

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁶
C07H 15/20

(45) 공고일자 2003년12월31일
(11) 등록번호 10-0412480
(24) 등록일자 2003년12월12일

(21) 출원번호 10-1999-7003276
(22) 출원일자 1999년04월15일
번역문 제출일자 1999년04월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US1997/18387
(86) 국제출원출원일자 1997년10월15일

(65) 공개번호 특2000-0049181
(43) 공개일자 2000년07월25일
(87) 국제공개번호 WO 1998/16184
(87) 국제공개일자 1998년04월23일

(81) 지정국
국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 시에라리온,

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

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

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장
60/028,586 1996년10월16일 미국(US)
60/043,974 1997년04월23일 미국(US)
60/055,487 1997년08월12일 미국(US)

(73) 특허권자
아이씨엔 파마슈티컬스, 인코포레이티드
미국 92626 캘리포니아 코스타 메사 하이랜드 애브뉴 3300

(72) 발명자
왕,관기
미국92715캘리포니아어빈조단애브뉴#9디17502

탐,로버트
미국92606캘리포니아어빈델벤투라64

애버트,데버른
미국92612캘리포니아어빈트리너티26

(74) 대리인 남상선

심사관 : 성영환

(54) 푸린 L - 뉴클레오시드, 이의 유사체 및 이들의 용도

요약

본 발명은 신규한 푸린 L-뉴클레오시드 화합물에 관한 것이며, 여기에서, 푸린 고리 및 당 둘 모두는 변형되거나, 작용기화되거나, 변형되고 작용기화된다. 상기 신규한 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 약제학적 조성물에 사용될 수 있으며, 이러한 조성물은 감염, 침습, 종양 또는 자가면역 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 신규한 화합물은 또한, Th1 및 Th2의 조절을 포함한 면역 시스템의 조절에 사용될 수 있다.

명세서

기술분야

본 발명은 L-뉴클레오시드에 관한 것이다.

배경기술

지난 몇 십년간 항바이러스성 약제로서 D-뉴클레오시드 유사체의 가능한 용도를 조사하는데 있어서 상당히 확대된 노력이 시도되어 왔다. 이러한 연구는 일부 성과를 거뒀으며, HIV 역전사 효소 억제제(AZT, ddI, ddC, d4T 및 3TC)를 포함한 많은 뉴클레오시드 유사체가 항바이러스성 약제로서 현재 시판중이다.

면역-조절제의 연구에 있어서, 또한, 다양한 푸린 D-뉴클레오시드 유사체가 연구되어 왔다. 예를 들어, 7- 및/또는 8-위치에서 치환기를 갖는 구아노신 유사체가 면역 시스템을 자극하는 것으로 보고되어 왔다[참조: Weigle, W.O. *CR Crit. Rev. Immunol.* **1987**, 7, 285; Lin et al. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1194-1198; Reitz, et al. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3561-3578, Michael et al. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3431-3436]. 또한, 어떤 3-β-D-리보푸라노실티아졸로[4,5-d]피리미딘은 쥐과 비장 세포 증식 및 셀리키 삼림(Semliki Forest) 바이러스에 대한 생체내 활성을 포함하는 현저한 면역활성을 유도한다는 것이 입증되었다[참조: Nagahara, et al. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 407-415; Robins et al. U.S. Patent 5,041,426]. 또 다른 연구에서는, 7-데아자구아노신 및 이의 유사체가 세포 배양물에서 항바이러스성이 부족할지라도, 다양한 RNA 바이러스에 대하여 마우스에서 항바이러스성 활성을 나타내는 것으로 보고되었다. 3-데아자구아닌 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드는 또한, 특정 DNA 및 RNA 바이러스에 대한 현저하게 넓은 스펙트럼 항바이러스성 활성을 나타내었다[참조: Revankar et al. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 1389-1396]. 어떤 7- 및 9-데아자구아닌 C-뉴클레오시드는 셀리키 삼림 바이러스의 치명적인 공격에 대해 마우스를 보호하는 능력을 나타낸다[참조: Girgis et al. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2750-2755]. 어떤 6-솔펜아미드 및 6-솔핀아미드 푸린 뉴클레오시드는 현저한 항종양 활성을 나타내었다[참조: Robins et al. U.S. Patent 4,328,336]. 어떤 피리미도[5,4-D]피리미딘 뉴클레오시드는 BDF1 마우스에서 L1210에 대한 치료에 효과적이며[참조: Robins et al. U.S. Patent 5,041,542], 상기 뉴클레오시드의 항바이러스성 및 항종양 활성은 면역조절제로서 이들의 역할때문인 것으로 나타났다[참고: Bonnet et al. *J. med. Chem.* **1993**, 36,635-653].

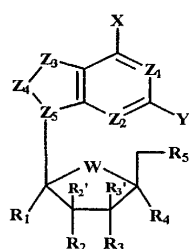
면역조절의 가능한 표적은 Th1 및 Th2 림포카인의 자극 또는 억제를 포함한다. 타입 1(Th1) 세포는 인터루킨 2(IL-2), 종양 괴사 인자(TNFα) 및 인터페론 감마(IFNγ)를 생성하며, 이들은 주로 지연형 과민증 및 항바이러스성 면역과 같은 세포 매개성 면역의 원인이 된다. 타입 2(Th2) 세포는 인터루킨, 즉, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 및 IL-13을 생성하며, 알레르겐에 대한 반응에 나타나는 것들, 예를 들어 IgE 및 IgG4 항체 이소타입 스위칭과 같은 체액성 면역 반응의 보조와 주로 관련되어 있다[참조: Mosmann, 1989, *Annu Rev Immunol*, 7:145-173]. D-구아노신 유사체는 시험관내[참조: Goodman, 1988, *Int J Immunopharmacol*, 10, 579-88] 및 생체내[참조: Smee et al., 1991, *Antiviral Res* 15: 229]에서 림포카인 IL-1, IL-6, IFNα 및 TNFα(간접적으로)에 대한 다양한 효과를 유도하는 것으로 보고되었다. 그러나, T 세포에서 타입 1 또는 타입 2 사이토카인을 직접적으로 조절하는 7-티오-8-옥소구아노신과 같은 D-구아노신 유사체의 능력은 효과가 없었거나 기술된 바 없었다.

따라서, 신규한 푸린 L-뉴클레오시드 유사체를 포함하는 신규한 L-뉴클레오시드 유사체에 대한 필요성이 남아 있다. 면역조절 활성을 갖는 신규한 푸린 L-뉴클레오시드가 특히 필요하며, 특히 Th1 및 Th2 활성을 조절하는 신규한 푸린 L-뉴클레오시드가 필요하다.

발명의 간단한 설명

본 발명은 신규한 L-뉴클레오시드 화합물, 이들의 치료학적 용도 및 합성 방법에 관한 것이다.

본 발명의 한 측면에 있어서, 하기 화학식 (I)의 신규한 푸린 L-뉴클레오시드 유사체가 제공된다:



화학식 I

상기 식에서,

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_2'$ 및 R_3' 은 독립적으로, H, OH, NH_2 , F, Cl, Br, I, N_3 , -CN, -OR', -NR'₂, -SR', -NHNH₂, -NHOH, CHO, COOR', CONR'₂, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 치환된 알킬, 치환된 알케닐, 치환된 알키닐, 치환된 아릴, 및 치환된 아르알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 치환기는 F, Cl, Br, I, N_3 , -CN, -OR'', NO₂, -NR''₂, SR'', -NHNH₂, -NHOH, COOR'', 및 CONR''₂로 구성된 군으로부터 선택되고, R' 및 R''는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 아르알킬이며;

W는 O, S, CH₂, 또는 Se이고;

Z₁, Z₂는 독립적으로, N, C, 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되며;

Z₃, Z₄, Z₅는 독립적으로, -CR-, -NR-, -O-, -S-, -Se-, -C=O, -C=S, -S=O, -CR=CR-, -CR=N-, 및 -N=N-로 구성된 군으로부터 선택되고, R은 H, F, Cl, Br, I, N_3 , -CN, -OR', -NR'₂, -SR', -NHNH₂, -NHOH, -NO₂, CHO, COOR', CONH₂, -C(O)-NH₂, -C(S)-NH₂, -C(NH)-NH₂, -C(NOH)-NH₂, =O, =NH, =NOH, =NR, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 치환된 알킬, 치환된 알케닐, 치환된 알키닐, 치환된 아릴, 및 치환된 아르알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 치환기는 H, -OH, NH_2 , F, Cl, Br, I, N_3 , -CN, -COOR'', -CONR''₂, -OR'', -NR''₂, -SR'', -NHNH₂, -NHOH, 및 -NO₂로 구성된 군으로부터 선택되고, R' 및 R''는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 아세틸, 아실, 또는 술폰일이며;

Z₃와 Z₄ 또는 Z₄와 Z₅ 사이의 화학 결합은 C-C, C=C, C-N, C=N, N-N, N=N, C-S, 및 N-S로 구성된 군으로부터 선택되고;

X 및 Y는 독립적으로, H, OH, NH_2 , F, Cl, Br, I, N_3 , -S-NH₂, -S(O)-NH₂, -S(O₂)-NH₂, -CN, -COOR', -CONR'₂, -OR', -NR'₂, -SR', -NHNH₂, -NHOH, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 치환된 알킬, 치환된 알케닐, 치환된 알키닐, 치환된 아릴, 및 치환된 아르알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 치환기는 F, Cl, Br, I, N_3 , -CN, -OR'', NO₂, -NR''₂, SR'', -NHNH₂, 및 -NHOH로 구성된 군으로부터 선택되고, R' 및 R''는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 아르알킬이며; 단, W가 O이고, R₁ 및 R₄가 H이며, R₂, R₃, 및 R₅가 OH인 경우, Z₁, Z₂, 및 Z₅는 N이 아니고, Z₃는 S가 아니며, Z₄는 CO가 아니고, Y는 NH₂가 아니며, X는 OH가 아니다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 하나 이상의 담체와 혼합된 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염 또는 에스테르를 포함한다.

본 발명의 또 다른 측면에서, 화학식 (I)에 따른 화합물은 양성 반응을 달성하는 임의의 제형 및 프로토콜에 따라 이 화합물의 투여에 양성적으로 반응하는 질환을 치료하는데 사용된다. 특히, 화학식 (I)의 화합물은 감염, 침습, 암, 종양 또는 기타 신생물, 또는 자가면역 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

도 1 내지 6(반응식 1 내지 6)은 본 발명에 따른 화합물을 합성하는데 이용되는 화학적 합성 단계를 나타내고 있다.

특정 조성물의 합성에 관계된 반응식은 본원에 기재된 실시예에서 언급된다.

도 7은 Th1 및 Th2에 대한 전형적인 L-구아노신 유사체의 효과를 그래프로 나타낸 도면이다.

발명의 상세한 설명

본 명세서에 사용된 다음 용어를 하기에 정의된 바와 같이 사용하였다.

본원에 사용된 용어 "뉴클레오시드"는 헤테로고리의 특이적 위치, 즉 푸린(9-위치) 또는 피리미딘(1-위치)의 자연적 위치 또는 유사체의 등가 위치에 부착된 임의의 펜토스 또는 변형된 펜토스 부분으로 구성된 화합물을 의미한다.

본원에 사용된 용어 "뉴클레오티드"는 뉴클레오시드의 5'-위치에서 치환된 인산염 에스테르를 의미한다.

본원에 사용된 용어 "헤테로고리"는 고리내에서 N, O 또는 S와 같은 하나 이상의 헤테로 원자를 갖는 포화 또는 불포화된 1가의 탄소고리 라디칼을 의미하며, 상기 고리의 각각의 유효 위치가 독립적으로, 예를 들어 히드록시, 옥소, 아미노, 이미노, 저급 알킬, 브로모, 클로로 및/또는 시아노로 선택적으로 치환될 수 있다. 이러한 종류에 포함되는 치환기로는 푸린, 피리미딘이 있다.

