(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 473/00

(45) 공고일자 2005년11월17일
(11) 등록번호 10-0529272
(24) 등록일자 2005년11월10일

(21) 출원번호 10-2000-7001476
(22) 출원일자 2000년02월14일
번역문 제출일자 2000년02월14일
(86) 국제출원번호 PCT/SE1998/001467
국제출원일자 1998년08월14일
(65) 공개번호 10-2001-0022873
(43) 공개일자 2001년03월26일
(87) 국제공개번호 WO 1999/09031
국제공개일자 1999년02월25일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탐, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터어키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 크로아티아, 인도네시아, 가나, 감비아, 짐바브웨, 세르비아 앤 몬테네그로, 시에라리온,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탐, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

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

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장
9702957-3 1997년08월15일 스웨덴(SE)
9704147-9 1997년11월12일 스웨덴(SE)
9800452-6 1998년02월13일 스웨덴(SE)

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

(72) 발명자
초우,익시아오-익시온크
스웨덴에스-14141후딘게칼케르스베겐12

요한손,닐스-구나르
스웨덴에스-15023엔회르나베베르스티겐19

베링,호르스트
스웨덴에스-12761스케르홀멘템펠리다레베겐3

(74) 대리인 주성민
김영

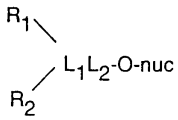
심사관 : 김경미

(54) 레트로바이러스 역전사효소 및 B형 간염바이러스(HBV)의 DNA 중합효소의 억제제를 포함한항바이러스제와 같은 뉴클레오시드 유사체

요약

하기 화학식 I의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염은 유리한 약리학적 특성을 갖고 있으며 항바이러스 활성을 갖고 있다:

<화학식 I>



상기 식에서,

nuc는 고리형 또는 비고리형 사카라이드 부분상의 하나의 히드록시기를 통해 결합된 뉴클레오시드 유사체의 잔기이고;

R_1은 히드록시, 아미노 또는 카르복시(임의로 이러한 기들상에서 에스테르화/아미드 결합됨)이거나, 임의로 치환된 C_4~C_{22} 포화 또는 불포화 지방산 또는 알콜, 또는 지방족 L-아미노산이고;

R_2는 지방족 L-아미노산의 잔기이고;

L_1은 삼관능성 링커 기이고;

L_2는 부재하거나 또는 이관능성 링커 기이다.

명세서

기술분야

본 발명은 레트로바이러스 역전사효소 및 B형 간염 바이러스 (HBV)의 DNA 중합효소의 억제제를 포함한 항바이러스제와 같은 뉴클레오시드 유사체의 분야에 관한 것이다. 본 발명은 유리한 제약학적 파라미터를 가진 신규의 화합물, 그의 제조 방법, 그러한 화합물을 포함하는 제약학적 조성물, 및 HBV 및 HIV를 포함한 바이러스성 및 종양성 질병의 억제를 위한 그의 사용 방법을 제공한다.

배경기술

국제 특허 출원 제 WO88/00050호에는, 화합물 2',3'-디데옥시,3'-플루오로구아노신(FLG) 및 3'-플루오로티미딘(FLT)을 포함한 3'-플루오르화 뉴클레오시드 계열의 항레트로바이러스 및 항-HBV 활성이 기재되어 있다. 후자의 화합물은 항-HIV제로서 임상적으로 평가되었고, 그의 항바이러스 활성 및 약물속도가 양호하긴 하지만, 예상치 못한 독성을 나타내었

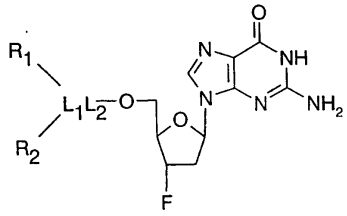
다 (Flexner 등, J Inf Dis 170(6) 1394-403 (1994)). 전자의 화합물 FLG는 시험관내에서는 매우 활성이 높으나, 본 발명자들은 상기 화합물의 생체이용효율이 너무 낮아서 (약 4%), 화합물의 생체내 이용성은 복강내 또는 피하 투여된 동물 모델로만 한정됨을 밝혀내었다.

미국 특허 제4,963,662호는 3'-플루오르화 뉴클레오시드 계열 및 상응하는 트리포스페이트를 포괄적으로 개시하고 있으며, FLT의 5'-O-팔미토일 유도체의 제조를 구체적으로 기재하고 있으나, 생체이용률에서의 개선에 대해서는 보고되어 있지 않다. 국제 특허 출원 WO93 13778호는 염기의 6-위치에서 특히 n-프로폭시, 시클로부톡시, 시클로프로파닐아미노, 피페리디노 또는 피롤리디노로 수식된 FLG유도체를 기재하고 있다. 국제 특허 출원 제93 14103호는 구아닌 6-위치에서의 산소가 아미노, 에테르, 할로 또는 술포네이트로 치환된 FLG 유도체를 기재하고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 한가지 측면에 따르면, 하기 화학식 I의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염이 제공된다:

화학식 I



상기 식에서,

R_1은 히드록시, 아미노 또는 카르복시(임의로 이러한 기들상에서 에스테르화/아미드 결합됨)이거나, 임의로 치환된 C_4~C_{22} 포화 또는 불포화 지방산 또는 알콜, 또는 지방족 L-아미노산이고;

R_2는 지방족 L-아미노산의 잔기이고;

L_1은 삼관능성 링커 기이고;

L_2는 부재하거나 또는 이관능성 링커 기이다.

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 및 염과 제약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 함유하는 제약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 또 다른 측면은, 예를 들어 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 유효량을 레트로바이러스 또는 HBV에 걸린 개체에게 투여함으로써, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 레트로바이러스 또는 HBV와 접촉시키는 것을 포함하는, HBV 및 HIV와 같은 레트로바이러스의 억제 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 치료요법, 예를 들어 레트로바이러스 또는 HBV 감염의 치료용 약제의 제조에 있어서 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 용도까지 이르른다.

HIV와 같은 레트로바이러스 또는 HBV에 의해 유발된 상태를 치료함에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 염은 50 내지 1500 mg의 양을 1일 1회, 2회 또는 3회로 투여하는 것이 바람직하고, 특히 100 내지 700 mg의 양을 매일 2회 또는 3회 투여하는 것이 바람직하다. 활성 대사물질의 혈청내 수준이 0.01 내지 100 ㎍/ml, 특히 0.1 내지 5 ㎍/ml가 되도록 하는 것이 바람직하다.

R_1이 지방산 잔기일 경우, 총 탄소수가 짝수인 잔기, 유리하게는 데카노일 (C_{10}), 라우릴(C_{12}), 미리스토일(C_{14}), 팔미토일(C_{16}), 스테아로일(C_{18}), 에이코사노일 (C_{20}) 또는 베헤노일(C_{22})이 바람직하다. 지방산은 총 10 내지 22 개, 더욱 바람직하게는 16 내지 20개의 탄소 원자, 특히 18개의 탄소 원자를 갖는 것이 바람직하다. 지방산은 불포화되고, 1 내지 3개의 이중 결합, 특히 1 개의 이중결합을 가질 수 있다. 불포화 지방산은 바람직하게는 n-3 또는 n-6 계열에 속한다. 통상적인 불포화 R_1기는 단일불포화산, 예컨대 미리스톨레인산, 미리스텔라이딘산, 팔미톨레인산, 팔미텔라이딘산, n6-옥타데센

산, 올레인산, 엘라이딘산, 갠도산, 에루카산, 브라시딘산, 또는 다중 불포화 지방산, 예컨대 리놀레산, γ-리놀렌산, 아라키돈산 및 α-리놀렌산으로부터 유래된 기를 포함한다. 그러나, 이들 화합물들은 뛰어난 안정성 및 저장 수명을 갖고 있으므로 지방산으로서의 R_1은 포화된 것이 바람직하다.

지방 알콜 잔기로서의 R_1은 바람직하게는 상기 기재된 지방산의 하나에 상응한다. 또는, 지방 알콜은 메탄올, 에탄올 또는 프로판올과 같은 단쇄 알콜의 잔기를 포함할 수도 있다.

포화 또는 불포화 지방산 또는 알콜로서의 R_1은 히드록시, 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, 메르캅토 및 니트로 등으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 5개 이하의 유사하거나 상이한 치환기로 임의로 치환될 수도 있다.

R_2 에 대해, 그리고 R_1에 존재할 수도 있는 적절한 지방족 아미노산은 L-알라닌, L-류신, L-이소류신 및 가장 바람직하게는 L-발린을 포함한다. 용이한 합성을 위하여, R_2 및 R_1의 모두가 지방족 아미노산의 잔기, 바람직하게는 동일한 잔기인 것이 바람직하다.

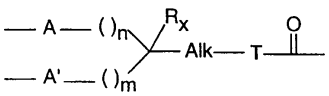
본 명세서에서, 첫번째 링커 기 L_1의 "삼관능성"이란 표현은, 링커가 각각의 히드록시, 아민 또는 카르복시기에서 유래된 2개 이상의 관능기를 포함하여 적어도 3개의 관능기를 갖는 것을 의미하며, 아민 및 히드록시 관능기(들)은 R_1 및 R_2의 카르복시 관능기와의 에스테르화/아미드 결합을 위해 이용될 수 있고, 반면 링커상의 카르복시 관능기(들)은 R_2 또는 경우에 따라 R_1의 유리 α-아민 관능기와의 아미드 결합을 위해 이용될 수 있거나, 또는 지방 알콜로서의 R_1과의 에스테르화를 위해 이용될 수 있다. R_1 자체가 히드록시, 아민 또는 카르복시기를 나타내는 경우, 이 세 가지 중에서 현재 히드록시기가 바람직하며, 삼관능성 링커상의 상기 관능기중의 하나는 단지 이러한 히드록시, 아민 또는 카르복시기를 포함한다.

삼관능성 링커는 2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신과 같은 모 뉴클레오시드의 5'-위치에서, 하기 더욱 상세히 나타낸 바와 같은 임의의 두번째 링커 기 L_2 또는 히드록시 기와의 결합을 위한 세번째 관능기를 추가로 포함한다. 적절한 세번째 관능기는 임의의 링커 기 L_2가 존재할 경우 이러한 링커기 L_2 상의 상호작용성 관능기의 특성에 의존하게 되며, 아미노, 히드록시, 카르보닐, 술포닐, 포스포릴, 포스포닐, 카르바모일 등을 포함할 수도 있다. L_2가 부재할 경우, 첫번째 링커 L_1상의 세번째 관능기는 전형적으로 뉴클레오시드 유사체의 5'-O 기와 에스테르화될 수 있는 카르복실 관능기를 포함한다.

바람직하게는, R_1 및 R_2와 상호작용하는 삼관능성 링커상의 관능기는 히드록실 관능기이고, 결합은 R_1 지방산이 존재한다면 R_1 지방산 및 R_2의 카르복실 관능기와의 에스테르 결합이다. 추가의 바람직한 실시양태는, R_1으로서의 유리 히드록시기 및 R_2의 카르복시 관능기에 에스테르화되는 링커상의 히드록실 관능기를 포함한다. 대안적인 실시양태는 R_1으로서의 (임의로 보호된)카르복시기 및 R_2상의 카르복시 관능기에 에스테르화되는 링커상의 히드록시 관능기를 포함한다.

특히 뉴클레오시드에 직접적으로 에스테르화하기 위해 유용한 삼관능성 L_1 기는 화학식 IIa 또는 IIb의 링커를 포함한다:

화학식 IIa



상기 식에서, A 및 A'는 링커상의 히드록시와 R_1 또는 R_2상의 카르복시 간의 각각의 에스테르 결합, 또는 링커상의 카르복시와 지방 알콜로서의 R_1상의 히드록시 간의 에스테르 결합, 또는 링커상의 아민과 R_1 또는 R_2상의 카르복시 간의 아미드 결합, 또는 링커상의 카르복시와 R_1 또는 R_2상의 아민 간의 아미드 결합을 나타내거나, 또는 R_1 자체가 유리 히드록시, 아미노 또는 카르복시기인 경우에 A 및 A' 중의 하나는 상기 정의된 바와 같고 다른 하나는 히드록시, 아미노 또는 카르복시이다.

R_x는 H 또는 C_1~C_3 알킬이고,

T는 결합, -O- 또는 -NH-이고;

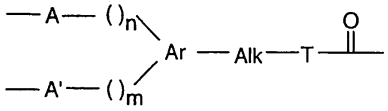
Alk는 부재하거나, 또는 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된 C_1~C_4 알킬 또는 C_2~C_4 알케닐이고;

m 및 n은 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

본 발명의 이러한 측면의 바람직한 실시양태에 있어서, R_1 또는 R_2기는 화학식 IIa의 제일왼쪽의 관능성 히드록시기 (즉, A 및 A')의 각각의 하나에 각각 에스테르화되는 반면, 오른쪽의 카르보닐 잔기는 임의로 두번째 링커 기 L_2를 통해 뉴클레오시드의 5'-O-기에 에스테르화된다.

또는, L_1기는 하기 화학식 IIb의 링커를 포함할 수도 있다:

화학식 IIb



상기 식에서, Ar은 5 또는 6개의 고리 원자를 가진 포화 또는 불포화의, 바람직하게는 단일고리형 탄소고리 또는 헤테로고리이며;

A, A', T, Alk, m 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

화학식 IIb에서, Ar은 바람직하게는 피리딘 또는 특히 페닐, 예컨대 R_1 및 R_2기를 포함한 팔이 링커의 나머지 부분에 대해 각각 파라 및 오르토, 메타 및 오르토, 모두 오르토, 또는 바람직하게는 파라 및 메타, 모두 파라 또는 모두 메타 위치인 방향족 부분과 같은 방향족 기이다.

화학식 IIa 및 IIb에서, m, n 및 Alk의 하기 조합이 바람직하다:

m n Alk

1 0 메틸렌

1 0 에틸렌

1 1 부재

1 1 메틸렌

1 1 에틸렌

1 1 프로필렌

1 2 부재

1 2 메틸렌

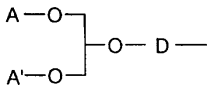
1 1 에테닐렌

1 1 프로페닐렌

R_1 및 R_2가 상이한 구조를 가질 수 있으므로, 다수의 L_1기, 특히 화학식 IIa의 L_1기는 키랄 구조이며, 본 발명은 라세미체로서 또는 80%, 바람직하게는 95%를 초과하는 거울상으로 순수한 화합물의 제제로서 그의 모든 거울상이성질체를 포함한다.

삼관능성 링커의 특히 바람직한 기는 화학식 IIc의 글리세롤 유도체를 포함한다:

화학식 IIc

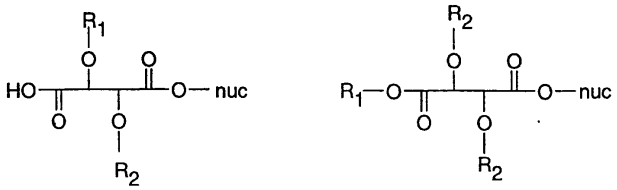


상기 식에서, A는 수소, 지방족 L-아미노산 에스테르의 아실 잔기 또는 지방산 에스테르의 아실 잔기이고, A'는 지방족 아미노산 잔기의 아실 잔기이고, D는 C_2~C_6 포화 또는 불포화 디카르복실산 잔기이다. 화학식 IIc의 삼관능성 링커는 가수분해되거나 또는 그렇지않으면 생체내에서 분해되어 본질적으로 동등한 화합물인 글리세롤, L-아미노산, 지방산 (존재한다면) 및 디카르복실산을 방출하며, 이들의 각각은 일반적으로 생체내에서 안전하게 대사되고/되거나 배설된다. 바람직하게는, A 및 A'는 모두 지방족 아미노산의 잔기, 가장 바람직하게는 동일한 잔기, 특히 L-발린 또는 L-이소류신의 잔기이다.

화학식 IIc의 유도체에서의 디카르복실산 부분이 뉴클레오시드상의 5'히드록시 관능기 (또는 균등기)에 직접 에스테르화되는 경우에, 대안적인 분석에 의해 삼관능성 링커 L_1으로서의 글리세롤 부분 및 이관능성 링커 L_2로서의 디카르복실산 부분을 정의할 수 있다.

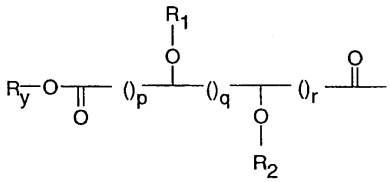
특히 바람직한 디카르복실산 잔기에는 옥살산, 말론산, 타르트론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 글루타르산, 글루타콘산, 시트라콘산, 이타콘산, 에티딘-말론산, 메사콘산, 아디프산, 알릴말론산, 프로필리덴말론산, 히드로뮤콘산, 피로신콘산 및 뮤콘산 등에서 유래되는 잔기가 있다. 디카르복실산 잔기는 예를 들면 지방산으로서의 R_1에 대해 상기 기재된 치환체로 임의로 치환될 수도 있다. 히드록시 치환기는 추가의 L-아미노산 또는 지방산 잔기로 차례로 에스테르화될 수 있다.

상기 언급된 디카르복실산의 몇몇은 스스로 삼관능성 링커를 한정할 수 있다. 예를 들면, 타르타르산 또는 말산과 같은 히드록시-치환된 디카르복실산은 본 발명의 범위내에서 다수의 배열을 제공한다. 일례로서 타르타르산의 경우, 카르복실 관능기는 (임의로 이관능성 링커 L_2를 통해) 뉴클레오시드의 5'-히드록시 관능기와의 에스테르화에 이용될 수 있다. 히드록시 관능기는 R_2 및 R_1 지방산 또는 아미노산의 각각의 카르복실 관능기와의 에스테르화를 위해 이용될 수 있는 반면, 나머지 카르복시기는 유리상태이거나 또는 예를 들면 메틸 또는 에틸 에스테르와 같은 통상적인 제약학적으로 허용가능한 에스테르로 임의로 보호될 수 있다. 또는, 유리 카르복시 관능기의 임의의 보호는 R_1 지방 알콜과의 에스테르를 포함할 수 있으며, 히드록시 관능기의 하나 또는 두 개 모두가 R_2에 에스테르화되어진다:



상기 타르타르산 계열의 바람직한 링커는 일반적으로 하기 화학식 IIe로 표시될 수 있으며, R_1 과 R_2가 바뀐 경우의 이성질체도 포함할 수 있다:

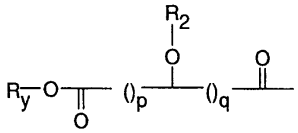
화학식 IIe



상기 식에서, R_1 및 R_2는 상기 나타낸 것과 같고, p, q 및 r은 각각 독립적으로 0 내지 5, 바람직하게는 0 또는 1이며, R_y는 유리산이고, R_1은 에스테르 또는 통상적인 제약학적으로 허용가능한 카르복시 보호기, 예컨대 메틸, 벤질 또는 특히 에틸 에스테르이다.

말산 계열의 바람직한 링커는 하기 화학식 IIf를 갖는다:

화학식 IIf



상기 식에서, R_y, p, q 및 R_2는 상기 정의된 바와 같고, p 및 q가 0인 것이 바람직하다.

본 발명의 이러한 측면의 바람직한 화합물은 다음과 같다:

5'-O-[3-메톡시카르보닐-2-발릴옥시-프로피오닐]-2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신,

5'-O-[3-벤질옥시카르보닐-2-발릴옥시-프로피오닐]-2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신,

5'-O-[3-메톡시카르보닐-2-이소류콕시-프로피오닐]-2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신,

5'-O-[3-벤질옥시카르보닐-2-이소류실옥시-프로피오닐]-2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신,

5'-O-[4-메톡시카르보닐-2,3-비스-발릴옥시-부티릴]-2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신,

5'-O-[4-벤질옥시카르보닐-2,3-비스-발릴옥시-부티릴]-2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신,

5'-O-[4-메톡시카르보닐-2,3-비스-이소류실옥시-부티릴]-2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신,

5'-O-[4-벤질옥시카르보닐-2,3-비스-이소류실옥시-부티릴]-2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신;

특히 L-말산 및 L-타르타르산에서 유래된 화합물; 및 말단 카르복시 관능기상에서의 통상적인 제약학적으로 허용가능한 에스테르를 사용하는 상응하는 유도체.

특히 바람직한 화합물은 다음과 같다:

5'-O-[3-에톡시카르보닐-2-발릴옥시-프로피오닐]-2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신,

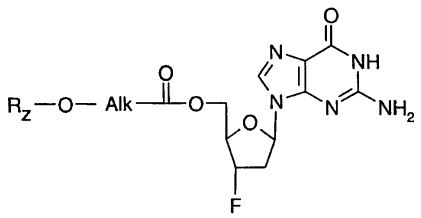
5'-O-[3-에톡시카르보닐-2-이소류실옥시-프로피오닐]-2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신,

5'-O-[4-에톡시카르보닐-2,3-비스-발릴옥시-부티릴]-2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신,

5'-O-[4-에톡시카르보닐-2,3-비스-이소류실옥시-부티릴]-2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신, 특히 L-말산 및 L-타르타르산에서 유래된 이성질체.

본 발명의 관련된 또다른 측면에서는, R_1 및 R_2의 하나가 생략된다. 본 발명의 이러한 측면의 대표적인 화합물은 화학식 Ia의 화합물을 포함한다:

화학식 Ia



상기 식에서, Alk는 임의로 치환된 C_1~C_4 알킬 또는 C_2~C_4 알케닐이고, R_Z는 상기 R_1 및 R_2에 대해 정의된 것과 같은 지방족 L-아미노산 또는 지방산의 에스테르 잔기이다. 본 발명의 이러한 측면의 링커는 통상적으로 탄산, 글리콜산, 히드록시프로판산, 히드록시부티르산, 히드록시발레르산 또는 히드록시카프론산과 같은 α-히드록시 ω-카르복실산으로부터 제조된다.

화학식 Ia의 대표적인 화합물은 다음과 같다:

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[3-(L-발릴옥시)-프로피오닐]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[5-(L-발릴옥시)-펜타노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[6-(L-발릴옥시)-헥사노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[3-(L-이소류실옥시)-프로피오닐]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[5-(L-이소류실옥시)-펜타노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[6-(L-이소류실옥시)-헥사노일]구아노신,

및 제약학적으로 허용가능한 그의 염.

화학식 Ia의 특히 바람직한 화합물은 다음과 같다:

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[4-(L-발릴옥시)-부티릴]구아노신, 및

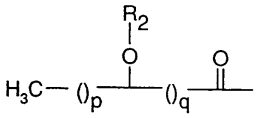
2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[4-(L-이소류실옥시)-부티릴]구아노신 및

제약학적으로 허용가능한 그의 염. 이러한 화합물에서, R_2기가 생체내에서 가수분해 및 제거되면, 고리화되고 모 뉴클레오시드의 효과적인 방출을 촉진하는 경향을 가진 반응성 말단 라디칼이 이탈된다.

본 발명의 관련된 다른 측면에서, 지방산 잔기로서의 R_1은 그 자체로 링커로서 사용되며, R_2의 지방족 L-아미노산 잔기는 지방산 알킬 사슬, 예를 들면 β-탄소상의 아미노, 히드록시 또는 카르복시 관능기에 에스테르화/아미드 결합된다. 이러

한 실시양태에서, R_1의 지방산은 일반적으로 이미 에스테르화/아미드 결합된 R_2기와 함께 뉴클레오시드의 5'-히드록시(또는 균등) 관능기상에 직접적으로 에스테르화된다. 또는, 관능화된 지방산 (카르복시/히드록시/아미노 관능기가 적절히 보호됨)을 먼저 뉴클레오시드에 에스테르화시키고, R_2와의 커플링전에 탈보호할 수 있다. 이러한 측면의 바람직한 실시양태에 따른 링커는 하기 화학식 IId를 갖는다:

화학식 IId



상기 식에서, R_2는 지방족 L-아미노산의 잔기이고, p는 0, 1 또는 2 ~20 (임의로 이중결합을 포함함)이며, q는 0~5, 바람직하게는 0이다. 대표적인 화합물은 다음과 같다:

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-발릴옥시)-부티릴]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-발릴옥시)-헥사노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-발릴옥시)-옥타노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-발릴옥시)-데카노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-발릴옥시)-도데카노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-발릴옥시)-미리스토일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-발릴옥시)-팔미토일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-발릴옥시)-스테아로일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-발릴옥시)-도코사노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-발릴옥시)-에이코사노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-이소류실옥시)-부티릴]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-이소류실옥시)-헥사노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-이소류실옥시)-옥타노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-이소류실옥시)-데카노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-이소류실옥시)-도데카노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-이소류실옥시)-미리스토일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-이소류실옥시)-팔미토일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-이소류실옥시)-스테아로일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-이소류실옥시)-도코사노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-이소류실옥시)-에이코사노일]구아노신,

및 6 또는 9 옥타데세노일 유도체와 같은 상응하는 n-3 및 n-6 단일불포화 유사체.

