

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 235/02(11) 공개번호 10-2001-0020465
(43) 공개일자 2001년03월15일

(21) 출원번호	10-1999-7011599
(22) 출원일자	1999년12월09일
번역문제출일자	1999년12월09일
(86) 국제출원번호	PCT/EP 98/03380
(86) 국제출원출원일자	1998년06월08일
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 짐바브웨 감비아 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 칼 스웨덴 핀란드 사이프러스 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이 잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나 다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북 한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽 고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키 스탄 투르크메니스탄 터키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미 국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투칼 루마니아 러시아 수단 스 웨덴 싱가포르 가나 감비아 짐바브웨
(30) 우선권주장	9711982.0 1997년06월10일 영국(GB) 9714552.8 1997년07월11일 영국(GB)
(71) 출원인	글락소 그룹 리미티드 그레이엄 브레레톤, 레슬리 에드워즈 영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포오드 버클리 애비뉴 글락소 웰컴 하우스더 리젠크 오브 더 유니버시티 오브 미시간
(72) 발명자	미국 미시간주 48109-1280 앤 아버 사우스 스테이트 스트리트 3003 드라크존찰스 미합중국미시간주48109-1280엔아버사우스스테이트스트리트3003울버린타워더 리젠크오브더유니버시티오브미시간 타운젠드레로이비 미합중국미시간주48109-1280엔아버사우스스테이트스트리트3003울버린타워더 리젠크오브더유니버시티오브미시간 보이드프랭크레슬리주니어 미합중국노스캐롤라이나주27615라레이팅버원드드라이브8609 챔버레인스텐리다우 미합중국노스캐롤라이나주27709리서치트라이앵글파크파이브무어드라이브글락 소웰컴인코포레이티드 달루게수산메리 미합중국노스캐롤라이나주27709리서치트라이앵글파크파이브무어드라이브글락 소웰컴인코포레이티드 데아톤다비드노만 미합중국노스캐롤라이나주27709리서치트라이앵글파크파이브무어드라이브글락 소웰컴인코포레이티드

앤더슨마크더블유
 미합중국노스캐롤라이나주27612라레이발삼드라이브4108
 프리맨조지앤드류
 미합중국노스캐롤라이나주27709리서치트라이앵글파크파이브무어드라이브글락
 소웰컴인코포레이티드
 (74) 대리인 운동열, 이선희

심사청구 : 없음**(54) 벤즈이미다졸 유도체****요약**

본 발명은 특정한 벤즈이미다졸 유도체 및 의약적 치료, 특히 포진 바이러스에 의한 감염과 같은 바이러스 감염의 치료 및 예방에서의 그들의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 벤즈이미다졸 유도체의 제조방법 및 이들을 포함한 약제학적 제형에 관한 것이다.

색인어

벤즈이미다졸 유도체, 약제학적 조성물

영세서**기술분야**

본 발명은 특정한 벤즈이미다졸 유도체 및 의약적 치료, 특히 포진 바이러스에 의한 감염과 같은 바이러스 감염의 치료 및 예방에서의 그들의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 벤즈이미다졸 유도체의 제조방법 및 이들을 포함한 약제학적 제형에 관한 것이다.

배경기술

DNA 바이러스종, 포진의 DNA 바이러스는 사람에게 가장 흔한 바이러스성 질병의 근원이다. 이들은 단순 포진 바이러스 유형 1 및 2(*herpes simplex virus*; HSV), 수두 대상포진 바이러스(*varicella zoster virus*; VZV), 시토메갈로바이러스 (*cytomegalovirus*; CMV), 엠스테인-바 바이러스(*Epstein-Barr virus*; EBV), 사람 포진 바이러스 유형 6(*human herpes virus type 6*; HHV-6) 및 사람 포진 바이러스 유형 7(HHV-7)과 유형 8(HHV-8)을 포함한다. HSV-1과 HSV-2는 사람의 가장 흔한 감염 동인(動因)의 일부이다. 이들 바이러스의 대부분은 숙주의 신경 세포에서 유지될 수 있다; 일단 감염되면, 개개인은 신체적으로 및 정신적으로 괴로움을 줄 수 있는 감염에 따른 빈발하는 임상적 징후의 위험에 직면한다.

HSV 감염은 흔히 피부, 입 및/또는 생식기의 넓고 악한 병변(lesion)을 특징으로 한다. 일차적인 감염은 이전에 바이러스에 노출된 개개인에서의 감염보다 더 심한 경향이 있지만 준임상적이 될 수도 있다. HSV에 의한 눈의 감염은 각막염 또는 백내장을 초래하여 숙주의 시력을 위태롭게 할 수 있다. 새로이 태어난, 면역이 없는 환자에서 감염 또는 중추 신경계로의 감염의 침투는 치명적일 수 있다.

VZV는 수두(chickenpox) 및 대상포진(shingles)이 원인인 포진 바이러스이다. 수두는 면역이 없는 숙주에서 발생되는 일차 질병이고, 어린 아이들에게 발생되는 보통 수두 발진 및 발열이 특징인 가벼운 질병이다. 대상포진(singles) 또는 대상포진(zoster)은 이전에 VZV로 감염되었던 성인에서 발생되는 재발성 질병이다. 대상포진(singles)의 임상적 증후는 신경통과 일축성이 있고 피부에 분포되는 소포성 피부 발진이 특징이다. 염증의 퍼짐은 마비 또는 경련을 일으킬 수 있다. 혼수상태(coma)는 수막이 작용되어지는 경우 발생할 수 있다. VZV는 이식을 목적으로 하는 또는 악성 종양의 치료를 위한 면역억제제가 투여되는 환자에게 심각한 문제이고, AIDS 환자의 손상된 면역체계로 인하여 AIDS 환자에게는 심각한 합병증이 된다.

보통, 다른 포진 바이러스의 감염, CMV의 감염은 바이러스와 숙주의 공생(lifelong association)에 이르게 한다. 선천적인 HCMV 질병은 활달, 간비증, 점상출혈의 발진 및 다중 기관 이기능이 특징이고, 청각 손실 및 정신 박약증과 같은 만성 속발증과 관련된다. 감염은 실명에 이르게하는 망막염 또는 덜 심각한 형태인 발육 감소를 초래하고, 폐와 귀가 감염되기 쉬워진다. 면역 체계가 미성숙한 환자 또는 예를 들면, 악성 종양의 결과로서 면역성이 손상된 환자, 이식 또는 사람면역결핍증 바이러스에 감염의 결과로 면역억제제로 치료되는 환자에서의 CMV 감염은 망막염, 대장염, 식도염, 간염, 수막뇌염, 폐염, 위장장애 및 신경질환을 일으킬 수 있다. 또한, 이들 CMV 질병 증후는 면역성이 손상되지 않는 환자에게도 영향을 미칠 수 있다.

EBV가 원인인 주된 질병은 급성 또는 만성 감염 단핵증(전염성 단핵증)이다. 다른 EBV 또는 EBV 관련된 질병의 예로는 선천적 또는 후천적 세포 면역 결핍증을 갖는 사람에서 자주 발생하는 림포프로라이퍼래티브(lymphoproliferative) 질병, 주로 어린 소년에게 발생하는 X-연결된 림포프로라이퍼래티브, EBV-관련된 B-세포종, 호지킨 질병, 비인강의 암, 버킷 림프종(Burkitt lymphoma), 비-호지킨 B-세포종, 흉선종양(thymomas) 및 구강 털 백판증(oral hairy leukoplakia)을 포함한다. EBV 감염은 또한 하파를 포함한 상부 및 하부 호흡기관의 상피-세포-유도된 종양과 관련해서 발견되어진다.

HHV-6은 아이들의 인펜텀 서비텀(*infatum subitum*) 및 신장 거부 및 신장 및 골수 이식환자의 각각에서

간질 혐상(intersstitial pneumonia)의 원인임이 보여지고 있고, 다중 경변증과 같은 다른 질병과 관련될 수도 있다. 또한, 골수 이식환자에서 간(幹) 세포 수 억압의 증거가 된다. HHV-7은 규정되지 않은 질병의 병인이다. HHV-8은 암에 관련된다.

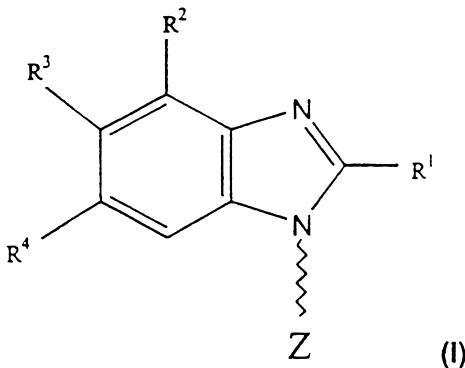
간염 B 바이러스(HBV)는 세계적으로 매우 중요한 바이러스성 병원체이다. 상기 바이러스는 병인학적으로 일차적으로 간세포 암과 관련되고, 세계의 간암의 80%의 원인으로 생각된다. HBV로의 감염의 임상적인 효과는 두통, 열, 불안, 구역질, 구토, 식욕부진 및 복통으로 다양하다. 바이러스의 복제는 일반적으로 면역 반응(immune response)에 의해 조절되고, 사람의 경우 몇 주 또는 몇 달이 회복에 소요되지만, 감염은 상기에서 개략적으로 기술된 지속적인 만성 간질환으로 이르게 되어 더욱 심해질 수 있다.

GB 682,960, GB 690,119 및 GB 696,952에는 치료적 물질의 제조에서 중간체로서 유용한 벤즈이미다졸 글리코사이드가 기재되어 있다. Mochalin et.al.(SU 443035; Zh. Org.Khim. 12(1), 58-63(1976))에는 특정 비치환된 벤즈이미다졸 피라노사이드의 합성이 기재되어 있다. Gosselin et.al.(Antiviral Chem. Chemother. 5(4), 243-56, 1994)에는 항바이러스 활성을 갖는 특정 5,6-디클로로벤즈이미다졸 아라비노피라노실 화합물이 기재되어 있다. Townsend et.al.(Chemical Reviews, vol. 70 no.3, 1970)에는 특정 1-글리코실벤즈이미다졸이 기재되어 있다. 미국 특허 제5,585,394호에는 바조프레신 및 옥시토신 수용체(vasopressin and oxytocin receptors)에 대한 친화성을 갖는 1-벤젠설포닐-1,3-디히로-2H-벤즈이미다졸-2-온 유도체가 기재되어 있다. EP 0 521 463 A2에는 항바이러스 및 항세균에 사용하기 위한 특정 시클로헥사놀 동족체가 기재되어 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명자들은 특정한 6원 고리를 포함한 벤즈이미다졸 유도체가 바이러스 감염의 치료 및 예방에 유용하다는 것을 발견하였다. 본 발명의 첫번째 개념에 따라, 본 발명은 하기 식(I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 유도체를 제공한다.

화학식 1



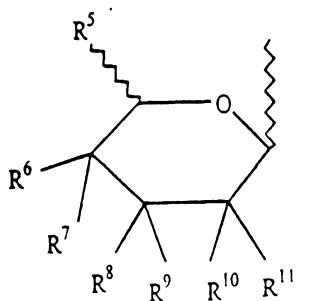
여기서, R¹은 할로겐, 하드록시, 아지도, C₁₋₈알킬, C₁₋₈알콕시, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₆₋₁₄아릴C₂₋₆알케닐, C₆₋₁₄아릴C₂₋₆알키닐, 또는 -NR¹⁹R²⁰(여기서, R¹⁹와 R²⁰은 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, C₁₋₈알킬, 시아노C₁₋₈알킬, 하드록시C₁₋₈알킬, 할로C₁₋₈알킬, C₃₋₇시클로알킬, C₁₋₈알킬C₃₋₇시클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₃₋₇시클로알킬C₁₋₈알킬, C₂₋₆알키닐, C₆₋₁₄아릴, C₆₋₁₄아릴C₁₋₆알킬, 헤테로시클C₁₋₈알킬, C₁₋₈알킬카르보닐, C₆₋₁₄아릴설포닐이고, 또는 R¹⁹R²⁰는 이들이 부착되는 N원자와 함께 3,4,5 또는 6원 헤테로고리를 형성한다), OR²¹(여기서, R²¹은 수소 원자, C₁₋₈알킬, C₃₋₇시클로알킬 또는 C₆₋₁₄아릴이다), 또는 SR²²(여기서, R²²는 수소 원자, C₁₋₈알킬, 하드록시C₁₋₈알킬, C₃₋₇시클로알킬 또는 C₆₋₁₄아릴이다)이고;

R²는 수소 원자 또는 할로겐 원자이고;

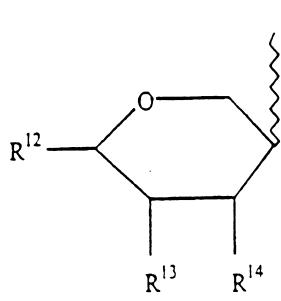
R³ 및 R⁴는 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, 할로겐 원자, C₁₋₈알킬, C₆₋₁₄아릴, 헤�테로시클C₆₋₁₄아릴, C₁₋₈알콕시, 할로C₁₋₈알킬 또는 -SR²⁴(여기서, R²⁴는 수소 원자, C₁₋₈알킬, C₆₋₁₄아릴, 또는 C₆₋₁₄아릴C₁₋₈알킬이다)이고;

Z는 하기 식(Ia), (Ib), 또는 (Ic)의 치환체이다.

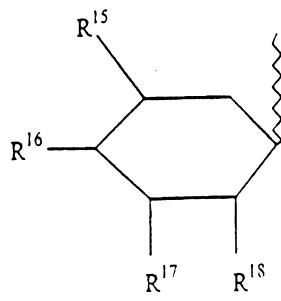
화학식 2



(Ia)



(Ib)



(Ic)

여기서:

R⁵는 수소 원자, C₁₋₈알킬, 할로C₁₋₈알킬 또는 C₁₋₈알콕시이고;

R⁶는 수소 원자, 히드록시, 할로겐 원자, C₁₋₈알킬, 히드록시C₁₋₈알킬, 할로C₁₋₈알킬 또는 C₁₋₈알콕시이고;

R⁷은 수소 원자, 히드록시, 할로겐 원자, C₁₋₈알킬, 히드록시C₁₋₈알킬, 할로C₁₋₈알킬, C₁₋₈알콕시이고, 또는 R⁶와 R⁷은 함께 케톤 또는 알켄을 형성하고;

R⁸-R¹¹은 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, 히드록시, 할로겐 원자, C₂₋₈알킬, 히드록시C₁₋₈알킬, 할로C₁₋₈알킬, C₁₋₈알콕시, 또는 임의의 R⁸과 R⁹ 또는 R¹⁰과 R¹¹은 함께 케톤 또는 알켄을 형성하고;

R¹²-R¹⁸은 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, 히드록시, C₁₋₈알킬 또는 히드록시C₁₋₈알킬이고;

단, 식(I)의 화합물은 2,5-디메틸-1-(2,3,4,-트리-0-아세틸-베타-D-크실로피라노실)-1H-벤즈이미다졸 또는 5,6-디메틸-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-베타-D-아라비노피라노실)-벤즈이미다졸-2-티온이 될 수 없고;

또한, Z가 식(Ia)의 치환체인 경우;

a) R², R³ 및 R⁴는 모두 수소 원자가 될 수 없고; 및

b) R¹이 NR¹⁹R²⁰(여기서, R¹⁹와 R²⁰은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 S를 포함하는 5원 헤테로고리를 형성한다)일 수 없고;

또한, Z가 식(Ib)의 치환체인 경우;

a) R¹은 NR¹⁹R²⁰(여기서, R¹⁹와 R²⁰은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 S를 포함하는 5원 헤�테로고리를 형성한다)일 수 없고; 및

또한, Z가 식(Ic)의 치환체인 경우;

a) R¹⁵-R¹⁸가 모두 수소 원자인 경우, R¹은 히드록시, 아미노 또는 SR²²(여기서, R²²는 H이다)일 수 없고; 및

b) R¹은 NR¹⁹R²⁰(여기서, R¹⁹와 R²⁰은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 S를 포함하는 5원 헤�테로고리를 형성한다)일 수 없다.

특히 바람직한 R¹기는 할로겐 원자 및 -NR¹⁹R²⁰(여기서, R¹⁹는 수소 원자이고, R²⁰은 C₁₋₈알킬(C₁₋₃알킬이 바람직하고, 이소프로필이 특히 바람직하다), C₃₋₇시클로알킬(시클로프로필이 특히 바람직하다), C₁₋₈알킬C₃₋₇시클로알킬 또는 C₃₋₇시클로알킬C₁₋₈알킬이다)를 포함한다.

특히 바람직한 화합물은 R²가 수소 원자이다.

특히 바람직한 R³ 및 R⁴기는 수소 원자, 할로겐(염소가 특히 바람직하다), 및 C₁₋₈알콕시(C₁₋₃알콕시가 바람직하고, 특히 메톡시가 바람직하다)을 포함한다. 특히 바람직한 화합물은 R³ 및 R⁴의 하나 또는 모두가 염소, 바람직하게는 둘 모두가 염소인 것이다.

특히 바람직한 화합물은 R⁵가 수소 원자이다.

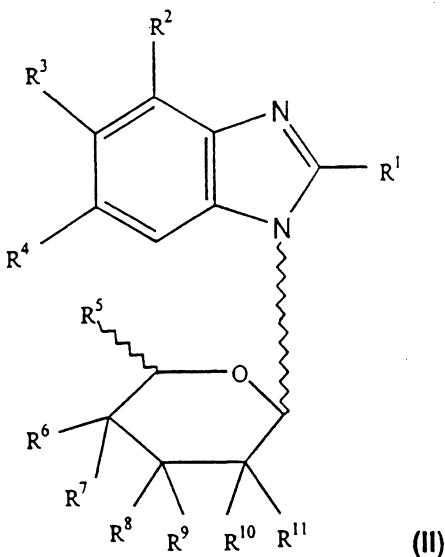
R⁶⁻¹⁸에서 특히 바람직한 치환체는 수소 원자, 히드록시, C₁₋₈알킬(C₁₋₃알킬이 바람직하고, 메틸 및 에틸이 특히 바람직하다) 및 히드록시C₁₋₈알킬(히드록시C₁₋₃알킬이 바람직하고, 히드록시메틸이 특히 바람직하다)을 포함한다.

식(I)의 바람직한 화합물은 Z가 식(Ia)의 치환체인 화합물이다.

식(I)의 다른 바람직한 화합물은 Z가 식(Ib)의 치환체인 화합물이다.

본 발명의 또 다른 개념에서, 본 발명은 하기 식(II)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 제공한다.

화학식 3



여기서:

R¹은 할로겐 원자, 히드록시, 아지도, C₁₋₈알킬, C₁₋₈알콕시, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₆₋₁₄아릴C₂₋₆알케닐, C₆₋₁₄아릴C₂₋₆알키닐, 또는 -NR¹⁹R²⁰(여기서, R¹⁹와 R²⁰은 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, C₁₋₈알킬, 시아노C₁₋₈알킬, 히드록시C₁₋₈알킬, 할로C₁₋₈알킬, C₃₋₇시클로알킬, C₁₋₈알킬C₃₋₇시클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₃₋₇시클로알킬C₁₋₈알킬, C₂₋₆알키닐, C₆₋₁₄아릴, C₆₋₁₄아릴C₁₋₆알킬, 헤테로시클C₁₋₈알킬, C₁₋₈알킬카르보닐, C₆₋₁₄아릴설포닐이고, 또는 R¹⁹R²⁰은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 3,4,5 또는 6원 헤테로고리를 형성한다), OR²¹(여기서, R²¹은 수소 원자, C₁₋₈알킬, C₃₋₇시클로알킬 또는 C₆₋₁₄아릴이다), 또는 SR²²(여기서, R²²는 수소 원자, C₁₋₈알킬, 히드록시C₁₋₈알킬, C₃₋₇시클로알킬 또는 C₆₋₁₄아릴이다)이고;

R²는 수소 원자 또는 할로겐 원자이고;

R³ 및 R⁴는 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, 할로겐 원자, C₁₋₈알킬, C₆₋₁₄아릴, 헤�테로시클C₆₋₁₄아릴, C₁₋₈알콕시, 할로C₁₋₈알킬 또는 -SR²⁴(여기서, R²⁴는 수소 원자, C₁₋₈알킬, C₆₋₁₄아릴, 또는 C₆₋₁₄아릴C₁₋₈알킬이다)이고;

R⁵는 수소 원자, C₁₋₈알킬, 할로C₁₋₈알킬 또는 C₁₋₈알콕시이고;

R⁶는 수소 원자, 히드록시, 할로겐 원자, C₁₋₈알킬, 히드록시C₁₋₈알킬, 할로C₁₋₈알킬 또는 C₁₋₈알콕시이고,

R⁷은 수소 원자, 히드록시, 할로겐 원자, C₁₋₈알킬, 히드록시C₁₋₈알킬, 할로C₁₋₈알킬, C₁₋₈알콕시이고, 또는 R⁶와 R⁷이 함께 케톤 또는 알켄을 형성하고;

R^{8-R¹¹}은 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, 히드록시, 할로겐 원자, C₂₋₈알킬, 히드록시C₁₋₈알킬, 할로C₁₋₈알킬, C₁₋₈알콕시이고, 또는 임의의 R⁸과 R⁹ 또는 R¹⁰과 R¹¹이 함께 케톤 또는 알켄을 형성하고;

단, 식(I)의 화합물이 2,5-디메틸-1-(2,3,4,-트리-0-아세틸-베타-0-크실로피라노실)-1H-벤즈이미다졸 또는 5,6-디메틸-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-베타-0-아라비노피라노실)-벤즈이미다졸-2-티온이 될 수 있고;

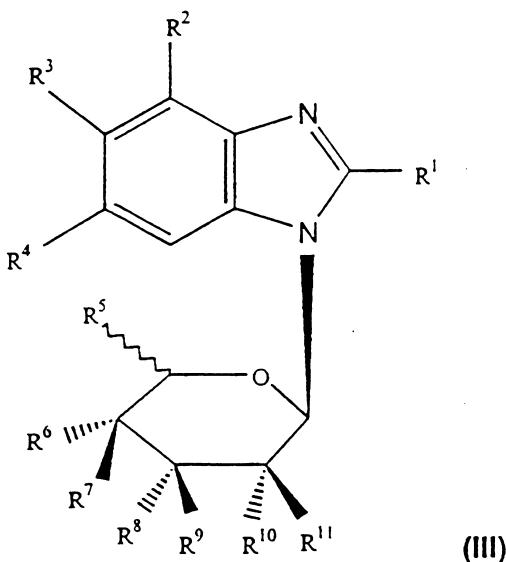
또한, Z가 식(Ia)의 치환체인 경우:

a) R^2 , R^3 및 R^4 는 모두 수소 원자가 될 수 없고; 및

b) R^1 이 $NR^{19}R^{20}$ (여기서, R^{19} 와 R^{20} 은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 S를 포함하는 5원 헤테로고리를 형성한다)일 수 없다.

본 발명의 바람직한 구현예는 식(III)의 화합물이다.

화학식 4



여기서:

R^1 은 할로겐 원자, 히드록시, 아지도, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-14} 아릴 C_{2-6} 알케닐, C_{6-14} 아릴 C_{2-6} 알키닐, 또는 $-NR^{19}R^{20}$ (여기서, R^{19} 와 R^{20} 은 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, C_{1-8} 알킬, 시아노 C_{1-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬 C_{3-7} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-7} 시클로알킬 C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알키닐, C_{6-14} 아릴, C_{6-14} 아릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알킬카르보닐, C_{6-14} 아릴설포닐이고, 또는 $R^{19}R^{20}$ 은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 3,4,5 또는 6원 헤테로고리를 형성한다), OR^{21} (여기서, R^{21} 은 수소 원자, C_{1-8} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{6-14} 아릴이다), 또는 SR^{22} (여기서, R^{22} 은 수소 원자, C_{1-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{6-14} 아릴이다)이고;

R^2 는 수소 원자 또는 할로겐 원자이고;

R^3 및 R^4 는 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, 할로겐 원자, C_{1-8} 알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로시클 C_{6-14} 아릴, C_{1-8} 알콕시, 할로 C_{1-8} 알킬 또는 $-SR^{24}$ (여기서, R^{24} 는 수소 원자, C_{1-8} 알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 C_{6-14} 아릴 C_{1-8} 알킬이다)이고;

R^5 는 수소 원자, C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^6 는 수소 원자, 히드록시, 할로겐 원자, C_{1-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬 또는 C_{1-8} 알콕시이고,

R^7 은 수소 원자, 히드록시, 할로겐 원자, C_{1-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시이고, 또는 R^6 와 R^7 이 함께 케톤 또는 알켄을 형성하고;

R^8-R^{11} 은 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, 히드록시, 할로겐 원자, C_{2-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시이고, 또는 임의의 R^8 과 R^9 또는 R^{10} 과 R^{11} 이 함께 케톤 또는 알켄을 형성하고;

단, 식(I)의 화합물이 2,5-디메틸-1-(2,3,4,-트리-0-아세틸-베타-0-크실로피라노실)-1H-벤즈이미다졸 또는

는 5,6-디메틸-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-베타-D-아라비노피라노실)-벤즈이미다졸-2-티온이 될 수 없고;

또한, Z가 식(Ia)의 치환체인 경우;

a) R², R³ 및 R⁴는 모두 수소 원자가 될 수 없고; 및

b) R¹이 NR¹⁹R²⁰(여기서, R¹⁹와 R²⁰은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 S를 포함하는 5원 헤테로고리를 형성한다)일 수 없다.

Z가 식(Ic)의 치환체인 화합물은 본 발명의 또 다른 개념을 제공한다.

식(I), (II) 및 (III)의 바람직한 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 유도체는 이하의 것이다.

R¹은 할로겐 원자이고;

R²는 수소 원자이고;

R³ 및 R⁴는 할로겐 원자이고;

R⁵ 및 R⁷은 수소 원자이고;

R⁶는 히드록시 또는 할로겐 원자이고;

R⁸ 및 R¹⁰은 히드록시이고;

R⁹ 및 R¹¹은 수소 원자이고,

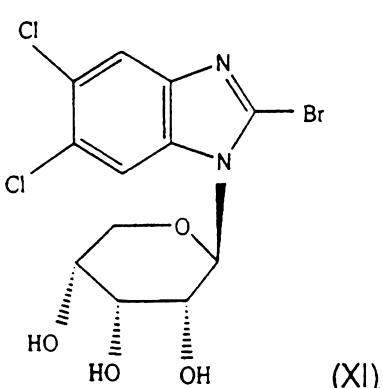
R¹²은 수소 원자, C₁₋₈알킬, 또는 히드록시C₁₋₈알킬이고;

R¹³은 히드록시이고;

R¹⁴-R¹⁸은 동일하거나 다를 수 있으며, 수소 원자 또는 히드록시이다.

식(III)의 바람직한 화합물은 식(XI)로 나타내는 2-브로모-5,6-디클로로-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸이다.

화학식 5



상기 식(II)와 식(III)의 화합물을 포함하는 식(I)의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 유도체는 이하에서 본 발명에 따른 화합물로서 언급된다.

본 발명에 따른 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 포함하여 라세미체 및 라세미 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 개개의 부분입체이성질체들이 생긴다. 이와 같은 이들 화합물의 모든 이성질체는 본 발명에 명백히 포함된다. 각각의 입체적 탄소는 R 또는 S 배치일 수 있다. 비록 본 출원서에서 예시된 특정 화합물이 특별한 입체 화학적 배치로 묘사되지만, 임의의 주어진 키를 중심에서의 반대 입체화학 또는 그의 혼합물을 갖는 화합물이 고려되어진다.

본 발명은 그의 개념내에서 각각 가능한 식(I)의 화합물의 알파 및 베타 아노머(anomer)를 포함하고, 실질적으로 다른 아노머가 없는, 즉 다른 아노머 약 5% w/w 미만인 그의 생리학적인 기능 유도체를 포함한다.

베타 아노머 형태의 식(I)의 화합물이 바람직하다.

본 발명의 바람직한 화합물 또는 그의 약제학적 허용가능한 유도체는 다음과 같다.

(3S, 4R, 5R, 6S)-2-브로모-5,6-디클로로-1-(테트라하이드로-4,5-디하이드록시-6-(히드록시메틸)-2H-피란-

3-일)-1H-벤즈이미다졸;

(\pm)-트랜스-2-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥사놀;

(\pm)-(1R*,2S*,3R*)-3-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1,2-시클로헥산디올;

2-브로모-5,6-디클로로-1- β -D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸;

5,6-디클로로-N-(1-메틸에틸)-1- β -D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸-2-아민;

2-브로모-5,6-디클로로-4-플루오로-1- β -D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸;

2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,3,4-트리-O-아세틸- β -D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸;

2-브로모-5,6-디클로로-1- β -L-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸;

2-브로모-6-클로로-5-메틸-1- β -D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸; 및

2-브로모-5,6-디클로로-1-(4-데옥시- β -D-에리스로-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸;

2-브로모-5,6-디클로로-1-(베타-L-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸;

2-브로모-5,6-디클로로-1-(2-데옥시-알파-D-에리스로-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸.

상기 "알킬"이라는 용어는 단독으로 또는 다른 용어와 합쳐져서 직쇄 또는 분자쇄의 포화된 특정갯수의 탄소원자를 포함하는 지방족 탄화수소 라디칼을 나타내거나, 갯수가 특정화되지 않은 경우, 바람직하게는 1 내지 10, 더욱 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소원자를 나타낸다. 알킬 라디칼의 실예는 이것으로 제한되지는 않고, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소아밀, n-헥실 등을 포함하고, 메틸 및 에틸이 특히 바람직하다.

상기 "알케닐"이라는 용어는 단독으로 또는 다른 용어와 합쳐져서 직쇄 또는 분자쇄의 모노 또는 폴리-불포화된 특정갯수의 탄소원자를 포함하는 지방족 탄화수소 라디칼을 나타내거나, 또는 갯수가 특정화되지 않는 경우, 바람직하게 2 내지 10개의 탄소원자, 더욱 바람직하게는 2 내지 6의 탄소원자를 나타낸다. 알케닐기의 경우 E- 또는 Z-형태 또는 그의 혼합물일 수 있고, 아들이 적어도 세개의 탄소 원자를 포함하는 경우 분자될 수 있는 기를 포함한다. 알케닐 라디칼의 실예로서는 이것으로 제한되지는 않고, 에테닐, E- 및 Z-프로페닐, 이소프로페닐, E- 및 Z-부테닐, E- 및 Z-이소부티에닐, E- 및 Z-펜테닐, E- 및 Z-헥세닐, E,E-, E,Z-, Z,E- 및 Z,Z-헥사디에닐 등이 포함된다.

상기 "알키닐"이라는 용어는 사슬의 안정한 임의의 위치에서 생기는 하나 이상의 탄소 삼중결합을 갖는 직선 또는 분지된 배치의 탄화수소기를 나타내고, 예를 들면 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 페티닐 등이 있다.

상기 "알콕시"라는 용어는 알킬 에테르 라디칼을 나타내고, 여기서 "알킬"이라는 용어는 상기에서 정의한 바와 같다. 알킬 에테르 라디칼의 적합한 예로서는 이것으로 제한되지 않고, 메톡시, 에톡시, n-프로포시, 이소프로포시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등을 포함하고, 이중에서 메톡시가 특히 바람직하다.

상기 "아릴"이라는 용어는 단독으로 또는 다른 용어와 합쳐져서 특정갯수의 탄소 원자, 바람직하게는 6 내지 14개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 6 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 탄소환 방향족 라디칼(예를 들면, 페닐 또는 나프틸)을 나타내고, 선택적으로 C₁₋₆ 알콕시(예를 들면, 메톡시), 니트로, 할로겐원자(예를 들면, 염소), 아미노, 카르복실레이트 및 히드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다. 아릴 라디칼의 실예는 이것으로 제한되지 않고 페닐, 나프틸, 인데닐(indenyl), 인다닐(indanyl), 아주레닐(azulenyl), 플루오레닐, 안트라세닐(antracenyl) 등이 포함된다.

상기 "헤테로고리" 및 "헤테로고리의" 라디칼이라는 용어는 본 명세서에서 다르게 정의되지 않는 한, 포화되거나 또는 불포화된 안정한 3-7원 모노사이클릭 헤테로고리이거나 또는 8-11원 바이사이클릭 헤테로고리이고, 이것은 모노사이클릭인 경우 선택적으로 벤조융합될 수 있다. 각각의 헤테로고리는 하나 이상의 탄소 원자로 이루어지고, 질소, 산소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 4 헤테로원자로부터 이루어진다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "질소와 황 헤테로원자"라는 용어는 임의의 산화된 형태의 질소와 황을 포함하고, 4분화된 형태의 임의의 염기성 질소를 포함한다. 헤테로고리 라디칼은 안정한 구조를 만들 수 있는 임의의 내향고리(endocyclic) 탄소원자 또는 헤테로원자에 부착될 수 있다. 바람직한 헤테로고리는 5 내지 7원 모노사이클릭 헤테로고리 및 8 내지 10원 바이사이클릭 헤테로고리를 포함한다. 이와 같은 거의 실예로는 이마다졸릴, 이마다졸리노일, 이마다졸리디닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인돌릴, 인다졸릴, 인다졸리놀릴, 퍼히드로파리다질, 피리다질, 피리딜, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 피라지닐, 퀴녹소릴, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 몰포리닐, 티아몰포리닐, 퓨릴, 티에닐, 트리아졸릴, 티아졸릴, 카르보리닐, 테트라졸릴, 티아졸리디닐, 벤조퓨라노일, 티아몰포리닐, 옥사졸릴, 벤족사졸릴, 옥소피페리디닐, 옥소피롤리디닐, 옥사제피닐, 아제피닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 퓨라자닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로퓨라닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 디옥솔릴, 디옥시닐, 옥사티올릴, 벤조디옥솔릴, 디티올릴, 티오페닐, 테트라하이드로티오페닐, 설포라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 테트라하이드로퓨로디히드로퓨라닐, 테트라하이드로피라노디히드로퓨라닐, 디히드로피라닐, 테트라하이드로퓨로퓨라닐 및 테트라하이드로피라노퓨라닐이 있다.

바람직한 헤테로고리로는 이마다졸릴, 피롤릴, 피롤리닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 몰포리닐을 포함한다.

상기 "할로겐"이라는 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드의 라디칼을 나타낸다.

상기 "할로C₁₋₈알킬"이라는 용어는 하나 이상의 수소 원자가 할로겐으로 교체된 C₁₋₈알킬기를 의미하고, 바람직하게는 하나, 둘 또는 세개의 할로겐 기를 포함한다. 이들의 실례로는 트리플루오로메틸 및 플루오로이소프로필을 포함한다.

"약제학적 유효량"이라는 용어는 바이러스 감염, 예를 들면, CMV 또는 HBV 감염을 치료하는데 단일 치료요법으로 또는 다른 약제와 병용하여 환자의 치료에 효과적인 양을 나타낸다. 본 명세서에 사용되는 "치료"라는 용어는 환자의 특별한 장애의 증상을 경감시키거나 또는 특별한 장애와 관련된 확인할 수 있는 측정을 개선시키는 것이고, 바이러스 감염이 잠재적인 환자와 같이 증상이 없는 환자에게는 증상 재발의 억제를 포함할 수도 있다. "예방적인 유효량"이라는 용어는 바이러스 감염, 예를 들면, CMV 또는 HBV 감염을 방지하거나, 환자에게 감염의 증상이 나타나는 것을 방지하는데 효과적인 양을 나타낸다. 본 명세서에서 사용된 "환자"라는 용어는 사람을 포함한 포유류이다.

