



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 239/557 (2006.01)

C07D 239/54 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0124701

(43) 공개일자 2006년12월05일

(21) 출원번호 10-2006-7016388

(22) 출원일자 2006년08월14일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년08월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/000815

(87) 국제공개번호 WO 2005/070901

국제출원일자 2005년01월11일

국제공개일자 2005년08월04일

(30) 우선권주장 60/536,010 2004년01월12일 미국(US)

(71) 출원인 길리에드 사이언시즈, 인코포레이티드  
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333

(72) 발명자 진 하울룬  
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 빌링스게이트 레인 293  
김 중 유.  
미국 캘리포니아 94070 산 카를로스 엘리자베쓰 스트리트 1750

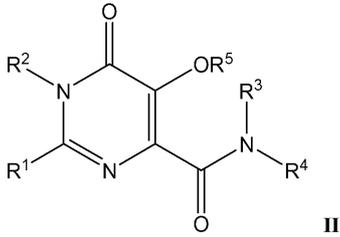
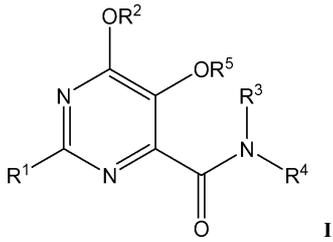
(74) 대리인 박장원

전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 피리미딜 포스포네이트 항바이러스성 화합물 및 그의 사용방법

(57) 요약

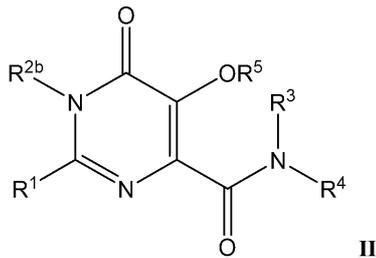
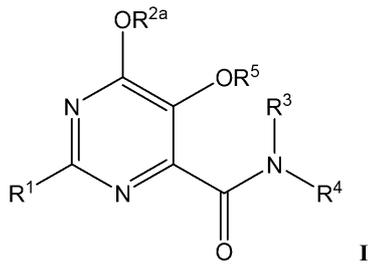
피리미딘 I 및 피리미디논 II 포스포네이트 화합물 및 바이러스 억제 방법이 개된다. 이들 화합물은 어느 위치에는 공유적으로 결합된 하나 이상의 포스포네이트기를 포함한다.



### 특허청구의 범위

#### 청구항 1.

다음 화학식 I 및 II 중에서 선택된 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염, 및 모든 에놀, 호변이성질체, 및 공명 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세미 혼합물:



식 중:

R<sup>1</sup>은 H, F, Cl, Br, I, OH, OR, 아미노 (-NH<sub>2</sub>), 암모늄 (-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 알킬아미노 (-NHR), 디알킬아미노 (-NR<sub>2</sub>), 트리알킬암모늄 (-NR<sub>3</sub><sup>+</sup>), 카르복실 (-CO<sub>2</sub>H), 설페이트, 설파메이트, 설포네이트, 5-7원 고리 설텐, 4-디알킬아미노피리디늄, 알킬설텐 (-SO<sub>2</sub>R), 아릴설텐 (-SO<sub>2</sub>Ar), 아릴설텐사이드 (-SOAr), 아릴티오 (-SAr), 설텐아미드 (-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>), 알킬설텐사이드 (-SOR), 포르밀 (-CHO), 에스테르 (-CO<sub>2</sub>R), 아마이드 (-C(=O)NR<sub>2</sub>), 5-7원 고리 락탐, 5-7원 고리 락톤, 니트릴(-CN), 아지도 (-N<sub>3</sub>), 니트로 (-NO<sub>2</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 알키닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알키닐, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 헤테로사이클, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 치환 헤테로사이클, 포스포네이트, 포스페이트, 폴리에틸렌옥시, 보호기, L-A<sup>3</sup>, 및 전구약물 부분 중에서 선택되고;

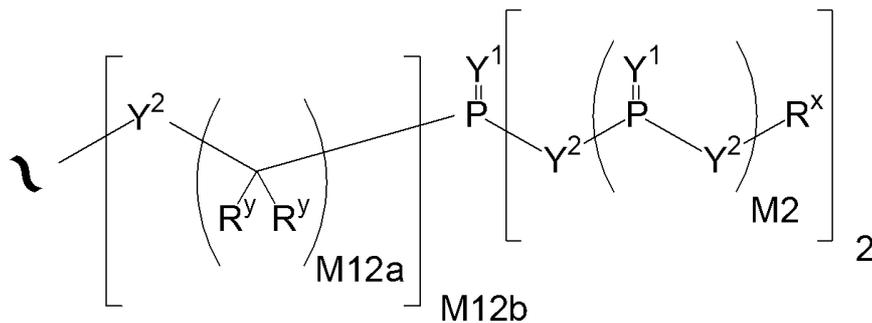
R<sup>2a</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 H, 카르복실 (-CO<sub>2</sub>H), 설페이트, 설파메이트, 설포네이트, 5-7원 고리 설텐, 4-디알킬아미노피리디늄, 알킬설포 (-SO<sub>2</sub>R), 아릴설포 (-SO<sub>2</sub>Ar), 아릴설포사이드 (-SOAr), 아릴티오 (-SAr), 설포아미드 (-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>), 알킬설포사이드 (-SOR), 포르말 (-CHO), 에스테르 (-CO<sub>2</sub>R), 아마이드 (-C(=O)NR<sub>2</sub>), 5-7원 고리 락탐, 5-7원 고리 락톤, 니트릴(-CN), 아지도 (-N<sub>3</sub>), 니트로 (-NO<sub>2</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 알키닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알키닐, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 헤테로사이클, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 치환 헤테로사이클, 포스포네이트, 포스페이트, 폴리에틸렌옥시, 보호기, L-A<sup>3</sup>, 및 전구약물 부분 중에서 선택되며;

R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 H, OH, OR, 아미노 (-NH<sub>2</sub>), 암모늄 (-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 알킬아미노 (-NHR), 디알킬아미노 (-NR<sub>2</sub>), 트리알킬암모늄 (-NR<sub>3</sub><sup>+</sup>), 카르복실 (-CO<sub>2</sub>H), 설페이트, 설파메이트, 설포네이트, 5-7원 고리 설텐, 4-디알킬아미노피리디늄, 알킬설포 (-SO<sub>2</sub>R), 아릴설포 (-SO<sub>2</sub>Ar), 아릴설포사이드 (-SOAr), 아릴티오 (-SAr), 설포아미드 (-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>), 알킬설포사이드 (-SOR), 포르말 (-CHO), 에스테르 (-CO<sub>2</sub>R), 아마이드 (-C(=O)NR<sub>2</sub>), 5-7원 고리 락탐, 5-7원 고리 락톤, 니트릴(-CN), 아지도 (-N<sub>3</sub>), 니트로 (-NO<sub>2</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 알키닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알키닐, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 헤테로사이클, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 치환 헤테로사이클, 포스포네이트, 포스페이트, 폴리에틸렌옥시, 보호기, L-A<sup>3</sup>, 및 전구약물 부분 중에서 선택되고;

R은 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 알키닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알키닐, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 헤테로사이클, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 치환 헤테로사이클, 포스포네이트, 포스페이트, 폴리에틸렌옥시, 보호기, 및 전구약물 부분 중에서 선택되며;

L은 결합, O, S, NR, N-OR, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 치환 알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알케닐렌, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 치환 알케닐렌, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알키닐렌, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 치환 알키닐렌, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴렌, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴렌, C(=O)NH, C(=O), S(=O)<sub>2</sub>, C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 및 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, (여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다) 중에서 선택되고;

A<sup>3</sup>은 다음 구조를 갖고:



식 중:

Y<sup>1</sup>은 독립적으로 O, S, NR<sup>x</sup>, N(O)(R<sup>x</sup>), N(OR<sup>x</sup>), N(O)(OR<sup>x</sup>), 또는 N(N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>);

Y<sup>2</sup>은 독립적으로 결합, O, NR<sup>x</sup>, N(O)(R<sup>x</sup>), N(OR<sup>x</sup>), N(O)(OR<sup>x</sup>), N(N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>),

-S(O)- (설포사이드), -S(O)<sub>2</sub>- (설포), -S- (설파이드), 또는 -S-S- (디설파이드);

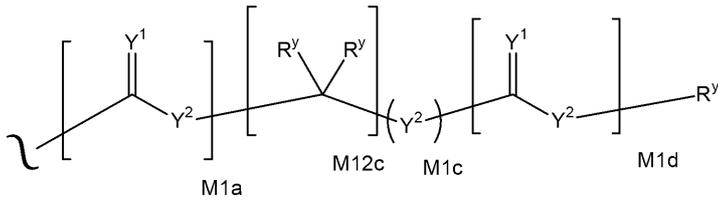
M<sub>2</sub>는 0, 1 또는 2;

M12a는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12; 및

M12b는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이고;

R<sup>y</sup>은 독립적으로, H, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알킬, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴, 또는 보호기, 또는 탄소 원자에서 함께 취해질 경우, 2개의 인접 R<sup>y</sup>기는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하며;

R<sup>x</sup>는 독립적으로, H, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알킬, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴, 또는 보호기이거나, 또는 다음 구조를 가지며:

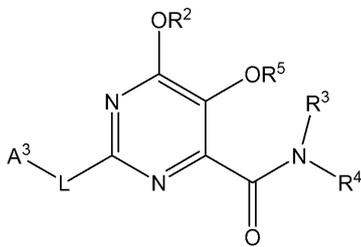


식 중, M1a, M1c, 및 M1d는 독립적으로 0 또는 1이고, M12c는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이며;

R, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>5</sup> 중 적어도 하나는 포스포네이트기를 포함하는 것이다.

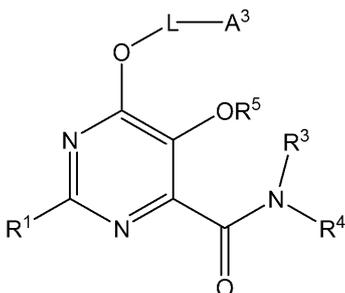
## 청구항 2.

제1항에 있어서, 다음 구조를 갖는 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염 및 에놀 및 호변이질체 및 공명 이성질체.



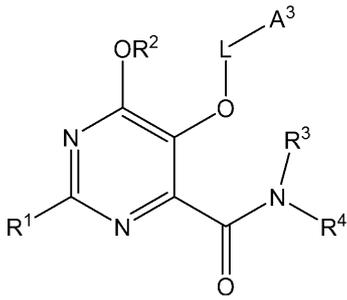
## 청구항 3.

제1항에 있어서, 다음 구조를 갖는 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염 및 에놀 및 호변이질체 및 공명 이성질체.



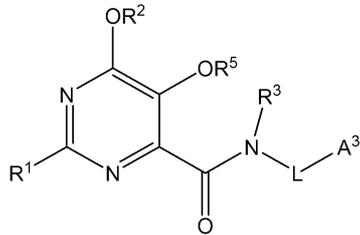
## 청구항 4.

제1항에 있어서, 다음 구조를 갖는 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염 및 에놀 및 호변이질체 및 공명 이성질체.



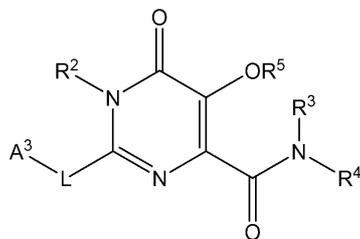
**청구항 5.**

제1항에 있어서, 다음 구조를 갖는 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염 및 에놀 및 호변이질체 및 공명 이성질체.



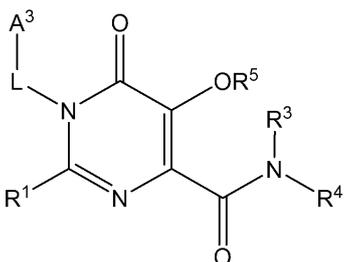
**청구항 6.**

제1항에 있어서, 다음 구조를 갖는 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염 및 에놀, 호변이질체 및 공명 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 라세미 혼합물.



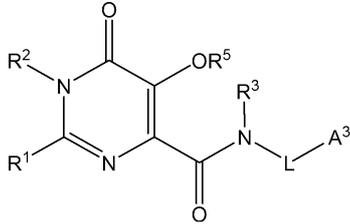
**청구항 7.**

제1항에 있어서, 다음 구조를 갖는 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염 및 에놀 및 호변이질체 및 공명 이성질체.



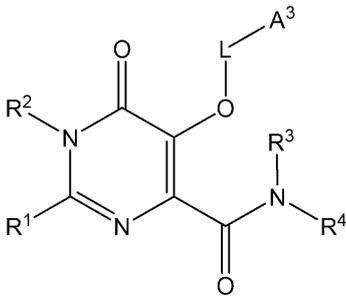
**청구항 8.**

제1항에 있어서, 다음 구조를 갖는 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염 및 에놀 및 호변이질체 및 공명 이성질체.



**청구항 9.**

제1항에 있어서, 다음 구조를 갖는 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염 및 에놀 및 호변이질체 및 공명 이성질체.



**청구항 10.**

제1항에 있어서, 치환 알킬, 치환 알케닐, 치환 알키닐, 치환 아릴, 및 치환 헤테로사이클은 독립적으로 F, Cl, Br, I, OH, 아미노 (-NH<sub>2</sub>), 암모늄 (-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 알킬아미노 (-NHR), 디알킬아미노 (-NR<sub>2</sub>), 트리알킬암모늄 (-NR<sub>3</sub><sup>+</sup>), C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬할라이드, 카르복실레이트, 티올 (-SH), 설페이트 (-OSO<sub>3</sub>R), 설파메이트, 설포네이트 (-SO<sub>3</sub>R), 5-7원 고리 설텐, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬설포네이트, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬아미노, 4-디알킬아미노피리디늄, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬티올, 알킬설포 (-SO<sub>2</sub>R), 아릴설포 (-SO<sub>2</sub>Ar), 아릴설포사이드 (-SOAr), 아릴티오 (-SAr), 설포아미드 (-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>), 알킬설포사이드 (-SOR), 에스테르 (-C(=O)OR), 아미도 (-C(=O)NR<sub>2</sub>), 5-7 원 고리 락탐, 5-7 원 고리 락톤, 니트릴(-CN), 아지도 (-N<sub>3</sub>), 니트로 (-NO<sub>2</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시 (-OR), C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 치환 알킬, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 헤테로사이클, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 치환 헤테로사이클, 포스포네이트, 포스페이트, 폴리에틸렌옥시, 및 전구약물 부분 중에서 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환된 것인 화합물.

**청구항 11.**

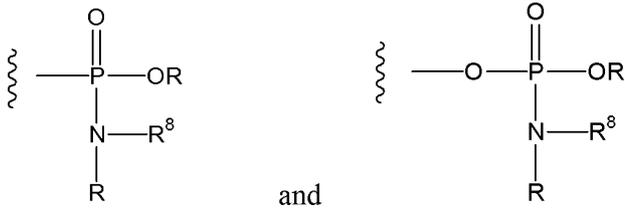
제1항에 있어서, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>2b</sup> 는 H, C(=O)OR, C(=O)NR<sub>2</sub>, C(=O)R, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> (설파메이트), 및 전구약물 부분 중에서 선택되는 것인 화합물.

**청구항 12.**

제1항에 있어서, R<sup>3</sup> 또는 R<sup>4</sup> 는 4-플루오로벤질인 화합물.

**청구항 13.**

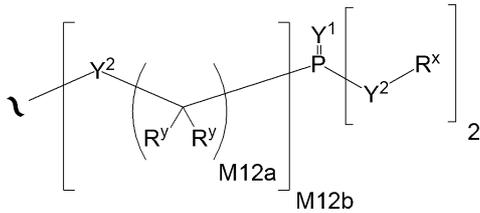
제1항에 있어서, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>5</sup> 중 적어도 하나는 다음 구조 중에서 선택된 전구약물 부분을 갖는 것인 화합물:



식 중, R<sup>8</sup>은 에스테르, 아마이드 또는 카바메이트를 포함한다.

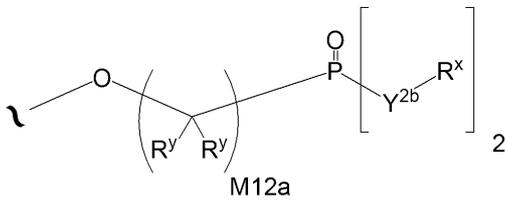
**청구항 14.**

제1항에 있어서, 포스포네이트기는 다음 구조를 갖는 것인 화합물:



**청구항 15.**

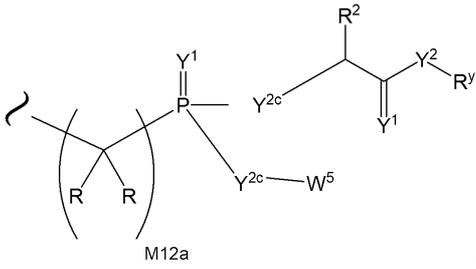
제14항에 있어서, 포스포네이트기는 다음 구조를 갖는 것인 화합물:



식 중, Y<sup>2b</sup>는 O 또는 N(R<sup>x</sup>) 이다.

**청구항 16.**

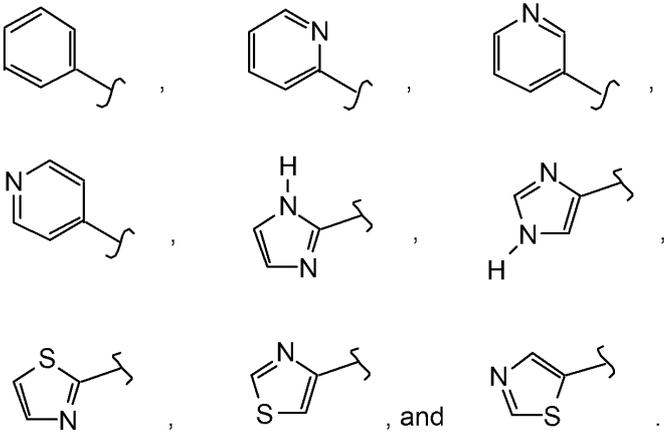
제14항에 있어서, 포스포네이트기는 다음 구조를 갖는 것인 화합물:



식 중, W<sup>5</sup>는 카르보사이클이고, Y<sup>2c</sup>는 O, N(R<sup>y</sup>) 또는 S이다.

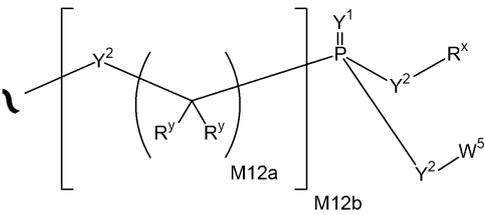
### 청구항 17.

제16항에 있어서, W<sup>5</sup>는 다음 구조 중에서 선택되는 것인 화합물:



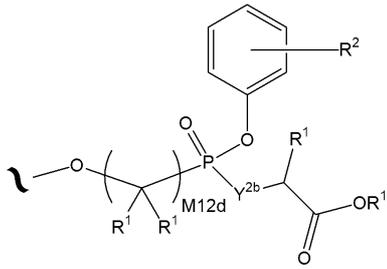
### 청구항 18.

제14항에 있어서, 포스포네이트기는 다음 구조를 갖는 것인 화합물:



### 청구항 19.

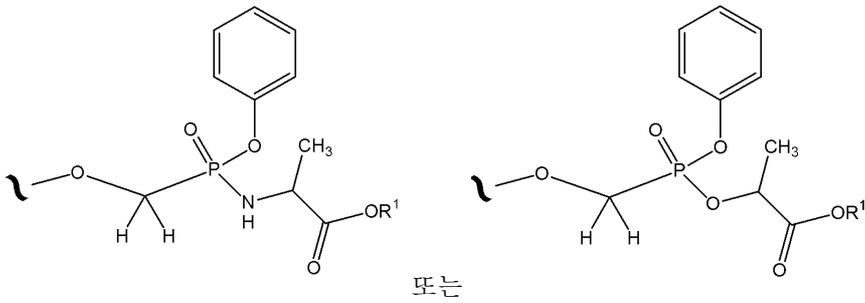
제18항에 있어서, 포스포네이트기는 다음 구조를 갖는 것인 화합물:



식 중,  $Y^{2b}$ 는 O 또는  $N(R^x)$ ; M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8;  $R^1$ 은 H 또는  $C_1-C_6$  알킬; 페닐 카르보사이클은 0 내지 3 개의  $R^2$ 기로 치환된 것이고, 여기서  $R^2$ 는  $C_1-C_6$  알킬 또는 치환 알킬이다.

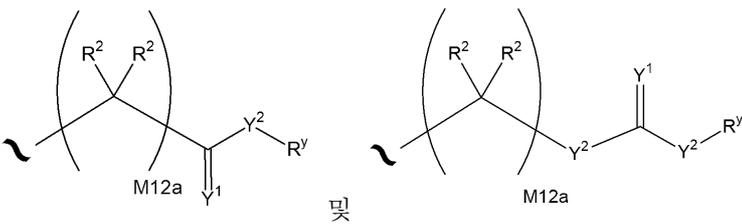
**청구항 20.**

제19항에 있어서, 포스포네이트기는 다음 구조를 갖는 것인 화합물:



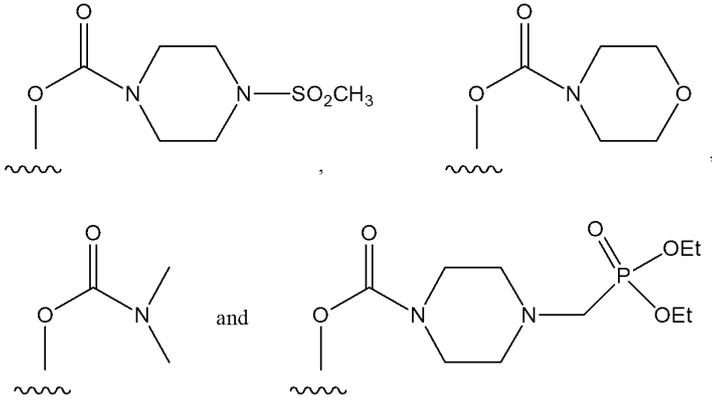
**청구항 21.**

제14항에 있어서,  $R^x$ 는 다음 중에서 선택되는 것인 화합물:



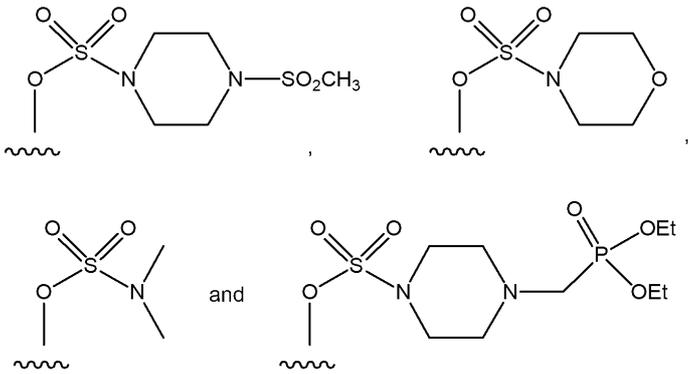
**청구항 22.**

제21항에 있어서,  $R^1$ 은 다음 구조 중에서 선택되는 것인 화합물:



청구항 23.

제21항에 있어서, R<sup>1</sup>은 다음 구조 중에서 선택되는 것인 화합물:

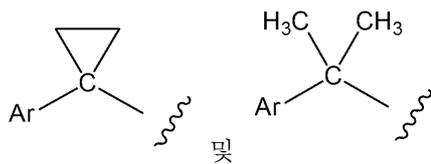


청구항 24.

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>은 포스포네이트 전구약물 부분을 갖는 것인 화합물.

청구항 25.

제1항에 있어서, R<sup>3</sup> 또는 R<sup>4</sup>는 다음 구조 중에서 선택되는 것인 화합물:



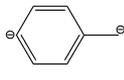
청구항 26.

제6항에 있어서, L은 아릴렌인 화합물.

청구항 27.

제6항에 있어서, L은 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌인 화합물.

청구항 28.

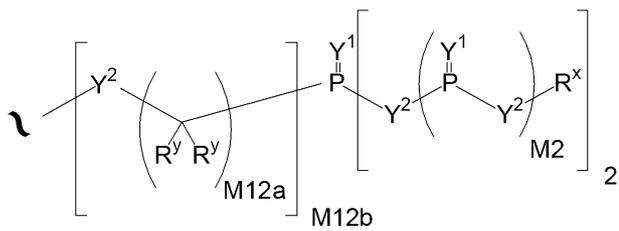
제26항에 있어서, L은  인 화합물.

청구항 29.

제27항에 있어서, L은 C<sub>2</sub> 알킬렌인 화합물.

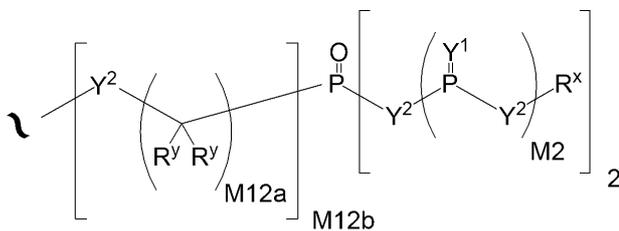
청구항 30.

제6항에 있어서, A<sup>3</sup>은 다음 구조를 갖는 것인 화합물:



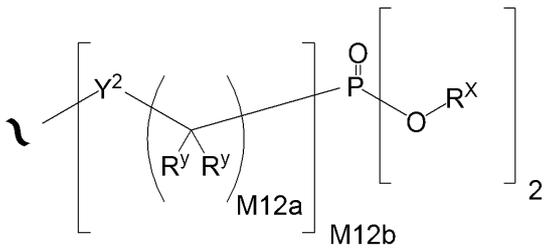
청구항 31.

제6항에 있어서, A<sup>3</sup>은 다음 구조를 갖는 것인 화합물:



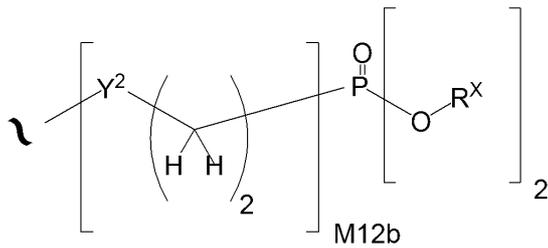
청구항 32.

제6항에 있어서, A<sup>3</sup>은 다음 구조를 갖는 것인 화합물:



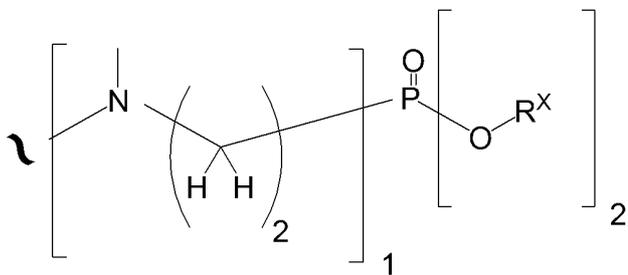
청구항 33.

제6항에 있어서, A<sup>3</sup>은 다음 구조를 갖는 것인 화합물:



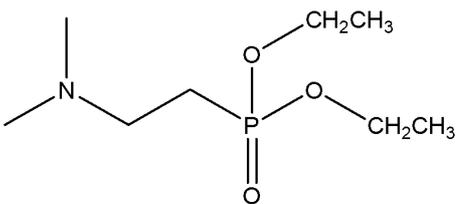
청구항 34.

제6항에 있어서, A<sup>3</sup>은 다음 구조를 갖는 것인 화합물:



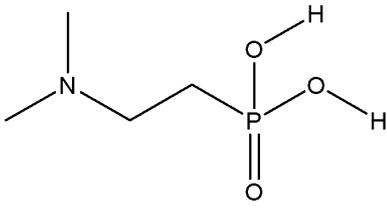
청구항 35.

제30항에 있어서, A<sup>3</sup>는 다음 구조를 갖는 것인 화합물:



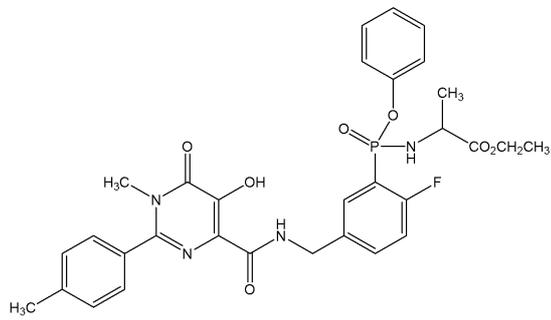
청구항 36.

제30항에 있어서, A<sup>3</sup>는 다음 구조를 갖는 것인 화합물:



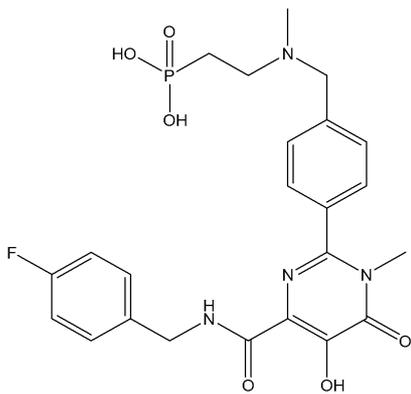
**청구항 37.**

제1항에 있어서, 다음 구조를 갖는 화합물:



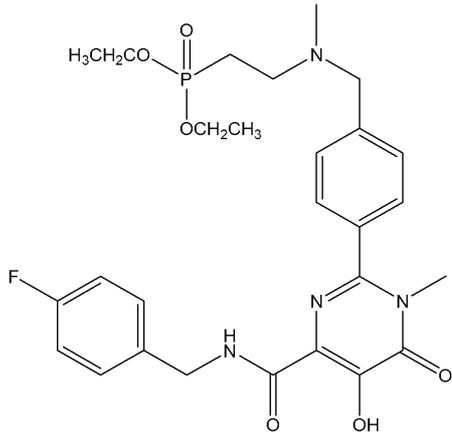
**청구항 38.**

제1항에 있어서, 다음 구조를 갖는 화합물:



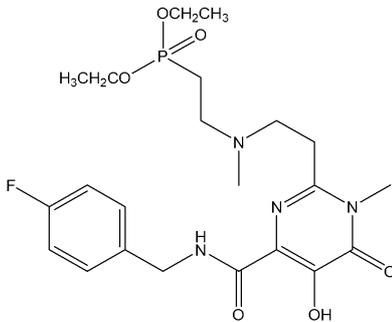
**청구항 39.**

제1항에 있어서, 다음 구조를 갖는 화합물:



**청구항 40.**

제1항에 있어서, 다음 구조를 갖는 화합물:



**청구항 41.**

제1항의 화합물의 치료적 유효량 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하여 이루어지는 약학적 조성물.

**청구항 42.**

제1항의 화합물의 치료적 유효량을 다음 중에서 선택된 AIDS 치료제의 치료적 유효량과 조합하여 포함하는 약학적 조성물:

- (1) AIDS 항바이러스제,
- (2) 항감염제, 및
- (3) 면역조절제.

**청구항 43.**

제42항에 있어서, 항바이러스제는 HIV 프로테아제 억제제인 조성물.

**청구항 44.**

제1항의 화합물을 약학적으로 허용되는 담체와 결합시키는 것을 포함하여 이루어지는 약학적 조성물의 제조 방법.

**청구항 45.**

HIV 인테그라제를 억제할 필요가 있는 포유동물에게 제1항의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하여 이루어지는, HIV 인테그라제를 억제하는 방법.

**청구항 46.**

HIV 감염의 치료, 또는 AIDS 또는 ARC의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 제1항의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하여 이루어지는, HIV 감염, 또는 AIDS 또는 ARC를 치료하는 방법.

**명세서****기술분야**

본 발명은 항바이러스 활성, 더욱 구체적으로는 HIV-인테그라제 억제 특성을 갖는 화합물에 관한 것이다.

**배경기술**

인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염 및 관련 질병은 전세계적으로 주요한 공중 건강 문제이다. 바이러스가 코딩하는 인테그라제 단백질은 숙주의 게놈 내로의 바이러스 DNA의 특이적인 인코포레이션 및 인테그레이션을 매개한다. 인테그레이션은 바이러스 복제에 필수적이다. 따라서, HIV 인테그라제를 억제하는 것은 관련 질병의 HIV 감염을 치료하는데 있어서 중요한 목표가 되고 있다.

1형 인간 면역결핍 바이러스 (HIV-1)은 바이러스 복제에 필요한 3종의 효소들, 즉: 역전사효소, 프로테아제 및 인테그라제를 코딩한다. 비록 역전사효소와 프로테아제를 표적으로 하는 약물들이 널리 사용되고 있고, 특히 효과, 특히 병용시 효과가 있는 것으로도 나타났지만, 약물의 독성과 내성 균주의 출현으로 인해 이들의 유용성에는 한계가 있다 (Palella, 외 *N. Engl. J. Med.* (1998) 338:853-860; Richman, D. D. *Nature* (2001) 410:995-1001). 따라서 바이러스의 라이프 사이클에서 교호 자리에 대한 새로운 제제가 필요하다. 인테그라제는 안정적인 감염에 필요한 효소인데다가, 인간 숙주의 경우 동종 효소가 없기 때문에 매력적인 표적으로 부상하였다 (LaFemina, etal *J. Virol.* (1992) 66:7414-7419). 인테그라제의 기능은 바이러스 RNA의 역전사에 의해 결과된 프로바이러스 DNA의 숙주 게놈 내로의 인테그레이션을, 단계적인 방식, 즉 HIV-1 장말단 반복 (LTR) 대역의 끝 부분에서 특이적인 DNA 서열과의 세포질 프리인테그레이션 복합체 (3'-프로세싱 또는 "3'-P"로 칭해짐)에서 프로바이러스 DNA를 엔도핵분해 프로세싱한 후 상기 복합체를 핵구획 내로 전좌시켜 여기서, "표준 이동 (ST)" 반응으로, 3'-프로세싱된 프로바이러스 DNA를 숙주 DNA내로 인테그레이션시키는 방식을 촉매한다 (Hazuda, 외 *Science* (2000) 287:646-650; Katzman, 외 *Adv. Virus Res.* (1999) 52:371-395; Asante-Aplah, 외 *Adv. Virus Res.* (1999) 52:351-369). 비록 수많은 제제들이, 재조합 인테그라제와 바이러스의 장말단 반복 올리고뉴클레오타이드 서열을 사용하는 세포외 분석법에서 3'-P와 ST를 잠재적으로 억제하지만, 이러한 억제제들은 종종 완전히 조립된 프리인테그레이션 복합체를 이용하여 분석될 경우 억제능이 결여되거나, HIV감염 세포에 대한 항바이러스 효과를 나타내지 못한다 (Pommier, 외 *Adv. Virus Res.* (1999) 52:427-458; Farnet, 외 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1996) 93:9742-9747; Pommier, 외 *Antiviral Res.* (2000) 47:139-148).

어떤 HIV 인테그라제 억제제들은 HIV 감염 세포에 대해 우수한 항바이러스 효과를 나타내면서 세포외 분석시 인테그레이션을 차단하는 것으로 밝혀진 바 있다 (Anthony, 외 WO 02/30426; Anthony, 외 WO 02/30930; Anthony, 외 WO 02/30931; WO 02/055079; Zhuang, 외 WO 02/36734; Fujishita, 외 WO 00/039086; Uenaka 외 WO 00/075122; Selnick, 외 WO 99/62513; Young, 외 WO 99/62520; Payne, 외 WO 01/00578; Jing, 외 *Biochemistry* (2002) 41:5397-5403; Pais, 외 *Jour. Med. Chem.* (2002) 45:3184-94; Goldgur, 외 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1999) 96:13040-13043; Espeseth, 외 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2000) 97:11244-11249).

HIV 내성 발달에 대한 활성 개선, 경구 생체이용성 개선, 생체내에서의 유효 반감기의 연장 및 효능 증대를 비롯하여, 항바이러스능이 향상되고 약동학적 특성이 개선된 HIV 인테그라제 억제 화합물이 요망된다 (Nair, V. "HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy" *Reviews in Medical Virology* (2002) 12(3):179-193; Young (2001) *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, Vol. 4, No. 4, 402-410; Neamati (2002) *Expert. Opin. Ther. Patents* Vol. 12, No. 5, 709-724).

제한된 배열의 신나모일형 인테그라제 억제제 inhibitors (Artico, 외 *Jour. Med. Chem.* (1998) 41:3948-3960) 의 3차원적 정량적 구조-활성 관계의 연구 및 도킹 시뮬레이션 (Buolamwini, 외 *Jour. Med. Chem.* (2002) 45:841-852) 결과 화합물들 간의 억제 활성의 차이는 수소 결합 상호작용의 영향을 크게 받는 것으로 나타났다. 히드록실과 같이 배열이 제한된 (conformationally restrained) 수소결합 관능기는 억제 활성과 상관이 있었다. 미리 조직된 배치로 관능기와 결합하는 화합물들은 HIV 인테그라제에 대해 최적화된 억제 특성을 가질 수도 있다. 종래 기술에서는 미리 조직된 배열 또는 분자 구조로 인테그라제 결합 관능기를 갖는 화합물들이 개시되거나 제안된 바 없다. 치료 용도에 더해, HIV에 대한 진단 분석, 폴리머 제조시의 용도, 및 계면활성제로서의 용도 및 기타 산업적 유용가능성에 대한 본 발명의 화합물의 가치는 당업자라면 쉽게 이해할 수 있을 것이다.

디히드록시피리미딘 카르복사미드 (WO 03/035076A1) 및 N-치환 히드록시피리미디논 카르복사미드 (WO 03/035077A1) 화합물들이 HIV 인테그라제 억제 특성을 갖는 것으로 보고된 바 있다.

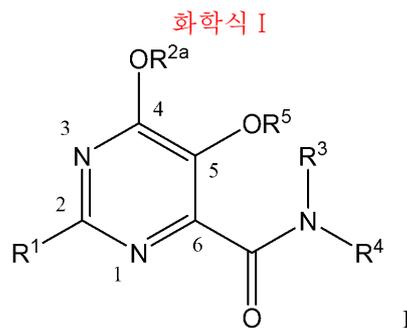
세포 및 조직의 치료를 위해 약물 및 다른 제제들의 의 전달능을 향상시키는 것은 오랫동안 상당히 많은 연구의 주제가 되어왔다. 생물학적 활성 분자들을 생체내 및 생체외의 두가지 모두의 경로로 세포 내로 도입하려는 시도들이 많이 행해졌으나, 이들 중 어느 것도 전적으로 만족스럽지는 못하였다. 약물의 세포내 재분배 (예컨대 이웃 세포에로의)를 최소화하면서, 분자내 표적을 갖는 억제 약물의 연관성을 최적화시키는 것은 종종 어렵거나 비효율적이다.

현재 환자들에게 비경구적으로 투여되고 있는 대부분의 제제들은 표적화된 것이 아니므로 불필요하거나 때로는 바람직하지 못한 신체 조직이나 세포에까지 그 제제가 전신적으로 전달되는 결과가 초래된다. 이로 인해 바람직한 약물 부작용이 일어날 수 있고 투여될 수 있는 약물 (예컨대 세포독성 제제 및 기타 항암제나 항바이러스제)의 투여량을 제한해야만 하는 수가 있다. 이와 대조적으로, 약물의 경구 투여는 일반적으로 간편하고도 경제적인 투여법인 것으로 인식되고 있으나, 경구 투여는 (a) 예컨대 혈액/뇌, 상피, 세포막과 같은 세포 및 조직 장벽을 통해 약물을 흡수시키는 결과를 초래할 수 있기 때문에, 바람직하지 못한 전신 분포를 야기시키거나, 또는 (b) 위장관 내에 약물을 일시적으로만 체류시키는 결과를 초래할 수 있다. 따라서, 세포를 세포와 조직에 대해 특이적으로 표적화시키기 위한 방법을 개발하는 것이 주요 목표가 되어 왔다. 이러한 치료법의 장점으로는 감염되지 않은 세포와 같은 다른 세포와 조직에게까지 그러한 약제를 부적절하게 전달시킴으로써 해서 발생하는 일반적인 생리 효과를 피할 수 있다는 것을 들 수 있다. 세포내 표적화는 세포 내부에서 생물학적으로 활성적인 제제를 축적시키거나 체류시키는 방법 및 조성물에 의해 달성될 수 있다.

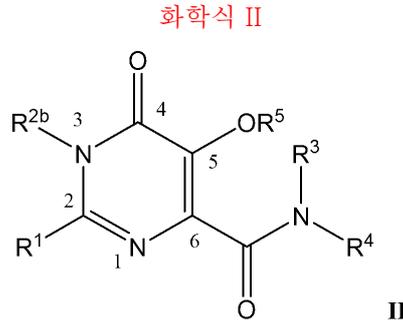
**발명의 요약**

본 발명은 HIV를 비롯한 바이러스의 억제용 조성물 및 억제 방법으로 제공한다. 본 발명의 조성물과 방법은 HIV-인테그라제를 저해한다.

한가지 측면에서, 본 발명은 다음 화학식 I을 갖는 4,5-디히드록시피리미딘, 6-카르복사미드 포스포네이트 화합물을 포함한다:



또 다른 측면에서, 본 발명은 다음 화학식 II의 3-N-치환된, 5-히드록시피리미디논, 6-카르복사미드 포스포네이트 화합물을 포함한다:



본 발명은 화학식 I 및 II의 약학적으로 허용되는 염 및 그의 에놀과 호변이성 공명 이성질체도 포함한다.

화학식 I과 II의 화합물은 하나 이상의 공유적으로 결합된 포스포네이트기에 의해 치환된다. 본 발명의 화합물은 1개 이상의 포스포네이트기를 포함하여 이러한 포스포네이트기(들)은 R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 또는 R<sup>5</sup>와 같이 어떠한 자리에도 결합될 수 있다.

본 발명은 또한 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 중에서 선택된 화합물의 유효량을 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 함유하여 이루어지는 약학적 조성물도 포함한다.

본 발명은 또한 약물 화합물의 세포 축적 및 체류를 증대시킴으로써 해서, 이러한 약물의 치료적 및 진단적 가치를 향상시키는 방법도 포함한다.

본 발명은 또한 HIV에 감염된 포유류 (HIV 양성)에게, 상기 HIV 감염 세포의 성장을 억제하는데 유효한 양으로 화학식 I 또는 II의 화합물을 투여하는 것을 포함하여 이루어지는, HIV의 억제 방법에 관한 것이기도 하다.

본 발명은 또한 화학식 I 또는 II 중에서 선택된 화합물의 의학적 치료에 사용되기 위한 용도 (바람직하게는 암, 예컨대 고형 종양에 사용되기 위한 용도) 및 암, 예컨대, 고형 종양을 치료하는데 유용한 의약 제조를 위한 화학식 I 또는 II의 화합물의 용도도 포함한다.

본 발명은 또한 본 발명 화합물을 제조하는 방법 및 제조하는데 유용한 본 발명에 개시된 신규한 중간체도 포함한다. 화학식 I 또는 II의 화합물 중 몇가지는 화학식 I 또는 II의 다른 화합물들을 제조하는데 이용된다.

본 발명의 또 다른 측면에서, HIV 인테그라제의 활성은 HIV를 함유하는 것으로 추정되는 샘플을 본 발명의 화합물 또는 조성물로 처리하는 단계를 포함하는 방법에 의해 저해된다.

본 발명의 또 다른 측면은 HIV 바이러스를 함유하는 것으로 추정되는 샘플을 본 발명의 조성물 구체예와 접촉시키는 단계를 포함하여 이루어지는 HIV 인테그라제 활성의 억제 방법을 제공한다.

또 다른 측면에서, 본 발명 화합물의 합성, 분석, 분리, 격리, 결정화, 정제, 특징화 및 테스트를 위한 새로운 방법이 제공된다.

### 발명의 상세한 설명

다음의 상세한 설명, 구조 및 화학식에 예시된 본 발명의 특정 구체예를 참고로 본 발명을 더욱 상세히 설명한다. 비록 특정 구체예를 들어 설명을 진행하나, 이러한 예시에 의해 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니다. 이와 반대로, 본 발명은 첨부된 특허청구범위에 정의된 범위에 포괄되는 모든 변경예, 변형예, 및 등가물을 모두 포함하는 것이다.

#### 정의

달리 언급하지 않는 한, 본 발명에서 사용된 다음의 용어와 표현은 다음의 의미를 갖는 것이다:

"포스포네이트" 및 "포스포네이트기"라는 용어는 적어도 하나의 인-탄소 결합 및 적어도 하나의 인-산소 이중 결합을 포함하는 분자 내의 관능기 또는 부분을 의미한다. 인 원자는 산소, 황 및 질소 치환기로 더욱 치환된다. 이러한 치환기들은 전구약물 부분의 일부일 수 있다. 본 발명에서 "포스포네이트" 및 "포스포네이트"에는 포스폰산, 포스포닉 모노에스테르, 포스포닉 디에스테르, 디포스포포스포네이트, 포스폰아미데이트, 포스폰디아미데이트 및 포스폰티오에이트 관능기; 및 A<sup>3</sup>기가 포함된다.

본 발명에서 "전구약물"이라 함은 생물계 내로 투여될 경우, 자연발생적인 화학 반응(들), 효소 촉매된 화학 반응(들), 광분해, 및/또는 대사성 화학 반응(들)의 결과 의약 물질, 즉, 활성 성분을 발생시키는 모든 화합물을 가리키는 것이다. 따라서 전구약물은 치료적으로 활성적인 화합물의 공유적으로 변형된 유사체이거나 그의 잠재적인 형태이다.

"약학적으로 허용되는 전구약물"이라 함은 숙주 내에서 대사되어, 예컨대, 효소 작용 또는 일반적인 산 또는 염기의 가용매 분해에 의해 가수분해 또는 산화되어 활성 성분을 형성하는 화합물을 가리킨다. 본 발명 화합물의 전구약물의 전형적인 예들은 화합물의 관능기 부분 상에 생물학적으로 불안정한 보호기들을 갖는다. 전구약물은 산화, 환원, 아민화, 탈아민화, 에스테르화, 탈에스테르화, 알킬화, 탈알킬화, 아실화, 탈아실화, 포스포릴화, 탈포스포릴화, 광분해화, 가수분해될 수 있는 화합물들 또는 전구약물 상에 화학적 결합을 형성하거나 분해시키는 것과 관련된 관능기 변화 또는 전환을 포함한다.

"전구약물 부분"은 전신적으로, 대사가 진행되는 동안 세포 내에서, 가수분해, 효소적 분해 또는 몇가지 기타 프로세스에 의해 활성 억제 화합물로부터 분리되는 불안정한 관능기를 의미한다 (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in *Textbook of Drug Design and Development* (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). 본 발명의 포스포네이트 전구약물 화합물과 효소 활성화 메카니즘을 수행할 수 있는 효소들은 아미다제, 에스테라제, 미생물 효소, 포스포리파제, 콜린에스테라제, 및 포스포제를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 전구약물 부분은 용해도, 흡수도 및 친지성을 개선시켜, 약물 전달, 생체이용성 및 효능을 최적화시키는 기능을 한다. "전구약물"은 따라서 치료적으로 활성적인 화합물의 공유적으로 변형된 유사체이다. 전구약물 부분은 활성 대사산물 또는 약물 그 자체를 포함할 수 있다.

전형적인 전구 약물 부분은 가수분해에 민감하거나 또는 불안정한 아실옥시메틸에스테르 -CH<sub>2</sub>OC(=O)R<sup>9</sup> 및 아실옥시메틸카르보네이트 -CH<sub>2</sub>OC(=O)OR<sup>9</sup>를 포함하며, 여기서 R<sup>9</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 치환된 알킬, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴 또는 C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환된 아릴이다. 아실옥시알킬에스테르는 처음 카르복실산에 대한 전구 약물 전략으로서 사용되었고 그런 후에 Farquhar 외 (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324; 또한 미국 특허 제16570호, 제4968788호, 제5663159호 및 제5792756호에 의해 포스페이트 및 포스포네이트에 적용되었다. 본 발명의 특정 화합물에서, 전구약물 부분은 포스포네이트기의 일부이다. 이후, 포스폰산을 세포막을 통해 전달시켜 경구 생체이용성을 증대시키기 위해 아실옥시알킬 에스테르가 사용되었다. 아실옥시알킬 에스테르의 유사 개질체인, 알콕시카르보닐옥시알킬에스테르(카르보네이트)는 또한 본 발명의 조합 화합물에서 전구 약물 부분으로서의 경구 생체이용율을 강화시킬 수 있다. 전형적인 아실옥시메틸에스테르는 피발로일옥시메톡시, (POM) -CH<sub>2</sub>OC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이다. 전형적인 아실옥시메틸카르보네이트 전구 약물 부분은 피발로일옥시메틸카르보네이트 (POC) -CH<sub>2</sub>OC(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 및 -CH<sub>2</sub>OC(=O)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다.

포스포네이트 기는 포스포네이트 전구 약물 부분일 수 있다. 전구 약물 부분은 가수분해에 민감한 것으로서, 예컨대, 피발로일옥시메틸카르보네이트 (POC) 또는 POM 기일 수 있는데, 이에 한정되는 것은 아니다. 선택적으로, 전구 약물 부분은 락테이트에스테르 또는 포스폰아미데이트 에스테르 기와 같이 효소에 의하여 증강된 분해에 민감할 수 있다.

인 기의 아릴 에스테르, 특히 페닐 에스테르는 경구 생체이용율을 강화하는 것으로 보고되었다 (De Lombaert et al. (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). 포스페이트에 오르토 위치에 카르복실릭에스테르를 포함하는 페닐에스테르가 또한 기술된 바 있다 (Khamnei and Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115). 벤질에스테르는 모체 포스폰산을 생성시키는 것으로 보고되었다. 어떤 경우에는, 오르토- 또는 파라-위치에서의 치환기는 가수분해를 가속화시킬 수 있다. 아실화된 페놀 또는 알킬화된 페놀을 갖는 벤질 유사체는 효소의 작용, 예컨대, 에스테라아제, 산화제 등의 작용에 의하여 페놀 화합물을 생성시킬 수 있으며, 이는 차례로 벤질릭 C-O 결합의 분해를 진행하여 인산 및 퀴논 메티드 중간체를 생성시킨다. 전구 약물의 이 클래스의 예는 Mitchell 외 (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 2345; Glazier WO 91/19721에 설명되어 있다. 다른 벤질릭 전구 약물은 또한 벤질릭메틸렌에 붙어 있는 카르복실릭에스테르-함유 기를 포함하는 것으로 설명되어 있다 (Glazier WO 91/19721). 티오-함유 전구 약물은 포스포네이트약물의 세포 내부의 전달에 유용한 것으로

보고 되고 있다. 이들 프로에스테르는 에틸티오 기를 포함하는데, 여기서 티올기는 또한 아실기로 에스테르화되거나 또는 다른 티올 기와 결합되어 디설파이드를 형성한다. 디설파이드의 탈에스테르화 반응 또는 환원 반응은 유리 티오 중간체를 생성시키며, 이는 후속적으로 포스포릭 산 및 에피설파이드로 분해된다 (Puech et al. (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958). 고리 포스포네이트 에스테르는 인 함유 화합물의 전구 약물로서 또한 기술되어 왔다. (Erion et al., US Patent No. 6312662).

"보호기"는 작용기의 성질 또는 화합물의 전체의 성질을 차단하거나 변경시키는 화합물의 부분을 일컫는다. 보호기의 화학적 서브구조는 매우 다양하다. 보호기의 한가지 기능은 모약물 물질의 합성시 중간체 역할을 하는 것이다. 화학 보호기 및 프로텍션/디프로텍션에 대한 전략은 종래 기술에 잘 알려져 있다. Protective group in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991 참조. 보호기는 특정 작용기의 반응성을 차단하여, 소망하는 화학 반응의 효율을 증대시키는데, 예컨대, 화학 결합을 계획한 방식에 따라 순차적으로 형성 및 파괴하는데 종종 이용된다. 화합물의 작용기를 보호할 경우, 보호된 작용기의 반응성 외에도 극성, 친지질성(소수성) 및 일반적인 분석 기구에 의해 측정될 수 있는 기타 성질과 같은 여타의 물리적 성질들도 변경된다. 화학적으로 보호된 중간체들은 그 자체가 생물학적으로 활성이거나 또는 불활성이다.

