한 또는 RT 저해 화합물의 사용을 통한 암 세포에서의 LINE-1 RT의 저해는 암 세포 증식을 감소시키고, 암 세포 분화를 촉진시키고, 특정 동물 모델에서 종양 진행을 지연시킬 수 있다. (Sciamann et al, *Frontiers in Chemistry*, 4:6 (Feb. 2016)). LINE1은 또한 종양 전이를 촉진시키는 것으로 나타났다. 또한, 종양 미세환경에서 1형 인터페론의 만성적인 생산은 인터페론 신호전달의 치료적 차단으로 면역감시체계(immunosurveillance)에 대한 내성과 연결되어 항암 면역 반응을 증가시켰다.
- [0015] 인간 내인성 레트로바이러스(HERV)는 인간 게놈의 거의 8%를 구성하고, 레트로바이러스의 생식세포계열로의 고대 통합으로부터 유래된 것으로 여겨진다. HERV의 생물학은 제대로 정의되지 않았지만, 암, 자가면역, 신경퇴행성 질환 및 노화와 같은 다양한 질환에서 병리학적 역할을 뒷받침하는 증거가 축적되고 있다. 기능적 단백질은 비정상 HERV-K 발현에 기인하는 병리학에 대한 기여일 수 있는 역전사효소(RT)를 포함하는 HERV-인코딩된 유전자에 의해 생산된다.
- [0016] HERV는 착상전 배아의 유전자 조절 네트워크를 재배선함으로써 초기 발달에 역할을 한다(Fu et al, *Biomolecules*, 11(6):829 (2021)). HERV 발현은 미분화 상태의 특징, 표현형 가소성 및 줄기 세포 특성의 획득 (Balestrieri et al, *Frontiers in Microbiology*, 9:1448 (2018)); 공격적인 암 및 불량한 환자 결과와 관련된

형질인 것으로 보인다. HERV 발현은 정상 성인 조직에서 통상적으로 엄중하게 조절되지만, 암(Downey et al, *Int. J. Cancer*, 137(6):1249-1257 (2015)), 염증성 질환(Greenig, *PeerJ* 7:e6711 (2019)), 신경질환(Kury et al, *Trends Mol. Med.*, 24(4):379-394 (2018)), 노화(Gorbunova et al, *Nature*, 596(7870):43-53 (2021)) 및 바이러스 질환(Romer, *Frontiers in Neuroscience*, 15:648629-648629 (2021))에서 비정상적으로 발현되는 것으로 보고된다. 다양한 고형 및 액상 종양 유형에서 HERV-K[HML-2(인간 내인성 MMTV-유사) 서브타입 유래 mRNA 및 단백질의 상향조절에 대한 수많은 보고가 있다(Dervan et al, *Front. Onc.*, 11:658489 (2021); Hohn et al, *Front. Onc.*, 3:246 (2013)). 내인성 레트로바이러스와 연관된 질환 및 질환 상태 동안 HERV 인코딩된 단백질의 발현은 항-레트로바이러스 요법이 이러한 병태의 관리에서 조사될 수 있었음을 시사한다.

[0017] 따라서, 암, 자가면역질환, 신경장애, 노화 및 노화와 연관된 질환과 같은 의학적 장애를 치료하기 위한 개선된 효능 및/또는 감소된 부작용을 제공하는 새로운 치료 방법에 대한 필요성이 존재한다. 본 발명은 전술한 필요성을 해결하고 다른 관련된 이점을 제공한다.

발명의 내용

[0018] 본 명세서에서는, 다른 용도 중에서도, 암, 자가면역장애 및/또는 신경장애의 치료에 유용한 화합물 및 조성물이 제공된다. 화합물은 LINE1 역전사효소 활성 및/또는 HERV-K 역전사효소 활성을 저해한다. 화합물은 약제학적 조성물에서 제형화될 수 있다. LINE1 역전사효소 활성을 저해하는 방법 및 치료 방법이 제공된다.

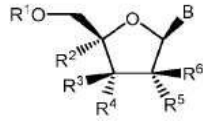
[0019] 본 개시내용의 일 양상은 LINE1 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성, LINE1 역전사효소를 저해하기 위한 선택성, 및 화합물을 경구 투여 약제로서 사용하기에 매우 적합하게 만드는 우수한 물리적 특성을 포함하는 특성의 우수한 조합을 갖는 화합물을 제공한다. LINE1 역전사효소를 저해하기 위한 선택성은 LINE1 역전사효소를 저해하면서 DNA 중합효소(예를 들어, α , β 및 γ)에 대해 실질적으로 적은 저해 활성을 갖는 화합물의 능력에 따라서 특성규명될 수 있다. 부분적으로, DNA 중합효소, 예컨대, DNA 중합효소 감마의 저해는 미토콘드리아 독성의 형태로 독성을 초래할 수 있기 때문에, LINE1 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성을 나타내면서 DNA 중합효소에 대해 실질적으로 적은 저해 활성을 갖는 화합물은 중요한 발견 및 상당한 과학적 진보이다. DNA 중합효소에 대한 낮은 저해 활성과 조합된 LINE1 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성은 대상 화합물에 대한 높은 치료 지표에 기여하고, 이에 의해서 의료 요법에서 화합물에 대한 우수한 성능 프로파일을 제공한다. 여기에서의 실험 결과는 이들 이점을 입증한다.

[0020] 본 개시내용의 또 다른 양상은 LINE1 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성, LINE1 역전사효소를 저해하기 위한 선택성, 염증 조직에서 병원성 인터페론 반응의 강력한 저해, 및 화합물을 경구 투여 의약품으로 사용하기에 적절하게 하는 우수한 물리적 특성을 포함한 우수한 특성 조합을 갖는 화합물을 제공한다. 위에서 기재된 바와 같이, LINE1 역전사효소를 저해하기 위한 선택성은 DNA 중합효소(예를 들어, α , β 및 γ)에 대한 저해 활성이 상당히 낮은 반면 LINE1 역전사효소를 저해하는 화합물의 능력에 따라 특성규명될 수 있다. 부분적으로, DNA 중합효소, 예컨대, DNA 중합효소 감마의 저해는 미토콘드리아 독성의 형태로 독성을 초래할 수 있기 때문에, LINE1 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성을 나타내면서 DNA 중합효소에 대해 실질적으로 적은 저해 활성을 갖는 화합물은 중요한 발견 및 상당한 과학적 진보이다. 염증 조직에서 병원성 인터페론 반응의 강력한 저해를 갖는 화합물은 암, 자가면역질환(예를 들어, SLE 및 CLE), 신경장애, 노화 및 노화와 연관된 질환을 치료하는 데 유용하다. DNA 중합효소(예를 들어, α , β 및 γ)에 대한 낮은 저해 활성과 조합하여 LINE1 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성은 대상 화합물에 대한 높은 치료 지표에 기여하고, 이에 의해서 의료 요법에서 화합물에 대한 우수한 성능 프로파일을 제공한다.

[0021] 본 개시내용의 또 다른 양상은 HERV-K 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성, HERV-K 역전사효소를 저해하기 위한 선택성, 및 화합물을 경구 투여 의약품으로 사용하기에 적절하게 하는 우수한 물리적 특성을 포함한 우수한 특성 조합을 갖는 화합물을 제공한다. HERV-K 역전사효소를 저해하기 위한 선택성은 HERV-K 역전사효소를 저해하면서 DNA 중합효소(예를 들어, α , β 및 γ)에 대해 실질적으로 적은 저해 활성을 갖는 화합물의 능력에 따라서 특성규명될 수 있다. 부분적으로, DNA 중합효소, 예컨대, DNA 중합효소 감마의 저해는 미토콘드리아 독성의 형태로 독성을 초래할 수 있기 때문에, HERV-K 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성을 나타내면서 DNA 중합효소에 대해 실질적으로 적은 저해 활성을 갖는 화합물은 중요한 상당한 과학적 진보이다. HERV-K 역전사효소의 강력한 저해제인 화합물은 HERV-K 역전사효소 연관 장애를 치료하는 데 유용하다. DNA 중합효소에 대한 낮은 저해 활성과 조합하여 HERV-K 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성은 대상 화합물에 대한 높은 치료 지표에 기여하고, 이에 의해서 의료 요법에서 화합물에 대한 우수한 성능 프로파일을 제공한다.

[0022] 따라서, 본 개시내용의 일 양상은 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공

한다:



(I)

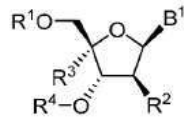
[0023]

[0024]

식 중, B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 본 명세서에 기재된 바와 같다. 또한 본 명세서에서는 화학식 I 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0025]

본 개시내용의 또 다른 양상은 하기 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 같은 화합물의 집합물을 제공한다:



(II)

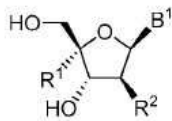
[0026]

[0027]

여기서 변수는 본 명세서에 기재된 바와 같다. 또한 본 명세서에서는 화학식 II의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0028]

본 개시내용의 또 다른 양상은 하기 화학식 III으로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 같은 화합물의 집합물을 제공한다:



(III)

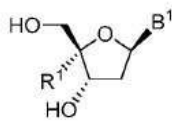
[0029]

[0030]

여기서 변수는 본 명세서에 기재된 바와 같다. 또한 본 명세서에서는 화학식 III의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0031]

본 개시내용의 또 다른 양상은 하기 화학식 IV로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 같은 화합물의 집합물을 제공한다:



(IV)

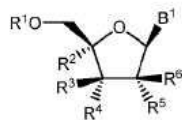
[0032]

[0033]

여기서 변수는 본 명세서에 기재된 바와 같다. 또한 본 명세서에서는 화학식 IV의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0034]

본 개시내용의 또 다른 양상은 하기 화학식 V로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 같은 화합물의 집합물을 제공한다:

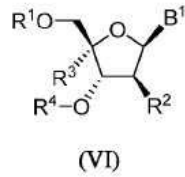


(V)

[0035]

[0036] 여기서 변수는 본 명세서에 기재된 바와 같다. 또한 본 명세서에서는 화학식 V의 화합물을 포함하는 억제학적 조성물이 제공된다.

[0037] 본 개시내용의 또 다른 양상은 하기 화학식 VI로 표시되는 화합물 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염과 같은 화합물의 집합물을 제공한다:



[0038]

[0039] 여기서 변수는 본 명세서에 기재된 바와 같다. 또한 본 명세서에서는 화학식 VI의 화합물을 포함하는 억제학적 조성물이 제공된다.

[0040] 개시된 화합물 및 조성물은 개시된 화합물을 사용하여 LINE1 역전사효소 및/또는 HERV-K 역전사효소를 저해함으로써 의학적 장애를 치료하기 위하여 설계되어 있다. 특히, 본 개시내용의 일 양상은, 암, 자가면역장애 및 신경장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 치료하는 방법에서의, 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 화학식 II, III, IV, V 및 VI의 화합물을 비롯하여, 상기 방법에 유용한 화합물의 추가의 집합물의 추가의 설명은 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용란에 기재되어 있다. 상기 방법의 추가의 특징은 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용란에 기재되어 있다.

[0041] 본 개시내용의 또 다른 양상은, 암, 자가면역장애 및 신경장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 앓고 있는 대상체에서 LINE1 역전사효소 활성을 저해하는 방법에서의, 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 방법은, 상기 LINE1 역전사효소의 활성을 저해하기 위하여, LINE1 역전사효소를 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다. 화학식 II, III, IV, V 및 VI의 화합물을 비롯하여, 상기 방법에 유용한 화합물의 추가의 집합물의 추가의 설명은 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용란에 기재되어 있다. 상기 방법의 추가의 특징은 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용란에 기재되어 있다.

[0042] 본 개시내용의 또 다른 양상은, 암, 자가면역장애 및 신경장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 앓고 있는 대상체에서 HERV-K 역전사효소 활성을 저해하는 방법에서의, 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 방법은, 상기 HERV-K 역전사효소의 활성을 저해하기 위하여, HERV-K 역전사효소를 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다. 화학식 II, III, IV, V 및 VI의 화합물을 비롯하여, 상기 방법에 유용한 화합물의 추가의 집합물의 추가의 설명은 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용란에 기재되어 있다. 상기 방법의 추가의 특징은 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용란에 기재되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0043] 도 1a 및 도 1b는, 실시예 108에 기재된 바와 같이, 생체내 데시타빈 챌린지 모델에서, 데시타빈의 반복 투여가 비히클 대조군 동물의 비장에서 인터페론-자극 유전자(ISG) 반응을 유도한다는 것을 나타낸다.

도 2a, 도 2b 및 도 2c는, 실시예 108에 기재된 바와 같은, 생체내 데시타빈 챌린지 모델에서의 화합물 23(도 2a) 및 화합물 2(도 2b 및 도 2c)의 반복 투여 효과를 묘사한다.

도 2d, 도 2e, 도 2f 및 도 2g는, 실시예 108에 기재된 바와 같은, BALB/c 마우스의 생체내 데시타빈 챌린지 모델에서, 비장 및 신장에서의 ISG 점수에 대한 30 mg/kg의 화합물 2(도 2d), 화합물 40(도 2e), 화합물 67(도 2f) 및 100 mg/kg의 화합물 67(도 2g)의 반복 투여 효과를 묘사한 그래프이다.

도 3a 및 도 3b는, 실시예 110에 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 다양한 화합물의 투여 시, 데시타빈-유도 인터페론 수준에 대한 2가지 예시적인 PBMC 공여자의 반응을 나타낸다. 도 3a는 대표적인 높은 반응자를 묘사하고, 도 3b는 대표적인 중간 반응자를 묘사한다.

도 4a는, 실시예 111에 기재된 바와 같이, UVB 노출의 존재 및 부재, 그리고 cGAS 저해제 G140(InvivoGen)의 투여의 존재 또는 부재 하의 pTBK1의 기준선 수준을 나타낸다.

도 4b 및 도 4c는, 실시예 111에 기재된 바와 같이, 다양한 농도의 화합물 2, 14, 40 및 44를 단독으로 또는 UVB 노출 후에 투여 시 pTBK1의 수준이 용량-의존적 방식으로 달라진다는 것을 나타낸다

도 5는, 실시예 112에 기재된 바와 같이, 5mg/kg IP의 비히클 또는 데시타빈(DAC)으로 4일 동안 하루 한번 처리된 마우스로부터의 THP1-Dual™ KO-TREX1 이종이식편에서 시간 경과에 따른 인터페론 수준을 묘사한 그래프이다.

도 6은, 실시예 113에 기재된 바와 같이, 데시타빈(DAC) 및 다양한 용량의 화합물 2로 4일 동안 하루 한번 처리된 마우스로부터의 THP1-Dual™ KO-TREX1 이종이식편에서의 정규화된 인터페론 수준을 묘사하는 그래프이다. 그래프는 5일차에 얻어진 데이터를 묘사하며, 종양은 4일차에 최종 데시타빈 투여 후 24시간에 수거되었다.

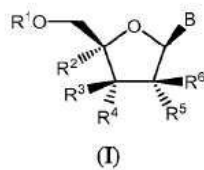
도 7a 및 도 7b는, 실시예 114에 기재된 바와 같이, 4가지 농도의 스타뎬피딘에서의 화합물 2의 강화에 대한(도 7a) 그리고 4가지 농도의 화합물 2에서의 스타뎬피딘의 강화에 대한(도 7b) 강화 모델링 곡선을 묘사하는 그래프이다.

도 8a, 도 8b 및 도 8c는, 실시예 109에 기재된 바와 같이, 생체내 B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt 마우스 모델에서 대조군(도 8b)과 비교하여, B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt 마우스의 심장 및 신장에서의 ISG 점수의 화합물 2(도 8a) 및 화합물 67(도 8b)의 반복 투여 효과를 묘사하는 그래프이다.

도 9는, 실시예 115에 기재된 바와 같이, 데시타빈(DAC) 및 다양한 용량의 화합물 67로 4일 동안 하루 한번 처리된 마우스로부터의 THP1-Dual™ KO-TREX1 이종이식편의 정규화된 인터페론 수준을 묘사하는 그래프이다. 그래프는 5일차에 얻어진 데이터를 묘사하며, 종양은 4일차에 최종 데시타빈 투여 후 24시간에 수거되었다.

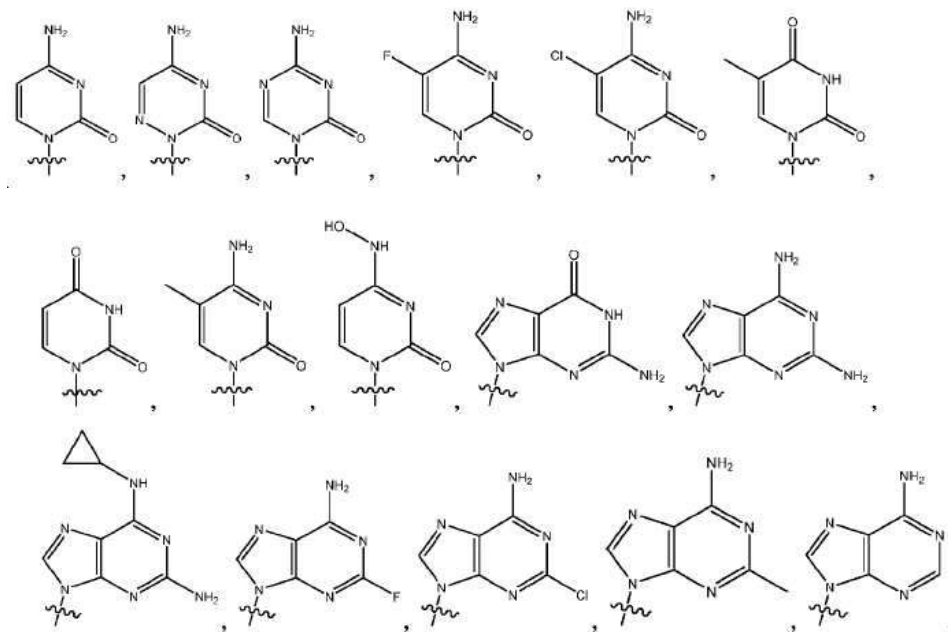
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

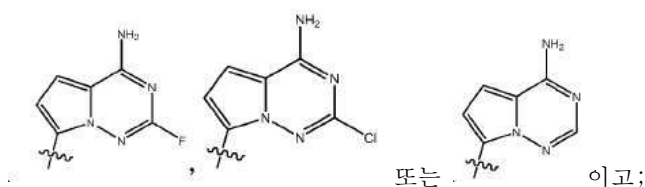
소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



식 중,

B는



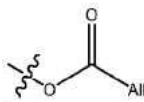


[0048] R¹은 -H 또는  이고;

[0049] Alk는 각 경우에 대해서 독립적으로 C₂-C₆ 지방족 기이고;

[0050] R²는 -H, C₁-C₆ 지방족, C₁-C₃ 할로지방족, C₁-C₃ 하이드록시지방족, 사이클로프로필, -CN, -N₃, -O-(C₁-C₃ 지방족), -F 또는 -Cl이고;

[0051] R³은 -H이고;

[0052] R⁴는 -OH, -Cl, -OCH₃, -F, -N₃ 또는  이고;

[0053] R⁵는 -H 또는 -F이고; 그리고

[0054] R⁶은 -H, -F, -Cl, C₁-C₆ 지방족, C₁-C₄ 할로지방족, -O-(C₁-C₄ 지방족), 사이클로프로필 또는 -OH이다.

[0055] 본 발명은 추가로 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 II, III, IV, V 또는 VI의 화합물을 제공한다. 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물의 조성물, 및 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 명세서에서 제공되는 관련 화합물(예컨대, 화학식 II, III, IV, V 또는 VI의 화합물)을 사용하여, 의학 적 장애, 예컨대, 암, 자가면역장애 및/또는 신경장애를 치료하고, LINE1 역전사효소 및/또는 HERV-K 역전사효소를 저해하는 방법을 제공한다.

[0056] 본 발명은 추가로 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 I-A, II-A, III-A, III-B, IV-A 및 IV-B의 화합물을 제공한다. 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물의 조성물, 및 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 명세서에서 제공되는 관련 화합물(예컨대, 화학식 I-A, II-A, III-A, III-B, IV-A 및 IV-B의 화합물)을 사용하여, 의학 적 장애, 예컨대, 암, 자가면역장애 및/또는 신경장애를 치료하고, LINE1 역전사효소 및/또는 HERV-K 역전사효소를 저해하는 방법을 제공한다.

[0057] 본 발명의 다양한 양상은 아래 섹션에 제시되지만; 하나의 특정 섹션에 기재된 발명의 양상은 임의의 특정 섹션으로 제한되지 않는다. 또한, 변수가 정의를 수반하지 않을 때, 변수의 이전 정의가 우선한다.

[0058] 정의

[0059] 본 발명의 화합물은 본 명세서에 일반적으로 기재된 것들을 포함하고, 본 명세서에 개시된 부류, 하위부류 및 종에 의해 추가로 예시된다. 본 명세서에서 사용 시, 달리 지시되지 않는 한 다음의 정의가 적용되어야 한다. 이러한 정의는 용어가 그 자체로 또는 다른 용어와 조합하여 이용되는 지에 상관없이 적용된다. 따라서, "지방족"의 정의는 "지방족"뿐만 아니라 "-O-지방족" 등의 "지방족"에도 적용된다. 본 발명의 목적 상, 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 문헌[Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed]에 따라서 확인된다. 또한 유기 화학의 일반 원리는 문헌["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있으며, 이들의 전체 내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0060] 여러 개의 부착 지점을 가질 수 있는 화학기의 설명에 사용될 때, 하이픈(-)은 해당 기의 부착 지점을 부착된 변수로 지정한다. 마찬가지로, 기호 ""의 사용은 구조에 대한 기의 부착 지점을 나타낸다.

- [0061] 단독으로 또는 와 같은 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되는 용어 "지방족"은, 포화 또는 불포화, 직쇄 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 지방족 기는 전형적으로 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 지방족 기의 예는 메틸, 에틸, 에틸일, 에텐일, 프로필, 프로펜일, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, tert-부틸 등을 포함한다.
- [0062] 용어 "할로지방족"은 모노-, 폴리- 및 퍼-할로지방족 기를 포함하며, 여기서 할로젠은 F, Cl, Br 및 I로부터 독립적으로 선택되고, 지방족 기는 위에서 기재된 바와 같다. "할로지방족"기의 예는 $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CFCIH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 등을 포함한다.
- [0063] 단독으로 또는 "할로알킬" 등과 같은 더 큰 모이어티의 일부로서 사용되는 용어 "알킬"은, 포화, 직쇄 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 알킬기는 전형적으로 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, tert-부틸 등을 포함한다.
- [0064] 용어 "할로알킬"은 모노-, 폴리- 및 퍼-할로알킬기를 포함하며, 여기서 할로젠은 F, Cl, Br 및 I로부터 독립적으로 선택되고 알킬기는 위에서 기재된 바와 같다. "할로알킬"기의 예는 $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CFCIH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 등을 포함한다. 용어 "할로메틸"은 단일 탄소 원자를 함유하는 할로알킬기를 지칭한다. 용어 "듀테로할로메틸"은 1 또는 2개의 중수소 원자를 함유하는 할로메틸기를 지칭한다.
- [0065] 용어 "알콕시"는 -O-지방족으로도 표시되는, 산소 연결 원자를 통해서 부착된 지방족 라디칼을 의미하며, 여기서 지방족 기는 위에서 기재된 바와 같다. "알콕시"기의 예는 $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}=\text{CH}_2$ 등을 포함한다.
- [0066] 용어 "하이드록시지방족"은, 1개 이상의 -OH로 치환된, 위에서 기재된 바와 같은 지방족 기를 의미한다. "하이드록시지방족"기의 예는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 등을 포함한다.
- [0067] 용어 "할로젠"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.
- [0068] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "불포화"는 모이어티가 하나 이상의 불포화 단위를 갖는 것을 의미한다. 예를 들어, "불포화" 지방족 기는 에틸일, 에텐일, 2-프로펜일, 3-프로펜일, 2-프로핀일 등과 같은 알켄일 및 알킨일 모이어티 둘 다를 포함한다.
- [0069] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 적절한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하는 사용에 적합하고, 합리적인 유익/유해비에 상응하는 그러한 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 본 명세서에 참조에 의해 인용되는 문헌[J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에서 약제학적으로 허용 가능한 염을 상세히 기술하고 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적합한 무기산 및 유기산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한, 비독성 산 부가염의 예는 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산; 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기산과; 또는 이온 교환과 같이 당업계에서 사용되는 다른 방법을 사용하여 형성되는 아미노기의 염이다. 기타 약제학적으로 허용 가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 다이글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오사이아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.
- [0070] 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $\text{N}^+(\text{C}_{1-4}\text{지방족})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 금속염 또는 알칼리토금속염은, 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가로 약제학적으로 허용 가능한 염은, 적절한 경우, 반대 이온, 예컨대, 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 나이트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트를 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4차 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

- [0071] 달리 기술되지 않는 한, 본 명세서에서 묘사된 구조는 모든 이성질체(예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하학적(또는 형태적)) 형태의 구조; 예를 들어, 각각의 비대칭 중심, Z 및 E 이중 결합 이성질체, 및 Z 및 E 형태적 이성질체에 대한 R 및 S 입체배치를 포함하는 것을 또한 의미한다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성질체뿐만 아니라 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 기하(또는 형태) 이성질체 혼합물은 본 발명의 범위 내이다. 달리 기술되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범위 내이다. 또한, 달리 기술되지 않는 한, 본 명세서에 묘사된 구조는 또한 오직 하나 이상의 동위원소 농축 원자의 존재하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 수소의 중수소 또는 삼중수소로의 대체, 또는 탄소의 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축된 탄소로의 대체를 포함하는 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내이다. 이러한 화합물은, 예를 들어, 분석 도구로서, 생물학적 검정에서 프로브로서 또는 본 발명에 따른 치료제로서 유용하다.
- [0072] 달리 나타내지 않는 한, D가 구체적으로 소정 위치에서 언급되거나 화학식에서 표시되는 경우, 이 D는 수소와 중수소의 혼합물을 나타내며, 여기서 중수소의 양은 약 100%이다(즉, 중수소의 존재비는 적어도 90% 내지 100%의 범위이다). 소정의 실시형태에서, D 중 중수소의 존재비는 95% 내지 100% 또는 97% 내지 100%이다. 중수소(^2H)는 ^1H 수소의 안정한 비방사성 동위원소이며, 원자량은 2.014이다. 수소는 동위원소 ^1H 수소(즉, 프로튬), 중수소(^2H) 및 삼중수소(^3H)의 혼합물로서 자연적으로 발생한다. 중수소의 자연 존재비는 0.015%이다. 당업자라면, H 원자를 갖는 모든 화학적 화합물에서, H 원자가 실제로 ^1H 수소, 중수소(^2H) 및 삼중수소(^3H)의 혼합물을 나타내는 것을 인식하며, 여기서 약 0.015%는 중수소이다.
- [0073] 개시된 화합물의 입체화학이 구조에 의해 명명 또는 묘사될 때, 명명된 또는 묘사된 입체이성질체는 다른 모든 입체이성질체에 대해서 적어도 중량 기준으로 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.5% 또는 99.9% 순수하다. 다른 입체이성질체에 대한 순수한 중량 퍼센트는 모든 입체이성질체의 중량에 대한 하나의 입체이성질체의 중량의 비이다. 단일의 거울상이성질체가 구조에 의해 명명되거나 묘사될 경우, 명명된 또는 묘사된 입체이성질체는 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.5% 또는 99.9% 광학적으로 순수하다. 광학 순도의 백분율은 면적 백분율을 사용하여 카이럴 액체 크로마토그래피에 의해 결정된다.
- [0074] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 영어의 관사("a" 및 "an")에 수반되는 단수 용어는 하나 이상"을 의미하며, 문맥이 부적절하지 않는 한 복수를 포함한다.
- [0075] 본 발명의 하나 이상의 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 용매, 예컨대, 물, 에탄올 등과 함께 용매화된 형태뿐만 아니라 비용매화된 형태로도 존재할 수 있고, 본 발명은 용매화된 형태와 비용매화된 형태 둘 다를 포괄하는 것으로 의도된다. "용매화물"은 본 발명의 화합물의 하나 이상의 용매 분자와의 물리적 회합을 의미한다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 포함하여 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합을 수반한다. 소정의 경우에 용매화물은, 예를 들어, 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자 내에 혼입될 때에 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액상(solution-phase) 및 단리 불가능한 용매화물 둘 다를 포함한다. 적합한 용매화물의 비제한적인 예는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 포함한다. "수화물"은 용매 분자가 H_2O 인 용매화물이다.
- [0076] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 호환 가능하게 사용되며 본 발명의 방법에 의해 치료되는 유기체를 지칭한다. 이러한 유기체는 바람직하게는 포유동물(예를 들어, 무린, 유인원, 말, 소, 돼지, 개, 고양이 등)을 포함하지만, 이로 제한되지 않으며, 가장 바람직하게는 인간을 포함한다.
- [0077] 용어 "저해하다", "저해" 또는 "저해하는"은 생물학적 활성 또는 과정의 기준선 활성의 감소를 포함한다.
- [0078] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량"은 대상체에서 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어, 치료 전의 기준선 수준에 대한 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 저해를 유도할 화합물의 양을 지칭한다. 전형적으로, 화합물의 "유효량"은 일부 유의한 변화 또는 원하는 결과(예를 들어, 치료, 개선, 저해 또는 예방 결과)를 달성하기에 충분한 양이다. 유효량은 하나 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있고, 특정 제형 또는 투여 경로로 제한되도록 의도되지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는"은 임의의 효과, 예를 들어, 병태, 질환, 장애 등을 줄이거나, 감소시키거나, 조절하거나, 개선하거나 제거하여 호전을 야기하거나, 이의 증상을 개선하는 것을 포함한다. 예를 들어, 암의 치료는 종양 부담이 증가하지 않는 기간을 연장시키는 것(무진행 생존), 종양 부담의 감소, 환자의 전체 생존 시간의 연장, 암과 연관된 증상의 개선, 전이의 예방, 전이의 둔화 등을 의미할 수 있다. 자가면역질환의 치료는 질환의 증상의 감소, 질환 재발(disease flare-up) 사이의 시간의 연장, 질환의 차도, 질환의 악화의 예방 등을 포함한다. 신경계 질환의 치료는 인지

기능의 개선, 인지 손실률의 감소, 증상의 감소 등을 포함할 수 있다.

[0079] 일부 실시형태에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발생한 후에 투여된다. 일부 실시형태에서, 치료는 증상의 부재 하에 투여된다. 예를 들어, 치료는 (예를 들어, 증상의 병력에 비추어 그리고/또는 유전적 또는 기타 취약성 인자에 비추어) 취약한 개체에게 증상의 발병 이전에 투여될 수 있다. 치료는 또한 예를 들어 증상의 재발을 예방하거나 지연시키기 위해 증상이 해소된 후에도 치료를 계속할 수 있다.

[0080] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적 조성물"은 활성제와 담체, 애주번트 또는 비히클, 불활성 또는 활성제의 조합을 지칭하며, 이는 조성물을 생체내 또는 생체외에서 진단 또는 치료적 용도에 특히 적합하게 한다.

[0081] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체, 애주번트 및/또는 비히클"은 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비독성 담체, 애주번트 및/또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 조성물에 사용되는 약제학적으로 허용 가능한 담체, 애주번트 및/또는 비히클은 이온 교환제, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대, 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대, 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대, 소르브산칼륨, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스에 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 에멀션(예를 들어, 오일/물 또는 물/오일 에멀션) 및 다양한 유형의 습윤제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 조성물은 또한 안정제 및/또는 보존제를 포함할 수 있다. 담체, 비히클 및 애주번트의 예에 대해서는, 문헌[Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]]을 참조한다.

[0082] 용어 "조합"은 동시, 개별 또는 순차 투여를 지칭한다. 본 개시내용의 일 양상에서, "조합"은 동시 투여를 지칭한다. 본 개시내용의 또 다른 양상에서, "조합"은 개별 투여를 지칭한다. 본 개시내용의 또 다른 양상에서, "조합"은 순차 투여를 지칭한다. 투여가 개별이거나 순차적인 경우, 하나 이상의 추가 치료제의 투여에 있어서의 지연은 조합물의 유익한 효과를 잃지 않는 것과 같이 설계된 간격으로 수행된다.

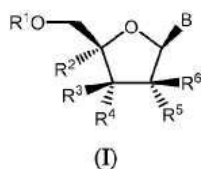
[0083] 기재 전체에 걸쳐서, 조성물이 특정 성분을 갖거나, 함유하거나, 포함하는 것으로 기재되는 경우, 또는 공정 또는 방법이 특정 단계를 갖거나, 함유하거나, 포함하는 것으로 기재되는 경우, 추가적으로, 언급된 성분으로 본질적으로 이루어지거나 이로 이루어진 본 발명의 조성물이 존재하고, 언급된 가공 단계로 본질적으로 이루어지거나 이로 이루어진 본 발명에 따른 공정 및 방법이 존재한다는 것이 상정된다.

[0084] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하는" 또는 "포함하다"는 화합물, 용도, 조성물, 방법, 및 방법 또는 조성물에 필수적인 이의 각각의 성분(들)에 관하여 사용되지만, 그러나 필수적이든 아니든 특정되지 않은 요소의 포함에 개방적이다. 용어 "로 이루어진"은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 용도, 조성물, 방법 및 이의 각각의 성분(들)을 지칭하며, 실시예의 설명에 인용되지 않은 임의의 요소는 배제한다. 용어 "로 본질적으로 이루어진"은 주어진 실시형태에 필요한 이들 요소를 지칭한다. 이 용어는 그 실시형태의 기본 및 신규한 기능적 특징(들)에 실질적인 영향을 주지 않는 요소의 존재를 허용한다.

[0085] 일반적인 문제로서, 백분율을 특정하는 조성물은 달리 명시되지 않는 한 중량 기준이다.

[0086] I. 예시적인 화합물의 설명

[0087] 제1 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

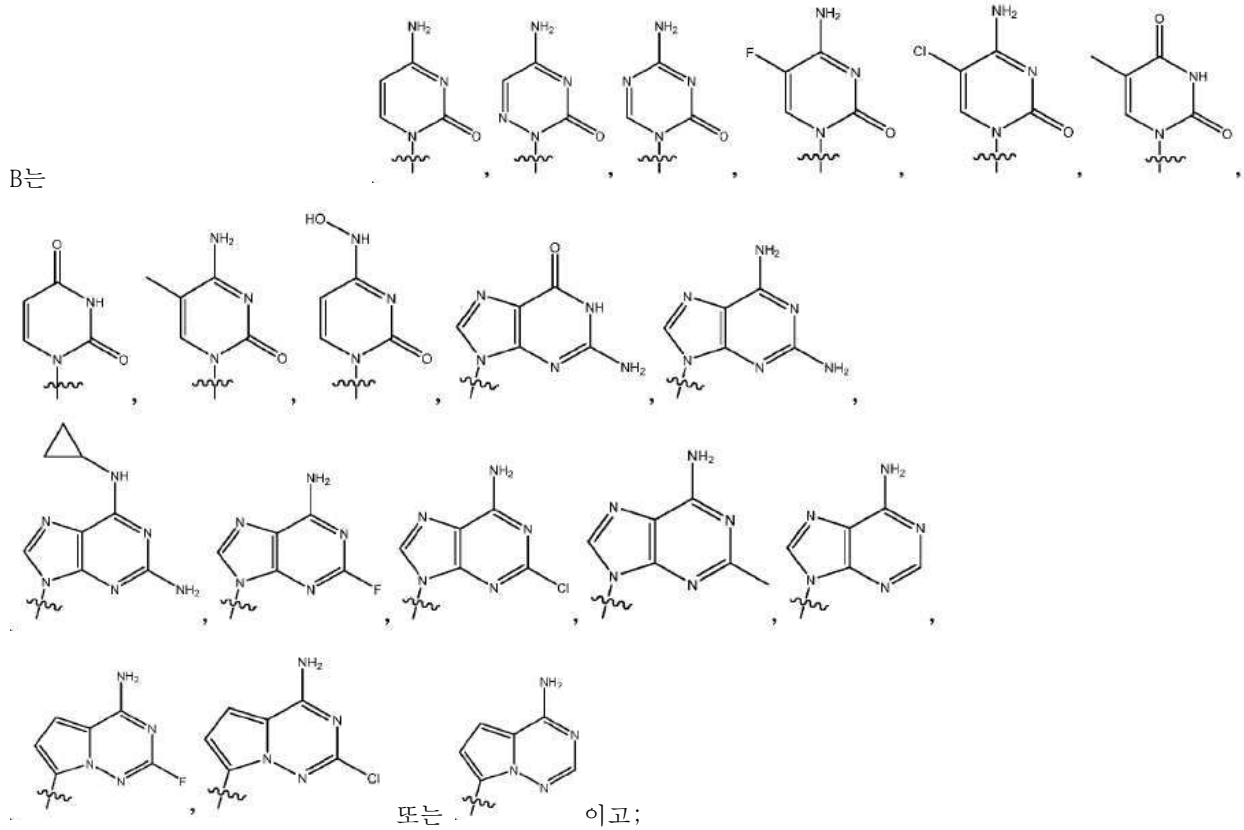


[0088]

[0089] 식 중,

[0090]

B는



[0091]

R¹은 -H 또는 이고;

[0092]

Alk는 각 경우에 대해서 독립적으로 C₂-C₆ 지방족 기이고;

[0093]

R²는 -H, C₁-C₆ 지방족, C₁-C₃ 할로지방족, C₁-C₃ 하이드록시알킬, 사이클로프로필, -CN, -N₃, -O-(C₁-C₃ 지방족), -F 또는 -Cl이고;

[0094]

R³은 -H이고;

[0095]

R⁴는 -OH, -Cl, -OCH₃, -F, -N₃ 또는 이고;

[0096]

R⁵는 -H 또는 -F이고; 그리고

[0097]

R⁶은 -H, -F, -Cl, C₁-C₆ 지방족, C₁-C₄ 할로지방족, -O-(C₁-C₄ 지방족), 사이클로프로필 또는 -OH이다.

[0098]

제2 실시형태에서, 화학식 I 중 R¹ 및 R⁴에 대한 옵션에 혼입된 Alk는 각 경우에 대해서 독립적으로 에틸, 프로필, 아이소프로필, sec-부틸, tert-부틸 또는 아이소-부틸이고, 나머지 변수는 화학식 I 위에서 기재된 바와 같다.

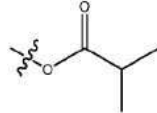
[0099]

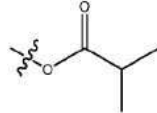
제3 실시형태에서, 화학식 I에서의 R¹은 -H 또는 이고, 나머지 변수는 화학식 I에 대해서 위에서 기재된 바와 같다.

[0100] 제4 실시형태에서, 화학식 I에서의 R^1 은 -H이고, 나머지 변수는 화학식 I에 대해서 또는 전술한 임의의 실시형태에 대해서 위에서 기재된 바와 같다.

[0101] 제5 실시형태에서, 화학식 I에서의 R^5 은 -H이고, 나머지 변수는 화학식 I에 대해서 또는 전술한 임의의 실시형태에 대해서 위에서 기재된 바와 같다.

[0102] 제6 실시형태에서, 화학식 I에서의 R^2 은 -H가 아니고, 나머지 변수는 화학식 I에 대해서 또는 전술한 임의의 실시형태에 대해서 위에서 기재된 바와 같다.



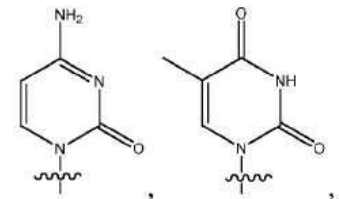
[0103] 제7 실시형태에서, 화학식 I에서의 R^4 은 -OH 또는  이고, 나머지 변수는 화학식 I에 대해서 또는 전술한 임의의 실시형태에 대해서 위에서 기재된 바와 같다.

[0104] 제8 실시형태에서, 화학식 I에서의 R^6 은 -H, -F, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH=CH₂, -CH₂F 또는 -CH₂Cl이고, 나머지 변수는 화학식 I에 대해서 또는 전술한 임의의 실시형태에 대해서 위에서 기재된 바와 같다.

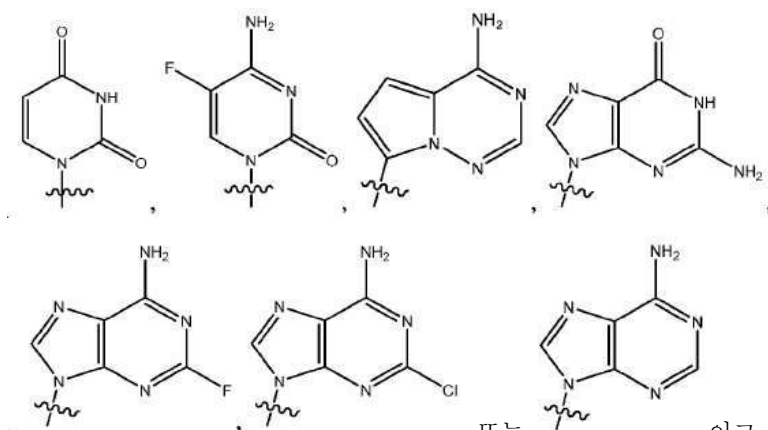
[0105] 제9 실시형태에서, 화학식 I에서의 R^6 은 -H 또는 -F이고, 나머지 변수는 화학식 I에 대해서 또는 상기 제1 내지 제7 실시형태 중 임의의 것에 대해서 기재된 바와 같다.

[0106] 제10 실시형태에서, 화학식 I에서의 R^6 은 -H이고, 나머지 변수는 화학식 I에 대해서 또는 상기 제1 내지 제7 실시형태 중 임의의 것에 대해서 기재된 바와 같다.

[0107] 제10 실시형태에서, 화학식 I에서의 R^6 은 -F이고, 나머지 변수는 화학식 I에 대해서 또는 상기 제1 내지 제7 실시형태 중 임의의 것에 대해서 기재된 바와 같다.



[0108] 제12 실시형태에서, 화학식 I에서의 B는



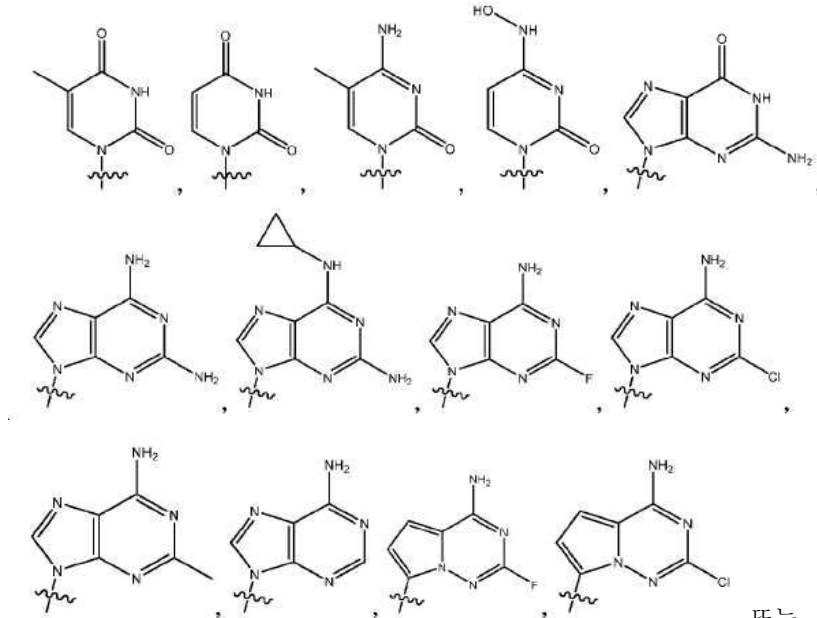
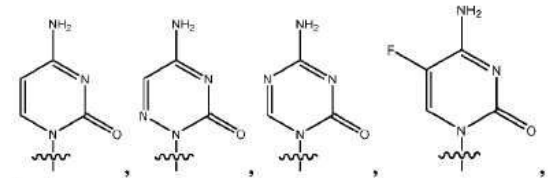
또는  이고, 나머지 변수는 화학식 I에 대해서 또는 전술한 임의의 실시형태에 대해서 위에서 기재된 바와 같다.

[0109]

추가

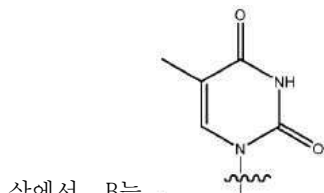
실시형태에서,

B는



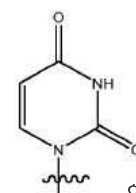
또는

이다. 본 실시형태의 일 양

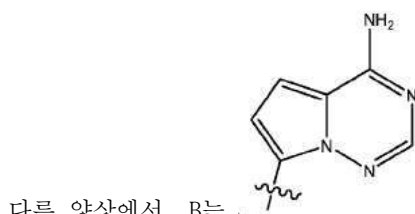


상에서, B는

이다. 본 실시형태의 또 다른 양상에서, B는

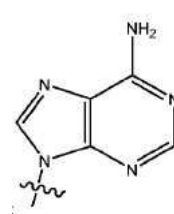


이다. 본 실시형태의 또

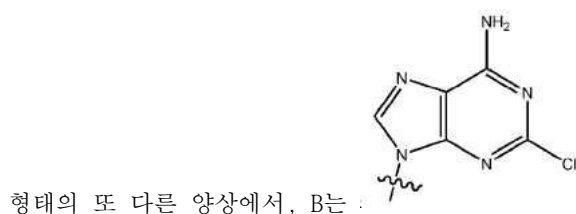


다른 양상에서, B는

이다. 본 실시형태의 추가의 양상에서, B는

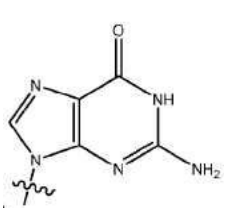


이다. 본 실시



형태의 또 다른 양상에서, B는

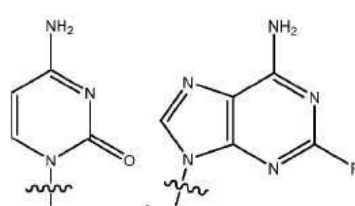
이다. 본 실시형태의 일 양상에서, B는



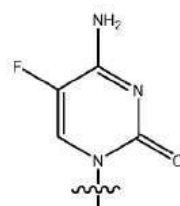
이다. 제12 실시형태의 이들 중 임의의 양상에서, 화학식 I의 나머지 변수는 개시된 임의의 실시형태에 대해서 위에서 기재된 바와 같다.

[0110]

제13 실시형태에서, 화학식 I에서의 B는

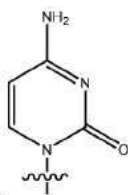


또는

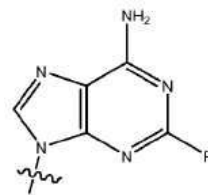


이고, 나머지

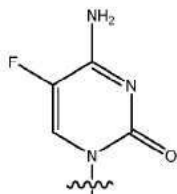
변수는 화학식 I에 대해서 또는 전술한 임의의 실시형태에 대해서 위에서 기재된 바와 같다. 본 실시형태의 일



양상에서, B는 이다. 본 실시형태의 또 다른 양상에서, B는



이다. 본 실시형태의



추가의 양상에서, B는 이다. 제13 실시형태의 이들 중 임의의 양상에서, 화학식 I의 나머지 변수는 개시된 임의의 실시형태에 대해서 위에서 기재된 바와 같다.

[0111] 제14 실시형태에서, 화학식 I의 R^2 는 $-CH_3$, $-CF_3$, $-N_3$, $-OCH_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CHCl_2$, $-CHClF$, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, 사이클로프로필 또는 $-C\equiv CH$ 이고, 나머지 변수는 화학식 I에 대해서 또는 전술한 임의의 실시형태에 대해서 위에서 기재된 바와 같다.

[0112] 제15 실시형태에서, 화학식 I의 R^2 는 $-N_3$, $-CH_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, $-CH=CH_2$ 또는 $-C\equiv CH$ 이고, 나머지 변수는 화학식 I에 대해서 또는 제1 내지 제13 실시형태 중 임의의 것에 대해서 위에서 기재된 바와 같다. 본 실시형태의 일 양상에서, R^2 는 $-N_3$ 이다. 본 실시형태의 또 다른 양상에서, R^2 는 $-CH=CH_2$ 이다. 추가의 양상에서, R^2 는 $-CH_2F$ 이다. 본 실시형태의 임의의 양상에서, 나머지 변수는 화학식 I에 대해서 또는 제1 내지 제13 실시형태 중 임의의 것에 대해서 위에서 기재된 바와 같다.

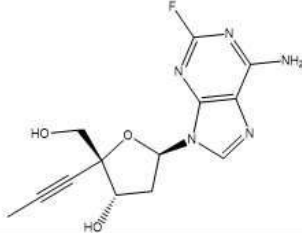
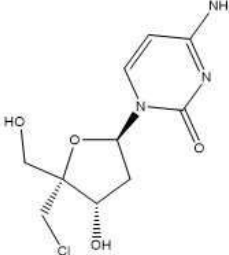
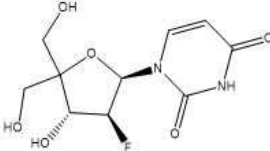
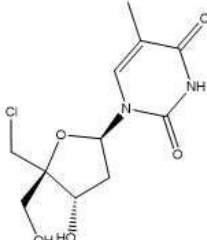
[0113] 제16 실시형태에서, 화학식 I의 R^2 는 $-CH_2Cl$, $-CH_2F$ 또는 $-C\equiv CH$ 이고, 나머지 변수는 화학식 I에 대해서 또는 제1 내지 제13 실시형태 중 임의의 것에 대해서 위에서 기재된 바와 같다.

[0114] 제17 실시형태에서, 화학식 I의 R^2 는 $-CH_2Cl$ 또는 $-C\equiv CH$ 이고, 나머지 변수는 화학식 I에 대해서 또는 제1 내지 제13 실시형태 중 임의의 것에 대해서 위에서 기재된 바와 같다. 본 실시형태의 일 양상에서, R^2 는 $-CH_2Cl$ 이다. 본 실시형태의 또 다른 양상에서, R^2 는 $-C\equiv CH$ 이다. 본 실시형태의 임의의 양상에서, 나머지 변수는 화학식 I에 대해서 또는 제1 내지 제13 실시형태 중 임의의 것에 대해서 위에서 기재된 바와 같다.

[0115] 제18 실시형태에서, 화학식 I의 화합물에서, R^4 는 $-OH$ 이고, R^5 는 $-H$ 이고, R^6 은 $-H$ 이고, 나머지 변수는 상기 제1, 2, 3, 4, 12, 13, 14, 15, 16 및 17 실시형태 중 임의의 것에 있어서 위에서 기재된 바와 같다. 본 실시형태의 일 양상에서, 화학식 I의 R^2 는 $-CH_2Cl$ 이고, 나머지 변수는 상기 제1 내지 제4 실시형태에 기재된 바와 같다.

[0116] 제19 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 표 1로부터 선택된다:

표 1

화합물 번호	구조	명칭
1		(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-2-(하이드록시메틸)-2-(프로프-1-인-1-일)테트라하이드로퓨란-3-올
2		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
3		1-((2R,3S,4R)-3-플루오로-4-하이드록시-5,5-비스(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온
4		1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온

[0117]

화합물 번호	구조	명칭
5		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-클로로-9H-퓨린-9-일)-2-에틴일-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올
6		1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-4-(하이드록시아미노)피리미딘-2(1H)-온
7		1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온
8		(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-2-(클로로메틸)-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올
9		1-((2R,3R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온

[0118]

화합물 번호	구조	명칭
10		((3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-3-하이드록시 테트라하이드로퓨란-2,2-다이일)다이메탄올
11		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2(1H)-온
12		4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
13		4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메톡시 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
14		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온

[0119]

화합물 번호	구조	명칭
15		(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-2-(클로로메틸)-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올
16		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-사이클로프로필-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
17		4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-3-에틸일-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
18		5-아미노-2-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-1,2,4-트리아진-3(2H)-온
19		4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
20		4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-3-에틸일-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온

[0120]

화합물 번호	구조	명칭
21		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
22		4-아미노-5-플루오로-1-((2R,4S,5R)-5-(플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온

[0121]

[0122]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염. 일 양상에서, 화학식 I의 화합물은 표 1에서의 화합물로부터 선택된다.

[0123]

제20 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 표 1, 1-A 또는 1-B에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 본 명세서에서 표 1, 1-A 또는 1-B에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 본 명세서에서 표 1 또는 1-A에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 본 명세서에서 표 1 또는 1-A에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 아래 표 1-A에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 아래 표 1-A에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 아래 표 1-B에서의 화합물

[0128] 표 1-A

화합물 번호	구조	명칭
52		(2R,3S,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-에틸-2-((아이소부틸옥시)-메틸)테트라하이드로-퓨란-3-일 아이소부티레이트
53		(2R,3S,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-((아이소부틸옥시)메틸)-2-비닐테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트
54		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-메톡시테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온

[0129]

화합물 번호	구조	명칭
55		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-아이스프로필테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
56		1-((2R,4S)-5-알릴-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-4-아미노피리미딘-2(1H)-온
57		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-프로필테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온 4-아미노-1-((2R,4S)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-프로필테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
58		(2R,3S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-(클로로메틸)-2-((아이소부틸옥시)-메틸)테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트
59		4-아미노-1-((2R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
60		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-프로필테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온

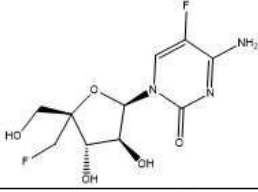
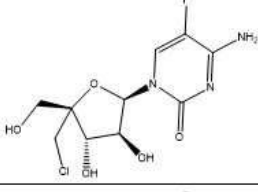
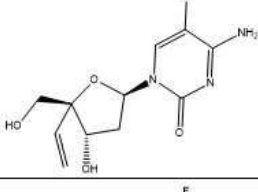
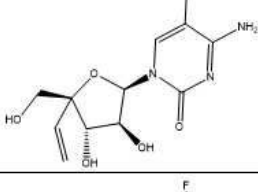
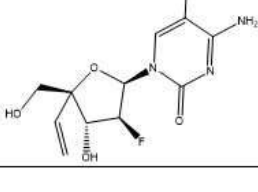
[0130]

화합물 번호	구조	명칭
61		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-아자이도-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온
62		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
63		2-아미노-9-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온
64		(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-2-에틸-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올
65		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(다이플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온
66		4-아미노-5-플루오로-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온

[0131]

화합물 번호	구조	명칭
67		4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온
68		2-아미노-9-((2R,3S,4R,5R)-5-에틸-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-테트라하이드로퓨란-2-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온
69		2-아미노-9-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온
70		2-아미노-9-((2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-테트라하이드로퓨란-2-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온
71		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-테트라하이드로퓨란-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)-피리미딘-2(1H)-온

[0132]

화합물 번호	구조	명칭
72		4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(플루오로메틸)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
73		4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온
74		4-아미노-5-플루오로-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
75		4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온
76		4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온

[0133]

화합물 번호	구조	명칭
77		4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-에틸-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온
78		4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-5-에틸-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온
79		(2R,3S,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-(플루오로메틸)-2-(하이드록시메틸)-테트라하이드로퓨란-3-올
80		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)-2-비닐테트라하이드로퓨란-3-올
81		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-2-에틸-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)-테트라하이드로퓨란-3-올
82		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-에틸-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온

[0134]

화합물 번호	구조	명칭
83		2-아미노-9-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온
84		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(플루오로메틸)-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올
85		4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
86		4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(브로모메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온
87		4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(프로파-1,2-다이엔-1-일)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온

[0135]

화합물 번호	구조	명칭
88		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(브로모메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온
89		4-아미노-5-플루오로-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(프로파-1,2-다이엔-1-일)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
90		4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-메톡시테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
91		4-아미노-5-플루오로-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-메톡시테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
92		(2R,3S,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-아자이도-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올

[0136]

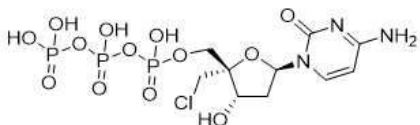
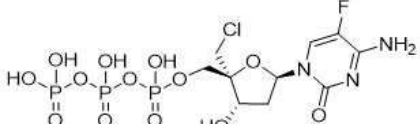
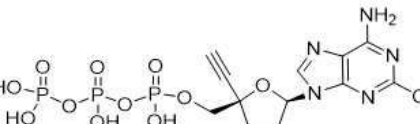
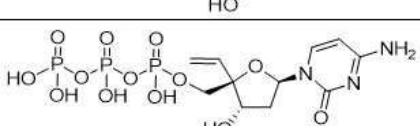
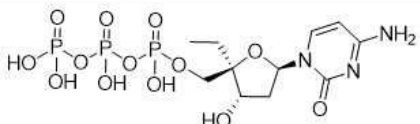
화합물 번호	구조	명칭
93		2-아미노-9-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온
94		2-아미노-9-((2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온
95		4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온
96		1-((2R,4S,5S)-4-아자이도-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온
97		4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온

[0137]

화합물 번호	구조	명칭
98		4-아미노-1-((2R,3S,4R,5S)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메톡시)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
99		4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-5-에틸-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
100		4-아미노-1-((2R,4S,5S)-4-아자이도-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
101		4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
102		4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(프로프-1-인-1-일)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
103		4-아미노-1-((2R,4S,5S)-4-클로로-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
104		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
105		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(다이클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
119		4-아미노-1-((2R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3,3-다이플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온

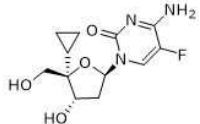
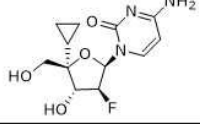
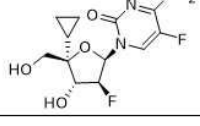
[0138]

[0139] 표 1-B

화합물	구조
2-TP	
14-TP	
25-TP	
43-TP	
44-TP	

[0140]

[0141] 표 1-C

화합물	구조
120	
121	
122	

[0142]

화합물	구조
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	

[0143]

화합물	구조
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	

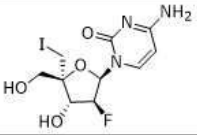
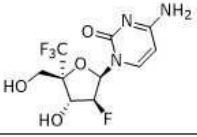
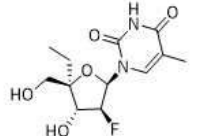
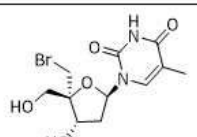
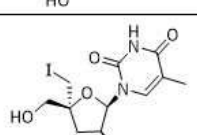
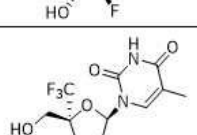
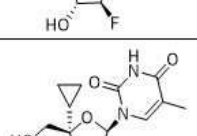
[0144]

화합물	구조
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	

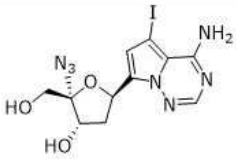
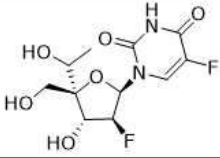
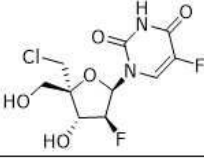
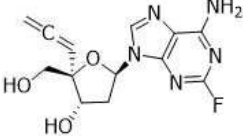
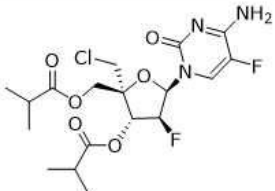
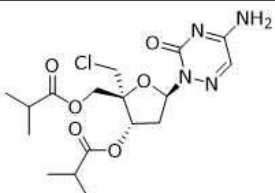
[0145]

화합물	구조
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	

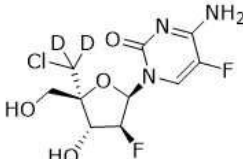
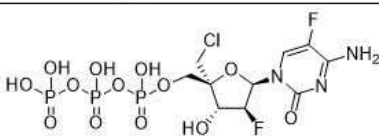
[0146]

화합물	구조
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	

[0147]

화합물	구조
161	
162	
163	
164	
173	
174	

[0148]

화합물	구조
175	
67-TP	

[0149]

[0150] 표 1-D

화합물 번호	구조
86-TP	
176	
177	
178	

[0151]

화합물 번호	구조
179	
180	
181	
182	
183	
184	

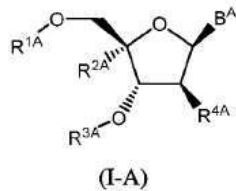
[0152]

[0153] 제22 실시형태는 상기 실시형태 중 임의의 것에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적

으로 허용 가능한 염 및 담체, 부형제 및/또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이다. 또 다른 실시형태는 상기 실시형태 중 임의의 것에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 담체, 부형제 및/또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이다. 또 다른 실시형태는 본 명세서에서의 실시형태 중 임의의 것에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 담체, 부형제 및/또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0154] 상기 실시형태 중 임의의 일 양상은 화학식 I의 화합물로부터 표 2의 화합물을 배제한다. 상기 실시형태 중 임의의 또 다른 양상은 화학식 I의 화합물로부터 표 2, 2-A 및 2-B의 화합물을 배제한다.

[0155] 본 발명은 추가로 본 명세서에서 하기 화학식 I-A에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0156]

[0157] 식 중:

[0158] R^{1A} 는 $-C(O)R^{5A}$, 수소 또는 $-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)(OH)_2$ 이고;

[0159] R^{2A} 는 (i) 할로메틸, C_{1-3} 지방족 또는 사이클로프로필(이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체됨) 또는 (ii) $-N_3$ 이고;

[0160] R^{3A} 는 $-C(O)R^{5A}$ 또는 수소이고;

[0161] R^{4A} 는 할로, 수소 또는 $-OH$ 이고;

[0162] R^{5A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족, $-C(H)(R^{6A})-N(R^{7A})_2$, 페닐, $-CH_2$ -페닐 또는 수소를 나타내며; 각각의 페닐은 m 개의 R^{10A} 로 치환되고;

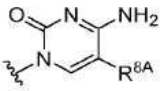
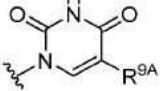
[0163] R^{6A} 는 C_{1-6} 알킬 또는 수소이되, 상기 C_{1-6} 알킬은 선택적으로 페닐로 치환되고;

[0164] R^{7A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)O(CH_2)$ 페닐 또는 $-C(O)O(CH_2)$ 플루오렌일을 나타내고;

[0165] R^{8A} 는 수소, 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이고;

[0166] R^{9A} 는 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이고;

[0167] R^{10A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 할로알킬 또는 할로를 나타내고;

[0168] B^A 는  또는  이고; 그리고

[0169] m 은 0, 1 또는 2이고;

[0170] 단, R^{4A} 가 수소이면, R^{1A} 및 R^{3A} 중 적어도 하나는 $-C(O)R^{5A}$ 이고; 그리고

[0171] 단, R^{3A} 가 수소이고, R^{4A} 가 할로 또는 $-OH$ 이고, R^{1A} 가 수소 또는 $-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)(OH)_2$ 이면, R^{8A} 는 할

로, $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다.

[0172] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^{1A} 는 $-\text{C}(\text{O})R^{5A}$, 수소 또는 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{1A} 는 수소 또는 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{1A} 는 $-\text{C}(\text{O})R^{5A}$ 또는 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{1A} 는 $-\text{C}(\text{O})R^{5A}$ 또는 수소이다. 소정의 실시형태에서, R^{1A} 는 $-\text{C}(\text{O})R^{5A}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{1A} 는 수소이다. 소정의 실시형태에서, R^{1A} 는 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 이다. 소정의 실시형태에서 R^{1A} 는 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0173] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^{2A} 는 (i) 할로메틸, C_{1-3} 지방족 또는 사이클로프로필(이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체됨) 또는 (ii) $-\text{N}_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{2A} 는 할로메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^{2A} 는 C_{1-3} 지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^{2A} 는 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^{2A} 는 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 할로메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^{2A} 는 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 C_{1-3} 지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^{2A} 는 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^{2A} 는 $-\text{N}_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{2A} 는 할로메틸, C_{1-3} 지방족 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다.

[0174] 소정의 실시형태에서, R^{2A} 는 $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{2A} 는 $-\text{CH}_2\text{F}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{2A} 는 $-\text{CD}_2\text{F}$, $-\text{CD}_2\text{Br}$ 또는 $-\text{CD}_2\text{Cl}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{2A} 는 $-\text{CD}_2\text{F}$ 이다. 소정의 실시형태에서 R^{2A} 는 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0175] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^{3A} 는 $-\text{C}(\text{O})R^{5A}$ 또는 수소이다. 소정의 실시형태에서, R^{3A} 는 $-\text{C}(\text{O})R^{5A}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{3A} 는 수소이다. 소정의 실시형태에서 R^{3A} 는 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0176] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^{4A} 는 할로, 수소 또는 $-\text{OH}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{4A} 는 할로이다. 소정의 실시형태에서, R^{4A} 는 플루오로이다. 소정의 실시형태에서, R^{4A} 는 수소이다. 소정의 실시형태에서, R^{4A} 는 $-\text{OH}$ 이다. 소정의 실시형태에서 R^{4A} 는 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0177] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^{5A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족, $-\text{C}(\text{H})(R^{6A})-\text{N}(R^{7A})_2$, 페닐, $-\text{CH}_2$ -페닐 또는 수소를 나타내되; 각각의 페닐은 m 개의 R^{10A} 로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^{5A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족, $-\text{C}(\text{H})(R^{6A})-\text{N}(R^{7A})_2$, 페닐 또는 $-\text{CH}_2$ -페닐을 나타내되; 각각의 페닐은 m 개의 R^{10A} 로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^{5A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^{5A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 할로지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^{5A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 $-\text{C}(\text{H})(R^{6A})-\text{N}(R^{7A})_2$ 를 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^{5A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 페닐을 나타내되; 각각의 페닐은 m 개의 R^{10A} 로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^{5A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 $-\text{CH}_2$ -페닐을 나타내되; 각각의 페닐은 m 개의 R^{10A} 로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^{5A} 는 수소이다. 소정의 실시형태에서, R^{5A} 는 C_{1-20} 지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^{5A} 는 C_{1-20} 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^{5A} 는 $-\text{C}(\text{H})(R^{6A})-\text{N}(R^{7A})_2$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{5A} 는

페닐이되; 각각의 페닐은 m개의 R^{10A} 로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^{5A} 는 $-CH_2$ -페닐이되; 각각의 페닐은 m개의 R^{10A} 로 치환된다. 소정의 실시형태에서 R^{5A} 는 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

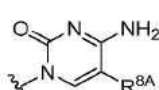
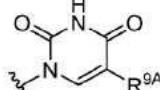
[0178] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^{6A} 는 C_{1-6} 알킬 또는 수소이되, 상기 C_{1-6} 알킬은 선택적으로 페닐로 치환된다. 소정의 실시형태에서 R^{6A} 는 C_{1-6} 알킬이되, 상기 C_{1-6} 알킬은 선택적으로 페닐로 치환된다. 소정의 실시형태에서 R^{6A} 는 수소이다. 소정의 실시형태에서 R^{6A} 는 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 실시형태에서 R^{6A} 는 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

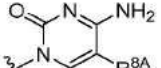
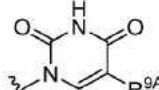
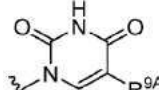
[0179] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^{7A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)O(CH_2)$ 페닐 또는 $-C(O)O(CH_2)$ -플루오렌일을 나타낸다. 소정의 실시형태에서 R^{7A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서 R^{7A} 는 수소이다. 소정의 실시형태에서 R^{7A} 는 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 실시형태에서 R^{7A} 는 $-C(O)CH_3$ 이다. 소정의 실시형태에서 R^{7A} 는 $-C(O)O(CH_2)$ 페닐이다. 소정의 실시형태에서 R^{7A} 는 $-C(O)O(CH_2)$ 플루오렌일이다. 소정의 실시형태에서 R^{7A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)O(CH_2)$ 페닐 또는 $-C(O)O(CH_2)$ 플루오렌일을 나타낸다. 소정의 실시형태에서 R^{7A} 는 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0180] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^{8A} 는 수소, 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{8A} 는 수소, 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{8A} 는 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{8A} 는 수소, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{8A} 는 수소, 할로 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{8A} 는 수소, 할로 또는 $-CH_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{8A} 는 수소이다. 소정의 실시형태에서, R^{8A} 는 할로이다. 소정의 실시형태에서, R^{8A} 는 플루오로이다. 소정의 실시형태에서, R^{8A} 는 $-CH_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{8A} 는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서 R^{8A} 는 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0181] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^{9A} 는 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서 R^{9A} 는 할로이다. 소정의 실시형태에서 R^{9A} 는 $-CH_3$ 이다. 소정의 실시형태에서 R^{9A} 는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서 R^{9A} 는 F, Br 또는 Cl이다. 소정의 실시형태에서 R^{9A} 는 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

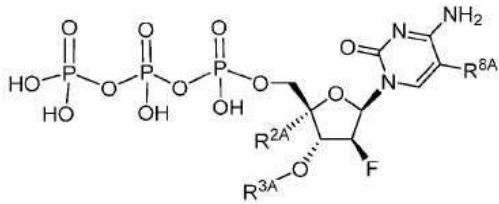
[0182] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^{10A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 할로알킬 또는 할로를 나타낸다. 소정의 실시형태에서 R^{10A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서 R^{10A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알콕실을 나타낸다. 소정의 실시형태에서 R^{10A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 할로알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서 R^{10A} 는 각 경우에 대해서 독립적으로 할로를 나타낸다. 소정의 실시형태에서 R^{10A} 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 할로알킬 또는 할로이다. 소정의 실시형태에서 R^{10A} 는 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0183] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, B^A 는  또는 이다. 소정의 실시형태에서, B^A


 는  이다. 소정의 실시형태에서, B^A는  이다. 소정의 실시형태에서 B^A는 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

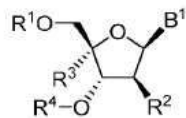
[0184] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, m은 0, 1 또는 2이다. 소정의 실시형태에서, m은 0이다. 소정의 실시형태에서, m은 1이다. 소정의 실시형태에서, m은 2이다. 소정의 실시형태에서, m은 1 또는 2이다. 소정의 실시형태에서, m은 0 또는 2이다. 소정의 실시형태에서, m은 0 또는 2이다. 소정의 실시형태에서, m은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0185] 소정의 실시형태에서, 화학식 II의 화합물은 다음 화학식을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0186]

[0187] 본 개시내용의 또 다른 양상은 하기 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



(II)

[0188]

[0189] 식 중:

[0190] R¹ 및 R⁴는 독립적으로 -C(O)R⁵ 또는 수소를 나타내되; 단, R¹ 및 R⁴ 중 적어도 하나는 -C(O)R⁵이고;

[0191] R²는 할로, 수소 또는 -OH이고;

[0192] R³은 할로메틸, C₁₋₃ 지방족 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체되고;

[0193] R⁵는 각 경우에 대해서 독립적으로 C₁₋₂₀ 지방족, C₁₋₂₀ 할로지방족, -C(H)(R⁶)-N(R⁷)₂, 페닐, -CH₂-페닐 또는 수소를 나타내되; 각각의 페닐은 m개의 R¹⁰으로 치환되고;

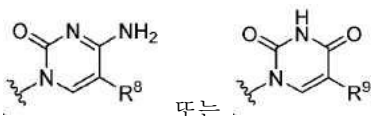
[0194] R⁶은 C₁₋₆ 알킬 또는 수소이되, 상기 C₁₋₆ 알킬은 선택적으로 페닐로 치환되고;

[0195] R⁷은 각 경우에 대해서 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, -C(O)CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)O(CH₂)페닐 또는 -C(O)O(CH₂)플루오렌일을 나타내고;

[0196] R⁸은 수소, 할로, -CH₃ 또는 -CF₃이고;

[0197] R⁹는 할로, -CH₃ 또는 -CF₃이고;

[0198] R¹⁰은 각 경우에 대해서 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕실, C₁₋₆ 할로알킬 또는 할로를 나타내고;



[0199] B^1 은 R^0 또는 R^0 이고; 그리고

[0200] m 은 0, 1 또는 2이다.

[0201] 위의 화학식 II에서의 변수의 정의는 다수의 화학기를 포함한다. 본 출원은, 예를 들어, i) 변수의 정의가 위에서 제시된 화학기로부터 선택된 단일 화학기이고, ii) 변수의 정의가 위에서 제시된 화학기로부터 선택된 둘 이상의 화학기의 집합이고, iii) 화합물이 (i) 또는 (ii)에 의해 변수가 정의되는 변수의 조합에 의해 정의되는 실시형태를 사정한다.

[0202] 소정의 실시형태에서, 화합물은 화학식 II의 화합물이다.

[0203] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R¹ 및 R⁴는 독립적으로 -C(O)R⁵ 또는 수소를 나타내며; 단, R¹ 및 R⁴는 중
저정도 하나는 -C(O)R⁵이다.

[0204] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-C(O)R^5$ 이고, R^4 는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-$ 수소이고, R^4 는 $C(O)R^5$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 및 R^4 는 독립적으로 $-C(O)R^5$ 를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R^1 및 R^4 는 $-C(O)R^5$ 이다.

[0205] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^2 는 할로, 수소 또는 -OH이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 플루오로, 수소 또는 -OH이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 할로 또는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 플루오로 또는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 수소 또는 -OH이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 할로 또는 -OH이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 플루오로 또는 -OH이다.

[0206] 일부 실시형태에서, R²는 할로이다. 소정의 실시형태에서, R²는 플루오로이다. 일부 실시형태에서, R²는 수소이다. 일부 실시형태에서, R²는 -OH이다.

[0207] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^3 은 할로메틸, C_{1-3} 지방족 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 할로메틸 또는 C_{1-3} 지방족이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다.

[0208] 소정의 실시형태에서, R³은 할로메틸, C₁₋₃ 지방족 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 소정의 실시형태에서, R³은 할로메틸 또는 C₁₋₃ 지방족이되, 이들 각각은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다.

[0209] 소정의 실시형태에서, R³은 할로메틸, C₁₋₃ 지방족 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R³은 할로메틸 또는 C₁₋₃ 지방족이다. 일부 실시형태에서, R³은 할로메틸 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R³은 C₁₋₃ 지방족 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R³은 에틸 또는 사이클로프로필이다.

[0210] 일부 실시형태에서, R³은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 할로메틸이다. 일부 실시형태에서, R³은 할로메틸이다. 일부 실시형태에서, R³은 -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂Br, -CH₂I, -CHF₂ 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R³은 -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂Br, -CH₂I 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R³은 -CH₂F, -CH₂Br, -CH₂I 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R³은 -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R³은 -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂Br 또는 -CF₃이다. 일부

실시형태에서, R^3 은 $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, $-CH_2Br$ 또는 $-CH_2I$ 이다.

[0211] 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2Br$, $-CH_2I$ 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2Cl$, $-CH_2I$ 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2Cl$, $-CH_2F$ 또는 $-CH_2Br$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2F$, $-CH_2I$ 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2F$, $-CH_2Br$ 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2F$, $-CH_2Br$ 또는 $-CH_2I$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$ 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$ 또는 $-CH_2I$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2Cl$, $-CH_2F$ 또는 $-CH_2I$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2F$, $-CHF_2$ 또는 $-CF_3$ 이다.

[0212] 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2I$ 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2Cl$ 또는 $-CH_2F$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2Cl$ 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2F$ 또는 $-CH_2I$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2Cl$ 또는 $-CH_2Br$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2Br$ 또는 $-CH_2I$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2Br$ 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2Cl$ 또는 $-CH_2I$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2F$ 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2F$ 또는 $-CH_2Br$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2F$ 또는 $-CHF_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CHF_2$ 또는 $-CF_3$ 이다.

[0213] 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2Cl$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2F$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2Br$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2I$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CHF_2$. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CF_3$ 이다.

[0214] 일부 실시형태에서, R^3 은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 할로메틸이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CD_2Cl$, $-CD_2F$, $-CD_2Br$, $-CD_2I$ 또는 $-CDF_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CD_2Cl$ 또는 $-CD_2F$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CD_2Cl$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CD_2F$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CD_2Br$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CD_2I$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CDF_2$ 이다.

[0215] 일부 실시형태에서, R^3 은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 C_{1-3} 지방족이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 C_{1-3} 지방족이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 C_{1-3} 지방족이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 C_{2-3} 지방족이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 C_{1-2} 지방족이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 C_{1-3} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 C_{2-3} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 C_{1-2} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2CH_3$, $-C(H)=CH_2$ 또는 $-C(H)=C=CH_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_2CH_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-C(H)=CH_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-C(H)=C=CH_2$ 이다.

[0216] 일부 실시형태에서, R^3 은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 사이클로프로필이다.

[0217] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족, $-C(H)(R^6)-N(R^7)_2$, 페닐, $-CH_2$ -페닐 또는 수소를 나타내되; 각각의 페닐은 m개의 R^{10} 으로 치환된다.

- [0218] 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족, 페닐 또는 수소를 나타내되; 상기 페닐은 m 개의 R^{10} 으로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족 또는 수소를 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 $-C(H)(R^6)-N(R^7)_2$, 페닐 또는 $-CH_2$ -페닐을 포함하되; 각각의 페닐은 m 개의 R^{10} 으로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 $-C(H)(R^6)-N(R^7)_2$ 또는 m 개의 R^{10} 으로 치환된 페닐을 나타낸다.
- [0219] 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족, 페닐 또는 수소이되; 상기 페닐은 m 개의 R^{10} 으로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족 또는 수소이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 $-C(H)(R^6)-N(R^7)_2$, 페닐 또는 $-CH_2$ -페닐이되; 각각의 페닐은 m 개의 R^{10} 으로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 페닐 또는 $-CH_2$ -페닐이되; 각각의 페닐은 m 개의 R^{10} 으로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 $-C(H)(R^6)-N(R^7)_2$ 또는 m 개의 R^{10} 으로 치환된 페닐이다.
- [0220] 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족 또는 C_{1-20} 할로지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-8} 지방족 또는 C_{1-8} 할로지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{10-20} 지방족 또는 C_{10-20} 할로지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 알킬 또는 C_{1-20} 할로알킬. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-8} 알킬 또는 C_{1-8} 할로알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{10-20} 알킬 또는 C_{10-20} 할로알킬을 나타낸다.
- [0221] 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{1-20} 지방족 또는 C_{1-20} 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{1-8} 지방족 또는 C_{1-8} 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{10-20} 지방족 또는 C_{10-20} 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{1-20} 알킬 또는 C_{1-20} 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{1-8} 알킬 또는 C_{1-8} 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{10-20} 알킬 또는 C_{10-20} 할로알킬이다.
- [0222] 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-8} 지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{10-20} 지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-8} 알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{10-20} 알킬을 나타낸다.
- [0223] 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{1-20} 지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{1-8} 지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{10-20} 지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{1-20} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{1-8} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{1-5} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{10-20} 알킬이다.
- [0224] 일부 실시형태에서, R^5 는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(H)=CH_2$, $-CH_2C(H)=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_3C(H)=CH_2$, $-(CH_2)_6C(H)=CH_2$, $-(CH_2)_3C\equiv CH$, $-(CH_2)_6C\equiv CH$ 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^5

는 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$ 또는 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$ 또는 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 $-\text{CH}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 $-(\text{CH}_2)_6\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}\equiv\text{CH}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 $-(\text{CH}_2)_6\text{C}\equiv\text{CH}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 사이클로프로필이다.

[0225]

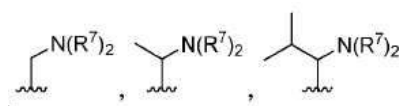
소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 할로지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-8} 할로지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{10-20} 할로지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 할로알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-8} 할로알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{10-20} 할로알킬을 나타낸다.

[0226]

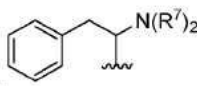
소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{1-20} 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{1-8} 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{10-20} 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{1-20} 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{1-8} 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{10-20} 할로알킬이다.

[0227]

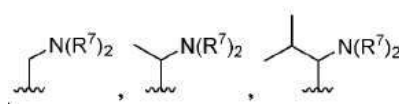
일부 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 $-\text{C}(\text{H})(\text{R}^6)-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R^5 는 $-\text{C}(\text{H})(\text{R}^6)-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로



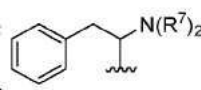
또는



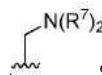
를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R^5 는



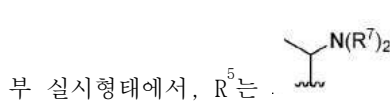
또는



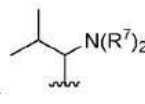
이다. 일부 실시형태에서, R^5 는



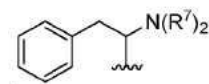
이다. 일



이다. 일부 실시형태에서, R^5 는



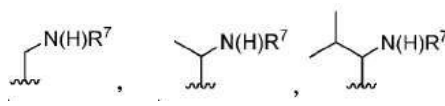
이다. 일부 실시형태에서, R^5 는



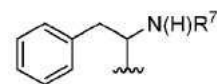
이다.

[0228]

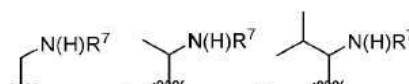
일부 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로



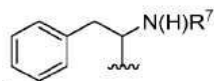
또는



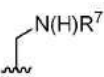
를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R^5 는



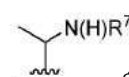
또는



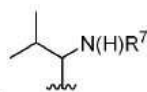
이다. 일부 실시형태에서, R⁵는



이다. 일부 실시형태에서, R⁵는

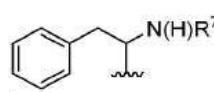


이다.



일부 실시형태에서, R⁵는

이다. 일부 실시형태에서, R⁵는



이다.

[0229] 일부 실시형태에서, R⁵는 각 경우에 대해서 독립적으로 m개의 R¹⁰으로 치환된 페닐을 나타낸다. 일부 실시형태에서, R⁵는 m개의 R¹⁰으로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, R⁵는 페닐이다.

[0230] 일부 실시형태에서, R⁵는 각 경우에 대해서 독립적으로 -CH₂-페닐을 나타내되, 상기 페닐은 m개의 R¹⁰으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R⁵는 -CH₂-페닐이되, 상기 페닐은 m개의 R¹⁰으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R⁵는 -CH₂-페닐이다.

[0231] 일부 실시형태에서, R⁵는 수소이다.

[0232] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R⁶은 C₁₋₆ 알킬 또는 수소이되, 상기 C₁₋₆ 알킬은 선택적으로 페닐로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R⁶은 메틸, 아이소프로필, 벤질 또는 수소이다. 소정의 실시형태에서, R⁶은 선택적으로 페닐로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R⁶은 C₁₋₆ 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R⁶은 C₁₋₄ 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R⁶은 C₂₋₆ 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R⁶은 페닐로 치환된 C₁₋₆ 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R⁶은 수소이다.

[0233] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R⁷은 각 경우에 대해서 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, -C(O)CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)O(CH₂)페닐 또는 -C(O)O(CH₂)-플루오렌일을 나타낸다.

[0234] 소정의 실시형태에서, 하나의 R⁷은 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고, 다른 하나의 R⁷은 수소, C₁₋₆ 알킬, -C(O)CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)O(CH₂)페닐 또는 -C(O)O(CH₂)플루오렌일이다. 소정의 실시형태에서, 하나의 R⁷은 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고, 다른 하나의 R⁷은 -C(O)CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)O(CH₂)페닐 또는 -C(O)O(CH₂)플루오렌일이다.

[0235] 소정의 실시형태에서, 하나의 R⁷은 수소이고, 다른 하나의 R⁷은 수소, C₁₋₆ 알킬, -C(O)CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)O(CH₂)페닐 또는 -C(O)O(CH₂)-플루오렌일이다. 소정의 실시형태에서, 하나의 R⁷은 수소이고, 다른 하나의 R⁷은 -C(O)CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)O(CH₂)페닐 또는 -C(O)O(CH₂)플루오렌일이다.

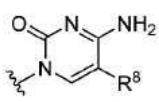
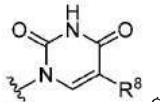
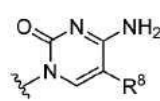
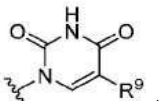
[0236] 소정의 실시형태에서, R⁷은 각 경우에 대해서 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R⁷은 수소이다. 소정의 실시형태에서, R⁷은 각 경우에 대해서 독립적으로 C₁₋₆ 알킬을 나타낸다.

[0237] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R⁸은 수소, 할로, -CH₃ 또는 -CF₃이다. 소정의 실시형태에서, R⁸은 수소 또는 할로이다. 소정의 실시형태에서, R⁸은 수소 또는 플루오로이다. 소정의 실시형태에서, R⁸은 할로 또는 -CF₃이다. 소정의 실시형태에서, R⁸은 플루오로 또는 -CF₃이다. 소정의 실시형태에서, R⁸은 -CH₃ 또는 -CF₃이다. 소정의 실시형태에서, R⁸은 수소이다. 소정의 실시형태에서, R⁸은 할로이다. 소정의 실시형태에서, R⁸은 플루오로이다. 소정의 실시형태에서, R⁸은 -CH₃이다. 소정의 실시형태에서, R⁸은 -CF₃이다.

[0238] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^9 는 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^9 는 할로 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^9 는 플루오로 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^9 는 할로이다. 소정의 실시형태에서, R^9 는 플루오로이다. 소정의 실시형태에서, R^9 는 $-CH_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^9 는 $-CF_3$ 이다.

[0239] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 할로알킬 또는 할로를 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$ 또는 할로를 나타낸다.

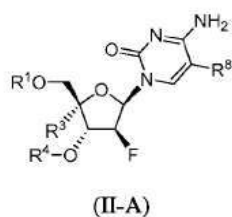
[0240] 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 $-CH_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알콕실을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 $-OCH_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 할로알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 할로를 나타낸다.

[0241] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, B^1 은  또는 이다. 일부 실시형태에서, B^1 은 이다. 일부 실시형태에서, B^1 은 이다.

[0242] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, m 은 0, 1 또는 2이다. 소정의 실시형태에서, m 은 0이다. 소정의 실시형태에서, m 은 1이다. 소정의 실시형태에서, m 은 2이다. 소정의 실시형태에서, m 은 0 또는 1이다. 소정의 실시형태에서, m 은 1 또는 2이다.

[0243] 상기 설명은 화학식 II의 화합물과 관련된 다수의 실시형태를 기술한다. 본 특허 출원은 실시형태의 모든 조합을 구체적으로 상정한다.

[0244] 본 개시내용의 또 다른 양상은 하기 화학식 II-A로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0245] 식 중:

[0247] R^1 및 R^4 는 $-C(O)R^5$ 이고;

[0248] R^3 은 할로메틸이고;

[0249] R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족, $-C(H)(R^6)-N(R^7)_2$, 페닐 또는 $-CH_2$ -페닐을 나타내며; 각각의 페닐은 m 개의 R^{10} 으로 치환되고;

- [0250] R^6 은 C_{1-6} 알킬 또는 수소이되, 상기 C_{1-6} 알킬은 선택적으로 페닐로 치환되고;
- [0251] R^7 은 각 경우에 대해서 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)O(CH_2)$ 페닐 또는 $-C(O)O(CH_2)$ 플루오렌일을 나타내고;
- [0252] R^8 은 할로 또는 $-CF_3$ 이고;
- [0253] R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 할로알킬 또는 할로를 나타내고; 그리고
- [0254] m 은 0, 1 또는 2이다.
- [0255] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^1 및 R^4 는 $-C(O)R^5$ 이다. 소정의 실시형태에서 R^1 및 R^4 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.
- [0256] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^3 은 할로메틸이다. 소정의 실시형태에서 R^3 은 $-CH_2Cl$ 또는 $-CH_2F$ 이다. 소정의 실시형태에서 R^3 은 $-CH_2Cl$ 이다. 소정의 실시형태에서 R^3 은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.
- [0257] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족, $-C(H)(R^{6A})-N(R^{7A})_2$, 페닐, $-CH_2$ -페닐 또는 수소를 나타내되; 각각의 페닐은 m 개의 R^{10A} 로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족, $-C(H)(R^{6A})-N(R^{7A})_2$, 페닐 또는 $-CH_2$ -페닐을 나타내되; 각각의 페닐은 m 개의 R^{10A} 로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 할로지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 $-C(H)(R^{6A})-N(R^{7A})_2$ 를 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 페닐을 나타내되; 각각의 페닐은 m 개의 R^{10A} 로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 각 경우에 대해서 독립적으로 $-CH_2$ -페닐을 나타내되; 각각의 페닐은 m 개의 R^{10A} 로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 수소이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{1-20} 지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 C_{1-20} 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 $-C(H)(R^{6A})-N(R^{7A})_2$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 페닐이되; 각각의 페닐은 m 개의 R^{10A} 로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 $-CH_2$ -페닐이되; 각각의 페닐은 m 개의 R^{10A} 로 치환된다. 소정의 실시형태에서 R^5 는 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.
- [0258] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^6 은 C_{1-6} 알킬 또는 수소이되, 상기 C_{1-6} 알킬은 선택적으로 페닐로 치환된다. 소정의 실시형태에서 R^6 은 C_{1-6} 알킬이되, 상기 C_{1-6} 알킬은 선택적으로 페닐로 치환된다. 소정의 실시형태에서 R^6 은 수소이다. 소정의 실시형태에서 R^6 은 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 실시형태에서 R^6 은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.
- [0259] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^7 은 각 경우에 대해서 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)O(CH_2)$ 페닐 또는 $-C(O)O(CH_2)$ 플루오렌일을 나타낸다. 소정의 실시형태에서 R^7 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서 R^7 은 수소이다. 소정의 실시형태에서 R^7 은 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 실시형태에서 R^7 은 $-C(O)CH_3$ 이다. 소정의 실시형태에서 R^7 은 $-C(O)O(CH_2)$ 페닐이다. 소정의 실시

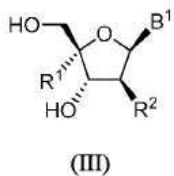
형태에서 R^7 은 $-C(O)O(CH_2)$ 플루오렌일이다. 소정의 실시형태에서 R^7 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)O(CH_2)$ 페닐 또는 $-C(O)O(CH_2)$ 플루오렌일을 나타낸다. 소정의 실시형태에서 R^7 은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0260] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^8 은 할로 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 할로이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 플루오로이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0261] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 할로알킬 또는 할로를 나타낸다. 소정의 실시형태에서 R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서 R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알콕실을 나타낸다. 소정의 실시형태에서 R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 할로알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서 R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 할로를 나타낸다. 소정의 실시형태에서 R^{10} 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 할로알킬 또는 할로이다. 소정의 실시형태에서 R^{10} 은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0262] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, m 은 0, 1 또는 2이다. 소정의 실시형태에서, m 은 0. 소정의 실시형태에서, m 은 1. 소정의 실시형태에서, m 은 2. 소정의 실시형태에서, m 은 1 또는 2. 소정의 실시형태에서, m 은 0 또는 2. 소정의 실시형태에서, m 은 0 또는 2. 소정의 실시형태에서, m 은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0263] 본 개시내용의 또 다른 양상은 하기 화학식 III으로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0264]

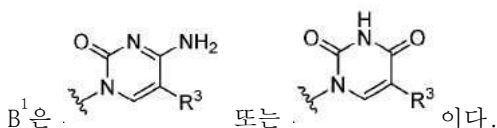
[0265] 식 중:

[0266] R^1 은 $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(H)=CH_2$, $-C(H)=C=CH_2$ 또는 사이클로프로필이되; 이들 각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체되고;

[0267] R^2 는 플루오로 또는 $-OH$ 이고;

[0268] R^3 은 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이고; 그리고

[0269]



[0270]

위의 화학식 III에서의 변수의 정의는 다수의 화학기를 포함한다. 본 출원은, 예를 들어, i) 변수의 정의가 위에서 제시된 화학기로부터 선택된 단일 화학기이고, ii) 변수의 정의가 위에서 제시된 화학기로부터 선택된 둘 이상의 화학기의 집합이고, iii) 화합물이 (i) 또는 (ii)에 의해 변수가 정의되는 변수의 조합에 의해 정의되는 실시형태를 상정한다.

[0271]

소정의 실시형태에서, 화합물은 화학식 III의 화합물이다.

[0272] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R¹은 -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂Br, -CH₂I, -CF₃, -CH₂CH₃, -C(H)=CH₂, -C(H)=C=CH₂ 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂CH₃, -C(H)=CH₂, -C(H)=C=CH₂ 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다.

[0273] 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂Br, -CH₂I, -CF₃, -CH₂CH₃, -C(H)=CH₂, -C(H)=C=CH₂ 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂Br, -CH₂I 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂CH₃, -C(H)=CH₂, -C(H)=C=CH₂ 또는 사이클로프로필이다.

[0274] 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂F, -CH₂Br, -CH₂I 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂I 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂Br 또는 -CH₂I이다.

[0275] 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Br, -CH₂I 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl, -CH₂I 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl, -CH₂F 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl, -CH₂F 또는 -CH₂Br이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂F, -CH₂I 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂F, -CH₂Br 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂F, -CH₂Br 또는 -CH₂I이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl, -CH₂Br 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl, -CH₂Br 또는 -CH₂I이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl, -CH₂F 또는 -CH₂I이다.

[0276] 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂I 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl 또는 -CH₂F이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂F 또는 -CH₂I이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl 또는 -CH₂Br이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Br 또는 -CH₂I이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Br 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl 또는 -CH₂I이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂F 또는 -CF₃이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂F 또는 -CH₂Br이다.

[0277] 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂F이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Br이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂I이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CF₃이다.

[0278] 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂Br, -CH₂I 또는 -CF₃이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂Br 또는 -CH₂I이되, 이들 각각은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CD₂Cl, -CD₂F, -CD₂Br 또는 -CD₂I이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CD₂Cl 또는 -CD₂F이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CD₂Cl이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CD₂F이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CD₂Br이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CD₂I이다.

[0279] 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂CH₃, -C(H)=CH₂ 또는 -C(H)=C=CH₂이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -CH₂CH₃ 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R¹은 -C(H)=CH₂, -C(H)=C=CH₂ 또는 사이클로프로필이다. 일부

실시형태에서, R^1 은 $-C(H)=CH_2$ 또는 $-C(H)=C=CH_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-CH_2CH_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-C(H)=CH_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-C(H)=C=CH_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 사이클로프로필이다.

[0280] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-CH_2CH_3$, $-C(H)=CH_2$, $-C(H)=C=CH_2$ 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-CH_2CH_3$, $-C(H)=CH_2$, $-C(H)=C=CH_2$ 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 일부 실시형태에서, R^1 은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 $-CH_2CH_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 $-C(H)=CH_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 $-C(H)=C=CH_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 사이클로프로필이다.

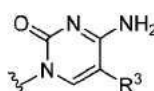
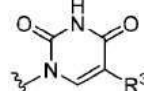
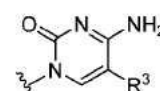
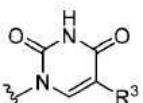
[0281] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^2 는 플루오로 또는 $-OH$ 이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 플루오로이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 $-OH$ 이다.

[0282] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^3 은 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 플루오로, 클로로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 플루오로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다.

[0283] 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 할로 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 할로 또는 $-CH_3$ 이다.

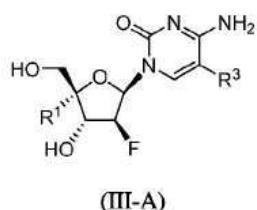
[0284] 일부 실시형태에서, R^3 은 할로이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 플루오로 또는 클로로이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 플루오로이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 클로로이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 브로모이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 아이오도이다.

[0285] 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CF_3$ 이다.

[0286] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, B^1 은  또는 이다. 일부 실시형태에서, B^1 은 이다. 일부 실시형태에서, B^1 은 이다.

[0287] 상기 설명은 화학식 III의 화합물과 관련된 다수의 실시형태를 기술한다. 본 특허 출원은 실시형태의 모든 조합을 구체적으로 상정한다.

[0288] 본 발명은 추가로 화학식 III-A로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0289] 식 중:
[0290]

[0291] R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{F}$ 이되; 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체되고; 그리고

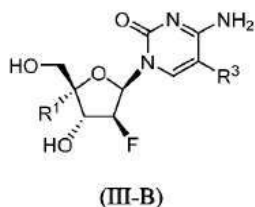
[0292] R^3 은 할로 또는 $-\text{CF}_3$ 이다.

[0293] 소정의 실시형태에서, 화합물은 화학식 III-A의 화합물이다.

[0294] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{F}$ 이되; 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{F}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{F}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0295] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^3 은 할로 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 할로이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 $-\text{CF}_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 Cl, Br 또는 F이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 F이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0296] 본 발명은 추가로 하기 화학식 III-B로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0297] 식 중:

[0299] R^1 은 $-\text{N}_3$ 이고; 그리고

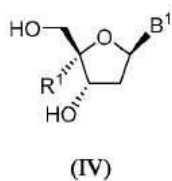
[0300] R^3 은 할로 또는 $-\text{CF}_3$ 이다.

[0301] 소정의 실시형태에서, 화합물은 화학식 III-B의 화합물이다.

[0302] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^1 은 $-\text{N}_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0303] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^3 은 할로 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 할로이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 $-\text{CF}_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 Cl, Br 또는 F이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 F이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

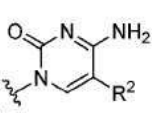
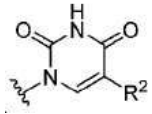
[0304] 본 개시내용의 또 다른 양상은 하기 화학식 IV로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0305] 식 중:

[0307] R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 또는 사이클로프로필이되; 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체되고;

[0308] R^2 는 수소, 할로 또는 $-\text{CF}_3$ 이고; 그리고

[0309] B^1 은  또는  이다.

[0310] 위의 화학식 IV에서의 변수의 정의는 다수의 화학기를 포함한다. 본 출원은, 예를 들어, i) 변수의 정의가 위에서 제시된 화학기로부터 선택된 단일 화학기이고, ii) 변수의 정의가 위에서 제시된 화학기로부터 선택된 둘 이상의 화학기의 집합이고, iii) 화합물이 (i) 또는 (ii)에 의해 변수가 정의되는 변수의 조합에 의해 정의되는 실시형태를 상정한다.

[0311] 소정의 실시형태에서, 화합물은 화학식 IV의 화합물이다.

[0312] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다.

[0313] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 또는 사이클로프로필이다.

[0314] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{I}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{I}$ 이다.

[0315] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{I}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{I}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{I}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{I}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{I}$ 이다.

[0316] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{I}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{F}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{F}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{I}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{I}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{I}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{F}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{F}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 이다.

[0317] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{F}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{I}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CF}_3$ 이다.

[0318] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{I}$ 이되, 이들 각각은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CD}_2\text{Cl}$, $-\text{CD}_2\text{F}$, $-\text{CD}_2\text{Br}$ 또는 $-\text{CD}_2\text{I}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CD}_2\text{Cl}$ 또는 $-\text{CD}_2\text{F}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CD}_2\text{Cl}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CD}_2\text{F}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CD}_2\text{Br}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CD}_2\text{I}$ 이다.

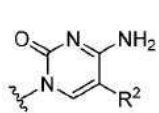
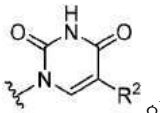
[0319] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$ 또는 $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$ 또는 $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 사이클로프로필이다.

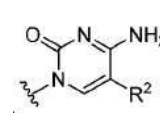
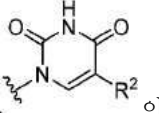
[0320] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 일부 실시형태에서, R^1 은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 사이클로프로필이다.

[0321] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^2 는 수소, 할로 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 수소 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 할로 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 할로 또는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 플루오로 또는 $-\text{CF}_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 플루오로 또는 수소이다.

[0322] 일부 실시형태에서, R^2 는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 플루오로 또는 클로로이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 플루오로이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 클로로이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 브로모이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 아이오도이다.

[0323] 일부 실시형태에서, R^2 는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CF}_3$ 이다.

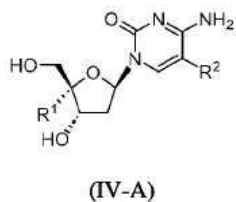
[0324] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, B^1 은  또는 이다. 일부 실시형태에서, B^1 은

이다. 일부 실시형태에서, B^1 은 이다.

[0325] 상기 설명은 화학식 IV의 화합물과 관련된 다수의 실시형태를 기술한다. 본 특허 출원은 실시형태의 모든 조합

을 구체적으로 상정한다.

[0326] 본 개시내용의 또 다른 양상은 하기 화학식 IV-A로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0327]

[0328] 식 중:

[0329] R^1 은 (i) $-CH_2Cl$, $-CH_2F$ 또는 $-CH_2Br$ (이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체됨) 또는 (ii) $-N_3$ 이고; 그리고

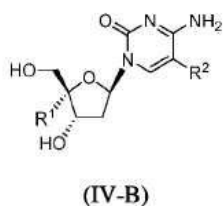
[0330] R^2 는 수소 또는 할로이다.

[0331] 소정의 실시형태에서, 화합물은 화학식 IV-A의 화합물이다.

[0332] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^1 은 (i) $-CH_2Cl$, $-CH_2F$ 또는 $-CH_2Br$ (이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체됨) 또는 (ii) $-N_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 $-CH_2Cl$, $-CH_2F$ 또는 $-CH_2Br$ 이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 $-N_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 $-CH_2Cl$, $-CH_2F$ 또는 $-CH_2Br$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 $-CH_2Cl$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 $-CH_2F$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 $-CH_2Br$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0333] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^2 는 수소 또는 할로이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 수소이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 할로이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 Cl, Br 또는 F이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 F이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0334] 본 개시내용의 또 다른 양상은 하기 화학식 IV-B로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0335]

[0336] 식 중:

[0337] R^1 은 $-CH_2Cl$, $-CH_2F$ 또는 $-CH_2Br$ 이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체되고; 그리고

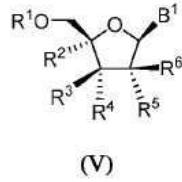
[0338] R^2 는 F이다.

[0339] 소정의 실시형태에서, 화합물은 화학식 IV-B의 화합물이다.

[0340] 위에서 일반적으로 기재된 바와 같이, R^1 은 $-CH_2Cl$, $-CH_2F$ 또는 $-CH_2Br$ 이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 $-CH_2Cl$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 $-CH_2F$ 이다. 소정

의 실시형태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C 및 1-D에 묘사된 것들로부터 선택된다.

[0341] 본 개시내용의 또 다른 양상은 하기 화학식 V로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

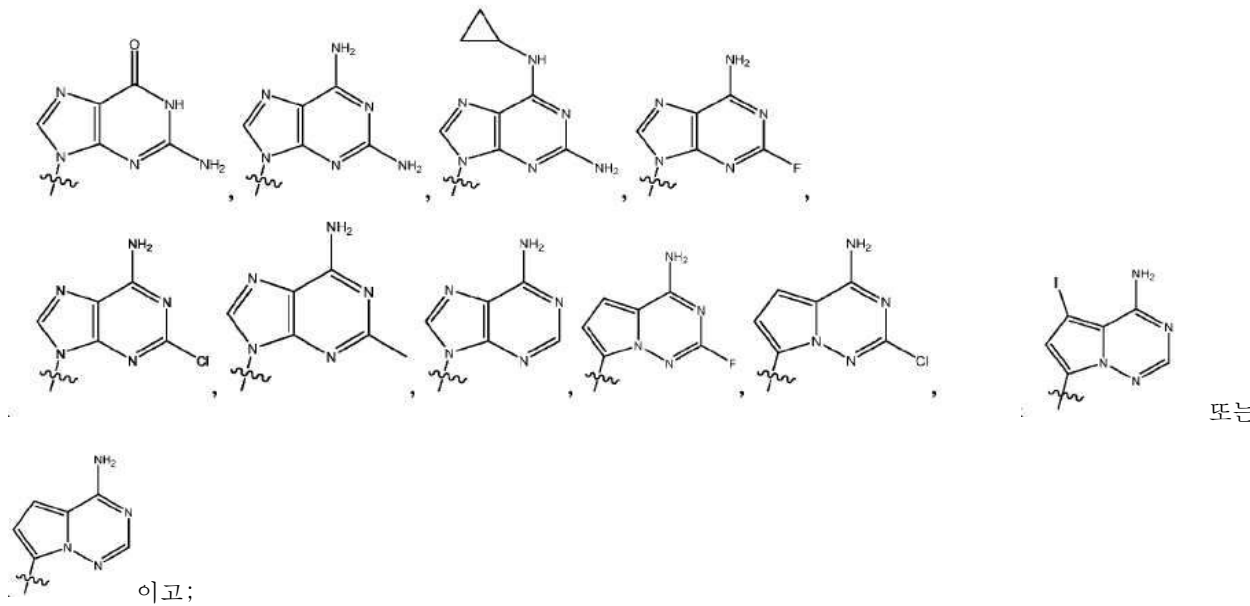
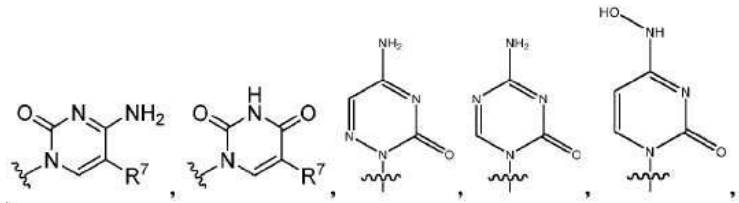


[0342]

[0343] 식 중:

[0344]

B^1 은



[0345]

R^1 은 $-\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 또는 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 이고;

[0346]

R^2 는 $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 지방족, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 할로지방족, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 하이드록시알킬, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{S-(C}_1\text{-C}_3\text{ 지방족)}$, 사이클로프로필, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{O-(C}_1\text{-C}_3\text{ 지방족)}$, $-\text{O-(C}_1\text{-C}_3\text{ 할로지방족)}$, $-\text{S-(C}_1\text{-C}_3\text{ 지방족)}$, $-\text{F}$ 또는 $-\text{Cl}$ 이되; 각각의 상기 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 지방족, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 할로지방족 및 사이클로프로필은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체되고;

[0347]

R^3 은 $-\text{H}$ 또는 $-\text{OH}$ 이고;

[0348]

R^4 는 $-\text{OH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{N}_3$ 또는 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 이고;

[0349]

R^5 는 $-\text{H}$ 또는 $-\text{F}$ 이고;

- [0350] R^6 은 -H, -F, -Cl, C_1-C_6 지방족, C_1-C_4 할로지방족, -O-(C_1-C_4 지방족), 사이클로프로필 또는 -OH이고;
- [0351] R^7 은 수소, 할로, -CH₃ 또는 -CF₃이고;
- [0352] R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족, -C(H)(R^9)-N(R^{10})₂, 페닐, -CH₂-페닐 또는 수소를 나타내며; 각각의 페닐은 m개의 R^{11} 로 치환되고;
- [0353] R^9 은 C_{1-6} 알킬 또는 수소이되, 상기 C_{1-6} 알킬은 선택적으로 페닐로 치환되고;
- [0354] R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, -C(O)CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)O(CH₂)페닐 또는 -C(O)O(CH₂)플루오렌일을 나타내고;
- [0355] R^{11} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 할로알킬 또는 할로를 나타내고; 그리고
- [0356] m은 0, 1 또는 2이다.
- [0357] 위의 화학식 V에서의 변수의 정의는 다수의 화학기를 포함한다. 본 출원은, 예를 들어, i) 변수의 정의가 위에서 제시된 화학기로부터 선택된 단일 화학기이고, ii) 변수의 정의가 위에서 제시된 화학기로부터 선택된 둘 이상의 화학기의 집합이고, iii) 화합물이 (i) 또는 (ii)에 의해 변수가 정의되는 변수의 조합에 의해 정의되는 실시형태를 상정한다.
- [0358] 소정의 실시형태에서, 화합물은 화학식 V의 화합물이다.
- [0359] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^1 은 -H, -C(O) R^8 또는 -P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)(OH)₂이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 -H 또는 -C(O) R^8 이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 -H 또는 -C(O)C(H)(CH₃)₂이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 -H 또는 -P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)(OH)₂이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 -C(O) R^8 또는 -P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)(OH)₂이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 -H이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 -C(O) R^8 이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 -P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)(OH)₂이다.
- [0360] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^2 은 -H, C_1-C_6 지방족, C_1-C_3 할로지방족, C_1-C_3 하이드록시알킬, -CH₂NH₂, -CH₂SH, -CH₂S-(C_1-C_3 지방족), 사이클로프로필, -CN, -C(O)NH₂, -N₃, -O-(C_1-C_3 지방족), -O-(C_1-C_3 할로지방족), -S-(C_1-C_3 지방족), -F 또는 -Cl이되; 각각의 상기 C_1-C_6 지방족, C_1-C_3 할로지방족 및 사이클로프로필은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다.
- [0361] 일부 실시형태에서, R^2 은 -H, C_1-C_6 지방족, C_1-C_3 할로지방족, C_1-C_3 하이드록시알킬, -CH₂NH₂, -CH₂SH, -CH₂S-(C_1-C_3 지방족), 사이클로프로필, -CN, -C(O)NH₂, -N₃, -O-(C_1-C_3 지방족), -O-(C_1-C_3 할로지방족), -S-(C_1-C_3 지방족), -F 또는 -Cl이다.
- [0362] 소정의 실시형태에서, R^2 은 C_1-C_6 지방족, C_1-C_3 할로지방족, C_1-C_3 하이드록시알킬, -CH₂NH₂, -CH₂SH, -CH₂S-(C_1-C_3 지방족), 사이클로프로필, -CN, -C(O)NH₂, -N₃, -O-(C_1-C_3 지방족), -O-(C_1-C_3 할로지방족), -S-(C_1-C_3 지방족), -F 또는 -Cl이다.
- [0363] 소정의 실시형태에서, R^2 은 -H, C_1-C_6 지방족, C_1-C_3 할로지방족 또는 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^2 은 C_1-C_6 지방족, C_1-C_3 할로지방족 또는 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^2 은 C_1-C_6 지방족 또는 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^2 은 C_1-C_6 지방족 또는 C_1-C_3 할로지방족이다.

- [0364] 소정의 실시형태에서, R^2 는 C_1-C_6 지방족, C_1-C_3 할로지방족 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 C_1-C_6 지방족 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 C_1-C_6 지방족 또는 C_1-C_3 할로지방족이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다.
- [0365] 소정의 실시형태에서, R^2 는 C_1-C_6 지방족, C_1-C_3 할로지방족 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 C_1-C_6 지방족 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 C_1-C_6 지방족 또는 C_1-C_3 할로지방족이되, 이들 각각은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다.
- [0366] 소정의 실시형태에서, R^2 는 C_1-C_3 하이드록시알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2SH$, $-CH_2S-(C_1-C_3 \text{ 지방족})$, $-CN$, $-C(O)NH_2$, $-N_3$, $-O-(C_1-C_3 \text{ 지방족})$, $-O-(C_1-C_3 \text{ 할로지방족})$, $-S-(C_1-C_3 \text{ 지방족})$, $-F$ 또는 $-Cl$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 C_1-C_3 하이드록시알킬, $-CH_2NH_2$ 또는 $-CH_2SH$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-CH_2S-(C_1-C_3 \text{ 지방족})$, $-O-(C_1-C_3 \text{ 지방족})$, $-O-(C_1-C_3 \text{ 할로지방족})$ 또는 $-S-(C_1-C_3 \text{ 지방족})$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-CN$, $-C(O)NH_2$ 또는 $-N_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-F$ 또는 $-Cl$ 이다.
- [0367] 소정의 실시형태에서, R^2 는 C_1-C_3 하이드록시알킬, $-O-(C_1-C_3 \text{ 지방족})$ 또는 $-O-(C_1-C_3 \text{ 할로지방족})$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-CH_2NH_2$, $-CN$, $-C(O)NH_2$ 또는 $-N_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-CH_2SH$, $-CH_2S-(C_1-C_3 \text{ 지방족})$ 또는 $-S-(C_1-C_3 \text{ 지방족})$ 이다.
- [0368] 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-H$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 C_1-C_6 지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 C_1-C_6 지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 C_1-C_6 지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 C_1-C_3 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 C_1-C_3 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 C_1-C_3 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 C_1-C_3 하이드록시알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-CH_2SH$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-CH_2S-(C_1-C_3 \text{ 지방족})$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-CN$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-C(O)NH_2$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-N_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-O-(C_1-C_3 \text{ 지방족})$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-O-(C_1-C_3 \text{ 할로지방족})$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-S-(C_1-C_3 \text{ 지방족})$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-F$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-Cl$ 이다.
- [0369] 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-CH_3$, $-CF_3$, $-N_3$, $-OCH_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CHCl_2$, $-CHClF$, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, 사이클로프로필 또는 $-C\equiv CH$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-N_3$, $-CH_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, $-CH=CH_2$ 또는 $-C\equiv CH$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-CH_2Cl$, $-CH_2F$ 또는 $-C\equiv CH$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-CH_2Cl$ 또는 $-C\equiv CH$

이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{F}$ 이다.

[0370] 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, 사이클로프로필 또는 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, 사이클로프로필 또는 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 또는 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$ 또는 $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$ 또는 $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 이다.

[0371] 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHCl}_2$ 또는 $-\text{CHClF}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$ 또는 $-\text{CHF}_2$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$ 또는 $-\text{CHF}_2$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{N}_3$ 또는 $-\text{OCH}_3$ 이다.

[0372] 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CH}_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CF}_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{N}_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{OCH}_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CH}_2\text{F}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CHF}_2$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CHCl}_2$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CHClF}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 $-\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{CH}_2$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 이다.

[0373] 일부 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 일부 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{I}$ 이되, 이들 각각은 1개 이상의 수소가 중수소로 대체된다. 일부 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CD}_2\text{Cl}$, $-\text{CD}_2\text{F}$, $-\text{CD}_2\text{Br}$ 또는 $-\text{CD}_2\text{I}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CD}_2\text{Cl}$ 또는 $-\text{CD}_2\text{F}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CD}_2\text{Cl}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CD}_2\text{F}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CD}_2\text{Br}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 $-\text{CD}_2\text{I}$ 이다.

[0374] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^3 은 $-\text{H}$ 또는 $-\text{OH}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 $-\text{H}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 $-\text{OH}$ 이다.

[0375] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^4 는 $-\text{OH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{N}_3$ 또는 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ 또는 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 $-\text{OH}$ 또는 $-\text{OCH}_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 $-\text{OH}$ 또는 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 $-\text{OH}$ 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 $-\text{OCH}_3$ 또는 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 이다.

[0376] 소정의 실시형태에서, R^4 는 $-\text{OH}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 $-\text{Cl}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 $-\text{OCH}_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 $-\text{F}$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 $-\text{N}_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$ 이다.

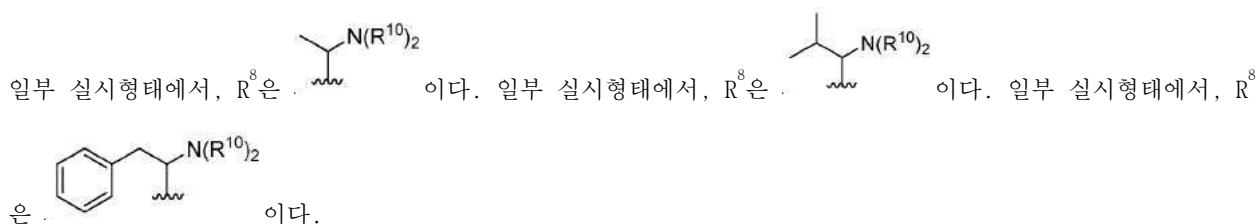
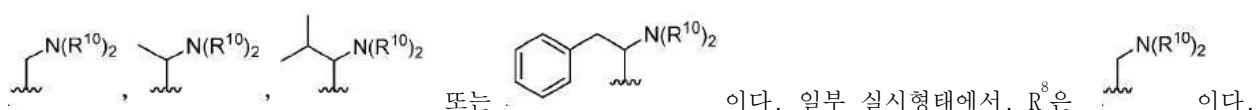
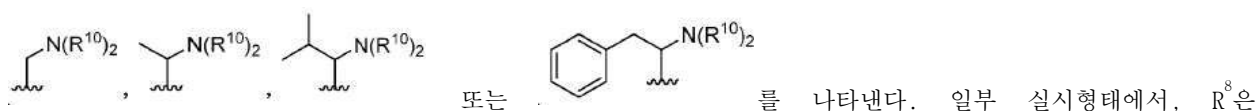
- [0377] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^5 는 -H 또는 -F이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 -H이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 -F이다.
- [0378] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^6 은 -H, -F, -Cl, C_1-C_6 지방족, C_1-C_4 할로지방족, -O-(C_1-C_4 지방족), 사이클로프로필 또는 -OH이다.
- [0379] 소정의 실시형태에서, R^6 은 -F 또는 -Cl이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 C_1-C_6 지방족, C_1-C_4 할로지방족 또는 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 C_1-C_6 지방족 또는 C_1-C_4 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 C_1-C_6 지방족 또는 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 C_1-C_4 할로지방족 또는 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 -O-(C_1-C_4 지방족) 또는 -OH이다.
- [0380] 소정의 실시형태에서, R^6 은 -H, -F, -Cl 또는 -OH이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 -H, -F 또는 -OH이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 -H 또는 -F이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 -H 또는 -OH이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 -F 또는 -OH이다.
- [0381] 소정의 실시형태에서, R^6 은 -H, -F, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH=CH₂, -CH₂F 또는 -CH₂Cl이다.
- [0382] 소정의 실시형태에서, R^6 은 -H이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 -F이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 -Cl이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 C_1-C_6 지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 -CH₃이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 -CH₂CH₃이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 -CH=CH₂이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 C_1-C_4 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 -CH₂F이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 -CH₂Cl이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 -O-(C_1-C_4 지방족)이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 -OCH₃이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 -OCH₂CH₃이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 -OH이다.
- [0383] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^7 은 수소, 할로, -CH₃ 또는 -CF₃이다. 소정의 실시형태에서, R^7 은 수소 또는 할로이다. 소정의 실시형태에서, R^7 은 수소 또는 플루오로이다. 소정의 실시형태에서, R^7 은 할로 또는 -CF₃이다. 소정의 실시형태에서, R^7 은 플루오로 또는 -CF₃이다. 소정의 실시형태에서, R^7 은 -CH₃ 또는 -CF₃이다. 소정의 실시형태에서, R^7 은 수소이다. 소정의 실시형태에서, R^7 은 할로이다. 소정의 실시형태에서, R^7 은 플루오로이다. 소정의 실시형태에서, R^7 은 -CH₃이다. 소정의 실시형태에서, R^7 은 -CF₃이다.
- [0384] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족, -C(H)(R^9)-N(R^{10})₂, 페닐, -CH₂-페닐 또는 수소를 나타내되; 각각의 페닐은 m개의 R^{11} 로 치환된다.
- [0385] 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족, 페닐 또는 수소를 나타내되; 상기 페닐은 m개의 R^{11} 로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족 또는 수소를 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 -C(H)(R^9)-N(R^{10})₂, 페닐 또는 -CH₂-페닐을 나타내되; 각각의 페닐은 m개의 R^{11} 로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 페닐 또는 -CH₂-페닐을 나타내되; 각각의 페닐은 m개의 R^{11} 로 치환된다.

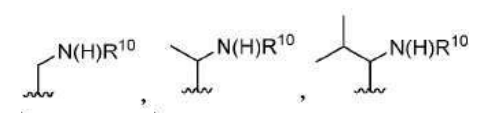
- [0386] 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족, 페닐 또는 수소이되; 상기 페닐은 m 개의 R^{11} 로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{1-20} 지방족, C_{1-20} 할로지방족 또는 수소이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 $-C(H)(R^9)-N(R^{10})_2$ 또는 m 개의 R^{11} 로 치환된 페닐이다.
- [0387] 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족 또는 C_{1-20} 할로지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-8} 지방족 또는 C_{1-8} 할로지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{10-20} 지방족 또는 C_{10-20} 할로지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 알킬 또는 C_{1-20} 할로알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-8} 알킬 또는 C_{1-8} 할로알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{10-20} 알킬 또는 C_{10-20} 할로알킬을 나타낸다.
- [0388] 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{1-20} 지방족 또는 C_{1-20} 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{1-8} 지방족 또는 C_{1-8} 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{10-20} 지방족 또는 C_{10-20} 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{1-20} 알킬 또는 C_{1-20} 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{1-8} 알킬 또는 C_{1-8} 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{10-20} 알킬 또는 C_{10-20} 할로알킬이다.
- [0389] 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-8} 지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{10-20} 지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-8} 알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{10-20} 알킬을 나타낸다.
- [0390] 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{1-20} 지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{1-8} 지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{10-20} 지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{1-20} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{1-8} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{10-20} 알킬이다.
- [0391] 일부 실시형태에서, R^8 은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(H)=CH_2$, $-CH_2C(H)=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-CH_2CH_3$, $-C(H)=CH_2$, $-CH_2C(H)=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_3C(H)=CH_2$, $-(CH_2)_6C(H)=CH_2$, $-(CH_2)_3C\equiv CH$, $-(CH_2)_6C\equiv CH$ 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^8 은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(H)=CH_2$, $-CH_2C(H)=CH_2$ 또는 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 실시형태에서, R^8 은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^8 은 $-C(H)=CH_2$, $-CH_2C(H)=CH_2$ 또는 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 실시형태에서, R^8 은 $-CH_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^8 은 $-CH_2CH_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 $-CH(CH_3)_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^8 은 $-C(H)=CH_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^8 은 $-CH_2C(H)=CH_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^8 은 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 실시형태에서, R^8 은 $-(CH_2)_3CH_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^8 은 $-(CH_2)_3C(H)=CH_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^8 은 $-(CH_2)_6C(H)=CH_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^8 은 $-(CH_2)_3C\equiv CH$ 이다. 일부 실시형태에서, R^8 은 $-(CH_2)_6C\equiv CH$ 이다. 일부 실시형태에서, R^8 은 사이클로프로필이다.

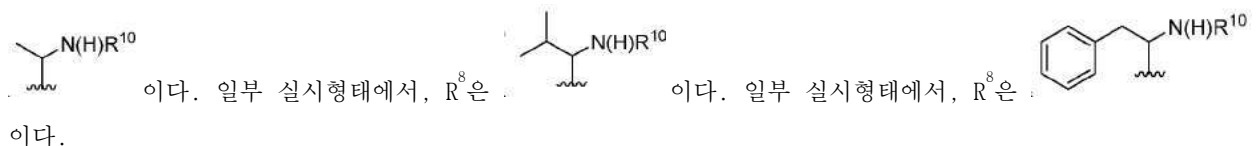
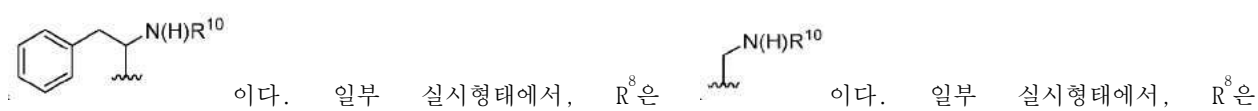
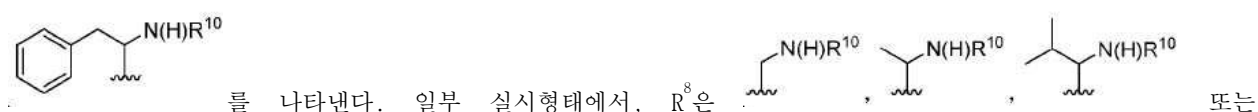
[0392] 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 할로지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-8} 할로지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{10-20} 할로지방족을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-20} 할로알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-8} 할로알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{10-20} 할로알킬을 나타낸다.

[0393] 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{1-20} 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{1-8} 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{10-20} 할로지방족이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{1-20} 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{1-8} 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 C_{10-20} 할로알킬이다.

[0394] 일부 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 $-C(H)(R^9)-N(R^{10})_2$ 를 나타낸다. 일부 실시형태에서, R^8 은 $-C(H)(R^9)-N(R^{10})_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로



[0395] 일부 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로  또는



[0396] 일부 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 m 개의 R^{11} 로 치환된 페닐을 나타낸다. 일부 실시형태에서, R^8 은 m 개의 R^{11} 로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^8 은 페닐이다.

[0397] 일부 실시형태에서, R^8 은 각 경우에 대해서 독립적으로 $-CH_2$ -페닐을 나타내되, 상기 페닐은 m 개의 R^{11} 로

치환된다. 일부 실시형태에서, R^8 은 $-CH_2$ -페닐이되, 상기 페닐은 m 개의 R^{11} 로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^8 은 $-CH_2$ -페닐이다.

[0398] 일부 실시형태에서, R^8 은 수소이다.

[0399] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^9 는 C_{1-6} 알킬 또는 수소이되, 상기 C_{1-6} 알킬은 선택적으로 페닐로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^9 는 메틸, 아이소프로필, 벤질 또는 수소이다. 소정의 실시형태에서, R^9 는 선택적으로 페닐로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^9 는 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^9 는 C_{1-4} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^9 는 C_{2-6} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^9 는 페닐로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^9 는 수소이다.

[0400] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)O(CH_2)$ 페닐 또는 $-C(O)O(CH_2)$ -플루오렌일을 나타낸다.

[0401] 소정의 실시형태에서, 하나의 R^{10} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고, 다른 하나의 R^{10} 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)O(CH_2)$ 페닐 또는 $-C(O)O(CH_2)$ 플루오렌일이다. 소정의 실시형태에서, 하나의 R^{10} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고, 다른 하나의 R^{10} 은 $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)O(CH_2)$ 페닐 또는 $-C(O)O(CH_2)$ 플루오렌일이다.

[0402] 소정의 실시형태에서, 하나의 R^{10} 은 수소이고, 다른 하나의 R^{10} 은 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)O(CH_2)$ 페닐 또는 $-C(O)O(CH_2)$ 플루오렌일이다. 소정의 실시형태에서, 하나의 R^{10} 은 수소이고, 다른 하나의 R^{10} 은 $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)O(CH_2)$ 페닐 또는 $-C(O)O(CH_2)$ -플루오렌일이다.

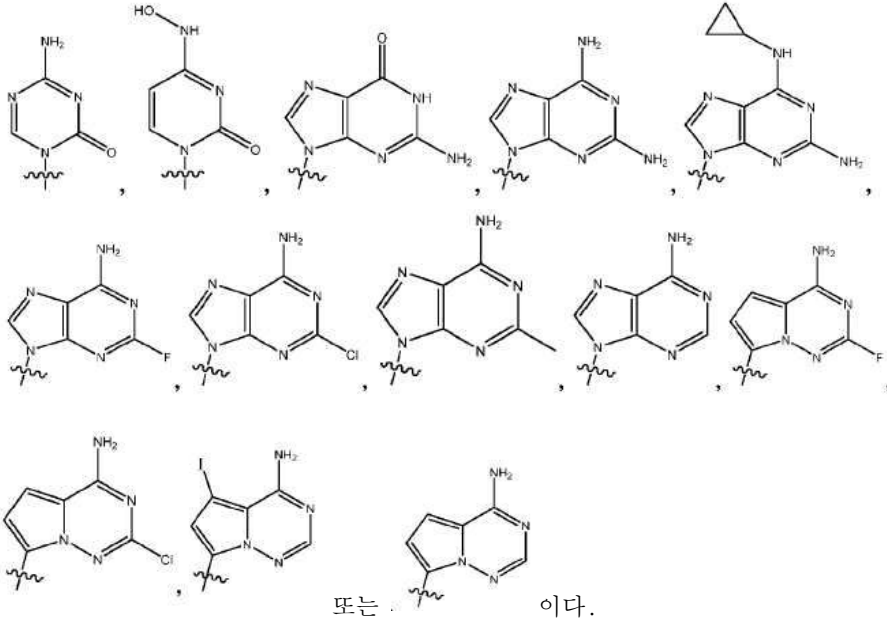
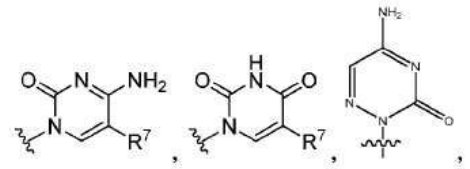
[0403] 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 수소이다. 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬을 나타낸다.

[0404] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^{11} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 할로알킬 또는 할로를 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^{11} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$ 또는 할로를 나타낸다.

