



등록특허 10-2735678



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월27일
(11) 등록번호 10-2735678
(24) 등록일자 2024년11월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7068 (2006.01) *A61K 31/7072*
(2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
C07H 19/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/7068 (2013.01)
A61K 31/7072 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7011082
- (22) 출원일자(국제) 2018년09월21일
심사청구일자 2021년09월15일
- (85) 번역문제출일자 2020년04월16일
- (65) 공개번호 10-2020-0056420
- (43) 공개일자 2020년05월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/052239
- (87) 국제공개번호 WO 2019/060740
국제공개일자 2019년03월28일

(30) 우선권주장
62/561,237 2017년09월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020160040141 A*

KR1020140108290 A*

KR1020150100806 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

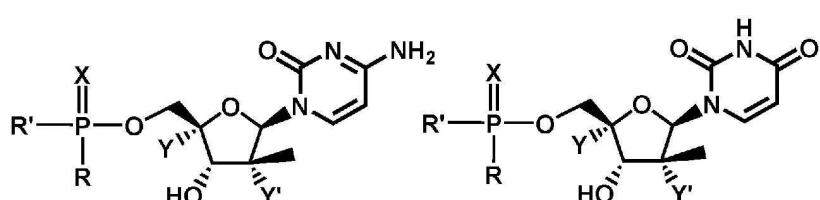
전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 조원담

(54) 발명의 명칭 HCV RNA 복제의 억제제로서 4'-플루오로-2'-메틸 치환된 뉴클레오시드 유도체

(57) 요 약

변수들이 본원에 기술된 바와 같은 하기 화학식 I의 시티딘 뉴클레오시드 유사체는 변수들이 본원에 기술된 바와 같은 하기 화학식 II의 우리딘 뉴클레오시드 유사체와 함께 HCV 중합효소 억제에 상승적인 효과를 제공한다.



I

II

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 31/14 (2018.01)

C07H 19/10 (2013.01)

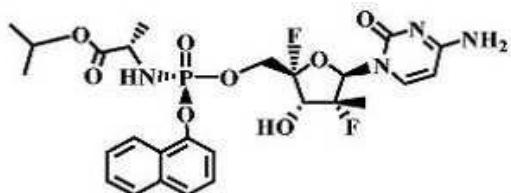
A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

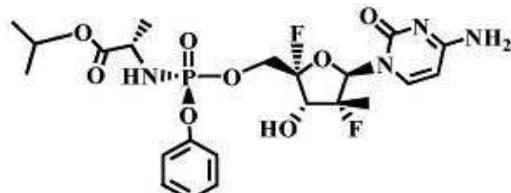
청구범위

청구항 1

하기 화학식을 갖는 제1의 화합물:



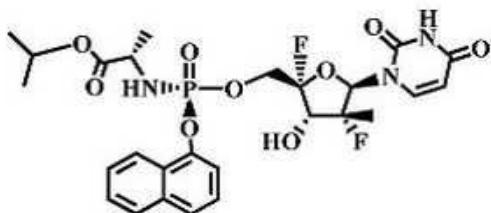
(I-1), 또는



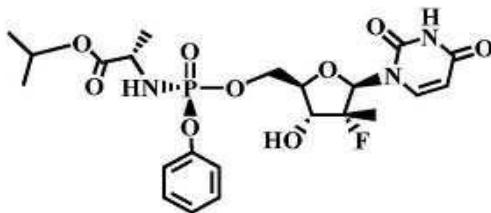
(I-3), 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 포함하는 HCV 치

료용 약학적 조성물로서,

상기 제1의 화합물은 하기 화학식을 갖는 제2의 화합물:



(II-1), 또는



(II-3), 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용되

는, 약학적 조성물.

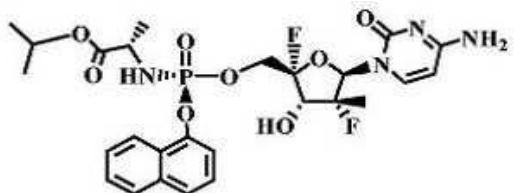
청구항 2

제1항에 있어서,

제1의 화합물 및 제2의 화합물은 치료를 필요로 하는 환자에게 순차적으로 또는 동시에 투여하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 3

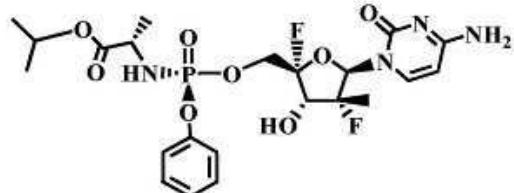
제1항 또는 제2항에 있어서, 제1의 화합물이 다음과 같은 약학적 조성물:



(I-1).

청구항 4

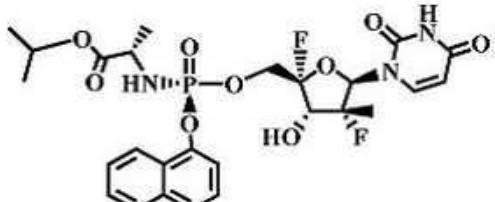
제1항 또는 제2항에 있어서, 제1의 화합물이 다음과 같은 약학적 조성물:



(I-3).

청구항 5

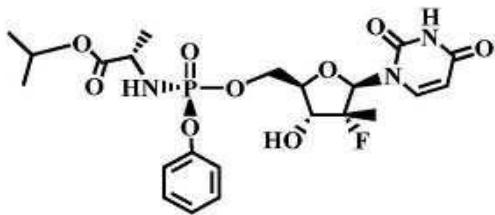
제1항 또는 제2항에 있어서, 제2의 화합물이 다음과 같은 약학적 조성물:



(II-1).

청구항 6

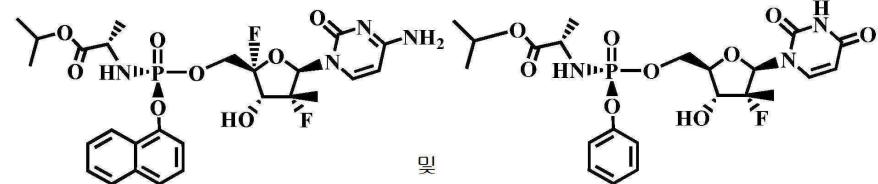
제1항 또는 제2항에 있어서, 제2의 화합물이 다음과 같은 약학적 조성물:



(II-3).

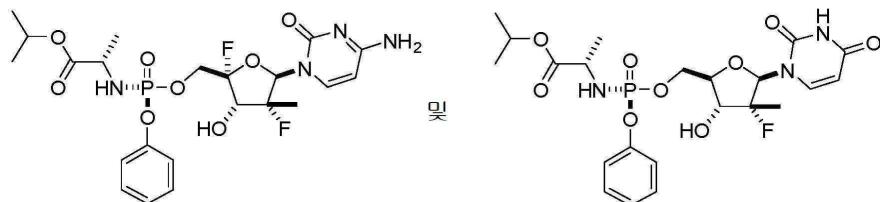
청구항 7

제1항에 있어서, 제1의 화합물 및 제2의 화합물이 각각 다음과 같은 약학적 조성물:



청구항 8

제1항에 있어서, 제1의 화합물 및 제2의 화합물이 각각 다음과 같은 약학적 조성물:



청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

발명의 설명

기술 분야

관련 출원에 대한 교차 참조

본 출원은 2017년 9월 21일자로 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/561,237호에 대한 35 U.S.C § 119(e)에 따른 우선권의 이익을 주장하며, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

발명의 분야

본 발명은 HCV 레플리콘 RNA 복제의 억제제로서 뉴클레오시드 유도체의 조합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 서브게놈 C형 간염 바이러스(HCV) RNA 복제의 억제제로서 시티딘 및 우리딘 피리미딘 뉴클레오시드 유도체의 조합물의 용도 및 이러한 화합물을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 특히, 화학식 I의 시티딘 뉴클레오시드 유사체는 화학식 II의 우리딘 뉴클레오시드 유사체와 함께 HCV 중합효소의 억제에 상승적인 효과를 생성한다.

배경 기술

발명의 배경

C형 간염 바이러스는 전 세계적으로 만성 간 질환의 주요 원인이다. HCV에 감염된 환자는 간경화 및 이후의 간 세포 암종에 걸릴 위험이 있으므로 HCV는 간 이식의 주요 징후이다. 2개의 승인된 요법만이 현재 HCV 감염의 치료를 위해 이용 가능하다(R. G. Gish, Sem. Liver. Dis., 1999, 19, 35). 이들은 인터페론-α 단일요법, 및 보다 최근에는 뉴클레오시드 유사체, 리바비린(비라졸(Virazole))과 인터페론-α의 조합 요법이다.

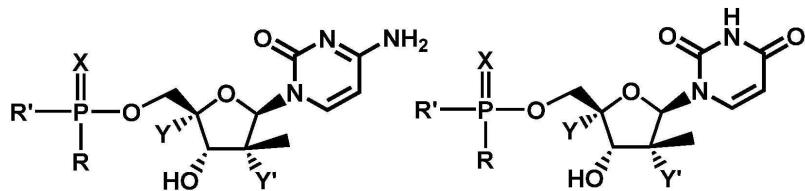
바이러스 감염의 치료를 위해 승인된 많은 약물은 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드 유사체이며, 이들 뉴클레오시드 유사체 약물의 대부분은 바이러스 중합효소의 억제를 통해, 상응하는 트리포스페이트로의 전환 후 바이러스 복제를 억제하다. 트리포스페이트로의 이러한 전환은 일반적으로 세포 키나제에 의해 매개되므로, HCV 복제의 억제제로서 뉴클레오시드의 직접 평가는 단지 세포-기반 검정을 사용하여 편리하게 수행된다. HCV의 경우 진정한 세포-기반 바이러스 복제 검정 또는 동물 감염 모델의 이용 가능성이 부족하다.

C형 간염 바이러스는 플라비비리대(Flaviridae) 과에 속한다. 이것은 RNA 바이러스이며, RNA 게놈은 처리 후 자손 RNA의 합성을 보장하는데 필요한 복제 기계를 생성하는 큰 다기능단백질을 인코딩한다. HCV RNA 게놈에 의해 인코딩되는 대부분의 비구조적 단백질은 RNA 복제에 관여하는 것으로 여겨진다. Lohmann 등[V. Lohmann et al., Science, 1999, 285, 110-113]은 서브게놈 HCV RNA 분자가 도입되어 고 효율로 복제되는 것으로 나타난 인간 간암(Huh7) 세포주의 작제를 기술하였다. 이들 세포주에서 RNA 복제의 메커니즘은 감염된 간세포에서 전장 HCV RNA 게놈의 복제와 동일한 것으로 여겨진다. 이들 세포주의 분리에 사용된 서브게놈 HCV cDNA 클론은 HCV 복제의 뉴클레오시드 유사체 억제제를 확인하기 위한 세포-기반 검정의 개발을 위한 기초를 형성하였다.

발명의 내용

발명의 개요

제1 양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 및 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염(또는 본원에 개시된 이의 임의의 구체예)의 조합물을 HCV의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함에 의해 HCV를 치료하는 방법이 제공된다:



I

II

[0011]

상기 식에서:

[0013] 각각의 R은 독립적으로 $O-R^1$ 또는 $NHC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$ 이고;[0014] 각각의 R' 는 독립적으로 $O-R^1$ 또는 $NHC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$ 이고;[0015] 각각의 R^1 은 독립적으로 하나 이상의 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 저급 할로알킬, 또는 시아노로 치환되거나 비치환된 페닐 또는 나프틸이고;[0016] 각각의 R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이고;[0017] 각각의 R^3 은 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 사이클로알킬, 페닐 또는 페닐 저급 알킬이고;

[0018] 각각의 X는 독립적으로 O 또는 S이고;

[0019] 각각의 Y는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0020] 각각의 Y' 는 독립적으로 F 또는 OH이다.

[0021] 제2 양태에서, 하기로부터 선택되는 화학식 I의 화합물이 제공된다:

[0022] 이소프로필 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0023] 이소프로필 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0024] 이소프로필 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0025] 사이클로헥실 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0026] 웬탄-3-일 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0027] 디이소프로필 (((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0028] 디사이클로헥실 (((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0029] ((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 디페닐 포스페이트;

[0030] 디이소프로필 (((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0031] 사이클로헥실 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;

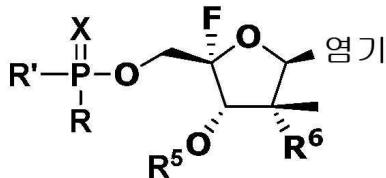
- [0032] 디사이클로헥실 (((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트;
- [0033] 펜탄-3-일 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;
- [0034] ((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 디페닐 포스페이트;
- [0035] 이소프로필 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;
- [0036] 이소프로필 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트;
- [0037] 이소프로필 ((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;
- [0038] 이소프로필 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트;
- [0039] 이소프로필 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트;
- [0040] 이소프로필 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;
- [0041] 사이클로헥실 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;
- [0042] 펜탄-3-일 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;
- [0043] 디이소프로필 (((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트;
- [0044] 디사이클로헥실 (((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트;
- [0045] ((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 디페닐 포스페이트;
- [0046] 디이소프로필 (((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트;
- [0047] 사이클로헥실 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;
- [0048] 디사이클로헥실 (((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트;
- [0049] 펜탄-3-일 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;
- [0050] ((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 디페닐 포스페이트;
- [0051] 이소프로필 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;
- [0052] 이소프로필 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트; 및

[0053] 이소프로필 ((R)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트; 및

[0054] 이의 S_p 및 R_p 에피머의 혼합물; 또는

[0055] 상기 화합물 각각의 약학적으로 허용되는 염.

[0056] 제3 양태에서, 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염으로 제공되는 화합물이 또한 제공된다:



III

[0057]

[0058] 상기 식에서:

[0059] R은 $O-R^1$ 또는 NHR^1 이거나;

[0060] R 및 R^5 는 함께 결합을 형성하고;

[0061] R' 는 $N(R^4)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$ 또는 $-OR^3$ 이고;

[0062] R^1 은 H, 저급 할로알킬, 또는 아릴이고, 여기서 아릴은 하나 이상의 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알카닐, 저급 알콕시, 할로, 저급 할로알킬, $-N(R^{1a})_2$, 아실아미노, $-SO_2N(R^{1a})_2$, $-COR^{1b}$, $-SO_2(R^{1c})$, $-NHSO_2(R^{1c})$, 니트로 또는 시아노로 치환되거나 비치환된 페닐 또는 나프틸이고;

[0063] 각각의 R^{1a} 는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이고;

[0064] 각각의 R^{1b} 는 독립적으로 $-OR^{1a}$ 또는 $-N(R^{1a})_2$ 이고;

[0065] 각각의 R^{1c} 는 저급 알킬이고;

[0066] R^1 은 $-C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$ 이고;

[0067] 각각의 R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 H, 저급 알킬, $-(CH_2)_nN(R^{1a})_2$, 저급 하이드록시알킬, $-CH_2SH$, $-(CH_2)S(O)_pMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1H-인돌-3-일)메틸, (1H-인돌-4-일)메틸, $-(CH_2)_mC(=O)R^{1b}$, 아릴 및 아릴 저급 알킬이거나(여기서 아릴은 하나 이상의 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 니트로 또는 시아노로 치환되거나 비치환될 수 있다);

[0068] R^{2a} 는 H이고 R^{2b} 및 R^4 는 함께 $(CH_2)_n$ 을 형성하고;

[0069] 각각의 R^3 은 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 페닐 또는 페닐 저급 알킬이고;

[0070] 각각의 R^4 는 H, 저급 알킬이거나, R^{2b} 및 R^4 는 함께 $(CH_2)_3$ 을 형성하고;

[0071] R^5 는 H, $C(=O)R^{1c}$, $C(=O)R^{1b}$, $P(=O)(OR^1)(OR^{1a})$, 또는 $P(=O)(OR^1)(NR^4R^7)$ 이고;

[0072] R^6 은 OH 또는 F 이고;

[0073] R^7 은 $C(R^{2a}R^{2b})C(=O)OR^3$ 이고;

[0074] m 은 0 내지 3이고;

[0075] n 은 3, 4 또는 5이고;

[0076] p 은 0 내지 2이고;

[0077] r 은 1 내지 6이고;

[0078] X 는 O 또는 S이고;

[0079] 염기는 우라실, 시토신, 구아닌, 아데닌, 티민, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 이들 각각은 하나 이상의 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 니트로 또는 시아노로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0080] 화학식 I, II 및 III의 화합물은 C형 간염 바이러스(HCV)에 의해 매개되는 질병의 치료에 유용하다.

[0081] 본 출원은 또한 치료적 유효량의 화학식 III의 화합물을 C형 간염 바이러스(HCV) 감염의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0082] 본 출원은 화학식 I, II 및 III의 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물을 추가로 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

발명의 상세한 설명

[0084] 화학식 I 및 II의 화합물은 간암 세포주에서 서브게놈 C형 간염 바이러스 복제의 억제제인 것으로 밝혀졌다. 이들 화합물은 인간에서 HCV 감염의 치료를 위한 항바이러스 약물로서 효과적이다.

[0085] 정의:

[0086] 달리 언급되지 않는 한, 청구범위 및 명세서에 사용된 하기 용어는 하기 의미를 갖는다.

[0087] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기를 나타낸다. 바람직하게는, 용어 "알킬"은 1 내지 7개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기를 나타내며, 본원에서 저급 알킬로 지칭될 수 있다. 가장 바람직한 것은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, 3-부틸 또는 펜틸이다. 알킬은 비치환되거나 치환될 수 있다. 치환기는 사이클로알킬, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐 및 사이클로알킬카르보닐 중 하나 이상으로부터 선택된다. 한 구체예에서, 알킬은 비치환된다.

[0088] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소 원자를 함유하는 치환되거나 비치환된 사이클로알킬 기를 나타내며, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다. 치환기는 사이클로알킬, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐 및 사이클로알킬카르보닐 중 하나 이상으로부터 선택된다. 한 구체예에서, 사이클로알킬은 비치환된다.

[0089] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬카르보닐"은 화학식 $-C(=O)R$ 의 기를 나타내며, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬이다.

[0090] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시"는 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 알킬-옥시 기를 나타내며, 여기서 저급 알킬을 포함하는 "알킬" 부분은 상기 정의된 바와 같다. 예는 비제한적으로 메톡시, 에톡시, *n*-프로필옥시, *i*-프로필옥시, *n*-부틸옥시, *i*-부틸옥시, 3-부틸옥시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 헵틸옥시 및 이들의 이성질체를 포함한다.

[0091] 본원에서 사용되는 용어 "알킬아미노"는 직쇄 또는 분지쇄 알킬-NH- 기를 나타내며, 여기서 저급 알킬을 포함하는 "알킬" 부분은 상기 정의된 바와 같다.

[0092] 본원에서 사용되는 용어 "디알킬아미노"는 직쇄 또는 분지쇄 $(알킬)_2N-$ 기를 나타내며, 여기서 저급 알킬을 포함하는 "알킬" 부분은 상기 정의된 바와 같다.

[0093] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시알킬"은 저급 알킬을 포함하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기에 결합된 상기 정의된 바와 같은 알콕시 기를 나타낸다. 예는 메톡시메틸, 메톡시에틸, 메톡시프로필, 에톡시메틸,

에톡시에틸, 에톡시프로필, 프로필옥시프로필, 메톡시부틸, 에톡시부틸, 프로필옥시부틸, 부틸옥시부틸, 3차-부틸옥시부틸, 메톡시펜틸, 에톡시펜틸, 프로필옥시펜틸 및 이들의 이성질체를 포함한다.

[0094] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 2 내지 7개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖고, 1 또는 2개의 올레핀성 이중 결합, 바람직하게는 1개의 올레핀성 이중 결합을 갖는 비치환되거나 치환된 탄화수소 사슬 라디칼을 나타낸다. 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐은 본원에서 저급 알케닐로 지칭될 수 있다. 치환기는 사이클로알킬, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐 및 사이클로알킬카르보닐 중 하나 이상으로부터 선택된다. 한 구체예에서, 알케닐은 비치환된다. 예는 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐(알릴) 또는 2-부테닐(크로틸)이다.

[0095] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 2 내지 7개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖고, 1 개 또는 가능한 경우 2개의 삼중 결합, 바람직하게는 1개의 삼중 결합을 갖는 비치환되거나 치환된 탄화수소 사슬 라디칼을 나타낸다. 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐은 본원에서 저급 알키닐로서 지칭될 수 있다. 치환기는 사이클로알킬, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐 및 사이클로알킬카르보닐 중 하나 이상으로부터 선택된다. 한 구체예에서, 알킬은 비치환된다. 예는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 또는 3-부티닐이다.

