



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.	(45) 공고일자	2007년05월17일
C07H 19/06 (2006.01)	(11) 등록번호	10-0719606
	(24) 등록일자	2007년05월11일

(21) 출원번호	10-2000-7009413	(65) 공개번호	10-2001-0082516
(22) 출원일자	2000년08월24일	(43) 공개일자	2001년08월30일
심사청구일자	2004년02월09일		
변역문 제출일자	2000년08월24일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1999/004051	(87) 국제공개번호	WO 1999/43691
국제출원일자	1999년02월25일	국제공개일자	1999년09월02일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남,

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

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

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

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

(30) 우선권주장	60/075,893	1998년02월25일	미국(US)
	60/080,569	1998년04월03일	미국(US)

(73) 특허권자

에모리 유니버시티
미합중국 조지아주 30322 아틀란타 릿지우드 드라이브 2009

최용석
미국 조지아 30605 아텐스 칼리지 스테이션 로드 101 아파트먼트 에이-211

홍준에이치
미국 조지아 30606 아텐스 박스터 드라이브 190 아파트먼트 136

이경
미국 조지아 30605 아텐스 칼리지 스테이션 로드 101 아파트먼트 에이-211

더 유니버시티 오브 조지아 리서치 파운데이션, 인코포레이티드
미합중국 조지아 30602-7411 아텐스 보이드 그래주에이트 스터디즈 리서치 센터 630

쉬나지, 레이몬드, 에프.
미국 30033 조지아주 데카투어 리전시 워크 드라이브 1524

리오타 데니스, 시
미합중국 조지아 30253 맥도너 몬트로스 드라이브 251

쉬 준싱
미국 조지아 30030 데카투르 스코트 볼르바드 1031 아파트먼트 디3

맥아티 제이. 제프리
미국 조지아 30329 아틀란타 월로우 레이크 드라이브 1457

추 청 케이.
미국 조지아 30605 아텐스 세더 스프링스 플레이스 115

(72) 발명자

쉬나지, 레이몬드, 에프.
미국 30033 조지아주 데카투어 리전시 워크 드라이브 1524

리오타 데니스, 시
미합중국 조지아 30253 맥도너 몬트로스 드라이브 251

추 청 케이.
미국 조지아 30605 아텐스 세더 스프링스 플레이스 115

맥아티 제이. 제프리
미국 조지아 30329 아틀란타 월로우 레이크 드라이브 1457

쉬 준싱
미국 조지아 30030 데카투르 스코트 볼르바드 1031 아파트먼트 디3

최용석
미국 조지아 30605 아텐스 칼리지 스테이션 로드 101 아파트먼트 에이-211

이경
미국 조지아 30605 아텐스 칼리지 스테이션 로드 101 아파트먼트 에이-211

홍준에이치
미국 조지아 30606 아텐스 박스터 드라이브 190 아파트먼트 136

(74) 대리인

최규팔
이은선

(56) 선행기술조사문헌

국제특허공보 제96/40164호(공개일 1996.12.19.
유럽특허공보 제839813호(공개일 1997.10.16.)

국제특허공보 제96/22778호(공개일 1996.08.01.)

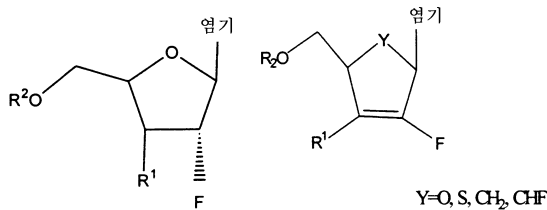
심사관 : 김기연

전체 청구항 수 : 총 56 항

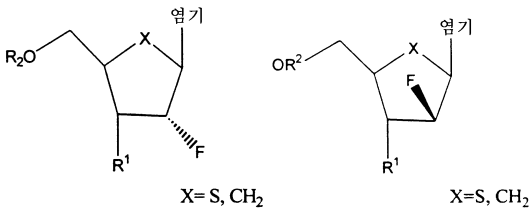
(54) 2'-플루오로뉴클레오사이드

(57) 요약

B형 간염 감염, C형 간염 감염, HIV 및 종양 및 암을 포함하는 비정상적 세포증식의 치료에 유용한 2'-플루오로우라실뉴클레오사이드 화합물이 개시된다. 화합물은 하기 화학식 I, II, III, IV 의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다:



(I) (II)



(III) (IV)

상기식에서,

염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기이고;

R¹은 OH, H, OR³, N₃, CN, F를 포함하는 할로젠, 또는 CF₃, 저급알킬, 아미노, 저급알킬아미노, 디(저급)알킬아미노, 또는 알콕시이며;

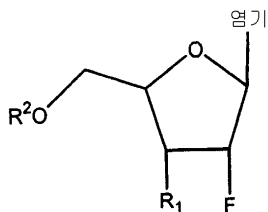
R²는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트 또는 안정화된 포스페이트 프로드럭을 포함하는 포스페이트; 아실, 또는 생체내로 투여되는 경우 R²가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 메탄설포닐을 포함하는 알킬 또는 아릴알킬 설포닐을 포함하는 설포네이트 에스테르, 페닐기가 상기 주어진 아릴의 정의에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 벤질, 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R³는 아실, 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식의 2'-플루오로-β-D-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 B형 간염 감염 치료용 약제:



상기식에서,

염기는 퓨린 염기이고;

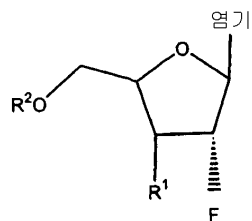
R^1 은 OH, H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설페이트, 포스포산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 2.

하기 화학식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 C형 간염 감염 치료용 약제:



상기식에서,

염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기이고;

R^1 은 OH, H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 디(C_1-C_4)알킬아미노, 또는 C_1-C_{10} 알콕시이며;

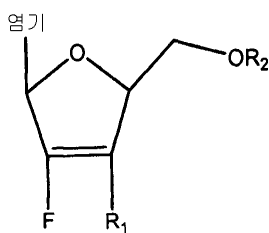
R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이

트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설페이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 3.

하기 화학식의 2'-플루오로- β -L-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 비정상적 세포증식 치료용 약제:



상기식에서,

염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기이고;

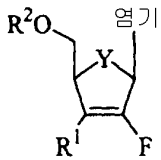
R^1 은 OH, H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설페이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 4.

하기 화학식의 2'-플루오로-(β -D 또는 β -L)-뉴클레오사이드 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



$Y = S, CH_2$ 또는 CHF

상기식에서,

염기는 퓨린 염기이고;

R^1 은 H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설펜이트, 포스포산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 5.

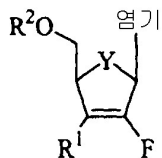
제4항에 있어서, 염기가 퓨린 염기이고, R^2 가 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트, 또는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6.

제4항에 있어서, 퓨린 염기가 구아닌, 아데닌, 하이포크산틴, 2,6-디아미노퓨린 및 6-클로로퓨린으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7.

약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 치료 유효량의 하기 화학식의 2'-플루오로-(β -D 또는 β -L)-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, B형 간염 감염, C형 간염 감염, HIV 감염 및 비정상적 세포증식으로 구성된 그룹 중에서 선택된 질환 치료용 약제학적 조성물:



$Y = S, CH_2$ 또는 CHF

상기식에서,

염기는 퓨린 염기이고;

R^1 은 H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설펜이트, 포스포산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

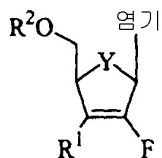
R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 8.

제7항에 있어서, 염기가 구아닌, 아데닌, 하이포크산틴, 2,6-디아미노퓨린 및 6-클로로퓨린으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 퓨린 염기 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 조성물.

청구항 9.

하기 화학식의 2'-플루오로-(β -D 또는 β -L)-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 B형 간염 감염 치료용 약제:



$Y = S, CH_2$ 또는 CHF

상기식에서,

염기는 퓨린 염기이고;

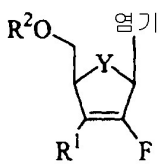
R^1 은 H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설페이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 10.

하기 화학식의 2'-플루오로-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 C형 간염 감염 치료용 약제:



$Y = S, CH_2$ 또는 CHF

상기식에서,

염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기이고;

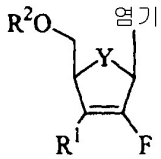
R^1 은 H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설페이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 11.

하기 화학식의 2'-플루오로-(β-D 또는 β-L)-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 HIV의 복제 저해용 약제:



Y = S, CH₂ 또는 CHF

상기식에서,

염기는 퓨린 염기이고;

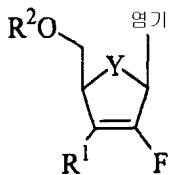
R¹은 H, OR³, N₃, CN, 할로젠, CF₃, C₁-C₄알킬, 아미노, C₁-C₄알킬아미노, 또는 디(C₁-C₄)알킬아미노이며;

R²는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C₁-C₁₀알킬, C₁-C₁₀알콕시 C₁-C₁₀알킬, 아르C₁-C₁₀알킬, 아릴옥시C₁-C₁₀알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R²가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C₁-C₁₀알킬아미노, 아릴아미노, C₁-C₁₀알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설페이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R³는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C₁-C₁₀알킬, C₁-C₁₀알콕시C₁-C₁₀알킬, 아르C₁-C₁₀알킬, 아릴옥시C₁-C₁₀알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C₁-C₁₀알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 12.

하기 화학식의 2'-플루오로-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 비정상적 세포증식 치료용 약제:



Y = O, S, CH₂ 또는 CHF

상기식에서,

염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기이고;

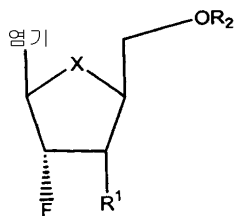
R¹은 H, OR³, N₃, CN, 할로젠, CF₃, C₁-C₄알킬, 아미노, C₁-C₄알킬아미노, 또는 디(C₁-C₄)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설퍼네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설퍼산, 설퍼이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 13.

하기 화학식의 2'-플루오로-β-L-뉴클레오사이드 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



상기식에서,

X는 S이고;

염기는 퓨린 염기이며;

R^1 은 OH, H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이고;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설퍼네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설퍼산, 설퍼이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이며;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 14.

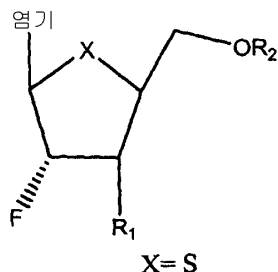
제13항에 있어서, 염기가 퓨린 염기이고, R^2 가 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트, 또는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15.

제14항에 있어서, 퓨린 염기가 구아닌, 아데닌, 하이포크산틴, 2,6-디아미노퓨린 및 6-클로로퓨린으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 16.

약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 치료 유효량의 하기 화학식의 2'-플루오로- β -L-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, B형 간염 감염, C형 간염 감염, HIV 감염 및 비정상적 세포증식으로 구성된 그룹 중에서 선택된 질환 치료용 약제학적 조성물:



상기식에서,

염기는 퓨린 염기이고;

R^1 은 OH, H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설폰산, 설페이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

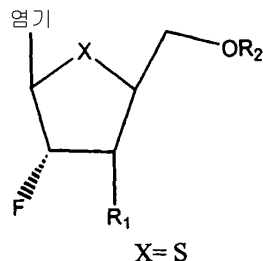
R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 17.

제16항에 있어서, 염기가 구아닌, 아데닌, 하이포크산틴, 2,6-디아미노퓨린 및 6-클로로퓨린으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 퓨린 염기 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 조성물.

청구항 18.

하기 화학식의 2'-플루오로-β-L-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 B형 간염 감염 치료용 약제:



상기식에서,

염기는 퓨린 염기이고;

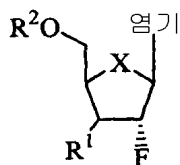
R^1 은 OH, H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설폰산, 설페이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 19.

하기 화학식의 2'-플루오로-(β-D 또는 β-L)-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 C형 간염 감염 치료용 약제:



$X = S, CH_2$ 또는 O

상기식에서,

염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기이고;

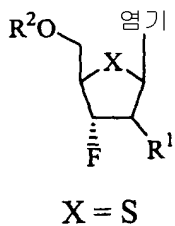
R^1 은 OH, H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설펜이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 20.

하기 화학식의 2'-플루오로- β -L-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 HIV 저해용 약제:



상기식에서,

염기는 퓨린 염기이고;

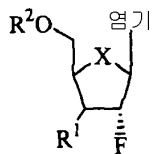
R^1 은 OH, H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설펜이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 21.

하기 화학식의 2'-플루오로-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 비정상적 세포증식 치료용 약제:



$X = S$ 또는 CH_2

상기식에서,

염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기이고;

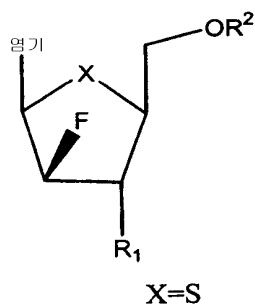
R^1 은 OH, H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설페이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 22.

하기 화학식의 2'-플루오로-β-L-뉴클레오사이드 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



$X = S$

상기식에서,

염기는 퓨린 염기이고;

R^1 은 OH, H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설퍼네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설퍼이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 23.

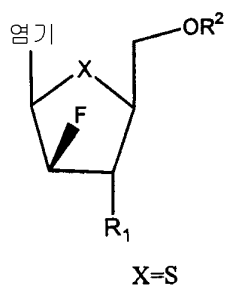
제22항에 있어서, 염기가 퓨린 염기이고, R^2 가 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트, 또는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 24.

제23항에 있어서, 퓨린 염기가 구아닌, 아데닌, 하이포크산틴, 2,6-디아미노퓨린 및 6-클로로퓨린으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 25.

약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 치료 유효량의 하기 화학식의 2'-플루오로- β -L-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, B형 간염 감염, C형 간염 감염, HIV 감염 및 비정상적 세포증식으로 구성된 그룹 중에서 선택된 질환 치료용 약제학적 조성물:



상기식에서,

염기는 퓨린 염기이고;

R^1 은 OH, H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생

체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설펜이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

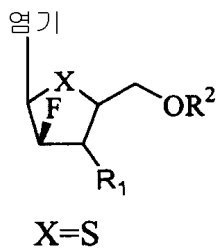
R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 26.

제25항에 있어서, 염기가 구아닌, 아데닌, 하이포크산틴, 2,6-디아미노퓨린 및 6-클로로퓨린으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 퓨린 염기 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 조성물.

청구항 27.

하기 화학식의 2'-플루오로- β -L-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 B형 간염 감염 치료용 약제:



상기식에서,

염기는 퓨린 염기이고;

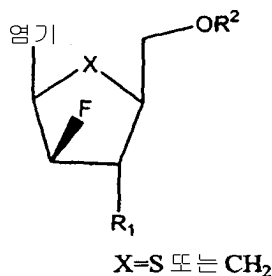
R^1 은 OH, H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설펜이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 28.

하기 화학식의 2'-플루오로-β-L-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 C형 간염 감염 치료용 약제:



상기식에서,

염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기이고;

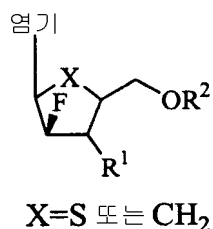
R^1 은 OH, H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설페이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설페이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 29.

하기 화학식의 2'-플루오로-β-L-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 HIV 저해용 약제:



상기식에서,

염기는 퓨린 염기이고;

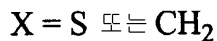
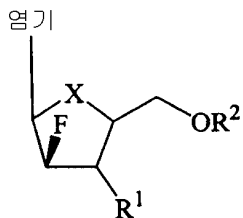
R^1 은 OH, H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설펜이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 30.

하기 화학식의 2'-플루오로- β -L-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 비정상적 세포증식 치료용 약제:



상기식에서,

염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기이고;

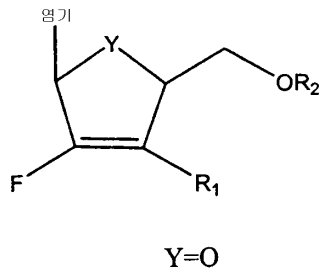
R^1 은 H, OR^3 , N_3 , CN, 할로젠, CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설펜이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 31.

하기 화학식의 2'-플루오로- β -L-뉴클레오사이드 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



상기식에서,

염기는 퓨린 염기이고;

R^1 은 OR^3 , N_3 , CN , CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설펜이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 32.

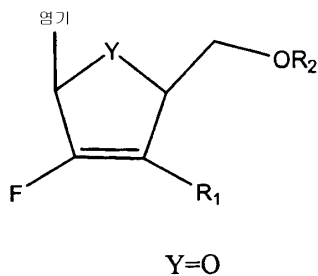
제31항에 있어서, 염기가 퓨린 염기이고, R^2 가 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트, 또는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 33.

제32항에 있어서, 퓨린 염기가 구아닌, 아데닌, 하이포크산틴, 2,6-디아미노퓨린 및 6-클로로퓨린으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 34.

약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 치료 유효량의 하기 화학식의 2'-플루오로- β -L-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, B형 간염 감염, C형 간염 감염, HIV 감염 및 비정상적 세포증식으로 구성된 그룹 중에서 선택된 질환 치료용 약제학적 조성물:



상기식에서,

염기는 퓨린 염기이고;

R^1 은 OR^3 , N_3 , CN , CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설펜이트, 포스포산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

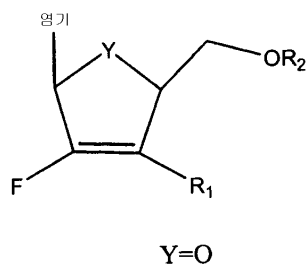
R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 35.

제34항에 있어서, 염기가 구아닌, 아데닌, 하이포크산틴, 2,6-디아미노퓨린 및 6-클로로퓨린으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 퓨린 염기 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인 조성물.

청구항 36.

하기 화학식의 2'-플루오로-(β -D 또는 β -L)-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 B형 간염 감염 치료용 약제:



상기식에서,

염기는 퓨린 염기이고;

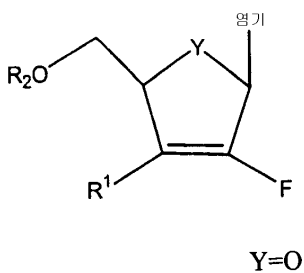
R^1 은 OR^3 , N_3 , CN , CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설펜이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 37.

하기 화학식의 2'-플루오로-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 C형 간염 감염 치료용 약제:



상기식에서,

염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기이고;

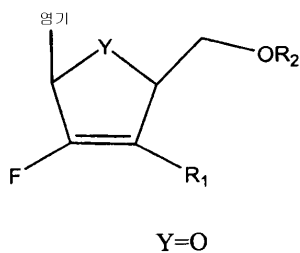
R^1 은 OH, OR^3 , N_3 , CN , CF_3 , C_1-C_4 알킬, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 또는 디(C_1-C_4)알킬아미노이며;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C_1-C_{10} 알킬아미노, 아릴아미노, C_1-C_{10} 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설펜이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_{10} 알콕시 C_1-C_{10} 알킬, 아르 C_1-C_{10} 알킬, 아릴옥시 C_1-C_{10} 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C_1-C_{10} 알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 38.

하기 화학식의 2'-플루오로-β-L-뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간에서 HIV의 복제 저해용 약제:



상기식에서,

염기는 퓨린 염기이고;

R¹은 OR³, N₃, CN, CF₃, C₁-C₄알킬, 아미노, C₁-C₄알킬아미노, 또는 디(C₁-C₄)알킬아미노이며;

R²는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트; 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C₁-C₁₀알킬, C₁-C₁₀알콕시 C₁-C₁₀알킬, 아르C₁-C₁₀알킬, 아릴옥시C₁-C₁₀알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; 또는 생체내로 투여되는 경우 R²가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 설포네이트 에스테르; 페닐기가 하이드록실, 아미노, C₁-C₁₀알킬아미노, 아릴아미노, C₁-C₁₀알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설페이트, 포스폰산, 포스페이트 및 포스포네이트로 구성된 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 벤질; 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R³는 에스테르기의 비-카보닐 부분이 C₁-C₁₀알킬, C₁-C₁₀알콕시C₁-C₁₀알킬, 아르C₁-C₁₀알킬, 아릴옥시C₁-C₁₀알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 카복실산 에스테르; C₁-C₁₀알킬, 포스페이트, 또는 생체내로 투여되는 경우 모화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

청구항 39.

제13항에 있어서, R¹ 및 R²가 수소인 2'-플루오로-β-L-뉴클레오사이드 화합물.

청구항 40.

제16항에 있어서, 2'-플루오로-β-L-뉴클레오사이드의 R¹ 및 R²가 수소인 약제학적 조성물.

청구항 41.

제18항에 있어서, 2'-플루오로-β-L-뉴클레오사이드의 R¹ 및 R²가 수소인 약제.

청구항 42.

제20항에 있어서, 2'-플루오로-β-L-뉴클레오사이드의 R¹ 및 R²가 수소인 약제.

청구항 43.

제21항에 있어서, 2'-플루오로- β -L-뉴클레오사이드의 X가 S인 약제.

청구항 44.

제22항에 있어서, R¹ 및 R²가 수소인 2'-플루오로- β -L-뉴클레오사이드 화합물.

청구항 45.

제25항에 있어서, 2'-플루오로- β -L-뉴클레오사이드의 R¹ 및 R²가 수소인 약제학적 조성물.

청구항 46.

제27항에 있어서, 2'-플루오로- β -L-뉴클레오사이드의 R¹ 및 R²가 수소인 약제.

청구항 47.

제29항에 있어서, 2'-플루오로- β -L-뉴클레오사이드의 R¹ 및 R²가 수소인 약제.

청구항 48.

제30항에 있어서, 2'-플루오로- β -L-뉴클레오사이드의 X가 CH₂인 약제.

청구항 49.

제13항에 있어서, R¹이 OH 또는 OR³인 2'-플루오로- β -L-뉴클레오사이드 화합물.

청구항 50.

제16항에 있어서, 2'-플루오로- β -L-뉴클레오사이드의 R¹이 OH 또는 OR³인 약제학적 조성물.

청구항 51.

제18항에 있어서, 2'-플루오로- β -L-뉴클레오사이드의 R¹이 OH 또는 OR³인 약제.

청구항 52.

제20항에 있어서, 2'-플루오로-β-L-뉴클레오사이드의 R¹이 OH 또는 OR³인 약제.

청구항 53.

제22항에 있어서, R¹이 OH 또는 OR³인 2'-플루오로-β-L-뉴클레오사이드 화합물.

청구항 54.

제25항에 있어서, 2'-플루오로-β-L-뉴클레오사이드의 R¹이 OH 또는 OR³인 약제학적 조성물.

청구항 55.

제27항에 있어서, 2'-플루오로-β-L-뉴클레오사이드의 R¹이 OH 또는 OR³인 약제.

청구항 56.

제29항에 있어서, 2'-플루오로-β-L-뉴클레오사이드의 R¹이 OH 또는 OR³인 약제.

명세서

기술분야

본 명세서에 기재된 발명은 미국 국립 위생 연구소(National Institutes of Health)에서 부여한 허가 번호 제 AI32351 호 하에 정부의 후원으로 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에 대한 일정 권리를 갖는다.

본 발명은 약화학 분야에 포함되며, 특히 2'-플루오로뉴클레오사이드 및 그의 제조 방법 및 용도를 포함한다.

배경기술

합성 뉴클레오사이드, 예를 들어, 5-요오도-2'-데옥시유리딘 및 5-플루오로-2'-데옥시유리딘이 암 및 포진(herpes) 바이러스의 치료를 위하여 수년간 사용되어 왔다. 1980년대 이후로, 합성 뉴클레오사이드는 또한 HIV, 간염, 및 엡스타인-바르(Epstein-Barr) 바이러스 치료를 위한 관심의 초점이 되어 왔다.

1981년에, 후천성 면역 결핍 증후군(AIDS)이 인간의 면역 체계를 심각하게 손상시키고, 또한, 거의 예외 없이 죽음으로 이끄는 질병으로 확인되었다. 1983년, AIDS의 병인학적 원인은 인간 면역결핍 바이러스(HIV)인 것으로 결정되었다. 1985년에 합성 뉴클레오사이드 3'-아지도-3'-데옥시티미딘(AZT)이 인간 면역결핍 바이러스의 복제를 저해하는 것으로 보고되었다. 그 이후로, 2',3'-디데옥시이노신(DDI), 2',3'-디데옥시시티딘(DDC), 및 2',3'-디데옥시-2',3'-디데하이드로티미딘(D4T)을 포함하는 수많은 다른 합성 뉴클레오사이드가 HIV에 대하여 효과가 있음이 밝혀졌다. 세포 키나제(kinase)에 의한 5'-트리포스페이트에의 세포 인산화 후, 이러한 합성 뉴클레오사이드는 바이러스 DNA의 성장 균주에 혼입되어 3'-하이드록실 기의 부재에 의한 채의 종결을 야기한다. 이들은 또한 바이러스 효소 역전사효소를 저해한다.

다양한 합성 뉴클레오사이드의 생체내 또는 시험관내 HIV 복제의 저해 성공은 수많은 연구자들이 뉴클레오사이드의 3'-위치에서 탄소 원자 대신에 헤테로원자를 치환한 뉴클레오사이드를 고안하고 시험하도록 이끌었다. 바이오켄 파마사(BioChem Pharma, Inc.)에 부여된 유럽 특허 출원 공개 번호 제0 337 713호 및 미국 특허 제5,041,449호는 항바이러스 활성을 나타내는 라세미 2-치환된-4-치환된-1,3-디옥솔란을 개시한다. 역시 바이오켄 파마사에 부여된 미국 특허 번호 제5,047,407호 및 유럽 특허 출원 번호 제0 382 526호는 항바이러스 활성을 갖는 수많은 라세미 2-치환된-5-치환된-

1,3-옥사티올란 뉴클레오사이드를 개시하며, 구체적으로 2-하이드록시메틸-5-(5-플루오로시토신-1-일)-1,3-옥사티올란(이하 BCH-189라 칭함)의 라세미 혼합물이 HIV 에 대하여 AZT 와 거의 동일한 활성이 있고, 독성은 거의 없는 것으로 보고되었다. 3TC 로 알려진 라세메이트 BCH-189의 (-)-에난티오머는 미국 특허 번호 제5,539,116호(Liotta, et al.)에 포함된 것으로서, 현재 미국에서 AZT 와 배합하여 인간의 HIV 치료용으로 판매된다.

또한, 시스-2-하이드록시메틸-5-(5-플루오로시토신-1-일)-1,3-옥사티올란 ("FTC") 는 강력한 HIV 활성을 갖는 것으로 개시되었다[참조 : Schinazi, et al., "Selective Inhibition of Human Immunodeficiency viruses by Racemates and Enantiomers of cis-5-Fluoro-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-Oxathiolane-5-yl] Cytosine" Antimicrobial Agents and Chemotherapy, November 1992, pp.2423-2431]. 또한, 미국특허번호 제5,210,085; WO91/11186, 및 WO92/14743을 참조하라.

심각한 인간의 건강 문제를 야기하는 또다른 바이러스는 B형 간염 바이러스(이하 "HBV" 라 칭함)이다. HBV 는 담배 다음으로 인간의 암을 유발하는 것이다. HBV 가 암을 유발하는 기전은 알려져 있지 않다. 이것은 종양의 발달을 직접적으로 유발하거나 간접적으로 만성 염증, 경변, 및 감염과 관련된 세포 재생을 통하여 유발하는 것으로 가정한다.

숙주가 감염을 알지 못하는 2 내지 6 개월의 잠복 기간 후, HBV 감염은 급성 간염 및 간의 손상을 야기하고, 복통, 황달, 및 일정 효소의 높은 혈중 농도를 야기한다. HBV 는 격발성 간염, 즉, 간의 많은 부분이 파괴되는, 신속한 진행성으로서 종종 치명적 형태의 질병을 야기할 수 있다.

환자는 전형적으로 급성 간염으로부터 회복된다. 그러나, 일부 환자의 경우 고농도의 바이러스성 항원이 장기간 또는 무한히 지속되어, 만성 감염을 야기한다. 만성 감염은 만성 지속성 간염을 야기할 수 있다. 만성 지속성 HBV 감염 환자는 개발도상국에 가장 흔하다. 1991년 중반에, 아시아에만 약 2억 2500만명의 HBV 의 만성 보균자가 있으며, 전세계적으로 거의 3억명의 보균자가 있다. 만성 지속성 간염은 피로, 간 경변, 및 간세포암, 즉 주요 간암을 유발한다.

서방 선진국에서, HBV 감염의 위험이 높은 그룹은 HBV 보균자 또는 그들의 혈액 샘플과 접촉한 사람들을 포함한다. HBV 의 역학은 후천성 면역 결핍 증후군의 그것과 매우 유사하여, 왜 HBV 감염이 HIV 또는 AIDS 에 걸린 환자에 흔한지를 설명한다. 그러나, HBV 는 HIV 보다 더욱 전염성이다.

FTC 및 3TC 모두 HBV 에 대한 활성을 나타낸다[참조 : Furman, et al., "The Anti-Hepatitis B Virus Activities, Cytotoxicities, and Anabolic Profiles of the (-) and (+) Enantiomer of cis-5-Fluoro-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolane-5-yl]-Cytosine", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, December 1992, pp. 2686-2692; 및 Cheng et al., Journal of Biological Chemistry, Volume 267(20), pp. 13938-13942 (1992)].

인간 혈청-유래 백신이 HBV 에 대한 환자의 면역화를 위하여 개발되어 왔다. 이것은 유효한 것으로 밝혀졌지만, 만성 보균자로부터의 인간 혈청 공급이 제한적이고, 정제 방법이 길고 비용이 많이 들기 때문에 백신의 생산에 문제가 있다. 또한, 상이한 혈청으로부터 제조된 각각의 백신 배치(batch)는 안전성을 확보하기 위하여 침팬지에서 시험하여야 한다. 백신은 또한 유전 공학을 통하여 제조되었다. 매일 α-인터페론, 즉, 유전자 조작된 단백질로의 치료는 또한 희망을 나타낸다.

C 형 간염 바이러스("HCV")는 수혈 후 및 산재성 비A, 비B 형 간염의 주요 원인이 되는 요인이다[참조 : Alter, H.J. (1990) J. Gastro, Hepatol. 1:78-94; Dienstag, J.L. (1983) Gastro 85:439-462]. 개선된 스크리닝에도 불구하고, HCV 는 또한 많은 나라에서 최소 25%의 급성 바이러스 감염을 설명한다[Alter, H.J. (1990) supra; Dienstag, J.L. (1983) supra; Alter M.J. et al. (1990a) J.A.M.A. 264:2231-2235; Alter M.J. et al (1992) N. Engl. J. Med 327:1899-1905; Alter, M.J. et al.(1990b) N. Engl. J. Med. 321:1494-1500]. HCV 에 의한 감염은 수년간 임상적 증상을 경험하지 않을 수 있는, 고비용의 만성 감염 (및 전염성) 보균자에게 있어서 잠행성이다. 급성 감염의 만성 감염(70-100%) 및 간 질환(>50%)으로의 빠른 진행, 그의 전세계적 분포 및 백신의 부족은 HCV 가 이환 및 사망의 중요한 원인이 되도록 하였다.

종양은 세포 성장의 조절되지 않는, 무질서한 증식이다. 종양이 침습성 및 전이성의 특성을 갖는 경우, 그것은 악성, 즉, 암이다. 침습성은 종양이 조직 주위로 들어가서, 조직의 경계를 정하는 기초 막을 통과하고, 이에 의하여 종종 신체의 순환계에 들어가는 경향을 말한다. 전이성은 종양이 신체의 다른 영역으로 이동하고, 초기 발현 부위로부터 떨어진 증식 영역을 확립하는 경향을 말한다.

암은 현재 미국에서 사망의 제2의 주요 원인이다. 미국에서 8,000,000 명 이상의 사람들이 암을 진단받았으며, 1994년에 새로이 1,208,000 명의 진단이 예상된다. 이 나라에서 매년 500,000 명 이상의 사람들이 상기 질병으로 죽는다.

암은 분자 수준에서 완전히 이해되지 않았다. 세포의 발암물질, 예를 들어, 일정 바이러스, 일정 화학물질, 또는 방사선에 의 노출이 "억제" 유전자를 불활성화시키거나 "종양유전자(oncogene)"을 활성화시키는 DNA 변화의 원인이 되는 것으로 알려져 있다. 억제 유전자는 성장 조절 유전자로서, 돌연변이상에서 더 이상 세포 성장을 조절할 수 없다. 종양유전자는 돌연변이 또는 발현의 변화된 상황에 의하여 형질전환 유전자로 되는 (전종양유전자(protooncogene)라고 칭하는) 초기 정상 유전자이다. 형질전환 유전자의 생성물은 부적합한 세포 성장을 야기한다. 20개 이상의 상이한 정상 세포 유전자는 유전자 변화에 의하여 종양유전자로 될 수 있다. 형질전환된 세포는 세포 형태학, 세포대세포 상호작용, 막 내용물, 세포골격 구조, 단백질 분비, 유전자 발현 및 죽음(형질전환된 세포는 무한히 성장할 수 있다)을 포함하는 많은 점에서 정상 세포와 다르다.

