(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07F 9/38

(45) 공고일자 2004년07월23일
(11) 등록번호 10-0441638
(24) 등록일자 2004년07월14일

(21) 출원번호 10-2002-0003051
(22) 출원일자 2002년01월18일

(65) 공개번호 10-2002-0062216
(43) 공개일자 2002년07월25일

(30) 우선권주장 1020010003087 2001년01월19일 대한민국(KR)

(73) 특허권자
주식회사 엘지생명과학
서울특별시 영등포구 여의도동 20

(72) 발명자
최종류
대전광역시유성구문지동104-1유성사서함61호엘지씨아이생명과학연구소

김정민
대전광역시유성구문지동104-1유성사서함61호엘지씨아이생명과학연구소

노기윤
대전광역시유성구문지동104-1유성사서함61호엘지씨아이생명과학연구소

조동규
대전광역시유성구문지동104-1유성사서함61호엘지씨아이생명과학연구소

임재홍
대전광역시유성구문지동104-1유성사서함61호엘지씨아이생명과학연구소

황재택
대전광역시유성구문지동104-1유성사서함61호엘지씨아이생명과학연구소

조우영
대전광역시유성구문지동104-1유성사서함61호엘지씨아이생명과학연구소

장현숙
대전광역시유성구문지동104-1유성사서함61호엘지씨아이생명과학연구소

이장호
대전광역시유성구문지동104-1유성사서함61호엘지씨아이생명과학연구소

김태균
대전광역시유성구문지동104-1유성사서함61호엘지씨아이생명과학연구소

조승주
대전광역시유성구문지동104-1유성사서함61호엘지씨아이생명과학연구소

김경원
대전광역시유성구문지동104-1유성사서함61호엘지씨아이생명과학연구소

최태생
대전광역시유성구문지동104-1유성사서함61호엘지씨아이생명과학연구소

김청미
대전광역시유성구문지동104-1유성사서함61호엘지씨아이생명과학연구소

김용주
대전광역시유성구문지동104-1유성사서함61호엘지씨아이생명과학연구소

(74) 대리인 최규팔

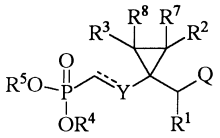
심사관 : 신건일

(54) 새로운 에이사이클릭 뉴클레오사이드 포스포네이트유도체, 그의 염 및 합성 방법

요약

본 발명은 항바이러스제(특히 B형 간염바이러스)로서 유용한 하기 화학식 1의 에이사이클릭 뉴클레오사이드 포스포네이트 유도체, 약제학적으로 허용되는 그의 염 및 입체화학적 이성체, 및 그의 제조방법에 관한 것이다:

화학식 1



상기식에서 R ^{1}, R ^{2}, R ^{3}, R ^{4}, R ^{5}, R ^{7}, R ^{8}, Y 및 Q는 명세서에 정의된 바와 같다.

명세서

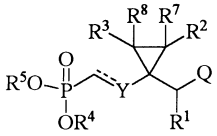
발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 항바이러스제(특히 B형 간염바이러스)로서 유용한 하기 화학식 1의 에이사이클릭 뉴클레오사이드 포스포네이트 유도체, 약제학적으로 허용되는 그의 염 및 입체화학적 이성체, 및 그의 제조방법에 관한 것이다:

[화학식 1]



상기식에서

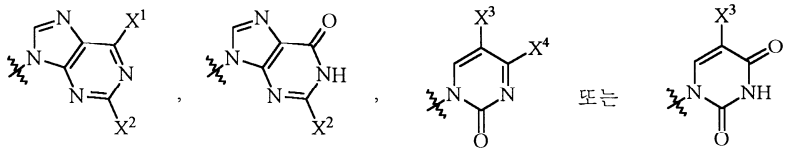
---- 는 단일결합 또는 이중결합을 나타내며,

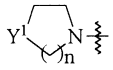
R ^{1}, R ^{2}, R ^{3}, R ^{7} 및 R ^{8} 은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미 노, C $_{1}$-C $_{7}$-알킬, C $_{2}$-C $_{6}$-알케닐, C $_{1}$-C $_{5}$-알킬아미노, C $_{1}$-C $_{5}$-아미노알킬, 또는 C $_{1}$-C $_{5}$-알콕시를 나타내고,

R ^{4} 및 R ^{5} 는 각각 독립적으로 수소를 나타내거나, 할로겐(특히, 불소), C $_{1}$-C $_{4}$-알콕시, 페녹시, C $_{7}$-C $_{10}$-페닐알콕시, 또는 C $_{2}$-C $_{5}$-아실옥시에 의해 치환되거나 비치환된 C $_{1}$-C $_{4}$-알킬을 나타내거나, C $_{1}$-C $_{7}$-아실, C $_{6}$-C $_{12}$-아릴 또는 치환되거나 비치환된 카바모일을 나타내거나, -(CH $_{2}$)m-OC(=O)-R ^{6} 을 나타내며, 여기서 m은 1 내지 12의 정수이고, R ^{6} 은 C $_{1}$-C $_{12}$-알킬, C $_{2}$-C $_{7}$-알케닐, C $_{1}$-C $_{5}$-알콕시, C $_{1}$-C $_{7}$-알킬아미노, 디(C $_{1}$-C $_{7}$-알킬)아미노, C $_{3}$-C $_{6}$-사이클로알킬 또는 질소 및 산소로 구성된 그룹중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 6원 헤테로사이클을 나타내며,

Y 는 -O-, -S-, -CH(Z)-, =C(Z)-, -N(Z)-, =N-, -SiH(Z)-, 또는 =Si(Z)- 를 나타내고, 여기서 Z는 수소, 하이드록시 또는 할로겐을 나타내거나, C $_{1}$-C $_{7}$-알킬, C $_{1}$-C $_{5}$-알콕시, 알릴, 하이드록시-C $_{1}$-C $_{7}$-알킬, C $_{1}$-C $_{7}$

-아미노알킬 또는 페닐을 나타내고,
Q 는 하기 구조식의 그룹을 나타내며:



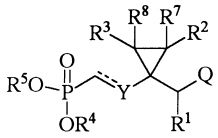
여기에서
X^1, X^2, X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 하이드록시 또는 할로겐을 나타내거나, 각각 니트로 또는 C_1-C_5-알콕시에 의해 치환되거나 비치환된 C_1-C_7-알킬, C_1-C_5-알콕시, 알릴, 하이드록시-C_1-C_7-알킬, 페닐, 또는 페녹시를 나타내거나, 니트로, 아미노, C_1-C_6-알킬 또는 C_1-C_4-알콕시에 의해 치환되거나 비치환된 C_6-C_{10}-아릴티오를 나타내거나, C_6-C_{12}-아릴아미노, C_1-C_7-알킬아미노, 디(C_1-C_7-알킬)아미노, C_3-C_6-사이클로알킬아미노 또는  의 구조를 나타내고, 여기에서 n은 1 또는 2의 정수이며, Y^1 은 O, CH_2 또는 N-R (R은 C_1-C_7-알킬 또는 C_6-C_{12}-아릴이다)을 나타낸다.
퓨린 또는 피리미딘 유도체는 항암 및 항바이러스 활성을 가지며, AZT, 3TC, ACV를 비롯한 10여종 이상의 화합물이 이미 상품화되었다. 또한, 에이사이클릭 뉴클레오사이드 포스포네이트 계열의 화합물들은 항바이러스제로서의 약효가 우수하여 시도퍼비르가 항바이러스제로서 이미 상품화되었고 지금도 많은 화합물들 (PMEA, PMPA)이 임상실험단계에 있다. 그러나, 기존에 개발된 상기 화합물들은 독성이나 약효면에서 완전하지 못하며, 따라서 약효면에서 월등할 뿐아니라 독성이 없는 화합물의 개발이 여전히 요구되고 있다. 퓨린 또는 피리미딘 유도체나 에이사이클릭 뉴클레오사이드 포스포네이트 계열의 화합물에 관하여 기존에 연구된 결 과는 다음과 같다. 특허: US 5817647; US 5977061; US5886179; US 5837871; US 6069249; WO 99/09031; WO 96/09307; WO 95/22330; US 5935946; US 5877166; US 5792756; 저널: *International Journal of Antimicrobial Agents* 12 (1999), 81-95; *Nature* 323 (1986), 464; *Heterocycles* 31(1990), 1571; *J. Med. Chem* . 42 (1999), 2064; *Pharmacology amp; Therapeutics* 85 (2000), 251; *Antiviral Chemistry amp; Chemotherapy* 5 (1994), 57-63.; *Bioorganic amp; Medicinal Chemistry Letters* 10 (2000) 2687-2690; *Biochemical Pharmacology* 60 (2000), 1907-1913; *Antiviral Chemistry amp; Chemotherapy* 8 (1997) 557-564; *Antimicrobial Agent and Chemotherapy* 42 (1999) 2885-2892.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

이에 본 발명자들은 기존에 시판되었거나, 임상실험중에 있는 에이사이클릭 뉴클레오사이드 포스포네이트보다 독성이 적고 생리활성(약효)이 우수한 화합물을 개발하기 위해 지속적인 연구를 수행하였으며, 그 결과 약효면에서 우수하고, 화학구조적으로도 독창적이면서 특이한 상기 화학식 1의 화합물을 개발하는데 성공하여 본 발명을 완성하게 되었다.
따라서, 본 발명의 목적은 항바이러스제로서 우수한 용도를 갖는 상기 화학식 1의 화합물, 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 이성체를 제공하는 것이다.
본 발명은 또한, 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.
본 발명은 또한, 화학식 1의 화합물을 제조하는데 유용하게 사용되는 중간체 화합물들을 제공한다.

발명의 구성 및 작용

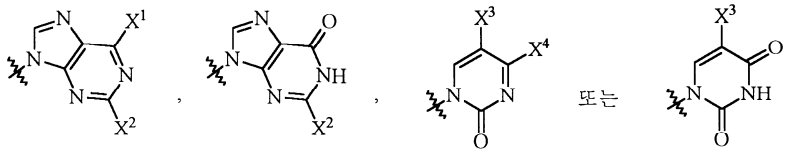
본 발명에 따른 하기 화학식 1의 화합물은 천연 염기인 아데닌, 구아닌, 우라실, 티민, 시토신 또는 그의 유도체를 함유하는 에이사이클릭 뉴클레오사이드 포스포네이트 유도체이다.
[화학식 1]



상기식에서
---- 는 단일결합 또는 이중결합을 나타내며,
R^1, R^2, R^3, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, C_1-C_7-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_5-알킬아미노, C_1-C_5-아미노알킬, 또는 C_1-C_5-알콕시를 나타내고,
R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소를 나타내거나, 할로겐(특히, 불소), C_1-C_4-알콕시, 페녹시, C_7-C_{10}-페닐알콕시, 또는 C_2-C_5-아실옥시에 의해 치환되거나 비치환된 C_1-C_4-알킬을 나타내거나, C_1-C_7-아실, C_6-C_{12}-아릴 또는 치환되거나 비치환된 카바모일을 나타내거나, -(CH_2)m-OC(=O)-R^6 을 나타내며, 여기서 m은 1 내지 12의 정수이고, R^6 은 C_1-C_{12}-알킬, C_2-C_7-알케닐, C_1-C_5-알콕시, C_1-C_7-알킬아미노, 디(C_1-C_7-알킬)아미노, C_3-C_6-사이클로알킬 또는 질소 및 산소로 구성된 그룹중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 6원 헤테로사이클을 나타내며,

Y 는 -O-, -S-, -CH(Z)-, =C(Z)-, -N(Z)-, =N-, -SiH(Z)-, 또는 =Si(Z)- 를 나타내고, 여기서 Z는 수소, 하이드록시 또는 할로겐을 나타내거나, C_1-C_7-알킬, C_1-C_5-알콕시, 알릴, 하이드록시-C_1-C_7-알킬, C_1-C_7-아미노알킬 또는 페닐을 나타내고,

Q 는 하기 구조식의 그룹을 나타내며:



여기에서

X^1, X^2, X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 하이드록시 또는 할로겐을 나타내거나, 각각 니트로 또는 C_1-C_5-알콕시에 의해 치환되거나 비치환된 C_1-C_7-알킬, C_1-C_5-알콕시, 알릴, 하이드록시-C_1-C_7-알킬, 페닐, 또는 페녹시를 나타내거나, 니트로, 아미노, C_1-C_6-알킬 또는 C_1-C_4-알콕시에 의해 치환되거나 비치환된 C_6-C_{10}-아릴티오를 나타내거나, C_6-C_{12}-아릴아미노, C_1-C_7-알킬아미노, 디(C_1-C_7-알킬)아미노, C_3-C_6-사이클로알킬아미노 또는  의 구조를 나타내고, 여기에서 n은 1 또는 2의 정수이며, Y^1 은 O, CH_2 또는 N-R (R은 C_1-C_7-알킬 또는 C_6-C_{12}-아릴이다)을 나타낸다.