보호된 화합물들은 또한 몇 가지 경우 세포막을 통한 수송 및 효소 분해 또는 격리(sequestration)에 대한 내성과 같은 생체 외 및 생체 내 성질들을 최적화시킬 수도 있다. 이러한 역할에서, 의도한 치료 효과를 갖는 보호된 화합물들은 전구 약물이라 지칭할 수 있다. 보호기의 또 다른 작용은 모체 약물을 전구 약물로 전환시킴으로써, 생체 내에서 전구 약물의 전환에 의해 모체 약물을 방출시키는 것이다. 활성 전구 약물은 모체 약물보다 더 효과적으로 흡수될 수 있으므로, 전구 약물은 모체 약물보다 생체 내에서 더 큰 잠재성을 가질 수 있다. 화학 중간체의 경우에는 생체 외에서, 전구 약물의 경우에는 생체 내에서, 보호기를 제거시킨다. 화학 중간체의 경우, 탈보호 후 생성 결과물, 예컨대 알코올은 비록 그 생성물이 약학적으로 무해한 것이 일반적으로 보다 더 바람직하기는 하지만, 그것이 생리학적으로 허용 가능 해야 하는가는 그다지 중요한 것이 아니다.

본 발명의 화합물에 대한 어떠한 표현이라도 생리학적으로 허용 가능한 그의 염에 대한 내용을 포함한다. 본 발명의 화합물의 생리학적으로 허용 가능한 염에 대한 예는 적절한 염기로부터 유래된 염, 예컨대 알칼리 금속(예컨대, 나트륨), 알칼리 토금속(예컨대, 마그네슘), 암모늄 및  $NX_4^+$  (여기서 X는  $C_1-C_4$  알킬)를 포함한다. 수소 원자 또는 아미노 기의 생리학적으로 허용 가능한 염은 유기 카르복실산의 염, 예컨대 아세트산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 타르타르산, 말레산, 말론산, 말산, 이세티논산, 락토비온산 및 숙신산; 유기 설펜산, 예컨대 메탄설펜산, 에탄설펜산, 벤젠설펜산 및 p-톨루엔설펜산; 및 무기산, 예컨대 히드로클로릭산, 설펜산, 인산 및 설파민산을 포함한다. 히드록시기를 가진 화합물의 생리학적으로 허용 가능한 염은  $Na^+$  및  $NX_4^+$  (여기서 X는 독립적으로 H 또는  $C_1-C_4$  알킬기로부터 선택)등의 적합한 양이온과 함께 상기 화합물의 음이온을 포함한다.

치료 용도에 있어서, 본 발명의 화합물의 활성 성분들의 염은 생리학적으로 허용 가능하여야 할 것이고, 즉, 이들은 생리학적으로 허용 가능한 산이나 염기로부터 유래된 염일 것이다. 그러나, 생리학적으로 허용 가능하지 못한 산이나 염기의 염들 역시, 예컨대, 생리적으로 허용 가능하나 화합물의 제조 또는 정제에 이용될 수도 있을 것이다. 생리학적으로 허용 가능한 산이나 염기로부터 유래되었는지를 불문하고, 모든 염들은 본 발명의 범위에 포함된다.

"알킬"은 노말, 2차 또는 3차 탄소 원자를 함유하는  $C_1-C_{18}$  탄화수소이다. 예컨대, 메틸(Me,  $-CH_3$ ), 에틸(Et,  $-CH_2CH_3$ ), 1-프로필( $n$ -Pr,  $n$ -프로필,  $-CH_2CH_2CH_3$ ), 2-프로필( $i$ -Pr,  $i$ -프로필,  $-CH(CH_3)_2$ ), 1-부틸( $n$ -Bu,  $n$ -부틸,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-메틸-1-프로필( $i$ -Bu,  $i$ -부틸,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-부틸( $s$ -Bu,  $s$ -부틸,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 2-메틸-2-프로필( $t$ -Bu,  $t$ -부틸,  $-C(CH_3)_3$ ), 1-펜틸( $n$ -펜틸,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-펜틸( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ), 3-펜틸( $-CH(CH_2CH_3)_2$ ), 2-메틸-2-부틸( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ), 3-메틸-2-부틸( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 3-메틸-1-부틸( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-메틸-1-부틸( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 1-헥실( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-헥실( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-헥실( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ), 2-메틸-2-펜틸( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-메틸-2-펜틸( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 4-메틸-2-펜틸( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ), 3-메틸-3-펜틸( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ), 2-메틸-3-펜틸( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 2,3-디메틸-2-부틸( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ), 3,3-디메틸-2-부틸( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ )이다.

"알케닐"은 적어도 한 개의 불포화 결합, 즉, 탄소-탄소간의  $sp^2$  이중 결합을 갖는 노말, 2차, 3차 또는 고리 탄소 원자를 함유하는  $C_2-C_{18}$  탄화수소를 말한다. 예는 에틸렌 또는 비닐( $-CH=CH_2$ ), 알릴( $-CH_2CH=CH_2$ ), 시클로펜테닐( $-C_5H_7$ ) 및 5-헥세닐( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ )를 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

"알키닐"은 적어도 한 개의 불포화 결합, 즉, 탄소-탄소  $sp$  삼중 결합을 갖는 노말, 2차, 3차 또는 고리 탄소 원자를 함유하는  $C_2-C_{18}$  탄화 수소를 말한다. 아세틸레닉( $-C\equiv H$ ) 및 프로파르길( $-CH_2C\equiv H$ )을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

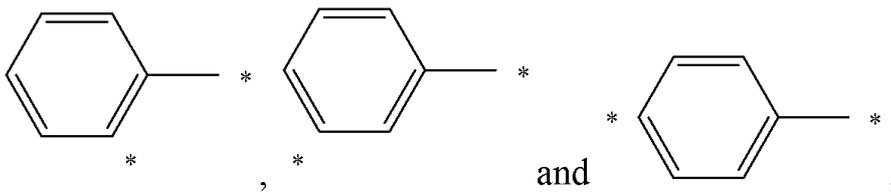
"알킬렌" 및 "알킬리딜"이라는 용어는 각각 1 - 18개의 탄소 원자의 포화, 분지 또는 직쇄 또는 고리 탄화 수소 라디칼을 지칭하는 것으로서, 모체 알칸의 같거나 다른 2개의 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 유도되는, 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는다. 전형적인 알킬렌 라디칼에는 메틸렌( $-CH_2-$ ), 1,2-에틸( $-CH_2CH_2-$ ), 1,3-프로필( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), 1,4-부틸( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ), 및 이와 동종의 것 등을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

"알케닐렌" 이라 함은 2-18개의 탄소 원자로 된 불포화, 분지 또는 직쇄 또는 고리 탄화 수소 라디칼로서, 모체 알켄의 같거나 다른 2개의 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 파생된 2개의 1가 라디칼 중심, 즉 탄소-탄소 이중 결합을 갖는다. 전형적인 알케닐렌 라디칼로는 1,2-에틸렌( $-CH=CH-$ )을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

"알키닐렌"이라 함은 2-18개의 탄소 원자로 된 불포화, 분지 또는 직쇄 또는 고리 탄화수소 라디칼로서, 모체 알킨의 같거나 다른 2개의 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 파생된 2개의 1가 라디칼 중심, 즉 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는다. 전형적인 알키닐렌 라디칼로는 아세틸렌( $-C\equiv C-$ ), 프로파르길( $-CH_2C\equiv C-$ ), 및 4-펜티닐( $-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$ )을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

"아릴"이라 함은 모체 방향족 고리계의 단일 탄소 원자로부터 한 개의 수소 원자를 제거함으로써 파생된 6-20개 탄소 원자의 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 전형적인 아릴기에는 벤젠, 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 비페닐, 및 이와 동종의 것 등으로부터 유도되는 라디칼을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

"아릴렌"이라 함은 모체 방향족 고리계의 탄소 또는 비탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 파생된 6-20개 탄소 원자의 2가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 전형적인 아릴렌기에는 벤젠, 1,2-페닐디일, 1,3-페닐디일, 및 1,4-페닐디일로부터 유도된 라디칼; 및 알킬 치환된 벤젠, 예컨대 톨루엔을 포함하나 이에 한정되지 않으며 다음의 것들이 제공된다:



식 중 ("\*")은 결합 지점을 가리킨다.

"헤테로사이클"이라 함은 모체 방향족 고리계로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 파생된, 1개 이상의탄소 원자와, N, O, S 또는 P 중에서 선택된 1개 이상의 원자의 1가 방향족 라디칼을 의미한다. 헤테로사이클기는 3-7원 (2 내지 6개의 탄소 원자와 N, O, P 및 S 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자) 모노사이클 또는 7 내지 10원 (4 내지 9개의 탄소 원자와 N, O, P 및 S 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자) 바이사이클일 수 있다. 헤테로사이클계 바이사이클은 바이사이클로 bicyclo [4,5], [5,5], [5,6], 또는 [6,6]계로 배열된 7 내지 10개의 고리 원자 (6 내지 9개의 탄소 원자 및 N, O 및 S 중에서 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자); 또는 바이사이클로 [5,6] 또는 [6,6]계로 배열된 9 내지 10개의 고리 원자 (8 내지 9개의 탄소 원자 및 1 내지 2개의 헤테로 원자)를 가질 수 있다. 헤테로사이클릭기는 탄소, 질소, 황, 인 또는 다른 원자들을 통해 안정한 공유결합에 의해 약물 스캐폴드에 결합될 수 있다.

헤테로사이클기로는 예컨대; 피리딜, 디히드로피리딜 이성질체, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, s-트리아지닐, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 퓨라닐, 티오퓨라닐, 티에닐 및 피롤릴을 들 수 있다.

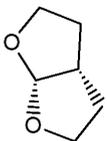
"아릴알킬"이라 함은 탄소 원자, 전형적으로는 말단 또는  $sp^3$  탄소 원자에 결합된 수소 원자 중의 한 개가 아릴 라디칼로 대체된 것인 비고리 알킬 라디칼을 가리킨다. 전형적인 아릴알킬기로는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토펜질, 2-나프토펜에탄-1-일 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 아릴알킬기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하며, 예컨대 아릴알킬기의 알카닐, 알케닐 또는 알킬닐기를 비롯한 알킬 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 아릴 부분은 5 내지 14개의 탄소 원자이다.

"치환된 알킬", "치환된 아릴", "치환된 헤테로사이클" 및 "치환된 아릴알킬"과 같은 치환된 치환기들은 알킬, 아릴, 및 아릴알킬을 각각 의미하며, 여기서 한 개 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 비수소 치환기로 대체된다. 전형적인 치환기에는 다음이 포함되나 이들로 한정되지 않는다.  $-X$ ,  $-R$ ,  $-O^-$ ,  $-OR$ ,  $-SR$ ,  $-S^-$ ,  $-NR_2$ ,  $-NR_3$ ,  $=NR$ ,  $-CX_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-N=C=O$ ,  $-NCS$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $NC(=O)R$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-C(=O)NRR$ ,  $-S(=O)_2O^-$ ,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)_2R$ ,  $-OS(=O)_2OR$ ,  $-S(=O)_2NR$ ,  $-S(=O)R$ ,  $-OP(=O)O_2RR$ ,  $-P(=O)O_2RR$ ,  $-P(=O)(O^-)_2$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-C(=O)X$ ,  $-C(S)R$ ,  $-C(O)OR$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(S)OR$ ,  $-C(O)SR$ ,  $-C(S)SR$ ,  $-C(O)NRR$ ,  $-C(S)NRR$ ,  $-C(NR)NRR$ , 여기서, 각 X는 독립적으로 할로젠: F, Cl, Br, 또는 I이고; 및 각 R은 독립적으로  $-H$ , 알킬, 아릴, 헤테로사이클, 보호기 또는 전구 약물 부분이다. 알킬렌, 알케닐렌, 및 알킬닐렌기 또한 이와 유사하게 치환될 수 있다.

헤테로사이클은 N, O, S 또는 P를 한개 이상 포함하는 포화, 불포화 또는 방향족 고리계를 의미한다. 따라서 헤테로사이클은 헤테로아릴기를 포함한다. 본 발명에서 사용되는 "헤테로사이클"이라 함은 Paquette, Leo A. "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularly Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of 모노graphs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), in particular Volumes 13, 14, 16, 19, and 28; Katritzky, Alan R., Rees, C.W. and Scriven, E. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (Pergamon Press, 1996); and *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566에 설명된 것을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

헤테로사이클의 예로는: 피리딘, 디히드로가피리딘, 테트라히드로피리딘(피페리딘), 티아졸릴, 테트라히드로티오펜, 황산화 테트라히드로티오펜, 피리미디닐, 퓨라닐, 티엔일, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조퓨라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리돈일, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라히드로퓨라닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로가소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥타히드로가소퀴놀리닐, 아조시닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 티엔일, 티안트레닐, 피란일, 이소벤조퓨라닐, 크로메닐, 크산테닐, 페녹사티닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이소옥사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸일, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프틸리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 시놀리닐, 프테리디닐, 4aH-카바졸릴, 카바졸릴,  $\beta$ -카볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노시아지닐, 퓨라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴뉴클리디닐, 몰포리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 옥신돌릴, 벤즈옥사졸리닐, 및 이사티노일을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

비스-테트라히드로퓨라닐기의 한가지 구체예는 다음과 같다:



탄소와 결합된 헤테로사이클은 피리딘의 2, 3, 4, 5 또는 6 위치, 피리다진의 3, 4, 5 또는 6 위치, 피리미딘의 2, 4, 5, 또는 6 위치, 피라진의 2, 3, 5 또는 6 위치, 퓨란, 테트라히드로퓨란, 티오펜, 티오펜, 피롤 또는 테트라히드로피롤의 2, 3, 4, 또는 5 위치, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 2, 4, 또는 5 위치, 이속사졸, 피라졸, 또는 이소티아졸의 3, 4, 또는 5 위치, 아지리딘의 2 또는 3 위치, 아제티딘의 2, 3, 또는 4 위치, 퀴놀린의 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 위치 또는 이소퀴놀린의 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 위치에 결합되나, 이는 예시로서 이에 한정되지 않는다. 더욱 일반적으로는, 탄소와 결합된 헤테로사이클에는 2-피리딘, 3-피리딘, 4-피리딘, 5-피리딘, 6-피리딘, 3- 피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5- 피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 또는 5-티아졸릴이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다.

질소와 결합된 헤테로사이클에는 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 1 위치, 이소인돌, 또는 이소인돌린의 2 위치, 모르폴린의 4 위치, 및 카바졸 또는  $\beta$ -카볼린의 9 위치에 결합된 것을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 더욱 일반적으로, 질소와 결합된 헤테로사이클에는 1-아지리딜, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴 및 1-피페리디닐이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다.

"카르보사이클"이란 모노사이클로서 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖거나 바이사이클로서 7 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 포화, 불포화 또는 방향족 고리계를 의미한다. 모노시클릭 카르보사이클은 3 내지 6개의 고리 원자를 가지며, 더욱 일반적으로는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 바이시클릭 카르보사이클은 7 내지 12개의 고리 원자를 가지며, 예컨대, 바이시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6]계, 또는 바이시클로 [5,6] 또는 [6,6]계로서 배치된 9 또는 10개 고리 원자를 갖는다. 모노시클릭 카르보사이클의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜-1-테닐, 1-시클로펜-2-테닐, 1-시클로펜-3-테닐, 시클로헥실, 1-시클로헥-1-세닐, 1-시클로헥-2-세닐, 1-시클로헥-3-세닐, 페닐, 스피릴 및 나프틸을 들 수 있다. 따라서 카보사이클은 몇몇 아릴기를 포함한다.

"링커" 또는 "링크"라 함은 포스포네이트기를 약물에 공유적으로 부착시키거나, 화학식 I 스캐폴드와 치환기 사이에 공유적으로 부착시키는 원자 사슬 또는 공유결합을 포함하는 화학적 부분을 의미한다. 링커는 화학식 I 화합물의 질소와 Ar 사이에 삽입된 L을 포함한다. 링커는 또한 화학식 I의 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 또는 R<sup>7</sup> 위치와 인을 함유하는 A<sup>3</sup>기 사이에 삽입될 수도 있다. 링커에는 O, S, NR, N-OR, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 치환 알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알케닐렌, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 치환 알케닐렌, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알키닐렌, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 치환 알키닐렌, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴렌, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴렌, C(=O)NH, C(=O), S(=O)<sub>2</sub>, C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 및 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, (여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다)와 같은 부분이 포함되지만 이에 한정되지 않는다. 링커는 또한 알킬옥시 (예컨대, 폴리에틸렌옥시, PEG, 폴리메틸렌옥시) 및 알킬아미노 (예컨대, 폴리에틸렌아미노, Jeffamine<sup>TM</sup>); 및 이산 에스테르와 숙시네이트, 숙신아미드, 디글리콜레이트, 말로네이트 및 카프로아미드를 비롯한 아미드의 반복 단위도 포함한다.

"키랄"이라는 용어는 거울상 이미지 파트너의 비포개짐성을 갖는 분자들을 의미하며, "비키랄"이라는 용어는 그들의 거울상 이미지 파트너에 포개지는 분자를 의미한다.

"입체 이성질체"란 화학 구조식은 동일하나, 원자 또는 기의 공간 배치가 다른 화합물들을 가리킨다.

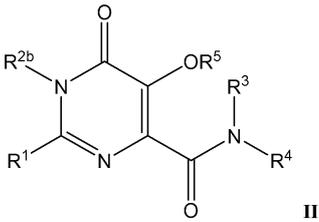
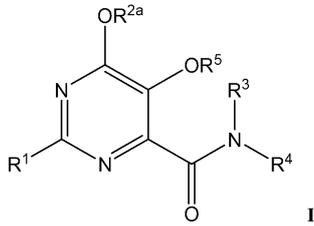
"부분 입체 이성질체"란 2 이상의 키랄 중심을 가지고 분자들이 서로 거울상 이미지가 아닌 입체 이성질체를 가리킨다. 부분 입체 이성질체는 융점, 비점, 스펙트럼 특성 및 반응성과 같은 물리적 특성이 서로 다르다. 부분 입체 이성질체의 혼합물은 전기영동 및 크로마토그래피와 같은 고분해능 분석 절차로 분리될 수 있다.

"거울상 이성질체"라 함은 서로 포개지지 않는 거울상 이미지를 갖는 화합물의 두가지 입체 이성질체를 가리킨다.

본 발명에서 사용된 입체화학적 정의와 개념은 일반적으로 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York ; 및 Eliel, E.와 Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York의 설명에 따른다. 많은 유기 화합물들이 광학 활성 형태로 존재하며, 즉, 이들은 평면 편광의 평면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학적 활성 화합물을 설명하는데 있어서, D 및 L 또는 R 및 S와 같은 접두어들은 그의 키랄 중심(들)에 대한 그 분자의 절대적인 배치를 나타내는데 사용된다. 접두어 d와 l 또는 (+) 및 (-)는 그 화합물의 평면 편광의 회전번호를 표시하는데 사용하는 것으로 (-) 또는 l은 그 화합물이 좌선성임을 의미한다. (+) 또는 d가 붙은 화합물은 우선성인 화합물이다. 주어진 화학 구조에서, 이러한 입체 이성질체들은 서로 거울상 이미지인 것을 제외하고는 동일하다. 특이적 입체 이성질체는 거울상 이성질체라 지칭될 수도 있으며, 이러한 이성질체의 혼합물은 종종 거울상 이성질체 혼합물이라 지칭된다. 거울상 이성질체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세메이트라 칭해지며, 이것은 화학반응 또는 공정에서 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우 일어날 수 있다. "라세미 혼합물" 및 "라세메이트"라 함은 광학 활성이 없는, 2가지 거울상 이성질체 종의 같은 몰수의 혼합물을 가리킨다.

피리미딘 및 피리미디논 포스포네이트 화합물

HIV 인테그라제에 대해 억제 활성을 갖는 신규한 포스포네이트 화합물들을 설명하고, 화학식 I 피리미딘 및 화학식 II 피리미디논으로 구체화하였으며, 여기에는 이들의 약학적으로 허용되는 염도 포함된다. 화학식 I의 피리미딘과 화학식 II의 피리미디논 화합물은 각각 1개 이상의 포스포네이트기를 갖는다.



화학식 I과 화학식 II의 화합물은 약학적으로 허용되는 그의 모든 염을 포괄한다. 화학식 I과 화학식 II의 화합물은 또한 그의 모든 에놀, 호변이성, 및 공명 이성질체, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 라세미 혼합물을 모두 포함한다. 화학식 I 및 II의 화합물은 그의 특정 이성질체 형태가 그들의 공유 치환기; R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>5</sup>에 의해 구속되는레지오 이성질체로서 관련된다.

R<sup>1</sup>은 H, F, Cl, Br, I, OH, OR, 아미노 (-NH<sub>2</sub>), 암모늄 (-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 알킬아미노 (-NHR), 디알킬아미노 (-NR<sub>2</sub>), 트리알킬암모늄 (-NR<sub>3</sub><sup>+</sup>), 카르복실 (-CO<sub>2</sub>H), 설페이트, 설파메이트, 설포네이트, 5-7원 고리 설텐, 4-디알킬아미노피리디늄, 알킬설텐 (-SO<sub>2</sub>R), 아릴설텐 (-SO<sub>2</sub>Ar), 아릴설텐사이드 (-SOAr), 아릴티오 (-SAr), 설텐아미드 (-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>), 알킬설텐사이드 (-SOR), 포르밀 (-CHO), 에스테르 (-CO<sub>2</sub>R), 아미도 (-C(=O)NR<sub>2</sub>), 5-7원 고리 락탐, 5-7원 고리 락톤, 니트릴(-CN), 아지도 (-N<sub>3</sub>), 니트로 (-NO<sub>2</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 알키닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알키닐, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 헤테로사이클, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 치환 헤테로사이클, 포스포네이트, 포스페이트, 폴리에틸렌옥시, 보호기, L-A<sup>3</sup>, 및 전구약물 부분 중에서 선택된다.

R<sup>2a</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 H, 카르복실 (-CO<sub>2</sub>H), 설페이트, 설파메이트, 설포네이트, 5-7원 고리 설텐, 4-디알킬아미노피리디늄, 알킬설텐 (-SO<sub>2</sub>R), 아릴설텐 (-SO<sub>2</sub>Ar), 아릴설텐사이드 (-SOAr), 아릴티오 (-SAr), 설텐아미드 (-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>), 알킬설텐사이드 (-SOR), 포르밀 (-CHO), 에스테르 (-CO<sub>2</sub>R), 아미도 (-C(=O)NR<sub>2</sub>), 5-7원 고리 락탐, 5-7원 고리 락톤, 니트릴(-CN), 아지도 (-N<sub>3</sub>), 니트로 (-NO<sub>2</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 알키닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알키닐, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 헤테로사이클, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 치환 헤테로사이클, 포스포네이트, 포스페이트, 폴리에틸렌옥시, 보호기, L-A<sup>3</sup>, 및 전구약물 부분 중에서 선택된다.

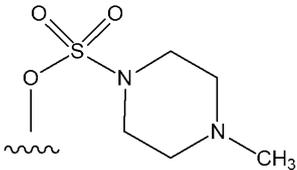
R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 H, OH, OR, 아미노 (-NH<sub>2</sub>), 암모늄 (-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 알킬아미노 (-NHR), 디알킬아미노 (-NR<sub>2</sub>), 트리알킬암모늄 (-NR<sub>3</sub><sup>+</sup>), 카르복실 (-CO<sub>2</sub>H), 설페이트, 설파메이트, 설포네이트, 5-7원 고리 설텐, 4-디알킬아미노피리디늄, 알킬설텐 (-SO<sub>2</sub>R), 아릴설텐 (-SO<sub>2</sub>Ar), 아릴설텐사이드 (-SOAr), 아릴티오 (-SAr), 설텐아미드 (-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>), 알킬설텐사이드 (-SOR), 포르밀 (-CHO), 에스테르 (-CO<sub>2</sub>R), 아미도 (-C(=O)NR<sub>2</sub>), 5-7원 고리 락탐, 5-7원 고리 락톤, 니트릴(-CN), 아지도 (-N<sub>3</sub>), 니트로 (-NO<sub>2</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 알키닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알키닐, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 헤테로사이클, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 치환 헤테로사이클, 포스포네이트, 포스페이트, 폴리에틸렌옥시, 보호기, L-A<sup>3</sup>, 및 전구약물 부분 중에서 선택된다.

R은 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 알키닐, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알키닐, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 헤테로사이클, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 치환 헤테로사이클, 포스포네이트, 포스페이트, 폴리에틸렌옥시, 보호기, 및 전구약물 부분 중에서 선택된다.

치환 알킬, 치환 알케닐, 치환 알키닐, 치환 아릴, 및 치환 헤테로사이클은 독립적으로 F, Cl, Br, I, OH, 아미노 (-NH<sub>2</sub>), 암모늄 (-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 알킬아미노 (-NHR), 디알킬아미노 (-NR<sub>2</sub>), 트리알킬암모늄 (-NR<sub>3</sub><sup>+</sup>), C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬할라이드, 카르복실레이트, 티올 (-SH), 설페이트 (-OSO<sub>3</sub>R), 설파메이트, 설포네이트 (-SO<sub>3</sub>R), 5-7원 고리 설텐, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬설포네이트, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬아미노, 4-디알킬아미노피리디늄, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬티올, 알킬설포 (-SO<sub>2</sub>R), 아릴설포 (-SO<sub>2</sub>Ar), 아릴설포사이드 (-SOAr), 아릴티오 (-SAr), 설포아מיד (-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>), 알킬설포사이드 (-SOR), 에스테르 (-C(=O)OR), 아마이드 (-C(=O)NR<sub>2</sub>), 5-7원 고리 락탐, 5-7원 고리 락톤, 니트릴(-CN), 아지도 (-N<sub>3</sub>), 니트로 (-NO<sub>2</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alk옥시 (-OR), C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 치환 알킬, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 헤테로사이클, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 치환 헤테로사이클, 포스포네이트, 포스페이트, 폴리에틸렌옥시, 및 전구약물 부분 중에서 선택된 1종 이상의 치환기에 의해 독립적으로 치환된 것이다.

R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>5</sup>의 구체예로는 -C(=S)NR<sub>2</sub>, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -C(=O)NRNR<sub>2</sub>, -C(=O)R, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -NRSO<sub>2</sub>R, -NRC(=S)NR<sub>2</sub>, -SR, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>R, -P(=O)(OR)<sub>2</sub>, -P(=O)(OR)(NR<sub>2</sub>), -P(=O)(NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -P(=S)(OR)<sub>2</sub>, -P(=S)(OR)(NR<sub>2</sub>), -P(=S)(NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 및 이들의 전구약물 치환 형태를 들 수 있다.

R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>5</sup>의 구체예 역시 개별적으로 또는 조합 형태로서 고리, 예컨대 4-7원 고리 락탐, 카보네이트, 또는 설텐, 또는 피페라지닐 설파메이트:

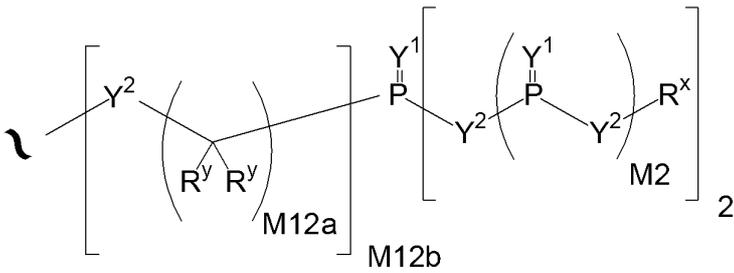


를 형성할 수 있다.

R<sup>1</sup>의 구체예로는 또한 -OC(=S)NR<sub>2</sub>, -OC(=O)OR, -OC(=O)NR<sub>2</sub>, -OC(=O)NRNR<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -OP(=O)(OR)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OR)(NR<sub>2</sub>), -OP(=O)(NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -OP(=S)(OR)<sub>2</sub>, -OP(=S)(OR)(NR<sub>2</sub>), -OP(=S)(NR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 및 이들의 전구약물 치환 형태를 들 수 있다.

링커는 본 명세서의 몇몇 구조에서 "L-A<sup>3</sup>"으로 예시되는 바와 같이, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 또는 R<sup>5</sup>와 치환기 A<sup>3</sup> 사이에 삽입될 수 있다. 링커 A는 O, S, NR, N-OR, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 치환 알킬렌, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알케닐렌, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 치환 알케닐렌, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 알키닐렌, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 치환 알키닐렌, C(=O)NH, C(=O), S(=O)<sub>2</sub>, C(=O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 및 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>일 수 있으며 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 링커는 또한 알킬옥시 (예컨대 폴리에틸렌옥시, PEG, 폴리메틸렌옥시) 및 알킬아미노 (예컨대, 폴리에틸렌아미노, Jeffamin<sup>TM</sup>; 및 이산 에스테르 및 숙시네이트, 숙시나미드, 디글리콜레이트, 말로네이트 및 카프로아미드를 비롯한 아마이드의 반복 단위일 수 있다. 예컨대, 링커는 프로파르길,우레아, 또는 알콕시기를 포함할 수 있다.

A<sup>3</sup>는 다음 구조를 갖는다:



식 중:

Y<sup>1</sup>은 독립적으로 O, S, NR<sup>x</sup>, N(O)(R<sup>x</sup>), N(OR<sup>x</sup>), N(O)(OR<sup>x</sup>), 또는 N(N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>);

Y<sup>2</sup>은 독립적으로 결합, O, NR<sup>x</sup>, N(O)(R<sup>x</sup>), N(OR<sup>x</sup>), N(O)(OR<sup>x</sup>), N(N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>),

-S(O)- (설폭사이드), -S(O)<sub>2</sub>- (설피온), -S- (설파이드), 또는 -S-S- (디설파이드);

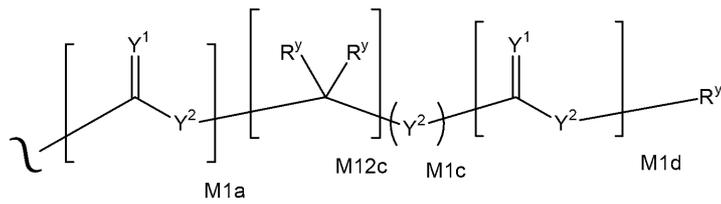
M<sub>2</sub>는 0, 1 또는 2;

M<sub>12a</sub>는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12; 및

M<sub>12b</sub>는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이다.

R<sup>y</sup>은 독립적으로, H, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알킬, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴, 또는 a 보호기, 또는 탄소 원자에서 함께 취해질 경우, 2개의 인접 R<sup>y</sup>기는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성한다. 또는, 탄소 원자에서 함께 취해져서, 2개의 인접 R<sup>y</sup>기는 고리, 즉, 스피로 탄소를 형성한다. 이 고리는 모두 탄소 원자로 이루어질 수 있으며, 예컨대, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실일 수 있거나, 이 고리는 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는, 예컨대, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐 또는 테트로히드로퓨릴일 수 있다.

R<sup>x</sup>는 독립적으로, H, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> 치환 알킬, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴, 또는 보호기이거나, 또는 다음 구조를 갖는다:

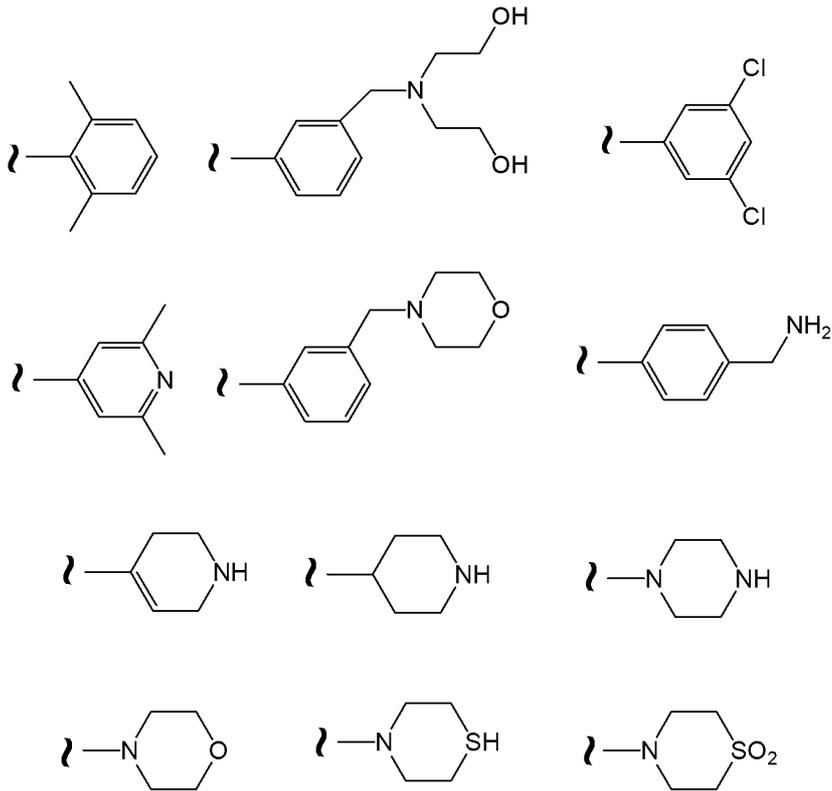


식 중, M<sub>1a</sub>, M<sub>1c</sub>, 및 M<sub>1d</sub>는 독립적으로 0 또는 1이고, M<sub>12c</sub>는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이다.

화학식 I 및 화학식 II의 각각의 화합물에서 R, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>5</sup> 중 적어도 하나는 포스포네이트기이다.

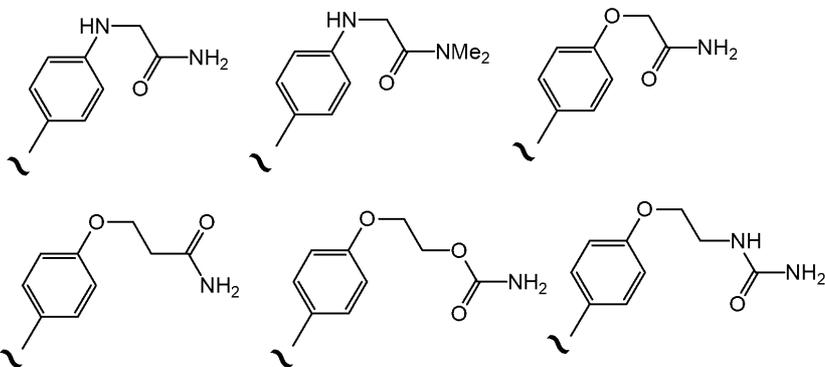
C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴기의 예시적인 구체예로는 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 3,5-디클로로페닐 및 3,5-디플루오로페닐과 같은 할로-치환 페닐을 들 수 있다.

Ar기는 다음을 포함한다:



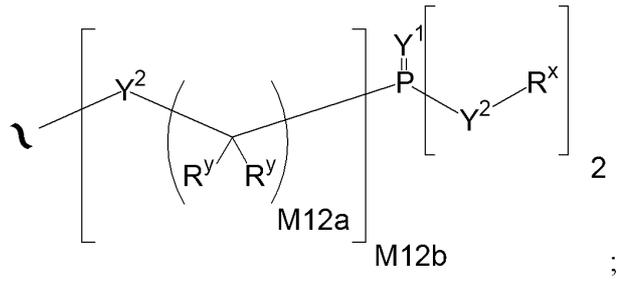
식 중, 파선 은 어떠한 배향이건, 화합물의 다른 구조 부분의 공유 결합 부위를 가리킨다.

치환된 페닐기의 예로는 다음을 들 수 있다:

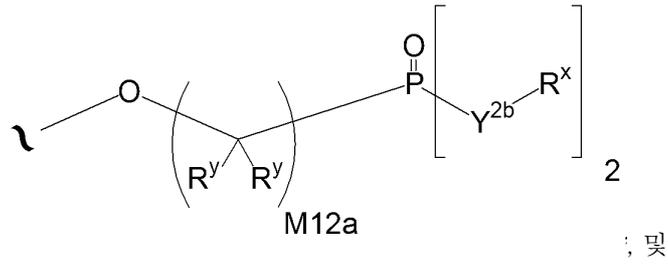


본 발명의 화합물은 포스포네이트기 또는 포스포네이트 전구약물 부분을 한개 이상 포함한다.  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^5$  중 적어도 하나는 포스포네이트기를 포함한다. 포스포네이트기는 전구약물 부분일 수 있다. 포스포네이트기는 화학식 I 또는 화학식 II의 탄소, 질소 또는 산소 원자에 직접 결합될 수 있다. 또는 예컨대,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , 및  $R^5$ 는 구조 A<sup>3</sup>을 포함할 수도 있다.

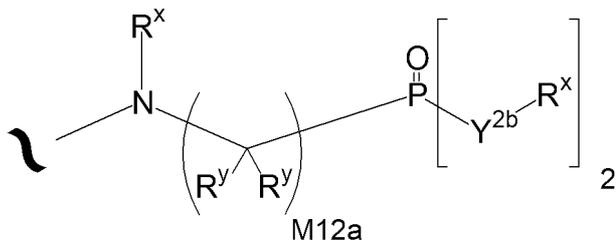
A<sup>3</sup>의 구체예로는 다음과 같이 M2가 0인 것:



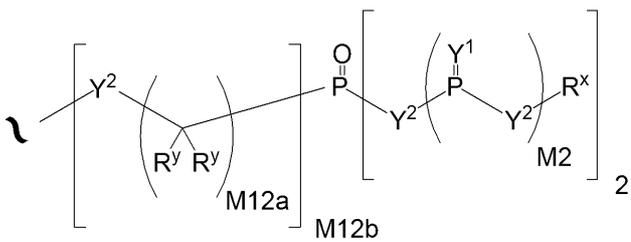
M12b가 1, Y<sup>1</sup>은 산소이고, Y<sup>2b</sup>는 독립적으로 산소(O) 또는 질소(N(R<sup>x</sup>))를 나타내는 것인 다음과 같은 것을 들 수 있다:



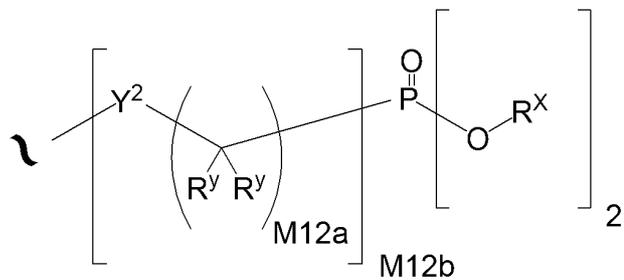
; 및



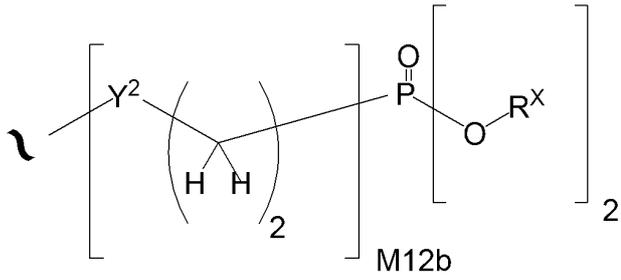
A<sup>3</sup>의 예로는 다음 구조와 같이 Y<sup>1</sup>이 O인 것을 들 수 있다:



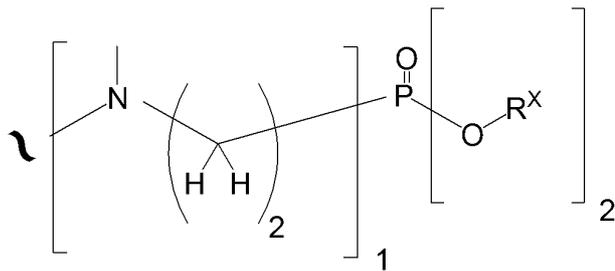
A<sup>3</sup>의 예로는 다음 구조와 같이 Y<sup>2</sup>가 O이고, M2는 0인 것을 들 수 있다:



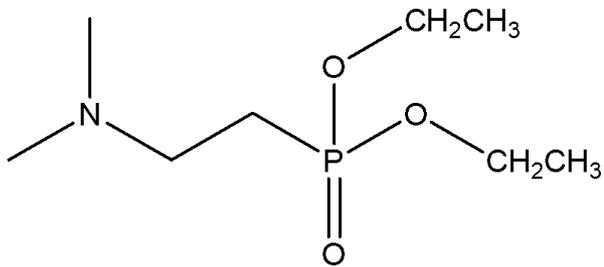
A<sup>3</sup>의 예로는 다음 구조와 같이 R<sup>y</sup>가 H이고, M12a는 2인 것을 들 수 있다:



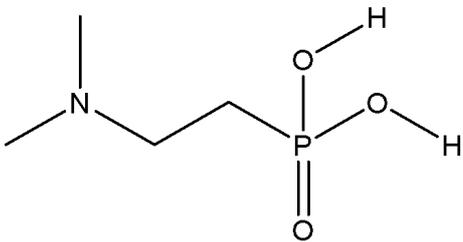
A<sup>3</sup>의 예로는 다음 구조와 같이 Y<sup>2</sup>가 -N(CH<sub>3</sub>)- 이고, M12b가 1인 것을 들 수 있다:



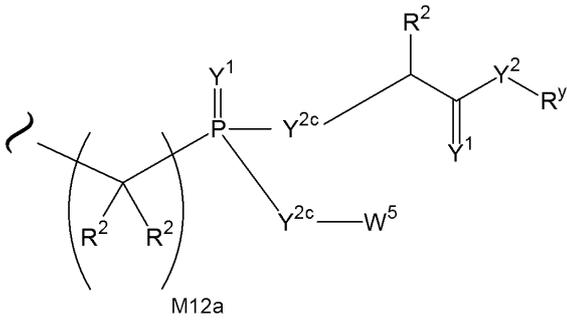
A<sup>3</sup>의 예로는 다음 구조를 갖는 것을 들 수 있다:



A<sup>3</sup>의 예로는 다음 구조를 갖는 것을 들 수 있다:

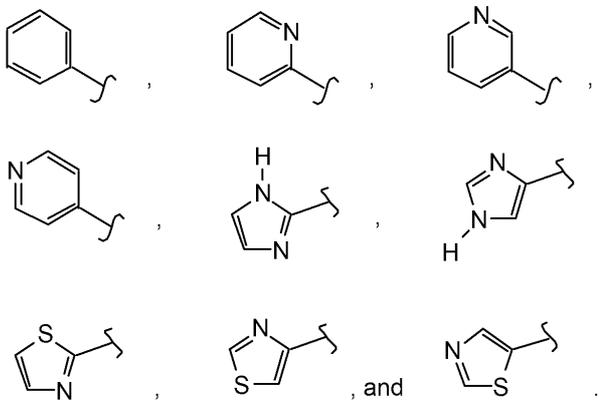


A<sup>3</sup>의 예로는 다음이 포함된다:

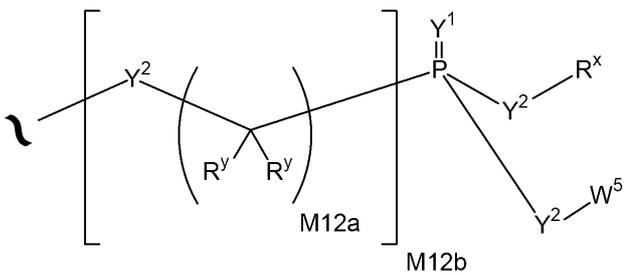


식 중,  $W^5$ 는 페닐 또는 치환된 페닐과 같은 카보사이클이고,  $Y^{2c}$ 는 독립적으로 O,  $N(R^y)$  또는 S이다. 예컨대,  $R^1$ 은 H일 수 있고 n은 1일 수 있다.

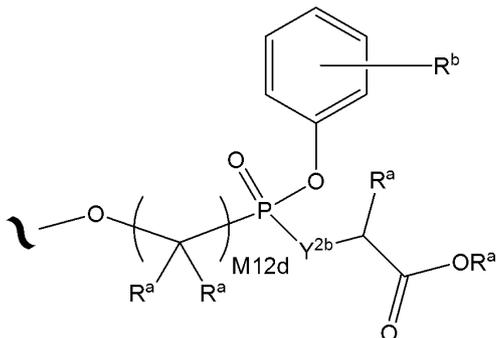
$W^5$ 은 또한, 다음과 같은 아릴 및 헤테로사이클기를 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다;



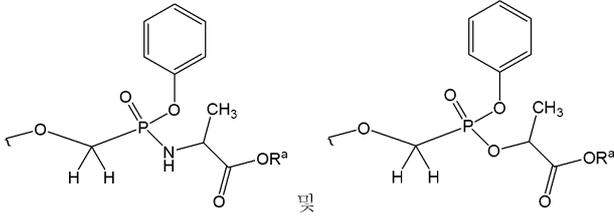
$A^3$ 의 또 다른 구체예에는 다음이 포함된다:



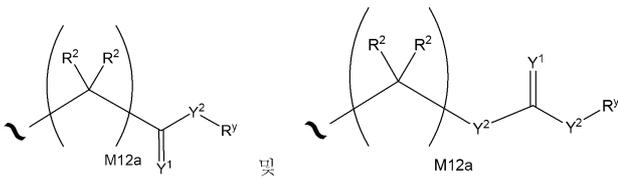
이러한 구체예에는 다음이 포함된다:



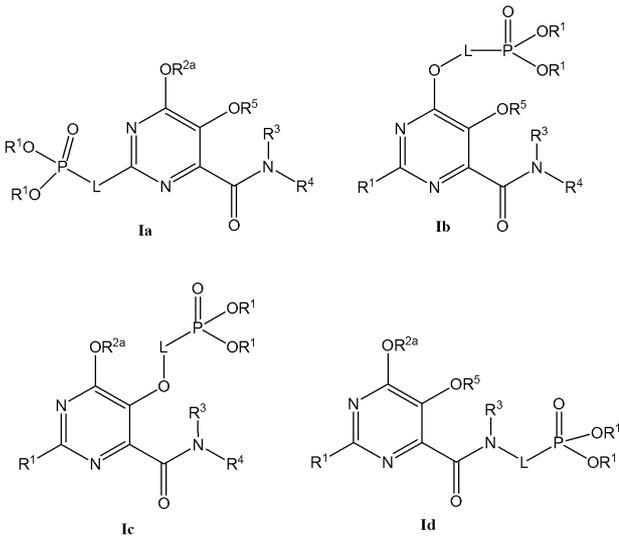
식 중,  $Y^{2b}$ 는 O 또는  $N(R^x)$ ; M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8;  $R^a$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이고; 페닐 카보사이클은 0 내지 3개의  $R^b$ 기로 치환되며, 여기서  $R^b$ 는  $C_1-C_6$  알킬 또는 치환 알킬이다. 이러한  $A^3$ 의 구체예로는 페닐 포스폰아미데이트 아미노산, 예컨대, 알라네이트 에스테르 및 페닐 포스포네이트-락테이트 에스테르를 들 수 있다:



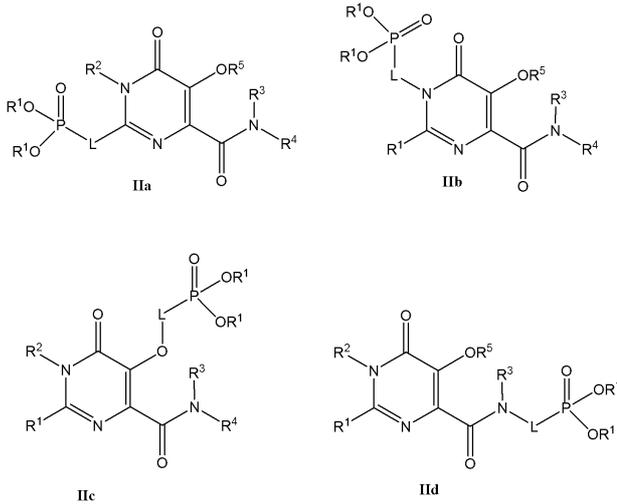
$R^x$ 의 구체예로는 에스테르, 카바메이트, 카보에니트, 티오에스테르, 아미드, 티오아미드 및 우레아기를 들 수 있다:



화학식 I의 예시적인 구조에는 Ia, Ib, Ic, Id가 포함된다:



화학식 II의 예시적인 구조에는 IIa, IIb, IIc, IId가 포함된다:

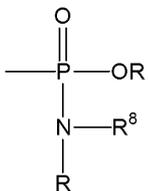


본 발명의 화합물은 화학식 I 또는 화학식 II의 여하한 위치, 예컨대, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 또는 R<sup>5</sup>에서 공유적으로 결합된 치환기로서 위치하는 1개 이상의 전구약물 부분을 포함한다. 전구약물 부분으로서 변형될 수 있는 하나의 치환기는 포스포네이트, 포스페이트, 포스포네이트 또는 기타 인 관능기일 수 있다 (Oliyai 외 *Pharmaceutical Res.* (1999) 16:1687-1693; Krise, J. 및 Stella, V. *Adv. Drug Del. Reviews* (1996) 19:287-310; Bischofberger 외, U.S. Patent No. 5,798,340). 이 인 관능기의 전구약물 부분은 음이온 전하를 차단하고 극성을 감소시킨다. 포스포네이트 전구약물 부분은 에스테르 (Oliyai, 외 *Intl. Jour. Pharmaceutics* (1999) 179:257-265), 예컨대, POC 및 POM (피발로일옥시메틸, Yuan, 외 *Pharmaceutical Res.* (2000) 17:1098-1103), 또는 생체내에서 인테그라제 억제제 화합물로부터 분리되거나 또는 생체외에서 생물학적 조건, 예컨대 세포, 조직 분리물에 노출됨으로 해서 분리되는 아미데이트일 수 있다. 분리는 일반적인 가수분해 조건, 산화, 효소 작용 또는 이러한 단계의 조합에 의해 매개될 수 있다.

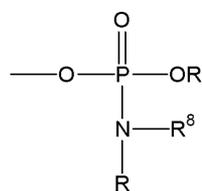
전구약물 부분을 하나 이상 지니는 본 발명의 화합물은 이러한 화합물의 치료제로서의 생체이용성을 증가시키거나 최적화 시켜줄 수 있다. 예컨대, 생체이용성은 경구 투여 후 바람직할 수 있고 위장관 또는 순환계에서의 대사성 분해에 대한 내성 및 실질적인 세포 내부의 흡수도에 의존할 수 있다. 전구약물 부분은 특정의 가수분해 또는 효소적 대사 과정을 지연시킴으로써 상기 내성을 부여하는 것으로 여겨지고 있다. 친지성 전구약물 부분 역시 세포막을 통한 본 발명의 화합물의 능동 또는 수동 전달을 증대시킬 수 있다 ((Darby, G. *항바이러스성 Chem. & Chemotherapy* (1995) Supp. 1, 6:54-63).

한가지 측면에서, 본 발명의 화합물은 역전사된 HIV 음의 핵 인테그레이션 억제제를 위한 활성 형태를 포함한다.

본 발명의 예시적인 구체예에는 포스폰아미데이트와 포스포르아미데이트 (집합적으로 "아미데이트"라 함) 전구약물 화합물이 포함된다. 포스폰아미데이트와 포스포르아미데이트 전구약물 부분의 일반식은 다음을 포함한다:

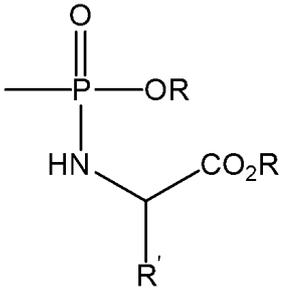


포스폰아미데이트



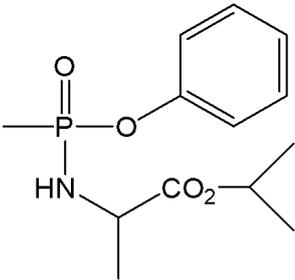
포스포르아미데이트

포스폰아미데이트기의 인 원자는 탄소 원자에 결합되어 있다. 질소 치환기 R<sup>8</sup>은 에스테르, 아마이드 또는 카바메이트 관능기를 포함할 수 있다. 예컨대, R<sup>8</sup>은 -CR<sub>2</sub>C(=O)OR일 수 있고 여기서, R은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 치환 알킬, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 아릴, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 치환 아릴, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 헤테로사이클, 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 치환 헤테로사이클이다. 질소 원자는 다음 구조에서와 같이, 글리신, 알라닌, 또는 발린 에스테르와 같이 전구약물 부분 내에 아미노산 잔기에 포함될 수 있다 (예컨대, 발라실클로버, 참조:Beauchamp, 외 *Antiviral Chem. Chemotherapy* (1992) 3:157-164).