신체의 모든 다양한 세포 형태는 양성 또는 악성 종양 세포로 형질전환될 수 있다. 가장 빈번한 종양 부위는 폐이고, 이어서, 결장직장, 유방, 전립선, 방광, 췌장, 및 난소이다. 암의 다른 우세한 형태는 백혈병, 중추신경계 암, 예를 들어, 뇌암, 흑색종(melanoma), 림프종, 적백혈병, 자궁암, 및 두부 및 경부 암을 포함한다.

암은 현재 주로 3년 치료(수술, 방사선, 및 화학요법)의 하나로 또는 결합하여 치료한다. 수술은 병적 조직의 덩어리(bulk) 제거와 관련있다. 수술은 일정 부위, 예를 들어, 유방, 결장, 및 피부에 위치한 종양 제거에 있어서 때때로 효과적이지만, 다른 부위, 예를 들어, 척추에 위치한 종양의 치료나 산재성 종양 상태, 예를 들어, 백혈병의 치료에는 사용될 수 없다.

화학요법은 세포 복제 또는 세포 대사의 방해와 관련있다. 이것은 유방암, 폐암, 및 고환암 뿐만 아니라 백혈병의 치료에 매우 자주 사용된다.

현재 암 치료에 사용되는 화학요법 제제의 5개의 주요 분류가 있다: 자연물 및 그의 유도체; 안타사이클린(anthacycline); 알킬화 제제; 항증식제(또한 항대사물질이라고도 칭한다); 및 호르몬 제제. 화학요법 제제는 종종 항종양 (antineoplastic) 제제라고도 칭한다.

알킬화 제제는 알킬화 및 가교 결합 구아닌 및 가능한 다른 DNA 염기에 의하여 세포 분열을 억제하는 것으로 여겨진다. 전형적인 알킬화 제제는 질소 머스타드, 에틸렌이민, 알킬 설페이트, 시스플라틴, 및 다양한 니트로소우레아를 포함한다. 이들 화합물의 단점은 이들이 악성 세포 뿐만 아니라 또한 자연적으로 분열하는 다른 세포, 예를 들어, 골수, 피부, 위장 점막, 및 태아 조직의 세포에도 결합한다는 것이다.

항대사물질은 다른 방법으로 핵산의 복제, 번역, 전사를 방해하는, 전형적인 가역적 또는 비가역적 효소 억제제 또는 화합물이다.

몇몇 합성 뉴클레오사이드가 항암 활성을 나타내는 것으로 확인되었다. 강력한 항암 활성을 갖는, 주지된 뉴클레오사이드 유도체는 5-플루오로우라실이다. 5-플루오로우라실은 악성 종양, 예를 들어, 암종, 육종, 피부 암, 소화 기관의 암, 및 유방암의 치료에 임상적으로 사용되어 왔다. 그러나, 5-플루오로우라실은 심각한 유해 반응, 예를 들어, 오심, 탈모, 설사, 구내염, 백혈구 혈소판 감소증, 식욕부진, 색소침착, 및 부종을 야기한다. 항암 활성을 갖는 5-플루오로우라실의 유도체는 미국 특허 번호 제4,336,381호 및 일본 특허 공개 번호 제50-50383호, 제50-50384호, 제50-64281호, 제51-146482호 및 제53-84981호에 기술되어 있다.

미국 특허 번호 제4,000,137호에는 이노신, 아데노신, 또는 시티딘의 메탄올 또는 에탄올과의 과산화 산화물이 림프구성 백혈병에 대한 활성을 갖는다는 것이 개시되어 있다.

시토신 아라비노사이드(또한 시타라빈(Cytarabin), 아라C, 및 시토사르라고도 칭한다)는 1950년에 최초로 합성되고, 1963년에 임상 의학에 도입된 데옥시시티딘의 뉴클레오사이드 유사체이다. 이것은 현재 급성 골수성 백혈병의 치료에 중요한 약물이다. 또한, 이것은 급성 림프구성 백혈병에 대한 활성이 있고, 보다 작은 범위로는 만성 골수구성 백혈병 및 비호지킨 림프종에 유용하다. 아라C의 주요 작용은 핵 DNA 합성의 억제이다[참조: Handschumacher, R. and Cheng, Y., "Purine and Pyrimidine Antimetabolites", Cancer Medicine, Chapter XV-1, 3rd Edition, Edited by J. Holland, et al., Lea and Febigol, publisher].

5-아자시티딘은 급성 골수구성 백혈병 및 골수이형성 증후군 치료에 주로 사용되는 시티딘 유사체이다.

2-플루오로아데노신-5'-포스페이트(플루다라(Fludara), 또한 파라A(FaraA)라 칭한다)는 만성 림프구 백혈병의 치료에 가장 활성이 큰 약물 중의 하나이다. 화합물은 DNA 합성의 억제에 의하여 작용한다. 세포의 F-아라A에 의한 치료는 세포

의 G1/S 상 경계 및 S 상에서의 축적과 관련있다; 따라서, 이것은 세포 주기 S상-특이적 약물이다. 활성 대사물질, F-아라 ATP의 혼입은 DNA 채의 연장을 지체시킨다. 또한, F-아라A는 리보뉴클레오타이드 환원효소, 즉, dATP 형성의 원인이 되는 핵심 효소의 단백질 억제제이다.

2-클로로데옥시아데노신은 저급 B-세포 종양, 예를 들어, 만성 림프구 백혈병, 비-호지킨 림프종, 및 모양세포성 백혈병 치료에 유용하다.

새로운 생물학적 활성의 뉴클레오사이드 고안에 있어서, 뉴클레오사이드의 탄수화물 환에 플루오로 치환기를 혼입하기 위한 수많은 시도가 있었다. C-F 결합 길이(1.35Å)가 C-O결합 길이(1.43Å)와 매우 유사하므로 불소가 하이드록실 기의 동일 극성 및 동일 입체 모방물로서 사용될 수 있고, 불소가 수소 결합 수용체이기 때문에 이것이 치환기로서 제안되어 왔다. 불소는 분자 내에서 최소한의 입체 변동으로 유의한 전자 변화를 일으킬 수 있다. 분자 내에서 다른 기를 대신하는 불소의 치환은 매우 강한 C-F 결합(C-H=100kcal/mol 와 대비하여 116kcal/mol) 때문에 기질 대사의 변화를 야기할 수 있다.

수많은 참고문헌이 2'-아라비노플루오로뉴클레오사이드(즉, 2'-플루오로기가 "위(up)" 배열인 뉴클레오사이드)의 합성 및 용도를 보고하였다. B형 간염 및 포진에 대한 활성을 나타내는 2-플루오로-β-D-아라비노푸라노실 뉴클레오사이드에 대한 몇몇 보고가 있었다. 예를 들어, 미국 특허 번호 제4,666,892호(Fox, et al.); 미국 특허 번호 제4,211,773호(Lopez, et al.); 문헌[Su, et al., Nucleosides, 136, "Synthesis and Antiviral Effects of Several 1-(2-Deoxy-2-fluoro-β-D-arabinofuranosyl)-5-alkyluracils", "Some Structure-Activity Relationships", J. Med. Chem., 1986, 29, 151-154]; 문헌[Borthwick, et al., "Synthesis and Enzymatic Resolution of Carbocyclic 2'-Ara-fluor-Guanosine: A Potent New Anti-Herpetic Agent", J. Chem. Commun, 1988]; 문헌[Watanabe, et al., "Synthesis and Anti-HIV Activity of 2'-"Up"-Fluoro Analogues of Active Anti-Aids Nucleosides 3'-Azido-3'-deoxythymidine(AZT) and 2',3'-dideoxycytidine(DDC)", J. Med. Chem. 1990, 33, 2145-2150]; 문헌[Martin, et al., "Synthesis and Antiviral Activity of Monofluoro and Difluoro Analogues of Pyrimidine Deoxyribonucleosides against Human Immunodeficiency Virus(HIV-1)", J. Med. Chem. 1990, 33, 2137-2145]; 문헌[Sterzycki, et al., "Synthesis and Anti-HIV Activity of Several 2'-Fluoro-containing Pyrimidine Nucleosides", J. Med. Chem. 1990 뿐만 아니라 Sterzycki, et al. 에 의한 EPA 0 316 017]; 및 문헌[Montgomery, et al., "9-(2-Deoxy-2-fluoro-β-D-arabinofuranosyl)guanine: A Metabolically Stable Cytotoxic Analogue of 2'-Deoxyguanosine"]을 참조하라. 미국 특허 번호 제5,246,924호는 1-(2'-데옥시-2'-플루오로-β-D-아라비노푸라노실)-3'-에틸우라실(또한, "FEAU"라 칭한다)의 투여를 포함하는 간염 감염의 치료 방법을 개시한다. 미국 특허 번호 제5,034,518호는 아데노신의 기질로 사용되는 화합물의 능력을 감소시켜 아데닌 뉴클레오사이드의 대사를 변화시켜 항암 활성을 나타내는 2-플루오로-9-(2-데옥시-2-플루오로-β-D-아라비노-푸라노실)아데닌 뉴클레오사이드를 개시한다. EPA 0 292 023 은 일정한 β-D-2'-플루오로 아라비노뉴클레오사이드가 바이러스 감염에 대하여 활성이 있음을 개시한다.

미국 특허 번호 제5,128,458호는 항바이러스 제제로서 β-D-2',3'-디데옥시-4'-티오리보뉴클레오사이드를 개시한다. 미국 특허 번호 제5,446,029호는 2',3'-디데옥시-3'-플루오로뉴클레오사이드가 항간염 활성을 가짐을 개시한다.

유럽 특허 출원 번호 제0 409 227 A2호는 B형 간염 치료용으로 일정한 3'-치환된 β-D-피리미딘 및 퓨린 뉴클레오사이드를 개시한다.

또한, L-FMAU (2'-플루오로-5-메틸-β-L-아라비노푸라노실우라실) 가 강력한 항-HBV 및 항 EBV 제제임이 개시되었다. 문헌[Chu, et al., "Use of 2'-Fluoro-5-methyl-β-L-arabinofuranosyluracil as a Novel Antiviral Agent for Hepatitis B Virus and Epstein-Barr Virus" Antimicrobial Agents and Chemotherapy, April 1995 pages 979-981]; 문헌[Balakrishna, et al., "Inhibition of Hepatitis B Virus by a Novel L-Nucleoside, 2'-Fluoro-5-Methyl-β-L-arabinofuranosyl Uracil" Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Feb 1996, pages 380-356]; 미국 특허 번호 제 5,587,362호; 제5,567,688호; 및 제5,565,438호를 참고하라.

미국 특허 번호 제5,426,183호 및 제5,424,416호는 2'-데옥시-2',2'-디플루오로뉴클레오사이드 및 2'-데옥시-2'-플루오로 뉴클레오사이드의 제조 방법을 개시한다. 또한, 문헌["Kinetic Studies of 2',2'-difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) with Purified Human Deoxycytidine Kinase and Cytidine Deaminase" BioChemical Pharmacology, Vol. 45 (No.9) pages 4857-1861, 1993]을 참고하라.

미국 특허 번호 제5,446,029호(Eriksson, et al.)는 일정한 2',3'-디데옥시-3'-플루오로뉴클레오사이드가 B형 간염 활성을 가짐을 개시한다. 미국 특허 번호 제5,128,458호는 3'-치환기가 H, 아지드 또는 플루오로인 일정한 2',3'-디데옥시-

4'-티오리보뉴클레오사이드를 개시한다. WO 94/14381 은 일정한 3'-플루오로-디하이드로피리미딘 뉴클레오사이드를 개시한다. WO 92/08727 은 단순 포진 1 및 2 치료용 β -L-2'-데옥시-3'-플루오로-5-치환된 유리딘 뉴클레오사이드를 개시한다.

EPA 공개 번호 제0 352 248호는 HIV, 포진, 및 간염 치료용으로 광범위한 종류의 L-리보퓨라노실 퓨린 뉴클레오사이드를 개시한다. 일정한 2'-플루오르화된 퓨린 뉴클레오사이드가 광범위한 종류에 속하지만, 명세서에서 이들 화합물을 어떻게 제조하는지에 대하여 명세서에 주어진 정보가 없고, 이들은 명세서에 구체적으로 개시되거나 바람직한 뉴클레오사이드의 목록에 포함되어 있지 않다. 명세서는 3'-리보퓨라노실 플루오로화 뉴클레오사이드를 어떻게 제조하는지를 개시한다. 유사한 명세서가 WO 88/09001 (Aktiebolaget Astra 에 의하여 출원)에서 발견되었다.

유럽 특허 출원 0 357 571 은 AIDS 치료용으로 일반적으로 2' 또는 3'-위치에 불소 기로 치환된 뉴클레오사이드를 포함하는 광범위한 그룹의 β -D 및 α -D 피리미딘 뉴클레오사이드를 개시한다. 그러나, 이러한 광범위 종류 중에 2'-플루오로화 뉴클레오사이드 또는 그 제조 방법의 구체적인 개시는 없다.

EPA 0 463 470 은 2'-플루오로-2',3'-디데옥시뉴클레오사이드, 예를 들어, 2'-플루오로-2',3'-디데옥시시티딘의 제조에 있어서 공지된 중간체인 (5S)-3-플루오로-테트라하이드로-5-[(하이드록시)메틸-2-(3H)-퓨라논]의 제조 방법을 개시한다.

U.S.S.N. 07/556,713 은 β -D-2'-플루오로아라비노퓨라노실 뉴클레오사이드 및 그 제조 방법을 개시하며, 이는 2',3'-디데옥시-2'-플루오로아라비노실 뉴클레오사이드 합성의 중간체이다.

미국 특허 번호 제4,625,020호는 1,3,5-트리-O-아실리보퓨라노스로부터의 보호 에스테르 기를 포함하는 1-할로-2-데옥시-2-플루오로아라비노퓨라노실 유도체의 제조 방법을 개시한다.

HIV, (B형 또는 C형) 간염, 또는 증식성 상태를 포함하는 의약 용도를 위한 β -L-2'-플루오로-리보퓨라노실 뉴클레오사이드의 개시의 부족이 나타난다. 최소한 2'-리보퓨라노실 뉴클레오사이드에 관하여, 이것은 이전에 인식된 2'-리보퓨라노실 배열에서의 플루오로 기의 치환의 어려움 때문이다. L-2'-플루오로-2',3'-불포화 퓨린 뉴클레오사이드에 관하여, 이것은 퓨린 뉴클레오사이드가 산성 매개체에서 불안정하기 때문에 글리코실 결합의 절단을 야기한다.

HIV 후천성 면역 결핍 증후군, 즉, AIDS-관련 복합증후, 및 B형 및 C형 간염 바이러스가 전세계적으로 유행성 수준으로 도달했고, 감염 환자에 비극적 효과를 가져온다는 사실에 비추어, 이들 질병을 치료하기 위한, 숙주에 낮은 독성을 갖는 새로운 효과적인 약제학적 제제를 제공하기 위한 강력한 필요성이 있다. 또한, 새로운 항증식성 제제를 제공할 필요가 있다.

따라서, B형 또는 C형 간염에 감염된 인간 환자의 치료를 위한 방법 및 조성물의 제공이 본 발명의 목적이다.

HIV 에 감염된 인간 환자의 치료를 위한 방법 및 조성물의 제공이 본 발명의 또다른 목적이다.

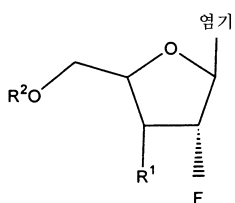
또한, 항증식성 제제의 제공이 본 발명의 목적이다.

또한, 2'-플루오로-리보퓨라노실 뉴클레오사이드의 신규 제조 방법의 제공이 본 발명의 또다른 목적이다.

2',3'-디데옥시-2'3'-디데하이드로-2'-플루오로-L-글리세로-펜트-2-에노-퓨라노실 뉴클레오사이드의 신규 제조 방법의 제공이 본 발명의 또다른 목적이다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 하나의 구체화에서, 하기 구조식의 2'- α -플루오로-뉴클레오사이드가 제공된다:



상기식에서,

염기는 본 명세서에서 추가로 정의되는 퓨린 또는 피리미딘 염기이고;

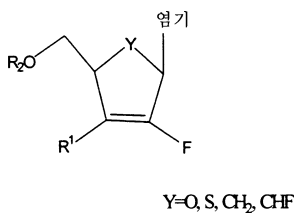
R^1 은 OH, H, OR^3 , N_3 , CN, F 를 포함하는 할로젠, 또는 CF_3 , 저급 알킬, 아미노, 저급알킬아미노, 디(저급)알킬아미노, 또는 알콕시이며;

염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기를 나타내고;

R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트, 또는 안정화된 포스페이트 프로드럭을 포함하는 포스페이트; 아실, 또는 생체 내 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 메탄설폰닐을 포함하는 알킬 또는 아릴알킬 설폰닐을 포함하는 설폰네이트 에스테르, 페닐기가 상기 주어진 아릴의 정의에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 벤질, 인지질을 포함하는 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

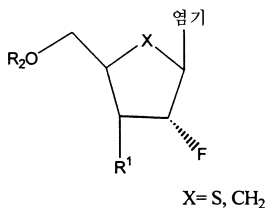
R^3 은 아실, 알킬, 포스페이트, 또는 생체 내 투여되는 경우 모(parent) 화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

또 다른 구체화에서, 하기 화학식의 2'-플루오로뉴클레오사이드가 제공된다:



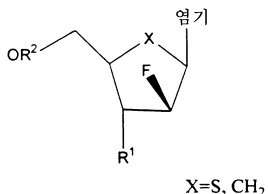
상기식에서 치환기는 상기 정의한 바와 같다.

제3의 구체화에서, 하기 화학식의 2'-플루오로뉴클레오사이드가 제공된다:



상기식에서 치환기는 상기 정의한 바와 같다.

제4의 구체화에서 2'-플루오로뉴클레오사이드가 제공된다:



상기식에서 치환기는 상기 정의한 바와 같다.

이들 2'-플루오로뉴클레오사이드는 β -L 또는 β -D 배열일 수 있다. β -L 배열이 바람직하다.

2'-플루오로뉴클레오사이드는 B형 간염, C형 간염 및 HIV 치료에 유용한 생물학적 활성 분자이다. 또한, 이들 화합물은 종양 및 암을 포함하는 비정상적 세포 증식의 치료에 유용하다. 활성의 스펙트럼은 본 명세서에 기재된 분석 또는 다른 확증된 분석에서 화합물을 평가하여 용이하게 결정할 수 있다.

또다른 구체화에서, 간염 또는 HIV 치료를 위하여 활성 화합물 또는 그의 유도체 또는 염이 다른 항바이러스 제제, 예를 들어, 항-HIV 제제 또는 항-간염 제제, 예를 들어, 상기식의 화합물과 배합하거나 교대(alternation)로 투여될 수 있다. 일반적으로 배합 치료에 있어서, 유효량의 둘 이상의 제제는 함께 투여되는 반면, 교대 치료 중에는 유효량의 각각의 제제가 순차적으로 투여된다. 투여량은 당업자에게 공지된 다른 요인 뿐만 아니라 약물의 흡수, 분해, 및 배설 속도에 의존한다. 또한, 투여량 수치는 경감시킬 상태의 경중에 따라 다양할 수 있음에 주의하여야 한다. 또한, 어느 특별한 대상체(subject)에 대하여 특이적 투여량 규제 및 계획은 시간이 경과하면서 개인의 필요 및 조성물의 투여 또는 투여를 감독하는 자의 전문적 판단에 따라 조절되어야 함은 물론이다.

본 명세서에 개시되는 화합물과 배합하여 사용될 수 있는 항바이러스 제제의 무한한 예는 2-하이드록시메틸-5-(5-플루오로시토신-1-일)-1,3-옥사티올란 (FTC); 2-하이드록시메틸-5(시토신-1-일)-1,3-옥사티올란 (3TC) 의 (-)-에탄티오머; 카보비르, 아시클로비르, 인테페론, 팜시클로피브(famciclovir), 펜시클로비르 (penciclovir), AZT, DDI, DDC, D4T, 아바카비르(abacavir), L-(-)-FMAU, L-DDA 포스포이트 프로드럭, 및 β -D-디옥솔란 뉴클레오사이드, 예를 들어, β -D-디옥솔라닐-구아닌(DG), β -D-디옥솔라닐-2,6-디아미노퓨린(DAPD) 및 β -D-디옥솔라닐-6-클로로퓨린(ACP), 비-뉴클레오사이드 RT 억제제, 예를 들어, 네비라핀(nevirapine), MKC-442, DMP-266 (서스티바(sustiva)) 및 또한 프로테아제 억제제, 예를 들어, 인디나비르(indinavir), 사퀴나비르(saquinavir), AZT, DMP-450 및 기타를 포함한다.

또한, 화합물은 말(equine) 전염성 빈혈 바이러스(EIAV), 고양이 면역결핍 바이러스, 및 원숭이 면역결핍 바이러스 치료에 사용될 수 있다(Wang, S., Montelaro, R., Schinazi, R.F., Jagerski, B., and Mellors, J.W.: "Activity of nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors(NNRTI) against equine infectious anemia virus(EIAV)." First National Conference on Human Retro Viruses and Related Infections, Washington, DC, Dec. 12-16, 1993; Sellon D.C., "Equine Infectious Anemia" Vet. Clin. North Am. Equine Pract. United States, 9: 321-336, 1993; Philpott, M.S., Ebner, J.P., Hoover, E.A., "Evaluation of 9-(2-phosphonylmethoxyethyl) adenine therapy for feline immunodeficiency virus using a quantitative polymerase chain reaction" Vet. Immunol. Immunopathol. 35:155166, 1992).

또한, 비-탄수화물 당 환 전구체체의 불소 도입을 위한 신규의 완전한 부분입체이성체선택적 방법이 제공된다. 방법은 L-글루타민 산으로부터 제조할 수 있는 키랄, 비-탄수화물 당 환 전구체 (4S)-5-(보호된 옥시)-펜탄-4-올라이드를, N-플루오로-(비스)벤젠설포니미드를 포함하지만 이로써 제한되지 않는 불소의 친전자성 공급원과 반응시켜 핵심 중간체인 플루오로락톤 6을 수득함을 포함한다. 플루오로락톤은 락토로 환원하고, 아세틸화하여 아노머 아세테이트를 수득하여 수많은 신규 β -L- α -2'-플루오로뉴클레오사이드의 합성에 사용한다. 또한, 대응하는 D-에난티오머는 D-글루탐산을 출발 물질로 사용하여 합성할 수 있다.

다른 구체화에서, 하기에서 더욱 설명하는 바와 같이, 탈수소화하고, 이후 2',3'-디데옥시-2',3'-디데하이드로-2'-플루오로뉴클레오사이드 또는 β -L 또는 β -D-아라비노실-2'-플루오로뉴클레오사이드로 전환되는 플루오로화된 글리칼을 제조한다.

또한, 실릴화된 6-클로로퓨린을 핵심 중간체와 직접 축합함을 포함하는 2',3'-디데옥시-2',3'-디데하이드로-2'-플루오로뉴클레오사이드의 용이한 제조 방법이 제공되며, 이는 L-2,3-O-이소프로필리덴 글리세르알데하이드로부터 제조한다.

본 발명의 상세한 설명

본 명세서에서 개시한 바와 같이 본 발명은 임의로 약제학적으로 허용되는 담체 중의 유효량의 2'-플루오로-뉴클레오사이드, 약제학적으로 허용되는 유도체, 예를 들어, 5'-위치에서 또는 퓨린 또는 피리미딘상에서 알킬화되거나 아실화된 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 인간 또는 다른 숙주 동물에서 HIV, (B형 또는 C형) 간염, 또는 비정상적 세포 증식 치료용 화합물, 방법 및 조성물이다. 본 발명의 화합물은 항바이러스(즉, 항-HIV-1, 항-HIV-2 또는 항-(B형 또는 C형)간염) 활성 또는 항증식 활성을 포함하거나 상기 활성을 나타내는 화합물로 대사된다.

요약하면, 본 발명은 다음과 같은 특성을 포함한다:

(a)본 명세서에서 기술한 바와 같이, β -L 및 β -D-2'-플루오로뉴클레오사이드, 및 그의 약제학적으로 허용되는 유도체 및 염;

(b) 본 명세서에서 기술한 바와 같이, 의학 요법에, 예를 들어, HIV 또는 (B형 또는 C형) 간염 감염의 치료 또는 예방 또는 비정상적 세포 증식의 치료에 사용하기 위한 β -L 및 β -D-2'-플루오로뉴클레오사이드, 및 그의 약제학적으로 허용되는 유도체 및 염;

(c) 의학 요법에, 예를 들어, HIV 또는 (B형 또는 C형) 간염 감염의 치료 또는 예방 또는 비정상적 세포 증식의 치료에 사용하기 위한 2',3'-디데옥시-2',3'디데하이드로-2'-플루오로-L-글리세로-펜트-2-에노-푸라노실 뉴클레오사이드, 및 그의 약제학적으로 허용되는 유도체 및 염;

(d) HIV 또는 간염 감염의 치료 또는 비정상적 세포 증식의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서, 이들 2'-플루오로뉴클레오사이드, 및 그의 약제학적으로 허용되는 유도체 및 염의 용도;

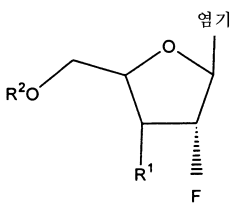
(e) 2'-플루오로뉴클레오사이드 또는 그의 약제학적으로 허용되는 유도체 또는 염을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 약제학적 제제;

(f) 하기에서 더욱 상세히 기술하는 바와 같이, β -L 및 β -D-2'- α -플루오로뉴클레오사이드의 제조 방법; 및

(g) 2',3'-디데옥시-2',3'디데하이드로-2'-플루오로-L-글리세로-펜트-2-에노-푸라노실 뉴클레오사이드의 제조 방법.

I. 활성 화합물, 및 그의 생리학적으로 허용되는 유도체 및 염

하기 구조식의 2'- α -플루오로 뉴클레오사이드가 제공된다.



상기식에서,

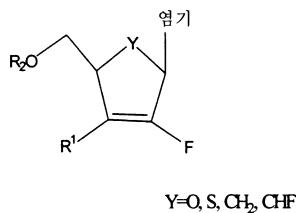
R^1 은 OH, H, OR^3 , N_3 , CN, F 를 포함하는 할로젠, 또는 CF_3 , 저급 알킬, 아미노, 저급알킬아미노, 디(저급)알킬아미노, 또는 알콕시이며;

염기는 퓨린 또는 피리미딘 염기를 나타내고;

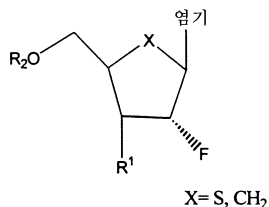
R^2 는 H, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트, 또는 안정화된 포스페이트 프로드럭을 포함하는 포스페이트; 아실, 또는 생체 내 투여되는 경우 R^2 가 H 또는 포스페이트인 화합물을 제공할 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기; 메탄설폰닐을 포함하는 알킬 또는 아릴알킬 설폰닐을 포함하는 설폰네이트 에스테르, 페닐기가 상기 주어진 아릴의 정의에 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 벤질, 지질, 아미노산, 펩타이드, 또는 콜레스테롤이고;

R^3 은 아실, 알킬, 포스페이트, 또는 생체 내 투여되는 경우 모(parent) 화합물로 절단될 수 있는 다른 약제학적으로 허용되는 이탈기이다.

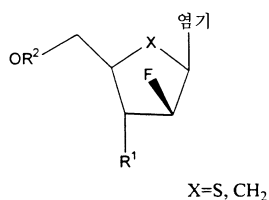
또 다른 구체화에서, 하기 화학식의 2-플루오로뉴클레오사이드가 제공된다:



제3의 구체화에서, 하기 화학식의 2-플루오로뉴클레오사이드가 제공된다:



제4의 구체화에서 2-플루오로뉴클레오사이드가 제공된다:



본 명세서에서 사용된 용어 알킬은, 따로 규정하지 않는 한, C_1 내지 C_{10} 의 포화 직쇄, 분지쇄, 또는 사이클릭의, 제1급, 제2급, 또는 제3급 탄화수소를 나타내고, 구체적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 사이클로펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 사이클로헥실, 사이클로헥실메틸, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸, 및 2,3-디메틸부틸을 포함한다. 알킬기는 본 명세서에서 참조로써 인용되는 문헌[Greene, et al., Protective Group in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 제2판, 1991]에 교시되고, 당업자에게 공지된 바와 같이, 각각 비보호 또는 필요에 따라 보호된 하이드록실, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펡산, 설펡이트, 포스폰산, 포스페이트, 또는 포스포네이트로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 저급 알킬은 따로 규정하지 않는 한, C_1 내지 C_4 의 포화 직쇄, 분지쇄, 또는 적합한 경우, 사이클릭(예를 들어, 사이클로프로필) 알킬 기이다.

용어 알킬 아미노 또는 아릴아미노는 각각 1 또는 2개의 알킬 또는 아릴 치환기를 갖는 아미노기를 나타낸다.

본 명세서에서 사용된 용어 "보호된"은 따로 규정하지 않는 한, 산소, 질소, 또는 인 원자의 추가적인 반응을 막거나 다른 목적으로 이에 부가된 그룹을 나타낸다. 매우 다양한 산소 및 질소 보호기가 유기 합성 분야의 당업자에게 공지되어 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 아릴은 따로 규정하지 않는 한, 페닐, 비페닐, 또는 나프틸, 바람직하게는 페닐을 나타낸다. 아릴기는 문헌[Greene, et al., Protective Group in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 제2판, 1991]에 교시되고, 당업자에게 공지된 바와 같이, 각각 비보호 또는 필요에 따라 보호된 하이드록실, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펡산, 설펡이트, 포스폰산, 포스페이트, 또는 포스포네이트로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

용어 알킬아릴 또는 알킬아릴은 아릴 치환기와 알킬기를 나타낸다. 용어 아르알킬 또는 아릴알킬은 알킬 치환기와 아릴기를 나타낸다.

본 명세서에서 사용된 용어 할로는 클로로, 브로모, 요오도, 및 플루오로를 포함한다.

용어 퓨린 및 피리미딘 염기는 아데닌, N⁶-알킬퓨린, N⁶-아실퓨린(아실은 C(O)(알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 아릴알킬이다), N⁶-벤질퓨린, N⁶-할로퓨린, N⁶-비닐퓨린, N⁶-아세틸렌 퓨린, N⁶-아실 퓨린, N⁶-하이드록시알킬 퓨린, N⁶-티오알킬 퓨린, N²-알킬퓨린, N²-알킬-6-티오퓨린, 티민, 시토신, 5-플루오로시토신, 5-메틸시토신, 6-아자피리미딘, 예를 들어, 6-아타시토신, 2- 및/또는 4-머캅토피리미딘, 우라실, 5-할로우라실, 예를 들어, 5-플루오로우라실, C⁵-알킬피리미딘, C⁵-벤질피리미딘, C⁵-할로피리미딘, C⁵-비닐피리미딘, C⁵-아세틸렌 피리미딘, C⁵-아실 피리미딘, C⁵-하이드록시알킬, C⁵-아미도피리미딘, C⁵-시아노피리미딘, C⁵-니트로피리미딘, C⁵-아미노피리미딘, N²-알킬퓨린, N²-알킬-6-티오퓨린, 5-아자시티디닐, 5-아자우라실릴, 트리아졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 피콜로피리미디닐, 및 피라졸로피리미디닐 을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다. 퓨린 염기는 구아닌, 아데닌, 하이포크산틴, 2,6-디아미노퓨린, 및 6-클로로퓨 린을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다. 염기 상의 작용성 산소 및 질소 기는 필요에 따라, 또는 목적하는 바에 따라 보호될 수 있다. 적합한 보호기는 당업자에게 주지되어 있고 트리메틸실릴, 디메틸헥실실릴, t-부틸디메틸실릴, 및 t-부틸 디페닐실릴, 트리틸, 알킬기, 아실기, 예를 들어, 아세틸 및 프로피오닐, 메탄설폰닐, p-톨루엔설폰닐을 포함한다.

활성 화합물은 객체에의 투여시 직접적으로 또는 간접적으로 모 화합물을 제공할 수 있거나 그 자체로서 활성을 나타내는 어느 유도체로서 투여될 수 있다. 무한한 예는 약제학적으로 허용되는 염(대신에 "생리학적으로 허용되는 염"이라 칭한다), 및 5'-위치에 또는 퓨린 또는 피리미딘 염기 상에 알킬화 또는 아실화된 화합물(대신에 "약제학적으로 허용되는 유도체" 라 칭한다)이다. 또한, 변형은 화합물의 생물학적 활성에 영향을 줄 수 있고, 어떤 경우에는 모 화합물보다 활성이 더 증가 된다. 이것은 유도체를 제조하고 본 명세서에서 기술한 방법, 또는 당업자에 공지된 다른 방법에 따라 그의 항바이러스 활 성을 시험하여 용이하게 평가할 수 있다.

용어 아실은 에스테르기의 비-카보닐 부분이 직쇄, 분지쇄, 또는 사이클릭 알킬 또는 저급 알킬, 알콕시알킬, 예를 들어, 메 톡시메틸, 아르알킬, 예를 들어, 벤질, 아릴옥시알킬, 예를 들어, 펜옥시메틸, 아릴, 예를 들어, 할로젠, C₁ 내지 C₄ 알킬 또 는 C₁ 내지 C₄ 알콕시로 임의로 치환된 페닐, 설포네이트 에스테르, 예를 들어, 메탄설폰닐을 포함하는 알킬 또는 아르알 킬 설폰닐, 모노, 디, 또는 트리포스페이트 에스테르, 트리틸 또는 모노메톡시트리틸, 치환된 벤질, 트리알킬실릴(예를 들 어, 디메틸 t-부틸실릴) 또는 디페닐메틸실릴로부터 선택되는 카복실산 에스테르를 나타낸다.