본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 치환기의 종류에 따라 그 구조내에 1개 이상의 비대칭 탄소중심을 가질 수 있으므로, 개개의 에난티오머 또는 부분입체이성체로 존재할 수 있고, 라세미체를 포함한 이들의 혼합물로도 존재할 수 있다. 또한, 이중결합이 존재하는 경우 E 또는 Z 이성체, 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 따라서, 이러한 이성체 또는 이들의 혼합물 역시 본 발명의 범위에 포함된다.

본 발명에 따른 화합물은 또한 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 약제학적으로 허용되는 염에는 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 무독성 산부가염을 형성하는 산, 예를 들면 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등과 같은 무기산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산 등과 같은 유기 카본산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 또는 나프탈렌설폰산 등과 같은 설폰산 등에 의해 형성된 산부가염, 특히 바람직하게는 황산, 메탄설폰산 또는 할로겐화수소산 등에 의해 형성된 산부가염이 포함된다.

강력한 약제학적 활성을 나타내는 화학식 1의 화합물중에서도 바람직한 화합물은

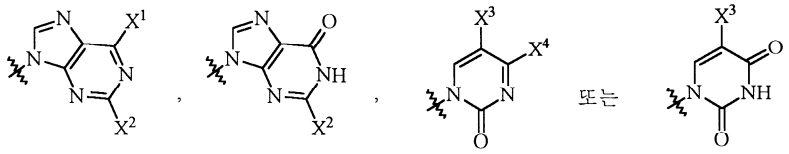
---- 는 단일결합을 나타내며,

R^1, R^2, R^3, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 불소, 하이드록시, C_1-C_7-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_5-알킬아미노, C_1-C_5-아미노알킬, 또는 C_1-C_5-알콕시를 나타내고,

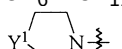
R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소를 나타내거나, 불소, C_1-C_4-알콕시, 또는 페녹시에 의해 치환되거나 비치환된 C_1-C_4-알킬을 나타내거나, C_1-C_5-알킬에 의해 치환된 카바모일을 나타내거나, -(CH_2)m-OC(=O)-R^6 을 나타내며, 여기서 m은 1 내지 12의 정수이고, R^6 은 C_1-C_{12}-알킬, C_2-C_7-알케닐, C_1-C_5-알콕시, C_1-C_7-알킬아미노, 디(C_1-C_7-알킬)아미노, C_3-C_6-사이클로알킬 또는 질소 및 산소로 구성된 그룹중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 6원 헤테로사이클을 나타내며,

Y 는 -O-, -S-, 또는 -N(Z)- 를 나타내고, 여기서 Z는 수소, 하이드록시, C_1-C_7-알킬, 또는 하이드록시-C_1-C_7-알킬을 나타내고,

Q 는 하기 구조식의 그룹을 나타내며:

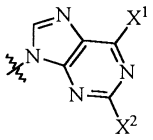


여기에서

X^1 은 수소, 아미노, 하이드록시 또는 할로겐을 나타내거나, 각각 니트로 또는 C_1-C_5-알콕시에 의해 치환되거나 비치환된 C_1-C_7-알킬, C_1-C_5-알콕시, 하이드록시-C_1-C_7-알킬, 또는 페녹시를 나타내거나, 니트로, 아미노, C_1-C_6-알킬 또는 C_1-C_4-알콕시에 의해 치환되거나 비치환된 C_6-C_{10}-아릴티오를 나타내거나, C_6-C_{12}-아릴아미노, C_1-C_7-알킬아미노, 디(C_1-C_7-알킬)아미노, C_3-C_6-사이클로알킬아미노 또는  의 구조를 나타내고, 여기에서 n은 1 또는 2의 정수이며, Y^1 은 O, CH_2 또는 N-R (R은 C_1-C_7-알킬이다)을 나타내고,

X^2, X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 하이드록시, 할로겐, C_1-C_7-알킬, C_1-C_5-알콕시, 또는 C_1-C_7-알킬아미노을 나타내는 화합물이다.

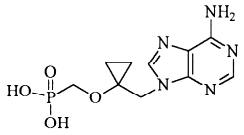
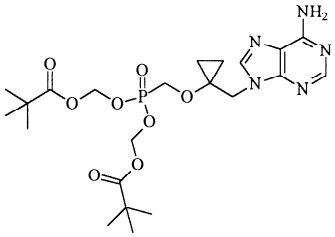
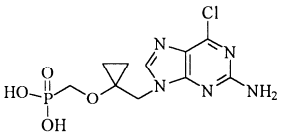
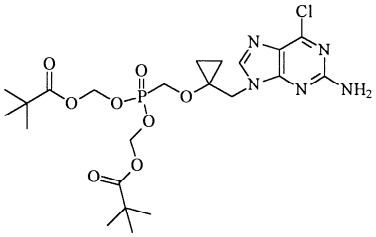
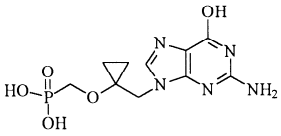
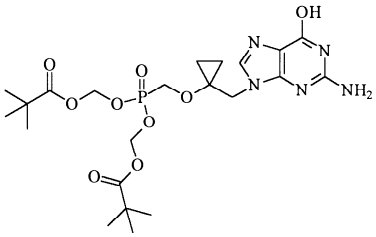
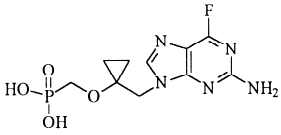
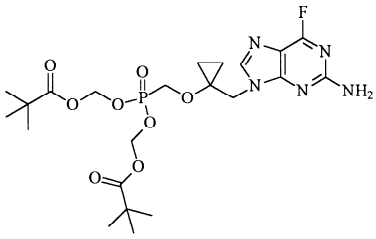
가장 바람직한 화합물은 ---- 는 단일결합을 나타내며, R^1, R^3, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소를 나타내고, R^2 는 수소 또는 메틸을 나타내며, R^4 및 R^5 는 각 각 독립적으로 t-부틸카보닐옥시메틸, 이소프로폭시카보닐옥



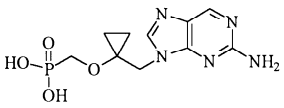
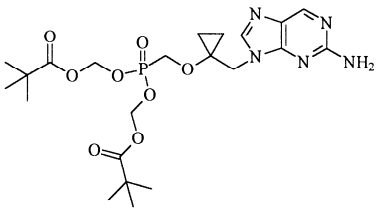
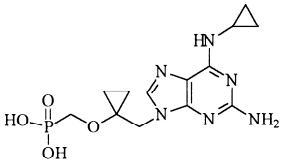
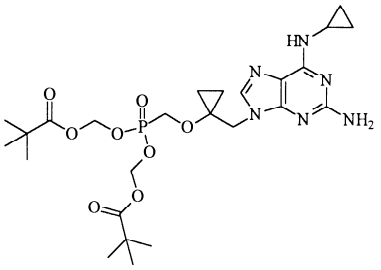
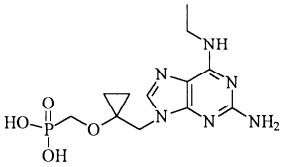
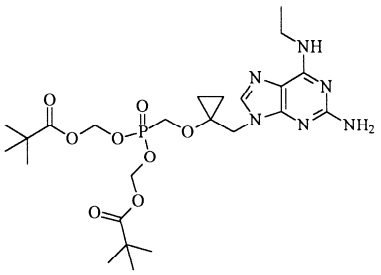
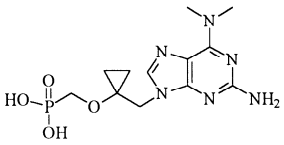
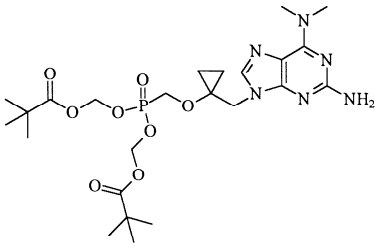
시메틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸을 나타내고, Y는 -O- 를 나타내며, Q는 구조식 을 나타내고, 여기에서 X^1 은 수소, 하이드록시, 에톡시, 4-메톡시페닐티오 또는 4-니트로페닐티오를 나타내며, X^2 는 아미노를 나타내는 화합물이다.

본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 대표적인 예는 하기 표 1 내지 표 7에 나타내었다.

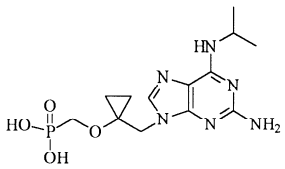
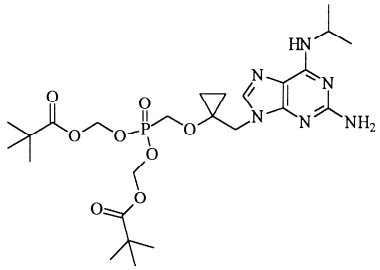
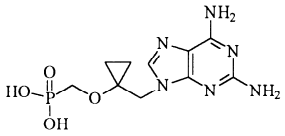
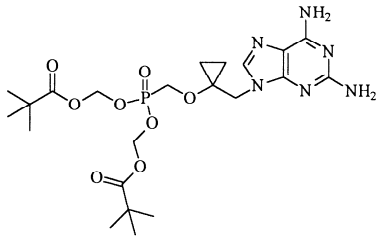
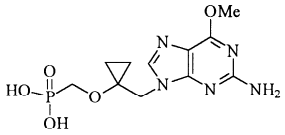
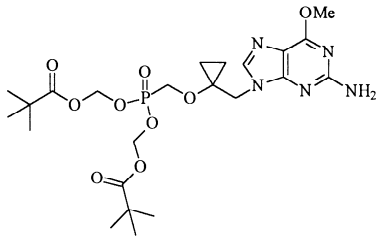
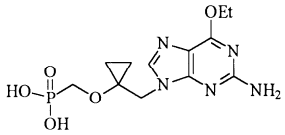
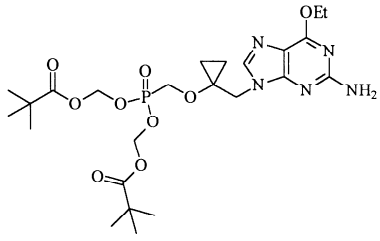
[표 1a]

화합물 번호	화합물 구조	화합물 번호	화합물 구조
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

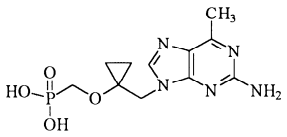
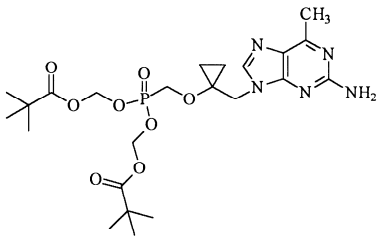
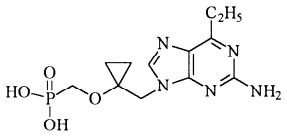
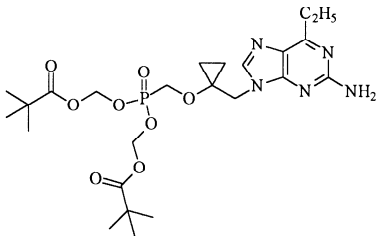
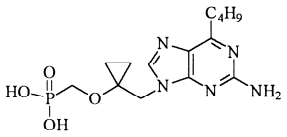
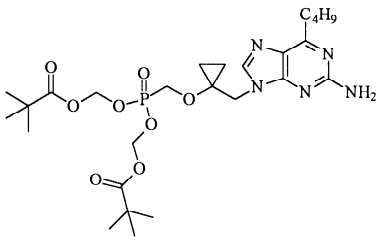
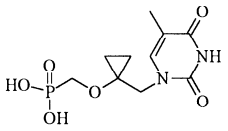
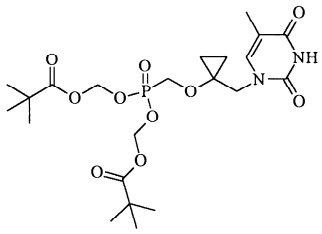
[표 1b]