식 중, R'은 아미노산 측쇄, 예컨대, H, CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 등이다.

포스폰아미데이트 전구약물 부분의 예시적인 구체예는 다음과 같다;



당업자라면 무엇보다도 그들의 환경 중 pH에 따라, 많은 상이한 프로톤화 상태로 본 발명의 화합물들이 존재할 수 있음을 인식할 것이다. 본 명세서에 예시된 구조식은 몇가지 가능한 프로톤화 상태 중 하나만을 예시하고 있을 뿐이지만, 이러한 구조는 단지 설명 목적을 위한 예시적인 것에 불과한 것으로서, 본 발명의 범위가 특정한 프로톤화 상태로 한정되는 것은 아니며, 이들 화합물의 모든 프로톤화 형태가 본 발명의 보호 범위에 포괄되는 것으로 이해되어야 한다.

본 발명의 화합물에는 임의로 본 발명 화합물의 염, 특히, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>+2</sup> 및 Mg<sup>+2</sup>와 같이 약학적으로 허용되는 무독성 염이 포함된다. 이러한 염은 알칼리 및 알칼리토 금속 이온 또는 암모늄 및 사급 아미노 이온과 같은 적절한 양이온을 산 음이온 부분, 전형적으로는 카르복실산과 조합시킴으로써 유도된다. 본 발명의 화합물은 복수의 양전하 또는 음전하를 띠 수 있다. 본 발명 화합물의 총 전하는 양의 값이거나 음의 값일 수 있다. 관련된 모든 카운터 이온은 일반적으로 이들 화합물을 얻는 합성 및/또는 분리 방법에 의해 따를 수 있다. 전형적인 카운터 이온의 비제한적인 예로는 암모늄, 나트륨, 칼륨, 리튬, 할로젠화물, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트 등, 및 이들의 혼합물을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 여하한 관련된 카운터 이온이 무엇인가 하는 것은 본 발명의 중요한 특성이 아니며, 본 발명은 여하한 종류의 카운터 이온과 관련된 화합물을 모두 포괄한다. 뿐만 아니라, 화합물은 여러가지 다양한 서로 다른 형태로 존재할 수 있기 때문에, 본 발명은 카운터 이온과 관련된 형태 (예컨대, 마른 소금) 뿐만 아니라, 카운터 이온과 연관되지 않은 형태 (예컨대, 수용액 또는 유기 용액)도 모두 포괄하는 것으로 의도된다.

금속염은 전형적으로 본 발명 화합물의 수산화금속과 반응시킴으로써 제조된다. 이러한 방식으로 제조되는 금속염의 예로는 Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, 및 K<sup>+</sup>를 포함하는 염을 들 수 있다. 덜 용해되는 금속염은 적절한 금속 화합물을 부가함으로써 보다 가용성인 염의 용액으로부터 침전될 수 있다. 또한, 예컨대, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 또는 유기 설폰산과 같은 특정 유기산 및 무기산의 산부가로부터 염기 중심, 전형적으로는 아민 또는 산성기까지에 의해 염이 형성될 수 있다. 마지막으로, 본 발명의 조성물은 본 발명 화합물들을 유니온화된 형태로 뿐만 아니라 즈비터이온 형태로, 그리고 수화물로서 화학양론적 양의 물과 조합하여 포함한다.

본 발명은 또한 아미노산, 단백질 성분으로서 발견되는 특히 천연에 존재하는 아미노산 1종 이상과 모체 화합물과의 염도 포함한다. 아미노산은 전형적으로 측쇄에 염기성 또는 산성기를 갖는 것으로서, 예컨대, 라이신, 아르기닌 또는 글루탐산, 또는 글리신, 세린, 쓰레오닌, 알라닌, 이소류신 또는 류신과 같은 중성기를 갖는 것들이다.

본 발명의 화합물들은 또한 특정한 경우 호변이성체, 공명 이성질체로서 존재할 수도 있다. 일반적으로, 본 발명에 도시된 구조들은 이들 화합물의 하나의 호변이성체 또는 공명 형태만을 예시한다. 예컨대, 히드라진, 옥심, 히드라존기는 syn 또는 anti 배열 중 어느 한쪽으로 나타내어질 수 있다. 대응하는 또 다른 배열 역시 고려할 수 있다. 가능한 모든 호변이성 형태 및 공명 형태가 본 발명의 범위에 포괄된다.

본 발명 화합물의 한가지 거울상 이성질체는 광학 활성적인 분해제를 이용한 부분입체이성질체의 형성과 같은 방법에 의해 그의 반대되는 거울상 이성질체 없이 분리해낼 수 있다 (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113:(3) 283-302). 라세미 혼합물로부터 형성된 입체 이성질체의 분리는 적합한 방법을 통해 분리 및 단리될 수 있으며, 여기에는 다음의 방법들이 포함된다: (1) 이온의 형성, 키랄 화합물의 부분 입체 이성질체염 및 부분결정화에 의한 분리 또는 다른 방법, (2) 키랄 유도 반응물을 가진 부분 입체 이성질체 화합물의 형성, 부분 입체 이성질체의 분리 및 순수 구조이성질체로의 전환. 또는 거울상 이성질체들은 키랄 조건 하에서 직접 분리될 수 있다, 방법 (3).

방법 (1)에서, 부분 입체 이성질체염이 거울상 이성질체 반응에 의해서 형성될 수 있다. 부루신, 퀴닌, 에페드린, 스트리키닌,  $\alpha$ -메틸- $\beta$ -페닐에틸아민 (암페타민), 및 카르복실산 및 설폰산 등의 산성 작용기를 가진 비대칭의 화합물을 지닌 동종의 것 등의 순수 키랄 염기. 상기 부분 입체 이성질체염은 부분 결정화 또는 이온 크로마토그래피에 의해서 분리되도록 유도될 수 있다. 아미노 화합물의 광학이성질체의 분리를 위하여, 캄페르손산, 타르타르산 산, 만델산 또는 락트산 등의 키랄 카르복실산 또는 설폰산을 첨가하여 부분 입체 이성질체염을 형성할 수 있다.

대안적으로, 방법 (2)에 의하여, 용해된 상기 기질을 키랄 화합물의 거울상 이성질체 한 개와 반응시켜 부분 입체 이성질체 짝을 형성한다 (Eliel, E. 및 Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). 부분 입체 이성질체 화합물은 비대칭 화합물을 멘틸 유도체와 같은 거울상 이성질체적인 순수 키랄 유도 반응물과 반응시켜 형성할 수 있다. 이어서, 부분 입체 이성질체의 분리 및 가수분해에 의해 유리된, 거울상 이성질체로 농축된 잔편을 얻었다. 광학 순도를 결정하는 방법으로, 염기의 존재 하에 라세미 혼합물의 멘틸 에스테르 등의 키랄 에스테르 예를 들어, (-) 멘틸 클로로포메이트 또는 모셔 에스테르,  $\alpha$ -메톡시- $\alpha$ -(트리플루오로메틸)페닐 아세테이트 (Jacob III. (1982) *J. org. Chem.* 47:4165)를 만들고 두 개의 회전장애이성질체적 부분 입체 이성질체의 존재에 대하여 NMR 스펙트럼 분석을 수행하는 것을 들 수 있다. 회전장애이성질체 화합물의 안정한 부분 입체 이성질체는 회전장애이성질체에 의한 나프틸-이소퀴놀린의 분리 방법에 의하여 순상- 및 역상 크로마토그래피에 의하여 분리 또는 단리될 수 있다 (Hoye, T., WO 96/15111).

방법 (3)에 의하여, 두 개의 거울상 이성질체의 라세미 혼합물은 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피에 의하여 분리될 수 있다 (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman 및 Hall, New York; Okamoto, (1990) "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase", *J. of Chromatogr.* 513:375-378).

거울상 이성질체는 다른 키랄 분자를 광회전 및 원 편광이색성 등에 의하여 비대칭 탄소원자와 구별하는 방법에 의하여 판별할 수 있다.

#### 피리미딘 및 피리미디논 포스포네이트 화합물의 합성

본 발명의 화합물은 본 발명이 속한 기술 분야의 당업자들에게 잘 알려진 다양한 합성 경로 및 합성법에 의해 제조될 수 있다. 본 발명은 또한 본 발명 화합물을 만들기 위한 방법에 관한 것이기도 하다. 본 발명의 화합물은 적절한 유기합성 기술을 적용함으로써 제조된다. 이러한 많은 기술이 기술 분야에 알려져 있다. 그러나, 공지기술 중 많은 부분은 다음 문헌에 설명되어 있다. Compendium of Organic Synthetic Methods, John Wiley & Sons, New York, Vol. 1 Ian T. Harrison 및 Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison 및 Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus 및 Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; 및 Vol. 6, Michael B. Smith; 및 March, J., Advanced Organic Chemistry, Third Edition, John Wiley & Sons, New York, 1985; Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry (9 Volume set) Barry M. Trost, Editor-in-Chief, Pergamon Press, New York, 1993.

본 명세서에 본 발명의 화합물들의 예시적인 제조 방법을 몇가지 제시하였다. 이러한 방법들은 상기 약제의 특성을 예시하기 위한 것일 뿐이고, 본 발명의 적용범위를 제한하고자 함이 아니다.

반응성 관능기를 차단하고 레지오선택적으로 반응을 수행하기 위해 보호기를 지혜롭게 활용할 수 있다 ((Greene, 외 (1991) Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley & Sons). 예컨대, 8-히드록시기 및 기타 히드록실 치환기에 대한 유용한 보호기로는 메틸, (MOM (메톡시메틸), 트리알킬실릴, 벤질, 벤조일, 트리틸 및 테트라히드로피라닐을 들 수 있다. 예컨대 2-위치 불소처럼 특정 아릴 위치가 치환되는 것을 막을 수 있다. .

디히드록시피리미딘 카르복사미드 (WO03/035076A1) 및 N-치환 히드록시피리미디논 카르복사미드 (WO 03/035077A1) 화합물이 제조되었다.

**실시예**

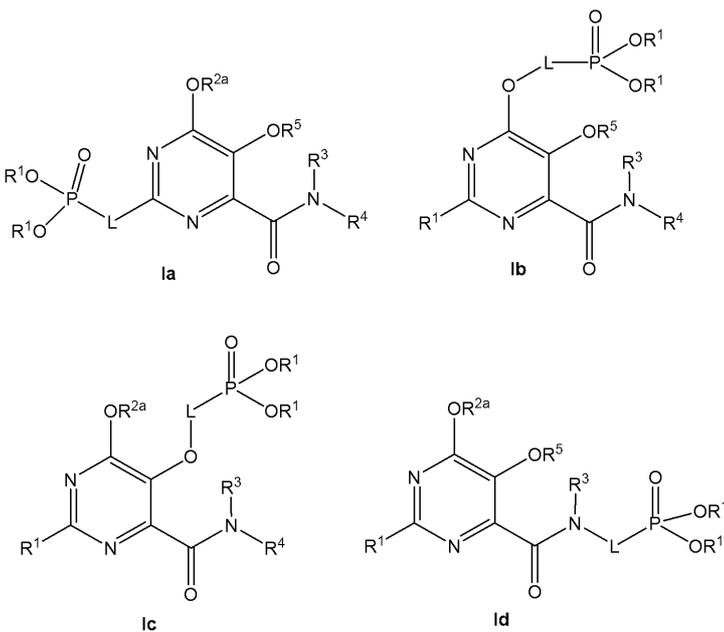
**화학식 Ia-d 및 화학식 IIa-d 포스포네이트 에스테르의 제조.**

예시적인 피리미딘 화학식 I 포스포네이트 에스테르 Ia-d를 차트 1에 도시하였다. 예시적인 화학식 피리미딘 II 포스포네이트 에스테르 IIa-d의 구조를 차트 2에 도시하였다. 고리 치환기 R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>5</sup>는 앞서 정의한 바와 같다. 포스포네이트 에스테르 치환기 R<sup>x</sup>는 앞서 정의한 바와 같다. 화학식 Ia-d 및 화학식 IIa-d의 화합물들은 각각 활성적인 약학 성분일 수 있고, 또는 후속적인 화학 변형에 의해 본 발명의 다른 화합물을 제조하는데 중간체로서 사용될 수도 있다.

화학식 Ia-d 및 화학식 IIa-d의 화합물은 결합된 구조 중 "L"로 표시된 2가 및 다양한 연결기에 의해, 각각 피리미딘 스캐폴드와 피리미디논 스캐폴드에 연결된 포스포네이트기 (R<sup>1</sup>O)<sub>2</sub>P(O)를 포함한다. 차트 3 및 4는 구조 Ia-d 및 IIa-d 중에 존재하는 포스포네이트 연결기(L-A<sup>3</sup>)를 예시한다.

포스포네이트 치환기의 도입을 설명한 방법들은 당업자가 변형시킬 수 있으며, 포스포네이트 에스테르 Ia-d 및 IIa-d 내에서 전위 가능하다. 예컨대, 포스포네이트 Ia를 생산하는 반응 순서를, 적절히 변형시키면, 포스포네이트 Ib-d 및 IIa-d를 제조하는데 적용할 수 있다. OH, Br, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Br, COOH, CHO 등과 같은 반응성 치환기에 의해 포스포네이트기를 부착시키기 위한 이하에 설명된 방법들은 각각 스캐폴드Ia-d 및 IIa-d에 대해서도 적용될 수 있다.

**차트 1. 피리미딘 포스포네이트 Ia-d의 구조**



**차트 2. 피리미디논 포스포네이트 IIa-d의 구조**

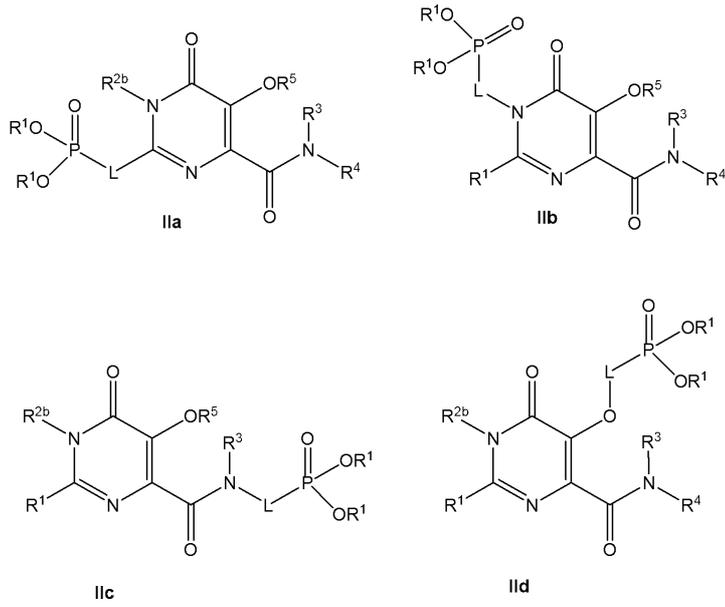


차트 3. 포스포네이트 결합  $\text{L-A}^3$ 의 예

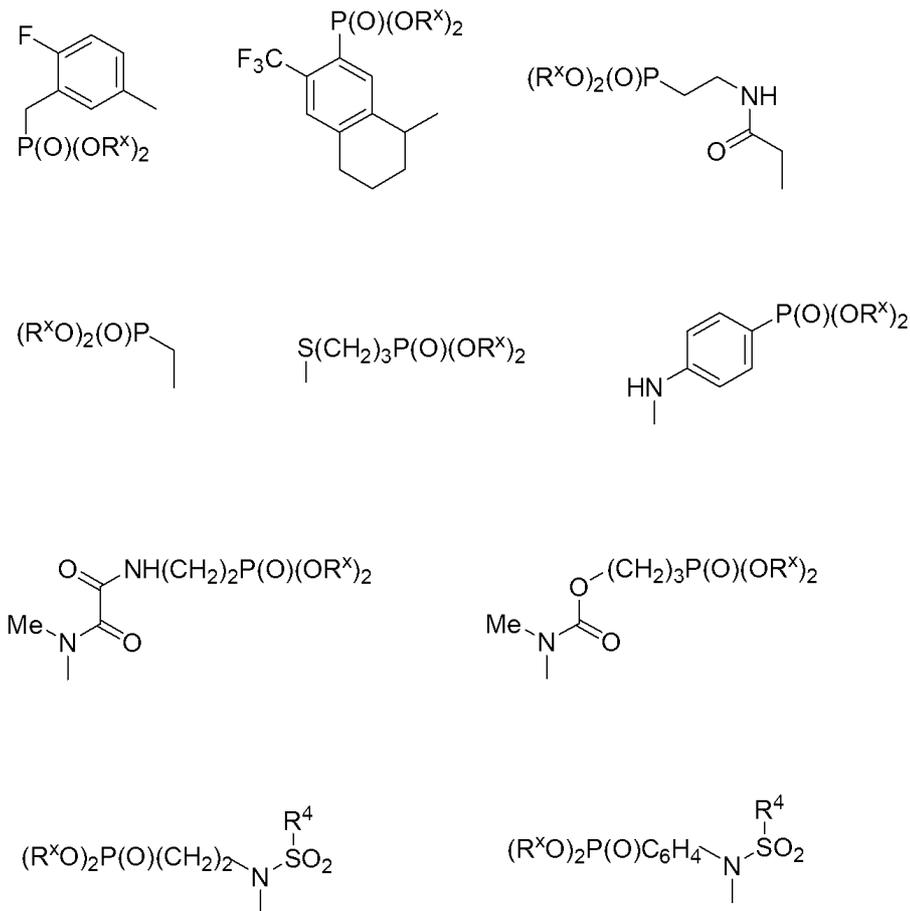
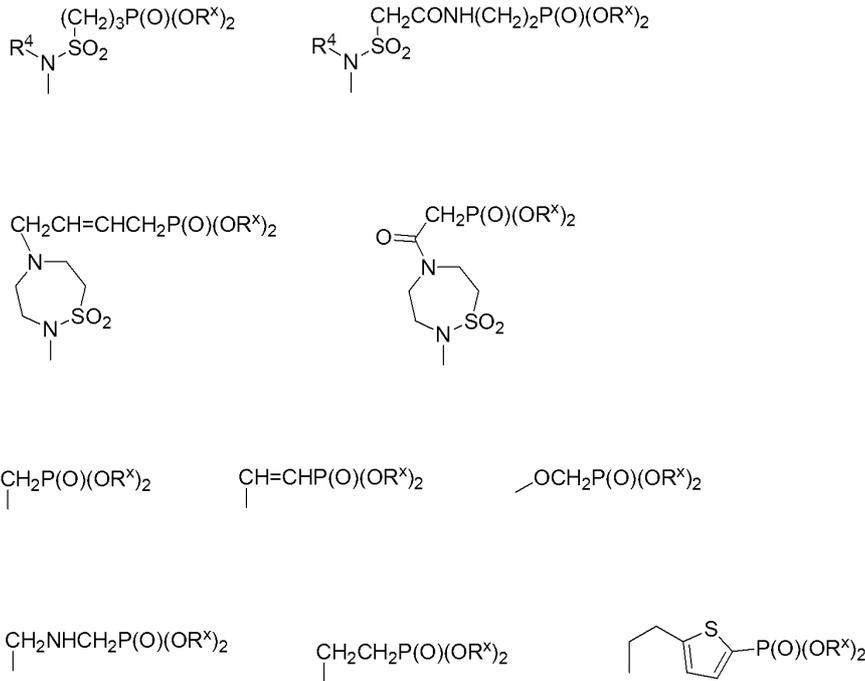


차트 4. 포스포네이트 결합  $\text{L-A}^3$ 의 예



반응식 1-31은 본 발명의 화학식 I 및 II의 포스포네이트 화합물 및 이들의 합성에 필요한 중간체 화합물의 합성 방법을 도시한 것이다.

반응식 32는 포스포네이트 디에스테르, 모노에스테르 및 산의 상호 전환을, 반응식 33은 카바메이트의 제조를 나타낸 것이다. 반응식 34-37은 포스포네이트 에스테르 및 포스포산의 카르보알콕시-치환된 포스포디아미데이트, 포스포아미데이트, 포스포네이트 모노에스테르, 포스포네이트 디에스테르로의 전환을 도시한 것이다. 반응식 38은 화학식 I 및 II 화합물의 제조를 위한 gem-디알킬 아미노 포스포네이트 시약의 추가 합성을 설명한 것이다.

### 반응성 치환기의 보호

사용된 반응 조건에 따라, 당업자의 지식 범위 내에서, 설명된 반응에 앞서 특정 반응성 치환기들이 원치 않는 반응에 참여하는 것을 막기 위해 이들 반응성 치환기를 보호시키고, 나중에 이들 치환기들을 탈보호시킬 필요가 있다. 관능기의 보호 및 탈보호는 예컨대, Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, Wiley, Second Edition 1990)에 설명되어 있다. 보호시킬 수 있는 반응성 치환기들은 이하의 반응식에서 예컨대, [OH], [SH], [NH] 등으로 표시하였다. 보호기들은 또한 "PG"로도 예시된다. 포스포네이트기의 도입을 위한 합성 순서에서 적절한 단계를 선택하는 것은 주어진 반응 순서에 있어서 기질의 반응성과 안정성을 고려하여 당업자가 적절히 결정할 수 있을 것이다.

### 포스포네이트 에스테르의 보호

반응식 3a는 포스포네이트 에스테르 Id 및 IId의 제조를 설명한 것으로, 여기서 포스포네이트기는 Ar기에 직접 결합되어 있다. 이 공정에서는, Ar이 방향족 또는 헤테로방향족기인, 브로모-치환 아민 3.1을 팔라듐 촉매 존재 하에 디알킬 포스파이트 3.2와 반응시켜 아릴 포스포네이트 3.3를 얻는다. 아릴 브로마이드와 디알킬 포스파이트 간의 커플링 반응에 의한 아릴포스포네이트의 제조는 *J. Med. Chem.*, 35, 1371, 1992에 설명되어 있다. 이 반응은 트리메틸아민과 같은 염기 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)과 같은 팔라듐(0) 촉매의 존재 하에 톨루엔과 같은 불활성 용매 중에서 수행된다. 필요에 따라, 커플링 반응에 앞서 아민기를 보호시킨 다음 나중에 탈보호시키기도 한다.

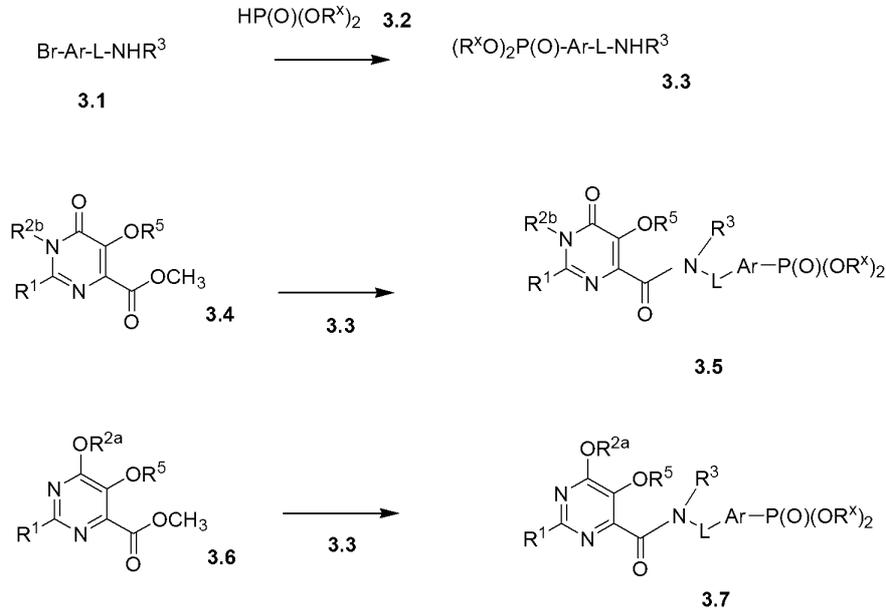
아민 시약 3.3을 에스테르 3.4과 반응시켜 아마이드 3.5을 얻고, 에스테르 3.6 과 반응시켜 아마이드 3.7을 얻는다. 에스테르의 아마이드로의 전환은 Comprehensive Organic Transformations (R. C. Larock, VCH, 1989, p. 987)에 설명되어 있다. 반응물들을 공비 조건 하에 소듐 메톡사이드와 같은 염기 존재 하, 또는 아민의 트리알킬 주석 유도체나 디알킬 알루미늄 존재 하에 톨루엔이나 자일렌과 같은 용매 중에서 결합시킨다. 에스테르를 아마이드로 전환시키는데 있어 트리메틸알루미늄을 사용하는 것은 *J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 34, 1999, 1995, 및 *Syn. Comm.*, 25, 1401, 1995에 설명되어 있다. 이

반응은 디클로로메탄 또는 톨루엔과 같은 불활성 용매 중에서 수행된다. **3.4** 및 **3.6**와 같은 에스테르 또는 대응하는 카르복실산의 아미드로의 전환은 WO 03035077 A1에 설명되어 있다. 필요에 따라, 아민 성분 **3.3**과 반응시키기에 앞서 에스테르 **3.4** 및 **3.6**의 5-히드록실기를 예컨대 p-톨루엔설포닐 유도체로서 보호시키기도 한다.

반응식 3a

Scheme 3a. Phosphonates Id and IId.

Method



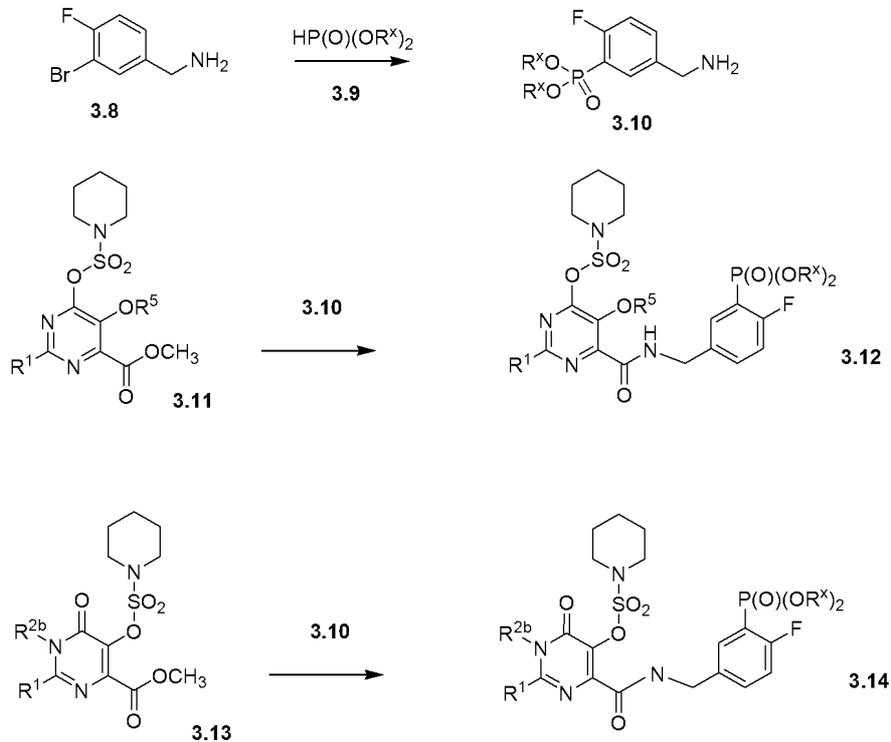
예컨대, 100°C에서, 3-브로모-4-플루오로벤질아민 **3.8** (Lancaster)를 톨루엔 용액 중 1몰 당량의 디알킬 포스파이트 **3.9**, 트리에틸아민 및 3 mol %의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)과 반응시켜, 포스포네이트 생성물 **3.10**을 반응식 3b에서 얻었다. 이어서, 화합물 **3.10**을 톨루엔 용액 중, 환류 온도에서 **3.11**와 반응시켜 피리미딘 아미드 **3.12**를 얻었다. 다른 한편, **3.10**을 톨루엔 용액 중 환류 온도 하에 **3.13**과 반응시켜 피리미디논 아미드 **3.14**를 얻는다.

상기한 공정을 이용하여, 그러나 아민 **3.8** 대신 다른 아민 **3.1**, 및/또는 상이한 에스테르 **3.4**를 사용하여 대응하는 아미드 **3.5**를 얻는다.

반응식 3b

Scheme 3b.

Example

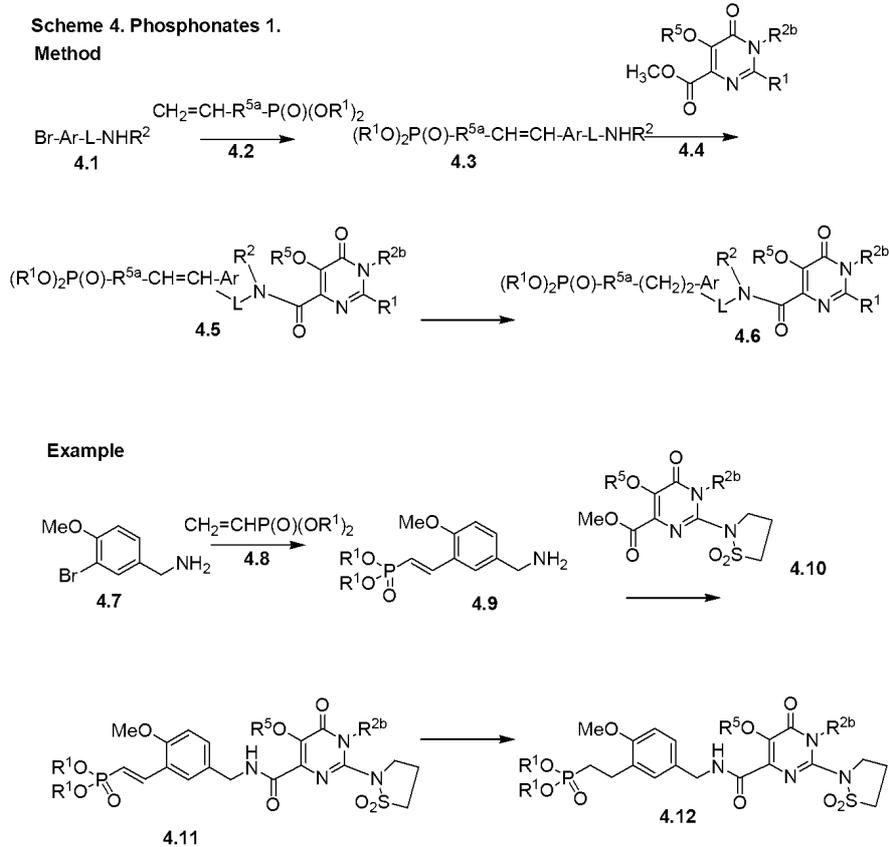


반응식 4는 포스포네이트기가 포화 또는 불포화 알킬렌 사슬에 의해 결합되어 있는 포스포네이트 에스테르 1의 제조를 도시한 것이다. 이 공정에서는 Ar이 아민 또는 헤테로사이클기인 브로모-치환 아민 4.1을 팔라듐 촉매 존재 하에, R<sup>5a</sup>가 직접 결합, 2가지, 예컨대 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌 또는 시클로알킬렌기, 필요에 따라 헤테로원자 O, S 또는 N, 에틸렌옥시, 폴리에틸렌옥시, 또는 아마이드, 에스테르, 옥심, 설폭사이드 또는 설폰 등과 같은 관능기, 또는 필요에 따라 치환 아릴, 헤테로사이클 또는 아랄킬기가 포함된, 디알킬 알케닐 포스포네이트 4.2와 Heck 커플링 반응시켜, 아민 4.3 을 얻는다. Heck 반응에 의해 아릴 할라이드를 올레핀과 커플링시키는 것은 예컨대, Advanced Organic Chemistry (F. A. Carey 및 R. J. Sundberg, Plenum, 2001, p. 503ff) 및 *Acc. Chem. Res.*, 12, 146, 1979에 설명되어 있다. 아릴 브로마이드와 올레핀을 디메틸포름아미드 또는 디옥산과 같은 극성 용매 중, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)과 같은 팔라듐(0) 촉매 또는 팔라듐(II) 아세테이트와 같은 팔라듐(II) 촉매 존재 하 및 트리에틸아민 또는 탄산칼륨과 같은 염기 존재 하에서, 커플링시킨다. 필요에 따라, 커플링 반응에 앞서, 아민 치환기를 보호시킨 다음 나중에 탈보호시키기도 한다. 이어서, 전술한 바와 같이 포스포네이트 아민 4.3을 에스테르 4.4, 또는 대응하는 카르복실산과 커플링시켜 아마이드 4.5를 제조한다. 필요에 따라, 이중결합을 환원시켜 포화 유사체 4.6을 제조한다. 올레핀 결합의 환원은 Comprehensive Organic Transformations, (R. C. Larock, VCH, 1989, p. 6ff)에 설명되어 있다. 이러한 변환은 촉매적 수소첨가에 의해 수행되며, 예컨대, 탄소 촉매 상 팔라듐 및 수소 또는 수소 공여체, 또는 디미드나 디보란을 이용하여 수행한다.

예컨대, 3-브로모-4-메톡시벤질아민 4.7 (Lancaster) 를 디옥산 용액 중에서 1몰 당량의 디알킬 비닐 포스포네이트 4.8 (Aldrich) 및 탄산칼륨과 반응시켜, 올레핀계 포스포네이트 4.9를 얻는다. 이어서 생성물을 전술한 바와 같이, 반응식 1A에서 설명된 바와 같이 제조된 6-메틸 에스테르 4.10 과 반응시켜, 아마이드 4.11을 얻는다. 이 후자의 화합물을 *Angew. Chem. Int. Ed.*, 4, 271, (1965)에 설명된 바와 같이, 디에틸 아조디카르복실레이트의 염기적 가수분해에 의해 제조된 디이미드와 반응시켜, 포화 생성물 4.12를 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 아민 4.7 대신, 상이한 아민 4.1, 및/또는 상이한 포스포네이트 4.2, 및/또는 상이한 비스클릭 에스테르 4.4 를 사용하여 대응하는 아마이드 4.5 및 4.6를 얻는다.

반응식 4



반응식 5는 포스포네이트기가 이미드 결합에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 에스테르 **Id**의 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서, 카르복시-치환 아민 **5.1**의 아민을 보호시켜 유도체 **5.2**를 얻는다. 아미노기의 보호는 Protective Groups in Organic Synthesis, (T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, Wiley, Second Edition 1990, p. 309ff)에 설명되어 있다. 아미노기는 예컨대 모노 또는 디벤질화와 같은 알킬화, 또는 아실화에 의해 보호시킨다. 아세트니트릴 또는 수성 에탄올과 같은 극성 용매 중, 트리에틸아민 또는 탄산나트륨과 같은 염기 존재 하에 벤질 브로마이드 처리에 의해 아민을 모노 또는 디벤질 아민으로 전환시키는 것은 Protective Groups in Organic Synthesis, (T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, Wiley, Second Edition 1990, p. 364)에 설명되어 있다. 이어서, N-보호된 카르복실산 **5.2**를, R<sup>5a</sup>가 반응식 4에서 정의된 바와 같은 아미노-치환 디알킬 포스포네이트 **5.3**와 커플링시켜, 아마이드 **5.4**를 얻는다. 아마이드를 카르복실산 및 유도체로부터 제조하는 것은, 예컨대, Organic Functional Group Preparations (S.R. Sandler 및 W. Karo, Academic Press, 1968, p. 274), 및 Comprehensive Organic Transformations (R. C. Larock, VCH, 1989, p. 972ff)에 설명되어 있다. 예컨대, 디시클로헥실카르보디이미드 또는 디이소프로필카르보디이미드와 같은 활성화제의 존재 하, 필요에 따라, 예컨대 히드록시벤조트리아졸, N-히드록시숙신이미드 또는 N-히드록시피리돈의 존재 하, 예컨대 피리돈, DMF 또는 디클로로메탄과 같은 비양자성 용매 중에서 카르복실산을 아민과 반응시켜 아마이드를 얻는다.

또는, 먼저 카르복실산을 산 클로라이드 무수물, 혼합 무수물, 이미다졸리드 등과 같은 활성화 유도체로 전환시킨 다음, 피리돈과 같은 유기 염기 존재 하에 아민과 반응시켜 아마이드를 얻기도 한다.

카르복실산을 대응하는 산 클로라이드로 전환시키는 것은, 필요에 따라 촉매량의 디메틸포름아미드 존재 하에, 디클로로메탄과 같은 불활성 유기 용매 중에서 예컨대, 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드와 같은 시약으로 카르복실산을 처리함으로써 수행한다.

이어서, 아미노-보호기를 생성물 **5.4**로부터 제거하여 유리 아민 **5.5**를 얻는다. 아민의 탈보호는 Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, Wiley, Second Edition 1990, p. 309ff)에 설명되어 있다. 이어서, 아민을 전술한 바와 같이, 카르복실산 **5.6**과 커플링시켜, 아마이드 **5.7**를 얻는다.

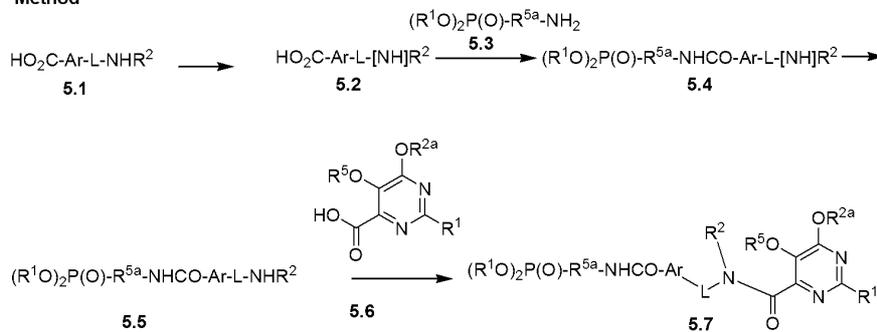
예컨대, 4-카르복시시클로헥실메틸아민 **5.8** (Aldrich)을 프탈이미도 유도체 **5.9** (pht = 프탈이미드)로 전환시킨다. 아민을 프탈이미도 유도체로 전환시키는 것은 Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, Wiley, Second Edition 1990, p. 358)에 설명되어 있다. 이러한 전환은 아민을 동몰량의 2-카르보메톡시벤조일 클로라이드, N-카르보에톡시프탈이미드, 또는 바람직하게는, 무수 프탈산과 반응시킴으로써 수행된다. 반응을 톨루엔, 디클로로메탄 또는 아세토니트릴과 같은 불활성 용매 중에서 수행하여 프탈이미도 유도체 **5.9**를 얻는다. 이어서, 이 물질을 디메틸포름아미드 중에서 1몰 당량의 디알킬 아미노에틸 포스포네이트 **5.10** (*J. Org. Chem.*, (2000), 65, 676) 및 디시클로헥실디카르보디이미드와 반응시켜, 아마이드 **5.11**을 얻는다. 이어서, *J. Org. Chem.*, 43, 2320, (1978)에 설명된 바와 같이, 예컨대 에탄올계 히드라진과의 반응에 의해 프탈이미도 보호기를 제거하여 아민 **5.12**을 얻는다. 이 화합물을 디메틸포름아미드 용액 중에서 6-카르복실산 **5.13**과 커플링시켜, 아마이드 **5.14**를 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 아민 **5.8** 대신, 상이한 아민 **5.1**, 및/또는 상이한 포스포네이트 **5.3**, 및/또는 상이한 카르복실산 **5.6**을 이용하여, 대응하는 생성물 **5.7**을 얻는다.

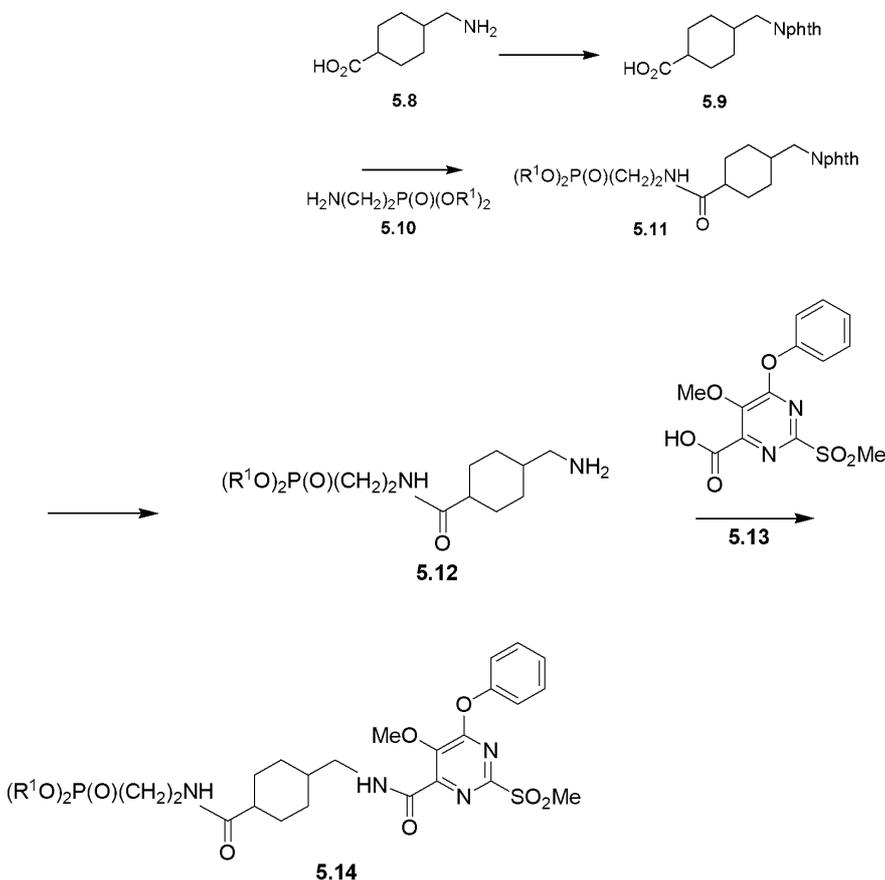
### 화학식 5

Scheme 5. Phosphonates 1.

Method



Example



반응식 6은 포스포네이트가 에테르 결합에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 **II**d의 제조 방법을 도시한 것이다. 이 공정에서는, 히드록시-치환 아민 **6.1**의 아미노기를 전술한 바와 같이 보호시켜 (PG = 보호기), 유도체 **6.2**를 얻는다. 이어서, 카르비놀을, 염기성 촉매반응에 의해 R<sup>5</sup>가 반응식 4에 정의된 바와 같은 디알킬 브로모메틸 포스포네이트 **6.3**와 반응시킨다. 반응은 테트라히드로퓨란, 디메틸포름아미드 또는 디메틸설폭사이드와 같은 극성 비양자성 용매 중에서, Ar이 방향족기인 경우 탄산칼륨과 같은 염기 존재 하에서, Ar이 지방족기인 경우 소듐 하이드라이드와 같은 강염기 존재 하에서 수행한다. 얻어진 에테르 **6.4**의 아미노기를 전술한 바와 같이 탈보호시켜, 아민 **6.5**를 얻는다. 이 아민을 반응식 3에 설명된 바와 같이, 에스테르 **6.6**과 반응시켜, 아미드 **6.7**을 얻는다.

예컨대, 디클로로메탄 함유 피리딘 중에서 N-메틸 3-히드록시페네틸아민 **6.8**을 1몰 당량의 아세틸 클로라이드와 반응시켜 N-아세틸 생성물 **6.9**를 얻는다. 이어서, 상기 생성물을 디메틸포름아미드 (DMF) 용액 중, 약 60°C에서 1몰 당량의 디알킬 3-브로모프로페닐 포스포네이트 **6.10** (Aurora) 및 세슘 카보네이트와 반응시켜, 에테르 **6.11**을 얻는다. 이어서, *Tetrahedron*, 44, 5375, (1988)에 설명된 바와 같이, 예컨대 돼지 신장 아실라제로 처리함으로써 N-아세틸기를 제거하여 아민 **6.12**을 얻는다. 이 생성물을 환류 톨루엔 용액 중에서 반응시켜, 아미드 **6.14**를 얻는다.

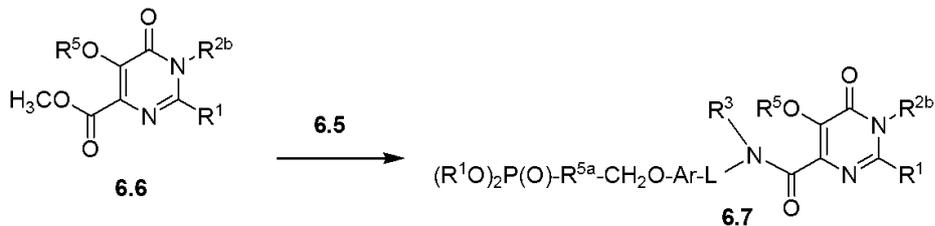
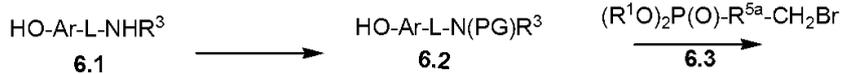
전술한 공정에 따라, 그러나, 아민 **6.8**대신, 상이한 아민 **6.1**, 및/또는 상이한 포스포네이트 **6.3**, 및/또는 상이한 비시클릭 에스테르 **6.6**를 이용함으로써, 대응하는 생성물 **6.7**을 얻는다.

반응식 7은 포스포네이트가 에테르 또는 티오에테르 결합에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 **II**d의 제조 방법을 설명한 것이다. 이 공정에서는, R<sup>5a</sup>가 반응식 4에서 정의된 바와 같은 히드록시 또는 머캅토-치환 디알킬 포스포네이트 **7.1**를 이용하여, Ar이 방향족 부분인 N-보호된 히드록시아민 **6.2**을 미츠노부(Mitsunobu) 반응시킴으로써, 에테르 또는 티오에테르 생성물 **7.2**을 얻는다. 미츠노부 반응에 의한 방향족 에테르 및 티오에테르의 제조는 예컨대, Comprehensive Organic Transformations (R. C. Larock, VCH, 1989, p. 448) 및 Advanced Organic Chemistry, Part B (F.A. Carey 및 R. J. Sundberg, Plenum, 2001, p. 153-4) 및 *Org. React.*, 1992, 42, 335에 설명되어 있다. 페놀 및 알코올 또는 티올 성분들을 예컨대 테트라히드로퓨란 또는 디옥산과 같은 비양자성 용매 중, 디알킬 아조디카르복실레이트 및 트리알킬포스핀의 존재 하에 함께 반응시켜 에테르 또는 티오에테르 산물을 얻는다. 이어서 N-보호기를 제거하고 얻어진 아민을 반응식 6에 설명된 바와 같이 아미드 **7.3**으로 변환시킨다.

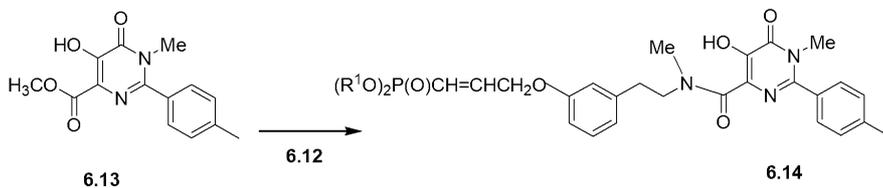
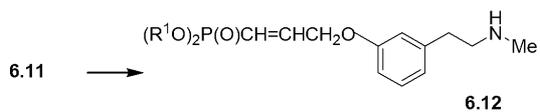
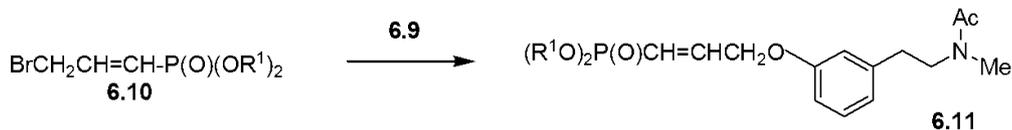
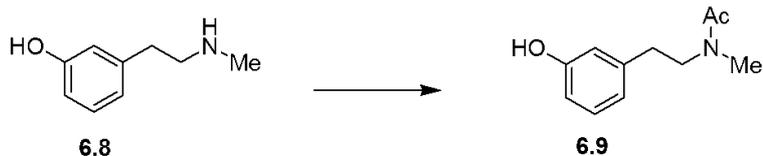
예컨대, N-아세틸 3,5-디클로로-4-히드록시벤질아민 **7.4**을 테트라히드로퓨란 용액 중에서 1몰 당량의 디알킬 머캅토에틸 포스포네이트 **7.5**, (*Zh. Obshchei. Khim.*, 1973, 43, 2364) 디에틸 아조디카르복실레이트 및 트리-*o*-톨릴포스핀과 반응시켜 티오에테르 생성물 **7.6**을 제조한다. N-아세틸기를 반응식 6에 설명된 바와 같이 제거하고, 이어서, 아민 **7.7**을 메틸 에스테르 **7.8** (TBDMS = *tert*-부틸디메틸실릴)과 반응시켜, 아미드 **7.9**를 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 아민 **7.4** 대신, 상이한 아민 **6.2**, 및/또는 상이한 포스포네이트 **7.2**를 이용하여, 대응하는 생성물 **7.3**을 얻는다.

반응식 6



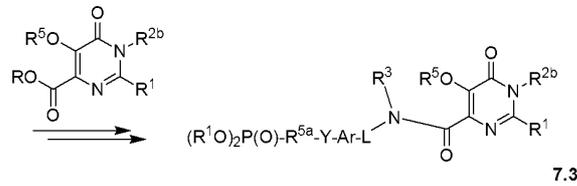
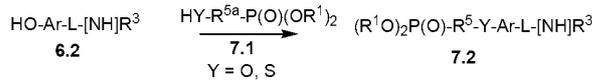
Example



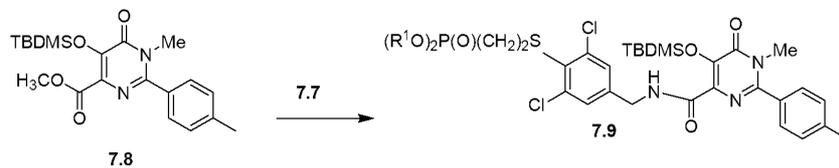
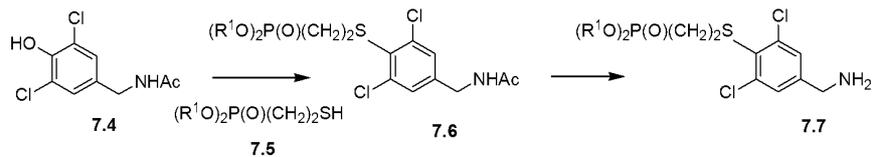
반응식 7

Scheme 7.

Method



Example



반응식 8은 포스포네이트가 아마이드 결합을 포함하는 알킬렌 사슬에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 Id의 제조 방법을 설명한다. 이 방법에서는, 아민 8.1을 R<sup>5a</sup>가 반응식 4에서 정의된 바와 같은 브로모알킬 에스테르 8.2와 반응시켜, 알킬화 아민 8.3을 얻는다. 아민알 알킬 할라이드와 반응시킴으로써 치환 아민을 제조하는 것은 예컨대, Comprehensive Organic Transformations (R. C. Larock, VCH, 1989, p. 397)에 설명되어 있다. 알칸올 또는 디메틸포름아미드와 같은 극성 용매 중, 탄산세슘, 디아자비시클로노넨 또는 디메틸아미노피리딘과 같은 염기 존재 하에, 동몰량의 반응물들을 결합 시킴으로써 치환된 아민을 얻는다. 이어서, 이 에스테르기를 가수분해시켜 카르복실산 8.4를 얻고, 이 화합물을 반응식 5에 설명된 바와 같이, 디알킬 아마노알킬 포스포네이트 8.5와 커플링시켜 아마노아미드 8.6을 얻는다. 필요에 따라, 커플링 반응에 앞서, 아민 8.4의 아마노기를 보호시킨 후에 탈보호시킨다. 이어서 생성물을 비시클릭 히드록시에스테르 8.7과 반응시켜, 아마이드 8.8을 얻는다.