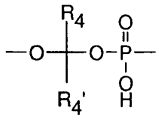
화학식 IId에서, p 및 q는 바람직하게는 0이고, 즉 젖산 유도체, 바람직하게는 L-젖산 유도체, 예컨대

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-발릴옥시)-프로피오닐]구아노신; 및

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-이소류실옥시)-프로피오닐]구아노신, 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염이며, 분해 생성물로서의 젖산 및 아미노산도 모두 생리학적으로 허용된다.

본 명세서에서 두번째 링커 기 L_2의 "이관능성"이란 표현은, 링커가 첫번째 링커기 L_1과 뉴클레오시드의 5'-O 기 사이에서 스페이서 또는 브릿지로서 작용할 수 있는 2개의 관능기를 갖고 있음을 의미한다. 예를 들면, 임의의 기 L_2는 하기 화학식 IIIa의 링커를 포함할 수 있다:

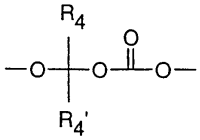
화학식 IIIa



상기 식에서, R_4 및 R_4'는 수소 또는 C_1~C_4 알킬이다. 화학식 IIIa에서, R_4는 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸 또는 이소프로필이고, R_4'는 수소이다. FLG 모 화합물과 같은 많은 뉴클레오시드는 바이러스 중합효소를 억제하기 전에 세포 효소에 의해 먼저 인산화되어야 하기 때문에, 화학식 IIIa의 링커가 편리하다. 본 발명의 화합물의 최초 또는 이후의 가수분해는 생체내에서 모노인산화 뉴클레오시드를 방출할 수 있으며, 이는 디- 및 트리포스페이트로 즉시 전환되기 위해 이용될 수 있다.

또는, 임의의 이관능성 링커 기 L_2는 하기 화학식 IIIb의 구조를 포함할 수도 있다:

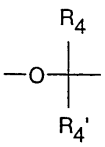
화학식 IIIb



상기 식에서, R_4 및 R_4'는 독립적으로 H 또는 C_1~C_4 알킬이다.

이관능성 링커의 또다른 기는 하기 화학식 IIIc를 갖는다:

화학식 IIIc

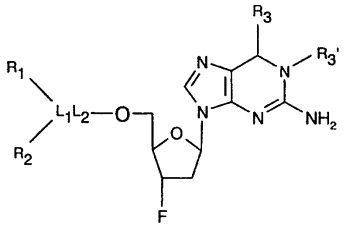


상기 나타낸 바와 같이, 이관능성 링커의 바람직한 기는 숙신산과 같은 α,ω-디카르복실 C_2~C_6 알킬 유도체를 포함하며, 이는 임의로 (예를 들어 지방산으로서의 R_1에 대해 상기 정의된 치환체로) 치환되고/되거나, 임의로 n-3 또는 n-6 단일불포화와 같이 단일 또는 다중불포화된다. 이러한 유형에서의 바람직한 부분은 상기 기재되어 있다.

상기 개시내용은 디카르복실 L_2기와 함께 글리세롤 L_1기에 집중되어 있지만, 다양한 종류의 삼관능성 링커, 예를 들어 가장오른쪽의 카르보닐기가 결여된 상기 화학식 IIa 및 IIb의 구조가 디카르복실 L_2기로 적합하다.

본 발명은 또한 통상적인 FLG 전구약물의 $R_1(R_2)L_1L_2$-유도체를 포함하는 이중 전구약물을 포함하며, 통상적인 전구약물은 생체내에서 FLG 구아닌 염기의 2 및 6 위치에서의 전구약물 유도체와 같이 FLG를 방출한다. 이러한 통상적인 FLG-전구약물의 예에는 하기 화학식 IV의 화합물이 있다:

화학식 IV



상기 식에서, R_1, R_2, L_1 및 L_2은 상기 정의된 바와 같고;

R_3는 H, N_3, NH_2 또는 OH 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 에테르 또는 에스테르이며;

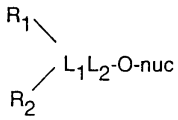
R_3'는 방향족 결합 또는 수소이다.

R_3에 대해 가능한 제약학적으로 허용가능한 에스테르에는 R_1에 관련하여 상기 기재된 것과 같은 지방산, 예컨대 스테아롤릴산, 올레오일산 등 또는 아세틸 또는 부티릴과 같은 단쇄 에스테르가 있다. 다른 가능한 에스테르에는 R_2의 아미노산 유도체 또는 모노포스페이트와 같은 인산의 에스테르가 있다. 다른 에스테르에는 상응하는 지방산 또는 알킬아릴 카보네이트, 카르바메이트 또는 술폰산 에스테르를 포함한다.

R_3에 대해 적절한 제약학적으로 허용가능한 에테르는 C_1~C_6 알킬, 시클로알킬, C_6~C_{12} 알크아릴, 예컨대 벤질 또는 메틸피리딜을 포함하며, 이들은 임의로 R_1에 대해 상기 기재된 바와 같이 치환될 수 있다. 통상적인 에테르에는 상기 언급된 WO93 13778호에 기재된 것, 예컨대 n-프로폭시, 시클로부톡시, 시클로프로파닐아미노, 피페리디노 또는 피롤리디노 등이 있다.

본 발명은 모노히드록실화 뉴클레오시드 FLG에 관해 기술되었지만, 기타 모노히드록실화 뉴클레오시드 유사체의 상응하는 유도체, 특히 모노히드록시기가 뉴클레오시드의 5' 히드록시 관능기에 상응하는 유도체도 제조될 수 있다. 즉, 본 발명의 또하나의 측면은 하기 화학식 Ic의 화합물을 제공한다:

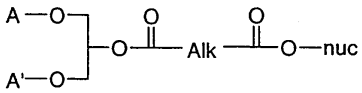
화학식 Ic



상기 식에서, R_1, R_2, L_1 및 L_2은 상기 정의된 바와 같고, -O-nuc는 모노히드록실기를 가진 D- 또는 L-뉴클레오시드 유사체의 잔기이다. 본 발명의 이러한 측면에 따른 대표적인 뉴클레오시드에는 아시클로비르와 같은 비고리형 뉴클레오시드 유사체 및 ddI (디다노신), ddC (잘시타빈), d4T (스타부딘), FTC, 라미부딘 (3TC), 1592U89 (4-[2-아미노-6-(시클로프로필아미노)-9H-푸린-9-일]-2-시클로펜텐 -1-메탄올), AZT (지도부딘), DAPD (D-2,6-디아미노푸린 디옥솔란), F-ddA 등과 같은 고리형 뉴클레오시드 유사체가 있으며, 이들은 각각 뉴클레오시드 기술분야에 공지되어 있다. 다수의 1가 L-뉴클레오시드가 개발중에 있으며, 본 발명은 또한 이러한 화합물들에 대한 유용성을 밝혀낼 것이다, 본 발명의 이러한 측면내의 화합물들은 모 화합물에 대해 상응하는 징후, 예를 들어 아시클로비르 유도체에 대해서는 헤르페스 바이러스 감염, ddI, 스타부딘, ddC, 라미부딘, AZT & 1592U89에 대해서는 HIV, 라미부딘, FTC등에 대해서는 HBV에서 유용성을 나타낼 것이다.

화학식 Ic내에서 바람직한 아군은 하기 화학식 Ic'의 1가 뉴클레오시드의 유도체를 포함한다:

화학식 Ic'



상기 식에서, A, A', Alk 및 O-nuc는 상기 정의된 바와 같다. 상기 화학식 Ic'는 A 및 A'가 글리세롤 부분의 1 및 3 위치에 달려있고, L_2가 글리세롤 2 위치에 달려있는 화합물을 나타낸다. 다른 이성질체에서는 A 및 A'가 각각 1 및 2 위치 또는 2 및 3 위치에 달려있고, L_2는 3 또는 2 위치에 달려있다.

본 발명의 이러한 측면에서의 대표적인 화합물은 다음과 같다:

4'-O-[3-((2,3-비스-L-발릴옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]아시클로비르,

4'-O-[3-((2-히드록시-3-L-발릴옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]아시클로비르,

4'-O-[3-((2,3-비스-L-이소류실옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]아시클로비르,

4'-O-[3-((2-히드록시-3-L-이소류실옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]아시클로비르,

4'-O-[3-((1,3-비스-L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]아시클로비르,

4'-O-[3-((1-히드록시-3-L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]아시클로비르,

4'-O-[3-((1,3-비스-L-이소류실옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]아시클로비르,

4'-O-[3-((1-히드록시-3-L-이소류실옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]아시클로비르,

5'-O-[3-((2,3-비스-L-발릴옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]라미부딘,

5'-O-[3-((2-히드록시-3-L-발릴옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]라미부딘,

5'-O-[3-((2,3-비스-L-이소류실옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]라미부딘,

5'-O-[3-((2-히드록시-3-L-이소류실옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]라미부딘,

5'-O-[3-((1,3-비스-L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]라미부딘,

5'-O-[3-((1-히드록시-3-L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]라미부딘,

5'-O-[3-((1,3-비스-L-이소류실옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]라미부딘,

5'-O-[3-((1-히드록시-3-L-이소류실옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]라미부딘,

5'-O-[3-((2,3-비스-L-발릴옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]DAPD,

5'-O-[3-((2-히드록시-3-L-발릴옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]DAPD

5'-O-[3-((2,3-비스-L-이소류실옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]DAPD

5'-O-[3-((2-히드록시-3-L-이소류실옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]DAPD,

5'-O-[3-((1,3-비스-L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]DAPD,

5'-O-[3-((1-히드록시-3-L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]DAPD

5'-O-[3-((1,3-비스-L-이소류실옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]DAPD

5'-O-[3-((1-히드록시-3-L-이소류실옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]DAPD,

5'-O-[3-((2,3-비스-L-발릴옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]-2',3'-디데옥시이노신,

5'-O-[3-((2-히드록시-3-L-발릴옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]-2',3'-디데옥시이노신,

5'-O-[3-((2,3-비스-L-이소류실옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]-2',3'-디데옥시이노신,

5'-O-[3-((2-히드록시-3-L-이소류실옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]-2',3'-디데옥시이노신,

5'-O-[3-((1,3-비스-L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]-2',3'-디데옥시이노신,

5'-O-[3-((1-히드록시-3-L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]-2',3'-디데옥시이노신,

5'-O-[3-((1,3-비스-L-이소류실옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]-2',3'-디데옥시이노신,

5'-O-[3-((1-히드록시-3-L-이소류실옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]-2',3'-디데옥시이노신,

5'-O-[3-((2,3-비스-L-발릴옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]스타부딘,

5'-O-[3-((2-히드록시-3-L-발릴옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]스타부딘,

5'-O-[3-((2,3-비스-L-이소류실옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]스타부딘,

5'-O-[3-((2-히드록시-3-L-이소류실옥시)-1-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]스타부딘,

5'-O-[3-((1,3-비스-L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]스타부딘,

5'-O-[3-((1-히드록시-3-L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]스타부딘,

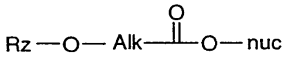
5'-O-[3-((1,3-비스-L-이소류실옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]스타부딘,

5'-O-[3-((1-히드록시-3-L-이소류실옥시)-2-프로필옥시카르보닐)프로피오닐]스타부딘,

4-[2-아미노-6(시클로프로필아미노)-9H-푸린-9-일]-2-시클로펜텐-1-메탄올의 상응하는 유도체, 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염.

본 발명의 이러한 양상내에서 또 다른 화합물의 소집합은 하기 화학식 Id의 화합물을 포함한다:

화학식 Id



상기 식에서, Rz 및 Alk는 화학식 Ia에 대해 정의된 바와 같고, O-nuc는 상기 정의된 바와 같다.

화학식 Id의 대표적인 화합물은 다음과 같다:

4'-O-[4-(L-발릴옥시)-프로피오닐]아시클로비르,

4'-O-[5-(L-발릴옥시)-펜타노일]아시클로비르,

4'-O-[6-(L-발릴옥시)-헥사노일]아시클로비르,

4'-O-[4-(L-이소류실옥시)-프로피오닐]아시클로비르,

4'-O-[5-(L-이소류실옥시)-펜타노일]아시클로비르,

4'-O-[6-(L-이소류실옥시)-헥사노일]아시클로비르,

5'-O-[4-(L-발릴옥시)-프로피오닐]ddI,

5'-O-[5-(L-발릴옥시)-펜타노일]ddI,

5'-O-[6-(L-발릴옥시)-헥사노일]ddI,

5'-O-[4-(L-이소류실옥시)-프로피오닐]ddI,

5'-O-[5-(L-이소류실옥시)-펜타노일]ddI,

5'-O-[6-(L-이소류실옥시)-헥사노일]ddI,

5'-O-[4-(L-발릴옥시)-프로피오닐]스타부딘,

5'-O-[5-(L-발릴옥시)-펜타노일]스타부딘,

5'-O-[6-(L-발릴옥시)-헥사노일]스타부딘,

5'-O-[4-(L-이소류실옥시)-프로피오닐]스타부딘,

5'-O-[5-(L-이소류실옥시)-펜타노일]스타부딘,

5'-O-[6-(L-이소류실옥시)-헥사노일]스타부딘,

5'-O-[4-(L-발릴옥시)-프로피오닐]DAPD,

5'-O-[5-(L-발릴옥시)-펜타노일]DAPD,

5'-O-[6-(L-발릴옥시)-헥사노일]DAPD,

5'-O-[4-(L-이소류실옥시)-프로피오닐]DAPD,

5'-O-[5-(L-이소류실옥시)-펜타노일]DAPD,

5'-O-[6-(L-이소류실옥시)-헥사노일]DAPD,

5'-O-[4-(L-발릴옥시)-프로피오닐]라미부딘,

5'-O-[5-(L-발릴옥시)-펜타노일]라미부딘,

5'-O-[6-(L-발릴옥시)-헥사노일]라미부딘,

5'-O-[4-(L-이소류실옥시)-프로피오닐]라미부딘,

5'-O-[5-(L-이소류실옥시)-펜타노일]라미부딘,

5'-O-[6-(L-이소류실옥시)-헥사노일]라미부딘,

및 4-[2-아미노-6(시클로프로필아미노)-9H-푸린-9-일]-2-시클로펜텐-1-메탄올의 상응하는 유도체.

화학식 Id내의 특히 바람직한 화합물은 다음과 같다:

4'-O-[4-(L-발릴옥시)-부티릴]아시클로비르,

4'-O-[3-(L-이소류실옥시)-부티릴]아시클로비르,

5'-O-[4-(L-발릴옥시)-부티릴]ddI,

5'-O-[3-(L-이소류실옥시)-부티릴]ddI,

5'-O-[4-(L-발릴옥시)-부티릴]스타부딘,

5'-O-[3-(L-이소류실옥시)-부티릴]스타부딘,

5'-O-[4-(L-발릴옥시)-부티릴]DAPD,

5'-O-[3-(L-이소류실옥시)-부티릴]DAPD,

5'-O-[4-(L-발릴옥시)-부티릴]라미부딘,

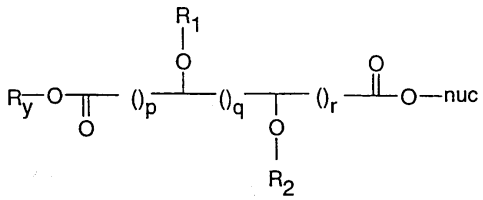
5'-O-[3-(L-이소류실옥시)-부티릴]라미부딘,

및 4-[2-아미노-6(시클로프로필아미노)-9H-푸린-9-일]-2-시클로펜텐-1-메탄올의 상응하는 유도체; 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염.

이들 화합물에서, R_2기를 생체내에서 가수분해 및 제거하면, 고리화되고 모 뉴클레오시드의 효과적인 방출을 촉진하는 경향이 있는 반응성 말단 라디칼이 이탈된다.

유사하게, 본 발명은 하기 화학식 If의 화합물을 제공한다:

화학식 If



상기 식에서, R_1, R_2, R_y, p, q, r 및 O-nuc는 상기 정의된 바와 같다.

본 발명의 이러한 측면의 바람직한 화합물은 다음과 같다:

5'-O-[3-에톡시카르보닐-2-발릴옥시-프로피오닐]-ddI,

5'-O-[3-에톡시카르보닐-2-이소류실옥시-프로피오닐]-ddI,

5'-O-[4-에톡시카르보닐-2,3-비스-발릴옥시-부티릴]-ddI,

5'-O-[4-에톡시카르보닐-2,3-비스-이소류실옥시-부티릴]-ddI,

4'-O-[3-에톡시카르보닐-2-발릴옥시-프로피오닐]-아시클로비르,

4'-O-[3-에톡시카르보닐-2-이소류실옥시-프로피오닐]-아시클로비르,

4'-O-[4-에톡시카르보닐-2,3-비스-발릴옥시-부티릴]-아시클로비르,

4'-O-[4-에톡시카르보닐-2,3-비스-이소류실옥시-부티릴]-아시클로비르,

5'-O-[3-에톡시카르보닐-2-발릴옥시-프로피오닐]-DAPD,

5'-O-[3-에톡시카르보닐-2-이소류실옥시-프로피오닐]-DAPD,

5'-O-[4-에톡시카르보닐-2,3-비스-발릴옥시-부티릴]-DAPD,

5'-O-[4-에톡시카르보닐-2,3-비스-이소류실옥시-부티릴]-DAPD,

5'-O-[3-에톡시카르보닐-2-발릴옥시-프로피오닐]-스타부딘,

5'-O-[3-에톡시카르보닐-2-이소류실옥시-프로피오닐]-스타부딘,

5'-O-[4-에톡시카르보닐-2,3-비스-발릴옥시-부티릴]-스타부딘,

5'-O-[3-에톡시카르보닐-2-발릴옥시-프로피오닐]-라미부딘,

5'-O-[3-에톡시카르보닐-2-이소류실옥시-프로피오닐]-라미부딘,

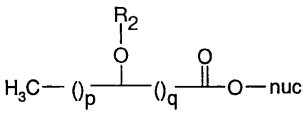
5'-O-[4-에톡시카르보닐-2,3-비스-발릴옥시-부티릴]-라미부딘,

5'-O-[4-에톡시카르보닐-2,3-비스-이소류실옥시-부티릴]-라미부딘,

및 4-[2-아미노-6-(시클로프로필아미노)-9H-푸린-9-일]-2-시클로펜텐-1-메탄올의 상응하는 말산 및 타르타르산 유도체 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염; 각각의 경우에, L-타르트산염 및 L-말레산염 유도체에서 유래된 이성질체가 바람직하다.

본 발명은 또한 하기 화학식 Ig의 화합물을 제공한다:

화학식 Ig



상기 식에서, R_2, p, q 및 O-nuc는 상기 정의된 바와 같다.

화학식 Ig의 바람직한 화합물은 다음과 같다:

4'-O-[2-(L-발릴옥시)-프로피오닐]아시클로비르,

4'-O-[2-(L-이소류실옥시)-프로피오닐]아시클로비르,

5'-O-[2-(L-발릴옥시)-프로피오닐]ddI,

5'-O-[2-(L-이소류실옥시)-프로피오닐]ddI,

5'-O-[2-(L-발릴옥시)-프로피오닐]스타부딘,

5'-O-[2-(L-이소류실옥시)-프로피오닐]스타부딘,

5'-O-[2-(L-발릴옥시)-프로피오닐]라미부딘,

5'-O-[2-(L-이소류실옥시)-프로피오닐]라미부딘,

5'-O-[2-(L-발릴옥시)-프로피오닐]DAPD,

5'-O-[2-(L-이소류실옥시)-프로피오닐]DAPD,

및 4-[2-아미노-6(시클로프로필아미노)-9H-푸린-9-일]-2-시클로펜텐-1-메탄올의 상응하는 유도체; 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염. 이러한 화합물의 분해 생성물, 젖산 및 아미노산도 모두 생리학적으로 허용된다.

본 발명의 화합물은 염을 형성할 수 있으며, 이는 본 발명의 또 다른 측면을 이룬다. 화학식 I의 화합물의 적절한 제약학적으로 허용가능한 염은 유기산의 염, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 락테이트, 글루코네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 말레에이트, 말레이트, 판토테네이트, 이세티오네이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 부티레이트, 디글루코네이트, 시클로펜타네이트, 글루코헵타네이트, 글리세로포스페이트, 옥살레이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 니코티네이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 타르트레이트, 락토비오네이트, 피볼레이트, 캄포레이트, 운데카노에이트 및 숙시네이트를 비롯한 카르복실산의 염; 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 2-히드록시에탄 술포네이트, 캄포르술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 벤젠술포네이트, p-클로로벤젠술포네이트 및 p-톨루엔술포네이트와 같은 유기 술폰산의 염; 및 무기산의 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 술페이트, 비술페이트, 헤미술페이트, 티오시아네이트, 퍼술페이트, 인산 및 술폰산의 염을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다 일부 경우에 화학식 I의 화합물은 수화물로서 단리될 수도 있다.

본 명세서에서 용어 "N-보호기" 또는 "N-보호된"이란, 아미노산 또는 펩티드의 N-말단을 보호하기 위한 기 또는 합성 과정에서 바람직하지 못한 반응에 대해 아미노기를 보호하는 것을 말한다. 통상 사용되는 N-보호기는 문헌 [Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, New York, 1981)]에 기재되어 있으며, 상기 문헌은 본 명세서에 참고문헌으로 인용되어 있다. N-보호기에는 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프탈릴, o-니트로페녹시아세틸, α-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일 등과 같은 아실기; 벤젠술포닐, p-톨루엔술포닐등과 같은 술포닐기, 벤질옥시카르보닐, p-클로로벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, 2-니트로벤질옥시카르보닐, p-브로모벤질옥시카르보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카르보닐, 1-(p-비페닐릴)-1-메틸에톡시카르보닐, α,α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 벤즈히드릴옥시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 디이소프로필메톡시카르보닐, 이소프로필옥시카르보닐, 에톡시카르보닐, 메톡시카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, 페녹시카르보닐, 4-니트로페녹시카르보닐, 플루오레닐-9-메톡시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 아다만틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 페닐티오카르보닐 등과 같은 카르바메이트 형성기; 벤질, 트리페닐메틸, 벤질옥시메틸 등과 같은 알킬기; 및 트리메틸실릴 등과 같은 실릴기가 있다. 바람직한 N-보호기에는 포르밀, 아세틸, 알릴, F-moc, 벤조일, 피발로일, t-부틸아세틸, 페닐술포닐, 벤질, t-부톡시카르보닐 (BOC) 및 벤질옥시카르보닐 (Cbz)이 있다.

히드록시 및(또는) 카르복시 보호기는 또한 상기 그린(Greene)의 동일 문헌에 광범위하게 개설되어 있으며, 메틸과 같은 에테르, 메톡시메틸, 메틸티오메틸, 벤질옥시메틸, t-부톡시메틸, 2-메톡시에톡시메틸 등과 같은 치환된 메틸 에테르, 트리메틸실릴 (TMS), t-부틸디메틸실릴 (TBDMS), 트리벤질실릴, 트리페닐실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리이소프로필 실릴 등과 같은 실릴 에테르, 1-에톡시메틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, t-부틸, 알릴, 벤질, p-메톡시벤질, 디페닐메틸, 트리페닐메틸 등과 같은 치환된 에틸 에테르, 트리틸과 같은 아르알킬기, 및 픽실 (9-히드록시-9-페닐크산텐 유도체, 특히 클로라이드)이 있다. 에스테르 히드록시 보호기에는 포르메이트, 벤질포르메이트, 클로로아세테이트, 메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, 피발로에이트, 아다만토에이트, 메시토에이트, 벤조에이트 등과 같은 에스테르가 있다. 카르보네이트 히드록시 보호기에는 메틸 비닐, 알릴, 신나밀, 벤질 등이 있다.