[0405] 소정의 실시형태에서, R^{11} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^{11} 은 $-CH_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{11} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 알콕실을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^{11} 은 $-OCH_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{11} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 C_{1-6} 할로알킬을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^{11} 은 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^{11} 은 각 경우에 대해서 독립적으로 할로를 나타낸다.

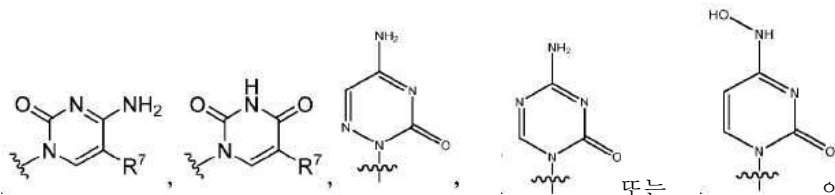
[0406]

위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, B¹은

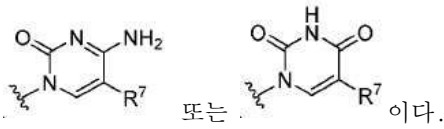


[0407]

소정의 실시형태에서, B¹은

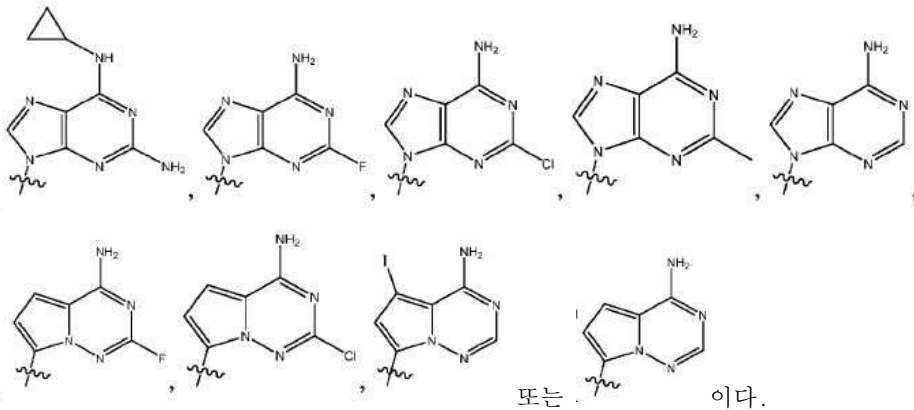
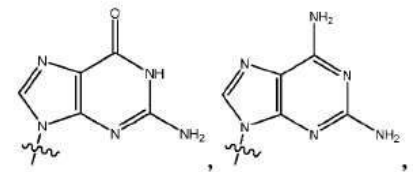


의 실시형태에서, B¹은



[0408]

소정의 실시형태에서, B¹은

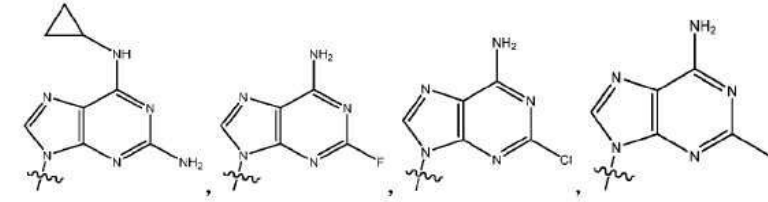
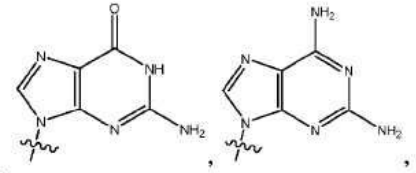


[0409]

소정의

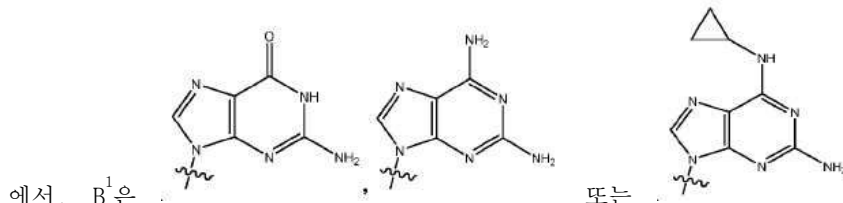
실시형태에서,

B^1 은



또는

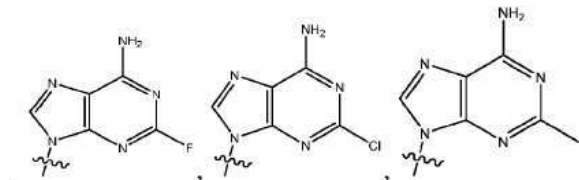
이다. 소정의 실시형태



에서, B^1 은

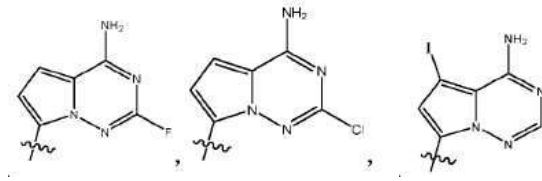
또는

이다. 소정의 실시형태에서, B^1 은



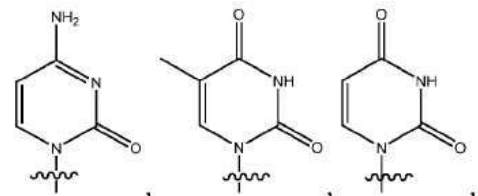
또는

이다. 소정의 실시형태에서, B^1 은



또는

이다.

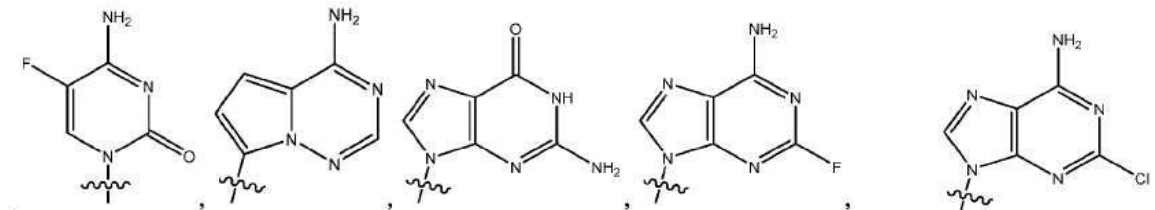


[0410]

소정의

실시형태에서,

B^1 은



또는



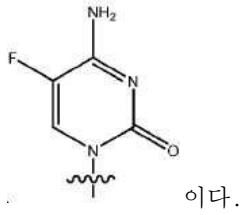
이다.

소정의

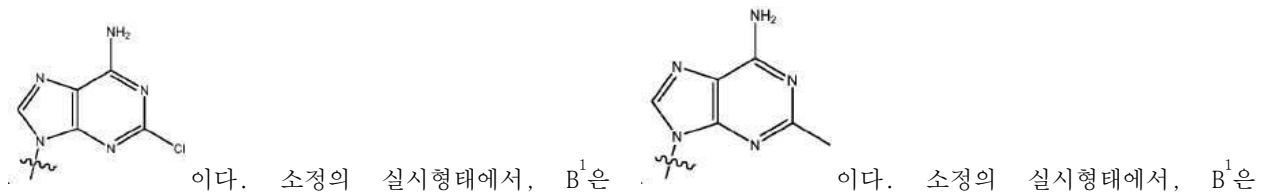
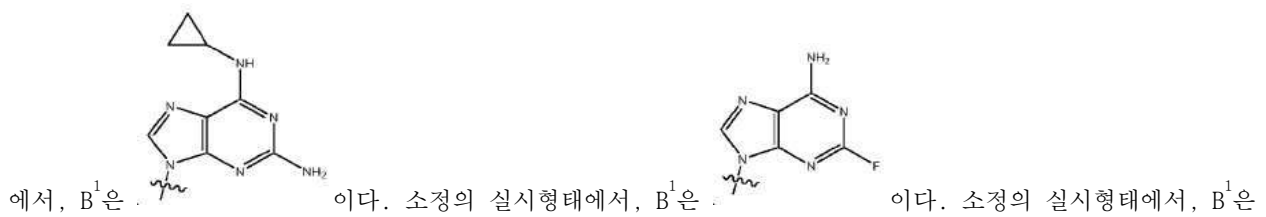
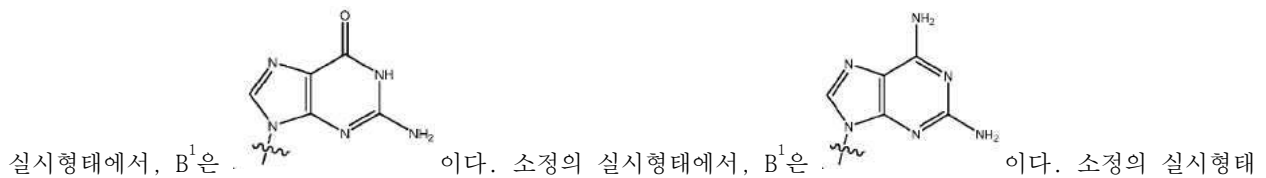
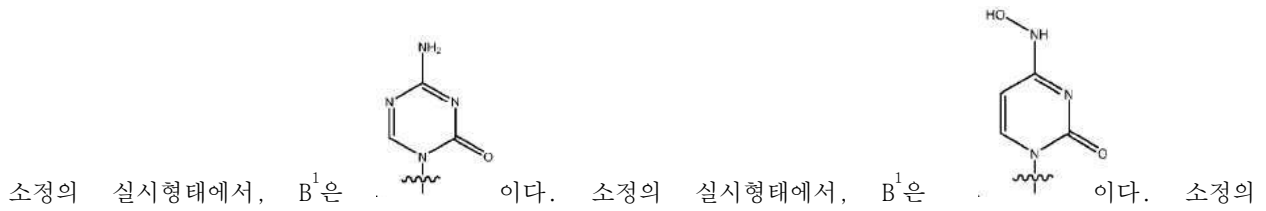
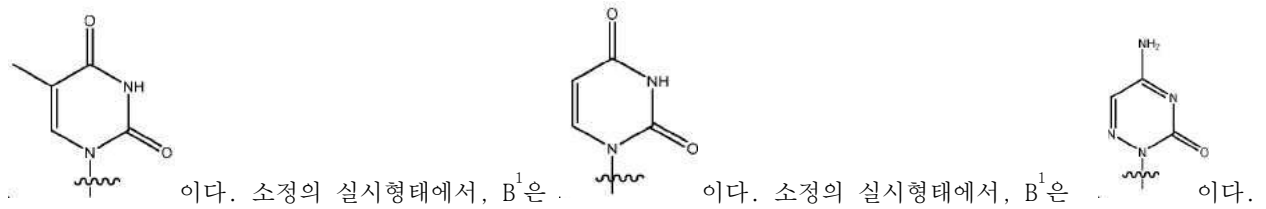
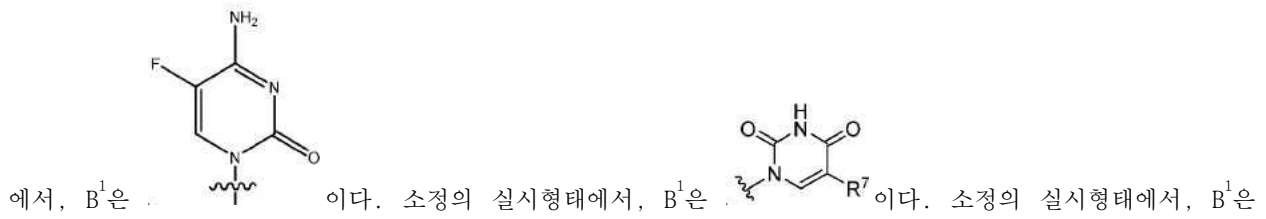
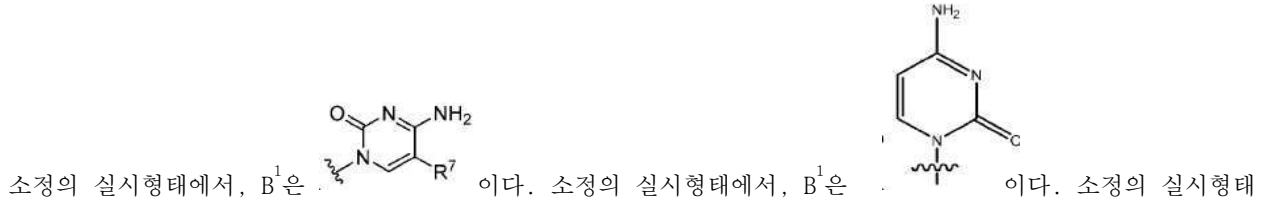
실시형태에서,

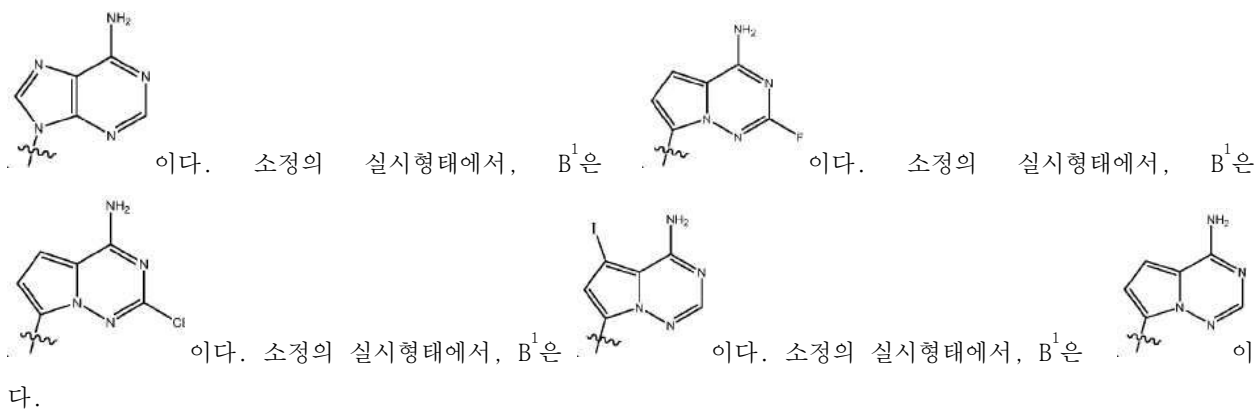
B^1 은

또는



[0411]

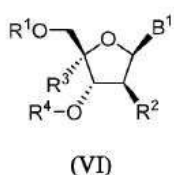




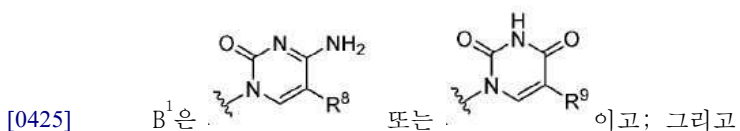
[0412] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, m은 0, 1 또는 2이다. 소정의 실시형태에서, m은 0이다. 소정의 실시형태에서, m은 1이다. 소정의 실시형태에서, m은 2이다. 소정의 실시형태에서, m은 0 또는 1이다. 소정의 실시형태에서, m은 1 또는 2이다.

[0413] 상기 설명은 화학식 V의 화합물과 관련된 다수의 실시형태를 기술한다. 본 특허 출원은 실시형태의 모든 조합을 구체적으로 상정한다.

[0414] 본 개시내용의 또 다른 양상은 하기 화학식 VI로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



- [0415]
- [0416] 식 중:
- [0417] R¹ 및 R⁴는 독립적으로 -C(O)R⁵ 또는 수소를 나타내고;
- [0418] R²는 할로, 수소 또는 -OH이고;
- [0419] R³는 할로메틸, C₁₋₃ 지방족 또는 사이클로프로필이되, 이들 각각은 선택적으로 1개 이상의 수소가 중수소로 대체되고;
- [0420] R⁵는 각 경우에 대해서 독립적으로 C₁₋₂₀ 지방족, C₁₋₂₀ 할로지방족, -C(H)(R⁶)-N(R⁷)₂, 페닐, -CH₂-페닐 또는 수소를 나타내되; 각각의 페닐은 m개의 R¹⁰으로 치환되고;
- [0421] R⁶은 C₁₋₆ 알킬 또는 수소이되, 상기 C₁₋₆ 알킬은 선택적으로 페닐로 치환되고;
- [0422] R⁷은 각 경우에 대해서 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C(O)OC(CH₃)₃, C(O)O(CH₂)페닐 또는 C(O)O(CH₂)플루오렌일을 나타내고;
- [0423] R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소, 할로, -CH₃ 또는 -CF₃를 나타내고;
- [0424] R¹⁰은 각 경우에 대해서 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕실, C₁₋₆ 할로알킬 또는 할로를 나타내고;



- [0426] m 은 0, 1 또는 2이다.
- [0427] 위의 화학식 VI에서의 변수의 정의는 다수의 화학기를 포함한다. 본 출원은, 예를 들어, i) 변수의 정의가 위에서 제시된 화학기로부터 선택된 단일 화학기이고, ii) 변수의 정의가 위에서 제시된 화학기로부터 선택된 둘 이상의 화학기의 집합이고, iii) 화합물이 (i) 또는 (ii)에 의해 변수가 정의되는 변수의 조합에 의해 정의되는 실시형태를 상정한다.
- [0428] 소정의 실시형태에서, 화합물은 화학식 VI의 화합물이다.
- [0429] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^1 및 R^4 는 독립적으로 $-C(O)R^5$ 또는 수소를 나타낸다. 소정의 실시형태에서, R^1 및 R^4 는 수소이다.
- [0430] 소정의 실시형태에서, R^1 은 $-C(O)R^5$ 또는 수소이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 $-C(O)R^5$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 수소이다.
- [0431] 소정의 실시형태에서, R^4 는 $-C(O)R^5$ 또는 수소이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 $-C(O)R^5$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 수소이다.
- [0432] 위에서 일반적으로 정의된 바와 같이, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 을 나타낸다.
- [0433] 소정의 실시형태에서, R^8 은 수소, 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 수소 또는 할로이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 수소 또는 플루오로이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 할로 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 플루오로 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 수소이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 할로이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 플루오로이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 $-CH_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 $-CF_3$ 이다.
- [0434] 소정의 실시형태에서, R^9 은 수소, 할로, $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 수소 또는 할로이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 수소 또는 플루오로이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 할로 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 플루오로 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 수소이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 할로이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 플루오로이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 $-CH_3$ 이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 $-CF_3$ 이다.
- [0435] 소정의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 VI의 화합물을 제공하되, 각각의 변수 R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , B^1 및 m 는, 단독 및 조합 둘 다, 상기 화학식 II의 설명에 정의된 바와 같고, 본 명세서의 실시형태에 기재된 바와 같다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, R^2 는 할로이다. 또 다른 예에서, 소정의 실시형태에서, R^2 는 플루오로이고, R^3 은 할로메틸이다. 더욱 또 다른 예에서, 소정의 실시형태에서, R^1 및 R^4 는 수소이고, R^2 는 수소이고, R^3 은 $-CH_2F$ 또는 $-CH_2Cl$ 이다.
- [0436] 상기 설명은 화학식 VI의 화합물과 관련된 다수의 실시형태를 기술한다. 본 특허 출원은 실시형태의 모든 조합을 구체적으로 상정한다.
- [0437] **II. 의학적 장애를 치료하는 방법 및/또는 역전사효소를 저해하는 방법**
- [0438] 위의 섹션 I에서의 화합물(예를 들어, 위에서 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염) 또는 아래의 섹션 III에서의 다른 화합물은 암, 자가면역장애 및/또는 신경장애를 앓고 있는 대상체에게 치료적 이익을 제공하는 것으로 상정된다.
- [0439] 따라서, 본 개시내용의 일 양상은 암, 자가면역장애 및 신경장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 치료하

는 방법을 제공한다. 방법은, 장애를 치료하기 위하여, 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물, 또는 섹션 I 또는 III에 기재된 다른 화합물), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 특정 화합물은, 기재된 다양한 실시형태 및 실시형태의 양상의 임의의 그리고 모든 조합으로 본 명세서에서의 임의의 실시형태에 대해서 기재된 화합물이다.

[0440] 본 개시내용의 또 다른 양상은 암, 자가면역장애 및 신경장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은, 장애를 치료하기 위하여, 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하고; 여기서 화학식 I의 화합물은 기재된 다양한 실시형태 및 실시형태의 양상의 임의의 그리고 모든 조합에서 제1 내지 제22 실시형태 중 어느 것인가에 대해서 기재된 바와 같다.

[0441] 본 개시내용의 또 다른 양상은 암, 자가면역장애 및 신경장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은, 장애를 치료하기 위하여, 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 표 1, 1-A, 1-B, 2, 및/또는 2-A에서의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 특정 화합물은, 기재된 다양한 실시형태 및 실시형태의 양상의 임의의 그리고 모든 조합으로 본 명세서에서의 임의의 실시형태에 대해서 기재된 화합물이다.

[0442] 본 개시내용의 더욱 또 다른 양상은 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은, 바이러스 감염을 치료하기 위하여, 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물, 또는 섹션 I 또는 III에 기재된 다른 화합물), 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 전술한 것들 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 특정 화합물은, 기재된 다양한 실시형태 및 실시형태의 양상의 임의의 그리고 모든 조합으로 본 명세서에서의 임의의 실시형태에 대해서 기재된 화합물이다.

[0443] 전술한 각 방법의 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C, I-D, 2, 2-A, 2-B 또는 2-C에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 전술한 각 방법의 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C, 2, 2-A, 2-B 또는 2-C에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 전술한 각 방법의 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C, I-D, 2, 2-A, 2-B 또는 2-C에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C, 2, 2-A, 2-B 또는 2-C에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-C, 2, 2-A 또는 2-C에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-C, 2, 2-A 또는 2-C에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 2, 2-A 또는 2-B에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 2, 2-A 또는 2-B에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 2 또는 2-A에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 2 또는 2-A에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1-B 또는 2-B에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1-B 또는 2-B에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1 또는 표 2에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1 또는 표 2에서의 화합물이다.

[0444] 소정의 실시형태에서, 화합물은 아래 섹션 V에 추가로 기재된 바와 같은 화합물 및 담체, 부형제 및/또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물로 투여된다.

[0445] 소정의 실시형태에서, 방법은 유효량의 아래 섹션 IV에 추가로 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가의 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0446] *암*

[0447] 소정의 실시형태에서, 장애는 암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 고형 종양 또는 백혈병이다. 소정의 실시형태에서, 암은 고형 종양이다. 소정의 실시형태에서, 암은 암종 또는 흑색종이다. 소정의 실시형태에서, 암은 암종이다. 소정의 실시형태에서, 암은 육종이다. 소정의 실시형태에서, 암은 흑색종이다. 소정의 실시형태에서, 암은 림프종이다. 소정의 실시형태에서, 암은 백혈병이다.

[0448] 소정의 실시형태에서, 암은 유방암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 전립선암, 고환암, 폐암, 백혈병, 두경부암, 구강암, 식도암, 위암, 담관암, 담낭암, 방광암, 요로암, 결장암, 직장암, 갑상선암, 췌장암, 신장암, 간암, 뇌암, 피부암 또는 안구암이다.

- [0449] 소정의 실시형태에서, 암은 유방암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 전립선암, 고환암, 폐암, 백혈병, 두경부암, 구강암, 식도암, 위암, 담관암, 담낭암 또는 방광암이다.
- [0450] 소정의 실시형태에서, 암은 (i) LINE1 RNA, LINE1 ORF1 폴리펩타이드 및/또는 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 발현; (ii) LINE1 역전사효소의 활성; (iii) HERV-K RNA의 발현 및/또는 (iv) HERV-K 역전사효소의 활성을 갖는다.
- [0451] 소정의 실시형태에서, 암은 (i) LINE1 RNA, LINE1 ORF1 폴리펩타이드 및/또는 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 발현; 및/또는 (ii) LINE1 역전사효소의 활성을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 암은 LINE1 RNA, LINE1 ORF1 폴리펩타이드 및/또는 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 발현을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 암은 LINE1 RNA의 발현을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 암은 LINE1 ORF1 폴리펩타이드의 발현을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 암은 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 발현을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 암은 LINE1 역전사효소의 활성을 갖는다.
- [0452] 소정의 실시형태에서, 암은 (i) HERV-K RNA의 발현 및/또는 (ii) HERV-K 역전사효소의 활성을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 암은 HERV-K RNA의 발현을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 암은 HERV-K 역전사효소의 활성을 갖는다.
- [0453] 소정의 실시형태에서, 암은 (i) LINE1 RNA, LINE1 ORF1 폴리펩타이드 및/또는 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 상승된 수준; (ii) LINE1 역전사효소의 상승된 활성; (iii) HERV-K RNA의 상승된 수준 및/또는 (iv) HERV-K 역전사효소의 상승된 활성을 갖는다.
- [0454] 소정의 실시형태에서, 암은 (i) LINE1 RNA, LINE1 ORF1 폴리펩타이드 및/또는 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 상승된 수준; 및/또는 (ii) LINE1 역전사효소의 상승된 활성을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 암은 LINE1 RNA, LINE1 ORF1 폴리펩타이드 및/또는 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 상승된 수준을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 암은 LINE1 RNA의 상승된 수준을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 암은 LINE1 ORF1 폴리펩타이드의 상승된 수준을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 암은 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 상승된 수준을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 암은 LINE1 역전사효소의 상승된 활성을 갖는다.
- [0455] 소정의 실시형태에서, 암은 (i) HERV-K RNA의 상승된 수준 및/또는 (ii) HERV-K 역전사효소의 상승된 활성을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 암은 HERV-K RNA의 상승된 수준을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 암은 HERV-K 역전사효소의 상승된 활성을 갖는다.
- [0456] 소정의 실시형태에서, 암은 상피암이다. 소정의 실시형태에서, 상피암은 췌장암, 결장직장암, 유방암, 전립선암, 식도암, 두경부암, 신장암, 난소암 또는 폐암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 췌장암, 결장직장암, 유방암, 전립선암, 신장암, 난소암 또는 폐암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 췌장암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 췌장 선암종이다. 소정의 실시형태에서, 암은 결장직장암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 현미부수체 불안정형(MSI) 결장직장암 또는 현미부수체 안정형(MSS) 결장직장암을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 암은 유방암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 전립선암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 식도암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 두경부암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 신장암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 난소암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 폐암이다. 소정의 실시형태에서, 폐암은 비소세포 폐암종 또는 소세포 폐암종이다. 소정의 실시형태에서, 암은 비소세포 폐암종이다. 소정의 실시형태에서, 암은 소세포 폐암종이다.
- [0457] 소정의 실시형태에서, 암은 중앙전 또는 초기 암 병변이다. 소정의 실시형태에서, 암은 췌관내 유두상 점액 신생물(IPMN), 췌장 상피내 신생물(PanIN), 유방관내 제자리 암종(DCIS) 또는 바렛 식도(Barrett's Esophagus)이다. 소정의 실시형태에서, 암은 췌관내 유두상 점액 신생물(IPMN)이다. 소정의 실시형태에서, 암은 췌장 상피내 신생물(PanIN)이다. 소정의 실시형태에서, 암은 유방관내 제자리 암종(DCIS)이다. 소정의 실시형태에서, 암은 바렛 식도이다.
- [0458] 소정의 실시형태에서, 암은 동원체주변 인간 위성체 II(pericentromeric human satellite II: HSATII) RNA의 상승된 수준을 갖는다. 일부 실시형태에서, 암은 현미부수체 불안정형(MSI) 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 현미부수체 안정형(MSS) 암이다.
- [0459] 임의의 실시형태의 양상에서, 암은 길게 산재된 핵 요소-1(LINE-1) 역전사효소(RT)와 연관된다. 이들 실시형태의 추가의 양상에서, 암은 높은 수준의 LINE-1 RT 활성과 연관된다.
- [0460] 소정의 실시형태에서, 암은 B 세포 림프종(예를 들어, B 세포 만성 림프구성 백혈병, B 세포 비호지킨 림프종, 피부 B 세포 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종), 기저세포 암종, 방광암, 모세포종, 뇌 전이, 유방암, 버킷

림프종, 암종(예를 들어, 선암종(예를 들어, 위식도 연결부의)), 자궁경부암, 결장암, 결장직장암(결장암 및 직장암), 자궁내막 암종, 식도암, 유잉 육종, 소포 림프종, 위암, 위식도 연결부 암종, 위장관암, 교모세포종(예를 들어, 다형성 교모세포종, 예를 들어, 새롭게 진단된 또는 재발성), 신경교종, 두경부암(예를 들어, 두경부 편평 세포 암종), 간 전이, 호지킨 및 비호지킨 림프종, 신장암(예를 들어, 신장 세포 암종 및 윌름스 종양), 후두암, 백혈병(예를 들어, 만성 골수구성 백혈병, 털세포 백혈병), 간암(예를 들어, 간 암종 및 간암), 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암 및 소세포 폐암), 림프아구성 림프종, 림프종, 맨틀세포 림프종, 전이성 뇌종양, 전이성 암, 골수종(예를 들어, 다발성 골수종), 신경모세포종, 안구 흑색종, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암(예를 들어, 췌장관 선암종), 전립선암(예를 들어, 호르몬 불응성(예를 들어, 거세 저항성), 전이성, 전이성 호르몬 불응성(예를 들어, 거세 저항성, 안드로겐 독립형)), 신장 세포 암종(예를 들어, 전이성), 침샘 암종, 육종(예를 들어, 횡문근육종), 피부암(예를 들어, 흑색종(예를 들어, 전이성 흑색종)), 연조직 육종, 고형 종양, 편평 세포 암종, 활액 육종, 고환암, 갑상선암, 이행세포암(요로상피 세포암), 포도막 흑색종(예를 들어, 전이성), 사마귀모양 암종, 음문암 및 발테스트롬 거대글로불린혈증으로부터 선택된다.

[0461] 일부 실시형태에서, 암은 바이러스 연관 암이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "바이러스 연관 암"은 바이러스가 역할을 하는 것으로 알려진 임의의 암을 의미한다. 예를 들어, 엡스타인 바 바이러스(EBV)는 버킷 림프종 및 소정의 다른 림프종의 풍토병 변종과 연관된 것으로 보고되었다. 인간 유두종 바이러스(HPV)에 의한 감염은 소정 유형의 자궁경부 및/또는 생식기 암의 원인이 되는 것으로 여겨진다. 인간 T-세포 백혈병 바이러스 1(HTLV-1)은 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL)과 연관된 것으로 보고되었다. 인간 T-세포 백혈병 바이러스 2(HTLV-2)는 피부 T-세포 림프종과 연관된 것으로 보고되었다. 인간 헤르페스 바이러스 8(HHV-8)은 AIDS 환자에서 카포시 육종을 일으키는 것으로 여겨진다. 소정의 실시형태에서, 암은 EBV, HPV, HTLV-1, HTLV-2 또는 HHV-8과 연관된 암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 버킷 림프종, 자궁경부암, 생식기암, 성인 T-세포 백혈병/림프종, 피부 T-세포 림프종 또는 카포시 육종이다.

[0462] 일부 실시형태에서, 암은 바이러스 연관 암 이외의 암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 EBV, HPV, HTLV-1, HTLV-2 또는 HHV-8과 연관된 암 이외의 암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 버킷 림프종, 자궁경부암, 생식기암, 성인 T-세포 백혈병/림프종, 피부 T-세포 림프종 또는 카포시 육종 이외의 암이다. 일 실시형태에서, 암은 리-프라우메니(Li-Fraumeni) 증후군과 연관된 종양이다.

[0463] 일부 실시형태에서, 암은 신장 세포 암종 또는 신장암, 종피종, 간담도(간 및 담도), 골암, 횡문근육종, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부의 암, 피부 또는 안구내 흑색종, 난소암, 결장암, 항문부의 직장암, 위암, 위장(위, 결장직장 및 십이지장), 자궁암, 나팔관의 암종, 자궁내막의 암종, 자궁경관의 암종, 질의 암종, 음문의 암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 부신피질 암종, 연조직 육종, 연조직 및 골 활막 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 고환암, 만성 또는 급성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관암, 신장 세포 암종, 신우 암종, 비호지킨 림프종, 척추 종양, 뇌줄기 신경교종, 뇌하수체선종, 부신피질암, 담낭암, 다발성 골수종, 담관암종, 섬유육종, 신경모세포종, 망막모세포종, 두경부의 편평 세포 암종(SCCHN); 침샘암; 신경섬유종증-1 연관 악성 말초신경집 종양(MPNST); 및 수모세포종 또는 전술한 암 중 하나 이상의 조합이다.

[0464] 일부 실시형태에서, 암은 간세포 암종(HCC)이다. 일부 실시형태에서, 암은 간모세포종이다. 일부 실시형태에서, 암은 결장암이다. 일부 실시형태에서, 암은 직장 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 난소암 또는 난소 암종이다. 일부 실시형태에서, 암은 난소 상피암이다. 일부 실시형태에서, 암은 나팔관 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 유두상 장액성 낭성선암종이다. 일부 실시형태에서, 암은 자궁 유두상 장액성 암종(UPSC)이다. 일부 실시형태에서, 암은 간담관암종이다. 일부 실시형태에서, 암은 연조직 및 골 활막 육종이다. 일부 실시형태에서, 암은 횡문근육종이다. 일부 실시형태에서, 암은 골육종이다. 일부 실시형태에서, 암은 역형성 갑상선 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 부신피질 암종이다. 일부 실시형태에서, 암은 췌장암 또는 췌장관 암종이다. 일부 실시형태에서, 암은 췌장 선암종이다. 일부 실시형태에서, 암은 신경교종이다. 일부 실시형태에서, 암은 악성 말초신경집 종양(MPNST)이다. 일부 실시형태에서, 암은 신경섬유종증-1 연관 MPNST이다. 일부 실시형태에서, 암은 발테스트롬 거대글로불린혈증이다. 일부 실시형태에서, 암은 수모세포종이다.

[0465] 소정의 실시형태에서, 암은 백혈병(예를 들어, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 급성 골수모구성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 급성 골수단핵구성 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 급성 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병), 진성다혈구증, 림프종(예를 들어, 호지킨병 또는 비호지킨병), 발테스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종 또는 중쇄 질환이다. 일 실시형태에서, 암은 고형 종양, 예컨대, 육종 또는 암종(예를 들어, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종,

척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 윤활막종, 중피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평 세포 암종, 기저세포 암종, 선암종, 한선 암종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종s, 선양낭성암종, 수질 암종, 기관지원성 암종, 신장 세포 암종, 간암, 담관 암종, 융모암종, 정상피종, 배아 암종, 빌름스 종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 폐 암종, 소세포 폐암종, 방광암종, 상피 암종, 신경교종, 성상세포종, 다형성 교모세포종(GBM, 교모세포종으로도 알려짐), 수모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청각 신경종, 회소돌기아교세포종, 신경초종, 신경섬유육종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종 및 망막모세포종이다.

[0466] 일부 실시형태에서, 암은 신경교종, 성상세포종, 다형성 교모세포종(GBM, 교모세포종으로도 알려짐), 수모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청각 신경종, 회소돌기아교세포종, 신경초종, 신경섬유육종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종 또는 망막모세포종이다.

[0467] 일부 실시형태에서, 암은 청각 신경종, 성상세포종(예를 들어, 등급 I - 모양세포성 성상세포종, 등급 II - 저등급 성상세포종, 등급 III - 역형성 성상세포종 또는 등급 IV - 교모세포종(GBM)), 척삭종, CNS 림프종, 두개인두종, 뇌줄기 신경교종, 뇌실막세포종, 혼합 신경교종, 시신경 신경교종, 뇌실막하세포종, 수모세포종, 수막종, 전이성 뇌종양, 회소돌기아교세포종, 뇌하수체 종양, 원시 신경외배엽(PNET) 종양 또는 신경초종이다. 일부 실시형태에서, 암은 성인보다 소아에서 더욱 보통 발견되는 유형, 예컨대, 뇌줄기 신경교종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 연소성 모양세포성 성상세포종(JPA), 수모세포종, 시신경 신경교종, 송과체 종양, 원시 신경외배엽종양(PNET) 또는 간상 종양이다.

[0468] 자가면역질환 및 장애

[0469] 소정의 실시형태에서, 장애는 자가면역장애이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "자가면역장애" 및 "자가면역질환"은 호환 가능하게 사용되며, 전통적으로 자가면역장애로서 분류되는 질환 및 장애뿐만 아니라, 염증성 장애 및 면역 장애(바이러스 감염을 제외함)를 포함한다. 용어 "자가면역질환" 및 "자가면역장애"의 의미는 일부 종류의 선천성 면역 염증 반응을 개시하는 선천성 면역 반응 및 적응 면역 반응에 의해 유도되는 모든 질환 및 장애를 포함하는 것이다. 용어 "자가면역질환" 및 "자가면역장애"는 바이러스 감염을 제외하고, 선천성 염증에 의해 유발되는 질환 및 장애의 전체 범위를 포함하도록 하려는 출원인의 의도이다.

[0470] 소정의 실시형태에서, 본 발명은 자가면역장애의 치료를 제공한다. 전통적인 자가면역장애는 통상적으로 면역계가 신체 내 정상 세포 및/또는 조직을 공격할 때 발생한다. 염증성 장애는 감염이 없는 경우 종종 (다른 증상 중에서) 만성 염증과 함께 존재한다. 자가면역장애는 또한 세포 면역계가 신체의 자가항원에 반응할 때 발생하는 증상도 포함한다. 또한, 다양한 원발성 면역결핍질환과 관련된 자가면역 및/또는 염증 징후가 있을 수 있다. 이들 실시형태의 추가의 양상에서, 자가면역질환 또는 장애는 높은 수준의 LINE-1 및/또는 HERV-K RNA 단백질 발현과 연관된다.

[0471] 본 발명의 일 실시형태는 I형 인터페론병증을 치료하는 방법이다. 본 실시형태의 일 양상에서, I형 인터페론병증은 I형 인터페론 과발현과 연관된 선천성 장애이다. 본 실시형태의 일 양상에서, 선천성 I형 인터페론병증은 아이카디-쿠티에레스 증후군(AGS), 싱글톤-메르텐 증후군, 프로테아솜-연관 자가염증성 증후군, 지방이영양증 및 상승된 온도를 동반하는 만성 비정형 호중구성 피부병(CANDLE), 유아기에 발병하는 STING-연관 혈관병(SAVI), 지방이영양증을 동반한 일본 자가염증 증후군(JASL), 척추연골이형성증(SPENCD), ISG15 결핍, 유비퀴틴 특이적 펩티다제 18 결핍(가성 토치 증후군), 지방이영양증을 동반한 만성 비정형 신경친화성 피부염, DNA II 결핍, 트리코헵토엔테릭 증후군 2(trichoheptoenteric syndrome 2), 뇌백질이영양증을 동반한 망막 혈관병, 가족성 한랭성 루푸스 및 X-연관 망상 색소 장애(XLPDR)로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, I형 인터페론병증은 IFN 시스템에서의 후천성 장애이다.

[0472] 일 실시형태에서, 본 발명은 인터페론의 과잉생산을 초래하는 자가면역질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 실시형태의 일 양상에서, 과발현된 인터페론은 I형 인터페론을 포함한다. 본 실시형태의 또 다른 양상에서, 자가면역질환은 상승된 LINE-1 활성 및/또는 발현과 연관된다. 본 실시형태의 또 다른 양상에서, 자가면역질환은 상승된 HERV-K RNA 활성 및/또는 발현과 연관된다.

[0473] 소정의 실시형태에서, 자가면역장애는 이완불능증, 애디슨병, 성인 스틸병, 무감마글로불린혈증, 원형 탈모증, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 항-GBM/항-TBM 신장염, 항인지질 증후군, 자가면역 혈관부종, 자가면역 자율신경실조증, 자가면역 뇌염, 자가면역 간염, 자가면역 내이 질환(AIED), 자가면역 심근염, 자가면역 식도염, 자가면역 고환염, 자가면역 췌장염, 자가면역 망막병증, 자가면역 두드러기, 축삭 및 신경성 신경병증(AMAN), 발로병,

베체트병, 양성 점막 유전포창, 수포성 유전포창, 캐슬맹병(CD), 셀리악병, 샤가스병, 만성 염증성 탈수초형성 다발신경병증(CIDP), 만성 재발성 다발성 골수염(CRMO), 처그-스트라우스 증후군 또는 호산구성 육아종증, 유압성 유전포창, 코간 증후군, 한랭습집소병, 복합부위 통증 증후군(이전에는 반사교감신경이상증이라 불림), 선천성 심장 차단, 콕삭키 심근염, CREST 증후군, 크론병, 피부 홍반 루푸스(CLE), 포진성 피부염, 피부근육염, 테빅병(시신경 척수염), 원관상 루푸스, 드레슬러 증후군, 자궁내막증, 호산구성 식도염(EoE), 호산구성 근육염, 결절성 홍반, 본태성 혼합 한랭 글로불린혈증, 에반스 증후군, 섬유근육통, 섬유화 폐포염, 거대 세포 동맥염(측두 동맥염), 거대 세포 심근염, 사구체신염, 굿파스처 증후군, 다발혈관염을 동반한 육아종증, 이식편대숙주 질환, 그레이브스병, 길랭-바레 증후군, 하시모토 갑상선염, 용혈성 빈혈, 헤노흐-셴라인 자반증(HSP), 임신성 포진 또는 임신 유사 천포창(PG), 화농성 한선염(전위 여드름), 염증성 장질환, IgA 신장병, IgG4-관련 경화성 질환, 면역 혈소판감소성 자반증(ITP), 봉입체 근육염(IBM), 간질성 방광염(IC), 연소성 관절염, 연소성 당뇨병(제I형 당뇨병), 연소성 근육염(JM), 가와사키병, 람버트-이튼 증후군, 편평태선, 경화태선, 목질 결막염, 선형 IgA 질환(LAD), 루프스 신장염, 라임병(만성), 메니에르병, 현미경적 다발혈관염(MPA), 혼합 결합조직병(MCTD), 다초점성 운동신경병증, 다발성 경화증, 중증근무력증, 미엘린 회소돌기아교세포 당단백질 항체 장애, 근육염, 기면증, 신생아 루푸스, 호중구 감소증, 안구 반흔성 천포창, 시신경염, 회문성 류머티즘, 연쇄상구균 감염과 관련된 소아 자가면역 신경정신 장애(PANDAS), 방종양성 소뇌 변성(PCD), 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH), 평면부염(주변 포도막염), 파르소니지-터너 증후군, 천포창, 말초 신경병증, 정맥 주위 뇌척수염, 악성 빈혈(PA), POEMS 증후군, 류마티스성 다발동맥염, 다발근육염, 심근경색 후 증후군, 심낭절개술 후 증후군, 원발성 담즙성 담관염, 원발성 경화성 담관염, 프로게스테론 피부염, 진행성 반안면 위축(파리-롬베르그(Parry Romberg) 증후군), 건선, 건선성 관절염, 순수 적혈구 무형성증, 괴저성 농피증, 레이노 현상, 반응성 관절염, 재발성 다발연골염, 하지불안 증후군(RLS), 복막 후 섬유증, 류마티스 열, 류마티스성 관절염(RA), 사르코이드증, 슈미트 증후군(II형 자가면역성 다발내분비 증후군), 공막염, 경피증, 쇼그렌병, 강직인간 증후군, 스삭 증후군, 교감성 안염, 전신성 홍반 루푸스(SLE), 타카야스 동맥염, 혈전성 혈소판 감소성 자반병, 갑상선 안 질환, 톨로사-헌트 증후군, 횡단성 척수염, 궤양성 결장염, 미분화 결합 조직 질환, 포도막염, 혈관염, 백반증, 보그트 고양이나기 하라다 질환 및 따뜻한 자가면역 용혈성 빈혈로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0474] 소정의 실시형태에서, 자가면역장애는 아이카디-쿠티에레스 증후군, 류머티스성 관절염, 건선, 전신성 홍반 루푸스(SLE), 피부 홍반 루푸스(CLE), 이식편대숙주질환, 경피증, 제I형 당뇨병, 피부근육염, 염증성 장질환, 궤양성 결장염, 크론병, 혈관염 및 쇼그렌 증후군으로부터 선택된다.
- [0475] 소정의 실시형태에서, 자가면역장애는 아이카디-쿠티에레스 증후군(AGS)이다. 또 다른 실시형태에서, 자가면역장애는 전신성 홍반 루푸스(SLE)이다. 또 다른 실시형태에서, 자가면역질환은 루프스 신장염이다. 추가의 실시형태에서, 자가면역질환은 피부 홍반 루푸스(CLE)이다. 또 다른 실시형태에서, 자가면역질환은 피부근육염이다.
- [0476] 소정의 실시형태에서, 자가면역장애는 제1형 인터페론병증이다. 소정의 실시형태에서, 자가면역장애는 제1형 당뇨병, 아이카디-쿠티에레스 증후군(AGS), 전신성 홍반 루푸스(SLE), 루프스 신장염, 피부 홍반 루푸스(CLE), 가족성 한랭성 루푸스, 전신성 경피증, 유아기에 발병하는 STING-연관 혈관병(SAVI), 쇼그렌 증후군 또는 피부근육염이다. 소정의 실시형태에서, 면역 장애는 제1형 인터페론병증, 제1형 당뇨병, 아이카디-쿠티에레스 증후군(AGS), 전신성 홍반 루푸스(SLE), 루프스 신장염, 피부 홍반 루푸스(CLE), 피부근육염 또는 쇼그렌 증후군이다. 소정의 실시형태에서, 자가면역장애는 전신성 홍반 루푸스(SLE), 루프스 신장염, 피부 홍반 루푸스(CLE) 또는 가족성 한랭성 루푸스이다. 소정의 실시형태에서, 면역 장애는 전신성 홍반 루푸스(SLE)이다.
- [0477] 소정의 실시형태에서, 자가면역장애는 제1형 당뇨병이다. 소정의 실시형태에서, 자가면역장애는 가족성 한랭성 루푸스이다. 소정의 실시형태에서, 자가면역장애는 전신성 경피증이다. 소정의 실시형태에서, 자가면역장애는 유아기에 발병하는 STING-연관 혈관병(SAVI)이다. 소정의 실시형태에서, 자가면역장애는 쇼그렌 증후군이다.
- [0478] 소정의 실시형태에서, 자가면역장애는 염증성 장질환, 크론병 또는 궤양성 결장염이다. 소정의 실시형태에서, 자가면역장애는 염증성 장질환이다. 소정의 실시형태에서, 자가면역장애는 크론병이다. 소정의 실시형태에서, 자가면역장애는 궤양성 결장염이다. 일 실시형태에서, 자가면역장애는 암환자에게 관문 저해제의 투여와 연관된 결장염과 같은 약물-유발 결장염이다.
- [0479] 소정의 실시형태에서, 자가면역장애는 골관절염, 비알코올성 지방간염(NASH), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 담즙정체성 간 질환, 경화성 담관염, 천식, 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 폐 섬유증, 폐 고혈압, 심낭염, 통풍 또는 근육염이다.
- [0480] 소정의 실시형태에서, 자가면역장애는 라이터 증후군, 박리성 건선성 피부염, 심상성 천포창, 자가면역 포도막

염, 폐 혈철소증, 아밀로이드증, 아프타 구내염, 갑상선염, 위염, 부신염(애디슨병), 난소염, 원발성 담즙성 간경화증, 중증 근무력증, 성선 기능부전, 부갑상선기능저하증, 탈모증, 흡수장애 증후군, 악성 빈혈, 간염, 뇌하수체기능저하증, 요붕증 또는 시카 증후군이다.

[0481] *신경장애*

[0482] 소정의 실시형태에서, 장애는 신경장애이다. 소정의 실시형태에서, 신경장애는 알츠하이머병, 근위축성 측색경화증(ALS), 다발성 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 말초 신경병증, 연령 관련 황반변성, 크로이츠펠트-야콥병, 뇌졸중, 프라이온병, 전두측두엽성 치매, 픽병, 진행성 핵상마비, 척수소뇌성 실조증, 루이소체병, 치매, 다계통 위축증, 뇌전증, 양극성 장애, 조현병, 불안장애 또는 주요 우울증이다. 소정의 실시형태에서, 신경장애는 알츠하이머병, 근위축성 측색경화증(ALS), 다발성 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴병 또는 치매이다. 또 다른 실시형태에서, 신경장애는 ALS 또는 진행성 핵상마비이다.

[0483] 소정의 실시형태에서, 신경장애는 말초 신경병증, 연령 관련 황반변성, 크로이츠펠트-야콥병, 뇌졸중, 프라이온병, 전두측두엽성 치매, 픽병, 진행성 핵상마비, 척수소뇌성 실조증, 루이소체병, 치매, 다계통 위축증, 뇌전증, 양극성 장애, 조현병, 불안장애 또는 주요 우울증이다.

[0484] 소정의 실시형태에서, 신경장애는 알츠하이머병이다. 다른 실시형태에서, 신경장애는 근위축성 측색경화증(ALS)이다. 또 다른 실시형태에서, 신경장애는 다발성 경화증이다. 추가의 실시형태에서, 신경장애는 파킨슨병이다. 또 다른 실시형태에서, 신경장애는 헌팅턴병이다. 또 다른 실시형태에서, 신경장애는 치매이다. 소정의 실시형태에서, 신경장애는 연령 관련 황반변성이다. 추가의 실시형태에서, 신경장애는 진행성 핵상마비이다. 소정의 실시형태에서, 신경장애는 뇌졸중이다.

[0485] *바이러스 감염*

[0486] 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 인간 면역결핍 바이러스 1 또는 2(HIV-1 또는 HIV-2), 인간 T-세포 백혈병 바이러스 1 또는 2(HTLV-1 또는 HTLV-2), 호흡기 세포융합 바이러스(RSV), 인간 유두종 바이러스(HPV), 아데노바이러스, B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV), 엡스타인 바 바이러스(EBV), 대상포진 바이러스(VZV), 사이토메갈로바이러스(CMV), 단순포진 바이러스 1 또는 2(HSV-1 또는 HSV-2), 인간 헤르페스 바이러스 8(HHV-8, 카포시 육종-연관 바이러스로도 알려짐) 또는 황열 바이러스, 뎅기 바이러스, 일본 뇌염 및 웨스트 나일 바이러스로부터 선택된 플라비바이러스에 의한 감염이다.

[0487] 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 인간 면역결핍 바이러스 1 또는 2(HIV-1 또는 HIV-2)에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 인간 면역결핍 바이러스 1(HIV-1)에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 인간 면역결핍 바이러스 2(HIV-2)에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 인간 T-세포 백혈병 바이러스 1 또는 2(HTLV-1 또는 HTLV-2)에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 인간 유두종 바이러스(HPV)에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 아데노바이러스에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 B형 간염 바이러스(HBV)에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 C형 간염 바이러스(HCV)에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 엡스타인 바 바이러스(EBV)에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 대상포진 바이러스(VZV)에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 사이토메갈로바이러스(CMV)에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 단순포진 바이러스 1 또는 2(HSV-1 또는 HSV-2)에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 인간 헤르페스 바이러스 8(HHV-8, 카포시 육종-연관 바이러스로도 알려짐)에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 황열 바이러스, 뎅기 바이러스, 일본 뇌염 및 웨스트 나일 바이러스로부터 선택된 플라비바이러스에 의한 감염이다.

[0488] 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 아데노바이러스에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 헤르페스바이러스에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 포스바이러스에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 파보바이러스에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 reo바이러스에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 피코르나바이러스에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 리노바이러스 또는 엔테로바이러스에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 토가바이러스에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 오르토믹소바이러스에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 람도바이러스에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 레트로바이러스에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 헤파드나바이러스에

의한 감염이다.

- [0489] 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 코로나바이러스에 의한 감염이다. 일부 실시형태에서, 코로나바이러스 알파, 베타, 감마 또는 델타 코로나바이러스이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 229E(알파 코로나바이러스), NL63(알파 코로나바이러스), OC43(베타 코로나바이러스), HKU1(베타 코로나바이러스), MERS-CoV(베타 코로나바이러스), SARS-CoV(베타 코로나바이러스) 및 SARS-CoV-2(코로나바이러스 질환 2019 또는 COVID-19)로부터 선택된 코로나바이러스에 의한 감염이다.
- [0490] 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 인플루엔자 바이러스에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 A형 또는 B형 인플루엔자 바이러스에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 H5N1, H1N1 및 H3N2로부터 선택된 인플루엔자 바이러스에 의한 감염이다.
- [0491] 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 폴리오바이러스에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 1형 폴리오바이러스에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 2형 폴리오바이러스에 의한 감염이다. 소정의 실시형태에서, 바이러스 감염은 3형 폴리오바이러스에 의한 감염이다.
- [0492] *대상체*
- [0493] 소정의 실시형태에서, 대상체는 (i) LINE1 RNA, LINE1 ORF1 폴리펩타이드 및/또는 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 발현; (ii) LINE1 역전사효소의 활성; (iii) HERV-K RNA의 발현, 및/또는 (iv) HERV-K 역전사효소의 활성을 갖는다.
- [0494] 소정의 실시형태에서, 대상체는 (i) LINE1 RNA, LINE1 ORF1 폴리펩타이드 및/또는 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 발현; 및/또는 (ii) LINE1 역전사효소의 활성을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 (i) LINE1 RNA, LINE1 ORF1 폴리펩타이드의 상승된 발현, 및/또는 LINE1 ORF2 폴리펩타이드; 및/또는 (ii) LINE1 역전사효소의 상승된 활성을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 LINE1 RNA, LINE1 ORF1 폴리펩타이드 및/또는 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 발현을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 LINE1 RNA의 발현을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 LINE1 ORF1 폴리펩타이드의 발현을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 발현을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 LINE1 역전사효소의 활성을 갖는다.
- [0495] 소정의 실시형태에서, 대상체는 (i) HERV-K RNA의 발현 및/또는 (ii) HERV-K 역전사효소의 활성을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 HERV-K RNA의 발현을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 HERV-K 역전사효소의 활성을 갖는다.
- [0496] 소정의 실시형태에서, 대상체는 (i) LINE1 RNA, LINE1 ORF1 폴리펩타이드 및/또는 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 상승된 수준; (ii) LINE1 역전사효소의 상승된 활성; (iii) HERV-K RNA의 상승된 수준, 및/또는 (iv) HERV-K 역전사효소의 상승된 활성을 갖는다.
- [0497] 소정의 실시형태에서, 대상체는 (i) LINE1 RNA, LINE1 ORF1 폴리펩타이드 및/또는 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 상승된 수준; 및/또는 (ii) LINE1 역전사효소의 상승된 활성을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 LINE1 RNA, LINE1 ORF1 폴리펩타이드 및/또는 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 상승된 수준을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 LINE1 RNA의 상승된 수준을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 LINE1 ORF1 폴리펩타이드의 상승된 수준을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 상승된 수준을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 LINE1 역전사효소의 상승된 활성을 갖는다.
- [0498] 소정의 실시형태에서, 대상체는 (i) HERV-K RNA의 상승된 수준 및/또는 (ii) HERV-K 역전사효소의 상승된 활성을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 HERV-K RNA의 상승된 수준을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 HERV-K 역전사효소의 상승된 활성을 갖는다.
- [0499] 소정의 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 성인 인간이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 소아 인간. 소정의 실시형태에서, 대상체는 반려동물이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 개, 고양이 또는 말이다.
- [0500] *화합물의 용도*
- [0501] 본 개시내용의 또 다른 양상은 의학적 장애, 예컨대, 본 명세서에 기재된 의학적 장애를 치료하기 위한 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 섹션 III에서의 다른 화합물)의 용도를 제공한다.
- [0502] 본 개시내용의 또 다른 양상은 의약의 제조에서의 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는

섹션 III에서의 다른 화합물)의 용도를 제공한다. 소정의 실시형태에서, 의약은 본 명세서에 기재된 장애, 예컨대, 암, 자가면역장애 및/또는 신경장애를 치료하기 위한 것이다. 소정의 실시형태에서 장애는 노화 또는 노화와 연관된 질환이다.

[0503] 대상체에서 LINE1 및/또는 HERV-K 역전사효소 활성을 저해하는 방법

[0504] 본 발명의 또 다른 실시형태는 자가면역장애 및 신경장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 앓고 있는 대상체에서 LINE1 역전사효소 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 방법은 상기 LINE1 역전사효소의 활성을 저해하기 위하여, LINE1 역전사효소를 유효량의 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하고; 여기서 화학식 I의 화합물은 위에서 제1 내지 제22 실시형태 중 어느 것인가에 기재된 바와 같다. 방법에 유용한 추가의 화합물은 섹션 III에 추가로 기재되어 있다. 소정의 실시형태에서, 방법은 표 1 및 표 2에서의 임의의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및/또는 이를 포함하는 약제학적 조성물의 투여를 포함한다.

[0505] 본 발명의 또 다른 실시형태는 대상체에서 LINE1 역전사효소 활성을 저해하는 방법을 제공하되, 해당 방법은, 상기 LINE1 역전사효소의 활성을 저해하기 위하여, LINE1 역전사효소를 유효량의 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0506] 소정의 실시형태에서, 장애는 위에서 기재된 실시형태 중 하나에 의해 정의된 장애, 예컨대, 암, 자가면역장애 및/또는 신경장애이다. 소정의 실시형태에서 장애는 노화 또는 노화와 연관된 질환이다.

[0507] 소정의 실시형태에서, 방법은 대상체에서 HERV-K 역전사효소 활성을 저해하는 단계를 더 포함한다.

[0508] 본 발명의 또 다른 실시형태는, 자가면역장애 및 신경장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 앓고 있는 대상체에서 LINE1 역전사효소 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 방법은 LINE1 역전사효소를 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 표 1, 1-A, 1-B, 2, 2-A 또는 2-B에서의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0509] 소정의 실시형태에서, 장애는 위에서 기재된 실시형태 중 하나에 의해 정의된 장애, 예컨대, 암, 자가면역장애 및/또는 신경장애이다.

[0510] 소정의 실시형태에서, 방법은 대상체에서 HERV-K 역전사효소 활성을 저해하는 단계를 더 포함한다.

[0511] 소정의 실시형태에서, 특정 화합물은, 기재된 다양한 실시형태 및 실시형태의 양상의 임의의 그리고 모든 조합으로 본 명세서에서의 임의의 실시형태에 대해서 기재된 화합물이다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 화합물은 화학식 II, III, IV, V 또는 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C, 2, 2-A, 2-B 또는 2-C에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C, 1-D, 2, 2-A, 2-B 또는 2-C에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C, 2, 2-A, 2-B 또는 2-C에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C, 1-D, 2, 2-A, 2-B 또는 2-C에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-C, 2, 2-A 또는 2-C에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-C, 2, 2-A 또는 2-C에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 2, 2-A 또는 2-B에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 2, 2-A 또는 2-B에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 2 또는 2-A에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 2 또는 2-A에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1-B 또는 2-B에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1-B 또는 2-B에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1 또는 표 2에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1 또는 표 2에서의 화합물이다.

[0512] 소정의 실시형태에서, 화합물은 아래 섹션 V에 추가로 기재된 바와 같은 화합물 및 담체, 부형제 및/또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물로 투여된다.

[0513] 본 발명의 또 다른 실시형태는, LINE1 역전사효소 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 방법은 LINE1 역전사효소를 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예컨대, 표 1, 1-A 또는 1-B에서의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 특정 화합물은, 기재된 다양한 실시형태 및 실시형태의 양상의 임의의 그리고 모든 조합으로 본 명세서에서의 임의의 실시형태에 대해서 기재된 화합물이다. 예를 들어, 소정의 실시형태

에서, 화합물은 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 화학식 II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

- [0514] 소정의 실시형태에서, 화합물은 아래 섹션 V에 추가로 기재된 바와 같은 화합물 및 담체, 부형제 및/또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물로 투여된다.
- [0515] 본 개시내용의 또 다른 양상은 자가면역장애 및 신경장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 앓고 있는 대상체에서 HERV-K 역전사효소 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 방법은 상기 HERV-K 역전사효소의 활성을 저해하기 위하여 HERV-K 역전사효소를 유효량의 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하고; 여기서 화학식 I의 화합물은 위에서 제1 내지 제22 실시형태 중 어느 것인가에 기재된 바와 같다. 방법에 유용한 추가의 화합물은 섹션 III에 추가로 기재되어 있다. 소정의 실시형태에서, 방법은 표 1 및 표 2에서의 임의의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및/또는 이를 포함하는 약제학적 조성물의 투여를 포함한다.
- [0516] 본 개시내용의 또 다른 양상은 대상체에서 HERV-K 역전사효소 활성을 저해하는 방법을 제공하며, 해당 방법은, 상기 HERV-K 역전사효소의 활성을 저해하기 위하여, HERV-K 역전사효소를 유효량의 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0517] 소정의 실시형태에서, 장애는 위의 섹션 I에 기재된 하나의 실시형태 중 하나에 의해 정의된 장애, 예컨대, 암, 자가면역장애 및/또는 신경장애이다. 소정의 실시형태에서 장애는 노화, 또는 노화와 연관된 질환이다.
- [0518] 소정의 실시형태에서, 방법은 대상체에서 LINE1 역전사효소 활성을 저해하는 단계를 더 포함한다.
- [0519] 본 발명의 또 다른 실시형태는 암, 자가면역장애 및 신경장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 앓고 있는 대상체에서 HERV-K 역전사효소 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 방법은 상기 HERV-K 역전사효소의 활성을 저해하기 위하여 HERV-K 역전사효소를 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 표 1, 1-A, 1-B, 2 또는 2-A에서의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0520] 소정의 실시형태에서, 장애는 위에서 기재된 실시형태 중 하나에 의해 정의된 장애, 예컨대, 암, 자가면역장애 및/또는 신경장애이다.
- [0521] 소정의 실시형태에서, 방법은 대상체에서 LINE1 역전사효소 활성을 저해하는 단계를 더 포함한다.
- [0522] 소정의 실시형태에서, 특정 화합물은, 기재된 다양한 실시형태 및 실시형태의 양상의 임의의 그리고 모든 조합으로 본 명세서에서의 임의의 실시형태에 대해서 기재된 화합물이다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 화합물은 화학식 II, III, IV, V 또는 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C, 2, 2-A, 2-B 또는 2-C에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C, 1-D, 2, 2-A, 2-B 또는 2-C에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C, 2, 2-A, 2-B 또는 2-C에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 1-C, 1-D, 2, 2-A, 2-B 또는 2-C에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-C, 2, 2-A 또는 2-C에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-C, 2, 2-A 또는 2-C에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 2, 2-A 또는 2-B에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 1-B, 2, 2-A 또는 2-B에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 2 또는 2-A에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1, 1-A, 2 또는 2-A에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1-B 또는 2-B에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1-B 또는 2-B에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1 또는 표 2에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 표 1 또는 표 2에서의 화합물이다.
- [0523] 소정의 실시형태에서, 화합물은 아래 섹션 V에 추가로 기재된 바와 같은 화합물 및 담체, 부형제 및/또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물로 투여된다.
- [0524] 본 발명의 또 다른 실시형태는 HERV-K 역전사효소 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 방법은, 상기 HERV-K 역전사효소의 활성을 저해하기 위하여, HERV-K 역전사효소를 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예컨대, 표 1, 1-A 또는 1-B에서의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 특정 화합물은, 기재된 다양한 실시형태 및 실시형태의 양상의 임의의 그리고 모든 조합으로 본 명세서에서의 임의의 실시형태에 대해

서 기재된 화합물이다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 화합물은 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 화학식 II, III 또는 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0525] 본 개시내용의 일 양상은 LINE1 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성, LINE1 역전사효소를 저해하기 위한 선택성, 및 화합물을 경구 투여 의약품으로 사용하기에 적절하게 하는 우수한 물리적 특성을 포함한 우수한 특성 조합을 갖는 화합물을 제공한다. LINE1 역전사효소를 저해하기 위한 선택성은 LINE1 역전사효소를 저해하면서 DNA 중합효소(예를 들어, α , β 및 γ)에 대해 실질적으로 적은 저해 활성을 갖는 화합물의 능력에 따라서 특성규명 수 있다. 부분적으로, DNA 중합효소, 예컨대, DNA 중합효소 감마의 저해는 미토콘드리아 독성의 형태로 독성을 초래할 수 있기 때문에, LINE1 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성을 나타내면서 DNA 중합효소에 대해 실질적으로 적은 저해 활성을 갖는 화합물은 중요한 발견 및 상당한 과학적 진보이다. DNA 중합효소에 대한 낮은 저해 활성과 조합하여 LINE1 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성은 대상 화합물에 대한 높은 치료 지표에 기여하고, 이에 의해서 의료 요법에서 화합물에 대한 우수한 성능 프로파일을 제공한다. 여기에서의 실험 결과는 이러한 이점을 입증한다.

[0526] 본 개시내용의 또 다른 양상은 LINE1 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성, LINE1 역전사효소를 저해하기 위한 선택성, 염증 조직에서의 병원성 인터페론 반응의 강력한 저해, 및 화합물을 경구 투여 의약품으로 사용하기에 적절하게 하는 우수한 물리적 특성을 포함한 우수한 특성 조합을 갖는 화합물을 제공한다. 위에서 기재된 바와 같이, LINE1 역전사효소를 저해하기 위한 선택성은 LINE1 역전사효소를 저해하면서 DNA 중합효소(예를 들어, α , β 및 γ)에 대해 실질적으로 적은 저해 활성을 갖는 화합물의 능력에 따라서 특성규명 수 있다. 부분적으로, DNA 중합효소, 예컨대, DNA 중합효소 감마의 저해는 미토콘드리아 독성의 형태로 독성을 초래할 수 있기 때문에, LINE1 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성을 나타내면서 DNA 중합효소(예를 들어, α , β 및 γ)에 대해 실질적으로 적은 저해 활성을 갖는 화합물은 중요한 발견 및 상당한 과학적 진보이다. 염증 조직에서 병원성 인터페론 반응의 강력한 저해를 갖는 화합물은 암, 자가면역질환(예를 들어, SLE 및 CLE), 신경장애, 노화 및 노화와 연관된 질환을 치료하는 데 유용하다. DNA 중합효소(예를 들어, α , β 및 γ)에 대한 낮은 저해 활성과 조합하여 LINE1 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성은 대상 화합물에 대한 높은 치료 지표에 기여하고, 이에 의해서 의료 요법에서 화합물에 대한 우수한 성능 프로파일을 제공한다.

[0527] 본 개시내용의 또 다른 양상은 HERV-K 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성, HERV-K 역전사효소를 저해하기 위한 선택성, 및 화합물을 경구 투여 의약품으로 사용하기에 적절하게 하는 우수한 물리적 특성을 포함한 우수한 특성 조합을 갖는 화합물을 제공한다. HERV-K 역전사효소를 저해하기 위한 선택성은 HERV-K 역전사효소를 저해하면서 DNA 중합효소(예를 들어, α , β 및 γ)에 대해 실질적으로 적은 저해 활성을 갖는 화합물의 능력에 따라서 특성규명될 수 있다. 부분적으로, DNA 중합효소, 예컨대, DNA 중합효소 감마의 저해는 미토콘드리아 독성의 형태로 독성을 초래할 수 있기 때문에, HERV-K 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성을 나타내면서 DNA 중합효소에 대해 실질적으로 적은 저해 활성을 갖는 화합물은 중요한 상당한 과학적 진보이다. HERV-K 역전사효소의 강력한 저해제인 화합물은 HERV-K 역전사효소 연관 장애를 치료하는 데 유용하다. DNA 중합효소에 대한 낮은 저해 활성과 조합하여 HERV-K 역전사효소에 대한 강력한 저해 활성은 대상 화합물에 대한 높은 치료 지표에 기여하고, 이에 의해서 의료 요법에서 화합물에 대한 우수한 성능 프로파일을 제공한다.

[0528] 소정의 실시형태에서, 화합물은 아래 섹션 V에 추가로 기재된 바와 같은 화합물 및 담체, 부형제 및/또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물로 투여된다.

[0529] 화합물은, 예를 들어, 실시예에 기재된 바와 같이, LINE1 역전사효소 활성을 저해하는 능력이 시험될 수 있다. 화합물은, 예를 들어, 실시예에 기재된 바와 같이, HERV-K 역전사효소 활성을 저해하는 능력이 시험될 수 있다.

[0530] III. 추가의 화합물

[0531] 상기 섹션 II에 기재된 방법은 방법에 사용된 화합물에 따라서 추가로 특성규명될 수 있다. 방법에 사용하기 위한 추가의 예시적인 화합물은 당해 화합물을 제조하기 위한 예시적인 절차와 함께 아래에 기재되어 있다.

[0532] 소정의 실시형태에서, 위에서 기재된 방법에서 사용하기 위한 화합물은 표 2에서 발견되는 화학식 I의 화합물이다:

표 2

화합물 번호	구조	명칭
23		(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-2-에틴일-2-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-3-올
24		(2R,3R,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-(클로로메틸)-4-플루오로-2-((아이소부틸릴옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트

[0533]

화합물 번호	구조	명칭
25		(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-클로로-9H-퓨린-9-일)-2-에틴일-2-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-3-올
26		(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-3-하이드록시-2-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-카보나이트릴
27		(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-2-에틴일-2-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-3-올
28		1-((2R,3R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-4-(하이드록시아미노)피리미딘-2(1H)-온
29		1-((2R,3R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온

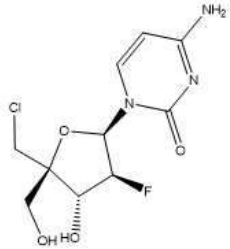
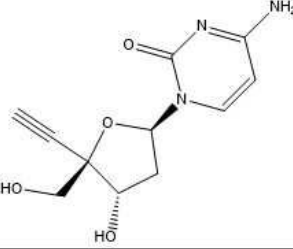
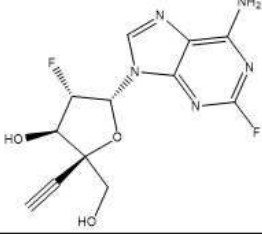
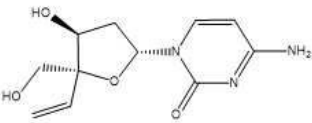
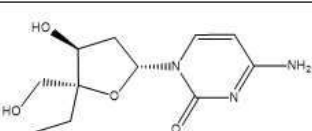
[0534]

화합물 번호	구조	명칭
30		1-((2R,4S,5R)-5-아자이도-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온
31		4-아미노-1-((2R,3R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
32		4-아미노-1-((2R,3R,4R,5R)-5-에틴일-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
33		1-((2R,3R,4R,5R)-5-에틴일-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온
34		1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온

[0535]

화합물 번호	구조	명칭
35		4-아미노-1- ((2R,3S,4R,5R)-5-에틴일- 3-플루오로-4-하이드록시- 5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2- 일)피리미딘-2(1H)-온
36		1-((2R,3S,4R,5R)-5- 에틴일-3-플루오로-4- 하이드록시-5- (하이드록시메틸)테트라 하이드로퓨란-2- 일)피리미딘-2,4(1H,3H)- 다이온
37		(2R,3S,5R)-5-(4- 아미노피롤로[2,1-f][1,2,4] 트리아진-7-일)-2- 에틴일-2- (하이드록시메틸)테트라 하이드로퓨란-3-올
38		1-((2R,4S,5R)-5-에틴일-4- 하이드록시-5- (하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2- 일)-5-메틸피리미딘- 2,4(1H,3H)-다이온
39		1-((2R,3S,4R,5R)-5- 에틴일-3-플루오로-4- 하이드록시-5- (하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2- 일)-5-메틸피리미딘- 2,4(1H,3H)-다이온

[0536]

화합물 번호	구조	명칭
40		4-아미노-1- ((2R,3S,4R,5R)-5- (클로로메틸)-3-플루오로- 4-하이드록시-5- (하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2- 일)피리미딘-2(1H)-온
41		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5- 에틸일-4-하이드록시-5- (하이드록시메틸)테트라 하이드로퓨란-2- 일)피리미딘-2(1H)-온
42		(2R,3R,4S,5R)-5-(6- 아미노-2-플루오로-9H- 퓨린-9-일)-2-에틸일-4- 플루오로-2- (하이드록시메틸)테트라 하이드로퓨란-3-올
43		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4- 하이드록시-5- (하이드록시메틸)-5- 비닐테트라하이드로퓨란- 2-일)피리미딘-2(1H)-온
44		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5- 에틸-4-하이드록시-5- (하이드록시메틸)테트라 하이드로퓨란-2- 일)피리미딘-2(1H)-온

[0537]

화합물 번호	구조	명칭
45		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
46		2-아미노-9-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온
47		4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-3-클로로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
48		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-메톡시테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온

[0538]

화합물 번호	구조	명칭
49		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-아자이도-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
50		4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-아자이도-3-클로로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
51		4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-에틸-3-클로로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온

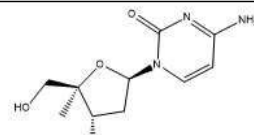
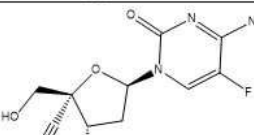
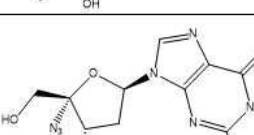
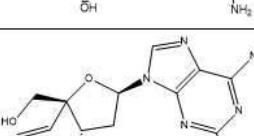
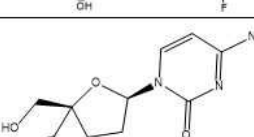
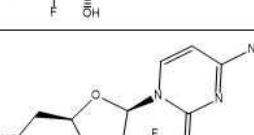
[0539]

[0540]

소정의 실시형태에서, 위에서 기재된 방법에서 사용하기 위한 화합물은 본 명세서에서 표 2, 2-A, 2-B 또는 2-C에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 위에서 기재된 방법에서 사

용하기 위한 화합물은 본 명세서에서 표 2, 2-A, 2-B 또는 2-C에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 위에서 기재된 방법에서 사용하기 위한 화합물은 본 명세서에서 표 2, 2-A 또는 2-B에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 위에서 기재된 방법에서 사용하기 위한 화합물은 본 명세서에서 표 2, 2-A 또는 2-B에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 위에서 기재된 방법에서 사용하기 위한 화합물은 본 명세서에서 표 2 또는 2-A에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 위에서 기재된 방법에서 사용하기 위한 화합물은 본 명세서에서 표 2 또는 2-A에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 위에서 기재된 방법에서 사용하기 위한 화합물은 본 명세서에서 표 2-A에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 위에서 기재된 방법에서 사용하기 위한 화합물은 본 명세서에서 표 2-A에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 위에서 기재된 방법에서 사용하기 위한 화합물은 본 명세서에서 표 2-B에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 위에서 기재된 방법에서 사용하기 위한 화합물은 is 본 명세서에서 표 2-B에서의 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 위에서 기재된 방법에서 사용하기 위한 화합물은 본 명세서에서 표 2-C에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 위에서 기재된 방법에서 사용하기 위한 화합물은 본 명세서에서 표 2-C에서의 화합물이다.

표 2-A

화합물	구조	명칭
106		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
107		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-에틴일-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온
108		2-아미노-9-((2R,4S,5R)-5-아자인도-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온
109		(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-2-(하이드록시메틸)-2-비닐테트라하이드로퓨란-3-올
110		4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(다이플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
111		4-아미노-1-((2R,4R,5R)-3,3-다이플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온

화합물	구조	명칭
112		4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-에틴일-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온
113		4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
114		4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온
115		2-아미노-9-((2R,4S,5R)-5-에틸-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온
116		4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-5-에틴일-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온
117		1-((2R,4S)-4-하이드록시-5,5-비스(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온
118		4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온

[0543]

[0544]

표 2-B

화합물	구조
35-TP	
40-TP	

[0545]

[0546] 표 2-C

화합물	구조
165	
166	
167	

[0547]

화합물	구조
168	
169	
170	
171	
172	

[0548]

[0549] 소정의 실시형태에서, 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 표 2에 열거된 화합물 전부를 배제한다. 소정의 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 표 2, 2-A 및 2-B에 열거된 화합물 전부를 배제한다. 소정의 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 표 1, 표 1-A 또는 표 1-B에 열거된 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 표 1, 표 1-A, 표 1-B 또는 표 1-C에 열거된 화합물이다. 소정의 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 표 1, 표 1-A, 표 1-B, 표 1-C 또는 표 1-D에 열거된 화

합물이다. 소정의 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 표 1에 열거된 화합물이다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, 화합물은 화학식 I의 화합물이다.

[0550] IV. 조합 요법

[0551] 본 개시내용의 또 다른 양상은 조합 요법을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 상기 본 명세서에 기재된 방법(예를 들어, 섹션 II에 기재된 방법에 따라)의 약제학적 장애를 치료하기 위한 하나 이상의 추가의 치료제의 투여를 더 포함한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 유효량의 하나 이상의 추가의 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0552] 조합 요법을 사용하여 질환을 치료하기 위한 본 명세서에 기재된 방법의 각각은 방법에 사용되는 추가의 치료제에 따라서 추가로 특정규명될 수 있다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 본 명세서에서 제공되는 제2 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 본 명세서에서 제공되는 제2 화합물이다.

[0553] 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 스타부딘, 이의 전구약물, 또는 전술한 어느 하나의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 스타부딘, 스타파딘, 또는 전술한 어느 하나의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 스타부딘 또는 스타파딘이다.

[0554] 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 테노포비어, 이의 전구약물, 또는 전술한 어느 하나의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 테노포비어, 테노포비어 알라페나마이드, 테노포비어 아미부페나마이드, 테노포비어 디소프록실 또는 테노포비어 엑살리텍스; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 테노포비어, 테노포비어 알라페나마이드, 테노포비어 아미부페나마이드, 테노포비어 디소프록실 또는 테노포비어 엑살리텍스이다.

[0555] 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 테노포비어 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 테노포비어이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 테노포비어 알라페나마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 테노포비어 알라페나마이드이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 테노포비어 아미부페나마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 테노포비어 아미부페나마이드이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 테노포비어 디소프록실 또는 이의 퓨마레이트, 석시네이트, 말레이트, 오로테이트, 아스파테이트 또는 포스페이트 염이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 테노포비어 디소프록실 또는 이의 퓨마레이트, 석시네이트 또는 말레이트 염이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 테노포비어 디소프록실이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 테노포비어 엑살리텍스 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 테노포비어 엑살리텍스 또는 이의 칼륨염이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 치료제는 테노포비어 엑살리텍스이다.

[0556] 일부 실시형태에서, 본 발명은 개시된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계 및 유효량의 하나 이상의 추가의 치료제, 예컨대, 본 명세서에 기재된 것들을 동시에, 개별로 또는 순차적으로 공동 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 하나의 추가의 치료제를 공동 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 2가지 추가의 치료제를 공동 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 개시된 화합물과 추가의 치료제 또는 제제의 조합은 상승적으로 작용한다.

[0557] 하나 이상의 다른 치료제는 다중 투여 요법의 일부로서 본 발명의 화합물 또는 조성물과 별도로 투여될 수 있다. 대안적으로, 하나 이상의 다른 치료제는 단일 조성물에서 본 발명의 화합물과 함께 혼합된 단일 투여 형태의 일부일 수 있다. 다중 투여 요법으로 투여되는 경우, 하나 이상의 다른 치료제 및 본 발명의 화합물 또는 조성물은 서로간 일정 기간 내에, 예를 들어, 서로 간에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24시간 이내에 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제 및 본 발명의 화합물 또는 조성물은 24시간 초과 간격으로 다중 투여 요법으로서 투여된다.

[0558] 조합 요법에 사용되는 활성 성분의 용량 및 용량 섭생은 주치의에 의해 결정될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예컨대, 섹션 III에서의 다른 화합물을 포함하는 화학식 I의 화합물, 및 추가의 치료제(들)(예를 들어, 아래에 기재된 제2, 제3 또는 제4 또는 제5 항암제)는 이러한 제제가 장애를 치료하기 위

한 단일요법으로서 사용되는 경우 통상적으로 사용되는 용량으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예컨대, 섹션 III에서의 다른 화합물을 포함하는 화학식 I 및 추가의 치료제(들)(예를 들어, 아래에 기재된 제2, 제3 또는 제4 또는 제5 항암제)는 이러한 제제가 장애를 치료하기 위한 단일요법으로서 사용되는 경우 통상적으로 사용되는 용량보다 더 낮은 용량으로 투여된다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예컨대, 섹션 III에서의 다른 화합물을 포함하는 화학식 I 및 추가의 치료제(들)(예를 들어, 아래에 기재된 제2, 제3 또는 제4 또는 제5 항암제)는 경구 투여에 적합한 동일한 약제학적 조성물에 존재한다.

[0559] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예컨대, 섹션 III에서의 다른 화합물을 포함하는 화학식 I 및 추가의 치료제(들)(예를 들어, 아래에 기재된 제2, 제3 또는 제4 또는 제5 항암제)는 부가적으로 또는 상승 작용적으로 작용할 수 있다. 상승작용적 조합은 더 낮은 투여량의 하나 이상의 제제의 사용 및/또는 조합 요법의 하나 이상의 작용제의 덜 빈번한 투여를 허용할 수 있다. 하나 이상의 제제의 더 낮은 투여량 또는 덜 빈번한 투여는 요법의 효능을 감소시키지 않으면서 요법의 독성을 낮출 수 있다.

[0560] 본 발명의 또 다른 양상은 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예컨대, 섹션 III에서의 다른 화합물을 포함하는 화학식 I, 약제학적으로 허용 가능한 담체, 애주번트 또는 비히클, 및 선택적으로 아래에 열거된 적어도 하나의 추가의 치료제를 포함하는 키트이다.

[0561] 암

[0562] 따라서, 본 개시내용의 또 다른 양상은 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 암을 치료하기 위하여, 치료를 필요로 하는 대상체에게 (i) 치료적 유효량의 표 1 또는 표 2로부터 화합물을 포함하는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 (ii) 제2 항암제를 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 방법은, 암을 치료하기 위하여, 치료를 필요로 하는 대상체에게 (i) 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 (ii) 제2 항암제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0563] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 방사선 요법이다.

[0564] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 치료용 항체이다. 소정의 실시형태에서, 치료용 항체는 다음 중 하나를 표적화한다: CD20, CD30, CD33, CD52, EpCAM, CEA, gpA33, 뮤신, TAG-72, CAIX, PSMA, 폴레이트-결합 단백질, 강글리오사이드, Le, VEGF, VEGFR, VEGFR2, 인테그린 $\alpha V\beta 3$, 인테그린 $\alpha 5\beta 1$, EGFR, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP, 테나신, CD19, KIR, NKG2A, CD47, CEACAM1, c-MET, VISTA, CD73, CD38, BAFF, 인터류킨-1 베타, B4GALNT1, 인터류킨-6 및 인터류킨-6 수용체. 소정의 실시형태에서, 치료용 항체는 VEGFR3 또는 TRAILR3을 표적화한다.

[0565] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 리톡시맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 토시투모맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 브렌톡시맙 베도틴, 겐투주맙 오조가미신, 알렘투주맙, IGN101, 아데카투무맙, 라베투주맙, huA33, 켈투모맙, 오레고보맙, 미네투모맙, cG250, J591, Mov18, 파렐투주맙, 3F8, ch14.18, KW-2871, hu3S193, IgN311, 베바시주맙, IM-2C6, 파조파닙, 소라페닙, 악시티닙, CDP791, 렌바티닙, 라무시루맙, 에타라시주맙, 볼로시씨맙, 세톡시맙, 파니투무맙, 니모투주맙, 806, 아파티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 오시머티닙, 반데타닙, 트라스투주맙, 퍼투주맙, MM-121, AMG 102, METMAB, SCH 900105, AVE1642, IMC-A12, MK-0646, R1507, CP 751871, KB004, IIIA-4, 마파투무맙, HGS-ETR2, CS-1008, 테노수맙, 시브로투주맙, F19, 81C6, MEDI551, 리틸루맙, MEDI9447, 다라투무맙, 벨리루맙, 카나키누맙, 디누톡시맙, 실톡시맙 및 토실리주맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료용 항체이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 리톡시맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 토시투모맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 브렌톡시맙 베도틴, 겐투주맙 오조가미신, 알렘투주맙, IGN101, 아데카투무맙, 라베투주맙, huA33, 켈투모맙, 오레고보맙, 미네투모맙, cG250, J591, Mov18, 파렐투주맙, 3F8, ch14.18, KW-2871, hu3S193, IgN311, 베바시주맙, IM-2C6, CDP791, 라무시루맙, 에타라시주맙, 볼로시씨맙, 세톡시맙, 파니투무맙, 니모투주맙, 806, 트라스투주맙, 퍼투주맙, MM-121, AMG 102, METMAB, SCH 900105, AVE1642, IMC-A12, MK-0646, R1507, CP 751871, KB004, IIIA-4, 마파투무맙, HGS-ETR2, CS-1008, 테노수맙, 시브로투주맙, F19, 81C6, MEDI551, 리틸루맙, MEDI9447, 다라투무맙, 벨리루맙, 카나키누맙, 디누톡시맙, 실톡시맙 및 토실리주맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료용 항체이다.

[0566] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 사이토카인이다. 소정의 실시형태에서, 사이토카인은 IL-12, IL-15, GM-CSF 또는 G-CSF이다.

[0567] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 시푸류셀-T, 알테스류킨(화학명 데스-알라닐-1, 세린-125 인간 인터류킨-

2를 갖는 인간 재조합 인터류킨-2 산물), 다브라페닙(화학명 $N\{3-[5-(2\text{-아미노피리미딘-4-일})-2\text{-tert-부틸-1,3-티아졸-4-일}]-2\text{-플루오로페닐}\}-2,6\text{-다이플루오로벤젠설포아마이드}$ 를 갖는 키나제 저해제), 베무라페닙(화학명 프로판-1-설포산 $\{3-[5-(4\text{-클로로페닐})-1H\text{-피롤로}[2,3-b]\text{피리딘-3-카보닐}]-2,4\text{-다이플루오로-페닐}\}$ -아마이드를 갖는 키나제 저해제) 또는 2-클로로-데옥시아데노신이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 파조파닙, 소라페닙, 악시티닙, 렌바티닙, 아파티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 오시머티닙 또는 반테타닙이다.

[0568] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 태반 성장인자, 항체-약물 접합체, 종양용해 바이러스 또는 항암 백신이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 태반 성장인자이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 ziv-애플리버셉트를 포함하는 태반 성장인자이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 항체-약물 접합체이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 브렌톡시맙 베도틴 및 트라스투주맙 엠트란신으로 이루어진 군으로부터 선택된 항체-약물 접합체이다.

[0569] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 종양용해 바이러스이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 종양용해 바이러스 탈리모진 라헤르파렙백이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 항암 백신이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 GM-CSF 종양 백신, STING/GM-CSF 종양 백신 및 NY-ESO-1로 이루어진 군으로부터 선택된 항암 백신이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 IL-12, IL-15, GM-CSF 및 G-CSF로부터 선택된 사이토카인이다.

[0570] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 면역관문 저해제(면역관문 차단제로도 지칭됨)이다. 면역관문 저해제는 면역관문을 차단하는 효과를 갖는 치료제의 부류이다. 예를 들어, 문헌[Pardoll in *Nature Reviews Cancer* (2012) vol. 12, pages 252-264]을 참조한다. 소정의 실시형태에서, 면역관문 저해제는 (i) 세포독성 T-림프구-연관 항원 4(CTLA4), (ii) 세포예정사 단백질 1(PD1), (iii) PDL1, (iv) LAB3, (v) B7-H3, (vi) B7-H4, 및 (vii) TIM3 중 하나 이상을 저해하는 제제이다. 소정의 실시형태에서, 면역관문 저해제는 이필리무맙이다. 소정의 실시형태에서, 면역관문 저해제는 팜브롤리주맙이다. 소정의 실시형태에서, 면역관문 저해제는 아테졸리주맙, 세미폴리맙, 세미폴리맙-rlwc, 도스타리맙, 두르발루맙 또는 니볼루맙이다.

[0571] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 비관문 표적을 표적화하는 단클론성 항체(예를 들어, Herceptin)이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 비세포독성체(예를 들어, 키나제 저해제)이다.

[0572] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 미토마이신, 리보무스틴, 빈크리스틴, 트레티노인, 에토포사이드, 클라드리빈, 겐시타빈, 미토브로니톨, 메토티렉세이트, 독소루비신, 카르보쿠온, 펜토스타틴, 니트라크린, 지노스타틴, 세트르렐렉스, 레트로졸, 알티트렉세드, 다우노루비신, 파드로졸, 포테무스틴, 티말파신, 소부족산, 네다플라틴, 아미노글루테미드, 암사크린, 프로글루미드, 엘립티늄 아세테이트, 케탄세린, 독시플루리딘, 에트레티네이트, 아이소트레티노인, 스트렙토조신, 니무스틴, 빈데신, 시타라빈, 바이칼루타마이드, 비노렐빈, 베스나리논, 플루타마이드, 드로게닐, 부토신, 카르모푸르, 라족산, 시조필란, 카보플라틴, 미톨라톨, 테가푸르, 이포스파마이드, 프레드니무스틴, 피시바닐, 레바미솔, 테니포사이드, 임프셀판, 에노시타빈, 리수라이드, 옥시메톨론, 타목시펜, 프로게스테론, 메피티오스탄, 에피티오스탄올, 포르메스탄, 집락자극인자-1, 집락자극인자-2, 데닐루킨 디프티톡스, 인터류킨-2, 항체형성 호르몬 방출 인자, 인터페론-알파, 인터페론-2 알파, 인터페론-베타 및 인터페론-감마로부터 선택된다.

[0573] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 파클리탁셀, 도세탁셀, 시스플라틴, 에피루비신, 5-플루오로유라실 또는 카페시타빈이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 역사베필론 또는 에리블린이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 is ART558이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 라파티닙, 네라티닙 또는 투카티닙이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 폴베스트란트이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 아나스트로졸 또는 엑세메스탄이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 MK2206이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 다코미티닙, 모보세르티닙, 네시투무맙 또는 아미반타맙이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 프레메트렉세드이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 브리가티닙이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 캅마티닙 또는 테포티닙이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 엔트렉티닙이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 프랄세티닙 또는 셀퍼카티닙이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 이필리무맙이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 소토라십이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 토포테칸 또는 이리노테칸이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 루르비벡테딘, 펠팔란 또는 티오테파이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 트라이플루리딘 또는 티피라실이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 메게스트롤이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 수니티닙이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 란레오타이드 또는 루테탐이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 벨주티판이다.

[0574] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 ALK 저해제, ATR 저해제, A2A 길항제, 염기 절제 복구 저해제, Bcr-Abl 티

로신 키나제 저해제, 브루톤 티로신 키나제 저해제, CDC7 저해제, CHK1 저해제, 사이클린-의존적 키나제 저해제, DNA-PK 저해제, DNA-PK와 mTOR 둘 다의 저해제, DNMT1 저해제, DNMT1 저해제 플러스 2-클로로-데옥시아데노신, HDAC 저해제, 헤지호그 신호전달 경로 저해제, IDO 저해제, JAK 저해제, mTOR 저해제, MEK 저해제, MELK 저해제, MTH1 저해제, PARP 저해제, 포스포이노시타이드 3-키나제 저해제, PARP1과 DHODH 둘 다의 저해제, 프로테아솜 저해제, 토포아이스머라제-II 저해제, 티로신 키나제 저해제, VEGFR 저해제 또는 WEE1 저해제이다.

[0575] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 ALK 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 세리티닙 또는 크리조티닙을 포함하는 ALK 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 몰라티닙을 포함하는 ALK 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 ATR 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 AZD6738 또는 VX-970을 포함하는 ATR 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 BAY1895344 또는 M4344을 포함하는 ATR 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 A2A 길항제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 메톡시아민을 포함하는 염기 절제 복구 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 염기 절제 복구 저해제, 예컨대, 메톡시아민이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 Bcr-Abl 티로신 키나제 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 다사티닙 또는 닐로티닙을 포함하는 Bcr-Abl 티로신 키나제 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 브루톤 티로신 키나제 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 이브루티닙을 포함하는 브루톤 티로신 키나제 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 CDC7 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 RXDX-103 또는 AS-141을 포함하는 CDC7 저해제이다.

[0576] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 CHK1 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 MK-8776, ARRY-575 또는 SAR-020106을 포함하는 CHK1 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 AZD7762을 포함하는 CHK1 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 사이클린-의존적 키나제 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 팔보시클립을 포함하는 사이클린-의존적 키나제 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 아베마시클립 또는 리보시클립을 포함하는 사이클린-의존적 키나제 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 DNA-PK 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 MSC2490484A를 포함하는 DNA-PK 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 DNA-PK 및 mTOR 둘 다의 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 CC-115를 포함한다.

[0577] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 DNMT1 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 데시타빈, RX-3117, 구아데시타빈, NUC-8000 또는 아자시딘을 포함하는 DNMT1 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 DNMT1 저해제 및 2-클로로-데옥시아데노신을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 ASTX-727을 포함한다.

[0578] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 HDAC 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 OBP-801, CHR-3996, 에티노스테이트, 레스미노스테이트, 프라시노스타트, CG-200745, 파노비노스타트, 로미탐신, 모세티노스타트, 벨리노스타트, AR-42, 리콜리노스타트, KA-3000 또는 ACY-241을 포함하는 HDAC 저해제이다.

[0579] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 헤지호그 신호전달 경로 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 소니데길 또는 비스모데길을 포함하는 헤지호그 신호전달 경로 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 IDO 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 INCB024360을 포함하는 IDO 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 JAK 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 록솔리티닙 또는 토파시티닙을 포함하는 JAK 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 mTOR 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 에베로리무스 또는 템시로리무스를 포함하는 mTOR 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 MEK 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 코비메티닙 또는 트라메티닙을 포함하는 MEK 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 MELK 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 ARN-7016, APTO-500 또는 OTS-167을 포함하는 MELK 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 MTH1 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 (S)-크리조티닙, TH287 또는 TH588을 포함하는 MTH1 저해제이다.

[0580] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 PARP 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 MP-124, 올라파립, BGB-290, 탈라조파립, 벨리파립, 니라파립, E7449, 루카파립 또는 ABT-767을 포함하는 PARP 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 포스포이노시타이드 3-키나제 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 이텔라리십을 포함하는 포스포이노시타이드 3-키나제 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 알페리십을 포함하는 포스포이노시타이드 3-키나제 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 PARP1과 DHODH 둘 다의 저해제(즉, 폴리 ADP 리보스 중합효소 1과 다이하이드로오로테이트 탈수소효소를 둘 다 저해하는 제제)이다.

[0581] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 프로테아솜 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 보르테조미드 또는

는 카르필조미를 포함하는 프로테아솜 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 토포아이소머라제-II 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 보사록신을 포함하는 토포아이소머라제-II 저해제이다.

[0582] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 티로신 키나제 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 보수티닙, 카보잔티닙, 이마티닙 또는 포나티닙을 포함하는 티로신 키나제 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 VEGFR 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 레고라페닙을 포함하는 VEGFR 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 WEE1 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 AZD1775를 포함하는 WEE1 저해제이다.

[0583] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 OX40, CD137, CD40, GITR, CD27, HVEM, TNFRSF25 또는 ICOS의 작용제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 OX40, CD137, CD40 또는 GITR의 작용제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 CD27, HVEM, TNFRSF25 또는 ICOS의 작용제이다.

[0584] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 본 명세서에서 제공되는 제2 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 본 명세서에서 제공되는 제2 화합물이다.

[0585] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 스타부딘, 이의 전구약물, 또는 전술한 어느 하나의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 스타부딘, 스타파딘, 또는 전술한 어느 하나의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 스타부딘 또는 스타파딘이다.

[0586] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 테노포비어, 이의 전구약물, 또는 전술한 어느 하나의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 테노포비어, 테노포비어 알라페나마이드, 테노포비어 아미부페나마이드, 테노포비어 디소프록실 또는 테노포비어 엑살리텍스; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 테노포비어, 테노포비어 알라페나마이드, 테노포비어 아미부페나마이드, 테노포비어 디소프록실 또는 테노포비어 엑살리텍스이다.

[0587] 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 테노포비어 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 테노포비어. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 테노포비어 알라페나마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 테노포비어 알라페나마이드이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 테노포비어 아미부페나마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 테노포비어 아미부페나마이드이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 테노포비어 디소프록실 또는 이의 염마레이트, 석시네이트, 말레레이트, 오로테이트, 아스파테이트 또는 포스페이트 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 테노포비어 디소프록실, 또는 이의 염마레이트, 석시네이트 또는 말레레이트 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 테노포비어 디소프록실이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 테노포비어 엑살리텍스 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 테노포비어 엑살리텍스 또는 이의 칼륨염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 항암제는 테노포비어 엑살리텍스이다.

[0588] 소정의 실시형태에서, 방법은 대상체에게 제3 항암제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 소정의 실시형태에서, 방법은 대상체에게 제4 항암제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 소정의 실시형태에서, 방법은 대상체에게 제5 항암제를 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0589] 소정의 실시형태에서, 제3 항암제는 위에서 기재된 제2 항암제 중 하나이다. 소정의 실시형태에서, 제4 항암제는 위에서 기재된 제2 항암제 중 하나이다. 소정의 실시형태에서, 제5 항암제는 위에서 기재된 제2 항암제 중 하나이다.

[0590] 자가면역장애

[0591] 본 개시내용의 또 다른 양상은 환자의 자가면역장애를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은, 자가면역장애를 치료하기 위하여, 치료를 필요로 하는 대상체에게 (i) 치료적 유효량의 표 1 또는 표 2로부터 선택된 화합물을 포함하는 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 (ii) 제2 치료제를 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 방법은, 자가면역장애를 치료하기 위하여, 치료를 필요로 하는 대상체에게 (i) 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 (ii) 제2 치료제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0592] 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 소분자 또는 재조합 생물학적 제제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 아세트아미노펜, 비스테로이드성 항염증약물(NSAIDS), 예컨대, 아스피린, 이프록프로펜, 나프록센, 에토돌락

(Lodine[®]) 및 셀레코싯, 콜히친(Colcrys[®]), 코르티코스테로이드, 예컨대, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손 등, 프로베네시드, 알로푸리놀, 페복소스타트(Uloric[®]), 설파살라진(Azulfidine[®]), 항말라리아제, 예컨대, 하이드록시클로로퀸(Plaquenil[®]) 및 클로로퀸(Aralen[®]), 메토틱렉세이트(Rheumatrex[®]), 금 염, 예컨대, 금 티오글루코스(Solganal[®]), 금 티오말레이트(Myochrysine[®]) 및 아우라노핀(Ridaura[®]), D-페니실라민(Depen[®]) 또는 Cuprimine[®], 아자티오프린(Imuran[®]), 사이클로포스파마이드(Cytosan[®]), 클로람부실(Leukeran[®]), 사이클로스포린(Sandimmune[®], Neoral[®]), 타크로리무스, 시롤리무스, 마이코페놀레이트, 레플루노마이드(Arava[®]) 및 "항-TNF" 제제, 예컨대, 에타너셉트(Enbrel[®]), 인플릭시맵(Remicade[®]), 골리무맵(Simponi[®]), 세르톨리주맵 페골(Cimzia[®]) 및 아달리무맵(Humira[®]), "항-IL-1" 제제, 예컨대, 아나킨라(Kineret[®]) 및 릴로나셉트(Arcalyst[®]), 항-T 세포 항체, 예컨대, 티모글로불린, IV 면역글로불린(IVIg), 카나키누맵(Ilaris[®]), 항-Jak 저해제, 예컨대, 토파시티닙, 항체, 예컨대, 리툽시맵(Rituxan[®]), "항-T-세포" 제제, 예컨대, 아바타셉트(Orencia[®]), "항-IL-6" 제제, 예컨대, 토실리주맵(Actemra[®]), 디클로페낙, 코르티손, 하이알루론산(Synvisc[®] 또는 Hyalgan[®]), 단클론성 항체, 예컨대, 타네주맵, 항응고제, 예컨대, 헤파린(Calciparine[®] 또는 Liquaemin[®]) 및 와파린(Coumadin[®]), 지사제, 예컨대, 다이페녹실레이트(Lomotil[®]) 및 로페라마이드(Imodium[®]), 담즙산 결합 제제, 예컨대, 콜레스티라민, 알로세트론(Lotronex[®]), 루비프로스톤(Amitiza[®]), 완하제, 예컨대, 마그네시아 유제, 폴리에틸렌 콜리콜(MiraLax[®]), Dulcolax[®], Correctol[®] 및 Senokot[®], 항콜린성 또는 진경제, 예컨대, 다이사이클로민(Bentyl[®]), Singulair[®], 베타-2 작용제, 예컨대, 알부테롤(Ventolin[®] HFA, Proventil[®] HFA), 레발부테롤(Xopenex[®]), 메타프로테레놀(Alupent[®]), 필부테롤 아세테이트(Maxair[®]), 황산테르부탈린(Brethaire[®]), 살메테롤 지나포산염(Serevent[®]) 및 포르모테롤(Foradil[®]), 항콜린성 제제, 예컨대, 이프라트로프 브로마이드(Atrovent[®]) 및 티오토로프(Spiriva[®]), 흡입 코르티코스테로이드, 예컨대, 다이프로피온산베클로메타손(Beclovent[®], Qvar[®] 및 Vanceril[®]), 트라이암시놀론 아세토나이드(Azmacort[®]), 모메타손(Asthmanex[®]), 부데소나이드(Pulmocort[®]) 및 플루니솔라이드(Aerobid[®]), Afviar[®], Symbicort[®], Dulera[®], 크로몰린 나트륨(Intal[®]), 메틸잔틴, 예컨대, 테오필린(Theo-Dur[®], Theolair[®], Slo-bid[®], Uniphyll[®], Theo-24[®]) 및 아미노필린, IgE 항체, 예컨대, 오말리주맵(Xolair[®]), 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제, 예컨대, 지도부딘(Retrovir[®]), 아바카비어(Ziagen[®]), 아바카비어/라미부딘(Epizicom[®]), 아바카비어/라미부딘/지도부딘(Trizivir[®]), 디다노신(Videx[®]), 엠트리시타빈(Emtriva[®]), 라미부딘(Epivir[®]), 라미부딘/지도부딘(Combivir[®]), 스타부딘(Zerit[®]) 및 잘시타빈(Hivid[®]), 비뉴클레오사이드 역전사효소 저해제, 예컨대, 텔라비르딘(Rescriptor[®]), 에파비렌즈(Sustiva[®]), 네비라핀(Viramune[®]) 및 에트라비린(Intelence[®]), 뉴클레오타이드 역전사효소 저해제, 예컨대, 테노포비어(Viread[®]), 프로테아제 저해제, 예컨대, 암프레나비어(Agenerase[®]), 아타자나비어(Reyataz[®]), 다루나비어(Prezista[®]), 포스암프레나비어(Lexiva[®]), 인디나비어(Crixivan[®]), 로피나비어 및 리토나비어(Kaletra[®]), 넬피나비어(Viracept[®]), 리토나비어(Norvir[®]), 사퀴나비어(Fortovase[®] 또는 Invirase[®]), 및 티프라나비어(Aptivus[®]), 진입 저해제, 예컨대, 엔푸비르타이드(Fuzeon[®]) 및 마라비록(Selzentry[®]), 인테그라제 저해제, 예컨대, 칼테그라비어(Isentress[®]), 독소루비신(Hydrodaunorubicin[®]), 빈크리스틴(Oncovin[®]), 보르테조밋(Velcade[®]), 및 레날리도마이드(Revlimid[®])와 조합된 텍사메타손(Decadron[®]), 항-IL36 제제, 예컨대, BI655130, 다이하이드로오로테이트 탈수소효소 저해제, 예컨대, IMU-838, 항-OX40 제제, 예컨대, KHK-4083, 마이크로바이옴 제제, 예컨대, RBX2660, SER-287, 협범위 키나제 저해제, 예컨대, TOP-1288, 항-CD40 제제, 예컨대, BI-655064 및 FFP-104, 구아닐레이트 사이클라제 작용제, 예컨대, 돌카나타이드, 스팅고신 키나제 저해제, 예컨대, 오파가닙, 항-IL-12/IL-23 제제, 예컨대, AK-101, 유비퀴틴 단백질 리가제 복합 저해제, 예컨대, BBT-

401, 스펡고신 수용체 조절제, 예컨대, BMS-986166, P38MAPK/PDE4 저해제, 예컨대, CBS-3595, CCR9 길항제, 예컨대, CCX-507, FimH 길항제, 예컨대, EB-8018, HIF-PH 저해제, 예컨대, FG-6874, HIF-1 α 안정제, 예컨대, GB-004, MAP3K8 단백질 저해제, 예컨대, GS-4875, LAG-3 항체, 예컨대, GSK-2831781, RIP2 키나제 저해제, 예컨대, GSK-2983559, 파네소이드 X 수용체 작용제, 예컨대, MET-409, CCK2 길항제, 예컨대, PNB-001, IL-23 수용체 길항제, 예컨대, PTG-200, 퓨린성 P2X7 수용체 길항제, 예컨대, SGM-1019, PDE4 저해제, 예컨대, 아프레밀라스트, ICAM-1 저해제, 예컨대, 알리카포르센 나트륨, 항-IL23 제제, 예컨대, 구셀쿠맙, 브라지쿠맙 및 미르키주맙, 항-IL-15 제제, 예컨대, AMG-714, TYK-2 저해제, 예컨대, BMS-986165, NK 세포 활성화제, 예컨대, CNDO-201, RIP-1 키나제 저해제, 예컨대, GSK-2982772, 항-NKGD2 제제, 예컨대, JNJ-4500, CXCL-10 항체, 예컨대, JT-02, IL-22 수용체 작용제, 예컨대, RG-7880, GATA-3 길항제, 예컨대, SB-012 및 집락자극인자-1 수용체 저해제, 예컨대, 에디코티닙으로부터 선택된다.

[0593] 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 펜톡시필린, 프로펜토필린, 토르바필린, 사이클로스포린, 메토크세이트, 타목시펜, 포스콜린 및 이의 유사체, 타르 유도체, 스테로이드, 비타민 A 및 이의 유도체, 비타민 D 및 이의 유도체, 사이토카인, 케모카인, 줄기세포 성장인자, 림포톡신, 조혈인자, 집락자극인자(CSF), 에리스로포이에틴, 트롬보포이에틴, 종양 괴사인자- α (TNF), TNF- Θ , 과립구-집락자극인자(G-CSF), 과립구 대식세포-집락자극인자(GM-CSF), 인터페론- α , 인터페론- β , 인터페론- γ , 인터페론- λ , "S1 인자"로 지정된 줄기세포 성장인자, 인간 성장 호르몬, N-메티오닐 인간 성장 호르몬, 소 성장 호르몬, 부갑상선 호르몬, 티록신, 인슐린, 프로인슐린, r 텔락신, 프로텔락신, 난포 자극 호르몬(FSH), 갑상선 자극 호르몬(TSH), 황체형성 호르몬(LH), 간 성장인자, 프로스타글란딘, 섬유모세포 성장인자, 프로락틴, 태반성 락토겐, OB 단백질, 물리관-저해 물질(mullerian-inhibiting substance), 마우스 성선자극호르몬-연관 펩타이드, 인히빈, 액틴, 혈관 내피 성장인자, 인테그린, NGF- β , 혈소판-성장인자, TGF- α , TGF- β , 인슐린 유사 성장인자-I, 인슐린 유사 성장인자-II, 대식세포-CSF (M-CSF), IL-1, IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-21, IL-25, LIF, FLT-3, 안지오테닌, 트롬보스폰딘, 엔도스타틴 또는 림포톡신이다.

[0594] 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 본 명세서에서 제공되는 제2 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 본 명세서에서 제공되는 제2 화합물이다.

[0595] 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 스타부딘, 이의 전구약물, 또는 전술한 어느 하나의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 스타부딘, 스타피딘, 또는 전술한 어느 하나의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 스타부딘 또는 스타피딘이다.

[0596] 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어, 이의 전구약물, 또는 전술한 어느 하나의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어, 테노포비어 알라페나마이드, 테노포비어 아미부페나마이드, 테노포비어 디소프록실, 또는 테노포비어 엑살리텍스; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어, 테노포비어 알라페나마이드, 테노포비어 아미부페나마이드, 테노포비어 디소프록실 또는 테노포비어 엑살리텍스이다.

[0597] 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 알라페나마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 알라페나마이드이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 아미부페나마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 아미부페나마이드이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 디소프록실 또는 이의 퓨마레이트, 석시네이트, 말레이트, 오로테이트, 아스파테이트 또는 포스페이트 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 디소프록실, 또는 이의 퓨마레이트, 석시네이트 또는 말레이트 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 디소프록실이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 엑살리텍스 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 엑살리텍스, 또는 이의 칼륨염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 엑살리텍스이다.

[0598] 소정의 실시형태에서, 방법은 대상체에게 제3 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 소정의 실시형태에서, 방법은 대상체에게 제4 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 소정의 실시형태에서, 방법은 대상체에게 제5 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0599] 소정의 실시형태에서, 제3 치료제는 위에서 기재된 제2 치료제 중 하나이다. 소정의 실시형태에서, 제4 치료제

는 위에서 기재된 제2 치료제 중 하나이다. 소정의 실시형태에서, 제5 치료제는 위에서 기재된 제2 치료제 중 하나이다.

[0600] 바이러스 감염

[0601] 본 개시내용의 또 다른 양상은 환자의 바이러스 감염인 면역 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은, 바이러스 감염인 면역 장애를 치료하기 위하여, 치료를 필요로 하는 대상체에게 (i) 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 (ii) 제2 치료제를 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 면역 장애는 인플루엔자 바이러스 감염 이외의 바이러스 감염이다.

[0602] 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 항-HIV 제제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제(NRTI), 비-뉴클레오사이드 역전사효소 저해제, 프로테아제 저해제, 또는 융합 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 3TC(라미부딘), AZT(지도부딘), (-)-FTC, ddI(디다노신), ddC(잘시타빈), 아바카비어(ABC), 테노포비어(PMPA), D-D4FC(레베르세트), D4T(스타부딘), 라시비어, L-FddC, L-FD4C, NVP(네비라핀), DLV(텔라비르딘), EFV(에파비렌즈), SQVM(사퀴나비어 메실레이트), RTV(리토나비어), IDV(인디나비어), SQV(사퀴나비어), NFV(넬피나비어), APV(암프레나비어), LPV(로피나비어) 또는 융합 저해제 T20이다.

[0603] 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 ddC, 아바카비어, ddI, ddA, 3TC, AZT, D4T, FTC, FddC, Fd4C, 아타자나비어, 아데포비어 디피복실, 테노포비어 디소프록실, 엔테카비어, 인디나비어, KHI-227.2-[3-[3-(S)-[[[테트라하이드로퓨란일옥시]카보닐]아미노]-4-페닐-2(R)-하이드록시부틸]]-N-(1,1-다이메틸에틸)테카하이드로-3-아이소퀴놀린카복사아마이드, VB-11,328, KNI-174, Val-Val-Sta, CPG53820, HOEt-N2 아자-펩타이드 동배체, 2,5-다이아미노-N,N'-비스(N-벤질옥시카보닐루엘일)-1,6-다이페닐-3(S),4(S)-핵산다이올 BzOCValPhe[diCHOH(SS)PheValBzOC, 2,5,-다이아미노-N,N'-비스(N-벤질옥시카보닐루엘일)-1,6-다이페닐-3(R),4(R)-핵산다이올 BzOCValPhe[diCHOH(RR)PheValBzOC, [비스(SATE)ddAMP], BILA 2186 BS, 아제네라제(Agenerase), A-98881, A-83962, A-80987, (2-나프탈카보닐)Asn[데카보닐Phe-하이드록시에틸]ProOtert부틸, A-81525, XM323, 티프라나비어, SDZ PRI 053, SD146, 텔리나비어, (R)2QuinCOAsnPhe[CHOHCH2]PipCONHtBu, 사퀴나비어, R-87366, DMP 460, L685,434, L685,434-OEtNMe2, L689,502, 라시나비어, 알루비란 P9941, 팔리나비어 또는 페니실린이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 ddC, 아바카비어, ddI, ddA, 3TC, AZT, D4T, FTC, FddC 또는 Fd4C이다.

[0604] 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어, 이의 전구약물, 또는 전술한 어느 하나의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어, 테노포비어 알라페나마이드, 테노포비어 아미부페나마이드, 테노포비어 디소프록실 또는 테노포비어 엑살리텍스; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어, 테노포비어 알라페나마이드, 테노포비어 아미부페나마이드, 테노포비어 디소프록실 또는 테노포비어 엑살리텍스이다.

[0605] 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 알라페나마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 알라페나마이드이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 아미부페나마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 아미부페나마이드이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 디소프록실 또는 이의 퓨마레이트, 석시네이트, 말레이트, 오로테이트, 아스파테이트 또는 포스페이트 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 디소프록실 또는 이의 퓨마레이트, 석시네이트 또는 말레이트 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 디소프록실이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 엑살리텍스, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 엑살리텍스, 또는 이의 칼륨염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 엑살리텍스이다.

[0606] 소정의 실시형태에서, 방법은 대상체에게 제3 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 소정의 실시형태에서, 방법은 대상체에게 제4 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 소정의 실시형태에서, 방법은 대상체에게 제5 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0607] 소정의 실시형태에서, 제3 치료제는 위에서 기재된 제2 치료제 중 하나이다. 소정의 실시형태에서, 제4 치료제는 위에서 기재된 제2 치료제 중 하나이다. 소정의 실시형태에서, 제5 치료제는 위에서 기재된 제2 치료제 중 하나이다.

- [0608] **신경장애**
- [0609] 본 개시내용의 또 다른 양상은 환자의 신경장애를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은, 신경장애를 치료하기 위하여, 치료를 필요로 하는 대상체에게 (i) 치료적 유효량의 표 1 또는 표 2로부터 선택된 화합물을 포함하는 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 (ii) 제2 치료제를 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 방법은, 신경장애를 치료하기 위하여, 치료를 필요로 하는 대상체에게 (i) 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 (ii) 제2 치료제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0610] 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 도파민성 치료제, 콜린스테아라제 저해제, 항정신병약, 뇌심부 자극(예를 들어, 전진(tremor) 및 운동 장애를 중지시키기 위한), 탈루졸, 카페인 A2A 수용체 길항제, 프라미펙솔 또는 라사길린이다.
- [0611] 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 본 명세서에서 제공되는 제2 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 본 명세서에서 제공되는 제2 화합물이다.
- [0612] 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 스타부딘, 이의 전구약물, 또는 전술한 어느 하나의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 스타부딘, 스타파딘, 또는 전술한 어느 하나의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 스타부딘 또는 스타파딘이다.
- [0613] 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어, 이의 전구약물, 또는 전술한 어느 하나의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어, 테노포비어 알라페나마이드, 테노포비어 아미부페나마이드, 테노포비어 디소프록실 또는 테노포비어 엑살리텍스; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어, 테노포비어 알라페나마이드, 테노포비어 아미부페나마이드, 테노포비어 디소프록실 또는 테노포비어 엑살리텍스이다.
- [0614] 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 알라페나마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 알라페나마이드이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 아미부페나마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 아미부페나마이드이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 디소프록실 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 디소프록실 또는 이의 푸마레이트, 석시네이트, 말레이트, 오로테이트, 아스파테이트 또는 포스페이트 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 디소프록실 또는 이의 푸마레이트, 석시네이트 또는 말레이트 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 디소프록실이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 엑살리텍스 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 엑살리텍스 또는 이의 칼륨염이다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 테노포비어 엑살리텍스이다.
- [0615] 소정의 실시형태에서, 방법은 대상체에게 제3 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 소정의 실시형태에서, 방법은 대상체에게 제4 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다. 소정의 실시형태에서, 방법은 대상체에게 제5 치료제를 투여하는 단계를 더 포함한다.
- [0616] 소정의 실시형태에서, 제3 치료제는 위에서 기재된 제2 치료제 중 하나이다. 소정의 실시형태에서, 제4 치료제는 위에서 기재된 제2 치료제 중 하나이다. 소정의 실시형태에서, 제5 치료제는 위에서 기재된 제2 치료제 중 하나이다.
- [0617] **V. 약제학적 조성물 및 투여 고려사항**
- [0618] 위에서 나타난 바와 같이, 본 발명은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 애주번트 및/또는 비히클과 함께 제형화된, 치료적 유효량의 위에서 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 약제학적 조성물은 고체 또는 액체 형태로 투여하기 위해 특별히 제형화될 수 있으며, 하기에 적합한 것들을 포함한다: (1) 경구 투여, 예를 들어, 드렌치(수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들어, 캡슐, 설하 및 전신 흡수를 위해 표적화된 것들, 볼루스(bolus), 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트; (2) 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액 또는 서방성 제형으로서, 예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막의 주사에 의한 비경구 투여; (3) 예를 들면, 크림, 연고, 또는 피부에 적용되는 제어-방출 패치 또는 분무로서의 국소 적용; (4) 예를 들어, 페서리(pessary), 크림 또는 폼(foam)으로서의 질내 또는 직장내; (5) 설하; (6) 안구

내; (7) 경피; 또는 (8) 비강.

- [0619] 소정의 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물) 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물), 추가의 치료제(예를 들어, 섹션 IV에 기재된 화합물) 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0620] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 어구 "치료적 유효량"은 임의의 의료 치료에 적용 가능한 합리적인 유익/유해비로 동물의 적어도 세포의 하위 집단에서 일부 목적하는 치료적 효과를 생성하는 데 효과적인 본 발명의 화합물을 포함하는 화합물, 물질 또는 조성물의 양을 의미한다.
- [0621] 어구 "약제학적으로 허용 가능한"은 건전한 의료 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉해서 사용하는 데 적합하고, 합리적인 유익/유해비에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본 명세서에서 이용된다.
- [0622] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대, 라우릴황산나트륨 및 스테아르산마그네슘뿐만 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향료 및 향미제, 보존제 및 항산화제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.
- [0623] 약제학적으로 허용 가능한 항산화제의 예는 다음을 포함한다: (1) 수용성 항산화제, 예컨대, 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성 항산화제, 예컨대, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속-킬레이트제, 예컨대, 시트르산, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등.
- [0624] 본 발명의 제형은 경구, 비강, 국소(흡착 및 설하 포함), 직장, 질 및/또는 비경구 투여에 적합한 것들을 포함한다. 제형은 단위 투약량 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위하여 담체 물질과 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료 중인 숙주, 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투여 형태를 생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 내는 화합물의 해당량일 것이다. 일반적으로, 일백 퍼센트 중에서, 이 양은 활성 성분의 약 0.1 퍼센트 내지 약 99 퍼센트, 바람직하게는, 약 5퍼센트 내지 약 70 퍼센트, 가장 바람직하게는 약 10 퍼센트 내지 약 30 퍼센트의 범위일 것이다.
- [0625] 이러한 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은 본 발명의 화합물을 담체, 및 선택적으로 1종 이상의 보조 성분과 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 발명의 화합물을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다를 균일하게 친밀하게 회합시키고, 이어서, 필요 시, 생성물을 정형화함으로써 제조된다.
- [0626] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 캡슐, 카시에(cachet), 환제, 정제, 로젠지(착향 기제, 통상 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스를 이용함), 분말, 과립제의 형태로, 또는 용액 또는 수성 또는 비수성 액체 중의 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수형 액체 에멀션으로서, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로서, 또는 캔디로서(비활성 기제, 예컨대, 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아를 이용) 및/또는 구강 세정제 등으로서 일 수 있고, 각각은 미리 결정된 양의 본 발명의 화합물을 활성 성분으로서 함유한다. 본 발명의 조성물은 또한 볼루스, 연약, 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.
- [0627] 경구 투여용 고형 투여 형태(캡슐, 정제, 환제, 드라제, 분말, 과립, 트로키 등)에서, 활성 성분은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대, 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 다음 중 어느 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; (2) 결합제, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 습윤제, 예컨대, 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대, 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨; (5) 용해 지연제, 예컨대, 파라핀; (6) 흡수 가속화제, 예컨대, 4차 암모늄 화합물 및 계면활성제, 예컨대, 폴록사머 및 라우릴황산나트륨; (7) 습윤제, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트 및 비이온성 계면활성제; (8) 흡수제, 예컨대, 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대, 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산나트륨, 스테아르산아연, 스테아르산나트륨, 스테아르산 및 이들의 혼합물; 및 (10) 착색제; 및 (11) 제어 방출제, 예컨대, 크로스포비돈 및 에틸 셀룰로스. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 약제학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당과 같은 부형제뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-셀 젤라틴 캡슐 중의 충전제로서 사용될 수 있다.

- [0628] 정제는 선택적으로 1종 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 비활성 희석제, 보존제, 봉해제(예를 들어, 전분 글리콜산나트륨 또는 가교된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스), 표면-활성 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 제조될 수 있다.
- [0629] 당의정, 캡슐, 환제 및 과립과 같은 본 발명의 약제학적 조성물의 정제 및 기타 고체 투여 형태는 선택적으로 장용 코팅제 및 약제학적-제형 분야에서 잘 알려진 기타 코팅제와 같은 코팅제 및 셸로 제조되거나 분할선 형성될 수 있다. 또한 이들은 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위해 예를 들어 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 기타 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 마이크로스피어를 사용하여 활성 성분의 느린 방출 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은 급속 방출, 예를 들어, 냉동-건조를 위해 제형화될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해 또는 멸균수 중에서 또는 사용 직전에 일부 다른 멸균 주사용 배지에서 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입함으로써, 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 이들이 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로는 위장관의 특정 부분에서, 선택적으로는 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 봉입용 조성물의 예는 중합체 물질과 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한, 적절하다면, 위에서 기재된 부형제 중 하나 이상을 갖는 마이크로 캡슐화된 형태일 수 있다.
- [0630] 본 발명의 화합물의 경구 투여용 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용 가능한 에멀션, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 활성 성분에 부가하여, 액체 투여 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 비활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대, 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실유, 낙화생유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스터, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0631] 비활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 습윤제, 유화 및 현탁제, 감미제, 향미제, 착색제, 향료 및 보존제를 포함할 수 있다.
- [0632] 활성 화합물에 부가해서, 현탁액은, 현탁제, 예를 들어, 에톡실화 아이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스터, 미세겔결질 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트래거캔스, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0633] 직장 또는 질 투여용의 본 발명의 약제학적 조성물의 제형은, 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌제 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 1종 이상의 적절한 비자극 부형제 또는 담체와 본 발명의 1종 이상의 화합물을 혼합함으로써 제조될 수 있고 그리고 실온에서 고체이지만 체온에서 액체이고, 따라서 직장 또는 질강 내에서 용해되어 활성 화합물을 방출하는 좌제로서 제공될 수 있다.
- [0634] 질 투여에 적합한 본 발명의 제형은 또한 당업계에서 적절한 것으로 공지된 바와 같은 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 포움 또는 스프레이 제형을 포함한다.
- [0635] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여용의 투여 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 담체와, 그리고 필요할 수 있는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 멸균 조건하에 혼합될 수 있다.
- [0636] 연고, 페이스트, 크림 및 겔은, 본 발명의 활성 화합물 이외에도, 부형제, 예컨대, 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트래거캔스, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0637] 분말 및 스프레이는, 본 발명의 화합물에 부가해서, 부형제, 예컨대, 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리마이드 분말, 또는 이러한 물질들의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 추가적으로 관습적 추진제, 예컨대, 클로로플루오로탄화수소 및 휘발성 비치환 탄화수소, 예컨대, 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.
- [0638] 경피 패치는 신체에 본 발명의 화합물의 제어된 전달을 제공하는 추가의 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적절한 매질에 용해 또는 분산시킴으로써 제조할 수 있다. 흡수 촉진제를 사용하여 피부를 투과하는 화합물의 양을 증가시킬 수도 있다. 이러한 유동 속도는 속도 제어막을 제공하거나 또는 중합체 매트릭스 또는 겔

에서 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

- [0639] 안과용 제형, 안 연고, 분말, 용액 등은 또한 본 발명의 범위 내인 것으로 상정된다.
- [0640] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은, 사용 바로 전에 무균 주사용 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있고, 당, 알코올, 항산화제, 완충제, 세균발육저지제, 제형이 의도되는 수혜자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질 또는 현탁제 또는 증점제를 함유할 수 있는, 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 무균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀션, 또는 무균 분말과 조합하여 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함한다.
- [0641] 본 발명의 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대, 올리브유, 및 주사 가능한 유기 에스터, 예컨대, 에틸 올레에이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산물의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0642] 이들 조성물은 또한 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 애주번트를 함유할 수 있다. 미생물의 작용 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 조성물에 등장화제, 예컨대, 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 추가로, 주사용 약제학적 형태의 장기간 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제의 포함에 의해 초래될 수 있다.
- [0643] 일부 경우에, 약물의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육 내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 이어서, 약물의 흡수율은 용해 속도에 좌우되고, 이어서, 결정 크기 및 결정형에 좌우될 수 있다. 대안적으로, 약물을 유성 부형제에 용해 또는 현탁시킴으로써, 비경구 투여용 약물 형태의 흡수 지연이 달성된다.
- [0644] 주사용 데포 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체 중에 대상 화합물의 마이크로캡슐 기질을 형성함으로써 제조된다. 약물 내 중합체의 비 및 사용된 특정 중합체의 속성에 따라서, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 기타 생분해성 중합체의 예는 폴리(오쏘에스터) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 주사 가능한 데포 제형은 약물을 제조직에 적합한 리포솜 또는 마이크로에멀션 내에 봉입시킴으로써 제조된다.
- [0645] 본 발명의 화합물은 약물로서 인간 및 동물에게 투여된 경우, 그 자체로 또는 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합하여 0.1 내지 99%(더욱 바람직하게는 10 내지 30%)의 활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0646] 본 발명의 제제는 경구, 비경구, 국소 또는 직장으로 제공될 수 있다. 이는 물론 각 투여 경로에 적합한 형태로 제공된다. 예를 들어, 이는 주사, 주입 또는 흡입에 의한 주사, 흡입, 아이 로션, 연고, 좌제 등의 투여에 의해 정제 또는 캡슐 형태로; 로션 또는 연고에 의해 국소로; 그리고 좌제에 의해 직장투여된다. 경구 투여가 바람직하다.
- [0647] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 어구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여된"은 보통 주사에 의한 장용 및 국소 투여 이외의 투여방식을 의미하며, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 낭내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 기관경, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척추내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0648] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 어구 "전신 투여," "전신으로 투여된", "말초 투여" 및 "말초에 투여된"은, 화합물, 약물 또는 기타 물질을 중추 신경계에 직접 투여하는 것 이외의 방법으로 환자의 시스템에 진입하여 대사 및 기타 유사한 과정, 예컨대, 피하 투여의 대상이 되도록 투여하는 것을 의미한다.
- [0649] 이들 화합물은 구강, 비강, 예를 들어, 스프레이, 직장, 질내, 비경구, 기관내 및 국소에 의한, 분말, 연고 또는 점적제에 의해, 협측 및 설하 투여를 포함하는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 요법을 위해 인간 및 다른 동물에게 투여될 수 있다.
- [0650] 선택된 투여 경로에 관계없이, 적합한 수화된 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화합물 및/또는 본 발명의 약제학적 조성물은 당업자에게 공지된 통상적인 방법에 의해 약제학적으로 허용 가능한 투여 형태로 제형화된다.
- [0651] 본 발명의 약제학적 조성물에서 활성 성분의 실제의 투여량 수준은, 환자에게 독성 없이, 특정 환자, 조성물 및

투여 방식에 대한 원하는 치료적 반응을 달성하기에 효과적인 활성 성분의 양을 얻도록 변화될 수 있다.

[0652] 선택된 투여 수준은, 사용되는 본 발명의 특정 화합물, 또는 이의 에스터, 염 또는 아마이드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용 중인 특정 화합물의 배설 또는 대사 속도, 치료 기간, 이용되는 특정 화합물과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료 중인 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 일반적인 건강 및 이전의 병력, 그리고 의학 분야에서 충분히 공지된 유사한 인자들을 포함하는 다양한 인자에 따라 좌우될 것이다.

[0653] 당업계에서 통상의 기술을 가진 의사 또는 수의사라면, 필요한 약제학적 조성물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 원하는 치료 효과를 달성하고 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 서서히 증가시키기 위해 필요한 것보다 더 낮은 수준으로 약제학적 조성물에서 사용되는 본 발명의 화합물의 투여를 개시할 수 있었다.

[0654] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 적합한 일일 용량은 치료 효과를 내는 데 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 위에서 기재된 인자에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 화합물은 약 0.01 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 보다 바람직하게는 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 더욱더 바람직하게는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg로 투여된다. 본 명세서에 기재된 화합물이 다른 제제와 (예를 들어, 감작제로서) 공동투여될 때, 유효량은 제제가 단독으로 이용될 때보다 적을 수 있다.