[0096] 본원에서 사용되는 용어 "하이드록시알킬"은 저급 알킬 기를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 나타내며, 여기서 1, 2, 3개 이상의 수소 원자는 하이드록시 기에 의해 치환된다. 예는 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시에틸, 1-하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필, 하이드록시이소프로필, 하이드록시부틸 등이다.

[0097] 본원에서 사용되는 용어 "할로알킬"은 저급 알킬 기를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 나타내며, 여기서 1, 2, 3개 이상의 수소 원자는 할로겐에 의해 치환된다. 예는 1-플루오로메틸, 1-클로로메틸, 1-브로모메틸, 1-요오도메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리브로모메틸, 트리요오도메틸, 1-플루오로에틸, 1-클로로에틸, 1-브로모에틸, 1-요오도에틸, 2-플루오로에틸, 2-클로로에틸, 2-브로모에틸, 2-요오도에틸, 2,2-디클로로에틸, 3-브로모프로필 또는 2,2,2-트리플루오로에틸 등이다.

[0098] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 달리 언급되지 않는 한 치환되거나 비치환된 페닐 및 나프틸(예를 들어, 1-나프틸, 2-나프틸 또는 3-나프틸)을 나타낸다. 아릴에 적합한 치환기는 알킬에 대해 지정된 것들로부터 선택될 수 있으나, 또한 할로겐, 하이드록시, 알콕시, 및 치환되거나 비치환된 알킬(즉, 상기 정의된 바와 같은 비치환되거나 치환된 알킬), 할로알킬, 알케닐, 알키닐 및 아릴옥시가 선택에 첨가될 수 있는 치환기이다. 한 구체예에서, 치환기는 알콕시 이외의 것을 포함한다.

[0099] 본원에서 사용되는 용어 "아릴알킬"은 알킬에 부착된 아릴을 나타내며, 각각의 용어는 상기 정의된 바와 같다. 아릴이 페닐일 때, 이것은 본원에서 페닐알킬로도 지칭될 수 있다.

[0100] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클로알킬"은 치환되거나 비치환된 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나 방향족인 모노사이클릭 카르보사이클 또는 헤테로사이클에 또한 융합될 수 있는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 비치환된 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나 방향족인 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 헤테로사이클릭 시스템을 나타낸다. 헤테로사이클릴에 적합한 치환기는 알킬에 대해 지정된 것들로부터 선택될 수 있으나, 또한 치환되거나 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 옥소 기(=O) 또는 아미노설포닐($-\text{SO}_2\text{NH}_2$)이 선택에 첨가될 수 있는 치환기이다. 적합한 헤테로사이클의 예는 옥사졸릴, 이속사졸릴, 푸릴, 테트라하이드로푸릴, 1,3-디옥솔라닐, 디하이드로페라닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 피라지닐, 이소티아졸릴, 디하이드로옥사졸릴, 피리미디닐, 테트라졸릴, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 피롤리디노닐, (N-옥사이드)-피리디닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 트리아졸릴, 예를 들어, 1,2,3-트리아졸릴 또는 1,2,4-트리아졸릴, 1-피라졸릴, 2-피라졸릴, 4-피라졸릴, 피페리디닐, 모르폴리닐(예를 들어, 4-모르폴리닐), 티오모르폴리닐(예를 들어, 4-티오모르폴리닐), 티아졸릴, 피리디닐, 디하이드로티아졸릴, 이미다졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 티아디아졸릴, 예를 들어, 1,2,3-티아디아졸릴, 4-메틸피페라지닐, 4-하이드록시피페리딘-1-일이다.

[0101] 본원에서 사용되는 용어 "아실"("알킬카르보닐")은 화학식 $\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 의 기를 나타내며, 여기서 R은 수소, 1 내지 7 개의 탄소 원자를 함유하는 비치환되거나 치환된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기 또는 페닐 기이다. 가장 바람직한 아실 기는 R이 수소, 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기 또는 페닐 기인 것들이다.

[0102] 본원에서 사용되는 용어 "아실아미노"는 화학식 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}$ 의 기를 나타내며, 여기서 R은 수소, 1 내지 7개의 탄소 원자를 함유하는 비치환되거나 치환된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기 또는 폐닐 기이다. 가장 바람직한 아실 기는 R이 수소, 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 비치환된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기 또는 폐닐 기인 것들이다.

[0103] 용어 할로겐 또는 할로는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이고, 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬이다.

[0104] 본원에서 사용되는 용어 "페닐알킬"은 상기 정의된 바와 같은 알킬에 부착된 폐닐을 나타낸다. 예는 벤질, 폐네틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0105] 본 출원 전체에 걸쳐 주어진 화합물의 그림 표현에서, 진해지는 테이퍼드 라인(—)은 비대칭 탄소가 속하는 고리의 평면 위에 있는 치환기를 나타내고, 점선(····)은 비대칭 탄소가 속하는 고리의 평면 아래에 있는 치환기를 나타낸다..

[0106] 본 발명의 화합물은 입체이성질체를 나타낼 수 있다. 이들 화합물은 화학식 I, II, 또는 III의 화합물의 임의의 이성질체 또는 에피머를 포함하는 이들 이성질체의 혼합물일 수 있다. 본원에서 사용되는 R_p 및 S_p 는 인 원자에서의 입체화학을 지칭한다. 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 갖는 본 발명의 화합물 및 중간체는 분해될 수 있는 입체이성질체의 라세미 혼합물로서 수득될 수 있다.

[0107] 화학식 I, II 또는 III의 화합물은 호변이성질체를 나타낼 수 있으며, 이는 본 발명의 화합물이 용이한 상호전환이 가능한 2개 이상의 화학적 화합물로서 존재할 수 있음을 의미한다. 많은 경우에 이것은 그저 2개의 다른 원자들 사이에서 수소 원자의 교환을 의미하며, 이들 중 어느 하나에 공유 결합을 형성한다. 호변이성질체 화합물은 서로 이동성 평형상태로 존재하므로, 별도의 물질을 제조하려는 시도는 일반적으로 성분의 구조에 기초하여 예상되는 모든 화학적 및 물리적 특성을 나타내는 혼합물을 형성시킨다.

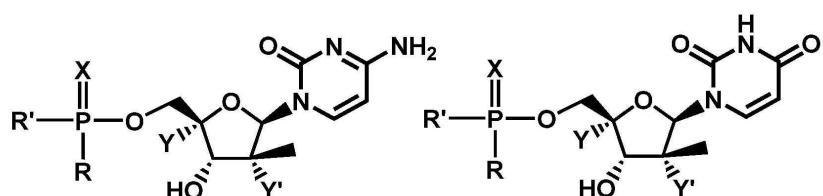
[0108] 가장 흔한 유형의 호변이성질체는 카르보닐, 또는 케토, 화합물 및 불포화된 하이드록실 화합물, 또는 에놀을 포함하는 것이다. 구조적 변화는 결합의 재배열과 함께 탄소와 산소 원자 사이의 수소 원자의 이동이다. 예를 들어, 아세트알데하이드와 같은 많은 지방족 알데하이드 및 케톤에서, 케토 형태가 우세하다; 폐놀에서, 에놀 형태가 주요 성분이다.

[0109] 염기성인 화학식 I, II 또는 III의 화합물은 무기산, 예를 들어, 할로겐화수소산(예를 들어, 염산 및 브롬화수소산), 황산, 질산 및 인산 등, 및 유기산(예를 들어, 아세트산, 타르타르산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 말산, 살리실산, 시트르산, 메탄설폰산 및 p-톨루엔 설폰산 등)과 함께 약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 형성 및 분리는 당 분야에 공지된 방법에 따라 수행될 수 있다.

[0110] 구체예:

[0111] **HCV의 치료 방법**

[0112] 본 출원은 하기 화학식 I의 화합물 및 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염의 조합물을 HCV의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



I

II

[0113]

상기 식에서:

[0115] 각각의 R은 독립적으로 $0-\text{R}^1$ 또는 $\text{NHC}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 이고;

[0116] 각각의 R'는 독립적으로 $O-R^1$ 또는 $NHC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$ 이고;

[0117] 각각의 R^1 은 독립적으로 하나 이상의 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 저급 할로알킬, 또는 시아노로 치환되거나 비치환된 페닐 또는 나프틸이고;

[0118] 각각의 R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이고;

[0119] 각각의 R^3 은 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 사이클로알킬, 페닐 또는 페닐 저급 알킬이고;

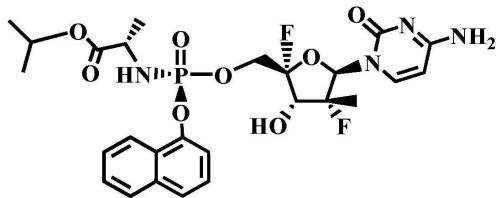
[0120] 각각의 X는 독립적으로 O 또는 S이고;

[0121] 각각의 Y는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0122] 각각의 Y'는 독립적으로 F 또는 OH이다.

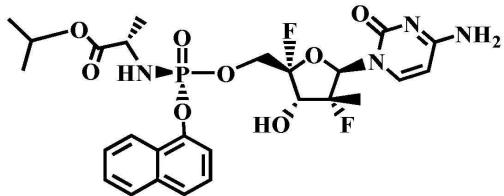
[0123] 한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물에서 각각의 R^3 은 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 페닐 또는 페닐 저급 알킬이다.

[0124] 본 출원은 화학식 I의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



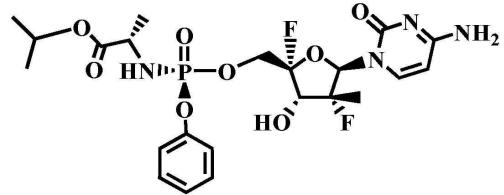
[0125]

[0126] 본 출원은 화학식 I의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



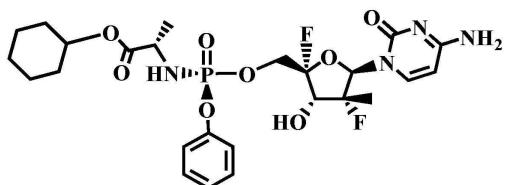
[0127]

[0128] 본 출원은 화학식 I의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



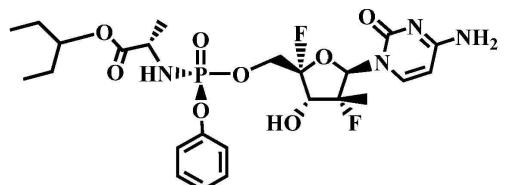
[0129]

[0130] 본 출원은 화학식 I의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



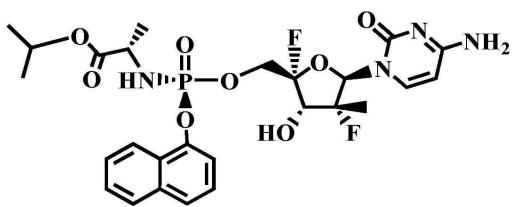
[0131]

본 출원은 화학식 I의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



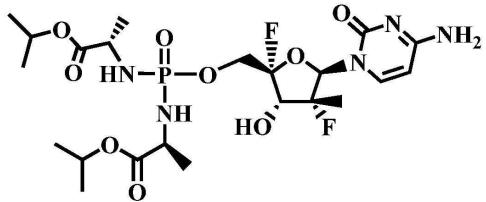
[0133]

본 출원은 화학식 I의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



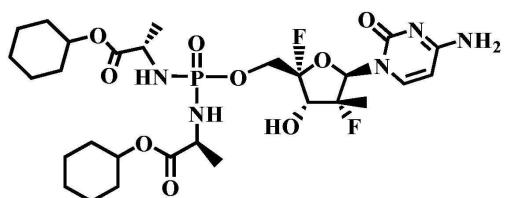
[0135]

본 출원은 화학식 I의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



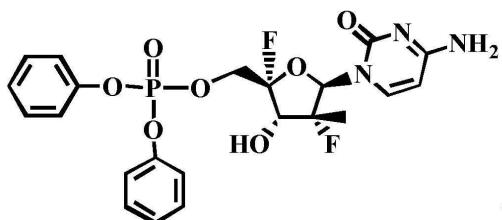
[0137]

본 출원은 화학식 I의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



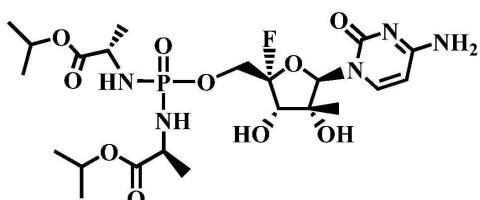
[0139]

본 출원은 화학식 I의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



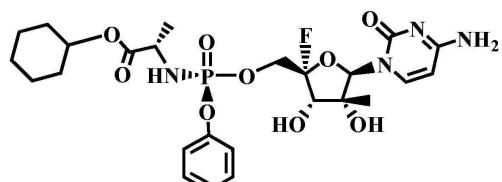
[0141]

본 출원은 화학식 I의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



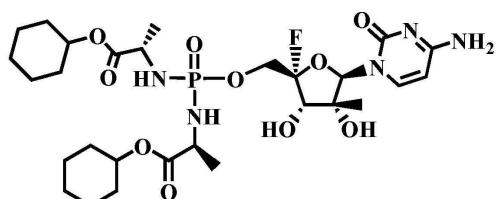
[0143]

본 출원은 화학식 I의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



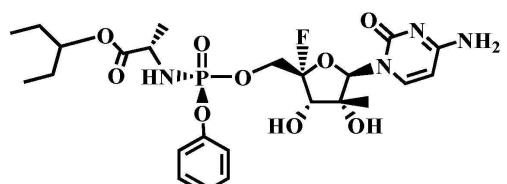
[0145]

본 출원은 화학식 I의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



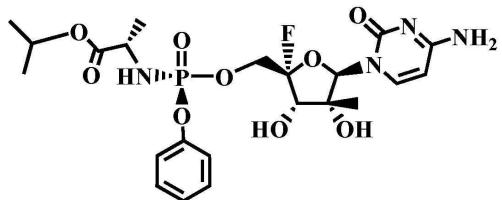
[0147]

본 출원은 화학식 I의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



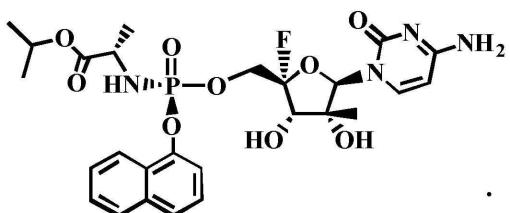
[0149]

본 출원은 화학식 I의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



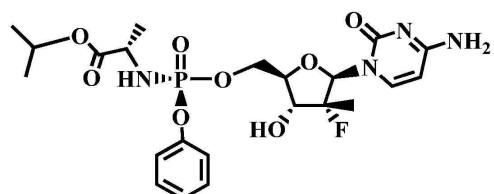
[0151]

본 출원은 화학식 I의 화합물이 하기와 같은 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



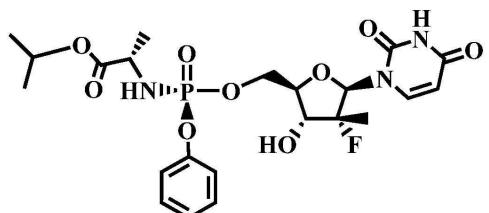
[0153]

본 출원은 화학식 I의 화합물이 하기와 같은 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



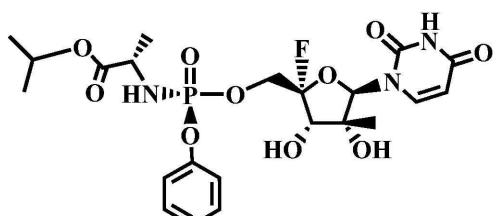
[0155]

본 출원은 화학식 II의 화합물이 소포스부버(Sofosbuvir)인 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



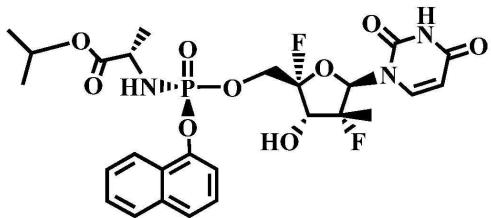
[0157]

본 출원은 화학식 II의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



[0159]

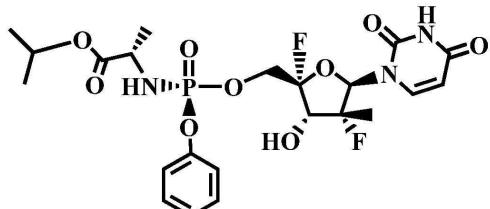
본 출원은 화학식 II의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



[0161]

[0162]

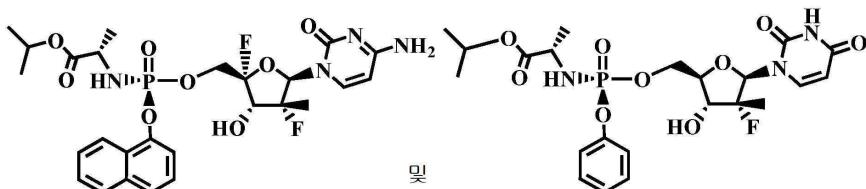
본 출원은 화학식 II의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



[0163]

[0164]

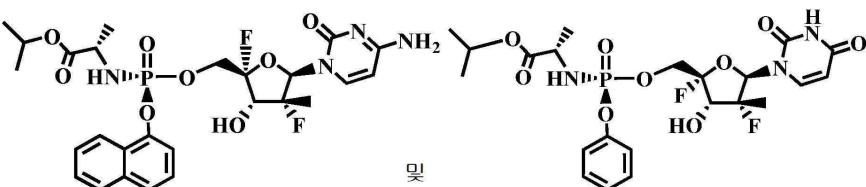
본 출원은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물이 각각 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



[0165]

[0166]

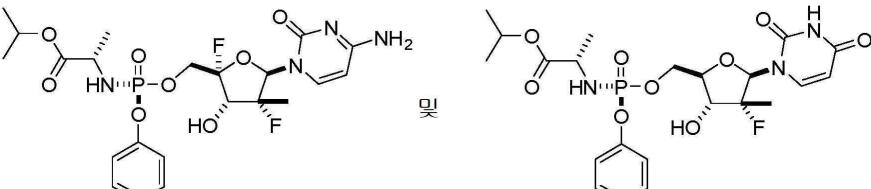
본 출원은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물이 각각 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



[0167]

[0168]

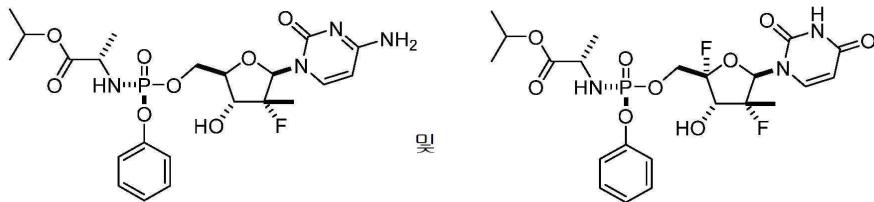
본 출원은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물이 각각 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



[0169]

[0170]

본 출원은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:

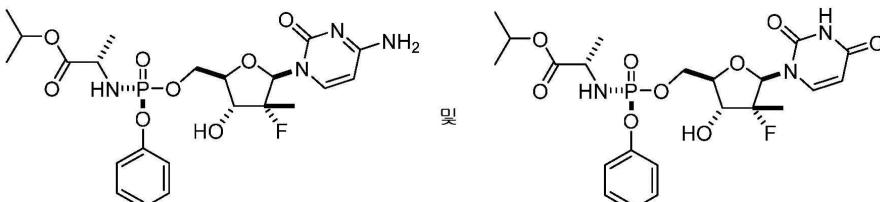


및

[0171]

[0172]

본 출원은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물이 하기와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



[0173]

[0174]

본 출원은 또한 화학식 I의 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:

[0175]

이소프로필 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0176]

이소프로필 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0177]

이소프로필 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0178]

사이클로헥실 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0179]

펜탄-3-일 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0180]

디이소프로필 (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0181]

디사이클로헥실 (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0182]

((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 디페닐 포스페이트;

[0183]

디이소프로필 (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0184]

사이클로헥실 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0185]

디사이클로헥실 (((((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0186]

펜탄-3-일 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0187]

((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 디페닐 포스페이트;

[0188]

이소프로필 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸

테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0189] 이소프로필 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트; 및

[0190] 이소프로필 ((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0191] 이소프로필 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0192] 이소프로필 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0193] 이소프로필 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0194] 사이클로헥실 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0195] 펜탄-3-일 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0196] 디이소프로필 (((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0197] 디사이클로헥실 (((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0198] ((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 디페닐 포스페이트;

[0199] 디이소프로필 (((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0200] 사이클로헥실 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0201] 디사이클로헥실 (((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0202] 펜탄-3-일 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;

[0203] ((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 디페닐 포스페이트;

[0204] 이소프로필 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트;

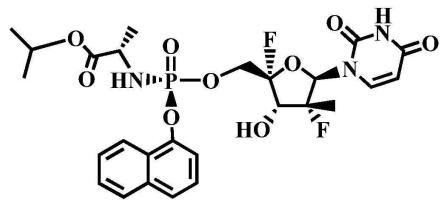
[0205] 이소프로필 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트; 및

[0206] 이소프로필 ((R)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트; 및

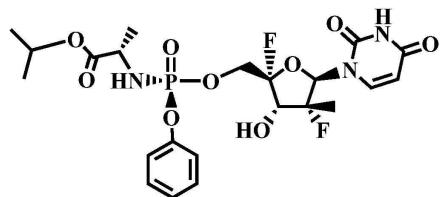
[0207] 이의 S_p 및 R_p 에피머의 혼합물; 또는

[0208] 상기 화합물 각각의 약학적으로 허용되는 염 .

