

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁶

C07D 473/18
A61K 31/52
C07D 473/00
C07D 473/32

(45) 공고일자 2005년06월21일
(11) 등록번호 10-0464692
(24) 등록일자 2004년12월23일

(21) 출원번호	10-1998-0706309	(65) 공개번호	10-1999-0082571
(22) 출원일자	1998년08월14일	(43) 공개일자	1999년11월25일
번역문 제출일자	1998년08월14일		
(86) 국제출원번호	PCT/SE1997/000241	(87) 국제공개번호	WO 1997/30051
국제출원일자	1997년02월14일	국제공개일자	1997년08월21일

(81) 지정국

국내특허 : 아일랜드, 알바니아, 오스트레일리아, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 케냐,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 오스트리아, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 영국,

(30) 우선권주장 9600613-5 1996년02월16일 스웨덴(SE)
9600614-3 1996년02월16일 스웨덴(SE)

(73) 특허권자 메디비르 아베
스웨덴 에스-141 44 후딩게 루나스티겐 7

(72) 발명자 앵겔하르트 페르
스웨덴 에스-117 26 스톡홀름 1테에르 브랜키르카가탄 90

회그베르크 마리타
스웨덴 에스-146 52 툴링게 배르배겐 3

쥬 시아오-샹
스웨덴 에스-141 41 후딩게 칼캐르스배겐 12

린드보르그 비외른
스웨덴 에스-640 50 비외른룬다 울스타보르그

요한슨 닐스 군나르
스웨덴 에스-150 23 엔회르나 배버르스티겐 19

(74) 대리인 김영관
이병호
홍동오

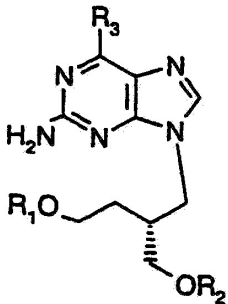
심사관 : 김경미

(54) 비환식뉴클레오시드유도체및이를포함하는약제학적조성물

요약

화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 포진 및 레트로바이러스 감염에 대한 강화된 생체 유용한 항바이러스제로서 사용된다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R_1 및 R_2 중 하나는 $-C(O)CH(CH_2CH_3)NH_2$ 또는 $-C(O)CH(CH_2CH_2CH_3)NH_2$ 이고, 다른 하나는 치환될 수 있는 포화 또는 일불포화 $-C(=O)C_3-C_{21}$ 알킬이며,

R_3 은 OH 또는 H이다.

대표도

도 1

명세서

기술분야

본 발명은 항바이러스 분야, 특히 포진(herpes) 및 레트로바이러스 감염에 유용한 비환식 뉴클레오시드 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 신규한 화합물, 당해 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 당해 조성물을 사용하는 바이러스 감염의 치료 및 예방 방법, 당해 조성물의 제조방법 및 신규한 중간체를 제공한다.

배경기술

수많은 비환식 뉴클레오시드의 실용성은 그다지 우수하지 않은 약력학으로 인해 제한된다. 무수한 프로드럭 연구들이 전 반적으로 비환식 뉴클레오시드의 생체이용률을 개선시키기 위한 노력으로 진행되어 왔다. 이러한 연구들 중 하나는 비환식 측쇄에 부착된 하나 이상의 하이드록시 그룹의 에스테르 유도체, 특히 지방족 에스테르의 제조와 관련이 있다.

유럽 특허 제165 289호는 9-[4-하이드록시-(2-하이드록시메틸)부틸]구아닌, 혹은 H2G로 알려진 유망한 항포진제를 설명하고 있다. 유럽 특허 EP 제186 640호는 6-데옥시 H2G를 설명하고 있다. 유럽 특허 EP 제343 133호는 이들 화합물, 특히 R(-) 거울상이성체가 사람 면역 결핍 바이러스(HIV)와 같은 레트로바이러스 감염에 대해서도 활성이 있다는 것을 설명하고 있다. 비환식 측쇄에 부착된 하이드록시 그룹의 포스포네이트, 지방족 에스테르(예를 들면, 디아세테이트 및 디프로피오네이트) 및 에테르 같은 다양한 H2G의 유도체가 문헌 EP 제343 133호에 기술되어 있다. 상기 특허는 또한 전형적으로 6-할로젠화 푸린 잔기의 N-9 위치에 대한 비환식 측쇄의 축합, 또는 피리미딘 또는 푸라자노-[3,4-D]피리미딘 잔기의 이미다졸 폐환 또는 이미다졸 잔기의 피리미딘 폐환을 포함하는, 이들 유도체의 제조방법을 설명하고 있으며, 이때 비환식 측쇄는 각각 피리미딘 또는 이미다졸 잔기의 전구체에 존재한다. 이러한 방법들 각각에 대한 광범위한 기재에서는 비환식 측쇄가 예비유도체화되지만, 개별적인 실시예들에서는 H2G를 아세트산 또는 프로피온산 무수물 및 DMF를 사용하여 1단계 디아실화시키는 것을 보여주고 있다.

하르덴 등[참조: Harnden, et al., J. Med. Chem. 32, 1738 (1989)]은 펜시클로버(penciclovir)로 알려진, 비환식 뉴클레오시드 9-[4-하이드록시-(3-하이드록시메틸)부틸]구아닌 및 이의 6-데옥시 유사체의 수많은 단쇄 지방족 에스테르를 연구했다. 시판중인 항바이러스제인, 팜시클로버(famciclovir)는 6-데옥시 펜시클로버의 디아세틸 유도체이다.

벤자민 등[참조: Benjamin, et al., Pharm. Res. 4 No.2, 2,120 (1987)]은 간시클로버(ganciclovir)로 알려진, 9-[(1,3-디아하이드록시-2-프로폭시)-메틸]구아닌의 단쇄 지방족 에스테르를 설명하고 있다. 바람직한 에스테르로서 디프로피오네이트 에스테르를 설명하고 있다.

레이크-바카아르 등[참조: Lake-Bakaar, et al., Antimicrob. Agents Chemother. 33 No. 1, 100-112 (1989)]은 H2G의 디아세테이트 및 디프로피오네이트 유도체 및 6-데옥시 H2G의 모노아세테이트 및 디아세테이트 유도체를 설명하고 있다. H2G의 디아세테이트 및 디프로피오네이트 유도체는 H2G에 비해 단지 약간만 개선된 생체이용률을 초래할 뿐이라고 보고되어 있다.

국제 공개특허공보 제WO 94/24134호[참조: 1994. 10. 27 공고]는 디-피발로일, 디-발레로일, 모노-발레로일, 모노-올레오일 및 모노-스테아로일 에스테르를 포함하는, 간시클로버의 6-데옥시 N-7 유사체의 지방족 에스테르 프로드럭을 설명하고 있다.

국제 공개특허공보 제WO 93/07163호[참조: 1993. 4. 15 공고] 및 국제 공개특허공보 제WO 94/22887호[참조: 1994. 10. 13 공고]는 둘 다 일불포화 C18 또는 C20 지방산으로부터 유도된 뉴클레오시드 동족체의 모노-에스테르 유도체를 설명하고 있다. 1993년 6월 1일에 허여된 미국 특허공보 제5,26,142호는 또한 뉴클레오시드 동족체의 장쇄 지방산 모노-에스테르 유도체를 설명하고 있다.

비환식 뉴클레오시드의 프로드럭을 제공하고자 하는 제2 연구는 비환식 측쇄에 부착된 하나 이상의 하이드록시 그룹의 아미노산 에스테르의 제조와 관련된다. 유럽 특허원 제EP 99 493호는 일반적으로 어사이클로버(acyclovir)의 아미노산 에스테르를 설명하고 있고, 유럽 특허원 제EP 308 065호[참조: 1989. 3. 22 공고]는 어사이클로버의 발린 및 이소로이신 에스테르를 설명하고 있다.

유럽 특허원 제EP 375 329호[참조: 1990. 6.27 공고]는 디-발린, 디-이소로이신, 디-글리신 및 디-알라닌 에스테르 유도체를 포함하는 간시클로버의 아미노산 에스테르 유도체를 설명하고 있다. 국제 공개특허공보 제WO 95/09855호[참조: 1995. 4. 13 공고]는 모노-발린 및 디-발린 에스테르 유도체를 포함하는 펜시클로버의 아미노산 에스테르 유도체를 설명하고 있다.

독일 특허공보 제19526163호[참조: 1996. 2. 1 공고] 및 미국 특허공보 제5,543,414호[참조: 1996. 8. 6. 공고]는 간시클로버의 비키랄성 아미노산 에스테르를 설명하고 있다.

유럽 특허원 제EP 694 547호[참조: 1996. 1. 31 공고]는 간시클로버의 모노-L-발린 에스테르 및 디-발릴-간시클로버로부터의 이의 제조를 설명하고 있다.

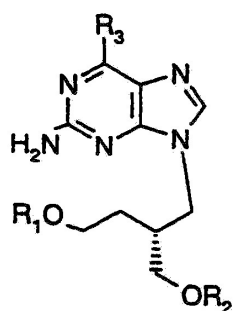
유럽 특허원 제EP 654 473호[참조: 1995. 5. 24 공고]는 9-[1',2'-비스하이드록시메틸]-사이클로프로판-1'일]메틸구아닌의 다양한 비스아미노산 에스테르 유도체를 설명하고 있다.

국제 공개특허공보 제WO 95/22330호[참조: 1995. 8. 24 공고]는 비환식 뉴클레오시드 9-[3,3-디하이드록시메틸-4-하이드록시-부트-1-일]구아닌의 지방족 에스테르, 아미노산 에스테르 및 혼합된 아세테이트/발리네이트 에스테르를 설명하고 있다. 이러한 참조 문헌은 트리발린 에스테르 유도체의 발린 에스테르 중 하나가 아세테이트 에스테르로 치환되는 경우, 생체이용률이 감소한다는 것을 나타낸다.

발명의 상세한 설명

본 발명자들은 아미노산 에스테르와 지방산 에스테르의 특이적인 조합을 갖는 H2G의 디에스테르 유도체가 모화합물(H2G)에 비해서 상당히 개선된 경구 생체이용률을 제공할 수 있다는 것을 밝혀냈다. 본 발명의 제1 양태에 따라서, 화학식 I의 신규한 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이 제공된다.

[화학식 I]



위의 화학식 I에서,

a) R₁은 -C(O)CH(CH(CH₃)₂)NH₂ 또는 -C(O)CH(CH(CH₃)CH₂CH₃)NH₂이고

R₂는 치환될 수 있는 포화 또는 일불포화 C(O)C₃-C₂₁ 알킬이거나,

b) R₁은 치환될 수 있는 포화 또는 일불포화 C(O)C₃-C₂₁ 알킬이고

R_2 는 $-C(O)CH(CH(CH_3)_2)NH_2$ 또는 $-C(O)CH(CH(CH_3)CH_2CH_3)NH_2$ 이며,

R_3 은 OH 또는 H이다.

본 발명의 혼합된 지방산과 아미노산 에스테르의 경구 생체이용률에서의 유의한 효능은 상응하는 지방산 에스테르의 경구 생체이용률과 비교해 볼때 특히 예기치 못한 것이다. 래트로부터 H2G의 뇨(尿) 회수 시험(표 1A) 또는 혈장 드럭 시험(표 1B)을 사용한 결과를 기초로 할 때, H2G의 모노 또는 디-지방산 에스테르의 어느 쪽도 모화합물 H2G에 비해 경구 생체이용률의 개선을 제공하지 못한다. 사실상 디-스테아레이트 유도체는 모화합물보다 현저히 더 낮은 생체이용률을 제공하며 이는 스테아레이트 에스테르가 H2G의 경구 생체이용률을 개선시키는 데 유해할 수 있음을 나타낸다. 몇몇 기타 비환식 뉴클레오시드 유사체에서 하이드록실 하나 또는 둘 모두를 상응하는 발린 또는 디-발린 에스테르로 전환시킴으로써 생체이용률이 개선된다고 보고되어 있다. H2G를 상응하는 모노- 또는 디-발린 에스테르 유도체로 전환시키는 경우에도 모화합물에 비해서 생체이용률의 유사한 개선이 야기된다. H2G의 지방산 유도체가 생체이용률을 개선시키는 데 이롭지 못하다는 것을 감안할 때, H2G의 혼합된 아미노산/지방산 디에스테르 유도체가 각각 요 회수 시험 및 혈장 드럭 시험을 기초로, H2G의 발린 디에스테르 유도체에 비해 개선된 또는 필적할 만한 경구 생체이용률을 제공한다는 것은 예기치 못한 것이다.

표 1A.

R_1 그룹	R_2 그룹	생체이용률*
수소	수소	8%
수소	스테아로일	12%
스테아로일	스테아로일	1%
발릴	수소	29%
발릴	발릴	36%
발릴	스테아로일	56%
* 상세한 내용은 하기 생물학적 실시예 1을 참조		

표 1B.

R_1 그룹	R_2 그룹	생체이용률*
수소	수소	3.8%
수소	스테아로일	1.9%
스테아로일	스테아로일	0%
발릴	수소	31.3%
발릴	발릴	35.0%
발릴	스테아로일	29%
# 상세한 내용은 하기 생물학적 실시예 2를 참조		

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물과 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 추가의 양태는 치료 용도를 위한 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 사람 또는 동물에서 바이러스 감염의 치료 및 예방용 의약품에서의 당해 화합물 및 이의 염의 용도를 포함한다.

본 발명의 화합물은 특히, 바리셀라 조스터 바이러스(Varicella zoster virus), 단순 포진(herpes simplex) 바이러스 1형 및 2형, 엡스타인-바르 바이러스(Epstein-Barr virus), 포진 6형(HHV-6) 및 8형(HHV-8)에 의해 유발되는 것과 같은 포진 감염에 대한 강력한 항바이러스제이다. 당해 화합물은 노인층에서 대상포진통(post herpetic neuralgia)을 포함하는 대상 포진 및 어린이의 수두 같은 바리셀라 조스터 바이러스 감염에 대해 특히 유용하다. 당해 화합물을 사용하여 치료하기 용이한 엡스타인-바르 바이러스 감염은 이전엔 치료할 수 없었으며 젊은 층에선 수개월간 학습 불능을 초래할 수 있는 전염성 단핵증/선열을 포함한다.

본 발명의 화합물은 또한 몇몇 레트로바이러스 감염, 특히 SIV, HIV-1 및 HIV-2에 대해 활성적이며 감염 부위에서 전이 활성 바이러스가 나타나는 감염에 대해 활성적이다.

따라서 본 발명의 추가적인 양태는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 사람이나 동물에게 투여함을 포함하는, 사람이나 동물에서의 바이러스 감염의 예방 및 치료방법을 제공한다.

예를 들면, 측쇄가 생체내에서 절단되는 경우에, 본 발명의 화합물의 염기 부분이 천연 구아닌이기 위해서 유리하게는 그룹 R_3 은 하이드록시 또는 이의 토우토머인 =O이다. 또는 R_3 을 수소로 함으로써 일반적으로 보다 가용성인 6-데옥시 유도체로 되게 할 수 있으며, 이는 생체내에서 (예를 들면, 크산틴 옥시다제에 의해) 구아닌 형태로 산화될 수 있다.

화학식 I의 화합물은 라세미형으로 존재할 수 있으며, 이는 2R 이성체와 2S 이성체의 혼합물이다. 그러나, 바람직하게는, 화학식 I의 화합물은 R형을 70% 이상, 바람직하게 90% 이상, 예를 들면, 95% 이상 갖는다. 가장 바람직하게 화학식 I의 화합물은 거울상이성체적으로 순수한 R형이다.

바람직하게 그룹 R_1/R_2 의 아미노산은 L-아미노산으로부터 유도된다.

바람직하게 그룹 R_1/R_2 의 지방산은 탄소 원자 수가 전부 짝수인, 특히 데카노일(C_{10}), 라우릴(C_{12}), 미리스토일(C_{14}), 팔미토일(C_{16}), 스테아로일(C_{18}) 또는 에이코사노일(C_{20})을 갖는다. 기타 유용한 그룹 R_1/R_2 는 부틸, 헥사노일, 옥타노일 또는 베헤노일(C_{22})을 포함한다. 추가로 유용한 그룹 R_1/R_2 는 미리스톨레산, 미리스텔라이드산, 팔미톨레산, 팔미텔라이드산, n-6-옥타데센산, 올레산, 엘라이드산, 간드산, 에루크산 또는 브라시드산으로부터 유도되는 것을 포함한다. 일불포화된 지방산 에스테르는 전형적으로 길이에 따라 트랜스 배위, 특히 $\omega-6$, $\omega-9$ 또는 $\omega-11$ 위치에서 이중 결합을 갖는다. 바람직하게 R_1/R_2 그룹은 C_9 내지 C_{17} 포화 또는 n-9 일불포화 알킬로 이루어진 지방산으로부터 유도된다.

포화 또는 불포화된 지방산 또는 R_1/R_2 는 임의로 하이드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알카노일, 아미노, 할로, 시아노, 아지도, 옥소, 머캅토 및 니트로 등과 같은 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 5개 이하의 유사하거나 상이한 치환기로 치환될 수 있다.

가장 바람직한 화학식 I의 화합물은 R_1 이 $-C(O)CH(CH(CH_3)_2)NH_2-$ 또는 $-C(O)CH(CH(CH_3)CH_2CH_3)NH_2$ 이고 R_2 가 포화 $-C(O)C_9-C_{17}$ 알킬인 경우이다.

본원에서 사용되는 용어 "저급 알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급 부틸, t-부틸, n-펜틸, 1-메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2-메틸펜틸, 2,2-디메틸프로필, n-헥실 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 탄소수 1 내지 7의 직쇄 또는 측쇄 알킬 라디칼을 나타낸다.

본원에서 사용되는 용어 "N-보호 그룹" 또는 "N-보호된"이란, 합성 반응 동안에 아미노산 또는 펩타이드의 N-말단을 보호하거나 목적하지 않은 반응으로부터 아미노 그룹을 보호하기 위한 그룹을 나타낸다. 흔히 사용되는 N-보호 그룹은 문헌 [참조: Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1981]에 공지되어 있으며, 참조로 본원에서 인용된다. N-보호 그룹은 포밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오르아세틸, 트리클로로아세틸, 프탈릴, o-니트로페녹시아세틸, α -클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일 같은 아실 그룹; 벤젠설포닐, p-톨루엔설포닐 같은 설포닐 그룹, 벤질옥시카보닐, p-클로로벤질옥시카보닐, p-메톡시벤질옥시카보닐, p-니트로벤질옥시카보닐, p-브로모벤질옥시카보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카보닐, 4-메톡시벤질옥시카보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카보닐, 1-(p-비페닐릴)-1-메톡시카보닐, α , α -디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 벤즈히드릴옥시카보닐, t-부톡시카보닐, 디이소프로필메톡시카보닐, 이소프로필옥시카보닐, 에톡시카보닐, 메톡시카보닐, 알릴옥시카보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐, 펜톡시카보닐, 4-니트로페녹시아세틸, 플루오레닐-9-메톡시카보닐, 사이클로펜틸옥시카보닐, 아다만틸옥시카보닐, 사이클로헥실옥시카보닐, 펜틸티오카보닐 같은 카바메이트 형성 그룹; 벤질, 트리페닐메틸, 벤질옥시메틸 같은 알킬 그룹; 및 트리메틸실릴 같은 실릴 그룹을 포함한다. 바람직한 N-보호 그룹은 포르밀, 아세틸, 벤조일, 피발로일, t-부틸아세틸, 페닐설포닐, 벤질, t-부톡시카보닐(BOC) 및 벤질옥시카보닐(Cbz)을 포함한다.