레트로바이러스 및 HBV 억제제를 통상적으로 실용함에 있어서, HIV의 경우에는 AZT, ddI, ddC, d4T, 3TC, H2G, 포스카르넷, 리토나비르, 인디나비르, 사퀴나비르, 네비라핀, 델라비리딘, Vertex VX 478 또는 Agouron AG1343 등, 또는 HBV의 경우에는 라미부딘, 인터페론, 팜시클로비르 등과 같은 1 내지 3 개 이상의 추가의 항바이러스제를 공동-투여하는 것이 유리하다. 이러한 추가의 항바이러스제는 통상 개개의 치료 효과에 광범위하게 영향을 미치는 상호간의 투여량으로 투여된다. 화학식 I의 화합물 또는 염에 대해 100:1 내지 1:100, 특히 25:1 내지 1:25의 몰비가 보통 통상적으로 사용된다. 추가의 항바이러스제의 투여는 헤르페스 감염을 치료하기 위한 항바이러스성 뉴클레오티드에서는 일반적으로 덜 행해진다.

활성제를 단독으로 투여할 수도 있으나, 제약학적 제제의 일부로서 제공하는 것이 바람직하다. 이러한 제제는 상기 정의된 활성제를 하나 이상의 허용가능한 담체/부형제 및 임의로 기타 치료 성분과 함께 포함할 수 있다. 담체(들)은 제제의 다른 성분과의 상용성의 측면에서 허용가능해야 하고 복용자에게 해롭지 않아야 한다.

제제는 직장, 코, 국소 (볼 및 설하 포함), 질 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내 및 피내 포함)투여를 위해 적절한 것을 포함하지만, 바람직한 제제는 경구 투여되는 제제이다. 제제는 단위 투여 형태, 예를 들어 정제 및 지속 방출형 캡슐의 형태로 존재하는 것이 편리할 수 있으며, 약학 분야에서 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

이러한 방법은 상기 정의된 활성제를 담체와 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 활성제를 액상 담체 또는 미분 고형 담체 또는 두 가지 모두와 균일하고 밀접하게 결합시킨 다음, 필요하다면 생성물을 성형함으로써 제제를 제조한다. 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염을 제약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 결합 또는 조합하는 것으로 구성된 제약학적 조성물의 제조 방법을 제공한다. 제약학적 제제의 제조가 제약학적 부형제 및 염 형태의 활성 성분을 밀접하게 혼합하는 것을 포함한다면, 본래 비-염기성인, 다시말해서 산성 또는 중성인 부형제를 사용하는 것이 통상 바람직하다.

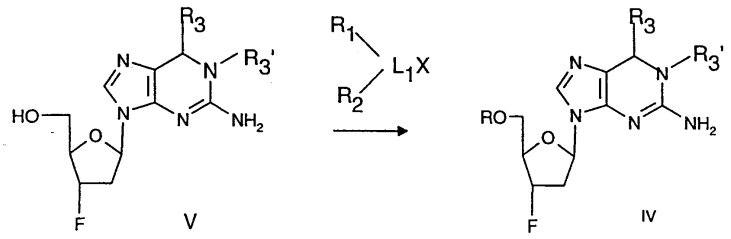
본 발명에서 경구 투여를 위한 제제는 각각 소정량의 활성제를 함유하는 캡슐, 카세제 또는 정제와 같은 분리된 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비-수성 액체중의 활성제의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로서; 및 볼루스 등으로서 제공될 수 있다.

경구 투여용 조성물 (예를 들어, 정제 및 캡슐)에 관하여, 용어 적절한 담체는 통상적인 부형제, 예를 들어 시럽, 아라비아 고무, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸트, 폴리비닐피롤리돈 (Povidone), 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 슈크로스 및 전분과 같은 결합제; 옥수수 전분, 젤라틴, 락토스, 수크로스, 미세결정성 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 인산이칼슘, 염화나트륨 및 알긴산과 같은 충진제 및 담체; 및 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아레이트 및 다른 금속의 스테아레이트, 글리세롤 스테아레이트 스테아르산, 실리콘 유체, 탈크 왁스, 오일 및 콜로이드성 실리카와 같은 윤활제와 같은 부형제를 포함한다. 페퍼민트, 동록유, 체리향 등과 같은 향미제를 또한 사용할 수 있다. 쉽게 식별할 수 있는 투여 형태를 형성하기 위하여 착색제를 첨가하는 것이 바람직할 수도 있다. 정제는 또한 당 기술분야에 공지된 방법에 의해 코팅될 수도 있다.

정제는 임의로 하나 이상의 부가 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 표면활성제 또는 분산제와 임의로 혼합되고 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태인 활성제를 적절한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말 화합물의 혼합물을 적절한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅하거나 홈을 가질 수도 있으며, 활성제를 서서히 또는 조절하여 방출시킬 수 있도록 제제화될 수 있다.

경구 투여용으로 적절한 기타 제형은 풍미가 있는 기재, 통상 수크로스 및 아라비아고무 또는 트라가칸트 중에 활성제를 포함하는 함당정제; 젤라틴 및 글리세린 또는 슈크로스 및 아라비아고무와 같은 불활성 기재중에 활성제를 포함하는 향정; 및 적절한 액상 담체중에 활성제를 포함하는 함수제를 포함한다.

본 발명의 또 하나의 측면은 본 명세서에서 FLG, 화학식 V로 표시되는 뉴클레오시드를 전형적으로 5'히드록시기에서 아실화하는 것을 포함하는 화학식 I 또는 Ic의 화합물의 제조 방법을 제공한다:



V IV

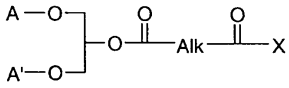
상기 식에서, $R_1(R_2)L_1X$는 화학식 IIa 또는 IIb의 카르복실 유도체와 같은 활성화된 산을 나타내며, 여기에서 R_1, R_2 및 L_1은 상기 정의된 바와 같거나 그의 보호된 유도체이다. 대안적으로, 활성화된 산은 화학식 $R_1(R_2)$글리세롤-D-X (여기에서, R_1, R_2 및 D는 화학식 IIc에서 정의된 바와 같음)의 화합물 또는 화학식 Ia의 화합물의 경우에는 활성화된 Rz-O-Alk-C(=O)X 유도체를 포함할 수도 있다. 후자의 경우에, 적절하게 보호된 D 또는 ω-히드록시 카르복실산을 뉴클레오시드에 먼저 에스테르화하고, 말단 카르복시 또는 히드록시 관능기를 탈보호하고, 적절히 보호된 글리세롤 또는 그위의 Rz 부분을 에스테르화함으로써 순차적으로 링커를 형성할 수도 있다.

아실화 반응에서 사용되는 활성화된 유도체는 디시클로헥실카르보디이미드와 같은 커플링제의 존재하에 예를 들어 산 할로겐화물, 산 무수물, 활성화된 산 에스테르 또는 산을 포함할 수 있다. 대표적인 활성화된 산 유도체에는 산 클로라이드, 이소부틸옥시카르보닐클로라이드 등과 같은 알콕시카르보닐 할라이드에서 유래된 무수물, N-히드록시숙신아미드 유래의 에스테르, N-히드록시프탈이미드 유래의 에스테르, N-히드록시-5-노르보르넨-2,3-디카르복사미드 유래의 에스테르, 2,4,5-트리클로로페놀 유래의 에스테르 등이 있다. 또한, 활성화된 산에는 화학식 RX에서의 X가 OR' 부분(여기에서, R은 상기 정의된 바와 같은 R_2이고, R'는 예를 들면 $COCH_3$, $COCH_2CH_3$ 또는 $COCF_3$임)이거나 또는 X가 벤조트리아졸인 화합물이 있다.

본 발명이 다른 모노히드록실화 뉴클레오시드에 적용될때 상응하는 방법을 사용할 수 있으며, 다시말해서 활성화된 유도체는 아시클로비르, ddI, FTC, 라미부딘, 1592U89, DAPD, F-ddA 등과 같은 1가 뉴클레오시드의 유리 5' 히드록시 (또는 균등기)에 상응하게 에스테르화된다.

상기 방법에서 사용되는 중간물질 자체는 신규의 화합물, 특히 하기 화학식 IIc'의 화합물을 한정한다:

화학식 IIc'



상기 식에서, A, A' 및 Alk는 상기 정의된 바와 같고 (A 및 A'는 임의로 통상의 보호기로 보호됨), X는 유리산 또는 상기 나타낸 바와 같은 활성화된 산이다.

화학식 IIc'의 대표적인 화합물은 다음과 같다:

말론산 2,3-비스-(L-발릴옥시)-프로필 에스테르,

말론산 2,3-비스-(N-CBZ-L-발릴옥시)-프로필 에스테르,

말론산 2,3-비스-(N-Fmoc-L-발릴옥시)-프로필 에스테르,

말론산 2,3-비스-(N-Boc-L-발릴옥시)-프로필 에스테르,

말론산 2,3-비스-(L-이소류실옥시)-프로필 에스테르,

말론산 2,3-비스-(N-CBZ-L-이소류실옥시)-프로필 에스테르,

말론산 2,3-비스-(N-Fmoc-L-이소류실옥시)-프로필 에스테르,

말론산 2,3-비스-(N-Boc-L-이소류실옥시)-프로필 에스테르,

숙신산 2,3-비스-(L-발릴옥시)-프로필 에스테르,

숙신산 2,3-비스-(N-CBZ-L-발릴옥시)-프로필 에스테르,

숙신산 2,3-비스-(N-Fmoc-L-발릴옥시)-프로필 에스테르,

숙신산 2,3-비스-(N-Boc-L-발릴옥시)-프로필 에스테르,

숙신산 2,3-비스-(L-이소류실옥시)-프로필 에스테르,

숙신산 2,3-비스-(N-CBZ-L-이소류실옥시)-프로필 에스테르,

숙신산 2,3-비스-(N-Fmoc-L-이소류실옥시)-프로필 에스테르,

숙신산 2,3-비스-(N-Boc-L-이소류실옥시)-프로필 에스테르,

글루타르산 2,3-비스-(L-발릴옥시)-프로필 에스테르,

글루타르산 2,3-비스-(N-CBZ-L-발릴옥시)-프로필 에스테르,

글루타르산 2,3-비스-(N-Fmoc-L-발릴옥시)-프로필 에스테르,

글루타르산 2,3-비스-(N-Boc-L-발릴옥시)-프로필 에스테르,

글루타르산 2,3-비스-(L-이소류실옥시)-프로필 에스테르,

글루타르산 2,3-비스-(N-CBZ-L-이소류실옥시)-프로필 에스테르,

글루타르산 2,3-비스-(N-Fmoc-L-이소류실옥시)-프로필 에스테르,

글루타르산 2,3-비스-(N-Boc-L-이소류실옥시)-프로필 에스테르,

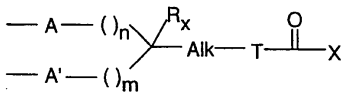
및 상기 각각의 화합물의 상응하는 산 할라이드, 특히 클로라이드, 산 무수물 및 디에스테르, 예를 들면

숙신산 2,3-비스-(N-CBZ-L-발릴옥시)-프로필 에스테르, 4-메톡시벤질 에스테르,

숙신산 2,3-비스-(N-CBZ-L-발릴옥시)-프로필 에스테르, 1,1-디메틸에틸 에스테르 등.

추가의 바람직한 중간물질의 군은 하기 화학식 IIa'의 화합물을 포함한다:

화학식 IIa'



상기 식에서, R_x, Alk, m, n 및 T는 상기 기재된 바와 같고, A 및 A'는 링커상의 히드록시 관능기에 에스테르화된 L'-지방족 아미노산 (필요에 따라 N-보호된)의 아실 잔기를 나타내거나, 또는 A 및 A' 중 하나는 아실 잔기이고 나머지 하나는 유리 히드록시기이며, X는 유리산 또는 상기 나타낸 바와 같은 활성화된 산을 나타낸다. 바람직하게는, A 및 A'는 동일한 아미노산 잔기이다.

다른 신규의 중간물질은 화학식 Ia의 화합물의 유리산 또는 활성화된 산 전구체, 예컨대 3-N-Boc-L-발릴옥시프로판산, 3-N-Fmoc-L-발릴옥시프로판산, 3-N-CBZ-L-발릴옥시프로판산, 3-N-Boc-L-이소류실옥시프로판산, 3-N-Fmoc-L-이소류실옥시프로판산, 3-N-CBZ-L-이소류실옥시프로판산, 4-N-Boc-L-발릴옥시부티르산, 3-N-Fmoc-L-발릴옥시부티르산, 4-N-CBZ-L-발릴옥시부티르산, 4-N-Boc-L-이소류실옥시부티르산, 3-N-Fmoc-L-이소류실옥시부티르산, 3-N-CBZ-L-이소류실옥시부티르산 등; 및 산 할라이드와 같은 활성화된 유도체를 포함한다.

추가의 신규 중간물질에는 상기 화학식 IIe 및 IIf의 화합물의 전구체, 특히 L-말산 및 L-타르타르산과 같은 "자연상태의" 배위에서 유래된 것을 포함하며, 예를 들면 다음과 같다:

3-에톡시카르보닐-2-발릴옥시-프로피온산,

3-에톡시카르보닐-2-이소류실옥시-프로피온산,

4-에톡시카르보닐-2,3-비스-발릴옥시-부티르산,

4-에톡시카르보닐-2,3-비스-이소류실옥시-부티르산,

3-벤질옥시카르보닐-2-발릴옥시-프로피온산,

3-벤질옥시카르보닐-2-이소류실옥시-프로피온산,

4-벤질옥시카르보닐-2,3-비스-발릴옥시-부티르산,

4-벤질옥시카르보닐-2,3-비스-이소류실옥시-부티르산 등;

및 산 할라이드와 같은 상응하는 활성화된 유도체.

또 다른 신규의 중간물질은 화학식 IId에 상응하는 전구체, 예컨대

2-(L-발릴옥시)프로판산, 2-(N-Boc-L-발릴옥시)프로판산, 2-(N-Fmoc-L-발릴옥시)프로판산, 2-(N-CBZ-L-발릴옥시)프로판산, 2-(L-이소류실옥시)프로판산, 2-(N-Boc-L-이소류실옥시)프로판산, N-(Fmoc-L-이소류실옥시)프로판산, N-(CBZ-L-이소류실옥시)프로판산, 2-(L-발릴옥시)부티르산, 2-(N-Boc-L-발릴옥시)부티르산, 2-(N-Fmoc-L-발릴옥시)부티르산, 2-(N-CBZ-L-발릴옥시)부티르산, 2-(L-이소류실옥시)부티르산, 2-(N-Boc-L-이소류실옥시)부티르산, N-(Fmoc-L-이소류실옥시)부티르산, N-(CBZ-L-이소류실옥시)부티르산 등; 및 산 할라이드와 같은 그의 활성화된 유도체를 포함한다.

화학식 V의 화합물과 같은 3' 플루오로뉴클레오시드의 제조는 헤르디빈(Herdiwijn)등의 문헌[Nucleosides and Nucleotides 8(1) 65-96 (1989)]에 광범위하게 개설되어 있으며, 이 문헌은 본 명세서에 참고문헌으로 인용되어 있다. 아시클로비르, ddI (디다노신), ddC (잘시타빈), d4T (스타부딘), FTC, 라미부딘 (3TC), 1592U89 (4-[2-아미노-6-(시클로프로필아미노)-9H-푸린-9-일]-2-시클로펜텐 -1-메탄올), AZT (지도부딘), DAPD (D-2,6-디아미노푸린 디옥솔란), F-ddA 등과 같은 다른 1가 뉴클레오시드의 제조는 공지되어 있고 문헌에 광범위하게 기재되어 있다.

디시클로헥실카르보디이미드 (DCC) 또는 O-(1H-벤조트리아졸-1-일)N,N,N', N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU)와 같은 시약을 사용하여 $R_1(R_2)L_1L_2X$기의 반응성 유도체를 반응계에서 예비-형성하거나 생성시킬 수도 있다. 산 클로라이드와 같은 산 할라이드가 사용될때, 트리에틸아민, N,N'-디메틸아닐린, 피리딘 또는 디메틸아미노피리딘과 같은 3 급 아민 촉매를 반응 혼합물에 첨가하여 유리된 할로겐화수소산을 결합할 수도 있다.

반응은 N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 디옥산, 아세토니트릴 또는 디클로로메탄과 같은 할로겐화 탄화수소와 같은 비반응성 용매중에서 수행하는 것이 바람직하다. 바람직한 경우, 적절한 과량이 존재하는 것을 고려하여 상기 언급된 3 급 아민 촉매 중의 임의의 것을 용매로 사용할 수도 있다. 반응 온도는 전형적으로 0 ℃ 내지 60 ℃의 온도 범위에서 변할 수 있으나, 5 ℃ 내지 50 ℃로 유지시키는 것이 바람직하다. 통상 1 내지 60 시간 후에, 반응은 본질적으로 완결된다. 박층 크로마토그래피 (TLC) 및 적절한 용매계를 사용하여 반응의 진행을 살펴볼 수 있다. 일반적으로, TLC로 측정하여 반응이 완결되었을때, 생성물을 유기 용매로 추출하고 적절한 용매계로부터 크로마토그래피 및(또는) 재결정화에 의해 정제한다.

뉴클레오시드 염기에 대해 아실화를 수행한 경우의 부산물을 크로마토그래피에 의해 분리할 수 있으나, 이러한 불리한 아실화는 반응 조건을 조절함으로써 최소화시킬 수 있다. 이러한 조절된 조건은 예를 들면 시약 농도 또는 특히 아실화제의 첨가 속도를 조절함으로써, 온도를 낮춤으로써, 또는 용매를 선택함으로써 달성될 수 있다. 조절된 조건을 모니터링하기 위하여 TLC에 의해 반응을 추적할 수 있다. 불리한 아실화를 미리 방지하기 위하여, 통상의 보호기를 사용하여 염기상의 6-옥소기, 특히 2개의 아미노를 보호하는 것이 편리할 수 있다.

R_3가 수소인 화학식 IV의 화합물은 화학식 I의 상응하는 구아닌 화합물 (R_2의 아미노산 잔기의 노출된 아미노 관능기가 통상의 N-보호기로 임의로 보호됨)을 할로와 같은 활성화 기로 6-활성화함으로써 제조될 수 있다. 이렇게 활성화된 6-푸린을 예를 들어 팔라듐 촉매를 사용하여 푸린으로 연속적으로 환원시키고, 화학식 IV 또는 화학식 V의 목적 화합물로 탈보호시킨다.

R_3가 R_1 또는 기타 에스테르인 화합물은, 임의로 R_2 및(또는) R_3의 아미노산 잔기의 노출된 아민 관능기를 통상적으로 N-보호한 후에, 화학식 I 또는 화학식 V의 상응하는 히드록시 화합물을 통상적으로 에스테르화 (상기 기재된 에스테르화와 유사함)함으로써 제조될 수 있다. R_3가 에테르인 화합물은 노출된 아민기를 임의로 N-보호하는 것과 함께, 상기 언급된 WO 93 13778호에 개시된 방법과 유사하게 제조될 수 있다. R_3가 아지드인 화합물은 WO 97 09052호에 기재된 것과 같이 제조될 수 있다.

화학식 IId의 중간물질은 DMAP/DCC와 같은 통상적인 결합제와 함께 적절히 활성화되고 N-보호된 R_2 유도체, 예컨대 N-CBZ 발릴 또는 이소류실을 사용하거나 또는 아미노산 할라이드를 사용하여 카르복시-보호된 히드록시 알칸산, 전형적

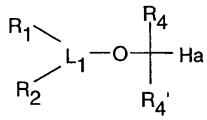
으로 2-히드록시-1-알칸산을 아실화함으로써 편리하게 제조된다. 이어서 카르복시 보호기를 예를 들어 산 가수분해에 의해 제거하고, 얻어진 중간물질을 상기 기재된 바와 같이 활성화하거나 유리산을 결합제와 함께 사용하여 통상적인 에스테르화 조건하에 뉴클레오시드를 에스테르화한다.

또한, 화학식 Ia의 화합물은 바로 앞의 단락에 기재된 방법에 의해, 다시말해서 결합제와 함께 유리산으로서 또는 예를 들어 상응하는 산 할라이드로 활성화된 상태로서의 카르복시 보호된 α-히드록시,ω-카르복시산, 예컨대 글리콜산, 젖산, 히드록시부티르산 등을 적절한 N-보호된 R_2 유도체와 에스테르화 반응시킴으로써 제조된다. 카르복시 보호기를 제거하고, 얻어진 중간물질을 상기 기재된 방법에 따라 뉴클레오시드와 에스테르화한다.

화학식 IIe 또는 IIf의 구조를 가진 화합물은 각각의 디카르복실산, 예컨대 L-타르타르산 또는 L-말산의 말단 카르복시기를 벤조일과 같은 통상의 카르복시 보호기로 카르복시 보호함으로써 제조된다. 이어서, 유리 히드록시기(들)을 통상적인 에스테르화 기술에 따라, 예컨대 DMF 중의 DMAP & DCC를 N-Boc-L-발릴 또는 N-Boc-L-이소류실과 같은 적절한 N-보호된 R_2 아미노산과 에스테르화한다. 벤조일 카르복시 보호기를 제거하고, 얻어진 생성물을 통상적인 조건, 예컨대 첨부된 실시예에 기재된 조건을 사용하여 1가 뉴클레오시드의 5'-히드록시 관능기로 에스테르화한다. 마지막으로, 유리 카르복시 관능기를 R_1기, 또는 더욱 바람직하게는 통상적인 제약학적으로 허용가능한 에스테르, 예컨대 에틸 에스테르와 에스테르화한다.

인산화 부분 III을 포함하는 화합물은 US 4 337 201호, US 5 227 506호, WO 94/13682 호 및 WO 94/13324호, 스타레트(Starret) 등의 문헌[J Med Chem 37 1857-1864 (1994)] 및 이어(Iyer) 등의 문헌[Tetrahedron Lett 30 7141-7144 (1989)]에 기재된 것과 유사한 조건으로 2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아닌-5-모노포스페이트를 하기 화학식 VIa의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며, 상기 문헌들은 본 명세서에 참고로 인용되어 있다. 모노포스페이트는 예를 들어 헤르드빈 등의 동일 문헌에 기재된 바와 같이 FLG의 통상적인 인산화에 의해 제조될 수 있다. 상응하는 방법을 다른 1가 뉴클레오시드의 모노포스페이트에 적용한다.

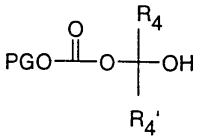
화학식 VIa



식 중, Ha는 클로로, 요오도 또는 브로모와 같은 할로이다.

또는, 포스페이트 에스테르로의 이러한 에스테르화는 FLG-모노포스페이트 및 화학식 VII의 화합물을 먼저 반응시키고, 이어서 탈보호시키고 세번째의 가장 우측의 관능기가 히드록시기인 링커 L_1로 에스테르화하는 것을 포함하는 2 단계의 반응에 관련될 수 있다. 이러한 링커 L_1의 두개의 예는 하기 반응식 1에 나타낸다(각각의 열에서의 두번째 화합물). 이러한 실시양태에서, 화학식 Va의 가장 좌측의 카르보닐기는 화학식 IIa의 링커의 링커기의 카르보닐과 유사하다.