본원에 사용된 용어 "푸린"은 질소 비시클로 헤테로고리를 의미한다.

본원에 사용된 용어 "피리미딘"은 질소 모노시클로 헤테로고리를 의미한다.

본원에 사용된 용어 "D-뉴클레오시드"는 D-리보스 당 부분을 갖는 뉴클레오시드 화합물(예를 들어, 아데노신)을 의미한다.

본원에 사용된 용어 "L-뉴클레오시드"는 L-리보스 당 부분을 갖는 뉴클레오시드 화합물을 의미한다.

본원에 두루 사용된 용어 "L-배열"은 뉴클레오타이드와 결합된 화합물의 리보푸라노실 부분의 화학적 배열을 설명하기 위한 것이다. 본 발명의 화합물의 당 부분의 L-배열은 시티딘, 아데노신, 티미딘, 구아노신 및 우리딘과 같은 천연 뉴클레오시드의 리보스 당 부분의 D-배열과 대조되는 것이다.

본 명세서에 두루 사용된 용어 "C-뉴클레오시드"는 리보스 당 부분과 헤테로고리 염기 사이에 형성된 결합형을 설명하기 위해 사용되었다. C-뉴클레오시드에 있어서, 결합은 리보스 당 부분의 C-1 위치로부터 비롯되며, 헤테로고리 염기의 탄소에 결합된다. C-뉴클레오시드에 형성된 결합은 탄소-탄소형이다.

본 명세서에 사용된 용어 "N-뉴클레오시드"는 리보스 당 부분과 헤테로고리 염기 사이에 형성된 결합형을 설명하기 위해 사용되었다. N-뉴클레오시드에서, 결합은 리보스 당 부분의 C-1 위치로부터 비롯되며, 헤테로고리 염기의 질소에 결합된다. N-뉴클레오시드에 형성된 결합은 탄소-질소형이다.

본원에 사용된 용어 "보호기"는 산소 또는 질소가 위치하는 분자에서 다른 부분을 유도하는 동안 이들의 추가적인 반응을 방지하기 위해 산소 또는 질소 원자에 첨가되는 화학적 기를 의미한다. 다양한 산소 및 질소 보호기는 유기 합성 분야에 공지되어 있다.

본원에 사용된 용어 "저급 알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, i-부틸 또는 n-헥실이다. 이 용어는 탄소수가 1 내지 6개인 고리형 사슬, 분지쇄 또는 직쇄를 추가로 예시한다.

본원에 사용된 용어 "아릴"은 단일 고리(예를 들어, 페닐) 또는 두개의 축합된 고리(예를 들어, 나프틸)를 갖는 불포화된 1가의 방향족 탄소고리 라디칼을 의미하며, 이는 선택적으로 히드록실, 저급 알킬, 클로로 및/또는 시아노로 치환될 수 있다.

본원에 사용된 용어 "헤테로고리"는 고리내에서 N, O, S, Se 또는 P와 같은 하나 이상의 헤테로 원자를 갖는 포화 또는 불포화된 1가의 탄소고리 라디칼을 의미하며, 상기 고리의 각각의 유효 위치가 독립적으로, 예를 들어, 히드록시, 옥소, 아미노, 이미노, 저급 알킬, 브로모, 클로로 및/또는 시아노로 선택적으로 치환되거나 비치환될 수 있다.

본원에 사용된 용어 "모노시클로"는 고리내에서 O, N, S, Se 또는 P와 같은 하나 이상의 헤테로 원자를 갖는 포화된 1가의 탄소고리 라디칼을 의미하며, 상기 고리의 각각의 유효 위치가 독립적으로, 당부분 또는 브로모, 클로로 및/또는 시아노와 같은 임의의 다른 기로 선택적으로 치환될 수 있어서, 모노시클로 고리 시스템은 결국 방향족화된다[예를 들어, 티미딘; 1-(2'-데옥시-β-D-에리트로-펜토피라노실)티민].

본원에 사용된 용어 "면역조절제"는 자극 또는 억제통하여 정상 또는 이상 면역 시스템을 변형시킬 수 있는 천연 또는 합성 생성물을 의미한다.

본원에 사용된 용어 "유효량"은 정상적인 수준으로 면역 기능을 회복시키거나, 감염증을 제거하기 위해 정상적인 수준을 초과하여 면역 기능을 강화시키는 화학식 (I)의 화합물의 양을 의미한다.

화학식 (I) 및 화학식 (I-A) 내지 (I-F)의 화합물은 다수의 부제 중심을 가질 수 있다. 따라서, 이들은 광학적으로 활성인 형태 또는 라세미 혼합물로서 제조될 수 있다. 설명되고 청구된 본 발명의 범위는 개별적인 광학 이성질체 및 이들의 비라세미 혼합물 뿐만 아니라, 화학식 (I)의 화합물의 라세미 형태를 포함한다.

본원에 사용된 용어 "α" 및 "β"는 도시된 화학 구조의 부제 탄소 원자에서 치환기의 특이적 입체화학적 배열을 나타낸다. 본원에 설명된 화합물은 모두 L-푸라노실 배열이다.

본원에 사용된 용어 "에난티오머"는 서로 겹쳐지지 않는 거울상인 한쌍의 입체이성질체를 의미한다. 한 쌍의 에난티오머가 1:1로 혼합된 것이 "라세미" 혼합물이다.

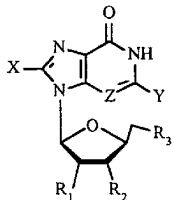
본원에 사용된 용어 "이성질체"는 동일한 화학식을 갖는 상이한 화합물을 의미한다. "입체이성질체"는 공간에서 원자가 배열되는 방식만이 상이한 이성질체이다.

본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 무기산 및 유기산 또는 염기로부터 유도된 임의의 염일 수 있다.

화합물

본 발명의 화합물은 일반적으로, 화학식 (I)의 화합물에 의해 설명된다. 그러나, 하기 화학식 (I-A) 내지 (I-F)에 따른 화합물을 포함하여 특히 관심있는 일부 화합물이 있다.

화학식 (I-A) 화합물은 하기 화학식을 갖는 8-치환된 α- 또는 β-L-구아노신 유사체이다:



화학식 I-A

상기 식에서,

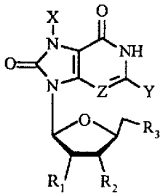
X는 H, R, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR, -SR, -NR₂, -NHNH₂, -NHOH, -CHO, -CONH₂, -COOR, 및 -L-A로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술포닐로 구성된 군으로부터 선택되고, L은 결합기이며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 아르알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, A는 H, -OR', -SR', -NR'₂, -NHNH₂, -CHO, -COOR', 및 -CONR'₂로 구성된 군으로부터 선택되며, R'는 H, Me, Et, 알릴, 아세틸, 및 -COCF₃로 구성된 군으로부터 선택되고;

Y는 H, R, F, Cl, Br, I, N₃, CN, OR, SR, 및 NR₂로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술포닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

Z는 N 또는 CH이며;

R₁, R₂ 및 R₃는 독립적으로, H, -OH, -OAc, -OBz, 및 -OP(O₂)OH로 구성된 군으로부터 선택되고; 단, R₁, R₂ 및 R₄가 OH인 경우, Z는 N이 아니고, Y는 NH₂가 아니며, X는 H가 아니고; R₁, R₂, 및 R₃가 OH인 경우, Z는 CH가 아니고, Y는 NH((CO)CH₃)가 아니며, X는 H가 아니다.

화학식 (I-B) 화합물은 하기 화학식을 갖는 7-치환된-8-옥소-α- 또는 β-L-구아노신 유사체이다:



화학식 I-B

상기 식에서,

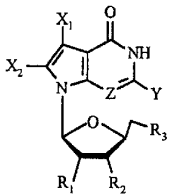
X는 H, R, -NH₂, -CHO, -COOR, 및 -L-A로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 아르알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, L은 결합기이며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 아르알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, A는 H, F, Cl, Br, I, -OR', -SR', -NR'₂, -NHNH₂, -NHOH, N₃, -CHO, -CONH₂, -COOR', 및 -CN으로 구성된 군으로부터 선택되며, R'는 Me, Et, 알릴, 아세틸, 및 -COCF₃로 구성된 군으로부터 선택되고;

Y는 H, R, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR, -SR, 및 -NR₂로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술포닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

Z는 N 또는 CH이며;

R₁, R₂ 및 R₃는 독립적으로, H, -OH, -OAc, -OBz, 및 -OP(O₂)OH로 구성된 군으로부터 선택되고; 단, R₁, R₂, 및 R₃가 OH인 경우, Z는 N이 아니고, Y는 NH₂가 아니며, X는 프로필이 아니다.

화학식 (I-C) 화합물은 하기 화학식을 갖는 7-데아자-7,8-모노- 또는 비치환된 α- 또는 β-L-구아노신 유사체이다:



화학식 I-C

상기 식에서,

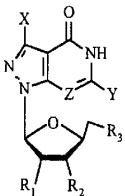
X₁ 및 X₂는 독립적으로, H, R, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR, -SR, -NR₂, -NHNH₂, -NHOH, -CHO, -CONH₂, -COOR, 및 -L-A로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술포닐로 구성된 군으로부터 선택되고, L은 결합기이며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 아르알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, A는 H, -OR', -SR', -NR'₂, -NHNH₂, -CHO, -COOR', 및 -CONR'₂로 구성된 군으로부터 선택되며, R'는 H, Me, Et, 알릴, 아세틸, 및 -COCF₃로 구성된 군으로부터 선택되고;

Y는 H, R, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR, -SR, 및 -NR₂로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술포닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

Z는 N 또는 CH이며;

R₁, R₂ 및 R₃는 독립적으로, H, -OH, -OAc, -OBz, 및 -OP(O₂)OH로 구성된 군으로부터 선택되고; 단, R₁, R₂, 및 R₃가 OH인 경우, Z는 N이 아니고, X₁은 카르복사미드옥심이 아니며, X₂는 H가 아니다.

화학식 (I-D) 화합물은 하기 화학식을 갖는 7-데아자-8-아자-7치환된 α- 또는 β-L-구아노신 유사체이다:



화학식 I-D

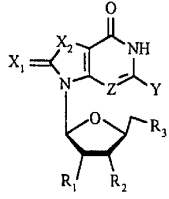
상기 식에서,

X는 H, R, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR, -SR, -NR₂, -NHNH₂, -NHOH, -CHO, -CONH₂, -COOR, 및 -L-A로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술포닐로 구성된 군으로부터 선택되고, L은 결합기이며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 아르알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, A는 H, -OR', SR', -NR'₂, -NHNH₂, -CHO, -COOR', 및 -CONR'₂로 구성된 군으로부터 선택되며, R'는 H, Me, Et, 알릴, 아세틸, 및 -COCF₃로 구성된 군으로부터 선택되고;

Y는 H, R, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR, -SR, 및 -NR₂로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술포닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

Z는 N 또는 CH이며;

R_1 , R_2 및 R_3 는 독립적으로, H, -OH, -OAc, -OBz, 및 -OP(O₂)OH로 구성된 군으로부터 선택된다.
화학식 (I-E) 화합물은 하기 화학식을 갖는 티아졸로[4,5-d]피리미딘 α - 또는 β -L-뉴클레오시드이다:



화학식 I-E

상기 식에서,

$X_1 = O, S, =NH, =NNH_2, =NHOH$, 또는 $=NR$ 이며, R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 및 아실로 구성된 군으로부터 선택되고;

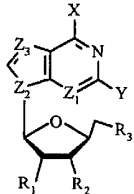
X_2 는 S, O, 또는 Se이며;

Y는 H, R, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR, -SR, 및 -NR₂ 로 구성된 군으로부터 선택되고, R은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술폰기로 구성된 군으로부터 선택되며;

Z는 N 또는 CH이고;

R_1, R_2 및 R_3 은 독립적으로, H, -OH, OAc, -OBz, 및 -OP(O₂)OH로 구성된 군으로부터 선택된다.