본원에서 사용되는 용어 "활성화된 에스테르 유도체"는 산 클로라이드 같은 산 할라이드, 및 포름산 및 아세트산 유도된 무수물, 이소부틸옥시카보닐클로라이드 같은 알콕시카보닐 할라이드로부터 유도된 무수물, N-하이드록시석신이미드 유도된 에스테르, N-하이드록시프탈이미드 유도된 에스테르, N-하이드록시벤조트리아졸 유도된 에스테르, N-하이드록시-5-노르보넨-2,3-디카복사미드 유도된 에스테르, 2,4,5-트리클로로페닐 유도된 에스테르 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 활성화된 에스테르를 나타낸다.

바람직한 화학식 I의 화합물은 다음을 포함한다:

(R)-9-[2-(부틸옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-(4-아세틸부틸옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-(헥사노일옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(옥타노일옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(데카노일옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(도데카노일옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(테트라데카노일옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(헥사데카노일옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(옥타데카노일옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[2-(에이코사노일옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]구아닌,
 (R)-9-[2-(도코사노일옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-L-이소로이실옥시)-2-((9-테트라데세노일)옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[2-((9-헥사데세노일)옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-(L-이소로이실옥시)2-((6-옥타데세노일)옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-(L-이소로이실옥시)2-((9-옥타데세노일)옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[2-((11-에이코사노일)-옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]구아닌,
 (R)-9-[2-((13-도코세노일)-옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]구아닌,
 (R)-2-아미노-9-[2-(부티릴옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[2-(4-아세틸부티릴옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[2-(헥사노일옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(옥타노일옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(데카노일옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(도데카노일옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(테트라데카노일옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(헥사데카노일옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(옥타데카노일옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(에이코사노일옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[2-(에이코사노일옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[2-(도코사노일옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(9-테트라데세노일)옥시메틸]부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[2-((9-헥사데세노일)옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-((6-옥타데세노일)옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-((9-옥타데세노일)옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[2-((11-에이코사노일)옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]푸린, 또는

(R)-2-아미노-9-[2-((13-도코세노일)옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]푸린 및 이의 약제학적으로 허용되는 염
들

추가로 바람직한 화합물은 다음을 포함한다:

- (R)-9-[2-(부티릴옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-9-[2-(4-아세틸부티릴옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-9-[2-(헥사노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-9-[2-(옥타노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-9-[2-(데카노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-9-[2-(도데카노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-9-[2-(테트라데카노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-9-[2-(헥사데카노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-9-[2-(옥타데카노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-9-[2-(에이코사노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-9-[2-(에이코사노일옥시메틸)-4-4(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-9-[2-(도코사노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-9-[2-((9-테트라데세노일)옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-9-[2-((9-헥사데세노일)옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-9-[2-((6-옥타데세노일)옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-9-[2-((9-옥타데세노일)옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-9-[2-((11-에이코사노일)옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-9-[2-((13-도코세노일)옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,
- (R)-2-아미노-9-[2-(부티릴옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린,
- (R)-2-아미노-9-[2-(4-아세틸부티릴옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린,
- (R)-2-아미노-9-[2-(헥사노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린,
- (R)-2-아미노-9-[2-(옥타노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린,
- (R)-2-아미노-9-[2-(데카노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린,
- (R)-2-아미노-9-[2-(도데카노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린,
- (R)-2-아미노-9-[2-(테트라데카노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린,
- (R)-2-아미노-9-[2-(헥사데카노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린,
- (R)-2-아미노-9-[2-(옥타데카노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린,
- (R)-2-아미노-9-[2-(에이코사노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린,

(R)-2-아미노-9-[2-(도코사노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[2-((9-테트라데세노일)옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[2-((9-헥사데세노일)옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[2-((6-옥타데세노일)옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[2-((9-옥타데세노일)옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[2-((11-에이코세노일)옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린, 또는
 (R)-2-아미노-9-[2-((13-도코세노일)옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린; 및 약제학적으로 허용되는 이의 염들.
 기타 바람직한 화학식 I의 화합물은 다음을 포함한다:

(R)-9-[4-(부티릴옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-(4-아세틸부티릴옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-(헥사노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-(옥타노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-(데카노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-(도데카노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-(테트라데카노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-(헥사데카노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-(옥타데카노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-(에이코사노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-(도코사노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-((9-테트라데세노일)옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-((9-헥사데세노일)옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-((6-옥타데세노일)옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-((9-옥타데세노일)옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-((11-에이코세노일)옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-9-[4-((13-도코세노일)옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,
 (R)-2-아미노-9-[4-(부티릴옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(4-아세틸부티릴옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(헥사노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(옥타노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(데카노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(도데카노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린,

(R)-2-아미노-9-[4-(테트라데카노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(헥사데카노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(옥타데카노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(에이코사노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-(도코사노일옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-((9-테트라데세노일)옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-((9-헥사데세노일)옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-((6-옥타데세노일)옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-((9-옥타데세노일)옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린,
 (R)-2-아미노-9-[4-((11-에이코세노일)옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린 또는
 (R)-2-아미노-9-[4-((13-도코세노일)옥시메틸)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린 및 약제학적으로 허용되는 이의 염들.

화학식 I의 화합물은 본 발명의 추가의 양태인 염을 형성할 수 있다. 화학식 I의 적합한 약제학적으로 허용되는 염은 유기산, 특히 아세트이트, 트리플루오로아세트이트, 락테이트, 글루코네이트, 시트레이트, 타르타레이트, 말레이트, 말레이트, 판토테네이트, 이세티오네이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 부티레이트, 디글루코네이트, 사이클로펜타네이트, 글루코헵타네이트, 글리세로포스페이트, 옥살레이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 니코티네이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로프리오네이트, 타르트레이트, 락토비오네이트, 피볼레이트, 캄포레이트, 운데카노에이트 및 석시네이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는 카복실산, 또는 메탄설폰네이트, 에탄설폰네이트, 2-하이드록시에탄 설폰네이트, 캄포설폰네이트, 2-나프탈렌설폰네이트, 벤젠설폰네이트, p-클로로벤젠설폰네이트 및 p-톨루엔설폰네이트 같은 유기 설폰산; 및 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 설페이트, 비설페이트, 헤미설페이트, 티오시아네이트, 퍼설페이트, 인산 및 설폰산 같은 무기산의 염을 포함한다. 염산염이 용이하다.

화학식 I의 화합물은 수화물로 분리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 결정 형태로, 바람직하게 균질성 결정으로 분리될 수 있으며, 따라서 본 발명의 추가의 양태는 >70%, 바람직하게 >90% 균질성 결정 물질, 예를 들면, >95% 균질성 결정 물질로 이루어지는 실질적으로 순수한 결정 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

본 발명의 화합물은 특히 경구 투여에 적합하지만, 또한 직장내 투여, 질내 투여, 비강내 투여, 국소 투여, 경피 투여 또는 비경구 투여, 예를 들면, 근육내 투여, 정맥내 투여 또는 경막내 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 단독으로, 예를 들면, 캡슐제로 투여될 수 있지만, 일반적으로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 투여될 것이다. 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 배합함을 포함하는 약제학적 조성물의 제조방법을 포함한다.

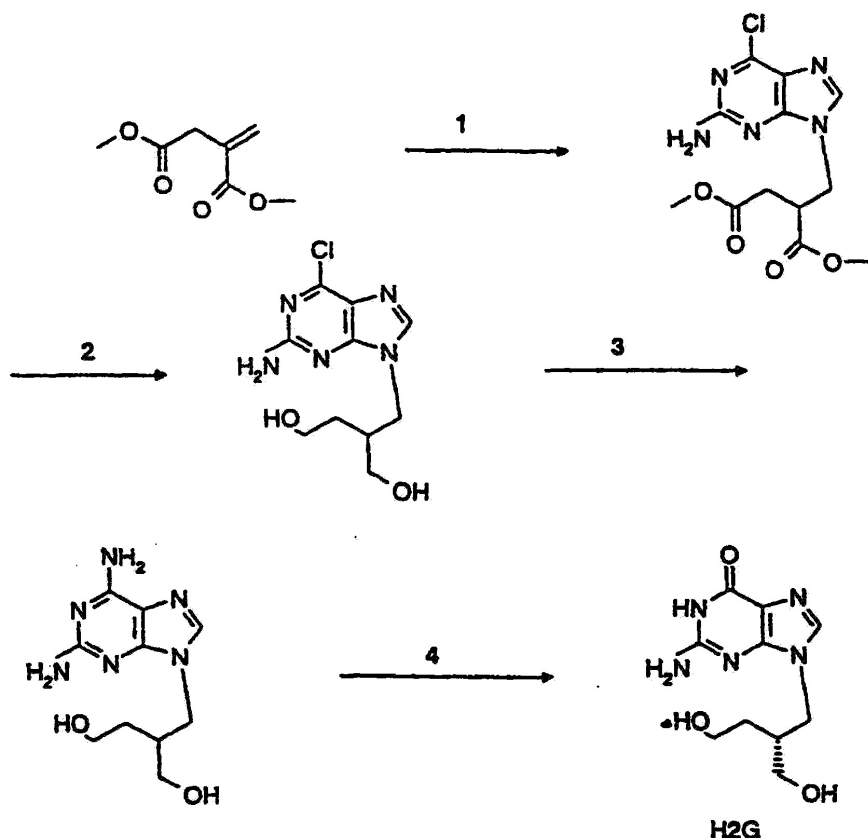
경구용 제제는 마그네슘 스테아레이트, 백악(chalk), 전분, 락토오스, 왁스, 검 또는 젤라틴 같은 통상적인 담체 또는 결합제를 사용하여, 캡슐제 또는 정제 같은 단위 투여형으로 용이하게 제조된다. 리포솜이나 HPMC 또는 PVP와 같은 친연 또는 합성 중합체를 사용하여 서방성 제형을 제조할 수 있다. 또는, 제형은 임의로 방향제 및/또는 방부제 및/또는 유화제와 함께 물, 염수, 에탄올, 식물성 오일 또는 글리세린과 같은 통상적인 부형제 중 액체, 현탁제, 유제, 수중유(oil-in-water) 또는 유중수(water-in-oil) 제제로 이루어지는 코 또는 눈 드롭제(drop), 시럽제, 젤 또는 크림제로 존재할 수 있다.

본 발명의 화합물은 일반적으로 0.1 내지 200mg/kg/일, 유리하게는 0.5 내지 100mg/kg/일, 보다 바람직하게 10 내지 50mg/kg/일, 10 내지 25mg/kg/일 같은 1일 투여형으로 투여될 수 있다. 정상 성인에 대한 전형적인 투여량은 50 내지 500mg, 예를 들면, 300mg 정도이고, 포진 감염의 경우 하루 1 또는 2회를 투여하며 HIV 감염의 경우 이 정도의 투여량의 2 내지 10배를 투여한다.

항바이러스 치료에 신중한 경우, 본 발명의 화합물은 포진 징후에 대해서는 어사이클로버, 발사이클로버, 펜시클로버, 팜시클로버, 간시클로버 및 이의 프로드럭, 시도포버, 포스카넷(foscarnet) 등 및 레트로바이러스 징후에 대해서는 AZT, ddI, ddC, d4T, 3TC, 포스카넷, 리토나버(ritonavir), 인디나버(indinavir), 사퀴나버(saquinavir), 델라비리딘(delaviridine), 버텍스 VX 478(Vertex VX 478), 아고우론 AG 1343(Agouron AG1343) 등 같은 기타 항바이러스제와 함께 투여할 수 있다.

본 발명의 화합물은 신규로 제조되거나, 예를 들면, 본원에 참조로 인용된 문헌[EP 343 133]에 포함된 합성방법으로 제조할 수 있다.

H2G의 제조를 위한 전형적인 반응식은 하기에 나타낸다.



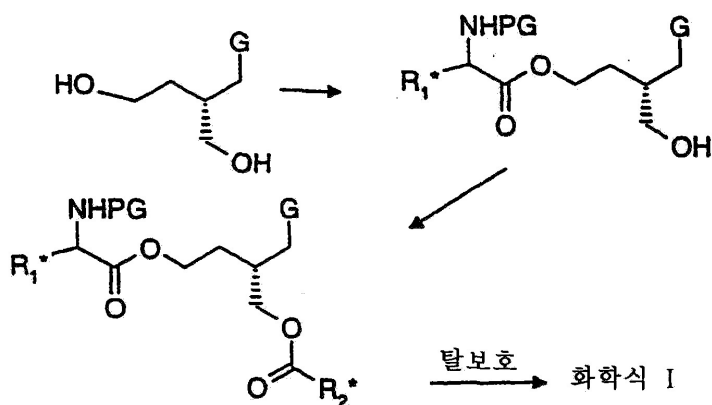
단계 1에서 축합은 전형적으로 DMF 같은 용매 중 NaOH 또는 Na_2CO_3 같은 염기 촉매와 함께 수행된다. 단계 2는 t-BuOH 같은 용매 중 LiBH_4 /테트라하이드로푸란을 사용하여 수행되는 환원과 관계가 있다. 단계 3에서 염소의 아미노 그룹에 의한 치환은 암모니아를 사용하여 가압하에 수행될 수 있다. 단계 4는 고체 지지체에 용이하게 고정화될 수 있는 아데노신 데아미나제를 사용한다. 반응 혼합물을 냉각시킴으로써 반응하지 않은 이성질성 전구체가 용액 중에 잔류하게 하여 순도를 높일 수 있다.

R_3 이 수소인 본 발명의 화합물의 출발 물질은 유럽 특허공보 제EP 186 640호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있으며, 문헌의 내용은 본원에 참조로 인용된다. 이러한 출발 물질은 임의로 푸린 2-아미노 그룹을 상기 정의된 통상적인 N-보호 그룹, 특히 $\text{BOC}(\text{t-BuO-CO-})$, $\text{Z}(\text{BnO-CO-})$ 또는 $\text{Ph}_3\text{C-}$ 을 사용하여 보호한 후, 하기 H2G에 대해 기재된 바와 같이 아실화시킬 수 있다.

본 발명의 화합물은 하기 반응식 A 및 B에서 기재된 바와 같이 H2G로부터 제조될 수 있다.

A. 직접적인 아실화 방법:

[반응식 A]



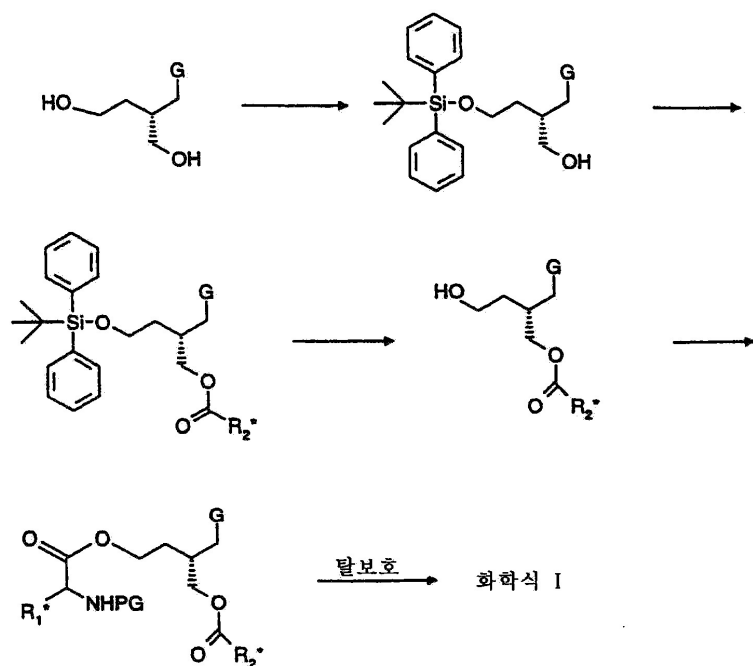
반응식 A는 R_1 이 아미노산으로부터 유도되고 R_2 가 지방산으로부터 유도되는 화합물의 제조를 나타내고 있지만, 이의 역반응은 R_1 이 지방산으로부터 유도되고 R_2 가 아미노산 에스테르로부터 유도되는 화합물에 적용할 수 있다. 반응식 A에서 명확하게 나타낸 변수에서, G는 구아닌 또는 5-데옥시구아닌이고, PG는 임의의 N-보호 그룹 또는 수소이고, R_1^* 는 발린 또는 이소로이신 측쇄이며 R_2^* 는 지방산 측쇄를 나타낸다. H2G를 상기에서 출발물질로서 나타냈지만, 이를 임의로 R_3 또는 푸린의 2번 위치에서 통상적인 N-보호 그룹 (나타내지 않음)을 사용하여 보호할 수 있음은 물론이다. H2G (유도체)는 하기에서 더 언급하겠지만, 단계 1에서 디메틸포름아미드 또는 피리딘 같은 용매 중에서, 활성화된 R_1 α-아미노산 유도체와 반응하여 모노아실화 생성물을 생성시킬 수 있다. R_1 α-아미노산은 적합하게 N-BOC 또는 N-CBz 등을 사용하여 N-보호될 수 있다. 조절된 조건하에서, 제1 아실화는 H2G의 측쇄에서 측쇄 4-하이드록시 그룹에서 우선하게 일어날 수 있다. 이러한 조절된 조건은, 예를 들면, 시약, 특히 아실화제의 농도 또는 첨가 속도를 조정함으로써, 온도를 낮춤으로써 또는 용매를 선택함으로써 달성될 수 있다. 반응을 조절된 조건을 모니터링하기 위해 TLC로 추적할 수 있다.

정제 후, R_1 모노아실화된 화합물을 적합한 활성화 지방산 유도체를 사용하여 측쇄 2-CH₂OH 그룹에서 추가로 아실화시켜 제1 에스테르화 단계에서와 유사한 방법을 사용하여 디아실화 생성물을 수득한다. 이후에, 디에스테르 생성물을 예를 들면, 트리플루오로아세트산, HCl(수정)/디옥산을 사용하여 통상적인 탈보호 처리를 하거나 측쇄의 존재하에 수소화시켜 목적하는 화학식 I의 화합물을 수득한다. 이 화합물은 탈보호 조건에 따라 염 형태로도 존재할 수 있다.

다양한 아실화에서 사용되는 활성화된 R_1/R_2 산 유도체는 커플링 시약, 예를 들면, 디사이클로헥실카보디이미드의 존재하에 산 할라이드, 산 무수물, 활성화된 산 에스테르 또는 산을 포함할 수 있으며, 이때 각각의 경우 "산"이란 상응하는 R_1/R_2 아미노산 또는 R_1/R_2 지방산을 나타낸다. 대표적 활성화된 산 유도체는 산 클로라이드, 포름산 및 아세트산 유도된 혼합 무수물, 이소부틸옥시카보닐클로라이드 같은 알콕시카보닐 할라이드로부터 유도되는 무수물, N-하이드록시석신아미드 유도된 에스테르, N-하이드록시프탈이미드 유도된 에스테르, N-하이드록시-5-노르보르넨-2,3-디카복사미드 유도된 에스테르 및 2,4,5-트리클로로페놀 유도된 에스테르 등을 포함한다.