본 명세서에서 사용되는 용어 "실질적으로 없는" 또는 "실질적으로 부재" 는 95% 내지 98%, 더욱 바람직하게는 99% 내지 100% 의 뉴클레오사이드의 표시된 에난티오머를 포함하는 상기 뉴클레오사이드 조성물을 나타낸다.

뉴클레오타이드 프로드럭 제제

본 명세서에서 기술한 뉴클레오사이드 중 어느 것이든 활성, 생체이용률, 안정성 또는 뉴클레오사이드의 특성을 변화시키 는 다른 것을 증가시키기 위하여 뉴클레오타이드 프로드럭으로 투여될 수 있다. 수많은 뉴클레오타이드 프로드럭 리간드 가 공지되어 있다. 일반적으로, 뉴클레오사이드의 모노, 디 또는 트리포스페이트의 알킬화, 아실화 또는 다른 친지질성 변 형은 뉴클레오타이드의 안정성을 증가시킬 수 있다. 포스페이트 부위 상에서 하나 이상의 수소를 대체할 수 있는 치환기의 예는 알킬, 아릴, 스테로이드, 탄수화물, 예를 들어, 당, 1,2-디아실글리세롤 및 알콜이다. 많은 것이 문헌[R. Jones and N. Bischofberger, Antiviral Research, 27 (1995) 1-17]에 기술되어 있다. 이들 중 어느 것이라도 목적하는 효과를 달 성하기 위하여 개시된 뉴클레오사이드와 결합하여 사용될 수 있다.

또한, 활성 뉴클레오사이드는 본 명세서에서 참조로서 인용되는 하기 참조에서 개시되는 바와 같이, 5'-포스포에테르 리피 드 또는 5'-에테르 리피드로 제공될 수 있다: Kucera, L.S., N. Iyer, E. Leake, A. Raben, Modest E.K., D.L.W., and C. Piantadosi. 1990. "전염성 HIV-1 생성을 억제하고 결손 바이러스 형성을 유발하는 신규 막-상호작용 에테르 리피드 유 사체" AIDS Res. Hum. Retro Viruses. 6: 491-501; Pinatadosi, C., J. Marasco C.J., S.L. Morris-Natschke, K.L. Meyer, F. Gumus, J.R. Surlis, K.S. Ishaq, L.S. Kucera, N. Iyer, C.A. Wallen, S. Piantadosi, and E.J. Modest. 1991. "항-HIV 활성을 위한 신규 에테르 리피드 뉴클레오사이드 콘주게이트의 합성 및 평가" J. Med. Chem. 34: 1408. 1414; Hosteller, K.Y., D.D. Richman, D.A. Carson, L.M. Stuhmiller, G.M.T. van Wijk, and H. van den Bosch. 1992. "CEM 및 HT4-6C 세포에서 3'-데옥시티미딘 디포스페이트 디미리스토일글리세롤, 즉, 3'-데옥시티미딘의 리피드 프로드럭에 의한 매우 향상된 인간 면역 결핍 바이러스 타입 1 복제 억제" Antimicrob. Agents Chemother. 36: 2025. 2029; Hosetler, K.Y., L.M. Stuhmiller, H.B. Lenting, H. van den Bosch, and D.D. Richman, 1990. "아지도티미딘 및 다른 항 바이러스 뉴클레오사이드의 포스포리피드 유사체의 합성 및 항레트로바이러스 활성" J. Biol. Chem. 265: 61127.

뉴클레오사이드에, 바람직하게는 뉴클레오사이드의 5'-OH 위치에 공유결합할 수 있는 적합한 친지질성 치환기 또는 친지질성 제조를 개시한 미국 특허의 무한한 예는 미국 특허 번호 제5,149,794호(1992. 9. 22. Yatvin et al.); 제5,194,654호(1993. 5. 16, Hostetler et al.); 제5,223,263호(1993. 6. 29, Hostetler et al.); 제5,256,641호(1993. 10. 26, Yatvin et al.); 제5,411,947호(1995. 3. 2, Hostetler et al.); 제 5,463,092호(1995. 10. 31, Hostetler et al.); 제5,543,389호(1996. 8. 6, Yatvin et al.); 제5,543,390호(1996. 8. 6, Yatvin et al.); 제5,543,391호(1996. 8. 6, Yatvin et al.); 및 제 5,554,728호(1996. 9. 10, Bassava et al.)를 포함하며, 이들 모두는 본 명세서에서 참고문헌으로서 인용된다. 본 발명의 뉴클레오사이드에 결합할 수 있는 친지질성 치환기 또는 친지질성 제조를 개시한 외국 특허 출원은 WO 89/02733, WO 90/00555, WO 91/16920, WO 91/18914, WO 93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0 350 287, EP 93917054.4 및 WO 91/19721 을 포함한다.

뉴클레오타이드 프로드럭의 무한한 예는 하기 참조문헌에서 기술된다:

Ho., D.H.W.(1973)"Distribution of Kinase and deaminase of 1 β -D-arabinofuranosylcytosine in tissues of man and muse." *Cancer Res.* 33, 2816-2820; Holy, A. (1993) Isopolar phosphorous-modified nucleotide analogues,: In: De Clercq (Ed.), *Advances in Antiviral Drug Design*, Vol. I, JAI Press, pp.179-231; Hong, C.I., Nechaev, A., and West C.R. (1979a) "Synthesis and antitumor activity of 1- β -D-arabino-furanosylcytosine conjugates of cortisol and cortisone." *Biochem. Biophys. Rs. Commun.* 88, 1223-1229; Hong, C.I., Nechaev, A., Kirisites, A.J. Buchheit, D.J. and West, C.R. (1980) "Nucleoside conjugates as potential antitumor agents. 3. Synthesis and antitumor activity of 1-(β -D-arabinofuranosyl) cytosine conjugates of corticosteroids and selected lipophilic alcohols.: *J. Med. Chem.* 28, 171-177; Hosteller, K.Y., Stuhmiller, L.M., Lenting, H.B.M. van den Bosch, H. and Richman J. *Biol. Chem.* 265, 6112-6117; Hosteller, K.Y., Carson, D.A. and Richman, D.D. (1991); "Phosphatidylazidothymidine; mechanism of antiretroviral action in CEM cells." *J. Biol Chem.* 266, 11714-11717; Hosteller, K.Y., Korba, B. Sridhar, C., Gardener, M. (1994a) "Antiviral activity of phosphatidyl-dideoxycytidine in hepatitis B-infected cells and enhanced hepatic uptake in mice." *Antiviral Res.* 24, 59-67; Hosteller, K.Y., Richman, D.D., Sridhar, C.N. Felgner, P.L. Felgner, J., Ricci, J., Gardener, M.F. Selleseth, D.W. and Ellis, M.N. (1994b) "Phosphatidylazidothymidine and phosphatidyl-ddC: Assessment of uptake in mouse lymphoid tissues and antiviral activities in human immunodeficiency virus-infected cells and in rauscher leukemia virus-infected mice." *Antimicrobial Agents Chemother.* 38, 2792-2797; Hunston, R.N., Jones, A.A. McGuigan, C., Walker, R.T., Balzarini, J., and DeClercq, E. (1984) "Synthesis and biological properties of some cyclic phosphotriesters derived from 2'-deoxy-5-fluorouridine." *J. Med. Chem.* 27, 440-444; Ji, Y.H., Moog, C., Schmitt, G., Bischoff, P. and Luu, B. (1990); "Monophosphoric acid esters of 7- β -hydroxycholesterol and of pyrimidine nucleoside as potential antitumor agents: synthesis and preliminary evaluation of antitumor activity." *J. Med. Chem.* 33 2264-2270; Jones, A.S., McGuigan, C., Walker, R.T., Balzarini, J. and DeClercq, E. (1984) "Synthesis, properties, and biological activity of some nucleoside cyclic phosphoramidates." *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1471-1474; Juodka, B.A. and Smrt, J. (1974) "Synthesis of diribonucleoside phosph(P $\rightarrow$ N) amino acid derivatives." *Coll. Czech. Chem. Comm.* 39, 363-968; Kataoka, S., Imai, J., Yamaji, N., Kato, M., Saito, M., Kawada, T. and Imai, S. (1989) "Alkylated cAMP derivatives; selective synthesis and biological activities." *Nucleic Acids Res. Sym. Ser.* 21, 1-2; Kataoka, S., Uchida, "(cAMP) benzyl and methyl triesters." *Heterocycles* 32, 1351-1356; Kinchington, D., Harvey, J.J., O'Connor, T.J., Jones, B.C.N.M., Devine, K.G., Taylor-Robinson D., Jeffries, D.J. and McGuigan, C. (1992) "Comparison of antiviral effects of zidovudine phosphoramidate and diphosphorodiamidate derivatives against HIV and ULV in viro." *Antiviral Chem. Chemother.* 3, 107-112; Kodama, K., Morozumi, M., Saithoh, K.I., Kuninaka, H., Yosino, H. and Saneyoshi, M. (1989) "Antitumor activity and pharmacology of 1- β -D-arabinofuranosylcytosine-5'-stearylphosphate; an orally active derivative of 1- β -D-arabinofuranosylcytosine." *Jpn. J. Cancer Res.* 80, 679-685; Korty, M. and Engels, J. (1979) "The effects of adenosine- and guanosine 3', 5' phosphoric and acid benzyl esters on guinea-pig ventricular myocardium." *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 310, 103-111; Kumar, A., Goe, P.L., Jones, A.S. Walker, R.T. Balzarini, J. and DeClercq, E. (1990) "Synthesis and biological evaluation of some cyclic phosphoramidate nucleoside derivatives." *J. Med. Chem.* 33, 2368-2375; LeBec, C., and Huynh-Dinh, T. (1991) "Synthesis of lipophilic phosphate triester derivatives of 5-fluorouridine and arabinocytidine as anticancer prodrugs." *Tetrahedron Lett.* 32, 6553-6556; Lichtenstein, J., Barner, H.D. and Cohen, S.S. (1960) "The metabolism of exogenously supplied nucleotides by *Escherichia coli*." *J. Biol. Chem.* 235, 457-465; Luchty, J., Von Daeniken, A., Friederich, J. Manthey, B., Zweifel, J., Schlatter, C. and Benn, M.H. (1981) "Synthesis and toxicological properties of three naturally occurring cyanoepithioalkanes". *Mitt. Geg. Lebensmittelunters. Hyg.* 72, 131-133 (Chem. Abstr. 95, 127093); McGigan, C.

Tollerfield, S.M. and Riley, P.a. (1989) "Synthesis and biological evaluation of some phosphate triester derivatives of the anti-viral drug Ara." *Nucleic Acids Res.* 17, 6065-6075; McGuigan, C., Devine, K.G., O'Connor, T.J., Galpin, S.A., Jeffries, D.J. and Kinchington, D. (1990a) "Synthesis and evaluation of some novel phosphoramidate derivatives of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) as anti-HIV compounds." *Antiviral Chem. Chemother.* 1 107-113; McGuigan, C., O'Connor, T.J., Nicholls, S.R. Nickson, C. and Kinchington, D. (1990b) "Synthesis and anti-HIV activity of some novel substituted dialkyl phosphate derivatives of AZT and ddCyd." *Antiviral Chem. Chemother.* 1, 355-360; McGuigan, C., Nicholls, S.R., O'Connor, T.J., and Kinchington, D. (1990c) "Synthesis of some novel dialkyl phosphate derivative of 3'-modified nucleosides as potential anti-AIDS drugs." *Antiviral Chem. Chemother.* 1, 25-33; McGuigan, C., Devin, K.G., O'Connor, T.J., and Kinchington, D. (1991) "Synthesis and anti-HIV activity of some haloalkyl phosphoramidate derivatives of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT); potent activity of the trichloroethyl methoxyalaninyl compound." *Antiviral Res.* 15, 255-263; McGuigan, C., Pathirana, R.N., Balzarini, J. and DeClercq, E. (1993b) "Intracellular delivery of bioactive AZT nucleotides by aryl phosphate derivatives of AZT." *J. Med. Chem.* 36, 1048-1052.

항-HIV제 AZT의 알킬 하이드로젠 포스페이트 유도체는 모 뉴클레오사이드 유사체에 보다 독성이 더 낮을 수 있다. *Antiviral Chem. Chemother.* 5, 271-277; Meyer, R. B., Jr., Shuman, D.A. and Robins, R.K. (1973) "Synthesis of purine nucleoside 3', 5'-cyclic phosphoramidates." *Tetrahedron Lett.* 269-272; Nagyvary, J. Gohil, R.N., Kirchner, C.R. and Stevens, J.D. (1973) "Studies on neutral esters of cyclic AMP," *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 55, 1072-1077; Namane, A. Gouyette, C., Fillion, M.P., Fillion, G. and Huynh-Dinh, T. (1992) "Improved brain delivery of AZT using a glycosyl phosphotriester prodrug." *J. Med. Chem.* 35, 3039-3044; Nargeot, J. Nerbonne, J.M. Engels, J. and Leser, H.A (1983) *Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 80, 2395-2399; Nelson, K.A., Bentrude, W.G. Stser, W.N. and Hutchinson, J.P. (1987) "The question of chair-twist equilibria for the phosphate rings of nucleoside cyclic 3', 5' monophosphates. ¹HNMR and x-ray crystallographic study of the diastereomers of thymidine phenyl cyclic 3', 5'-monophosphate." *J. Am. Chem. Soc.* 109, 4058-4064; Nerbonne, J.M., Richard, S., Nargeot, J. and Lester, H.A. (1984) "New photoactivatable cyclic nucleotides produce intracellular jumps in cyclic AMP and cyclic GMP concentrations." *Nature* 301, 74-76; Neumann, J.M., Herve', M., Debouzy, J. C., Guerra, F.I., Gouyette, C., Dupraz, B. and Huynh-Dinh, T. (1989) "Synthesis and transmembrane transport studies by NMR of a glucosyl phospholipid of thymidine." *J. Am. Chem. Soc.* 111, 4270-4277; Ohno, R., Tatsumi, N., Hirano, M., Imai, K. Mizoguchi, H., Nakamura, T., Kosaka, M., takatuski, K., Yamaya, T., Toyama K., Yoshida, T., Masaoka, T., Hashimoto, S., Ohshima, T., Kimura, I., Yamada, K. and Kimura, J. (1991) "Treatment of myelodysplastic syndromes with orally administered 1-β-D-arabinouranosylcytosine-5' stearylphosphate." *Oncology* 48, 451-455. Palomino, E., Kessle, D. and Horwitz, J.P. (1989) "A dihydropyridine carrier system for sustained delivery of 2', 3' dideoxynucleosides to the brain." *J. Med. Chem.* 32, 22-625; Perkins, R.M., Barney, S. Wittrock, R., Clark, P.H., Levin, R. Lambert, D.M., Petteway, S.R., Serafinowska, H.T., Bailey, S.M., Jackson, S., Harnden, M.R. Ashton, R., Sutton, D., Harvey, J.J. and Brown, A.G. (1993) "Activity of BRL 47923 and its oral prodrug, SB203657 A against a rauscher murine leukemia virus infection in mice." *Antiviral Res.* 20 (Suppl. I). 84; Piantadosi, C., Marasco, C.J., Jr., Norris-Natschke, S.L., Meyer, K.L., Gumus, F., Surles, J.R., Ishaq, K.S., Kucera, L.S. Iyer, N., Wallen, C.A., Piantadosi, S. and Modest, E.J. (1991) "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV-1 activity." *J. Med. Chem.* 34, 1408-1414; Pompon, A., Lefebvre, I., Imbach, J.L., Kahn, S. and Farquhar, D. (1994). "Decomposition pathways of the mono- and bis (pivaloyloxymethyl) esters of azidothymidine-5'-monophosphate in cell extract and in tissue culture medium; and application of the 'on-line ISRP-cleaning HPLC technique." *Antiviral Chem Chemother.* 5, 91-98; Postemark, T. (1974) "Cyclic AMP and cyclic GMP." *Annu. Rev. Pharmacol.* 14, 23-33; Prisbe, E.J., Martin, J.C.M., McGhee, D.P.C., Barker, M.F., Smee, D.F. Duke, A.E., Matthews, T.R. and Verheyden, J.P.J. (1986) "Synthesis and antiherpes virus activity of phosphate an phosphonate derivatives of 9-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl] guanine." *J. Med. Chem.* 29, 671-675; Pucch, F., Gosselin, G., Lefebvre, I., Pompon, a., Aubertin, A.M. Dirn, and Imbach, J.L. (1993) "Intracellular delivery of nucleoside monophosphate through a reductase-mediated activation process." *Anitivral Res.* 22, 155-174; Pugaeva, V.P., Klochkeva, S.I., Mashbits, F.D. and Eizengart, R.S. (1969). "Toxicological assessment and health standard ratings for ethylene sulfide in the industrial atmosphere." *Gig. Trf. Prof. Zabol.* 14, 47-48 (*Chem. Abstr.* 72, 212); Robins, R.K. (1984) "The potential of nucleotide analogs as inhibitors of Retro viruses and tumors." *Pharm. Res.* 11-18; Rosowsky, A., Kim. S.H., Ross and J. Wick, M.M. (1982) "Lipophilic 5'-(alkylphosphate) esters of 1β-D-arabinofuranosylcytosine and its N4-acyl and 2,2'-anhydro-3'0-acyl derivatives as potential prodrugs." *J. Med. Chem.* 25, 171-178; Ross, W. (1961) "Increased sensitivity of the walker turnout towards aromatic nitrogen mustards carrying basic side chains following

glucose pretreatment." Biochem. Pharm. 8, 235-240; Ryu, E.K., Ross, R.J. Matsushita, T., MacCoss, M., Hong, C.I. and West, C.R. (1982). "Phospholipid-nucleoside conjugates. 3. Synthesis and preliminary biological evaluation of 1- β -D-arabinofuranosylcytosine 5' diphosphate [-], 2-diacylglycerols." J. Med. Chem. 25, 1322-1329; Saffhill, R. and Hume, W.J. (1986) "The degradation of 5-iododeoxyuridine and 5-bromoethoxyuridine by serum from different sources and its consequences for the use of these compounds for incorporation into DNA." Chem. Biol. Interact. 57, 347-355; Saneyoshi, M., Morozumi, M., Kodama, K., Machida, J., Kuninaka, A. and Yoshino, H. (1980) "Synthetic nucleosides and nucleotides. XVI. Synthesis and biological evaluations of a series of 1- β -D-arabinofuranosylcytosine 5'-alkyl or arylphosphates." Chem Pharm. Bull. 28, 2915-2923; Sastry, J.K., Nehete, P.N., Khan, S., Nowak, B.J., Plunkett, W., Arlinghaus, R.B. and Farquhar, D. (1992) "Membrane-permeable dideoxyuridine 5'-monophosphate analogue inhibits human immunodeficiency virus infection." Mol. Pharmacol. 41, 441-445; Shaw, J.P., Jones, R.J. Arimilli, M.N., Louie, M.S., Lee, W.A. and Cundy, K.C. (1994) "Oral bioavailability of PMEA from PMEA prodrugs in male Sprague-Dawley rats." 9th Annual AAPS Meeting. San Diego, CA (Abstract). Shuto, S., Ueda, S., Imamura, S., Fukukawa, K., Matsuda, A. and Ueda, T. (1987) "A facile one-step synthesis of 5'phosphatidyl nucleosides by an enzymatic two-phase reaction." Tetrahedron Lett. 28, 199-202; Shuto, S. Itoh, H., Ueda, S., Imamura, S., Kukukawa, k., Tsujino, M., Matsuda, A. and Ueda, T. (1988) Pharm. Bull. 36, 209-217. 유용한 포스페이트 프로드럭 그룹의 예는 S-아실-2-티오에틸 기(또한 "SATE"라 칭한다)이다

II. 배합 및 교대 치료법

항바이러스 제제로 장기간 치료 후 HIV 및 HBV 의 약물-내성 변이체가 나타날 수 있음이 인식되어 왔다. 약물 내성은 바이러스 복제에 사용되는 효소를 인코딩하는 유전자의 돌연변이에 의하여 가장 전형적으로 나타나고, HIV 의 경우 역전사 효소, 프로테아제, 또는 DNA 폴리머라제, HBV 의 경우, DNA 폴리머라제가 가장 전형적이다. 최근에 HIV 감염에 대한 약물의 효과는 화합물을 주약에 의하여 야기되는 돌연변이와 상이한 돌연변이를 유발하는 제2의, 및 경우에 따라 제3의 항바이러스 화합물과 배합 또는 교대 투여함에 의하여 연장, 증가, 또는 회복될 수 있음이 증명되었다. 대안으로, 약물의 약물동력학, 생체분포, 또는 다른 파라미터가 상기한 배합 또는 교대 치료법으로 변화될 수 있다. 일반적으로, 배합 치료법이 바이러스에 동시다발적 스트레스를 주기 때문에 배합 치료법은 전형적으로 교대 치료법보다 바람직하다.

하나의 구체화에서 HIV 치료용 제2의 항바이러스 제제는 합성 뉴클레오사이드("NRTI") 또는 비-뉴클레오사이드 화합물("NNRTI")일 수 있는 역전사효소 억제제("RTT")일 수 있다. 대안의 구체화에서, HIV 의 경우, 제2의(또는 제3의) 항바이러스 제제는 프로테아제 억제제일 수 있다. 다른 구체화에서, 제2의(또는 제3의) 화합물은 피로포스페이트 유사체, 또는 융합 결합 억제제일 수 있다. 수많은 항바이러스 화합물에 대한 생체 내 및 시험관 내 시험에서 수집한 목록은 문헌 [Schinazi, et al, Mutations in retroviral genes associated with drug resistance, International Antiviral News, 1997]에 나타난다.

HBV 치료용으로 배합 또는 교대 치료에 바람직한 화합물은 3TC, FTC, L-FMAU, 인터페론, β -D-디옥솔라닐-구아닌(DXG), β -D-디옥솔라닐-2,6-디아미노퓨린(DAPD), 및 β -D-디옥솔라닐-6-클로로퓨린(ACP), 팜시클로비르, 펜시클로비르, BMS-200475, 비스 폼 PMEA(아데포비르, 디피복실); 로부카비르, 간시클로비르, 및 리바바린을 포함한다.

HIV 치료용으로 본 명세서에 개시된 화합물과 배합 또는 교대로 사용될 수 있는 항바이러스 제제의 바람직한 예는 시스-2-하이드록시메틸-5-(5-플루오로시토신-1-일)-1,3-옥사티올란(FTC); 2-하이드록시메틸-5-(시토신-1-일)-1,3-옥사티올란(3TC)의 (-)-에난티오머; 카보비르, 아시클로비르, 포스카르네트, 인터페론, AZT, DDI, DDC, D4T, CS-87(3'-아지도-2',3'-디데옥시-유리딘), 및 β -D-디옥솔라닐 뉴클레오사이드, 예를 들어, β -D-디옥솔라닐-구아닌(DXG), β -D-디옥솔라닐-2,6-디아미노퓨린(DAPD), 및 β -D-디옥솔라닐-6-클로로퓨린(ACP), MKC-442 (6-벤질-1-(에톡시메틸)-5-이소프로필 우라실)을 포함한다.

바람직한 프로테아제 억제제는 크릭시반(Merck), 네피나비르(Agouron), 리토나비르(Abbott), 사퀴나비르(Roche), DMP-266(Sustiva) 및 DMP-450(DuPont Merck)를 포함한다.

개시된 어느 뉴클레오사이드와 배합 또는 교대로 투여할 수 있는 더 이해할 수 있는 화합물의 목록은 (1S,4R)-4-[2-아미노-6-사이클로프로필아미노]-9H-퓨린-9-일]-2-사이클로펜텐-1-메탄올 숙시네이트("1592", 카보비르 유사체; 글락소 웰컴); 3TC; (-)- β -L-2',3'-디데옥시-3'-티아시티딘(글락소 웰컴); a-APA R18893: a-니트로-아닐리노-페닐아세트아마이드; A-77003; C2 대칭-기초(based) 프로테아제 억제제(Abbott); A-75925: C2 대칭-기초 프로테아제 억제제(Abbott); AAP-BHAP: 비스헤테로아릴피페라진 유사체(Ujohn); ABT-538: C2 대칭-기초 프로테아제 억제제(Abbott);

AzddU: 3'-아지도-2',3'-디데옥시퓨리딘; AZT: 3'-아지도-3'-데옥시티미딘(글락소 웰컴); AZT-p-ddI: 3'-아지도-3'-데옥시티미딜릴-(5',5')2',3'-디데옥시이노신산(Ivax); BHAP: 비스헤테로아릴피페라진; BILA 1906: N-{1S{[[3-[2S-{(1,1-디메틸에틸)아미노]카보닐-4R-]3-피리디닐메틸]티오]-1-피페리딘]-2R-하이드록시-1S-(페닐메틸)프로필]아미노]카보닐]-2-메틸프로필}-2-퀴놀린카복스아마이드(BioMega/Boehringer-Ingelheim); BILA 2185: N-(1,1-디메틸에틸)-1-[2S-[[2-2,6-디메틸펜옥시]-1-옥소에틸]아미노]-2R-하이드록시-4-페닐부틸]4R-피리디닐티오)-2-피페리딘카복스아마이드(BioMega/Boehringer-Ingelheim); BM+ 51.0836: 티아졸로-이소인돌리논 유도체; BMS 186,318: 아미노디올 유도체 HIV-1 프로테아제 억제제(Bristol-Myers-Squibb); d4API: 9-[2,5-디하이드로-5-(포스포노메톡시)-2-퓨란]아데닌 (Gilead); d4C: 2',3'-디데하이드로-2',3'-디데옥시시티딘; d4T: 2',3'-디데하이드로-3'-데옥시티미딘(Bristol-Myers-Squibb); ddC: 2',3'-디데옥시시티딘 (Roche); ddI: 2',3'-디데옥시이노신(Bristol-Myers-Squibb); dMP-266: 1,4-디하이드로2H-3,1-벤즈옥사진-2-온; DMP-450: {[4R-(4-a,5-a,6-b,7-b)]-헥사하이드로-5,6-비스(하이드록시)-1,3-비스(3-아미노)페닐]메틸}4,7-비스(페닐메틸)-2H-1,3-디아제핀-2-온}-비스메실레이트(Avid); DXG: (-)-β-D-디옥솔란-구아노신 (Triangle); EBU-dM: 5-에틸-1-에톡시메틸-6-(3,5-디메틸벤질)우라실; E-EBU:5-에틸-1-에톡시메틸-6-벤질우라실; DS: 텍스트란 셀레이트; E-EPSeU: 1-(에톡시메틸)-(6-페닐셀레닐)-5-에틸우라실; E-EPU: 1-(에톡시메틸)-(6-페닐-티오)-5-에틸우라실; FTC: β-2',3'-디데옥시-5-플루오로-3'-티아시티딘(Trianlge); HBY097: S-4-이소프로폭시카보닐-6-메톡시-3-(메틸티오-메틸)-3,4-디하이드로퀴놀살린-2(1H)-티온; HEPT: 1-[(2-하이드록시에톡시)메틸]-6-(페닐티오)티민; HIV-1: 인간 면역결핍 바이러스 타입 1; JM2763: 1,1'-(1,3-프로판디일)-비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸(Johnson Matthey); JM3100 : 1,1'-[1,4-페닐렌비스-(메틸렌)]-비스-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸(Johnson Matthey); KNI-272: (2S,3S)-3-아미노-2-하이드록시-4-페닐부티르산-함유 트리펩타이드; L-697,593; 5-에틸-6-메틸-3-(2-프탈이미도-에틸)피리딘-2(1H)-온 L-735,524: 하이드록시-아미노펜탄 아마이드 HIV-1 프로테아제 억제제(Merck); L-697661: 3-[-(4,7-디클로로-1,3-벤즈옥사졸-2-일)메틸]아미노)-5-에틸-6-메틸피리딘-2-(1H)-온; L-FDDC: (-)-β-L-5-플루오로-2',3'-디데옥시시티딘; L-FDOC: (-)-β-L-5-플루오로-디옥솔란 시토신; MKC442: 6-벤질-1-5,11-디하이드로-4-메틸-6H-디피리돌[3,2-b:2',3'-e]디아제핀-6-온(Boehringer-Ingelheim); NSC648400: 1-벤질옥시메틸-5-에틸-6-(알파-피리딜티오)우라실 (E-BPTU); P9941: [2-피리딜아세틸-IlePheAla-y(CHOH)]2 (DuPont Merck); PFA: 포스포노포르메이트(포스카르네트; Astra); PMEA: 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌 (Gilead); PMPA: (R)-9-(2-포스포닐메톡시프로필)아데닌 (Gilead); Ro 31-8959: 하이드록시에틸아민 유도체 HIV-1 프로테아제 억제제(Roche); RPI-312: 펩티딜 프로테아제 억제제, 1-[(3s)-3-(n-알파-벤질옥시카보닐)-1-아스파르기닐]-아미노-2-하이드록시-4-페닐부티릴]-n-t-부틸-1-프롤린 아마이드; 2720: 6-클로로-3,3-디메틸-4-(이소프로페닐옥시카보닐)-3,4-디하이드로-퀴놀살린-2(1H)티온; SC-52151: 하이드록시에틸우레아 이소스테레 프로테아제 억제제(Searle); SC-55389A: 하이드록시에틸-우레아 이소스테레 프로테아제 억제제(Searle); TIBO R82150: (+)-(5S)-4,5,6,7-테트라하이드로-5-메틸-6-(3-메틸-2-부테닐)이미다조[4,5,1-jk][1,4]-벤조디아제핀-2(1H)-티온(얀센); TIBO 82913: (+)-(5S)-4,5,6,7-테트라하이드로-9-클로로-5-메틸-6-(3-메틸-2-부테닐)이미다조[4,5,1-jk][1,4]-벤조디아제핀-2(1H)-티온(얀센); TSAO-m3T: [2',5'-비스-O-(t-부틸디메틸실릴)-3'-스피로-5'-(4'-아미노-1',2'-옥사티올-2',2'-디옥사이드)]-b-D-펜토피라노실-N3-메틸티민; U90152: 1-[3-[(1-메틸에틸)-아미노]-2-피리디닐]-4-[[5-[(메틸설포닐)-아미노]-1H-인돌-2일]카보닐]피페라진; UC: 티오키아복스아닐라이드 유도체(Uniroyal); UC-781 = N-[4-클로로-3-(3-메틸-2-부테닐옥시)페닐]-2-메틸-3-퓨란카보티오아마이드; UC-82 = N-[4-클로로-3-(3-메틸-2-부테닐옥시)페닐]-2-메틸-3-티오펜카보티오아마이드; VB 11,328: 하이드록시에틸-설포아마이드 프로테아제 억제제 (Vertex); VX-478: 하이드록시에틸설포아마이드 프로테아제 억제제(Vertex); XM 323: 사이클릭 우레아 프로테아제 억제제 (DuPont Merck)를 포함한다.

증식 상태의 치료를 위한 배합 요법

또다른 구체화에서, 화합물은 항증식 제제로 사용되는 경우, 치료법의 효과를 증가시키는 다른 화합물과 배합하여 투여될 수 있다. 이들은 항플레이트, 5-플루오로피리미딘(5-플루오로우라실 포함), 시티딘 유사체, 예를 들어 β-L-1,3-디옥솔라닐 시티딘 또는 β-L-1,3-디옥솔라닐 5-플루오로시티딘, 항대사물 (퓨린 항대사물, 시트아라빈, 퓨드아라빈, 플록스유리딘, 6-머캅토피린, 메토타렉세이트, 및 6-티오구아닌 포함), 하이드록시우레아, 유사분열 억제제, 예를 들어, CPT-11, 에토포사이드 (VP-21), 텍솔, 및 빈카 알칼로이드, 예를 들어, 빈크리스틴 및 빈블라스틴, 알킬화제(부술판, 클로람부실, 사이클로포스파마이드, 이포파마이드, 메클로르에타민, 멜팔란, 및 티오테파를 포함하지만 이로써 한정되지는 않는다), 비고전적 알킬화제, 백금 함유 화합물, 블레오마이신, 항-종양 항생제, 안트라사이클린, 예를 들어, 독소루비신 및 단노마이신, 안트라센디온, 토포아이스오머라제 II 억제제, 호르몬 제제(코티코스테로이드(텍사메타손, 프레드니손, 및 메틸프레드니손), 안드로젠, 예를 들어, 플루옥시메스테론 및 메틸테스토스테론, 에스트로젠, 예를 들어, 디에틸stil베스테롤, 항에스트로젠, 예를 들어 타목시펜, LHRH 유사체, 예를 들어, 루프롤라이드, 항안드로젠, 예를 들어, 플루타마이드, 아미노글루테트이미드, 메게스트롤 아세테이트, 및 메드록시프로게스테론을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는다), 아스파라기나제, 카르부스틴, 로스무스틴, 헥사메틸-멜라민, 다카르바틴, 미토탄, 스트렙토조신, 시스플라틴, 카보플라틴, 레바마솔, 및 루

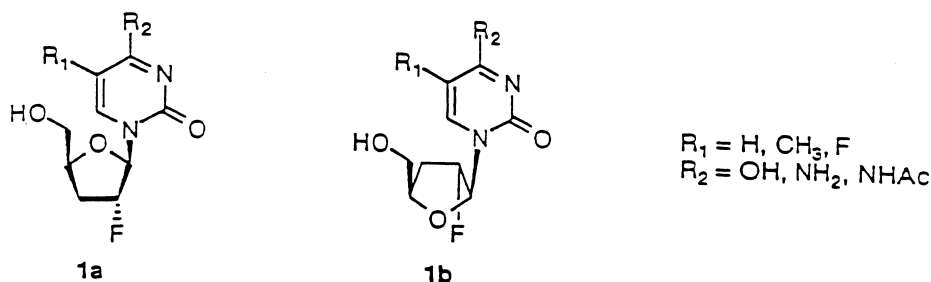
코보린을 포함하지만 이로써 한정되지는 않는다. 본 발명의 화합물은 또한, 효소 요법 제제 및 면역 체계 조절제, 예를 들어, 인터페론, 인터루킨, 종양 괴사 인자(tumor necrosis factor), 대식세포 콜로니-자극 인자 및 콜로니 자극 인자와 배합하여 사용될 수 있다.