예컨대, 4-트리플루오로메틸벤질아민 8.9를 디메틸포름아미드 중에서 1몰 당량의 메틸 브로모아세테이트 8.10 및 탄산 칼륨과 반응시켜 에스테르 8.11를 얻는다. 수성 디메톡시에탄 중에서 1몰 당량의 수산화리튬을 사용하여 가수분해시켜, 카르복실산 8.12을 얻고, 이 화합물을 테트라히드로퓨란 용액 중에서, 디시클로헥실디카르보디이미드의 존재 하에 디알킬 아마노메틸 포스포네이트 8.13 (Aurora)과 커플링시켜, 아마노아미드 8.14를 얻는다. 다음, 이 생성물을 전술한 방법으로 제조된 4-설폰아미드, 6-메틸 에스테르 8.15와 반응시켜 아마이드 8.16을 얻는다.

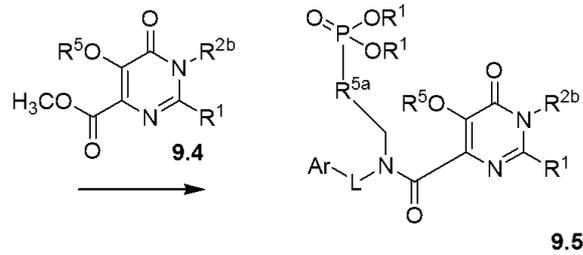
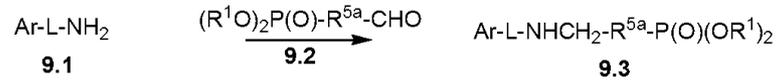
전술한 공정을 이용하여, 그러나, 아민 8.9 대신 상이한 아민 8.1, 및/또는 상이한 브로모에스테르 8.2, 및/또는 상이한 포스포네이트 8.5, 및/또는 상이한 히드록시에스테르 8.7을 이용하여 대응하는 생성물 8.8을 얻는다.



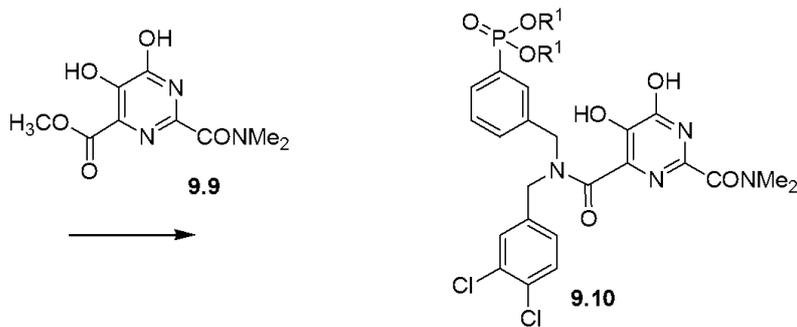
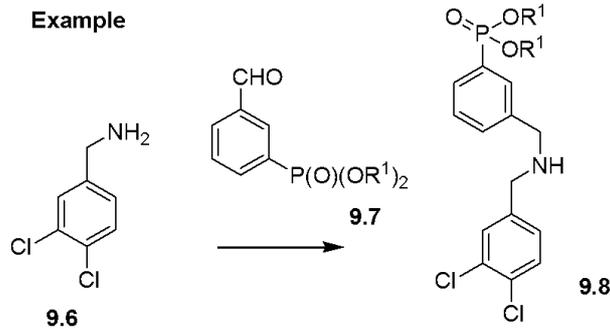
전술한 공정을 이용하여, 그러나, 아민 9.6 대신 상이한 아민 9.1, 및/또는 상이한 포스포네이트 9.2, 및/또는 상이한 비시클릭 에스테르 9.4를 이용하여, 대응하는 생성물 9.5를 얻는다.

반응식 9

Scheme 9.  
Method



Example



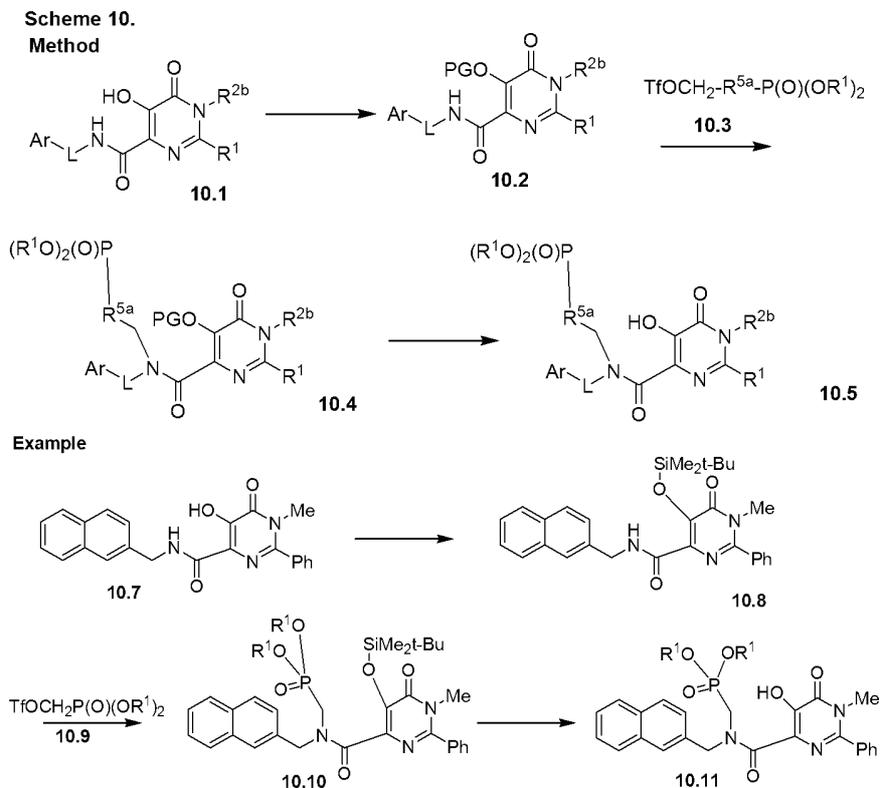
반응식 10은 포스포네이트가 여러가지 탄소 사슬에 의해 결합되어 있는 포스포네이트 II d의 제조 방법을 도시한 것이다. 이 공정에서는, 전술한 바와 같이, 그리고 WO 02 30930A2에 설명된 바와 같이 제조된 비시클릭 아미드 10.1의 페놀기를 보호시켜 생성물 10.2를 얻는다. 페놀계 히드록실기의 보호는 Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, Wiley, Second Edition 1990, p. 10ff)에 설명되어 있다. 예컨대, 히드록실 치환기를 트리알킬실릴옥시 에테르로 보호시킨다. 트리알킬실릴기는, 예컨대 Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, Wiley, Second Edition 1990, p. 10, p. 68-86)에 설명된 바와 같이, 페놀과 클로로트리알킬실란 및 이미다졸과 같은 염기와의 반응에 의해 도입된다. 또는, 페놀계 히드록실기를 벤질 또는 치환 벤질 에테르로서, 또는 아세탈 에테르, 예컨대 메톡시메틸 또는 테트라히드로피라닐로서 보호시키기도 한다. 이어서, O-보호된 아미드 10.2를, R<sup>5a</sup>가 반응식 4에서 설명된 바와 같이 정의된 포스포네이트-치환 트리플루오로메탄설폰네이트 10.3와 반응시켜, 알킬화 아미드 10.4를 얻는다. 알킬화 반응은 디메틸포름아미드 또는 디옥산과 같은 비양자성 유기 용매 중, 리튬 헥사메틸 디실라자이드 또는 소듐 히드라이드와 같은 강염기 존재 하에, 주변 온도 내지 약 90°C의 온도에서 동몰량의 반응물들 사이에서 수행한다. 이어서, 히드록실기를 탈보호시켜 페놀 10.5를 얻는다. 페놀계 히드록실기의 탈보호는 Protective Groups in Organic

**Synthesis** (T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, Wiley, Second Edition 1990, p.10ff)에 설명되어 있다. 예컨대, 실릴 보호기는 테트라부틸암모늄 플루오라이드와의 반응에 의해 제거하고, 벤질기는 촉매적 가수분해에 의해 제거하며 아세탈 에테르는 산 처리함으로써 제거한다.

디클로로메탄 중에서 아미드 **10.7**을 1몰 당량의 3차-부틸 클로로디메틸실란 및 이미다졸과 반응시켜, 5-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1-메틸-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로-피리미딘-4-카복실산 (나프탈렌-2-일메틸)-아미드 **10.8**을 얻는다. 이어서, 이 화합물 **10.8**을 주변 온도에서 디옥산 용액 중에서 1몰 당량의 소듐 히드라이드와 반응시킨 다음, 디알킬 트리플루오로메탄설포닐옥시메틸 포스포네이트 **10.9** (*Tet. Lett.*, 1986, 27, 1477)를 첨가하여, 알킬화 생성물인 **10.10**을 얻는다. 테트라히드로푸란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드와의 반응에 의해 탈보호시킨 다음 생성물 **10.11**을 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 아미드 **10.7** 대신 상이한 아미드 **10.1**, 및/또는 상이한 포스포네이트 **10.3**을 이용하여, 대응하는 생성물 **10.5**을 얻는다.

반응식 10



반응식 **11 - 15**는 2-포스포네이트 에스테르 **Ia** 및 **Ia**의 제조 방법을 도시한 것이다.

반응식 **11**은 포스포네이트가 헤테로원자 O, S 또는 N, 및 여러가지 탄소 사슬에 의해 결합되어 있는 2-치환 피리미딜 포스포네이트 **Ia**의 제조 방법을 설명한 것이다. 이 공정에서는, 전술한 바와 같이 제조된 아미드 **11.1**를 디클로로메탄, 헥사클로로에탄 또는 에틸 아세테이트와 같은 비양자성 용매 중에서, N-브로모숙신이미드 또는 N-브로모아세트아미드와 같은 자유 라디칼 브롬화제와 반응시켜, 5-브로모 생성물 **11.2**을 얻는다. 이 화합물을 디알킬 히드록시, 머캅토 또는 아미노-치환 포스포네이트 **11.3**, (여기서 R<sup>5</sup>는 반응식 **4**에서 정의된 바와 같음)와 반응시킴으로써, 에테르, 티오에테르 또는 아민 생성물 **11.4**를 얻는다. 치환 반응은 디메틸포름아미드 또는 DMPU와 같은 극성 비양자성 유기 용매 중, 100°C 내지 약 150°C의 온도에서, 트리에틸아민 또는 탄산세슘과 같은 염기 존재 하에, 예컨대, WO 0230930A2, 실시예 57-69에 설명된 바와 같이 수행된다..

디클로로메탄 중에서 시클로헥실메틸-아미드 **11.6**을 1몰 당량의 N-브로모숙신이미드와 반응시켜 5-브로모 생성물 **11.7**을 얻는다. 이어서, 이 물질을 디알킬 머캅토에틸 포스포네이트 **11.8** (*Zh. Obschei. Khim.*, 1973, 43, 2364) 및 트리에틸아민과 약 100°C에서, 압력용기 중에서 반응시켜, 티오에테르 **11.9**를 얻는다.

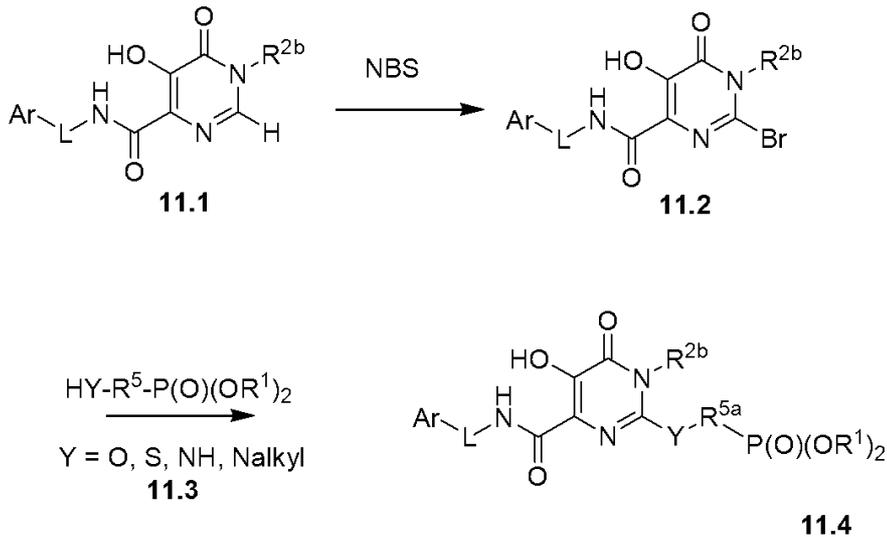
케탈 보호된 11.11을 환류 온도에서 에틸 아세테이트 중에서 N-브로모숙신이미드로 브롬화시켜 브로모 화합물 11.12을 얻고, 이를 디메틸 포름아미드 중, 약 130℃에서, WO 0230930 A2 실시예 63에 설명된 공정에 따라, 디알킬 3-아미노페닐포스포네이트 11.13 (*J. Med. Chem.*, 1984, 27, 654)과 반응시킴으로써, 포스포네이트 11.14를 얻는다. 이어서, 이 생성물을 디메틸포름아미드 중에서 N, N-디메틸옥사미드 11.15, (일본 특허 540467 18) 및 디시클로헥실디카르보디이미드와 반응시켜, 아마이드 생성물 11.16을 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 아마이드 11.6 또는 11.11 대신 상이한 아마이드 11.1, 및/또는 상이한 포스포네이트 11.3을 사용하여, 대응하는 생성물 11.4을 얻는다.

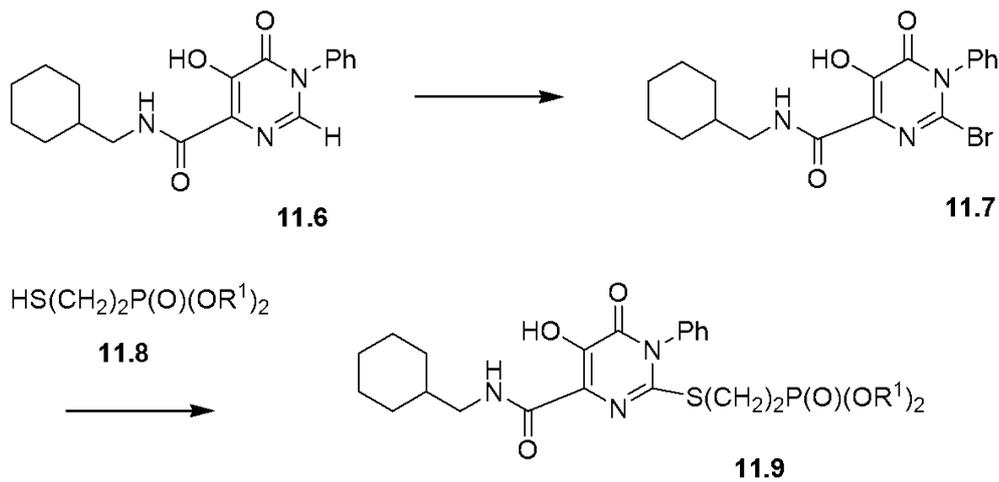
반응식 11

Scheme 11.

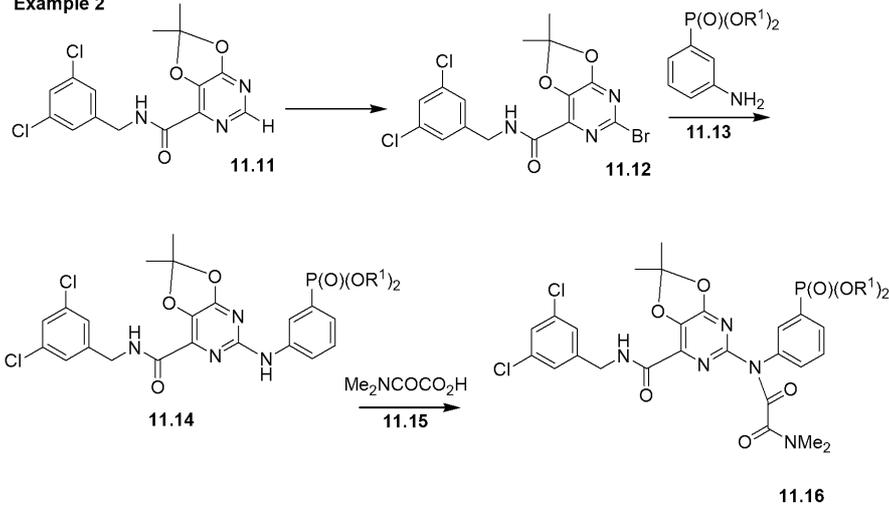
Method



Example 1



Example 2



반응식 12는 포스포네이트가 카바메이트 결합에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 IIa의 제조 방법을 도시한 것이다. 이 공정에서는, 보호된 브로모페놀 12.1을, 반응식 11에 설명된 바와 같이 아민 12.2와 반응시켜, 치환 생성물 12.3을 얻는다. 이어서, 이 화합물을 포스젠, 트리포스젠, 카르보닐 디이미다졸 또는 그의 관능적 등가물, 및 R<sup>5</sup>가 반응식 4에서 정의된 바와 같은 디알킬 히드록시알킬 포스포네이트 12.4와 반응시켜, 페놀의 탈보호 후, 카바메이트 12.5를 얻는다. 카바메이트의 다양한 제조 방법은 반응식 33에 설명되어 있다.

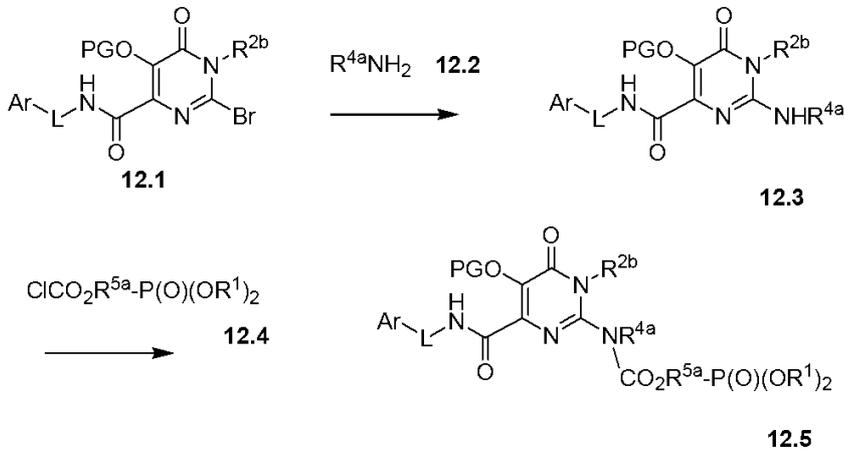
예컨대, 전술한 바와 같이 히드록시에스테르 12.6를 아마이드 12.7로 전환시킨다. 이어서, 이 물질을 디메틸포름아미드 용액 중 100°C에서, 디메틸포름아미드 중 에틸아민 및 탄산세슘과 반응시켜 5-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-에틸아미노-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리미딘-4-카르복실산 [2-(4-플루오로-페닐)-시클로프로필]-아미드 12.9를 얻는다. 이 아민을 디클로로메탄 중에서 동몰량의 디알킬 히드록시프로필 포스포네이트 12.10 (*Zh. Obshchei. Khim.*, 1974, 44, 1834) 및 카르보닐디이미다졸로 처리하여, 탈실릴화 후, 카바메이트 포스포네이트 12.11를 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나 아마이드 12.7 대신, 상이한 아마이드 12.3, 및/또는 상이한 포스포네이트 12.4를 사용하여, 생성물 12.5를 얻는다.

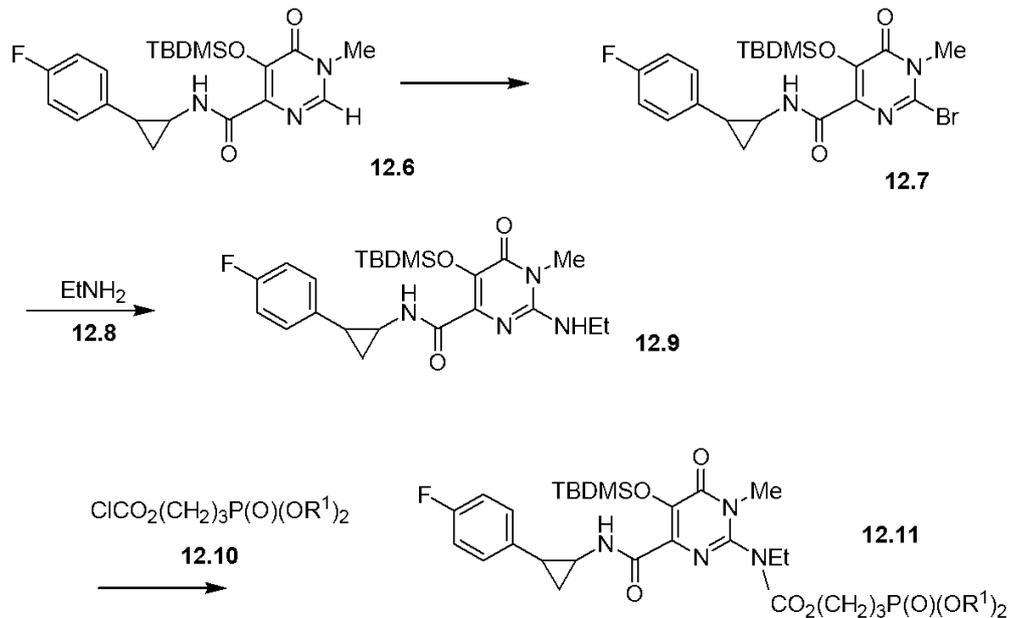
반응식 12

Scheme 12.

Method



Example



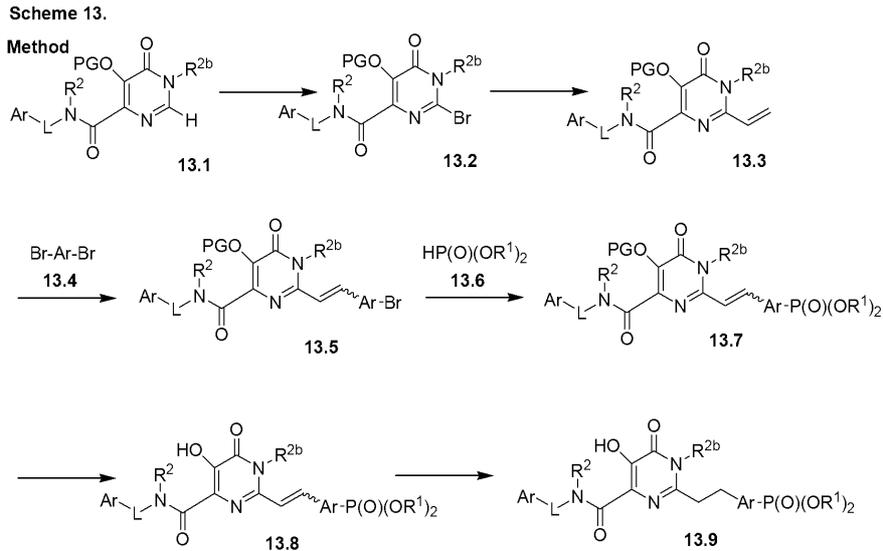
반응식 13은 포스포네이트가 아릴비닐 또는 아릴에틸 결합에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 IIa의 제조 방법을 도시한 것이다. 이 공정에서는, 브로모페놀 13.1을 보호시켜 생성물 13.2를 얻는다. 이 화합물을 트리부틸비닐주석과 커플링시켜, 5-비닐 생성물 13.3을 얻는다. 커플링 반응은 디메틸포름아미드 용액 중, 약 80°C에서, 트리스(디벤질리텐아세톤)팔라듐(0)와 같은 팔라듐(0) 촉매, 트리(2-피릴)포스핀과 같은 트리아릴포스핀 및 요오드화구리 (I)의 존재 하에서, 예컨대 WO 0230930A2, 실시예 176에 설명된 바와 같이 수행한다. 이 비닐-치환 생성물을 반응식 4에 설명된 바와 같이, 디브로모방향족 또는 헤테로방향족 화합물 13.4를 이용하여 팔라듐-촉매 Heck 커플링 반응 시킴으로써, 브로모아릴 생성물 13.5를 얻는다. 이어서, 후자의 화합물을 반응식 3에 설명된 바와 같이, 팔라듐 촉매 존재 하에 디알킬 포스파이트 13.6와 커플링시켜, 아릴 포스포네이트 13.7을 얻는다. 탈보호시켜서 페놀 13.8을 얻는다. 또는, 이중 결합을 예컨대, 반응식 4에 설명된 바와 같이 환원시켜, 포화 유사체 13.9를 얻는다.

예컨대, 5-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로-피리미딘-4-카르복실산 3,5-디클로로-벤질아미드 13.10, (WO9944992)을 전술한 방법에 따라, 2-브로모-5-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로-피리미딘-4-카르복실산 3,5-디클로로-벤질아미드 13.11로 전환시킨다. 이 생성물을 전술한 바와 같이, 트리(n-부틸)비닐주석과 커플링시켜, 2-에틸렌-5-(3차-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1-이소프로필-6-옥소-1,6-디히드로-피리미딘-4-카르복실산 3,5-디클로로-벤질아미드 13.12를 얻는다. 이어서, 80°C 디메틸포름아미드 용액

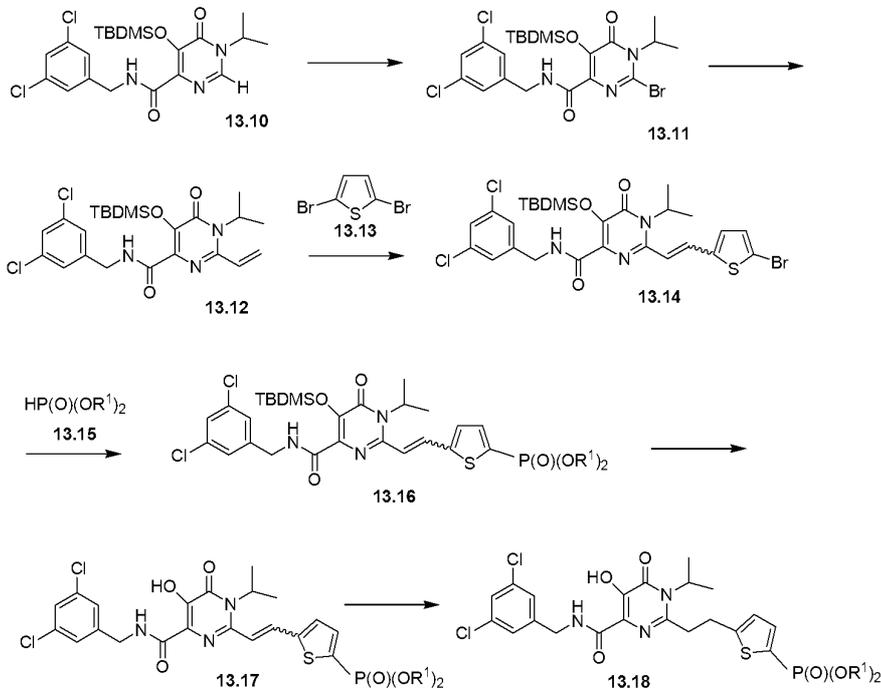
중에서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 트리에틸아민의 존재 하에, 1몰 당량의 2,5-디브로모티오펜 **13.13**과 커플링시커, 2-[2-(2-브로모티오펜)에틸렌], 3-이소프로필, 5-3차-부틸디메틸실릴옥시, 6-[3,5-디클로로-벤질아미드] 피리미디논 **13.14**을 얻는다. 이 생성물 **13.14**를 팔라듐(0) 촉매 및 트리에틸아민 존재 하에, 디알킬 포스파이트 **13.15**와 커플링시킴으로써, 포스포네이트 **13.16**을 얻는다. 예컨대, 테트라히드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드와 반응시킴으로써 탈보호시킨 다음, 페놀 **13.17**을 얻고, 촉매로서 5% 탄소상 팔라듐을 이용하여, 메탄올 중 후자의 화합물을 수소첨가시켜, 포화 유사체 **13.18**을 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 아마이드 **13.11** 대신, 상이한 아마이드 **13.1**, 및/또는 상이한 디브로마이드 **13.4**를 이용하여, 대응하는 생성물 **13.8** 및 **13.9**를 얻는다.

반응식 13



Example



반응식 14는 포스포네이트가 아세틸렌 결합에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 **1a**의 제조 방법을 설명한 것이다. 이 방법에서는, 페놀 **14.1**을 WO 0230930 A2 p. 166 및 실시예 112에 설명된 바와 같이, 디클로로메탄-디메틸포름아미드 중에서 N-요오도숙신이미드와 반응시킴으로써, 5-요오도 생성물을 얻는다; 이어서, 페놀계 히드록실기를 보호시켜 화합물

14.2를 얻는다. 이 물질을, 디메틸포름아미드 용액 중에서, WO 0230930 A2 실시예 79에 설명된 바와 같이, 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (II), 요오드화구리 및 트리에틸아민의 존재 하에, R<sup>5a</sup>가 반응식 4에서 정의된 바와 같은 디알킬 에틸닐 포스포네이트 14.3과 커플링시켜, 페놀의 탈보호 후, 아세틸렌 포스포네이트 14.4를 얻는다.

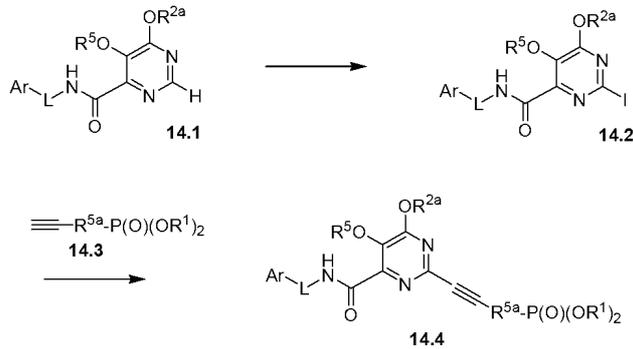
전술한 바와 같이 디벤조일 아마이드 14.6을 2-요오도 화합물 14.7로 전환시키고, 디알킬 프로피닐 포스포네이트 14.8, (*Synthesis*, (1999), 2027)와 커플링시켜, 아세틸렌 포스포네이트 14.9를 얻는다. 벤조일기를 탈보호시킨 후, 5,6-디히드록시-2-메틸-피리미딘-4-카르복실산 (시클로헥-3-테닐메틸)-아미드 포스포네이트 화합물 14.10을 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 요오도아미드 14.7 대신 상이한 요오도아미드 14.2, 및/또는 상이한 아세틸렌 포스포네이트 14.3를 사용하여, 대응하는 생성물 14.4을 얻는다.

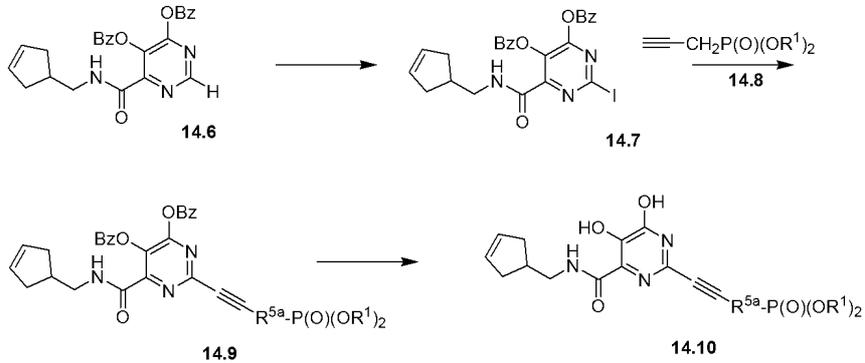
반응식 14

Scheme 14.

Method



Example



반응식 15는 포스포네이트가 2-위치에서 피리미딘논에 직접 부착되어 있는 포스포네이트 IIa의 제조 방법을 설명한 것이다. 이 공정에서는, 반응식 3에 설명된 바와 같이, 팔라듐 촉매 존재 하에, 보호된 2-브로모피리미딜 15.1를 디알킬 포스파이트 15.2와 커플링시켜, 탈보호시킨 후 아릴 포스포네이트 15.3을 얻는다.

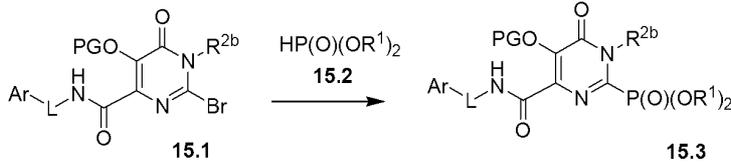
예컨대, 전술한 공정을 이용하여 4-옥소-5-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-3-트라이소프로필실라닐-3,4-디히드로-피리미딘-6-카르복실산 [1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-1-메틸-에틸]-아미드 15.4,를 전환시켜, 브롬화시킴으로써 2-브로모-4-옥소-5-(테트라히드로-피란-2-일-옥시)-3-트라이소프로필실라닐-3,4-디히드로-피리미딘-6-카르복실산 [1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-1-메틸-에틸]-아미드 15.5를 얻는다. 이어서, 반응식 3에 설명된 바와 같이, 이 생성물을 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 트리에틸아민의 존재 하에 디알킬 포스파이트 15.6 (예컨대, R<sup>1</sup> = 에틸)과 커플링시켜, 페놀의 탈실릴화 후, 피리미딘논 2-포스포네이트 15.7을 얻고, 이를 산성 조건 하에서 탈보호시켜, 15.8을 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 브로모아미드 15.5 대신 상이한 브로모아미드 15.1을 이용하여, 대응하는 생성물 15.3을 얻는다.

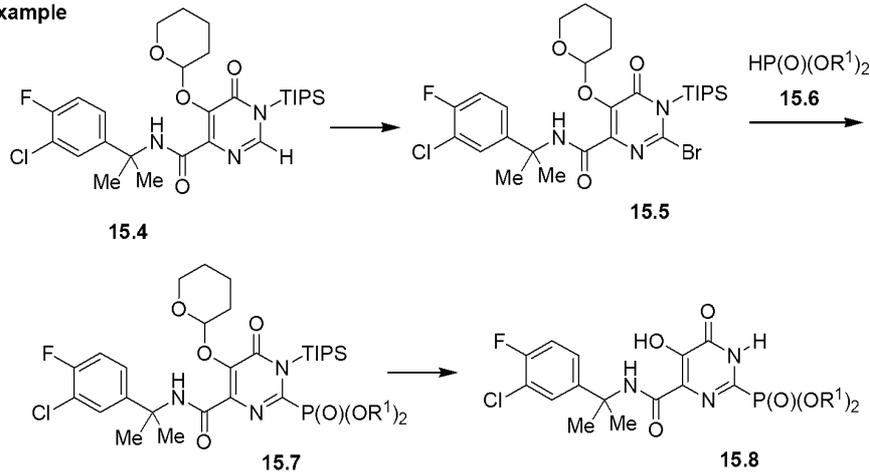
반응식 15

Scheme 15.

Method



Example



반응식 16-18은 2-아미노 결합 포스포네이트 에스테르 Ia 및 IIa의 제조 방법을 설명한 것이다.

반응식 16은 2-포스포네이트 화합물의 N-3 설포화를 설명한다. 이 공정에서는, 5-히드록실기가 보호된, 반응식 11에서 제조된 16.1을 설포닐 클로라이드 16.2 또는 설포산 16.3 (여기서  $R^{4a}$ 는  $C_1-C_{18}$  알킬,  $C_1-C_{18}$  치환 알킬,  $C_2-C_{18}$  알케닐,  $C_2-C_{18}$  치환 알케닐,  $C_2-C_{18}$  알키닐,  $C_2-C_{18}$  치환 알키닐,  $C_6-C_{20}$  아릴,  $C_6-C_{20}$  치환 아릴,  $C_2-C_{20}$  헤테로사이클, 또는  $C_2-C_{20}$  치환 헤테로사이클일 수 있다)와 반응시켜, 설포아미드 16.4를 얻는다. 설포아미드 제조를 위한 아민과 설포닐 클로라이드 사이의 반응은, 주변 온도에서 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중, 트리에틸아민과 같은 3차 염기 존재 하에 수행된다. 설포아미드 제조를 위한 설포산과 아민 사이의 반응은 디메틸포름아미드와 같은 극성 용매 중, 디시클로헥실 디카르보다이미드와 같은 카르보다이미드의 존재 하에, 예컨대 *Synthesis*, (1976), 339에 설명된 바와 같이 수행된다.

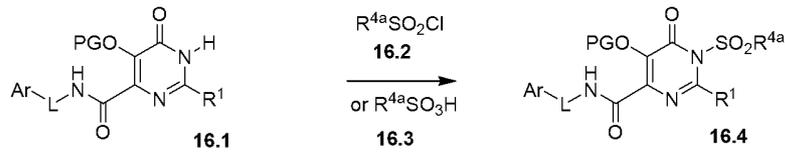
예컨대, 전술한 바와 같이 제조된 5-보호된 포스포네이트 디이소부틸 에스테르 16.5를 디클로로메탄 용액 중에서, 1몰 당량의 에틸설포닐 클로라이드 16.6 및 트리에틸아민과 반응시켜 16.7을 얻는다. 16.7을 탈실릴화시켜 {2-[4-(4-디메틸카바모일-1-에탄설포닐-5-히드록시-6-옥소-1,6-디히드로-피리미딘-2-일)-메틸-아미노]-에틸}-포스포산 디-2차-부틸 에스테르 16.8를 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 아민 포스포네이트 16.5 대신 상이한 포스포네이트 16.1, 및/또는 상이한 설포닐 클로라이드 16.2 또는 설포산 16.3을 이용하여, 대응하는 생성물 16.4을 얻는다.

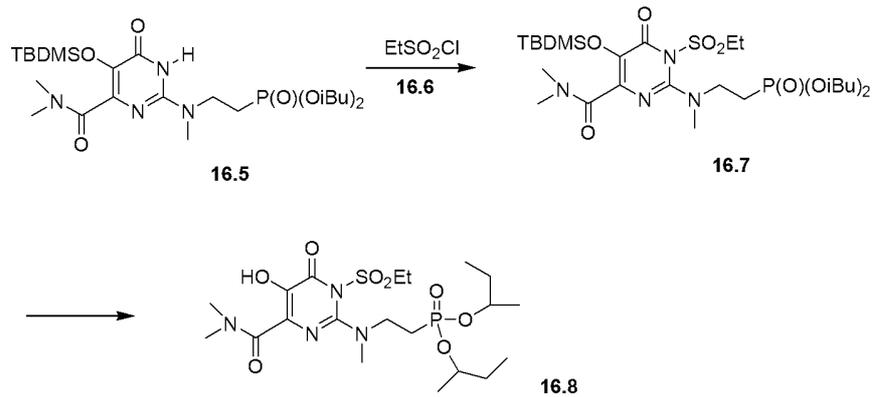
반응식 16

Scheme 16.

Method



Example



반응식 17은 포스포네이트기가 여러가지 탄소 사슬에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 에스테르 **IIa**를 2-설폰아미도기로부터 제조하는 대안 방법을 설명하는 것이다. 이 공정에서는,  $R^{5a}$ 가 반응식 4에서 정의된 바와 같은 디알킬 아미노-치환 포스포네이트 **17.1**를, 반응식 16에서 설명된 바와 같이 설폰닐 클로라이드 **17.2** 또는 설폰산 **17.3**와 반응시켜, 설폰아미드 **17.4**를 얻는다. 이어서, 생성물을 브로마아미드 **17.5**와 반응시켜 치환 생성물 **17.6**을 얻는다. 이 치환 반응은 피리딘 또는 퀴놀린과 같은 염기성 용매 중에서 약 80°C 내지 환류 온도에서, 필요에 따라, 산화구리와 같은 프로모터 존재 하에, WO 0230930 A2 실시예 154에 설명되니 바와 같이 수행한다.

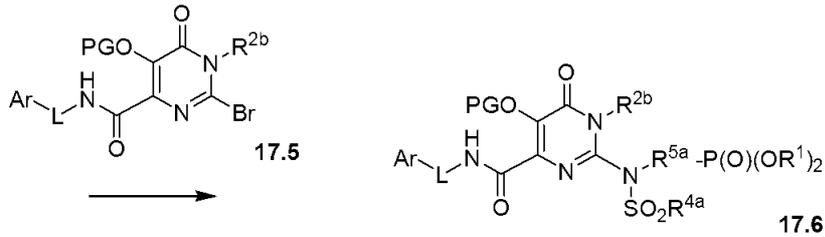
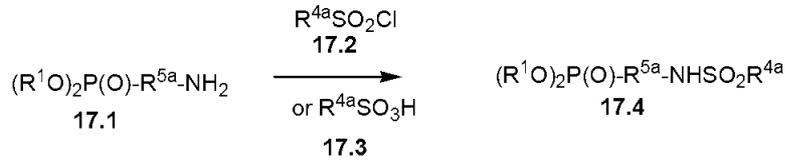
예컨대, 디클로로메탄 중에서 디알킬 4-아미노페닐포스포네이트 **17.7** (Epsilon)을 1몰 당량의 메탄설폰닐 클로라이드 **17.8** 및 트리에틸아민과 반응시켜, 설폰아미드 **17.9**를 얻는다. 이어서 생성물을 피리딘 용액 중에서 환류 온도 하에, 전술한 바와 같이 제조된 2-브로모-6-(4-플루오로-벤질카바모일)-3-메틸-6-벤조일옥시-3,4-디히드로-피리미딘-5-일 에스테르 **17.10** 및 산화구리와 반응시켜, 설폰아미드 **17.11**을 제조한다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나 아민 포스포네이트 **17.7** 대신 상이한 포스포네이트 **17.1**, 및/또는 상이한 설폰닐 클로라이드 **17.2** 또는 설폰산 **17.3**을 이용하여, 대응하는 생성물 **17.6**을 얻는다.

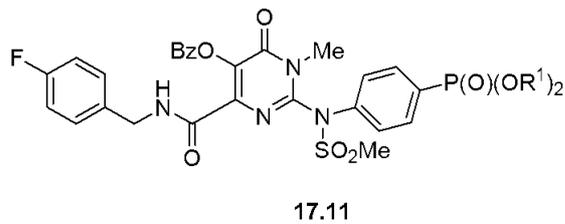
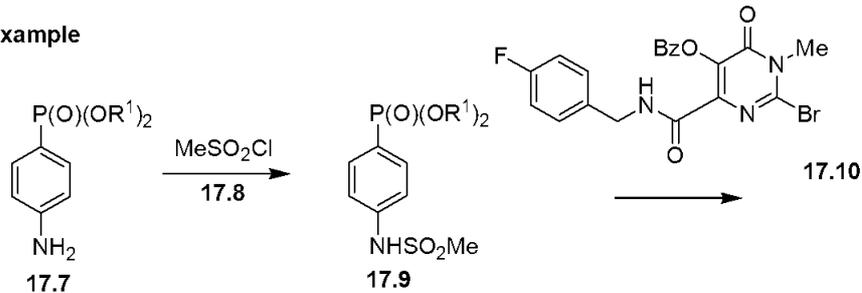
반응식 17

Scheme 17.

Method



Example



반응식 18은 포스포네이트기가 여러가지 탄소 사슬에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 에스테르 Ia의 제조 방법을 설명한 것이다. 이 공정에서는, 페놀-보호된 5-브로모 치환 아마이드 18.1를 반응식 17에서 설명된 바와 같이 설펜아미드 18.2와 반응시켜 치환 생성물 18.3을 얻는다. 이어서, 이 생성물을 디알킬 브로모알킬 포스포네이트 18.4와 반응시켜, 페놀을 탈보호시킨 후, 알킬화된 화합물 18.5를 얻는다. 알킬화 반응은 주변온도 내지 약 100°C에서, 소듐 하이드라이드 또는 리튬 헥사메틸 디실라자이드와 같은 염기 존재 하에, 디메틸포름아미드 또는 DMPU와 같은 극성 비양자성 용매 중에서 수행한다.

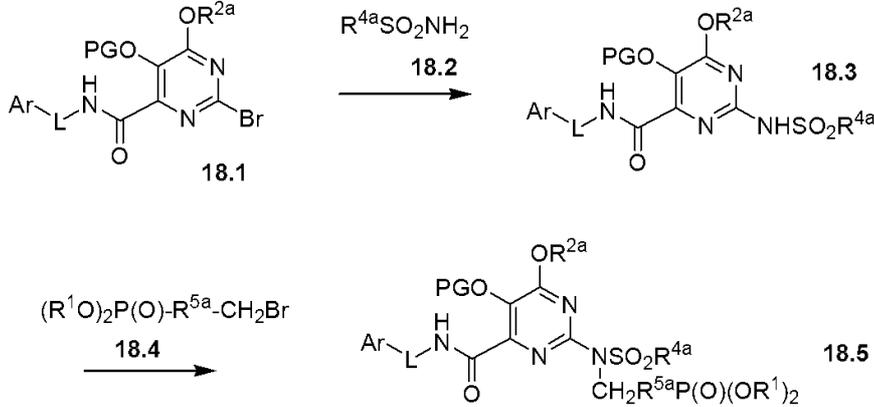
예컨대, 전술한 바와 같이 제조된 벤조산 2-브로모-4-히드록시-6-[1-(3-메톡시-페닐)-1-메틸-에틸카바모일]-피리미딘-5-일 에스테르 18.6을 환류 온도에서 피리딘 용액 중 1몰 당량의 프로판설펜아미드 18.7 및 산화구리와 반응시켜, 설펜아미드 18.8을 얻는다. 이어서, 이 생성물을 디메틸포름아미드 용액 디메틸포름아미드 용액 중에서 1몰 당량의 디알킬 브로모에틸 포스포네이트 18.9 (Aldrich) 및 리튬 헥사메틸 디실라자이드와 반응시켜, 탈벤조일화 후, 설펜아미드 포스포네이트 18.10을 얻는다. *Tetrahedron*, 26, 803, 1970에 설명된 바와 같이, 주변 온도에서 예컨대 1% 메탄올계 수산화나트륨과의 반응에 의해 벤조일 보호기를 제거한다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나 브로모 화합물 18.6 대신에 상이한 브로모 화합물 18.1, 및/또는 상이한 설폰아미드 18.2, 및/또는 상이한 포스포네이트 18.4을 이용함으로써, 대응하는 생성물 18.5를 얻는다.

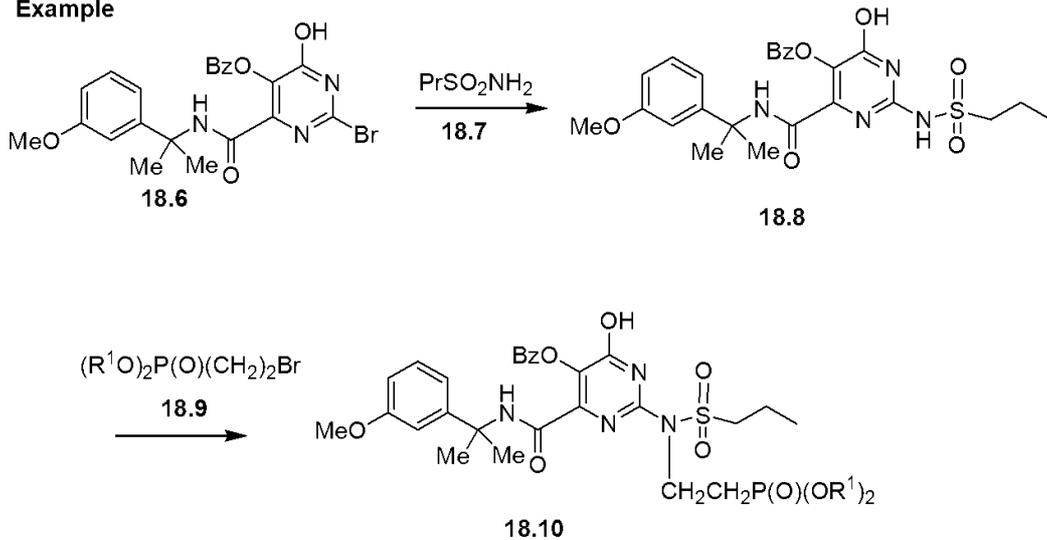
반응식 18

Scheme 18. Phosphonates 4.

Method



Example



반응식 19 - 21는 2-아미노 결합된 포스포네이트 에스테르 Ia 및 IIa의 제조 방법을 설명한 것이다.

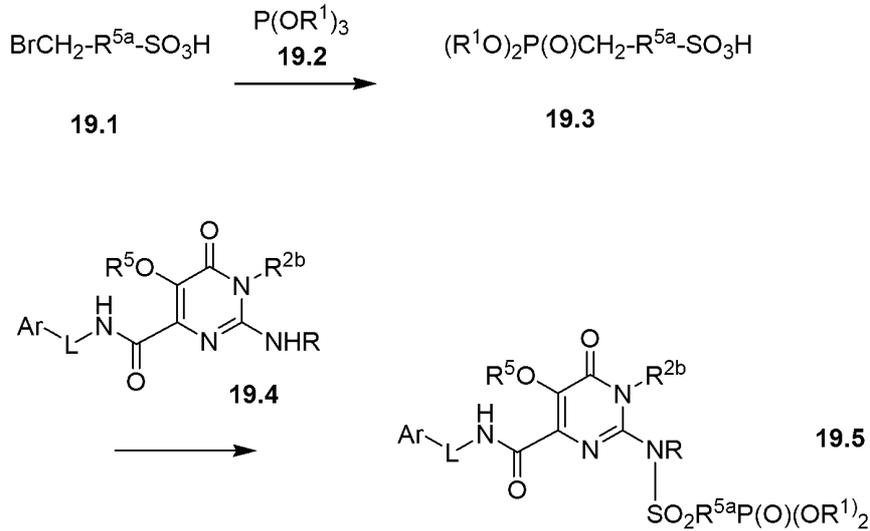
반응식 19는 포스포네이트기가 여러가지 탄소 사슬에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 IIa의 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서는, 브로모-치환 설폰산 19.1을 트리알킬 포스파이트 19.2를 이용하여 아르부조프 반응 처리함으로써, 포스포네이트 19.3을 얻는다. 아르부조프 반응은 Handbook of Organophosphorus Chem., 1992, 115-72에 설명된 바와 같이, 브로모 화합물을 과량의 트리알킬 포스파이트와 함께 100°C 내지 150°C로 가열함으로써 수행한다. 이어서, 얻어진 포스포네이트를 카르보디이드 존재 하에 아민 19.4과 직접 반응시키거나, 또는 반응식 16에 설명된 바와 같이, 설폰닐 클로라이드로 초기 변환시킴으로써, 폐놀계 히드록실기의 탈보호 후, 설폰아미드 19.5를 얻는다.

예컨대, 3-브로모프로판설폰산 19.6 (Sigma)를 130°C에서 트리알킬 포스파이트 19.7과 함께 가열하여, 포스포네이트 19.8를 얻는다. 이 생성물을 DMPU 용액 중에서, 전술한 바와 같이 제조된 19.9와 함께, 디시클로헥실카르보디이미드의 존재 하에, 반응시켜, 탈실릴화 후, 테트라히드로퓨란 중에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드과의 반응에 의해, 설폰아미드 19.10를 제조한다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 브로모 설펜산 19.6 대신, 상이한 브로모설펜산 19.1, 및/또는 상이한 아민 19.4을 이용하여, 대응하는 생성물 19.5을 얻는다.