9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

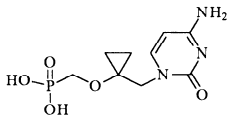
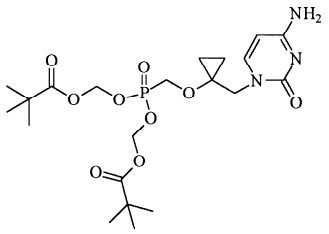
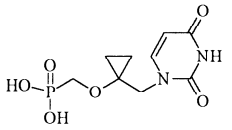
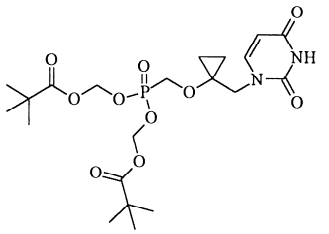
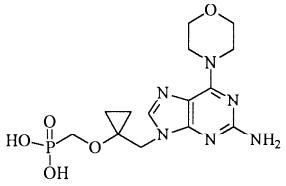
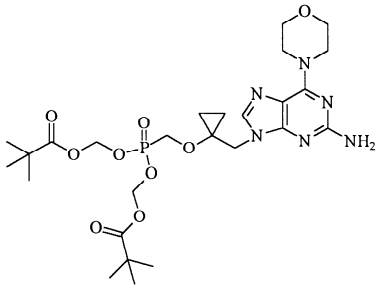
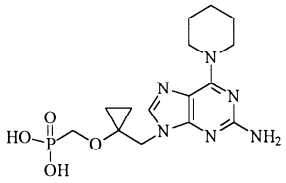
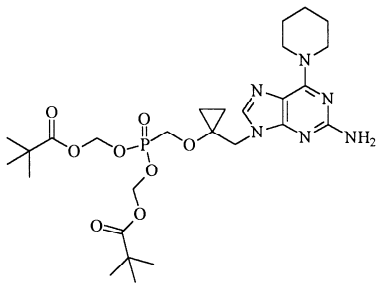
[표 1c]

17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

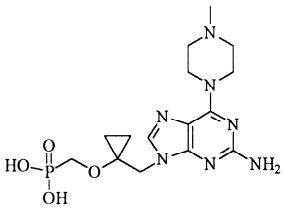
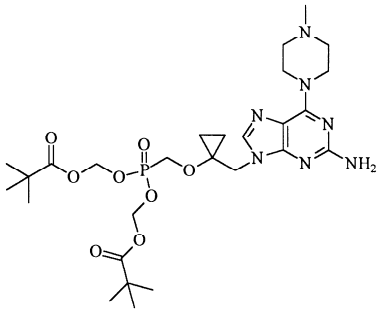
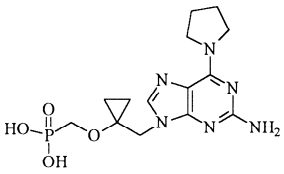
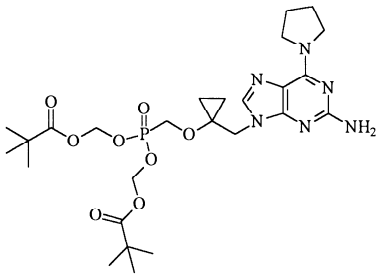
[표 1d]

25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

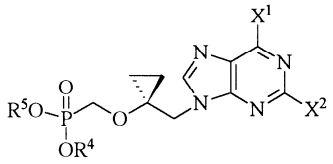
[표 1e]

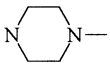
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

[표 1f]

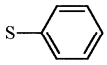
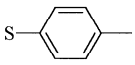
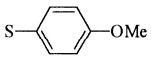
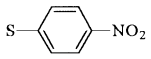
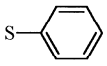
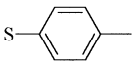
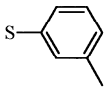
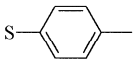
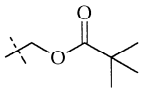
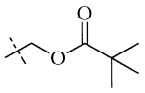
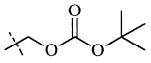
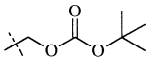
41		42	
43		44	

[표 2a]

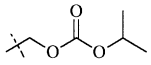
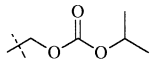
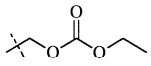
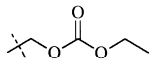
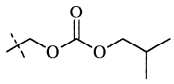
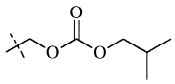
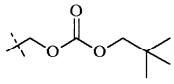
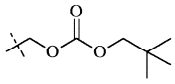
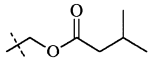
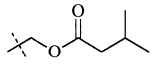
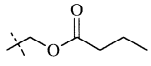
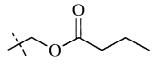
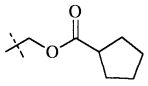
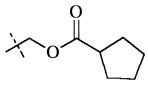
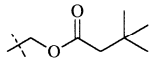
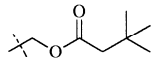
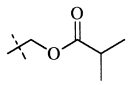
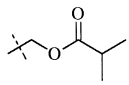
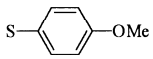
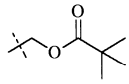
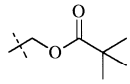


화합물번호	X^1	X^2	R^4	R^5
45	OH	NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
46	Cl	NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
47	NH_2	NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
48	NH_2	H	CH_2CF_3	CH_2CF_3
49	H	NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
50		NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
51	NHC_2H_5	NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
52	$N(CH_3)_2$	NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
53		NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
54	OCH_3	NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
55	CH_3	NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
56	C_2H_5	NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
57		NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
58		NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
59		NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3

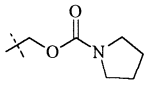
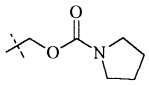
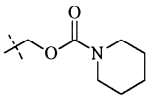
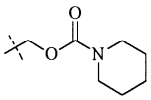
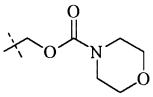
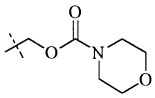
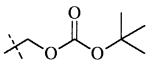
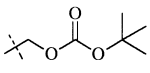
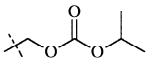
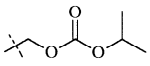
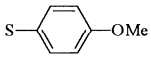
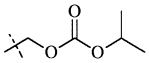
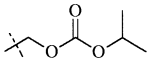
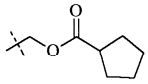
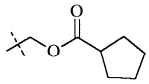
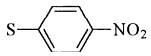
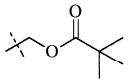
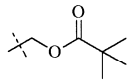
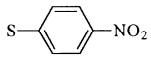
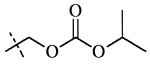
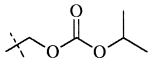
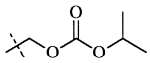
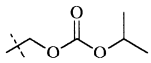
[표 2b]

60		NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
61		NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
62		NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
63		NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
64		NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
65		NH_2	H	H
66		NH_2	H	H
67		NH_2	H	H
68		NH_2		
69	H	NH_2		

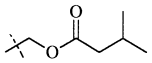
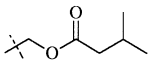
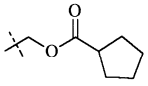
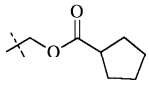
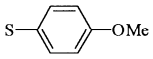
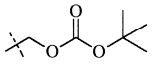
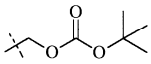
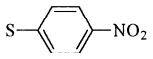
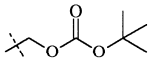
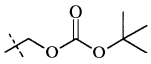
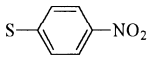
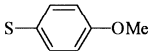
[표 2c]

70	H	NH_2		
71	H	NH_2		
72	H	NH_2		
73	H	NH_2		
74	H	NH_2		
75	H	NH_2		
76	H	NH_2		
77	H	NH_2		
78	H	NH_2		
79		NH_2		

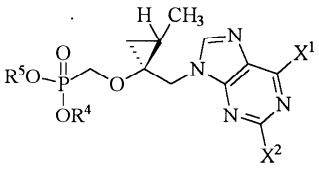
[표 2d]

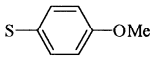
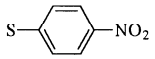
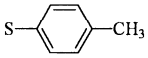
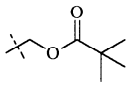
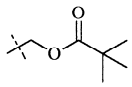
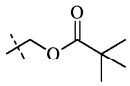
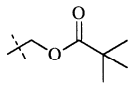
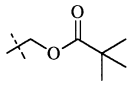
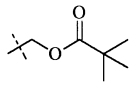
80	H	NH_2		
81	H	NH_2		
82	H	NH_2		
83	OH	NH_2		
84	OH	NH_2		
85		NH_2		
86	OH	NH_2		
87		NH_2		
88		NH_2		
89	NH_2	H		

[표 2e]

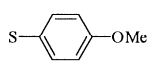
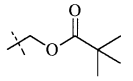
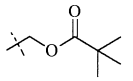
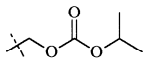
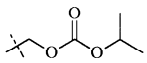
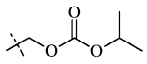
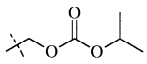
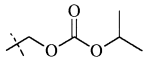
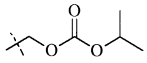
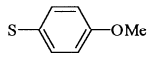
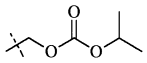
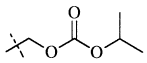
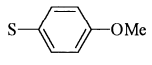
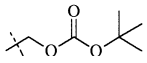
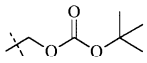
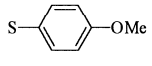
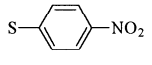
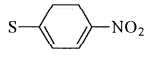
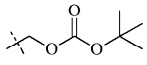
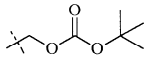
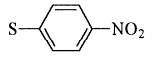
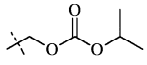
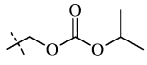
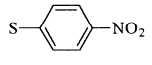
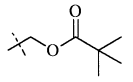
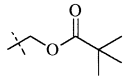
90	NH_2	H		
91	NH_2	H		
92		NH_2		
93		NH_2		
94	NH_2	H	H	H
95		NH_2	H	H
96		NH_2	H	H

[표 3a]

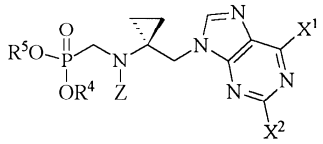


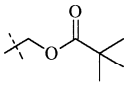
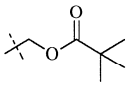
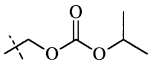
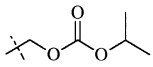
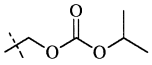
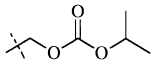
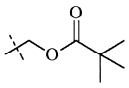
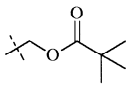
화합물번호	X^1	X^2	R^4	R^5
97	OH	NH_2	H	H
98	H	NH_2	H	H
99		NH_2	H	H
100		NH_2	H	H
101		NH_2	H	H
102	NH_2	NH_2	H	H
103	NH_2	H	H	H
104	OH	H	H	H
105	OH	NH_2		
106	H	NH_2		
107	NH_2	H		

[표 3b]

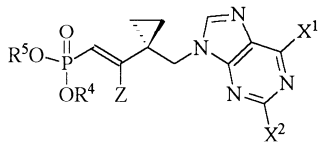
108		NH_2		
109	OH	NH_2		
110	H	NH_2		
111	NH_2	H		
112		NH_2		
113		NH_2		
114		NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
115		NH_2	CH_2CF_3	CH_2CF_3
116		NH_2		
117		NH_2		
118		NH_2		

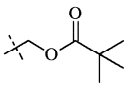
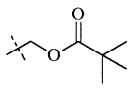
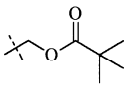
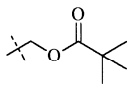
[표 4]



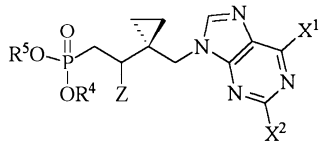
화합물번호	Z	X^1	X^2	R^4	R^5
119	H	OH	NH_2	H	H
120	H	H	NH_2	H	H
121	H	NH_2	H	H	H
122	CH_3	OH	NH_2	H	H
123	CH_3	H	NH_2	H	H
124	CH_3	NH_2	H	H	H
125	C_2H_5	NH_2	H	H	H
126	CH_3	NH_2	H		
127	CH_3	NH_2	H		
128	C_2H_5	H	NH_2		
129	C_2H_5	H	NH_2		

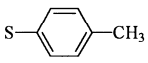
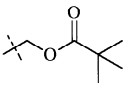
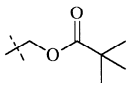
[표 5]



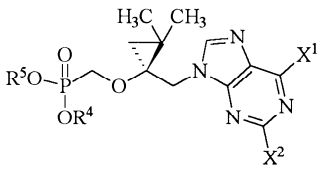
화합물번호	Z	X^1	X^2	R^4	R^5
130	H	OH	NH_2	H	H
131	H	H	NH_2	H	H
132	H	NH_2	H	H	H
133	H	OH	NH_2		
134	H	NH_2	H		
135	CH_3	OH	NH_2	H	H
136	CH_3	H	NH_2	H	H
137	CH_3	NH_2	II	II	H

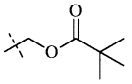
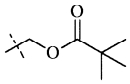
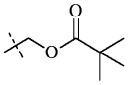
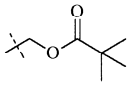
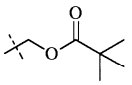
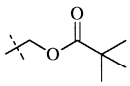
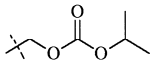
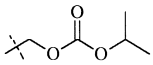
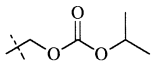
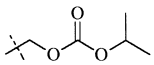
[표 6]