III. 활성 화합물의 제조 방법

본 발명의 하나의 구체화에서, 신규 뉴클레오사이드 유사체의 당 부분에 불소의 도입을 성취하기 위한 부분입체이성체선택적 반응이 제공된다. 이러한 합성은 퓨린 및 피리미딘 유도체 모두를 제조하기 위하여 사용될 수 있다. 합성 과정에서의 핵심 단계는 키랄, 비-탄수화물 당 환 전구체 (4S)-5-(보호된-옥시)-펜탄-4-올라이드, 예를 들어, (4S)-5-(t-부틸디페닐실옥시)-펜탄-4-올라이드 4 를 N-플루오로-(비스)-벤젠설폰이미드 5. 를 포함하지만 이로써 제한되지 않는 친전자성 불소 공급원을 사용하여 플루오로화하는 것이다. 이러한 비교적 신규한 종류의 N-플루오로설폰이미드 시약은 원래 바네트(Barnette)에 의하여 1984년에 개발되었고, 이후, 매우 정제되어 용이하고 매우 반응성이 높은 친전자성 불소 공급원으로 사용된다(Barnette, W.E. J.Am.Soc. 1984, 106, 452; Davis, F.A.; Han; W., Murphy, C.K. J. Org. Chem. 1995, 60, 4730; Snieckus, V.; Beaulieu, F.; Mohri, K.; Han, W.; Murphy, C.K. ; Davis, F.A. Tetrahedron Lett. 1994, 35(21), 3465). 이러한 시약은 불소를 친핵성, 예를 들어, 에놀레이트 및 금속화 방향족 화합물에 전달하기 위하여 매우 자주 사용된다(Davis, F.A.; Han; W., Murphy, C.K. J.Org.Chem. 1995, 60, 4730). 구체적으로 N-플루오로-(비스)벤젠설폰이미드(NFSi)는 공기 중에서 안정하고, 용이하게 다룰 수 있는, 충분한 입체적 부피의 고체이어서 실릴-보호된 락톤 4 의 에놀레이트를 입체선택적으로 플루오로화할 수 있다. 이러한 과정의 무한한 예로서, 플루오로락톤 6 의 합성 및 수많은 신규 α -2'-플루오로 뉴클레오사이드의 합성 중에 그의 통상적인 중간체로서의 용도가 이하에서 상세히 기술된다. 이러한 기술이 주어진 경우, 당업자는 목적하는 대상물을 완성하고 관심있는 화합물을 제조하기 위하여 목적하는 바에 따라 통상적인 방법으로 제조방법을 변형시킬 수 있다.

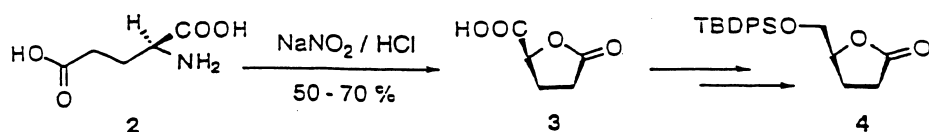
전구체 (4S)-5-(보호된-옥시)-펜탄-4-올라이드, 예를 들어, (4S)-5-(t-부틸디페닐실옥시)-펜탄-4-올라이드를 플루오로화할 수 있는 친전자성 불소의 어떠한 공급원이라도 사용될 수 있다. 친전자성 불소의 대체 공급원은 N-플루오로설팜을 포함한다(Differding, et al, Tet. Lett. Vol. 29, No. 47 pp 6087-6090(1988); Chemical Reviews, 1992, Vol 92, No.4 (517)), N-플루오로-O-벤젠디설폰이미드 (Tet. Lett. Vol. 35, pages 3456-3468(1994), Tet. Lett. Vol 35. No. 20, pages 3263-3266(1994)); J. Org. Chem. 1995, 60, 4730-4737), 1-플루오로에탄 및 합성 균등물(Mattews, Tet. Lett. Vol. 35, No. 7, pages 1027-1030(1994); Accufluor fluorinating agents sold by Allid Signal, Inc., Buffalo Research Laboratory, Buffalo, New York(NFTh(1-플루오로-4-디아조아-비사이클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트)), NFPy (N-플루오로피리디늄 피리딘 헵타플루오로디보레이트, 및 NFSi (N-플루오로벤젠설폰이미드); 친핵성 플루오로화 시약 (Aldrich Chemical Compnay, Inc., 판매), 예를 들어, N-플루오로피리디늄 염 ((1-플루오로-2,4,6-트리메틸피리디늄 트리플레이트, 3,5-디클로로-1-플루오로피리디늄 트리플레이트, 1-플루오로피리디늄 트리플레이트, 1-플루오로피리디늄 테트라플루오로보레이트, 및 1-플루오로피리디늄 피리딘 헵타플루오로디보레이트), 또한 J.Am.Chem.Soc., Vol 112, No.23 1990); N-플루오로설폰이미드 및 -아마이드 (N-플루오로-N-메틸-p-톨루엔설폰아마이드, N-플루오로-N-프로필-p-톨루엔설폰아마이드, 및 N-플루오로벤젠설폰이미드); N-플루오로-퀴누클리디늄 플루오라이드(J.Chem.Soc. Perkin Trans I 1988, 2805-2811); 퍼플루오로-2,3,4,5-테트라하이드로피리딘 및 퍼플루오로-(1-메틸피롤리딘), Banks, Cheng, and Haszeldine, 헤테로사이클릭 폴리플루오로-화합물 파트 II(1964); 1-플루오로-2-피리돈, J. Org. Chem., 1983 48, 761-762; quaternary centers possessing a fluorine atom (J.Chem.Soc. PerkinTrans. pages 221-227(1992)); N-플루오로-2,4,6-피리디늄 트리플레이트, Shimizu, Tetrahedron Vol 50(2), pages 487-495(1994); N-플루오로피리디늄 피리딘 헵타플루오로디보레이트, J. Org. Chem. 1991, 56, 5962-5964; Umemoto, et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 64 1081-1092(1991); N-플루오로퍼플루오알킬설폰이미드, J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 7194-7196; Purrington, et al., Lewis Acid Mediated Fluorinations of Aromatic Substrates, J> Org. Chem. 1991, 56, 142-145.

이러한 방법의 주요 장점은 L- 또는 D- 글루탐산의 출발물질 각각의 적합한 선택에 의하여 뉴클레오사이드의 "천연" (1a) D 또는 "비천연" (1b) L 에난티오머로 각각 구별하여 진행할 수 있는 능력이다.



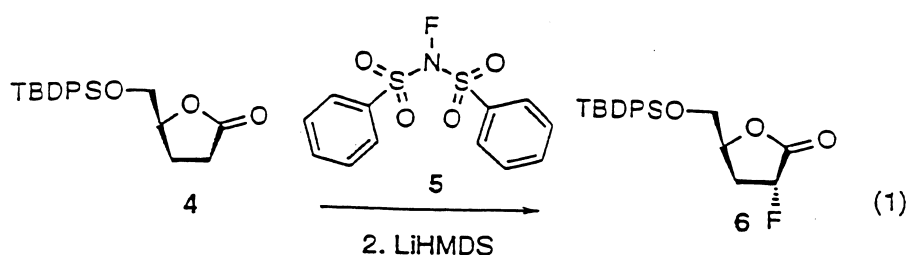
락톤 4 는 하기 도식 1에서 나타낸 바와 같은 경로에 의하여 L-글루탐산으로부터 문헌[Ravid et al. Tetrahedron 1978, 34, 1449] 및 문헌[Taniguchi et al. Tetrahedron 1974, 30, 3547]에 기술된 바와 같이 합성한다.

[도식 1]



-78℃에서 THF 중의 LiHMDS 로 제조한 락톤 4의 에놀레이트는 안정한 것으로 알려져 있다. 이러한 에놀레이트를 사용하는 몇몇 합성, 예를 들어, 친전자, 예컨대, 디페닐디설텐나이드, 디페닐디설텐나이드, 및 알킬 할라이드의 부가반응이 높은 수율로 수행되어 왔다(Liotta, D.C.; Wilson, L.J. Tetrahedron Lett. 1990, 31(13), 1815; Chu, C.K.; Babu, J.R.; Beach, J.W.; Ahn, S.K.; Huang, H.; Jeong, L.S.; Lee, S.J.JOrg.Chem., 1990, 55, 1418; Kawakami, H.; Ebata, T.; Koseki, K.; Matsushita, H.; Naoi, Y.; Otoh, K. Chem. Lett. 1990, 1459). 그러나, 5 의 THF 용액의 4의 에놀레이트에의 부가는 목적하는 모노플루오르화 생성물 6 의 수율이 낮다. 다른 불순물로부터 분리할 수 없는 디플루오르화 락톤일 것으로 추측되는 모든 것을 포함하는 수많은 부산물이 형성된다. 이러한 이유로, 부가 순서를 변화시켜 락톤 4 및 NFSi 5 를 함께 THF 에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. LiHMDS 를 천천히 가하여 소량의 미반응 출발물질에 더하여 반응 수득물 6을 유일한 생성물로서 얻었다(1 당량).

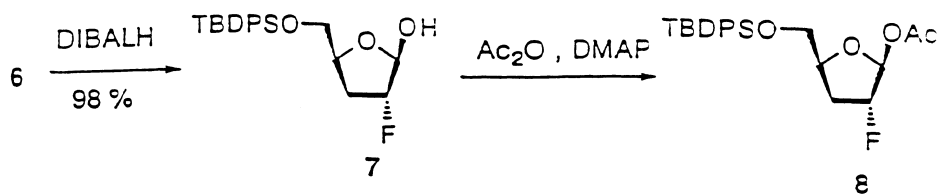
[반응식 1]



실리카겔 컬럼 크로마토그래피 및 결정화 후, 플루오로락톤 6을 50 ~ 70%의 수율로 수득할 수 있었다. 이러한 반응은 6의 단일 부분입체이성체를 얻었는데, 이는 아마도 입체적으로 벌크 TBDPSCl 및 벌크 플루오르화 시약 5의 상호작용에 기인한 것이다. α 또는 "아래(down)" 플루오로 이성체와 같은 플루오로락톤 6의 동정은 이전에 간행된 NMR 데이터와의 비교 및 그의 에난티오머 20의 X-선 결정 구조 측정에 의하여 완성하였다.

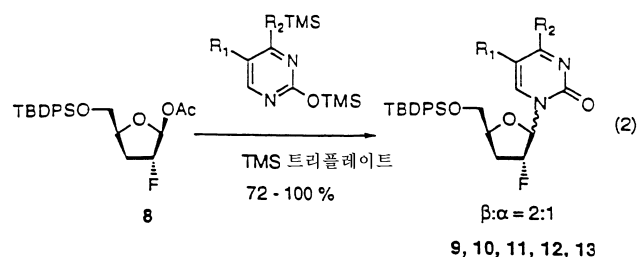
락톤 6을 도식 2에 나타낸 바와 같이 아노머 아세테이트 8로 변형시켰다. 문헌[Niihata et al. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1995, 68, 1509]에 보고된 바와 같이, 락톤 7이 β 아노머로서 배타적으로 존재하고, 아세테이트 8이 NMR에 의하여 검출가능한 α 아노머를 나타내지 않는 것에 주목할 만하다.

[도식 2]



8의 실릴화된 피리미딘 염기와의 커플링은 TMS 트리플레이트를 루이스 산으로 사용하여 표준 보르브루겐(Vorbruggen) [Tetrahedron Lett. 1978, 15, 1339] 방법에 의하여 수행하였다. 대안으로, 염기와 탄수화물을 축합하여 뉴클레오사이드를 형성시키는 것에 유용한 것으로 공지된 다른 어떠한 루이스 산, 예를 들어, 염화 주석, 염화 티타늄, 및 다른 주석 또는 티타늄 화합물이라도 사용할 수 있다. 수많은 염기가 컬럼 크로마토그래피 후 72% 내지 100%의 높은 수율로 성공적으로 커플링되었다(반응식 2, 표 1).

[반응식 2]



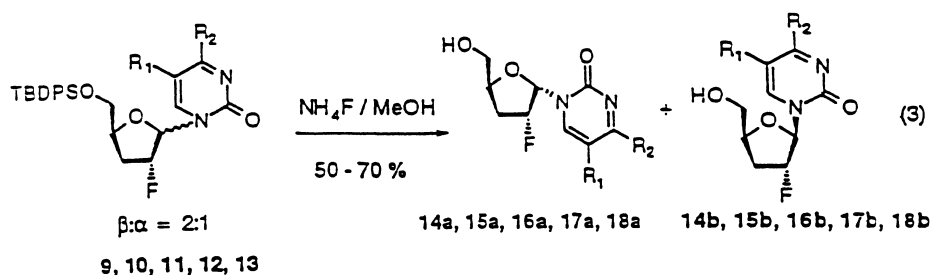
[표 1]

8로 치환된 피리미딘의 글리코실화

화합물	R ₁	R ₂	수율
9	F	OH	87%
10	F	NH ₂	99%
11	H	NHAc	91%
12	H	NH ₂	72%
13	CH ₃	OH	89%

양성자 NMR은 α뉴클레오사이드 아노머에 대한 β의 비율이 모든 경우에 있어서 약 2:1임을 나타낸다. 실릴 보호된 뉴클레오사이드는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 분리된 아노머로 분해할 수 없다. 그러나, 메탄올(3 당량) 중에 NH₄F로 5'-산소의 탈보호화 후, α 및 β 아노머는 용이하게 분리할 수 있었고, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

[반응식 3]



[표 2]

뉴클레오사이드의 탈보호화

R ₁	R ₂	a	수율	b	수율
F	OH	14a	19%	14b	48%
F	NH ₂	15a	27%	15b	51%
H	NHAc	16a	17%	16b	31%
H	NH ₂	17a	-	17b	-
CH ₃	OH	18a	12%	18b	33%

α 또는 β 로서의 유리 뉴클레오사이드의 분류는 아노머 양성자의 화학적 이동(shift)(표 3) 및 박막 크로마토그래피에서 관찰된 바와 같이 뉴클레오사이드의 극성에 기초한다. 유리 뉴클레오사이드의 모든 α/β 쌍의 경향이 둘 중 극성이 작은 화합물이 극성이 큰 화합물보다 주목할 만하게 높은 자장(upfield)쪽으로 아노머 양성자의 화학적 이동을 갖는다는 점에서 관찰되었다.

[표 3]

아노머 양성자와 화학적 이동(ppm)

화합물	α	β
14a,b	6.11	5.89
15a,b	6.08	5.92
16a,b	6.09	5.90
17a,b	6.05	5.92
18a,b	6.11	5.93

아노머 양성자의 화학적 이동과 절대 구조와의 상호관계를 18a(Niihata, S.; Ebata, T.; Kawakami, H.; Matsushida, H. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1995, 68, 1509) 및 18b(Aerschot, A.V.; Herdewijn, P.; Balzarini, J.; Pauwels, R.; De Clercq, E. J. Med. Chem. 1989, 32, 1743) 를 이전에 간행된 스펙트럼 데이터와 비교하고, 14b 및 15b 의 X-선 결정 구조 측정을 통하여 확인하였다. 이러한 발견은 α 아노머가 보통 둘 중에서 더 작은 극성인 뉴클레오사이드의 통상적인 경향과 반대되는 것이다. 아마도, "아래" 2'-플루오르화 뉴클레오사이드에서 C-F 결합의 강력한 쌍극자가 β 이성체의 C-N 아노머 결합 쌍극자에 반대되고, 전체 분자 쌍극자를 감소시키는 것이다. 반대로, α 아노머는 C-F 및 C-N 결합 쌍극자의 부가를 통하여 분자 쌍극자의 강화를 허용하는 기하학을 갖는다. 따라서, α -2'-플루오로 뉴클레오사이드의 경우, α 아노머는 β 아노머보다 더욱 극성이다.

α 및 β 아노머 17a 및 17b 는 유리 아미노기가 뉴클레오사이드를 실리카 겔 상에서 스크리킹(streaking)하도록 하기 때문에 컬럼 크로마토그래피로 분리할 수 없다. 따라서, 11 의 제조 및 이후 16a 및 16b 분해를 위하여 N⁴-아세틸시토신의 사용이 필요하다. N⁴-아세틸 기는 메탄올 중의 암모니아 포화용액으로 정량적으로 제거하여 분리된 17a 및 17b 를 수득한다. 염기로서 5-플루오로시토신을 사용한 경우(화합물 10), 아노머 15a 및 15b 는 용이하게 분리할 수 있고, 실리카겔상에서의 스트리킹은 관찰되지 않았다.

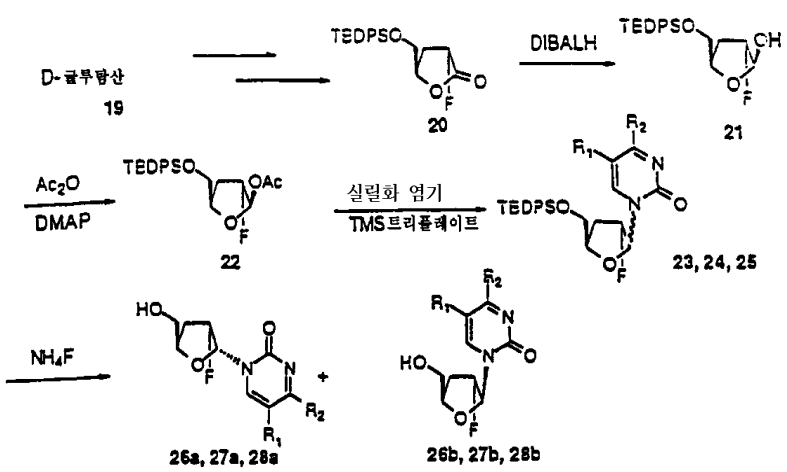
표 2에 나타난 10개의 뉴클레오사이드 중에서, 오직 17b(Martin, J.A.; Bushnell, D.J.; Duncan, I.B.; Dunsdon, S.J.; Hall, M.J.; Machin, P.J.; Merrett, J.H.; Parker, K.E.B.; Roberts, N.A.; Thomas, G.J.; Galpin, S.A.; Kinchington, D. J. Med. Chem. 1990, 33(8), 2137; Zenchoff, G.B.; Sun, R.; Okabe, M.J. Org. Chem. 1991, 56, 4392), 18a(Niihata, S.; Ebata, T.; Kawakami, H.; Matsushida, H. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1995, 68, 1509) 및 18b(Aerschot, A.V.; Herdewijn, P.; Balzarini, J.; Pauwels, R.; De Clercq, E. J. Med. Chem. 1989, 32, 1743) 만이 이전에 합성된 것으로 나타난다. 이들은 수많은 공지의 2'- β 또는 "위" 플루오로 뉴클레오사이드 유사체¹⁴ 가 천연 전구체(즉, 이들은 β -D 배열이다)로부터 합성된바 있다. 어느 β -L-2'-플루오로-리보푸라노실 뉴클레오사이드도 본 발명 이전의 문헌에서 확인되지 않은 것으로 나타난다.

불소는 보통 무수-뉴클레오사이드 상의 친핵성 공격을 통하여(Mengel, R.; Guschlbauer, W. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1978, 17, 525) 또는 입체화학적으로 고정된 하이드록실 기의 디에틸아미노설폰 트리플루오라이드(DAST)로의 치환 및 반전(inversion)을 통하여(Herdewijn, P.; Aerschot, A.V.; Kerremans, L. Nucleosides Nucleotides 1989, 8(1),

65) 이러한 분자로 도입된다. 본 방법의 하나의 장점은 어떠한 하이드록실 기도 불소 도입에 필요하지 않다는 것이다. 따라서, 공정이 출발 물질로서 천연 뉴클레오사이드 또는 당으로 제한되지 않고, 용이하게 2'-플루오로 뉴클레오사이드의 비천연 에난티오머를 이용할 수 있는 방법을 제공한다.

따라서, D-글루탐산 19 를 출발 물질(도식 3)로서 이러한 합성 경로를 사용하여 사용하여 몇몇 비천연 뉴클레오사이드를 합성하였다. 당 환 전구체 20 을 상기한 방법으로 플루오로화하고 다양한 실릴화된 염기로 커플링하였다(표 4).

[도식 3]

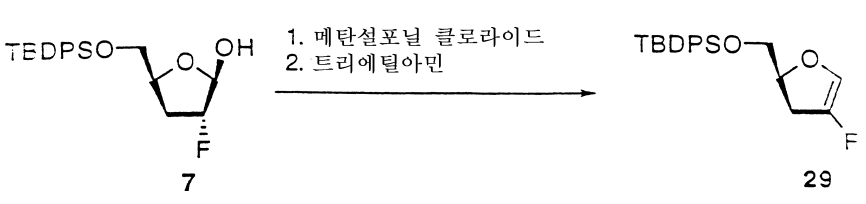


[표 4]

비천연 뉴클레오사이드 유사체의 수율

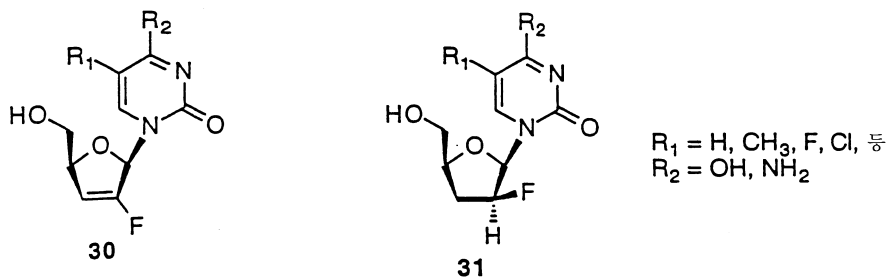
화합물	수율 (23-25)	R ₁	R ₂	a	수율	b	수율
23	87%	CH ₃	OH	26a	24%	26b	61%
24	85%	F	OH	27a	35%	27b	51%
25	99%	F	NH ₂	28a	34%	28b	52%

[도식 4]



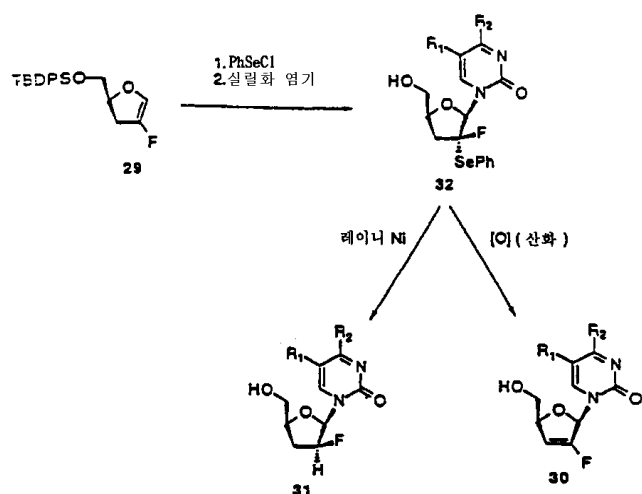
도식 4에 나타낸 바와 같이, 29의 성공적인 합성은 두 카테고리의 뉴클레오사이드의 이용을 가능하게 한다. 하기 도식 5에 기술한 뉴클레오사이드 중에서 첫번째는 2',3'-디데옥시-2'-플루오로-2'-플루오로-뉴클레오사이드, 30으로 알려진 화합물의 종류이고, 두번째는 "위"-플루오로 또는 아라비노 유사체, 31 이다.

[도식 5]



화합물 30 및 31은 플루오로글리칼 29의 셀레닐화를 통하여 이용할 수 있는 통상의 중간체 32로부터 합성할 수 있다.

[도식 6]

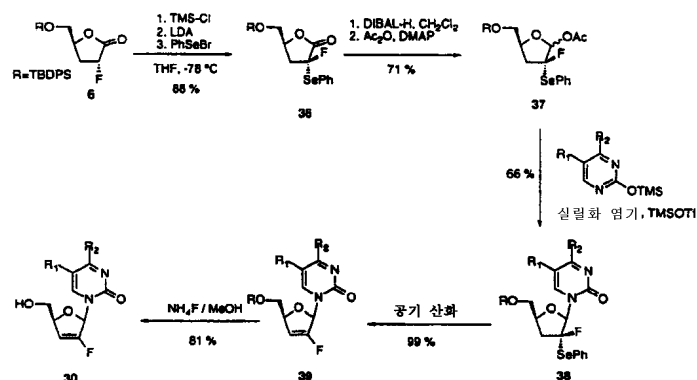


셀레닐화된 화합물 32는 레이니 니켈로 환원시켜 "위" 플루오로 유사체 31로 변형할 수 있다. 대안으로, NaIO_4 또는 과산화수소로 셀레나이드 32의 산화시킨 후, 셀렌옥사이드 중간체의 열 제거로 30 화합물을 제조할 수 있다. 비플루오로화 시스템 상의 이러한 변형 모두 기록 및 보고되어 있다(Wurster, J.A.; Ph.D. Thesis, Emory University, 1995; Wilson, L.J.; Ph.D. Thesis, Emory University, 1992).

또한, 뉴클레오사이드 30 및 31의 에난티오머는 29의 에난티오머로부터 유래하므로 뉴클레오사이드 30 및 31의 에난티오머의 합성이 가능하다.

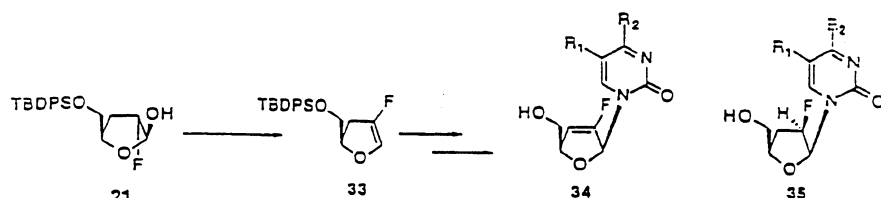
30, 2',3'-디데옥시-2',3'-디데하이드로-2'-플루오로-뉴클레오사이드로 나타낸 화합물 타입의 대안적인 제조 경로는 도식 7로 나타내었다. 이러한 경로는 광범위한 실릴화된 염기를 사용하여 이러한 종류의 화합물의 단순하고 직접적인 이용 방법을 제공하고, 성공적으로 완성되었다.

[도식 7]



6으로부터 실릴 케텐 아세탈의 형성은 페닐 셀레늄 브로마이드의 입체선택적 부가를 가능하게 하여 화합물 36을 단일 이성체로서 생성시킬 수 있다. 이 화합물의 환원 및 아세틸화는 37 까지 두 단계에 걸쳐 부드럽고 높은 수율로 진행한다. 페닐 셀레닐 기의 α 기원은 이후의 글리코실화 단계에서 입체선택을 가능하게 하고, 뉴클레오사이드 38의 β 이성체의 합성을 우수한 수율로 완성한다. 화합물 38은 디클로로메탄 중의 과산화수소로 산화되어 제거 생성물 39를 수득할 수 있으나, 우리의 경험에서 38을 실리카 겔상에 흡착시키고 몇 시간 방치하는 것만이 단지 필요하며, 이후, 39는 플러그 컬럼으로부터 거의 정량적 수율로 용리시킬 수 있다. 최종 화합물 30을 수득하기 위한 39로부터 보호기의 제거는 상기와 같이 수행하여 생성물 뉴클레오사이드를 우수한 수율(81%)로 수득한다.

[도식 8]



30 및 31의 합성을 위하여 사용된 동일한 일련의 화학적 변형이 또한 34 및 35의 합성을 위하여 사용될 수 있다.

실시예

실험 부분

일반적인 과정:

N-플루오로-(비스)벤젠설포아미드 5를 Allied Signal로부터 입수하여 추가의 정제없이 사용하였다. 모든 다른 시약은 Aldrich Chemical Company로부터 입수하였고, 추가의 정제없이 사용하였다. 용점은 Thomas Hoover capillary 용점 장치로 결정하고, 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼을 Nicolet Impact 400 FT-IR 스펙트로미터상에서 얻었다. ^1H NMR 및 ^{13}C NMR 스펙트럼을 NT-360 또는 Varian 400 MHz 스펙트로미터상에서 기록하였다. TLC 플레이트는 EM Science로부터 구입한 실리카 겔 60 F₂₅₄ (0.25 mm 두께)이었다. 플래쉬 크로마토그래피를 EM Science로부터의 실리카 겔 60 (230-400 mesh ASTM)로 수행하였다. 모든 반응은 건조 아르곤 분위기하의 불꽃-건조된 유리제품안에서 수행하였다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 원소 분석은 Atlantic Microlab, Inc, Atlanta, GA에 의해 수행하였다.

(2S,4R)-5-(t-부틸디페닐실록시)-2-플루오로펜탄-4-올라이드(20)

플라스크에 무수 THF 250 ml중의 (4R)-5-(t-부틸디페닐실록시)-펜탄-4-올라이드(20.0 g, 0.0564 몰, 1.0 당량) 및 N-플루오로-(비스)벤젠설포아미드 (NFSi)5(17.80 g, 0.0564 몰, 1.0 당량)를 첨가하였다. 용액을 -78°C로 냉각시키고, THF중의 LiHMDS 1.0 M 용액의 68.0 ml(0.0680 몰, 1.2 당량)를 1시간에 걸쳐 적가하였다. 이를 추가로 2시간동안 -78°C에서 교반하고, 실온으로 가온시켜 1시간동안 교반하였다. 완결후, 반응을 10 ml의 포화 NH_4Cl 용액으로 쿼칭시켰다. 혼합물을 3배 부피의 디에틸 에테르로 희석하고, 동부피의 포화 NaHCO_3 에 부었다. 유기층을 포화 NaHCO_3 로 2회, 포화 NaCl 로 1회 세척했다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하며, 명황색 오일로 농축시켰다. 오일을 30% 디에틸 에테르/70% 헥산 용매 시스템 사용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이어서 생성된 백색 고체를 뜨거운 헥산으로부터 결정화시켜 13.04 g(62% 수율)의 투명한 결정성 고체를 수득하였다: R_f (30% 디에틸 에테르/70% 헥산)=0.26; 융점 115-116°C.

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.63 - 7.60 (m, 4H), 7.45 - 7.35 (m, 6H), 5.49 (dt, J = 52.9 및 7.9 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 9.36 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.72 - 2.40 (m, 2H), 1.05 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.1 (d, J = 20.5 Hz), 135.5, 135.4, 132.3, 131.7, 130.1, 128.0, 127.9, 85.6 (d, J = 186.6 Hz), 77.3 (d, J = 5.3 Hz), 65.0, 31.8 (d, J = 20.5 Hz), 26.7, 19.1; IR (얇은 필름) 2958, 1796, 1252, 1192, 1111, 1016 cm^{-1} ; $[\text{M} + \text{Li}] \text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{FSiLi}$ 에 대해 계산된 HRMS: 379.1717. 실측치: 379.1713. 분석 계산치 CHAFFS: C, 67.71; H, 6.76. 실측치: C, 67.72; H, 6.78.

5-O-(t-부틸디페닐실릴)-2,3-디테옥시-2-플루오로-(L)-에리트론-펜토푸라노즈(21)

플라스크에 락톤 20 (12.12 g, 0.0325 몰, 1.0 당량) 및 240 ml의 무수 THF를 첨가하였다. 용액을 -78°C 로 냉각시키고, 헥산중의 DIBALH의 1.0 M 용액 65ml (0.065mol, 2.0당량)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 이를 -78°C 에서 3시간동안 교반시키고, 그후, 반응을 2.93 ml(0.163 몰, 5.0 당량)의 물을 서서히 첨가하여 쿨링시켰다. 반응물을 실온으로 가온되게 하고 1시간동안 교반하고, 그후, 맑은 젤라틴성 고체가 전 플라스크에 걸쳐 형성되었다. 반응 혼합물을 두배 부피의 디에틸 에테르로 희석시키고, 엘렌메이어 플라스크안의 동부피의 포화 소듐 포타슘 타르테이트 수용액에 부었다. 이를 유액이 깨 질때 까지 20분동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 250 ml의 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하며, 연황색 오일로 농축시켰다. 생성물을 6:1 헥산/에틸 아세테이트 용매 시스템을 사용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성된 맑은 오일을 비등하는 헥산으로부터 결정화시켜 11.98 g(98% 수율)의 백색 결정성 고체를 수득하였다: R_f (30% 디에틸에테르/70% 헥산)=0.33; mp $66-67^\circ\text{C}$

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.68 - 7.66 (m, 4H), 7.55 - 7.38 (m, 6H), 5.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 52.2 및 4.3 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 10.8 및 2.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 7.9 및 1.8 Hz, 1H), 2.44 - 2.07 (m, 2H), 1.07 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 135.5, 132.2, 132.1, 130.2, 130.0, 129.8, 127.9, 127.7, 99.8 (d, J = 31.1 Hz), 96.6 (d, J = 178.3 Hz), 79.4, 64.8, 29.9 (d, J = 21.2 Hz), 26.8, 19.2; IR (얇은 필름) 3423, 2932, 1474, 1362, 1113 cm^{-1} ; $[\text{M} + \text{Li}]$ 에 대해 계산된 HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{FSiLi}$: 381.1874. 실측치: 381.1877. 분석 계산치 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{FSi}$: C, 67.35; H, 7.27. 실측치: C, 67.42; H, 7.31.