"약제학적 허용가능한 담체 또는 부형제"라는 용어는 본 발명의 화합물과 함께 환자에게 투여될 수 있는 담체 또는 부형제를 나타내고, 이것은 본 발명의 화합물의 병리학적 활성을 파괴하지 않아야하고, 항바이러스 제제의 치료량을 전달하는데 충분한 양으로 투여되는 경우 비독성이어야 한다.

본 명세서에 사용된 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 그의 약제학적 허용가능한 유도체 또는 불활성 전구체(prodrug)를 포함한다고 정의된다. 상기 "약제학적 허용가능한 유도체" 또는 "약제학적 허용가능한 불활성 전구체"는 본 발명의 모든 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 다른 유도체를 의미하고, 이것은 환자에게 투여됨에 따라 본 발명의 화합물 또는 그의 억제적인 활성 대사산물 또는 잔류물을 제공(직접 또는 간접)할 수 있다. 특히 바람직한 유도체 및 불활성 전구체는 이와 같은 화합물이 포유류에 투여되는 경우(예를 들면, 혈액으로 빠르게 흡수될 수 있도록 경구적으로 투여된 화합물을 제공하는 것), 본 발명의 화합물의 생체 활성을 증가시키거나 또는 모체 화합물에 비해 생물학적인 부분(예를 들면, 뇌 또는 림프계)으로 모체 화합물의 전달을 증가시킬 수 있는 것이다.

본 발명에 따른 화합물은 무기 또는 유기산으로부터 유도된 염의 형태로 사용될 수 있다. 이와 같은 산 염중에서 포함되는 것은 다음과 같다; 아세테이트, 아디프애이트, 알기네이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 카포레이트, 카포설포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 퓨말레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헬타노에이트, 헥사노에이트, 히드로글로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄설포네이트, 락테이트, 밀레이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모레이트, 펙티아네이트, 퍼설페이트, 페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르타르레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트.

본 발명에 따른 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적으로 허용가능한 무기 및 유기산 및 염기로부터 유도된 것을 포함한다. 적합한 산의 실례로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염산, 푸밀산, 말레산, 인산, 글리콜린산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 툴루엔-p-설포산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설포산, 에탄설포산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설포산 및 벤젠설포산이 있다. 옥살산과 같은 다른 산은 그들 자체가 약제학적으로 허용되지 않지만, 본 발명의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 산 산부가염을 얻기 위해 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다.

적절한 염기로부터 유도된 염은 알카리금속(예를 들면, 나트륨), 알카리토금속(예를 들면, 마그네슘), 암모니움 및 N-W+4(여기서, W는 C₁₋₄알킬이다)을 포함한다. 수소 원자 또는 아미노기의 생리학적으로 허용가능한 염은 염 또는 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 이세티온산(isethionic), 락토비온산(lactobionic) 및 숙신산과 같은 유기 카르복실산; 메탄설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산 및 p-톨루엔설포산과 같은 유기설포산 및 염산, 황산, 인산 및 설팜산(sulfamic acid)과 같은 무기산이 있다. 히드록시기를 갖는 화합물의 생리학적으로 허용가능한 염은 Na⁺, NH₄⁺, 및 NW₄⁺(여기서, W는 C₁₋₄알킬기이다)와 같은 적합한 양이온과 합쳐진 상기 화합물의 음이온을 포함한다.

약제학적으로 허용가능한 염은 아스코르бин산, 아세트산, 시트르산, 타르타르산, 말산, 말레산, 이소티온산, 락토비온산, p-아미노벤조산 및 숙신산과 같은 유기 카르복실산; 메탄설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산 및 p-톨루엔설포산과 같은 유기설포산 및 염산, 황산, 인산, 설팜산 및 피로포스포린산과 같은 무기산을 포함한다.

치료적인 용도를 위해, 본 발명에 따른 화합물의 염은 약제학적으로 허용가능할 것이다. 그러나, 약제학적으로 가능하지 않는 산과 염기의 염은 또한, 예를 들면 약제학적으로 허용가능한 화합물의 제조 또는 정제에 사용될 수 있다. 바람직한 염은 염산, 황산, 아세트산, 숙신산, 시트르산 및 아스코르бин산으로부터 형성된 염을 포함한다.

본 발명에 따른 화합물의 바람직한 에스테르는 다음의 군으로부터 각각 선택된다; (1) 히드록시기의 에스테르화에 의해 얻어진 카르복실산 에스테르, 여기서, 에스테르기의 카르복실산 부위의 비카르보닐 부분은 직쇄 또는 분지쇄 알킬(예를 들면, 아세틸, n-프로필, t-부틸, 또는 n-부틸), 알콕시알킬(예를 들면, 메톡시메틸), 아랄킬(예를 들면, 벤질), 아릴옥시알킬(예를 들면, 페녹시메틸), 아릴(예를 들면, 할로겐, C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알콕시 또는 아미노 등에 의해 선택적으로 치환된 페닐)로부터 선택된다; (2) 설포네이트 에스테르, 예를 들면, 알킬- 또는 아랄킬설포닐(예를 들면, 메탄설포닐); (3) 아미노산 에스테르(예를 들면, L-발릴(L-valyl) 또는 L-이소래우실(L-isoleucyl)); (4) 포스포네이트 에스테르 및 (5) 모노-, 디-, 또는 트리포스페이트 에스테르. 포스페이트 에스테르는 예를 들면, C₁₋₂₀알코올 또는 그의 반응성 유도체에 의해 또는 2,3-디(C₆₋₂₄)아실 글리세롤에 의해 추가로 에스테르화될 수 있다.

이와 같은 에스테르에서, 다르게 특정화되지 않는다면, 존재하는 임의의 알킬부분은 1 내지 18개의 탄소원자를 포함하는 것이 바람직하고, 1 내지 6개의 탄소원자를 포함하는 것이 더욱 바람직하고, 1 내지 4개의 탄소원자를 포함하는 것이 가장 바람직하다. 이와 같은 에스테르에 존재하는 임의의 시클로알킬부

분은 3 내지 5개의 탄소원자를 포함하는 것이 바람직하다. 이와 같은 에스테르에 존재하는 임의의 아릴 부분은 페닐기로 이루어지는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 바람직한 카르복실산 에스테르는 아세테이트, 부티레이트 및 발레레이트 에스테르를 포함한다. L-발릴은 특히 바람직한 아미노산 에스테르이다.

상기 임의의 화합물에 대한 모든 참조는 그의 약제학적으로 허용가능한 영에 대한 참조를 포함한다.

본 발명의 또 다른 개념에서, 의학적 치료, 특히 포진 바이러스 감염과 같은 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위해 본 발명에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명에 따른 화합물은 이미 이들 화합물이 HBV 감염에 대해서 뿐만 아니라 HSV-1 및 -1, HHV 6, 7 및 8, VZV, EBV와 같은 다른 포진 바이러스 감염에 대해서 활성일 수 있다는 결과가 제시되었지만, CMV 감염에 대한 활성이 있음을 보여준다.

본 발명에 따라 치료되는 다른 바이러스 증상은 도입부에서 논의되었다. 본 발명에 따른 화합물은 특히 CMV 감염 및 관련된 증상의 치료 및 예방에 특히 적합하다. 본 발명에 따라 치료될 수 있는 CMV 증상의 실례는 도입부에서 논의되었다.

본 발명의 또 다른 개념에 따라서, 본 발명은 감염된 동물, 예를 들면, 사람을 포함한 포유류에서 바이러스 감염의 증후 또는 영향의 치료 및 예방을 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효량으로 상기 동물에 치료하는 것으로 이루어진다. 본 발명의 이 개념의 특별한 구현 예에 따라서, 바이러스 감염은 CMV, HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, HHV-6, HHV- 또는 HHV-8과 같은 포진 바이러스 감염이다. 본 발명의 또 다른 개념은 HBV 감염의 증후 또는 영향의 치료 또는 방지를 위한 방법을 포함한다.

본 발명에 따른 화합물은 HIV 감염 또는 HIV 관련된 증상 또는 영향, 예를 들면 카포시 육종(Kaposi's sarcoma)의 치료에서 보조적 치료로 사용될 수 있다.

본 발명은 또한 동물, 예를 들면, 사람을 포함한 포유류에서 임상적 증상의 치료를 위한 방법을 제공하는 것이고, 여기서 임상적 증상은 도입부에서 논의된 바와 같이 것을 포함하고, 상기 방법은 상기 동물을 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효량으로 치료하는 것으로 이루어진다. 본 발명은 또한 상기 임의의 감염 또는 증상의 치료 또는 예방을 위한 방법을 포함한다.

본 발명의 다른 개념에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물을 상기 바이러스 감염 또는 증상의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 사용하는 용도를 제공한다.

본 발명에 따른 상기 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 유도체는 상기 감염 또는 증상의 치료를 위해 다른 치료적 제제와 함께 제공될 수도 있다. 본 발명에 따른 복합 치료는 본 발명의 적어도 하나의 화합물과 적어도 하나의 다른 약제학적 활성 제제를 투여하는 것으로 이루어진다. 활성 성분과 약제학적 활성 제제는 동일한 또는 다른 제형으로 동시에 또는 임의의 순서로 투여될 수 있다. 활성 성분과 약제학적 활성 제제의 양과 관련 투여시간은 원하는 합쳐진 치료적 효과를 얻기 위해 선택될 것이다. 바람직하게 복합 치료는 본 발명에 따른 하나의 화합물과 이하에 설명되는 제제의 하나를 투여하는 것을 포함한다.

상기 또 다른 치료적 제제의 예로서는 바이러스 감염 또는 관련된 증상의 치료에 효과적인 제제를 포함한다. 예를 들면, (1알파, 2베타, 3알파)-9-[2,3-비스-(히드록시메틸)시클로부틸]구아닌[(-)BHCG, SQ-34514], 옥세타노신-G(3,4-비스-(히드록시메틸)-2-옥세타노실)구아닌, 아시클릭 뉴클레오사이드(예를 들면, 아시클로비어, 발라시클로비어, 팜시클로비어, 간시클로비어(ganciclovir), 펜시클로비어), 아시클릭 뉴클레오사이드 포스포네이트(예를 들면, (S)-1-(3-히드록시-2-포스포닐-메톡시프로필)시토신(HPMPC), 리보뉴클레오티드 환원효소 억제제, 예를 들면, 2-아세틸피리딘-5-[2-(클로로아닐리노)티오카르보닐]티오카르보노히드라존, 3'아지도-3'-데옥시티미딘, 다른 2',3'-디데옥시뉴클레오사이드, 예를 들면, 2',3'-디데옥시시티딘, 2',3'-디데옥시아데노신, 2',3'-디데옥시이노신, 2',3'-디데히드로티미딘, 프로테아제 억제제, 예를 들면, 인디나비어(indinavir), 리토나비어(ritonavir), 네피나비어(nefnavir), [3S-

[3R^{*}(1R^{*},2S^{*})]]-[3[[-(4-아미노페닐)설포닐](2-메틸프로필)아미노]-2-히드록시-1-(페닐메틸)프로필]-테트라히드로-3-퓨라닐 에스테르(141W94), 옥사티울란 뉴클레오사이드 동족체, 예를 들면, (-)-시스-1-(2-히드록시메틸)-1,3-옥사티울란-5-일)-시토신(라미부딘(lamivudine)) 또는 시스-1-(2-(히드록시메틸)-1,3-옥사티울란-5-일)-5-플루오로시토신(FTC), 3'-데옥시-3'-플루오로티미딘, 5-클로로-2'.3'-디데옥시-3'-플루오로우리딘, (-)-시스-4-[2-아미노-6-(시클로프로필아미노)-9H-퓨린-9-일]-2-시클로펜텐-1-메탄올, 리바비린(ribavirin), 9-[4-히드록시-2-(히드록시메틸)부트-1-일]-구아닌(H2G), 태트 약제(tat inhibitor), 예를 들면, 7-클로로-5-(2-피릴)-3H-1,4-벤조디아제핀-2-(H)온(Ro5-3339), 7-클로로-1,3-디히드로-5-(1H-피롤-2일)-3H-1,4-벤조디아제핀-2-아민(Ro24-7429), 인터페론, 예를 들면, α-인터페론, 신장 분비 억제제, 예를 들면, 프로베네시드, 뉴클레오시드 전달 억제제, 예를 들면, 디피리다몰; 펜톡시필린, N-아세틸시스테인(NAC), 프로시스테인, α-트리초산틴(trichosanthin), 포스포노포름산, 뿐만 아니라 면역조절제, 예를 들면, 인터루킨 II 또는 티모신, 과립구 대식세포 콜로니 자극 요소, 에리스로포에틴, 용해성 CD₄ 및 유전적으로 제작된 그의 유도체, 또는 비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제(NNRTIs), 예를 들면 네비라핀(BI-RG-587), 로비리드(α-APA) 및 빌라부리딘(BHAP) 및 포스포노포름산, 및 1,4-디히드로-2H-3,1-벤족사진-2-온 NNRTIs, 예를 들면 (-)-6-클로로-4-시클로프로필에티닐-4-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-3,1-벤족사진-2-온(L-743, 726 또는 DMP-266), 및 퀴녹살린 NNRTIs, 예를 들면 이소프로필(2S)-7-플루오로-3,4-디히드로-2-에틸-3-옥소-1(2H)-퀴녹살린카르복실레이트(HBY1293).

더욱 바람직한 복합 치료는 상기 언급된 제제의 하나와 바람직한 또는 특히 바람직한 상기에서 설명된 식(I) 내의 하위 군내의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 가장 바람직한 복합 치료는 특별히 본 명세서에서 명명된 식(I)의 화합물의 하나와 함께 상기 명명된 제제를 함께 사용하는 것을 포함한다.

또한, 본 발명은 상기에서 정의된 바와 같은 적어도 하나의 다른 치료 제제와 동시 또는 순서적인 투여를 위한 약제의 제조에서 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 용도를 포함한다.

본 발명의 또 다른 개념에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물의 투여에 의해 레스테노시스(restenosis)의 치료 또는 예방의 방법을 제공한다.

레스테노시스는 혈관벽의 손상, 예를 들면, 기구 혈관형성술(balloon angioplasty) 또는 다른 외과적 시술에 의한 손상 후에 발생될 수 있는 혈관이 좁아지는 것이고, 이것은 치료된 혈관의 벽에서 평활근 세포의 과다 증식이 특징이다. 혈관형성술에 따른 레스테노시스(RFA)는 기구 혈관형성술로 관상동맥 질환을 치료받는 환자에게 발생된다. 이것은 RFA로 고통받는 많은 환자중에서, 환자의 바이러스 감염, 특히 CMV 및/또는 HHV-6에 의한 감염이 치료된 관상동맥 혈관에서 평활근 세포를 증식시키는데 중추적인 역할을 한다고 여겨진다.

레스테노시스는 다수의 외과적인 시술, 예를 들면, 이식 수술, 정맥 붙이기, 관상동맥 측관 붙이기 후에, 가장 일반적으로 혈관형성술에 이어서 발생될 수 있다.

혈관형성술은 말초, 신장 및 관상동맥 혈관계에서 아테롬성 동맥경화 혐착(atherosclerotic stenoses)을 혈관벽에서의 플라크를 전형적으로 압축된 기구 카테터에 의해 압축 및/또는 찢는 것에 의해, 오픈시키는 외과적 시술이다. 그러나, 불행히도, 25 내지 50% 경우, 특히 관상동맥 혈관과 관련해서, 치료된 혈관이 몇개월 내로 레스테노시스로 되어 수술이 반복되어야 한다. 기구 카테터 대체물로서, 펄스 레이저 및 회전 커터 등이 혈관형성술에 따른 레스테노시스를 감소하거나 또는 예방한다는 측면에서 개발되고 있지만, 성공은 제한적이다. 항응고제 및 혈관확장제를 포함하는 다수의 약제가 시도되었지만 실망스럽거나 애매한 결과를 얻었다.

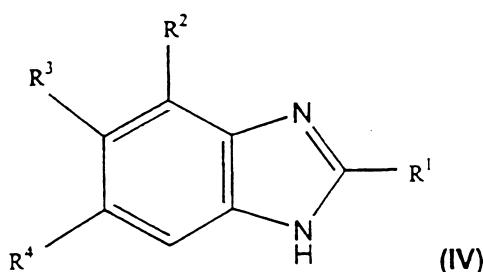
현재 레스테노시스가 다계승 공정(multifactorial process)이라는 것을 나타내는 시험관내 및 생체내 모두에서 확인된 강한 증거가 있다. 여러개의 시토킨 및 협력하여 작용하는 성장인자는 혈관 평활근 세포(SMC)의 이동과 증식 및 외부세포 매트릭스 물질의 생성을 자극하고, 이것은 혈관을 차단하도록 죽적된다. 추가로, 성장 억제제는 SMC의 증식과 외부세포 매트릭스 물질의 생성을 억제하도록 작용한다.

또한, 본 발명은 식(I)의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 유도체의 제조방법을 포함하고, 이것은 다음과 같은 단계로 이루어진다.

A) R^1 이 수소 원자이고, R^2 , R^3 , 및 R^4 가 상기에서 정의된 바와 같고, $R^5-R^{18}O$ 이 상기에서 정의된 바와 같은 식(I)의 화합물을 N-브로모모숙신이미드(NBS)와 같은 적합한 할로겐화 제제와 반응시키거나; 또는 R^1 이 적합한 이탈원자 또는 이탈기, 예를 들면, 브롬과 같은 할로 원자 또는 유기(예를 들면, 알킬)설폰 또는 유기(예를 들면, 알킬 또는 아랄킬)설폰산염, 예를 들면, 메틸설폰($MeS(O)_2-$), 메틸설폰산염($MeS(O)_2O-$) 또는 토실레이트($4-MePhS(O)_2O-$)인 식(I)의 화합물을 아민, 알콕사이드 메르캅티디스(mercaptides)와 같은 친핵체와 반응시키거나; 또는

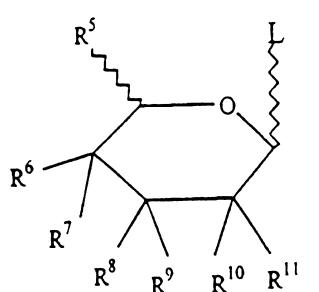
B) 하기 식(IV)의 화합물을 하기 식(Va), (Vb) 또는 (Vc)의 화합물과 반응시킨다.

화학식 6

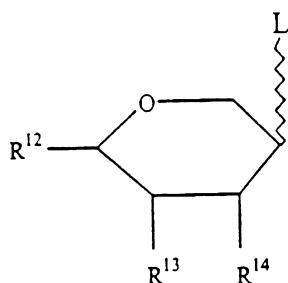


여기서, R^1 은 수소 원자, 할로 원자, $-NR^{19}R^{20}$ (여기서, R^{19} 및 R^{20} 은 상기에서 정의된 바와 같다)이고, R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 상기에서 정의된 바와 같다.

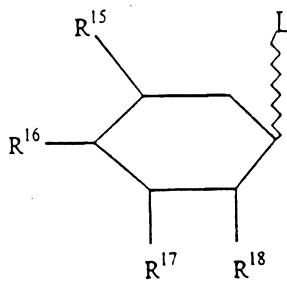
화학식 7



(Va)



(Vb)



(Vc)

여기서, $R^5 - R^{18}$ 는 상기에서 정의된 바와 같고, L은 적합한 이탈기, 예를 들면, 할로(예를 들면, 플루오로, 클로로, 브로모), 유기설포닐옥시, 알킬 또는 알킬티오(예를 들면, 페닐티오) 또는 지방족 에세트르기 예를 들면, 아릴 또는 벤조에이트 또는 아세테이트, 또는 메톡시이다.

선택적으로, 식(Vb) 및 (Vc)의 중간체(여기서, L은 아미노)는 WO96/07646에서 설명된 바와 같은 적절한 방향족 니트로 화합물과 반응될 수 있다. 이어서, 또는 동시에, 그것에 이어 하나 이상의 다음의 추가 단계가 원하는 또는 필요한 순서로 추가적으로 이행될 수 있다;

- (i) 임의의 남겨진 보호기를 제거하는 단계;
 - (ii) 식(Ⅰ)의 화합물 또는 그의 보호된 형태를 식(Ⅰ)의 다른 화합물 또는 그의 보호된 형태로 전환하는 단계;
 - (iii) 식(Ⅰ)의 화합물 또는 그의 보호된 형태를 식(Ⅰ)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 유도체 또는 그의 보호된 형태로 전환하는 단계;
 - (iv) 식(Ⅰ)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 유도체 또는 그의 보호된 형태를 식(Ⅰ)의 화합물 또는 그의 보호된 형태로 전환하는 단계;
 - (v) 식(Ⅰ)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 유도체 또는 그의 보호된 형태를 식(Ⅰ)의 화합물의 다른 약제학적으로 허용가능한 유도체 또는 그의 보호된 형태로 전환하는 단계;
 - (vi) 필요한 경우, 식(Ⅰ)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체 또는 식(Ⅰ)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 유도체의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 분리하는 단계.

A. 공정 A는 R^1 이 할로겐인 식(I)의 화합물의 제조에 편리하게 이용될 수 있다. 이와 같은 화합물들은 R^1 이 수소 원자이고, R^2-R^{18} 이 상기에서 정의된 바와 같은 식(I)의 화합물을 할로겐화제와 반응시키는 것으로 간편하게 제조될 수 있다. 할로겐화는 통상적인 방법, 예를 들면, 비양성자성 용매중에서, 예를 들면, 테트라히드로퓨란, 바람직하게는 60 내지 150°C로 가열된 1,4-디옥산 중에서 N-브로모숙신이미드(NBS)와 같은 브롬화제를 사용한 브롬화로 효과적이 될 수 있다.

$R^1 OI - NR^{19} R^{20}$ (여기서, R^{19} 및 R^{20} 은 상기에서 정의된 바와 같다)인 식(I)의 화합물은 $R^1 OI$ 할로 원자, 예를 들면 브롬 또는 염소 원자인 식(I)의 화합물로부터, 적절한 아민 $HNR^1 R^{20}$ (여기서 R^1 및 R^{20} 은 상기에서 정의된 바와 같다)과의 반응에 의해 편리하게 제조될 수 있다. 전형적으로, 반응은 높은 온도, 70 내지 80°C에서, 에탄올 또는 디메틸설폴사이드와 같은 유기 용매중에서 효과적이 된다. 식 $HNR^1 R^{20}$ 의 아민은 상업적으로 입수되거나 또는 당업자에 의해 쉽게 제조될 수 있다.

R^1 이 $-OR^{21}$ (여기서, R^{21} 은 상기에서 정의된 바와 같다)인 식(I)의 화합물은 R^1 이 할로 원자, 예를 들면 브로우 또는 염소 원자인 식(I)의 화합물로부터, 식 HOR^{21} (여기서, R^{21} 은 상기에서 정의된 바와 같다)의 적당한 알코올과의 반응에 의해 편리하게 제조될 수 있다. 전형적으로, 반응은 -20 내지 100°C , 바람직하게는 25°C 에서, 용매로서 HOR^{21} 또는 디메틸설폐사이드중에서 및 수소화나트륨과 같은 강염기의 존재하에서 흡과정이 된다. 식 HOR^{21} 의 알코올은 산업적으로 임수되거나 또는 담업자에 의해 쉽게 제조될 수 있다.

$R^1O\text{I}-SR^{22}$ (여기서, R^{22} 는 상기에서 정의된 바와 같다)인 식(I)의 화합물은 $R^1\text{O}\text{I}$ 할로 원자, 예를 들면 브롬 또는 염소 원자인 식(I)의 화합물로부터, 식 HSR^{22} (여기서, R^{22} 는 상기에서 정의된 바와 같다)의 적절한 티올과의 반응으로 편리하게 제조될 수 있다. 전형적으로, 상기 반응은 -20 내지 100°C 에서, 바람직하게 25°C 에서, 용매로서 N,N -디메틸포름아미드 또는 디메틸설포사이드중에서, 수소화나트륨 또는 수소화칼륨과 같은 강염기 존재하에서 효과적이 된다. 식 HSR^{22} 의 티올은 상업적으로 입수하거나 또는 당업자

에 의해 쉽게 제조될 수 있다.

R^3 또는 R^4 는 아릴 또는 헤테로시클릭기이고, R^5-R^{18} 이 상기에서 정의된 바와 같은 식(I)의 화합물은 R^3 또는 R^4 가 할로 원자, 예를 들면 브롬 원자인 식(I)의 화합물로부터, 아릴 또는 헤테로시클릭 트리알킬주석(IV) 시약과의 반응에 의해 제제조될 수 있다. 이들 반응은 전형적으로 테트라카스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0), 팔라듐(II)아세테이트, 팔라듐(II)클로라이드 비스(아세트토니트릴)과 같은 팔라듐 촉매 존재 하에서와, N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매의 존재하에서, 및 높은 온도, 바람직하게 90°C에서 효과적이 된다. 요구되는 아릴 또는 헤테로시클릭 트리알킬주석(IV)시약은 상업적으로 입수하거나 또는 당업자에 의해 쉽게 제조될 수 있다.

상기 보호기는 당업자에게 잘 알려진 통상적인 화학 기술에 의해 제거될 수 있다.

임의의 R^6-R^{18} 은 하드록시기이거나 또는 R^6-R^{11} 은 히드록시기 또는 불소 원자이고, 및 R^1-R^5 는 상기에서 정의된 바와 같은 식(I)의 화합물은 임의의 R^6-R^{18} 이 보호된 하드록시기이거나 R^6-R^{11} 이 보호된 히드록시기 또는 불소 원자인 식(I)의 대응 화합물로부터 제조될 수 있다. 통상적인 보호기는 R^6-R^{18} 에 대해서 사용될 수 있다. 바람직하게, 식(I)의 화합물의 에스테르에 대해 상기 설명된 바와 같은 에스테르기가 사용될 수도 있다. 이들 보호기는 물과 메탄올중에 용해된 탄산나트륨 또는 효소적으로, 예를 들면 돼지 간 에스터라제(pig liver esterase)를 사용하는 것과 같은 통상적인 화학 기술에 의해 제거될 수 있다. 선택적으로, R^6-R^{18} 은 tert-부틸디페닐-, tert-부틸디메틸-, 및 트리이소프로필실릴 에테르와 같은 실릴 에테르를 포함할 수 있고, 이것은 적절한 불소원, 예를 들면 HF/피리딘, Bu_4NF 또는 Et_4NF , 또는 산성 조건하에서, 예를 들면 토피산(tocic acid)과 메탄올을 사용하여 제거될 수 있는 벤질리덴 또는 이소프로필리덴과 같은 시클릭 아세탈 또는 케탈을 사용하여 탈보호되어 하드록실기를 얻을 수 있다.

선택적으로, 임의의 R^6-R^{18} 이 보호된 하드록시기이거나 R^6-R^{11} 이 보호된 히드록시기 또는 불소 원자이고, R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상기에서 정의된 바와 같은 식(I)의 화합물은 이탈기 R^1 이 보호기의 제거와 동시에 요구되는 R^1 기로 전환되는 제제 또는 조건하에서 반응될 수 있다. 이와 같은 제제의 예로서는 시클로프로필아민 및 다른 일차와 이차 아민을 포함하고, 단 이들 제제는 충분히 친핵성이어야 하고, 입체장애가 적어야 한다.

B. R^1 이 상기에서 정의된 바와 같은 식(I)의 화합물은 R^1 이 상기에서 정의된 바와 같고, R^2 , R^3 및 R^4 가 상기에서 정의된 바와 같은 식(IV)의 화합물을 R^5-R^{18} 이 상기에서 정의된 바와 같고, 필요한 경우 보호되고, L은 상기에서 정의된 바와 같은 식(V)의 화합물과 반응하는 것으로 제조될 수 있다. 식(IV)의 화합물과 식(V)의 화합물의 반응은 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트, 염화주석 또는 보론 트리플루오라이드(전자가 바람직하다)와 같은 루이스 산을 사용하는 것이 효과적일 수 있다. 일반적으로 반응은 비양성자성 용매중에서와 높은 온도, 예를 들면, 아세토니트릴중 15 내지 30°C에서 또는 1,2-디클로로에탄중 70 내지 90°C에서 효과적이다. 선택적으로, 식(IV)의 화합물과 식(V)의 화합물의 반응은 Tohru Ueda in Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, vol.1(Leroy B. Townsend, ed) pp.1-122, Plenum Press, New York, 1988에서 설명되고 참조된 바와 같은 피리미딘 뉴클레오사이드 합성 절차를 적용하는 것에 의해 또는 Prem C. Srivastva, Roland K. Robins and Rich B. Meyer, Jr., ibid, pp. 113-281에서 설명되고 참조된 바와 같은 퓨린 뉴클레오사이드 합성에 의해 또는 P.Herdewijn, A. Van Aerschot, J. Balzarini and E. De Clercq in Nucleosides and Nucleotides, volume 10, 1991, pp.119-127, 및 미국특허 제5,399,580호에 의해 설명되고 참조된 바와 같은 피라노즈 뉴클레오사이드 합성에 의해 효과적이 될 수 있고, 이들은 참조로서 본 명세서에 병합시킨다.

식(IV)의 화합물은 용해성을 향상시키기 위해 상기 공정에서 N₁-위치에서 트리메틸실릴화되는 것이 바람직하다; 예를 들면, 트리메틸실릴클로라이드, 헥사메틸 디실라잔으로 처리에 의해, 가장 바람직하게는 N,O-비스(트리메틸실릴) 아세타미드(BSA)로 처리에 의해서이다. 실릴화는 용매중에서, 바람직하게 1,2-디클로로에탄 또는 아세토니트릴중에서, 바람직하게 70 내지 80°C에서 효과적일 수 있다. 실릴화 반응이 완성된 후에, 루이스 산이 추가될 수 있고, 이어서, 식(V)의 화합물을 첨가한다.

식(Va)의 화합물은 예를 들면, Aldrich(Milwaukee, IL.) 또는 Pfanziehl(Waukegan, IL.)로부터 구입될 수 있고, 또는 당업자에게 잘 알려진 문헌상의 방법, 예를 들면 J. Barbat et al., Carbohydrate Research, 116(1983), pp.312-316; M. Fuertes et al., J.Org.Chem., 40(1975), pp.2372-2377; L.Lemer et al., J. Med. Chem., 30(1987), pp. 1521-1525.로부터 제조될 수도 있다.

R^5 가 상기에서 정의된 바와 같고, R^6-R^{11} 의 오직 하나가 보호되지 않은 하드록실이고, L이 메톡시인 식(Va)의 화합물은 이전의 자유 하드록실과 페닐클로로티오포메이트와 같은 클로로티오포메이트를 반응시켜 제조된 페닐 티오카보네이트를 이용하여 탈산소화가 진행된다. 중간체 티오노카보네이트는 환원제, 예를 들면 수소화 트리부틸주석(tributyltin hydride)을 통해 제거된다. 이 반응은 전형적으로 라디칼 개시제, 예를 들면 2,2'-아조비스이소부티로니트릴의 존재하에서 및 방향족 용매, 예를 들면 톨루엔의 존재하에서 효과적일 수 있다. 이어서, 이 중간체는 하드록실이 에스테르, 예를 들면 아세틸 에스테르로서 보호된 식(Va)의 화합물로 산, 예를 들면 아세트산 및 아실화제, 예를 들면 무수 아세트산과의 반응으로 결국 전환될 수 있다. 이 반응은 전형적으로 용매로서 아실화제중에서 0 내지 100°C에서 효과적이 된다. 선택적으로, 탈산소화는 예를 들면 P.Collins and R.Ferrier in Monosaccharides(1995), John Wiley & Sons, New York, pp.213 및 그의 참고문헌에서 설명된 바와 같이 효과적이 될 수 있다.

식(Va)의 불소화된 화합물은 당업자에게 알려진 방법에 의해 제조될 수 있고, 예를 들면, 식(Va)의 화합물의 비보호된 하드록실기를 불소화제, 예를 들면 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드로 반응시키는 것에 의해 제조될 수 있다. 이 반응은 전형적으로 비양성자성 용매, 예를 들면 클로로포름 또는 톨루엔중에서, 및 높은 온도, 바람직하게 75°C에서 효과적이 된다. 식(Va)의 불소화된 및 다르게 할로겐화된 데록

시 슈거는 P.Collins and R.Ferrier in Monosaccharides(1995), John Wiley & Sons, New York, pp. 248-262 및 그의 참고문헌에 의한 유사한 및 다른 카르보하이드레이트에 대해 설명된 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

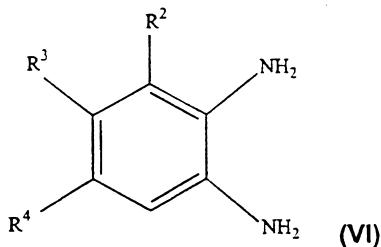
R^5 가 상기에서 설명된 바와 같고, R^6-R^{11} 의 오직 하나만이 비보호된 히드록시인 식(Va)의 화합물은 당업자에게 알려진 방법, 예를 들면, R.C. Petter et al. in Tetrahedron Letters, 30(1989), pp.659-662, S. Czernecki et al. in Tetrahedron Letters, 26(1985), pp.1699-1702, 또는 M.Hudlicky in Oxidations in Organic Chemistry ACS Monograph 186(1990), American Chemical Society, Washington D.C.에 의해 설명되고 참조된 방법에 의해 케톤으로 산화될 수 있다. 이와 같은 케톤 화합물은 일킬화를 효과적으로 하기 위해 적절한 그리냑드(Grignard) 시약 또는 알킬 금속 시약 및 탄소 친핵체로 처리되어 P.Collins and R. Ferrier in Monosaccharides(1995), John Wiley & Sons, New York, p.3092 및 그의 참고문헌에 의해 설명된 바와 같은 식(Va)의 새로운 화합물을 얻을 수 있다. 추가적으로 위팅 시약(Witting reagent)이 식(Va)의 올레핀을 제조하기 위해, 예를 들면, P.Collins and R.Ferrier, ibid. p.263 및 그의 참고문헌에서 설명된 또는 R.C.Petter et al. in Tetrahedron Letters, 30(1989), pp.659-662에서 설명된 바와 같이 제공될 수 있다. H.Redlich et al. in Synthesis, (1992), pp.1112-1118에서 설명된 공정 또는 Acton et al. in the Journal of Medicinal Chemistry, 22(1972), pp.518-526에서 설명된 공정을 사용한 식(Va)의 올레핀의 봉소수소화-산화는 식(Va)의 히드록실 메틸 유도체를 유도한다. 추가적으로 수소화 시약은 당업자에게 알려진 방법과 M. Hudlicky in Reductions in Organic Chemistry ACS Monograph 188(1996), American Chemical Society, Washington, D.C., pp149-190에서 설명된 바와 같은 일반적으로 받아들여지는 카르보닐 환원의 적합한 방법을 사용하여 상기와 같이 설명된 케톤으로부터 R^6-R^{11} 의 히드록실 입체 화학을 효과적으로 전환시키는데 사용될 수 있다.

식(Vb)과 (Vc)의 화합물은 당업자에게 알려진 방법으로 만들어질 수 있다.

R^1 이 수소 원자 또는 할로 원자, 바람직하게 염소 또는 브롬 원자이고, R^2 , R^3 및 R^4 가 상기에서 정의된 바와 같은 식(IV)의 화합물은 본 명세서에 참조로서 명합된 PCT 명세서 W092/07867에서 설명된 방법에 따라 제조될 수 있다. 선택적으로, R^1 이 수소 원자이거나 할로 원자, 바람직하게는 염소 또는 브롬 원자이고, R^2 , R^3 및 R^4 는 상기에서 설명된 바와 같은 식(IV)의 화합물은 Leroy Townsend, et al. J. Med. Chem., Vol. 38, 1995, pg.4098에서 설명된 방법에 따라서 제조될 수 있다..

