



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년08월26일  
(11) 등록번호 10-0854398  
(24) 등록일자 2008년08월20일

(51) Int. Cl.

A61K 31/7076 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7015985

(22) 출원일자 2002년11월25일

심사청구일자 2006년03월27일

번역문제출일자 2002년11월25일

(65) 공개번호 10-2003-0031487

(43) 공개일자 2003년04월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2001/017301

국제출원일자 2001년05월29일

(87) 국제공개번호 WO 2001/91737

국제공개일자 2001년12월06일

(30) 우선권주장

60/207,538 2000년05월26일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02000009531 A2

전체 청구항 수 : 총 65 항

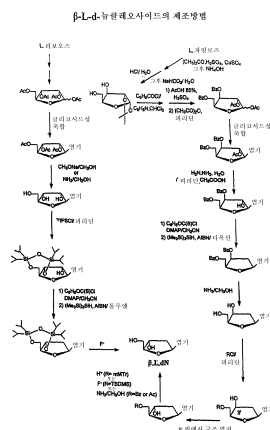
심사관 : 여경숙

(54) 베타-L-2'-데옥시-뉴클레오사이드를 이용한 델타형 간염바이러스 감염의 치료방법

(57) 요약

본 발명은 델타형 간염의 유효 치료량의 하기 2'-데옥시-β-L-에리트르펜토프라노뉴클레오사이드 또는 약제학적 으로 허용되는 염 또는 그의 프로드러를 투여하는 것을 포함하는 델타형 간염 바이러스에 감염된 숙주를 치료하 기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 콜롬비아, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨, 에콰도르

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

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

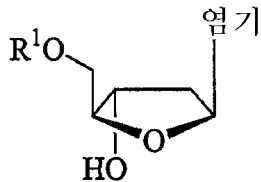
EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 터키

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

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

유효 치료량의 하기 화학식의 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토포라노뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 델타형 간염 바이러스에 감염된 숙주 치료용 약제학적 조성물:

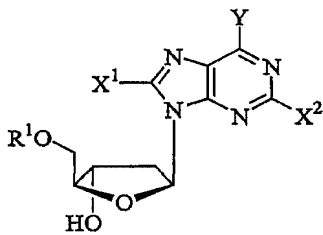


상기 식에서, R¹은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐옥시알킬, 알킬설포닐, 페닐설포닐, 페닐알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이고, 여기에서 알킬은 C₁-C₁₈-알킬이며;

염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토포라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시퓨린 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 조성물:



상기 식에서, R¹은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐옥시알킬, 알킬설포닐, 페닐설포닐, 페닐알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이고, 여기에서 알킬은 C₁-C₁₈-알킬이며;

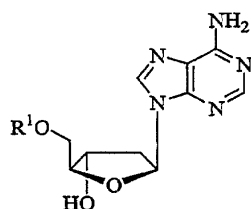
Y는 OR³, NR³R⁴ 또는 SR³이고;

X¹ 및 X²는 독립적으로 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, 할로젠, OR⁵, NR⁵R⁶ 또는 SR⁵이며, 여기에서 알킬은 C₁-C₁₈-알킬이고;

R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶는 독립적으로 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐옥시알킬, 알킬설포닐, 페닐설포닐, 페닐알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은 C₁-C₁₈-알킬이다.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토포라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시아데노신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 조성물:



상기 식에서,  $R^1$ 은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐옥시알킬, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이고, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

#### 청구항 4

제3항에 있어서,  $R^1$ 이 수소인 조성물.

#### 청구항 5

제3항에 있어서,  $R^1$ 이 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실이고, 여기에서  $R'$ 가 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬이며, 여기에서 알킬이  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬인 조성물.

#### 청구항 6

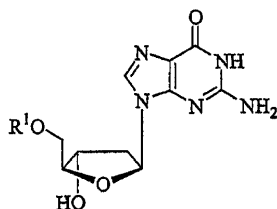
제3항에 있어서,  $R^1$ 이 아미노산으로부터 유래된 아실인 조성물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 아미노산이 발린인 조성물.

#### 청구항 8

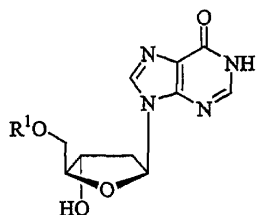
제2항에 있어서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의  $\beta$ -L-2'-데옥시구아노신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 조성물:



상기 식에서,  $R^1$ 은 H; 모노-, 디- 또는 트리포스페이트; 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실, 여기에서  $R'$ 는 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬; 알킬; 또는 안정화된 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

#### 청구항 9

제2항에 있어서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의  $\beta$ -L-2'-데옥시이노신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 조성물:

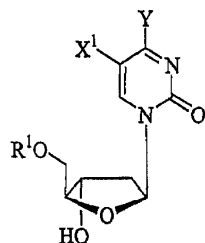


상기 식에서,  $R^1$ 은 H; 모노-, 디- 또는 트리포스페이트; 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실, 여기에서  $R'$ 는 알킬, 페닐, 알

콕시알킬 또는 페닐옥시알킬; 알킬; 또는 안정화된 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의  $\beta$ -L-2'-데옥시피리미딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 조성물:



상기 식에서,  $R^1$ 은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐옥시알킬, 알킬설폰, 페닐설폰, 페닐알킬설폰, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이고, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이며;

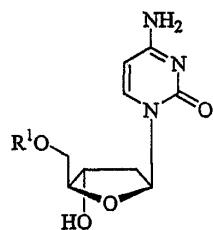
Y는  $OR^3$ ,  $NR^3R^4$  또는  $SR^3$ 이고;

$X^1$ 은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, 할로젠,  $OR^5$ ,  $NR^5R^6$  또는  $SR^5$ 이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이고;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 는 독립적으로 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐옥시알킬, 알킬설폰, 페닐설폰, 페닐알킬설폰, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의  $\beta$ -L-2'-데옥시시티딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 조성물:



상기 식에서,  $R^1$ 은 H; 모노-, 디- 또는 트리포스페이트; 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실, 여기에서  $R'$ 는 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬; 알킬; 또는 안정화된 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

#### 청구항 12

제11항에 있어서,  $R^1$ 이 수소인 조성물.

#### 청구항 13

제11항에 있어서,  $R^1$ 이 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실이고, 여기에서  $R'$ 가 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬이며, 여기에서 알킬이  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬인 조성물.

#### 청구항 14

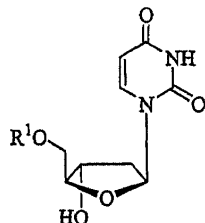
제13항에 있어서,  $R^1$ 이 아미노산으로부터 유래된 아실인 조성물.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 아미노산이 발린인 조성물.

#### 청구항 16

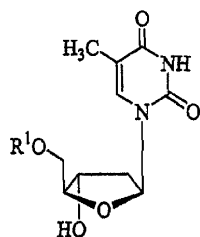
제10항에 있어서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의  $\beta$ -L-2'-데옥시우리딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 조성물:



상기 식에서,  $R^1$ 은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐옥시알킬, 알킬설폰, 페닐설폰, 페닐알킬설폰, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이고, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

#### 청구항 17

제10항에 있어서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의  $\beta$ -L-티미딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 조성물:



상기 식에서,  $R^1$ 은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐옥시알킬, 알킬설폰, 페닐설폰, 페닐알킬설폰, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이고, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

#### 청구항 18

제17항에 있어서,  $R^1$ 이 수소인 조성물.

#### 청구항 19

제17항에 있어서,  $R^1$ 이 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실이고, 여기에서  $R'$ 가 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬이며, 여기에서 알킬이  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬인 조성물.

#### 청구항 20

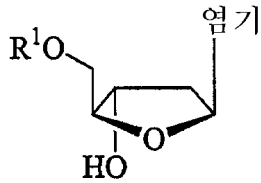
제19항에 있어서,  $R^1$ 이 아미노산으로부터 유래된 아실인 조성물.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 아미노산이 발린인 조성물.

## 청구항 22

각각의 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토포라노뉴클레오사이드가 독립적으로 하기 화학식의 것인, 유효한 델타형 간염 치료량의 적어도 2개의 상기 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토포라노뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함께 포함하는, 델타형 간염 바이러스에 감염된 숙주 치료용 약제학적 조성물:



상기 식에서, R<sup>1</sup>은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐옥시알킬, 알킬설폰닐, 페닐설폰닐, 페닐알킬설폰닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이고, 여기에서 알킬은 C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-알킬이며;

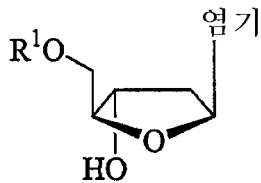
염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기이다.

## 청구항 23

델타형 간염의 유효 치료량의 생물학적으로 활성인 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토포라노뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 FTC (엠티리시타빈), L-FMAU (클레부딘), DAPD (암독소버), 팜시클로버, 펜시클로버, BMS-200475 (엔테카버), 비스 폼 PMEА (아데포버, 디피복실), 로부카버, 간시클로버 및 리바비린으로 구성된 군에서 선택되는 항-B형 간염 약제와 함께 포함하는 델타형 간염 바이러스에 감염된 숙주 치료용 약제학적 조성물.

## 청구항 24

하기 화학식의 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토포라노뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 유효 치료량을 포함하는, 델타형 간염 바이러스에 감염된 숙주의 치료 제제:

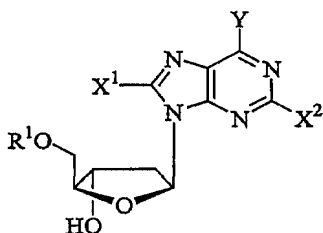


상기 식에서, R<sup>1</sup>은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐옥시알킬, 알킬설폰닐, 페닐설폰닐, 페닐알킬설폰닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이고, 여기에서 알킬은 C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-알킬이며;

염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기이다.

## 청구항 25

제24항에 있어서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토포라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시퓨린 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제제:



상기 식에서,  $R^1$ 은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐옥시알킬, 알킬설포닐, 페닐설포닐, 페닐알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이고, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이며;

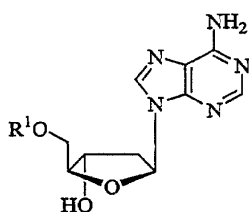
Y는  $OR^3$ ,  $NR^3R^4$  또는  $SR^3$ 이고;

$X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, 할로젠,  $OR^5$ ,  $NR^5R^6$  또는  $SR^5$ 이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이고;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 는 독립적으로 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐옥시알킬, 알킬설포닐, 페닐설포닐, 페닐알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

#### 청구항 26

제25항에 있어서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의  $\beta$ -L-2'-데옥시아데노신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제제:



상기 식에서,  $R^1$ 은 H; 모노-, 디- 또는 트리포스페이트; 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실, 여기에서  $R'$ 는 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬; 알킬; 또는 안정화된 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

#### 청구항 27

제26항에 있어서,  $R^1$ 이 수소인 제제.

#### 청구항 28

제26항에 있어서,  $R^1$ 이 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실이고, 여기에서  $R'$ 가 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬이며, 여기에서 알킬이  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬인 제제.

#### 청구항 29

제28항에 있어서,  $R^1$ 이 아미노산으로부터 유래된 아실인 제제.

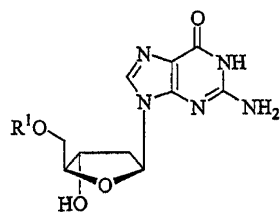
#### 청구항 30

제29항에 있어서, 아미노산이 발린인 제제.

#### 청구항 31

제25항에 있어서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의  $\beta$ -L-2'-데옥시아데노신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제제:

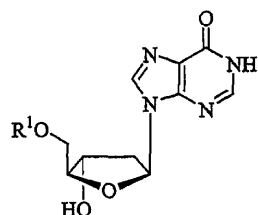




상기 식에서,  $R^1$ 은 H; 모노-, 디- 또는 트리포스페이트; 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실, 여기에서  $R'$ 는 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬; 알킬; 또는 안정화된 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

### 청구항 32

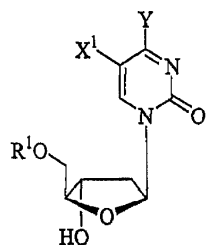
제25항에 있어서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의  $\beta$ -L-2'-데옥시이노신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제제:



상기 식에서,  $R^1$ 은 H; 모노-, 디- 또는 트리포스페이트; 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실, 여기에서  $R'$ 는 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬; 알킬; 또는 안정화된 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

### 청구항 33

제24항에 있어서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의  $\beta$ -L-2'-데옥시피리미딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제제:



상기 식에서,  $R^1$ 은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐옥시알킬, 알킬설포닐, 페닐설포닐, 페닐알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이고, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이며;

$Y$ 는  $OR^3$ ,  $NR^3R^4$  또는  $SR^3$ 이고;

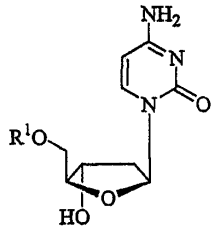
$X^1$ 은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, 할로젠,  $OR^5$ ,  $NR^5R^6$  또는  $SR^5$ 이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이고;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 는 독립적으로 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐옥시알킬, 알킬설포닐, 페닐설포닐, 페닐알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

### 청구항 34

제33항에 있어서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의  $\beta$ -L-2'-데옥시시티딘

또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제제:



상기 식에서, R¹은 H; 모노-, 디- 또는 트리포스페이트; 화학식 -C(O)R'의 아실, 여기에서 R'는 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬; 알킬; 또는 안정화된 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은 C₁-C₁₈-알킬이다.

#### 청구항 35

제34항에 있어서, R¹이 수소인 제제.

#### 청구항 36

제34항에 있어서, R¹이 화학식 -C(O)R'의 아실이고, 여기에서 R'가 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬이며, 여기에서 알킬이 C₁-C₁₈-알킬인 제제.

#### 청구항 37

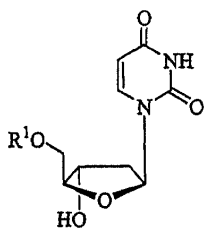
제36항에 있어서, R¹이 아미노산으로부터 유래된 아실인 제제.

#### 청구항 38

제37항에 있어서, 아미노산이 발린인 제제.

#### 청구항 39

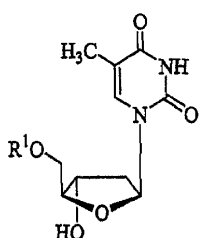
제33항에 있어서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토푸라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시우리딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제제:



상기 식에서, R¹은 H; 모노-, 디- 또는 트리포스페이트; 화학식 -C(O)R'의 아실, 여기에서 R'는 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬; 알킬; 또는 안정화된 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은 C₁-C₁₈-알킬이다.

#### 청구항 40

제33항에 있어서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토푸라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의 β-L-티미딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 제제:



상기 식에서,  $R^1$ 은 H; 모노-, 디- 또는 트리포스페이트; 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실, 여기에서  $R'$ 는 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬; 알킬; 또는 안정화된 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

#### 청구항 41

제40항에 있어서,  $R^1$ 이 수소인 제제.

#### 청구항 42

제40항에 있어서,  $R^1$ 이 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실이고, 여기에서  $R'$ 가 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬이며, 여기에서 알킬이  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬인 제제.

#### 청구항 43

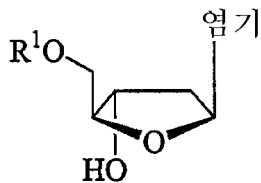
제42항에 있어서,  $R^1$ 이 아미노산으로부터 유래된 아실인 제제.

#### 청구항 44

제43항에 있어서, 아미노산이 발린인 제제.

#### 청구항 45

하기 화학식의 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토포라노뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합함을 특징으로 하여 델타형 간염 바이러스의 치료 또는 예방용 약제를 제조하는 방법:

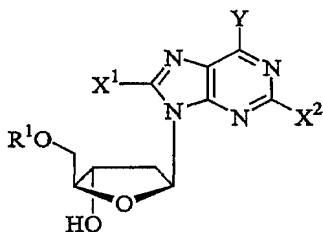


상기 식에서,  $R^1$ 은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐옥시알킬, 알킬설포닐, 페닐설포닐, 페닐알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이고, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이며;

염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기이다.

#### 청구항 46

제45항에 있어서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토포라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의  $\beta$ -L-2'-데옥시퓨린 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 방법:



상기 식에서,  $R^1$ 은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐옥시알킬, 알킬설포닐, 페닐설포닐, 페닐알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이고, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이며;

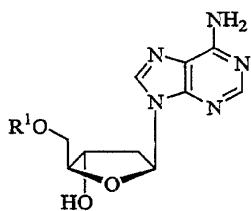
Y는  $OR^3$ ,  $NR^3R^4$  또는  $SR^3$ 이고;

$X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, 할로젠,  $OR^5$ ,  $NR^5R^6$  또는  $SR^5$ 이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이고;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 는 독립적으로 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐옥시알킬, 알킬설포닐, 페닐설포닐, 페닐알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

#### 청구항 47

제46항에 있어서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토폰라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시아데노신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 방법:



상기 식에서,  $R^1$ 은 H; 모노-, 디- 또는 트리포스페이트; 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실, 여기에서  $R'$ 는 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬; 알킬; 또는 안정화된 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

#### 청구항 48

제47항에 있어서,  $R^1$ 이 수소인 방법.

#### 청구항 49

제47항에 있어서,  $R^1$ 이 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실이고, 여기에서  $R'$ 가 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬이며, 여기에서 알킬이  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬인 방법.

#### 청구항 50

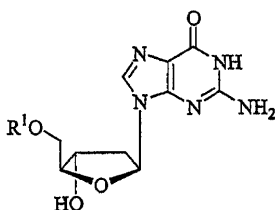
제49항에 있어서,  $R^1$ 이 아미노산으로부터 유래된 아실인 방법.

#### 청구항 51

제50항에 있어서, 아미노산이 발린인 방법.

#### 청구항 52

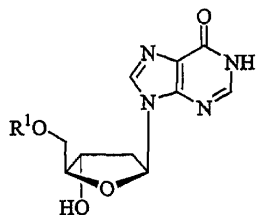
제46항에 있어서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토폰라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시구아노신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 방법:



상기 식에서,  $R^1$ 은 H; 모노-, 디- 또는 트리포스페이트; 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실, 여기에서  $R'$ 는 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬; 알킬; 또는 안정화된 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

### 청구항 53

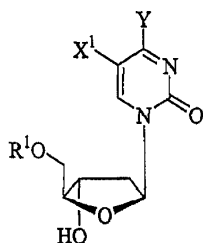
제46항에 있어서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시이노신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 방법:



상기 식에서, R¹은 H; 모노-, 디- 또는 트리포스페이트; 화학식 -C(O)R'의 아실, 여기에서 R'는 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐알콕시알킬; 알킬; 또는 안정화된 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은 C₁-C₁₈-알킬이다.

### 청구항 54

제45항에 있어서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시피리미딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 방법:



상기 식에서, R¹은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐알콕시알킬, 알킬설포닐, 페닐설포닐, 페닐알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이고, 여기에서 알킬은 C₁-C₁₈-알킬이며;

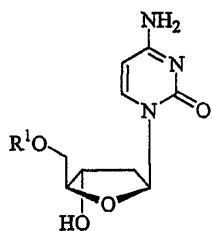
Y는 OR³, NR³R⁴ 또는 SR³이고;

X¹은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, 할로젠, OR⁵, NR⁵R⁶ 또는 SR⁵이며, 여기에서 알킬은 C₁-C₁₈-알킬이고;

R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶는 독립적으로 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-페닐, CO-알콕시알킬, CO-페닐알콕시알킬, 알킬설포닐, 페닐설포닐, 페닐알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은 C₁-C₁₈-알킬이다.

### 청구항 55

제54항에 있어서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시시티딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 방법:



상기 식에서, R¹은 H; 모노-, 디- 또는 트리포스페이트; 화학식 -C(O)R'의 아실, 여기에서 R'는 알킬, 페닐, 알

콕시알킬 또는 페닐옥시알킬; 알킬; 또는 안정화된 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

#### 청구항 56

제55항에 있어서,  $R^1$ 이 수소인 방법.

#### 청구항 57

제55항에 있어서,  $R^1$ 이 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실이고, 여기에서  $R'$ 가 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬이며, 여기에서 알킬이  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬인 방법.

#### 청구항 58

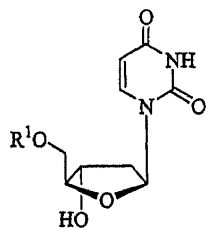
제57항에 있어서,  $R^1$ 이 아미노산으로부터 유래된 아실인 방법.

#### 청구항 59

제58항에 있어서, 아미노산이 발린인 방법.

#### 청구항 60

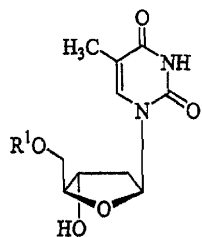
제54항에 있어서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토프라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의  $\beta$ -L-2'-데옥시우리딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 방법:



상기 식에서,  $R^1$ 은 H; 모노-, 디- 또는 트리포스페이트; 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실, 여기에서  $R'$ 는 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬; 알킬; 또는 안정화된 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

#### 청구항 61

제54항에 있어서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토프라노뉴클레오사이드가 하기 화학식의  $\beta$ -L-티미딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 방법:



상기 식에서,  $R^1$ 은 H; 모노-, 디- 또는 트리포스페이트; 화학식  $-C(O)R'$ 의 아실, 여기에서  $R'$ 는 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬; 알킬; 또는 안정화된 포스페이트 유도체이며, 여기에서 알킬은  $C_1$ - $C_{18}$ -알킬이다.

#### 청구항 62

제61항에 있어서,  $R^1$ 이 수소인 방법.

#### 청구항 63

제61항에 있어서, R<sup>1</sup>이 화학식 -C(O)R'의 아실이고, 여기에서 R'가 알킬, 페닐, 알콕시알킬 또는 페닐옥시알킬이며, 여기에서 알킬이 C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-알킬인 방법.

#### 청구항 64

제63항에 있어서, R<sup>1</sup>이 아미노산으로부터 유래된 아실인 방법.

#### 청구항 65

제64항에 있어서, 아미노산이 발린인 방법.

### 명세서

#### 기술분야

- <1> 본 출원은 2000년 5월 26일 출원된 미국 가출원 제 60/207,538 호를 우선권으로 주장한다.
- <2> 본 발명은 유효량의 하기 β-L-2'-데옥시-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하는 델타형 간염 바이러스(이하, "HDV"라고도 함)에 감염된 숙주를 치료하기 위한 방법 및 조성물 분야에 관한 것이다.