반응식 19

Scheme 19.  
Method



반응식 20은 포스포네이트기가 포화 또는 불포화 탄소 사슬 및 방향족 또는 헤테로방향족기에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 IIa의 제조 방법을 설명한다. 이 공정에서는, 반응식 4에 설명된 바와 같이, 비닐-치환 설펜산 20.1을 팔라듐-촉매된 Heck 반응에 의해, 디브로모방향족 또는 헤테로방향족 화합물 20.2와 커플링시킴으로써, 설펜산 20.3을 얻는다. 이 생성물을 팔라듐 촉매 존재 하에, 반응식 3에 설명된 바와 같이, 디알킬 포스파이트 HP(O)(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>와 커플링시켜 포스포네이트 20.4를 얻는다. 후자의 화합물을 전술한 바와 같이, 디카르보다이미드 존재 하에 아민 20.5과 직접 반응시키거나, 또는 반응식 16에 설명된 바와 같이 설펜아미드 클로라이드로 초기 전환시킴으로써 반응시켜, 설펜아미드 20.6을 얻는다. 필요에 따라, 반응식 4에 설명된 바와 같이, 이중 결합을 촉매적으로 또는 화학적으로 환원시켜, 포화 유사체 20.7을 얻는다.

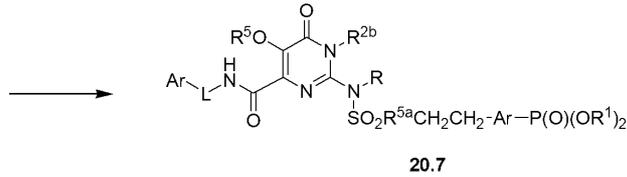
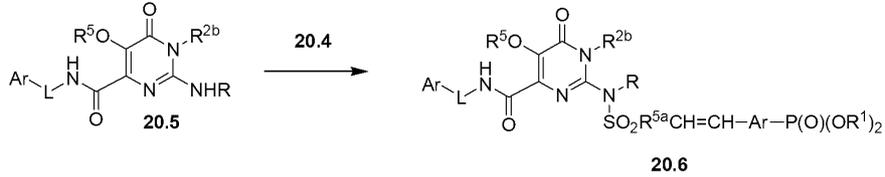
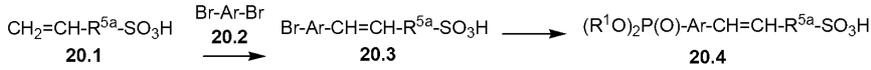
예컨대, 비닐설펜산 20.8 (Sigma)을 디옥산 용액 중, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) 및 탄산칼륨 존재 하에 2,5-디브로모티오펜 20.9와 커플링시켜, 커플링된 생성물 20.10을 얻는다. 이어서, 이 생성물을 100°C 톨루엔 용액 중에서, 디알킬 포스파이트 20.11, 트리에틸아민 및 촉매량의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0)과 반응시켜, 포스포네이트 20.12를 얻는다. 이어서 이 물질을 전술한 바와 같이, 주변 온도에서, 디메틸포름아미드 용액 중, 디시클로헥실디카르보다이미드의 존재 하에, 전술한 바와 같이 제조된 4-플루오로-벤질아미드 20.13과 반응시켜, 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 이용하여 탈실릴화 후 설펜아미드 20.14를 얻는다. 예컨대, 촉매로서 탄소상 5% 팔라듐을 이용하여 이중 결합의 수소첨가 후, 포화 유사체 20.15를 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 설펜산 20.8 대신 상이한 설펜산 20.1, 및/또는 상이한 디브로모방향족 화합물 20.2, 및/또는 상이한 아민 20.5을 이용하여, 대응하는 생성물 20.6 및 20.7을 얻었다.

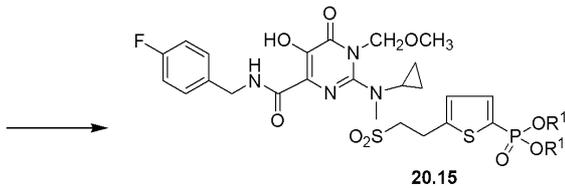
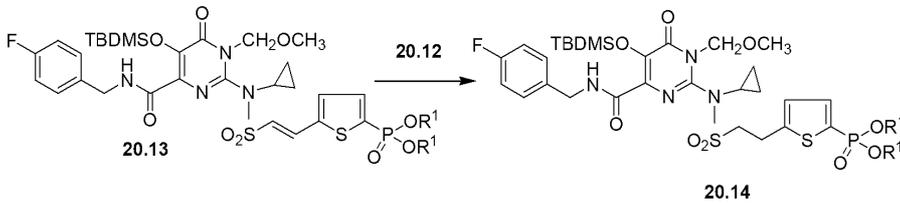
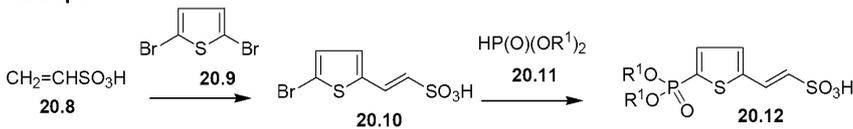
반응식 20

Scheme 20.

Method



Example



반응식 21은 포스포네이트기가 여러가지 탄소 사슬에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 Ia의 제조 방법을 설명한 것이다. 이 공정에서는, 반응식 19에 설명된 바와 같이, 지방족 브로모-치환 설펜산 21.1을 트리알킬 포스파이트를 이용하여 아르부조프 반응으로 처리함으로써, 포스포네이트 21.2를 얻는다. 또는 아릴 브로모설펜산 21.1을 반응식 3에 설명된 바와 같이 디알킬 포스파이트와 커플링시켜 포스포네이트 21.2을 얻는다. 이어서, 이 생성물을 아민 21.3과 반응시켜 설펜아미드 21.4를 얻는다. 후자의 화합물을 반응식 17에 설명된 바와 같이, 브로모아미드 21.5와 반응시켜 치환 생성물 21.6을 얻는다.

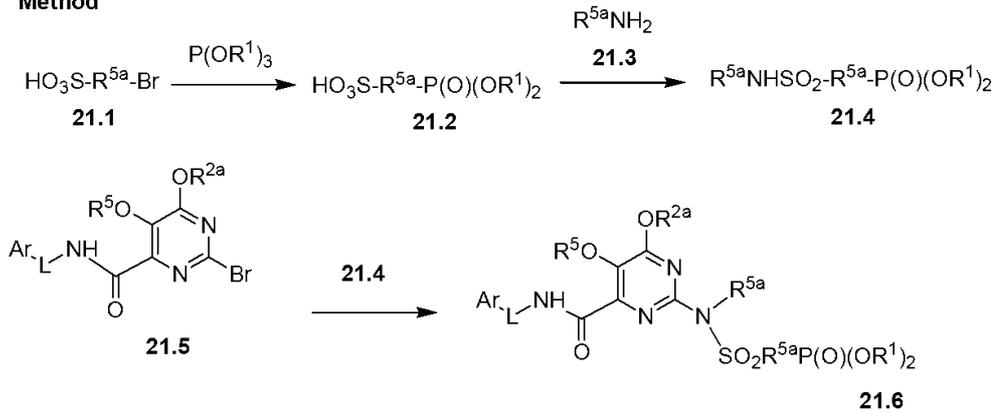
예컨대, 반응식 20에 설명된 바와 같이, 4-브로모벤질설펜산 21.7을 디알킬 포스파이트와 반응시켜, 포스포네이트 21.8을 얻는다. 이 생성물을 포스포릴 클로라이드와 반응시켜 상응하는 설펜닐 클로라이드를 얻고, 후자의 화합물을 디클로로메탄 용액 중, 삼리에틸아민의 존재 하에, 2-메톡시에틸아민 21.9와 반응시켜, 설펜아미드 21.10을 얻는다. 이어서, 이 물질을 피리딘 용액 중 환류 온도에서, 전술한 바와 같이 제조된 2-브로모-4,5-디메톡시-피리미딘-6-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드 21.11 및 산화구리와 반응시켜, 2-설펜아미드 포스포네이트 21.12를 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 설펜산 21.7 대신 상이한 설펜산 21.1, 및/또는 상이한 아민 21.3, 및/또는 상이한 브로모 화합물 21.5을 이용하여, 대응하는 생성물 21.6을 얻는다.

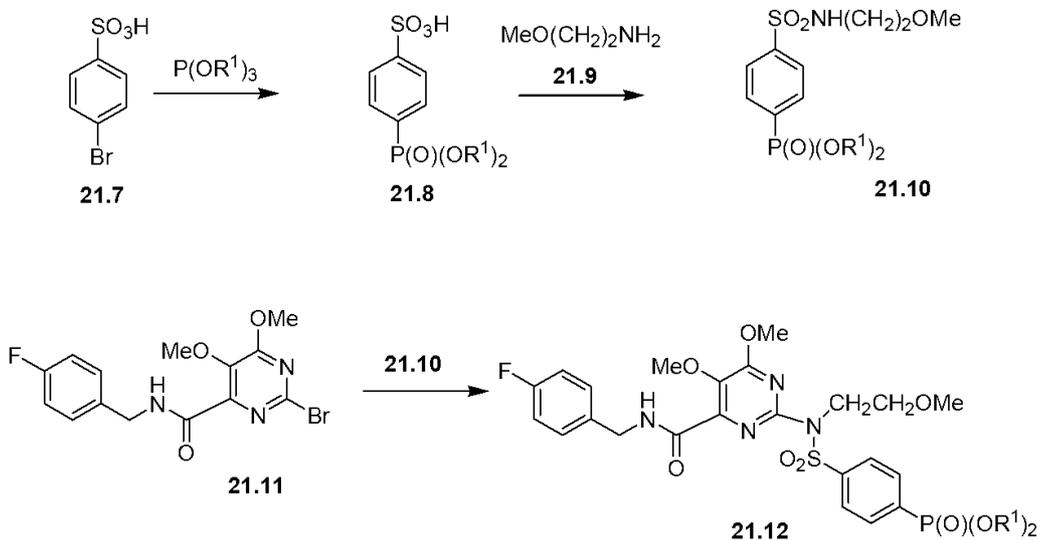
반응식 21

Scheme 21.

Method



Example



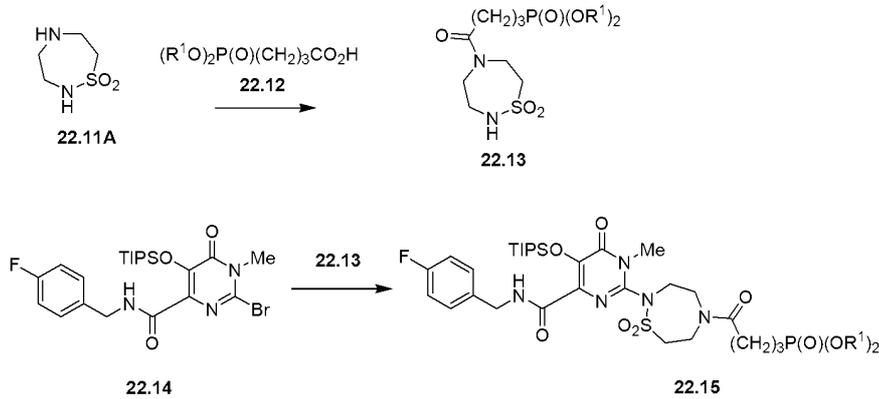
포스포네이트 에스테르 Ia 및 IIa의 제조

반응식 22는 포스포네이트기가 2-아미노 위치에서 시클릭 설포나미드에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 에스테르 Ia의 제조 방법을 설명하는 것이다. 이 공정에서는, m 및 n이 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, 2차 아민이 포함된 설포나미드 22.1을, 반응식 5에 설명된 바와 같이, 디알킬 카르복시-치환 포스포네이트 22.2와 커플링시켜 아미드 22.3를 얻는다. 이어서, 이 생성물을 브로모아미드 22.4와 반응시켜 치환 생성물 22.5를 얻는다.

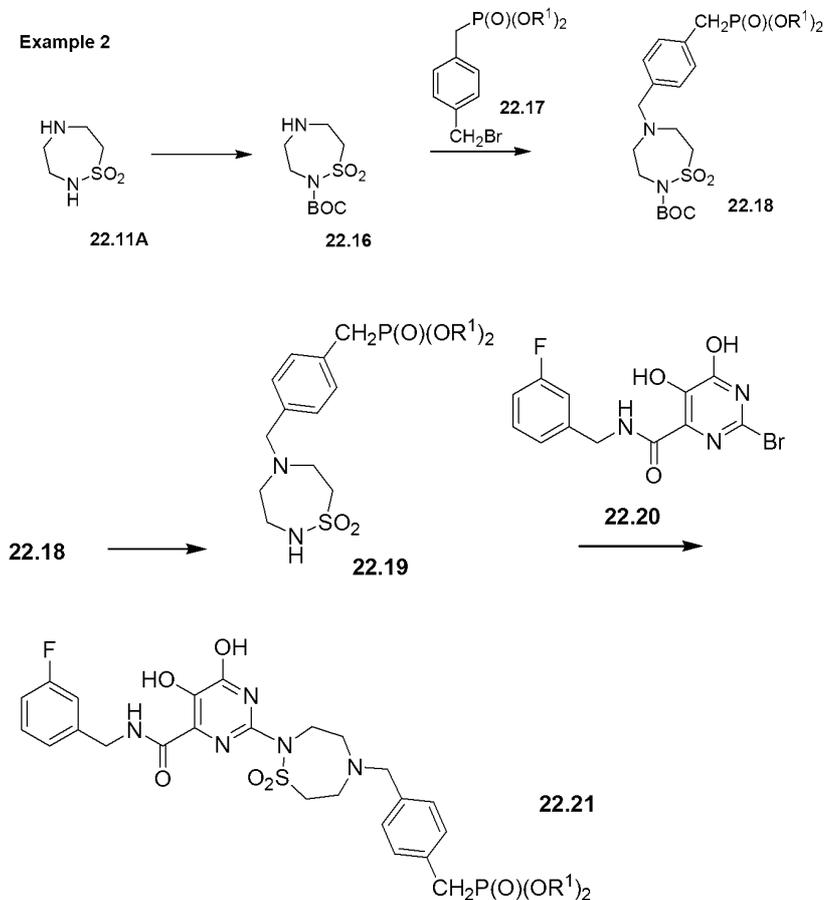
또는 시클릭 설포나미드 22.1를 보호시켜 유사체 22.6을 얻는다. 설포나미드는 예컨대, 피발로일옥시메틸 유도체 또는 벤조일옥시메틸 유도체와 같은 N-아실옥시메틸 유도체로의 전환에 의해, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5, 937에 설명된 바와 같이, 디메틸아미노피리딘 존재 하에 대응하는 아실옥시메틸 클로라이드와 반응시킴으로써, 또는 예컨대, 3차 부틸 카바메이트와 같은 카바메이트 유도체로의 전환에 의해, *Tet. Lett.*, 1994, 35, 379에 기재된 바와 같이, 트리ethyl아민과 같은 염기 존재 하에, 알킬, 아릴 또는 아릴알킬클로로포르메이트와의 반응에 의해 보호된다. 보호된 설포나미드를 디알킬 브로모알킬 포스포네이트 22.7와 반응시켜, 알킬화생성물 22.8을 제조한다. 이 알킬화 반응은 반응식 8에 설명된 바와 같이 수행된다. 이어서, 생성물을 탈보호시켜 설포나미드 22.9를 얻는다. 피발로일옥시메틸 아미드의 탈보호는 트리플루오로아세트산을 이용한 처리에 의해 수행되며; 벤질옥시메틸 아미드의 탈보호는, *Protective Groups in Organic Synthesis* (T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, Wiley, Second Edition 1990, p. 398)에 설명된 바와 같이, 촉매적 수소첨가에 의해 수행된다. 설포나미드 카바메이트, 예컨대, 3차 부틸 카바메이트는 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 탈보호시킨다. 이어서, 설포나미드 22.9를 브로모아미드 22.10와 반응시켜 치환 생성물 22.11을 얻는다.



Scheme 22.  
Example 1



Example 2



반응식 23은 포스포네이트기가 아릴 또는 헤테로사이클이기에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 IIa의 제조 방법을 설명한 것이다. 이 공정에서는, *J. Org. Chem.*, (1991), 56, 3549에 설명된 바와 같이, 대응하는 브로모아릴 또는 브로모헤테로사이클 아세트산 및 비닐 설폰산으로부터 제조된 브로모아릴-치환 시클릭 설폰아미드를, 반응식 3에 설명된 바와 같이, 디알킬 포스파이트와 반응시킴으로써, 포스포네이트 23.2를 얻는다. 이어서, 이 생성물을 전술한 바와 같이, 브로모아미드 23.3과 반응시킴으로써, 치환 생성물 23.4를 얻는다.

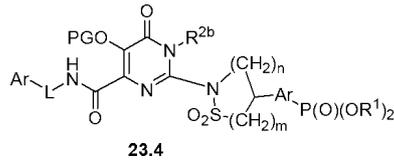
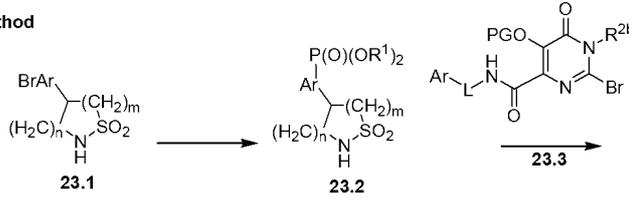
예컨대, 4-(4-브로모-페닐)-[1,2]티아지란 1,1-디옥사이드 3.5 (*J. Org. Chem.*, 1991, 56:3549)를 디메틸포름아미드 용액 중에서 디알킬 포스파이트 23.6 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)과 반응시켜 포스포네이트 23.7를 얻는다. 이어서, 이 생성물을, 전술한 바와 같이 제조된 2-브로모-3-(2-메톡시-에틸)-4-옥소-5-트리이소프로필실라닐옥시-3,4-디히드로-피리미딘-6-카르복실산 (5-플루오로-인단-1-일)-아미드 23.8과 반응시켜, 포스포네이트 23.9를 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 설펜아미드 **23.5** 대신 상이한 설펜아미드 **23.1**, 및/또는 상이한 브로모 화합물 **23.3**을 이용함으로써, 대응하는 생성물 **23**를 얻는다.

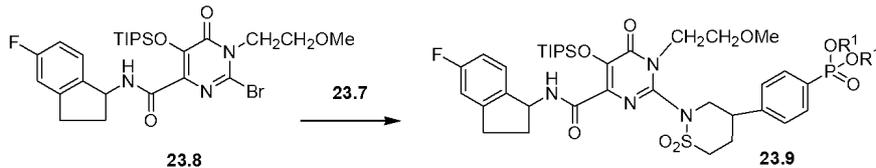
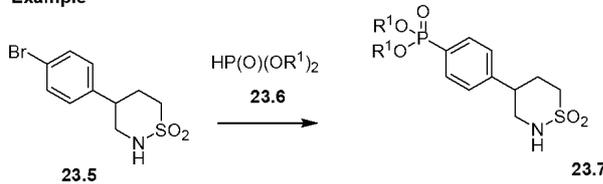
반응식 23

Scheme 23. Phosphonates 6.

Method



Example



반응식 **24**는 포스포네이트기가 아미드 결합에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 **1a**의 제조 방법을 설명하는 것이다. 이 공정에서는, 카르복시-치환 시클릭설펜아미드 **24.1**을, 반응식 **5**에서 설명된 바와 같이, 아미노-치환 디알킬 포스포네이트 **24.2**와 커플링시켜 아미드 **24.3**를 얻는다. 이어서, 생성물을 브로모아미드 **24.4**와 반응시켜 치환 생성물 **24.5**을 얻는다.

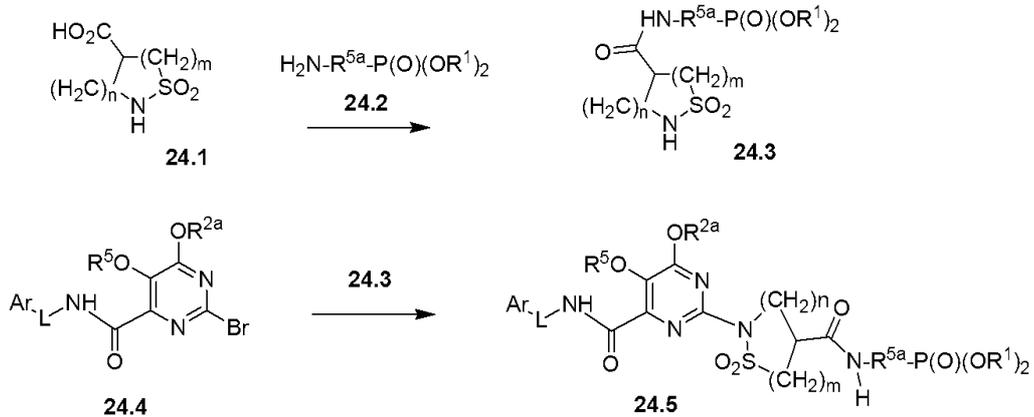
예컨대, 1,1-디옥소-[1,2]티아지난-3-카르복실산 **24.6** (*Izvest. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.*, 1964, 9, 1615)을 디메틸포름아미드 용액 중에서, 동몰량의 아미노-치환 부틸 포스포네이트 **24.7** (Acros) 및 디시클로헥실디카르보디이미드와 반응시켜, 아미드 **24.8**을 얻는다. 이 후자의 화합물을 전술한 바와 같이 제조된 2-브로모-5,6,7,8,8a,10a-헥사히드로-9,10-디옥사-1,3-디아자-안트라센-6-카르복실산 [1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-에틸]-아미드 **24.9**, 와 축합시켜 생성물 **24.10**을 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나 설펜아미드 **24.6** 대신 상이한 설펜아미드 **24.1**, 및/또는 상이한 브로모 화합물 **24.4**를 이용하여, 대응하는 생성물 **24.5**를 얻는다.

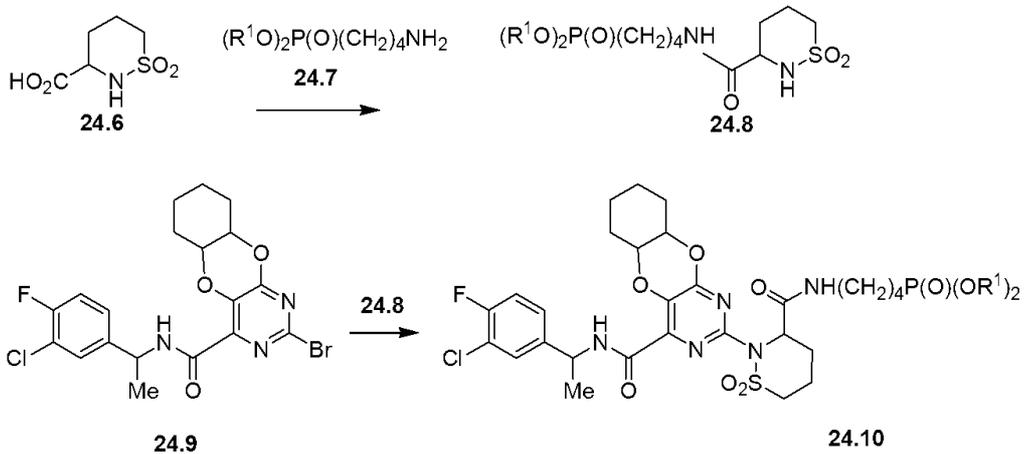
반응식 24

Scheme 24.

Method



Example



반응식 25-27는 포스포네이트가 탄소 결합 또는 헤테로 원자를 갖는 여러가지 탄소 사슬에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 에스테르 Ia 및 IIa의 제조 방법을 설명한 것이다. 이 공정에서는, 예컨대, 톨릴-치환 피리미딘 25.1을 N-브로모숙신이미드와 같은 자유 라디칼과 반응시켜 브로모메틸 유도체 25.3을 얻는다. 벤질 브롬화 반응을 환류 온도 하, 헥사클로로에탄 또는 에틸 아세테이트와 같은 불활성 유기 용매 중에서, 필요에 따라 디벤조일 퍼옥사이드와 같은 개시제의 존재 하에 수행한다. 이어서, 브로모메틸 화합물 25.3을 반응식 19에서 설명한 바와 같이, 트리알킬 포스파이트를 이용하여 아르부조프 반응으로 처리함으로써, 페놀계 히드록실기의 탈보호 후, 포스포네이트 25.4를 얻는다.

또는, 벤질 브로마이드 25.3를 디알킬 히드록시, 머캅토 또는 아미노-치환 포스포네이트 25.5와 반응시켜, 페놀계 히드록실기의 탈보호 후, 치환 생성물 25.6을 얻는다. 치환 반응은 주변 온도 내지 액 100°C에서, 디메틸포름아미드 또는 DMPU와 같은 극성 유기 용매 중, 소듐 하이드라이드 또는 예컨대 Y가 O인 헥사메틸디실라자이드, 또는 탄산세슘 또는 Y가 S 또는 N인 트리에틸아민의 존재 하에 수행한다.

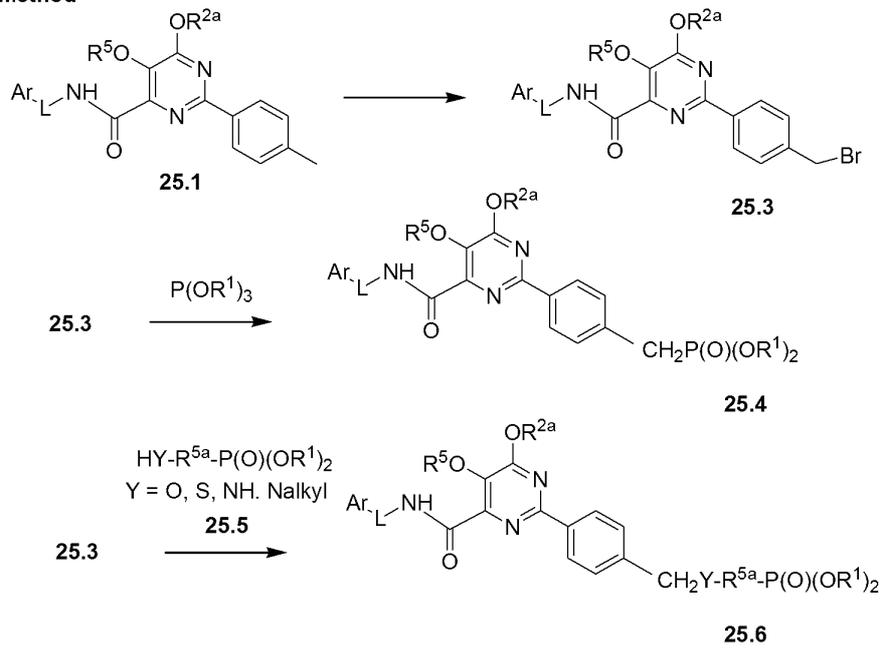
예컨대, 6-p-톨릴-2,3,3a,9a-테트라히드로-1H-4,9-디옥사-5,7-디아자-시클로펜타[b]나프탈렌-8-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드 25.8를 환류 하 에틸 아세테이트 중에서 1몰 당량의 N-브로모숙신이미드와 반응시켜 브로모메틸 유사체 25.9를 얻는다. 이 생성물을 80°C 디메틸포름아미드 중에서 디알킬 히드록시에틸 포스포네이트 25.11 (Epsilon) 및 소듐 하이드라이드와 반응시킨 후 탈실리화시켜 포스포네이트 25.12를 얻는다. 또는, 브로모메틸 화합물 25.9를 120°C에서 트리알킬 포스파이트와 반응시켜 탈실릴화 후, 포스포네이트 25.10을 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 무수물 25.7 대신 상이한 무수물 25.1, 및/또는 상이한 포스포네이트 25.5를 이용하여, 대응하는 생성물 25.4 및 25.6을 얻는다.

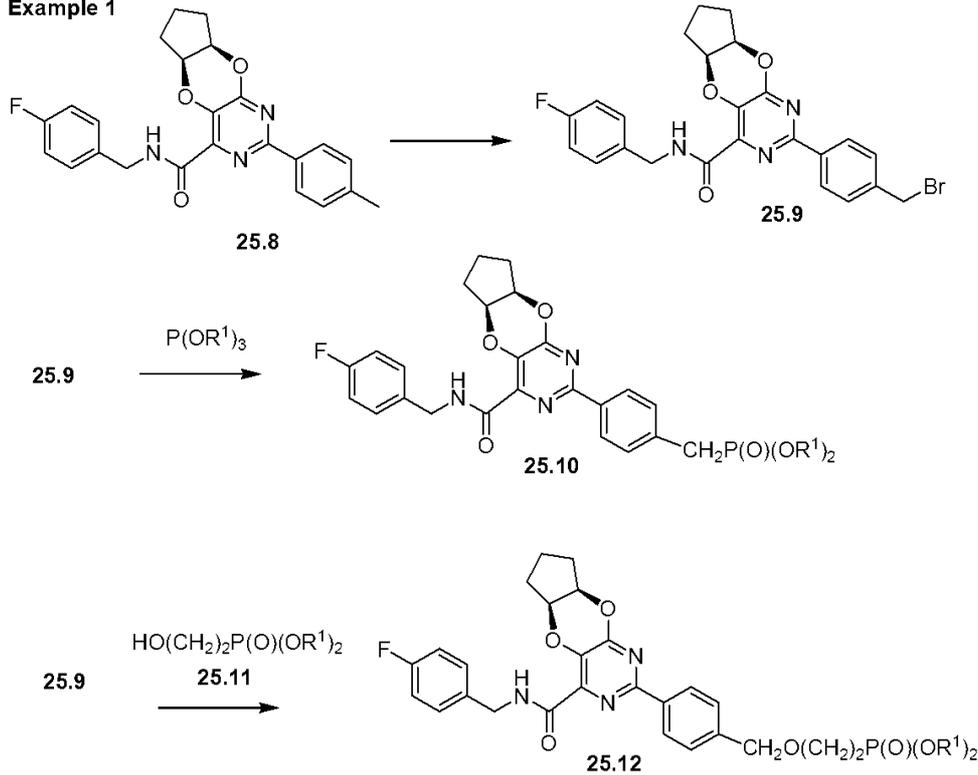
반응식 25

Scheme 25.

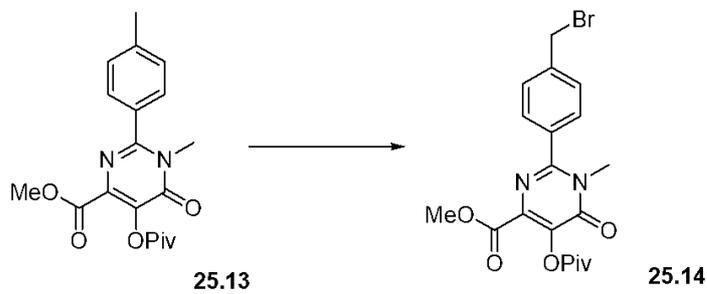
Method



**Example 1**



**Example 2**

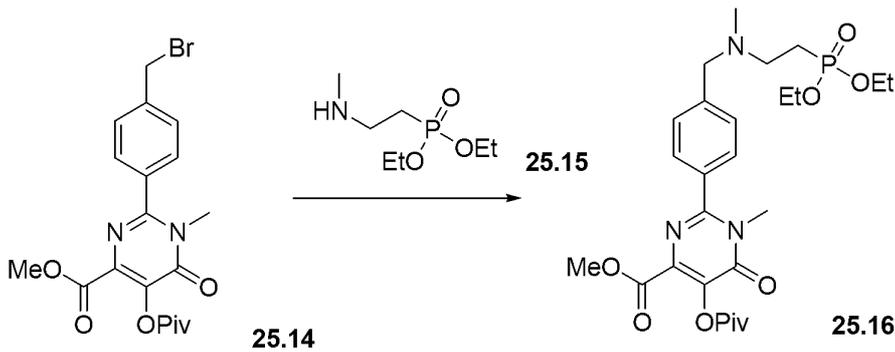


25.13 (60 mg, 0.168 mmol, 1 당량.)을 함유하는 플라스크에  $CCl_4$  (3.5 ml) 및 벤조일 퍼옥사이드 (4 mg, 0.017 mmol, 0.1 당량)을 용해시킨 다음 N-브로모숙신이미드를 첨가하였다. 반응액을 4시간 환류시키고, 냉각시킨 다음 진공 농축시키고, 헥산/ 에틸 아세테이트 7/3을 이용하여 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 47 mg의 피리미디논 25.14 (65%, 0.0109 mmol)을 얻었다.

$^1H$  NMR (300 MHz)  $CDCl_3$   $\delta$  7.53 (s, 4 H), 4.52 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 1.42 (s, 9 H).

$R_f$ : 0.2 헥산/ 에틸 아세테이트 (7/3).

MS:437.16 (M+ 1), 439.16 (M+ 3).

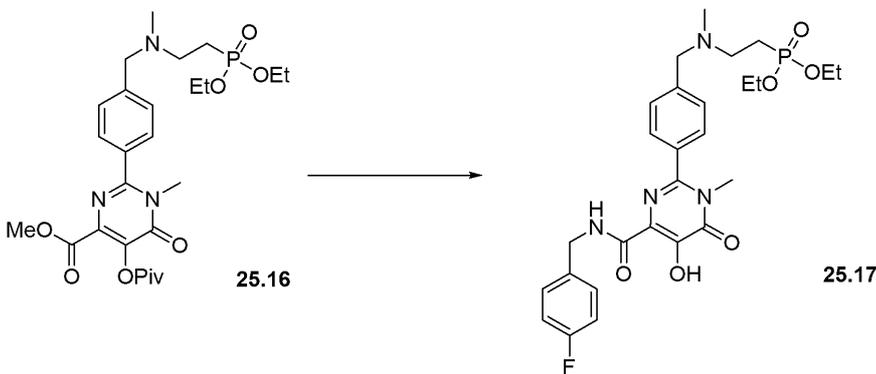


280 mg (0.64 mmol, 1 당량)의 브로마이드 **25.14**를 THF (6 ml, 0.1 M)에 용해시키고, 여기에 아민 포스페이트 **25.15**, [디에틸 2-(메틸아미노)에틸포스포네이트]르르 첨가한 다음 50°C에서 12시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 농축시키고, 에틸 아세테이트 / 메탄올 4/1를 이용하여 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제함으로써, 190 mg의 포스포네이트 **25.16** (54 %, 0.34 mmol)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz)  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ : 7.49 (s, 4 H), 4.14 - 4.12 (s, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 3.58 (s, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 2.78 - 2.75 (s, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.15 - 1.95 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H), 1.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6 H).

$R_f$ : 0.2 헥산/ 에틸 아세테이트 (7/3).

MS: 552.27 (M + 1).

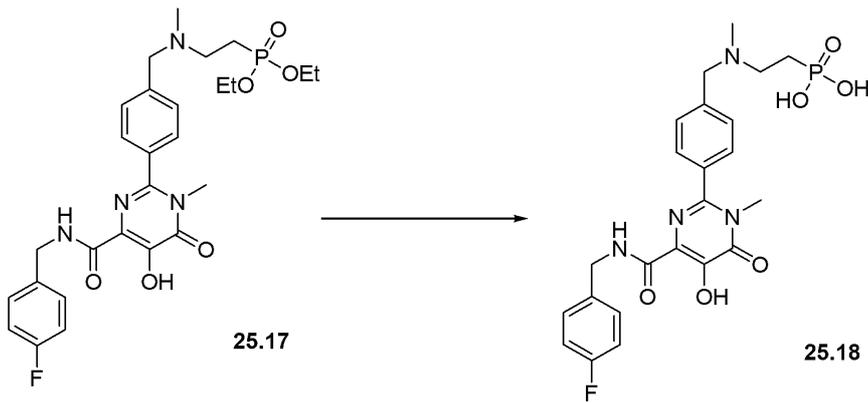


100 mg (0.18 mmol, 1 당량)의 아민 **25.16**을 마이크로웨이브 바이알 중 무수 아세트니트릴 (5 ml, 0.68 M)에 용해시키고 여기에 p-플루오로벤질아민 (104  $\mu\text{l}$ , 0.91 mmol, 5 당량)을 넣은 다음 뚜껑을 덮었다. 이어서, 이를 마이크로웨이브에 80°C에서 1시간 가열하였다. 이어서 반응물을 진공 농축시킨 다음 반응 혼합물을 HPLC로 정제하여 피리미디논 **25.17** (70 mg, 0.098 mmol, 68%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz) DMSO 12.48 (s, 1 H), 9.33 (s, 1 H), 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.37 - 7.32 (m, 2 H), 7.17 - 7.11 (m, 2 H), 4.52 - 4.35 (m, 2 H), 4.45 (d, 6.3 Hz, 2 H), 4.03 (q,  $J = 7.2$  Hz, 4 H), 3.55 - 3.51 (m 2 H), 3.30 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 2.43 - 2.21 (m, 2 H).

$^{19}\text{F NMR}$  (300 MHz) DMSO  $\delta$ : -74.25

MS: 561.31 (M + 1).



35 mg (0.062 mmol, 1 당량)의 아민 **25.17**을 마이크로웨이브 바이알 중 무수메틸렌 클로라이드 (3 ml)에 용해시키고 여기에 2,6-루티딘 (290  $\mu$ l, 2.49 mmol, 40 당량) 및 TMSBr (160  $\mu$ l, 1.24 mmol, 20 당량)을 넣은 다음 뚜껑을 닫았다. 이어서, 이를 마이크로웨이브에 넣고 100°C에서 2시간 가열하였다. 반응물을 진공 농축시키고 반응 혼합물을 HPLC로 정제하여 피리미디논 **25.18** (27 mg, 0.054 mmol, 86 %)을 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz) DMSO 12.48 (s, 1 H), 9.37 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1 N-H), 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.37 - 7.32 (m, 2 H), 7.17 - 7.11 (m, 2 H), 4.52 - 4.35 (m, 2 H), 4.45 (d, 6.0 Hz, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.35 - 3.21 (m, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 2.13 - 2.02 (m, 2 H).

$^{19}\text{F}$  NMR (300 MHz) DMSO  $\delta$ : -74.15.

$^{31}\text{P}$  NMR (300 MHz) DMSO  $\delta$ : 19.94

MS: 505.29 (M+ 1).

반응식 **26**은 포스포네이트가 2-위치에서 아미노메틸 결합에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 에스테르 **IIa**의 제조 방법을 설명한다. 이 방법에서는, 반응식 25에 설명된 바와 같이 제조된 브로모메틸-치환 비시클릭 아미드 **26.1a**를 대응하는 알데히드 **26.1**로 산화시킨다. 할로메틸 화합물의 알데히드로의 산화는 예컨대, Comprehensive Organic Transformations (R. C. Larock, VCH, 1989, p. 599ff)에 설명된 바와 같이 수행한다. 이러한 전환은 필요에 따라, 은염의 존재 하에서, 디메틸설폭사이드 및 염기와의 처리에 의해, 또는 트리메틸아민 N-옥사이드 또는 헥사메틸렌 테트라민과의 반응에 의해 수행된다. 이어서, 반응식 9에 설명된 바와 같이, 알데히드 **26.1**을 환원적 아민화 반응 (H- = 환원제)으로, 디알킬 아미노-치환 포스포네이트 **26.2**와 반응시켜, 페놀계 히드록실기의 탈보호 후 아미노메틸 생성물 **26.3**을 얻는다.

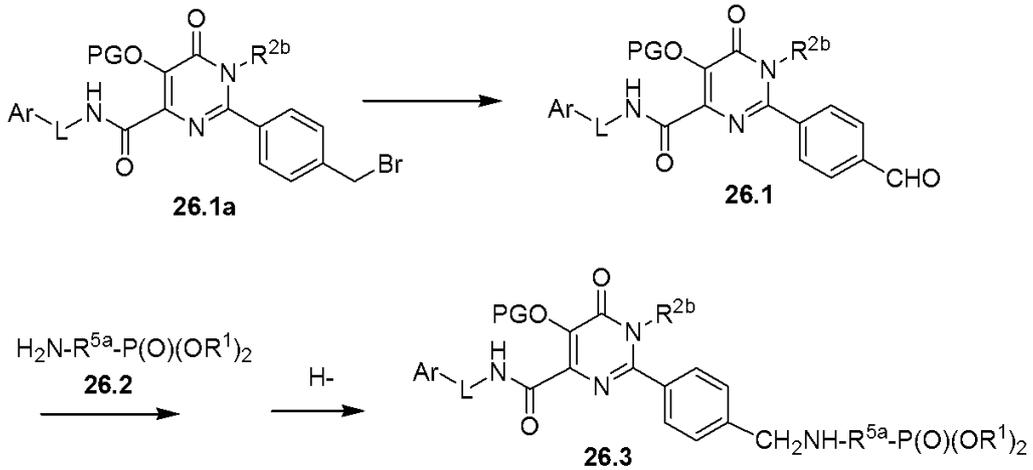
예컨대, 반응식 25에 설명된 방법을 이용하여, 무수물 **25.7**로부터 제조된 5-벤질옥시메톡시-2-(4-브로모메틸-페닐)-4-옥소-3,4-디히드로-피리미딘-6-카르복실산 3,5-디클로로-벤질아미드 **26.4**를 *J. Org. Chem.*, 51, 1264, 1986에 설명된 바와 같이, 90°C에서 디메틸설폭사이드 및 2,4,6-콜리딘과 반응시켜, 알데히드 **26.5**를 얻는다. 이어서 이 생성물을 1몰 당량의 디알킬 아미노에틸 포스포네이트 **26.6** (Epsilon) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드와 반응시켜, 탈실릴화 후, 포스포네이트 **26.7**을 얻었다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 브로모메틸 화합물 **26.4** 대신 상이한 브로모메틸 화합물 **25.3**, 및/또는 상이한 포스포네이트 **26.2**을 이용함으로써, 대응하는 생성물 **26.3**을 얻었다.

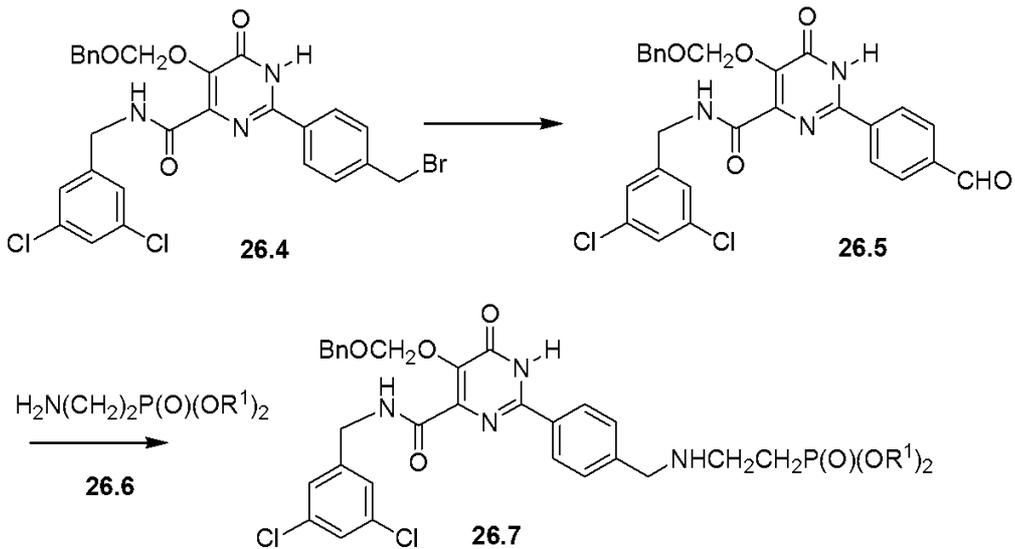
반응식 26

Scheme 26.

Method



Example

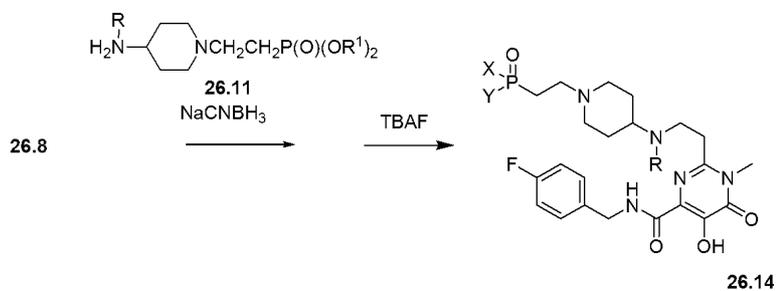
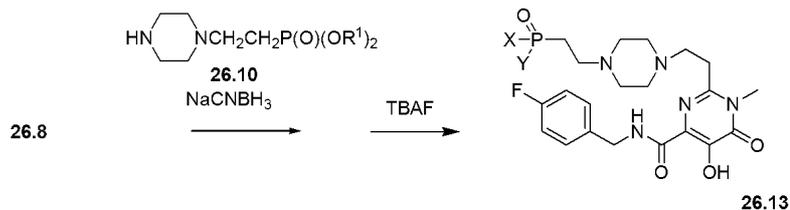
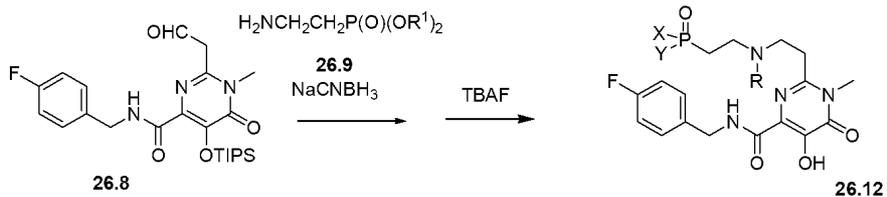


포스포네이트 에스테르를 아미노 링커에 부착하기 위해 환원적 아민화 공정을 사용할 수도 있다. WO 03/03577의 96 페이지에 설명된 방법에 따라 제조된 1-메틸-6-옥소-2-(2-옥소-에틸)-5-트리소프로필실라닐옥시-1,6-디히드로-피리미딘-4-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드 26.8을 아미노 포스포네이트 시약, 26.9, 26.10, 및 26.11에 의해 환원적으로 아민화시킨 다음, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (TBAF)를 이용하여 탈실릴화시킴으로써 26.12, 26.13, 및 26.14를 각각 얻는다 (반응식 26a). 본 발명의 전술한 예에서와 같이, R<sup>1</sup>은 예컨대, X 및 Y와 같은 다른 인 치환기로 추가로 전환될 수 있다. 포스포네이트 치환기 X의 구체예에는 OPh, OAr, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, 및 NHR이 포함되며, 여기서 R은 아미노산 잔기이다. 포스포네이트 치환기 Y의 예로는 락테이트 에스테르 또는 포스포나미데이트를 들 수 있다.

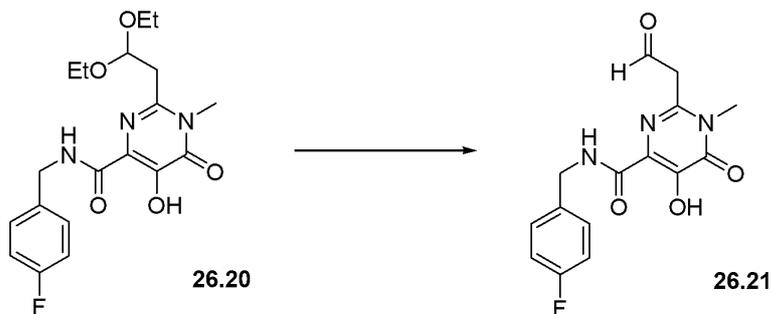
반응식 26.a

Scheme 26a.

Example 1

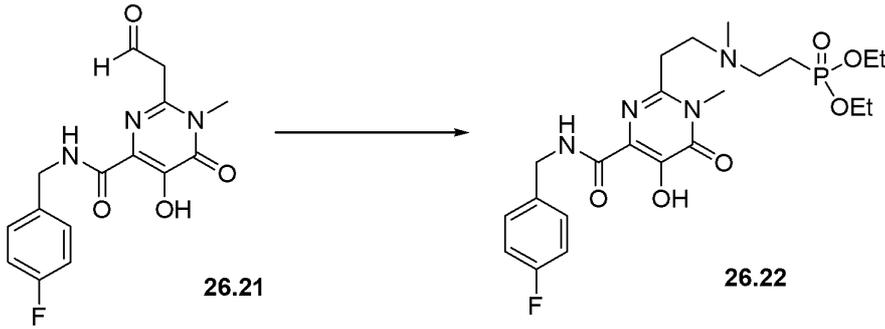


Example 2



62 mg (0.16 mmol, 1 당량)의 아민 26.20을 마이크로웨이브 바이알 중 무수THF (4 ml)에 용해시키고 여기에 HCl (aq) (0.5 ml, 10%)을 넣은 다음 뚜껑을 덮었다. 이어서, 이것을 마이크로웨이브에 넣고 55°C에서 2시간 가열하였다. 다음으로, 반응물을 완전히 진공 농축시켜 26.21의 조질의 혼합물로서 다음 단계에 사용하였다.

MS:352.02 (M+ MeOH).



알데하이드 **26.21**을 메탄올 (5 ml)에 넣고 이어서 아민 **25.15** [디에틸 2-(메틸아미노)에틸포스포네이트] (123 mg, 0.63 mmol, 14 당량)을 넣었다. 여기에 아세트산 (300  $\mu$ l)과 NaCNBH<sub>3</sub> (30 mg, 0.47 mmol, 3 당량)을 첨가하고 반응물을 16시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 농축하고, 여과한 다음 HPLC로 정제하여 포스포네이트 **26.22** (7 mg, 0.014 mmol)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz) CD<sub>3</sub>OD 7.39 -7.35 (m, 2 H), 7.09 -7.04 (m, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.17 -4.13 (m, 4 H), 3.65 (s, 3 H), 3.66 -3.63 (m, 2 H), 3.32 -3.29 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.51 -2.50 (m, 2 H), 1.34 (t, *J*= 6.6 Hz, 6 H).

<sup>19</sup>F NMR (300 MHz) CD<sub>3</sub>OD  $\delta$ : -77.66.

<sup>31</sup>P NMR (300 MHz) CD<sub>3</sub>OD  $\delta$ : 26.18

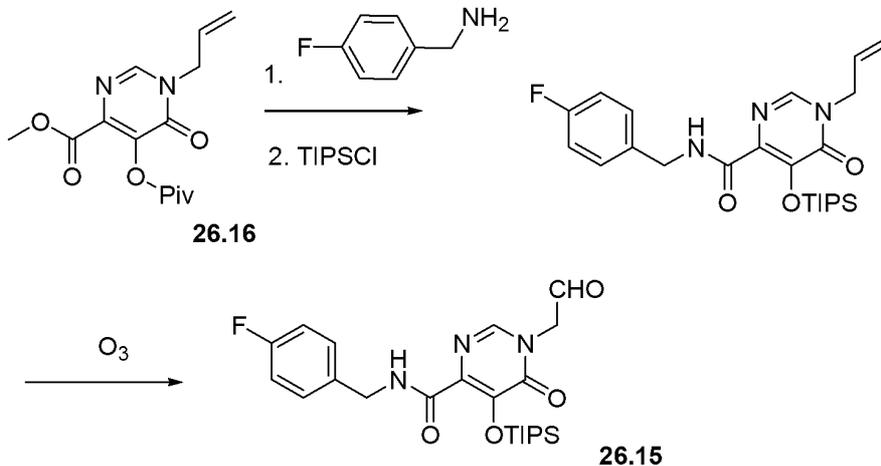
MS:499.15 (M+ 1).