화합물번호	Z	X^1	X^2	R^4	R^5
138	H	OH	NH_2	H	H
139	H	H	NH_2	H	H
140	H	NH_2	H	H	H
141	H		NH_2	H	H
142	CH_3	OH	NH_2	H	H
143	CH_3	NH_2	H	H	H
144	CH_3	H	NH_2	H	H
145	CH_3	NH_2	II		

[표 7]



화합물번호	X^1	X^2	R^4	R^5
146	OH	NH_2	H	H
147	H	NH_2	H	H
148	NH_2	H	H	H
149	OH	NH_2		
150	H	NH_2		
151	NH_2	H		
152	NH_2	H		
153	OH	NH_2		

상기 표 1 내지 7에 나타낸 화합물중에서도 보다 특히 바람직한 화합물은 다음과 같다:
({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 1);
3-[({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5}-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 2);
({1-[(2-아미노-6-클로로-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 3);
3-[({1-[(2-아미노-6-클로로-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5}-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 4);
({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸 포스폰산(화합물 5);
3-[({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5}-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 6);
({1-[(2-아미노-6-플루오로-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 7);
3-[({1-[(2-아미노-6-플루오로-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5}-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 8);
({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 9);
3-[({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5}-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 10);
({1-[(2-아미노-6-사이클로프로필아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 11);
3-[({1-[(2-아미노-6-사이클로프로필아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5}-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 12);
[(1-{[2-아미노-6-(디메틸아미노)-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스폰산(화합물 15);
3-{[(1-{[2-아미노-6-(디메틸아미노)-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸}-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5}-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 16);
[(1-{[2-아미노-6-(이소프로필아미노)-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스폰산(화합물 17);
3-{[(1-{[2-아미노-6-(이소프로필아미노)-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸}-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5}-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 18);

({1-[(2,6-디아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 19);
3-[({1-[(2,6-디아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8- 디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5} -포스파논-1-일 피발레이트(화합물 20);
({1-[(2-아미노-6-메톡시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 21);
3-[({1-[(2-아미노-6-메톡시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5} -포스파논-1-일 피발레이트(화합물 22);
({1-[(2-아미노-6-에톡시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 23);
3-[({1-[(2-아미노-6-에톡시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5} -포스파논-1-일 피발레이트(화합물 24);
({1-[(2-아미노-6-메틸-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 25);
3-[({1-[(2-아미노-6-메틸-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5} -포스파논-1-일 피발레이트(화합물 26);
[(1-{[5-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-1(2H)-피리미디닐]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스폰산(화합물 31);
8,8-디메틸-3-{[(1-{[5-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-1(2H)-피리미디닐] 메틸}사이클로프로필)옥시]메틸}-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5} -포스파논-1-일 피발레이트(화합물 32);
[(1-{[2-아미노-6-(4-모폴리닐)-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스폰산(화합물 37);
3-{[(1-{[2-아미노-6-(4-모폴리닐)-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시] 메틸}-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5} -포스파논-1-일 피발레이트(화합물 38);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 45);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(2-아미노-6-클로로-9 *H*-퓨린-9-일)메틸] 사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 46);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(2,6-디아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 47);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 48);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 49);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(2-아미노-6-디메틸아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 52);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(2-아미노-6-이소프로필아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 53);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(2-아미노-6-메톡시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸] 사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 54);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) [(1-{[2-아미노-6-(4-모폴리닐)-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스포네이트(화합물 58);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) [(1-{[2-아미노-6-(페닐설파닐)-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스포네이트(화합물 61);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) {[1-({2-아미노-6-[(4-메틸페닐)설파닐]-9 *H*- 퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 62);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) {[1-({2-아미노-6-[(4-메톡시페닐)설파닐]- 9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 63);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) {[1-({2-아미노-6-[(4-니트로페닐)설파닐]- 9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 64);
[(1-{[2-아미노-6-(페닐설파닐)-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스폰산(화합물 65);
{[1-({2-아미노-6-[(4-메틸페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필] 옥시}메틸포스폰산(화합물 66);
3-({[1-({2-아미노-6-[(4-메틸페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸)-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5} -포스파논-1-일 피발레이 트(화합물 68);
비스{[(*t*-부톡시카보닐)옥시]메틸}({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 69);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 70);
비스{[(에톡시카보닐)옥시]메틸}({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 71);
비스{[(이소부톡시카보닐)옥시]메틸}({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 72);
3-[({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-9-메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5} -포스파덱-1-일 3-메틸부타노에이트(화합물 74);

3-[({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8-메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 2-메틸프로파노에이트(화합물 78);
3-({[1-({2-아미노-6-[(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸)-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 79);
3-[({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-3,7-디옥소-7-(1-피롤리디닐)-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파헵트-1-일 1-피롤리딘카르복실레이 트(화합물 80);
3-[({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-3,7-디옥소-7-(1-피페리디닐)-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파헵트-1-일 1-피페리딘카르복실레이트(화합물 81);
3-[({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-7-(4-모폴리닐)-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파헵트-1-일 4-모폴린카르복실레이트(화합물 82);
비스{[(*t*-부톡시카보닐)옥시]메틸}[(1-{[2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스포네이트(화합물 83);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}[(1-{[2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스포네이트(화합물 84);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}{[1-({2-아미노-[6-(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 85);
3-[({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-7-사이클로펜틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파헵트-1-일 사이클로펜탄카르복실레이트(화합물 86);
3-({[1-({2-아미노-[6-(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸)-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레 이트(화합물 87);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}{[1-({2-아미노-[6-(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 88);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 89);
3-[({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-9-메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파덱-1-일 3-메틸부타노에이트(화합물 90);
3-[({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-7-사이클로펜틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파헵트-1-일 사이클로펜탄카르복실레이트(화합물 91);
비스{[(*t*-부톡시카보닐)옥시]메틸}{[1-({2-아미노-[6-(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 92);
비스{[(*t*-부톡시카보닐)옥시]메틸}{[1-({2-아미노-[6-(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 93);
{[1-({2-아미노-[6-(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스폰산(화합물 95);
{[1-({2-아미노-[6-(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스폰산(화합물 96);
({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥 시)메틸포스폰산(화합물 97);
({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 98);
{[1-({2-아미노-[6-(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스폰산(화합물 99);
{[1-({2-아미노-[6-(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스폰산(화합물 100);
{[1-({2-아미노-[6-(4-메틸페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스폰산(화합물 101);
({1-[(2,6-디아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 102);
({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 103);
3-[({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 105);
3-[({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 106);
3-[({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 107);
3-({[1-({2-아미노-6-[(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸)-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 108);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}[(1-{[2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}-2-메틸사이클로프로필)옥시]메틸포스포네이트(화합물 109);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 110);

비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}{[1-({2-아미노-[6-(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 112);
비스{[(*t*-부톡시카보닐)옥시]메틸}{[1-({2-아미노-[6-(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 113);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) {[1-({2-아미노-6-[(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 114);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) {[1-({2-아미노-6-[(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 115);
비스{[(*t*-부톡시카보닐)옥시]메틸}{[1-({2-아미노-[6-(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 116);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}{[1-({2-아미노-[6-(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 117);
3-({[1-({2-아미노-6-[(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸)-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 118);
({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}아미노)메틸포스폰산(화합물 119);
({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}아미노)메틸포스폰산(화합물 120);
({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}아미노)메틸포스폰산(화합물 121);
[{1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}(메틸)아미노]메틸포스폰산(화합물 122);
[{1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}(에틸)아미노]메틸포스폰산(화합물 125);
3-{[{(1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필)(메틸)아미노)메틸}- 8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 126);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}[{1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}(메틸)아미노]메틸포스포네이트(화합물 127);
3-{[{1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}(에틸)아미노]메틸}-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 129);
(*E*)-2-{1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에테닐포스폰산(화합물 130);
(*E*)-2-{1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에테닐포스폰산(화합물 131);
(*E*)-2-{1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에테닐포스폰산(화합물 132);
3-((*E*)-2-{1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에테닐)-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 133);
3-((*E*)-2-{1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에테닐)-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 134);
(*E*)-2-{1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}-1-프로페닐포스폰산(화합물 137);
2-{1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에틸포스폰산(화합물 138);
2-{1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에틸포스폰산(화합물 139);
2-{1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에틸포스폰산(화합물 140);
2-[1-({2-아미노-6-[(4-메틸페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]에틸포스폰산(화합물 141);
2-{1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}프로필포스폰산(화합물 142);
2-{1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}프로필포스폰산(화합물 143);
2-{1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}프로필포스폰산(화합물 144);
3-(2-{1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}프로필)-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 145);
({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 146);
({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 147);
({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 148);
3-[({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 149);
3-[({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 150);
3-[({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 151);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 152); 및
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}[(1-{[2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}-2,2-디메틸사이클로프로필)옥시]메틸포스포네이트(화합물 153).

한편, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 다음에 설명하는 바와 같은 방법에 의해 제조할 수 있으며, 따라서 본 발명은 이러한 제조방법을 제공함을 다른 목 적으로 한다. 그러나, 본 발명에 따른 화합물의 제조방법, 예를들어 반응물질, 반응용매, 염기, 반응물질의 사용량과 같은 반응조건들이 하기에 설명된 것으로만 한정되는 것은 아니며, 본 명세서에

기재되거나 당업계의 공지문헌에 개시된 여러 가지 합성방법을 임의로 조합함으로써 용이하게 제조할 수 있고 이러한 조합은 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에게 범용화된 통상의 기술이다.

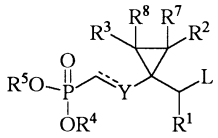
본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은

(a) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시켜 화학식 1의 화합물을 수득하거나,

(b) 하기 화학식 9의 화합물을 화학식 3의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 10의 화합물을 형성시킨 후, 화학식 10의 화합물을 루이스산의 존재하에 가수분해시켜 하기 화학식 1a의 화합물을 수득하거나,

(c) 화학식 1a의 화합물에 $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$ 그룹을 도입시켜 하기 화학식 1b의 화합물을 수득하거나, 수득된 화합물에 대해 통상의 전환과정을 수행함을 특징으로하여 제조할 수 있다(참고: USP 6,037,335, 5,935,946, 및 5,792,756)

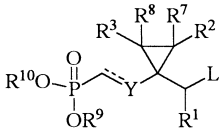
화학식 2



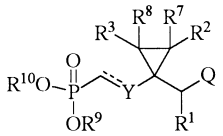
화학식 3

QH

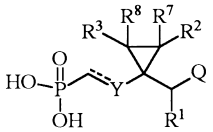
화학식 9



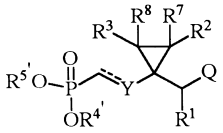
화학식 10



화학식 1a



화학식 1b



상기식에서

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, Y 및 Q 는 앞에서 정의한 바와 같고,

L 은 이탈기, 바람직하게는 메탄설포닐옥시, p-톨루엔설포닐옥시 또는 할로겐을 나타내며,

R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된 알킬을 나타내고,

$R^{4'}$ 및 $R^{5'}$ 는 각각 독립적으로 수소를 제외한 R^4 및 R^5 를 나타낸다.

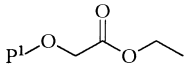
화학식 1의 화합물을 제조하는 상기 방법 (a) 내지 (c)에서 반응은 각각 용매중에서 염기의 존재하에 수행될 수 있으며, 이때 용매로는 디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 클로로포름, 1-메틸-2-피롤리디논 및 디메틸아세트아미드 중에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있고, 염기로는 수소화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 포타슘 t-부톡사이드, 수소 비스(트리메틸실릴)아미드, 소듐아미드, 탄산세슘 및 포타슘 비스(트

리메틸실릴)아미드 중에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다. 방법 (b)에서 사용가능한 루이스산으로는 트리메틸실릴할라이드를 언급할 수 있다. 또한, 방법 (c)에서 $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$ 기를 도입시킴에 있어서는, 염기존재하에 알킬할라이드와 에테르반응시키거나, 티오닐클로라이드, 옥살릴클로라이드 또는 오염화인으로 처리하여 디클로로포스포네이트 유도체를 제조한 다음 이 화합물을 적절한 알콜 또는 아민과 반응시켜 목적하는 화합물을 수득한다.

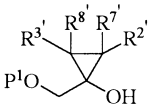
한편, 상기 본 발명에 따른 방법에서 출발물질로 사용된 화학식 2의 포스포네이트 화합물은 그 자체로 신규한 화합물로서 이 화합물을 제공하는 것 또한 본 발명의 목적이다.