B. 측쇄 4-하이드록시 그룹의 보호를 통한 방법:

[반응식 B]



위의 반응식 B에서,

G, PG, R_1^* 및 R_2^* 는 반응식 A에서 정의한 바와 같다.

반응식 B는, R_1 이 아미노산으로부터 유도되고 R_2 가 지방산 에스테르로부터 유도되는 화합물의 제조를 예시하지만, 역반응은 R_2 가 아미노산으로부터 유도되고 R_1 은 지방산으로부터 유도되는 화합물에 적용될 수 있다. 이러한 반응은 대형 보호 그룹을 사용한 H2G 측쇄 4-하이드록시 그룹의 위치선택적(regioselective) 보호에 의존한다. 반응식 B에서 이러한 보호 그룹은 t-부틸디페닐실릴로서 나타내지만, 트리틸, 9-(9-페닐)크산테닐, 1,1-비스(4-메틸페닐)-1'-피레닐메틸 같은 기타 위치 선택적 보호 그룹이 또한 적합할 수 있다. 수득된 생성물은 반응식 A에서 기술된 바와 같은 유사한 시약 및 방법을 사용하여 측쇄 2-하이드록시메틸 그룹을 아실화시키지만, 이때 활성화된 산 유도체는 R_2 지방산, 예를 들면, 미리스트산, 스테아르산, 올레산, 엘라이드산 클로라이드 등이다. 결과로, 모노아실화된 화합물은 적절한 탈보호 처리를 통해 측쇄 4-

하이드록시 보호 그룹을 제거하며, 이것은 위치선택적 보호 그룹에 따라 HF/피리딘 등과 같은 시약 및 상기 자세히 언급한 바와 같이, 반응 조건, 즉 시약 농도, 첨가 속도, 온도 및 용매 등의 조절을 사용하는 매우 선택적인 방법으로 수행될 수 있다. 이후, 유리 측쇄 4-하이드록시 그룹은 상기 반응식 A에서 기술된 바와 같은 유사한 방법으로 활성화된 α-아미노산을 사용해 아실화시킬 수 있다.

예를 들면, 본원의 반응식 A, B, C 또는 D에서 R₁/R₂의 아미노산 에스테르를 도입하는 추가의 기술들은 국제 공개특허공보 제WO 94/29311호에 기재된 2-옥사-4-아자-사이클로알칸-1,3-디온 방법을 포함한다.

예를 들면, 반응식 A, B, C 또는 D에서 R₁/R₂의 지방산 에스테르를 도입하는 추가의 기술들은 SP 435 고정화된 칸디다 엔타르크티쿠스(Novo Nordisk), 웨지 체장 리파제 또는 칸디다 루고사 리파제를 사용하는 문헌[참조: Preparative Biotransformations 1.11.8, Ed S M Roberts, J Wiley and Son, NY, 1995]에 기술된 효소적 방법을 포함한다. 효소적 아실화는 기타 아실 그룹 또는 푸린 2-아민에서 N-보호화 및 탈보호 단계를 피하고자 목적하는 경우, 특히 유용하다.

R₃이 수소인 화학식 I의 화합물에 대한 다른 경로는 상응하는 화학식 I의 구아닌 화합물(이때, R₁/R₂의 아미노산 에스테르 잔기는 BOC 같은 통상적인 보호 그룹을 사용해 임의로 보호된다)을 할로 같은 활성화 그룹을 사용해 6-활성화시키는 것이다. 이후에, 수득된 활성화된 6-푸린을, 예를 들면, 팔라듐 촉매를 사용해 환원시키고, 탈보호하여 목적하는 6-데옥시 H2G 디-에스테르를 수득한다.

따라서, 본 발명의 추가의 양태는

- a) R₁ 및 R₂가 각각 수소인 화학식 I의 화합물의 푸린 2 및/또는 6번 위치를 임의로 N-보호하고;
- b) 화학식 I의 화합물을 측쇄 4-하이드록시 그룹에서
 - i) 임의로 N-보호된 발린 또는 이소로이신 그룹,
 - ii) 치환될 수 있는 포화 또는 일불포화 C₃-C₂₁ COOH 유도체, 또는
 - iii) 위치선택성 보호 그룹 중 어느 하나를 사용하여 위치선택적으로 아실화시키고;
- c) 측쇄 2-하이드록시메틸 그룹에서
 - i) 임의로 N-보호된 발린 또는 이소로이신 유도체, 또는
 - ii) 치환될 수 있는 포화 또는 일불포화된 C₃-C₂₁ COOH 유도체를 사용해 아실화시키고;
- d) 존재하는 경우, R₁에서 위치선택적 보호 그룹을
 - i) 임의로 N-보호된 발린 또는 이소로이신 유도체; 또는
 - ii) 치환될 수 있는 포화 또는 일불포화된 C₃-C₂₁ COOH 유도체로 교체하며;
- e) 필요한 경우, 수득된 화합물을 탈보호시킴을 포함하여 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

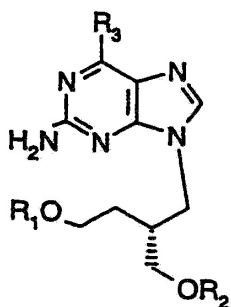
상기 반응식 A 및 B는 선택적 아실화를 사용하여 아미노산과 지방산 에스테르를 단계적으로 가한다. 화학식 I의 화합물을 제조하는 다른 방법은 디아실화된 H2G 유도체를 사용해 시작하며, 이때 아실 그룹 모두는 동일하며, 아실 그룹 중 하나를 선택적으로 이탈시켜 모노아실 중간체를 수득하며, 이후 반응식 A 및 B에서와 동일한 방법으로 제2의 상이한 아실 그룹으로 아실화시킨다.

따라서, 본 발명의 추가의 양태는

- A) 화학식 I에 상응하는 디-아실화된 화합물의 모노아실 이탈반응[이때, R₁ 및 R₂는 모두 발린 또는 이소로이실 에스테르(이는 임의로 N-보호된다)이거나 모두 치환될 수 있는 포화 또는 일불포화된 -C(=O)C₃-C₂₁ 알킬이다];
- B) 이후의 유리된 측쇄 4-하이드록시 또는 측쇄 2-하이드록시메틸 그룹을 상응하는 발린, 이소로이실 또는 치환될 수 있는 포화 또는 일불포화된 -C(=O)C₃-C₂₁ 알킬을 사용한 아실화; 및
- C) 필요한 경우, 탈보호화를 포함하는 방법인, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제조방법을 제공한다.

이러한 다른 방법은 디아실화된 H2G 유도체의 제조가 용이해지고 정제 단계가 거의 필요하지 않거나 전혀 필요하지 않다는 장점을 갖는다. 디아실화된 H2G 유도체의 아실 그룹 중 단지 하나를 선택적으로 제거하는 것은 반응 조건, 특히 온도, 시약 첨가 속도 및 염기의 선택을 조절함으로써 달성될 수 있다.

이러한 다른 합성 방법에 용이한 화합물은 다음 화학식의 화합물이다:



상기 식에서,

R_1 및 R_2 는 발릴 또는 이소로이실(이는 임의로 N-보호된다) 또는 치환될 수 있는 포화 또는 일불포화 $-C(=O)C_3-C_{21}$ 알킬이며,

R_3 은 OH 또는 H이다.

이러한 다른 경로에서 합성을 용이하게 하기 위해, R_1 및 R_2 가 바람직하게 처음에 모두 동일하며 가장 바람직하게는 동일한 아미노산 에스테르이다. 이러한 디아미노산 에스테르는 일반적으로 이의 제조 동안에 N-보호되며 선택적인 아실 이탈 단계에서 이러한 조건하에 직접적으로 사용될 수 있다. 또는, 이러한 N-보호된 디-아미노아실화된 H2G 유도체는 하기 된 바와 같이, 탈보호될 수 있으며 임의로 재보호될 수 있다. 따라서, 비보호된 디-아미노아실 H2G 유도체는 하기 화합물 중 하나를 포함한다:

(R)-9-[2-(L-이소로이실옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]구아닌,

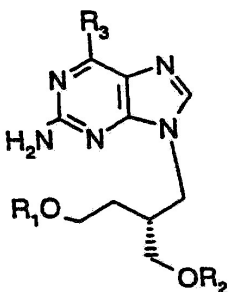
(R)-9-[2-(L-발릴옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,

(R)-2-아미노-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(L-이소로이실옥시메틸)부틸]푸린 및

(R)-2-아미노-9-[4-(L-발릴옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린.

이러한 비보호된 H2G 디아실화된 유도체들은 직접적으로 아실 그룹 중 하나(전형적으로 측쇄 4번 위치 아실)의 선택적인 아실 이탈반응에 직접적으로 사용되고, 이어서 하기한 바와 같이 유리 4-하이드록시의 효소적 아실화에 사용될 수 있다. 또는, 비보호된 H2G 디아실화된 유도체는 재보호될 수 있으며, 이후 선택적인 아실 이탈반응에 사용되고 반응식 A 및 B에서 기술된 바와 같이 지방산 에스테르를 사용하여 통상적인 아실화에 사용될 수 있다. 용이하게, 이러한 재보호 단계는 후속적인 아실화에 적합한 특성을 갖는 상이한 N-보호 그룹을 사용한다. 예를 들면, 디-아미노산 H2G 유도체를 제조하는 경우, Fmoc 같은 친지성 N-보호 그룹을 사용하는 것이 용이하며, 보호 그룹의 친지성 특성은 아실화된 생성물의 분리에 도움이 되기 때문이다. 한편, 지방산의 아실화를 수행하는 경우엔 Fmoc의 친지성 특성은 도움이 되지 않기 때문에, BOC 같은 다른 N-보호 그룹을 사용하여 디아실화된 H2G를 재보호하는 것이 용이하다.

또한, 화학식 I의 화합물의 제조는 본 발명의 상기 정의된 제1 방법 양태에서의 단계 b) i), ii) 또는 iii)의 신규한 모노아실 화 중간체를 사용하여 개시할 수 있다는 것은 명백하다. 이 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:



상기식에서,

R_1 및 R_2 중 하나는

i) $-C(O)CH(CH(CH_3)_2)NH_2$ 또는 $-C(O)CH(CH(CH_3)CH_2CH_3)NH_2$,

ii) 치환될 수 있는 포화 또는 일불포화된 $-C(=O)C_3-C_{21}$ 알킬, 또는

iii) 위치선택적인 보호 그룹이며;

R_1 및 R_2 중 나머지 하나는 수소이며;

R_3 은 OH 또는 H이다.

따라서 유용한 화합물은 다음을 포함한다:

(R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(t-부틸디페닐실릴)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(트리틸옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(9-(9-페닐)크산테닐옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(1,1-비스(4-메틸페닐)-1'-피레닐메틸옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(데카노일옥시)부틸]구아닌

(R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(도데카노일옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(테트라데카노일옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(헥사데카노일옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(옥타데카노일옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(에이코사노일옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(도코사노일옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[4-하이드록시메틸-2-(데카노일옥시메틸)부틸]구아닌,

(R)-9-[4-하이드록시메틸-2-(도데카노일옥시메틸)부틸]구아닌,

(R)-9-[4-하이드록시메틸-2-(테트라데카노일옥시메틸)부틸]구아닌,

(R)-9-[4-하이드록시메틸-2-(헥사데카노일옥시메틸)부틸]구아닌,

(R)-9-[4-하이드록시메틸-2-(옥타데카노일옥시메틸)부틸]구아닌,

(R)-9-[4-하이드록시메틸-2-(에이코사노일옥시메틸)부틸]구아닌,

(R)-9-[4-하이드록시메틸-2-(도코사노일옥시메틸)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-하이드록시메틸]-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-하이드록시메틸]-4-(L-이소로이실옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[4-하이드록시-2-(L-이소로이실옥시메틸)부틸]구아닌,

(R)-9-[4-하이드록시-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌,

(R)-2-아미노-9-[2-하이드록시메틸-4-(L-발릴옥시)부틸]푸린,

(R)-2-아미노-9-[2-하이드록시메틸-4-(L-이소로이실옥시)부틸]푸린,

(R)-2-아미노-9-[4-하이드록시-2-(L-이소로이실옥시메틸)부틸]푸린 및

(R)-2-아미노-9-[4-하이드록시-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]푸린.

본 발명의 상기된 제1 방법 양태의 단계 c)로부터 나온 위치선택적으로 보호된, 측쇄 4-하이드록시 중간체는 또한 신규한 화합물이다.

따라서 유용한 화합물은 다음을 포함한다:

(R)-9-[2-데카노일옥시메틸-4-(t-부틸디페닐실릴)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-도데카노일옥시메틸-4-(t-부틸디페닐실릴)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-테트라데카노일옥시메틸-4-(t-부틸디페닐실릴)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-헥사데카노일옥시메틸-4-(t-부틸디페닐클로로실란)부틸]구아닌,

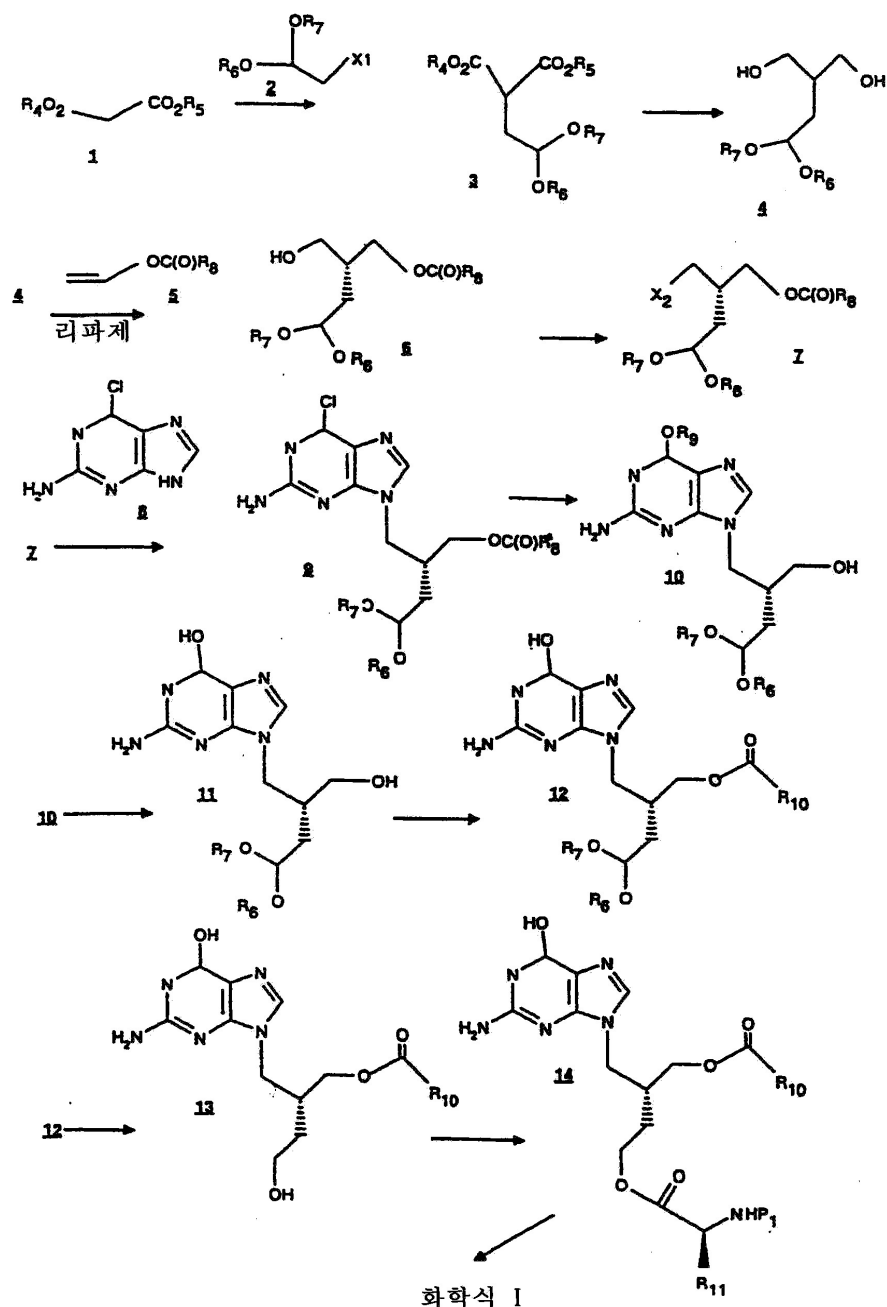
(R)-9-[2-옥타데카노일옥시메틸-4-(t-부틸디페닐실릴)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-에이코사노일옥시메틸-4-(t-부틸디페닐실릴)부틸]구아닌 및

(R)-9-[2-도코사노일옥시메틸-4-(t-부틸디페닐실릴)부틸]구아닌.

R₃이 -OH인 본 발명의 화학식 I의 화합물의 또 다른 제조방법은 반응식 C에 나타낸다.

[반응식 C]



반응식 C에서, 말로네이트 1(여기서, R₄ 및 R₅는 저급 알킬 또는 벤질 등이다)은 약 -40℃ 내지 약 190℃의 온도에서 불활성 용매(예를 들면, DMF, THF, 디옥산, 디옥솔란, N-메틸피롤리돈 등) 중에서 약 0.5 내지 약 2.0몰 당량의 염기(예를 들면, 칼륨 t-부톡사이드, 나트륨 에톡사이드, NaH 또는 KH 등)의 존재하에 약 0.5 내지 약 2.0몰 당량의 아세탈 2[여기서, R₆ 및 R₇는 저급 알킬 또는 벤질 등이거나 R₆ 및 R₇는 함께 -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- 또는 -CH₂CH₂CH₂CH₂-이며 X₁은 이탈 그룹(예를 들면, Cl, Br 또는 I이거나 메탄설포네이트, 트리플레이트, p-톨루엔설포네이트, 벤젠설포네이트 같은 설포네이트)이다]과 알킬화 반응시켜 알킬화된 말로네이트 3을 제조한다.

약 -20℃ 내지 약 100℃의 온도에서 불활성 용매(예를 들면, THF, 메틸 t-부틸 에테르 또는 t-BuOH 등) 중에서 환원제(예를 들면, LiBH₄, Ca(BH₄), NaBH₄ 또는 LiAlH₄ 등)를 사용한 약 0.5 내지 약 4.0몰 당량의 에스테르를 갖는 3의 알콜로의 환원으로 디올 4를 제조한다. 리파제(예를 들면, 리파제 PS-30, 리파제 PPL 또는 리파제 CCL 등) 또는 포스포리파제(예를 들면, 포스포리파제 D 등)의 존재하에 약 1.0 내지 약 20.0 몰 당량의 비닐 에스테르 5(여기서, R₈은 치환될 수 있는 포화 또는 일불포화 C₃-C₂₁ 알킬이다)와의 반응에 의해 4를 효소적 에스테르화시켜 목적하는 에스테르의 입체 이성체 6을 제조한다. 이러한 반응은 용매의 부재하에서 또는 불활성 용매(예를 들면, 메틸 t-부틸 에테르, 톨루엔 또는 헥산 등)의 존재하에 수행될 수 있다. 본 반응은 약 -20℃ 내지 약 80℃의 온도에서 수행된다.