#### 배경기술

- <3> 바이러스성 간염의 가장 심각한 형태인, D형 간염은 D(델타)형 간염 바이러스(HDV), B형 간염 바이러스(HBV)의 서브-바이러스 부수체(sub-viral satellite)로의 감염에 의해 유발된다(Smedile, A. 등(1994) Prog Liver Dis 12, 157-75). 다른 바이러스성 간염의 병인체에 비해, 급성 HDV 감염은 더욱 빈번하게 전격성 간염과 연관되어 있으며, 대량의 간이 파괴되는 신속한 진행성의, 종종 치명적인 형태의 질병이다. 만성 D형 간염은 전형적으로 만성 HBV 감염과 유사한, 괴사염증성 병변을 특징으로 하지만, 보다 심각하고 빈번하게 경변증 및 간부전으로 빠르게 진행하여, 만성 HDV 감염이 말기 간 질환과 불균형적으로 관련되는 이유가 된다(Smedile, A. 등(1994) Prog Liver Dis 12, 157-75; Rizzetto, M. 등(1983) Ann Intern Med 98, 437-41). HDV 감염이 HBV 단독에 비해 소수의 개체에서 발병한다 하더라도, 그로 인한 급성 또는 만성 간부전은 유럽뿐만 아니라 북아메리카에서도 간 이식의 일반적인 지표이다(Smedile, A. 및 Rizzetto, M.(1992) Int J Clin Lab Res 22, 211-215; Wright, T.L. 및 Pereira, B.(1995) Liver Transplant Surgery 1, 30-42). 만성 질환은 전세계적으로 1500만명에서 발병하며 그중 약 7만명이 미합중국에 있다. 질병 통제 센터는 미합중국에서 HDV 감염으로 인해 한 해 1000명이 사망한다고 추산하고 있다(Alter, M.J. 및 Hadler, S.C.(1993) Prog Clin Biol Res 382, 243-50; Alter, M.J. 및 Mast, E.E.(1994) Gastroenterol Clin North Am 23, 437-55).
- <4> 현재 일반적으로 인정된 유효한 D형 간염의 치료법이 없는 상태이며 간 이식이 관련된 말기 간 질환을 위한 유일한 방법이다. 인터페론 알파가 일부 D형 간염 환자를 치료하는데 어느 정도 성공하였지만, 매우 높은 필요용량, 가변적인 반응, 치료 중단후 빈번한 재발, 및 약물 투여상의 어려움으로 인해 더 나은 치료방법이 필요하다(Thomas, H.C. 등(1987) Prog Clin Biol Res 234, 277-90; Hoofnagle, J. 등(1987) Prog Clin Biol Res 234, 291-8; Rosina, F. 등(1987) Prog Clin Biol Res 234, 299-303; Rosina, F. 등(1991) Hepatology 13, 1052-6; Farci, P. 등(1994) N Engl J Med 330, 88-94; Hadziyannis, S.J.(1991) J Hepatol 13 Suppl 1: S21-6; Di Marco, V. 등(1996) J Viral Hepat 3, 123-8; Porres, J.C. 등(1989) J Hepatol 9, 338-44).
- <5> HDV 비리온은 리보뉴클레오단백질 코어와 외피(envelope)로 구성된다. 코어는 HDV-RNA 및 상기 바이러스에 의해 코드되는 유일한 단백질인 델타형 항원(HDAg)을 포함한다(Wang, K.S. 등 Nature, 1986, 323, 508~14). 외피는 B형 간염 헬퍼 바이러스의 표면 항원 단백질(B형 간염 표면 항원 또는 HBsAg)에 의해 형성된다(Bonino, F. Infect Immun 1984,43,1000-5; Bonino, F. et al. Hepatology 1981,1,127-31; Bonino, F. et al. J Virol 1986,58,945-50). 상기 외피는 HBV에 의해 제공되는 유일한 헬퍼 기능이다. HDV는 HBV 없이 세포내에서 그의 RNA를 복제할 수 있지만(Kuo, M. Y. et al. J Virol 1989,63,1945-50), HDV 비리온으로 조합 및 방출을 위해(Wu, J. C. et al. J Virol 1991, 65, 1099-104; Ryu, W. S. et al. J Virol 1992, 66, 2310-2315.), 또한 그의 감염성을 위해서는(Sureau, C., et al. J Virol. 1992,66,1241-5) HBsAg가 필요하다. HBV에 대한 HDV의 의존성의 결과, HDV는 HBV와 연관되지만 개체를 감염시킨다.
- <6> 라미부딘(β-L-2',3'-디데옥시-3'-티아사이티딘, 3TC)은 HIV 및 HBV 감염 치료에 효과적인 것으로 나타난 합성

뉴클레오사이드이다. Liotta 등의 미국특허 제5,539,116호를 참고하라. 라미부딘은 치료중 HBV 복제의 지속적인 억제를 유발하는 것으로 알려져 있다(Nevens, F. 등(1997) Gastroenterology 113: 1258-1263). 그러나, 라미부딘은 만성 델타형 간염 환자에서 질환 활성을 개선시키거나 HDV-RNA 농도를 낮추지 못한다(Lau, D.T. 등(1999) Hepatology 30, 546-9). 라미부딘은 최근 만성 HBV 감염에 대해 미합중국 및 몇몇 다른 국가에서 승인 받았다. 만성 HBV 보균자를 라미부딘으로 장기간 치료하면 혈청내 HBV 농도가 감소되고 간 조직이 개선된다(Lai, C.L. 등(1998) N Engl J Med 339, 61-8; Tyrrell, D. 등(1993) Hepatology 18, 112A; Nevens, F. 등(1997) Gastroenterology 113, 1258-63; Dienstag, J.L. 등(1995) N Engl J Med 333, 1657-61). HBV에 대한 극적인 효과에도 불구하고, HBV와 HDV 모두에 만성적으로 감염된 환자의 라미부딘 치료는 HDV의 순환 농도에는 거의 영향을 미치지 못한다; 더욱 중요한 것은 HBV 농도가 억제됨에도 불구하고 질환 활성에는 개선이 없다는 것이다(Honkoop, P. 등(1997) Hepatology 24(Suppl), 1219(초록); Lau, D.T. 등(1999) Hepatology 30, 546-9).

<7> 추가적인 형태의 치료방법이 시도되어 왔다. 예를 들어, 서라민은 시험관내에서 비리온의 hepatocyte로의 진입을 차단하지만, 독성이 너무 강해 인체에 장기간 사용할 수 없다(Smedile, A. 등(1994) Prog Liver Dis 12, 157-75). 어사이클로버는 시험관내에서 HDV 복제를 증진시킨다(Smedile, A. 등(1994) Prog Liver Dis 12, 157-75). 리바비린은 바이러스학적 또는 생화학적 지수에 유의하게 영향을 미치지 않고 심각한 부작용을 나타낸다(Smedile, A. 등(1994) Prog Liver Dis 12, 157-75). 티모신의 합성 유사체 또한 HDV 감염의 치료에는 효과적이지 못하였다(Smedile, A. 등(1994) Prog Liver Dis 12, 157-75).

<8> 상기 HDV 감염 치료법중 어느 것도 효과적인 것으로 일반적으로 인정받지 못하고 있다.

<9> 우드척(Woodchuck) 간염 바이러스(WHV)는 HBV와 밀접하게 연관되어 있으므로(약 85% 핵산 상동성), 그의 천연 숙주, 동양 우드척(*M. monax*)에서 HBV 감염 및 질환의 모델로서 널리 사용되어 왔다(Gerin, J. L. (1990) Gastroenterol Jpn 25 (Supp), 38-42; Tennant, B. C. 등 (1988) Viral Hepatitis and Liver Disease, 462-464). 실험적으로 감염된 우드척 또한 항-HBV 치료법의 분석 및 개발을 위해 널리 사용되어 있다(Zahm, F. E. et al. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998, 30,510-6; Tennant, B. C. et al. Hepatol 1998,28,179-91; Mason, W. S. et al. Virology 1998,245,18-32; Korba, B. E. et al. Hepatology 1996,23,958-63; Hurwitz, S. et al. Antimicrob Agents Chemother 1998,42,2804-2809; Block, T. M. et al. Nat Med 1998,4, 610-4; Cullen, J. M. et al. Antimicrob Agents Chemother 1997,41,2076-82; Fourel, G. et al. Nature 1990,347,294-8; Gangemi, J. et al. Antivir Therap 1997,1,64-70; Genovesi, E. V. et al. Antimicrob Agents Chemother 1998,42,3209-17; Korba, B. E. et al. Antiviral Res 2000,45,19-32; Cote, P. J. et al. Hepatology 2000,31,190-200; Korba, B. E. et al. Antiviral Therapy 2000,5 (2), 95-104; Korba, B. E. et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000,44 (6), 1757-60; Korba, B. E. et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000,44 (7), 1964-1969). 우드척에서 만성 WHV 감염을 실험적으로 치료하는데 사용되는 몇몇 항-HBV 약물(아라AMP, 리바비린, AZT, ACV, 3TC, 팜시클로버, FTC)의 효능은 임상시험중 치료받는 HBV 환자에게 투여된 이들 약물의 효능과 정확하게 일치한다. 항-HBV 약물을 처치한 WHV 감염된 우드척과 HBV 감염된 인간에서 관찰된 유사한 효능은 우드척 동물 모델이 인간에서의 항-HBV 치료법을 예측할 수 있음을 증명한다(Zahm, F. E. et al. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998,30,510-6; Tennant, B. C. et al. Hepatol 1998,28,179-91; Mason, W. S. et al. Virology 1998,245,18-32; Hurwitz, S. J. et al. Antimicrob Agents Chemother 1998,42 (11), 2804-2809; Fourel, G. et al. Nature 1990,347,294-8; Gangemi, J. et al. Antivir Therap 1997,1,64-70; Genovesi, E. V. et al. Antimicrob Agents Chemother 1998,42,3209-17; Korba, B. E. et al. Antiviral Res 2000,45 (1), 19-32; Korba, B. E. et al. Hepatol 2000,32 (4 Pt 1), 807-817; Korba, B. E. et al. Hepatology 2000,31 (5), 1165-1175; Korba, B. E. et al. Antiviral Therapy 2000,5 (2), 95-104). HBV와 같이, WHV는 HDV 입자 형성 및 감염을 지원할 수 있고 동양 우드척은 HDV 감염을 위한 유용한 모델이 되어 왔다(Negro, F. et al. J Virol 1989,63,1612-8; Parana, R., Gerard, F., Lesbordes, J. L., Pichoud, C., Vitvitski, L., Lyra, L. G. & Trepo, C. J Hepatol 1995,22,468-73; Ciccaglione, A. R. et al. Arch Virol 1993, Suppl 8, 15-21; Bergmann, K. F. et al. J Immunol 1989,143,3714-21; Ponzetto, A. et al. Proc Natl Acad Sci USA 1984,81,2208-12; Ponzetto, A. et al. Prog Clin Biol Res 1987, 234, 37-46).

<10> 비록, HDV의 그의 헬퍼 바이러스 HBV에 대한 의존성은 지원성 HBV 감염을 성공적으로 치료하면 HDV 감염을 성공적으로 치료할 수 있음을 암시하지만, 약물 라미부딘(글락소-웰컴사)으로 얻어진 최근 결과에 의해 설명되는 바와 같이 그렇지 않은 것 같다(Honkoop, P. 등 (1997) Hepatology 24 (Suppl), 1219 (Abstract); Lau, D. T. 등



(1999) Hepatology 30, 546-9). HBV-HDV 감염된 환자에서 질환에 대한 라미부딘의 영향의 결여는 그러한 환자에서 질병 중증도에 있어서 HDV의 직접적인 역할을 강조한다. 라미부딘이 HBV 및 WHV 복제를 저해할지라도, 바이러스 표면항원의 생산에 영향을 주지는 못한다(Lau, D. T. et al. Hepatolo 1999,30,546-9; Doong, S. L. et al. Proc Natl Acad Sci USA 1991,88,8495-9; Korba, B. E. et al. Hepatolo 2000,32 (4 Pt 1), 807-817; Korba, B. E. et al. Hepatolosv 2000,31 (5), 1165-1175). HBV 및 이 헤밀리의 다른 대표적인 바이러스들(예: WHV)의 생활주기는 바이러스의 게놈 카피를 복제하는 과정과 바이러스 단백질(예: HBV 또는 WHV 표면 항원)의 생산이 별도로 조절된다는 점에서 독특하다(Ganem, D. 1996. Hepadnaviridae. In "Fields Virology", Fields BN, Knipe DM, Howley P, ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, p. 2703-2737). 따라서 바이러스 중합효소를 표적으로 하는 항바이러스제, 예를 들어 합성 뉴클레오사이드(예: 라미부딘)는 HBV 복제를 유의하게 저해할 수는 있지만(예를 들어, 바이러스혈증 감소에 의해 측정됨), 바이러스 mRNA의 농도 또는 바이러스 단백질 생산(예를 들어, 혈장 또는 혈청내 HBV 표면항원의 농도에 의해 측정됨)에 영향을 미치지 못한다. 표면 항원 단백질에 의한 바이러스 외피의 형성이 오직 HBV에 의하며, WHV 기능이 HDV에 중요하기 때문에, HBsAg 생산을 저해하는 것의 실패는 HDV의 복제 및 질병에 영향을 주는 라미부딘의 실패에 중요한 역할을 한다.

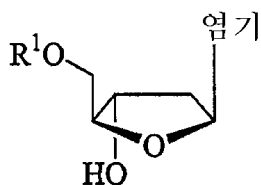
- <11> 미국특허 제5,747,044호는 백신으로 유용한 재조합적으로 생산된 면역원성 HDV 폴리펩타이드를 개시하고 있다.
- <12> 카이론사의 미국특허 제5,932,219호는 D형 간염 바이러스의 전체 게놈, 전체 HDV 게놈의 cDNA 복제물의 헤밀리를 개시하고 있으며, 이들 cDNA 서열의 일부가 임상 샘플에서 바이러스의 존재를 진단하는 탐침으로 유용함을 교시하고 있다. 이 특허는 또한 백신 생산에 유용한 cDNA에 의해 코딩되는 단백질을 개시하였다. 특히 '219 특허는 p24 및 p27 바이러스 폴리펩타이드를 삽입한 D형 간염 백신을 개시하고 있다. 카이론사의 미국특허 제5,750,350호는 HDV 게놈의 ORF5에 의해 코딩되는 펩타이드를 포함하는 D형 간염 바이러스 분석에 유용한 키트를 청구하고 있다. 미국특허 제5,747,044호는 HDV 뉴클레오타이드 서열 또는 그 상보물의 ORF5내에 코딩된 면역원적 폴리펩타이드를 포함하는, HDV에 대해 항체를 생성시키는 재조합적으로 생산된 면역원적 입자를 청구하고 있다.
- <13> Medeva Holdings B.V.에게 양도된 미국특허 제6,020,167호는 항HBsAg를 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 만성 간염, 특히 B형 간염을 치료하는 방법을 개시하고 있다.
- <14> 미국특허 제5,770,584호는 알킬 리피드 또는 알킬 리피드 유도체를 투여하는 것에 의한 간염 바이러스 감염의 치료방법을 개시하고 있다.
- <15> 미국특허 제4,619,896호는 혈청을 계면활성제 및 임의로 항체-항원 해리제로 처리하는 것을 포함하는, 동물 혈액에서 델타 항원을 노출시키는 방법을 개시하고 있다. 혈액 유래된 델타 항원은 상이한 클래스의 D형 간염 바이러스 항체를 검출하고 결정하는데 있어서 진단제로 사용된다.
- <16> 미합중국 법정 발명 등록 H1,345는 단백질-프레닐 트랜스페라제 저해제를 투여하는 것에 의한 간염 바이러스의 예방 또는 치료방법을 개시하고 있다,
- <17> Sureau 등의 Production of Infectious Hepatitis Delta Virus In Vitro and Neutralization with Antibodies Directed against Hepatitis B Virus Pre-S Antigens, Journal of Virology, Feb. 1992, p1241-1245는 시험관 내에서 생산된 HDV 입자가 감염성이고 (i) 감염성 입자가 pre-S1 및 pre-S2 부위를 함유하는 HBV 외피 단백질로 코팅되어 있으며 (ii) HBV 외피 단백질의 pre-S1 및 pre-S2 영역의 에피토프가 HDV 입자의 표면에 노출되어 있고 (iii) 그들 에피토프에 대한 항체가 HDV에 대해 중화 활성을 가짐을 개시하고 있다.
- <18> 최근에 L-FMAU가 만성적으로 감염된 동물에 HDV의 유효한 저해제로 보고되었다(Casey, J. L. et al., Antiviral Therapy 2000,5 (Suppl. 1), 32, Abstract 057).
- <19> 합성 뉴클레오사이드  $\beta$ -L-2'-데옥시시티딘( $\beta$ -L-2'-dC),  $\beta$ -L-2'-데옥시티미딘( $\beta$ -L-dT) 및  $\beta$ -L-2'-데옥시아데노신( $\beta$ -L-2'-dA)은 공지되어 있다. 안토닌 홀리가 1972년에  $\beta$ -L-dC 및  $\beta$ -L-dT를 발견하였다("Nucleic Acid Components and Their Analogs. CLE. Preparation of 2'-deoxy-L-Ribonucleosides of the Pyrimidine Series "Collect Czech Chem Commun 1972,37 (12), 4072-87). 모리스 S. Zedeck 등은 슈도모나스 테스트스테로니(*Pseudomonas testosteroni*)에서 유도된 효소의 합성을 저해하는  $\beta$ -L-dA를 처음으로 발견하였다(Mol Phys 1967,3 (4), 386-95).
- <20> 특정 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드는 항암 및 선택된 항바이러스 활성을 갖는 것이 알려졌다. 베리 등은 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드를 항암제 및 항헤르페스제로서 사용하는 것을 개시하였다(Mol Pharmacol 1997,51 (1), 132-138 and Biochem J 1997,328 (1), 317-20). Saneyoshi 등은

레트로바이러스의 조절 및 AIDS의 치료를 위한 역전사효소 (I) 저해제로서 2'-데옥시-β-L-리보뉴클레오사이드의 사용을 증명하였다(Japanese Kokai Tokyo Koho JP 06293645 (1994)).

- <21> Giovanni 등은 부분적인 슈도라비스 바이러스(partially pseudorabies virus: PRV)에 대한 2'-데옥시-β-L-에리트르-펜토푸라노뉴클레오사이드를 실험하였다(Biochem J 1993,294 (2), 381-5).
- <22> 2'-데옥시-β-L-에리트르-펜토푸라노뉴클레오사이드의 화학요법제로서의 사용을 Tyrsted 등이 연구하였다(Biochem Biophys Acta 1968,155 (2), 619-22 and Bloch, et al. J Med Chem 1967,10 (5), 908-12).
- <23> β-L-2'-데옥시티미딘(β-L-dT)은 헤르페스 심플렉스 바이러스 형태 1 (HSV-1) 티미딘 키네이즈(TK)를 억제한다고 공지되어 있다. Iotti 등은 WO 92/08727에서 β-L-dT가 인간 TK에 의해서가 아닌 HSV-1 TK에 의해 D-티미딘의 인산화를 선택적으로 억제함을 교사하였다. Spaldari 등은 L-티미딘이 헤르페스 심플렉스 바이러스 형태 I 티미딘 키네이즈에 의해 인산화되며, 바이러스 성장을 저해하는 것을 보고하였다(J Med Chem 1992,35 (22), 4214-20).
- <24> 합성 뉴클레오사이드 β-L-2'-데옥시시티딘(β-L-2'-dC), β-L-2'-데옥시티미딘(β-L-dT), β-L-2'-데옥시이노신(β-L-dI) 및 β-L-2'-데옥시아데노신(β-L-2'-dA)은 최근에 B형 간염 바이러스의 치료에 사용할 수 있음이 알려졌다. Gilles Gosselin 등은 β-L-dT, β-L-dA, β-L-dC 및 β-L-dI, 및 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 프로드럭이 B형 간염 바이러스의 치료에 사용될 수 있음을 WO 00/09531 (PCT/US99/18149)에서 개시하였다.
- <25> 조지타운 대학, 코넬 대학 및 조지아 연구재단 대학에 의해 출원된 PCT/US01/09987은 실질적으로 B형 간염 표면 항원(이하, "HBsAg"라고도 함)의 수치를 감소시키는 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오사이드 유도체의 숙주에의 투여가 숙주에의 델타형 간염 바이러스 감염의 치료에 유용함을 개시하였다. PCT/US01/09987호의 하나의 구체예에서는 2'-플루오로-5-메틸-베타-L-아라비노푸라노실우리딘(L-FMAU) 이 B형 간염 표면 항원의 수치를 실질적으로 감소시키고, 따라서 델타형 간염 바이러스의 치료에 유용함을 개시하였다.
- <26> 델타형 간염 바이러스에 감염된 다수의 인간, 개체에 대한 델타형 간염 바이러스 감염의 파괴적인 영향 및 효과적인 치료법의 부재로 인해, 델타형 간염 바이러스 감염의 치료를 위한 새롭고 효과적인 방법 및 조성물이 절실히 요구되어 왔다.
- <27> 따라서, 본 발명의 목적은 델타형 간염 바이러스에 감염된 인간을 포함한 숙주를 치료하기 위한 방법을 제공하는 것이다.

# <28> 발명의 요약

- <29> 본 발명의 인간 및 다른 숙주에서 델타형 간염 감염을 치료하는 방법은 유효량의 생물학적으로 활성인 2'-데옥시-β-L-에리트르-펜토푸라노뉴클레오사이드(이하, 본 명세서에서는 β-L-d-뉴클레오사이드 또는 β-L-2'-d-뉴클레오사이드 라고도 언급함) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 그의 프로드럭을 단독으로 또는 임의의 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 또는 교대로 투여하는 것을 포함하는 방법을 개시한다.
- <30> 개시된 2'-데옥시-β-L-에리트르-펜토푸라노뉴클레오사이드 또는 상기 화합물들을 포함하는 약제학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염 또는 약제학적으로 허용되는 제제는 델타형 간염 감염, 및 HDV에 관련된 만성 간염, 간경화, 급성 간염, 극발성 간염, 만성적인 잠복기가 긴 간염 및 피로와 같은 다른 관련된 질환의 예방 및 치료에 유용하다. 상기 화합물들 또는 제제는 HDV에 감염되거나 HDV에 노출된 개인의 임상적 질환의 진행을 예방하거나 지연하기 위하여 예방적으로도 사용할 수 있다.
- <31> 본 발명의 일 구체예에서, 상기 2'-데옥시-β-L-에리트르-펜토푸라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의 화합물이다:

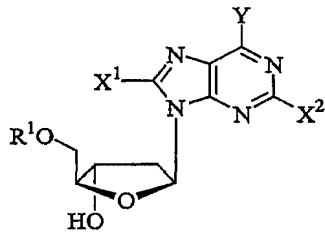


- <32>
- <33> 상기 식에서, R<sup>1</sup>은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-아릴, CO-알콕시알킬, CO-아릴옥시알킬, CO-치환된 아릴, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아르알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또

는 포스페이트 유도체로 구성된 군에서 선택되고;

<34> 염기는 임의로 치환될 수 있는 퓨린 또는 피리미딘 염기이다.

<35> 본 발명의 다른 구체예에서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토푸라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시퓨린 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 프로드럭이다:



<36>

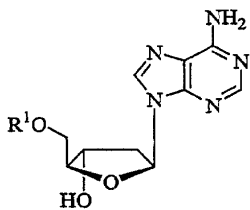
<37> 상기 식에서, R¹은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-아릴, CO-알콕시알킬, CO-아릴옥시알킬, CO-치환된 아릴, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아르알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체로 구성된 군에서 선택되고;

<38> Y는 OR³, NR³R⁴ 또는 SR⁵이며;

<39> X¹ 및 X²는 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-아릴, CO-알콕시알킬, 할로젠, OR⁵, NR⁵R⁶ 및 SR⁵로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

<40> R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶는 독립적으로 H, 직쇄 또는 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-아릴, CO-알콕시알킬, CO-아릴옥시알킬, CO-치환된 아릴, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아르알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이다.

<41> 특정 구체예에서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토푸라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시아데노신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 프로드럭이다:

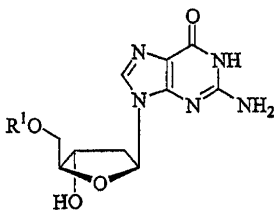


<42>

<43> 상기 식에서, R¹은 H, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트, 아실, 알킬 또는 안정화된 포스페이트 유도체(안정화된 뉴클레오타이드 프로드럭을 형성함)이다.

<44> 바람직한 구체예에서, R¹은 H이다.

<45> 다른 특정 구체예에서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토푸라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시아데노신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 프로드럭이다:

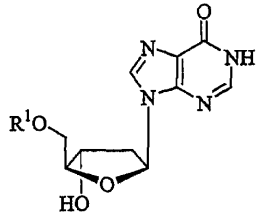


<46>

<47> 상기 식에서, R¹은 H, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트, 아실, 알킬 또는 안정화된 포스페이트 유도체(안정화된 뉴클레오타이드 프로드럭을 형성함)이다.

<48> 다른 특정 구체예에서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토푸라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의 β-L-2'-데

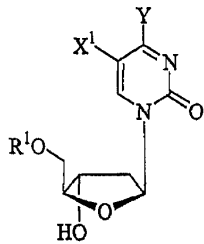
옥시이노신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 프로드럭이다:



<49>

<50> 상기 식에서, R¹은 H, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트, 아실, 알킬 또는 안정화된 포스페이트 유도체(안정화된 뉴클레오타이드 프로드럭을 형성함)이다.

<51> 본 발명의 다른 구체예에서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시피리미딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 프로드럭이다:



<52>

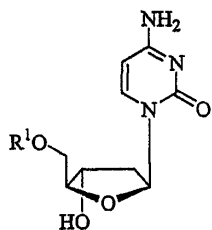
<53> 상기 식에서, R¹은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-아릴, CO-알콕시알킬, CO-아릴옥시알킬, CO-치환된 아릴, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아르알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체로 구성된 군에서 선택되고;

<54> Y는 OR³, NR³R⁴ 또는 SR³이며;

<55> X¹은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-아릴, CO-알콕시알킬, 할로젠, OR⁵, NR⁵R⁶ 및 SR⁵으로 구성된 군에서 선택되며;

<56> R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶는 독립적으로 H, 직쇄 또는 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-아릴, CO-알콕시알킬, CO-아릴옥시알킬, CO-치환된 아릴, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아르알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이다.

<57> 일 특정 구체예에서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시시티딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 프로드럭이다:

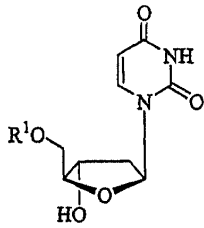


<58>

<59> 상기 식에서, R¹은 H, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트, 아실, 알킬 또는 안정화된 포스페이트 유도체(안정화된 뉴클레오타이드 프로드럭을 형성함)이다.

<60> 바람직한 구체예에서, R¹은 H이다.