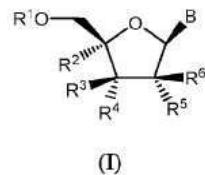
[0655] 원하는 경우, 활성 화합물의 효과적인 일일 용량은, 선택적으로 단위 투여 형태로, 하루를 통하여 적절한 간격으로 나누어서 2, 3, 4, 5, 6회 또는 그 이상의 하위 용량으로서 투여될 수 있다. 바람직한 투여량은 하루 한번 투여이다.

[0656] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 의학적 장애의 치료를 위한 치료적 유효량으로 본 명세서에 기재된 센사부딘 또는 관련 화합물을 포함하는 단위 투여 형태(예컨대, 정제 또는 캡슐)를 제공한다.

[0657] VI. 열거된 실시형태

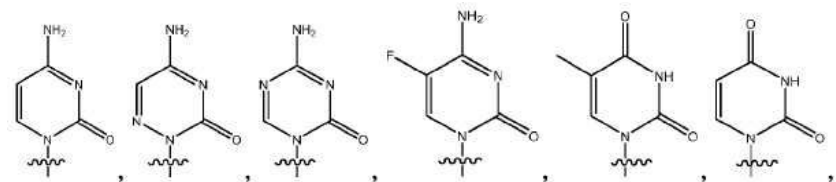
[0658] 본 발명의 추가적인 양상은 다음의 열거된 실시형태에 기재된다:

[0659] 실시형태 1. 하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

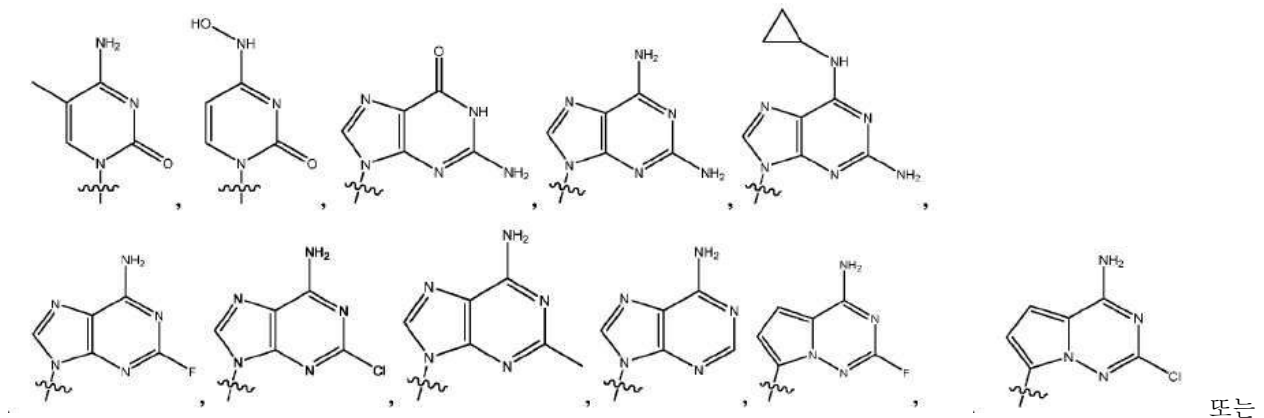


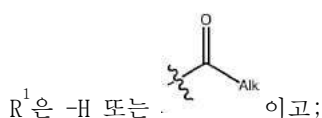
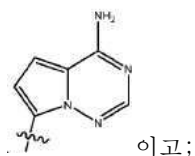
[0660] 식 중:

[0661]



[0662] B는

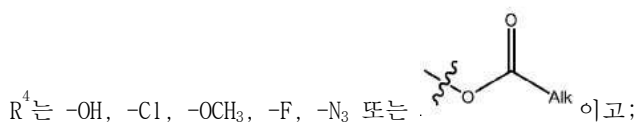




[0664] Alk는 각 경우에 대해서 독립적으로 C_2-C_6 지방족 기이고;

[0665] R^2 는 -H, C_1-C_6 지방족, C_1-C_3 할로지방족, C_1-C_3 하이드록시알킬, 사이클로프로필, -CN, $-N_3$, $-O-(C_1-C_3 \text{ 지방족})$, -F 또는 -Cl이고;

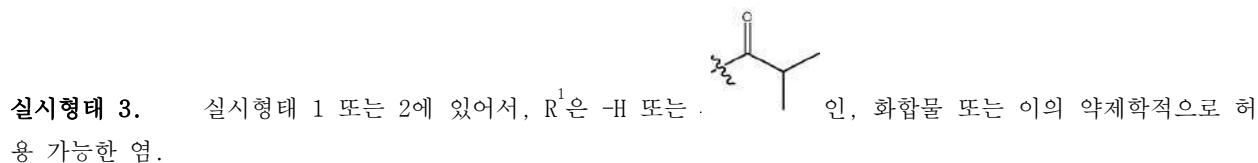
[0666] R^3 은 -H이고;



[0668] R^5 는 -H 또는 -F이고; 그리고

[0669] R^6 은 -H, -F, -Cl, C_1-C_6 지방족, C_1-C_4 할로지방족, $-O-(C_1-C_4 \text{ 지방족})$, 사이클로프로필 또는 -OH이다.

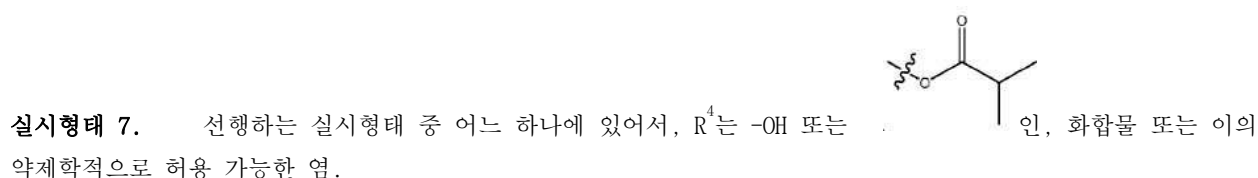
[0670] **실시형태 2.** 실시형태 1에 있어서, Alk는 각 경우에 대해서 독립적으로 에틸, 프로필, 아이소프로필, sec-부틸, tert-부틸 또는 아이소-부틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.



[0672] **실시형태 4.** 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 -H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0673] **실시형태 5.** 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, R^5 는 -H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0674] **실시형태 6.** 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 -H가 아닌, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.



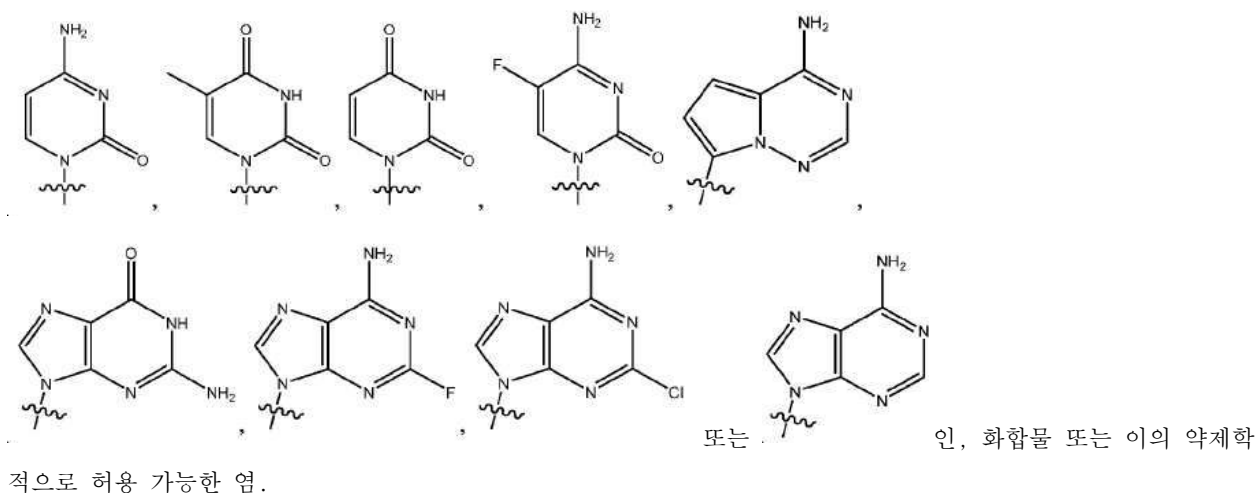
[0676] **실시형태 8.** 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, R^6 은 -H, -F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, $-CH_2F$ 또는 $-CH_2Cl$ 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0677] **실시형태 9.** 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, R^6 은 -H 또는 -F인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

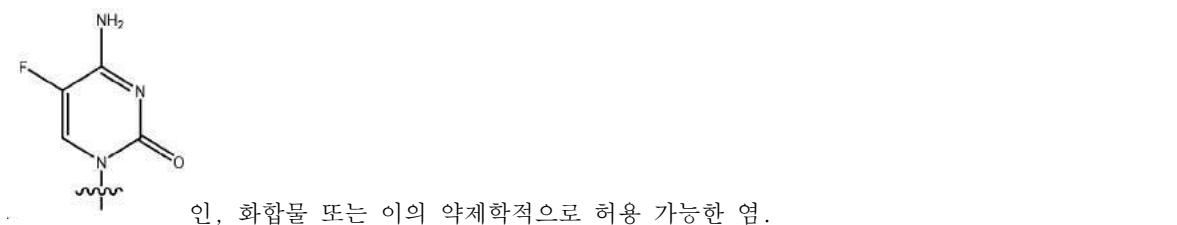
[0678] 실시형태 10. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, R^6 은 -H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0679] 실시형태 11. 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, R^6 은 -F인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0680] 실시형태 12. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, B는



[0681] 실시형태 13. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, B는



[0682] 실시형태 14. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 -CH₃, -CF₃, -N₃, -OCH₃, -CH₂Cl, -CH₂F, -CHF₂, -CHCl₂, -CHClF, -CH₂CH₃, -CH=CH₂, 사이클로프로필 또는 -C≡CH인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0683] 실시형태 15. 실시형태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 -N₃, -CH₃, -CH₂Cl, -CH₂F, -CH=CH₂ 또는 -C≡CH인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0684] 실시형태 16. 실시형태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 -CH₂Cl, -CH₂F 또는 -C≡CH인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0685] 실시형태 17. 실시형태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 -CH₂Cl 또는 -C≡CH인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0686] 실시형태 18. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, R^2 는 -CH₂Cl인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0687] 실시형태 19. 실시형태 1에 있어서,

[0688] R^4 는 -OH이고;

[0689] R^5 는 -H이고; 그리고

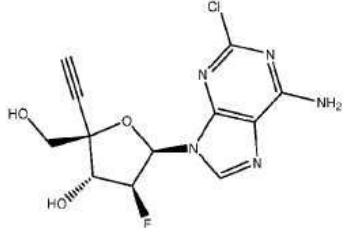
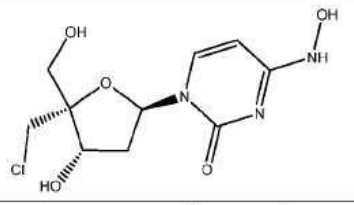
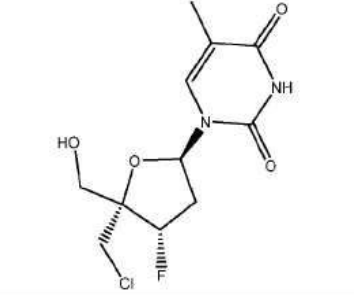
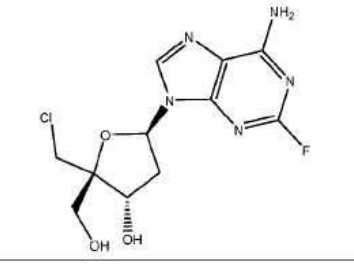
[0690] R^6 은 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0691] 실시형태 20. 실시형태 19에 있어서, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, R^2 는 $-CH_2Cl$ 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

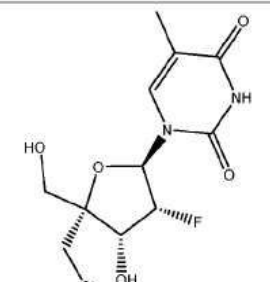
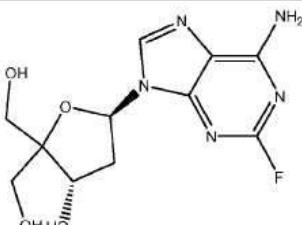
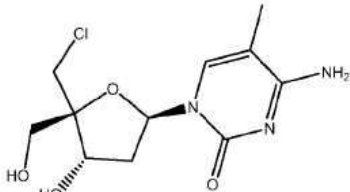
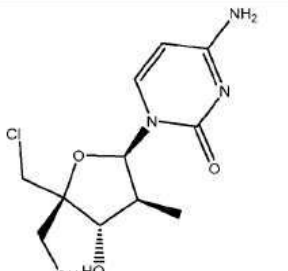
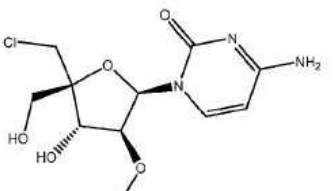
[0692] 실시형태 21. 실시형태 1에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

화합물	구조
1	
2	
3	
4	

[0693]

5	
6	
7	
8	

[0694]

9	
10	
11	
12	
13	

[0695]

14	
15	
16	
17	
18	
19	

[0696]

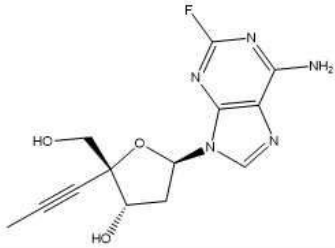
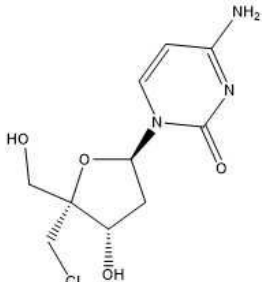
20	
21	
22	

[0697]

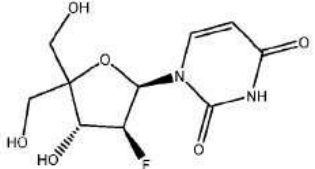
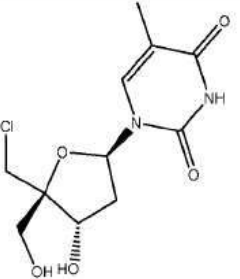
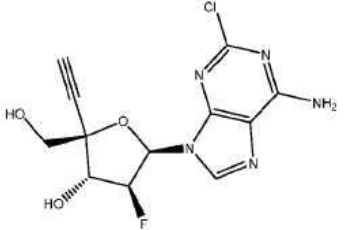
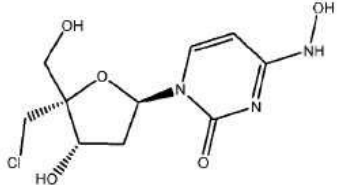
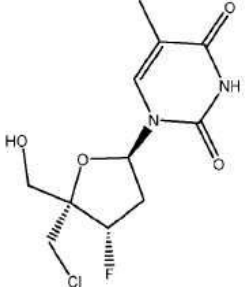
[0698]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

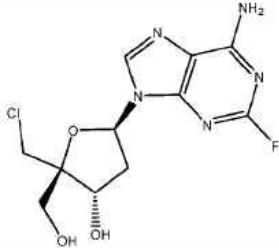
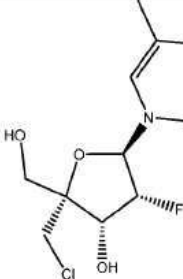
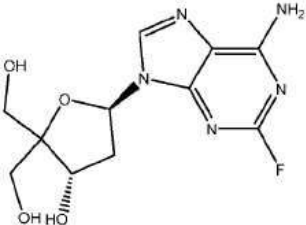
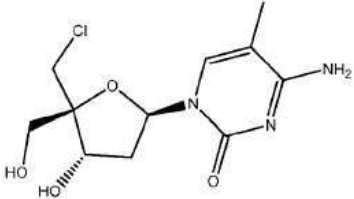
- [0699] 실시형태 22. 본 명세서에서 표 1, 1-A 또는 1-B에서의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.
- [0700] 실시형태 23. 실시형태 1 내지 21 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 담체, 부형제 및/또는 비히클을 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0701] 실시형태 24. 실시형태 22에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 담체, 부형제 및/또는 비히클을 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0702] 실시형태 25. 암, 자가면역장애 및 신경장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 치료하는 방법으로서, 장애를 치료하기 위하여, 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 실시형태 1 내지 21 중 어느 하나에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 실시형태 23의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0703] 실시형태 26. 실시형태 25에 있어서, 방법은 유효량의 추가의 치료제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0704] 실시형태 27. 자가면역장애 및 신경장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 앓고 있는 대상체에서 LINE1 역전사효소 활성을 저해하는 방법으로서, 상기 LINE1 역전사효소의 활성을 저해하기 위하여, LINE1 역전사효소를 유효량의 실시형태 1 내지 21 중 어느 하나에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 실시형태 23의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.
- [0705] 실시형태 28. 실시형태 27에 있어서, 방법은 대상체에서 HERV-K 역전사효소 활성을 저해하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0706] 실시형태 29. 자가면역장애 및 신경장애로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 앓고 있는 대상체에서 HERV-K 역전사효소 활성을 저해하는 방법으로서, 상기 HERV-K 역전사효소의 활성을 저해하기 위하여, HERV-K 역전사효소를 유효량의 실시형태 1 내지 21 중 어느 하나에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 실시형태 23의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.
- [0707] 실시형태 30. 실시형태 25 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

화합물	구조
1	
2	

[0708]

3	
4	
5	
6	
7	

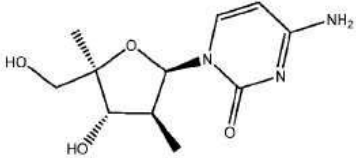
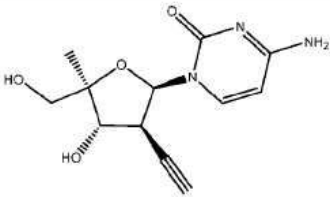
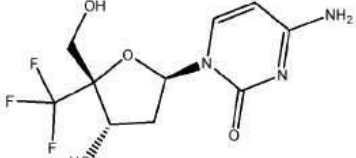
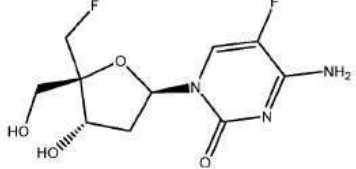
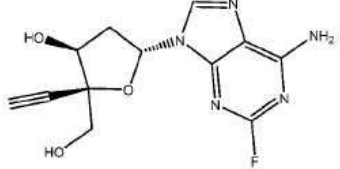
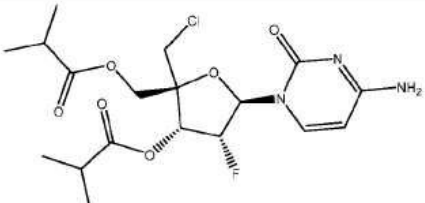
[0709]

8	
9	
10	
11	
12	

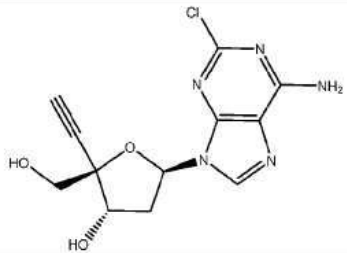
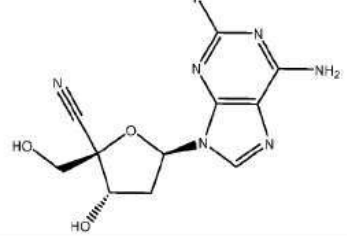
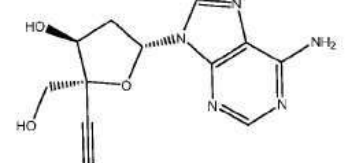
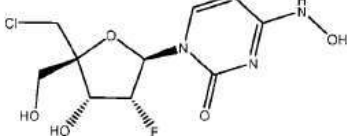
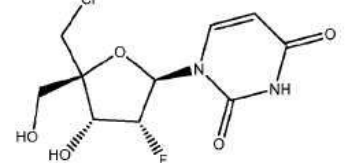
[0710]

13	
14	
15	
16	
17	
18	

[0711]

19	
20	
21	
22	
23	
24	

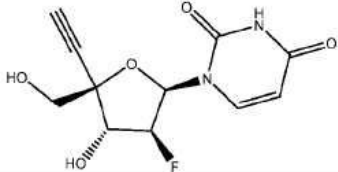
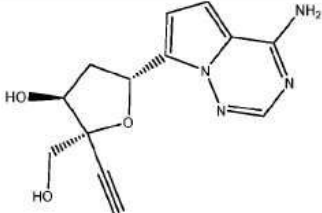
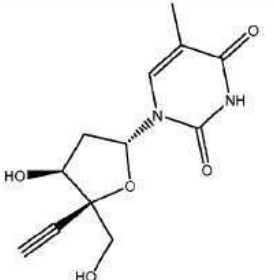
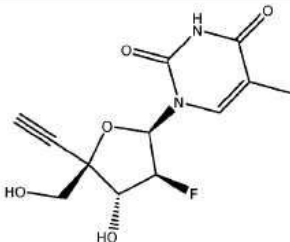
[0712]

25	
26	
27	
28	
29	

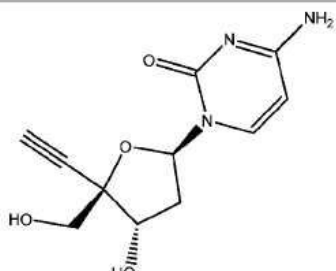
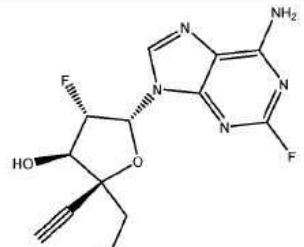
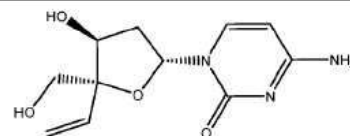
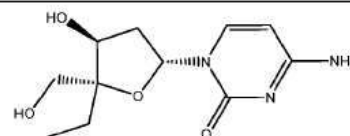
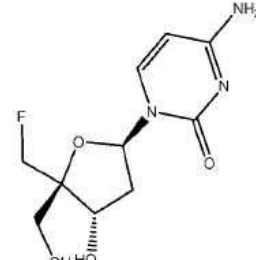
[0713]

30	
31	
32	
33	
34	
35	

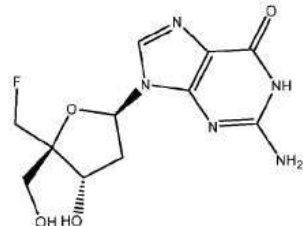
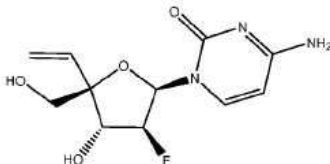
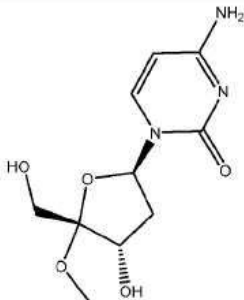
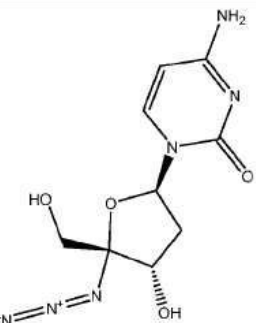
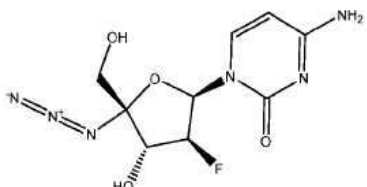
[0714]

36	
37	
38	
39	
40	

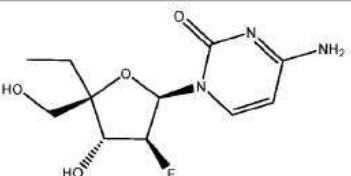
[0715]

41	
42	
43	
44	
45	

[0716]

46	
47	
48	
49	
50	

[0717]

51	

[0718]

[0719]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0720]

실시형태 31. 실시형태 25 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 장애는 암인, 방법.

[0721]

실시형태 32. 실시형태 31에 있어서, 암은 유방암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 전립선암, 고환암, 폐암, 백혈병, 두경부암, 구강암, 식도암, 위암, 담관암, 담낭암, 방광암, 요로암, 결장암, 직장암, 갑상선암, 췌장암, 신장암, 간암, 뇌암, 피부암 또는 안구암인, 방법.

[0722]

실시형태 33. 실시형태 25 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 장애는 자가면역장애인, 방법.

[0723]

실시형태 34. 실시형태 33에 있어서, 자가면역장애는 아이카디-쿠티에레스 증후군, 류머티스성 관절염,

건선, 전신성 홍반 루푸스(SLE), 피부 홍반 루푸스(CLE), 이식편대숙주질환, 경피증, 제I형 당뇨병, 피부근육염, 염증성 장질환, 궤양성 결장염, 크론병, 혈관염 및 쇼그렌 증후군으로부터 선택되는, 방법.

[0724] 실시형태 35. 실시형태 25 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 장애는 신경장애인, 방법.

[0725] 실시형태 36. 실시형태 35에 있어서, 신경장애는 알츠하이머병, 근위축성 측색경화증(ALS), 다발성 경화증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 말초 신경병증, 연령 관련 황반변성, 크로이츠펠트-야콥병, 뇌졸중, 프라이온병, 전두측두엽성 치매, 픽병, 진행성 핵상마비, 척수소뇌성 실조증, 루이소체병, 치매, 다계통 위축증, 뇌전증, 양극성 장애, 조현병, 불안장애 또는 주요 우울증인, 방법.

[0726] 실시형태 37. 실시형태 25 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 (i) LINE1 RNA, LINE1 ORF1 폴리펩타이드 및/또는 LINE1 ORF2 폴리펩타이드의 상승된 발현; 및/또는 (ii) LINE1 역전사효소의 상승된 활성을 갖는, 방법.

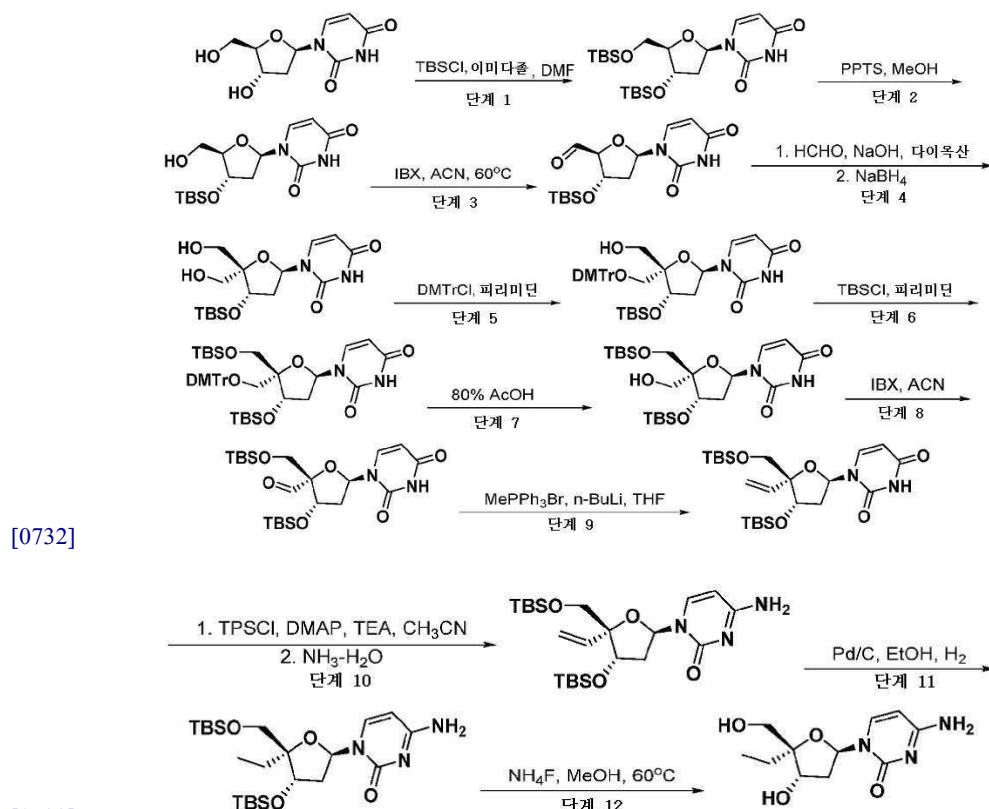
[0727] 실시형태 38. 실시형태 25 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 (i) HERV-K RNA의 발현 및/또는 (ii) HERV-K 역전사효소의 활성을 갖는, 방법.

[0728] 실시형태 39. 실시형태 25 내지 38, 대상체는 인간인, 방법.

[0729] 실시예

[0730] 이제 일반적으로 기재되는 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 더 쉽게 이해될 것이며, 이는 단지 본 발명의 소정 양상 및 실시형태의 예시 목적을 위해 포함되며, 본 발명을 제한하려는 것은 아니다. 본 명세서에 기재된 출발 물질은 상업적 공급원으로부터 얻어질 수 있거나, 당업자에게 공지된 변형을 사용하여 상업적으로 입수 가능한 물질로부터 용이하게 제조될 수 있다.

[0731] 실시예 1 - 화합물 44의 합성: 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-에틸-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온



[0733]

[0734] 단계 1: 피리딘(500mL) 중 2'-데옥시유리딘(50g, 219.1) 및 이미다졸(149.1g, 2191.0 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(99.1g, 657.3 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 80°C에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이 혼합물을 실온으로 여과시키고, EA로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 고체를 여과해내고, 여과액을 합하고, 농축시켜 1-

1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(98g, 215 mmol, 조질물(crude))을 연황색 오일로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 457 (M+H⁺).

[0735]

단계 2: 메탄올(500mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(90g, 197.1 mmol)의 교반 용액에 PPTS(74.3g, 295.5 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 35℃에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EA로 희석시키고, 시트르산의 수성 용액 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 고체를 여과해내고, 여과액을 합해서 감압하에 농축시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(65 g, 190 mmol, 조질물)을 백색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 343 (M+H⁺).

[0736]

단계 3: CH₃CN(500mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(65g, 189.7 mmol)의 교반 용액에 IBX(159.4g, 569.4 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과해내고, 여과액을 농축시켜 (2S,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(60g, 176 mmol, 조질물)을 회백색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 341 (M+H⁺).

[0737]

단계 4: 다이옥산(500mL) 중 (2S,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(60g, 176.2 mmol) 및 포르말데하이드(26.4g, 881.1 mmol)의 교반 용액에 물(50mL) 중 NaOH(21.1g, 528.7 mmol)의 용액을 실온에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 소비되었음을 나타내었으며, 이어서 NaBH₄(20g, 528.7 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이 반응물을 수성 NH₄Cl로 반응중지시키고, EA로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 고체를 여과해내고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 메탄올/다이클로로메탄(7/93)으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(20g, 53.7 mmol, 30.47%)을 백색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 372 (M+H⁺).

[0738]

단계 5: 피리딘(200mL) 중 1-[(2R,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(20g, 53.6 mmol)의 교반 용액에 4,4'-(클로로(페닐)메틸렌) 비스(메톡시벤젠)(18g, 53.6 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 30℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이 혼합물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 생성물(ES, m/z): 675 (M+H⁺).

[0739]

단계 6: 상기 용액에 TBSCl(20g, 133.3 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 30℃에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이 혼합물을 EA로 희석시키고, 시트르산의 수성 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 고체를 여과해내고, 여과액을 합해서 감압하에 농축시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-[[비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시]메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(40g, 50.7 mmol, 조질물)을 황색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 787 (M-H⁺)⁻.

[0740]

단계 7: CH₃CN(50mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(40g, 50.6 mmol)의 교반 용액에 80% 수성 CH₃COOH(200mL)를 실온에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응물의 pH를 중탄산나트륨의 수성 용액으로 8로 조정하고, EA로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 고체를 여과해내고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 메탄올/다이클로로메탄(3/97)으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(18g,

37.0 mmol, 72.95%)을 연황색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 487 (M+H⁺).

[0741] 단계 8: 아세트나이트릴(200mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(18g, 37.0 mmol) 및 IBX(31g, 111.1 mmol)의 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과해내었다. 여과액을 합해서 감압하에 농축시켜 (2R,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(17g, 35.1 mmol, 조질물)를 백색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 485 (M+H⁺).

[0742] 단계 9: THF(200mL) 중 메틸트라이페닐포스포늄 브로마이드(37.5g, 105.2 mmol)의 교반 용액에 n-BuLi(42mL, 105.2 mmol)를 -78℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 THF(20mL) 중 (2R,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(17g, 35.1 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이 반응물을 NH₄Cl의 용액으로 반응중지시키고, EA로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 고체를 여과해내고, 여과액을 합하고, 농축시켰다. 잔사를 EA/PE(1/10)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에틸옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(15g, 31.1 mmol, 88.60%)을 회백색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 483 (M+H⁺).

[0743] 단계 10: 아세트나이트릴(200mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에틸옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(15g, 31.1 mmol) 및 DMAP(7.6g, 62.1 mmol)의 교반 용액에 TEA(9.4g, 93.2 mmol) 및 2,4,6-트리아이소프로필벤젠설포닐 클로라이드(18.7g, 62.1 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이 반응물을 NH₃·H₂O로 반응중지시켰다. 이어서 이 혼합물을 EA로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 고체를 여과해내고, 여과액을 합하고, 농축시켰다. 잔사를 메탄올/다이클로로메탄(7/93)으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에틸옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(14g, 29.1 mmol, 93.52%)을 연황색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 482 (M+H⁺).

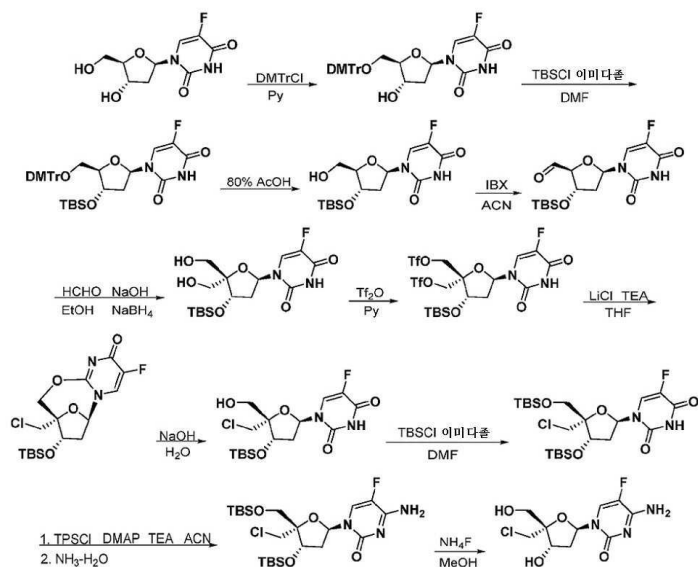
[0744] 단계 11: 메탄올(300mL) 중 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에틸옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(13g, 26.9 mmol, 1 equiv)의 교반 용액에 Pd/C(2.5g, w/w=20%)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 H₂ 분위기하에 15시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 고체를 여과해내고, 여과액을 합해서 감압하에 농축시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에틸옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(10g, 20.7 mmol, 조질물)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 484 (M+H⁺).

[0745] 단계 12: MeOH(300mL) 중 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에틸옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(7g, 14.4 mmol)의 교반 용액에 NH₄F(16.1g, 434.0 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과시키고, 여과 케이크를 MeOH로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이를 다음 조건(칼럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 7*25cm, 10 μm; 이동상 A: CO₂, 이동상 B: MeOH(0.1% 2M NH₃-MeOH); 유량: 250 mL/분; 구배: 등용매 50% B; 칼럼 온도(℃): 35; 배압(bar): 100; 파장: 220nm; RT1(분): 3.998; 샘플 용매: MeOH-분취; 주입 용적: 2mL; 가동 횟수: 30)을 사용한 분취-SFC에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-5-에틸-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(1.0023g, 3.9 mmol, 26.89%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 256 (M+H⁺), 99.1% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Shim Pack Scepter C18, 33*3.0mm, 3.0 μm; 이동상 A: 물/6.5mM NH₄HCO₃, 이동상 B: ACN; 유량: 1.200 mL/분; 구배: 1.2분에 10% B 내지 95% B, 1.80분에 95% B 내지 95% B, 1.82분에 95% B 내지 10%

B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 1.033). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 20.2 Hz, 2H), 6.08 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.23 (dt, J = 5.8, 4.1 Hz, 1H), 3.41 (h, J = 5.9, 5.4 Hz, 2H), 2.23 - 1.98 (m, 2H), 1.54 (ddq, J = 28.8, 14.5, 7.3 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0746]

실시예 2 - 화합물 14의 합성: 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온



[0747]

[0748]

단계 1: 피리딘(40mL) 중 플루오리딘(4g, 16.247 mmol)의 교반 혼합물에 1-[클로로(4-메톡시페닐)페닐메틸]-4-메톡시벤젠(6.06g, 17.872 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 석유 에터/EtOAc(10:1)로부터 재결정화시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-{비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시}메틸]-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(8g, 89.8%)을 황색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 549 ($M+H^+$).

[0749]

단계 2: DMF(200mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-{비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시}메틸]-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(11g, 20.052 mmol) 및 이미다졸(16.38g, 240.624 mmol)의 교반 혼합물에 TBSCl(12.09g, 80.208 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 2시간 동안 교반하고, 이어서, 포화 수성 NaHCO_3 의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 그 결과 1-[(2R,4S,5R)-5-{비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시}메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(11g, 82.76%)을 황색 고체로서 얻었다. 생성물(ES, m/z): 663 ($M+H^+$).

[0750]

단계 3: AcOH(80mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-{비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시}메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(8g, 12.069 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 포화 수성 NaHCO_3 의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 그 결과 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(4g, 91.94%)을 백색 고체로서 얻었다. 생성물(ES, m/z): 361 ($M+H^+$).

[0751]

단계 4: ACN(100mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(5g, 13.871 mmol)의 혼합물에 IBX(7.77g, 27.742 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 아세트나이트릴로 세척하였다. 여과액을 진공하에 농축시켰다. 그 결과 (2S,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(4.5g, 90.51%)를 황색 고체로서 얻었다. 생성물(ES,

m/z): 359 ($M+H^+$).

[0752] 단계 5: 1,4-다이옥산(50mL) 중 (2S,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(5.0g, 0.330 mmol) 및 수성 NaOH(5mL, 2M)의 교반 혼합물에 포름알데하이드(2.5mL, 37%)를 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 AcOH로 pH 7로 조정하였다. 이것에 이어서 EtOH(7.5mL) 및 NaBH₄(2.22g, 58.586 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 포화 수성 NH₄Cl의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 그 결과 1-[(2R,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(4g, 73.44%)을 백색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 391 ($M+H^+$).

[0753] 단계 6: 피리딘(8mL) 중 1-[(2R,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(800mg, 2.049 mmol)의 혼합물에 Tf₂O(1213.83mg, 4.303 mmol)를 -30℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -30℃에서 질소 분위기하에 2시간 동안 교반하고, 이어서 포화 수성 NaHCO₃의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(1.1g, 82.02%)를 황색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 655 ($M+H^+$).

[0754] 단계 7: THF(8mL) 중 [(3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(800mg, 1.222 mmol) 및 TEA(247.34mg, 2.444 mmol)의 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 상기 혼합물에 염화리튬(155.42mg, 3.666 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 추가로 2시간 동안 60℃에서 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 조질의 얻어진 혼합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. 생성물(ES, m/z): 391 ($M+H^+$).

[0755] 단계 8: 이전 단계로부터의 용액을 H₂O(8mL)로 희석시키고 나서, NaOH(245.56mg, 6.141 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 포화 수성 NH₄Cl의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(600mg, 71.70%)을 백색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 409 ($M+H^+$).

[0756] 단계 9: DMF(10mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(500mg, 1.223 mmol) 및 이미다졸(166.48mg, 2.446 mmol)의 교반 혼합물에 TBSCl(276.43mg, 1.835 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 2시간 동안 교반하고, 이어서, 포화 수성 NaHCO₃의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 그 결과 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(600mg, 93.79%)을 황색 고체로서 얻었다. 생성물(ES, m/z): 523 ($M+H^+$).

[0757] 단계 10: ACN(20mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(500mg, 0.956 mmol), DMAP(350.27mg, 2.868 mmol) 및 TEA(290.12mg, 2.868 mmol)의 교반 혼합물에 2,4,6-트리스(프로판-2-일)벤젠-1-설폰닐 클로라이드(868.31mg, 2.868 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물에 NH₃·H₂O(10.00mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 이어서 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 역상 플레

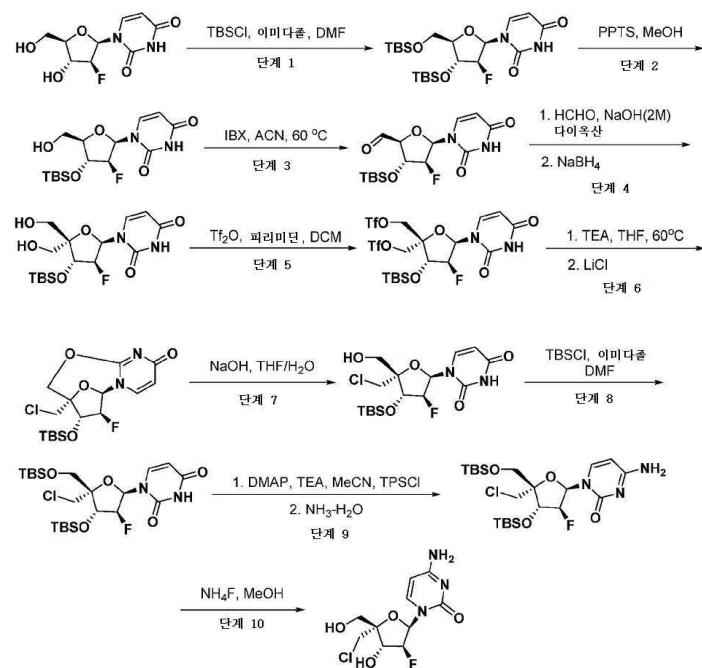
시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: 칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수증 ACN, 15분에 0% 내지 100% 구배; 검출기, UV 254nm. 그 결과 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(400mg, 80.15%)을 백색 고체로서 얻었다. 생성물(ES, m/z): 522 (M+H⁺).

[0758]

단계 11: MeOH(4mL) 중 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(400mg, 0.766 mmol)의 혼합물에 NH₄F(851.08mg, 22.980 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 에탄올로 세척하였다. 합한 여과액을 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼, XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30*150mm, 5μm; 이동상, 물(10 mmol/L NH₄HCO₃) 및 ACN(7분에 2% ACN에서 15%까지); 검출기, UV 254nm. 그 결과 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(71.4mg, 31.58%)을 백색 고체로서 얻었다. 화합물 14 (ES, m/z): 294 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.22-6.18 (m, 1H), 5.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 3.78 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 2.24-2.17 (m, 2H).

[0759]

실시예 3 - 화합물 40의 합성: 4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온



[0761]

[0762]

단계 1: DMF(500mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(60g, 243.7 mmol) 및 이미다졸(166g, 2437.1 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(110g, 731.1 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 고체를 여과해내고, 여과액을 농축시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(110g, 231.7 mmol, 조질물)을 백색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 475 (M+H⁺).

[0763]

단계 2: MeOH(500mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(110g, 231.7 mmol, 1 equiv)의 교반 용액에 PPTS(175g, 695.1 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 50℃에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료

되었음을 나타내었다. 이 혼합물을 실온으로 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 EA로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 고체를 여과해내고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 메탄올/다이클로로메탄 = 3/97로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(66g, 183.3 mmol, 79.02%)을 회백색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 361 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0764] 단계 3: CH_3CN (500mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(66g, 183.3 mmol)의 교반 용액에 IBX(47g, 166.4 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과해내고, 여과액을 농축시켜 (2S,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-플루오로옥솔란-2-카브알데하이드(60g, 167.5 mmol, 조질물)를 백색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 359 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0765] 단계 4: 다이옥산(1000mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-플루오로옥솔란-2-카브알데하이드(60g, 167.5 mmol) 및 HCHO (33g, 1089.3 mmol, 6.5 equiv)의 교반 용액에 물(50mL) 중 NaOH (20g, 502.7 mmol, 3 equiv)의 용액을 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 NaBH_4 (29g, 754.1 mmol)를 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 수성 NH_4Cl 로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EA로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH (4.9% MeOH)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(35g, 89.7 mmol, 53.55%)을 백색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 391 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0766] 단계 5: DCM (500mL) 중 1-[(2R,3S,4R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(31g, 79.4 mmol)의 교반 용액에 피리딘(31g, 396.9 mmol) 및 트리플산 무수물(49g, 174.6 mmol)을 -35℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이 혼합물을 물로 반응중지시키고, EA로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 고체를 여과해내고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 EA/PE(1/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-플루오로-2-[(트라이플루오로메탄설폰일옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(30g, 45.8 mmol, 57.05%)를 회백색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 655 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0767] 단계 6: THF(500mL) 중 [(3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-플루오로-2-[(트라이플루오로메탄설폰일옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(30g, 45.8 mmol)의 교반 용액에 TEA(46g, 458.3 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 소비되었음을 나타내었으며, 이어서 염화리튬(19g, 458.3mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였으며, LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이 혼합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 생성물(ES, m/z): 391 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0768] 단계 7: 상기 용액에 물(50mL) 중 NaOH (5.5g, 136.6 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 대부분이 소비되었음을 나타내었다. 고체를 여과해내고, 여과액을 합하고, 농축시켰다. 잔사를 EA로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 고체를 여과해내고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 메탄올/다이클로로메탄(7/93)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(클로로메틸)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(11g, 26.9 mmol, 59.07%)을 연황색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, m/z): 409 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0769] 단계 8: 다이메틸포름아마이드(200mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(클로로메틸)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(10g, 24.4 mmol) 및 이미다졸(17g, 244.5

mmol)의 교반 용액에 *t*-부틸다이메틸클로로실란(11g, 73.3 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 15시간 동안 80℃에서 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EA로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 고체를 여과해내고, 여과액을 합하고, 농축시켰다. 잔사를 메탄올/다이클로로메탄(7/93)으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-3-플루오로옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(12g, 23.0 mmol, 93.79%)을 연황색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, *m/z*): 523 (M+H⁺).

[0770]

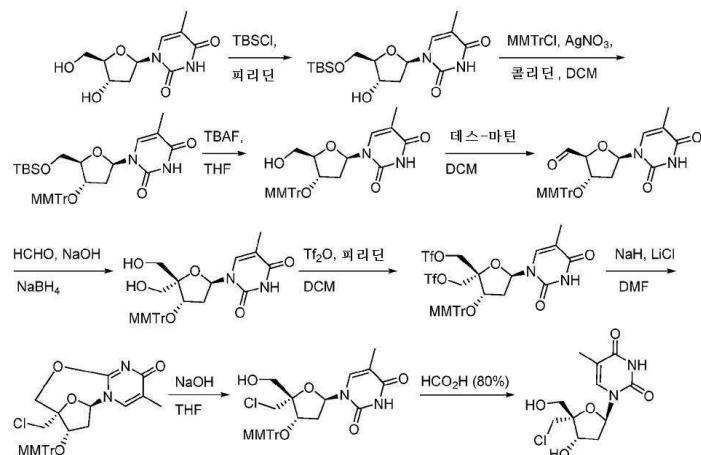
단계 9: CH₃CN(200mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-3-플루오로옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(12g, 22.9 mmol) 및 DMAP(5.6g, 45.8 mmol)의 교반 용액에 TEA(7g, 68.8 mmol) 및 2,4,6-트라이아이소프로필벤젠설포닐 클로라이드(14g, 45.8 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 40℃에서 15시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소비되었고, 이어서 NH₃·H₂O(50mL)를 서서히 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이 혼합물을 EA로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 고체를 여과해내고, 여과액을 합하고, 농축시켰다. 잔사를 메탄올/다이클로로메탄(7/93)으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-3-플루오로옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(11g, 21.1 mmol, 91.84%)을 연황색 고체로서 제공하였다. 생성물(ES, *m/z*): 522 (M+H⁺).

[0771]

단계 10: MeOH(200mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-3-플루오로옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(8g, 15.4 mmol) 및 NH₄F(17g, 461 mmol)의 혼합물을 60℃에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 고체를 여과해내고; 여과 케이크를 MeOH로 세척하였다. 여과액을 합하고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 리버스 플래시(NH₄HCO₃)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(2.5g, 8.53 mmol, 55.38%)을 백색 고체로서 제공하였다. 화합물 40 (ES, *m/z*): 294 (M+H⁺), 98.6% 순도. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.63 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 24.8 Hz, 2H), 6.25 (dd, *J* = 17.9, 4.0 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.09 (dt, *J* = 53.0, 3.3 Hz, 1H), 4.42 (ddd, *J* = 18.3, 5.2, 2.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.69 (m, 2H), 3.66 - 3.50 (m, 2H).

[0772]

실시예 4 - 화합물 4의 합성: 1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온



[0773]

[0774]

단계 1: 피리딘(30mL) 중 티미딘(5g, 20.6 mmol) 및 *tert*-부틸클로로다이메틸실란(3.4g, 22.7 mmol)의 교반 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(500mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세

테이트(3×300mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×150mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올(10/1)을 사용한 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 상에 적용하여 1-[(2R,4S,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(7g, 19.6 mmol, 95.13%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 357 [M+H]⁺.

[0775] 단계 2: 다이클로로메탄(50mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(7g, 19.6 mmol) 및 2,4,6-트라이메틸-피리딘(7.1g, 58.9 mmol)의 혼합물에 질산은(6.6g, 39.2 mmol) 및 1-(클로로다이페닐메틸)-4-메톡시벤젠(6.6g, 21.6 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 염산(0.1M)으로 pH 6으로 산성화시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 629 [M+H]⁺.

[0776] 단계 3: 테트라하이드로퓨란(300mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(12g, 19.1 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드(22.9mL, 22.9 mmol, THF 중 1M)의 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(8g, 15.5 mmol, 81.47%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 515 [M+H]⁺.

[0777] 단계 4: 다이클로로메탄(50mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(8g, 15.5 mmol) 및 데스 마틴(Dess-Martin)(6.5g, 15.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2S,3S,5R)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(6.8g, 13.2 mmol, 85.33%)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 513 [M+H]⁺.

[0778] 단계 5: 1,4-다이옥산(60mL) 및 물(12mL) 중 (2S,3S,5R)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(6.8g, 13.2 mmol) 및 HCHO(3.9g, 132.8 mmol)의 혼합물을 가성 소다(1.1g, 26.5 mmol)로 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 처리하고 나서 NaBH₄(2.1g, 53.1 mmol)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 공기 분위기하에 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(200mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S)-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(3.5g, 6.4 mmol, 48.44%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 545 [M+H]⁺.

[0779] 단계 6: 다이클로로메탄(50mL) 중 1-[(2R,4S)-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(3.5g, 6.4 mmol) 및 피리딘(2.5g, 32.1 mmol)의 혼합물에 트라이플루오로메탄설폰산 무수물(3.6g, 12. mmol)을 -35℃에서 적가방식으로 첨가하고, 이 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(200mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3S,5R)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(2g, 2.4 mmol, 38.48%)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 809 [M+H]⁺.

[0780] 단계 7: N,N-다이메틸포름아마이드(10mL) 중 [(3S,5R)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(2g, 2.4 mmol) 및 수소화나트륨(0.06g, 2.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 4시간 동안 교반한 후, 이 혼합물에 염화리튬(0.31g, 7.4 mmol)을 첨가하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 물

(1mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 이 혼합물을 농축시키고, 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (6R,8S,9R)-9-(클로로메틸)-8-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-3-메틸-7,8,9,10-테트라하이드로-2H,6H-6,9-에폭시피리미도[2,1-b][1,3]옥사조신-2-온(1g, 1.8 mmol, 74.19%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 545/547 [M+H]⁺.

[0781]

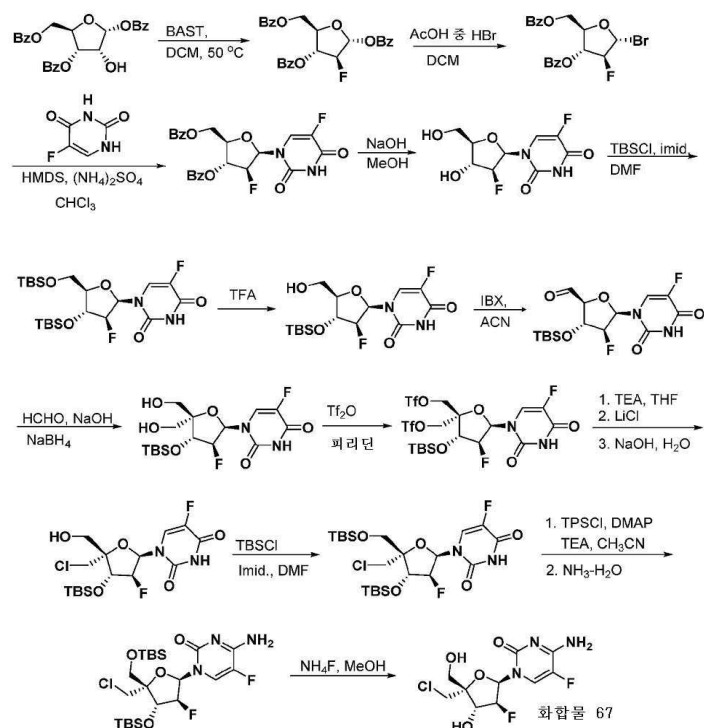
단계 8: 테트라하이드로퓨란(10mL) 중 (6R,8S,9R)-9-(클로로메틸)-8-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-3-메틸-7,8,9,10-테트라하이드로-2H,6H-6,9-에폭시피리미도[2,1-b][1,3]옥사조신-2-온(500mg, 0.9 mmol) 및 수소화나트륨(73.3mg, 1.8 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(190mg, 0.3 mmol, 36.78%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 563/565 [M+H]⁺.

[0782]

단계 9: 포름산(8mL) 및 H₂O(2mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(190mg, 0.3 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 분위기에 0.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 조질의 생성물(80mg)을 다음 조건(칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 30*100mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 10분에 20% B 내지 38% B, 38% B; 파장: 254/220nm; RT(분): 9.98)을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(11.4mg, 11.45%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 291/293 [M+H]⁺. 98.5% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack ScepterC18, 33*3mm, 3 μm; 이동상 A: 물/5mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세트나이트릴; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.79분에 5% B 내지 30% B, 0.40분에 30% B 내지 95% B, 0.10분에 95% B 내지 95% B, 0.30분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254nm; RT(분): 1.040). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.41 (dd, J = 6.2, 3.0 Hz, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.33 (ddd, J = 13.9, 8.3, 6.1 Hz, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.79 (s, 3H).

[0783]

실시예 5 - 화합물 67의 합성



[0785]

[0786]

단계 1: DCM(500mL) 중 [(2R,3S,4R,5R)-3,5-비스(벤조일옥시)-4-하이드록시옥솔란-2-일]메틸 벤조에이트(50g, 108.1 mmol)의 용액에 BAST(47.8g, 216.2 mmol)를 0°C에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2일 동

안 50℃에서 교반하고, 이어서 0℃로 냉각시키고, 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 NaHCO₃로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3R,4S,5R)-3,5-비스(벤조일옥시)-4-플루오로옥솔란-2-일]메틸 벤조에이트(40g, 79.7%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 343 (M-OBz)⁺.

[0787] 단계 2: DCM(400mL) 중 [(2R,3R,4S,5R)-3,5-비스(벤조일옥시)-4-플루오로옥솔란-2-일]메틸 벤조에이트(40g, 86.1 mmol)의 용액에, HBr-AcOH(120mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 NaHCO₃로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/EtOAc(4:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3R,4S,5R)-3-(벤조일옥시)-5-브로모-4-플루오로옥솔란-2-일]메틸 벤조에이트(35g, 96.0%)를 황갈색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 343 (M-Br)⁺.

[0788] 단계 3: HMDS(160mL) 중 플루오로유라실(16.14g, 124.0 mmol)의 교반 용액에 (NH₄)₂SO₄(32.78g, 248.1 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 120℃에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔사에 클로로포름(350mL) 중 [(2R,3R,4S,5R)-3-(벤조일옥시)-5-브로모-4-플루오로옥솔란-2-일]메틸 벤조에이트(35g, 82.697 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 60℃에서 교반하였다. 얻어진 용액을 실온으로 냉각시키고, 염수로 세척하고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/EtOAc(5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3R,4S,5R)-3-(벤조일옥시)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-일]메틸 벤조에이트(26g, 66.6%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 473 (M+H)⁺.

[0789] 단계 4: MeOH(300mL) 중 [(2R,3R,4S,5R)-3-(벤조일옥시)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-일]메틸 벤조에이트(26g, 55.0 mmol)의 교반 용액에 NaOH(5.5g, 137.6 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH(15:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(11g, 75.7%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 265 (M+H)⁺.

[0790] 단계 5: DMF(200mL) 중 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(20g, 75.7 mmol) 및 이미다졸(15.46g, 227.1 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(28.53g, 189.3 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 EtOAc(200mL)로 희석시켰다. 얻어진 용액을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/EtOAc(8:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(28g, 75.1%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 493 (M+H)⁺.

[0791] 단계 6: THF(300mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(28g, 57.1 mmol)의 용액에, TFA(60mL)를 0℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 4시간 동안 교반하였다, 이어서 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/EtOAc(5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(15.3g, 70.9%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 379 (M+H)⁺.

[0792] 단계 7: 아세트나이트릴(160mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(15.3g, 40.4 mmol)의 용액에, IBX(22.64g, 80.9 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 얻어진 혼합물

을 여과시키고, 여과 케이크를 아세트나이트릴($3 \times 100\text{mL}$)로 세척하였다. 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 (2S,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(12.9g, 84.8%)를 백색 고체로서 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 377 ($M+H^+$).

[0793]

단계 8: 1,4-다이옥산(130mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(12.9g, 34.3 mmol)의 용액에, 수성 HCHO (13mL, 37%-40%) 및 수성 NaOH (40mL, 2M, 80.0 mmol)를 0°C 에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하고, 이어서 아세트산으로 pH 7로 조정하였다. 상기 혼합물에 EtOH (39mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 이것에 이어서 NaBH_4 (2.6g, 68.5 mmol)를 0°C 에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 0°C 로 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl 의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc 로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/ EtOAc (1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(6.7g, 47.9%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 409 ($M+H^+$).

[0794]

단계 9: 피리딘(300mL) 중 1-[(2R,3S,4R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(10.0g, 24.5 mmol 7.344 mmol)의 교반 용액에 Ti_2O (17.3g, 61.3 mmol)를 -30°C 에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 0°C 로 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl 의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc 로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/ EtOAc (5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)-메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(10.5g, 63.75%)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 673 ($M+H^+$).

[0795]

단계 10: THF(100mL) 중 [(3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(10.2g, 15.2 mmol)의 교반 용액에 TEA (15.3g, 151.4 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 50°C 에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 LiCl (1.9g, 45.5 mmol)을 나누어서 첨가하고, 얻어진 혼합물을 50°C 에서 하룻밤 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 물(40mL) 중 NaOH (1.2g, 30.2 mmol)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc 로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/ EtOAc (2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)-옥시)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(2.5g, 40.4%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 427 ($M+H^+$).

[0796]

단계 11: DMF(40mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(2.5g, 6.1 mmol) 및 이미다졸(1.2g, 17.5 mmol)의 용액에, TBSCl (1.32g, 8.9 mmol)을 0°C 에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하고, 이어서 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc 로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/ EtOAc (4:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-3-플루오로테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(1.5g, 46.9%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 541 ($M+H^+$).

[0797]

단계 12: CH_3CN (30mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-

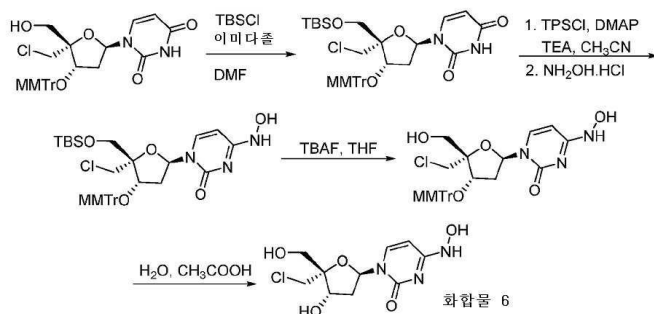
3-플루오로테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(1.5g, 2.9 mmol)의 교반 용액에 DMAP(701.5mg, 5.75 mmol) 및 TEA(870.0mg, 8.5 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반 후, 2,4,6-트리스(프로판-2-일)벤젠-1-설포닐 클로라이드(1.7g, 5.75 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 암모니아(2.5mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 물(20mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(810.0mg, 42.2%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 540 (M+H⁺).

[0798]

단계 13: MeOH(20mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(800.0mg, 1.5 mmol)의 교반 용액에 NH₄F(267.9mg, 7.2 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 하룻밤 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 석출된 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19×250mm, 10 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 6분에 5% B 내지 30% B; 파장: 254nm; RT1(분): 5.78. 그 결과 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(111.2mg, 23.8%)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 312 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.65 (brs, 1H), 6.25-6.20 (m, 1H), 6.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 4.0 Hz, 0.5H), 5.09 (t, J = 4.0 Hz, 0.5H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 2H).

[0799]

실시예 6 - 화합물 6의 합성: 1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-4-(하이드록시아미노)피리미딘-2(1H)-온



[0800]

[0801]

단계 1: DMF(5.0mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(500mg, 0.9 mmol)의 교반 용액에 t-부틸다이메틸클로로실란(480mg, 3.2 mmol) 및 이미다졸(248mg, 3.6 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 이 반응물을 실온에서 물(10mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(3×10mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(400mg, 0.60 mmol, 66%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 663 (M+H⁺).

[0802]

단계 2: 아세트로나이트릴(5mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(380mg, 0.6 mmol)의 교반 용액에 DMAP(139mg, 1.1 mmol) 및 TEA(173mg, 1.7 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 2,4,6-트라이아이소프로필 벤젠설포닐 클로라이드(347mg, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서

30분 동안 교반하고, 이어서 DBU(261mg, 1.7 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(79mg, 1.1 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(200mL)로 희석시키고, 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 고체를 여과해내고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(메탄올/다이클로로메탄=20/1)에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-[[tert-부틸다이메틸실릴]옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-4-(하이드록시아미노) 피리미딘-2-온(350mg, 0.51 mmol, 90%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 678 (M+H⁺).

[0803]

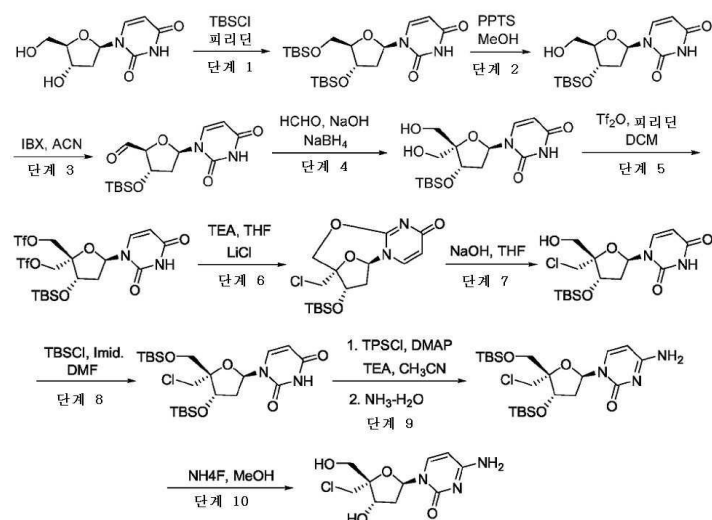
단계 3: 테트라하이드로퓨란(5.0mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-[[tert-부틸다이메틸실릴]옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-4-(하이드록시아미노) 피리미딘-2-온(340mg, 0.5 mmol)의 교반 용액에 TBAF(1.0mL, 1.00 mmol, THF 중 1M)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-4-(하이드록시아미노) 피리미딘-2-온(80mg, 0.14 mmol, 28%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 564 (M+H⁺).

[0804]

단계 4: 1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-4-(하이드록시아미노) 피리미딘-2-온(70mg, 0.1 mmol)의 교반 용액에 아세트산(4mL) 및 H₂O(1mL)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 진공하 농축시키고, 잔사를 다음 조건: 칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30×150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 4% B 내지 25% B, 파장: 254/220nm; RT1(분): 6.05를 사용한 리버스 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-4-(하이드록시아미노) 피리미딘-2-온(10.3mg, 0.035 mmol, 27%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 292 (M+H⁺); 98.5% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack Scepter C18, 33×3.0mm, 3.0 μm; 이동상 A: 물+5mM NH₄HCO₃, 이동상 B: ACN; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.1분에 5% B 내지 30% B, 1.6분에 30% B 내지 95% B, 1.9분에 95% B 내지 95% B, 1.93분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.612). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.75 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.63 - 3.43 (m, 2H), 2.38 - 2.15 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 1H).

[0805]

실시예 7 - 화합물 2의 합성: 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온



[0806]

[0807]

단계 1: 피리딘(800mL) 중 2'-데옥시우리딘(40g, 175.3 mmol, 1.0 equiv) 및 t-부틸다이메틸클로로실란(106g, 701.1 mmol, 4.0 equiv)의 용액을 60℃에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(500mL)로

회석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×250mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸-다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]옥술란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(73g, 160 mmol, 91.1%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 457 (M+H⁺).

[0808] 단계 2: MeOH(1.4 L) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]옥술란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(73g, 159.8 mmol, 1 equiv) 및 PPTS(161g, 639.3 mmol, 4 equiv)의 용액을 실온에서 공기 분위기하에 2일 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(500mL)로 회석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×250mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(1:10)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸-다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥술란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(28.7g, 83.9 mmol, 52.4%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 343 (M+H⁺).

[0809] 단계 3: 아세트나이트릴(560mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥술란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(28.7g, 83.8 mmol, 1 equiv) 및 IBX(58.7g, 209.5 mmol, 2.5 equiv)의 용액을 60℃에서 공기 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2S,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥술란-2-카브알데하이드(27g, 79.4mmol, 94.6%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 341 (M+H⁺).

[0810] 단계 4: 1,4-다이옥산(540mL) 중 (2S,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥술란-2-카브알데하이드(27g, 79.3 mmol, 1 equiv) 및 HCHO(23.8g, 793.1 mmol, 10 equiv)의 용액을 수소화나트륨(6.3g, 158.6 mmol, 2 equiv)으로 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 처리하고 나서 NaBH₄(12g, 317 mmol, 4 equiv)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 공기 분위기하에 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(500mL)로 회석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×250mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시메틸)옥술란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(14.8g, 39.6 mmol, 50.1%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 373 (M+H⁺).

[0811] 단계 5: CH₂Cl₂(150mL) 및 피리딘(21.2g, 268.5 mmol, 8 equiv) 중 1-[(2R,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시메틸)옥술란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(12.5g, 33.6 mmol, 1 equiv)의 교반 혼합물에 트리플산 무수물(23.7g, 83.9 mmol, 2.5 equiv)을 -35℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 -35℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서 실온으로 복귀시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온에서 물로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 중탄산나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(30% EA)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2-[(트라이플루오로메탄설포닐옥시)메틸]옥술란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설포네이트(12.8g, 20.1 mmol, 59.9%)를 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 637 (M+H⁺).

[0812] 단계 6: THF(150mL) 중 [(3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2-[(트라이플루오로메탄설포닐옥시)메틸]옥술란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄-설포네이트(12.8g, 20.1 mmol, 1 equiv)의 교반 용액에 TEA(20g, 201.1 mmol, 10 equiv)를 실온에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 16시간 동안 60℃에서 교반하였다. 이어서 염화리튬(4.3g, 100.5 mmol, 5 equiv)을 첨가하고, 이 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 373 (M+H⁺).

[0813] 단계 7: 상기 용액에 물(15mL) 중 수소화나트륨(2g, 50 mmol, 2.5 equiv)을 0℃에서 질소 분위기하에 적가방식

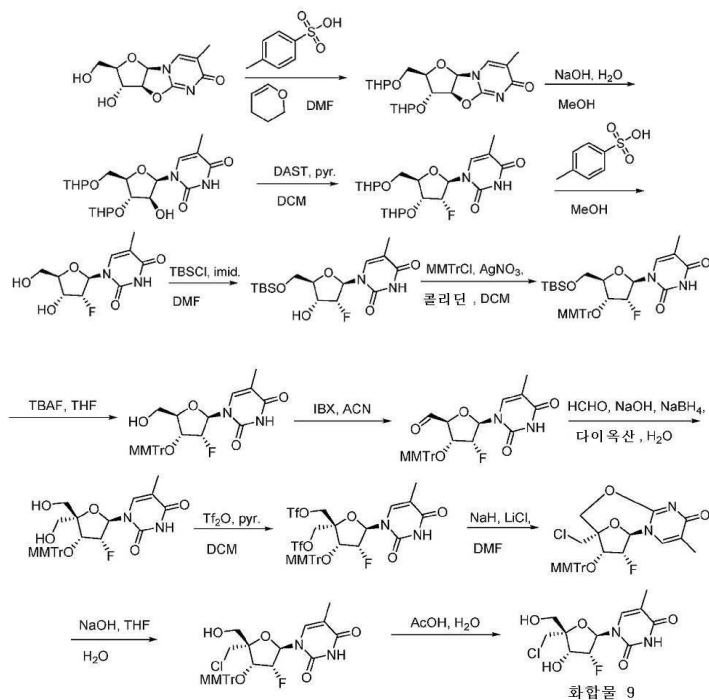
으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 NH_4Cl 의 포화 수용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(3.7g, 9.4 mmol)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 391 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0814] 단계 8: 다이메틸포름아마이드(40mL) 및 이미다졸(3.2g, 47.3 mmol, 5 equiv) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(3.7g, 9.5 mmol, 1 equiv)의 교반 혼합물에 t-부틸다이메틸-클로로실란(4.3g, 28.4 mmol, 3 equiv)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(40% EA)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(3.2g, 6.3 mmol, 66.9%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 505 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0815] 단계 9: CH_3CN (30mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(3.2g, 6.3 mmol, 1 equiv)의 교반 용액에 DMAP(1.5g, 12.668 mmol, 2 equiv) 및 TEA(1.3g, 12.668 mmol, 2 equiv)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 2,4,6-트리스(프로판-2-일) 벤젠-1-설폰일 클로라이드(3.84g, 12.668 mmol, 2 equiv)를 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.44g, 12.7 mmol, 2 equiv)를 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(50%EA)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(2.6g, 5.1 mmol, 79.8%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 504 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0816] 단계 10: MeOH(50mL) 중 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(2.6g, 5.1 mmol, 1 equiv)의 교반 용액에 NH_4F (4.7g, 126.4 mmol, 25 equiv)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 EA로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (16% MeOH)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (1.2g) 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물(1.2g)을 다음 조건: 이동상 A: 물(0.01 M NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 구배: 5분에 100% A; 이어서 20분에 20% B까지를 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(831.5mg, 3.0 mmol, 59.1%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 276 ($\text{M}+\text{H}^+$); 99.1% 순도. LCMS 분석 조건: 칼럼: 할로 AQ-C18 칼럼, 30*3.0mm, 2 μm ; 이동상 A: 0.05% TFA가 포함된 물, 이동상 B: 아세트나이트릴/0.05%TFA; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 1.3분에 0% B 내지 95% B, 1.8분에 95% B 내지 95% B, 1.83분에 95% B 내지 5% B; 파장: 254/220nm. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.73 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.25 (dd, J = 7.8, 6.0 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 4.2, 3.1 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 2H).

[0817] 실시예 8 - 화합물 9의 합성: 1-((2R,3R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온



단계 1: 다이메틸 포름아마이드(200mL) 중 (2R,4R,5R,6S)-5-하이드록시-4-(하이드록시메틸)-11-메틸-3,7-다이옥사-1,9-다이아자트라이사이클로 [6.4.0.0[^]{2,6}] 도데카-8,11-다이엔-10-온(10g, 41.6 mmol) 및 다이하이드로 피란(105mL)의 교반 용액에 파라-톨루엔 설포네이트(7.8g, 45.7 mmol)를 0℃에서 공기 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 공기 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(500mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×250mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 석출된 고체를 여과에 의해 수집하고, 헥산(3×200mL)로 세척하였다. 그 결과 (2R,4R,5R,6S)-11-메틸-5-(옥산-2-일옥시)-4-[(옥산-2-일옥시)메틸]-3,7-다이옥사-1,9-다이아자트라이사이클로 [6.4.0.0[^]{2,6}] 도데카-8,11-다이엔-10-온(15g, 36.7 mmol, 88.22%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 409(M+H⁺).

단계 2: 메틸 알코올(300mL) 및 물(110mL) 중 (2R,4R,5R,6S)-11-메틸-5-(옥산-2-일옥시)-4-[(옥산-2-일옥시)메틸]-3,7-다이옥사-1,9-다이아자트라이사이클로 [6.4.0.0[^]{2,6}] 도데카-8,11-다이엔-10-온(15g, 36.7 mmol) 및 가성 소다(4.4g, 110.1 mmol)의 용액을 실온에서 공기 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 석출된 고체를 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트(3×200mL)로 세척하였다. 그 결과 1-[(2R,3S,4S,5R)-3-하이드록시-4-(옥산-2-일옥시)-5-[(옥산-2-일옥시)메틸]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(15.5g, 36.3 mmol, 98.97%)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 427(M+H⁺).

단계 3: 다이클로로메탄(300mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-3-하이드록시-4-(옥산-2-일옥시)-5-[(옥산-2-일옥시)메틸]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(15.5g, 36.3 mmol) 및 피리딘(37mL)의 교반 용액에 다이에틸(트라이플루오로-람다4-설파닐) 아민(19.3g, 119.9 mmol)을 -60℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 40℃에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(500mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×250mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 429(M+H⁺).

단계 4: 메틸 알코올(300mL) 중 1-[(2R,3R,4R,5R)-3-플루오로-4-(옥산-2-일옥시)-5-[(옥산-2-일옥시)메틸]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(15.5g, 36.1 mmol) 및 파라-톨루엔 설포네이트(4.6g, 27.1 mmol)의 용액을 실온에서 공기 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(500mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×250mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올(10/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3R,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록

시메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(9g, 34.5 mmol, 95.60%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 261(M+H⁺).

[0824] 단계 5: 다이메틸 포름아마이드(200ml) 중 1-[(2R,3R,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(9g, 34.5 mmol) 및 이미다졸(14.1g, 207.5 mmol)의 교반 용액에 t-부틸다이메틸클로로실란(10.4g, 69.1 mmol)을 실온에서 공기 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 공기 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(500mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×250mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올(10/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3R,4R,5R)-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-플루오로-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.4g, 14.4 mmol, 41.69%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 375 (M+H⁺).

[0825] 단계 6: 다이클로로메탄(100ml) 중 1-[(2R,3R,4R,5R)-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-플루오로-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.4g, 14.4 mmol) 및 2,4,6-콜리딘(10.4g, 86.5 mmol) 및 아르젠티오 나이트레이트(9.8g, 57.6 mmol)의 교반 용액에 1-(클로로다이페닐메틸)-4-메톡시벤젠(8.9g, 28.8 mmol)을 공기 분위기하에 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 공기 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(500mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×250mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(2/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3R,4R,5R)-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(8.3g, 12.8 mmol, 88.99%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 647(M+H⁺).

[0826] 단계 7: 테트라하이드로퓨란(160ml) 중 1-[(2R,3R,4R,5R)-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(8.3g, 12.8 mmol) 및 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(15.3mL, 15.3 mmol, 테트라하이드로퓨란 중 1M)의 용액을 실온에서 공기 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올(10/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3R,4R,5R)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(6.2g, 11.6 mmol, 90.73%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 533(M+H⁺).

[0827] 단계 8: 아세트나이트릴(120ml) 중 1-[(2R,3R,4R,5R)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(6.2g, 11.6 mmol) 및 IBX(6.5g, 23.2 mmol)의 용액을 60℃에서 공기 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올(10/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2S,3R,4R,5R)-4-플루오로-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(6g, 11.3 mmol, 97.14%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 531(M+H⁺).

[0828] 단계 9: 1,4-다이옥산(60ml) 중 (2S,3R,4R,5R)-4-플루오로-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(6g, 11.3 mmol) 및 HCHO(1.0g, 33.9 mmol)의 용액에 물(12ml) 중 가성 소다(1.3g, 33.9 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하고 나서, 실온에서 NaBH₄(1.7g, 45.2 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 공기 분위기하에 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(200mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올(10/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3R,4R)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(3.2g, 5.68 mmol, 50.30%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 563(M+H⁺).

[0829] 단계 10: 다이클로로메탄(10ml) 중 1-[(2R,3R,4R)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(500mg, 0.8 mmol) 및 피리딘(351mg, 4.4 mmol)의 교

반 용액에 트리플산 무수물(752mg, 2.6 mmol)을 실온에서 공기 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 공기 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올(10/1)로 분취-TLC에 의해 정제시켜 [(3R,4R,5R)-4-플루오로-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(620mg, 0.67 mmol, 84.38%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 827(M+H⁺).

[0830] 단계 11: 다이메틸 포름아마이드(16ml) 중 [(3R,4R,5R)-4-플루오로-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(800mg, 0.9 mmol) 및 염화리튬(123mg, 2.9 mmol)의 교반 용액에 수소화나트륨(23mg, 0.9 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(200mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올(10/1)로 분취-TLC에 의해 정제시켜 (1R,10R,11R,12R)-10-(클로로메틸)-12-플루오로-11-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-4-메틸-8,13-다이옥사-2,6-다이아자트라이사이클로 [8.2.1.0{2,7}] 트라이데카-3,6-다이엔-5-온(450mg, 0.71 mmol, 82.59%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 563(M+H⁺).

[0831] 단계 12: 테트라하이드로퓨란(10mL) 및 물(1ml) 중 (1R,10R,11R,12R)-10-(클로로메틸)-12-플루오로-11-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-4-메틸-8,13-다이옥사-2,6-다이아자트라이사이클로 [8.2.1.0^{2,7}] 트라이데카-3,6-다이엔-5-온(430mg, 0.7 mmol) 및 가성 소다(61mg, 1.5 mmol)의 용액을 실온에서 공기 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올(10:1)로 분취-TLC에 의해 정제시켜 1-[(2R,3R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(350mg, 0.51 mmol, 78.87%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 581(M+H⁺).

[0832] 단계 13: 물(1ml) 중 1-[(2R,3R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(330mg, 0.5 mmol) 및 아세트산(4mL)의 용액을 60℃에서 공기 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건(칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30×150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 8% B 내지 30% B, 30% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 6.26)을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 1-[(2R,3R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(85.9mg, 48.95%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 309(M+H⁺). 99.9% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Ascentis Express C18 칼럼, 50×3.0mm, 2.7μm; 이동상 A: 물/0.05%TFA, 이동상 B: ACN/0.05%TFA; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.10분에 5% B 내지 100% B, 1.75분에 100% B 내지 100% B, 1.80분에 100% B 내지 5% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.672). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 13.9, 5.3 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.25 (dt, J = 53.0, 5.2 Hz, 1H), 4.42 (dt, J = 10.1, 4.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.69 (dd, J = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 1.2 Hz, 3H).

[0833] **실시예 9: 화합물 10의 합성: ((3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-3-하이드록시테트라하이드로퓨란-2,2-다이일) 다이메탄올**



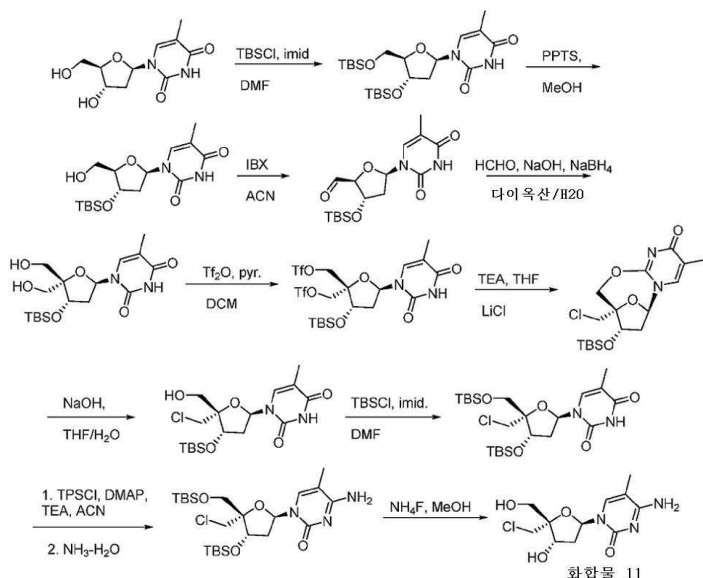
[0834]

[0835] 단계 1: DCM(3mL) 중 [(3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 메탄올(110mg, 0.266 mmol) 및 TBAF(139.10mg, 0.532 mmol)의 교반 용액에 실온에서 질소 분위기하에. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 5시간 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출

될 수 있었다. 수성 층을 EtOAc(3×30mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건: 칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30×150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 4% B 내지 15% B, 15% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 6.1로 분취-HPLC에 의해 정제시켜 (3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨란-9-일)-2,2-비스(하이드록시메틸)옥솔란-3-올(11.4mg, 0.04 mmol, 14.32%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 300 (M+H⁺); 97.6% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack Scepter C18, 50×3.0mm, 3.0 μm; 이동상 A: 물/0.04% NH₃·H₂O, 이동상 B: 아세트나이트릴; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.70분에 0% B 내지 95% B, 0.60분에 100% B 내지 100% B, 0.20분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 1.009). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 6.26 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.47 (dt, J = 16.5, 5.3 Hz, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 4H), 2.75 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 2.36 (ddd, J = 13.1, 6.4, 3.8 Hz, 1H).

[0836]

실시예 10: 화합물 11의 합성: 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2(1H)-온



[0837]

[0838]

단계 1: DMF(300mL) 중 티미딘(25g, 103 mmol) 및 이미다졸(35g, 514 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(62g, 411 mmol)을 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 EA(500mL)로 희석시켰다. 이 혼합물을 물(5×500mL)로 세척하고, 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(PE 중 30% EA로 용리)를 통해서 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(44.5g, 94.5 mmol, 87.01%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 471(M+H⁺).

[0839]

단계 2: MeOH(500mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(44.5g, 94.5 mmol) 및 PPTS(24g, 95.5 mmol)의 용액을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 EA(500mL)로 희석시키고, 어떠한 기체도 형성되지 않을 때까지 물(3×500mL) 및 포화 수성(sat. aq.) NaHCO₃로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(30분에 DCM 중 0% 내지 10% MeOH로 용리)를 통해서 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(22.4g, 62.8 mmol, 63.15%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 357(M+H⁺).

[0840]

단계 3: ACN(400mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(22.4g, 62.8 mmol)의 교반 용액에 IBX(35g, 125 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜

(2S,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(22.2g, 63.2 mmol, 40.81%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 355(M+H⁺).

[0841] 단계 4: H₂O(100mL) 중 NaOH(7.6g, 190 mmol)의 용액을 (2S,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(22.4g, 63.2 mmol), HCHO(19g, 633 mmol) 및 1,4-다이옥산(500mL)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 이어서 NaBH₄(4.7g, 124 mmol)를 빙수욕으로 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 포화 수성 NH₄Cl로 반응중지시키고, 이어서 물(500mL)에 붓고, 얻어진 혼합물을 EA(3×500mL)로 추출하고, 유기층을 합하여, pH값을 HOAc로 5 내지 6으로 조정하고, 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 유기층을 진공하에 농축시켜 1-[(2R,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(15.5g, 46.76%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 387(M+H⁺).

[0842] 단계 5: DCM(150mL) 및 피리딘(19g, 240 mmol) 중 1-[(2R,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(15.5g, 40.2 mmol)의 교반 용액에 Tf₂O(34g, 121 mmol)를 적가방식으로 -30℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물(100mL)로 반응중지시켰다. 이 혼합물을 DCM(3×200mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(30분에 PE 중 0% 내지 50% EA로 용리)를 통해 정제시켜 [(3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(13.8g, 21.2 mmol, 52.73%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 651(M+H⁺).

[0843] 단계 6: THF(150mL) 중 [(3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(3.4g, 5.2 mmol) 및 TEA(3.1g, 31.4 mmol)의 용액을 60℃에서 10시간 동안 교반하고, 이어서 LiCl(2.2g, 52.4 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 387/389 (M+H⁺).

[0844] 단계 7: 이전 단계 용액에 H₂O(12.6mL) 중 NaOH(630mg, 15.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이 혼합물을 THF와 H₂O 간에 분배시켰다. 유기층의 pH값을 HOAc에 의해 5 내지 6으로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 EA(300mL)로 희석시키고, 이어서 물(3×200mL)로 세척하고, 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(1:1 PE/EA로 용리)를 통해서 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.08g, 2.67 mmol, 2개 단계에서 51.33%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 405/407(M+H⁺).

[0845] 단계 8: DMF(10mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.0g, 2.6 mmol) 및 이미다졸(1.7g, 26.0 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(0.63g, 4.1 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물(50mL)에 붓고, EA(3×50mL)로 추출하고, 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(1/1 PE/EA로 용리)를 통해서 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.1g, 2.1 mmol, 80.76%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 519/521(M+H⁺).

[0846] 단계 9: 아세트나이트릴(5mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(500mg, 0.9 mmol), DMAP(235mg, 1.9 mmol) 및 TEA(390mg, 3.8 mmol)의 용액을 2,4,6-트리스(프로판-2-일) 벤젠-1-설폰일 클로라이드(875mg, 2.9 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온

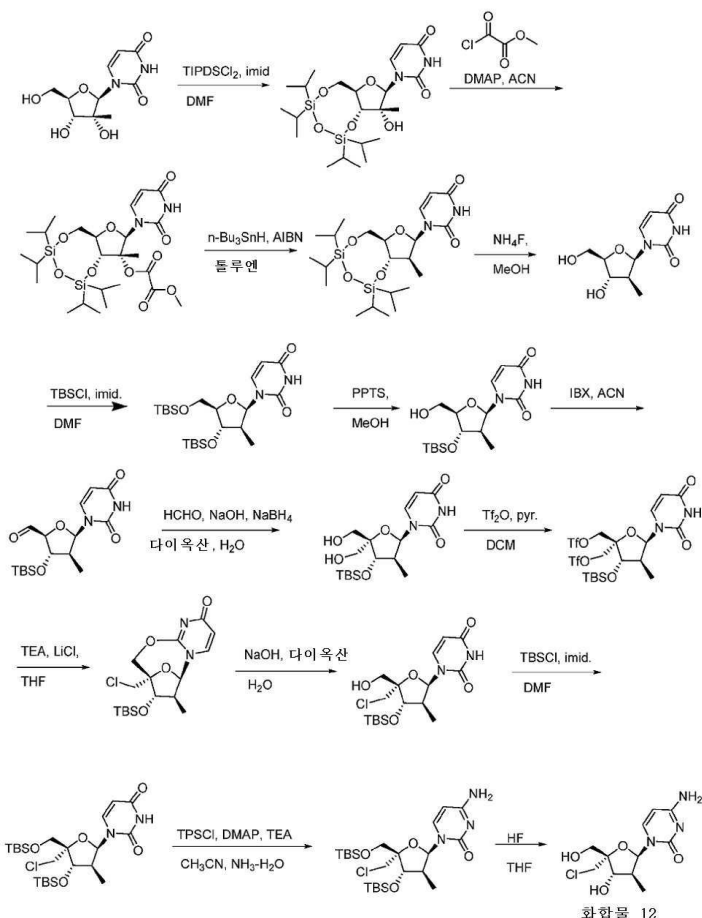
에서 15시간 동안 교반하였다. 그 후, $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3mL)를 첨가하고, 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(50mL)에 붓고, 에틸 아세테이트($3 \times 50\text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올 (20/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸피리미딘-2-온(40 mg, 0.78 mmol, 86.82%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 518/520($\text{M}+\text{H}^+$).

[0847]

단계 10: 메탄올(5mL) 중 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸피리미딘-2-온(360mg, 0.7 mmol)의 교반 용액에 NH_4F (772mg, 20.9 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 물($20\text{mL} \times 3$)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 역상 크로마토그래피 (칼럼, C18 실리카겔; 이동상 A: 물(8mmol/L NH_4HCO_3 함유) 및 B: 아세트나이트릴; 구배: 25분에 0% 내지 35% B; 검출기, UV 254nm)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸피리미딘-2-온(51.8mg, 0.18 mmol, 24.45%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 290/292($\text{M}+\text{H}^+$). 95.0% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Kinetex EVO C18 칼럼, $33 \times 3.0\text{mm}$, $2.6 \mu\text{m}$; 이동상 A: 물/5mM NH_4HCO_3 , 이동상 B: ACN; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.2분에 2% B 내지 95% B, 1.78분에 95% B 내지 95% B, 1.83분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.721). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 7.55 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.27 (dd, $J = 8.0, 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.42 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.21 (t, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.57 (dd, $J = 5.0, 1.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 1.90 (s, 3H).

[0848]

실시예 11 - 화합물 12의 합성: 4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온



[0850]

- [0851] 단계 1: 다이메틸 포름아마이드(500mL) 중 1-[(2R,3R,4R,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(40g, 154.9 mmol) 및 이미다졸(63.2g, 929.4 mmol)의 교반 용액에 (클로로옥시){[(클로로옥시)다이아이소프로필실릴] 옥시} 다이아이소프로필실란(64.5g, 185.8 mmol)을 0℃에서 N₂ 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(2×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(2/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(6aR,8R,9R,9aR)-9-하이드록시-2,2,4,4-테트라아이소프로필-9-메틸-테트라하이드로퓨로[3,2-f] [1,3,5,2,4] 트라이옥사다이실로신-8-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(41g, 83.8 mmol, 52.86%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 501 (M+H⁺).
- [0852] 단계 2: ACN(500mL) 중 1-[(6aR,8R,9R,9aR)-9-하이드록시-2,2,4,4-테트라아이소프로필-9-메틸-테트라하이드로퓨로[3,2-f] [1,3,5,2,4] 트라이옥사다이실로신-8-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(41g, 83.8 mmol) 및 메틸 옥살로클로리데이트(15.4g, 125.8 mmol) 및 DMAP(20.4g, 167.7 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×250mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (6aR,8R,9R,9aR)-8-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2,2,4,4-테트라아이소프로필-9-메틸-테트라하이드로퓨로[3,2-f] [1,3,5,2,4] 트라이옥사다이실로신-9-일 메틸 옥살레이트(43g, 73.2 mmol, 87.37%)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 587 (M+H⁺).
- [0853] 단계 3: 톨루엔(400mL) 중 (6aR,8R,9R,9aR)-8-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2,2,4,4-테트라아이소프로필-9-메틸-테트라하이드로퓨로[3,2-f] [1,3,5,2,4] 트라이옥사다이실로신-9-일 메틸 옥살레이트(43g, 73.2 mmol)의 교반 용액에 AIBN(1.8g, 10.9 mmol) 및 n-Bu₃SnH(42.6g, 146.5 mmol)를 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 N₂ 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(2/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(6aR,8R,9S,9aS)-2,2,4,4-테트라아이소프로필-9-메틸-테트라하이드로-6H-퓨로[3,2-f] [1,3,5,2,4] 트라이옥사다이실로신-8-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(29g, 59.8 mmol, 81.64%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 485 (M+H⁺).
- [0854] 단계 4: 메틸 알코올(300mL) 중 1-[(6aR,8R,9S,9aS)-2,2,4,4-테트라아이소프로필-9-메틸-테트라하이드로-6H-퓨로[3,2-f] [1,3,5,2,4] 트라이옥사다이실로신-8-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(29g, 59.8 mmol)의 용액을 NH₄F(11.0g, 299.1 mmol)로 60℃에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 처리하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(14.4g, 57.7 mmol, 99.37%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 243 (M+H⁺).
- [0855] 단계 5: 다이메틸 포름아마이드(300mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(14g, 57.7 mmol) 및 이미다졸(15.7g, 231.1 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(26.1g, 173.3 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 양호하였음(ok)을 나타내었다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×300mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-메틸옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(19g, 40.3 mmol, 69.83%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 471 (M+H⁺).
- [0856] 단계 6: 메틸 알코올(400mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-메틸옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(19g, 40.3 mmol) 및 PPTS(30.4g, 121.0 mmol)의 용액을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)-3-메틸옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-

2,4-다이온(9.5g, 26.6 mmol, 66.03%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 357 (M+H⁺).

[0857] 단계 7: 아세트나이트릴(200mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)-3-메틸옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(9.5g, 26.6 mmol) 및 IBX(14.9g, 53.2 mmol)의 용액을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 아세트나이트릴(100mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 (2S,3S,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-메틸옥솔란-2-카브알데하이드(9g, 25.3 mmol, 95.28%)을 황색 오일로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 355 (M+H⁺).

[0858] 단계 8: 물(20mL) 및 다이옥산(200mL) 중 (2S,3S,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-메틸옥솔란-2-카브알데하이드(9g, 25.3 mmol)의 용액을 HCHO(4.5g, 152.3 mmol) 및 가성소다(2.2g, 55.8 mmol)로 실온에서 5시간 동안 처리하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 상기 혼합물에 NaBH₄(3.8g, 101.5 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 이 반응물을 포화 NH₄Cl(수성)로 실온에서 반응중지시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3×500mL)로 추출하였다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시메틸)-3-메틸옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.5g, 14.3mmol, 56.05%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 387 (M+H⁺).

[0859] 단계 9: 다이클로로메탄(50mL) 중 1-[(2R,3S,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시메틸)-3-메틸옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(3.5g, 9.0 mmol)의 용액을 피리딘(7.1g, 90.5 mmol)으로 실온에서 질소 분위기하에 5분 동안 처리하고 나서, Tf₂O(7.6g, 27.1 mmol)를 -35℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 이 반응물을 물/얼음으로 -20℃에서 반응중지시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하였다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3S,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-메틸-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(1.5g, 2.3 mmol, 25.46%)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 651 (M+H⁺).

[0860] 단계 10: 테트라하이드로퓨란(30mL) 중 [(3S,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-메틸-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(1.5g, 2.3 mmol)의 용액을 TEA(2.3g, 23.0 mmol)로 60℃에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 처리하고, 이어서 이 용액에 LiCl(293mg, 6.9 mmol)를 60℃에서 첨가하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 물(200mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 387 (M+H⁺).

[0861] 단계 11: 1,4-다이옥산(30mL) 및 H₂O(15mL) 중 (1R,10R,11S,12S)-11-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-10-(클로로메틸)-12-메틸-8,13-다이옥사-2,6-다이아자트라이사이클로 [8.2.1.0^{2,7}] 트라이데카-3,6-다이엔-5-온(조질물)의 용액을 NaOH(465mg, 11.6 mmol)로 실온에서 질소 분위기하에 2시간 동안 처리하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 물(200mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(석유 에터/에틸 아세테이트 1:1)에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(470mg, 1.16 mmol, 29.94%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 405 (M+H⁺).

[0862] 단계 12: DMF(7mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-3-메틸옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(350mg, 0.8 mmol)의 용액을 이미다졸(235mg, 3.4 mmol) 및 tert-부틸(클로로)다이메틸실란(260mg, 1.7 mmol)으로 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 처리하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 물(100mL)로 희석시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3×50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(석유 에터/에틸 아세테이트

트 1:1)에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-3-메틸옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(380mg, 0.6 mmol, 84.68%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 519 (M+H⁺).

[0863]

단계 13: 아세트나이트릴(5mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-3-메틸옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(360mg, 0.6 mmol)의 용액을 DMAP(169mg, 1.3 mmol) 및 TEA(140mg, 1.3 mmol)로 실온에서 질소 분위기하에 10분 동안 처리하고, 이어서 이 용액에 2,4,6-트리스(프로판-2-일) 벤젠-1-설포닐 클로라이드(419mg, 1.3 mmol)를 실온에서 5시간 동안 첨가하였다. 마지막으로, 이 용액에 NH₃·H₂O(1mL)를 실온에서 15분 동안 첨가하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(석유 에터/에틸 아세테이트 1:1)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-3-메틸옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(280mg, 0.54 mmol, 77.93%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 518 (M+H⁺).

[0864]

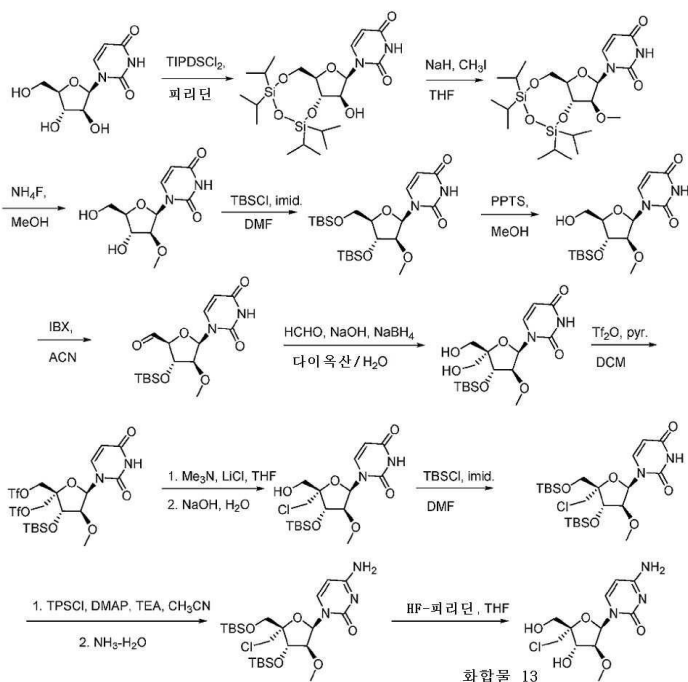
단계 14: 테트라하이드로퓨란(3mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-3-메틸옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(80mg, 0.2 mmol) 및 HF(0.8mL, 8.9 mmol, 피리딘 중 70%)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 메틸 알코올(3×5mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물(40mg)을 다음 조건(칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30*150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 2% B 내지 19% B, 19% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 7.07)을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(26.4mg, 58.19%)을 회백색 고체로서 제공하였다.

[0865]

LC-MS (ES, m/z): 290 (M+H⁺); 98.5% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: 할로 C18, 30*3.0mm, 2.0 μm; 이동상 A: 물/0.05%TFA, 이동상 B: 아세트나이트릴/0.05%TFA; 유량: 1.2000 mL/분; 구배: 1.3분에 5% B 내지 100% B, 0.5분에 100% B 내지 100% B, 0.03분에 100% B 내지 5% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.647). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 21.6 Hz, 2H), 6.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 11.7, 5.2 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 2.81 - 2.52 (m, 1H), 0.74 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[0866]

실시예 12 - 화합물 13의 합성: 4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메톡시테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온



[0867]

[0868]

단계 1: 피리딘(15mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.5g, 6.1 mmol)의 교반 혼합물에 클로로[[클로로비스(프로판-2-일)실릴]옥시]비스(프로판-2-일)실란(2.3g, 7.4 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(3:2)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(6aR,8R,9S,9aS)-9-하이드록시-2,2,4,4-테트라이소프로필-테트라하이드로-6H-퓨로[3,2-f][1,3,5,2,4]트라이옥사다이실로신-8-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.93g, 12.2 mmol, 94.16%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 487(M+H⁺).

[0869]

단계 2: 테트라하이드로퓨란(200mL) 중 1-[(6aR,8R,9S,9aS)-9-하이드록시-2,2,4,4-테트라이소프로필-테트라하이드로-6H-퓨로[3,2-f][1,3,5,2,4]트라이옥사다이실로신-8-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.0g, 10.3 mmol)의 교반 용액에 수소화나트륨(493mg, 20.5 mmol) 및 아이오도메탄(8.8g, 61.6 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 물(50mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((6aR,8R,9S,9aR)-2,2,4,4-테트라이소프로필-9-메톡시테트라하이드로-6H-퓨로[3,2-f][1,3,5,2,4]트라이옥사다이실로신-8-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(2.69g, 5.4 mmol, 52.29%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 501(M+H⁺).

[0870]

단계 3: 메틸 알코올(250mL) 중 1-((6aR,8R,9S,9aR)-2,2,4,4-테트라이소프로필-9-메톡시테트라하이드로-6H-퓨로[3,2-f][1,3,5,2,4]트라이옥사다이실로신-8-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(21g, 41.9 mmol)의 교반 용액에 NH₄F(7.8g, 209.7 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올(10/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(9.6g, 37.2 mmol, 88.65%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 259(M+H⁺).

[0871]

단계 4: N,N-다이메틸 포름아마이드(150mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(10.5g, 40.7 mmol) 및 이미다졸(11.1g, 162.6 mmol)의 교반 용액에 t-부틸 다이메틸클로로실란(18.4g, 122.0 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×300mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시

켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(19.2g, 39.4 mmol, 97.01%)을 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 487 (M+H⁺).

[0872] 단계 5: 메틸 알코올(500mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(19.2g, 39.4 mmol)의 교반 용액에 피리디늄 p-톨루엔설포네이트(29.7g, 118.3 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(3/7)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)-3-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(9.9g, 26.6 mmol, 67.38%)을 희백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 373(M+H⁺).

[0873] 단계 6: 아세트나이트릴(100mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)-3-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(4.9g, 13.2 mmol)의 교반 용액에 2-아이오도옥시벤조산(9.2g, 32.9 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 석출된 고체를 여과에 의해 수집하고 아세트나이트릴(2×10mL)로 세척하여 (2S,3S,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-메톡시옥솔란-2-카브알데하이드(4.7g, 12.7 mmol, 96.44%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 371(M+H⁺).

[0874] 단계 7: 다이옥산(80mL) 및 물(16mL) 중 (2S,3S,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-메톡시옥솔란-2-카브알데하이드(4.7g, 12.7 mmol) 및 포름알데하이드(1.1g, 38.1 mmol)의 교반 용액에 NaOH(1.5g, 38 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서 이 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 붕수소화나트륨(1.9g, 50.7 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올(10/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시메틸)-3-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(2.15g, 5.3 mmol, 42.10%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 403(M+H⁺).

[0875] 단계 8: 다이클로로메탄(30mL) 중 1-[(2R,3S,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시메틸)-3-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(2.8g, 7.0 mmol) 및 피리딘(2.8g, 35.0 mmol)의 교반 용액에 트라이플루오로메탄설포닐 무수물(4.9g, 17.5 mmol)을 -35℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3S,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-메톡시-2-[(트라이플루오로메탄설포닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설포네이트(3.55g, 5.3 mmol, 76.01%)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 667(M+H⁺).

[0876] 단계 9: 테트라하이드로퓨란(10mL) 중 [(3S,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-메톡시-2-[(트라이플루오로메탄설포닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설포네이트(500mg, 0.8 mmol)의 교반 혼합물에 트라이메틸아민(759mg, 7.5 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서 염화리튬(127mg, 3.0 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서 수소화나트륨(90mg, 2.3 mmol) 및 물(2mL)을 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올(10/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-3-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(250mg, 0.6 mmol, 79.18%)을 연황색 고체로서 제

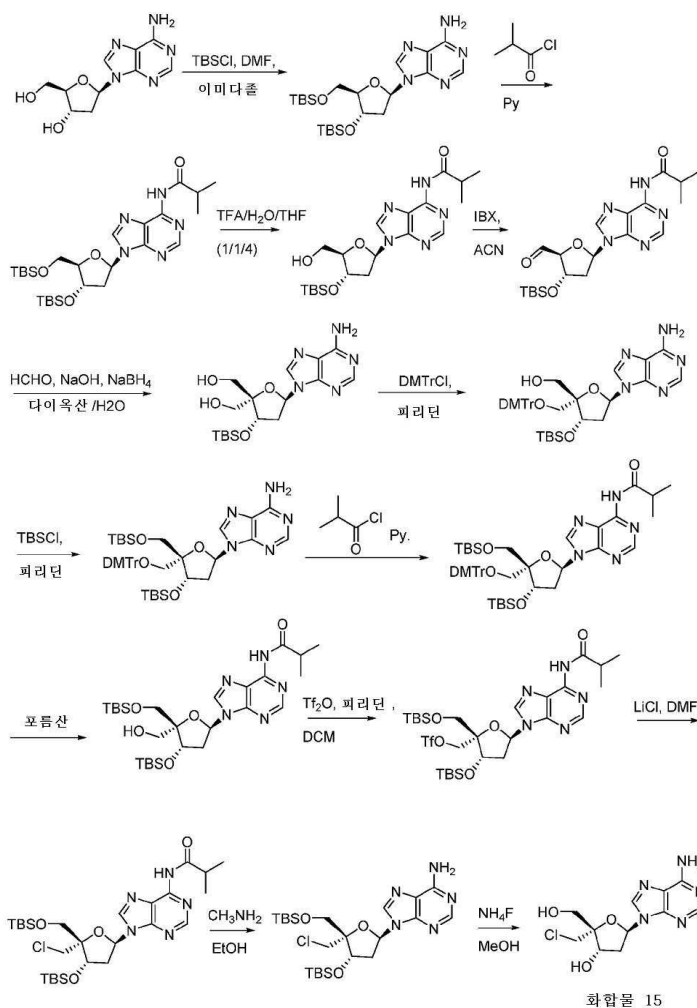
공하였다. LC-MS (ES, m/z): 421(M+H⁺).

[0877] 단계 10: N,N-다이메틸 포름아마이드(40mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-3-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.0g, 2.4 mmol) 및 이미다졸(656mg, 9.6 mmol)의 교반 용액에 t-부틸다이메틸클로로실란(726mg, 4.8 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×30mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×50mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-3-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(760mg, 1.4 mmol, 58.95%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 535 (M+H⁺).

[0878] 단계 11: 아세트나이트릴(20mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-3-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(760mg, 1.4 mmol), DMAP(342mg, 2.8 mmol) 및 트라이메틸아민(431mg, 4.3 mmol)의 교반 용액에 2,4,6-트리스(프로판-2-일) 벤젠-1-설폰일 클로라이드(860mg, 2.8 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서 수산화암모늄(10mL)을 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올(10:1)로 분취-TLC에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-3-메톡시옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(645mg, 1.2 mmol, 85.03%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 534 (M+H⁺).

[0879] 단계 12: 테트라하이드로퓨란(20mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-3-메톡시옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(200mg, 0.4 mmol)의 교반 용액에 HF-피리딘(4mL)을 실온에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 메틸 알코올(3×20mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물(110mg)을 다음 조건(칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30*150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 2% B 내지 19% B, 19% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 6.25)을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메톡시옥솔란-2-일]피리미딘-2-온(61.5mg, 0.2 mmol, 53.52%)을 희백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 306 (M+H⁺). 99.6% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: XBridge BEH Shield RP18, 30*4.6mm, 2.5 μm 입자; 이동상 A: 물/6.5mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세트나이트릴; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.20분에 0% B 내지 95% B, 0.58분에 95% B 내지 95% B, 0.05분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254nm; RT1(분): 0.765). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 38.0 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 5.1, 3.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H).

[0880] 실시예 13 - 화합물 15의 합성: (2R,3S,5R)-5-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-2-(클로로메틸)-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올



[0881]

[0882]

[0883]

단계 1: DMF(100mL) 중 2-데옥시아데노신(25g, 99.5 mmol) 및 이미다졸(40.6g, 597.1 mmol)의 혼합물에 *t*-부틸다이메틸클로로실란(44.8g, 298.8 mmol)을 나누어서 실온에서 공기 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 공기 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(500mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×250mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-[(2R,4S,5R)-4-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]옥솔란-2-일]퓨린-6-아민(28g, 58.3 mmol, 58.65%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 480 [M+H]⁺.

[0884]

단계 2: 피리딘(100mL) 중 9-[(2R,4S,5R)-4-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]옥솔란-2-일]퓨린-6-아민(28g, 58.3 mmol)의 교반 혼합물에 프로파노일 클로라이드, 2-메틸(8.1g, 75.8 mmol)을 적가방식으로 0℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온에서 물로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로르메탄/메틸 알코올(20/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-{9-[(2R,4S,5R)-4-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]옥솔란-2-일]퓨린-6-일}-2-메틸프로판아마이드(24.5g, 44.5 mmol, 76.35%)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 550 [M+H]⁺.

[0885]

단계 3: THF(200mL) 및 H₂O(50mL) 중 N-{9-[(2R,4S,5R)-4-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]옥솔란-2-일]퓨린-6-일}-2-메틸프로판아마이드(24.5g, 44.5 mmol)의 교반 혼합물에 TFA(50mL)를 0℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 40분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(300mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(300mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 중탄산나트륨, 이어서 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-{9-

[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 퓨린-6-일}-2-메틸프로판아마이드(11.6g, 26.6 mmol, 59.77%)를 희백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 436 [M+H]⁺.

[0886] 단계 4: ACN(110mL) 중 N-{9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 퓨린-6-일}-2-메틸프로판아마이드(11.6g, 26.6 mmol) 및 IBX(14.9g, 53.2 mmol)의 교반 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(1:5 ACN/EA로 용리)를 통해서 정제시켜 N-{9-[(2R,4S,5S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-포르밀옥솔란-2-일] 퓨린-6-일}-2-메틸프로판아마이드(9.1g, 20.9 mmol, 78.81%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 434 [M+H]⁺.

[0887] 단계 5: 다이옥산(90mL) 중 N-{9-[(2R,4S,5S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-포르밀옥솔란-2-일] 퓨린-6-일}-2-메틸프로판아마이드(9.1g, 20.9 mmol) 및 HCHO(9.4g, 314.7 mmol)의 교반 용액에 물(9mL) 중 NaOH(2.5g, 62.9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 NaBH₄(1.6g, 41.9 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 30분에 교반하였다. 이 반응물을 포화 수성 NH₄Cl로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 물(100mL)로 희석시키고, EA(5×100mL)로 추출하고, 합한 유기층의 pH를 HOAc로 5 내지 6으로 조정하고, 물(2×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(DCM 중 7% MeOH로 용리)를 통해서 정제시켜 N-{9-[(2R,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 퓨린-6-일}-2-메틸프로판아마이드(2.68g, 6.0 mmol, 27.42%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 396 [M+H]⁺.

[0888] 단계 6: 피리딘(20mL) 중 [(3S,5R)-5-(6-아미노퓨린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 메탄올(2.4g, 6.1 mmol) 및 1-[클로로(4-메톡시페닐) 벤질]-4-메톡시벤젠(2.6g, 7.8 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL)로 희석시키고, 물(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기층을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2S,3S,5R)-5-(6-아미노퓨린-9-일)-2-{비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시}메틸}-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-일] 메탄올(1.9g, 2.7 mmol, 44.87%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 698 [M+H]⁺.

[0889] 단계 7: DMF(20mL) 중 [(2S,3S,5R)-5-(6-아미노퓨린-9-일)-2-{비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시}메틸}-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-일] 메탄올(1.9g, 2.7 mmol) 및 이미다졸(556mg, 8.1 mmol)의 혼합물을 t-부틸다이메틸클로로실란(613.3mg, 4 mmol)을 나누어서 실온에서 공기 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 공기 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×50mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 812 [M+H]⁺.

[0890] 단계 8: 피리딘(20mL) 중 9-[(2R,4S,5R)-5-{비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시}메틸}-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일] 퓨린-6-아민(2g, 2.4 mmol)에 프로파노일 클로라이드, 2-메틸 (341.1mg, 3.2 mmol)을 적가방식으로 첨가하고, 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-{9-[(2R,4S,5R)-5-{비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시}메틸}-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일] 퓨린-6-일}-2-메틸프로판아마이드(1.02g, 1.1 mmol, 46.95%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 882[M+H]⁺.

[0891] 단계 9: H₂O(2mL)와 포름산(8mL)의 혼합물 중 N-{9-[(2R,4S,5R)-5-{비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시}메틸}-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일] 퓨린-6-일}-2-메틸프로판아마이드(1g, 1.1 mmol)를 실온에서 5분 동안 교반한 MeOH로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-{9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 퓨린-6-일}-2-메틸프로판아마이드(600mg, 1.1 mmol, 91.29%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 580

[M+H]⁺.

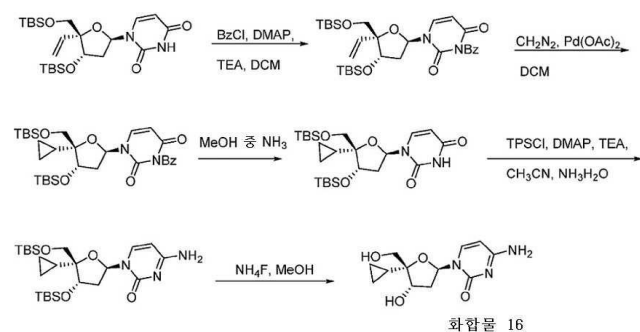
[0892] 단계 10: DCM(15) 중 N-{9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 퓨린-6-일}-2-메틸프로판아마이드(590mg, 1.1 mmol) 및 피리딘(241.4mg, 3.1 mmol)의 교반 혼합물에 TiF_2O (287.1mg, 1.1 mmol)를 -30℃에서 적가방식으로 첨가하고, 이어서 이 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온에서 물로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×50mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 진공하 농축시키고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 712 [M+H]⁺.

[0893] 단계 11: DMF(5mL) 중 [(2S,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-[6-(2-메틸프로판아미도) 퓨린-9-일]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설포네이트(600mg, 0.8 mmol) 및 LiCl(107.1mg, 2.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(20mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×50mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 598/600 [M+H]⁺.

[0894] 단계 12: EtOH(10mL) 및 메틸아민(THF 중 2M, 5mL) 중 N-{9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일] 퓨린-6-일}-2-메틸프로판아마이드(580mg, 0.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 528/530 [M+H]⁺.

[0895] 단계 13: MeOH(20mL) 중 9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일] 퓨린-6-아민(300mg, 조질물) 및 NH_4F (631mg, 17.1 mmol)의 혼합물을 60℃에서 2일 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건: 칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수증 MeCN(0.05% FA), 30분에 0% 내지 30% 구배; 검출기, UV 254nm를 사용한 리버스 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3S,5R)-5-(6-아미노퓨린-9-일)-2-(클로로메틸)-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-올(11.3mg, 0.07 mmol)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 300/302 [M+H]⁺ 97.8% 순도. LCMS 에 대한 조건: (칼럼: XBridge Shield RP18, 50×4.6mm, 3.5 μm; 이동상 A: 물/5mM NH_4HCO_3 , 이동상 B: 아세트나이트릴; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.19분에 10% B 내지 95% B, 0.58분에 95% B 내지 95% B, 0.05분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254nm; RT(분): 0.661). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 5.54 - 5.35 (m, 2H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 3.05 (ddd, *J* = 13.7, 8.4, 5.7 Hz, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 13.3, 6.1, 2.6 Hz, 1H).

[0896] **실시예 14 - 화합물 16의 합성: 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-사이클로프로필-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온**



[0897]

[0898] 단계 1: 다이클로로메탄(20mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에텐일옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.2g, 2.4 mmol, 실시예 1에 묘사된 합성) 및 DMAP(607mg, 4.9 mmol) 및 TEA(1.5mL)의 교반 용액에 벤조일 클로라이드(698mg, 4.9 mmol)를 실온에서 적가방식으로 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어

진 혼합물을 물(200mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 3-벤조일-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에텐일옥솔란-2-일] 피리미딘-2,4-다이온(1.2g, 2 mmol, 82.26%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 587(M+H⁺)

[0899]

단계 2: 다이클로로메탄(15ml) 중 3-벤조일-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에텐일옥솔란-2-일] 피리미딘-2,4-다이온(600mg, 1.0 mmol) 및 (아세틸옥시)팔라듐 아세테이트(23mg, 0.1 mmol)의 교반 혼합물에 에터 중 다이아조메탄(80mL)을 실온에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(200mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(3×200mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1:1)로 분취-TLC에 의해 정제시켜 3-벤조일-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필옥솔란-2-일] 피리미딘-2,4-다이온(440mg, 0.73 mmol, 71.62%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 601(M+H⁺)

[0900]

단계 3: 3-벤조일-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필옥솔란-2-일] 피리미딘-2,4-다이온(200mg, 0.3 mmol) 및 암모니아(4mL, 메틸 알코올 중 7M)의 용액을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1:1)로 분취-TLC에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(90mg, 0.1 mmol, 54.43%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 497(M+H⁺)

[0901]

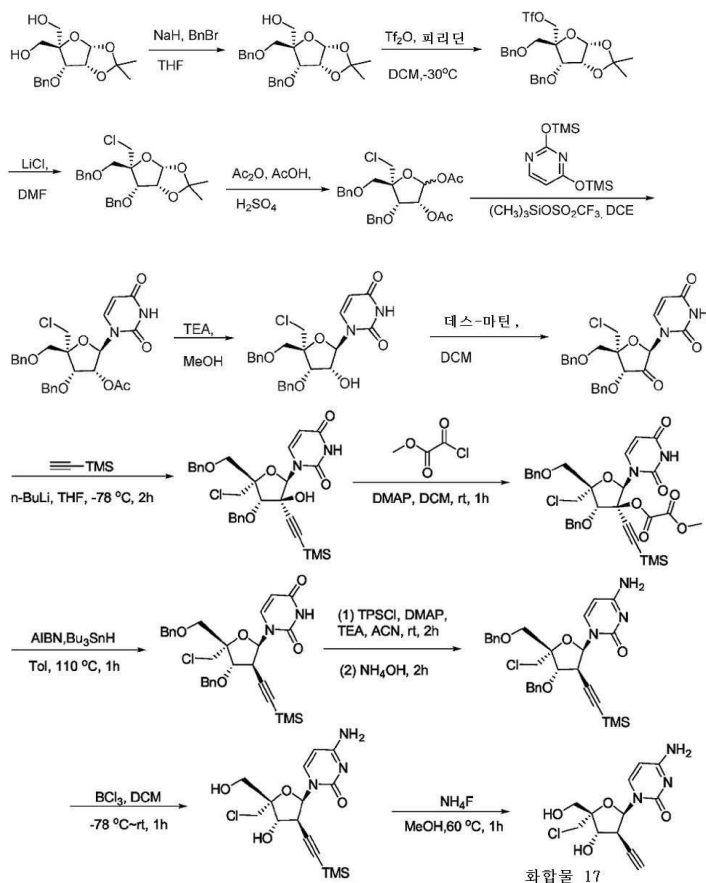
단계 4: 아세토나이트릴(2mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(90mg, 0.1 mmol)의 용액을 DMAP(44mg, 0.3 mmol) 및 TEA(36mg, 0.3 mmol)로 실온에서 질소 분위기하에 30분 동안 처리하고 나서 2,4,6-트라이아이소프로필벤젠설포닐 클로라이드(109mg, 0.3 mmol)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 수산화암모늄(12mg, 0.3 mmol)을 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메틸 알코올(10:1)로 분취-TLC에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(80mg, 0.1 mmol, 89.07%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 496(M+H⁺)

[0902]

단계 5: 메틸 알코올(5ml) 중 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(80mg, 0.1 mmol) 및 NH₄F(179mg, 4.8 mmol)의 혼합물을 60℃에서 질소 분위기하에 2일 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건 (칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 2% B 내지 14% B, 14% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 7.52)을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-5-사이클로프로필-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(17.6mg, 0.066 mmol, 40.20%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 268(M+H⁺) 98.5% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Shim Pack Scepter C18 칼럼, 33*3.0mm, 3.0μm; 이동상 A: 물/6.5mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세토나이트릴; 유량: 1.2000 mL/분; 구배: 1.20분에 10% B 내지 95% B, 1.80분에 95% B 내지 95% B, 1.82분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.512). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 5.93 (dd, J = 6.5, 5.1 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.32 - 4.93 (m, 2H), 4.58 - 4.21 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.05 (dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 1H), 0.91 (td, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 0.47 - 0.05 (m, 4H).

[0903]

실시예 15 - 화합물 17의 합성: 4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-3-에텐일-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온



단계 1: THF(200mL) 중 ((3aR,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5,5-다이일)다이메탄올(20g, 64.4 mmol)의 용액을 NaH(2.5g, 64.4 mmol, 60%)로 0℃에서 질소 분위기하에 0.5 시간 동안 처리하고 나서 0℃에서 BnBr(7.6mL, 64.4 mmol)을 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 추가로 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 물(20mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 이 반응물을 0℃에서 물(20mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3×200mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(4:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 ((3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)메탄올(17g, 42.4 mmol, 65.87%)을 백색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 418/420 [M+NH₄]⁺.

단계 2: DCM(200mL) 중 ((3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)메탄올(17g, 42.4 mmol)의 교반 용액에 Tf₂O(20.3g, 72.1 mmol) 및 피리딘(16.7g, 212.2 mmol)을 -35℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -35℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3×100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물 혼합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. 그 결과 ((3aR,5S,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)메틸 트라이플루오로메탄설포네이트(22g, 41.3 mmol, 97.32%)를 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 550/552 [M+NH₄]⁺.

단계 3: DMF(200mL) 중 ((3aR,5S,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)메틸 트라이플루오로메탄설포네이트(22g, 41.3 mmol)의 교반 용액에 LiCl(7g, 165.2 mmol)을 60℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(3×100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜

(3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔(9g, 21.5 mmol, 52.00%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 436/438 [M+NH₄]⁺.

[0909]

단계 4: AcOH(80mL) 중 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔(9g, 21.4 mmol)의 교반 용액에 Ac₂O(29.6g, 290 mmol) 및 H₂SO₄(252.8mg, 2.5 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 잔사를 포화 NaHCO₃(수성)로 pH 7로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×150mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaHCO₃(3×100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(4:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (3R,4S,5R)-2-(아세틸옥시)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-3-일 아세테이트(7.3g, 15.8 mmol, 73.40%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 480/482 [M+NH₄]⁺.

[0910]

단계 5: DCE(243mL) 중 2,4-비스[(트라이메틸실릴)옥시] 피리미딘(7.3g, 15.8 mmol)의 교반 용액에 (3R,4S,5R)-2-(아세틸옥시)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-3-일 아세테이트(10.1g, 21.3 mmol) 및 TMSOTf(5mL)를 0℃에서 N₂ 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 35℃에서 N₂ 분위기하에 18시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 NaHCO₃의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EA(2×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켜 (2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-2-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-3-일 아세테이트(7g, 13.6 mmol, 89.9%)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 515/517 [M+H]⁺.

[0911]

단계 6: MeOH(25mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-2-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-3-일 아세테이트(7g, 13.5 mmol)의 교반 용액에 TEA(2.3g, 230.7 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(10/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.3g, 11.2 mmol, 82.6%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 473/475 [M+H]⁺.

[0912]

단계 7: DCM(50mL) 중 1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.3g, 11.2 mmol)의 교반 용액에 데스 마틴(7.5g, 17.8 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이 반응물을 0℃에서 Na₂S₂O₃로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EA(2×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켜 1-[(2R,4R,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-옥소옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(2.5g, 5.3 mmol, 89.67%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 471/473 [M+H]⁺.

[0913]

단계 8: THF(15mL) 중 트라이메틸실릴아세틸렌(312.9mg, 3.19 mmol)의 교반 용액에 n-BuLi(1.27mL, 3.19 mmol)를 -78℃에서 N₂ 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -78℃에서 N₂ 분위기하에 0.5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 THF(5mL) 중 1-[(2R,4R,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-옥소옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(500mg, 1.06 mmol)을 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -78℃에서 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 이 반응물을 -78℃에서 NH₄Cl의 수성 용액(5mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EA(2×50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH = 12/1)에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-하이드록시-3-[2-(트라이메틸실릴)에틸일]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(359mg, 0.63 mmol, 59.41%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 569/571 [M+H]⁺.

[0914]

단계 9: DCM(5mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-하이드록시-3-

[2-(트라이메틸실릴) 에틴일]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(359mg, 0.63 mmol)의 교반 용액에 DMAP(154.1mg, 1.26 mmol) 및 메틸 옥살로클로리데이트(115.9mg, 0.95 mmol)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 양호한 것을 나타내었다. 이 반응물을 물(20mL)로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(2×20mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켜 (2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-2-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[2-(트라이메틸실릴) 에틴일]옥솔란-3-일 메틸 옥살레이트(380mg, 0.58 mmol, 91.95%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 655/657 [M+H]⁺.

[0915] 단계 10: 톨루엔(6mL) 중 (2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-2-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[2-(트라이메틸실릴) 에틴일]옥솔란-3-일 메틸 옥살레이트(380mg, 0.58 mmol)의 교반 용액에 AIBN(28.5mg, 0.17 mmol) 및 *n*-Bu₃SnH(338.7mg, 1.16 mmol)를 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃에서 N₂ 분위기하에 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH)에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-[2-(트라이메틸실릴) 에틴일]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(60mg, 0.11 mmol, 14.21%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS9 (ES, m/z): 553/555 [M+H]⁺.

[0916] 단계 11: MeCN(2mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-[2-(트라이메틸실릴) 에틴일]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(60mg, 0.11 mmol)의 교반 용액에 TEA(32.9mg, 0.32 mmol), DMAP(26.5mg, 0.22 mmol) 및 TPSCl(65.5mg, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 NH₃·H₂O(19mg, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH 12/1)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-[2-(트라이메틸실릴) 에틴일]옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(50mg, 0.09 mmol, 83.47%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 552/554 [M+H]⁺.

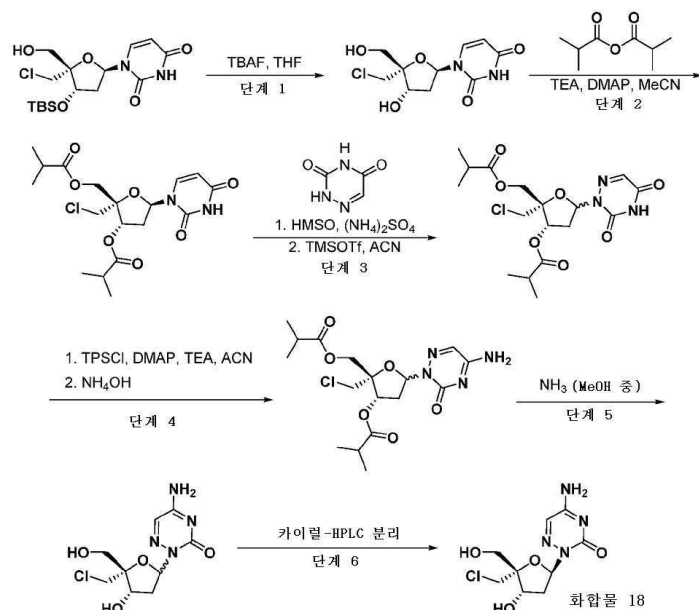
[0917] 단계 12: DCM(5mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-[2-(트라이메틸실릴) 에틴일]옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(50mg, 0.09 mmol)의 교반 용액에 BCl₃(0.9mL, 0.9 mmol)를 -78℃에서 N₂ 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 리버스 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: 칼럼, C18 실리카겔; 이동상, ACN; 10mM NH₄HCO₃; 10분에 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254nm. 그 결과 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-[2-(트라이메틸실릴) 에틴일]옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(20mg, 0.05 mmol, 59.40%)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 372/374 [M+H]⁺.

[0918] 단계 13: MeOH(2mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-[2-(트라이메틸실릴) 에틴일]옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(15mg, 0.04 mmol)의 교반 용액에 NH₄F(29.9mg, 0.80 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 36시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건(칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30*150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1%NH₃·H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 15% B 내지 28% B, 28% B; 파장: 254/220nm)을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-3-에틴일-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(10.9mg, 0.04 mmol, 89.00%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 300/302 [M+H]⁺. 98.7% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: 할로 C18, 30*3mm, 2.7 μm; 이동상 A: 물+0.05%TFA, 이동상 B: 아세트나이트릴; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.90분에 5% B 내지 40% B, 0.20분에 40% B 내지 100% B, 0.50분에 100% B 내지 100% B, 0.10분에 100% B 내지 5% B; 파장: 210nm; RT1(분): 0.668). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.32 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.77 - 3.49 (m, 4H), 3.11 (d, *J* = 2.6 Hz,

1H).

[0919]

실시예 16 - 화합물 18의 합성: 5-아미노-2-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-1,2,4-트리아진-3(2H)-온



[0920]

[0921]

단계 1: 테트라하이드로퓨란(16mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.8g, 4.8 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란 중 테트라n 부틸암모늄 플루오라이드(24mL, 1.0M)의 용액을 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시키고, 다이클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.2g, 4.3 mmol, 97%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): 277/279 (M+H⁺).