6. 알콜 치환체를 불활성 용매(예를 들면, 메틸렌 클로라이드, 톨루엔 또는 에틸아세테이트 등)중 할로겐화제(예를 들면, 아세톤 중 NBS/P(Ph)₃, NCS/P(Ph)₃, POCl₃ 또는 NCS/P(Ph)₃/NaI 등)와의 반응에 의해서, 또는 약 -25℃ 내지 약 100℃의 온도에서 불활성 용매(예를 들면, 메틸렌 클로라이드, 톨루엔, 에틸아세테이트, 피리딘 또는 메틸 t-부틸 에테르

등) 중에서 약 1.0 내지 약 4.0몰 당량의 염기(예를 들면, 트리에틸아민, 탄산칼륨, 피리딘, 디메틸아미노피리딘 또는 에틸 디이소프로필아민 등)의 존재하에 약 0.8 내지 약 2.0몰 당량의 설폰일 할라이드(예를 들면, 벤젠설폰일클로라이드, 톨루엔설폰일클로라이드 또는 메탄 설폰일클로라이드 등)와의 반응에 의해 이탈 그룹(예를 들면, 할로겐 또는 설포네이트)으로 전환시켜 에스테르 7(X_2 는 할로겐 또는 설포네이트 이탈 그룹이다)을 제조한다.

약 -25℃ 내지 약 140℃의 온도에서 불활성 용매(예를 들면, DMF, THF, 아세토니트릴, N-메틸피롤리돈 또는 에탄올 등)중 약 1.0 내지 약 6.0몰 당량의 염기(예를 들면, 탄산칼륨, NaH, KH, NaOH, KOH 또는 리튬 디이소프로필아미드 등)의 존재하에 약 0.9 내지 약 2.0몰 당량의 2-아미노-4-클로로푸린 8과 7을 반응시켜 치환된 푸린 9를 제조한다.

또는, 알콜 6을 2-아미노-4-클로로푸린 8과 미쓰노부 커플링(Mitsunobu coupling)(예를 들면, $P(Ph)_3$ /디에틸 아지도 카복실레이트)시켜 9를 제조한다.

약 -25℃ 내지 약 150℃의 온도에서 불활성 용매(예를 들면, THF 또는 DMF 등) 중에서 약 1.0 내지 약 6.0몰 당량의 염기(예를 들면, 칼륨 t-부톡사이드, 탄산칼륨, NaH, KH 또는 리튬 디이소프로필아미드 등)의 존재하에 약 2.0 내지 약 20몰 당량의 알콜 R_9OH (여기서, R_9 는 벤질 같은 알콜 보호 그룹이다)와 9를 반응시켜 알콜 10을 제조한다.

10으로부터 알콜 보호 그룹 R_9 을 제거[예를 들면, Pd/C 또는 $Pd(OH)_2$ 같은 수소화 촉매의 존재하에 에탄올, 벤질 알콜, 메탄올 또는 THF 같은 불활성 용매 중에서 촉매적 수소화에 의한 제거]시켜 치환된 구아닌 11을 제조한다.

a) 불활성 용매(예를 들면, THF 또는 DMF 등) 중에서 약 0.8 내지 약 2.0몰 당량의 $R_{10}COOH$ 및 커플링제(예를 들면, DCC/DMAP)와 반응시키거나 b) -25℃ 내지 100℃의 온도에서 불활성 용매(예를 들면, 메틸렌 클로라이드, THF, 피리딘, 아세토니트릴 또는 DMF 등) 중에서 약 0 내지 약 3.0몰 당량의 염기(예를 들면, 피리딘, 트리에틸아민, 에틸디이소프로필아민, DBU 또는 탄산칼륨 등)의 존재하에 약 0.8 내지 약 2.0몰 당량의 $R_{10}COOH$ 의 활성화된 유도체(예를 들면, 산 클로라이드, N-하이드록시석신이미드 에스테르 또는 $R_{10}C(O)OC(O)R_{10}$ 등)와 반응시켜 11을 에스테르화하여 에스테르 12를 제조한다.

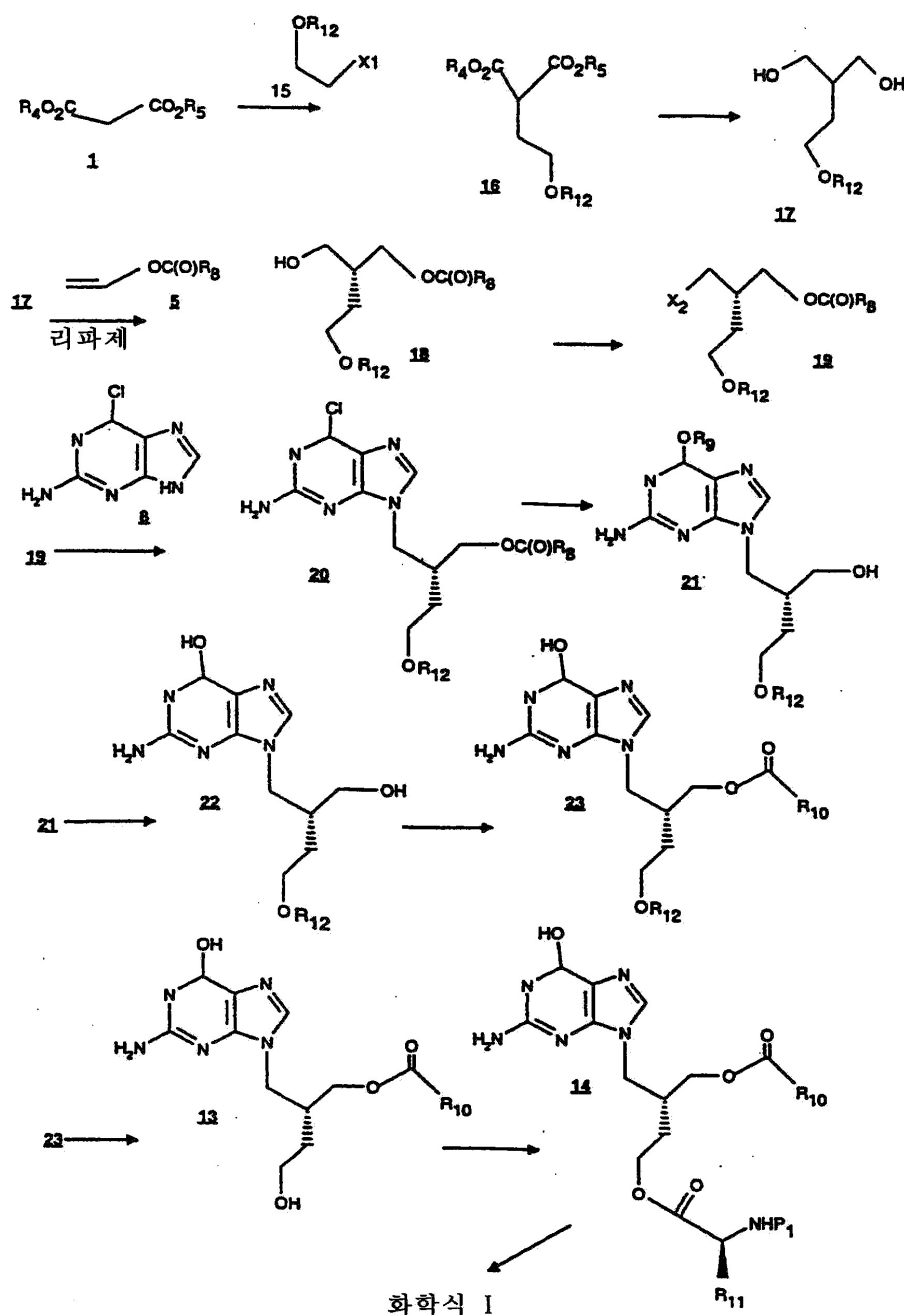
12의 아세탈 치환체를 탈보호시키고 수득된 알데히드를 약 -25℃ 내지 100℃의 온도에서 불활성 용매(예를 들면, THF/ H_2O , 메틸렌 클로라이드/ H_2O , 에틸아세테이트/ H_2O , 에탄올/ H_2O 또는 메탄올/ H_2O 등) 중에서 약 0.1 내지 약 10.0몰 당량의 산(예를 들면, 트리플산, HCl, 아세트산 또는 황산 등)과 12를 반응시킴으로써 환원시킨다. 약 -25℃ 내지 약 100℃의 온도에서 미정제된 반응 혼합물에 약 0.1 내지 약 10.0몰 당량의 염기(예를 들면, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 트리에틸아민, 피리딘 또는 KOH 등), 추가의 불활성 용매(예를 들면, THF, 메틸렌 클로라이드, 에틸아세테이트, 메틸 t-부틸 에테르 또는 이소프로판올 등) 및 약 0.3 내지 약 5.0 몰 당량의 알데히드 환원제(예를 들면, 수소화붕소나트륨 또는 $RaNi/H_2O$ 등)를 가하여 알콜 13을 제조한다.

약 25℃ 내지 약 100℃의 온도에서 불활성 용매(예를 들면, THF, 디옥산, 디옥솔란, DMF 또는 메틸렌 클로라이드 등) 중에서 약 0.8 내지 약 3.0몰 당량의 N-보호된 아미노산 $P_1NHCH(R_{11})COOH$ 또는 활성화된 이의 유도체(여기서, P_1 은 N-보호 그룹이고 R_{11} 은 이소프로필 또는 이소부틸이다)와 13을 반응시켜, R_3 이 -OH인 본 발명의 화학식 I의 화합물을 제조한다.

또는, 13을 $P_1NHCH(R_{11})COOH$ (즉, $P_1NHCH(R_{11})C(O)-O-C(O)CH(R_{11})NHP_1$)으로부터 유도된 대칭성 무수물과 반응시켜, R_3 이 OH인 1을 제조할 수 있다.

R_3 이 -OH인 화합물을 제조하는 또 다른 방법을 반응식 D에 나타낸다.

[반응식 D]



말로네이트 1(여기서, R_4 및 R_5 는 저급 알킬 또는 벤질 등이다)을 약 -40°C 내지 약 190°C 의 온도에서 불활성 용매(예를 들면, DMF, THF, 디옥산, 디옥솔란, N-메틸 피롤리딘 등) 속에서 약 0.5 내지 약 2.0몰 당량의 염기(예를 들면, 칼륨 t-부톡사이드, 나트륨 에톡사이드, NaH 또는 KH 등)의 존재하에 약 0.5 내지 약 2.0몰 당량의 에테르 15[여기서, X_1 은 이탈 그룹(예를 들면, Cl, Br 또는 I, 또는 메탄 설포네이트, 트리플레이트, p-톨루엔설포네이트, 벤젠설포네이트 같은 설포네이트)이고 R_{12} 는 $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ (여기서, Ph는 페닐이다), $-\text{C}(\text{Ph})_3$ 또는 $-\text{Si}(\text{t-Bu})(\text{Me})_2$ 등이다]로 알킬화시켜 알킬화된 말로네이트 16을 제조한다.

약 -20°C 내지 약 100°C 의 온도에서 불활성 용매(예를 들면, THF, 메틸 t-부틸 에테르, 에탄올 또는 t-부탄올 등) 중에서 환원제(예를 들면, LiBH_4 , $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$, NaBH_4 또는 LiAlH_4 등)를 사용한 약 0.5 내지 약 4.0몰 당량의 에스테르를 갖는 16의 알코올의 환원으로 디올 17을 제조한다. 리파제(예를 들면, 리파제 PS-30, 리파제 PPL 또는 리파제 CCL 등) 또는 포스포리파제(예를 들면, 포스포리파제 D 등)의 존재하에 약 1.0 내지 약 20.0몰 당량의 비닐 에스테르 5(여기서, R_8 은 치환될 수 있는 포화 또는 일불포화 C_3 - C_{21} 알킬이다)와의 반응에 의해 17을 효소적 에스테르화시켜 목적하는 에스테르의 입체 이성체 18을 제조한다. 이러한 반응은 용매의 부재하에서 또는 불활성 용매(예를 들면, 메틸 t-부틸 에테르, 톨루엔 또는 헥산 등)의 존재하에서 수행될 수 있다. 반응은 약 -20°C 내지 약 80°C 의 온도에서 수행된다.

18의 알코올 치환체를 불활성 용매(예를 들면, 메틸렌 클로라이드, 톨루엔 또는 에틸아세테이트 등) 중에서 할로젠화제(예를 들면, 아세톤중 NBS/ $\text{P}(\text{Ph})_3$, NCS/ $\text{P}(\text{Ph})_3$, POCl_3 또는 NCS/ $\text{P}(\text{Ph})_3$ /NaI 등)와의 반응에 의해서 또는 약 -25°C 내지 약 100°C 의 온도에서 약 1.0 내지 약 4.0몰 당량의 염기(예를 들면, 트리에틸아민, 탄산칼륨, 피리딘 또는 메틸 t-부틸 에

테르 등)의 존재하에서 약 0.8 내지 약 2.0몰 당량의 설폰일 할라이드(예를 들면, 벤젠설폰일클로라이드, 톨루엔설폰일클로라이드 또는 메탄 설폰일클로라이드 등)와의 반응에 의해 이탈그룹(예를 들면, 할로겐 또는 설포네이트)으로 전환시켜 에스테르 19(X₂는 할로겐 또는 설포네이트 이탈 그룹이다)를 생성시킨다.

약 -25℃ 내지 약 100℃의 온도에서 불활성 용매(예를 들면, DMF, THF, 아세토니트릴, N-메틸피롤리돈 또는 에탄올 등) 중에서 약 1.0 내지 약 6.0몰 당량의 염기(예를 들면, 탄산칼륨, NaH, KH, NaOH, KOH 또는 리튬 디소프로필아미드 등)의 존재하에 약 0.9 내지 2.0몰 당량의 2-아미노-4-클로로푸린 8과 19를 반응시켜 치환된 푸린 20을 제조한다.

또는, 알콜 18을 2-아미노-4-클로로푸린 8과 미쓰노부 커플링시켜 20을 제조한다.

약 -25℃ 내지 약 150℃의 온도에서 불활성 용매(예를 들면, THF 또는 DMF 등) 중에서 약 1.0 내지 약 6.0몰 당량의 염기(예를 들면, 칼륨 t-부톡사이드, 탄산칼륨, NaH, KH 또는 리튬 디소프로필아미드 등)의 존재하에 약 2.0 내지 20.0몰 당량의 알콜 R₉OH(여기서, R₉는 벤질 등의 알콜 보호 그룹이다)과 20을 반응시켜 알콜 21을 제조한다.

21로부터 알콜 보호 그룹 R₉를 제거(예를 들면, 에탄올, 벤질 알콜, 메탄올 또는 THF 등의 불활성 용매 중에서 Pd/C또는 Pd(OH)₂ 등의 수소화 촉매의 존재하의 촉매적 수소화에 의한 제거)로 치환된 구아닌 22를 제조한다.

23의 에테르 치환체를 a) R₁₂가 -CH(Ph)₂ 또는 -C(Ph)₃인 환원제(예를 들면, HCO₂H 및 Pd/C 등)와의 반응에 의해, 또는 b) R₁₂가 -Si(t-Bu)(Me)₂ 등인 탈실릴화제와의 반응에 의해 탈보호시켜 13을 제조한다.

알콜 13은 반응식 C에서 나타낸 바와 같이 1로 전환될 수 있다.

추가적인 다른 방법은 알콜 4 또는 7의 비닐 에스테르 CH₂=CH-OC(O)R₁₀(즉, 반응식 C 및 D에서 R₈=R₁₀)에 의한 효소적 에스테르화에 의해 최종 생성물 1의 목적하는 카복실산 에스테르를 6 내지 18에 직접적으로 혼입시키는 것이다. 이는 9로부터 12 또는 20으로부터 23으로 전환되는 것과 관련된 에스테르 가수분해 및 재에스테르화에 의한 제거반응을 가능하게 한다.

반응식 C 및 D의 방법은 비환식 측쇄의 하이드록시 그룹 각각이 상이한 하이드록시 보호 그룹 또는 전구체 그룹의 사용에 의해 구별된다는 사실로 인해 특징지어진다. 이는 아미노산 그룹 또는 지방산 그룹에 의한 하이드록시 그룹 각각의 선택적인 아실화를 가능하게 한다.

반응식 C 및 D는 R₁이 아미노산으로부터 유도되고 R₂가 지방산으로부터 유도되는 본 발명의 양태를 참조로 하여 예시하고 기술한 것이다. 그러나, 개별적인 역반응은 R₁이 지방산으로부터 유도되고 R₂는 아미노산으로부터 유도되는 화합물에 적용될 것이라는 것은 명백하다.

도면의 간단한 설명

본 발명을 하기한 비제한적인 실시예, 비교 실시예 및 첨부된 도면들을 언급하여 예로써 설명하고자 한다.

도 1은 생물학적 실시예 3에서 추가로 설명되는 바와 같이, 본 발명의 화합물 또는 H2G의 프로드럭 유도체를 투여한 시노몰구스(cynomolgus) 원숭이에서 혈장 H2G 수치를 시간의 함수로서 나타낸 것이고,

도 2는 생물학적 실시예 4에서 추가로 설명되는 바와 같이, 다양한 용량의 본 발명의 화합물 또는 선행 기술의 항마이러스제를 투여한 단순 포진에 감염된 마우스에 대한 생존치를 시간의 함수로서 나타낸 것이다.

실시예

실시예 1

(R)-9-[2-(스테아로일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌

본 실시예는 제조 반응식 A의 사용을 예시한다.

a) (R)-9-[4-(N-3급 부톡시카보닐-L-발릴옥시)-2-(하이드록시메틸)부틸]구아닌

H2G(5g, 19.7mmol)을 가열하에 DMF(300ml)에 용해시키고 실온으로 냉각시킨 후 N-t-Boc-L-발린(5.58g, 25.7mmol), DMAP(0.314g, 2.57mmol) 및 DCC(6.52g, 31.6mmol)을 가한다. 당해 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시키고 여과한다. 생성물을 실리카 겔에서 크로마토그래피하고 CH₂Cl₂/MeOH로 용출시켜 목적하는 중간체 생성물 2.4g을 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.95 (d, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.96-2.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.91 (t, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.21 (t, 2H), 4.89 (t, 1H), 6.6 (br s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 10.7 (br s, 1H).

b) (R)-9-[4-(N-3급 부톡시카보닐-L-발릴옥시)-2-(스테아로일옥시메틸)부틸]구아닌

단계 a)의 생성물(185mg, 0.41mmol)을 피리딘(5ml)에 용해시키고, 이 용액을 병옥에서 냉각시키고 스테아로일 클로라이드(179 μ l, 0.531mmol)를 가한다. 용액을 병옥에서 2시간 동안 보관한 후 실온에서 1시간 동안 보관한다. 이후 이를 건조시키고 실리카 겔에서 크로마토그래피한다. 이를 디클로로메탄/메탄올로 용출시켜 목적하는 중간체 생성물 143mg을 수득한다.

c) (R)-9-[2-(스테아로일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌

단계 b)의 생성물(138mg, 0.192mmol)을 병옥에서 냉각시키고 트리플루오로아세트산(5ml)을 가한다. 이 용액을 병옥에서 45분간 보관한 후 건조시켜 오일을 수득한다. 물(0.5 내지 1ml)을 가하고 2회 건조시킨다. 잔사를 다시 물(5ml)에 용해시키고, 여과하여 냉동 건조하여 비스트리플루오로아세테이트염으로서 목적하는 생성물 148mg을 수득한다.