화학식 (I-F) 화합물은 하기 화학식을 갖는 β -L-푸린 뉴클레오시드이다:



화학식 I-F

상기 식에서,

X는 H, R, -SNH₂, -S(O)NH₂, -SO₂NH₂, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR, -SR, 및 -NR₂ 로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술폰기로 구성된 군으로부터 선택되고;

Y는 H, R, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR, -SR, 및 -NR₂ 로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술폰기로 구성된 군으로부터 선택되고;

Z₁, Z₂ 및 Z₃ 는 독립적으로, C, N, 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되며;

R_1, R_2 및 R_3 는 독립적으로, H, -OH, OAc, -OBz, 및 -OP(O₂)OH로 구성된 군으로부터 선택된다.

용도

화학식 (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), 및 (I-F)에 따른 화합물, 즉 본 발명의 화합물은 다양한 질환, 사실상, 하나 이상의 상기 화합물의 투여에 양성적으로 반응하는 모든 질환을 치료하는데 사용될 것으로 생각된다. 특히, 구체적으로 본 발명의 화합물은 감염, 침습, 암 또는 종양, 또는 자가면역 질환을 치료하는데 사용될 수 있는 것으로 생각된다.

본 발명의 화합물로 치료될 것으로 생각되는 감염은 호흡기 합포체 바이러스(respiratory syncytial virus)(RSV), B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV), 단순 포진 타입 1 및 2, 음부 포진, 포진성 각막염, 포진성 뇌염, 사람 면역결핍 바이러스(HIV), 인플루엔자 A 바이러스, 한탄 바이러스(hantann virus)(출혈 열), 사람 유두종 바이러스(HPV), 홍역 및 진균을 포함한다.

본 발명의 화합물로 치료될 것으로 생각되는 침습은 원생동물 침습 뿐만 아니라, 기생충 및 다른 기생체 침습을 포함한다.

본 발명의 화합물로 치료될 것으로 생각되는 암 또는 종양은 바이러스에 의해 초래된 것을 포함하며, 이 효과는 바이러스 감염된 세포의 신생물 상태로의 형질전환을 억제하고, 형질전환된 세포로부터 다른 정상적인 세포로의 바이러스의 유포를 억제하고/거나 바이러스 형질전환된 세포의 성장을 저지하는 것을 포함할 수 있다.

본 발명의 화합물로 치료될 것으로 생각되는 자가면역 및 기타 질환은 관절염, 건선, 장 질환, 유년성 당뇨, 루푸스, 다발성 경화증, 통풍 및 통풍성 관절염, 류마티스 관절염, 이식 거부반응, 알레르기 및 천식을 포함한다.

본 발명에 따른 화합물의 다른 용도는 치료제로서 유용하거나 다른 목적에 유용한 다른 뉴클레오시드 또는 뉴클레오타이드 유사체의 화학적 합성에서의 중간체로서 사용되는 것을 포함한다.

본 발명의 또 다른 측면에서, 포유동물을 치료하는 방법은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 치료학적 및/또는 예방적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 본 측면에서, 효과는 포유동물 면역 시스템의 일부를 조절하는 것에 관련되어 있으며, 특히 Th1 및 Th2의 림포카인 수준의 조절에 관련되어 있다. Th1 및 Th2 림포카인의 조절에 있어서, 조절은 Th1 및 Th2 둘 모두의 자극, Th1 및 Th2 둘 모두의 억제, Th1 및 Th2중 어느 하나의 자극 및 다른 하나의 억제, 또는 Th1/Th2 수준에 대한 한 효과(일반적인 억제)는 저농도에서 발생하는 반면, 또 다른 효과(Th1 및 Th2중 어느 하나의 자극 및 다른 하나의 억제)는 고농도에서 발생하는 두가지 양식의 조절을 포함할 수 있다.

일반적으로, 본 발명에 따른 가장 바람직한 용도는 활성 화합물이 비표적 숙주 세포에 대하여 비교적 세포독성이 적고, 표적에 대해서는 비교적 더욱 활성적이라는 점에 있다. 이 점에 있어서, 또한 L-뉴클레오시드가 D-뉴클레오시드보다 증가된 안정성을 가져, 보다 우수한 약물동력학을 초래할 수 있다는 점이 유리할 수 있다. 이 결과는 L-뉴클레오시드가 효소에 의해 인지될 수 없기 때문에 달성될 수 있으며, 따라서 더 긴 반감기를 가질 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 임의의 적당한 프로토콜에 의해 임의의 적당한 약제학적 제형으로 투여될 것으로 생각된다. 따라서, 투여는 경구, 비경구(피하주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기법), 흡입 분무, 직장내, 국부 등의 투여에 의해, 약제학적으로 허용되는 통상적인 무독성 담체, 보조약 및 비히클을 함유하는 용량 단위 제형으로 수행될 수 있다.

실례로서, 본 발명에 따른 화합물은 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합되어 제형화될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 약물학적으로 허용되는 염으로서 경구 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 대부분 수용성이기 때문에, 이들은 생리 식염 용액으로 정맥내 투여될 수 있다(예를 들어, 약 7.2 내지 7.5의 pH로 완충됨). 인산염, 중탄산염 또는 시트르산염과 같은 통상적인 완충제가 이러한 목적을 위해 사용될 수 있다. 물론, 당업자는 본 발명의 조성물을 불안정하게 하지 않거나, 이들의 치료학적 활성을 손상시키지 않고, 특정 투여 경로를 위한 많은 제형을 제공하기 위해, 명세서에 고시된 범위내에서 제형을 변형시킬 수 있다. 특히, 예를 들어, 본 발명의 화합물을 물 또는 비히클에 더욱 가용화시키는 변형은 당해 분야에 잘 공지된 약간의 변형(염 제형, 에스테르화 등)에 의해 용이하게 달성될 수 있다. 또한, 환자에게 최대의 유리한 효과를 내기 위하여 본 화합물의 약물동력학을 조절하여 특정 화합물의 용량 섭생 및 투여 경로를 변형시키는 것은 당업자에게는 잘 공지되어 있다.

특정 약제학적 제형에 있어서, 화합물의 전구약물 형태, 특히 본 발명의 화합물의 아실화된 유도체(아세틸화된 유도체 또는 다른 유도체), 피리딘 에스테르 및 다양한 염 형태를 포함하는 형태가 바람직하다. 당업자는 숙주 유기체 또는 환자내의 표적 부위로 활성 화합물의 전달을 촉진하기 위하여 본 발명의 화합물을 전구약물 형태로 용이하게 변형시키는 방법을 인지하고 있을 것이다. 당업자는 또한, 전구약물 형태의 유리한 약물동력학적 파라미터를 이용하여, 본 발명의 화합물을 숙주 유기체 또는 환자의 표적 부위로 전달하여 화합물의 목적하고자 하는 효과를 최대화할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 상기 감염 또는 질환을 치료하기 위해 단독으로 또는 다른 약제와 병용하여 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 병용 요법은 한 가지 이상의 본 발명의 화합물 또는 이들의 작용성 유도체, 및 한 가지 이상의 기타 약제학적 활성 성분의 투여를 포함한다. 활성 성분(들) 및 약제학적 활성 약제(들)는 각각 또는 함께 투여될 수 있으며, 각각 투여될 경우 이는 동시에 또는 임의의 순서대로 각각 투여될 수 있다. 활성 성분(들) 및 약제학적 활성 약제(들)의 양 및 투여의 적절한 타이밍은 목적하는 병용 치료 효과를 달성하기 위해 선택될 것이다. 바람직하게는, 병용 요법은 본 발명의 한 화합물 또는 그의 생리학적 작용성 유도체 및 하기에 언급된 약제중 하나의 투여를 포함한다.

이러한 추가적인 치료제의 실례는 AZT, 3TC, 8-치환된 구아노신 유사체, 2',3'-디데옥시뉴클레오시드, 인터루킨 II, α -인터페론과 같은 인터페론, 투카레졸(tucarezol), 레바미졸(levamisole), 이소프리노신(isoprinosine) 및 시클로리그난과 같이 면역 시스템의 조절 또는 이와 관련된 질환에 효과적인 약제를 포함한다. 본 발명에 따른 특정 화합물은 다른 화합물의 불활성화 또는 대사를 감소시킴으로써 본 발명에 따른 특정 약제의 생물학적 활성을 강화하는데 효과적일 수 있으며, 이러한 목적하는 효과를 위해 공동투여될 수 있다.

용량에 있어서, 당업자는 치료학적 유효량이 치료될 감염 또는 질환, 이들의 중증도, 이용될 치료 섭생, 사용된 약제의 약물동력학, 및 치료된 환자(동물 또는 사람)에 따라 변할 것이라는 것을 인지할 수 있다. 유효 용량은 체중 1kg 당 1mg 이하 내지 25mg 이상일 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량은 사용될 화합물, 치료된 질환 또는 감염 및 투여 경로에 따라 환자의 체중 1kg 당 약 1mg 미만 내지 약 25mg의 범위이다. 이러한 용량 범위는 일반적으로, 환자의 혈액 cc당 약 0.04 내지 약 100 마이크로그램의 범위에 있는 활성 화합물의 유효 혈중 농도를 유도한다. 그러나, 적당한 섭생은 소량을 투여한 후, 부작용이 과도하게 되거나 목적하는 효과가 달성될 때까지 양을 증가시킴으로써 밝혀진다.

활성 화합물의 투여는 1일 연속 투여(정맥내 점적) 내지 수회의 경구 투여(예를 들어, 1일 4회(Q.I.D))일 수 있으며, 투여 경로중에서, 특히 경구, 국부, 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피(침투증강제를 포함할 수 있음), 협착 및 좌약 투여를 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 본 발명에 따른 한 가지 이상의 화합물의 치료학적 유효량을 바람직하게는, 통상적인 약제학적 컴파운딩 기술에 따라 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 직접적으로 혼합시켜, 투여량을 제조한다. 담체는 예를 들어, 경구 또는 비경구 투여에 요구되는 제제의 형태에 따라 광범위한 형태를 선택할 수 있다. 경구 투여 제형으로 약제학적 조성물을 제조하는데 있어서, 임의의 통상적인 약제학적 매질이 사용될 수 있다. 따라서, 현탁액, 엘릭시르 및 용액과 같은 액상 경구용 제제에 있어서, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제 등을 포함하는 적당한 담체 및 첨가제가 사용될 수 있다. 산제, 정제, 캡슐과 같은 고형 경구용 제제, 및 좌제와 같은 고형 제제에 있어서, 전분, 덱스트로스, 만니톨, 락토스 및 관련 담체와 같은 당담체, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등을 포함하는 적당한 담체 및 첨가제가 사용될 수 있다. 필요에 따라, 정제 또는 캡슐이 표준 방법에 의해 장용코팅되거나 지속적으로 방출될 수 있다.

비경구 제형에 있어서, 담체는 일반적으로, 멸균수 또는 염화나트륨 수용액을 포함하며, 분산을 보조하는 성분을 포함하여 기타 성분이 포함될 수 있다. 물론, 멸균수가 사용되어야 하고, 멸균 상태가 유지되어야 하며, 조성물 및 담체도 멸균되어야 한다. 주사용 현탁액이 또한 제조될 수 있으며, 이 경우 적합한 액체 담체, 현탁화제 등이 사용될 수 있다.