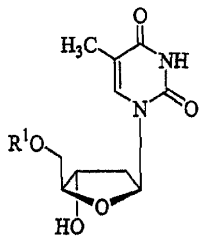
<61> 다른 구체예에서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시우리딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 프로드럭이다:



<62>

<63> 상기 식에서,  $R^1$ 은 H, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트, 아실, 알킬 또는 안정화된 포스페이트 유도체(안정화된 뉴클레오타이드 프로드럭을 형성함)이다.

<64> 다른 구체예에서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의 β-L-티미딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 프로드럭이다:



<65>

<66> 상기 식에서,  $R^1$ 은 H, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트, 아실, 알킬 또는 안정화된 포스페이트 유도체(안정화된 뉴클레오타이드 프로드럭을 형성함)이다.

<67> 바람직한 구체예에서  $R^1$ 은 H이다.

<68> 다른 구체예에서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드, 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 프로드럭은 하나 이상의 다른 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드, 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 그의 프로드럭 또는 델타형 간염 바이러스에 대한 활성을 나타내는 하나 이상의 다른 화합물과 함께 또는 교대로 투여한다. 일반적으로, 교대로 투여하여 치료하는 동안에는 각 약물의 유효 용량이 순차적으로 투입되는 반면, 함께 투여하는 치료에서는 둘 이상의 약물의 유효 용량이 함께 투여된다. 용량은 상기 약물들의 흡수, 비활성 및 배설 속도 뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 요인에 의한다. 또한 투여량 값은 완화시키는 증상의 경증도에 따라 달라질 수 있다는 것에 주의하여야 한다. 추가로 특정 대상자에 대하여 조성물을 투여하거나 조성물 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단 및 각자의 필요에 따라 특정 투여 요법 및 일정을 시간에 따라 조절하여야 함을 이해할 수 있다.

<69> 다른 구체예에서, 본 발명은 상기 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드 유도체의 프로드럭의 HDV의 치료량을 투여하는 것을 포함하는 HDV에 감염된 인간을 치료하는 방법을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 프로드럭은 생체내로 투여시 뉴클레오사이드로 전환되는 화합물을 말한다. 비제한적인 예로 약제학적으로 허용되는 염(다르게는 생리적으로 허용되는 염이라 언급됨), 활성 화합물의 5',  $N^4$  (시티딘) 및/또는  $N^6$  (아데노신) 아실화 또는 알킬화 유도체, 활성 화합물의 5'-포스포리피드 및/또는 5'-에테르 리피드 유도체를 포함한다.

<70> 바람직한 구체예에서 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드는 약제학적으로 허용되는 프로드럭의 형태로 있고, 5'-하이드록실기는 아미노산으로 아실화된다. 보다 바람직한 구체예에서, 상기 아미노산은 발린이다.

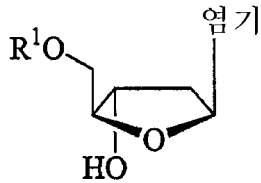
### 발명의 상세한 설명

<76> 본 발명의 인간 및 다른 숙주에서 델타형 간염 감염을 치료하는 방법은 유효량의 생물학적으로 활성인 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드(이하, 본 명세서에서는 β-L-d-뉴클레오사이드 또는 β-L-2'-d-뉴클레오사이드 라고도 언급함)또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 그의 프로드럭을 단독으로 또는 임의의 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 투여하는 것을 포함하는 방법을 개시한다. 본 명세서에서 사용하는, 용어 2'-데옥시는 2'-위치에 치환체가 없는 뉴클레오사이드를 말한다.

<77> 개시된 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드 또는 상기 화합물들을 포함하는 약제학적으로 허용

되는 프로드럭 또는 염 또는 약제학적으로 허용되는 제제는 델타형 간염 감염, 및 HDV에 의해 야기되는 만성 간염, 간경화, 급성 간염, 극발성 간염, 만성적인 잠복기가 긴 간염 및 피로와 같은 다른 관련된 질환의 예방 및 치료에 유용하다. 상기 화합물들 또는 제제는 HDV에 감염되거나 HDV에 노출된 개인에 있어서 임상적 질환의 진행을 예방하거나 지연하기 위하여 예방적으로도 사용할 수 있다.

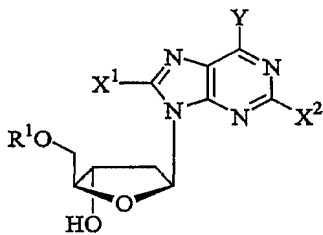
<78> 본 발명의 일 구체예에서, 상기 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토포라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의 화합물이다:



<79> 상기 식에서, R¹은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-아릴, CO-알콕시알킬, CO-아릴옥시알킬, CO-치환된 아릴, 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, 아르알킬설폰닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체로 구성된 군에서 선택되고;

<80> 염기는 임의로 치환될 수 있는 퓨린 또는 피리미딘 염기이다.

<81> 본 발명의 다른 구체예에서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토포라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시퓨린 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이다:



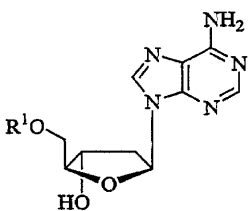
<82> 상기 식에서, R¹은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-아릴, CO-알콕시알킬, CO-아릴옥시알킬, CO-치환된 아릴, 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, 아르알킬설폰닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체로 구성된 군에서 선택되고;

<83> Y는 OR³, NR⁴R⁵ 또는 SR⁶이며;

<84> X¹ 및 X²는 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-아릴, CO-알콕시알킬, 할로젠, OR⁵, NR⁵R⁶ 및 SR⁷로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며;

<85> R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶는 독립적으로 H, 직쇄 또는 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-아릴, CO-알콕시알킬, CO-아릴옥시알킬, CO-치환된 아릴, 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, 아르알킬설폰닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이다.

<86> 하나의 특정 구체예에서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토포라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시아데노신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이다:

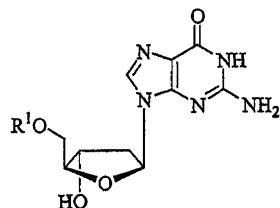


<87> 상기 식에서, R¹은 H, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트, 아실, 알킬 또는 안정화된 포스페이트 유도체(안정화된 뉴클레오타이드 프로드럭을 형성함)이다.



<91> 바람직한 구체예에서,  $R^1$ 은 H이다.

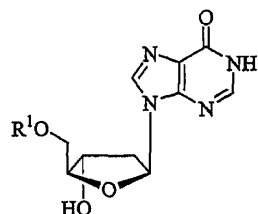
<92> 다른 특정 구체예에서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토푸라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의  $\beta$ -L-2'-데옥시구아노신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이다:



<93>

<94> 상기 식에서,  $R^1$ 은 H, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트, 아실, 알킬 또는 안정화된 포스페이트 유도체(안정화된 뉴클레오타이드 프로드럭을 형성함)이다.

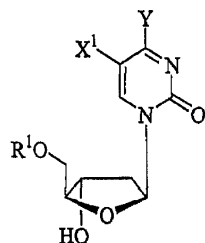
<95> 다른 특정 구체예에서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토푸라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의  $\beta$ -L-2'-데옥시이노신 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이다:



<96>

<97> 상기 식에서,  $R^1$ 은 H, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트, 아실, 알킬 또는 안정화된 포스페이트 유도체(안정화된 뉴클레오타이드 프로드럭을 형성함)이다.

<98> 본 발명의 다른 구체예에서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토푸라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의  $\beta$ -L-2'-데옥시피리미딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이다:



<99>

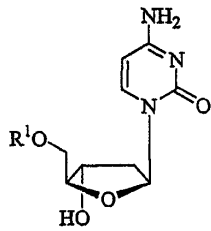
<100> 상기 식에서,  $R^1$ 은 H, 직쇄 또는 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-아릴, CO-알콕시알킬, CO-아릴옥시알킬, CO-치환된 아릴, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아르알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이고;

<101> Y는  $OR^3$ ,  $NR^3R^4$  또는  $SR^3$ 이며;

<102>  $X^1$ 은 H, 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-아릴, CO-알콕시알킬, 할로젠,  $OR^5$ ,  $NR^5R^6$  및  $SR^5$ 으로 구성된 군에서 선택되며;

<103>  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 는 독립적으로 H, 직쇄 또는 분지쇄 또는 환상의 알킬, CO-알킬, CO-아릴, CO-알콕시알킬, CO-아릴옥시알킬, CO-치환된 아릴, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아르알킬설포닐, 아미노산 잔기, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트 또는 포스페이트 유도체이다.

<104> 일 특정 구체예에서, 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토푸라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의  $\beta$ -L-2'-데옥시시티딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이다:

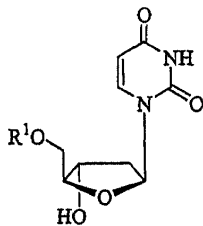


<105>

<106> 상기 식에서,  $R^1$ 은 H, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트, 아실, 알킬 또는 안정화된 포스페이트 유도체(안정화된 뉴클레오타이드 프로드럭을 형성함)이다.

<107> 바람직한 구체예에서,  $R^1$ 은 H이다.

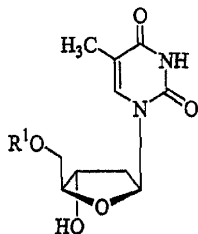
<108> 다른 구체예에서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의 β-L-2'-데옥시-우리딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이다:



<109>

<110> 상기 식에서,  $R^1$ 은 H, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트, 아실, 알킬 또는 안정화된 포스페이트 유도체(안정화된 뉴클레오타이드 프로드럭을 형성함)이다.

<111> 다른 구체예에서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드 유도체는 하기 화학식의 β-L-티미딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이다:



<112>

<113> 상기 식에서,  $R^1$ 은 H, 모노-, 디- 또는 트리포스페이트, 아실, 알킬 또는 안정화된 포스페이트 유도체(안정화된 뉴클레오타이드 프로드럭을 형성함)이다.

<114> 바람직한 구체예에서  $R^1$ 은 H이다.

<115> 다른 구체예에서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드, 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭은 하나 이상의 다른 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드, 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭, 또는 델타형 간염 바이러스에 대한 활성을 나타내는 하나 이상의 다른 화합물과 함께 또는 교대로 투여한다. 일반적으로, 교대로 투여하여 치료하는 동안에는 각 약물의 유효 용량이 순차적으로 투입되는 반면, 함께 투여하는 치료에서는 둘 이상의 약물의 유효 용량이 함께 투여된다. 용량은 상기 약물들의 흡수, 비활성 및 배설 속도 뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 요인에 의한다. 또한 투여량 값은 완화시키는 증상의 경증도에 따라 달라질 수 있다는 것에 주의하여야 한다. 추가로 특정 대상자에 대하여 조성물을 투여하거나 조성물 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단 및 각자의 필요에 따라 특정 투여 요법 및 일정을 시간에 따라 조절하여야 함을 이해할 수 있다.

<116> 다른 구체예에서, 본 발명은 상기 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노뉴클레오사이드 유도체의 프로드럭의 HDV의 치료량을 투여하는 것을 포함하는 HDV에 감염된 인간을 치료하는 방법을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 프로드럭은 생체내로 투여시 뉴클레오사이드로 전환되는 화합물을 말한다. 비제한적인 예는 약제학적으로 허용되

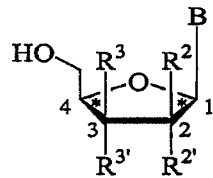


는 염(다르게는 "생리적으로 허용되는 염"이라 언급됨), 활성 화합물의 5', N<sup>4</sup> (시티딘) 및/또는 N<sup>6</sup> (아데노신) 아실화 또는 알킬화 유도체, 활성 화합물의 5'-포스포리피드 및/또는 5'-에테르 리피드를 포함한다.

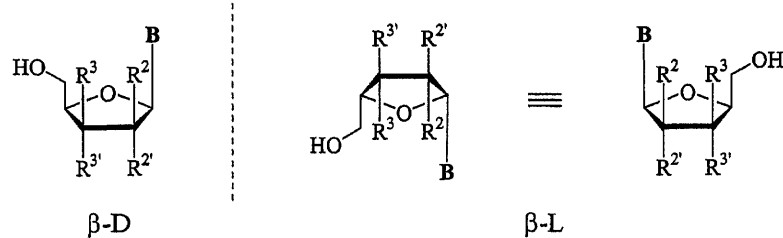
바람직한 구체예에서 본 발명의 2'-데옥시-β-L-에리트르-펜토폰라노뉴클레오사이드는 약제학적으로 허용되는 프로드럭의 형태로 있고, 5'-하이드록실기는 아미노산으로 아실화된다. 보다 바람직한 구체예에서, 상기 아미노산은 발린이다.

### 입체화학

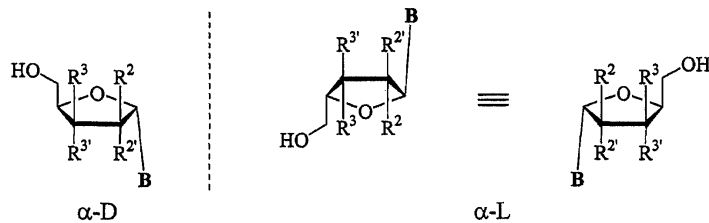
하기와 같이, 뉴클레오사이드는 적어도 2개의 주요한 키랄 탄소 원자(\*)를 갖는다. 일반적으로, 키랄 탄소상의 치환체[특정된 퓨린 또는 피리미딘 염기(당 환 중간체 넘버링시 C1 치환체로 언급됨) 및 뉴클레오사이드의 CH<sub>2</sub>OH(C4 치환체로 언급됨)]는 당 환 시스템에 대해 시스(같은 방향) 또는 트랜스(반대 방향)일 수 있다. 시스 및 트랜스 라세메이트는 광학 이성질체의 쌍으로 구성된다. 이와같이, 각각의 화합물은 4개의 각각의 입체 이성질체를 가진다. 4개의 입체이성질체가 하기 구조에 의해 나타난다(수평면에서의 당 부위의 배위에서 -O- 부위가 뒷면임): (1) 둘 다 위를 향하는 그룹을 갖는 시스, β-D로서 언급됨; (2) 거울상 즉, 둘 다 아래를 향하는 그룹을 갖는 시스, 거울상은 β-L로서 언급됨; (3) C4 치환체는 위를 향하고, C1 치환체는 아래를 향하는 트랜스 (α-D로서 언급됨); (2) C4 치환체는 아래를 향하고, C1 치환체는 위를 향하는 트랜스 (α-L로서 언급됨). 두 개의 시스 에난티오머는 함께 β-에난티오머의 라세믹 혼합체로 언급되며, 두 개의 트랜스 에난티오머는 함께 α-에난티오머의 라세믹 혼합체로 언급된다.



창구된 화합물의 4개의 가능한 입체이성질체를 하기에 나타낸다.



시스 (β)



트랜스 (α)

### 정의

본 명세서에서 사용된, "실질적으로 단일 이성질체 형태로" 또는 "단리된 형태로"는 적어도 약 95%, 바람직하게는 적어도 98% 또는 99%가 지정된 입체구조인 2'-데옥시-β-L-에리트르-펜토폰라노뉴클레오사이드를 말한다. 바람직한 구체예에서, 활성 화합물은 치료를 필요로 하는 숙주에 적어도 이러한 순도 수준으로 투여된다.

본 명세서에서 사용된, 용어 델타형 간염 및 관련된 질환은 델타형 간염 감염, HDV에 관련된 만성 간염, 간경화, 급성 간염, 극발성 간염, 만성적인 잠복기가 긴 간염 및 피로를 말한다. 본 발명의 방법은 HDV 에 감염

되거나 HDV에 노출된 개인에 있어서 임상적 질환의 진행을 예방적으로 방지하거나 지연하기 위한 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토포라노뉴클레오사이드 유도체, 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 프로드럭의 사용을 포함한다.

<127> 본 명세서에서 사용되는, 용어 "알킬"은, 다르게 특정되지 않는 한, 포화된 직쇄, 분지쇄, 또는 사이클릭, 일차, 이차, 또는 삼차 탄화수소를 말하고, 전형적으로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>18</sub>, 바람직하게는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>이고, 특히, 제한되지는 않지만, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 이소펜틸, 아밀, t-펜틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다. 알킬 그룹은 임의로 하이드록실, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펡산, 설펡이트, 인산, 포스페이트, 또는 포스포네이트로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 부위로 치환되며, 본 명세서에서 참고문헌으로 인용되는 [Greene, et al., "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 본 분야의 기술자에게 공지인 바와 같이, 보호되지 않거나, 또는 필요한 경우 보호된다.

<128> 본 명세서에서 사용되는, 용어 아실은 식 -C(O)R'(여기서, R'은 알킬, 아릴, 알킬아릴, 아르알킬, 헤테로방향족, 메톡시메틸을 포함하는 알콕시알킬; 벤질을 포함하는 아릴알킬; 페녹시메틸과 같은 아릴옥시알킬; 할로젠, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알콕시, 또는 아미노산 잔기로 임의로 치환된, 페닐을 포함하는 아릴이다)의 부위를 가리킨다. 용어 아실은 특히, 제한되지는 않지만, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 펜타노일, 3-메틸부티릴, 수소 석시네이트, 3-클로로벤조에이트, 벤조일, 아세틸, 피발로일, 메실레이트, 프로피오닐, 발레릴, 카프로익, 카프릴릭, 카프릭, 라우릭, 미리스틱, 팔미틱, 스테아릭 및 올레익을 포함하고, 아미노산 잔기일 수 있다.

<129> 본 명세서에서 사용된, 용어 퓨린 또는 피리미딘 염기는 아데닌, N<sup>6</sup>-알킬퓨린, N<sup>6</sup>-아실퓨린(여기서, 아실은 C(O)(알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 아릴알킬)임), N<sup>6</sup>-벤질퓨린, N<sup>6</sup>-할로퓨린, N<sup>6</sup>-비닐퓨린, N<sup>6</sup>-아세틸레닉 퓨린, N<sup>6</sup>-아실 퓨린, N<sup>6</sup>-하이드록시알킬 퓨린, N<sup>6</sup>-티오알킬 퓨린, N<sup>2</sup>-알킬퓨린, N<sup>2</sup>-알킬-6-티오퓨린, 티민, 사이토신, 5-플루오로사이토신, 5-메틸시토신, 6-아자시토신을 포함하는 6-아자피리미딘, 2- 및/또는 4-메캅토피리미딘, 우라실, 5-플루오로우라실을 포함하는 5-할로우라실, C<sup>5</sup>-알킬피리미딘, C<sup>5</sup>-벤질피리미딘, C<sup>5</sup>-할로피리미딘, C<sup>5</sup>-비닐피리미딘, C<sup>5</sup>-아세틸렌성 피리미딘, C<sup>5</sup>-아실 피리미딘, C<sup>5</sup>-하이드록시알킬 퓨린, C<sup>5</sup>-아미도피리미딘, C<sup>5</sup>-시아노피리미딘, C<sup>5</sup>-니트로피리미딘, C<sup>5</sup>-아미노피리미딘, N<sup>2</sup>-알킬퓨린, N<sup>2</sup>-알킬-6-티오퓨린, 5-아자시티디닐, 5-아자우라실릴, 트리아졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 피롤로-피리미디닐, 및 피라졸로피리미디닐을 포함하지만, 여기에 제한되지는 않는다.

<130> 염기의 예는 사이토신, 5-플루오로사이토신, 5-브로모사이토신, 5-요오드사이토신, 5-클로로사이토신, 우라실, 5-플루오로우라실, 5-브로모우라실, 5-요오드우라실, 5-메틸우라실, 티민, 아데닌, 구아닌, 이노신, 잔틴, 2,6-디아미노퓨린, 6-아미노퓨린, 6-클로로-퓨린 및 2,6-디클로로퓨린, 6-브로모퓨린, 2,6-디브로모퓨린, 6-요오도퓨린, 2,6-디요오도퓨린, 하이포잔틴, 6-위치에서 아미노 또는 카보닐 그룹을 포함하는 임의의 치환체를 포함하는 2-(Br, F, Cl 또는 I)-퓨린, 2-위치에서 아미노 또는 카보닐 그룹을 포함하는 임의의 치환체를 포함하는 6-(Br, Cl 또는 I)-퓨린, 5-브로모비닐사이토신, 5-브로모비닐우라실, 5-브로모에테닐사이토신, 5-브로모에테닐우라실, 5-트리플루오로메틸사이토신 및 5-트리플루오로메틸우라실을 포함한다.

<131> 본 명세서에 사용된 용어 "프로드럭"은 생체내로 투여시 뉴클레오사이드로 전환되는 화합물을 말한다. 비제한적인 예로 약제학적으로 허용되는 염(다르게는 "생리적으로 허용되는 염"이라 언급됨), 활성 화합물의 5'- 및/또는 N<sup>4</sup> 또는 N<sup>6</sup> 아실화 또는 알킬화 유도체, 활성 화합물의 5'-포스포리피드 및 5'-에테르 리피드 유도체이다.

<132> 본 명세서에서 사용되는 용어 숙주는 세포주 및 동물 및 바람직하게 인간을 포함하는, 바이러스가 복제될 수 있는 단세포 또는 다세포 유기체를 언급한다. 또한, 숙주는 D형 간염 바이러스 게놈의 일부를 운반할 수 있고, 그의 복제 또는 작용은 본 발명의 화합물에 의해 변화될 수 있다. 용어 숙주는 특히 감염된 세포, HDV 게놈 전체 또는 일부에 의해 형질감염된 세포 및 동물, 특히, 영장류(침팬지 포함) 및 인간을 언급한다. 본 발명의 대부분의 동물 적용에 있어서, 숙주는 인간 환자이다. 그러나, 특별한 지시가 있는 경우 본 발명에 의해 수의학적 적용(예: 침팬지)도 명확하게 기대된다.