화학식 2의 화합물에 대한 제조방법을 좀 더 상세히 설명하면 다음과 같다. 화학식 2의 화합물중에서 Y 가 O 이고, R^1 이 수소이며, R^2, R^3, R^7, R^8 이 각각 수소 또는 알킬인 화합물, 즉, 하기 화학식 8의 화합물은 (ⅰ) 알콜기가 보호된 하기 화 학식 4의 에틸글리콜레이트를 티타늄테트라이소프로폭사이드[$Ti(OiPr)_4$]의 존재하에 에틸마그네슘브로마이드[C_2H_5MgBr] 또는 그에 상응하는 알킬마그네슘브로마이드 또는 알킬마그네슘클로라이드와 반응시키고, (ⅱ) 생성된 하기 화학식 5의 사이클로프로판올을 염기 존재하에서 하기 화학식 6의 화합물과 에테르 반응시켜 하기 화학식 7의 포스포네이트 화합물을 수득한 후, (ⅲ) 알콜 보호기를 제거하고 이탈기(L)를 도입시킴을 특징으로 하여 제조할 수 있다.

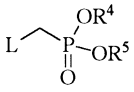
화학식 4



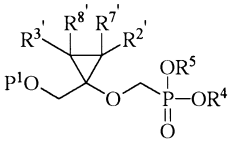
화학식 5



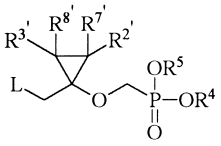
화학식 6



화학식 7



화학식 8



상기식에서

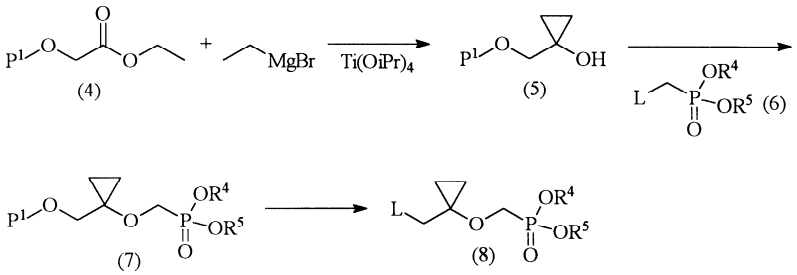
L, R^4 및 R^5 는 앞에서 정의한 바와 같고,

$R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$ 는 각각 수소 또는 알킬을 나타내며,

P^1 은 알콜 보호기, 바람직하게는 벤질(Bn), 테트라하이드로피라닐(THP), t-부틸디페닐실릴(TBDPS), t-부틸디메틸실릴(TBDMS)를 나타낸다.

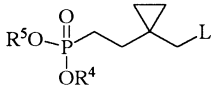
상기 화학식 8의 화합물중 가장 간단한 화합물, 즉, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{7'}$ 및 $R^{8'}$ 가 모두 수소인 화합물의 제조방법을 간단히 도식화하여 나타내면 하기 반응식 1과 같다.

반응식 1



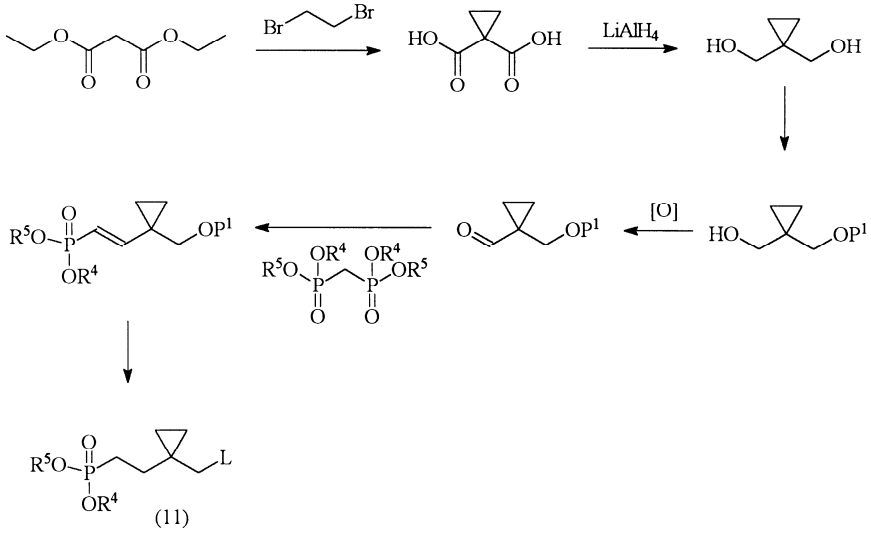
상기 제조방법의 구체적인 반응조건들에 대해서는 하기 제조예 및 실시예를 참고할 수 있다.
또한, 화학식 2의 화합물중에서 Y 가 CH_2 이고, R^1, R^2, R^3, R^7 및 R^8 이 각각 수소인 하기 화학식 11의 화합물은 하기 반응식 2에 도시한 방법으로 합성할 수 있다.

화학식 11



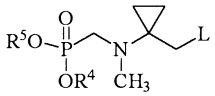
상기식에서
L, R^4 및 R^5 는 앞에서 정의한 바와 같다.

반응식 2



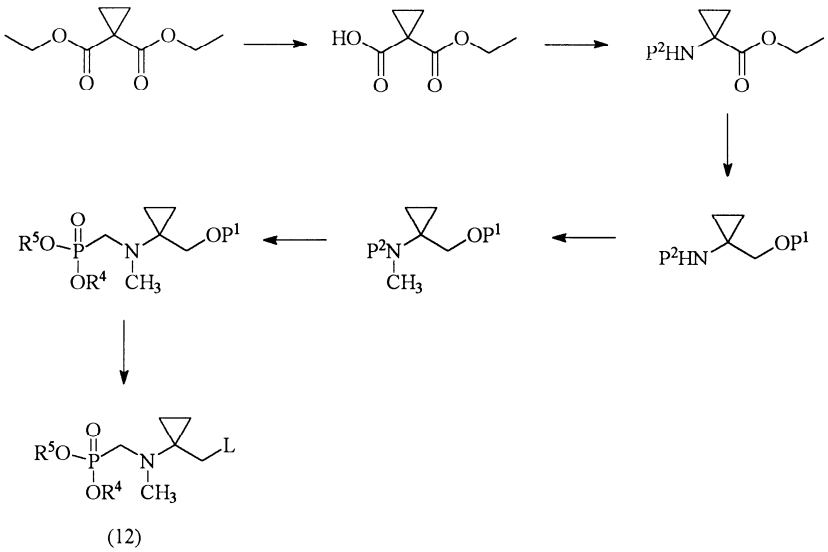
반응식 2에 대해 간단히 설명하면 다음과 같다. (i) 이미 알려진 방법(참조: JOC, 1975, Vol.40, 2969-2970)에 따라 디알킬말로네이트를 디할로에탄과 반응시켜 2-위치에 사이클로프로필기가 도입된 말론산을 얻는다. (ii) 말론산을 환원시 켜 얻어진 디올 화합물의 한쪽 하이드록시기에 적당한 보호기(P^1 은 앞에서 정의된 바와 같다)를 도입시키고 남은 1개의 하이드록시기는 산화시켜 알데히드로 전환시킨다. (iii) 수득된 알데히드 화합물을 테트라알킬메틸렌디포스포네이트와 반응시켜 원하는 포스포네이트를 얻는다. (iv) 수득된 포스포네이트 화합물을 환원시켜 불포화 결합이 없는 화합물을 제조하고 얻어진 화합물의 알콜 보호기(P^1)를 제거한 다음 이탈기(L)를 도입시켜 화학식 11의 화합물을 제조한다.
또한, 화학식 2의 화합물중에서 Y 가 $-N(CH_3)-$ 이고, R^1, R^2, R^3, R^7 및 R^8 이 각각 수소인 하기 화학식 12의 화합물은 하기 반응식 3에 도시한 방법으로 합성할 수 있다.

화학식 12



상기식에서
L, R^4 및 R^5 는 앞에서 정의한 바와 같다.

반응식 3



(12)

반응식 3에 대해 간단히 설명하면 다음과 같다. (ⅰ) 디에틸 1,1-사이클로프로필 디카복실레이트를 선택적으로 가수분해시켜 모노카복실산을 얻는다. (ⅱ) 모노카복실산에 공지의 커티어스 반응(참조: S. Linke, G. T. Tisue and W. Lowowski, *J. Am. Chem. Soc* . 1967, 89, 6308)에 따라 아민기를 도입한다. (ⅲ)아민기에 적당한 보호기[P^2는 카바메이트 또는 다양한 벤질보호기이거나, 알킬기(메틸, 에틸 등)를 나타낸다]를 도입한다. (ⅳ) 반대편의 에스테르기를 환원시켜 하이드록시기로 전환시킨 후 여기에 보호기를 도입한다(P^1은 앞에서 정의한 바와 같다). (ⅴ) 보호기가 도입된 화합물을 수소화나트륨 존재하에 메틸요오다이드와 반응시켜 아민기에 메틸기를 도입한다. (ⅵ) 아민의 보호기를 제거한 다음 디알킬브로모메틸포스포네이트와 반응시켜 목적하는 포스포네이트 화합물을 얻는다. (ⅶ) 수득된 포스포네이트 화합물로 부터 알콜 보호기(P^1)를 제거하고 이탈기(L)를 도입시켜 화학식 12의 화합물을 제조한다.
상기 제조방법의 구체적인 반응조건들에 대해서는 하기 제조예 및 실시예를 참고할 수 있다.
또한, 반응이 완결된 후에 생성물은 통상적인 후처리 방법, 예를 들면 크로마토그래피, 재결정화 등의 방법에 의해 분리 및 정제할 수 있다.
본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 항바이러스제로서 유용하게 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 화학식 1의 화합물, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체를 유효성분으로 함유함을 특징으로 하는 항바이러스제 조성물을 제공하는 것을 또다른 목적으로 한다.
본 발명의 화합물을 임상적인 목적으로 투여시에 단일용량 또는 분리용량으로 숙주에게 투여될 총 일일용량은 일반적으로 체중 1kg 당 0.1 내지 10000㎎, 바람직하게는 0.5 내지 100㎎의 범위이나, 특정 환자에 대한 특이 용량 수준은 사용될 특정 화합물, 체중, 성, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설률, 약제혼합 및 질환의 중증도에 따라 변화될 수 있다.
본 발명의 화합물은 목적하는 바에 따라 주사용 제제 및 경구용 제제로 투여할 수 있다.
주사용 제제, 예를들면 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 공지된 기술에 따라 적합한 분산제, 습윤제 또는 현탁제를 사용하여 제조할 수 있다. 이때, 사용 될 수 있는 용매에는 물, 링거액 및 등장성 NaCl 용액이 있으며, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용한다. 모노-, 디-글리세라이드를 포함하여 어떠한 무자극성 고정오일도 이러한 목적으로 사용될 수 있으며, 올레산과 같은 지방산은 주사용 제제에 사용할 수 있다.
경구투여용 고체투여 형태는 캅셀제, 정제, 환제, 산제 및 입제가 가능하고, 특히 캅셀제와 정제가 유용하다. 정제 및 환제는 장피제로 제조하는 것이 바람직하다. 고체투여 형태는 본 발명에 따른 화학식 1의 활성화합물을 슈크로오즈, 락토오즈, 전분 등과 같은 하나 이상의 불활성 희석제, 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 붕해제 및 결합제 중에서 선택된 담체와 혼합시킴으로서 제조한다.
본 발명의 화합물을 임상적으로 투여하여 목적하는 항바이러스효과를 얻고자 하는 경우에, 화학식 1의 활성화합물은 공지의 항암제 또는 항바이러스제중에서 선택된 1종 이상의 성분과 동시에 투여할 수 있다. 이러한 방식으로 본 발명의 화합물과 혼합하여 투여될 수 있는 항암제 또는 항바이러스제로는 5-플루오로우라실, 시스플라틴, 독소루비신, 택솔, 젬시타빈(Gemcitabine), 라미부딘(Lamivudine) 등을 들 수 있다.
그러나, 본 발명에 따른 화합물을 함유하는 제제는 상술된 것으로 제한되는 것은 아니며, 암 또는 바이러스의 치료 및 예방에 유용한 제제라면 어떠한 것도 포함될 수 있다.
이하, 본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 이들 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.