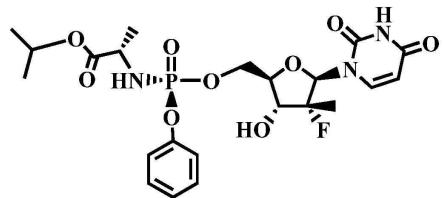
[0209] 또 다른 구체예에서, 이전 단락의 화학식 (II)의 화합물은 독립적으로



II-1



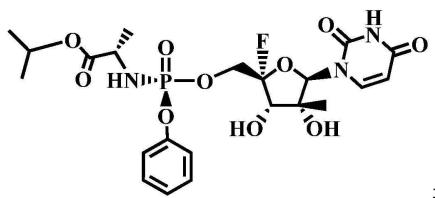
II-2



II-3

[0210]

및



II-4

[0211]

[0212] 또는 이의 S_p 및 R_p 에피머 혼합물로부터 선택된다.

[0213]

본 출원은 또한 화학식 I의 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함에 의해 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:

[0214]

2'-데옥시-2',4'-디플루오로-2'-메틸시티딘-5'-(0-페닐-N-(S)-1-(이소프로록시카르보닐)에틸 티오스포스포르아미데이트;

[0215]

2'-데옥시-2',4'-디플루오로-2'-메틸시티딘-5'-(0-1-나프틸-N-(S)-1-(이소프로록시카르보닐)에틸 티오스포스포르아미데이트;

[0216]

2'-데옥시-2',4'-디플루오로-2'-메틸시티딘-5'-(0-2-나프틸-N-(S)-1-(이소프로록시카르보닐)에틸 티오스포스포르아미데이트;

[0217]

2'-데옥시-2',4'-디플루오로-2'-메틸시티딘-3',5'-사이클릭 포스포르산 이소프로필 에스테르;

[0218]

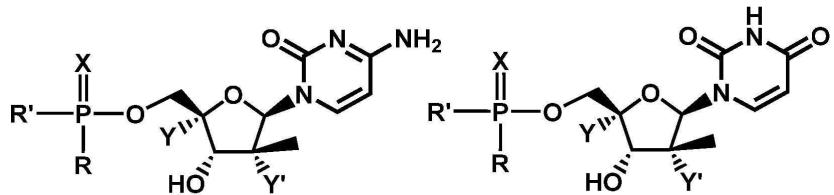
2'-데옥시-2',4'-디플루오로-2'-메틸시티딘-3',5'-사이클릭 티오포스포르산 이소프로필 에스테르;

- [0219] 4'-플루오로-2'-메틸시티딘-5'-(0-페닐-N-(S)-1-(이소프로록시카르보닐)에틸 포스포르아미데이트;
- [0220] 4'-플루오로-2'-시티딘-5'-(0-1-나프틸-N-(S)-1-(이소프로록시카르보닐)에틸 포스포르아미데이트;
- [0221] 4'-플루오로-2'-메틸시티딘-5'-(0-1-나프틸-N-(S)-2-(이소프로록시카르보닐)에틸 포스포르아미데이트;
- [0222] 4'-플루오로-2'-메틸시티딘-5'-(0-페닐-N-(S)-1-(이소프로록시카르보닐)에틸 티오포스포르아미데이트;
- [0223] 4'-플루오로-2'-메틸시티딘-5'-(0-1-나프틸-N-(S)-1-(이소프로록시카르보닐)에틸 티오포스포르아미데이트;
- [0224] 4'-플루오로-2'-메틸시티딘-5'-(0-1-나프틸-N-(S)-2-(이소프로록시카르보닐)에틸 티오포스포르아미데이트;
- [0225] 4'-플루오로-2'-메틸시티딘-3',5'-사이클릭 포스포르산 이소프로필 에스테르;
- [0226] 4'-플루오로-2'-메틸시티딘-3',5'-사이클릭 티오포스포르산 이소프로필 에스테르;
- [0227] 2'-데옥시-2',4'-디플루오로-2'-메틸시티딘-5'-(N,N'-비스[(S)-1-(이소프로록시1카르보닐)에틸]-포스포로디아미데이트;
- [0228] 2'-데옥시-2',4'-디플루오로-2'-메틸시티딘-5'-(N,N'-비스[(S)-1-(이소프로록시1카르보닐)에틸]-티오포스포로디아미데이트;
- [0229] 4'-플루오로-2'-메틸시티딘-5'-(N,N'-비스[(S)-1-(이소프로록시1카르보닐)에틸]-포스포로디아미데이트; 및
- [0230] 4'-플루오로-2'-메틸시티딘-5'-(N,N'-비스[(S)-1-(이소프로록시1카르보닐)에틸]티오포스포로디아미데이트.
- [0231] 본 출원은 또한 화학식 II의 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함에 의해 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:
- [0232] 2'-데옥시-2',4'-디플루오로-2'-메틸우리딘-5'-(0-페닐-N-(S)-1-(이소프로록시카르보닐)에틸 티오포스포르아미데이트;
- [0233] 2'-데옥시-2',4'-디플루오로-2'-메틸우리딘-5'-(0-2-나프틸-N-(S)-1-(이소프로록시카르보닐)에틸 티오포스포르아미데이트;
- [0234] 2'-데옥시-2',4'-디플루오로-2'-메틸우리딘-5'-(0-1-나프틸-N-(S)-1-(이소프로록시카르보닐)에틸 티오포스포르아미데이트;
- [0235] 2'-데옥시-2',4'-디플루오로-2'-메틸우리딘-3',5'-사이클릭 포스포르산 이소프로필 에스테르;
- [0236] 4'-플루오로-2'-메틸우리딘-5'-(0-페닐-N-(S)-1-(이소프로록시카르보닐)에틸 포스포르아미데이트;
- [0237] 4'-플루오로-2'-메틸우리딘-5'-(0-1-나프틸-N-(S)-1-(이소프로록시카르보닐)에틸 포스포르아미데이트;
- [0238] 4'-플루오로-2'-메틸우리딘-5'-(0-1-나프틸-N-(S)-2-(이소프로록시카르보닐)에틸 포스포르아미데이트;
- [0239] 4'-플루오로-2'-메틸우리딘-5'-(0-페닐-N-(S)-1-(이소프로록시카르보닐)에틸 티오포스포르아미데이트;
- [0240] 4'-플루오로-2'-메틸우리딘-5'-(0-1-나프틸-N-(S)-1-(이소프로록시카르보닐)에틸 티오포스포르아미데이트;
- [0241] 4'-플루오로-2'-메틸우리딘-5'-(0-1-나프틸-N-(S)-2-(이소프로록시카르보닐)에틸 티오포스포르아미데이트;
- [0242] 4'-플루오로-2'-메틸우리딘-3',5'-사이클릭 포스포르산 이소프로필 에스테르;
- [0243] 4'-플루오로-2'-메틸우리딘-3',5'-사이클릭 티오포스포르산 이소프로필 에스테르;
- [0244] 2'-데옥시-2',4'-디플루오로-2'-메틸우리딘-5'-(N,N'-비스[(S)-1-(이소프로록시1카르보닐)에틸]-포스포로디아미데이트;
- [0245] 2'-데옥시-2',4'-디플루오로-2'-메틸우리딘-5'-(N,N'-비스[(S)-1-(이소프로록시1카르보닐)에틸]-티오포스포로디아미데이트;
- [0246] 4'-플루오로-2'-메틸우리딘-5'-(N,N'-비스[(S)-1-(이소프로록시1카르보닐)에틸]-포스포로디아미데이트; 및
- [0247] 4'-플루오로-2'-메틸우리딘-5'-(N,N'-비스[(S)-1-(이소프로록시1카르보닐)에틸]-티오포스포로디아미데이트.
- [0248] 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물(또는 본원에서의 이의 임의의 구체예)의 조합물을 이를 필요로 하는

환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법이 또한 제공되고, 상기 방법은 리바비린, 페그인터페론-α, 시메프레버(simeprevir), 레디파스버(ledipasvir), 다클라타스버(daclatasvir), 및 벨파타스버(velpatasvir) 중 하나 이상을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0249]

본 출원은 또한 적어도 하나의 담체, 희석제 또는 부형제와 혼합된 하기 화학식 I의 화합물 및/또는 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염; (또는 본원에서의 이의 임의의 구체예)을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 제공한다:



I

II

[0250]

상기 식에서:

[0252]

각각의 R은 독립적으로 $O-R^1$ 또는 $NHC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$ 이고;

[0253]

각각의 R'는 독립적으로 $O-R^1$ 또는 $NHC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$ 이고;

[0254]

각각의 R^1 은 독립적으로 하나 이상의 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 저급 할로알킬, 또는 시아노로 치환되거나 비치환된 페닐 또는 나프틸이고;

[0255]

각각의 R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이고;

[0256]

각각의 R^3 은 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 사이클로알킬, 페닐 또는 페닐 저급 알킬이고;

[0257]

각각의 X는 독립적으로 O 또는 S이고;

[0258]

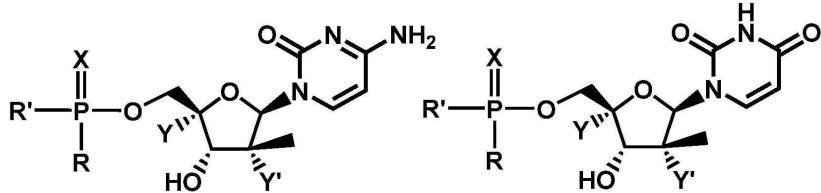
각각의 Y는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0259]

각각의 Y'는 독립적으로 F 또는 OH이다.

[0260]

본 출원은 추가로 NS3A HCV 프로테아제 억제제와 함께 하기 화학식 I의 화합물, 또는 하기 화학식 I 및 하기 화학식 II의 조합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염; (또는 본원에서의 이의 구체예)을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 추가로 제공한다:



I

II

[0261]

상기 식에서:

[0263]

각각의 R은 독립적으로 $O-R^1$ 또는 $NHC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$ 이고;

[0264]

각각의 R'는 독립적으로 $O-R^1$ 또는 $NHC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$ 이고;

[0265]

각각의 R^1 은 독립적으로 하나 이상의 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 저급 할로알킬, 또는 시아노로 치

환되거나 비치환된 페닐 또는 나프틸이고;

[0266] 각각의 R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이고;

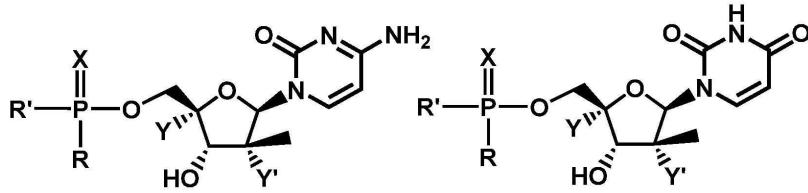
[0267] 각각의 R^3 은 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 사이클로알킬, 페닐 또는 페닐 저급 알킬이고;

[0268] 각각의 X는 독립적으로 O 또는 S이고;

[0269] 각각의 Y는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0270] 각각의 Y'는 독립적으로 F 또는 OH이다.

[0271] 본 출원은 추가로 추가적인 NS5B HCV 중합효소 억제제와 함께 하기 화학식 I의 화합물, 또는 하기 화학식 I 및 하기 화학식 II의 조합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염; (또는 본원에서의 이의 임의의 구체예)을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV를 치료하는 방법을 추가로 제공한다:



I

II

[0272]

상기 식에서:

[0274] 각각의 R은 독립적으로 $O-R^1$ 또는 $NHC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$ 이고;

[0275] 각각의 R' 는 독립적으로 $O-R^1$ 또는 $NHC(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$ 이고;

[0276] 각각의 R^1 은 독립적으로 하나 이상의 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 저급 할로알킬, 또는 시아노로 치환되거나 비치환된 페닐 또는 나프틸이고;

[0277] 각각의 R^{2a} 및 R^{2b} 는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이고;

[0278] 각각의 R^3 은 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 할로알킬, 사이클로알킬, 페닐 또는 페닐 저급 알킬이고;

[0279] 각각의 X는 독립적으로 O 또는 S이고;

[0280] 각각의 Y는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0281] 각각의 Y'는 독립적으로 F 또는 OH이다;

[0282]

본 출원은 화학식 I의 화합물 및/또는 화학식 II의 화합물의 조합물을 투여하는 것을 포함하는 세포에서 HCV의 복제를 억제하는 방법을 제공한다.

[0283]

본 출원은 HCV의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물의 조합물의 용도를 제공한다.

[0284]

본 출원은 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 조성물, 또는 방법을 제공한다.

[0285]

본 발명에 포함되고 본 발명의 범위 내에 있는 대표적인 화학식 (I)의 화합물의 예는 하기 표 1에 제공된다.

[0286]

일반적으로, 본 출원에서 사용된 명명법은 당업자에게 공통적인 표준 핵산 명명법에 기반한다. 도시된 구조 및 그 구조에 주어진 명칭 사이에 불일치가 있는 경우, 도시된 구조에 더 큰 무게가 실려야 한다. 또한, 구조 또는 구조 일부의 임체화학이, 예를 들어, 굵게 또는 점선으로 표시되지 않은 경우, 구조 또는 구조 일부는 이의 모든 임체이성질체를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

표 1

화합물 번호	구조	명칭
I-1		이소프로필 (((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2 <i>H</i>)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)- <i>L</i> -알라니네이트
I-2		이소프로필 (((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2 <i>H</i>)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)- <i>L</i> -알라니네이트
I-3		이소프로필 (((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2 <i>H</i>)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)- <i>L</i> -알라니네이트
I-4		사이클로헥실 (((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2 <i>H</i>)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)- <i>L</i> -알라니네이트
I-5		펜坦-3-일-(((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2 <i>H</i>)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)- <i>L</i> -알라니네이트
I-6		디이소프로필 (((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2 <i>H</i>)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)- <i>L</i> -알라니네이트
I-7		디사이클로헥실 (((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2 <i>H</i>)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)- <i>L</i> -알라니네이트

표 1

화합물 번호	구조	명칭
I-8		((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸디페닐포스페이트
I-9		이소프로필 ((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트
I-10		((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 비스(4-메톡시벤질)포스포르디아미데이트

[0288]

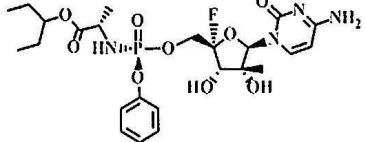
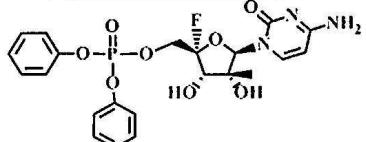
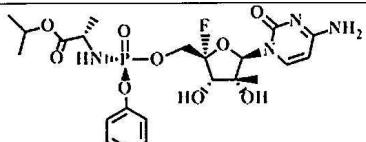
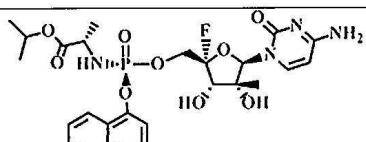
본원에 개시된 방법에 사용될 수 있는 추가적인 화학식 I의 화합물은 하기 표 2에 개시되어 있다:

표 2

화합물 번호	구조	명칭
I-11		디이소프로필 (((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트
I-12		사이클로헥실 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트
I-13		디사이클로헥실 (((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)((아미노)포스포릴)-L-알라니네이트

[0290]

표 2

화합물 번호	구조	명칭
I-14		펜탄-3-일 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트
I-15		((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시(페녹시)포스페이트
I-16		이소프로필 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트
I-17		이소프로필 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2-플루오로-3,4-디하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트

[0291]

[0292]

조합 요법

[0293]

본 발명의 화합물 및 이들의 이성질체 형태 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 단독으로 또는 HCV 생활주기에 관여하는 바이러스 또는 세포 요소 또는 기능을 표적화하는 다른 화합물과 함께 사용될 때 HCV 감염을 치료 및 예방하는데 유용하다. 본 발명에 유용한 부류의 화합물은 비제한적으로 모든 부류의 HCV 항바이러스제를 포함한다.

[0294]

조합 요법의 경우, 본 발명의 화합물과 조합될 때 유용할 수 있는 기계적인 부류의 제제는, 예를 들어, HCV 중합효소의 뉴클레오시드 및 비뉴클레오시드 억제제, 프로테아제 억제제, NS4B 억제제 및 내부리보솜 진입 부위(IRES)를 기능적으로 억제하는 의약 및 HCV 세포 부착 또는 바이러스 진입, HCV RNA 번역, HCV RNA 전사, 복제 또는 HCV 성숙, 조립 또는 바이러스 방출을 억제하는 다른 약제를 포함한다. 이들 부류의 본 발명에 유용한 특정 화합물은 비제한적으로 매크로사이클릭, 헤테로사이클릭 및 선형 HCV 프로테아제 억제제, 예를 들어, 텔라프레버(telaprevir)(VX-950), 보세프레버(boceprevir)(SCH-503034), 날라프레버(narlaprevir)(SCH-9005 18), ITMN-191(R-7227), TMC-435350(일명 TMC-435), MK-7009, BI-201335, BI-2061(실루프레버(ciluprevir)), BMS-650032, ACH-1625, ACH-1095(HCV NS4A 프로테아제 보조인자 억제제), VX-500, VX-8 13, PHX-1766, PHX2054, IDX-136, IDX-3 16, ABT-450 EP-0 13420(및 동류물) 및 VBY-376을 포함하고; 본 발명에 유용한 뉴클레오시드 HCV 중합효소(복제효소) 억제제는 비제한적으로 R7128, PSI-785 1, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08 189, PSI-6130, PSI-938 및 PSI-879 및 다양한 다른 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 유사체 및 2'-C-메틸 변형된 뉴클레오시(티)드, 4'-아자 변형된 뉴클레오시(티)드, 및 7'-데아자 변형된 뉴클레오시(티)드로서 유래된 것들을 (비제한적으로) 포함하는 HCV 억제제를 포함한다. 본 발명에 유용한 비뉴클레오시드 중합효소(복제효소) 억제제는 비제한적으로 HCV-796, HCV-371, VCH-759, VCH-916, VCH-222, ANA-598, MK-3281, ABT-333, ABT-072, PF-00868554, BI-207127, GS-9190, A-837093, JKT-109, GL-59728 및 GL-60667을 포함한다.

[0295]

또한, 본 발명의 화합물은 사이클로필린 및 이뮤노필린 길항제(예를 들어, 비제한적으로, DEBIO 화합물, NM-811 뿐만 아니라 사이클로스포린 및 이의 유도체), 키나제 억제제, 열 충격 단백질의 억제제(예를 들어, HSP90 및 HSP70), 비제한적으로 인터페론(-알파, -베타, -오메가, -감마, -람다 또는 합성), 예를 들어, 인트론 A, 로페론(Roferon)-A, 칸페론(Canferon)-A300, 아드바페론(Advaferon), 인페르겐(Infergen), 휴모페론(Humoferon), 수미페론(Sumiferon) MP, 알파페론(Alfaferone), IFN- β , 페론(Feron) 등을 포함할 수 있는 다른 면역조절제; 폴리에틸렌 글리콜 유도체화된(페길화된) 인터페론 화합물, 예를 들어, PEG 인터페론- α -2a(Pegasys), PEG 인터페론- α -2b(PEGIntron), 페길화된 IFN- α -con1 등; 알부민-용합된 인터페론, 알부페론(Albuferon), 록테론

(Locteron) 등과 같은 인터페론 화합물의 장기 작용 제형 및 유도체; 다양한 유형의 제어된 전달 시스템을 갖는 인터페론(예를 들어, ITCA-638, DUROS 피하 전달 시스템에 의해 전달되는 오메가-인터페론); 레시퀴모드 등과 같은 세포에서 인터페론의 합성을 자극하는 화합물; 인터루킨; SCV-07 등과 같은 타입 1 헬퍼 T 세포 반응의 발달을 향상시키는 화합물; CpG-10101(액틸론(actilon)), 이소토라빈(isotorabine), ANA773 등과 같은 TOLL-유사 수용체 효능제; 티모신 α -1; ANA-245 및 ANA-246; 히스타민 디하이드로클로라이드; 프로파제르마늄(propagermanium); 테트라클로로데카옥시드; 암플리겐(ampligen); IMP-321; KRN-7000; 시바커(civacir), XTL-6865 등과 같은 항체 및 InnoVac C, HCV E1E2/MF59 등과 같은 예방 및 치료 백신과 함께 사용될 수 있다. 또한, NS5A 억제제, 타입 I 인터페론 수용체 효능제(예를 들어, IFN- α) 및 타입 II 인터페론 수용체 효능제(예를 들어, IFN- γ)를 투여하는 것을 포함하는 임의의 상기 기재된 방법은 유효량의 TNF- α 길항제의 투여에 의해 증강될 수 있다. 이러한 조합 요법에 사용하기에 적합한 예시적인 비제한적인 TNF- α 길항제는 ENBREL, REMICADE, 및 HUMIRA를 포함한다.