시험 결과

9개의 L-구아노신 화합물에 대하여 시험관내 시험을 수행하였고, 그 결과를 하기에서 설명한다. 9가지 화합물은 하기와 같다:

17316 8-메르캅토-L-구아노신
 17317 2-아미노-9 β -L-리보푸라노실푸린-6-술펜아미드
 17318 2-아미노-9 β -L-리보푸라노실푸린-6-술펜아미드
 17319 2-아미노-9 β -L-리보푸라노실푸린-6-술펜아미드
 17320 7-데아자-8-아자- β -L-구아노신
 17321 7-데아자-8-아자-7-아미노- β -L-구아노신
 17322 7-데아자-8-아자-7-브로모- β -L-구아노신
 17324 8-알릴옥시- β -L-구아노신

말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 건강한 공여자로부터 얻은 60ml 혈액을 Ficoll-Hypaque 밀도 구배 원심분리 후, 연층으로부터 분리하였다. 그 후, T-세포를 T-세포에 특이적인 림포키크 림프구 분리 시약(LK-25T, One Lambda, Canoga Park CA)을 이용하여 PBMC로부터 정제하였다. 그 후, 평균 수득량인 40×10^6 내지 60×10^6 T-세포를 20 내지 30ml의 RPMI-AP5(20mM HEPES 완충액, pH 7.4, 5% 자가조직 혈장, 1% L-글루타민, 1% 페니실린/스트렙토마이신 및 0.05% 2-메르캅토에탄올을 함유하는 RPMI-1640 배지(ICN, Costa Mesa, CA))에서 밤새 인큐베이션하여, 임의의 오염성 부착 세포를 제거하였다. 모든 실험에서, T-세포를 RPMI-AP5로 세척한 후, 1×10^6 세포/ml의 세포 농도로 96-웰 마이크로적정 플레이트상에 플레이팅하였다.

T-세포를 500ng의 이오노마이신 및 10ng의 포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트(PMA)(Calbiochem, La Jolla, CA)를 첨가함으로써 활성화시키고, 37°C에서 48 내지 72시간 동안 인큐베이션하였다. T-세포를 활성화시킨 후, 바로 PMA/이오노마이신-활성화된 T-세포를 0.5 내지 $50 \mu\text{M}$ 의 시험할 L-구아노신 또는 250 내지 10000 U/ml의 대조 항바이러스성 인터페론-알파(Accurate, Westbury, NY)로 처리하고, 24시간 후 재처리하였다. 각각의 플레이트로부터의 T-세포를 면역형광법 분석에 사용하고, 상청액을 세포외 사이토카인 측정에 사용하였다. 활성화 후에, 각각의 마이크로플레이트로부터의 $900 \mu\text{l}$ 세포 상청액을 세포-유도된 사이토카인 생성의 분석을 위해 또 다른 마이크로플레이트로 옮겼다. 그 후, 세포를 세포내 사이토카인 수준 및 사이토카인 수용체 발현에 대한 면역형광법 분석에 사용하였다.

세포-유도된 사람 사이토카인 농도를 각각의 마이크로플레이트로부터의 세포 상청액에서 측정하였다. 인터루킨-2(IL-2) 수준의 활성화 유도된 변화를 통상적으로 구입가능한 ELISA 키트(R D systems Quantikine kit, Minneapolis, MN)를 이용하거나, IL-2-의존성 세포주, 즉 CTLL-2(ATCC, Rockville, MD)를 이용한 생물학적 검정에 의해 측정하였다. 인터루킨-4(IL-4), 종양 괴사 인자(TNF α), 인터루킨-8(IL-8)(R D systems(Quantikine kit, Minneapolis, MN)) 및 인터페론-감마(IFN- γ)(Endogen(Cambridge, MA)) 수준의 활성화 유도된 변화를 ELISA 키트를 사용하여 측정하였다. 모든 ELISA 결과는 pg/ml로서 나타내었고, CTLL-2 생물학적 검정은 CTLL-2 세포에 의한 ^3H -티미딘(ICN, Costa Mesa, CA)의 IL-2 의존성 세포 혼입을 나타내는 분당 갯수로서 나타내었다.

IL-2, TNF α , IFN- γ , IL-4 및 IL-5 수준상의 9개의 L-구아노신 유사체의 각각에 대한 결과를 도 7에 나타내었다.

합성방법

본 발명의 화합물은 당업자에게 개별적으로 용이하게 인지되는 합성 방법에 따라 제조될 수 있다. 일반적으로, 본 발명에 따른 화합물은 적합한 뉴클레오시드 염기와 필수 성분인 당 신톤을 축합시켜, 보호된 L-뉴클레오시드를 제공하고, 당 히드록실 보호기의 추가적인 조작 및 탈보호로 L-배열의 원하는 리보푸라노실 부분을 갖는 뉴클레오시드 유사체를 궁극적으로 생성시킴으로써 합성된다.

반응식 (1)은 특정 7- 및 8-치환된 L-구아노신 유사체의 합성방법을 도시한다. L-리보스(1)을 C-1에서 메틸화시키고, 생성된 생성물(2)을 벤조일화시켜, 화학식(3)의 화합물을 수득하였고, 이 화합물을 황산의 존재하에 아세트산 무수물로 처리함으로써 화학식(4)의 화합물로 전환시켰다. 트리메틸실릴 트리플레이트의 존재하에 화합물(4) 및 실릴화된 N²-아세틸 구아닌을 일반적으로 사용되는 조작에 따라 반응시켜 화합물(5)을 수득하였다[참조: Vorbueggen et al. *Chem. Ber.*, 1981, 14, 1234]. 화합물(5)를 메탄올중의 암모니아에 의해 화합물(6)으로 전환시켰다. 화합물(6)의 브롬화로 8-브로모 유도체(7)를 수득하였고, 이를 알릴 알코올 및 수소화나트륨의 처리에 의해 8-알릴 옥시-유도체(8)로 전환시켰다. 화합물(8)을 물-메탄올중에서 가열하여, 7-알릴-옥소 유도체(9)를 수득하였다.

반응식 (2): 3-데아자구아닌(11)[참조: Cook et al. *J. Med. Chem.* 1976, 27, 1389]을 피리딘중의 아세트산 무수물로 처리하여, N²-아세틸-3-데아자구아닌(12)을 수득하였고, 이를 실릴화시키고, 1-아세틸-2,3,5-O-트리벤조일-L-리보스와 커플링시켜, 화합물(13)을 수득하였다.

반응식 (3)은 6-메르캅토-L-구아노신 및 이의 유도체의 합성방법을 도시한다. N²-아세틸-2',3',5'-O-트리벤조일- β -L-구아노신(5)을 오후화인[참조: Fox, et al. *J. Am. chem. Soc.* 1958, 80, 1669]으로 처리하여, 6-메르캅토 유도체(15)로 전환시키고, 이를 탈보호시켜 6-메르캅토- β -L-구아노신(16)을 수득하였다. 술펜아미드 유도체(17)를 화합물(16)을 원위치에서 생성된 NH₂-Cl와 반응시킴으로써 제조하였다. 술펜아미드(17)를 MCPBA로 산화시켜 시약의 양을 조절함으로써 술펜아미드(18) 및 술펜아미드(19)를 생성하였다[참조: Revankar et al. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 121].

반응식 (4)는 1- β -L-리보푸라노실피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온 및 유도체의 합성방법을 도시한다. 통상적으로 구입가능한 4-히드록시피라졸로[3,4-d]피리미딘(20)을 보호된 L-리보스와 커플링시켜, 보호된 뉴클레오시드(21)를 수득하고, 이를 탈보호시켜 1- β -L-리보푸라노실피라노졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(22)을 수득하였다. 이와 유사하게, 3-브로모-4-히드록시피라졸로[3,4-d]피리미딘(23) [참조: Cottam et al. *J. Med. Chem.* 1984, 27, 1119]을 L-리보스와 커플링시켜, 보호된 뉴클레오시드(24)를 수득하고, 이를 탈보호시켜, 3-브로모-1- β -L-리보푸라노실피라노졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(25)을 수득하였다. 구리 및 염화제일구리의 존재하에 100°C에서 화합물(24)을 암모니아로 처리하여, 3-아미노 유도체(26)를 수득하였다.

반응식 (5)는 8-아자-7-데아자-L-구아노신 유사체의 합성방법을 도시한다. 3,6-디브로모피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(27)[참조: Petrie III et al. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1010]을 보호된 L-리보스와 커플링시켜, 누클레오시드(28)을 수득하였고, 이를 암모니아로 처리하여, 8-아자-3-브로모-7-데아자-β-L-구아노신(29)을 수득하였다. 화합물(28)을 120°C에서 암모니아로 처리하여, 3-아미노 유도체(30)을 수득하였다. Pd/C에서 화합물(29)을 수소화하여, 8-아자-7-데아자-β-L-구아노신(31)을 수득하였다.

반응식(6): 5-아미노티아졸로[4,5-d]피리미딘-2,7(3H, 6H)-디온(32)[참조: Baker et al. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 2478]을 탈보호된 리보스와 커플링시켜, 누클레오시드(33)을 수득하였다. 화합물(33)을 니트로페네틸 그룹으로 보호시킨 후, 피리딘중의 아질산 부틸 및 플루오르화 수소로 처리하여, 플루오르화물 유도체(35)를 수득하였다. THF중의 아질산 t-부틸[참조: Nagahara et al. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 407]로 화합물(33)을 처리하여 아미노기를 수소로 대체시켜, 화합물(36)을 수득할 수 있다.

반응식(1) 내지 (6)에 기재된 화합물은 β-L-구아노신 유사체이다. 상응하는 α-L-유사체는 유사한 방식으로 제조될 수 있지만, L-리보스는 상이한 보호기를 갖는다. 1-아세틸-2,3,5-O-트리벤조일-L-리보푸라노스를 시약으로서 1-브로모-β-L-리보스 유도체로 대체하여, 주요 생성물로서 α-L-누클레오시드를 생성할 수 있다.

실시에

하기 섹션은 출원인의 실험실에서 수행된 실험적 샘플을 제공한 것이다. 실시예는 광범위하게 하려고 시도했지만, 포괄적이지는 않다. 수행된 작업은 하기에 설명된 모든 샘플을 포함하지만, 하기 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

실시예 1

1-O-메틸-L-리보푸라노스(2)

메탄올(100mL)중의 건조 염화수소(4.4g, 0.12mol)의 찬 용액을 실온에서 L-(+)-리보스(1)(메탄올(1000mL)중의 50g, 0.33mole)의 용액에 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 용액을 2.5시간 동안 교반시키고, 피리딘(100mL)으로 켄칭시켰다. 혼합물을 10분 동안 교반시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 피리딘(100mL)중에 용해시키고, 생성된 용액을 건조시까지 농축시켜, 옅은 황색 시럽으로서 1-O-메틸-L-리보푸라노스(2)를 수득하였다.

실시예 2

1-O-메틸-2',3',5'-O-트리벤조일-L-리보푸라노스(3)

염화 벤조일(154.5g, 1.1mol)을 0°C에서 피리딘(350mL)중의 1-O-메틸-L-리보푸라노스(2)(0.33mol)의 용액에 10분 동안 적가하였다. 첨가 후, 용액을 14시간 동안 실온에서 방치하고, 0°C에서 1시간 동안 물(50mL)로 교반하여 켄칭시켰다. 수성층을 CH₂Cl₂(2x100mL)로 추출하고, 수집된 유기층을 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂(500mL)에 용해시키고, 포화된 NaHCO₃(3x100mL), 물(200mL), 염수(200mL)로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 톨루엔(2x300mL)으로 증발시켰다. 진공하에 추가로 건조시켜, 황색 시럽(80g, 0.17mole)으로 1-O-메틸-2',3',5'-O-트리벤조일-L-리보푸라노스(3)를 수득하였다.

실시예 3

1-O-아세틸-2',3',5'-O-트리벤조일-L-리보푸라노스(4)

1-O-메틸-2',3',5'-O-트리벤조일-L-리보푸라노스(3)(80g, 0.17mol)를 실온에서 아세트산(354mL)과 아세트산 무수물(36mL)의 혼합물중에 용해시켰다. 생성된 용액을 0°C로 냉각시키고, 황산(96%, 8.23g, 0.084mol)을 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 방치시키고, 얼음(500g)에 붓고, 얼음이 녹을 때까지 교반시켰다. EtOAc(1.2L)를 첨가한 후, 물(1L)을 첨가하였다. 유기층을 물/염수 혼합물(4/1 비), 포화된 NaHCO₃(500mL), 염수(500mL)로 세척하고, 실리카겔 패드를 통해 여과시키고, 농축시켜, 황색 고형물로서 조생성물을 수득하였다. 헥산/EtOAc(300mL/100mL 비)으로부터 재결정시켜, 백색 침정(50g, L-리보스로부터의 수율 59.6%)으로서 1-O-아세틸-2',3',5'-O-트리벤조일-L-리보푸라노스(4)를 수득하였다.