[0922]

단계 2: 아세트로나이트릴(50mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.2g, 4.3 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(1.0g, 10.1 mmol), 4-다이메틸아미노피리딘(61.8mg, 0.5 mmol)을 질소 분위기하에 첨가하였다. 이어서 2-메틸프로파노일 2-메틸프로파노에이트(3.2g, 20.2 mmol)를 첨가하고, 40℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 얼음물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 수성 중탄산나트륨 및 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1:3)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3S,5R)-2-(클로로메틸)-5-(2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-((아이소부틸옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트(1.5g, 3.6 mmol, 83%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): 417/419 (M+H⁺).

[0923]

단계 3: 헥사메틸다이실라잔(20mL) 중 아자유라실(1.5g, 13.0 mmol)의 용액에 황산암모늄(19mg, 0.1 mmol)을 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 110℃에서 하룻밤 교반하였다. 헥사메틸다이실라잔을 증발시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 아세트로나이트릴(20mL) 중 조질의 생성물의 용액에 (2R,3S,5R)-2-(클로로메틸)-5-(2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-((아이소부틸옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트(600mg, 1.4 mmol) 및 트라이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트(1.6g, 7.2 mmol)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 수성 중탄산나트륨의 첨가에 의해 반응중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(20:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3S)-2-(클로로메틸)-5-(3,5-다이옥소-4,5-다이하이드로-1,2,4-트리아진-2(3H)-일)-2-((아이소부틸옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트(300mg, 0.7 mmol, 50%)를 백색 반고체로서 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): 418/420 (M+H⁺).

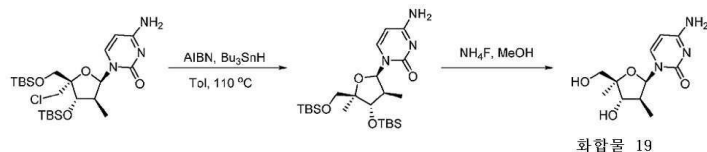
[0924] 단계 4: 아세트나이트릴(15mL) 중 (2R,3S)-2-(클로로메틸)-5-(3,5-다이옥소-4,5-다이하이드로-1,2,4-트리아진-2(3H)-일)-2-((아이소부틸릴옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부틸레이트(300mg, 0.7 mmol), 4-다이메틸아미노피리딘(175mg, 1.4 mmol) 및 트라이에틸아민(145mg, 1.4 mmol)의 용액에 2,4,6-트리스(프로판-2-일)벤젠-1-설포닐 클로라이드(435mg, 1.4 mmol)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 진한 수산화암모늄(3mL)을 첨가하고, 질소 분위기하에 30분 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3S)-5-(5-아미노-3-옥소-1,2,4-트리아진-2-일)-2-(클로로메틸)-3-[(2-메틸프로파노일)옥시]옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(210mg, 0.5 mmol, 70%)를 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): 417/419 (M+H⁺).

[0925] 단계 5: 메탄올 중 NH₃(g) 용액(7mL, 7.0M)에 [(2R,3S)-5-(5-아미노-3-옥소-1,2,4-트리아진-2-일)-2-(클로로메틸)-3-[(2-메틸프로파노일)옥시]옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(210mg, 0.5 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 30℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건 (칼럼: Xselect CSH C18 OBD 칼럼 30*150mm 5μm, n; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 10분에 1% B 내지 4% B, 4% B; 파장: 254nm; RT1(분): 7.72)을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 5-아미노-2-[(4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일]-1,2,4-트리아진-3(2H)-온(65mg, 0.2 mmol, 44%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): 277/279 (M+H⁺).

[0926] 단계 6: 5-아미노-2-[(4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일]-1,2,4-트리아진-3(2H)-온(65mg, 0.2 mmol)을 다음 조건(칼럼: CHIRALPAK IH, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH), 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 20 mL/분; 구배: 23분에 20% B 내지 20% B; 파장: 220/254nm; RT1(분): 15.337; RT2(분): 19.203)을 사용한 분취-카이럴-HPLC에 의해 정제시켜 5-아미노-2-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-1,2,4-트리아진-3-온(26.1mg, 0.09 mmol, 18%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): 277/279 (M+H⁺). 99.0% 순도.

[0927] LCMS에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack Scepter C18 칼럼, 30*3.0mm, 3μm; 이동상 A: 물+5mMNH₄HCO₃, 이동상 B: 아세트나이트릴; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.40분에 0% B 내지 95% B, 1.80분에 95% B 내지 95% B, 1.85분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.711). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 - 7.93 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.31 (dd, J = 7.5, 6.1 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 2H), 3.45 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60 (dt, J = 13.5, 7.5 Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 13.5, 6.2 Hz, 1H).

[0928] **실시예 17 - 화합물 19의 합성: 4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-3-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온**



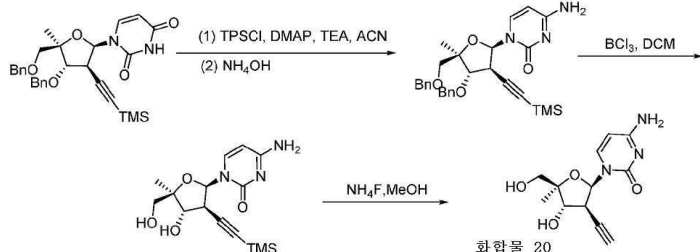
[0929]

[0930] 단계 1: 톨루엔(3mL) 중 4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-3-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온(10mg, 0.02 mmol)의 용액을 AIBN(0.9mg, 0.006 mmol) 및 *n*-Bu₃SnH(16.7mg, 0.06 mmol)로 실온에서 질소 분위기하에 처리하였다. 얻어진 혼합물을 4시간 동안 100℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 이어서, 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1:1)로 분취-TLC에 의해 정제시켜 4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-(3,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온(60mg, 0.12 mmol, 91.77%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ESI, m/z): 484 (M+H⁺)

[0931] 단계 2: 메탄올(2mL) 중 4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온(50mg, 0.1 mmol)의 교반 용액에

NH_4F (114.8mg, 3.1 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 질소 분위기하에 5.0일 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건(칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30*150mm, 5 μm ; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 2% B 내지 14% B, 14% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 5.88(분); 가동 횟수: 0)을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3,5-다이메틸옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(8.3mg, 0.03 mmol, 31.43%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 256($\text{M}+\text{H}^+$) 99.9% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack Scepter C18 칼럼, 50*3.0mm, 2.7 μm ; 이동상A: 물/0.05%TFA, 이동상 B: ACN/0.05%TFA; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.20분에 0 B 내지 100% B, 0.62분에 100% B 내지 100% B, 0.18분에 0% B 내지 0% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.353). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 32.9 Hz, 2H), 6.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.28 - 5.08 (m, 2H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0932] **실시예 18 - 화합물 20의 합성: 4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-3-에틸일-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-메틸 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온**



[0933]

[0934]

단계 1: ACN(5mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-메틸-3-[2-(트라이메틸실릴) 에틸일]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(100mg, 0.2 mmol)의 용액을 DMAP(27.1mg, 0.4 mmol) 및 TEA(39.2mg, 0.4 mmol)로 실온에서 질소 분위기하에 10분 동안 처리하고, 이어서 2,4,6-트리스(프로판-2-일) 벤젠-1-설포닐 클로라이드(116.6mg, 0.4 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 마지막으로, NH_4OH 의 용액(0.5mL)을 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(1:1)로 분취-TLC에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-메틸-3-[2-(트라이메틸실릴) 에틸일]옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(80mg, 0.2 mmol, 0.15%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 518 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[0935]

단계 2: DCM(5mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-메틸-3-[2-(트라이메틸실릴) 에틸일]옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(80mg, 0.2 mmol)의 용액을 삼염화붕소(271.6mg, 2.4 mmol)로 2시간 동안 -78℃에서 질소 분위기하에 처리하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 이 반응물을 -20℃에서 MeOH/TEA(2/1)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1)로 분취-TLC에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-메틸-3-[2-(트라이메틸실릴) 에틸일]옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(35mg, 0.1 mmol, 69.04%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 338 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[0936]

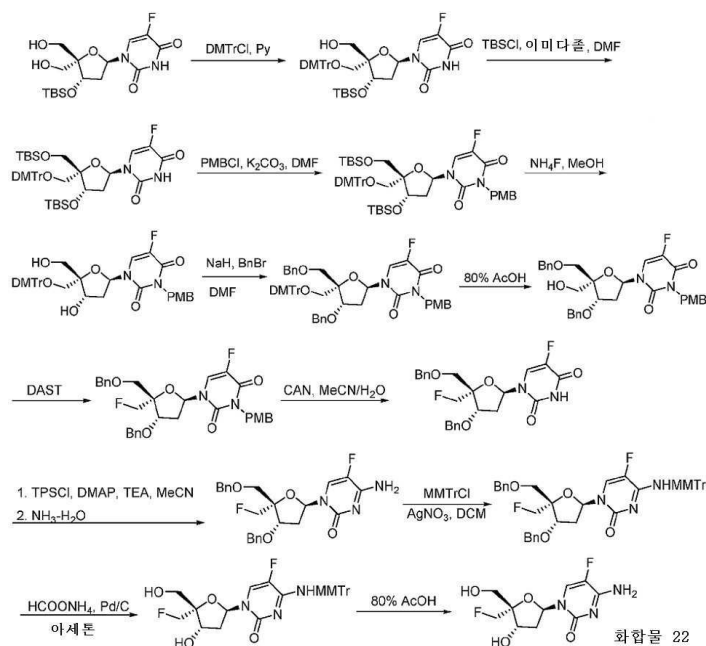
단계 3: 메탄올(4mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-메틸-3-[2-(트라이메틸실릴) 에틸일]옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(35mg, 0.1 mmol) 및 NH_4F (7.7mg, 0.2 mmol)의 용액을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 MeOH(3*5mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물(20mg)을 다음 조건(칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19*250mm, 10 μm ; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 8분에 2% B 내지 8% B, 8% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 6.52)을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-3-에틸일-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-메틸옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(12.2mg, 0.05 mmol, 43.46%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 266

(M+H⁺); 98.0% 순도.

[0937] LCMS에 대한 조건: (칼럼: XSelect HSS T3, 30*2.1mm, 2.5 μm; 이동상 A: 물+5mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세트나이트릴/0.05%TFA; 유량: 1.2000 mL/분; 구배: 1.6분에 0% B 내지 50% B, 0.4분 50% B 내지 95% B, 0.4분에 95% B 내지 95% B, 0.4분에 95% B 내지 0% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 1.028)

[0938] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 26.4 Hz, 2H), 6.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.77 - 5.53 (m, 2H), 5.13 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.56 - 3.34 (m, 3H), 2.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H).

[0939] **실시예 19 - 화합물 22의 합성: 4-아미노-5-플루오로-1-((2R,4S,5R)-5-(플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온**



[0940]

[0941] 단계 1: 피리딘(200mL) 중 1-[(2R,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시-메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(20.0g, 51.2 mmol)의 용액에 1-[클로로(4-메톡시페닐)페닐메틸]-4-메톡시벤젠(17.35g, 51.2 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트(200mL)로 희석시켰다. 분리된 유기층을 포화 수성 NH₄Cl로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(8:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5S)-5-{비스(4-메톡시페닐)(페닐) 메톡시}메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(30.5g, 84.5%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 693 (M+H⁺).

[0942] 단계 2: DMF(300mL) 중 1-[(2R,4S,5S)-5-{비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시}메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(30.0g, 43.3 mmol) 및 이미다졸(8.84g, 129.9 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(7.83g, 52.0 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트(300mL)로 희석시켰다. 분리된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(7:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-{비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시}메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(29.8g, 85.8%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 807 (M+H⁺).

[0943] 단계 3: DMF(300mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-{비스(4-메톡시페닐)

(페닐)메톡시]메틸}-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(29.8g, 37.2 mmol) 및 K_2CO_3 (10.27g, 74.3 mmol)의 교반 용액에, PMBCl(11.64g, 74.3 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$ 의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(300mL)로 희석시켰다. 분리된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}옥솔란-2-일]-5-플루오로-3-[(4-메톡시페닐)메틸]피리미딘-2,4-다이온(31.0g, 87.0%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 927 ($M+H^+$).

[0944]

단계 4: MeOH(300mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}옥솔란-2-일]-5-플루오로-3-[(4-메톡시페닐)메틸]피리미딘-2,4-다이온(30g, 32.4 mmol)의 교반 용액에, NH_4F (6.0g, 161.8 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하고, 이어서 실온으로 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(300mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5S)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3-[(4-메톡시-페닐)메틸]피리미딘-2,4-다이온(18g, 79.6%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 699 ($M+H^+$).

[0945]

단계 5: DMF(200mL) 중 1-[(2R,4S,5S)-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3-[(4-메톡시페닐)메틸] 피리미딘-2,4-다이온(18g, 25.8 mmol)의 용액에 NaH(오일 중 60%, 3.08g, 77.3 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 20분 동안 교반 후, BnBr(9.69g, 56.7 mmol)을 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 이어서 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(200mL)로 희석시켰다. 분리된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5S)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-{[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}옥솔란-2-일]-5-플루오로-3-[(4-메톡시페닐)메틸]-피리미딘-2,4-다이온(15g, 66.2%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES, m/z): 879 ($M+H^+$).

[0946]

단계 6: 1-[(2R,4S,5S)-4-(벤질옥시)-5-(벤질옥시)메틸]-5-{[비스(4-메톡시-페닐)(페닐)메톡시]-메틸}옥솔란-2-일]-5-플루오로-3-[(4-메톡시페닐)메틸] 피리미딘-2,4-다이온(15g, 17.1 mmol)을 AcOH/ H_2O (4:1, 150mL)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3-[(4-메톡시페닐) 메틸]피리미딘-2,4-다이온(7.1g, 71.1%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 577 ($M+H^+$).

[0947]

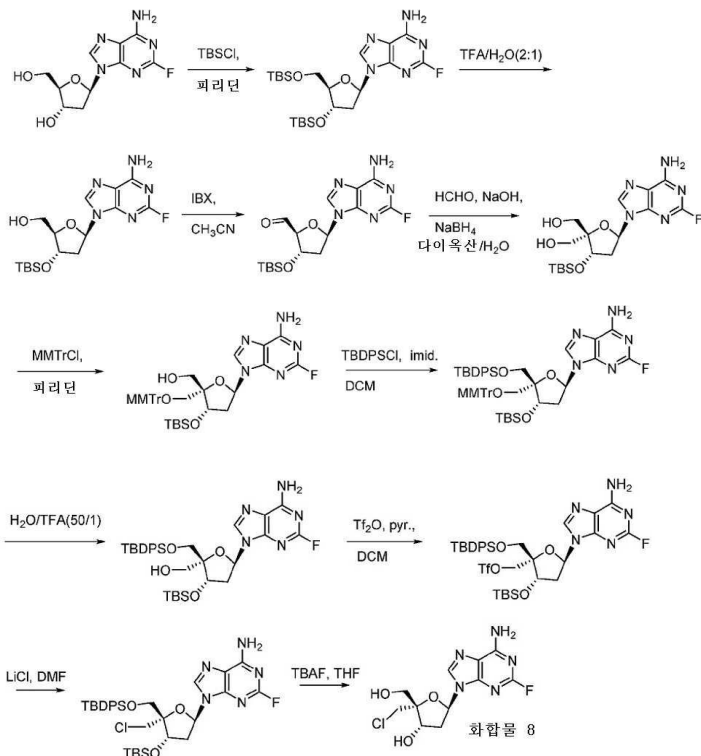
단계 7: 톨루엔(70mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3-[(4-메톡시페닐)메틸]피리미딘-2,4-다이온(7g, 12.1 mmol)의 교반 용액에, DAST(9.78g, 60.7 mmol)를 -78℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하고, 이어서 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(100mL)로 희석시켰다. 분리된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3-[(4-메톡시페닐)메틸]피리미딘-2,4-다이온(3.2g, 42.7%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 579 ($M+H^+$).

- [0948] 단계 8: MeCN/H₂O(3:1, 50mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3-[(4-메톡시페닐)메틸]피리미딘-2,4-다이온(3.0g, 5.2 mmol)의 용액에, CAN(8.52g, 15.6 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL)로 희석시켰다. 분리된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 리버스 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: 칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수중 MeCN(10mmol/L NH₄HCO₃), 20분에 10% 내지 80% 구배; 검출기, UV 254nm. 그 결과 1-[(2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.1g, 42.1%)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 459 (M+H⁺).
- [0949] 단계 9: MeCN(20mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.0g, 2.2 mmol), TEA(0.66g, 6.5 mmol) 및 DMAP(0.53g, 4.4 mmol)의 교반 용액에, TPSCl(1.32g, 4.4 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반 후, 암모니아 용액(2mL, 10.9 mmol)을 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 하룻밤 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 얻어진 용액을 포화 수성 NH₄Cl로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 리버스 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: 칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수중 MeCN(10 mmol/L NH₄HCO₃), 20분에 40% 내지 100% 구배; 검출기, UV 254nm. 그 결과 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)-옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(600mg, 60.1%)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 458 (M+H⁺).
- [0950] 단계 10: DCM(10mL) 중 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(600mg, 1.3 mmol), AgNO₃(445.6mg, 2.6 mmol) 및 2,4,6-콜리딘(317.9mg, 2.6 mmol)의 교반 용액에, 1-(클로로다이페닐메틸)-4-메톡시벤젠(405.0mg, 1.3 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다, 이어서 에틸 아세테이트(50mL)로 희석시켰다. 분리된 유기층을 포화 수성 NH₄Cl로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노}피리미딘-2-온(500mg, 52.2%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 730 (M+H⁺).
- [0951] 단계 11: 아세톤(10mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노}피리미딘-2-온(500mg, 0.7 mmol) 및 HCOONH₄(0.86g, 13.7 mmol)의 교반 용액에, Pd/C(100mg)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-플루오로-1-[(2R,4S,5R)-5-(플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노}피리미딘-2-온(100mg, 26.6%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 550 (M+H⁺).
- [0952] 단계 12: AcOH/H₂O(4:1, 5mL) 중 5-플루오로-1-[(2R,4S,5R)-5-(플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노}피리미딘-2-온(100mg, 0.2 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 이 반응물을 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO₃의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼: XBridge BEH C18 OBD Prep 칼럼, 19*250mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 8분에 2% B 내지 17% B; 파장: 254nm; RT1(분): 5.95. 그 결과 4-아미노-5-플루오로-1-[(2R,4S,5R)-5-(플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]피리미딘-2-온(7.3mg, 14.4%)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS-PH-ROF-RT-0453-0 (ES, m/z): 278 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.53 (brs, 1H), 6.24-6.19 (m, 1H), 5.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 5.2 Hz, 1H),

4.62-4.52 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.16 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).

[0953]

실시예 20 - 화합물 8의 합성: (2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-2-(클로로메틸)-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올



[0954]

[0955]

[0956]

단계 1: DMF(120mL) 중 2'-데옥시-2-플루오로아데노신(9g, 33.4 mmol) 및 TBSCl(15.1g, 100.2 mmol)의 교반 용액에 이미다졸(11.3g, 167.1 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 하룻밤 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일]-2-플루오로퓨린-6-아민(15g, 30.1mmol, 90.15%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 498($M+H^+$)

[0957]

단계 2: 0℃에서 질소 분위기하에 TFA(50mL), 물(50mL) 및 THF(100mL) 중 9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일]-2-플루오로퓨린-6-아민(13g, 26.1 mmol)의 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 리버스 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-일] 메탄올(6.3g, 16.4 mmol, 62.90%)을 회백색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 384($M+H^+$).

[0958]

단계 3: ACN(70mL) 중 [(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-일] 메탄올(6.3g, 16.4 mmol) 및 IBX(18.4g, 65.7 mmol)의 용액을 실온에서 질소 분위기하에 60℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2×300mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 , NaCl (2×200mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건: 칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수중 MeCN(0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), 10분에 56% 내지 63% 구배; 검출기, UV 254nm를 사용한 리버스 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2S,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-카브알데하이드(2.7g, 7.1 mmol, 41.99%)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 382($M+H^+$).

[0959]

단계 4: 1,4-다이옥산(40mL) 중 (2S,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥

시]옥솔란-2-카브알데하이드(2.7g, 7.1 mmol) 및 HCHO(4.3g, 141.5 mmol)의 교반 용액에 H₂O(4ml) 중 NaOH(0.6g, 15.5 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 상기 혼합물에 0℃에서 NaBH₄(1.7g, 26.8 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로피린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 메탄올(1.3g, 3.1 mmol, 44.42%)을 희백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 414(M+H⁺).

[0960] 단계 5: 피리딘(20mL) 중 [(3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로피린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 메탄올(1.3g, 3.1 mmol)의 교반 용액에 1-(클로로다이페닐메틸)-4-메톡시벤젠(1.4g, 4.7 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×50mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(1:3)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2S,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로피린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]메틸} 옥솔란-2-일] 메탄올(750mg, 1.08 mmol, 34.78%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 686(M+H⁺).

[0961] 단계 6: DCM(5mL) 중 [(2S,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로피린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]메틸} 옥솔란-2-일] 메탄올(600mg, 0.8 mmol) 및 이미다졸(178.6mg, 2.6 mmol)의 교반 용액에 TBDPSCl(360.6mg, 1.3 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 하룻밤 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×50mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-5-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]메틸} 옥솔란-2-일]-2-플루오로피린-6-아민(750mg, 0.8 mmol, 92.76%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 924(M+H⁺).

[0962] 단계 7: DCM(15mL) 중 9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-5-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]메틸} 옥솔란-2-일]-2-플루오로피린-6-아민(750mg, 0.8 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.3mL)를 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×50mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로피린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일] 메탄올(400mg, 0.6 mmol, 75.61%)을 희백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 652(M+H⁺).

[0963] 단계 8: DCM(5mL) 중 [(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로피린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일] 메탄올(400mg, 0.6 mmol) 및 피리딘(145.6mg, 1.8 mmol)의 교반 용액에 Tf₂O(259.6mg, 0.9 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 추가로 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×50mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 784(M+H⁺).

[0964] 단계 9: DMF(5mL) 중 [(2S,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로피린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설포네이트(440mg, 0.5 mmol) 및 LiCl(71.3mg, 1.6 mmol)의 교반 용액에 실온에서 질소 분위기하에. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 하룻밤 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 잔사를 다음 조건: 칼럼, C18 실리카겔; 이

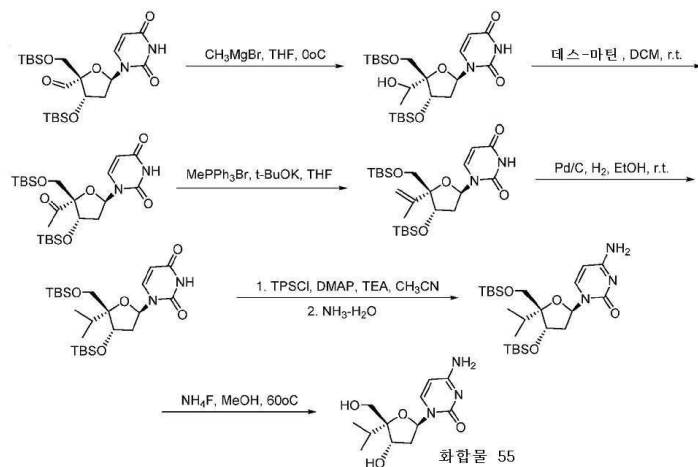
동상, 수증 MeCN(0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), 10분에 52% 내지 58% 구배; 검출기, UV 254nm를 사용한 리버스 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일]-2-플루오로퓨린-6-아민(110mg, 0.1 mmol, 29.24%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 670($\text{M}+\text{H}^+$).

[0965]

단계 10: DCM(3mL) 중 9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일]-2-플루오로퓨린-6-아민(110mg, 0.1 mmol) 및 TBAF(128.5mg, 0.5 mmol)의 교반 용액에 실온에서 질소 분위기하에. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 하룻밤 동안 교반하였다. 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 잔사를 다음 조건: 칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30*150mm, 5 μm ; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 2% B 내지 20% B, 20% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 7을 사용한 리버스 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-2-(클로로메틸)-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올(22.2mg, 0.043 mmol, 42.58%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 318($\text{M}+\text{H}^+$); 99.9% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: XBridge Shield RP18, 50*4.6mm, 3.5 μm ; 이동상 A: 물/5mM NH_4HCO_3 , 이동상 B: 아세토나이트릴; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.75분에 10% B 내지 95% B, 1.05분에 95% B 내지 95% B, 0.01분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 1.040). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 6.30 (dd, $J = 7.9, 6.1$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.13 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.55 (td, $J = 5.4, 3.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.68 - 3.52 (m, 2H), 2.95 (ddd, $J = 13.6, 8.1, 5.8$ Hz, 1H), 2.37 (ddd, $J = 13.4, 6.1, 3.0$ Hz, 1H).

[0966]

실시예 21 - 화합물 55의 합성: 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-아이소프로필옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온



[0967]

[0968]

단계 1: THF(10mL) 중 (2R,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카르보알데하이드(1g, 2.2 mmol)의 용액에 CH_3MgBr (7mL, 59.1 mmol)을 0°C에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 0°C에서 2시간 교반하였다. 이 반응물을 0°C에서 NH_4Cl (10mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트($3 \times 20\text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수($3 \times 20\text{mL}$)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 1-[(2R,4S,5S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(1-하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(1g, 2.2 mmol, 조질물)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 501 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0969]

단계 2: 다이클로르메탄(15mL, 692.2 mmol) 중 1-[(2R,4S,5S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(1-하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(1g, 2.1 mmol)의 용액에 데스 마틴(4.7g, 10.9 mmol)을 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 30°C에서 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 농축시키고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트($3 \times 40\text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로

세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(석유 에터: 에틸 아세테이트=3:1)에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-아세틸-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(695mg, 1.4 mmol, 63.44%)을 연황 색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 499 (M+H⁺).

[0970]

단계 3: THF(10mL) 중 메틸트라이페닐포스포늄브로마이드(2.7g, 7.5 mmol)의 용액에 t-BuOK(0.8g, 6.7 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 THF(5mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-아세틸-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(375mg, 0.7 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 NH_4Cl 의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터: 에틸 아세테이트(3:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-(프로프-1-엔-2-일)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(250mg, 0.5 mmol, 66.93%)을 회백색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 497 (M+H⁺).

[0971]

단계 4: EtOH(5mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-아세틸-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(250mg, 0.5 mmol)의 용액에 Pd/C(33mg, 탄소상 10% Pd)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 수소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 메탄올(3×10mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-(프로프-1-엔-2-일)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(250mg, 0.5 mmol, 조질물)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 499 (M+H⁺).

[0972]

단계 5: CH_3CN (5mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-아이소프로필옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(250mg, 0.5 mmol)의 교반 용액에 DMAP(122mg, 1.0 mmol), TEA(101mg, 1.0 mmol) 및 2,4,6-트리스(프로판-2-일) 벤젠-1-설포닐 클로라이드(303mg, 1.0 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 교반하고 나서 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1mL)를 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-아이소프로필옥솔란-2-일]피리미딘-2-온(150mg, 0.3 mmol, 60.12%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 498 (M+H⁺).

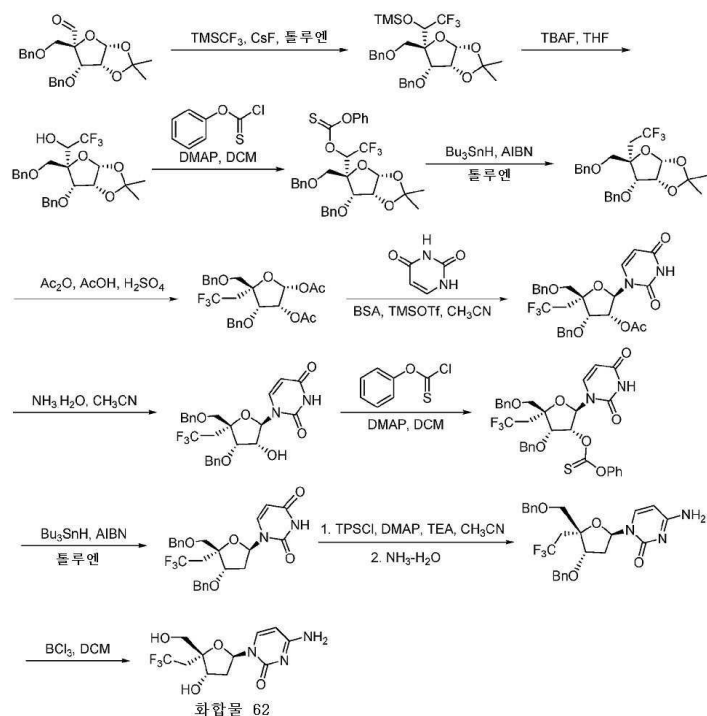
[0973]

단계 6: MeOH(5mL) 중 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-아이소프로필옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(150mg, 0.3 mmol)의 교반 용액에 NH_4F (669mg, 18.0 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건(칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30×150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 3% B 내지 25% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 7.2)을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-아이소프로필옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(17.9mg, 0.06 mmol, 22.06%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 270 (M+H⁺) 97.6% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack ScepterC18 칼럼, 4.6×100mm, 4.5μm; 이동상 A: 물/5mM NH_4HCO_3 , 이동상 B: ACN; 유량: 1.50 mL/분; 구배: 8분에 5% B 내지 95% B, 10분에 95% B 내지 95% B, 10.5분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 2.500). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 25.0 Hz, 2H), 6.17 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.28 (td, J = 5.2, 2.1 Hz, 1H), 3.52 (qd, J = 11.6, 5.0 Hz, 2H), 2.27 - 1.91 (m, 3H), 0.93 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 6H).

[0974]

실시예 22: 화합물 62의 합성: 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(2,2,2-트라이플루

오로에틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온



[0975]

[0976]

단계 1: 톨루엔(150mL) 중 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-카르보알데하이드(6.2g, 15.6 mmol) 및 플루오린화세슘(470mg, 3.1 mmol)의 교반 용액에 트라이플루오로메틸-트라이메틸실란(8.9g, 62.4 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켜 ((R)-1-((3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)-2,2,2-트라이플루오로에톡시)트라이메틸실란(8.1g, 15 mmol, 조질물)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 541(M+H⁺).

[0977]

단계 2: 테트라하이드로퓨란(100mL) 중 ((R)-1-((3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)-2,2,2-트라이플루오로에톡시) 트라이메틸실란(8.5g, 15.8 mmol)의 교반 용액에 THF 중 TBAF 용액(19.6mL, 1.0M)을 실온에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(3/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 ((R)-1-((3aR,5S,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올(7.2g, 15.4 mmol, 97.19%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 469(M+H⁺).

[0978]

단계 3: DCM(100mL) 중 ((R)-1-((3aR,5S,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)-2,2,2-트라이플루오로에탄-1-올(7.2g, 15.4 mmol) 및 DMAP(7.5g, 61.5 mmol)의 교반 용액에 페닐 클로로메탄티오에이트(5.3g, 30.7 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(4/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 O-((R)-1-((3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸) O-페닐 카보노티오에이트(8.55g, 14.2 mmol, 92.01%)를 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 605 (M+H⁺).

[0979]

단계 4: 톨루엔(150mL) 중 O-((R)-1-((3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하

이드로푸로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)-2,2,2-트라이플루오로에틸) 0-페닐 카보노티오에이트(6.6g, 10.8 mmol) 및 트라이부틸주석(18.9g, 65.0 mmol)의 교반 용액에 AIBN(3.6g, 21.7 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(5/2)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)테트라하이드로푸로[2,3-d][1,3]다이옥솔(4g, 8.8 mmol, 81.61%)을 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 453(M+H⁺).

[0980] 단계 5: 아세트산(80mL) 중 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)테트라하이드로푸로[2,3-d][1,3]다이옥솔(5g, 11.1 mmol)의 교반 용액에 아세트산 무수물(15.8g, 154.7 mmol) 및 황산(54mg, 0.6 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(4/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸) 테트라하이드로퓨란-2,3-다이일 다이아세테이트(5.2g, 10.5 mmol, 94.78%)를 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 497(M+H⁺).

[0981] 단계 6: ACN(150mL) 중 1,2,3,4-테트라하이드로피리미딘-2,4-다이온(1.8g, 15.7 mmol)의 교반 용액에 (E)-(트라이메틸실릴 N-(트라이메틸실릴) 에텐카복시이미데이트)(8.5g, 41.9 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 여과시키고, ACN(50mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)테트라하이드로퓨란-2,3-다이일 다이아세테이트(5.2g, 10.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서 트라이메틸실릴 트리플레이트(3.7g, 16.8 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(2/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2-(2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)테트라하이드로퓨란-3-일 아세테이트(3.94g, 7.2 mmol, 68.58%)를 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 549(M+H⁺).

[0982] 단계 7: MeOH 중 NH₃(g) 교반 용액(7M, 50mL)에 (2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2-(2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)테트라하이드로퓨란-3-일 아세테이트(3.9g, 7.2 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(5/3)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-3-하이드록시-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(3.6g, 7.1 mmol 98.95%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 507(M+H⁺).

[0983] 단계 8: DCM(30mL) 중 1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-3-하이드록시-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.8g, 3.6 mmol) 및 DMAP(1.7g, 14.2 mmol)의 교반 용액에 페닐 클로로메탄티오에이트(1.2g, 7.1 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(4/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-3-((페녹시메탄티오일)옥시)-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.44g, 2.2 mmol, 63.05%)을 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 643(M+H⁺).

[0984] 단계 9: 톨루엔(20mL) 중 1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-3-((페녹시메탄티오일)옥시)-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.4g, 2.2 mmol) 및 트라이부틸주석(3.9g, 13.4 mmol)의 교반 용액에 AIBN(736mg, 4.5 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여

과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(3/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(880mg, 1.8 mmol, 80.07%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 491 (M+H⁺).

[0985]

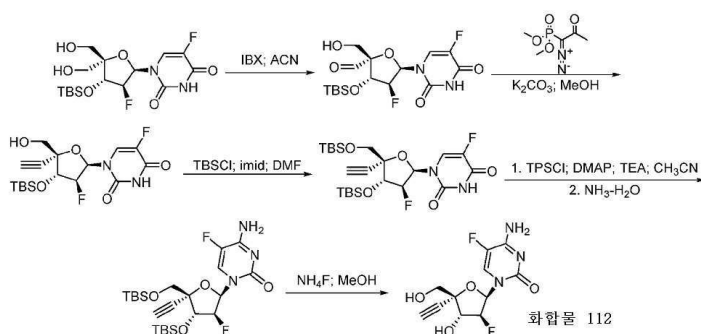
단계 10: ACN(20mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(880mg, 1.8 mmol) 및 TEA(545mg, 5.4 mmol)의 교반 용액에 2,4,6-트리스(프로판-2-일)벤젠-1-설포닐 클로라이드(1.1g, 3.6 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서 수산화암모늄(4mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(20/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(730mg, 1.5 mmol, 83.12%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 490 (M+H⁺).

[0986]

단계 11: DCM(20mL) 중 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(340mg, 0.7 mmol)의 교반 용액에 삼염화붕소(10.4mL, 10.4 mmol, DCM 중 1.0 M)를 -78℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 용액 TEA/MeOH(1/2)(50mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, 이어서 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 리버스 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: 칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수중 ACN, 15분에 0% 내지 25% 구배; 검출기, UV 254nm. 조질의 생성물을 다음 조건 (칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30×150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 4% B 내지 28% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 6.82)을 사용한 분취-HPLC에 의해 재정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(2,2,2-트라이플루오로에틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(93.6mg, 0.3 mmol, 42.18%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 310 (M+H⁺). 96.8% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Kinetex EVO C18, 30×3.0mm, 2.6 μm; 이동상 A: 물+5mMNH₄HCO₃, 이동상 B: 아세토나이트릴; 유량: 1.50 mL/분; 구배: 1.20분에 0% B 내지 95% B, 0.58분 동안 95% B 유지, 0.05분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254nm; RT1(분): 0.619). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 22.2 Hz, 2H), 6.19 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 84.0 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.65 - 3.45 (m, 2H), 2.66 (dq, J = 15.6, 12.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.29 (m, 1H), 2.25 - 1.98 (m, 2H).

[0987]

실시예 23 - 화합물 112의 합성: 4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-에틸-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온



[0988]

[0989]

단계 1: ACN(20mL) 중 1-[(2R,3S,4R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.5g, 3.7 mmol)의 교반 용액에 IBX(1.23g, 4.4 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과 케이크를 MeCN으로 세척하고, 합한 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 (2R,3R,4S,5R)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-카브알데하이드(~1.3g)를 제공하

였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 407 ($M+H^+$).

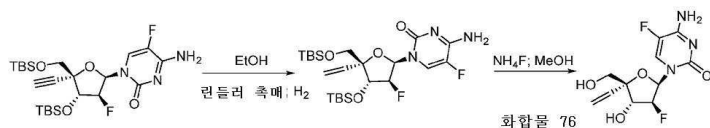
[0990] 단계 2: ACN(10mL) 중 다이메틸 (1-다이아조-2-옥소프로필)포스포네이트(665.5mg, 3.5 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (870.5mg, 6.3 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이것에 이어서 MeOH(10mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2-(하이드록시메틸)옥솔란-2-카르보알데하이드(1.28g, 3.1 mmol)의 용액을 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다, 이어서 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-에틸일-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(410mg, 2개 단계에 걸쳐서 27.7%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 403 ($M+H^+$).

[0991] 단계 3: DMF(10mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-에틸일-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(410mg, 1.0 mmol) 및 이미다졸(208.1mg, 3.1 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(230.3mg, 1.5 mmol)을 0°C에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하고, 이어서 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-에틸일-3-플루오로테트라하이드로피란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(280mg, 53.2%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 517 ($M+H^+$).

[0992] 단계 4: CH_3CN (5mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-에틸일-3-플루오로테트라하이드로피란-2-일)-5-플루오로-피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(230mg, 0.5 mmol), TEA(146.9mg, 1.5 mmol) 및 DMAP(118.2mg, 1.0 mmol)의 교반 용액에 2,4,6-트리스(프로판-2-일)벤젠-1-설포닐 클로라이드(293.1mg, 1.0 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 실온에서 0.5시간 동안 교반 후, 이 혼합물에 암모니아(0.5mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(석유 에터/EtOAc = 1:1)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸-실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-에틸일-3-플루오로-테트라하이드로피란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온(130mg, 52.1%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 516 ($M+H^+$).

[0993] 단계 5: MeOH(5mL) 중 4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸-실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-에틸일-3-플루오로테트라하이드로피란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온(110mg, 0.3 mmol)의 교반 용액에, NH_4F (140.0mg, 3.8 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60°C에서 하룻밤 교반하고, 이어서 실온으로 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼: X Bridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19*250mm, 10 μ m; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 2분에 3% B 내지 3% B, 7.5분에 3% B 내지 15% B, 15% B; 파장: 254nm; RT1: 7.07분. 그 결과 4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-에틸일-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온(57.1mg, 78.9%)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 288 ($M+H^+$). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.96-7.90 (m, 2H), 7.70 (brs, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.17-5.04 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 1H).

[0994] 실시예 24: 화합물 76의 합성



[0995]

[0996]

단계 1: 20mL EtOH 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에틸-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(1.0g, 1.9 mmol)의 용액에, 린들러 촉매(Lindlar catalyst)(400.4mg, 1.9 mmol)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물에 질소를 살포하고, 수소 가스 분위기(별론)하에 배치하고, 이어서 실온에서 하룻밤 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜

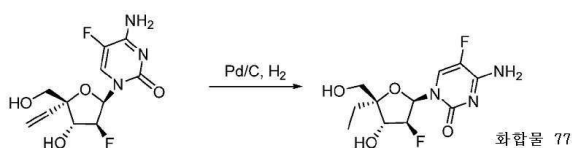
4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에틸-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(800mg, 79.69%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 518 (M+H⁺).

[0997]

단계 2: MeOH 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에틸-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(800mg, 1.5 mmol)의 교반 용액에, NH₄F(858.4mg, 23.2 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 하룻밤 교반하고, 이어서 실온으로 여과시키고, 여과에 의해 고체를 제거하였다. 여과 케이크를 MeOH로 세척하고, 합한 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: 칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수중 MeCN(0.1% TFA), 15분에 5% 내지 20% 구배; 254nm에서 UV 검출. 그 결과 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-에틸-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(300mg, 순도: 90%)을 황색 고체로서 얻었다. 100mg의 조질의 고체를 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19*250mm, 10 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 6.5분에 3% B 내지 20% B, 20% B; 파장: 254nm. 하룻밤 동결건조 후, 목적하는 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-에틸-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(56.3mg)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 290 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.14-6.11 (m, 1H), 6.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.97-5.90 (m, 1H), 5.53 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.41-5.32 (m, 1H), 5.26-5.23 (m, 1H), 5.03-5.00 (m, 0.5H), 4.89-4.87 (m, 0.5H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H).

[0998]

실시예 25 - 화합물 77의 합성:
4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-에틸-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온



[0999]

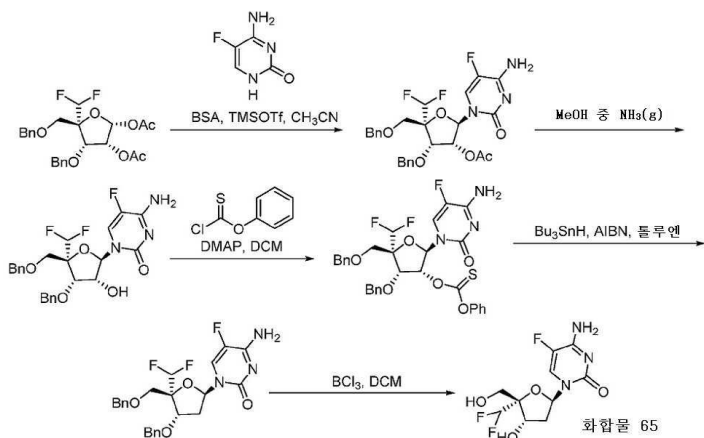
[1000]

단계 1: 5mL MeOH 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-에틸-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(200mg, 0.7 mmol)의 용액에 Pd/C(10%, 100mg)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 질소로 탈기시키고, 수소 가스 분위기(별론)하에 배치하고, 이어서 실온에서 하룻밤 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼: X Bridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19*250mm, 10 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 6분에 5% B 내지 30% B, 30% B; 파장: 254nm. 하룻밤 동결건조 후, 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-에틸-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(51.6mg, 25.6%)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 292 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.12-6.04 (m, 1H), 5.81 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.25 (brs, 1H), 5.16 (s, 0.5H), 5.03 (s, 0.5H), 4.34-4.29 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.42-

3.40 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 1H), 0.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

[1001]

실시예 26 - 화합물 65의 합성:
4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-5-(다이플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온



[1002]

[1003]

단계 1: ACN(50mL) 중 5-플루오로시토신(2g, 16.1 mmol)의 교반 혼합물에 (E)-(트라이메틸실릴 N-(트라이메틸실릴) 에텐카복시이미데이트)(8.8g, 43.0 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물에 (2R,3R,4S,5R)-2-(아세틸옥시)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(다이플루오로메틸)옥솔란-3-일 아세테이트(5g, 10.7 mmol) 및 TMSOTf(4.8g, 21.5 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온으로 여과시키고, 0℃에서 포화 NH_4Cl (수성)로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트($3 \times 40\text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수($3 \times 40\text{mL}$)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(다이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-3-일 아세테이트(2.8g, 5.2 mmol, 60.94%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 534 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1004]

단계 2: MeOH 중 $\text{NH}_3(\text{g})$ 용액(20mL, 7.0M)에 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(다이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-3-일 아세테이트(2.8g, 5.2 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(다이플루오로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(2.2g, 4.5 mmol, 85.29%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 492 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1005]

단계 3: 다이클로로메탄(5mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(다이플루오로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(500mg, 1.0 mmol)의 교반 혼합물에 페닐 클로로메탄티오에이트(210mg, 1.2 mmol) 및 DMAP(497mg, 4.0 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(다이플루오로메틸)-3-[(페녹시)메탄티오일]옥시]옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(340mg, 0.5 mmol, 53.25%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 628 ($\text{M}+\text{H}^+$).

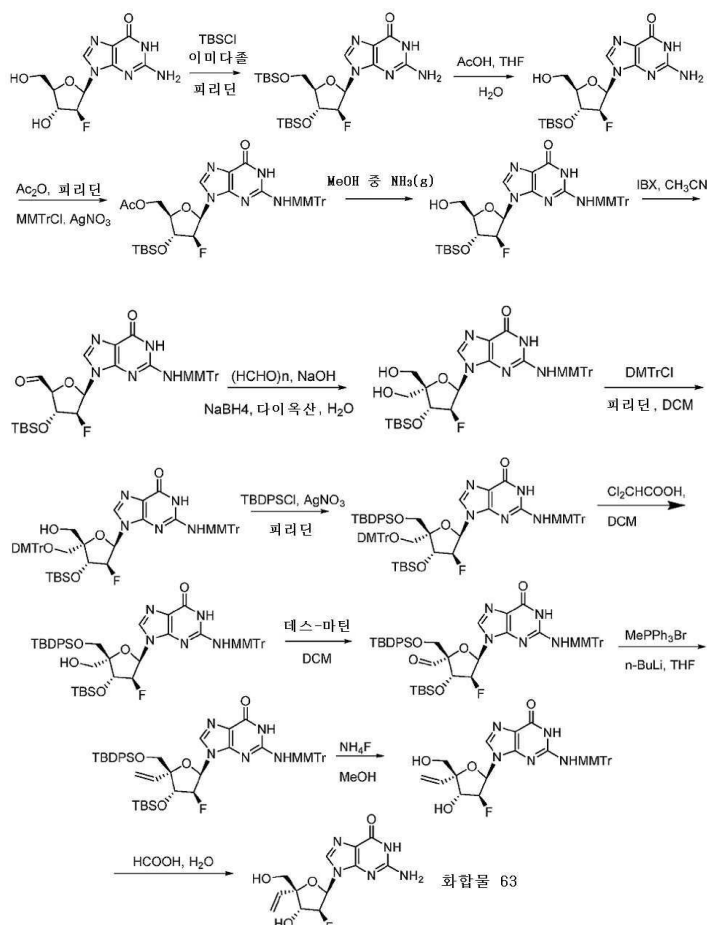
[1006]

단계 4: 톨루엔(8mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(다이플루오로메틸)-3-[(페녹시)메탄티오일]옥시]옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(340mg, 0.5 mmol)의 교반 용액에 AIBN(178mg, 1.0 mmol) 및 트라이부틸스탄란(942mg, 3.2 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-

[(2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(다이플루오로메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(180 mg, 0.4 mmol, 69.88%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 476 (M+H⁺).

[1007] 단계 5: DCM(5mL) 중 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(다이플루오로메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(180mg, 0.3 mmol)의 교반 혼합물에 삼염화붕소(0.9mL, DCM 중 1.0M)를 -78℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 -78℃에서 메탄올의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건 (칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19*250mm, 10 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 3분에 5% B 내지 16% B, 7분에 16% B 내지 19% B; 파장: 254nm)을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-5-(다이플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(15mg, 0.05 mmol, 13.42%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 296 (M+H⁺). 98.1% 순도. HPLC에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack ScepterC18 칼럼, 4.6*100mm, 4.5 μm; 이동상 A: 물/5mM NH₄HCO₃, 이동상 B: ACN; 유량: 1.50 mL/분; 구배: 8분에 5% B 내지 95% B, 10분에 95% B 내지 95% B, 10.5분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 2.500). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 - 7.96 (m, 1H), 7.86 (d, J = 31.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.45 (m, 1H), 6.43 - 6.25 (m, 1H), 6.08 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 5.80 - 5.53 (m, 1H), 5.49 - 5.37 (m, 1H), 4.77 - 4.34 (m, 1H), 3.85 - 3.44 (m, 2H), 2.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H).

[1008] 실시예 27 - 화합물 63의 합성: 2-아미노-9-[(2R,3S,4R,5R)-5-에텐일-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-1H-푸린-6-온



[1010]

[1011] 단계 1: 피리딘(250ml) 중 2-아미노-9-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-1H-퓨린-6-온(13g, 45.5 mmol) 및 이미다졸(23g, 341.8 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(17g, 113.9 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(1000mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×500mL)로 추출하였다.

합한 유기층을 염수(3×500mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-아미노-9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-1H-퓨린-6-온(23g, 44.8 mmol, 98.23%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 514(M+H⁺).

[1012] 단계 2: THF(105mL) 및 H₂O(70mL) 중 2-아미노-9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-1H-퓨린-6-온(23g, 44.7 mmol) 및 AcOH(210mL)의 용액을 하룻밤 동안 60℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(500mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×500mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-아미노-9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-1H-퓨린-6-온(17g, 42.6 mmol, 95.05%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 400 (M+H⁺).

[1013] 단계 3: 피리딘(300mL) 중 2-아미노-9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-1H-퓨린-6-온(17g, 42.5 mmol)의 용액을 Ac₂O(6.5g, 63.8 mmol)로 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 처리하고 나서, 1-(클로로다이페닐메틸)-4-메톡시벤젠(39.4g, 127.6 mmol) 및 AgNO₃(21.6g, 127.6 mmol)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(500mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×500mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(20:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)-6-옥소-1H-퓨린-9-일)옥솔란-2-일]메틸 아세테이트(23.8g, 33.3 mmol, 78.35%)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 714 (M+H⁺).

[1014] 단계 4: MeOH 중 NH₃(g) 용액(238mL, 7M)에 [(2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)-6-옥소-1H-퓨린-9-일)옥솔란-2-일]메틸 아세테이트(24g, 33.3 mmol)를 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(20:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노}-1H-퓨린-6-온(10.4g, 15.4 mmol, 46.43%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 672 (M+H⁺).

[1015] 단계 5: 아세트나이트릴(200mL) 중 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노}-1H-퓨린-6-온(10g, 15.4 mmol) 및 IBX(5.6g, 20.1 mmol)의 혼합물을 60℃에서 질소 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 여과 케이크를 아세트나이트릴(3×200mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 670 (M+H⁺).

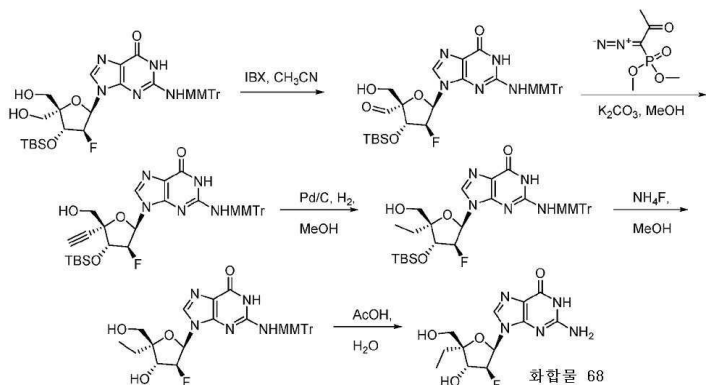
[1016] 단계 6: 다이옥산(200mL) 및 H₂O(40mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)-6-옥소-1H-퓨린-9-일)옥솔란-2-카브알데하이드(10g, 15.5 mmol)의 용액에 파라포름알데하이드(5.5g, 62.1 mmol) 및 NaOH(931mg, 23.2 mmol)를 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 교반하고 나서, NaBH₄(3.5g, 93.1 mmol)를 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 얼음물(500mL)로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×500mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(20:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-[(2R,3S,4R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노}-1H-퓨린-6-온(6.5g, 9.2 mmol, 59.65%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 702 (M+H⁺).

- [1017] 단계 7: 다이클로로메탄(20mL) 및 피리딘(5mL) 중 9-[(2R,3S,4R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노]-1H-퓨린-6-온(1.3g, 1.8 mmol) 및 1-[클로로(4-메톡시페닐)페닐메틸]-4-메톡시벤젠(627mg, 1.8 mmol)의 용액을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(3×100mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(25:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-[(2R,3S,4R,5S)-5-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노]-1H-퓨린-6-온(1g, 0.9 mmol, 53.76%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 1004 (M+H⁺).
- [1018] 단계 8: 피리딘(20mL) 중 9-[(2R,3S,4R,5S)-5-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노]-1H-퓨린-6-온(950mg, 0.9 mmol) 및 AgNO₃(321mg, 1.8 mmol)의 교반 혼합물에 TBDPSCl(520mg, 1.8 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(40:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-[(2R,3S,4R,5R)-5-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노]-1H-퓨린-6-온(1.1g, 0.8 mmol, 93.58%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 1243 (M+H⁺).
- [1019] 단계 9: 다이클로로메탄(15mL) 중 9-[(2R,3S,4R,5R)-5-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노]-1H-퓨린-6-온(1.1g, 0.8 mmol)의 교반 용액에 다이클로로아세트산(0.5mL)을 -78℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 -10℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 얼음물(100mL)로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(3×100mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(30:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노]-1H-퓨린-6-온(400mg, 0.4 mmol, 48.06%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 940 (M+H⁺).
- [1020] 단계 10: 다이클로로메탄(10mL) 중 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노]-1H-퓨린-6-온(350mg, 0.3 mmol)의 용액에 데스 마틴(394mg, 0.9 mmol)을 나누어서 첨가하고, 실온에서 질소 분위기하에 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 다이클로로메탄(3×10mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 938 (M+H⁺).
- [1021] 단계 11: 테트라하이드로퓨란(10mL) 중 메틸트라이페닐포스포라늄 브로마이드(371mg, 1.0 mmol)의 용액에 n-BuLi(0.1mL, 1.0 mmol, THF 중 2.5M)를 첨가하고, -78℃에서 질소 분위기하에 1시간 동안 교반하였다. 이어서 테트라하이드로퓨란(10mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[[tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-4-플루오로-5-(2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노)-6-옥소-1H-퓨린-9-일)옥솔란-2-카르보알데하이드(325mg, 0.3 mmol)의 용액을 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 얼음물(100mL)로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(다이클로로메탄/메탄올 20:1)에 의해 정제시켜 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-5-에텐일-3-플루오로옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노]-1H-퓨린-6-온(200mg, 0.2 mmol, 61.67%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 936 (M+H⁺).

[1022] 단계 12: 메탄올(5mL) 중 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-5-에틸-3-플루오로옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노-1H-퓨린-6-온(180mg, 0.1 mmol) 및 NH_4F (167mg, 4.5 mmol)의 혼합물을 60℃에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 여과 케이크를 메탄올(3×5mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(다이클로로메탄/메탄올 10:1)에 의해 정제시켜 9-[(2R,3S,4R,5R)-5-에틸-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노-1H-퓨린-6-온(60mg, 0.1 mmol, 53.48%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS-PH-ROF-RT-0503-12 (ES, m/z): 584 (M+H⁺).

[1023] 단계 13: HCOOH (0.8mL) 및 물(0.2mL) 중 9-[(2R,3S,4R,5R)-5-에틸-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노-1H-퓨린-6-온(55mg, 0.1 mmol)의 용액을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건(칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30×150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 3% B 내지 16% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 6.92)을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 2-아미노-9-[(2R,3S,4R,5R)-5-에틸-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-1H-퓨린-6-온(7.7mg, 26.01%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 312(M+H⁺). 99.1% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Kinetex EVO C18 -100A, 30×3.0mm, 2.6μm; 이동상 A: 물/6.5mM NH_4HCO_3 , 이동상 B: 아세트나이트릴; 유량: 1.2000 mL/분; 구배: 1.20분에 5% B 내지 95% B, 1.80분에 95% B 내지 95% B, 1.82분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.310). ¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.68 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.26-5.85 (m, 3H), 5.48-4.91 (m, 4H), 4.67 (d, J = 21.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H).

[1024] 실시예 28 - 화합물 68의 합성:
2-아미노-9-((2R,3S,4R,5R)-5-에틸-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온



[1025]

[1026] 단계 1: 아세트나이트릴(100mL) 중 9-[(2R,3S,4R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노-1H-퓨린-6-온(1g, 1.4 mmol)의 혼합물에 IBX(598mg, 2.1 mmol)를 나누어서 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 아세트나이트릴(3×20mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 700 (M+H⁺).

[1027] 단계 2: 메탄올(20mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)-5-(2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노)-6-옥소-1H-퓨린-9-일)옥솔란-2-카르보알데하이드(1g, 1.4 mmol) 및 K_2CO_3 (592mg, 4.2 mmol)의 교반 혼합물에 다이메틸 (1-다이하조-2-옥소프로필)포스포네이트(549mg, 2.8 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 첨가하고, 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(20:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-에틸-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노-1H-퓨린-6-온(380mg, 0.5 mmol, 38.22%)을 백색 고체로서 제공

하였다. LC-MS (ES, m/z): 696 (M+H⁺).

[1028]

단계 3: 메탄올(10ml) 중 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-에틸-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노}-1H-퓨린-6-온(370mg, 0.5 mmol) 및 Pd/C(37mg, 0.3 mmol, 탄소 상 10%)의 혼합물을 실온에서 수소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 메탄올(3×10mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-에틸-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노}-1H-퓨린-6-온(350mg, 0.5 mmol, 조질물)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 700 (M+H⁺).

[1029]

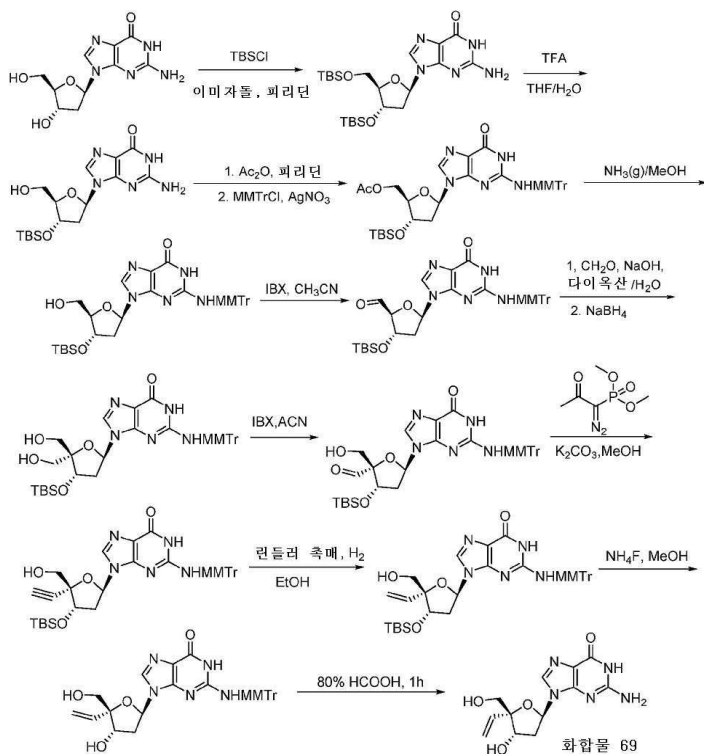
단계 4: 메탄올(10ml) 중 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-에틸-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노}-1H-퓨린-6-온(340mg, 0.4 mmol) 및 NH₄F(422mg, 11.4 mmol)의 혼합물을 60°C에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고; 여과 케이크를 메탄올(3×10mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(다이클로로메탄/메탄올 10:1)에 의해 정제시켜 9-[(2R,3S,4R,5R)-5-에틸-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노}-1H-퓨린-6-온(140mg, 0.2 mmol, 49.21%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 586 (M+H⁺).

[1030]

단계 5: 아세트산(1.6mL) 및 물(0.4mL) 중 9-[(2R,3S,4R,5R)-5-에틸-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐]다이페닐메틸]아미노}-1H-퓨린-6-온(130mg, 0.2 mmol)의 용액을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건 (칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19×250mm, 10 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 6분에 5% B 내지 30% B; 파장: 254nm)을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 2-아미노-9-((2R,3S,4R,5R)-5-에틸-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온(30.1mg, 0.1 mmol, 42.94%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 314(M+H⁺). 99.2% 순도. HPLC에 대한 조건: (칼럼: Xselect HSS T3, 100×4.6mm, 3.5 μm; 이동상 A: 물/0.05%TFA, 이동상 B: MeOH; 유량: 1.2000 mL/분; 구배: 8.00분에 5% B 내지 95% B, 10.00분에 95% B 내지 95% B, 10.50분에 90% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 3.78). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.15 (dd, J = 13.7, 4.7 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.20 (dt, J = 53.4, 4.7 Hz, 2H), 4.54 (dd, J = 19.7, 4.4 Hz, 1H), 3.49 (q, J = 11.8 Hz, 2H), 1.60 (ddq, J = 43.7, 14.9, 7.5 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1031]

실시예 29 - 화합물 69의 합성: 2-아미노-9-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온



[1032]

[1033]

단계 1: 피리딘(300mL) 중 2-테옥시구아노신(20g, 74.8 mmol) 및 이미다졸(20.4g, 299.3 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(45.1g, 299.3 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시키고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×300mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×300mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 2-아미노-9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}옥솔란-2-일]-1H-퓨린-6-온(36g, 72.7 mmol, 조질물)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 496 (M+H⁺).

[1034]

단계 2: 1L 둥근바닥 플라스크에 THF(200mL) 및 H₂O(100mL) 중 2-아미노-9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}옥솔란-2-일]-1H-퓨린-6-온(30g, 48.4 mmol)을 첨가하고, 이어서 TFA(100mL)를 0°C에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 이 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×300mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×300mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH(20:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-아미노-9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-1H-퓨린-6-온(13g, 34.1 mmol, 63.3%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 382 (M+H⁺).

[1035]

단계 3: 피리딘(200mL) 중 2-아미노-9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-1H-퓨린-6-온(13g, 34.1 mmol) 및 Ac₂O(5.2g, 51.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 6시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 AgNO₃(17.4g, 102.2 mmol) 및 1-(클로로다이페닐메틸)-4-메톡시벤젠(31.6g, 102.2 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 6시간 동안 교반하였다. 이어서 얼음물을 첨가하여 반응응 중지시켰다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(300mL)로 희석시키고, 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 [(2R,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2-[[[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노}-6-옥소-1H-퓨린-9-일]옥솔란-2-일]메틸 아세테이트(25g, 25.1 mmol, 조질물)를 황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 696 (M+H⁺).

[1036]

단계 4: 500mL 둥근바닥 플라스크에 MeOH(150mL) 중 [(2R,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2-[[[(4-

메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노}-6-옥소-1H-퓨린-9-일)옥솔란-2-일]메틸 아세테이트(25g, 25.1 mmol)를 첨가하고, 이어서 MeOH 중 $\text{NH}_3(\text{g})$ 용액(105.0mL, 7.0M)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(15:1)$ 로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노]-1H-퓨린-6-온(7g, 10.7 mmol, 40.4%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 654 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1037] 단계 5: 250mL 둥근바닥 플라스크에 $\text{CH}_3\text{CN}(100\text{mL})$ 중 9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노]-1H-퓨린-6-온(7g, 10.7 mmol) 및 IBX(9g, 32.1 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 질소 분위기하에 2시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 석출된 고체를 여과시키고, $\text{CH}_3\text{CN}(3\times 50\text{mL})$ 으로 세척하였다. 얻어진 여과액을 진공하에 농축시켰다. 그 결과 (2S,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2-[[4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노]-6-옥소-1H-퓨린-9-일)옥솔란-2-카르보알데하이드(4.7g, 7.2 mmol, 조질물)를 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 652 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1038] 단계 6: 다이옥산(60mL) 및 $\text{H}_2\text{O}(6\text{mL})$ 중 (2S,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2-[[4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노]-6-옥소-1H-퓨린-9-일)옥솔란-2-카르보알데하이드(4.7g, 7.2 mmol) 및 파라포름알데하이드(1.1g, 36.1 mmol)의 용액을 실온에서 질소 분위기하에 12시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $\text{NaBH}_4(0.8\text{g}, 21.6\text{ mmol})$ 를 0℃에서 나누어서 첨가하고, 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 포화 NH_4Cl (수성)로 0℃에서 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc($3\times 100\text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수($2\times 100\text{mL}$)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(10:1)$ 로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-[(2R,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노]-1H-퓨린-6-온(1.5g, 2.12 mmol, 28.6%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 684 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1039] 단계 7: ACN(10mL) 중 9-[(2R,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노]-1H-퓨린-6-온(700mg, 1.02 mmol) 및 IBX(1146.5mg, 4.1 mmol)의 용액을 실온에서 질소 분위기하에 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 ACN($3\times 10\text{mL}$)으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 (2R,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-(하이드록시메틸)-5-(2-[[4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노]-6-옥소-1H-퓨린-9-일)옥솔란-2-카르보알데하이드(700mg, 0.001 mmol, 조질물)를 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 682 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1040] 단계 8: MeOH(10mL) 중 (2R,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-(하이드록시메틸)-5-(2-[[4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노]-6-옥소-1H-퓨린-9-일)옥솔란-2-카르보알데하이드(700mg, 1.02 mmol), $\text{K}_2\text{CO}_3(425.6\text{mg})$ 및 다이메틸 (1-다이아조-2-옥소프로필)포스포네이트(394.4mg, 2.05 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 0℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH } 15:1$)에 의해 정제시켜 9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-에틸일-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노]-1H-퓨린-6-온(420mg, 0.6 mmol, 54.9%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 678 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1041] 단계 9: EtOH(5mL) 중 9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-에틸일-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노]-1H-퓨린-6-온(420mg, 0.6 mmol) 및 린들러 촉매(12.8mg, 0.06 mmol)의 혼합물을 실온에서 수소 분위기하에 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 고체를 여과해내고, 이어서 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH } 15:1$)에 의해 정제시켜 9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-에틸일-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노]-1H-퓨린-6-온(410mg, 0.6 mmol, 87.6%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 680 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1042] 단계 10: MeOH(10mL) 중 9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-에틸일-5-(하이드록시메틸)옥솔란-

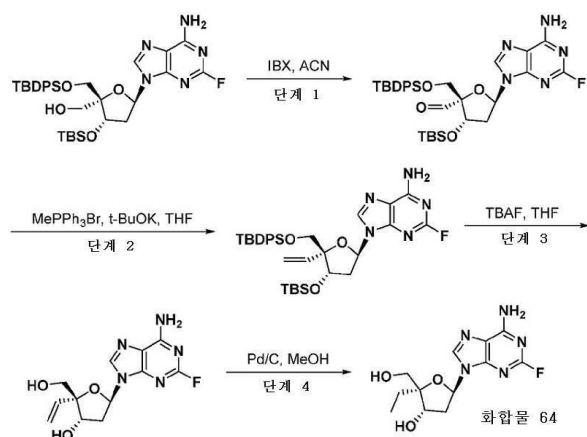
2-일]-2-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노}-1H-퓨린-6-온(400mg, 0.6 mmol) 및 NH_4F (653mg, 17.6 mmol)의 용액을 60℃에서 질소 분위기하에 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1)에 의해 정제시켜 9-[(2R,4S,5R)-5-에텐일-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노}-1H-퓨린-6-온(150mg, 0.25 mmol, 40.6%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 566 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1043]

단계 11: AcOH (2mL) 및 H_2O (0.5mL) 중 9-[(2R,4S,5R)-5-에텐일-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노}-1H-퓨린-6-온(70mg, 0.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 24시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(2#SHIMADZU (HPLC-01)): 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19*250mm, 10 μm ; 이동상, 물(10 mmol/L NH_4HCO_3) 및 ACN(5.5분에 5% ACN 내지 20%까지; 254nm에서 UV 검출 생성물 함유 분획들을 합하여, 하룻밤 동결건조시켜 2-아미노-9-[(2R,4S,5R)-5-에텐일-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-1H-퓨린-6-온(13mg, 0.04 mmol, 35.71%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 294 ($\text{M}+\text{H}^+$). LCMS에 대한 조건: (칼럼: 할로 C18, 30*3mm, 3 μm ; 이동상 A: 물/0.05%TFA, 이동상 B: ACN/0.05%TFA; 유량: 1.50 mL/분; 구배: 1.20분에 5% B 내지 100% B, 1.80분에 100% B 내지 100% B, 1.82분에 100% B 내지 5% B, 2.00분에 5% B 내지 5% B; 파장: 254nm). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.67 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.16 - 6.08 (m, 1H), 5.97 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 5.42 - 5.08 (m, 4H), 4.59 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 11.8, 4.9 Hz, 1H), 2.46 (dt, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 2.21 (dt, J = 13.3, 6.9 Hz, 1H).

[1044]

실시예 30 - 화합물 64의 합성: (2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-2-에틸-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올



[1045]

[1046]

단계 1: ACN(20mL) 중 [(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일] 메탄올(1g, 1.5 mmol)의 교반 용액에 IBX(1.2g, 4.5 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 질소 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 ACN으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 (2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-카브알데하이드(940mg, 1.4 mmol, 조질물)를 백색 고체로서 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS: (ES, m/z): 650 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1047]

단계 2: 테트라하이드로퓨란(5mL) 중 tert-부톡시칼륨(568mg, 5.1 mmol)의 교반 용액에 메틸트라이페닐포스포늄 브로마이드(2.1g, 5.7 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 테트라하이드로퓨란(5mL) 중 (2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-카브알데하이드(940mg, 1.4 mmol)의 용액을 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 얼음물로 반응중지시키고, EA로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/에틸 아세테이트(1/1)로

용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-5-에텐일옥술란-2-일]-2-플루오로퓨린-6-아민(570mg, 0.88 mmol, 60.83%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): 648 (M+H⁺).

[1048]

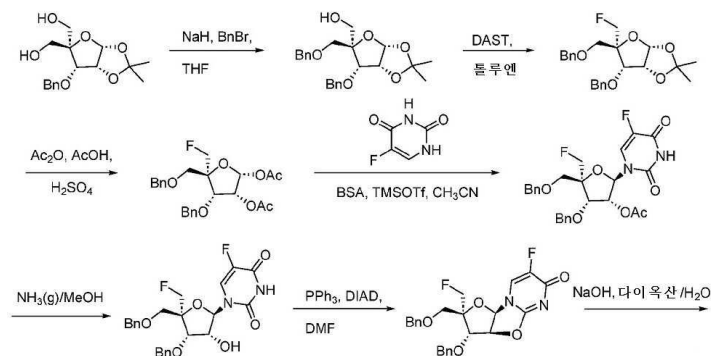
단계 3: 테트라하이드로퓨란(10mL) 중 9-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-5-에텐일옥술란-2-일]-2-플루오로퓨린-6-아민(520mg, 0.81 mmol)의 교반 용액에 THF 중 TBAF 용액(1.2mL, 1.0M)을 실온에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(다이클로로메탄/메탄올 =10/1)에 의해 정제시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 다이클로로메탄/메탄올(5/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 추가로 정제시켰다. 잔사를 다음 조건: 칼럼, C18 실리카겔; 이동상, ACN 중 NaHCO₃(5M), 15분에 10% 내지 50% 구배; 검출기, UV 254nm를 사용한 리버스 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-2-(하이드록시메틸)-2-비닐테트라하이드로퓨란-3-올(180mg, 0.6 mmol, 74.07%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): 296 (M+H⁺).

[1049]

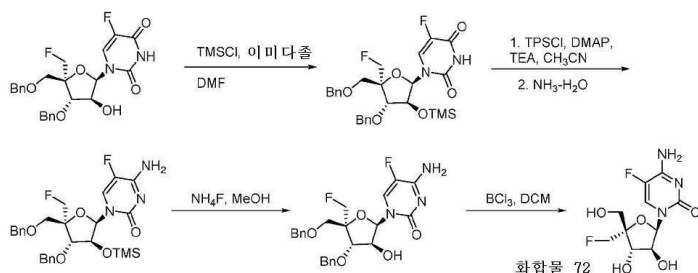
단계 4: 메탄올(5mL) 중 (2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-2-(하이드록시메틸)-2-비닐테트라하이드로퓨란-3-올(180mg, 0.6 mmol)의 교반 용액에 탄소 상 10% Pd(36mg)를 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 수소 분위기하에 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 MeOH로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼: SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 19×150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(0.1% NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분에 30 B 내지 60 B; 검출기, UV 254/210nm; 생성물 함유 분획들을 수집하고, 회전 증발기 상에서 감압하에 부분적으로 증발시키고, 하룻밤 동결건조시켜 (2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-2-에틸-2-(하이드록시메틸)옥술란-3-올(91.5mg, 0.31 mol, 51.69%)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS: (음성 모드, ES, m/z): 296 [M-H]⁻. 98.9% 순도 (M+H⁺). LCMS에 대한 조건: (칼럼: Kinetex EVO C18, 33*3mm, 2.6 μm; 이동상 A: 물/5mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세토나이트릴; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.20분에 10% B 내지 95% B, 1.78분에 95% B 내지 95% B, 1.83분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254nm; RT1(분): 0.539). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 6.19 (dd, J = 7.5, 6.2 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 11.5, 5.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 13.4, 7.6, 5.9 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 13.3, 6.2, 3.4 Hz, 1H), 1.60 (ddq, J = 29.0, 14.6, 7.3 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -15.15).

[1050]

실시예 31 - 화합물 72의 합성: 4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(플루오로메틸)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온



[1051]



[1052]

[1053]

단계 1: 테트라하이드로퓨란(1000mL) 중 ((3aR,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-2,2-다이메틸-테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5,5-다이일)다이메탄올(40g, 128.9 mmol)의 교반 용액에 NaH(5.2g, 128.9 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 15분에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 15분 동안 0℃에서 교반하였다. 이어서 테트라하이드로퓨란(100mL) 중 벤질 브로마이드(22g, 128.9 mmol)를 첨가하고, 15분 동안 20℃에서 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 포화 NH₄Cl(1000mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×1000mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(4/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 ((3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)메탄올(29.5g, 73.8 mmol, 57.15%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 401 (M+H⁺).

[1054]

단계 2: 톨루엔(200mL) 중 ((3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)메탄올(5g, 12.4 mmol)의 교반 용액에 DAST(4g, 25 mmol)를 15분에 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 5분 동안 60℃에서 교반하였다. 이 반응물을 실온으로 냉각시키고, 0℃에서 포화 NaHCO₃(수성)(300mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(4/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(플루오로메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔(3.91g, 9.7 mmol, 77.81%)을 암황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 403 (M+H⁺).

[1055]

단계 3: 아세트산(100mL) 중 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(플루오로메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔(3.9g, 9.7 mmol)의 교반 용액에 아세트산 무수물(13.9g, 136 mmol) 및 황산(0.5mL)을 0℃에서 질소 분위기하에 5분에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(3/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2,3-다이일 다이아세테이트(2.91g, 6.5 mmol, 67.09%)를 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 447 (M+H⁺).

[1056]

단계 4: ACN(30mL) 중 플루오로유라실(857mg, 6.6 mmol)의 교반 용액에 (E)-(트라이메틸실릴 N-(트라이메틸실릴) 에텐카복시이미데이트)(3.6g, 17.6 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 80℃에서 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 여과시키고, ACN(30mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2,3-다이일 다이아세테이트(2g, 4.4 mmol)를 첨가하였다. 이어서 트라이메틸실릴 트리플레이트(1.6g, 7 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(3/2)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-5-(플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-3-일 아세테이트(900mg, 1.7 mmol, 39.69%)를 희백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 517 (M+H⁺).

[1057]

단계 5: MeOH 중 NH₃(g) 교반 용액(10mL, 7.0M)에 (2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-5-(플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-3-일 아세테이트

(895mg, 1.7 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(PE/EtOAc = 1/2)에 의해 정제시켜 1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(610mg, 1.3 mmol, 74.20%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 475 (M+H⁺).

[1058]

단계 6: 다이메틸포름아마이드(10mL) 중 1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(630mg, 1.3 mmol) 및 트라이페닐포스핀(1.1g, 4 mmol)의 교반 용액에 DIAD(805mg, 4 mmol)를 0°C에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(EtOAc)에 의해 정제시켜 (2R,4R,5S,6S)-5-(벤질옥시)-4-[(벤질옥시)메틸]-11-플루오로-4-(플루오로메틸)-3,7-다이옥사-1,9-다이하자트라사이클로 [6.4.0.0⁰{2,6}] 도데카-8,11-다이엔-10-온(조질물, 1.49g, 3.3 mmol)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 457 (M+H⁺).

[1059]

단계 7: 다이옥산(20mL) 및 물(4mL) 중 (2R,4R,5S,6S)-5-(벤질옥시)-4-[(벤질옥시)메틸]-11-플루오로-4-(플루오로메틸)-3,7-다이옥사-1,9-다이하자트라사이클로 [6.4.0.0⁰{2,6}] 도데카-8,11-다이엔-10-온(1.5g, 3.2 mmol)의 교반 용액에 NaOH(381mg, 9.5 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(EtOAc)에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(440mg, 0.9 mmol, 29.19%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 475 (M+H⁺).

[1060]

단계 8: 다이메틸포름아마이드(10mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(420mg, 0.9 mmol) 및 이미다졸(181mg, 2.7 mmol)의 교반 용액에 클로로트라이메틸실란(144mg, 1.3 mmol)을 0°C에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(PE/EtOAc = 1/1)에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)-3-[(트라이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(370mg, 0.7 mmol, 76.46%)을 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 547 (M+H⁺).

[1061]

단계 9: ACN(12mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)-3-[(트라이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(350mg, 0.6 mmol) 및 TEA(194mg, 1.9 mmol)의 교반 용액에 2,4,6-트리스(프로판-2-일) 벤젠-1-설폰일 클로라이드(388mg, 1.2 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 수산화암모늄(2mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH=10/1)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)-3-[(트라이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(246mg, 0.5 mmol, 70.41%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 546 (M+H⁺).

[1062]

단계 10: 메탄올(10mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)-3-[(트라이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(236mg, 0.4 mmol)의 교반 용액에 NH₄F(480mg, 13.0 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(20/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(195mg, 0.4 mmol, 95.22%)을 희백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 474 (M+H⁺).

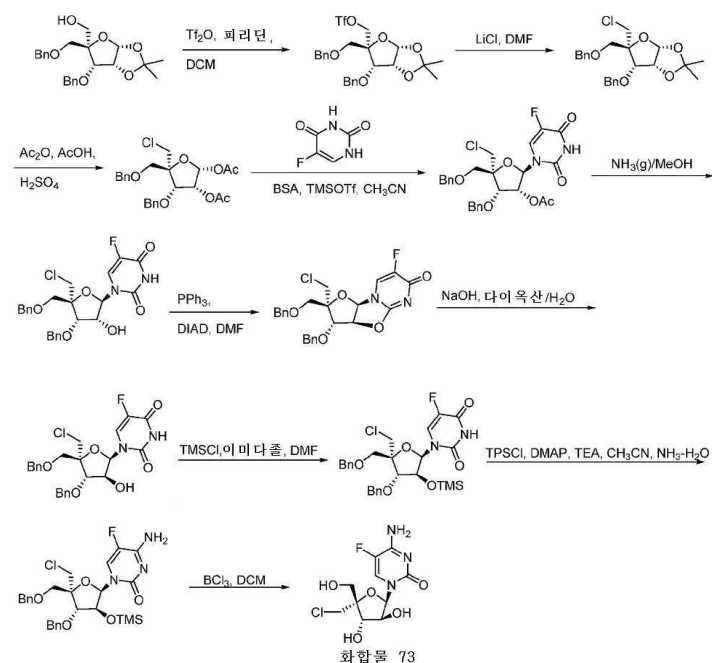
[1063]

단계 11: DCM(12mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(플루오로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(170mg, 0.4 mmol)의 교반 용액에 삼염화붕소(7.2mL, 7.2 mmol,

DCM 중 1.0M)를 -78℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 0℃에서 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 TEA/MeOH(40mL, 1/2)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 리버스 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: 칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수증 ACN, 15분에 0% 내지 15% 구배; 254nm에서 UV 검출. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 재정제시켰다(칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19*250mm, 10 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 6분에 3% B 내지 20% B; 파장: 254nm). 생성물 함유 분획을 하룻밤 동결건조시켜 생성물(48.7mg, 0.2 mmol, 44.78%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 294 (M+H⁺). 96.8% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Atlantis HILIC Silica, 100*4.6mm, 3 μm; 이동상 A: 20mmol 암모늄 아세테이트, 이동상 B: 아세토나이트릴; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 1.00분에 95% B 내지 95% B, 6.00분에 95% B 내지 50% B; 파장: 254nm). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.64 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.69 - 4.33 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.58 (q, J = 11.3 Hz, 2H).

[1064]

실시예 32 - 화합물 73의 합성: 4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온



[1065]

[1066]

[1067]

단계 1: DCM(20mL) 중 ((3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)메탄올(1g, 2.5 mmol) 및 피리딘(1.0g, 12.5 mmol)의 용액을 Tf₂O(1.2g, 4.2 mmol)로 -35℃에서 질소 분위기하에 2시간 동안 처리하였다. 이 반응물을 포화 NH₄Cl 용액의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 550 (M+NH₄⁺).

[1068]

단계 2: DMF(15mL) 중 ((3aR,5S,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)메틸 트라이플루오로메탄설포네이트(1.5g, 2.8 mmol)의 용액에 LiCl(0.5g, 11.2 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 질소 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 여과시키고, 물로 희석시켰다. 수성 층을 EtOAc(3×30mL)로 추출하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 ((3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔(900mg, 2.1 mmol, 76.2%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 436/438 (M+NH₄⁺).

[1069]

단계 3: AcOH(11.6g) 중 ((3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔(900mg, 2.1 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 질소 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 여과시키고, 물로 희석시켰다. 수성 층을 EtOAc(3×30mL)로 추출하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 ((3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔(900mg, 2.1 mmol, 76.2%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 436/438 (M+NH₄⁺).

라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔(900mg, 2 mmol)의 용액에 Ac_2O (3g, 29 mmol) 및 H_2SO_4 (13.7 μL , 0.2 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화 NaHCO_3 (수성)로 반응중지시키고, EtOAc 로 추출하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 480/482 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

[1070] 단계 4: ACN (20mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(클로로메틸)테트라하이드로퓨란-2,3-다이일 다이아세테이트(1g, 2.1 mmol)의 용액을 (E)-(트라이메틸실릴 N-(트라이메틸실릴) 에텐카복시이미테이트)(1.7g, 8.6 mmol)로 30분 동안 80℃에서 질소 분위기하에 처리하고 나서, 플루오로유라실(0.4g, 3.0 mmol) 및 TMSOTf (0.8g, 3.5 mmol)를 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 이어서 실온으로 여과시키고, 얼음물로 반응중지시켰다. 수성 층을 EtOAc 로 추출하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc (3:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-2-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로퓨란-3-일 아세테이트(600mg, 1.1mmol, 52.1%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 533/535 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1071] 단계 5: MeOH 중 NH_3 (g) 용액(10mL, 7.0M)에 (2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-2-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로퓨란-3-일 아세테이트(600mg, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 60℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(PE/EtOAc = 2:1)에 의해 정제시켜 1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(400mg, 0.81mmol, 72.3%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 491/493 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1072] 단계 6: DMF (5mL) 중 1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(400mg, 0.8 mmol)의 용액을 PPh_3 (641mg, 2.4 mmol) 및 DIAD (494mg, 2.4 mmol)로 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 처리하였다. 이 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc 로 추출하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1)에 의해 정제시켜 (2R,4R,5S,6S)-5-(벤질옥시)-4-[(벤질옥시)메틸]-4-(클로로메틸)-11-플루오로-3,7-다이옥사-1,9-다이아자트라이사이클로 [6.4.0.0⁰ {2,6}] 도데카-8,11-다이엔-10-온(1.1g, 2.3 mmol, 조질물)을 회백색 고체로서(PPh_3 포함) 제공하였다. 조질의 생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 473/475 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1073] 단계 7: 1,4-다이옥산(10mL) 및 H_2O (2mL) 중 (2R,4R,5S,6S)-5-(벤질옥시)-4-[(벤질옥시)메틸]-4-(클로로메틸)-11-플루오로-3,7-다이옥사-1,9-다이아자트라이사이클로 [6.4.0.0⁰ {2,6}] 도데카-8,11-다이엔-10-온(1.1g, 2.3 mmol)의 용액에 NaOH (0.3g, 6.9 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 이 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc 로 추출하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(PE/EtOAc = 1:1)에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1g, 2.0 mmol, 87.6%)을 회백색 고체로서(PPh_3 포함) 제공하였다. 조질의 생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 491/493 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1074] 단계 8: DMF (10mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1g, 2 mmol)의 용액을 TMSCl (332mg, 3.0 mmol) 및 이미다졸(416mg, 6 mmol)로 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 처리하였다. 이 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc 로 추출하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(PE/EtOAc = 3:1)에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-3-[(트라이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(100mg, 0.18 mmol, 8.7%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 563/565 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1075] 단계 9: ACN (2mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-3-[(트라이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(100mg, 0.2 mmol)의 용액을 DMAP (43.4mg, 0.4 mmol) 및 TEA (53.9mg, 0.5 mmol)로 실온에서 질소 분위기하에 10분 동안 처리하고, 이어서 2,4,6-트리스(프로판-2-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드(107.5mg, 0.4 mmol)를 첨가하고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 마지막으로,

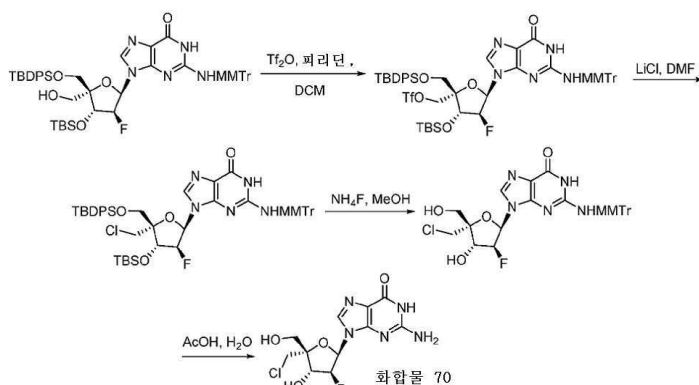
NH₃·H₂O(0.1mL, 2.5 mmol)를 첨가하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(PE/EtOAc = 1:1)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-[(트라이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(90mg, 0.16mmol, 90%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 562/564 (M+H⁺).

[1076]

단계 10: DCM(3mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-[(트라이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(100mg, 0.2 mmol)의 용액을 삼염화붕소(2.7mL, 2.7 mmol, DCM 중 1.0M)로 -78℃에서 질소 분위기하에 2시간 동안 처리하였다. 이 반응물을 -20℃에서 MeOH/TEA(5mL, 1/1)의 첨가에 의해 반응중지시키고, 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건(칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19*250mm, 10 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 6분에 3% B 내지 20% B; 파장: 254nm)을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(31.4mg, 0.10mmol, 56.9%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 310/312 (M+H⁺); 99.9% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack Scepter C18, 33*3.0 mm; 이동상 A: 물/5mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세토나이트릴; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.7분에 0% B 내지 95% B, 1.1분에 95% B 내지 95% B, 0.03분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.69 (d, J = 21.1 Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.10 (d, J = 19.6 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 14.9 Hz, 3H).

[1077]

실시예 33 - 화합물 70의 합성: 2-아미노-9-((2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-테트라하이드로퓨란-2-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온



[1078]

[1079]

단계 1: 다이클로로메탄(10mL) 중 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노]-1H-퓨린-6-온(450mg, 0.4 mmol) 및 피리딘(189mg, 2.3 mmol)의 교반 용액에 Tf₂O(229mg, 0.8 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(3×100mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 1072 (M+H⁺).

[1080]

단계 2: 다이메틸 포름아마이드(10mL) 중 ((2S,3R,4S,5R)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-4-플루오로-5-(2-(((4-메톡시페닐)다이페닐메틸)아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9H-퓨린-9-일)테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 트라이플루오로메탄설포네이트(450mg, 0.4 mmol) 및 LiCl(71mg, 1.6 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 958(M+H⁺).

[1081]

단계 3: 메탄올(10mL) 중 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥]

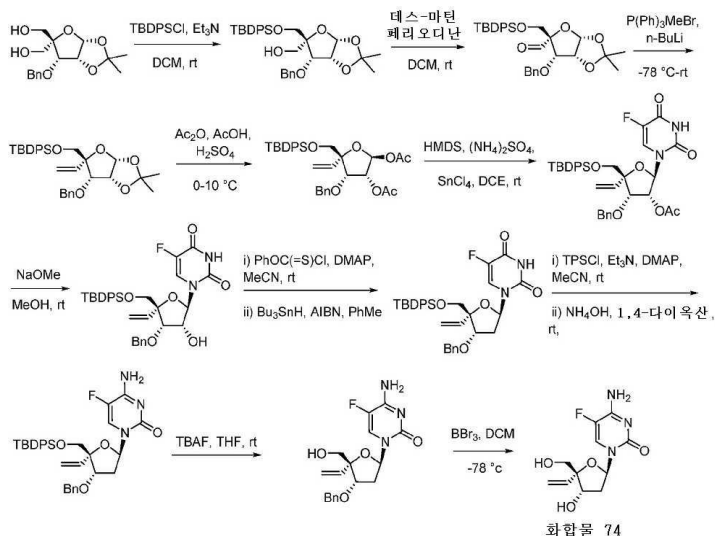
시]메틸}-5-(클로로메틸)-3-플루오로옥솔란-2-일]-2-[[4-(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노}-1H-퓨린-6-온(450mg, 0.4 mmol) 및 NH_4F (408mg, 11.0 mmol)의 혼합물을 60°C에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 여과 케이크를 메탄올($3 \times 10\text{mL}$)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(다이클로로메탄/메탄올 10:1)에 의해 정제시켜 9-[(2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노}-1H-퓨린-6-온(130mg, 0.2 mmol, 45.70%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 606($\text{M}+\text{H}^+$).

[1082]

단계 4: 아세트산(1.6mL) 및 물(0.4mL) 중 9-[(2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-2-[[4-(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노}-1H-퓨린-6-온(120mg, 0.1 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건(칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19*250mm, 10 μm ; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분에 5% B 내지 30% B; 파장: 254nm)을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 2-아미노-9-[(2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-1H-퓨린-6-온(25.9mg, 0.1 mmol, 37.87%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 334($\text{M}+\text{H}^+$). 96.6% 순도. HPLC에 대한 조건: (칼럼: Xbridge RP18, 100*4.6mm, 3.5 μm ; 이동상 A: $\text{H}_2\text{O}+0.1\%\text{TFA}$, 이동상 B: MeOH; 유량: 1.2000 mL/분; 구배: 8.00분에 5% B 내지 95% B, 10.00분에 95% B 내지 95% B, 10.50분에 90% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.38 - 6.19 (m, 2H), 5.30 (dt, $J = 53.1, 4.3$ Hz, 2H), 4.65 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H).

[1083]

실시예 34 - 화합물 74의 합성: 4-아미노-5-플루오로-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온



[1084]

[1085]

단계 1: 무수 DCM(280mL) 중 3-O-벤질-4-(하이드록시메틸-1,2-O-아이소프로필리덴)-알파-D-에리트로펜토포라노스(18g, 58.1 mmol)의 용액에, Et_3N (24.2mL, 174.1 mmol) 및 *tert*-부틸-클로로-다이페닐실란(42.3mL, 162.4 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 순차로 첨가하고, 18시간 동안 교반하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (20mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, DCM($2 \times 30\text{mL}$)으로 추출하였다. 유기층을 합하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공 중 증발시켜 조질의 잔사를 제공하였으며, 이를 실리카겔 위에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0-40% EtOAc)에 의해 정제시켜 이성질체 2b(20.4g, 64.1% 수율, 백색 고체)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63-7.54 (m, 4H), 7.49 - 7.22 (m, 11H), 5.73 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 5.2, 3.7$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 6.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.90 (s, 9H).

[1086]

단계 2: 무수 DCM(75mL) 중 [(5R,6S,6aR)-6-벤질옥시-5-[[*tert*-부틸(다이페닐)실릴] 옥시메틸]-2,2-다이메틸-

6,6a-다이하이드로-3aH-퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일]메탄올 2b(20.4g, 37.2 mmol)의 용액에, 데스 마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)(18.9g, 44.6 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC(핵산 중 30% EtOAc)에 의해 수행되었다. 이 반응물을 포화 NaHCO_3 용액(200mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 층들을 분리시키고, 수성 층을 DCM($3 \times 100\text{mL}$)으로 추출하였다. 유기 층을 합하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 이어서 진공 중 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 위에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: 핵산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제시켜 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-2,2-다이메틸-테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-카브알데하이드(18.3g, 90% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.90 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.47 - 7.28 (m, 11H), 5.87 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.58 (m, 2H), 4.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.98 (s, 9H).

[1087]

단계 3: 메틸 트라이페닐 포스포늄 브로마이드(20.2g, 56.4 mmol)를 무수 THF(188mL)에 아르곤하에 현탁시키고, 0°C로 냉각시켰다. 이어서, n-부틸리튬 용액(핵산 중 2.5M, 18.8mL, 47 mmol)을 0°C에서 주의해서 첨가하였다. 용액이 황색으로 변하였고, 이 혼합물을 이 온도에서 10분 동안 교반하고, 이어서 가온시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 이 용액을 -78°C로 추가로 냉각시키고, (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-카브알데하이드(10.3g, 18.8 mmol)를 무수 THF(30mL) 중 용액으로서 이 온도에서 첨가하였다. -78°C에서 30분 동안 질소하에 계속 교반하고, 그 후 이 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 추가로 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액(200mL)으로 반응중지시키고, 5분 동안 교반하였다. 이어서 이 혼합물을 EtOAc($3 \times 100\text{mL}$)로 추출하였다. 유기층을 합하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 위에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: 핵산 중 0-40% EtOAc)를 통해서 정제시켜 [(5R,6S,6aR)-6-벤질옥시-2,2-다이메틸-5-비닐-6,6a-다이하이드로-3aH-퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일]메톡시-tert-부틸-다이페닐-실란(9.12g, 89% 수율)을 무색 검으로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.57 (m, 4H), 7.46 - 7.27 (m, 11H), 6.17 (dd, J = 17.6, 11.1 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 17.6, 1.9 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.71 - 4.59 (m, 2H), 4.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.98 (s, 9H).

[1088]

단계 4: 아세트산(84mL)과 아세트산 무수물(9.3mL, 98.9 mmol)의 혼합물 중 [(5R,6S,6aR)-6-벤질옥시-2,2-다이메틸-5-비닐-6,6a-다이하이드로-3aH-퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일]메톡시-tert-부틸-다이페닐-실란(5g, 9.2 mmol)의 냉각 용액에, 진한 황산(80.7 μL , 1.5 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 완료될 때까지 0 내지 10°C에서 교반하였다. 2시간 후, 이 혼합물을 차가운 포화 NaHCO_3 (1.2 L)로 주의해서 중화시켜, pH를 6 내지 7로 만들었다. 이어서 수성 층을 EtOAc($5 \times 500\text{mL}$)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공 중 농축시키고, 조질의 잔사를 칼럼 크로마토그래피(구배: 핵산 중 0-30% EtOAc)를 통해 실리카겔 상에서 정제시켜 두 아노머를 무색 고무질 고체로서 제공하였다. 주된 아노머, (2S,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2,3-다이일 다이아세테이트(3.4g, 64%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (tt, J = 5.9, 1.5 Hz, 4H), 7.44 - 7.28 (m, 11H), 6.26 (s, 1H), 5.98 (dd, J = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 17.3, 1.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 11.0, 1.8 Hz, 1H), 4.71 - 4.62 (m, 2H), 4.53 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.05 (s, 9H). 부수적 아노머, (2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2,3-다이일 다이아세테이트(392mg, 7%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (ddt, J = 11.3, 6.6, 1.6 Hz, 4H), 7.49 - 7.29 (m, 11H), 6.46 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 17.4, 11.1 Hz, 1H), 5.43 - 5.32 (m, 2H), 5.17 (dd, J = 11.0, 1.7 Hz, 1H), 4.68 - 4.51 (m, 2H), 4.46 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.05 (s, 9H).

[1089]

단계 5: HMDS(21mL, 100 mmol) 중 5-플루오로유라실(1.7g, 12.9 mmol) 및 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (77.7mg, 0.6 mmol)의 교반 혼합물을 130°C에서 질소하에 3시간 동안 가열 환류시켰다. 이어서 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, HMDS를 증발시키고, 이 혼합물을 고진공에 30분 동안 놓는다. 이어서 이 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 이 혼합물에, 무수 DCE(29mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨

란-2,3-다이일 다이아세테이트(3.46g, 5.88 mmol)의 용액을 질소하에 첨가하였다. 5분 동안 교반 후, 염화주석(IV)(1.4mL, 11.8 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 하룻밤 실온으로 가온시켰다. 이 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액(20mL)으로 주의해서 반응중지시키고, 이어서 EtOAc(4×100mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 위에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: DCM 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제시켜 [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-벤질옥시-5-[[*tert*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-2-(5-플루오로-2,4-다이옥소-피리미딘-1-일)-5-비닐-테트라하이드로퓨란-3-일] 아세테이트(2.7g, 69.7% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 6.7, 3.3, 1.6 Hz, 4H), 7.48 - 7.29 (m, 9H), 7.23 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 2H), 6.16 (dd, *J* = 4.4, 1.7 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 17.4, 1.4 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 6.1, 4.3 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.37 (m, 2H), 3.67 (q, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).

[1090]

단계 6: 무수 메탄올(60mL) 중 [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-벤질옥시-5-[[*tert*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-2-(5-플루오로-2,4-다이옥소-피리미딘-1-일)-5-비닐-테트라하이드로퓨란-3-일] 아세테이트(2.53g, 3.84 mmol) 및 나트륨 메톡사이드(1.23mL, 5.4 mmol, MeOH 중 25% wt 용액)의 용액을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 10% w/v 수성 타르타르산(10mL)(pH=5)으로 중화시키고, 이 혼합물을 DCM(3×100mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 위에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: DCM 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제시켜 1-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-벤질옥시-5-[[*tert*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-3-하이드록시-5-비닐-테트라하이드로퓨란-2-일]-5-플루오로-피리미딘-2,4-다이온(2.05g, 86.5% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 4H), 7.49 - 7.34 (m, 9H), 7.31-7.27 (m, 2H), 5.99 (dd, *J* = 4.5, 1.7 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 17.3, 1.4 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 0.6 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 6.1, 4.5 Hz, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 2.77 (s, 1H), 1.10 (s, 9H).

[1091]

단계 7: 무수 MeCN(25mL) 중 1-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-벤질옥시-5-[[*tert*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-3-하이드록시-5-비닐-테트라하이드로퓨란-2-일]-5-플루오로-피리미딘-2,4-다이온(2.05g, 3.32 mmol)의 용액에, DMAP(2.4g, 19.94 mmol) 및 페닐 클로로 티오노포르메이트(0.7mL, 4.99 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 이 혼합물을 신속하게 농축시켜 용매를 제거하고, DCM(20mL)로 재회석시키고, 5% 수성 시트르산(5mL) 및 물(5mL)로 세척하였다. 이어서 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 얻어진 조질의 혼합물인 1-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-벤질옥시-5-[[*tert*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-3-페녹시카보티오일옥시-5-비닐-테트라하이드로퓨란-2-일]-5-플루오로-피리미딘-2,4-다이온(2.5g, 3.3 mmol)을 무수 톨루엔(30mL)에 용해시켰다. 이 용액에 *n*-Bu₃SnH(4.5mL, 16.6 mmol) 및 촉매량의 AIBN(109.1mg, 0.66 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 이어서 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발시켜 용매를 제거하였다. 조질의 잔사를 실리카겔 위에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0-80% EtOAc)에 의해 정제시켜 1-[(2*R*,4*S*,5*R*)-4-벤질옥시-5-[[*tert*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-5-비닐-테트라하이드로퓨란-2-일]-5-플루오로-피리미딘-2,4-다이온(810.2mg, 2개 단계에 걸쳐서 41% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 4H), 7.47 - 7.30 (m, 9H), 7.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.20 (ddd, *J* = 7.2, 3.8, 1.7 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 10.9, 1.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.41 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.46 (dt, *J* = 13.6, 7.5 Hz, 1H), 2.20 (ddd, *J* = 13.5, 7.1, 3.8 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H).

[1092]

단계 8: 2,4,6-트라이아이소프로필-벤젠설포닐 클로라이드(1.22g, 4.02 mmol) 및 DMAP(491.1mg, 4.02 mmol)를 100mL RB 플라스크에 첨가하고 나서, 무수 MeCN(25mL) 중 1-[(2*R*,4*S*,5*R*)-4-벤질옥시-5-[[*tert*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-5-비닐-테트라하이드로퓨란-2-일]-5-플루오로-피리미딘-2,4-다이온(805mg, 1.34 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서 Et₃N(0.57mL, 4.02 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였으며, 그 후 출발 물질이 완전히 소비되었다. 유기 반응 혼합물에 암모니아 용액(28% w/v, 25mL, 39.69 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물은 몇 분 교반 후 탁한 연황색으로 변하였다. 이어서 이 혼합물을 증발시켜 이전 단계로부터의 암모니아 및 MeCN을 제거하였다. 얻어진 잔사를

DCM(3×30mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 잔사를 실리카겔 위에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2*R*,4*S*,5*R*)-4-벤질옥시-5-[[*tert*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-5-비닐-테트라하이드로퓨란-2-일]-5-플루오로-피리미딘-2-온(606.1mg, 76.4% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.46 - 7.20 (m, 11H), 6.10 (ddd, *J* = 6.3, 3.6, 1.2 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 17.3, 2.0 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.37 (m, 3H), 3.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 13.3, 7.2, 4.0 Hz, 1H), 2.23 (dt, *J* = 13.3, 7.6 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -166.76, -166.77, -166.78.

[1093]

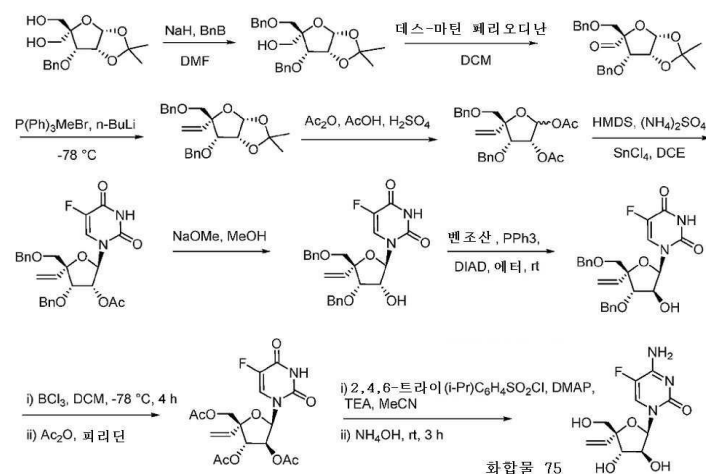
단계 9: 무수 THF(4mL) 중 4-아미노-1-[(2*R*,4*S*,5*R*)-4-벤질옥시-5-[[*tert*-부틸(다이페닐)실릴]옥시메틸]-5-비닐-테트라하이드로퓨란-2-일]-5-플루오로-피리미딘-2-온(600mg, 1 mmol)의 용액에, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액(THF 중 1.0M, 1.5mL, 1.5 mmol)을 실온에서 질소하에 첨가하고, 이 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공 중 농축시키고, 조질의 잔사를 실리카겔 위에서의 칼럼 크로마토그래피(DCM 중 0-20% MeOH)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2*R*,4*S*,5*R*)-4-벤질옥시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐-테트라하이드로퓨란-2-일]-5-플루오로-피리미딘-2-온(326.2mg, 90.2% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 5H), 6.02 (dt, *J* = 6.3, 3.1 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 5.48 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 17.4, 2.1 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 10.9, 2.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 7.2, 5.5 Hz, 2H).

[1094]

단계 10: 무수 DCM(10mL) 중 4-아미노-1-[(2*R*,4*S*,5*R*)-4-벤질옥시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐-테트라하이드로퓨란-2-일]-5-플루오로-피리미딘-2-온(80mg, 0.22 mmol)의 -78°C 용액에, BBr₃ 용액(DCM 중 1.0M, 0.5mL, 0.5000 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 -78°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 피리딘:메탄올의 2:1 혼합물(10mL)로 -78°C에서 반응중지시키고, 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 만들고 진공 중 증발시켜 용매를 제거하고, 톨루엔(3회) 및 DCM(3회)과 철저히 공증발시켜 흔적량의 피리딘을 제거하였다. 이어서 조질의 잔사를 실리카겔 위에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: EtOAc 중 0-30% MeOH)에 의해 정제시켜 4-아미노-5-플루오로-1-[(2*R*,4*S*,5*R*)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐-테트라하이드로퓨란-2-일]피리미딘-2-온(화합물 74)(12.2mg, 20.3% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.32 (dd, *J* = 17.4, 2.2 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -167.85, -167.86, -167.87, -167.88; HPLC: >99%; HRMS: [2M+Na]⁺에 대한 계산치 565.1833, 실측치 565.1830.

[1095]

실시예 35 - 화합물 75의 합성: 4-아미노-1-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1*H*)-온



[1096]

- [1097] 단계 1: 무수 DMF(60mL) 중 3-0-벤질-4-(하이드록시메틸-1,2-0-아이소프로필리덴)-알파-*d*-에리트로펜토프라노스 (12.7g, 41.1 mmol)의 용액에 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 1.97g, 49.3 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응물을 0℃에서 15분 동안 교반하고, 이어서 실온으로 가온시켰다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 벤질 브로마이드(5.13mL, 43.1 mmol)를 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 빙랭 H₂O(100mL)로 반응중지시키고, EtOAc(4×100mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질물을 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0-30% EtOAc)에 의해 정제시켜 ((3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로프로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일)메탄올(10.2g, 62% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.24 (m, 10H), 5.78 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 5.3, 3.9 Hz, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 3H), 4.27 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H).
- [1098] 단계 2: 무수 DCM(40mL) 중 ((3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로프로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-일)메탄올(10.2g, 25.5 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(12.9g, 30.6 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액(100mL)으로 반응중지시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성 층을 DCM(2×100mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(250mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질물을 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제시켜 (3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로프로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-카브알데하이드(9.49g, 93% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 8H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 5.84 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 2H), 4.49 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.37 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H).
- [1099] 단계 3: 아르곤하에 무수 THF(60mL) 중 메틸 트라이페닐 포스포늄 브로마이드(22.9g, 64.3 mmol)의 냉각된(0℃) 혼합물에 *n*-부틸리튬(헥산 중 1.6M, 32.7mL, 52.4 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 5분 동안 교반한 후, 빙옥을 제거하고, 실온에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 이어서 등황색 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, THF(15mL) 중 (3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로프로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔-5-카브알데하이드(9.49g, 23.82mmol)의 용액을첨가하였다. 30분 동안 계속 교반한 후, 실온으로 가온시켰다. 하룻밤 교반 후, 이 반응 혼합물을 0℃에서 포화 수성 NH₄Cl 용액(50mL)으로 반응중지시키고, EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질물을 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0-10% EtOAc)에 의해 정제시켜 (3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸-5-비닐테트라하이드로프로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔(7.1g, 17.9 mmol, 75% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.21 (m, 10H), 6.20 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 17.6, 1.9 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 11.1, 1.8 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.31 - 1.27 (m, 3H).
- [1100] 단계 4: 아세트산(140mL) 중 (3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸-5-비닐테트라하이드로프로[2,3-*d*][1,3]다이옥솔(7.1g, 17.9 mmol)의 냉각된 용액에 아세트산 무수물(18.2mL, 192.9 mmol) 및 황산(0.16mL, 2.9 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 0 내지 10℃(냉수욕)에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액(200mL)으로 중화시키고(pH = 7), 이어서 EtOAc(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(350mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질물을 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0-10% EtOAc)에 의해 정제시켜 (3*R*,4*S*,5*R*)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2,3-다이일 다이아세테이트(5.9g, 75% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.26 (m, 8H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 6.19 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J* = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 17.4, 1.7 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 4.8, 0.6 Hz,

1H), 5.24 (dd, $J = 11.0, 1.7$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 3H), 4.39 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

[1101] 단계 5: 헥사메틸다이실라잔(47.8mL, 227.9 mmol) 중 5-플루오로유라실(3.8g, 29.6 mmol) 및 황산암모늄(177mg, 1.34 mmol)의 혼합물을 가열하여 아르곤하에 3시간 동안 환류시켰다(130℃). 이 혼합물을 실온으로 여과시키고, 용매를 제거하였다. 이 조질물에 무수 DCE(60mL) 중 (3*R*,4*S*,5*R*)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2,3-다이일 다이아세테이트(5.9g, 13.4 mmol)의 용액을 0℃에서 아르곤하에 첨가하고 나서, 염화주석(IV)(3.1mL, 26.9 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온으로 가온시키고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 포화 수성 NaHCO₃(250mL)로 희석시키고, EtOAc(3×300mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질물을 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0-40% EtOAc)에 의해 정제시켜 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-5-비닐테트라하이드로퓨란-3-일 아세테이트(6.1g, 89% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS: $m/z = 511$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (d, $J = 33.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 9H), 7.25 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 3.7, 1.6$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 17.4, 11.0$ Hz, 1H), 5.46 (dd, $J = 17.4, 1.3$ Hz, 1H), 5.32 - 5.25 (m, 2H), 4.60 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H).

[1102] 단계 6: 무수 메탄올(60mL) 중 11g(6.1g, 11.9 mmol)의 용액에 나트륨 메톡사이드(메탄올 중 25%, 4.4mL, 19.2 mmol)을 아르곤하에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 완료가 표시될 때, 반응물을 진한 수성 타르타르산(20mL, 2g/20mL)(pH = 5)으로 중화시키고, 물(50mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 DCM(3×100mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질물을 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: DCM 중 0-30% EtOAc)에 의해 정제시켜 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-3-하이드록시-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1*H*,3*H*)-다이온 12g(5.3g, 95% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS: $m/z = 469$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 8H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 6.03 - 5.99 (m, 1H), 5.92 (dd, $J = 17.3, 10.9$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 17.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 11.0, 1.3$ Hz, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 2H), 4.55 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 2H), 3.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H).

[1103] 단계 7: 아르곤하에 무수 다이에틸 에터 (20mL) 중 트라이페닐포스핀(1.1g, 4.27 mmol)의 냉각된 용액에 다이아이소프로필 아조다йка복실레이트(0.84mL, 4.27 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 황색 슬러리 현탁액에 무수 다이에틸 에터(20mL) 중 1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-3-하이드록시-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1*H*,3*H*)-다이온(1g, 2.13 mmol) 및 벤조산(521mg, 4.27 mmol)의 냉각된 용액을 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온으로 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시킨 후, MeOH(40mL) 중 NaOH(316mg)의 용액을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 50℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 실온으로 여과시키고, 과잉의 용매를 제거하였다. 1*N* HCl 용액(50mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 EtOAc(3×60mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질물을 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0-45% EtOAc)에 의해 정제시켜 1-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-3-하이드록시-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1*H*,3*H*)-다이온(680mg, 68% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS: $m/z = 469$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.84 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 10H), 6.08 (dd, $J = 6.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.04 - 5.92 (m, 2H), 5.44 (dd, $J = 17.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 10.8, 1.8$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.50 (q, $J = 11.7$ Hz, 2H), 4.28 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H).

[1104] 단계 8: 무수 DCM(17mL) 중 1-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-3-하이드록시-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1*H*,3*H*)-다이온(666mg, 1.42 mmol)의 용액에 삼브로민화붕소(DCM 중

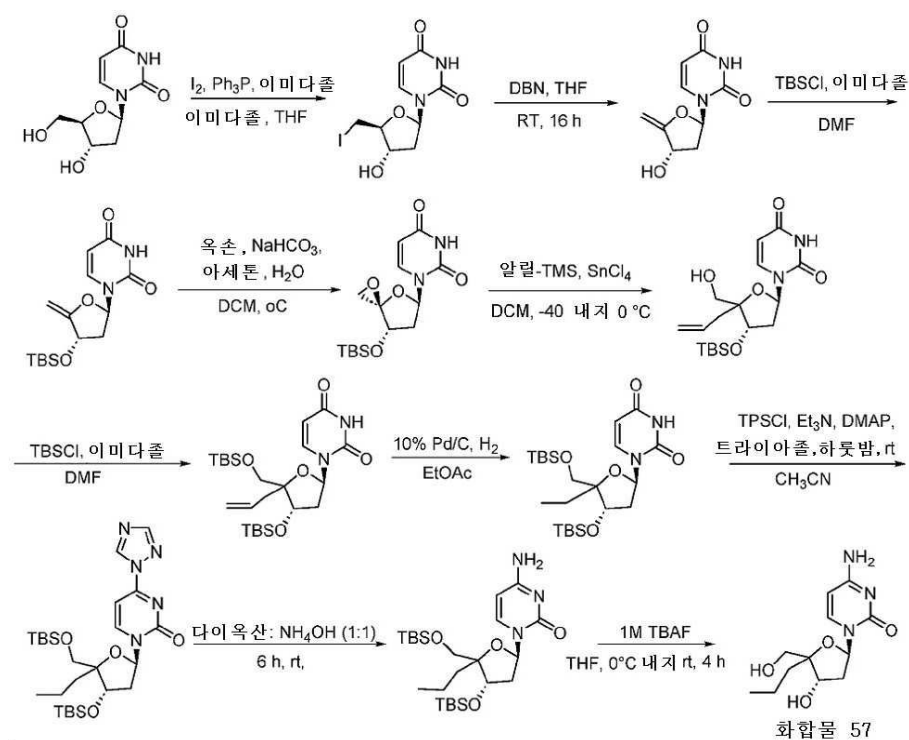
1.0M, 7.1mL, 7.11 mmol)를 -78℃에서 아르곤하에 첨가하고, 이 혼합물을 4시간 동안 동일 온도에서 교반하였다. 이 용액에 피리딘(3mL)과 메탄올(4.4mL)의 혼합물을 첨가하고, 이 혼합물을 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 과잉의 용매를 제거하고, 잔사를 피리딘과 2회 공증발시키고, 이어서 피리딘(20mL)에 용해시켰다. 연황색 용액에 아세트산 무수물(2.0mL, 21.3 mmol)을 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 증발시키고, 잔사를 EtOAc(60mL)와 H₂O(50mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성 층을 EtOAc(2×50mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질물을 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: DCM 중 0-25% EtOAc)에 의해 정제시켜 (2R,3S,4S,5R)-2-(아세톡시메틸)-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-비닐테트라하이드로퓨란-3,4-다이일 다이아세테이트(262mg, 44% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS: m/z = 415 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.00 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 17.3, 1.4 Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 10.8, 1.4 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

[1105]

단계 9: 무수 아세트나이트릴(10mL) 중 (2R,3S,4S,5R)-2-(아세톡시메틸)-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-비닐테트라하이드로퓨란-3,4-다이일 다이아세테이트(260mg, 0.63 mmol), 2,4,6-트라이아이소프로필벤젠설포닐 클로라이드(570mg, 1.88 mmol) 및 4-(다이메틸아미노)피리딘(230mg, 1.88 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(0.26mL, 1.88 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 17시간 교반하였다. 수산화암모늄(28% 수성, 15mL)을 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 과잉의 용매를 제거하고, 조질물을 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피 2회에 의해 정제시켰다(구배: DCM 중 0-10% MeOH). 고체를 DCM 중 5% MeOH과 5시간 공증발시키고, 이어서 DCM 중 5% MeOH에 재현탁시키고, 진공 여과에 의해 수집하고, DCM으로 세척하고, 고진공하에 건조시켜 4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온(화합물 75)(37mg, 20% 수율)을 아이보리색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.04 (dd, J = 6.1, 2.2 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 11.9, 5.4 Hz, 2H), 5.39 - 5.30 (m, 2H), 5.18 (dd, J = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 6.9, 5.1 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 11.8, 5.1 Hz, 1H). HRMS (m/z): C₁₁H₁₄FN₃O₅ (2M+Na)⁺에 대한 계산치 597.1730; 실측치 597.1732. HPLC 순도 = 99%.

[1106]

실시예 36 - 화합물 57 및 60의 합성: 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-프로필테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온



[1107]

[1108]

단계 1: THF(100ml) 중 1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(10g, 43.8 mmol)의 교반 용액에 이미다졸(5.97g, 87.64 mmol)에 이어서 트라이페닐 포스페이트(17.24g, 65.73 mmol)를 실온에서 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 이것에 I_2 (8.34g, 65.73 mmol)를 0°C에서 나누어서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 얼음물로 희석시키고, 중황산나트륨 용액으로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 분획을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이를 DCM 중 3% 메탄올로 용리시키는 콤비플래시에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(4.2g, 28%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 336.90 (M-H).

[1109]

단계 2: THF(100ml) 중 1-((2R,4S,5S)-4-하이드록시-5-(아이오도메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(6g, 17.75 mmol)의 교반 용액에 DBN(6.61g, 53.24 mmol)을 실온에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 60°C에서 6시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이를 DCM 중 3% 메탄올로 용리시키는 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(2.1g, 56%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 210.80 (M+H⁺).

[1110]

단계 3: DMF(90ml) 중 1-((2R,4S)-4-하이드록시-5-메틸렌테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(9.0g, 42.818 mmol)의 교반 용액에 이미다졸(8.74g, 128.455 mmol)을 실온에서 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 이것에 TBSCl(12.907g, 85.637 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응물을 얼음물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 분획을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이를 DCM 중 1% 메탄올로 용리시키는 콤비 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(5.2g, 37%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 324.90 (M+H⁺).

[1111]

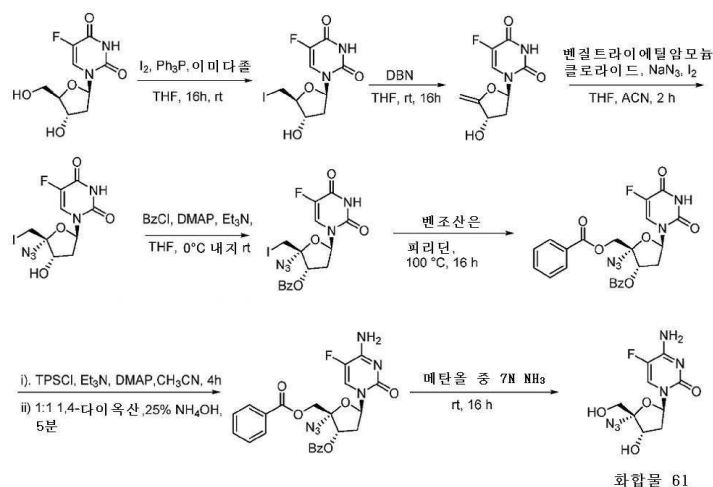
단계 4: DCM(40ml) 중 1-((2R,4S)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-메틸렌테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(2.500g, 7.705 mmol)의 교반 용액에 $NaHCO_3$ (9.709g, 115.58 mmol) 및 아세톤(17.901g, 308.214 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 이것에 물(75ml) 중 옥손(Oxone)(16.579g, 53.937 mmol)을 0°C에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응물을 차가운 DCM으로 희석시키고, 차가운 티오황산나트륨 용액, 얼음물 및 차가운 염수로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물(2.7g)을 담황색 고체로서 제공하였으며, 이를 정제 없이 다음 단계에 그대로 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 340.95

(M+H⁺).

- [1112] 단계 5: DCM(40ml) 중 1-((3S,5R,7S)-7-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-1,4-다이옥사스피로[2.4]헵탄-5-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(2.5g, 7.343 mmol)의 교반 용액에 알릴 트라이메틸 실란(3.356g, 29.373 mmol)을 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 이것에 SnCl₄(7.652g, 29.373 mmol)를 -40℃에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 NaHCO₃ 용액으로 반응중지시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 담황색 고체로서 제공하였으며, 이를 DCM 중 1.2% 메탄올로 용리시키는 콤비 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.85g, 30%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 380.85 (M-H).
- [1113] 단계 6: DMF(8mL) 중 1-((2R,4S,5R)-5-알릴-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.840g, 2.196 mmol)의 교반 용액에 이미다졸(0.448g, 6.588 mmol)을 실온에서 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 이 TBDMS-Cl(0.662g, 4.392 mmol)에 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 얼음물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 분획을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 발포형 고체로서 제공하였으며, 이를 헥산 중 30% EtOAc로 용리시키는 콤비 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.820g, 75%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 495.10 (M-H).
- [1114] 단계 7: 에틸 아세테이트(20mL) 중 1-((2R,4S,5R)-5-알릴-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.4g, 0.805 mmol)의 교반 용액에 10% Pd/C(40mg, 10% wt/wt)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 수소 별론 압력하에 2시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트(celite) 위에서 여과시키고, 여과액을 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이를 헥산 중 30% EtOAc로 용리시키는 콤비 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.310g, 73%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 540.20 (M+41⁺ MeCN 부가물).
- [1115] 단계 8: CH₃CN(7ml) 중 1-((2R,4S,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-프로필 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.380g, 0.762 mmol)의 교반 용액에 Et₃N(0.308g, 3.047 mmol) 및 DMAP(0.186g, 1.524 mmol)를 실온에서 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 이것에 TPSCl(0.461g, 1.524 mmol)을 0℃에서 나누어서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 1,2,4-트리아졸(0.263g, 3.809 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 얼음물로 희석시키고, 에틸 아세테이트. 유기층을 분리시키고, 수성 층을 2×20mL EtOAc로 세척하였다. 합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이를 헥산 중 30% EtOAc로 용리시키는 콤비 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.310g, 73%)을 무색 고무질 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 550.15 (M+H⁺).
- [1116] 단계 9: 1,4-다이옥산(2mL) 중 1-((2R,4S,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-프로필 테트라하이드로퓨란-2-일)-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-2(1H)-온(0.300g, 0.545 mmol)의 교반 용액에 암모니아 용액(2mL)을 첨가하고, 실온에서 15분 동안 교반하고, 이어서 30℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시켜 조질의 생성물을 담황색 액체로서 제공하였으며, 이를 DCM 중 4% MeOH로 용리시키는 콤비 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.190g)을 무색 점착성 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 498.20 (M+H⁺).
- [1117] 단계 10: THF(3mL) 중 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-프로필 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온(0.170g, 0.341 mmol)의 교반 용액에 TBAF(2.05ml, 2.049 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃ 내지 실온에서 4시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응물을 진공하에 농축시켰다. 조질물을 다음 조건: 칼럼: X

SELECT (250mm×20.0mm), 5.0 μ; 이동상: A: 수증 0.02% NH₄OH, B: ACN, 유량: 18.0 mL/분, 구배 프로그램: 시간/% B: 0/5,2/10,8/20을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 29mg의 화합물 57을 제공하였으며, 이를 다음 조건을 사용한 카이럴 분취-정제에 추가로 적용하였다: 칼럼: Chiralpak IH, 250mm×21mm, 5 μm; 이동상: n-헥산 (A) 및 IPA:MeOH, 1:1 중 암모니아(B); 유량: 15ml; Isocratic: 75(A):25(B); 희석제: EtOH:DCM, 3:1.2ml; 주입 용적-0.5ml; 가동 시간-15분; 기기 제조사 및 모델: Agilent-1260 Infinity. 이는 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-프로필테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온(10mg, 백색 고체로서 11%)(화합물 60)을 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=269.85, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 - 6.99 (m, 2H), 6.10 - 6.05 (m, 1H), 5.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.97 - 4.93 (m, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.28 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1118] **실시예 37 - 화합물 61의 합성: 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-아자이도-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온**



[1119]

[1120] 단계 1: 건조 THF(160mL) 중 5-플루오로-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(14g, 56.87 mmol) 및 이미다졸(7.74g, 113.73 mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀(22.37g, 85.30 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, 그 후 요오드(21.64g, 85.30mmol)를 0°C에서 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, THF(50mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 제공하였다. 조질의 물질을 DCM(500mL)에 용해시키고, 물(200mL)로 세척하고, 수성 층을 DCM(200mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 물(300mL), 염수(300mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 제공하였다. 조질의 잔사를 DCM 중 10% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-플루오로-1-((2R,4S,5S)-4-하이드록시-5-(아이오도메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(9g, 44.46%)을 백색 고체로서 제공하였다. (ES, m/z): 356.75 (M+H)⁺.

[1121] 단계 2: THF(80mL) 중 5-플루오로-1-((2R,4S,5S)-4-하이드록시-5-(아이오도메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(8g, 22.47 mmol)의 용액에 DBN(11.10mL, 89.86 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 제공하였다. 조질의 생성물을 DCM 중 4% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(3.6g, 70.31%)을 백색 고체로서 제공하였다. (ES, m/z): 226.90 (M-1).

[1122] 단계 3: 아자이드화나트륨(538.47mg, 8.28 mmol)을 MeCN(12mL) 중 벤질 트라이에틸암모늄 클로라이드(1.89g, 8.28 mmol)의 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 현탁액을 시린지를 통해서 THF(10mL) 중 5-플루오로-1-((2R,4S)-4-하이드록시-5-메틸렌테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(630mg, 2.76 mmol)의 현탁액에 실온에서 통과시켰다. 이 혼합물에 THF(5mL) 중 요오드(701.01mg, 2.76 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였

다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 제공하였다. 조질의 잔사를 DCM 중 4% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,4S,5S)-5-아자이도-4-하이드록시-5-(아이오도메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(600mg, 55.04%)을 백색 고체로서 제공하였다. (ES, m/z): 395.75 (M-H).

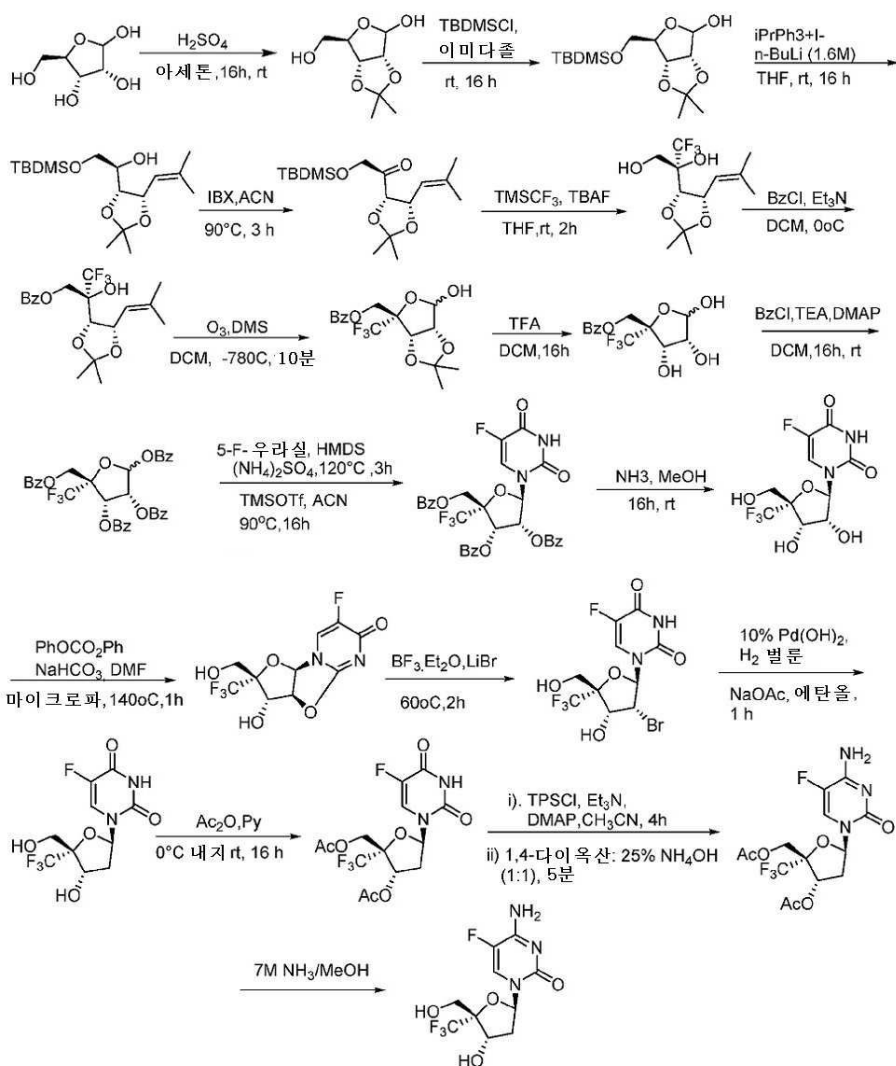
[1123] 단계 4: THF(20mL) 중 1-((2R,4S,5S)-5-아자이도-4-하이드록시-5-(아이오도메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(600mg, 1.51 mmol), DMAP(18.45mg, 0.15 mmol) 및 Et₃N(0.420mL, 3.0219 mmol)의 교반 용액에 벤조일 클로라이드(0.210mL, 1.8131 mmol)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 제공하였다. 조질의 잔사를 DCM 중 4% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2S,3S,5R)-2-아자이도-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-(아이오도메틸)테트라하이드로퓨란-3-일 벤조에이트(360mg, 47.61%)를 백색 고체로서 제공하였다. (ES, m/z): 499.85 (M-H).