제조예 1

1-({[t-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)사이클로프로판올의 합성

문헌(참조: *Syn. Lett* . 07, 1053-1054, 1999)에 기재된 바에 따라 다음과 같이 표제화합물을 제조하였다. 12g(35 mmole)의 에틸 2-{[t-부틸(디페닐)실릴]옥시}아세테이트를 200㎖의 테트라하이드로푸란(THF)에 녹이고, 2.2㎖의 티타늄테트라이소프로폭사이드를 첨가하였다. 혼합물에 29.2㎖의 에틸마그네슘브로마이드(3.0M in THF)를 천천히

첨가하고 반응액을 상온에서 12시간동안 교반하였다. 20㎖의 포화 암모늄클로라이드를 첨가하여 반응을 종결시켰다. 감압 증류하여 용매로 사용한 테트라하이드로푸란(THF)을 150㎖ 정도 제거한 후, 200㎖의 에틸아세테이트로 반응물을 2회 추출하였다. 에틸아세테이트 추출액을 감압증류하여 흰색 고체상의 표제화합물 11.4g(수율 100%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.44 (q, 2H), 0.78 (q, 2H), 1.09 (s, 9H), 3.67 (s, 2H), 7.41 (m, 6H), 7.70(m, 4H)

ESI: 344 $(M+NH_4)^+$, $C_{20}H_{26}O_2Si$

제조예 2

디이소프로필 {[1-({[t-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)사이클로프로필] 옥시}메틸포스포네이트의 합성

제조예 1에서 얻은 화합물 6.5g을 10㎖의 디메틸포름아미드에 녹이고 32㎖의 리튬 t-부톡사이드(1.0M in THF)를 첨가한다음 10분간 교반하였다. 혼합액에 7.0g의 디이소프로필 브로모메틸포스포네이트를 첨가한 후 온도를 40℃로 승온시켜 4시간동안 교반하였다. 감압증류하여 디메틸포름아미드를 제거하고 잔류물에 40㎖의 포화 암모늄클로라이드를 첨가한 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 에틸아세테이트 추출액을 감압증류하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 에틸아세테이트/n-헥산=1/1, v/v)로 정제하여 표제화합물 6.8g(수율 70%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.53 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 1.07 (s, 9H), 1.29 (t, 12H), 3.78 (s, 2H), 3.98 (d, 6H), 4.75 (m, 2H), 7.40(m, 6H), 7.67(m, 4H)

제조예 3

디이소프로필{1-[(하이드록시메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트의 합성

제조예 2에서 얻은 화합물 8.3g을 100㎖의 메탄올에 녹이고 3.1g의 암모늄플루오라이드를 가한 다음 2시간동안 가열환류시켰다. 반응종결후, 메탄올을 감압증류로 제거하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 디클로로메탄/메탄올=20/1, v/v)로 정제하여 표제화합물 3.6g(수율 82%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.60 (t, 2H), 0.87 (t, 2H), 1.28 (d, 12H), 2.5 (br s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.83 (d, 2 H), 4.82 (m, 2H)

ESI: 267 $(M+1)^+$, $C_{11}H_{23}O_4P$

제조예 4

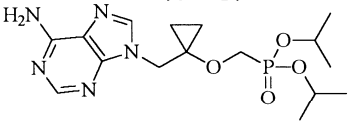
{1-[(디이소프로폭시포스포릴)메톡시]사이클로프로필}메틸 메탄설포네이트의 합성

제조예 3에서 얻은 화합물 1.5g을 50㎖의 디클로로메탄에 녹이고 0.85㎖의 트리에틸아민과 0.84g의 메탄설포닐클로라이드를 가한 다음 30분간 실온에서 교반하였다. 포화 암모늄클로라이드를 가하여 반응을 중지시켰다. 디클로로메탄으로 생성물을 추출하고 디클로로메탄을 감압증류로 제거한 다음, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 에틸아세테이트/n-헥산=1/1, v/v)로 정제하여 표제화합물 1.63g(수율 81%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.77 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.32 (m, 12H), 3.10 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.71 (m, 2H)

제조예 5

디이소프로필({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시) 메틸포스포네이트의 합성



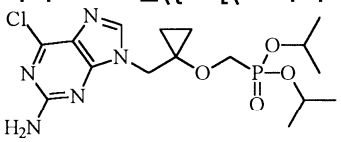
제조예 4에서 얻은 화합물 430mg을 18㎖의 디메틸포름아미드에 녹이고 57.6mg (60% 순도)의 수소화나트륨과 162mg의 아데닌을 첨가한다음 4시간에 걸쳐 가열환류시켰다. 포화 암모늄클로라이드를 가하여 반응을 중지시켰다. 에틸아세테이트로 생성물을 추출한 다음, 에틸아세테이트 추출액을 감압증류하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 디클로로메탄/메탄올=20/1, v/v)로 정제하여 표제화합물 201mg(수율 44%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.86 (t, 2H), 1.01 (t, 2H), 1.24 (d, 6H), 1.34 (d, 6H), 3.86 (d, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.71 (m, 2H), 5.97 (br s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.58 (s, 1H)

ESI: 384 $(M+1)^+$, $C_{16}H_{25}N_5O_4P$

제조예 6

디이소프로필({1-[(2-아미노-6-클로로-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프 로필}옥시)메틸포스포네이트의 합성



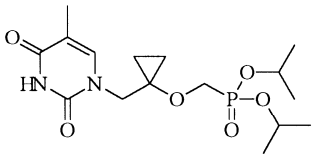
제조예 4에서 얻은 화합물 1.64g을 70㎖의 디메틸포름아미드에 녹이고 219mg(60% 순도)의 수소화나트륨과 773mg의 2-아미노-6-클로로-9 *H*-퓨린을 첨가한 후 80℃를 넘지않도록 유지하면서 4시간동안 가열, 교반하였다. 포화 암모늄클로라이드를 가하여 반응을 중지시켰다. 에틸아세테이트로 생성물을 추출한 다음, 에틸아세테이트 추출액을 감압증류하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 디클로로메탄/메탄올=20/1, v/v)로 정제하여 표제화합물 765mg(수율 40%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.80 (t, 2H), 1.02 (t, 2H), 1.27 (d, 6H), 1.28 (d, 6H), 3.82 (d, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.68 (m, 2H), 5.13 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H)

ESI: 418 $(M+1)^+$, $C_{16}H_{25}ClN_5O_4P$

제조예 7

디이소프로필[(1{[5-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-1(2H)-피리미디 닐]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스포네이트의 합성



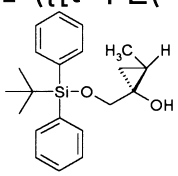
제조예 4에서 얻은 화합물 118mg과 티민을 제조예 6에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물 26mg(수율 21%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.82 (t, 2H), 0.95 (t, 2H), 1.31 (m, 12H), 1.92 (s, 3H), 3.74 (d, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.71 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 9.15 (s, 1H)

ESI: 375 $(M+1)^+$, $C_{16}H_{27}N_2O_6P$

제조예 8

1-({[t-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)-2-메틸사이클로프로판올의 합성



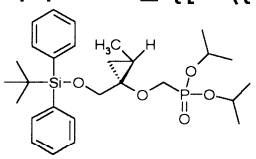
문헌(참조: *Syn. Lett*. 07, 1053-1054, 1999)에 기재된 바에 따라 다음과 같이 표제화합물을 제조하였다. 50g(146 mmole)의 에틸 2-{[t-부틸(디페닐)실릴]옥시}아세테이트를 700㎖의 테트라하이드로푸란(THF)에 녹이고, 30.0㎖의 티타늄테트라이소프로폭사이드를 첨가하였다. 혼합물에 290㎖의 프로필마그네슘클로라이드 (2.0M in THF)를 -10℃에서 천천히 첨가하고 반응액을 상온에서 12시간동안 교반하였다. 200㎖의 포화 암모늄클로라이드를 첨가하여 반응을 종결시켰다. 감압 증류하여 용매로 사용한 테트라하이드로푸란(THF)을 제거한 후, 2000㎖의 노르말헥산으로 반응물을 2회 추출하였다. 노르말헥산 추출액을 감압증류하고 실리카겔 칼럼 으로 정제하여 표제화합물 42g을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.06 (t, 1H), 0.88 (dd, 2H), 0.97 (d, 3H), 1.09 (s, 9H) 1.1 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.70 (m, 4H)

ESI: 363 $(M+Na)^+$, $C_{21}H_{28}O_2Si$

제조예 9

디이소프로필 {[1-({[t-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트의 합성

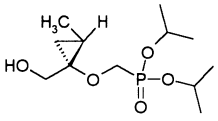


제조예 8에서 수득한 화합물 4.2g을 제조예 2에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물 3.3g을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.04 (t, 1H), 0.96 (dd, 1H), 0.97 (d, 3H), 1.05 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 1.23 (t, 12H), 3.72 (d, 1H), 3.95 (d, 2H), 3.98 (d, 1H), 4.75 (m, 2H), 7.40 (m, 6H), 7.68 (m, 4H)

제조예 10

디이소프로필{1-[(하이드록시메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트의 합성



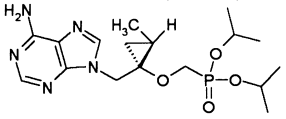
제조예 9에서 수득한 화합물 3.3g을 제조예 3에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물 1.7g을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.03 (t, 1H), 0.95 (dd, 1H), 0.96 (m, 1H), 1.11 (d, 3H), 1.35 (d, 12H), 2.17 (br s, 1H), 3.80 (d, 2H), 3.96 (d, 1H), 4.80 (m, 2H)

ESI: 303 $(M+Na)^+$, $C_{12}H_{22}O_5$

제조예 11

디이소프로필({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트의 합성



제조예 10에서 수득한 화합물 1.5g을 50㎖의 디클로로메탄에 녹이고 0.85㎖의 트리에틸아민과 0.84g의 메탄설포닐클로라이드를 가한 다음 30분간 실온에서 교반하였다. 포화 암모늄클로라이드를 가하여 반응을 중지시켰다. 디클로로메탄으로 생성물을 추출하고 디클로로메탄을 감압증류로 제거한 다음, 잔류물을 정제없이 다음 반응에 이용하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.42 (m, 1H), 1.12 (d, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.32 (m, 12H), 1.33 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.76 (m, 2H)

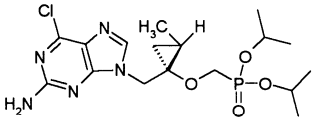
상기 수득된 메탄설포네이트 430mg을 18㎖의 디메틸포름아미드에 녹이고 57.6mg(60% 순도)의 수소화나트륨과 162mg의 아데닌을 첨가하였다. 반응물을 4시간에 걸쳐 가열환류시켰다. 포화 암모늄클로라이드를 가하여 반응을 중지시켰다. 에틸아세테이트로 생성물을 추출한 다음, 에틸아세테이트 추출액을 감압증류하고 잔류물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(전개용매: 디클로로메탄/메탄올=20/1, v/v)로 정제하여 표제화합물 201mg(수율 44%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.53 (t, 1H), 1.13 (d, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.30 (m, 12H), 1.41 (m, 1H), 1.85 (brs, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 5.65 (br s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.34 (s, 1H)

ESI: 398 $(M+1)^+$, $C_{17}H_{28}N_5O_4P$

제조예 12

디이소프로필({1-[(2-아미노-6-클로로-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트의 합성



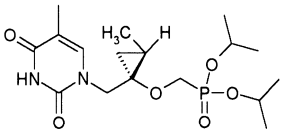
제조예 10에서 수득한 화합물을 아데닌 대신 6-클로로구아닌(2-아미노-6-클로로-9 *H*-퓨린)을 사용하는 점을 제외하고는 제조예 11에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.47 (t, J=6.4Hz, 1H), 1.12 (m, 4H), 1.24 (dd, J= 2.8Hz, 6.4Hz, 6H), 1.28 (t, J=6.0Hz, 6H), 1.38 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 5.13 (brs, 2H), 8.15 (s, 1H)

ESI: 432 $(M+1)^+$, $C_{17}H_{27}ClN_5O_4P$

제조예 13

디이소프로필[(1{[5-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-1(2H)-피리미디 닐]메틸}-2-메틸사이클로프로필)옥시]메틸포스포네이트의 합성



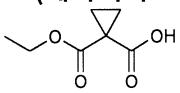
제조예 10에서 수득한 화합물을 아데닌 대신 티민을 사용하는 점을 제외하고는 제조예 11에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.48 (t, 1H), 1.10 (m, 4H), 1.24 (dd, 6H), 1.28 (t, J= 6H), 1.38 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 9.15 (s, 1H)

ESI: 389 $(M+1)^+$, $C_{17}H_{29}N_2O_6P$

제조예 14

1-(에톡시카보닐)사이클로프로판카복실산의 합성



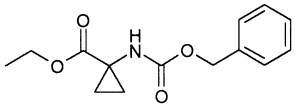
디에틸 1,1-사이클로프로판 디카복실레이트 20g을 1N NaOH 107㎖와 에탄올 220㎖에서 16시간 동안 가수분해한 다음, 에탄올을 감압증류로 제거하였다. 에틸아세테이트를 사용하여 남아있는 출발물질을 제거하고 수층을 1N HCl로 산성화하였다. 에틸아세테이트로 추출하고 감압증류한 후 실리카겔 칼럼으로 정제하여 표제화합물을 94% 수율로 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.06 (t, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 4.21 (q, 2H)

ESI: 159 $(M+1)^+$ $C_7H_{10}O_4$

제조예 15

에틸 1-{[(벤질옥시)카보닐]아미노}사이클로프로판 카복실레이트의 합성



제조예 14에서 수득한 카복실산 16g을 디클로로메탄에 녹인 후 옥살릴클로라이드 10.8㎖를 적가하고 디메틸포름아미드를 두 방울을 첨가하였다. 상온에서 3시간 동안 교반한 다음 감압증류하여 에톡시카보닐 1,1-사이클로프로판 카보닐클로라이드를 수득하였다. 이 화합물을 정제과정 없이 디메틸포름아미드 30㎖에 녹인 후 이 용액을 물-얼음으로 차갑게 하였다. 여기에 36g의 NaN_3를 첨가하고 실온에서 3시간동안 반응시켰다. 반응액을 100㎖의 물 및 200㎖의 디에틸에테르로 추출하고, 디에틸에테르 추출액을 농축시켜 조생성물을 수득하였다. 조생성물을 실리카겔 칼럼으로 정제하여 아지드 화합물을 수득하였다.