[0296] 또한, 본 발명의 화합물은 비제한적으로 프로드러그 닉타족사니드와 같은 HCV 감염의 치료에 효과적인 것으로 생각되는 항원생동물 및 다른 항바이러스제와 함께 사용될 수 있다. 닉타족사니드는 본 발명에 개시된 화합물과 함께, 뿐만 아니라 페그인터페론 α -2a 및 리바비린과 같은 HCV 감염을 치료하는데 유용한 다른 제제와 함께 작용제로서 사용될 수 있다.

[0297] 본 발명의 화합물은 또한 대안적인 형태의 인터페론 및 폐길화된 인터페론, 리바비린 또는 이의 유사체(예를 들어, 타라바바린(tarabavarin), 레보비론(levoviron)), 마이크로RNA, 작은 간접 RNA 화합물(예를 들어, SIRPLEX-140-N 등), 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드 유사체, 면역글로불린, 간 보호제, 항염증제 및 다른 NS5A 억제제와 함께 사용될 수 있다. HCV 수명주기에서 다른 표적의 억제제는 NS3 헬리카제 억제제; NS4A 보조인자 억제제; 안티센스 올리고뉴클레오티드 억제제, 예를 들어, ISIS-14803, AVI-4065 등; 백터-인코딩된 짧은 헤어린 RNA(shRNA); 헵타자임(heptazyme), RPI, 13919 등과 같은 HCV 특이적 리보자임; HepeX-C, HuMax-HepC 등과 같은 진입 억제제; 셀고시버(celgosivir), UT-231B 등과 같은 알파 글루코시다제 억제제; KPE-02003002 및 BIVN 401 및 IMPDH 억제제를 포함한다. 다른 예시적인 HCV 억제제 화합물은 공보 U.S. 특허 번호 5,807,876; 6,498,178; 6,344,465; 및 6,054,472; PCT 특허 출원 공개 번호 W097/40028; W098/40381; W000/56331, W002/04425; W003/007945; W003/010141; W003/000254; W001/32153; W000/06529; W000/18231; W000/10573; W000/13708; W001/85172; W003/037893; W003/037894; W003/037895; W002/100851; W002/100846; W099/01582; W000/09543; W002/18369; W098/17679, W000/056331; W098/22496; W099/07734; W005/073216, W005/073195 및 W008/021927에 개시된 것들을 포함한다.

[0298] 또한, 예를 들어, 리바비린 및 인터페론의 조합물은 본 발명의 화합물 중 적어도 하나와 함께 다중 조합 요법으로서 투여될 수 있다. 본 발명은 상기 언급된 부류 또는 화합물로 제한되지 않으며 공지된 및 신규 화합물 및 생물학적 활성제의 조합을 고려한다. 본 발명의 조합 요법은 조합물이 본 발명의 화합물 그룹의 항바이러스 활성 또는 이의 약학적 조성물의 항바이러스 활성을 제거하지 않는 한, 본 발명의 화합물 그룹과 본 발명의 다른 화합물 그룹 또는 본 발명의 그룹 이외의 다른 화합물의 임의의 화학적으로 적합한 조합물을 포함한다.

[0299] 조합 요법은 하나의 제제로 먼저 치료한 다음 두 번째 제제로 치료하는 순차적 요법일 수 있거나(예를 들어, 각각의 치료는 본 발명의 상이한 화합물을 포함하거나 하나의 치료는 본 발명의 화합물을 포함하고 다른 치료는 하나 이상의 생물학적 활성제를 포함한다) 둘 모두의 제제로 동시에(함께) 치료할 수 있다. 순차적 요법은 제1 요법이 완료된 후 제2 요법을 시작하기 전에 합리적인 시간을 포함할 수 있다. 동시에 둘 모두의 제제를 사용한 치료는 동일한 일일 용량 또는 별도의 용량일 수 있다. 조합 요법은 2개의 제제로 제한될 필요는 없으며 3개 이상의 제제를 포함할 수 있다. 동시 및 순차적 조합 요법 둘 모두에 대한 투여량은 조합 요법 성분의 흡수, 분포, 대사 및 배설 속도 뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 인자에 의존할 것이다. 투여량 값은 또한 완화될 상태의 중증도에 따라 변할 것이다. 임의의 특정 대상체에 대해, 특정 투여량 요법 및 스케줄은 개인의 필요 및 조합 요법의 투여를 관리 또는 감독하는 당업자의 판단에 따라 시간에 따라 조정될 수 있음을 추가로 이해하여야 한다.

[0300] 본 출원은 본 발명의 화합물 중 어느 하나의 치료적 유효량의 화합물을 C형 간염 바이러스(HCV) 감염의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0301] 본 출원은 HCV의 복제를 억제하는 면역계 조절제 또는 항바이러스제, 또는 이들의 조합을 투여하는 것을 추가로 포함하는 상기 방법을 제공한다.

[0302] 본 출원은 면역계 조절제가 인터페론 또는 화학적으로 유도체화된 인터페론인 상기 방법을 제공한다.

- [0303] 본 출원은 항바이러스제가 HCV 프로테아제 억제제, HCV 중합효소 억제제, HCV 헬리카제 억제제, HCV 프리마제 억제제, HCV 융합 억제제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 상기 방법을 제공한다.
- [0304] 본원에서 치료에 대한 언급은 기준의 상태의 치료 뿐만 아니라 예방으로 확장되며, 동물의 치료는 인간 및 다른 포유동물의 치료를 포함한다는 것이 이해될 것이다. 또한, 본원에서 사용되는 C형 간염 바이러스(HCV) 감염의 치료는 또한 C형 간염 바이러스(HCV) 감염과 관련되거나 이에 의해 매개되는 질병 또는 상태, 또는 이의 임상 증상들의 치료 또는 예방을 포함한다.
- [0305] **투여량 및 투여:**
- [0306] 하기 표 A의 생물학적 실시예에 도시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 인간에서 HCV 감염의 치료를 위한 항바이러스 약물로서 효과적일 가능성이 있거나, 이러한 활성을 나타내는 화합물로 대사될 수 있다.
- [0307] 활성 화합물 또는 이의 프로드러그 유도체 또는 염은 화학식 I의 화합물을 포함하는 항간염제와 같은 또 다른 항바이러스제와 함께 투여될 수 있다. 활성 화합물 또는 이의 유도체 또는 염은 또 다른 항바이러스제와 함께 투여될 때 활성이 모 화합물보다 증가될 수 있다. 이것은 본원에 기재된 방법에 따라 유도체를 제조하고 이의 항-HCV 활성을 시험함으로써 용이하게 평가될 수 있다.
- [0308] 활성 화합물의 투여는 연속(정맥내 점적)에서부터 하루에 여러 차례의 경구 투여(예를 들어, Q.I.D)의 범위일 수 있으며, 다른 투여 경로 중에서 경구, 국소 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피(침투 증강제를 포함할 수 있음), 협측 및 좌약 투여를 포함할 수 있다.
- [0309] 본원에 개시된 화합물 및 이의 약학적으로 사용 가능한 염은 임의의 약학적 제형의 형태의 약제로서 사용될 수 있다. 약학적 제형은 장내로, 예를 들어, 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀젼, 시럽, 또는 혼탁액의 형태로 경구로, 또는, 예를 들어, 좌약의 형태로 직장 투여될 수 있다. 이들은 또한, 예를 들어, 주사 용액의 형태로 비경구적으로(근육내, 정맥내, 피하 또는 흉골내 주사 또는 주입 기술), 예를 들어, 코 스프레이 또는 흡입 스프레이의 형태로 비강으로, 또는 국소적으로(기타 등등) 투여될 수 있다.
- [0310] 약학적 제조물의 제조를 위해, 본원에 개시된 화합물 및 이들의 약학적으로 사용 가능한 염은 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀젼 또는 혼탁액의 생산을 위해 치료적으로 불활성인 무기 또는 유기 부형제와 함께 제형화될 수 있다.
- [0311] 본원에 개시된 화합물은 약학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 제형화될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 약리학적으로 허용되는 염으로서 경구 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 대부분 수용성이기 때문에, 생리 염수액으로 정맥내 투여될 수 있다(예를 들어, 약 7.2 내지 7.5의 pH로 완충됨). 포스페이트, 바이카르보네이트 또는 시트레이트와 같은 통상적인 완충제가 이 목적을 위해 사용될 수 있다. 물론, 당업자는 본 발명의 조성물을 불안정하게 하거나 이들의 치료 활성을 손상시키지 않으면서 특정 투여 경로에 대한 수많은 제형을 제공하도록 본 명세서의 교시 내용 내에서 제형을 변형시킬 수 있다. 특히, 물 또는 다른 비허클에 보다 가용성이 되도록 하는 본 화합물의 변형은, 예를 들어, 당 분야의 통상의 기술 범위 내에 있는 작은 변형(염 제형, 에스테르화 등)에 의해 용이하게 달성될 수 있다. 또한, 환자에서의 최대한 유리한 효과를 위해 본 화합물의 약동학을 관리하기 위해 특정 화합물의 투여 경로 및 투여 요법을 변형시키는 것도 당 분야의 통상의 기술 범위 내에 있다.
- [0312] 비경구 제형의 경우, 담체는 일반적으로 멸균 수 또는 소듐 클로라이드 수용액을 포함할 것이지만, 분산을 보조하는 것들을 포함하는 다른 성분이 포함될 수 있다. 물론, 멸균 수를 멸균인 채로 사용하고 유지해야 하는 경우, 조성물 및 담체도 멸균되어야 한다. 주사 가능한 혼탁액이 또한 제조될 수 있으며, 이 경우 적절한 액체 담체, 혼탁제 등이 사용될 수 있다.
- [0313] 정제, 코팅된 정제, 당의정, 및 경질 젤라틴 캡슐에 적합한 부형제는, 예를 들어, 락토스, 옥수수 전분 및 이의 유도체, 탈크, 및 스테아르산 또는 이의 염이다. 요망되는 경우, 정제 또는 캡슐은 표준 기술에 의해 장용 코팅되거나 지속 방출될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 부형제는, 예를 들어, 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올이다. 주사 용액에 적합한 부형제는, 예를 들어, 물, 염수, 알콜, 폴리올, 글리세린 또는 식물성 오일이다. 좌약에 적합한 부형제는, 예를 들어, 천연 및 경화 오일, 왁스, 지방, 반액체 또는 액체 폴리올이다. 장용 용액 및 시럽에 적합한 부형제는, 예를 들어, 물, 폴리올, 사카로스, 전화당 및 글루코스이다.
- [0314] 본 발명의 약학적 제조물은 또한 지속 방출형 제형 또는 다른 적절한 제형으로서 제공될 수 있다.
- [0315] 약학적 제조물은 또한 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 에멀젼화제, 감미제, 촉색제, 향미제, 삼투압 조절

용 염, 완충제, 마스킹제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다. 약학적 제조물은 또한 당 분야에 공지된 다른 치료적 활성제를 함유할 수 있다.

[0316] 투여량은 넓은 한계 내에서 변할 수 있으며, 물론 각각의 특정 경우에 개별 요건에 따라 조정될 것이다. 경구 투여의 경우, 하루에 약 0.01 내지 약 100 mg/체중 kg의 일일 투여량이 단일요법 및/또는 병용 요법에 적절하다. 바람직한 일일 투여량은 하루에 약 0.1 내지 약 500 mg/체중 kg, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 약 100 mg/체중 kg 및 가장 바람직하게는 1.0 내지 약 100 mg/체중 kg이다. 전형적인 제조물은 약 5% 내지 약 95% 활성화합물(w/w)을 함유할 것이다. 일일 투여량은 단일 투여량 또는 분할 투여량, 전형적으로 하루에 1 내지 5회 투여량으로 투여될 수 있다.

[0317] 특정 약학적 투여 형태에서, 특히 아실화된(아세틸화된 또는 다른) 유도체, 피리딘 에스테르 및 본 발명의 화합물의 다양한 염 형태를 포함하는 화합물의 프로드러그 형태가 바람직하다. 당업자는 활성 화합물을 숙주 유기체 또는 환자 내의 표적 부위로 전달하는 것을 용이하게 하기 위해 본 화합물을 프로드러그 형태로 용이하게 변형시키는 방법을 인식할 것이다. 당업자는 또한 본 발명의 화합물을 숙주 유기체 또는 환자 내의 표적 부위에 전달하여 화합물의 의도된 효과를 최대화하는데 있어서, 적용 가능한 경우, 프로드러그 형태의 유리한 약동학적 파라미터를 이용할 것이다.

일반 합성

[0319] 본 발명의 화합물은 하기 실시예 섹션에 기재된 예시적인 합성 반응에 도시된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0320] 이들 화합물을 제조하는데 사용되는 출발 물질 및 시약은 일반적으로 Aldrich Chemical Co.와 같은 상업적 공급업체로부터 입수할 수 있거나, 문헌[Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15; Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 and Supplementals; and *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40]과 같은 참고문헌에 기재된 절차에 따라 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 실시예 섹션에 도시된 합성 반응식은 단지 본 발명의 화합물이 합성될 수 있는 일부 방법의 예시일 뿐이며, 이들 합성 반응식에 대한 다양한 변형이 이루어질 수 있고 본 출원에 포함된 개시내용을 참조한 당업자에게 제안될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0321] 합성 반응식의 출발 물질 및 중간체는 요망되는 경우 여과, 중류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 통상적인 기술을 사용하여 분리 및 정제될 수 있다. 이러한 물질은 물리적 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함하는 통상적인 수단을 사용하여 특성화될 수 있다.

[0322] 반대로 명시되지 않는 한, 본원에 기재된 반응은 전형적으로 약 -78°C 내지 약 150°C, 종종 약 0°C 내지 약 125°C의 반응 온도 범위, 및 더욱 종종 그리고 편리하게는 약 20°C와 같은 대략 실온(또는 주위 온도)에서 대기압에서 불활성 대기하에 수행된다.

[0323] 본 발명의 화합물 상의 다양한 치환기는 출발 화합물에 존재하거나, 중간체 중 어느 하나에 첨가되거나, 공지된 치환 또는 전환 반응 방법에 의해 최종 생성물을 형성한 후에 첨가될 수 있다. 치환기 자체가 반응성인 경우, 치환기 자체는 당 분야에 공지된 기술에 따라 보호될 수 있다. 다양한 보호기가 당 분야에 공지되어 있으며 사용될 수 있다. 가능한 많은 그룹의 예는 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis" by Green et al., John Wiley and Sons, 1999]에서 찾을 수 있다. 예를 들어, 니트로 기는 질화에 의해 첨가될 수 있고, 니트로 기는 다른 기, 예를 들어, 환원에 의해 아미노, 및 아미노 기의 디아조화 및 디아조 기의 할로겐으로의 대체에 의해 할로겐으로 전환될 수 있다. 아실 기는 Friedel-Crafts 아실화에 의해 첨가될 수 있다. 이후 아실 기는 Wolff-Kishner 환원 및 Clemmenson 환원을 포함하는 다양한 방법에 의해 상응하는 알킬 기로 변환될 수 있다. 아미노 기는 모노- 및 디-알킬아미노 기를 형성하기 위해 알킬화될 수 있으며; 메르캅토 및 하이드록시 기는 상응하는 에테르를 형성하기 위해 알킬화될 수 있다. 일차 알콜은 당 분야에 공지된 산화제에 의해 산화되어 카르복실산 또는 알데하이드를 형성할 수 있고, 이차 알콜은 산화되어 케톤을 형성할 수 있다. 따라서, 치환 또는 변경 반응을 이용하여 출발 물질, 중간체, 또는 분리된 생성물을 포함하는 최종 생성물의 분자 전체에 걸쳐 다양한 치환기를 제공할 수 있다.

화학식 II의 화합물의 합성:

[0325] 화학식 II의 화합물은 하기 반응식 1 내지 4에 예시되고 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

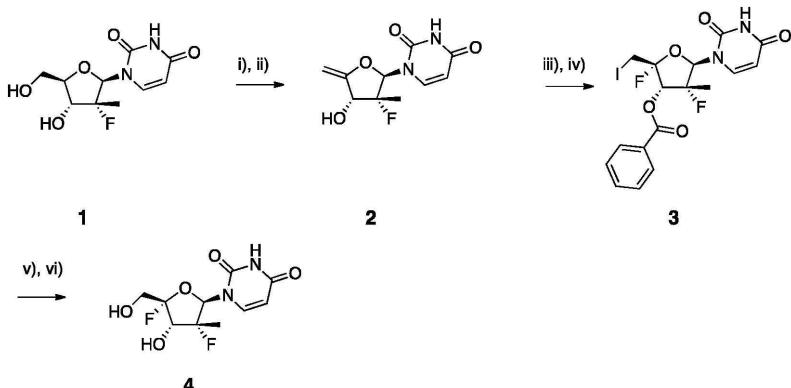
반응식 1

[0327]

반응식 1

[0328]

1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-디플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-일)파리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 합성



i) I_2 , PPh_3 , THF; ii) $NaOMe$, $MeOH$; iii) $BzCl$, DMAP, THF; iv) I_2 , AgF , CH_2Cl_2 ; v) $PhCO_2Na$, DMSO; vi) NH_3 , $MeOH$

[0329]

[0330]

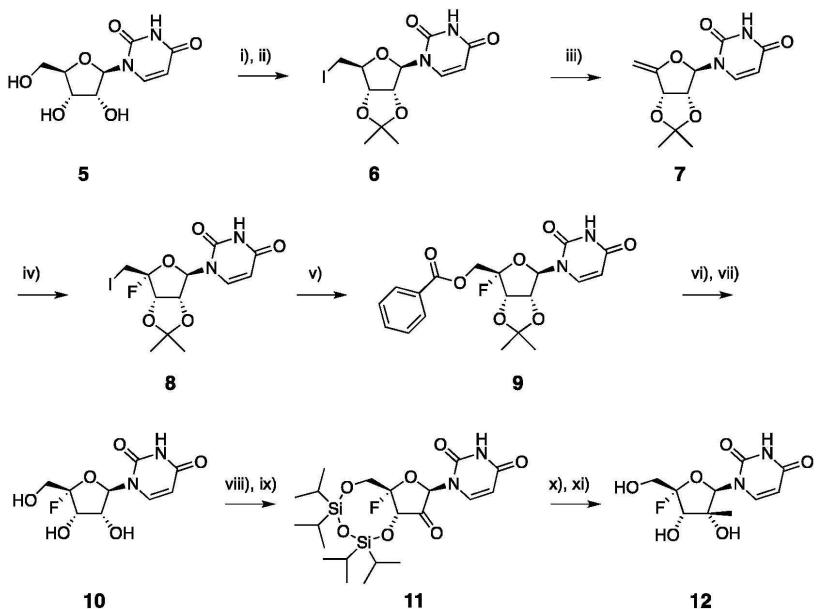
출발 물질 1은 문헌[Sofia, M. J. et al, *J. Med. Chem.* (2010), 53(19), 7202-7218 and Clark, J. L. et al, *J. Med. Chem.* (2005), 48(17), 5504-5508]에 기재된 절차에 따라 제조될 수 있다. 1의 요오드화 후 염기성 조건 하에서 요오드화물을 제거하면 중간체 2로 이어질 수 있다. 2의 3'-하이드록시를 벤조일 기로 보호한 후, 주요 입체특이적 플루오르화 반응에 의해 중간체 3을 제공할 수 있다. 4' α 위치에 플루오라이드를 설치하기 위한 유사한 변형은 이전에 문헌[Ajmera, S. et al, *J. Med. Chem.* (1988), 31(6), 1094-1098 and Moffatt, J.G. et al, *J. Am. Chem. Soc.* (1971), 93(17), 4323-4324]에 기재되었다. 3의 5' 요오드화물을 소듐 벤조에이트로 전위시킨 후 3', 5' 벤조일 기의 탈보호는 뉴클레오시드 중간체 4를 제공한다.