1-O-아세틸-5-O-(t-부틸디페닐실릴)-2,3-디테옥시-2-플루오로-(L)-에리트론-펜토푸라노즈(22)

플라스크에 락톤 21(8.50 g, 0.0227 몰, 1.0 당량) 및 170 ml의 무수 CH_2Cl_2 를 첨가하였다. 이어서, DMAP(0.277 g, 0.00277 몰, 0.1 당량) 및 아세트산 무수물(13.5 ml, 0.143 몰, 6.3 당량)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 완결시, 반응물을 포화 NaHCO_3 용액에 부었다. 유기층을 분리하고, 수성층을 클로로포름으로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하며, 용매를 제거하여 명황색 오일을 수득하였다. 오일을 8:1 헥산/에틸 아세테이트 용매 시스템을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 9.85 g(99% 수율)의 맑은 무색 오일을 수득하였다: R_f (30% 디에틸 에테르/70% 헥산)=0.44;

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.69 - 7.67 (m, 4H), 7.43 - 7.38 (m, 6H), 6.30 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 54.9 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 10.8 및 4.3 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 10.8 및 4.3 Hz, 1H), 2.38 - 2.12 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.07 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 135.6, 135.5, 133.2, 133.1, 129.8, 129.7, 127.8, 127.7, 99.3 (d, J = 34.1 Hz), 95.5(d, J = 178.2 Hz), 81.4, 65.3, 31.6 (d, J = 20.5 Hz), 26.8, 21.1, 19.3; IR (얇은 필름) 3074, 2860, 1750, 1589, 1229, 1113 cm^{-1} ; $[\text{M} - \text{OCOC H}_3] \text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{FSi}$ 에 대해 계산된 HRMS: 357.1686. 실측치: 357.1695. 분석 계산치 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{FSi}$: C, 66.32; H, 7.02. 실측치: C, 66.30; H, 7.04.

실릴레이트화 염기를 22: (L)-5'-O-(t-부틸디페닐실릴)-2',3'-디테옥시-2'-플루오로-5-플루오로시티딘(25)과 커플링시키기 위한 대표적인 과정.

숏-패쓰(short-path) 증류 헤드가 장치된 플라스크에 5-플루오로사이토신 (2.01 g, 15.6 밀리몰, 5.0 당량), 35 ml의 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라진, 및 촉매량(~ 1 mg)의 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 를 첨가하였다. 백색 현탁액을 염기가 실릴레이트화되고 반응물이 맑은 용액이 될 때 까지 1시간동안 비등하게 가열하였다. 과잉의 HMDS는 증류하고, 남아있는 오일성 잔류물을 진공하에 1시간동안 위치시켜 마지막 미량의 HMDS를 제거하였다. 백색 고체가 형성되었고, 이를 아르곤하에서 5 ml의 무수 1,2-디클로로에탄에 용해시켰다. 이 맑은 용액에 5 ml의 무수 1,2-디클로로에탄중의 아세테이트 22(1.30 g, 3.12 밀리몰, 1.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 여기에 실온에서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(3.32 ml, 17.2 밀리몰, 5.5 당량)를 첨가하였다. 반응을 TLC(10% 메탄올/90% CH_2Cl_2)에 의해 추적하고, 4시간안에 완결되는 것을 관찰하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 에 부었다. 이어서 유기층을 분리하고, 수성층을 클로로포름으로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하며, 용매를 제거하여 백색 거품을 얻었다. 화합물을 100% CH_2Cl_2 부터 CH_2Cl_2 중의 10% 메탄올까지의 구배 용매 시스템을 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물을 1.51 g(99% 수율)의 백색 거품으로서 분리하였다: 아노머의 혼합물 R_f (100 % EtOAc)=0.36; 융점 74-80°C

^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) d 8.84 (bs, 1H), 8.04 (d, J = 6.4 Hz, 0.67H), 7.67 - 7.63 (m, 4H), 7.51 - 7.39 (m, 6.33H), 6.11 (d, J = 20 Hz, 0.33H), 5.98 (d, J = 16.4 Hz, 0.67H), 5.88 (bs, 1H), 5.41 (d, J = 52.4 Hz, 0.33H), 5.23 (dd, J = 50.4 및 4 Hz, 0.67H), 4.56 (m, 0.33H), 4.45 (m, 0.67H), 4.23 (dd, J = 12.0 및 1.6 Hz, 0.67H), 3.89 (dd, J = 11.2 및 3.2 Hz, 0.33 H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 2.45 - 1.96 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 1.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 158.6 (d, J = 14.4 Hz), 158.4 (d, J = 14.4 Hz), 153.9, 153.8, 136.6 (d, J = 240.5 Hz), 136.3 (d, J = 239.7 Hz), 135.6, 135.56, 135.5, 135.4, 133.1, 132.9, 132.5, 132.4, 130.1, 130.0, 129.9, 127.9, 127.8, 125.8 (d, J = 33.4 Hz), 124.6 (d, J = 32.6 Hz), 96.5 (d, J = 182.0 Hz), 91.7 (d, J = 185.1), 90.7 (d, J = 35.6 Hz), 87.7 (d, J = 15.2 Hz), 81.5, 79.5, 64.9, 63.0, 33.5 (d, J = 20.5 Hz), 30.6 (d, J = 20.4 Hz), 26.9, 26.8, 19.22, 19.18; IR (얇은 필름) 3300, 2960, 1682, 1608, 1513, 1109 cm^{-1} ; [M + Li] $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{SiF}_2\text{Li}$ 에 대해 계산된 HRMS: 492.2106.

실측치 : 492.2085. 분석 계산치 : $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{SiF}_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$: C, 60.71; H, 6.11; N, 8.50. 실측치 : C, 60.67; H, 6.03; N, 8.44.

실릴-보호된 뉴클레오시드: α - 및 β -(L)-2',3'-디테옥시-2'-플루오로-5-플루오로 시티딘(28a 및 28b)의 탈보호를 위한 대표적인 과정:

뉴클레오시드 25(1.098 g, 2.26 밀리몰, 1.0 당량)를 15 ml의 메탄올에 용해시키고 여기에 암모늄 플루오라이드(0.838 g, 22.6 밀리몰, 10.0 당량)를 첨가하였다. 이를 24시간동안 격렬하게 교반하고, 이후 TLC(15% 에탄올/85% 에틸 아세테이트)에 의해 반응이 완결되었음을 확인하였다. 반응 혼합물을 3배 부피의 에틸 아세테이트로 희석시키고, 작은(1 cm) 실리카 겔 플러그를 통해 여과하였다. 플러그를 200 ml의 15% 에탄올/85% 에틸 아세테이트 용액으로 세정하고, 용매를 제거하여 백색 거품을 수득하였다. 화합물을 α 및 β 아노머의 분리를 또한 일으키는 15% 에탄올/85% 에틸 아세테이트 용매 시스템을 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 백색 거품으로서의 α 의 수율은 0.190 g(0.768 밀리몰, 34% 수율)이었고, 백색 거품으로서의 β 의 수율은 0.290 g(1.17 밀리몰, 52% 수율):(28a) R_f (15% EtOH, 85% EtOAc)=0.22; 융점 199-203°C(분해)이었다.

(28a) R_f (15 % EtOH , 85 % EtOAc) = 0.22; mp 199-203

°C (분해) . ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 54.0$ Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.80 (dd, $J = 12.0$ 및 3.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 12.4$ and 4.4 Hz, 1H), 2.40-2.00 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO - d_6) d 157.7 (d, $J = 13.6$ Hz), 153.2, 135.9 (d, $J = 239.0$ Hz), 126.2 (d, $J = 31.1$ Hz), 92.4 (d, $J = 183.6$ Hz), 86.7 (d, $J = 15.2$ Hz), 79.6, 62.7, 33.3 (d, $J = 20.5$ Hz); IR (KBr) 3343, 3100, 1683, 1517, 1104 cm^{-1} ; [M + Li] $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_2\text{Li}$ 에 대해 계산된 HRMS: 254.0929. 실측치 : 254.0919. 분석계산치 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$: C, 42.19; H, 4.72; N, 16.40 . 실측치 : C, 42.44; H, 4.56; N, 16.56. (28b) R_f (15 % EtOH , 85 % EtOAc) = 0.37; mp 182-186 °C (분해) . ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) d 8.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.53 (bs, 1H), 5.81 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.37 (t, $J = 4.8$ Hz), 5.18 (dd, $J = 51.6$ 및 3.2 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.88 (dd, $J = 12.0$ 및 2.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 12.4$ 및 2.4 Hz, 1H), 2.20-1.99 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO - d_6) d 157.7 (d, $J = 13.7$ Hz), 153.2, 136.1 (d, $J = 237.4$ Hz), 125.3 (d, $J = 33.4$ Hz), 97.3 (d, $J = 176.8$ Hz), 89.9 (d, $J = 35.7$ Hz), 81.6, 60.2, 30.3 (d, $J = 19.7$ Hz); IR (KBr) 3487, 2948, 1678, 1509, 1122 cm^{-1} ; [M + Li] $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_2\text{Li}$ 에 대해 계산된 HRMS: 254.0929. 실측치 : 254.0935. 분석계산치 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_2$: C, 43.73; H, 4.49; N, 17.00 . 실측치 : C, 43.69; H, 4.53; N, 16.92.

(D)-5'-O-(t-부틸디페닐실릴)-2',3'-디데옥시-2'-플루오로-5-플루오로우리딘(9).

아노머의 혼합물 R_f (1:1 헥산/EtOAc)=0.48; 융점 65-70°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d

10.0 (bm, 1H), 7.99 (d, $J = 5.6$ Hz, 0.63H), 7.65 (m, 4H), 7.42 (m, 6.37H), 6.12 (dd, $J = 18.0$ and 1.6 Hz, 0.37H), 6.00 (d, $J = 16$ Hz, 0.63H), 5.37 (dd, $J = 54.6$ 및 2.4 Hz, 0.37H), 5.22 (dd, $J = 50.4$ 및 4 Hz, 0.63H), 4.57 (m, 0.37H), 4.44 (m, 0.63H), 4.22 (dd, $J = 12.2$ 및 2.0 Hz, 0.63H), 3.92 (dd, $J = 11.2$ 및 3.2 Hz, 0.37 H), 3.70 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.09 (s, 5.67H), 1.074 (s, 3.33H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 157.2 (d, $J = 31.7$ Hz), 157.1 (d, $J = 25.8$ Hz), 149.1, 148.8, 140.4 (d, $J = 236.6$ Hz), 140.1 (d, $J = 235.2$ Hz), 135.6, 135.5, 135.4, 132.9, 132.7, 132.4, 132.3, 130.1, 130.0, 129.9, 127.9, 127.8, 125.1 (d, $J = 34.9$ Hz), 123.6 (d, $J = 34.1$ Hz), 96.4 (d, $J = 182.0$ Hz), 92.0 (d, $J = 185.9$ Hz), 90.2 (d, $J = 37.2$ Hz), 87.0 (d, $J = 15.2$ Hz), 81.7, 79.8, 64.8, 63.0, 33.3 (d, $J = 21.2$ Hz), 31.0 (d, $J = 21.2$ Hz), 26.9, 26.8, 19.2; IR (얇은 펠름) 3185, 1722, 1117 cm^{-1} ; [M + 1] $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{SiF}_2$ 에 대해 계산된 HRMS: 487.1866. 실측치 : 487.1853. 분석계산치 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{SiF}_2$: C, 61.71; H, 5.80; N, 5.76 . 실측치 : C, 61.72; H, 5.86; N, 5.72 .

(D)-5'-O-(t-부틸디페닐실릴)-2',3'-디데옥시-2'-플루오로-5-플루오로시티딘(10)

아노머의 혼합물 R_f (100% EtOAc)=0.36; 융점 75-81°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) d

8.50 (bm, 1H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 0.67H), 7.67 - 7.63 (m, 4H), 7.51 - 7.39 (m, 6.33H), 6.10 (d, J = 20 Hz, 0.33H), 5.98 (d, J = 16.4 Hz, 0.67H), 5.62 (bm, 1H), 5.41 (d, J = 52.4 Hz, 0.33H), 5.23 (dd, J = 51.6 및 4 Hz, 0.67H), 4.57 (m, 0.33H), 4.48 (m, 0.67H), 4.24 (dd, J = 12.4 및 2.0 Hz, 0.67H), 3.89 (dd, J = 11.2 및 3.2 Hz, 0.33 H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 2.39 - 1.95 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 1.06 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) d 158.4 (d, J = 14.4 Hz), 158.3 (d, J = 15.2 Hz), 153.8, 153.7, 136.5 (d, J = 240.5 Hz), 136.2 (d, J = 241.8 Hz), 135.59, 135.56, 135.4, 133.0, 132.9, 132.5, 132.4, 130.1, 130.0, 129.9, 127.9, 127.8, 124.8 (d, J = 31.9 Hz), 96.5 (d, J = 181.3 Hz), 91.8 (d, J = 175.2 Hz), 90.7 (d, J = 24.9 Hz), 87.8 (d, J = 21.2 Hz), 81.6, 79.6, 64.9, 63.0, 33.5 (d, J = 19.7 Hz), 30.6 (d, J = 21.3 Hz), 26.9, 26.8, 19.2, 14.2; IR (얇은 필름) 3304, 2959, 1680, 1621, 1508, 1105 cm⁻¹; [M + Li] C₂₅H₂₉N₃O₃SiF₂Li 에 대해 계산된 HRMS: 492.2106. 실측치 : 492.2110. 분석계산치. C₂₅H₂₉N₃O₃SiF₂ : C, 61.84; H, 6.02; N, 8.65. 실측치 : C, 61.86; H, 6.09; N, 8.55.

(D)-N⁴-아세틸-5'-O-(t-부틸디페닐실릴)-2',3'-디테옥시-2'-플루오로-시티딘(11)

아노머의 혼합물 R_f (15% EtOH, 85% EtOAc) = 0.75; mp 81-86°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

d 10.58 (bs, 1H), 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 0.61H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 0.38H), 7.67 - 7.65 (m, 4H), 7.51 - 7.41 (m, 6H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.12 (t, J = 15.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 52.6 Hz, 0.38H), 5.21 (dd, J = 50.8 및 2.9 Hz, 0.61H), 4.62 (m, 0.38H), 4.54 (m, 0.61H), 4.28 (d, J = 11.5 Hz, 0.61H), 3.95 (dd, J = 11.9 및 3.2 Hz, 0.38H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 2.46 - 2.04 (m, 5H), 1.12 (s, 5.49H), 1.07 (s, 3.42H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) d 171.5, 171.3, 163.4, 154.9, 144.9, 144.1, 135.5, 135.4, 133.0, 132.8, 132.5, 132.2, 130.2, 130.1, 129.9, 128.0, 127.8, 96.8 (d, J = 91.1 Hz), 96.2 (d, J = 147.9 Hz), 92.3, 91.2 (d, J = 35.7 Hz), 90.5, 88.5 (d, J = 15.9 Hz), 81.9, 80.1, 64.7, 62.9, 33.5 (d, J = 20.5 Hz), 30.5 (d, J = 20.5 Hz), 26.9, 26.8, 24.9, 24.8, 19.3, 19.2; IR (얇은 필름) 3237, 2932, 1722, 1671, 1559, 1493, 1107 cm⁻¹; [M + Li] C₂₇H₃₂N₃O₄FSiLi 에 대해 계산된 HRMS: 516.2306. 실측치 : 516.2310. 분석계산치. C₂₇H₃₂N₃O₄FSi : C, 63.63; H, 6.33; N, 8.24. 실측치 : C, 63.45; H, 6.42; N, 8.09.

(D)-5'-(t-부틸디페닐실릴)-2',3'-디테옥시-2'-플루오로-시티딘(12)

아노머의 혼합물 R_f(15% EtOH, 85% EtOAc)=0.50; 융점 98-104°C

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃)

d 7.97 (d, J = 7.2 Hz, 0.64H, H-6), 7.65 (m, 4H), 7.47 - 7.38 (m, 6.36H), 6.15 (d, J = 20.5 Hz, 0.36H), 6.05 (d, J = 16.6 Hz, 0.64H), 5.83 (d, J = 7.9 Hz, 0.36H), 5.46 (d, J = 7.2 Hz, 0.64H), 5.30 - 5.10 (m, 1H), 4.55 (m, 0.36H), 4.44 (m, 0.64H), 4.22 (d, J = 9.7 Hz, 0.64H), 3.88 - 3.63 (m, 1.36H), 2.38 - 1.95 (m, 2H), 1.09 (s, 5.76H), 1.06 (s, 3.24H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) d 166.1, 155.8, 141.5, 140.5, 135.6, 135.4, 133.1, 132.9, 132.8, 132.4, 130.1, 130.0, 129.8, 128.0, 127.9, 127.8, 96.7 (d, J = 181.3 Hz), 93.4 (d, J = 140.3 Hz), 94.5, 90.8 (d, J = 35.6 Hz), 90.8, 87.8 (d, J = 15.9 Hz), 81.2, 79.4, 65.0, 63.2, 33.7 (d, J = 21.2 Hz), 30.8 (d, J = 20.4 Hz), 26.9, 26.8, 19.3, 19.2; IR (얇은 필름) 3470, 3339, 1644, 1487, 1113 cm⁻¹; [M + Li] C₂₅H₃₀N₃O₃FSiLi 에 대해 계산된 HRMS: 474.2201. 실측치 : 474.2198. 분석계산치. C₂₅H₃₀N₃O₃FSi : C, 64.21; H, 6.47; N, 8.99. 실측치 : C, 64.04; H, 6.58; N, 8.76.

α -(D)-2',3'-디데옥시-2'-플루오로-5-플루오로우리딘(14a).

R_f (100% EtOAc)=0.38; 융점 153-155°C

^1H NMR (360 MHz, CD_3OD) d 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 52.9, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.81 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 12.6 및 3.6 Hz, 1H), 2.36-2.15 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) d 159.6 (d, J = 25.8 Hz), 150.7, 141.5 (d, J = 230.6 Hz), 127.0 (d, J = 34.9 Hz), 93.9 (d, J = 185.1 Hz), 88.5 (d, J = 15.1 Hz), 81.8, 64.3, 34.3 (d, J = 20.5 Hz); IR (KBr) 3421, 3081, 1685, 1478, 1111 cm^{-1} ; [M + Li] $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2\text{Li}$ 에 대해 계산된 HRMS: 255.0769. 실측치 : 255.0778. 분석계산치. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$: C, 43.56; H, 4.06; N, 11.29. 실측치 : C, 43.59; H, 4.11; N, 11.17.

β -(D)-2',3'-디데옥시-2'-플루오로-5-플루오로우리딘(14b)

R_f (100% EtOAc)=0.54; 융점 152-154°C

(C. ^1H NMR (360 MHz, CD_3OD) d 8.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 51.5 및 3.6 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.00 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.25-2.09 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) d 159.7 (d, J = 25.8 Hz), 150.7, 141.8 (d, J = 229.8 Hz), 126.3 (d, J = 36.4 Hz), 98.3 (d, J = 179 Hz), 91.9 (d, J = 37.1 Hz), 83.6, 61.9, 31.9 (d, J = 20.5 Hz); IR (KBr) 3417, 3056, 1684, 1474, 1105 cm^{-1} ; [M + Li] $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2\text{Li}$ 에 대해 계산된 HRMS: 255.0769. 실측치 : 255.0764. 분석계산치. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$: C, 43.56; H, 4.06; N, 11.29. 실측치 : C, 43.37; H, 3.98; N, 11.22.

α -(D)-2',3'-디데옥시-2'-플루오로-5-플루오로시티딘(15a)

R_f (15% EtOH, 85% EtOAc)=0.22; 융점 198-202°C(분해)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 54.0 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 12.0 3.2 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 12.4 및 4.4 Hz, 1H), 2.38-2.14 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, 및 CD_3OD) d 159.9 (d, J = 13.6 Hz), 156.5, 138.3 (d, J = 240.4 Hz), 127.5 (d, J = 33.4 Hz), 93.6 (d, J = 184.3 Hz), 89.5 (d, J = 15.9 Hz), 81.8, 64.4, 34.5 (d, J = 20.5 Hz); IR (KBr) 3486, 3098, 1681, 1519, 1108 cm^{-1} ; [M + Li] $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_2\text{Li}$ 에 대해 계산된 HRMS: 254.0929. 실측치 : 254.0929. 분석계산치. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$: C, 42.19; H, 4.72; N, 16.40. 실측치 : C, 41.86; H, 4.75; N, 16.36.

β -(D)-2',3'-디데옥시-2'-플루오로-5-플루오로시티딘(15b). R_f (15% EtOH, 85% EtOAc)=0.37; 융점 181-183°C(분해)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.92 (dd, $J = 16.2$ and 1.2 Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 50.8$ 및 4.0 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.05 (dd, $J = 12.4$ 및 2.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 12.8$ 및 2.4 Hz, 1H), 2.27-2.05 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 159.9 (d, $J = 13.6$ Hz), 156.5, 138.5 (d, $J = 240.5$ Hz), 126.9 (d, $J = 33.4$ Hz), 98.4 (d, $J = 179.0$ Hz), 92.5 (d, $J = 36.4$ Hz), 83.6, 61.9, 31.6 (d, $J = 20.5$ Hz); IR (KBr) 3494, 2944, 1689, 1522, 1106 cm^{-1} ; [M + Li] $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_2\text{Li}$ 에 대해 계산된 HRMS: 254.0929. 실측치 : 254.0936. 분석계산치. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_2$: C, 43.73; H, 4.49; N, 17.00. 실측치 : C, 43.84; H, 4.47; N, 17.05.

α -(D)-N⁴-아세틸-2',3'-디데옥시-2'-플루오로-시티딘(16a).

R_f (15% EtOH, 85% EtOAc)=0.40; 융점 208-212°C

^1H NMR (360 MHz, DMSO - d_6) δ (10.91, bs, 1H), 8.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.08 (dd, $J = 19.1$ 및 2.9 Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 52.2$ Hz, 1H), 4.97 (bs, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.63 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.35-2.15 (m, 2H), 2.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO - d_6) δ 171.0, 162.6, 154.3, 145.7, 94.9, 92.0 (d, $J = 183.6$ Hz), 87.5 (d, $J = 15.9$ Hz), 80.2, 62.6, 33.3 (d, $J = 19.7$ Hz), 24.4; IR (KBr) 3436, 3227, 1702, 1661, 1442, 1102 cm^{-1} ; [M + Li] $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{FLi}$ 에 대해 계산된 HRMS: 278.1128. 실측치 : 278.1136. 분석계산치. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$: C, 48.71; H, 5.20; N, 15.49. 실측치 : C, 48.73; H, 5.23; N, 15.52.

β -(D)-N⁴-아세틸-2',3'-디데옥시-2'-플루오로-시티딘(16b)

R_f (15% EtOH, 85% EtOAc)=0.50; 융점 174-178°C

^1H NMR (360 MHz, DMSO - d_6) δ (10.90, bs, 1H), 8.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 52.9$ Hz, 1H), 5.27 (bs, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.20-1.85 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO - d_6) δ 171.0, 162.6, 154.4, 144.7, 97.0 (d, $J = 177.5$ Hz), 95.0, 90.7 (d, $J = 36.6$ Hz), 82.2, 60.3, 30.3 (d, $J = 19.7$ Hz), 24.3; IR (KBr) 3447, 3245, 1703, 1656, 1497, 1122 cm^{-1} ; [M + Li] $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{FLi}$ 에 대해 계산된 HRMS: 278.1128. 실측치 : 278.1133. 분석계산치. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$: C, 48.71; H, 5.20; N, 15.49. 실측치 : C, 48.65; H, 5.22; N, 15.46.

α -(D)-2',3'-디데옥시-2'-플루오로-시티딘(17a). R_f (15% EtOH, 85% EtOAc)=0.08; 융점 234-237°C(분해)

mp 234-237°C (분해). ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21 (bm, 2H), 6.05 (dd, $J = 20.4$ 및 3.2 Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 52.4$ Hz, 1H), 4.93 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO - d_6) δ 165.8, 155.0, 141.6, 93.3, 92.2 (d, $J = 182.8$ Hz), 86.6 (d, $J = 15.1$ Hz), 79.4, 62.8, 33.3 (d, $J = 19.7$ Hz); IR (KBr) 3366, 3199, 1659, 1399, 1122 cm^{-1} ; [M + Li] $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{FLi}$ 에 대해 계산된 HRMS: 236.1023. 실측치 : 236.1014. 분석계산치. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}$: C, 47.16; H, 5.28; N, 18.33. 실측치 : C, 47.40; H, 5.34; N, 18.51.

β -(D)-2',3'-디데옥시-2'-플루오로-시티딘(17b).

뉴클레오시드 **25**(0.160 g, 0.59 밀리몰)를 10 ml의 포화 메탄올성 암모니아에 용해시켰다. 5분동안 교반한후, 반응이 완결되었다. 메탄올성 암모니아를 제거하고, 생성된 백색 고체를 진공하에 위치시켜 60℃ 수조에서 2시간동안 온화하게 가열하여 승화를 통해 아세트아미드 부산물을 제거하였다. 백색 고체를 5% 메탄올/95% 메틸렌 클로라이드로부터 결정화시켜 백색 결정성 고체로 정량적인 수율을 얻었다. R_f (15% EtOH, 85% EtOAc)= 0.18; 융점 191-195℃(분해).

^1H NMR (360 MHz, CD_3OD)

d 8.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 50.0$ Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.97 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 13.0$ 및 2.5 Hz, 1H), 2.21-2.00 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) d 165.9, 155.0, 140.8, 97.3 (d, $J = 176.8$ Hz), 93.6, 90.3 (d, $J = 35.6$ Hz), 81.3, 60.7, 31.0 (d, $J = 20.5$ Hz); IR (KBr) 3397, 3112, 1680, 1400, 1178, 1070 cm^{-1} ; [M + Li] $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{FLi}$ 에 대해 계산된 HRMS: 236.1024. 실측치 : 236.1028. 분석계산치. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}$: C, 47.16; H, 5.28; N, 18.33. 실측치 : C, 47.01; H, 5.21; N, 18.29.

(L)-5'-O-(t-부틸디페닐실릴)-2',3'-디데옥시-2'-플루오로-티미딘(23).

아노머의 혼합물 R_f (10% MeOH/90% CH_2Cl_2)=0.56; 융점 61-65℃

^1H NMR (360, MHz,

CDCl_3) d 9.48 (bs, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.45 - 7.37 (m, 7H), 6.15 (dd, $J = 20.2$ 및 3.2 Hz, 0.36H), 5.99 (d, $J = 18.4$ Hz, 0.64H), 5.34 (d, $J = 51.8$ Hz, 0.36H), 5.24 (dd, $J = 52.2$ 및 4.3 Hz, 0.64H), 4.59 (m, 0.36H), 4.45 (m, 0.64H), 4.17 (dd, $J = 12.2$ 및 2.5 Hz, 0.64H), 3.91 (dd, $J = 11.9$ 및 2.9 Hz, 0.36H), 3.81 (dd, $J = 11.5$ 및 2.9 Hz, 0.64H), 3.68 (dd, $J = 10.8$ 3.6 Hz, 0.36H), 2.40 - 2.12 (m, 2H), 1.94 (s, 1.08H), 1.61 (s, 1.92H), 1.10 (s, 5.76H), 1.07 (s, 3.24H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 164.1, 164.0, 150.4, 150.2, 136.4, 135.6, 135.5, 135.4, 135.3, 135.2, 133.0, 132.8, 132.6, 130.1, 130.0, 129.9, 127.94, 127.90, 127.8, 110.8, 109.8, 96.4 (d, $J = 181.3$ Hz), 92.1 (d, $J = 185.8$ Hz), 90.7 (d, $J = 36.4$ Hz), 86.6 (d, $J = 15.2$ Hz), 80.9, 79.4, 64.9, 63.6, 33.4 (d, $J = 20.5$ Hz), 32.0 (d, $J = 21.2$ Hz), 27.0, 26.8, 19.4, 19.2, 12.6, 12.2; IR (얇은 필름) 3183, 3050, 1696, 1506, 1188 cm^{-1} ; [M + Li] $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{SiF}$ 에 대해 계산된 HRMS: 489.2197. 실측치 : 489.2175. 분석계산치. $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{SiF}$: C, 64.71; H, 6.47; N, 5.80. 실측치 : C, 64.88; H, 6.56; N, 5.76.

(L)-5'-O-(t-부틸디페닐실릴)-2',3'-디데옥시-2'-플루오로-5-플루오로우리딘(24)

아노머의 혼합물 R_f (1:1 헥산/EtOAc)= 0.48; 융점 65-71℃

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 9.08 (bs, 0.4H), 9.00 (bs, 0.6H) 8.01 (d, J = 5.4 Hz, 0.6H), 7.65 (m, 4H), 7.42 (m, 6.4H), 6.10 (dd, J = 20.2 및 1.4 Hz, 0.4H), 6.00 (d, J = 16.0 Hz, 0.6H), 5.35 (dd, J = 52.4 및 1.6 Hz, 0.4H), (5.22, dd, J = 51.2 및 4 Hz, 0.6H), 4.57 (m, 0.4H), 4.44 (m, 0.6H), 4.22 (dd, J = 12.4 및 2.0 Hz, 0.6H), 3.91 (dd, J = 11.2 및 2.9 Hz, 0.4H), 3.70 (m, 1H), 2.45 - 2.00 (m, 2H), 1.09 (s, 5.4H), 1.07 (s, 3.6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 156.9 (d, J = 26.5 Hz), 148.8, 148.6, 140.3 (d, J = 236.7 Hz), 140.1 (d, J = 235.1 Hz), 135.6, 135.5, 135.4, 132.9, 132.7, 132.4, 132.3, 130.2, 130.1, 129.9, 127.9, 127.8, 125.1 (d, J = 34.9 Hz), 123.6 (d, J = 34.2 Hz), 96.4 (d, J = 182.9 Hz), 92.0 (d, J = 186.6 Hz), 90.2 (d, J = 36.0 Hz), 86.9 (d, J = 15.1 Hz), 81.7, 79.8, 64.8, 63.0, 33.2 (d, J = 20.5 Hz), 30.9 (d, J = 20.4 Hz), 26.9, 26.8, 19.2; IR (얇은 필름) 3191, 1719, 1113 cm^{-1} ; [M + Li] $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{SiF}_2\text{Li}$ 에 대해 계산된 HRMS: 493.1946. 실측치 : 493.1952. 분석계산치. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{SiF}_2$: C, 61.71; H, 5.80; N, 5.76. 실측치 : C, 61.73; H, 5.83; N, 5.77.

α -(L)-2',3'-디데옥시-2'-플루오로-티미딘(26a).

R_f (100% EtOAc)=0.25; 융점 147-149°C

^1H NMR (360 MHz, CD_3OD) d 7.45 (s, 1H), 6.11 (dd, J = 19.4 및 2.9 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 53.6 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 12.2 및 2.2 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 12.2 및 3.6 Hz, 1H), 2.40 - 2.15 (m, 2H), 1.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) d 166.6, 152.3, 138.6, 110.5, 93.9 (d, J = 185.1 Hz), 88.3 (d, J = 15.1 Hz), 81.7, 64.4, 34.5 (d, J = 20.5 Hz), 12.6; IR (KBr) 3436, 3166, 1727, 1667, 1362, 1186 cm^{-1} ; [M + Li] $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{FLi}$ 에 대해 계산된 HRMS: 251.1019. 실측치 : 251.1014. 분석계산치. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$: C, 49.18; H, 5.37; N, 11.47. 실측치 : C, 49.32; H, 5.40; N, 11.29.

β -(L)-2',3'-디데옥시-2'-플루오로-티미딘(26b)

R_f (100% EtOAc)=0.38; 융점 186-188°C.

^1H NMR (360 MHz, CD_3OD) d 7.94 (s, 1H), 5.93 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 51.8 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.98 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.37 - 2.10 (m, 2H), 1.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) d 166.7, 152.3, 138.2, 111.0, 98.4 (d, J = 178.3 Hz), 92.1 (d, J = 36.4 Hz), 83.1, 62.4, 32.5 (d, J = 20.5 Hz), 12.6; IR (KBr) 3478, 3052, 1684, 1363, 1192, 1005 cm^{-1} ; 분석계산치. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$: C, 49.18; H, 5.37; N, 11.47. 실측치 : C, 49.29; H, 5.44; N, 11.36.

α -(L)-2',3'-디데옥시-2'-플루오로-5-플루오로우리딘(27a).

R_f (100% EtOAc)=0.38; 융점 155-157°C)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 11.9 및 3.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 12.4 및 2.0 Hz, 1H), 2.41-2.15 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) d 159.6 (d, J = 25.8 Hz), 150.7, 141.5 (d, J = 230.6 Hz), 127.0 (d, J = 34.9 Hz), 93.9 (d, J = 184.3 Hz), 88.5 (d, J = 15.1 Hz), 81.9, 64.3, 34.3 (d, J = 20.5 Hz); IR (KBr) 3401, 3098, 1661, 1458, 1018 cm^{-1} ; [M + Li] $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2\text{Li}$ 에 대해 계산된 HRMS: 255.0769. 실측치 : 255.0771. 분석계산치. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$: C, 43.56; H, 4.06; N, 11.29. 실측치 : C, 43.70; H, 4.17; N, 11.15.