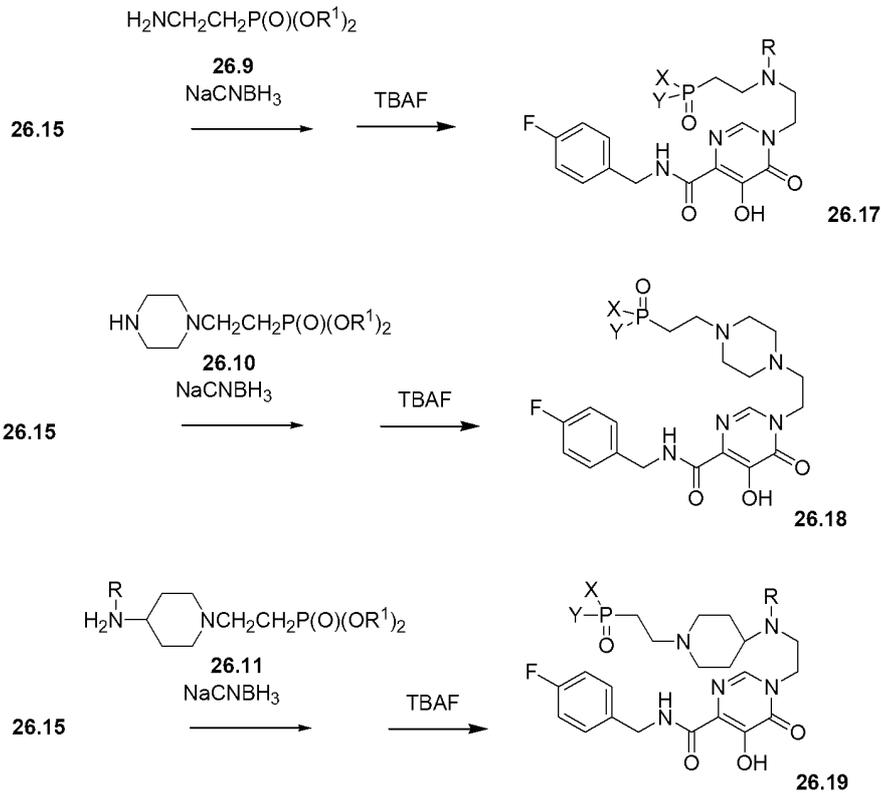
WO 03/03577의 110 페이지에 설명된 방법에 따라, 1-알릴-5-(2,2-디메틸-프로피오닐옥시)-6-옥소-1,6-디히드로-피리미딘-4-카르복실산 메틸 에스테르 **26.16** (piv = 피발레이트, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CC(O)-)로부터 제조된 6-옥소-1-(2-옥소-에틸)-5-트리이소프로필실라닐옥시-1,6-디히드로-피리미딘-4-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드 **26.15**를 아미노 포스포네이트 시약 **26.9**, **26.10**, 및 **26.11**에 의해 환원적으로 아민화시키고 TBAF (반응식 **26b**)으로 탈실릴화시켜 **26.17**, **26.18**, 및 **26.19**를 각각 얻었다.

반응식 26b

**Scheme 26b.**

**Example**





반응식 27은 포스포네이트가 카르복실산과 아미노 포스포네이트 시약을 커플링시킴으로써 아마이드 결합에 의해 부착되어 있는 포스포네이트 에스테르 Ia의 제조 방법을 설명한 것이다. 이 공정에서는, 반응식 26으로부터의 알데히드 27.1, 또는 26.1을 산화시켜 대응하는 카르복실산 27.2으로 만든다. 알데히드를 대응하는 카르복실산으로 변환시키는 것은 Comprehensive Organic Transformations (R. C. Larock, VCH, 1989, p. 838)에 설명되어 있다. 이 반응은 예컨대 과망간산칼륨, 루테늄 테트라옥사이드, 산화은 또는 염화나트륨과 같은 여러가지 산화제를 사용함으로써 수행된다. 이어서, 얻어진 카르복실산 27.2을 반응식 5에 설명된 바와 같이 디알킬 아미노-치환 포스포네이트 27.3와 커플링시켜, 아마이드 27.4를 얻는다.

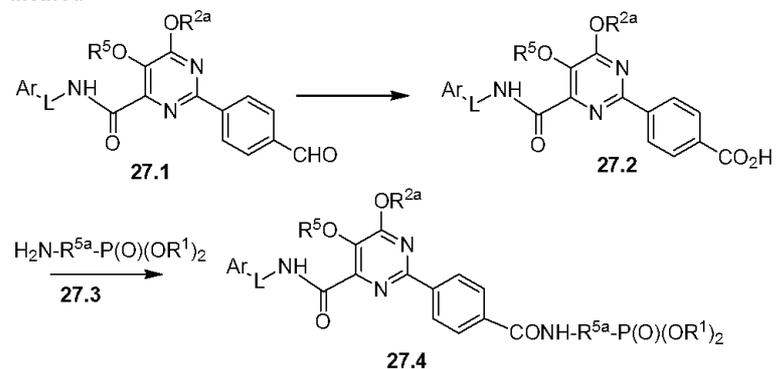
예컨대, Org. Syn. Coll. Vol. 4, 919, 1963에 설명된 바와 같이, 2-(4-포르밀-페닐)-4-메톡시-5-트리이소프로필실라닐옥시-피리미딘-6-카르복실산 (시클로헥-3-세닐메틸)-아미드 27.5를 수산화나트륨 수용액 중 산화은과 반응시켜, 카르복실산 27.6을 제조한다. 이 후자의 화합물을 주변 온도에서 디옥산 용액 중 동몰량의 디알킬 아미노메틸 포스포네이트 27.7 (Interchim) 및 디시클로헥실디카르보디이미드와 반응시킨 다음 탈실릴화시켜, 아마이드 포스포네이트 27.8를 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 알데히드 27.5 대신 상이한 알데히드 26.1, 및/또는 상이한 포스포네이트 27.3을 사용함으로써, 대응하는 아마이드 27.4를 얻는다. 예컨대, WO 03/035077, p.85의 방법에 따라 제조된 5,6-디히드록시-피리미딘-2,4-디카르복실산 4-메틸 에스테르 27.9를 4-플루오로벤질아민을 이용하여 4-플루오로벤질 아마이드 27.10으로 전환시킬 수 있고 (반응식 27a), 카르복실산기를 26.9, 26.10, 및 26.11을 비롯한 과량의 아민과 커플링시켜 27.11, 27.12, 및 27.13을 각각 얻는다 (반응식 27b).

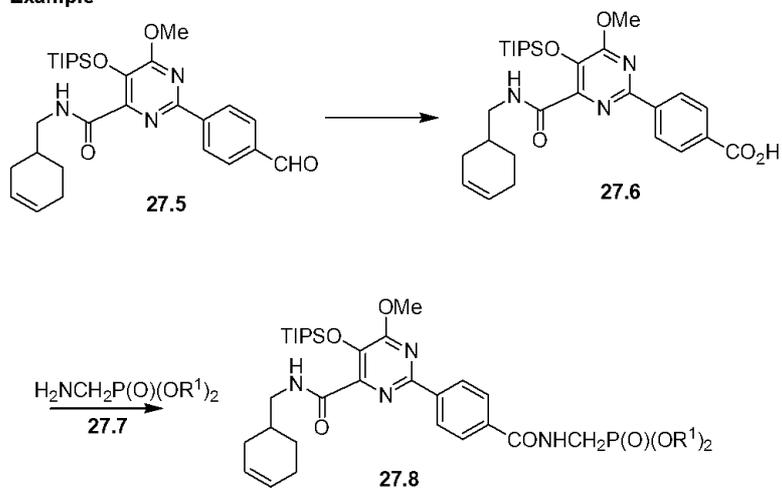
반응식 27

Scheme 27.

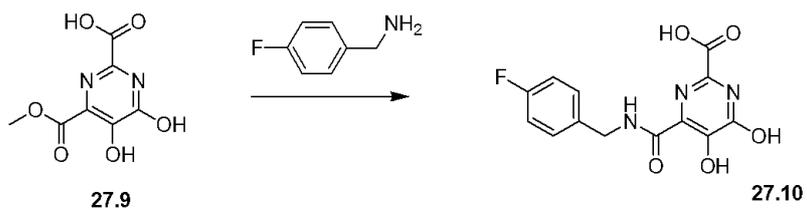
Method



Example

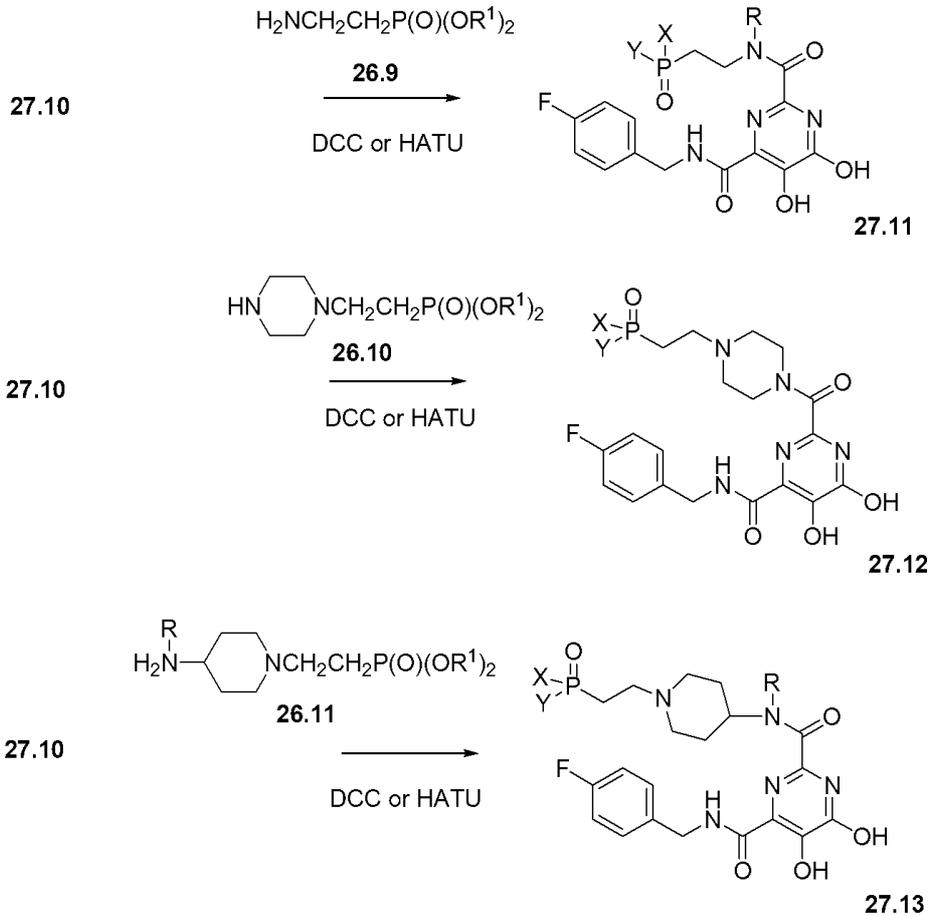


Scheme 27a.



반응식 27b

Scheme 27b.



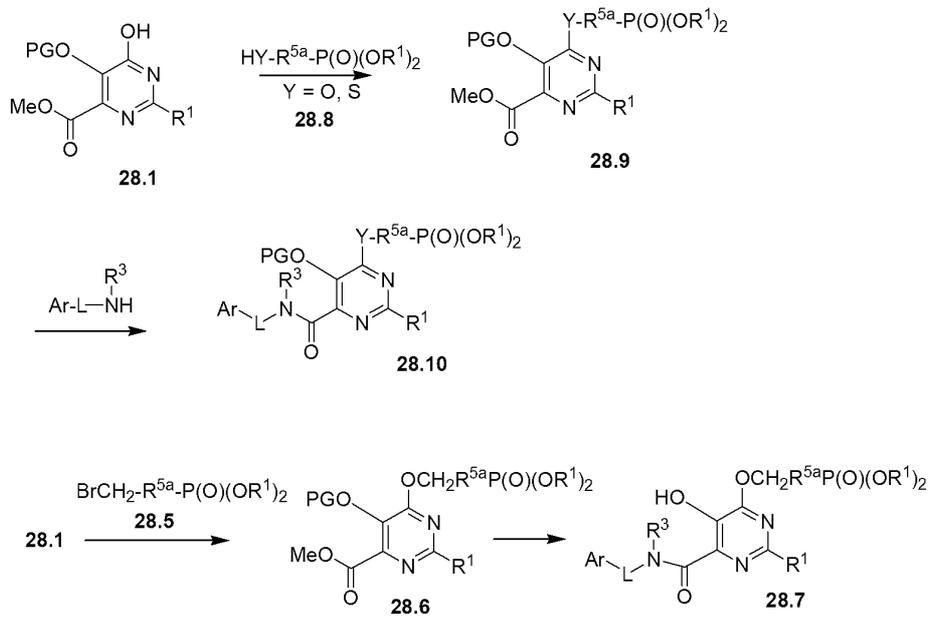
반응식 28은 포스포네이트가 4-위치에서 여러가지 탄소 결합 및 헤테로원자 O 또는 S에 의해 결합되어 있는 포스포네이트 에스테르 **1b**의 제조 방법에 관한 것이다. 이 공정에서는, 5-히드록실보호된 메틸 에스테르 **28.1**을 반응식 7에 설명된 바와 같이, 디알킬 히드록시 또는 머캅토-치환 포스포네이트 **28.8**을 이용하여 미츠노부 반응시킴으로써 에테르 또는 티오 에테르 포스포네이트 **28.9**을 얻는다. 이어서, 이 화합물을 반응식 3에 설명된 바와 같이 아민 ArLNR<sup>3</sup>H과 반응시켜 아마이드 **28.10**을 얻는다. 또는, **28.1**을 반응식 6에 설명된 바와 같이 디알킬 브로말킬-치환 포스포네이트 **28.5**와 반응시켜 에테르 **28.6**을 얻는다. 이어서, 전술한 바와 같이 후자의 화합물을 아마이드 **28.7**로 변환시킨다.

또 다른 구체예에서 반응식 28a는 5-히드록시-3-메틸-4-옥소-2-p-톨릴-1,6-디히드로-피리미딘-6-카르복실산 벤질 아마이드 **28.11**을 디알킬 2-머캅토에틸 포스포네이트 **28.18** (*Zh. Obshchei. Khim.*, (1973), 43, 2364), 디에틸아조디카르복실레이트 및 트리페닐포스핀과 반응시켜 티오에테르 **28.12**를 제조하는 것을 도시한다. 3-에틸-5-히드록시-4-옥소-2-p-톨릴-3,4-디히드로-피리미딘-6-카르복실산 [1-(4-플루오로-페닐)-시클로프로필]-아מיד **28.13**을 디알킬 브로모메틸 포스포네이트 **28.15** (Lancaster) 및 탄산칼륨과 반응시켜 포스포네이트 **28.16**을 얻는다. 5-히드록시-4-옥소-3-프로필-2-p-톨릴-3,4-디히드로-피리미딘-6-카르복실산 (5-설펜모일-나프탈렌-2-일메틸)-아מיד **28.17**을 2-클로로에틸 디알킬포스포네이트 시약 **28.19**과 반응시켜 포스포네이트 피리미딘 **28.20**을 얻는다.

반응식 28

Scheme 28.

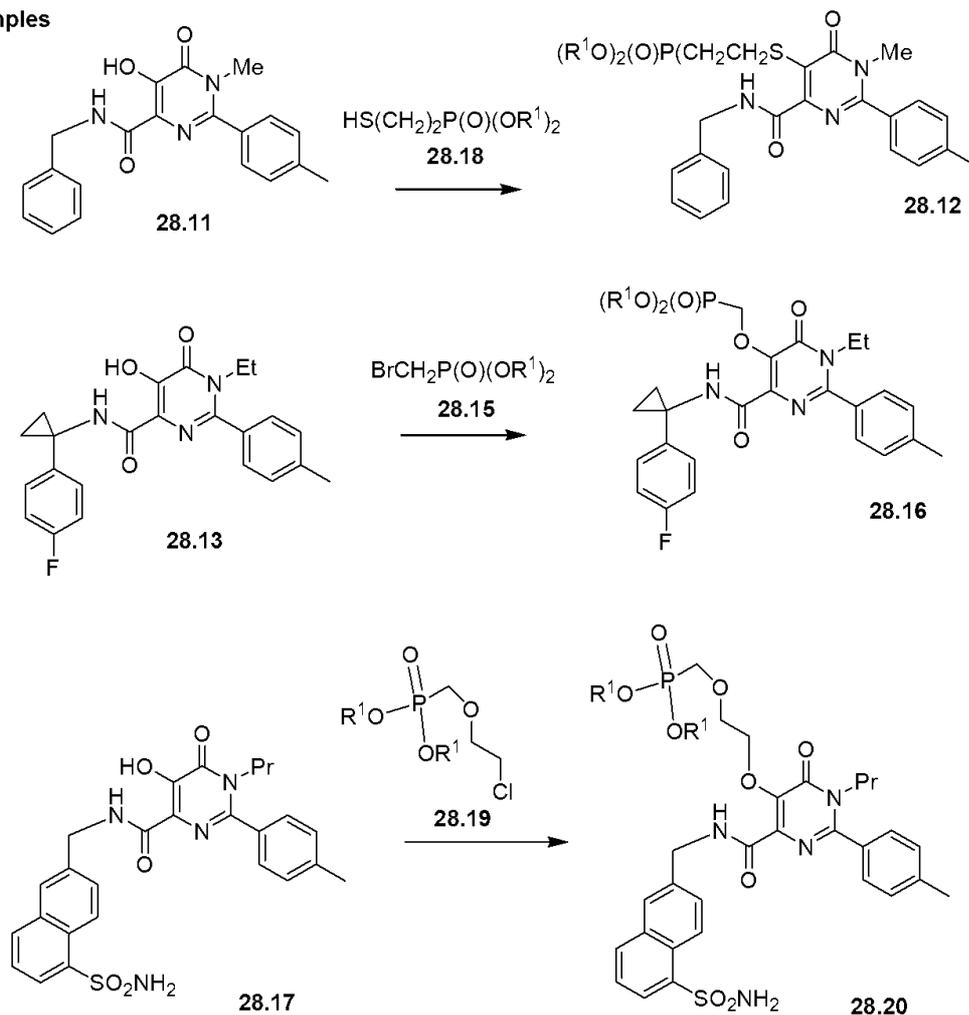
Method



반응식 28a

Scheme 28a.

Examples



반응식 29는 포스페이트가 직접 또는 포화 또는 불포화 탄소 사슬에 의해 2-위치에 결합되어 있는 포스포네이트 에스테르 **1a**의 제조 방법을 설명한 것이다. 이 공정에서는, 브로모-치환 무수물 **29.1**을 전술한 바와 같이 페놀-보호된 아미드 **29.2**로 변환시킨다. 이어서 이 생성물을 반응식 4에 설명된 바와 같이 팔라듐 (0) 촉매의 존재 하에, 디알킬 알케닐 포스포네이트 **29.3**와 Heck 커플링 반응시켜, 포스포네이트 **29.4**를 얻는다. 필요에 따라, 반응식 4에 설명된 바와 같이, 올레핀 결합을 환원시켜, 포화 유사체 **29.5**를 얻는다.

또 다른 방법으로, 브로모-치환 아미드 **29.1**를 반응식 3에서 설명된 바와 같이, 팔라듐 (0) 촉매의 존재 하에 디알킬 포스파이트와 커플링시키고 페놀계 히드록실기를 탈보호시켜, 아미드 포스포네이트 **29.6**을 얻는다.

예컨대, 2-브로모-4,5-디히드록시-피리미딘-6-카르복실산 4-트리플루오로메틸-벤질아미드 **29.8**. 이어서 이 화합물을 80°C에서 디메틸포름아미드 용액 중, 1몰 당량의 디알킬 비닐 포스포네이트 **29.9**, (Aldrich), 트리에틸아민 및 a 촉매량의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)과 반응시키고 탈실릴화시켜, 불포화 포스포네이트 **29.10**을 얻는다. 이어서 이 생성물을 *Angew. Chem. Int. Ed.*, 4, 271, 1965에 설명된 바와 같이, 디에틸 아조디카르복실레이트의 염기성 가수분해에 의해 제조된 디이미드와 반응시켜, 포화된 생성물 **29.11**을 얻는다.

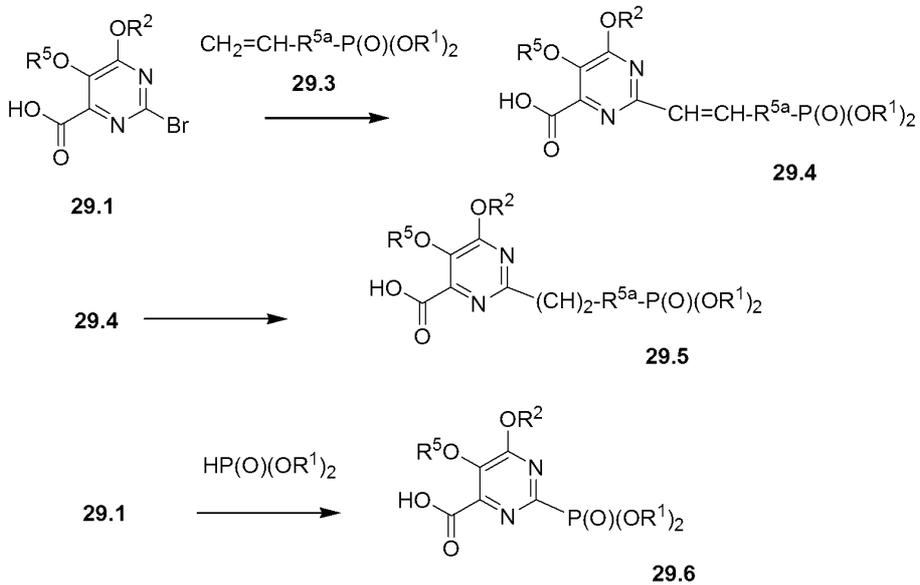
또는, **29.8**을 약 100°C의 톨루엔 용액에서 1몰 당량의 디알킬 포스파이트 **29.2**, 트리에틸아민 및 3 mol % 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)과 반응시키고 탈실릴화시켜, 포스포네이트 생성물 **29.12**을 얻는다.

전술한 방법을 이용하여, 그러나, 무수물 **29.7** 대신, 상이한 무수물 **29.1**, 및/또는 상이한 포스포네이트 **29.3**을 이용함으로써, 대응하는 생성물 **29.4**, **29.5** 및 **29.6**을 얻는다.

반응식 29

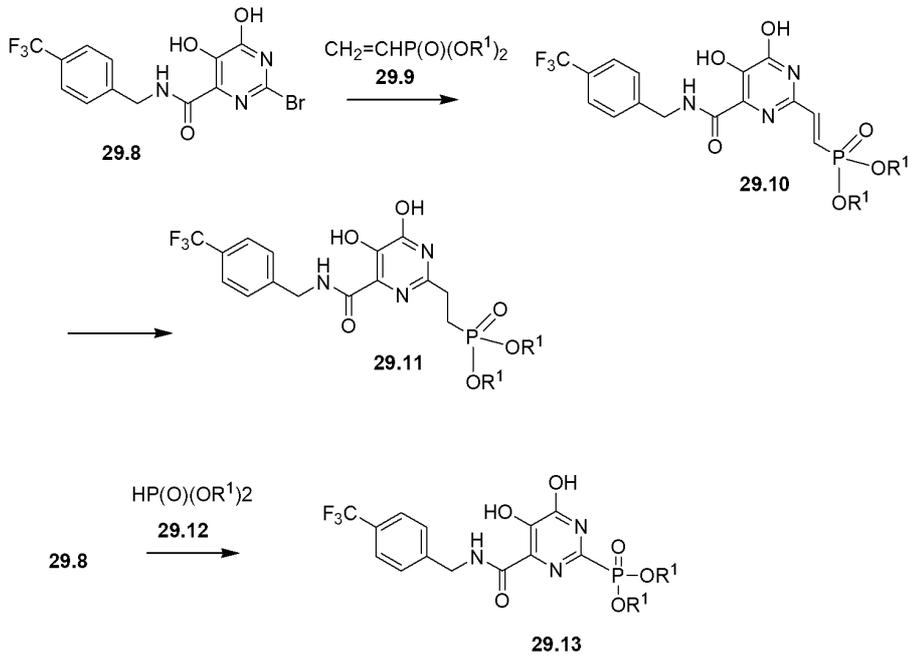
Scheme 29.

Method



Scheme 29.

Example



반응식 30은 포스포네이트가 포화 또는 불포화 탄소 결합에 의해 2-위치에 결합되어 있는 포스포네이트 에스테르 IIa의 제조 방법을 설명하는 것이다. 이 공정에서는, 아마이드 30.2를 염기성 조건 하에서, 디알킬 포르밀-치환 포스포네이트 30.3와 축합시켜 불포화 포스포네이트 30.4를 얻는다. 디메틸포름아미드 또는 디옥산과 같은 극성 비양자성 용매 중 주변 온도 내지 약 100°C에서, 소듐 하이드라이드, 포타슘 3차 부톡사이드 또는 리튬 헥사메틸디실라자이드와 같은 염기 존재 하에, 반응을 수행한다. 필요에 따라, 생성물 30.4를 반응식 4에 설명된 바와 같이 환원시켜 포화 유사체 30.5를 얻는다.

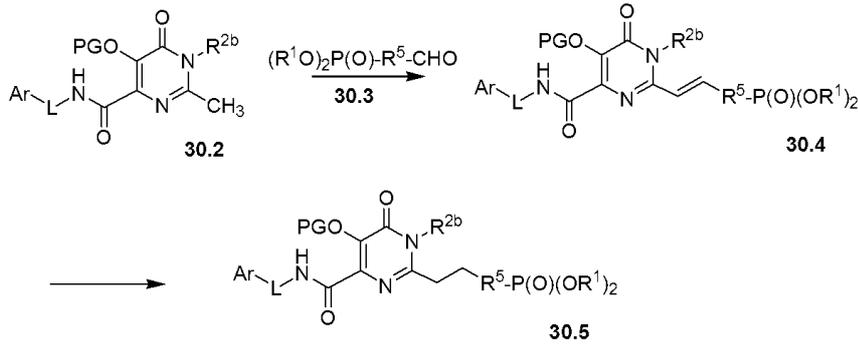
예컨대, 3-(4-메톡시-벤질)-2-메틸-4-옥소-5-트리소프로필실라닐옥시-3,4-디히드로-피리미딘-6-카르복실산 (3,5-디클로로-벤질)-에틸-아미드 30.7를 60°C에서 디메틸포름아미드 용액 중, 1몰 당량의 디알킬 포르밀메틸 포스포네이트 30.8 (Aurora) 및 소듐 하이드라이드와 반응시키고 탈실릴화시켜, 불포화 포스포네이트 30.9를 얻는다. 이어서 이 생성물을, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 4, 271, 1965에 설명된 바와 같이, 디에틸 아조디카르복실레이트를 염기성 가수분해 하여 얻은 디이미드와 반응시켜 포화 포스포네이트 30.10을 얻는다.

진술한 공정을 이용하여, 그러나 무수물 30.6 대신, 상이한 무수물 30.1, 및/또는 상이한 포스포네이트 30.3을 사용하여, 대응하는 생성물 30.4, 및 30.5를 얻었다.

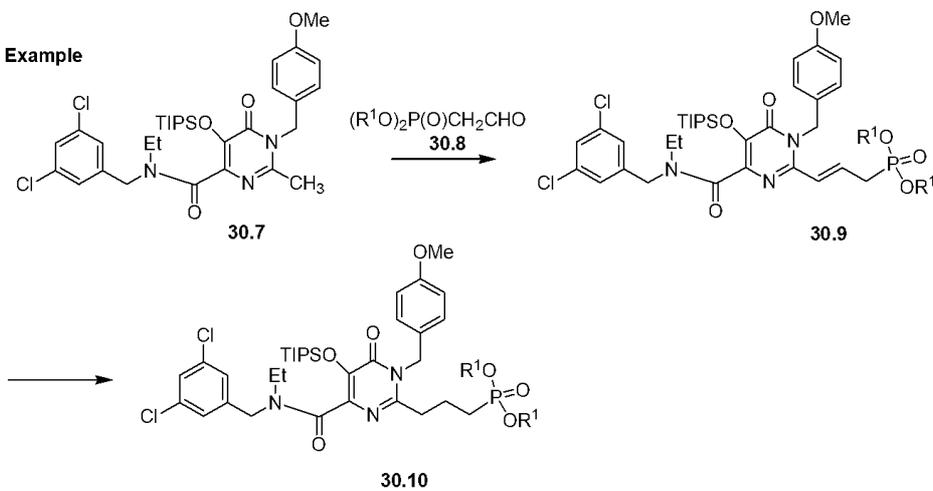
반응식 30

Scheme 30.

Method



Example



반응식 31은 포스포네이트가 옥심 결합에 의해 2-위치에 결합되어 있는 포스포네이트 에스테르 Ia의 제조 방법을 설명한 것이다. 이 공정에서는, 2-메틸, 6-아미드 31.2를 브롬화시켜 2-브로모메틸 화합물 31.3을 얻는다. 반응식 26에 설명된 바와 같이, 31.3을 산화시키므로써 대응하는 알데히드 31.4를 얻는다. 이어서, 이 알데히드 31.4를 히드록실아민과 반응시켜 옥심 31.5로 전환시킨다. 이 후자의 화합물을 테트라히드로퓨란 또는 디메틸포름아미드와 같은 극성 용매 중, 수산화나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 염기 존재 하에, 디알킬 브로모메틸-치환 포스포네이트 31.6과 반응시켜 페놀계 히드록실기를 탈보호시킨 후, 옥심 유도체 31.7을 얻는다.

예컨대, 2-포르밀-4,5-디메톡시-피리미딘-6-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드 31.9를 테트라히드로퓨란 용액 중에서 3몰 당량의 히드록실아민 염산염 및 아세트산나트륨과 반응시켜, 2-(히드록시이미노-메틸)-4,5-디메톡시-피리미딘-6-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드 31.10을 제조한 다음, 이를 주변 온도에서 디옥산 용액 중 1몰 당량의 디알킬 브로모포스포네이트 31.11 (Synthelec) 및 탄산칼륨과 반응시킨 다음 페놀계 히드록실기를 탈실릴화시켜, 옥심 에테르 31.12를 얻는다.

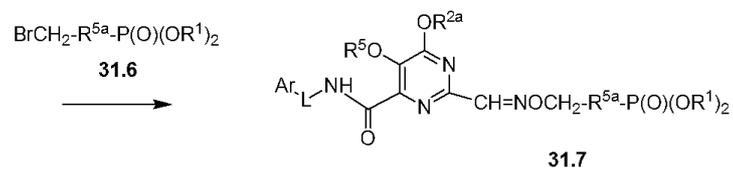
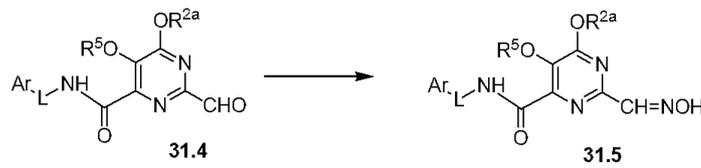
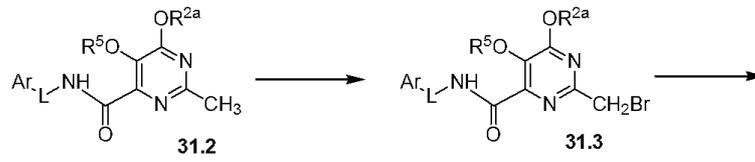
또한, 예컨대, 2-포스포네이트 화학식 Ia 화합물은 모르폴리노 결합을 이용하여 제조할 수도 있다. 3-[4-(4-플루오로-벤질카바모일)-5-히드록시-3-메틸-4-옥소-3,4-디히드로-피리미딘-2-일]-모르폴린-4-카르복실산 3차-부틸 에스테르 31.13의 5-히드록실을 2-요오도벤조에이트로서 에스테르화시켜 31.14을 얻는다. Boc기는 산성 조건 하에서 31.14로부터 제거할 수 있고 2-요오도-벤조산 4-(4-플루오로-벤질카바모일)-1-메틸-2-모르폴린-3-일-6-옥소-1,6-디히드로-피리미딘-5-일 에스테르 31.15의 아미노기를 소듐 시아노보로하이드라이드를 이용한 환원적 아민화에 의해 알데히드 31.16과 축합시켜 31.17를 얻을 수 있다. R. Moss 외, *Tetrahedron Letters*, 28, 5005 (1989)의 방법에 따라, 2-요오도벤조에이트기를 온화한 산화 조건 하에서, 제거하여 모르폴리노 포스포네이트 31.18를 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나 무수물 31.8 대신 상이한 무수물 31.1, 및/또는 상이한 포스포네이트 31.6을 이용하여, 대응하는 생성물 31.7을 얻는다.

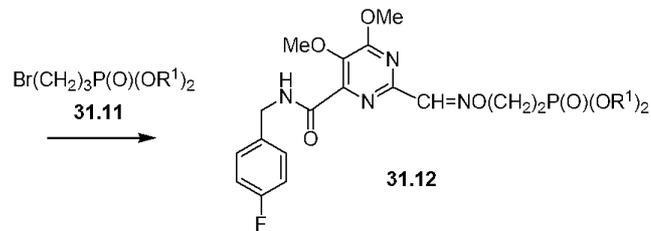
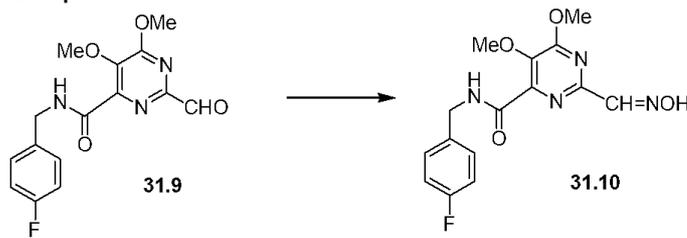
반응식 31

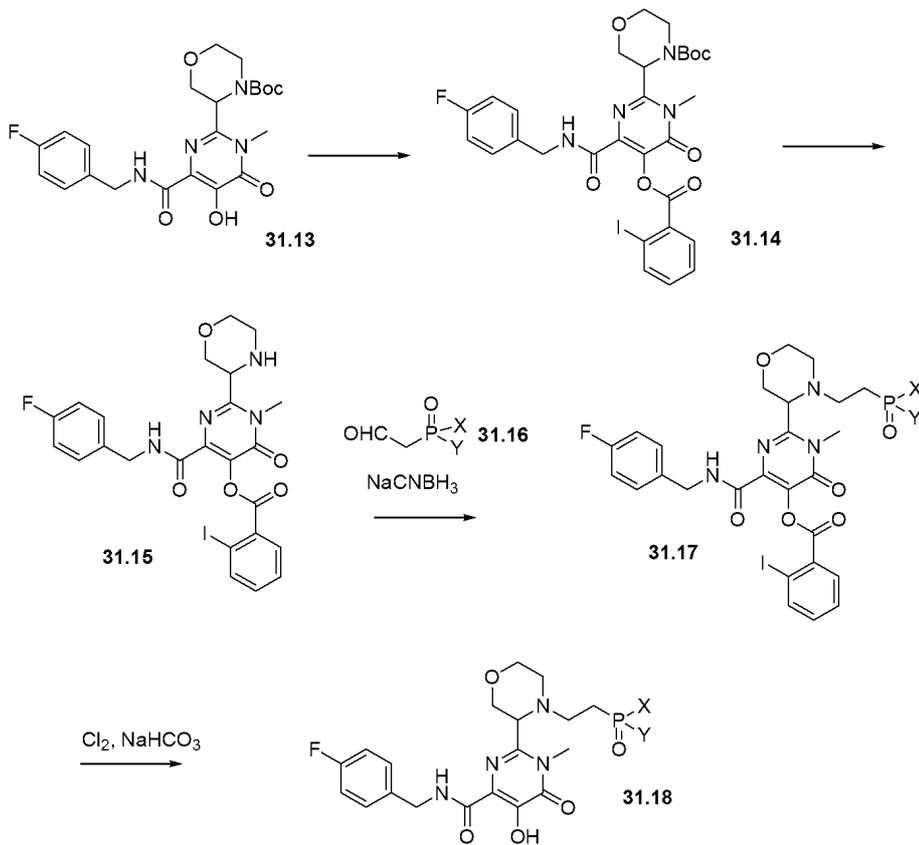
Scheme 31.

Method



Example





**포스포네이트 R-link-P(O)(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, R-link-P(O)(OR<sup>1</sup>)(OH) 및 R-link-P(O)(OH)<sub>2</sub>의 상호전환**

반응식 1-31은 R<sup>1</sup>이 같거나 다를 수 있는 R-link-P(O)(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>의 일반적인 구조를 갖는 포스포네이트 에스테르의 제조 방법을 설명한 것이다. 포스포네이트 에스테르 Ia-d 및 IIa-d에, 또는 그의 전구체에 결합된 R<sup>1</sup>기들은, 확립된 화학적 전환을 이용하여 변경시킬 수 있다. 이들 포스포네이트의 상호전환 반응은 반응식 32에 설명되어 있다. 반응식 32 중 R기는 치환기 링크-P(O)(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>이 화합물 Ia-d과 IIa-d 중 어느 하나 또는 그에 대한 전구체 중에 결합된 서브구조를 나타낸다. R<sup>1</sup>기는 후술하는 공정을 이용하여, 전구체 화합물 또는 에스테르 Ia-d 및 IIa-d중에서 변할 수 있다. 주어진 포스포네이트 전환에 사용되는 방법은 치환기 R<sup>1</sup>, 및 그 포스포네이트기가 결합된 치환기에 따라 달라진다. 포스포네이트 에스테르의 제조 방법 및 가수분해는 Organic Phosphorus 화합물, G. M. Kosolapoff, L. Maier, eds, Wiley, 1976, p. 9ff에 설명되어 있다.

포스포네이트 디에스테르 32.1를 대응하는 포스포네이트 모노에스테르 32.2 (반응식 32, 반응식 1)로 전환시키는 것은 몇가지 방법에 의해 달성할 수 있다. 예컨대, R<sup>1</sup>이 벤질과 같은 아랄킬기인 에스테르 32.1은 *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 2946에 설명된 바와 같이, 디아자비스클로옥탄 (DABCO) 또는 퀴놀린과 같은 3차 유기 염기와 반응에 의해 모노에스테르 화합물 32.2로 전환된다. 이 반응은 톨루엔 또는 자일렌과 같은 탄화수소 용매 중에서 약 110°C에서 수행된다. R이 페닐과 같은 아릴기, 또는 알릴과 같은 알케닐기인 디에스테르 32.1을 모노에스테르 32.2로 변환시키는 것은 에스테르 32.1을 수성 테트라히드로퓨란 중 수산화리튬으로 또는 아세토니트릴 중 수산화칼륨 수용액과 같은 염기로 처리함으로써 수행한다. R<sup>1</sup>기 중 하나는 벤질과 같은 아랄킬이고 다른 하나는 알킬인 포스포네이트 디에스테르 32.1은 예컨대 탄소상 팔라듐 촉매를 이용하여, 수소첨가에 의해 R<sup>1</sup>이 알킬인 모노에스테르 32.2로 전환된다. 두개의 R<sup>1</sup>기가 모두 알릴과 같은 알케닐인 포스포네이트 디에스테르는 예컨대, 알릴 카르복실레이트의 분해를 위해 *J. Org. Chem.*, 38, 3224, 1973에 설명된 공정을 이용하여, 환류하 에탄올 수용액 중, 필요에 따라 디아자비스클로옥탄의 존재 하에, 클로로트리스(트리페닐포스핀)로듐 (윌킨슨 촉매)로 처리함으로써, R<sup>1</sup>이 알케닐인 모노에스테르 32.2로 전환된다.

포스포네이트 디에스테르 **32.1** 또는 포스포네이트 모노에스테르 **32.2**를 대응하는 포스폰산 **32.3** (반응식 **32**, 반응식 **2** 및 **3**)로 전환시키는 것은 *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 739, 1979에 설명된 바와 같이, 상기 디에스테르 또는 모노에스테르를 트리메틸실릴 브로마이드와 반응시킴으로써 실시할 수 있다. 이 반응은 예컨대, 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중, 필요에 따라, 비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세타미드와 같은 실릴화제의 존재 하에, 주변 온도에서 수행된다. R<sup>1</sup>이 벤질과 같은 아랄킬인 포스포네이트 모노에스테르 **32.2**는 팔라듐 촉매를 이용한 수소첨가에 의해, 또는 디옥산과 같은 에테르계 용매 중 염화수소로 처리함으로써 대응하는 포스폰산 **32.3**으로 전환된다. R<sup>1</sup>이 예컨대 알릴과 같은 알케닐인 포스포네이트 모노에스테르 **32.2**는 *Helv. Chim. Acta.*, 68, 618, 1985에 설명된 바와 같이, 예컨대 15% 수성 아세토니트릴 또는 수성 에탄올과 같은 수성 유기 용매 중에서 윌킨슨 촉매와 반응시킴으로써 포스폰산 **32.3**으로 전환시킨다. R<sup>1</sup>이 벤질인 포스포네이트 디에스테르 **32.1**을 팔라듐 촉매에 의해 수소첨가시키는 것은 *J. Org. Chem.*, 24, 434, 1959에 설명되어 있다. R<sup>1</sup>이 페닐인 포스포네이트 디에스테르 **32.1**의 팔라듐 촉매에 의해 수소첨가시키는 것은 *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 2336, 1956에 설명되어 있다.

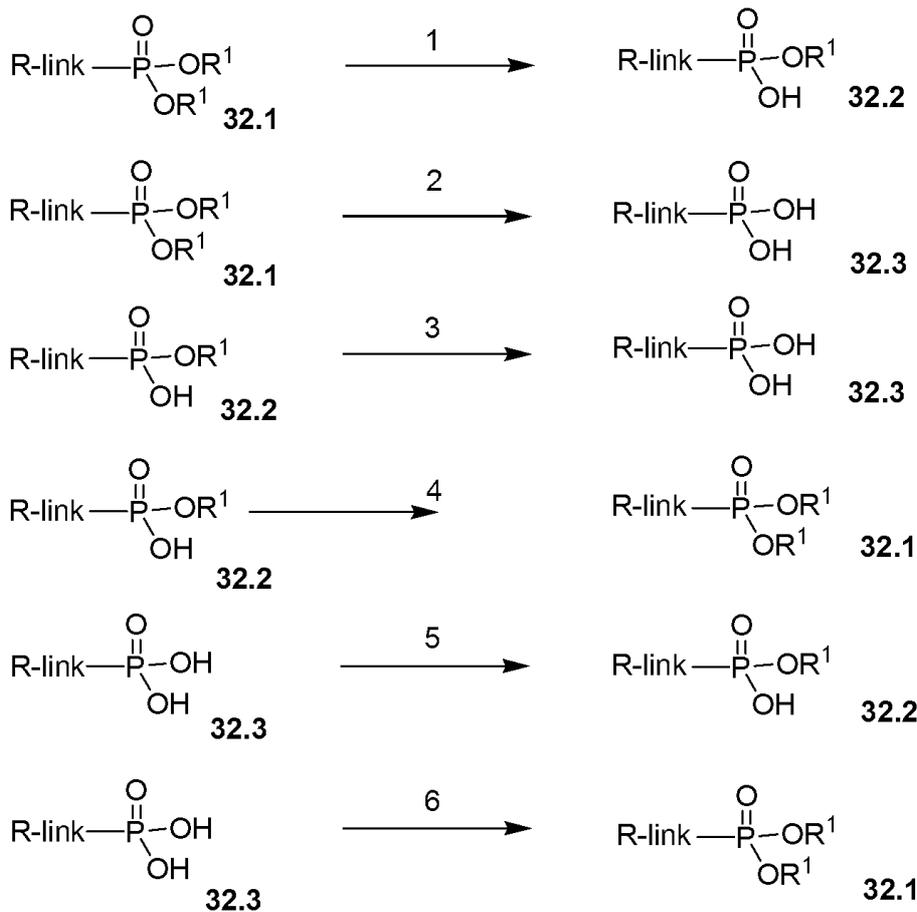
포스포네이트 모노에스테르 **32.2**를, 새로 도입된 R<sup>1</sup>기가 알킬, 아랄킬, 클로로에틸과 같은 할로알킬, 또는 아랄킬인 포스포네이트 디에스테르 **32.1**로 전환시키는 것은 (반응식 **32**, 반응식 **4**) 기질 **32.2**를 커플링제의 존재 하에 히드록시 화합물 R<sup>1</sup>OH와 반응시키는 여러가지 반응에 의해 실시한다. 적절한 커플링제는 카르복실레이트 에스테르의 제조시 사용된 것들로서, 여기에는 디시클로헥실디카르보디이미드와 같은 카보디이미드 (이 경우, 반응은 피리딘과 같은 염기성 유기 용매 중에서 수행하는 것이 바람직하다), 또는 (벤조트리아졸-1-틸옥시)트리페닐리디노포스폰늄 헥사플루오로포스페이트 (PYBOP, Sigma) (이 경우, 반응은 디이소프로필에틸아민과 같은 3차 유기 염기 존재 하, 디메틸포름아미드와 같은 극성 용매 중에서 수행된다), 또는 알드리티올-2 (Aldrich) (이 경우 반응은 트리페닐포스핀과 트리아릴 포스핀의 존재 하, 피리딘과 같은 염기성 용매 중에서 수행된다)이 포함된다. 또는, 포스포네이트 모노에스테르 **32.2**를 디에스테르 **32.1**로 전환시키는 것은 전술한 바와 같이 (반응식 **7**) 미츠노부 반응에 의해 수행한다. 디에틸 아조디카르복실레이트 및 트리페닐포스핀과 같은 트리아릴 포스핀의 존재 하에, 기질을 히드록시 화합물 R<sup>1</sup>OH와 반응시킨다. 또는 포스포네이트 모노에스테르 **32.2**를 R<sup>1</sup>이 알케닐 또는 아랄킬인 할라이드 R<sup>1</sup>Br과 반응시킴으로써, R<sup>1</sup>기가 알케닐 또는 아랄킬인 포스포네이트 디에스테르 **32.1**로 전환시킨다. 알킬화 반응은 탄산세슘과 같은 염기 존재 하, 디메틸포름아미드 또는 아세토니트릴과 같은 극성 유기 용매 중에서 수행한다. 또는 포스포네이트 모노에스테르를 2 단계 공정에 의해 포스포네이트 디에스테르로 전환시킨다. 그 1단계에서는 Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17에 설명된 바와 같이, 포스포네이트 모노에스테르 **32.2**를 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드 등과 반응시킴으로써, 클로로 유사체 RP(O)(OR<sup>1</sup>)Cl로 전환시키고, 이어서 이렇게 얻어진 생성물 RP(O)(OR<sup>1</sup>)Cl를 트리에틸아민과 같은 염기 존재 하에 히드록시 화합물 R<sup>1</sup>OH와 반응시켜, 포스포네이트 디에스테르 **32.1**를 얻는다.

R<sup>1</sup>OH 또는 R<sup>1</sup>Br을 단지 1몰 비율로 사용하는 것을 제외하고, 포스포네이트 디에스테르 R-link-P(O)(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub> **32.1**의 제조시 설명된 전술한 방법을 이용함으로써, 포스폰산 R-link-P(O)(OH)<sub>2</sub>를 포스포네이트 모노에스테르 RP(O)(OR<sup>1</sup>)(OH) (반응식 **32**, 반응식 **5**)로 전환시킨다.

포스폰산 R-link-P(O)(OH)<sub>2</sub> **32.3**은 알드리티올-2 (Aldrich) 및 트리페닐포스핀과 같은 커플링제의 존재 하에, 히드록시 화합물 R<sup>1</sup>OH와 커플링 반응시킴으로써, 포스포네이트 디에스테르 R-link-P(O)(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub> **32.1** (반응식 **32**, 반응식 **6**)으로 전환시킨다. 이 반응은 피리딘과 같은 염기성 용매 중에서 수행한다. 또는 포스폰산 **32.3**을, 피리딘 중 약 70°C에서 예컨대, 디시클로헥실디카르보디이미드를 사용하는 커플링 반응에 의해, R<sup>1</sup>이 아릴인 포스폰 에스테르 **32.1**로 전환시킨다. 또는 포스폰산 **32.3**은 알킬화 반응에 의해, R이 알케닐인 포스폰 에스테르 **32.1**로 전환시킨다. 이 포스폰산을 환류 온도 하, 아세토니트릴 용액과 같은 극성 유기 용매 중에서, 탄산세슘과 같은 염기 존재 하에, 알케닐 브로마이드 R<sup>1</sup>Br과 반응시킴으로써, 포스폰 에스테르 **32.1**를 얻기도 한다.

반응식 32

Scheme 32



카바메이트의 제조.

포스포네이트 에스테르 1 - 9는 카바메이트 결합을 포함할 수 있다. 카바메이트의 제조는 Comprehensive Organic Functional Group Transformations, A. R. Katritzky, ed., Pergamon, 1995, Vol. 6, p. 416ff, 및 Organic Functional Group Preparations (S. R. Sandler 및 W. Karo, Academic Press, 1986, p. 260ff)에 설명되어 있다.

반응식 33은 카바메이트 결합을 합성하는 다양한 방법을 설명한다. 반응식 33에 나타난 바와 같이, 일반적인 카바메이트 산생 방법에서는, 카르비놀 33.1을 Lv가 할로, 이미다졸, 벤조트리아졸등과 같은 이탈기인 활성화된 유도체 33.2로, 설명된 바와 같이 전환시킨다. 이어 이 활성화된 유도체 33.2를 아민 33.3과 반응시켜, 카바메이트 생성물 33.4를 얻는다. 반응식 33의 실시예 1 - 7는 일반적인 반응을 수행하는 방법을 설명하고 있다. 실시예 8 - 10은 카바메이트의 또 다른 제조 방법을 설명한다.

반응식 33, 실시예 1은 카르비놀 33.5의 클로로포르밀 유도체를 사용하여 카바메이트를 제조하는 것을 설명한다. 이 공정에서는, 카르비놀 33.5을 Org. Syn. Coll. Vol. 3, 167, 1965에 설명된 바와 같이 약 0°C에서, 톨루엔과 같은 불활성 용매 중, 포스겐으로 처리하거나, 또는 Org. Syn. Coll. Vol. 6, 715, 1988에 설명된 바와 같이, 트리클로로메톡시 클로로포르메이트와 같은 등가 시약으로 처리함으로써 클로로포르메이트 33.6을 얻는다. 이어서, 이 후자의 화합물을 유기 또는 무기 염기의 존재 하에 아민 성분 33.3과 반응시켜 카바메이트 33.7를 얻는다. 예컨대, Org. Syn. Coll. Vol. 3, 167, 1965에 설명된 바와 같이, 수성 수산화나트륨 존재 하에, 테트라히드로피란과 같은 물과 혼합되는 용매 중에서, 클로로포르밀 화합물 33.6을 아민 33.3과 반응시켜, 카바메이트 33.7을 얻는다. 또는, 이 반응을 디클로로메탄 중, 디이소프로필에틸아민 또는 디메틸아미노피리딘과 같은 유기 염기 존재 하에 수행하기도 한다.

반응식 33, 실시예 2는 클로로포르메이트 화합물 33.6을 이미다졸과 반응시켜 이미다졸리드 33.8을 제조하는 것을 설명한다. 상기 이미다졸리드 생성물을 아민 33.3과 반응시켜 카바메이트 33.7를 얻는다. 이미다졸리드의 제조는 0°C에서 디클로로메탄과 같은 비양자성 용매 중에서 수행하며, 카바메이트의 제조는 주변 온도에서 유사한 용매 중에서, 필요에 따라, 디메틸아미노피리딘과 같은 염기 존재 하에 수행하며, 이 공정은 *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 357에 설명되어 있다.

반응식 33 실시예 3은 클로로포르메이트 33.6를 활성화된 히드록실 화합물 R"OH와 반응시켜 혼합 카보네이트 에스테르 33.10을 제조하는 것을 설명한다. 이 반응은 에테르 또는 디클로로메탄과 같은 불활성 유기 용매 중, 디시클로헥실아민 또는 트리에틸아민과 같은 염기 존재 하에 수행한다. 히드록실 성분 R"OH은 반응식 33에 나타난 바와 같은 화합물 33.19 - 33.24 및 이들과 유사한 화합물들 중에서 선택한다. 예컨대, 성분 R"OH가 히드록시벤조트리아졸 33.19, N-히드록시숙신이미드 33.20, 또는 펜타클로로페놀, 33.21이면, 혼합 카보네이트 33.10은 *Can. J. Chem.*, 1982, 60, 976에 설명된 바와 같이, 클로로포르메이트를 디시클로헥실아민 존재 하에 에테르계 용매 중에서 히드록실 화합물과 반응시킴으로써 수득된다. 성분 R"OH가 펜타플루오로페놀 33.22 또는 2-히드록시피리딘 33.23인 경우, *Syn.*, 1986, 303, 및 *Chem. Ber.* 118, 468, 1985에 설명된 바와 같이, 유사한 반응을 트리에틸아민 존재 하 에테르계 용매 중에서 수행한다.

