

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07H 19/00
C07H 19/04

(11) 공개번호 10-2005-0110611
(43) 공개일자 2005년11월23일

(21) 출원번호 10-2005-7011749
(22) 출원일자 2005년06월22일
 번역문 제출일자 2005년06월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/041603
 국제출원일자 2003년12월23일

(87) 국제공개번호 WO 2004/058792
 국제공개일자 2004년07월15일

(30) 우선권주장 60/436,150 2002년12월23일 미국(US)

(71) 출원인 이데닉스 (케이만) 리미티드
케이만군도 그랜드 케이만 워커 하우스 워커 세크러테리즈

(72) 발명자 스토레르, 리차드
영국 켄트 씨티20 2제이이 폴케스톤 더 레아스 샌드게이트 포인트
마우사, 아텔
미합중국 메사추세츠주 01803 벌링톤 뉴브릿지 애비뉴 34
마티에우, 스티븐
미합중국 뉴햄프셔주 03079 셸럼 티파니 로드 #7 14

(74) 대리인 최규팔
이은선

심사청구 : 없음

(54) 3'-뉴클레오사이드 프로드럭의 생산 방법

요약

리보푸라노실 2' 또는 3'-분지형 뉴클레오사이드의 선택적 3'-아실화를 위한 단일-단계 제법이 제공된다. 이들 화합물은 항바이러스 제로서 유용하며, 특히, 그를 필요로 하는 숙주에서의 플라비비리다에 감염을 치료하는데 사용될 수 있다.

명세서

기술분야

상호 참조

본 발명은 2002년 12월 23일 출원된 미국 가출원 제 60/436,150호의 우선권을 주장한다.

발명의 분야

본 발명은 2'- 및 3'-분지형 리보푸라노실 뉴클레오사이드의 3'-아실화 프로드럭의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

배경기술

역사적으로, 뉴클레오사이드 프로드럭은 대개 뉴클레오사이드의 5'-하이드록실 그룹의 아실화나 다른 변형을 통해 설계되었다. Novirio Pharmaceuticals Limited (현재의 Idenix Pharmaceuticals)은 특정한 2' 및 3'분지형 뉴클레오사이드(즉, 2' 또는 3'-위치에서의 4개의 비-수소 치환체를 갖는 뉴클레오사이드)의 안정성 및 생체이용률이 뉴클레오사이드의 아실화 형태의 투여에 의해 향상됨을 발견하였다(예를 들어, WO01/90121 (USSN 09/864,078) ; WO01/92282 (USSN 09/863,816) ; PCT/IB03/03901 (USSN 10/609,298) ; PCT/IB03/03246 (USSN 10/608,907) ; 및 PCT/US03/20431 (USSN 10/607,909) 참조). 뉴클레오사이드 및 뉴클레오사이드 유사체의 이들 아미노산 에스테르를 제조하는데 이용되는 방법은 당업자에게 공지된 방법에 의해(Zhang 등, Tetrahedron Letters, 1992, 33: 1177-80; Greene 등, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 2nd Edition (1991); Kerr 등, J Pharmaceutical Sciences, 1994, 83 : 582- 6; Tang 등, R Org. Chem., 1999s 64 (3) : 747-754; 및 Cavellier 등, Tetrahedron Letters, 1996, 37 : 5131-4), 예를 들어 실릴 그룹과 같은 적당한 보호 그룹으로 임의로 보호시키고, 이어서 탈보호시킨 적당하게 분지된 β -D 또는 β -L 뉴클레오사이드로 시작된다. 임의로 보호된 분지형 뉴클레오사이드는 이후 임의로 적합한 커플링 시약의 존재 하에서, 적당한 양자 또는 비양자성 용매 및 적당한 반응 온도 내에서 아실 클로라이드 및/또는 아실 언하이드라이드 또는 활성화 산과 같은 아실 공여체와 커플링 시켜 분지형 뉴클레오사이드의 2' 또는 3' 프로드럭을 제공한다(Synthetic Communications, 1978, 8 (5) : 327- 33; J Am. Chem. Soc., 1999, 121(24):5661-5; Bryant et al., Antimicrob. Agents Chemother, 2001, 45, 229-235; Standring 등, Antiviral Chem. & Chemother., 2001, 12(Suppl.1), 119-129; Benzaria 등, Antiviral Res., 2001, 50, A79; Pierra 등, Antiviral Res., 2001, 50, A79; 및 Cretton-Scott 등, Antiviral Res., 2001, 50, A44 참조). 커플링 시약의 예는 화합물 또는 부위가 서로 다른 것에 결합가능하게 하는 모든 시약으로, 이에 제한되는 것은 아니나, 다양한 카보디이미드, CDI, BOP 및 카보닐디이미다졸을 포함한다. 예를 들어, 2'-분지형 뉴클레오사이드의 3'-프로드럭의 합성 동안, 뉴클레오사이드는 바람직하게는 보호되지 않으나, 카보디이미드-커플링 시약을 통해 알카노 또는 아미노산 잔기에 직접적으로 커플링된다.

Matulic-Adamic 등(U.S. 6,248,878)은 산소 원자 및 치환된 피리미딘 염기를 통해 3'-위치에 결합한 인-함유 그룹과 함께 리보푸라노스 환을 포함하는 뉴클레오사이드의 합성을 보고했다. 인-함유 그룹은 디티오에이트 또는 포스포아미다이트를 포함하거나, 올리고뉴클레오타이드의 일부일 수 있다. 이들 화합물은 그들이 반응하여 추가로 최종, 원하는 뉴클레오사이드 및 뉴클레오사이드 유사체를 얻을 수 있기 때문에 프로드럭이다. 화합물은 시작 물질로서 C-1에 하이드록시 또는 아세트옥시 그룹 및 C-2-, C-3- 및 C-5-에 벤조일-보호 그룹을 갖는 리보푸라노스 및 4-OSiMe₃ 피리미딘을 커플링시킨 후; 벤조일 보호 그룹을 제거하기 위해 첫번째 반응의 산물에 메탄올 중의 암모니아를 첨가한 후; DMT-Cl/Pyr과 비보호된 산물 화합물을 반응시켜 리보푸라노스의 5'-O 위치에 DMT를 부가시키는 다단계로 합성된다. 5'-O-DMT 치환된 리보푸라노스 산물을 TBDMS-Cl, AgNO₃ 및 Pyr/THF와 반응시킨다. 그 후, 표준 포스포티화를 수행하여 3'-인-함유 화합물을 생산한다. 제시된 합성 각각은 적어도 4 내지 7 단계를 포함했다.

1999년, McCormick 등은 시작 물질로서 비보호된 리보오스를 이용하여 구아노신의 3'-카보네이트의 제조를 기술했다(McCormick 등, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121(24):5661-5). McCormick는 O- 및 N-글리코시드 결합의 순차적, 단계적 도입, 특정 보호 그룹의 적용, 선폰화 및 최종 탈보호에 의해 화합물을 합성할 수 있었다. McCormick 등은 탈보호된 구아노신을 BOC-언하이드라이드, DMAP, Et₃N, 및 DMSO과 실온에서 4시간 동안 반응시켜 직접적으로 구아노신의 3'-카보네이트를 얻었다.

Tang 등은 2'-C- β - 메틸-사이티딘 리보뉴클레오사이드의 포스포아미다이트 프로드럭의 제조 방법을 개시했다(Tang 등, J Org. Chem., 1999, 64 : 747-754). Tang 등은 합성의 첫번째 단계로서 루이스산의 존재 하에서 1,2,3,5-테트라-O-벤조일-2-C-메틸- β -D 리보푸라노스를 과실릴화된 4-N-벤조일사이토신과 반응시켰다(동일, 748면, 반응식 a).

2'- 및 3'-분지형 뉴클레오사이드의 3'-아실화 프로드럭이 플라비바이러스, 페스티바이러스 및 특히 C형 간염 바이러스를 포함한 바이러스성 질환의 치료를 위한 제제로서 중요성을 갖는다는 점에서, 뉴클레오사이드의 3'-OH에 대한 아실 그룹의 선택적 부가를 위한 효율적인 방법을 갖는 것은 이로운 것이다.

그러므로, 본 발명의 목적은 상업적 규모 제조 경로로서 이용될 수 있는 2'- 및 3'-분지형 뉴클레오사이드의 3'-아실화 유도체의 제조 방법을 제공하는 것이다.

또다른 목적은 반응에서의 단계의 수를 최소화하는 그러한 화합물의 합성을 제공하는 것이다.

또다른 목적은 비독성의 저렴한 시약을 이용하고, 최소한의 특수 장치 또는 반응 조건을 요구하며, 단시간 내에 완성에 이르는 방법을 갖는 것이다.

또한 본 발명의 다른 목적은 높은 수득률의 산물을 제공하는 그러한 화합물을 제조하기 위한 효율적인 방법을 제공하는 것이다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

본 발명은 리보푸라노실 2' 또는 3'-분지형 뉴클레오사이드의 선택적인 3'-아실화를 위한 단일-단계 방법에 관한 것이다. 리보푸라노실 뉴클레오사이드는 2' 및 3' 위치에 하이드록실 그룹을 갖는다. 방법은 2'-하이드록실 그룹이 아닌 3'-하이드록실 그룹을 아실화시키는 결과를 이룬다.

한 구체예에서, 본 발명의 방법은 값싼 시약을 이용하며, 특수한 반응 조건 및 특수한 기구를 요구하지 않는다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 약 98% 순도로 대략 54%의 수득율의 2' 및 3'- 분지형 뉴클레오사이드의 3'-뉴클레오사이드 프로드럭을 제공할 수 있다.

본 발명의 이로운 면은 그것이 오직 단일한 단계를 요구한다는 것이다. 한 구체예에서, 반응은 약 1시간 밖에 걸리지 않는다. 본 발명의 특정 구체예에서, 본 방법을 이용하여 5'-하이드록실과 같은 다른 유리 하이드록실의 보호없이 3'-OH를 선택적으로 에스테르화시킬 수 있다. 다수의 하이드록실 그룹을 갖는 화합물의 선택적 아실화가 이 발견된 방법으로 그렇게 쉽게 수행될 수 있다는 것은 상당히 놀라운 것이다.

(CDI와 같은) 커플링 시약, 및 (TEA와 같은) 염기, 임의로 (DMAP와 같은) 염기 촉매의 존재하에서, 예를 들어 (DMF 및/또는 THF와 같은) 극성 용매의 존재 하에서 뉴클레오사이드를 보호된 유기산과 반응시키는 것이 뉴클레오사이드의 3'-OH에의 보호된 유기산의 선택적 첨가, 그에 따른 뉴클레오사이드의 3'-프로드럭의 형성을 만들어낸다는 것이 밝혀졌다. 방법은 오직 단일한 단계에서 발생하며, 프로드럭 산물을 형성하는데 요구되는 시간은 선행기술에서 밝혀진 방법에 비해 유의하게 감소되었다. 본 발명의 한 구체예에서, 산물 수득률은 50%를 넘는다.