[1124] 단계 5: 피리딘(3mL) 중 (2S,3S,5R)-2-아자이도-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-(아이오도메틸)테트라하이드로퓨란-3-일 벤조에이트(300mg, 0.60 mmol) 및 벤조산은(1.37g, 5.99 mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 제공하였다. 조질의 잔사를 DCM 중 6% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3S,5R)-2-아자이도-2-((벤조일옥시)메틸)-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로퓨란-3-일 벤조에이트(260mg, 87.83%)를 백색 고체로서 제공하였다. (ES, m/z): 493.95 (M-H).

[1125] 단계 6: MeCN(1.0mL) 중 (2R,3S,5R)-2-아자이도-2-((벤조일옥시)메틸)-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로퓨란-3-일 벤조에이트(0.02g, 0.04 mmol)의 교반 용액에 Et₃N(0.022mL, 0.160 mmol), DMAP(0.009g, 0.08 mmol) 및 TPSCl(0.024g, 0.080 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반 후, 이것에 NH₄OH:1,4-다이옥산(0.01mL)을 첨가하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 진공하에 건조시켰다. 조질의 물질을 DCM 중 5% MeOH로 용리시키는 분취-TLC에 의해 정제시켜 (2R,3S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-아자이도-2-((벤조일옥시)메틸)테트라하이드로퓨란-3-일 벤조에이트(0.018g, 91.0%)를 백색 고체로서 제공하였다. (ES, m/z): 494.8 (M+H⁺).

[1126] 단계 7: 7N 메탄올계 암모니아(2.0mL) 중 (2R,3S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-아자이도-2-((벤조일옥시)메틸)테트라하이드로퓨란-3-일 벤조에이트, 7 (0.046g; 0.093 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 진공하에 건조시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건: 이동상: A: 수중 0.02% NH₄OH; B: MeCN; 칼럼: X SELECT (250mm×20.0mm), 5.0 μ; 유량: 15mL/분; 구배 프로그램: 시간/% B: 0/5,2/10,8/25를 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-아자이도-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온(8.5mg, 32%)을 백색 고체로서 제공하였다. (ES, m/z): (M+H⁺)=286.90; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 6.30 - 6.25 (m, 1H), 5.73 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.64 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 2.28 - 2.22 (m, 2H).

[1127] 실시예 38 - 화합물 66의 합성: 4-아미노-5-플루오로-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온



[1128]

[1129]

단계 1: 아세톤(500mL) 중 D-리보스(50g, 333.1 mmol)의 교반 현탁액에 C. H₂SO₄(1.8mL, 33.31 mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물에 고체 NaHCO₃를 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 셀라이트 베드를 통해서 여과시키고, 여과액을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 물질을 헥산 중 80% 에틸 아세테이트로 용리시키는 칼럼(60-120 실리카겔) 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (3aR,6R,6aR)-6-((하이드록시메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-올(52g, 82.0%)을 무색 오일로서 얻었다.

[1130]

단계 2: DCM(500mL) 중 (3aR,6R,6aR)-6-((하이드록시메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-올(62g, 325.9 mmol)의 교반 용액에 이미다졸(33.2g, 488.8 mmol)을 첨가하고, 이를 0°C로 냉각시키고, 이어서 DCM(100mL) 중 TBDMSCl(49.1g, 325.9 mmol)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 이 반응 혼합물을 DCM과 수성 중탄산나트륨 용액 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 물질을 헥산 중 10-15% 에틸 아세테이트로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (3aR,6R,6aR)-6-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-올(62g, 62.4%)을 무색 오일로서 제공하였다.

[1131]

단계 3: THF(15mL) 중 아이소프로필트라이페닐포스포늄 아이오다이드 (2.8g, 6.570 mmol)의 교반 현탁액에 n-BuLi(n-헥산 중 1.6M)(4.1mL, 6.57 mmol)를 0°C에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 반응 혼합물에 THF(5mL) 중 (3aR,6R,6aR)-6-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-올(1g; 3.285 mmol)의 용액을 0°C에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교

반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 이 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 반응중지시키고, 얻어진 고체를 셀라이트 베드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 다이에틸 에터로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 물질을 핵산 중 10% 에틸 아세테이트로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.46g, 42.3%)을 무색 오일로서 제공하였으며, 0.25g의 (R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-1-((4R,5S)-2,2-다이메틸-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3-다이옥솔란-4-일)에탄-1-올을 회수하였다.

[1132] 단계 4: MeCN(100mL) 중 (R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-1-((4R,5S)-2,2-다이메틸-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3-다이옥솔란-4-일) 에탄-1-올(12g, 36.30 mmol)의 교반 용액에 IBX(15.2g, 54.46 mmol)를 실온에서 첨가하고, 이어서 이 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시키고, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해서 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 물질을 핵산 중 10% 에틸 아세테이트로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-1-((4S,5S)-2,2-다이메틸-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3-다이옥솔란-4-일)에탄-1-올(9g, 75.4%)을 무색 오일로서 제공하였다.

[1133] 단계 5: THF(100mL) 중 2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-1-((4S,5S)-2,2-다이메틸-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3-다이옥솔란-4-일) 에탄-1-올(6.3g, 19.17 mmol) 및 TMSCF_3 (3.4mL, 23.01 mmol)의 교반 용액에 TBAF(23mL, 23.01 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안, 이어서 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 DCM과 수성 중탄산나트륨에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 물질을 핵산 중 30-40% EA로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (R)-2-((4S,5S)-2,2-다이메틸-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3-다이옥솔란-4-일)-3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이올(4g, 73.4%)을 황색 오일로서 제공하였다.

[1134] 단계 6: DCM(10mL) 중 (R)-2-((4S,5S)-2,2-다이메틸-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3-다이옥솔란-4-일)-3,3,3-트라이플루오로프로판-1,2-다이올(0.18g, 0.633 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.097mL, 0.696 mmol), DMAP(10mg) 및 벤조일 클로라이드(0.074mL, 0.633 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 이 반응 혼합물을 DCM과 수성 중탄산나트륨 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 물질을 핵산 중 30-40% 에틸 아세테이트로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (R)-2-((4S,5S)-2,2-다이메틸-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3-다이옥솔란-4-일)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로필 벤조에이트(0.18g, 73.2%)를 황색 오일로서 얻었다.

[1135] 단계 7: DCM(200mL) 중 (R)-2-((4S,5S)-2,2-다이메틸-5-(2-메틸프로프-1-엔-1-일)-1,3-다이옥솔란-4-일)-3,3,3-트라이플루오로-2-하이드록시프로필 벤조에이트(4g, 10.30 mmol)의 교반 용액 -78°C로 냉각시키고, 이 혼합물이 청색으로 변할 때까지 O_3 기체를 버블링시켰다. 상기 반응 혼합물에 산소를 버블링시키고, 오조나이드를 과잉의 DMS(4.0mL)로 반응중지시키고, 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 조질의 물질을 핵산 중 30-40% 에틸 아세테이트로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 ((3aS,4R,6aR)-6-하이드록시-2,2-다이메틸-4-(트라이플루오로메틸) 테트라하이드로퓨로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일)메틸 벤조에이트(3.6g, 96.4%)를 무색 액체로서 제공하였다. (ES, m/z): 380.0 (M+18).

[1136] 단계 8: ((3aS,4R,6aR)-6-하이드록시-2,2-다이메틸-4-(트라이플루오로메틸) 테트라하이드로퓨로[3,4-d][1,3]다이옥솔-4-일) 메틸 벤조에이트(3.6g, 9.94 mmol)를 TFA(18mL) 및 물(2mL)에 0°C에서 용해시키고, 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 톨루엔과 2회 공증류시키고, 정제 없이 다음 단계에 그대로 사용하였다(3.2g, 99.9%). (ES, m/z): 320.7 (M-H).

[1137] 단계 9: DCM(100mL) 중 ((2R,3S,4R)-3,4,5-트라이하이드록시-2-(트라이플루오로메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 벤조에이트(3.2g, 9.93 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (6.9mL, 49.65 mmol), DMAP(6g, 49.65 mmol) 및 벤조일 클로라이드(5.8mL, 49.65 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 후, 반

응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 DCM과 수성 중탄산나트륨 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 물질을 제공하였다. 조질의 생성물을 헥산 중 30-40% 에틸 아세테이트로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(4g, 66.4%)을 얻었다. (ES, m/z): 652 (M+18).

[1138] 단계 10: HMDS(17.5mL, 84.15 mmol) 중 5-플루오로유라실(1.3g, 10.40 mmol) 및 황산암모늄(60mg)의 현탁액을 120℃에서 2시간 동안 가열하고, 반응 혼합물이 맑은 용액이 되면, 이를 농축시키고, 잔사를 MeCN(40mL)에 용해시키고, 얻어진 용액을 MeCN(10mL) 중 (3R,4S,5R)-5-((벤조일옥시)메틸)-5-(트라이플루오로메틸) 테트라하이드로퓨란-2,3,4-트라이일 트라이벤조에이트, 10(3.0g; 4.728 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. TMSOTf(6.1mL, 33.09 mmol)를 상기 반응 혼합물에 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 가열 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃로 반응중지시키고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×15mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 냉수로 1회 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 물질을 제공하였으며, 이를 n-헥산 중 30% 에틸 아세테이트로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 ((2R,3S,4R,5R)-2-((벤조일옥시)메틸)-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-3,4-다이일 다이벤조에이트 (1.4g, 46.0%)를 백색 고체로서 제공하였으며, 1g의 (3R,4S,5R)-5-((벤조일옥시)메틸)-5-(트라이플루오로메틸) 테트라하이드로퓨란-2,3,4-트라이일 트라이벤조에이트를 회수하였다. (ES, m/z): 642.7 (M+H⁺).

[1139] 단계 11: 7N 메탄올계 암모니아(20mL) 중 (2R,3S,4R,5R)-2-((벤조일옥시)메틸)-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-(트라이플루오로메틸) 테트라하이드로퓨란-3,4-다이일 다이벤조에이트 (1.4g, 2.18 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 진공하에 건조시켰다. 조질의 물질을 DCM 중 8% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.6g, 83.4%)을 무색 점착성 고체로서 얻었다. (ES, m/z): M+1=330.8.

[1140] 단계 12: DMF(2.0mL) 중 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.3g, 0.91 mmol)의 교반 용액에 다이페닐 카보네이트(0.2g, 0.99 mmol) 및 NaHCO₃(0.019g, 0.227 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 MW에서 140℃에서 1시간 동안 교반하고, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 진공하에 건조시켜 목적하는 생성물(0.45g)을 백색 고체로서 제공하였다. 조질의 물질을 다음 단계에 그대로 사용하였다. (ES, m/z): M+1=312.8.

[1141] 단계 13: 1,4-다이옥산(20mL) 중 (2R,3S,3aS,9aR)-7-플루오로-3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-2,3,3a,9a-테트라하이드로-6H-퓨로[2',3':4,5]옥사졸로[3,2-a]피리미딘-6-온(0.35g, 1.12 mmol)의 교반 용액에 LiBr(0.12g, 1.46 mmol) 및 BF₃·Et₂O(0.15mL, 1.233 mmol)를 실온에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 이 반응 혼합물을 농축시켜 조질의 물질을 제공하였으며, 이를 DCM 중 8% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,3R,4R,5R)-3-브로모-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.35g, 79.4%)을 백색 고체로서 얻었다. (ES, m/z): M+1=394.7.

[1142] 단계 14: 에탄올(10.0mL) 중 1-((2R,3R,4R,5R)-3-브로모-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.18g; 0.458 mmol)의 교반 용액을 아르곤으로 5분 동안 탈기시키고, 이에 Pd(OH)₂(0.04g)에 이어서 NaOAc(0.056g; 0.687 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 H₂ 기체 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응물을 셀라이트 베드를 통해서 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 물질을 DCM 중 8% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-플루오로-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.12g, 83.4%)을 무색 점착성 물질로서 얻었다. (ES, m/z): M+1=314.7.

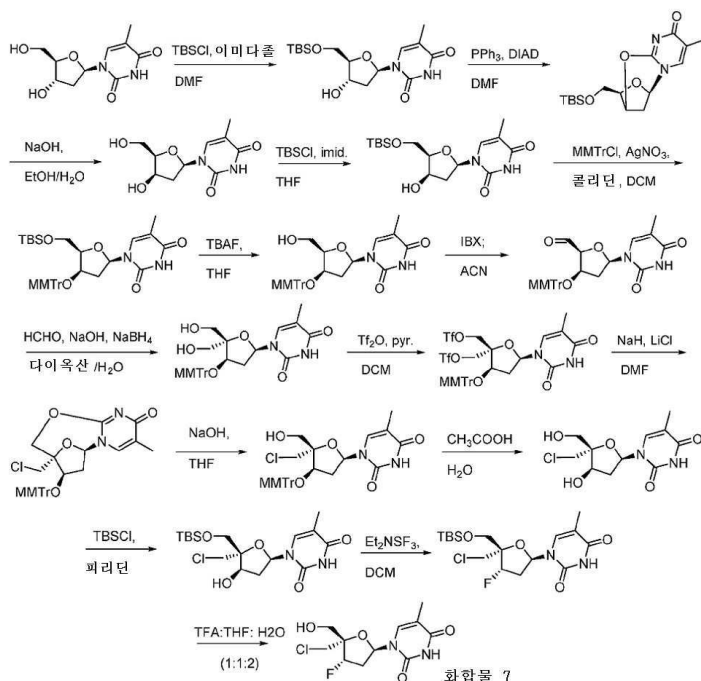
[1143] 단계 15: 피리딘(5.0mL) 중 5-플루오로-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)

피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.12g, 0.382 mmol)의 교반 용액에 아세트산 무수물(0.1mL, 1.146 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 후, 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 EtOAc와 수성 중탄산나트륨 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 제공하였으며, 이를 hexan 중 20% 에틸 아세테이트로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 ((2R,3S,5R)-3-아세톡시-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 아세테이트(0.12g, 78.8%)를 백색 고체로서 얻었다. (ES, m/z): M+1=398.8.

[1144] 단계 16: MeCN(1.0mL) 중 ((2R,3S,5R)-3-아세톡시-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 아세테이트(0.035g, 0.087 mmol)의 교반 용액에 Et₃N(0.048mL, 0.348 mmol), DMAP(0.021g, 0.174 mmol) 및 TPSCI(0.053g, 0.175 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 RM에 NH₄OH:1,4-다이옥산(0.2mL)를 첨가하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 진공하에 건조시켰다. 조질의 물질을 100% EtOAc로 용리시키는 분취-TLC에 의해 정제시켜 ((2R,3S,5R)-3-아세톡시-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 아세테이트(0.025g; 72.3%)를 황색 고체로서 제공하였다. (ES, m/z): M+1=397.45.

[1145] 단계 17: 7N 메탄올계 암모니아(2.0mL) 중 ((2R,3S,5R)-3-아세톡시-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 아세테이트(0.125g, 0.314 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 진공하에 건조시켰다. 조질의 화합물을 다음 조건: 이동상: A= 수중 0.02% NH₄OH; B= MeCN; 칼럼: X SELECT (250mm×20.0mm), 5.0 μ; 유량: 18mL/분; 구배 프로그램: 시간/% B: 0/5,2/10,8/30을 이용한 분취-HPLC에 의해 정제시켜, 4-아미노-5-플루오로-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온(20mg, 20%)을 백색 고체로서 제공하였다. (ES, m/z): M+1=313.95; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 6.35 - 6.29 (m, 1H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 5.65 - 5.57 (m, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 2H), 2.39 - 2.18 (m, 2H).

[1146] 실시예 39 - 화합물 7의 합성: 1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온



[1147]

- [1148] 단계 1: DMF(150mL) 중 티미딘(14.2g, 58.6 mmol)의 용액에 이미다졸(11.9g, 175.8 mmol)을 질소 분위기하에 첨가하였다. 이어서 tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드(9.7g, 64.4 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 질소 분위기하에 2시간 동안 교반 후, 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염 용액(3×100mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-[[tert-부틸다이메틸실릴]옥시]메틸]-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(15.5g, 43.4 mmol, 74.17%)을 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 357 [M+H]⁺.
- [1149] 단계 2: N,N-다이메틸포름아마이드(200mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-[[tert-부틸다이메틸실릴]옥시]메틸]-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(15.5g, 43.4 mmol)의 용액에 PPh₃(34.2g, 130.4 mmol)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 이어서 다이아이소프로필 아조다йка복실레이트(26.3g, 130.4 mmol)를 물 얼음하에 첨가하였다. 실온에서 질소 분위기하에 1.5시간 동안 교반 후, 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염 용액(3×100mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (1R,10R)-10-[[tert-부틸다이메틸실릴]옥시]메틸]-4-메틸-8,11-다이옥사-2,6-다이아자트라이사이클로 [7.2.1.0^{2,7}] 도데카-3,6-다이엔-5-온(14.5g, 42.8 mmol, 98.53%)을 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 339 [M+H]⁺.
- [1150] 단계 3: 에탄올(140mL) 및 물(14mL) 중 (1R,10R)-10-[[tert-부틸다이메틸실릴]옥시]메틸]-4-메틸-8,11-다이옥사-2,6-다이아자트라이사이클로 [7.2.1.0^{2,7}] 도데카-3,6-다이엔-5-온(14.5g, 42.8 mmol)의 용액에 수소화나트륨(3.4g, 85.6 mmol)을 질소 분위기하에 첨가하였다. 45℃에서 질소 분위기하에 2시간 동안 교반 후, 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건: (칼럼, 실리카겔; 이동상, 수중 MeCN, 15분에 10% 내지 20% 구배; 검출기, UV 254nm)을 사용한 리버스 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4R,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(7.6g, 31.3 mmol, 73.24%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 243 [M+H]⁺.
- [1151] 단계 4: 다이메틸포름아마이드(40mL) 중 1-[(2R,4R,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(6.5g, 26.8 mmol)의 용액에 이미다졸(5.48g, 80.5 mmol) 및 tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드(4.4g, 29.5 mmol)를 물 얼음에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반 후, 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 다음 조건: (칼럼, 실리카겔; 이동상, 수중 MeCN, 15분에 10% 내지 80% 구배; 검출기, UV 254nm)을 사용한 리버스 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4R,5R)-5-[[tert-부틸다이메틸실릴]옥시]메틸]-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(8.5g, 23.8 mmol, 88.86%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 357 [M+H]⁺.
- [1152] 단계 5: 다이클로로메탄(80mL) 중 1-[(2R,4R,5R)-5-[[tert-부틸다이메틸실릴]옥시]메틸]-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(8.5g, 23.8 mmol)의 용액에 2,4,6-트라이메틸피리딘(11.5g, 95.3 mmol) 및 질산은(16.2g, 95.3 mmol)을 질소 분위기하에 첨가하였다. 이어서 1-(클로로다이페닐메틸)-4-메톡시벤젠(36.8g, 119.2 mmol)을 물 얼음하에 첨가하였다. 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반 후, 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(3×100mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염 용액(3×100mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켜 1-[(2R,4R,5R)-5-[[tert-부틸다이메틸실릴]옥시]메틸]-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(14g, 22.2 mmol, 93.37%)을 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 629 [M+H]⁺.
- [1153] 단계 6: 테트라하이드로퓨란(140mL) 중 1-[(2R,4R,5R)-5-[[tert-부틸다이메틸실릴]옥시]메틸]-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(14g, 22.2 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(44.5mL, 44.526 mmol, THF 중 1M)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 질소 분위기하에 교반 후, 목적하는 생성물은 LCMS에 의해 검출될 수 있었다. 얻어진 혼합물을 농축시키고, 다이클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4R,5R)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(11g, 21.3 mmol, 96.02%)을 연

황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 515 [M+H]⁺.

[1154] 단계 7: 아세트나이트릴(20mL) 중 1-[(2R,4R,5R)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(11g, 21.3 mmol) 및 IBX(23.9g, 85.5 mmol)의 혼합물을 60℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 아세트나이트릴(3×100mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(1/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2S,3R,5R)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(10g, 19.5 mmol, 91.27%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 513 [M+H]⁺.

[1155] 단계 8: 다이옥산(100mL) 중 (2S,3R,5R)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(10g, 19.5 mmol) 및 HCHO(4.8g, 126.9mmol)의 혼합물을 H₂O(20mL) 중 NaOH(1.5g, 39.1 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 NaBH₄(3.3g, 87.7 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염 용액(3×100mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(10/)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4R)-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.6g, 9.5 mmol, 52.71%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 545 [M+H]⁺.

[1156] 단계 9: DCM(50mL) 중 1-[(2R,4R)-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.2g, 9.5 mmol) 및 피리딘(3.7g, 47.9 mmol)의 혼합물을 Tf₂O(5.41g, 19.1 mmol)를 -30℃에서 첨가하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(10mL)로 반응중지시키고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 잔사를 PE/EA(1/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3R,5R)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2-[(트라이플루오로메탄설포닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄-설포네이트(4g, 4.9 mmol, 51.60%)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 809 [M+H]⁺.

[1157] 단계 10: DMF(20mL) 중 [(3R,5R)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2-[(트라이플루오로메탄설포닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설포네이트(3.5g, 4.3 mmol) 및 NaH(0.10g, 4.3 mmol)의 용액을 LiCl(1.1g, 25.9 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염 용액(3×100mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(1/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (1R,10R,11R)-10-(클로로메틸)-11-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-4-메틸-8,13-다이옥사-2,6-다이아자트라이사이클로 [8.2.1.0{2,7}] 트라이데카-3,6-다이엔-5-온(1.2g, 2.2 mmol, 50.87%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 545/547 [M+H]⁺.

[1158] 단계 11: THF 중 (1R,10R,11R)-10-(클로로메틸)-11-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-4-메틸-8,13-다이옥사-2,6-다이아자트라이사이클로 [8.2.1.0{2,7}] 트라이데카-3,6-다이엔-5-온(1.2g, 2.2 mmol)의 혼합물을 물(2mL) 중 NaOH(0.18g, 4.4 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(10/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(750mg, 1.3 mmol, 60.50%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 563/565 [M+H]⁺.

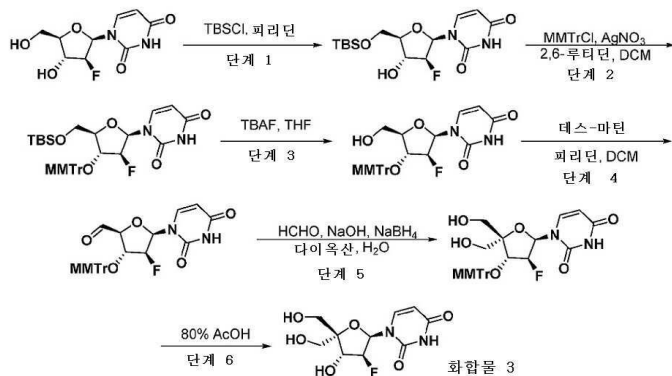
[1159] 단계 12: H₂O(2mL) 중 1-[(2R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(750mg, 1.3 mmol) 및 CH₃COOH(8mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH(10/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(350mg, 1.2 mmol, 90.39%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 291/293 [M+H]⁺.

[1160] 단계 13: 피리딘(5mL) 중 1-[(2R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(280mg, 0.9 mmol) 및 TBSCl(159.6mg, 1.1mmol, 1.1)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(310mg, 0.7 mmol, 79.48%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 405/407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1161] 단계 14: DCM(5mL) 중 1-[(2R,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(310mg, 0.7 mmol)의 용액을 DAST(3.1mL, 3.1mmol, DCM 중 1M)를 0 °C에서 적가방식으로 첨가하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 잔사를 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10/1)로 분취-TLC에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-4-플루오로옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(35mg, 0.075, 11.24%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 407/409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1162] 단계 15: THF(2.1mL) 및 H_2O (0.7mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-4-플루오로옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(30mg, 0.07 mmol) 및 TFA(0.7mL)의 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10/1)로 분취-TLC에 의해 정제시켜 1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(10.9mg, 0.035mmol, 50.32%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 293/295 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 99.6% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Luna Omega, 50*3mm, 3 μm ; 이동상 A: 물/0.09%FA, 이동상 B: 아세트나이트릴/0.1%FA; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.89분에 20% B 내지 50% B, 0.10분에 50% B 내지 100% B, 0.70분에 100% B 내지 100% B, 0.05분에 100% B 내지 5% B; 파장: 254nm; RT1(분): 0.842). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 5.43 - 5.25 (m, 1H), 3.82 - 3.63 (m, 4H), 2.56 - 2.55 (m, 1H), 2.49 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 1.3 Hz, 3H).

[1163] **실시예 40 - 화합물 3의 합성: 1-((2R,3S,4R)-3-플루오로-4-하이드록시-5,5-비스(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온**



[1164]

[1165] 단계 1: 피리딘(25mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(4g, 16.3 mmol)의 교반 혼합물에 t-부틸다이메틸클로로실란(2.7g, 17.9 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸-실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-4-하이드록시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.34g, 14.8 mmol, 91.18%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): 361 $(\text{M}+\text{H})^+$.

[1166] 단계 2: 다이클로로메탄(20mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-4-하이드록시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.3g, 14.8 mmol), 질산은(5.1g, 29.6 mmol) 및 2,6-루티딘(4.8g, 44.4 mmol)의 교반 혼합물에 1-(클로로다이페닐메틸)-4-메톡시벤젠(5g, 16.3 mmol)을 0°C에서 질소 분

위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 다이클로로-메탄으로 세척하였다. 여과액을 수성 염산(1M) 및 염수로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 다이클로로메탄으로 세척하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[(tert-부틸-다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥술란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(8.84g, 13.9 mmol, 94.30%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): 633 (M+H⁺).

[1167] 단계 3: 테트라하이드로퓨란(60mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥술란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(8.84g, 14.0 mmol)의 교반 혼합물에 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸-암모늄 플루오라이드 용액(16.8mL, 1.0M)을 실온에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥술란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(6.3g, 12.2 mmol, 86.94%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): 519 (M+H⁺).

[1168] 단계 4: 다이클로로메탄(100mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥술란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(6.3g, 12.2 mmol)의 교반 혼합물에 피리딘(3.4g, 43.0 mmol) 및 데스 마틴(6.7g, 15.8 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온에서 4% 수성 티오황산나트륨 및 4% 수성 탄산나트륨의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 다이클로로메탄으로 세척하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2S,3R,4S,5R)-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-플루오로-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥술란-2-카브알데하이드(5.72g, 11.1 mmol, 91.20%)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): 517 (M+H⁺).

[1169] 단계 5: 다이옥산(50mL) 및 물(5mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-플루오로-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥술란-2-카브알데하이드(5.7g, 11.1 mmol)의 교반 혼합물에 포름알데하이드(998mg, 33.3 mmol) 및 수소화나트륨(1.3g, 33.3 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 붕수소화나트륨(1.7g, 44.4 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온에서 포화 염화암모늄 용액으로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(20/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥술란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(2.35g, 4.3 mmol, 38.78%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): 549 (M+H⁺).

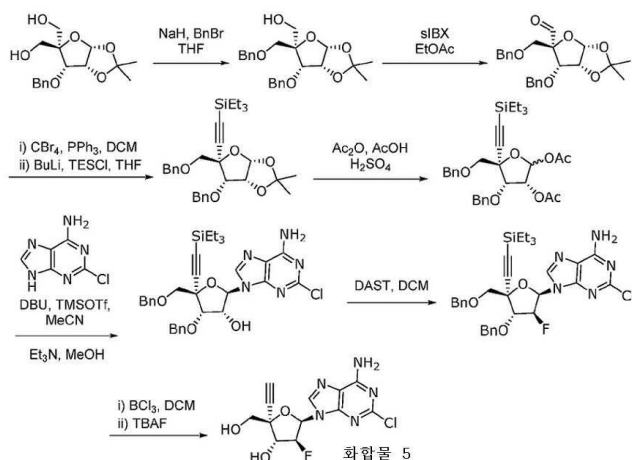
[1170] 단계 6: 물(1mL) 및 아세트산(4mL) 중 1-[(2R,3S,4R)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥술란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(170mg, 0.3 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄/메탄올(10:1)로 분취-TLC에 의해 정제시켰다. 조절의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 30*100mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 2분에 2% B 내지 2% B, 9분에 2% B 내지 7% B, 7% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 3.65). 생성물 함유 분획들을 수집하고, 회전 증발기 상에서 감압하에 부분적으로 증발시키고, 하룻밤 동결건조시켜 1-[(2R,3S,4R)-3-플루오로-4-하이드록시-5,5-비스(하이드록시메틸)옥술란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(10.8mg, 0.04 mmol, 12.40%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: (ES, m/z): 277 (M+H⁺). 98.3% 순도 (M+H⁺).

[1171] LCMS에 대한 조건: (칼럼: Ascentis Express C18, 50*3.0 mm; 2.7 μm; 이동상 A: 물/0.05%TFA, 이동상 B: ACN/0.05%TFA; 유량: 1.2000 mL/분; 구배: 0.80분에 2% B 내지 100% B, 0.65분에 100% B 내지 100% B, 0.05분에 100% B 내지 2% B; 파장: 254nm; RT1(분): 0.579). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.31 (dt, J = 57.0,

6.0 Hz, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.38 (dd, $J = 27.9, 5.9$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.45 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.29 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H).

[1172]

실시예 41 - 화합물 5의 합성: (2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-클로로-9H-퓨린-9-일)-2-에틸일-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올



[1173]

[1174]

단계 1: 0℃에서 아르곤하에 테트라하이드로퓨란(230mL) 중 수소화나트륨(3.22g의 광유 중 60% 분산액, 80.6 mmol)의 교반 현탁액에 ((3aR,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란[2,3-d][1,3]다이옥솔-5,5-다이일)다이메탄올(25g, 80.6 mmol)를 15분에 걸쳐서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 백색 현탁액을 0℃에서 15분 동안 교반하고, 이어서 테트라하이드로퓨란(20mL) 중 벤질 브로마이드(9.58mL, 80.6 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐서 첨가하였다. 얻어진 백색 현탁액을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 염화암모늄 포화 용액(250mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(300mL)로 희석시키고, 층들을 분리시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트(300mL)로 추출하고, 합한 유기물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 황색 오일로서 제공하였다. 실리카 상에서 헵탄-에틸 아세테이트(9:1) 내지 (4:1) 내지 (2:1) 내지 (1:1)로 용리시키는 건조 플래시 크로마토그래피에 의한 정제 후, 회전 증발에 의해 혼합된 분획의 두 배치를 제공하였다. 혼합 분획을 정상 실리카 크로마토그래피(Isolera, 120g SiliaSep 카트리지, 12 칼럼 용적에 대해서 헵탄을 포함하는 2-60% 에틸 아세테이트)에 의해 재정제시켜 ((3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)메탄올(19.2g, 59%)을 황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.36-7.22 (m, 10H), 5.78 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.56-4.46 (m, 3H), 4.27 (d, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1H not observed. UPLC-MS (basic, 2-95%, 1.2분, BEH C18): 99.7%, Rt = 0.96분, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 423.2.

[1175]

단계 2: 에틸 아세테이트(100mL) 중 ((3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)메탄올(10.3g, 25.7 mmol) 및 2-아이오도옥시벤조산(24.0g의 45 wt.% 혼합물, 벤조산 및 아이소프탈산으로 안정화됨, 38.6 mmol)의 교반 현탁액을 60℃에서 24시간 동안 아르곤하에 가열하였다. 얻어진 현탁액을 실온으로 냉각시켰다. 현탁액을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고 여과 케이크를 에틸 아세테이트($3 \times 100\text{mL}$)로 행구었다. 여과액을 탄산수소나트륨($2 \times 100\text{mL}$ 의 포화 수용액) 및 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 물질을 제2 배치(22.1 mmol)와 합하여, 실리카 크로마토그래피(Isolera, 120g SiliaSep 카트리지, 13 칼럼 용적에 걸쳐서 헵탄이 포함된 2-30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 황색 오일을 제공하였으며, 이는 IBX 불순물을 함유하였다. 이 물질을 에틸 아세테이트(100mL)에 용해시키고, 탄산수소나트륨($2 \times 100\text{mL}$ 의 포화 수용액) 및 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨란[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-카르보알데하이드(12.4g, 65%)를 담황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 9.90 (s, 1H), 7.37-7.20 (m, 10H), 5.83 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.61-4.56 (m, 2H), 4.48 (q, 2H), 4.36 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.34 (s, 3H). UPLC-MS (염기성, 2-95%, 1.2분, BEH C18): 87.2%, Rt = 1.03분. 질량 이온은 관찰되지 않

았음.

- [1176] 단계 3(i): 0℃에서 다이클로로메탄(42mL) 중 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-카르보알데하이드(2.00g, 5.02 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 사브로민화 탄소(3.32g, 10.0 mmol, 2 eq)에 이어서 트라이페닐포스핀(5.27g, 20.1 mmol, 4 eq)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 트라이에틸아민(4.5mL, 30.1 mmol, 6 eq)을 첨가하고, 혼합물을 헵탄(210mL)에 첨가하였다. 석출물을 여과시키고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 헵탄:에틸 아세테이트(2:1, 300mL)를 이용해서 실리카 플리그를 통과시킴으로써 물질을 정제시키고, 감압하에 농축시켜 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(2,2-다이브로모비닐)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔(2.41 g, 87%)을 황색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.37-7.22 (m, 10H), 7.11 (s, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.52 (t, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.29 (s, 3H). UPLC-MS (긴 염기성, 50-95%, BEH C18): 89.7%, Rt = 0.96분. 질량 이온은 관찰되지 않았음.
- [1177] 단계 3(ii): -78℃에서 아르곤하에 테트라하이드로퓨란(36mL) 중 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(2,2-다이브로모비닐)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔(1.80g, 3.25 mmol, 1 eq)의 교반 용액에 n-부틸리튬(헵탄 중 1.6M)(5.07mL, 8.11 mmol, 2.5 eq)을 서서히 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 클로로트라이에틸실란(0.65mL, 3.90 mmol, 1.2 eq)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 × 70mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시키고, 500mg의 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(2,2-다이브로모비닐)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔로부터 얻어진 조질의 생성물의 제2 배취와 합하여 (((3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)에틸)트라이에틸실란(2.10g, 99%)을 황색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.41-7.35 (m, 2H), 7.34-7.20 (m, 8H), 5.70 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.67-4.61 (m, 2H), 4.56 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.97 (t, 9H), 0.59 (q, 6H). UPLC-MS (짧은 염기성, 50-95%, BEH C18): Rt = 1.24분.
- [1178] 단계 4: 실온에서 아세트산 무수물(5.3mL) 및 아세트산(21.2mL) 중 (((3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로퓨로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)에틸)트라이에틸실란(2.10g, 4.13 mmol)의 교반 용액에 황산(26.6 μL)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트(100mL), 헵탄(100mL) 및 물(200mL)에 부었다. 유기층을 분리시키고, 유기물을 물(2×150mL), 탄산수소나트륨(2×150mL의 포화 수용액) 및 염수(150mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물(2.05g)을 제공하였다. 출발 물질이 존재한다. 조질의 물질을 동일 조건에 적용하고, 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL), 헵탄(100mL) 및 물(200mL)에 부었다. 유기층을 분리시키고, 유기물을 물(2×150mL), 탄산수소나트륨(2×150mL의 포화 수용액) 및 염수(150mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 (3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-((트라이에틸실릴)에틸)테트라하이드로퓨란-2,3-다이일 다이아세테이트(1.78g)를 담황색 오일로서 제공하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.
- [1179] 단계 5: 아세트나이트릴(15mL) 중 2-클로로-9H-퓨린-6-아민(1.05g, 6.20 mmol, 1.5 eq)의 교반 현탁액에 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(1.23mL, 8.26 mmol, 2 eq) 및 트라이메틸실릴트라이플루오로메탄 설포네이트(4.5mL, 24.8 mmol, 6 eq)를 실온에서 연속하여 첨가하고, 이 혼합물을 60℃에서 20분 동안 교반하였다. 얻어진 황색 용액에 아세트나이트릴(15mL) 중 (3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-((트라이에틸실릴)에틸)테트라하이드로퓨란-2,3-다이일 다이아세테이트(1.78g, 4.13 mmol, 1 eq)의 용액을 5분에 걸쳐서 첨가하였다. 60℃에서 30분 교반 후, 이 혼합물을 얼음물(100mL)에 붓고, EtOAc(3 × 100mL)로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이를 이어서 메탄올(41mL)에 용해시켰다. 이 용액에 트라이에틸아민(10.4mL)을 실온에서 첨가하고, 이 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공 중 농축시키고, 에틸 아세테이트(100mL)로 희석시켰다. 용액을 물(50mL × 3) 및 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 정상 실리카 크로마토그래피(Isolera, 40g SiliaSep 카트리지, 15 칼럼 용적에 대해서 헵탄이 포함된 2-80% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜

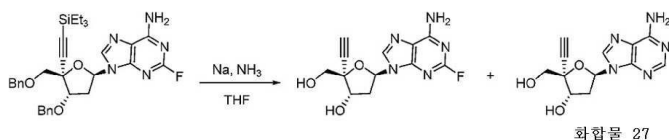
(2R,3R,4S,5R)-2-(6-아미노-2-클로로-9H-퓨린-9-일)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-((트라이에틸실릴)에틴일)테트라하이드로퓨란-3-올(996mg, 3개 단계에 걸쳐서 39%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 8.02 (s, 1H), 7.42-7.24 (m, 10H), 6.13 (d, 1H), 5.94 (brs, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.72-4.65 (m, 2H), 4.55 (q, 2H), 4.43 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.24 (brs, 1H), 0.98 (t, 9H), 0.61 (q, 6H). UPLC-MS (긴 염기성, 50-95%, BEH C8): 94.5%, RT = 0.97분, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 620.3.

[1180] 단계 6: 다이클로로메탄(10mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-4-벤질옥시-5-(벤질옥시메틸)-5-(2-트라이에틸실릴에틴일)테트라하이드로퓨란-3-올(500mg, 806 μmol) 및 피리딘(383mg, 4.83 mmol, 391 μL)의 용액을 아르곤하에 -78°C 로 냉각시키고, DAST(520mg, 3.23 mmol, 426 μL)를 첨가하였다. 이 반응물을 3시간에 걸쳐서 실온으로 가온시키고, 이어서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0°C 로 냉각시키고, 포화 NaHCO_3 (30mL)로 반응중지시켰다. DCM 층을 상 분리를 통해서 수집하고, 수성 층을 DCM($2 \times 10\text{mL}$)로 추가로 추출하였다. DCM층을 갈색 검으로서 농축시켰다. 물질을 정상 크로마토그래피(Biotage Isolera, 25g Silicycle 카트리지; 용리액 헵탄 중 0-80% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-벤질옥시-5-(벤질옥시메틸)-3-플루오로-5-(2-트라이에틸실릴에틴일) 테트라하이드로퓨란-2-일]-2-클로로-퓨린-6-아민(238mg, 383 μmol , 47% 수율, 100% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.26 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 10H), 6.63 (dd, 1H), 5.45 (dt, 1H), 4.74 (dd, 2H), 4.65-4.57 (m, 3H), 3.83 (dd, 1H), 3.73 (d, 1H), 1.02 (t, 9H), 0.66 (q, 6H), 2H는 관찰되지 않음. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -196.9--197.1 (m, 1F). UPLC-MS: (BEH C18 긴 염기(Long Base) 50-95%) Rt = 2.68분 (100%), MS (ESIpos): m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ 622.2.

[1181] 단계 7(i): 다이클로로메탄(10mL) 중 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-벤질옥시-5-(벤질옥시메틸)-3-플루오로-5-(2-트라이에틸실릴에틴일) 테트라하이드로퓨란-2-일]-2-클로로-퓨린-6-아민(287mg, 461 μmol)의 용액을 아르곤하에 -78°C 로 냉각시키고, 삼염화붕소(1M, 4.61mL)를 서서히 첨가하였다. 이 반응물을 -78°C 에서 3.5시간 동안, 이어서 -30°C 에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 -78°C 로 냉각시키고, 메탄올(6mL)과 트라이에틸아민(3mL)의 냉각된 혼합물로 반응중지시키고, 이어서 가온시켰다. 이 혼합물을 슬러리로 농축시키고, 역상 크로마토그래피(Biotage Isolera, 60g Biotage C18 카트리지; 구배 9CV에 대해서 (물 + 0.1% NH_4OH) 중 25-85% (아세트나이트릴 + 0.1% NH_4OH)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 합하고, 냉동 건조시켜 (2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)-2-(2-트라이에틸실릴에틴일) 테트라하이드로퓨란-3-올(152mg, 308 μmol , 67% 수율, 89.7% 순도)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.86 (s, 1H), 6.60 (dd, 1H), 5.46-5.30 (m, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 1.04 (t, 9H), 0.69 (q, 6H), 4H는 관찰되지 않음. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -200.2. nUPLC-MS: (BEH C18 짧은 염기(Short Base) 2-95%) Rt = 0.95분(89.7%), MS (ESIpos): m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442.1.

[1182] 단계 7(ii): 실온에서 테트라하이드로퓨란(2mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)-2-(2-트라이에틸실릴에틴일)테트라하이드로퓨란-3-올(150mg, 339 μmol)의 용액에 TBAF(177mg, 509 μmol , 197 μL , 75% 순도)를 첨가하였다. 이 반응물을 2시간 동안 교반하고, 역상 크로마토그래피(Biotage Isolera, 60g Biotage C18 카트리지; 구배 8CV에 대해서 (물 + 0.1% NH_4OH) 중 2-40% (아세트나이트릴 + 0.1% NH_4OH))에 의해 정제시키고, 생성물 분획은 냉동 건조시켜 (2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-클로로-퓨린-9-일)-2-에틴일-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올(98mg, 299 μmol , 88% 수율, 100% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 8.25 (d, 1H), 7.90 (s, 2H), 6.40 (dd, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.50 (t, 1H), 5.39 (dt, 1H), 4.65 (dt, 1H), 3.72-3.61 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = -199.2 (ddd, 1F). UPLC-MS: (CSH C18 Long Acid 2-50%) Rt = 1.15분(100%), MS (ESIpos): m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.0.

[1183] 실시예 42 - 화합물 27의 합성: (2R,3S,5R)-5-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-2-에틴일-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올



[1184]

[1185]

단계 1: -78℃에서 테트라하이드로퓨란(2mL) 중 9-((2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-((트라이에틸실릴)에틴일)테트라하이드로퓨란-2-일)-2-플루오로-9H-퓨린-6-아민(340mg, 578 μmol)(실시예 41에 나타난 합성)의 용액에 암모니아(15mL)에 이어서, 나트륨(66.5mg, 2.89 mmol)을 나누어서 첨가하였다. 이 반응물을 10분 동안 교반하고, 0℃에서 암모늄 클로라이드(155mg, 5 eq)로 반응중지시켰다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 메탄올에 슬러리화하고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 역상 크로마토그래피(Biotage Isolera, 30g Biotage C18 카트리지; 구배 10CV에 대해서 (물 + 0.1% NH₄OH) 중 0-20% (아세트나이트릴 + 0.1% NH₄OH))에 의해 정제시키고, 생성물 분획을 냉동 건조시켜 2가지 생성물을 백색 고체로서 제공하였다:

[1186]

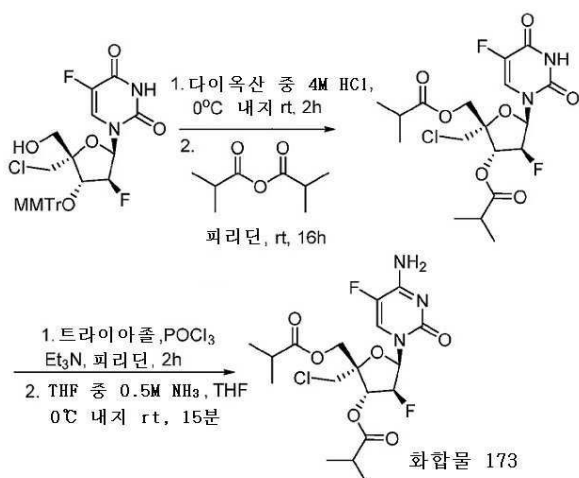
(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-2-에틴일-2-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-3-올 (30mg, 102 μmol, 18% 수율, 85.3% 순도). UPLC-MS: (BEH C18 짧은 염기 2-20%) Rt = 0.69분(85.3%), MS (ESI^{neg}): m/z = [M-H]⁻. 292.0. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₃): δ 8.25 (s, 1H), 6.33 (dd, 1H), 4.71 (t, 1H), 3.86-3.73 (m, 3H), 2.76 (ddd, 1H), 2.59 (td, 1H).

[1187]

(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-2-에틴일-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올(52mg, 189 μmol, 94.7% 순도). UPLC-MS: (BEH C18 긴 염기 2-95%) Rt = 0.94분(94.7%), MS (ESI^{pos}): m/z = [M+H]⁺ 276.2. ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₃): δ 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.46 (dd, 1H), 4.73 (t, 1H), 3.83 (dd, 2H), 2.83 (ddd, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.89 (s, 1H).

[1188]

실시예 43 - 화합물 173의 합성: (2R,3R,4S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-(클로로메틸)-4-플루오로-2-((아이소부틸옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트



[1189]

[1190]

단계 1: DCM(100mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(20g, 34.19 mmol)의 교반 용액에 1,4-다이옥산 중 4M HCl(150mL)을 0℃에서 첨가하고, 0℃ 내지 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 톨루엔과 공증류시켰다. 얻어진 잔사를 피리딘(100mL)에 용해시키고 나서, 실온에서 아이소부티르산 무수물(12.4mL, 75.21 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이를 헥산 중 20% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시에 의해 정제시켜 (2R,3R,4S,5R)-2-(클로로메틸)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-((아이소부틸옥시)메틸)테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트(3.9g, 25.19%)를 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 451.00 (M-1).

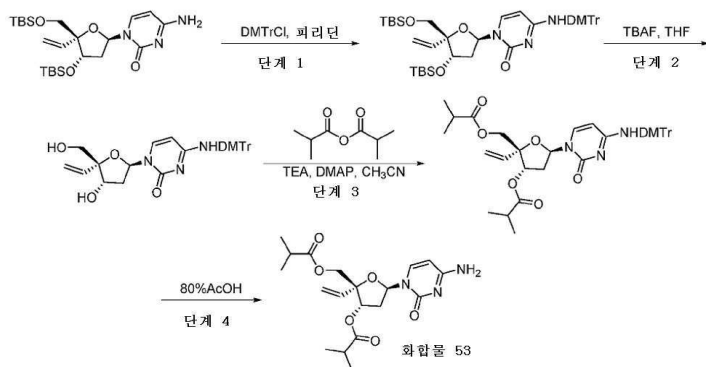
[1191]

단계 2: 피리딘(15mL) 중 1,2,4-트리아자올(4.9g, 71.55 mmol, 9 Eq.)의 교반 용액에 POCl₃(1.18mL, 15.90 mmol, 2 Eq.)를 0℃에서 첨가하였다. 이어서 Et₃N(10mL, 71.55 mmol, 9 Eq.)을 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이것에, 피리딘(15mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-2-(클로로메틸)-4-플루오로-5-(5-플루오로-

2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-((아이소부틸릴옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트(3.6g, 7.95 mmol, 1 Eq.)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 건조상태로 농축시키고, 톨루엔과 공증류시켰다. 얻어진 잔사를 DCM(30mL)에 용해시키고, 염수 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 건조상태로 농축시켰다. 얻어진 물질을 THF(10mL)에 용해시키고, THF 중 0.5M NH₃(30mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃ 내지 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 얼음물 및 에틸 아세테이트(각각 50mL)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조질의 생성물을 DCM 중 0.9% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 얻어진 물질을 MTBE를 사용하여 재결정화시켜 목적하는 생성물(1.7g, 47.35%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 449.95 (M-1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.98 (br s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 6.34 (br dd, J = 3.2, 17.1 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 2.2, 19.4 Hz, 1H), 5.48 - 5.29 (m, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 4.00 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 12H).

[1192]

실시예 44 - 화합물 53의 합성: [(2R,3S,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1-일)-2-에텐일-3-[(2-메틸프로파노일)옥시]옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트



[1193]

단계 1: 피리딘(10mL) 중 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에텐일옥솔란-2-일]피리미딘-2-온(1g, 2.1 mmol) 및 DMTr-Cl(0.9g, 3.1 mmol)의 용액을 실온에서 질소 분위기하에 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc에 용해시켰다. 얻어진 용액을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시키고, 결과적으로 4-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸]아미노]-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에텐일옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(2g, 1.7 mmol, 86.02%)을 황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 784 (M+H)⁺.

[1194]

[1195]

단계 2: THF 중 4-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸]아미노]-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에텐일옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(1.9g, 1.7 mmol) 및 TBAF(0.5g, 2.03 mmol)의 용액을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 물에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시키고, 결과적으로 4-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸]아미노]-1-[(2R,4S,5R)-5-에텐일-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(1g, 1.8 mmol, 90.2%)을 회백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 556 (M+H)⁺.

[1196]

단계 3: CH₃CN 중 4-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸]아미노]-1-[(2R,4S,5R)-5-에텐일-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]피리미딘-2-온(1g, 1.8 mmol), TEA(0.4g, 3.6 mmol) 및 DMAP(21.9mg, 0.2 mmol)의 교반 용액에 아이소부티르산 무수물(1.1g, 7.2 mmol)을 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH(15:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜

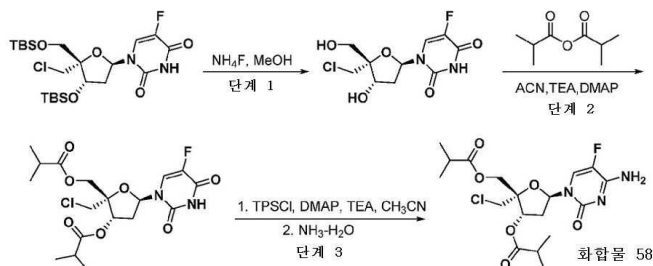
[(2R,3S,5R)-5-(4-({비스(4-메톡시페닐) (페닐)메틸}아미노)-2-옥소피리미딘-1-일)-2-에텐일-3-[(2-메틸프로파노일)옥시]옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(900mg, 1.26 mmol, 66.8%)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 696 (M+H)⁺.

[1197]

단계 4: AcOH(4mL) 및 H₂O(1mL) 중 [(2R,3S,5R)-5-(4-({비스(4-메톡시페닐) (페닐)메틸}아미노)-2-옥소피리미딘-1-일)-2-에텐일-3-[(2-메틸프로파노일)옥시]옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(100mg, 0.14 mmol)의 용액을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건으로 정제시켰다: (칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30*150mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 34% B 내지 44% B; 파장: 254/220nm). 생성물 함유 분획들을 수집하고, 하룻밤 동결건조시켜 [(2R,3S,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1-일)-2-에텐일-3-[(2-메틸프로파노일)옥시]옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(45mg, 0.11 mmol, 76.9%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 394 (M+H)⁺. LCMS 조건: (HALO C18, 30*3.0mm, 2.7 μ m; 이동상 A: 물(0.05% TFA), 이동상 B: 아세트나이트릴(0.05% TFA); 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.90분에 5% B 내지 70% B, 2.05분에 70% B 내지 100% B, 2.60분에 100% B 내지 100% B, 2.70분에 100% B 내지 5% B; 파장: 254/220nm). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 6.19 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.77 (q, J = 10.3, 9.6 Hz, 2H), 5.49-5.30 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 4.17 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 2.57 (dt, J = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 2.39 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.45-1.05 (m, 12H).

[1198]

실시예 45 - 화합물 58의 합성:
((2R,3S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-(클로로메틸)-2-((아이소부틸옥시)메틸)테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트)



[1199]

[1200]

단계 1: MeOH(15mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(600mg, 1.15 mmol)의 교반 용액에 NH₄F(637.1mg, 17.2 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하고, 이어서 실온으로 여과시키고, 여과에 의해 고체를 제거하였다. 여과 케이크를 MeOH로 세척하고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: 칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수중 MeCN(0.1% TFA), 10분에 5% 내지 30% 구배; 검출기, UV 254nm. 그 결과 1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(300mg, 88.8%)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 295 (M+H)⁺.

[1201]

단계 2: MeCN 중 1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(300mg, 1.0 mmol), TEA(206.0mg, 2.0 mmol) 및 DMAP(248.8mg, 2.0 mmol)의 교반 용액에 2-메틸프로파노일 2-메틸프로파노에이트(402.7mg, 2.5 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/EtOAc(5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3S,5R)-2-(클로로메틸)-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(2-메틸프로파노일)옥시]옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(400mg, 90.4%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 435 (M+H)⁺.

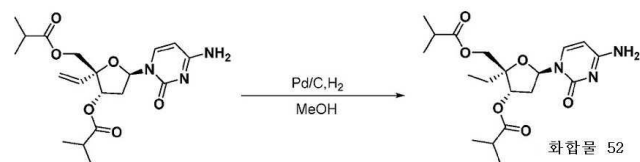
[1202]

단계 3: CH₃CN(10mL) 중 [(2R,3S,5R)-2-(클로로메틸)-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(2-메틸프로파노일)옥시]옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(400mg, 0.9 mmol), TEA(279.2mg, 2.8 mmol) 및

DMAP(224.76mg, 1.840 mmol)의 교반 용액에 2,4,6-트리스(프로판-2-일)벤젠-1-설포닐 클로라이드(557.2mg, 1.8 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이것에 이어서 암모니아(1mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 4시간 동안 교반하고, 이어서 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 30*150mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 28% B 내지 50% B, 50% B; 파장: 220nm; RT1(분): 7.62분. 생성물 함유 분획들을 수집하고, 하룻밤 동결건조시켜 [(2R,3S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1-일)-2-(클로로메틸)-3-[(2-메틸프로파노일)옥시]옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(102mg, 25.6%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 434 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (brs, 1H), 6.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.51-5.48 (m, 1H), 4.32 (dd, *J* = 16.0, 11.6 Hz, 2H), 3.92 - 3.89 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 3H), 2.40-2.36 (m, 1H), 1.18-1.12 (m, 12H).

[1203]

실시예 46 - 화합물 52의 합성: [(2R,3S,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1-일)-2-에틸-3-[(2-메틸프로파노일)옥시]옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트



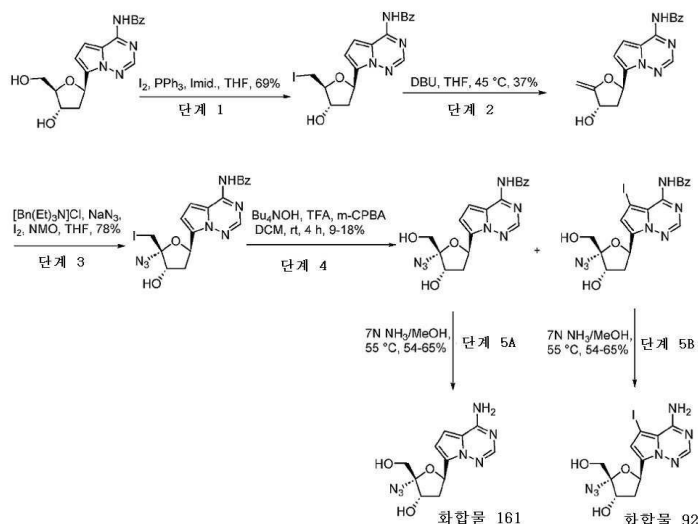
[1204]

[1205]

MeOH(5mL) 중 [(2R,3S,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1-일)-2-에틸-3-[(2-메틸프로파노일)옥시]옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(200mg, 0.5 mmol) 및 Pd/C(20mg, 탄소 상 10% Pd)의 용액을 실온에서 수소 분위기하에 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 MeOH로 세척하고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30*150mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 34% B 내지 44% B; 파장: 254/220nm). 생성물 함유 분획들을 수집하고, 하룻밤 동결건조시켜 [(2R,3S,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1-일)-2-에틸-3-[(2-메틸프로파노일)옥시]옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(88.9mg, 42.81%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 396.2 (M+H)⁺. LCMS 조건: (HALO C18, 30*3.0mm, 2.7 μ m; 이동상 A: 물+0.05%TFA, 이동상 B: 아세트나이트릴+0.05%TFA; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.90분에 20% B 내지 70% B, 2.00분에 70% B 내지 100% B, 2.60분에 100% B 내지 100% B, 2.70분에 100% B 내지 5% B; 파장: 254/220nm). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 6.12 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.69-2.52 (m, 2H), 2.48-2.24 (m, 2H), 1.69 (p, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.55 (dq, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 1.11 (td, *J* = 7.3, 2.7 Hz, 12H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[1206]

실시예 47 - 화합물 161 및 화합물 92의 합성: (2R,3S,5R)-5-(4-아미노-5-아이오도피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-아자이도-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올 및 (2R,3S,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-아자이도-2-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-3-올



[1207]

[1208]

단계 1: 무수 THF(50mL) 중 *N*-[7-[(2*R*,4*S*,5*R*)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일]피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-4-일]벤즈아마이드(4.23g, 11.9 mmol), 이미다졸(975mg, 14.3 mmol), 및 트라이페닐포스핀(3.75g, 14.3 mmol)의 혼합물을 병옥에서 냉각시키고, 무수 THF(10mL) 중 요오드(3.63g, 14.3 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하고, 이어서 실온으로 가온시키고, 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 DCM(300mL)으로 희석시키고, 포화 수성 NaHCO₃ 중 0.5M Na₂S₂O₃(200mL)로 세척하였다. 수성 층을 DCM으로 세척하고, 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 오일을 실리카겔 위에서 칼럼 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0-100% EtOAc)에 의해 정제시켜 *N*-(7-((2*R*,4*S*,5*S*)-4-하이드록시-5-(아이오도메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-4-일)벤즈아마이드(3.84g, 69% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (*m/z*): 465.8 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (d, *J* = 77.1 Hz, 3H), 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.89 (td, *J* = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.36 (td, *J* = 11.8, 10.1, 5.5 Hz, 1H), 2.21 (dd, *J* = 12.8, 5.7 Hz, 1H).

[1209]

단계 2: 무수 THF(25mL) 중 *N*-(7-((2*R*,4*S*,5*S*)-4-하이드록시-5-(아이오도메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-4-일)벤즈아마이드(3.96g, 8.53 mmol)의 용액에 2,3,4,6,7,8,9,10-옥타하이드로피리미도[1,2-*a*]아제핀(3.13mL, 22.69 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 16시간 교반하고, 이어서 45℃로 가열하고, 6시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공 중 농축시키고, 조질물을 실리카겔 위에서 2회 칼럼 크로마토그래피(구배: DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제시켜 *N*-(7-((2*R*,4*S*)-4-하이드록시-5-메틸렌테트라하이드로퓨란-2-일)피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-4-일)벤즈아마이드(1.06g, 37% 수율)를 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS (*m/z*): 337 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 99.5 Hz, 3H), 7.64 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.49 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 12.8, 6.2, 3.3 Hz, 1H).

[1210]

단계 3: 무수 MeCN(20mL) 중 벤질트라이에틸암모늄 클로라이드(1.04g, 4.58 mmol)의 교반 용액에 아자이드화나트륨(298mg, 4.58 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 20분 동안 초음파 처리하고, 이어서 아르곤하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 용액을 여과시키고, 시린지를 통해서 무수 THF(8mL) 중 *N*-(7-((2*R*,4*S*)-4-하이드록시-5-메틸렌테트라하이드로퓨란-2-일)피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-4-일)벤즈아마이드(700mg, 2.08 mmol)의 용액에 첨가하였다. 모르폴린, 4-메틸-(0.55mL, 4.99 mmol)을 첨가하고, 얻어진 용액을 0℃로 냉각시키고, 이어서 THF(8mL) 중 요오드(1.05g, 4.16 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐서 적가방식으로 첨가하였다. 병옥에서 4시간 동안 계속 교반하고, 이어서 (과잉의 아자이드를 붕괴시키기 위하여) 더 이상 기체 발생이 관찰 가능하지 않을 때까지 *N*-아세틸 시스테인을 첨가하고 나서, 용액이 연황색이 될 때까지 포화 수성 Na₂S₂O₃(15mL)를 첨가하였다. 용매를 진공 중 제거하고, 잔사를 H₂O(80mL)로 희석시키고, EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을

무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질물을 실리카겔 위에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: 헥산 중 0-25% EtOAc)에 의해 정제시켜 *N*-(7-((2*R*,4*S*,5*S*)-5-아자이도-4-하이드록시-5-(아이오도메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-4-일)벤즈아마이드(825mg, 78% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (*m/z*): 506.8 [M+H]⁺ NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.26 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 123.8 Hz, 3H), 7.69 - 7.49 (m, 3H), 7.10 (d, *J* = 39.3 Hz, 2H), 6.09 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 2.63 (dt, *J* = 13.6, 7.1 Hz, 1H), 2.41 (dt, *J* = 12.7, 6.3 Hz, 1H).

[1211] 단계 4: 둥근바닥 플라스크 내 테트라부틸수산화암모늄(19mL, 39.19 mmol)의 용액에 TFA(3mL)를 첨가하여 pH를 4.0으로 조정하였다. 이 용액에 무수 DCM(20mL) 중 *N*-(7-((2*R*,4*S*,5*S*)-5-아자이도-4-하이드록시-5-(아이오도메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-4-일)벤즈아마이드(825mg, 1.63 mmol)를 첨가하고 나서, 3-클로로퍼벤조산(1.83g, 8.16 mmol)을 시간 간격으로 3부분으로 첨가하였다. 추가로 3.5시간 동안 격렬한 교반 후, 이 반응물을 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액으로 반응중지시켰다. 유기층을 분리시키고, 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질물을 실리카겔 위에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제시켜 *N*-(7-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-아자이도-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-4-일)벤즈아마이드(114mg, 18% 수율) 및 *N*-(7-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-아자이도-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-아이오도피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-4-일)벤즈아마이드(74mg, 9% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다.

[1212] *N*-(7-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-아자이도-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-4-일)벤즈아마이드: LCMS (*m/z*): 396 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.57 - 7.99 (m, 3H), 7.74 - 7.53 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 46.6 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.35 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.48 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.41 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H).

[1213] *N*-(7-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-아자이도-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-아이오도피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-4-일)벤즈아마이드: LC/MS (ESI, *m/z*): [M+H]⁺ = 522; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.22 (s, 1H), 8.51 - 7.84 (m, 3H), 7.64 - 7.49 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.33 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 2.36 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H).

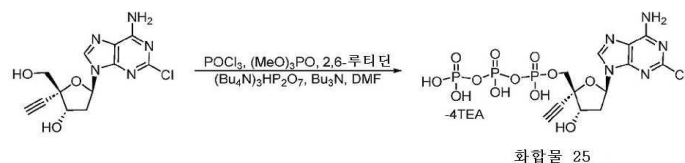
[1214] 단계 5A: MeOH(1.5mL) 중 *N*-(7-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-아자이도-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-아이오도피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-4-일)벤즈아마이드(67mg, 0.13 mmol)의 용액을 7*N* 메탄올성 암모니아 용액(0.55mL, 3.86 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 55°C에서 하룻밤 가열하였다. 과잉의 용매를 진공 중 제거하고, 조질물을 실리카겔 위에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제시켜 (2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-아미노-5-아이오도피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-7-일)-2-아자이도-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올(35mg, 65% 수율)을 아이보리색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.72 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.29 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 11.9, 6.3 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 11.8, 6.2 Hz, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 2H); HPLC 순도: 98.9%; HRMS (*m/z*): $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_7\text{O}_3$ (M+H)⁺에 대한 계산치 418.0125; 실측치 418.0126.

[1215] 단계 5B: MeOH(2mL) 중 *N*-(7-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-아자이도-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-4-일)벤즈아마이드(111mg, 0.28 mmol)의 용액을 7*N* 메탄올성 암모니아 용액(1.2mL, 8.42 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 55°C에서 하룻밤 가열하였다. 과잉의 용매를 진공 중 제거하고, 조질물을 실리카겔 위에서의 칼럼 크로마토그래피(구배: DCM 중 0-6% MeOH)에 의해 정제시켜 (2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-아미노피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-7-일)-2-아자이도-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올(45mg, 54% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 6.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.77 - 5.72 (m, 1H), 5.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.26 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 2.43 (dt, *J* = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 12.8, 7.5, 5.7 Hz, 1H); HPLC 순도: 98%; HRMS

(m/z): $C_{11}H_{13}N_7O_3$ ($M+H$)⁺에 대한 계산치 292.1158; 실측치 292.1156.

[1216]

실시예 48 - 화합물 25의 합성: ({[(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-클로로퓨린-9-일)-2-에틴일-3-하이드록시옥솔란-2-일] 메톡시(하이드록시)포스포릴}옥시(하이드록시)포스포릴}옥시포스포산 TEA염



[1217]

[1218]

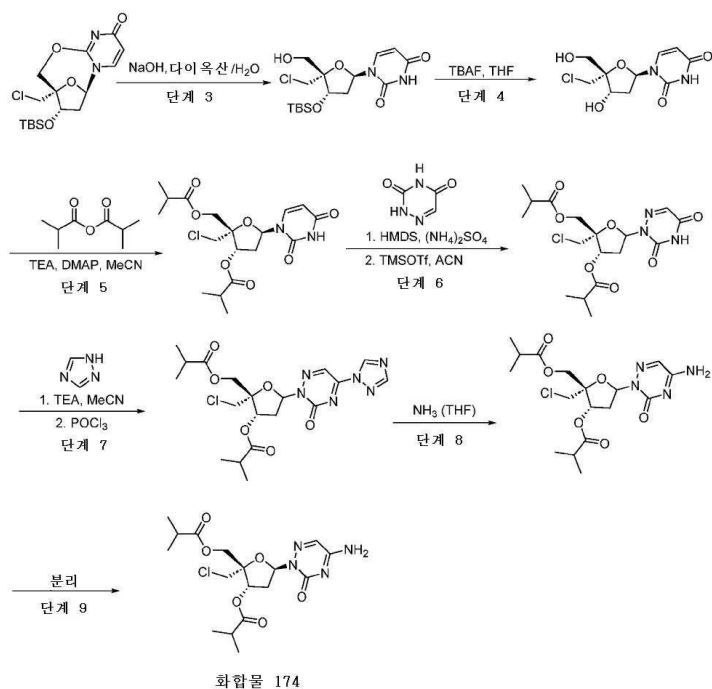
단계 1: $(MeO)_3PO$ (2mL) 중 스타부딘(50mg, 0.21 mmol)의 용액에 $POCl_3$ (342mg, 2.1 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 10분 교반 후, 2,6-루티딘(17mg, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 N_2 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 용액에 DMF(3mL) 중 $(Bu_4N)_3HP_2O_7$ (728mg, 0.82 mmol) 및 Bu_3N (149mg, 0.82 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 TEAB(1M, 완충액)로 0℃에서 반응중지시켰다. 이 혼합물을 물로 희석시키고, DCM(7×20mL)으로 세척하였다. 수성 상을 합하여, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건(칼럼: HiTrap DEAE Sepharose FF, 5mL; 이동상 A: 물, 이동상 B: 물(0.5M TEAB); 유량: 5 mL/분; 구배: 15분에 25% B까지; 파장: 254nm; RT1(분): 12)을 사용한 이온교환칼럼에 의해 정제시켜 27mg의 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: Atlantis Prep T₃ OBD 칼럼, 19×250 mm 10 μm; 이동상 A: 물(20mM TEAB), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 8분에 15% B까지; 파장: 254nm; RT1(분): 6.5). 분획을 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH_3CN 및 H_2O 에 재용해시키고, 이어서 동결건조시켜 ((2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-클로로-9H-퓨린-9-일)-2-에틴일-3-하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 테트라하이드로젠 트라이포스페이트 TEA염(3.9mg, 7 mmol, 3.2%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, m/z): 548/550 [$M-H$]⁻, 95.1% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: XSelect HSS T3, 100×4.6mm, 3.5 μm; 이동상 A: 20mM TEAA+ H_2O , 이동상 B: ACN; 유량: 1.50 mL/분; 구배: 6분에 0% B 내지 30% B, 2분에 30% B 내지 95% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 3.665). ¹H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.34 (s, 1H), 6.29 (dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.11 (ddd, J = 59.8, 11.4, 5.0 Hz, 2H), 3.03 (q, J = 7.5 Hz, 24H), 2.63 (ddp, J = 21.4, 14.1, 7.3 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 36H). ³¹P NMR (162 MHz, D_2O) δ -6.64 (d, J = 21.2 Hz), -12.05 (d, J = 19.7 Hz), -22.41 (t, J = 20.0 Hz).

[1219]

실시예 49 - 화합물 174의 합성: (2R,3S,5R)-5-(5-아미노-3-옥소-1,2,4-트리아진-2(3H)-일)-2-(클로로메틸)-2-((아이소부틸릴옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부틸레이트



[1220]



[1221]

[1222]

단계 1: DCM(150mL) 중 1-((2R,4S)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5,5-비스(하이드록시-메틸)테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(4.71g, 12.62 mmol)의 용액에 피리딘(5g, 63.12 mmol)을 N₂ 분위기에 첨가하였다. 이어서 이 용액에 Tf₂O(7.82g, 27.83 mmol)를 -35℃에서 첨가하고, 이 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 얼음물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×300mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 ((3S,5R)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로퓨란-2,2-다이일)비스(메틸렌)비스(트라이플루오로메탄설포네이트)(5.42g, 8.48 mmol, 67.1%)를 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 637 [M+H]⁺.

[1223]

단계 2: THF(100mL) 중 ((3S,5R)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일) 테트라하이드로퓨란-2,2-다이일) 비스(메틸렌) 비스(트라이플루오로메탄설포네이트)(5.42g, 8.51 mmol)의 용액에 TEA(13.8g, 127.22 mmol)를 N₂ 분위기에 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 2일 동안 교반하였다. 이어서 이 반응물에 LiCl(7.23g, 169.61 mmol)을 첨가하였다. 60℃에서 1일 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:2)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (6R,8S,9R)-8-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-9-(클로로메틸)-7,8,9,10-테트라하이드로-2H,6H-6,9-에폭시피리미도[2,1-b][1,3] 옥사조신-2-온(2.82g, 7.51 mmol, 88.2%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 373/375 [M+H]⁺.

[1224]

단계 3: 1,4-다이옥산(50mL) 및 물(5mL) 중 (6R,8S,9R)-8-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-9-(클로로메틸)-7,8,9,10-테트라하이드로-2H,6H-6,9-에폭시피리미도[2,1-b][1,3] 옥사조신-2-온(2.82g, 7.51 mmol)의 용액에 NaOH(1.22g, 30 mmol)를 N₂ 분위기에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 pH 대략 7로 중화시키고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:3)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,4S,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(1.33g, 3.31 mmol, 43.1%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 391/393 [M+H]⁺.

[1225]

단계 4: THF(16mL) 중 1-((2R,4S,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(1.82g, 4.81 mmol)의 용액에 TBAF(33mL, 33 mmol, THF 중

1M)를 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 DCM/MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(1.22g, 4.31 mmol, 97.1%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 277/279 [M+H]⁺.

[1226] 단계 5: ACN(50mL) 중 1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(1.42g, 5.11 mmol)의 용액에 TEA(1g, 10.12 mmol) 및 DMAP(62mg, 0.53 mmol)를 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 이어서 이 반응물에 2-메틸프로파노일 2-메틸프로파노에이트(3.23g, 20.21 mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 40℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 얼음물의 첨가에 의해 반응중지시키고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/EtOAc(1:3)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3S,5R)-2-(클로로메틸)-5-(2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-((아이소부티릴옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트(1.72g, 4.11 mmol, 83.2%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 417/419 [M+H]⁺.

[1227] 단계 6: HMDS(20mL) 중 1,2,4-트리아진-3,5(2H,4H)-다이온(1.52g, 13 mmol)의 용액에 (NH₄)₂SO₄(19mg, 0.11 mmol)를 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 110℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 증발시켜 조질의 생성물을 제공하였다. ACN(20mL) 중 조질의 생성물의 용액에 (2R,3S,5R)-2-(클로로메틸)-5-(2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-((아이소부티릴옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트(600mg, 1.42 mmol) 및 TMSOTf(1.64g, 7.22 mmol)를 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 실온으로 냉각시키고, 0℃에서 포화 NaHCO₃ 용액의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(3×50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(20:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3S)-2-(클로로메틸)-5-(3,5-다이옥소-4,5-다이하이드로-1,2,4-트리아진-2(3H)-일)-2-((아이소부티릴옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트(300mg, 0.72 mmol, 50.1%)를 백색 반고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 418/420 [M+H]⁺.

[1228] 단계 7: ACN(5mL) 중 (2R,3S)-2-(클로로메틸)-5-(3,5-다이옥소-4,5-다이하이드로-1,2,4-트리아진-2(3H)-일)-2-((아이소부티릴옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트(140mg, 0.32 mmol)의 용액에 1,2,4-트리아졸(1.51g, 21.82 mmol)을 N₂ 분위기하에 첨가하고 나서 TEA(194mg, 1.92 mmol)를 적가방식으로 0℃에서 첨가하였다. 이어서 POCl₃(1g, 6.72 mmol)를 첨가하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 얼음물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 농축시켜 (2R,3S)-2-(클로로메틸)-2-((아이소부티릴옥시)메틸)-5-(3-옥소-5-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1,2,4-트리아진-2(3H)-일)테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트(140mg, 0.38 mmol, 89.1%)를 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 469/471 [M+H]⁺.

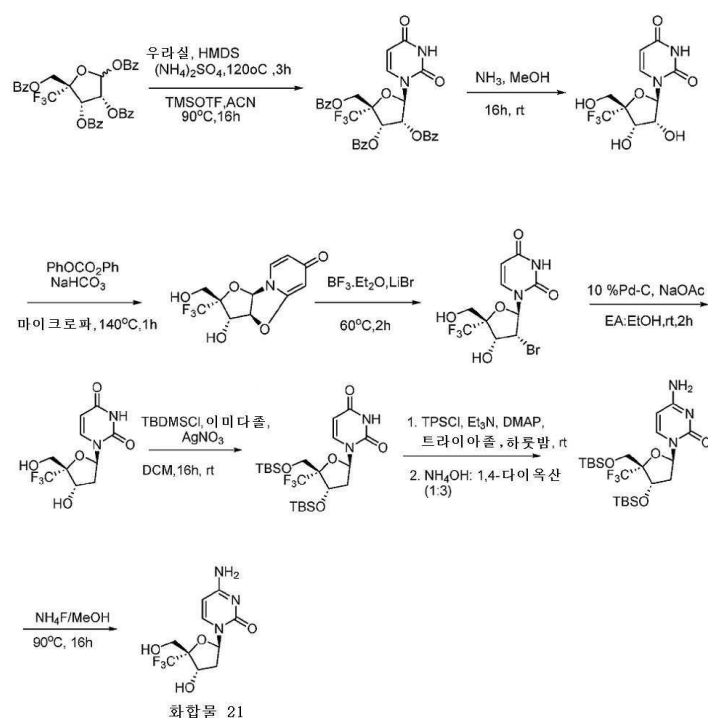
[1229] 단계 8: THF 중 0.5M NH₃ 용액(30mL, 15 mmol) 중 (2R,3S)-2-(클로로메틸)-2-((아이소부티릴옥시)메틸)-5-(3-옥소-5-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1,2,4-트리아진-2(3H)-일)테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트(140mg, 0.32 mmol)의 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(10:1)로 분취-TLC에 의해 정제시켜 (2R,3S)-5-(5-아미노-3-옥소-1,2,4-트리아진-2(3H)-일)-2-(클로로메틸)-2-((아이소부티릴옥시)메틸)테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트(80mg, 0.21 mmol, 64.2%)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 417/419 [M+H]⁺.

[1230] 단계 9: (2R,3S)-5-(5-아미노-3-옥소-1,2,4-트리아진-2(3H)-일)-2-(클로로메틸)-2-((아이소부티릴옥시)메틸)테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트(50mg, 0.12 mmol)를 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 분리시켰다(칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30×150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 40% B 내지 50% B, 파장: 254/220nm; RT1(분): 6.83). 분획을 수집하

고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH_3CN 및 H_2O 에 재용해시키고, 이어서 동결건조시켜 (2R,3S,5R)-5-(5-아미노-3-옥소-1,2,4-트리아진-2(3H)-일)-2-(클로로메틸)-2-((아이소부틸옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부티레이트(3.9mg, 0.01 mmol, 8%)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 417/419 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 99.7% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Kinetex EVO C18 칼럼, 30*3.0mm, 2.6 μm ; 이동상 A: 물+5mM NH_4HCO_3 , 이동상 B: ACN; 유량: 1.50 mL/분; 구배: 1.20분에 10% B 내지 95% B, 1.78분에 95% B 내지 95% B, 1.83분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.988). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 - 8.06 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.52 (m, $J = 7.3, 4.8$ Hz, 1H), 5.52 (m, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.15 (m, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.84-3.77 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.73 (m, $J = 13.7, 7.0, 4.9$ Hz, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.41 (m, $J = 13.5, 7.4, 5.8$ Hz, 1H), 1.13-1.07 (m, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 12H).

[1231]

실시예 50 - 화합물 21의 합성: 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온



[1232]

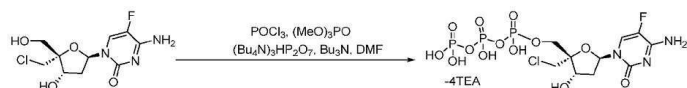
[1233]

단계 1: HMDS(7.0 mL; 33.65 mmol) 중 유라실(0.46g; 4.160 mmol) 및 황산암모늄(10mg)의 현탁액을 120℃로 2 시간 동안 가열하였으며, 이때, 반응 혼합물이 맑은 용액이 되었다. 이어서 이 반응물을 농축시키고, 잔사를 아세토나이트릴(15.0mL)에 용해시켰다. 이어서 이 용액에 아세토나이트릴(5.0mL) 중 (3R,4S,5R)-5-((벤조일옥시)메틸)-5-(트라이플루오로메틸) 테트라하이드로퓨란-2,3,4-트라이일 트라이벤조에이트(1.2g, 1.891 mmol) 용액에 이어서 TMSOTf(1.7mL, 9.46mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 가열하였으며, 이때 TLC 및 LCMS에 의해 결정된 바 반응은 완료되었다. 이어서 이 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액으로 반응중지시키고, 수성 층을 EtOAc (15mL×3)로 추출하였다. 합한 유기물을 냉수로 1회 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 얻어진 잔사를 n-헥산 중 20% EtOAc 로 용리시키는 MPLC(콤비플래시 Siliasep 12g 칼럼)에 의해 정제시켜 표제의 생성물(0.5g, 42.3%)을 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 625.0 ($\text{M}+1$).

[1234]

단계 2: 7N 메탄올계 암모니아(16.0mL) 중 (2R,3S,4R,5R)-2-((벤조일옥시)메틸)-5-(2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-3,4-다이일 다이벤조에이트(0.75g, 1.200 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하고, 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 진공하에 건조시켰다. 얻어진 잔사를 DCM 중 8% MeOH로 용리시키는 MPLC(콤비플래시 Siliasep 40g 칼럼)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.35g, 93.4%)을 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 312.8 ($\text{M}+1$).

- [1235] 단계 3: DMF(2.0mL) 중 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.28g, 0.896 mmol)의 교반 용액에 다이페닐 카보네이트(0.21g, 0.986 mmol)에 이어서 NaHCO₃(0.018g, 0.224 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 마이크로 파 반응기를 사용하여 140℃에서 1시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 DCM 중 8% MeOH로 용리시키는 MPLC(콤비플래시 Siliasep 40g 칼럼)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.21g; 79.6%)을 얻었다. LC-MS-APSL-0574-051-P1 (ES, *m/z*): 294.7 (M+1).
- [1236] 단계 4: 1,4-다이옥산(10.0mL) 중 (2R,3S,3aS,9aR)-3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-2,3,3a,9a-테트라하이드로-6H-퓨로[2',3':4,5]옥사졸로[3,2-a]피리미딘-6-온(0.21g, 0.714 mmol)의 교반 용액에 LiBr(0.080g; 0.928 mmol) 및 BF₃·Et₂O(0.096mL; 0.785 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 DCM 중 8% MeOH로 용리시키는 MPLC(콤비플래시, Siliasep 40g 칼럼)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.19g; 70.9%)을 얻었다. LC-MS (ES, *m/z*): 376.7 (M+1).
- [1237] 단계 5: 메탄올(10.0mL) 중 1-((2R,3R,4R,5R)-3-브로모-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.19g, 0.506 mmol)의 용액을 아르곤으로 5분 동안 탈기시켰다. 이 용액에 10% Pd/C(0.075g)에 이어서 NaOAc(0.062g, 0.759 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 H₂ 가스(1 atm)하에 실온에서 2시간 동안 교반하고, 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물(0.13g, 86.7%)을 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 340.8 (M+45_포르메이트 부가물).
- [1238] 단계 6: DMF(10mL) 중 1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.13g, 0.438 mmol)의 교반 용액에 이미다졸(0.29g, 4.380 mmol), TBDMSCl(0.66g, 4.380 mmol) 및 AgNO₃(0.14g, 0.876 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 이때 반응은 TLC 및 LCMS에 의해 완료된 것을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 EtOAc 및 수성 중탄산나트륨으로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 n-헥산 중 10-15% EtOAc로 용리시키는 MPLC(콤비플래시, Siliasep 40g 칼럼)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.15g, 65.2%)을 얻었다. LC-MS (ES, *m/z*): 524.9 (M+1).
- [1239] 단계 7: 아세트나이트릴(5.0mL) 중 1-((2R,4S,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.1g, 0.190 mmol)의 교반 용액에 Et₃N(0.053mL, 0.381 mmol), DMAP(0.046g; 0.381 mmol) 및 TPSCl(0.115g; 0.381 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이때 TLC 및 LCMS에 의하면 반응이 완료되었다. 이어서 이 반응물에 수성 암모니아(0.4mL)를 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 DCM 중 4% MeOH로 용리시키는 MPLC(콤비플래시, Siliasep 40g 칼럼)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.08g, 80.3%)을 얻었다. LC-MS (ES, *m/z*): 524.1 (M+1).
- [1240] 단계 8: 메탄올(10.0mL) 중 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-(트라이플루오로메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2(1H)-온(0.135g, 0.257 mmol)의 교반 용액에 NH₄F(0.095g, 2.58 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 90℃에서 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 얻어진 잔사를 다음 조건: 이동상: A= 수중 0.02% NH₄OH; B= MeCN; 칼럼: X SELECT (250mm×20.0mm), 5.0 μ; 유량: 18mL/분; 구배 프로그램: 시간 %B 0/5, 2/10, 8/30으로 분취-HPLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.026g, 21.6%)을 제공하였다. LC-MS-APSL-0574-062-P1 (ES, *m/z*): 295.9 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.37 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.56 - 5.43 (m, 1H), 4.69 (br t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 2.24 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H).
- [1241] **실시예** 51 - **화합물** 14의 **합성:**
((2R,3S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-(클로로메틸)-3-하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 테트라하이드로젠 트라이포스페이트 TEA염



화합물 14

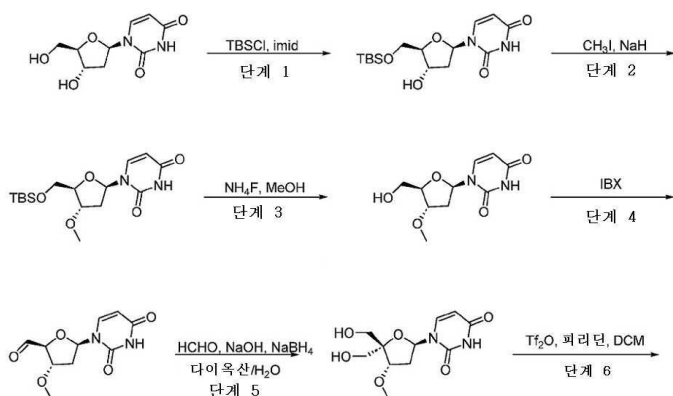
[1242]

[1243]

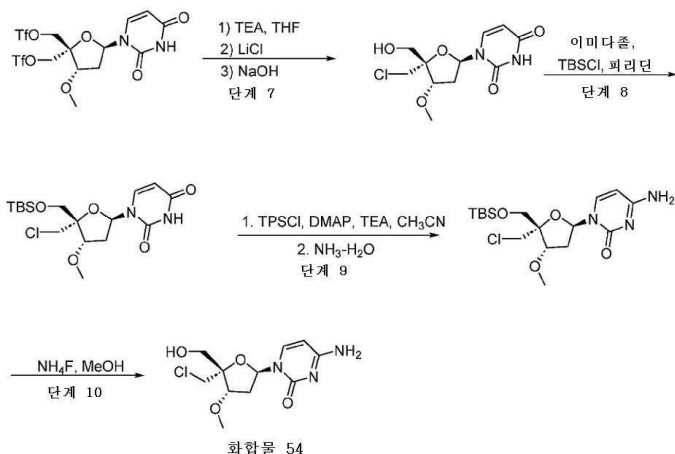
(MeO)₃PO(3mL) 중 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온(40mg, 0.21 mmol)의 용액에 POC1₃(667mg, 4.41 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 N₂ 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 용액에 DMF(5mL) 중 (Bu₄N)₃HP₂O₇(3.93g, 4.35 mmol) 및 Bu₃N(0.6mL)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃에서 TEAB 완충액(1M)으로 반응중지시켰다. 이 혼합물을 물로 희석시키고, DCM(7×40mL)으로 세척하였다. 수성 상을 합하여, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건(칼럼: HiTrap DEAE Sepharose FF, 5mL; 이동상 A: 물, 이동상 B: 물(0.5M TEAB); 유량: 5 mL/분; 구배: 10분에 0% 내지 50% B; 파장: 254/220nm; RT₁(분): 6.3)을 사용한 이온교환칼럼에 의해 정제시켜 40mg의 조질의 생성물. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 재정제시켰다(칼럼: XSelect CSH Prep C18 OBD 칼럼, 19×250mm, 5μm; 이동상 A: 물(50mM TEAB), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분에 2% B 내지 25% B; 파장: 254/220nm; RT₁(분): 5.7). 분취를 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH₃CN 및 H₂O에 재용해시키고, 이어서 동결건조시켜 ((2R,3S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-(클로로메틸)-3-하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 테트라하이드로젠 트라이포스페이트 TEA염(11mg, 0.01 mmol, 8.3%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MSO (ES, *m/z*): 532/534 [M-H]⁻, 96.6% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: EVO C18, 150mm, 4.6 mm; 이동상 A: 20 mmol TEA, 이동상 B: ACN; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 6분에 0% B 내지 95% B, 7.9분 동안 95% B 내지 95% B 유지; 파장: 254/220nm; RT₁(분): 2.358). ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.94 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.33 - 6.07 (m, 1H), 4.698 - 4.735 (m, 1H), 4.29 - 3.92 (m, 2H), 3.82 - 3.67 (m, 2H), 3.05 (q, *J* = 7.3 Hz, 24H), 2.38 (dd, *J* = 11.7, 6.1 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 36H). ³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ -7.61, -11.81, -22.75.

[1244]

실시예 52 - 화합물 54의 합성: 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-메톡시옥솔란-2-일]-3,4-다이하이드로피리미딘-2-온



[1245]



[1246]

[1247]

단계 1: DMF(100mL) 중 2'-데옥시유리딘(10g, 43.82 mmol) 및 이미다졸(5.9g, 87.64 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(6.6g, 43.82 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이어서 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 EtOAc(20mL)로 희석시키고, 얻어진 혼합물을 염수(3×20mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-[[tert-부틸다이메틸실릴]옥시]메틸]-4-하이드록시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(12.0g, 조질물)을 황색 오일로서 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 343 (M+H)⁺.

[1248]

단계 2: THF(200mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-[[tert-부틸다이메틸실릴]옥시]메틸]-4-하이드록시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(12.0g, 조질물)의 교반 용액에 NaH(1.7g, 70.1 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서 CH₃I(14.9g, 105.12 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 얼음물(100mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2×50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×50mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-[[tert-부틸다이메틸실릴]옥시]메틸]-4-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(8.0g, 22.44 mmol, 2개 단계에서 51.3% 수율)을 백색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 357 (M+H)⁺.

[1249]

단계 3: MeOH(100mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-[[tert-부틸다이메틸실릴]옥시]메틸]-4-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(8.0g, 22.44 mmol) 및 NH₄F(16.6g, 448.82 mmol)의 용액을 실온에서 질소 분위기하에 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 MeOH(2×20mL)로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켜 1-[(4S)-5-(하이드록시메틸)-4-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.0g, 조질물)을 백색 고체로서 제공하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 243 (M+H)⁺.

[1250]

단계 4: ACN(50mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-(하이드록시메틸)-4-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.0g, 조질물)의 용액에, IBX(11.6g, 41.28 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 질소 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 ACN(2×20mL)로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켜 (3S)-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-메톡시옥솔란-2-카브알데하이드(3.0g, 조질물)를 백색 고체로서 제공하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 241 (M+H)⁺.

[1251]

단계 5: 1,4-다이옥산(60mL) 중 (2S,3S,5R)-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-메톡시옥솔란-2-카브알데하이드(3.0g, 조질물)의 교반 용액에, NaOH 수용액(12.5mL, 2M)을 첨가하였다. 이것에 이어서 HCHO(5mL, 수중 37%)를 실온에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 0℃로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 NaBH₄(0.9g, 24.97 mmol)를 0℃에서 5분에 걸쳐서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 NH₄Cl(수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×60mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위

에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S)-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온; 메탄(300mg, 1.10 mmol, 3개 단계에서의 7.9% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 273(M+H)⁺.

[1252] 단계 6: 피리딘(5mL) 중 1-[(2R,4S)-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온 (300mg, 1.10 mmol)의 교반 용액에 Tf₂O(621.0mg, 2.20 mmol)를 -30℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물(10mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(2×10mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×20mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(PE/EtOAc 1:1)에 의해 정제시켜 [(3S,5R)-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-메톡시-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(300mg, 0.56 mmol, 50.8%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 537(M+H)⁺.

[1253] 단계 7: THF(3mL) 중 [(3S,5R)-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-메톡시-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(300mg, 0.56 mmol)의 용액에, Et₃N(566.0mg, 5.60 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 LiCl(46mg, 1.12 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이것에 이어서 물(1mL) 중 NaOH(82.0mg, 2.08 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(50:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 3-아세틸-1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-메톡시옥솔란-2-일]유레아(120mg, 0.42 mmol, 75.0%)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 291/293 (M+H)⁺.

[1254] 단계 8: DMF(5mL) 중 3-아세틸-1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-메톡시옥솔란-2-일] 유레아(120.0mg, 0.42 mmol) 및 이미다졸(56.2mg, 0.81 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(123.0mg, 0.81 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, EtOAc(10mL)로 희석시켰다. 얻어진 용액을 염수(3×10mL)로 세척하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-4-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(150.0mg, 0.12 mmol, 89.9%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 405/407 (M+H)⁺.

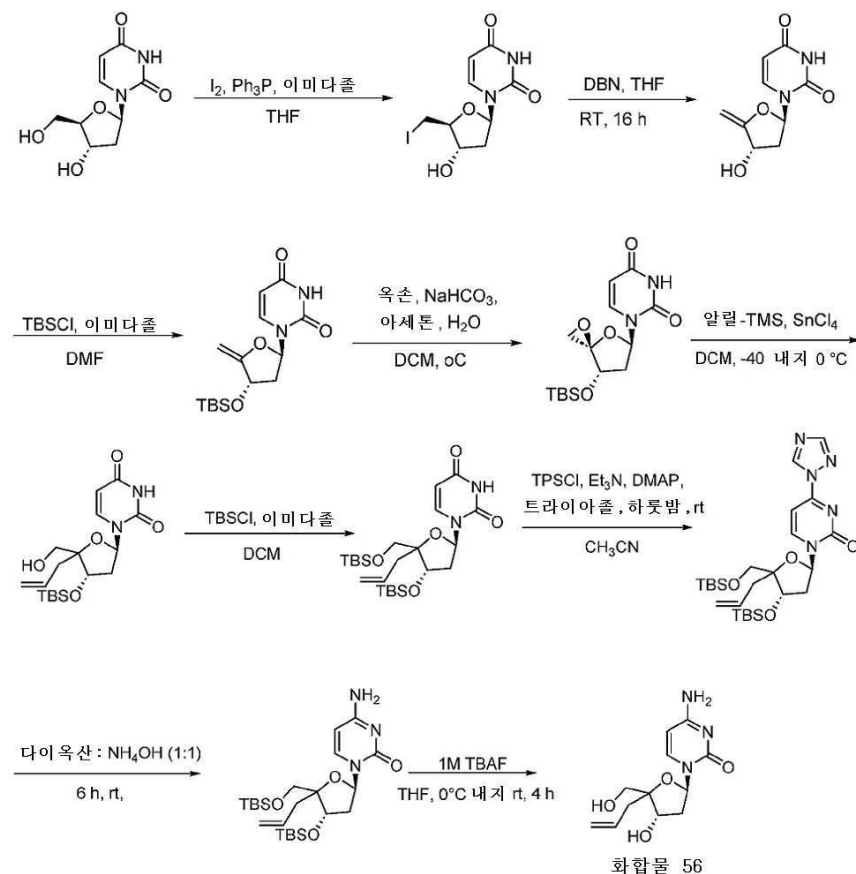
[1255] 단계 9: MeCN(3mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-4-메톡시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(150.0mg, 0.36 mmol) 및 DMAP(135.0mg, 10.8 mmol)의 교반 용액에 Et₃N(111.0mg, 1.08 mmol) 및 TPSCl(336.0mg, 1.08 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 NH₃·H₂O(129.0mg, 3.69 mmol)를 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-4-메톡시옥솔란-2-일]-3,4-다이하이드로피리미딘-2-온(80.0mg, 0.20 mmol, 53.3%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 404/406 (M+H)⁺.

[1256] 단계 10: MeOH(2mL) 중 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-4-메톡시옥솔란-2-일]-3,4-다이하이드로피리미딘-2-온(80.0mg, 0.20 mmol) 및 NH₄F(72.0mg, 2.00 mmol)의 용액을 실온에서 질소 분위기하에 1일 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 30×150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 2% B 내지 20% B; 파장: 254/210nm. 생성물 함유 분획들을 합하여, 부분적으로 증발시켜 용매를 제거하고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-메톡시옥솔란-2-일]-3,4-다이하이드로피리미딘-2-온(35.8mg, 0.12 mmol, 62.4%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 290/292 (M+H)⁺, 99.2% 순도. HPLC에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack Scepter C18-120, 33×3.0mm, 3.0μm; 이동상 A: 물/5mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세트나이트릴; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.19분에 10% B 내지 95% B, 0.6분에 95% B 내지 95% B, 0.02분에 95% B 내

지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.564). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 25.6 Hz, 2H), 6.16 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 6.0, 3.4 Hz, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H).

[1257]

실시예 53 - 화합물 56의 합성: 1-((2R,4S)-5-알릴-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-4-아미노피리미딘-2(1H)-온



[1258]

[1259]

단계 1: THF(100mL) 중 1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(10.00g, 43.82mmol)의 교반 용액에 이미다졸(5.96g, 87.64 mmol) 및 TPP(17.24g, 65.73 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응물을 15분 동안 교반하였다. 이어서 I₂(8.34g, 65.73 mmol)로 처리하고, 0°C에서 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 후, TLC는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 THF(50mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 제공하였다. 조질의 물질을 DCM(500mL)에 용해시키고, 물(200mL)로 세척하고, 수성 층을 DCM(200mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 물(300mL), 염수(300mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 제공하였다. 조질의 잔사를 DCM 중 10% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(4.2g, 28%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 336.90 (M-H).

[1260]

단계 2: THF(180mL) 중 1-((2R,4S,5S)-4-하이드록시-5-(아이오도메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(19.80g 159.76 mmol)의 교반 용액에 DBN(19.80g 159.76 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60°C에서 6시간 동안 교반하고, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 DCM 중 3% MeOH로 용리시켜 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(10.0g; 55.5%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 210.8 (M+H)⁺.

[1261]

단계 3: DMF(90mL) 중 1-((2R,4S)-4-하이드록시-5-메틸렌-테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(9.0g, 42.818 mmol)의 교반 용액에 이미다졸(8.744g, 128.455 mmol)에 이어서 TBDMS-Cl(12.907g, 85.637 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안, 이때 TLC 및 LCMS는 반응이 완료된 것을 나

타내었다. 이 반응 혼합물을 얼음물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 분획을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 DCM 중 1% 메탄올로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5.2g(수율: 37%)의 1-((2R,4S)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-메틸렌테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온을 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 324.90 (M+H)⁺.

[1262] 단계 4: DCM(40mL) 중 1-((2R,4S)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-메틸렌테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(2.50g, 7.70 mmol)의 교반 용액에 NaHCO₃(9.71g, 115.58 mmol) 및 아세톤(17.90g, 308.21 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 0℃로 냉각시키고, 15분 동안 교반하였다. 이 차가운 용액에 물(75mL) 중 옥손(16.58g, 53.94 mmol)을 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응물을 2시간 동안 0℃에서 교반하고, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응물을 차가운 DCM으로 희석시키고, 차가운 티오황산나트륨 용액, 얼음물 및 차가운 염수로 세척하였다. 유기물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제의 화합물을 담황색 고체로서(2.7g) 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 340.95 (M+H).

[1263] 단계 5: DCM(40mL) 중 1-((3S,5R,7S)-7-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-1,4-다이옥사스피로[2.4]헵탄-5-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(2.50g, 7.34 mmol)의 교반 용액에 알릴트라이메틸 실란(3.36g, 29.373 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 15분 동안 교반하고, 이어서 -40℃로 냉각시켰다. 이어서 이 냉각된 용액에 SnCl₄(7.65g, 29.37 mmol)를 -40℃에서 적가방식으로 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응물을 NaHCO₃ 용액으로 반응중지시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 이 용액을 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 DCM 중 1.2% 메탄올로 용리시키는 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 0.85g(30%)의 표제의 생성물을 담황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 380.85 (M-H).

[1264] 단계 6: DMF(8mL) 중 1-((2R,4S,5R)-5-알릴-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.840g, 2.196 mmol)의 교반 용액에, 이미다졸(0.448g, 6.588 mmol)에 이어서 TBDMS-Cl(0.662g, 4.392 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 얼음물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 이 용액을 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 헥산 중 30% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 0.82g(75%)의 표제의 화합물을 고체 발포물로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 495.10 (M-H).

[1265] 단계 7: MeCN(7mL) 중 1-((2R,4S,5R)-5-알릴-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.300g, 0.604 mmol)의 교반 용액에 Et₃N(0.244g, 2.415 mmol) 및 DMAP(0.148g, 1.208 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응물을 15분 동안 교반하고, 0℃로 냉각시켰다. 이 반응물을 0℃에서 나누어서 첨가된 TPS-Cl(0.37g, 1.21 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 이 반응물을 0℃로 냉각시키고, 1,2,4-트리아졸(0.209g, 3.019 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응물을 얼음물로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 이 용액을 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 n-헥산 중 40% EtOAc로 용리시킴으로써 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 0.26g(73%)의 표제의 화합물을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 570.20 (M+Na).

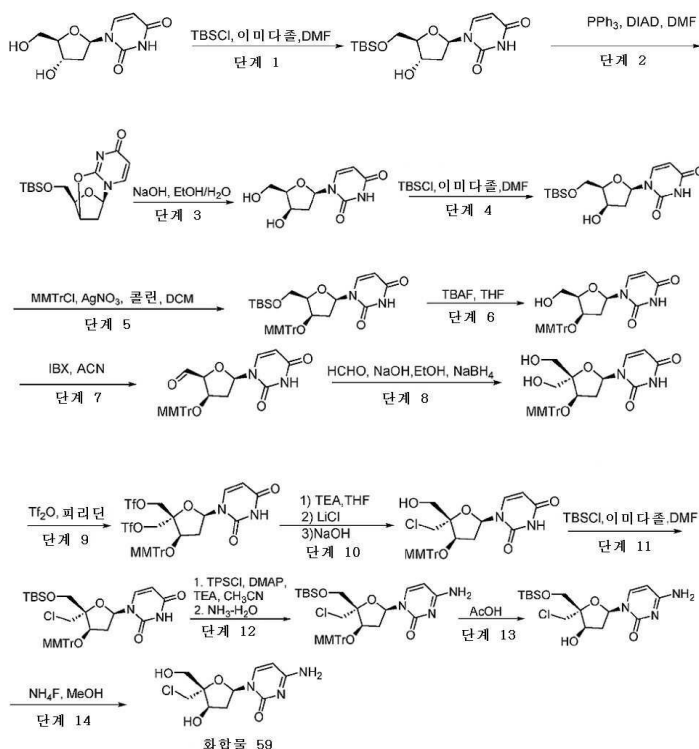
[1266] 단계 8: 1,4-다이옥산(2mL) 중 1-((2R,4S,5R)-5-알릴-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-2(1H)-온(0.210g, 0.383 mmol)의 교반 용액에 암모니아 용액(2mL)을 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 이어서 30℃로 4시간 동안 가열하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완결된 반응을 나타내었다. 반응물을 농축시켜 표제의 화합물을 담황색 액체(0.210g)로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 496.10 (M+1).

[1267] 단계 9: THF(3mL) 중 1-((2R,4S,5R)-5-알릴-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-4-아미노피리미딘-2(1H)-온(0.195g, 0.393 mmol)의 교반 용액에 TBAF(THF 중 1M)(2.36mL, 2.36 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 HPLC는 완결된 반응을 나타낸다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 다음 조건하에 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 이동상: A= 수중 0.02% NH₄OH, B= CH₃CN, 칼럼: X SELECT (250mm×20.0mm), 5.0 μ 유량: 18.0 mL/분, 구

배: 시간/%B : 0/5, 2/10, 8/20. 위에서 얻어진 물질을 위에서와 같은 조건에 따라서 분취-HPLC에 의해 재정제시켜 10mg의 표제의 화합물을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 267.80 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 2H), 6.11 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.86 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 3H), 4.27 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.06 (td, J = 6.7, 13.2 Hz, 1H).

[1268] 실시예 54 - 화합물 59의 합성: 4-아미노-1-[(2R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온

[1269]



[1270]

[1271]

단계 1: DMF(800mL) 중 2'-테옥시유리딘(40.0g, 175.28 mmol) 및 이미다졸(17.9g, 262.92 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(26.4g, 175.28 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 100 mL의 포화 NaHCO_3 (수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc (3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×500mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc (1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-하이드록시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(50.0g, 146.0 mmol, 83.3%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 343 (M+H) $^+$.

[1272]

단계 2: DMF(500mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-하이드록시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(50.0g, 146.00 mmol) 및 PPh_3 (114.9g, 437.99 mmol)의 교반 용액에 DIAD(88.6g, 438.00 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 물(220mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc (3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (30:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (1R,10R)-10-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-8,11-다이옥사-2,6-다이아자트라이사이클로[7.2.1.0 ^{2,7}]도테카-3,6-다이엔-5-온(35.0g, 107.8 mmol, 73.9%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 325 (M+H) $^+$.

- [1273] 단계 3: H₂O(70mL) 및 EtOH(350mL) 중 (1R,10R)-10-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-8,11-다이옥사-2,6-다이아자트라이사이클로 [7.2.1.0[^]{2,7}] 도데카-3,6-다이엔-5-온(35.0g, 107.9 mmol)의 교반 용액에 1M 수성 NaOH(220mL, 220.0 mmol)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 하룻밤 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 얻어진 혼합물을 AcOH(수성)로 pH 7로 중화시켰으며, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(30:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4R,5R)-4-하이드록시-5-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(20.0g, 87.6 mmol, 81.2%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 229 (M+H)⁺.
- [1274] 단계 4: DMF(400mL) 중 1-[(2R,4R,5R)-4-하이드록시-5-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(20.0g, 87.64 mmol) 및 이미다졸(8.9g, 131.46 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(13.2g, 87.64 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 NaHCO₃(수성)(50mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-하이드록시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(25.0g, 73.0 mmol, 83.3%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 343 (M+H)⁺.
- [1275] 단계 5: DCM(600mL) 중 1-[(2R,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-하이드록시옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(25.0g, 73.00 mmol) 및 AgNO₃(24.7g, 146.00 mmol)의 교반 용액에 s-콜리딘(88.0g, 730.00 mmol) 및 MMTrCl(98.7g, 292.00 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 DCM(3×300mL)으로 세척하였다. 합한 유기층을 염수(2×300mL), NaHCO₃(수성)(100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켜 1-[(2R,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(35.0g, 조질물)을 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 615 (M+H)⁺.
- [1276] 단계 6: THF(350mL) 중 1-[(2R,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(35.0g, 조질물)의 교반 용액에 TBAF(17.8g, 68.31 mmol)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 염수(100mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×200mL)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:2)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4R,5R)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(20.0g, 40.0 mmol, 2개 단계에서 54.8% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 499 (M-H)⁻.
- [1277] 단계 7: ACN(40mL) 중 1-[(2R,4R,5R)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(20.0g, 39.96 mmol)의 교반 용액에 IBX(22.4g, 79.91 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 질소 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 아세토나이트릴(3×5mL)로 세척하였다. 합한 여과액을 진공하 농축시켜 (2S,3R,5R)-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-카르보알데하이드(18.0g, 조질물)를 백색 고체로서 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 499 (M+H)⁺.
- [1278] 단계 8: 1,4-다이옥산(150mL) 중 (2S,3R,5R)-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-카르보알데하이드(18.0g, 조질물)의 교반 용액에 HCHO(9mL, 수중 37%) 및 수성 NaOH(40mL, 2M)를 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소로 3시간 탈기시키고, 이어서 질소 분위기하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 상기 혼합물에 NaBH₄(5.8g, 151.65 mmol)를 0℃에서 5분에 걸쳐서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 포화 NH₄Cl(수성)(200mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로

세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(20:1)$ 로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4R)-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(12.6g, 23.76 mmol, 2개 단계에서 34.0% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 529 (M-H)⁻.

[1279]

단계 9: 피리딘(40mL) 중 1-[(2R,4R)-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시-페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.0g, 9.42 mmol)의 용액에, Tf_2O (8.0g, 28.27 mmol)를 -30°C 에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0°C 에서 포화 NaHCO_3 (수성)(200mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 $\text{EtOAc}(2 \times 200\text{mL})$ 로 추출하였다. 합한 유기층을 염수($2 \times 200\text{mL}$)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(20:1)$ 로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3R,5R)-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(4.0g, 5.0 mmol, 53.41%)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 795 (M+H)⁺.

[1280]

단계 10: THF(40mL) 중 [(3R,5R)-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(4.0g, 5.03 mmol)의 교반 용액에 TEA(5.1g, 50.33 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 LiCl (493.0mg, 11.63 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물에 물(3mL) 중 NaOH (226.0mg, 5.65 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 20 mL의 물을 첨가하고, $\text{EtOAc}(3 \times 60\text{mL})$ 로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{PE}/\text{EtOAc}(1:1)$ 로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(600.0mg, 1.1 mmol, 21.7%)을 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 549/551 (M+H)⁺.

[1281]

단계 11: DMF(12mL) 중 1-[(2R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(600.0mg, 1.12 mmol) 및 이미다졸(112.0mg, 1.64 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(165.0mg, 1.12 mmol)을 0°C 에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0°C 에서 포화 NaHCO_3 (수성)(100mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 $\text{EtOAc}(2 \times 100\text{mL})$ 로 추출하였다. 합한 유기층을 염수($2 \times 100\text{mL}$)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(20:1)$ 로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로-메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(700.0mg, 1.1 mmol, 96.57%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 663/665 (M+H)⁺.

[1282]

단계 12: ACN(24mL) 중 1-[(2R,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(600.0mg, 0.91 mmol) 및 DMAP(332.0mg, 2.72 mmol)의 교반 용액에 TEA(275.0mg, 2.72 mmol) 및 TPSCl(822.0mg, 2.72 mmol)을 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12mL, 0.71 mmol)를 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(10:1)$ 로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐-메톡시]옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(400.0mg, 0.6 mmol, 66.77%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 662/664 (M+H)⁺.

[1283]

단계 13: 아세트산(8mL, 80%) 중 4-아미노-1-[(2R,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(400.0mg, 0.60 mmol)의 용액을 50°C 에서 질소 분위기하에 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 NaHCO_3 (수성)로 pH 7로 중화시켰

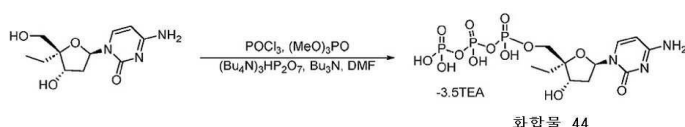
다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4R,5R)-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-(클로로메틸)-4-하이드록시옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(200.0mg, 0.51 mmol, 84.92%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 390/392 (M+H)⁺.

[1284]

단계 14: MeOH(2mL) 중 4-아미노-1-[(2R,4R,5R)-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-(클로로메틸)-4-하이드록시옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(200.0mg, 0.51 mmol)의 교반 용액에 NH₄F(200.0mg, 5.40 mmol)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 MeOH(3×5mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30×150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 8분에 2% B 내지 16% B; 파장: 254/220nm. 생성물 함유 분획들을 합하여, 부분적으로 증발시켜 용매를 제거하고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 4-아미노-1-[(2R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(59.6mg, 0.2 mmol, 42.15%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS 276/278 (M+H)⁺. 99.2% 순도. HPLC에 대한 조건: (칼럼: Atlantis T3, 100×4.6mm, 3.5 μm; 이동상 A: 물/0.05%TFA, 이동상 B: MeOH; 유량: 1.0000 mL/분; 구배: 8.00분에 3% B 내지 95% B, 2.00분에 95% B 내지 95% B, 0.50분에 90% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 3.54). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (brs, 1H), 7.10 (brs, 1H), 6.16 - 6.13 (m, 1H), 5.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.50 - 5.49 (m, 1H), 4.81 - 4.79 (m, 1H), 4.27 - 4.25 (m, 1H), 3.78 - 3.64 (m, 4H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 1.88 - 1.86 (m, 1H).

[1285]

실시예 55 - 화합물 44의 합성: (([(2R,3S,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1-일)-2-에틸-3-하이드록시옥솔란-2-일] 메톡시(하이드록시) 포스포릴옥시 (하이드록시) 포스포릴)옥시포스포산; 테트라키스(트라이에틸아민)



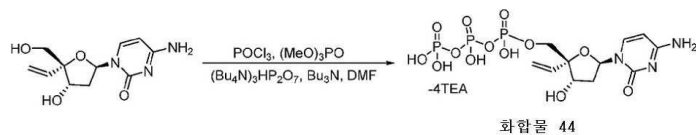
[1286]

[1287]

(MeO)₃PO(4mL) 중 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-5-에틸-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(40mg, 0.21 mmol)의 교반 용액에 POCl₃(480mg, 3.22 mmol)를 0℃에서 N₂ 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 DMF(4mL) 중 (Bu₄N)₃HP₂O₇(2.82g, 3.21 mmol) 및 Bu₃N(580mg, 3.11 mmol)의 용액을 0℃에서 N₂ 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N₂ 분위기하에 18시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃에서 TEAB 완충액(1M)으로 반응중지시키고, 물로 희석시키고, DCM(7×40mL)으로 세척하였다. 수성 상을 합하여, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건(칼럼: HiTrap DEAE Sepharose FF, 5mL; 이동상 A: 물, 이동상 B: 물(0.5M TEAB); 유량: 5 mL/분 mL/분; 구배: 15분에 60% B 내지 80% B; 파장: 254nm/220nm; RT1(분): 8.7)을 사용한 이온교환칼럼에 의해 정제시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: YMC Triart C18 ExRs 5 μm, 20×250 mm; 이동상 A: 물(50mM TEAB), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 10분에 3% B 내지 20% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 8.8). 생성물 함유 분획을 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH₃CN 및 H₂O에 재용해시키고, 이어서 동결건조시켜 ((2R,3S,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-에틸-3-하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 테트라하이드로젠 트라이포스페이트 TEA염(17.2mg, 0.02 mmol, 11.9%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*): 494 [M-H]⁻, 98.3% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Kinetex EVO, 100×4.6mm, 2.6 μm; 이동상 A: 20mM TEAA, 이동상 B: ACN; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 8.00분에 0% B 내지 95% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 3.382). ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.19 - 2.80 (m, 21H), 2.30 (p, J = 8.2, 7.8 Hz, 2H), 1.58 (ddd, J = 44.3, 14.7, 7.5 Hz, 2H), 1.15 (tt, J = 7.4, 1.6 Hz, 31H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ -9.91 (d, J = 20.7 Hz), -11.52 (d, J = 20.1 Hz), -23.17 (t, J

= 19.8 Hz).

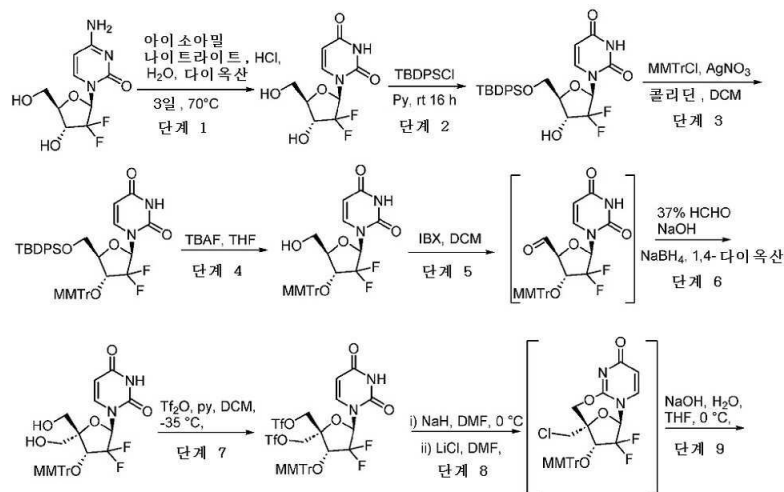
[1288] **실시예 56 - 화합물 44의 합성:** ((2R,3S,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-3-하이드록시-2-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 테트라하이드로젠 트라이포스페이트 TEA염



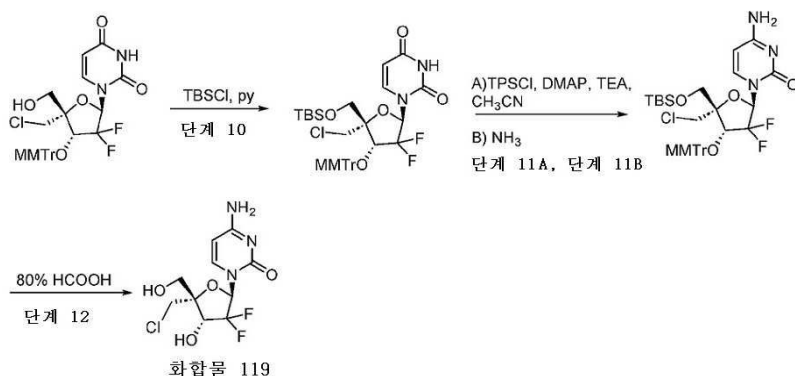
[1289]

[1290] (MeO)₃PO(6mL) 중 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-5-에텐일-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(50mg, 0.21 mmol)의 교반 용액에 POCl₃(605mg, 3.92 mmol)를 0℃에서 N₂ 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N₂ 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 상기 용액에, DMF(4mL) 중 (Bu₄N)₃HP₂O₇(3.6g, 3.92 mmol) 및 Bu₃N(1.2mL)을 0℃에서 N₂ 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N₂ 분위기하에 14시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃에서 TEAB 완충액(1M)으로 pH 11로 염기성화시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(7×40mL)으로 세척하였다. 수성 용액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건(칼럼: HiTrap DEAE Sepharose FF, 5 mL; 이동상 A: 물, 이동상 B: 물(0.5M TEAB); 유량: 5 mL/분; 구배: 15분에 2% B 내지 50% B, 파장: 254/220nm; RT1(분): 6.7)을 사용한 이온-교환 칼럼에 의해 정제시켜 50mg의 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물(50mg)을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 재정제시켰다(칼럼: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 20×250mm, 5μm; 이동상 A: 물(50mM TEAB), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 10분에 2% B 내지 20% B, 파장: 254/220nm; RT1(분): 6.8). 생성물 함유 분획을 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH₃CN 및 H₂O에 재용해시키고, 이어서 동결건조시켜 ((2R,3S,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-3-하이드록시-2-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 테트라하이드로젠 트라이포스페이트 TEA염(16mg, 18μmol, 8.7%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 492 [M-H]⁻, 97.1% 순도. HPLC에 대한 조건: (칼럼: Kinetex EVO, 100×4.6mm, 2.6μm; 이동상 A: 20mM TEAA, 이동상 B: 아세토나이트릴; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 1.0분에 0% B 내지 0% B, 7.0분에 0% B 내지 95% B; 파장: 254nm; RT1(분): 3.487). ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 17.4, 1.4 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.08 (q, *J* = 7.3 Hz, 24H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 36H). ³¹P NMR (121 MHz, D₂O) δ -6.40 (d, *J* = 21.0 Hz), -11.70 (d, *J* = 19.7 Hz), -22.55 (t, *J* = 20.5 Hz).

[1291] **실시예 57 - 화합물 119의 합성:** 4-아미노-1-((2R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3,3-다이플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온



[1292]



[1293]

[1294]

단계 1: 1,4-다이옥산(65mL) 및 물(80mL) 중 4-아미노-1-((2R,4R,5R)-3,3-다이플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온(13g, 49.39mmol)의 교반 용액에 1N HCl(6.5mL)을 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이것에 아이소-아밀 나이트라이트(57.86g, 493.92 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 70℃에서 16시간 동안 교반하고, 이때 TLC 및 LSMS는 완결된 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 n-헥산과 배산시키고(triturated), 진공하에 건조시켜 목적하는 화합물(13.1g, 조질물)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 264.80 (M+H).

[1295]

단계 2: 피리딘(150mL) 중 1-((2R,4R,5R)-3,3-다이플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(12.8g, 48.45 mmol)의 교반 용액에 TBDPSCl(14.649g, 53.297 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얼음물(250mL)로 희석시키고, EtOAc(2×250mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물(100mL), 이어서 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 n-헥산 중 40% EtOAc를 용리시킴으로써 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(10.8g, 51%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 502.85 (M+H).

[1296]

단계 3: DCM(100mL) 중 1-((2R,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-3,3-다이플루오로-4-하이드록시 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(10.80g, 21.489 mmol)의 교반 용액에 AgNO_3 (4.02g, 23.64 mmol)에 이어서 2,4,6-콜리딘(2.864g, 23.638 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 15분 동안 교반 후, MMTr-Cl(7.30g, 23.638 mmol)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 6시간 동안 교반 후, TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 얼음물(250mL)로 희석시키고, DCM(2×250mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 물(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 이어서 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 n-헥산 중 40% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(12.7g, 76%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 772.85 (M-H).

[1297]

단계 4: THF(100mL) 중 1-((2R,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-3,3-다이플루오로-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시) 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(12.50g, 16.13 mmol)의 교반 용액에 TBAF(THF 중 1M)(64.5mL, 64.52 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반 후, TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 얼음물(250mL)로 희석시키고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(2×250mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 이 혼합물을 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 헥산 중 40% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(7.6g, 87%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 535.00 (M-H).

[1298]

단계 5 및 6: CH_3CN (30mL) 중 1-((2R,4R,5R)-3,3-다이플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시) 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(3.0g, 5.59 mmol)의 교반 용액에 IBX(1.879g, 6.710 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 건조 상태로 농축시켜 조질의 알데하이드를 제공하였다. 알데하이드를 1,4-다이옥산(30mL)에 용해시키고, HCHO (1.82mL, 22.37 mmol)에 이어서 2M NaOH(5.6mL, 11.18 mmol)로 처리하였다. 이어서 이 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 이 반응물에, NaBH_4 (1.269g, 33.549 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완결된 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 염수(100mL)로 희석시키고, DCM(2×100mL)로 추출

하였다. 합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 이 혼합물을 여과시키고, 농축시키고, 얻어진 잔사를 n-헥산 중 70% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.95g, 29%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 566.85 (M+H).

[1299] 단계 7: DCM(10mL) 중 1-((2R,4R)-3,3-다이플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.550g, 0.97 mmol)의 교반 용액에 피리딘(0.768g, 9.71 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 15분 동안 교반하고, -30℃로 냉각시키고, Tf_2O (0.603g, 2.136 mmol)로 처리하였다. 이 반응물을 -30℃에서 1시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 반응물을 -30℃에서 물(150mL)로 반응중지시키고, 0℃에서 10분 동안 교반하고, 이어서 DCM(2×150mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 이 혼합물을 여과시키고, 농축시키고, 얻어진 잔사를 n-헥산 중 25% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.95g, 29%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 830.70 (M+H).

[1300] 단계 8 및 9: DMF(5mL) 중 ((3R,5R)-5-(2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-4,4-다이플루오로-3-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시) 테트라하이드로퓨란-2,2-다이일)비스(메틸렌)비스(트라이플루오로메탄설포네이트)(0.60g, 0.72 mmol)의 교반 용액에 NaH(0.031g, 0.795 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이어서 이 반응물을 LiCl(0.092g, 2.17 mmol)로 처리하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 이 반응물에 1M NaOH(1.1mL, 1.083 mmol)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응물을 1시간 동안 교반하고, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 물(100mL)로 반응중지시키고, 10분 동안 교반하고, EtOAc(2×100mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 물(50mL) 및 염수(50mL)로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 n-헥산 중 55% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.31g, 73%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 583.15 (M-H).

[1301] 단계 10: DMF(3mL) 중 1-((2R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3,3-다이플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시) 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.30g, 0.513 mmol)의 교반 용액에 이미다졸(0.105g, 1.54 mmol)에 이어서 TBDMS-Cl(0.155g, 1.026 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완결된 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 얼음물(100mL)로 희석시키고, EtOAc(2×100mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 이 혼합물을 여과시키고, 농축시키고, 얻어진 잔사를 n-헥산 중 55% EtOAc를 용리시킴으로써 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.270g, 75%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 696.75 (M-1).

[1302] 단계 11A: CH_3CN (5mL) 중 1-((2R,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-3,3-다이플루오로-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시) 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.200g, 0.286 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.116g, 1.14 mmol), DMAP(0.070g, 0.572 mmol)에 이어서, TPS-Cl(0.173g, 0.572 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 0℃로 냉각시켰다. 이어서 이 반응물에 1H-1,2,4-트리아졸(0.079g, 1.144 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응물을 얼음물(100mL)로 희석시키고, EtOAc(2×100mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 이 혼합물을 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 n-헥산 중 55% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.175g, 81%)을 고무질의 액체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 749.85 (M-1).

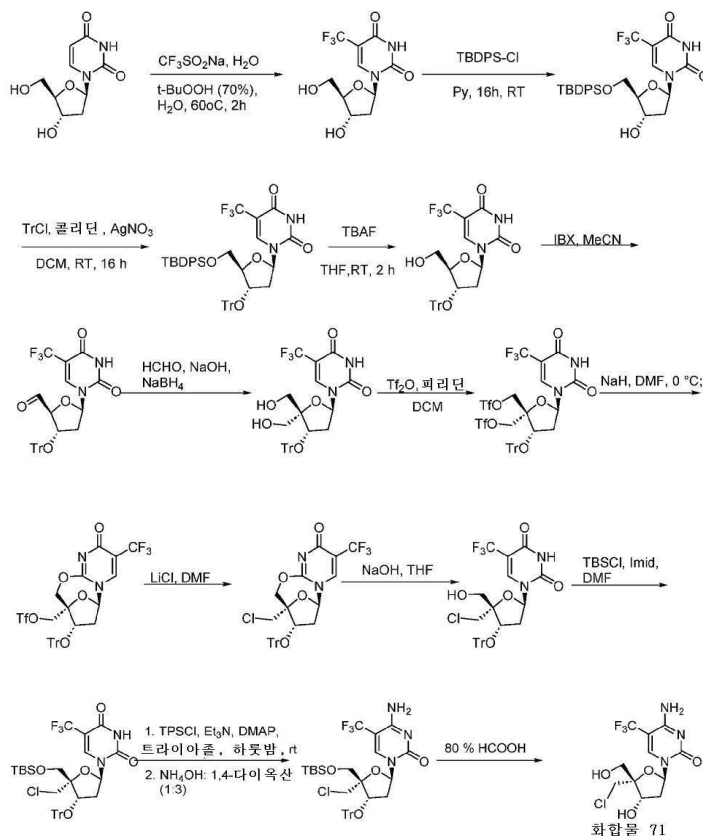
[1303] 단계 11B: 1,4-다이옥산(2mL) 중 1-((2R,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-3,3-다이플루오로-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시) 테트라하이드로퓨란-2-일)-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-2(1H)-온(0.170g, 0.226 mmol)의 교반 용액에 암모니아 용액(2mL)을 첨가하고, 실온에서 15분 동안 교반하고, 이어서 30℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 완료된 것으로 나타났다. 반응물을 농축시키고, 헥산으로 세척하고, 건조시켜 목적하는 화합물(13.1g, 조질물)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 697.80 (M+H).

[1304] 단계 12: 80% $HCOOH$ (1.6mL) 중 4-아미노-1-((2R,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-3,3-다이플루오로-4-((4-메

톡시페닐)다이페닐메톡시) 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온(0.160g, 0.229 mmol)의 교반 용액을 0℃ 내지 실온에서 16시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 다음 조건: 이동상: A= 수증 0.01% HCOOH, B= MeCN; 칼럼: X SELECT (250mm×20.0mm), 5.0 μ; 유량: 18.0 mL/분; 구배 프로그램: 시간/%B: 0/5, 2/10, 8/25를 사용하는 분취-HPLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(10mg, 10%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 311.60 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 6.64 (br d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.50 – 5.44 (m, 1H), 4.50 – 4.41 (m, 1H), 3.87 – 3.82 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.74 – 3.69 (m, 1H), 3.57 (br d, J = 11.2 Hz, 1H).

[1305]

실시예 58 - 화합물 71의 합성: 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2(1H)-온



[1306]

[1307]

[1308]

단계 1: N_2 하에 물(100mL) 중 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (20.51g, 131.46mmol)의 교반 용액에 1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4-(1H,3H)다이온(20.0g, 87.64mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -5℃ 내지 5℃로 냉각시키고, $t\text{-BuOOH}$ (70% 수성 용액, 34mL, 23.68g, 262.92mmol)를 20분의 기간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. (13 내지 15℃ 발열성). 이 반응 혼합물을 20 내지 30℃로 가온시키고, 이어서 70℃로 2시간 동안 가열하였다. 2시간 후, 담황색의 균질한 물질이 형성되었다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 80g 칼럼을 사용하는 콤비플래시에 의해 그리고 생성물을 n-헥산 중 70% EtOAc로 용리시킴으로써 목적하는 생성물(8g, 30.80%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 294.75 (M-H).

[1309]

단계 2: 피리딘(50mL) 중 1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2,4-(1H,3H)다이온(6.8g, 16.88mmol)의 교반 용액에 TBDPSCl(6.8g, 17.732mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 고진공하에 증발시키고, 잔사를 EtOAc와 물 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 n-헥산 중 40% EtOAc로 용리시키는 80g 칼럼을 사용함으로써 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(6.8g, 75.35%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 532.85 (M-H).

[1310]

단계 3: DCM(10mL) 중 -((2R,4S,5R)-5-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-4-하이드록시테트라하이드로퓨란-

2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(1.5g, 2.81 mmol)의 교반 용액에 콜리딘(0.4mL, 3.09 mmol), AgNO₃(0.52g, 3.085 mmol), 이어서 트리틸 클로라이드(0.86g, 3.085mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 EtOAc와 물 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시키고, 조질의 물질을 n-헥산 중 45% EtOAc로 용리시킴으로써 40g 칼럼을 사용하는 콤비플래시에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(2.0g, 91.79%)을 회백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 774.95 (M-H).

[1311] 단계 4: THF(20mL) 중 1-((2R,4S,5R)-5-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-4-(트리틸옥시)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(2.0g, 2.57mmol)의 교반 용액에 TBAF(THF 중 1M)(10.30mL, 10.30 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 증발시키고, 얻어진 잔사를 EtOAc와 물 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 n-헥산 중 45% EtOAc로 용리시킴으로써 콤비플래시 칼럼에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(1g, 72.14%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 536.75 (M-H).