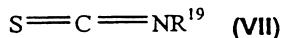
선택적으로, R^1 이 $-NR^{19}R^{20}$ 이고, 여기서 R^{19} 및 R^{20} 은 상기에서 정의된 바와 같은 식(IV)의 화합물은 하기 식(VI)의 화합물을 디아민을 벤즈이미다졸로 고리화할 수 있는 시약과 반응시키는 것으로 제조될 수 있다.

화학식 8



여기서, R^2 , R^3 , 및 R^4 는 상기에서 설명된 바와 같다. 전형적으로 식(VI)의 화합물은 식(VII)의 이소티오시아네이트와 반응될 수 있다.

화학식 9



여기서, R^{19} 는 상기에서 정의된 바와 같다. 상기 반응은 요오드화 메틸과 같은 고리화 촉진하는 시약 또는 디시클로헥실 카르보디이미드 또는 1-시클로헥실-3-(2-몰포리노에틸)카르보디이미드 메토- ρ -톨루엔설포네이트와 같은 카르보디이미드의 존재하에서, 톨루엔, 가장 바람직하게는 피리딘과 같은 비양성자성 방향족 용매의 존재하에서, 및 높은 온도에서, 바람직하게 75 내지 150°C에서 행해질 수 있다.

식(VII)의 화합물은 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 또는 화학 문헌에서 쉽게 이용할 수 있는 방법으로 제조되거나 또는 상업적으로 구입할 수 있다.

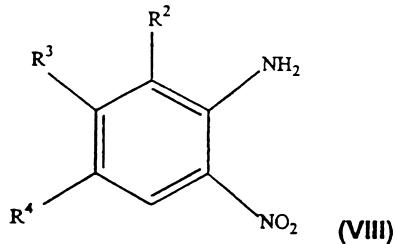
R^1 이 수소 원자인 식(IV)의 화합물은 상업적으로 구입되거나 또는 선택적으로 R^2 , R^3 , 및 R^4 가 상기에서 정의된 바와 같은 식(VI)의 화합물을 포름아미дин 또는 바람직하게는 포름산과 주변 온도 내지 100°C에서,

바람직하게는 80°C에서 반응시키는 것으로 제조될 수도 있다.

식(VI)의 화합물은 상업적으로 구입되거나 또는 당업자에게 잘 알려진 방법 또는 화학 문헌에서 쉽게 이용할 수 있는 방법으로 제조될 수 있다.

선택적으로, 식(VI)의 화합물은 하기 식(VIII)의 화합물로부터 환원제, 예를 들면 환원된 철의 존재하에서, 및 산, 바람직하게는 염산의 존재하에서, 및 에틸 알코올과 같은 용매의 존재하, 50 내지 78°C의 온도범위에서 쉽게 제조될 수 있다(B. Fox and T.L.Threfall, Org. Syn. Coll. Vol. 5, 1973, p.346).

화학식 10



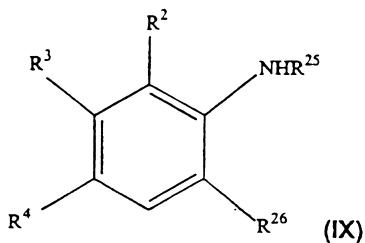
여기서, R^2 , R^3 , 및 R^4 는 상기에서 정의된 바와 같다. 선택적으로, 이런 오르토 페닐렌디아민은 라네이니켈과 같은 환원제의 존재하에서, 또는 수소 원자의 존재하에서 제조될 수 있다. 이 반응은 또한 용매, 예를 들면 에틸 알코올의 존재하에서, 주변 온도에서 수행될 수 있다(K.Dimroth, et al, Org.Syn. Coll. Vol. 5, 1973, p. 1130). 선택적으로, 이런 오르토 페닐렌디아민은 수소황산 나트륨(sodium hydrosulfite)과 같은 환원제의 존재하에서 제조될 수 있다. 전형적으로, 이런 반응은, 극성, 양성자성 용매, 바람직하게는 물과 에탄올의 혼합물의 존재하에서, 및 높은 온도, 바람직하게는 환류 온도에서 효과적이 된다.

식(VIII)의 화합물을 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 제조되거나 또는 시판되는 것을 구입할 수 있다. 선택적으로, R^2 가 불소, 염소 또는 브롬 원자와 같은 할로 원자이고, R^3 및 R^4 가 상기에서 정의된 바와 같은 식(VIII)의 화합물은 R^2 가 수소 원자인 식(VIII)의 화합물로부터 적절한 수소화제, 예를 들면 1-플루오로-1,4-디아조니아바이시클로[2.2.2]-옥탄 비스(테트라플루오로보레이트), N-클로로숙신이미드 또는 N-브로모숙신이미드를 가지고, 아세토니트릴 또는 N,N-디메틸포름아이드와 같은 비양성자성 용매의 존재하에서, 높은 온도 50 내지 100°C에서 반응시키는 것으로 제조될 수 있다.

R^4 가 $-SR^{24}$ (여기서, R^{24} 는 상기에서 정의된 바와 같다)인 식(VII)의 화합물은 R^4 가 할로 원자이고, R^2 및 R^3 가 상기에서 정의된 바와 같은 식(VIII)의 화합물로부터, HSR^{24} 와 반응시키는 것으로 제조될 수 있다. 이 반응은 전형적으로 수소화 나트륨 또는 수소화 칼륨과 같은 강한 염기의 존재하에서 및 디메틸설록사이드, 바람직하게는 N,N-디메틸포름아이드와 같은 용매의 존재하에서, 주변온도에서 효과적이 된다.

선택적으로, 식(VIII)의 화합물은 식(IX)의 화합물로부터 질산과 같은 질산화제와의 반응을 통해 바람직하게 제조될 수 있다.

화학식 11



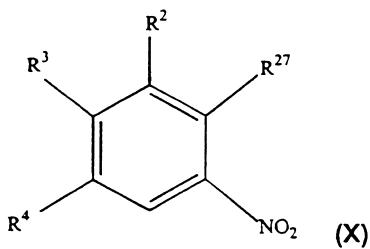
여기서, R^{25} 는 수소 원자이고, R^{26} 은 아미드, 예를 들면 트리플루오로아세트아미드와 같은 보호기이고, R^2 , R^3 , 및 R^4 는 상기에서 정의된 바와 같다. 상기 반응은 황산과 같은 용매중에서 -20 내지 25°C의 온도, 바람직하게는 0°C에서 효과적이 된다. 보호기 R^{26} 은 반응 마지막 단계에서 메탄올과 물중에서 2 노르말 황

산과 같은 산 또는 탄산 나트륨과 같은 염기로 25 내지 100°C에서 쉽게 제거될 수 있다.

R^{25} 가 수소 원자이고, R^{26} 이 아미드, 예를 들면 트리플루오로아세트아미드와 같은 보호기이고, R^2 , R^3 및 R^4 가 상기에서 정의된 바와 같은 식(IX)의 화합물은 R^{25} 와 R^{26} 이 수소 원자이고, R^2 , R^3 및 R^4 가 상기에서 정의된 바와 같은 식(IX)의 화합물로부터 무수 트리플루오로아세트산과 같은 적절한 아실화제를 가지고 반응시키는 것으로 제조될 수 있다. 이들 반응은 아세토니트릴, 바람직하게는 1,4-디옥산과 같은 비양성자성 용매의 존재하에서, -10 내지 40°C에서, 바람직하게는 0°C에서 효과적이 된다.

선택적으로, R^2 , R^3 및 R^4 가 상기에서 정의된 바와 같은 식(VIII)의 화합물은 식(X)의 화합물로부터 암모니아와의 반응을 통해 제조될 수 있다.

화학식 12



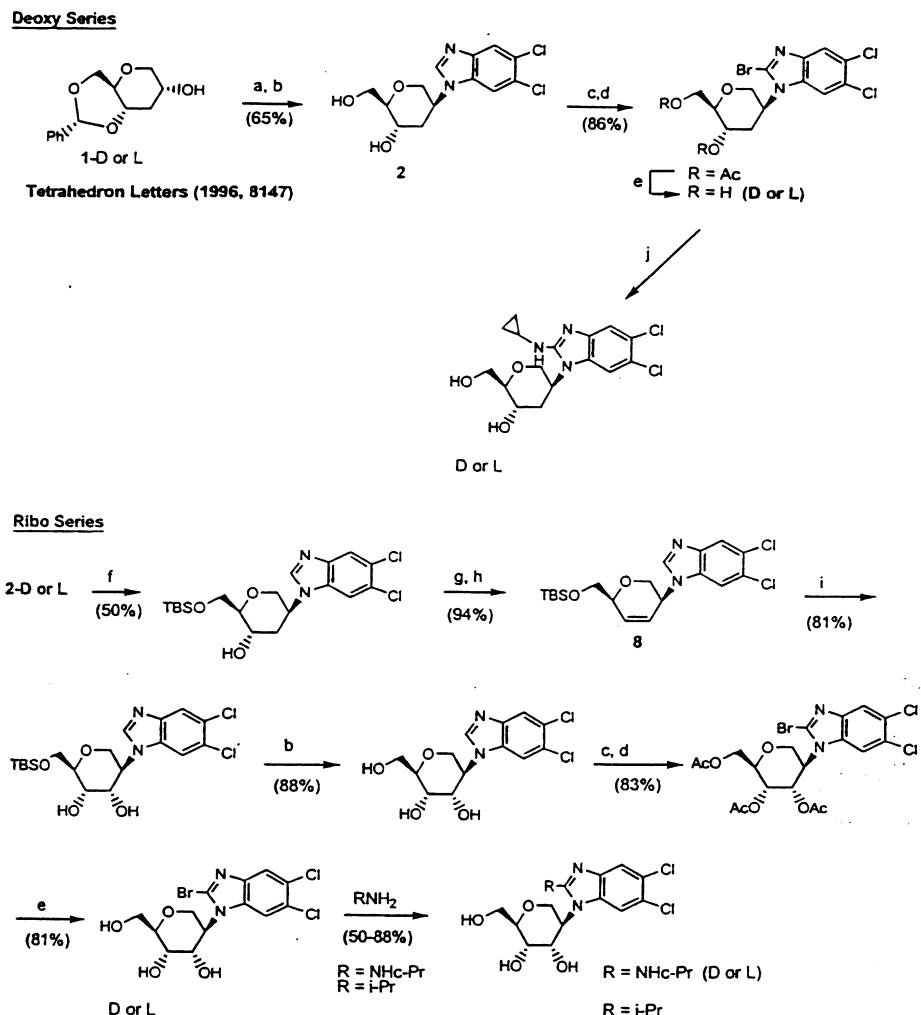
여기서, R^{27} 은 할로 원자, 예를 들면 불소, 염소 원자이다. 이들 반응은 전형적으로 에틸 알코올 또는 1,4-디옥산과 같은 용매의 존재하에서 및 높은 온도에서, 바람직하게 100°C에서 효과적이 된다.

R^{25} 과 R^{26} 이 수소 원자이고, R^2 , R^3 및 R^4 가 상기에서 정의된 바와 같은 식(IX)의 화합물은 당업자에 의해 잘 알려진 방법 또는 화학 문헌에서 쉽게 이용되는 방법으로 제조되거나 또는 상업적으로 구입할 수 있다.

식(X)의 화합물은 상업적으로 구입되거나 또는 당업자에게 잘 알려진 방법으로 쉽게 제조될 수 있다.

Z가 식(Ib)의 치환체인 식(I)의 화합물은 하기 반응식(I)에 따라 만들어질 수 있거나 또는 당업자에 의해 잘 알려진 방법으로 제조될 수 있다.

반응식 1



여기서, a) 5,6-디클로로벤제이미다졸, PPh_3 , DEAD, THF, 12시간; b) 0.1N HCl, THF, 실온, 12시간; c) Ac_2O , Pyr; d) 2 당량 NBS, 환류 THF, 10분; e) 1당량 Na_2CO_3 , MeOH, EtOH , H_2O , 2시간; f) TBDMSCl, imid., DMF; g) MsCl, TEA, CH_2Cl_2 , 0°C; h) DBU, Tol , 환류, 10시간; i) cat. OsO_4 , NMO, 아세톤/ H_2O , 12시간; j) $\text{NH}_2\text{C}-\text{Pr}$, EtOH , 환류.

Z가 식(Vb) 또는 (Vc)의 치환제인 식(I)의 화합물은 참조로서 본 명세서에 병합된 미국 특허 제 5,399,580호, 미국 특허 제5,534,535호 및 WO96/07646에 따라 제조될 수 있다.

본 발명에 따른 화합물(본 명세서에서 "활성 성분"이라 함)은 임의의 적합한 경로에 의해 치료를 위해 투여될 수 있다. 적합한 경로로는 경구, 직장, 비강, 국소(피부, 입가, 혀 포함), 질 및 비경구적 경로(피하, 근육내, 정맥내, 내피 및 인트라비트리얼(intravitreal))를 포함한다. 바람직한 경로는 환자의 증상과 나이, 감염의 특성 및 선택된 활성 성분에 따라 다양해지는 것은 명백하다.

일반적으로 상기 각각의 증상에서 적합한 투여량은 매일 수령인(예를 들면, 사람)의 몸무게 1kg당 0.01내지 250mg의 범위이고, 바람직하게는 매일 몸무게 1kg 당 0.1 내지 100mg의 범위이고, 더욱 바람직하게는 매일 몸무게 1kg당 0.5 내지 30mg의 범위이고, 가장 바람직하게는 매일 몸무게 1kg당 1.0 내지 20mg의 범위이다. 지적되지 않는 이상, 활성 성분의 모든 중량은 식(I)의 모체 화합물로서 계산된다: 그의 염 또는 에스테르에 대해서는 중량이 비례적으로 증가될 것이다. 요구되는 투여량은 매일 적절한 간격으로 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상의 회수로 투여되도록 제공될 수 있다. 일부의 경우에는, 요구되는 투여량은 선택적인 날들에 제공될 수 있다. 이들 하위-투여량(sub-dose)은 단일 제형마다 활성 성분, 예를 들면 10 내지 1000mg 또는 50 내지 500mg, 바람직하게는 20 내지 500mg, 및 가장 바람직하게는 100 내지 400mg를 포함하는 단일 제형으로 투여될 수 있다.

활성 성분이 단독으로 투여되는 것이 가능하지만, 이것은 약제학적 제형으로서 제공되는 것이 바람직하다. 본 발명의 제형은 상기에서 정의된 적어도 하나의 활성 성분과 하나 이상의 그의 허용 가능한 담체 및 선택적으로 다른 치료제로 이루어진다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 양립한다는 측면에서 "허용가능"하여야 하고 환자에게 상해를 주면 안된다.

제형은 경구, 직장, 비강, 국소(피부, 입가, 혀 포함), 질 및 비경구적 경로(피하, 근육내, 정맥내, 내피

및 인트라비트리얼(intravitreal)) 투여에 적합한 것이 포함된다. 상기 제형은 단일 제형으로 제공되는 것이 편리하고, 약제학 분야의 전문가에게 잘 알려진 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 이와 같은 방법은 본 발명의 추가적인 특징을 나타내고, 활성 성분을 하나 이상의 추가 성분을 구성하는 담체와 결합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형화는 활성 성분을 액체 담체 또는 미세하게 분쇄된 고형 담체 또는 모두와 단일하게 및 친밀하게 결합하는 것으로 제조되고 이어서, 필요하다면 제품을 형태화 한다.

본 발명은 상기에서 정의된 약제학적 제형을 또한 포함하고, 여기서 식(I)의 화합물 또는 그의 약제학적 허용가능한 유도체 및 적어도 하나의 추가 치료제는 키트의 일부로서 서로 분리하여 존재된다.

피부 투여를 위해 적합한 조성물은 수령인의 피부에 장시간 동안 밀접하게 접촉되어 남아있도록 적합한 분리된 패치로서 제공될 수 있다. 이와 같은 패치는 적합하게 임의로 완충된 수용액중의 활성 화합물 1) 또는 접착제에 용해되거나 및/또는 분산된 2) 또는 폴리머중에 분산된 3)을 포함한다. 활성 화합물의 적합한 농도는 약 1 내지 25%이고, 바람직하게 약 3 내지 15%이다. 하나의 특별한 가능성으로서, 활성 화합물은 Pharmaceutical Research 3(6), 318(1986)에서 설명된 전기운반(electrotransport) 또는 이온이동법(iontophoresis)에 의해 패치로부터 전달될 수 있다.

경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 각각 예정된 양의 활성성분을 포함하는 캡슐, 타원형 정제(caplet), 카시에낭 또는 정제로서; 수성 또는 비수성 액체중의 용액 또는 혼탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 제공될 수 있다. 상기 활성 성분은 환약(bolus), 훑는 약(electuary) 또는 페이스트로서 제공될 수 있다.

정제는 압축 또는 성형에 의해, 임의로 하나 이상의 부성분을 가지고 제조될 수 있다. 압축된 정제는 분말 또는 과립과 같은 자유롭게 유동하는 형태의 활성 성분을 임의로 결합제(예를 들면, 포비돈, 젤라틴, 히드록시프로필메틸셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 봉해제(예를 들면, 전분 글리콜산나트륨(sodium starch glycollate), 가교된 포비돈, 가교된 카르복시메틸셀룰로스나트륨), 표면활성제 또는 분산제와 혼합하여 적합한 기계에 넣어 압축하는 것으로 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 축축하게 한 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에 넣어 성형하는 것으로 제조될 수 있다. 상기 정제는 임의로 코팅되거나 또는 선을 새길 수 있고, 활성 성분의 방출이 서서히 또는 조절될 수 있도록 그 안에, 예를 들면 히드록시프로필메틸셀룰로스를 요구되는 방출 프로파일이 제공되도록 다양한 비율로 사용하여 제형화될 수 있다. 정제는 임의로 위장 이외의 소화관(gut)의 일부에 방출되도록 장용코팅되어 제공될 수 있다.

입가에 국소적인 투여를 위한 적합한 제형은 풍미기제, 일반적으로 수크로즈 및 아카시아 또는 트라가칸트중에 활성 성분으로 이루어진 구중정(lozenge); 불활성 기제, 예를 들면 젤라틴과 글리세린 또는 수크로스와 아카시아 중에 활성 성분으로 이루어진 습제정제(pastille); 및 적합한 액체 담체중에 활성 성분으로 이루어진 구강세척제를 포함한다.

직장 투여를 위한 제형은 코코아 버터 또는 살리실산염으로 이루어진 적합한 기제를 갖는 좌약으로 제공될 수 있다.

질내 투여를 위한 적합한 제형은 활성 성분 이외에 이 분야에 공지된 적절한 담체를 포함한 페서리(pessaries), 탐폰, 크림, 걸, 페이스트, 거품 또는 분무 형태로 제공될 수 있다.

직장 투여를 위한 적합한 약제학적 제형(여기서, 담체는 고형물이다)은 단일 투여 좌약으로서 제공되는 것이 바람직하다. 적합한 담체는 코코아 버터 및 이 분야에서 보통 사용되는 다른 물질을 포함한다. 상기 좌약은 연화제 또는 용융된 담체와 함께 활성 성분을 혼합하고 이어서 차갑게 하고 성형틀에서 성형시키는 것으로 쉽게 형성될 수 있다.

비경구적 투여를 위한 적합한 제형은 항산화제, 완충제, 제균제 및 용질을 포함하고, 수령인의 피와의 등장성 제형을 제공하는 수성 및 비수성 등장 무균 주사 용액; 및 혼탁제와 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 무균 혼탁액; 및 화합물을 혈액 구성요소 또는 하나 이상의 기관에 도달되도록 계획된 리포좀 또는 다른 미세입자 시스템을 포함한다. 상기 제형은 용기, 예를 들면, 앰플 또는 약병으로 밀봉된 단일 투여량 또는 다중 투여량으로 제공될 수 있고, 사용 전에 즉시 무균 액체 담체, 예를 들면 주사용 물의 추가만을 요구하는 냉동건조(동결건조) 조건에서 저장될 수 있다. 즉석의 주사용액 및 혼탁액은 이전에 설명된 종류인 무균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

바람직한 단일 투여 제형은 상기에서 설명된 바와 같이 매일 투여량 또는 매일 하위-투여량, 또는 그의 적절한 일부를 포함한 것이다.

본 발명의 제형에서 특별히 언급된 성분 이외에 당해 분야에서 제형에 따른 다른 통상적인 제제가 포함될 수 있고, 예를 들면 경구 투여를 위해 적합한 것은 감미제, 증점제 및 향미제를 추가로 포함할 수 있다.

실시예

다음의 실시예는 본 발명을 구체적으로 설명하는 것일 뿐 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 여기서 "활성 성분"은 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 복합체 또는 상기 언급된 임의의 화합물의 생리학적 기능 유도체를 나타낸다.

일반 공정

일반 공정 I : 치환된 니트로아닐린의 치환된 페닐렌디아민으로의 환원

적절하게 치환된 니트로아닐린(115-145mmol), 에탄올 및 라네이 니켈(7-8g wet)(Aldrich, Milwaukee)을 수소로 압축된 교반 Parr 반응기(200 내지 300psig)에서 합쳤다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 반응기가 탈압축된 후에 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 용매를 진공중에서 제거하여, 일반 공정 II에서 설명되는 바와 같이 벤ز이미다졸에서의 폐쇄 고리를 위한 적절한 고형물을 얻었다.

일반 공정 II : 치환된 페닐렌디아민으로부터 치환된 벤즈이미다졸 기재의 합성

100mM 용액을 만들기에 충분한 4N HCl 수용액에 용해된 적절히 치환된 페닐렌디아민에 88% 포름산 수용액 1.25-1.3 당량/페닐렌디아민을 첨가하였다. 얻어진 용액을 3 내지 18시간 동안 환류하고, 이어서 실온으로 냉각하고, 수산화나트륨 또는 수산화암모늄을 사용하여 pH 7로 중성화하였다(지시 종이로 결정). 얻어진 고형물을 소결된 유리 깔대기로 여과하고, 풍부한 물로 세척하고, 공기 건조시키고, 이어서 50°C에서 24시간 또는 그 이상 동안 진공건조시켰다. 따라서, 제조된 벤즈이미다졸은 과아세틸화된 리보피라노즈(peracetylated ribopyranose)에 커플링되기에 적합하다.

일반 공정 III : 과아세틸화된 피라노즈를 이용한 2-브로모-1H-벤즈이미다졸 또는 2-비치환된 벤즈이미다졸의 커플링

적절한 벤즈이미다졸dmf 질소 분위기하에서 교반 막대와 환류 응축기가 장착된 오븐 건조된 둥근 바닥 플라스크에서, 무수 1,2-디클로로에탄(Aldrich, Milwaukee) 또는 아세토니트릴(Aldrich, Milwaukee)중에서 자기력으로 교반하였다. 교반 혼탁액에 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드의 1당량/벤즈이미다졸을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 1 내지 3시간 동안 환류하였다. 얻어진 용액을 실온으로 냉각시켰다. 이 용액은 과아세틸화된 피라노즈의 1당량/벤즈이미다졸을 첨가하고, 이어서 트리메틸실릴트리플루오로메탄설포네이트(Aldrich, Milwaukee)의 0.05 내지 1.1당량/벤즈이미다졸을 첨가하거나 또는 디클로로메탄중 1M 용액으로부터 1.4 내지 5당량 염화주석/벤즈이미다졸을 첨가하였다. 이어서, 새로운 혼합물을 오일 배스중에서 0.5 내지 24시간 동안 약 85°C로 가열하고, TLC에 의해 출발물질의 생성물로의 전환을 결정하였다. 반응물을 약 7% 중탄산나트륨 수용액에 뜯는 것으로 반응을 중지시키고, 디클로로메탄 또는 에틸아세테이트로 생성물이 수성층에서 확실히 보이지 않을 때까지 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 회전 증발기를 사용하여 제거하였다. 추가로 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

일반 공정 IV : C-2에서 비치환된 N-1 벤즈이미다졸 피라노사이드의 브롬화

전형적으로 C-2에서 비치환된 벤즈이미다졸 피라노사이드를 충분한 THF중에서 용해하여 10 내지 30mM 용액을 만들었다. 상기 용액을 환류 응축기가 부착된 둥근 바닥 플라스크에서 환류하고, 질소 분위기하 약 85°C에서 오일 배스에 의해 자석으로 교반하였다. N-브로모숙신아미드(NBS, Aldrich, Milwaukee)의 2 당량/벤즈이미다졸 피라노사이드를 환류 용액에 15분마다 출발 물질의 브롬화가 완성될 때까지 TLC에 의해 확인하여 첨가하였다. 반응을 차가운 7% 중탄산나트륨 수용액을 뜯는 것으로 정지시키고, 디클로로메탄으로 생성물이 수성층에 명백히 보이지 않을 때까지 추출하였다. 디클로로메탄층을 추가로 중탄산나트륨 수용액 4당량부피로 세척하고, 이어서 1부피의 물로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 용매를 회전 증발기를 사용하여 제거하였다. 상기 생성물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 추가로 정제하였다.

일반 공정 V : N-1,2-브로모벤즈이미다졸 아세틸화된 피라노사이드의 1M 수산화리튬 수용액으로의 탈보호

적절한 N-1,2-브로모벤즈이미다졸 아세틸화된 피라노사이드를 충분한 디옥산에 용해시켜 100 내지 200mM 용액을 만들었다. 상기 용액에 1M LiOH 수용액을 탈블록화하기 위해 1.3당량/아세테이트를 첨가하였다. 혼합물을 0.25 내지 1시간 동안 교반하고, 이어서, 얻어진 용액이 pH 검출띠에 의해 중성으로 보여지도록 pH 7 인산염 완충액(WVR, West Chester)을 충분히 첨가하였다. 혼합물을 에틸아세테이트로 생성물이 TLC로 확인하여 수성층에 더이상 존재하지 않을 때까지 추출하였다. 상기 아세트산 에틸층을 1당량부피의 물로 세척하고, 이어서 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고 용매를 회전 증발기를 사용하여 제거하였다. 추가로 생성물을 디클로로메탄중에서 고형물을 분쇄하는 것에 의해 정제하고, 고형물을 진공여과하여 소결된 유리 깔대기상에서 수집하였다.

일반 공정 VI : 에탄올:메탄올:물(4:4:1) 혼합물중의 탄산나트륨에 의해 N-1,2-브로모벤즈이미다졸 아세틸화된 피라노사이드의 탈보호

적절한 N-1,2-브로모벤즈이미다졸 아세틸화된 피라노사이드의 매 100g을 메탄올 4mL중에 용해시키고, 이어서 당량부피의 에탄올을 첨가하였다. 탈보호시키기 위해 2.2당량의 탄산나트륨/아세테이트를 이전에 사용된 메탄올 부피 1/4의 수용액중 알코올성 용액에 적가하였다. 혼탁액을 2 내지 24시간 동안 교반하였다. 피라노사이드로부터 아세테이트의 탈보호가 완성됨이 TLC로 확인되는 경우, 혼탁액을 여과하고, 물로 희석하고, 용액을 아세트산을 이용하여 중성으로 만들었다(pH 지시 종이로 확인). 혼합물을 에틸아세테이트와 물로 분별하였다. 수성층을 반복하여 에틸아세테이트로 모든 생성물이 유기층에 있을 때까지 추출하였다. 합쳐진 에틸아세테이트 추출물을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 회전 증발기에서 증발시켰다. 생성물은 디클로로메탄중에서 얻어진 고형물을 분쇄하는 것으로 추가로 정제하고, 새로운 고형물을 진공여과하고 소결된 유리 깔대기에 수집하였다.

합성 실시예

실시예 1

2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

일반 공정 III에서 설명한 바와 같이, 2-브로모-5,6-디클로로벤즈이미다졸 (4.0g, 15mmol), N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드(알드리치(Aldrich), 3.7mL, 15mmol), 및 1,2-디클로로에탄(알드리치 슈어 씰(Aldrich Sure Seal), 75mL)을 합치고, 질소하에서 0.5시간 동안 환류시켰다. 이 용액을 실온으로 냉각하고 트리메틸실릴 트리플레이트(알드리치, 3.2mL, 16mmol)을 첨가하였다. 즉시, 4.8g(15mmol) 고형물 1,2,3,4-테트라-0-아세틸-β-D-리보피라노스(β-D-리보피라노즈 1,2,3,4-테트라아세테이트, 알드리치, 밀워키(Milwaukee))를 첨가하였다. 상기 용액을 질소하에서 0.5시간 동안 환류시키면서, 교반하고, 7% 중탄산나트륨 수용액에 뜯고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기층을 황산마그네슘(무수)으로 건조하고, 여과한 후, 증발시켰다. 조잔류물(crude residue)을 실리카겔 컬럼(5×20cm, 230~400메쉬)에서 염화메틸렌을 가지고 정제하여, 용리액에 따라 두개의 부분으로 분획된 2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸을 얻었다. 먼저 용리된 분획물은 불순하여(1.9g), 두번째

컬럼에 의해 정제하여 1.4g(2.7mmol)을 얻었다. 늦게 용리된 분획들은 전체 수율의 56%였다(3.0g, 5.7mmol).

m.p.: 100~110°C

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.39(s, 1H), 7.91(s, 1H), 5.95~5.92(d, 1H, J=9.6Hz), 5.73~5.70(d, 1H, J=9.6Hz), 5.67(bs, 2H), 4.13~4.09(dd, 1H, J=6.3Hz 및 J=5.8Hz), 4.00~3.95(겹친 dd, 1H), 2.19(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.74(s, 3H).

C₁₈H₁₇N₂O₂Cl₂Br에 대한 계산에 따른 분석값 : C, 41.25; H, 3.27; N, 5.34.

발견값 : C, 41.35; H, 3.28; N, 5.38.

실시예 2

2-브로모-5,6-디클로로-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸

2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸 3.0g(5.7mmol)을 일반 공정 V에서 나타낸 바와 같이 60mL 디옥산중에 용해시키는 것으로 탈보호시키고, 얻어진 용액을 얼음 중탕에서 0~5°C로 냉각시켰다. 이 용액에 1M LiOH 수용액 22mL(22mmol)을 한번에 첨가하였다. 상기 혼합물을 얼음 중탕으로부터 분리하고, 주변온도에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH 7의 인산염 완충액 120mL로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 에틸아세테이트층을 황산마그네슘(무수)으로 건조하고, 여과한 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄중에서 분쇄하고, 진공여과하여 2-브로모-5,6-디클로로-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸 1.7g(4.3mmol)을 수집하였다. 생성물을 50°C의 진공 오븐중에서 밤새 건조하였다.

m.p.: 175°C(분해)

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.96(s, 1H), 7.07(s, 1H), 5.64~5.62(d, 1H, J=9.2Hz), 5.19~5.17(d, 1H, J=6.4Hz), 5.13~5.12(d, 1H, J=3.2Hz), 4.86~4.84(d, 1H, J=6.5Hz), 4.12~4.06(m, 1H), 3.98~3.92(m, 2H), 3.68~3.63(m, 2H).

C₁₂H₁₁N₂O₄Cl₂Br에 대한 계산에 따른 분석값: C, 36.21; H, 2.79; N, 7.04.

발견값: C, 36.18; H, 2.91; N, 6.88.

실시예 3

5,6-디클로로-N-1(1-메틸에틸)-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸-2-아민

2-브로모-5,6-디클로로-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸(0.15g, 0.29mmol)을 무수에탄올 5mL에 용해시키고, 이소프로필아민(Fluka, Ronkonkoma, NY) 5mL로 처리한 후, 유리 압력튜브(Ace, Vineland, NJ)에서 가열하고, 자석 교반 막대로 교반하였다. 상기 튜브를 스크루 캡으로 밀봉하고 오일 중탕에서 85°C의 온도로 3일 동안 가열하였다. 동시에, TLC로 출발 물질의 완전한 전환을 확인하고, 용매를 회전 증발기에 제거하였다. 생성잔류물을 디클로로메탄에서 분쇄하여 5,6-디클로로-N-1(1-메틸에틸)-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸-2-아민)(0.070g, 0.19mmol, 66% 수율)을 황갈색의 고형물로서 얻었다.

MS(EI+):m/z(실제 강도)375.9(1.0, M⁺)

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.37(s, 1H), 7.33(s, 1H), 6.47~6.45(d, 1H, J=7.5Hz), 5.36~5.34(d, 1H, J=9.1Hz), 5.08~5.07(d, 1H, J=3.2Hz), 4.93~4.91(d, 1H, J=7.7Hz), 4.84~4.82(d, 1H, J=6.5Hz), 4.10~3.90(겹친 m, 3H), 3.90~3.80(m, 1H), 3.71~3.65(겹친 dd, 1H), 3.62~3.59(dd, 1H), 3.14~3.13(d, 1H, J=5.1Hz), 1.19~1.17(d, 1H, J=6.5Hz)

실시예 4

2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,3,4-트리-O-아세틸-β-L-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

일반 공정 III에서 설명한 바와 같이, 2-브로모-5,6-디클로로벤즈이미다졸 (2.0g, 7.6mmol), N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드(알드리치, 1.9mL, 7.6mmol), 및 아세토니트릴(알드리지 슈어 씰, 75mL)을 합치고, 질소하에서 0.5시간 동안 환류하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄중의 염화주석 1.0M 용액(알드리치, 15.2mL, 15mmol)을 첨가하였다. 즉시, 고형물 1,2,3,4-테트라-O-아세틸-β-L-리보피라노즈(H.M.Kissman, C.Pidacks and B.R.Baker in J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 18-24에서 D-테트라아세테이트에 대해 제조되고 설명된 바와 같음; mp 110°C) 2.4g(7.6mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 질소하에서 밤새 환류하면서 교반하고, 이어서 7% 중탄산나트륨 수용액에 놓고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘(무수)으로 건조하고, 여과한 후, 증발시켰다. 조잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(2.5 × 20cm, 230~400 메쉬)에서 헥산과 10~20%의 에틸아세테이트 단계 기울기를 가지고 정제하여 2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,3,4-트리-O-아세틸-β-L-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(1.61g, 3.1mmol, 40%)을 얻었다.

MS(AP1+):m/z(실제 강도)524(0.17, M⁺);

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.39(s, 1H), 7.91(s, 1H), 5.95~5.92(d, 1H, J=9.6Hz), 5.73~5.70(d, 1H, J=9.6Hz), 5.67(bs, 2H), 4.13~4.09(dd, 1H, J=6.3Hz 및 J=5.8Hz), 4.00~3.95(겹친 dd, 1H), 2.19(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.74(s, 3H).

실시예 5

2-브로모-5,6-디클로로-1- β -L-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸

2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,3,4-트리-0-아세틸- β -L-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸의 알코올성 용액(0.50g, 0.95mmol)을 일반 공정 VI에 따라 물 5m ℓ 중의 탄산나트륨 0.61g(5.8mmol)로 탈보호시켰다. 주변 온도에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 일반 공정 VI에서 설명된 바와 같이 여과하고 처리하여, 2-브로모-5,6-디클로로-1- β -L-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸(0.27g, 0.68mmol, 72% 수율)을 얻었다.

MS(AP1+): m/z(실제 강도) 398(1.0, M $^+$)

1 H NMR(DMSO-d₆): δ 7.96(s, 1H), 7.07(s, 1H), 5.64~5.62(d, J=9.2Hz), 5.19~5.17(d, 1H, J=6.4Hz), 5.13~5.12(d, 1H, J=3.2Hz), 4.86~4.84(d, 1H, J=6.5Hz), 4.12~4.06(m, 1H), 3.98~3.92(m, 2H), 3.68~3.63(m, 2H)

실시예 6

5,6-디클로로-N-1(1-메틸에틸)-1- β -L-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸-2-아민

2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,3,4-트리-0-아세틸- β -L-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(1.0g, 1.9mmol)을 에탄올 5m ℓ 에 용해시키고, 유리 압력 휴브(Ace)에서 자석 교반 막대를 가지고 이소프로필아민 8m ℓ 로 처리하였다. 상기 휴브를 스크루 캡으로 밀봉하고, 혼합물을 100°C에서 3일동안 가열하였다. 동시에, TLC로 출발 물질의 완전한 전환을 확인하고, 용매를 회전 증발기에서 제거하였다. 생성잔류물을 디클로로메탄에 서 분쇄하여 5,6-디클로로-N-1(1-메틸에틸)-1- β -L-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸-2-아민(0.070g, 0.19mmol, 66% 수율)을 백색의 고형물로서 얻었다.