한 구체예에서, 본 발명의 방법은 2' 또는 3'-분지형 리보푸라노실 뉴클레오사이드 유사체를 아실 그룹, 저급 알카노일, 또는 유기 카복실산의 유도체와 반응시켜 3'-뉴클레오사이드 유도체 프로드럭을 제공하는 것을 포함한다.

또다른 구체예에서, 본 발명의 방법은 뉴클레오사이드 유사체를 관심있는 그룹을 제외한 모든 기능기 상에 보호 그룹을 갖는 카복실산 유도체와 반응시켜, 에스테르 부위를 갖는 뉴클레오사이드 프로드럭을 제공하는 것을 포함한다. 또다른 구체예에서, 카복실산 유도체는 천연-발생 또는 비-천연-발생 아미노산이다.

본 발명의 한 예시로서, 본 발명의 방법은 4-아미노-1-(3,4-디하이드록시-5-하이드록시메틸-3-메틸-테트라하이드로-푸란-2-일)-1H-피리미딘-2-온과 같은 유리 3'-OH를 갖는 뉴클레오사이드를 BOC-발린/CDI 및 DMAP/TEA/DMF과 반응시켜 2-t-부톡시카보닐아미노-3-메틸-부티르산 5-(4-아미노-2-옥소-2H-피리미딘-1-일)-4-하이드록시-2-하이드록시메틸-4-메틸-테트라하이드로-푸란-3-일 에스테르와 같은 뉴클레오사이드의 3'-O-발리노일 에스테르를 형성시키는 단일 단계를 포함한다.

한 구체예에서, BOC (t-부톡시카보닐)가 아미노산에 대한 보호 그룹으로서 이용된다. 그러나, BOC의 이용에 제한되지 않으며, 예를 들어, 아실 또는 실릴 그룹과 같은 임의의 질소-보호 그룹이 이용될 수 있다(Greene 등, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3rd Edition (1999)).

또한, CDI (카보닐 디이미다졸)은 양극성 폴리아미드 및 폴리펩티드의 합성에 사용되는 카보디이미드와 같은 임의의 커플링 시약에 의해 대체될 수 있다.

반응은 임의의 극성 용매 중에서 수행될 수 있다. 한 구체예에서, DMF 또는 DMSO (디메틸 설폭사이드)가 사용된다. 추가적인 구체예에서, THF (테트라하이드로푸란)가 공-용매로서 사용될 수 있다.

유사하게, 임의의 3급 아민은 예를 들어, 디이소프로필에틸아민 및 N-에틸모폴린과 같은 TEA를 대체할 수 있다.

뉴클레오사이드 및 뉴클레오사이드 유사체는 예시된 화합물에 제한되는 것은 아니나, 퓨린 염기, 피리미딘 염기, 피롤로 피리미딘, 트리아졸로피리딘, 이미다졸로피리딘, 피라졸로피리미딘, 및 하기 주어진 비-천연 발생 명기를 포함한 치환 및 비치환된 뉴클레오사이드 염기를 포함한다. 임의로 치환된 5-원 환은 푸란의 O 원자의 위치에서 O, S, 또는 CH₂ 그룹을 포함할 수 있다. 이들 뉴클레오사이드 및 뉴클레오사이드 유사체의 모든 입체이성체 및 토우토머 형태는 또한 여기에 포함된다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 피리미딘 뉴클레오사이드의 3'-OH의 직접적인 에스테르화를 위한 방법의 비제한적 예이다.

도 2는 본 발명의 퓨린 뉴클레오사이드의 3'-OH의 직접적인 에스테르화를 위한 방법의 비제한적 예이다.

도 3은 구아노신의 3'-OH의 유도의 선행기술 반응도이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 선택적 아실화에 의해 약제학적으로 활성인 2' 또는 3'-분지형 리보푸라노실 뉴클레오사이드의 3'-프로드럭를 제조하기 위한 개선된 방법을 제공한다.

커플링 시약 (예컨대, CDI), 염기 (예컨대, TEA)의 존재 하에서, 임의로 염기 촉매 (예컨대 DMAP), 및 극성 용매 (예컨대, THF 및/또는 DMF)의 존재 하에서 2' 또는 3'-분지형 뉴클레오사이드를 보호된 유기산과 반응시키는 것이 뉴클레오사이드의 3'-OH에 선택적으로 보호된 유기산을 부가하여, 뉴클레오사이드의 3'-프로드럭을 형성시킨다는 것이 발견되었다. 본 방법은 오직 단일 단계에서 일어나므로, 프로드럭 산물을 형성하는데 요구되는 시간은 선행 기술에서 밝혀진 방법에 비해 유의하게 감소된다. 본 발명의 한 구체예에서, 산물 수득률은 50%를 넘는다.

본 방법으로부터 유도되는 다른 기대하지 못한 이점은 사용되는 시약의 저비용을 포함한다. 본 방법으로부터 유도되는 또다른 기대하지 못한 이점은 과도한 반응 조건의 부재를 포함한다. 또한, 본 방법은 특수화된 장치 또는 기구를 요구하지 않기 때문에, 사용자에서 추가적 비용 절감이 있다.

추가로, 본 방법은 그 자체로 제조 목적에 대한 용이한 확장성을 준다.

도 1 및 2은 본 발명의 비제한적 구체예의 개략도이다. 도 1에 설명된 방법에서, 4-아미노-1-(3,4-디하이드록시-5-하이드록시메틸-3-메틸-테트라하이드로-푸라닐)-1H-피리미딘-2-온은 THF 또는 DMF 중의 C디에 의해 활성화된 BOC-보호된 발린과 반응한다. 이 방법에서 사용된 용매 중에서, THF는 공-용매로서 DMF와 반응할 수 있다. TEA는 예를 들어, 디이소프로필에틸아민 또는 N-에틸모폴린과 같은 임의의 삼급 아민으로 대체될 수 있으며, DMF는 예를 들어, DMSO (디메틸설폭사이드) 또는 NMP (N-메틸피롤리딘)과 같은 다른 극성 용매에 의해 대체될 수 있다. 이 예시적 방법은 대략 1시간의 반응 시간을 갖는다.

이 방법을 이용하여 유도될 수 있는 뉴클레오사이드 및 뉴클레오사이드 유사체는 예시된 화합물에 제한되는 것은 아니나, 예를 들어, 퓨린 염기, 피리미딘 염기, 피롤로피리미딘, 트리아졸로피리딘, 이미다졸로피리딘, 피라졸로피리미딘, 및 하기 기술되는 비-천연 발생 염기를 포함하는 치환 및 비치환된 뉴클레오사이드 염기를 포함할 수 있다. 임의로 치환된 5-원 환은 푸란의 O 위치에서 O, S, 또는 CH₂ 그룹을 포함할 수 있다. 이들 뉴클레오사이드 및 뉴클레오사이드 유사체의 입체이성체 및 토우토머 형태는 또한 여기에 포함된다.

방법 단계의 상세한 설명

유리 또는 반응성 3'-OH (또는 -SH)를 갖는 뉴클레오사이드는 구매하거나 표준 환원, 산화, 치환 및/또는 커플링 기술을 포함한 임의의 인증 또는 비인증된 수단에 의해 제조할 수 있다. 주요 구체예에서, 뉴클레오사이드는 2' 또는 3'-분지형 뉴클레오사이드이다. 대안적인 구체예에서, 유리 3'-OH (또는 -SH)를 갖는 뉴클레오사이드는 구매하거나 표준 환원 및 커플링 기술을 포함한 임의의 인증 또는 비인증된 수단에 의해 제조될 수 있는 2'-데옥시사이티딘 또는 2'-데옥시티미딘과

같은 2'-데옥시뉴클레오사이드이다. 본 발명의 또다른 구체예에서, 유리 3'-OH를 갖는 뉴클레오사이드는 구매하거나 표준 산화, 치환 및 커플링 기술을 포함한 임의의 인증 또는 비인증된 수단에 의해 제조될 수 있는 4-아미노-1-(3, 4-디하이드록시-5-하이드록시메틸-3-메틸-테트라하이드로-푸라닐)-1H-피리미딘-2-온 (p-D-2'-C-메틸-사이티딘) 또는 9-(2'-C-메틸-p-D-리보푸라노실)-6-N-메틸-아데닌과 같은 2'-분지형 뉴클레오사이드이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 유리 3'-OH를 갖는 뉴클레오사이드는 구매하거나 표준 산화, 치환 및 커플링 기술을 포함한 임의의 인증 또는 비인증된 수단에 의해 제조할 수 있는 3'-분지형 뉴클레오사이드이다. 시작 물질의 또다른 예는 B-D-2'-C-메틸-N- 메틸-퓨린이다.

임의로 보호된 유기산은 구매하거나 임의의 인증 또는 비인증된 수단에 의해 제조할 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 임의로 보호된 유기산은 Boc-보호된 아미노산, 바람직하게는 Boc-보호된 L-발린과 같은 임의로 보호된 아미노산이다. 아미노산의 유리 아미노 그룹은 Greene, 등, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley 및 Sons, Second Edition, 1991에 의해 교시된 바와 같이 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해, 적합한 보호 그룹, 바람직하게는 -(C=O)-아르알킬, -(C=O)-알킬 또는 -(C=O)-아릴, 바람직하게는 BOC (부톡시카보닐)과 같은 아실 그룹으로 선택적으로 보호될 수 있다. 본 발명의 방법은 보호 그룹으로서 BOC의 사용에 제한되지 않는다. 예를 들어, 치환 또는 비치환된 실릴 그룹; C-O-아르알킬, C-O-알킬, 또는 C-O-아릴과 같은 치환 또는 비치환된 에테르 그룹; 직쇄 또는 분지쇄인 알킬 부위를 갖는 아실 또는 아세틸 그룹과 같은 지방족 그룹; 및 당업자에게 잘 알려진 바와 같은, 그리고 Greene 등, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley 및 Sons, 2nd Edition (1991)에 의해 교시된 바와 같은 본 발명의 물질, 시약 및 조건에 역영향을 미치지 않는 임의의 그룹과 같은 다른 보호 그룹 등이 사용될 수 있다.

3'-선택적으로 아실화된 뉴클레오사이드는 임의로 보호된 유기산을 커플링 시약 및 염기(들)의 존재 하에서 유리 3'-OH (또는 -SH)를 갖는 뉴클레오사이드와 반응시켜 제조할 수 있다. 적합한 커플링 시약은 DEC로도 불리는 EDC(1-[3-(디메틸아미노)-프로필]-3-에틸-카보디이미드 하이드로클로라이드), CDI (카보닐디이미다졸), BOP 시약(벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트), 트리페닐포스핀을 갖는 Mitsunobu 시약 (예컨대, 디이소프로필 아조디카복실레이트 및 디에틸 아조디카복실레이트), 다른 카보디이미드 또는 당업자에게 공지된 유사한 커플링 시약, 바람직하게는 CDI를 포함한다. 적합한 염기는 TEA (트리에틸아민) 디이소프로필에틸아민, N-에틸모폴린, 임의의 3급 지방족 아민 또는 적합한 아민, 또는 그의 조합, 바람직하게는 TEA를 포함하며, 이는 DMAP와 같은 염기 촉매와 배합하여 임의로 사용될 수 있다.