실시예 4

N²-아세틸-2',3',5'-O-트리벤조일-β-L-구아노신(5)

N²-아세틸구아닌(4.125g, 21.35mmol)을 25분 동안 80°C에서 피리딘(50mL)중에 현탁시킨 후, 피리딘을 고진공하에서 증발시켰다. 동일한 과정을 1회 더 반복하였다. 수득된 물질은 진공하에서 밤새 건조시키고, 과량의 HMDS(50mL), 피리딘(10mL) 및 TMSCl(150mL)과 아르곤하에 2.5시간 동안 가열함으로써 실릴화시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진공하에 증발시켰다. 잔류하는 HMDS 및 피리딘을 크실렌(2x40mL)으로 공동증발시켰다. 실릴화된 염기를 디클로로에탄(70mL)중에 현탁시키고, 1-아세틸-2,3,5-O-트리벤조일-L-리보스(9.71g, 19.2mmol)의 디클로로에탄(182mL) 용액과 혼합하였다. 수득된 현탁액을 아르곤하에 환류 온도에서 10분 동안 교반하고, TMS-트리플레이트(4.50mL, 23.276mmol)의 디클로로에탄(35mL) 용액을 적가하였다(20분). 수득된 반응 혼합물을 환류하에 1.5시간 동안 교반시키고, 실온으로 냉각시키고, 염화 메틸렌(500mL)으로 희석시켰다. 유기 용액을 냉각 NaHCO₃(5% 수용액, 2x150mL), 염수(150mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 증발시켜 건조하였다. 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피(400g의 실리카겔, 용리액; CH₂Cl₂ 중의 28% EtOH, 2% EtAc, v/v)로 정제하여, 5.60g(46%)의 N²-아세틸-2',3',5'-O-트리벤조일-β-L-구아노신(5)을 수득하였다.

실시예 6

8-브로모-β-L-구아노신(7)

0.35mL의 브롬을 함유하는 포화된 브롬수의 일부 35mL를 물(7.5mL)중의 L-구아노신(6)(1.24g)의 현탁액에 첨가하였다. 고형물을 여과하여 제거하고, 냉수, 냉각 아세톤으로 연속적으로 세척하고, 건조시켰다. 물로부터 재결정화시켜, 무색 고형물로서 순수한 8-브로모-L-구아노신(7)을 수득하였다.

실시예 7**8-알릴옥시-β-L-구아노신(8)**

무수 DMSO(30mL)중의 NaH(984mg) 교반 혼합물에 알릴 알코올(10mL)을 적가한 후, DMSO(10mL)중의 8-브로모-L-구아노신(7)(1.78g, 4.92mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 에테르(350mL)로 희석시켰다. 생성된 침전물을 여과하고, 물(18mL)중에 용해시키고, 아세트산으로 중화시켰다. 생성된 침전물을 여과하고, 물/메탄올로 재결정화하여, 연한 황색 고형물로서 836mg의 8-알릴옥시-L-구아노신(8)을 수득하였다.

실시예 8**7-알릴-8-옥소-β-L-구아노신(9)**

메탄올-물(50mL, 1:1 v/v)중의 8-알릴옥시구아노신(8)(560mg)의 혼합물을 환류하에 교반시키고, 2시간 후에 투명한 용액을 형성시켰다. 용액을 추가로 5시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시켰다. 갈색 침전물(부산물)을 여과시키고, 여액을 농축시켜, 조생성물을 수득하였다. 물-에탄올로부터 결정화시켜, 연한 갈색 고형물로서 83mg의 표제 화합물을 수득하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 염화 메틸렌중의 5% Et₃N 및 20% MeOH로 실리카상에서 크로마토그래피하여, 무색 고형물로서 260mg의 7-알릴-8-옥소-β-L-구아노신(9)을 수득하였다.

실시예 10**N²-아세틸-3-데아자구아닌(12)**

아세트산 무수물(5mL)을 무수 피리딘(30mL)중의 3-데아자구아닌(11)(2.0g)의 현탁액에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 90°C로 가열하였다. 고형물을 점차적으로 용해시키고, 갈색 용액을 형성시켰다. 10분 후, 침전물을 재형성시켰다. 혼합물을 추가로 90분 동안 90°C에서 교반시키고, 50°C로 냉각시켰다. 침전물을 여과시키고, 아세토니트릴, 물 및 다시 아세토니트릴로 세척하고, 밝은 갈색 고형물로서 1.79g의 N²-아세틸-3-데아자구아닌(12)을 수득하였다.

실시예 11**N²-아세틸-3-데아자-β-L-구아노신(14)**

N²-아세틸-3-데아자구아닌(12)(576mg, 3.0mmol), 헥사메틸디실라잔(HMDS, 15mL), 피리딘(2mL) 및 황산 암모늄(10mg)의 현탁액을 2.5시간 동안 환류 및 수분의 배제하에 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 진공하에 2시간 동안 건조하여, 거품 시럽을 수득하였다. 잔류물을 염화 메틸렌(무수성, 30mL)중에 용해시키고, 1-아세틸-2,3,5-트리벤조일-L-리보스(1.51g, 3.0mmol)를 첨가한 후, 트리메틸실릴 트리플레이트(4.5mmol, 0.81mL)를 천천히 첨가하였다. 생성된 용액을 20시간 동안 환류시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트중에 용해시키고, 5% NaHCO₃로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시켰다. 염화 메틸렌중의 5% Et₃N 및 2 내지 10% 에탄올로 실리카상에서 크로마토그래피하여, 3개의 주요 생성물을 수득하였다: 모두 연한 황색 고형물로서, 높은 R_f 생성물 340mg, 중간 R_f 생성물 368mg, 및 낮은 R_f 생성물 335mg.

실시예 12**N²-아세틸-6-메르캅토-2',3',5'-O-트리벤조일-β-L-구아노신(15)**

피리딘(210mL)중의 N²-아세틸-2',3',5'-O-트리벤조일-L-구아노신(5)(5.60g, 8.78mmol) 및 오황화인(8.0g, 36.0mmol)의 교반된 현탁액에 물(590mL)을 적가하였고, 생성된 반응 혼합물을 8시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 용액이 혼탁도를 잃을 때 마다 수적의 물을 첨가하였다. 환류 기간이 끝났을 때, 피리딘을 증발시켜, 묽은 시럽을 수득하였고, 이를 강하게 교반되는 끓는 물(1000mL)에 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45분 동안 교반시키고, EtOAc(3x250mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(2x200mL), 물(2x100mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 증발시켜 건조하였다. CH₂Cl₂(v/v)중의 23% EtOAc 및 2% 에탄올로 실리카겔(400g)상에서 크로마토그래피하여, 무색 고형물로서 3.53g(61.5%)의 N²-아세틸-6-메르캅토-2',3',5'-O-트리벤조일-β-L-구아노신(15)을 수득하였다.

실시예 13**6-메르캅토-β-L-구아노신(16)**

포화된 암모니아-메탄올(200mL)중의 N²-아세틸-6-메르캅토-2',3',5'-O-트리벤조일-L-구아노신(15)(3.53g, 5.40mmol)을 실온에서 62시간 동안 교반하였다. 암모니아 및 메탄올을 증발시키고, 잔류물을 클로로포름(50mL)으로 분쇄하였다. 침전물을 여과하고, 따뜻한 클로로포름(50mL)으로 세척하고, 묽은 수성 암모니아에 재용해시키고, 아세트산으로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과하고, 진공하에 건조하여, 무색 고형물로서의 1.48g(91.6%)의 6-메르캅토-β-L-구아노신(16)을 수득하였다.

실시예 14**2-아미노-9-(β-L-리보푸라노실)푸린-6-솔펜아미드(17)**

0°C로 냉각된 수산화 암모늄(1.4M, 6mL, 8.4mmol)을 빙욕중의 0°C로 냉각 교반된 수성 하이포아염소산 나트륨 용액(5.25%, 2.25mL, 1.725mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15분 동안 0°C에서 교반하고, 2M KOH(750mL)중의 6-메르캅토-L-구아노신(16)(450mg, 1.5mmol)의 냉각된(0°C) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 따뜻해질 때까지 2시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하여 제거하고, 냉각 EtOH로 세척하고, 여과하고, 건조하여, 무색 고형물로서 240mg(51%)의 2-아미노-9-(β-L-리보푸라노실)푸린-6-솔펜아미드(17)를 수득하였다.

실시예 15**2-아미노-9-(β-L-리보푸라노실)푸린-6-솔핀아미드(18)**

2-아미노-9-(β-L-리보푸라노실)푸린-6-솔펜아미드(17)(200mg, 0.637mmol), 에탄올(90mL) 및 물(6.4mL)의 혼합물을 -10°C에서 염-빙욕에서 강하게 교반하였다. 에탄올 5.5mL중의 MCPBA(80%, 137.0mg, 0.637mmol) 용

액을 15분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 교반시키고, 얼음 용융물로서 가온시키고(8시간), 추가로 14시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 소량의 침전물을 여과시키고, 여액을 23°C에서 증발시켜 건조하였다. 잔류물을 에틸 에테르(30 mL)로 분쇄하고, 고형물을 여과에 의해 수집하고, 에틸 에테르(10mL)로 세척하였다. 고형물을 에틸 에테르(25mL)중에 다시 현탁시키고, 여과시키고, 무색 고형물로서 182mg(87%)의 2-아미노-9-(β-L-리보푸라노실)푸린-6-술폰아미드(18)를 수득하였다.

실시예 16

2-아미노-9-(β-L-리보푸라노실)푸린-6-술폰아미드(19)

실온에서 에탄올(28.5mL) 및 물(2.8mL)중의 2-아미노-9-(β-L-리보푸라노실)푸린-6-술폰아미드(17)(150mg, 0.478mmol)의 교반된 현탁액에 1시간 동안 에탄올(2.8mL)중의 MCPBA(80%, 412.0mg, 1.91mmol) 용액을 일부 첨가하였다. 반응 혼합물은 3시간 후에 투명하게 되었다. 용액을 주위 온도에서 추가로 15시간 동안 교반하여, 혼합하게 되었다. 반응 혼합물을 실온에서 농축시켜 건조하였다. 잔류물을 에틸 에테르(30mL)로 분쇄하고, 고형물을 여과에 의해 수집하였다. 조생성물을 메탄올/물 혼합물중에 용해시키고, 실리카겔(2.0g)상에 흡착시켰다. 용매를 증발시키고, 생성물을 함유하는 건조 실리카를 염화 메틸렌으로 충전된 플래시 실리카 칼럼(100g)상에 로딩시켰다. 칼럼을 CH₂Cl₂ 중의 20% MeOH(v/v)로 용리시켜, 무색 고형물로서 87mg(52.6%)의 2-아미노-9-(β-L-리보푸라노실)푸린-6-술폰아미드(19)를 수득하였다.