$^1\text{H NMR}$ (250MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0.97 (t, 3H), 1.05 (dd, 6H), 1.34 (br s, 28H), 1.59 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.36 (t, 2H), 2.50 (m, 1H), 3.98-4.18 (m, 5H), 4.35 (t, 2H), 6.6 (br s, 2H), 8.0 (br s, 1H), 8.4(br s, 3H), 10.9 (br s, 1H).

실시예 2

(R)-9-[2-(미리스토일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌

표제 화합물은 실시예 1의 단계 b)의 스테아로일 클로라이드 대신에 미리스토일 클로라이드를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 비스트리플루오로아세테이트염으로서 수득된다.

$^1\text{H NMR}$ (250MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.97 (t, 3H), 1.05 (dd, 6H), 1.34 (br s, 20H), 1.57 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.35 (t, 2H), 2.51 (m, 1H), 3.97-4.20 (m, 5H), 4.36 (t, 2H), 6.8 (br s, 2H), 8.2 (br s, 1H), 8.5 (br s, 3H), 11.1 (br s, 1H)

실시예 3

(R)-9-[2-(올레오일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌

표제 화합물은 실시예 1의 단계 b)의 스테아로일 클로라이드 대신에 올레오일 클로라이드를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 비스트리플루오로아세테이트염으로서 수득된다.

$^1\text{H NMR}$ (250MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.96 (t, 3H), 1.05 (dd, 6H), 1.35 (br s, 20H),

1.59 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.09 (m, 4H), 2.24 (m, 1H), 2.35 (t, 2H), 2.50 (m, 1H), 3.97-4.17 (m, 5H), 4.35 (t, 2H), 5.43(t, 2H), 6.7 (br s, 2H), 8.0 (br s, 1H), 8.5 (br s, 3H), 11.1 (br s, 1H)

실시예 4

(R)-9-[2-(4-(부티릴옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌

a) (R)-9-[4-(N-3급 부톡시카보닐-L-발릴옥시)-2-(부티릴옥시메틸)부틸]구아닌

DCC(110mg, 0.53mmol)를 디클로로메탄(10ml)에 용해시키고 부티르산(82mg, 0.93mmol)을 가한다. 실온에서 4시간 동안 보관한 후, 혼합물을 여과하고 여액을 증발시킨다. 잔사를 피리딘 (5ml)에 용해시키고 (R)-9-[4-(N-3급-부톡시카보닐-L-발릴옥시)-2-하이드록시메틸부틸]구아닌 (200mg, 0.44mmol)(실시예 1, 단계 a)을 가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. TLC에 따르면, 이 반응은 불완전하며 상기 방법을 사용하여 보다 많은 무수물이 제조된다. 이러한 무수물을 합하여 이 혼합물을 추가의 20시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 건조시키고 처음에 실리카 겔에서 크로마토그래피하고, 이어서 산화알루미늄에서 크로마토그래피하며, 두 경우 모두 디클로로메탄/메탄올로 용출시켜 중간체 생성물 79mg을 제조한다.

b) (R)-9-[2-(부티릴옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌

단계 a의 중간체 생성물을 실시예 1, 단계 3과 동일한 방법으로 탈보호하여 비스트리플루오로아세테이트염으로서 목적하는 생성물 84mg을 수득한다.

^1H NMR (250MHz, D_2O) : δ 0.88 (t, 3H), 1.06(dd, 6H), 1.53 (m, 2H), 1.93 (q, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 4.06 (d, 1H), 4.14-4.30 (m, 2H), 4.43 (m, 4H), 8.99 (br s, 1H)

실시예 5

(R)-9-[2-(테카노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌

표제 화합물은 실시예 1의 단계 b)의 스테아로일 클로라이드 대신에 테카노일 클로라이드를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 비스트리플루오로아세테이트염으로서 수득한다.

^1H NMR (250MHz, D_2O) : δ 0.90 (m, 3H), 1.01 (d, 6H), 1.28 (br s, 12H), 1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 2.3 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 4.0-4.4 (m, 7H), 8.1 (br s, 1H)

실시예 6

(R)-9-[2-도코사노일옥시메틸-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌

표제 화합물은 실시예 1과 동일한 방법이지만 실시예 1의 단계 b)의 N-t-Boc-L-발린 대신에 도코산산을 사용하고 실시예 1의 단계 a)의 DMAP/DCC 조건 및 용매로서의 DMF 및 디클로로메탄의 혼합물을 사용하여 비스트리플루오로아세테이트염으로서 수득한다.

^1H NMR (250MHz, DMSO- d_6) : δ 0.97 (t, 3H), 1.05 (dd, 6H), 1.34 (br s, 36H), 1.58 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.35 (t, 2H), 2.50 (m, 1H), 3.97-4.17 (m, 5H), 4.35 (t, 2H), 6.7 (br s, 2H), 8.1 (br s, 1H), 8.4 (br s, 3H), 11.0 (br s, 1H)

실시예 7

R-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(스테아로일옥시메틸)부틸]구아닌

본 실시예는 제조 반응식 B의 사용을 예시한다.

a) (R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(t-부틸디페닐실릴옥시)부틸]구아닌

H₂G(2g, 8mmole)을 무수 DMF와 함께 2회 공증발시킨 후 무수 DMF(120ml) 및 피리딘(1ml)에 현탁시킨다. 0℃에서 이 현탁액에 디클로로메탄(20ml) 중의 t-부틸디페닐클로로실란(2.1ml, 8.2mmole)을 30분간 적가한다. 적가가 완료될 때 반응 혼합물이 투명한 용액으로 변한다. 0℃에서 2시간 동안 반응시키고 4℃에서 밤새 보관한다. 메탄올(5ml)을 반응물에 가한다. 실온에서 20분간 보관한 후, 반응 혼합물을 부피가 작아지도록 증발시키고 탄산수소나트륨 수용액에 붓고 디클로로메탄으로 2회 추출한다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 증발시킨다. 생성물을 단계적으로 MeOH 농도를 증가시키면서 메탄올/디클로로메탄 시스템을 사용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 분리한다. 생성물을 CH₂Cl₂ 중 7% MeOH로 용출시켜 1.89g을 수득한다.

b) (R)-9-[2-(스테아로일옥시메틸)-4-(t-부틸디페닐실릴옥시)부틸]구아닌

(R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(t-부틸디페닐실릴옥시)부틸]구아닌(2.31g, 5mmole)을 무수 피리딘과 함께 2회 공증발시키고 피리딘(20ml)에 용해시킨다. -5℃에서 이 용액에 디클로로메탄(2ml)중 스테아로일 클로라이드(1.86ml, 5.5mmole, 공업 등급)를 천천히 적가한다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 보관한 후 5℃에서 2시간 동안 보관한다. 반응물을 TLC로 측정한다. -5℃에서의 불완전한 반응으로 인해 추가의 스테아로일 클로라이드(0.29ml)를 가한다. 5℃에서 30분간 보관한 후 메탄올(3ml)을 가하고 반응 혼합물을 20분간 교반시킨다. 이후 탄산수소나트륨 수용액에 붓고 디클로로메탄으로 추출한다. 유기상을 건조시켜 단계적으로 MeOH를 증가시키면서 CH₂Cl₂ 중 3.5% MeOH로 용출시켜 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제한다(수율 2.7g).

c) (R)-9-(4-하이드록시-2-(스테아로일옥시메틸)부틸)구아닌

(R)-9-[2-(스테아로일옥시메틸)-4-(t-부틸디페닐실릴옥시)부틸]구아닌(2.7g, 3.56mmole)을 무수 THF(30ml)에 용해시키고 이 용액에 불화수소-피리딘(1.5ml)을 가한다. 반응물을 4℃에서 밤새 보관하고 TLC로 모니터링한다. 반응물은 약 80% 정도 전환된다. 추가적인 HF-피리딘(0.75ml)을 가한다. 4시간 후, TLC는 출발물질이 사라졌음을 나타낸다. 반응 혼합물을 가온하지 않고 진공에서 농축하고 보다 많은 피리딘(5ml)을 가하고 다시 증발시킨다. 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 분리한다(수율 1.26g).

d) (R)-9-[4-(N-BOC-L-이소로이실옥시)-2-(스테아로일옥시메틸)부틸]구아닌

(R)-9-[4-하이드록시-2-(스테아로일옥시메틸)부틸]구아닌(135ml, 0.26mmole) 및 N-BOC-L-이소로이신(180mg, 0.78mmole)을 무수 DMF와 함께 2회 공증발시키고 동일한 용매(3.5ml)에 용해시킨다. 이 용액에 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(160mg, 0.78mmole) 및 4-디메틸아미노피리딘(4.8mg, 0.039mmole)을 가한다. 18시간 동안 반응시킨 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 통상적인 방법으로 후처리한다. 생성물을 CH₂Cl₂ 중 5% MeOH에서 용출시키면서 실리카 겔 크로마토그래피로 분리한다(수율 160mg).

e) (R)-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(스테아로일옥시메틸)-부틸]구아닌

단계 d)로부터의 (R)-9-[4-(N-BOC-L-이소로이실옥시)-2-(스테아로일옥시메틸)부틸]구아닌(150mg, 0.205mmole)을 0℃에서 20분간 트리플루오로아세트산(3ml)으로 처리한다. 용액을 진공 증발시킨다. 잔사를 톨루엔과 함께 2회 공증발시키고 진공하에서 수 시간 동안 보관한다. 잔사를 MeOH(2ml)에 용해시키고 증발시켜 유리형 생성물로서 트리플루오로아세트레이트염을 수득한다 (수율 191mg).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) : δ 8.35 (s, 1H, 염기), 4.21 (t, 2H, H-4), 4.10 (d, 2H), 3.96 (d, 2H), 3.90 (d, 1H, 이소로이신), 2.48 (m, 1H, H-2), 2.15 (2H, 스테로일), 1.85 (m, 1H, 이소로이신), 1.68 (m, 2H), 1.48 (m, 4H), 1.68 (m, 28H), 0.81 (m, 9H)

실시예 8

(R)-9-[2-(테카노일옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]구아닌

표제 화합물은 실시예 7의 단계 b)의 스테아로일 클로라이드 대신에 테카노일 클로라이드를 사용하여 실시예 7과 동일한 방법으로 수행하여 비스트리플루오로아세틸염으로서 수득된다.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 11.1 (s, 1H, NH), 8.35 (s, br, 3H), 8.28 (s, 1H, 염기), 6.75 (s, 2H, NH_2), 4.23 (t, 2H), 4.07 (d, 2H), 4.05 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.21 (t, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.22 (s, 12H), 0.84 (m, 9H)

실시예 9

(R)-9-[4-(이소로이실옥시)-2-(미리스토일옥시메틸)부틸]구아닌

표제 화합물은 실시예 1의 단계 a)의 N-BOC-발린 및 실시예 1의 단계 b)의 미리스토일 클로라이드 대신에 N-BOC-L-이소로이신을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 비스트리플루오로아세틸염으로서 수득된다.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.99 (s, 1H), 8.34 (br, s, 3H), 8.15 (s, 1H), 6.67 (br, s, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.05 (d, 2H), 3.97 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.20 (t, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.41 (m, 4H), 1.23 (s, 20H), 0.85 (m, 9H)

실시예 10

(R)-9-[2-(4-아세틸부티릴옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌

표제 화합물은 실시예 1과 동일한 방법이지만 단계 b)에서 N-t-Boc-L-발린 대신에 4-아세틸부티르산과 함께 DCC/DMAP 조건을 사용하여 비스트리플루오로아세테이트로서 수득된다.

^1H NMR (250MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.05 (dd, 6H), 1.77 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.36 (t, 2H), 2.44-2.60 (m, 3H), 3.95-4.20 (m, 5H), 4.36 (m, 2H), 6.8 (br s, 2H), 8.3 (br s, 1H), 8.5 (br s, 3H), 11.1 (br s, 1H)

실시예 11

(R)-9-[2-도테카노일옥시메틸-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌

표제 화합물은 실시예 1의 단계 b)의 스테아로일 클로라이드 대신에 도테카노일 클로라이드를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 비스트리플루오로아세테이트로서 수득된다.

실시예 12

(R)-9-[2-팔미토일옥시메틸-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌

표제 화합물은 실시예 1의 단계 b)의 스테아로일 클로라이드 대신에 팔미토일 클로라이드를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 비스트리플루오로아세테이트로서 수득된다.

^1H NMR (250MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.97 (t, 3H), 1.05 (m, 6H), 1.35 (br s, 24H), 1.58 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.35 (t, 2H), 2.51 (m, 1H), 3.97-4.18 (m, 5H), 4.35 (t, 2H), 6.7 (br s, 2H), 8.1 (br s, 1H), 8.5 (br s, 3H), 11.0 (br s, 1H)

실시예 13

(R)-2-아미노-9-(2-스테아로일옥시메틸-4-(L-발릴옥시)부틸)푸린

본 실시예는 그룹 R_1 의 탈산소화를 나타낸다.

a) (R)-2-아미노-9-(2-스테아로일옥시메틸-4-(N-3급-부톡시카보닐-L-발릴옥시)부틸)-6-클로로푸린

아세토니트릴 중 실시예 1의 단계 2로부터 생성된 (R)-9-(2-스테아로일옥시메틸-4-(N-3급-부톡시카보닐-L-발릴옥시)부틸)구아닌(646mg, 0.9mmole)의 용액에 테트라메틸암모늄 클로라이드(427mg, 2.7mmole), N,N-디에틸아닐린(0.716ml, 4.5mmole) 및 옥시염화인(0.417ml, 4.5mmole)를 가한다. 반응물을 환류하에서 유지시키며 TLC로 진행 상태를 모니터링한다. 3시간 후 반응 혼합물을 진공하에 증발시키고 잔사를 디클로로메탄에 용해시키고 차가운 탄산수소나트륨 수용액에 붓는다. 유기상을 건조시키고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다(수율 251mg).

^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.76 (1H, H-8), 5.43 (br, 2H, NH_2), 4.45-4.00 (m, 7H), 2.53 (m, 1H), 2.28 (t, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.43 (9H), 1.25 (m, 28H), 0.96 (d, 3H), 0.87 (m, 6H)

b) (R)-2-아미노-9-(2-스테아로일옥시메틸-4-(N-3급-부톡시카보닐-L-발릴옥시)부틸)푸린

메탄올/에틸 아세테이트(6ml, 3:1 V/V)중 (R)-2-아미노-9-(2-스테아로일옥시메틸-4-(N-3급-부톡시카보닐-L-발릴옥시)부틸)-6-클로로푸린(240mg, 0.33mmole)의 용액에 암모늄 포르메이트(105mg, 1.65mmole) 및 10% 탄소상 팔라듐(15mg)을 가한다. 이 반응물을 환류하게 1시간 동안 보관한 후 암모늄 포르메이트(70mg)를 다시 가한다. 1시간 후 TLC는 반응이 완료되었음을 나타내고 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 에탄올로 완전히 세정한다. 여액을 증발시키고 실리카 겔 칼럼으로 정제한다(수율 193mg).

^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.69 (s, 1H, H-6), 7.74 (s, 1H, H-8), 5.18 (br, 2H, NH_2), 4.45-4.01 (m, 7H), 2.55 (m, 1H), 2.28 (t, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (s, 28H), 0.96 (d, 3H), 0.87 (m, 6H)

c) (R)-2-아미노-9-(2-스테아로일옥시메틸-4-(L-발릴옥시)부틸)푸린

(R)-2-아미노-9-(2-스테아로일옥시메틸-4-(N-3급-부톡시카보닐-L-발릴옥시)부틸)푸린(180mg, 0.26mmole)을 0°C 에서 40분간 트리플루오로아세트산(5ml)으로 처리한다. 이후 진공하에 증발시키고 톨루엔 및 메탄올과 함께 연속적으로 공증발시킨다. 잔사를 밤새 동결 건조하여 목적 생성물 195mg을 수득한다.

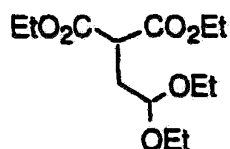
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.78 (s, 1H, H-6), 8.32 (br, 3H), 8.29 (s, 1H, H-8).

4.27 (t, 2H), 4.13 (d, 2H), 3.98 (t, 2H, 2H), 3.89 (m, 1H), 2.47 (m, 1H),
2.18 (m, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.23 (28H), 0.93 (m, 6H), 0.85 (t, 3H)

실시예 14

(R)-9-[4-하이드록시-2-(스테아로일옥시메틸)부틸]구아닌의 또 다른 제조방법

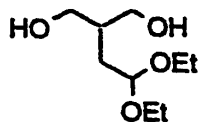
a) 에틸 4,4-디에톡시-2-에톡시카보닐-부티레이트의 제조



칼륨 3급-부톡사이드(141.8g, 1.11 당량)를 무수 DMF(1L)에 용해시킨다. 디에틸 말로네이트(266ml, 1.54 당량)를 5분 동안 가한다. 브로모아세트알데히드 디에틸아세탈(172ml, 1.14mole)을 5분 동안 가한다. 이 혼합물을 120℃(내부 온도)까지 가열하고 120℃에서 5시간 동안 교반시킨다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시켜 물(5L)에 붓고, 메틸 3급-부틸 에테르(MTBE, 3x 600ml)로 추출한다. 유기 용액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 증류하여(0.5mm, 95 내지 140℃) 목적하는 디에스테르(244g, 78%)를 무색 오일로서 수득한다.

^1H NMR ($CDCl_3$) : δ 1.19 (t, 6H), 1.28 (t, 6H), 2.22 (dd, 2H), 3.49 (m, 2H),
3.51 (t, 1H), 3.65 (m, 2H), 4.20 (qd, 4H), 4.54 (t, 1H)

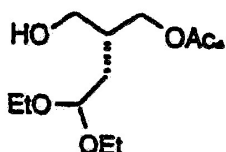
b) 4,4-디에톡시-2-(하이드록시메틸)-부탄올의 제조



$LiBH_4$ (시판 용액, THF중 2M, 22.5ml) 및 실시예 14의 단계 a)의 생성물(THF 15ml중 5g, 18.1mmol)을 배합하고 60℃까지 가온하고 60℃에서 4시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 반응 용기를 빙수욕에 보관한다. 이후 트리에탄올아민(5.97ml, 1당량)을 반응 혼합물의 온도가 20 내지 25℃로 유지되는 속도로 가한다. 염수(17.5ml)를 가스 방출이 조절될 수 있는 속도로 가하고 이 혼합물을 실온에서 45분간 교반시킨다. 층을 분리하고 유기층을 염수(2x 15ml)로 세정한다. 합한 염수 세정액을 MTBE(메틸 3급-부틸 에테르, 3x 20ml)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 증발시키고 잔사를 MTBE(50ml)에 용해시키고 염수(25ml)로 세정한다. 염수층을 MTBE(3x 25ml)로 역추출한다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 무색 오일로서 목적하는 디올(3.36g, 15.5mmol, 97%)을 수득한다.