임의로 보호된 유기산 및/또는 커플링 시약은 뉴클레오사이드에 대해 약간의 몰 과량을 갖는, 예를 들어 약 1.0 내지 약 1.5 몰 과량의 커플링 시약, 바람직하게는 약 1.1 내지 약 1.25 몰 과량, 및/또는 약 1.0 내지 약 1.5 몰 과량의 임의로 보호된 유기산, 바람직하게는 약 1.1 내지 약 1.25 몰 과량과 같은 과량의 부산물 없이 허용가능한 속도에서 반응이 진행되도록 하는 임의의 몰 비율로 뉴클레오사이드와 반응시킬 수 있다. 한 구체예에서, 염기(들)는 과량을 이용하여 반응시킬 수 있다. 염기(들)가 DMAP와 같은 염기 촉매와 배합되어 사용된다면, 한 구체예에서, DMAP와 같은 염기 촉매는 뉴클레오사이드에 대해 예를 들어 약 0.1 : 1 몰 비율의 촉매적 양으로 사용된다.

한 구체예에서, 시약은 과량의 부산물 없이 허용가능한 속도로 반응이 진행되도록 하는 적합한 기간 및 온도에서 계속적으로 또는 순차적으로 부가될 수 있다.

한 구체예에서, 임의로 보호된 유기산은 뉴클레오사이드 및/또는 염기(들)의 첨가 이전에 커플링 시약과 함께 교반된다. 예를 들어, 임의로 보호된 아미노산, 예를 들어 Boc-L-발린과 같은 임의로 보호된 유기산은 CDI와 같은 커플링 시약과 함께 교반될 수 있다. 이 반응은 분해의 증진 또는 과량의 부산물 없이 허용가능한 속도로 반응이 진행되도록 하는 임의의 온도에서 수행될 수 있다. 바람직한 조건은 바람직하게는 불활성 조건, 예를 들어 아르곤 가스 하에서, 약 실온에서 약 25°C에서, 약 1시간 내지 1시간 반 동안, 그 후, 약 20 내지 30분 동안 약 40-50 °C로 가열하는 것이다. 이 활성화된 임의로 보호된 유기산은 온도 및 시약의 용해에 적합한 임의의 용매 중에서 제조될 수 있다. 용매는 이에 제한되는 것은 아니나, 아세톤, 에틸 아세테이트, 디티안, THF, 디옥산, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 디에틸 에테르, 피리딘, 디메틸 포름아미드 (DMF), DME, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 디메틸아세트아미드, 또는 그들의 임의의 조합, 바람직하게는 THF를 포함하는 임의의 극성 비양자성 용매로 구성될 수 있다.

한 구체예에서, 2'-데옥시사이티딘, 2'-데옥시티미딘, 4-아미노-1-(3,4-디하이드록시-5-하이드록시메틸-3-메틸-테트라하이드로-푸라닐)-1H-피리미딘-2-온 또는 9-(2'-C-메틸-p-D-리보푸라노실)-6-N-메틸-아데닌 또는 9-(2'-C-메틸-p-D-리보푸라노실)-6-N-메틸-퓨린과 같은 유리 3'-OH (또는 -SH)를 갖는 뉴클레오사이드를 임의로 보호된 유기산 및/또는 커플링 시약을 첨가하기 이전에 임의로 DMAP과 같은 염기 촉매의 존재 하에서 염기(들)과 함께 교반한다. 예를 들어, 3'-OH (또는 -SH)를 갖는 뉴클레오사이드는 임의로 DMAP와 같은 염기 촉매 하에서 염기(들)와 함께 교반할 수 있다. 이 반응은 분해의 촉진 또는 과도한 부산물 없이 허용가능한 속도에서 반응이 진행되도록 하는 임의의 온도에서

수행될 수 있다. 바람직한 조건은 용매 중에서 뉴클레오사이드가 완전히 용해되도록 하는 온도, 예를 들어 약 95-100 °C에서 약 20-30 분 동안, 바람직하게는, 불활성 조건, 예를 들어 아르곤 가스 하에서이다. 이 활성화된 뉴클레오사이드는 온도 및 시약의 용해에 적합한 임의의 용매 중에서 제조될 수 있다. 용매는 이에 제한되는 것은 아니나, 아세트, 에틸 아세테이트, 디티안, THF, 디옥산, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 디에틸 에테르, 피리딘, 디메틸포름아미드 (DMF), DME, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 디메틸아세트아미드, 또는 그들의 임의의 조합, 바람직하게는 DMF를 포함하는 임의의 극성 비양자성 용매로 구성될 수 있다.

본 발명의 한 구체예에서, (커플링 시약으로) 활성화된 유기산은 그 후 (염기와 함께, 임의로 DMAP와 같은 염기 촉매의 존재 하에서) 활성화된 뉴클레오사이드와 교반된다. 두 개의 용액은 한번에 모두 첨가되거나 과량의 부산물없이 허용가능한 온도에서 반응이 진행되도록 하는 온도 및 적합한 기간에 걸쳐 점진적으로 첨가될 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 활성화된 임의로 보호된 유기산은 약 2 시간에 걸쳐 점진적으로 첨가될 수 있다. 본 발명의 대안적인 구체예에서, 활성화된 임의로 보호된 유기산은 재빨리, 예를 들어, 약 2 분에 걸쳐 첨가될 수 있다. 이 반응은 분해의 촉진 또는 과량의 부산물없이 허용가능한 속도로 반응이 진행되도록 하는 임의의 온도에서 수행될 수 있다. 한 예에서, 반응 용액은 바람직하게는 불활성 조건, 예를 들어 아르곤 가스 하에서, 활성화된 임의로 보호된 유기산의 첨가 동안 약 80-100°C이고, 그 후, 약 실온으로 냉각된다. 한 구체예에서, 온도는 활성화된 임의로 보호된 유기산의 첨가 동안 80°C 미만으로 낮아지지 않는다.

상당한 양의 뉴클레오사이드가 소비될 때까지 반응을 진행시킬 수 있으며, 예를 들어 TLC 또는 HPLC 분석을 위해 주기적으로 분취액을 취해 반응 경과 시간을 관찰할 수 있다.

일단 반응을 원하는 시점까지 진행시키고, 보다 휘발성인 용매(예컨대 THF) 및 염기(들) (예컨대 TEA)의 일부를 임의로 당업계에 공지된 임의의 수단에 의해, 예를 들어 진공 하에서 약 30 °C의 온도에서 산으로 퀴칭시키기 이전에 제거할 수 있다.

바람직한 구체예에서, 본 발명의 방법은 중간 정제 단계 없이 하나의 단한 계, 즉, "원 포트(one-pot)" 합성으로 수행된다.

반응 용액은 원한다면 아세트산과 같은 산으로 약 7.5 내지 약 7.75의 pH로 중성화시킬 수 있다.

이전에 제거되지 않은 임의의 용매(예컨대 DMF)는 그 후 당업계에 공지된 수단에 의해, 예를 들어 약 35°C의 온도에서 진공 하에서 제거될 수 있다.

산물은 표준 추출 및 결정화 기술을 포함한 당업계에 공지된 임의의 수단에 의해 미정제 용액으로부터 추출될 수 있다. 예를 들어, 미정제 용액은 에틸 아세테이트, 메틸렌 클로라이드 또는 t-부틸 메틸 에테르 (MTBE)와 같은 유기 용매, 및 물과 함께 혼합될 수 있다. 두 개의 층을 분리시키고, 다시 수성층을 에틸 아세테이트, 메틸렌 클로라이드, 또는 t-부틸 메틸 에테르 (MTBE)와 같은 유기 용매로 추출할 수 있다. 유기 용매를 첨가하고 생성된 수성 층을 분리하는 방법은 필요에 따라 수 회 반복될 수 있다. 유기 층을 결합시키고, 임의로 수성 포화 염수 용액으로 세척시킬 수 있다. 그 후 생성된 유기 층을 수성 산 용액, 예를 들어 말론 산의 수성 용액으로 추출할 수 있다. 유기 층을 예를 들어 TLC (박층 크로마토그래피)에 의해 체크하여, 유기층으로부터 모든 원하는 산물을 제거하도록 확실히 할 수 있다. 한 구체예에서, 산성 수성 추출물을 그 후 결합시키고, 약 0-10°C의 빙수조에서 냉각시키고, 예를 들어 트리에틸아민과 같은 염기를 이용하여, 원하는 산물이 용액으로부터 침전될 수 있도록 약 7.4의 pH로 중성화시킬 수 있다. 한 대안적인 구체예에서, 산성 수성 추출물을 결합시키고, 예를 들어 약 0-10°C의 빙수조에서, 예를 들어 트리에틸아민과 같은 염기를 이용하여 약 7.4의 pH로 중성화시킬 수 있으며, 수성 층은 MTBE와 같은 유기 용매로 추출될 수 있다. 유기 용매를 첨가하고 생성된 수성 층을 분리하는 방법은 필요에 따라 수 회 반복될 수 있다. 결합된 유기 층을 마그네슘 설페이트 또는 소듐 설페이트와 같은 건조 시약 상에서 건조시킬 수 있으며, 계속적으로 예를 들어 진공 하에서 농축시킬 수 있다.

원한다면, 3'-선택적으로 에스테르화된 뉴클레오사이드는 당업계에 공지된 임의의 수단을 이용하여 약제학적으로 허용되는 염으로 만들 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기산 및 염기로부터 유도되는 것들을 포함한다. 적합한 염의 비제한적 예는 하이드로클로로산, 하이드로브롬산, 황산, 인산, 질산, 바이카본산, 카본산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 것들, 및 아미노산 잔기, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말산, 말론산, 아스코르브산, 시트르산, 벤조산, 탄산, 팔모산, 알긴산, 폴리글루탐산, 토스산, 메탄설폰산, 나프탈렌설폰산, 나프탈렌디설폰산, α-케토글루타르산, α-글리세로포스포산 및 폴리갈락톤산과 같은 유기산으로 형성된 염을 포함한다. 적합한 염은 약제학 분야에서 잘 알려진 수많은 다른 산 중에서 리튬, 포타슘 및 소듐과 같은 알칼리 금속, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토 금속으로부터 유도되는 것을 포함한다. 다른 적합한 염은 아연, 비스무스, 바륨, 알루미늄, 구리 등과 같은 다른 금속 양이온 또는 N, N-디벤질에틸렌-디아민, D-글루코사민, 테트라에틸암모늄, 또는 에틸렌-디아민과 같은 아민으로부터 형성된

양이온으로부터 유도된 것을 포함한다. 추가로, 적합한 염은 산 및 염기의 조합으로부터 유도된 것, 예를 들어, 아연 탄네이트 염 등을 포함한다. 그러므로, 본 발명의 한 구체예에서, 3'-위치에서 3'-선택적으로 에스테르화된 뉴클레오사이드는 극성 양자성 용매, 예를 들어 EtOH와 같은 용매 중에서 HCl와 같은 약제학적으로 허용되는 유기산 또는 무기산과 반응시켜 최종 산물로서 하이드로클로라이드 염과 같은 약제학적으로 허용되는 염을 제공할 수 있다.