MS(AP1+): m/z(실제 강도) 376 (1.0, M $^+$)

1 H NMR(DMSO-d₆): δ 7.37(s, 1H), 7.33(s, 1H), 6.476~6.45(d, 1H, J=7.0Hz), 5.36~5.34(d, 1H, J=8.8Hz), 5.08~5.07(d, 1H, J=2.4Hz), 4.93~4.91(d, 1H, J=7.7Hz), 4.84~4.82(d, 1H, J=6.3Hz), 4.10~3.90(bs, 3H), 3.90~3.80(bs, 1H), 3.71~3.65(겹친 dd, 1H), 3.62~3.59(겹친 dd, 1H), 1.19~1.17(d, 1H, J=6.5Hz)

실시예 7

2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,3,4-트리-0-아세틸- β -D-크실로피라노실)-1H-벤즈이미다졸

2-브로모-5,6-디클로로벤즈이미다졸 (0.25g, 0.94mmol), N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드(알드리치, 1.4m ℓ , 5.6mmol), 및 아세토니트릴(알드리치 슈어 씰, 20m ℓ)을 합치고, 질소분위기하에서 1.5시간 동안 자기적으로 교반하였다. 실릴화된 기체(base)에 1,2,3,4-테트라-0-아세틸-크실로피라노즈(알드리치, 밀워키) 0.30g(0.94mmol)을 첨가하고, 이어서 염화주석(1.4mmol, 0.12m ℓ , 알드리치, 밀워키)을 첨가하였다. 상기 용액을 밤새 질소하에서 교반하고, 추가적으로 염화주석(0.35m ℓ , 4.1mmol)을 다음날에 첨가하였다. 염화주석의 두번째 첨가 1시간 후에, 반응물을 포화된 황산나트륨 수용액에 놓고, 셀라이트 패드를 통과시켜 여과하고, 클로로포름과 물로 세척하였다. 여액층을 분리하였다. 클로로포름층을 150m ℓ 포화된 종탄산나트륨 수용액으로 2회 세척하고, 이어서 150m ℓ 물로 1회 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘(무수)으로 건조하고, 여과한 후, 증발시켰다. 조잔류물을 실리카겔 컬럼(2.5 × 20cm, 230~400메쉬)에서 헥산과 0~25%의 에틸아세테이트 단계 기울기를 가지고 정제하여 2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,3,4-트리-0-아세틸- β -D-크실로피라노실)-1H-벤즈이미다졸을 얻었다(0.13g, 0.24mmol, 26%).

1 H NMR(DMSO-d₆): δ 8.47~8.42(bs, 1H), 7.91(s, 1H), 6.07~6.02(bs, 1H), 5.66~5.54(bs, 3H), 4.18~4.13(m, 1H), 3.95~3.89(m, 2H), 2.02(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.77(bs, 3H)

C₁₈H₁₇N₂O₇Cl₂Br에 대한 계산에 따른 분석값 : C, 41.25; H, 3.27; N, 5.34

발견값 : C, 41.32; H, 3.29; N, 5.31

실시예 8

2-브로모-5,6-디클로로-1- β -D-크실로피라노실-1H-벤즈이미다졸

테트라히드로퓨란 7m ℓ 중에서 자기적으로 교반한 2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,3,4-트리-0-아세틸- β -D-크실로피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.083g, 0.16mmol)에 물 1m ℓ 중의 탄산나트륨(0.13g, 1.2mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 7일 동안 실온에서 교반하고, 이어서 2시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸아세테이트(0.059m ℓ , 1.0mmol)로 중화한 후, 추가적으로 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 생성물인 2-브로모-5,6-디클로로-1- β -D-크실로피라노실-1H-벤즈이미다졸을 실리카겔 컬럼(2.5 × 10cm, 230~400메쉬)에서 에틸아세테이트로 용출시켜 정제하였다(0.40g, 0.10mmol, 63%).

m.p.: 149.6°C(분해)

1 H NMR(DMSO-d₆): δ 7.95(s, 1H), 7.90~7.80(bs, 1H), 5.48~5.46(d, J=5.2Hz), 5.40~5.30(bs, 1H), 5.23~5.19(m, 2H), 3.96~3.90(m, 1H), 3.85~3.50(2 겹친 bs, 2H), 3.43~3.20(m, 2H HOD 피크에 의해 모호함).

실시예 9

6-클로로-5-메틸-(2,3,4-트리-0-아세틸- β -D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸 및 5-클로로-6-메틸-(2,3,4-트리-0-아세틸- β -D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

일반 공정 III에서 설명한 바와 같이, 5-클로로-6-메틸벤즈이미다졸 (1.0g, 6mmol), N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드(알드리치, 1.3m ℓ , 5.2mmol), 및 1,2-디클로로에탄(알드리치 슈어 씰, 30m ℓ)을 합치고 질

소하에서 0.5시간 동안 환류하였다. 용액을 실온으로 냉각하고, 트리메틸실릴 트리플레이트(알드리치, 1.3mℓ, 6.7mmol)을 첨가하였다. 즉시, 2.0g(6.3mmol) 고형물 1,2,3,4-테트라-0-아세틸-β-D-리보피라노즈(β-D-리보피라노즈 1,2,3,4 테트라아세테이트, 알드리치, 밀워키)을 첨가하였다. 용액을 질소하에서 밤새 환류하면서 교반하고, 이어서 7% 중탄산나트륨 수용액에 놓고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘(무수)으로 건조하고, 여과한 후, 증발시켰다. 조잔류물을 실리카겔 컬럼($5 \times 20\text{cm}$, 230 ~ 400메쉬)에서 클로로포름중의 0.25~2.5%의 메탄올 단계 기울기를 가지고 용출시켜 정제하여 5-클로로-6-메틸-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸 0.07g(0.16mmol)을 얻고;

MS(AP+): m/z (실제 강도) 447(1.0, $M^+ 23(\text{Na})$):

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 8.36(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.68(s, 1H), 5.97~5.95(d, 1H, $J=9.1\text{Hz}$), 5.72~5.69(m, 2H), 5.41~5.40(m, 1H), 4.02~3.92(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.69(s, 3H);

6-클로로-5-메틸-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸 0.090g(0.21mmol)을 얻었으며;

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 8.36(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.60(s, 1H), 5.99~5.96(d, 1H, $J=9.1\text{Hz}$), 5.73~5.66(m, 2H), 5.45~5.40(m, 1H), 4.02~3.92(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.69(s, 3H);

두개의 위치이성질체(regioisomers)의 혼합물 0.13g(0.31mmol)을 얻었다(총수율 11%).

실시예 10

2-브로모-5-클로로-6-메틸-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

5-클로로-6-메틸-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.12g, 0.28mmol), 20mℓ 테트라하이드로퓨란(알드리치 슈어 씰, 밀워키), 및 2시간에 걸쳐 첨가되는 전체 N-브로모숙신이미드 2.0g(11mmol)을 사용하여 일반 공정 IV에 따라 표제화합물을 제조하였다. 일반 공정 IV에 의해 준비된 생성물을 실리카겔 컬럼($2.5 \times 20\text{cm}$, 230~400 메쉬)에서 0.5% 메탄올을 함유하는 디클로로메탄으로 부분적으로 정제하여 2-브로모-5-클로로-6-메틸-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.097g)을 다음 단계를 위해 충분히 높은 순도로 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 7.99(s, 1H), 7.66(s, 1H), 5.93~5.90(d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 5.69~5.62(m, 3H), 4.02~3.92(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.73(s, 3H)

실시예 11

2-브로모-5-클로로-6-메틸-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸

2-브로모-5-클로로-6-메틸-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.097g)을 일반 공정 V에서 나타낸 바와 같이 5mℓ 디옥산에 용해시키는 것으로 탈보호하고, 얻어진 용액을 얼음중탕에서 0~5°C 사이로 냉각하였다. 이 용액에 0.78mℓ(0.78mmol)의 1M LiOH 수용액을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 얼음 중탕으로부터 옮기고, 주변온도에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH 7의 인산염 완충액 50mℓ로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 에틸아세테이트총을 황산마그네슘(무수)으로 건조하고, 여과한 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄중에서 분쇄하고, 진공여과하여 2-브로모-5,6-디클로로-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸 0.028g(0.074mmol)을 수집하였다. 생성물을 50°C의 진공 오븐중에서 밤새 건조하였다.

m.p.: 150°C(거품)

MS(AP+): m/z (실제 강도) 400(1.0, $M^+ 23(\text{Na})$); $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 7.67(s, 1H), 7.65(s, 1H), 5.62~5.60(d, $J=8.9\text{Hz}$), 5.13(bs, 2H), 4.88~4.87(m, 1H), 4.13(bs, 1H), 4.00(bs, 2H), 3.93(m, 1H), 2.40(s, 3H)

실시예 12

2-브로모-6-클로로-5-메틸-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

6-클로로-5-메틸-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.37g, 0.87mmol), 30mℓ 테트라하이드로퓨란(알드리치 슈어 씰, 밀워키), 및 1시간 동안 매 15분에 약 2당량/벤즈이미다졸로 첨가되는 전체 N-브로모숙신이미드 1.2g(7.0mmol)을 사용하여 일반 공정 IV에 따라 표제화합물을 제조하였다. 일반 공정 IV에 의해 준비된 생성물을 실리카겔 컬럼($2.5 \times 20\text{cm}$, 230~400메쉬)에서 0.5% 메탄올을 함유하는 디클로로메탄으로 정제하여 2-브로모-6-클로로-5-메틸-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸을 얻었다(0.33g, 0.66mmol, 75%).

MS(ES+): m/z (실제 강도) 526(1.0, $M^+ 23(\text{Na})$)

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 8.18(s, 1H), 7.62(s, 1H), 5.97~5.904(d, 1H, $J=9.4\text{Hz}$), 5.78~5.60(m, 3H), 4.20~4.10(m, 1H), 4.05~3.97(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.04(s, 3H), 1.78(s, 3H).

실시예 13

2-브로모-6-클로로-5-메틸-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸

2-브로모-6-클로로-5-메틸-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.097g)을 일반 공정 V에서 나타낸 바와 같이 실온에서 6mℓ 디옥산에 용해시키는 것으로 탈보호하였다. 이 용액에 2.6mℓ(2.6mmol)의 1M LiOH 수용액을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 주변온도에서 0.25시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH 7의 인산염 완충액 50mℓ로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 에틸아세테이트총을 황산

마그네슘(무수)으로 건조하고, 여과한 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄중에서 분쇄하고, 진공여과하여 2-브로모-5-클로로-5-메틸-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸을 수집하였다. 생성물을 마이크로분석과 1H NMR에 의한 확인되는 바와 같이 0.2mol 디클로로메탄이 여전히 포함된 체로 50°C의 진공 오븐중에서 밤새 건조하였다(0.15g, 57%).

m.p.: 170~175°C(분해)

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.76(s, 1H), 7.62(s, 1H), 5.67~5.63(d, 1H J=9.3Hz), 5.20~5.15(m, 2H), 4.92~4.89(d, 1H, J=6.6Hz), 4.15(m, 1H), 4.05(bs, 1H), 3.98~3.90(m, 1H), 3.75~3.70(m, 2H), 2.42(s, 3H).

C₁₃H₁₄N₂O₄ClBr 0.20CH₂Cl₂에 대한 계산에 따른 분석값 : C, 40.18; H, 3.68; N, 7.10.

발견값 : C, 40.16; H, 3.66; N, 7.13.

실시예 14

6-클로로-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸 및 5-클로로-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

일반 공정 III에 나타낸 바와 같이, 1,2-디클로로에탄(알드리치 슈어 씰, 밀워키) 50mℓ중의 5-클로로-1H-벤즈이미다졸(1.0g, 6.5mmol), N,N-비스(트리메틸실릴)아세트아미드(1.6mℓ, 6.6mmol)를 질소분위기하에서 0.75시간 동안 85°C에서 가열하고, 이어서 실온으로 냉각하였다. 트리메틸실릴 트리플루오르메탄설 포네이트 (1.4mℓ, 7.2mmol)와 고형물 1,2,3,4-테트라-0-아세틸-β-D-리보피라노즈(β-D-리보피라노즈 1,2,3,4-테트라아세테이트, 알드리치, 밀워키) 2.0g(6.3mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소분위기하에서 24시간 동안 오일중탕에서 85°C로 가열하였다. 반응물을 7% 중탄산나트륨 수용액에 놓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘(무수)으로 건조하고, 여과한 후, 증발시켰다. 조잔류물을 실리카겔 컬럼(2.5 × 20cm, 230~400 메쉬)에서 염화메틸렌과 0.25~0.5%의 메탄올 증가 기울기를 가지고 정제하여, 위치이성질체의 혼합물로서 표제화합물을 얻었다. 위치이성질체를 반쯤 준비된 Chiripak OD lot No. 369-712-30802에서 HPLC로 유속 8.0mℓ/분과 압력 260psi에서 254nm에서 신호 검출을 사용하여 90% 헥산과 10% 에탄올을 이동상으로 용출시켜 분리하였다. 5-클로로-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸이 먼저 용리되었고(RT = 18.8분), 용매를 증발시킨 후에 0.13g을 얻었다.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.46(s, 1H), 7.94~7.91(d, 1H, J=8.7Hz), 7.71~7.70(d, 1H J=1.9Hz), 7.30~7.27(dd, 1H, J=1.9Hz, J=8.7Hz), 6.02~6.00(d, 1H, J=9.1Hz), 5.70~5.67(m, 2H), 5.48~5.34(m, 1H), 4.04~3.93(m, 2H), 2.20(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.69(s, 3H).

6-클로로-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸이 키랄 컬럼으로부터 마지막으로 용리되었고(RT=28.9분), 용매를 증발시킨 후 0.20g을 얻었다.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.43(s, 1H), 8.10~8.09(d, 1H, J=2.0Hz), 7.64~7.62(d, 1H J=8.8Hz), 7.25~7.23(dd, 1H, J=2.0Hz, J=8.7Hz), 6.03~6.00(d, 1H, J=9.5Hz), 5.76~5.60(m, 2H), 5.50~5.40(m, 1H), 4.04~3.93(m, 2H), 2.20(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.69(s, 3H).

실시예 15

2-브로모-5-클로로-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

5-클로로-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.17g, 0.41mmol), 30mℓ 테트라하이드로프uran(알드리치 슈어 씰, 밀워키), 및 2시간에 걸쳐 첨가되는 전체 N-브로모모숙신이미드 2.6g(7.0mmol)을 사용하여 일반 공정 IV에 따라 표제화합물을 제조하였다. 일반 공정 IV에 의해 준비된 생성물을 실리카겔 컬럼(2.5 × 20cm, 230~400메쉬)에서 1.0% 메탄올을 함유하는 디클로로메탄으로 정제하여 2-브로모-5-클로로-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸을 얻었다(0.15g, 0.31mmol, 76%).

MS(ES+): m/z(실제 강도) 511(0.25, M⁺23(Na))

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.02~8.00(d, 1H, J=8.7Hz), 7.68(d, 1H, J=2.1Hz), 7.30~7.27(dd, 1H, J=1.9Hz, J=8.9Hz), 5.96~5.93(d, 1H, J=8.9Hz), 5.67~5.62(m, 2H), 5.55~5.45(m, 1H), 4.20~3.90(m, 2H), 2.20(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.73(s, 3H).

실시예 16

2-브로모-5-클로로-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸

2-브로모-5-클로로-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.15g, 0.31mmol)을 일반 공정 V에서 나타낸 바와 같이 실온에서 5mℓ 디옥산에 용해시키는 것으로 탈보호하였다. 이 용액에 1.2mℓ(1.2mmol)의 1M LiOH 수용액을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 주변온도에서 0.25시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH 7의 인산염 완충액 15mℓ로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 에틸아세테이트층을 황산마그네슘(무수)으로 건조하고, 여과한 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄중에서 분쇄하고, 진공여과하여 2-브로모-5-디클로로-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸을 수집하였다. 생성물을 50°C의 진공 오븐중에서 밤새 건조하였다(0.041g, 0.11mmol, 37%).

m.p.: 120°C(거품), 150°C(분해)

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.70~7.67(m, 2H), 7.24~7.22(d, 1H, J=8.7Hz), 5.64~5.61(d, 1H, J=9.2Hz), 5.16(bs,

1H), 4.07~4.05(겹친 dd, 1H), 3.98(bs, 1H), 3.87~3.66(m, 1H), 3.68~3.66(d, 2H, J=8.5Hz).

실시예 17

2-브로모-6-클로로-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

6-클로로-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.20g, 0.41mmol), 30mℓ 테트라하이드로퓨란(알드리치 슈어 씰, 밀워키), 및 0.5시간에 걸쳐 첨가되는 전체 N-브로모숙신이미드 0.30g(0.17mmol)을 사용하여 일반 공정 IV에 따라 표제화합물을 제조하였다. 일반 공정 IV에 의해 준비된 생성물을 실리카겔 컬럼(2.5×20cm, 230~400메쉬)에서 1.0% 메탄올을 함유하는 디클로로메탄으로 정제하여 2-브로모-6-클로로-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸을 얻었다(0.11g, 0.22mmol, 54%).

MS(AP+): m/z(실제 강도) 511(0.10, M⁺23(Na))

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.16(s, 1H), 7.60~7.58(d, 1H, J=8.7Hz), 7.28~7.26(dd, 1H, J=1.9Hz, J=8.6Hz), 5.95~5.92(d, 1H, J=9.7Hz), 5.67~5.60(m, 3H), 4.13~4.09(dd, 1H, J=5.3Hz, J=9.2Hz), 4.00~3.90(겹친 dd, 1H), 2.20(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.74(s, 3H)

실시예 18

2-브로모-6-클로로-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸

2-브로모-6-클로로-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.11g, 0.22mmol)을 일반 공정 V에서 나타낸 바와 같이 실온에서 5mℓ 디옥산에 용해시키는 것으로 달보호시켰다. 이 용액에 0.86mℓ(0.86mmol)의 1M LiOH 수용액을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 주변온도에서 0.25시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH 7의 인산염 완충액 15mℓ로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 에틸아세테이트총을 황산마그네슘(무수)으로 건조하고, 여과한 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄중에서 분쇄하고, 진공여과하여 2-브로모-6-클로로-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸을 수집하였다. 생성물을 50℃의 진공 오븐중에서 밤새 건조하였다(0.028g, 0.077mmol, 35%).

m.p.: 100°C(거품), 140°C(분해)

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.74~7.73(d, 1H, J=1.8Hz), 7.60~7.58(d, 1H, J=8.7Hz), 7.26~7.23(dd 1H, J=1.9Hz, 8.7Hz), 5.64~5.61(d, 1H, J=9.3Hz), 5.13(bs, 1H), 4.12~4.10(d, 1H, J=9.2Hz), 3.99(s, 1H), 3.94~3.90(m, 1H), 3.68(s, 1H), 3.67~3.66(d, 1H, J=3.9Hz).

실시예 19

5,6-디플루오르-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

일반 공정 III에 나타낸 바와 같이, 1,2-디클로로에탄(알드리치 슈어 씰, 밀워키) 50mℓ중의 5,6-디플루오르-1H-벤즈이미다졸(1.0g, 6.5mmol), N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드(1.6mℓ, 6.6mmol)를 질소분위기 하에서 2.5시간 동안 85°C에서 가열하고, 이어서 실온으로 냉각하였다. 트리메틸실릴 트리플루오르메탄설포네이트 (1.4mℓ, 7.2mmol)와 고형물 1,2,3,4-테트라-0-아세틸-β-D-리보피라노즈(β-D-리보피라노즈 1,2,3,4-테트라아세테이트, 알드리치, 밀워키) 2.0g(6.3mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소분위기 하에서 24시간 동안 오일증탕에서 85°C로 가열하였다. 반응물을 7% 중탄산나트륨 수용액에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기총을 황산마그네슘(무수)으로 건조하고, 여과한 후, 증발시켰다. 조잔류물을 실리카겔 컬럼(2.5×20cm, 230~400 메쉬)에서 염화메틸렌과 0.25~0.5%의 메탄올 증가 기울기를 가지고 정제하여 표제 화합물을 백색거품으로서 얻었다(1.1g, 2.6mmol, 40%).

MS(API+): m/z(실제 강도) 524(0.10, M⁺1)

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.47(s, 1H), 8.20~8.16(m, 1H), 7.76~7.71(m, 1H), 6.02~6.00(d, 1H, J=9.5Hz), 5.75~5.69(m, 2H), 5.53~5.40(m, 1H), 4.05~3.94(m, 1H), 2.22(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.73(s, 3H).

실시예 20

2-브로모-5,6-디플루오르-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

5,6-디플루오르-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(1.1g, 2.6mmol), 60mℓ 테트라하이드로퓨란(알드리치 슈어 씰, 밀워키), 및 약 3당량으로 첨가되는 전체 N-브로모숙신이미드 2.8g(16mmol)을 사용하여 일반 공정 IV에 따라 표제화합물을 제조하였다. 일반 공정 IV에 의해 준비된 생성물을 실리카겔 컬럼(2.5×20cm, 230~400메쉬)에서 헥산과 5~20%의 에틸아세테이트 증가 기울기를 가지고 정제하여 1.0g을 얻었다(2.0mmol, 77% 수율).

MS(ES+): m/z(실제 강도) 514(1.0, M⁺23(Na))

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.26~8.21(m, 1H), 7.73~7.69(m, 1H), 5.93~5.91(d, 1H, J=9.0Hz), 5.69~5.62(m, 3H), 4.11~3.90(m, 2H), 2.20(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.73(s, 3H).

실시예 21

2-브로모-5,6-디플루오르-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸

2-브로모-5,6-디플루오르-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.88g, 1.8mmol), 20mℓ 디옥산과 7mℓ(7mmol)의 1M LiOH 수용액을 사용하여 일반 공정 V에 따라서 2-브로모-5,6-디플루오르-

1- β -D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸을 제조하였다(0.23g, 0.63mmol, 35% 수율).

MS(ES+): m/z(실제 강도) 388(1.0, M⁺23(Na))

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.83~7.79(m, 1H), 7.73~7.68(m, 1H), 5.62~5.60(d, 1H, J=9.4Hz), 4.10~4.08(d, 1H, J=9.4Hz), 3.97~3.95(bs, 2H), 3.67~3.65(d, 2H, J=8.2Hz).

실시예 22

5,6-디클로로-4-플루오르-1-(2,3,4-트리-o-아세틸- β -D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

일반 공정 III에서 설명한 바와 같이, 5,6-디클로로-4-플루오르벤젠이미다졸(1.3g, 6.3 mmol), N,O-비스(트리메틸시일)아세트아미드(알드리치(알드리치), 1.6mL, 6.3 mmol) 및 1,3-디클로로에탄(알드리치 슈어실(알드리치 슈어 씰), 30mL)을 합치고, 질소 분위기하에서 환류시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 트리메틸 트리플레이트(알드리치, 0.67mL 3.5 mmol)를 첨가하였다. 그 다음, 고형 1,2,3,4-테트라-O-아세틸- β -D-리보피라노스(β -D-리보피라노스 1,2,3,4-테트라아세테이트, 알드리치, 밀워키(밀워키)) 2.0g(6.3 mmol)을 첨가하였다. 용액을 밤새 환류시키면서 질소분위기하에서 교반한 다음, 7% 중탄산나트륨 수용액에 놓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 무수물로 건조시키고, 여과한 후, 증발시켰다. 조잔류물을 실리카겔 컬럼(5×20cm, 230~400매쉬)에서 0.5% 메탄올을 함유하는 클로로포름으로 용리시켜 정제하고, 바이오테이지 미듐 감압 크로마토그래피 카트리지 시스템(Biotage medium pressure chromatography cartridge system)을 사용하여 에틸아세테이트와 헥산의 1:1 혼합물로 용리시켜 정제한 결과, 5,6-디클로로-4-플루오르-1-(2,3,4-트리-O-아세틸- β -D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸을 1.3g(2.8mmol, 44%)

MS(ES+): m/z(실제 강도) 485(1.0, M⁺23(Na))

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.57(s, 1H), 8.28(s, 1H), 6.07~6.04(d, 1H, J=9.6 Hz), 5.74~5.67(m, 2H), 5.49~5.40(m, 1H), 4.04~3.92(m, 2H), 2.20(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.71(s, 3H)

실시예 23

2-브로모-5,6-디클로로-4-플루오르-1-(2,3,4-트리-O-아세틸- β -D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

5,6-디클로로-4-플루오르-1-(2,3,4-트리-O-아세틸- β -D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(1.3g, 2.8 mmol), 30mL 테트라히드로퓨란(알드리치 슈어 실, 밀워키) 및 35분에 걸쳐 약 5당량부로 첨가되는 전체 N-브로모숙신아미드 5.0g(28mmol)를 사용하여 일반 공정 IV에 따라 표제화합물을 제조하였다. 일반순서 IV에 따라 준비된 생성물을 실리카겔 컬럼(5×20cm, 230~400매쉬)에서 디클로로메탄중의 0.5% 메탄올로 정제하여 2-브로모-5,6-디클로로-4-플루오르-1-(2,3,4-트리-O-아세틸- β -D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸 1.5g(2.8 mmol)을 얻었다.

MS(AP+): m/z(실제 강도) 564(0.02, M⁺23(Na))

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.31(s, 1H), 5.97~5.95(d, 1H, J=9.1 Hz), 5.70~5.62(m, 3H), 4.14~4.10(dd, 1H), 4.02~3.97(겹친 dd, 1H), 2.20(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.71(s, 3H)

실시예 24

2-브로모-5,6-디클로로-4-플루오르-1- β -D-피라노실-1H-벤즈이미다졸

2-브로모-5,6-디클로로-4-플루오르-1-(2,3,4-트리-O-아세틸- β -D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(1.5g, 2.8 mmol), 디옥산 25mL 및 1M의 수산화리튬 수용액 11mL(11 mmol)을 일반 공정 V에 따라 2-브로모-5,6-디클로로-4-플루오르-1- β -D-피라노실-1H-벤즈이미다졸(0.57g, 1.3 mmol, 수율 46%)을 제조하는데 사용하였다.

m.p.: 165°C(거품)

MS(ES+): m/z(실제 강도) 438(1.0, M⁺23(Na))

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.94(s, 1H), 5.72~5.20(d, 1H, J=9.2Hz), 5.28~5.26(d, 1H, J=6.2Hz) 5.22~5.20(d, 1H, J=3.5Hz), 4.93~4.91(d, 1H, J=8.6Hz), 4.16~4.11(m, 1H), 4.05~3.95(bs, 2H), 3.69~3.60(m, 2H)

C₁₂H₁₀N₂OFCI₂Br OII 대한 계산에 다른 분석값: C, 34.64; H, 2.42; N, 6.73

발견값: C, 34.47; H, 2.48; N, 6.69

실시예 25

6-클로로-5-플루오르-1-(2,3,4-트리아세틸- β -D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸 및 5-클로로-6-플루오르-1-(2,3,4-트리아세틸- β -D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

6-클로로-5-플루오르벤즈이미다졸(메이브리지(Maybridge), 0.536g, 3.1mmoles)을 1,2-디클로로에탄(알드리치, 슈어 실, 35mL)에 혼탁시켰다. BSA(알드리치, 388μL, 1.5mmoles, 1당량)를 첨가하고, 혼합물을 오일 중탕에서 90°C로 1시간동안 환류시켰다. 2,3,4-트리아세틸- β -피라노사이드(알드리치, 1.0g, 3.1mmoles, 1당량)를 톨루엔에서 증류시켜 건조시키고, 과량의 톨루엔은 진공하에 제거하였다.

카보하이드레이트를 1,2-디클로로에탄(15mL)에 용해시킨 다음, 이를 캐뉼라(cannula)를 사용하여 반응물에 주입하였다. 트리플루오르메틸트리페이트(알드리치, 668μL, 3.4mmoles, 1.1당량)를 조심스럽게 첨가한

후, 반응물을 밤새 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각한 후, pH가 7.0이 될 때까지 염수(3×)로 세척하였다. 디클로로에탄 용액을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 후, 진공상태에서 용매를 제거하였다. 생성물을 300g의 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸아세테이트/헥산(2:1, v/v)로 용리시킨 다음, 순수한 에틸아세테이트로 용리시켜 정제하여 1:1의 비율의 혼합물로서 33%(0.45g)의 수율로 얻었다.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.48(d, 1H, Ar-H, J=9Hz), 8.29(d, 1H, Ar-H, J=7Hz), 8.15(d, 1H, Ar-H, J=10Hz), 7.87(d, 1H, Ar-H, J=6Hz), 7.69(d, 1H, Ar-H, J=10 Hz), 6.0(m, 2H, H-1'), 5.7(m, 2H), 5.65(m, 2H), 5.45(m, 2H), 4.0(m, 에틸아세테이트와 겹침), 2.2(s, 6H, 아세테이트), 1.97(s, 6H, 아세테이트), 1.95(s, 에틸아세테이트), 1.70(s, 6H, 아세테이트), 1.14(t, 에틸아세테이트)

실시예 26

2-브로모-6-클로로-5-플루오르-1-(2,3,4-트리아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸 및 2-브로모-5-클로로-6-플루오르-1-(2,3,4-트리아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

6-클로로-5-플루오르-1-(2,3,4-트리아세틸-β-D-피라노실)-1H-벤즈이미다졸 및 5-클로로-6-플루오르-1-(2,3,4-트리아세틸-β-D-피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.39g, 0.91mmoles)을 툴루엔에서 가열하여 건조하였다. 과량의 툴루엔은 진공하에서 제거하였다. THF(알드리치, 슈어실, 13mℓ)를 부가하고, 용액을 85°C 오일중탕에서 환류시키면서 가열하였다. NBS(알드리치, 0.31g, 1.8mmoles, 2당량)를 부가하고, 반응물을 7분 동안 환류시켰다. 반응물을 냉각시키고, 차가운 포화된 중탄산나트륨용액에 부가하였다. 생성물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층 용액을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 후, 진공하에서 용매를 제거하였다.

잔류물을 40g의 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸아세테이트/헥산(1:2, v/v)으로 용리시켜 정제하였다. 분획들을 함유하는 생성물을 합치고, 용매를 제거하였다. 생성물을 대략 1:1의 비율, 30%(0.14g)의 수율로 얻었다.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.34(d, 1H, Ar-H, J=7Hz), 8.22(d, 1H, Ar-H, J=10Hz), 7.86(d, 1H, Ar-H, J=7Hz), 7.69(d, 1H, Ar-H, J=10 Hz), 5.95(m, 2H, H-1'), 5.7(m, 6H), 4.1(m, 2H), 4.0(m, 에틸아세테이트와 겹침), 2.2(s, 6H, 아세테이트), 1.97(s, 6H, 아세테이트), 1.95(s, 에틸아세테이트), 1.70(s, 6H, 아세테이트), 1.14(t, 에틸아세테이트)

실시예 27

2-브로모-6-클로로-5-플루오르-1-(β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸 및 2-브로모-5-클로로-6-플루오르-1-(β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

2-브로모-6-클로로-5-플루오르-1-(2,3,4-트리아세틸-β-D-피라노실)-1H-벤즈이미다졸 및 2-브로모-5-클로로-6-플루오르-1-(2,3,4-트리아세틸-β-D-피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.14g, 0.28mmoles)을 디옥산(알드리치, 5mℓ)에 용해시켰다. 수산화리튬 수화물(알드리치, 0.037g, 0.88mmoles, 3당량)을 물(2.0mℓ)에 용해시킨 다음, 반응물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1N의 염산으로 반응물의 pH를 7.0으로 조정하였다. 생성물을 에틸아세테이트(2×)를 가지고 추출한 다음, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 후, 진공하에서 용매를 제거하였다.

잔류물을 30g의 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸아세테이트/헥산(1:2, v/v)으로 용리시켜 정제하였다. 분획들을 함유하는 생성물을 합치고, 진공하에서 용매를 제거하였다. 생성물을 대략 1:1의 비율, 50%(0.14g)의 수율로 얻었다.

MS(FAB+): m/z 381

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.90(d, 1H, Ar-H, J=7 Hz), 7.85(d, 1H, Ar-H, J=7 Hz), 7.79(d, 1H, Ar-H, J=10 Hz), 7.68(d, 1H, Ar-H, J=10 Hz), 5.6(m, 2H, H-1'), 5.2(brs, 4H, OH), 4.8(brs, 2H, OH). 4.1(m, 2H), 4.0(m, 에틸아세테이트와 겹침), 3.65(m, 4H), 1.95(s, 에틸아세테이트), 1.14(t, 에틸아세테이트)

실시예 28

5,6-디클로로-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸

5,6-디클로로-1-(2,3,4-트리아세틸-β-D-피라노실)-1H-벤즈이미다졸은 5,6-디클로로-벤즈이미다졸(Townsend and Revanker, Chem., Rev., 1970, 70:389)을 출발물질로 하여 실시예 25에서 사용된 방법에 따라 제조하였다. 표제화합물을 실시예 26의 방법에 의해 트리아세틸 생성물로부터 제조하였다.

MS(APCH(-)): m/z 317

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.43(s, 1H, H-2), 7.97(s, 1H, Ar-H), 7.92(s, 1H, Ar-H), 5.54(d, 1H, H-1', J=9 Hz), 5.1(brs, 2H, OH), 4.86(brs, 1H, OH), 4.0(m 에틸아세테이트와 겹침), 3.8(m, 1H), 3.7(m, 1H), 3.6(m, 1H), 1.95(s, 에틸아세테이트), 1.14(t, 에틸아세테이트)

실시예 29

4,5,6-트리플루오르벤즈이미다졸

2,3,4-트리플루오르-6-니트로아닐린(메이브리지, 30g, 156mmoles)을 에탄올(200mℓ)에 녹였다. 물(10mℓ)을 첨가한 후, 라니 니켈 촉매(Raney Nickel catalyst, 3g, wet)를 첨가하였다. 50psi 수소 존재하에 4시간 동안 환원시켰다. 반응물을 여과한 후, 진공하에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 4N의 염산(1ℓ)에 용해시킨 후, 포름산(6.5mℓ, 1.1당량)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 환류시켰다. 여과한 후, 5N 수산화나트륨을 사용하여 pH를 7.0로 조정하였다. 여과에 의해 조생성물(24g)을 수집한 다음, 500g의 실리카겔 크로마

토그래피에서 에틸아세테이트/헥산(7:1, v/v)로 용리시켜 정제하였다. 분획들에 함유하는 생성물을 합치고, 진공하에서 용매를 제거하였다. 생성물을 71%(19g)의 수율로 얻었다.

MS(APCH(+)): m/z, 173

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.31(s, 1H, H-2), 7.49(s, 1H, H-7)

실시예 30

1-(2,3,4-트리아세틸-β-D-리보피라노실)-4,5,6-트리플루오르-1H-벤즈이미다졸 및 1-(2,3,4-트리아세틸-β-D-리보피라노실)-5,6,7-트리플루오르-1H-벤즈이미다졸

실시예 6의 화합물을 실시예 25에서 사용한 방법에 따라 표제화합물로 전환시켰다. 생성물은 1:5, 7-플루오르/4-플루오르 이성질체의 비율로 얻어졌다. 이성질체의 비율은 NMR-NOESY 상관관계에 의해 확인되었다. 4-플루오르 아날로그의 경우에, NOE가 7-H부터 슈거 프로톤들(sugar protons)에서 명백하게 나타나지만, 7-플루오르 아날로그의 경우 NOE가 관찰되지 않았다.