[0331]

반응식 2

[0332]

1-((2R,3R,4S,5S)-5-플루오로-3,4-디하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-일)파리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 합성



i) 아세톤, PTS; ii) I_2 , PPh_3 , THF; iii) $NaOMe$, $MeOH$; iv) I_2 , AgF , CH_2Cl_2 ; v) $PhCO_2Na$, DMSO; vi) NH_3 , $MeOH$; vii) 포름산; viii) DIPSCl, 피리딘; ix) Dess-Martin, CH_2Cl_2 ; x) $AlCl_3$, CH_2Cl_2 ; xi) $TBAB$, THF.

[0333]

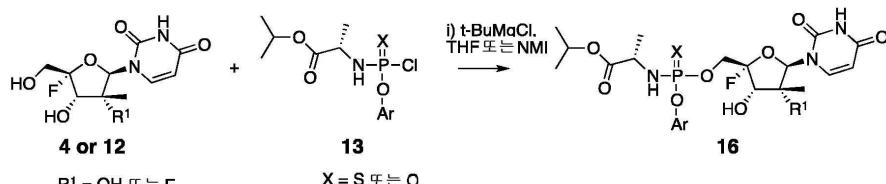
[0334]

염기성 조건 하에서 보호, 요오드화 및 요오도의 제거는 중간체 7을 제공한다. 4'-위치에서 7의 플루오르화는 문헌[Ajmera, S. et al, *J. Med. Chem.* (1988), 31(6), 1094-1098 and Moffatt, J.G. et al, *J. Am. Chem.*

Soc. (1971), 93(17), 4323-4324]에 기재된 대로 수행될 수 있다. 8의 5' 요오드화물을 소듐 벤조에이트로 전위시키면 중간체 9가 얻어진다. 문헌 [Hayakawa, H et al., *Chem. Pharm. Bull.*, (1987), 35(6), 2605-2608]에 기재된 유사한 방법에 따라, 탈보호 후 3' 및 5'-하이드록시 기를 1,3-디클로로-1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산(DIPSCl)으로 선택적 보호한 다음 Dess-Martin 조건 하에서 산화시켜 케톤 11을 제공할 수 있다. 실릴 보호기를 제거하기 위한 표준 조건 하에서의 탈보호는 요망되는 생성물 12를 산출한다.

반응식 3

염기가 우라실이고, X가 O 또는 S이고, R이 -OAr이고, 여기서 Ar이 페닐 또는 나프틸이며, R'가 NHCH(CH₃)C(=O)O-이소프로필이고, Y가 F이고, Y'가 OH 또는 F인 화학식 II의 화합물의 합성



[0337]

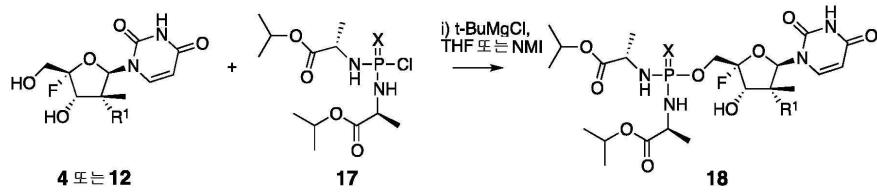
화학식 II의 포스포르아미데이트 화합물은 뉴클레오시드 4 또는 12를 강한 염기의 존재 하에서 타입 13의 적합하게 치환된 포스포클로리데이트 또는 이의 황 유사체와 축합시켜 제조될 수 있다. 화학식 II의 커플링된 생성물 16은 커플링 반응 하에서 초기에 2개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득되며, 키랄 컬럼, 키랄 HPLC, 또는 키랄 SFC 크로마토그래피에 의해 이들의 상응하는 키랄 겨울상이성질체로 분리될 수 있다.

[0339]

반응식 4

[0340]

염기가 우라실이고, X가 O 또는 S이고, R 및 R'가 NHCH(CH₃)C(=O)O-이소프로필이고, Y가 F이고, Y'가 OH 또는 F인 화학식 II의 화합물의 합성



[0341]

본 발명의 화학식 II의 포스포로디아미데이트 화합물은 강한 염기의 존재 하에서 뉴클레오시드 4 또는 12를 타입 17의 적합하게 치환된 포스포로디아미드 클로라이드 또는 포스포로디아미도티오 클로라이드와 축합시켜 제조될 수 있다.

[0343]

화학식 (I)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법 및 하기 실시예를 이용하여 상기 반응식 1-4에 개시된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0344]

실시예

[0345]

하기의 이러한 실시예 및 제조예는 당업자가 본 발명을 보다 명확하게 이해하고 실시할 수 있도록 하기 위해 제공된다. 이들은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되며, 단지 예시적이고 대표적인 것으로 간주되어야 한다.

[0346]

본 출원에 사용되는 약어는 아세틸(Ac), 아세트산(HOAc), 아조-비스-이소부티릴니트릴(AIBN), 1-N-하이드록시벤조트리아졸(HOBt), 대기(Atm), 고압 액체 크로마토그래피(HPLC), 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난(9-BBN 또는 BBN), 메틸(Me), 3차-부토시카르보닐(Boc), 아세토니트릴(MeCN), 디-3차-부틸 피로카르보네이트 또는 boc 안하이드라이드(BOC₂O), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(EDCI), 벤조일(Bz), 벤질(Bn), m-클로로페벤조산(MCPBA), 부틸(Bu), 메탄올(MeOH), 벤질옥시카르보닐(cbz 또는 Z), 용융점(mp), 카르보닐 디이미다졸(CDI), MeSO₂-(메실 또는 Ms), 1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 질량 스펙트럼(ms) 디에틸아미노황 트리플루오라이드(DAST), 메틸 t-부틸 에테르(MTBE), 디벤질리덴아세톤(Dba), N-카르복시

안하이드라이드(NCA), 1,5-디아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔(DBN), N-브로모석신이미드(NBS), 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운택-7-인(DBU), N-메틸모르폴린(NMM), N-메틸피롤리돈(NMP), 1,2-디클로로에탄(DCE), 피리디늄 클로로크로메이트(PCC), N,N'-디사이클로헥실카르보디이미드(DCC), 피리디늄 디크로메이트(PDC), 디클로로메탄(DCM), 프로필(Pr), 디에틸 아조디카르복실레이트(DEAD), 페닐(Ph), 디-이소-프로필아조디카르복실레이트, DIAD, 제곱 인치당 파운드(psi), 디-이소-프로필에틸아민(DIPEA), 피리딘(pyr), 디-이소-부틸알루미늄하이드라이드, DIBAL-H, 실온, rt 또는 RT, N,N-디메틸 아세트아미드(DMA), 3차-부틸디메틸실릴 또는 *t*-BuMe₂Si, (TBDMS), 4-N,N-디메틸아미노피리딘(DMAP), 트리에틸아민(Et₃N 또는 TEA), N,N-디메틸포름아미드(DMF), 트리플레이트 또는 CF₃SO₂-Tf, 디메틸 셀록사이드(DMSO), 트리플루오로아세트산(TFA), 1,1'-비스-(디페닐포스파노)에탄(dppe), 2,2,6,6-테트라메틸헵탄-2,6-디온(TMHD), 1,1'-비스-(디페닐포스파노)페로센(dppf), 박막 크로마토그래피(TLC), 에틸 아세테이트(EtOAc), 테트라하이드로푸란(THF), 디에틸 에테르(Et₂O), 트리메틸실릴 또는 Me₃Si(TMS), 에틸(Et), *p*-톨루엔설휘산 모노하이드레이트(TsOH 또는 pTsOH), 리튬 핵사메틸 디실라잔(LiHMDS), 4-Me-C₆H₄SO₂- 또는 토실(Ts), 이소-프로필(i-Pr), N-우레тан-N-카르복시안하이드라이드(UNCA), 에탄올(EtOH)을 포함한다. 접두사 노말(n), 이소(i-), 2차(sec-), 3차(tert-) 및 neo를 포함하는 기준의 명명법은 알킬 모이ety와 함께 사용될 때 이들의 관습적인 의미를 갖는다(J. Rigaudy and D. P. Klesney, *Nomenclature in Organic Chemistry*, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).

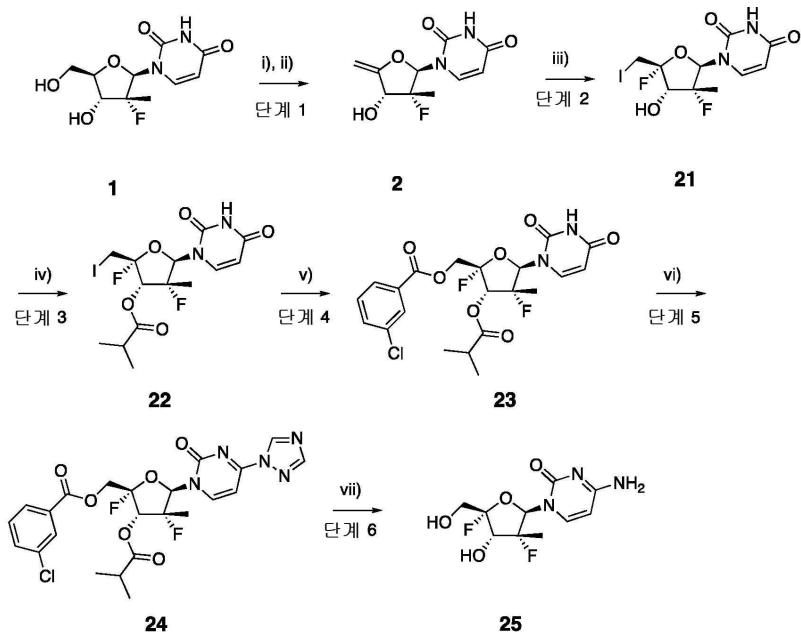
[0347] 합성 실시예

[0348] 당업자가 본 개시내용을 보다 명확하게 이해하고 실시할 수 있도록 화학식 I의 화합물 및 중간체(참조예)의 하기 제조예를 제공한다. 이들은 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되며, 단지 예시적이고 대표적인 것으로 간주되어야 한다.

[0349] 달리 언급되지 않는 한, 모든 반응은 추가 정제 없이 상업적인 물질 및 시약을 사용하여 수행되었다. 실리카겔 플레이트(Keiselgel 60 F254, Merck) 상에서의 박막 크로마토그래피(TLC) 및/또는 초고성능 액체 크로마토그래피(UPLC)에 의해 모든 반응을 모니터링하였다. TLC 플레이트상의 스팟의 가시화는 UV 광에 의해 그리고 포타슘 페망가네이트에서 TLC 플레이트를 염색하고 히트 건으로 탄화시킴으로써 달성되었다. UPLC 1을 Acquity PDA 검출기, QDA 질량 검출기 및 이원 용매 시스템을 갖는 Waters Acquity UPLC 기기에서 기록하였다. UPLC 2를 Acquity PDA 검출기, QDA 질량 검출기 및 4원 용매 시스템을 갖는 Waters Acquity UPLC HClass 기기에서 기록하였다. UPLC 1 산성 방법은 CSH C18 컬럼(2.1 x 50 mm 1.7 μ m)에서 아세토니트릴 중 0.1% 포름산 및 물 중 0.1% 포름산의 다양한 구배를 사용하여 0.8 mL/분으로 수행되었다. UPLC 2 산성 방법은 CSH C18 컬럼(2.1 x 50 mm 1.7 μ m)에서 아세토니트릴, 물 및 물 중 2% 포름산의 다양한 구배를 사용하여 0.8 mL/분으로 수행되었다. 염기성 방법은 XB C18 컬럼(2.1 x 50 mm 2.5 μ m) 또는 XB C8 컬럼(2.1 x 50 mm 2.5 μ m)에서 아세토니트릴 및 pH가 암모니아 용액을 사용하여 10으로 조정된 물 중 10mM NH₄HCO₃의 다양한 구배를 사용하여 0.8 mL/분으로 수행되었다. 모든 생성물은 ¹H NMR 및 적절한 경우, ¹³C, ³¹P 및 ¹⁹F NMR에 의해 특성화되었다. NMR 스펙트럼 데이터는 JEOL ECX300 MHz 또는 JEOL ECX400 MHz 분광계에서 기록되었다. 화학적 이동은 백만분율(ppm)로 표시되며 s(싱글렛); br s(브로드 싱글렛); d(더블렛); t(트리플렛); q(쿼테트); quint(퀀테트) 또는 m(멀티플렛)으로 지정된다. 플래시 컬럼 크로마토그래피는 Fluorochrom 실리카겔 LC60A 40-63 미크론 및 시약 등급 헵탄, 에틸 아세테이트, 디클로로메탄 및 메탄올을 용리액으로 사용하여 실리카겔 상에서 수행되었다. 질량 유도 분취용 HPLC는 X-Bridge C18 컬럼(19 x 150 mm) 또는 XSelect C18 컬럼(19 x 150 mm)을 갖는 PDA 검출기 및 3100 질량 검출기가 구비된 Waters 자동 정제 시스템을 사용하여 20 mL/분으로 수행되었다.

[0350] 참조예 1

[0351] 4-아미노-1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-디플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-일)피리미딘-2(1H)-온 25의 합성



[0352]

[0353]

단계 1: 1-[(2R,3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시-3-메틸-5-메틸리텐옥솔란-2-일]-1,2,3,4-테트라하이드로페리미딘-2,4-디온 2의 제조

[0354]

단계 (i): THF(25 L) 중 1-[(2R,3R,4R,5S)-3-플루오로-4-하이드록시-3-메틸옥솔란-2-일]-1,2,3,4-테트라하이드로페리미딘-2,4-디온 1(2602g, 10.00 mol, 1 eq), PPh_3 (3410 g, 13.00 mol, 1.30 eq) 및 이미다졸(885.0g, 13.00mol, 1.30eq)의 교반된 용액에 내부 온도를 10°C - 20°C 로 유지하면서 요오드(2665 g, 10.50 mol, 1.05 eq)를 1시간의 기간 동안 부분씩 첨가하였다. 교반된 반응 혼합물을 주위 온도로 20시간 동안 가온시켰다. 혼탁액을 여과하고, 여과액을 농축시켜 미정제 생성물을 밝은 황색 오일로서 수득하였다. 잔류물을 메탄올(8.0 L)에 혼탁시키고, 고체를 수집하고, 페트롤륨 에테르(8 L)로 세척하고, 건조시켜 3430 g의 1-[(2R,3R,4R,5S)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(요오도메틸)-3-메틸옥솔란-2-일]-1,2,3,4-테트라하이드로페리미딘-2,4-디온(92.67%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400MHz) δ H 11.52 (s, 1H), 7.61-7.63 (d, 1H), 5.91-6.05 (m, 2H), 5.67-5.69 (d, $J = 20$ Hz, 1H), 4.06-4.10 (m, 1H), 3.77-3.80 (m, 1H), 3.49-3.65 (m, 3H), 1.21-1.27 (d, 3H).

[0355]

단계 (ii): 메탄올(25.0 L) 중 1-[(2R,3R,4R,5S)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(요오도메틸)-3-메틸옥솔란-2-일]-1,2,3,4-테트라하이드로페리미딘-2,4-디온(5000 g, 13.509 mol, 1.0 eq)의 용액에 소듐 메톡사이드(메탄올 중 30%, 6080g, 33.77mol, 2.5 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C 에서 5시간 동안 교반한 다음 10°C 로 냉각하였다. 혼탁액을 여과하고, 여과액을 농축시켜 미정제 생성물을 갈황색 고체로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 이용하였다.

[0356]

미정제 잔류물을 아세토니트릴(25.0 L)에 용해시키고, 아세트 안하이드라이드(2758 g, 27.018 mol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C 에서 15시간 동안 교반하였다. LC-MS에 기반하여, 추가량의 아세트 안하이드라이드(276.0 g, 2.70 mol, 0.2 eq)를 첨가하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 아세토니트릴(15.0 L)을 제거하였다. 잔류물을 10°C 로 냉각하고, 여과시켰다. 여과 케이크의 pH가 7이 될 때까지 최소량의 아세토니트릴 및 H_2O 로 세척한 다음, 진공에서 건조시켜 2461 g(64.1%)의 (3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로페리미딘-1-일)-4-플루오로-4-메틸-2-메틸리텐옥솔란-3-일 아세테이트를 백색 고체로서 수득하였다.

[0357]

메탄올(12.30 L) 중 (3R,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로페리미딘-1-일)-4-플루오로-4-메틸-2-메틸리텐옥솔란-3-일 아세테이트(2461 g, 8.662 mol, 1.0 eq)의 용액에 소듐 메톡사이드(메탄올 중 30%, 77.97 g, 0.433 mol, 0.05 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C 에서 15시간 동안 교반하였다. HPLC에 기반하여, 추

가량의 소듐 메톡사이드(메탄올 중 30%, 77.97 g, 0.433 mol, 0.05 eq)를 첨가하였다. 8시간 더 후에, 반응을 완료한 다음 5°C로 냉각하였다. 5°C에서 12시간 동안 교반한 후, 침전된 생성물을 여과에 의해 수집하고, 여과 케익을 최소량의 메탄올로 세척하고, 진공에서 건조시켜 1856 g(88.4%)의 1-[(2R,3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시-3-메틸-5-메틸리덴옥솔란-2-일]-1,2,3,4-테트라하이드로파리미딘-2,4-디온 **2**를 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.56 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.16–6.12 (d, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.68–5.66 (s, 1H), 4.63–4.53 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 1.37–1.31 (d, 3H).

[0358] 단계 2: 1-((2R,3R,4S,5R)-3,5-디플루오로-4-하이드록시-5-(요오도메틸)-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일)파리미딘-2,4(1H,3H)-디온 **21**의 제조

[0359] DCM(37 L) 중 1-[(2R,3R,4R)-3-플루오로-4-하이드록시-3-메틸-5-메틸리덴옥솔란-2-일]-1,2,3,4-테트라하이드로파리미딘-2,4-디온 **2**(1855 g, 7.66 mol, 1.0 eq) 및 TEA.3HF(1976 g, 12.254 mol, 1.6eq)의 용액에 N-요오도석신이미드(3274 g, 14.552 mol, 1.9 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 24시간 동안 교반하였다. 이후 10% 수성 NaHSO₃(13 L)을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 침전된 생성물을 여과에 의해 수집하였다. 여과 케익을 또 다른 배치(1555 g의 0001289-015-01로 출발함)와 합쳤다. 합친 고체를 최소량의 DCM, 여과액의 pH가 7-8이 될 때까지 5% 수성 NaHCO₃ 및 H₂O로 세척하고, 진공에서 건조시켜 5060 g(92.6%)의 미정제 생성물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. 메탄올(37.5 L) 중 미정제 생성물(2500 g)의 혼합물을 환류로 2시간 동안 가열한 다음 5°C로 냉각하였다. 5°C에서 2시간 동안 교반한 후, 침전된 생성물을 여과에 의해 수집하고, 여과 케익을 최소량의 메탄올로 세척하고, 건조시켜 1970g(78.8%)의 1-((2R,3R,4S,5R)-3,5-디플루오로-4-하이드록시-5-(요오도메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-일)파리미딘-2,4(1H,3H)-디온 **21**을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[0360] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H 11.63 (s, 1H), 7.81–7.51 (m, 1H), 6.31–5.95 (m, 2H), 5.73–5.71 (d, 1H), 4.56–3.78 (m, 3H), 1.30–1.25 (m, 3H).