설명적 구체예

한 구체예에서, 2'-분지형 리보푸라노실 뉴클레오사이드의 3'하이드록실 위치를 선택적으로 에스테르화하는 방법은:

- a) 뉴클레오사이드를 용해시키기 위해 충분한 시간 및 온도로 유기 용매 중의 2'분지형 리보푸라노실 뉴클레오사이드의 제1 용액을 가열하고;
- b) 제1용액에 3급 아민 및 염기 촉매를 첨가하고;
- c) 제1용액에 유기 용매 중에 보호된 아미노산 및 카보디이미드 커플링 시약을 포함하는 제2용액을 첨가하는 것을 포함한다.

제1용액을 적어도 80°C에서 적어도 20분 동안 임의로 가열한다.

임의로 단계 c)에서 제1용액은 적어도 80°C의 온도로 유지되며, 제2용액은 적어도 1시간에 걸쳐 첨가된다. 임의로, 방법은 적어도 80°C의 온도에서 적어도 약 30분 동안 결합된 제1 및 제2 용액을 가열하는 것을 추가로 포함한다. 제1용액 중의 유기 용매는 예컨대, DMF와 같은 극성 비양자성 용매이다. 제2용액 중의 유기 용매는 예컨대, THF 또는 DMF와 같은 극성 비양자성 용매이다. 청구항 64의 방법은 추가로 생성 용액을 산으로 중성화시키는 것을 포함한다. 3급 아민은 예컨대 트리에틸아민이고 염기 촉매는 예컨대 DMAP이다. The 보호된 아미노산은 보호된 L-발리노일 아미노산일 수 있다.

한 구체예에서, 무수 THF 또는 DMF 중의 N-(t-부톡시카보닐)-L-발린의 용액을 CDI에 가하고, 아르곤 가스 하 25°C에서 약 1.5시간 동안, 그 후, 40-50°C에서 20분 동안 교반한다. 아르곤 가스 라인이 장착된 분리 플라스크 내에 DMF 중에 용해된 N-(t-부톡시카보닐)-L-발린의 양과 비교하여 1:1 몰비율보다 약간 작은 양으로 4-아미노-1-(3,4-디하이드록시-5-하이드록시메틸-3-메틸-테트라하이드로-푸라닐)-1H-피리미딘-2-온을 가하고, 여기에 TEA 및 DMAP를 가한다. 이 후, 4-아미노-1-(2,3-디하이드록시-5-하이드록시메틸-2-메틸-테트라하이드로-푸라닐)-1H-피리미딘-2-온을 외부 온도 100°C까지 약 20분 동안 또는 피리미딘-2-온 유도체 화합물이 완전히 용해될 때까지 가열한 후, TEA 및 DMAP를 가한다. 이 혼합물을 약 20분 동안 대략 97°C(외부 온도)에서 가열한 후, N-(t-부톡시카보닐)-L-발린을 함유하는 THF 용액을 82°C 이상의 온도(내부 온도)에서 대략 2시간에 걸쳐 서서히 가한다.

다음, 반응 혼합물을 약 82°C에서 대략 1시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시킨다. 냉각시키자마자, 진공 하에서 약 30°C의 온도에서 TEA 및 THF를 제거한다.

그 다음, 용액을 아세트산으로 약 7.69의 pH로 중성화시키고, 진공 하 약 35°C의 온도에서 DMF를 제거한다. 용액을 에틸 아세테이트로 처리하고, 미정제 산물을 에틸 아세테이트 및 물과 교반시킨다. 두 층을 분리시키고, 다시 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출한다. 그 다음, 두 유기층을 결합시키고, 수성 포화 염수 용액으로 세척하고; 생성된 유기 층을 말론산의 수성 용액으로 추출한다. 모든 원하는 산물이 제거되었는지 확실히 하기 위해 유기층을 TLC(박층 크로마토그래피)에 의해 체크한다.

그 후, 산성 수성 추출물을 결합시키고, 빙수조 내에서 냉각시키고, TEA로 7.4의 pH로 중성화시킨다. 이 pH에서 고체가 용액으로부터 침전된다.

에틸 아세테이트를 수성 층에 가하고, 백색 고체를 수득하고, 진공 여과에 의해 건조시켜 프로드릭 산물을 얻는다.

에스테르화 과정에 적합한 뉴클레오사이드

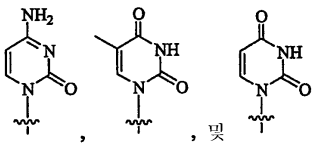
유리 3'-OH(또는 -SH)를 갖는 임의의 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오사이드 유사체를 본 발명의 방법 중에서 이용할 수 있다. 그러므로, 본 발명은 단일 폐쇄 시스템(즉, "원-포트" 시스템("one-pot" system)) 내에서 (a) 유리 3'-OH(또는 -SH)를 갖는 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오사이드 유사체; (b) 임의로 보호된 아미노산, 예를 들어 Boc-L-발린과 같은 임의로 보호된 유기산; (c) 커플링 시약; 및 (d) 염기를, 임의로 염기 촉매의 존재 하에서 반응시키는 것을 포함하는 뉴클레

오사이드 또는 뉴클레오사이드 유사체의 3'-프로드럭의 제조방법을 포함한다. 추가적인 구체예에서, 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오사이드 유사체의 3'-프로드럭의 약제학적으로 허용되는 염이 바람직하다. 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오사이드 유사체의 3'-프로드럭의 약제학적으로 허용되는 염은 예를 들어 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오사이드 유사체의 3'-프로드럭에 산성 염을 추가로 가하는 것을 포함하여, 당업계에 공지된 임의의 수단을 이용하여 만들 수 있다.

한 구체예에서, 염기는 퓨린 염기이다. 또다른 구체예에서, 염기는 피리미딘 염기이다. 또 다른 구체예에서, 염기는 피롤로피리미딘이다. 또 다른 구체예에서, 염기는 트리아졸로피리딘, 이미다졸로피리딘, 또는 피라졸로피리미딘이다.

특정 구체예에서, 염기는 6-아자사이토신, 2- 및/또는 4-머캅토피리미딘, 우라실, 5-할로우라실, C⁵-알킬피리미딘, C⁵-벤질피리미딘, C⁵-할로피리미딘, C⁵-비닐피리미딘, C⁵-아세틸렌 피리미딘, C⁵-아실 피리미딘, C⁵-하이드록시알킬 퓨린, C⁵-아미도피리미딘, C⁵-시아노피리미딘, C⁵-니트로피리미딘, 및 C⁵-아미노피리미딘을 포함하는, 티민, 사이토신, 5-플루오로사이토신, 5-메틸사이토신, 6-아자-피리미딘으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 피리미딘 염기이다.

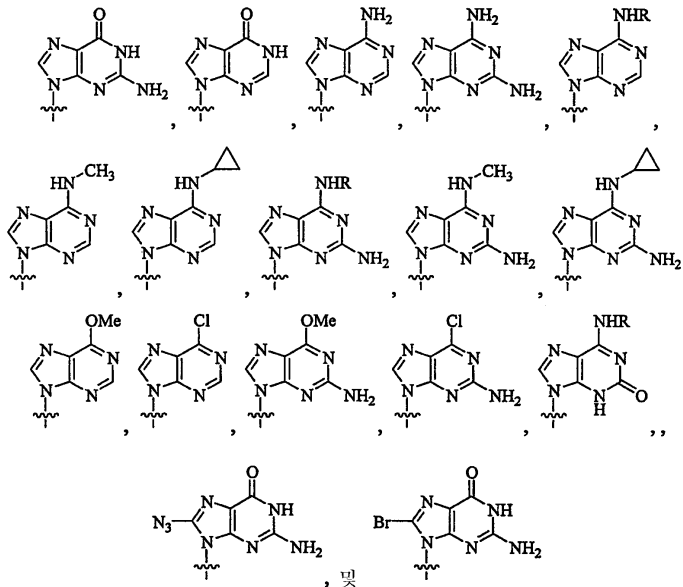
특정한 하위 구체예에서, 염기는



으로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

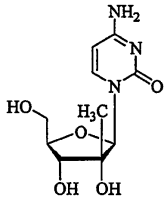
또다른 특정 구체예에서, 염기는 N⁶-알킬퓨린 (N-메틸 퓨린 포함), N⁶-아실퓨린 (여기에서, 아실은 C(O)(알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬), N⁶-벤질퓨린, N⁶-할로퓨린, N⁶-비닐퓨린, N⁶-아세틸렌 퓨린, N⁶-아실 퓨린, N⁶-하이드록시알킬 퓨린, N⁶-티오알킬 퓨린, N²-알킬퓨린, N²-알킬-6-티오퓨린, N²-알킬퓨린, N²-알킬-6-티오퓨린, 5-아자사이티딘, 구아닌, 아데닌, 히포잔틴, 2,6-디아미노퓨린, 및 6-클로로퓨린으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 퓨린 염기이다.

또다른 특정 하위 구체예에서, 염기는



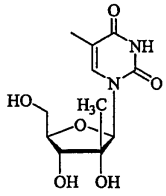
로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 한 특정한 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



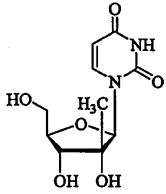
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-밧/또는 5'-OH가 보호되지 않은



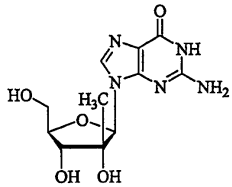
이다.

본 발명의 또 다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-밧/또는 5'-OH가 보호되지 않은



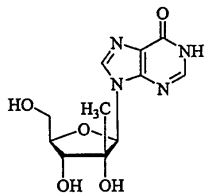
이다.

본 발명의 또 다른 특정 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-밧/또는 5'-OH가 보호되지 않은



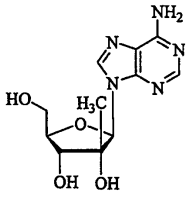
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-밧/또는 5'-OH가 보호되지 않은

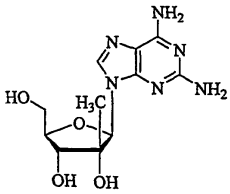


이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-밧/또는 5'-OH가 보호되지 않은

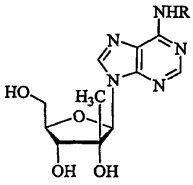


본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



이다.