반응식 33 실시예 4는 알킬옥시카르보닐이미다졸 33.8을 사용하는 카바메이트의 제조 방법을 설명하는 것이다. 이 공정에서는, 카르비놀 33.5을 동몰량의 카르보닐 디이미다졸 33.11과 반응시켜 중간체 33.8을 얻는다. 이 반응은 디클로로메탄 또는 테트라히드로퓨란과 같은 비양자성 유기 용매 중에서 수행한다. 이어서, 아실옥시이미다졸 33.8을 동몰량의 아민 R'NH<sub>2</sub>과 반응시켜 카바메이트 33.7를 수득한다. 이 반응은 *et. Lett.*, 42, 2001, 5227에 설명된 바와 같이, 디클로로메탄과 같은 비양자성 유기 용매 중에서 수행하여 카바메이트 33.7를 얻는다.

반응식 33, 실시예 5는 중간체 알콕시카르보닐벤조트리아졸 33.13을 이용하여 카바메이트를 제조하는 것을 설명한다. 이 공정에서는, 카르비놀 ROH을 주변 온도에서 동몰량의 벤조트리아졸 카르보닐 클로라이드 33.12와 반응시켜, 알콕시카르보닐 생성물 33.13을 얻는다. 이 반응은 *Synthesis.*, 1977, 704에 설명된 바와 같이, 트리에틸아민과 같은 3차 유기 아민 존재 하, 벤젠이나 톨루엔과 같은 유기 용매 중에서 수행한다. 이어서, 생성물을 아민 R'NH<sub>2</sub>와 반응시켜 카바메이트 33.7을 얻는다. 이 반응은 *Synthesis*, 1977, 704에 설명된 바와 같은, 주변 온도 내지 약 80°C에서 톨루엔이나 에탄올 중에서 수행한다.

반응식 33, 실시예 6은 카보네이트 (R"O)<sub>2</sub>CO, 33.14를 카르비놀 33.5과 반응시켜 중간체인 알킬옥시카르보닐 중간체 33.15를 얻는, 카바메이트의 제조 방법을 설명한다. 이어서, 상기 중간체를 아민 R'NH<sub>2</sub>와 반응시켜 카바메이트 33.7를 얻는다. 시약 33.15를 히드록시벤조트리아졸 33.19로부터 유도하는 공정은 *Synthesis*, 1993, 908에 설명되어 있으며; 시약 33.15를 N-히드록시숙신이미드 33.20으로부터 유도하는 공정은 *Tet. Lett.*, 1992, 2781에 설명되어 있고; 시약 33.15를 2-히드록시피리딘 33.23으로부터 유도하는 공정은 *Tet. Lett.*, 1991, 4251에 설명되어 있으며; 시약 33.15를 4-니트로페놀 33.24로부터 유도하는 공정은 *Synthesis*. 1993, 103에 설명되어 있다. 동몰량의 카르비놀 ROH와 카보네이트 33.14 사이의 반응은 주변 온도에서 불활성 유기 용매 중에서 실시한다.

반응식 33, 실시예 7은 알콕시카르보닐 아자이드 33.16으로부터 카바메이트를 제조하는 것을 설명한다. 이 공정에서는, 알킬 클로로포르메이트 33.6을 예컨대 아지드나트륨과 같은 아지드와 반응시켜, 알콕시카르보닐 아지드 33.16를 얻는다. 이 후자의 화합물을 동몰량의 아민 R'NH<sub>2</sub>과 반응시켜 카바메이트 33.7를 수득한다. 이 반응은, 예컨대, *Synthesis*, 1982, 404에 설명된 바와 같이, 주변 온도에서, 디메틸설폭사이드와 같은 극성 비양자성 용매 중에서 실시한다.

반응식 33, 실시예 8은 카르비놀 ROH와 아민의 클로로포름릴 유도체 33.17 간의 반응에 의해 카바메이트를 제조하는 것을 설명한다. *Synthetic Organic Chemistry*, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, p. 647에 설명되어 있는 이 공정에서는, 트리에틸아민과 같은 염기 존재 하에, 아세트니트릴과 같은 비양자성 용매 중, 주변 온도에서 반응물들을 결합시켜, 카바메이트 33.7를 얻는다.

반응식 33, 실시예 9는 카르비놀 ROH와 이소시아네이트 33.18 사이의 반응을 이용하여 카바메이트를 제조하는 것을 설명한다. *Synthetic Organic Chemistry*, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, p. 645에 설명되어 있는 이 공정에서는, 에테르 또는 디클로로메탄 등과 같은 비양자성 용매 중, 주변 온도에서 반응물들을 결합시켜 카바메이트 33.7를 수득한다.

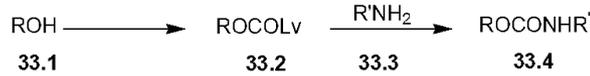
반응식 33, 실시예 10은 카르비놀 ROH와 아민 R'NH<sub>2</sub> 사이의 반응에 의해 카바메이트를 제조하는 방법을 설명한다.

*Chem. Lett.* 1972, 373에 설명되어 있는 이 공정에서는, 주변온도에서 테트라히드로푸란과 같은 비양자성 유기 용매 중에서, 트리에틸아민 및 셀레늄과 같은 3차 염기의 존재 하에 반응물들을 결합시킨다. 일산화탄소를 이 용액에 통과시켜, 반응을 진행시켜 카바메이트 33.7를 얻는다.

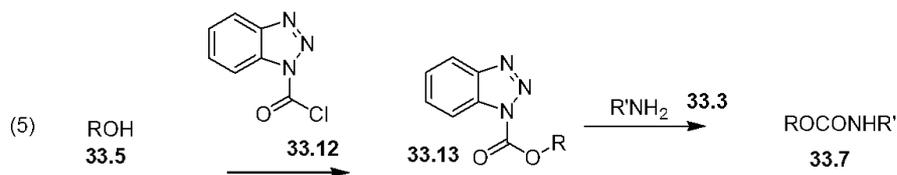
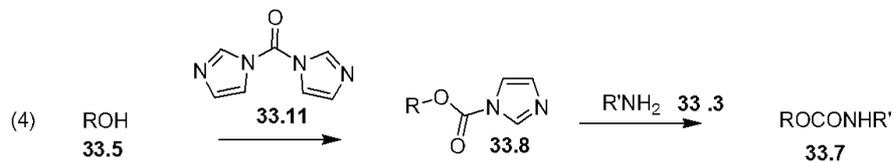
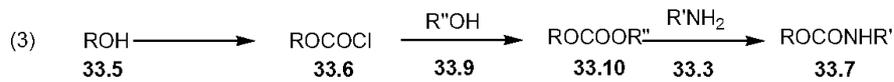
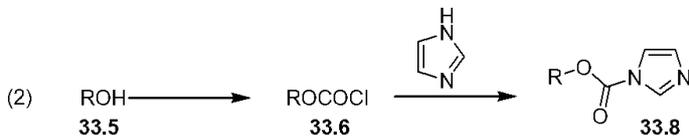
반응식 33

Scheme 33. Preparation of carbamates.

General reaction



Examples





포스폰산은 *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1991, 312, 또는 *Nucleosides & Nucleotides* 2000, 19, 1885에 설명된 바와 같이, 카르보닐 디이미다졸과의 반응에 의해, 활성화된 이미다졸릴 유도체로 변환시킨다. 활성화된 설포닐옥시 유도체는 포스폰산을 *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4958에 설명된 바와 같이 트리클로로메틸설포닐 클로라이드와 반응시킴으로써, 또는 *Tet. Lett.*, 1996, 7857, 또는 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 663에 설명된 바와 같이 트라이소프로필벤젠설포닐 클로라이드와 반응시킴으로써 취득한다. 이어서 상기 활성화된 설포닐옥시 유도체를 아민이나 히드록시 화합물과 반응시켜 아미데이트 또는 에스테르를 얻는다.

또는, 포스폰산과 아민 또는 히드록시 반응물들을 디이미드 커플링제의 존재 하에 결합시킨다. 디시클로헥실 카르보디이미드의 존재 하에 커플링 반응에 의해 포스폰 아미데이트와 에스테르를 제조하는 것은 예컨대, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1991, 312, 또는 *J. Med. Chem.*, 1980, 23, 1299 또는 *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 1987, 52, 2792에 설명되어 있다. 포스폰산의 활성화 및 커플링을 위해 에틸 디메틸아미노프로필 디카르보디이미드를 사용하는 것은 *Tet. Lett.*, 2001, 42, 8841, 또는 *Nucleosides & Nucleotides*, 2000, 19, 1885에 설명되어 있다.

포스폰산으로부터 아미데이트와 에스테르를 제조하기 위한 몇가지 부가적인 커플링 시약들이 설명된 바 있다. 이러한 제제의 예로는 *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 5214, 및 *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 3842에 설명된 바와 같은 알드리티올-2, 및 PYBOP 및 BOP, *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 4958에 설명된 바와 같은 메시틸렌-2-설포닐-3-니트로-1,2,4-트리아졸 (MSNT), *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 1158에 설명된 바와 같은 디페닐포스포릴 아지드, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 1013에 설명된 바와 같은 1-(2,4,6-트라이소프로필벤젠설포닐-3-니트로-1,2,4-트리아졸 (TPSNT), *Tet. Lett.*, 1996, 37, 3997에 설명된 바와 같은 브로모트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BroP), *Nucleosides Nucleotides* 1995, 14, 871에 설명된 바와 같은 2-클로로-5,5-디메틸-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포난 및 *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 1305에 설명된 바와 같은 디페닐클로로포스페이트를 들 수 있다.

포스폰산을, 포스폰산과 아민 또는 히드록시 반응물을 트리아릴 포스핀 및 디알킬 아조디카르복실레이트의 존재 하에 결합시키는 미츠노부 반응에 의해 아미데이트 및 에스테르로 전환시킨다. 이 공정은 *Org. Lett.*, 2001, 3, 643, 또는 *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 3842에 설명되어 있다.

포스폰 에스테르는 또한 적절한 염기 존재 하에 포스폰산과 할로 화합물을 반응시켜 얻기도 한다. 이 방법은 예컨대, *Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056, 또는 *J. Chem. Soc. Perkin Trans., I*, 1993, 19, 2303, 또는 *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1372, 또는 *Tet. Lett.*, 2002, 43, 1161에 설명되어 있다.

반응식 34-37은 포스포네이트 에스테르 및 포스폰산을 카르보알콕시-치환 포스폰디아미데이트 (반응식 34), 포스폰아미데이트 (반응식 35), 포스포네이트 모노에스테르 (반응식 36) 및 포스포네이트 디에스테르 (반응식 37)으로 전환시키는 것을 설명한다. 반응식 38은 gem-디알킬 아미노 포스포네이트 시약의 합성 방법을 설명한 것이다.

반응식 34는 포스포네이트 디에스테르 34.1를 포스폰디아미데이트 34.5로 전환시키는 여러가지 방법을 설명한 것이다. 전술한 바와 같이 제조된 디에스테르 34.1를 가수분해시켜 모노에스테르 34.2 또는 포스폰산 34.6으로 만든다. 이러한 변환에 사용된 방법은 전술한 바와 같다. 모노에스테르 34.2를 R<sup>2</sup>기는 H 또는 알킬이고, R<sup>4b</sup>기는 예컨대 CHCH<sub>3</sub>, CHPr<sup>1</sup>, CH(CH<sub>2</sub>Ph), CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>) 등과 같은 알킬렌 부분이거나, 천연 또는 변형된 아미노산 중에 존재하는 기이며, R<sup>5b</sup>기는 알킬인 아미노에스테르 34.9와 반응시킴으로써 모노아미데이트 34.3로 전환시킨다. 반응물들을 *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79, 3575에 설명된 바와 같이, 디시클로헥실 카르보디이미드와 같은 카르보디이미드와 같은 커플링제 존재 하에, 필요에 따라 히드록시벤조트리아졸과 같은 활성화제의 존재 하에 결합시켜, 아미데이트 생성물 34.3을 취득한다. 이 아미데이트-형성 반응은 또한, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 5214에 설명된 바와 같은 BOP, 아미드 및 에스테르 제조시 사용되는 알드리티올, PYBOP 및 유사한 커플링제와 같은 커플링제의 존재하에서도 실시한다. 또는 반응물 34.2 및 34.9는 미츠노부 반응에 의해 모노아미데이트 34.3으로 전환되기도 한다. 미츠노부 반응에 의한 아미데이트의 제조는 *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 2742에 설명되어 있다. 동몰량의 반응물들을 테트라히드로퓨란과 같은 불활성 용매 중, 트리아릴 포스핀 및 디알킬 아조디카르복실레이트의 존재 하에 결합시킨다. 이어서, 이렇게 얻어진 모노아미데이트 에스테르 34.3를 아미데이트 포스폰산 34.4로 전환시킨다. 이 가수분해 반응에 사용되는 조건은 전술한 바와 같이, R<sup>1</sup>기의 특성에 따라 달라진다. 이어서, 포스폰산 아미데이트 34.4를 전술한 바와 같이 아미노에스테르 34.9와 반응시켜, 아미노 치환기들이 서로 같거나 다른 비스아미데이트 생성물 34.5를 취득한다.

이 공정의 일례를 반응식 34, 실시예 1에 나타내었다. 이 공정에서는, 디벤질 포스포네이트 **34.14** 를, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 2946에 설명된 바와 같이 톨루엔 중, 환류하에 디아자비시클로옥탄 (DABCO)와 반응시켜, 모노벤질 포스포네이트 **34.15**를 얻는다. 이어서, 이 생성물을 피리딘 중에서 동몰량의 에틸 알라닌산염 **34.16** 및 디시클로헥실 디카르보디이미드와 반응시켜, 아미데이트 생성물 **34.17**을 얻는다. 이어서 에컨대 팔라듐 촉매를 이용한 가수소분해에 의해 벤질기를 제거하여, 모노산 생성물 **34.18**을 얻는다. 이어서, 이 화합물을 *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 2742에 설명된 바와 같이, 미즈노부 반응으로 에틸 류시네이트 **34.19**, 트리페닐포스핀 및 디에틸아조디카르복실레이트와 반응시켜 비스아미데이트 생성물 **34.20**을 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나 에틸 류시네이트 **34.19** 또는 에틸 알라닌산염 **34.16** 대신, 상이한 아미노에스테르 **34.9**을 이용함으로써 대응하는 생성물 **34.5**을 수득한다.

또는 전술한 커플링 반응을 이용함으로써, 포스폰산 **34.6**을 비스아미데이트 **34.5**로 변환시킨다. 이 반응을 1단계로 수행할 경우에는 생성물 **34.5** 중에 존재하는 질소-관련 치환기들이 서로 동일하고, 또는 2 단계로도 수행할 수 있는데, 이 경우에는, 질소-관련 치환기들이 서로 다를 수 있다.

이 방법의 일례를 반응식 34, 실시예 2에 도시하였다. 이 공정에서는, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1991, 1063에 설명된 바와 같이, 포스폰산 **34.6**을 피리딘 용액 중, 과량의 에틸 페닐알라닌산염 **34.21** 및 디시클로헥실디카르보디이미드과 반응시켜, 비스아미데이트 생성물 **34.22**를 얻는다.

동일한 공정을 이용하여, 그러나, 에틸 페닐알라닌산염 대신, 상이한 아미노에스테르 **34.9**를 이용함으로써, 대응하는 생성물 **34.5**를 얻는다.

또 다른 대안법으로서, 포스폰산 **34.6**을, Lv가 클로로, 이미다졸릴, 트라이소프로필벤젠설포닐옥시 등과 같은 이탈기인 모노 또는 비스-활성화 유도체 **34.7**로 변환시킨다. 포스폰산을 클로라이드 **34.7** (Lv = Cl)로 변환시키는 것은 Organic Phosphorus 화합물, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17에 설명된 바와 같이, 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드 등과의 반응에 의해 실시한다. 포스폰산을 모노이미다졸라이드 **34.7** (Lv = 이미다졸릴)로 변환시키는 것은 *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1284 및 *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 312에 설명되어 있다. 또는, 포스폰산을 *Nucleosides 및 Nucleotides*, 2000, 10, 1885에 설명된 바와 같이, 트라이소프로필벤젠설포닐 클로라이드와의 반응에 의해 활성화시킨다. 이어서, 활성화된 이 생성물을 염기 존재 하에 아미노에스테르 **34.9**와 반응시켜, 비스아미데이트 **34.5**를 얻는다. 이 반응을 1 단계로 수행할 경우, 생성물 **34.5** 중의 질소 치환기들은 서로 동일하며, 중간체 **34.11**을 경유하여 2 단계로 수행할 경우, 상기 질소 치환기들은 서로 다를 수 있다.

이러한 방법의 예는 반응식 34, 실시예 3 및 5에 나타나 있다. 반응식 34, 실시예 3, 설명된 공정에서는, 포스폰산 **34.6**을 *Zh. Obschei Khim.*, 1958, 28, 1063에 설명된 바와 같이, 10몰 당량의 티오닐 클로라이드와 반응시켜, 디클로로 화합물 **34.23**을 수득한다. 이어서, 이 생성물을 환류 온도 하, 아세트니트릴과 같은 극성 비양자성 용매 중, 트리에틸아민과 같은 염기 존재 하에, 부틸 세린산염 **34.24**과 반응시켜, 비스아미데이트 생성물 **34.25**를 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나 부틸 세린산염 **34.24** 대신, 상이한 아미노에스테르 **34.9**를 이용하여, 대응하는 생성물 **34.5**를 수득한다.

반응식 34, 실시예 5에 설명된 공정에서는 포스폰산 **34.6**을 *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 312에 설명된 바와 같이, 카르보닐 디이미다졸과 반응시켜, 이미다졸리드 **34.32**를 얻는다. 이어서, 이 생성물을 주변 온도에서 아세트니트릴 중, 1몰 당량의 에틸 알라닌산염 **34.33**과 반응시킴으로써 모노치환 생성물 **34.34**를 얻는다. 이어서, 이 후자의 화합물을 카르보닐 디이미다졸과 반응시켜 활성화된 중간체 **34.35**를 얻고, 이어서, 이 생성물을 동일한 조건 하에서, 에틸 N-메틸알라닌산염 **34.33a**과 반응시킴으로써 비스아미데이트 생성물 **34.36**을 얻는다.

동일한 공정을 이용하여, 그러나 에틸 알라닌산염 **34.33** 또는 에틸 N-메틸알라닌산염 **34.33a** 대신 상이한 아미노에스테르 **34.9**를 이용함으로써, 대응하는 생성물 **34.5**를 수득한다.

중간체인 모노아미데이트 **34.3**은 먼저, 전술한 방법을 이용하여, 모노에스테르 **34.2**를 Lv가 할로, 이미다졸릴 등과 같은 이탈기인 활성화된 유도체 **34.8**로 전환시킴으로써, 상기 모노에스테르 **34.2**로부터 제조하기도 한다. 이어서, 생성물 **34.8**

을 피리딘과 같은 염기 존재 하에 아미노에스테르 **34.9**와 반응시켜, 중간체인 모노아미데이트 생성물 **34.3**을 얻는다. 이어서 이 후자의 화합물의 R<sup>1</sup>기를 제거하고, 그 생성물을 전술한 바와 같이 아미노에스테르 **34.9**와 커플링시켜, 비스아미데이트 **34.5**를 얻는다.

포스폰산을 클로로 유도체 **34.26**으로 전환시킴으로써 활성화시키는 이 공정의 예를 반응식 34, 실시예 4에 설명하였다. 이 공정에서는, *Tet. Letters.*, 1994, 35, 4097에 설명된 바와 같이, 포스폰 모노벤질 에스테르 **34.15**를 디클로로메탄 중에서 티오닐 클로라이드와 반응시켜, 포스포릴 클로라이드 **34.26**을 얻는다. 이어서, 이 생성물을 주변 온도에서 아세트니트릴 용액 중, 1몰 당량의 에틸 3-아미노-2-메틸프로피오네이트 **34.27**와 반응시켜, 모노아미데이트 생성물 **34.28**을 수득한다. 이 후자의 화합물을 에틸아세테이트 중에서 5% 탄소상 팔라듐 촉매를 이용하여 수소첨가시킴으로써 모노산 생성물 **34.29**을 얻는다. 이 생성물을 테트라히드로퓨란 중에서 1몰 당량의 부틸 알라닌산염 **34.30**, 트리페닐포스핀, 디에틸아조디카르복실레이트 및 트리에틸아민을 이용하여 미즈노부 커플링 반응시킴으로써, 비스아미데이트 생성물 **34.31**을 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나 에틸 3-아미노-2-메틸프로피오네이트 **34.27** 또는 부틸 알라닌산염 **34.30** 대신, 상이한 아미노에스테르 **34.9**를 이용함으로써, 대응하는 생성물 **34.5**를 얻는다.

활성화된 포스폰산 유도체 **34.7**는 또한, 디아미노 화합물 **34.10**을 경유하여 비스아미데이트 **34.5**로 전환되기도 한다. 포스포릴 클로라이드와 같은 활성화된 스폰산 유도체를 암모니아와 반응시켜, 대응하는 아미노 유사체 **34.10**으로 전환시키는 것은 *Organic Phosphorus Compounds*, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976에 설명되어 있다. 이어서, 이 디아미노 화합물 **34.10**을 높은 온도에서 디메틸 포름아미드와 같은 극성 유기 용매 중, 4,4-디메틸아미노피리딘 (DMAP) 또는 탄산칼륨과 같은 염기 존재 하에, 할로에스테르 **34.12** (Hal = 할로젠, 즉 F, Cl, Br, I)와 반응시킴으로써, 비스아미데이트 **34.5**를 얻는다.

이 공정을 반응식 34, 실시예 6에 예시하였다. 이 방법에서는, 디클로로포스포네이트 **34.23**을 암모니아와 반응시켜, 디아미드 **34.37**을 얻는다. 이 반응은 환류 온도에서, 수성 알코올 용액 중에서 수행한다. 얻어진 디아미노 화합물을 N-메틸피롤리딘과 같은 극성 유기 용매 중, 약 150°C에서, 탄산칼륨과 같은 염기 존재하에, 필요에 따라, 촉매량의 요오드화 칼륨 존재 하에 2몰 당량의 에틸 2-브로모-3-메틸부티레이트 **34.38**와 반응시킴으로써, 비스아미데이트 생성물 **34.39**를 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 에틸 2-브로모-3-메틸부티레이트 **34.38** 대신 상이한 할로에스테르 **34.12**를 사용함으로써, 대응하는 생성물 **34.5**를 얻는다.

반응식 34에 도시된 공정은 아미노에스테르 부분이 다른 관능기에 통합되는 비스아미데이트의 제조 방법에도 적용될 수 있다. 반응식 34, 실시예 7은 티로신으로부터 비스아미데이트를 제조하는 것을 설명한다. 이 공정에서는, 실시예 5에 설명된 바와 같이, 모노이미다졸 **34.32**를 프로필 티로시네이트 **34.40**와 반응시켜 모노아미데이트 **34.41**을 수득한다. 이 생성물을 카르보닐 디이미다졸과 반응시켜 이미다졸리드 **34.42**를 수득하고, 이 물질을 다시 몰 당량의 프로필 티로시네이트와 반응시킴으로써, 비스아미데이트 생성물 **34.43**을 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 프로필 티로시네이트 **34.40** 대신, 상이한 아미노에스테르 **34.9**를 사용함으로써, 대응하는 생성물 **34.5**를 수득한다. 상기 공정의 2 단계에 사용된 아미노에스테르들은 같거나 다를 수 있음으로 해서, 같거나 다른 아미노 치환기들을 제조할 수 있다.

반응식 35는 포스포네이트 모노아미데이트의 제조 방법을 설명한다.

한 공정에서, 반응식 34에 설명된 바와 같이, 포스포네이트 모노에스테르 **34.1**을 활성화된 유도체 **34.8**로 전환시킨다. 이 화합물을 전술한 바와 같이, 염기 존재 하에 아미노에스테르 **34.9**와 반응시켜, 모노아미데이트 생성물 **35.1**을 얻는다.

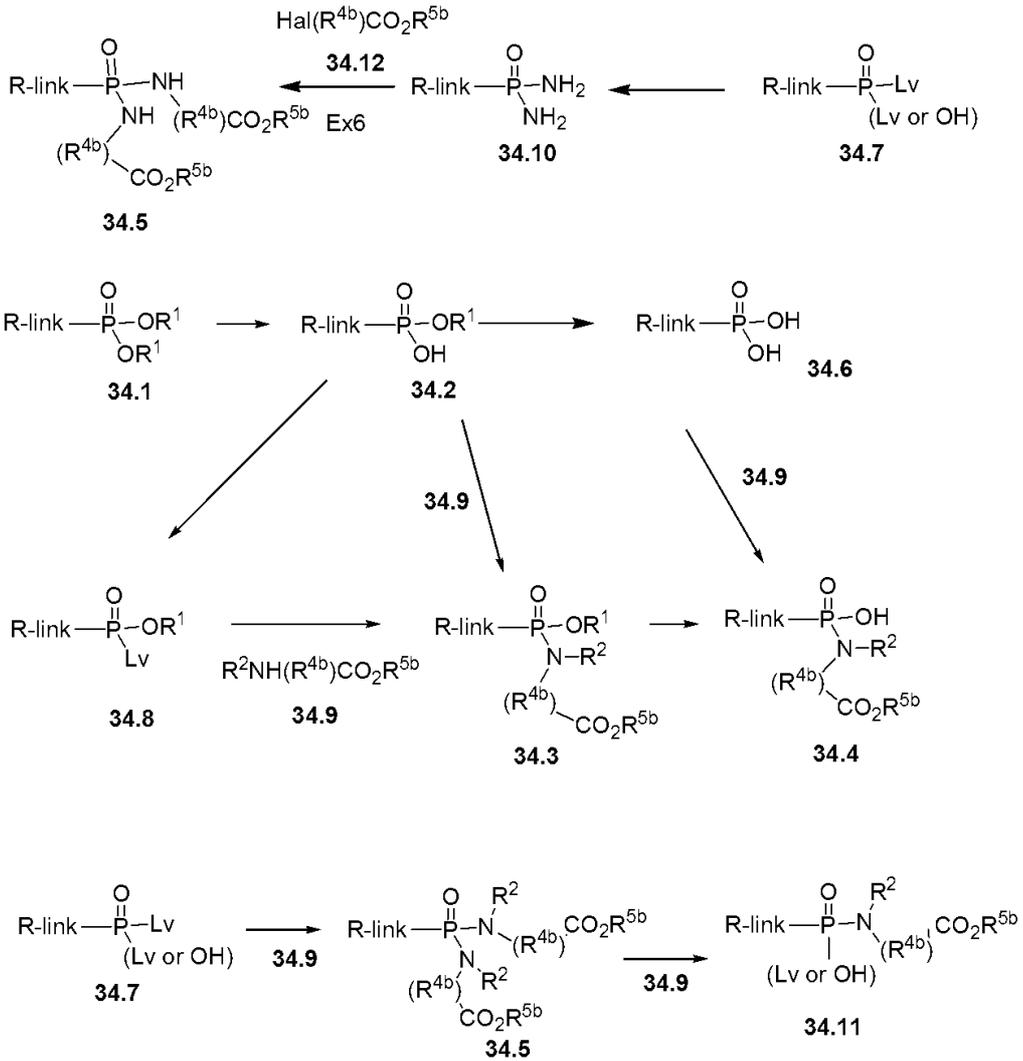
이 방법은 반응식 35, 실시예 1에 설명되어 있다. 이 방법에서는, *J. Gen. Chem. USSR.*, 1983, 32, 367에 설명된 바와 같이, 모노페닐포스포네이트 **35.7**를 예컨대, 티오닐 클로라이드와 반응시켜, 클로로 생성물 **35.8**을 얻는다. 이어서, 이 생성물을 반응식 34에서 설명된 바와 같이, 에틸 알라닌산염 **35.9**과 반응시켜, 아미데이트 **35.10**을 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 에틸 알라닌산염 **35.9** 대신, 상이한 아미노에스테르 **34.9**를 사용하여, 대응하는 생성물 **35.1**을 수득한다.

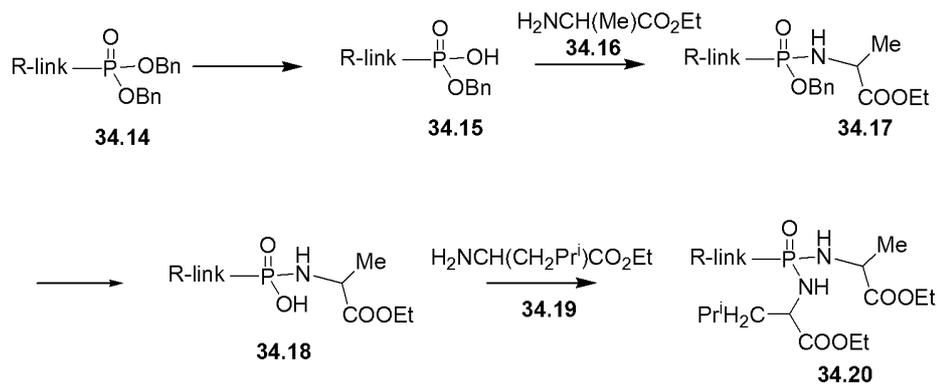
또는, 반응식 34에 설명된 바와 같이, 포스포네이트 모노에스테르 **34.1**을 아미노에스테르 **34.9**와 반응시켜, 아미데이트 **35.1**을 얻는다. 필요하다면, R<sup>1</sup> 치환기를 초기 절단에 의해 변경시켜, 포스포산 **35.2**를 얻는다. 이 변환 공정은 R<sup>1</sup>기의 특성에 따라 달라지며, 전술한 바와 같다. 이어서, 포스포산을 아민 및 포스포산의 커플링에 대한 반응식 34의 설명과 동일한 커플링 공정을 이용함으로써, R<sup>3</sup>기가 아릴, 헤테로사이클, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬 등인 히드록시 화합물 R<sup>3</sup>OH와의 반응에 의해, 에스테르 아미데이트 생성물 **35.3**으로 전환시킨다.

반응식 34

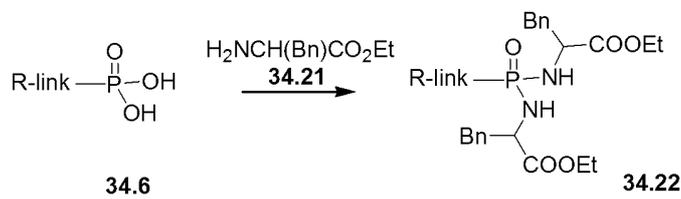
Scheme 34



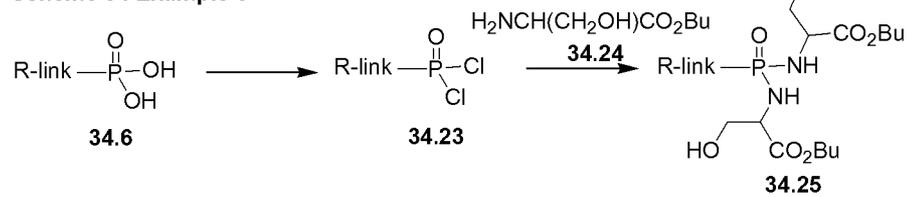
**Scheme 34 Example 1**



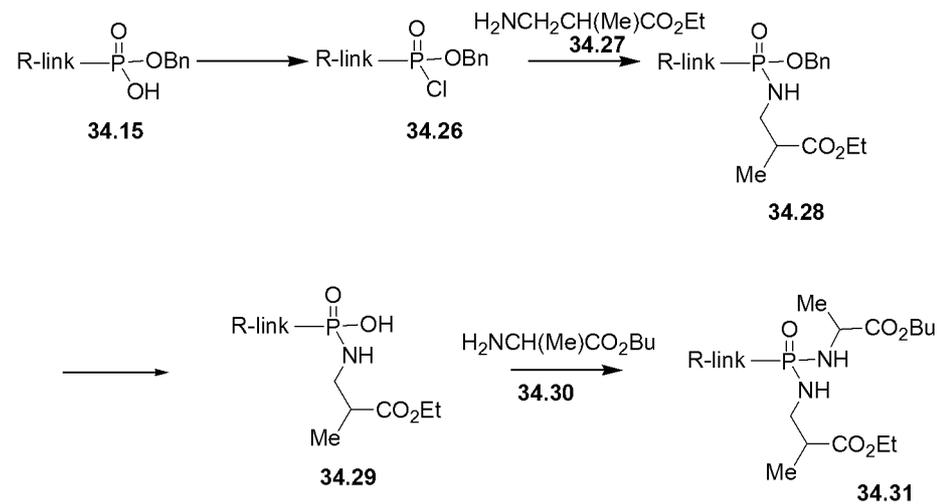
**Scheme 34 Example 2**



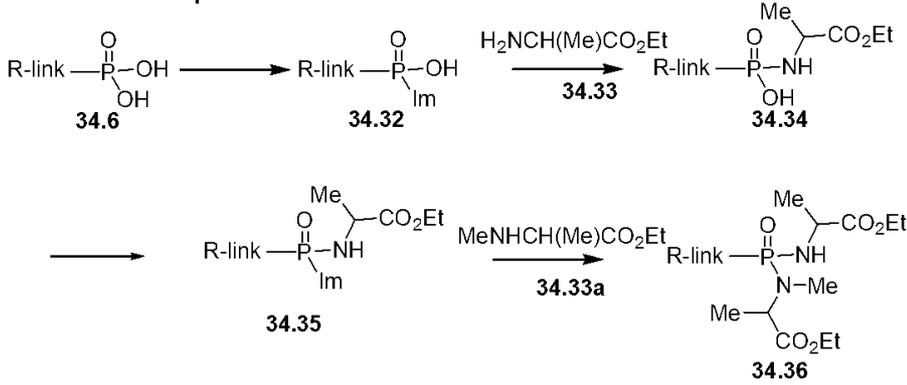
**Scheme 34 Example 3**



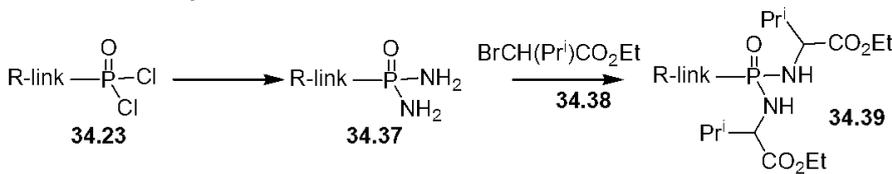
**Scheme 34 Example 4**



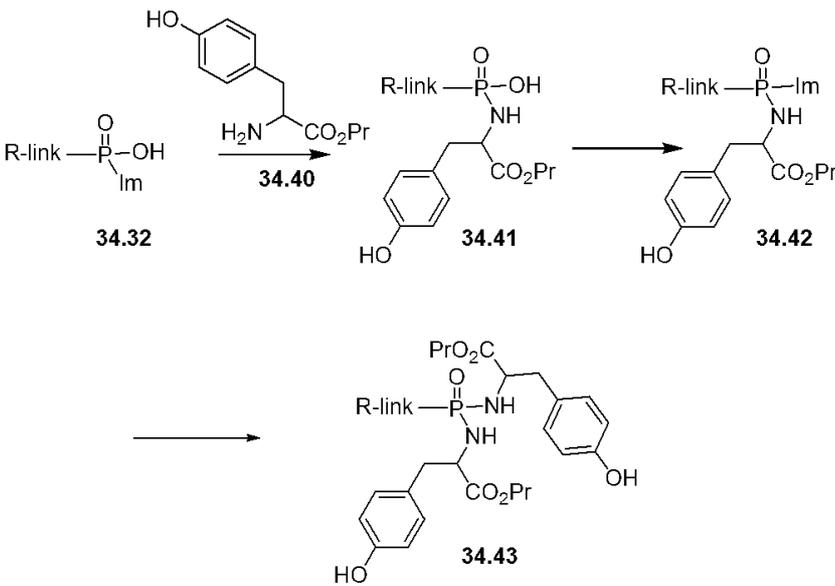
**Scheme 34 Example 5**



**Scheme 34 Example 6**



**Scheme 34 Example 7**



이 방법을 반응식 35, 실시예 2 및 3에 예시하였다. 실시예 2에 도시된 반응 순서에서는, 실시예 2에 도시된 반응 순서에서는, 모노벤질 포스포네이트 **35.11**을 전술한 방법 중 한가지를 이용하여, 에틸 알라닌산염과 반응시킴으로써 모노아미데이트 **35.12**로 변환시킨다. 이어서 5% 탄소상 팔라듐 촉매를 이용하여, 에틸아세테이트 용액 중 촉매적 수소화에 의해 벤질기를 제거하여 포스포산 아미데이트 **35.13**를 얻는다. 이어서, 이 생성물을 예컨대, *Tet. Lett.*, 2001, 42, 8841에 설명된 바와 같이, 주변 온도에서 디클로로메탄 용액 중, 동몰량의 1-(디메틸아미노프로필)-3-에틸디카르보다이미드 및 트리플루오로에탄올 **35.14**와 반응시켜, 아미데이트 에스테르 **35.15**를 수득한다.

반응식 35, 실시예 3의 공정에서는, 주변 온도에서, 테트라히드로퓨란 용액 중, 모노아미데이트 **35.13**을 동몰량의 디시클로헥실 디카르보다이미드 및 4-히드록시-N-메틸피페리딘 **35.16**과 커플링시켜, 아미데이트 에스테르 생성물 **35.17**을 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 에틸 알라닌산염 생성물 **35.12** 대신, 상이한 모노산 **35.2**을 이용하고, 트리플루오로에탄올 **35.14** 또는 4-히드록시-N-메틸피페리딘 **35.16** 대신, 상이한 히드록시 화합물 R<sup>3</sup>OH를 이용하여, 대응하는 생성물 **35.3**를 얻는다.

또는, 활성화된 포스포네이트 에스테르 **34.8**을 암모니아와 반응시켜, 아미데이트 **35.4**를 제조한다. 이어서, 이 생성물을 반응식 34에서 설명된 바와 같이, 염기 존재 하에 할로에스테르 **35.5**와 반응시켜 아미데이트 생성물 **35.6**을 얻는다. 적절한 경우, 전술한 공정을 이용함으로써, R<sup>1</sup>기의 특성을 변경시켜, 생성물 **35.3**을 얻는다. 이 방법은 반응식 35, 실시예 4에 설명되어 있다. 이 공정에서는 모노페닐포스포릴 클로라이드 **35.18**을 반응식 34에 설명된 바와 같이, 암모니아와 반응시켜, 아미노 생성물 **35.19**를 얻는다. 이 물질을 170°C에서 N-메틸피롤리돈 용액 중, 부틸 2-브로모-3-페닐프로피오네이트 **35.20** 및 탄산칼륨과 반응시켜, 아미데이트 생성물 **35.21**을 수득한다.

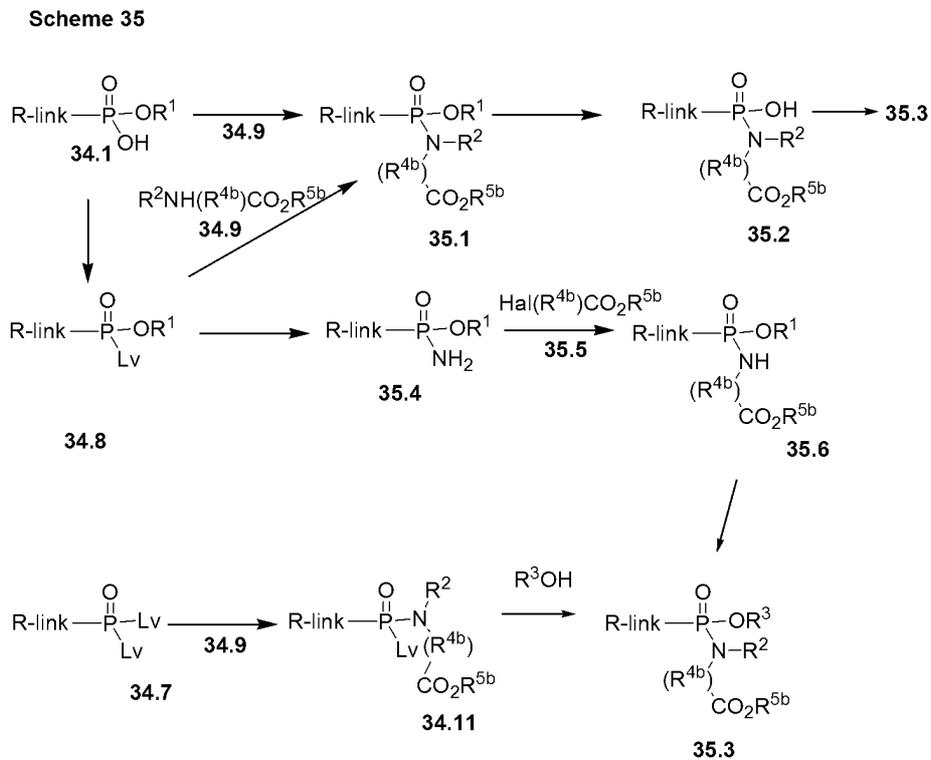
전술한 공정을 이용하여, 그러나 부틸 2-브로모-3-페닐프로피오네이트 **35.20** 대신, 상이한 할로에스테르 **35.5**를 사용함으로써, 대응하는 생성물 **35.6**을 얻는다.

이 모노아미데이트 생성물 **35.3**은 또한, 이중 활성화된 포스포네이트 유도체 **34.7**로부터도 제조한다. *Synlett.*, 1998, 1, 73에 예시되어 있는 이 공정에서는, 중간체 **34.7**을 제한된 양의 아미노에스테르 **34.9**와 반응시켜, 모노-치환 생성물 **34.11**을 얻는다. 이어서, 이 후자의 화합물을 디메틸포름아미드와 같은 극성 유기 용매 중, 디이소프로필에틸아민과 같은 염기 존재 하에, 히드록시 화합물 R<sup>3</sup>OH와 반응시켜, 모노아미데이트 에스테르 **35.3**를 얻는다.

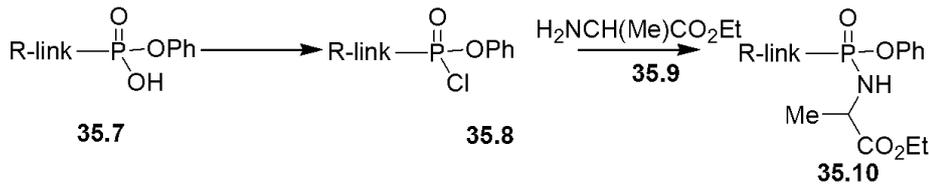
이 방법을 반응식 35, 실시예 5에 설명하였다. 이 방법에서는, 포스포릴 디클로라이드 **35.22**를 디클로로메탄 용액 중, 1몰당량의 에틸 N-메틸 티로시네이트 **35.23** 및 디메틸아미노피리딘과 반응시켜, 모노아미데이트 **35.24**를 제조한다. 이어서, 이 생성물을 탄산칼륨을 함유하는 디메틸포름아미드 중에서 페놀 **35.25**와 반응시켜, 에스테르 아미데이트 생성물 **35.26**을 얻는다.

이들 공정을 이용하여, 그러나, 에틸 N-메틸 티로시네이트 **35.23** 또는 페놀 **35.25** 대신, 아미노에스테르 **34.9** 및/또는 히드록시 화합물 R<sup>3</sup>OH를 이용하여, 대응하는 생성물 **35.3**를 얻는다.

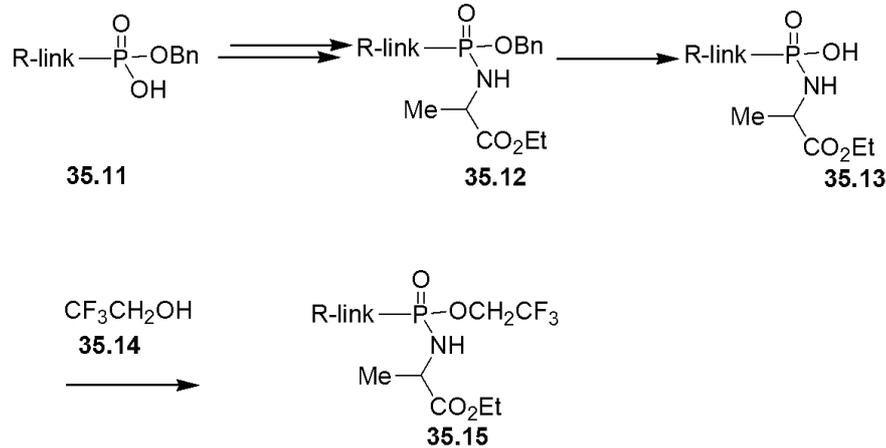
반응식 35



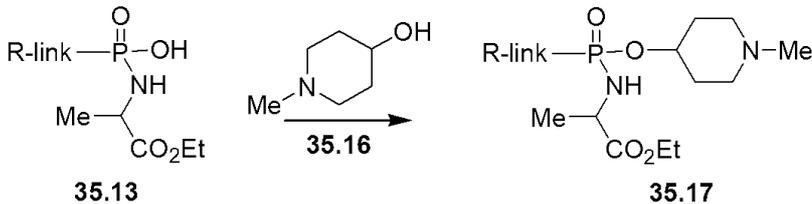
**Scheme 35 Example 1**



**Scheme 35 Example 2**



**Scheme 35 Example 3**



반응식 36은 에스테르기들 중 하나가 카르보알콕시 치환기와 통합된 카르보알콕시-치환 포스포네이트 디에스테르의 제조 방법을 설명한다.

그 한 공정에서, 전술한 바와 같이 제조된 포스포네이트 모노에스테르 **34.1**를 전술한 방법들 중 한가지를 이용하여, R<sup>4b</sup> 및 R<sup>5b</sup>가 반응식 34에 설명된 바와 같은 히드록시에스테르 **36.1**을 얻는다. 예컨대, 동몰량의 반응물들을 *Aust. J. Chem.*, 1963, 609에 설명된 바와 같이, 디시클로헥실 카르보디이미드와 같은 카르보디이미드 존재 하에, 필요에 따라 *Tet.*, 1999, 55, 12997에 설명된 바와 같이 디메틸아미노피리딘의 존재 하에, 커플링시킨다. 이 반응은 주변 온도에서 불활성 용매 중에서 실시한다.

이 공정은 반응식 36, 실시예 1에 설명해 놓았다. 이 방법에서는, 디클로로메탄 용액 중 디시클로헥실 카르보디이미드의 존재 하에 모노페닐포스포네이트 **36.9**를 에틸 3-히드록시-2-메틸프로피오네이트 **36.10**과 커플링시켜, 포스포네이트와 혼합된 디에스테르 **36.11**을 얻는다.

이 공정을 이용하여, 그러나 에틸 3-히드록시-2-메틸프로피오네이트 **36.10** 대신, 상이한 히드록시에스테르 **33.1**을 이용하여 대응하는 생성물 **33.2**를 얻는다.

포스포네이트 모노에스테르 **34.1**의 혼합된 디에스테르 **36.2**로의 전환은 *Org. Lett.*, 2001, 643에 설명된 바와 같이, 히드록시에스테르 **36.1**와의 미츠노부 커플링 반응에 의해 수행할 수도 있다. 이 방법에서는, 반응물들인 **34.1**과 **36.1**을 테트라히드로푸란과 같은 극성 용매 중, 트리아릴포스핀 및 디알킬 아조디카르복실레이트의 존재 하에서 결합시켜, 혼합된 디

에스테르 **36.2**를 얻는다. 전술한 방법을 이용하여, R<sup>1</sup> 치환기를 분해에 의해 변경시켜, 모노산 생성물 **36.3**을 얻는다. 이어서, 이 생성물을 예컨대, 전술한 방법에 따라 히드록시 화합물 R<sup>3</sup>OH과 커플링시켜, 디에스테르 생성물 **36.4**을 수득한다.

이 공정은 반응식 36, 실시예 2에 설명되어 있다. 이 방법에서는, 모노알릴 포스포네이트 **36.12**를 트리페닐포스핀 및 디에틸아조디카르복실레이트의 존재 하에 테트라히드로퓨란 용액 중에서 에틸 락테이트 **36.13**와 커플링시켜, 혼합된 디에스테르 **36.14**를 얻는다. 이 생성물을 전술한 바와 같이, 아세트니트릴 중에서 트리스(트리페닐포스핀) 로듐 클로라이드 (윌킨슨 촉매)와 반응시켜, 알릴기를 제거하고 모노산 생성물 **36.15**를 얻는다. 이어서, 이 후자의 화합물을 주변 온도에서 피리딘 용액 중, 디시클로헥실 디카르보디이미드의 존재 하에 1몰 당량의 3-히드록시피리딘 **36.16**과 커플링시켜, 혼합된 디에스테르 **36.17**을 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나 에틸 락테이트 **36.13** 또는 3-히드록시피리딘 대신, 상이한 히드록시에스테르 **36.1** 및/또는 상이한 히드록시 화합물 R<sup>3</sup>OH를 이용하여, 대응하는 생성물 **36.4**를 얻는다.

혼합된 디에스테르 **36.2**는 활성화된 모노에스테르 **36.5**의 매개를 통하여, 모노에스테르 **34.1**로부터 얻기도 한다. 이 공정에서는, 모노에스테르 **34.1**을 *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 329에 설명된 바와 같이, 예컨대 오염화인과의 반응에 의해, 또는 *Nucleosides 및 Nucleotides*, 2000, 19, 1885에 설명된 공정에 의해서와 같이, 피리딘 중 티오닐 클로라이드나 옥살릴 클로라이드 (Lv = Cl), 또는 트리이소프로필벤젠설포닐 클로라이드과의 반응에 의해, 또는 *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1284에 설명된 바와 같이 카르보닐 디이미다졸과의 반응에 의해 활성화된 화합물 **36.5**로 전환시킨다. 이어서, 얻어진 활성화된 모노에스테르를 전술한 바와 같이 히드록시에스테르 **36.1**과 반응시켜, 혼합된 디에스테르 **36.2**를 얻는다.

이 방법은 반응식 36, 실시예 3에 설명되어 있다. 이 공정에서는, 모노페닐 포스포네이트 **36.9**를 아세트니트릴 용액 중 70°C에서, 10 당량의 티오닐 클로라이드와 반응시켜 포스포릴 클로라이드 **36.19**를 수득한다. 이어서, 이 생성물을 트리에틸아민을 함유하는 디클로로메탄 중, 에틸 4-카바모일-2-히드록시부티레이트 **36.20** 과 반응시켜, 혼합된 디에스테르 **36.21**을 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 에틸 4-카바모일-2-히드록시부티레이트 **36.20** 대신 상이한 히드록시에스테르 **36.1**을 이용함으로써, 대응하는 생성물 **36.2**을 수득한다.

이 혼합된 포스포네이트 디에스테르는 R<sup>3</sup>O기를, 히드록시에스테르 부분이 이미 통합되어 있는중간체 **36.3**으로 통합시키는 또 다른 경로에 의해 수득하기도 한다. 이 공정에서는, 모노산 중간체 **36.3**을 전술한 바와 같이, Lv가 클로로, 이미다졸 등과 같은 이탈기인 활성화된 유도체 **36.6**으로 전환시킨다. 이어서 이 활성화된 중간체를 염기 존재 하에 히드록시 화합물 R<sup>3</sup>OH와 반응시켜, 혼합된 디에스테르 생성물 **36.4**를 얻는다.

이 방법은 반응식 36, 실시예 4에 설명되어 있다. 이 공정에서는, *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 4648에 설명된 바와 같이, 포스포네이트 모노산 **36.22**를 콜리딘을 함유하는 테트라히드로퓨란 중, 트리클로로메탄설포닐 클로라이드와 반응시켜, 트리클로로메탄설포닐옥시 생성물 **36.23**을 제조한다. 이 화합물을 트리에틸아민을 함유하는 디클로로메탄 중에서 3-(모르폴리노메틸)페놀 **36.24**와 반응시켜, 혼합된 디에스테르 생성물 **36.25**를 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 3-(모르폴리노메틸)페놀 **36.24** 대신, 상이한 카르비놀 R<sup>3</sup>OH를 이용함으로써, 대응하는 생성물 **36.4**를 얻는다.