<133> **약제학적으로 허용되는 염 및 프로드럭**

- <134> 본 명세서에서 사용된, 용어 약제학적으로 허용되는 염 또는 복합체는 모 화합물의 목적하는 생물학적 활성을 보유하고 최소한의 원치않는 독성적 영향을 나타내는 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토폴라노뉴클레오사이드의 염 또는 복합체를 나타낸다. 상기 염의 비제한적인 예는 (a) 무기산(예컨대, 염산, 브롬산, 황산, 인산, 질산 등) 및 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 팔로산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌설포산, 나프탈렌디설포산 및 폴리갈락투론산과 같은 유기산으로 형성된 산부가 염; (b) 소듐, 포타슘, 아연, 칼슘, 비스무스, 바륨, 마그네슘, 알루미늄, 구리, 코발트, 니켈, 카드뮴, 소듐, 포타슘 등의 양이온 또는 N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 암모늄 또는 에틸렌디아민으로부터 형성된 유기 양이온과 형성된 염기 부가 염; 또는 (c) (a) 또는 (b)의 조합; 예컨대, 아연 탄네이트 염 등이다.
- <135> 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토폴라노뉴클레오사이드는 본 명세서에서 참고로 인용되는 하기의 참고문헌에 기술된 바와 같은 활성 뉴클레오사이드는 또한 5'-포스포리피드 또는 5'-에테르 리피드로서 제공될 수 있다: Kucera, L. S.; Lyer, N.; Leake, E.; Raben, A.; Modest, E. J.; D. L. W.; and Piantadosi, C. "Novel membrane interactive ether lipid analogs that inhibit infectious HIV-1 production and induce defective virus formation" *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1990,6,491-501; Piantadosi, C., J. Marasco C. J., S. L. Morris-Natschke, K. L. Meyer, F. Gumus, J. R. Surles, K. S. Ishaq, L. S. Kucera, N. Lyer, C. A. Wallen, S. Piantadosi, and E. J. Modest "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV activity *Med Chem*, 1991,34,1408-1414; Hostetler, K. Y.; Richman, D. D.; Carson, D. A.; Stuhmiller, L. M.; van Wijk, G. M. T.; and van den Bosch, H. "Greatly enhanced inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in CEM and HT4-6C cells by 31-deoxythymidine diphosphate dimyristoylglycerol, a lipid prodrug of 31-deoxythymidine" *Antimicrob Agents Chemother* 1992,36,2025-2029; Hostetler, K. Y., Stuhmiller, L. M.; Lenting, H. B.; van den Bosch, H.; and Richman, D. D. "Synthesis and antiretroviral activity of phospholipid analogs of azidothymidine and other antiviral nucleosides" *J Biol Chem*, 1990,265,6112-7.
- <136> 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토폴라노뉴클레오사이드는 적절한 에스테르화제, 예컨대, 산 할라이드 또는 무수물로 반응시킨 약제학적으로 허용되는 에스테르로 전환할 수 있다. 상기 뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 프로드릭은 통상의 방법, 예컨대, 적절한 염기 또는 산의 처리에 의해 약제학적으로 허용되는 염으로 전환할 수 있다. 에스테르 또는 염은 모 뉴클레오사이드로 예컨대, 가수분해에 의해 전환될 수 있다.
- <137> 특히, N<sup>4</sup>, N<sup>6</sup> 및 5'-O 위치에서의 활성 화합물의 변형은 활성 종의 생체이용성 및 대사 속도에 영향을 줄 수 있고, 따라서, 활성 종의 운반을 조절할 수 있다.
- <138> 본 발명의 바람직한 구체예는 임의의 약제학적으로 허용되는 담체내의 유효량의 β-L-2'-데옥시아데노신, β-L-2'-데옥시시티딘, β-L-2'-데옥시우리딘, β-L-2'-구아노신, β-L-2'-데옥시이노신 및 β-L-2'-데옥시티미딘, 또는 인산, 5' 및/또는 N<sup>4</sup> 또는 N<sup>6</sup> 알킬화 또는 아실화 유도체를 포함하는 그의 생리학적으로 허용되는 프로드릭 또는 생리적으로 허용되는 염으로 구성되는 그룹에서 하나 이상 선택되는 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토폴라노뉴클레오사이드 유도체를 투여하는 것을 포함하는 인간 또는 다른 숙주 동물의 HDV 감염의 치료 방법이다. 본 발명의 화합물은 항-HDV 활성을 직접 가지거나, 항-HDV 활성을 보이는 화합물 또는 화합물들로 대사된다. 바람직한 구체예에서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토폴라노뉴클레오사이드는 즉, 지정된 입체이성질체가 적어도 약 95%인 실질적으로 단일 이성질체 형태로 투여된다.
- <139> 본 명세서에 기술된 모든 뉴클레오사이드는 활성, 생체이용률, 안정성 또는 뉴클레오사이드를 변화시키는 다른 성질을 증가시키기 위해 안정화된 프로드릭으로서 투여될 수 있다. 다수의 뉴클레오타이드 프로드릭 리간드들이 알려져 있다. 일반적으로, 뉴클레오사이드의 모노, 디 또는 트리포스페이트의 알킬화, 아실화 또는 기타 친지성 변형은 뉴클레오타이드의 안정성을 증가시킬 것이다. 포스페이트 부위상의 하나 이상의 수소를 대체할 수 있는 치환체 그룹의 예는 알킬, 아릴, 스테로이드, 슈가를 포함한 탄수화물, 1,2-디아실글리세롤 및 알콜이다. 많은 것이 R. Jones and N. Bischofberger, *Antiviral Research*, 27 (1995) 1-17에 기재되어 있다. 이들중 어느 것도 원하는 효과를 얻기 위하여 개시된 뉴클레오사이드와 결합하여 사용될 수 있다.
- <140> 일 구체예에서, 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토폴라노뉴클레오사이드는 5'-하이드록실 친지성 프로드릭으로 제공될 수 있다. 뉴클레오사이드내로, 바람직하게는 뉴클레오사이드 또는 친지성 제조물의 5'-OH 위치에 공유적으로 도입될 수 있는 적당한 친지성 치환체를 개시한 미국특허의 비제한적 예는 미국특허 제5,149,794호(1992. 9. 22, Yatvin 등); 제5,194,654호(1993. 3. 16, Hostetler 등, 제5,223,263호(1993. 6. 29, Hostetler 등); 제

5,256,641호(1993. 10. 26, Yatvin 등); 제5,411,947호(1995. 5. 2, Hostetler 등); 제5,463,092호(1995. 10. 31, Hostetler 등); 제5,543,389호(1996. 8. 6, Yatvin 등); 제5,543,390호(1996. 8. 6, Yatvin 등); 제5,543,391호(1996. 8. 6, Yatvin 등); 및 제5,554,728호(1996. 9. 10; Basava 등)을 포함한다.

<141> 본 발명의 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토프라노뉴클레오사이드 유도체에 결합할 수 있는 친지성 치환체, 또는 친지성 제조물을 개시한 외국 특허출원은 W089/02733, W090/00555, W091/16920, W091/18914, W093/00910, W094/26273, W096/15132, EP 0 350 287, EP 93917054.4 및 W091/19721를 포함한다.

<142> 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토프라노뉴클레오사이드의 추가적인 비제한적 예는 하기 참조문헌에 기재되어 있는 치환체를 포함하는 것들이다. 이러한 유도된 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토프라노뉴클레오사이드는 항-HBV 시약을 포함하는 항바이러스제로서 텍스트 또는 다른 것에 기술된 처방을 위해 사용될 수 있다:

(Ho, D.

H. W. "Distribution of kinase and deaminase of 1 β-D-arabinofuranosylcytosine in tissues of man and mouse" Cancer Res 1973, 33, 2816-2820; Holy, A. "Isopolar phosphorous-

<143> modified nucleotide analogues" In: *Advances in Antiviral Drug Design*, De Clercq (Ed.), JAI Press: 1993, Vol. I, 179-231; Hong, C.I., Nechaev, A., and West, C. R. "Synthesis and antitumor activity of 1β-D-arabinofuranosylcytosine conjugates of cortisol and cortisone" Biochem Biophys Res Commun, 1979a, 88, 1223-1229; Hong, C.I., Nechaev, A., Kirisits, A. J. Buchheit, D. J. and West, C. R. "Nucleoside conjugates as potential antitumor agents. 3. Synthesis and antitumor activity of 1-(β-D-arabinofuranosyl)cytosine conjugates of corticosteroids and selected lipophilic alcohols" J Med Chem, 1980, 28, 171-177; Hostetler, K. Y., Stuhmiller, L. M., Lenting, H. B. M. van den Bosch, H. and Richman, D. D. "Synthesis and antiretroviral activity of phospholipid analogs of azidothymidine and other antiviral nucleosides" J Biol Chem, 1990, 265, 6112-6117; Hostetler, K. Y., Carson, D. A. and Richman, D. D. "Phosphatidylazidothymidine: mechanism of antiretroviral action in CEM cells" J Biol Chem, 1991, 266, 11714-11717; Hostetler, K. Y., Korba, B. Sridhar, C., Gardener, M. "Antiviral activity of phosphatidyl-dideoxycytidine in hepatitis B-infected cells and enhanced hepatic uptake in mice" Antiviral Res, 1994a, 24, 59-67; Hostetler, K. Y., Richman, D. D., Sridhar, C. N. Felgner, P. L., Felgner, J., Ricci, J., Gardener, M. F. Selleseth, D. W. and Ellis, M. N. "Phosphatidylazidothymidine and phosphatidyl-ddC: Assessment of uptake in mouse lymphoid tissues and antiviral activities in human immunodeficiency virus-infected cells and in raucher leukemia virus-infected mice" Antimicrobial Agents Chemother 1994b, 38, 2792-2797; Hunston, R.N., Jones, A. A. McGuigan, C., Walker, R. T., Balzarini, J., and De Clercq, E. "Synthesis and biological properties of some cyclic phosphotriesters derived from 2'-deoxy-5-fluorouridine" J Med Chem, 1984, 27, 440-444; Ji, Y. H., Moog, C., Schmitt, G., Bischoff, P. and Luu, B. "Monophosphoric acid diesters of 7β-hydroxy-cholesterol and of pyrimidine nucleosides as potential antitumor agents: synthesis and preliminary evaluation of antitumor activity" J Med Chem, 1990, 33, 2264-2270; Jones, A. S., McGuigan, C., Walker, R. T., Balzarini, J. and DeClercq, E. "Synthesis, properties, and biological activity of some nucleoside cyclic phosphoramidates" J Chem Soc Perkin Trans I, 1984, 1471-1474; Juodka, B. A. and Smart, J. "Synthesis of di-ribonucleoside a(P→N) amino acid derivatives" Coll Czech Chem Comm, 1974, 39, 363-968; Kataoka, S., Imai, J., Yamaji, N., Kato, M., Saito, M., Kawada, T. and Imai, S. "Alkylated cAMP derivatives; selective synthesis and biological activities" Nucleic Acids Res Sym Ser, 1989, 21, 1-2; Kataoka, S., Uchida, R. and Yamaji, N. "A convenient synthesis of adenosine 3',5' cyclic phosphate (cAMP) benzyl and methyl

<144>

triesters" Heterocycles, 1991, 32, 1351-1356; Kinchington, D., Harvey, J. J., O'Connor, T. J., Jones, B. C. N. M., Devine, K. G., Taylor-Robinson, D., Jeffries, D. J. and McGuigan, C. "Comparison of antiviral effects of zidovudine phosphoramidate and phosphorodiamidate derivatives against HIV and MuLV *in vitro*" Antiviral Chem Chemother, 1992, 3, 107-112; Kodama, K., Morozumi, M., Saitoh, K. I., Kuminaka, H., Yoshino, H. and Saneyoshi, M. "Antitumor activity and pharmacology of 1- $\beta$ -D-arabinofuranosylcytosine-5'-stearylphosphate; an orally active derivative of 1- $\beta$ -D-arabinofuranosylcytosine" Jpn J Cancer Res, 1989, 80, 679-685; Korty, M. and Engels, J. "The effects of adenosine- and guanosine 3',5'-phosphoric and acid benzyl esters on guinea-pig ventricular myocardium" Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 1979, 310, 103-111; Kumar, A., Goe, P. L., Jones, A. S. Walker, R. T. Balzarini, J. and De Clercq, E. "Synthesis and biological evaluation of some cyclic phosphoramidate nucleoside derivatives" J Med Chem, 1990, 33, 2368-2375; LeBec, C., and Huynh-Dinh, T. "Synthesis of lipophilic phosphate triester derivatives of 5-fluorouridine and arabinocytidine as anticancer prodrugs" Tetrahedron Lett, 1991, 32, 6553-6556; Lichtenstein, J., Barner, H. D. and Cohen, S. S. "The metabolism of exogenously supplied nucleotides by *Escherichia coli*." J Biol Chem 1960, 235, 457-465; Luchty, J., Von Daeniken, A., Friederich, J. Manthey, B., Zweifel, J., Schlatter, C. and Benn, M. H. "Synthesis and toxicological properties of three naturally occurring cyanoepithioalkanes" Mitt Geg Lebensmittelunters Hyg 1981, 72, 131-133 (Chem Abstr, 95, 127093); McGuigan, C. Tollerfield, S. M. and Riley, P.A. "Synthesis and biological evaluation of some phosphate triester derivatives of the anti-viral drug Ara" Nucleic Acids Res, 1989, 17, 6065-6075; McGuigan, C., Devine, K. G., O'Connor, T. J., Galpin, S.A., Jeffries, D. J. and Kinchington, D. "Synthesis and evaluation of some novel phosphoramidate derivatives of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) as anti-HIV compounds" Antiviral Chem Chemother, 1990a, 1, 107-113; McGuigan, C., O'Connor, T. J., Nicholls, S.R. Nickson, C. and Kinchington, D. "Synthesis and anti-HIV activity of some novel substituted dialkyl phosphate derivatives of AZT and ddCyd" Antiviral Chem Chemother, 1990b, 1, 355-360; McGuigan, C., Nicholls, S.R., O'Connor, T. J., and Kinchington, D. "Synthesis of some novel dialkyl phosphate derivative of 3'-modified nucleosides as potential anti-AIDS drugs" Antiviral Chem Chemother, 1990c, 1, 25-33; McGuigan, C., Devine, K. G., O'Connor, T. J., and Kinchington, D. "Synthesis and anti-HIV activity of some haloalkyl phosphoramidate derivatives of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT); potent activity of the trichloroethyl methoxyalaninyl compound" Antiviral Res,

1991, 15, 255-263; McGuigan, C., Pathirana, R.N., Mahmood, N., Devine, K. G. and Hay, A. J. "Aryl phosphate derivatives of AZT retain activity against HIV-1 in cell lines which are resistant to the action of AZT" Antiviral Res, 1992, 17, 311-321; McGuigan, C., Pathirana, R.N., Choi, S. M., Kinchington, D. and O'Connor, T. J. "Phosphoramidate derivatives of AZT as inhibitors of HIV; studies on the carboxyl terminus" Antiviral Chem Chemother, 1993a, 4, 97-101; McGuigan, C., Pathirana, R.N., Balzarini, J. and De Clercq, E. "Intracellular delivery of bioactive AZT nucleotides by aryl phosphate derivatives of AZT" J Med Chem, 1993b, 36, 1048-1052.

뉴클레오사이드 사이클릭 3',5'-모노포스페이트의 포스페이트 환의 의자-트위스트 평형에 대한 질문은 티미딘



페닐 사이클릭 3',5'-모노포스페이트의 디아스테레오머의 <sup>1</sup>HNMR 및 x-레이 크리스탈로그래피 연구에 의해 분석된다.

(*J Am Chem Soc*, 109, 4058-4064; Nerbonne, J. M., Richard, S., Nargeot, J. and Lester, H.A. "New photoactivatable cyclic nucleotides produce intracellular jumps in cyclic AMP and cyclic GMP concentrations" *Nature* 1984, 301, 74-76; Neumann, J. M., Hervé, M., Debouzy, J.C., Guerra, F. I., Gouyette, C., Dupraz, B. and Huynh-Dinh, T. "Synthesis and transmembrane transport studies by NMR of a glucosyl phospholipid of thymidine" *J Am Chem Soc*, 1989, 111, 4270-4277; Ohno, R., Tatsumi, N., Hirano, M., Imai, K. Mizoguchi, H., Nakamura, T., Kosaka, M., Takatuski, K., Yamaya, T., Toyama, K., Yoshida, T., Masaoka, T., Hashimoto, S., Ohshima, T., Kimura, I., Yamada, K. and Kimura, J. "Treatment of myelodysplastic syndromes with orally administered 1-β-D-rabinofuranosylcytosine -5'-stearylphosphate" *Oncology*, 1991, 48, 451-455.

Palomino, E., Kessle, D. and Horwitz, J.P. "A dihydropyridine carrier system for sustained delivery of 2',3'-dideoxynucleosides to the brain" *J Med Chem*, 1989, 32, 622-625; Perkins, R. M., Barney, S., Wittrock, R., Clark, P. H., Levin, R. Lambert, D. M., Petteway, S. R., Serafinowska, H. T., Bailey, S. M., Jackson, S., Harnden, M. R. Ashton, R., Sutton, D., Harvey, J. J. and Brown, A. G. "Activity of BRL47923 and its oral prodrug, SB203657A against a rauscher murine leukemia virus infection in mice" *Antiviral Res*, 1993, 20(Suppl. I), 84; Piantadosi, C., Marasco, C. J., Jr., Morris-Natschke, S. L., Meyer, K. L., Gumus, F., Surles, J. R., Ishaq, K. S., Kucera, L. S. Iyer, N., Wallen, C.A., Piantadosi, S. and Modest, E. J. "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV-1 activity" *J Med Chem*, 1991, 34, 1408-1414; Pompon, A., Lefebvre, I., Imbach, J. L., Kahn, S. and Farquhar, D. "Decomposition pathways of the mono- and

<148>

bis(pivaloyloxymethyl) esters of azidothymidine-5'-monophosphate in cell extract and in tissue culture medium; an application of the 'on-line ISRP-cleaning' HPLC technique" Antiviral Chem Chemother, 1994, 5, 91-98; Postemark, T. "Cyclic AMP and cyclic GMP" Annu Rev Pharmacol, 1974, 14, 23-33; Prisbe, E. J., Martin, J. C. M., McGee, D. P. C., Barker, M. F., Smee, D. F. Duke, A. E., Matthews, T. R. and Verheyden, J. P. J. "Synthesis and anti-herpes virus activity of phosphate and phosphonate derivatives of 9-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl] guanine" J Med Chem, 1986, 29, 671-675; Puech, F., Gosselin, G., Lefebvre, I., Pompon, A., Aubertin, A.M. Dirn, A. and Imbach, J. L. "Intracellular delivery of nucleoside monophosphate through a reductase-mediated activation process" Antiviral Res, 1993, 22, 155-174; Pugaeva, V.P.; Klochkeva, S. I., Mashbits, F. D. and Eizengart, R. S. (1969) Robins, R. K. "The potential of nucleotide analogs as inhibitors of retroviruses and tumors" Pharm Res, 1984, 11-18; Rosowsky, A., Kim, S. H., Ross and J. Wick, M. M. "Lipophilic 5'-(alkylphosphate) esters of 1-β-D-arabinofuranosylcytosine and its N<sup>4</sup>-acyl and 2,2'-anhydro-3'-O-acyl derivatives as potential prodrugs" J Med Chem, 1982, 25, 171-178; Ross, W. "Increased sensitivity of the walker turnout towards aromatic nitrogen mustards carrying basic side chains following glucose pretreatment" Biochem Pharm, 1961, 8, 235-240; Ryu, E. K., Ross, R. J. Matsushita, T., MacCoss, M., Hong, C.I. and West, C. R. "Phospholipid-nucleoside conjugates. 3. Synthesis and preliminary biological evaluation of 1-β-D-arabinofuranosylcytosine 5'diphosphate[-], 2-diacylglycerols" J Med Chem, 1982, 25, 1322-1329; Saffhill, R. and Hume, W. J. "The degradation of 5-iododeoxyuridine and 5-bromodeoxyuridine by serum from different sources and its consequences for the use of these compounds for incorporation into DNA" Chem Biol Interact, 1986, 57, 347-355; Saneyoshi, M., Morozumi, M., Kodama, K., Machida, J., Kuninaka, A. and Yoshino, H. "Synthetic nucleosides and nucleotides. XVI. Synthesis and biological evaluations of a series of 1-β-D-arabinofuranosylcytosine 5'-alkyl or arylphosphates" Chem Pharm Bull, 1980, 28, 2915-2923; Sastry, J. K., Nehete, P. N., Khan, S., Nowak, B. J., Plunkett, W., Arlinghaus, R. B. and Farquhar, D. "Membrane-permeable dideoxyuridine 5'-monophosphate analogue inhibits human immunodeficiency virus infection" Mol Pharmacol, 1992, 41, 441-445; Shaw, J.P., Jones, R. J. Arimilli, M. N., Louie, M. S., Lee, W. A. and Cundy, K. C. "Oral bioavailability of PME A from PME A prodrugs in male Sprague-Dawley rats" 9th Annual AAPS Meeting, San Diego, CA, 1994 (Abstract). Shuto, S., Ueda, S., Imamura, S., Fukukawa, K. Matsuda, A. and Ueda, T. "A facile one-step synthesis of 5'-phosphatidyl nucleosides by an enzymatic two-phase reaction" Tetrahedron Lett, 1987, 28, 199-202; Shuto, S., Itoh, H., Ueda, S., Imamura, S., Kukukawa, K., Tsujino, M., Matsuda, A. and Ueda, T. "A facile enzymatic synthesis of 5'-(3-sn-phosphatidyl)-nucleosides and their antileukemic activities" Chem Pharm Bull, 1988, 36, 209-217.

<149>

<150>

<151>

<152>

<153>

바람직한 하나의 포스페이트 프로드럭 그룹은 "SATE"로서 언급되는 S-아실-2-티오에틸 그룹이다.

#### 약제학적 조성물

본 발명의 2'-데옥시-β-L-에리트로-펜토프라노-뉴클레오사이드유도체에 기초한 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 첨가제, 담체 또는 부형제와 임의로 조합한, 델타형 간염 감염을 치료하기 위한 치료적 유효량의 상기한 화합물 또는 그의 염 또는 프로드럭을 포함하여 제조할 수 있다. 치료적 유효량은 치료될 감염 또는 질환, 그의 심각성, 적용될 처리 요법, 사용되는 약제의 약물동력학 뿐만 아니라 치료될 환자에 따라 변형될 수

있다.

- <154> 본 발명에 따른 일 면에서, 본 발명에 따른 화합물은 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 제제화 한다. 일반적으로, 약제학적 조성물은 제제를 비경구적, 정맥내, 근육, 경피적, 설하, 피하적으로, 좌제적 또는 다른 루트를 통해 투여하는 것보다 경구 투여 형태로 투여하는 것이 바람직하다. 정맥 및 근육투여 조성물은 바람직하게는 멸균 식염수내로 투여하는 것이 바람직하다. 당업자중 일인은 본 발명의 조성물을 불안정하게 하거나 치료 활성을 손상함이 없이 다양한 제제로 특별한 투여 경로로 제공하기 위해 명세서의 기술내에서 제제를 변형할 수 있다. 특히, 목적하는 화합물의 변형은 물 또는 다른 비히클에서보다 안정성을 부여하기 위해, 예컨대, 통상의 변형(염 형성, 에스테르화 등)을 쉽게 할 수 있다.
- <155> 어떤 약제학적 투여 형태에서, 화합물의 프로드럭 형태, 특히 아실화(아세틸화 또는 다른) 및 에테르 유도체, 포스페이트 에스테르 및 본 발명의 화합물의 다양한 염 형태가 바람직하다. 당업자는 숙주 기관 또는 환자내의 표적 부위에 활성 화합물의 운반을 촉진하기 위해 본 발명의 화합물을 어떻게 프로드럭 형태로 변형할지를 쉽게 알 수 있을 것이다. 당업자는 델타형 간염 감염을 치료하기 위한 화합물의 의도된 효과를 최대화 하기 위해 숙주 기관 또는 환자내의 표적 부위에 목적하는 화합물을 운반하는, 적용할 수 있는, 프로드럭 형태의 바람직한 약물동력학적 파라메타를 이용할 수 있다.
- <156> 본 발명에 따른 치료적으로 활성인 제제에 포함되는 화합물의 양은 감염 또는 질환, 바람직한 구체예에서, 델타형 간염 감염을 치료하기 위한 유효량이다. 일반적으로, 약제학적 제형내의 본 발명의 화합물의 유효량은 사용되는 화합물, 치료될 질병 또는 감염 및 투여경로에 의존하여 약 0.1mg/kg 내지 약 100 mg/kg 또는 그 이상이다. 본 발명의 목적을 위해, 본 발명에 따른 조성물의 예방적 유효량은 치료학적 유효량과 같은 농도 범위에 속하며, 일반적으로 치료학적 유효량과 같다.
- <157> 활성 화합물의 투여는 일일당 연속적으로(정맥 적하) 내지 수회 경구 투여(예컨대, Q.I.D., B.I.D. 등)의 범위일 수 있고, 다른 투여 경로 중에서는 경구, 국소, 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피(투과 촉진제를 포함할 수 있음), 설하 및 좌제 투여를 포함할 수 있다. 장용-코팅 경구 정제는 또한 화합물의 경구투여로부터 생체 이용성 및 안정성을 증가시키기 위해 사용할 수 있다. 가장 효과적인 제형은 선택된 특정 시약의 약물동력학 뿐만 아니라 환자의 병의 심각성에 의존한다. 경구제형이 투여의 용이성 및 예상되는 바람직한 환자의 순응성 때문에 특히 바람직하다.
- <158> 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량을 제형을 생산하기 위한 통상의 약제학적 컴파운딩 기술에 따라 약제학적으로 허용되는 담체와 바람직하게 혼합한다. 담체는 투여, 예컨대, 경구 또는 비경구를 원하는 제제의 형태에 의존하여 다양하게 선택할 수 있다. 경구 제형의 약제학적 조성물을 제조하기 위해 통상의 약제학적 매질이 사용될 수 있다. 이와 같이, 현탁제, 에릭실제 및 용제와 같은 액상 경구 제제를 위해 물, 글리콜, 오일, 알콜, 방향제, 보존제, 착색제 등과 같은 적절한 담체 및 부형제가 사용될 수 있다. 분말, 정제, 캡슐 등의 고형 경구 제제 및 좌제와 같은 고형 제제를 위해, 적절한 담체 및 전분, 텍스트로스, 만니톨, 락토스 및 관련 담체와 같은 당 담체, 희석제, 과립화제, 활택제, 결합제, 붕해제 등을 포함하는 부형제가 사용될 수 있다. 이같은 제형의 사용은 환자내의 화합물의 생체이용성에 중요한 영향을 줄 수 있다.
- <159> 비경구제제에서, 담체는 일반적으로 멸균 정제수 또는 수성 염화나트륨 용액을 포함하고, 분산을 돕기위한 물질을 포함하는 다른 성분이 포함될 수 있다. 멸균 정제수가 사용되고, 멸균이 유지되려면, 조성물 및 담체는 또한 멸균해야만 한다. 주사용 현탁액도 제조될 수 있고, 적절한 액상 담체, 현탁제 등이 사용될 수 있다.
- <160> 리포솜 현탁액(바이러스 항원에 표적화되는 리포솜을 포함)도 약제학적으로 허용되는 담체를 제조하기 위한 통상의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이것은 본 발명에 따른 유리 뉴클레오사이드, 아실 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오사이드 화합물의 포스페이트 에스테르 프로드럭 형태의 운반을 위해 바람직하게 사용될 수 있다.
- <161> 본 발명에 따른 특정 바람직한 구체예에서, 화합물 및 조성물이 델타형 간염 감염의 발현을 처리, 예방 또는 지연하기 위해 사용된다. 바람직하게는 감염의 발현의 처리, 예방 또는 지연을 위해, 조성물은 적어도 하루 한번, 바람직하게는 하루 4번까지 약 250 마이크로그램 이상에서 약 1 그램 또는 그 이상의 범위의 양의 경구 제형으로 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 경구로 투여하지만, 비경구, 국소 또는 좌제 형태로 투여할 수 있다.
- <162> 본 발명에 따른 화합물은 어떤 경우에 숙주 세포에 낮은 독성을 갖기 때문에, 델타형 간염 감염을 예방하기 위해, 또는 이 바이러스 감염과 관련된 임상 증상의 발생을 예방하기 위해 예방적으로 바람직하게 사용할 수



있다. 이와 같이, 본 발명은 또한 바이러스 감염, 특히 델타형 간염 감염의 예방적 치료를 위한 방법을 포함한다. 본 발명에 따른 이러한 면에서, 본 발명의 조성물은 델타형 간염 감염의 발현을 예방 또는 지연하기 위해 사용된다. 이러한 예방적 방법은 이러한 치료를 필요하는 환자에 또는 HDV 질환의 발전의 위험이 있는 환자에 바이러스 감염의 발현을 경감, 예방 또는 지연을 위해 효과적인 본 발명에 따른 화합물의 용량을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명에 따른 예방적 치료에서, 사용되는 항바이러스 화합물은 환자에 대해 독성이 낮아야 하며, 바람직하게는 비독성이다. 본 발명의 이러한 면에서 바이러스에 대해 최대의 효과를 나타내며, 환자에서 최소한의 독성을 나타내는 화합물이 특히 바람직하다. 이러한 질환 상태를 치료하기 위해 사용될 수도 있는, 본 발명에 따른 화합물은 델타형 간염 감염의 확산을 예방하기 위해 또는 그의 임상적 증상을 분명히 하는 델타형 간염 감염의 발현을 지연하기 위한 예방제로서 치료적 처치를 위한 용량과 같은 범위로 투여할 수 있다(즉, 경구 제형 하나에 대해 약 250 마이크로그램 이상에서 약 1 그램 또는 그 이상으로 1일당 1번에서 4번).