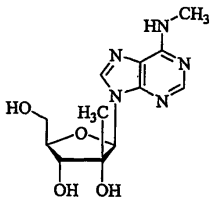
본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



이고

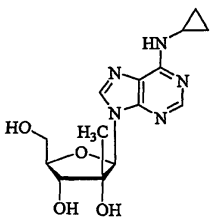
; 여기에서, R은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 사이클로펜틸, 이소펜틸, 또는 네오펜틸이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



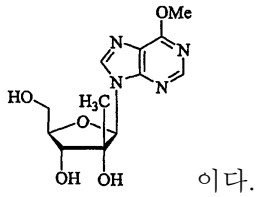
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은

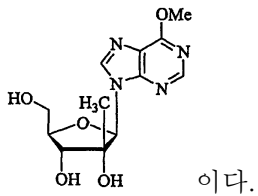


이다.

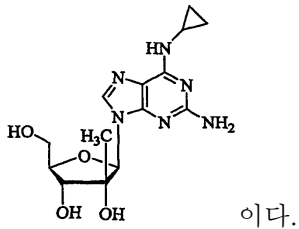
본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



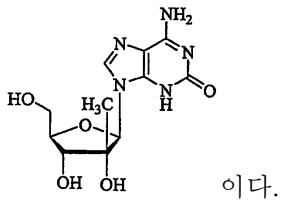
본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



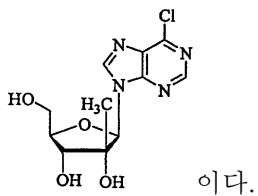
본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



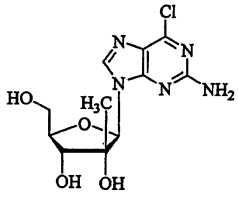
본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은

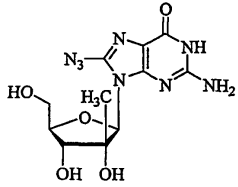


본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



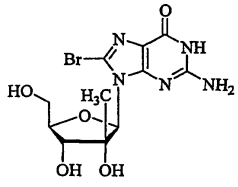
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



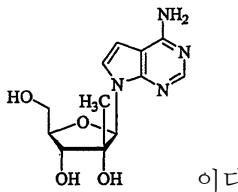
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



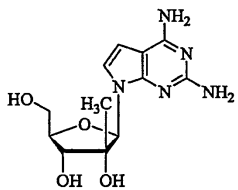
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



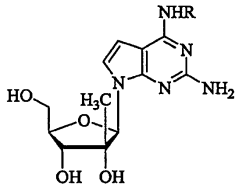
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



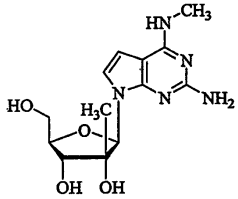
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



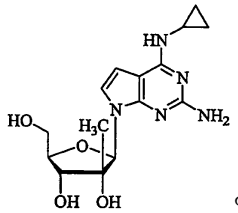
이다. 여기서, R은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 사이클로펜틸, 이소펜틸, 또는 네오펜틸이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



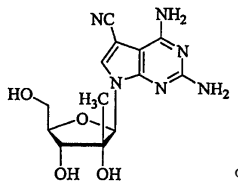
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



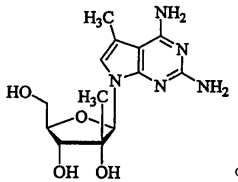
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



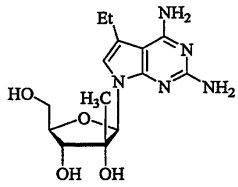
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



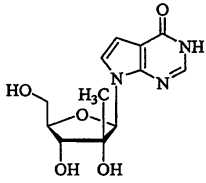
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



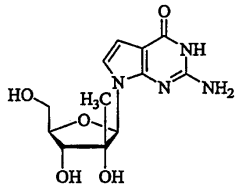
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



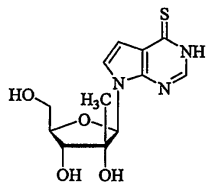
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



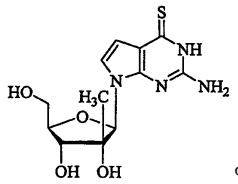
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



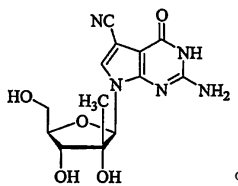
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



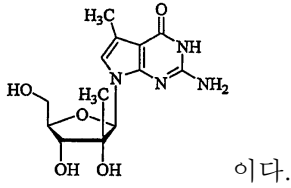
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



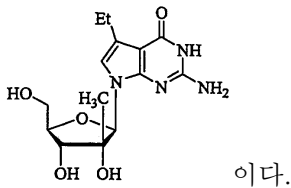
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



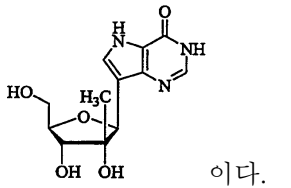
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



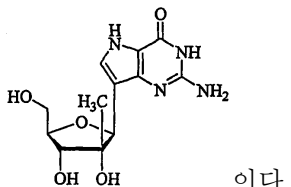
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



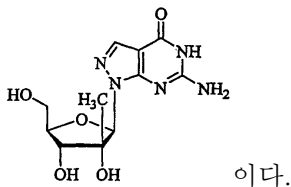
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



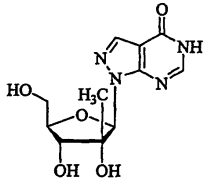
이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



이다.

본 발명의 또다른 특정 바람직한 하위 구체예에서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드는 유리 2'-및/또는 5'-OH가 보호되지 않은



이다.

정의 및 대체 시약

본 원에 사용된 용어 "보호된"은 다르게 특정되지 않는 한, 추가의 반응을 방지하거나 또는 다른 목적을 위하여 산소, 질소 또는 인 원자에 부가된 그룹을 의미한다. 다양한 산소, 질소 및 보호 그룹이 유기합성 업계의 숙련자들에게 공지되었다.

적합한 보호 그룹의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나, 벤조일; 치환 또는 비치환된 알킬 그룹, 치환 또는 비치환된 아릴 그룹, 치환 또는 비치환된 실릴 그룹; 예를 들어, 벤조일, 톨루일 (예컨대 p-톨루일), 니트로벤조일, 클로로벤조일과 같은 방향족 그룹 등과 같은 치환 또는 비치환된 방향족 또는 지방족 에스테르; 예를 들어, -C-O-아르알킬, -C-O-알킬, 또는 -C-O-아릴과 같은 에테르 그룹; 및 임의의 치환 또는 비치환된 방향족 또는 지방족 아실, -(C=O)-아르알킬, -(C=O)-알킬, 또는 -(C=O)-아릴을 포함하는 아실 또는 아세틸 그룹과 같은 지방족 그룹을 포함하며; 여기에서 아실 그룹의 지방족 또는 방향족 부위는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있으며; 모든 것은 향상된 합성을 포함하는 반응에 의해 영향을 받지 않은 그룹으로 추가로 임의로 치환될 수 있다(Greene 등, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley 및 Sons, 2nd Edition (1991) 참조). 보호 그룹으로서의 에테르의 사용에 대하여, 여기에서 참조로서 포함되는 Saischek 등의 U. S. 6,229,008을 살펴보면, 보호 그룹으로서 에테르의 사용은 시약 및 제조 조건에 대한 안정성을 위해, 특히 펜토피라노사이드의 5'-위치에서, 유의한 이점을 제공할 수 있다는 것이 보고되었다. 이는 원하는 산물의 분리, 단리 및 정제에 대한 극대화된 이점을 제공할 수 있으며, 따라서, 산물의 퍼센트 수득률 상에서 이점을 제공한다.

아미노산 보호 그룹은 바람직하게는 BOC(부톡시카보닐), -(C=O)-아르알킬, -(C=O)-알킬 또는 -(C=O)-아릴이다. 본 발명의 한 구체예에서, 아미노산 보호 그룹은 BOC (부톡시카보닐)이다.

본원에 있어서, 용어 "치환된"은 하나 이상의 명명된 치환체로 단일 또는 다중 치환된 정도를 의미한다. 단일 치환체가 개시 또는 청구되는 경우, 화합물은 그 치환체에 의해 1회 또는 1회 이상 치환될 수 있다. 다중 치환체가 개시 또는 청구되는 경우, 치환된 화합물은 하나 이상의 개시 또는 청구된 치환체 부위에 의해 단일하게 또는 복수로 독립적으로 치환될 수 있다.

본 원에서 사용되는, 용어 "알킬"은, 다르게 특정되지 않는 한, 전형적으로 C₁ 내지 C₁₀의 포화된 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭의 일차, 이차, 또는 삼차 탄화수소를 의미하고, 특히 메틸, CF₃, CCl₃, CFCl₂, CF₂Cl, 에틸, CH₂CF₃, CF₂CF₃, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 사이클로펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 사이클로헥실, 사이클로헥실메틸, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸 및 2,3-디메틸부틸을 포함한다. 이들 용어는 치환 및 비치환 알킬 그룹 둘다를 포함하고, 특히 할로겐화된 알킬 그룹, 및 보다 특히 불소화 알킬 그룹을 포함한다. 알킬 그룹이 치환될 수 있는 부분의 비한정적인 예는 본 명세서에서 참고 문헌으로 인용되는 [Greene, 등, "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 당업자들에게 공지된 바에 따라, 할로젠(플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도), 하이드록실, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펡산, 설펡이트, 인산, 포스페이트 또는 포스포네이트(이들은 보호되지 않거나, 필요한 경우 보호된다)로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

용어 "알킬아미노" 또는 "아릴아미노"는 각각 하나 또는 두 개의 알킬 또는 아릴 치환체를 가지는 아미노 그룹을 의미한다.

용어 "알킬아릴" 및 "아릴아릴"은 아릴 치환체를 갖는 알킬 그룹을 말한다. 용어 "아르알킬" 및 "아릴알킬"은 알킬 치환체를 갖는 아릴 그룹을 말한다.

용어 "할로"는 클로로, 브로모, 요오도 및 플루오로를 포함한다.

본 원에 사용된 용어 "아릴"은 달리 언급이 없으면, 페닐, 비페닐 또는 나프틸을 의미한다. 이 용어는 치환 및 비치환된 부분 둘다를 포함한다. 아릴 그룹은 예를 들어, [Greene, 등, "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley and

Sjons, Second Edition, 1991]에 교시된 바와 같이 당업자들에게 공지된 바에 따라, 할로젠(플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도), 하이드록실, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설페이트, 포스폰산, 포스페이트 또는 포스포네이트(이들은 보호되지 않거나, 필요한 경우 보호된다)로 구성된 그룹중에서 선택되나, 이들에만 한정되지 않는 하나 이상의 부분에 의해 치환될 수 있다.