[0361] 단계 3: (2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로파리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-2-(요오도메틸)-4-메틸테트라하이드로푸란-3-일 이소부티레이트, **22**의 제조

[0362] EtOAc(2 L) 중 1-((2R,3R,4S,5R)-3,5-디플루오로-4-하이드록시-5-(요오도메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-일)파리미딘-2,4(1H,3H)-디온 **21**(400 g, 1.03 mol, 1 eq.)의 교반된 혼탁액에 주위 온도에서 4-디메틸아미노파리미딘(6.30 mg, 51.5 mmol, 5 mol%) 및 트리에틸아민(172 mL, 1.24 mol)을 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 0°C로 냉각하고, 온도를 <10°C로 유지하면서, 이소부티릴 클로라이드(130 mL, 1.24 mol, 1.2 eq.)를 40분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 물(1 L) 및 EtOAc(300 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 상을 분리하였다. 수성층을 이어서 EtOAc(2 L)로 추출하였다. 유기층을 합치고, MgSO₄ 및 SiO₂ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과 케익을 EtOAc(300 mL)로 세척하고, 여과액을 진공에서 40°C에서 농축시켜 (2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로파리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-2-(요오도메틸)-4-메틸테트라하이드로푸란-3-일 이소부티레이트, **22**를 백색 고체(461 g, 98% 수율)로서 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ_H 8.59 (br s, 1H), 7.30 (br d, 1H), 5.83 (dd, 1H), 3.71–3.38 (m, 2H), 2.77 (sept, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.26 (d, 3H). ES⁺ m/z 459 MH⁺

[0363] 단계 4: ((2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로파리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-(이소부티릴옥시)-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 3-클로로벤조에이트 **23**의 제조

[0364] EtOAc(3.5 L) 및 물(900 mL) 중 (2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로파리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-2-(요오도메틸)-4-메틸테트라하이드로푸란-3-일 이소부티레이트 **22**(461 g, 1.01 mol, 1 eq.) 및 3-클로로벤조산(173 g, 1.11 mol, 1.1 eq.), 디포타슘 하이드로겐 포스페이트(364 g, 2.09 mol, 2.08 eq.), 및 테트라-n-부틸암모늄 설페이트(345 g, 1.02 mol, 1.07 eq.)의 교반된 혼합물에 0°C에서 3-클로로페록시벤조산(966 g, 3.92 mol, 3.9 eq., 70% w/w)을 부분씩 20분 동안 첨가하였다. 혼합물을 18°C로 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각한 다음, 내부 온도가 <5°C로 유지되도록 하면서 Na₂SO₃(2.4 L, 10% aq.)을 30분 동안 적가하였다. 상을 분리하고, 유기상을 Na₂SO₃(2 x 2 L, 10% aq.), NaHCO₃(4 x 2 L, sat. aq.), 염수(2 L)

로 세척하고, $MgSO_4$ 및 SiO_2 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공에서 40°C에서 농축시켜 검을 제공하였다. 이 물질을 EtOAc(1.2 L)에 용해시켰다. $NaHCO_3$ (800 mL, sat. aq.)을 반응 혼합물에 첨가하고, 24시간 동안 교반하였다. 이후 유기상을 분리하고, $NaHCO_3$ (sat. aq.), 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공에서 40°C에서 농축시켜 오렌지색 검을 제공하였다. 이 물질을 EtOAc에 재용해시키고, SiO_2 를 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, SiO_2 의 패드를 통해 여과하였다. 여과 케익을 EtOAc로 세척하고, 진공에서 40°C에서 농축시켜 ((2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-(이소부티릴옥시)-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일)메틸 3-클로로벤조에이트 23을 오렌지색 검(426 g, 87% 수율)으로서 수득하였다.

[0365] 1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ_H 8.96 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.61 (dq, 2H), 2.74 (sept, 1H), 1.44 (d, 3H), 1.25 (d, 3H). ES⁻ m/z 485 M-H

[0366] 단계 5: ((2S,3S,4R,5R)-2,4-디플루오로-3-(이소부티릴옥시)-4-메틸-5-(2-옥소-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로푸란-2-일)메틸 3-클로로벤조에이트, 24의 제조

[0367] CH₂Cl₂(1 L) 중 ((2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-(이소부티릴옥시)-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 3-클로로벤조에이트 23(1.02 g, 210 mmol, 1 eq.) 및 트리아졸(144 g, 2.10 mol, 10 eq.)의 교반된 혼합물에 주위 온도에서 Et₃N(291 mL, 2.10 mol, 10 eq.)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C로 냉각하고, 온도를 <10°C으로 유지하면서 인(V) 옥시클로라이드(49.0 mL, 524 mmol, 2.5 eq.)를 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 첨가하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기상을 합치고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공에서 40°C에서 농축시켜 ((2S,3S,4R,5R)-2,4-디플루오로-3-(이소부티릴옥시)-4-메틸-5-(2-옥소-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로-푸란-2-일)메틸 3-클로로벤조에이트, 24를 오렌지색 오일(118 g, quant.)으로서 수득하였다. 1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ_H 9.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01-7.80 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 4.68 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 1.45 (br d, 3H), 1.30-1.15 (m, 6H). ES⁺ m/z 538 M H^+

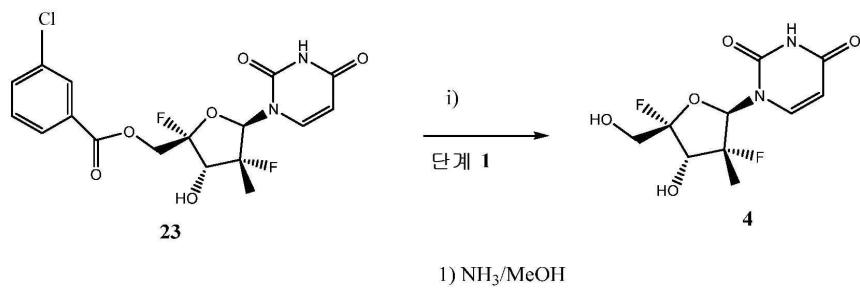
[0368] 단계 6: 4-아미노-1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-디플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-일)페리미딘-2(1H)-온, 25의 제조

[0369] THF(1 L) 중 ((2S,3S,4R,5R)-2,4-디플루오로-3-(이소부티릴옥시)-4-메틸-5-(2-옥소-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페리미딘-1(2H)-일)테트라하이드로푸란-2-일)메틸 3-클로로벤조에이트 24의 교반된 혼합물에 주위 온도에서 NH₃(200 mL, conc. aq.)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 40°C에서 농축하였다. 생성된 슬러리에 MeOH(250 mL) 및 NH₃(250 mL, MeOH 중 7N)을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 40°C에서 농축시켜 오렌지색 검을 제공하였다. EtOAc을 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, EtOAc(500 mL) 및 Et₂O(500 mL)로 세척하여 4-아미노-1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-디플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-일)페리미딘-2(1H)-온, 25를 회백색 고체(57.0 g, 65% 수율)로서 수득하였다.

[0370] 1H NMR (MeOD, 300 MHz) δ_H 7.82 (br s, 1H), 6.52 (br d, 1H), 5.89 (d, 1H), 4.07 (br t, 1H), 1.30 (d, 1H).

[0371] 참조예 2

[0372] 1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-디플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸-테트라하이드로푸란-2-일)페리미딘-2,4(1H,3H)-디온 4의 합성



[0373]

[0374]

MeOH(100 mL) 중 ((2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로페리미딘-1(2H)-일)-2,-디플루오로-3-(이소부티릴옥시)-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 3-클로로벤조에이트 **23**(238 g, 489 mmol)의 용액에 NH_3 (1 L, MeOH 중 7N)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였다. 생성된 오일을 CH_2Cl_2 (200 mL)에서 1시간 동안 교반하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, Et_2O 로 세척하고, 진공에서 50°C에서 48시간 동안 건조시켰다. 1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-디플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-일)페리미딘-2,4(1H,3H)-디온, **4**가 회백색 고체(102 g, 75% 수율)로서 수득되었다.

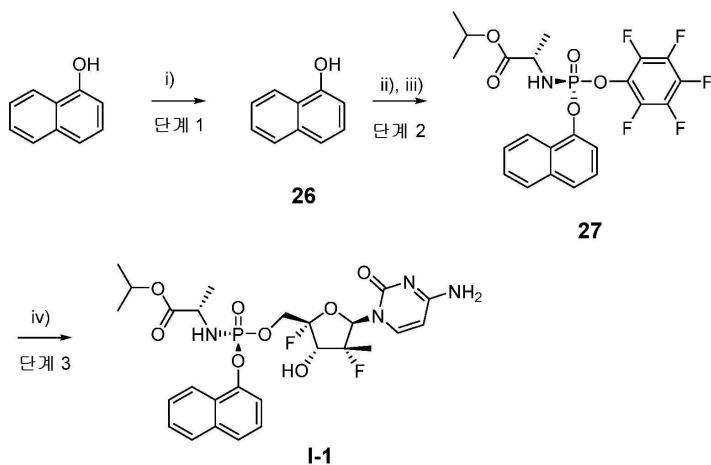
^1H NMR (MeOD, 300 MHz) δ_{H} 7.80 (d, 1H), 6.45 (br d, 1H), 5.71 (d, 1H), 4.15 (br m, 1H), 3.77 (m, 2H), 1.37 (d, 1H). ^{19}F NMR (MeOD, 283 MHz) δ_{F} -135 (m, 1F), -159 (m, 1F). ES⁺ m/z 279 MH^+

[0375]

실시예 1

[0376]

이소프로필 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴-L-알라니네이트 **I-1**의 합성



[0377]

[0378]

i) Et_3N , POCl_3 , Et_2O ; ii) 이소프로필 L-알라닌, Et_3N , CH_2Cl_2 ; iii) $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; iv) **25**, tBuMgCl , DMF

[0379]

디에틸 에테르(500 mL) 중 인(V) 옥시클로로라이드(30.1 mL, 327 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 -78°C에서 아르곤 하에 1-나프톨(47.1 g, 327 mmol, 1 eq.)을 첨가하였다. 트리에틸아민(45.0 mL, 327 mmol, 1 eq.)을 온도를 <-60°C로 유지하면서 2시간 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 주위 온도로 가온시킨 다음, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과 케이크를 디에틸 에테르로 세척하여 무색 용액을 제공하였다. 여과액을 감압 하에(증류 온도 25°C) 농축시켜 나프탈렌-1-일 포스포로디클로리데이트 **26**(78.2 g, 92% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161 MHz) δ_{p} 4.44 (s).

[0380]

단계 2: 이소프로필 ((R)-(나프탈렌-1-일옥시)(페플루오로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트 **27**의 제조

[0381]

디클로로메탄 중 나프탈렌-1-일 포스포로디클로리데이트 **26**(78.2g, 299 mmol, 1 eq.) 및 이소프로필-L-알라닌(41.9 g, 299 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 -78°C에서 아르곤 하에 온도를 <-70°C로 유지하면서 트리에틸아민(43 mL, 589 mmol, 2 eq.)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 30분 동안, 이어서 0°C에서 30분 동안 교반

하였다.

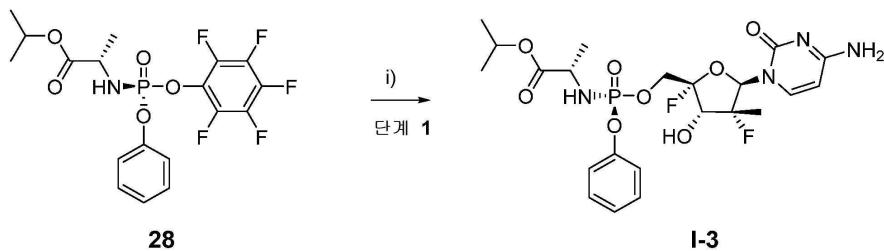
펜타플루오로페놀(66.0 g, 359 mmol, 1.2 eq.) 및 트리에틸아민(43 mL, 589 mmol, 2 eq.)을 디클로로메탄(100 mL)에서 교반하고, 이 혼합물을 벌크 반응 혼합물에 적가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 백색 고체를 제공하였다. 고체를 에틸 아세테이트/헵탄(1:1, 300 mL)에 혼탁하고, 실리카를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반시킨 다음 여과하였다. 여과 케이크를 에틸 아세테이트/헵탄(1:1, 200 mL)으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 1:4 에틸 아세테이트:헵탄(500 mL)에 혼탁하고, 16시간 동안 주위온도에서 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하여 이소프로필((R)-(나프탈렌-1-일옥시)-(페플루오로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트 **26**(49.2 g, 32%, >99:1 d.r.)을 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.10–8.13 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.51–7.61 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 4.95–5.03 (m, 1H), 4.14–4.27 (m, 1H), 3.98–4.06 (m, 1H), 1.42 (q, 3H), 1.18–1.25 (m, 6H). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 122 MHz): -0.05 (s). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 238 MHz): -152.54 – -153.40 (d, 1F), -158.86 – -159.61 (t, 1F), -161.62 – -162.30 (t, 1F)

단계 3: ((S)-((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로풀탄-2-일)메톨시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트, I-1의 제조

디메틸포름아미드(70 mL) 중 4-아미노-1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-디플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-일)파리미딘-2(1H)-온(13.9 g, 50.1 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 아르곤 하에 -10°C에서 내부 온도를 <10°C로 유지하면서 3차-부틸마그네슘 클로라이드(THF 중 1M, 100 mL, 100 mmol, 2 eq.)를 30분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 -5°C에서 교반하고, 이어서 이소프로필 ((R)-(페플루오로-페녹시)(나폭시)포스포릴)-L-알라니네이트(37.8 g, 75.1 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -5°C에서 3시간 동안 교반하고, 암모늄 클로라이드(sat aq., 200 mL) 및 2-MeTHF(200 mL)에 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성상을 2-메틸테트라하이드로푸란으로 추출하였다. 유기상을 합치고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 오일을 건조 플래시 크로마토그래피(실리카, 2.5-10% 메탄올/디클로로메탄)에 의해 정제시켜 오렌지색 오일을 제공하였다. 이후 생성물을 함유하는 분획을 Isolera(120 g ZIP SPHERE, 실리카, 5-7.5% 메탄올/디클로로메탄으로 용리됨)에 의해 정제하였다. 깨끗한 분획을 물/아세토니트릴에 용해하고, 동결-건조시켜 이소프로필 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소파리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트 I-1(3.16 g)을 회백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (D_2O 와 함께 DMSO-d_6 , 400 MHz): 8.03 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.41 (br d, 1H), 5.58-5.50 (m, 1H), 4.77 (sept, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.99 (t, 1H), 1.22-1.02 (m, 12H); ^{19}F NMR (DMSO-d_6 , 376 MHz): -123 (m, 1F) -154 (m, 1F); ^{31}P NMR (DMSO-d_6 , 161 MHz): 4.74 (s). ES^+ m/z 597 MH^+

실시예 2

이소프로필 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로풀란-2-일)메톨시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트 I-3의 혼성



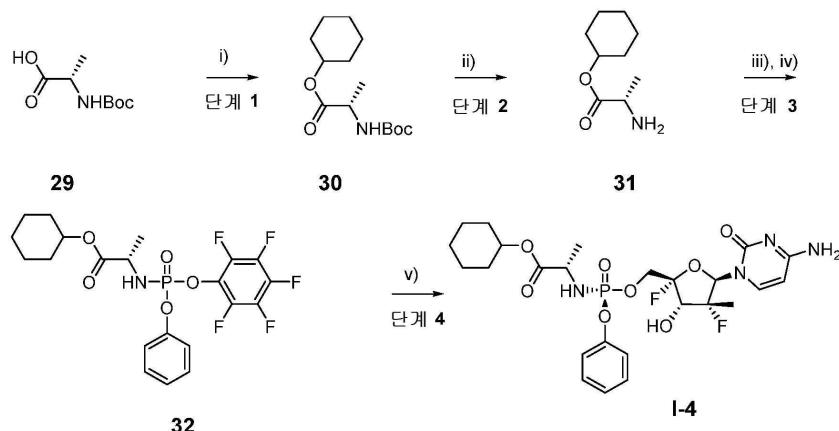
i) **25**, tBuMgCl, DMF

아르곤 하에 0°C로 유지된 무수 디메틸포름아미드(410 mL) 중 4-아미노-1-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3,5-디플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메ти)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-일)피리미딘-2(1*H*)-온 25(41 g, 134 mmol, 1.0 e

q.)의 교반된 용액에 내부 온도를 10°C 아래로 유지하면서 ¹BuMgCl(296 mL의 테트라하이드로푸란 중 1.0 M 용액, 300 mmol, 2.0 eq.)를 30분 동안 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음 이소프로필 ((S)-(페플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트 **28**(134 g, 300 mmol, 2.0 eq.)을 고체로서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음 1시간 동안 주위 온도로 가온시켰다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반한 다음 0°C로 재냉각시켰다. 반응 혼합물을 2-메틸테트라하이드로푸란(400 mL)으로 희석한 다음 암모늄 클로라이드의 첨가에 의해 켄칭시키고, 그 후 물 및 에틸 아세테이트로 추가 희석하였다. 셀라이트(약 75 g)를 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 여과 캐익을 물 및 에틸 아세테이트로 세정하였다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 에틸 아세테이트 추출물을 소듐 하이드로젠 카르보네이트(포화 수용액)로 세척하고, 수성 소듐 하이드로젠 카르보네이트를 다시 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 에틸 아세테이트 추출물을 마그네슘 살레이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 제공하였다. 이 오일을 에틸 아세테이트에 재용해시키고, 소듐 하이드로젠 카르보네이트(물을 사용하여 1.0 L로 희석된 포화 수용액)로 세척하였다. 수성 소듐 하이드로젠 카르보네이트를 다시 에틸 아세테이트로 추출하고, 합친 에틸 아세테이트 추출물을 마그네슘 살레이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물(113 g)을 갈색 오일로서 제공하였다. 미정제물을 실리카 상에서 반복된 건조 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트-메탄올(0-15%) 이후 디클로로메탄-메탄올(0-10%) 혼합물로 정제시켜 회백색 포움을 제공하고, 이를 물-아세토니트릴(35%)로부터 동결 건조시켜 이소프로필 ((S)-((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트 **I-3**(27.3 g)을 회백색 무정형 고체 및 부분입체이성질체의 95:5 혼합물로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 7.38-7.27 (br m, 5H), 7.21-7.16 (m, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.12 (br s, 2H), 5.70 (d, 1H), 4.83 (septet, 1H), 4.24 (br s, 2H), 4.04 (br td, 1H), 3.79 (br s, 1H), 1.20 (d, 3H), 1.17 (d, 3H), 1.11 (d, 6H). ¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 376 MHz): -120.3 및 -122.9 (br s 1F), -148.5 및 -154.7 (br s, 1F). ³¹P NMR (DMSO-d₆, 161 MHz): 4.22 (s). ES⁺ 546.97.

[0389] 실시예 3

[0390] 사이클로헥실 ((S)-((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트 **I-4**의 합성



i) EDCI, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂; TFA, CH₂Cl₂; iii) P(O)(OPh)Cl₂, Et₃N, CH₂Cl₂; iv) C₆F₅OH, Et₃N, CH₂Cl₂; v) **25**, tBuMgCl, DMF

[0391]

단계 1: 사이클로헥실 (3차-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트 **30**의 제조

[0392] CH₂Cl₂(50 mL) 중 (3차-부톡시카르보닐)-L-알라닌(5 g, 26.4 mmol, 1 eq.), 4-(디메틸아미노)페리딘 **29**(323 mg, 2.64 mmol, 10 mol%) 및 Et₃N(14.7 mL, 106 mmol, 4 eq.)의 교반된 용액에 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸 카르보디이미드 하이드로클로라이드(10.1 g, 52.9 mmol, 2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 사이클로헥산올(3.35 mL, 31.7 mmol, 1.2 eq.)을 첨가하고, 반응 혼합물을 48시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 유성 고체를 제공하고, 이를 Et₂O 및 물로 분배시켰다. 상

을 분리하고, 유기상을 물(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 무색 오일을 수득하였다. 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 11–14% $EtOAc$ /헵탄으로 용리됨)에 의한 정제로 사이클로헥실 (3차-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트, 30(1.76 g, 25% 수율)을 수득하였다. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ_H 5.04 (br s, 1H), 4.83–4.76 (m, 1H), 4.27 (br quint, 1H), 1.84 (br s, 2H), 1.72 (br s, 2H), 1.55–1.23 (m, 6H), 1.37 (d, 3H).

[0394]

단계 2: 사이클로헥실 L-알라니네이트, 31의 제조

[0395]

CH_2Cl_2 (18 mL) 중 사이클로헥실 (3차-부톡시카르보닐)-L-알라니네이트 30(1.76 g, 6.49 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 0°C에서 트리플루오로아세트산(2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, 16시간 동안 정지시켰다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ (70 mL, sat. aq.)에 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성상을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기상을 합치고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 사이클로헥실 L-알라니네이트, 31을 황색 오일(1.179 g, 100% 수율)로서 수득하였다. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ_H 4.77 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 1.83–0.85 (m, 13H).

[0396]

단계 3: 사이클로헥실 ((페플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트, 32의 제조

[0397]

CH_2Cl_2 (10 mL) 중 폐닐 포스포로디클로리데이트(1.23 g, 5.84 mmol, 1 eq.)의 용액에 $-78^{\circ}C$ 에서 Ar 하에 CH_2Cl_2 (5mL) 중 사이클로헥실 L-알라니네이트 31(1 g, 5.84 mmol) 및 Et_3N (0.81 mL, 5.84 mmol, 1 eq.)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 $-78^{\circ}C$ 에서 30분 동안 교반한 다음 주위 온도로 가온시켰다. 혼합물을 $0^{\circ}C$ 로 냉각하고, CH_2Cl_2 (5mL) 중 펜타플루오로페놀(1.07 g, 5.84 mmol, 1 eq.)의 용액에 이어 Et_3N (0.81 mL, 5.84 mmol, 1 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 $0^{\circ}C$ 에서 2시간 동안, 이어서 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 백색 고체를 제공하였다. 고체를 $EtOAc$ /헵탄(1:1, 100 mL)에 혼탁하고, SiO_2 (5 g)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 5분 동안 교반하고, 여과하였다. 여과 케익을 $EtOAc$ /헵탄(1:1, 200 mL)으로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축시켜 백색 고체를 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 20% $EtOAc$ /헵탄으로 용리됨)에 의한 정제로 사이클로헥실 ((페플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트 32(1.62 g, 56% 수율)를 수득하였다.