MS(APCH(+)): m/z, 431

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.56(s, 0.2H, H-2, (7-플루오르 아날로그)), 8.53(s, 1H, H-2, (4-플루오르 아날로그)), 8.1(m, 1H, H-7, (4-플루오르 아날로그)), 7.65(m, 0.2H, H-4, (7-플루오르 아날로그)), 6.02(d, 1.2H, H-1', J=10Hz), 5.7(m, 2H), 5.55(m, 0.2H), 5.45(m, 2H), 5.25(m, 0.2H), 4.0(m, 에틸아세테이트와 겹침), 2.2(s, 3.6H, 아세테이트), 1.97(s, 3.6H, 아세테이트), 1.95(s, 에틸아세테이트), 1.70(s, 3.6H, 아세테이트), 1.14(t, 에틸아세테이트)

실시예 31

2-브로모-1-(2,3,4-트리아세틸-β-D-리보피라노실)-4,5,6-트리플루오르-1H-벤즈이미다졸 및 2-브로모-1-(2,3,4-트리아세틸-β-D-리보피라노실)-5,6,7-트리플루오르-1H-벤즈이미다졸

실시예 30의 화합물을 실시예 26에서 사용한 방법에 따라 표제화합물로 전환시켰다.

MS(EI(+)): m/z 508

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.15(m, 1H, H-7, (4-플루오르 아날로그)), 7.7(m, 0.2H, H-4(7-플루오르 아날로그)), 6.51(d, 0.2H, J=5Hz), 5.7(m, 0.2H), 5.6(m, 2.4H), 5.3(d, 0.12H), 4.2(m, 0.2H), 4.1(m, 1.15H), 4.0(m, 에틸아세테이트와 겹침), 2.2(s, 6H, 아세테이트), 1.97(s, 6H, 아세테이트), 1.95(s, 에틸아세테이트), 1.70(s, 6H, 아세테이트), 1.14(t, 에틸아세테이트)

실시예 32

2-브로모-1-(β-D-리보피라노실)-4,5,6-트리플루오르-1H-벤즈이미다졸 및
2-브로모-1-(β-D-리보피라노실)-5,6,7-트리플루오르-1H-벤즈이미다졸

실시예 31의 화합물을 실시예 27에서 사용한 방법에 따라 표제화합물로 전환시켰다. 크로마토그래피에 의해 부분정제한 결과, 7-플루오르/4-플루오르의 비율이 1:7인 화합물을 얻었다.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.75(m, 1H, H-2, (4-플루오르 아날로그)), 7.65(s, 0.15H, H-2(7-플루오르 아날로그)), 5.63(d, 1H, H-1', J=9Hz), 5.25(brs, 0.15H, OH), 5.2(m, 1.15H, OH), 5.15(d, 1H, OH), 4.95(d, 0.15H, OH), 4.85(d, 1H, OH), 4.1(m, 1.15H), 4.0(m, 2.3H), 3.65(m, 2.3H)

분석값: (C₁₂H₁₀BrF₃N₂O₄-1/10H₂O-2/10 C₄H₈O₂)

계산값: C-38.19, H-2.95, N-6.96

발견값: C-38.19, H-3.10, N-6.81

실시예 33

6-클로로-4,5-디플루오르-1-(2,3,4-트리아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸 및 5-클로로-6,7-디플루오르-1-(2,3,4-트리아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

a) 4-클로로-2,3-디플루오르-6-니트로아닐린

2,3-디클로로-6-니트로아닐린(15.4g, 88.7mmol), N-클로로숙신이미드(14.9g, 111.4mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(250mL)를 합치고, 수시간 동안 80~90°C로 가열하였다. 그 다음, 혼합물을 얼음물에 부었다.

생성물을 에틸아세테이트를 가지고 추출한 다음, 물, 포화된 염화나트륨 수용액의 순서로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과하고, 진공하에서 용매를 제거한 결과, 노란색의 점성이 있는 오일을 얻었다.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.03(dd, J=7.3, 2.2Hz, 1H, Ar-H), 7.65(br s, 2H, NH₂)

b) 6-클로로-4,5-디플루오르벤즈이미다졸

4-클로로-2,3-디플루오르-6-니트로아닐린(6g, 28.8mmoles)을 실시예 6에서 사용한 방법에 따라 표제화합물로 전환시켰다.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.36(s, 1H, H-2), 7.61(m, 1H, H-7)

c) 6-클로로-4,5-디플루오르-1-(2,3,4-트리아세틸- β -D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸 및 5-클로로-6,7-디플루오르-1-(2,3,4-트리아세틸- β -D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

실시예 33 b)의 화합물을 실시예 1에서 사용한 방법에 따라 표제화합물로 전환시켰다.

생성된 화합물은 7-플루오르/4-플루오르 이성질체의 비율이 1:6이다. 이성질체의 비율은 NMR-NOESY 상 관관계에 의해 확인되었다. 4-플루오르 아날로그의 경우에, NOE가 7-H로부터 슈거 프로톤까지 명백하게 존재하지만, 7-플루오르 아날로그의 경우 NOE가 관찰되지 않았다.

MS(APCI(+)): m+Na/z 469

^1H NMR(DMSO-d₆): δ 8.57(s, 1.15H, H-2), 8.2(m, 1H, H-7, (4-플루오르 아날로그)), 7.8(m, 0.15H, H-4, (7-플루오르 아날로그)), 6.1(m, 1.15H, H-1'), 5.7(m, 2.3H), 5.55(m, 0.15H), 5.45(m, 1H), 5.25(m, 0.15H), 4.0(m, 2.3H), 2.2(s, 3.45H, 아세테이트), 1.97(s, 3.45H, 아세테이트), 1.70(s, 3.45H, 아세테이트)

실시예 34

2-브로모-6-클로로-4,5-디플루오르-1-(2,3,4-트리아세틸- β -D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸 및 2-브로모-5-클로로-6,7-디플루오르-1-(2,3,4-트리아세틸- β -D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

실시예 33 c)의 화합물을 실시예 2에서 사용한 방법에 따라 표제화합물로 전환시켰다.

크로마토그래피에 의해 부분정제한 결과, 7-플루오르/4-플루오르의 비율이 1:5인 화합물을 얻었다.

MS(EI(+)): m+1/z 524

^1H NMR(DMSO-d₆): δ 8.23(d, 1H, H-7, J=5Hz (4-플루오르 아날로그)), 7.82(d, 0.2H, H-4, J=6Hz, (7-플루오르 아날로그)), 5.95(m, 1.2H), 5.7(m, 2.4H), 5.3(d, 0.2H), 5.1(m, 0.2H), 4.2(m, 0.2H), 4.1(m, 1.2H), 4.0(m, 에틸아세테이트와 겹침), 3.9(m, 0.2H), 3.5(t, 0.4H), 2.2(s, 3.4H, 아세테이트), 1.97(s, 3.4H, 아세테이트), 1.95(s, 에틸아세테이트), 1.70(s, 3.4H, 아세테이트), 1.14(t, 에틸아세테이트)

실시예 35

2-브로모-6-클로로-4,5-디플루오르-1-(β -D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

실시예 34의 화합물을 실시예 27에서 사용한 방법에 따라 표제화합물로 전환시켰다. 표제화합물을 크로마토그래피로 분리하였다.

MS(FAB(+)): m+1/z 399

^1H NMR(DMSO-d₆): δ 7.8(m, 1H, H-7), 5.64(d, 1H, H-1', J=9Hz), 5.20(d, 1H, OH, 6Hz), 5.14(d, 1H, OH, J=3Hz), 4.85(d, 1H, OH, J=6Hz), 4.1(m, 1H), 4.0(m, 2H + 에틸아세테이트), 3.65(m, 2H), 1.95(s, 에틸아세테이트), 1.14(t, 에틸아세테이트)

실시예 36

(3S, 5S, 6R)-2-브로모-5,6-디클로로-1-(테트라하이드로-5-하드록시-6-(하드록시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸

a) (3S, 5S, 6R)-5,6-디클로로-1-(테트라하이드로-5-하드록시-6-(하드록시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸

2R,4- α -R,7R,8- α -S-페하이드로-7-하드록시-2-페닐피라노(3,2-D)1,3-디옥신(Tetrahedron Letters, 1996, 8147 및 여기서 인용된 문헌들)(2.50g, 10.6mmol), 트리페닐포스핀(알드리치, 4.16g, 15.57mmol, 순도 99%) 및 5,6-디클로로벤즈이미다졸(Townsend and Revankar, Chem. Rev. 1970, 70:389, 및 여기서 인용된 문헌들)(3.00g, 15.87mmol)을 질소분위기, 0°C(외부는 얼음 중탕)에서 테트라하이드로퓨란 무수울(50mL)에서 교반하고, 동시에, 테트라하이드로퓨란(10mL)중의 디에틸 아조디카르복실레이트(알드리치, 2.60mL, 15.87mmol, 순도 97%) 용액을 30분이 넘게 부가하였다.

반응혼합물을 실온에서 따듯하게 될 때까지 방치한 다음, 72시간동안 교반하고, 클로로포름(300mL)으로 희석한 후, 포화된 중탄산나트륨 수용액으로 세척하였다.

유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 후, 감압하에서 용매를 증발시켰다. 잔류검을 80% 아세트산 수용액 300mL로 80°C에서 1시간 동안 처리하였다. 반응혼합물을 물 100mL로 희석한 다음, 디에틸에테르로 추출하였다(4×100mL).

수상을 농축한 후, 실리카겔 60을 함유하는 크로마토그래피로 정제하였다. 표제화합물이 흰색 고형물로서 5~25%의 메탄올-클로로포름으로 용리되었다.

m.p.: 197°C

^1H NMR(DMSO-d₆, 200MHz): δ 8.56, 8.09, 7.99(s, each 1H), 4.92(d, J=5.5Hz, , 1H), 4.87(bs, 1H), 4.69(t, J=6.3Hz, 1H), 4.25(d, J=12Hz, 1H), 3.91(dd, J=12.9, 2.7Hz, 1H), 3.71~2.53(m, 4H), 2.28~2.25(m, 1H), 1.97~1.89(m, 1H)

C₁₃H₁₄N₂O₃C₁₂에 대한 계산에 따른 분석값: C, 49.23; H, 4.45; N, 8.83; Cl, 22.36

발견값: C, 49.31; H, 4.48; N, 8.80; Cl-22.26

b) (3S, 5S, 6R)-2-브로모-1-(5-아세톡시-6-아세톡시메틸)-테트라하이드로-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸

피리딘 무수물(10mℓ)에서 교반된 (3S, 5S, 6R)-5,6-디클로로-1-(테트라하이드로-5-히드록시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸(이 실시예의 a)부분, 1.00g, 3.47mmol) 용액에 아세트산 무수물(1.30mℓ, 13.9mmol)을 부가하였다. 12시간 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 툴루엔과 같이 공동증발(coevaporating)시켜 점성의 오일을 얻었다.

에탄올(약 5mℓ)를 부가하고(외부는 아이스 쿨링), 혼합물을 다시 아세트산 냄새가 없어질때까지 툴루엔과 같이 공동증발시켰다($\times 2$). 오일을 클로로포름(200mℓ)에 재용해시키고, 0.1N 염산(50mℓ), 포화 중탄산나트륨 수용액(50mℓ) 및 염수(50mℓ)로 충분하게 세척하였다.

유기총을 황산나트륨으로 건조하고, 플래쉬 실리카겔 60($3 \times 4\text{cm}$)을 통과시켜 흡인 여과한 후, 에틸아세테이트를 사용하여 세척하였다. 감압하에 용매를 증발시킨 결과, 회백색의 반고형 잔류물(1.37g)이 남았다. 이 용액의 일부분에 N-브로모숙신아미드(알드리치, 1.22g, 6.83mmmol)를 첨가하면서, 이 고형물의 테트라하이드로피란 무수물 용액(20mℓ)을 질소하에서 환류시켰다. 10분후에, 환류시키는 것에서, 노란색 용액을 실온으로 냉각하고, 클로로포름(75mℓ)으로 희석한 다음, 포화 된 중탄산나트륨 수용액으로 세척하였다($3 \times 50\text{mL}$). 유기총을 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 다음, 상기 정제공정없이 감압하에서 농축한 결과, 갈색 겉으로서의 표제화합물 1.95g(86%)를 얻었다.

^1H NMR(DMSO-d₆, 200MHz): δ 8.45, 7.98(s, each 1H), 5.00(m, 1H), 4.81(m, 1H), 4.45~3.81(m, 5H), 2.30(m, 2H), 2.31(s, 6H)

c) (3S, 5S, 6R)-2-브로모-5,6-디클로로-1-(테트라하이드로-5-히드록시-6-(아세톡시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸

(3S, 5S, 6R)-5,6-디클로로-1-(테트라하이드로-5-히드록시-6-(아세톡시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸(이 실시예의 b)부분, 0.80g, 1.67mmol)을 물(5mℓ)중의 탄산나트륨(1.200g, 1.68mmol)과 함께 1:1 메탄올-에탄올(10mℓ)에서 5시간 동안 실온에서 교반한 다음, 60°C에서 2시간 동안 교반하였다.

그 다음, 빙초산으로 pH를 5로 조정한 후, 진공하에서 용매를 제거하였다.

잔류 고형물을 물에 혼탁시킨 다음, 여과하고, 진공하에서 건조하여 흰색고형물로서 표제화합물을 얻었다.

m.p.: 286~288°C

$[\alpha]_D^{20} = -47.2^\circ$ (c 0.125, 1:1 에탄올: 클로로포름)

^1H NMR(DMSO-d₆, 200MHz): δ 8.60, 7.93(s, 1H each), 5.07(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.97(m, 1H), 4.86(t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 4.26(m, 1H), 4.04(m, 1H), 3.74~3.39(m, 4H), 2.18(m, 2H)

C₁₃H₁₃BrCl₂N₂O₃에 대한 계산에 따른 분석값: C, 39.42; H, 3.31; N, 7.07; Cl로서 전체 할로겐, 17.90

발견값: C, 39.51; H, 3.35; N, 6.98; Cl로서 전체 할로겐, 17.88

실시예 37

(3S, 5S, 6R)-5,6-디클로로-2-(시클로프로필아미노)-1-(테트라하이드로-5-히드록시-6-(히드록시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸

무수에탄올(20mℓ)중의 (3S, 5S, 6R)-2-브로모-5,6-디클로로-1-(테트라하이드로-5-히드록시-6-(히드록시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸(실시예 36의 c)부분, 1.00, 2.08mmol)과 시클로프로필아민(알드리치, 1.5mℓ, 20.0mmol)을 질소분위기하에서 24시간동안 환류시키고, 동시에 TLC(5% 메탄올-클로로포름으로 전개한 실리카겔 플레이트)의 점으로 낮은 Rf 생성물로의 완전한 전환을 확인하였다.

1N 수산화나트륨(2.10mℓ)을 첨가하고, 반응혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류 고형물을 실리카겔 60으로 크로마토그래피하였다. 10% 메탄올-클로로포름으로 용리시키고, 용제를 증발시켜 흰색거품으로서 표제화합물을 얻었다(0.60g, 70%).

m.p.: 130°C

$[\alpha]_D^{20} = +24.8^\circ$ (c 0.25, 에탄올)

^1H NMR(DMSO-d₆, 200MHz): δ 7.77(s, 1H), 7.44(s, 2H), 4.96(d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 4.83(t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 4.66(m, 1H), 4.22(m, 1H), 3.92(m, dd, $J=13.9\text{Hz}$, 4Hz, 1H), 3.71~3.55(m, 3H), 3.33(m, 1H), 2.79(m, 1H), 2.12~1.75(m, 2H), 0.75~0.48(m, 4H)

C₁₆H₁₉Cl₂N₃O · 0.5H₂O에 대한 계산에 따른 분석값: C, 50.41; H, 5.29; N, 11.02; Cl, 18.60

발견값: C, 50.29; H, 5.29; N, 11.00; Cl, 18.66

실시예 38

(3R, 5R, 6S)-2-브로모-5,6-디클로로-1-(테트라하이드로-5-히드록시-6-(히드록시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸

표제화합물을 L-글루코스-유도된 2S,4- α -S,7S,8- α -R-파하이드로-7-히드록시-2-페닐피라노(3,2-D)1,3)디옥신((Tetrahedron Letters, 1996, 8147 및 여기서 인용된 문헌들)을 출발물질로 하여 실시예 1에 기재된 방법으로 제조하였다.

m.p.: 286~287°C

$[\alpha]_D^{20} = +0.16^\circ$ (c 0.62, 1:1 메탄올/클로로포름)

^1H NMR(DMSO-d₆, 200MHz); 거울상이성질체(enantiomer)(실시예 36)의 데이터와 동일하다.

C₁₃H₁₃BrCl₂N₂O₃에 대한 계산에 따른 분석값: C, 50.41; H, 5.29; N, 11.02; Cl, 18.60

발견값: C, 50.29; H, 5.29; N, 11.00; Cl, 18.66

실시예 39

(3R, 5R, 6S)-5,6-디클로로-2-(시클로프로필아미노)-1-(테트라하이드로-5-히드록시-6-히드록시메틸)-2H-피란-3-일) 1H-벤즈이미다졸

L-글루코스-유도된 2S,4- α -S,7S,8- α -R-파하이드로-7-히드록시-2-페닐피라노(3,2-D)1,3)디옥신((Tetrahedron Letters, 1996, 8147 및 여기서 인용된 문헌들)을 출발물질로 하여 거울상이성질체(실시예 37)과 동일한 방법으로 표제화합물 제조하였다.

m.p.: 98~99°C

$[\alpha]_D^{20} = -23.2^\circ$ (c 0.28, 에탄올)

^1H NMR(DMSO-d₆, 200MHz); 거울상이성질체(enantiomer)(실시예 37)의 데이터와 동일하다.

C₁₆H₁₉Cl₂N₃O₃ · 3.0H₂O에 대한 계산에 따른 분석값: C-45.08, H-5.91, N-9.86, Cl-16.63

발견값: C-45.00, H-5.87, N-9.79, Cl-16.70

실시예 40

(3R, 4S, 5S, 6R)-2-브로모-5,6-디클로로-1-(테트라하이드로-4,5-디하이드록시-6-(히드록시메틸)-2H-피란-3-일) 1H-벤즈이미다졸

a) (3R, 5S, 6R)-5,6-디클로로-1-(6-(((t-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-테트라하이드로-5-히드록시-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸

0°C에서 건조 DMF 15mℓ에서 교반된 (3S, 5S, 6R)-5,6-디클로로-1-(테트라하이드로-5-히드록시-6-(히드록시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸(실시예 36, 1.50g, 4.73 mmol) 용액에 이미다졸(0.40g, 5.68mmol)을 첨가한 후, t-부틸디메틸실릴 클로라이드(0.81g, 5.20mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 따뜻하게 방지한 후, 밤새 교반하고, 물(100mℓ)로 희석한 다음, 클로로포름(100mℓ)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과하고, 감압하에 용매를 제거하였다. 50% 에틸아세테이트-헥산을 용리액으로 사용하여, 실리카겔 60 속성 크로마토그래피로 정제하여 회수된 출발물질 0.40g과 함께 흰색 고형물로서 표제화합물(1.00g, 50%)을 얻었다.

m.p.: 143~155°C

^1H NMR(DMSO-d₆, 200MHz); δ 8.51, 8.09, 8.00(s, each 1H), 4.90(d, J=5.6Hz, 1H), 4.89(m, 1H), 4.26(m, 1H) 3.91(m, 1H), 3.86(m, 1H), 3.55~3.42(m, 1H) 3.32~3.24(m, 2H), 2.29~2.19(m, 1H), 1.97~1.83(m, 1H), 0.91(s, 9H), 0.97, 0.78(s, each 3H)

C₁₉H₂₈Cl₂N₃OSi · 0.40H₂O에 대한 계산에 따른 분석값: C, 52.03; H, 6.62; N, 6.39; Cl, 16.16

발견값: C, 52.20; H, 6.57; N, 6.39; Cl, 16.02

b) (3S, 6R)-5,6-디클로로-1-(3,6-디하이드로-6-(((t-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸

0°C에서 염화메틸렌 20mℓ에서 교반된 (3S, 5S, 6R)-5,6-디클로로-1-(6-(((t-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-테트라하이드로-5-히드록시-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸(이 실시예의 a)부분, 1.51g, 3.58mmol) 용액에 트리에틸아민(1.50mℓ, 10.74mmol)을 첨가한 후, 메탄설포닐클로라이드(0.42mℓ, 5.37mmol)를 적가하였다. 반응물을 10분동안 교반한 후, 얼음물(50mℓ)에 놓고, 염화메틸렌으로 추출하였다(2 × 50mℓ). 합친 유기추출물을 포화된 염화암모늄 50mℓ 및 염수 50mℓ로 연속해서 세척하고, 황산나트륨으로 건조하였다.

여과 및 감압하에서의 용매제거에 의해 흰색거품으로서의 조 메시레이트(crude mesylate; 1.83g)을 얻었고, 이를 툴루엔(25mℓ)에 녹이고, 1,8-디아조비시클로[5,4,0]운데-7-엔(1.40mℓ, 8.95mmol)로 처리한 후, 48시간 동안 환류시키면서 가열하였다.

반응혼합물을 실온으로 냉각한 후, 에틸아세테이트(100mℓ)로 희석하고, 포화 된 염화암모늄 수용액(50mℓ) 및 염수(50mℓ)로 세척하였다.

유기추출물을 플래시 실리카 겔의 플러그(plug)를 통과시켜 흡인여과한 후, 에틸아세테이트(50mℓ)를 부가하여 세척하고, 감압하에 용매를 증발시켜 황갈색 오일로서 표제화합물 13.7g(94%)을 얻었다.

¹H NMR(DMSO-d₆, 200MHz); δ 8.39, 8.14, 7.98(s, each 1H), 6.25(bd, J=10.5Hz, 1H), 6.10(bd, J=10.2Hz, 1H), 5.15(m, 1H), 4.28(m, 1H) 3.84(m, 4H), 0.91(s, 9H), 0.11, 0.97(s, each 3H)

C) (3R, 4S, 5S, 6R)-1-(6-((t-부틸디메틸실릴)옥시)테트라하이드로-4,5-디히드록시-2H-피란-3-일)-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸

아세톤-물(8:1) 30mℓ에서 교반된 올레핀(이 실시예의 b)부분, 1.30g, 3.14mmol) 용액에 4-메틸모르폴린 N-옥사이드(0.42g, 3.45mmol)을 첨가한 후, 오스뮴 테트라옥사이드(osmium tetroxide; 2.5% t-부탄 용액 0.60mℓ)를 첨가하였다. 반응물을 24시간 동안 교반한 후, 오스뮴 테트라옥사이드 용액 0.6mℓ를 더 처리하고, 24시간 동안 더 교반하였다. 반응혼합물을 농축한 후, 실리카겔 60으로 크로마토그래피하였다. 용매제거후에, 2% 메탄올-클로로포름으로 흰색 유리(white glass)로서의 표제화합물이 용리되었다(1.14g, 81%)

m.p.: 128~130°C

¹H NMR(DMSO-d₆, 200MHz); δ 8.52, 8.01, 7.98(s, each 1s), 5.49(d, J=4Hz, 1H), 4.68(d, J=6.7Hz, 1H), 4.58(m, 1H), 4.18(m, 2H) 3.95(m, 1H), 3.84(m, 2H), 3.66(m, 1H), 3.48(m, 1H), 0.90(s, 9H), 0.96, 0.77(s, each 3H)

C₁₉H₂₈Cl₂N₂O₄Si · 1.0H₂O에 대한 계산에 따른 분석값: C, 49.03; H, 6.50; N, 6.02; Cl, 15.23

발견값: C, 49.03; H, 6.54; N, 5.98; Cl, 15.13

d) (3R, 4S, 5S, 6R)-5,6-디클로로-1-테트라하이드로-4,5-디히드록시-6-(히드록시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸

THF(100mℓ) 및 1N HCl(3mℓ) 중의 (3R, 4S, 5S, 6R)-1-(6-((t-부틸디메틸실릴)옥시)테트라하이드로-4,5-디히드록시-2H-피란-3-일)-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸 용액(이 실시예의 c)부분, 1.08g, 3.00mmol)의 용액을 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 강압하에서 농축하고, 조잔류물을 실리카겔 60 속성 크로마토그래피로 정제하였다.

용매제거후에, 10% 메탄올-클로로포름으로 흰색 결정의 고형물로서 표제화합물이 용리되었다(0.704g, 88%)

m.p.: 160~162°C

¹H NMR(DMSO-d₆, 200MHz); δ 8.59, 8.00(s, each 1s), 5.46(d, J=4.1Hz, 1H), 4.72(t, J=6.6Hz, 1H), 4.73(d, 1H), 4.58(m, 1H), 4.15(m, 2H), 3.96(m, 1H), 3.70~3.39(m, 4H)

C₁₃H₁₄Cl₂N₂O₄ · 1.5H₂O에 대한 계산에 따른 분석값: C, 43.35; H, 4.76; N, 7.78; Cl, 19.69

발견값: C, 43.63; H, 4.60; N, 7.53; Cl, 19.94

e) (3R, 4S, 5S, 6R)-2-브로모-5,6-디클로로-1-(4,5-디아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸

파리딘 무수물(50mℓ)에서 교반한 (3R, 4S, 5S, 6R)-5,6-디클로로-1-테트라하이드로-4,5-디히드록시-6-(히드록심틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸(이 실시예의 d)부분, 0.600g, 1.80mmol) 용액을 교반하기 위해서, 아세트산 무수물(2.00mℓ, 21.0mmol)을 첨가하였다. 12시간 후에, 반응혼합물을 강압하에서 농축하고, 툴루엔과 함께 공동증발시켜 점성의 오일을 얻었다. 에탄올(약 5mℓ)을 부가하고(외부는 얼음쿨링), 다시 혼합물을 아세트산 냄새가 없어질 때까지 공통툴루엔을 사용하여 증발시켰다(2×). 오일을 클로로포름(500mℓ)에 다시 녹인 다음, 0.1N 염산(100mℓ), 포화된 종탄산나트륨용액(100mℓ) 및 염수(50mℓ)의 순서로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 플래쉬 실리카겔 60의 플러그(3×4 cm)를 통과시켜 흡인 여과한 다음, 클로로포름으로 가지고 세척하였다. 강압하에서 용매를 증발시킨 후, 회백색 거품(0.867g, 1.89mmol)이 남았다. 이를 테트라하이드로프란 무수물(알드리치 슈어 씰, 15mℓ)에 녹인 다음, 질소분위기하에서 교반하고, 환류시키기 위해 가열하였고, 일부분에 N-브로모속신이미드(알드리치, 0.670g, 3.78mmol)을 첨가하였다. 10분후에 환류시킨 것에서, 10% 메탄올-클로로포름으로 전개된 실리카 겔 플레이트 위의 TLC에서 반응이 완료되었다는 것을 확인하였다.

황색 용액을 실온으로 냉각시킨 다음, 클로로포름(200mℓ)으로 희석시키고, 포화된 종탄산나트륨 용액로 세척하였다(3×50mℓ). 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 여과하고, 강압하에서 농축하였다. 조잔류물을 실리카겔 60 속성 크로마토그래피로 정제하였다. 용매제거후에, 2% 메탄올-클로로포름으로 용리시켜 황색 거품을 얻었다. 에탄올-물에서 분쇄하고, 여과하여 흰색결정형 고형물로서 표제화합물을 얻었다.(0.98g, 83%)

m.p.: 196~199°C

¹H NMR(DMSO-d₆, 200MHz); δ 8.27, 8.00(s, each 1H), 5.58(dd, J=8.4, 3.1 Hz, 1H), 5.17(t, J=2.8Hz, 1H), 5.09(m, 1H), 4.55~4.17(m, 5H), 2.15, 2.04, 1.93(s, each 3H)

C₁₉H₁₉BrCl₂N₂O₇에 대한 계산에 따른 분석값 : C, 42.40; H, 3.56; N, 5.21; Cl로서 전체 할로겐, 13.18

발견값: C, 42.58; H, 3.64; N, 5.16; Cl로서 전체 할로겐-13.22

f) (3R, 4S, 5S, 6R)-2-브로모-5,6-디클로로-1-(테트라하이드로-4,5-디히드록시-6-(히드록시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸

(3R, 4S, 5S,

6R)-2-브로모-5,6-디클로로-1-(4,5-디아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸(이 실시예의 e)부분, 0.810g, 1.53mmol을 1:1 메탄올-에탄올(100mL)에 녹인 다음, 물(10mL) 중의 탄산나트륨(0.163g, 1.53mmol) 용액으로 처리하였다. 실온에서 0.5시간 동안 방치한 후에, TLC 분석한 결과, 새로운 단일 스팟(실리카 겔, 10% 메탄올-클로로포름)이 나타났다. 빙초산으로 pH를 5로 조정한 다음, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류 고형물중의 고형물이 자유롭게 움직일 수 있을 때까지 물에 슬려리시킨 다음, 흡인여과하고, 진공하에서 밤새 건조하여 흰색 고형물로서 표제화합물을 얻었다(0.510g, 81%).

m.p.: 207~209°C

 $[\alpha]_D^{20} = -162^\circ$ (c 0.26, 에탄올)

^1H NMR(DMSO-d₆, 200MHz); δ 8.30, 8.28(s, each 1H), 5.26(d, J=5.5 Hz, 1H), 5.13(d, J=4.2Hz, 1H), 5.05(t, J=4.7Hz, 1H), 5.04(m, 1H), 4.78(m, 1H), 4.33~4.00(m, 3H), 3.84~3.68(m, 3H)

 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 계산에 따른 분석값: C, 37.89; H, 3.18; N, 6.80; Cl로서 전체 할로겐, 17.20

발견값: C, 38.08; H, 3.2; N, 6.86; Cl로서 전체 할로겐-17.15

실시예 41

(3R, 4S, 5S, 6R)-5,6-디클로로-2-(시클로프로필아미노)-1-(테트라하이드로-4,5-디히드록시-6-(히드록시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸

무수 에탄올(10mL) 중의 (3R, 4S, 5S, 6R)-2-브로모-5,6-디클로로-1-(테트라하이드로-4,5-디히드록시-6-(히드록시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸(실시예 40의 e)부분, 0.300g, 0.728mmol 및 시클로프로필아민(알드리치, 2.50mL, 36mmol)용액을 질소분위기하에서 24시간 동안 환류시켰다. 1N 염화나트륨(0.73mL)을 첨가하고, 반응혼합물을 감압하에서 농축하였다. 잔류 고형물을 실리카겔 60으로 크로마토그래피하였다. 용매제거후에, 10% 메탄올-클로로포름으로 용리시켜 흰색 거품으로서의 표제화합물을 얻었다(0.100g, 34%).

m.p.: 244°C(분해)

 $[\alpha]_D^{20} = +6.4^\circ$ (c 0.25, 메탄올)

^1H NMR(DMSO-d₆, 200MHz); δ 7.65, 7.41(s, each 1H), 7.37(bs, 1H), 5.33(m, 1H), 4.91(m, 2H), 4.36(m, 1H), 4.10~3.90(m, 3H), 3.69(m, 3H), 2.80(m, 1H), 2.45(m, 1H), 0.72~0.51(m, 4H)

 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 3.0\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 계산에 따른 분석값: C, 43.10; H, 5.74; N, 9.42; Cl, 15.90

발견값: C, 43.27; H, 5.56; N, 9.37; Cl, 15.64

실시예 42

(3S, 4R, 5R, 6S)-2-브로모-5,6-디클로로-1-(테트라하이드로-4,5-디히드록시-6-(히드록시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸

L-글루코스-유도된 2S,4- α -S,7S,8- α -R-페하이드로-7-히드록시-2-페닐피라노 (3,2-D)1,3)디옥신(Tetrahedron Letters, 1996, 8147 및 여기서 인용된 문헌들)을 출발물질로 하여 실시예 40에 기재된 거울상 이성질체와 동일한 방법으로 표제화합물을 제조하였다.

m.p.: 207~208°C

 $[\alpha]_D^{20} = +175^\circ$ (c 0.25, 에탄올)

^1H NMR(CDCl_3 , 200MHz); 거울상 이성질체의 데이터와 동일하다.

 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 계산에 따른 분석값: C, 37.89, H, 3.18; N, 6.80; Cl로서 전체 할로겐, 17.20

발견값: C, 38.17; H, 3.24; N, 6.76; Cl로서 전체 할로겐, 17.13

실시예 43

(3S, 4R, 5R, 6S)-5,6-디클로로-2-(시클로프로필아미노)-1-(테트라하이드로-4,5-디히드록시-6-(히드록시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸

L-글루코스-유도된 2S,4- α -S,7S,8- α -R-페하이드로-7-히드록시-2-페닐피라노 (3,2-D)1,3)디옥신(Tetrahedron Letters, 1996, 8147 및 여기서 인용된 문헌들)을 출발물질로 하여 실시예 41에 기재된 거울상 이성질체와 동일한 방법으로 표제화합물을 제조하였다.

m.p.: 164°C

 $[\alpha]_D^{20} = -8.4$ (c 0.25, 에탄올)

^1H NMR(CDCl_3 , 200MHz); 실시예 41의 데이터와 동일하다.

$C_{16}H_{19}Cl_2N_3O_4 \cdot 0.60H_2O$ 에 대한 계산에 따른 분석값: C, 48.16; H, 5.10; N, 10.53; Cl, 17.77

발견값: C, 48.18; H, 5.05; N, 10.38; Cl, 17.65

실시예 44

(3S, 4R, 5R, 6S)-5,6-디클로로-2-(이소프로필아미노)-1-(테트라하이드로-4,5-디하이드록시-6-(하이드록시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸

이소프로필아민(10mL) 중의 (3S, 4R, 5R, 6S)-2-브로모-5,6-디클로로-1-(테트라하이드로-4,5-디하이드록시-6-(하이드록시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸(실시예 42, 0.328g, 0.795g) 용액을 밀봉관에서 밤새 100°C로 가열하였다.