화학식 VII



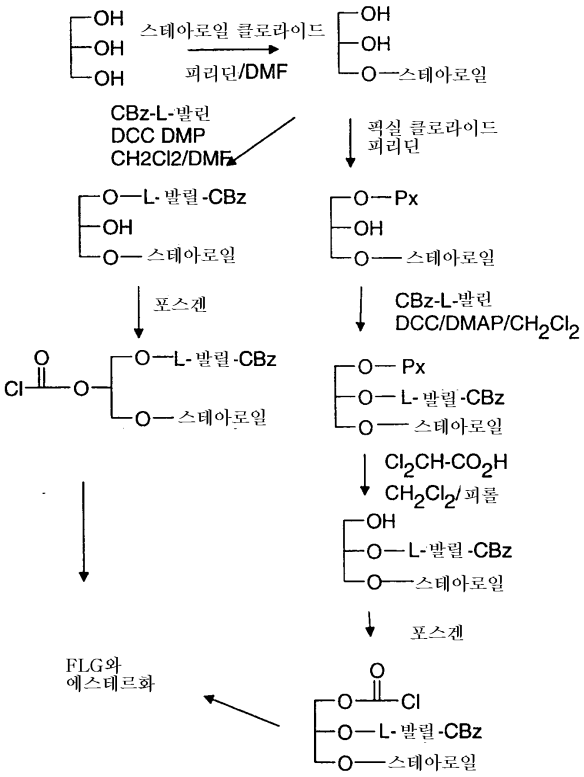
상기 식에서, R_4 및 R_4'은 상기 정의된 바와 같고, PG는 상기 기재된 바와 같은 통상의 히드록시 보호기이다.

또한, 임의의 링커 L_2를 포함하는 화합물은 2 단계 방법에 의해 제조될 수 있다. 특히, 화학식 ClC(=O)OC(R_4)(R_4')Cl의 화합물을 세팔로스포린 분야에서 공지된 바와 같이 FLG의 5'-히드록시 (염기상에서 통상의 보호기로 임의로 보호됨)와 반응시킬 수 있다. 이어서, 얻어진 FLG-5'-O-C(=O)OC(R_4)(R_4')클로라이드를 세번째 관능기가 칼륨염과 같은 카르복실 관능기를 포함하는 R_1 및 R_2를 보유한 삼관능성 링커와 반응시킨다.

n 및 m이 1이고, Alk이 부재한 화학식 IIa의 삼관능성 L_1기는 스테아로일/ L-발릴 조합을 참조로 하여 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 위치선택적 에스테르화에 의해 글리세롤로부터 제조될 수 있는 것으로 이해된다. 요약하면, R_1 및 R_2는 글리세롤의 위치 1 및 3에 위치선택적으로 에스테르화되고, 이어서 위치 2는 적절한 -T-C(=O)-기로 전환되며, 이어서 플루오로뉴클레오시드의 5'-위치로 또는 L_2 (도시되지 않음)상의 상호작용성 관능기로 에스테르화된다. 대안적으로는, 글리세롤 유도체의 위치 2의 히드록시는 좌측 손 말단상에 상호작용성 카르보닐 관능기를 함유하는 L_2기와 에스테르화될 수 있다.

또한, m이 1이고, n이 0이고, Alk이 메틸렌인 화학식 IIa의 L_1기는 또한, 반응식 I에 도식한 바와 같이, R_1 및 R_2를 글리세롤의 위치 1 및 2로 위치선택적으로 에스테르화한 다음 위치 3의 히드록시를 적절한 -T-C(=O)-기로 전환시킴으로써 글리세롤로부터 제조될 수 있다. 반응식 I에서의 제일좌측열의 반응은 R_1이 글리세롤의 위치 1로 에스테르화되고 R_2가 위치 2에 에스테르화되는 상황을 나타낸다. R_1이 위치 2에 에스테르화되고 R_2가 위치 1에 에스테르화되는 상응하는 배열은 먼저 글리세롤을 CBz-L-발린/DCC/DMAP/DMF로 처리한 다음, R_1의 지방산을 글리세롤의 위치 2에 에스테르화하기 전에 3 위치를 픽실 클로라이드로 보호시키고, 필요에 따라 탈보호하고 3 위치를 전환시킴으로써 달성될 수 있다.

반응식 I

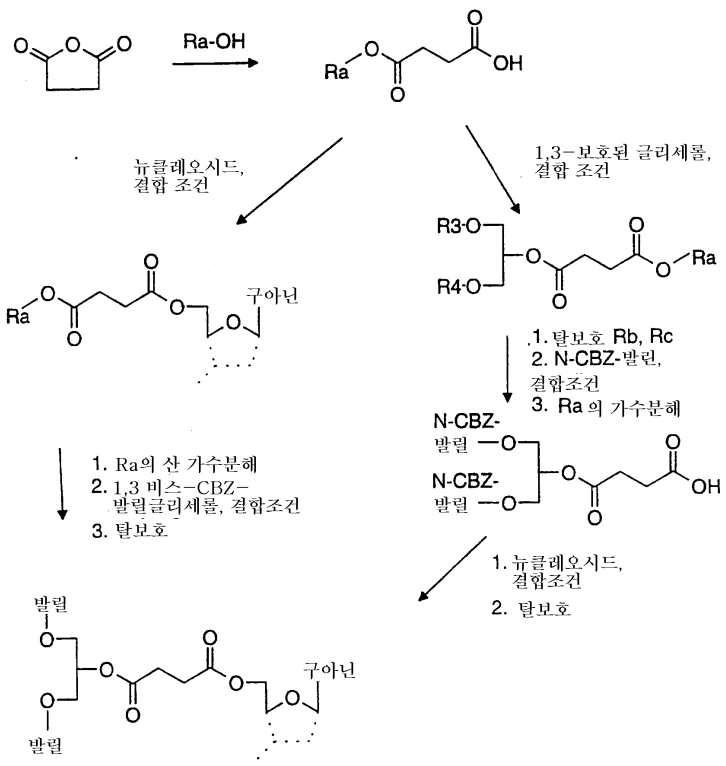


반응식 I은 R_1이 스테아로일이고 R_2가 L-발릴인 조합을 참조로 하여 도식화되었지만, 이러한 기본 반응식은 또한 다른 지방산이 존재할 경우 다른 아미노산에도 적용될 수 있고 또는 통상의 보호기를 사용하여 아미노산 유도체로서의 R_2 및 히

드록시로서의 R_1의 조합에도 적용할 수 있을 것으로 이해된다. T가 -NH-기를 포함하는 링커는 유사한 위치선택적 에스테르화 반응을 수행한 다음, 유리 히드록실을 아민으로 전환시키고, 아지드로 환원시키고, 포스겐과 반응시켜 상응하는 클로로카르바메이트를 형성시킴으로써 제조될 수 있다.

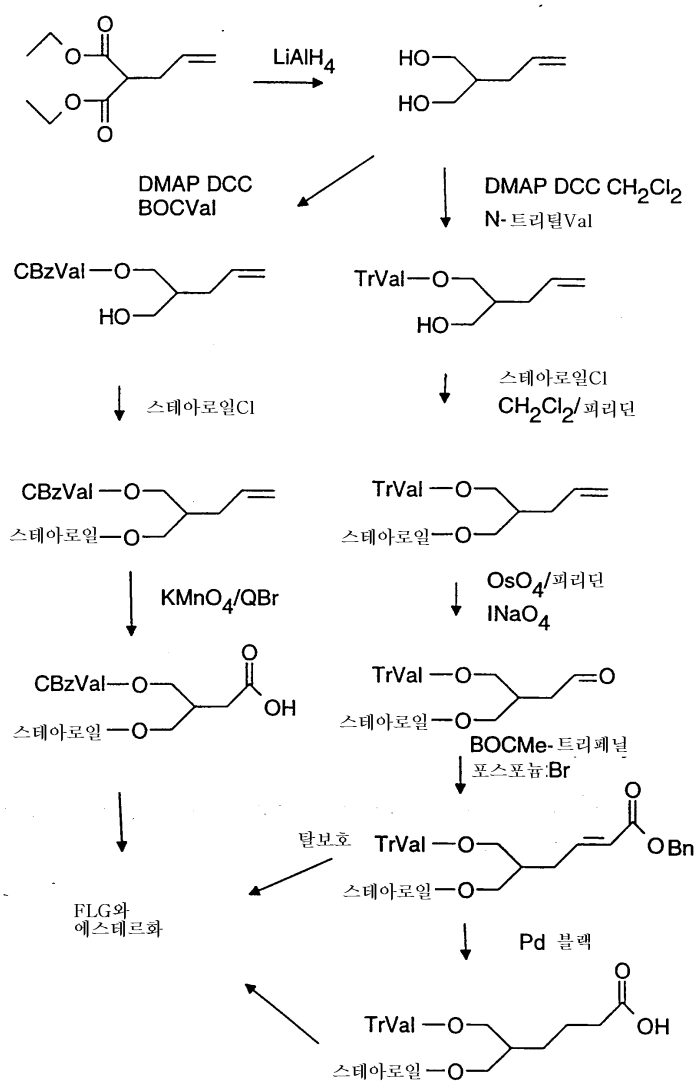
반응식 I을 변형하면 화학식 IIc의 링커를 제조할 수 있다. 이러한 변형에서, 상기 나타낸 포스겐 단계를 활성화된 디카르복실산, 예컨대 숙신산 무수물과의 반응으로 대체한다. 이로써, 글리세롤 트리에스테르 ((임의로 보호된) R_1 에스테르, 보호된 R_2 에스테르 및 디카르복실산의 에스테르를 포함) 및 디카르복실산 위의 유리 카르복시가 활성화되고 통상적인 방식으로 뉴클레오시드로 에스테르화된다. 대안적으로, 화학식 IIc의 링커는 뉴클레오시드상에서 원위치에서 형성될 수 있다. 이러한 변형에서, 디카르복실산은 적절히 보호된 글리세롤 유도체로 에스테르화된다. 이어서 이러한 숙시닐 모노에스테르는 통상적인 방식으로 뉴클레오시드의 5'-히드록시 관능기에 에스테르화된다. 마지막으로, 글리세롤 부분상의 보호기의 하나 또는 두개 모두를 L-아미노산 에스테르로 대체하고, 존재한다면 나머지 보호기를 지방산 에스테르로 대체하거나 제거하여 유리 히드록시기를 이탈시킨다. 이는 반응식 IA에 도시되어 있으며, 이 반응식은 뉴클레오시드가 아시클로비르 (그림자로 표시된 FLG)이고, 디카르복실산이 숙시닐이고 R_1 및 R_2가 모두 CBZ-보호된 발릴인 예를 도식화한 것이지만, 화학식 Ic의 기타 변형에도 물론 적용될 수 있다. 각각의 경우에, 결합 조건은 결합 시약 DMAP, DCC 등과 같은 표준 에스테르화 조건을 의미하거나 또는 대안적으로는 관련된 카르복시 관능기가 산 클로라이드와 같은 활성화된 유도체로 전환되는 것을 의미하며, 또는 활성화된 숙신 부분이 무수물을 포함할 수도 있다.

반응식 IA



반응식 IA의 변형에서, 숙신산 무수물을 뉴클레오시드와 직접 반응시키며, 이로써 첫번째 보호 및 탈보호 단계를 피할 수 있다. 추가의 대안법은, 일반적으로 뉴클레오시드에 결합시키기 위한 히드록시 관능기를 보호하는 것과 함께, 글리세롤 부분을 N-보호된 아미노산 부분(들)으로 위치선택적으로 에스테르화한 다음, 그 히드록시를 탈보호하고 뉴클레오시드에 결합시키는 것이다.

반응식 II



m 및 n이 1이고, Alk가 알킬렌 또는 알케닐렌이며, T기 결합인 링커는 상기 반응식 II에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다. m, n, Alk 및 화학식 IIa의 삼관능성 링커기 L_1에서의 다양한 관능기의 다른 변경은 1,2,4-트리히드록시부탄 (CA 등록번호 3968-00-6), 3,4-디히드록시부탄산 (1518-61-2 & 22329-74-4), (S)-3,4-디히드록시부탄산 (51267-44-8), (R)-3,4-디히드록시부탄산 (158800-76-1), 1,2,5-펜탄트리올 (51064-73-4 & 14697-46-2), (S)-1,2,5-펜탄트리올 (13942-73-9), (R)-1,2,5-펜탄트리올 (171335-70-9), 4,5-디히드록시펜탄산 (66679-29-6 & 129725-14-0), 1,3,5-펜탄트리올 (4328-94-3) 및 3-(2-히드록시에틸)-1,5-펜탄디올 (53378-75-9)과 같은 상응하는 출발 물질을 사용하여 상기와 유사하게 제조될 수 있다. 이러한 출발 물질의 각각의 제조 방법은 각각의 등록 번호에 관련하여 기재되어 있다. 오사바(Ohsawa) 등의 문헌[Chem Pharm Bull 41 (11) 1906-1909 (1993)] 및 테라오(Terao) 등의 문헌[Chem. Pharm.Bull. 39(3) 823-825 (1991)]에는 리파아제 P로 삼관능성 링커기의 입체 화학을 조절하는 것이 기재되어 있다.

또는, R_2 및 존재한다면 R_1의 아미노산 유도체는 국제 특허 출원 제 WO94/29311 호에 기재된 2-옥사-4-아자-시클로알칸-1,3-디온 방법에 따라 링커기에 에스테르화될 수 있으며, 상기 특허의 내용은 본 명세서에서 참고 문헌으로 인용되어 있다.

R_1 및(또는) R_2의 카르복시 관능기가 링커 유도체상의 아민기에 결합되는 것은 일반적으로 통상의 N-보호기로 α-아민을 보호하는 것과 함께, 통상의 펩티드 화학에 의해 진행된다. 링커상의 카르복실 관능기와 R_2의 α-아민기 사이의 아미드

결합의 형성은 또한 일반적으로 α-카르복시 관능기의 보호와 함께 통상의 펩티드 화학에 의해 진행된다. 지방 알콜로서의 R_1이 링커상의 카르복시 관능기로 에스테르화되는 것은 지방산으로서의 R_1의 상기 에스테르화와 유사하게, 그러나 역으로 진행된다.

도면의 간단한 설명

이하, 본 발명의 다양한 측면을 하기 실시예 및 첨부된 도면을 참조로 하여 단지 일례로써 기술할 것이다.

도 1은 생물학적 실시예 3에 기재된 바와 같이, DHBV-감염된 오리를 치료 및 비치료하였을때 시간의 함수로서의 혈청 바이러스-DNA 수준을 나타낸다.

도 2는 생물학적 실시예 3에 기재된 바와 같이, DHBV-감염된 오리를 치료하였을 때 시간의 함수로서 중량의 증가를 나타낸다.

실시예

실시예 1

2-(스테아로일옥시메틸)-2-(N-(플루오레닐메톡시카르보닐)-L-발릴옥시메틸)-프로피온산

물 (50 ml)중 2,2-비스(히드록시메틸)프로피온산 (28.16 g, 210 밀리몰)의 용액에 수산화칼륨 (11.78 g, 210 밀리몰)을 첨가하였다. 5 분후에, 용액을 진공하에 증발시키고 잔류물을 무수 DMF로 3 회 공증발시켰다. 이어서 잔류물을 DMF (500 ml)중에 용해시키고, 용액에 벤질 브로마이드 (3.57 ml, 30 밀리몰)를 첨가하였다. 30 분동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 탄산수소나트륨 수용액에 붓고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 수집한 다음, 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하였다. 이어서, 진공하에 증발시켜 벤질 2,2-비스(히드록시메틸) 프로피오네이트 (4.37 g)를 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.35 (s, 5H), 5.20 (d, 2H), 3.91-3.71 (m, 4H), 1.10 (s, 3H).

피리딘 (58 ml)중 벤질 2,2-비스(히드록시메틸)프로피오네이트 (4.37 g, 19.5 밀리몰)의 용액에 디클로로메탄 중의 스테아로일 클로라이드 (4.13 g, 13.6 밀리몰)를 40분에 걸쳐 적가하였다. 이어서 반응을 16 시간동안 유지시킨 다음, 탄산수소나트륨 수용액에 붓고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 수집하고 진공하에 증발시켰다. 생성물인 벤질-2-(히드록시메틸)-2-(스테아로일옥시메틸)프로피오네이트를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다 (1.97 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.34 (s, 5H), 5.17 (d, 2H), 4.28 (dd, 2H), 3.69 (dd, 2H), 2.24 (t, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.25 (s, 28H), 1.22 (s, 3H), 0.87 (t, 3H).

벤질-2-(히드록시메틸)-2-(스테아로일옥시메틸)프로피오네이트 (1.86 g, 3.8 밀리몰)를 피리딘 (30 ml)중에 용해시켰다. 용액에 톨루엔술폰산 (73 mg, 0.39 밀리몰), N-플루오레닐메톡시카르보닐-L-발린 (3.94 g, 11.6 밀리몰), 및 DCC (3.58 g, 17.4 밀리몰)을 첨가하였다. 반응을 4 ℃에서 16 시간동안 유지시킨 다음 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 탄산수소나트륨 수용액에 붓고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 수집하고 진공하에 증발시켰다. 생성물인 벤질-2-(N-플루오레닐-메톡시카르보닐)-L-발릴옥시메틸)-2-(스테아로일옥시메틸)프로피오네이트를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다. 수율: 2.38 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.78-7.25 (m, 13H), 5.29 (m, 1H), 5.15 (d, 2H), 4.38-4.23 (m, 7H), 2.19 (t, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.24 (m, 31H), 0.94-0.83 (m, 9H).

THF/메탄올 (16 ml/8 ml)의 혼합 용매 중의 벤질 2-(N-(플루오레닐메톡시카르보닐)-L-발릴옥시메틸)-2-(스테아로일옥시메틸)프로피오네이트 (1.86 g, 3.8 밀리몰)의 용액에 포름산 암모늄 (376 mg, 6 밀리몰), 포름산 (1.87 ml), 및 팔라듐 블랙 (40 mg)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 16 시간동안 유지시킨 다음, 셀라이트를 통해 여과하였다. 증발후에, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다. 수율: 1.05 g

실시예 2

1-O-스테아로일-2-O-(N-CBz-L-발릴)글리세롤

a) 1-O-스테아로일글리세롤의 제조

DMF (300ml)중에 용해된 글리세롤 (30 g, 326 밀리몰) 및 피리딘 (25 ml)의 혼합물에 DMF (100 ml)중에 용해된 스테아로일 클로라이드 (10 g, 33 밀리몰)를 적가하였다. 첨가가 완료될 때까지 혼합물을 빙욕상에서 냉각시키고, 이때 반응을 N_2 대기하에서 밤새 유지시켰다. 15 시간후에, CH_2Cl_2 (300 ml) 및 포화 $NaHCO_3$ (aq)를 첨가하였다. 상 분리하고 유기상을 물 (50 ml)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매 및 임의의 피리딘을 진공하에 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피하고 (CH_2Cl_2-MeOH, 20:1) 재결정하여 (CH_2Cl_2-에테르) 약 7g을 수득하였다.

b) 픽실 클로라이드의 제조

벤젠 (100 ml)중의 9-히드록시-9-페닐크산텐 (20g, 72 밀리몰)의 자기 교반 현탁액에 아세틸 클로라이드 (150 ml, 2.1 밀리몰)를 첨가하였다. 균질한 진한 적색 용액을 수득하였다. 용액을 20 ℃에서 30 분동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하였다. 과량의 AcCl을 에탄올에 조심스럽게 첨가하여 중화시켰다. 잔류물을 톨루엔 (2×30 ml) 및 시클로헥산 (2×30 ml)으로 공증발시켜 결정성 잔류물을 수득하고, 이것을 밀폐상태로 보관하였다. 대안적으로는, 픽실 클로라이드를 알드리히(Aldrich)로부터 구입할 수 있다.

c) 1-O-스테아로일, 3-O-픽실글리세롤의 제조

상기 a)로부터의 생성물 (2.28 g) 및 피리딘 (25 ml)을 혼합하고, 용해될 때까지 가열하였다. 빙욕에서 냉각후에, 단계 b)로부터의 픽실 클로라이드 (1.92 g)를 첨가하였다. 혼합물을 빙욕에서 교반하 및 아르곤 대기하에 30분동안 유지시킨 다음 실온에서 1.5 시간동안 유지시켰다. 피리딘을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (70 ml)에 용해시키고, 0.5 M 시트르산으로 세척하여 잔류 피리딘을 제거하였다. 잔류물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 증발시키고, 크로마토그래피 (에테르-헥산 1:3)하여, TLC R_f가 약 0.2인 순수 생성물 1.25 g을 수득하였다.

d) 1-O-스테아로일, 2-O-(N-CBz-L-발릴), 3-O-픽실글리세롤의 제조

단계 c)의 생성물 (237 mg, 0.39 밀리몰), CBz-L-발린 (116 mg, 0.46 밀리몰), DCC (96 mg, 0.46 밀리몰) 및 DMAP (4.7 mg, 0.04 밀리몰)를 CH_2Cl_2 (4 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 질소 대기중에서 교반하에 밤새 유지시켰다. 18 시간후에, 유리 필터를 통해 혼합물을 여과하고, 실리카겔 컬럼상에서 크로마토그래피 (에테르-헥산 1:4)하여 TLC R_f가 0.2 인 생성물 230 mg을 수득하였다.

e) 1-O-스테아로일-2-O-(N-CBz-L-발릴)글리세롤의 제조

단계 d)의 생성물 중의 픽실기를 실시예 3의 단계 d에 기재된 방법에 의해 선택적으로 탈보호함으로써 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ7.35 (m, 5H), 5.3-4.9 (m, 4H), 4.35-4.25 (m, 3H), 3.8-3.6 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.02-0.86 (m, 9H).

실시예 3

1-O-(N-CBz-L-발릴)-2-O-스테아로일글리세롤

a) 1-O-(N-CBz-L-발릴)글리세롤의 제조

CBz-L-발린 (4.35 g, 17.3 밀리몰)을 디시클로헥실카르보디이미드 (4.29 g, 20.8 밀리몰) 및 4-디메틸아미노피리딘 (0.212 g)과 함께 실온에서 5 배 과량의 글리세롤 (8 ml, 86.9밀리몰)에 첨가하였다, 밤새 교반한 후, 현탁액을 여과하고, 여액으로부터 진공하에 DMF를 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2로 재용해시키고, 포화 $NaHCO_3$, 염수 및 물로 연속하여 세척한 다음 건조시켰다. 조 물질을 4/1 EtOAc-헥산을 용출액으로 사용하여 실리카겔 크로마토그래피하여 2.465 g을 수득하였다. R_f (4/1 EtOAc-헥산) 0.17, (20/1 CH_2Cl_2-메탄올) 0.12.

b) 1-O-(N-CBz-L-발릴)-3-O-픽실글리세롤의 제조

단계 a)의 생성물 (0.672 g, 20.1 밀리몰)을 질소하에 무수 피리딘 (3.5 ml)에 용해시켰다. 9-클로로-9-페닐크산텐 (픽실 클로라이드, 0.65 g, 22.0 밀리몰, 1.1 eq-상기와 같이 제조)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5 시간동안 교반하였다. MeOH (1.5 ml)를 첨가하고, 혼합물을 10 ml Et_2O 및 10 ml 포화 $NaHCO_3$ 사이에 배분하였다. 수성층을 추가의 에테르로 추출하였다. 유기층을 합하고, 건조시키고 톨루엔으로 수회 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 3/1 헥산-EtOAc을 용출액으로 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 조 물질을 0.681 g을 수득하였다.