실시예 17

1-(2',3',5'-O-트리벤조일-β-L-리보푸라노실)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(21)

4-히드록시피라졸로[3,4-d]피리미딘(20)(100mg, 0.74mmole), 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔(HMDS, 10mL) 및 (NH₄)₂SO₄(10mg, 0.076mmole)의 혼합물을 환류하에 3시간 동안 가열하여, 투명한 용액을 형성시켰다. 과량의 HMDS를 증발시켜, 황색의 고형물을 수득하고, 이를 진공하에 15분 동안 건조시켰다. 1-O-아세틸-2',3',5'-O-트리벤조일-L-리보푸라노스(370mg, 0.74mmol)을 첨가한 후, 아세토니트릴(무수성, 5mL)을 첨가하였다. 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트(245mg, 1.1mmol)을 실온에서 상기 슬러리에 적가하였다. 첨가 후, 투명한 용액을 14시간 동안 실온에서 방치하였다. 용매를 증발시키고, 황색 잔류물을 EtOAc(50mL)중에 용해시키고, 포화된 NaHCO₃(2x20mL), 물(3x20mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 농축시켰다. 실리카상에서 플래시 크로마토그래피(염화 메틸렌중의 5% 메탄올)하여, 백색 고형물(177mg, 41.5%)로서 1-(2',3',5'-O-트리벤조일-β-L-리보푸라노실)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(21)을 수득하였다.

실시예 18

1-β-L-리보푸라노실피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(22) 1-(2',3',5'-O-트리벤조일-β-L-리보푸라노실)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(21)(152mg, 0.26mmol)을 0°C에서 NH₃로 포화된 MeOH(75mL)중에 용해시켰다. 생성된 용액을 24시간 동안 실온에서 방치하고, 농축시켰다. 잔류물을 물(30mL)에 용해시키고, EtOAc(3x15mL)으로 세척하였다. 물을 증발시킨 후, 결정성 고형물을 아세토니트릴(2mL)에 침지시키고, 여과시키고, 진공하에 건조시켜, 백색 결정성의 고형물(70mg, 99%)로서 1-β-L-리보푸라노실피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(22)을 수득하였다.

실시예 19

3-브로모-1-(2',3',5'-O-트리벤조일-β-L-리보푸라노실)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(24)

아세토니트릴(30mL)를 3-브로모피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(23)(1.08g, 4.0mmole) 및 1-O-아세틸-2',3',5'-O-트리벤조일-β-L-리보푸라노스(3.02g, 6.0mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 슬러리를 환류시켜 가열하고, 트리플루오로보란 에테레이트(851mg, 6.0mmole)을 적가하였다. 생성된 용액을 환류하에 밤새 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc(100mL)중에 용해시키고, 생성된 용액을 포화된 NaHCO₃, 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 실리카상에서 플래시 크로마토그래피(염화 메틸렌중 5% 아세톤)하여, 옅은 황색 고형물(1.1g, 41.7%)로서 3-브로모-1-(2',3',5'-O-트리벤조일-β-L-리보푸라노실)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(24)을 수득하였다.

실시예 20

3-브로모-1-β-L-리보푸라노실피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(25)

3-브로모-1-(2',3',5'-O-트리벤조일-β-L-리보푸라노실)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(24)(280mg, 0.43mmole)을 0°C에서 NH₃로 포화된 MeOH(25mL)중에 용해시켰다. 밀봉된 스테인레스 스틸 bombe(bomb)중의 용액을 6시간 동안 100°C에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 암모니아 및 메탄올을 증발시켰다. 잔류물을 물(40mL)중에 용해시키고, EtOAc(4x20mL)으로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴에 침지시키고, 생성된 고형물을 여과하고, 진공하에 건조시켜, 백색 고형물(140mg, 95%)로서 3-브로모-1-β-L-리보푸라노실피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(25)을 수득하였다.

실시예 21

3-아미노-1-β-L-리보푸라노실피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(26)

3-브로모-1-(2',3',5'-O-트리벤조일-β-L-리보푸라노실)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(24)(714mg, 1.08mmole)을 0°C에서 NH₃로 포화된 MeOH(30mL)에 용해시켰다. 가는 구리 와이어(21mg, 0.33mmole) 및 염화제일 구리(33mg, 0.33mmole)을 첨가하였다. 밀봉된 스테인레스 스틸 bombe중의 혼합물을 16시간 동안 100°C에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 실리카 겔(2g)을 반응 혼합물에 첨가하고, 용매를 증발시켰다. 조생성물이 흡수된 실리카 겔을 실리카 칼럼상에 로딩시키고, CH₂Cl₂ 중의 5% Et₃N, 17% MeOH로 용리시켰다. 생성물을 재결정화(95% EtOH)에 의해 추가로 정제하여, 백색 침정(110mg, 36%)으로서 3-아미노-1-β-L-리보푸라노실피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(26)을 수득하였다.

실시예 22**3,6-디브로모-1-(2',3',5'- O -트리벤조일-β-L-리보푸라노실)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(28)**

아세트오니트릴(80mL)을 3,6-디브로모피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(27) (1.18g, 4.0mmol) 및 1- O -아세틸-2',3',5'- O -트리벤조일-L-리보푸라노스(3.02g, 6.0mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 슬러리를 환류시켜 가열한 후, 트리플루오로보란 에테레이트(851mg, 6.0mmol)를 느리게 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 6시간 동안 가열하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 EtOAc(200mL)중에 용해시키고, 포화된 NaHCO₃ (2x50mL), 물(2x50mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시켰다. 조생성물을 실리카(염화 메틸렌중 5% 아세톤)상에 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 황색 포말(1.49g, 50.5%)로서 3,6-디브로모-1-(2',3',5'- O -트리벤조일-β-L-리보푸라노실)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(28)을 수득하였다. **실시예 23**

3-브로모-7-데아자-8-아자-β-L-구아노신(29)

3,6-디브로모-1-(2',3',5'- O -트리벤조일-β-L-리보푸라노실)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(260mg, 0.35mmole)(28)을 0°C에서 NH₃로 포화된 MeOH(20mL)에 용해시켰다. 밀봉된 스테인레스 스틸 봄베중의 용액을 16시간 동안 120°C에서 가열하였다. 냉각하고, 용매를 제거한 후, 잔류물을 물(100mL)중에 용해시키고, CH₂Cl₂ (5x15mL)로 세척하고, 농축하여 황색 고형물을 수득하였다. 고형물을 메탄올과 염화 메틸렌(1:1)의 혼합물에 용해시키고, 실리카 겔 패드를 통해 통과시켰다. 여액을 농축시키고, 고형 잔류물을 MeOH(5mL)에 용해시킨 후, 디에틸 에테르(40mL)를 서서히 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과시키고, 디에틸 에테르(2x2mL)로 세척하고, 진공하에 건조시켜, 준백색 고형물(102.2mg, 80.2%)로서 3-브로모-7-데아자-8-아자-β-L-구아노신(29)을 수득하였다.

실시예 24**3-아미노-7-데아자-8-아자-L-구아노신(30)**

3,6-디브로모-1-(2',3',5'- O -트리벤조일-β-L-리보푸라노실)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4(5H)-온(28)(500mg, 0.68mmole)을 0°C에서 NH₃로 포화된 MeOH(50mL)에 용해시킨 후, 가는 구리 와이어(21.5mg, 0.34mmole) 및 염화제일구리(19.8mg, 0.20mmole)를 첨가하였다. 밀봉된 스테인레스 스틸 봄베중의 혼합물을 16시간 동안 120°C에서 가열하였다. 냉각하고, 용매를 제거한 후, 잔류물을 MeOH중에 용해시키고, 고형물을 여과시키고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카상의 플래시 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 중의 20% MeOH)로 정제하여, 백색 고형물(62mg, 30.9%)로서 3-아미노-7-데아자-8-아자-L-구아노신(30)을 수득하였다.

실시예 25**7-데아자-8-아자-L-구아노신(31)**

3-브로모-7-데아자-8-아자-β-L-구아노신(29)(246mg, 0.68mmole)을 EtOH (50%, 60mL)중에 용해시킨 후, 10% Pd/C(67mg)을 첨가하였다. 혼합물을 50psi 수소하에 실온에서 6시간 동안 진탕시켰다. 팔라듐 촉매를 여과시키고, 여액을 농축시켰다. 조생성물을 MeOH중에 용해시킨 후, 실리카 겔(2g)을 첨가하였다. 메탄올을 제거한 후, 조생성물이 흡착된 건조 실리카 겔을 실리카 칼럼상에 로딩시키고, CH₂Cl₂ 중의 17% MeOH로 용리시켜, 백색 고형물(102.4mg, 53.2%)로서 7-데아자-8-아자-β-L-구아노신(31)을 수득하였다.

실시예 26**5-아미노-3-(2',3',5'- O -트리벤조일-β-L-리보푸라노실)티아졸로[4,5-d]피리미딘-2,7(6H)-디온(34)**

5-아미노티아졸로[4,5-d]피리미딘-2,7(6H)-디온(32)(400mg, 2.71mmol)을 아세트오니트릴(16mL) 및 헥사메틸디실라잔(0.96mL)중에 현탁시키고, 트리메틸클로로실란(0.55mL) 및 트리메틸실릴 트리플레이트(0.9mL)를 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 3.5시간 동안 교반하였다. 아세트오니트릴(1.0mL)중의 트리메틸실릴 트리플레이트(0.45mL) 용액을 적가하고, 교반시키고, 추가적으로 30분 동안 계속해서 가열하였다. 아세트오니트릴(4.1mL)중의 1- O -아세틸-2,3,5- O -트리벤조일-L-리보푸라노스 (1.22g, 2.28mmol) 슬러리를 첨가하고, 혼합물을 환류하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 중탄산나트륨(2.81g) 및 물(96mL)의 강하게 교반된 혼합물중에 천천히 부어, 점착성 고형물을 생성하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 고형물이 용해될 때까지 교반시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 2회 추출시키고, 수집된 유기층을 중탄산나트륨으로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시켰다. 조생성물을 염화 메틸렌중의 5% Et₃N 및 5% 에탄올로 실리카상에서 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고형물로서 1.10g의 5-아미노-3-(2',3',5'- O -트리벤조일-β-L-리보푸라노실)티아졸로[4,5-d]피리미딘-2,7(6H)-디온(34)을 수득하였다.

실시예 28**메틸 5-시아노메틸-1-(2,3,5- O -트리벤조일-L-리보푸라노실)이미다졸-4-카르복실레이트**

메틸 5-시아노메틸이미다졸-4-카르복실레이트(참조: Robins et al. J. Org. Chem. 1963, 28, 3041, 500mg, 3.02mmol)를 HMDS(8mL) 및 황산 암모늄(30mg)과 함께 12시간 동안 무수성 조건하에 환류시켰다. 과량의 HMDS를 감압하에 증류시켜 제거하여, 황갈색 오일로서 트리메틸실릴 유도체를 수득하였다. 오일을 건조 1,2-디클로로에탄(20mL)중에 용해시키고, 1- O -아세틸-2,3,5- O -트리벤조일리보푸라노스 (1.53g, 3.03mmol)를 첨가하고, 염화제이주석(516mL, 4.39mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 주위 온도에서 교반시킨 후, 냉각 5% NaHCO₃ 수용액(50mL)에 부었다. 침전물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 여액을 클로로포름(3x50mL)으로 추출시켰다. 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 감압하에 증발시켜, 밝은 베이지색 포말(1.8g)을 수득하였다. 이러한 물질을 헥산-에틸 아세테이트(1:1)로 실리카상에서 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 무색 고형물로서 1.65g(89%)의 메틸 5-시아노메틸-1-(2,3,5- O -트리벤조일-L-리보푸라노실)이미다졸-4-카르복실레이트를 수득하였다.

실시예 29**3-데아자-β-L-구아노신**

메틸 5-시아노메틸-1-(2,3,5- O -트리벤조일-L-리보푸라노실)이미다졸-4-카르복실레이트(1.03g, 1.69mmol)를 메탄올(60mL)중에 용해시키고, 0°C에서 무수성 암모니아로 포화시켰다. 반응 혼합물을 밀봉된 스틸 볼베에 넣고, 10 0°C에서 18시간 동안 유지시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발시켜 건조하였다. 잔류물을 따뜻한 클로로포름중에 현탁시키고, 잔류 고형물을 여과시키고, 클로로포름(5x10ml)으로 세척하고, 건조하였다. 조생성물을 물로부터 재결정화하여, 무색 고형물로서 320mg(70%)의 3-데아자-β-L-구아노신을 수득하였다.