[1312] 단계 5: ACN(10.0mL) 중 11-((2R,4S,5R)-5-(하이드록시메틸)-4-(트리틸옥시) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.45g, 0.835mmol)의 교반 용액에 IBX(0.28g, 1.00 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켜 조질의 알데하이드를 제공하였다. 알데하이드를 1,4-다이옥산(5mL)에 용해시키고, 포름알데하이드(0.45mL)에 이어서 1N NaOH(1.0mL)로 실온에서 처리하였다. 이 반응물을 12시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, NaBH₄(0.12g, 3.34mmol)를 나누어서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 EtOAc(50mL)와 물(100mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 얻어진 잔사를 n-펜탄과 배산시키고, 15분 동안 교반하였다. 펜탄 층을 따라내고, 얻어진 고체를 진공하에 건조시켜 목적하는 생성물(0.4g, 84.25%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 566.80 (M-H).

[1313] 단계 6: DCM(20mL) 중 1-((2R,4S)-4-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5,5-비스(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(1.4g, 2.462mmol)의 교반 용액에 피리딘(1.9mL, 24.62 mmol)에 이어서 Tf₂O(0.9mL, 5.41mmol)를 -30℃에서 첨가하였다. 이 반응물을 동일 온도에서 2시간 동안 교반하고, 이때 TLC는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 빙랭수로 반응중지시키고, 이어서 EtOAc(30mL)와 물(5mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시키고, 얻어진 잔사를 n-헥산 중 35% EtOAc로 용리시킴으로써 12g 칼럼을 사용하는 콤비플래시에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(1.0g, 48.78%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 830.10 (M-H).

[1314] 단계 7: DMF(10mL) 중 ((3S,5R)-5-(2,4-다이옥소-5-(트라이플루오로메틸)-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-3-(트리틸옥시)테트라하이드로퓨란-2,2-다이일)비스(메틸렌) 비스(트라이플루오로메탄설포네이트)(1g, 1.2 mmol)의 용액에 NaH(0.034g, 1.4 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 이때 TLC는 완전한 반응을 나타내었다. 이어서 이 반응물을 LiCl(0.15g, 3.6 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 이 반응 혼합물을 빙랭수로 반응중지시키고, 이어서 EtOAc와 물 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 목적하는 조질의 화합물(1.0g, 조질물)을 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 568.85 (M-H).

[1315] 단계 8: THF(10mL) 중 (6R,8S,9R)-9-(클로로메틸)-3-(트라이플루오로메틸)-8-(트리틸옥시)-7,8,9,10-테트라하이드로-2H,6H-6,9-에폭시피리미도[2,1-b][1,3]옥사조신-2-온(1g, 1.2 mmol)의 용액에 1N NaOH(1.4mL, 0.1.4 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 빙랭수로 반응중지시키고, 이어서 EtOAc와 물 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 목적하는 조질의 화합물을 제공하였다. 조질의 생성물을 n-헥산 중 35% EtOAc로 용리시키는 24g 칼럼을 사용하는 콤비플래시에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.38g, 53.99%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 584.65 (M-H).

[1316] 단계 9: DMF(2mL) 중 1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-(트리틸옥시)테트라하이드로퓨란-2-

일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(160mg, 0.272 mmol)의 용액에 이미다졸(55mg, 0.817 mmol), TBSCl(82mg, 0.545 mmol)에 이어서 질산은(93mg, 0.544 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 빙랭수로 반응중지시키고, 이어서 EtOAc와 물 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시키고, 얻어진 잔사를 n-헥산 중 35% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(100mg, 52.20%)을 희백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 699.05 (M-H).

[1317]

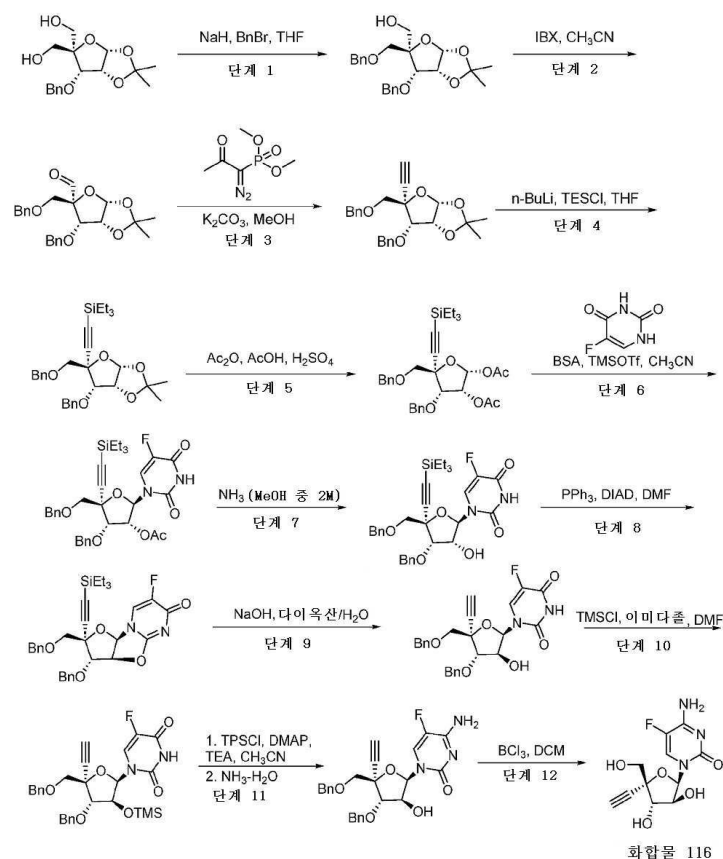
단계 10: ACN(2mL) 중 1-((2R,4S,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-4-(트리틸옥시)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(80mg, 0.114 mmol)의 용액에 TEA(0.06mL, 0.456 mmol), DMAP(69mg, 0.228 mmol), 이어서 TPSCl(17mg, 0.057 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이어서 이 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, NH₄OH:1,4-다이옥산(1mL)으로 처리하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 n-헥산 중 50% EtOAc로 용리시킴으로써 분취-TLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(20mg, 25.05%)을 희백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 697.95 (M-H).

[1318]

단계 11: DCM(2mL) 중 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-4-(트리틸옥시)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2(1H)-온(70mg, 0.009 mmol)의 용액에 80% 포름산(0.7mL)을 0℃에서 첨가하였다. TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하면서 이 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 다음 조건: 이동상: A= 수중 0.02% 0.1%HCOOH, B= ACN; 칼럼: X SELECT (250mm×20.0mm), 5.0μ 유량: 15mL/분 구배 프로그램: 시간/%B: 0/5,2/10,8/40하에서 분취-HPLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.6mg, 19%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 343.90 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 1H), 7.13 - 6.99 (m, 1H), 6.14 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.53 - 5.39 (m, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 3.81 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H).

[1319]

실시예 59 - 화합물 116의 합성: 4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-5-에틸일-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온



[1321]

- [1322] 단계 1: THF(300mL) 중 [(3aR,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-(하이드록시메틸)-2,2-다이메틸-다이하이드로-3aH-퓨로[2,3-d] [1,3] 다이옥솔-5-일] 메탄올(30g, 96.61 mmol)의 용액에 NaH(3.86g, 96.61 mmol, 오일 중 60%)를 0℃에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 상기 용액에, 벤질 브로마이드(16g, 96.61 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온으로 가온시키고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 얼음물에 의해 반응중지시키고, EtOAc(3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/석유 에터(1:5)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-2,2-다이메틸-다이하이드로-3aH-퓨로[2,3-d] [1,3] 다이옥솔-5-일] 메탄올(28g, 69.83 mmol, 72.1%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 418 [M+NH₄]⁺.
- [1323] 단계 2: ACN(300mL) 중 [(3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-2,2-다이메틸-다이하이드로-3aH-퓨로[2,3-d] [1,3] 다이옥솔-5-일] 메탄올(28g, 69.83 mmol)의 교반 용액에 IBX(29g, 104.81 mmol)를 실온에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 이 반응 혼합물 중의 고체를 여과해내고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/석유 에터(1:3)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-2,2-다이메틸-다이하이드로-3aH-퓨로[2,3-d] [1,3] 다이옥솔-5-카브알데하이드(20g, 50.13 mmol, 71.2%)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 416 [M+NH₄]⁺.
- [1324] 단계 3: CH₃OH(200mL) 중 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-2,2-다이메틸-다이하이드로-3aH-퓨로[2,3-d] [1,3] 다이옥솔-5-카브알데하이드(20g, 50.13 mmol) 및 K₂CO₃(21g, 150.39 mmol)의 교반 용액에 다이메틸 (1-다이아조-2-옥소프로필)포스포네이트(19g, 100.26 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물 중 고체를 여과해내고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/석유 에터(1:4)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-에틴일-2,2-다이메틸-다이하이드로-3aH-퓨로[2,3-d] [1,3] 다이옥솔(16g, 40.61 mmol, 80.1%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 412 [M+NH₄]⁺.
- [1325] 단계 4: THF(160mL) 중 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-에틴일-2,2-다이메틸-다이하이드로-3aH-퓨로[2,3-d] [1,3] 다이옥솔(16g, 40.61 mmol)의 교반 용액에 n-부틸리튬(41mL, 101.52 mmol, 헥산 중 2.5M)을 -78℃에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 이 반응물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 THF(2mL) 중 TESC1(9g, 60.91 mmol)을 -78℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -78℃에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 얼음물(100mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, 이어서 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×250mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/석유 에터(1:5)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 {2-[(3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-2,2-다이메틸-다이하이드로-3aH-퓨로[2,3-d] [1,3] 다이옥솔-5-일] 에틴일} 트라이에틸실란(9.5g, 18.7 mmol, 46.2%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 526 [M+NH₄]⁺.
- [1326] 단계 5: AcOH(40mL) 중 {2-[(3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-2,2-다이메틸-다이하이드로-3aH-퓨로[2,3-d] [1,3] 다이옥솔-5-일] 에틴일} 트라이에틸실란(4g, 7.6 mmol)의 교반 용액에 Ac₂O(10g, 106.12 mmol) 및 진한 H₂SO₄(1.54g, 1.53 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 포화 Na₂S₂O₃(100mL, 수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켜 (2R,3R,4S,5R)-2-(아세틸옥시)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-[2-(트라이에틸실릴) 에틴일]옥솔란-3-일 아세테이트(4.3g, 조질물)을 황색 오일로서 제공하였다. 조질의 생성물을 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 570 [M+NH₄]⁺.
- [1327] 단계 6: ACN(40mL) 중 플루오로유라실(1g, 1.75 mmol)의 교반 용액에 (E)-(트라이메틸실릴 N-(트라이메틸실릴)

에텐카복스이미데이트)(6g, 31.12 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 반응물을 80℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 0℃로 냉각시켰다. (2R,3R,4S,5R)-2-(아세틸옥시)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-[2-(트라이에틸실릴)에틸일]옥술란-3-일 아세테이트(4.3g, 7.79 mmol) 및 TMSOTf(2g, 12.41 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고, EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/석유 에터(1:7)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-2-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-5-[2-(트라이에틸실릴)에틸일]옥술란-3-일 아세테이트(3.5g, 5.62 mmol, 72.1%)를 황색 고체로서 제공하였다. (ES, *m/z*): 623 [M+H]⁺.

[1328]

단계 7: NH₃(g)의 용액(35mL, MeOH 중 2M)에, (2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-2-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-5-[2-(트라이에틸실릴)에틸일]옥술란-3-일 아세테이트(3.5g, 5.62 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/석유 에터(1:3)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-3-하이드록시-5-[2-(트라이에틸실릴)에틸일]옥술란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.3g, 2.24 mmol, 41.1%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 581 [M+H]⁺.

[1329]

단계 8: DMF(10mL) 중 1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-3-하이드록시-5-[2-(트라이에틸실릴)에틸일]옥술란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.3g, 2.24 mmol)의 교반 용액에 PPh₃(1.8g, 6.72 mmol) 및 DIAD(1.4g, 6.72 mmol)를 0℃에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(3×80mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/석유 에터(3:2)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,4R,5S,6S)-5-(벤질옥시)-4-[(벤질옥시)메틸]-11-플루오로-4-[2-(트라이에틸실릴)에틸일]-3,7-다이옥사-1,9-다이아자트라이사이클로 [6.4.0.0[^]{2,6}] 도데카-8,11-다이엔-10-온(900mg, 1.61 mmol, 68.1%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 563 [M+H]⁺.

[1330]

단계 9: 물(7mL) 및 다이옥산(7mL) 중 (2R,4R,5S,6S)-5-(벤질옥시)-4-[(벤질옥시)메틸]-11-플루오로-4-[2-(트라이에틸실릴)에틸일]-3,7-다이옥사-1,9-다이아자트라이사이클로 [6.4.0.0[^]{2,6}] 도데카-8,11-다이엔-10-온(800mg, 1.42 mmol)의 교반 용액에 NaOH(227mg, 5.67 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×10mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/석유 에터(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-에틸일-3-하이드록시옥술란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(450mg, 0.96 mmol, 67.2%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 467 [M+H]⁺.

[1331]

단계 10: DMF(10mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-에틸일-3-하이드록시옥술란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(450mg, 0.96 mmol)의 교반 용액에 이미다졸(197mg, 2.88 mmol) 및 TMSCl(157mg, 1.44 mmol)을 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 얼음물로 반응중지시키고, EtOAc(3×40mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/석유 에터(2:3)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-에틸일-3-[(트라이메틸실릴)옥시]옥술란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(450mg, 0.84 mmol, 86.3%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 539 [M+H]⁺.

[1332]

단계 11: ACN(5mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-에틸일-3-[(트라이메틸실릴)옥시]옥술란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(150mg, 0.28 mmol)의 교반 용액에 DMAP(68mg, 0.56 mmol) 및 TEA(64mg, 0.56 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 상기 용액에, 2,4,6-트리스(프로판-2-일) 벤젠-1-설폰닐 클로라이드(168mg, 0.56 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서 진한 수산화암모늄(2mL)을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합

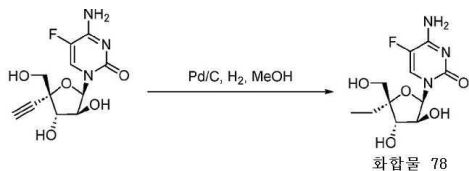
물을 물로 희석시키고, EtOAc(3×30mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-에틸일-3-[(트라이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(100mg, 0.21 mmol, 66.2%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 466 [M+H]⁺.

[1333]

단계 12: DCM(5mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-에틸일-3-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(100mg, 0.21 mmol)의 교반 용액에 BC13(3mL, 3.15 mmol, 헥산 중 1M))를 -78℃에서 N₂ 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 -78℃에서 MeOH(10mL) 및 TEA(5mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, 10분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19×250mm, 10 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 6분에 3% B 내지 20% B, 파장: 254nm; RT1(분): 5.85). 분획을 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH₃CN 및 H₂O에 재용해시키고, 이어서 동결건조시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-에틸일-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(24.4mg, 85 μmol, 39.1%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 286 [M+H]⁺. 99.1% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Atlantis T3, 100×4.6mm, 3 μm; 이동상 A: 물+5mM TFA, 이동상 B: ACN; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 8분에 0% B 내지 95% B, 10분에 95% B 내지 95% B, 10.5분 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 2.24). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 13.8, 5.3 Hz, 2H), 3.54 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H).

[1334]

실시예 60 - 화합물 78의 합성: 4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-5-에틸-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온



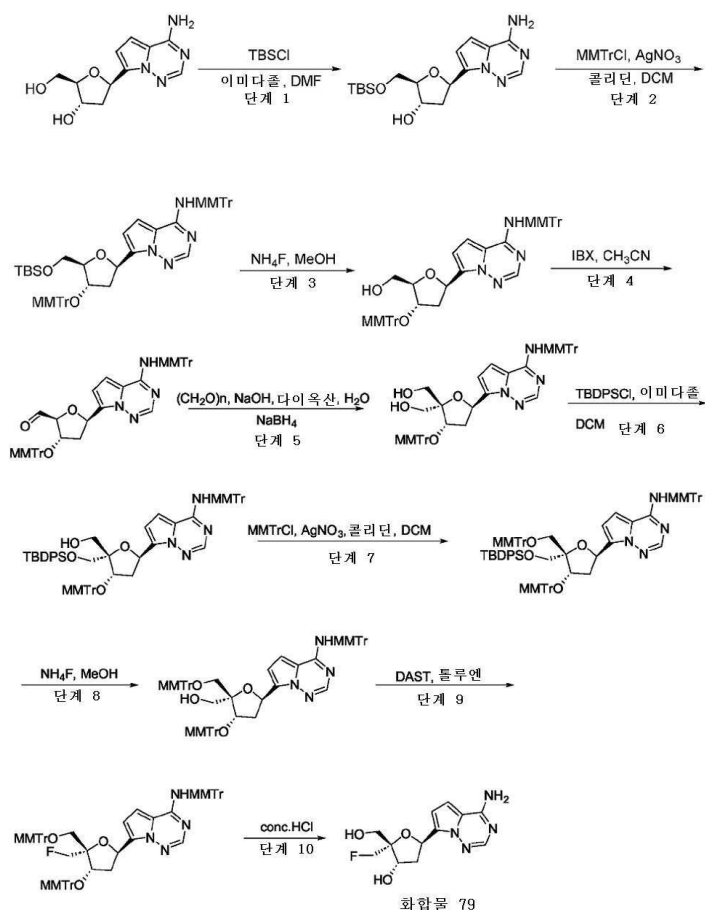
[1335]

[1336]

MeOH(5mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-에틸일-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(60mg, 0.21 mmol)의 교반 용액에 Pd/C(6mg, 탄소 상 10% Pd)를 실온에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 H₂ 분위기하에 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과해내고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19×250mm, 10 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 6분에 3% B 내지 20% B, 파장: 254nm; RT1(분): 5.28). 분획을 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH₃CN 및 H₂O에 재용해시키고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-에틸-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(18.6mg, 64 μmol, 30.1%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 290 [M+H]⁺, 순도: 95.2%. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Atlantis T3, 100×4.6mm, 3 μm; 이동상 A: 물 + 5mM TFA, 이동상 B: ACN; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 8분에 0% B 내지 95% B, 10분에 95% B 내지 95% B, 10.5분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 3.67). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.53 - 5.47 (m, 1H), 5.34 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 0.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H).

[1337]

실시예 61 - 화합물 79의 합성: (2R,3S,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4] 트라이아진-7-일)-2-(플루오로메틸)-2-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-3-올



[1338]

[1339]

단계 1: DMF(50mL) 중 (2R,3S,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-7-일)-2-((하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-3-올(2.7g, 10.81 mmol) 및 이마다졸(2.2g, 32.31 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(1.8g, 11.92 mmol)을 실온에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(2/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3S,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-7-일)-2-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-올(3.6g, 9.91 mmol, 91.5%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 365 [M+H]⁺.

[1340]

단계 2: DCM(50mL) 중 (2R,3S,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-7-일)-2-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-올(1.8g, 4.93 mmol)의 용액에 2,4,6-트라이메틸피리딘(3.6g, 29.61 mmol) 및 AgNO₃(4.2g, 24.72 mmol)를 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 이어서 MMTrCl(7.6g, 24.71 mmol)을 얼음물에 첨가하였다. 실온에서 N₂ 분위기하에 하룻밤 교반 후, 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EA로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH₄Cl 용액으로 세척하고, 이어서 시트르산으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(4:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7-((2R,4S,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시) 테트라하이드로퓨란-2-일)-N-((4-메톡시페닐)다이페닐메틸) 피콜로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-4-아민(4.2g, 4.6 mmol, 93.5%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 909 [M+H]⁺.

[1341]

단계 3: MeOH(100mL) 중 7-((2R,4S,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시) 테트라하이드로퓨란-2-일)-N-((4-메톡시페닐)다이페닐메틸) 피콜로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-4-아민(4.2g, 4.6 mmol)의 용액에 NH₄F(5.1g, 138.6 mmol)를 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 60℃에서 N₂ 분위기하에 하룻밤 교반 후, 얻어진 혼합물을 농축시키고, 잔사를 PE/EA(3:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 ((2R,3S,5R)-3-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(4-((4-메톡시페닐)다이페닐메틸)아미노)피콜로

[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-7-일) 테트라하이드로퓨란-2-일) 메탄올(3g, 3.81 mmol, 81.7%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 795 [M+H]⁺.

[1342] 단계 4: ACN(50mL) 중 ((2R,3S,5R)-3-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(4-(((4-메톡시페닐)다이페닐메틸)아미노)피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-7-일) 테트라하이드로퓨란-2-일) 메탄올(3g, 3.81 mmol)의 용액에 IBX(2.1g, 7.52 mmol)를 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 60℃에서 N₂ 분위기하에 1시간 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 ACN으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 (2S,3S,5R)-3-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(4-(((4-메톡시페닐)다이페닐메틸)아미노)피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-7-일) 테트라하이드로퓨란-2-일) 카르보알데하이드(2.8g, 3.52 mmol, 93.6%)를 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 793 [M+H]⁺.

[1343] 단계 5: 1,4-다이옥산(100mL) 및 H₂O(10mL) 중 (2S,3S,5R)-3-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(4-(((4-메톡시페닐)다이페닐메틸)아미노)피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-7-일) 테트라하이드로퓨란-2-일) 카르보알데하이드(3.4g, 9.61 mmol)의 용액에 파라포름알데하이드(1.4g, 47.92 mmol) 및 NaOH(343mg, 8.6 mmol)를 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 NaBH₄(487mg, 12.93 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 N₂ 분위기하에 2시간 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH₄Cl 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 ((3S,5R)-3-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(4-(((4-메톡시페닐)다이페닐메틸)아미노)피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-7-일) 테트라하이드로퓨란-2,2-다이일) 다이메탄올(1.96g, 2.41 mmol, 52.9%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 825 [M+H]⁺.

[1344] 단계 6: DCM(50mL) 중 ((3S,5R)-3-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(4-(((4-메톡시페닐)다이페닐메틸)아미노)피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-7-일) 테트라하이드로퓨란-2,2-다이일) 다이메탄올(2.3g, 2.81 mmol) 및 이미다졸(570mg, 8.42 mmol)의 용액에 TBDPSCl(919mg, 3.43 mmol)을 N₂ 분위기하에 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 N₂ 분위기하에 하룻밤 교반 후, 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 PE/EA(1/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 ((2S,3S,5R)-2-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-3-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(4-(((4-메톡시페닐)다이페닐메틸)아미노)피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-7-일) 테트라하이드로퓨란-2-일) 메탄올(1.58g, 1.52 mmol, 53.3%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 1063 [M+H]⁺.

[1345] 단계 7: DCM(30mL) 중 ((2S,3S,5R)-2-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-3-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(4-(((4-메톡시페닐)다이페닐메틸)아미노)피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-7-일) 테트라하이드로퓨란-2-일) 메탄올(1.6g, 1.5 mmol)의 용액에 2,4,6-트라이메틸피리딘(540mg, 4.5 mmol) 및 AgNO₃(505mg, 3.11 mmol)를 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 이어서 MMTrCl(688mg, 2.2 mmol)을 0℃하에 첨가하였다. 실온에서 N₂ 분위기하에 하룻밤 교반 후, 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NH₄Cl 용액 및 시트르산으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시키고, 잔사를 PE/EtOAc(5/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 7-((2R,4S,5S)-5-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-4-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-N-((4-메톡시페닐)다이페닐메틸) 피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-4-아민(1.9g, 1.41 mmol, 95.7%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 1336 [M+H]⁺.

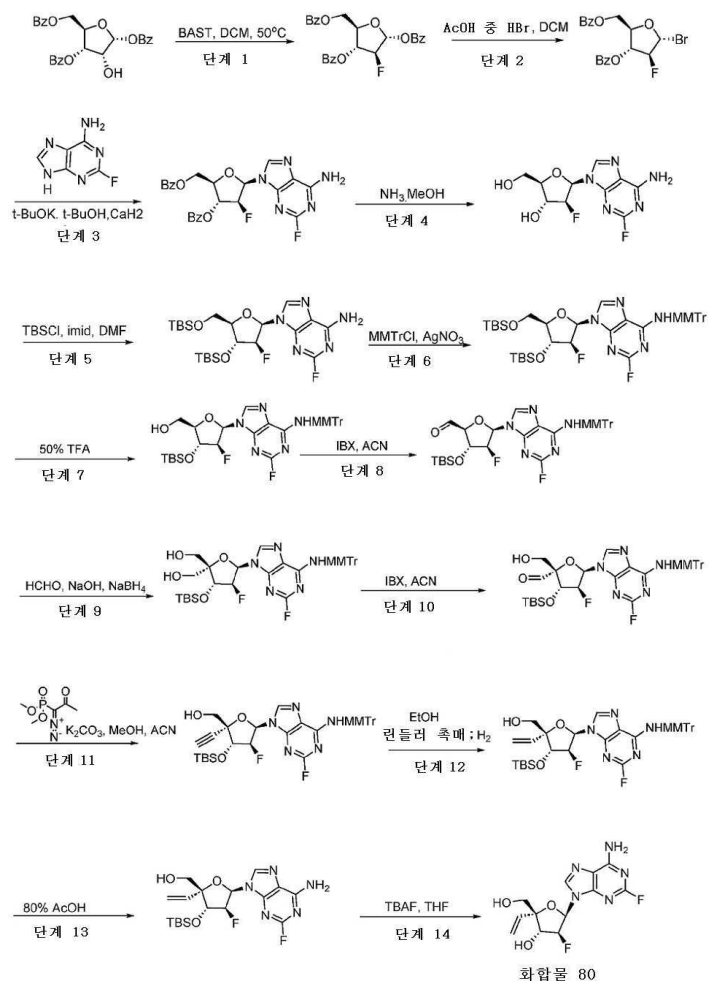
[1346] 단계 8: MeOH(100mL) 중 7-((2R,4S,5S)-5-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-4-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-N-((4-메톡시페닐)다이페닐메틸) 피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-4-아민(1.9g, 1.52 mmol)의 용액에 NH₄F(1.6g, 43.83 mmol)를 실온에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 60℃에서 N₂ 분위기하에 하룻밤 교반한 후, 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(1/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 ((2R,3S,5R)-3-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-2-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸)-5-(4-(((4-메톡시페닐)다이페닐메틸)아미노)피

롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-7-일) 테트라하이드로퓨란-2-일) 메탄올(1.47g, 1.31 mmol, 91.8%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 1097 [M+H]⁺.

[1347] 단계 9: 톨루엔(5mL) 중 ((2R,3S,5R)-3-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-2-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸)-5-(4-(((4-메톡시페닐)다이페닐메틸)아미노)피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-7-일) 테트라하이드로퓨란-2-일) 메탄올(440mg, 0.42 mmol) 및 DAST(194mg, 1.21 mmol)의 용액을 0℃에서 N₂ 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 포화 NaHCO₃ 용액의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(3×30mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(PE/EtOAc = 2/1)에 의해 정제시켜 7-((2R,4S,5R)-5-(플루오로메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-N-((4-메톡시페닐)다이페닐메틸) 피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-4-아민(355mg, 0.32 mmol, 80.5%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 1099 [M+H]⁺.

[1348] 단계 10: 진한 염산(10mL) 중 7-((2R,4S,5R)-5-(플루오로메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-N-((4-메톡시페닐)다이페닐메틸) 피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-4-아민(300mg, 0.27 mmol)의 용액을 6시간 동안 0℃에서에서 N₂ 분위기하에 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 MeOH(20mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH=10/1)에 의해 정제시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19×250mm, 10 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 2분에 5% B 내지 10% B, 7분에 10% B 내지 20% B, 파장: 254nm; RT1(분): 6.82). 분획을 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH₃CN 및 H₂O에 재용해시키고, 이어서 동결건조시켜 (2R,3S,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-7-일)-2-(플루오로메틸)-2-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-3-올(5.6mg, 0.02 mmol, 6.9%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 283 [M+H]⁺, 95.5% 순도. LC-MS에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack Scepter C18, 33×3.0 mm; 이동상 A: 물/5mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세트나이트릴; 유량: 1.50 mL/분; 구배: 1.20분에 10% B 내지 95% B, 0.60분에 95% B 내지 95% B, 0.02분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254nm; RT1(분): 0.417). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 6.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 2H), 3.66 - 3.46 (m, 2H), 2.38 - 2.19 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 13.6, 3.1 Hz, 1H).

[1349] 실시예 62 - 화합물 80의 합성: (2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-2-에텐일-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-올



[1350]

[1351]

[1352]

DCM(200mL) 중 [(2R,3S,4R,5R)-3,5-비스(벤조일옥시)-4-하이드록시옥솔란-2-일]메틸 벤조에이트(20.0g, 43.24 mmol)의 용액에 BAST(19.1g, 86.49 mmol)를 0°C에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 50°C에서 추가로 2일 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 NaHCO₃의 포화 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3R,4S,5R)-3,5-비스(벤조일옥시)-4-플루오로옥솔란-2-일]메틸 벤조에이트(16.0g, 34.40 mmol, 79.6%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 465 (M+H)⁺.

[1353]

단계 2: DCM(15mL) 중 HBr[(2R,3R,4S,5R)-3,5-비스(벤조일옥시)-4-플루오로옥솔란-2-일]메틸 벤조에이트(15.0g, 32.32 mmol)의 용액에 AcOH(45mL)을 0°C에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다, 이어서 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 NaHCO₃로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3R,4S,5R)-3-(벤조일옥시)-5-브로모-4-플루오로옥솔란-2-일]메틸 벤조에이트(12.0g, 28.43 mmol, 87.8%)를 황갈색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 423 (M+H)⁺.

[1354]

단계 3: ACN(83mL) 및 t-BuOH(84mL) 중 2-플루오로-9H-퓨린-6-아민(5.2g, 34.09 mmol)의 용액에, t-BuOK(4.8g, 42.61 mmol) 및 수소화칼슘(1.8g, 42.61 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 DCM(100mL) 중 [(2R,3R,4S,5R)-3-(벤조일옥시)-5-브로모-4-플루오로옥솔란-2-일]메틸 벤조에이트(12.0g, 28.43 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:2)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-3-(벤조일옥시)-4-플루오로옥솔란-2-일]메틸 벤조에이트(2.1g, 4.23 mmol, 24.9%)를 황색 고

체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 496 (M+H)⁺.

- [1355] 단계 4: MeOH 중 NH₃(g)(80mL) 중 [(2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-3-(벤조일옥시)-4-플루오로옥솔란-2-일]메틸 벤조에이트(2.1g, 4.23 mmol)의 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진한 HCl로 pH 7로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건: C18 칼럼; 이동상 A: 물(0.1% TFA), 이동상 B: ACN; 유량: 100 mL/분; 구배: 15분에 0% B 내지 50%, 254nm에서 UV 검출로 역상 플래시에 의해 정제시키고, 그 결과 (2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-올(1.0g, 3.48 mmol, 82.1%)를 연황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 287 (M+H)⁺.
- [1356] 단계 5: DMF(10mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-올(1.0g, 3.48 mmol) 및 이미다졸(2.8g, 41.78 mmol)의 용액에 TBSCl(2.1g, 13.92 mmol)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-2-플루오로퓨린-6-아민(1.6g, 3.10 mmol, 89.1%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 516 (M+H)⁺.
- [1357] 단계 6: DCM(16mL) 중 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-2-플루오로퓨린-6-아민(1.6g, 3.10 mmol)의 용액에 2,4,6-폴리딘(1.1g, 9.30 mmol) 및 AgNO₃(1.1g, 6.20 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이것에 이어서 1-(클로로다이페닐메틸)-4-메톡시벤젠(1.9g, 6.20 mmol)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-2-플루오로-N-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]퓨린-6-아민(2.2g, 2.79 mmol, 89.9%)을 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 788 (M+H)⁺.
- [1358] 단계 7: THF(10mL) 중 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-2-플루오로-N-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]퓨린-6-아민(2.2g, 2.79 mmol)의 용액에 H₂O(3mL) 중 TFA(3mL, 40.38 mmol)의 용액을 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃로 pH 7로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-일] 메탄올(1.6g, 2.37 mmol, 85.0%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 674 (M+H)⁺.
- [1359] 단계 8: ACN(16mL) 중 [(2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-일] 메탄올(1.6g, 2.37 mmol)의 용액에 IBX(1331.4mg, 4.75 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 아세트나이트릴로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 (2S,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-카브알데하이드(1.4g, 조질물)를 연황색 오일로서 얻었다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 672 (M+H)⁺.
- [1360] 단계 9: 1,4-다이옥산(20mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-카브알데하이드(1.4g, 조질물)의 혼합물에 HCHO(1mL, 수중 37%)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 상기 혼합물에 NaBH₄(323.7mg, 8.74 mmol)를 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 NH₄Cl(수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다.

합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:2)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)-2-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 메탄올(600.0mg, 0.85 mmol, 2개 단계에서 35.9% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 704 (M+H)⁺.

[1361] 단계 10: ACN(8mL) 중 [(3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)-2-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 메탄올(600.0mg, 0.85 mmol)의 용액에 IBX(286.8mg, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 65℃에서 질소 분위기하에 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 아세토나이트릴로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)-2-(하이드록시메틸)옥솔란-2-카브알데하이드(550mg, 조질물)를 연황색 오일로서 얻었다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 702 (M+H)⁺.

[1362] 단계 11: ACN(5mL) 중 다이메틸 (1-다이아조-2-옥소프로필)포스포네이트(165.7mg, 0.86 mmol)의 혼합물에, K_2CO_3 (216.4mg, 1.56 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 질소 분위기하에 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 MeOH(5mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)-2-(하이드록시메틸)옥솔란-2-카브알데하이드(550mg, 조질물)의 용액을 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 진공하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:2)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-에틸일-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-일] 메탄올(220.0mg, 0.31 mmol, 2개 단계에서 36.9% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 698 (M+H)⁺.

[1363] 단계 12: EtOH(5mL) 중 [(2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-에틸일-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-일] 메탄올(220.0mg, 0.31 mmol)의 용액에 린들러 촉매(65.7mg, 0.31 mmol)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고 질소로 3회 플러싱하고 나서, 수소로 플러싱하였다. 이 혼합물을 수소 분위기(벌룬)하에 실온에서 1시간 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 에탄올로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 [(2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-에틸일-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-일] 메탄올(200mg, 조질물)을 무색 오일로서 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 700 (M+H)⁺.

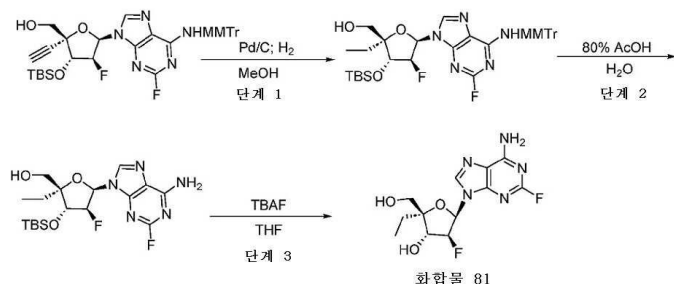
[1364] 단계 13: AcOH(3mL, 80%) 중 [(2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)-2-(프로프-1-엔-2-일)옥솔란-2-일] 메탄올(200mg, 조질물)의 용액을 0℃에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 NaHCO_3 의 포화 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 CH_2Cl_2 /MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-에틸일-4-플루오로옥솔란-2-일] 메탄올(100.0mg, 0.23 mmol, 2개 단계에서 74.2% 수율)을 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 428 (M+H)⁺.

[1365] 단계 14: THF(2mL) 중 [(2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-2-(프로프-1-엔-2-일)옥솔란-2-일] 메탄올(100.0mg, 0.23 mmol)의 용액에, TBAF(1mL, THF 중 1N)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 진공하에 농축시켰다. 잔사를 CH_2Cl_2 /MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-2-에틸일-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-올(60mg, 조질물)을 연황색 오일로서 제공하였다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 더욱 정제시켰다: SunFire C18 OBD Prep 칼럼, 19×250mm, 5 μm ; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 6분에 40% B 내지 60% B; 파장: 254/210nm. 생성물 함유 분획들을 합하여, 부분적으로 증발시켜 용매를 제거하고, 이어서 하룻밤 동결

건조시켜 (2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-2-에틸-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-올(16.3mg, 0.05 mmol, 22.23%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 314 ($M+H$)⁺; 99.5% 순도. HPLC에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack Scepter C18, 33*3.0mm, 3.5 μ m; 이동상 A: 물/0.05% NH_4CO_3 , 이동상 B: ACN; 유량: 1.2000 mL/분; 구배: 0.01분에 10% B 내지 10% B, 1.69분에 10% B 내지 40% B, 0.5분에 40% B 내지 95% B; 0.5분에 95% B 내지 95% B; 0.03분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.812). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (brs, 2H), 6.36 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.49 - 5.44 (m, 1H), 5.38 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.30 - 5.23 (m, 1H), 5.11 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 3.61 - 3.56 (m, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 1H).

[1366]

실시예 63 - 화합물 81의 합성: (2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-2-에틸-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-올



[1367]

[1368]

단계 1: EtOH(2mL) 중 [(2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-에틸-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-일] 메탄올(200.0mg, 0.28 mmol)의 용액에 Pd/C(20mg, 10%)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 플라스크를 배기시키고, 질소로 3회 플러싱하고, 수소로 플러싱하였다. 이 혼합물을 실온에서 수소 분위기(벌룬)하에 2시간 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 에탄올로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켰다. 이는 [(2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-에틸-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-일] 메탄올(190mg, 조질물)을 무색 오일로서 얻었다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 702 ($M+H$)⁺.

[1369]

단계 2: AcOH(3mL, 수중 80%) 중 [(2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-에틸-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-일] 메탄올(180.0mg, 0.26 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 질소 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 이는 [(2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-에틸-4-플루오로옥솔란-2-일] 메탄올(100.0mg, 0.23 mmol, 2개 단계에서 81.3% 수율)을 무색 오일로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 430 ($M+H$)⁺.

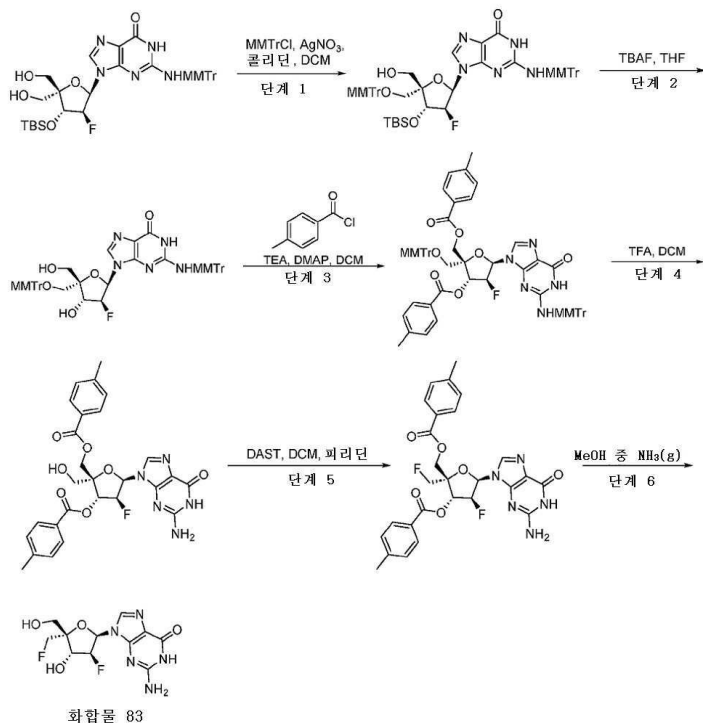
[1370]

단계 3: THF(2mL) 중 [(2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-에틸-4-플루오로옥솔란-2-일] 메탄올(100.0mg, 0.23 mmol)의 용액에, TBAF(0.4mL, THF 중 1N)를 0°C에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 이어서 진공하에 농축시켰다. 잔사를 CH_2Cl_2 /MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 조질의 (2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-2-에틸-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-올(100mg, 조질물)을 연황색 고체로서 제공하였다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 추가로 정제시켰다: 칼럼: SunFire C18 OBD Prep 칼럼, 19*250mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 6분에 40% B 내지 60% B; 파장: 254/210nm. 생성물 함유 분획들을 합하여, 부분적으로 증발시켜 용매를 제거하고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 (2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-2-에틸-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-올(17.3mg, 0.05 mmol, 23.43%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 316 ($M+H$). 99.4% 순도. HPLC에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack Scepter C18, 33*3.0mm, 3.5 μ m; 이동상 A: 물/0.05% NH_4CO_3 , 이동상 B: ACN; 유량: 1.2000 mL/분; 구배: 1.19분에 5% B 내지 95% B, 0.6분에 95% B 내지 95% B, 0.02분에 90% B 내지 5% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.517). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H),

7.88 (brs, 2H), 6.32 - 6.28 (m, 1H), 5.88 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.38 (t, $J = 5.2$ Hz, 0.5H), 5.25 (t, $J = 5.2$ Hz, 0.5H), 5.14 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 3.56 - 3.53 (m, 1H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

[1371]

실시예 64 - 화합물 83의 합성: 2-아미노-9-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온



[1372]

[1373]

단계 1: DCM(25mL) 중 9-((2R,3S,4R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-2-(((4-메톡시페닐)다이페닐메틸) 아미노)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온(2.51g, 3.51 mmol), 2,4,6-콜리딘(1.2g, 10.53 mmol) 및 AgNO_3 (1.2g, 7.02 mmol)의 교반 혼합물에 MMTrCl(1.2g, 3.86 mmol)을 실온에서 N_2 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N_2 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, DCM($3 \times 100\text{mL}$)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 974 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1374]

단계 2: THF(25mL) 중 TBAF(10mL, 3.82 mmol, THF 중 1M)의 용액에 9-((2R,3S,4R,5S)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-5-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-2-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸) 아미노)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온(2.5g, 2.51 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 N_2 분위기하에 2시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/석유 에터(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-((2R,3S,4R,5S)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-2-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸) 아미노)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온(1.6g, 1.82 mmol, 72.5%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 860 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1375]

단계 3: DCM(15mL) 중 9-((2R,3S,4R,5S)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-2-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸) 아미노)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온(1.6g, 1.82 mmol), TEA(1.6g, 16.73 mmol) 및 DMAP(340mg, 2.74 mmol)의 교반 용액에 4-메틸-벤조일 클로라이드(862mg, 5.52 mmol)를 실온에서 N_2 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N_2 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, DCM($3 \times 80\text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/석유 에터

(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3R,4S,5R)-4-플루오로-2-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸)-5-(2-(((4-메톡시페닐)다이페닐메틸)아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9H-퓨린-9-일)-2-(((4-메틸벤조일)옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 4-메틸벤조에이트(870mg, 0.72 mmol, 42.7%)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 1096 [M+H]⁺.

[1376]

단계 4: DCM(9mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-4-플루오로-2-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸)-5-(2-(((4-메톡시페닐)다이페닐메틸)아미노)-6-옥소-1,6-다이하이드로-9H-퓨린-9-일)-2-(((4-메틸벤조일)옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 4-메틸 벤조에이트(870mg, 0.72 mmol) 및 TFA(0.3mL)의 용액을 실온에서 N₂ 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건 다음 조건을 사용한 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: C18 칼럼; 이동상, ACN 및 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 5분에 65% 내지 75% 구배; 254nm에서 UV 검출. 그 결과 (2R,3R,4S,5R)-5-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)-2-(((4-메틸벤조일)옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 4-메틸벤조에이트(250mg, 0.42 mmol, 57.1%)를 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 552 [M+H]⁺.

[1377]

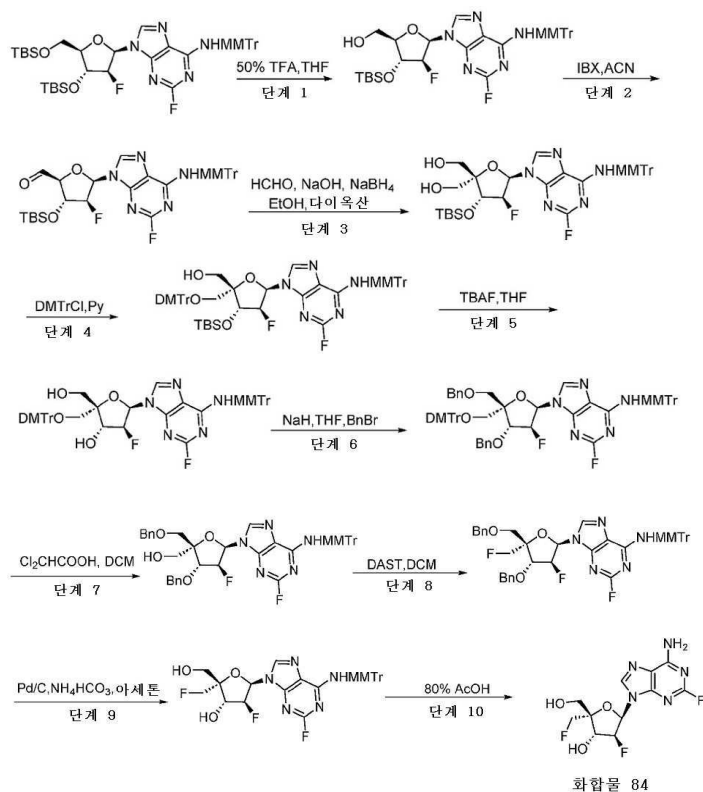
단계 5: DCM(2mL) 및 피리딘(0.3mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-5-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)-2-(((4-메틸벤조일)옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 4-메틸벤조에이트(100mg, 0.14 mmol)의 교반 용액에 DAST(87mg, 0.51 mmol)를 실온에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 40℃에서 N₂ 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 반응중지시키고, DCM(3×50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: C18 칼럼; 이동상, ACN 및 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 5분에 75% 내지 85% 구배; 254nm에서 UV 검출. 그 결과 [(2R,3R,4S,5R)-5-(2-아미노-6-옥소-1H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(플루오로메틸)-3-(4-메틸벤조일옥시)옥솔란-2-일]메틸 4-메틸벤조에이트(30mg, 0.05 mmol, 29.9%)를 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 554 [M+H]⁺.

[1378]

단계 6: MeOH 중 NH₃(g)의 용액(1mL, 7M)에 (2R,3R,4S,5R)-5-(2-아미노-6-옥소-1,6-다이하이드로-9H-퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(플루오로메틸)-2-(((4-메틸벤조일)옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-3-일 4-메틸벤조에이트(30mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 하룻밤 N₂ 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19×250mm, 10 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 6분에 5% B 내지 25% B; 파장: 254nm; RT1(분): 5.7). 분획을 수집하고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 CH₃CN 및 H₂O에 재용해시키고, 동결건조시켜 2-아미노-9-(((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온(2.4mg, 7 μmol, 13.6%))을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 318 [M+H]⁺, 97.6% 순도. HPLC에 대한 조건: (칼럼: 할로 C18, 100×4.6 mm; 이동상 A: H₂O+0.1% TFA, 이동상 B: ACN+0.1% TFA; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 8분에 0% B 내지 95% B, 10분에 95% B 내지 95% B, 10.5분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 2.45). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.30 - 6.17 (m, 2H), 5.36 - 5.06 (m, 2H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 4.64 - 4.42 (m, 2H), 3.62 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 11.4, 5.3 Hz, 1H).

[1379]

실시예 65 - **화합물 84의 합성:**
(2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(플루오로메틸)-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-올)



단계 1: THF(8mL) 중 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-2-플루오로-N-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸] 퓨린-6-아민(2.0g, 2.54 mmol)의 교반 용액에 TFA(8mL, 수중 50%)를 0℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 NaHCO₃(수성)(50mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-일] 메탄올(1.5g, 2.2 mmol, 87.7%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 674 (M+H)⁺.

단계 2: ACN(30mL) 중 [(2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-일] 메탄올(1.5g, 2.23 mmol)의 용액에 IBX(11.2g, 4.45 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 65℃에서 질소 분위기하에 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 MeCN(3×10mL)으로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 (2S,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-카르보알데하이드(1.4g, 조질물)를 백색 고체로서 얻었다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 672 (M+H)⁺.

단계 3: 1,4-다이옥산(14mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-카르보알데하이드(1.4g, 조질물) 및 HCHO(0.7mL, 수중 37%)의 교반 용액에 수성 NaOH(2.8mL, 2M)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소로 3시간 탈기시키고, 이어서 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 교반하였다. 상기 혼합물에 NaBH₄(331.0mg, 8.75 mmol)를 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 수성 NH₄Cl(200mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc(2×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)-2-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 메탄올(1.0g, 1.4 mmol, 2개 단계에서 64.1% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS

(ES, m/z): 704 (M+H)⁺.

[1385] 단계 4: 피리딘(20mL) 중 [(3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)-2-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 메탄올(1.0g, 1.42 mmol)의 교반 용액에 DMTrCl(480.0mg, 1.56 mmol)을 나누어서 0℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 질소 분위기하에 실온에서 교반하고, 0℃에서 MeOH(1mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2S,3R,4S,5R)-2-{비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시]메틸}-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-일] 메탄올(900.0mg, 0.9 mmol, 62.9%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 1006 (M+H)⁺.

[1386] 단계 5: THF(9mL) 중 [(2S,3R,4S,5R)-2-{비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시]메틸}-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-일] 메탄올(900.0mg, 0.89 mmol)의 교반 용액에 TBAF(470.0mg, 1.79 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물(100mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2S,3R,4S,5R)-2-{비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸}-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노) 퓨린-9-일)-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-올(700.0mg, 0.8 mmol, 87.7%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 892 (M+H)⁺.

[1387] 단계 6: THF(14mL)중 (2S,3R,4S,5R)-2-{비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시]메틸}-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-올(700.0mg, 0.79 mmol)에 NaH(38mg, 오일 중 60%, 1.57 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 10분 교반 후, BnBr(268.0mg, 1.57 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 교반하고, 0℃에서 포화 수성 NH₄Cl(100mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-[(2R,3S,4R,5S)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-{비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시]메틸}-3-플루오로옥솔란-2-일]-2-플루오로-N-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]퓨린-6-아민(710.0mg, 0.6 mmol, 83.19%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 1072 (M+H)⁺.

[1388] 단계 7: CH₂Cl₂(10mL) 중 9-[(2R,3S,4R,5S)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-{비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시]메틸}-3-플루오로옥솔란-2-일]-2-플루오로-N-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸] 퓨린-6-아민(700.0mg, 0.65 mmol)의 교반 용액에 CH₂Cl₂(3.5mL) 중 Cl₂CHCOOH(0.35mL)의 용액을 -78℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 질소 분위기하에 30분 동안 교반하고, 0℃에서 포화 NaHCO₃(수성)(100mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 CH₂Cl₂(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3R,4S,5R)-3-(벤질옥시)-2-[(벤질옥시)메틸]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-일] 메탄올(305.0mg, 0.4 mmol, 59.69%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 770 (M+H)⁺.

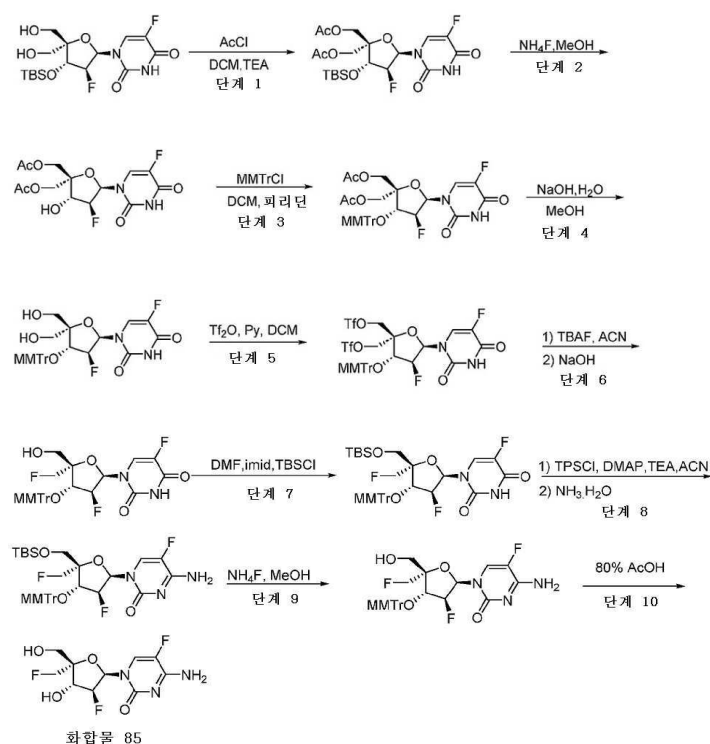
[1389] 단계 8: DCM(30mL) 중 [(2R,3R,4S,5R)-3-(벤질옥시)-2-[(벤질옥시)메틸]-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)옥솔란-2-일] 메탄올(300.0mg, 0.39 mmol)의 교반 용액에 DAST(628.0mg, 3.90 mmol)를 -78℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 수성 NaHCO₃(50mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc(2×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:2)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-3-플루오로-5-(플루오로메틸)옥솔

란-2-일]-2-플루오로-N-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸] 퓨린-6-아민(250.0mg, 0.30 mmol, 83.14%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 772 (M+H)⁺.

[1390] 단계 9: 아세톤(5mL) 중 9-[(2R,3S,4R,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-3-플루오로-5-(플루오로메틸)옥솔란-2-일]-2-플루오로-N-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸] 퓨린-6-아민(250.0mg, 0.32 mmol) 및 NH_4HCO_3 (919.0mg, 14.58 mmol)의 교반 용액에 Pd/C(345.0mg, 3.24 mmol)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 여과시키고; 여과 케이크를 MeOH(5×5mL)로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)-2-(플루오로메틸)-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-올(170.0mg, 0.3 mmol, 88.72%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 592 (M+H)⁺.

[1391] 단계 10: AcOH(4mL, 80%) 중 (2R,3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(2-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)다이페닐메틸]아미노)퓨린-9-일)-2-(플루오로메틸)-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-올(170.0mg, 0.29 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화 NaHCO_3 (수성)로 pH 7로 중화시켰다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼: SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 19×150mm, 5 μm ; 이동상 A: 물(0.1%FA), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 5.3분에 65% B 내지 90% B; 파장: 210/254nm; RT1(분): 5.3. 그 결과 (2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-4-플루오로-2-(플루오로메틸)-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-올(27.7mg, 0.1 mmol, 25.67%)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 320 (M+H)⁺. 99.5% 순도. HPLC에 대한 조건: (칼럼: Luna Omega PS C18, 30×2.1mm, 3.5 μm ; 이동상 A: 물/0.1%FA, 이동상 B: ACN/0.1%FA; 유량: 1.2000 mL/분; 구배: 1.2.00분에 5% B 내지 100% B, 0.6분에 100% B 내지 100% B, 0.2분에 100% B 내지 5% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.43). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (brs, 2H), 6.41 – 6.37 (m, 1H), 6.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.37 – 5.24 (m, 1H), 5.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.77 – 4.69 (m, 1H), 4.63 – 4.58 (m, 1H), 4.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.70 – 3.66 (m, 1H), 3.61 – 3.57 (m, 1H).

[1392] 실시예 66 - 화합물 85의 합성: 4-아미노-5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온



[1394]

- [1395] 단계 1: DCM(10mL) 중 1-[(2R,3S,4R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.0g, 2.45 mmol) 및 TEA(740.0mg, 7.34 mmol)의 교반 용액에, 아세틸 클로라이드(480.0mg, 6.12 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 2시간 동안 0℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 DCM으로 희석시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3R,4S,5R)-2-[(아세틸옥시)메틸]-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-일] mEtOAc(1.0g, 2.03 mmol, 82.93%)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 493 (M+H)⁺.
- [1396] 단계 2: MeOH(10mL) 중 [(3R,4S,5R)-2-[(아세틸옥시)메틸]-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-일] mEtOAc(1.0g, 2.03 mmol)의 교반 용액에, NH₄F(230.0mg, 6.09 mmol)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(4:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3R,4S,5R)-2-[(아세틸옥시)메틸]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-하이드록시옥솔란-2-일] mEtOAc(800.0mg, 2.12 mmol)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 379 (M+H)⁺.
- [1397] 단계 3: DCM(8mL) 중 [(3R,4S,5R)-2-[(아세틸옥시)메틸]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-하이드록시옥솔란-2-일] mEtOAc(800.0mg, 2.12 mmol) 및 피리딘(5mL, 6.35 mmol)의 교반 용액에, 1-(클로로다이페닐메틸)-4-메톡시벤젠(784.0mg, 2.54 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하고, 포화 NH₄Cl(수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(8:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3R,4S,5R)-2-[(아세틸옥시)메틸]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일] mEtOAc(1.0g, 1.54 mmol, 72.68%)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 651 (M+H)⁺.
- [1398] 단계 4: MeOH(10mL) 중 [(3R,4S,5R)-2-[(아세틸옥시)메틸]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일] mEtOAc(1.0g, 1.54 mmol)의 교반 용액에 H₂O(5mL) 중 NaOH(180.0mg, 4.61 mmol)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: C18 칼럼; 이동상 A: 물(0.1% NH₃·H₂O) 및 B: CH₃CN; 구배: 20분에 5% 내지 100% B; 254/220nm에서 UV 검출. 그 결과 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(700.0mg, 1.24 mmol, 80.39%)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, *m/z*): 567(M+H)⁺.
- [1399] 단계 5: DCM(7mL) 중 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(700.0mg, 1.24 mmol)의 교반 용액에 피리딘(293.0mg, 3.71 mmol)을 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 이것에 이어서 Tf₂O(871.0mg, 3.09 mmol)를 -30℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 추가로 2시간 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 NaHCO₃(수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-2-[(트라이플루오로메탄설포닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설포네이트(710mg, 0.84 mmol, 68.20%)를 황색 고체로서 제공하였다. (ES, *m/z*): 831 (M+H)⁺.
- [1400] 단계 6: ACN(7mL) 중 [(3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-2-[(트라이플루오로메탄설포닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설포네이트(700.0mg, 0.84 mmol)의 용액에 TBAF(331.0mg, 1.26 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위

기하에 12시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 수성 NaOH(1M, 20mL, 20.00 mmol)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 NH₄Cl(수성)의 첨가에 의해 반응 중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(플루오로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(405.0mg, 0.84 mmol, 83.49%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 569 (M+H)⁺.

[1401]

단계 7: DMF(4mL) 중 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(플루오로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(400.0mg, 0.70 mmol) 및 이미다졸(144.0mg, 2.11 mmol)의 교반 용액에, *t*-부틸다이메틸클로로실란(117.0mg, 0.77 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하고, EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: C18 칼럼; 이동상 A: 물(0.1% NH₃·H₂O 함유) 및 B: CH₃CN; 구배: 20분에 10% 내지 100% B; 254/220nm에서 UV 검출. 그 결과 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-5-(플루오로메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(380.0mg, 0.70 mmol, 79.10%)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, *m/z*): 683 (M+H)⁺.

[1402]

단계 8: ACN(4mL) 중 1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(플루오로메틸)-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(380.0mg, 0.70 mmol)의 용액에 DMAP(172.0mg, 1.40 mmol) 및 TEA(213.0mg, 2.11 mmol)를 첨가하였다. 이것에 이어서 2,4,6-트리스(프로판-2-일) 벤젠-1-설포닐 클로라이드(425.0mg, 1.40 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물에 NH₃·H₂O(2mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(PE/EtOAc = 5:1)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(플루오로메틸)-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(200.0mg, 0.29 mmol, 52.73%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 682 (M+H)⁺.

[1403]

단계 9: MeOH(2mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-5-(플루오로메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(200.0mg, 0.29 mmol)의 교반 용액에, NH₄F(33.0mg, 0.88 mmol)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: C18 칼럼; 이동상 A: 물(0.1% NH₃·H₂O) 및 B: CH₃CN; 구배: 10분에 10% 내지 100% B; 254/220nm에서 UV 검출. 그 결과 4-아미노-5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(플루오로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(100.0mg, 0.18 mmol, 60.07%)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, *m/z*): 568 (M+H)⁺.

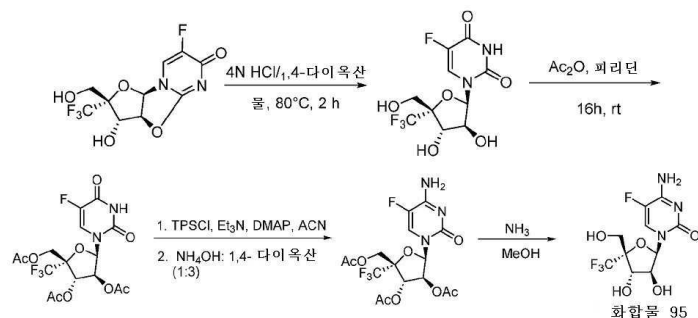
[1404]

단계 10: AcOH(1mL) 중 4-아미노-5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(플루오로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(100.0mg, 0.18 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다, 이어서 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 19*250mm, 10 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 6분에 5% B 내지 18% B; 파장: 254nm; RT1(분): 4.87. 그 결과 4-아미노-5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(34.0mg, 0.12 mmol, 40.84%)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, *m/z*): 296 (M+H)⁺. 95.0% 순도. HPLC에 대한 조건: (칼럼: Atlantis T3 3 μm 4.6*100mm; 이동상 A: 물/0.05%TFA, 이동상 B: ACN/0.05% TFA; 유량: 1.2000 mL/분; 구배: 8.00분에 5% B 내지 95% B, 2.00분에 5% B 내지 95% B, 0.50분에 90% B 내지 10% B; 파장: 254nm; RT1(분): 2.22). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 - 8.00 (m, 3H), 6.22 - 6.17 (m, 2H), 5.09 (d, *J* = 53.2 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H),

4.42 - 4.40 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H).

[1405]

실시예 67 - 화합물 95의 합성: 4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온



[1406]

[1407]

단계 1: 0°C에서 1,4 다이옥산 중 4N HCl(2.0mL) 및 H₂O(2.0mL)의 혼합물에 (2R,3S,3aS,9aR)-7-플루오로-3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-(트라이플루오로메틸)-2,3,3a,9a-테트라하이드로-6H-퓨로[2',3':4,5] 옥사졸로[3,2-a] 피리미딘-6-온(0.4g, 1.28 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 80°C에서 2시간 동안 가열하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 DCM 중 5% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.28g, 66.2%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 331.1 (M+H).

[1408]

단계 2: 피리딘(10mL) 중 1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.28g, 0.848 mmol)의 교반 용액에 아세트산 무수물(0.4mL, 4.24 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 16시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 희석시키고, 수성 중탄산나트륨 및 염수(10mL)의 용액으로 세척하였다. Na₂SO₄ 위에서 건조 후, 이 용액을 농축시키고, 얻어진 잔사를 n-헥산 중 20% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.22g, 56%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 454.9 (M-H).

[1409]

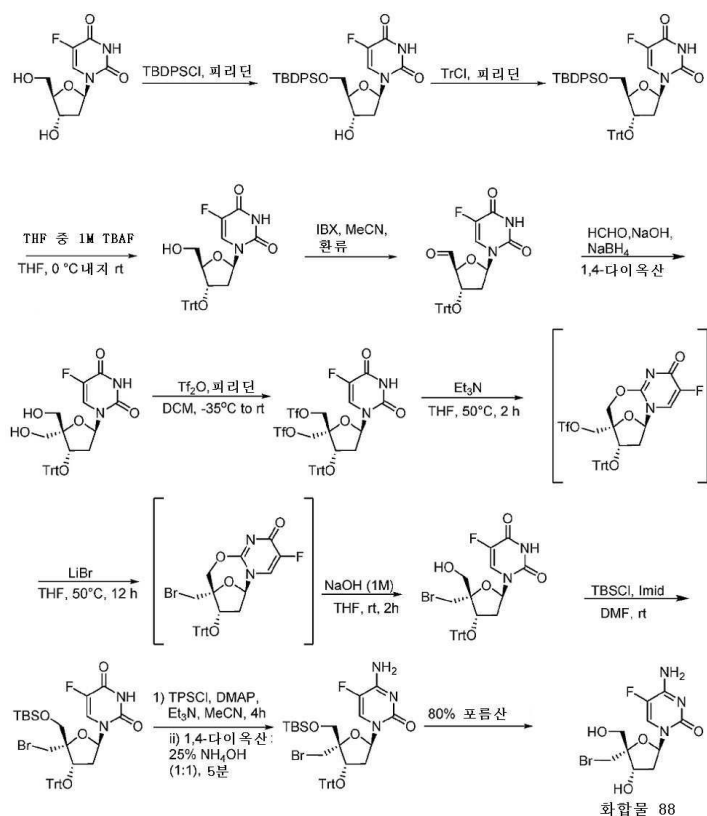
단계 3: 아세트나이트릴(5mL) 중 (2R,3S,4S,5R)-2-(아세톡시메틸)-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-3,4-다이일 다이아세테이트(0.15g, 0.328 mmol)의 교반 용액에 TEA(0.18mL, 1.312 mmol), DMAP(0.08g, 0.656 mmol), 이어서 TPSCl(0.19g, 0.657 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반 후, 상기 반응 혼합물에 NH₄OH:1,4-다이옥산(0.6mL)을 첨가하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 100% EtOAc를 용리액으로서 사용하는 분취 TLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.12g, 80%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 456.1 (M+H).

[1410]

단계 4: MeOH(0.3mL) 중 (2R,3S,4S,5R)-2-(아세톡시메틸)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-(트라이플루오로메틸) 테트라하이드로퓨란-3,4-다이일 다이아세테이트(0.08g, 0.175 mmol)의 교반 용액에 MeOH 중 7N NH₃(2mL)를 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 아래 조건; 이동상: A= 수중 0.02% NH₄OH, B= CH₃CN, 칼럼: waters X BRIDGE (250mm×20.0mm), 5.0 μm, 유량: 15.0 mL/분, 구배 프로그램: 시간/% B:0/5, 2/10, 8/30)에 따라 분취 HPLC에 의해 정제시켜, 목적하는 생성물(0.025g, 43%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 330.05 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.56 (br s, 1H), 6.22 (dd, *J* = 1.9, 5.7 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.68 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 2H).

[1411]

실시예 68 - 화합물 88의 합성: 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(브로모메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온



[1412]

[1413]

단계 1: 피리딘(400mL) 중 5-플루오로-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(20.0g, 81.238mmol)의 용액에 TBDPSCI(23.44mL, 85.299mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 증발시키고, 얻어진 잔사를 EtOAc와 물 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시키고, 조질의 생성물을 n-헥산 중 40% EtOAc로 용리시킴으로써 콤비플래시 칼럼에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(30g, 76.20%)을 회백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, *m/z*): 484.80 (M+H⁺).

[1414]

단계 2: DCM(10mL) 중 1-((2R,4S,5R)-5-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-4-하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.5g, 1.031mmol)의 교반 용액에 콜리딘(0.14mL, 1.13 mmol), AgNO₃(0.19g, 1.134mmol)에 이어서 트리틸 클로라이드(0.31g, 1.13mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 증발시키고, 얻어진 잔사를 EtOAc와 물 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시키고, 조질의 생성물을 n-헥산 중 30% EtOAc로 용리시킴으로써 콤비플래시 칼럼에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.7g, 93.40%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 724.80 (M-1).

[1415]

단계 3: THF(4mL) 중 1-((2R,4S,5R)-5-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-4-(트리틸옥시)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(200mg, 0.275mmol)의 교반 용액에 TBAF(1.1mL, 1.10 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였으며, 이때 TLC 및 LCMS는 완전한 반응을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 EtOAc(50mL)와 물 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시키고, 조질의 생성물을 n-헥산 중 55% EtOAc로 용리시킴으로써 12g 칼럼을 사용하는 콤비플래시에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(60mg, 44.66%)을 회백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, *m/z*): 486.75 (M-1).

[1416]

단계 4 및 5: ACN(50.0mL) 중 5-플루오로-1-((2R,4S,5R)-5-(하이드록시메틸)-4-(트리틸옥시)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(2.7g, 5.53 mmol)의 용액에 IBX(1.85g, 6.63 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응물을 85°C에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 농축시켜 조질의 알데하이드 물질을 제공하였다. 알데하이드를 1,4-다이옥산(50mL)에 용해시키고, 포름알데하이드(2.7mL)에 이어서 2N NaOH(5.4mL)로 실온에서 처리하였다. 이 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0°C로

냉각시키고, NaBH_4 (0.84g, 22.11mmol)로 처리하였다. 이어서 이 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 고진공하에 증발시켜 목적하는 조질의 화합물을 제공하였다. 조질의 생성물을 DCM 중 5% MeOH로 용리시키는 콤비플래시에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(1.4g, 48.85%)을 회백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 517.20 (M-1).

[1417] 단계 6: DCM(2mL) 중 1-((2R,4S)-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-(트리틸옥시)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온트라이플루오로메틸) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.1g, 0.175 mmol)의 교반 용액에 피리딘(0.31mL, 3.85 mmol)에 이어서 Tf_2O (0.15mL, 0.848mmol)를 -30°C 에서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 빙랭수를 첨가하고, 이 혼합물을 DCM으로 2회 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시키고, 조질의 물질을 n-헥산 중 35% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 칼럼에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.16g, 53.09%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 780.95 (M-1).

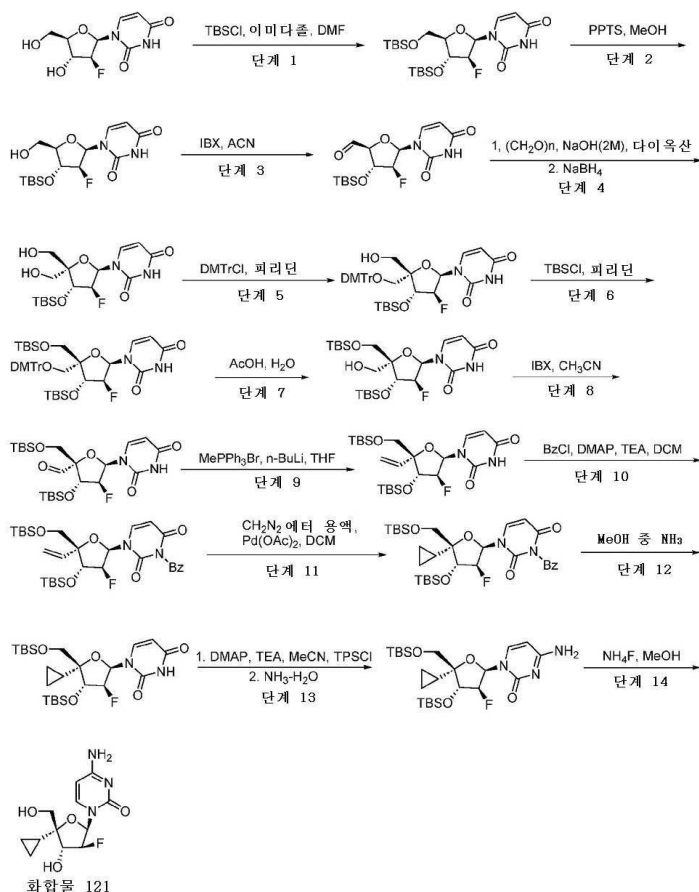
[1418] 단계 7, 8 및 9: THF(4mL) 중 ((3S,5R)-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-3-(트리틸옥시)테트라하이드로퓨란-2,2-다이일)비스(메틸렌) 비스(트라이플루오로메탄설포네이트)(150mg, 0.19 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.26mL, 1.916mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응물을 50°C 에서 3시간 동안 교반하고, 0°C 로 냉각시키고, LiBr(49mg, 0.573mmol)로 처리하였다. 이 반응물을 50°C 에서 12시간 동안 교반하고, 0°C 로 냉각시키고, 1N NaOH(0.57 mL, 0.573mmol)를 서서히 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반 후 이 반응 혼합물을 빙랭수와 DCM 각각 20mL 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시켜, 목적하는 생성물(110mg, 조질물)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 579.00 (M-1).

[1419] 단계 10: DMF(12mL) 중 1-((2R,4S,5R)-5-(브로모메틸)-5-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-(트리틸옥시)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.6g, 1.03 mmol)의 교반 용액에 이미다졸(0.35g, 5.15 mmol), TBSCl(0.46g, 3.095 mmol)에 이어서 질산은(0.35g, 2.062 mmol)을 0°C 에서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 빙랭수로 반응중지시키고, 이어서 EtOAc와 물(각각 20mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시키고, 조질의 생성물을 n-헥산 중 45% EtOAc로 용리시킴으로써 콤비플래시 칼럼에 의해 정제시켜 생성물(0.42g, 58.55%)을 담황색의 점착성으로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 695.10 (M+1).

[1420] 단계 11 및 12: ACN(2mL) 중 1-((2R,4S,5R)-5-(브로모메틸)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-(트리틸옥시)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(50mg, 0.071 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.03mL, 0.29 mmol) 및 DMAP(17mg, 0.143 mmol), 이어서 TPSCl(43mg, 0.143 mmol)을 0°C 에서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 트라이아졸(19mg, 0.287 mmol)로 처리하였다. 추가로 2시간 동안 교반 후, 상기 반응 혼합물에 NH_4OH :1,4-다이옥산(0.5mL)을 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 빙랭수로 반응중지시키고, 이어서 EtOAc(20mL)와 물(5mL)에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성 층을 EtOAc($2 \times 10\text{mL}$)로 세척하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 유기층을 감압하에 농축시켜 목적하는 조질의 화합물을 제공하였다. 조질의 화합물을 n-헥산 중 100% EtOAc로 용리시키는 분취 TLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(20mg, 40.54%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 694.20 (M+1).

[1421] 단계 13: DCM(3mL) 중 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(브로모메틸)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-(트리틸옥시)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온(150mg, 0.215 mmol)의 교반 용액을 80% 포름산(0.4mL)으로 0°C 에서 처리하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 아래의 조건: 이동상: A: 수중 0.02% NH_4OH ; B: MeCN; 칼럼: X SELECT (250mm $\times$ 20.0mm), 5.0 μ ; 유량: 15mL/분; 구배 프로그램: 시간/% B: 0/5,2/10,8/30에 따라서 분취-HPLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(9mg, 12.17%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 338.0 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.47 (m, 2H), 6.22 - 6.17 (m, 1H), 5.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.35 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 2.28 - 2.15 (m, 2H).

[1422] 실시예 69 - 화합물 121의 합성: 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-사이클로프로필-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온



[1424]

[1425]

단계 1: DMF(100mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(10g, 40.49 mmol)의 교반 용액에 이미다졸(13.8g, 202.45 mmol) 및 TBSCl(18.3g, 121.47 mmol)을 실온에서 N₂ 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 N₂ 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고, EtOAc(3×300mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물(22g, 조질물)을 제공하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 475 [M+H]⁺.

[1426]

단계 2: MeOH(300mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(22g, 46.32 mmol)의 교반 용액에 PPTS(34.9g, 138.96 mmol)를 실온에서 N₂ 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 50℃에서 N₂ 분위기하에 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시키고 물로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(11.8g, 조질물)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 361 [M+H]⁺.

[1427]

단계 3: ACN(100mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(11.8g, 32.69 mmol)의 교반 용액에 IBX(27.3g, 98.07 mmol)를 실온에서 N₂ 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 N₂ 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 여과시키고; 여과 케이크를 ACN으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 (2S,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-플루오로옥솔란-2-카브알데하이드(10.2g, 조질물)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 359 [M+H]⁺.

[1428]

단계 4: 다이옥산(100mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-플루오로옥솔란-2-카브알데하이드(10.2g, 28.41 mmol) 및 파라포름알데하이드(4.3g, 142.05 mmol)의 교

반 용액에 물(10mL) 중 NaOH(2.3g, 56.82 mmol)를 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 NaBH₄(3.2g, 85.23 mmol)를 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 포화 NH₄Cl(수성)로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.2g, 13.3 mmol, 46.8%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 391 [M+H]⁺.

[1429] 단계 5: 피리딘(50mL) 중 1-[(2R,3S,4R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(3g, 7.67 mmol)의 교반 용액에 DMTrCl(3.9g, 11.51 mmol)을 0℃에서 N₂ 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N₂ 분위기하에 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 693 [M+H]⁺.

[1430] 단계 6: 상기 혼합물에 TBSCl(3.4g, 22.56 mmol)을 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 추가로 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시}메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-플루오로옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(2.2g, 2.73 mmol, 36.1%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS-PH (ES, *m/z*): 807 [M+H]⁺.

[1431] 단계 7: AcOH(16mL) 및 물(4mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시}메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-플루오로옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(2.2g, 2.73 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.2g, 2.38 mmol, 87.2%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 505 [M+H]⁺.

[1432] 단계 8: ACN(15mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(820mg, 1.62 mmol)의 교반 용액에 IBX(1.3g, 4.86 mmol)를 실온에서 N₂ 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 N₂ 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 여과시키고; 여과 케이크를 ACN으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-플루오로옥솔란-2-카브알데하이드(680mg, 1.35 mmol, 83.3%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 503 [M+H]⁺.

[1433] 단계 9: THF(30mL) 중 브로모(메틸)트라이페닐-람다5-포스페이트(3.2g, 9.06 mmol)의 교반 혼합물에 *n*-BuLi(3mL, 7.55 mmol, THF 중 2.5M)를 -78℃에서 N₂ 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N₂ 분위기하에 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 THF(10mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-(2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-4-플루오로옥솔란-2-카브알데하이드(760mg, 1.51 mmol)를 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 15시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 얼음물로 0℃에서 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH 10:1)에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-에텐일-3-플루오로옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(600mg, 1.19 mmol, 79.3%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 501 [M+H]⁺.

[1434] 단계 10: DCM(10mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-에텐일-3-플루오로옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(590mg, 1.18 mmol) 및 DMAP(143mg, 1.18 mmol)의 교반 용액에 TEA(357mg, 3.54 mmol) 및 벤조일 클로라이드(248mg, 1.77 mmol)를 실온에서 적가방식으로

로 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N₂ 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(3×50mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH 20:1)에 의해 정제시켜 3-벤조일-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에텐일-3-플루오로옥솔란-2-일] 피리미딘-2,4-다이온(500mg, 0.83 mmol, 70.2%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 605 [M+H]⁺.

[1435] 단계 11: DCM(10mL) 중 3-벤조일-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에텐일-3-플루오로옥솔란-2-일]피리미딘-2,4-다이온(500mg, 0.83 mmol)의 교반 용액에 Pd(OAc)₂(18mg, 0.08 mmol)를 실온에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 상기 혼합물에 CH₂N₂ 에터 용액(100mL)을 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 DCM으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(EtOAc/석유 에터 5:1)에 의해 정제시켜 3-벤조일-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필-3-플루오로옥솔란-2-일] 피리미딘-2,4-다이온(310mg, 0.5 mmol, 60.6%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 619 [M+H]⁺.

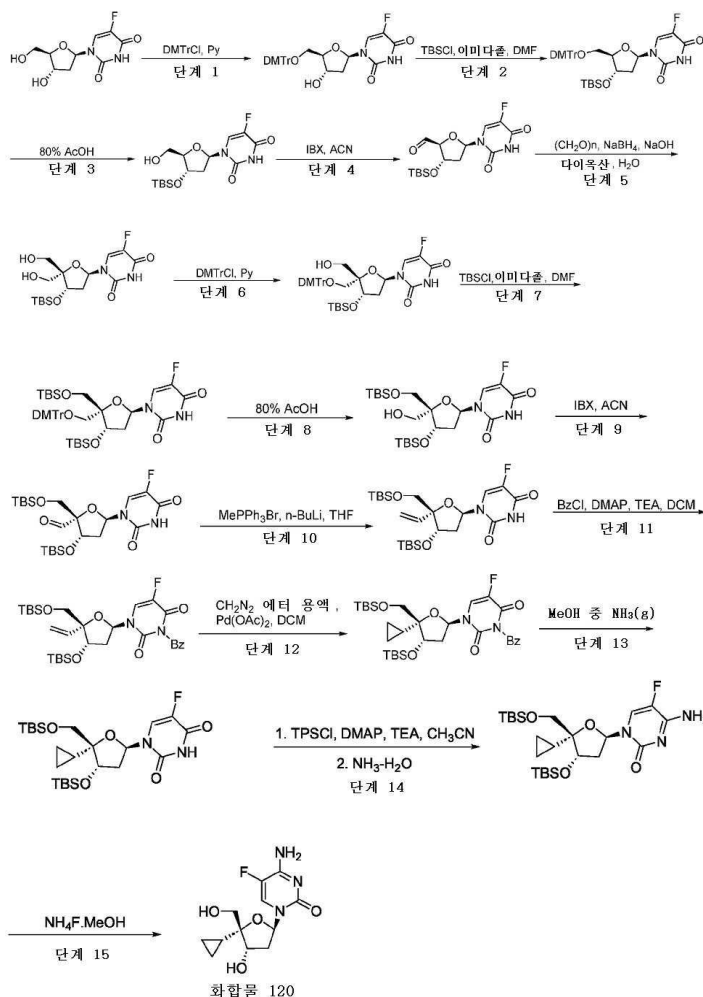
[1436] 단계 12: MeOH 중 NH₃(g) 용액(6mL, 7M)에, 3-벤조일-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필-3-플루오로옥솔란-2-일] 피리미딘-2,4-다이온(310mg, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 N₂ 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH 20:1)에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필-3-플루오로옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(240mg, 0.47 mmol, 93.1%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 515 [M+H]⁺.

[1437] 단계 13: ACN(5mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필-3-플루오로옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(220mg, 0.43 mmol)의 교반 용액에 DMAP(104mg, 0.86 mmol) 및 TEA(86mg, 0.86 mmol)를 실온에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N₂ 분위기하에 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 TPSCl(258mg, 0.86 mmol)을 나누어서 첨가하고, 실온에서 추가로 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 진한 수산화암모늄(2mL)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH 10:1)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필-3-플루오로옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(220mg, 0.43 mmol, 100%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 514 [M+H]⁺.

[1438] 단계 14: MeOH(6mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필-3-플루오로옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(220mg, 0.43 mmol)의 교반 용액에 NH₄F(475mg, 12.9 mmol)를 실온에서 N₂ 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 N₂ 분위기하에 48시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 여과시키고; 여과 케이크를 MeOH로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 19×150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 6분에 50% B 내지 70% B, 파장: 254/210nm; RT1(분): 6.35). 분획을 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH₃CN 및 H₂O에 재용해시키고, 이어서 동결건조시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-사이클로프로필-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(42.4mg, 0.15 mmol, 34.7%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 286 [M+H]⁺, 96.3% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack Scepter C18, 33×3.0mm, 2.7μm; 이동상 A: 물/5mM NH₄HCO₃, 이동상 B: ACN; 유량: 1.50 mL/분; 구배: 1.2분에 10% B 내지 95% B, 0.60분에 95% B 내지 95% B, 0.02분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 2.828). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 28.5 Hz, 2H), 6.10 (dd, *J* = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.11 (dt,

$J = 54.3, 5.6$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 22.0, 5.7$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 1.02 (tt, $J = 8.5, 5.6$ Hz, 1H), 0.46 – 0.38 (m, 1H), 0.37 – 0.28 (m, 1H), 0.24 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H).

[1439] **실시예 70 - 화합물 120의 합성: 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-5-사이클로프로필-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온**



[1441]

[1442] 단계 1: 피리딘(200mL) 중 플록슈리딘(20g, 81.23 mmol)의 용액에 DMTrCl(27.5g, 81.21 mmol)을 N_2 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고, 포화 NH_4Cl (수성)로 0℃에서 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×300mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 1-[(2R,4S,5R)-5-{비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시}메틸]-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(43.8g, 조질물)을 황색 고체로서 얻었다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 549 $[M+H]^+$.

[1443]

단계 2: DMF(450mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-{비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시}메틸]-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(43.8g, 79.81 mmol)의 용액을 이미다졸(16.3g, 239.5 mmol)로 0℃에서 N_2 분위기하에 5분 동안 처리하고 나서 TBSCl(18g, 119.8 mmol)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 얼음물로 0℃에서 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×800mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 1-[(2R,4S,5R)-5-{비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시}메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(49g, 조질물)을 황색 고체로서 얻었다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS-PH (ES, m/z): 663 $[M+H]^+$.

[1444]

단계 3: 물(100mL) 및 AcOH(400mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-5-{비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시}메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(49g, 73.91 mmol)의 용액을 실온에서 하

룻밤 N_2 분위기하에 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 포화 $NaHCO_3$ (수성)로 pH 7로 중화시켰다. 얻어진 혼합물을 $EtOAc(3 \times 500mL)$ 로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 ($EtOAc$ /석유 에터 5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(17.2g, 47.71 mmol, 64.6%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 361 $[M+H]^+$.

[1445] 단계 4: $ACN(200mL)$ 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(17.2g, 47.71 mmol)의 용액에 IBX(26.7g, 95.42 mmol)를 실온에서 N_2 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 $60^\circ C$ 에서 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 여과시키고; 여과 케이크를 ACN 으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 (2S,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(5-플루오로-2-옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(16.8g, 조질물)를 황색 고체로서 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 359 $[M+H]^+$.

[1446] 단계 5: 1,4-다이옥산(160mL) 중 (2S,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(16.8g, 44.8 mmol)의 용액을 물(32mL) 중 파라포름알데하이드(13.1g, 436.92 mmol) 및 $NaOH(2.62g, 64 mmol)$ 로 처리하였다. 이 반응물을 실온에서 N_2 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_4(3.43g, 89.31 mmol)$ 를 $0^\circ C$ 에서 5분에 걸쳐서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 $0^\circ C$ 에서 포화 NH_4Cl (수성)로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 $EtOAc(3 \times 300mL)$ 로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 ($EtOAc$ /석유 에터 1/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.52g, 14.12 mmol, 31.5%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 391 $[M+H]^+$.

[1447] 단계 6: 피리딘(50mL) 중 1-[(2R,4S)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.52g, 14.12 mmol)의 교반 용액에 $DMTrCl(5.72g, 16.93 mmol)$ 을 $0^\circ C$ 에서 N_2 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고, $0^\circ C$ 에서 포화 NH_4Cl (수성)로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 $EtOAc(3 \times 150mL)$ 로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켜 1-[(2R,4S,5S)-5-[[비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시]메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(10.8g, 15.64 mmol, 99.7%)을 황색 고체로서 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS-PH (ES, m/z): 693 $[M+H]^+$.

[1448] 단계 7: $DMF(100mL)$ 중 이미다졸(3.22g, 46.83 mmol) 및 1-[(2R,4S,5S)-5-[[비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시]메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(10.8g, 15.64 mmol)의 교반 용액에 $TBSCl(3.54g, 23.42 mmol)$ 을 $0^\circ C$ 에서 N_2 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N_2 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 $0^\circ C$ 에서 얼음물로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 $EtOAc(3 \times 200mL)$ 로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 1-[(2R,4S,5R)-5-[[비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시]메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(13.2g, 조질물)을 황색 고체로서 얻었다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 807 $[M+H]^+$.

[1449] 단계 8: 물(26mL) 및 $AcOH(104mL)$ 중 1-[(2R,4S,5R)-5-[[비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시]메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸} 옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(13.2g, 16.14 mmol)의 용액을 실온에서 N_2 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 포화

NaHCO₃(수성)로 pH 7로 중화시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 (EtOAc/석유 에터 1/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(5g, 9.91 mmol, 61.5%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 505 [M+H]⁺.

[1450] 단계 9: ACN(50mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(5g, 9.91 mmol)의 교반 용액에 IBX(8.33g, 29.72 mmol)를 실온에서 N₂ 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 N₂ 분위기하에 3시간 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 여과시키고; 여과 케이크를 ACN으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 (2R,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(5g, 조질물)를 황색 고체로서 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 503 [M+H]⁺.

[1451] 단계 10: THF(40mL) 중 메틸트라이페닐포스포라늄 브로마이드(3.91g, 10.92 mmol)의 용액을 n-BuLi(4mL, 10.92 mmol, hexan 중 2.5M)로 0℃에서 N₂ 분위기하에 5분 동안 처리하고 나서 THF(50mL) 중 (2R,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(5g, 9.92 mmol)를 0℃에서 N₂ 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 N₂ 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 얼음물로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 (EtOAc/석유 에터5/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에틸옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(2g, 3.99 mmol, 40.2%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 501 [M+H]⁺.

[1452] 단계 11: DCM(20mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에틸옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(2g, 3.99 mmol)의 교반 용액에 TEA(1.2g, 11.73 mmol), DMAP(1.5g, 11.73 mmol) 및 벤조일 클로라이드(842mg, 5.87 mmol)를 0℃에서 N₂ 분위기하에 차례로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 N₂ 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(3×100mL)으로 희석시켰다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 (EtOAc/석유 에터10/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 3-벤조일-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에틸옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2,4-다이온(700mg, 1.16 mmol, 28.9%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 605 [M+H]⁺.

[1453] 단계 12: DCM(20mL) 중 3-벤조일-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에틸옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2,4-다이온(700mg, 1.16 mmol)의 교반 용액에 Pd(OAc)₂(26mg, 0.11 mmol)를 실온에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 상기 혼합물에 CH₂N₂ 에터 용액(20mL)을 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 DCM으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(EtOAc/석유 에터5/1)에 의해 정제시켜 3-벤조일-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2,4-다이온(540mg, 0.87 mmol, 75.4%)을 황색 고체로서 제공하였다. (ES, *m/z*): 619 [M+H]⁺.

[1454] 단계 13: MeOH 중 NH₃(g)의 용액(10mL, 7M)에, 3-벤조일-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-

{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-사이클로프로필옥술란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2,4-다이온(540mg, 0.87 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH 15/1)에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-사이클로프로필옥술란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(340mg, 0.66 mmol, 77.1%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 515 [M+H]⁺.

[1455]

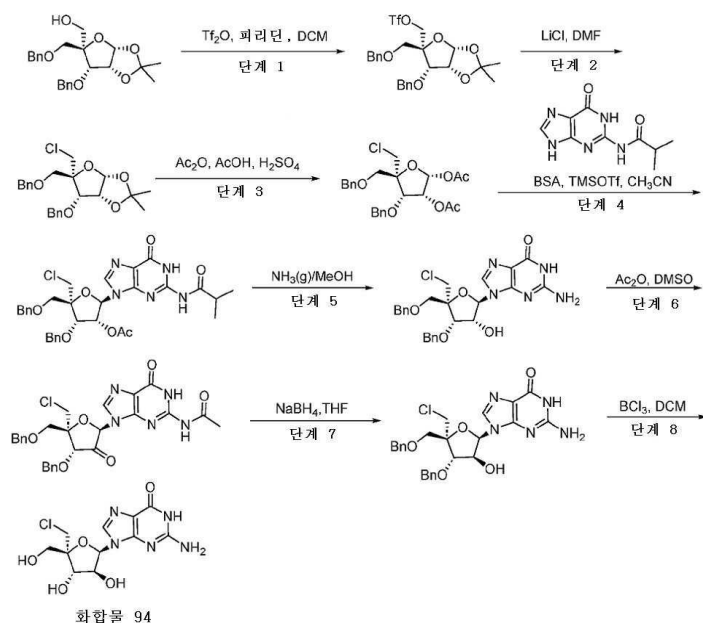
단계 14: ACN(10mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-사이클로프로필옥술란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(320mg, 0.66 mmol), DMAP(152mg, 1.32 mmol) 및 TEA(189mg, 1.85 mmol)의 교반 혼합물에 TPSCI(377mg, 1.32 mmol)을 실온에서 N₂ 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서 진한 수산화암모늄(5mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH 8/1)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-사이클로프로필옥술란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(300mg, 0.58 mmol, 93.9%)을 희백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 514 [M+H]⁺.

[1456]

단계 15: MeOH(14mL) 중 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-5-사이클로프로필옥술란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(300mg, 0.58 mmol)의 교반 혼합물에 NH₄F(649mg, 17.4 mmol)를 실온에서 N₂ 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH = 8:1)에 의해 정제시켜 조질의 생성물. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: Xselect CSH C18 OBD 칼럼 30*150 mm 5μm, n; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분에 2% B 내지 15% B, 파장: 220nm; RT1(분): 7.63). 분획을 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH₃CN 및 H₂O에 재용해시키고, 이어서 동결건조시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-5-사이클로프로필-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥술란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(14.5mg, 0.05 mmol, 8.4%)을 희백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 286 [M+H]⁺, 96.2% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: 할로 C18, 100*4.6mm, 2.7μm; 이동상 A: H₂O+0.1% TFA, 이동상 B: ACN+0.1% TFA; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 8.00분에 0% B 내지 95% B, 2.00분에 95% B 내지 95% B, 0.50분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254nm; RT1(분): 2.85). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 93.1 Hz, 2H), 5.86 (ddd, *J* = 6.4, 4.2, 1.9 Hz, 1H), 5.33 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.63 - 3.43 (m, 2H), 2.28 - 1.99 (m, 2H), 0.89 (td, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 0.45 - 0.35 (m, 1H), 0.26 (q, *J* = 6.0, 5.5 Hz, 2H), 0.18 - 0.08 (m, 1H).

[1457]

실시예 71 - 화합물 94의 합성: 2-아미노-9-[(2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥술란-2-일]-1H-퓨린-6-온



[1458]

[1459]

단계 1: DCM(150mL) 중 [(3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-2,2-다이메틸-다이하이드로-3aH-퓨로[2,3-d] [1,3] 다이옥솔-5-일] 메탄올(8g, 19.91 mmol) 및 피리딘(6.3g, 79.87 mmol)의 교반 용액에 TiF_2O (7.3g, 25.88 mmol)를 -35°C 에서 N_2 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 0°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc($3 \times 300\text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/석유 에터(3/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3aR,5S,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-2,2-다이메틸-다이하이드로-3aH-퓨로[2,3-d] [1,3] 다이옥솔-5-일]메틸 트라이플루오로메탄설포네이트(10.4g, 19.51 mmol, 97.8%)를 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 550 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

[1460]

단계 2: DMF(100mL) 중 [(3aR,5S,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-2,2-다이메틸-다이하이드로-3aH-퓨로[2,3-d] [1,3] 다이옥솔-5-일]메틸 트라이플루오로메탄설포네이트(10.4g, 19.51 mmol)의 교반 혼합물에 LiCl(8.3g, 197.62 mmol)을 실온에서 N_2 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc($3 \times 300\text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc/석유 에터(3/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: C18 칼럼; 이동상, 물 및 ACN, 20분에 5% 내지 100% 구배; 254nm에서 UV 검출. 이는 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-2,2-다이메틸-다이하이드로-3aH-퓨로[2,3-d] [1,3] 다이옥솔(5.1g, 12.21 mmol, 62.4%)을 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 436/438 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

[1461]

단계 3: AcOH(60mL) 중 (3aR,5R,6S,6aR)-6-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-2,2-다이메틸-다이하이드로-3aH-퓨로[2,3-d] [1,3] 다이옥솔(5.1g, 12.21 mmol)의 교반 혼합물에 Ac_2O (17.4g, 170.78 mmol) 및 진한 H_2SO_4 (1mL)를 0°C 에서 N_2 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시키고, 얼음물로 반응중지시켰다. 잔사를 포화 NaHCO_3 (수성)로 pH 8로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc($3 \times 200\text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(2/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3R,4S,5R)-2-(아세틸옥시)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-3-일 아세테이트(4.4g, 9.51 mmol, 78.1%)를 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 480/482 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

[1462]

단계 4: ACN(30mL) 중 2-메틸-N-(6-옥소-1,9-다이하이드로퓨린-2-일) 프로판아마이드(1.7g, 7.71 mmol)의 교반

용액에 (E)-(트라이메틸실릴 N-(트라이메틸실릴) 에탄이미데이트)(4.2g, 20.52 mmol)를 실온에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 ACN(10mL) 중 TMSOTf(1.8g, 8.2 mmol) 및 (2R,3R,4S,5R)-2-(아세틸옥시)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)옥솔란-3-일 아세테이트(2.4g, 5.21 mmol)를 질소하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고, EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(10/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 ((2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-2-(2-아이소부티라미도-6-옥소-1,6-다이하이드로-9H-퓨린-9-일)테트라하이드로퓨란-3-일 아세테이트(2.9g, 4.62 mmol, 89.2%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 624/626 [M+H]⁺.

[1463] 단계 5: MeOH 중 NH₃(g)의 용액(15mL, 2M)에 (2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-((벤질옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-2-(2-아이소부티라미도-6-옥소-1,6-다이하이드로-9H-퓨린-9-일)테트라하이드로퓨란-3-일 아세테이트(1.2g, 1.91 mmol)를 실온에서 첨가하고, 15시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(10/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-아미노-9-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-1H-퓨린-6-온(860mg, 1.72 mmol, 88.4%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 512/514 [M+H]⁺.

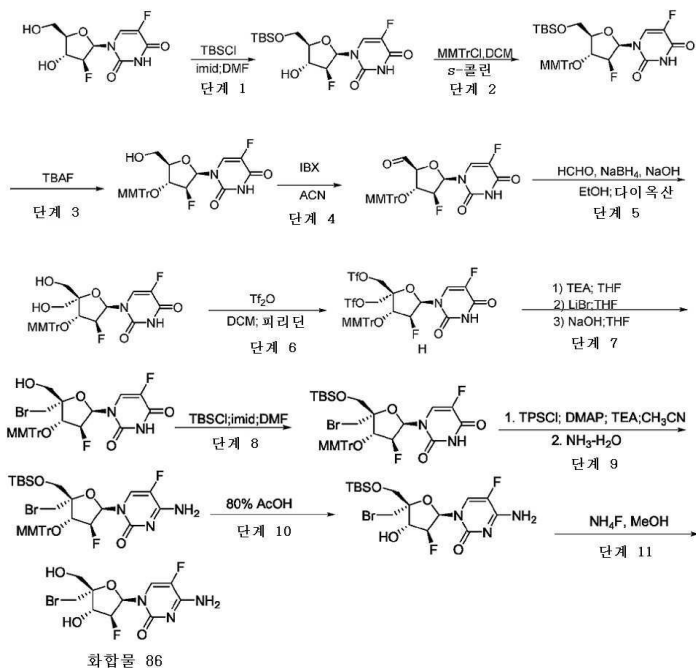
[1464] 단계 6: DMSO(24mL) 중 2-아미노-9-[(2R,3R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-1H-퓨린-6-온(860mg, 1.72 mmol)의 교반 혼합물에 Ac₂O(17mL)를 실온에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 포화 NH₄Cl(수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH=10/1)에 의해 정제시켜 N-{9-[(2R,4R,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-옥소옥솔란-2-일]-6-옥소-1H-퓨린-2-일} 아세트아마이드(490mg, 0.91 mmol, 52.2%)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 552/554 [M+H]⁺.

[1465] 단계 7: THF(25mL) 중 N-{9-[(2R,4R,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-옥소옥솔란-2-일]-6-옥소-1H-퓨린-2-일} 아세트아마이드(490mg, 0.91 mmol)의 교반 용액에 NaBH₄(168mg, 4.42 mmol)를 N₂ 분위기하에 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 포화 NH₄Cl(수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM: MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 300mg의 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-카이럴-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: SunFire Prep C18 OBD 칼럼, 19*150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 6.34분에 40% B 내지 60% B, 파장: 254/210nm; RT1(분): 6). 분획을 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH₃CN 및 H₂O에 재용해시키고, 이어서 동결건조시켜 2-아미노-9-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-1H-퓨린-6-온(45mg, 0.09 mmol, 9.9%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 512/514 [M+H]⁺.

[1466] 단계 8: DCM(30mL) 중 2-아미노-9-[(2R,3S,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-[(벤질옥시)메틸]-5-(클로로메틸)-3-하이드록시옥솔란-2-일]-1H-퓨린-6-온(60mg, 0.12 mmol)의 교반 용액에 BCl₃(1.8mL, 1.82 mmol, 헥산 중 1M)를 -78℃에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 MeOH/TEA = 2:1의 용액에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시키고, 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: XBridge Prep 페닐 OBD 칼럼, 19*250mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 7분에 3% B 내지 9% B, 파장: 254/210nm; RT1(분): 6.35). 분획을 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH₃CN 및 H₂O에 재용해시키고, 하룻밤 동결건조시켜 2-아미노-9-[(2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-3,4-다이하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-1H-퓨린-6-온(23.6mg, 0.07 mmol, 60.2%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 332/334 [M+H]⁺, 99.1% 순

도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: 할로 C18, 100*4.6mm, 2.7 μ m; 이동상 A: H₂O+0.1% TFA, 이동상 B: ACN+0.1% TFA; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 8.00분에 0% B 내지 95% B, 2.00분에 95% B 내지 95% B, 0.50분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254nm; RT(분): 2.51). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (s, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.59 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 2H).

[1467] 실시예 72 - 화합물 86의 합성: 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(브로모메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온



[1468]

[1469] 단계 1: 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(20.0g, 75.70 mmol)의 용액에, 이미드(12.8g, 189.26 mmol)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 이것에 이어서 TBSCl(22.8g, 151.41 mmol)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하고, 0℃에서 얼음물(400mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(15.0g, 39.63 mmol, 52.36%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS-PH (ES, *m/z*): 379 (M+H)⁺.

[1470] 단계 2: DCM(150mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(15.0g, 39.63 mmol)의 용액에, 2,4,6-트라이메틸피리딘(14.4g, 118.90 mmol)을 질소 분위기하에 첨가하였다. 이것에 이어서 1-(클로로다이페닐메틸)-4-메톡시벤젠(24.4g, 79.27 mmol)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 0℃에서 얼음물(150mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 CH₂Cl₂(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 시트르산 수성 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(21.0g, 32.26 mmol, 81.41%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 651 (M+H)⁺.

[1471] 단계 3: THF(210mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(21.0g, 32.26 mmol)의 용액에,

TBAF(16.9g, 64.53 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 3시간 동안 교반하고, 0℃에서 수성 HCl(1M, 100mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×70mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(15.0g, 27.95 mmol, 86.64%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 537 (M+H)⁺.

[1472] 단계 4: ACN(150mL) 중 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(15.0g, 27.95 mmol)의 용액에 IBX(15.7g, 55.91 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 질소 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 아세토나이트릴로 세척하였다. 합한 여과액을 진공하에 농축시켜 (2S,3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-카브알데하이드(14g, 조질물)를 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 535 (M+H)⁺.

[1473] 단계 5: 1,4-다이옥산(140mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-카브알데하이드(14.0g, 조질물)의 용액에, HCHO(28mL, 수중 37%)를 0℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이것에 이어서 수성 NaOH(28mL, 2M)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 상기 혼합물에 NaBH₄(4.2g, 110.53 mmol)를 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 0℃에서 포화 수성 NH₄Cl의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(3:2)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(6.0g, 1.06 mmol, 2개 단계에서 37.9% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 567 (M+H)⁺.

[1474] 단계 6: DCM(15mL) 중 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.5g, 2.64 mmol)의 용액에 피리딘(1.6g, 21.18 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 혼합하였다. 이것에 이어서 트리플산 무수물(1.9g, 6.62 mmol)을 질소 분위기하에 -30℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0℃에서 수성 NaHCO₃의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(2.1g, 2.52 mmol, 95.49%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 831 (M+H)⁺.

[1475] 단계 7: THF(21mL) 중 [(3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(2.1g, 2.52 mmol)의 용액에 TEA(2.5g, 25.28 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 LiBr(0.65g, 7.49 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물에 물(2mL) 중 NaOH(0.2g, 4.90 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하고, 0℃에서 얼음물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(브로모메틸)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(950.0mg, 1.50 mmol, 59.7%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 629/631 (M+H)⁺.

[1476] 단계 8: DMF(10mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(브로모메틸)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(950.0mg, 1.50 mmol)의 용액에, 이미드(256.0mg, 3.77 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이것

에 이어서 t-부틸다이메틸클로로실란(341.0mg, 2.26 mmol)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×100ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(브로모메틸)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(955.0mg, 1.27 mmol, 84.64%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 743/745 (M+H)⁺.

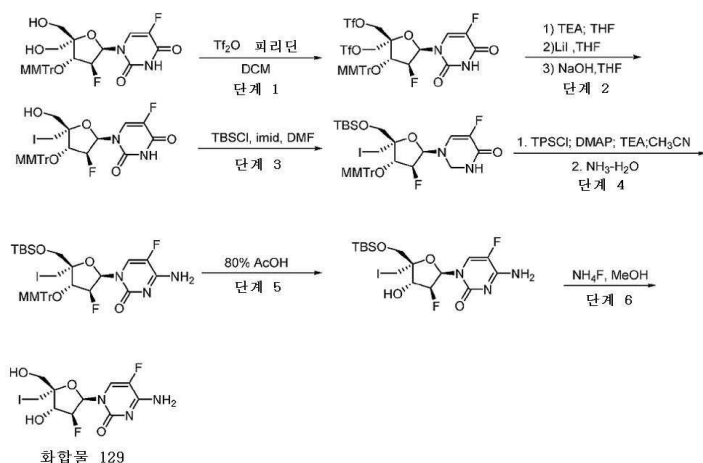
[1477] 단계 9: CH₃CN(10mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(브로모메틸)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(950.0mg, 1.27 mmol), TEA(387.0mg, 3.83 mmol) 및 DMAP(468.0mg, 3.83 mmol)의 용액에, 2,4,6-트리스(프로판-2-일) 벤젠-1-설폰일 클로라이드(1.2g, 3.83 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 NH₃·H₂O(20mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(브로모메틸)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(720.0mg, 0.94 mmol, 75.89%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 742/744 (M+H)⁺.

[1478] 단계 10: AcOH(7mL, 수증 80%) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(브로모메틸)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(700.0mg, 0.94 mmol)의 용액을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 물/얼음의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×100ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(CH₂Cl₂/MeOH 8:1)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(브로모메틸)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-4-하이드록시 옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(225.0mg, 0.43 mmol, 50.75%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 470/472 (M+H)⁺.

[1479] 단계 11: MeOH(4mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(브로모메틸)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(200.0mg, 0.42 mmol)의 용액에 NH₄F(400.0mg, 10.80 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하고, 이어서 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼: C18; 이동상 A: 물(10mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 100 mL/분; 구배: 15분에 10% B 내지 50%; 검출기: UV 254nm. 생성물 함유 분획들을 합하여, 부분적으로 증발시켜 용매를 제거하고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(브로모메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(59.2mg, 0.16 mmol, 39.10%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 356/358 (M+H)⁺. 99.0% 순도.

[1480] HPLC에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack Scepter C18, 33*3mm, 3.0 μm; 이동상 A: 물/5mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세 토나이트릴; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.20분에 10% B 내지 95% B, 0.60분에 95% B 내지 95% B, 0.02분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.460). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.88 (brs, 1H), 6.64 (brs, 1H), 6.25 - 6.24 (m, 1H), 6.21 - 6.17 (m, 1H), 5.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.26 (t, *J* = 3.2 Hz, 0.5H), 5.11 (t, *J* = 3.2 Hz, 0.5H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H).

[1481] 실시예 73 - 화합물 129의 합성: 4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(아이오도메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온



[1482]

[1483]

단계 1: DCM(20mL) 중 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(2.0g, 3.53 mmol)의 용액에 피리딘(2.2g, 28.24 mmol)을 질소 분위기하에 첨가하였다. 이것에 이어서 트리플산 무수물(2.5g, 8.82 mmol)을 -30℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0℃에서 수성 NaHCO₃(20ml)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×70ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(3:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(2.0g, 2.40 mmol, 68.2%)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 831 (M+H)⁺.

[1484]

단계 2: THF(20mL) 중 [(3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(2.0g, 2.40 mmol)의 용액에 TEA(2.4g, 24.08 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 LiI(946.0mg, 7.07 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물에 물(2mL) 중 NaOH(182.0mg, 4.55 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하고, 물(20mL)로 희석시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc(3×50mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-5-(아이오도메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.2g, 1.77 mmol, 73.6%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 677 (M+H)⁺. 단계 3: DMF(12mL) 중 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-5-(아이오도메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.2g, 1.77 mmol)의 용액에 이미드(301.0mg, 4.43 mmol)를 첨가하였다. 이것에 이어서 TBSCl(401.0mg, 2.66 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-5-(아이오도메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(810.0mg, 1.01 mmol, 57.03%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 791 (M+H)⁺.

[1485]

단계 4: CH₃CN(10mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-5-(아이오도메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(800.0mg, 1.01 mmol)의 용액에 DMAP(370.0mg, 3.03 mmol) 및 TEA(307.1mg, 3.04 mmol)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 이것에 이어서 2,4,6-트리스(프로판-2-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드(919.0mg, 3.03 mmol)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 NH₃·H₂O(10mL)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진

혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-5-(아이오도메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐-메톡시)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온(705.0mg, 0.88 mmol, 87.61%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 790 (M+H)⁺.

[1486]

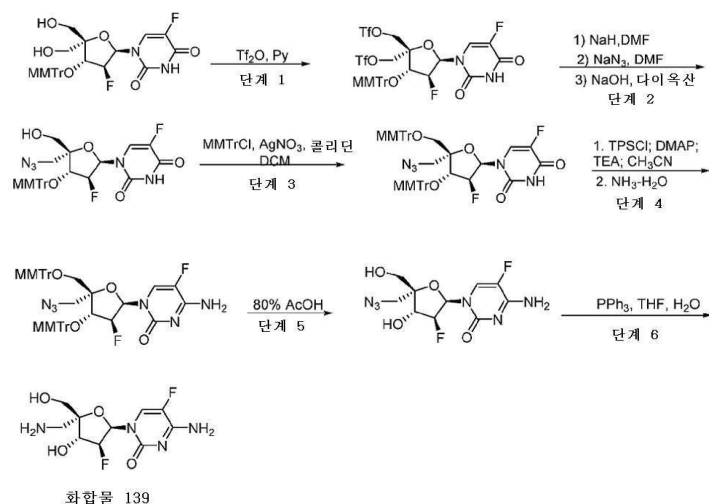
단계 5: AcOH(15mL, 수중 80%) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{{{tert-부틸다이메틸실릴}옥시}메틸}-3-플루오로-5-(아이오도메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(700.0mg, 0.88 mmol)의 용액을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 얼음물의 첨가에 의해 반응 중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 NaHCO₃로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH(50:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{{{tert-부틸다이메틸실릴}옥시}메틸}-3-플루오로-4-하이드록시-5-(아이오도메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(405.0mg, 0.77 mmol, 87.22%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS-ROF (ES, m/z): 518 (M+H)⁺.

[1487]

단계 6: MeOH(4mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{{{tert-부틸다이메틸실릴}옥시}메틸}-3-플루오로-4-하이드록시-5-(아이오도메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(400.0mg, 0.77 mmol)의 용액에 NH₄F(800.0mg, 21.60 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30×150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분에 5% B 내지 15% B; 파장: 254/220nm. 생성물 함유 분획들을 합하여, 부분적으로 증발시켜 용매를 제거하고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(아이오도메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온 4(51.0mg, 0.13 mmol, 15.92%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 404 (M+H)⁺. 97.3% 순도. HPLC에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack Scepter C18, 33×3mm, 3.0μm; 이동상 A: 물/5mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세트나이트릴; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.20분에 10% B 내지 95% B, 0.60분에 95% B 내지 95% B, 0.02분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.495. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.64 (brs, 1H), 6.21 - 6.20 (m, 1H), 6.18 - 6.14 (m, 1H), 5.45 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.29 (t, *J* = 4.4 Hz, 0.5H), 5.16 (t, *J* = 4.4 Hz, 0.5H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.34 - 3.32 (m, 1H).

[1488]

실시예 74 - 화합물 139의 합성: 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(아미노메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온



[1490]

[1491]

단계 1: 피리딘(30mL) 중 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(3.0g, 5.30 mmol)의 교반 용액에 트리플산 무수물(3.7g,

13.24 mmol)을 -30°C 에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0°C 에서 포화 수성 NaHCO_3 (300mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc ($2 \times 300\text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수($2 \times 300\text{mL}$)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc (1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(3.1g, 3.73 mmol, 68.2%)를 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 831 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1492] 단계 2: DMF(30mL) 중 [(3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(3.0g, 3.61 mmol)의 교반 용액에 NaH(152.2mg, 광유 중 60%, 3.97 mmol)를 0°C 에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 아자이도 나트륨(1.2g, 17.63 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이것에 이어서 NaOH 수용액(3.5mL, 2M)으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc (300mL)로 회석시켰다. 얻어진 용액을 염수($3 \times 300\text{mL}$)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc (1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(아자이도메틸)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.2g, 2.03 mmol, 56.2%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 592 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1493] 단계 3: DCM(24mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(아자이도메틸)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.2g, 2.03 mmol), AgNO_3 (1.0g, 6.08 mmol) 및 S-콜리딘(740.0mg, 6.08 mmol)의 교반 용액에 1-(클로로다이페닐메틸)-4-메톡시벤젠(1.3g, 4.06 mmol)을 0°C 에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하고, 0°C 에서 얼음물(150mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기층을 시트르산 수성 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc (3:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(아자이도메틸)-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]메틸} 옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.3g, 1.51 mmol, 74.18%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 864 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1494] 단계 4: CH_3CN (42mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(아자이도메틸)-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]메틸} 옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.3g, 1.51 mmol) 및 DMAP(552.0mg, 4.52 mmol)의 교반 용액에 TEA(457.0mg, 4.52 mmol) 및 TPSCI(1.4g, 4.52 mmol)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (26.0mL)를 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (30:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(아자이도메틸)-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]메틸} 옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(1.0g, 1.16 mmol, 77.01%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 861($\text{M}-\text{H}^-$).

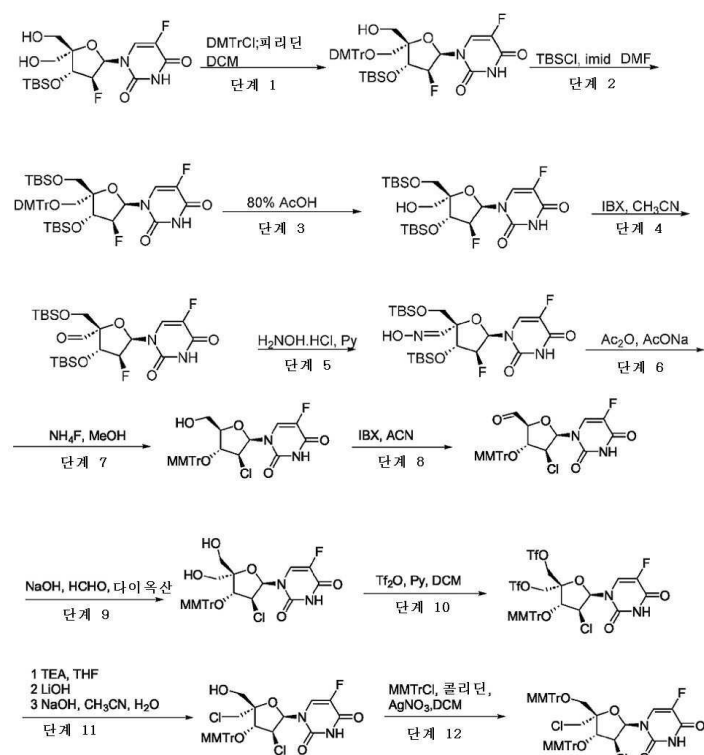
[1495] 단계 5: AcOH(10mL, 80%) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(아자이도메틸)-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]메틸} 옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(1.0g, 1.16 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: C18 칼럼; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3) 및 B: CH_3CN ; 구배: 15분에 10% 내지 60% B; 254/220nm에서 UV 검출. 이는 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(아자이도메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(250mg, 0.79 mmol, 67.75%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 319 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1496]

단계 6: H₂O(0.3mL) 및 THF(3mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(아자이도메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(250.0mg, 0.79 mmol)의 교반 용액에, PPh₃(1236.3mg, 4.72 mmol)를 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼: XBridge Prep 아마이드 OBD 칼럼, 19×150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 25 mL/분; 구배: 7분에 50% B 내지 90% B; 파장: 254/220nm. 이는 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(아미노메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(18.1mg, 0.06 mmol, 7.88%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 293 (M+H⁺). 98.9% 순도. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.29 (m, 1H), 5.25 - 5.24 (m, 0.5H), 5.12 - 5.11 (m, 0.5H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.09 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H).

[1497]

실시예 75 - 화합물 138의 합성: (2R,3R,4S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1-일)-4-플루오로-3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)옥솔란-2-카복사마이드



[1498]

[1499]

단계 1: DCM(32mL) 중 1-[(2R,3S,4R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(4.0g, 9.79 mmol) 및 피리딘(8mL)의 용액에, 1-[클로로(4-메톡시페닐)페닐]-메틸]-4-메톡시벤젠(4.0g, 11.75 mmol)을 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 물(50mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5S)-5-{비스(4-메톡시페닐)(페닐) 메톡시}메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.5g, 7.73 mmol, 79.01%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 711 (M+H⁺).

[1500]

단계 2: DMF(55mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5S)-5-{비스(4-메톡시페닐)(페닐) 메톡시}메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.5g, 7.73 mmol)의 용액에 이미드(1.6g, 23.21 mmol)를 첨가하였다. 이것에 이어서 TBSCl(1.8g, 11.60 mmol)을 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 3시간 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 NaHCO₃(수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척

하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 -조질의 [(2R,3S,4R,5R)-5-{{비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시}메틸}-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{{(tert-부틸다이메틸실릴)옥시}메틸}-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(6.0g, 7.27 mmol, 93.98%)을 연황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 823 (M^-).

[1501]

단계 3: AcOH(60mL, 수중 80%) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{{비스(4-메톡시페닐) (페닐)메톡시}메틸}-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{{(tert-부틸다이메틸실릴)옥시}메틸}-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(6.0g, 7.27 mmol)의 용액을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 물로 희석시키고, 포화 NaHCO_3 (수성)로 pH 7로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{{(tert-부틸다이메틸실릴)옥시}메틸}-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(2.8g, 5.35 mmol, 73.66%)을 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 523 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1502]

단계 4: ACN(28mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{{(tert-부틸다이메틸실릴)옥시}메틸}-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(2.8g, 5.35 mmol)의 용액에 IBX(3.0g, 10.71 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 80℃에서 질소 분위기하에 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 여과시키고, 여과 케이크를 아세트나이트릴로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켰다. 이는 조질의 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-{{(tert-부틸다이메틸실릴)옥시}메틸}-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카보알데하이드(2.6g, 4.99 mmol)를 연황색 오일로서 제공하였다. (ES, m/z): 521 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1503]

단계 5: 피리딘(26mL), 중 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-{{(tert-부틸다이메틸실릴)옥시}메틸}-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카보알데하이드(2.6g, 4.99 mmol)의 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.7g, 9.98 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{{(tert-부틸다이메틸실릴)옥시}메틸}-3-플루오로-5-(하이드록시아미노)메틸]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.7g, 3.17 mmol, 63.55%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MSPH (ES, m/z): 536 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1504]

단계 6: Ac_2O (15mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-{{(tert-부틸다이메틸실릴)옥시}메틸}-3-플루오로-5-(하이드록시아미노)메틸]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.0g, 1.87 mmol)의 용액에 AcONa (612.5mg, 7.46 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 120℃에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 여과시키고, 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-{{(tert-부틸다이메틸실릴)옥시}메틸}-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카보나이트(510.0mg, 0.96 mmol, 51.74%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 518 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1505]

단계 7: DMSO(5mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-{{(tert-부틸다이메틸실릴)옥시}메틸}-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카보나이트(500.0mg, 0.96 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (400.4mg, 2.89 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 H_2O_2 (1.5mL, 수중 30%)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 4시간 동안 교반하고, 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4

위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카복사아마이드(310.0mg, 0.56 mmol, 57.98%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 536 ($M+H^+$).

[1506]

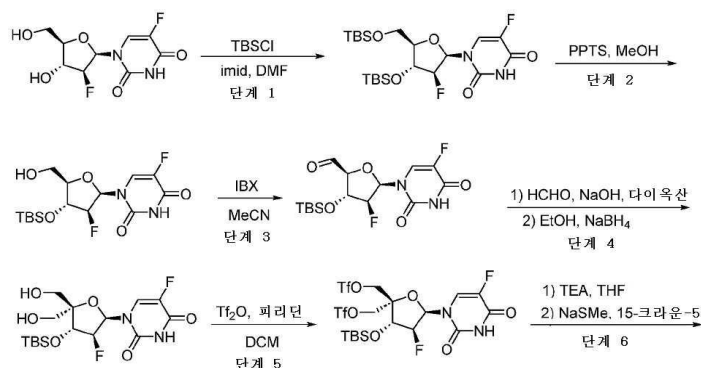
단계 8: ACN(5mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카복사아마이드(300.0mg, 0.56 mmol), DMAP(273.7mg, 2.24 mmol) 및 TEA(340.0mg, 3.36 mmol)의 용액에, 2,4,6-트라이아이소프로필벤젠설포닐 클로라이드(678.4mg, 2.24 mmol)를 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이것에 이어서 $NH_3 \cdot H_2O$ (6mL)를 첨가하고, 이어서 이 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 CH_2Cl_2 /MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3R,4S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[[tert-부틸 다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-플루오로옥솔란-2-카복사아마이드(220.0mg, 0.37 mmol, 73.47%)를 연 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 535($M+H^+$).

[1507]

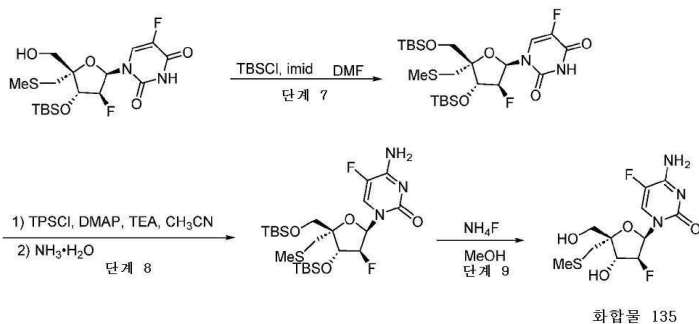
단계 9: MeOH(5mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1-일)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-플루오로옥솔란-2-카복사아마이드(180.0mg, 0.33 mmol)의 용액에 NH_4F (409.0mg, 11.05 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 하룻밤 교반하고, 이어서 실온으로 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOH(20mL)에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 EtOH로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼: C18; 이동상 A: 물(10mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 100 mL/분; 구배: 18분에 0% B 내지 30%, 검출기: UV 254nm. 이는 (2R,3R,4S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1-일)-4-플루오로-3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)옥솔란-2-카복사아마이드(27.9mg, 0.09 mmol, 27.06%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 307($M+H^+$) 96.5% 순도. HPLC에 대한 조건: (칼럼: Atlantis T3 3 μ m, 100*4.6mm, 3.5 μ m; 이동상 A: 물/0.05%TFA, 이동상 B: MeOH; 유량: 1.2000 mL/분; 구배: 7.99분에 0% B 내지 95% B, 2.00분에 95% B 내지 95% B, 0.5분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 2.53). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.03 (d, J = 7.2, 1H), 7.85 (brs, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.26 - 6.20 (m, 1H), 6.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.22 - 5.19 (m, 1H), 5.02 (t, J = 1.2 Hz, 0.5H), 4.88 (t, J = 1.2 Hz, 0.5H), 4.14 (dd, J = 12.6, 4.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 11.8, 6.8 Hz, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H).

[1508]

실시예 76 - 화합물 135의 합성: 4-아미노-5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-[(메틸설파닐)메틸]옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온



[1509]



[1510]

[1511]

단계 1: DMF(120mL) 중 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(12.0g, 45.42 mmol) 및 이미드(15.5g, 227.12 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(34.2g, 227.12 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하고, 0℃에서 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(18g, 조질물)을 백색 고체로서 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 493 (M+H⁺).

[1512]

단계 2: MeOH(180mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(18g, 조질물)의 교반 용액에 PPTS(17.9g, 71.04 mmol)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 여과시키고, 0℃에서 포화 NaHCO₃(수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸-다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(11.9g, 31.44 mmol, 2개 단계에서 69.3% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 379 (M+H⁺).

[1513]

단계 3: 아세트나이트릴(120mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(11.9g, 31.44 mmol)의 교반 용액에 IBX(17.6g, 62.89 mmol)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 65℃에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 여과 케이크를 아세트나이트릴로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켜 (2S,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(11g, 조질물)를 백색 고체로서 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 377 (M+H⁺).

[1514]

단계 4: 1,4-다이옥산(110mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(11g, 조질물)의 용액에 HCHO(22.00mL, 수중 37%) 및 수성 NaOH(2M, 22.1mL, 44.13 mmol)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 상기 혼합물에 NaBH₄(4.6g, 122.73 mmol)를 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하고, 0℃에서 포화 NH₄Cl(수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH(20:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(5.6g, 13.73 mmol, 2개 단계에서 43.6% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 409 (M+H⁺).

[1515]

단계 5: DCM(30mL) 중 1-[(2R,3S,4R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)

옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(3.0g, 7.34 mmol) 및 피리딘(4.7g, 58.75 mmol)의 교반 용액에 트리플산 무수물(5.2g, 18.36 mmol)을 -30℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0℃에서 포화 NaHCO₃(수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜

[(3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄-설폰네이트(4.3g, 6.39 mmol, 87.05%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS-PH-R (ES, *m/z*): 673 (M+H⁺).

[1516] 단계 6: THF(45mL) 중 [(3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(4.3g, 6.39 mmol)의 교반 용액에, TEA(6.5g, 63.93 mmol)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 질소 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시킨 후, (메틸설파닐)나트륨(2.6g, 36.75 mmol) 및 15-크라운-5(1.6g, 7.35 mmol)을 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하고, 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-5-[(메틸설파닐) 메틸]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(840.0mg, 1.92 mmol, 30.0%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 439 (M+H⁺).

[1517] 단계 7: DMF(9mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-5-[(메틸설파닐)메틸]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(823.0mg, 1.88 mmol) 및 이미드(447.2mg, 6.57 mmol)의 교반 용액에, TBSCl(707.1mg, 4.69 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 3시간 동안 교반하고, 실온에서 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(3:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-플루오로-5-[(메틸설파닐)메틸]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(710.0mg, 1.27 mmol, 67.48%)을 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS-PH (ES, *m/z*): 553 (M+H⁺).

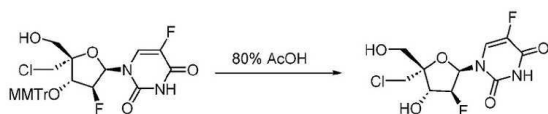
[1518] 단계 8: CH₃CN(16mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-플루오로-5-[(메틸설파닐)메틸]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(385.0mg, 0.70 mmol), DMAP(510.5mg, 4.18 mmol) 및 TEA(422.8mg, 4.18 mmol)의 교반 용액에, 2,4,6-트리스(프로판-2-일)벤젠-1-설폰일 클로라이드(1.3g, 4.18 mmol)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 NH₃·H₂O(7.7mL)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(CH₂Cl₂/MeOH 10:1)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-플루오로-5-[(메틸설파닐)메틸]옥솔란-2-일]-5-플루오로-피리미딘-2-온(264.0mg, 0.48 mmol, 68.69%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 552 (M+H⁺).

[1519] 단계 9: 메탄올(3mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-플루오로-5-[(메틸설파닐)메틸]옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(264.0mg, 0.48 mmol)의 용액에, NH₄F(1.1g, 28.62 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 60℃에서 43시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼, XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 30×150mm, 5μm; 이동상, 물(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O) 및 ACN(7분에 11% ACN에서 17%까지); 254/220nm에서 UV 검출. 생성물 함유 분획들을 합하여, 부분적으로 증발시켜 용매를 제거하고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 4-아미노-5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-

4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-[(메틸설파닐)메틸]옥솔란-2-일 피리미딘-2-온(58.4mg, 0.18 mmol, 20.91%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 324 ($M+H^+$). 98.8% 순도. HPLC에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack Scepter C18, 33*3.0mm, 3.0 μ m; 이동상 A: 물/5mM NH_4HCO_3 , 이동상 B: 아세트나이트릴; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.20분에 10% B 내지 95% B, 0.60분에 95% B 내지 95% B, 0.06분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.453). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (brs, 1H), 7.60 (brs, 1H), 6.23 - 6.19 (m, 1H), 6.02 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 4.4 Hz, 0.5H), 5.17 (t, J = 4.4 Hz, 0.5H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 3.69 - 3.66 (m, 1H), 3.53 - 3.50 (m, 1H), 2.85 - 2.82 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.08 (s, 3H).