1N 수산화나트륨(80mL)을 첨가하고, 반응혼합물을 감압하에서 농축하였다. 잔류 고형물을 실리카겔 60으로 크로마토그래피하였다. 용매제거후에, 2~10% 메탄올-클로로포름으로 용리시켜 흰색 거품으로 표제화합물을 얻었다(0.15g, 51%).

m.p.: 122°C

$[\alpha]_D^{20} = -23.6(c 0.25, \text{메탄올})$

^1H NMR(DMSO-d₆, 200MHz): δ 7.59, 7.39(s, each 1H), 7.15(bs, 1H), 5.44(m, 1H), 4.90(m, 2H), 4.39(m, 1H), 4.14~3.61(m, 7H), 1.23(d, J=6.4Hz, 6H)

$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O \cdot 0.30H_2O \cdot 0.20EtOH$ 에 대한 계산에 따른 분석값: C, 48.82; H, 5.66; N, 10.17; Cl, 17.16

발견값: C, 48.84; H, 5.69; N, 10.08; Cl, 17.07

실시예 45

(±)-트랜스-2-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산올

a) (±)-트랜스-2-(5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산올

5,6-디클로로벤즈이미다졸(Townsend and Revankar, Chem. Rev. 1970, 70: 389 및 여기서 인용된 문헌들)(5.00g, 26.0mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(65mL)에 용해시키고, 수소화나트륨(60% 오일분산, 50mg)을 첨가하였다. 용액을 145°C까지 가열하고, 시클로헥센옥사이드를 3시간이 넘게 3부분에서 첨가하였다. 이 용액을 1N의 염산으로 중화시킨 다음, 증발시켜 분홍색 고형물을 얻었다. 고형물을 에탄올로 재결정하여 분홍색 결정의 표제화합물을 얻었다(12.55g, 88%).

m.p.: 236~238°C

$C_{13}H_{14}Cl_2N_2O$ 에 대한 계산에 따른 분석값: C, 54.75; H, 4.95; N, 9.82; Cl, 24.86

발견값: C, 54.91; H, 4.84; N, 9.80; Cl, 24.93

b) (±)-트랜스-2-(5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥실 아세테이트

(±)-트랜스-2-(5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산올(이 실시예의 a)부분, 6.25g, 21.9mmol)을 아세트산무수물(3mL)-피리딘(50mL)에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발성분을 증발시킨 결과, 클로로포름과 포화된 중탄산나트륨 수용액 사이에 잔류물이 분배되었다. 클로로포름 용액을 세라이트(celite)/숯을 통과시켜 여과하고, 증발시켜 회백색 고형물로서 표제화합물을 얻었다(6.92g, 97%).

m.p.: 145~147°C

$C_{15}H_{16}Cl_2N_2O_2$ 에 대한 계산에 따른 분석값: C, 55.06; H, 4.93; N, 8.56; Cl, 21.67

발견값: C, 55.15; H, 4.88; N, 8.64; Cl, 21.77

c) (±)-트랜스-2-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥실 아세테이트

테트라하이드로퓨란(120mL)중의 (±)-트랜스-2-(5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥실 아세테이트(이 실시예의 b)부분, 6.62g, 20.2mmol)를 환류시키고, 한부분에서는 N-브로모숙신아미드(7.20g, 40.5mmol)을 첨가하였다. 환류는 10분동안 계속하였다. 용액을 냉각한 후, 클로로포름(200mL)로 화석하였다. 클로로포름 용액을 중탄산나트륨 수용액 및 물로 추출하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 에틸아세테이트-헥산에서 분쇄한 후, 진공하에 휘발성분을 증발시킨 결과 흰색 결정이 남았다(5.77g, 70%).

m.p.: 167~169°C

$C_{15}H_{15}BrCl_2N_2O_2$ 에 대한 계산에 따른 분석값: C, 44.37; H, 3.72; N, 6.90; Cl로서 전체 할로겐, 26.19

발견값: C, 44.41; H, 3.69; N, 6.84; Cl로서 전체 할로겐, 26.19

d) (±)-트랜스-2-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산올

(±)-트랜스-2-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥실 아세테이트(이 실시예의 c)부분, 500mg, 1.23mmol)을 암모니아로 반이 포화된 메탄올(0°C에서)에 녹이고, 이 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발성분을 증발시킨 구, 잔류 고형물을 메탄올-물로 재결정하여 흰색 결정의 표제화합물을 수득하였다(350mg, 78%).

m.p.: 186~188°C

¹H NMR(DMSO-d₆, 200MHz); δ 8.23, 7.93(both s, each 1, 2 aromatic CH), 4.99(d, J=4.7 Hz, 1, OH), 4.3~4.1(m, 2, OCH 및 NCH), 2.4~1.3(m, 8, 4CH₂)

C₁₃H₁₃BrCl₂N₂O₂에 대한 계산에 따른 분석값: C, 42.89; H, 3.60; N, 7.70; Cl로서 전체 할로겐, 29.21

발견값: C, 42.99; H, 3.68; N, 7.61; Cl로서 전체 할로겐-29.14

e) (±)-트랜스-2-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산올의 거울상 이성질체의 분리

(±)-트랜스-2-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산올의 거울상 이성질체는 2cm Chiralpak[®] AD 아밀로스 컬럼(Chiral Technology Inc., Exton, Pennsylvania)을 사용한 Rainin preparative chiral HPLC 기기로 분리하였다. 이동상으로 90% 헥산-10% 이소프로필알코올을 사용하고, 6.0mL/min의 유속 및 10.40분 및 13.68분의 체류시간으로 거울상 이성질체를 용리하였다. 각각의 피크를 함유하는 분획들을 풀(pool)로 만들고, 용매를 증발시켰다. 각각의 거울상 이성질체는 분석 Chiralpak[®] AD 아밀로스 컬럼(Chiral Technology Inc., Exton, Pennsylvania)을 갖는 분석 chiral HPLC에 의해 다른 것들로부터 방해를 받지 않고 나타난다. 용매를 제거하고, 10mmHg에서 건조한 후, 10.40분의 체류시간을 갖는 흰색 파우더의 거울상 이성질체가 분리되었다.

m.p.: 206~207°C

¹H NMR(DMSO-d₆, 200MHz): 이 실시예의 d)부분에 기재된 라세믹체와 동일하다.

C₁₃H₁₃BrCl₂N₂O₂ · 0.225 헥산에 대한 계산에 따른 분석값: C, 44.95; H, 4.25; N, 7.31; Cl로서 전체 할로겐, 27.74

발견값: C, 45.00; H, 4.02; N, 7.26; Cl로서 전체 할로겐, 27.59

용매를 제거하고, 0.1mmHg에서 건조한 후, 13.79분의 체류시간을 갖는 흰색 파우더의 거울상 이성질체가 분리되었다.

m.p.: 201~202°C

¹H NMR(DMSO-d₆, 200MHz): 이 실시예의 d)부분에 기재된 라세믹체와 동일하다.

C₁₃H₁₃BrCl₂N₂O₂ · 0.285 헥산에 대한 계산에 따른 분석값: C, 45.46; H, 4.41; N-7.21; Cl로서 전체 할로겐, 27.37

발견값: C, 45.67; H, 4.13; N, 7.17; Cl로서 전체 할로겐, 27.07

실시예 46

(±)-트랜스-2-[5,6-디클로로-2-(시클로프로필아미노)-1H-벤즈이미다졸-1-일]시클로헥산올

(±)-트랜스-2-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥실아세테이트(실시예 45의 c부분, 1.00g, 2.46mmol) 및 시클로프로필아민(5.0mL)을 무수에탄올(15mL)에서 3일동안 환류시켰다. 용액을 냉각한 후, 1N의 수산화나트륨(2.4mL)을 첨가하였다. 잔류 고형물을 에탄올-물로 재결정하여 회백색 파우더의 표제화합물을 얻었다(0.56g, 67%).

m.p.: 149~151°C

¹H NMR(DMSO-d₆, 200MHz); δ 7.55, 7.39(both s, each 1, 2 aromatic CH), 6.90(m, 1, NH), 4.73(d, J=5.2 Hz, 1, OH), 4.1~3.8(m, 2, OCH 및 NCH), 2.8~2.65(m, 1, CHNH), 2.2~1.9 및 1.8~1.2(m, 8, 4CH₂), 0.75~0.45(m, 4, 2 시클로프로필 CH₂)

C₁₆H₁₉Cl₂N₃O에 대한 계산에 따른 분석값: C, 55.89; H, 5.69; N, 12.22; Cl, 20.62

발견값: C, 55.90; H, 5.78; N, 12.22; Cl, 20.67

실시예 47

(±)-(1R*, 2S*, 3R*)-3-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일]-1,2-시클로헥산디올

a) (±)-(1R*, 2S*, 3R*)-3-(4,5-디클로로-2-니트로아닐리노]-1,2-시클로헥산디올 디아세테이트

(±)-(1R*, 2S*, 3R*)-3-아미노시클로헥산-1,2-디올히드로클로라이드 (Tetrahedron Letters 1984, 25: 3259)(6.42g, 38.3mmol)을 탄산칼륨무수물(알드리치, 16.2g, 0.115 mole, 순도 98%) 및 1,2,4-트리클로로-5-니트로벤젠(9.10g, 39mmol, 순도 97%)와 함께 t-부틸알코올(50mL)에서 환류시켰다. 휘발성분을 증발시키고, 잔류물을 실리카겔로 크로마토그래피하였다.

에탄올-물로 결정화한 후, 1% 메탄올-글로로포름으로 용리시켜 황색 파우더로서 주 생성물을 얻었다(4.77g, 39%). 이 물질을 피리딘(45mL)-무수아세트산(8.4mL)에서 2일동안 교반하였다. 휘발성분을 증발시키고, 잔류물을 실리카겔로 크로마토그래피하였다. 에틸아세테이트-헥산으로 재결정한 후에, 글로로포름으로 용리시켜 오렌지색 결정의 표제화합물을 수득하였다(4.30g, 71%).

m.p.: 178~180°C (분해 dec.)

$C_{16}H_{18}Cl_2N_2O_6$ 에 대한 계산에 따른 분석값: C, 47.42; H, 4.48; N, 6.91; Cl, 17.50

발견값: C, 57.50; H, 4.47; N, 6.90; Cl, 17.41

b) (\pm)-(1 R^* , 2 S^* , 3 R^*)-3-(5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일]-1,2-시클로헥산디일 디아세테이트

n-프로판올(250mL)중의 (\pm)-(1 R^* , 2 S^* , 3 R^*)-3-(4,5-디클로로-2-니트로아닐리노)-1,2-시클로헥산디일 디아세테이트(이 실시예의 a)부분, 5.65g, 13.9mmol을 수소(50psi)의 존재하에 라니 니켈(알드리치, 약 0.50g)을 가지고 2시간 동안 흔들어 주었다. 세라이트를 통과시켜 여과하고, 용매를 증발시켜 5,6-디아미노벤즈이미다졸 중간체를 얻었다. 트리에틸오르토포르메이트(250mL)와 메탄솔폰산 4방울을 부가하고, 용액을 실온에서 2일동안 교반하였다. 휘발성분을 진공하에서 증발시키고, 잔류물질을 실리카겔로 크로마토그래피하였다. 2% 에탄올-에틸아세테이트로 용리시켜 회백색 고형물을 표제화합물을 수득하였다(1.87g, 35%).

m.p.: 163~165°C

$C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_4$ 에 대한 계산에 따른 분석값: C, 53.00; H, 4.71; N, 7.27; Cl, 18.41

발견값: C, 52.85; H, 4.72; N, 7.17; Cl, 18.35

c) (\pm)-(1 R^* , 2 S^* , 3 R^*)-3-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일]-1,2-시클로헥산디일 디아세테이트

(\pm)-(1 R^* , 2 S^* , 3 R^*)-3-(5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1,2-시클로헥산디일 디아세테이트(이 실시예의 b)부분, 1.58g, 4.10mmol을 건조 N,N-디메틸포름아미드(6.4mL)에 용해시킨 후, 질소하에 65°C를 유지하였으며, 동시에, 2시간이 넘게 2부분에 N-브로모숙신아미드(1.46g, 8.2mmol)을 부가하였다.

휘발성분을 진공하에서 증발시키고, 잔류물질을 실리카겔로 크로마토그래피하였다. 에틸아세테이트로 용리시켜 회백색 파우더의 표제화합물을 수득하였다(0.95g, 49%).

m.p.: 71~79°C

$C_{17}H_{17}BrCl_2N_2O_4$ 에 대한 계산에 따른 분석값: C, 43.99; H, 3.69; N, 6.04; Cl로서 전체 할로겐, 22.92

발견값: C, 44.04; H, 3.83; N, 6.01; Cl로서 전체 할로겐, 22.85

d) (\pm)-(1 R^* , 2 S^* , 3 R^*)-3-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1,2-시클로헥산디올

(\pm)-(1 R^* , 2 S^* , 3 R^*)-3-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1,2-시클로헥산디일 디아세테이트(이 실시예의 c)부분, 700mg, 1.51mmol을 에탄올(12mL)-메탄올(12mL)-물(3mL)에 용해시켰다. 탄산나트륨(160mg, 1.5mmol)을 부가하고, 혼합물을 3시간 동안 격렬하게 교반하였다. 휘발성분을 진공하에서 증발시키고, 잔류 고형물을 물에 슬러리화하였다. 고형물을 에탄올로 재결정하여 흰색 파우로서 표제화합물을 수득하였다(260mg, 45%).

m.p.: 197~199°C(분해)

¹H NMR(DMSO-d₆, 200MHz); δ 8.26 및 7.92(both s, each 1, 2 aromatic CH), 4.8~4.6(m, 3, OCH 및 2OH), 4.26~4.20(m, 1, NCH), 4.17~3.98(m, 1, OCH), 2.24~2.19(m, 1, 1/2 CH₂), 1.84~1.74(m, 4, 2CH₂), 1.60~1.53(m, 4, 1, 1/2 CH₂)

$C_{13}H_{13}BrCl_2N_2O_2$ 에 대한 계산에 따른 분석값: C, 41.08; H, 3.45; N, 7.37; Cl로서 전체 할로겐, 27.98

발견값: C, 41.08; H, 3.49; N, 7.31; Cl로서 전체 할로겐, 27.92

e) (\pm)-(1 R^* , 2 S^* , 3 R^*)-3-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1,2-시클로헥산디올의 거울상 이성질체의 분리

(\pm)-(1 R^* , 2 S^* , 3 R^*)-3-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1,2-시클로헥산디올의 거울상 이성질체는 2cm Chiralpak[®] AD 아밀로스 컬럼(Chiral Technology Inc., Exton, Pennsylvania)을 사용한 Rainin preparative chiral HPLC 기기로 분리하였다. 이동상으로 90% 헥산-10% 이소프로필알코올을 사용하고, 6.0 mL/min의 유속 및 14.28분 및 19.25분의 체류시간으로 거울상 이성질체를 용리시켰다. 각각의 피크를 함유하는 분획을 풀로 만들고, 용매를 증발시켰다. 각각의 거울상 이성질체는 분석 Chiralpak[®] AD 아밀로스 컬럼(Chiral Technology Inc., Exton, Pennsylvania)을 갖는 분석 chiral HPLC에 의해 다른 것들로부터 자유롭다. 용매를 증발시키고, 0.1 mmHg에서 건조한 후, 모든 거울상 이성질체가 흰색 파우로서 분리되었다.

m.p.: 200°C(분해)

¹H NMR(DMSO-d₆, 200MHz); 이 실시예의 d)부분에 기재된 라세믹체와 동일하다.

실시예 48

(\pm)-(1 R^* , 2 S^* , 3 R^*)-3-[5,6-디클로로-2-(시클로프로필아미노)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-1,2-시클로헥산디올

(\pm)-(1R*, 2S*, 3R*)-3-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤제이미다졸-1-일)-1,2-시클로헥산디올 디아세테이트(464mg, 1.00mmol) 및 시클로프로필아민을 실시예 46과 같이 반응시켰다. 용액을 냉각하고, 1N의 수산화나트륨(1당량)을 부가하였다. 휘발성분을 진공하에서 증발시킨 후에, 메탄올로 잔류 고형물을 결정화하여 회백색의 표제화합물을 얻었다(271mg, 76%).

m.p. : >250°C

¹H NMR(DMSO-d₆, 200MHz); δ 7.62, 7.44(both s, each 1, 2 aromatic CH), 7.00~6.95(m, 1, NCH), 4.66(d, J=6.2Hz, 1, OH), 4.56(d, J=2.7Hz, 1, OH), 4.3~3.9(m, 3, 2CH 및 NCH), 2.8~2.65(m, 1, NCH), 2.1~1.4(m, 6, 3CH₂), 0.75~0.45(m, 4, 시클로프로필의 2CH₂)

C₁₆H₁₉Cl₂N₃O에 대한 계산에 따른 분석값: C, 54.09; H, 5.39; N, 11.83; Cl, 19.69

발견값: C, 53.81; H, 5.44; N, 11.60; Cl, 19.98

실시예 49

(\pm)-(1R*, 2S*, 4R*)-4-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤제이미다졸-1-일)시클로헥산-1,2-디올

a) (\pm)-{1-[2-(트리메틸실릴)에틸]옥시카보닐아미노}시클로헥스-3-엔

디페닐포스포닐 아지드(8.58mL, 39.64mmol)을 툴루엔(80mL)중의 트리에틸아민(5.52mL, 39.64mmol)에 부가하고, 반응물을 75°C까지 가열하였다. 그 다음, 툴루엔(20mL) 중의 (\pm)-시클로헥스-3-엔카르복실릭 애시드(5.00g, 39.64mmol)을 한 방울씩 점가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 2-(트리메틸실릴)에탄올(6.53mL, 42.56mmol)을 부가하고, 반응물을 60°C에서 17시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각하고, 1.0N의 수산화나트륨을 부가하였다. 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 에틸아세테이트: 헥산(1:9) 혼합액을 용리액으로 사용하여 컬럼그로마토그래피하여 표제화합물을 수득하였다(7.46g, 78%).

R_f=0.40(1:4 에틸아세테이트:헥산)

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz); δ 5.67~5.55(m, 2H), 4.59(brs, 1H), 4.12(t, 2H, J=8), 3.80(s, 1H), 2.36(d, 1H, J=7), 2.09(m, 2H), 1.89~1.81(m, 2H), 1.57~1.48(m, 1H), 0.95(t, 2H, J=8), 0.01(s, 9H)

MS(ES) M+Na=264

b) (\pm)-(1R*, 3S*, 5R*)-(2-니트로-4,5-디클로로페닐)-(2,2-디메틸-헥사히드로-벤조-1,3-디옥솔-5-일)아민 및 (\pm)-(1S*, 3R*, 5S*)-(2-니트로-4,5-디클로로페닐)-(2,2-디메틸-헥사히드로-벤조-1,3-디옥솔-5-일)아민

4-메틸모르폴린 N-옥사이드(4.85g, 41.42mmol)을 아세톤:물(9:1, 83mL)중의 (\pm)-{1-2-트리메틸실릴)에틸]옥시카보닐아미노}시클로헥-2-엔(이 실험의 a부분, 10.00g, 41.4mmol)에 부가한 다음, 오스뮴 테트라옥사이드(1.05mg, 41.4mmol)를 부가하고, 반응물을 15시간 동안 교반한 후, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에서 에틸아세트로 용리시켜 정제한 결과, 이성질체의 혼합물(1:1)로서의 디올을 얻었다(10.53g, 93%). 생성물을 아세톤(192mL)에 용해시키고, 피리디늄 p-톨루엔설포네이트(960.8mg, 3.82mmol)를 부가하였다. 반응물을 19시간 동안 환류시키면서 가열하고, 냉각한 후, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에서 에틸아세트: 헥산(2:3)으로 용리시켜 정제한 결과, 아세토나이드(acetonides)를 얻었다(9.20g, 76%). 잔류물을 아세토니트릴(146mL)에 용해시킨 후, 테트라에틸암모니움 플루오라이드 하이드레이트(5.37g, 32.08mmol)를 부가하였다. 반응물을 19시간 동안 환류시키면서 가열하고, 냉각한 후, 농축하였다. 잔류물을 디옥산(146mL)에 용해시키고, 탄산칼륨(8.06g, 58.32mmol)을 부가하였다. 그 다음, 2-플루오르-4,5-디클로로-니트로벤젠(6.43g, 30.62mmol)을 부가하고, 반응물을 70°C에서 66시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 염수를 부가한 후, 에틸아세테이트로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조한 다음, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에서 에틸아세테이트: 헥산(1:4)으로 용리시켜 정제한 결과, 표제화합물을 얻었다(8.54g, 81%).

R_f=0.24(1:4 에틸아세테이트:헥산)

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz); δ 8.26(s, 1H), 7.92(d, 1H, J=7), 6.99(s, 1H), 4.34(m, 1H), 4.17(q, 1H, J=8), 3.78(m, 1H), 2.41(d, 1H, J=14), 2.15~2.00(m, 1H), 1.97~1.88(m, 1H), 1.84~1.62(m, 2H), 1.55(s, 3H), 1.40~1.32(m, 1H), 1.35(s, 3H)

MS(ES) M+Na=384

R_f=0.15(1:4 에틸아세테이트:헥산)

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz); δ 8.57(d, 1H, J=7), 8.27(s, 1H), 4.29(q, 1H, J=5), 4.16(q, 1H, J=6), 3.66(m, 1H), 2.10(m, 2H), 1.91~1.67(m, 4H), 1.57(s, 3H), 1.36(s, 3H)

MS(ES) M+H=361

c) (\pm)-(1R*, 3S*, 5R*)-4,5-디클로로-N-[2,2-디메틸-헥사히드로-벤조(1,3)디옥솔-5-일]-벤젠-1,2-디아민

실온, 아르곤 분위기하에서 라니니켈(Raney nickel)(1.21g, 100종량%)을 메탄올(17mL)중의 (\pm)-(1R*, 3S*,

$5R^*, 3R^*, 5R^*$)-(2-니트로-4,5-디클로로페닐)-(2,2-디메틸-헥사하이드로-벤조-1,3-디옥솔-5-일)아민 및 $(\pm)-(1S^*, 3R^*, 5R^*)$ -(2-니트로-4,5-디클로로페닐)-(2,2-디메틸-헥사하이드로-벤조-1,3-디옥솔-5-일)아민(이 실시예의 b부분, 1.21g, 3.35mmol)에 부가하였다. 반응물에 수소기구(hydrogen balloon)를 장착하고, 반복해서 배기한 후, 수소를 제거하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응물에서 질소를 제거하고, 세라이트^①를 통과시켜 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에서 에틸아세트: 헥산(3:2)으로 용리시켜 정제한 결과, 표제화합물을 얻었다.(720mg, 65%).

$R_f=0.29$ (3:2 에틸아세테이트:헥산)

1H NMR(CD₃OD, 300MHz); δ 6.74(s, 1H), 6.58(s, 1H), 4.36(q, 1H, J=5), 4.18~4.12(m, 1H), 3.57~3.47(m, 1H), 2.33(d, 1H, J=15), 2.00~1.86(m, 2H), 1.74~1.59(m, 2H), 1.52(s, 3H), 1.33(s, 3H), 1.30~1.22(m, 1H)

MS(ES) M+H=331

d) $(\pm)-(1R^*, 3S^*, 5R^*)$ -5,6-디클로로-1-(2,2-디메틸-헥사하이드로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-1H-벤즈이미다졸

$(\pm)-(1R^*, 3S^*, 5R^*)$ -4,5-디클로로-N-[2,2-디메틸-헥사하이드로-벤조(1,3)디옥솔-5-일]-벤젠-1,2-디아민(이 실시예의 c부분, 720mg, 2.17mmol)을 트리에틸오르도포르메이트(11mL)에 용해시킨 후, 반응물을 80°C에서 14시간 동안 가열하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에서 메탄올: 에틸아세테이트(1:9)로 용리시켜 표제화합물을 얻었다(673.1mg, 91%).

$R_f=0.23$ (에틸아세테이트)

1H NMR(CD₃OD, 300MHz); δ 8.37(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.81(s, 1H), 4.71~4.63(m, 1H), 4.49~4.45(m, 1H), 4.30~4.24(m, 1H), 2.50~2.44(m, 1H), 2.36~2.26(m, 1H), 2.12~2.01(m, 2H), 1.97~1.83(m, 2H), 1.57(s, 3H), 1.36(s, 3H)

MS(ES) M+H=341

e) $(\pm)-(1R^*, 2S^*, 4R^*)$ -4-(5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로렉산-1,2-디올

피리디늄 p-톨루엔 살포네이트(33.6mg, 134.7mmol)을 메탄올(7mL)중의 $(\pm)-5,6$ -디클로로-1-(2,2-디메틸-헥사하이드로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-1H-벤즈이미다졸(이 실시예의 d부분, 459.6mg, 1.35mmol)에 첨가하고, 반응물을 19시간동안 환류시키면서 가열하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에서 메탄올: 에틸아세테이트(1:9)으로 용리액시켜 표제화합물을 얻었다(184.4mg, 45%).

$R_f=0.19$ (1:9 메탄올:에틸아세테이트)

1H NMR(CD₃OD, 300MHz); δ 8.36(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.80(s, 1H), 4.70(tt, 1H, J=12.4), 4.11(d, 1H, J=3), 3.79~3.73(m, 1H), 2.26(dq, 1H, J=13.3), 2.15~2.10(m, 2H), 2.06~1.99(m, 2H), 1.88~1.85(m, 1H)

MS(ES) M+H=301

f) $(\pm)-(1R^*, 3S^*, 5R^*)$ -2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,2-디메틸-헥사하이드로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-1H-벤즈이미다졸

테트라하이드로퓨란(20mL)중의 $(\pm)-(1R^*, 2S^*, 4R^*)$ -4-(5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산-1,2-디올(이 실시예의 e부분, 673.1mg, 1.97mmol)를 환류시키면서, N-브로모숙신이미드(702mg, 3.94mmol)를 첨가하고, 반응물을 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물에 놓고, 포화된 중탄산나트륨을 첨가한 후, 에틸아세테이트로 추출하고, 황산마그네슘을 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에서 에틸아세테이트: 헥산(2:3)으로 용리시켜 표제화합물을 얻었고(187.7mg, 23%), 출발물질을 회수하였다(459.6mg, 68%).

$R_f=0.35$ (2:3 에틸아세테이트:헥산)

1H NMR(CD₃OD, 300MHz); δ 7.78(s, 1H), 7.49(s, 1H), 4.96~4.92(m, 1H), 4.50~4.48(m, 1H), 4.39~4.33(m, 1H), 2.39(dt, 1H, J=14, 3), 2.16~1.92(m, 5H), 1.60(s, 3H), 1.38(s, 3H)

MS(ES) M+H=421

g) $(\pm)-(1R^*, 2S^*, 4R^*)$ -4-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1,2-디올

피리디늄 p-톨루엔 살포네이트(이 실시예의 f부분, 11.2mg, 44.7mmol)을 메탄올(9mL)중의 $(\pm)-(1R^*, 3S^*, 5R^*)$ -2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,2-디메틸-헥사하이드로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-1H-벤즈이미다졸(이 실시예의 f부분, 187.7mg, 446.9mmol)에 첨가하고, 반응물을 14시간동안 환류시키면서 가열하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에서 메탄올: 에틸아세테이트(1:99)로 용리시켜 표제화합물을 얻었다(130.2mg, 77%).

$R_f=0.23$ (에틸아세테이트)

1H NMR(CD₃OD, 300MHz); δ 7.98(s, 1H), 7.73(s, 1H), 5.03(tt, 1H, J=13,4), 4.12(s, 1H), 3.86(dt, 1H,

J=11.4), 2.54(dt, 1H, J=13.2), 2.38(dq, 1H, J=13, 5), 2.05~1.83(m, 4H)

MS(ES) M+H=381

실시예 50

(\pm)-(1R*, 2S*, 4R*)-4-(2-이소프로필아미노-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산-1,2-디올

에탄올(3.4mL)중의 (\pm)-(1R*, 2S*, 4R*)-4-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1,2-디올(실시 예 49의 g)부분, 64.0mg, 168.4mmol)에 이소프로필아민(99.5mg, 1.68mmol)을 첨가하고, 반응물을 밀봉관에서 100°C의 온도로 67시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각하고, 포화종탄산나트륨을 첨가한 후, 에틸아세테이트로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조한 후, 농축하였다.

잔류물을 컬럼 크로마토그래피에서 메탄올: 에틸아세테이트(1:19)로 용리시켜 표제화합물을 얻었다(47.9 mg, 79%).

R_f=0.24(1:19 메탄올:에틸아세테이트)

¹H NMR(CD₃OD, 300MHz); δ 7.46(s, 1H), 7.31(s, 1H), 4.44(tt, 1H, J=13.4), 4.11(s, 1H), 4.05(h, 1H, J=7), 3.82(dt, 1H, J=10, 4), 2.41(dt, 1H, J=13, 2), 2.26(dq, 1H, J=13, 4), 2.04~1.75(m, 4H), 1.29(d, 6H, J=6)

MS(ES) M+H=358

실시예 51

(\pm)-(1S*, 2R*, 4R*)-4-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-시클로헥산-1,2-디올

a) (\pm)-(1S*, 2R*, 4R*)-4-(5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-시클로헥산-1,2-디올

메탄올(100mL)중의 (\pm)-(1R*, 3S*, 5R*)-(2-니트로-4,5-디클로로페닐)-(2,2-디메틸-헥사하이드로-벤조-1,3-디옥솔-5-일)아민 및 (\pm)-(1S*, 3R*, 5R*)-(2-니트로-4,5-디클로로페닐)-(2,2-디메틸-헥사하이드로-벤조-1,3-디옥솔-5-일)아민(실시예 49의 b)부분, 7.25g, 20.07mmol)에 라니 니켈(1.81g, 25중량%)을 아르곤 분위기, 실온에서 첨가하였다. 반응물을 수소기구를 장착하고, 반복해서 배기한 후, 수소를 제거하고, 15시간 동안 교반하였다. 반응물에서 질소를 제거하고, 셀라이트[†]를 통해 여과한 후, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에서 메탄올:에틸아세테이트(1:99)으로 용리시켜 벤즈이미다졸(2.88mg, 49%) 뿐만 아니라 다른 이성질체도 얻었다. 트리에틸 오르토포르메이트에 잔류물을 용해시킨 후, 반응물을 80°C에서 17시간동안 가열하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에서 메탄올:에틸아세테이트(1:19)로 용리시켜 오르토에스테르 이성질체의 혼합물로서 잔류물을 얻었다(3.39mg, 96%). 잔류물중의 일부분(1.04g, 2.91mmol)을 1.0N의 염산과 테트라하이드로퓨란의 1:1 혼합물(14.6mL)에 용해시키고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 포화된 종탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출한 후, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 후, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에서 메탄올:에틸아세테이트(1:9)으로 용리시켜 표제화합물을 얻었다(753.2mg, 86%).

R_f=0.19(1:9 메탄올:에틸아세테이트)

¹H NMR(CD₃OD, 300MHz); δ 8.35(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.81(s, 1H), 4.48(tt, 1H, J=12.4), 3.99(d, 1H, J=3), 3.79(dt, 1H, J=11, 4), 2.29(q, 1H, J=12), 2.18(dq, 1H, J=13, 4), 2.08~1.97(m, 2H), 1.86~1.66(m, 2H)

MS(ES) M+H=301

b) (\pm)-(1S*, 2R*, 4R*)-4-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-시클로헥산-1,2-디올

염화메틸렌(23mL)중의 (\pm)-(1S*, 2R*, 4R*)-4-(5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥산-1,2-디올(이 실시예의 a)부분, 689.2mg, 2.29mmol)에 트리에틸아민(694.7mg, 6.86mmol)을 첨가하였다. 그 다음, 4-디메틸아미노파리딘(28.2mg, 0.23mmol) 및 무수아세트산(475.0mL, 5.03mmol)의 순서로 첨가하고, 반응물을 14시간동안 교반하였다. 혼합물을 중탄산나트륨을 가지고 식힌 후, 염화메틸렌으로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에서 에틸아세테이트:헥산(9:1)으로 용리시켜 아세트산테이트를 얻었다(834.2mg, 95%). 잔류물을 테르라하이드로퓨란에 용해시킨 후, N-브로모속신아미드(706.2mg, 3.97mmol)을 환류시키면서 혼합물에 첨가하였다. 15분후에, 혼합물을 얼음물에 놓고, 포화된 종탄산나트륨을 첨가하고, 에틸아세테이트로 추출한 후, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 후, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에서 에틸아세테이트:헥산(1:1)으로 용리시켜 브롬화물(bromide)을 얻었다(623.2mg, 68%). 잔류물을 디옥산과 물의 1:1 혼합물(9mL)에 용해시키고, 수산화리튬일수화물(lithium hydroxide monohydrate)을 첨가한 후, 3시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 황산마그네슘을 건조한 후, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에서 메탄올:에틸아세테이트(1:99)로 용리시켜 표제화합물을 얻었다(326.3mg, 91%).

R_f=0.26(에틸아세테이트)

¹H NMR(CD₃OD, 300MHz); δ 8.01(s, 1H), 7.75(s, 1H), 4.68(tt, 1H, J=13.4), 4.00(s, 1H), 3.80~3.73(m, 1H), 2.67~2.43(m, 2H), 2.05~1.98(m, 1H), 1.91~1.86(m, 1H), 1.73~1.62(m, 2H)

MS(ES) M+H=381

실시예 52

(±)-(1S^{*}, 2R^{*}, 4R^{*})-4-(2-이소프로필아미노-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일]-시클로헥산-1,2-디올

에탄올(3.9mℓ)중의 (±)-(1S^{*}, 2R^{*}, 4R^{*})-4-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-시클로헥산-1,2-디올(실시예 51의 b)부분, 146.5mg, 385.4mmol)에 이소프로필아민(227.8mg, 3.85mmol)을 첨가하고, 반응물을 밀봉관에서 100°C로 68시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각하고, 포화된 중탄산나트륨을 첨가한 후, 에틸아세테이트로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조한 후, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에서 메탄올:에틸아세테이트(1:19)로 용리시켜 표제화합물을 얻었다(104.1mg, 75%).

R_f=0.20(1:19 메탄올:에틸아세테이트)

¹H NMR(CD₃OD, 300MHz); δ 7.53(s, 1H), 7.36(s, 1H), 4.31(tt, 1H, J=13.4), 4.06(h, 1H, J=7), 3.97(s, 1H), 3.75~3.68(m, 1H), 2.50(q, 1H, J=12), 2.39(dq, 1H, J=13, 4), 2.02~1.96(m, 1H), 1.78~1.49(m, 3H), 1.29(d, 3H, J=7), 1.28(d, 3H, J=7)

MS(ES) M+H=358

실시예 53

2-브로모-5,6-디클로로-1-(4-디옥시-β-D-에리스로(erythro)-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸

Townsend 및 Drach(미국특허 제 5,248,672호)의 방법으로 제조될 수 있는 2-브로모-5,6-디클로로-벤즈이미다졸(0.5g, 1.9mmoles)을 1,2-디클로로에탄(알드리치 슈어 씰, 35mℓ)을 첨가하였다. N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드(0.23mℓ, 0.95mmol, 1당량)을 첨가한 후, 반응물을 95°C의 오일중탕에서 30분동안 환류시키면서 가열하였다. Kinoshita, et al.(Carbohydrate Research, 1982, 102, 298~301)의 방법에 의해 제조될 수 있는 4-디옥시-1-메톡시-2,3-디아세틸-D-에리쓰로-펜토피라노사이드(0.5g, 2.1mmoles)을 톨루엔에서 끓여 물을 제거하였다. 과량의 톤루엔을 진공하에서 제거하고, 잔류물을 1,2-디클로로에탄(15mℓ)에 용해시켰다. 카보하이드레이트 용액을 반응물에 첨가하고, 이어서, 트리메틸실릴 트리플루오르메탄설포네이트(0.5mℓ, 2.3mmoles, 1.2당량)을 첨가하였다. 반응물을 18시간동안 가열하였다. 얼음물(100mℓ)을 첨가하였다. 유기층을 수집하고, 포화된 중탄산나트륨 및 염수의 순서로 세척하였다. 유기 용액을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 후, 용매를 진공하에서 제거하였다. 클로로포름/메탄올(98:2 v/v) 혼합액을 용리액으로 사용하여 2.5 × 10cm 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래피하여 생성물을 정제하였다. 분획을 함유하는 생성물을 합치고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 2-브로모-5,6-디클로로-1(4-디옥시-β-D-에리스로-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸을 65%의 수율로 얻었다.

MS(GC-Cl+):m/z, 465, M+H⁺

디아세틸 화합물의 부분(0.11g, 0.24mmol)은 실온에서 1시간 동안 탄산나트륨(0.1g, 0.96mmoles, 4당량)과 함께 에탄올/물(1:1, v/v 16mℓ)로 처리하여 탈블럭화(deblocked)시켰다.

에틸아세테이트/헥산(1:1 v/v) 혼합액을 용리액으로 사용하여 4 × 6.5cm 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래피하여 생성물을 정제하였다.