^1H NMR ($CDCl_3$) : δ 1.22 (t, 6H), 1.73 (dd, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.67 (bs, 2H),
3.52 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 4.62 (t, 1H)

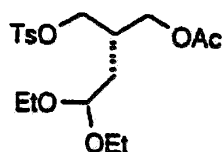
c) (2R)-2-아세톡시메틸-4,4-디에톡시-부탄올의 제조



10ml 1구 환저 플라스크에 실시예 14의 단계 b)의 생성물(3.84g, 20mmol)을 충전하고, 비닐 아세테이트(2.6g, 30mmol) 및 최종적으로 리파제 PS 30[69mg, 시판품(Amano, Lombard, Illinois)]을 가한다. 이 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한다. 반응의 진행은 TLC(2/1 헥산-EtOAc; $Ce_2(SO_4)_3$ 으로 착색되고 핫 플레이트에 상에서 차령

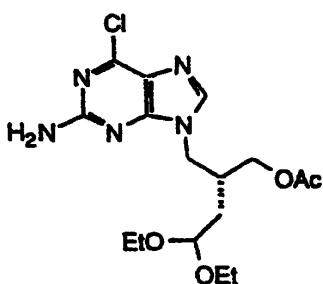
(charring)됨; 디올의 r.f.는 0.1, 모노아세테이트는 0.3, 비스아세테이트는 0.75이다)로 면밀하게 측정한다. 이 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고 5 미크론 필터로 여과한다. 필터를 추가의 CH_2Cl_2 로 세정한다. 이후 여액을 진공에서 농축하여 목적하는 생성물을 수득한다.

d) (2S)-2-아세톡시메틸-4,4-디에톡시부틸 톨루엔설포네이트의 제조



N_2 하에 마그네틱 교반 막대 및 격막을 갖춘 100ml 1구 환저 플라스크에 실시예 14 단계 c)의 조생성물(4.62g, 19mmol), 무수 CH_2Cl_2 (20ml) 및 Et_3N (5.62ml, 40mmol)을 충전한다. 이 용액에 토실 클로라이드(4.76g, 25mmol)를 가한다. 수득된 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반시킨다. H_2O (0.27g, 15mmol)을 충전하고 4시간 동안 격렬히 교반시킨다. 반응 혼합물을 EtOAc 80ml 및 H_2O 50ml로 희석하고 수성층을 분리한다. 유기층에 KH_2PO_4 5% 용액 75ml를 가한다. 층을 혼합하고 분리한 후, 수성층을 제거한다. 유기층을 NaHCO_3 포화 용액 50ml로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 후 진공 농축하여 목적하는 생성물 정량 7.40g을 수득한다.

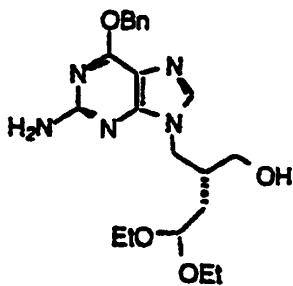
^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.17 (t, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 4.03 (m, 4H), 4.51 (t, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.79 (d, 2H)



e) 의 제조

50ml 1구 환저 플라스크에 실시예 14의 단계 d)의 생성물(3.88g, 10mmol), 무수 DMF(20ml), 2-아미노-4-클로로-푸린(2.125g, 12.5mmol) 및 K_2CO_3 (4.83g)을 충전한다. 수득된 현탁액을 40°C 에서 N_2 하에 20시간 동안 교반시킨다. 이 혼합물을 회전식 증발기에서 농축하여 대부분의 DMF를 제거한다. 잔사를 EtOAc (50ml) 및 H_2O (50ml)에 희석한다. 이 반응 혼합물을 분액 깔대기로 옮기고, 진탕시켜 수성층을 분리한다. 수성층을 EtOAc (25ml)로 추출한다. 유기층을 합하고 5% KH_2PO_4 (75ml)로 세정한다. 유기층을 분리하고 H_2O (75ml), 염수(75ml)로 세정하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 농축하여 조생성물 3.95g을 수득한다. 조생성물을 메틸-t-부틸 에테르 40ml로 슬러화시킨다. 이 혼합물을 밤새 4°C 에서 교반하고 이 혼합물을 여과한다. 여액을 농축하여 오일로서 생성물 3.35g(HPLC 분석 결과에 기초하면 목적하는 생성물을 2.6g 포함함)을 수득한다.

300MHz ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.19 (m, 6H), 1.69 (2H), 1.79 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 4.61 (t, 1H), 5.12 (bs, 2H), 7.81 (s, 1H)

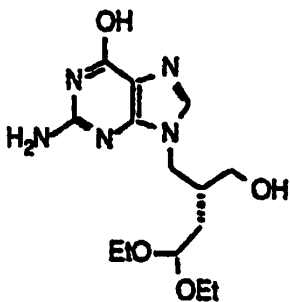


f) 의 제조 (Bn=벤질)

500ml 1구 환저 플라스크에 벤질 알콜(136ml)을 충전하고 0℃로 냉각한 후 KO-t-Bu(36g, 321mmol)을 조금씩 가한다. 온도를 40℃까지 가온하고 이 혼합물을 20분간 교반시킨다. 0℃에서 이 혼합물에 실시예 14 단계 e)의 25ml 무수 THF 및 벤질 알콜(30ml) 중에 용해된 조생성물(24.7g, 64.2mmol)을 가한다. 온도를 천천히 2시간 동안 8℃로 가온한다. 반응 혼합물을 얼음 500ml에 붓고 500ml MTBE로 추출한다. 유기층을 염수 250ml로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 농축하여 목적하는 생성물의 벤질 알콜 용액 193g을 수득한다. HPLC 분석은 용액이 목적하는 생성물 25.96g을 포함함을 나타낸다.

300MHz ¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.22 (m, 6H), 1.55 (2H), 2.18 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.63 (t, 1H), 4.90 (bs, 2H), 5.25 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 7.72 (s, 1H)

MS = (M+H)⁺ = 416(CI)

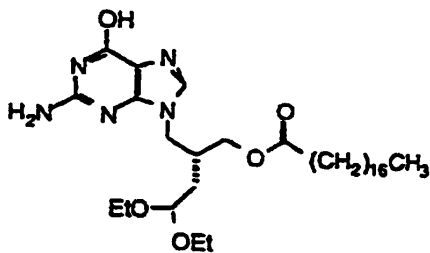


g) 의 제조

100ml 1구 환저 플라스크에 무수 EtOH(20ml)에 용해시킨 실시예 14 단계 f)의 조생성물(벤질 알콜 용액 9.65g, 실시예 14, 단계 f)의 생성물 1.30g, 3.13mmol 함유)을 충전한다. 여기에 무수 EtOH 5ml에 슬러리화한 10% Pd/C 0.45g을 가한다. 반응 플라스크의 공기를 배출시키고 H₂ 풍선을 사용하여 H₂를 3회 충전한다. 반응 플라스크에 H₂ 1기압을 가하고 반응 혼합물을 밤새 교반시킨다. 이 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과하여 Pd/C를 제거한다. 휘발성 물질을 진공에서 제거한다. 잔사를 이소프로필 아세테이트 25ml로 혼합하고 진공에서 농축한다. 잔사를 EtOAc(10ml)로 희석하고 목적하는 생성물을 시딩(seeding)하고 가열 환류시키고 CH₃CN(2ml) 및 MTBE(35ml)을 가한다. 이 혼합물을 30분간 교반시킨다. 침전물을 여과하고 건조하여 목적하는 생성물을 정량 600mg을 수득한다.

300MHz ¹H NMR (d₆-DMSO) : δ 1.16 (m, 6H), 1.45 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.53 (t, 1H), 4.85 (t, 1H), 6.55 (bs, 1H), 7.75 (s, 1H)

MS = (M+H)⁺ = 416(CI)

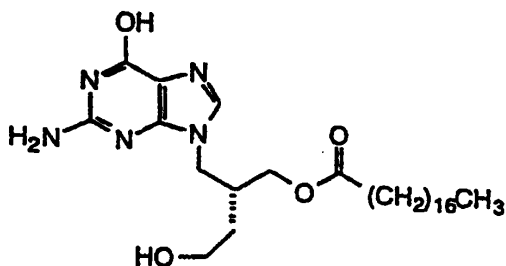


h)

의 제조

25ml 1구 환저 플라스크에 실시예 14 단계 g)의 생성물(0.650g, 2.0mmol), 피리딘(4ml), CH_2Cl_2 (2ml) 및 DMAP(10mg)을 충전한다. 이 혼합물을 -5°C 로 냉각시키고 CH_2Cl_2 (0.5ml) 중에 용해시킨 스테아로일 클로라이드(790mg, 2.6mmol)를 5분 동안 가한다. 수득된 혼합물을 -5°C 에서 16시간 동안 교반시킨다. 무수 EtOH(0.138g, 3.0mmol)을 가하고 이 혼합물을 추가적으로 1시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시킨다. 톨루엔(30ml)을 잔사에 가한 후 이 혼합물을 진공에서 농축시킨다. 다시, 톨루엔(30ml)을 가하고 이 혼합물을 진공에서 농축시킨다. 잔사에 1% KH_2PO_4 (25ml)를 가하고 이 혼합물을 CH_2Cl_2 (60ml)로 추출한다. 유기층을 분리하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 농축하여 정량 1.65g을 수득한다. 조생성물을 95/5 CH_2Cl_2 -EtOH로 용출시키면서 SiO_2 40g 상에서 크로마토그래피하여 목적하는 생성물 367mg을 수득한다.

300MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.98 (t, 3H); 1.26 (m, 30H); 1.65 (m, 3H); 2.32 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.60 (m, 2H); 4.08 (m, 2H); 4.60 (m, 1H); 6.0 (bs, 2H); 7.53 (s, 1H).



i)

의 제조

25ml 1구 환저 플라스크에 THF(1.7ml)에 용해시킨 실시예 14, 단계 h)의 생성물(0.234g, 0.394mmol)을 충전한다. 이 용액에 H_2O 중 트리플산(0.108g) 180mg을 가한다. 이 혼합물을 밤새 실온에서 교반시킨다. 반응 혼합물에 NaHCO_3 포화 용액(10ml), THF(5ml), CH_2Cl_2 (2ml) 및 NaBH_4 (0.10g)을 가한다. 이 혼합물을 30분간 교반시킨다. 이 반응 혼합물에 KH_2PO_4 (30ml) 5% 용액을 가한다. 이 혼합물을 CH_2Cl_2 2x 15ml로 추출한다. 유기층을 합하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 정량 207mg을 수득한다. 이 물질을 EtOAc(8ml) 및 CH_3CN (0.5ml)으로부터 재결정화하여 목적하는 생성물 173mg을 수득한다.

300MHz ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 0.82 (t, 3H); 1.19 (m, 30H); 1.41 (m, 4H); 2.19 (t, 2H); 2.32 (m, 1H); 3.40 (m, 2H); 3.9(m, 4H); 4.49 (m, 1H); 6.4 (bs, 2H); 7.61 (m, 1.5H); 9.55 (m, 0.5H).

실시예 15

(R)-9-[4-(N-t-부틸옥시카보닐-L-발릴옥시)-2-(스테아로일옥시메틸)부틸]구아닌의 또 다른 제조방법

(R)-9-[2-(스테아로일옥시메틸)-4-(t-부틸디페닐실릴옥시)부틸]구아닌(45g) 및 THF(950mg)를 2L 플라스크에서 배합한다. 이후 10분 동안 Boc-L-발린(3.2g, 0.25당량)을 가하고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF중 1M, 89.05ml)를 가한다. 투명한 반응 혼합물을 실온에서 2시간 50분 동안 교반시키면서 반응의 진행을 TLC(90/10 CH_2Cl_2 /MeOH)로 모니터링한다.

반응 혼합물에 THF(25ml) 중 Boc-L-발린(35.43g, 2.75당량), DCC(36.67g, 2.75당량) 및 디메틸아미노피리딘(1.1g, 0.15당량)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시킨다. DCU를 여과시켜 제거하고 CH_2Cl_2 로 세정한다. 여액을 농축하고 잔사를 CH_2Cl_2 2리터에 넣고 1/2 중탄산나트륨 포화 용액 2ℓ 및 염수 용액으로 세정한다. 건조 및 증발시켜, 조생성물 약 100g이 수득된다. 이 물질을 3% MeOH/ CH_2Cl_2 내지 5% MeOH/ CH_2Cl_2 을 사용하여 실리카 크로마토그래피(실리카 6000ml)로 정제하여 목적하는 생성물 38.22mg을 수득한다.

실시예 16

(R)-9-[2-(스테아로일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌의 또 다른 제조방법

a) (R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(t-부틸디페닐실릴옥시메틸)부틸]구아닌

H₂G(450.0g, 1.78mol) 및 N,N-디메틸포름아미드(6.4kg)을 부치(Bucchi) 증발기에 넣고, 혼합물을 가온하여 고체를 용해시킨다. 용액을 90℃ 미만에서 진공하에 농축 건조시킨다. 수득된 분말을 교반기, 부가 깔대기 및 온도 탐침을 갖는 22리터 플라스크에 넣는다. N,N-디메틸포름아미드(1.7kg)을 가하고 피리딘(3.53kg)을 가한다. 수득된 현탁액을 질소하에서 -10℃로 냉각시키고 t-부틸클로로디페닐실란(684g, 2.49mol)을 적가하면서 -5±5℃에서 교반시킨다. 수득된 혼합물을 반응이 완료될 때까지 -5±5℃에서 교반시킨다(TLC(10:1 메틸렌 클로라이드/메탄올) 및 HPLC(4.6x 250mm Zorbax RxC8(5미크론); 1분당 1.5ml로 60:40 아세토니트릴 -NH₄OAc 수용액(0.05M); 254nm에서 UV 검출)로 측정). 물(16kg)을 가하고 이 혼합물을 30분간 교반시켜 생성물을 침전시킨 후, 이 혼합물을 30분 동안 0℃로 냉각시킨다. 여과시켜 고체를 분리하고 생성물 케이크를 냉수로 세정하고 공기를 사용해 수분을 제거하여 회백색 고체로서 조생성물을 수득한다. 비정제된 고체를 피리딘(3kg)에 넣고 진공하에 60℃에서 1 또는 2시간 동안 농축시켜 수분을 제거한다. 건조된 고체 잔사를 60℃에서 1 또는 2시간 동안 메탄올(10kg)로 슬러리화시키고 고온일때 여과한다. 여액을 진공하에서 농축하고 고체 잔사를 30분 동안 이소프로필 아세테이트(7kg)로 환류시킨다. 이 혼합물을 20℃까지 냉각시키고 여과한다. 이 여과 케이크를 진공하에 50℃에서 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물(555g)을 수득한다.

b) (R)-9-[2-(스테아로일옥시메틸)-4-(t-부틸디페닐실릴옥시)부틸]구아닌

실시예 16, 단계 a)의 생성물(555g, 1.113mol)을 50리터 부치 증발기에 충전한다. 피리딘(2.7kg)을 적가하여 고체를 용해시키고 이 혼합물을 60℃에서 진공하에 증류하여 건조한다. 잔사를 신선한 피리딘(2.7kg)에 넣고 교반기, 부가 깔대기 및 온도 탐침이 장착된 22리터 플라스크에 넣는다. 이 용액을 질소하에서 -5℃로 냉각시킨다. 메틸렌 클로라이드(1.5kg) 중 스테아로일 클로라이드(440g, 1.45mol)의 용액을 가하여 온도를 0℃ 이하로 유지한다. 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘(15g, 0.12mol)을 가하고 이 혼합물을 전환이 완료될 때까지 2 내지 4시간 동안 -5 내지 0℃에서 교반시킨다(TLC(10:1 메틸렌 클로라이드/메탄올) 및 HPLC(4.6x 250mm Zorbax RxC8(5미크론); 1분당 1.5ml로 60:40 아세토니트릴 -NH₄OAc 수용액(0.05M); 254nm에서 UV 검출)로 측정). 반응 종결시, 아세토니트릴(8.7kg)을 가하고 이 혼합물을 15분 이상 교반시켜 생성물을 침전시킨다. 이 슬러리를 2시간 동안 0℃까지 냉각시키고 여과를 통해 고체를 분리하고 여과 케이크를 아세토니트릴(2kg)으로 세정한다. 목적하는 생성물을 백색 고체(775g)로서 수득한다.

c) (R)-9-[4-하이드록시-2-(스테아로일옥시메틸)부틸]구아닌

테트라하이드로푸란(10kg) 중 실시예 16, 단계 b)의 생성물의 용액(765g, 0.29mol)을 반응기에서 제조한다. 테트라하이드로푸란 중 테트라(n-부틸)암모늄 플루오라이드의 용액(1M 용액 1.7kg, 1.7mol)을 가하고 수득된 투명한 용액을 4시간 동안 20±5℃에서 교반한다. 물(32kg)을 가하고 수득된 슬러리를 1시간 동안 교반하고 30분 동안 0℃로 냉각한다. 침전물을 여과로 분리하고 여과 케이크를 연속적으로 물(10kg) 및 아세토니트릴(5kg)로 세정한다. 25℃에서 진공하에 건조시킨 후, 조생성물 702g이 수득된다. 조생성물을 환류하에 THF(4.2kg) 및 물(160g)중에 용해시킨 후, 40℃로 냉각시키고 메틸렌 클로라이드(14.5kg)을 처리한다. 이 혼합물을 1시간 동안 25±5℃로 냉각시키고, 1시간 동안 5±5℃까지 냉각시켜 완전히 침전시킨다. 담회백색의 분말을 여과를 통해 분리하고 40℃에서 진공하에 건조시켜 목적하는 생성물(416g)을 수득한다.

d) (R)-9-[4-(N-Cbz-L-발릴옥시)-2-(스테아로일옥시메틸)부틸]구아닌

무수 THF중 N-Cbz-L-발린(169g, 0.67mol)의 용액(750ml)를 기계적 교반기, 온도계 및 부가 깔대기를 가진 2리터 플라스크에서 제조한다. THF 중 디사이클로헥실카보디이미드(69.3g, 0.34mol)(250ml)을 5분 동안 가하고 수득된 슬러리를 2시간 동안 20±5℃에서 교반시킨다. 슬러리를 여과하고 필터 케이크를 THF(300ml)로 세정한다. 여액 및 세정액을 교반기 및 온도계가 장착된 가진 3리터 플라스크에 충전한다. 실시예 16, 단계 c)의 생성물(116g, 0.22mol)을 고체로서 가하고, THF(250ml)로 세정한다. 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘(2.73g, 0.022mol)을 가하고 백색 슬러리를 20±5℃에서 교반한다. 15분 이내에 고체를 모두 용해시키고 반응을 1시간 이내에 완료한다(HPLC로 측정: 4.6x 250mm Zorbax RxC8 칼럼; 1분당 1ml의 85:15 아세토니트릴-0.2% HClO₄ 수용액; 254nm에서 UV 검출; 출발 물질은 4.1분에 용출되며, 생성물은 5.9분에 용출된다). 반응물을 물(5ml)을 가하여 급냉시키고 이 용액을 진공하에서 농축하여 담황색 반고체를 수득한다. 이를 메탄올(1.5리터)중에 넣고 30분 동안 가열 환류한다. 이 용액을 25℃로 냉각시키고, 침전물을 여과를 통해 제거한다. 이 여액을 진공에서 농축하여 점성의 담황색 오일을 수득한다. 아세토니트릴(1리터)을 가하고 수득된 백색 현탁액을 90분 동안 20±5℃에서 교반시킨다. 조 고체 생성물을 여과를 통해 분리하고 아세토니트릴(2x 100ml)로 세정하고 밤새 공기로 건조하여 왁스상의 점착성 고체(122g)로서 목적하는 생성물을 수득한다. 이를 추가로 에틸 아세테이트(500ml)로부터 결정화시켜 정제하고 30℃에서 진공하에 건조시켜 백색의 왁스상 고체(104g)로서 목적하는 생성물을 수득한다.

e) (R)-9-[4-(L-발릴옥시)-2-(스테아로일옥시메틸)부틸]구아닌

가온한(40℃) 에탄올(2.3L) 중 실시예 16의 단계 d)의 생성물의 용액(77g)을 5% Pd/C(15.4g)과 함께 수소화 반응기에 넣는다. 이 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 40psi 수소하에서 교반하고 공기를 배출한 다음, 추가로 4 내지 10시간 동안 수소화한다. 여과시켜 촉매를 제거하고, 여과물을 진공하에 농축하여 백색 고체를 수득한다. 이를 25℃에서 1시간 동안 에탄올(385ml)로 교반시키고, 0℃로 냉각한 후 여과시킨다. 여과 케이크를 공기로 건조시키고, 진공하에 35℃에서 백색 분말(46g)로서 표제 화합물을 수득한다.