실시예 30

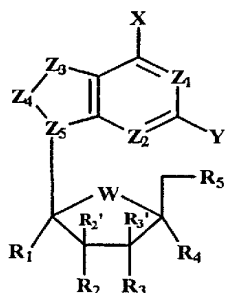
3-브로모-3-데아자-β-L-구아노신

브롬(20mL, 0.39mmol)을 8mL의 물/메탄올(1:1)중의 3-데아자-β-L-구아노신 (200mg, 0.708mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 15분 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 증발시켜 건조하였다. 조물질을 클로로포름중에 현탁시키고, 여과시키고, 건조하여 무색 고형물로서 210mg(82%)의 3-브로모-3-데아자-β-L-구아노신을 수득하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (I)의 화합물:



화학식 I

상기 식에서,

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₂' 및 R₃'은 독립적으로, H, OH, NH₂, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR', -NR'₂, -SR', -NHNH₂, -NHOH, CHO, COOR', CONR'₂, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 치환된 알킬, 치환된 알케닐, 치환된 알키닐, 치환된 아릴, 및 치환된 아르알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 치환기는 F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR'', NO₂, -NR''₂, SR'', -NHNH₂, -NHOH, COOR'', 및 CONR''₂로 구성된 군으로부터 선택되고, R' 및 R''는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 또는 아르알킬이고;

W는 O, S, CH₂, 또는 Se이며;

Z₁, Z₂는 독립적으로, N, C 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되며;

Z₃, Z₄, Z₅는 독립적으로, -CR-, -NR-, -O-, -S-, -Se-, -C=O, -C=S, -S=O, -CR=CR-, -CR=N-, 및 -N=N-로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 H, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR', -NR'₂, -SR', -NHNH₂, -NHOH, -NO₂, CHO, COOR', CONH₂, -C(O)-NH₂, -C(S)-NH₂, -C(NH)-NH₂, -C(NOH)-NH₂, =O, =NH, =NOH, =NR, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 치환된 알킬, 치환된 알케닐, 치환된 알키닐, 치환된 아릴, 및 치환된 아르알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 치환기는 H, -OH, NH₂, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -COOR'', -CONR''₂, -OR'', -NR''₂, -SR'', -NHNH₂, -NHOH, 및 -NO₂로 구성된 군으로부터 선택되며, R' 및 R''는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 아세틸, 아실, 또는 술폰일이고;

Z₃와 Z₄ 또는 Z₄와 Z₅ 사이의 화학 결합은 C-C, C=C, C-N, C=N, N-N, N=N, C-S, 및 N-S로 구성된 군으로부터 선택되며;

X 및 Y는 독립적으로, H, OH, NH₂, F, Cl, Br, I, N₃, -S-NH₂, -S(O)-NH₂, -S(O₂)-NH₂, -CN, -COOR', -CONR'₂, -OR', -NR'₂, -SR', -NHNH₂, -NHOH, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 치환된 알킬, 치환된 알케닐, 치환된 알키닐, 치환된 아릴, 및 치환된 아르알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 치환기는 F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR'', NO₂, -NR''₂, SR'', -NHNH₂, 및 -NHOH로 구성된 군으로부터 선택되며, R' 및 R''는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 아르알킬이고;

단, W가 O이고, R₁ 및 R₄가 수소이며, R₂ 및 R₃, 및 R₅가 OH인 경우, Z₁, Z₂, 및 Z₅는 N이 아니고, Z₃는 S가 아니며, Z₄는 CO가 아니고, Y는 NH₂가 아니며, X는 OH가 아니고;

W가 O이고, R₁ 및 R₄가 H이고, R₂, R₃, 및 R₅가 OH이고, Z₁, Z₂, Z₃, 및 Z₅가 N이고, Z₄가 CH이고, Y가 H인 경우, X는 OH, SH, 또는 NH₂가 아니고;

W가 O이고, R₁ 및 R₄가 H이고, R₂, R₃, 및 R₅가 OH이고, Z₁, Z₂, Z₃, 및 Z₅가 N이고, Z₄가 CH이고, Y가 NH₂인 경우, X는 OH 또는 SH가 아니고;

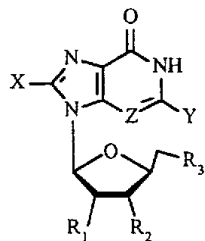
W가 O이고, R₁, R₂, 및 R₄가 H이고, R₃ 및 R₅가 OH이고, Z₁, Z₂, Z₃, 및 Z₅가 N이고, Z₄가 CH이고, Y가 H인 경우, X는 OH가 아니고;

W가 O이고, R₁, R₂, R₃, 및 R₄가 H이고, R₅가 OH이고, Z₁, Z₂, Z₃, 및 Z₅가 N이고, Z₄가 CH이고, Y가 F, Cl, Br, 또는 NH₂인 경우, X는 NH₂가 아니고;

W가 O 또는 S이고, R₁, R₂, R₃, 및 R₄가 H이고, R₅가 OH이고, Z₁, Z₂, Z₃, 및 Z₅가 N이고, Z₄가 CH이고, Y가 H 또는 NH₂인 경우, X는 OH, Cl, NH₂, NH(알킬), 또는 N(알킬)₂가 아니다.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 하기 화학식 (I-A)의 8-치환된 α- 또는 β-L-구아노신 유사체를 추가로 포함함을 특징으로 하는 화합물:



화학식 I-A

상기 식에서,

X는 H, R, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR, -SR, -NR₂, -NHNH₂, -NHOH, -CHO, -CONH₂, -COOR, 및 -L-A로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술포닐로 구성된 군으로부터 선택되고, L은 결합기이며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 아르알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, A는 H, -OR', -SR', -NR'₂, -NHNH₂, -CHO, -COOR', 및 -CONR'₂로 구성된 군으로부터 선택되며, R'는 H, Me, Et, 알릴, 아세틸, 및 -COCF₃로 구성된 군으로부터 선택되고;

Y는 H, R, F, Cl, Br, I, N₃, CN, OR, SR, 및 NR₂로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술포닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

Z는 N 또는 CH이며;

R₁, R₂ 및 R₃는 독립적으로, H, -OH, -OAc, -OBz, 및 -OP(O₂)OH로 구성된 군으로부터 선택되고;

단, R₁, R₂, 및 R₃가 OH인 경우, Z는 N이 아니고, Y는 NH₂가 아니며, X는 H가 아니고;

R₁, R₂, 및 R₃가 OH인 경우, Z는 CH가 아니고, Y는 NH((CO)CH₃)가 아니며, X는 H가 아니고;

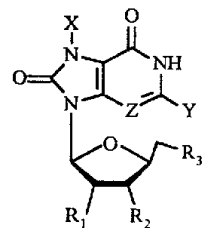
R₁, R₂, 및 R₃가 OH인 경우, Z는 N이 아니고, X는 H가 아니고, Y는 H가 아니고;

R₁이 H이고, R₂ 및 R₃가 OH인 경우, Z는 N이 아니고, X는 H가 아니며, Y는 H가 아니고;

R₁ 및 R₂가 H이고, R₃가 OH인 경우, Z는 N이 아니고, X는 H가 아니며, Y는 H또는 NH₂가 아니다.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 하기 화학식 (I-B)의 7-치환된-8-옥소-α- 또는 β-L-구아노신 유사체를 추가로 포함함을 특징으로 하는 화합물:



화학식 I-B

상기 식에서,

X는 H, R, -NH₂, -CHO, -COOR, 및 -L-A로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 아르알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, L은 결합기이며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 아르알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, A는 H, F, Cl, Br, I, -OR', -SR', -NR'₂, -NHNH₂, -NHOH, N₃, -CHO, -CONH₂, -COOR', 및 -CN으로 구성된 군으로부터 선택되며, R'는 Me, Et, 알릴, 아세틸, 및 -COCF₃로 구성된 군으로부터 선택되고;

Y는 H, R, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR, -SR, 및 -NR₂로부터 선택되며, R은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술포닐로 구성된 군으로부터 선택되고;

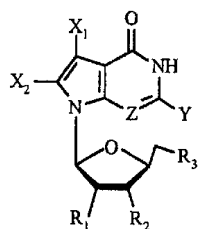
Z는 N 또는 CH이며;

R₁, R₂ 및 R₃는 독립적으로, H, -OH, -OAc, -OBz, 및 -OP(O₂)OH로 구성된 군으로부터 선택되고;

단, R₁, R₂, 및 R₃가 OH인 경우, Z는 N이 아니고, Y는 NH₂가 아니며, X는 프로필이 아니다.

청구항 4.

제 1항에 있어서, 하기 화학식 (I-C)의 7-데아자-7,8-모노- 또는 비치환된 α- 또는 β-L-구아노신 유사체를 추가로 포함함을 특징으로 하는 화합물:



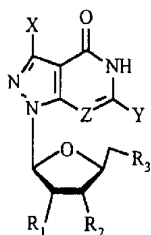
화학식 I-C

상기 식에서,

X₁ 및 X₂는 독립적으로, H, R, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR, -SR, -NR₂, -NHNH₂, -NHOH, -CHO, -CONH₂, -COOR, 및 -L-A로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술폰으로 구성된 군으로부터 선택되고, L은 결합기이며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 아르알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, A는 H, -OR', -SR', -NR'₂, -NHNHNR'₂, -CHO, -COOR', 및 -CONR'₂로 구성된 군으로부터 선택되며, R'는 H, Me, Et, 알릴, 아세틸, 및 -COCF₃로 구성된 군으로부터 선택되고; Y는 H, R, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR, -SR, 및 -NR₂로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술폰으로 구성된 군으로부터 선택되고; Z는 N 또는 CH이며; R₁, R₂ 및 R₃는 독립적으로, H, -OH, -OAc, -OBz, 및 -OP(O₂)OH로 구성된 군으로부터 선택되고; 단, R₁, R₂, 및 R₃가 OH인 경우, Z는 N이 아니고, Y는 H가 아니며, X₁은 카르복사미드옥심이 아니고, X₂는 H가 아니다.

청구항 5.

제 1항에 있어서, 하기 화학식 (I-D)의 7-데아자-8-아자-7-α- 또는 β-L-구아노신 유사체를 추가로 포함함을 특징으로 하는 화합물:



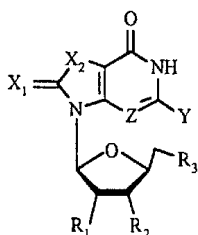
화학식 I-D

상기 식에서,

X는 H, R, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR, -SR, -NR₂, -NHNH₂, -NHOH, -CHO, -CONH₂, -COOR, 및 -L-A로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술폰으로 구성된 군으로부터 선택되고, L은 결합기이며, 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 아르알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, A는 H, -OR', SR', -NR'₂, -NHNHNR'₂, -CHO, -COOR', 및 -CONR'₂로 구성된 군으로부터 선택되며, R'는 H, Me, Et, 알릴, 아세틸, 및 -COCF₃로 구성된 군으로부터 선택되고; Y는 H, R, F, Cl, Br, I, N₃, -CN, -OR, -SR, 및 -NR₂로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술폰으로 구성된 군으로부터 선택되고; Z는 N 또는 CH이며; R₁, R₂ 및 R₃는 독립적으로, H, -OH, -OAc, -OBz, 및 -OP(O₂)OH로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 6.

제 1항에 있어서, 하기 화학식 (I-E)의 티아졸로[4,5-d]피리미딘 α- 또는 β-L-뉴클레오시드를 추가로 포함함을 특징으로 하는 화합물:



화학식 I-E

상기 식에서,

$X_1 = O, S, =NH, =NNH_2, =NHOH$, 또는 $=NR$ 이며, R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 및 아실로 구성된 군으로부터 선택되고;

X_2 는 S, O, 또는 Se이며;

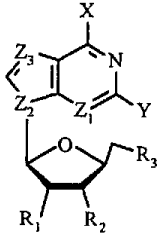
Y는 H, R, F, Cl, Br, I, N_3 , -CN, -OR, -SR, 및 $-NR_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되고, R은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술폰으로 구성된 군으로부터 선택되며;

Z는 N 또는 CH이고;

R_1, R_2 및 R_3 은 독립적으로, H, -OH, -OAc, -OBz, 및 $-OP(O_2)OH$ 로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 7.