MS(GC-Cl+):m/z, 381, M+H⁺

¹H NMR(DMSO-d₆); δ 7.98(s, 1H, 아릴), 7.92(s, 1H, 아릴), 5.67(d, 1H, H-1', J_{1',2'}=9Hz), 5.18(bs, 1H, OH), 5.02(bs, 1H, OH), 4.06(m, 2H, H-2',3'), 3.8(m, 2H, H-5'), 2.1(m, 1H, H-4'), 1.67(m, 1H, H-4')

실시예 54

1-(2,3,4-트리-0-아세틸-α-L-릭소피라노실)-2,5,6-트리클로로벤즈이미다졸

교반기를 갖는 3-네크 둥근바닥 플라스크를 2,5,6-트리클로로벤즈이미다졸(국제 공개 제 92/07867에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있음. 354mg; 1.6mmol)로 채운 후, 배기시키고, 아르곤으로 채웠다. 건조 아세토니트릴(40mℓ)을 이 혼탁액에 첨가한 후, N,O-비스(트리에틸실릴)아세트아미드(325mg, 1.6mmol)을 첨가하였다. 교반된 용액에, 1,2,3,4,-테트라-0-아세틸-α-L-릭소피라노사이드(Iysopyranoside) (M, Fuentes, J.T. Witkowski and R.K. Robins, J. Org. Chem., 40, (1975), pp.2372~2377, 488mg, 1.53mmol)를 부가하고, 즉시 가스방지용 시린지를 사용하여 트리메틸실릴 트리플루오르메탄설포네이트(466mg, 2.1mmol)를 부가하였다. 반응액을 실온에서 18시간동안 방치하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 컬럼크로마토그래피(실리카, 40 × 200mm, 디클로로메탄중의 2% 메탄올)를 실행하여 노란색 오일을 얻었다. 특유의 분획을 혼합하여 흰색거품으로서 표제화합물을 303mg를 얻었다(42.7%).

¹H NMR(DMSO-d₆, 200Hz; δ 8.012(s, 1H), 6.013(d, 1H, J=9.4Hz), 5.502(d, 1H, J=9.53Hz), 5.426(s, 1H), 5.051(d, 1H, J=3.81Hz), 4.220(dd, 2H, J=13.70Hz, J=22.45Hz), 2.269(s, 3H), 1.801(s, 3H)

실시예 55

1-(α-L-릭소피라노실)-2,5,6-트리클로로벤즈이미다졸

100mℓ 둥근바닥 플라스크를 1-(2,3,4-트리-0-아세틸-α-L-릭소피라노실)-2,5,6-트리클로로벤즈이미다졸(303mg, 0.65mmol)로 채우고, 이것을 에탄올과 물의 같은 물 혼합물을 50mℓ에 용해시켰다. 교반된 용액에 무수 탄산나트륨(212mg, 2.0mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 아세트산으로 중화시키고, 용매를 진공하에서 증발시켰다. 얻어진 고형물을 에틸아세테이트에 용해시키

고 이것을 물, 포화 중탄산나트륨 용액 및 포화 염화나트륨 용액($1\times 50\text{m}\ell$ 각각)의 순서로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 진공하에서 증발시킨 후, 최종적으로 진공 건조시켜 백색거품으로 표제화합물을 얻었다(205mg, 89.1%).

m.p.: 184~184.5°C

^1H NMR(DMSO-d₆, 360MHz): δ 7.980(s, 1H), 7.922(s, 1H), 5.644(d, 1H, J=9.26Hz), 5.489(d, 1H, J=3.24Hz), 5.401(d, 1H, J=3.76Hz), 5.266(d, 1H, J=6.52Hz), 4.245(m, 1H), 3.924(d, 1H, J=2.81Hz), 3.905(dd, 2H, J=11.64Hz, J=72.50Hz)

분석에 따른 계산값 : C, 40.76; H, 3.14; N, 7.92

발견값 : C, 40.78; H, 3.28; N, 7.75.

실시예 56

2-브로모-5,6-디클로로-1-(3'-데옥시-3'-C-히드록시메틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

a. 2,4-디-O-아세틸-1,6-언하이드로-3-데옥시-3-C-히드록시메틸-α-D-리보피라노즈

3-데옥시-3-C-히드록시메틸-1,2-이소프로필리덴-α-리보피라노즈(2.8g, 13.7mmol)(이것은 Acton, Goerner, and etc(J. Med. Chem. (1979), 22(5), 518-25)의 방법에 따라 제조될 수 있다)을 디옥산(75m ℓ)과 0.1N 염산(75m ℓ)에 용해시키고, 80°C의 오일중탕에서 밤새 가열하였다. 반응물의 pH를 매우 조심스럽게 0.1N 수산화나트륨을 가지고 5로 조정하였다. 대부분의 물을 진공중의 증발로 제거하였다. 에탄올을 첨가하고, 진공하에서 증발시켜(3×), 잔존하는 물을 제거하였다. 툴루엔을 첨가하고 증발시켰다(3×). 잔류물을 건조 피리딘(50m ℓ , 무수, Aldrich Chemical Co.) 및 아세트산 무수물(10.4m ℓ , 110mmoles)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 메탄올을 첨가하고 용매를 진공하에서 제거하였다. 툴루엔(50m ℓ)을 첨가하고 진공하에서 제거하여(5×), 잔류 피리딘, 무수아세트산 및 아세트산을 제거하였다. 헥산/에틸아세테이트(7:3 v/v) 혼합액을 용리액으로 사용하여 4×15cm 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래피하여 생성물을 정제하였다.

MS(GC-Cl+): m/z, 350, M+NH₄⁺

^1H NMR(DMSO-d₆): δ 5.2(s, 1H, H1), 4.9(m, 1H, H4), 4.75(s, 1H, H-2), 4.1(d, 1H, H-6), 3.85(dd, 1H, H-6), 3.75(dd, 1H, H-5), 3.2(t, 1H, H-5), 2.8(m, 1H, H-3), 2.05(s, 6H, 아세틸스)

b. 1,2,4-트리아세틸-3-데옥시-3-C-히드록시메틸-D-리보피라노즈

2,4-디-O-아세틸-1,6-언하이드로-3-데옥시-3-C-히드록시메틸-α-D-리보피라노즈(0.5g, 1.5mmoles)을 아세트산무수물(7.5m ℓ)과 아세트산(19.5m ℓ)에 용해시켰다. 농축된 황산(1.3m ℓ)을 첨가하고 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. GC-MS으로 두개의 주된 생성물이 약 1:1 비율로 2개의 미량의 생성물과 함께 형성되는 것을 확인하였다. 생성물을 에테르로 추출하였다(2×). 유기 용액을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 후, 용매를 진공하에서 증발시켰다. 툴루엔을 잔류물에 첨가하고, 진공하에서 증발시켜(3×) 잔존하는 물을 제거하였다. 목적하는 생성물; 1,2,4-트리아세틸-3-데옥시-3-C-히드록시메틸-D-리보피라노즈를 4×15cm 실리카겔컬럼에서 헥산/에틸아세테이트(7:3, v/v)로 용리시키는 것에 의한 크로마토그래피로 두번째 생성물과 함께 아노머의 혼합물로서 분리하였다. 혼합물은 추가의 정제공정 없이 다음 단계에 사용하였다.

c. 2-브로모-5,6-디클로로-1-(3'-데옥시-3'-C-히드록시메틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

Townsend and Drach(미국특허 제5,248,672호)의 방법에 의해 제조될 수 있는 2-브로모-5,6-디클로로-벤즈이미다졸(0.36g, 14mmoles)을 1,2-디클로로에탄(알드리치, 슈어 씰, 20m ℓ)에 첨가하였다. N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드(0.19m ℓ , 0.76mmoles, 1당량)을 첨가하고, 반응물을 30분동안 95°C 오일중탕에서 가열환류하였다. 1,2,4-트리아세틸-3-데옥시-3-C-히드록시메틸-D-리보피라노즈(0.45g, 1.4mmoles, 1당량)을 툴루엔중에서 끓여 물을 제거하였다. 과량의 툴루엔을 진공하에서 제거하고, 잔류물을 1,2-디클로로에탄(15m ℓ)에서 용해하였다. 카보하이드레이트 용액을 반응물에 첨가하고, 이어서 트리메틸실릴 트리플루오르메탄설포네이트(0.365m ℓ , 1.7mmoles, 1.2당량)을 첨가하였다. 반응물을 50분 동안 85°C 오일중탕에서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 엘음물(100m ℓ)을 첨가하였다. 유기층을 수집하고, 포화 중탄산나트륨과 염수로 세척하였다. 유기용액을 황산마그네슘에서 건조하고, 여과한 후, 용매를 진공하에서 제거하였다. 생성물을 4×15cm 실리카겔 컬럼에서 클로로포름/메탄올(98:2, v/v)으로 용리시키는 것에 의한 크로마토그래피로 정제하였다. 분획들을 포함한 생성물을 합치고 용매를 진공하에서 제거하였다.

최종 생성물의 분리는 아세틸기의 탈보호로 성취될 수 있다. 아세틸화된 생성물을 에탄올/물(1:1, v/v) 15m ℓ 에 용해시키고, 탄산나트륨(1.2g)을 첨가하고, 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 1N 염산을 첨가하여 중화시키고, 이어서 포화 염화나트륨(1 부피)으로 회석하였다. 생성물을 에틸아세테이트로 추출하였다(2×). 용매를 진공하에서 제거한 후, 생성물을 4×6cm 실리카겔 컬럼에서 클로로포름/메탄올(95:5, v/v)로 용리시키는 것에 의한 크로마토그래피로 분리하였다.

MS(ES+): m/z, 411, M+H⁺. 1-Br, 2-Cl 패턴이 주목된다.

^1H NMR(DMSO-d₆): δ 7.99(s, 1H, 아릴), 7.96(s, 1H, 아릴), 5.94(d, 1H, H-1', J_{1',2'}=9Hz), 5.45(bs, 1H, OH), 5.25(bs, 1H, OH), 4.45(bs, 1H, OH), 4.25(m, 1H, H-2'), 4.1(m, 1H, H-4'), 4.0(m, 2H, H-6'), 3.8(m, 1H, H-5'), 3.7(m, 1H, H-5'), 2.3(m, 1H, H-3')

실시예 57

2-브로모-5,6-디클로로-1- β -L-크실로피라노실-1H-벤즈이미다졸

a. 1,2,3,4-테트라-0-아세틸- β -L-리보피라노즈

L-크실로즈(11.48g, 79.5mmol)을 피리딘(알드리치, 250mL)과 합치고, 50mL의 부피로 농축하였다. 용액을 일음중탕에서 냉각하고, 아세트산 무수물(알드리치, 30mL, 321mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 4시간 후, 반응물을 실온에서 따뜻하게 하고, 밤새 교반하였다. 에탄올(100mL)을 첨가하고, 반응물을 1시간동안 교반하였다. 반응물을 50mL로 농축하고, 200mL 에탄올로 희석한 후, 증발시켰다. 잔류물이 에틸아세테이트와 물 사이에서 분배되었다. 에틸아세테이트를 물, 7% 중탄산 나트륨 수용액 및 포화 염화나트륨 수용액으로 차례로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 증발시켰다. 잔류물을 식히고, 얻어진 고형물을 이소프로판올으로 재결정하여 1,2,3,4-테트라-0-아세틸- β -L-크실로피라노즈를 13.99g 얻었다 (44.0mmol, 57% 수율).

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 5.79~5.77(d, 1H), 5.28~5.24(t, 1H), 4.89~4.82(m, 2H), 3.98~3.94(dd, 1H), 3.67~3.62(dd, 1H), 2.03(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.97(s, 3H), 1.96(s, 3H)

b. 2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,3,4-트리-0-아세틸- β -L-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

일반 공정 III에서 설명한 바와 같이, 2-브로모-5,6-디클로로벤즈이미다졸 (1.0g, 3.8mmol), N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드(알드리치, 1.0mL, 4.1mmol) 및 1,2-디클로로에탄(알드리치, 슈어 씰, 25mL)을 합치고, 질소하에서 0.5시간 동안 환류시켰다. 용액을 50°C로 냉각하고, 트리메틸실릴 트리플루오르메탄설포네이트(알드리치, 0.8mL, 4.1mmol)를 첨가하였다. 즉시, 고형물 1,2,3,4-테트라-0-아세틸- β -L-크실로피라노즈 1.4g(4.4mmol)을 첨가하였다. 용액을 질소하에서 0.25시간 동안 환류하면서 교반하고, 이어서, 7% 중탄산 나트륨 수용액에 봇고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘(무수)으로 건조하고, 여과한 후, 증발시켰다. 조잔류물을 클로로포름과 헥산으로 결정화하여 2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,3,4-트리-0-아세틸- β -L-크실로피라노실)-1H-벤즈이미다졸 1.11g(56% 수율)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.80(s, 1H), 7.76(s, 1H), 5.68~5.64(m, 1H), 5.55~5.51(m, 1H), 5.32~5.25(m, 1H), 4.48~4.43(dd, 1H), 3.69~3.61(t, 1H), 2.15(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.90(s, 3H)

c. 2-브로모-5,6-디클로로-1- β -L-크실로피라노실-1H-벤즈이미다졸

2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,3,4-트리-0-아세틸- α -L-크실로피라노실)-1H-벤즈이미다졸의 알코올성 용액 (0.81g, 1.54mmol)을 일반 공정 VI를 변형시켜 물 5mL중의 탄산나트륨 0.64g(6.03mmol)로 탈보호시켰다. 주변온도에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 일반 공정 VI에 설명된 바와 같이 처리하여 조생성물을 얻고, 이것을 1-클로로부탄, 에틸아세테이트 및 헥산으로 재결정하여 2-브로모-5,6-디클로로-1- β -L-크실로피라노실-1H-벤즈이미다졸 0.21g(0.53mmol, 34% 수율)을 얻었다.

m.p.: 164~165°C

¹H NMR(CD₃OD): δ 8.04(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.83(s, 1H), 5.53~5.50(d, 1H), 4.14~4.09(dd, 1H), 3.93(br, 1H), 3.83~3.75(m, 1H), 3.55~3.46(m, 2H)

실시예 58

5,6-디클로로-N-1(1-메틸에틸)-1- β -L-크실로피라노실-1H-벤즈이미다졸-2-아민

2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,3,4-트리-0-아세틸- β -L-크실로피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.25g, 0.48mmol)을 무수에탄을 10mL에 용해시키고, 이소프로필아민(Fluka, Ronkonkoma, NY) 5mL로 처리한 후, 유리 압력튜브(Ace, Vineland, NJ)에서 가열하고, 자석 교반 막대로 교반하였다. 상기 튜브를 스크류 캡으로 밀봉하고, 85°C 오일중탕에서 40시간 동안 가열하였다. 동시에, TLC로 출발물질의 완전한 전환을 확인하고, 용매를 회전 증발기로 제거하였다. 잔류 생성물을 디클로로포름중의 10% 메탄올로 용리시키면서 실리카겔 패드를 통해 여과하는 것에 의해 정제하여 5,6-디클로로-N-1(1-메틸에틸)-1- β -L-크실로피라노실-1H-벤즈이미다졸-2-아민(0.15g, 0.40mmol, 83% 수율)을 얻었다.

¹H NMR(CD₃OD): δ 7.38(s, 1H), 7.31(s, 1H), 5.34~5.31(d, 1H), 4.10~4.02(m, 2H), 3.90~3.84(t, 1H), 3.77~3.69(m, 1H), 3.51~3.42(m, 2H), 1.30(d, 3H), 1.28(d, 3H)

실시예 59

2-브로모-5,6-디클로로-1-(3,4-디-0-아세틸-2-데옥시- α -D-에리스로-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸 및 2-브로모-5,6-디클로로-1-(3,4-디-0-아세틸-2-데옥시- β -D-에리스로-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸

일반 공정 III에서 설명한 바와 같이, 2-브로모-5,6-디클로로벤즈이미다졸 (0.52g, 2.0mmol), N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드(알드리치, 0.53mL, 2.2mmol), 및 1,2-디클로로에탄(알드리치 슈어 씰, 20mL)을 합치고, 질소하에서 0.25시간 동안 시켰다. 상기 용액을 50°C로 냉각하고, 트리메틸실릴 트리플루오르메탄설포네이트(알드리치, 0.42mL, 2.2mmol)를 첨가하였다. 즉시, 고형물 1,3,4-트리-0-아세틸-2-데옥시-0-에리스로-펜토피라노즈(R, Allerton and W.G Overend in J. Chem. Soc. 1951, 1480-1484에서 제조되고 설명된 바와 같음) 0.51g(2.0mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 질소하에서 0.5시간 동안 50°C에서 교반하고, 이어서 7% 중탄산나트륨 수용액에 봇고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘(무수)으로 건조하고, 여과한 후, 증발시켰다. 조잔류물을 실리카겔 컬럼으로 헥디클로로메탄중의 0.1~1%의 메탄을 단계 기울기를 가지고 정제하여 2-브로모-5,6-디클로로-1-(3,4-디-0-아세틸-2-데옥시- α -D-에리스로-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸 0.47g(1.0mmol, 52% 수율)을 얻었고;

¹H NMR(CD₃OD): δ 8.11(s, 1H), 7.80(s, 1H), 6.11~6.07(dd, 1H), 5.37~5.32(m, 2H), 4.24~4.19(dd, 1H),

4.05~4.00(dd, 2H), 2.68~2.56(q, 1H), 2.32(s, 3H), 2.20~2.15(m, 1H), 2.01(s, 3H)

2-브로모-5,6-디클로로-1-(3,4-디-0-아세틸-2-데옥시- β -D-에리스로-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸 0.13g(0.28mmol, 14% 수율)을 얻었다.

¹H NMR(CD3OD) δ 8.02(s, 1H), 7.76(s, 1H), 6.13~6.10(d, 1H), 5.62(bs, 1H), 5.29~5.23(m, 1H), 4.15~4.03(m, 2H), 2.76~2.70(t, 1H), 2.19(s, 3H), 2.15~2.14(m, 1H), 2.00(s, 3H)

실시예 60

2-브로모-5,6-디클로로-1-(2-데옥시- α -D-에리스로-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸

2-브로모-5,6-디클로로-1-(3,4-디-0-아세틸-2-데옥시- α -D-에리스로-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸의 알코올성 용액(0.21g, 0.45mmol)을 일반 공정 VI를 변형시켜 물 1mL중의 탄산나트륨 0.12g(1.17mmol)로 탈보호시켰다. 주변온도에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 일반 공정 VI에서 설명된 바와 같이 처리하였다. 조생성물을 에틸아세테이트중에서 분쇄하여, 2-브로모-5,6-디클로로-1-(2-데옥시- α -D-에리스로-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸 0.11g(0.29mmol, 65% 수율)을 얻었다.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.15(s, 1H), 7.96(s, 1H), 5.80~5.77(d, 1H), 5.80~5.77(d, 1H), 5.12(bs, 1H), 4.97(m, 1H), 3.97~3.90(m, 2H), 3.78~3.70(m, 2H), 2.42~2.35(m, 1H), 1.83~1.79(m, 1H).

실시예 61

5,6-디클로로-N-1(1-메틸에틸)-1-(2-데옥시- α -D-에리스로-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸-2-아민

2-브로모-5,6-디클로로-1-(3,4-디-0-아세틸-2-데옥시- α -D-에리스로-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.098g, 0.21mmol)을 무수에탄올 4mL에 용해시키고, 2mL의 이소프로필아민(Fluka, Ronkonkoma, NY)로 처리한 후, 유리 압력 튜브(Ace, Vineland, NJ)에서 가열하고, 자석 교반 막대를 가지고 교반하였다. 상기 튜브를 스크루 캡으로 밀봉하고, 85°C 오일중탕에서 24시간 동안 가열하였다. 동시에, TLC로 출발 물질의 완전한 전환을 확인하고, 용매를 회전 증발기에서 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄에서 분쇄하여 5,6-디클로로-N-1(1-메틸에틸)-1-(2-데옥시- α -D-에리스로-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸-2-아민 0.062g(0.17mmol, 82% 수율)을 얻었다.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.63(s, 1H), 7.38(s, 1H), 5.64~5.60(d, 1H), 5.06(bs, 1H), 4.93(bs, 1H), 4.02~3.89(m, 2H), 3.80~3.65(m, 2H), 3.60~3.55(d, 1H), 2.41~2.29(q, 1H), 1.68~1.65(d, 1H), 1.23(s, 3H), 1.21(s, 3H)

실시예 62

2-브로모-5,6-디클로로-1-(2-데옥시- β -D-에리스로-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸

2-브로모-5,6-디클로로-1-(3,4-디-0-아세틸-2-데옥시- β -D-에리스로-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸의 알코올성 용액(0.13g, 0.28mmol)을 일반 공정 VI를 변형시켜 물 1mL중의 탄산나트륨 0.077g(0.73mmol)로 탈보호시켰다. 주변온도에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 일반 공정 VI에서 설명된 바와 같이 처리하였다. 조생성물을 디클로로메탄과 헥산중에서 분쇄하여, 2-브로모-5,6-디클로로-1-(2-데옥시- β -D-에리스로-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸 0.06g(0.16mmol, 56% 수율)을 얻었다.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.01(s, 1H), 7.92(s, 1H), 5.96~5.94(d, 1H), 5.02(s, 1H), 4.90~4.89(d, 1H), 4.01(s, 1H), 3.94~3.86(m, 1H), 3.74~3.72(d, 2H), 2.42~2.39(m, 1H)-부분적으로 숨겨진 잔류 DMSO 신호), 1.90~1.87(d, 1H)

실시예 63

2-브로모-5-클로로-6-메틸티오-1- β -D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸 및 2-브로모-6-클로로-5-메틸티오-1- β -D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸

a. 4-클로로-2-니트로-5-메틸티오아닐린

메탄티올산나트륨(sodium methanethiolate: 4.06g, 58.0mmol, 알드리치)을 디메틸포름아미드 80mL중에 혼탁시켰다. 4,5-디클로로-2-니트로아닐린(10.0g, 48.3mmol, 알드리치)을 분할하여(portionwise) 적가하였다. 추가로 메탄티올산나트륨(4.38g, 62.5mmol)을 출발물질이 소비될 때까지 여러시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 물(400mL)에 놓고, 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집한 후, 건조하여 표제 화합물 9.05g(41.4mmol, 86% 수율)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃): δ 8.15(s, 1H), 6.44(s, 1H), 2.52(s, 3H).

b. 3-클로로-4-메틸티오-1,2-페닐렌디아민

4-클로로-2-니트로-5-메틸티오아닐린 9.05g(41.4mmol)과 히드로아황산나트륨 (sodium hydrosulfite) 28.82g(165.6mmol, 알드리치)의 혼합물을 에탄올 200mL와 물 80mL중에서 1시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 물로 희석한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 디클로로메탄층을 포화된 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과하였다. 용매를 감압하에서 제거하여 표제 화합물을 7.58g(40.2mmol, 97% 수율)을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃): δ 6.79(s, 1H), 6.73(s, 1H), 2.44(s, 3H).

c. 5-클로로-6-메틸티오벤즈이미다졸

에탄올 75mL중의 3-클로로-4-메틸티오-1,2-페닐렌디아민(5.0g, 26.5mmol) 용액을 트리에틸오르토포르메이트(6.6mL, 39.7mmol, 알드리치) 및 트리플루오르아세트산(0.51mL, 6.6mmol, 알드리치)으로 처리하였다. 0.25 시간 교반한 후에, 반응 혼합물을 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄, 에틸아세테이트 및 헥산으로 결정화하여 첫 번째로 표제 화합물을 2.19g 얻고, 두번째로 1.54g을 얻었다. 전체 수율은 3.73g(18.8mmol, 71% 수율)이었다.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.49(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.52(s, 1H), 2.56(s, 3H).

d. 5-클로로-6-메틸티오-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸 및 6-클로로-5-메틸티오-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

일반 공정 III에서 설명한 바와 같이, 5-클로로-6-메틸티오벤즈이미다졸 (3.73g, 18.8mmol), N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드(알드리치, 4.9mL, 20.7mmol), 및 1,2-디클로로에탄(알드리치 슈어 씰, 100mL)을 합지고, 질소하에서 0.25시간 동안 환류시켰다. 상기 용액을 40°C로 냉각하고, 트리메틸실릴 트리플루오르메탄설포네이트(알드리치, 4.0mL, 20.7mmol)를 첨가하였다. 즉시, 고형물 1,2,3,4-테트라-0-아세틸-β-D-리보피라노즈 7.17g(22.5mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 질소하에서 3시간 동안 환류시키면서 교반하고, 이어서 7% 중탄산나트륨 수용액에 부은 다음, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘(무수)으로 건조하고, 여과한 후, 증발시켰다. 조잔류물을 두개의 연속적인 실리카겔 컬럼으로 디클로로메탄과 0~50%의 아세톤 단계 기울기를 가지고 용리시키는 것에 의해 정제하여 표제 화합물을 위치이성질체 혼합물(약 1.7:1)로서 0.36g(0.8mmol, 4%)을 얻었다.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.46(s, 1.6H), 8.22(s, 1H), 7.82(s, 0.6H), 7.72(s, 0.6H), 7.58(s, 1H), 6.12~6.03(m, 1.6H), 5.79~7.76(m, 3.2H), 4.06~4.00(m, 3.2H), 2.63(s, 3H), 2.27~2.26(d, 7.8H), 1.76(s, 6.6H).

e. 2-브로모-5-클로로-6-메틸티오-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸 및 2-브로모-6-클로로-5-메틸티오-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸

위치이성질체 혼합물인 5-클로로-6-메틸티오-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸과 6-클로로-5-메틸티오-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.36g, 0.79mmol), 테트라하이드로퓨란(알드리치 슈어 씰, 밀워키) 30mL 및 2시간에 걸쳐 첨가되는 전체 N-브로모숙신이미드 1.68g(9.4mmol)을 사용하여 일반 공정 IV에 따라 표제화합물을 제조하였다. 일반 공정 IV에 의해 준비된 생성물을 실리카겔 컬럼에서 디클로로메탄과 0~0.5%의 메탄올 단계 기울기를 가지고 정제하였다. 이것으로 표제 화합물을 위치이성질체의 혼합물로서 0.18g(0.34mmol)을 얻었다. 위치이성질체를 반쯤 준비된 Chiralcel OD lot No. S0170D000CJ-HC001에서 SFC로 유속 2.0mL/분, 압력 3000psi 및, 온도 40°C에서 254nm에서 신호 검출을 사용하여 90% 이산화탄소와 10% 메탄올을 이동상으로 용리시켜 분리하였다. 2-브로모-5-클로로-6-메틸티오-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(RT = 5.78분)이 첫번째 용리되었고, 용매를 증발시킨 후에 0.13g이 얻어졌다.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.79(s, 1H), 7.68(s, 1H), 6.03~6.00(d, 1H), 5.78~5.74(m, 2H), 5.57(m, 1H), 4.23~4.17(m, 1H), 4.09~4.01(t, 1H), 2.64(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.04(s, 3H), 1.80(s, 3H)

2-브로모-6-클로로-5-메틸티오-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸은 키랄 컬럼 마지막에 용리되었고(RT = 7.22분), 용매의 증발후에 0.057g이 얻어졌다.

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.27(s, 1H), 7.51(s, 1H), 5.98~5.95(d, 1H), 5.78~5.72(m, 3H), 4.17~4.16(m, 1H), 4.06~3.98(t, 1H), 2.26(s, 3H), 2.04(s, 3H), 1.79(s, 3H)

f. 2-브로모-5-클로로-6-메틸티오-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸

2-브로모-5-클로로-6-메틸티오-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.047g, 0.09mmol)의 에탄올성 용액을 일반 공정 VI를 변형시켜 물 0.5mL중의 탄산나트륨 0.036g(0.34mmol)으로 탈보호시켰다. 1시간 동안 주변 온도에서 교반한 후, 혼합물을 일반 공정 VI에서 설명된 바와 같이 처리하였다. 생성물을 밤새 진공하에서 건조하여 2-브로모-5-클로로-6-메틸티오-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸을 얻었다(0.035g, 0.09mmol, 98% 수율).

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.73(s, 1H), 7.37(s, 1H), 5.63~5.60(d, 1H), 5.16~5.14(m, 2H), 4.91~4.89(d, 1H), 4.00~3.99(m, 2H), 3.86(m, 1H), 3.71~3.68(m, 2H), 2.52(s, 3H)

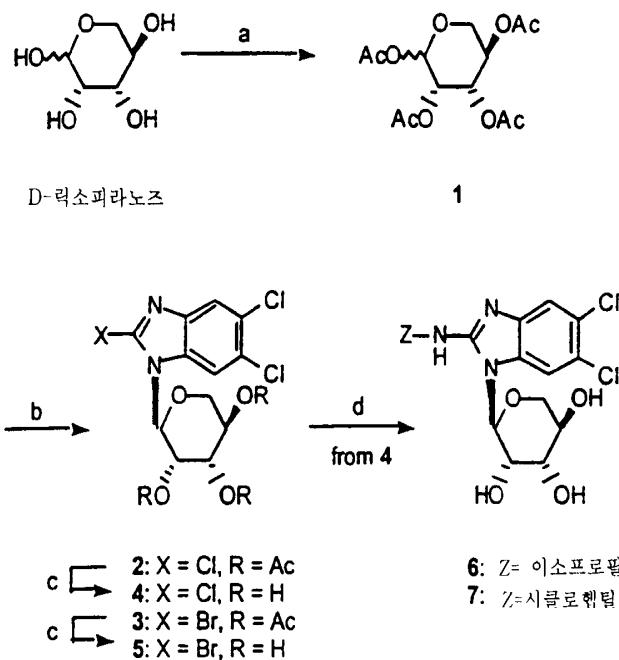
g. 2-브로모-6-클로로-5-메틸티오-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸

2-브로모-6-클로로-5-메틸티오-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸(0.057g, 0.09mmol)의 에탄올성 용액을 일반 공정 VI를 변형시켜 물 0.5mL중의 탄산나트륨 0.044g(0.41mmol)으로 탈보호시켰다. 1.5시간 동안 주변 온도에서 교반한 후, 혼합물을 일반 공정 VI에서 설명된 바와 같이 처리하였다. 생성물을 밤새 진공하에서 건조하여 2-브로모-6-클로로-5-메틸티오-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸을 얻었다(0.042g, 0.08mmol, 98% 수율).

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.79(s, 1H), 7.49(s, 1H), 5.61~5.59(d, 1H), 5.16~5.12(m, 2H), 4.86~4.84(d, 1H), 3.98(m, 3H), 3.68~3.65(m, 2H), 2.49(s, 3H).

실시예 64~68

반응식 2



a) Ac₂O, pyr; b) 2 또는 3, BSA, TMSOTf, CH₃CN; c) Na₂CO₃, EtOH/H₂O; d) ZNH₂, EtOH, 60°C.

일반 화학 공정 : 용융점은 Thomas Hoover 장치에서 결정하였고, 정확하지 않다. 실리카겔, SilicAR 40-63 마이크론 230-400메쉬(Mallinckrodt)을 컬럼 크로마토그래피용으로 사용하였다. 박막층 크로마토그래피(TLC)는 미리 제작된 SilicAR 7GF 플레이트(Analtech, Newark, DE)에서 행하였다. TLC 플레이트를 다음의 용매 시스템에서 전개하였다: 시스템 1(35% 에틸아세테이트/헥산, v/v), 시스템 2(50% 에틸아세테이트/헥산, v/v), 시스템 3(10% 메탄올/염화메틸렌, v/v), 시스템 4(15% 메탄올/염화메틸렌, v/v). 화합물을 UV 광선(254nm)으로 조사하는 것으로 또는/및 10% 메탄올성 황산으로 처리하고, 이어서 뜨거운 플레이트에서 태우는 것으로 시각화하였다. 증발은 감압하에서(물 흡입장치), 다르게 명시되지 않는 이상 중탕 온도가 50°C를 초과하지 않게 하여 행하였다. NMR 스펙트라는 Bruker 300 또는 500 MHz 장치로 기록하였다. 화학적 이동은 용매 DMSO-d₆중에 험유된 잔류 DMSO-d₅(d 2.50ppm)의 화학적 이동에 대한 d값(ppm)으로 표현하였다. 기록된 모든 NMR 할당(assignment) 호모뉴클레어 디커플링 실험(homonuclear decoupling experiment)으로 하였다. 다르게 나타나지 않는 이상, 모든 물질은 시판되는 것으로부터 구입하였다.

실시예 64

1,2,3,4-테트라-O-아세틸-D-릭소피라노즈(1):

아세트산 무수물(23mL, 240mmol)을 피리딘(90mL)중에 용해된 D-리소즈(4.5g, 30mmol)의 교반된 용액에 실온에서 첨가하였다. 15시간 후에, 반응 혼합물을 얼음물(200mL)에 놓고, 디클로로메탄(1×300mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고(1×50mL), 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과하고, 여액을 감압하에서 농축하였다. 툴루엔으로 여러번의 공증발(coevaporation)한 후에(3×10mL), 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(5×15cm)로 에틸아세테이트와 헥산(1:1, v/v)의 용액을 사용하여 정제하였다. 분획 7에는 건조로 결정화된 [R_f(시스템 1) : 0.40]의 순수 아노머 1.6g이 포함되었고, 분획 8-40에는 건조로 결정화된 [R_f(시스템 1) : 0.40(큰쪽) 및 0.35(작은쪽)]의 아노머의 혼합물이 6.8g 포함되었다. 순수 아노머의 특성은 다음과 같다.

m.p. : 96~98°C

¹H NMR(DMSO-d₆) : d 5.89(d, 1H, J=3.1Hz, H-1), 5.20(dd, 1H, J=9.1과 3.4Hz, H-3), 5.12(t, 1H, J=3.3Hz, H-2), 5.1~5.0(m, 1H, H-4), 3.92(dd, 1H, J=11.6과 4.9Hz, H-5), 3.7~3.6(m, 1H, H-5').

분석: (C₁₃H₁₈O₉) C, H

아노머 혼합물의 특성 : mp: 87~89°C

실시예 65

2,5,6-트리클로로-1-(a-D-릭소피라노실)벤즈아미다졸(4):

2,5,6-트리클로로벤즈아미다졸(3.0g, 13.6mmol)을 아세토니트릴(250mL)중에 혼탁시키고, 혼합물을 55°C에서 교반하였다. BSA(4.9mL, 20mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가적으로 15분 동안 교반하였다. 아세토니트릴(20mL)중의 화합물 1(4.8g, 15mmol)과 TMSOTf(3.8mL, 20mmol)을 깨끗한 용액에 첨가하고, 혼합물

을 추가적으로 18시간 동안 55°C에서 교반하였다. 포화된 중탄산나트륨 수용액(10mℓ)을 첨가하고 혼합물을 에틸아세테이트(100mℓ)로 희석하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고($3 \times 10\text{m}\ell$), 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피[$5 \times 15\text{cm}$, 용출액 : 디클로로메탄중의 메탄올 기율기(0~1%)]로 정제하였다. 분획 9~48[R_f(시스템 1) : 0.16]으로부터 분리된 화합물(4.9g)을 에탄올과 물의 용액(9:1, v/v)에 용해시키고, 이어서 탄산나트륨(6.5g, 61mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하고, 이어서 아세트산(3mℓ)을 첨가하고, 혼합물을 건조증발시켰다. 물(20mℓ)과 에틸아세테이트(100mℓ)를 잔류물에 첨가하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고($2 \times 10\text{m}\ell$), 황산나트륨으로 건조한 후, 여과하고 건조증발시켰다. 잔류물을 끓는 디클로로메탄(50mℓ)에 혼탁시키고, 메탄올을 용해가 완성될 때까지 첨가하였다. 화합물 4는 이 용액으로 결정화하였다(2.47g, 44%).