용어 "아실"은 한 구체예에서 에스테르 그룹의 비-카보닐 부위가 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 알킬 또는 저급 알킬, 메톡시메틸을 포함하는 알콕시알킬, 벤질을 포함하는 아르알킬, 페녹시옥시메틸과 같은 아릴옥시알킬, 할로젠, C₁-C₄알킬 또는 C₁-C₄알콕시로 임의로 치환된 페닐을 포함하는 아릴, 메탄설폰닐을 포함하는 알킬 또는 아르알킬 설폰닐과 같은 설폰네이트 에스테르, 모노-, 디- 또는 트리-포스페이트 에스테르, 트리틸 또는 모노메톡시트리틸, 치환된 벤질, 예를 들어, 디메틸-t-부틸실릴, 또는 디페닐메틸실릴과 같은 트리알킬실릴로부터 선택되는 카복실 산 에스테르를 다른 구체예 중에 포함한다. 용어 "카복실산" 및 "카복실산 에스테르"는 각각, RC(=O)OH 및 RC(=O)O-R' 구조를 포함한다. R 또는 R'이던지간에, 여기에서 비-카보닐 부위는 예를 들어, 직쇄, 분지쇄, 또는 사이클릭 알킬 또는 저급 알킬, 메톡시메틸을 포함하는 알콕시알킬, 벤질을 포함한 아르알킬, 페녹시메틸과 같은 아릴옥시알킬, 할로젠, C₁-C₄알킬 또는 C₁-C₄알콕시로 임의로 치환된 페닐을 포함하는 아릴, 메탄설폰닐을 포함하는 알킬 또는 아르알킬 설폰닐과 같은 설폰네이트 에스테르, 모노-, 디- 또는 트리-포스페이트 에스테르, 트리틸 또는 모노메톡시트리틸, 치환된 벤질, 예를 들어, 디메틸-t-부틸실릴, 또는 디페닐메틸실릴과 같은 트리알킬실릴아릴이다.

용어 "아미노산"은 자연 발생 및 합성 α, β, γ 또는 δ 아미노산을 포함하고, 단백질에서 발견되는 아미노산, 즉, 글리세린, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트립토판, 프롤린, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파테이트, 글루타메이트, 라이신, 아르기닌 및 히스티딘을 포함하나, 이들에만 한정되는 것은 아니다. 바람직한 구체예로, 아미노산은 L-배열로 존재한다. 또한, 아미노산은 알라닌, 발리닐, 류시닐, 이소류시닐, 프롤리닐, 페닐알라니닐, 트립토판닐, 메티오니닐, 글리시닐, 세리닐, 트레오니닐, 시스테인닐, 티로시닐, 아스파라기닐, 글루타미닐, 아스파토일, 글루타로일, 라이시닐, 아르기니닐, 히스티디닐, β-알라닌, β-발리닐, β-류시닐, β-이소류시닐, β-프롤리닐, β-페닐알라니닐, β-트립토판닐, β-메티오니닐, β-글리시닐, β-세리닐, β-트레오니닐, β-시스테인닐, β-티로시닐, β-아스파라기닐, β-글루타미닐, β-아스파토일, β-글루타로일, β-라이시닐, β-아르기니닐 또는 β-히스티디닐의 유도체일 수 있다.

용어 "비-천연 아미노산"은 천연에서는 발견되지 않는 아미노 그룹 말단을 갖는 카복실산을 말한다. 용어는 D- 및 L-아미노산 모두, 및 그의 임의의 토우토머 또는 입체이성체 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

용어 "뉴클레오사이드 염기"는 이에 제한되는 것은 아니나, 퓨린 또는 피리미딘 염기를 포함한다. 퓨린 또는 피리미딘 염기의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나, 아데닌, N⁶-알킬퓨린, N⁶-아실퓨린(여기에서, 아실은 C(O)(알킬, 아릴, 알킬아릴, 또는 아릴알킬이다), N⁶-벤질퓨린, N⁶-할로퓨린, N⁶-비닐퓨린, N⁶-아세틸렌성 퓨린, N⁶-아실 퓨린, N⁶-하이드록시알킬퓨린, N⁶-알킬아미노퓨린, N⁶-티오알킬 퓨린, N²-알킬퓨린, N²-알킬-6-티오퓨린, 티민, 사이토신, 5-플루오로사이토신, 5-메틸사이토신, 6-아자피리미딘(6-아자사이토신 포함), 2- 및/또는 4-머캅토피리미딘, 우라실, 5-할로우라실(5-플루오로우라실 포함), C⁵-알킬피리미딘, C⁵-벤질피리미딘, C⁵-할로피리미딘, C⁵-비닐피리미딘, C⁵-아세틸렌성 피리미딘, C⁵-아실 피리미딘, C⁵-하이드록시알킬 퓨린, C⁵-아미도피리미딘, C⁵-시아노피리미딘, C⁵-요오도피리미딘, C⁶-요오도피리미딘, C⁵-Br-비닐 피리미딘, C⁶-Br-비닐 피리미딘, C⁵-니트로피리미딘, C⁵-아미노피리미딘, N²-알킬퓨린, N²-알킬-6-티오퓨린, 5-아자사이티디닐, 5-아자우라실릴, 트리아졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 피롤로피리디닐 및 피라졸로피리디닐을 포함한다. 퓨린 염기는 구아닌, 아데닌, 히포크산틴, 2,6-디아미노퓨린 및 6-클로로퓨린을 포함하나, 이에만 한정되지 않는다. 염기상의 산소 및 질소 작용 그룹은 필요에 따라 또는 원한다면 보호될 수 있다. 적합한 보호 그룹은 당업자들에게 널리 알려져 있으며, 트리메틸실릴, 디메틸헥실실릴, t-부틸디메틸실릴 및 t-부틸디페닐실릴, 트리틸, 알킬 그룹 및 아실 그룹, 예컨대 아세틸 및 프로피오닐, 메탄설폰닐 및 p-톨루엔설폰닐을 포함한다. 다르게는, 퓨린 또는 피리미딘 염기는 인비보에서 절단될 수 있는 생존가능한 프로드럭을 형성하도록 임의로 치환될 수 있다.

본 발명의 방법은 뉴클레오사이드, 보호된 아미노산 에스테르, 및 에스테르화 시약의 사용에 제한되지 않는다. 본 발명에 대해 적합한 대체 시약은 상기 주어진 것들을 대신하여 이용할 수 있다. 예를 들어, TEA (트리에틸아민)은 이에 제한되는 것은 아니나, 디이소프로필에틸아민, N-에틸모폴린을 포함하는 임의의 다른 적합한 아민에 의해 대체될 수 있거나, 임의의 3급 지방족 아민; DME (1,2-디메톡시에탄)은 THF (테트라하이드로퓨란) 또는 임의의 에테르과 같은 임의의 적합한

극성 비양자성 용매에 의해 대체될 수 있다. $MgSO_4$ 의 추가 직전 또는 직후에 THF로의 산물 슬러리의 세척은 아세톤 중에서의 세척에 의해 대체될 수 있다. 실로, 규모 증대 방법(scaled-up procedures)을 위해서는, 아세톤이 바람직한 용매이다.

또한, DMF가 반응 혼합물로부터의 핸들링의 용이함 및 제거가능성 상에서 바람직한 염기이긴 하나, DMF (디메틸 포름아미드)가 예를 들어, DMSO (디메틸 설펡사이드)와 같은 임의의 극성 용매에 의해 대체될 수 있다.

EDC ((1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸-카보디이미드 하이드로클로라이드); 또한 DEC로도 언급)은 이에 제한되는 것은 아니나, CDI (카보닐 디이미다졸), BOP 시약 (벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트), 또는 당업자에게 공지된 유사한 커플링 시약을 포함하는 커플링을 가능하게 하는 임의의 시약에 의해 대체될 수 있다.

예를 들어 톨루엔과 같은 임의의 유기 용매가 아세토니트릴을 대체할 수 있다.

암모니아는 메탄올 중의 소듐 메톡사이드를 대신하여 사용하기 위한 대체 시약이며, DMSO와 같은 임의의 극성 용매가 DMF를 대체할 수 있다. 임의의 수많은 다른 실릴화 시약이 TBDPSCI를 대체할 수 있으며, 임의의 플로라이드 염은 NH_4F 를 대체할 수 있고, TFA과 같은 다른 산은 HCl를 대체하여 이용할 수 있다.

본 발명의 본질적인 이점은 단일 단계로서 수행되는 그것의 가능성이다. 다른 이점은 값싼 시약을 사용하는 것과 완전한 단계 및 값싼 기구 보다는 당업계에 공지된 오직 평범한 방법 및 장치만을 요한다는 것을 포함한다.

본 발명은 추가로 하기 비제한적 실시예에서 설명된다. 여기에서 포함된 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위해 상술된다.

그들이 본 발명의 방법(들) 및 산물(들)의 예시이긴 하나, 하기 기술되는 청구항에서 설명되는 본 발명을 어떠한 방식으로 제한하는 것으로 의도되거나 해석되지 아니한다. 동등한, 유사한, 또는 적합한 용매, 시약, 또는 반응 조건은 본 발명의 정신 및 범위에서 벗어남 없이 여기에서 기술된 특정한 용매, 시약, 및/또는 반응 조건들을 대신할 수 있다.