실시예 17

(R)-9-[2-(L-발릴옥시메틸)-4-(스테아로일옥시)부틸]구아닌

a) (R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(스테아로일옥시)부틸]구아닌

H₂G(506mg; 2.0mmol)을 무수 N,N-디메틸포름아미드(40ml) 중에 피리딘(400mg; 5.06mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(60mg; 0.49mmol)과 함께 용해시킨다. 스테아로일 클로라이드(1500mg; 4.95mmol)를 가하고 이 혼합물을 밤새 실온에서 보관한다. 용매의 대부분을 진공하에서 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트 70ml 및 물 70ml로 교반시키고, 고체를 여과 제거한 후 에틸 아세테이트로 세정하고 건조시켜 조생성물 680mg을 수득한다. 실리카 겔(클로로포름:메탄올 15:1)에서 칼럼 크로마토그래피하여 순수한 표제 화합물을 백색 고체로 수득한다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 0.86 (t, 3H); 1.25 (s, 28H); 1.51 (qui, 2H); 1.62 (m, 2H); 2.06 (m, 1H); 2.23 (t, 2H); 3.34 (d, 2H); 3.96 (ABX, 2H); 4.07 (dd, 2H); 6.30 (br s, 2H); 7.62 (s, 1H); 10.45 (s, 1H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ : 13.8 (C18); 22.0 (17); 24.4 (C3); 27.7 (C3'); 28.4-28.8 (C4-6, C15); 28.9 (C7-14); 31.2 (C16); 33.5 (C2); 38.0 (C2'); 44.0 (C1'); 60.6/61.8 (C4', C2''); 116.5 (구아닌C5); 137.7 (구아닌C7); 151.4 (구아닌C4); 153.5 (구아닌C2); 156.7 (구아닌C6); 172.7 (C=O).

b) (R)-9-[2-(N-Boc-L-발릴옥시메틸)-4-(스테아로일옥시)부틸]구아닌

디클로로메탄(20ml)중 N-Boc-L-발린(528mg; 2.1mmol) 및 N,N'-디사이클로헥실 카보디이미드(250mg; 1.21mmol)를 밤새 실온에서 교반시키고 디사이클로헥실우레아를 여과 제거하고 소량의 디클로로메탄으로 추출한 후 여과물을 진공하에서 작은 부피로 증발시킨다. (R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(스테아로일옥시)부틸]구아닌(340mg; 0.654mmol), 4-디메틸아미노피리딘(25mg; 0.205mmol) 및 무수 N,N'-디메틸포름아미드(15ml)를 가하고 이 혼합물을 N₂하에서 50℃에서 4시간 동안 교반시킨다. 용매를 진공하에서 소량이 되도록 증발 건조시킨다. 실리카 겔 및 이후에 산화알루미늄에서 칼럼 크로마토그래피(용리제로서 에틸 아세테이트:메탄올:물 15:2:1)하여 순수한 표제 화합물을 백색 고체로서 185g(39%)을 수득한다.

¹H NMR (CHCl₃) δ : 0.85-1.0(m, 9H) 18-CH₃, CH(CH₃)₂; 1.25 (s, 28H) 4-17-CH₂; 1.44 (s, 9H) t-Bu; 1.60 (qui, 2H) 3-CH₂; 1.74 (qua, 2H) 3'-CH₂; 2.14 (m, 1H) 2'-CH; 2.29 (t, 2H) 2-CH₂; 2.41 (m, 1H) CH(CH₃)₂; 4.1-4.3 (m, 6H) C1'-CH₂, C2''-CH₂, C4-CH₂; 5.4 (d, 1H) α CH; 6.6 (br s, 2H) 구아닌NH₂; 7.73 (s, 1H) 구아닌H8; 12.4 (br s).

^{13}C NMR (CHCl_3) δ : 13.9 (C18); 17.5/18.9 (2 발린 CH_3); 22.4 (C17); 24.7 (C3); 28.1 (C3'); 28.9-29.3 (C4-6, C15); 29.4 (C7-14); 30.7 (발린 β C); 31.7 (C16); 34.0 (C2); 35.9 (C2'); 43.9 (C1'); 58.7 (발린 α C); 61.4/63.6 (C4', C2''); 79.9 (CMe_3); 116.4 (구아닌C5); 137.9 (구아닌C7); 151.7 (구아닌C4); 153.7 (구아닌C2); 155.7 (CONH); 158.8 (구아닌C6); 172.1 (CHCOO); 173.5 (CH_2COO).

c) (R)-9-[2-(L-발릴옥시메틸)-4-(스테아로일옥시)부틸]구아닌

차가운 트리플루오로아세트산(2.0g)을 (R)-9-[2-(N-Boc-L-발릴옥시메틸)-4-(스테아로일옥시)부틸]구아닌(180mg; 0.25mmol)에 가하고 이 용액을 실온에서 1시간 동안 보관한 후 증발시켜 소량으로 만들고 백색 무정형 분말이 수득될 때까지 반복적으로 디옥산을 사용하여 동결 건조시킨다. 트리플루오로아세트산으로 수득되는 표제 화합물의 수율은 정량적이다.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.87 (t, 3H) 18- CH_3 , 0.98 (dd, 6H) $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 1.25 (s, 28H) 4-17- CH_2 ; 1.50 (qui, 2H) 3- CH_2 ; 1.68 (qua, 2H) 3'- CH_2 ; 2.19 (m, 1H) 2'-CH; 2.26 (t, 2H) 2- CH_2 ; 2.40 (m, 1H) $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 3.9-4.25 (m, 7H) C1'- CH_2 , C2''- CH_2 , C4- CH_2 , α CH; 6.5 (br s, 2H) 구아닌 NH_2 ; 7.79 (s, 1H) 구아닌H8; 8.37 (br s, 3H) NH_3^+ ; 10.73 (br s, 1H) 구아닌NH.

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 14.2 (C18); 17.9/18.3 (2 발린 CH_3); 22.3 (C17); 24.6 (C3); 27.7 (C3'); 28.7-29.1 (C4-6, C15); 29.2 (C7-14); 29.5 (발린 β C); 31.5 (C16); 33.7 (C2); 35.0 (C2'); 44.1 (C1'); 57.6 (발린 α C); 61.6/65.2 (C4', C2''); 116.1 (구아닌C5); 116.3 (qua, J 290Hz, CF_3); 137.9 (구아닌C7); 151.5 (구아닌C4); 154.0 (구아닌C2); 156.7 (구아닌C6); 158.3 (qua, J 15Hz, CF_3COO); 169.1 (CHCOO); 173.1 (CH_2COO).

실시예 18

(R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(스테아로일옥시)부틸]구아닌의 또 다른 제조방법

무수 DMF(200ml) 속에서 H_2G (7.60g, 30mmol)을 가온하여 용액을 제조한다. 이 용액을 여과하여 고체 불순물을 제거하고 20°C(H_2G 결정화됨)로 냉각하고 동일 온도에서 피리딘(9.0g, 114mmol), 4-디메틸아미노피리딘(0.46g, 3.75mmol) 및 이후 천천히 스테아로일 클로라이드(20.0g, 66mmol)를 가하면서 교반시킨다. 실온에서 밤새도록 교반시킨다. 용매 대부분을 진공하에 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 200ml 및 물 200ml로 교반시키고 고체를 여과 제거하고, 에틸 아세테이트 및 물로 세정한 후 건조시켜 조생성물을 수득한다. 재결정화 대신에, 조생성물을 에틸아세테이트:메탄올:물(15:2:1) 100ml과 함께 거의 비점까지 일시적으로 가온하고 이 현탁액을 천천히 30°C까지 냉각시킨 후 여과하여 용액 중 2'' 이성체 대부분이 남게 한다(2'' 이성체는 보다 저온에서 결정화된다). 추출 방법을 한 번 더 반복하고 진공에서 건조시켜 이성체를 거의 함유하지 않는 생성물 6.57g(42%)를 수득한다.

실시예 19

결정성 (R)-9-[2-(스테아로일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌의 제조

실시예 16, 단계 c)의 생성물(20.07g, 32.5mmol)을 가열에 의해 무수 에탄올(400ml)에 용해시키고 여과시켜 추가의 에탄올(117.5ml)로 희석시킨다. 이 용액에 물(HPLC 등급, 103.5ml)을 가하고 이 혼합물을 35 내지 40℃로 냉각시킨다. 혼합물을 냉각시킨 후, 물(HPLC 등급, 931.5ml)을 일정한 속도로 16시간 동안 효율적인 교반을 수행하면서 가한다. 모든 물이 첨가된 후, 실온에서 4시간 동안 계속해서 교반시킨다. 수득된 침전물을 여과지를 통해 여과시키고 실온에서 진공하에 건조시켜 백색, 자유 유동성 결정 분말로서 표제 화합물을 수득한다(19.43g, 97%, 융점 169 내지 170℃)

실시예 20

9-R-(4-하이드록시-2-(L-발릴옥시메틸)부틸)구아닌

a) DMF(30ml) 중 9-R-(4-(3급-부틸디페닐실릴옥시)-2-(하이드록시메틸)부틸)구아닌(695mg, 1.5mmole)에 N-Boc-L-발린(488mg, 2.25mmole), 4-디메틸아미노 피리딘(30mg, 0.25mmole) 및 DCC(556mg, 2.7mmole)을 가한다. 16시간 후, N-Boc-L-발린(224mg) 및 DCC(278mg)을 다시 가하고, 추가적인 5시간 동안 유지시킨다. 반응 혼합물을 셀 라이트를 통해 여과시키고 탄산수소나트륨 수용액에 붓고, 디클로로메탄으로 추출한다. 유기상을 증발시키고 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 N-보호된 모노아미노 아실 중간체 950mg을 수득한다.

b) 상기 중간체(529mg, 0.78mmole)를 THF(15ml)에 용해시킨다. 이 용액에 피리딘(70%/30%, 0.34ml) 중 불화수소를 가한다. 2일 뒤, 이 용액을 증발시키고 톨루엔과 함께 공증발시킨다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제로 보호된 모노아미노 아실 화합물 311mg을 수득한다.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.41 (s, 1H), 7.59 (1H), 6.26 (br s, 2H), 4.32 (t, 1H),

3.95 (m, 5H), 3.46 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 1.39

(s, 9H), 0.90 (d, 6H)

c) 단계 b)의 생성물(95mg, 0.21mmole)을 트리플루오로아세트산(4ml) 및 디클로로메탄(6ml)의 혼합물과 함께 1시간 동안 처리한다. 이 용액을 증발시키고 동결 건조시켜 비보호된 모노아미노아실 생성물 125mg을 수득한다.

^1H NMR (D $_2$ O): δ 8.88 (s, 1H), 4.32 (m, 4H), 3.96 (d, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.63

(m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.00 (m, 6H).

실시예 21

(R)-9-(2-하이드록시메틸-4-(이소로이실옥시)부틸)구아닌

a) DMF(250ml) 중 (R)-9-(2-하이드록시메틸-4-하이드록시부틸)구아닌(2.53g, 10mmole)의 용액에 N-Boc-L-이소로이신(2.77g, 12mmole), 4-디메틸아미노피리딘(61mg, 0.6mmole) 및 DCC(3.7g, 18mmole)을 가한다. 0℃에서 16시간 동안 반응시킨 후, N-Boc-L-이소로이신(1.3g) 및 DCC(1.8g)을 다시 가하고, 반응물을 실온에서 밤새 보관한다. 반응 혼합물을 셀 라이트를 통해 여과시키고 여액을 증발시키고 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 N-보호된 모노아미노 아실 중간체 1.25g을 수득한다.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.56 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.75 (t, 1H),

4.15-3.80 (m, 5H), 3.25 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.80-1.05 (m, 14H), 0.88 (m,

6H).

b) 단계 a)의 중간체(100mg, 0.21mmole)를 트리플루오로아세트산(3ml)으로 처리하여 0℃에서 30분간 보관한다. 이 용액을 증발시키고 동결 건조시켜 정량적 수율로 비보호된 모노아미노아실 생성물을 수득한다.

^1H NMR (DMSO- d_6 + D $_2$ O): δ 8.72 (s, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.90 (d, 1H), 3.42 (m,

2H), 2.09 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.15 (m, H), 0.77 (d, 3H),

0.71 (t, 3H).

실시예 22

(R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌

실시예 1, 단계 a)의 생성물을 실시예 1, 단계 c)와 동일한 방법으로 트리플루오로아세트산을 사용하여 탈보호시킨다.

^1H NMR (250MHz, DMSO- d_6): δ 1.04 (dd, 6H), 1.55-1.88 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.34 (t, 2H), 6.9 (br s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.5 (br s, 3H), 11.1 (br s, 1H).

실시예 23

(R)-9-[2-(L-발릴옥시메틸)-4-(발릴옥시)부틸]구아닌

a) (R)-9-[4-(N-Boc-L-발릴옥시)-2-(N-Boc-L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌

실시예 1, 단계 a)에서 기술된 기술을 적용하되, N-Boc-L-발린, DMAP 및 DCC 각각 2.7 당량, 0.28 당량 및 3.2 당량을 사용하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR (250MHz, CHCl_3) δ : 0.95 (m, 12H), 1.42 (br s, 18H), 1.8 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 4.0-4.4 (m, 8H), 6.5 (br s, 2H), 7.67 (s, 1H).

b) (R)-9-[4-(L-발릴옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸]구아닌

표제 화합물을 실시예 1, 단계 c)와 동일한 방법으로 탈보호시켜 실시예 20, 단계 a)의 중간체로부터 트리스-트리플루오로아세트산으로 수득한다.

^1H NMR (250MHz, D_2O) δ : 1.0 (m, 12H), 1.89 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 4.02 (dd, 2H), 4.38 (m, 6H), 4.89 (br s, ca. 10H), 8.98 (s, 1H).

실시예 24

(R)-9-[4-하이드록시-2-(스테아로일메틸)부틸]구아닌

표제 화합물을 실시예 7, 단계 a) 내지 c)에 따라서 제조한다.

^1H NMR (250MHz, DMSO- d_6): δ 10.52 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.50 (t, 1H), 3.93 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.23 (t, 2H), 1.48 (m, 4H), 1.22 (s, 28H), 0.89 (t, 3H).

실시예 25

(R)-9-[2-하이드록시메틸-4-(스테아로일옥시)부틸]구아닌

표제 화합물을 실시예 17, 단계 a)의 방법에 의해 제조한다.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.86 (t, 3H); 1.25 (s, 28H); 1.51 (qui, 2H); 1.62 (m, 2H); 2.06 (m, 1H); 2.23 (t, 2H); 3.34 (d, 2H); 3.96 (ABX, 2H); 4.07 (dd, 2H); 6.30 (br s, 2H); 7.62 (s, 1H); 10.45 (s, 1H).

실시예 26

(R)-9-[2-(스테아로일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌의 또 다른 제조방법

a) (R)-9-[4-(N-벤질옥시카보닐-L-발릴옥시)-2-(하이드록시메틸)-부틸]구아닌

무수 H_2G (252mg, 1mmol), 4-디메틸아미노피리딘(122mg, 1mmol) 및 N-Cbz-L-발린 p-니트로페닐 에스테르(408mg, 1.1mmol)를 무수 디메틸 포름아미드(16ml)에 용해시킨다. 23°C 에서 30시간 동안 교반시킨 후, 유기 용매를 제거하고 잔사를 조심스럽게 크로마토그래피(실리카, 2% 내지 7% 메탄올/메틸렌 클로라이드)하여 백색 고체로서 목적하는 생성물(151mg, 31%)을 수득한다.

b) (R)-9-[4-N-벤질옥시카보닐-L-발릴옥시)-2-(스테아로일옥시메틸)-부틸]구아닌

무수 메틸렌 클로라이드(2ml)중 스테아로일 클로라이드(39mg, 1.3mmol)의 용액을 -5°C , 질소하에서 단계 a)의 생성물(243mg, 1mmol) 및 무수 피리딘(5ml) 중 4-디메틸아미노피리딘(20mg)의 용액에 조심스럽게 적가한다. 이 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시킨다. 메탄올(5ml)을 가하고 반응물을 1시간 동안 교반시킨다. 용매를 제거하고, 잔사를 아세토니트릴을 사용하여 분쇄하여 크로마토그래피(실리카, 0 내지 5% 메탄올/메틸렌 클로라이드)하여 목적하는 생성물(542mg, 72%)을 수득한다.

c) (R)-9-[2-(스테아로일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌

단계 b)의 생성물(490mg, 1mmol)을 메탄올(30ml)에 용해시키고 5% Pd/C(100mg)을 가한다. 반응 용기 위에 수소가 채워진 풍선을 놓는다. 23°C 에서 6시간 후, TLC는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타낸다. 반응 혼합물을 0.45 미크론 나일론 막을 통해 여과시켜 촉매를 제거하고 용매를 제거하여 실시예 16과 동일한(광학 및 분석 데이터를 갖는) 백색 고체(350mg, 99%)로서 목적하는 생성물을 수득한다.