β -(L)-2',3'-디데옥시-2'-플루오로--5-플루오로우리딘(27b).

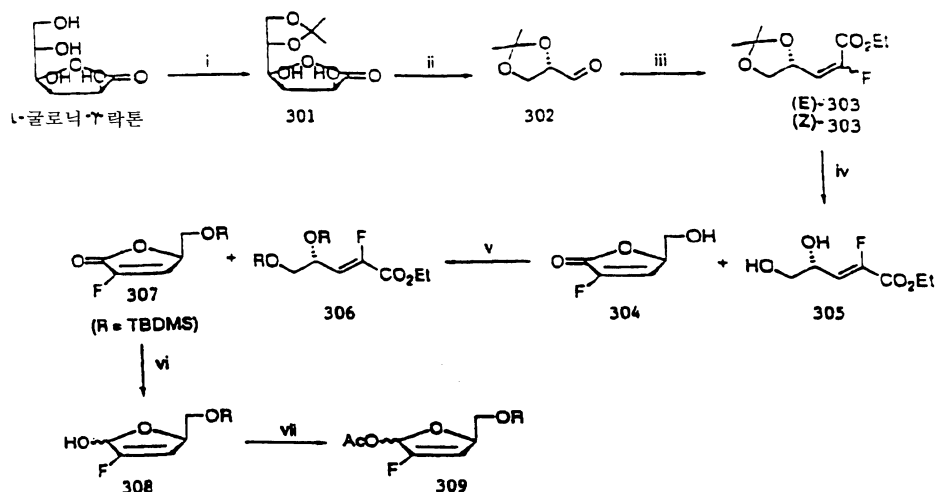
R_f (100% EtOAc)=0.54; 융점 153-156°C

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 51.6$ 및 4.0 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.05 (dd, $J = 12.8$ 및 2.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 12.4$ 및 2.4 Hz, 1H), 2.34-2.09 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 159.7 (d, $J = 25.8$ Hz), 150.7, 141.8 (d, $J = 230.6$ Hz), 126.3 (d, $J = 35.7$ Hz), 98.3 (d, $J = 184.6$ Hz), 91.9 (d, $J = 36.4$ Hz), 83.6, 61.9, 31.9 (d, $J = 20.5$ Hz); IR (KBr) 3482, 3037, 1702, 1654, 1402, 1103 cm^{-1} ; [M + Li] $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2\text{Li}$ 에 대해 계산된 HRMS: 255.0769. 실측치: 255.0764. 분석계산치: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$: C, 43.56; H, 4.06; N, 11.29. 실측치: C, 43.59; H, 4.06; N, 11.17.

L-2'-플루오로-2',3'-불포화 뉴클레오시드의 제조

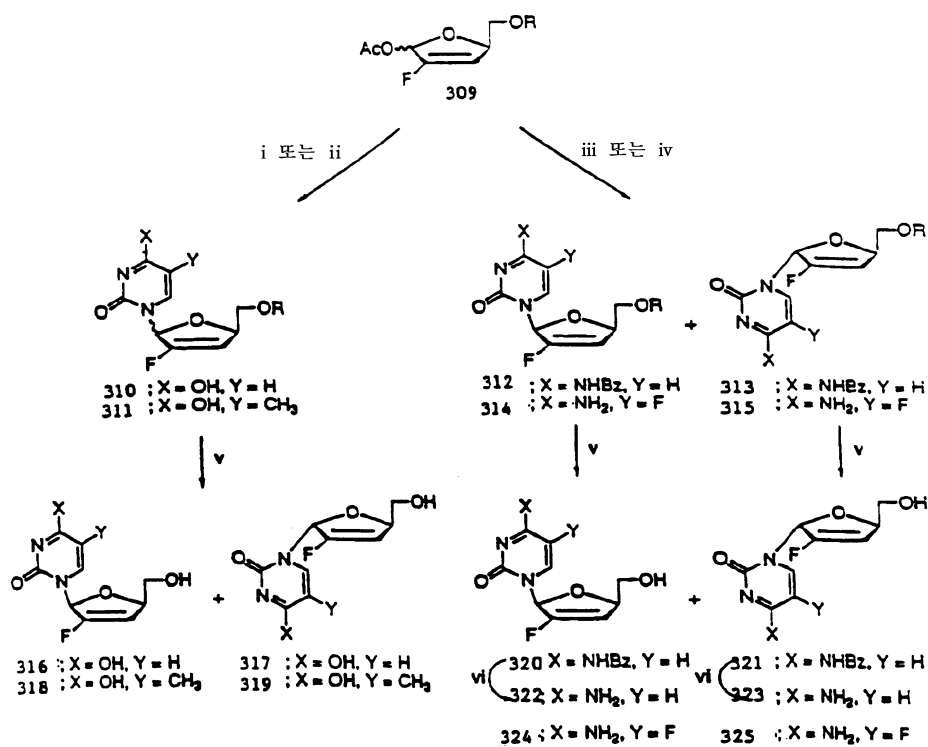
불포화 2'-플루오로뉴클레오시드의 두번째 용이한 합성이 이제 달성되었으며, 하기 기술된다. 합성은 보호된 피리미딘 또는 퓨린 염기를 하기 도식 9에 일반적으로 기술된 바와 같이 루이스산의 존재하에서 중요한 중간체 309 와 반응시키는 것을 포함한다. 상기 합성에 따라 만들어진 대표적인 화합물이 표 5-6에 기술되어 있다.

[도식 9]



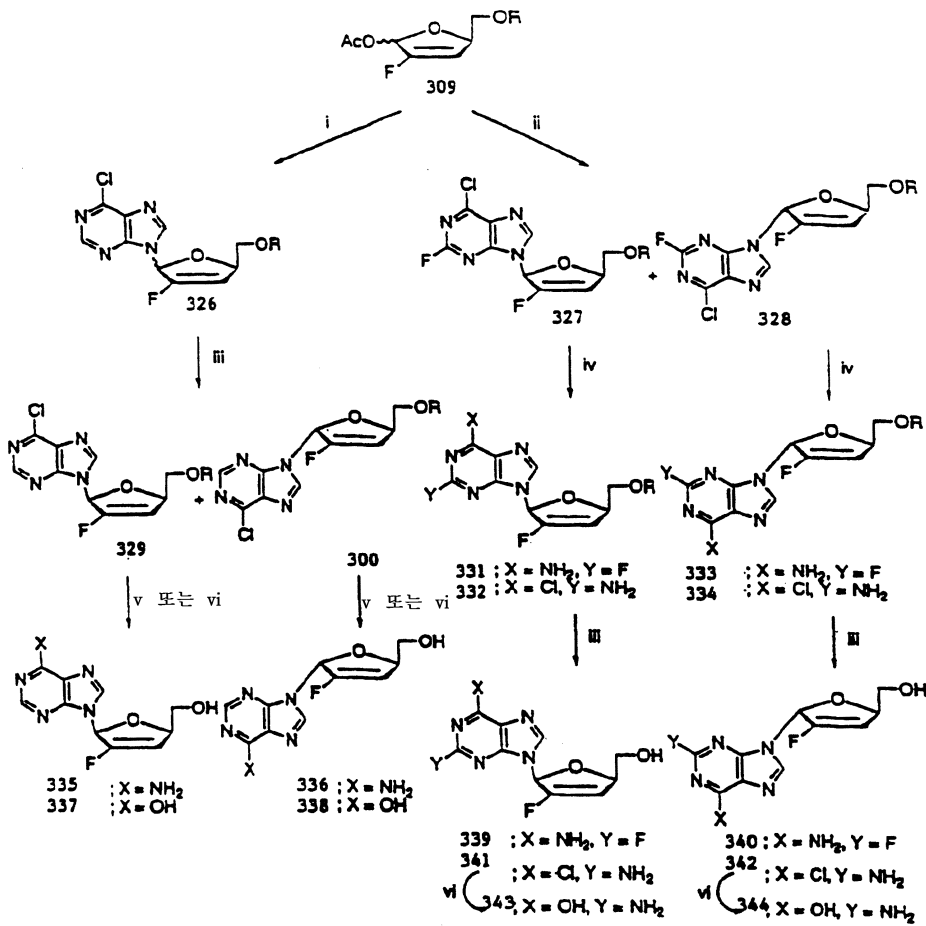
시약: (i) 2-메톡시프로펜, DMF, $p\text{-TsOH}$ (ii) NaIO_4 , H_2O (iii) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaHMDS , THF, -78°C (iv) C-HCl , EtOH (v) TBDMSCl, 이미다졸, CH_2Cl_2 (vi) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C (vii) Ac_2O , 피리딘, CH_2Cl_2 .

[도식 9]



시약 : (i) 실릴에이르화 우라실, TMSOTf, DCE (ii) 실릴에이르화 티미딘, TMSOTf, DCE (iii) 실릴에이르화 N⁴-Bz- 시토신, TMSOTf, CH₃CN (iv) 5-F- 시토신, TMSOTf, CH₃CN (v) TBAF, CH₃CN (vi) NH₂/MeOH

[도식 9]



시약 : (i) 실릴에이르화 6-Cl-퓨린, TMSOTf, DCE (ii) 실릴에이르화 6-Cl-2-F-퓨린, TMSOTf, DCE (iii) TBAF, CH₃CN (iv) NH₃/DME (v) NH₃/MeOH, 90 °C (vi) HSCH₂CH₂OH, NaOMe, MeOH, 역류

표 2

번호	H-1'	H-3'	H-4'	H-5'	기타
10 ^a	6.88 (m)	5.72 (m)	4.97 (m), 4.88 (m)	3.80 (m)	8.02 (s, -NH), 7.94 (d, H-6, J = 8 Hz), 7.18 (d, H-5, J = 8 Hz), 0.92 (s, 'Bu), 0.90 (s, 'Bu), 0.10, 0.09, 0.085, 0.074 (4s, 4 x CH ₃)
11 ^a	6.96 (s), 6.87 (m)	5.73 (s), 5.66 (s)	4.98 (m), 4.84 (m)	3.76 (m)	8.15 (s, -NH), 7.38 (s, H-6), 1.94 (s, 5-CH ₃), 0.92 (s, 'Bu), 0.90 (s, 'Bu), 0.10, 0.09, 0.085, 0.074 (4s, 4 x CH ₃)
12 ^a	7.12 (s)	5.61 (s)	4.94 (s)	3.88 (m)	8.41 (d, H-6, J = 7.2 Hz), 7.71 (m, 6H, H-5, Ph-H), 0.94 (s, 'Bu), 0.13, 0.12 (2s, 2 x CH ₃)
13 ^a	7.08 (ps t)	5.75 (s)	5.05 (ps t, J = 4.4, 4.8 Hz)	3.76 (m)	7.91 (d, H-6, J = 6 Hz), 7.57 (m, 6H, H-5, Ph-H), 0.91 (s, 'Bu), 0.09, 0.08, 0.07 (3s, 2 x CH ₃)
14 ^a					
15 ^a					
16 ^b	6.77 (s)	6.01 (s)	4.81 (s)	3.58 (s)	11.5 (s, -NH), 7.99 (d, H-6, J = 8 Hz), 5.71 (d, H-5, J = 8 Hz), 5.13 (t, J = 5.2 Hz, OH)
17 ^b	6.77 (t, J = 4.4 Hz)	6.02 (d, J = 1.2 Hz)	5.02 (ps t, J = 4, 4.4 Hz)	3.50 (m)	11.5 (s, -NH), 7.56 (d, H-6, J = 8 Hz), 5.70 (d, H-5, J = 8 Hz), 4.94 (t, OH, J = 6 Hz)
18 ^b	6.77 (s)	6.00 (s)	4.80 (s)	3.60 (s)	11.5 (s, -NH), 7.89 (s, H-6), 5.17 (t, J = 5.2 Hz, OH), 1.76 (s, 3H, CH ₃ -6)
19 ^b	6.78 (ps t, J = 4, 4.4 Hz)	6.01 (s)	5.05 (t, J = 4 Hz)	3.51 (m)	11.5 (s, -NH), 7.37 (s, H-6), 4.94 (t, J = 6 Hz, OH), 1.81 (s, 3H, CH ₃ -6)
20 ^b	7.01 (s)	5.71 (s)	4.99 (s)	3.88 (m)	8.21 (d, J = 8 Hz, H-6), 7.71 (m, H-5, Ph-H)
21 ^b	7.16 (ps t, J = 3.6, 4.4 Hz)	5.74 (s)	5.13 (ps t, J = 3.2, 4.8 Hz)	3.78 (m)	7.92 (d, J = 7.2 Hz, H-6), 7.57 (m, H-5, Ph-H)
22 ^b	6.85 (s)	5.94 (d, J = 1.2 Hz)	4.76 (s)	3.56 (s)	7.86 (d, J = 7.2 Hz, H-6), 7.36, 7.32 (2s, NH ₂), 5.77 (d, J = 7.2 Hz, H-5), 5.07 (t, J = 5.2 Hz, OH)
23 ^b	6.86 (ps t, J = 4.4, 4.8 Hz)	5.94 (d, J = 1.6 Hz)	4.94 (m)	3.49 (m)	7.47 (d, J = 7.6 Hz, H-6), 7.35, 7.32 (2s, NH ₂), 5.80 (d, J = 7.2 Hz, H-5)

^aCDCl₃, ^bDMSO-d₆

표 3

번호	H-1'	H-3'	H-4'	H-5'	기타
24 ^a					
25 ^a					
26 ^a	7.01 (s), 6.93 (t, J = 4.4 Hz)	5.85 (s), 5.78 (s)	5.18 (ps t, J = 4.4 Hz), 5.02 (s)	3.85 (m)	8.78 (2s, H-8), 8.60, 8.21 (2s, H-2), 1.94 (s, 5-CH ₃), 0.92, 0.91 (2s, 'Bu), 0.111, 0.105, 0.097, 0.095 (4s, 4 x CH ₃)
27 ^a	6.88 (s)	5.77 (s)	5.02 (s)	3.88 (m)	8.60 (s, H-8), 0.91 (s, 'Bu), 0.112, 0.105 (2s, 2 x CH ₃)
28 ^a	6.81 (m)	5.84 (s)	5.19 (m)	3.81 (m)	8.17 (s, H-8), 0.92 (s, 'Bu), 0.103, 0.089 (2s, 2 x CH ₃)
29 ^a					
30 ^a	7.00 (m)	5.86 (s)	5.28 (m)	3.87 (m)	8.78 (s, H-8), 8.22 (s, H-2)
31 ^a	6.81 (m)	5.73 (d, J = 1.6 Hz)	4.96 (d, J = 2.8 Hz)	3.85 (m)	8.19 (s, H-8), 0.91 (s, 'Bu), 0.09, 0.084 (2s, 2 x CH ₃)
32 ^a	6.78 (m)	5.75 (s)	4.95 (m)	3.81 (m)	8.14 (s, H-8), 5.11 (s, NH ₂), 0.89 (s, 'Bu), 0.076 (s, CH ₃)
33 ^a	6.76 (m)	5.80 (s)	5.13 (ps t, J = 4.4, 4.8 Hz)	3.78 (m)	7.84 (s, H-8), 0.91 (s, 'Bu), 0.093, 0.08 (2s, 2 x CH ₃)
34 ^a	6.73 (ps t, J = 4.4, 4.8 Hz)	5.80 (s)	5.09 (m)	3.78 (m)	7.84 (s, H-8), 5.12 (s, NH ₂), 0.91 (s, 'Bu), 0.096, 0.082 (s, CH ₃)
35 ^b	6.90 (s)	6.08 (s)	4.91 (s)	3.63 (s)	8.40 (s, H-8), 8.17 (s, H-2), 7.40 (s, NH ₂), 5.22 (t, J = 5.6 Hz, OH)
36 ^b	6.89 (t, J = 4 Hz)	6.06 (s)	5.14 (ps t, J = 3.6, 4 Hz)	3.57 (m)	8.31 (s, H-8), 8.17 (s, H-2), 7.36 (s, NH ₂), 4.97 (t, J = 6 Hz, OH)
37 ^b	6.94 (m)	6.15 (t, J = 1.6 Hz)	4.98 (s)	3.67 (s)	12.57 (br s, NH), 8.43 (s, H-8), 8.17 (s, H-2), 5.17 (s, OH)
38 ^b	6.87 (ps t, J = 3.6, 4.4 Hz)	6.06 (s)	5.13 (t, J = 3.6 Hz)	3.56 (m)	8.26 (s, H-8), 8.09 (s, H-2)

^aCDCl₃, ^bDMSO-d₆

표 4

번호	H-1'	H-3'	H-4'	H-5'	기타
39 ^b	6.80 (s)	6.08 (ps t, J = 1.2, 1.6 Hz)	4.90 (s)	3.62 (m)	8.38 (s, H-8), 7.99, 7.92 (2br s, NH ₂), 5.08 (t, J = 5.6 Hz, OH)
40 ^b	6.82 (m)	6.07 (d, J = 1.2 Hz)	5.12 (m)	3.56 (m)	8.30 (s, H-8), 7.96 (2s, NH ₂)
41 ^b	6.76 (s)	6.08 (s)	4.91 (s)	3.60 (s)	8.38 (s, H-8), 7.07 (s, NH ₂), 5.10 (s, OH)
42 ^b	6.72 (t, J = 4 Hz)	6.06 (d, J = 1.2 Hz)	5.16 (ps t, J = 3.6, 4 Hz)	3.60 (m)	8.30 (s, H-8), 7.04 (s, NH ₂), 4.98 (t, J = 6 Hz, OH)
43 ^b	6.60 (s)	6.03 (d, J = 1.2 Hz)	4.88 (s)	3.59 (s)	10.74 (br s, NH), 8.96 (s, H-8), 6.57 (s, NH ₂), 5.08 (t, J = 5.2 Hz, OH)
44 ^b	6.62 (m)	6.01 (d, J = 1.6 Hz)	5.08 (m)	3.58 (m)	7.82 (s, H-8), 6.57 (s, NH ₂), 4.95 (t, J = 5.6 Hz, OH)

^bDMSO-d₆

표 5

번호	용점 °C(용매)*	[α] _D (도)	화학식	분석
10	시럽		C ₁₅ H ₂₂ FN ₂ O ₄ Si	C, H, N
11	시럽		C ₁₆ H ₂₂ FN ₂ O ₄ Si	C, H, N
5 12	144-146(A)	-20.47 (c 0.36, CHCl ₃)	C ₂₂ H ₃₈ FN ₂ O ₄ Si	C, H, N
13	139-141 (A)	+157.68 (c 0.31, CHCl ₃)	C ₂₂ H ₃₈ FN ₂ O ₄ Si	C, H, N
14	시럽			C, H, N
15	시럽			C, H, N
16	161-162 (C)	-13.412 (c 0.20, MeOH)	C ₉ H ₉ FN ₂ O ₄ 0.3H ₂ O	C, H, N
10 17	136-137 (E)	+138.55 (c 0.14, MeOH)	C ₉ H ₉ FN ₂ O ₄ 0.2H ₂ O	C, H, N
18	149-151 (D)	-30.44 (c 0.20, MeOH)	C ₁₆ H ₁₃ FN ₂ O ₄	C, H, N
19	116-118 (E)	+132.42 (c 0.25, MeOH)	C ₁₆ H ₁₃ FN ₂ O ₄	C, H, N
20	200-202-dec (C)	-54.89 (c 0.39, CHCl ₃)	C ₁₆ H ₁₃ FN ₂ O ₄	C, H, N
21	170-172 (C)	+136.38 (c 0.45, CHCl ₃)	C ₁₆ H ₁₃ FN ₂ O ₄ 0.3H ₂ O	C, H, N
15 22	198-200 dec (B)	-21.31 (c 0.25, MeOH)	C ₉ H ₉ FN ₂ O ₄ 4H ₂ O	C, H, N
23	120-121 (E)	+159.15 (c 0.21, MeOH)	C ₉ H ₉ FN ₂ O ₄	C, H, N
24	시럽			C, H, N
25	시럽			C, H, N
26	시럽			C, H, N
20 27	시럽	+9.80 (c 0.20, CHCl ₃)	C ₁₆ H ₂₂ FCIN ₂ O ₄ Si	C, H, N
28	시럽	+139.67 (c 0.18, CHCl ₃)	C ₁₆ H ₂₁ F ₂ CIN ₂ O ₄ Si	C, H, N
29	시럽			C, H, N
30	foam			C, H, N
31	180-182 (A)	+13.33 (c 0.54, CHCl ₃)	C ₁₆ H ₂₃ F ₂ N ₂ O ₄ Si 0.2 아세톤	C, H, N
25 32	129-130 (A)	+90.22 (c 0.23, CHCl ₃)	C ₁₆ H ₂₃ FCIN ₂ O ₄ Si	C, H, N
33	184-186 (A)	+116.53 (c 0.13, CHCl ₃)	C ₁₆ H ₂₃ F ₂ N ₂ O ₄ Si 0.3 아세톤	C, H, N
34	128-130 (A)	+89.87 (c 0.15, CHCl ₃)	C ₁₆ H ₂₃ FCIN ₂ O ₄ Si	C, H, N
35	188-189 (C)	-54.91 (c 0.17, MeOH)	C ₁₀ H ₁₀ FN ₂ O ₄ 0.2H ₂ O	C, H, N
36	169-171 (C)	+160.62 (c 0.19, MeOH)	C ₁₀ H ₁₀ FN ₂ O ₄ 0.3MeOH	C, H, N
30 37	128-130 (E)	-50.21 (c 0.20, MeOH)	C ₁₀ H ₉ FN ₂ O ₄ 0.2H ₂ O	C, H, N
38	>200 dec (C)	+169.60 (c 0.20, MeOH)	C ₁₀ H ₉ FN ₂ O ₄ 0.3H ₂ O	C, H, N
39	185-188 dec (B)	-56.15 (c 0.16, MeOH)		C, H, N
40	180 dec (B)	+178.22 (c 0.10, MeOH)		C, H, N
41	155-156 dec (B)	+10.64 (c 0.17, MeOH)		C, H, N
35 42	150-152 (B)	+142.49 (c 0.17, MeOH)		C, H, N
43	>200 dec (B)	+24.42 (c 0.10, DMF)		C, H, N
44	>210 dec (B)	+58.68 (c 0.10, DMF)		C, H, N

* 용매 : A; EtOAc-헥산, B; CH₂Cl₂-MeOH, C; CHCl₃-MeOH, D; THF.

40 시클로헥산, E; 동결

앞서, 2',3'-불포화 D-뉴클레오시드의 합성은 개개 뉴클레오시드에 대한 길이 변형을 포함하는 쉽게 이용될 수 있는 뉴클레오사이드의 유사체로부터 시작하여 제거반응을 통해 달성된다. 수개의 그룹이 적절한 2'-플루오르화 뉴클레오시드 유사체의 제거에 의한 D-2'-플루오로-2',3'-불포화 피리미딘 뉴클레오시드를 보고했다(Martin, J.A., et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 2137-2145; Stezycki, R.Z, et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 2150-2157).

그러나, L-Fd4N의 합성을 위한 이 전략은 출발물질로서의 L-뉴클레오시드의 제조에서 추가의 어려움이 수반된다. 티오펜 중간체를 사용하는 피리미딘 유사체의 한 경우외에는 루이스 산의 존재하의 커플링 조건에서 2,3-불포화 슈가 잔기의 불안정성에 기인하여 직접적인 축합에 의하여 2',3'-불포화 퓨린 뉴클레오시드를 합성하는 예는 거의 없다(Abdel-Medied, A. W.-S., et al., Synthesis 1991, 313-317; Sujino, K., et al., Tetrahedron Lett. 1996, 37, 6133-6136). 2,3-불포화 슈가 잔기에 대조적으로, 헤테로사이클과의 축합동안 글리코실 결합의 향상된 안정성을 갖는 2-플루오로-2,3-불포화 슈가가 직접 커플링 반응에 보다 적절한 것으로 기대되었다. 따라서, 중요한 중간체 508에 대한 전구체로서 L--글리세르알데히드 아세토니드 501로부터 제조된 (R)-2-플루오로부테노리드 506이 선택되었다.

L-글리세르알데히드 아세토니드로부터 출발하여, (E)-502/(Z)-2(9:1, ¹H NMR 에 의해)의 혼합물이 THF중의 트리에틸 α-플루오로포스포노아세테이트 및 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드의 존재하에서 Horner-Emmons 반응을 통해 수득되었다(Thenappan, A., et al., J. Org. Chem., 1990, 55, 4639-4642; Morikawa, T., et al., Chem. Pharm. Bull. 1992, 40,3189-3193; Patrick, T.B., et al., J. Org. Chem. 1994, 59, 1210-1212). (E)-502/(Z)-502 이성체의 분리에서 어려움때문에, 혼합물은 산성 조건하에서 하기 폐환화 반응에서 사용되어 원하는 락톤 503 및 비폐환화 디올 504를 얻었다. 생성된 혼합물은 실릴 락톤 506으로 전환되고, 이는 78℃에서 CH₂Cl₂중의 DIBAL-H에 의해 환원되어 락톤 507을 얻었다. 락톤 507을 아세트산 무수물로 처리하여 중요 중간체인 508을 얻고, 이를 Vorburggen 조건하에서 실릴레이트화 6-클로로로퓨린과 축합시켜 아노머 혼합물 509를 얻었다. 509를 THF중의 TBAF로 처리하여 유리 뉴클레오시드 510 및 511을 얻고, 이들을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 쉽게 분리하였다. 아데닌 유사체 512 및 513을 화합물 510 및 511을 철제 용기에서 90℃에서 머캅토에탄올 및 NaOMe로 각각 처리하여 얻었다. 화합물 510 및 511을 머캅토에탄올 및 NaOMe로 처리하여 각각 이노신 유사체 514 및 515를 얻었다. 이들 화합물의 입체화학적 지정은 NOESY 스펙트로스코피에 기초하였다(B-이성체 512에서 H-1' 및 H-4'사이의 크로스 피크).

용점을 Mel-temp II 실험실 장치에서 결정하고 보정하지 않았다. 핵 자기 공명 스펙트럼을 테트라메틸실란을 내부 참고로 하면서 Bruker 250 및 AMX400 400 MHz 스펙트로미터상에서 기록되었다; 화학적 시프트(δ)는 밀리온당 부(ppm)로 보고되고, 시그널은 s(싱글릿), d(더블릿), t(트리플릿), q(쿼르테트), br s(광폭 싱글릿), dd(더블릿의 더블릿), 및 m(멀티플릿)로서 기술된다. UV 스펙트럼을 beckman DU 650 스펙트로포토미터상에서 취득하였다. 광학적 회전을 Jasco DIP-370 Digital Polarimeter상에서 측정하였다. 매스 스펙트럼은 Micromass Inc. Autospec High Resolution double focussung sector(EBE) MS 스펙트로미터상에서 측정하였다. 적외선 스펙트럼을 Nicolet 510 FT-IR 스펙트로미터상에서 기록하였다. 원소 분석은 Atlantic Microlab, Inc., Norcross, GA에 의해 수행되었다. 모든 반응은 200 mm 실리카 겔 GF 플레이트상의 박층 크로마토그래피를 사용하여 추적하였다. 무수 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄, 및 아세트 니트릴을 사용하기전 CaH_2 로부터 증류하여 취득하였다. 건조 THF는 용액이 자색이 되었을 때, Na 및 벤조페논으로부터 증류에 의하여 취득되었다.

L-(S)-글리세르알데히드 아세토니드(302)

DMF(1 l)중의 L-글루코닉- γ -락톤(175 g, 0.98 몰)의 용액을 0°C로 냉각하고, p-톨루엔설폰산(1.1 g, 5.65 밀리몰)을 교반 하면서 일부씩 첨가하였다. 생성된 용액에, 2-메톡시프로펜(87.7 g, 0.92 몰)을 0°C에서 드로핑 깔때기를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 추가로 24시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된후, 탄산 나트륨(124 g)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 3시간동안 격렬하게 교반하였다. 이를 이어서 유리 필터를 통해 여과하고, 여액을 진공하에서 증발시켰다. 황색 잔류물에 톨루엔(170 ml)을 첨가하여 그 결과 결정화가 일어났다. 고체를 흡입 여과하고, 헥산/에탄올(9:1; 1 l)로 세척하고, 건조시켜 황색 고체 **301** (99.1 g, 65%)을 취득하였다.

물(270 ml)중의 5,6-O-이소프로필리덴-L-글루코노-1,4-락톤(70.0 g, 0.32 몰)의 교반된 현탁액에 소듐 메타페리옥사이드(123g, 0.58mol) pH 5.5(2 N NaOH를 첨가하여 조정)를 유지하면서 0°C에서 30분에 걸쳐 일부씩 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 2 시간동안 교반하고, 이어서 염화 나트륨으로 포화시키고 여과하였다. 여액의 pH를 6.5 내지 7.0으로 조정하였고, 디클로로메탄(5배, 200 ml) 및 에틸 아세테이트(5배, 300 ml)로 추출하였다. 유기층을 합하여 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하여 감압하에서 농축시켰다(< 20°C). 이어서, 생성된 잔류물을 증류하여 무색 오일로서 **302** (23.2 g, 69%)를 얻었다; b.p. 49-51°C/16 토르. $[\alpha]_D^{25}$ -66.4(c 6.3, 벤젠).

(E)/(Z)-에틸-3-[(R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]-2-플루오로아크릴레이트(E-303 및 Z-303)

THF(70 ml)중의 트리에틸 2-플루오로포스포노아세테이트(39.2g, 162 밀리몰)의 용액을 -78°C로 냉각시키고, 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드의 용액(THF중의 1.0 M 용액, 162 ml, 162 밀리몰)을 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30분동안 유지시키고, 이어서 THF(70 ml)중의 **303**(19.14 g, 147 밀리몰)의 용액을 첨가하였다. -78°C에서 1시간동안 교반한 후, 반응 혼합물을 수성 NH_4Cl 로 처리하고 에테르로 추출하였다. 에테르 상을 포화 NaCl로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하여 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 담황색 오일로서 **E-303** 및 **Z-303** (9:1, ^1H NMR에 의해)을 취득하였다.(34.6g, 97.9%)

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34, 1.36 (2t, J = 8 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),

1.40, 1.45 (2s, $-\text{CH}_3$), 3.69 (m, H_a -5), 4.28 (m, H_b -5, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.02 (m, H-4), 5.40 (m, H-4),

6.02 (dd, J = 8, 20 Hz, H-3), 6.18 (dd, J = 8, 32 Hz, H-3).

(R)-(+)-4-[(t-부틸디메틸실릴옥시)메틸]-2-플루오로-2-부텐-4-올라이드(307).

110 ml의 무수 EtOH중의 **E-303** 및 **Z-303** (19.62 g, 89.89 밀리몰)의 용액을 30 ml의 진한 HCl로 처리하고, 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 톨루엔(3* 300 ml)으로 공동증발시켜 락톤 **304** 및 비환원 에스테르 **305**를 얻었다. 생성된 황색 시럽을 추가의 정제없이 다음 단계를 위해 사용하였다. t-부틸디메틸실릴 클로라이드(27.1 g, 180 밀리몰)를 CH_2Cl_2 (250 ml)중의 **304**, **305** 및 이미다졸(12.3 g, 180 밀리몰)의 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4 시간동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 세척하고, 건조하고 (MgSO_4), 여과하며, 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 용리제로서 4% EtOAc-헥산을 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하여 백색 결정성 고체로서 **307**(28.0, 화합물 **302**로부터 70.2%)을 취득하였다. 용점 48-50°C; $[\alpha]_D^{28}$ + 105.3 (c 1.60, CHCl_3);

¹H

NMR (CDCl₃) δ 0.07, 0.08 (2s, 2 x CH₃), 0.88 (s, ¹Bu), 3.88 (m, 2H, H-5), 5.01 (m, 1H, H-4), 6.73 (ps t, 1H, J = 4 Hz); Anal. Calcd for C₁₀H₁₉FO₃Si: C, 53.63; H, 7.77. Found: C, 53.70; H, 7.75.

1-아세틸-4-[(t-부틸디메틸실릴옥시)메틸]-2-플루오로-2-부텐-4-올라이드(309).

락톤 **307** (20.58 g, 83.54 밀리몰)을 질소 분위기하에서 200 ml의 CH₂Cl₂에 용해시키고, 이어서, 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, CH₂Cl₂(125 ml)중의 DIBAL-H의 1.0 M 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 2 시간동안 교반하였다. 찬 혼합물을 묽은 질산으로 처리하고, 물로 세척하며, 건조시켰다(Na₂SO₄). 용매를 증발시켜 담황색 오일로서 **308**의 아노머 (16.6g, 조수율 80%)을 얻고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

Ac₂O(25 ml, 0.27 몰)를 0℃에서 CH₂Cl₂ (200 ml)중의 **308** 및 피리딘(22 ml, 0.27 몰)의 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 묽은 HCl, 포화 NaHCO₃ 용액, 및 염수로 세척하였다. 유기층을 합하여, 건조시키고, 여과시키며, 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피하여 (6.5% EtOAc/헥산) 무색 오일로서 **309** (12.6 g, 65%)를 수득하였다.