<163> 추가적으로 본 발명에 따른 화합물은 본 발명의 다른 화합물을 포함하는 하나 이상의 항바이러스 또는 항-HBV, 항-HCV, 항-HDV 또는 항헤르페스제 또는 인터페론, 항암제 또는 항박테리아제와 병용 또는 교대로 투여할 수 있다. 본 발명에 따른 어떤 화합물은 다른 화합물의 대사, 이화 또는 불활성화를 저해하여 본 발명에 따른 어떤 시약의 생물학적 활성을 증가하는데 유효할 수 있고, 이러한 의도된 효과를 위해 같이 투여한다.

#### <164> 병용 또는 교대 요법

<165> 항바이러스제를 사용한 장기간 치료 후 간염 바이러스의 약물-내성 변이체가 출현할 수 있다고 인지되었다. B형 간염 바이러스가 델타형 간염 바이러스의 생활주기에 중요한 역할을 하기 때문에, 항-B형 간염 바이러스 활성을 갖는 화합물은 상기 개시된  $\beta$ -2'-L-데옥시-뉴클레오사이드, 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭과 병용 또는 교대로 투여할 수 있다. 약물 내성은 가장 전형적으로는 바이러스의 생활주기에 사용되는 효소를 코딩하는 유전자의 돌연변이화에 의해 발생하고, 가장 전형적으로 HBV의 경우, DNA 중합효소이다. 최근에는 주요 약물에 의해 발생하는 것과는 다른 돌연변이를 유발하는 2차 및 아마도 3차, 항바이러스 화합물과 화합물을 병용 또는 교대로 투여하는 것에 의해 HBV 감염에 대한 약물의 효능이 지연, 증가 또는 재구성될 수 있음이 증명되었다. 다르게는 약물의 약동력학, 생체분포 또는 다른 파라미터가 이러한 병용 또는 교대 요법에 의해 변형될 수 있다. 일반적으로 병용 요법이 바이러스상에서 다중의 스트레스를 동시에 유도하기 때문에 교대 요법보다 바람직하다.

<166> 본 명세서에서 제공된  $\beta$ -L-2'-dA,  $\beta$ -L-2'-dC,  $\beta$ -L-2'-dU,  $\beta$ -L-2'-dG,  $\beta$ -L-2'-dT,  $\beta$ -L-dI, 또는 다른  $\beta$ -L-2'-뉴클레오사이드, 상기 화합물들의 프로드럭, 포스페이트 또는 염의 항-델타형 간염 바이러스 활성은 하나 이상의 상기 뉴클레오사이드를 병용 또는 교대로 투여하여 개선할 수 있다. 다르게는, 예컨대 하나 이상의 본 명세서에서 제공된  $\beta$ -L-2'-dA,  $\beta$ -L-2'-dC,  $\beta$ -L-2'-dU,  $\beta$ -L-2'-dG,  $\beta$ -L-2'-dT,  $\beta$ -L-dI, 또는 다른  $\beta$ -L-2'-뉴클레오사이드를 3TC, FTC, L-FMAU, DAPD, 팜시클로버, 펜시클로버, BMS-200475, 비스 폼(bis pom) PME A (아데포버(adeфовir), 디피복실(dipivoxil)); 로부카버(lobucavir), 간시클로버(ganciclovir) 또는 리바비린(ribavirin)과 함께 또는 교대로 투여할 수 있다.

<167> 본 명세서에서 기술된 어떠한 구체예에서, 본 발명의  $\beta$ -L-2'-뉴클레오사이드를 활성화 형태로 인산화된 2차 뉴클레오사이드 또는 비뉴클레오사이드 중합효소 저해제와 병용 또는 교대로 투여하면, 2차 화합물은 인비보에서 본 발명의 선택된  $\beta$ -L-2'-뉴클레오사이드를 인산화 하는 효소와 다른 효소에 의해 인산화되는 것이 바람직하다. 키네이즈 효소의 예는 티미딘 키네이즈, 시토신 키네이즈, 구아노신 키네이즈, 아데노신 키네이즈, 데옥시시티딘 키네이즈, 5'-뉴클레오티데이즈 및 데옥시구아노신 키네이즈이다.

#### <168> 활성 화합물의 제조 방법

<169> 본 발명의 2'-데옥시- $\beta$ -L-에리트로-펜토폴라노뉴클레오사이드의 유도체는 공지이며, Holy, Collect Czech Chem Commun, 1972,37 (12), 4072-87 and Mol Phys, 1967,3 (4), 386-95에서 개시된 방법에 의해 제조될 수 있다.

<170> 출발물질로서 L-리보오스 또는 L-자일로스를 사용하여  $\beta$ -L-에리트로-펜토폴라노뉴클레오사이드( $\beta$ -L-dN)를 얻기 위한 일반적인 제법은 도 1에 나타내었다.

<171> 활성 뉴클레오사이드의 모노, 디 및 트리포스페이트 유도체는 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다. 모노포스페이트는 Imai et al., J Org Chem, 1969,34 (6), 1547-1550의 방법에 따라 제조할 수 있다. 디포스페이트는 Davisson et al., J Org Chem, 1987,52 (9), 1794-1801의 방법에 따라 제조할 수 있다. 트리포스페이트는

Hoard et al., J Am Chem Soc, 1965,87 (8), 1785-1788의 방법에 따라 제조할 수 있다.

<172>

## 실시예

<173>

## 실험 프로토콜

<174>

녹는점은 Gallenkamp MFB-595010 M 기구상에서 열린 캐필러리 튜브내에서 측정하고, 보정하지 않았다. UV 흡수 스펙트럼은 Uvikon 931 (KONTRON) 스펙트로포토미터로 에탄올내에서 기록하였다.  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼은 상온에서  $\text{DMSO-}d_6$  내에서 Bruker AC 250 또는 400 스펙트로미터로 측정하였다. 화학 쉬프트는,  $\text{DMSO-}d_6$ 를 2.49 ppm에서 기준으로 셋팅하고, ppm으로 주었다. 듀테륨 변환(Deuterium exchange), 데커플(decoupling) 실험 또는 2D-COSY는 프로톤 지정을 확인하기 위해 실행하였다. 시그널 다중화는 s (singlet), d (doublet), dd (doublet of doublet), t (triplet), q (quadruplet), br (broad), m (multiplet)로 나타내었다. 모든 J-values는 Hz이다. FAB 매스 스펙트럼은 JEOL DX 300 매스 스펙트로미터에서 양성- (FAB > 0) 또는 음성- (FAB < 0) 이온 모드로 기록하였다. 매트릭스는 3-니트로벤질 알콜(NBA) 또는 글리세롤 및 티오글리세롤(GT)의 혼합물(50: 50, v/v)이었다. 고유 회전(Specific rotations)은 Perkin-Elmer 241 스펙트로폴라리미터(통로 길이 1 cm)에서 측정하고,  $10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$ 의 단위로 나타내었다. 원소 분석은 "Service de Microanalyses du CNRS, Division de Venaison" (France)에 의해 수행하였다. 원소 기호 또는 기능에 의해 나타내어진 분석은 이론값의  $\pm 0.4\%$  내에 있었다. 박층 크로마토그래피를 알루미늄 시트로 미리 코팅된 실리카겔 60 F<sub>254</sub> (Merck, Art. 5554)상에서 수행하였고, 생성물의 가시화는 UV 흡수에 의해 수행하고, 10% 에탄올성 황산에서 태우고 가열하여 수행하였다. 컬럼 크로마토그래피를 대기압상에서 실리카겔 60(Merck, Art. 9385)상에서 수행하였다.

<175>

## 실시예 1 9-(3,5-디-0-벤조일-β-L-크실로푸라노실) 아데닌 (3)

<176>

피리딘/빙초산 (4/1, v/v, 170 mL)의 혼합물중 9-(2-0-아세틸-3,5-디-0-벤조일-베타-L-크실로푸라노실) 아데닌 **2** [Ref. : Goßelin, G.; Bergogne, M.-C.; Imbach, J.-L. "Synthesis and Antiviral Evaluation of β-L-xylofuranosy nucleosides of the Five Naturally Occurring Nucleic Acid Bases "Journal of Heterocyclic Chemistry. 1993,30,1229-1233] (8.30 g, 16.05 mmol) 및 히드라진 하이드레이트 98% (234 mL, 48.5 mmol) 용액을 22시간동안 실온에서 교반하였다. 아세톤 (40 mL)을 가하여 반응을 퀀칭하고 추가의 1시간동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 총 부피의 반으로 감소시키고, 물(250 mL)로 희석하고 클로로포름 (2 x 150 mL)으로 추출하였다. 유기층을  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 100 mL) 포화 수용액 및 물 (3 x 100 mL)로 연속하여 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 톨루엔 및 메탄올과 함께 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄중 0-3% MeOH)으로 정제하여 디이소프로필 에테르로부터 침전된 **3** (5.2 g, 68%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ) :  $\delta$  4.5-4.9 (m, 4H, H-2', H-4', H-5' 및 H-5''), 5.64 (t, 1H, H-3',  $J_{2',3'} = J_{3',4'} = 3.5 \text{ Hz}$ ), 6.3 (br s, 1H, OH-2'), 6.45 (d, 1H, H-1',  $J_{1',2'} = 4.6 \text{ Hz}$ ), 7.3 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>-6), 7.4-7.9 (m, 10H, 2 벤조일 ), 8.07 및 8.34 (2s, 2H, H-2 및 H-8); ms : 매트릭스 G/T, (FAB<sup>+</sup>) m/z 476 [M+H]<sup>+</sup>, 136 [BH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, (FAB<sup>-</sup>) m/z 474 [M-H]<sup>-</sup>, 134 [B]<sup>-</sup>; UV (95% 에탄올) :  $\lambda_{\text{max}}$  257 nm ( $\epsilon$  16400), 230 nm ( $\epsilon$  29300),  $\lambda_{\text{min}}$  246 nm ( $\epsilon$  14800);  $[\alpha]_D^{20} = -64$  (c 1.07,  $\text{CHCl}_3$ ). 분석치  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$  (M = 475.45) : C, 60.43; H, 4.45; N, 14.73. 측정치: C, 60.41; H, 4.68; N, 14.27

<177>

<178>

## 실시예 2 9-(3,5-디-0-벤조일-2-데옥시-β-L-트레오-펜토푸라노실) 아데닌 (4)

<179>

건성 아세트ونی트릴 (65 mL)중 화합물 **3** (1.00 g, 2.11 mmol) 용액에 4-(디메틸아미노) 피리딘 (0.77 g, 6.32 mmol) 및 페녹시티오카보닐 클로라이드 (0.44 mL, 3.16 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄 (50 mL)에 용해시키고 물 (2 x 30 mL), 염산 수용액 0.5 N (30 mL) 및 물 (3 x 30 mL)로 연속하여 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고 건조시까지 농축시켰다. 조 티오카보닐화된 중간체를 2시간동안 환류에서 건성 디옥산 (17 mL)중 트리소- (트리메틸실릴) 실란 하이드라이드 (0.78 mL, 5.23 mmol) 및 알파,알파'-아조이소부티로니트릴 (AIBN, 0.112 g, 0.69 mmol)로 직접 처리하였다. 진공하에서 용매를 제거하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 기포로서 순수한 **4** (0.93 g, 96%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.9-3.1

(m, 2H, H-2' 및 H-2''), 4.6 - 4.7 (m, 3H, H-4', H-5' 및 H-5''), 5.8 (br s, 1H, H-3'), 6.43 (dd, 1H, H-1',  $J_{1',2'} = 3.1$  Hz,  $J_{1',2''} = 7.6$  Hz), 7.3 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>-6), 7.4-7.9 (m, 10H, 2 벤조일), 8.05 및 8.33 (2s, 2H, H-2 및 H-8); ms : 메트릭스 G/T, (FAB<sup>+</sup>) m/z 460 [M+H]<sup>+</sup>, 325 [S]<sup>+</sup>, 136 [BH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, (FAB<sup>-</sup>) m/z 458 [M-H]<sup>-</sup>, 134 [B]<sup>-</sup>; UV (95% 에탄올) :  $\lambda_{\text{max}}$  261 nm ( $\epsilon$  14400), 231 nm ( $\epsilon$  26300),  $\lambda_{\text{min}}$  249 nm ( $\epsilon$  12000);  $[\alpha]_D^{20} = -38$  (c 1.04, DMSO).

<180>

### 실시예 3

<181>

### 6-N-(4-모노메톡시트리틸)-9-(3,5-디-0-벤조일-2-데옥시-β-L-트레오-펜토-푸라노실) 아데닌 (5)

<182>

건성 피리딘 (40 mL) 중 화합물 **4** (0.88 g, 1.92 mmol)에 4-모노메톡시트리틸 클로라이드 (1.18 g, 3.84 mmol)을 가하였다. 혼합물을 60°C에서 24시간동안 교반하였다. 메탄올 (5 mL)을 가한 후, 용액을 건조시키지 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (50 mL)에 용해시키고 물 (30 mL), 포화된 수성 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) 및 물 (30 mL)로 연속하여 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 톨루엔과 함께 증발시켜 순수한 **5** (1.01 g, 72%)을 기포로서 수득하였다.

<183>

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.9-3.0 (m, 2H, H-2' and H-2''), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.6-4.8 (m, 3H, H-4', H-5' 및 H-5''), 5.85 (pt, 1H, H-3'), 6.44 (dd, 1H, H-1',  $J_{1',2'} = 3.1$  Hz,  $J_{1',2''} = 7.3$  Hz), 6.9 (br s, 1H, NH-6), 6.7-6.8 및 7.2-7.4 (2m, 24H, 2 벤조일 및 MMTr), 7.97 및 8.13 (2s, 2H, H-2 및 H-8); ms : 메트릭스 G/T, (FAB<sup>+</sup>) m/z 732 [M+H]<sup>+</sup>, (FAB<sup>-</sup>) m/z 730 [M-H]<sup>-</sup>; UV (95% 에탄올) :  $\lambda_{\text{max}}$  274 nm ( $\epsilon$  12100), 225 nm ( $\epsilon$  24200),  $\lambda_{\text{min}}$  250 nm ( $\epsilon$  5900);  $[\alpha]_D^{20} = -16$  (c 1.12, DMSO).

<184>

### 실시예 4 6-N-(4-모노메톡시트리틸)-9-(2-데옥시-β-L-트레오-펜토푸라노실)-아데닌 (6)

<185>

화합물 **5** (0.95 g, 1.30 mmol)를 실온에서 밤새도록 메탄올성 암모니아(40 mL)의 용액(-10°C에서 포화)으로 처리하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 디클로로메탄 (60 mL)에 용해시키고 물(30 mL)로 세척하였다. 수층을 디클로로메탄 (10 mL)으로 2회 추출하였다. 수거된 유기층을 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 순수한 **6** (0.67 g, 98%)을 기포로서 수득하였다.

<186>

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.6-2.9 (m, 2H, H-2' 및 H-2''), 3.5 (br s, 1H, OH-5'), 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.9-4.0 (m, 3H, H-4', H-5' 및 H-5''), 4.5-4.6 (m, 1H, H-3'), 6.03 (dd, 1H, H-1',  $J_{1',2'} = 4.0$  Hz,  $J_{1',2''} = 8.8$  Hz), 7.0 (br s, 1H, NH-6), 6.7-6.8 및 7.1-7.4 (2m, 14H, MMTr), 7.40 (d, 1H, OH-3',  $J_{\text{H,OH}} = 10.6$  Hz), 7.80 및 7.99 (2s, 2H, H-2 및 H-8); ms : 메트릭스 G/T, (FAB<sup>+</sup>) m/z 524 [M+H]<sup>+</sup>, 408 [BH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, (FAB<sup>-</sup>) m/z 1045 [2M-H]<sup>-</sup>, 522 [M-H]<sup>-</sup>, 406 [B]<sup>-</sup>; UV (95% 에탄올) :  $\lambda_{\text{max}}$  275 nm ( $\epsilon$  12300),  $\lambda_{\text{min}}$  247 nm ( $\epsilon$  3600);  $[\alpha]_D^{20} = +28$  (c 0.94, DMSO).

<187>

### 실시예

<188>

### 6-N-(4-모노메톡시트리틸)-9-(2-데옥시-5-O-(4-모노메톡시트리틸-(β-L-트레오(*threo*)-펜토-푸라노실) 아데닌 (7)

<189>

건성 피리딘 (25 mL) 중 화합물 **6** (0.62 g, 1.24 mmol)을 실온에서 16시간동안 4-모노메톡시트리틸 클로라이드

(0.46 g, 1.49 mmol)로 처리하였다. 메탄올(5 mL)을 가한 후, 혼합물을 건조시까지 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (60 mL)에 용해시키고 물 (40 mL), NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액(40 mL) 및 물 (3 x 40 mL)로 연속하여 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 톨루엔 및 메탄올과 함께 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄중 0-10% MeOH)으로 정제하여 기포로서 **7** (0.71 g, 72%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.21 (d, 1H, H-2' J<sub>2',2''</sub> = 14.3 Hz), 2.6-2.7 (m, 1H, H-2''), 3.1-3.3 (2m, 2H, H-5' 및 H-5''), 3.64 및 3.65 (2s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 4.1-4.2 (m, 1H, H-4'), 4.2-4.3 (m, 1H, H-3'), 5.68 (d, 1H, OH-3', J<sub>H,OH</sub> = 5.2 Hz), 6.24 (d, 1H, H-1', J<sub>1',2'</sub> = 7.0 Hz), 6.7-6.8 및 7.1-7.3 (2m, 29H, 2 MMTr 및 NH-6), 7.83 및 8.21 (2s, 2H, H-2 및 H-8); ms : 매트릭스 G/T, (FAB<sup>+</sup>) m/z 796 [M+H]<sup>+</sup>, 408 [BH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, (FAB<sup>-</sup>) m/z 794 [M-H]<sup>-</sup>, 406 [B]<sup>-</sup>; UV (95% 에탄올) : λ<sub>max</sub> 275 nm (ε 30900), λ<sub>min</sub> 246 nm (ε 12800); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 14 (c 1.03, DMSO).

&lt;190&gt;

**실시예 6** 6-N-(4-모노메톡시트리틸)-9-(3-O-벤조일-2-데옥시-5-O-(4-모노- 메톡시트리틸)-β-L-에리트로-펜토푸라노실) 아데닌 (**8**)

&lt;191&gt;

건성 테트라하이드로푸란 (20 mL)중 디에틸아조디카복실레이트 (0.38 mL, 2.49 mmol)를 건성 THF (20 mL)중 뉴클레오사이드 **7** (0.66 g, 0.83 mmol), 트리페닐포스핀 (0.66 g, 2.49 mmol) 및 벤조산 (0.30 g, 2.49 mmol)의 냉각된 용액(0 °C)에 적가하였다. 혼합물을 18시간동안 실온에서 교반하고 메탄올 (1 mL)을 가하였다. 용매를 감압하에 제거하고 조 물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄중 0-5% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 트리페닐포스핀 옥사이드가 조금 혼합된 화합물 **8**을 수득하였다.

&lt;192&gt;

**실시예 7** 6-N-(4-모노메톡시트리틸)-9-(2-데옥시-5-O-(4-모노메톡시트리틸)-β-L-에리트로-펜토푸라노실) 아데닌 (**9**)

&lt;193&gt;

실온에서 24시간동안 화합물 **8**을 메탄올성 암모니아(20 mL) 용액(-10°C에서 포화)로 처리한 후 반응 혼합물을 건조시까지 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (30 mL)에 용해시키고 물 (20 mL)로 세척하였다. 수층을 디클로로메탄 (2 x 20 mL) 으로 추출하고 수거된 유기상을 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄중 0-2% MeOH)에 의해 정제한 후 순수한 화합물 **9** (0.50 g, **7**로부터 76%)를 수득하였다.

&lt;194&gt;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.2-2.3 (m, 1H, H-2'), 2.8-2.9 (m, 1H, H-2''), 3.1-3.2 (m, 2H, H-5' 및 H-5''), 3.64 및 3.65 (2s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 3.97 (pq, 1H, H-4'), 4.4-4.5 (m, 1H, H-3'), 5.36 (d, 1H, OH-3', J<sub>H,OH</sub> = 4.5 Hz), 6.34 (t, 1H, H-1', J<sub>1',2'</sub> = J<sub>1',2''</sub> = 6.4 Hz), 6.8-6.9 및 7.1-7.4 (2m, 29H, 2 MMTr 및 NH-6), 7.81 및 8.32 (2s, 2H, H-2 및 H-8); ms : 매트릭스 G/T, (FAB<sup>+</sup>) m/z 796 [M+H]<sup>+</sup>, 408 [BH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, (FAB<sup>-</sup>) m/z 794 [M-H]<sup>-</sup>, 406 [B]<sup>-</sup>; UV (95% 에탄올) : λ<sub>max</sub> 276 nm (ε 42600), λ<sub>min</sub> 248 nm (ε 23300); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 29 (c 1.05, DMSO).

&lt;195&gt;

**실시예 8** 2'-데옥시-β-L-아데노신 (β-L-dA)

&lt;196&gt;

5시간동안 실온에서 화합물 **9** (0.44 g, 0.56 mmol)를 아세트산 80% (17 mL) 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 건조시까지 농축시키고, 잔류물을 물 (20 mL)에 용해시키고 디에틸 에테르 (2 x 15 mL)로 세척하였다. 수층을 농축시키고 톨루엔 및 메탄올과 함께 증발시켰다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄중 0-12% MeOH)에 의한 정제 및 Millex HV-4 유닛 (0.45 μ, Millipore)에 의한 여과후 원하는 2'-데옥시-β-L-아데노신 (β-L-dA) (0.12 g, 83%)을 수득하였다: mp 193-194°C (물로부터 결정화함) (Lit. 184-185°C for L-enantiomer [Ref.: Robins, M. J.; Khwaja, T. A.; Robins, R. K. *J. Org. Chem* 1970,35, 636-639] and 187-189°C for D-enantiomer [Ref. : Ness, R. K. in *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry* ; Zorbach, W. W., Tipson, R. S., Eds.; J. Wiley and sons: New York, 1968; Vol 1, 183-187] ;

&lt;197&gt;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.2-2.3 및 2.6-2.7 (2m, 2H, H-2' 및 H-2''), 3.4-3.6 (2m, 2H, H-5' 및 H-5''), 3.86 (pq, 1H, H-4'), 4.3-4.4 (m, 1H, H-3'), 5.24 (t, 1H, OH-5',  $J_{\text{H,OH}} = 5.8$  Hz), 5.30 (d, 1H, OH-3',  $J_{\text{H,OH}} = 4.0$  Hz), 6.32 (dd, 1H, H-1',  $J_{1',2'} = 6.2$  Hz,  $J_{1',2''} = 7.8$  Hz), 7.3 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>-6), 8.11 및 8.32 (2s, 2H, H-2 및 H-8); ms : 매트릭스 G/T, (FAB<sup>+</sup>) m/z 252 [M+H]<sup>+</sup>, 136 [BH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, (FAB<sup>-</sup>) m/z 250 [M-H]<sup>-</sup>, 134 [B]<sup>-</sup>; UV (95% 에탄올) :  $\lambda_{\text{max}}$  258 nm ( $\epsilon$  14300),  $\lambda_{\text{min}}$  226 nm ( $\epsilon$  2100);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25$  (c 1.03, H<sub>2</sub>O), (Lit. L-에난티오머에 대한  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23$  (c 1.0, H<sub>2</sub>O)[Ref.: Robins, M. J.; Khwaja, T. A.; Robins, R. K. *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 636-639] 및 D-에난티오머에 대한  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25$  (c 0.47, H<sub>2</sub>O)[Ref.: Ness, R. K. in *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*; Zorbach, W.W., Tipson, R. S., Eds.; J. Wiley and sons : New York, 1968; Vol 1, 183-187]).