실시예

실시예 1

2-t-부톡시카보닐아미노-3-메틸-부티르산 5-(4-아미노-2-옥소-2H-피리미딘-1일)-4-하이드로-2-하이드록시메틸-4-메틸-테트라하이드로-푸란-3-일 에스테르

2 L 둥근 바닥 플라스크 중의 N-(t-부톡시카보닐)-L-발린 (46.50 g, 214 mmol.), 카보닐디이미다졸 (34.70 g, 214 mmol.), 및 무수 테트라하이드로푸란 (1000 mL)의 용액을 아르곤 하 25°C에서 1.5시간 동안, 그 후, 40-50°C에서 20분 동안 교반했다. 오버헤드 교반기, 냉각 타워, 온도 프로브, 추가 깔대기 및 아르곤 주입구가 장착된 분리 5 L 5-구 둥근 바닥 플라스크에 4-아미노-1-(3, 4-디하이드록시-5-하이드록시메틸-3-메틸-테트라하이드로-푸란-2-일)-1H-피리미딘-2-온 (50.0 g, 195mmol.) 및 무수 N,N-디메틸포름아미드 (1000 mL)를 가했다. 피리미딘-2-온 유도체 화합물이 용해될때까지 이 혼합물을 100°C에서 20분 동안 가열한 후, 트리에틸아민 (500 mL) 및 4- 디메틸아미노피리딘 (2.38 g, 19 mmol)을 용액에 가했다. 그 다음, 혼합물을 97°C에서 20분 동안 가열하고, 82°C 이상의 온도를 유지하면서 테트라하이드로푸란 용액을 추가 깔대기를 통해 2시간에 걸쳐 서서히 가했다. 반응 혼합물을 82°C에서 1시간 동안 가열하고, HPLC에 의해 관찰했다 (산물 = 68%, SM = 11%, 및 약 12 분에서 불순도= 17%, 디메틸아미노피리딘 배제). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 진공 하 30°C에서 트리에틸아민 및 테트라하이드로푸란을 제거했다. 그 후 용액을 아세트산으로 7.69의 pH로 중성화시켰다. N,N-디메틸포름아미드를 진공 하 35°C에서 제거하고, 에틸 아세테이트 (2 x 200mL)로 처리했다. 미정제 산물을 에틸 아세테이트 (500 mL) 및 물 (300 mL)과 교반했다. 두 개의 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 (500 mL)로 추출했다. 결합된 유기 층을 수성 포화 염수 용액(500 mL)으로 세척했다. 그 다음, 유기층을 말론 산의 수성 용액(4 x 400 mL, 10wt. %)으로 추출했다. 모든 원하는 산물이 유기층으로부터 제거되었는지 확실히 하기 위해, 유기층을 TLC (실리카, 디클로로메탄 중 20% 메탄올)에 의해 체크했다. 산성 수성 추출물을 결합시키고 빙수조에서 냉각시키고, 트리에틸아민으로 7.40의 pH로 중성화시켜 고체가 용액 밖으로 나오도록 했다.

그 후, 에틸 아세테이트를 수성 층에 가했다. 백색 고체를 진공 여과에 의해 수득했다. 얻어진 고체를 진공 하에서 건조시켜 81.08 g의 99.01 순수한 것을 얻었다 (HPLC).

실시예 29-(2'-C-메틸-3'-O-발리노일β-D-리보푸라노실)-6-N-메틸-아데닌 디하이드로클로라이드

테트라하이드로푸란 (200 mL) 중의 N-(t-부톡시카보닐)-L-발린 (8.84 g, 41 mmol), 카보닐-다이미다졸 (6.60 g, 41 mmol)의 용액을 아르곤 하 실온에서 1시간 동안, 그 후 50 °C에서 30분 동안 교반했다. 오버헤드 교반기, 냉각 타워, 온도 프로브, 추가 깔대기 및 아르곤 라인이 장치된 분리 플라스크에서, 9-(2'-C-메틸-p-D-리보푸라노실)-6-N-메틸-아데닌 (1, 도 2, 10 g, 34 mmol)을 N, N-디메틸포름아미드 (200 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액을 100 °C로 가열하고, 트리에틸아민 (100 mL)을 가하고, 온도를 96°C에서 안정화시켰다. 활성화된 Boc-발린 용액을 재빨리 가하고(2분에 걸쳐), 온도를 81°C로 낮춘 후, 85°C에서 안정화시켰다.

반응 혼합물을 그 온도에서 교반한 후, 25 °C로 냉각시켰다.

트리에틸아민 및 테트라하이드로푸란을 감압 하 43 °C에서 제거했다. 그 후, 용액을 10°C로 냉각시키고, 아세트산으로 7.7의 pH로 중화시켰다. 그 다음, 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 희석시켰다. 이 혼합물을 10분 동안 흔들고, 층을 분리시키고, 수성층을 2 x 100 mL의 메틸렌 클로라이드로 다시 추출했다. 유기층을 물 중의 10% 말론 산 용액(4 x 100 mL)으로 추출했다. t-부틸 메틸 에테르 (MTBE, 200 mL)를 결합된 말론산 추출물에 가하고, 혼합물을 10°C로 냉각시키고, 트리에틸아민을 가하여 7.1의 pH가 되도록 했다. 층을 분리하고, 수성 층을 MTBE (2 x 200 mL)으로 추출했다. 결합된 MTBE 층을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켜 황백색 고체를 수득했다. 얻어진 고체를 진공 하에서 건조시켜 4.64 g (88% 수득률)의 97.87% 순수한 (HPLC AUC) Boc-val 뉴클레오사이드(2, 도 2)를 얻었다.

에탄올 (130 mL) 중의 화합물 2의 용액 (13.0 g, 26.3 mmol)을 아르곤 라인 및 냉각 타워가 장착된 둥근 바닥 플라스크 내에서 교반했다. 이 용액에 농축 염산 (37%, 6.5 mL)을 가했다. 반응 온도를 환류기에서 가열했다. 염산 첨가 1시간 후 고체 형성이 시작되었다. 3시간 후, HPLC는 단 0.6%의 시작 물질을 보였다. 그 후, 고체를 진공 여과에 의해 수득하고, 필터 케이크를 에탄올 (80 mL) 및 MTBE (40 mL)로 세척했다. 그 후, 미정제 산물을 MTBE (100 mL)로 40 °C에서 연마했다.

진공 하에서 산물을 3시간 동안 건조시킨 후, 8.50 g (70 %)의 산물(3, 도 2)을 98.55% 순도로 얻었다 (HPLC, AUC).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 9.7 (broad s, 1H), 8.9-8.8 (m, 4H), 8.45 (s, 1H), 6.04 (s, 1H, H-1'), 5.43 (d, 1H, H-3'), J = 5.1Hz), 4.30-4.28 (m, 1H, H-4'), 3.96-3.95 (m, 1H, CH), 3.85-3.64 (m, 2H, H-5', H-5''), 3.10 (d, 3H, CH₃NH, J = 2.1Hz), 2.3-2.2 (m, 1H, CH), 1.02-0.97 (m, 6H, (CH₃)₂CH), 0.92 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm 167.99, 150.26, 146.58, 140.67, 118.99, 91.32, 80.61, 78.89, 74.56, 29.29, 29.0, 25.50, 20.48, 18.55, 17.72.

본 발명은 그의 바람직한 구체예를 참고로 하여 기술되었다. 본 발명의 이전의 상세한 설명으로부터의 본 발명의 변형 및 수정은 당업자에게 자명할 것이다.

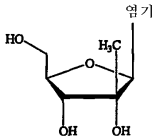
(57) 청구의 범위**청구항 1.**

- a) 2'분지형 리보푸라노실 뉴클레오사이드,
- b) 임의로 보호된 유기산,
- c) 커플링 시약; 및
- d) 염기

를 임의로 염기 촉매의 존재 하에서 반응시키는 것을 포함하는, 임의로 원 포트 시스템(one pot system)에서, 2'-분지형 리보푸라노실 뉴클레오사이드의 3' 하이드록실 위치를 선택적으로 에스테르화하는 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 2'분지형 리보푸라노실 뉴클레오사이드가 하기 화학식의 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드인 방법:



여기에서, 염기는 퓨린, 피리미딘, 피롤로피리미딘, 트리아졸로피리딘, 이미다졸로피리딘 또는 피라졸로피리미딘이다.

청구항 3.

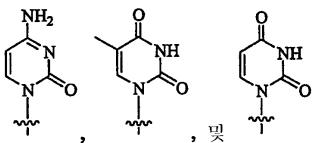
제2항에 있어서, 염기는 피리미딘 염기인 방법.

청구항 4.

제2항에 있어서, 피리미딘 염기가 티민, 사이토신, 5-플루오로사이토신, 5-메틸사이토신, 6-아자사이토신을 포함하는 6-아자-피리미딘, 2- 및/또는 4-머캅토피리미딘, 우라실, 5-할로우라실, C⁵-알킬피리미딘, C⁵-벤질피리미딘, C⁵-할로 피리미딘, C⁵-비닐피리미딘, C⁵-아세틸렌 피리미딘, C⁵-아실 피리미딘, C⁵-하이드록시알킬 퓨린, C⁵-아미도피리미딘, C⁵-시아노피리미딘, C⁵-니트로피리미딘 및 C⁵-아미노피리미딘으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 5.

제3항에 있어서, 피리미딘 염기가



으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 6.

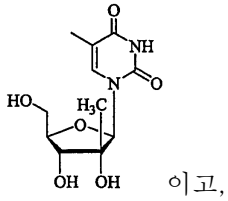
제2항에 있어서, 염기가 퓨린 염기인 방법.

청구항 7.

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 12.

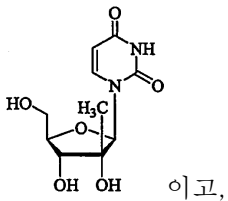
제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가



반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 13.

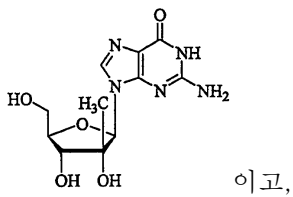
제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가



반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 14.

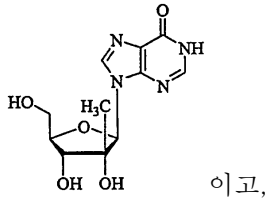
제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가



반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 15.

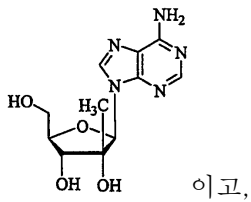
제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가



반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 16.

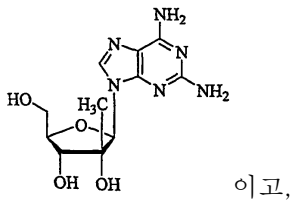
제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가



반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 17.

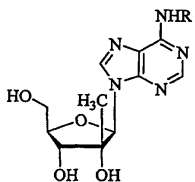
제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가



반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 18.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

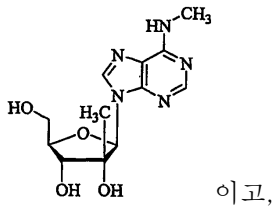


(여기에서, R은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 사이클로펜틸, 이소펜틸 또는 네오펜틸임)이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 19.

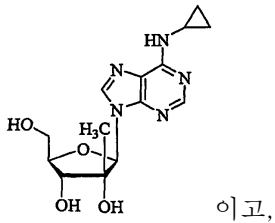
제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가



반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 20.

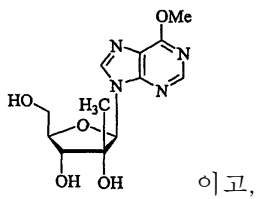
제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가



반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 21.