실시예 27

(R)-9-(4-하이드록시-2-(L-발릴옥시메틸)부틸)구아닌의 또 다른 제조방법

실시예 23, 단계 b)로부터의 (R)-9-(4-(L-발릴옥시)-2-(L-발릴옥시메틸)부틸)구아닌(100mg, 0.126mmole)을 실온에서 0.1N NaOH 수용액(6.3ml, 0.63mmole)에 용해시킨다. 반응 중간에, 분취액을 취해 0.5N 트리플루오로아세트산으로 중화시킨다. 이 분취액을 증발시키고 HPLC로 분석하여 반응의 진행 상태를 확인한다. 4시간 후, 0.5N 트리플루오로아세트산(1.26ml, 0.63mmol)을 용액에 가하고 반응 혼합물을 증발시킨다. HPLC로 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다 (YMC, 50x 4.6mm, 0.1% TFA + 아세토니트릴 중 0.1% TFA 0 내지 50%의 농도구배, 20분, 254nm에서 UV 검출, 수율: 13.6%).

^1H -NMR (D_2O): δ 8.81 (s, 1H), 4.36 (m, 4H), 4.01 (d, 1H), 3.74 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.03 (dd, 6H).

실시예 28

(R)-9-(2-하이드록시메틸)-4-(발릴옥시)부틸]구아닌의 또 다른 제조방법

실시예 27로부터의 반응 용액의 HPLC 분리로 표제 화합물을 수율 29.2%로 수득한다.

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.38 (s, 3H), 8.26 (s, 1H), 6.83 (br s, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.8-1.430 (m, 2H), 0.95 (dd, 6H).

실시예 29

(R)-9-[2-(스테아로일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)]부틸구아닌의 입염산업

실시예 16, 단계 d)의 생성물(360mg, 0.497mmol)을 메탄올(10ml)과 에틸 아세테이트(10ml)의 혼합물에 용해시킨다. 이 용액에 10% Pd/C(100mg) 및 1N HCl(520ul)를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 1기압 H₂에서 2시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 여과하고 용매를 증발시켜 결정성 고체로서 목적하는 산물(300mg)을 수득한다.

제형 실시예 A

정제

하기 성분들을 0.15mm 채로 스크리닝하고 건식 혼합한다:

10g (R)-9-[2-(스테아로일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)]부틸]구아닌

40g 락토오스

49g 결정성 셀룰로오스

1g 마그네슘 스테아레이트

타정기를 사용하여 이 혼합물을 활성 성분 250mg을 함유하는 정제로 압착시킨다.

제형 실시예 B

장용 제피정제

제형 실시예 A의 정제를

120g 에틸 셀룰로오스,

30g 프로필렌 글리콜,

10g 솔비탄 모노올레이트 및

1000ml가 되도록 하는 양의 증류수를 포함하는 용액을 사용하여 정제 코팅기로 스프레이 코팅시킨다.

제형 실시예 C

제어 방출 제형

50g (R)-9-[2-(스테아로일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)]부틸]구아닌,

12g 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(메토셀 케이15, Methocel K15) 및

4.5g 락토오스를 건식 혼합하고 포비돈(povidone)의 수성 페이스트와 함께 과립화한다. 마그네슘 스테아레이트(0.5g)를 가하고 이 혼합물을 타정기에서 활성 성분 500mg을 함유하는 직경 13mm의 정제로 압축한다.

제형 실시예 D

연질 캡셀제

250g(R)-9-[2-(스테아로일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)]부틸]구아닌

100g 레시틴

100g 아라키스 오일(arachis oil)

본 발명의 화합물은 레시틴 및 아라키스 오일에 분산되며 연질 젤라틴 캡셀속에 충전된다.

생물학적 실시예 1

랫트에서의 생체이용률 시험

본 발명의 화합물의 생체이용률을 랫트 모델에서 모화합물 H2G 및 기타 H2G 유도체와 비교한다. 본 발명의 화합물 및 비교 화합물을 개별적으로 칭량한 3마리씩으로 구성되는 다수의 동물 그룹에 경구를 통해(카테테르를 사용하여 위장으로) 투여하여, 시험 화합물 성분의 용해도에 따라 물에 용해시킨 프로드럭(실시예 4, 5, 비교 실시예 1 내지 3, 5 및 8), 낙화생 유에 용해시킨 프로드럭(비교 실시예 4, 9 및 10) 또는 프로필렌 글리콜에 용해시킨 프로드럭(실시예 1 내지 3, 6 내지 12, 17, 비교 실시예 6 및 7) 0.1mmol/kg을 공급한다. 동물들은 투여 전 5시간부터 투여 후 약 17시간까지 단식시키고 대사 정지 상태를 유지시킨다. 투여 후 24시간 동안 뇨를 수집하고 분석할 때까지 동결시켜 둔다. 문헌[참조: Stahle & Oberg, Antimicrob Agents Chemother, 36 No 2, 339-342(1992)]의 HPLC/UV 분석을 해동시 샘플을 증류수로 1:100으로 희석하고 아미콘 필터를 통해 3000rpm에서 10분간 원심 분리하면서 여과하도록 변형시켜 H2G를 분석한다. 2개의 30 μ l 샘플을 HPLC 칼럼으로 크로마토그래피한다(Zorbax SB-C18; 75x4.6mm; 3.5 μ m; 이동상 0.05M NH₂PO₄, 3 내지 4% 메탄올, pH 3.3-3.5; 0.5ml/분; 254nm, MeOH 4% 및 pH 3.33에서 H2G의 체류 시간(retention time), ~12.5분). 생체이용률은 각각의 동물로부터 측정된 H2G 회수량을 3마리 이상의 동물에 대해 평균내어 계산하고 링거 완충액 비히클 중 0.1 mmol/kg H2G를 경정맥에 정맥 주사를 한 4 마리의 개별적으로 칭량하고 상기와 같이 분석한 랫트로 구성되는 그룹으로부터 평균한 24시간의 뇨 H2G 회수량의 퍼센트로서 표현한다.

비교 실시예 1(H2G)은 실시예 1 내지 실시예 12의 제조에서 사용된 것과 동일한 배치로부터 나온다. 비교 실시예 2(모노 발린-H2G) 및 비교 실시예 3(디발린-H2G)의 제조는 실시예 21 및 실시예 23에서와 같다. 비교 실시예 4(디스테아로일 H2G)는 실시예 1의 단계 2의 비교할만한 에스테르화 조건에서 탈보호된 H2G의 디-에스테르화에 의해 제조된다. 비교 실시예 5 및 비교 실시예 8(발린/아세트산 H2G)은 관련된 모노발린 H2G와 함께 아세트산 무수물을 사용하여 실시예 4와 유사하게 제조한다. 비교 실시예 6(알라닌/스테아로일 H2G)은 단계 4의 N-t-Boc-L-알라닌을 사용하여 실시예 6과 유사하게 제조한다. 비교 실시예 7(글리신/데카노일)은 N-t-Boc-L-글리신을 사용하여 제조된 단계 1의 중간체를 사용하여 실시예 5와 유사한 방법으로 제조한다. 비교 실시예 9 및 비교 실시예 10의 제조는 각각 실시예 24 및 실시예 25에서와 같다. 결과는 다음 표 2에 나타낸다:

표 2.

화합물	R ₁	R ₂	생체이용률
비교 실시예 1	수소	수소	8%
비교 실시예 2	발릴	수소	29%
비교 실시예 3	발릴	발릴	36%
실시예 1	발릴	스테아로일	56%
비교 실시예 4	스테아로일	스테아로일	1%
실시예 2	발릴	미리스토일	57%
실시예 3	발릴	올레오일	51%
실시예 4	발릴	부티릴	45%
비교 실시예 5	발릴	아세틸	11%
실시예 5	발릴	데카노일	48%
실시예 6	발릴	도코사노일	48%
실시예 7	이소로이실	스테아로일	53%
실시예 8	이소로이실	데카노일	57%
실시예 9	이소로이실	미리스토일	49%
실시예 10	발릴	4-아세틸부티릴	52%
실시예 11	발릴	도데카노일	46%
실시예 12	발릴	팔미토일	58%
실시예 17	스테아로일	발릴	52%
비교 실시예 6	알라닐	스테아로일	23%
비교 실시예 7	글리실	데카노일	25%
비교 실시예 8	아세틸	발릴	7%
비교 실시예 9	수소	스테아로일	12%
비교 실시예 10	스테아로일	수소	7%

비교 실시예와의 본 발명의 화합물의 생체이용률 비교는 R_1/R_2 에서의 아미노산과 R_1/R_2 에서의 지방산의 특이적인 조합이 상응하는 디아미노산 에스테르 또는 디지방산 에스테르보다 생체이용률을 현저하게 더 증대시킴을 나타낸다. 예를 들면, 이러한 모델에서, 실시예 1의 화합물은 비교 실시예 3의 상응하는 디발린 에스테르보다 55% 더 우수한 생체이용률을 나타낸다. 실시예 4의 화합물은 상응하는 디발린 에스테르보다 25% 더 우수한 생체이용률을 나타낸다.

예를 들면, 비교 실시예 5, 비교 실시예 6 및 비교 실시예 7로부터, 특정의 아미노산과 본 발명의 특정의 지방산을 배합시키는 것만으로도 약리학 파라미터가 예기치 못한 급격한 증가를 초래한다는 것이 명백해진다.

생물학적 실시예 2

랫트 혈장 농도

혈장 농도 분석은 스프라그 돌리 유래의 수컷 랫트에 대해 수행된다. 투여하기 전날 밤 동안 단식시키지만 물은 자유롭게 먹을 수 있게 한다. 평가될 각각의 화합물을 10mg H₂G/ml에 상응하는 농도의 프로필렌 글리콜 중 용액/현탁액으로서 제조하고 실온에서 8시간 동안 교반시킨다. 랫트 그룹(각 그룹 당 4마리 이상)에 화합물을 각각 10mg/kg(1ml/kg)의 경구 용량으로 공급한다; 위관영양법에 의해 투여한다. 투여 후 선택된 시간(투여 후 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 9, 12, 25 및 24 시간)마다, 각각의 동물의 꼬리 정맥으로부터 헤파린 처리한 혈액 샘플(0.4ml/샘플)을 수득한다. 혈액 샘플은 즉시 방울에서 냉각시킨다. 수집한지 2시간 이내에, 혈장을 원심분리를 통해 적혈구로부터 분리시키고 분석할 때까지 냉동시킨다. 목적하는 성분은 아세트니트릴 침전을 통해 단백질을로부터 분리시킨다. 동결 건조 및 복원 후, 혈장 농도는 형광 검출과 함께 역상 HPLC에 의해 결정된다. H₂G 및 기타 시험 화합물의 경구적 섭취는 다른 랫트 그룹에 투여된 H₂G의 정맥 용량 10mg/kg으로부터 수득된 곡선 아래의 H₂G 면적을 경구 용량으로부터 유도된 곡선 아래의 H₂G 영역과 비교함으로써 결정된다. 결과는 표 1B에 나타낸다.

생물학적 실시예 3

위충이에서의 생체이용률

실시예 1 및 비교 실시예 3(생물학적 실시예 1 참조)의 화합물을 시노물구스 위충이들에게 위관영양법에 의해 경구 투여한다. 용액들은 프로필렌 글리콜 6.0ml에 용해된 실시예 1 화합물 150mg(25mg/kg 또는 0.0295mmol/kg에 상응함) 및 물 7.0ml에 용해된 비교 실시예 3 화합물 164mg(23.4mg/kg 또는 0.0295mmol/kg에 상응함)으로 구성된다.

혈액 샘플을 30분, 1, 2, 3, 4, 6, 10 및 24시간 후에 채취한다. 2500rpm에서 원심분리시켜 혈장을 분리하고 샘플을 54°C에서 20분간 불활성화시킨 후 분석할 때까지 냉동시킨다. 혈장 H₂G 수치는 상기 실시예 30의 HPLC/UV 분석에 의해 모니터링한다.

도 1은 혈장 H₂G 회수를 시간의 함수로서 나타낸다. 1종의 동물에 대한 시험으로부터 통계학적으로 유의한 결론을 내리는 것이 불가능하기는 하지만, 본 발명의 화합물을 투여한 동물은 H₂G의 다른 프로드럭을 투여한 동물보다 더 빠르게 더 많이 H₂G에 노출되는 것으로 보인다.

생물학적 실시예 4

항바이러스 활성

단순 포진 바이러스-1(HSV-1) 감염된 마우스가 생체내 항바이러스제 효능을 측정하는 동물 모델로 사용된다. LD₅₀의 1000배의 HSV-1을 복막내 접종한 마우스에 접종 5시간 후부터 연속되는 5일 동안 현재 시판중인 항포진제 어사이클로버(평균수 비히클 중 2% 프로필렌 글리콜 중 21 및 83mg/kg, 매일 3회 경구 투여) 또는 실시예 29의 화합물(평균수 비히클 중 2% 프로필렌 글리콜 중 21 및 83mg/kg, 매일 3회 경구 투여)을 투여한다. 매일 동물들의 치사율을 평가한다. 결과는 생존율을 시간에 대해 도시한 도 2에 나타낸다. 도 2에서, 본 발명의 화합물은 EX.29로 나타내고 어사이클로버는 ACV로 나타낸다. HSV-1 감염으로부터 살아남은 마우스의 생존율은 일정 용량의 본 발명의 화합물 투여 후 동일한 용량의 어사이클로버를 투여한 경우에 비해 유의적으로 보다 더 높다.

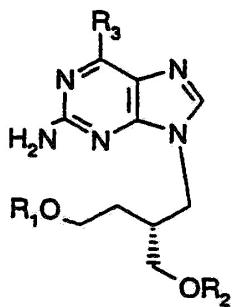
상기한 설명들은 단순히 본 발명을 예시하는 것이며 본 발명을 본원 명세서의 설명에 제한하고자 하는 것은 아니다. 당해 기술분야의 숙련자에게 명백한 변형이나 변경은 첨부된 청구의 범위에 정의된 본 발명의 정신 및 성질에 포함된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

a) R_1 은 $-C(O)CH(CH(CH_3)_2)NH_2$ 또는 $-C(O)CH(CH(CH_3)CH_2CH_3)NH_2$ 이고, R_2 는 하이드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알카노일, 아미노, 할로, 시아노, 아지도, 옥소, 머캅토 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 동일하거나 상이한 치환체로 치환될 수 있는 포화 또는 일불포화 $-C(O)C_3-C_{21}$ 알킬이거나,

b) R_1 은 하이드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알카노일, 아미노, 할로, 시아노, 아지도, 옥소, 머캅토 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 동일하거나 상이한 치환체로 치환될 수 있는 포화 또는 일불포화 $-C(O)C_3-C_{21}$ 알킬이고, R_2 는 $-C(O)CH(CH(CH_3)_2)NH_2$ 또는 $-C(O)CH(CH(CH_3)CH_2CH_3)NH_2$ 이고,

R_3 은 OH 또는 H이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R_1 이 $-C(O)CH(CH(CH_3)_2)NH_2$ 또는 $-C(O)CH(CH(CH_3)CH_2CH_3)NH_2$ 이고 R_2 가 하이드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알카노일, 아미노, 할로, 시아노, 아지도, 옥소, 머캅토 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 동일하거나 상이한 치환체로 치환될 수 있는 포화 또는 일불포화 $-C(O)C_3-C_{21}$ 알킬인 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, R_1 또는 R_2 가 포화 또는 n-9 일불포화 $-C(O)C_9-C_{17}$ 알킬인 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서, R_3 이 하이드록시인 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서,

(R)-9-[2-(스테아로일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-(미리스토일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-(올레오일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-(부티릴옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-(데카노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-(도코사노일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(스테아로일옥시메틸)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-(데카노일옥시메틸)-4-(L-이소로이실옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[4-(L-이소로이실옥시)-2-(미리스토일옥시메틸)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-(4-아세틸부틸옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-도데카노일옥시메틸-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,

(R)-9-[2-팔미토일옥시메틸-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌,

(R)-2-아미노-9-(2-스테아로일옥시메틸-4-(L-발릴옥시)부틸)푸린 및

(R)-9-[2-(L-발릴옥시메틸)-4-(스테아로일옥시)부틸]구아닌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 6.

(R)-9-[2-(스테아로일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌

청구항 7.

(R)-9-[2-(스테아로일옥시메틸)-4-(L-발릴옥시)부틸]구아닌 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 8.

제1항에 따르는 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는, 바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 9.

제5항에 따르는 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는, 바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 10.

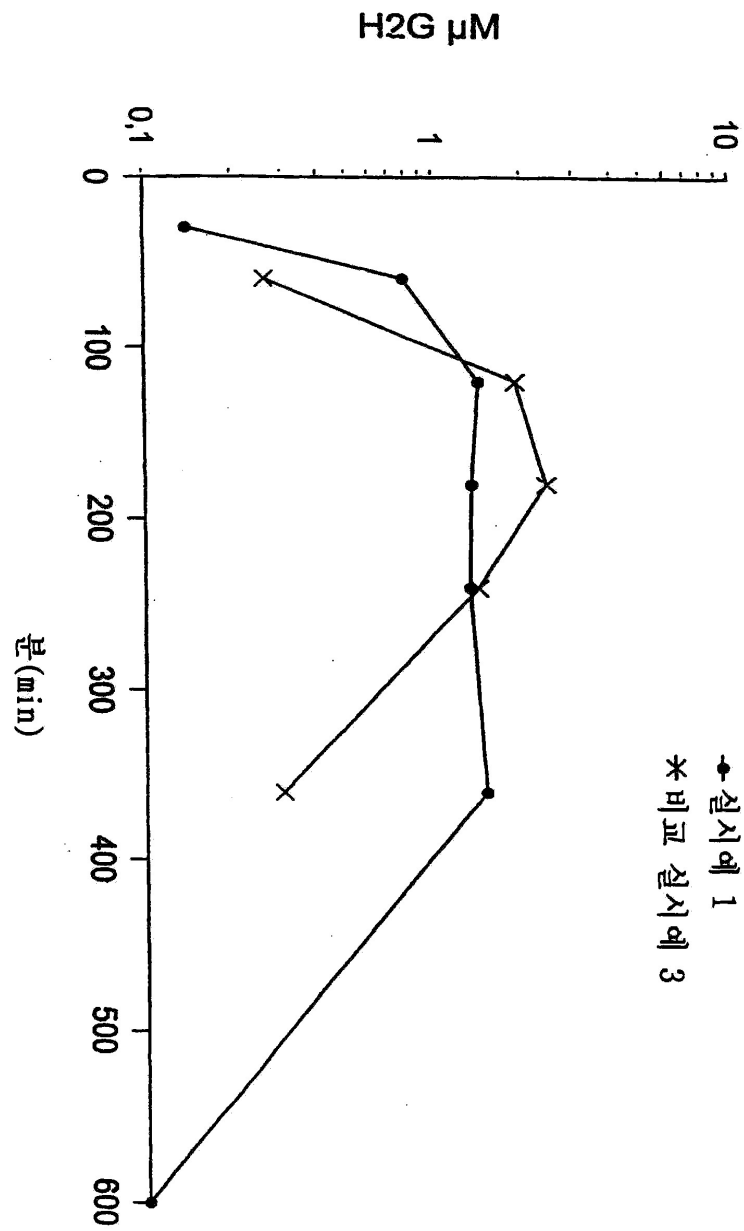
제6항에 따르는 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는, 바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 11.

제8항에 있어서, 바리셀라 조스터 바이러스, 단순 포진 바이러스 1 및 2형, 엡스타인-바르 바이러스 또는 포진 6형(HHV-6) 및 8형(HHV-8)을 포함하는 포진 감염을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물.

도면

도면1



도면2