대안적으로, 가프네이(Gaffney) 등의 문헌[Tetrahedron Lett 1997, 38, 2539-2542]에 기재된 방법에 의해 PxOH 및 아세트산을 사용하여 픽실기를 제공할 수 있다.

c) 1-O-(N-CBz-L-발릴)-2-O-스테아로일-3-O-픽실 글리세롤의 제조

1.5 ml CH_2Cl_2 중의 스테아로일 클로라이드 (496 ml, 1.3 당량)를 빙욕에서 N_2하에 교반하면서 11 ml 피리딘 중의 단계 b)의 생성물 (0.658 g, 1.13 밀리몰)용액에 적가하였다. 15 분후에 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 20 ml Et_2O로 희석하고, 10 ml 포화 $NaHCO_3$로 세척하였다. 수성층을 추가의 Et_2O로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수 (20 ml)로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고 톨루엔으로 수회 농축하였다. 조 물질 (1.37 g)을 130 g 실리카겔 상에서 6/1 헥산-EtOAc로 크로마토그래피하였다. 500 ml의 초기 분획을 취한 다음 100 ml 분획들을 취하였다. 목적 물질은 분획 2 - 5에서 용출되었으며, 수율은 0.748 g이었다.

d) 1-O-(N-CBz-L-발릴)-2-O-스테아로일글리세롤의 제조

0.025 M을 제조하기 위해 35 ml CH_2Cl_2에 용해된 단계 c)의 생성물 (0.748 g, 0.872 밀리몰)의 용액에 피롤 (16.5 몰 당량) 및 디클로로아세트산 (5.5 몰 당량)을 실온에서 첨가하였다. 5 분후에 TLC는 반응의 완결을 나타내었다. 혼합물을 300 ml CH_2Cl_2로 희석하고, 30 ml 포화 $NaHCO_3$로 세척하였다. 수성상을 추가의 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기상을 합하고, 염수 (30 ml)로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고 농축하였다. 조 물질을 용출액으로서 2/1 헥산-EtOAc (0.3 % 아세트산과 함께)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피하여 R_f (2/1 헥산-EtOAc)가 0.21인 생성물 0.363 g을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δppm 0.86-0.99 (m, 9H), 1.25 (s, 28H), 1.61 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 3.74 (br s, 2H), 4.28-4.44 (m, 3H), 5.09 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.22 (d, 1H), 7.36 (m, 5H).

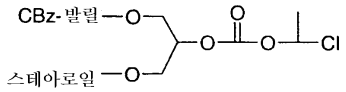
실시예 4

1-O-스테아로일-3-O-(NCBz-L-발릴)글리세롤

실시예 2, 단계 a)의 생성물 (2.86 g, 7.99 밀리몰), DCC (0.9 g, 4.36 밀리몰), 4-(N,N-디메틸)아미노피리딘 (DMAP) (0.048 mg, 0.39 밀리몰) 및 N-CBz-L-발린 (1 g, 3.98 밀리몰)을 CH_2Cl_2 (60 ml) 및 DMF (6 ml)에 용해시켰다. 반응물을 주위온도에서 18 시간동안 방치한 다음 여과하였다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (100 ml)에 용해시키고 여과하였다. 조 표제 화합물을 크로마토그래피 [SiO_2, 에테르/헥산 (1:2)]로 정제하여 1.3 g의 목적 생성물을 수득하였다. CH_2Cl_2/MeOH (20:1)로 용출하여 미반응된 1-스테아로일글리세롤을 회수할 수 있다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ5.25 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.30-4.05 (m, 6H), 2.65 (d, 1H), 2.35 (t, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.26 (s, 28H), 1.00-0.84 (m, 9H).

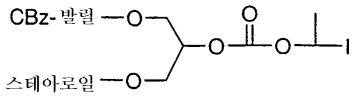
실시예 5



무수 CH_2Cl_2 (5 ml)중의 1-클로로에틸 클로로포르메이트 (1.89 g, 13.2 밀리몰)의 빙냉 용액에 CH_2Cl_2 (20 ml)중의 실시예 4의 화합물을 첨가한 다음 무수 피리딘 (1.2 ml, 29.6 밀리몰)을 첨가하였다. TLC (에테르/헥산, 1:2)가 출발 물질의 소모를 나타낼 때까지 반응 혼합물을 아르곤 대기하에서 냉각하면서 교반하였다. 1.5 시간후에, 혼합물을 물 (3×5 ml), 포화 $NaHCO_3$ (5 ml)로 세척하고, 건조시켰다 (Na_2SO_4). 크로마토그래피 [SiO_2 (에테르-헥산 (1:2))]로 정제하여 표제 화합물 (4.0 g)을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ7.36-7.32 (m, 5H), 6.40 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.30 (m, 6H), 2.32 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.82 (m, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (br s, 28H), 0.97 (m, 3H), 0.86 (m. 6H).

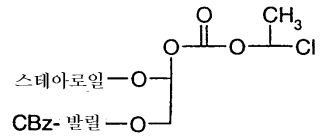
실시예 6



무수 아세토니트릴 (47 ml)중의 실시예 5의 화합물 (3.4 g, 4.87 밀리몰)의 용액에 요오드화 나트륨 (3.65 g, 24.3 밀리몰)을 첨가하였다. NMR이 출발 물질의 소모를 나타낼 때까지 수득된 용액을 아르곤 대기하에 환류시켰다. 4.5 시간후에, 에테르 (50 ml)를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 용매를 증발 제거하고, 조 생성물을 에테르 (50 ml)에 용해시켰다. 에테르 용액을 물 (2×10 ml)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 증발시켰다. 크로마토그래피 [SiO_2, 에테르-헥산 (1:2)]로 정제하여 표제 화합물 (2.15 g)을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ7.37 (m, 5H), 6.75 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.3 (m, 6H), 2.32 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.25 (s, 28H), 0.95 (m, 9H).

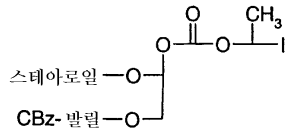
실시예 7



2.2 ml 무수 디클로로메탄 중의 실시예 3의 화합물 (810 mg, 1.37 밀리몰)의 용액을 아르곤하에 교반하면서 빙욕에서 냉각하였다. 1-클로로에틸 클로로포르메이트 (298 ㎕, 2.74 밀리몰)를 첨가한 다음, 2.5 ml 디클로로메탄 중의 피리딘 (665 ㎕, 8.22 밀리몰)을 적가하였다. 2.5 시간후에, 혼합물을 25 ml 디클로로메탄으로 희석하고, 10 ml 물 및 10 ml 염수로 연속하여 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 톨루엔으로 수회 농축하여 황색 오일을 수득하였다. 40/1 디클로로메탄-디에틸 에테르로 실리카겔상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로서의 표제 화합물을 수득하였다 (96 mg, 정량적 수율).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δppm 0.85-0.98 (m, 9H), 1.25 (s, 28H), 1.60 (m, 2H), 1.83 (d, 3H, J=5.8 Hz), 2.17 (m, 1H), 2.31 (t, 2H), 4.19-4.48 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 5.22 (d, 1H), 5.27 (m, 1H), 6.38-6.43 (m, 1H), 7.36 (m, 5H).

실시예 8



아세토니트릴 (27 ml)중의 실시예 7의 화합물 (1.896 g, 2.71 밀리몰) 및 요오드화 나트륨 (1.80 g, 12.0 밀리몰)의 용액을 80 ℃에서 질소하에 환류시켰다. 4.5 시간후에, 반응 혼합물을 100 ml 1/1 헥산-디에틸 에테르로 희석하고 25 ml 물로 세척하였다. 수성상을 추가의 용매 (25 ml)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 5 % 티오황산나트륨 수용액 (25 ml) 및 염수 (25 ml)로 연속 세척하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 80/1 디클로로메탄-메탄올을 용출액으로 사용하여 실리카겔상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물 90 %와 실시예 7의 화합물 10 %를 함유하는 오일 (1.45 g)을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δppm 0.85-0.99 (m, 9H), 1.25 (s, 28H), 1.60 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.23 (d, 3H, J=6 Hz), 2.31 (t, 2H), 4.16-4.49 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 5.20-5.29 (m, 2H), 6.69-6.79 (m,1H), 7.36 (m, 5H).

실시예 9

4-벤질옥시-2-(N-트리틸-L-발릴옥시메틸)-1-스테아로일옥시부탄

a) 디에틸-2-(2-벤질옥시에틸)말로네이트의 합성

50 ml 에탄올 중의 나트륨 (0.95 g, 41.4 밀리몰)의 새로 제조된 용액에 10 ml 에탄올 중의 디에틸말로네이트 (6.4 g, 40 밀리몰)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 15 분동안 교반하였다. 이어서, 2-벤질옥시-1-요오도에탄 (11.5 g, 41.35 밀리몰)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 4 시간동안 환류시킨 다음 진공하에 증발시켰다. 100 ml의 물을 첨가하고 혼합물을 50 ml 분량의 디에틸에테르로 3 회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 증발시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 생성물을 단리하였다. 수율: 8.6 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.26 (m, 6H), 2.26 (m, 2H), 3.54 (m, 3H), 4.16 (m, 4H), 4.57 (s, 2H), 7.32 (m, 5H).

b) 4-벤질옥시-2-히드록시메틸-부탄올-1의 합성

100 ml 디에틸에테르 중의 리튬 알루미늄 수소화물 (3.0 g, 80 밀리몰)의 교반 현탁액에 약 15 ℃에서 20 ml 디에틸에테르 중의 디에틸-2-(2-벤질옥시에틸)말로네이트 (8.5 g, 28.8 밀리몰)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 2 시간동안 환류시켰다. 냉각시키면서 약 4 ml 물을 적가하였다. 혼합물을 여과하고 디옥산으로 세척하였다. 여액을 감압하에 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다. 수율: 3.4 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.60 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.69 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 7.32 (m, 5H).

c) 4-벤질옥시-2-(N-트리틸-L-발릴옥시메틸)-부탄올-1의 합성

50 ml 디클로로메탄 중의 N-트리틸-L-발린 (4.66 g, 13 밀리몰) 및 4-벤질옥시-2-히드록시메틸-부탄올-1 (3.3 g, 15.6 밀리몰)의 용액에 DCC (3.0 g, 14.5 밀리몰) 및 DMAP (0.18 g, 1.45 밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 3 일동안 교반하였다. 혼합물을 5 ℃로 냉각하고, 우레탄을 여과하였다. 용액을 감압하에 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율 2.5 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.00 (m, 6H), 1.55 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.43 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 7.26 (m, 20H).

d) 4-벤질옥시-2-(N-트리틸-L-발릴옥시메틸)-1-스테아로일옥시부탄의 합성

50 ml 디클로로메탄 중의 4-벤질옥시-2-(N-트리틸-1-발릴옥시메틸)-부탄올-1 (2.4 g, 4.35 밀리몰)의 용액에 피리딘 (1.72 g, 21.7 밀리몰)을 첨가하였다. 용액을 10 ℃로 냉각하고, 10 ml 디클로로메탄 중의 스테아로일 클로라이드 (2.64 g, 8.7 밀리몰)의 용액을 10 ℃ 내지 15 ℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 100 ml의 5% 탄산수소나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 30분동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율 3.0 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.98 (m, 9H), 1.26 (m, 28H), 1.54 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 7.28 (m, 20H).

실시예 10

5-(N-트리틸-L-발릴옥시메틸)-6-스테아로일옥시헥산산

a) 2-알릴 1,3-프로판디올의 제조

무수 에테르 (100 ml)중의 디에틸 알릴말로네이트 (20 ml, 101 밀리몰)를 0 ℃에서 수소화알루미늄리튬 (9.6 g, 253 밀리몰)의 교반 용액에 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 5 시간동안 유지시켰다. 반응물을 0 ℃로 냉각시키고, 물 (12 ml)을 조심스럽게 적가하였다. 30 분동안 교반후에, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과한 다음 에탄올 (2×500 ml)로 세척하였다. 용액을 진공하에 건조시켜 9.5 g 생성물을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 5.78 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.06 (t, 2H), 1.87 (m, 1H).

b) 1-O-(N-트리틸-L-발릴)-2-알릴-1,3-프로판디올의 제조

디클로로메탄 (120 ml)중 N-트리틸-L-발린 (5.5 g, 15.2 밀리몰), 2-알릴-1,3-프로판디올 (4.4 g, 38 밀리몰), N,N-디메틸아미노 피리딘 (183 mg, 1.5 밀리몰)의 용액에 DCC (3.5 g, 16.7 밀리몰)을 첨가하였다. 반응을 환류하에 밤새 유지시켰다. 셀라이트를 통해 여과후에, 유기층을 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하고 건조시켰다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 중간물질인 1-O-(N-트리틸-L-발릴)-2-알릴-1,3-프로판디올 4.6 g을 수득하였다.

c) 1-O-(N-트리틸-L-발릴)-2-알릴-3-스테아로일-1,3-프로판디올의 제조

0 ℃에서 디클로로메탄 (40 ml) 및 피리딘 (3.2 ml, 40 밀리몰)중의 1-O-(N-트리틸-L-발릴)-2-알릴-1,3-프로판디올 (1.83 g, 4 밀리몰)의 용액에 디클로로메탄 중의 스테아로일 클로라이드 (3.62 g, 12 밀리몰)를 적가하였다. 용액을 실온으로 가온하고 3 시간동안 유지시켰다. 이어서, 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하고 건조시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 1.9 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.30 (m, 15H), 5.70 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.3 (m, 28H), 0.98 (dd, 6H), 0.91 (t, 3H).

d) 3-(N-트리틸-L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시-부티르알데히드의 제조

1-O-(N-트리틸-L-발릴)-2-알릴-3-스테아로일-1,3-프로판디올 (580 mg, 0.8 밀리몰)을 디옥산 (5 ml)중에 용해시켰다. 용액에 사산화오스뮴 (20 mg, 0.08 밀리몰) 및 피리딘 (0.05 ml, 0.64 밀리몰)을 첨가하였다. 물 (3.5 ml)중 과요오

드화나트륨의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 밤새 유지시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 아황산수소나트륨의 수용액을 첨가하고 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수율: 250 mg

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 9.68 (s, 1H), 7.25 (m, 15H), 3.92 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.34 (m, 7H), 1.58 (m, 2H), 1.53 (m, 28H), 0.96 (dd, 6H), 0.86 (t, 3H).

f) 벤질 3-(N-트리틸-L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시헥센-2-오에이트의 제조

디클로로메탄 중의 3-(N-트리틸-L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시-부티르알데히드 (15.8 g, 21.8 밀리몰)의 용액에 (벤질옥시카르보닐메틸)트리페닐포스포늄 브로마이드 (10.7 g, 21.8 밀리몰) 및 트리에틸아민 (2.21 g, 21.8 밀리몰)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 유지시키고, 혼합물을 증발시켰다. 잔류물에 디에틸 에테르 (200 ml)를 첨가하고, 4 ℃에서 2 시간동안 유지시켰다. 이어서, 여과하고, 여액을 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수율: 10 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.30 (m, 20H), 6.89 (m, 1H), 5.88 (d, 1H), 5.19 (d, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.23 (m, 5H), 1.93 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.32 (m, 28H), 0.95 (dd, 6H), 0.89 (t, 3H).

g) 3-(N-트리틸-L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시헥사노에이트의 제조

메탄올 (3 ml) 및 에틸 아세테이트 (1 ml)중의 벤질 3-(N-트리틸-L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시헥센-2-오에이트 (70 mg, 0.08 밀리몰)의 용액에 탄산수소나트륨 (10 mg) 및 팔라듐 블랙 (20 mg)을 첨가하였다. 반응물을 대기압에서 2 시간동안 수소하에 유지시켰다. 혼합물을 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, EDTA 수용액 및 2% 시트르산의 냉 수용액으로 연속하여 세척하였다. 유기상을 증발시켜 61 mg 생성물을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.30 (m, 15H), 3.93 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.30 (dt, 4H), 2.20 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.62 (m, 4H), 1.30 (m, 28H), 0.95 (dd, 6H), 0.87 (t, 3H).

실시예 11

3-(N-벤질옥시카르보닐-L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시-부티르산

a) 1-O-(N-벤질옥시카르보닐-L-발릴)-2-알릴릴-1,3-프로판디올의 제조

디클로로메탄 중의 2-알릴-1,3-프로판디올 (4.6 g, 40 밀리몰) 및 N-벤질옥시카르보닐 발린 (5.02 g, 20 밀리몰)의 용액에 디메틸아미노피리딘 (244 mg, 2 밀리몰) 및 DCC (4.5 g, 22 밀리몰)를 첨가하였다. 2 시간후에, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 증발시키고, 생성물인 1-O-(N-벤질옥시카르보닐-L-발릴)-2-알릴릴-1,3-프로판디올을 단리하여 5.01 g을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.36 (m, 5H), 5.78 (m, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.06 (d, 2H), 4.22 (m, 3H), 3.59 (m, 2H), 2.13 (m, 3H), 1.98 (m, 2H), 0.94 (dd, 6H).

b) 1-O-(N-벤질옥시카르보닐-L-발릴)-2-알릴릴-3-O-스테아로일-1,3-프로판디올의 제조

빙욕에서 디클로로메탄 (70 ml) 및 피리딘 (6.1 ml, 76 밀리몰)중의 1-O-(N-벤질옥시카르보닐-L-발릴)-2-알릴릴-1,3-프로판디올 (4.46 g, 12.7 밀리몰)의 용액에 스테아로일 클로라이드 (7.8 g, 26 밀리몰)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 1 시간동안 유지시켰다. 이어서 탄산수소나트륨 수용액에 붓고, 유기상을 건조시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 생성물인 1-O-(N-벤질옥시카르보닐-L-발릴)-2-알릴릴-3-O-스테아로일-1,3-프로판디올을 정제하였다. 수율 6.7 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.34 (m, 5H), 5.77 (m, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.08 (d, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.10 (m, 4H), 2.29 (t, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.62 (m, 3H), 1.25 (m, 28H), 0.90 (m, 9H).

c) 3-(N-벤질옥시카르보닐-L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시-부티르산의 제조

과망간산칼륨 (756 mg, 4.8 밀리몰)을 물 (7.5 ml)에 용해시켰다. 용액을 강한 교반하에 10분간 유지시켰다. 벤젠 (5 ml)중 1-O-(N-벤질옥시카르보닐-L-발릴)-2-알릴릴-3-O-스테아로일-1,3-프로판디올 (1 g, 1.6 밀리몰) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (77 mg, 0.24 밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 슬러리를 1.5 시간동안 교반하고 디클로로메탄을 첨가하였다. 혼합물이 탈색될때까지 중아황산나트륨 수용액을 슬러리에 첨가하였다. 유기상을 아세트산으로 산성화하고 물로 세척하였다. 증발후에, 생성물인 3-(N-벤질옥시카르보닐-L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시-부티르산 (390 mg)을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.33 (m, 5H), 5.38 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.14 (m, 5H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.29 (t, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.25 (m, 28H), 0.90 (m, 9H).

실시예 12

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[5-(L-발릴옥시메틸)-6-스테아로일옥시헥사노일]구아노신

a) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[5-(N-트리틸-L-발릴옥시메틸)-6-스테아로일옥시헥사노일]구아노신의 제조

DMF (3 ml)중의 5-(N-트리틸-L-발릴옥시메틸)-6-스테아로일옥시헥산산 (462 mg, 0.6 밀리몰) 및 2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신 (340 mg, 1.25 밀리몰)의 용액에 디메틸아미노피리딘 (7 mg, 0.06 밀리몰) 및 DCC (136 mg, 0.66 밀리몰)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 유지시킨 다음, 40 ℃에서 2 시간동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 디클로로메탄에 붓고 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하였다. 생성물인 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[5-(N-트리틸-L-발릴옥시메틸)-6-스테아로일옥시헥사노일]구아노신을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다 (93 mg).

^{1}H-NMR (DMSO δ-6): 7.88 (s, 1H), 7.29 (m, 15H), 6.52 (s, 2H), 6.17 (dd, 1H), 5.45 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.50-2.60 (m, 5H), 2.30 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.50 (m, 4H), 1.22 (m, 28H), 0.85 (m, 9H).

b) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[5-(L-발릴옥시메틸)-6-스테아로일옥시헥사노일]구아노신의 제조

단계 b)의 화합물 (90 mg, 0.088 밀리몰)을 실온에서 30분동안 80 % 아세트산 (5 ml)으로 처리하여 N-탈보호시켰다. 이를 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 72 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H-NMR (DMSO δ-6): 7.88 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.18 (dd, 1H), 5.48 (dd, 1H), 4.27 (dt, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.98 (m, 4H), 3.17-2.55 (m, 4H), 2.29 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.50 (m, 4H), 1.21 (m, 28H), 0.84 (m, 9H).

실시예 13

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3-(L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시-부타노일]구아노신

a) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3-(N-벤질옥시카르보닐-L-발릴옥시)-4-스테아로일옥시-부타노일]구아노신의 제조

DMF (2 ml)중 2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신 (113 mg, 0.42 밀리몰) 및 3-(N-벤질옥시카르보닐-L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시-부티르산 (140 mg, 0.21 밀리몰)의 용액에 디메틸아미노피리딘 (3 mg, 0.02 밀리몰) 및 DCC (52 mg, 0.25 밀리몰)를 첨가하였다. 2 일후에, 디클로로메탄 (10 ml)및 몇 방울의 아세트산을 첨가하고, 유기상을 셀라이

트를 통해 여과하였다. 여액을 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하고, 생성물인 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3-(N-벤질옥시카르보닐-L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시-부타노일]구아노신을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하여 51 mg을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.79 (d, 1H), 7.26 (m, 5H), 6.38 (s, 2H), 6.23 (t, 1H), 5.44 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.50-4.10 (m, 8H), 3.15-2.40 (m, 5H), 2.30 (t, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.24 (m, 28H), 0.87 (m, 9H).

b) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3-(L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시-부타노일]구아노신의 제조

단계 a)의 생성물 (76 mg, 0.084 밀리몰)을 메탄올 (3 ml), 에틸 아세테이트 (0.5 ml) 및 아세트산 (0.01 ml)의 혼합 용매에 용해시켰다. 용액에 팔라듐 블랙 (10 mg)을 첨가하였다. 2 시간후에, 추가의 10 mg 팔라듐 블랙을 첨가하였다. 3 시간후에, 혼합물을 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄중에 용해시키고 EDTA 수용액으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고, 톨루엔으로 공증발시켜 아세트산염으로서 표제 화합물을 수득하였다. 수율 65 mg

^{1}H-NMR (DMSO δ-6 + D_2O): 7.87 (s, 1H), 5.16 (dd, 1H), 5.37 (dd, 1H), 4.24 (m, 3H), 4.01 (m, 4H), 3.10-2.60 (m, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.24 (t, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.25 (m, 28H), 0.82 (m, 9H).

실시예 14

3-[1-(N-CBz-L-발릴)-2-스테아로일]프로필 클로로포르메이트

1-(N-CBz-L-발릴)-2-스테아로일)글리세롤 (300 mg, 0.5 밀리몰)을 톨루엔 (15 ml)중의 20 % 포스겐에 용해시켰다. 18 시간후에, 용액을 증발시키고 잔류물을 톨루엔으로 수회 공증발시켜, 표제 생성물을 정량적 수율로 수득하였다. 이 생성물은 표준 방법에 의해, 예를 들어 10:1 DMF/피리딘 용액중에서 0 ℃에서 3 내지 24 시간동안 반응시키고, $NaHCO_3$ 용액에 붓고 디클로로메탄으로 추출함으로써 표적 뉴클레오시드와 탄산염을 형성한다. 아미노산을 예를 들어 메탄올, 에틸 아세테이트, 아세트산 용액중에서 팔라듐 블랙으로 탈보호시켜 뉴클레오시드-O-[1-(L-발릴) -2-스테아로일-3-프로필옥시 카르보닐]을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.40 (m, 5H), 5.28 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.35 (m, 5H), 2.35 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.30 (m, 28H), 0.95 (m, 9H).