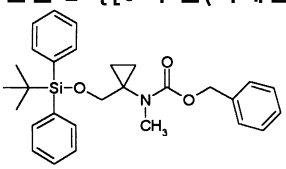
^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.28 (t, 3H), 1.54 (m, 4H), 4.19 (q, 2H)

상기 수득된 아지드 화합물 13g에 벤질알콜 11㎖를 적가한 후 100℃까지 가 열하면 기체가 발생하면서 격렬하게 반응한다. 1시간 동안 더 100℃에서 가열한 후 상온으로 냉각시키고 감압증류하여 벤질알콜을 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼으로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.19 (m, 5H), 1.54 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 5.15 (br.s, 2H), 7.32 (m, 5H)

제조예 16

벤질 1-{[t-부틸(디페닐실릴)옥시]메틸사이클로프로필}(메틸)카바메이트의 합성



제조예 15에서 수득된 카복실레이트 13.2g을 디에틸에테르에 녹이고, $LiBH_4$ 1.3g을 디에틸에테르에 녹여서 천천히 적가하였다. 반응 혼합물을 16시간동안 상온에서 교반한 다음 메탄올 50㎖와 1N HCl 5㎖를 적가하였다. 2시간 동안 교반하고 침전물을 흡인여과로 제거한 다음 여액을 감압증류하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼으로 정제하여 벤질 1-(하이드록시메틸)사이클로프로필카바메이트를 수득하였다.

이 화합물 9.3g을 디클로로메탄에 녹인 후 이미다졸 4.2g과 t-부틸디페닐실 릴클로라이드 13.5㎖를 차례로 첨가하였다. 상온에서 4시간 동안 교반하고 감압증류로 용매를 제거한 다음 실리카겔 칼럼으로 정제하여 벤질 1-({[t-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)사이클로프로필카바메이트를 수득하였다.

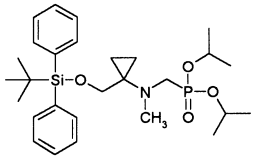
^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.71-1.19 (m, 4H), 1.04 (s, 9H), 3.68 (br.s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.25-7.45 (m, 11H), 7.62 (d, 4H)

상기 수득한 카바메이트 5.5g을 THF에 녹인 후 요오드화메탄(MeI) 3.5㎖를 적가하고 NaH 1g을 첨가하였다. 4시간 동안 상온에서 교반한 다음 디에틸에테르 100㎖와 물 100㎖를 첨가하여 추출하였다. 디에틸에테르 추출액을 감압증류하에 농축시키고 실리카겔 칼럼으로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.78-0.84 (m, 4H), 1.03 (s, 9H), 3.03 (s, 3H), 3.55- 3.80 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.24-7.45 (m, 11H), 7.61 (m, 4H)

제조예 17

디이소프로필[1-({[t-부틸(디페닐)실릴)옥시]메틸}사이클로프로필)(메틸)아미노]메틸포스포네이트의 합성



제조예 16에서 수득한 카바메이트 1.0g을 에탄올에 녹이고 10% Pd/C 100mg을 가한 후 수소환경하에서 수소화반응시켰다. 반응이 끝난후 감압증류로 용매를 제거하고 실리카겔 칼럼으로 정제하여 1-({[t-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)-N-메틸사이클로프로판아민을 수득하였다.

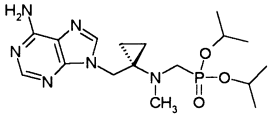
^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.36 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 7.37-7.45 (m, 11H), 7.66 (d, 4H)

상기 수득된 메틸사이클로프로판아민 1.0g을 디클로로메탄에 녹이고 디이소프로필에틸아민 1.03㎖과 (디이소프로필포스포릴)메틸 트리플루오로메탄설포네이트 1.3㎖를 적가하였다. 상온에서 4시간 동안 교반하여 반응시킨 후, 디에틸에테르 100㎖와 물 100㎖를 첨가하여 추출하였다. 감압증류로 디에틸에테르 추출액의 용매를 제거하고 실리카겔 칼럼으로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.42 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 1.25 (d, 6H), 1.30 (d, 6H), 2.62 (s, 3H), 3.25 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.68 (m, 2H), 7.39 (m, 6H), 7.65 (d, 4H)

제조예 18

디이소프로필(1-{[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}(메 틸)아미노)메틸포스포네이트의 합성



제조예 17에서 수득한 화합물 0.32g을 메탄올에 녹이고 암모늄플루오라이드 1.5g을 적가하였다. 60°C에서 24시간 동안 교반하여 반응시킨 후, 감압증류로 용매를 제거하고 실리카겔 칼럼으로 정제하여 메틸아민디이소프로필메틸포스폰 1,1-사이클로프로판 에틸알콜을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.56 (m, 2H), 0.73 (m, 2H), 1.31 (m, 12H), 2.56 (s, 3H), 3.11 (d, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.70 (m, 2H)

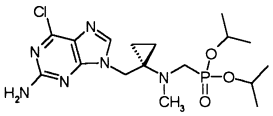
상기 수득된 화합물을 제조예 4 및 5와 동일한 방법으로 연속 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.78 (m, 2H), 0.86 (m, 2H), 1.25 (m, 12H), 2.35 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 4.68 (m, 2H), 5.13 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.58 (s, 1H)

ESI: 397 $(M+1)^+$, $C_{17}H_{29}N_6O_3P$

제조예 19

디이소프로필(1-{[(2-아미노-6-클로로-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프 로필}(메틸)아미노)메틸포스포네이트의 합성



제조예 17에서 수득한 화합물 0.32g을 메탄올에 녹이고 암모늄플루오라이드 1.5g을 적가하였다. 60℃에서 24시간 동안 교반하여 반응시킨 후, 감압증류로 용매를 제거하고 실리카겔 칼럼으로 정제하여 메틸아민디이소프로필메틸포스폰 1,1-사이클로프로판 에틸알콜을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.56 (m, 2H), 0.73 (m, 2H), 1.31 (m, 12H), 2.56 (s, 3H), 3.11 (d, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.70 (m, 2H)

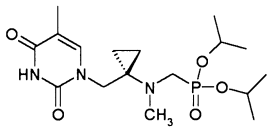
상기 수득된 화합물을 제조예 4 및 6와 동일한 방법으로 연속 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 0.79 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 1.26 (m, 12H), 2.38 (s, 3H), 2.76 (d, 2H, *J*=7Hz), 4.11 (s, 2H), 4.65 (m, 2H), 5.13 (m, 2H), 8.02 (s, 1H)

ESI: 431(M+1)$^+$, $C_{17}H_{28}ClN_6O_3P$

제조예 20

디이소프로필[(1-{[5-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-1(2H)-피리미디 닐]메틸}사이클로프로필)(메틸)아미노]메틸포스포네이트의 합성



제조예 17에서 수득한 화합물 0.32g을 메탄올에 녹이고 암모늄플루오라이드 1.5g을 적가하였다. 60℃에서 24시간 동안 교반하여 반응시킨 후, 감압증류로 용매를 제거하고 실리카겔 칼럼으로 정제하여 메틸아민디이소프로필메틸포스폰 1,1-사이클로프로판 에틸알콜을 수득하였다.

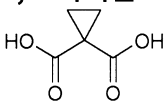
^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.56 (m, 2H), 0.73 (m, 2H), 1.31 (m, 12H), 2.56 (s, 3H), 3.11 (d, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.70 (m, 2H)

상기 수득된 화합물을 제조예 4 및 7과 동일한 방법으로 연속 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.79 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.31 (m, 12H), 1.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.75 (d, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.65 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 9.15 (s, 1H)

제조예 21

1,1-사이클로프로판디카복실산의 합성

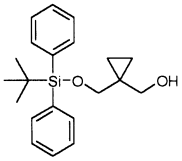


50% NaOH 187㎖에 디에틸말로네이트 15g을 상온에서 녹이고 벤질트리에틸암모늄클로라이드 21.3g을 첨가한 후 10분간 교반하였다. 1,2-디브로모에탄 12.3g 을 반응액에 첨가한 후 상온에서 18시간이상 교반하였다. 반응 혼합물에 진한 황산을 적가하여 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출액을 감압증류하여 백색 고체상의 표제화합물 6.2g을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.88 (s, 4H)

제조예 22

[1-({[t-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)사이클로프로필]메탄올의 합성



테트라하이드로퓨란 39g에 리튬알루미늄하이드리드(LAH) 15.3g을 녹인 다음, 제조예 21에서 수득된 카복실산 11.7g을 0℃에서 천천히 적가하였다. 반응액을 17시간동안 환류시켰다. 상온에서 10% HCl로 반응을 종결시킨 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출액을 감압증류하고 실리카겔 칼럼으로 정제하여 디올 화합물 8.2g을 수득하였다.

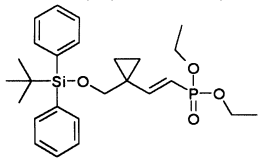
^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.56 (s, 4H), 2.22 (s, 2H), 3.63 (s, 4H)

상기 수득한 화합물 400mg을 12㎖의 THF에 녹이고 NaH 184mg과 t-부틸디페닐실릴클로라이드(TBDPSCl) 1.16g을 첨가한 다음 6시간동안 환류시켰다. 10㎖의 물을 가하여 반응을 종결시킨 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출액을 감압증류하고 실리카겔 칼럼으로 정제하여 표제화합물 1.1g을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.33 (t, 2H), 0.48 (t, 2H), 1.23 (s, 9H), 3.59 (d, 4H), 7.42 (m, 6H), 7.68 (m, 4H)

제조예 23

디에틸(E)-2-[1-({[t-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)사이클로프로필]에테닐포스포네이트의 합성



제조예 22에서 수득한 화합물 2g을 50㎖의 디클로로메탄에 녹이고 상온에서 N-메틸모폴린 N-옥사이드 1.03g과 테트라프로필암모늄퍼루테네이트(TPAP) 103mg을 첨가하였다. 상온에서 1시간정도 교반한 다음 20㎖의 물을 가하여 반응을 종결시켰다. 반응액을 디클로로메탄으로 추출하고 추출액을 감압농축하여 알데히드 화합물 2.0g을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.03 (s, 9H), 1.04 (t, 2H), 1.05 (t, 2H), 3.94 (s, 2H), 7.37 (m, 6H), 7.64 (m, 4H), 9.10 (s, 1H)

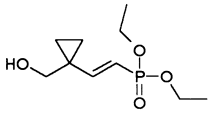
테트라에틸메틸렌 디포스포네이트 1.7g을 60㎖의 테트라하이드로퓨란(THF)에 녹였다. -78℃에서 264mg의 NaH를 가하고 20분간 교반한 다음 상기 수득한 알데히드 화합물 1.9g을 가하였다. 반응액을 상온에서 1시간동안 교반한 후 20㎖의 물을 가하여 반응을 종결시켰다. 반응액을 에틸아세테이트로 추출하고 추출액을 감압농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼으로 정제하여 표제화합물 2.32g을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.76 (t, 2H), 0.81 (t, 2H), 1.04 (s, 9H), 1.31 (t, 6H), 3.71 (s, 2H), 4.05 (m, 4H), 5.70 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 7.43 (m, 6H), 7.64 (d, 4H)

ESI: 501 $(M+1)^+$, $C_{28}H_{41}O_4PSi$

제조예 24

디에틸 2-[1-(하이드록시메틸)사이클로프로필]에테닐포스포네이트의 합성



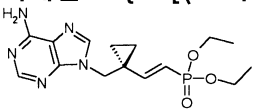
제조예 23에서 수득한 화합물을 제조예 3에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.76 (t, 2H), 0.81 (t, 2H), 1.04 (s, 9H), 1.31 (t, 6H), 3.71 (s, 2H), 4.05 (m, 4H), 5.70 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 7.43 (m, 6H), 7.64 (d, 4H)

ESI: 501 $(M+1)^+$, $C_{28}H_{41}O_4PSi$

제조예 25

디에틸 2-{1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에테닐포스포네이트의 합성



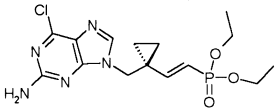
제조예 24에서 수득한 화합물을 제조예 4 및 5에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.07 (t, 2H), 1.19 (t, 2H), 1.22 (t, 6H), 3.93 (s, 4H), 4.33 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.63 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)