[0398]

단계 4: 사이클로헥실 (((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트, I-4의 제조

[0399]

건조 THF(6 mL) 중 4-아미노-1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-디플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-일)페리미딘-2(1H)-온 25(284 mg, 1.02 mmol, 1 eq.)의 교반된 혼탁액에 아르곤 하에 $0^{\circ}C$ 에서 tBuMgCl (1.28 mL, 1.28 mmol, 2 eq., THF 중 1M)을 첨가하였다. 반응 혼합물에 사이클로헥실 (((R)-1-(사이클로헥실옥시)-1-옥소프로판-2-일)아미노)(페플루오로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(632 mg, 1.28 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 $0^{\circ}C$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (10 mL, sat. aq.)에 첨가하고, 2-MeTHF로 추출하였다. 합친 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 갈색 오일을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 10–15% MeOH/ CH_2Cl_2 로 용리됨)에 의한 정제로 황색 포ーム을 제공하고, 이를 MDAP(XSelect C18, 30% MeCN/물로 용리됨)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜 사이클로헥실 ((R)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트, (R_p)(14 mg, 2%) 및 사이클로헥실 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트, 표적 I-4(S_p)(49 mg, 8%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0400]

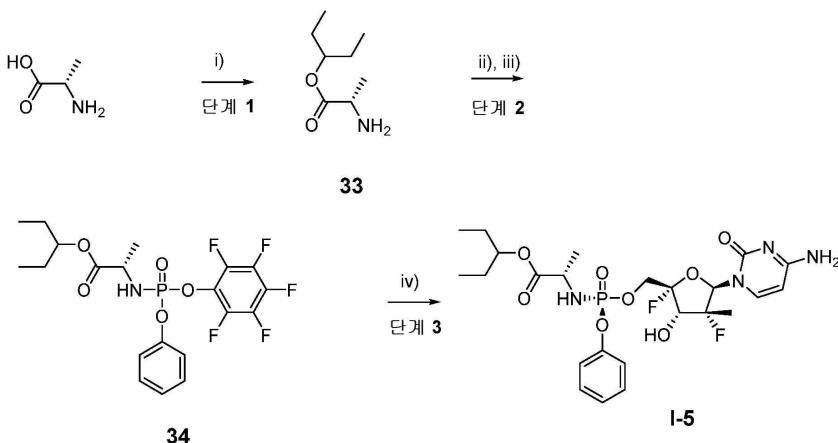
R_p -부분입체이성질체: 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ_H 7.40–7.20 (br m, 3H), 7.19–7.10 (br m, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.21–6.10 (br m, 2H), 5.70 (d, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.30–4.20 (br m, 2H), 3.96 (br td, 1H), 3.78 (br q, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.60 (br s, 2H), 1.43 (br s, 1H), 1.35–br m, 5H), m 1.19 (d, 3H), 1.18/1.12 (s, 3H, 회전이성질체); ^{19}F NMR ($DMSO-d_6$, 376 MHz) δ_F (회전이성질체) -120.1–120.3/–122.4–122.7 (br m,

1F), -148.3--148.6/-154.7--155.0 (br m, 1F); ^{31}P NMR (DMSO-d₆, 161 MHz) δ_{p} 4.18 (s). UPLC (산, 2-95%, CSH C18) RT=2.101 min, 98.94% ESIpos m/z 587 MH⁺

[0401] S_p 부분임체이성질체 (I-4): ^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ_{H} 7.40-7.27 (br m, 5H), 7.22-7.10 (br m, 3H), 6.47 (d, 1H), 6.19-6.12 (br m, 2H), 5.71 (d, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.25 (br s, 2H), 4.04 (br td, 1H), 3.87-3.75 (br m, 1H), 1.67 (br s, 2H), 1.61 (br s, 2H), 1.43 (br s, 1H), 1.38-1.25 (br m, 5H), 1.23/1.15 (s, 3H, 회전이성질체) 2.21 (d, 3H). ^{19}F NMR (DMSO-d₆, 376 MHz) δ_{F} (회전이성질체) -120.3/-123.0 (s m, 1F), 148.5/-154.5--154.8 (br m, 1F). ^{31}P NMR (DMSO-d₆, 161 MHz) δ_{p} 4.21 (s). UPLC (산, 2-95%, CSH C18) RT=2.12 min, 99.49% ESIpos m/z 587 MH⁺

[0402] 실시예 4

[0403] 웬탄-3-일 ((S/R_P)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시)-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트, I-5의 합성



iii) 3-펜탄올, SOCl₂; ii) P(O)(OPh)Cl₂, Et₃N, CH₂Cl₂; iii) C₆F₅OH, Et₃N, CH₂Cl₂ iv) 25, tBuMgCl, DMF

[0404]

[0405] 단계 1: 웬탄-3-일 L-알라니네이트, 33의 제조

3-펜탄올(15.2 mL, 140 mmol, 2.5 eq.) 및 L-알라닌(5 g, 56.1 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 티오닐 클로라이드(6.1 mL, 84.2 mmol, 1.5 eq.)를 주위 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류로 24시간 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각하였다. 혼합물을 강하게 교반된 CH₂Cl₂ 및 NaHCO₃(sat. aq.)의 혼합물을 첨가하였다. 이 혼합물을 15분 동안 교반한 다음 상을 분리하였다. 수성상을 CH₂Cl₂로 세척하고, 유기상을 합치고, MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 생성된 오일을 톨루엔 및 EtOAc와 공비혼합시켜 웬탄-3-일 L-알라니네이트, 33(905 mg, 10%)을 얇은 갈색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ_{H} 4.77 (quint, 1H), 3.53 (q, 1H), 1.62-1.52 (m, 4H), 1.34 (d, 1H), 0.87 (t, 6H).

[0407]

[0406] 단계 2: - 웬탄-3-일 ((페플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트, 34의 제조

CH₂Cl₂(4 mL) 중 페닐 포스포로디클로리레이트(1.2 g, 5.68 mmol, 1 eq.)의 용액에 -78°C에서 Ar 하에 CH₂Cl₂(12 mL) 중 웬탄-3-일 L-알라니네이트(905 mg, 5.84 mmol)의 용액을 첨가하였다. Et₃N(0.79 mL, 5.68 mmol, 1 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 다음 주위 온도로 가온시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각하고, CH₂Cl₂(4 mL) 중 웬타플루오로페놀(1.05 g, 5.68 mmol, 1 eq.)의 용액에 이어 Et₃N(1.58 mL, 11.4 mmol, 2 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 15분 동안, 이어서 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 백색 고체를 제공하였다. 고체를 EtOAc/헵탄(1:1, 100 mL)에 혼탁하고, SiO₂(5 g)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 5분 동안 교반하고, 여과하였다. 여과 케이크를 EtOAc/헵탄(1:1, 200 mL)으로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축시켜 웬탄-3-일 ((페플루오로페녹시)-(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(34)를 얻었다.

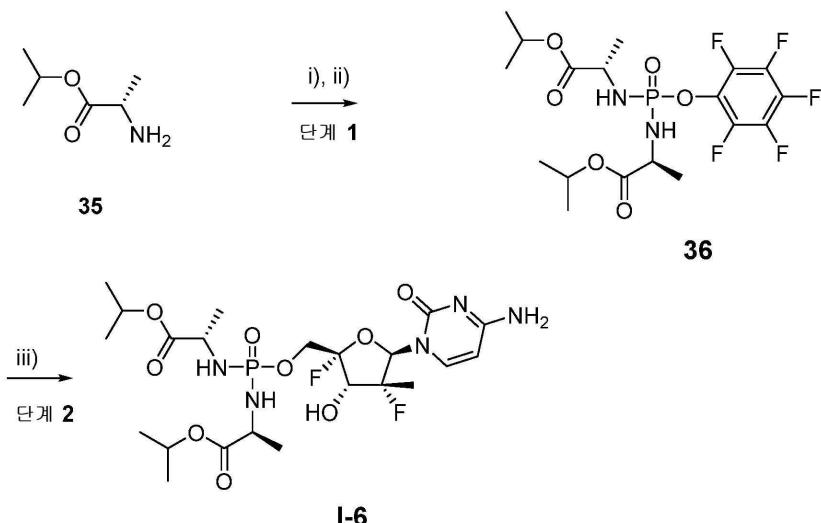
이트, **34**(1.9 g, 69% 수율)를 백색 고체로서(부분입체이성질체의 1:1 혼합물로서) 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ_{H} 7.36 (t, 2H), 7.29–7.19 (m, 3H), 4.81 (sextet, 1H), 4.24–4.15 (m, 1H), 4.07–3.94 (m, 1H), 1.62–1.55 (m, 4H), 1.48 (d, 1.5H), 1.47 (d, 1.5H), 0.90–0.84 (m, 6H). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 122 MHz) δ_{p} –0.99 (s).

단계 3: 페탄-3-일 (((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트, I-5의 제조

건조 THF(6 mL) 중 4-아미노-1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-디플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-일)파리미딘-2(1H)-온 **25**(265 mg, 0.955 mmol, 1 eq.)의 교반된 혼탁액에 아르곤 하에 0°C에서 $^1\text{BuMgCl}$ (1.43 mL, 1.28 mmol, 1.5 eq., THF 중 1M)을 첨가하였다. 이 혼합물을 펜坦-3-일 ((페플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트 **34**(690 mg, 1.43 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (10 mL, sat. aq.)에 첨가하고, EtOAc 로 추출하였다. 유기상을 NaHCO_3 (sat. aq.), 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 갈색 오일을 제공하였다. MDAP(XSelect C18, MeCN/물)에 의한 정제. 생성물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜 펜坦-3-일 (((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소파리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)-(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트, **I-5**(156 mg, 28% 수율, 에피머의 혼합물)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ_{H} 7.43-7.08 (m, 7H), 6.49 (d, 1H), 6.23-6.09 (m, 2H), 5.70 (d, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.03 (t, 1H), 3.80 (m, 1H), 1.54 (m, 3H), 1.30-1.00 (m, 5H), 0.82-0.70 (m, 6H). ^{19}F NMR (DMSO-d_6 , 376 MHz) δ_{F} -120 (m), -122 (m), -123.0 (m), -148 (m), -154 (m). ^{31}P NMR (DMSO-d_6 , 161 MHz) δ_{p} 4.25 (s). UPLC (산, 2-95%, CSH C18) RT=2.489 min, 19.65% ESIpos m/z 587 MH^+ R_{P} , RT=2.610 min, 69.11% ESIpos m/z 587 MH^+

실시예 5

이소프로필 (2S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소-페리미딘-1-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]메톡시-[(1S)-2-이]소프로폭시-1-메틸-2-옥소-에틸]아미노]포스포릴]아미노]프로파노에이트, I-6의 합성



i) POCl_3 , Et_3N , CH_2Cl_2 ; ii) $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$, Et_3N , CH_2Cl_2 iii) **25**, tBuMgCl , DMF

단계 1: - 이소프로필 (((((R)-1-(이소프로필옥시)-1-옥소프로판-2-일)아미노)(페플루오로-페녹시))-포스포릴)-L-

[0415] -78°C 로 냉각된 CH_2Cl_2 (2.5 mL) 중 POCl_3 (0.360 mL, 3.81 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 Ar 하에 이소프로필 L-알라니네이트 **35**(1.00 g, 7.62 mmol, 2 eq.)를 CH_2Cl_2 (2.5 mL) 중의 용액으로서 온도를 $<-60^{\circ}\text{C}$ 로 유지하면서 적가하였다. 온도를 $<-60^{\circ}\text{C}$ 로 유지하면서 Et_3N (1.06mL, 7.62 mmol, 2 eq.)을 적가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반한 다음, 0°C 로 가온시키고, 45분 동안 교반하였다. CH_2Cl_2 (4 mL) 중 펜타플루오로페놀(700 mg, 3.81 mmol, 1 eq.) 및 Et_3N (1.06 mL, 7.62 mmol, 2 eq.)의 미리-교반된 혼합물을 주요 반응 혼합물에 첨가하고, 0°C 에서 2시간 동안, 이어서 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 SiO_2 (약 5 g) 및 EtOAc (50 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과 케익을 EtOAc (100 mL)로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축시켜 유성 고체를 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 33-50% EtOAc /헵탄으로 용리됨)에 의해 정제시켜 이소프로필 (((R)-1-(이소프로필옥시)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-(페플루오로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트, **36**(619 mg, 33% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0416] ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ_{H} 5.06 (septet, 2H), 4.07 (sept, 2H), 3.74 (q, 2H), 1.46 (d, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.28 (d, 6H), 1.27 (d, 6H). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ_{p} 10.70 (s).

[0417] 단계 2: 이소프로필 (2S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소-페리미딘-1-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]메톡시-[(1S)-2-이소프로포시-1-메틸-2-옥소-에틸]아미노]포스포릴]아미노]프로파노에이트 **I-6**의 제조

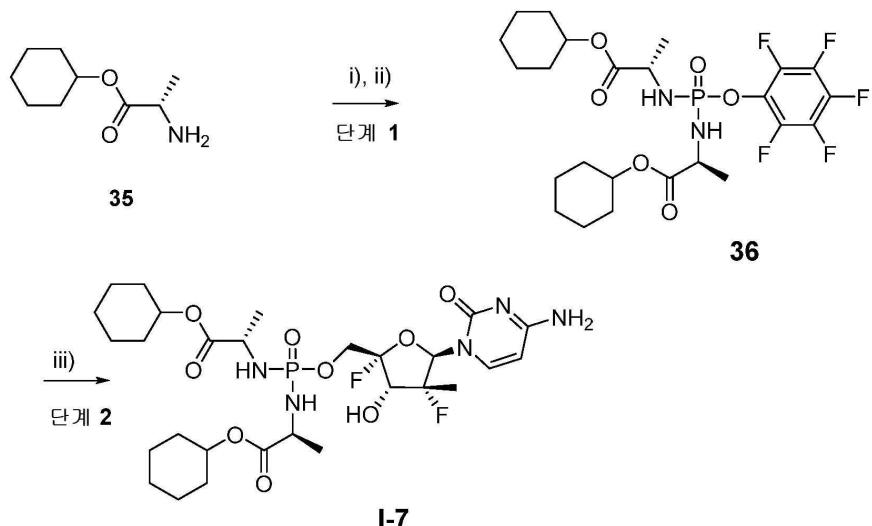
[0418] 건조 DMF(3 mL) 중 4-아미노-1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-디플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-일)페리미딘-2(1H)-온 **25**(100 mg, 0.360 mmol, 1 eq.)의 교반된 혼탁액에 아르곤 하에 0°C 에서 $^{\text{t}}\text{BuMgCl}$ (0.72 mL, 0.72 mmol, 2 eq., THF 중 1M)을 첨가하였다. 이 혼합물에 펜탄-3-일 ((페플루오로페녹시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트 **36**(690 mg, 0.72 mmol, 2 eq.)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C 에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2-MeTHF로 회색하고, NH_4Cl (sat. aq.) 및 물에 첨가하였다. 수성상을 2-MeTHF로 추출하였다. 합친 유기상을 MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 갈색 오일을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 10-15% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 용리됨)에 의한 정제로 회백색 포ーム을 제공하고, 이를 MDAP(XSelect C18, 20-40% MeCN /물로 용리됨)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 동결 건조시켜 이소프로필 (2S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소-페리미딘-1-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]메톡시-[(1S)-2-이소프로포시-1-메틸-2-옥소-에틸]아미노]포스포릴]아미노]프로파노에이트, **I-6**(24 mg, 11% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0419] ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ_{H} 7.33 (br s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.98 (q, 2H), 4.90-4.80 (m, 2H), 4.04 (br s, 3H), 3.77-3.65 (m, 2H), 1.22 (d, 6H), 1.17-1.13 (m, 5H). ^{19}F NMR (DMSO-d_6 , 376 MHz) δ_{F} -22.3 (t, 1F), -154.9 (sept, 1F)

[0420] ^{31}P NMR (DMSO-d_6 , 161 MHz) δ_{p} 13.6 (s). UPLC (산, 2-95%, CSH C18) RT=1.687 min, 98.54 ESIneg m/z 582 $[\text{M}-\text{H}]^-$

0421] 실시예 6

[0422] 사이클로헥실 (2S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소-페리미딘-1-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]메톡시-[(1S)-2-(사이클로헥속시)-1-메틸-2-옥소-에틸]아미노]포스포릴]아미노]프로파노에이트, **I-7**의 합성



[0423] i) POCl_3 , Et_3N , CH_2Cl_2 ; ii) $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$, Et_3N , CH_2Cl_2 iv) 25, tBuMgCl , DMF

[0424] 단계 1: - 사이클로헥실 (((R)-1-(사이클로헥실옥시)-1-옥소프로판-2-일)아미노)(페플루오로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트, 37의 제조

[0425] -78°C 로 냉각된 CH_2Cl_2 (2 mL) 중 POCl_3 (303 μL , 3.25 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 Ar 하에 사이클로헥실 L-알라니네이트(1.11 g, 6.49 mmol, 2 eq.)를 CH_2Cl_2 (2 mL) 중의 용액으로서 첨가하였다. Et_3N (0.902 mL, 6.49 mmol, 2 eq.)을 적가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반한 다음, 0°C 로 가온시키고, 30분 동안 교반하였다. CH_2Cl_2 (2 mL) 중 펜타플루오로페놀(657 mg, 3.57 mmol, 1.1 eq.) 및 Et_3N (0.902 mL, 6.49 mmol, 2 eq.)의 미리-교반된 혼합물을 주요 반응 혼합물에 첨가하고, 2시간 동안 0°C 에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 백색 고체를 제공하였다. 고체를 $\text{EtOAc}/\text{헵탄}(2:3)$ 에 혼탁하고, SiO_2 와 함께 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과 케익을 $\text{EtOAc}/\text{헵탄}(2:3)$ 으로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축시켜 무색 오일을 제공하였다. Isolera(SiO_2 , 80 g ZIP SPHERE 카트리지, 12-100% $\text{EtOAc}/\text{헵탄}$ 으로 용리됨)에 의한 정제로 사이클로헥실 (((R)-1-(사이클로헥실옥시)-1-옥소프로판-2-일)아미노)(페플루오로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트, 37(250 mg, 25%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ_{H} 4.86-4.78 (m, 2H), 4.14-4.01 (m, 2H), 3.79-3.69 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 8H), 1.62-1.25 (m, 18H).

[0426] ^{19}F NMR (DMSO-d_6 , 376 MHz) δ_{F} -154 (d, 2F), -160 (t, 1F), -162 (d, 2F). ^{31}P NMR (DMSO-d_6 , 161 MHz) δ_{p} 10.7 (s).