아세테이트 309와 피리미딘 염기의 축합을 위한 일반적인 과정

우라실(420 mg, 3.75 밀리몰), 헥사메틸디실라잔(15 ml) 및 암모늄 셀레이트(20 mg)의 혼합물을 질소하에서 3 시간동안 환류시켰다. 수득된 맑은 용액을 진공에서 농축하여 건조시켰다. TMSOTf(0.7 ml, 3.14 밀리몰)을 무수 DCE(20 ml)중의 슈가 **309** (728 mg, 2.50 밀리몰) 및 실릴레이트화 염기의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하에서 2 시간동안 교반하고, 냉각된 포화 NaHCO₃ 용액에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 세척하고, 건조시켜(Na₂SO₄), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 칼럼 크로마토그래피(3% MeOH/CHCl₃)에 의해 정제하여 분리할 수 없는 아노머성 혼합물로서 **310** (0.960 g, 2.73 밀리몰, 73%)를 수득하고, 이를 분리없이 다음 단계에서 사용하였다.

1-[5-O-(t-부틸디메틸실릴)-2,3-디데옥시-2-플루오로-L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실]우라실(310)

UV (CHCl₃) λ_{max} 257.5 nm.; 분석치 (C₁₅H₂₃FN₂O₄Si) C, H, N.

1-[5-O-(t-부틸디메틸실릴)-2,3-디데옥시-2-플루오로-L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실]티민(311)

실릴레이트화 티민(242 mg, 1.92 밀리몰), **307** (500 mg, 1.72 밀리몰), 및 TMSOTf(0.5 ml, 2.25 밀리몰)을 2시간동안 반응시켜, 311의 혼합물을 얻어 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(3% MeOH/CHCl₃)에 의해 분리할 수 없는 아노머성 혼합물(0.392 g, 1.10 밀리몰, 64%)로서 정제하였다(0.392 g, 1.10 밀리몰, 64%). UV(CHCl₃)λ_{max} 262.0 nm. 분석치 (C₁₆H₂₅FN₂O₄Si) C, H, N.

N⁶-벤조일-1-[5-O-(t-부틸디메틸실릴)-2,3-디데옥시-2-플루오로-(a,b)-L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실]시토신(312 및 313).

실릴레이트화 N⁶-벤조일 시토신(790 mg, 3.67 밀리몰), **307** (470 mg, 1.62 밀리몰), 및 TMSOTf(0.5 ml, 2.25 밀리몰)을 2시간 동안 반응시켜 **312** 및 **313**의 혼합물을 얻고, 이를 실리카 겔 칼럼(30% EtOAc/헥산)으로 정제하여 백색 고체로서 β아노머 **312**(0.34 g, 0.76 밀리몰, 47.1 %) 및 백색 고체로서 α아노머 **313** 크로마토그래피(0.23 g, 0.52 밀리몰, 31.8 %)를 수득하였다. **312**: UV(CHCl₃)λ_{max} 260.5 nm.; 분석치 (C₂₂H₂₈FN₃O₄Si) C, H, N.; **313**: UV(CHCl₃) λ_{max} 260.5 nm; 분석치 (C₂₂H₂₈FN₃O₄Si) C, H, N.

5-플루오로-1-[5-O-(t-부틸디메틸실릴)-2,3-디데옥시-2-플루오로-(a,b)-L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실]시토신(314 및 315)

실릴레이트화 5-플루오로-시토신(300 mg, 2.32 밀리몰), **309** (360 mg, 1.24 밀리몰), 및 TMSOTf(0.4 ml, 1.86 밀리몰)을 2시간동안 반응시켜 **314** 및 **315**의 혼합물을 얻었고, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(3% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 백색 고체로서 β아노머 **314**(168 mg, 37.8%) 및 백색 고체로서 α아노머 **315** (121 mg, 27.1%)를 수득하였다. **314**: UV(MeOH)λ_{max}281.5 nm; **315**: UV(MeOH)λ_{max}281.5 nm.

1-(2,3-디테옥시-2-플루오로-(α, β)-L-글리세로-펜트-2-에노-푸라노실)우라실(**316** 및 **317**).

테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(0.6 ml, 0.6 밀리몰)을 THF(15 ml)중의 **310**(177 mg, 0.52 밀리몰)의 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15분동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(2% MeOH/CHCl₃)에 의해 정제하여 β아노머 **316**(52.8 mg, 0.23 밀리몰, 44.5%) 및 α아노머 **317**(35.1 mg, 0.15 밀리몰, 29.6 %)를 수득하였다.

316: UV(H₂O)λ_{max}261.0 nm(pH 7); 분석치 (C₉H₉FN₂O₄·0.3H₂O) C, H, N. **317**: UV(H₂O)λ_{max}261.0 nm(pH 7); 분석치 (C₉H₉FN₂O₄·0.2 H₂O)C, H, N.

1-(2,3-디테옥시-2-플루오로-(α, β)-L-글리세로-펜트-2-에노-푸라노실)티미딘(**318** 및 **319**).

테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(0.8 ml, 0.8 밀리몰)을 THF(10 ml)중의 **311**(240 mg, 0.67 밀리몰)의 혼합물에 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15분동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(40% THF/사이클로헥산)에 의해 정제하여 β아노머 **318** (66.5 mg, 0.28 밀리몰, 41%) 및 α아노머 **319** (52.8 mg, 0.23 밀리몰, 26%)을 수득하였다.

318: UV(H₂O)λ_{max}265.5 nm(pH 7); 분석치(C₁₀H₁₁FN₂O₄·0.4H₂O)C, H, N. **319**:UV(H₂O)λ_{max}266.0 nm(pH 7); 분석치(C₉H₉FN₂O₄·0.3H₂O) C, H, N.

N⁶-벤조일-1-(2,3-디테옥시-2-플루오로-β-L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)시토신(**320**)

테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(THF중의 1M)(1 ml, 1 밀리몰)를 THF(10 ml)중의 β아노머 **312** (280 mg, 0.63 밀리몰)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고 잔류물을 2.5% MeOH/CHCl₃를 사용하는 플래쉬 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 백색 고체로서 **320**(218 mg, 0.66 밀리몰, 75%)을 수득하였다.

UV(MeOH)λ_{max}260.5 nm. 분석치 (C₁₆H₁₄FN₃O₄)C, H, N.

N⁶-벤조일-1-(2,3-디테옥시-2-플루오로-α-L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)시토신(**321**)

테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(THF중의 1M)(1 ml, 1 밀리몰)를 THF(10 ml)중의 α아노머 **313** (280 mg, 0.63 밀리몰)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 2.5% MeOH/CHCl₃를 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 **321**(145.8 mg, 0.44 밀리몰, 69%)을 수득하였다.

UV(MeOH)λ_{max}260.5 nm. 분석치(C₁₆H₁₄FN₃O₄·0.3 H₂O) C, H, N.

1-(2,3-디테옥시-2-플루오로-β-L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)시토신(**322**).

MeOH(5 ml)중의 β아노머(67.60 mg, 0.204 밀리몰)의 용액을 NH₃/MeOH(10 ml 포화 용액)로 처리하고, 반응 혼합물을 출발물질의 사라짐이 관찰될 때까지(10시간) 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 용리

제로서 12% MeOH/CH₂Cl₂를 사용하는 분취용 TLC에 의해 정제하였다. 플레이트로부터 수득된 물질을 헥산 및 디에틸 에테르로 연마하여 고체로서 322(43 mg, 93.1 %)를 수득하였다. UV(H₂O) $\lambda_{\max}$ 266.5 nm(pH 7); 분석치(C₉H₁₀FN₃O₃·0.4H₂O) C, H, N.

1-(2,3-디데옥시-2-플루오로- α -L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)시토신(323)

MeOH(5 ml)중의 α 아노머(65.90 mg, 0.199 밀리몰)의 용액을 NH₃/MeOH(10 ml 포화 용액으로 처리하고, 반응 혼합물을 출발물질의 사라짐이 관찰될 때 까지(16 시간동안) 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔류물을 용리제로서 12% MeOH/CH₂Cl₂를 사용하는 분취용 TLC에 의해 정제하였다. 플레이트로부터 수득된 물질을 헥산 및 디에틸 에테르로 연마하여 고체로서 **322** (42.5 mg, 94.5%)를 수득하였다. UV(H₂O) $\lambda_{\max}$ 276.0 nm(pH 2), 267.0 nm(pH 7); 분석치(C₉H₁₀FN₃O₃)C, H, N.

5-플루오로-1-(2,3-디데옥시-2-플루오로- β -L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)시토신(324).

테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(THF중의 1M)를 아세토니트릴중의 β 아노머 **314**의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 12% MeOH/CHCl₃를 사용하는 플래쉬 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여 **324** 를 수득하였다.

5-플루오로-1-(2,3-디데옥시-2-플루오로- α -L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)시토신(325).

테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(THF중의 1M)를 아세토니트릴중의 β 아노머 **315**의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 12% MeOH/CHCl₃를 사용하는 플래쉬 실리카 겔 칼럼에 의해 정제하여, **325**를 수득하였다.

아세테이트 309와 퓨린 염기의 축합을 위한 일반적인 과정

6-클로로퓨린(1.20 g, 7.75 밀리몰), 헥사메틸디실라잔(25 ml) 및 암모늄 설페이트(촉매량)의 혼합물을 질소하에서 4 시간동안 환류시켰다. 얻어진 맑은 용액을 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 건조 DCE(10 ml)중에 용해시켜 DCE(40 ml)중의 307(1.5 g, 5.17 밀리몰)의 용액 및 트리메틸실릴 트리플레이트(1.5 ml, 7.75 밀리몰)와 실온에서 반응시켰다. 혼합물을 질소하에서 실온에서 1 시간동안 교반후, 반응 용액을 얼음 냉각된 포화 NaHCO₃ 용액(20 ml)에 붓고 15분 동안 교반하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 12.5% EtOAc/헥산을 이용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하여 시럽으로서 아노머 혼합물 326(1.25 g, 62.9%)을 수득하였다.

6-클로로-9-[5-O-(t-부틸디메틸실릴)-2,3-디데옥시-2-플루오로-L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실]퓨린(326)

326: UV(MeOH) $\lambda_{\max}$ 265.0 nm; 분석치 (C₁₆H₂₂ClFN₄O₂Si)C, H, N.

6-클로로-2-플루오로-9-[5-O-(t-부틸디메틸실릴)-2,3-디데옥시-2-플루오로-(α,β)-L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실]퓨린(327 및 328).

2-플루오로-6-클로로퓨린의 1.170 g(6.78 밀리몰)로부터 제조된 실릴레이트화 2-플루오로-6-클로로퓨린과 건조 DCE(40 ml)의 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반하였다. **326**과 유사한 후처리후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(12% EtOAc/헥산)으로 정제하여 백색 거품으로 β 아노머 **327**(685 mg, 1.70 밀리몰, 30.0 %) 및 황색 시럽으로서 α 아노머 **328**(502 mg, 1.25 밀리몰, 22.1%)을 수득하였다.

327: UV(MeOH) $\lambda_{\max}$ 268.5 nm. 분석치(C₁₆H₂₁F₂ClN₄O₂Si) C, H, N., **328**: UV(MeOH) $\lambda_{\max}$ 269.0 nm. 분석치(C₁₆H₂₁F₂ClN₄O₂Si) C, H, N.

6-클로로-9-(2,3--디데옥시-2-플루오로-(α,β)-L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)퓨린(329 및 330)

건조 CH₃CN(20 ml)중의 **326** (1.2 g, 3.12밀리몰)의 용액을 TBAF(THF중의 1 M 용액)(3.2 ml, 3.2 밀리몰)로 처리하고 1시간동안 교반하였다. 용매를 증발시킨후, 건조물을 칼럼 크로마토그래피(3% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 백색 고체로서 β -아노머 **329**(296 mg, 35%) 및 거품으로서 α -아노머 **330**(380 mg, 45%)을 수득하였다.

329: UV(MeOH) $\lambda_{\max}$ 265.0 nm.; **330**: UV(MeOH) $\lambda_{\max}$ 265.0 nm.

(332)

6-아미노-2-플루오로-9-[5-O-(t-부틸디메틸실릴)-2,3-디데옥시-2-플루오로- β -L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실]퓨린(**331**) 및

6-클로로-2-아미노-9-[5-O-(t-부틸디메틸실릴)-2,3-디데옥시-2-플루오로- β -L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실]퓨린(**332**)

건조 암모니아를 실온에서 밤새 건조 DME(35 ml)중의 **327**(420 mg, 1.04 밀리몰)의 교반된 용액에 버블링시켰다. 염을 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(25% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여, 두개의 화합물, 백색 고체로서의 **331**(114 mg, 0.30 밀리몰) 및 백색 고체로서의 **332**(164 mg, 0.41 밀리몰)을 수득하였다.

331: UV(MeOH) $\lambda_{\max}$ 268.5 nm. 분석치(C₁₆H₂₃F₂N₅O₂SiO₂ 아세톤) C, H, N. **332**: UV(MeOH) $\lambda_{\max}$ 307.5 nm. 분석치(C₁₆H₂₃FN₅O₂ ClSi)C, H, N, Cl.

6-아미노-2-플루오로-9-[5-O-(t-부틸디메틸실릴)-2,3-디데옥시-2-플루오로- α -L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실]퓨린(**333**) 및

6-클로로-2-아미노-9-[5-O-(t-부틸디메틸실릴)-2,3-디데옥시-2-플루오로- α -L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실]퓨린(**334**).

건조 암모니아를 건조 DME(35 ml)중의 **333**(420 mg, 1.04 밀리몰)의 교반된 용액에 실온에서 밤새 버블링시켰다. 염을 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(25% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 두개의 화합물, 백색 고체로서의 **332**(150 mg, 0.38밀리몰) 및 백색 고체로서의 **333**(69.3 mg, 018 밀리몰)을 수득하였다.

333: UV(MeOH) $\lambda_{\max}$ 269.0 nm. 분석치(C₁₆H₂₃F₂N₅O₂SiO₂·3아세톤) C, H, N. **334**: UV(MeOH) $\lambda_{\max}$ 309.5 nm. 분석치(C₁₆H₂₃FCIN₅O₂Si)C, H, N.

9-(2,3-디데옥시-2-플루오로- β -L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)아데닌(**335**)

329의 용액(100 mg, 0369 밀리몰) 및 포화 NH₃/MeOH(50 ml)의 용액을 철제 용기에서 90℃에서 24시간동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨후, 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류 시럽을 용리제로서 6% MeOH/CHCl₃를 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 **335** (70 mg, 75%)를 수득하였다. **335**: UV(H₂O)) $\lambda_{\max}$ 258 nm(ϵ 18,800) (pH 2), 258.5 nm(ϵ 18,800)(pH 7), 258.5 nm(ϵ 19,100)(pH 11). 분석치(C₁₀H₁₀FN₅O₂·0.2H₂O)C,H,N.

9-(2,3-디데옥시-2-플루오로- α -L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)아데닌(**336**) **330**(99 mg, 0.366 mmol) 및 포화 NH₃/MeOH(50 ml)의 용액을 90 °C 강철 용기에서 24 시간동안 가열하였다. 실온으로 냉각한후, 용매를 감압하에서 제거하고 남은 시럽을 용출제로서 6% MeOH/CHCl₃를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 **336**(72 mg, 78%)를 백색 고체로서 수득하였다.

336: UV(H₂O) $\lambda_{\max}$ 258 nm(ϵ 21,100)(pH 2), 259 nm(ϵ 21,500)(pH 7), 259 nm(ϵ 22,600)(pH 11). 분석치 (C₁₀H₁₀FN₅O₂·0.3MeOH)C,H,N.

9-(2,3-디데옥시-2-플루오로- β -L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)하이포크산틴(337) MeOH(20 ml)내의 329(100 mg, 0.369 mmol), NaOMe(MeOH내의 0.5 M 용액)(2.94 ml, 1.46 mmol) 및 HSCH₂CH₂OH(0.1 ml, 1.46 mmol)의 혼합물을 4 시간동안 질소하에서 환류시켰다. 반응혼합물을 냉각시키고, 빙 AcOH로 중화시키며, 진공하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(10% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 337(74 mg, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다.

337: UV(H₂O) $\lambda_{\max}$ 247 nm(ϵ 12,400)(pH 2), 247.5 nm(ϵ 13,000)(pH 7), 253 nm(ϵ 13,100)(pH 11). 분석치 (C₁₀H₉FN₄O₃·0.2H₂O)C,H,N.

9-(2,3-디데옥시-2-플루오로- α -L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)하이포크산틴(338) MeOH(20 ml)내의 330(100 mg, 0.369 mmol), NaOMe(MeOH내의 0.5 M 용액)(2.94 ml, 1.46 mmol) 및 HSCH₂CH₂OH(0.1 ml, 1.46 mmol)의 혼합물을 4 시간동안 질소하에서 환류시켰다. 반응혼합물을 냉각시키고, 빙 AcOH로 중화시키며, 진공하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(10% MeOH/CHCl₃)로 정제하여 338(70 mg, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다.

338: UV(H₂O) $\lambda_{\max}$ 247.5 nm(ϵ 12,700)(pH 2), 247.5 nm(ϵ 13,700)(pH 7), 252.5 nm(ϵ 13,100)(pH 11). 분석치 (C₁₀H₉FN₄O₃·0.3H₂O)C,H,N.

2-플루오로-6-아미노-9-(2,3-디데옥시-2-플루오로- β -L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)퓨린(339) 건조 아세토니트릴(15 ml)내의 31(101 mg, 0.26 mmol)의 용액을 TBAF(THF내 1 M 용액)(0.35 ml, 0.35 mmol)로 처리하고 30 분동안 교반하였다. 용매를 증발시킨후, 건조물을 칼럼 크로마토그래피(9% CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하여 339를 백색의 결정성 고체로 수득하였다. UV(H₂O) $\lambda_{\max}$ 269.0 nm(pH 7).

2-플루오로-6-아미노-9-(2,3-디데옥시-2-플루오로- α -L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)퓨린(340) 건조 아세토니트릴(10 ml)내의 333(73.4 mg, 0.19 mmol)의 용액을 TBAF(THF내 1 M 용액)(0.25 ml, 0.25 mmol)로 처리하고 30 분동안 교반하였다. 용매를 증발시킨후, 건조물을 칼럼 크로마토그래피(9% CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하여 340(46.2 mg, 0.17 mmol, 90.3%)을 백색의 결정성 고체로서 수득하였다. UV(H₂O) $\lambda_{\max}$ 269.0 nm(pH 7).

2-아미노-6-클로로-9-(2,3-디데옥시-2-플루오로- β -L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)퓨린(341) 건조 아세토니트릴(15 ml)내의 332(143.5 mg, 0.40 mmol)의 용액을 TBAF(THF내 1 M 용액)(0.6 ml, 0.60 mmol)로 처리하고 30 분동안 교반하였다. 용매를 증발시킨후, 건조물을 칼럼 크로마토그래피(5% CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하여 341(109 mg, 0.382 mmol, 95.5%)을 백색의 결정성 고체로서 수득하였다. UV(H₂O) $\lambda_{\max}$ 308.5 nm(pH 7).

2-아미노-6-클로로-9-(2,3-디데옥시-2-플루오로- α -L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)퓨린(342) 건조 아세토니트릴(10 ml)내의 334(145 mg, 0.36 mmol)의 용액을 TBAF(THF내 1 M 용액)(0.5 ml, 0.50 mmol)로 처리하고 30 분동안 교반하였다. 용매를 증발시킨후, 건조물을 칼럼 크로마토그래피(9% CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하여 342(99.9 mg, 0.35 mmol, 96.4%)를 백색의 결정성 고체로서 수득하였다. UV(H₂O) $\lambda_{\max}$ 309.0 nm(pH 7).

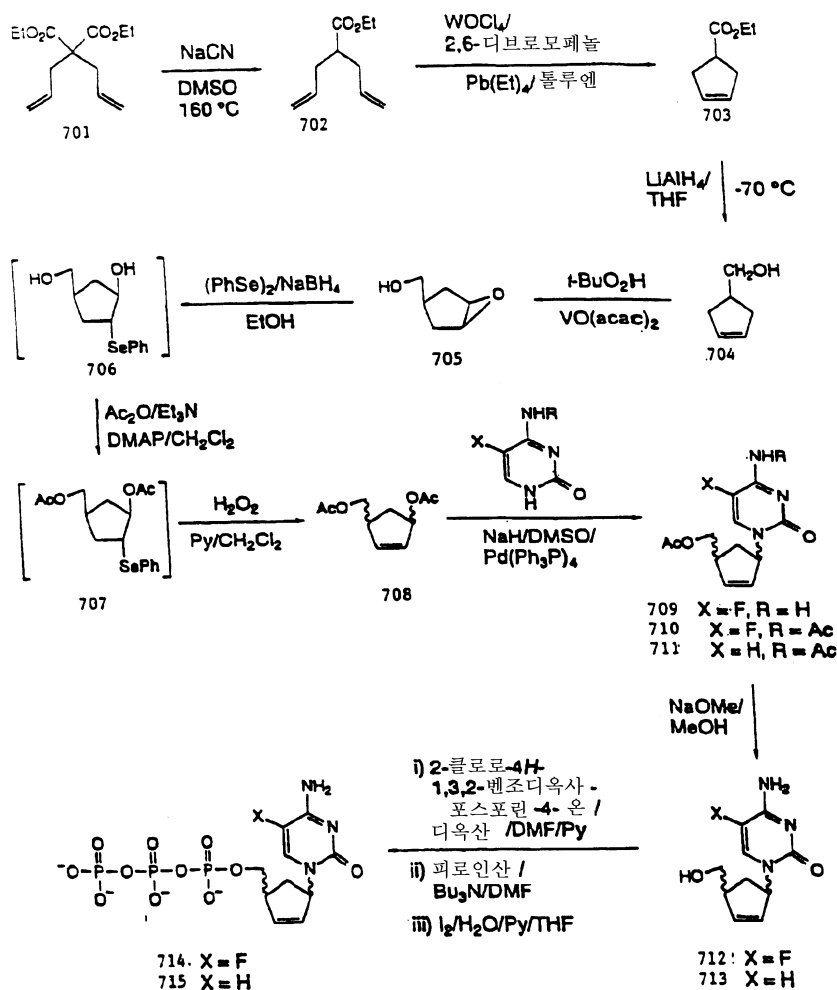
9-(2,3-디데옥시-2-플루오로- β -L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)구아닌(343) MeOH(10 ml)내의 341(63.6 mg, 0.223 mmol), 2-머캅토에탄올(0.06 ml, 0.89 mmol) 및 1 N NaOMe(0.89 ml, 0.89 mmol)의 혼합물을 5 시간동안 질소하에서 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 빙 AcOH로 중화시키며, 감압하에서 농축 건조시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(12% CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하여 343(30.1 mg, 0.113 mmol, 50.7%)을 백색 고체로서 수득하였다. UV(H₂O) $\lambda_{\max}$ 253.5 nm(pH 7).

9-(2,3-디테옥시-2-플루오로- α -L-글리세로-펜트-2-에노푸라노실)구아닌(344) MeOH(10 ml)내의 342(59.3 mg, 0.208 mmol), 2-머캅토에탄올(0.07 ml, 1.04 mmol) 및 1 N NaOMe(1.04 ml, 1.04 mmol)의 혼합물을 5 시간동안 질소 하에서 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 빙 AcOH로 중화시키며, 진공하에서 농축 건조시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(12.5% CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하여 344(28.0 mg, 0.105 mmol, 50.5%)를 백색 고체로서 수득하였다. UV(H₂O) $\lambda_{\max}$ 253.5 nm(pH 7).

시스-(±)-카보사이클릭 d4 사이토신 뉴클레오사이드 및 그들의 5'-트리포스페이트의 합성

식 11을 참조하면서, 디에틸 디알릴말로네이트(701), 4-카베톡시-1,6-헵타디엔(702)을 78% 수율로 합성하였다(W. A. Nugent, J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 8992-8998). 화합물 703을 화합물 702로부터 71% 수율로 합성하고(L.E. Martinez, J. Org. Chem., 1996, 61, 7963-7966), 화합물 705를 화합물 704로부터 43% 수율로 합성하였다(D.M. Hodgson, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1994, 3373-3378). 대안으로 핵심 중간체 시스-(±)-3-아세톡시-5-(아세톡시메틸)사이클로펜텐(708)을 아세트산내의 사이클로펜타디엔 및 포름알데히드로부터 프린스(Prins) 반응을 이용하여 합성할 수 있지만(E.A. Saville-Stones, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1991, 2603-2604) 수율이 낮고 불가피한 문제점들이 있다; 또는 네 단계를 거치는 다단계에 의해 합성된 비사이클릭 락톤으로부터 합성될 수 있다(F. Burlina, Bioorg. Med. Chem. lett., 1997, 7, 247-250). 후자의 방법은, 비록 키랄 비사이클릭 락톤을 합성하는 것이 필요하지만, 키랄 708[(-) 에난티오머]를 제공한다. N⁴-아세틸-5-플루오로사이토신을 5-플루오로사이토신 및 p-니트로페닐 아세테이트로부터 합성하였다(A.S. Steinfeld, J. Chem. Research(M), 1979, 1437-1450).

[도식 11]



실험부

일반론. 다르게 언급하지않는한 모든 시약을 받은대로 사용하였다. 무수 용매를 알드리치 케미칼 Co.로부터 구입하였다. 녹는점(M.p.)을 전열 디지털 녹는점 장치에서 결정하였고 보정하지 않는다. ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼을 실온에서 바리안 유니티 플러스 400 스펙트로미터(Varian Unity Plus 400 spectrometer)에서 찍고 내부 테트라메틸실란의 다운필드로 ppm으로 보고하였다.

4-카베톡시-1,6-헵타디엔(702)

디에틸 디알릴말로네이트(701; 50 g, 208 mmol), 시안화나트륨(20.7 g, 422 mmol) 및 DMSO(166 ml)의 혼합물을 160 °C에서 6 시간동안 가열하였다. 실온으로 냉각한후, 혼합물을 400 ml의 물에 가하고 생성물을 헥산(4×100 ml)로 추출하였다. 감압하에서 용매를 증발시킨후, 잔사를 증류시켜(42-43 °C/1 Torr) 27.34 g(78%)의 702를 무색 액체로서 수득하였다.

^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80-5.70 (m, 2H, 2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.10-5.02 (m, 4H, 2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.14 (q, 2H, J = 7.2 Hz, OCH_2), 2.54-2.48 (m, 1H, CH), 2.41-2.34, 2.29-2.23 (2m, 4H, 2 CH_2), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3).

(±)-3-사이클로펜텐카복실산, 에틸 에스테르(703)

화염-건조된 500 ml 플라스크를 2,6-디브로모페놀(1.20 g, 4.76 mmol), 텅스텐 옥시클로라이드(0.813 g, 2.38 mmol) 및 무수 톨루엔(25 ml)으로 충전시켰다. 결과로서 얻은 현탁액을 질소하에서 1 시간동안 가열 환류시킨후, 용매를 진공 증발시켰다. 고체 잔사를 주격으로 부수고 30 분동안 진공 건조시켰다. 잔사에 톨루엔(160 ml), Et_4Pb (1.54 g, 4.76 ml) 및 702(22 g, 131.0 mmol)를 가하였다. 혼합물을 90 °C 질소하에서 1.5 시간동안 가열하였다. 실온으로 냉각한후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 셀라이트를 t-BuOMe로 행구었다. 합해진 여액을 1% NaOH 용액, 물 및 염수로 세척하고, 감압하에서 증발시켜 농축시켰다. 잔사를 증류시켜(37-38 °C/1 Torr) 13.06 g(71%)의 703을 무색 액체로서 수득하였다.

^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 5.67 (s, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.14 (q, 2H, J = 7.2 Hz, OCH_2), 3.11 (pentuplet, J = 7.6 Hz, 1H, CH), 2.65 (d, J = 7.6 Hz, 4H, 2 CH_2), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3).

(±)-1-(하이드록시메틸)-3-사이클로펜텐(704)

건조 THF(150 ml)내의 703(7 g, 50 mmol)의 냉(-78 °C)용액에 LiAlH_4 (THF내의 1 M 용액, 25 ml, 25 mmol)을 가하고, 반응용액을 -78 °C 아르곤하에서 4 시간동안 교반하였다. 그후 반응용액을 0 °C로 가온하고, 2.5 ml의 물, 2.5 ml의 15% NaOH 및 7.5 ml의 물을 순차적으로 가하였다. 실온으로 가온한후, 침전물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 뜨거운 EtOAc 로 세척하였다. 합해진 여액을 0.1 N NaOH와 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4), 여과, 농축 및 진공 건조시켜 4.294 g(84%)의 704를 담황색 액체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.68 (s, 2H, 2 $\text{CH}=\text{CH}$),

3.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H, CH_2OH), 2.54-2.48 (m, 3H, CH + CH_2), 2.15-2.10 (m, 2 H, CH_2).

시스-(±)-4-(하이드록시메틸)-1,2-에폭시사이클로펜탄(705)

무수 CH_2Cl_2 (20 ml)내의 704(930 mg, 9.1 mmol)와 바나딜 아세틸아세토네이트 (10 mg)의 용액에 t-BuO₂H[t-BuO₂H(물 중에 70 중량%, 41 ml, 0.3 mol)과 CH_2Cl_2 (59 ml)로부터 건조($2\times\text{MgSO}_4$) 및 4 Å 분자체상에서의 건조에 의해 제조된, CH_2Cl_2 내의 3 M 용액, 10 ml, ~30 mmol]를 적가하였다. 실온에서 24 시간동안 교반한후, 수성 Na_2SO_3 (15% 용액, 60 ml)를 가하고, 혼합물을 실온에서 6 시간동안 교반하였다. 잔사를 헥산/ EtOAc (2:1)로 용출하는 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 460 mg(43%)의 705를 무색 액체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.54 (s, 2H, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.49 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.95 (bs, 1H, OH), 2.44-2.40 (m, 1H, CH), 2.05-2.02 (m, 4H, 2 CH_2). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 66.9 (d, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 59.2 (t, CH_2OH), 36.5 (d, CH), 31.4 (t, 2 CH_2).

시스-(±)-3-아세톡시-5-(아세톡시메틸)사이클로펜텐(708)

무수 EtOH(100 ml)내의 디페닐 디셀레네나이드(2.70 g, 8.65 mmol) 용액에 NaBH_4 를 조금씩 첨가하였다. 황색이 무색으로 변할때까지 용액을 교반한후, 무수 THF(10 ml)내의 705(1.70 g, 14.4 mmol) 용액을 가하였다. 반응용액을 1 시간동안 질소하에서 가열 환류한후, 용매를 진공 증발시켰다. 잔사에 EtOAc(80 ml) 및 물(30 ml)을 가하였다. 유기상을 분리하고, 염수로 세척하며, 건조(MgSO_4), 여과, 농축 및 진공 건조하였다. 수득된 (±)-1-하이드록시-4-(하이드록시메틸)-2-(페닐셀레네닐)-사이클로펜텐(706; 명황색 오일)을 추가의 정제 없이 다음 반응에 바로 사용하였다. 조생성물 706에 무수 CH_2Cl_2 (60 ml), Et_3N (30 ml, 216 mmol) 및 DMAP(50 mg)를 가하였다. 결과로 얻은 용액을 0 °C로 냉각하고 Ac_2O (14.7 g, 144 mmol)를 적가하였다. 실온에서 아르곤하에 밤새 교반한후, 용매를 증발시켜 (±)-1-아세톡시-4-(아세톡시메틸)-2-(페닐셀레네닐)-사이클로펜텐(707; 명황색 오일)을 수득하였다. 3 방울의 피리딘을 함유하는 CH_2Cl_2 (50 ml)내의 707의 냉(0 °C)용액에 30% H_2O_2 용액(20 ml)를 5 분에 걸쳐 가하였다. 0 °C에서 30 분동안 그리고 실온에서 30 분동안 더 교반한후, 반응혼합물을 CH_2Cl_2 (50 ml)를 첨가하여 희석시켰다. 유기상을 분리하고, 물, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하며, 건조(MgSO_4), 여과 및 진공 증발로 농축시켰다. 잔사를 헥산내 0-10% EtOAc로 용출하는 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 2.254 g(3 단계에 대해 79%)의 708을 담갈색 액체로 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.01-6.00, 5.92-5.90 (2m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.66-5.64 (m, 1H, H-3), 4.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2O), 2.98-2.92 (m, 1H, H-5), 2.53-2.46 (m, 1H, H-4a), 2.08, 2.04 (2s, 6H, 2 CH_3), 1.60-1.54 (m, 2H, H-4b). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 170.9 (2s, 2 C=O), 137.0, 131.4 (2d, $\text{CH}=\text{CH}$), 79.2 (d, C-3), 67.4 (t, CH_2O), 43.7 (d, C-5), 33.4 (t, C-4), 21.3, 20.9 (2q, 2 CH_3).

시스-(±)-카보사이클릭 5'-O-아세틸-2',3'-디데하이드로-2',3'-디데옥시-5-플루오로사이티딘(709)

무수 DMSO(15 ml)내에 5-플루오로시토신(258 mg, 2 mmol) 및 NaH(58 mg, 2.4 mmol)의 현탁액을 70 °C 예열된 오일 조에서 30 분동안 가열하였다. 그후 결과로 얻은 용액을 실온으로 냉각하고 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (73 mg, 0.063 mmol) 및 무수 THF(2 ml)내의 708(298 mg, 1.5 mmol)의 용액을 각각 가하였다. 반응혼합물을 70 °C 아르곤하에서 3 일동안 교반하였다. 진공 증발로 용매를 제거한후, 잔사를 CH_2Cl_2 (50 ml)로 처리하였다. 침전물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 CH_2Cl_2 로 세척하였다. 합해진 여액을 농축하고, 잔사를 CH_2Cl_2 내의 0-5% MeOH로 용출하는 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 40 mg(10%)의 709를 명갈색 고체로 수득하였다. MeOH/ CH_2Cl_2 /헥산으로 재결정하여 순수한 생성물을 백색 분말로 수득하였다. M.p. 182-184 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-6), 6.18-6.16 (m, 1H, H-3'), 5.83-5.81 (m, 1H, H-2'), 5.73-5.71 (m, 1H, H-1'), 4.23-4.21, 4.08-4.04 (2m, 2H, CH_2O), 3.14-3.12 (m, 1H, H-4'), 2.92-2.84 (m, 1H, H-6'a), 2.08 (s, 3H, CH_3), 1.41-1.35 (m, 1H, H-6'b).