실시예 15

5-(N-FMOC-L-발릴옥시)-4-스테아로일옥시-펜탄산

a) 벤질 4,5-디히드록시-2-펜테노에이트

100 ml 1,2-에폭시부탄 중의 DL-글리세린알데히드 (4.5 g, 50 밀리몰) 및 (벤질옥시카르보닐메틸)-트리페닐-포스포늄브로마이드 (24.57 g, 50 밀리몰)의 혼합물을 밤새 환류시켰다. 혼합물을 진공하에 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다. 수율: 8 g = 71 %

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2.50 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.14 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.30 (m, 5H).

b) 벤질 5-(N-FMOC-L-발릴옥시)-4-히드록시-2-펜테노에이트

100 ml 디클로로메탄 중 벤질 4,5-디히드록시-2-펜테노에이트 (4.4 g, 20 밀리몰), N-FMOC-L-발린 (5.8 g, 17 밀리몰) 및 DMAP (0.21 g, 1.7 밀리몰)의 혼합물을 약 10 ℃로 냉각하였다. 25 ml 디클로로메탄 중의 DCC (4.2 g, 20 밀리몰)의 용액을 동일 온도에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 5 ℃로 냉각하고 우레탄을 여과하였다. 여액을 감압하에 증발시키고 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율 : 6.6 g = 71%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.91 (m, 6H), 2.12 (m, 1H), 4.38 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 5.24 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.30 (m, 13H).

c) 벤질-5-(N-FMOC-L-발릴옥시)-4-스테아로일옥시-2-펜테노에이트

10 ℃에서 100 ml 디클로로메탄 중의 벤질-5-(N-FMOC-L-발릴옥시)-4-히드록시-2-펜테노에이트 (6.5 g, 12 밀리몰) 및 피리딘 (2.0 g, 25 밀리몰)의 용액에 25 ml 디클로로메탄 중의 스테아로일클로라이드 (4.55 g, 15 밀리몰)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 100 ml의 5% 탄산수소나트륨 용액을 첨가하고 혼합물을 30 분동안 교반하였다. 유기층을 분리하고 수층을 디클로로메탄으로 2 회 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 진공하에 농축하였다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 7.8 g =80 %

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88 (m, 9H), 1.25 (m, 28H), 1.58 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 4.22 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 5.25 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.35 (m, 13H).

d) 5-(N-FMOC-L-발릴옥시)-4-스테아로일옥시-펜탄산

50 ml 에틸 아세테이트 중의 벤질 5-(N-FMOC-L-발릴옥시)-4-스테아로일옥시-2-펜테노에이트 (3.8 g, 4.69 밀리몰)의 용액을 정상 압력하에 실온에서 5 시간동안 10 % 목탄상 팔라듐 (0.5 g)으로 수소화반응시켰다. 촉매를 여과하고 에틸 아세테이트 및 1,4-디옥산으로 세척하였다. 용액을 감압하에 증발시켰다. 수율: 3.3 g = 99 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.92 (m, 9H), 1.25 (m, 28H), 1.54 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 4.32 (m, 5H), 5.13 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 7.50 (m, 8H).

실시예 16

3-(N-FMOC-L-발릴옥시)-2-스테아로일옥시프로피온산

a) 벤질 2,3-디히드록시프로피오네이트

25 ml DMF 중의 D,L-글리세르산, 칼슘염 이수화물 (2.9 g, 10 밀리몰) 및 벤질브로마이드 (3.8 g, 22 밀리몰)의 혼합물을 60 ℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압하에 증발시키고 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 4 g = 100 %

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 3.26 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.28 (m, 5H).

b) 벤질 3-(N-FMOC-L-발릴옥시)-2-히드록시프로피오네이트

80 ml 디클로로메탄 중의 벤질 2,3-디히드록시프로피오네이트 (4.0 g, 20 밀리몰), N-FMOC-L-발린 (5.4 g, 16 밀리몰) 및 DMAP (0.2 g, 1.6 밀리몰)의 용액을 약 10 ℃로 냉각하였다. 25 ml중의 DCC (4.12 g, 20 밀리몰)의 용액을 동일 온도에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 5 ℃로 냉각하고 우레탄을 여과하였다.

용액을 감압하에 증발시키고, 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 4.7 g = 45 %

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 4.40 (m, 6H), 5.23 (m, 3H), 7.50 (m, 13H).

c) 벤질 3-(N-FMOC-L-발릴옥시)-2-스테아로일옥시프로피오네이트

80 ml 디클로로메탄 중의 벤질 3-(N-FMOC-L-발릴옥시)-2-히드록시프로피오네이트 (4.6 g, 8.89 밀리몰) 및 피리딘 (1.41 g, 17.8 밀리몰)의 교반 용액에 20 ml 디클로로메탄 중의 스테아로일클로라이드 (3.64 g, 12 밀리몰)의 용액을 적가

하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 100 ml의 5% 탄산수소나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 30 분동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 2 회 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 진공하에 농축하였다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 6.1 g = 87 %

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88 (m, 9H), 1.26 (m, 28H), 1.56 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 4.36 (m, 6H), 5.19 (s, 2H), 5.32 (m, 1H), 7.50 (m, 13H).

d) 3-(N-FMOC-L-발릴옥시)-2-스테아로일옥시프로피온산

20 ml 에틸 아세테이트 중의 벤질 3-(N-FMOC-L-발릴옥시)-2-스테아로일옥시프로피오네이트 (0.78 g, 1 밀리몰)의 용액을 실온에서 정상 압력하에 3 시간동안 10 % 목탄상 팔라듐 (0.2 g)으로 수소화하였다. 촉매를 여과하고, 에틸 아세테이트 및 1,4-디옥산으로 세척하였다. 용액을 감압하에 증발시켰다. 수율: 0.63 g = 90 %

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88 (m, 9H), 1.24 (m, 28H), 1.40 (m, 2H), 2.12 (m, 3H), 4.30 (m, 5H), 5.16 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 7.40 (m, 8H).

실시예 17

1-(N-벤질옥시카르보닐-L-발릴옥시메틸)-2-스테아로일옥시에톡시카르보닐 클로라이드

디클로로메탄 (5 ml)중의 1-(N-벤질옥시카르보닐-L-발릴)-3-스테아로일글리세롤; 1-(N-벤질옥시카르보닐-L-발릴옥시)-3-스테아로일옥시-2-프로판올; 제조예 4; (660 mg; 1.12 밀리몰) 및 트리에틸아민 (200 mg; 2.0 밀리몰)의 용액에 비스(트리클로로메틸)카르보네이트 (160 mg; 0.54 밀리몰)을 실온에서 교반하에 첨가하였다. 1 시간후에, n-헥산 (10 ml)을 첨가하고, 침전된 트리에틸아민 히드로클로라이드를 실리카겔의 단컬럼을 통해 여과해내고, 생성물을 추가량의 n-헥산으로 용출하고, 용매를 진공하에 증발시켜, 650 mg (89 %)의 표제 화합물을 수득하였다.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 62.975 MHz): δ172.8 (stear-COO); 171.2 (Val-COO); 155.9 (CONH); 154.1 (COCl); 136.0 (Ph-C1-Val); 128.1-127.7 (Ph); 67.2 (CHOH);66.7 (Ph CH_2); 63.1 (ValCOOCH_2); 61.8 (stear-COOCH_2); 58.7 (Val-αC); 33.7 (stear-C2); 31.6 (stear-C16); 31.0 (Val-βC); 29.3-28.8 (stear-C4-15); 24.5 (stear-C3); 18.6 및 17.1 (Val2 CH_3); 13.8 (stear-C18).

실시예 18

3-(N-CBz-L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시부틸클로로포르메이트

a) 3-(N-CBz-L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시-부탄올

10 ℃에서 25 ml 메탄올중의 4-스테아로일옥시-3-(N-CBz-L-발릴옥시메틸부티르알데히드) (CBz 보호된 발린을 사용하여 제조예 6, 단계 d)와 유사하게 제조됨) (2.0g, 3.2 밀리몰)의 교반 용액에 붕수소화 나트륨 (0.6 g, 16 밀리몰)을 소량씩 첨가하였다. 혼합물을 30 분동안 교반한 다음 아세트산으로 산성화하였다. 혼합물을 물로 희석하고 디클로로메탄으로 3 회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 1.5 g = 75 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88 (m, 9H), 1.25 (m, 28H), 1.52 (m, 4H), 2.24 (m, 3H), 3.68 (m, 2H), 4.12 (m, 4H), 4.24 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.22 (m, 1H), 7.36 (m, 5H).

b) 3-(N-CBz-L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시부틸 클로로포르메이트

톨루엔중 20 % 포스겐 용액 20 ml중에 용해된 단계 a)의 중간물질의 용액을 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. 수율 1.5 g = 97%.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88 (m, 9H), 1.28 (m, 28H), 1.58 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 4.08-4.42 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 5.22 (m, 1H), 7.36 (m, 5H).

실시예 19

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[1-(L-발릴옥시)-2-스테아로일옥시-3-프로필옥시 카르보닐]구아노신

a) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[1-(N-CBz-L-발릴옥시)-2-스테아로일옥시-3-프로필옥시 카르보닐]구아노신의 합성

DMF (10 ml) 및 피리딘 (1 ml)중의 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-구아노신 (270 mg, 1 밀리몰)의 용액에 0 ℃에서 3-{1-(N-CBz-L-발릴)-2-스테아로일}프로필 클로로포르메이트 (619 mg, 0.5 밀리몰)를 첨가하였다. 3 시간후에, 반응 혼합물을 탄산수소나트륨 용액에 붓고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 진공하에 건조시키고, 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[1-(N-CBz-L-발릴옥시)-2-스테아로일옥시-3-프로필옥시 카르보닐]구아노신을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다 (195 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.69 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.50 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 5.3 (m, 2H), 5.09 (m, 2H), 4.35 (m, 7H), 2.60 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.23 (m, 28H), 0.92 (m, 9H).

b) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[1-(L-발릴옥시)-2-스테아로일옥시-3-프로필옥시 카르보닐]구아노신의 합성

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[1-(N-CBz-L-발릴옥시)-2-스테아로일옥시-3-프로필옥시 카르보닐]구아노신 (190 mg)을 메탄올 (6 ml), 에틸 아세테이트 (2 ml) 및 아세트산 (1 ml)의 혼합 용매에 용해시켰다. 용액에 팔라듐 블랙 (30 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 수소하에 2 시간동안 유지시켰다. 이어서 이것을 여과하고, 여액을 증발시키고, 표제 생성물을 실리카겔 컬럼으로 단리하였다. 수율 110 mg.

^{1}H-NMR (DMSO-δ6): 7.86 (ds, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.17 (dd, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.25 (m, 7H), 2.70 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.22 (m, 28H), 0.84 (m, 9H).

실시예 20

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[5-(L-발릴옥시)-4-스테아로일옥시-펜타노일]구아노신

30 ml DMF 중의 2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신 (0.27 g, 1 밀리몰) 및 5-(N-FMOC-L-발릴옥시)-4-스테아로일옥시펜탄산 (0.94 g, 1.3 밀리몰)의 용액에 DMAP (16 mg, 0.13 밀리몰), HOBT (0.176 g, 1.3 밀리몰) 및 DCC (0.248 g, 1.2 밀리몰)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 일동안 교반하였다. 4g 실리카겔을 첨가하고 혼합물을 진공하에 증발시켰다. 생성물인 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[5-(FMOC-L-발릴옥시)-4-스테아로일옥시-펜타노일]구아노신을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 분리하였다. 수율: 0.45 g

^{1}H-NMR (DMSO δ-6): 0.88 (m, 9H), 1.20 (m, 28H), 1.45 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.22 (m, 6H), 4.92 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.19 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 7.26-7.88 (m, 8H).

보호된 중간물질을 상기 나타낸 바와 같이 탈보호하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 20

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3-(N-FMOC-L-발릴옥시)-2-스테아로일옥시프로파노일]구아노신

5 ml 무수 디에틸 에테르 중의 3-(N-FMOC-L-발릴옥시)-2-스테아로일옥시프로판산 (0.61 g, 0.88 밀리몰)의 교반 혼합물에 1 방울의 DMF 및 티오닐 클로라이드 (0.52 g, 4.4 밀리몰)를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 환류시킨 다음 감

압하에 증발시켰다. 생성물을 무수 디클로로메탄에 용해시키고, 20 ml DMF중의 2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아니신 (0.215 g, 0.8 밀리몰) 및 피리딘 (0.35 g, 4.4 밀리몰)의 용액에 적가하였다. 용액을 밤새 교반하였다. 2 g의 실리카겔을 첨가하고 혼합물을 진공하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 0.19 g = 25 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88 (m, 9H), 1.25 (m, 28H), 1.62 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 4.12-4.76 (m, 6H), 5.32 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 7.12-7.78 (m, 8H).

실시예 21

1-(N-CBz-L-발릴)-3-스테아로일-2-프로필 숙시네이트 모노에스테르

DMF (15 ml) 및 피리딘 (1 ml)의 혼합 용매 중에 1-(N-CBz-L-발릴)-3-스테아로일-글리세롤 (886 mg, 1.5 밀리몰) 및 숙신산 무수물 (450 mg, 4.5 밀리몰)을 용해시켰다. 반응을 실온에서 3 시간동안 유지시킨 다음 60 ℃에서 5 시간동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 아세트산과 물의 용액에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하여 900 mg을 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.43 (m, 5H), 5.27 (m, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.21 (m, 5H), 2.54 (m, 4H), 2.29 (t, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.25 (m, 28H), 0.90 (m, 9H).

실시예 22

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-{3-[1-(L-발릴옥시)-3-스테아로일옥시-2-프로필옥시카르보닐]-프로파노일}구아노신

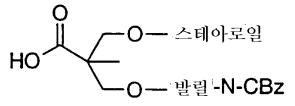
DMF (15 ml)중의 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-구아노신 (351 mg, 1.3 밀리몰) 및 1-(N-CBz-L-발릴)-3-스테아로일-2-프로필 숙시네이트 모노에스테르 (900 mg, 1.3 밀리몰)의 용액에 디메틸아미노피리딘 (24 mg, 0.2 밀리몰), 1-히드록시벤조트리아졸 (175 mg, 1.3 밀리몰), DCC (321 mg, 1.56 밀리몰)을 첨가하였다. 48 시간후에, 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 탄산수소나트륨 용액에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 생성물인 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-{3-(1-(N-CBz-L-발릴)-3-스테아로일 글리세롤옥시 카르보닐]프로파노일}구아노신을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 780 mg

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 7.89 (s, 1H), 7.34 (m, 5H), 6.50 (s, 2H), 6.17 (dd, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.22 (m, 7H), 3.32 (s, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.21 (m, 28H), 0.84 (m, 9H).

메탄올 (10 ml), 에틸 아세테이트 (3 ml) 및 아세트산 (2 ml)의 혼합 용매 중의 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-{3-[1-(N-CBz-L-발릴)-3-스테아로일-2-프로필옥시 카르보닐}프로파노일}구아노신 (460 mg, 0.5 밀리몰)의 용액에 팔라듐 블랙 (50 mg)을 첨가하였다. 수소 대기하에 2 시간동안 반응후에, 혼합물을 여과하고 여액을 건조시켰다. 표제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 360 mg

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 7.89 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.16 (dd, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.28 (m, 7H), 2.90 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.28 (t, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.22 (m, 28H), 0.85 (m, 9H).

실시예 23



CH_2Cl_2 (100 ml)중의 스테아로일 클로라이드 (12.1 g, 40 밀리몰, 1.0 당량)의 용액을 실온에서 피리딘 (400 ml)중의 2,2-비스(히드록시메틸)프로피온산 (26.8 g, 200 밀리몰, 5.0 당량)의 용액에 천천히 (1 시간) 첨가하였다. 반응 혼합물을

실온에서 밤새 교반한 후 진공하에 농축하였다 (100 ml). 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ (400 ml)로 서서히 처리한 후 CH_2Cl_2 (3×300 ml)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고 진공하에 농축하였다. 조 물질을 용출액으로서 19/1 내지 4/1 CH_2Cl_2-MeOH를 사용하여 실리카겔 (500 g)상에서 크로마토그래피하여 모노스테아로일 에스테르를 수득하였다. R_f (9/1 CH_2Cl_2-MeOH) 0.33, 12.5 g (78%).

CH_2Cl_2 (800 ml)중의 N-Cbz-L-발린 (18.85 g, 75 밀리몰, 2.4 당량) 및 DMAP (855 mg, 7 밀리몰, 0.22 당량)의 용액을 0 ℃로 냉각하고 DCC (14.4 g, 70 밀리몰, 2.2 당량)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반한 후, $CHCl_3$ (200 ml, 에탄올 비함유)중의 상기 모노스테아로일 에스테르 (12.5 g, 31.2 밀리몰, 1 당량)의 용액으로 서서히 (1 시간) 처리하였다. 밤새 교반한후, 현탁액을 여과하고 여액을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 진공하에 농축하였다. 조 물질을 용출액으로서 19/1 내지 4/1 CH_2Cl_2-MeOH를 사용하여 실리카겔 (500 g)상에서 크로마토그래피하여 상기 나타낸 디에스테르를 수득하였다. R_f (9/1 CH_2Cl_2-MeOH) 0.46, 13.8 g (70 %).

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ7.35-7.3 (m, 5H, ArH), 5.32 (d, 1H, CH), 5.10 (s, 2H, CH_2Ph), 4.33-4.18 (m, 4H, CH_2), 2.28 (t, 2H, CH_2), 2.22-2.05 (m, 1H, CH), 1.65-1.50 (m, 2H, CH_2), 1.35-1.15 (m, 31H), 1.00-0.82 (m, 9H, Me).

실시예 24

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[5-(L-발릴옥시)-4-스테아로일옥시-펜타노일]구아노신

a) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[5-(N-FMOC-L-발릴옥시)-4-스테아로일옥시-펜타노일]구아노신의 합성

2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신 (269 mg, 1.0 밀리몰), 5-(N-FMOC-L-발릴옥시)-4-스테아로일옥시-펜탄산 (940 mg, 1.3 밀리몰), DMAP (16 mg, 0.13 밀리몰) 및 HOBT (176 mg, 1.3 밀리몰)의 혼합물을 DMF로 2 회 공증발시키고, 약 30 ml로 감소시켰다. DCC (248 mg, 1.2 밀리몰)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고 용액을 감압하에 증발시켰다. 에틸 아세테이트 (50 ml)를 첨가하고 유기상을 5 % 아세트산, 5 % 탄산수소나트륨 및 물로 2 회 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 450 mg

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 0.88 (m, 9H), 1.22 (m, 28H), 1.45 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 5.36-5.58 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 7.28-7.91 (m, 10H).

b) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[5-(L-발릴옥시)-4-스테아로일옥시-펜타노일]구아노신의 합성

5 ml N,N-디이소프로필에틸아민 및 5 ml DMF 중의 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[5-(N-CBz-L-발릴옥시)-4-스테아로일옥시-펜타노일]구아노신 (300 mg, 0.308 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 3 일동안 교반하였다. 아세트산 (5 ml)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 아세테이트 염으로서 단리하였다. 수율: 90 mg

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 0.88 (m, 9H), 1.24 (m, 28H), 1.55 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.56-3.08 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 4.00-4.49 (m, 5H), 5.08 (m, 1H), 5.40-5.62 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 7.96 (s, 1H).

실시예 25

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3-(L-발릴옥시)-2-스테아로일옥시-프로파노일]구아노신

a) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3-(N-CBZ-L-발릴옥시)-2-스테아로일옥시-프로파노일]구아노신의 합성

2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신 (404 mg, 1.5 밀리몰), 3-(N-CBz-L-발릴옥시)-2-스테아로일옥시-프로판산 (1.06 mg, 1.75 밀리몰), DMAP (24 mg, 0.2 밀리몰) 및 HOBT (264 mg, 1.82 밀리몰)의 혼합물을 DMF로 2 회 공증발시키고, 약 30 ml로 감소시켰다. DCC (372 mg, 1.8 밀리몰)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고 용액을 감압하에 증발시켰다. 에틸 아세테이트 (50 ml)를 첨가하고 유기상을 5 % 아세트산, 5 % 탄산수소나트륨 및 물로 2 회 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 0.73 g

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 0.82 (m, 9H), 1.22 (m, 28H), 1.48 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.50-3.00 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.18-4.52 (m, 5H), 5.00 (s, 2H), 5.30-5.61 (m, 2H), 6.16 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 7.32 (m, 5H), 7.71 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 10.18 (s, 1H).

b) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3-(L-발릴옥시)-2-스테아로일옥시-프로파노일]구아노신의 합성

에틸 아세테이트 (25 ml), 메탄올 (5 ml) 및 아세트산 (5 ml)중의 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3-(N-CBz-L-발릴옥시)-2-스테아로일옥시-프로파노일]구아노신 (350 mg, 0.4 밀리몰)의 용액을 정상 압력하에 3 시간동안 팔라듐 블랙 (300 mg)으로 수소화반응시켰다. 촉매를 여과하고 에틸 아세테이트 및 메탄올로 세척하였다. 용액을 감압하에 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 아세테이트 염으로서 단리하였다. 수율: 120 mg

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 0.84 (m, 9H), 1.22 (m, 28H), 1.50 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.50-3.00 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 4.21-4.59 (m, 5H), 5.38-5.59 (m, 2H), 6.17 (m, 1H), 6.0 (s, 2H), 7.90 (s, 1H).

실시예 26

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3,3-비스(L-발릴옥시메틸)-프로피온산]구아노신

a) 4,4-비스(N-CBz-L-발릴옥시메틸)-부트-1-엔의 합성

120 ml 디클로로메탄중의 2-알릴-1,3-프로판디올 (2.32 g, 20 밀리몰), N-CBz-L-발린 (10.06 g, 40 밀리몰) 및 DMAP (0.488 g, 4 밀리몰)의 용액에 DCC (9.08 g, 44 밀리몰)을 소량씩 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 5 ℃로 냉각하고, 우레탄을 여과하였다. 여액을 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다. 수율: 9.0 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.89 (m, 12H), 5.11 (s, 2H), 5.73 (m, 1H).

b) 3,3-비스 (N-CBZ-L-발릴옥시메틸)프로피온산의 합성

120 ml 벤젠 중의 4,4-비스(N-CBZ-L-발릴옥시메틸)부트-1-엔 (14.6 g, 25 밀리몰) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (1.3 g, 4 밀리몰)의 냉각 용액에 100 ml의 물을 첨가하였다. 강한 교반하에, 과망간산칼륨 (15.8 g, 100 밀리몰)을 소량씩 첨가하고, 혼합물을 15 ℃ 내지 20 ℃에서 2 시간동안 교반하였다. 혼합물이 탈색될때까지 중아황산나트륨 수용액을 슬러리에 첨가하였다. 혼합물을 2 N 염산으로 산성화하고 에틸 아세테이트로 4 회 추출하였다. 유기상을 물로 2 회 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다. 수율: 7.5 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.89 (m, 12H), 2.05 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 4.20 (m, 6H), 5.11 (s, 4H), 5.30 (m, 2H), 7.35 (m, 10H).

c) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3,3-비스(N-CBZ-L-발릴옥시메틸)-프로피오닐]구아노신의 합성

2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신 (1.35 g, 5 밀리몰), 3,3-비스 (N-CBZ-L-발릴옥시메틸)프로피온산 (3.6 g, 6 밀리몰), DMAP (0.061 g, 0.5 밀리몰) 및 HOBT (0.81 g, 6 밀리몰)의 용액을 DMF로 2 회 공증발시키고, 약 120 ml로 감소시켰다. DCC (1.24 g, 6밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용액을 감압하에

증발시켰다. 에틸 아세테이트 (200 ml)를 첨가하고, 유기층을 5 % 아세트산, 5 % 탄산수소나트륨 및 물로 2 회 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다. 수율: 2.7 g

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 0.88 (m, 12H), 2.00 (m, 2H), 2.50-3.00 (m, 2H), 3.90-4.43 (m, 10H), 5.08 (s, 4H), 5.32-5.59 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 7.28 (m, 10H), 7.72 (m, 2H), 7.90 (s, 1H).

d) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3,3-비스(L-발릴옥시메틸)-프로피온산]구아노신의 합성

80 ml 에틸 아세테이트, 20ml 메탄올 및 20 ml 아세트산중의 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3,3-비스(N-CBZ-L-발릴옥시메틸)-프로피오닐]구아노신 (2.6 g, 3.1 밀리몰)의 용액을 정상 압력하에 2 시간동안 팔라듐 블랙 (0.3 g)으로 수소화반응시켰다. 촉매를 여과하고, 에틸 아세테이트 및 메탄올로 세척하였다. 용액을 감압하에 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 비스아세테이트염으로서 단리하였다. 수율: 1.2 g

^{1}H-NMR (DMSO d-6): 0.90 (m, 12H), 1.78 (m, 2H), 2.50-3.00 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 4.02-4.45 (m, 8H), 5.34-5.59 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 6.62 (s, 2H), 7.88 (s, 1H).