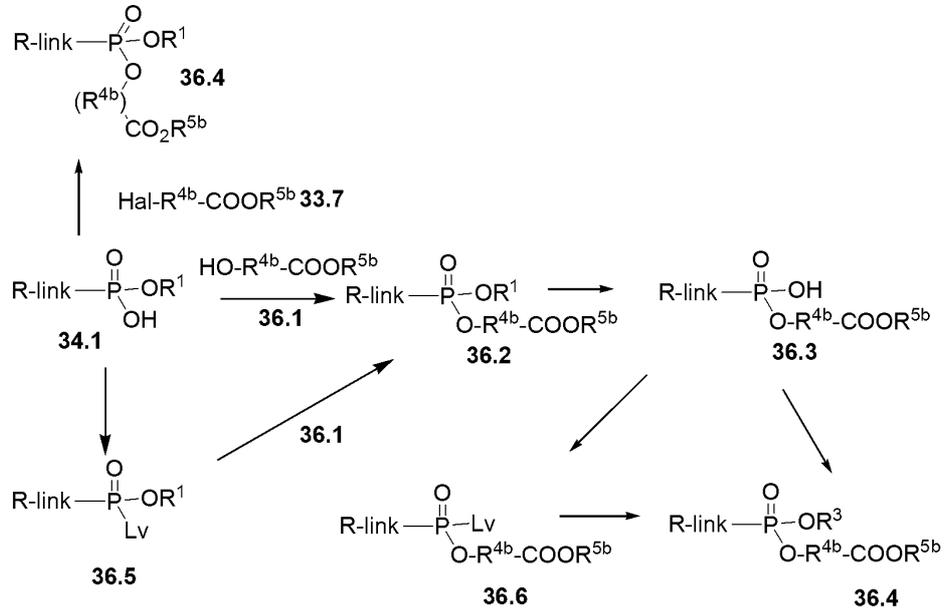
포스포네이트 에스테르 **36.4**는 모노에스테르 **34.1**을 알킬화 반응 처리함으로써 얻기도 한다. 모노산 **34.1**과 할로에스테르 **36.7** 사이의 반응은, 극성 용매 중에서, *Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056에 설명된 바와 같이, 디이소프로필에틸아민과 같은 염기 존재 하에, 또는 *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1372에 설명된 바와 같이, 트리에틸아민 존재 하에서, 또는 *Syn. Comm.*, 1995, 25, 3565에 설명된 바와 같이, 벤젠과 같은 비극성 용매 중에서 18-크라운-6 존재 하에서 실시한다.

이 방법은 반응식 36, 실시예 5에 설명되어 있다. 이 공정에서는, 모노산 **36.26**을 디메틸포름아미드 중, 80°C에서, 에틸 2-브로모-3-페닐프로피오네이트 **36.27** 및 디이소프로필에틸아민과 반응시켜, 혼합된 디에스테르 생성물 **36.28**을 얻는다.

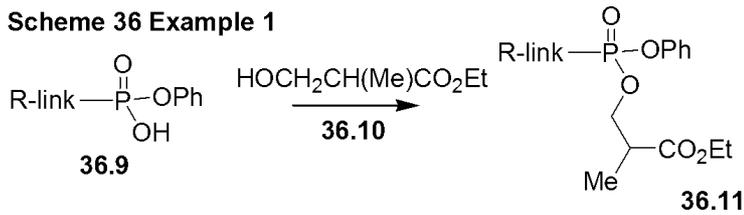
전술한 공정을 이용하여, 그러나, 2-브로모-3-페닐프로피오네이트 **36.27** 대신, 상이한 할로에스테르 **36.7**을 이용함으로써, 대응하는 생성물 **36.4**을 얻는다.

반응식 36

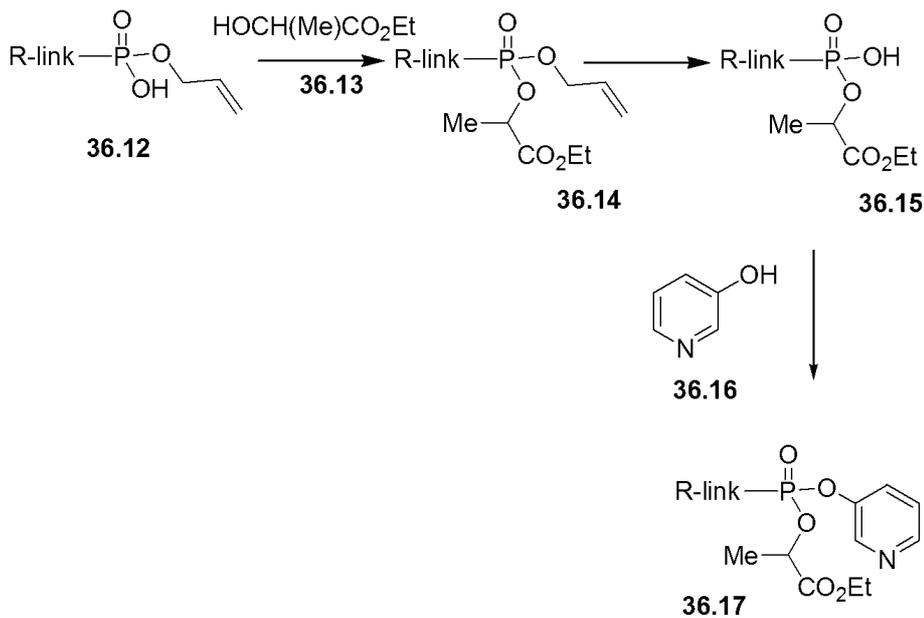
Scheme 36



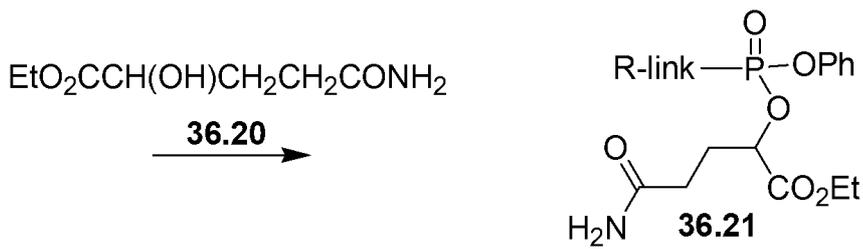
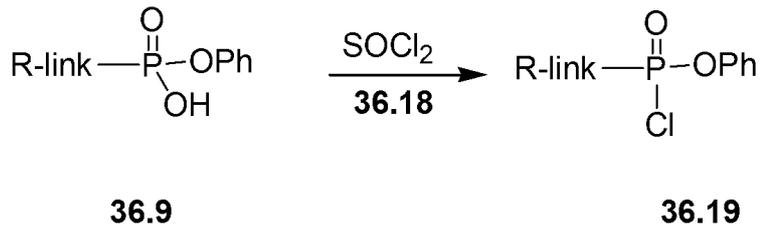
Scheme 36 Example 1



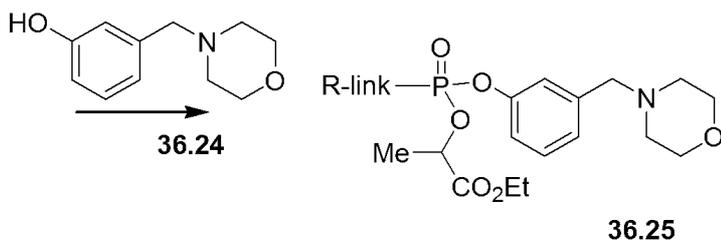
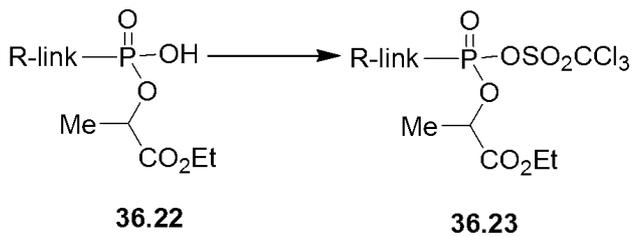
Scheme 36 Example 2



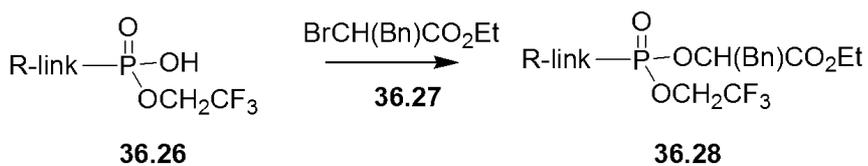
**Scheme 36 Example 3**



**Scheme 36 Example 4**



**Scheme 36 Example 5**



반응식 37은 에스테르 치환기 두개 모두가 카르보알콕시기를 포함하는 것인 포스포네이트 디에스테르의 제조 방법을 설명한다.

이 화합물들은 포스폰산 **34.6**으로부터 직접 또는 간접적으로 제조된다. 한가지 대안법에서는, 반응식 34-36에서 앞서 설명된 조건을 이용하여, 예컨대 디시클로헥실 디카르보디이미드 또는 유사한 시약을 이용하하거나, 미츠노부 반응 조건 하에서, 포스폰산을 히드록시에스테르 **37.2**와 커플링시켜, 에스테르 치환기들이 서로 동일한, 디에스테르 생성물 **37.3**을 얻는다.

이 방법은 반응식 37, 실시예 1에 설명되어 있다. 이 공정에서는, 포스폰산 **34.6**을 피리딘 중 약 70°C에서 알드리티올-2 및 트리페닐포스핀의 존재 하에 3몰 당량의 부틸 락테이트 **37.5**와 반응시켜, 디에스테르 **37.6**을 수득한다.

전술한 방법을 이용하여, 그러나, 부틸 락테이트 **37.5** 대신, 상이한 히드록시에스테르 **37.2**를 이용하여, 대응하는 생성물 **37.3**을 얻는다.

또는, 디에스테르 **37.3**은 포스폰산 **34.6**을 할로에스테르 **37.1**에 의해 알킬화시켜 얻기도 한다. 이 알킬화 반응은 에스테르 **36.4**를 제조하기 위한 반응식 36에 설명된 바와 같이 수행한다.

이 방법은 반응식 37, 실시예 2에 설명되어 있다. 이 공정에서는, *Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056에 설명된 바와 같이, 약 80°C에서 디메틸포름아미드 중, 포스폰산 **34.6**을 과량의 에틸 3-브로모-2-메틸프로피오네이트 **37.7** 및 디이소프로필에틸아민과 반응시켜, 디에스테르 **37.8**을 얻는다.

전술한 공정을 이용하여, 그러나, 에틸 3-브로모-2-메틸프로피오네이트 **37.7** 대신, 상이한 할로에스테르 **37.1**을 이용하여, 대응하는 생성물 **37.3**을 얻는다.

이 디에스테르 **37.3**은 또한 포스폰산의 활성화된 유도체 **34.7**를 히드록시에스테르 **37.2**로 치환반응시킴으로써 얻기도 한다. 이 치환 반응은 반응식 36에 설명된 바와 같이, 적절한 염기 존재 하에서, 극성 용매 중에서 수행한다. 이 치환 반응은 과량의 히드록시에스테르 존재 하에 수행하여, 에스테르 치환기들이 서로 동일한 디에스테르 생성물 **37.3**을 얻거나, 또는 제한된 양의 서로 다른 히드록시에스테르들과 순차 반응시켜, 에스테르 치환기들이 서로 다른 디에스테르 **37.3**을 얻는다.

이 방법은 반응식 37, 실시예 3 및 4에 설명되어 있다. 실시예 3에 설명된 바와 같이, 포스포릴 디클로라이드 **35.22**를 탄산칼륨을 함유하는 테트라히드로퓨란 중, 3몰 당량의 에틸 3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로피오네이트 **37.9**와 반응시켜, 디에스테르 생성물 **37.10**을 얻는다.

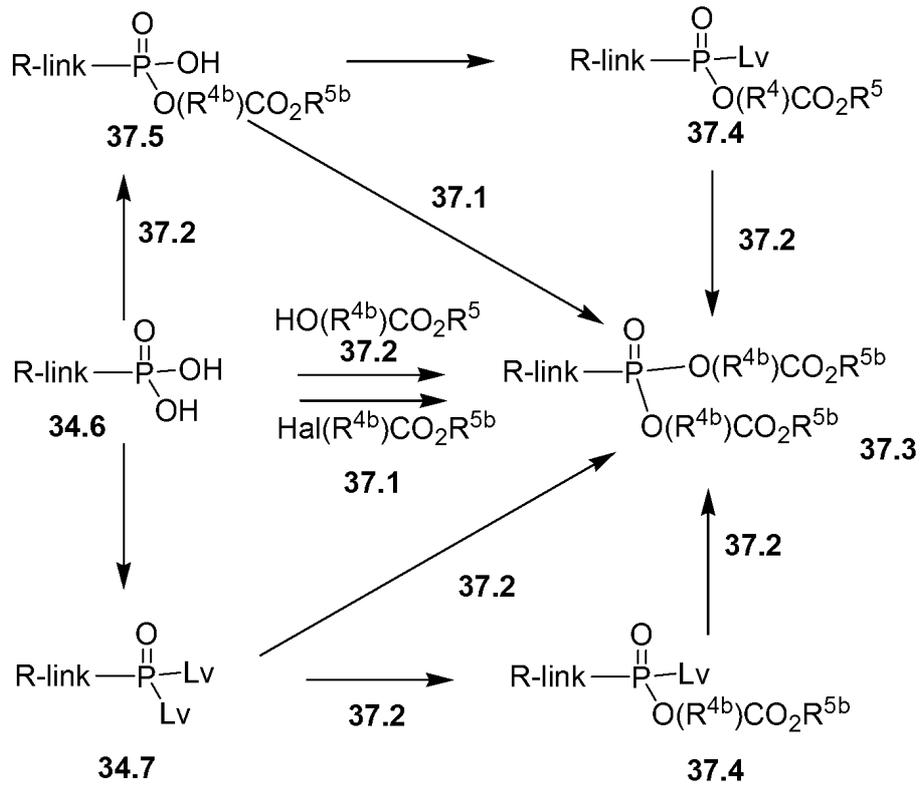
전술한 공정을 이용하여, 그러나, 에틸 3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로피오네이트 **37.9** 대신, 상이한 히드록시에스테르 **37.2**를 이용함으로써, 대응하는 생성물 **37.3**을 수득한다.

반응식 37, 실시예 4는 동몰량의 포스포릴 디클로라이드 **35.22** 및 에틸 2-메틸-3-히드록시프로피오네이트 **37.11** 간의 치환 반응에 의해, 모노에스테르 생성물 **37.12**를 얻는 것을 설명한다. 이 반응은 70°C에서 아세트니트릴 중, 디이소프로필에틸아민 존재 하에 실시한다. 이어서, 생성물 **37.12**를 동일한 조건 하에, 1몰 당량의 에틸 락테이트 **37.13**과 반응시킴으로써, 디에스테르 생성물 **37.14**를 얻는다.

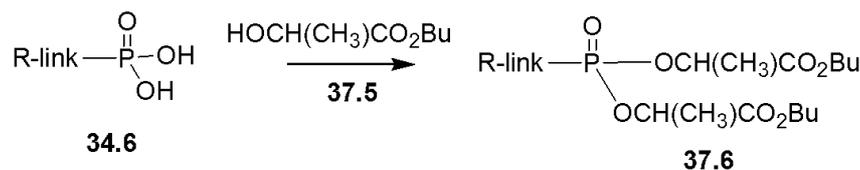
전술한 공정을 이용하여, 그러나, 에틸 2-메틸-3-히드록시프로피오네이트 **37.11** 및 에틸 락테이트 **37.13** 대신, 상이한 히드록시에스테르 **37.2**를 이용하여 순차 반응시킴으로써, 대응하는 생성물 **37.3**을 수득한다.

반응식 37

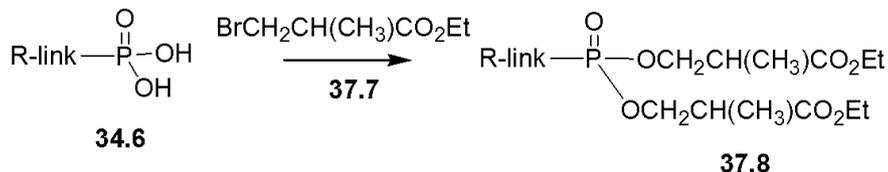
Scheme 37



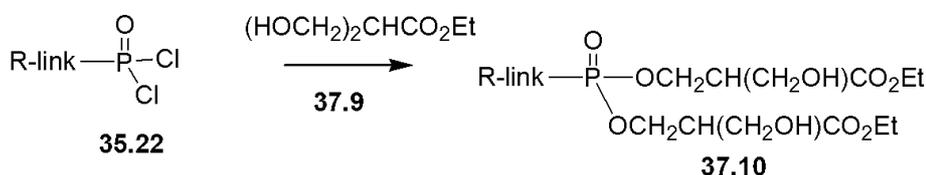
**Scheme 37 Example 1**



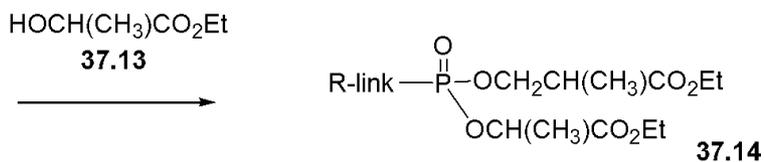
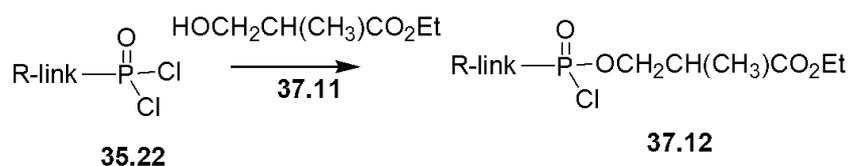
**Scheme 37 Example 2**



**Scheme 37 Example 3**

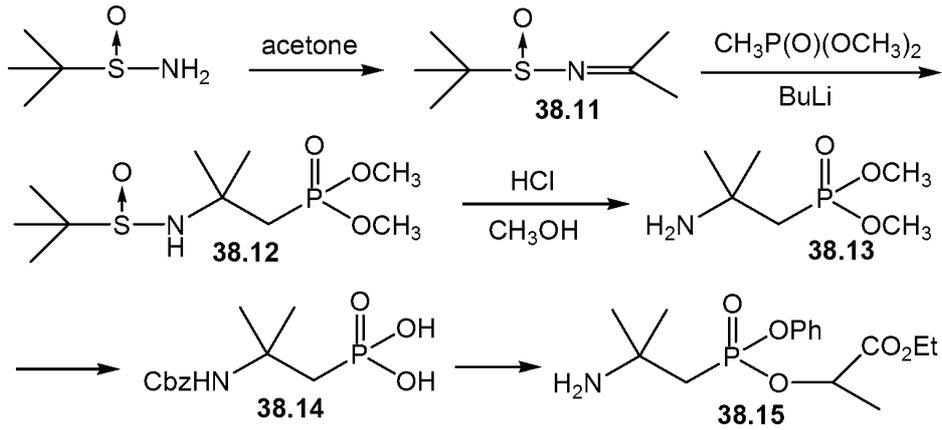


**Scheme 37 Example 4**

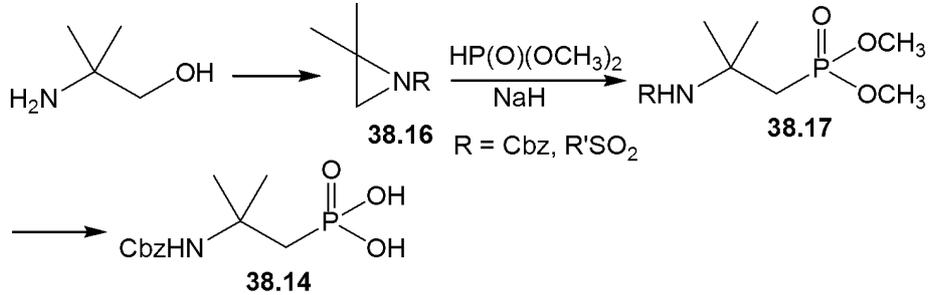


2,2-디메틸-2-아미노에틸포스폰산 중간체를 반응식 5의 경로에 의해 제조할 수 있다. 2-메틸-2-프로판설파아미드를 아세톤과 축합시켜 설피닐 이민 **38.11** (*J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 12)을 얻는다. 디메틸 메틸포스포네이트 리튬을 **38.11**에 부가하여 **38.12**를 얻는다. **38.12**를 산성 메탄올분해 처리하여 아민 **38.13**을 얻는다. 아민을 Cbz기로 보호하고 메틸기를 제거하여 포스폰산 **38.14**를 얻고, 이를 앞서 보고된 방법을 이용하여, 목적하는 **38.15** (반응식 5a)로 전환시킨다. 화합물 **38.14**의 또 다른 합성법을 반응식 5b에 설명하였다. 시판되는 2-아미노-2-메틸-1-프로판올을 문헌에 기재된 방법 (*J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5813; *Syn. Lett.* **1997**, *8*, 893)에 따라, 아지리딘 **38.16**으로 변환시킨다. 아지리딘을 포스파이트로 개환시켜 **38.17**을 얻는다 (*Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1623). **38.17**을 재보호시켜 **38.14**을 얻는다.

반응식 38a



반응식 38b



HIV-인테그라제 억제제 화합물의 생물학적 활성

본 발명의 대표적 화합물을 HIV-인테그라제 스트랜드의 전달의 촉매작용의 억제를 측정하는, 항 HIV 분석을 포함하는 방법에 의해, 이들 화합물의 생물학적 활성을 테스트하였다. 참조: Wolfe, 외 *J. Virol.* (1996) 70:1424-1432; Hazuda, 외 *Nucleic Acids Res.* (1994) 22:1121-22; Hazuda, 외 *J. Virol.* (1997) 71:7005-7011; Hazuda, 외 *Drug Design and Discovery* (1997) 15:17-24; 및 Hazuda, 외 *Science* (2000) 287:646-650. 본 발명 화합물의 항바이러스 활성은 기술 분야에 잘 알려진 약리학적 모델을 이용하여 측정할 수 있다. 본 발명의 많은 화합물들이 HIV 역전사 DNA의 인테그레이션을 억제하는 것으로 입증되었지만, HIV 복제나 증식에 영향을 미치는 다른 작용 메커니즘도 있을 수 있다. 본 발명의 화합물들은 HIV 감염, AIDS 또는 ARC와 연관된 HIV-인테그라제 또는 다른 효소들의 억제를 통해 활성을 나타내는 것일 수 있다. 뿐만 아니라 실시예 x-y에서 구체화된 특정 분석들에 의해 본 발명이 특정 작용 메커니즘으로 한정되는 것은 아니다.

약학적 포뮬레이션 및 투여 경로

본 발명의 화합물들은 통상적인 담체와 부형제와 함께 배합될 수 있으며, 이들은 실무에 따라 선택될 것이다. 정제는 부형제, 활택제, 충전제, 바인더 등을 함유한다. 수성 포뮬레이션은 멸균 형태로 제조되며, 경구 투여용 이외의 경로로 전달될 경우에는 일반적으로 등장성이다. 포뮬레이션은 필요에 따라 Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986)에 제시된 것들과 같은 부형제를 함유하며, 아스코르브산 및 다른 항산화제, EDTA와 같은 킬레이트화제, 탄수화물, 예컨대, 텍스트린, 히드록시알킬셀룰로스, 히드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산을 포함한다.

본 발명의 화합물 및 그들의 생리학적으로 허용가능한 염 (이하, 집합적으로 활성 성분이라 칭함)은 치료하고자 하는 질환에 적절한 경로로 투여될 수 있으며, 이러한 적절한 경로에는 경구, 직장내, 비강내, 국소 (눈, 붓, 및 설하), 질내 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 경막내 및 경막외 포함) 경로가 포함된다. 바람직한 투여 경로는 예컨대 수혜자의 상태에 따라 달라질 수 있다.

활성 성분을 단독으로 투여할 수도 있지만, 바람직하게는 이들을 약학적 포물레이션으로서 제공하는 것이 좋다. 수의용 및 인간용의 두가지 모두를 위한 본 발명의 포물레이션은 상기 정의된 바와 같은 활성 성분 1종 이상과 1종 이상의 약학적으로 허용되는 담체와 임의의 기타 치료제 성분들을 포함하여 이루어진다. 담체(들)은 포물레이션의 다른 성분들과 혼화가능하고, 수혜자에게 해롭지 않다는 의미로 "허용가능한" 것이어야 한다.

포물레이션은 경구, 직장, 코, 경구(볼 및 설하 포함), 질내 및 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 피내, 경막내 및 경막외) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 포물레이션은 단위 투여 제형으로 간편하게 제공될 수 있고 제약 분야에 잘 알려진 방법이면 어떤 방법으로든 제조될 수 있다. 이러한 방법은 1종 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 활성 성분을 함께 혼합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 이러한 포물레이션은 활성 성분과 액상 담체 또는 미분된 고상 담체 또는 두가지 모두를 균일하고 치밀하게 잘 혼합한 다음, 필요한 다음 제품을 성형함으로써 제조된다.

경구 투여에 적합한 본 발명의 포물레이션은 캡슐, 카세트 또는 정제와 같이 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는 불연속적인 제형; 분말제 또는 과립제; 수성 액제 또는 비수성 액제 중의 용액제 또는 현탁제; 또는 수중유형 액상 에멀전 또는 유중수형 액상 에멀전으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 환제, 연질약 또는 페이스트로서 제공될 수도 있다.

정제는 필요에 따라 1종 이상의 보조 성분들과 함께 압착, 성형함으로써 만들 수 있다. 압착 정제는 활성 성분을, 필요에 따라 바인더, 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 계면활성제 또는 분산제와 함께 적절한 기계에서 압착시킴으로써 분말제 또는 과립제와 같은 자유유동 제형으로서 제조할 수 있다. 성형된 정제는 습윤된 분말화된 화합물과 불활성 액상 희석제의 혼합물을 적절한 기계 내에서 성형시킴으로써 만들 수 있다. 정제는 필요에 따라 피복하거나, 눈금을 새길 수 있으며, 그 안에 함유된 활성 성분을 서서히 또는 조절적으로 방출되도록 조제될 수도 있다.

눈 또는 기타 외부 조직, 예컨대 입과 피부의 감염에 대해 사용될 경우, 이러한 포물레이션은 활성 성분을 예컨대 0.075 내지 20% w/w (활성 성분을 0.1% 내지 20%의 범위에서 예컨대, 0.6% w/w, 0.7% w/w 등과 같이 0.1% w/w의 증분으로 포함), 바람직하게는 0.2 내지 15% w/w, 가장 바람직하게는 0.5 내지 10% w/w의 범위로 함유하는 국소용 연고 또는 크림제로서 도포되는 것이 바람직하다. 연고로서 조성되는 경우, 활성 성분들은 파라핀제 또는 수산화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다. 또는 활성 성분들은 수중유형 크림 베이스와 함께 크림으로 조제될 수도 있다.

소망되는 경우, 크림 베이스용 수성상은 예컨대, 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG400 포함) 및 이들의 혼합물과 같이 히드록실기를 2개 이상 갖는 다가 알코올을 30% w/w 이상 함유할 수 있다. 국소용 포물레이션은 바람직하게는 피부 또는 기타 환부를 통해 활성 성분이 침투되거나 흡수되는 것을 개선시키는 화합물을 포함하는 것이 좋다. 이러한 피부 침투 개선제에는 디메틸설폭사이드 및 관련 유사체가 포함된다.

본 발명의 에멀전의 유성상은 공지 방식으로 공지 성분들을 포함할 수 있다. 유성상은 단지 유화제 (다르게는 에멀전트라고도 알려져 있음)만을 함유할 수도 있지만, 바람직하게는 1종 이상의 유화제를 지방이나 기름 또는 지방과 기름 모두와의 혼합물로서 함유하는 것이 좋다. 바람직하게는 친수성 유화제를 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함하는 것이 좋다. 기름과 지방 두가지를 모두 포함하는 것도 바람직하다. 이와 함께, 안정화제(들) 안정화제(들) 유무와 관계없이 이들 유화제(들)은 소위 유화 왁스를 구성하며 이러한 왁스는 기름 및 지방과 함께 소위 유화 연고를 형성하고 이것은 크림 포물레이션의 유성 분산상을 형성한다.

본 발명의 포물레이션에 사용하기에 적합한 에멀전트 및 에멀전 안정화제로는 Tween<sup>TM</sup> 60, Span<sup>TM</sup> 80, 세토스테아릴 알코올, 벤질 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 소듐 라우릴 설페이트를 들 수 있다.

본 발명의 포물레이션에 사용되기에 적합한 기름이나 지방의 선택은, 소망되는 화장 특성을 달성할 수 있는가에 기초하는데, 이는 약학적 에멀전 포물레이션에서 사용될 대부분의 기름 중에서 이들 활성 성분의 용해도가 매우 낮기 때문이다. 따라서, 크림은 튜브나 기타 용기로부터 새어나오지 않도록, 적절한 점도를 가지면서도, 끈적거리거나, 얼룩이 지게하는 것이어서는 안되며 잘 씻겨질 수 있는 제품인 것이 바람직하다. 직쇄 또는 분지쇄의, 일염기 또는 이염기 알킬 에스테르, 예컨대, 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 프로필렌 글리콜, 코코넛 지방산, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올리에이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 Crodamol CAP로서 알려진 분지쇄 에스테르의 혼합물을 사용할 수 있으며, 마지막 세가지가 바람직한 에스테르이다. 이들은 요구되는 특성에 따라 단독으로 사용될 수도 있고, 또는 병용될 수도 있다. 또는 백색 연질 파라핀 및/또는 액상 파라핀이나 기타 광물성 기름과 같이 용점이 높은 지질을 사용할 수도 있다.

눈에 국소 투여하기에 적합한 조성물로는, 활성 성분을 적절한 담체, 특히 활성 성분에 대한 수성 용매 중에 용해 또는 현탁시킨 안용 점적제를 들 수 있다. 활성 성분은 바람직하게는 이러한 포플레이션 중에 0.5 내지 20%, 바람직하게는 0.5 내지 10% 특히 약 1.5% w/w의 농도로 함유되는 것이 좋다.

입에 국소 투여하기에 적합한 조성물로는 가미된 기제, 대개 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 활성 성분을 함유하는 로젠지제; 활성 성분을 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 불활성 기제 중에 포함하는 향정; 및 활성 성분을 적절한 액상 담체 중에 포함하는 마우스위시를 들 수 있다.

직장 투여용 포플레이션은 예컨대 코코아 버터나 살리실레이트를 포함하는 적절한 베이스와 함께 좌제로서 제공될 수 있다.

담체가 고체인, 코에 투여하기에 적합한 포플레이션으로는 입도가 20 내지 500 마이크로 (입도가 20 내지 500 마이크로 범위로서 예컨대, 30 마이크로, 35 마이크로 등과 같이 5 마이크로씩 증분되는)인 조질의 분말제로서, 비성 호흡에 의해 흡수하는, 즉, 상기 분말제가 들어있는 용기를 코에 바짝 들이대고 비강을 통해 재빨리 흡입하는 방식으로 흡수하는, 조질의 분말제를 들 수 있다. 예컨대 코 스프레이나 점비제와 같이 담체가 액체인 적절한 포플레이션으로는 활성 성분의 수성 또는 유성 용액을 들 수 있다. 에어로졸 투여에 적합한 포플레이션은 상법에 따라 제조될 수 있으며 뉴모시스티스 폐렴 치료용 펜타미딘과 같은 다른 치료제와 함께 전달될 수 있다.

질내로 투여하는데 적합한 포플레이션은 활성 성분에 더해 기술 분야에서 적절한 것으로 알려진 담체를 포함하는 페싸리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 포말, 또는 스프레이 포플레이션으로서 제공될 수 있다.

비경구 투여용으로 적합한 포플레이션에는 항산화제, 완충제, 정균제 및 그 포플레이션을 투여받는 수혜자의 혈액과 등장성으로 만들어주는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사용액; 및 현탁제 및 농후제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액이 포함된다. 이 포플레이션은 밀봉된 앰플 및 바이알과 같이 단위 투여용 또는 다회 투여용 용기로 제공될 수 있고, 예컨대 사용 직전에 주사용수와 같은 멸균 액상 담체를 첨가하기만 하면 되는 (동결건조) 조건에서 보관될 수도 있다. 즉석 (extemporaneous) 주사용액 및 현탁액은 앞서 설명한 멸균 분말, 과립, 및 정제로부터 제조될 수 있다. 포플레이션의 바람직한 단위 투여량은 전술한 바와 같은 1일 투여량 또는 1일 단위 서브 투여량의 활성 성분을 함유하는 양이거나, 적절한 그의 분획량일 수 있다.

특히 위에서 언급된 성분들에 더해, 본 발명의 포플레이션들은 예컨대 경구 투여에 적합한, 예컨대 풍미제와 같이 기술 분야에 일반적으로 사용되는 다른 제제들을 함유할 수도 있다.

본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 1종 이상의 활성 성분을 수의용 담체와 함께 포함하여 이루어지는 수의용 조성물도 제공한다. 수의용 담체는 그 조성물을 투여하는데 유용한 물질로서, 고상, 액상 또는 가스상 물질일 수 있으며, 활성 성분과 혼합가능하고 수의 분야에서 허용되거나 불활성인 것들이다. 이들 수의용 조성물은 경구, 비경구 또는 기타 소망되는 경로로 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물들은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 1종 이상 함유하는 조절 방출형 약학적 포플레이션을 제공하는데 이용될 수 있는데 ("조절 방출형 포플레이션") 이러한 포플레이션에서는 활성 성분의 방출을 조절 및 제어할 수 있기 때문에, 투여 빈도를 줄이거나, 주어진 본 발명 화합물의 약동학적 또는 독성 프로필을 개선시키는 것이 가능하다. 본 발명 화합물을 1종 이상 함유하는 불연속적인 유닛을 함유하는, 경구 투여에 적합한 조절 방출형 포플레이션은 상법에 따라 제조할 수 있다. 조절 방출형 포플레이션은 플라스모디움, 뉴모시스티스, 헤르페스 바이러스 (CMV, HSV 1, HSV 2, VZV, 등), 레트로바이러스, 아데노바이러스 등과 같은 미생물 중에 의해 야기되는 여러가지 미생물 감염, 특히 인간에 있어서 세균, 기생충성 원생동물 또는 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 조절 방출형 포플레이션은 HIV 감염 및 관련 질환, 예컨대 결핵, 말라리아, 뉴모시스티스 폐렴, CMV 망막염, AIDS, AIDS-관련 합병증 (ARC) 및 점진적으로 일반화되는 림프절병증 (PGL:progressive generalized lymphadenopathy), 및 다발성 공수염과 같은 AIDS-관련 신경계 질환, 및 열대 경직 마비를 치료하는데 이용될 수 있다. 본 발명에 따른 조절 방출형 포플레이션으로 치료될 수 있는 기타 사람의 레트로바이러스 감염으로는 인체 T-세포백혈병 바이러스 (HTLV)-I 및 IV 및 HIV-2 감염을 들 수 있다. 본 발명은 따라서 전술한 인간 또는 수의의 질병 및 미생물 감염의 치료 또는 예방에 사용되는 약학적 포플레이션을 제공한다.

#### 복합 치료법

본 발명의 화합물은 전술한 감염이나 증상을 치료 또는 예방하기 위한 다른 치료제와 함께 병용될 수도 있다. 이러한 추가적인 치료제의 예로는 바이러스, 기생충 또는 세균 감염 또는 관련 질환의 치료나 예방 또는 종양이나 관련 질환의 치료에 효과적인 제제들이 포함되며, 여기에는, 3'-아지도-3'-데옥시티미딘 (지도부딘, AZT), 2'-데옥시-3'-티아시티딘 (3TC), 2',3'-디데옥시-2',3'-디데히드로아데노신 (D4A), 2',3'-디데옥시-2',3'-디데히드로티미딘 (D4T), 카보비어 (카르보시클릭 2',3'-디데옥시-2',3'-디데히드로구아노신), 3'-아지도-2',3'-디데옥시우리딘, 5-플루오로티미딘, (E)-5-(2-브로모비닐)-2'-데옥시우리딘 (BVDU), 2-클로로데옥시아데노신, 2-데옥시코포르마이신, 5-플루오로우라실, 5-플루오로우리딘, 5-플루오로-2'-데옥시우리딘, 5-트리플루오로메틸-2'-데옥시우리딘, 6-아자우리딘, 5-플루오로오르트산, 메토티렉세이트, 트리아세틸우리딘, 1-(2'-데옥시-2'-플루오로-1-b-아라비노실)-5-요오도시티딘 (FIAC), 테트라히드로-이미다조(4,5,1-jk)-(1,4)-벤조디아제핀-2(1H)-티온 (TIBO), 2'-노르-시클릭GMP, 6-메톡시퓨린 아라비노사이드 (ara-M), 6-메톡시퓨린 아라비노사이드 2'-O-발레레이트, 시토신 아라비노사이드 (ara-C), 2',3'-디데옥시뉴클레오사이드, 예컨대 2',3'-디데옥시시티딘 (ddC), 2',3'-디데옥시아데노신 (ddA) 및 2',3'-디데옥시이노신 (ddI), 어시클릭 뉴클레오사이드, 예컨대, 어시클로버, 펜시클로버, 팜시클로버, 간시클로버, HPMPC, PMEА, PMEG, PMPA, PMPDAP, FPMPA, HPMPA, HPMPDAP, (2R, 5R)-9->테트라히드로-5-(포스포노메톡시)-2-푸라닐아데닌, (2R, 5R)-1->테트라히드로-5-(포스포노메톡시)-2-푸라닐티민, 리바비린 (아데닌 아라비노사이드), 2-티오-6-아자우리딘, 튜베르시딘, 아우린트리카르복실산, 3-데아자네오플라노신, 네오플라노신, 리만티딘, 아다만틴, 및 포스카르넷 (트리소듐 포스포노포르메이트)을 비롯한 다른 항바이러스제, 살균성 플루오로퀴놀론(시프로플록사신, 펠록사신 등)을 비롯한 기타 항바이러스제, 아미노글리코사이드 살균 항생제 (스트렙토마이신, 겐타마이신, 아미카신 등) β-락탐아제 억제제 (세팔로스포린, 페니실린 등), 테트라사이클린, 이소니아지드, 리팜핀, 세포페라존, 클레이트로마이신 및 아지트로마이신을 비롯한 기타 항균제, 항기생충제 또는 펜타미딘 (1,5-비스(4'-아미노페녹시)펜탄), 9-데아자-이노신, 설파메톡사졸, 설파디아진, 퀴나피라민, 퀴닌, 플루코나졸, 케토코나졸, 이트라코나졸, 암포테리신 B, 5-플루오로시토신, 클로트리마졸, 핵사데실포스포콜린 및 니스타틴과 같은 항진균제, 프로베니시드와 같은 신장 분비 저해제, 디피리다몰, 딜라젠프 및 니트로벤질티오이노신과 같은 뉴클레오사이드 전달 억제제, 면역조절제, 예컨대, FK506, 시클로스포린 A, 티모신 α-1, TNF-α 및 TGF-β를 비롯한 시토카인, IFN-α, IFN-β, 및 IFN-γ를 비롯한 인터페론, 여러가지 인터류킨, 대식세포/과립구 콜로니 자극 인자, 예컨대, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, 항-TNF 항체, 항-인터류킨 항체, 가용성 인터류킨 수용체, 단백질 키나아제 C 억제제 등을 비롯한 시토카인 길항제가 포함된다.

본 발명은 화학식 I 또는 II의 화합물의 치료적 유효량을:

- (1) AIDS 항바이러스 제제,
- (2) 항감염제, 및
- (3) 면역조절제

중에서 선택된 AIDS 치료제의 치료적 유효량과 조합적으로 포함하는 약학적 조성물을 포함한다.

또한, 제2, 또는 제3의 약학적 활성 성분과 동시 투여하기 위해 본 발명의 여하한 화합물을 단위 투여 제형으로서 조합시키는 것도 가능하다. 2 또는 3부분의 조합을 순차로 2 또는 3회 순차 투여할 수도 있다. 제2 미치 제3의 활성 성분들은 항 HIV 활성을 가질 수 있으며, 프로테아제 억제제 (Prt), 뉴클레오사이드 역전사 억제제 (NRTI), 비뉴클레오사이드 역전사 억제제 (NNRTI), 및 인테그라제 억제제가 여기에 포함된다. 본 발명의 화합물들, 즉, 화학식 I 및 II의 화합물과 복합적으로 투여될 제2 및 제3의 활성 항-HIV 성분의 예로는 다음을 들 수 있다:

5,6 디히드로-5-아자시티딘

5-아자 2'데옥시시티딘

5-아자시티딘

5-일-카르보시클릭 2'-데옥시구아노신 (BMS200,475)

9 (아라비노푸라노실)구아닌; 9-(2' 데옥시리보푸라노실)구아닌

9-(2'-데옥시 2'플루오로리보푸라노실)-2,6-디아미노퓨린

9-(2'-데옥시 2'플루오로리보퓨라노실)구아닌  
 9-(2'-데옥시리보퓨라노실)-2,6 디아미노퓨린  
 9-(아라비노퓨라노실)-2,6 디아미노퓨린  
 Abacavir, Ziagen<sup>®</sup>  
 어시클로버, ACV; 9-(2-히드록시에톡시1메틸)구아닌  
 아데포버 디피복실, Hepsara<sup>®</sup>  
 암독시버, DAPD  
 암프레나버, Agenerase<sup>®</sup>  
 아라A; 9-b-D-아라비노퓨라노실아데닌 (비다라빈)  
 AZT; 3'-아지도-2',3'-디데옥시티미딘, 지도부딘, (Retrovir<sup>®</sup>)  
 BHCG; (+-)-(1a,2b,3a)-9-[2,3-비스(히드록시메틸)시클로부틸]구아닌  
 BMS200,475; 5-일-카르보시클릭 2'-데옥시구아노신  
 부시클로버; (R) 9-(3,4-디히드록시부틸)구아닌  
 BvaraU; 1-b-D-아라비노퓨라노실-E-5-(2-브로모비닐)우라실 (소리부딘)  
 칼라놀리드 A  
 카프라비린  
 CDG; 카르보시클릭 2'-데옥시구아노신  
 시도포버, HPMPC; (S)-9-(3-히드록시-2-포스포닐메톡시프로필)시토신  
 클레부딘, L-FMAU; 2'-플루오로-5-메틸-b-L-아라비노-퓨라노실우라실  
 시탈렌; [1-(4'-히드록시-1',2'-부타디에닐)시토신]  
 d4C; 3'-데옥시-2',3'-디데히드로시티딘  
 DAPD; (-)-b-D-2,6-디아미노퓨린 디옥솔란  
 ddA; 2',3'-디데옥시아데노신  
 ddAPR; 2,6-디아미노퓨린-2',3'-디데옥시리보사이드  
 ddC; 2',3'-디데옥시시티딘 (잘시타빈)  
 ddI; 2',3'-디데옥시이노신, 디다노신, (Videx<sup>®</sup>)

텔라비르딘, Rescriptor<sup>®</sup>)

디다노신, ddI, Videx<sup>®</sup>; 2',3'-디데옥시이노신

DXG; 디옥솔란구아노신

E-5-(2-브로모비닐)-2'-데옥시우리딘

에파비렌즈, Sustiva<sup>®</sup>

엔푸버타이드, Fuzeon<sup>®</sup>

F-ara-A; 플루오로아라비노실아데노신 (플루다라빈)

FDOC; (-)-β-D-5-플루오로-1-[2-(히드록시메틸)-1,3-디옥솔란]시토신

FEAU; 2'-데옥시-2'-플루오로-1-β-D-아라비노퓨라노실-5-에틸우라실

FIAC; 1-(2-데옥시-2-플루오로-β-D-아라비노퓨라노실)-5-요오도시토신

FIAU; 1-(2-데옥시-2-플루오로-β-D-아라비노퓨라노실)-5-요오도우리딘

FLG; 2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신

FLT; 3'-데옥시-3'-플루오로티미딘

플루다라빈; F-아라-A; 플루오로아라비노실아데노신

FMAU; 2'-플루오로-5-메틸-b-L-아라비노-퓨라노실우라실

FMdC

포스카르넷; 포스포노포름산, PFA

FPMPA; 9-(3-플루오로-2-포스포닐메톡시프로필)아데닌

간시클로버, GCV; 9-(1,3-디히드록시-2-프로폭시메틸)구아닌

GS-7340; 9-[R-2-[[[S)-[[[S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노]-

페녹시포스포닐]메톡시]프로필]아데닌

HPMPA; (S)-9-(3-히드록시-2-포스포닐메톡시프로필)아데닌

HPMPC; (S)-9-(3-히드록시-2-포스포닐메톡시프로필)시토신 (시도포버)

히드록시우레아, Droxia<sup>®</sup>

인디나버, Crixivan<sup>®</sup>

라미부딘, 3TC, Efavir<sup>TM</sup> (2R, 5S, 시스)-4-아미노-1-(2-히드록시메틸-1,3-옥사티올란-5-yl)-(1H)-피리미딘-2-온

L-d4C; L-3'-데옥시-2',3'-디데히드로시티딘

L-ddC; L-2',3'-디데옥시시티딘

L-Fd4C; L-3'-데옥시-2',3'-디데히드로-5-플루오로시티딘

L-FddC; L-2',3'-디데옥시-5-플루오로시티딘

로피나버

넬피나버, Viracept®

네비라핀, Viramune®

옥세타노신 A; 9-(2-데옥시-2-히드록시메틸-베타-D-에리트로-옥세타노실)아데닌

옥세타노신 G; 9-(2-데옥시-2-히드록시메틸-β-D-에리트로-옥세타노실)구아닌

펜시클로버

PMEDAP; 9-(2-포스포닐메톡시에틸)-2,6-디아미노퓨린

PMPA, 테노포버; (R)-9-(2-포스포닐메톡시프로필)아데닌

PPA; 포스포노아세트산

리바비린; 1-β-D-리보퓨라노실-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드

리토나버, Norvir®

사퀴나버, Invirase®, Fortovase®

소리부딘, BvaraU; 1-β-D-아라비노퓨라노실-E-5-(2-브로모비닐)우라실

스타부딘, d4T, Zerit®; 2',3'-디데히드로-3'-데옥시티미딘

트리플루오로티미딘, TFT; 트리플루오로티미딘

비다라빈, 아라A; 9-β-D-아라비노퓨라노실아데닌

잘시타빈, Hivid® ddC; 2',3'-디데옥시시티딘

지도부딘, AZT, Retrovir®; 3'-아지도-2',3'-디데옥시티미딘

조나버; 5-프로피닐-1-아라비노실우라실

#### 분석 프로토콜 실시예

HIV 인테그라제 분석 (IC<sub>50</sub> 측정)

IC<sub>50</sub> (CC<sub>50</sub>, CD<sub>50</sub>, TC<sub>50</sub>, TD<sub>50</sub> 또는 세포독성이라고도 칭함)은 감염되지 않은 세포의 생존능 또는 세포 성장을 50% 감소시키는 억제 농도이다.

HIV 인테그라제 분석은 100  $\mu$ l 반응물 중 Reacti-Bind 고결합능 스트렙타비딘 피복 플레이트 (Pierce  $\text{C}$  15502)에서 수행하였다. 플레이트의 웰을 PBS로 1회 행군다. 이어서, 각각의 웰은 실온에서 1시간 동안 100  $\mu$ M 의 0.14  $\mu$ M 이중-가닥, 5'-바이오틴 표지된 공여 DNA로 피복한다.

피복 후, 이 플레이트를 PBS로 2회 세척한다. 공여 DNA의 3' 프로세싱은 80  $\mu$ l의 인테그라제/완충액 혼합물 (25 mM HEPES, pH 7.3, 12.5 mM DTT, 93.75 mM NaCl, 12.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1.25% 글리세롤, 0.3125  $\mu$ M 인테그라제)를 각각의 웰에 첨가함으로써 개시한다. 3'-프로세싱을 37°C에서 30분간 진행시킨 다음, 테스트 화합물 10  $\mu$ l와 2.5 $\mu$ M 3'-DIG (디지톡시게닌)-표지된, 이중 가닥 표적 DNA 10  $\mu$ l를 각각의 웰에 첨가하여 스트랜드 전달을 37°C에서 30분간 진행시킨다. 이어서 플레이트를 2X SSC로 5분간 3회 세정하고 PBS로 1회 행군다. 인테그레이트된 생성물을 검출하기 위해, HRP-컨쥬게이트된 항-DIG 항체 (Pierce #31468)의 1/2000 희석물 100  $\mu$ l을 각각의 웰에 첨가하고 1시간 동안 인큐베이션시킨다. 이어서, 플레이트를 5분씩 3회 PBS 중 0.05% Tween-20으로 세척한다. 시그널 발생 및 증폭을 위해, 각각의 웰에 100  $\mu$ l의 SuperSignal ELISA Femto Substrate (Pierce #37075)를 첨가한다. 각 웰 당 5초에서의 종점 모드를 이용하여 화학발광 (상대광 단위)을 425 nm에서 SPECTRAMax GEMINI 마이크로플레이트 스펙트로포토미터로 즉시 관독한다. IC<sub>50</sub> 측정을 위해, 1/2.2 희석 시리즈로 8가지 농도의 테스트 화합물들을 시험한다. 표 1-5에 나타난 것들을 비롯한 본 발명의 특정 화합물들은 스트랜드 전달 IC<sub>50</sub>이 약 10  $\mu$ M 미만이다.

#### 항-HIV 분석 (EC<sub>50</sub> 측정)

EC<sub>50</sub> (ED<sub>50</sub> 또는 IC<sub>50</sub>이라고도 칭함)은 바이러스 생산을 50% 억제하거나, 바이러스 감염을 50% 억제하거나, 또는 바이러스 유도된 세포변성 효과를 50% 억제하는데 유효한 농도이다.

항-HIV 분석은 시그널 검출을 위해 CellTiter-Glo<sup>TM</sup> Reagent (Promega # G7570)을 이용하여 100  $\mu$ l의 배지에서 96-웰 Clear Bottom Black Assay Plate (Costar # 3603)에서 수행한다. MT-2 세포 (1.54 x 10<sup>4</sup> 세포)들을 약 0.025의 m.o.i. (감염다중도, 즉 감염성 바이러스 입자수와 분석 중의 세포수 사이의 비율)로 야생형 바이러스로 감염시키고, 10% FBS, 2% 글루타민, 1% HEPES 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 RPMI 배지 100  $\mu$ l에서 5일간 여러가지 농도의 약물 (계대 5배 희석)의 존재 하에 배양한다. 인큐베이션 기간 말기에, 분석 플레이트의 각 웰에 100  $\mu$ l의 CellTiter-Glo<sup>TM</sup> 시약을 첨가하고, 10분간 인큐베이션한 뒤 화학발광 (상대 광단위)을 Wallac Victor<sup>2</sup> 1420 멀티라벨 카운터를 이용하여 측정한다. 표 1-5의 것들을 비롯하여 본 발명의 특정 화합물들의 항-HIV MT2 EC<sub>50</sub>은 약 10  $\mu$ M 미만이었다.

#### 세포독성 분석 (CC<sub>50</sub> 측정)

화합물의 세포독성을 측정하기 위해, 항-HIV 분석시 사용된 것과 동일한 플레이트 및 허약들을 이용한다. 감염되지 않은 MT-2 세포들 (1.54 x 10<sup>4</sup> 세포)를 10% FBS, 2% 글루타민, 1% HEPES 및 1% 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 RPMI 배지 100  $\mu$ l에서 5일간 여러가지 농도의 약물 (계대 2배 희석)의 존재 하에 배양한다. 인큐베이션 기간 말기에, 각 웰에 100  $\mu$ l의 CellTiter-Glo<sup>TM</sup> 시약을 첨가하고, 10분간 인큐베이션한 뒤 화학발광 (상대 광단위)을 Wallac Victor<sup>2</sup> 1420 멀티라벨 카운터를 이용하여 측정한다.