시스-(±)-카보사이클릭 N^4 , 5'-O-디아세틸-2',3'-디데하이드로-2',3'-디데옥시-5-플루오로사이티딘(710)

709에 대한 공정과 유사한 방식으로, 표제화합물 710을 708(560 mg, 2.828 mmol)과 N^4 -아세틸-5-플루오로시토신(726 mg, 4.24 mmol)로부터 제조하였다: 560 mg(64, 갈색 오일). 이 조생성물을 추가 정제없이 바로 다음 반응에 사용하였다.

시스-(±)-카보사이클릭N⁴,5'-O-디아세틸-2',3'-디테하이드로-2',3'-디테옥시사이티딘(711)

709에 대한 공정과 유사한 방식으로, 표제화합물 711을 708(272 mg, 1.37 mmol)과 N⁴-아세틸시토신(316 mg, 2.06 mmol)로부터 제조하였다: 108 mg(27%)의 백색 분말. M.p. 169.5-171.5 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (bs, 1H, NH), 7.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H-6), 7.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H-5), 6.19-6.17 (m, 1H, H-3'), 5.86-5.81 (m, 1H, H-2'), 5.77-5.75 (m, 1H, H-1'), 4.17-4.13, 4.07-4.02 (2m, 2H, CH₂O), 3.18-3.10 (m, 1H, H-4'), 2.96-2.88 (m, 1H, H-6'a), 2.27, 2.06 (2s, 6H, 2 CH₃), 1.43-1.37 (m, 1H, H-6'b). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8 (s, 2 C=O), 162.0 (s, C-4), 155.6 (s, C-2), 145.3 (d, C-6), 139.2 (d, C-3'), 130.0 (d, C-2'), 96.8 (d, C-5), 66.3 (t, C-5'), 62.8 (d, C-1'), 44.2 (d, C-4'), 34.7 (t, C-6'), 25.0, 20.9 (2q, 2 CH₃).

시스-(±)-카보사이클릭-2',3'-디테하이드로-2',3'-디테옥시-5-플루오로사이티딘(712)

709(33 mg, 0.12 mmol)를 함유하는 플라스크에 NaOMe(MeOH내의 0.5 M 용액, 0.5 ml)을 가하였다. 반응용액을 실온에서 1 시간동안 교반한후, 용매를 진공 증발시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂내의 5-10% MeOH로 용출하는 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 17 mg(61%)의 712를 명갈색 고체로 수득하였다. MeOH/CH₂Cl₂/헥산으로 재결정하여 순수한 생성물을 백색 분말로 수득하였다. M.p. 205.5-206.0 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H-6), 7.60, 7.40 (2bs, 2H, NH₂), 6.06-6.05 (m, 1H, H-3'), 5.68-5.65 (m, 1H, H-2'), 5.53-5.50 (m, 1H, H-1'), 4.77-4.75 (m, 1H, H-4'), 3.50-3.48, 3.41-3.37 (2m, 2H, H-5'), 2.79-2.77 (m, 1H, H-6'a), 1.34-1.27 (m, 1H, H-6'b). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157.0 (d, J_{C-F} = 11.9 Hz, C-4), 154.0 (s, C-2), 139.2 (d, C-3'), 135.8 (d, J_{C-F} = 241.3 Hz, C-5), 130.2 (d, C-2'), 126.8 (d, J_{C-F} = 11.8 Hz, C-6), 63.5 (t, C-5'), 61.3 (d, C-1'), 47.2 (d, C-4'), 33.3 (t, C-6'). MS (FAB) *m/e* 226 (MH⁺). Anal. (C₁₀H₁₂FN₃O₂)

계산치 C 53.33, H 5.37, N 18.66; 실측치 C 53.10, H 5.40, N 18.44

또한 상기 과정과 유사한 방식으로, 표제화합물 712를 710(750 mg, 2.42 mmol)으로부터 제조하였다: 320 mg(59%, 백색 분말)

시스-(±)-카보사이클릭-2',3'-디테하이드로-2',3'-디테옥시사이티딘(713)

712에 대한 공정과 유사한 방식으로, 표제화합물 713을 711(75 mg, 0.257 mmol)로부터 제조하였다: 48 mg(90%, 백색 고체). M.p. 200-201 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-6), 7.03, 6.95 (2bs, 2H, NH₂), 6.07-6.05 (m, 1H, H-3'), 5.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-5), 5.65-5.64 (m, 1H, H-2'), 5.55-5.52 (m, 1H, H-1'), 4.71-4.68 (m, 1H, H-4'), 3.43-3.36 (m, 2H, H-5'), 2.78-2.76 (m, 1H, H-6'a), 1.24-1.18 (m, 1H, H-6'b). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.5 (s, C-4), 155.8 (s, C-2), 142.2 (d, C-6), 138.6 (d, C-3'), 130.5 (d, C-2'), 93.7 (d, C-5), 63.9 (t, C-5'), 60.8 (d, C-1'), 47.3 (d, C-4'), 34.0 (t, C-6'). MS (FAB) *m/e* 208 (MH⁺).

분석 (C₁₀H₁₃N₃O₂) 계산치 D 57.96, H 6.32, N 20.28; 실측치 C 57.35, H 6.27, N 20.02. HRMS (FAB) calcd for (C₁₀H₁₄N₃O₂):208.1086; 실측치 208.1088.

시스-(±)-카보사이클릭-2',3'-디테하이드로-2',3'-디테옥시-5-플루오로사이티딘 5'-트리포스페이트, 트리에틸하이드로겐암모늄염(714)

무수 DMF(0.3 ml)내의 712(10 mg)의 용액과 피리딘(0.1 ml)에 무수 1,4-디옥사논(0.05 ml)내의 2-클로로-4H-1,3,2-벤조디옥사포스포린-4-온의 1 M 용액을 가하였다. 반응용액을 실온에서 15 분동안 교반하였다. 그후, 무수 DMF(0.12 ml)내의 1 M 피로인산-Bu₃N의 용액과 Bu₃N(0.05 ml)을 순차적으로 가하였다. 실온에서 15 분동안 더 교반한후, 요오드 색깔이 지속될때까지 I₂/H₂O/피리딘/THF 용액을 상기 용액에 적가한후(약 0.5 ml), 혼합물을 진공 증발시켜 농축하였다. 잔사를 물(2 ml)에 용해시키고, CH₂Cl₂(3×1 ml)로 세척하며, 여과 및 FPLC(칼럼: HiLoad 26/10 Q Sepharose Fast Flow; 완충액 A: 0.01 M Et₃NHCO₃; 완충액 B: 0.7 M Et₃NHCO₃; 유속: 10 ml/분; 구배: 완충액 B를 처음에 0%에서 4 분 후 10%로, 64 분후 100%로 증가시킴).

적절한 분획을 모으고 동결건조시켜 714를 무색 시럽으로서 수득하였다.

HPLC[칼럼: 100×4.6 mm Rainin Hydropore SAX ionic exchange; 완충액 A: 10% MeOH/H₂O내의 10 mM NH₄H₂PO₄(pH 5.5); 완충액 B: 10% MeOH/H₂O내의 125 mM NH₄H₂PO₄(pH 5.5); 유속: 1.0 ml/분; 구배: B를 처음 0%로부터 25 분후 100%까지 증가시킴] 체류시간: 11.9 분. MS(FAB) m/e 464([M-H]⁺)).

시스-(±)-카보사이클릭-2',3'-디데하이드로-2',3'-디데옥시사이티딘 5'-포스페이트(715)

714에 대한 공정과 유사한 방식으로, 표제화합물 715를 713으로부터 제조하였다. HPLC(상기와 동일 조건) 체류시간: 12.1 분. MS(FAB) m/e 446([M-H]⁺)

HIV-1 역전사효소에 대한 (±)-카복시-D4FC-트리포스페이트의 억제 효과

확대 분석을 r(I)_n·(dC)₁₂₋₁₈ 호모폴리머 주형-프라이머(Pharmacia, Piscataway, NJ) 및 HIV-1 헤테로다이머 p66/51 역전사효소(RT, Biotechnology General, Rehovot, Israel)를 사용하여 시행하였다. 표준 반응 혼합물(100μl)은 100mM 트리스 염산(pH 8.0), 50mM KCl, 2mM MgCl₂, 0.05유니트/ml r(I)_n·(dC)₁₂₋₁₈, 5mM DTT, 100μg/ml 소 혈청 알부민, 및 1μM ³H-dCTP(23Ci/mmol)을 포함한다. 3TCTP (0.001-50μM)을 양성 대조군으로 하였다. 화합물을 1유니트 HIV-1 RT 와의 반응 혼합물에서 37℃에서 1시간 인큐베이션하였다. 동량 부피의 차가운 10% TCA/0.05% 소듐 피로포스페이트를 가하여 반응을 멈추고, 4℃에서 30분간 인큐베이션하였다. 패커드(Packard) 수동 회수기(manual harvester)(Meriden, CT)를 사용하여 침전된 핵산을 섬유 유리 필터지상에 회수하였다. 사용하여 패커드 9600 다이렉트 베타 계수기를 사용하여 분당 계수(counts per minutes, cpm)의 방사표지 흡수를 측정하였다.

IV. 항-HIV 활성

하나의 구체화에서, 개시된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 유도체 또는 염 또는 이들 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 제제가 본 발명 및 HIV 감염 및 다른 관련 상태, 예를 들어, AIDS-관련 복합증후(ARC), 지속적 일반화된 림프절장애(PGL), AIDS-관련 신경성 상태, 항-HIV 항체 양성 및 HIV-양성 상태, 카포시 육종, 혈소판 감소증 자반 및 기회감염증의 치료에 유용하다. 또한, 이들 화합물 또는 제제는 항-HIV 항체 또는 HIV-항원 양성 또는 HIV 에 노출된 적이 있는 개인의 예방차원에서 임상 질병을 막거나 진행을 지연시키기 위하여 사용될 수 있다.

뉴클레오사이드의 HIV 억제 능력은 다양한 실험 기술에 의하여 측정할 수 있다. 이하에서 기술하는 하나의 기술은 HIV-1 (LAV 균주)로 감염된 식물성적혈구응집소(phytohemagglutinin, PHA) 자극 인간 말초 혈액 단핵(PBM) 세포 중에서 바이러스 복제의 억제를 측정한다. 바이러스-코딩된 역전사효소의 측정에 의하여 생성된 바이러스의 양을 측정한다. 생성된 효소의 양은 생성된 바이러스의 양에 비례한다.

항바이러스 및 세포독성 분석: 화합물의 항-HIV-1 활성을 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBM)에서 이전에 기술된 바와 같이 측정하였다(Schinazi, R.F.; McMillan, A.; Cannon, D.; Mathis, R.; Lloyd, R.M. Jr.; Peck, A.; Sommadossi, J.-P.; St. Clair, M.; Wilson, J.; Furman, P.A.; Painter, G.; Choi, W.-B.; Liotta, D.C. Antimicrob. Agents Chemother. 1992, 36, 2423; Schinazi, R.F.; Sommadossi, J.-P.; Saalman, V.; Cannon, D.; Xie, M.-Y.; Hart, G.; Smith, G.; Hahn, E. antimicrob. Agents Chemother. 1990, 34, 1061). 저장 용액(Stock solution, 20-40mM)의 화합물을 멸균 DMSO 중에서 제조하고, 이후, 완전 매질 중에서 목적하는 농도로 희석하였다. 3'-아지도-3'-데옥시티미딘(AZT) 저장 용액을 물 중

에서 제조하였다. 세포를 원형(prototype) HIV-1_{LAI} 로 많은 0.01 감염에서 감염시켰다. 세포 상등액으로부터 수득한 바이러스를 감염 후 6일째에 폴리(rA)_n·올리고(dT)₁₂₋₁₈ 을 주형으로 사용하는 역전사효소 분석에 의하여 정량하였다. 회색액(<0.1%)에 존재하는 DMSO 는 바이러스 수득에 전혀 효과가 없었다. 화합물의 독성은 인간 PBM, CEM, 및 베로(Vero) 세포에서 분석하였다. 항바이러스 EC₅₀ 을 농도-반응 곡선으로부터 문헌[Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22,27]에 기술된 중간 효과 방법을 사용하여 구하였다.

B형 간염 및 HIV-1 음성 반응의 건강한 기증자로부터의 3일 지난 식물성적혈구응집소-자극 PBM 세포 10⁶ 세포/ml HIV-1(LAV 균주)로 ml 당 약 100 × 50% 조직 배양 감염 용량(TICD 50)의 농도로 감염시키고 다양한 농도의 항바이러스 화합물의 존재 및 부재 하에 배양시켰다.

감염 후 약 1시간에, 매질로, 시험용 화합물로(2 × 매질에서의 최종 농도) 또는 화합물 없이 플라스크(5ml; 최종 부피 10ml) 에 가하였다. AZT 를 대조 양성균으로 사용하였다.

세포를 바이러스(약 2 × 10⁵ dpm/ml, 역전사효소 분석에 의하여 측정된 바와 같다)에 노출시키고, 이후, CO₂ 인큐베이터로 옮겼다. HIV-1 (균주 LAV) 을 질병관리센터(Center for Disease Control, Atlanta, Georgia)로부터 수득하였다. PBM 세포의 배양, 바이러스 회수 및 역전사효소 활성의 측정에 사용된 방법은 문헌[McDougal et al. (J. Immun. Meth. 76, 171-183, 1985) 및 문헌[Spira et al. J. Clin. Meth. 25, 97-99, 1987]기술된 것이며, 단 편지존(fungizone)은 배지에 포함되지 않았다(참조 : Schinazi, et al., Antimicrob. Agents Chemother. 32, 1784-1787(1988); Id., 34; 1061-1067(1990)).

6일에, 세포 및 상등액을 15ml 튜브에 옮기고, 약 900g 에서 10분간 원심분리하였다. 5ml 의 상등액을 제거하고, 바이러스를 40,000rpm에서 30분간 원심분리하여 농축시켰다(Beckman, 70.1 Ti rotor). 가용성 바이러스 펠렛을 역전사효소의 농도 측정을 위하여 처리하였다. 결과를 상등액 샘플의 dpm/ml 로 나타내었다. 소량의 상등액(1ml)으로부터의 바이러스는 또한 가용화 및 역전사효소 농도 측정 이전에 원심분리하여 농축시킬 수 있다.

중간 효과(EC₅₀) 농도를 중간 효과-방법으로 측정하였다(Antimicrob. Agents Chemother. 30, 491-498(1986)). 요약하면, 역전사효소의 측정으로부터 결정한 바와 같은 바이러스의 백분율 억제를 화합물의 마이크로몰 농도에 대하여 도면으로 나타내었다. EC₅₀ 은 바이러스 성장의 50% 억제하는 화합물의 농도이다.

분열촉진인자(mitogen) 자극 비감염 인간 PBM 세포(3.8 × 10⁵ 세포/ml)를 약물 존재 및 부재 하에 상기 항바이러스 분석에 사용된 것과 유사한 조건 하에 배양할 수 있다. 6일 후, 문헌[Schinazi et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 22(3), 499(1982)]에 기술된 바와 같이, 혈구계 및 트리판 블루 배제 방법을 사용하여 세포를 계수하였다. IC₅₀ 은 50% 의 정상 세포 성장을 억제하는 화합물의 농도이다.

표 7 에 선택된 화합물의 항-HIV 활성에 관한 데이터를 제공하였다. 본 분석을 사용하여 (±)-카보사이클릭-D4FC-TP (2',3'-불포화-5-플루오로시티딘)은 0.40μM 의 EC₅₀ 을 나타내고, (±)-카보사이클릭-D4C-TP (2',3'-불포화 시티딘)은 0.38μM 의 EC₅₀ 을 나타내는 것으로 측정되었다.

V. 항-B형 간염 활성

2.2.15 세포 배지(간염 바이러스입자(virion)를 옮긴 HepG2 세포)에서 간염 바이러스 성장을 억제하는 활성 화합물의 능력을 이하에서 상세히 기술하는 바와 같이 평가하였다.

본 배지 시스템에서 항바이러스 효과 분석의 요약 및 기술 및 HBV DNA 분석이 기술된 바 있다(Korba and Milman, 1991, Antiviral Res., 15: 217). 항바이러스 평가를 최적화하여 세포의 두 개의 분리된 계대 상에서 수행하였다. 모든 플레이트에서 모든 웰에 동일한 농도로 동시에 시딩하였다.

세포내 및 세포의 HBV DNA 수준의 고유의 변이로 인하여, 비처리 세포 중에서 이러한 HBV DNA 형태에 대한 평균 수준으로부터의 3.5-배(HBV 비리온 DNA) 또는 3.0-배(HBV DNA 복제 중간체)보다 큰 억제가 통계학적으로 유의하게

($P < 0.05$) 고려된다. (이러한 실험에서 세포 기초 당 일정하게 남아있는) 각각의 세포 DNA 조직 표본이러한 수준의 집적된 HBV DNA 가 세포내 HBV DNA 형태의 농도를 계산하기 위하여 사용되고, 이에 따라, 동등량의 세포 DNA 가 분리된 샘플 사이에서 비교되는 것을 보장하였다.

비처리된 세포 리간드에서 세포의 HBV 비리온 DNA 에 대한 전형적인 수치는 50 내지 150pg/ml 배양 배지 범위이다(평균 약 76pg/ml). 비처리된 세포 리간드에서 세포내 HBV DNA 복제 중간체는 50 내지 100 μ g/pg 세포 DNA 범위(평균 약 74pg/ μ g 세포 DNA)이다. 일반적으로, 항바이러스 화합물로 처리에 기인한 세포내 HBV DNA 수준에서의 억제 HBV 비리온 DNA 농도에서의 억제보다 덜 현저하고, 더 천천히 발생하였다(Korba and Milman, 1991, Antiviral Res., 15:217).

이러한 실험에 대해서 하이브리드 형성 분석을 수행할 수 있는 방법은 약 1.0pg 의 세포내 HBV DNA 가 세포 당 2-3 지놈(genome) 복사와 동등하고, 1.0pg/ml 의 세포외 HBV DNA 가 3×10^5 바이러스 입자/ml 와 동등한 것으로 나타났다.

어느 관찰된 항바이러스 효과가 세포 생존능력에 대한 일반적 효과에 기인한 것인지 평가하기 위하여 독성 분석을 수행하였다. 본 명세서에서 사용된 방법은 중성 적색 염료 흡수의 측정이며, 이는 다양한 바이러스-숙주 시스템, 예를 들어 HSV-HIV 에서 세포 생존 능력에 대한 표준으로 널리 사용되는 분석이다. 독성 분석을 96-웰 평면 바닥 조직 배양 플레이트에서 수행하였다. 독성 분석을 위한 세포를 배양하고 시험 화합물로 하기 항바이러스 평가에 대한 기술과 동일한 일정으로 처리하였다. 각각의 화합물을 4 농도에서 각각 삼중 배양("A", "B", 및 "C" 배양)에서 시험하였다. 중성 적색 염료 흡수를 독성의 상대적 농도를 측정하기 위하여 사용하였다. 내화된 염료의 510nm(A_{sin})에서의 흡광도가 정량 분석을 위하여 사용되었다. 수치는 시험 화합물로서 동일한 96-웰 플레이트 상에서 유지된 비처리된 세포 9개의 분리된 배지에서의 평균 A_{sin} 수치의 백분율로서 나타낸다.

VI. 항-C형 간염 활성

화합물은 HCV 폴리머라제를 억제하거나, 복제 주기에 필요한 다른 효소를 억제하거나, 다른 공지된 방법으로 항-C형 간염 활성을 나타낼 수 있다. 수많은 분석이 이러한 활성을 평가할 수 있도록 공개되었다.

WO 97/12033[1996. 9. 27 출원, Emory University, 발명자로서 C. Hagedorn 및 A. Reinoldus, 1995. 9. 출원한 U.S.S.N. 60/004,383 을 우선권 주장]은 본 명세서에서 기술된 화합물의 활성을 평가하기 위하여 사용될 수 있는 HCV 폴리머라제 분석을 기술한다. 이러한 응용 및 발명은 배타적으로 트라이앵글 제약회사(Triangle Pharmaceuticals Inc. Durham, North Carolina)에 허가되었다. 또다른 HCV 폴리머라제 분석이 문헌[Bartholomeusz, et al., Hepatitis C Virus(HCV) RNA polymerase assay using cloned HCV non-structural proteins; Antiviral Therapy 1996: 1(Supp 4 18-24)]에 보고되었다.

VI. 비정상 세포 증식의 치료

대체의 구체화에서, 비정상적 세포 증식을 치료하기 위하여 화합물이 사용된다. 화합물은 통상적인 스크리닝 시험, 예를 들어, 국립 암 연구소(National Cancer Institute) 수행되는 것에 의하여 또는 다른 공지된 스크리닝 시험, 예를 들어, WO 96/07413 에 기술된 바에 의하여 활성을 평가할 수 있다.

항암 활성의 범위는 종양 세포 이외의 CEM 세포 라인 분석에서 하기 방법에 따라 화합물을 분석하여 쉽게 평가할 수 있다. CEM 세포는 인간 림프종 세포(ATCC, Rockville, MD로부터 수득할 수 있는 T-림프아구(lymphoblastoid) 세포 라인)이다. CEM 세포에 대한 화합물의 독성은 종양에 대한 화합물의 활성에 관한 유용한 정보를 제공한다. 독성은 IC_{50} (마이크로몰)으로 측정한다. IC_{50} 은 배지에서 종양의 성장을 50% 억제하는 시험 화합물의 농도를 칭한다. IC_{50} 이 낮을수록, 항종양 제제로서 화합물의 활성이 더 높다. 일반적으로, 2'-플루오로-뉴클레오사이드가 50 마이크로몰 이하에서, 더욱 바람직하게는 약 10마이크로몰 이하에서, 가장 바람직하게는 1 마이크로몰 이하에서 CEM 또는 다른 사멸하지 않는 종양 세포 라인에서 독성을 나타내는 경우, 이는 항암 활성을 나타내고, 비정상적 세포 증식에 치료에 사용될 수 있다. 양성 대조군으로서 사이클로헥시미드를 포함하는 약물 용액을 50 μ l 성장 배지에 $2 \times$ 최종 농도로 삼중으로 플레이트에 놓고, 37°C에서 5% CO_2 인큐베이터에 평형시켰다. 대수 증식기의 세포를 50 μ l 성장 배지에 최종 농도 2.5×10^3 (CEM 및 SK-MEL-28), 5×10^3 (MMAN, MDA-MB-435s, SKMES-1, DU-145, LNCap), 또는 1×10^4 (PC-3, MCF-7) 세포/웰로 가하고, 3일간(DU-145, PC-3, MMAN), 4일간(MCF-7, SK-MEL-28, CEM), 또는 5일간(SK-MES-1, MDA-MB-435s,

LNCaP) 37℃에서 5% CO₂ 하에서 인큐베이션하였다. 대조용 웰은 배지 단독(블랭크) 및 약물 없는 세포를 갖는 배지를 포함하였다. 성장기 후, 15μl의 셀 타이터(Cell Titer) 96 키트 분석 염색 용액(Promega, Madison, WI)을 각 웰에 가하고, 플레이트를 8시간 37℃에서 5% CO₂ 하에 인큐베이션하였다. 프로메가(Promega) 셀 타이터 96 키트 분석 용액을 각 웰에 가하고, 4-8시간 인큐베이터에서 인큐베이션하였다. 바이오텍 바이오키네틱스(Biotek Biokinetics) 플레이트 리더(Biotek, Winooski, VT)를 사용하여 흡광도를 570nm에서 읽고, 배지 단독 웰 상에서 공시험하였다. 비처리한 대조군과 비교한 평균 성장 억제 백분율을 계산하였다. IC₅₀, IC₉₀, 기울기 및 r 값을 문헌[Chou and Talalay, Chou T-C, Talalay P. Quantitative analysis of dose effect relationships: The combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regul 1984, 22:27-55]의 방법에 따라 계산하였다.

활성 화합물을 구체적으로 다음을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는 비정상적 세포 증식을 치료하기 위하여 투여할 수 있다: 유두종, 선종, 섬유종(fibroma), 연골종, 골종, 지방종, 혈관종, 림프관종, 평활근종, 횡문근종, 수막종, 신경종, 신경절 신경종, 모반, 크롬친화성세포종, 신경초종, 섬유선종(fibroadenoma), 기형종, 포상기태, 과립난포막세포 종양(granulosa-theca), 브레너 종양, 남화아세포종, 폐문 세포 종양, 정세관 간엽(sex cord mesenchyme), 장 세포 종양, 및 흉선종 뿐만 아니라 혈관 조직에서 플라크 발달 과정에서 평활근 세포의 증식을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는 양성 종양; 암종, 예를 들어, 신장 세포 암종, 전립선암, 방광암, 및 선암, 섬유육종, 연골육종, 골육종, 지방육종, 혈관육종, 림프관육종, 평활근육종, 횡문근육종, 골수육종, 골수구성 백혈병, 적백혈병, 다발성 골수종, 신경교종, 뇌수막 육종, 흉선종, 낭육종 필로도스, 신아세포종, 기형종 용모암, 피부 T-세포 림프종(CTCL), 피부에 일차적인 피부 종양(예를 들어, 기저 세포 암종, 인상 세포 아종, 흑색종, 및 보웬병), 유방암 및 다른 피부 침윤성 종양, 카포시 육종, 및 구강, 방광, 및 직장 질병을 포함하는 점막 조직의 전암성 및 악성 질병, 전종양 병변, 균상식육종, 건선, 피부근염, 류마티스성 관절염, 바이러스(예를 들어, 사마귀, 단순 포진, 및 침형콘딜로마), 전염성연속종, 여성기의 관(자궁경부, 질 및 외음부)의 전암성 및 악성 질병 포함하지만 이로써 제한되지는 않는 악성 종양(암). 화합물은 또한 낙태를 유발하는데 사용될 수 있다.

본 구체화에서, 활성 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 목적 세포의 과증식을 감소시킬 수 있는 유효 치료량으로 투여된다. 활성 화합물은 활성 부위로 화합물을 집중하는 목적 부분을 포함하도록 변형시킬 수 있다. 목적 부분은 표피 성장 인자 수용체(EGFR), c-ErbB-2 계통의 수용체 및 혈관 내피 성장 인자(VEGF)를 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는 목적 세포의 표면상에서 단백질과 결합할 수 있는 항체 또는 항체 단편을 포함할 수 있다.

VII. 약제학적 조성물

본 명세서에서 기술한 어느 장애에 걸린 인간은 환자에게 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제 존재 하에 유효량의 활성 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 유도체 또는 염을 투여하여 치료할 수 있다. 활성 물질은 어느 적합한 경로, 예를 들어, 경구, 비경구, 정맥내, 피내, 피하, 또는 국소적으로 액체 또는 고체 형태로 투여할 수 있다. 상기 모든 상태에 대한 화합물의 바람직한 투여량은 1일 약 1 내지 50mg/kg, 바람직하게는 1 내지 20mg/kg 체중의 범위일 수 있고, 더욱 일반적으로 1일 대상자의 체중 kg 당 0.1 내지 약 100mg이다. 약제학적으로 허용되는 유도체의 유효량 범위는 전달될 모뉴클레오사이드의 분자량에 기초하여 계산할 수 있다. 유도체 자신이 활성을 나타내는 경우, 유효 투여량은 상기한 바와 같이 유도체의 분자량을 사용하거나 당업자에게 공지된 다른 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

화합물은 통상적으로 단위 제형 당 7 내지 3000mg, 바람직하게는 70 내지 1400mg의 활성 성분을 함유하는 것을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는 어느 적합한 단위 제형으로 투여된다. 50-1000mg의 경구 투여량이 통상 적합하다.

이상적으로, 활성 성분은 약 0.2 내지 70pM, 바람직하게는 약 1.0 내지 10μM의 활성 화합물의 최고 혈중 농도에 도달하기 위해서 투여되어야 한다. 이것은 예를 들어, 임의로 식염수 중에 0.1 내지 5% 용액의 활성 화합물의 정맥내 주사에 의하여 또는 활성 성분의 볼러스(bolus) 투여에 의하여 달성될 수 있다.

약 조성물에서 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수, 불활성화, 및 배설 비율 뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 요인에도 의존한다. 또한, 투여량 수치는 경감시킬 상태의 경중에 따라 다양할 수 있음에 주의하여야 한다. 또한, 어느 특별한 대상체(subject)에 대하여 특이적 투여량 규제는 시간이 경과하면서 개인의 필요 및 조성물의 투여 또는 투여를 감독하는 자의 전문적 판단에 따라 조절되어야 함은 물론이고, 또한, 본 명세서에서 나타난 농도의 범위는 단지 예시일 뿐이며 청구된 조성물의 범위 및 실시를 한정하려는 것은 아니다. 활성 성분은 즉시 투여하거나 다양한 간격의 시간 동안 투여될 소량으로 수회 나누어 투여할 수 있다.

활성 화합물의 바람직한 투여 방법은 경구이다. 경구용 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용가능한 담체를 포함할 것이다. 이들은 젤라틴 캡셀에 충전되거나 타정될 수 있다. 경구 치료 투여를 위하여, 활성 화합물은 부형제와 함께 혼합되어 정제, 트로키제, 또는 캡셀제로 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 결합제, 및/또는 첨가 물질이 조성물의 일부로 포함될 수 있다.

정제, 환제, 캡셀제, 트로키제 등은 하기 어떠한 성분, 또는 유사한 성질의 화합물이라도 포함할 수 있다: 결합제, 예를 들어, 미세결정성 셀룰로오스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들어, 전분 또는 락토스, 봉해제, 예를 들어, 알진산, 프리모겔(Primogel), 또는 옥수수 전분; 활택제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 또는 세테로테스(Sterotes); 활주제, 예를 들어, 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예를 들어, 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예를 들어, 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지향료. 단위 제형이 캡셀인 경우, 이것은 또한 상기 유형의 물질에 부가하여 액상 담체, 예를 들어, 지방유를 포함할 수 있다. 또한, 단위 제형은 투여 단위의 물리적 형태를 변형할 수 있는 다양한 다른 물질, 예를 들어, 당의, 셀락, 또는 다른 장용성 제제를 포함할 수 있다.

화합물은 엘릭실제, 현탁제, 시럽제, 웨이퍼제, 츄잉 검 등의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽은 활성 화합물에 부가하여 감미제로서 수크로스 및 일정한 보존제, 염료 및 착색제 및 향료를 포함할 수 있다.

화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 유도체 또는 염은 또한 목적하는 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 물질, 또는 목적하는 효과를 보충할 수 있는 다른 물질, 예를 들어, 항생제, 항진균제, 항-염증제, 또는 다른 항바이러스제, 예를 들어, 다른 뉴클레오사이드 화합물과 혼합될 수 있다. 비경구적, 피내, 피하, 또는 국소 적용으로 사용되는 액제 또는 현탁제는 하기 성분을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예를 들어, 주사용수, 염수, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제, 예를 들어, 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산 또는 소듐 비셀파이트; 킬레이트화제, 예를 들어 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예를 들어, 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 등장화제, 예를 들어 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰풀, 1회용 주사기 또는 다회 투여 바이알에 포장될 수 있다.

정맥내 투여의 경우, 바람직한 담체는 생리학적인 염수 또는 인산 완충 염수(PBS)이다.

바람직한 구체화에서, 활성 화합물은 화합물을 체내로부터의 급속한 제거로부터 보호하는 담체, 예를 들어, 방출 조절 제제, 예를 들어, 이식정 및 마이크로캡셀 송달 체계와 함께 제조한다. 생분해가능하고 생체적합한 폴리머, 예를 들어, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산을 사용할 수 있다. 상기 제제의 제조 방법은 당업자에게 명백하다. 알자 사(Alza Corporation) 상업적으로 구매할 수 있는 물질이 또한 사용될 수 있다.

리포솜 현탁제(예를 들어, 바이러스 항원에 대한 모노클론 항체로 감염 세포 지향화된 리포솜)가 또한 약제학적으로 허용되는 담체로 바람직하다. 이들은 당업자에게 공지된 방법에 따라, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호(본 명세서에서 전체가 참조로 인용되었다)에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제제는 무기 용매 중에서 적합한 지질(들)(예를 들어, 스테아로일 포스페티딜 에탄올아민, 스테아로일 포스페티딜 콜린, 아라카도일 포스페티딜 콜린, 및 콜레스테롤)에 용해시키고, 이후 용매를 증발시켜 용기 표면에 건조된 지질의 박막을 남겨 제조할 수 있다. 활성 화합물의 수성 용액 또는 그의 모노포스페이트, 디포스페이트, 및/또는 트리포스페이트 유도체는 이후, 용기에 도입된다. 용기는 이후 수동으로 회전하여 지질 물질을 용기 측면으로부터 떼어내고, 지질 덩어리를 분산시켜 리포솜 현탁액을 제조한다.

본 발명은 바람직한 구체화를 참조로 기술하였다. 본 발명의 변형 및 변화는 상기 본 발명의 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다.