실시예 27

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3-(L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시-부톡시카르보닐]구아노신

a) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3-(N-CBZ-L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시 -부톡시카르보닐]구아노신의 합성

무수 DMF 중 2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신 (269 mg, 1.0 밀리몰)의 용액에 피리딘 (198 mg, 2.5 밀리몰) 및 5 ml 디클로로메탄 중 3-(N-CBZ-L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시-부톡시카르보닐 클로라이드 (750 mg, 1.1 밀리몰)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 일동안 교반하였다. 용액을 감압하에 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다. 수율: 120 mg

^{1}H-NMR (DMSO d-6): 0.88 (m, 9H), 1.24 (m, 28H), 5.08 (s, 2H), 6.24 (m, 1H), 8.00 (s, 1H).

b) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3-(L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시-부톡시카르보닐]구아노신의 합성

15 ml 에틸 아세테이트, 2 ml 메탄올 및 2 ml 아세트산중의 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[3-(N-CBZ-L-발릴옥시메틸)-4-스테아로일옥시-부톡시카르보닐]구아노신의 혼합물을 정상 압력하에 2 시간동안 팔라듐 블랙 (40 mg)으로 수소화반응시켰다. 촉매를 여과하고 에틸 아세테이트 및 메탄올로 세척하였다. 용액을 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 아세테이트 염으로서 단리하였다. 수율: 78 mg

^{1}H-NMR (DMSO d-6): 0.87 (m, 9H), 1.22 (m, 28H), 1.48 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.50-3.00 (m, 2H), 4.00-4.42 (m, 10H), 5.34-5.58 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 7.82 (s, 1H).

실시예 28

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-발릴옥시)스테아로일]구아노신

a) 벤질 2-히드록시스테아레이트의 합성

20 ml 무수 DMF중의 DL-2-히드록시스테아르산 (3.0 g, 10 밀리몰)의 교반 용액에 t-부톡시화 칼륨 (1.23 g, 11 밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 60 ℃에서 1 시간동안 교반하였다. 벤질 브로마이드 (2.14 g, 12.5 밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 80 ℃에서 6 시간동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 증발시키고, 100 ml 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기층을 분리하고 물로 4 회 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 진공하에 농축하였다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 3.3 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88 (m, 3H), 1.26 (m, 28H), 1.62 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.36 (m, 5H).

b) 벤질-2-(N-FMOC-L-발릴옥시)스테아레이트의 합성

80 ml 디클로로메탄 중 벤질-2-히드록시스테아레이트 (3.2 g, 8.2 밀리몰), N-FMOC-L-발린 (3.4 g, 10 밀리몰) 및 DMAP (0.12 g, 1 밀리몰)의 용액에 DCC (2.5 g, 12 밀리몰)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 5 ℃로 냉각하고 우레탄을 여과하였다. 여액을 증발시키고 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 4.5 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (m, 6H), 1.26 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.28 (m, 1H), 7.20-7.80 (m, 13H).

c) 2-(N-FMOC-L-발릴옥시)스테아르산의 합성

50 ml 에틸 아세테이트 중의 벤질-2-(N-FMOC-L-발릴옥시)스테아레이트 (4.4 g, 6.2 밀리몰)의 용액을 정상 압력하에 2 시간동안 목탄상 10 % 팔라듐 (0.5 g)으로 수소화반응시켰다. 촉매를 여과하고, 에틸아세테이트 및 1,4-디옥산으로 세척하였다. 용액을 감압하에 증발시키고 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 3.4 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88 (m, 6H), 1.26 (m, 28H), 1.82 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 7.26-7.82 (m, 8H).

d) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(N-FMOC-L-발릴옥시)스테아로일]구아노신의 합성

2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신 (404 mg, 1.5 밀리몰), 2-(N-FMOC-L-발릴옥시)스테아르산 (1.24 g, 2 밀리몰), DMAP (24 mg, 0.2 밀리몰) 및 HOBT (264 mg, 1.95 밀리몰)의 혼합물을 DMF로 2 회 공증발시키고, 약 30 ml로 감소시켰다. DCC (372 mg, 1.8 밀리몰)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고 용액을 감압하에 증발시켰다. 에틸 아세테이트 (50 ml)를 첨가하고 유기층을 5 % 아세트산, 5 % 탄산수소나트륨 및 물로 2 회 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 아세테이트 염으로서 단리하였다. 수율 1.2g

^{1}H-NMR (DMSO d-6): 0.80-0.90 (m, 9H), 1.22 (m, 28H), 2.12 (m, 1H), 2.50-3.00 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 7.32-7.95 (m, 10H).

e) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-발릴옥시)-스테아로일]구아노신의 합성

15 ml DMF 중의 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(N-FMOC-L-발릴옥시)스테아로일]구아노신 (800 mg, 0.89 밀리몰)의 용액에 DBU (1.35 g, 8.9 밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5 분동안 교반하였다. 아세트산 (2 ml)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 증발시켰다. 물 (20 ml)을 첨가하고 혼합물을 디클로로메탄으로 3 회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다. 수율: 165 mg

^{1}H-NMR (DMSO d-6): 0.87 (m, 9H), 1.22 (m, 28H), 1.70 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.50-3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 4.32 (m, 3H), 4.94 (m, 1H), 5.32-5.54 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 7.89 (s, 1H).

실시예 29

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-3-[1,3-비스-(L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐프로파노일]구아노신

a) 1,3-디벤질옥시-2-프로필 숙시네이트 모노에스테르의 합성

1,3-디벤질옥시프로판-2-올 (6.8 g, 25 밀리몰) 및 숙신산 무수물 (7.5 g, 75 밀리몰) 및 DMAP (12.2 g, 100 밀리몰)의 용액을 60 ℃에서 1 시간동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 증발시키고, 2N HCl로 산성화하고 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 합한 유기층을 물로 3 회 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 7.8 g

b) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3-(1,3-디벤질옥시-2-프로필옥시카르보닐)-프로파노일]구아노신의 합성

2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신 (1.61 g, 6 밀리몰), HOBT (0.972 g, 7.2 밀리몰), DMAP (73.3 mg, 0.6 밀리몰) 및 1,3-디벤질옥시-2-프로필 숙시네이트 모노에스테르 (2.68 g, 7.2 밀리몰)의 혼합물을 DMF로 2 회 공증발시키고, 약 150 ml로 감소시켰다. DCC (1.55 g, 7.5 밀리몰)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 72 시간동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용액을 감압하에 증발시켰다. 에틸 아세테이트 (200 ml)를 첨가하고 유기층을 5 % 아세트산, 5 % 탄산수소나트륨 및 물로 2 회 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다. 수율: 3.3 g

c) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3-(1,3-디히드록시-2-프로필옥시 카르보닐)-프로파노일]구아노신의 합성

50 ml 에틸 아세테이트, 50 ml 메탄올 및 10 ml 아세트산 중 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3-(1,3-디벤질옥시-2-프로필옥시카르보닐)-프로파노일]구아노신 (3.2 g, 5.13 밀리몰)의 용액을 40 psi하에 밤새 팔라듐 블랙 (0.6 g)으로 수소화반응시켰다. 촉매를 여과하고 메탄올로 세척하였다. 용액을 감압하에 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다. 수율: 1.64 g

d) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-{3-[1,3-비스(N-CBZ-L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐]프로파노일}구아노신의 합성

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3-(1,3-디히드록시-2-프로필옥시카르보닐)프로파노일]구아노신 (1.93 g, 2.93 밀리몰), N-CBZ-L-발린 (1.76 g, 7 밀리몰), HOBT (0.95 g, 7 밀리몰) 및 DMAP (85.5 mg, 0.7 밀리몰)의 혼합물을 DMF로 2 회 공증발시키고, 약 60 ml로 감소시켰다. DCC (1.55 g, 7.5 밀리몰)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 60 ℃에서 4 시간 가온한 다음 약 10 ℃로 냉각하였다. 혼합물을 여과하고, 용액을 감압하에 증류시켰다. 에틸 아세테이트 (150 ml)를 첨가하고 유기층을 5 % 아세트산, 5 % 탄산수소나트륨 및 물로 2 회 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다. 수율: 1.6 g

e) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-{3-[1,3-비스(L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐]-프로파노일}구아노신의 합성

80 ml 에틸 아세테이트, 20 ml 메탄올 및 20 ml 아세트산 중 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-{3-[1,3-비스(N-CBZ-L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐]-프로파노일}구아노신 (1.6 g, 1.75 밀리몰)의 용액을 실온 및 정상 압력에서 2 시간동안 팔라듐 블랙 (0.3 g)으로 수소화반응시켰다. 촉매를 여과하고 메탄올로 세척하였다. 용액을 감압하에 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 디아세테이트 염으로서 단리하였다. 수율: 1.02 g

^{1}H-NMR (DMSO d-6): 0.84 (m, 12H), 1.85 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.60-3.10 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.61-4.39 (m, 7H), 5.19 (m, 1H), 5.35-5.56 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 6.62 (s, 2H), 7.89 (s, 1H).

실시예 30

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-{3-[1-(L-발릴옥시)-3-히드록시-2-프로필옥시 카르보닐]프로파노일}구아노신

a) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-{3-[1-(N-CBZ-L-발릴옥시)-3-히드록시-2-프로필옥시 카르보닐]-프로파노일}구아노신의 합성

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[3-(1,3-디히드록시-2-프로필옥시카르보닐]-프로파노일}구아노신 (1.3 g, 2.93 밀리몰), N-CBZ-L-발린 (1.00 g, 4 밀리몰), HOBT (0.54 g, 4 밀리몰) 및 DMAP (48.8 mg, 0.4 밀리몰)의 혼합물을

DMF 로 2 회 공증발시키고, 약 60 ml로 감소시켰다. DCC (0.91 g, 4.4 밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용액을 감압하에 증발시켰다. 에틸 아세테이트 (150 ml)를 첨가하고 유기층을 5 % 아세트산, 5 % 탄산수소나트륨 및 물로 2 회 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 0.99 g

b) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-{3-[1-(L-발릴옥시)-3-히드록시-2-프로필옥시 카르보닐]-프로파노일}구아노신의 합성

30 ml 에틸 아세테이트, 15 ml 메탄올 및 15 ml 아세트산 중 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-{3-[1-(N-CBZ-L-발릴옥시)-3-히드록시-2-프로필옥시카르보닐]-프로파노일}구아노신 (0.82 g, 1.21 밀리몰)의 용액을 실온 및 정상 압력에서 2 시간동안 팔라듐 블랙 (0.15 g)으로 수소화반응시켰다. 촉매를 여과하고 메탄올로 세척하였다. 용액을 감압하에 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 아세테이트염으로서 단리하였다. 수율: 0.5 g

^{1}H-NMR (DMSO d-6): 0.84 (m, 6H), 1.86 (m, 1H), 2.58 (m, 4H), 2.63-3.02 (m, 2H), 3.10-4.38 (m, 9H), 5.34-5.55 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 6.56 (s, 2H), , 7.90 (s, 1H).

실시예 31

5'-L-발릴-2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신

DMF (20 ml)중의 2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신 (810 mg, 3 밀리몰) 및 4-디메틸아미노피리딘 (73 mg, 0.6 밀리몰), N-CBz-L-발린 (1.5 g, 6 밀리몰) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (810 mg, 6 밀리몰)의 용액에 DCC (1.36 g, 6.6 밀리몰)를 첨가하였다. 72 시간후에, 반응 혼합물을 여과하고, 진공하에 농축하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 5'-(N-Cbz-L-발릴)-2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신을 단리하였다 (1.15 g).

이 중간물질 (503 mg, 1 밀리몰)을 에틸 아세테이트 (10 ml), 메탄올 (20 ml) 및 아세트산 (2 ml)의 혼합 용매에 용해시켰다. 혼합물에 팔라듐 블랙 (100 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 대기압에서 3 시간동안 수소하에 유지시켰다. 여과 및 농축후에, 표제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다 (370 mg).

^{1}H-NMR (DMSO d-6): 7.94 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.17 (dd, 1H), 5.47 (dd, 1H), 4.15 (m, 3H), 3.15 (d, 1H), 3.01-2.62 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 0.82 (dd, 6H).

실시예 32

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-발릴옥시)-프로피오닐]구아노신

a) 4-메톡시벤질-2-히드록시프로피오네이트의 합성

100 ml 무수 DMF 중의 DL-2 히드록시프로피온산 (9.0 g, 100 밀리몰)의 교반 용액에 t-부톡시화 칼륨 (12.34 g, 110 밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 60 ℃에서 1 시간동안 교반하였다. 4-메톡시벤질 클로라이드 (18.8 g, 120 밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 60 ℃에서 8 시간동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 증발시키고, 250 ml 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기층을 물로 4 회 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 진공하에 농축하였다. 수율: 16.8 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.40 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.26 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.28 (d, 2H).

b) 4-메톡시벤질-2-(N-CBZ-L-발릴옥시)프로피오네이트의 합성

100 ml 디클로로메탄중의 4-메톡시벤질-2-히드록시프로피오네이트 (4.2 g, 20 밀리몰), N-CBZ-L-발린 (5.02 g, 20 밀리몰) 및 DMAP (0.24 g, 2 밀리몰)의 용액에 DCC (4.54 g, 22 밀리몰)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 5 ℃로 냉각하고, 우레탄을 여과하였다. 여액을 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 7.9 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88 (m, 6H), 1.50 (m, 3H), 2.26 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.34 (m, 1H), 5.04-5.30 (m, 6H), 6.88 (d, 2H), 7.26 (m, 7H).

c) 2-(N-CBZ-L-발릴옥시)-프로피온산의 합성

디클로로메탄 (100 ml)중의 4-메톡시벤질-2-(N-CBZ-L-발릴옥시)-프로피오네이트 (7.8 g, 17.5 밀리몰)의 용액에 트리플루오로아세트산 (10 ml)을 첨가하고, 용액을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 용액을 감압하에 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 5.0 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.94 (m, 6H), 1.56 (d, 3H), 2.30 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 5.12-5.30 (m, 4H), 7.28 (m, 5H).

d) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(N-CBZ-L-발릴옥시)프로피오닐]구아노신의 합성

2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신 (404 mg, 1.5 밀리몰), 2-(N-CBZ-L-발릴옥시)프로피온산 (0.582 g, 1.8 밀리몰), DMAP (22 mg, 0.18 밀리몰) 및 HOBT (243 mg, 1.8 밀리몰)의 혼합물을 DMF로 2 회 공증발시키고, 약 30 ml로 감소시켰다. DCC (412 mg, 2.0 밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용액을 감압하에 증발시켰다. 100 ml 에틸 아세테이트를 첨가하고 유기층을 5 % 아세트산, 5 % 탄산수소나트륨 및 물로 2 회 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 0.72 g

^{1}H-NMR (DMSO d-6): 0.92 (m, 6H), 1.40 (d, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.50-3.06 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.20-4.44 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 5.12 (m, 1H), 5.44-5.58 (m, 1H), 6.18 (t, 1H), 6.52 (s, 2H), 7.36 (m, 5H), 7.70 (d, 2H), 7.92 (s, 1H).

e) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(L-발릴옥시)-프로파노일]구아노신의 합성

20 ml 에틸 아세테이트, 10 ml 메탄올 및 10 ml 아세트산중의 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5-O-[2-(N-CBz-L-발릴옥시)프로파노일]구아노신 (0.6 g, 1.04 밀리몰)의 용액을 실온 및 정상 압력에서 2 시간동안 팔라듐 블랙 (0.1 g)으로 수소화반응시켰다. 촉매를 여과하고 메탄올로 세척하였다. 용액을 감압하에 증발시켜 아세테이트염으로서의 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 0.5 g

^{1}H-NMR (DMSO d-6): 0.88 (m, 6H), 1.40 (d, 3H), 1.92 (m, 4H), 2.52-3.04 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 4.18-4.42 (m, 3H), 5.06 (m, 1H), 5.32-5.58 (m, 2H), 6.18 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 7.90 (s, 1H).

실시예 33

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-3-[2,3-비스-(L-발릴옥시)-1-프로필옥시카르보닐]프로파노일 구아노신

a) 4-메톡시벤질 숙시네이트 모노에스테르의 합성

1,4-디옥산 (300 ml)중의 숙신산 무수물 (75 g, 750 밀리몰) 및 4-메톡시벤질 알콜 (69.1 g, 500 밀리몰)의 혼합물에 피리딘 (79.1 g, 1000 밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 80 ℃에서 5 시간동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 증발시키고, 600 ml 에틸 아세테이트 및 60 ml 아세트산을 첨가하였다. 유기층을 물로 3 회 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 생성물을 톨루엔으로 재결정시켰다. 수율: 104 g

^{1}H-NMR (DMSO d-6): 2.48 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.28 (d, 2H).

b) 숙신산 2,3-디히드록시-프로필 에스테르, 4-메톡시벤질 에스테르의 합성

DMF (200 ml)중의 글리세롤 (23.0 g, 250 밀리몰), 4-메톡시벤질 숙시네이트 모노에스테르 (5.96 g, 25 밀리몰) 및 DMAP (0.36 g, 3 밀리몰)의 용액에 DCC (6.2 g, 30 밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을

감압하에 증발시키고, 150 ml 디클로로메탄을 첨가하였다. 혼합물을 여과하고 용액을 물로 2 회 세척하였다. 수층을 디클로로메탄으로 2 회 추출하고, 합한 유기층을 황산 나트륨으로 건조시켰다. 용액을 감압하에 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 3.0 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2.65 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.26 (d, 2H).

c) 숙신산 2,3-비스-(N-CBZ-L-발릴옥시)-프로필 에스테르, 4-메톡시벤질 에스테르의 합성

디클로로메탄 (60 ml)중의 숙신산 2,3-디히드록시-프로필 에스테르,4-메톡시벤질 에스테르 (2.9 g, 9.28 밀리몰), N-CBZ-L-발린 (5.03 g, 20 밀리몰) 및 DMAP (0.244 g, 2 밀리몰)의 교반 용액에 DCC (4.5 g, 22 밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고 용액을 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 2.5 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (m, 12H), 2.16 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.32 (m, 4H), 5.05-5.52 (m, 9H), 6.89 (d, 2H), 7.30 (m, 12H).

d) 숙신산 2,3-비스-(N-CBZ-L-발릴옥시)프로필 에스테르의 합성

디클로로메탄 (25 ml)중의 상기 중간물질 (2.3 g, 2.95 밀리몰)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2.5 ml)을 첨가하고, 용액을 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 용액을 감압하에 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 1.8 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.92 (m, 12H), 2.12 (m, 2H), 2.64 (m, 4H), 4.32 (m, 4H), 5.10 (s, 4H), 5.22-5.50 (m, 3H), 7.34 (m, 10H).

e) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-{3-[2,3-비스(N-CBZ-L-발릴옥시)-1-프로필옥시카르보닐]프로파노일}구아노신의 합성

2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신 (0.538 g, 2 밀리몰), HOBT (0.327 g, 2.42 밀리몰), DMAP (29.3 mg, 0.24 밀리몰) 및 숙신산 2,3-비스-(N-CBZ-L-발릴옥시)-1-프로필 에스테르 (1.6 g, 2.42 밀리몰)의 혼합물을 DMF로 2 회 공증발시키고, 약 50 ml로 감소시켰다. DCC (0.536 g, 2.6 밀리몰)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 72 시간동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 용액을 감압하에 증발시켰다. 100 ml의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 5 % 아세트산, 5 % 탄산수소나트륨 및 물로 2 회 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 0.65 g

^{1}H-NMR (DMSO d-6): 0.88 (m, 12H), 2.08 (m, 2H), 2.58-3.04 (m, 6H), 3.92 (m, 2H), 4.10-4.46 (m, 7H), 5.00 (s, 4H), 5.22 (m, 1H), 5.32-5.56 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 7.32 (m, 10H), 7.70 (d, 2H), 7.92 (s, 1H).

f) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-{3-[2,3-비스(L-발릴옥시)-1-프로필옥시카르보닐]-프로파노일}구아노신의 합성

20 ml 에틸 아세테이트, 10 ml 메탄올 및 10 ml 아세트산중의 상기 중간물질 (0.57 g, 0.626 밀리몰)의 용액을 실온 및 정상 압력에서 2 시간동안 팔라듐 블랙 (0.1 g)으로 수소화반응시켰다. 촉매를 여과하고 메탄올로 세척하였다. 용액을 감압하에 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 생성물을 디클로로메탄에 용해시키고, 에테르중 1 M 염화수소 (1.1 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 감압하에 증발시키고, 진공하에 건조시켜 디히드로클로라이드 염으로서의 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 0.37 g

^{1}H-NMR (DMSO d-6): 0.92 (m, 12H), 2.12 (m, 2H), 2.58-3.04 (m, 6H), 3.75 (m, 2H), 4.16-4.50 (m, 7H), 5.19-5.60 (m, 2H), 6.18 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.92 (s, 1H).

실시예 34

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-3-[1,3-비스(L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐]프로파노일 구아노신, 디히드로클로라이드염

a) 숙신산 1,3-디브로모-2-프로필 에스테르, 4-메톡시벤질 에스테르의 합성

디클로로메탄 (400 ml)중의 1,3-디브로모프로판-2-올 (21.8 g, 100 밀리몰), 숙신산 4-메톡시벤질 에스테르 (28.6 g, 120 밀리몰) 및 DMAP (1.22 g, 10 밀리몰)의 용액에 약 10 ℃에서 DCC (24.8 g, 120 밀리몰)를 소량씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 약 5 ℃로 냉각하였다. 혼합물을 여과하고 용액을 감압하에 증발시켰다. 600 ml의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 5 % 아세트산, 5 % 탄산수소나트륨 및 물로 2 회 세척하였다. 용액을 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 34.8 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2.69 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 5.14 (m, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.26 (d, 2H).

b) 숙신산 1,3-비스-(N-CBZ-L-발릴옥시)-2-프로필 에스테르,4-메톡시벤질 에스테르의 합성

무수 DMF (300 ml)중의 N-CBZ-L-발린 (58.5 g, 232.8 밀리몰)의 용액에 t-부톡시화 칼륨 (24.68 g, 220 밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 무수 DMF (50 ml)중의 숙신산 1,3-디브로모-2-프로필 에스테르,4-메톡시벤질 에스테르 (34 g, 77.6 밀리몰)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 60 ℃에서 18 시간동안 교반하였다. 브롬화 칼륨을 여과하고, 용액을 감압하에 증발시켰다. 600 ml의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기층을 5 % 탄산수소나트륨 및 물로 2 회 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 45 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (m, 12H), 2.16 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.12-4.42 (m, 6H), 5.02 (s, 2H), 5.10 (s, 4H), 5.43 (m, 3H), 6.88 (d, 2H), 7.32 (m, 12H).

c) 숙신산 1,3-비스-(N-CBZ-L-발릴옥시)-2-프로필 에스테르의 합성

디클로로메탄 (500 ml)중의 상기 중간물질 (44.5 g, 57.1 밀리몰)의 냉각 용액에 5 ℃ 내지 10 ℃에서 트리플루오로아세트산 (50 ml)을 첨가하고, 용액을 10 ℃에서 2 시간동안 교반하였다. 용액을 감압하에 증발시키고, 톨루엔으로 2 회 공증발시켰다. 에탄올 400 ml를 첨가하고, 혼합물을 40 ℃에서 30 분동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 부산물을 여과하였다. 용액을 감압하에 증발시키고, 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 단리하였다. 수율: 33 g

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 0.88 (m, 12H), 2.04 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 3.94-4.40 (m, 6H), 5.02 (s, 4H), 5.18 (m, 1H), 7.32 (m, 10H), 7.74 (d, 2H).

d) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-{3-[1,3-비스-(N-CBZ-L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐]프로파노일}구아노신의 합성

2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신 (17.8 g, 66 밀리몰), HOBT (10.64 g, 78.8 밀리몰), 숙신산 1,3-비스-(N-CBZ-L-발릴옥시)-2-프로필 에스테르 (52 g, 78.8 밀리몰) 및 DMAP (0.96 g, 7.88 밀리몰)의 혼합물을 DMF로 2 회 공증발시키고, 약 500 ml로 감소시켰다. DCC (17.3 g, 84 밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 60 ℃에서 6 시간동안 가온한 다음 약 10 ℃로 냉각하였다. 혼합물을 여과하고 용액을 감압하에 증류하였다. 1200 ml의 에틸 아세테이트를 첨가하고 유기층을 5 % 아세트산, 5 % 탄산수소나트륨 및 물로 2 회 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 42g

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 0.90 (m, 12H), 2.02 (m, 2H), 2.5-3.02 (m, 6H), 3.94 (m, 2H), 4.22 (m, 7H), 5.02 (s, 4H), 5.18 (m, 1H), 5.22-5.50 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 7.32 (m, 10H), 7.72 (d, 2H), 7.92 (s, 1H).

e) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-{3-[1,3-비스-(L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐]프로파노일}구아노신 디히드로클로라이드염의 합성

75 ml 에틸 아세테이트 및 75 ml 메탄올중의 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-{3-[1,3-비스-(N-CBZ-L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐]프로파노일}구아노신 (5.0, 5.9 밀리몰)의 용액을 실온 및 정상 압력에서 1 시간동안 활성탄상의 10 % 팔라듐 (1 g)으로 수소화반응시켰다. 촉매를 여과하고 메탄올로 세척하였다. 용액을 감압하에 증발시켰다. 생성물을 디클로로메탄에 용해시키고, 냉각하면서 에테르 (6 ml)중의 1M 염화수소 용액을 첨가하였다. 혼합물을 감압하에 증발시켰다. 수율: 3.5 g

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 0.94 (m, 12H), 2.18 (m, 2H), 2.5-3.04 (m, 6H), 4.20-4.54 (m, 7H), 5.24 (m, 1H), 5.34-5.64 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 6.92 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.62 (s, 6H).