분석치 C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> + 1.5 H<sub>2</sub>O (M = 278.28) : C, 43.16; H, 5.80; N, 25.17. 측정치 : C, 43.63; H, 5.45; N, 25.33.

<198>

#### 실시예 9 1-O-아세틸-2,3,5-트리-O-벤조일-β-L-리보푸라노오스 (143)

식 1에 나타낸 바와 같이, 메탄올 (2 리터; P. A. Prolabo; ref 20847.295)중 L-리보오스 **140** (150 g, 1 mol; Cultor Science Food, CAS [24259-59-4], batch RIB9711013) 용액을 95-97% 황산 (12mL ; Merck ; ref 1.00731.1000)으로 처리하고 12시간동안 +4℃에 방치한 후, 피리딘 (180 mL; 99% Acros ; ref 131780025)으로 중화시켰다. 증발시켜 시럽으로서 메틸 리보푸라노사이드 **141**의 알파, 베타 혼합물을 수득하였다. 냉각 및 기계적으로 교반하면서 피리딘 (1.3 리터)중 이 아노머 혼합물 용액을 벤조일 클로라이드 (580 mL, 5 mol; Fluka ; ref 12930)로 처리하였다. 용액을 12시간동안 실온에서 방치한 후, 연속하여 교반하면서 얼음(약 10 리터)상에 부었다. 혼합물(물중 오일)을 셀라이트 베드(Cellite bed)에서 여과하였다. 셀라이트 베드상의 생성된 오일을 물(3 x 3 리터)로 세척한 후 에틸 아세테이트 (3 리터)로 용해하였다. 유기상을 5% NaHCO<sub>3</sub> 용액(2 리터) 및 물 (2 리터)로 세척하고, 황산나트륨(Prolabo; ref 28111. 365)상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 1-O-메틸-2,3,5-트리-O-벤조일-α/β-L-리보푸라노오스 **142**를 진한 시럽으로서 수득하였다. 오일을 아세트산 무수물(560 mL ; Fluka; ref 45830) 및 아세트산 (240 mL; P. A. carlo erba; ref 20104298)에 용해시켰다. 진한 황산(80 mL)을 적가한 후 용액을 10시간동안 기계적으로 교반하면서 냉각(+4℃)하에 유지시켰다. 연속하여 교반하면서 용액을 얼음(약 10 리터)상에서 부었다. 혼합물(물중 오일성 화합물)을 셀라이트 베드상에 여과하였다. 셀라이트 베드상의 생성된 검 고체를 물 (3 x 3 리터)로 세척한 후 디클로로메탄 (2.5 리터; P. A. Merck ; ref 1.06050.6025)에 용해시켰다. 유기상을 5% NaHCO<sub>3</sub> (1 리터) 및 물 (2 x 2 리터)로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 검 고체 **143**을 수득하고, 에탄올 95 (Prolabo; ref 20823.293)로부터 결정화하여 225 g의 생성물 (44%)을 수득하였다: mp 129-130℃ (EtOH 95) (literature reference reported by Recondo, E. F., and Rinderknecht, H. "Eine neue, Einfache Synthese des 1-O-Acetyl-2,3,5-Tri-O-β-D-ribofuranosides" *Helv. Chim. Acta*, 1959,1171-1173 indicate a mp 130-131℃);

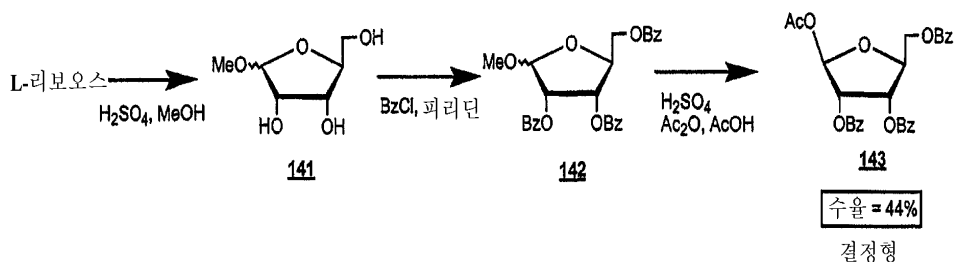
$^1\text{H}$  NMR

(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.09-7.87 (m, 6H, H<sub>Arom</sub>), 7.62-7.31 (m, 9H, H<sub>Arom</sub>) 6.43 (s, 1H, H<sub>1</sub>), 5.91 (dd, 1H, H<sub>3</sub>,  $J_{3,4} = 6.7$  Hz;  $J_{3,2} = 4.9$  Hz), 5.79 (pd, 1H, H<sub>2</sub>,  $J_{2,3} = 4.9$  Hz;  $J_{1,2} < 1$ ), 4.78 (m, 2H, H<sub>4</sub> 및 H<sub>5</sub>), 4.51 (dd, 1H, H<sub>5</sub>,  $J_{5,5'} = 13.1$  Hz,  $J_{5',4} = 5.5$  Hz), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); (시판 1-O-아세틸 -2,3,5- 트리 -O- 벤조일 -β-D- 리보푸라노오스와 동일 ), 질량분석 (FAB<sup>+</sup>, GT) m/z 445 (M-OAc)<sup>+</sup>, 원소분석 C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub> 계산치 C 66.66 H 4.79;실측치 C H.

<201>



식 1:

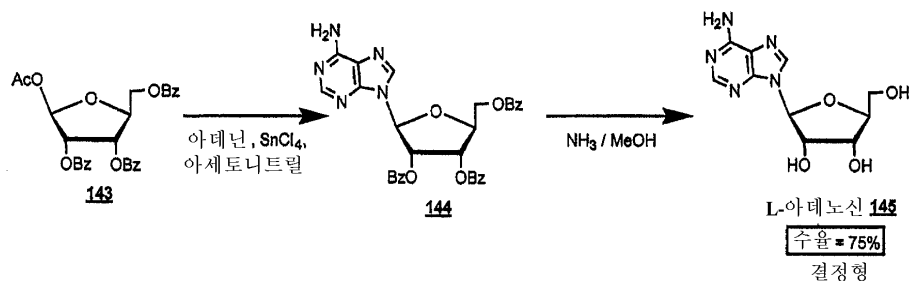


#### 실시예 10 β-L-아데노신 (145)

식 2에 나타난 바와 같이, 아데닌 (19.6 g, 144 mmol; Pharma-Waldhof ; ref 400134.001 lot 45276800)을 1-O-아세틸-2,3,5-트리-O-벤조일-β-L-리보푸라노오스 **143** (60 g, 119 mmol)과 함께 아세토니트릴 (400 mL; Riedel-de Hean; ref 33019; CaH<sub>2</sub>상에서 증류됨)과 함께 현탁시켰다. 이 현탁액에 발연 스탠 클로라이드(22 mL, 187 mmol ; Fluka ; ref 96558)를 가하였다. 12시간후. 반응물을 소량(약 100 mL)으로 농축시키고; 중탄산나트륨 (110 g) 및 물 (120 mL)을 가하였다. 생성된 백색 고체(주석 염)를 뜨거운 클로로포름 (5 x 200 mL; Acros ; ref 22706463)으로 추출하였다. 수거된 추출물을 셀라이트 베드상에서 여과하였다. 유기상을 NaHCO<sub>3</sub> 5% 용액 및 물로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고 (Prolabo ; ref 28111.365), 여과하고 증발시켜 화합물 **144** (60 g, 무색 기포)를 수득하였다. 4일동안 교반하면서 실온에서 봉입된 베슬에서 기포를 암모니아(220mL)로 포화된 메탄올로 처리하였다. 용매를 감압하에 증발시키고 생성된 분말을 1시간동안 환류에서 에틸 아세테이트 (400 mL; Carlo erba; ref 528299)에 현탁시켰다. 여과후 분말을 물(220 mL)로부터 재결정화하여 L-아데노신 **145** (24 g, 결정형, 75%)을 수득하였다.

mp 233-234°C (Saneyoshi, M., and Satoh, E. "Synthetic Nucleosides and Nucleotides. XIII. Stannic Chloride Catalyzed Ribosylation of Several 6-Substituted Purines" *Chem Pharm Bull*, 1979, 27, 2518-2521; Nakayama, C., and Saneyoshi, M. "Synthetic Nucleosides and Nucleotides. XX. Synthesis of Various 1-β-Xylofuranosyl-5-Alkyluracils and Related Nucleosides" *Nucleosides Nucleotides*, 1982, 1, 139-146 report mp of 235°-238°C); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 8.34 및 8.12 (2s, 2H, H<sub>2</sub> 및 H<sub>8</sub>), 7.37 (1s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.86 (d, 1H, H<sub>1'</sub>, J<sub>1',2'</sub> 6.2 Hz), 5.43 (m, 2H, OH<sub>2'</sub> 및 OH<sub>5'</sub>), 5.19 (d, 1H, OH<sub>3'</sub>, J 3.7 Hz), 4.60 (m, H<sub>2'</sub>), 4.13 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.94 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 3.69-3.49 (m, 2H, H<sub>5'a</sub> 및 H<sub>5'b</sub>), (시판 D- 아데노신과 동일); 질량분석 (FAB<sup>+</sup>, GT) m/z 268 (M+H)<sup>+</sup>, 136(BH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.

식 2:



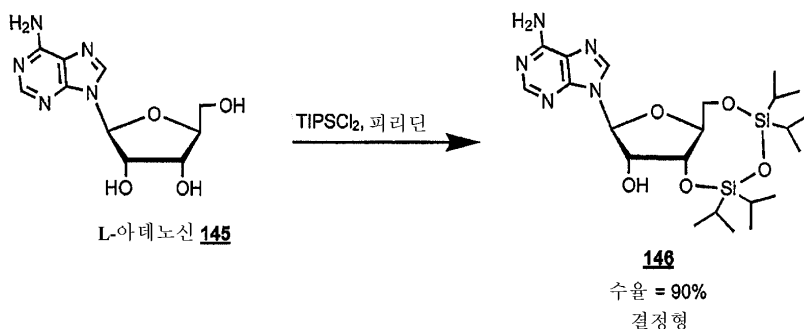
#### 실시예 11 3',5'-O-(1,1,3,3-테트라이소프로필-1,3-디실록산일)-β-L-아데노신(146)

식 3에 나타난 것과 같이, L-아데노신 **145** (47.2 g, 177 mmol)을 피리딘(320 mL; 99% from Acros; ref 131780025)에 현탁하고, 1,3-디클로로-1,1,3,3-테트라이소프로필-디실록산(63 mL, 201 mmol ; Fluka; ref 36520)을 첨가하고, 혼합물을 12시간 상온에서 교반하였다. 피리딘은 증발하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(1 L;

Carlo erba; ref 528299)와 NaHCO<sub>3</sub> 5 % 용액(600 mL)으로 분획하였다. 유기상을 HCl 0.5N 용액(2 x 500 mL) 및 물(500 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트(Prolabo; ref 28111.365)상에서 건조하고, 여과하고, 건조시까지 증발하였다. 생성된 고체를 아세토니트릴(Riedel-de Haen; ref 33019)로부터 재결정하여 화합물 **146** (81 g, 90%)을 얻었다.

mp 97-98°C (Robins, M.J., et al. "Nucleic Acid Related Compounds. 42. A General Procedure for the Efficient Deoxygenation of Secondary Alcohols. Regiospecific and Stereoselective Conversion of Ribonucleosides to 2'-Deoxynucleosides" *J Am Chem Soc*, 1983, 105, 4059-4065 reports for the D enantiomer a mp of 98°C); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.28 및 7.95 (2s, 2H, H<sub>2</sub> 및 H<sub>8</sub>), 5.96 (d, 1H, J<sub>1,2'</sub> 1,1 Hz), 5.63 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.10 (dd, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3',4'</sub> 7.6 Hz, J<sub>3',2'</sub> 5.5 Hz), 4.57 (dd, 1H, H<sub>2'</sub>, J<sub>2',1'</sub> 1.2 Hz; J<sub>2',3'</sub> 7.6 Hz), 4.15-3.99 (m, 3H, H<sub>4'</sub>, H<sub>5'a</sub> 및 H<sub>5'b</sub>), 3.31 (sl, 1H, OH<sub>2'</sub>), 1.06 (m, 28H, 이소프로필 프로톤); 질량분석 (FAB-, GT) m/z 508 (M-H)<sup>+</sup>, 134 (B)<sup>+</sup>; (FAB+, GT) m/z 510 (M+H)<sup>+</sup>, 136 (BH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.

식 3:



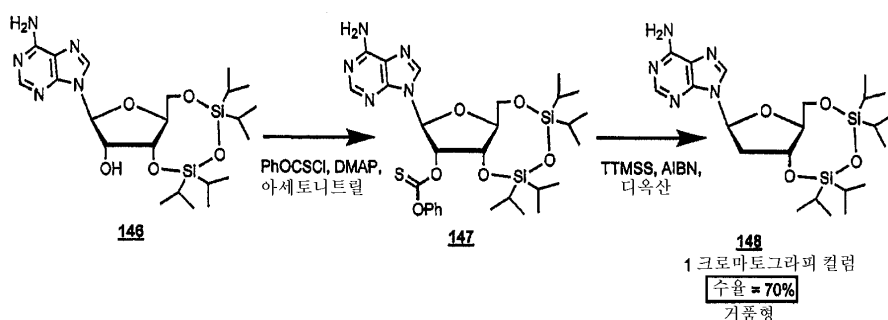
## 실시예 12

### 3',5'-O-(1,1,3,3-테트라이소프로필-1,3-디실록산일)-2'-데옥시-β-L-아데노신(148)

화합물 **146** (34 g, 67 mmol)에 아세토니트릴(280 mL; Riedel-de Haen; ref 33019), DMAP (16.5 g, 135 mmol; 99% from Acros ; ref 1482702050) 및 페닐 클로로티오노카보네이트(10.2 mL, 73 mmol; 99% from Acros ; ref 215490050)를 식 4와 같이 첨가하였다. 상기 용액을 12시간 상온에서 교반하였다. 용매를 증발하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(400 mL ; Carlo Erba; ref 528299) 및 HCl 0.5N 용액(400 mL)으로 분획하였다. 유기상을 HCl 0.5N 용액(400 mL) 및 물(2 x 400 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트(Prolabo; ref 28111.365)상에서 건조하고, 여과하고, 건조시까지 증발하여 연한 황색 고체로서 중간체를 얻었다. 조생의 **147**을 디옥산(Merck ; ref 1.09671.1000)에 용해시키고, AIBN (3.3 g, 20 mmol; α,α'-azoisobutyronitrile from Fluka, ref 11630) 및 TTMS (33 mL, 107 mmol; tris(trimethylsilyl) silane from Fluka; ref 93411)를 첨가하였다. 용액을 환류까지 점차 가열하고, 2시간동안 교반하였다. 반응물은 황색 오일로 농축하고, 크로마토그래피하여(용출물 디클로로메탄(Merck ; ref 1.06050.6025): 메탄올(Carlo Erba; ref 309002) 95: 5) 화합물 **148** (23 g, 무색의 거품상, 70%)을 얻었다. 정제물을 에탄올/페트롤륨 에테르에서 결정화하였다.

mp 110-111°C (Robins, M. J., Wilson, J. S., and Hansske, F. "Nucleic Acid Related Compounds. 42. A General Procedure for the Efficient Deoxygenation of Secondary Alcohols. Regiospecific and Stereoselective Conversion of Ribonucleosides to 2'-Deoxynucleosides" *J Am Chem Soc*, 1983, 105, 4059-4065 report mp 113-114°C); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.33 및 8.03 (2s, 2H, H<sub>2</sub> 및 H<sub>8</sub>), 6.30 (dd, 1H, H<sub>1</sub>, J 2.85 Hz, J 7.06 Hz), 5.63 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.96 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 4.50 (m, 2H, H<sub>5a</sub> 및 H<sub>5b</sub>), 2.68 (m, 2H, H<sub>2a</sub> 및 H<sub>2b</sub>), 1.08 (m, 28H, 이소프로필 프로톤); 질량분석 (FAB+, GT) m/z 494 (M+H)<sup>+</sup>, 136 (BH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.

식 4:



#### 실시예 13 2'-데옥시-β-L-아데노신 (149)

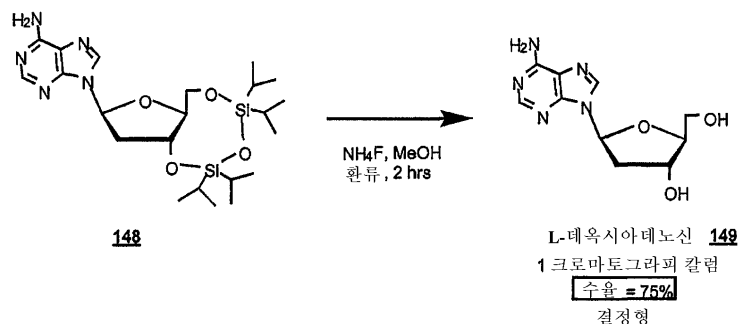
Zhang, W., and Robins, M. J. "Removal of Silyl Protecting Groups from Hydroxyl Functions with Ammonium Fluoride in Methanol" *Tetrahedron Lett*, 1992, 33, 1177-1180에서 교사하는 것과 같이, 메탄올(Prolabo; ref 20847.295)내의 3',5'-O-(1,1,3,3-테트라이소프로필-1,3-디실록산일)-2'-데옥시-L-아데노신 148 (32 g, 65 mmol) 및 암모늄 플루오라이드(32 g, mmol; Fluka; ref 09742) 용액을 2시간동안 환류하면서 교반하였다(식 5). 실리카겔(Merck ; ref 1.07734.2500)을 첨가하고, 혼합물을 조심하여 증발하여 흰색 분말을 얻었다. 상기 분말을 실리카 컬럼의 위에 첨가하고, 디클로로메탄(Merck ; ref 1.06050.6025)/메탄올 9/1로 용출하였다. 적절 한 분획을 모으고, 증발하여 흰색 분말을 얻었고, 에탄올 95 (Prolabo; ref 20823.293)로 결정화하여 12.1 g의 생성물(75%)을 얻었다.

mp 189-190°C (EtOH 95)

( 시판 2'- 데옥시 -D- 아데노신과 동일 ); <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 8.35 and 8.14 (2s, 2H, H<sub>2</sub> and H<sub>8</sub>), 7.34 (sl, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.35 (dd, 1H, H<sub>1</sub>, J 6.1 Hz, J 7.85 Hz), 5.33 (d, 1H, OH<sub>2</sub>, J 4.0 Hz), 5.28 (dd, 1H, H<sub>3</sub>, J 4.95 Hz; J 6.6 Hz), 4.42 (m, 1H, OH<sub>5'</sub>), 3.88 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.63-3.52 (m, 2H, H<sub>5a</sub> 및 H<sub>5b</sub>), 2.71 (m, 1H, H<sub>2a</sub>), 2.28 (m, 1H, H<sub>2b</sub>).  
 ( 2'- 데옥시 -D- 아데노신과 동일 ); α<sub>D</sub> +26° (c 0.5 물 ) ( 시판 2'- 데옥시 -D- 아데노신 -25° (c 0.5 물 )); UV λ<sub>max</sub> 260 nm (ε 14100) (H<sub>2</sub>O); 질량분석 (FAB+, GT) m/z 252 (M+H)<sup>+</sup>, 136 (BH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.



식 5:



#### 실시예 14 1-(3,5-디-O-벤조일-β-L-크실로푸라노실) 우라실 (11)

하이드라진 하이드레이트(1.4 mL, 28.7 mmol)를 피리딘(60 mL)과 아세트산(15 mL)중의 1-(2-O-아세틸-3,5-디-O-벤조일-β-L-크실로푸라노실) 우라실 **10** [Gosselin, G.; Bergogne, M.-C. and Imbach, J.-L. "Synthesis and Antiviral Evaluation of β-L-Xylofuranosyl Nucleosides of the Five Naturally Occurring Nucleic Acid Bases" Journal of Heterocyclic Chemistry, 1993, 30, 1229-1233] (4.79 g, 9.68 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 증발하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피[용출물: 디클로로메탄중의 메탄올 구배(0-4%)]로 정제하여 **11** (3.0 g, 68%) 을 얻었고, 사이클로헥산/디클로로메탄으로부터 결정화하였다.

mp = 111-114°C;  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$

11.35 (br s, 1H, NH), 7.9-7.4 (m, 11H, 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO, H-6), 6.38 (d, 1H, OH-2', J<sub>OH-2'</sub> = 4.2 Hz), 5.77 (d, 1H, H-1', J<sub>1'-2'</sub> = 1.9 Hz), 5.55 (d, 1H, H-5, J<sub>5-6</sub> = 8 Hz), 5.54 (dd, 1H, H-3', J<sub>3'-4'</sub> = 3.9 Hz 및 J<sub>3'-4'</sub> = 1.8 Hz), 4.8 (m, 1H, H-4'), 4.7 (m, 2H, H-5' 및 H-5''), 4.3 (m, 1H, H-2'); MS: FAB>0 (메트릭스GT) m/z 453 (M+H)<sup>+</sup>, 105 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO)<sup>+</sup>; FAB<0 (메트릭스GT) m/z 451 (M-H)<sup>-</sup>, 121 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>)<sup>-</sup>, 111 (B)<sup>-</sup>; 분석치 C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 58.09; H, 4.76; N, 5.96. 실측치: C, 57.71; H, 4.42; N, 5.70.

#### 실시예 15 1-(3,5-디-O-벤조일-β-L-아라비노푸라노실) 우라실 (12)

무수 벤젠-DMSO 혼합물(265 mL, 6: 4, v/v)내의 1-(3,5-디-O-벤조일-β-L-크실로푸라노실) 우라실 **11** (8 g, 17.7 mL) 용액에 무수 피리딘(1.4 mL), 디사이클로헥실카보디이미드(10.9 g, 53 mmol) 및 디클로로아세트산(0.75 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물은 상온에서 4시간 교반하고, 그후, 에틸 아세테이트(400 mL)로 희석하고, 메탄올(14 mL)내의 옥살산 용액(4.8 g, 53 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 상기 용액을 여과하였다. 여과물을 포화 NaCl 용액(2 x 500mL), 3% NaHCO<sub>3</sub> 용액(2 x 500mL) 및 물(2 x 500mL)로 세척하였다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 감압하에서 증발하였다. 생성된 잔류물을 그후 무수 EtOH/벤젠 혼합물(140 mL, 2: 1, v/v)에 용해하였다. 0°C에서 상기 용액에 NaBH<sub>4</sub> (0.96 g, 26.5 mmol)를 첨가하였다. 1시간동안 교반한 후에, 상기 용액을 에틸 아세테이트(400 mL)로 희석한 후, 여과하였다. 여과물을 포화 NaCl 용액(400 mL)과 물(400 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 감압하에서 증발하였다. 생성된 조생의 물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피[용출물: 디클로로메탄내의 메탄올 농도 구배(0-3%)]로 정제하여 **12** (5.3 g, 66%)를 얻고, 아세토니트릴에서 결정화하였다.

mp = 182-183°C;  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.35 (br s, 1H, NH), 8.0-7.5 (m, 11H, 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO, H-6), 6.23 (br s, 1H, OH-2'), 6.15 (d, 1H, H-1', J<sub>1'-2'</sub> = 4 Hz), 5.54 (d, 1H, H-5, J<sub>5-6</sub> = 8.1 Hz), 5.37 (t, 1H, H-3', J<sub>3'-2'</sub> = J<sub>3'-4'</sub> = 2.6 Hz), 4.7-4.6 (m, 2H, H-5' 및 H-5''), 4.5 (m, 1H, H-4'), 4.4 (m, 1H, H-2'); MS: FAB>0 (메트릭스GT) m/z 453 (M+H)<sup>+</sup>, 341 (S)<sup>+</sup>, 113 (BH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 105 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO)<sup>+</sup>; FAB<0 (메트릭스GT) m/z 451 (M-H)<sup>-</sup>, 121 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>)<sup>-</sup>, 111 (B)<sup>-</sup>; 분석치 C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: C, 61.06; H, 4.46; N, 6.19. 실측치: C, 60.83; H, 4.34; N, 6.25.