[1520]

실시예 77 - 화합물 163의 합성:
1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온



화합물 163

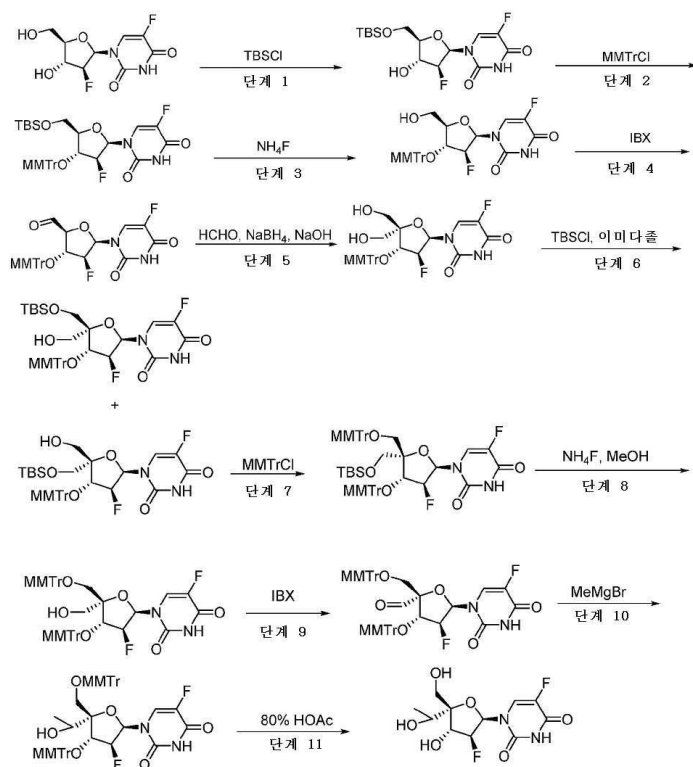
[1521]

[1522]

AcOH(4mL) 및 물(2mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(50mg, 0.08 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 N_2 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 30*150mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $NH_3 \cdot H_2O$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 9분에 5% B 내지 8% B, 파장: 254/210nm; RT1(분): 8.75). 분획을 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH_3CN 및 H_2O 에 재용해시키고, 이어서 동결건조시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(20.3mg, 65 μ mol, 72.1%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 313/315 [$M+H$] $^+$, 95.1% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Atlantis T3 3 μ m 4.6*100 mm; 이동상 A: H_2O +0.1% TFA, 이동상 B: ACN + 0.1% TFA; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 8분에 0% B 내지 95% B, 2분에 95% B 내지 95% B, 0.5분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254; RT1(분): 3.38). ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.04 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 1H), 6.37 (ddd, J = 14.6, 4.4, 1.6 Hz, 1H), 5.24 (dt, J = 53.3, 4.0 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 19.5, 3.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.70 (m, 4H).

[1523]

실시예 78 - 화합물 162의 합성: 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(1-하이드록시에틸)-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온



화합물 162

[1524]

[1525]

단계 1: 1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(11.0g, 41.6 mmol) 및 이미다졸(14.2g, 208 mmol)의 교반 용액에 t-부틸다이메틸실릴(7.53g, 49.9 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이어서 이 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(300mL)에 붓고, EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(4:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-([(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸-3-플루오로-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(11.2g, 29.6 mmol, 71.08%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 379 [M+H]⁺.

[1526]

단계 2: DCM(100mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-([(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸-3-플루오로-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(11.2g, 29.6 mmol) 및 2,4,6-콜리딘(7.17g, 59.2 mmol)의 교반 용액에 1-(클로로다이페닐메틸)-4-메톡시벤젠(18.3g, 59.2 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이어서 이 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(100mL)에 붓고, DCM(3×100mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-([(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(15.0g, 조질물)을 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 651 [M+H]⁺.

[1527]

단계 3: MeOH(150mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-([(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(15.0g, 조질물)의 교반 용액에 NH₄F(4.27g, 115 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(500mL)로 희석시키고, EtOAc(3×300mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(3:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(11.3g, 21.1 mmol, 2개 단계에서 71.2% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 537 [M+H]⁺.

- [1528] 단계 4: MeCN(60.0mL) 중 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(6.00g, 11.2 mmol)의 교반 용액에 IBX(3.76g, 13.4 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이어서 이 반응물을 75℃에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 여과 케이크를 MeCN으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 (2S,3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-카브알데하이드(6.00g, 조질물)를 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 535 $[M+H]^+$.
- [1529] 단계 5: 1,4-다이옥산(60.0mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-카브알데하이드(6.00g, 조질물) 및 포르말린(6.00mL, 37%)의 교반 용액에 H₂O 중 NaOH 용액(12.0mL, 24.0 mmol, 2N)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 상기 혼합물에 EtOH(20.0mL)를 첨가하고 나서, NaBH₄(1.27g, 33.7 mmol)를 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 NH₄Cl의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc(3×200mL)로 추출하고, 염수(2×300mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(2.10g, 3.71 mmol, 2개 단계에서 33.02% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 567 $[M+H]^+$.
- [1530] 단계 6: 피리딘(25.0mL) 중 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시-메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(2.10g, 3.71 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(670mg, 4.45 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이어서 이 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(100mL)에 의해 반응중지시키고, EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(3:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5S)-5-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(480mg, 0.71 mmol, 19.02%)을 백색 고체로서 그리고 1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)테트라하이드로피란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(480mg, 0.71 mmol, 19.02%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 681 $[M+H]^+$ 및 LC-MS (ES, m/z): 681 $[M+H]^+$.
- [1531] 단계 7: DCM(5.00mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5S)-5-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(480mg, 0.71 mmol) 및 2,4,6-콜리딘(256mg, 2.11 mmol)의 교반 용액에 1-(클로로다이페닐메틸)-4-메톡시벤젠(653mg, 2.11 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(10mL)에 의해 희석시키고, DCM(3×10mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켜 1-[(2R,3S,4R,5S)-5-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(600mg, 조질물)을 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS-PH (ES, m/z): 953 $[M+H]^+$.
- [1532] 단계 8: MeOH(10.0mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5S)-5-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸-3-플루오로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(600mg, 조질물)의 교반 용액에 NH₄F(233mg, 6.29 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 60℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 물(30mL)로 희석시키고, DCM(3×30mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(450mg, 0.5 mmol, 2개 단계에서 75.9% 수율)을 백색 고체로

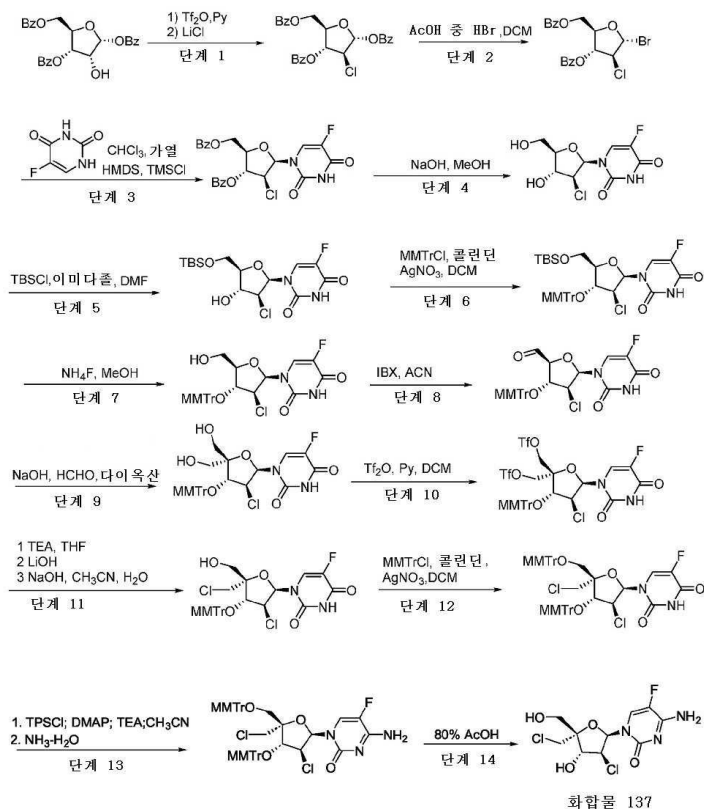
서 제공하였다. LC-MS-PH (ES, m/z): 839 $[M+H]^+$.

[1533] 단계 9: MeCN(2.00mL) 중 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-([(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]메틸옥솔란-2-일)]-3H-피리미딘-2,4-다이온(200mg, 0.24 mmol)의 교반 용액에 IBX(100mg, 0.36 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 MeCN으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 (2R,3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-2-([(4-메톡시페닐)다이페닐 메톡시]메틸옥솔란-2-카브알데하이드(180mg, 조질물)를 제공하였다. 얻어진 혼합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 837 $[M+H]^+$.

[1534] 단계 10: THF(3.00mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-2-([(4-메톡시페닐)다이페닐-메톡시]메틸옥솔란-2-카브알데하이드(180mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에 THF 중 브로모(메틸)마그네슘의 용액(0.9mL, 0.90 mmol, 1M)을 -78℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -78℃에서 질소 분위기하에 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(10mL)에 의해 반응중지시키고, EtOAc(3×10mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켜 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-([(4-메톡시페닐)다이페닐-메톡시]메틸옥솔란-2-일)]-3H-피리미딘-2,4-다이온(100mg, 조질물)을 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 853 $[M+H]^+$.

[1535] 단계 11: AcOH(0.80mL) 중 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-플루오로-5-(1-하이드록시에틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-([(4-메톡시페닐)다이페닐-메톡시]메틸옥솔란-2-일)]-3H-피리미딘-2,4-다이온(100mg, 조질물)의 교반 용액에 H_2O (0.20mL)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건으로 역상 크로마토그래피를 통해서 정제시켰다(칼럼: X-Select Prep OBD C18 칼럼, 30×150mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분 mL/분; 구배: 7분에 30% B 내지 50% B; 파장: 254nm/220nm). 생성물 함유 분획을 수집하고, 진공하에 농축시켜 대부분의 용매를 제거하고, 이어서 동결건조시켜 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(1-하이드록시에틸)-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일)]-3H-피리미딘-2,4-다이온(6.4mg, 0.02 mmol, 3개 단계에서 8.7% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 309 $[M+H]^+$, 99.08% 순도. HPLC에 대한 조건: (칼럼: X-bridge RP18 3.5 μ m, 100×4.6mm, 2.2 μ m; 이동상 A: 물/5mM NH_4HCO_3 , 이동상 B: MeOH; 유량: 1.00 mL/분; 구배: 6.00분에 0% B 내지 60% B, 2.00분에 60% B 내지 95% B, 1.5분에 95% 유지, 0.2분에 95% B 내지 0% B; 파장: 254nm; RT1(분): 2.83, RT2(분): 3.04). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 1H), 6.30 - 6.25 (m, 1H), 5.95 - 5.80 (m, 1H), 5.61 - 5.23 (m, 2H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 4.73 - 4.41 (m, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.66 - 3.45 (m, 2H), 1.18 - 0.99 (m, 3H).

[1536] 실시예 79 - 화합물 137의 합성: 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-클로로-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온



[1537]

[1538]

[1539]

[1540]

[1541]

[1542]

1시간 동안 교반 후 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(10:1)$ 로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-3-클로로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(20.0g, 0.7 mol 69.7%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 281/283[M+H]⁺.

[1543] 단계 5: DMF(200mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-3-클로로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(20.0g, 0.07 mol)의 혼합물에 이미다졸(97.0g, 714 mmol) 및 TBSCl(16.1g, 107 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반 후, 이 반응물을 0℃에서 MeOH(50.0mL)로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 물(400mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×300mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-클로로-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(20.0g, 50.7 mmol, 71.1%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 395/397 [M+H]⁺.

[1544] 단계 6: DCM(140mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-클로로-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(14.0g, 35.5 mmol), 1-(클로로다이페닐메틸)-4-메톡시벤젠(32.8g, 106 mmol), AgNO_3 (6.00g, 35.5 mmol) 및 2,4,6-트라이메틸피리딘(8.60g, 70.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 DCM으로 세척하였다. 얻어진 혼합물을 물(200mL)로 희석시키고, DCM(3×200mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-클로로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(25.0g 조질물)을 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 667/669 [M+H]⁺.

[1545] 단계 7: MeOH(250mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-클로로-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(25.0g, 조질물) 및 NH_4F (8.00g, 216 mmol)의 혼합물을 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 여과 케이크를 MeOH로 세척하였다. 합한 유기층을 감압하에 농축시켜 대부분의 용매를 제거하고, 이어서 DCM/MeOH(10/1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-3-클로로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐-메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(13.0g, 23.5 mmol, 2개 단계에서 66.2% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 553/555 [M+H]⁺.

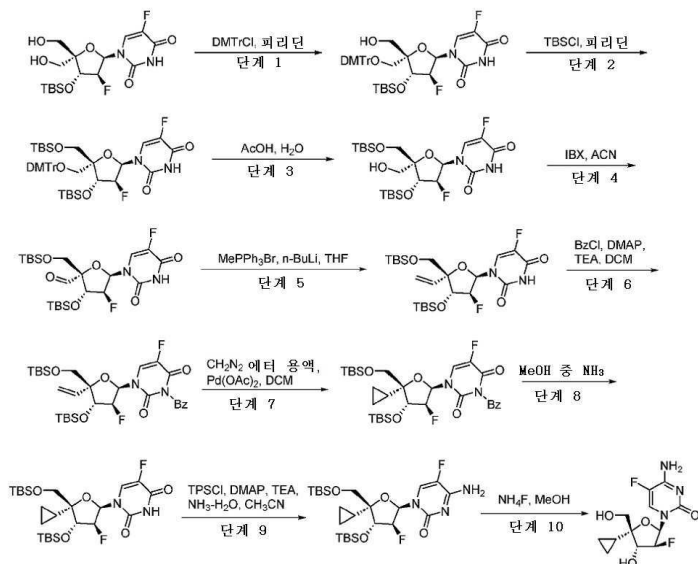
[1546] 단계 8: ACN(40.0mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-3-클로로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(4.00g, 7.24 mmol)의 혼합물에 IBX(2.60g, 9.28 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 75℃에서 2시간 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 MeCN으로 세척하였다. 여과액을 진공하에 농축시켜 (2S,3R,4S,5R)-4-클로로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-카브알데하이드(4.00g, 조질물)를 황색 오일로서 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 551/553[M+H]⁺.

[1547] 단계 9: 다이옥산(40.0mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-4-클로로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-카브알데하이드(4.00g, 조질물)의 용액에 NaOH(0.88g, 22.0 mmol) 및 파라포름알데하이드(0.88g, 29.3 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소로 3시간 탈기시키고, 이어서 질소 분위기하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 상기 혼합물에 NaBH_4 (1.64g, 43.3 mmol)를 0℃에서 5분에 걸쳐서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 포화 수성 NH_4Cl (20mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×20mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R)-3-클로로-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(2.00g, 3.43 mmol, 2개 단계에서 47.2% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 583/585[M+H]⁺.

- [1548] 단계 10: DCM(20.0mL) 중 1-[(2R,3S,4R)-3-클로로-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(2.00g, 3.43 mmol) 및 피리딘(0.54g, 6.86 mmol)의 용액에 Tf_2O (2.42g, 8.57 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 물(20mL)로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 DCM(3×40mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켜 [(3R,4S,5R)-4-클로로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-2-[(트라이플루오로메탄-설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(2.00g, 2.36 mmol, 68.8%)를 연황색 오일로서 제공하였다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 847/849[M+H]⁺.
- [1549] 단계 11: THF(20.0mL) 중 [(3R,4S,5R)-4-클로로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-2-[(트라이플루오로메탄설폰닐옥시)메틸]옥솔란-2-일]메틸 트라이플루오로메탄설폰네이트(2.00g, 2.36 mmol)의 혼합물에 TEA(2.39g, 23.6 mmol)를 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 LiCl(0.50g, 11.8 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물에 물(2.00mL) 중 NaOH(0.19g, 4.72 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물(20mL)로 희석시키고, 이어서 EtOAc(3×50mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(1:1)로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-3-클로로-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.00g, 1.66 mmol, 69.4%)을 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 601/603[M+H]⁺.
- [1550] 단계 12: DCM(20.0mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-3-클로로-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.00g, 1.66 mmol), $AgNO_3$ (0.28g, 1.66 mmol) 및 2,4,6-트라이메틸피리딘(0.40g, 3.32 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, DCM(10mL)으로 세척하였다. 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(1:1)로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-3-클로로-5-(클로로메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-[(4-메톡시페닐)다이페닐-메톡시]메틸}옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.00g, 1.14 mmol, 67.4%)을 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 873/875[M+H]⁺.
- [1551] 단계 13: MeCN(10.0mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-3-클로로-5-(클로로메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]메틸}옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.00g, 1.14 mmol)의 교반 혼합물에 DMAP(0.28g, 2.28 mmol) 및 TEA(0.35g, 3.42 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반 후, 2,4,6-트리스(프로판-2-일)벤젠-1-설폰닐 클로라이드(0.69g, 2.28 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 암모니아(1.00mL, 30%)로 적가방식으로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 물(10mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×20mL)로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-클로로-5-(클로로메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-[(4-메톡시페닐)다이페닐 메톡시]메틸}옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(0.4g, 0.46 mmol, 41.7%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 872/874 [M+H]⁺.
- [1552] 단계 14: AcOH(4.00mL)/THF(1.00mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-클로로-5-(클로로메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]-5-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]메틸}옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(0.40g, 0.46 mmol)의 용액을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 30×150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 9분에 11% 내지 16% B, 16% B; 파장: 254/210nm. 생성물 함유 분획들을 합하여, 부분적으로 증발시켜 용매를 제거하고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-클로로-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(34.9mg, 0.11 mmol, 23.0%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 328/330 [M+H]⁺.

99.2% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: 할로 C18, 30×3.0 mm; 2.0 μm; 이동상 A: 물/0.05% TFA, 이동상 B: ACN/0.05% TFA; 유량: 1.50 mL/분; 구배: 1.2분에 5% B 내지 95% B, 0.6분에 95% B 내지 95% B, 0.02분에 95% B 내지 5% B; 파장: 254nm; RT1(분): 0.524). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 6.34 – 6.29 (m, 2H), 5.59 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.46 – 4.45 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.58 – 3.33 (m, 1H).

[1553] **실시예 80 - 화합물 122의 합성: 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-사이클로프로필-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온**



[1554]

[1555] 단계 1: 피리딘(60mL) 중 1-[(2R,3S,4R)-4-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(6.0g, 14.61 mmol)의 용액에 DMTrCl(6.4g, 18.99 mmol)을 실온에서 N₂ 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 711 [M+H]⁺.

[1556]

단계 2: 상기 용액에 TBSCl(3.8g, 25.35 mmol)을 실온에서 N₂ 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(3×250mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물(12g)을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 825 [M+H]⁺.

[1557]

단계 3: AcOH(96mL) 및 물(24mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{비스(4-메톡시페닐)(페닐) 메톡시}메틸]-4-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(12.0g, 14.5 mmol)의 용액을 실온에서 N₂ 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(20:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(4.5g, 8.6 mmol, 59.2%)을 백색 고체로서 채광하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 523 [M+H]⁺.

[1558]

단계 4: ACN(45mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(4.5g, 8.6 mmol) 및 IBX(7.2g, 25.81 mmol)의 혼합물을 60℃에서 N₂ 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 여과시키고; 여과 케이크를 ACN(3×45mL)으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물(4.5g, 조질물)을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 521 [M+H]⁺.

[1559]

단계 5: THF(45mL) 중 메틸트라이페닐포스포라늄 브로마이드(9.2g, 25.91 mmol)의 교반 용액에 *n*-BuLi(10mL,

25.9 mmol, hexan 중 2.5M)를 -78℃에서 N₂ 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -50℃에서 N₂ 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 THF(15mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[[[(tert-부틸-다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(4.5g, 8.64 mmol)를 -50℃에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 얼음물로 반응중지시키고, EtOAc(3×150mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(20:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에텐일-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(2.6g, 5.01 mmol, 58%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 519 [M+H]⁺.

[1560] 단계 6: DCM(25mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에텐일-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(2.6g, 5.01 mmol), DMAP(612mg, 5.01 mmol) 및 TEA(1.5g, 15.03 mmol)의 교반 용액에 벤조일 클로라이드(1g, 7.52 mmol)를 실온에서 N₂ 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 물로 반응중지시키고, DCM(3×150mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(20:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 3-벤조일-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에텐일-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2,4-다이온(2.1g, 3.21 mmol, 67.3%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 623 [M+H]⁺.

[1561] 단계 7: DCM(10mL) 중 3-벤조일-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에텐일-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2,4-다이온(720mg, 1.16 mmol) 및 Pd(OAc)₂(25mg, 0.11 mmol)의 교반 혼합물에 CH₂N₂.Et₂O 용액(60mL)을 실온에서 N₂ 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N₂ 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH 20:1)에 의해 정제시켜 3-벤조일-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2,4-다이온(620mg, 0.97 mmol, 84.2%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 637 [M+H]⁺.

[1562] 단계 8: MeOH 중 NH₃(g) 용액(10mL, 7M)에, 3-벤조일-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2,4-다이온(620mg, 0.97 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 N₂ 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH 20:1)에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(440mg, 0.83 mmol, 84.8%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 533 [M+H]⁺.

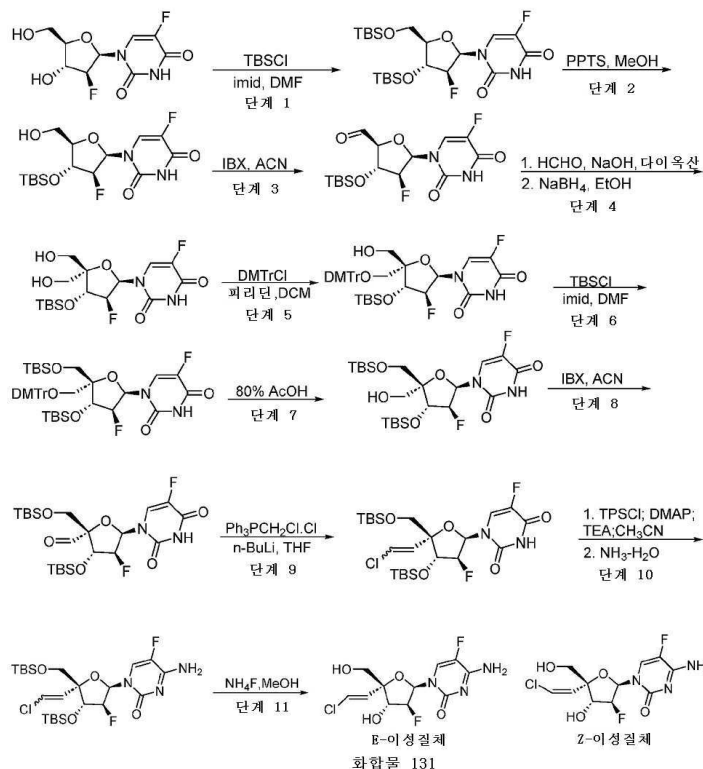
[1563] 단계 9: ACN(5mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(440mg, 0.83 mmol), DMAP(201mg, 1.66 mmol) 및 TEA(167mg, 1.66 mmol)의 용액을 2,4,6-TPSCl(500mg, 1.66 mmol)로 처리하고, 실온에서 N₂ 분위기하에 2시간 동안 교반하고 나서 농축시키고, 수산화암모늄(2mL)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N₂ 분위기하에 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(3×50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH 10:1)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(430mg, 0.81 mmol, 97.9%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 532 [M+H]⁺.

[1564] 단계 10: MeOH(20mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-사이클로프로필-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(430mg, 0.81 mmol) 및

NH_4F (703mg, 20.25 mmol)의 혼합물을 60℃에서 N_2 분위기하에 2일 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 30*150mm, 5 μm ; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 9분에 13% B 내지 18% B; 파장: 254/210nm; RT1(분): 8.55). 분획을 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH_3CN 및 H_2O 에 재용해시키고, 동결건조시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-사이클로프로필-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(53.8mg, 0.18 mmol, 21.9%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 99.9% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack Scepter C18, 33*3.0 mm; 이동상 A: 물/5mM NH_4HCO_3 , 이동상 B: 아세트나이트릴; 유량: 1.50 mL/분; 구배: 1.70분에 10% B 내지 40% B, 2.30분에 40% B 내지 95% B, 2.80분에 95% B 내지 95% B, 2.83분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.572). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 91.9$ Hz, 2H), 6.06 (td, $J = 6.0, 1.9$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.18 (dt, $J = 54.6, 6.3$ Hz, 1H), 4.49 (dt, $J = 23.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 2H), 1.06 - 0.94 (m, 1H), 0.49 - 0.17 (m, 4H).

[1565]

실시예 81 - 화합물 131의 합성: 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5(E)-(2-클로로에틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온



[1566]

[1567]

[1568]

단계 1: DMF(250mL) 중 5-플루오로-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-3H-피리미딘-2,4-다이온(25.0g, 94.63 mmol) 및 이미드(32.2g, 473.16 mmol)의 교반 용액에 t-부틸다이메틸클로로실란(71.3g, 473.16 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 3시간 동안 교반하고, 0℃에서 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(36.0g, 73.17 mmol, 77.2%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 493 $(\text{M}+\text{H})^+$.

[1569]

단계 2: MeOH(340mL) 중

1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(34.0g, 69.01 mmol)의 교반 용액에 PPTS(34.7g, 138.01 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 0℃ 온도로 냉각시키고, 0℃에서 포화 NaHCO₃(수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(22.0g, 58.13 mmol, 84.2%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 379 (M+H)⁺.

[1570] 단계 3: ACN(220mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(22.0g, 58.13 mmol)의 교반 용액에 IBX(32.6g, 116.26 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 여과시키고, 여과 케이크를 아세트나이트릴로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 (2S,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(20.6g, 조질물)를 백색 고체로서 얻었다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 377 (M+H)⁺.

[1571] 단계 4: 1,4-다이옥산(200mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(20.6g, 조질물)의 용액에, HCHO(41.0mL, 수중 37%) 및 NaOH(수성)(2M, 41.0mL, 82.00 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 상기 혼합물에 NaBH₄(8.7g, 229.84 mmol)를 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하고, 0℃에서 포화 수성 NH₄Cl의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH(20:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(11.5g, 28.19 mmol, 2개 단계에서 31.3% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 409 (M+H)⁺.

[1572] 단계 5: 피리딘(48mL) 및 DCM(12mL) 중 1-[(2R,3S,4R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(6.0g, 14.69 mmol)의 교반 용액에 DMTrCl(5.5g, 16.16 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하고, 실온에서 MeOH의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 물(100mL)로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(3:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5S)-5-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(8.0g, 11.27 mmol, 76.6%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 711 (M+H)⁺.

[1573] 단계 6: DMF(80mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5S)-5-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(7.5g, 10.55 mmol) 및 이미드(2.2g, 31.65 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(3.2g, 21.10 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(7.6g, 조질물)을 황색 고체로서 얻었다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 825 (M+H)⁺.

[1574] 단계 7: AcOH(150mL, 수중 80%) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-[[비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시]메틸]-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘

-2,4-다이온(7.6g, 조질물)의 용액을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 물로 희석시켰다. 용액을 포화 NaHCO_3 (수성)로 pH 7로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(3:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(3.6g, 6.90 mmol, 2개 단계에 걸쳐 65.3% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 523 (M+H)⁺.

[1575] 단계 8: ACN(15mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.5g, 2.87 mmol)의 교반 용액에 IBX(1.0g, 3.73 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 75℃에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 여과시키고, 여과 케이크를 아세토나이트릴로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(1.5g, 조질물)를 백색 고체로서 얻었다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC (ES, m/z): 521 (M+H)⁺.

[1576] 단계 9: THF(20mL) 중 클로로(클로로메틸)트라이페닐-람다5-포스페이트(2.8g, 8.07 mmol)의 교반 용액에 n-BuLi(헥산 중 2.5M, 3.8mL, 9.41 mmol)를 -78℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -78℃에서 질소 분위기하에 50분 동안 교반하였다. 이것에 이어서 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(1.4g, 조질물)를 -78℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 0℃에서 포화 NH_4Cl (수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(3:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(2-클로로에텐일)-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(810.0mg, 1.46 mmol, 57.8%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 553/555 (M+H)⁺.

[1577] 단계 10: CH_3CN (32mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(2-클로로에텐일)-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(810.0mg, 1.46 mmol) 및 TEA(445.0mg, 4.39 mmol)의 교반 용액에 DMAP(536.0mg, 4.39 mmol) 및 2,4,6-트리스(프로판-2-일) 벤젠-1-설폰일 클로라이드(2.2g, 7.32 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (16.2mL, 415.95 mmol)를 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 수성 HCl(1M)로 pH 7로 중화시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(2-클로로에텐일)-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(730.0mg, 1.32 mmol, 90.28%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 552/554 (M+H)⁺.

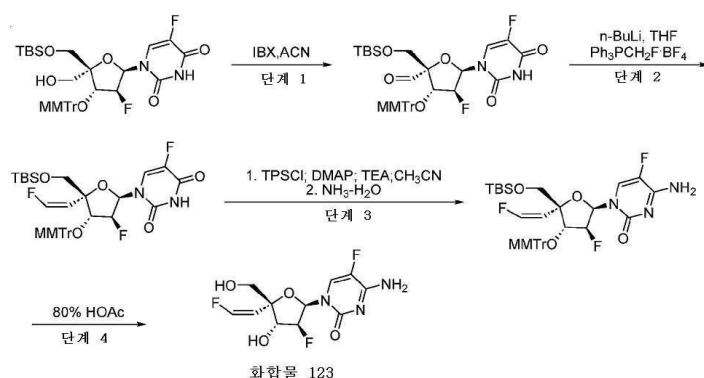
[1578] 단계 11: MeOH(2mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(2-클로로에텐일)-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(180.0mg, 0.33 mmol)의 용액에 NH_4F (360.0mg, 9.72 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 N_2 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 30*150mm, 5μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 9분에 11% B 내지 16% B; 파장: 254/210nm; RT1(분): 6.68, RT2(분): 8.68. 생성물 함유 분획들을 합하여, 부분적으로 증발시켜 용매를 제거하고, 이어서 하룻밤 동

결건조시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5(E)-(2-클로로에틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(9.5mg, 0.03 mmol, 8.99%)을 백색 고체로서 그리고 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(2-클로로에틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5(Z)-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(20.3mg, 0.06 mmol, 19.22%)을 제공하였다. 화합물 131: LC-MS (ES, m/z): 324/326 ($M+H$)⁺. 99.8% 순도. 화합물 132: LC-MS (ES, m/z): 324/326 ($M+H$)⁺. 99.9% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack Scepter C18, 33*3.0mm, 3.0 μ m; 이동상 A: 물/5mM NH_4HCO_3 , 이동상 B: 아세토나이트릴; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.20분에 10% B 내지 95% B, 0.60분에 95% B 내지 95% B, 0.02분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254nm; RT1(분): 0.49).

[1579] 화합물 131: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (brs, 1H), 7.63 (brs, 1H), 6.53 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.19 - 6.14 (m, 2H), 6.06 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 4.96 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 1H).

[1580] 화합물 132: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.64 (brs, 1H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.21 - 6.20 (m, 1H), 6.11 - 6.08 (m, 1H), 6.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.55 - 5.53 (m, 1H), 5.08 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 4.94 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 1H).

[1581] **실시예 82 - 화합물 123의 합성: 4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-((Z)-2-플루오로비닐)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온**



[1582]

[1583] 단계 1: 무수 ACN(7.00mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-5-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(487mg, 0.72 mmol) 및 IBX(260mg, 0.93 mmol)의 혼합물을 75℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 여과 케이크를 ACN으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/헥산(3/1)으로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2R,3R,4S,5R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-카브알데하이드(390mg, 0.58 mmol, 80%)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 677 [$M-H$]⁻.

[1584] 단계 2: 무수 THF(5.80mL) 중 (플루오로메틸)트라이페닐포스포늄 테트라플루오로보라나이드(878mg, 2.30 mmol)의 용액에, 헥산 중 n-BuLi 용액(0.90mL, 2.5M)을 -70℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응물을 -70℃에서 50분 동안 교반하였다. 무수 THF(2.00mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)-3-[(4-메톡시페닐)다이페닐메톡시]옥솔란-2-카브알데하이드(390mg, 0.58 mmol)의 용액을 -70℃에서 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 3시간 동안, 이어서 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 포화 수성 NH_4Cl (10mL)로 반응중지시키고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(3 × 10mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(PE/EtOAc 2:1)에 의해 정제시켜 1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-5-((Z)-2-플루오로비닐)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘

-2,4(1H,3H)-다이온(150mg, 0.2 mmol, 37%)을 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): m/z 693 $[M-H]^-$.

[1585]

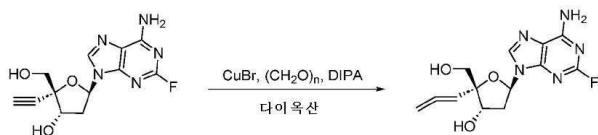
단계 3: CH_3CN (3.00mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-5-((Z)-2-플루오로비닐)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(130mg, 0.19 mmol)의 용액에, DMAP(45mg, 0.37 mmol) 및 TEA(56mg, 0.56 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 질소로 3회 탈기시키고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 TPSCl(113mg, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 출발 물질이 완전히 소비될 때까지 실온에서 교반하고, 이어서 $NH_3 \cdot H_2O$ (4.00mL, 30%)를 첨가하고, 중간체가 완전히 목적하는 생성물로 전환될 때까지 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 물(10mL)로 희석시키고, EtOAc(3×10 mL)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(PE/EtOAc = 1/2)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-5-((Z)-2-플루오로비닐)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온(80mg, 0.11 mmol, 61%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): m/z 694 $[M+H]^+$.

[1586]

단계 4: AcOH(8.0mL, 80%) 중 4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-5-((Z)-2-플루오로비닐)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온(70mg, 0.10 mmol)의 용액을 실온에서 질소 분위기하에 4일 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 우선 다음 조건을 사용하는 역상 크로마토그래피를 통해서 정제시켰다(칼럼: C_{18} 실리카 겔; 이동상 A: 물(containing 0.05% FA) 및 B: CH_3CN ; 구배: 15분에 0% 내지 20% B; 검출기: 254/220nm). 생성물 함유 분획을 수집하고 진공하에 농축시켜 대략 40mg의 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 다음 조건하에 분취-HPLC에 의해 재정제시켰다(칼럼: X-Select Prep OBD C18 칼럼, 30×150 mm, $5 \mu m$; 이동상 A: 물(0.05% FA), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분에 30% B 내지 50% B; 파장: 254nm/220nm). 생성물 함유 분획을 수집하고, 감압하에 농축시켜 일부 용매를 제거하고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-((Z)-2-플루오로비닐)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온(13.4mg, 0.04 mmol, 28%)을 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 308 $[M+H]^+$. 97.4% 순도. HPLC 조건: (칼럼: Xselect HSS T3, 100×4.6 mm, $3.5 \mu m$; 이동상 A: 물/0.05%TFA, 이동상 B: MeOH; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 8.00분에 0% B 내지 60% B, 2.00분에 60% B 내지 95% B, 0.5분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254nm; RT1(분): 4.21). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 6.77 (dd, J = 84, 5.6 Hz, 1H), 6.15 - 6.08 (m, 2H), 5.58 (br s, 1H), 5.14 - 4.91 (m, 2H), 4.99 (dd, J = 48.4, 5.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 23.6, 5.2 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 12.4 Hz, 1H).

[1587]

실시예 83 - 화합물 164의 합성: (2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-2-(하이드록시메틸)-2-(프로파-1,2-다이엔-1-일)옥솔란-3-올



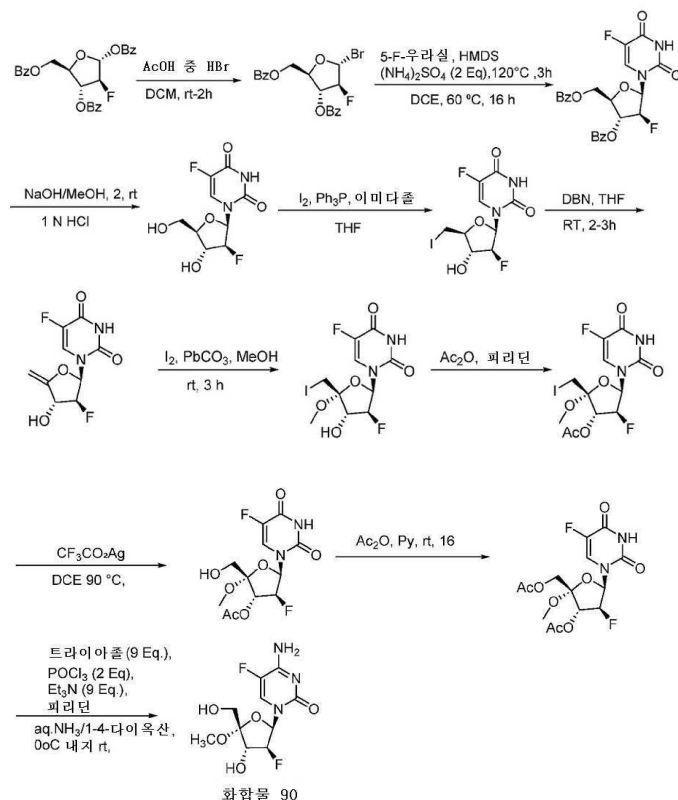
[1588]

[1589]

단계 1: 1,4-다이옥산(1.5mL) 중 (2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-2-에틸일-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-올(150.0mg, 0.51 mmol)의 교반 용액에 CuBr(36.7mg, 0.26 mmol), POM(30.9mg, 0.34 mmol) 및 DIPA(129.4mg, 1.28 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 140°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 실온으로 여과시키고, 0°C에서 포화 수성 NH_4Cl 의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다: 칼럼, XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30×150 mm, $5 \mu m$; 이동상, 물(10 mmol/L NH_4HCO_3) 및 ACN(6.5분에 10% ACN 내지 최대 14%); 254nm에서 UV 검출. 생성물 함유 분획들을 합하여, 부분적으로 증발시켜 용매를 제거하고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 (2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로퓨린-9-일)-2-(하이드록시메틸)-2-(프로파-1,2-다이엔-1-일)옥솔란-3-올(32.4mg, 0.11 mmol, 20.59%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 308 $(M+H)^+$. 99.9% 순도. HPLC에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack

Scepter C18, 33*3.0mm, 3.0 μ m; 이동상 A: 물/5mM NH_4HCO_3 , 이동상 B: 아세트나이트릴; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.69분에 10% B 내지 40% B, 0.60분에 40% B 내지 95% B, 0.50분에 95% B 내지 95% B, 0.03분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT(분): 0.783). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (s, 1H), 7.82 (brs, 2H), 6.19 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 5.40 - 5.36 (m, 2H), 5.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.02 - 4.91 (m, 2H), 4.63 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H).

[1590] **실시예 84 - 화합물 90의 합성: 4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-메톡시테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온**



[1592] 단계 1: DCM(1000mL) 중 ((2R,3S,4R,5R)-5-((벤조일옥시)메틸)-3-플루오로테트라하이드로퓨란-2,4-다이일 다이벤조에이트(100g, 215.308 mmol)의 교반 용액에 아세트산 중 HBr(300mL)을 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응물을 2시간 동안 교반 후, TLC는 반응 완료를 나타내었다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 얼음물(500mL) 및 DCM(500mL)으로 희석시키고, NaHCO_3 용액으로 염기성화시키고, DCM(3×500mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 물(3×500mL) 및 염수(2×500mL)로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 표제의 화합물(48g)을 백색 발포형 점착성 고체로서 제공하였으며, 이를 정제 없이 다음 단계에 그대로 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 423.90 (M+1).

[1594] 단계 2: HMDS(500mL) 중 5-플루오로우라실(50g, 384.378 mmol)의 교반 용액에 황산암모늄(101.58g, 768.757 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔사에 DCE(700mL) 중 ((2R,3R,4S,5R)-3-((벤조일옥시)-5-브로모-4-플루오로테트라하이드로퓨란-2-일) 메틸 벤조에이트(89.47g, 211.408 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 염수 용액(500mL)과 DCM(500mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 합한 유기물을 물(2×500mL) 및 염수(2×500mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 DCM(250mL)에 용해시키고, 이것에 n-헥산(750mL)을 교반하면서 첨가하였다. 얻어진 고체를 여과시키고, 헥산으로 세척하고, 진공하에 건조시켜 목적하는 생성물(80g, 80.11%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 473.2 (M+1).

[1595] 단계 3: MeOH(100mL) 중 ((2R,3R,4S,5R)-3-((벤조일옥시)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일) 테트라하이드로퓨란-2-일) 메틸 벤조에이트(10g, 21.1685 mmol)의 교반 용액에 NaOH(2.11g, 52.92 mmol)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다.

반응 진행을 모니터링하였으며, 완료 후, 1N HCl로 중화시키고, 후자를 진공하에 농축시켜 조질의 물질(6.0g)을 백색 고체로서 제공하였으며, 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 265.10 (M+1).

[1596] 단계 4: THF(100mL) 중 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(5g, 18.93 mmol) 및 이미다졸(2.57g, 37.853 mmol)의 교반 용액에 트라이페닐포스핀(7.44g, 28.3897 mmol)을 실온에서 첨가하고, 이 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고; 그 후 요오드(7.20g, 28.39 mmol)를 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 여과시키고, THF(50mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 제공하였다. 조질의 물질을 DCM(500mL)에 용해시키고, 물(200mL)로 세척하고, 수성 층을 DCM(200mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 물(300mL), 염수(300mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 제공하였다. 조질의 물질을 DCM 중 10% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(2.5g, 35.31%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 374.65 (M+H).

[1597] 단계 5: THF(30mL) 중 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5S)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(아이오도메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(1.7g, 4.54 mmol)의 교반 용액에 DBN(2.24mL, 18.18 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 맑은 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 제공하였다. 조질의 생성물을 DCM 중 4% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.9g, 81.81%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 244.95 (M-1).

[1598] 단계 6: MeOH(2mL) 중 5-플루오로-1-((2R,3S,4R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-메틸테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(100mg, 0.4062 mmol)의 교반 용액에 PbCO_3 (217.09mg, 0.8124 mmol)에 이어서 MeOH(1mL) 중 요오드(230.58mg, 0.8124 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 DCM 중 4% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(150mg)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 403.0 (M-1).

[1599] 단계 7: 피리딘(10mL) 중 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5S)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(아이오도메틸)-5-메톡시테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.50g, 1.23 mmol)의 교반 용액에 아세트산 무수물(0.442mL, 4.33 mmol)을 빙랭조건에서 적가방식으로 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 DCM 중 4% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(450mg, 85.70%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 446.25 (M+H).

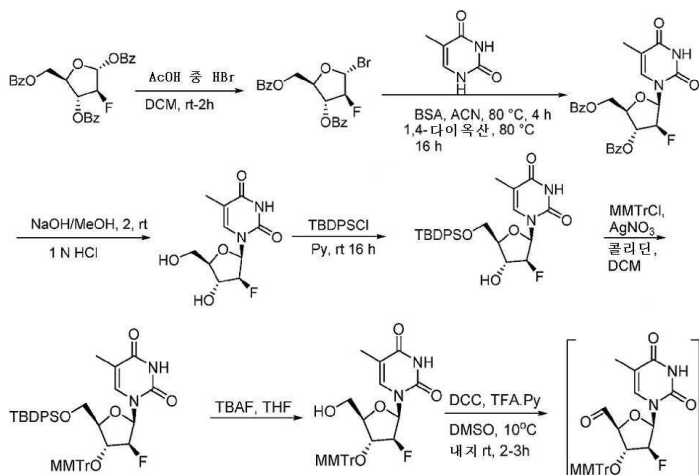
[1600] 단계 8: DCE(10mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-(아이오도메틸)-2-메톡시테트라하이드로퓨란-3-일 아세테이트(0.300g, 0.673 mmol)의 교반 용액에 실버 트라이플루오로아세테이트(1.48g, 6.73 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 분석 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 화합물(300mg)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 336.61 (M+H)⁺.

[1601] 단계 9: 피리딘(5mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메톡시테트라하이드로퓨란-3-일 아세테이트(0.20g, 0.595 mmol)의 교반 용액에 아세트산 무수물(0.243mL, 2.38 mmol)을 0℃에서 적가방식으로 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 DCM 중 4% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(200mg, 88.82%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 376.90(M-1).

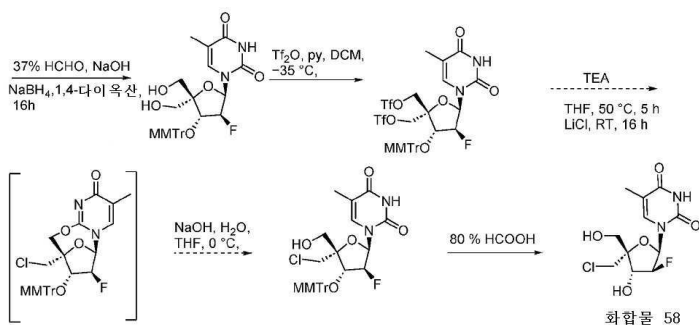
[1602] 단계 10: 피리딘(3mL) 중 트리아아졸(0.33g, 4.76 mmol)의 용액에 옥시염화인(0.162g, 1.058 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 5분 후 트리아에틸아민(0.481g, 4.761 mmol)을 0℃에서 적가방식으로 첨가하고, 상기 용액을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 유라실 유도체(0.20g, 0.53 mmol)를 건조 피리딘(2mL)에 용해시키고, 상기 반응 혼합물에 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응물을 0℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 톨루엔(2 × 20mL)과 공증발시켰다. 조질의 생성물을 DCM(100mL)으로 용해시키고, 염수(60mL)로 2회 세척하였다. 수성 층을 DCM(30mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 얻어진 잔사를 1,4-다이옥산(20mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, 25% 수성 암모니아(20mL)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 용액을 증발시키고, 톨루엔(3 × 20mL)과 공증발시켰다. 조질의 생성물을 아래의 조건. 이동상:

A: 수증 0.02% NH_4OH ; B: MeCN; 칼럼: X SELECT (250mm×20.0mm), 5.0 μ ; 유량: 15mL/분; 구배 프로그램: 시간 /% B: 0/5, 2/10, 8/25에 따라서 분취-HPLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(8.5mg, 32%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 294.1 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.13 - 7.78 (m, 3H), 6.25 - 6.19 (m, 1H), 5.30 - 5.10 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 10.4, 11.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H).

[1603] 실시예 85 - 화합물 58의 합성: 1-((2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온



[1604]



[1605]

[1606] 단계 1: DCM(60mL) 중 (2R,3S,4R,5R)-5-((벤조일옥시)메틸)-3-플루오로테트라하이드로퓨란-2,4-다이일 다이-벤조에이트(6g, 12.92 mmol)의 교반 용액에 AcOH 중 HBr(18mL)을 0°C에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 얼음으로 반응중지시키고, 이어서 DCM(150mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 물(2×100mL), 포화 NaHCO_3 용액(2×100mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 423.90 (M+2).

[1607] 단계 2: ACN(30mL) 중 티민(3g, 23.7887 mmol) 및 BSA(12.79mL, 52.3352 mmol)의 교반 용액을 80°C에서 4시간 동안 가열하고, 이어서 실온으로 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 상기 잔사에 1,4-다이옥산(40mL) 중 ((2R,3R,4S,5R)-3-(벤조일옥시)-5-브로모-4-플루오로테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 벤조에이트(5.53g, 13.08 mmol)의 용액을 0°C에서 첨가하였다. 이 반응물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 실온으로 여과시키고, 물 및 DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 화합물을 제공하였다. 조질의 생성물을 DCM 및 n-헥산으로부터 재결정화시켜 목적하는 생성물(5.6g, 50.26%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 469.2 (M+1).

[1608] 단계 3: MeOH(300mL) 중 ((2R,3R,4S,5R)-3-(벤조일옥시)-4-플루오로-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일) 테트라하이드로퓨란-2-일) 메틸 벤조에이트(28g, 59.78 mmol)의 교반 용액에 NaOH(5.97g, 149.432 mmol)를 0°C에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 1N HCl로 중화시키고, 진공하 농축시켜 조질의 물질(15.1g)을 백색 고체로서 제공하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 261.15 (M+H).

- [1609] 단계 4: 피리딘(150mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(15.1g, 58.03 mmol)의 교반 용액에 TBDPSCl(19.74mL, 75.44 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 후, 반응물을 저압에서 농축시키고, 얼음물(500mL) 및 EtOAc(500mL)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 물(3×500mL) 및 염수(2×500mL)로 세척하고 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰고, 얻어진 잔사를 헥산 중 30% EtOAc로 용리시킴으로써 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(19.3g, 66.71%)을 백색 고체로서 제공하였으며, 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 499.2 (M+H).
- [1610] 단계 5: DCM(300mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-4-하이드록시 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(22g, 44.1208 mmol)의 교반 용액에 콜리딘(6.89mL, 52.94 mmol)에 이어서 AgNO₃(8.99g, 52.95 mmol) 및 MMTrCl(16.34g, 52.95 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 메탄올로 반응중지시키고, 20분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 헥산 중 30% EtOAc로 용리시킴으로써 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(23g, 67.64%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 771.40 (M+1).
- [1611] 단계 6: THF(250mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이페닐실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(24.5g, 31.7781 mmol)의 교반 용액에 TBAF(79.44mL, 79.4453 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 하고 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응물을 농축시키고, 얼음물(500mL) 및 EtOAc(500mL)로 희석시켰다. 유기층을 분리시키고, 물(3×500mL) 및 염수(2×500mL)로 세척하고, 황산나트륨 위 에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조질의 생성물을 헥산 중 30% EtOAc로 용리시킴으로써 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(14g, 82.74%)을 백색 고체로서 제공하였으며, 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 533.15(M+1).
- [1612] 단계 7: DMSO(130mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(13g, 24.41 mmol)의 교반 용액에 DCC(15.10g, 73.23 mmol)에 이어서 TFA, Py(4.71g, 24.41 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 2시 간 동안 교반하고, 이 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 실온에서 희석시켰다. 얻어진 고체를 여과시키고, EtOAc로 세척하였다. 여과액을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과 시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 알데하이드(13g)를 얻었으며, 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다.
- [1613] 단계 8: 다이옥산(130mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-4-플루오로-3-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(5-메틸-2,4-다이 옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로퓨란-2-카르보알데하이드(13g, 24.5028 mmol)의 교반 용 액에 37% HCHO(13mL)를 첨가하고 나서 2N NaOH 용액(26mL)을 첨가하였다. 교반 후, 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안, NaBH₄(2.31g, 61.26 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 더욱 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 0℃에서 NH₄Cl 용액으로 반응중지시키고, 얻어진 혼합물을 EtOAc(500mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물(3×500mL) 및 염수(2×500mL)로 세척하고, 이 어서 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조질의 생성물을 헥산 중 30% EtOAc로 용리시킴으 로써 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(10g, 76.92%)을 백색 고체로서 제공하 였으며, 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 561.10(M-1).
- [1614] 단계 9: DCM(50mL) 중 1-((2R,3S,4R)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡 시)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(3.5g, 6.22 mmol)의 교반 용액에 피리딘 (2.5mL, 31.11 mmol)을 첨가하고 나서 트리플산 무수물(3.15mL, 18.66 mmol)을 -35℃에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃ 용액으로 반응중지시키고, EtOAc(300m L)로 추출하였다. 합한 유기물을 물(3×200mL) 및 염수(2×200mL)로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조 시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조질의 생성물을 헥산 중 30% EtOAc로 용리시킴으로써 콤비플래시 칼럼 크로 마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(2.0g, 38.91%)을 백색 고체로서 제공하였으며, 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 826.7(M+1).
- [1615] 단계 10: THF(30mL) 중 ((3R,4S,5R)-4-플루오로-3-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로퓨란-2,2-다이일)비스(메틸렌) 비스(트라이플루오로메탄설폰

네이트)(2g, 2.42 mmol)의 교반 용액에 Et₃N(3.36mL, 24.2 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 50 °C에서 5시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 LiCl(307.6mg, 7.26 mmol)을 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 목적하는 생성물(1.5g)을 백색 고체로서 제공하였으며, 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 563.2 (M+H).

[1616]

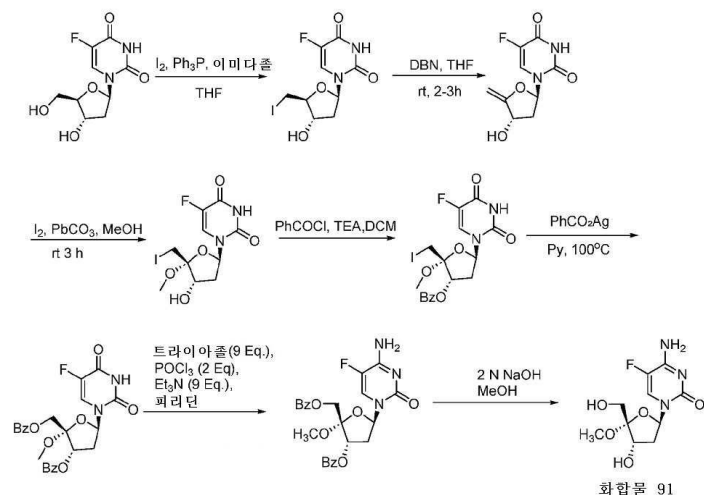
단계 11: THF(30mL) 중 (6R,7S,8R,9R)-9-(클로로메틸)-7-플루오로-8-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-3-메틸-7,8,9,10-테트라하이드로-2H,6H-6,9-에폭시피리미도[2,1-b][1,3]옥사조신-2-온(1.5g, 2.6642 mmol)의 교반 용액에 1N NaOH 용액(6.66mL, 6.66 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 이 반응 혼합물을 0°C에서 NH₄Cl 용액으로 반응중지시키고, EtOAc(300mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물(3×200mL) 및 염수(2×200mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 얻어진 잔사를 헥산 중 30% EtOAc로 용리시킴으로써 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.8g, 51.94%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 578.95(M-1).

[1617]

단계 12: DCM(4mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐 메톡시) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(200mg, 0.344 mmol)의 교반 용액에 80% HCOOH(2mL)를 0°C에서 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이 반응물을 농축시키고, 잔사를 다음 조건: 이동상: A= 수중 0.1% HCOOH, B = CAN; 칼럼: Gemini NX (250mm×21.2mm), 5.0 μ; 유량: 18mL/분; 구배 프로그램: 시간/% B: 0/10, 2/20, 8/40에 의해 분취-HPLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(30mg, 29.12%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 309.0 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.48 - 11.38 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.26 (dd, *J* = 4.8, 14.2 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.46 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.29 - 5.12 (m, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 1.78 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H).

[1618]

실시예 86 - 화합물 91의 합성: 4-아미노-5-플루오로-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-메톡시 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온



[1619]

[1620]

단계 1: THF(100mL) 중 5-플루오로-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)다이온(10g, 40.619 mmol)의 교반 용액에 이미다졸(5.6g, 101.54 mmol)을 0°C에서 첨가하고 나서, 트라이페닐포스핀(16g, 60.928 mmol) 및 요오드(7.73g, 60.928 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 이 반응 혼합물을 물(100mL)과 EtOAc(250mL) 간에 분배시켰다. 유기물을 분리시키고, Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 이 용액을 여과시키고, 용매를 감압하에 제거하여 조질의 화합물을 제공하였다. 조질의 잔사를 헥산 중 20-30% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 백색 고체로서 제공하였다(6.3g). LC-MS (ES, *m/z*): 356.90 (M+H)⁺.

[1621]

단계 2: THF(100mL) 중 5-플루오로-1-((2R,4S,5S)-4-하이드록시-5-(아이오도메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(6.3g, 17.692 mmol)의 교반 용액에 DBN(6.59g, 53.076 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 그리고 농축시켜 조질의 생성물을 갈색 액체로서 제공하였다. 조질의 잔

사를 DCM 중 3% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 갈색 액체로서 제공하였다(3g). LC-MS (ES, m/z): 227.0 (M-H).

[1622] 단계 3: 메탄올(20mL) 중 5-플루오로-1-((2R,4S)-4-하이드록시-5-메틸렌-테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(2g, 8.77 mmol)의 교반 용액을 아르곤으로 퍼지시켰다. 이 반응물을 $PbCO_3$ (4.68g, 13.14mmol)에 이어서 요오드(4.5g, 13.14 mmol)로 실온에서 처리하였다. 이 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반 하였다. 이 반응 혼합물을 얼음물(50mL)로 희석시키고, 중황산나트륨 용액(20mL)으로 반응중지시키고, EtOAc(3*100mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 갈색 고체로서 제공하였다(0.7g). LC-MS (ES, m/z): 384.90 (M-H).

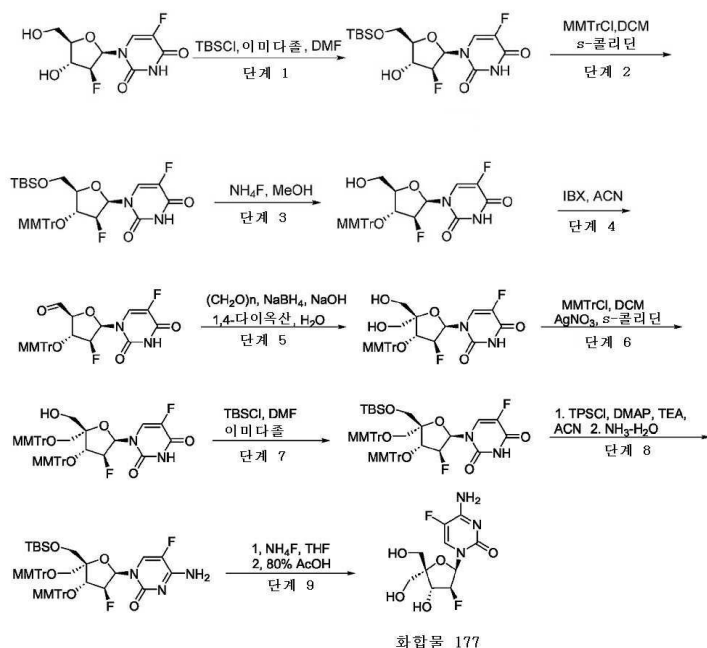
[1623] 단계 4: DCM(5mL) 중 5-플루오로-1-((2R,4S,5S)-4-하이드록시-5-(아이오도메틸)-5-메톡시테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.7g, 1.8129 mmol)의 교반 용액에 피리딘(0.6mL, 5.44 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 15분 동안 교반하고, 이것에 $BzCl$ (0.3mL, 1.99 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 얼음물(25mL)로 희석시키고, DCM(2×75mL)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 얻어진 잔사를 n-헥산 중 70% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 조질의 생성물을 갈색 고체로서 제공하였다(0.3g). LC-MS (ES, m/z): 489.20 (M-H).

[1624] 단계 5: 피리딘(5mL) 중 (2S,3S,5R)-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-(아이오도메틸)-2-메톡시테트라하이드로퓨란-3-일 벤조에이트(0.65g, 1.32 mmol)의 교반 용액에 벤조산은(1.82g, 7.96 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 110℃에서 4시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 얼음물 (10mL)로 희석시키고, EtOAc(2×50mL)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 물 및 염수로 세척하고, 이어서 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 얻어진 잔사를 n-헥산 중 55% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.55g, 85.67%)을 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 483.30 (M-H).

[1625] 단계 6: 피리딘(4mL) 중 1,2,4-트리아졸(0.257g, 3.716 mmol)의 교반 용액에 $POCl_3$ (0.127g, 0.826 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이것에 Et_3N (0.376g, 3.72 mmol)을 첨가하고, 동일 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이것에 피리딘(4mL) 중 ((2R,3S,5R)-3-(벤조일옥시)-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-메톡시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 벤조에이트(0.250g, 0.413 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하고, 완료 후, 이 반응 혼합물을 건조상태로 농축시키고, 톨루엔과 공증류시켰다. 조질물을 DCM에 용해시키고, 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 상기 조질의 물질을 수성 NH_4OH :1,4-다이옥산(1:3)(4mL)에 0℃에서 용해시키고, 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 DCM 중 5% MeOH로 용리시킴으로써 분취-TLC 정제에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.150g, 58.59%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 482.05 (M-H).

[1626] 단계 7: MeOH(5mL) 중 (2R,3S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-((벤조일옥시)메틸)-2-메톡시테트라하이드로퓨란-3-일 벤조에이트(0.150g, 0.3103 mmol)의 교반 용액에 2M NaOH(0.5mL)를 첨가하였다. 이 반응물을 15분 동안 교반하고, pH를 대략 5로 조정하였다. 이 반응 혼합물을 농축시켰다. 얻어진 잔사를 아래의 조건; 칼럼: Regis (S,S) Whelk-01, 250mm×21.1mm, 5 μ m; 이동상: n-헥산(A) 및 EtOH(B); 유량: 15mL; 구배: 시간; 용매 (B) 0/30, 10/50; 희석제: EtOH: DCM, 3:1, 5mL; 주입 용적-0.750mL; 가동 시간-15분에 따라서 카이럴 분취 정제에 의해 정제시켜 목적하는 화합물(8mg, 9.41%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 276.10 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.22 - 8.01 (m, 1H), 7.80 - 7.37 (m, 2H), 6.04 - 6.01 (m, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 4.91 (br d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.08 (ddd, J = 2.5, 8.1, 13.1 Hz, 1H).

[1627] **실시예 87 - 화합물 177의 합성: 4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4R)-3-플루오로-4-하이드록시-5,5-비스(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2(1H)-온**



단계 1: DMF(100mL) 중 이미다졸(7.7g, 114 mmol) 및 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(10g, 37.9 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(6.9g, 45.4 mmol)을 0℃에서 N₂ 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반 하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켜 생성물(10.6g, 조질물)을 제공하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS (ES, *m/z*): 379 [M+H]⁺.

단계 2: DCM(100mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-4-하이드록시메틸 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(10.6g, 28 mmol)의 교반 용액에 s-clipin (10.2g, 84 mmol) 및 MMTrCl(17.3g, 56.1 mmol)을 0℃에서 N₂ 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 반응물을 실 온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, DCM(3×100mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켜 생성물(15g, 조질물)을 제공하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS (ES, *m/z*): 651 [M+H]⁺.

단계 3: MeOH(150mL) 중 NH₄F(3.4g, 92.4 mmol) 및 1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이 온(15g, 23.1 mmol)의 용액을 45℃에서 N₂ 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시켰 다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 EA로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 생성물(10.2g, 조질물)을 제공하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. (ES, *m/z*): 537 [M+H]⁺.

단계 4: ACN(98mL) 중 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페 닐메톡시) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(10.2g, 19.1 mmol)의 교반 용액에 IBX(10.2g, 36.5 mmol)를 실온에서 N₂ 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 50℃에서 하룻밤 교반 하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 ACN으로 세척하였 다. 여과액을 감압하에 농축시켜 생성물(9.8g, 조질물)을 제공하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직 접 사용하였다. LCMS (ES, *m/z*): 535 [M+H]⁺.

단계 5: 1,4-다이옥산(98mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리 미딘-1(2H)-일)-3-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시) 테트라하이드로퓨란-2-카르보알데하이드(9.8g, 18.3 mmol)의 용액에 파라포름알데하이드(2.8g, 91.6 mmol)를 0℃에서 N₂ 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이어서 H₂O(9.8mL) 중 NaOH(2.2g, 55 mmol)를 0℃에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N₂ 분위기

하에 하룻밤 교반하였다. 이어서 NaBH_4 (2.1g, 55 mmol)를 0℃에서 N_2 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N_2 분위기하에 추가로 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 물로 반응중지시키고, EtOAc (3×300mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH (15:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-플루오로-1-((2R,3S,4R)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(9.8g, 17.3 mmol, 94.3%)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, m/z): 567 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1635] 단계 6: DCM (98mL) 중 5-플루오로-1-((2R,3S,4R)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(9.8g, 17.3 mmol)의 교반 용액에 AgNO_3 (5.9g, 34.6 mmol) 및 s-콜리딘(8.4g, 69.2 mmol)을 실온에서 N_2 분위기하에 첨가하였다. 이어서 MMTrCl (8g, 25.9 mmol)을 0℃에서 N_2 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 40℃에서 N_2 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, DCM (3×100mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA (4:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5S)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(4g, 4.81 mmol, 27.6%)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, m/z): 839 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

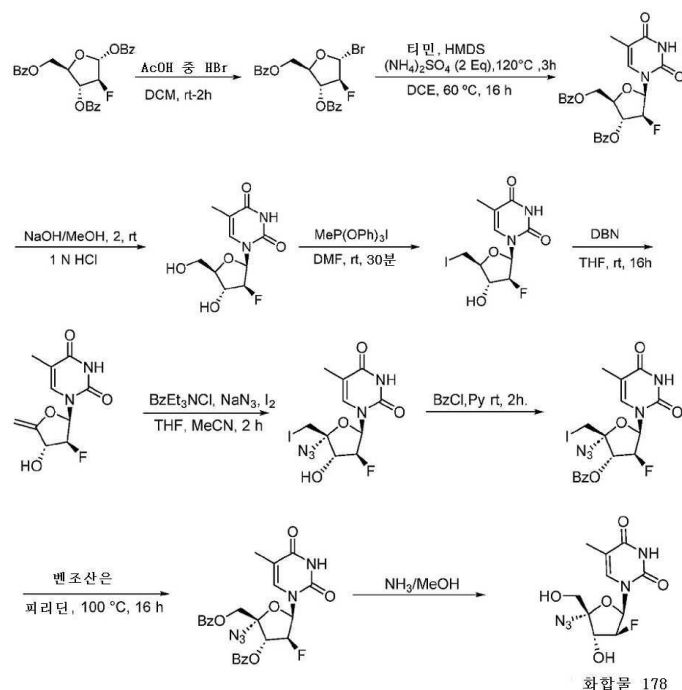
[1636] 단계 7: DMF (40mL) 중 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5S)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(4g, 4.81 mmol)의 교반 용액에 TBSCl (1.4g, 9.62 mmol) 및 이미다졸(1.6g, 24.1 mmol)을 실온에서 N_2 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃에서 N_2 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc (3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA (2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(4.3g, 4.52 mmol, 94.6%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS-PH (ES, m/z): 953 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1637] 단계 8: ACN (11mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온 (800mg, 840 μmol)의 교반 용액에 DMAP (615mg, 5.04 mmol) 및 TEA (509mg, 5.04 mmol)를 실온에서 N_2 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이어서 TPSCl (763mg, 2.52 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 N_2 분위기하에 15시간 동안 교반하였다. 이어서 진한 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2mL)를 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 N_2 분위기하에 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc (3×50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc (2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온(530mg, 0.56 mmol, 66.3%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, m/z): 952 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1638] 단계 9: MeOH (2mL) 중 4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-4-((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)-5-(((4-메톡시페닐)다이페닐메톡시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온(160mg, 168 μmol)의 교반 용액에 NH_4F (187mg, 5.04 mmol)를 실온에서 N_2 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 60℃에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 얻어진 혼합물을 여과시켰다. 여과 케이크를 EtOAc 로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 상

기 잔사에 AcOH(0.8mL) 및 H₂O(0.2mL)를 실온에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 40℃에서 N₂ 분위기하에 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30*150mm, 5 μm; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 9분에 71% B 내지 76% B; 파장: 254nm/220nm; RT1(분): 8.9). 분획을 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH₃CN 및 H₂O에 재용해시키고, 이어서 동결건조시켜 4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4R)-3-플루오로-4-하이드록시-5,5-비스(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2(1H)-온(23.6mg, 81 μmol, 50.3%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*): 294 [M+H]⁺, 99.8% 순도. HPLC에 대한 조건: (칼럼: Atlantis HILIC Silica, 100*4.6 mm; 3.0 μm; 이동상 A: 물/5mM NH₄HCO₃, 이동상 B: MeOH; 유량: 1.20 mL/분; 구배: 5.00분에 0% B 내지 95% B, 2.00분에 95% B 내지 95% B, 0.30분에 95% B 내지 0% B; 파장: 254nm; RT1(분): 3.367). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.38 (m, 2H), 6.28 (ddd, *J* = 7.8, 5.8, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.25 (dt, *J* = 57.0, 5.7 Hz, 2H), 4.92 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 27.5, 5.6 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 3.27 (dd, *J* = 11.7, 4.4 Hz, 1H).

[1639] 실시예 88 - 화합물 178의 합성: 1-((2R,3S,4R,5R)-5-아자이도-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온



[1640] 화합물 178

[1641] 단계 1: DCM(300mL) 중 (2R,3S,4R,5R)-5-((벤조일옥시)메틸)-3-플루오로테트라하이드로퓨란-2,4-다이일 다이벤조에이트(30g, 64.59mmol)의 교반 용액에 아세트산 중 HBr(90mL)을 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC에 의해 모니터링하였다. 조질의 물질을 DCM(500mL)에 용해시키고, 물(200mL)로 세척하고, 수성 층을 DCM(200mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 물(300mL), 염수(300mL) 및 중탄산나트륨(300mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 조질물((2R,3R,4S,5R)-3-(벤조일옥시)-5-브로모-4-플루오로테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 벤조에이트(27g)을 백색 발포물/점착성 고체로서 제공하였으며, 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다.

[1642] 단계 2: 아세토나이트릴(150.0mL) 중 티민(15g, 118.94mmol)의 교반 용액에 BSA(290mL, 1189mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 맑은 반응 혼합물을 건조상태로 농축시키고, 얻어진 잔사를 1-4 다이옥산(150.0mL)에 용해시키고, ((2R,3R,4S,5R)-3-(벤조일옥시)-5-브로모-4-플루오로테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 벤조에이트(25g, 59.47mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC에 의해 모니터링하였다. 이 반응 혼합물을 염수 용액(500mL)과 DCM(500mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 합한 유기물을 물(2×500mL) 및 염수(2×500mL)로

세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 조질의 생성물을 DCM(250mL)에 용해시키고, 헥산(750mL)에 첨가하고, 교반하였다. 형성된 석출물을 여과에 의해 단리시키고, 헥산으로 세척하였다. 고체를 진공하에 건조시켜 목적하는 생성물(25g, 90.25%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 469.2 (M+1).

[1643] 단계 3: 메탄올(300mL) 중 ((2R,3R,4S,5R)-3-(벤조일옥시)-4-플루오로-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 벤조에이트(29.0g, 4.27mmol)의 교반 용액에 수소화나트륨(4.2g, 10.68mmol)을 0℃에서 실온에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 1N HCl로 중화시키고, 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물(17g)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 260.90 (M+H).

[1644] 단계 4: DMF(100mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(10g, 38.44mmol)의 교반 용액에 MeP(OPh)₃I(34g, 76.89mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 2.0mL의 메탄올을 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 DCM 중 4% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(3.0g, 21.09%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 370.95 (M+1).

[1645] 단계 5: THF(30mL) 중 1-((2R,3S,4R,5S)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(아이오도메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(3.0g, 8.098 mmol)의 교반 용액에 DBN(3.0mL, 24.24mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 n-헥산 중 60% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(900mg, 45.91%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 243 (M+1).

[1646] 단계 6: 벤질 트라이에틸암모늄 클로라이드(2.5g, 11.15mmol)의 교반 용액에 아세트나이트릴(10.0mL) 중 아자이드화나트륨(725mg, 11.15mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 0℃에서 1-((2R,3S,4R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-메틸렌테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(900mg, 3.71 mmol)에 이어서 0℃에서 THF(5.0mL) 중 요오드(941mg, 3.71mmol)로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 DCM 중 4% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(700mg, 46%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 411.90 (M+2).

[1647] 단계 7: 피리딘(10mL) 중 1-((2R,3S,4R,5S)-5-아자이드-3-플루오로-4-하이드록시-5-(아이오도메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(900mg, 2.18mmol)의 교반 용액에 벤조일 클로라이드(0.5mL, 4.37mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 DCM 중 4% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(800mg, 71.42%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 514.10 (M-H).

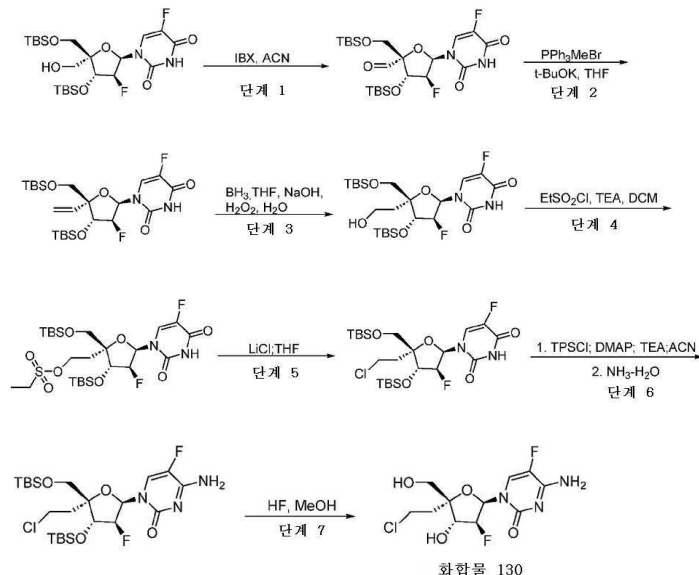
[1648] 단계 8: 피리딘(10mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-2-아자이드-4-플루오로-2-(아이오도메틸)-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로퓨란-3-일 벤조에이트(800mg, 1.55mmol)의 교반 용액에 벤조산은(3.5g, 15.53mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조질의 잔사를 DCM 중 6% MeOH로 용리시키는 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 화합물(400mg, 50%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 508.1 (M-H).

[1649] 단계 9: 암모니아 중 7N 메탄올(2.0mL) 중 (2R,3R,4S,5R)-2-아자이드-2-((벤조일옥시)메틸)-4-플루오로-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로퓨란-3-일 벤조에이트(100mg, 0.19mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 진공하에 건조시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건: 이동상: A: 수중 0.02% NH₄OH; B: MeCN; 칼럼: X SELECT (250mm×20.0mm), 5.0 μ; 유량: 15mL/분; 구배 프로그램: 시간/% B: 0/5, 2/10, 8/25을 사용하는 분취-HPLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(22mg, 37%)을 백색 고체로서 제공하였다.

LC-MS (ES, m/z): 301.85 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.56 - 11.43 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.47 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 5.9, 10.1 Hz, 1H), 5.82 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.35 - 5.15 (m, 1H), 4.56 - 4.46 (m, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 1.79 (s, 3H).

[1650]

실시예 89 - 화합물 130의 합성: 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(2-클로로에틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온



[1651]

[1652]

[1653]

단계 1: ACN(38mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.9g, 3.64 mmol)의 교반 용액에 IBX(1.3g, 4.73 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 75℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 아세토나이트릴로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카르보알데하이드(1.8g, 조질물)를 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 521 ($M+H^+$).

[1654]

단계 2: THF(36mL) 중 브로모(메틸)트라이페닐-람다5-포스페이트(3.7g, 10.37 mmol) 및 칼륨 t-부톡사이드(1.2g, 10.37 mmol)의 용액을 1시간 동안 60℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 상기 혼합물에 (2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카르보알데하이드(1.8g, 조질물)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 수성 NH_4Cl 의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 역상 플래시에 의해 정제시켰다: 칼럼: C18; 이동상 A: 물(10mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 100 mL/분; 구배: 20분에 10% B 내지 80%; 254nm에서 UV 검출. 그 결과 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에틸-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.1g, 2.12 mmol, 61.34%)을 황색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 519 ($M+H^+$).

[1655]

단계 3: THF(20mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-에틸-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.1g, 2.12 mmol)의 용액에, BH_3 -THF(1M, 6.4mL, 6.40 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 H_2O (1.0mL, 61.06 mmol)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 추가로 15분 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물에, 수성 NaOH(2.1mL, 6.30 mmol, 3 mol/L)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 추가로 15분 동안 교반하였다. 이것에 이어서 H_2O_2 (2.1mL, 27.20 mmol, 30%)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동

안 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 수성 NH_4Cl 의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(PE/EtOAc = 3:1)에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-5-(2-하이드록시에틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(450.0mg, 0.84 mmol, 39.54%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 537 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1656]

단계 4: DCM(5mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-3-플루오로-5-(2-하이드록시에틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(450.0mg, 0.84 mmol) 및 TEA(212.0mg, 2.10 mmol)의 교반 용액에 에탄설폰닐 클로라이드(162.0mg, 1.26 mmol)를 0℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 1시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에 농축시켰다. 그 결과 2-[(2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-일] 에틸 에탄설폰네이트(500mg, 조질물)를 갈색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 629 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1657]

단계 5: THF(5mL) 중 2-[(2R,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-일] 에틸 에탄설폰네이트(500mg, 조질물)의 교반 용액에 LiCl(337.0mg, 7.95 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 50℃에서 교반하고, 이어서 실온으로 여과시키고, 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 30:1)에 의해 정제시켜 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(2-클로로에틸)-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(300.0mg, 0.54 mmol, 67.96%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 555/557 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1658]

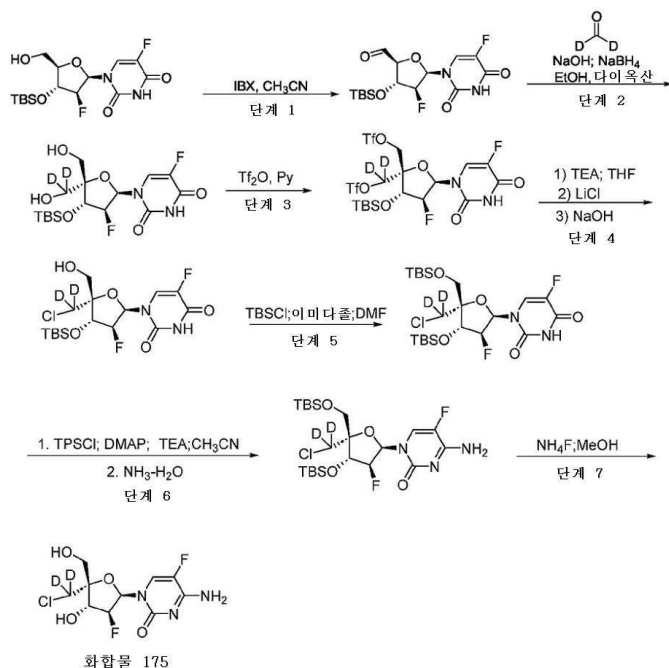
단계 6: ACN(12mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(2-클로로에틸)-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(300.0mg, 0.54 mmol) 및 TEA(164.0mg, 1.62 mmol)의 교반 용액에 DMAP(198.0mg, 1.62 mmol) 및 2,4,6-트리스(프로판-2-일) 벤젠-1-설폰닐 클로라이드(818.0mg, 2.70 mmol)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (6.0mL)를 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 10:1)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(2-클로로에틸)-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(280.0mg, 0.51 mmol, 93.50%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 554/556 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1659]

단계 7: MeOH(0.5mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(2-클로로에틸)-3-플루오로옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(50mg, 0.09 mmol)의 교반 용액에 수성 HF(0.5mL, 14.62 mmol, 50%)를 0℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 다음 조건을 사용한 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: 칼럼, C18 실리카겔; 이동상 A: 물(0.1% TFA), 이동상 B: MeCN, 15분에 0% B 내지 50% 구배; 254nm에서 UV 검출. 생성물 함유 분획들을 합하여, 부분적으로 증발시켜 용매를 제거하고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(2-클로로에틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(4.6mg, 0.01 mmol, 14.98%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 326/328 ($\text{M}+\text{H}^+$). LCMS에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack Scepter C18, 30*3.0mm, 2.0 μm ; 이동상 A: 물/0.05%TFA, 이동상 B: ACN/0.05%TFA; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 1.70분에 5% B 내지 40% B, 0.60분에 40% B 내지 100% B, 0.50분에 100% B 내지 100% B, 0.03분에 100% B 내지 5% B; 파장: 254nm; RT1(분): 0.71). ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.24 - 6.19 (m, 1H), 5.22 (t, J = 3.6 Hz, 0.5H), 5.09 (t, J = 3.6 Hz, 0.5H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 4H), 2.32 - 2.18 (m, 2H).

[1660]

실시예 90 - 화합물 175의 합성: 4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸-d2)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온



[1661]

[1662]

단계 1: ACN(60mL) 중 1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(3.0g, 7.93mmol)의 교반 용액에 IBX(4.4g, 15.85 mmol)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 70℃에서 질소 분위기하에 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시켰다. 여과 케이크를 MeCN(5×10mL)로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 (2S,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카르보알데하이드(2.9g, 조질물)를 백색 고체로서 얻었다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 377($M+H^+$).

[1663]

단계 2: 1,4-다이옥산(30mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카르보알데하이드(2.9g, 7.70 mmol) 및 포름알데하이드- d_2 (3mL, 수중 37%)의 교반 용액에 수성 NaOH(6mL, 2M)를 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 상기 혼합물에 EtOH(9mL) 및 NaBH₄(1.22g, 32.36 mmol)를 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 NH₄Cl(수성)(200mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×200mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,3S,4R,5S)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-5-(하이드록시메틸- d_2)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(1.5g, 3.62 mmol, 2개 단계에서 46.1% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 411 ($M+H^+$).

[1664]

단계 3: 피리딘(12mL) 중 1-((2R,3S,4R,5S)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)-5-(하이드록시메틸- d_2)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(1.5g, 3.62 mmol)의 교반 용액에 Tf₂O(2.55g, 9.05 mmol)를 -30℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 2시간 동안 교반하고, 0℃에서 포화 NaHCO₃(수성)(200mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×200mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 ((2S,3R,4S,5R)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-(((트라이플루오로메틸)설폰)옥시)메틸 테트라하이드로퓨란-2-일)메틸- d_2 트라이플루오로메탄설폰네이트(1.7g, 2.52 mmol, 86.2%)를 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 675 ($M+H^+$).

[1665] 단계 4: THF(17mL) 중 ((2S,3R,4S,5R)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2-(((트라이플루오로메틸)설폰일)옥시)메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)메틸- d_2 트라이플루오로메탄설폰네이트(1.7g, 2.52 mmol)의 교반 용액에 TEA(2.55g, 25.20 mmol)를 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 LiCl(1.3g, 2.48 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이것에 이어서 물(2mL) 중 NaOH(195.0mg, 4.87 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하고, 이어서 물(20mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc(3×50mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1)로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(클로로메틸- d_2)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(705.0mg, 1.64 mmol, 67.48%)을 황갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 429 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1666] 단계 5: DMF(10mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(클로로메틸- d_2)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(700.0mg, 1.64 mmol) 및 이미다졸(159.0mg, 3.34 mmol)의 교반 용액에 TBSCl(991.0mg, 6.56 mmol)을 0℃에서 질소 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 질소 분위기하에 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 수성 NaHCO_3 (100mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(2×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×50mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-(클로로메틸- d_2)-3-플루오로테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(510.0mg, 0.92 mmol, 78.9%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS-PH(ES, m/z): 543 ($\text{M}+\text{H}^+$).

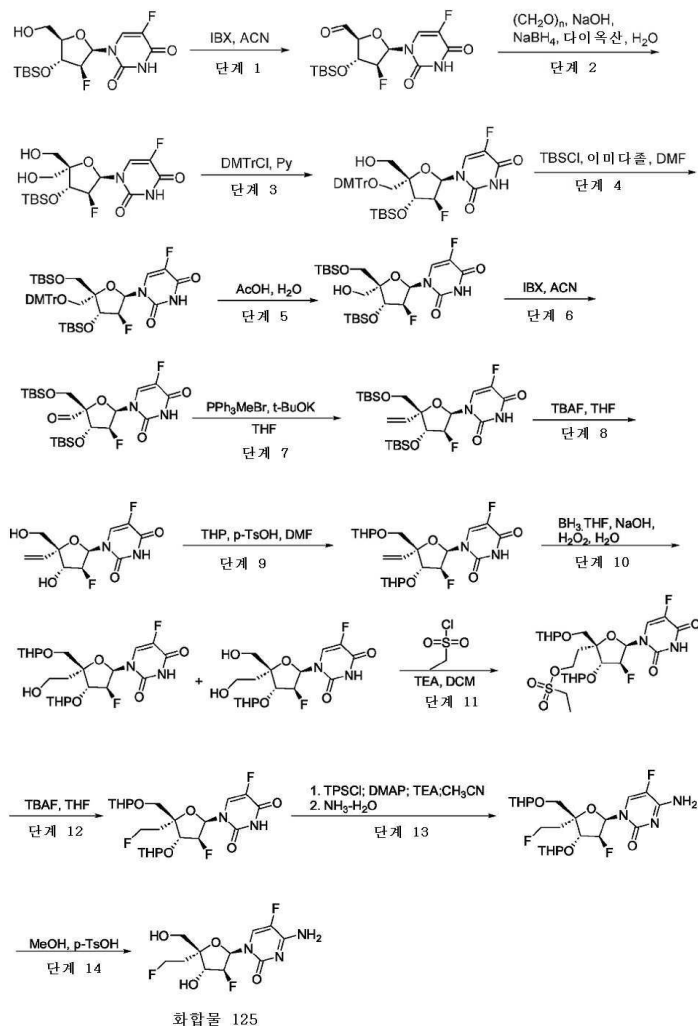
[1667] 단계 6: CH_3CN (20mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-(클로로메틸- d_2)-3-플루오로테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(500.0 mg, 0.92 mmol) 및 TEA(279.0mg, 2.760 mmol)의 교반 용액에 DMAP(337.0mg, 2.76 mmol) 및 TPSCl(1394.0mg, 4.60 mmol)을 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 상기 혼합물에 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10mL)를 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 이어서 물(100mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-(클로로메틸- d_2)-3-플루오로-테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온(400.0mg, 0.74 mmol, 80.4%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 542 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1668] 단계 7: MeOH(8.00mL) 중 4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-(클로로메틸- d_2)-3-플루오로테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온(400.0 mg, 0.74 mmol)의 교반 용액에 NH_4F (800.0mg, 21.60 mmol)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 EtOH(5×5mL)로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 분취-HPLC 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: 칼럼: XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30×150mm, 5 μm ; 이동상 A: 물(10mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 100 mL/분; 구배: 20분에 10% B 내지 70% B; 파장: 254nm/220nm. 생성물 함유 분획들을 합하여, 부분적으로 증발시켜 용매를 제거하고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸- d_2)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온(48.2mg, 0.15 mmol, 20.21%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 314 ($\text{M}+\text{H}^+$); 99.9% 순도. HPLC에 대한 조건:

(칼럼: XBridge Shield RP C18, 100*4.6mm, 2.2 μ m; 이동상 A: 물/5mM NH_4HCO_3 , 이동상 B: ACN; 유량: 1.5000 mL/분; 구배: 10.00분에 0% B 내지 30% B, 2.00분에 30% B 내지 95% B, 1.7분에 95% B 내지 95% B, 0.3분에 95% B 내지 95% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 4.63). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.64 (brs, 1H), 6.25 - 6.20 (m, 1H), 6.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.48 - 5.43 (m, 1H), 5.23 (t, $J = 4.0$ Hz, 0.5H), 5.09 (t, $J = 4.0$ Hz, 0.5H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 2H).

[1669]

실시예 91 - 화합물 125의 합성: 4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(2-플루오로에틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2(1H)-온



[1671]

[1672]

단계 1: ACN(300mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(20g, 52.9 mmol)의 교반 용액에 IBX(37g, 132.1 mmol)를 실온에서 N_2 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 ACN으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 생성물(12g, 조질물)을 제공하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1673]

단계 2: 다이옥산(150mL) 중 (2S,3R,4S,5R)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일) 테트라하이드로퓨란-2-카르보알데하이드(12g, 31.9 mmol) 및 파라포름알데하이드(4.8g, 159 mmol)의 교반 용액에 H_2O (15mL) 중 NaOH(3.8g, 95.6 mmol)를 0℃에서 N_2 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 NaBH_4 (3.6g, 95.6 mmol)를 0℃에서 N_2 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 포화 NH_4Cl 용액으로 반응중지시키고, EtOAc(3×300mL)로 추출하였다. 합한 유기

층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,3S,4R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(6.5g, 15.9 mmol, 44.9%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 409 [M+H]⁺.

[1674] 단계 3: 피리딘(100mL) 중 1-((2R,3S,4R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-플루오로-5,5-비스(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(6.5g, 15.9 mmol) 및 DMTrCl(5.4g, 17.5 mmol)의 용액을 실온에서 N_2 분위기하에 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 이어서 잔사를 물로 희석시키고, EtOAc($3 \times 100\text{mL}$)로 추출하였다. 얻어진 혼합물을 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,3S,4R,5S)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(9.4g, 13.3 mmol, 75.1%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 709 [M-H]⁻.

[1675] 단계 4: DMF(60mL) 중 1-((2R,3S,4R,5S)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(7.5g, 10.6 mmol) 및 이미다졸(3.6g, 52.7 mmol)의 교반 혼합물에 TBSCl(3.9g, 26.4 mmol)을 실온에서 N_2 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 이 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc($3 \times 200\text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,3S,4R,5R)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(6.1g, 7.39 mmol, 69.5%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 825 [M+H]⁺.

[1676] 단계 5: 물(8mL) 및 AcOH(32mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-5-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(6.1g, 7.39 mmol)의 용액을 실온에서 N_2 분위기하에 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(2.2g, 4.21 mmol, 57.4%)을 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 523 [M+H]⁺.

[1677] 단계 6: ACN(20mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(2.2g, 4.21 mmol)의 교반 혼합물에 IBX(3.5g, 12.6 mmol)를 실온에서 N_2 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 ACN으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 생성물(2.1g, 조질물)을 제공하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 521 [M+H]⁺.

[1678] 단계 7: THF(30mL) 중 PPh_3MeBr (4.5g, 12.7 mmol)의 교반 혼합물에 t-BuOK(1.4g, 12.7 mmol)를 0°C에서 N_2 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 (2R,3R,4S,5R)-3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로퓨란-2-카브알데하이드(2.2g, 4.22 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 추가로 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 0°C에서 물로 반응중지시키고, EtOAc($3 \times 100\text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(2:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(1.3g, 2.51 mmol, 59.3%)을 회백색 고체로서

제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 519 $[M+H]^+$.

[1679] 단계 8: THF(10mL) 중 1-((2R,3S,4R,5R)-4-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-3-플루오로-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(1.3g, 2.51 mmol)의 교반 용액에 TBAF(5mL, 5 mmol, THF 중 1.0M)를 실온에서 N_2 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(3×50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(728mg, 2.51 mmol, 99.9%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 291 $[M+H]^+$.

[1680] 단계 9: DMF(10mL) 중 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(800mg, 2.75 mmol) 및 THP (8mL)의 교반 용액에 p-TsOH(512mg, 2.91 mmol)를 0℃에서 N_2 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N_2 분위기하에 4시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 TEA로 pH 7로 중화시켰다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(3×50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(PE/EA = 1:1)에 의해 정제시켜 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(850mg, 1.86 mmol, 67.3%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 457 $[M-H]^-$.

[1681] 단계 10: THF(8mL) 중 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(200mg, 440 μ mol)의 교반 용액에 BH_3 -THF(1.3mL, 1.32 mmol, THF 중 1.0M)를 0℃에서 N_2 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 물(2mL)을 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 추가로 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 NaOH 용액(1mL, H_2O 중 3.0M)을 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 추가로 2분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 H_2O_2 (928mg, 8.19 mmol, H_2O 중 30%)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃에서 포화 $Na_2S_2O_3$ 용액으로 반응중지시키고, EtOAc(3×50mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH=10:1)에 의해 정제시켜 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(2-하이드록시에틸)-4-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(275mg, 578 μ mol, 33.1%) 및 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(2-하이드록시에틸)-5-(하이드록시메틸)-4-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(370mg, 944 μ mol, 35.5%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 477 $[M+H]^+$. LC-MS (ES, m/z): 393 $[M+H]^+$.

[1682] 단계 11: DCM(10mL) 중 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(2-하이드록시에틸)-4-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(275mg, 578 μ mol)의 교반 용액에 TEA(146mg, 1.45 mmol) 및 에탄설포닐 클로라이드(111mg, 867 μ mol)를 0℃에서 N_2 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N_2 분위기하에 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(EA)에 의해 정제시켜 2-((2R,3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 에틸 에탄설포네이트(270mg, 470 μ mol, 96.4%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS-P (ES, m/z): 567 $[M-H]^-$.

[1683] 단계 12: THF(8mL) 중 2-((2R,3R,4S,5R)-4-플루오로-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)-3-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 에틸 에탄설포네이트(270mg, 470 μ mol)의 교반 용액에 TBAF(1.9mL, 1.88 mmol, THF 중 1.0M)를

실온에서 N_2 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N_2 분위기하에 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc($3 \times 50\text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(2-플루오로에틸)-4-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-5-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온 (260mg, 540 μmol , 96.1%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 477 $[M-H]^-$.

[1684]

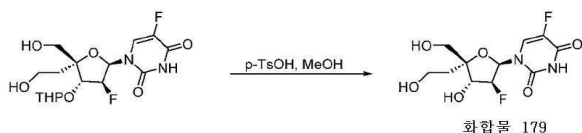
단계 13: ACN(8mL) 중 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(2-플루오로에틸)-4-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-5-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(260mg, 540 μmol)의 교반 용액에 TEA(109mg, 1.08 mmol) 및 DMAP(132mg, 1.08 mmol)를 N_2 분위기하에 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 TPSCI(329mg, 1.08 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 진한 $NH_3 \cdot H_2O$ 용액(1mL)을 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(DCM/MeOH=10:1)에 의해 정제시켜 4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(2-플루오로에틸)-4-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-5-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2(1H)-온(240mg, 503 μmol , 92.5%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 478 $[M+H]^+$.

[1685]

단계 14: MeOH(6mL) 중 4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(2-플루오로에틸)-4-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-5-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2(1H)-온(240mg, 503 μmol)의 교반 용액에 p-TsOH(207mg, 1.01 mmol)를 실온에서 N_2 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N_2 분위기하에 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시키고, 분취-TLC(DCM/MeOH =10:1)에 의해 정제시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: Xbridge 페닐 OBD 칼럼, 19*150mm, 5 μm ; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 20분에 8% B 내지 25% B; RT1(분): 9.89). 분획을 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH_3CN 및 H_2O 에 재용해시키고, 이어서 동결건조시켜 4-아미노-5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(2-플루오로에틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2(1H)-온(8mg, 26 μmol , 4.3%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 310 $[M+H]^+$, 98.9% 순도. HPLC에 대한 조건: (XBridge Shield RP C18, 100*4.6mm, 3.5 μm ; 이동상 A: 물/5mM NH_4HCO_3 , 이동상 B: 아세토나이트릴; 유량: 1.50 mL/분; 구배: 10.00분에 0% B 내지 30% B, 2.00분에 30% B 내지 95% B, 1.70분에 95% B 내지 95% B; 파장: 254nm; RT1(분): 4.381). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.10 (ddd, J = 13.4, 4.8, 1.9 Hz, 1H), 6.05 - 5.95 (m, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 1H), 5.12 (dt, J = 53.4, 4.4 Hz, 1H), 4.72 - 4.46 (m, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 12.3, 5.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 11.9, 5.3 Hz, 1H), 2.18 - 1.84 (m, 2H).

[1686]

실시예 92 - 화합물 179의 합성: 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(2-하이드록시에틸)-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온



[1687]

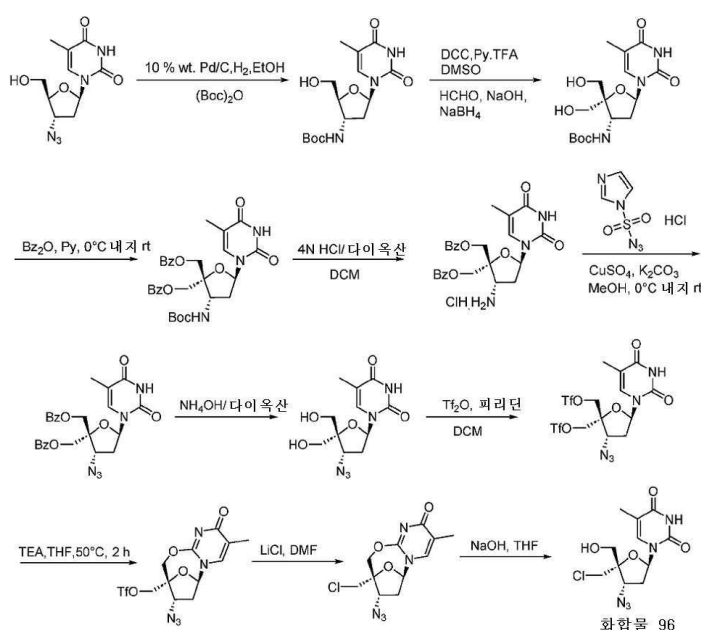
[1688]

MeOH(10mL) 중 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-5-(2-하이드록시에틸)-5-(하이드록시메틸)-4-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(370mg, 944 μmol)의 교반 용액에 p-TsOH(243mg, 1.42 mmol)를 실온에서 N_2 분위기하에 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 N_2 분위기하에 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 분취-TLC(DCM/MeOH = 5:1)로 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: Xbridge 페닐 OBD 칼럼, 19*150mm, 5 μm ; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 20 mL/분; 구배: 20분에 8% B 내지

25% B; 파장: 254nm; RT1(분): 9.89). 분획을 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH_3CN 및 H_2O 에 재용해시키고, 이어서 동결건조시켜 5-플루오로-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(2-하이드록시에틸)-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일) 피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(20.1mg, 65 μmol , 6.8%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 97.6% 순도. HPLC에 대한 조건: (Atlantis T3, 100*4.6mm, 3 μm ; 이동상 A: H_2O +0.05% TFA, 이동상 B: can + 0.05% TFA; 유량: 1.50 mL/분; 구배: 8.00분에 0% B 내지 95% B, 2.00분에 95% B 내지 95% B, 0.50분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254nm; RT1(분): 2.48). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.34 (d, $J = 212.2$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.11 (ddd, $J = 10.8, 5.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.17 (dt, $J = 53.9, 5.1$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.37 (dd, $J = 23.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.53 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.82 - 1.61 (m, 2H).

[1689]

실시예 93 - 화합물 96의 합성: 1-((2R,4S,5S)-4-아자이도-5-(클로로메틸)-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온



[1690]

[1691]

단계 1: 에탄올(250mL) 중 1-((2R,4S,5S)-4-아자이도-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(50g, 187.09 mmol)의 교반 용액에 boc 무수물(94mL, 411.5mmol)에 이어서 10% wt. Pd/C(5.0g)를 0°C에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 오토클레이브(1L)에서 수소 분위기(60 psi)하에 실온에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해서 여과시키고, 셀라이트 베드를 에탄올로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 목적하는 생성물(35g, 54.80%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 386.2 (M+45).

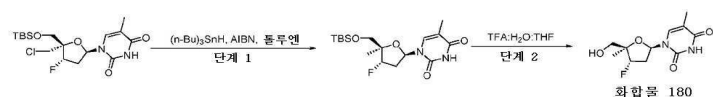
[1692]

단계 2: MeCN(200mL) 중 tert-부틸 ((2S,3S,5R)-2-(하이드록시메틸)-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로 피리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로퓨란-3-일)카바메이트(20g, 58.58 mmol)의 용액에, IBX(50g, 175.7mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켜 조절의 알데하이드 물질을 제공하였으며, 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다. 조절의 알데하이드 물질을 1,4-다이옥산(200mL) 및 포름알데하이드(20mL, 585.8 mmol)로 희석시키고 나서 2N NaOH(40mL, 234.3 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 붕소수화나트륨(4.5g, 117.7 mmol)을 나누어서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 염화암모늄으로 반응중지시키고, 이어서 EtOAc(250mL)와 물(100mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성 층을 EtOAc(2×100mL)로 추출하고, 합한 유기물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시키고, 잔사를 n-헥산 중 65% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(13g, 59.75%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 372.10 (M+H).

- [1693] 단계 3: DCM(150mL) 중 tert-부틸 ((3S,5R)-2,2-비스(하이드록시메틸)-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로퓨란-3-일)카바메이트(13g, 35.00 mmol)의 용액에 피리딘(13mL, 175.0 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 15분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에, BzCl(9.38mL, 87.50 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 물(100mL)과 DCM(250mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시키고, 얻어진 잔사를 n-헥산 중 38% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(18g, 88.72%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 580.15 (M+H).
- [1694] 단계 4: DCM(50mL) 중 ((3S,5R)-3-((tert-부톡시카보닐)아미노)-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로퓨란-2,2-다이일)비스(메틸렌) 다이벤조에이트(18g, 31.05 mmol)의 용액에 다이옥산 중 4N HCl(50mL, 93.16 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 에터와 공증류시켜 과잉의HCl 기체를 제거하였다. 잔사를 n-헥산과 배산시켜 조질의 화합물을 연분홍색 고체로서(16g) 제공하였으며, 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 480.15 (M+H).
- [1695] 단계 5: 메탄올(120mL) 중 ((3S,5R)-3-아미노-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로퓨란-2,2-다이일)비스(메틸렌) 다이-벤조에이트(12.5g, 26.06 mmol)의 용액에 칼륨 카보네이트(8.4g, 65.17 mmol)에 이어서 CuSO₄·5H₂O(620mg, 2.606 mmol), 이어서 1H-이미다졸-1-설편일 아자이드를 첨가하였다. HCl(7.6g, 39.10 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(100mL)과 DCM(250mL) 간에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 농축시키고, 잔사를 n-헥산 중 35% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(6g, 48.98%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*):504.05 (M-H).
- [1696] 단계 6: 메탄올(10mL) 중 ((3S,5R)-3-아자이드-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로퓨란-2,2-다이일)비스(메틸렌) 다이-벤조에이트(6g, 11.86 mmol)의 교반 용액에 메탄올계 암모니아(15mL, 35.60 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 n-헥산 중 60% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(2.45g, 69.41%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 295.90 (M-H).
- [1697] 단계 7: DCM(5mL) 중 1-((2R,4S)-4-아자이드-5,5-비스(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(0.5g, 1.68 mmol)의 용액에 피리딘(0.667mL, 8.409 mmol)을 첨가하고, -35℃로 냉각시킨 후, 트리플산 무수물(0.852mL, 5.045 mmol)을 적가방식으로 첨가하였다. 이어서 이 반응물을 -35℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 반응중지시키고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 유기층을 감압하에 농축시키고, 잔사를 n-헥산 중 55% EtOAc로 용리시키는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(0.5g, 52.97%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 559.90 (M-H).
- [1698] 단계 8: THF(5mL) 중 ((3S,5R)-3-아자이드-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3,4-다이하이드로피리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로퓨란-2,2-다이일)비스(메틸렌)비스(트라이플루오로-메탄설포네이트)(250mg, 0.426 mmol)의 교반 용액에 Et₃N(0.6mL, 4.260 mmol)을 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 실온으로 여과시키고, 이것에 LiCl(60mg, 1.28 mmol)을 나누어서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 반응 진행을 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 1N NaOH의 용액(0.5mL, 1.07 mmol)을 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 3시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하 농축시키고, 잔사를 이들 조건; 이 동상: A= 수중 0.1% HCOOH, B= MeCN; 칼럼: Waters X BRIDGE(150mm×20.0mm), 5.0 μ; 유량: 15mL/분 구배 프로그램: 시간/%B: 0/20, 2/30, 8/60을 사용하여 분취-HPLC에 의해 정제시켜 목적하는 생성물(6mg, 4.26%(3개 단계에 대한 전체 수율))을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 316.1 (M-H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.32 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.17 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.45 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 3H).

[1699] **실시예** 94 - **화합물** 180의 **합성:**

1-((2R,4S,5R)-4-플루오로-5-(하이드록시메틸)-5-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온



[1700]

[1701]

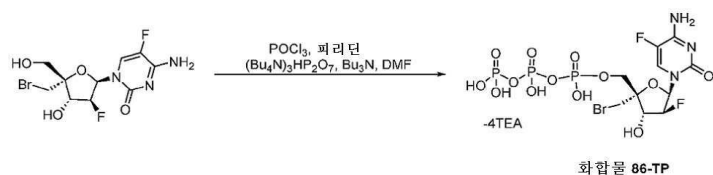
단계 1: 톨루엔(2mL) 중 1-((2R,4S,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-5-(클로로메틸)-4-플루오로테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(47mg, 116 μ mol)의 교반 용액에 AIBN(38mg, 232 μ mol) 및 n-Bu₃SnH(202mg, 696 μ mol)를 실온에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축시키고, 분취-TLC(PE/EtOAc = 1:1)에 의해 정제시켜 1-((2R,4S,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-플루오로-5-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(31mg, 83 μ mol, 72.1%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 373 [M+H]⁺.

[1702]

단계 2: THF(4mL) 및 H₂O(1.2mL) 중 1-((2R,4S,5R)-5-(((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)메틸)-4-플루오로-5-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(31mg, 83 μ mol)의 교반 용액에 TFA(0.8mL)를 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 N₂ 분위기하에 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압하에 농축시키고, 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: X-Select Prep OBD C18 칼럼, 30*150mm, 5 μ m; 이동상 A: 물(0.1% FA), 이동상 B: 20 mm NaOH+10% ACN; 유량: 60 mL/분; 구배: 7분에 30% B 내지 50% B; 파장: 254nm/220nm; RT1(분): 6.56). 분획을 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH₃CN 및 H₂O에 재용해시키고, 이어서 동결건조시켜 1-((2R,4S,5R)-4-플루오로-5-(하이드록시메틸)-5-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온(2.7mg, 10 μ mol, 12.5%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, *m/z*): 259 [M+H]⁺, 99.7% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Shim-pack Scepter C18 칼럼, 33*3.0mm, 3.0 μ m; 이동상 A: 물/5mM NH₄HCO₃, 이동상 B: 아세트나이트릴; 유량: 1.50 mL/분; 구배: 1.20분에 10% B 내지 95% B, 0.60분에 95% B 내지 95% B, 0.02분에 95% B 내지 10% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 0.517). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.34 (s, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 6.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.27 - 5.03 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 5.2, 1.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 1.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H).

[1703]

실시예 95 - 화합물 86-TP의 합성: ((2R,3R,4S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-(브로모메틸)-4-플루오로-3-하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일) 메틸 테트라하이드로젠 트라이포스페이트; 테트라키스(트라이에틸아민)



[1704]

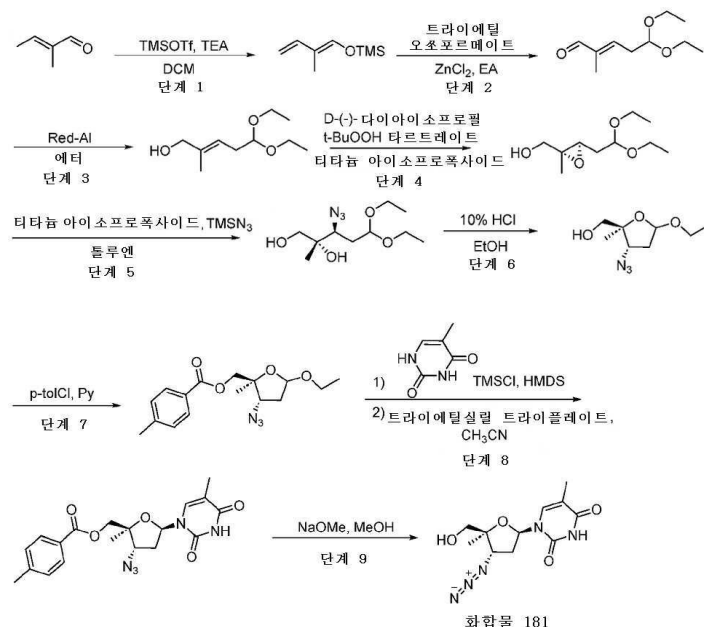
[1705]

피리딘(2mL) 중 4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(브로모메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온(30mg, 84 μ mol)의 교반 용액에 POCl₃(194mg, 1.27 mmol)를 0℃에서 N₂ 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하고, 이어서 DMF(2mL) 중 (Bu₄N)₃HP₂O₇(1.1g, 1.27 mmol) 및 Bu₃N(312mg, 1.68 mmol)의 용액을 0℃에서 N₂ 분위기하에 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 TEAB 완충액(H₂O 중 1.0M)으로 반응중지시키고, DCM(7×10mL)으로 세척하였다. 수성 상을 합하여 감압하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 다음 조건(칼럼: HiTrap DEAE Sepharose FF, 5 mL; 이동상 A: 물, 이동상 B: 물(0.5 M TEAB); 유량: 5 mL/분; 구배: 15분에 60% B 내지 80% B; 파장: 254nm/246nm; RT1(분): 8.7)을 사용한 이온-교환 칼럼 정제에 의해 정제시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 분취-HPLC에 의해 정제시켰다(칼럼: YMC Triart C18 ExRs 5 μ m, 20*250 mm; 이동상 A: 물(50mM TEAB), 이동상 B: ACN;

유량: 25 mL/분; 구배: 10분에 3% B 내지 20% B; 파장: 254nm/220nm; RT1(분): 8.8). 분획을 수집하고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 CH₃CN 및 H₂O에 재용해시키고, 이어서 동결건조시켜 ((2R,3R,4S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-(브로모메틸)-4-플루오로-3-하이드록시테트라하이드로퓨란-2-일) 메틸 테트라하이드로젠 트라이포스페이트 TEA염(2.9mg, 5 μmol, 6.1%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ES, *m/z*): 594/596 [M-H]⁻, 95.4% 순도. LCMS에 대한 조건: (칼럼: Xselect HSS T3, 100*4.6mm, 3.5 μm; 이동상 A: 20mM TEAA, 이동상 B: 아세트나이트릴; 유량: 1.50 mL/분; 구배: 6.00분에 0% B 내지 30% B, 2.00분에 30% B 내지 95% B, 2.00분에 95% B 내지 95% B, 0.20분에 95% B 내지 0% B; 파장: 254/220nm; RT1(분): 2.555). ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 11.0, 5.3 Hz, 1H), 5.38 (dt, *J* = 53.1, 5.1 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J* = 24.1, 4.9 Hz, 1H), 4.18 (ddd, *J* = 34.1, 11.2, 4.6 Hz, 2H), 3.66 (q, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.90 (q, *J* = 7.3 Hz, 26H), 1.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 39H). ³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ -9.21, -11.85 (d, *J* = 20.7 Hz), -22.81.

[1706]

실시예 96 - 화합물 181의 합성: 1-[(2R,4S,5S)-4-아자이도-5-(하이드록시메틸)-5-메틸옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온



[1708]

[1709]

단계 1: DCM(300mL) 중 트랜스-2-메틸-2-부탄알(20.0g, 237.76 mmol) 및 TEA(36.1g, 356.65 mmol)의 교반 용액에 TMSOTf(58.1g, 261.55 mmol)를 0℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 4시간 동안, 이어서 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 0℃에서 포화 NaHCO₃(수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 포화 NH₄Cl(수성) 및 포화 NaHCO₃(수성)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 감압하에 증류에 의해 정제시키고, 분획들을 68-72℃에서 수집하여, 결과적으로 트라이메틸({[(1E)-2-메틸부타-1,3-다이엔-1-일] 옥시})실란(22.5g, 144.23 mmol, 60.55%)을 연황색 오일로서 얻었다. GC-MS (ES, *m/z*): 156 (M).

[1710]

단계 2: EtOAc(220mL) 중 (다이에톡시메톡시)에탄(20.9g, 140.76 mmol) 및 ZnCl₂(29.7g, 218.17 mmol)의 교반 혼합물에 트라이메틸({[(1E)-2-메틸부타-1,3-다이엔-1-일] 옥시}) 실란(22.0g, 140.76 mmol)을 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 NaHCO₃(수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 에틸 에터로 세척하였다. 얻어진 용액을 EtOAc로 추출하였다. 얻어진 혼합물을 포화 NaHCO₃(수성)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(10:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2E)-5,5-다이에톡시-2-메틸펜트-2-엔알(18.0g, 96.64 mmol, 68.66%)을 연황색 오일로서 제공하였다. GC-MS (ES, *m/z*): 186 (M).

- [1711] 단계 3: 에터(180mL) 중 (2E)-5,5-다이에톡시-2-메틸펜트-2-엔알(18.0g, 96.64 mmol)의 교반 용액에 Red-Al(90mL, 톨루엔 중 70%)을 0℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 NH_4Cl (수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 이어서 여과시키고; 여과 케이크를 에틸 에터로 세척하였다. 얻어진 용액을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO_3 (수성)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(5:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2E)-5,5-다이에톡시-2-메틸펜트-2-엔-1-올(10.5g, 55.85 mmol, 57.71%)을 연황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.36 - 5.31 (m, 1H), 4.68 (td, J = 5.6, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 5.6, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 2.28 - 2.24 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 6H).
- [1712] 단계 4: DCM(200mL) 중 분말 활성화 4A MS(5.29g)의 혼합물을 -20℃로 냉각시켰다. 1,4-비스(프로판-2-일)(2S,3S)-2,3-다이하이드록시부탄다이티오에이트(1.244g, 5.31 mmol), 테트라키스(프로판-2-일옥시) 티타늄(1.5g, 5.31 mmol) 및 tert-부틸 하이드로퍼옥사이드(9.6g, 106.23 mmol)를 -20℃에서 첨가하였다. -20℃에서 30분 동안 교반 후, DCM(50mL) 중 (2E)-5,5-다이에톡시-2-메틸펜트-2-엔-1-올(10.0g, 53.12 mmol)의 용액을 -20℃에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 8시간 동안 -20℃에서 교반하고, 이어서 -20℃에서 포화 염수(10%) 중 NaOH 용액의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 상기 혼합물에, 무수 Na_2SO_4 및 셀라이트를 첨가하였다. 15분 동안 교반하고 추가로 1시간 동안 정치시킨 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 에터로 세척하였다. 합한 여과액을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(3:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3R)-3-(2,2-다이에톡시에틸)-2-메틸옥시란-2-일] 메탄올(6.5g, 31.86 mmol, 59.91%)을 연황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.79 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.62 - 4.60 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.33 - 3.28 (m, 1H), 2.89 - 2.86 (m, 1H), 1.84 - 1.79 (m, 1H), 1.71 - 1.66 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.15 - 1.10 (m, 6H).
- [1713] 단계 5: 아자이도트라이메틸실란(5.0g, 43.40 mmol) 및 티타늄(IV) 아이소프로폭사이드(13.5g, 47.49 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 60분 동안 교반하였다. 이어서 상기 시스템에 톨루엔(200mL) 중 [(2R,3R)-3-(2,2-다이에톡시에틸)-2-메틸옥시란-2-일] 메탄올(5.0g, 24.48 mmol)의 용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하고, 이어서 포화 NaHCO_3 (수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 CHCl_3 로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (50:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (2S,3S)-3-아자이도-5,5-다이에톡시-2-메틸펜탄-1,2-다이올(2.1g, 8.49 mmol, 34.69%)을 연황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.73 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.51 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 3H), 3.33 - 3.27 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.19 - 1.13 (m, 6H), 1.00 (s, 3H).
- [1714] 단계 6: EtOH(60mL) 중 (2S,3S)-3-아자이도-5,5-다이에톡시-2-메틸펜탄-1,2-다이올(2.1g, 8.49 mmol)의 용액에 EtOH 중 HCl(0.2mL, 10%)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고 나서, K_2CO_3 를 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 EtOAc로 세척하고, 합한 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 [(2S,3S)-3-아자이도-5-에톡시-2-메틸옥솔란-2-일] 메탄올(1.5g, 조질물)을 연황색 오일로서 얻었다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 156 (M-45)⁺.
- [1715] 단계 7: 피리딘(15mL) 중 [(2S,3S)-3-아자이도-5-에톡시-2-메틸옥솔란-2-일] 메탄올(1.5g, 조질물)의 교반 용액에 4-메틸벤조일 클로라이드(1.4g, 8.20 mmol)를 -15℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 16시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에 농축시켰다. 잔사를 CHCl_3 에 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 물, 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 얻어진 용액을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc(40:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정

제시켜 [(2S,3S)-3-아자이도-5-에톡시-2-메틸옥솔란-2-일]메틸 4-메틸벤조에이트(1.9g, 5.96 mmol, 79.81%)를 연황색 오일로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 274 ($M+45$)⁺.

[1716]

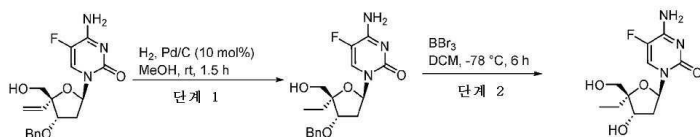
단계 8: HMDS(10mL) 중 티민(789.8mg, 6.26 mmol)의 교반 용액에 TMSCl(680.4mg, 6.26 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 120℃에서 하룻밤 교반하고, 이어서 실온으로 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 ACN(20mL)에 용해시키고, 이어서 [(2S,3S)-3-아자이도-5-에톡시-2-메틸옥솔란-2-일]메틸 4-메틸벤조에이트(1.0g, 3.13 mmol) 및 TMSOTf(1.4g, 6.26 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 12시간 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 포화 NaHCO₃(수성)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 CHCl₃로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 감압하에 농축시켰다. 그 결과 [(2S,3S,5R)-3-아자이도-2-메틸-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-일]메틸 4-메틸벤조에이트(850mg, 조질물)를 연황색 오일로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 400 ($M+H$)⁺.

[1717]

단계 9: MeOH 중 [(2S,3S,5R)-3-아자이도-2-메틸-5-(5-메틸-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-일]메틸 4-메틸벤조에이트(850.0mg, 1.89 mmol)의 교반 용액에 NaOMe.MeOH(5.5mL, 30%)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 Dowex 50wX8로 pH 7로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 DCM으로 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH(30:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 이어서 조질의 생성물을 다음 조건하에서 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 추가로 정제시켰다: 칼럼, C18 실리카겔; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH₄HCO₃), 이동상 B: ACN; 10분에 10% B 내지 50% 구배; 254nm에서 UV 검출. 생성물 함유 분획들을 합하여, 부분적으로 증발시켜 용매를 제거하고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 1-[(2R,4S,5S)-4-아자이도-5-(하이드록시메틸)-5-메틸옥솔란-2-일]-5-메틸-3H-피리미딘-2,4-다이온(7.6mg, 0.03 mmol, 1.43%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 282 ($M+H$)⁺. 99.0% 순도. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.28 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.07 - 6.04 (m, 1H), 5.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 1.79 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.11 (s, 3H).

[1718]

실시예 97 - 화합물 82의 합성: 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-에틸-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온



[1719]

[1720]

단계 12: 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-에틸-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온(16b). 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-벤질옥시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐-테트라하이드로퓨란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온 15b(위에서 실시예 34에서 합성됨)(160mg, 0.44 mmol)를 무수 MeOH(6mL)에 용해시키고, 탄소 상 팔라듐(10 wt.% 로딩, 47.1mg, 0.04 mmol)을 아르곤하에 첨가하였다. 이 혼합물을 배기시키고, 수소로 3회 퍼지시키고, 이어서 수소 벌룬하에 수소 벌룬하에 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해서 여과시키고, 여과액을 진공 중 농축시켰다. 조질물을 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(구배 DCM 중 0 - 20% MeOH)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-에틸-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온 16b(131.2mg, 82% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 - 7.17 (m, 5H), 6.00 (td, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 6.3, 4.6 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 11.6, 4.3 Hz, 1H), 2.39 (ddd, J = 13.5, 6.3, 4.6 Hz, 1H), 2.15 (dt, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.66 (dq, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 1.53 (dq, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

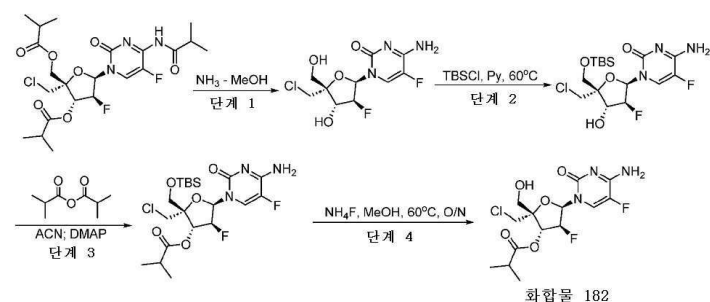
[1721]

단계 13: -78℃로 냉각된, 무수 DCM(8mL) 중 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-(벤질옥시)-5-에틸-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온 16b(130mg, 0.36 mmol)의 용액에 삼브로민화붕소 용액(DCM 중 1M, 0.89mL, 0.89 mmol)을 아르곤하에 첨가하고, 이 혼합물을 -78℃에서 5시간 동안 교반하였다. 완

료 후, 이 혼합물을 -78°C 에서 메탄올:피리딘(2:1, 8mL)의 용액으로 반응중지시키고, 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 가온 후, 이 혼합물을 진공 중 농축시키고, 조질물을 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피(구배 EtOAc 중 0 - 20% MeOH)에 의해 2회 정제시켜 4-아미노-1-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-에틸-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2-온(14.6mg, 15% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.00 (td, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 5.10 (td, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 2.16 (ddd, J = 13.1, 6.1, 4.3 Hz, 1H), 2.08 (dt, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.58 (dq, J = 15.0, 7.6 Hz, 1H), 1.45 (dq, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -167.58, -167.59, -167.60, -167.61.

HPLC: 99.2%; HRMS: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 에 대한 계산치 296.1022, 실측치 296.1020.

[1722] **실시예 98 - 화합물 182의 합성: 4-아미노-1-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온**



[1723]

[1724] 단계 1: MeOH(10mL) 중 [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(클로로메틸)-4-플루오로-5-[5-플루오로-4-(2-메틸프로판아미도)-2-옥소피리미딘-1-일]-3-[(2-메틸프로파노일)옥시]옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(500mg, 0.96 mmol)의 용액에 $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (7N, 3mL)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하고, 이어서 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: 칼럼: C18; 이동상 A: 물(0.1% NH_3HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 100 mL/분; 구배: 15분에 10% B 내지 100%, 검출기: UV 254nm. 그 결과 4-아미노-1-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(250mg, 0.80 mmol, 83.73%)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1725] 단계 2: 피리딘(4mL) 중 4-아미노-1-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(250mg, 0.80 mmol)의 용액에, TBSCl(250mg, 1.60 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60°C 에서 질소하에 하룻밤 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 여과시키고, EtOAc(10mL)로 희석시켰다. 용액을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시키고, 그 결과 4-아미노-1-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(250mg, 0.59 mmol)을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

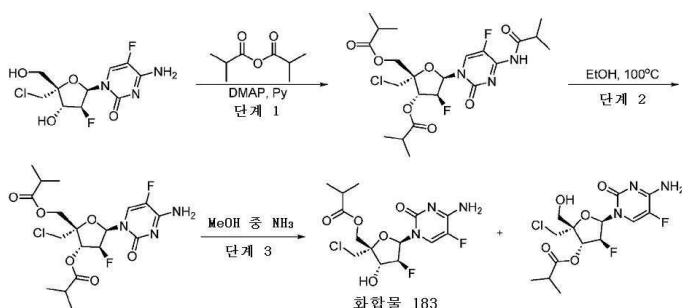
[1726] 단계 3: ACN(10mL) 중 4-아미노-1-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸]-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(250mg, 0.59 mmol)의 용액에 DMAP(150mg, 1.17 mmol)를 0°C 에서 질소하에 첨가하였다. 이것에 이어서 0°C 에서 2-메틸프로파노일 2-메틸프로파노에이트(95mg, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 0°C 에서 질소하에 1시간 동안 교반하고, 물의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 이 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시키고, 그 결과 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1-일)-2-[(*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시]메틸)-2-(클로로메틸)-4-플루오로옥솔란-3-일 2-메틸프로파노에이트(240mg 조질물)를 황색 고체로서 얻었다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 496 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1727] 단계 4: MeOH(5mL) 중 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1-일)-2-[(*tert*-부틸다이메틸실

릴)옥시]메틸}-2-(클로로메틸)-4-플루오로옥솔란-3-일 2-메틸프로파노에이트(240mg, 조질물)의 용액에 NH_4F (270mg, 7.26 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60°C에서 질소하에 하룻밤 교반하고, 이어서 실온으로 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 이 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 아세톤으로 세척하였다. 합한 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: 칼럼: C18; 이동상 A: 물(0.1% NH_3HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 100 mL/분; 구배: 15분에 10% B 내지 100%, 검출기: UV 254nm. 그 결과 (2R,3R,4S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1-일)-2-(클로로메틸)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-일 2-메틸프로파노에이트(85.5mg, 0.22 mmol, 2개 단계에서 38.03% 수율)를 백색 고체로서 얻었다. LC-MS (ES, m/z): 382 (M+H)⁺ 98.2% 순도. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (brs, 1H), 7.70 (brs, 1H), 6.33 - 6.28 (m, 1H), 5.62 - 5.57 (m, 2H), 5.39 - 5.25 (m, 1H), 3.94 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 1.15 (dd, J = 7.2, 3.2 Hz, 6H).

[1728]

실시예 99 - 화합물 183의 합성:
[(2R,3R,4S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1-일)-2-(클로로메틸)-4-플루오로-3-하이드록시옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트



[1729]

[1730]

단계 1: 피리딘(50mL) 중 4-아미노-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(5.5g, 17.68 mmol) 및 DMAP(4.0g, 35.36 mmol)의 용액에 아이소부티르산 무수물(17.0g, 106.11 mmol)을 0°C에서 질소하에 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 80°C에서 하룻밤 교반하고, 이어서 실온으로 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc로 희석시키고, 시트르산 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 여과 후 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터/EtOAc(1:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 [(2R,3R,4S,5R)-2-(클로로메틸)-4-플루오로-5-[5-플루오로-4-(2-메틸프로판아미도)-2-옥소피리미딘-1-일]-3-[(2-메틸프로파노일)옥시]옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(6.6g, 12.65 mmol, 71.55%)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 522 (M+H)⁺.

[1731]

단계 2: EtOH(20mL) 중 [(2R,3R,4S,5R)-2-(클로로메틸)-4-플루오로-5-[5-플루오로-4-(2-메틸프로판아미도)-2-옥소피리미딘-1-일]-3-[(2-메틸프로파노일)옥시]옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(1.0g, 1.92 mmol)의 용액을 100°C에서 질소하에 하룻밤 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 여과시키고, 진공하에 농축시키고, 그 결과 [(2R,3R,4S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1-일)-2-(클로로메틸)-4-플루오로-3-[(2-메틸프로파노일)옥시]옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(800mg, 조질물)를 백색 고체로서 얻었다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 452 (M+H)⁺.

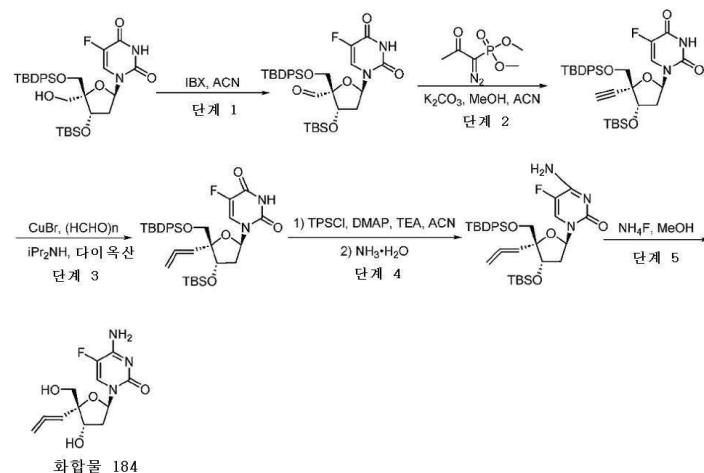
[1732]

단계 3: MeOH(20mL) 중 [(2R,3R,4S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1-일)-2-(클로로메틸)-4-플루오로-3-(프로파노일옥시)옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(800mg, 조질물)의 용액에, $\text{NH}_3\cdot\text{MeOH}$ (7N, 2mL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 질소하에 20분 동안 교반하고, 용액을 AcOH로 중화시켰다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다음 조건을 사용한 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다: 칼럼: C₁₈; 이동상 A: 물(0.1% NH_3HCO_3), 이동상 B: ACN; 유량: 100 mL/분; 구배: 15분에 10% B 내지 100%, 검출기: UV 254nm. 두 생성물을 크로마토그래피에 의해 연속해서 분리시켜, (2R,3R,4S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1-일)-2-(클로로메틸)-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)옥솔란-3-일 2-메틸프로파노에이트(조질물, 60mg)를 백색 고체로서, 그리고 [(2R,3R,4S,5R)-5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소피리미딘-1-일)-2-(클로로메

틸)-4-플루오로-3-하이드록시옥솔란-2-일]메틸 2-메틸프로파노에이트(126.1mg, 0.33 mmol, 2개 단계에서 17% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 382 ($M+H$)⁺ 98.6% 순도. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (brs, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 6.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.28 - 6.23 (m, 1H), 5.21 - 5.06 (m, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 2H), 4.27 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 1H), 1.13 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 6H).