실시예 35

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-3-[1,3-비스-(L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐]프로파노일 구아노신의 대안적인 합성

a) 숙신산 1,3-디브로모-2-프로필 에스테르, 1,1-디메틸에틸 에스테르의 합성

디클로로메탄 (180 ml)중의 1,3-디브로모프로판-2-올 (10.9 g, 50 밀리몰), 숙신산 1,1-디메틸에틸 에스테르 (J.Org.Chem 59(1994) 4864) (10.45 g, 60 밀리몰) 및 DMAP (0.61 g, 5 밀리몰)의 용액에 약 10 ℃에서 DCC (12.4 g, 60 밀리몰)을 소량씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 약 5 ℃로 냉각하였다. 혼합물을 여과하고 용액을 감압하에 증발시켰다. 250 ml 에틸 아세테이트를 첨가하고 유기상을 5 % 시트르산, 5 % 탄산수소나트륨 및 물로 2 회 세척하였다. 용액을 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 생성물을 진공하에 증류하였다 (bp 135～140 ℃) 수율 16.8 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.45 (s, 9H), 2.58 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 5.12 (m, 1H),

b) 숙신산 1,3-비스-(N-CBZ-L-발릴옥시)-2-프로필 에스테르, 1,1-디메틸에틸 에스테르의 합성

무수 DMF (100 ml)중의 N-CBZ-L-발린 (18.85 g, 75 밀리몰)의 용액에 t-부톡시화 칼륨 (7.85 g, 70 밀리몰)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 무수 DMF (20 ml)중의 숙신산 1,3-디브로모-2-프로필 에스테르,1,1-디메틸에틸 에스테르 (9.35 g, 25 밀리몰)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 60 ℃에서 18 시간동안 교반하였다. 브롬화칼륨을 여과하고, 용액을 감압하에 증발시켰다. 300 ml의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 5 % 탄산수소나트륨 및 물로 2 회 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 단리하였다. 수율: 14 g

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (m, 12H), 1.42 (s, 9H), 2.14 (m, 2H), 2.52 (m, 4H), 4.32 (m, 6H), 5.10 (s, 4H), 5.32 (m, 3H), 7.26 (m, 10H).

c) 1,3-비스-(N-CBZ-L-발릴옥시)-2-프로필 숙시네이트 모노에스테르의 합성

디클로로메탄 (100 ml)중의 숙신산 1,3-비스-(N-CBZ-L-발릴옥시)-2-프로필 에스테르,1,1-디메틸에틸 에스테르 (13 g, 18.18 밀리몰)의 냉각 용액에 트리플루오로아세트산 (20 ml)을 첨가하고, 용액을 실온에서 6 시간동안 교반하였다. 용액을 감압하에 증발시켰다. 200 ml 에틸 아세테이트를 첨가하고 유기상을 5 % 탄산수소나트륨 및 물로 세척하였다. 용액을 감압하에 증발시켰다. 수율: 11.7 g

^{1}H-NMR (DMSO-d6): 0.88 (m, 12H), 2.04 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 3.94-4.40 (m, 6H), 5.02 (s, 4H), 5.18 (m, 1H), 7.32 (m, 10H), 7.74 (d, 2H).

d) 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-3-[1,3-비스-(L-발릴옥시)-2-프로필옥시카르보닐] 프로파노일 구아노신의 합성

단계 c)로부터의 중간물질을 실시예 34 단계 d)에 나타낸 바와 같이 FLG로 에스테르화하고, 발릴 부분상의 N-보호기를 통상의 기술에 의해, 예를 들어 실시예 35 단계 e) 또는 실시예 29 단계 e)에 나타낸 기술에 의해 제거한다.

생물학적 실시예 1

약물 속도

본 발명의 경구 투여된 전구약물이 생체내에서 FLG를 방출하는 것은, 뉴클레오시드 유사체의 약물속도 파라미터를 평가하기 위해 유용한 모델로서 인정된 쥐 모델에서 확인된다. 경구용 조성물을, 프로필렌 글리콜을 함유하는 제약학적 부형제 중에서 또는 실시예 26 또는 실시예 34와 같은 더욱 가용성인 화합물의 경우에는 물중에서, 0.1 밀리몰/kg에 상응하는 투여량으로 절식된 동물에게 중복하여 투여한다. 비교를 위해, 한쌍의 쥐에게 대사물질 2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신을 0.01 밀리몰/kg으로 정맥내 투여한다. 이어서, 투여후 0.5 시간부터 12 시간까지 (FLG에 대해서는 5 분 내지 6 시간) 각각의 동물로부터 일정한 간격으로 수집된 혈청내에서 대사물질의 혈청내 수준을 측정한다.

스탈레(Stahle) 등의 문헌[1995, J Pharm. Biomed. Anal. 13, 369-376]의 방법과 유사한 방법으로 254 nm에서의 UV 검출을 이용한 HPLC로 대사물질을 분석한다. HPLC 시스템은 1.2 % 2-프로판올 용매를 사용하여 pH 4.5로 완충된 0.05 M 인산이수소암모늄 완충액을 기본으로 하거나 또는 2 % 아세토니트릴 용매를 사용하여 pH 7.0으로 완충된 30 mM 인산이수소나트륨 완충액을 기본으로 할 수 있다. 컬럼은 100 × 2.1 mm BAS C18 5㎛ 입자 크기를 가진 7 ㎛ C18 가드 컬럼 또는 Zorbax SB-CN C18 150 × 4.6 mm, 5 ㎛ 컬럼일 수 있다. 본 발명의 화합물의 단백질 결합은 대사물질과 마찬가지로 무시할 수 있고, 혈청 시료를 위해 Amicon 또는 Microcon 30 필터를 통한 한외여과를 사용할 수 있다. 유리하게는, 저중량 혈청 성분에 대해 FLG를 더욱 양호하게 분리할 수 있도록 주 피크를 추가로 컬럼 크로마토그래피한다. 경구 수치와 비교하기 위한 AUC 수치를 얻기 위하여 정맥내 수준을 10으로 곱한다. 절대 경구 생체이용률은 $^{0-\infty}AUC_{iv}$ 와 $^{0-\infty}AUC_{oral}$ 사이의 비율로서 결정된다.

[표 1]

	6 시간 절대 생체이용률 (%)	12 시간 절대 생체이용률 (%)
FLG		9% **
실시예 22	39%	>80% *
실시예 13	37%	
실시예 12	29%	
실시예 25	81.5%	
실시예 28	47.5%	
실시예 24	60.5%	
실시예 26		67.5%
실시예 29	51%	
* 계산된 수치. ** 문헌에 기재된 값		

따라서, 본 발명의 화합물은 대사물질인 2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신에 비해 현저히 높은 경구 생체이용률을 제공한다. 특히, 화합물은 즉각적인 최대방출보다는 비교적 지속된 방식으로 혈액으로 방출된다. 이것은 활성 대사물질의 유효량이 수시간동안 혈액내에서 이용될 수 있으므로 1 일 1 회의 투여에 도움이 됨을 의미한다. 추가로, 지속 방출은 더욱 급속한 방출 속도에 비하여 화합물에서 나타나는 급성 독성의 문제를 피할 수 있다.

쥐가 뉴클레오시드 유사체의 인체내 생체이용률을 예측하기 위해 좋은 모델로 인식되어 있긴 하지만, 수중 0.05 밀리몰/kg (38 mg/kg) 화합물을 경구 투여하거나 수중 0.005 밀리몰/kg (1.35 mg/kg)대사물질을 정맥내 투여한 약 11.5 kg 수컷 및 암컷 비글 개에서도 본 발명의 화합물 (실시예 34)의 종-독립적 생체이용률이 확인되었다. 상기와 같이 혈장을 수집하고 분석한다.

수컷 개 12 시간 절대 생체이용률 51 %

암컷 개 12 시간 절대 생체이용률 74 %

생물학적 실시예 2

항바이러스 활성-레트로바이러스

생물학적 실시예 1의 방법에 의해 증명된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 생체내에서 대사물질인 2',3'-디데옥시, 3'-플루오로구아노신을 방출한다. 따라서, 이러한 대사물질의 항바이러스 활성의 시험관내 측정이 본 발명의 화합물의 사실상의 활성을 반영할 것이다.

MT4 세포를 이용하는 코시다(Koshida)등의 문헌[Antimicrob Agents Chemother. 33 778-780, 1989]의 XTT 염료 흡수 분석에 있어서, 상기 생물학적 실시예 1에서 측정된 대사물질은 레트로바이러스에 대해 다음과 같은 시험관내 활성을 나타내었다.

[표 2]

HIV 또는 레트로바이러스 균주	IC_{50}*
$HIV\text{-}1_{111B}$	1 ㎍/ml
$HIV\text{-}1^{2441}AZT^{r}$	1 ㎍/ml
$HIV\text{-}1_{111B}TIBO^{r}$	1 ㎍/ml
$HIV\text{-}1^{29/9}$	0.7 ㎍/ml
$HIV\text{-}2_{SBL6669}$	2 ㎍/ml
SIV_{SM}	1 ㎍/ml
* 바이러스 복제의 50% 억제를 유발하는 대사물질의 농도	

본 발명의 화합물의 투여는 레트로바이러스 HIV-1, HIV-2 및 SIV에 대해 강력한 항바이러스 활성을 유발하는 것이 명백하다. 또한, $HIV\text{-}1^{2441}AZT^{r}$ 및 $HIV\text{-}1_{111B}$ $TIBO^{r}$ 결과로부터, 본 발명의 화합물의 항바이러스 활성이 뉴클레오시드 유사체 AZT 또는 비-뉴클레오시드 역 전사효소 억제제 TIBO와 같은 기타 HIV 제에 대한 내성을 나타내는 HIV 균주에 대해서 교차 내성을 나타내지 않는다는 것을 주목해야 한다.

생물학적 실시예 3

항바이러스 활성-HBV

오리에서의 오리 B형 간염 바이러스 (DHBV)에 대한 항바이러스 활성은 인간에서의 생체내 B형 간염 활성을 입증하기 위한 동물 모델로서 인정되어 있다. 상기 생물학적 실시예 2에서 측정된 생체내 대사물질의 활성은 쉐르커(Sherker) 등 (1986)의 문헌[Gastroenterology 91, pp818-824]에 기재된 DHBV 모델에서 평가되었다. 결과를 도 1 및 도 2에 나타낸다. 요약하면, 4 마리의 대조 오리를 인산염 완충 식염수 (PBS)로 처리하고 4 마리의 오리를 5 mg/kg/일의 활성 대사물질

로 처리하였다. DHBV로 접종시 오리는 생후 2 일째이고, 처리를 시작하였을때 오리는 생후 18일째였다. 대사물질 및 PBS (대조)를 10 일동안 1 일 2 회씩 오전 8 시 및 오후 4 시에 복강내 주사하였다. 처리를 33 일동안 지속하고, 처리가 끝난후 동물을 5 주일간 지켜보았다.

처리효과를 방사능 프로브를 사용하여 혈청내에서 DHBV DNA의 도트 브로트-하이브리드형성에 의해 추적하고, DHBV의 양을 하이브리드화된 방사능의 양으로서 측정하였다. 도 1은 처리전, 처리시 및 처리후 상이한 시점에서 혈청내의 DHBV DNA의 양을 좌표로 나타낸 것이다.

도 1에서 알 수 있듯이, PBS (대조, 직선)로 처리시 혈청내에서 DHBV의 양은 감소되지 않는다. 생물학적 실시예 2에서 측정된 대사물질을 투여한 동물 (점선)은 처음의 10일간 처리하는 동안에 혈청내 DHBV 양의 급격한 감소를 나타내었으며, 나머지 처리기간 동안 DHBV DNA의 수준은 5 mg/kg/일의 투여량에서의 검출 한계 미만이었다. 30 및 3 mg/kg/일의 투여량과 선천적으로 감염된 오리를 사용하여 반복하여 실험(나타내지 않음)하여도 유사한 결과가 나타나며, 다시말해서 혈청내 DHBV DNA가 검출 역치 아래로 급격히 떨어진다. 0.3 mg/kg/일의 매우 낮은 투여량에서도, 대사물질은 생체내에서 DHBV의 상당한 억제를 유발하였다. 처리 종료후에, 도 1에 나타낸 바와 같이, 혈청내에서 바이러스가 재출현하였다. 만성 B형 간염 감염된 인체 및 동물 모두에서, 통상의 항바이러스제로 단기간 처리한 후 HBV의 재출현이 초기에 관찰되었다.

도 2에서 알 수 있듯이, 오리의 중량은 대조 (PBS 처리)동물에서와 동일한 방식으로 증가되었다. 처리기간동안 관찰되는 약 270 g에서 약 800 g으로의 중량 증가는 매우 크기 때문에, 만일 독성 효과가 일어난다면, 독성 효과를 성장율에서의 변화로서 쉽게 알아볼 수 있어야 한다. 30 mg/kg/일의 높은 투여 비율로 투여된 오리에 대해서도 유사한 성장 곡선이 관찰되었다. 따라서, 이 대사물질은 비-독성인 것이 명백하다. 상기 실시예 2에서 증명된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 생체내에서 가수분해되어 이 대사물질 및 본질적으로 동일하고 따라서 쉽게 대사되는 지방산을 제공하기 때문에, 본 발명의 화합물의 투여로부터 장기간의 독성 문제가 유발되지 않을 것으로 추정될 수 있다. 본 발명의 화합물을 경구투여하였을때 급성 (단기간) 독성이 없는 것은 상기 생물학적 실시예 2에서 입증되었다.

제형예 1

정제 제형

하기 성분들을 0.15 mm 체를 통해 선별하고 건식-혼합하였다.

10 g 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-3-[1,3-비스-(L-발릴옥시)-2-

프로필옥시카르보닐 프로파노일]구아노신

40 g 락토스

49 g 결정성 셀룰로스

1 g 마그네슘 스테아레이트

타정기를 사용하여 혼합물을 250 mg의 활성 성분을 함유하는 정제로 압축하였다.

제형예 2

장용피 정제

제형예 1의 정제를 정제 코팅기에서 하기 조성의 용액으로 분무 코팅하였다.

120 g 에틸 셀룰로스

30 g 프로필렌 글리콜

10 g 소르비탄 모노올레에이트

증류수 1000 ml 첨가

제형예 3

조절 방출형 제제

50 g 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[5-(L-발릴옥시메틸)-6-

스테아로일옥시헥사노일]구아노신

12 g 히드록시프로필메틸셀룰로스 (Methocell K15)

4.5 g 락토스

를 건식-혼합하고 포비돈의 수성 페이스트로 입상화하였다. 마그네슘 스테아레이트 (0.5 g)를 첨가하고, 혼합물을 타정기에서 500 mg 활성제를 함유하는 13 mm 직경의 정제로 압축하였다.

제형예 4

연질 캡슐

250 g 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[5-(L-발릴옥시메틸)-6-

스테아로일옥시헥사노일]구아노신

100 g 레시틴

100 g 낙화생유

본 발명의 화합물을 레시틴 및 낙화생유에 분산시키고 연질 젤라틴 캡슐내에 충진하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.
삭제

청구항 2.
삭제

청구항 3.
삭제

청구항 4.
삭제

청구항 5.
삭제

청구항 6.
삭제

청구항 7.
삭제

청구항 8.
삭제

청구항 9.
삭제

청구항 10.
삭제

청구항 11.
삭제

청구항 12.
삭제

청구항 13.
삭제

청구항 14.
삭제

청구항 15.
삭제

청구항 16.
삭제

청구항 17.
삭제

청구항 18.
삭제

청구항 19.
삭제

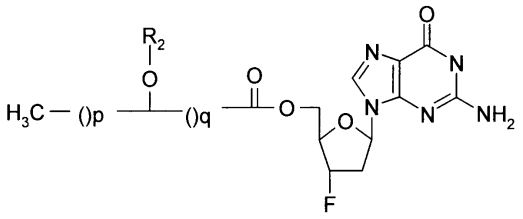
청구항 20.
삭제

청구항 21.
삭제

청구항 22.

하기 화학식 IId'의 화합물.

<화학식 IId'>



상기 식에서,

R_2는 L-알라닐, L-류실, L-이소류실 또는 L-발릴이고,

p는 0, 1 또는 2 내지 20(이중결합을 포함하거나 포함하지 않을 수 있음)이며,

q는 0 내지 5이다.

청구항 23.

제22항에 있어서, q가 0인 화합물.

청구항 24.

제22항에 있어서, R_2가 이소류실 또는 발릴인 화합물.

청구항 25.

제24항에 있어서,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-발릴옥시)-부티릴]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-발릴옥시)-헥사노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-발릴옥시)-옥타노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-발릴옥시)-데카노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-발릴옥시)-도데카노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-발릴옥시)-미리스토일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-발릴옥시)-팔미토일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-발릴옥시)-스테아로일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-발릴옥시)-도코사노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-발릴옥시)-에이코사노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-이소류실옥시)-부티릴]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-이소류실옥시)-헥사노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-이소류실옥시)-옥타노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-이소류실옥시)-데카노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-이소류실옥시)-도데카노일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-이소류실옥시)-미리스토일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-이소류실옥시)-팔미토일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-이소류실옥시)-스테아로일]구아노신,

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-이소류실옥시)-도코사노일]구아노신, 또는

2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-이소류실옥시)-에이코사노일]구아노신으로부터 선택되는 화합물.

청구항 26.

제22항에 있어서, p 및 q가 0인 화합물.

청구항 27.

제26항에 있어서, 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-발릴옥시)-프로피오닐]구아노신 또는 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-이소류실옥시)-프로피오닐]구아노신(여기서, 프로피오닐 부분은 2S-프로피오닐임), 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염으로 표시되는 화합물.

청구항 28.

제26항에 있어서, 2',3'-디데옥시-3'-플루오로-5'-O-[2-(L-발릴옥시)-프로피오닐]구아노신(여기서, 프로피오닐 부분은 2S-프로피오닐임) 및 제약학적으로 허용가능한 그의 염으로 표시되는 화합물.

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

청구항 31.

제22항 내지 제28항 중 어느 한 항에 정의된 화합물 및 제약적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 바이러스 감염의 예방 및 치료용 제약 조성물.

청구항 32.

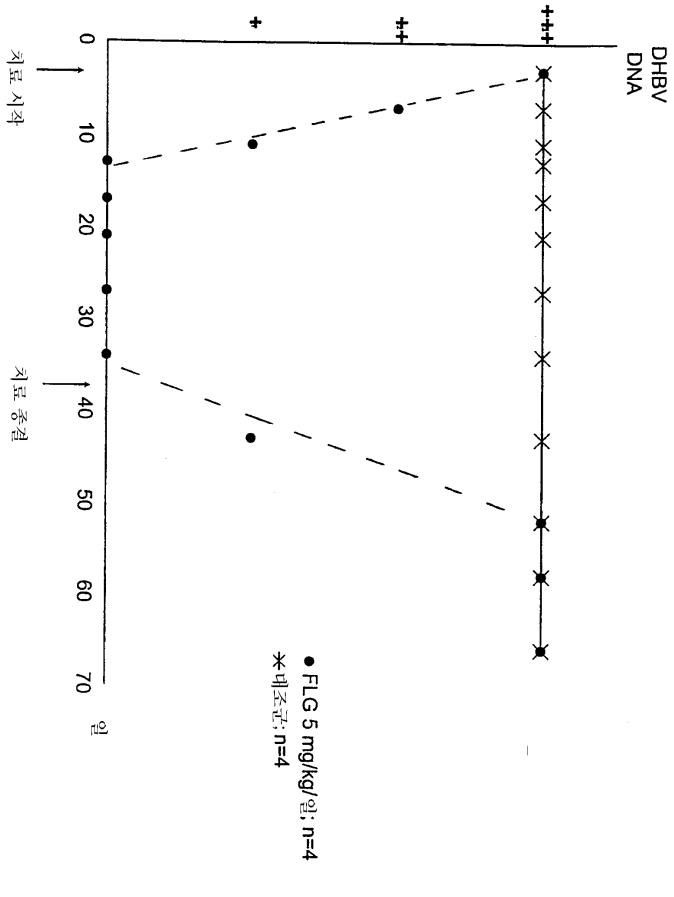
제31항에 있어서, 바이러스 감염이 인간 B형 간염 바이러스(HBV) 또는 레트로바이러스에 의해 유발된 것인 조성물.

청구항 33.

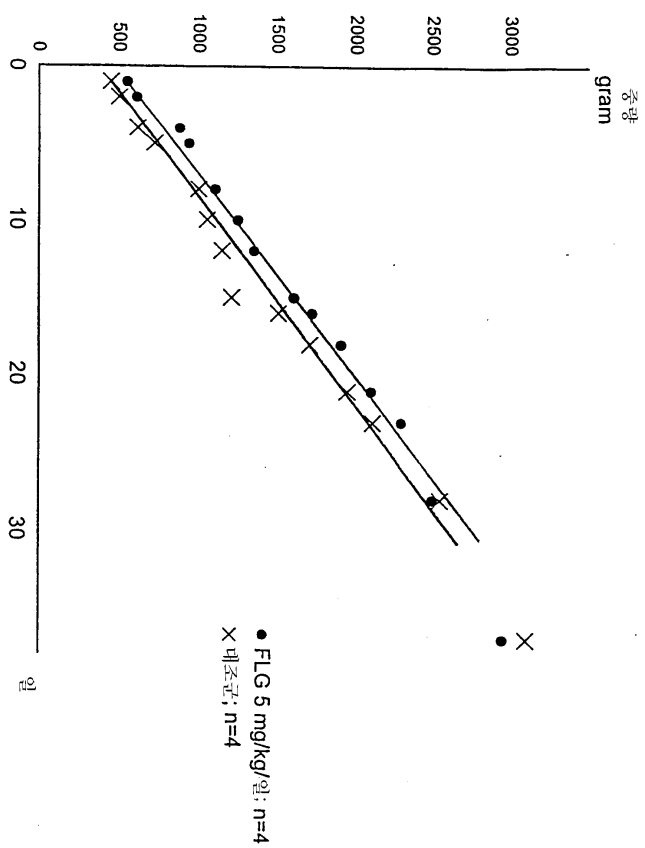
삭제

도면

도면1



도면2


0
500
1000
1500
2000
2500
3000
중량
gram
0
10
20
30
일
● FLG 5 mg/kg/일; n=4
× 대조군; n=4