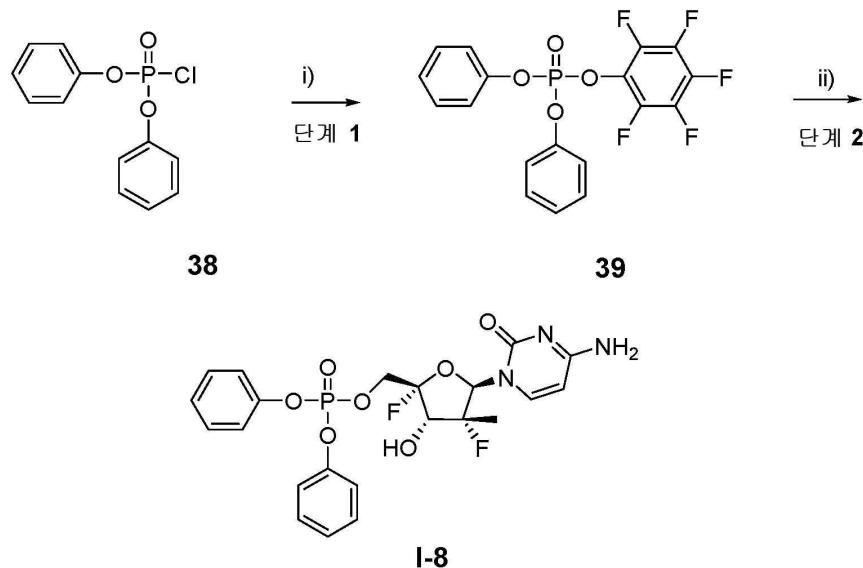
[0427] 단계 2: 사이클로헥실 (2S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소-페리미딘-1-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]메톡시-[(1S)-2-(사이클로헥속시)-1-메틸-2-옥소-에틸]아미노]포스포릴]아미노]프로파노에이트. I-7의 제조

[0428] DMF(5 mL) 중 4-아미노-1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-디플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-일)페리미딘-2(1H)-온 25(168 mg, 0.607 mmol, 1 eq.)의 교반된 용액에 아르곤 하에 0°C 에서 tBuMgCl (1.28 mL, 0.911 mmol, 2 eq., THF 중 1M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 0°C 에서 교반시켜 혼탁액을 제공하였다. 이 혼합물에 사이클로헥실 (((R)-1-(사이클로헥실옥시)-1-옥소프로판-2-일)아미노)(페플루오로페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트(502 mg, 0.911 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하고, 2시간 동안 0°C 에서 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl (30 mL, sat. aq.)에 첨가하고, 2-MeTHF로 추출하였다. 유기상을 합치고, MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. MDAP(XSelect C18, 30-60% MeCN/물로 용리됨)에 의한 정제로 사이클로헥실 (2S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소-페리미딘-1-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸-테트라하이드로푸란-2-일]메톡시-[(1S)-2-(사이클로헥속시)-1-메틸-2-옥소-에틸]아미노]포스포릴]아미노]프로파노에이트, I-7(58.5 mg, 15% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (D_2O 와 함께 DMSO-d_6 , 400 MHz) δ_{H} 7.32

(d, 1H), 6.44 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.03 (m, 3H), 3.72 (m, 2H), 1.86–1.00 (m, 29H). ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376 MHz) δ_{F} -122 (m, 1F) -155 (m, 1F). ^{31}P NMR (DMSO- d_6 , 161 MHz) δ_{p} 13.6 (s). UPLC (중성, 2–95%, CSH C18) RT=2.377 min, 99.5% ESIpos m/z 664 MH^+

실시예 7

((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2*H*)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 디페닐 포스페이트, I-8의 합성



i) C_6F_5OH , Et_3N , CH_2Cl_2 ii) **25**, $tBuMgCl$, DMF

단계 1: 퍼플루우 로페닐 디페닐 포스페이트 39의 제조

CH_2Cl_2 중 펜타플루오로페놀(2 g, 10.9 mmol, 1 eq.), 및 Et_3N (3.79 mL, 27.2 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 Ar 하에 디페닐 포스포로클로리데이트 **38**(2.70 mL, 13.0 mmol, 1.2 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안, 이어서 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 생성된 오일을 EtOAc 에 혼탁하고, 물 및 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고. 진공에서 농축시켜 페플루오로페닐 디페닐 포스페이트, **39**(4.23 g, 94% 수율)를 얇은 갈색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ H 7.42–7.35 (m, 5H), 7.32–7.24 (m, 5H). ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161 MHz) δ_{p} -16.4 (s). UPLC (산, 2–95%, CSH C18) RT=2.377 min ESIpos m/z 417 MH^+

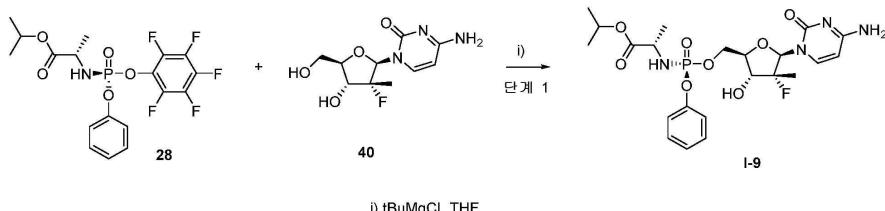
단계 2: ((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 디페닐 포스페이트, I-8의 제조

건조 MeCN 중 4-아미노-1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-디플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-일)페리미딘-2(1H)-온 **25**(150 mg, 0.54 mmol, 1 eq.) 및 퍼플루오로페닐 디페닐 포스페이트(270 mg, 0.65 mmol)의 교반된 혼탁액에 1-메틸이미다졸(0.22 mL, 2.71 mmol, 5 eq.)을 주위 온도에서 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 염수에 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 갈색 오일을 제공하였다. 플래시 크로마토그래피(SiO_2 , 10-15% MeOH/CH₂Cl₂로 용리됨)에 의한 정제에 이어 MDAP(XSelect C18, 30-60% MeCN/물로 용리됨)에 의한 정제로 ((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 디페닐 포스페이트, **I-8**(9.5 mg, 3.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

4.47/4.06 (br t, 1H), 1.03/1.17 (br d, 3H) (회전이성질체). ^{19}F NMR (DMSO-d₆, 283 MHz) δ_{F} -120.0/-12.8 (m, 1F), -148.9/-154.1 (m, 1F). ^{31}P NMR (DMSO-d₆, 161 MHz) δ_{p} -11.5. UPLC (산, 2-95%, CSH C18) RT=1.43 min, 97.21% ESIneg m/z 508 [M-H]⁻

[0436] 실시예 8

[0437] 이소프로필 ((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소파리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트, I-9의 합성



i) tBuMgCl, THF

[0438]

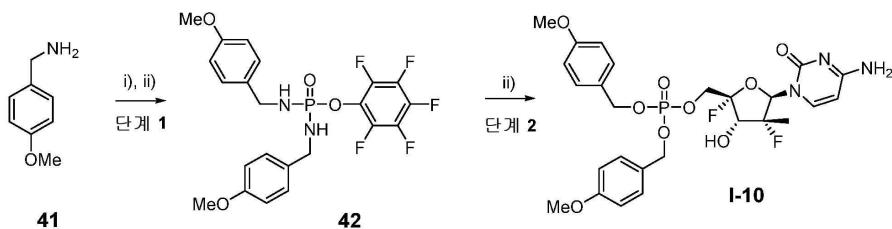
[0439] 단계 1: 이소프로필 ((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소파리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트, I-9의 제조

[0440]

건조 THF(10 mL) 중 4-아미노-1-((2R,3R,4R,5R)-3-플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-일)파리미딘-2(1H)-온-메탄 **40**(301 mg, 1.77 mmol, 1 eq.)의 교반된 혼합물에 아르곤 하에 0°C에서 $^1\text{BuMgCl}$ (1.75 mL, 1.75 mmol, 1.5 eq., THF 중 1M)을 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 0°C에서 교반하고, 이소프로필 ((S)-(페플루오로페녹시)-(페닐)포스포릴)-L-알라니네이트(793 mg, 1.75 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0°C에서 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl (sat. aq.)에 첨가하고, EtOAc 로 추출하였다. 유기상을 Na_2HCO_3 (sat. aq.)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 40°C에서 농축하였다. 미정제 생성물을 HPLC(XSelect C18, 25-30% MeCN/물로 용리됨)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 동결 건조시켜 이소프로필 ((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소파리미딘-1(2H)-일)-4-플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(페녹시)포스포릴)-L-알라니네이트, I-9(137 mg, 30% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (D_2O 와 함께 DMSO-d₆, 400 MHz) δ_{H} 7.51-7.03 (m, 6H), 6.08 (br m, 1H), 5.68 (d, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.81-3.62 (m, 2H), 1.24-1.02 (m, 12H). ^{19}F NMR (DMSO-d₆, 376 MHz) δ_{F} -159 (m, 1F). ^{31}P NMR (DMSO-d₆, 161 MHz) δ_{p} 4.42 (s). UPLC (중성, 2-95%, CSH C18) RT=1.763 min, 100% ESIPos m/z 279 M^+

[0441] 실시예 9

[0442] ((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소파리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (4-메톡시벤질)포스포르디아미데이트, I-10의 합성



i) POCl_3 , Et_3N , CH_2Cl_2 ; ii) $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$, Et_3N ii) **25**, tBuMgCl, DMF

[0443]

[0444] 단계 1: 4-메톡시벤질 (페플루오로페닐) 포스포르디아미데이트, **41**의 제조

[0445]

Ar 하에 CH_2Cl_2 중 인(V) 옥시클로라이드(609 μL , 6.52 mmol, 1 eq.)의 용액을 -78°C로 냉각하였다. 혼합물에

4-메톡시벤질아민(1.70 mL, 13.0 mmol, 2 eq.)에 이어 트리에틸아민(2.73 mL, 19.6 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반한 다음, 0°C 로 가온시켰다. 펜타플루오로페놀(1.80 g, 9.78 mmol, 1.5 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도로 1시간 동안 가온시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 황색 고체를 제공하였다. Isolera(SiO₂, 80 g ZIP SPHERE 카트리지, 0-50% EtOAc/헵탄으로 용리됨)에 의한 정제로 4-메톡시벤질(페플루오로페닐) 포스포르디아미데이트, **41**을 백색 고체(2.00 g, 61% 수율)로서 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_{H} 7.23 (m, 4H), 6.85 (m, 4H), 4.18 (m, 4H), 3.78 (s, 6H). ³¹P NMR (DMSO-d₆, 161 MHz) δ_{p} 13.4 (s).

[0446] 단계 2: ((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (4-메톡시벤질)포스포르디아미데이트, **I-10**의 제조

[0447] 건조 THF(10 mL) 중 4-아미노-1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-디플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-2-일)페리미딘-2(1H)-온 **25**(200 mg, 0.721 mmol, 1 eq.)의 교반된 혼합물에 Ar 하에 0°C 에서 ^tBuMgCl(1.08 mL, 1.44 mmol, 1.5 eq., THF 중 1M)을 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 0°C 에서 교반하고, 4-메톡시벤질(페플루오로페닐) 포스포르디아미데이트(495 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0°C 에서 교반하였다. 혼합물을 NH₄Cl(sat. aq.)에 첨가하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 Na₂HCO₃(sat. aq.), 염수()로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 40°C에서 농축하였다. 이를 동등한 규모로 반복하고, 미정제 물질을 합치고, MDAP(XSelect C18, MeCN/물로 용리됨)에 의해 정제시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 동결 건조시켜 ((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소페리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메틸 (4-메톡시벤질)포스포르디아미데이트, **I-10**을 백색 고체(113 mg, 13% 수율)로서 수득하였다. ¹H NMR (D₂O와 함께 DMSO-d₆, 300 MHz) δ_{H} 7.27 (d, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.81 (m, 4H), 6.43 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.10-3.77 (m, 6H), 3.60 (s, 6H), 1.14 (d, 3H). ¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 376 MHz) δ_{F} -122 (m, 1F) -155 (m, 1F)

[0448] ³¹P NMR (DMSO-d₆, 161 MHz) δ_{p} 17.1 (s). UPLC (중성, 2-95%, CSH C18) RT=1.795 min, 99.6% ESIpos m/z 595 MH⁺

생물학적 실시예

HCV 레플리콘 검정

[0451] 이 검정은 HCV RNA 복제를 억제하는 화학식 **I**의 화합물의 능력, 및 따라서 HCV 감염의 치료를 위한 이들의 잠재적 유용성을 측정한다. 검정은 세포내 HCV 레플리콘 RNA 수준에 대한 간단한 판독으로서 리포터를 이용한다. 레닐라 루시페라제(*Renilla luciferase*) 유전자는 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 서열 직후, 유전자형 1b 레플리콘 작제물 NK5.1(N. Krieger *et al.*, *J. Virol.* 2001 75(10):4614)의 첫 번째 열린 해독틀에 도입되고, 구제역 바이러스로부터의 자가-절단 웹티드 2A를 통해 네오마이신 포스포트랜스페라제(NPTII) 유전자와 융합된다(M.D. Ryan & J. Drew, *EMBO* 1994 13(4):928-933). 시험관내 전사 후, RNA를 인간 간암 Huh7 세포 내로 전기천공하고, G418-내성 콜로니를 분리 및 확장시킨다. 안정하게 선택된 세포주 2209-23은 복제 HCV 서브게놈 RNA를 함유하고, 레플리콘에 의해 발현되는 레닐라 루시페라제의 활성은 세포에서 이의 RNA 수준을 반영한다. 화학적 화합물의 항바이러스 활성 및 세포독성을 동시에 측정하여 관찰된 활성이 세포 증식의 감소 또는 세포 사멸로 인한 것이 아님을 보장하기 위해, 불투명한 백색인 것 하나 및 투명한 것 하나의 이중 플레이트에서 검정을 수행한다.

[0452] 레닐라 루시페라제 리포터를 발현하는 HCV 레플리콘 세포(2209-23)를 5% 우태아 혈청(FBS, Invitrogen cat. no. 10082-147)을 갖는 둘베코 MEM(Invitrogen cat no. 10569-010)에서 배양하고 96-웰 플레이트에 웰당 5000 개 세포로 플레이팅하고, 밤새 인큐베이션한다. 24시간 후, 성장 배지에 있는 화학적 화합물의 상이한 희석액을 세포에 첨가한 후, 3일 동안 37°C에서 추가로 인큐베이션한다. 인큐베이션 시간의 끝에, 흰색 플레이트의 세포를 수확하고 루시페라제 활성을 R. 루시페라제 검정 시스템(Promega cat no. E2820)을 사용하여 측정한다. 다음 단락에 설명된 모든 시약은 제조업체의 키트에 포함되어 있으며 시약 준비에 대한 제조업체의 지침을 따른다. 세포를 웰당 100 μL 의 포스페이트 완충된 염수(pH 7.0)(PBS)로 1회 세척하고 20 μl 의 1x R. 루시페라제 검정

용해 완충제로 용해시킨 후 실온에서 20분 동안 인큐베이션한다. 이후 플레이트를 Centro LB 960 마이크로플레이트 루미노미터(Berthold Technologies)에 삽입하고, 100 μ l의 R. 루시페라제 검정 완충제를 각 웰에 주입하고 2초 지연, 2초 측정 프로그램을 사용하여 신호를 측정한다. 미처리된 세포 대조군 값과 관련하여 레플리콘 수준을 50%만큼 감소시키는데 필요한 약물의 농도인 IC₅₀은 상기 기재된 바와 같이 루시페라제 활성의 백분율 감소 대 약물 농도의 플롯으로부터 계산될 수 있다.

[0453] 세포독성 검정에 Roche Diagnostic(cat no. 1644807)로부터의 WST-1 시약을 사용한다. 블랭크로서 배지만을 함유하는 웰을 포함하는 투명 플레이트의 각 웰에 10 마이크로리터의 WST-1 시약을 첨가한다. 이후 세포를 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하고, MRX Revelation 미세역가 플레이트 리더(Lab System)를 사용하여 450 nm에서 OD 값을 측정한다(650 nm에서 기준 필터). 다시, 미처리된 세포 대조군 값과 관련하여 세포 증식을 50%만큼 감소시키는데 필요한 약물의 농도인 CC₅₀은 상기 기재된 바와 같이 WST-1의 백분율 감소 대 약물 농도의 플롯으로부터 계산될 수 있다.

조합 요법 검정 프로토콜 및 결과

방법:

1. 세포 배양 배지

[0457] DMEM 성장 배지는 10% 열-불활성화된 우태아 혈청(FBS), 1x MEM 비필수 아미노산, 2 mM L-글루타민, 100 IU/ml 페니실린 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신이 보충된 둘째코 변형된 이글 배지(DMEM)를 함유한다.

[0458] HCV 레플리콘 검정 배지는 5% 열-불활성화된 FBS, 1x MEM 비필수 아미노산, 2 mM L-글루타민, 100 IU/ml 페니실린 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신이 보충된 DMEM-페놀 레드 프리(Phenol Red Free)를 함유한다.

2. 세포 배양

[0460] Huh7-Lunet 세포에서 바이시스템트로닉 유전자형 1b 레플리콘을 발현하는 HCV 1b 레플리콘 세포를 DMEM 성장 배지 + 250 μ g/ml G418에서 5% CO₂와 함께 37°C에서 배양하였다.

3. 항바이러스 조합 검정

[0462] HCV 억제제 조합 검정은 HCV 1b 레플리콘 세포에서 수행되었다. HCV 1b 레플리콘 세포를 화합물로 처리하기 24시간 전에 96-웰 편평-바닥 백색 플레이트에 4000개 세포/웰/100 μ l의 밀도로 시딩하였다. 약물 조합 연구를 위해, 화합물 원액(1.75 mM 이소프로필 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트 화합물 II-1 및 1 mM 이소프로필 ((S)-(((2S,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2,4-디플루오로-3-하이드록시-4-메틸테트라하이드로푸란-2-일)메톡시)(나프탈렌-1-일옥시)포스포릴)-L-알라니네이트, 100% DMSO 중 화합물 I-1)을 레플리콘 검정 배지에서 100배 희석하여, 17.5 μ M II-1 및 1% DMSO 중 10 μ M I-1을 각각 수득하였다. 이후 둘 모두의 화합물을 레플리콘 검정 배지에서 1% DMSO로 1.5배 연속 희석하여 10배 농축된 농도 범위로서 II-1의 경우 -1.75-0.068 μ M 및 I-1의 경우 1-0.088 μ M을 각각 수득하였다. 12.5 μ l의 이러한 10배 농축된 II-1(수평 약물)의 연속 희석액 및 12.5 μ l의 I-1(수직 약물)을 레플리콘 세포에 첨가하였다. 모든 시험 시점에 대한 세포 배양 배지에서의 DMSO의 최종 농도는 0.2%였다. 치료 3일 후, 항바이러스 활성은 70 μ L/웰의 One-Glo® 시약(Promega)을 첨가하여 레플리콘 루시페라제 활성을 측정함으로써 결정되었다. 0.5초/웰 동안 판독하도록 설정된 Perkin Elmer EnSpire 리더를 사용하여 상대 광 단위(RLU)를 측정하였다. 화합물 II-1 및 화합물 I-1을 조합한 약물 치료 계획은 표 A에 나타낸 견본을 사용하여 생성되었다.

4. 데이터 분석

[0464] Prichard 및 Shipman¹⁰ 개발한 MacSynergyTMII 프로그램을 사용하여 데이터를 분석하였다. 각 억제제 쌍의 조합 효과는 본페로니 조정된 표면 편차의 부피(부피는 μ M 농도 곱하기 μ M 농도 곱하기 백분율, 또는 μ M²로 표현된다)에 의해 95% 신뢰도로 계산되었다.

[0465]

표 A 조합 연구를 위한 화합물 처리 견본

VC: 비히클 대조군 (0.2% DMSO)

CC: 세포 대조군 (세포 없음, 레플리콘 검정 배지만)

[0466]

[0467]

결과

약물 1	약물 2	상승작용	길항작용		Nuc 콜보	최대% I	최소% I	최대% D	최소% D
소포스부 비 (II-3)	소포스부 비 (II-3)	11	-6.5	가산적	U:U	100	42.85	4.57	0
II-1	소포스부 비 (II-3)	8.7	-9.2	가산적	U:U	100	31.56	6.23	0
II-1	소포스부 비 (II-3)	59	-11	중간 상승	U:U	99.9	24.62	9.66	0
II-1	I-1	115	-10	강한 상승	U:C	99.8	5.43	6.14	0
II-1	I-1	66	-12	중간 상승	U:C	99.7	3.78	13.37	0.01
소포스부 비 (II-3)	I-1	59	-15	중간 상승	U:C	99.9	9.2	11.08	0.01
소포스부 비 (II-3)	I-1	815	-1.6	강한 상승	U:C	99.5	-2.12	9.49	0
소포스부 비 (II-3)	I-1	238	-32	강한 상승	U:C	99.8	-4.15	11.93	0.03
II-1	I-1	309	-5.2	강한 상승	U:C	99.3	-9.15	15.72	0.01
II-1	I-1	143	-25	강한 상승	U:C	99.7	10.79	8.02	0
II-1	I-3	148	-8.3	강한 상승	U:C	99.5	-2.07	12.35	0.03

[0468]

[0469]

위에서 보여지듯이, 화학식 I의 시티딘 뉴클레오시드 유사체는 화학식 II의 우리딘 뉴클레오시드 유사체와 함께 HCV 중합효소의 억제에 상승적인 효과를 생성한다.

[0470]

특정 형태로 또는 개시된 기능을 수행하기 위한 수단으로 표현되는 전술한 설명, 또는 다음의 청구 범위, 또는 첨부된 도면에 개시된 특징, 또는 개시된 결과를 달성하기 위한 방법 또는 공정은, 적절한 경우, 본 발명을 다양한 형태로 구현하기 위해 개별적으로, 또는 이러한 특징들의 임의의 조합으로 사용될 수 있다.

[0471]

전술한 발명은 명확성 및 이해를 목적으로, 예시 및 예로써 일부 상세하게 설명되었다. 첨부된 청구 범위의 범위 내에서 변경 및 수정이 실시될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 상기 설명은 예시적인 것이며 제한적이지 않은 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기 설명을 참조하여 결정되서는 안되며, 대신에 청구 범위에 의해 자격이 주어진 등가물의 전체 범위와 함께 다음의 첨부된 청구 범위를 참조하여 결정되어야 한다.

[0472]

본 출원에 인용된 모든 특허, 특히 출원 몇 공보는 각각의 개별 특허, 특히 출원 또는 공보가 개별적으로 그렇게 표시되어 있는 것과 동일한 정도로 모든 목적을 위해 전문이 본원에 참조로서 포함된다.