[1733]

실시예 100 - 화합물 184의 합성: 4-아미노-5-플루오로-1-[(2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(프로파-1,2-다이엔-1-일)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온



[1734]

단계 1: ACN(20mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(2.0g, 3.18 mmol)의 교반 용액에, IBX(1.07g, 3.82 mmol)를 실온에서 나누어서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 65℃에서 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 여과시키고; 여과 케이크를 ACN으로 세척하였다. 합한 여과액을 진공하에 농축시켰다. 그 결과 (2R,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(2.0g, 조질물)를 백색 고체로서 얻었다. 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS (ES, m/z): 649 ($M+Na$)⁺.

[1736]

단계 2: ACN(20mL) 중 세이퍼스-길버트 호몰로게이션(seyferth-gilbert homologation)(674.8mg, 3.51 mmol)의 용액에, K₂CO₃(881.8mg, 6.39 mmol)를 첨가하였다. 이것에 이어서 MeOH(20mL) 중 (2R,3S,5R)-3-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-2-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-5-(5-플루오로-2,4-다이옥소-3H-피리미딘-1-일)옥솔란-2-카브알데하이드(2.0g, 조질물)의 용액을 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 진공하에 농축시켰다. 잔사를 물로 희석시켰다. 얻어진 용액을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂/MeOH(40:1)로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-5-에틸일옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.35g, 2.17 mmol, 2개 단계에서 68.24% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 645 ($M+Na$)⁺.

[1737]

단계 3: 다이옥산(15mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-5-에틸일옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(1.35g, 2.17 mmol) 및 CuBr(311.5mg, 2.17 mmol)의 교반 혼합물에 파라포름알데하이드(130.2mg, 4.34 mmol) 및 다이아이소프로필아민(549.1mg, 5.43 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 140℃에서 교반하고, 이어서 실온으로 여과시키고, 포화 NH₄Cl(수성)의 첨가에 의해 반응 중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(CH₂Cl₂/MeOH = 15:1)에 의해 정제시켜 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[(tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-5-(프로파-1,2-다이엔-1-일)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(280.0mg, 0.44 mmol, 20.28%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES,

m/z): 659 (M+Na⁺).

[1738] 단계 4: ACN(5mL) 중 1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-5-(프로파-1,2-다이엔-1-일)옥솔란-2-일]-5-플루오로-3H-피리미딘-2,4-다이온(280.0mg, 0.44 mmol) 및 DMAP(161.1mg, 1.32 mmol)의 교반 용액에, TEA(133.3mg, 1.32 mmol) 및 2,4,6-트리스(프로판-2-일) 벤젠-1-설폰일 클로라이드(398.6mg, 1.32 mmol)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 하룻밤 동안 교반하였다. 이어서 NH₃·H₂O(5.6mL, 25%)를 실온에서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하고, 이어서 0℃에서 수성 HCl(4M)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(CH₂Cl₂/MeOH = 10:1)에 의해 정제시켜 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-5-(프로파-1,2-다이엔-1-일)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(160.0mg, 0.25 mmol, 57.27%)을 연황색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 658 (M+Na⁺).

[1739] 단계 5: MeOH(5mL) 중 4-아미노-1-[(2R,4S,5R)-4-[(tert-부틸다이메틸실릴)옥시]-5-[[tert-부틸다이페닐실릴)옥시]메틸]-5-(프로파-1,2-다이엔-1-일)옥솔란-2-일]-5-플루오로피리미딘-2-온(160.0mg, 0.25 mmol)의 교반 용액에 NH₄F(640.0mg, 17.30 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 65℃에서 2일 동안 교반하고, 이어서 실온으로 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 아세톤으로 희석시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고; 여과 케이크를 아세톤으로 세척하였다. 합한 여과액을 진공하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 다음 조건을 사용한 역상 플래시에 의해 정제시켰다: 칼럼, XBridge Prep OBD C18 칼럼, 30*150mm, 5 μm; 이동상, 물(10 mmol/L NH₄HCO₃) 및 ACN(9.0분에 0% ACN에서 5%까지); 254nm에서 UV 검출. 생성물 함유 분획들을 합하여, 부분적으로 증발시켜 용매를 제거하고, 이어서 하룻밤 동결건조시켜 4-아미노-5-플루오로-1-[(2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(프로파-1,2-다이엔-1-일)옥솔란-2-일] 피리미딘-2-온(19.5mg, 0.25 mmol, 27.55%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS (ES, m/z): 567 (2M+1⁺). 98.4% 순도. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.10 - 6.07 (m, 1H), 5.29 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.89 (m, 2H), 4.52 (t, J = 8.0, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H).

[1740] 실시예 101 - 추가의 화합물의 합성

[1741] 표 1 및 표 2에 포함된 화합물은 상기 실시예 1 내지 3 및 4 내지 7에 열거된 것과 유사한 방법, 보고된 합성 절차, 및 유기 합성 분야에서 당업자에게 공지된 관련 전략 및 절차를 사용하여 합성하였다. 표 1 및 표 2에서의 일부 화합물에 대한 상세한 합성 절차는 또한 상기 실시예 8 내지 100에 제공된다. 예시적인 화합물에 대한 질량 스펙트럼 데이터는 표 3에 열거된다:

표 3

화합물	명칭	MS 데이터
1	(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-2-(하이드록시메틸)-2-(프로프-1-인-1-일)테트라하이드로퓨란-3-올	M-1: 306.12
2	4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 276.05
3	1-((2R,3S,4R)-3-플루오로-4-하이드록시-5,5-비스(하이드록시메틸) 테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온	M+1: 276.95

[1742]

4	1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온	M+1: 289.10
5	(2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-클로로-9H-퓨린-9-일)-2-에탄일-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올	M+1: 328.02
6	1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-4-(하이드록시아미노) 피리미딘-2(1H)-온	M+1: 292.00
7	1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-플루오로-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온	M+1: 293.20
8	(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-2-(클로로메틸)-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올	M+1: 318
9	1-((2R,3R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온	M+23: 330.90
10	((3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-3-하이드록시테트라하이드로퓨란-2,2-다이일)다이메탄올	M+1: 300.10
11	4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2(1H)-온	M+1: 290.10
12	4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 290.05
13	4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메톡시테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 306.00
14	4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-플루오로피리미딘-2(1H)-온	M+1: 294
15	(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-2-(클로로메틸)-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올	M+1: 300
16	4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-사이클로프로필-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 268.05
17	4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(클로로메틸)-3-에탄일-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 300.05

[1743]

18	5-아미노-2-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-1,2,4-트리아진-3(2H)-온	M+1: 277.15
19	4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3,5-다이메틸테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 256.1
20	4-아미노-1-((2R,3S,4S,5R)-3-에틴일-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 266.1
21	4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-(트라이플루오로메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 295.90
22	4-아미노-5-플루오로-1-((2R,4S,5R)-5-(플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 278.10
23	(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-2-에틴일-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올	M+23: 316.05
24	(2R,3R,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-(클로로메틸)-4-플루오로-2-((아이소부틸옥시)메틸)테트라하이드로퓨란-3-일 아이소부틸레이트	M+1: 434.10
25	(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-클로로-9H-퓨린-9-일)-2-에틴일-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올	M+1: 310.05
26	(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-카보나이트릴	M-1: 393.18
27	(2R,3S,5R)-5-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-2-에틴일-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올	M+1: 276.15
28	1-((2R,3R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-4-(하이드록시아미노) 피리미딘-2(1H)-온	M+1: 310.00
29	1-((2R,3R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온	M-1: 293.05
30	1-((2R,4S,5R)-5-아자이도-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온	결정되지 않음
31	4-아미노-1-((2R,3R,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 294.15

[1744]

32	4-아미노-1-((2R,3R,4R,5R)-5-에틴일-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 270.05
33	1-((2R,3R,4R,5R)-5-에틴일-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온	M+1: 271.20
34	1-((2R,4S,5R)-5-(클로로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온	M+1: 277
35	4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-에틴일-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 270
36	1-((2R,3S,4R,5R)-5-에틴일-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온	M+23: 292.90
37	(2R,3S,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-7-일)-2-에틴일-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올	M+1: 275
38	1-((2R,4S,5R)-5-에틴일-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온	M-1: 265.05
39	1-((2R,3S,4R,5R)-5-에틴일-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-5-메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-다이온	M+1: 285.20
40	4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(클로로메틸)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 293.95
41	4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-에틴일-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 252
42	(2R,3R,4S,5R)-5-(6-아미노-2-플루오로-9H-퓨린-9-일)-2-에틴일-4-플루오로-2-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-3-올	M+1: 312.10
43	4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 254.05
44	4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-에틸-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 256.05
45	4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-(플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 260.20
46	2-아미노-9-((2R,4S,5R)-5-(플루오로메틸)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)-1,9-다이하이드로-6H-퓨린-6-온	M+1: 300.20

[1745]

47	4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-비닐테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 272.05
48	4-아미노-1-((2R,4S,5R)-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-5-메톡시테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 257.95
49	4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-아자이도-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+: 268.30
50	4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-아자이도-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	상업적으로 입수 가능
51	4-아미노-1-((2R,3S,4R,5R)-5-에틸-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)테트라하이드로퓨란-2-일)피리미딘-2(1H)-온	M+1: 274.10

[1746]

[1747] 표 4는 상기 표 3에 열거된 선택된 화합물에 대한 ¹H NMR 특성규명 데이터를 열거한다.

표 4

화합물 번호	¹ H NMR 화학적 이동 데이터(ppm)
1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.80 (br s, 2H), 6.17 (q, J = 4.1 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 6.5, 5.8 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.58 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 3.48 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.83 (s, 3H).
21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.37 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.56 - 5.43 (m, 1H), 4.69 (br t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 2.24 (t, J = 6.5 Hz, 2H).
24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 5.93 (dd, J = 21.8, 2.6 Hz, 1H), 5.80 - 5.70 (m, 2H), 5.59 (ddd, J = 53.5, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.80 (m, 2H), 2.63 (dp, J = 35.5, 7.1 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.09 (dd, J = 7.0, 2.5 Hz, 6H).
25	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 6.28 (dd, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.56 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.70 (ddd, J = 13.2, 6.7, 5.0 Hz, 1H), 2.44 (dt, J = 13.5, 7.1 Hz, 1H).
26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.85 (br s, 2H), 6.39 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.67 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.41 (m, 1H).
27	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₃): δ 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.46 (dd, 1H), 4.73 (t, 1H), 3.83 (dd, 2H), 2.83 (ddd, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 4H 는 관찰되지 않음.
28	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 14.5, 5.3 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.22 (dt, J = 53.5, 5.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 4H).
29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.45 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 14.2, 5.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.31 - 5.18 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.42 (dt, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.60 (m, 2H).
31	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 6.13 (dd, J = 14.8, 4.7 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.13 (dt, J = 53.4, 4.9 Hz, 1H), 4.42 (dt, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H).
32	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.01 (dd, J = 19.8, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 17.8, 7.1 Hz, 2H), 5.49 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.96 (ddd, J = 53.9, 5.1, 1.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 1H), 3.73 - 3.55 (m, 2H), 3.53 (s, 1H).
33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 24.0 Hz, 2H), 6.26 (dd, J = 7.9, 6.0 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.36 (dt, J = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.63 - 3.43 (m, 2H), 2.32 - 2.05 (m, 2H).

[1748]

화합물 번호	¹ H NMR 화학적 이동 데이터(ppm)
34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.25 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 7.9, 6.0 Hz, 1H), 5.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.58 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 2.31 (ddd, <i>J</i> = 13.7, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.20 (ddd, <i>J</i> = 13.4, 6.1, 3.2 Hz, 1H).
35	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.81 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 11.8, 5.3 Hz, 1H), 5.90 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.26 - 5.12 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.42 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, <i>J</i> = 12.4, 1.7 Hz, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 3.17 (s, 1H).
36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.83 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.20 (dd, <i>J</i> = 10.6, 5.7 Hz, 1H), 5.68 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 5.19 (dt, <i>J</i> = 54.3, 5.6 Hz, 1H), 4.39 (dt, <i>J</i> = 24.9, 4.4 Hz, 1H), 3.73 - 3.54 (m, 3H).
37	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.80 (s, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 5.59 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.30 (dd, <i>J</i> = 6.7, 5.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.46 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.35 (dt, <i>J</i> = 12.3, 7.4 Hz, 1H), 2.20 (ddd, <i>J</i> = 12.4, 7.3, 5.0 Hz, 1H).
38	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.75 (q, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 6.27 (dd, <i>J</i> = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 4.52 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.89 - 3.70 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.44 (dt, <i>J</i> = 13.6, 7.5 Hz, 1H), 2.32 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 7.5, 4.6 Hz, 1H), 1.87 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H).
39	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ 7.64 (t, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, <i>J</i> = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 5.18 (dt, <i>J</i> = 54.4, 5.5 Hz, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 24.6, 5.4 Hz, 1H), 3.87 (dd, <i>J</i> = 12.4, 1.8 Hz, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 1.87 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H).
41	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.77 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 2H), 6.29 - 5.86 (m, 3H), 5.71 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.57 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.24 (dt, <i>J</i> = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.06 (ddd, <i>J</i> = 12.7, 7.2, 4.8 Hz, 1H).
42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.90 (s, 2H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 5.49 (dt, <i>J</i> = 27.2, 6.2 Hz, 1H), 5.32 - 5.40 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.65 (dt, <i>J</i> = 22.5, 6.0 Hz, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.63 (dd, <i>J</i> = 12.2, 6.9 Hz, 1H).
43	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.99 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 2H), 6.06 (dd, <i>J</i> = 6.7, 4.4 Hz, 1H), 5.92 (dd, <i>J</i> = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 5.70 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, <i>J</i> = 17.4, 2.3 Hz, 1H), 5.19 (dq, <i>J</i> = 5.4, 2.8 Hz, 3H), 4.39 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.45 (ddd, <i>J</i> = 47.3, 11.8, 5.4 Hz, 2H), 2.16 - 1.92 (m, 2H).
45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.74 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (s, 2H), 6.25 (td, <i>J</i> = 7.1, 6.4, 2.7 Hz, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 7.4, 2.8 Hz, 1H), 5.36 (dd, <i>J</i> = 4.8, 2.8 Hz, 1H), 5.18 (dt, <i>J</i> = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 4.58 (qd, <i>J</i> = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 4.46 (qd, <i>J</i> = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.47 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 2.12 (dt, <i>J</i> = 13.1, 6.4 Hz, 2H).
46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.94 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.23 - 6.15 (m, 1H), 5.42 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 5.12 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.65-4.45 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 3H), 3.49 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.26 (s, 1H).
47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.80 - 7.66 (m, 4H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.25 (m, 4H), 6.63 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.82 - 5.58 (m, 2H), 4.17 - 3.83 (m, 2H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 2.35 - 2.16 (m, 2H).
51	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.73 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 19.4 Hz, 2H), 6.09 (dd, <i>J</i> = 16.3, 4.3 Hz, 1H), 5.71 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 5.16 - 4.89 (m, 2H), 4.29 (dd, <i>J</i> = 20.0, 3.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.37 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 0.87 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).

[1749]

[1750]

실시예 102 - 추가의 화합물의 합성

[1751]

아래 표 5에 열거된 화합물은 실시예 1 내지 7, 실시예 8 내지 100, 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용란에 기재된 실험 절차 및 전략, 그리고 유기 합성 분야에서 당업자에게 공지된 관련 전략 및 절차를 사용하여 합성하였다. 표 5에서의 일부 화합물에 대한 상세한 합성 절차는 또한 상기 실시예 8 내지 100에 제공된다. 표 5는 또한 각 화합물의 ¹H NMR 특성규명 데이터 및 LC/MS에 의해 관찰된 질량 대 전하비를 열거한다. 화학 구조는 상기 표 1-A, 1-B, 2-A 및 2-B에 제시된다.

표 5

화합물 번호	질량 스펙트럼 m/z (M+H) ⁺	¹ H NMR 화학적 이동 데이터 (ppm)
52	396	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 6.12 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.69 – 2.52 (m, 2H), 2.48 – 2.24 (m, 2H), 1.69 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 1.55 (dq, J = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 1.11 (td, J = 7.3, 2.7 Hz, 12H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
53	394	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.67 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 6.19 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.77 (q, J = 10.3, 9.6 Hz, 2H), 5.49 – 5.30 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 4.17 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 2.57 (dt, J = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 2.39 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.33 – 2.23 (m, 1H), 1.45 – 1.05 (m, 12H).
54	290	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 6.16 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.75 – 5.73 (m, 1H), 5.28 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.08 – 4.07 (m, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.41 – 2.37 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H).
56	267.80	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 – 7.00 (m, 2H), 6.11 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.86 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.09 – 4.98 (m, 3H), 4.27 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.28 – 2.14 (m, 2H), 2.06 (td, J = 6.7, 13.2 Hz, 1H).

[1752]

화합물 번호	질량 스펙트럼 m/z (M+H) ⁺	¹ H NMR 화학적 이동 데이터 (ppm)
57	269.90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 – 6.98 (m, 2H), 6.07 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 3.47 – 3.36 (m, 2H), 2.14 (dt, J = 3.8, 6.6 Hz, 1H), 2.04 (td, J = 6.6, 13.5 Hz, 1H), 1.56 – 1.29 (m, 4H), 0.90 – 0.85 (m, 3H).
58	434	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (brs, 1H), 6.24 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.51 – 5.48 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 16.0, 11.6 Hz, 2H), 3.92 – 3.89 (m, 1H), 3.81 – 3.79 (m, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 3H), 2.40 – 2.36 (m, 1H), 1.18 – 1.12 (m, 12H).
59	276	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 6.16 – 6.13 (m, 1H), 5.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.49 (brs, 1H), 4.82 – 4.80 (m, 1H), 4.28 – 4.26 (m, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 4H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 1.88 – 1.83 (m, 1H).
71	343.90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.96 – 7.83 (m, 1H), 7.13 – 6.99 (m, 1H), 6.14 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.53 – 5.39 (m, 2H), 4.41 – 4.35 (m, 1H), 3.81 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.29 – 2.20 (m, 1H).
78	290	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.97 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.53 – 5.47 (m, 1H), 5.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.61 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 7.7 Hz, 3H).
79	283	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 6.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.85 – 3.70 (m, 2H), 3.64 – 3.49 (m, 2H), 2.27 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 13.6, 3.1 Hz, 1H).
80	314	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (brs, 2H), 6.37 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.99 – 5.95 (m, 1H), 5.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.38 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.30 – 5.23 (m, 1H), 5.13 – 5.10 (m, 1H), 4.79 – 4.71 (m, 1H), 3.61 – 3.56 (m, 1H), 3.46 – 3.41 (m, 1H).
81	316	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (brs, 2H), 6.32 – 6.28 (m, 1H), 5.88 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.38 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 5.25 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 5.14 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.64 – 4.58 (m, 1H), 3.58 – 3.55 (m, 1H), 3.50 – 3.46 (m, 1H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.58 – 1.54 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
82	296.10 (M+Na) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.00 (td, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 5.10 (td, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 2.16 (ddd, J = 13.1, 6.1, 4.3 Hz, 1H), 2.08 (dt, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.58 (dq, J = 15.0, 7.6 Hz, 1H), 1.45 (dq, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1753]

화합물 번호	질량 스펙트럼 m/z (M+H) ⁺	¹ H NMR 화학적 이동 데이터 (ppm)
83	318	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.33 – 6.10 (m, 2H), 5.37 – 5.04 (m, 2H), 4.72 – 4.63 (m, 1H), 4.63 – 4.43 (m, 2H), 3.62 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 11.4, 5.3 Hz, 1H).
84	320	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (brs, 2H), 6.41 – 6.37 (m, 1H), 6.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.37 – 5.24 (m, 2H), 4.77 – 4.69 (m, 1H), 4.63 – 4.58 (m, 1H), 4.49 – 4.46 (m, 1H), 3.70 – 3.57 (m, 2H).
85	296	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.03 (brs, 1H), 8.01 (brs, 2H), 6.25 – 6.21 (m, 2H), 5.16 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 5.02 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 4.68 – 4.66 (m, 1H), 4.59 – 4.52 (m, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 2H), 3.61 – 3.51 (m, 2H).
106	242	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 6.08 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 6.4, 5.2 Hz, 1H), 3.45 – 3.41 (m, 2H), 2.23 – 2.17 (m, 1H), 2.08 – 2.02 (m, 1H), 1.07 (s, 3H).
107	270	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (brs, 1H), 7.55 (brs, 1H), 6.07 – 6.06 (m, 1H), 5.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.35 – 4.30 (m, 1H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 2.28 – 2.21 (m, 1H), 2.16 – 2.14 (m, 1H).
108	308.90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.27 (dd, J = 4.9, 7.4 Hz, 1H), 5.95 – 5.71 (m, 1H), 5.61 – 5.42 (m, 1H), 4.63 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 2.66 – 2.60 (m, 1H), 2.45 – 2.37 (m, 1H).
109	294 (M-H) ⁻	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 6.23 (dd, J = 7.0, 4.7 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 17.3, 2.3 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 6.3, 5.3 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 6.7, 4.9 Hz, 1H), 3.55 – 3.38 (m, 2H), 2.59 (ddd, J = 13.1, 6.6, 4.7 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 13.1, 7.0 Hz, 1H).
110	278	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22-7.16 (s, 2H), 6.33 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.55 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 3.73-3.58 (dd, J = 11.7, 4.9 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H).
113	278	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 25.5 Hz, 2H), 6.25 (dd, J = 16.4, 4.3 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 53.5 Hz, 1H), 4.74 – 4.35 (m, 3H), 3.60 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 1H).
114	291.60	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 – 6.96 (m, 2H), 6.14 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.69 – 5.63 (m, 2H), 5.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 2H), 3.85 – 3.76 (m, 1H), 3.75 – 3.69 (m, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 2H).

[1754]

화합물 번호	질량 스펙트럼 m/z (M+H) ⁺	¹ H NMR 화학적 이동 데이터 (ppm)
115	296	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.38 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.08 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.35 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 3.43 (q, <i>J</i> = 9.1, 6.2 Hz, 2H), 2.66 (dt, <i>J</i> = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.26 – 2.16 (m, 1H), 1.63 – 1.55 (dd, <i>J</i> = 14.1, 7.3 Hz, 2H), 0.86 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
116	286	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.78 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.09 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 5.74 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 5.65 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 5.52 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.19 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 13.8, 5.3 Hz, 2H), 3.54 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H).
2-TP	514 (M-H) ⁺	¹ H NMR (300 MHz, 산화중수소) δ 7.84 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 6.05 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.21 – 4.06 (m, 2H), 3.88 – 3.70 (m, 2H), 3.11 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 24H), 2.50 – 2.34 (m, 2H), 1.19 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 36H).
25-TP	548 (M-H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 산화중수소) δ 8.34 (s, 1H), 6.29 (dd, <i>J</i> = 7.1, 4.4 Hz, 1H), 4.82 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.11 (ddd, <i>J</i> = 59.8, 11.4, 5.0 Hz, 2H), 3.03 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 24H), 2.63 (ddp, <i>J</i> = 21.4, 14.1, 7.3 Hz, 2H), 1.11 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 36H).
35-TP	508.98 (M-H) ⁺	결정되지 않음
40-TP	532 (M-H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 산화중수소) δ 7.82 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 6.01 (dd, <i>J</i> = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 5.32 (dt, <i>J</i> = 53.2, 4.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.86 – 3.63 (m, 2H), 3.08 (qd, <i>J</i> = 7.3, 2.3 Hz, 24H), 1.31 – 0.84 (m, 36H).
43-TP	492 (M-H) ⁺	¹ H NMR (300 MHz, 산화중수소) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 6.05 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.88 (dd, <i>J</i> = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 5.43 (dd, <i>J</i> = 17.4, 1.4 Hz, 1H), 5.33 (dd, <i>J</i> = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, <i>J</i> = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, <i>J</i> = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.08 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 24H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 36H).
44-TP	494 (M-H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 산화중수소) δ 7.90 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.02 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.23 – 2.95 (m, 21H), 2.30 (p, <i>J</i> = 8.2, 7.8 Hz, 2H), 1.58 (ddd, <i>J</i> = 44.3, 14.7, 7.5 Hz, 2H), 1.23 – 1.01 (m, 32H), 0.85 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).

[1755]

[1756]

실시예 103 -추가의 화합물의 합성

[1757]

아래 표 5-A에 열거된 화합물은 실시예 1 내지 100, 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용란에 기재된 실험 절차 및 전략, 그리고 유기 합성 분야에서 당업자에게 공지된 관련 전략 및 절차를 사용하여 합성하였다. 표 5-A는 또한 각 화합물의 ¹H NMR 특성규명 데이터 및 LC/MS에 의해 관찰된 질량 대 전하비를 열거한다. 화학 구조는 상기 표 1-A, 1-C 및 2-C에 제시된다.

[1758] 표 5-A

화합물 번호	질량 스펙트럼 m/z (M+H) ⁺	¹ H NMR 화학적 이동 데이터 (ppm)
86	356/358	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.25 - 6.19 (m, 1H), 6.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.30 - 5.05 (m, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 3.80 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H).
88	338.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 6.23 - 6.17 (m, 1H), 5.47 - 5.44 (m, 1H), 5.33 - 5.28 (m, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 2H).
92	292.12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 6.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.76 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.8, 6.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 11.8, 6.3 Hz, 1H), 2.43 (dt, J = 12.6, 6.9 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.9, 7.6, 5.8 Hz, 1H).
94	332	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.92 (s, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.59 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.40 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 2H).
95	330.05	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 6.25 - 6.21 (m, 1H), 6.07 - 6.04 (m, 1H), 5.87 - 5.83 (m, 1H), 5.71 - 5.66 (m, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 2H).
120	286	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 93.2 Hz, 2H), 5.86 (ddd, J = 6.4, 4.2, 1.9 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.59 - 3.41 (m, 2H), 2.23 (dt, J = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 13.0, 6.9, 4.3 Hz, 1H), 0.89 (td, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 0.45 - 0.34 (m, 1H), 0.26 (q, J = 6.0, 5.5 Hz, 2H), 0.19 - 0.09 (m, 1H).
121	286	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 28.5 Hz, 2H), 6.10 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.11 (dt, J = 54.3, 5.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 22.0, 5.7 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 1.02 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 0.46 - 0.38 (m, 1H), 0.37 - 0.28 (m, 1H), 0.24 (d, J = 5.2 Hz, 2H).
122	607 (2M+H ⁺)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 91.9 Hz, 2H), 6.06 (td, J = 6.0, 1.9 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.55 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.18 (dt, J = 54.6, 6.3 Hz, 1H), 4.49 (dt, J = 23.1, 5.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.44 (m, 2H), 1.40 - 0.72 (m, 1H), 0.49 - 0.12 (m, 4H).

[1759]

화합물 번호	질량 스펙트럼 m/z (M+H) ⁺	¹ H NMR 화학적 이동 데이터 (ppm)
123	308	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.31 (s, 0H), 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.89 – 6.66 (m, 1H), 6.15 – 6.08 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.14 – 4.91 (m, 2H), 4.45 – 4.38 (m, 1H), 3.68 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 12.4 Hz, 1H).
129	404	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.64 (brs, 1H), 6.21-6.14 (m, 2H), 5.45 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 4.4 Hz, 0.5H), 5.16 (t, J = 4.4 Hz, 0.5H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 2H).
131	324	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (brs, 1H), 7.63 (brs, 1H), 6.53 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.19-6.14 (m, 2H), 6.06 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 4.96 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H).
132	324	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.64 (brs, 1H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (brs, 1H), 6.11-6.08 (m, 1H), 6.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.54 (brs, 1H), 5.08 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 4.94 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 4.48-4.41 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H).
135	324	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (brs, 1H), 7.61 (brs, 1H), 6.23-6.19 (m, 1H), 6.01 (brs, 1H), 5.42 (brs, 1H), 5.32-5.17 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.13 (s, 3H).
137	328	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.95 – 7.63 (m, 2H), 6.34 – 6.29 (m, 2H), 5.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.46 – 4.45 (m, 1H), 3.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 3.73 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.58 – 3.33 (m, 1H).
138	307	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.86 (brs, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.26-6.21 (m, 1H), 6.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.22-5.19 (m, 1H), 5.02-5.01 (m, 0.5H), 4.89 (m, 0.5H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H).
139	293	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.05 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.34-6.29 (m, 1H), 5.25-5.11 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.11-2.98 (m, 2H).
161	418.01	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.90 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.72 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 2.40 – 2.22 (m, 2H).
162	309	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.20 (s, 1H), 8.31 – 8.25 (m, 1H), 6.29 – 6.26 (m, 1H), 5.95 – 5.80 (m, 1H), 5.53 – 5.27 (m, 2H), 4.96 – 4.92 (m, 1H), 4.60 – 4.46 (m, 1H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 3.63 – 3.46 (m, 2H), 1.24 – 0.98 (m, 3H).

[1760]

화합물 번호	질량 스펙트럼 m/z (M+H) ⁺	¹ H NMR 화학적 이동 데이터 (ppm)
163	313	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.04 (dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 6.37 (ddd, J = 14.6, 4.4, 1.6 Hz, 1H), 5.24 (dt, J = 53.3, 4.0 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 19.5, 3.5 Hz, 1H), 3.90 – 3.71 (m, 4H).
164	308	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.82 (brs, 2H), 6.20-6.17 (m, 1H), 5.40-5.36 (m, 2H), 5.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.02-4.91(m, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H).
165	304.85	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 7.96 (br s, 1H), 7.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 6.35-5.89 (m, 3H), 5.18 (dt, J = 5.2, 52 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 4.9, 24 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 2H).
166	289	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.02 (brs, 1H), 7.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.75 (brs, 1H), 6.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.35-6.26 (m, 1H), 5.96 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.29-5.09 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 3.80 (d, J = 6.4 Hz, 2H).
172	339	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.26 (m, 1H), 6.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 4 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.68 – 3.58 (m, 3H).
174	415 (M-H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11 – 8.06 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 7.3, 4.8 Hz, 1H), 5.52 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 3.84 – 3.77 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.73 (ddd, J = 13.7, 7.0, 4.9 Hz, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 2.41 (ddd, J = 13.5, 7.4, 5.8 Hz, 1H), 1.13 – 1.07 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 12H).

[1761]

[1762]

실시예 104 - LINE1 역전사효소를 저해하기 위한 안정적인 세포 검정

[1763]

예시적인 화합물은 안정적인 인공-인트론 Cis LINE1 리포터 검정을 사용하여 LINE1 역전사효소를 저해하는 능력에 대해서 시험되었다. 검정 절차 및 결과는 아래에 기재된다.

[1764]

파트 I - 안정적인 인공-인트론 Cis LINE1 리포터 검정에 대한 절차

[1765]

양방향 유도성 LINE1 작제물을 발현하는 안정적인 HeLa Tet-On 3G(Takara, cat no 631183) 세포주를 문헌[Xie, Y. *et al.* "Cell division promotes efficient retrotransposition in a stable L1 reporter cell line," *Mobile DNA* (2013) 4:10]에 기재된 바와 같이 생성하였다. 단일 세포 클론을 높은 루시퍼라제 발현에 대해 스크리닝하고, 가장 높은 발현 반딧불이 발현 클론을 화합물 시험을 위해 선택하였다.

[1766]

시험 화합물을 DMSO에 연속 희석시키고 96-웰 플레이트에 스팟팅하였다. 이어서, HeLa L1 인공-인트론 리포터 세포를 화합물 함유 웰(8,000 세포/웰)에 플레이팅하고, 세포를 500 ng/mL의 최종 농도로 독시사이클린(Sigma-Aldrich cat #D9891)으로 리포터 발현을 유도하였다. 발광은 제조사의 지침에 따라서 Dual-Glo 루시퍼라제 검정 시스템(Promega cat #E2940)을 사용하여 플레이팅 후 72시간에 측정하였다. 반딧불이 루시퍼라제 활성을 사용하여 LINE1 활성을 보고하였다.

[1767]

파트 II - 결과

[1768]

결과는 표 6, 6-A 및 6-B에 열거되어 있다. 아래 표 6, 6-A 및 6-B에서, A는 0.050 μM 이하의 값을 나타내고; B는 0.050 μM 초과 0.100 μM 이하의 값을 나타내고; C는 0.100 μM 초과 0.250 μM 이하의 값을 나타내고; D는 0.250 μM 초과 1 μM 이하의 값을 나타내고; E는 1 μM 초과 값을 나타내고; 그리고 NT = 시험되지 않음.

표 6

화합물 번호	IC ₅₀ (μM)
1	NT
2	A
3	E
4	E
5	B
6	C
7	E
8	C
9	E
10	E
11	E
12	D
13	D
14	A
15	D
16	D
17	>30
18	E
19	D
20	E
21	D
22	A
23	A
24	D
25	A
26	NT

[1769]

[1770] 표 6-A

화합물 번호	IC ₅₀ (μM)
27	A
28	E
29	E
30	E
31	A
32	E
33	E
34	>30
35	A
36	E
37	A
38	E
39	D
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	B
46	B
47	A
48	B
49	B
50	A
51	A
52	C
53	D
54	>30
55	E
56	C
57	E
58	B
59	E
60	E
61	A
62	D

[1771] 20

화합물 번호	IC ₅₀ (μM)
63	D
64	B
65	A
66	D
67	A
68	C
69	A
70	E
71	>30
72	D
73	A
74	A
75	C
76	A
77	A
78	B
79	>30
80	C
81	C
82	A
83	E
84	E
85	B
86	A
88	A
92	A
94	>30
95	>30
106	A
107	A
108	B
109	A
110	D
111	A
112	A
113	B
114	C
115	A

[1772]

화합물 번호	IC ₅₀ (μM)
116	C
119	B
120	D
121	C
122	D
123	B
129	E
131	C
132	E
135	E
137	D
138	>30
139	>30
161	B
162	>30
163	>30
164	D
166	>30
172	A
173	D
174	>30

[1773]

[1774] 표 6-B

화합물 번호	IC ₅₀ (μM)
175	A
176	E
177	E
178	B
179	E
180	E

[1775]

[1776] 실시예 105 - LINE1 역전사효소를 저해하기 위한 생화학적 검정

[1777] 예시적인 트라이포스페이트 유사체는 균질 시간 분해 형광(HTRF) 검정을 사용하여 LINE1 역전사효소를 저해하는 능력에 대해서 시험되었다. 검정 절차 및 결과는 아래에 기재된다.

[1778] 파트 I - 균질 시간 분해 형광 LINE1 RT 검정에 대한 절차

[1779] 384-웰 포맷에서 재조합 MBP-태그된 LINE1 단백질(238-1061)(문헌[Dai L. *et al.* BMC Biochemistry 2011; 12:18]에서의 절차에 따라서 생성되고 정제됨)을 사용하여 LINE1 역전사효소 균질 시간 분해 형광(HTRF) 검정을 수행하였다. 시험 화합물을 DMSO에 연속적으로 희석시키고, 검정 완충액(50mM Tris-HCl, 50mM KCl, 10mM MgCl₂, 10mM DTT, pH 8.1)에 추가로 희석시켜 1%의 최종 DMSO 농도를 달성하였다. 연속 희석된 화합물을 검정 완충액에서 64 ng/웰의 LINE1 효소, 5nM의 사전-어닐링된 주형/바이오틴-프라이머쌍(Generay Biotechnology에서 합성됨), 10nM의 Fluorescein-12-dCTP 형광 프로브(PerkinElmer) 및 1 μM dGTP/dATP/dTTP(ThermoFisher Scientific)와 혼합하였다. 주형/바이오틴-프라이머 서열은 다음과 같았다:

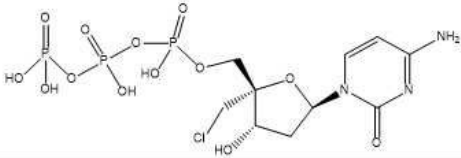
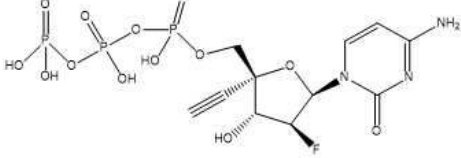
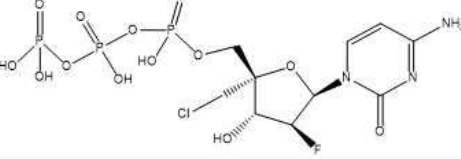
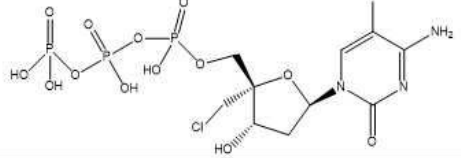
[1780] 5'에서 3'으로 GUAACUAGAGAUCCUCAGACCCUUUUAGUCAGAAU (서열번호 1)

[1781] 5'에서 3'으로 바이오틴-TTCTGACTAAAAGGGTCTGAGGGAT (서열번호 2).

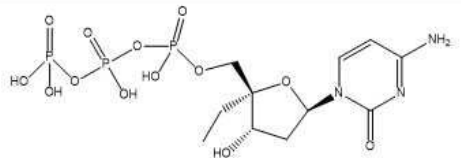
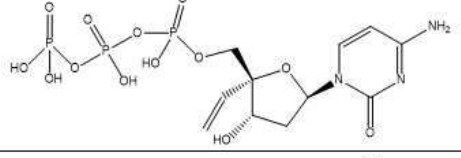
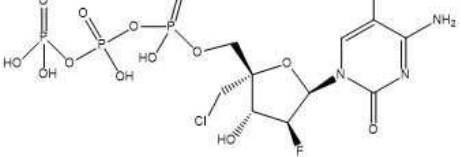
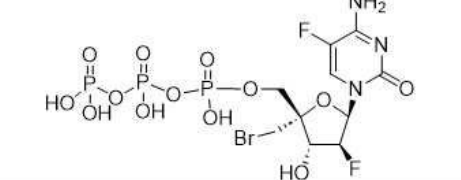
[1782] 25°C에서 60분 동안 인큐베이션 후, PPI 완충액(Cisbio Bioassay) 중 검출 시약(스트렙타비딘-테르븀 크립테이트가 포함된 20mM EDTA, Cisbio Bioassay)을 첨가하고, 이 혼합물을 25°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 말기에, Envision 2104 플레이트 판독기(PerkinElmer)상에서 ex/em=337/485nm 및 ex/em=337/520nm에서 형광을 판독하였다. 520/485nm에서의 형광비를 계산에 사용하였다. 저해 퍼센트는 DMSO 샘플을 0% 저해로서 그리고 효소가 없는 것을 100% 저해로서 계산하였다. IC₅₀은 화합물 용량 저해 곡선을 4-파라미터 비선형 회귀 방정식으로 피팅함으로써 계산하였다.

[1783] 파트 II - 결과

[1784] 다음 화합물이 이 검정에서 시험되었다:

화합물 번호	트라이포스페이트 구조	IC ₅₀ (μM)
2-TP		0.0475
35-TP		0.0137
40-TP		0.831
14-TP		0.272

[1785]
[1786] 다음의 추가의 트라이포스페이트 화합물이 제조되고 시험되었다:

화합물 번호	트라이포스페이트 구조	IC ₅₀ (μM)
44-TP		0.108
43-TP		0.081
67-TP		0.43
86-TP		1.61

[1787]
[1788] 실시예 106 - HERV-K 역전사효소를 저해하기 위한 생화학적 검정

[1789] 예시적인 트라이포스페이트 유사체는 균질 시간 분해 형광(HTRF) 검정을 사용하여 HERV-K 역전사효소를 저해시키는 능력에 대해서 시험되었다. 검정 절차 및 결과는 아래에 기재된다.

[1790] 파트 I - 균질 시간 분해 형광 HERV-K RT 검정을 위한 절차

[1791] HERV-K 역전사효소(2-596)-8His 단백질을 사용하여 384-웰 포맷에서 HERV-K 역전사효소 균질 시간 분해 형광 (HTRF) 검정을 수행하였다. Bac-to-Bac 기술(Invitrogen)을 사용하여 바쿨로바이러스를 생성하였다. HERV-K 역전사효소 서열을 함유하는 pFastBac 공여자 플라스미드(NCBI GenBank number AAC63291.1, *J. Virology* (1999) Vol. 73, No. 3, pp. 2365-2375)를 제조사의 지침에 따라서 DH10 Bac 세포로 형질전환시켰다. 이어서 재조합 박미드(bacmid)를 클론으로 단리시키고, 리포펙틴을 사용하여 SF9 세포에 형질감염시켰다. HERV-K 역전사효소를 SF9 곤충 세포에서 발현시키고, 이어서 고정화된 금속 친화성 크로마토그래피(IMAC)에 이어서 크기 배제 크로마토그래피(SEC)를 사용하여 정제시켰다.

[1792] 시험 화합물을 DMSO에 연속적으로 희석시키고, 검정 완충액(50mM Tris-HCl, 50mM KCl, 10mM MgCl₂, 10mM DTT, pH 8.1)에 추가로 희석시켜 1%의 최종 DMSO 농도를 달성하였다. 연속 희석된 화합물을 16 ng/웰의 HERV-K 효소, 5nM의 사전-어닐링된 주형/바이오틴-프라이머쌍(Geneway Biotechnology에서 합성됨), 10nM의 Fluorescein-12-dCTP 형광 프로브(PerkinElmer) 및 1mM dGTP, dATP 및 dTTP(ThermoFisher)와 혼합하였다. 주형/바이오틴-프라이머 서열은 다음과 같았다:

[1793] 5'에서 3'로 GUAACUAGAGAUCCUCAGACCCUUUAGUCAGAAU (서열번호 1)

[1794] 5'에서 3'로 바이오틴-TTCTGACTAAAAGGGTCTGAGGGAT (서열번호 2).

[1795] 25℃에서 30분 동안 인큐베이션 후, PPI 완충액(Cisbio Bioassay)에서 스트렙타비딘-테르븀 크립테이트(Cisbio Bioassay)가 포함된 검출 시약 20mM EDTA를 첨가하고, 이 혼합물을 25℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 말기에, Envision 2104 플레이트 판독기(PerkinElmer)상에서 ex/em=337/485nm 및 ex/em=337/520nm에서 형광을 판독하였다. 520/485nm에서의 형광비를 계산에 사용하였다. 저해 퍼센트는 DMSO 샘플을 0% 저해로서 그리고 효소가 없는 것을 100% 저해로서 계산하였다. IC₅₀은 화합물 용량 저해 곡선을 4-파라미터 비선형 회귀 방정식으로 피팅함으로써 계산하였다.

[1796] 파트 II - 결과

[1797] 다음의 트라이포스페이트 유사체가 이 검정에서 시험되었다. 결과는 아래 표에 나타낸다:

화합물 번호	트라이 포스페이트 구조	IC ₅₀ (μM)
2-TP		16.97
35-TP		0.013

[1798]

[1799] 다음의 추가의 트라이포스페이트 화합물이 제조되고 시험되었다:

화합물 번호	트라이포스페이트 구조	IC ₅₀ (μM)
40-TP		>10
14-TP		>10
44-TP		>10
43-TP		4.01
67-TP		>10
86-TP		>10

[1800]

[1801] 실시예 107 - THP1 TREX1 KO 저해 검정

[1802] 예시적인 화합물은 5-아자-2'-데옥시시티딘으로 처리된 THP1 Dual TREX1 KO 세포에서 1형 인터페론 반응을 변화시키는 능력에 대해서 시험되었다. 검정 절차 및 결과는 아래에 기재된다.

[1803] 파트 I - 절차

[1804] THP1 Dual TREX1 KO 세포는 Invivogen사로부터 구입하였다. THP1-Dual™ KO-TREX1 세포를 RPMI 1640, 10% 열-불활화 소태아 혈청, 25mM HEPES, 10 μg/mL 블라스티사이드 및 100 μg/mL 제오신에서 배양하였다. THP1-Dual™ KO-TREX1 세포를 시험 화합물 단독의 용량 적정으로 또는 1 μM 5-아자-2'-데옥시시티딘(Sigma-Aldrich, cat# 189825)의 존재하에 처리하였다. 1형 인터페론 및 세포 생존력은 처리 6일 후에 평가하였다.

[1805] 시험 화합물의 스톱 용액을 DMSO에 이어서 DMSO에 3배 희석으로 제조하였다. 추가의 50x 희석액을 각 희석에 대해서 세포 배양 배지에서 제조하였다. 이어서 10 μL의 희석된 시험 화합물을 96-웰 플레이트에 첨가하였다.

[1806] THP1-Dual™ KO-TREX1 세포를 1xPBS 또는 1 μM 5-아자-2'-데옥시시티딘으로 처리하였다. 각 처리로부터의 190 μL의 THP1-Dual™ KO-TREX1 세포를 시험 화합물 적정을 함유하는 96-웰 플레이트의 각 웰에 50,000 세포/웰로 첨가하였다. 세포를 가습된 인큐베이터에서 37℃, 5% CO₂에서 6일 동안 인큐베이션하였다. 1 μM 5-아자-2'-데옥시시티딘으로 처리된 세포를 위에서와 같은 밀도로 첨가하고, 가습된 인큐베이터에서 37℃, 5% CO₂에서 6일 동안 인큐베이션하였다. 6일차에, 25 μL의 세포 상청액을 96-웰 백색-벽형성 플레이트로 옮기고 나서, 50 μL의 안정제 함유 QUANTI-Luc 용액의 각 웰에 첨가하였다. 발광은 제조사의 지시에 따라서 플레이트 판독기상에서 검출되었다.

[1807] 각 웰에 25 μL의 CellTiter-Glo(Promega, G9683) 용액을 첨가하고, 진탕기 상에서 실온에서 10분 동안 놓아서

나머지 세포를 세포 생존력에 대해서 평가하였다. 발광은 제조사의 지시에 따라서 플레이트 판독기상에서 검출되었다.

파트 II - 결과

결과는 아래 표에 나타낸다. 표에서 "A"는 0.050 μM 이하의 값을 나타내고; "B"는 0.050 μM 초과 0.100 μM 이하의 값을 나타내고; "C"는 0.100 μM 초과 0.250 μM 이하의 값을 나타내고; "D"는 0.250 μM 초과 1 μM 이하의 값을 나타내고; 그리고 "E"는 1 μM 초과 값의 값을 나타내고; 그리고 "NT" = 시험되지 않음:

표 7-A

화합물 번호	IC ₅₀ (μM)
1	E
2	B
3	NT
4	E
5	E
6	E
7	E
8	E
9	E
10	NT
11	E
12	E
13	E
14	C
15	E
16	E
17	E
18	E
19	E
20	E
21	NT
22	B
23	E
24	E
25	E
26	E

화합물 번호	IC ₅₀ (μM)
27	E
28	E
29	E
30	NT
31	E
32	E
33	E
34	E
35	D
36	NT
37	E
38	E
39	E
40	E
41	E
42	E
43	E
44	E
45	E
46	E
47	E
48	NT
49	NT
50	D
51	E

[1812] 표 7-B

화합물 번호	IC ₅₀ (μ M)
52	E
53	E
55	E
56	E
57	E
58	E
60	E
61	E
62	E
63	E
64	E
65	D
66	E
67	D
68	E
69	E
70	E
72	E
73	E
74	E
75	E
76	E
77	E
78	E
80	E
81	E
82	E
85	D
86	E
88	D

[1813]

화합물 번호	IC ₅₀ (μ M)
92	E
106	D
107	E
108	D
109	E
110	E
111	B
112	E
113	E
114	E
115	E
116	E
119	E
120	E
121	E
122	E
123	E
131	E
137	E
161	B
164	E
165	D
172	E
173	E
175	D
176	E
177	E
178	E
179	E
180	E

[1814]

[1815] **실시예 108 - C57BL/6 마우스에서의 생체내 데시타빈 켈린지 모델**

[1816] 예시적인 화합물은 데시타빈으로 처리된 C57BL/6 마우스에서 인터페론-자극 유전자(ISG) 반응을 변화시키는 능력에 대해서 시험되었다. 검정 절차 및 결과는 아래에 기재된다.

[1817] **파트 I - 화합물 23에 대한 절차**

[1818] 20마리의 9 내지 11주령 C57BL/6 마우스를 적어도 5일 동안 실험실에 순응시켰다. p.o. 투여를 위하여 화합물 23을 0.5% 메틸셀룰로스 용액에서 제조하였다. 데시타빈(Sigma-Aldrich)을 멸균 PBS(pH 7.4)에 용해시키고, 용액의 제조물을 30분 이내에 투여하였다. 화합물과 데시타빈 둘 다의 용량을 0일에서 4일까지 매일 1회 투여하였다.

[1819] 0일에, 마우스를 5마리의 마우스로 이루어진 5개 군으로 나누고, 제1 용량의 데시타빈(i.p., 5 mg/kg) 및 화합물 23을 제공하였다. 투여군은 다음과 같았다:

군	화합물 23 용량(mg/kg)	데시타빈 용량(mg/kg)
PBS	0	0
데시타빈 대조	0	5
1	0.6	5
2	2.0	5
3	6.0	5

[1820]

[1821] 데시타빈 및 화합물 23을 0일에서 4일까지 매일 투여하였다. 4일차에 마지막 용량 투여하고 나서 1시간 후에 모든 마우스를 안락사시켰다. 각 동물로부터의 혈장과 함께 비장, 간 및 말단 결장을 수집하였다. 인터페론-자극 유전자(ISG) 발현의 배수 변화는 델타 CT 방법을 사용하여 먼저 GAPDH 유전자에 정규화시켜 계산하였다. CT(관심 유전자) - CT(참조 유전자)를 계산하여 모든 샘플에 대한 델타 CT를 생성하였다. 이어서, Log2(델타 CT(대조군) - 델타 CT(실험))를 취해서 배수 변화를 계산하였다. 이 예에서의 대조군은 PBS 대조군 동물군이었다. Taqman 듀플렉스 검정을 사용하여 GAPDH v. IFIT2의 수준을 결정하였다.

[1822] **파트 II - 화합물 2에 대한 절차**

[1823] 20마리의 9 내지 11주령 C57BL/6 마우스를 적어도 5일 동안 실험실에 순응시켰다. 화합물 2는 p.o. 투여용으로 PBS 중 20% PEG400(최종 pH 4.5)에서 제조하였다. 데시타빈(Sigma)을 멸균 PBS(pH 7.4)에 용해시키고, 용액의 제조물을 30분 이내에 투여하였다. 화합물 2와 데시타빈 둘 다의 용량을 하루 한번 투여하였다.

[1824] 0일에, 마우스를 5마리의 마우스로 이루어진 5개 군으로 나누고, 제1 용량의 데시타빈 및 화합물 2를 제공하였다. 용량군은 다음과 같았다:

군	화합물 2 용량(mg/kg)	데시타빈 용량(mg/kg)
PBS	0	0
데시타빈 대조	0	5
1	1	5
2	10	5
3	100	5

[1825]

[1826] 데시타빈(i.p., 5 mg/kg) 및 화합물 2를 1일에서 4일까지 매일 투여하였다. 4일차에 마지막 용량 투여하고 나서 1시간 후에 모든 마우스를 안락사시켰다. 신장을 수거하고, 액체 질소로 급속 냉동시키고, 혈장(EDTA)을 생분석을 위하여 수집하였다. 인터페론-자극 유전자(ISG, 구체적으로 IRF7 및 MX1) 발현의 배수 변화는 델타 CT 방법을 사용하여 먼저 GAPDH 유전자에 정규화시켜 계산하였다. CT(관심 유전자) - CT(참조 유전자)를 계산하여 모든 샘플에 대한 델타 CT를 생성하였다. 이어서, Log2(델타 CT(대조군) - 델타 CT(실험))를 취해서 배수 변화를 계산하였다. 이 예에서의 대조군은 PBS 대조군 동물군이었다. 개별 프라이머를 사용하여 표적 유전자를 증폭시켰다.

[1827] **파트 III - 결과**

[1828] 데시타빈의 반복 투여는 대조군 동물의 비장에서 인터페론-자극 유전자(ISG) 반응을 유도한다(도 1a 및 도 1b 참조). 화합물 2의 투여는 ISG 반응의 변화를 나타낸다(도 2a 참조). 화합물 2의 투여는 또한 ISG 반응의 변화를 나타낸다(도 2b 및 도 2c 참조).

[1829] **파트 IV - BALB/c 마우스에서의 생체내 데시타빈 켈린지 모델**

[1830] 30마리의 9-11주령 BALB/c 마우스를 적어도 5일 동안 실험실에 순응시켰다. 화합물 2, 40 및 67을 p.o. 투여용으로 20% PEG400(pH 3.5) 용액에 제조하였으며, 화합물을 매일 투여 전에 30분 이하에 준비하였다. 데시타빈(Sigma)을 멸균 PBS(pH 7.4)에 용해시키고, 그 용액 제조물을 30분 이내에 투여하였다. 화합물 및 데시타빈 둘다의 용량을 0일에서 4일까지 매일 하루 한번 투여하였다.

[1831] 0일 차에, 마우스를 5마리의 마우스로 이루어진 7개 군으로 나누고, 제1 용량의 데시타빈(i.p., 5 mg/kg) 및 화합물을 제공하였다. 투여군은 다음 표에서와 같았다(모든 용량 단위는 mg/kg임):

군	데시타빈	화합물 2	화합물 40	화합물 67
PBS	0	0	0	0
대조	5	0	0	0
1	5	0	0	0
2	5	100	0	0
3	5	0	100	0
4	5	0	0	30
5	5	0	0	100

[1832]

[1833] 데시타빈(i.p., 5 mg/kg) 및 화합물 2, 40 또는 67을 1일에서 4일까지 매일 투여하였다. 4일차 마지막 용량 투여하고 나서 1시간 후에 모든 마우스를 안락사시켰다. 비장과 신장을 수거하고, 액체 질소로 급속 냉동시키고, 혈장(EDTA)을 생분석을 위하여 수집하였다. PureLink RNA Mini Kit(ThermoFisher)를 사용하여 전체 RNA를 단리시키고, TruSeq Stranded mRNA 플랫폼(Illumina)을 사용하여 RNAseq를 위하여 준비하였다. Illumina HiSeq 시스템에서 50M 표준 판독치를 수집하였다. 데이터는 다음과 같이 분석하였다: RNA 시퀀싱 판독치를 STAR RNA-seq aligner(Dobin et al., 2013)를 사용하여 hg38 참조 게놈과 정렬시켰다. 각 전사물의 발현을 각 전사물에 대한 Salmon(Patro, et al. 2015) TPM 값을 사용하여 정량화하였다. 이들 전사물-수준 TPM 값을 유전자에 의해 집계하여 유전자-수준 TPM 값을 얻고, 이들 값을 로그-전환시켰다. Ensembl BioMart(Kinsella et al., 2011)를 사용하여 문헌[Liu et al., 2019]으로부터의 인간 게놈 내의 ISG-연관 유전자의 리스트 내의 각각의 유전자에 대한 마우스 동원체(ortholog)를 확인하였다. 각 샘플에 대한 ISG 점수는 이 ISG 유전자 세트의 모든 유전자에 걸쳐 중앙 로그 변환된 TPM 값으로 계산되었다.

[1834] **파트 V - 결과**

[1835] 데시타빈의 반복 투여는 대조군 동물의 비장에서 인터페론-자극 유전자(ISG) 반응을 유도한다(도 1a 및 도 1b 참조). C57BL/6 마우스에서, 화합물 23의 투여는 ISG 반응의 변화를 나타낸다(도 2a 참조). C57BL/6 마우스에서 화합물 2의 투여는 또한 ISG 반응의 변화를 나타낸다(도 2b 및 도 2c 참조).

[1836] BALB/c 마우스에서, 30 mg/kg의 화합물 2(도 2d), 화합물 40(도 2e), 화합물 67(도 2f) 및 100 mg/kg의 화합물 67(도 2g)의 투여는 비장 및 신장에서 ISG 점수의 변화를 나타낸다.

[1837] **실시예 109 - B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt 마우스 모델**

[1838] 예시적인 화합물은 B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt 마우스 모델에서 인터페론-자극 유전자(ISG) 반응을 변화시키는 능력에 대해서 시험되었다. 검정 절차 및 결과는 아래에 기재된다.

[1839] **파트 I - 절차 for 화합물 2**

[1840] 9마리의 8-10주령 B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt 마우스를 적어도 5일 동안 실험실에 순응시켰다. 화합물 2를 p.o. 투여용으로 20% PEG400(pH 3.5) 용액에 매일 제조하였다. 화합물 2를 5일 동안 투여하였다.

군	계통	화합물 2 (mg/kg)	비히클 입수?
대조	C57BL/6	0	예
1	B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt	0	예
2	B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt	100	예

[1841]

[1842] 화합물 2를 1일에서 5일까지 매일 투여하였다. 5일차에 마지막 용량 투여하고 나서 1시간 후에 모든 마우스를 안락사시켰다. 심장과 피부를 수거하고, 액체 질소로 급속 냉동시키고, 혈장(EDTA)을 생분석을 위하여 수집하였

다. 실시예 108의 파트 IIIa에서와 같이, 전체 RNA를 단리시키고 각 샘플에 대한 ISG 점수를 결정하였다.

[1843] 파트 II - 화합물 67에 대한 절차

[1844] 15마리의 6-8주령 B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt 마우스를 적어도 5일 동안 실험실에 순응시켰다. 화합물 67을 p.o. 투여용으로 20% PEG400(pH 3.5) 용액용액에 매일 제조하였다. 화합물 2를 5일 동안 투여하였다.

군	계통	화합물 67 mg/kg	비히클 입수?
대조	C57BL/6	0	예
1	B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt	0	예
2	B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt	100	예

[1845] 화합물 67을 1일에서 5일까지 매일 투여하였다. 5일차에 마지막 용량 투여하고 나서 1시간 후에 모든 마우스를 안락사시켰다. 심장과 피부를 수거하고, 액체 질소로 급속 냉동시키고, 혈장(EDTA)을 생분석을 위하여 수집하였다. 실시예 108의 파트 IIIa에서와 같이, 전체 RNA를 단리시키고 각 샘플에 대한 ISG 점수를 결정하였다.

[1847] 파트 III - 결과

[1848] B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt는 한배 새끼 대조군과 대비하여 심장 및 신장에서 상승된 ISG 점수를 갖는다(도 8a). 화합물 2의 반복 투여는 심장 및 피부에서 B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt의 ISG 점수를 낮춘다(도 8b). 화합물 67의 반복 투여는 심장 및 피부에서 B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt의 ISG 점수를 낮춘다(도 8c).

[1849] 실시예 110 - 데시타빈-자극 인간 PBMC 검증

[1850] 파트 I - 절차

[1851] EasySep 완충액(32mL, STEMCELL Technologies, cat. #20144)을 사용하여 부드럽게 혼합하면서 8mL의 LRSC 버피 코트(fresh Leukopak사 제품)를 희석시켰다. 희석된 버피 코트(20mL)를 2개의 SepMate 50 튜브의 각각에 옮기고, 튜브를 15mL의 Lyphoprep(STEMCELL, cat. #07851) 밀도 구배로 채웠다. 이어서 SepMate 튜브를 브레이크가 켜진 상태에서 실온에서 10분 동안 1200G에서 원심분리하였다. 상청액의 상부층을 새로운 50mL 원뿔형 튜브에 빠르게 부어 SepMate 튜브에 수집하였다. PBMC를 300G로 5분 동안 원심분리시킴으로써 EasySep 완충액 x2로 세척하였다. 세포를 30mL의 EasySep에 재현탁시키고, 브레이크가 켜진 상태에서 5분 동안 100G에서 원심분리하고, 혈소판을 제거하였다. 이어서 세포를 6mL의 1x RBC 용해 완충액(Invitrogen)에 현탁시키고, 37°C에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 25mL의 EasySep 완충액을 튜브에 혼합하고, 5분 동안 300G에서 원심분리하였다. 세포를 10mL의 EasySep 완충액에 재현탁시키고, 이어서 세포를 Cellometer(AO/PI)로 계수하였다. PBMC를 RPMI1640(ThermoFisher) + 10% FBS(HyClone) + p/s에 3×10^6 /mL로 재현탁시켰다. 이어서, PBMC(100 μ L, 300k PBMC)를 100 μ L의 항-CD3 항체(PBS 중 10 μ g/mL, Biolegend) 또는 PBS로 4°C에서 예비코팅된 96-웰 평탄 바닥 마이크로플레이트(Corning)에 파종하며, 이러한 예비코팅은 검증 하루 전에 시작하였다.

[1852] 각 웰에 다음 용액: 1) 100 μ L의 세포(웰당 최종 세포수는 3×10^5 개 세포/웰임); 2) 25 μ L의 항-CD28 항체 6x(5 μ g/mL 최종 농도, Biolegend); 3) 25 μ L의 데시타빈 6x(10 μ M 최종 농도); 및 4) DMSO 중 화합물을 첨가하고 이를 d300e 디지털 분배기(Tecan)로 각 웰에 직접 분배하였다. 각 웰에 대해서 DMSO의 최종 농도를 0.3%로 정규화시켰다. 플레이트를 어떠한 교반도 하지 않고 5일 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 120시간 후 샘플을 수집하여 U-PLEX Human IFN- β Assay Sector(5PL)(MSD, cat. #K151VIK-2)를 사용하여 IFN- β 및 IL-2 수준을 결정하였다.

[1853] 5일 후, 플레이트를 100×G에서 5분 동안 스핀 다운하였다. 위에서 언급한 MSD 검정을 이용하여 인터페론 β (IFN- β) 분석을 위하여 상청액(100 μ L)을 수집하고, 임의의 잔류 상청액을 -80°C에서 보관하였다. 세포 생존력은 세포 사멸이 검출된 IFN- β 수준에 영향을 미치는지를 결정하기 위해 점검하였다.

[1854] 파트 II - 결과

[1855] 화합물 2, 23, 25 및 40이 이 실험에서 시험되었다. 결과는 도 3a 및 도 3b에 나타낸다. 화합물 40은 더 높은 농도에서 약간의 세포 생존력 손실을 나타내었으며, 따라서 차트에 나타낸 IFN- β 의 감소는 이 세포 생존력 손실에 의해 영향을 받을 것이다. 도 3a는 높은 반응자(시험된 5명 중 2명의 공여자로부터의 PBMC를 나타냄)를 나타내고, 도 3b는 중간 반응자(시험된 5명 중 2명의 공여자로부터의 PBMC를 나타냄)를 나타낸다. 1명의 PBMC 공여자는 데시타빈을 사용한 인터페론 반응의 여기로부터 거의 내지 전혀 효과를 나타내지 않았다(데이터는 미제

시). 화합물 2 및 40은 IFN- β 의 저해를 나타내었지만, 화합물 40은 또한 더 높은 용량에서 세포 사멸을 나타내었다. 이러한 결과는 자가면역장애의 치료에서 상기 화합물의 사용에 대한 지지를 제공한다. 화합물 23 및 25는 IFN- β 의 생산을 활성화시켰으며, 이는 면역계의 활성화를 나타낸다. 이러한 결과는 암 치료에서 상기 화합물의 사용에 대한 지지를 제공한다.

[1856] 실시예 111 - HaCaT 세포에서의 UVB-유도 pTBK1의 분석

[1857] 파트 I - 절차

[1858] pTBK1은 염증 반응을 조절하는 데 중요한 신호전달 분자이다. HaCaT 세포를 HaCaT 배지(DMEM, 최적화된 1x(Addex Bio) + 1% pen strep(Gibco) + 5% 불활성화 소태아 혈청 (Gibco))에 대략 100 k/웰의 밀도로 6-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 이어서 세포를 37°C에서 하룻밤 배양하였다. 다음날, 세포를 시험 화합물로 처리하였다. 각 시험 화합물을 희석시키고, 배지 분취량을 첨가하여 목적하는 농도를 제공하였다. 시험 화합물+배지 혼합물을 첨가하기 위해, 각 웰로부터의 동등한 양의 배지를 흡인하고, 이어서 시험 화합물이 투여된 배지로 보충하였다. 이어서 세포를 UVB 노출 전에 화합물 처리물로 추가 72시간 동안 배양하였다.

[1859] 이어서 배지를 웰로부터 흡입하고, 나머지 세포는 각 웰에서 적어도 80%로 합류시켰다. 이어서 각 웰에 1mL의 PBS를 첨가하고, 이어서 플레이트를 UVB 램프 밑에 두었다. UVB 센서를 플레이트 근처에 배치하여 플레이트의 노출을 기록했다. 세포를 0.1 mJ/cm²에 도달할 때까지 UVB 광에 노출시켰다. 이어서 플레이트를 덮고, 처리를 위해 멸균 후드로 옮겼다.

[1860] PBS를 웰로부터 흡인하고, 웰을 3mL의 신선한 배양 배지로 보충하였다. 이어서 세포를 추가로 24시간 동안 배양하고, 샘플을 UVB 노출 후 24시간에 처리하였다. 샘플을 처리하기 위하여, 배지를 흡인하고, 플레이트를 얼음 위에 놓고, 세포를 차가운 PBS로 세척하고, 이어서 흡인해내었다. 또 다른 1mL의 차가운 PBS를 각 웰에 첨가하였다. 이어서 세포를 차가운 PBS 용액에서 긁어내고, 얼음 위의 코니컬 튜브로 옮겼다. 이어서 세포를 1000 RCF 이하에 4°C에서 5분 동안 스피닝하였다. 이어서 세포를 1mL의 차가운 PBS에 재현탁시키고, 마이크로원심관으로 옮겼다. 세포를 1000 RCF 이하에서 4°C에서 더욱 5분 동안 스피닝하고, PBS를 흡인해내었다. 세포 펠릿을 용해를 위하여 준비하였다.

[1861] RIPA 용해 완충액(#BP-115, Boston BioProducts)을 Halt 프로테아제 및 포스페이트 저해제 각테일(#78440, ThermoFisher)에 첨가하고, 이 혼합물을 얼음 위에서 냉각시켰다. 약 30 μ L의 용해 완충액을 세포에 첨가하였다. 샘플을 잠시 와류시키고, 이어서 적어도 15분 동안 얼음 위에서 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 1000 RCF 이하에서 4°C에서 5분 동안 스피닝하고, 상청액을 깨끗한 튜브로 옮겼다. 세포 용해물의 단백질 농도는 PierceTM Rapid Gold BCA Protein Assay Kit #AF3225(ThermoFisher)를 사용하여 측정하였다. ELISA 분석은 다음 키트 중 하나를 사용하여 선택된 샘플에 대해 실행하였다:

[1862] a. FastScanTM Phospho-TBK1/NAK (Ser172) ELISA Kit #46948(Cell Signaling Technologies)

[1863] b. FastScanTM Total TBK1/NAK ELISA Kit #15816(Cell Signaling Technologies)

[1864] c. FastScanTM Phospho-STING (Ser366) ELISA Kit #82083(Cell Signaling Technologies)

[1865] d. FastScanTM Phospho-IRF-3 (Ser396) ELISA Kit #50386(Cell Signaling Technologies)

[1866] e. FastScanTM Total IRF-3 ELISA Kit #29771(Cell Signaling Technologies)

[1867] f. Phospho-NAK/TBK1 (S172) ELISA Kit(ab279952)(Abcam)

[1868] g. Phospho-IRF3 (S386) ELISA Kit(ab279833)(Abcam)

[1869] 파트 II - 결과

[1870] 도 4a는 UVB 노출 유무 및 cGAS 저해제 G140(InvivoGen)의 투여 유무에 따른 기준선 pTBK1 Ser172 검정 판독치를 나타낸다. 화합물 2, 14, 40 및 44는 또한 이 검정에서 시험되었고, 얻어진 용량 반응 곡선은 도 4b 및 도 4c에 나타낸다. 화합물 14는 30 μ M 이상의 농도에서 세포독성을 나타내었다. 시험된 모든 화합물은 치료 72시간 후 기준선과 UVB-유도 포스포릴화 TANK-결합 키나제 1(pTBK1) 둘 다의 용량-의존적 조절을 나타내었다. 본 발명의 화합물과 접촉 후 pTBK1 수준의 감소는 TBK1 생산의 UVB 자극과 UVB 자극 없는 두 경우에 나타내었으며, 이는 본 발명의 화합물의 투여, 따라서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 자가면역질환의 치료 시 염증의 감소를 뒷받침한다.

[1871] IC₅₀값은 반응 곡선에 기초하여 결정되었으며, 이러한 데이터는 아래 표 8에 제시되어 있다. 표에서, "A"는 0.50 μM 이상의 값을 나타내고; "B"는 0.50 μM 초과 2.0 μM 이상의 값을 나타내고; "C"는 2.0 μM 초과 5.0 μM 이상의 값을 나타내고; "D"는 5.0 μM 초과 10 μM 이상의 값을 나타내고; 그리고 "E"는 10 μM 초과 값을 나타낸다.

표 8

화합물 번호	IC ₅₀ (μM)
2	A
14	B
67	C
40	C
85	D
72	D
12	E
13	E
15	E
16	E
19	E
21	E
51	E
61	E
88	E
44	E

[1872]

[1873] **실시예 112 - 데시타빈-유도 IFN을 사용한 THP1-Dual™ TREX1 KO 이종이식편 생산**

[1874] 데시타빈-의존적 IFN 유도를 나타낸 마우스에서 THP1-Dual™ KO-TREX1 이종이식편을 생산하는 능력이 시험되었다. 검정 절차 및 결과는 아래에 기재된다.

[1875] **파트 I - 데시타빈-유도 IFN을 사용한 THP1-Dual™ TREX1 KO 이종이식편의 생산 절차**

[1876] CB-17 SCID 암컷 마우스에게 200 μl의 마트리젤(Matrigel) 포함 PBS(1:1) 중 1천만개의 THP1-Dual™ KO-TREX1 세포를 피하 접종하였다. 종양 용적이 350 내지 400mm³에 도달한 때에 마우스를 무작위화하고, 샘플링 시점당 N=3으로 그룹화하였다. 이어서 THP1-Dual™ KO-TREX1 이종이식편 종양을 보유하는 마우스에게 비히클 또는 데시타빈(DAC)을 5mg/kg IP로 4일 동안 1일차에 시작하여 하루 한번 투여하였다. 데시타빈은 멸균 PBS, pH 7.4에 조제하였다. 2일차에 시작하여 4일 동안 매일 종양을 수거하고, PBS 중 50Hz에서 5분 동안 분쇄하고, 5분마다 와류시키면서 30분 동안 얼음 위에서 유지시켰다. 이어서 종양 용해물을 원심분리하고, Pierce™ BCA 단백질 검정 키트를 사용하여 단백질 농도를 측정하였다. 동일 양의 단백질을 96-웰 흑색 플레이트에 첨가하고, 루시페라제 신호는 제조사의 지침에 따라서 QUANTI-Luc™ 검출 배지를 사용하여 측정하였다. 발광은 EnVision® 2105 Multimode 플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다.

[1877] **파트 II - 결과**

[1878] 실험 결과는 도 5에 묘사되어 있다. 데이터는 D2 상에서의 인터페론 신호에 대해서 정규화하였다. 도 5에서, "D2 4h"는 2일차로부터의 인터페론 데이터를 묘사하며, 이때 종양은 데시타빈 투여 후 4시간에 수거하고; "D3 4h"는 3일차로부터의 인터페론 데이터, 이때 종양은 데시타빈 투여 후 4시간에 수거하고; "D4 4h"는 4일차로부터의 인터페론 데이터를 묘사하며, 이때 종양은 데시타빈 투여 후 4시간에 수거하고; 그리고 "D4 24h"는 5일차로부터의 인터페론 데이터를 묘사하며, 이때 종양은 4일차 데시타빈 투여 후 24시간에 수거하였다.

[1879] 마우스에 대한 데시타빈 투여는 시간 경과에 따른 THP1 종양에서의 인터페론 신호의 증가를 초래한다.

[1880] **실시예 113 - THP1 TREX1 KO 이종이식편에서 IFN 생산을 변화시키기 위한 검정**

[1881] 예시적인 화합물 2, 25 및 40은 마우스에서 THP1-Dual™ KO-TREX1 이종이식편의 IFN 수준을 변화시키는 능력에 대해서 시험되었다. 검정 절차는 아래에 기재된다.

[1882] **파트 I - THP1 TREX1 KO 이중이식편에서 IFN 생산을 변화시키기 위한 절차**

[1883] CB-17 SCID 암컷 마우스에게 200 μ l의 마트리젤 포함 PBS(1:1) 중 1천만개의 THP1-Dual™ KO-TREX1 세포를 피하 접종하고, 종양 용적이 350 내지 400mm³에 도달한 때에 그룹화하였다. 이어서 THP1-Dual™ KO-TREX1 이중이식편 종양을 보유한 마우스를 5개 군으로 나누었다. 3개 군에는 다음이 투여되었다: (1) 5mg/kg IP의 데시타빈(DAC), 4일 동안 하루 한번, 및 (2) 10, 30 또는 100 mg/kg PO의 시험 화합물, 4일 동안 하루 한번. 1개 군에는 5mg/kg IP의 데시타빈(DAC)을 4일 동안 하루 한번 그리고 시험 화합물 비히클 대조군이 투여되었다. 마지막 군에는 시험 화합물로부터의 비히클 대조군을 그리고 데시타빈으로부터의 비히클 대조군을 둘 다 투여하였다. 데시타빈은 멸균 PBS, pH 7.4로 조제되고, 화합물 2, 25 및 40은 PBS 중 20% PEG400로 조제된다.

[1884] 4일차에 투여된 최종 용량 후 24시간에 종양을 수거하고, PBS 중 50Hz에서 5분 동안 분쇄하고, 5분마다 와류시키면서 30분 동안 얼음 위에서 유지시켰다. 이어서 종양을 원심분리하고, Pierce™ BCA 단백질 검정 키트를 사용하여 단백질 농도를 측정하였다. 동일 양의 단백질을 96-웰 흑색 플레이트에 첨가하고, 루시퍼라제 신호는 제조사의 지침에 따라서 QUANTI-Luc™ 검출 배지를 사용하여 측정하였다. 발광은 EnVision® 2105 Multimode 플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다.

[1885] **파트 II - 결과**

[1886] 실험 결과는 도 6에 묘사되어 있다. 데이터는 비히클 군으로부터의 인터페론 신호에 대해서 정규화하였다. 도 6에서, "D4 24h"는 5일차로부터의 인터페론 데이터를 묘사하며, 이때 4일차에 최종 데시타빈 및 시험 화합물 투여 후 24시간에 종양을 수거하였다.

[1887] 화합물 2 및 40은 THP1 종양에서 DAC-유도 IFN 신호의 강력한 저해를 나타내었다.

[1888] **실시예 114 - THP1 TREX1 KO 저해 검정 - 조합 투여**

[1889] 예시적인 화합물은 5-아자-2'-데옥시시티딘으로 처리된 THP1 Dual TREX1 KO 세포에서 1형 인터페론 반응에 대한 2가지 화합물의 조합된 투여 효과를 결정하기 위하여 시험되었다. 검정 절차 및 결과는 아래에 기재된다.

[1890] **파트 I - 절차**

[1891] THP1 Dual TREX1 KO 세포는 InvivoGen사로부터 구입하였다. THP1-Dual™ KO-TREX1 세포를 RPMI 1640, 10% 열불활화 소태아 혈청, 25mM HEPES, 10 μ g/mL 블라스티사이드 및 100 μ g/mL 제오신에서 배양하였다. THP1-Dual™ KO-TREX1 세포를 1 μ M 5-아자-2'-데옥시시티딘(Sigma, cat# 189825)의 존재하에 시험 화합물의 용량 적정으로 처리하였다. 1형 인터페론 및 세포 생존력은 처리 5일 후에 평가하였다.

[1892] 시험 화합물 스타피딘 및 화합물 2의 스톱 용액을 DMSO에서 제조하고 나서 DMSO에서 3배 희석하였다. 플레이트를 시험 화합물 농도의 매트릭스로 제조하였으며, y-축에 스타피딘(최종 농도 3 μ M 내지 0.0003 μ M), 그리고 x-축에 화합물 2(최종 농도 0.3 μ M 내지 0.00003 μ M)를 나타낸다. 추가의 50x 희석액을 가가 희석액에 대해서 세포 배양 배지에서 제조하였다. 이어서 10 μ L의 희석된 시험 화합물을 384-웰 플레이트에 첨가하였다.

[1893] THP1-Dual™ KO-TREX1 세포를 1 μ M 5-아자-2'-데옥시시티딘으로 처리하였다. THP1-Dual™ KO-TREX1 세포(50 μ L)를 시험 화합물 적정을 함유하는 384-웰 플레이트의 각 웰에 10,000 세포/웰로 첨가하였다. 세포를 가습된 인큐베이터에서 37°C, 5% CO2에서 5일 동안 인큐베이션하였다. 5일차에, 20 μ L의 세포 상청액을 384-웰, 백색-벽 형성 플레이트로 옮기고 나서, 각 웰에 50 μ L의 안정제 함유 QUANTI-Luc 용액을 첨가하였다. 발광은 제조사의 지침에 따라서 플레이트 판독기 상에서 검출하였다. 인터페론의 저해 퍼센트는 다음 분석을 사용하여 계산하였다: (평균 DMSO-샘플)/(평균 DMSO-평균 30 μ M 스타피딘)*100.

[1894] 각 웰에 30 μ L의 CellTiter-Glo(Promega, G9683) 용액을 첨가하여 남은 세포를 세포 생존력에 대해서 평가하고, 실온에서 10분간 진탕기에 놓았다. 발광은 제조사의 지침에 따라서 플레이트 판독기 상에서 검출하였다. CellTiter-Glo를 사용하여 세포 생존력의 저해 퍼센트는 다음 분석을 사용하여 계산하였다: (평균 DMSO-샘플)/(평균 DMSO-평균 20 μ M 생존력 대조군 시약)*100.

[1895] **파트 II - 결과**

[1896] 조합 분석은 문헌[Twarog, N. R., et al. *Scientific Reports* 6:25523 (DOI: 10.1038/srep25523)]에 따라서 Additive Interacting Doses(BRAID)에 대한 이변량 반응(Bivariate Response)을 사용하여 수행하였다. 최상의 BRAID 적합도는 k 2.00 (0.583 - 3.64)인 것으로 결정되었으며, 여기서 k > 0은 상승작용(synergy)을

나타내고, $k = 0$ 은 가산성(additivity)을 나타내며, $k < 0$ 은 길항성을 나타낸다. 강화 모델링 곡선은 스타피딘의 4개 농도에서의 화합물 2의 강화에 대해서(도 7a), 그리고 화합물 2의 4개 농도에서의 스타피딘의 강화에 대해서(도 7b) 제공된다. 또한, EC_{50} 변동이 계산되었으며, 다음 표에 제시되어 있다:

스타피딘(μ M)	화합물 2의 EC_{50} (μ M)
0	0.040
0.001	0.0335
0.01	0.0203
0.1	0.00015

화합물 2(μ M)	스타피딘의 EC_{50} (μ M)
0	0.115
0.0001	0.103
0.001	0.080
0.01	0.029

실시예 115 - THP1-Dual™ KO-TREX1 마우스 이중이식편에서 IFN 생산을 변화시키기 위한 검정

예시적인 화합물 67은 마우스에서의 THP1-Dual™ KO-TREX1 이중이식편에서 IFN 수준을 변화시키는 능력에 대해서 시험되었다. 검정 절차는 아래에 기재된다.

파트 I - THP1-Dual™ KO-TREX1 이중이식편에서 IFN 생산을 변화시키기 위한 절차

CB-17 SCID 암컷 마우스에게 200 μ l의 매트릭셀 포함 PBS(1:1) 중 1천만개의 THP1-Dual™ KO-TREX1 세포를 피하 접종하고, 종양 용적이 평균 340mm³에 도달했을 때 샘플링 시점당 N=5로 그룹화하였다. 6개의 군에는 다음을 공동 투여하였다: (1) 5mg/kg SC의 데시타빈(DAC), 5일 동안 하루 한번 및 (2) 6가지 용량(0.3mg/kg PO, 1mg/kg PO, 3mg/kg PO, 10mg/kg PO, 30mg/kg PO, 100mg/kg PO) 중 하나의 시험 화합물 67, 5일 동안 하루 한번. 2개의 추가의 군에는 다음을 투여하였다: (1) 데시타빈 및 시험 화합물 비히클 대조군 SC+PO, 5일 동안 하루 한번 및 (2) 5mg/kg SC의 데시타빈, 5일 동안 하루 한번 투여하였다. 데시타빈은 멸균 PBS, pH 7.4에 조제하였다. 시험 화합물은 50mM 시트레이트 완충액(pH 4.5) 중 20% HPBCD에 조제하였다.

종양을 5일차에 최종 용량 후 4시간에 수거하고, PBS 중 50Hz에서 5분 동안 분쇄하고, 5분마다 와류시키면서 30분 동안 얼음 위에서 유지시켰다. 이어서 종양을 원심분리하고, Pierce™ BCA 단백질 검정 키트를 사용하여 단백질 농도를 측정하였다. 동일 양의 단백질을 96-웰 흑색 플레이트에 첨가하고, 루시페라제 신호는 제조사의 지침에 따라서 QUANTI-Luc™ 검출 배지를 사용하여 측정하였다. 발광은 EnVision® 2105 멀티모드 플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다.

파트 II - 결과

실험 결과는 도 9에 묘사되어 있다. 데이터는 비히클 군으로부터의 인터페론 신호에 대해서 정규화하였다. 도 9에서, IFN 신호는 5일차 최종 데시타빈 및 시험 화합물 투여 후 4시간에 마우스로부터 수거한 종양에서 측정되었다.

화합물 67은 THP1 종양에서 DAC-유도 IFN 신호의 용량-반응 저해를 나타내었다.

실시예 116 - 인간 DNA 중합효소 γ 를 저해하기 위한 생화학적 검정

예시적인 화합물은 균질 시간 분해 형광(HTRF) 검정을 사용하여 인간 DNA 중합효소 γ 를 저해시키는 능력에 대해서 시험되었다. NRTI에 의한 DNA 중합효소 γ 의 비표적(off-target) 저해는 바람직하지 않은 미토콘드리아 독성을 초래할 수 있다. 검정 절차 및 결과는 아래에 기재된다.

파트 I - 균질 시간 분해 형광 인간 DNA 중합효소 γ 검정에 대한 절차

인간 DNA 중합효소 γ 균질 시간 분해 형광(HTRF) 검정을 384-웰 포맷에서 재조합 인간 DNA 중합효소 γ 단백질(Gentaur)로 수행하였다. 시험 화합물을 물에 연속 희석시키고, 검정 완충액(28mM Tris-HCl, 14mM NaCl, 0.56mM MgCl₂, 0.011% Triton X-100, 0.11 mg/ml BSA, 1.1mM DTT, pH 8.1)에 추가로 희석시켰다. 연속 희석된 화합물을 검정 완충액 중 중합효소 γ , 10nM의 사전-어닐링된 주형/바이오틴-프라이머쌍(Geneway Biotechnology

에서 합성됨), 100nM의 Fluorescein-12-dCTP 형광 프로브(PerkinElmer) 및 10 μ M dGTP/dATP/dTTP(ThermoFisher Scientific)와 혼합하였다. 주형/바이오틴-프라이머 서열은 다음과 같았다:

[1910] 5'에서 3'으로 TCCCAGACTCCCTAGAGATCAATCAAC (서열번호 3)

[1911] 5'에서 3'으로 바이오틴-AGGGTCTGAGGGAT (서열번호 4)

[1912] 실온에서 30분 동안 인큐베이션 후, PPI 완충액(Cisbio Bioassay)에서 검출 시약(스트렙타비딘-테르븀 크립테이트가 포함된 5mM EDTA, Cisbio Bioassay)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 말기에, Envision 2104 플레이트 판독기(PerkinElmer)상에서 ex/em=337/485nm 및 ex/em=337/520nm에서 형광을 판독하였다. 520/485nm에서의 형광비를 계산에 사용하였다. 저해 퍼센트는 DMSO 샘플을 0% 저해로서 그리고 효소가 없는 것을 100% 저해로서 계산하였다. IC₅₀은 화합물 용량 저해 곡선을 4-파라미터 비선형 회귀 방정식으로 피팅함으로써 계산하였다.

[1913] 예시적인 화합물은 상기 절차를 사용하여 시험되었다. 결과는 아래에 나타낸다. 표에서 "A"는 50.0 μ M 이하의 값을 나타내고; "B"는 50.0 μ M 초과 100.0 μ M 이하의 값을 나타내고; "C"는 100.0 μ M 초과 200.0 μ M 이하의 값을 나타내고; "D"는 200.0 μ M 초과 300.0 μ M 이하의 값을 나타내고; 그리고 "E"는 300 μ M 초과 값을 나타낸다.

[1914] 표 59B

화합물 번호	IC ₅₀ (μ M)
2-TP	A
14-TP	B
35-TP	D
40-TP	D
43-TP	D
44-TP	E
67-TP	D

[1915] [1916] **실시예 117 - 생화학적 텔로머라제 검정**

[1917] 예시적인 화합물은 PCR ELISA 검정을 사용하여 인간 텔로머라제를 저해시키는 능력에 대해서 시험되었다. 인간 텔로머라제의 비표적 저해는 바람직하지 않은 세포 독성, 예를 들어, 복제 노화 및/또는 세포자멸사적 세포사의 촉발을 초래할 수 있다. 검정 절차 및 결과는 아래에 기재된다.

[1918] **파트 I -인간 텔로머라제 PCR ELISA 검정 절차**

[1919] 인간 텔로머라제 검정은 제조사의 지침에 따라서 TAGGG Telomerase PCR ELISA^{plus} 키트(Roche)를 사용하여 MCF-7 세포 용해물에서 텔로머라제로 수행하였다. MCF-7 세포를 용해 완충액에 용해시키고, 상청액을 검정에 사용하였다. 시험 화합물을 물에 연속 희석시키고, PCR 튜브에서 0.2 μ g의 MCF-7 용해물과 혼합하고, 실온에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, PCR 반응 혼합물을 첨가하고, 튜브를 서멀 사이클러(thermal cycler)(Analytikjena)로 옮기고, 텔로머라제 신장 반응을 30분 동안 수행한 후, 다음 프로토콜로 30회의 PCR 사이클을 수행하였다:

단계	시간	온도	사이클
프라이머 신장	30 분	25°C	1
텔로머라제 불활성화	5 분	94°C	1
증폭			
변성	30 초	94°C	30
어닐링	30 초	50°C	
중합	90 초	72°C	
최종 중합	10 분	72°C	1
유지		4°C	1

[1921] 상기로부터의 2.5 μ L의 PCR 증폭 산물을 PCR 플레이트의 각 웰에 10 μ L의 변성 시약에 혼합하고, 실온에서 10분 동안 인큐베이션한다. 100 μ L의 혼성화 완충액 T에 첨가하고 잘 혼합한다. 웰당 100 μ L의 반응 혼합물을 사전 코팅된 MP 모듈로 옮기고, 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션한다. 혼성화 용액을 제거하고, 세척 완충액으로 3회 세척하고, 항-DIG-HRP 용액을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 인큐베이션한다. 항-DIG-HRP 용액을 제거하고, 세척 완충액으로 5회 세척한다. TMB 기질을 첨가하고, 실온에서 10분 동안 인큐베이션한다. Envision(PerkinElmer)을 사용하여 450nm에서 흡광도를 측정한다.

[1922] 예시적인 화합물은 상기 절차를 사용하여 시험되었다. 결과는 아래 표 9에 나타난다. 표에서 "A"는 1.0 μ M 이하의 값을 나타내고; "B"는 1.0 μ M 초과 25.0 μ M 이하의 값을 나타내고; "C"는 25.0 μ M 초과 50.0 μ M 이하의 값을 나타내고; "D"는 50.0 μ M 초과 100.0 μ M 이하의 값을 나타내고; 그리고 "E"는 100.0 μ M 초과 값을 나타낸다.

표 9

화합물 번호	IC ₅₀ (μ M)
2-TP	A
14-TP	A
35-TP	E
40-TP	E
43-TP	B
44-TP	C
67-TP	E

[1923]

[1924] **실시예 118 - PC3 세포를 이용한 미토콘드리아 독성 검정**

[1925] 예시적인 화합물은 미토콘드리아 DNA 인코딩된 단백질 COX-1(사이클로옥시게나제-1)의 발현 저해에 대해서 시험되었다. SDH-A(석시네이트 탈수소효소-A)는 핵 DNA에 의해 인코딩된 대조군 미토콘드리아 단백질이다. COX-1 발현의 저감은 미토콘드리아 DNA 합성의 비표적 저해를 나타내며, 이는 미토콘드리아 독성을 초래한다. 검정 절차 및 결과는 아래에 기재된다.

[1926] **파트 I - 절차**

[1927] PC3 세포를 ATCC사로부터 구입하고, F-12 Kaighn의 변형 배지(Hyclone), 10% 열-불활화 소태아 혈청(Invitrogen), 1% 페니실린-스트렙토마이신(Invitrogen)에서 배양하였다. PC3 세포를 가슴된 인큐베이터에서 37°C, 5% CO₂에서 5일 동안 96 웰 플레이트상에서 시험 화합물의 용량 적정으로 처리하였다. 처리 플레이트는 두 벌이며, 그 중 하나는 미토콘드리아 단백질에 대한 세포내 ELISA를 위한 것이고, 다른 하나는 세포독성을 위한 것이다.

[1928] 제조사의 지시에 따라서 MitoBiogenesis In-Cell ELISA 키트(Abcam)를 사용하여 세포내 ELISA를 수행하여 미토콘드리아 단백질을 측정하였다. 배지를 화합물 처리된 세포로부터 흡입하고, 웰당 100 μ L의 4% 파라포름알데하이드(Solarbio)를 첨가하고, 세포를 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 PBS로 3회 세척하였다. 세포당 100 μ L의 0.5% 아세트산을 첨가하고, 실온에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 PBS로 한번 세척하였다. 웰당 100 μ L의 투과화 완충액(Permeabilization Buffer)을 첨가하고, 세포를 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 투과화 완충액을 제거하고, 웰당 200 μ L의 2x 차단 완충액(Blocking Buffer)을 첨가하고, 세포를 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 차단 완충액을 제거한 후, 웰당 100 μ L의 1차 항체를 SDH-A 또는 COX-1에 첨가하고, 세포를 4°C에서 하룻밤 인큐베이션하였다. 1차 항체 용액을 제거하고, 세포를 세척 완충액으로 3회 세척하였다. 웰당 100 μ L의 AP- 및 HRP-표지된 2차 항체를 첨가하고, 세포를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 세척 완충액으로 4회 세척하였다. SDH-A 검출을 위하여, 웰당 100 μ L의 AP 현상 용액을 첨가하고, 세포를 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 동역학 판독을 위하여 CLARTO star^{plus} 마이크로플레이트 판독기(BMG Labtech)에서 5분 동안 405nm에서 판독하였다. COX-1 검출을 위하여, AP 현상 용액을 제거하고, 웰당 100 μ L의 HRP 현상 용액을 첨가하고, 세포를 실온에서 2분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 동역학 판독을 위하여 CLARTO star^{plus} 마이크로플레이트 판독기(BMG Labtech)에서 15분 동안 600nm에서 판독하였다.

[1929] 세포독성 검정을 위하여, 세포 생존력 플레이트로부터 배지를 제거하고, 웰당 50 μ L의 Cell Titer Glo(Promega, G9683)를 첨가하였다. 이어서 세포를 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 발광은 Envision(PerkinElmer 2105)에 의해 판독하였다.

[1930] 상기 절차를 사용하여 시험된 화합물에 대한 결과는 아래 표 10에 나타낸다. 표에서 "A"는 1.0 μ M 이하의 값을 나타내고; "B"는 1.0 μ M 초과 10.0 μ M 이하의 값을 나타내고; "C"는 10.0 μ M 초과 50.0 μ M 이하의 값을 나타내고; "D"는 50.0 μ M 초과 100.0 μ M 이하의 값을 나타내고; 그리고 "E"는 100.0 μ M 초과 값을 나타낸다.

표 10

화합물 번호	IC ₅₀ COX-1 (μ M)	IC ₅₀ CTG (μ M)	IC ₅₀ SDH-A (μ M)
2	A	E	E
4	E	E	E
5	C	E	E
7	E	E	E
8	B	B	B
9	E	E	E
10	B	C	B
11	E	E	E
12	E	E	E
13	E	E	E
14	E	E	E
15	E	E	E
16	E	E	E
19	C	D	C
21	E	E	E
22	E	E	E
23	C	C	D
24	E	E	E

[1931]

화합물 번호	IC ₅₀ COX-1 (μ M)	IC ₅₀ CTG (μ M)	IC ₅₀ SDH-A (μ M)
25	D	E	E
26	D	E	E
27	E	E	E
30	E	E	E
31	C	C	C
35	A	A	E
37	B	C	B
38	E	E	E
39	E	E	E
41	B	C	B
42	C	D	C
43	B	E	B
44	E	E	E
45	A	B	A
46	B	B	B
47	B	B	B
48	B	C	B
49	A	A	A
50	A	A	A
51	C	E	E
52	E	E	E
53	E	E	E
54	E	E	E
55	E	E	E
56	E	E	E
57	E	E	E
58	C	E	E
59	E	E	E
60	E	E	E
61	E	E	E
62	C	C	C
63	C	C	C
64	A	A	A
65	E	E	E
66	E	E	E
67	E	E	E
68	C	C	C
69	B	B	B
70	C	C	C
71	E	E	E
72	D	D	E
73	E	E	E
74	E	E	E
75	E	E	E
76	B	E	B
77	E	E	E
78	E	E	E

[1932]

화합물 번호	IC ₅₀ COX-1 (μ M)	IC ₅₀ CTG (μ M)	IC ₅₀ SDH-A (μ M)
79	E	E	E
80	D	E	E
81	E	E	E
82	E	E	E
83	C	C	C
84	C	C	D
85	E	E	E
86	E	E	E
88	C	E	E
92	A	B	B
94	E	E	E
95	E	E	E
106	A	A	A
107	E	E	E
108	B	B	C
109	B	B	B
110	E	E	E
111	A	A	A
112	A	E	A
113	A	A	A
114	E	E	E
115	B	B	B
116	E	E	E
119	B	B	B
120	E	E	E
121	E	E	E
122	E	E	E
123	E	E	E
129	E	E	E
131	E	E	E
132	E	E	E
135	B	C	C
137	E	E	E
138	E	E	E
139	E	E	E
161	B	B	B
162	E	E	E
163	E	E	E
164	E	E	E
165	A	E	A
166	E	E	E
172	E	E	E
173	D	E	E
175	E	E	E
40	E	E	E
176	E	E	E

화합물 번호	IC ₅₀ COX-1 (μ M)	IC ₅₀ CTG (μ M)	IC ₅₀ SDH-A (μ M)
177	E	E	E
178	C	E	E
179	E	E	E
180	E	E	E

실시예 119 - PC3 세포를 이용한 미토콘드리아 DNA 검정

예시적인 화합물은 7S 미토콘드리아 DNA, 및 하우스키핑 유전자 18S 및 GAPDH의 DNA의 수준에 대한 이의 효과에 대해서 시험되었다. 7S 미토콘드리아 DNA의 저감은 미토콘드리아 DNA 합성의 비표적 저해를 나타내며, 이는 미토콘드리아 독성을 초래한다. 검정 절차 및 결과는 아래에 기재된다.

파트 I - 절차

PC3 세포를 ATCC사로부터 구입하고, F-12 Kaighn의 변형 배지(Hyclone), 10% 열-불활화 소태아 혈청(Gibco), 1% 페니실린-스트렙토마이신(Invitrogen)에서 배양하였다. PC3 세포를 가습된 인큐베이터에서 37°C, 5% CO₂에서 5일 동안 6 웰 플레이트상에서 시험 화합물의 용량 적정으로 처리하였다.

세포를 수거하고, 제조사의 지침에 따라서 DNeasy Blood & Tissue Kit(Qiagen)를 사용하여 미토콘드리아 DNA 추출을 수행하였다.

PowerUpTMSYBRTM Green 시스템(Applied Biosystems)을 사용한 다중 qPCR에 의해 미토콘드리아 7S 및 하우스키

평 유전자 18S 및 GAPDH DNA를 정량화하였다. 상기 DNA 추출로부터 5 µL의 2x PowerUp™SYBR™ Green Master Mix, 1 µL의, 7S, 18S 또는 GAPDH에 대한 5 µM 프라이머, 4 µL의 DNA 주형으로 이루어진 반응 혼합물을 제조한다. 프라이머 서열은 아래와 같다:

7S DNA에 대한 정방향 프라이머	GTGGCTTTGGAGTTGCAGTT (서열번호 5)
7S DNA에 대한 역방향 프라이머	CAGCCACCATGAATATTGTAC (서열번호 6)
mtDNA에 대한 정방향 프라이머	GTGGCTTTGGAGTTGCAGTT (서열번호 7)
mtDNA에 대한 역방향 프라이머	GAAGCAGATTTGGGTACCAC (서열번호 8)
18S에 대한 정방향 프라이머	CGGGTGACGGGGAATCAG (서열번호 9)
18S에 대한 역방향 프라이머	CACTACCTCCCCGGGTC (서열번호 10)
GAPDH에 대한 정방향 프라이머	AGATCCCTCCAAAATCAAGTGG (서열번호 11)
GAPDH에 대한 역방향 프라이머	GGCAGAGATGATGACCCCTTT (서열번호 12)

qPCR은 아래에 제시된 바와 같이 QuantStudio™ 7 Flex RealTime qPCR 시스템(Applied Biosystems)상에서 수행하였다:

a. 50℃ 2분 동안, 이어서

b. 2분 동안 95℃, 이어서

c. 15초 동안 95℃, 이어서

d. 60초 동안 60℃,

이어서 여기서 단계 (c) 및 (d)를 60회 반복하였다.

디폴트 세팅을 사용하여 QuantStudio™ 7 Flex Software(ThermoFisher Scientific)에 의해 역치를 계산하였다. Ct값을 사용하여 다음 식을 사용하여 상대 미토콘드리아 DNA(mtDNA) 수준을 평가하였다: $\Delta Ct = Ct(7S \text{ 표적 유전자}) - Ct(18S)$ 또는 $\Delta Ct = Ct(7S \text{ 표적 유전자}) - Ct(GAPDH)$. 상대 mtDNA 수준 = $2^{-\Delta Ct}$. DMSO 대조군에 대한 발현 배수 = $2^{-\Delta Ct}(\text{화합물 처리군}) / 2^{-\Delta Ct}(\text{DMSO군})$

상기 절차를 사용하여 시험된 화합물에 대한 결과는 아래 표 11에 나타낸다. 표에서 "A"는 0.1 µM 이하의 값을 나타내고; "B"는 0.1 µM 초과 1.0 µM 이하의 값을 나타내고; "C"는 1.0 µM 초과 10.0 µM 이하의 값을 나타내고; "D"는 10.0 µM 초과 ≤ 100.0 µM 이하의 값을 나타내고; 그리고 "E"는 100.0 µM 초과 값을 나타낸다.

표 11

화합물 번호	IC ₅₀ (µM)
2	A
14	A
24	E
25	E
31	B
44	E
61	E
67	E
73	E
77	E
86	E
88	A
116	E
161	E
173	E
40	E

참조에 의한 원용

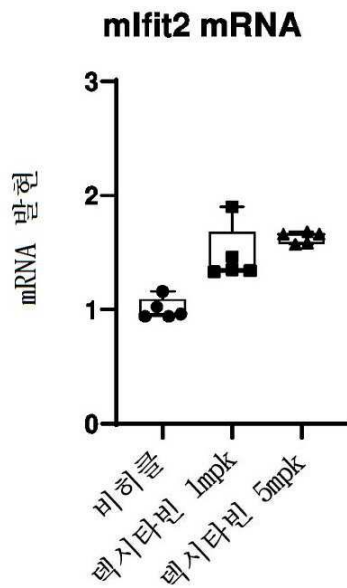
[1952] 본 명세서에서 언급된 특허 문서 및 과학 논문의 각각의 전체의 개시내용은 모든 목적을 위하여 참조에 의해 인용된다.

[1953] **등가물**

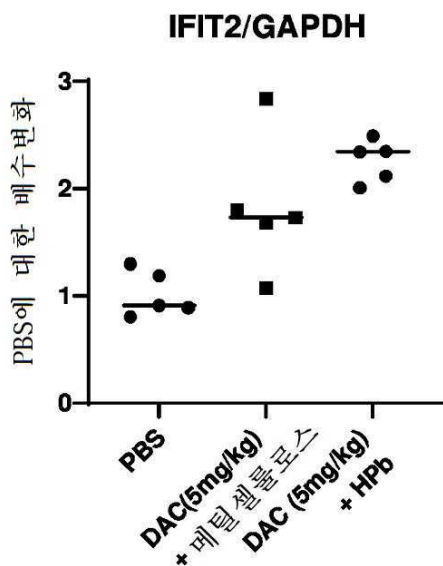
[1954] 본 발명은 그 정신 또는 본질적 특징에서 벗어나는 일 없이 다른 구체적인 형태로 구현될 수 있다. 따라서, 전술한 실시형태는 본 명세서에 기재된 본 발명을 제한하기보다는 모든 측면에서 예시적인 것으로 간주되어야 한다. 그러므로, 본 발명의 범위는 전술한 설명에 의해서가 아니라 첨부된 청구범위에 의해 나타나며, 청구범위의 의미 및 균등부 범위 내의 모든 변화가 본 명세서에 포괄되는 것으로 의도된다.

도면

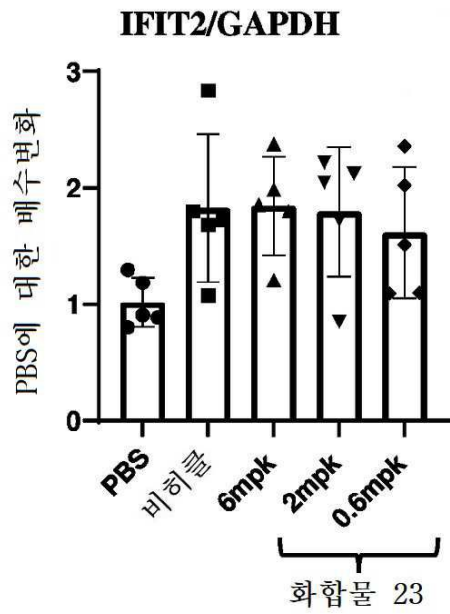
도면1a



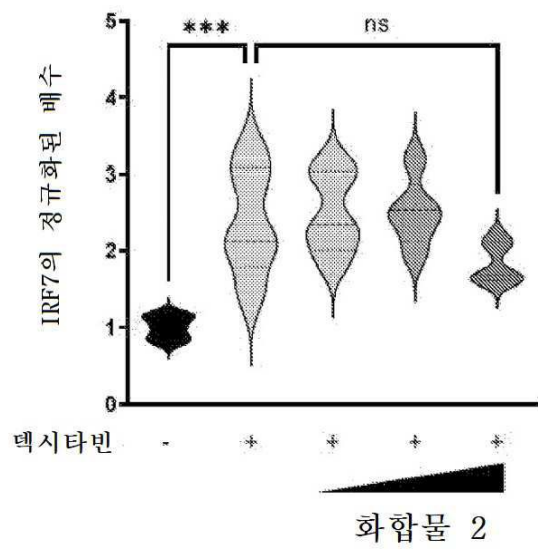
도면1b



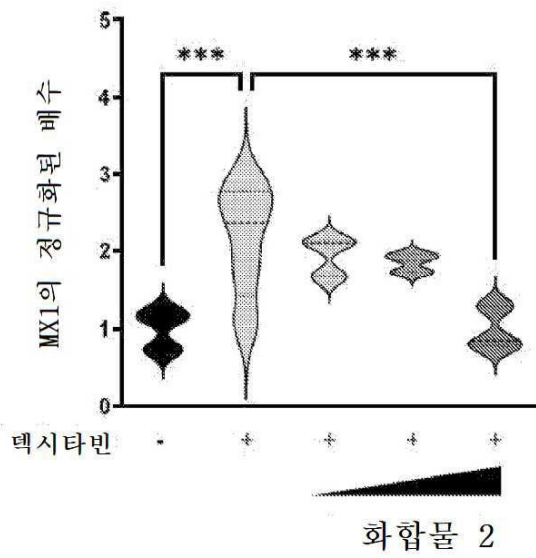
도면2a



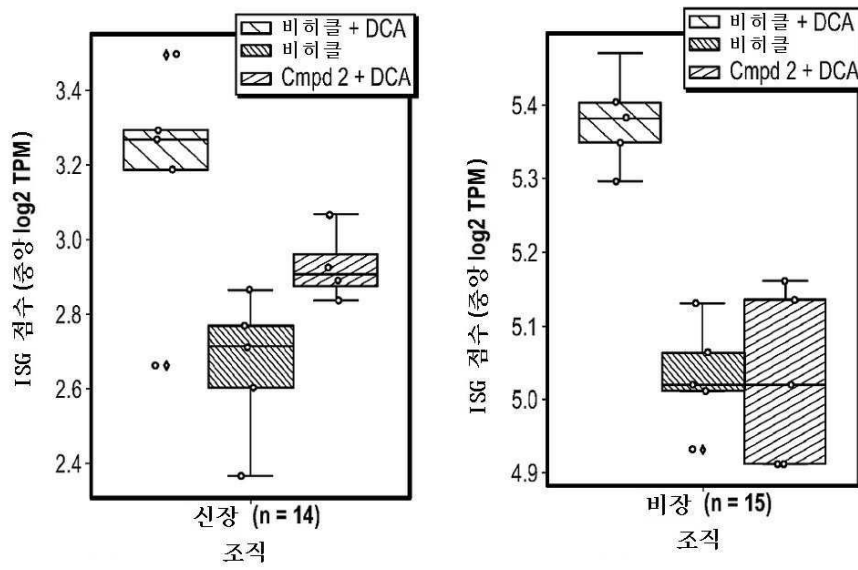
도면2b



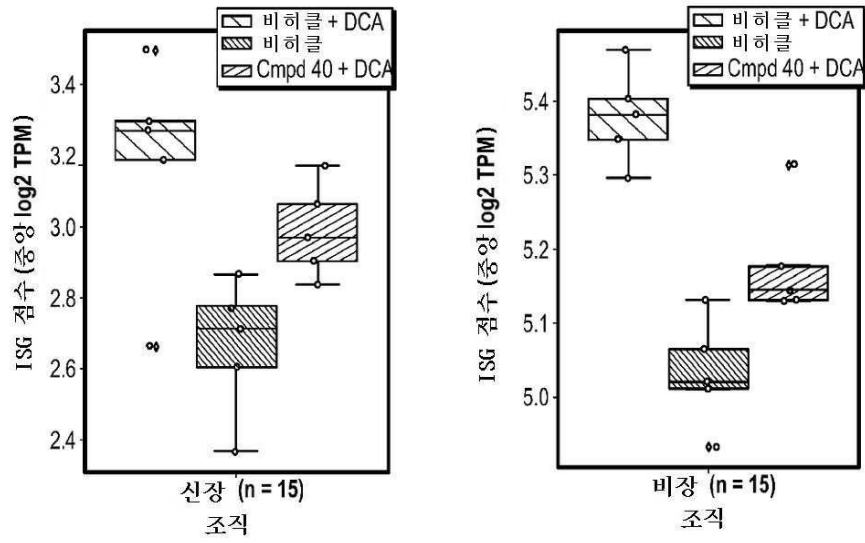
도면2c



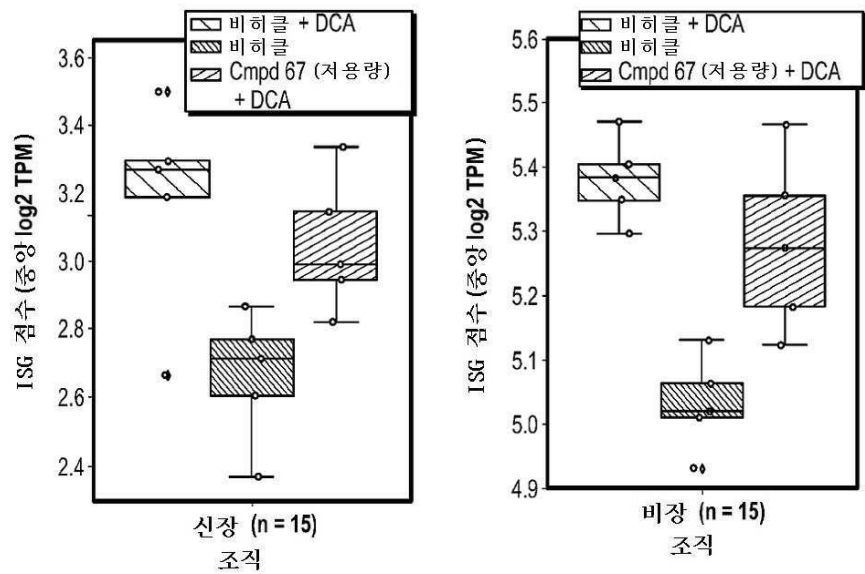
도면2d



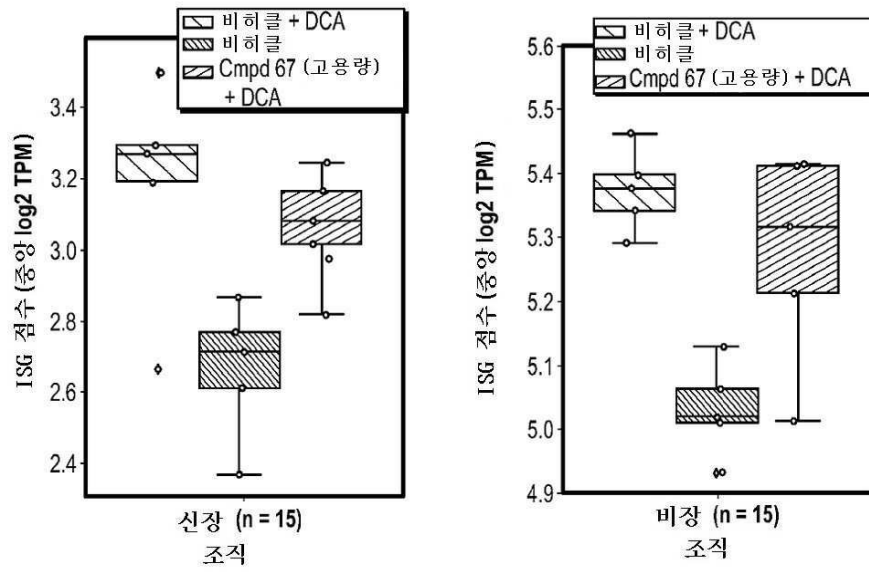
도면2e



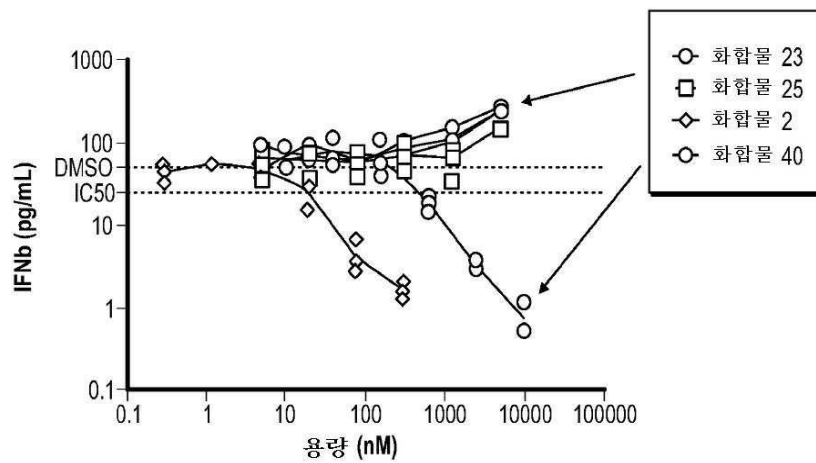
도면2f



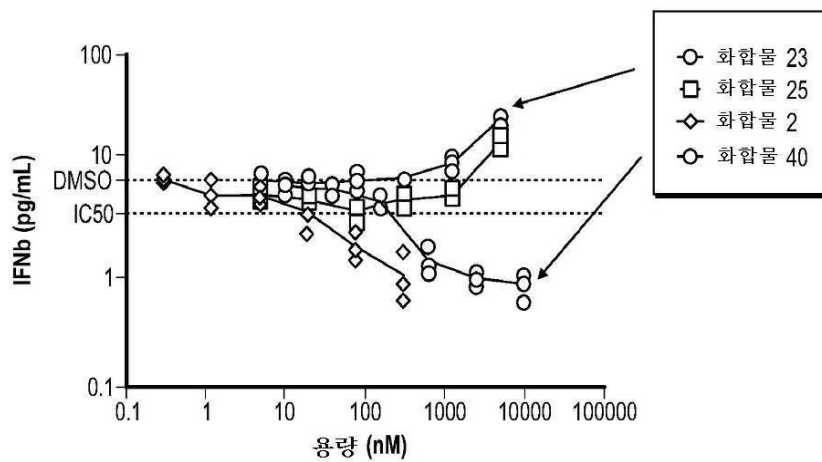
도면2g



도면3a

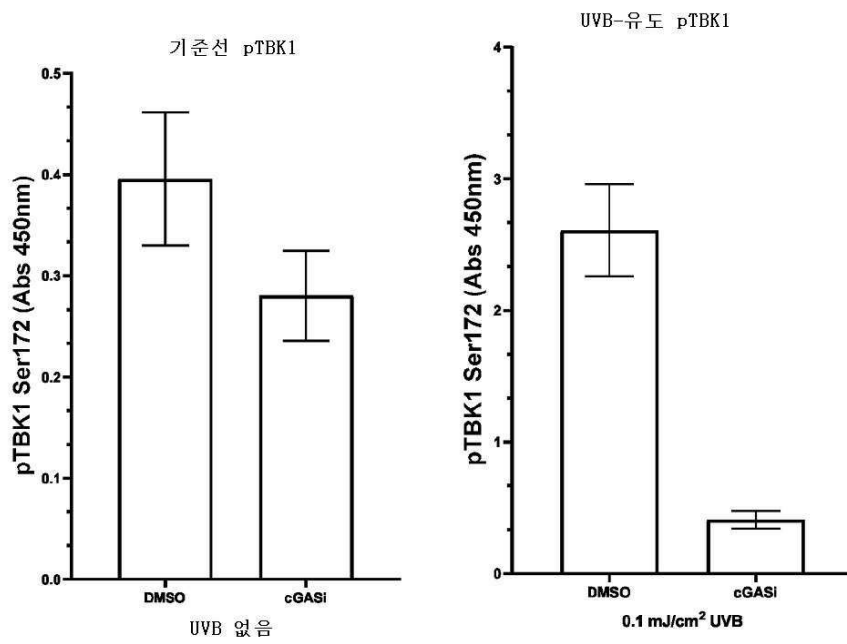


도면3b

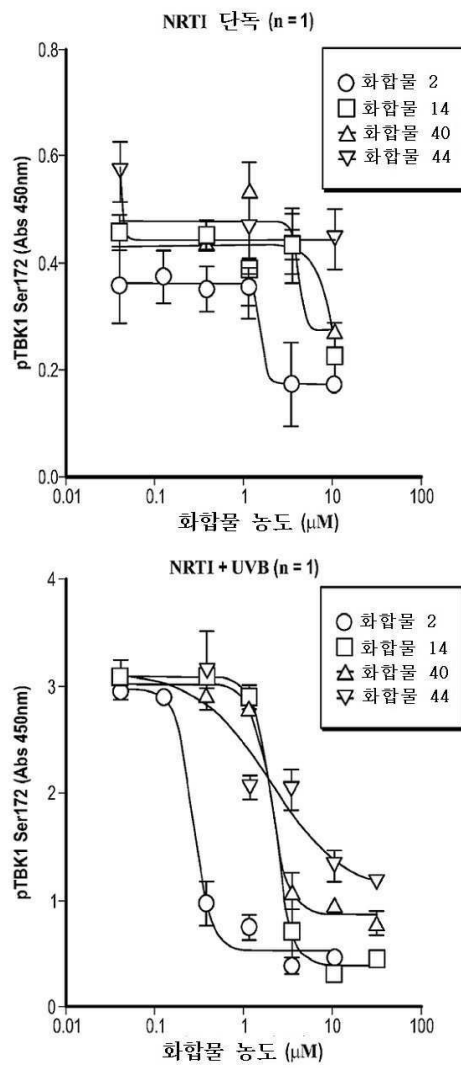


도면4a

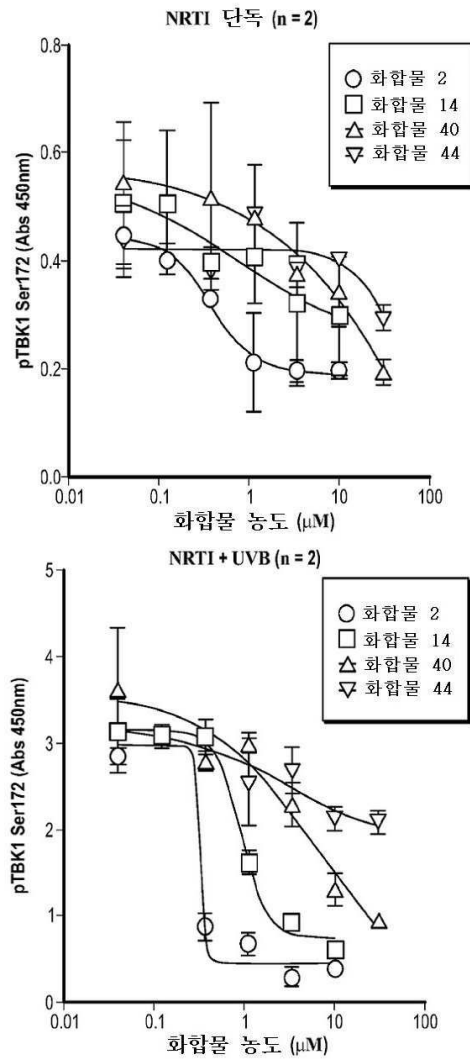
cGAS 저해제



도면4b

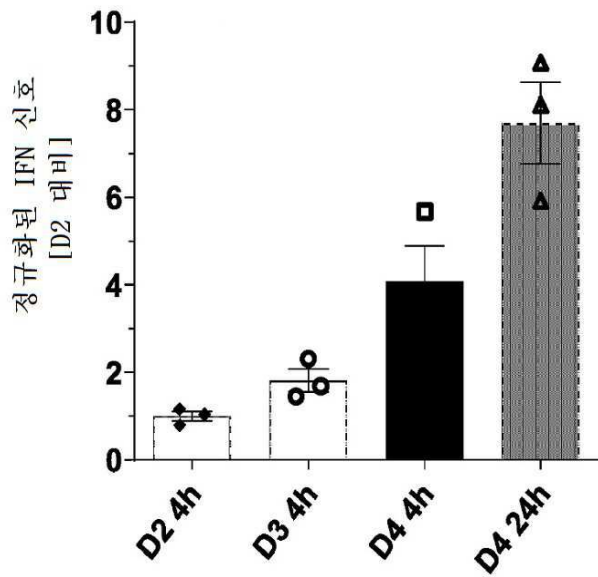


도면4c

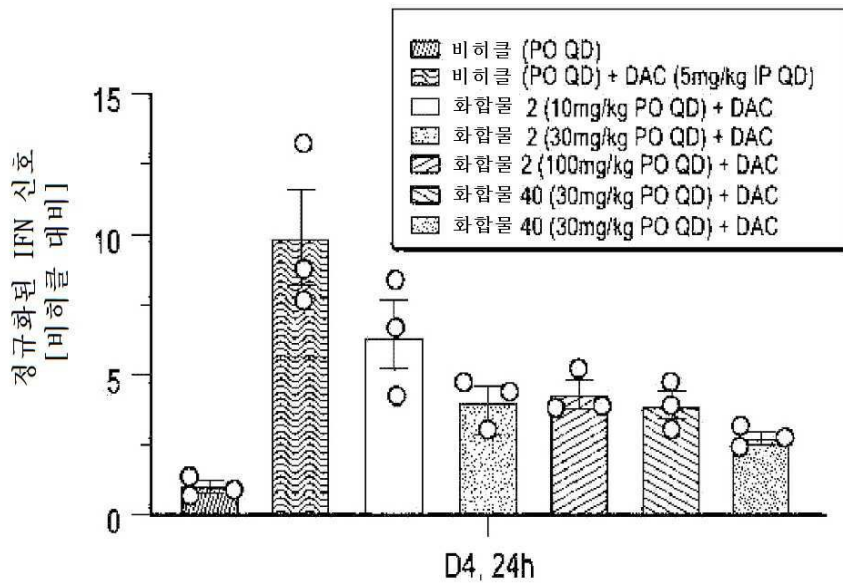


도면5

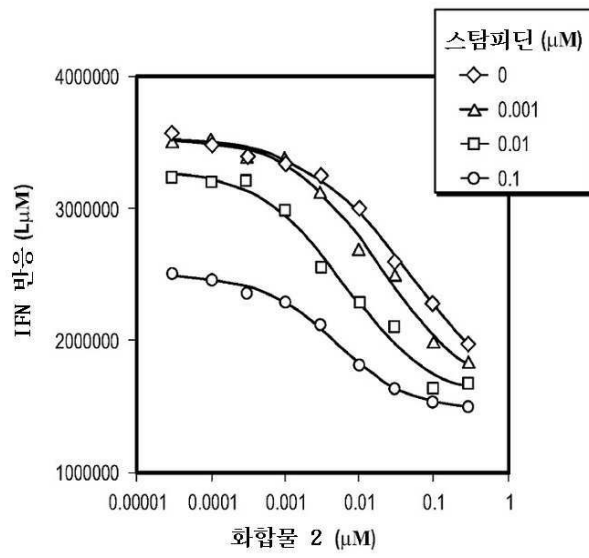
THP1-Dual™ KO-TREX1 종양에서의 인터페론 신호
(택시타빈, 5mg/kg IP QDx4)



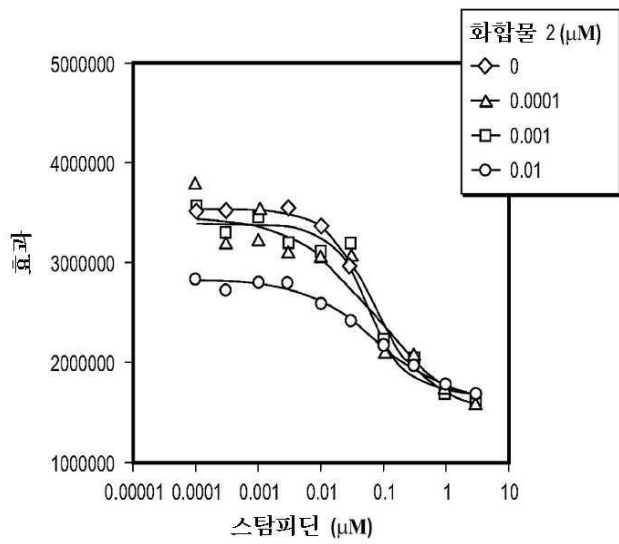
도면6



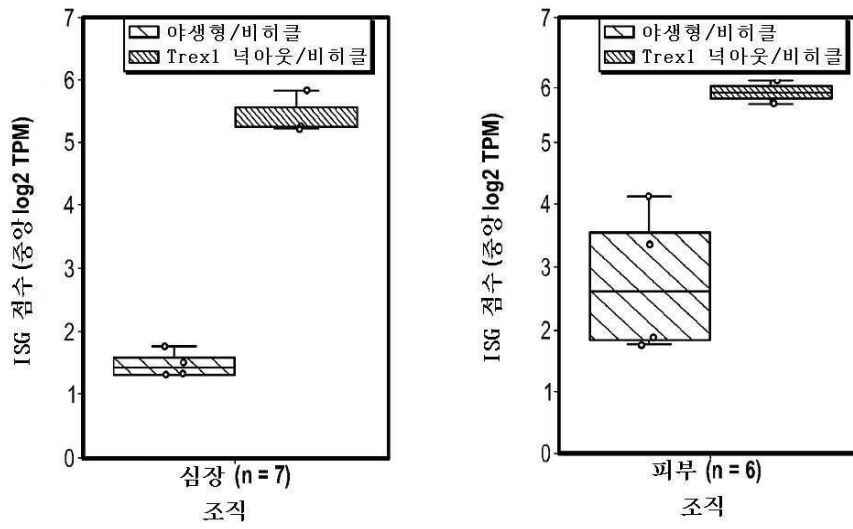
도면7a



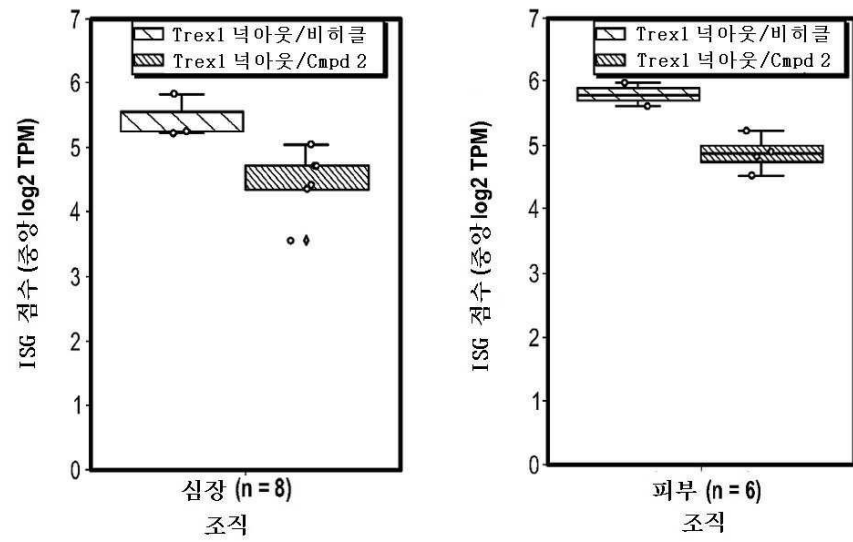
도면7b



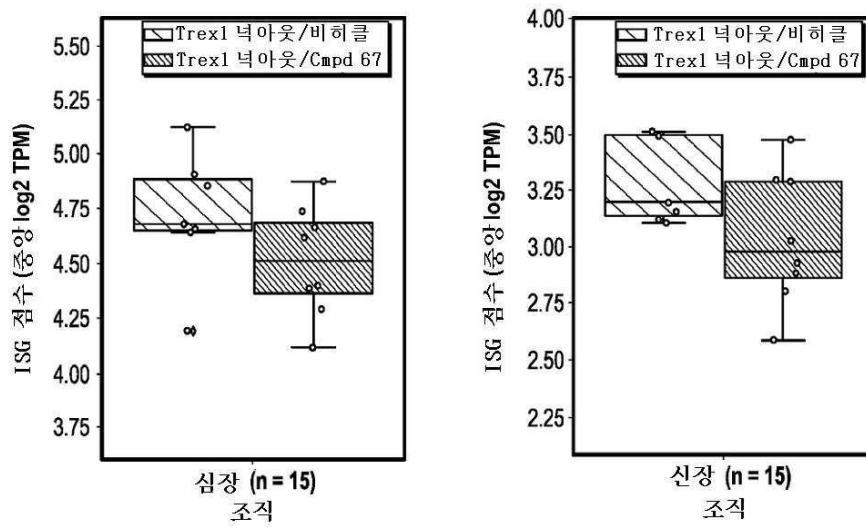
도면8a



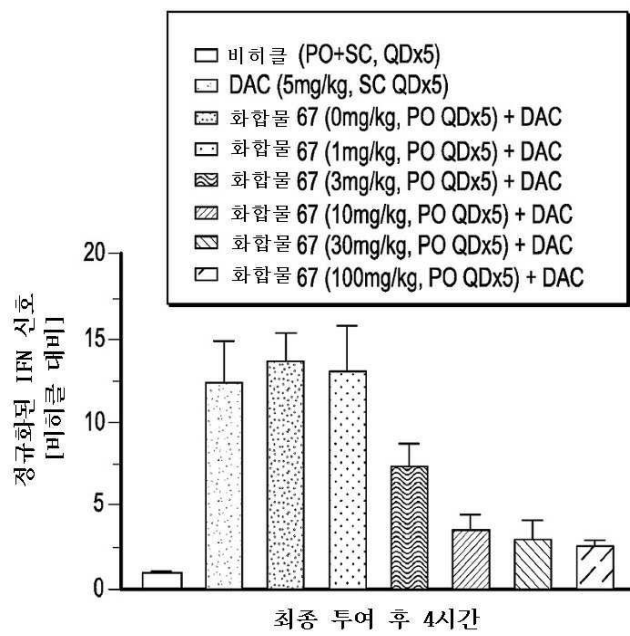
도면8b



도면8c



도면9



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.