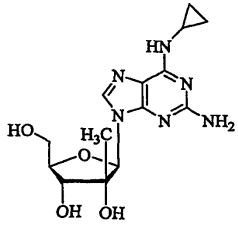
제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가



반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 22.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

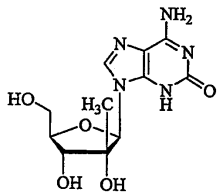


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 23.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

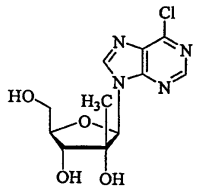


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 24.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

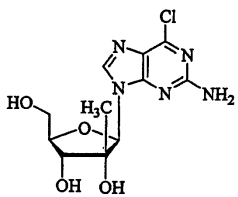


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 25.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

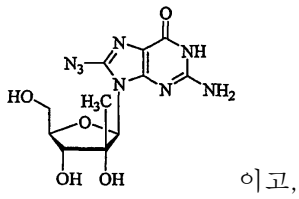


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 26.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

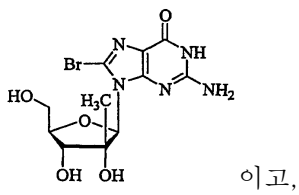


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 27.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

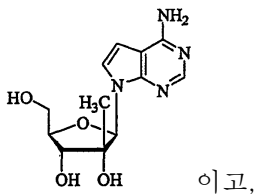


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 28.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

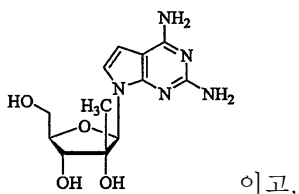


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 29.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

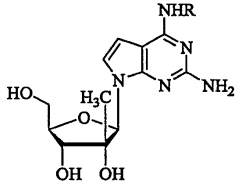


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 30.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

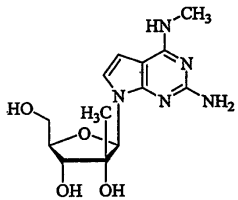


(여기에서 R은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 사이클로펜틸, 이소펜틸, 또는 네오펜틸임)이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 31.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

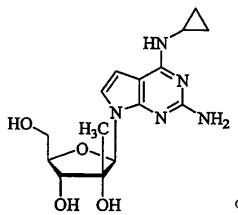


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 32.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

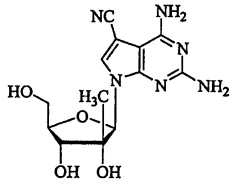


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 33.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

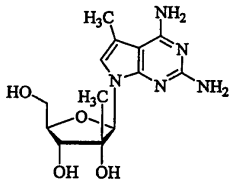


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 34.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

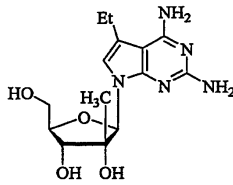


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 35.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

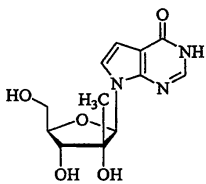


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 36.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

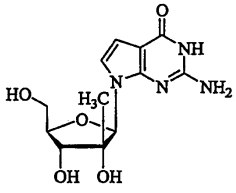


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 37.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

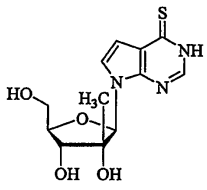


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 38.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

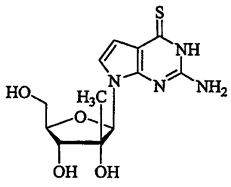


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 39.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

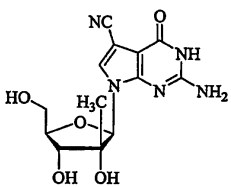


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 40.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가

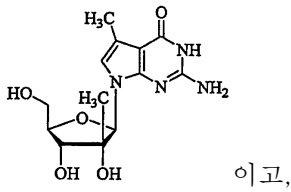


이고,

반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 41.

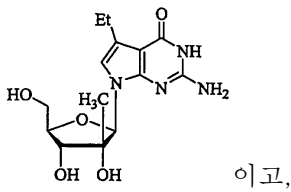
제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가



반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 42.

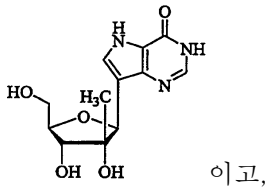
제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가



반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 43.

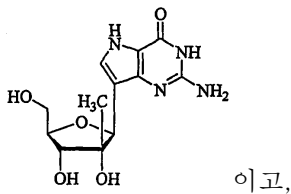
제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가



반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 44.

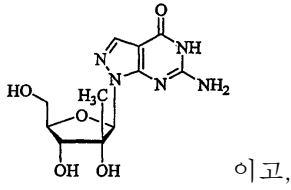
제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가



반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 45.

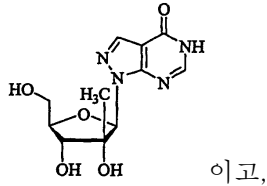
제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가



반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 46.

제1항에 있어서, 3'-위치에서 선택적으로 에스테르화되는 2'-C-메틸 분지형 뉴클레오사이드가



반응이 임의로 유리 2'-및/또는 5'-OH의 보호 없이 일어나는 방법.

청구항 47.

제1항에 있어서, 임의로 보호된 유기산이 임의로 보호된 아미노산인 방법.

청구항 48.

제50항에 있어서, 임의로 보호된 아미노산이 임의로 보호된 L-발리노일인 방법.

청구항 49.

제51항에 있어서, 임의로 보호된 L-발리노일이 Boc-L-발리노일인 방법.

청구항 50.

제1항에 있어서, 커플링 시약이 EDC(1-[3-(디메틸아미노)-프로필]-3-에틸-카보디이미드 하이드로클로라이드), CDI (카보닐디이미다졸), BOP 시약(벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트) 및 트리페닐포스핀을 갖는 미츠노부(Mitsunobu) 시약으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 51.

제1항에 있어서, 커플링 시약이 카보디이미드인 방법.

청구항 52.

제51항에 있어서, 커플링 시약이 CDI인 방법.

청구항 53.

제1항에 있어서, 염기가 TEA(트리에틸아민), 디이소프로필에틸아민 및 N-에틸모폴린으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 54.

제1항에 있어서, 염기가 3급 아민인 방법.

청구항 55.

제54항에 있어서, 3급 아민이 트리에틸아민인 방법.

청구항 56.

제1항에 있어서, 염기 촉매는 DMAP인 방법.

청구항 57.

제1항에 있어서, 임의로 보호된 유기산 및 뉴클레오사이드의 몰 비율이 1.0 내지 1.5인 방법.

청구항 58.

제57항에 있어서, 몰 비율이 1.0 내지 약 1.2인 방법.

청구항 59.

제1항에 있어서, 커플링 시약 및 뉴클레오사이드의 몰 비율이 1.0 내지 1.5인 방법.

청구항 60.

제59항에 있어서, 몰 비율이 1.0 내지 1.2인 방법.

청구항 61.

제1항에 있어서, 반응이 적어도 80°C의 온도에서 적어도 20분 동안 수행되는 방법.

청구항 62.

제61항에 있어서, 반응이 아르곤 가스 하에서 수행되는 방법.

청구항 63.

제1항에 있어서, 2'-분지형 리보푸라노실 뉴클레오사이드가 용매 중에 용해되는 방법.

청구항 64.

a) 뉴클레오사이드를 용해시키기에 충분한 시간 및 온도로 유기 용매 중의 2'분지형 리보푸라노실 뉴클레오사이드의 제1용액을 가열하고;

b) 제1용액에 3급 아민 및 염기 촉매를 첨가하고;

c) 제1용액에 유기 용매 중에 보호된 아미노산 및 카보디이미드 커플링 시약을 포함하는 제2용액을 첨가하는

것을 포함하는 2'-분지형 리보푸라노실 뉴클레오사이드의 3'하이드록실 위치를 선택적으로 에스테르화하는 방법.

청구항 65.

제64항에 있어서, 단계 a)에서 제1용액을 적어도 80°C에서 적어도 20분 동안 가열하는 방법.

청구항 66.

제64항에 있어서, 단계 c)에서 제1용액이 적어도 80°C의 온도로 유지되며, 제2용액이 적어도 1시간에 걸쳐 첨가되는 방법.

청구항 67.

제66항에 있어서, 적어도 80°C의 온도에서 적어도 약 30분 동안 결합된 제1 및 제2 용액을 가열하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 68.

제64항에 있어서, 제1용액 중의 유기 용매가 DMF인 방법.

청구항 69.

제64항에 있어서, 제2용액 중의 유기 용매가 THF 또는 DMF인 방법.

청구항 70.

제64항에 있어서, 생성 용액을 산으로 중성화시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 71.

제64항에 있어서, 3급 아민이 트리에틸아민이고 염기 촉매는 DMAP인 방법.

청구항 72.

제64항에 있어서, 보호된 아미노산이 보호된 L-발리노일 아미노산인 방법.

청구항 73.

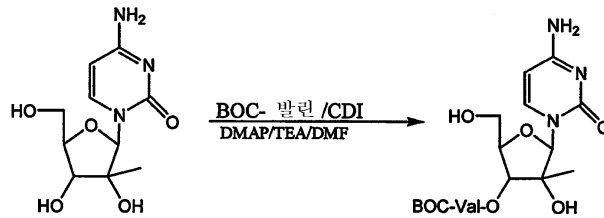
제1항에 있어서, 반응이 용매 또는 용매들이 극성 비양자성 용매인 용매 또는 용매들의 혼합물 중에서 일어나는 방법.

청구항 74.

제73항에 있어서, 용매가 아세톤, 에틸 아세테이트, 디티안, THF, 디옥산, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 디에틸 에테르, 피리딘, 디메틸포름아미드(DMF), DME, 디메틸설폭사이드(DMSO), 디메틸아세트아미드, 및 그들의 조합 으로부터 선택되는 것인 방법.

도면

도면1



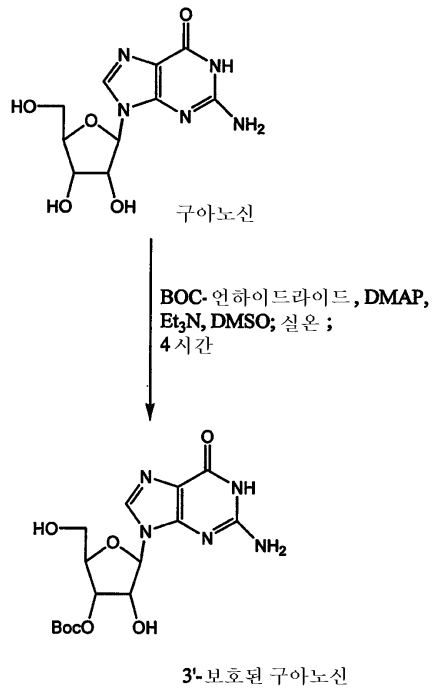
도 1: 피리미딘 뉴클레오사이드에 대한 직접적 에스테르화

도면2



도 2: 퓨린 뉴클레오사이드에 대한 직접적 에스테르화

도면3



도 3: McCormick et al., J. Am.Chem.Soc., 1999, 121(24):5661-5, at 5664, 반응식 7로부터 취한 선행 기술 방법