R_f(시스템 3) : 0.24

mp. : 170~172°C(분해)

¹H NMR(DMSO-d₆) : d 8.00 및 7.97(2s, 2H, H-4 및 H-7), 5.64(d, 1H, J=9.2Hz, H-1'), 5.50(d, 1H, J=2.9Hz, D₂O 교환가능), 5.41(d, 1H, J=3.6Hz, D₂O 교환가능), 5.28(d, 1H, J=6.4Hz, OH-2'), 4.2(m, 1H, H-2'), 4.02(d, 1H, J=11.9Hz, H-1'), 3.92(m, 1H), 3.8~3.6(m, 2H, H-5' 및 H-5")

분석: (C₁₂H₁₁Cl₃N₂O₄ · 1/4H₂O) C, H, N

실시예 66

2-브로모-5,6-디클로로-1-(a-D-리조피라노실)벤즈아미다졸(5):

2-브로모-5,6-디클로로벤즈아미다졸(1.06g, 4.00mmol)을 아세토니트릴(70mℓ)에 혼탁시키고, 혼합물을 35°C에서 교반하였다. BSA(1.46mℓ, 6.0mmol)을 첨가하고, 반응혼합물을 5분동안 더 교반하였다. 아세토니트릴(10mℓ)중의 화합물 1(1.52g, 4.8mmol)과 TMSOTf(1.15mℓ, 1.5mmol)을 깨끗한 용액에 첨가하고, 혼합물을 35°C에서 17시간 동안 더 교반하였다. 중탄산나트륨의 포화수용액(5mℓ)을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트(20mℓ)로 희석하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고($3 \times 5\text{m}\ell$), 황산나트륨 무수물로 건조한 후, 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래피하였다[$3 \times 5\text{cm}$, 용리액: 클로로포름 중의 메탄올 구배(0~1%)]. 분획 8~21[R_f(시스템 1) : 0.18]로부터 분리된 화합물(1.15g)을 에탄올:물(9:1, v/v, 46mℓ)의 혼합용액에 용해시키고, 탄산나트륨(1.5g, 14mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 17시간 동안 교반하고, 아세트산(1mℓ)를 첨가한 다음, 혼합물을 건조시키기 위해 증발시켰다. 물(30mℓ)을 잔류물에 첨가하고, 얻어진 침전물을 물로 여러번 세척한 후($2 \times 10\text{m}\ell$), 끓는 디클로로메탄에 혼탁시켰다. 메탄올을 고형물이 완전히 녹을 때까지 첨가하였다. 이 용액으로부터 화합물 5가 결정화되었고(220mg, 26%), 또한 수총으로부터도 결정화되었다(150mg, 18%). 모든 배치는 동일한 NMR을 갖는다.

물속에서 결정화된 화합물 5의 특성

R_f(시스템 3) : 0.25

mp: 169~171°C(분해)

¹H NMR(DMSO-d₆) : d 7.99 및 7.95(2s, 2H, H-4 및 H-7), 5.63(d, 1H, J=9.1Hz, H-1'), 5.49(bs, 1H, D₂O 교환가능), 5.41(bs, 1H, D₂O 교환가능), 5.22(d, 1H, J=6.2Hz, OH-2'), 4.24(m, 1H, H-2'), 4.0~3.8(m, 2H, H-3' 및 H-4'), 3.8~3.6(m, 2H, H-5' 및 H-5")

분석(C₁₂H₁₁BrCl₂N₂O₄ · H₂O) C, H, N

실시예 67

5,6-디클로로-2-이소프로필아미노-1-(a-D-리조피라노실)벤즈아미다졸(6)

화합물 4(300mg, 0.85mmol)을 에탄올(6mℓ)에 용해시켰다.

이 용액에 이소프로필아민(5.5mℓ, 65mmol)을 첨가하고, 플라스크를 밀봉한 다음, 반응혼합물을 60°C에서 2일동안 교반하였다. 혼합물을 가만히 옮긴 후, 건조증발시켰다. 증발 후, 남은 잔류물을 에틸아세트(50mℓ)에 녹이고, 물로 세척하였다($3 \times 5\text{m}\ell$).

유기추출액을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과한 후, 여액을 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피하였다($2 \times 15\text{cm}$, 용리액: 디클로로메탄중의 메탄올 구배 (5~8%)). 주된 스팟[R_f(시스템 3) : 0.24]을 함유하는 분획을 증발시키고, 얻어진 고형물을 끓는 클로로포름에 혼탁시켰다. 고형물이 완전히 용해될 때까지 메탄올을 첨가하였다. 이 용액으로부터 화합물 6이 결정화되었다(260mg, 81%). 클로로포름 없이 화합물 6을 얻기 위한 모든 시도는 실패하였다.

R_f(시스템 3) : 0.24

mp: 214~218°C(분해)

¹H NMR(DMSO-d₆) : d 7.55 및 7.36(2s, 2H, H-4 및 H-7), 6.47(d, 1H, NH J=6.8Hz), 5.5~5.3(m, 3H, H-1', OH-4' 및 OH-3'), 4.94(d, 1H, J=7.9Hz, OH-2'), 4.2(m, 1H, H-2'), 4.1~3.9(m, 3H, H-3', H-4' 및 CH(CH₃)₃), 3.7(m, 2H, H-5', 5") , 1.21(d, 6H, CH(CH₃)₃, J=6.4Hz)

분석(C₁₅H₁₉Cl₂N₃O₄ · 1/10CHCl₃) C, H, N

실시예 68

2-시클로헵틸아미노-5,6-디클로로-1-(a-D-리조피라노실)벤즈이미다졸(7)

화합물 4(200mg, 0.57mmol)을 에탄올(4mℓ)에 용해시켰다. 이용액에 시클로헵틸아민(3.6mℓ, 28mmol)을 첨가하고, 플라스크를 밀봉한 다음, 반응혼합물을 60℃에서 2일동안 교반하였다. 혼합물을 가만히 끓긴 후, 건조를 위해 고진공하에서, 65℃로 증발시켰다. 증발 후, 남은 잔류물을 에틸아세트(20mℓ)에 용해시키고, 여과에 의해 시클로헵틸암모니움 결정을 제거하였다. 유기추출액을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과한 후, 여액을 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피하였다($2 \times 15\text{cm}$, 용리액: 디클로로메탄중의 메탄올 구배(0~6%)). 주된 스팟[R_f (시스템 3): 0.30]을 함유하는 분획을 증발시키고, 얻어진 고형물을 끓는 클로로포름에 현탁시켰다. 고형물이 완전히 용해될 때까지 메탄올을 첨가하였다. 이용액으로부터 화합물 7이 결정화되었다(150mg, 61%).

R_f (시스템 3): 0.30

mp: 160~165℃(분해)

^1H NMR(DMSO-d₆): δ 7.52 및 7.36(2s, 2H, H-4 및 H-7), 6.43(d, 1H, NH J=7.0Hz), 5.5~5.3(m, 3H, H-1', OH-4' 및 OH-3'), 4.95(d, 1H, J=8.0Hz, OH-2'), 4.2(m, 1H, H-2'), 4.0~3.9(m, 3H, H-3', H-4' 및 CH(CH₂)_n), 3.7(m, 2H, H-5', 5"), 2.0~1.9(bs, 2H, 시클로헵틸), 1.7~1.4(m, 10H, 시클로헵틸)

분석(C₁₉H₂₅Cl₂N₃O₄) C, H, N

실시예 69

인간 사이토메갈로바이러스(cytomegalovirus) 분석

HCMC 균주 AD169를 96 웰 플레이트의 인간 태아 폐 세포(human embryonic lung cells)(MRC 5 세포)단층에서 성장시켰다. 세포당 대략 0.01 감염 바이러스 입자의 비율로 세포를 감염시킨 후에, 테스트할 화합물을 각각 3개씩 6개의 다른 농도로 선택된 웰에 첨가하였다. 세포독성 화합물을 평가하기 위해서, 감염되지 않은 세포의 단층을 함유하는 웰에도 동일농도의 화합물을 적용하였다.

플레이트를 5일동안 배양하고, 최소 세포독성량(cytotoxic dose)은 현미경적 시험으로 평가하였다. 항바이러스성 효과를 위한 IC₅₀은 각각의 웰에서 블록팅 및 Galder(anitmicrob. Agents Chemother. 1983, 24, 370~374)의 방법과 유사한 정량(quantitative) 특이 DNA 혼성화에 의한 HCMV DNA의 측정으로 평가하였다.

실시예	HCMV
	IC ₅₀
1	1.0 μM
2	0.7 μM
3	22.0 μM
13	6.0 μM
24	0.9 μM

실시예 70

B형 간염 바이러스 분석

B형 간염 바이러스에 대한 화합물의 활성을 Jansen, R et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol.37, No. 3, pp 441~447, 1993에 기재된 바와 같이 평가하였다. 본 발명에 따른 화합물의 대표적인 IC₅₀값은 0.001~10 μM이다.

실시예 71. 정제 제형

포비돈(povidone)용액을 가지고 성분의 습식 그라놀레이션(wet granulation)에 의해 하기 제형 A, B 및 C를 제조한 후, 마그네슘스테아레이트를 부가하고, 압축하였다.

제형 A

제형 A	mg/정제
활성성분	250
락토스 B.P.	210
포비돈 B.P.	15
나트륨 스타치 글리콜레이트 (Sodium Starch glycollate)	20
마그네슘 스테아레이트	5
	500

제형 B

제형 B	mg / 정제
활성성분	250
락토스 B.P.	150
아비셀(avicel) PH 101	60
포비돈 B.P.	15
나트륨 스타치 글리콜레이트	20
마그네슘 스테아레이트	5
	500

제형 C

제형 C	mg / 정제
활성성분	250
락토스 B.P.	200
스타치	50
포비돈	5
마그네슘 스테아레이트	4
	359

하기 제형 D 및 E는 혼합된 성분을 직접 압축하는 것에 의해 제조하였다. 제형 E에서 락토스는 직접 압축한 형태이다(Dairy Crest-"Zeparox")

제형 D

제형 D	mg / 정제
활성성분	250
호화전분 NF 15	150
	400

제형 E

제형 E	mg / 정제
활성성분	250
락토스 B. P.	150
아비셀	100
	500

제형 F(방출 조절형 제형)

포비돈(povidone)용액을 가지고 성분의 습식 그라뉼레이션에 의해 제형을 제조한 후, 마그네슘 스테아레이트를 부가하고, 압축하였다.

제형 F	mg / 정제
활성성분	500
히드록시프로필메틸셀룰로오스 (Methocel K4M Premium)	112
락토스 B. P.	53
포비돈B. P.	28

마그네슘스테아레이트	7
	700

약물이 약 6~8시간 이상 방출되도록 하고, 12시간 후에 완료되도록 한다.

실시예 72: 캡슐 제형

제형 A

캡슐 제형은 상기 실시예 1에서 제형 D 성분을 혼합하고, 두 부분의 딱딱한 젤라틴 캡슐에 이를 채워 넣는 것에 의해 제조된다.

제형 B(하기)도 동일한 방법으로 제조된다.

제형 B

제형 B	mg / 캡슐
활성성분	250
락토스 B. P.	143
나트륨 스타치 글리콜레이트	25
마그네슘스테아레이트	2
	420

제형 C

제형 C	mg / 캡슐
활성성분	250
마크로겔(Macrogel) 4000 B. P.	350
	600

제형 C의 캡슐은 마크로겔 4000BP를 용융시킨 후, 여기에 활성성분을 분산시키고, 이것을 두 부분의 딱딱한 젤라틴 캡슐에 이를 채워 넣는 것에 의해 제조된다.

제형 D

제형 D	mg / 캡슐
활성성분	250
레시틴(Lecithin)	100
아라키스(Arachis) 오일	100
	450

제형 D는 레시틴 및 아라키스 오일에 활성성분을 분산시키고, 부드럽고, 탄력이 있는 젤라틴 캡슐에 이 분산액을 채워 넣는 것에 의해 제조된다.

제형 E

제형 E	mg / 캡슐
활성성분	150.0
비타민 E TPGS	400.0
폴리에틸렌글리콜 400 NF	200.5
프로필렌글리콜 USP	39.5

4kg의 비타민 E TPGS(Eastman Chemical Co.로부터 입수)을 액화될 때까지 50°C에서 가열하였다. 액화된 비타민 E TPGS에 50°C로 가열한 2.005kg의 폴리에틸렌글리콜 400(PEG-400)(저급알데히드, <10ppm, Union Carbide 또는 Dow Chemical Co.로부터 입수)을 부가하고, 균질한 용액이 형성될 때까지 혼합하였다. 얻어진 용액을 65°C로 가열하였다. 1.5kg의 활성성분을 비타민 E TPGS 및 PEG 400의 액화용액에 용해시켰다. 실온에서 프로필렌글리콜 0.395kg을 첨가하고, 균질한 용액이 될 때까지 혼합하였다. 용액을 28~35°C로 냉각시켰다. 그 다음, 용액을 털기시켰다. 혼합물을 캡슐 충진기기를 사용하여, 휘발되지 않는 화합물의 150mg에 해당되는 무게로, 12오블론(oblong)의 크기로, 흰색의 불투명하고 부드러운 젤라틴 캡

술에 28~35°C에서 캡슐화하는 것이 바람직하다.

캡슐의 껍질을 3~6%의 일정 중진 수분을 함유하도록 건조시키고, 껍질의 두께는 7~10뉴톤(Newtons)으로 하며, 적당한 용기에 놓아둔다.

제형 F(방출 조절 캡슐)

하기 방출조절 캡슐 제형은 압출기를 사용하여 성분 a,b 및 c를 압출하고,

압출물의 스퍼로니제이션(spheronization) 및 건조시키는 것에 의해 제조된다. 건조된 펠렛을 방출 조절 막(d)으로 코팅하고, 두 조각의 딱딱한 젤라킨 캡슐에 채우는 것에 의해 제조된다.

제형 F	mg/캡슐
(a) 활성성분	250
(b) 마이크로크리스탈린 셀룰로오스	125
(c) 락토오스 B.P.	125
(d) 에틸 셀룰로로스	13
	513

실시예 73: 주사제형

제형 A

제형 A	mg
활성성분	250
pH를 4.0~7.00으로 조절하기 위한 1M 염산 용액 또는 0.1M 수산화나트륨 용액	q.s
10mℓ를 만들기 위한 살균수	q.s.

활성성분 대부분을 35~40°C의 물에 용해시킨 다음, 염산 또는 수산화나트륨을 적량 사용하여 pH를 4.0~7.0으로 조정하였다. 그 다음, 배취를 배취의 부피만큼의 물로 채우고, 살균한 10mℓ 암버(amber) 글라스 바이알(타입 1)이 채워진 살균한 마이크로포어(micropore) 필터를 통과시켜 여과한 다음, 살균한 덮개를 가지고 밀봉한 후, 과봉합시켰다.

제형 B

활성성분	125mg
살균한 것이고, 피로겐(pyrogen)에 영향을 받지 않으며, pH 7.00인 인산염 완충용액	q.s (25mℓ를 만들기 위함)

제형 C: 근육내 주사액

활성성분	200mg
벤질알코올	0.10g
글리콜퓨롤(glycolfurool) 75	1.45g
주사액용 물	q.s. (3.00mℓ를 만들기 위함)

활성성분을 글리콜퓨롤에 녹였다, 그 다음, 벤질알코올을 첨가하고 용해시킨 후, 물을 3mℓ가 되게 첨가하였다. 훈합물을 마이크로포어(micropore) 필터를 통과시켜 여과하고, 살균한 3mℓ 암버 글라스 바이알(타입 1)에서 밀봉하였다.

실시예 74: 시럽

활성성분	250mg
솔비톨 용액	1.50g
글리세롤	2.00g
벤조산나트륨	0.005g
향료, 피치(Peach) 17.42.3169	0.0125mℓ

정제수	q.s. (5.00mℓ를 만들기 위함)
-----	--------------------------

활성성분을 글리세롤과 과량의 정제수의 혼합물에 녹였다. 그 다음, 용액에 벤조산나트륨 수용액을 첨가하고, 솔비톨 용액을 첨가한 다음, 마지막으로 향료를 첨가하였다. 정제수를 가지고 부피를 맞추고, 잘 혼합하였다.

실시예 75: 좌약

	mg/캡슐 좌약
활성성분	250
하드 펫(Hard Fet.) B.P.(Witepsol H15-Dymanit Nobel)	1770
	2020

Witepsol H15의 1/15를 최대 45°C의 온도로 스팀-자켓 팬(steam-jacketed pan)에서 용융시켰다. 활성성분을 200μm 사이브를 통해 끓기고, 이를 매그러운 분산액이 될 때까지 커팅 헤드(cutting head)가 장착된 실버슨(silverson)을 사용하여 혼합하면서 용융베이스에 첨가하였다.

혼합물의 온도를 45°C를 유지하면서 남아있는 Witepsol H15를 혼탁액에 첨가하고, 균일하게 혼합될 때까지 교반하였다. 전체 혼탁액을 계속교반하면서 250μm 스테인레스 스틸 스크린을 통과시키고, 45°C로 냉각시켰다. 38~40°C의 온도에서 혼합물 2.02g을 적당한 2mℓ의 플라스틱 몰드에 채웠다. 좌약을 실온에서 냉각되도록 방치하였다.

실시예 76: 페서리(Passaries)

	mg/페서리
활성성분	250
무수 덱스트로스(anhydride dextrose)	380
포테이토 스타치	363
마그네슘 스테아레이트	7
	1000

상기 성분들을 직접 혼합하였다.

산업상이용가능성

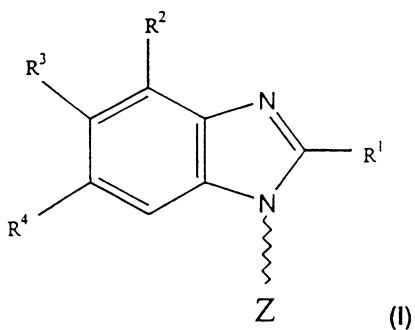
본 발명의 벤조이미다졸 유도체는 의약적 분야, 특히 포진 바이러스에 의한 감염과 같은 바이러스 감염의 치료 및 예방에 사용될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 식(I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 유도체.

화학식 13



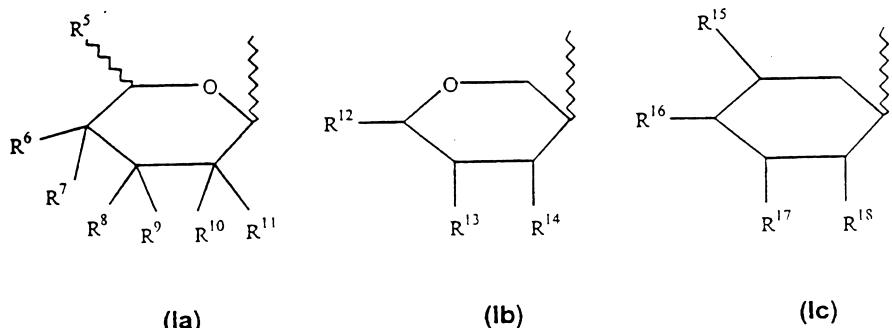
여기서, R^1 은 할로겐, 히드록시, 아지도, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-14} 아릴 C_{2-6} 알케닐, C_{6-14} 아릴 C_{2-6} 알키닐, 또는 $-NR^{19}R^{20}$ (여기서, R^{19} 와 R^{20} 은 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, C_{1-8} 알킬, 시아노 C_{1-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬 C_{3-7} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-7} 시클로알킬 C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알키닐, C_{6-14} 아릴, C_{6-14} 아릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알킬카르보닐, C_{6-14} 아릴설포닐이고, 또는 $R^{19}R^{20}$ 는 이들이 부착되는 N원자와 함께 3,4,5 또는 6원 헤테로고리를 형성한다), OR²¹ (여기서, R^{21} 은 수소 원자, C_{1-8} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{6-14} 아릴이다), 또는 SR²² (여기서, R^{22} 은 수소 원자, C_{1-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{6-14} 아릴이다)이고;

R^2 는 수소 원자 또는 할로겐 원자이고;

R^3 및 R^4 는 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, 할로겐 원자, C_{1-8} 알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로시클 C_{6-14} 아릴, C_{1-8} 알콕시, 할로 C_{1-8} 알킬 또는 $-SR^{24}$ (여기서, R^{24} 는 수소 원자, C_{1-8} 알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 C_{6-14} 아릴 C_{1-8} 알킬이다)이고;

Z 는 하기 식(a), (b), 또는 (c)의 치환체이고;

화학식 14



여기서:

R^5 는 수소 원자, C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^6 는 수소 원자, 히드록시, 할로겐 원자, C_{1-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^7 은 수소 원자, 히드록시, 할로겐 원자, C_{1-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시이고, 또는 R^6 와 R^7 은 함께 케톤 또는 알켄을 형성하고;

R^8-R^{11} 은 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, 히드록시, 할로겐 원자, C_{2-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, 할로

C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 임의의 R^8 과 R^9 또는 R^{10} 과 R^{11} 은 함께 케톤 또는 알켄을 형성하고;

$R^{12}-R^{18}$ 은 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, 히드록시, C_{1-8} 알킬 또는 히드록시 C_{1-8} 알킬이고;

단, 식(I)의 화합물은 2,5-디메틸-1-(2,3,4,-트리-0-아세틸-베타-D-크실로피라노실)-1H-벤즈이미다졸 또는 5,6-디메틸-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-베타-D-아라비노피라노실)-벤즈이미다졸-2-티온이 될 수 없고;

또한, Z가 식(Ia)의 치환체인 경우;

a) R^2 , R^3 및 R^4 는 모두 수소 원자가 될 수 없고; 및

b) R^1 이 $NR^{19}R^{20}$ (여기서, R^{19} 와 R^{20} 은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 S를 포함하는 5원 헤테로고리를 형성한다)일 수 없고;

또한, Z가 식(Ib)의 치환체인 경우;

a) R^1 은 $NR^{19}R^{20}$ (여기서, R^{19} 와 R^{20} 은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 S를 포함하는 5원 헤테로고리를 형성한다)일 수 없고; 및

또한, Z가 식(Ic)의 치환체인 경우;

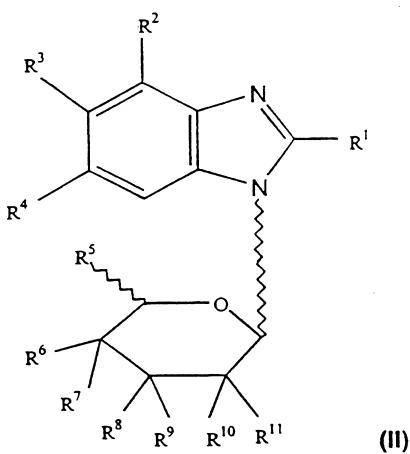
a) $R^{15}-R^{18}$ 가 모두 수소 원자인 경우, R^1 은 히드록시, 아미노 또는 SR^{22} (여기서, R^{22} 는 H이다)일 수 없고; 및

b) R^1 은 $NR^{19}R^{20}$ (여기서, R^{19} 와 R^{20} 은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 S를 포함하는 5원 헤테로고리를 형성한다)일 수 없다.

청구항 2

하기 식(II)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 유도체.

화학식 15



여기서;

R^1 은 할로겐 원자, 히드록시, 아지도, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-14} 아릴 C_{2-6} 알케닐, C_{6-14} 아릴 C_{2-6} 알키닐, 또는 $-NR^{19}R^{20}$ (여기서, R^{19} 와 R^{20} 은 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, C_{1-8} 알킬, 시아노 C_{1-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬 C_{3-7} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-7} 시클로알킬 C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알키닐, C_{6-14} 아릴, C_{6-14} 아릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알킬카르보닐, C_{6-14} 아릴설포닐이고, 또는 $R^{19}R^{20}$ 은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 3,4,5 또는 6원 헤테로고리를 형성한다), OR^{21} (여기서, R^{21} 은 수소 원자, C_{1-8} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{6-14} 아릴이다), 또는 SR^{22} (여기서, R^{22} 는 수소 원자, C_{1-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{6-14} 아릴이다)이고;

R^2 는 수소 원자 또는 할로겐 원자이고;

R^3 및 R^4 는 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, 할로겐 원자, C_{1-8} 알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로시클 C_{6-14} 아릴, C_{1-8} 알콕시, 할로 C_{1-8} 알킬 또는 $-SR^{24}$ (여기서, R^{24} 는 수소 원자, C_{1-8} 알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 C_{6-14} 아릴 C_{1-8} 알킬이

다)이고;

R^5 는 수소 원자, C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^6 는 수소 원자, 히드록시, 할로겐 원자, C_{1-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬 또는 C_{1-8} 알콕시이고,

R^7 은 수소 원자, 히드록시, 할로겐 원자, C_{1-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시이고, 또는 R^6 와 R^7 이 함께 케톤 또는 알켄을 형성하고;

R^8-R^{11} 은 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, 히드록시, 할로겐 원자, C_{2-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시이고, 또는 임의의 R^8 과 R^9 또는 R^{10} 과 R^{11} 이 함께 케톤 또는 알켄을 형성하고;

단, 식(II)의 화합물이 2,5-디메틸-1-(2,3,4,-트리-0-아세틸-베타-D-크실로피라노실)-1H-벤즈이미다졸 또는 5,6-디메틸-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-베타-D-아라비노피라노실)-벤즈이미다졸-2-티온이 될 수 없고;

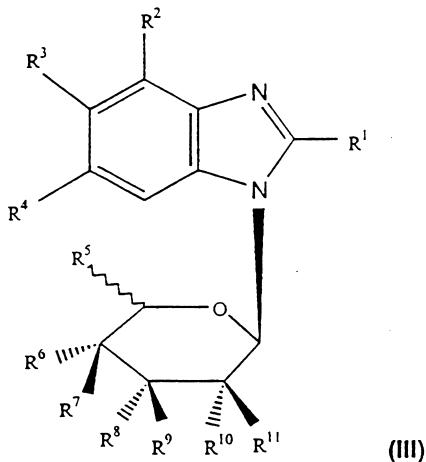
a) R^2 , R^3 및 R^4 는 모두 수소 원자가 될 수 없고; 및

b) R^1 이 $NR^{19}R^{20}$ (여기서, R^{19} 와 R^{20} 은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 S를 포함하는 5원 헤테로고리를 형성한다)일 수 없다.

청구항 3

하기 식(III)의 화합물 또는 그의 약제학적 허용가능한 유도체.

화학식 16



여기서:

R^1 은 할로겐 원자, 히드록시, 아지도, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{6-14} 아릴 C_{2-6} 알케닐, C_{6-14} 아릴 C_{2-6} 알키닐, 또는 $-NR^{19}R^{20}$ (여기서, R^{19} 와 R^{20} 은 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, C_{1-8} 알킬, 시아노 C_{1-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{1-8} 알킬 C_{3-7} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-7} 시클로알킬 C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알키닐, C_{6-14} 아릴, C_{6-14} 아릴 C_{1-6} 알킬, 헤테로시클 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알킬카르보닐, C_{6-14} 아릴설포닐이고, 또는 $R^{19}R^{20}$ 은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 3,4,5 또는 6원 헤테로고리를 형성한다), OR^{21} (여기서, R^{21} 은 수소 원자, C_{1-8} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{6-14} 아릴이다), 또는 SR^{22} (여기서, R^{22} 은 수소 원자, C_{1-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{6-14} 아릴이다)이고;

R^2 는 수소 원자 또는 할로겐 원자이고;

R^3 및 R^4 는 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, 할로겐 원자, C_{1-8} 알킬, C_{6-14} 아릴, 헤테로시클 C_{6-14} 아릴, C_{1-8} 알콕시, 할로 C_{1-8} 알킬 또는 $-SR^{24}$ (여기서, R^{24} 는 수소 원자, C_{1-8} 알킬, C_{6-14} 아릴, 또는 C_{6-14} 아릴 C_{1-8} 알킬이다)이고;

R^5 는 수소 원자, C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^6 는 수소 원자, 하이드록시, 할로겐 원자, C_{1-8} 알킬, 하이드록시 C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬 또는 C_{1-8} 알콕시이고;

R^7 은 수소 원자, 히드록시, 할로겐 원자, C_{1-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시이고, 또는 R^6 와 R^7 이 함께 케톤 또는 알켄을 형성하고;

R^8-R^{11} 은 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자, 히드록시, 할로겐 원자, C_{2-8} 알킬, 히드록시 C_{1-8} 알킬, 할로 C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시이고, 또는 임의의 R^8 과 R^9 또는 R^{10} 과 R^{11} 이 함께 케톤 또는 알켄을 형성하고;

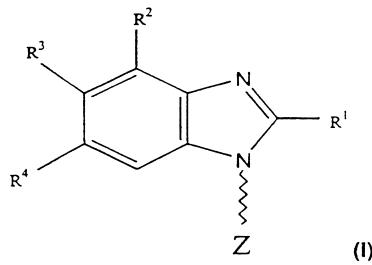
단, 식(III)의 화합물이 2,5-디메틸-1-(2,3,4,-트리-0-아세틸-베타-D-크실로피라노실)-1H-벤즈이미다졸 또는 5,6-디메틸-1-(2,3,4-트리-0-아세틸-베타-D-아라비노피라노실)-벤즈이미다졸-2-티온이 될 수 없고;

- a) R^2 , R^3 및 R^4 는 모두 수소 원자가 될 수 없고; 및
 b) R^1 이 $NR^{19}R^{20}$ (여기서, R^{19} 와 R^{20} 은 이들이 부착되는 N 원자와 함께 S를 포함하는 5원 헤테로고리를 형성한다)일 수 없다.

청구항 4

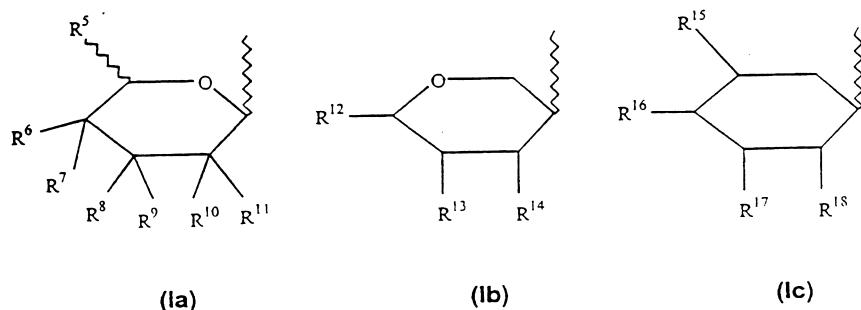
하기 식(I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 유도체.

화학식 17



여기서, Z 는 하기 식(Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 치환체이고,

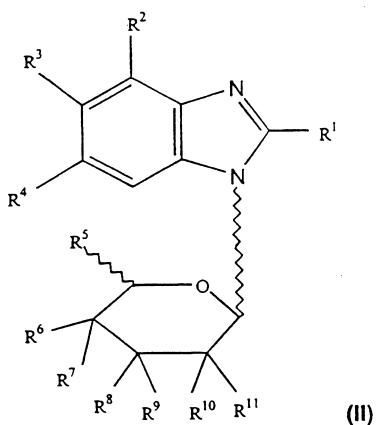
화학식 18



여기서, R^1 은 할로겐 원자; R^2 는 수소 원자; R^3 및 R^4 는 할로겐 원자; R^5 및 R^7 은 수소 원자; R^6 은 히드록시 또는 수소 원자; R^8 및 R^{10} 은 히드록시; R^9 및 R^{11} 은 수소 원자; R^{12} 는 수소 원자, C_{1-8} 알킬 또는 히드록시 C_{1-8} 알킬; R^{13} 은 히드록시; $R^{14}-R^{18}$ 은 동일하거나 다를 수 있고, 수소 원자 또는 히드록시기이다.

청구항 5

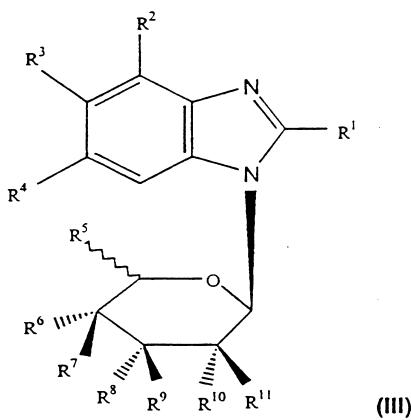
하기 식(Ⅱ)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 유도체.

화학식 19

여기서, R¹은 할로겐 원자; R²는 수소 원자; R³ 및 R⁴는 할로겐 원자; R⁵ 및 R⁷은 수소 원자; R⁶는 히드록시 또는 수소 원자; R⁸ 및 R¹⁰은 히드록시; R⁹ 및 R¹¹은 수소 원자이다.

청구항 6

하기 식(III)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 유도체.

화학식 20

여기서, R¹은 할로겐 원자; R²는 수소 원자; R³ 및 R⁴는 할로겐 원자; R⁵ 및 R⁷은 수소 원자; R⁶는 히드록시 또는 수소 원자; R⁸ 및 R¹⁰은 히드록시; R⁹ 및 R¹¹은 수소 원자이다.

청구항 7

하기의 화합물로 이루어진 군에서 선택된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 유도체.

(3S, 4R, 5R, 6S)-2-브로모-5,6-디클로로-1-(테트라히드로-4,5-디히드록시-6-(히드록시메틸)-2H-피란-3-일)-1H-벤즈이미다졸;

(±)-트랜스-2-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)시클로헥사놀;

(±)-(1R*, 2S*, 3R*)-3-(2-브로모-5,6-디클로로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-1,2-시클로헥산디올;

2-브로모-5,6-디클로로-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸;

5,6-디클로로-N-(1-메틸에틸)-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸-2-아민;

2-브로모-5,6-디클로로-4-플루오로-1-β-D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸;

2-브로모-5,6-디클로로-1-(2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-리보피라노실)-1H-벤즈이미다졸;

2-브로모-5,6-디클로로-1- β -D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸;
 2-브로모-6-클로로-5-메틸-1- β -D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸; 및
 2-브로모-5,6-디클로로-1-(4-데옥시- β -D-에리스로-펜토피라노실)-1H-벤즈이미다졸.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항중 어느 하나의 항에 따른 화합물의 약제학적으로 허용가능한 유도체.

청구항 9

제 1항 내지 제 7항중 어느 하나의 항에 따라 정의된 화합물과 그의 약제학적으로 허용가능한 담체로 이루어진 약제학적 조성물.

청구항 10

제 1항 내지 제 7항중 어느 하나의 항에 따른 화합물을 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 사용하는 용도.

청구항 11

제 1항 내지 제 7항중 어느 하나의 항에 따라 정의된 화합물의 치료적 유효량으로 동물을 처리하는 것으로 이루어진 동물에서 바이러스 감염의 치료방법.

청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 포진 바이러스 감염인 치료방법.

청구항 13

제 11항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 시토메갈로바이러스 감염인 치료방법.

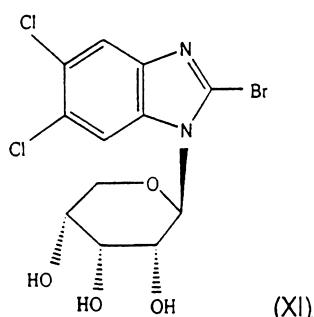
청구항 14

제 11항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 간염 B 바이러스 감염인 치료방법.

청구항 15

하기 식(IX)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 유도체.

화학식 21



청구항 16

2-브로모-5,6-디클로로-1- β -D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸.

청구항 17

제 15항 또는 제 16항에 따른 화합물의 약제학적으로 허용가능한 유도체.

청구항 18

2-브로모-5,6-디클로로-1- β -D-리보피라노실-1H-벤즈이미다졸과 그의 약제학적으로 허용가능한 담체로 이루어진 약제학적 제형.

청구항 19

제 15항 또는 제 16항에 따른 화합물을 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 사용하는 용도.

청구항 20

제 15항 또는 제 16항에 따라 정의된 화합물의 치료적 유효량으로 동물을 처리하는 것으로 이루어진 감염

된 동물에서 바이러스 감염의 증후 또는 영향을 치료 또는 방지하는 방법.

청구항 21

제 20항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 포진 바이러스 감염인 방법.

청구항 22

제 20항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 시토메갈로바이러스 감염인 방법.