<230>

**실시예 16 1-(3,5-디-O-벤조일-2-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노실) 우라실 (13)**

<231>

무수 1,2-디클로로에탄(120 mL)내의 1-(3,5-디-O-벤조일-β-L-아라비노피라노실) 우라실 **12** (5.2g, 11.4 mmol)에 페녹시티오카보닐 클로라이드(4.7 mL, 34.3 mmol) 및 4-(디메틸아미노) 피리딘(DMAP, 12.5 g, 102.6 mmol)을 첨가하였다.

<232>

생성된 용액을 아르곤 분위기에서 1시간 동안 상온에서 교반하고, 감압하에서 증발하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (300 mL)에 용해하고, 유기용액을 연속적으로 얼음으로 냉각된 0.2 N 염화수소 용액(3 x 200 mL)과 물(2 x 200 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 감압하에서 증발하였다. 조생물 물질을 무수 디옥산과 수회 함께 증발하고, 상기 용매(110 mL)에 용해하였다. 생성된 용액에 아르곤하에서 트리스-(트리메틸실릴) 실란 하이드라이드(4.2 mL, 13.7 mmol) 및 α, α'-아조이소부티로니트릴(AIBN, 0.6 g, 3.76 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 가열하고, 100°C에서 아르곤 하에서 1시간 교반하고, 상온으로 냉각하고, 감압하에서 증발하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여[용출물: 메탄올 농도 구배(0-5%)], EtOH로부터 결정화하여 **13** (2.78 g, 56%)을 얻었다.

<233>

mp = 223-225°C; H-NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.4 (br s, 1H, NH), 8.0-7.5 (m, 11H, 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO, H-6), 6.28 (t, 1H, H-1', J = 7 Hz), 5.5 (m, 2H, H-1' 및 H-5), 4.6-4.4 (m, 3H, H-4', H-5' 및 H-5''), 2.6 (m, 2H, H-2' 및 H-2''); MS: FAB>0 (메트릭스GT) m/z 437 (M+H)<sup>+</sup>, 3325 (S)<sup>+</sup>; FAB<0 (메트릭스GT) m/z 435 (M-H)<sup>-</sup>, 111 (B)<sup>-</sup>; 분석치 C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: C, 63.30; H, 4.62; N, 6.42. 실측치: C, 62.98; H, 4.79; N, 6.40.

<234>

**실시예 17 2'-데옥시-β-L-시티딘 (β-L-dC)**

<235>

라베손 시약(Lawesson's reagent, 1.72 g, 4.26 mmol)을 아르곤하에서 무수 1,2-디클로로에탄(120mL)중의 1-(3,5-디-O-벤조일-2-데옥시-β-L-에리트로-펜토피라노실) 우라실 **13** (2.66 g, 6.1 mmol) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 환류하에 2시간동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 [용출물: 디클로로메탄중의 에틸 아세테이트 농도 구배(0-8%)] 황색 거품으로 4-티오 중간체를 얻었다. 메탄올성 암모니아(미리 -10°C에서 포화하고, 단단히 막음)(50 mL)중의 상기 티오 중간체(1.5 g, 3.31 mmol)를 스테인레스-스틸 용기에서 3시간동안 100°C에서 가열하고, 0°C로 냉각하였다. 상기 용액을 감압하에 증발하였다. 생성된 조생물 물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다[용출물: 디클로로메탄중의 메탄올 농도구배 (0-20%)]. 최종적으로 적절한 분획을 모으고, Millex HV-4 (0.45 μm, Millipore)를 통해 여과하고, 감압하에 증발하여 목적하는 2'-데옥시-β-L-시티딘(β-L-dC)을 거품상으로 얻었고(0.6 g, 80%) 무수 EtOH에서 재결정하였다.

<236>

mp=198-199°C;  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.77 (d, 1H, H-6,  $J_{6-5} = 7.4$  Hz), 7.10 (br d, 2H, NH-2), 6.13 (t, 1H, H-1',  $J = 6.7$  Hz), 5.69 (d, 1H, H-5,  $J_{5-6} = 7.4$  Hz), 5.19 (d, 1H, OH-3',  $J_{\text{OH-3'}} = 4.1$  Hz), 4.96 (t, 1H, OH-5',  $J_{\text{OH-5'}} = J_{\text{OH-5''}} = 5.2$  Hz), 4.1 (m, 1H, H-3'), 3.75 (m, 1H, H-4'), 3.5 (m, 2H, H-5' 및 H-5''), 2.0 (m, 1H, H-2'), 1.9 (m, 1H, H-2''); MS: FAB>0 (메트릭스 GT)  $m/z$  228 (M+H) $^+$ , 112 (BH $_2$ ) $^+$ ; FAB<0 (메트릭스 GT)  $m/z$  226(M-H) $^-$ ;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -69$  (c 0.52, DMSO) [상업적으로 구입 가능한 D-에난티오머의 염산염에 대한  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +76$  (c 0.55, DMSO)]. 분석치  
C $_9$ H $_{13}$ N $_3$ O $_4$ : C, 47.57 ; H, 5.77 ; N, 18.49. 실측치: C, 47.35 ; H, 5.68 ; N, 18.29.

#### <238> 실시예 18 2-아미노-β-L-아라비노푸라노[1',2': 4,5]옥사졸린 (151)

L-아라비노즈(170 g, 1.13 mol; Fluka, > 99.5%, ref 10839), 시안아미드(100g, 2.38 mol; Fluka, > 98%, ref 28330), 메탄올(300 mL), 및 6M-NH $_4$ OH (50 mL)의 혼합물을 3일간 상온에서 교반하고, -10°C에서 밤새 두었다. 생성물을 석션으로 모으고, 메탄올 및 에테르로 계속하여 세척하고, 감압하에 건조하였다. 순수 화합물 151 을 130 g (66.0%) 얻었다.

m.p. 170-172°C;  $^1\text{H}$   
NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 6.35 (br s, 2H, NH $_2$ ), 5.15 (d, 1H, H-1,  $J = 5.6$  Hz), 5.45 (br s, 1H, OH-3), 4.70 (br s, 1H, OH-5), 4.55 (d, 1H, H-2,  $J = 5.6$  Hz), 4.00 (br s, 1H, H-3), 3.65 (m, 1H, H-4), 3.25 (m, 2H, H-5, H-5').

#### <241> 실시예 19 0 $^{2,2'}$ -안하이드로-β-L-우리딘 (152)

50% 무수 에탄올 (740 mL)중의 화합물 151 (98.8 g, 0.57 mol) 및 메틸 프로피올레이트(98 mL ; Fluka, > 97%, ref 81863) 용액의 혼합물을 5시간동안 환류하고, 냉각하고, 처음 부피의 절반이 되게 압력을 줄이면서 농축하였다. 아세톤(600 mL)에서 침전한 후, 생성물을 석션으로 수집하고, 에탄올 및 에테르로 세척하고, 건조하였다. 모액을 부분적으로 농축하고, 농축물을 아세톤(1000 mL)에서 침전하여, 고체를 석션으로 수집하고, 아세톤과 에테르로 세척하여 생성물의 다른 수확물을 얻었다. 총 수율은 80 g (62%)의 화합물 152 이다.

m.p. 236-240°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.87 (d, 1H, H-6,  $J = 7.4$  Hz), 6.35 (d, 1H, H-1',  $J = 5.7$  Hz), 5.95 (d, 1H, H-5,  $J = 7.4$  Hz), 5.90 (d, 1H, OH-3'), 5.20 (d, 1H, H-2',  $J = 5.7$  Hz), 5.00 (m, 1H, OH-3'), 4.44 (br s, 1H, H-3'), 4.05 (m, 1H, H-4'), 3.25 (m, 2H, H-5, H-5').

#### <244> 실시예 20 3',5'-디-0-벤조일-0 $^{2,2'}$ -안하이드로-β-L-우리딘 (153)

무수 피리딘(1200 mL) 중의 화합물 152 (71.1 g, 0.31 mol)의 용액에 벤조일 클로라이드(80.4 mL; Fluka, p. a., ref 12930)를 아르곤하에서 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 대기 습기를 배제하면서 5시간동안 상온에서 교반하고, 에탄올을 첨가하여 정지시켰다. 용매를 감압하에 증발하고, 생성 잔류물을 톨루엔과 무수 에탄올로 같이 증발하였다. 조생의 혼합물을 에탄올로 희석하고, 침전물을 석션으로 수집하고, 에탄올과 에테르로 계속하여 세척하고, 건조하였다. 수율: 129 g (95.8%)의 화합물 153.

m.p. 254 °C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.1-7.4 (m, 11H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ ,  $H-6$ ), 6.50 (d, 1H,  $H-1'$ ,  $J = 5.7$  Hz), 5.90 (d, 1H,  $H-5$ ,  $J = 7.5$  Hz), 5.80 (d, 1H,  $H-2'$ ,  $J = 5.8$  Hz), 5.70 (d, 1H,  $H-3'$ ) 4.90 (m, 1H,  $H-4'$ ), 4.35 (m, 2H,  $H-5$ ,  $H-5'$ ).

**실시예 21 3',5'-디-O-벤조일-2'-클로로-2'-데옥시- $\beta$ -L-우리딘 (154)**

디메틸포름아미드(460 mL)중의 화합물 **153** (60.3 g, 0.139 mol)의 용액에 3.2 N-HCl/DMF 용액(208 mL, 47.2 mL의 아세트 클로라이드 (Fluka, p. a., ref 00990)를 27.3 mL의 메탄올과 133.5 mL의 디메틸포름아미드의 용액에 0°C에서 첨가하여 즉석에서 제조)을 0°C에서 첨가하였다. 반응혼합물을 대기 습기를 배제하면서 1시간동안 100°C에서 교반하고, 냉각하고, 물(4000 mL)을 부었다. 화합물 **154**의 침전물을 석션으로 수집하고, 물로 세척하고, 에탄올로 재결정화하였다. 결정을 수집하고, 냉각된 에탄올 및 에테르로 세척하고, 압력을 감소하면서 건조하였다. 수율 : 60.6 g (92.6%)의 화합물 **154**.

m.p.

164-165°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.7 (br s, 1H, NH), 8.1-7.3 (m, 11H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ ,  $H-6$ ), 6.15 (d, 1H,  $H-1'$ ,  $J = 4.8$  Hz), 5.5 (m, 2H,  $H-5$ ,  $H-2'$ ), 4.65 (m, 4H,  $H-3'$ ,  $H-4'$ ,  $H-5'$ ,  $H-5''$ ).

**실시예 22 3',5'-디-O-벤조일-2'-데옥시- $\beta$ -L-우리딘(155)**

건조 톨루엔(720 mL)중의 화합물 **154** (60.28 g, 0.128 mol), 트리-n-부틸틴 하이드라이드(95 mL; Fluka, > 98%, ref 90915) 및 아자비스이소부티로니트릴 (0.568 g; Fluka, > 98%, ref 11630)의 혼합물을 5시간동안 교반하에 환류하였다. 고체를 석션으로 수집하고, 냉각된 톨루엔과 페트롤륨 에테르로 세척하였다. 침전물을 감압하에 농축하고, 페트롤륨 에테르로 희석하여 화합물 **155**의 추가적인 수확물을 얻었다. 수율 : 54.28 g (97.2%)의 화합물 **155**.

m.p. 220-

221°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.91 (br s, 1H, NH), 8.1-7.5 (m, 11H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$  및  $H-6$ ), 6.43 (q, 1H,  $H-1'$ ,  $J_{1',2'} = 5.7$  Hz 및  $J_{1',2''} = 8.3$  Hz), 5.7-5.6 (m, 2H,  $H-3'$  및  $H-5$ ), 4.8-4.6 (m, 3H,  $H-5'$ ,  $H-5''$  및  $H-4'$ ), 2.8-2.7 (m, 1H,  $H-2'$ ), 2.4-2.3 (m, 1H,  $H-2''$ ).

**실시예 23 3',5'-디-O-벤조일-2'-데옥시- $\beta$ -L-4-티오-우리딘 (156)**

무수 메틸렌 클로라이드(3900 mL)중의 화합물 **155** (69 g, 0.158 mol) 및 라베손 시약(74 g; Fluka, > 98%, ref 61750)의 용액을 아르곤하에서 밤새 환류하였다. 용매를 증발한 후, 조생의 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 [용출물 : 메틸렌 클로라이드중의 메탄올 농도구배 (0-2%)] 순수 화합물 **156** (73 g)을 정량적 수율로 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.5 (br s,

1H, NH), 8.1-7.4 (m, 10H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ ), 7.32 (d, 1H,  $H-6$ ,  $J = 7.7$  Hz), 6.30 (dd, 1H,  $H-1'$ ,  $J = 5.6$  Hz and  $J = 8.2$  Hz), 6.22 (d, 1H,  $H-5$ ,  $J = 7.7$  Hz), 5.6 (m, 1H,  $H-3'$ ), 4.7 (m, 2H,  $H-5'$ ,  $H-5''$ ), 4.5 (m, 1H,  $H-4'$ ), 2.8 (m, 1H,  $H-2'$ ), 2.3 (m, 1H,  $H-2''$ ).

**실시예 24 2'-데옥시- $\beta$ -L-사이토신**

<257> 암모니아(73 mL)로 포화시킨 메탄올중의 화합물 **156** (7.3 g, 0.016 mol)의 용액을 3시간동안 스테인레스 스틸 실린더에서 100℃에서 가열하였다. 조심스럽게 냉각한 후, 용액을 감압하에 증발하였다. 잔류물의 수성 용액을 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시까지 증발하였다. 이와같은 방법을 화합물 **156**의 9개의 다른 샘플(각각 7.3 g)에 수행하였다 (2'-데옥시-β-L-사이토신 수율 : 73 g). 10개의 잔류물을 합치고, 무수 에탄올로 희석하고, 냉각하여 2'-데옥시-β-L-사이토신을 결정으로 얻었다. 남아있는 벤즈아미드를 제거하여 결정형의 2'-데옥시-β-L-사이토신을 고상-액상 추출 방법에 의해 얻었다(에틸 아세테이트에서 1시간동안 환류). 수율 : 28.75 g (78.6%)의 화합물 2'-데옥시-β-L-사이토신.

m. p. 141-145°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO)

δ ppm 8.22 및 8.00 (2 br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.98 (d, 1H, H-6, J = 7.59 Hz), 6.12 (t, 1H, H-1', J = 6.5 Hz 및 J = 7.6 Hz), 5.89 (d, 1H, H-5, J = 7.59 Hz), 5.3 (br s, 1H, OH-3'), 5.1 (br s, 1H, OH-5'), 4.2 (m, 1H, H-3'), 3.80 (q, 1H, H-4', J = 3.6 Hz 및 J = 6.9 Hz), 3.6-3.5 (m, 2H, H-5', H-5''), 2.2-2.0 (m, 2H, H-2', H-2''); FAB<0, (GT) m/e 226 (M-H)<sup>+</sup>, 110 (B)<sup>+</sup>; FAB>0 (GT) 228 (M+H)<sup>+</sup>, 112 (B+2H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 56.48 (c = 1.08 in DMSO); UV (pH 7) λ<sub>max</sub> = 270 nm (ε = 10000).

<258>

<259> 실시예 25 3',5'-디-0-벤조일-2'-데옥시-5-요오도-β-L-우리딘 (157)

<260> 화합물 **155** (105.8 g, 0.242 mol), 요오드 (76.8 g; Fluka, 99.8%, ref 57650), CAN (66.4 g; cerium ammonium nitrate from Aldrich, > 98.5%, ref 21,547-3) 및 아세트니트릴 (2550 mL)의 혼합물을 3시간동안 80℃에서 교반하고, 생성 혼합물을 상온에서 냉각하여 화합물 **157** (86.6 g, 63.5%)의 결정을 얻었다.

m. p. 192-

194°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ ppm: 8.34 (s, 1H, NH), 8.2-7.2 (m, 11H, 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO, H-6), 6.31 (q, 1H, H-1', J = 5.5 Hz 및 J = 8.7 Hz), 5.5 (m, 1H, H-3'), 4.7 (m, 2H, H-5', H-5''), 4.5 (m, 1H, H-4'), 2.7 (m, 1H, H-2'), 2.3 (m, 1H, H-2''); FAB<0, (GT) m/e 561 (M-H)<sup>+</sup>, 237 (B)<sup>+</sup>; FAB>0 (GT) 563 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 39.05 (c = 1.05 in DMSO); UV (EtOH 95) ν<sub>max</sub> = 281 nm (ε = 9000), ν<sub>min</sub> = 254 nm (ε = 4000), ν<sub>max</sub> = 229 nm (ε = 31000); 분석치 C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: C, 49.13 H, 3.41 N, 4.98 I, 22.57. 실측치: C, 49.31 H, 3.53 N, 5.05 I, 22.36.

<261>

<262> 실시예 26 3',5'-디-0-벤조일-2'-데옥시-3-N-톨루오일-β-L-티미딘 (159)

<263> N-에틸디이소프로필아민(53.6 mL; Aldrich, > 99.5%, ref 38,764-9)을 포함하는 무수 피리딘(1530 mL)중의 화합물 **157** (86.6 g, 0.154 mol)의 용액에 p-톨루오일(toluoyl) 클로라이드(40.6 mL, Aldrich, 98%, ref 10,663-1)를 나누어 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 2시간동안 교반하고, 물을 첨가하여 반응을 종료하고, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기상을 물로 세척하고, 소듐 설페이트상에서 건조하고, 건조시까지 증발하여 조생의 3',5'-디-0-벤조일-2'-데옥시-3-N-톨루오일-5-요오도-β-L-우리딘 (**158**)을 얻었고, 이는 추가적 정제없이 다음 반응에 사용할 수 있었다.

<264>

트리에틸아민(4.3 mL)을 첨가한 N-메틸피롤리디논(1375 mL; Aldrich, > 99%, ref 44,377-8)중의 조생의 혼합물 **158**, 팔라듐 아세테이트 (3.44 g; Aldrich, > 99.98%, ref 37,987-5), 트리페닐포스핀 (8.0 g; Fluka, > 97%, ref 93092)의 용액을 45분동안 상온에서 교반하였다. 그후, 테트라메틸틴(42.4 mL; Aldrich, > 99%, ref 14,647-1)을 아르곤하에서 0℃에서 적가하였다. 100-110℃에서 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물에 물을 붓고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기 용액을 소듐 설페이트상에서 건조하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 [용출물: 톨루엔중의 에틸 아세테이트 농도구배(0-10%)] 화합물 **159**를 거품상으로 얻었다(42.3 g, 48.3% for the 2 steps).

<sup>1</sup>H

NMR (DMSO)  $\delta$  ppm .8.3-7.2 (m, 15H, 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO, 1 CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO, H-6), 6.29 (t, 1H, H-1', J = 7.0 Hz), 5.7 (m, 1H, H-3'), 4.7-4.5 (m, 3H, H-5', H-5'', H-4'), 2.7-2.6 (m, 2H, H-2', H-2''); FAB<0, (GT) m/e 567 (M-H)<sup>-</sup>, 449 (M-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO)<sup>-</sup>, 243 (B)<sup>-</sup>, 121 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO)<sup>-</sup>; FAB>0 (GT) 1137 (2M+H)<sup>+</sup>, 569 (M+H)<sup>+</sup>, 325 (M-B)<sup>-</sup>, 245 (B+2H)<sup>+</sup>, 119 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO)<sup>+</sup>.

#### 실시예 27 2'-데옥시-β-L-티미딘

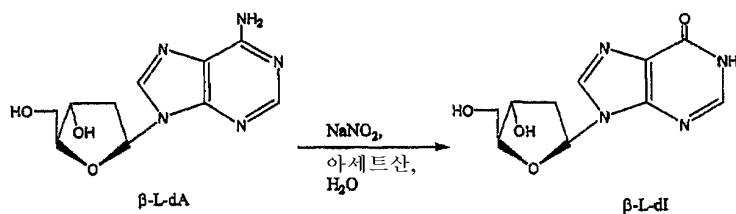
암모니아(1850 mL)로 포화시킨 메탄올 중의 화합물 159 (42.3 g, 0.074 mol)의 용액을 2일동안 상온에서 교반하였다. 용매를 증발한 후, 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 수회 세척하였다. 수성 층을 분리하고, 감압하여 증발하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 [용출물: 메틸렌 클로라이드중의 메탄올 농도구배 (0-10%)]로 정제하여 순수한 2'-데옥시-β-L-티미딘(11.62 g, 64.8%) 을 얻었고, 에탄올에서 결정화하였다.

m.p. 185-188°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  ppm 11.3 (s, 1H, NH), 7.70 (s, 1H, H-6), 6.2 (pt, 1H, H-1'), 5.24 (d, 1H, OH-3', J = 4.2 Hz), 5.08 (t, 1H, OH-5', J = 5.1 Hz), 4.2 (m, 1H, H-3'), 3.7 (m, 1H, H-4'), 3.5-3.6 (m, 2H, H-5', H-5''), 2.1-2.0 (m, 2H, H-2', H-2''); FAB<0, (GT) m/e 483 (2M-H)<sup>-</sup>, 349 (M+T-H)<sup>-</sup>, 241 (M-H)<sup>-</sup>, 125 (B)<sup>-</sup>; FAB>0 (GT) 243 (M+H)<sup>+</sup>, 127 (B+2H)<sup>+</sup>; )<sup>+</sup>;  $[\alpha]_D^{20}$  - 13.0 (c = 1.0 in DMSO); UV (pH 1)  $\nu_{max}$  = 267 nm ( $\epsilon$  = 9700),  $\nu_{min}$  = 234 nm ( $\epsilon$  = 2000).

#### 실시예 28 2'-데옥시-β-L-이노신 (β-L-dI)의 입체선택적 합성

상기한 9-D-글루코피라노실 계열에서 기술한 방법에 따라 (Ref I. Iwai, T. Nishimura and B. Shimizu "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry" W. W. Aorbach and R. S. Tipson, eds., John Wiley & Sons, Inc. New York, 1968, 1, 135-138) 2'-데옥시-β-L-아데노신 (β-L-dA)의 탈아민화에 의해 β-L-dI를 합성하였다.

식 6:



이와 같이, 아세트산(0.61 mL)과 물(19 mL)의 혼합물중의 β-L-dA (200 mg)의 용액을 소듐 니트라이트(495 mg)에서 가열하고, 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 용액을 압력을 감소하면서 건조시까지 증발하였다. 잔류물의 수성 용액을 IR-120 (H<sup>+</sup>) 이온교환 레진 컬럼에 적용하고, 컬럼을 물로 용출하였다. 적절한 분획을 수집하고, 건조시까지 증발하여 순수한 β-L-dI을 얻고, 메탄올에서 결정화하였다(106 mg, 53% yield not optimized).

m.p.=209°-211°C; UV (H<sub>2</sub>O),  $\lambda_{max}$ =247 nm; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)= 8.32 및 8.07 (2s, 1H 각각, H-2 및 H-8), 6.32 (pt, 1H, H-1; J=6.7 Hz), 4.4 (m, 1H, H-3'), 3.9 (m, 1H, H-4'), 3.7-3.4 (m, 2H 부분적으로 HOD에 의해 차폐됨, H-5', 5''), 2.6 and 2.3 (2m, 1H 각각, H-2' 및 H-2''); 매스 스펙트럼 (머치, 글리세롤-티오글리세롤, 1:1,  $\nu/\nu$ ), FAB>0: 253 (M+H)<sup>+</sup>, 137 (염기 + 2H)<sup>+</sup>; FAB<0: 251 (m-H)<sup>-</sup>, 135 (염기)<sup>-</sup>;  $[\alpha]_D^{20}$  = +19.3 (-c 0.88, H<sub>2</sub>O).



**실시예 29 화합물들의 독성**

어떠한 관찰된 항바이러스 효과가 세포 생존성에 일반적인 효과를 주는지 여부를 평가하기 위해 독성 분석을 행하였다. 사용된 방법은 라무비딘(Lamuvudine)에 비하여 인간 골수 클로로젠성(clorogenic) 분석에서 세포 성장에 대한  $\beta$ -L-dA,  $\beta$ -L-dC 및  $\beta$ -L-dT의 영향을 측정하였다. 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

화합물	CFU-GM ( $\mu$ M )	BFU-E ( $\mu$ M )
$\beta$ -L-dA	> 10	> 10
$\beta$ -L-dC	> 10	> 10
$\beta$ -L-dT	> 10	> 10
$\beta$ -L-dU	> 10	> 10
라무비딘	> 10	> 10

**실시예 30 포스포릴화 화합물의 생물학적 활성**

$\beta$ -L-dA,  $\beta$ -L-dC,  $\beta$ -L-dU,  $\beta$ -L-2'-dG,  $\beta$ -L-dI, 및  $\beta$ -L-dT의 트리포스페이트 유도체의 B형 간염을 저해하는 효과는 측정하였다. 표 2는  $\beta$ -L-dT ( $\beta$ -L-dT-TP),  $\beta$ -L-dC ( $\beta$ -L-dC-TP),  $\beta$ -L-dU ( $\beta$ -L-dU-TP) 및  $\beta$ -L-dA ( $\beta$ -L-dA-TP)의 트리포스페이트의 우드척 간염 바이러스(WHV) DNA 중합효소, 인간 DNA 중합효소  $\alpha$ ,  $\beta$ , 및  $\gamma$ 에 대한 상대적 저해 활성을 나타낸다.