제 1항에 있어서, 하기 화학식 (I-F)의 α 또는 β -L-푸린 뉴클레오타이드로 구성됨을 특징으로 하는 화합물:



화학식 I-F

상기 식에서,

X는 H, R, $-SNH_2, -S(O)NH_2, -SO_2NH_2, F, Cl, Br, I, N_3, -CN, -OR, -SR$, 및 $-NR_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술폰으로 구성된 군으로부터 선택되고;

Y는 H, R, F, Cl, Br, I, $N_3, -CN, -OR, -SR$, 및 $-NR_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, R은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 아세틸, 아실, 및 술폰으로 구성된 군으로부터 선택되고;

Z_1, Z_2 및 Z_3 는 독립적으로, C, N, 및 CH로 구성된 군으로부터 선택되며;

R_1, R_2 및 R_3 는 독립적으로, H, -OH, OAc, -OBz, 및 $-OP(O_2)OH$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

단, Z_1, Z_2 , 및 Z_3 가 N이고, R_1, R_2 , 및 R_3 가 OH이고, Y가 H인 경우, X는 OH, SH, 또는 NH_2 가 아니고;

Z_1, Z_2 , 및 Z_3 가 N이고, R_1, R_2 , 및 R_3 가 OH이고, Y가 NH_2 인 경우, X는 OH 또는 SH가 아니고;

Z_1, Z_2 , 및 Z_3 가 N이고, R_1 이 H이고, R_2 및 R_3 가 OH이고, Y가 H인 경우, X는 OH가 아니고;

Z_1, Z_2 , 및 Z_3 가 N이고, R_1 및 R_2 가 H이고, R_3 가 OH이고, Y가 F, Cl, Br, 또는 NH_2 인 경우, X는 NH_2 가 아니고;

Z_1, Z_2 , 및 Z_3 가 N이고, R_1 및 R_2 가 H이고, R_3 가 OH이고, Y가 H 또는 NH_2 인 경우, X는 OH, Cl, NH_2, NH (알킬), 또는 N (알킬) $_2$ 가 아니다.

청구항 8.

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하며, 약제학적으로 허용되는 한 가지 이상의 담체가 혼합된, 감염성 질환 치료용 약제학적 조성물.

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하며, 약제학적으로 허용되는 한 가지 이상의 담체가 혼합된, 침습 치료용 약제학적 조성물.

청구항 12.

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하며, 약제학적으로 허용되는 한 가지 이상의 담체가 혼합된, 신생물 치료용 약제학적 조성물.

청구항 13.

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하며, 약제학적으로 허용되는 한 가지 이상의 담체가 혼합된, 자가면역 질환 치료용 약제학적 조성물.

청구항 14.

삭제

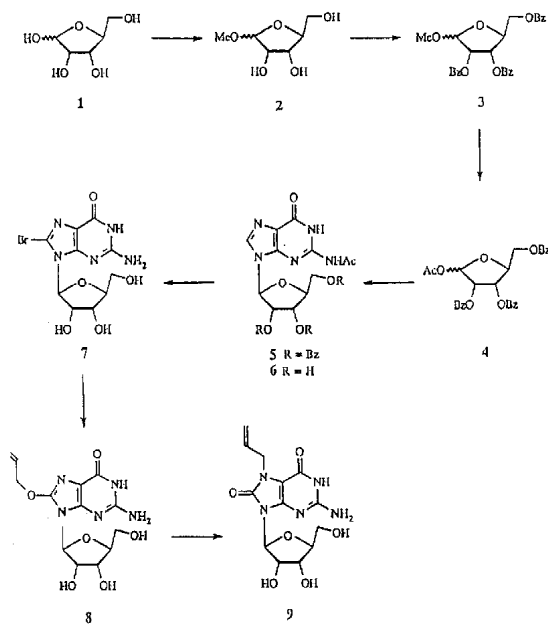
청구항 15.

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하며, 약제학적으로 허용되는 한 가지 이상의 담체가 혼합된, Th1 및 Th2 활성을 조절하기 위한 약제학적 조성물.

도면

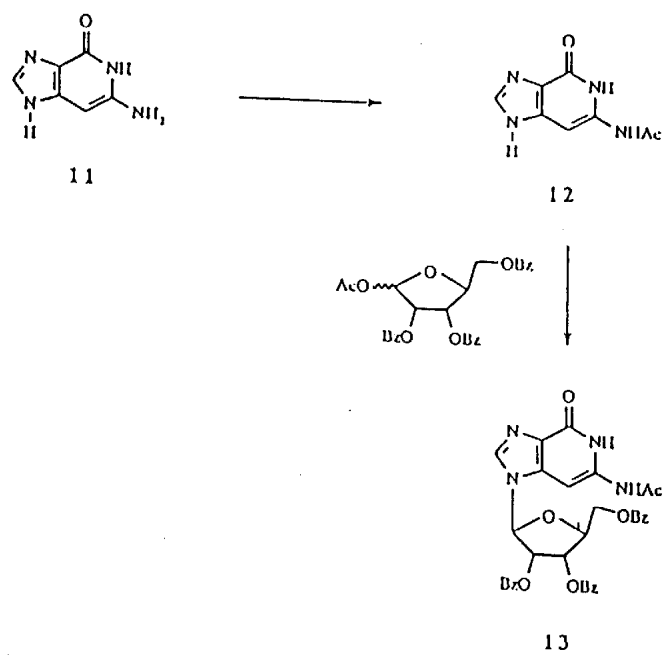
도면1

반응식 1



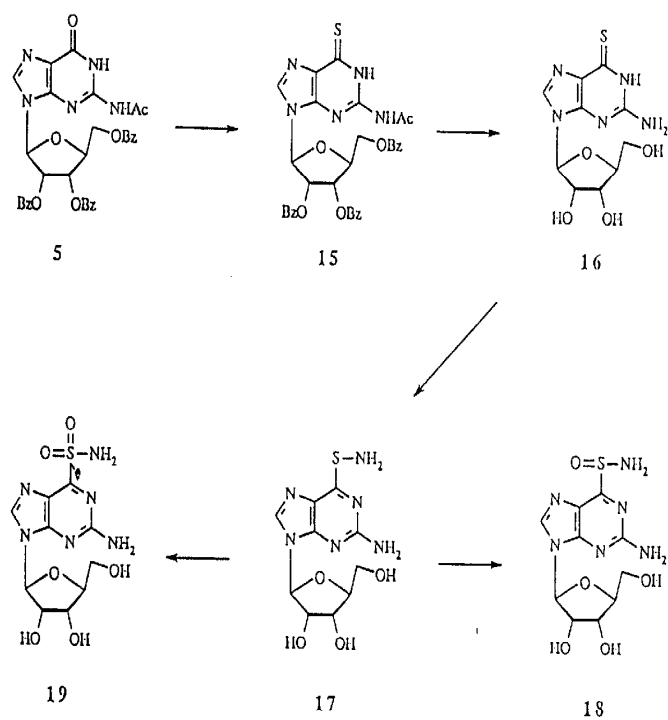
도면2

반응식 2



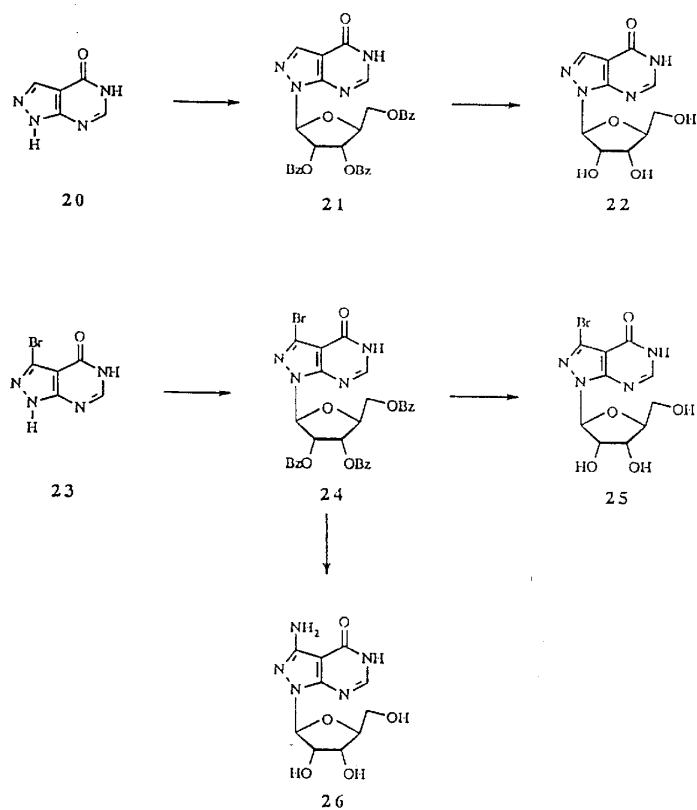
도면3

반응식 3



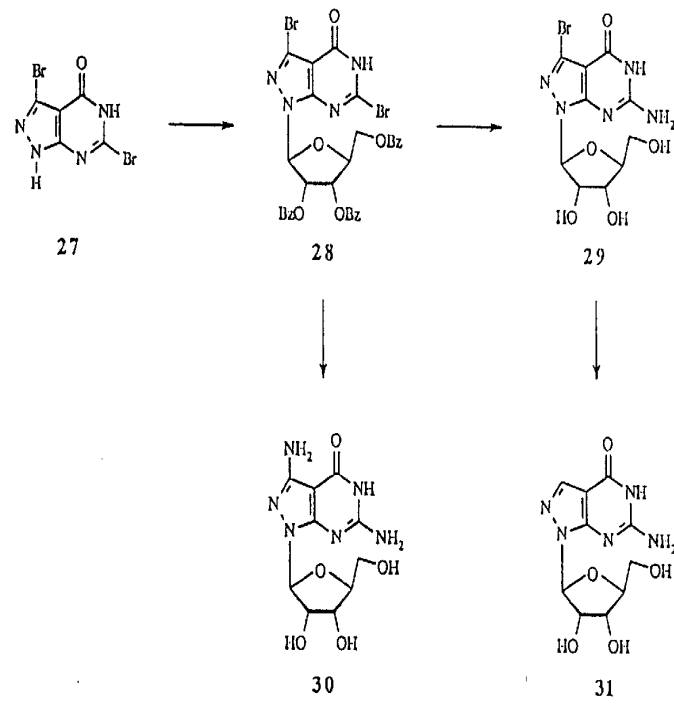
도면4

반응식 4



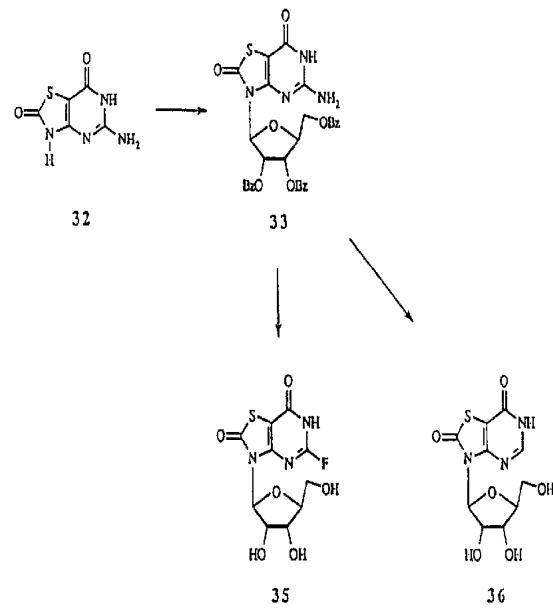
도면5

반응식 5



도면6

반응식 6



도면7