표 2

저해제	WHV DNA pol IC <sub>50</sub>	DNA pol $\alpha$ K <sub>i</sub> <sup>b</sup> ( $\mu$ M )	DNA pol $\beta$ K <sub>i</sub> <sup>b</sup> ( $\mu$ M )	DNA pol $\gamma$ K <sub>i</sub> <sup>b</sup> ( $\mu$ M )
$\beta$ -L-dT-TP	0.34	> 100	> 100	> 100
$\beta$ -L-dA-TP	2.3	> 100	> 100	> 100
$\beta$ -L-dC-TP	2.0	> 100	> 100	> 100
$\beta$ -L-dU-TP	8	> 100	> 100	> 100

(주) <sup>a</sup>IC<sub>50</sub> : 50% 저해 농도

<sup>b</sup>K<sub>i</sub> 값은 템플레이트-프라이머로서 송아지 흉선의 활성화 DNA를, 기질로서 dATP를 사용하여 측정하였다. 저해제는 Dixon plot 분석법으로 분석하였다. 상기 조건들에서 dATP에 대한 인간 DNA 중합효소  $\alpha$ 의 평균 K<sub>m</sub>은 약 2.6  $\mu$ M로 측정되었다. 인간 DNA 중합효소  $\beta$ 는 dATP에 대한 3.33  $\mu$ M의 steady state K<sub>m</sub>을 나타내었다. 인간 DNA 중합효소  $\gamma$ 는 5.2  $\mu$ M의 steady K<sub>m</sub>을 나타내었다.

**실시예 31 화합물들의 항바이러스 활성**

$\beta$ -L-dA,  $\beta$ -L-dC,  $\beta$ -L-dU,  $\beta$ -L-2'-dG 및  $\beta$ -L-dT의 항-B형 간염 바이러스 활성을 트랜스펙션된(transfected) Hep G-2 (2.2.15) 세포에서 실험하였다. 표 3에  $\beta$ -L-dA,  $\beta$ -L-dC,  $\beta$ -L-dU, 및  $\beta$ -L-dT의 트랜스펙션된(transfected) Hep G-2 (2.2.15) 세포에서 B형 간염 바이러스 복제에 대한 영향을 나타내었다.

표 3

화합물	HBV 비리온 <sup>a</sup> EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M )	HBV Ri <sup>b</sup> EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M )	세포독성 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M )	선택성 지수 IC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub>
$\beta$ -L-dT	0.05	0.05	> 200	> 4000
$\beta$ -L-dC	0.05	0.05	> 200	> 4000

$\beta$ -L-dA	0.10	0.10	> 200	> 2000
$\beta$ -L-dI	1.0	1.0	> 200	> 200
$\beta$ -L-dU	5.0	5.0	> 200	> 40

(주) <sup>a</sup>세포외 DNA

<sup>b</sup>복제성 중간체(Replicative intermediates) (세포내 DNA)

### 실시예 32 화합물들의 병용 치료

$\beta$ -L-dA,  $\beta$ -L-dC 및  $\beta$ -L-dT의 B형 간염 의 성장에 대한 병용 효과를 2.2.15 세포에서 측정하였다. 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

표 4

병용	비	EC <sub>50</sub>
L-dC + L-dT	1:3	.023
L-dC + L-dT	1:1	.053
L-dC + L-dT	3:1	.039
L-dC + L-dA	1:30	.022
L-dC + L-dA	1:10	.041
L-dC + L-dA	1:3	.075
L-dT + L-dA	1:30	.054
L-dT + L-dA	1:10	.077
L-dT + L-dA	1:3	.035

항-HBV 활성을 생산하는 각각의 조합은 상승효과를 나타내었다. 추가로, L-dA + L-dC + L-dT의 병용은 상기 모델에서 상승효과를 또한 나타내었다.

### 실시예 33

2.2.15 세포에서  $\beta$ -L-dA 및  $\beta$ -L-dC의 단독 및 병용에 대한 B형 간염 복제의 저해를 측정하였다. 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

표 5

<sup>a</sup> $\beta$ -L-2'-데옥시-아데노신 ( $\mu$ M)	<sup>b</sup> $\beta$ -L-2'-데옥시-시티딘 ( $\mu$ M)	% 저해	°C.I.
0.5		90	
0.05		24	
0.005		1	
	0.5	95	
	0.05	40	
	0.005	10	
0.05	0.05	80	0.34
0.05	0.005	56	0.20
0.05	0.0005	50	0.56

<sup>a</sup> $\beta$ -L-2'-데옥시-아데노신 ( $\mu$ M)	<sup>b</sup> $\beta$ -L-2'-데옥시-시티딘 ( $\mu$ M)	% 저해	°C.I.
0.005	0.05	72	0.35
0.005	0.005	54	0.35
0.005	0.0005	30	0.16
0.0005	0.05	50	0.83
0.0005	0.005	15	0.28
0.0005	0.0005	0	N.A.

(주) <sup>a</sup>  $\beta$ -L-2'-데옥시-아데노신 : IC<sub>50</sub> = 0.09  $\mu$ M



<302> <sup>b</sup> β-L-2'-데옥시-시티딘 : IC<sub>50</sub> = 0.06 μM

<303> <sup>c</sup>병용 지수(Combination indices) 값은 상승적 효과( < 1), 상가적 효과(=1), 및 길항적 효과( > 1)를 나타낸다.

<304> **실시예 35 화합물들의 효능**

<305> L-dA, L-dT 및 L-dC의 우드척 간염 바이러스(WHV)로 만성적으로 감염된 우드척(*Marmota monax*)에서의 헵파드나 바이러스(hepadnavirus) 감염에 대한 효능을 측정하였다. 상기 HBV 감염의 동물 모델은 HBV에 직접적인 항바이러스제의 평가를 위해 널리 적용되고, 유용함이 입증되었다.

<306> 약물 군마다 3마리의 동물로 하고, 콘트롤은 4마리로 하였다. 그룹 1에서, 동물은 비히클 콘트롤을 주었다; 그룹 2는 라미부딘(3TC) (10 mg/kg/day)를 주었다; 그룹 3-6은 L-dA (0.01, 0.1, 1.0, 10 mg/kg/day, 각각)을 주었다; 그룹 7-10은 L-dT (0.01, 0.1, 1.0, 10 mg/kg/day, 각각)을 주었다; 그룹 11-14는 L-dC (0.01, 0.1, 1.0, 10 mg/kg/day)을 주었다.

<307> 약물은 구강 개비지에 의해 하루 한번 투여되고, 혈액 샘플은 0, 1, 3, 7, 14, 21, 28일 및 후처리 일 +1, +3, +7, +14, +28 및 +56일에 채취하였다. 활성 및 독성의 평가는 혈청내의 WHV DNA의 감소에 기초하였다: dot-blot, 정량적 PCR.

<308> 결과는 도 5 및 표 6에 나타내었다.

<309> 표 6

우드척 모델에서 LdA, LdT, LdC의 항바이러스 활성

일	콘트롤	LdA	LdT	LdC
	혈청 ml 당	ng WHV-DNA <sup>1,2</sup>		
0	381	436	423	426
1	398	369	45	123
3	412	140	14	62
7	446	102	6	46
14	392	74	1	20

<310>

<311> (주) <sup>1</sup> LdA, LdT, LdC은 경구로 하루 한번 10mg/kg 투여

<312> <sup>2</sup> 검출 한계는 혈청당 1 ng/ml WHV-DNA 임

<313> 상기 데이터는 L-dA, L-dT 및 L-dC가 생체 모델에서 매우 활성이 있음을 나타낸다. 첫째, 바이러스 로드(load)가 발견되지 않는 (L-dT) 또는 거의 발견되지 않는(L-dA, L-dC) 수준까지 감소하였다. 둘째, L-dA, L-dT 및 L-dC는 상기 모델에서 3TC (라미부딘) 보다 더 활성을 나타내었다. 셋째, 바이러스 리바운드(rebound)는 L-dT를 회수한 후 적어도 2주간은 감지되지 않았다. 넷째, 용량 의존 커브는 L-dA 및 L-dC의 용량의 증가 모드가 L-dT와 유사한 항바이러스 활성을 나타냄을 제안한다. 다섯째, 약물을 받은 모든 동물이 체중이 불었고, 약물과 관련된 독성을 발견되지 않았다.

<314> **실시예 34 약제학적 조성물의 제조**

<315> 델타형 간염에 감염된 인간 또는 다른 숙주는 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제의 존재하에 β-2'-데옥시-β-L-에리트르-펜토폰라노뉴클레오사이드, 예컨대, β-L-2'-데옥시아데노신, β-L-2'-데옥시시티딘, β-L-2'-데옥시우리딘, β-L-2'-데옥시구아노신 또는 β-L-2'-데옥시티미딘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염의 유효량을 투여함에 의해 치료될 수 있다.

<316> 활성 화합물은 치료되는 환자에 심각한 독성 효과를 일으키지 않고, 생체에서 바이러스 복제를 억제하기 위한 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 운반하기에 충분한 양의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제에 포함될 수 있다. "억제 량"은 예컨대 본 명세서에 기술된 방법과 같은 어세이에 의해 측정되는 저해 효과를 나타내기에

충분한 활성 성분의 양을 의미한다.

- <317> 상기 언급된 모든 질병에 대한 상기 화합물의 바람직한 용량은 1일당 체중의 1 내지 50mg/kg, 바람직하게는 1 내지 20 mg/kg, 보다 일반적으로 1일당 수혜자의 킬로그램 체중당 0.1 내지 약 100 mg이다. 약제학적으로 허용되는 프로드럭의 유효 용량 범위는 운반되는 모 뉴클레오사이드의 중량에 기초하여 계산된다. 만일 프로드럭 그 자체가 활성을 나타내면, 유효량은 상기와 같이 프로드럭의 무게를 사용하거나 공지의 방법을 사용하여 측정할 수 있다.
- <318> 화합물은 모든 적절한 제형으로 편리하게 투여되며, 제한되지는 않지만, 제형당 7 내지 3000 mg, 바람직하게는 70 내지 1400 mg의 활성 성분을 포함한다. 50-1000 mg의 경구 제형이 일반적으로 편리하다.
- <319> 이상적으로는 활성 성분은 약 0.2 내지 70  $\mu$ M, 바람직하게는 약 1.0 내지 10  $\mu$ M의 활성성분의 혈장 농도 피크를 달성하기 위해 투여되어야 한다. 이것은 예컨대, 임의로 식염수 내의, 활성 성분의 0.1 내지 5% 용액의 정맥 주사 또는 활성 성분의 볼로스(bolus)로서의 투여에 의해 달성될 수 있다.
- <320> 약물 조성물내의 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수도, 비활성화, 및 방출 속도 및 본 분야의 기술자에게 공지된 다른 요소에 따라 결정될 것이다. 또한 투여량 값은 완화시키는 증상의 경증도에 따라 달라질 수 있다는 것에 주의하여야 한다. 추가로 특정 대상자에 대하여 조성물을 투여하거나 조성물 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단 및 각자의 필요에 따라 특정 투여 요법을 시간에 따라 조절하여야 하고, 본 명세서에 설명된 농도 범위는 단지 예시적인 것이며 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하고자 하는 것이 아님을 이해하여야 한다. 활성 성분은 한꺼번에 투여될 수 있거나 수개의 소량의 투여량으로 분할되어 다른 시간 간격으로 투여될 수 있다.
- <321> 활성 화합물의 바람직한 투여 방식은 경구 투여이다. 경구용 조성물은 통상적으로 불활성 희석제 또는 식용가능한 담체를 포함할 것이다. 젤라틴 캡슐내로 봉입되거나 정제로 압축될 수 있다. 치료를 위한 경구 투여 목적을 위해 활성 화합물을 부형제와 함께 혼합할 수 있고, 정제, 트로키(troch), 또는 캡슐제 형태로 사용할 수 있다. 약제학적으로 적절한 결합제, 및/또는 어췌번트 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다.
- <322> 정제, 환제, 캡슐제, 트로키 등은 하기 성분중 어느 하나, 또는 유사한 성질의 화합물; 결합제, 예로서, 마이크로크리스탈린 셀룰로오스, 트래거컨스고무 또는 젤라틴; 부형제, 예로서 전분 또는 락토오스, 붕해제, 예로서 알긴산, 프리모겔(Primogel), 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예로서 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테스(Sterotes); 활택제, 예로서 콜로이드성 실리콘 디옥사이드; 감미제, 예로서 수크로오스 또는 사카린; 또는 향미제, 예로서 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지 향미제를 포함할 수 있다. 단위 제형이 캡슐제인 경우, 상기 형태의 물질외에도 지방성 오일과 같은 액상 담체를 포함할 수 있다. 또한, 단위 제형은 단위 제형의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 다른 물질, 예를 들면 당의(coating of sugar), 셀락 또는 다른 장용제를 포함할 수 있다.
- <323> 화합물은 엘릭시르, 현탁제, 시럽제, 와퍼, 주입검 등의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽제는 활성 성분외에 감미제로서 수크로오스 및 임의의 방부제, 염료 및 착색제 및 향미제를 포함할 수 있다.
- <324> 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 유도체 또는 염은 또한 원하는 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 물질, 또는 항생제, 항진균제, 소염제, 프로테아제 저해제 또는 다른 뉴클레오시드 또는 비뉴클레오시드 항바이러스제와 같이 원하는 작용을 보충하는 물질과 혼합할 수 있다. 비경구, 진피내, 피하, 또는 국소 투여용 액제 또는 현탁액제는 하기 성분을 포함할 수 있다: 물과 같은 주사용 멸균 희석제, 식염수, 비휘발성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항생제, 예로서 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예로서 아스코르브산 또는 소듐 바이설파이트; 킬레이트제, 예로서 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충액, 예로서 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 긴장성(tonicity) 조절을 위한 제제, 예로서 염화나트륨 또는 텍스트로스를 포함할 수 있다. 비경구용 제제는 앰플, 처리가능한 주사기 또는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 다중 투여 바이알내로 봉입될 수 있다.
- <325> 정맥내 투여하는 경우, 바람직한 담체는 생리학적인 식염수 또는 인산 완충처리된 식염수(PBS)이다.
- <326> 바람직한 일면으로 활성 화합물은, 임플란트 및 마이크로캡슐화된 투여 시스템을 포함하는 조절형 방출 제제와 같이 신체로부터 화합물이 신속하게 제거되는 것을 방지하는 담체와 함께 제조된다. 생분해성, 생체적합성 폴리머, 예를 들면, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산을 사용할 수 있다. 상기 제제를 제조하는 방법은 본 분야의 기술자에게 명백할 것이다. 또한 물질은 Alza Corporation으로부터 상업적으로 구입할 수 있다.

<327> 리포솜 현탁제(바이러스 항원에 대한 모노클로날 항체로 감염된 세포에 표적되는 리포솜 포함) 또한 약제학적으로 허용가능한 담체로서 바람직하다. 본 분야의 기술자에게 공지된 방법, 예를 들면, 미국 특허 제 4,522,811 호(본 내용은 본 명세서에서 참고문헌으로 인용된다)에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들면 리포솜 제제는 적절한 지질(들)(예로서 스테아로일 포스파티딜 에탄올아민, 스테아로일 포스파티딜 콜린, 아르카카도일 포스파티딜 콜린, 및 콜레스테롤)을 무기 용매에 용해시킨 후 상기 무기 용매를 증발시키고 용기의 표면에 박층의 건조된 지질을 남겨둡으로써 제조할 수 있다. 활성 화합물 또는 그의 모노포스페이트, 디포스페이트, 및/또는 트리포스페이트 유도체의 수용액을 용기에 넣는다. 이후 용기를 손으로 휘저어 지질 물질을 용기 측면으로부터 떼어내고 지질 응집물을 분산시켜 리포솜 현탁액을 형성한다.

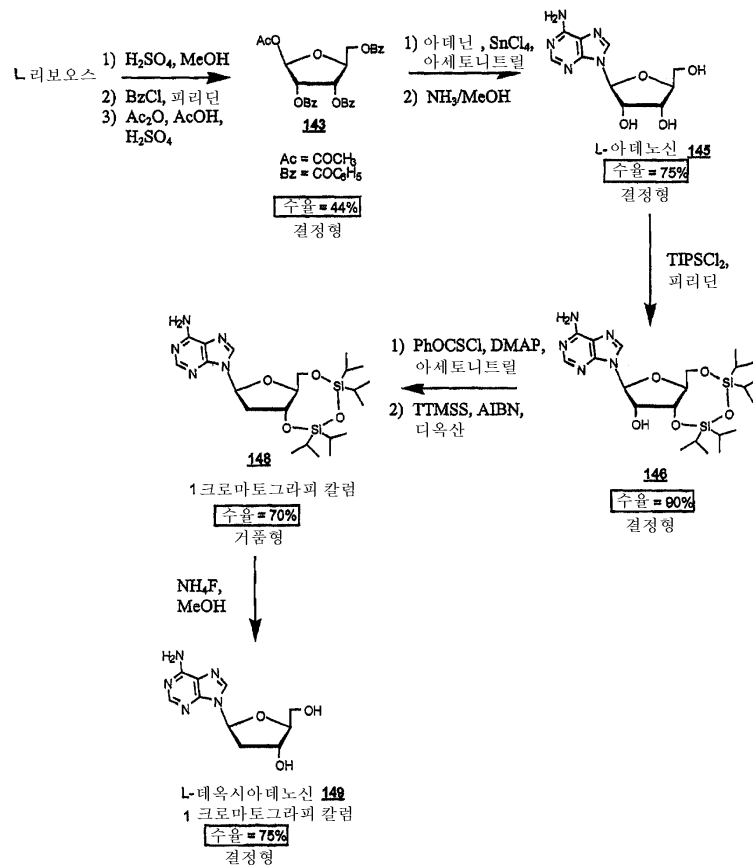
<328> 본 발명은 그의 바람직한 일면을 참고로 하여 기술되었다. 본 발명에 대한 상기의 상세한 설명으로부터 본 분야의 기술자는 본 발명의 변형 및 수정을 명백히 이해할 것이다. 첨부된 청구범위의 범위내에 모든 변형 및 수정을 포함시키고자 한다.

### 도면의 간단한 설명

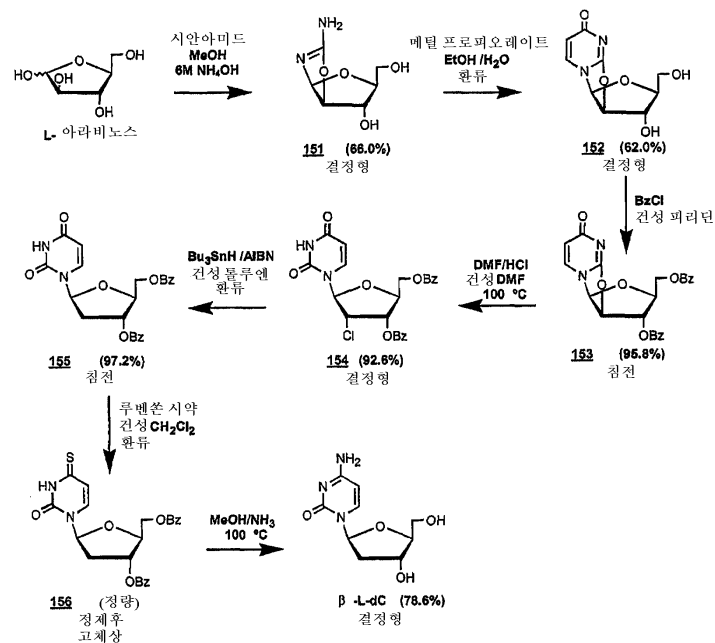
- <71> 도 1은 출발물질로서 L-리보오스 또는 L-자일로스를 사용하여  $\beta$ -L-에리트르-펜타푸라노뉴클레오사이드( $\beta$ -L-dN)을 얻는 일반적인 방법을 나타낸다.
- <72> 도 2는 출발물질로서 L-리보오스를 사용하여 L-데옥시아데노신을 합성하는 비제한적인 예를 나타낸다.
- <73> 도 3은 출발물질로서 L-아라비노우즈를 사용하여  $\beta$ -L-dC (3a) 및  $\beta$ -L-dT (3b)를 합성하는 비제한적인 예를 나타낸다.
- <74> 도 4는 축적 및 소실의 관점에서 인간 HepG2 세포에서 L-dA, L-dC 및 L-dT의 대사를 나타낸 그래프이다. 상기 세포는 10  $\mu$ M의 화합물에서 인큐베이션하였다.
- <75> 도 5는 우드척 만성 간염 모델에서  $\beta$ -L-dA,  $\beta$ -L-dT 및  $\beta$ -L-dC의 항바이러스 효과를 나타낸 그래프이다.



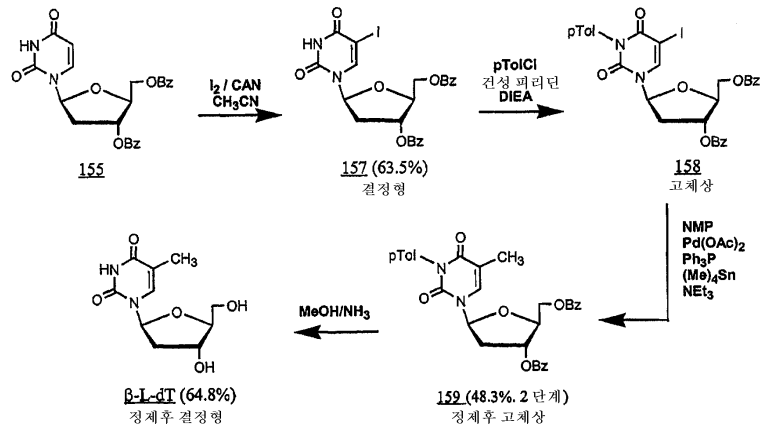
도면2



도면3a

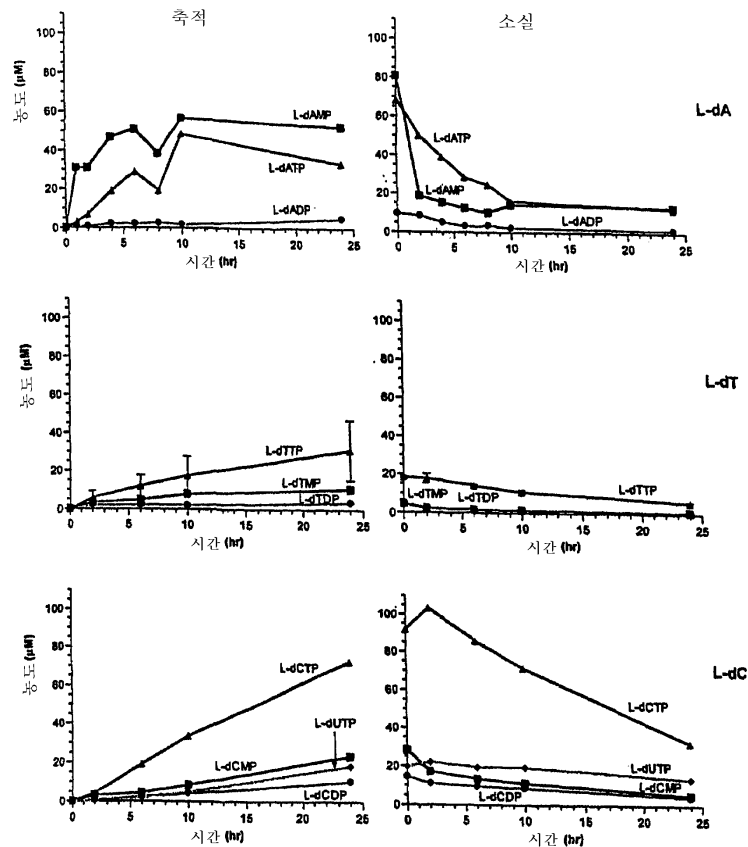


도면3b



도면4

HepG2 세포에서 L-dA, L-dT, 및 L-dC의 축적 및 소실



도면5

우드척 만성 간염 모델에서  $\beta$ L-dA,  $\beta$ L-dT  
및  $\beta$ L-dC의 항바이러스 효과

(약물투여군당 n=3, 위약군당 n=4, 용량은 1일 한번 10mg/kg)