ESI:352 $(M+1)^+$, $C_{15}H_{22}N_5O_3P$

제조예 26

디에틸 2-{1-[(2-아미노-6-클로로-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에테닐포스포네이트의 합성



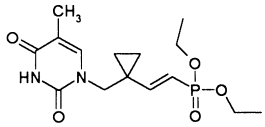
제조예 24에서 수득한 화합물을 제조예 4 및 6에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.06 (t, 2H), 1.15 (t, 2H), 1.23 (t, 6H), 3.93 (s, 4H), 4.18 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 7.81 (s, 1H)

ESI:386 $(M+1)^+$, $C_{15}H_{21}ClN_5O_3P$

제조예 27

디에틸 2-(1-{[5-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-1(2H)-피리미디닐]메틸}사이클로프로필)에테닐포스포네이트의 합성



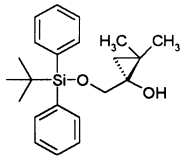
제조예 24에서 수득한 화합물을 제조예 4 및 7에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.93 (t, 2H), 1.01 (t, 2H), 1.24 (t, 6H), 1.92 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.96 (m, 4H), 5.49 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 7.62 (s, 1H). 9.15 (s, 1H)

ESI:343 $(M+1)^+$, $C_{15}H_{23}N_2O_5P$

제조예 28

1-({[t-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)-2,2-디메틸사이클로프로판올의 합성



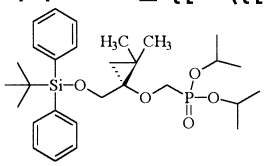
문헌(참조: *Syn. Lett*. 07, 1053-1054, 1999)에 기재된 바에 따라 다음과 같이 표제화합물을 제조하였다. 10g(29 mmole)의 에틸 2-{[t-부틸(디페닐)실릴]옥시}아세테이트를 100㎖의 테트라하이드로푸란(THF)에 녹이고, 6.0㎖의 티타늄테트라이소프로폭사이드를 첨가하였다. 혼합물에 37㎖의 이소부틸마그네슘브로마이드(2.0M in THF)를 -10 ℃에서 천천히 첨가하고 반응액을 상온에서 12시간동안 교반하였다. 50㎖의 포화 암모늄클로라이드를 첨가하여 반응을 종결시켰다. 감압 증류하여 용매로 사용한 테트라하이드로푸란(THF)을 제거한 후, 500 ℓ의 노르말헥산으로 반응물을 2회 추출하였다. 노르말헥산 추출액을 감압증류하고 실리카겔 칼럼으로 정제 하여 표제화합물 5.0g을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.25 (d, 1H), 0.51 (d, 2H), 0.99 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.22 (s, 3H), 3.71 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.70 (m, 4H)

ESI: 355 $(M+1)^+$, $C_{22}H_{30}O_2Si$

제조예 29

디이소프로필 {[1-({[t-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)-2,2-디메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트의 합성



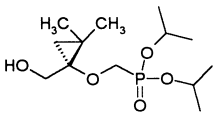
제조예 28에서 수득한 화합물을 제조예 2에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.29 (d, 1H), 0.60 (d, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.30 (m, 12H), 3.75 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.72 (m, 2H), 7.41 (m, 6H), 7.67 (m, 4H)

ESI: 519 $(M+1)^+$, $C_{28}H_{43}O_5PSi$

제조예 30

디이소프로필{1-[(하이드록시메틸)-2,2-디메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트의 합성



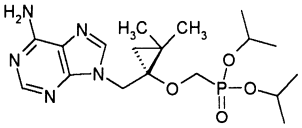
제조예 29에서 수득한 화합물을 제조예 3에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.39 (d, 1H), 0.59 (d, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.33 (d, 12H), 3.76 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.76 (m, 2H)

ESI: 295 $(M+1)^+$, $C_{13}H_{27}O_4P$

제조예 31

디이소프로필({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트의 합성



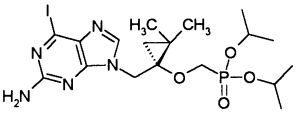
제조예 30에서 수득한 화합물을 제조예 11에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$): δ 0.62 (d, J=5.9Hz, 1H), 0.81 (d, J=5.9Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.23 (m, 15H), 3.72 (dd, J=15.1, 11.0Hz, 1H), 3.85 (dd, J=15.1, 5.5Hz, 1H), 4.28 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.58 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.68 (m, 2H), 5.79 (bs, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.32 (s, 1H)

ESI: 412 $(M+1)^+$, $C_{18}H_{30}N_5O_4P$

제조예 32

디이소프로필({1-[(2-아미노-6-요오도-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트의 합성



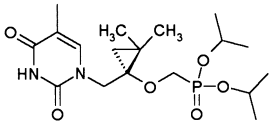
제조예 30에서 수득한 화합물을 6-클로로구아닌 대신 6-요오도구아닌을 사용하는 점을 제외하고는 제조예 12에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$): δ 0.58 (d, J=6.4Hz, 1H), 0.80 (d, J=6.4Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.24 (m, 8H), 3.72 (dd, J=13.0, 11.0Hz, 1H), 3.88 (dd, J=13.0, 9.3Hz, 1H) 4.08 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.47 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.67 (m, 2H), 5.05 (bs, 1H), 8.10 (s, 1H)

ESI: 538 $(M+1)^+$, $C_{18}H_{29}IN_5O_4P$

제조예 33

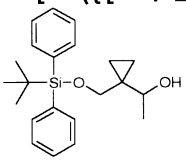
디이소프로필[(1{[5-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-1(2H)-피리미디닐]메틸}-2,2-디메틸사이클로프로필)옥시]메틸포스포네이트의 합성



제조예 30에서 수득한 화합물을 제조예 13에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.
^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.58 (d, 1H), 0.80 (d, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.24 (dd, 6H), 1.28 (t, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 3.72 (dd, 1H), 3.88 (dd, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.67 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 9.15 (s, 1H)
ESI: 403 $(M+1)^+$, C18H31N2O6P

제조예 34

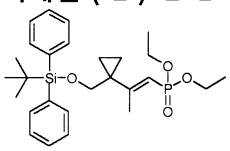
1-[1-({[t-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)사이클로프로필]-1-메틸알콜의 합성



제조예 22에서 수득한 화합물 6g을 디클로로메탄 150㎖에 녹였다. 여기에 N-옥사이드 3.0g 및 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트 (TPAP) 103㎎을 상온에서 가하였다. 상온에서 약 1시간 교반한 후 물 20㎖를 가하여 반응을 중지시켰다. 디클로로메탄으로 추출하고 추출액을 감압하에 농축시켜 알데히드 화합물 6.0g을 수득한 다음 추가의 정제없이 다음 반응에 이용하였다.
알데히드 화합물 5.23g을 THF 350㎖에 녹이고 -78℃로 냉각시켰다. 메틸마그네슘브로마이드 (3.0M 용액) 10.3㎖를 천천히 가한 다음 상온에서 1시간 교반하였다. 물 0.5㎖ 및 메탄올 0.5㎖를 가하여 반응을 중지시킨 후 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 에틸아세테이트/n-헥산= 1/8, v/v)로 정제하여 표제화합물 3.57g을 수득하였다.
^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.22 (m, 1H), 0.39 (m, 2H), 0.61 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 1.24 (d, 3H), 3.3 (d, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.9 (d, 1H), 7.43 (m, 6H), 7.64 (m, 6H)

제조예 35

디에틸 (*E*)-2-1-[1-({[t-부틸(디페닐)실릴]옥시}메틸)사이클로프로필]-1-프로페닐포스포네이트의 합성



제조예 34에서 수득한 화합물 4g을 디클로로메탄 10㎖에 녹이고, n-모폴린 N-옥사이드 2.1g과 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트 (TPAP) 209mg을 상온에서 가하였다. 상온에서 약 1시간 교반한 다음 물 20㎖를 가하여 반응을 중지시켰다. 디클로로메탄으로 추출하고 추출액을 감압하에 농축시켜 화합물 4.0g을 수득한 다음, 추가의 정제없이 다음 반응에 이용하였다.
테트라에틸메틸렌 디포스포네이트(2.7g)를 -78℃에서 테트라하이드로푸란 (THF) 30㎖에 녹이고 n-부틸리튬 4㎖를 가하였다. 반응 혼합물을 20분간 교반한 다음 상기 수득된 케톤 화합물 1.0g을 가하였다. 상온에서 1시간동안 교반하고 물 20㎖를 가하여 반응을 중지시켰다. 에틸아세테이트로 추출하고 감압하에 농축시킨 후 잔류물을 실리카겔 칼럼으로 정제하여 표제화합물 654mg을 수득하였다.
^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.58 (m, 1H), 0.69 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 1.20 (t, 6H), 2.09 (d, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.05 (m, 4H), 5.61 (d, 1H), 7.38 (m, 6H), 7.63 (d, 4H)

실시예 1

({1-[(6-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산 (화합물 1)의 합성

제조예 5에서 수득한 화합물 159mg을 15㎖의 디클로로메탄에 녹이고 1.27g의 트리메틸실릴브로마이드를 첨가한 다음 18시간 동안 가열환류시켰다. 반응종결후, 반응물을 물로 추출하고 수추출액을 감압증류한 다음 잔류물을 고성능 액체 크로마도그래피(HPLC)로 정제하여 흰색 분말의 표제화합물 0.89g(수율 90%)을 수득하였다.
^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 1.02 (d, 4H), 3.95 (d, 2H), 4.55 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)
ESI: 300 $(M+1)^+$, C10H14N5O4P

실시예 2

3-[({1-[(6-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 2)의 합성

문헌(참조: J. Med. Chem., 37(12), 1857 (1994) 및 미국특허 5,663,159 (1998))에 공지된 방법을 적용하여 표제화합물을 제조하였다.
실시예 1에서 얻은 화합물 1.00g을 무수 디메틸포름아미드 150㎖에 녹이고, N,N'-디사이클로헥실-4-모폴린카복사미딘 2.08g(7.32 mmol)과 클로로메틸 피발레이트 2.75g(18.3 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물이 약 1시간 후 균일해지면 상온에 서 5일간 교반하였다. 반응액을 여과하여 감압농축한다음 물 50㎖와 톨루엔 50㎖로 분별하여 유기층을 취하였다. 수층을 톨루엔 50㎖로 2회 추출하였다. 유기층을 합하여 감압농축한 후 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 메탄올/디클로로메탄=1/20, v/v)로 분리하여 흰색 고체상의 표제화합물 0.59g(수율 32%)을 수득하였다.
^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 0.91 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 1.20 (m, 18H), 1.90 (br s, 2H), 3.90 (d, 2H), 4.32

(s, 2H), 5.65 (m, 4H), 8.14 (s, 1H), 8.31 (s, 1H)
ESI: 528 (M+1) $^{+}$, C22H34N5O8P

실시예 3

({1-[(2-아미노-6-클로로-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 3)의 합성

실시예 1에서 수득한 화합물 (1.00g)을 무수 디메틸포름아미드 150㎖에 녹이고, N,N'-디사이클로헥실-4-모폴린카르복스아미딘 2.08g(7.32 mmol) 및 클로로메틸피발레이트 2.75g(18.3 mmol)을 가하였다. 약 1시간 후에 반응 혼합물이 균질하게 되면, 상온에서 5일간 교반하였다. 여과한 후, 여액을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 물 50㎖ 및 톨루엔 50㎖로 분별증류하여 유기층을 분리하였다. 수층을 톨루엔 50㎖로 2회 추출하였다. 유기층을 합하여 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 메탄올/디클로로메탄=1/20, v/v)로 정제하여 백색 고체상의 표제화합물 0.59g(수율 32%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 1.00 (s, 2H), 1.07 (s, 2H), 3.94 (d, 2H), 4.52 (s, 2H), 9.50 (s, 1H)
ESI: 334 (M+1) $^{+}$, C10H13ClN5O4P

실시예 4

({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸 포스폰산(화합물 5)의 합성

실시예 3에서 얻은 화합물 41mg을 2N 염산 5㎖에 녹인 후 6시간동안 가열환류시켰다. 감압증류로 물을 제거하여 흰색 고체상의 표제화합물 37mg(수율 95%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.98 (m, 2H), 1.06 (m, 2H), 3.92 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 9.20 (s, 1H)
ESI: 316 (M+1) $^{+}$, C10H14N5O5P

실시예 5

({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산 (화합물 9)의 합성

제조예 6에서 얻은 화합물 150mg을 15㎖의 테트라하이드로푸란에 녹이고 15mg의 5% 팔라듐/탄소를 첨가한다음 1기압의 수소환경에서 18시간동안 환원시켰다. 반응종료후, 팔라듐/탄소를 흡인여과로 제거하고 여액을 감압증류한 후 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 디클로로메탄/메탄올=20/1, v/v)로 정제하여 디이소프로필 화합물 130mg을 수득하였다(ESI: 384(M+1) $^{+}$, C16H26N5O4P). 이 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 트리메틸실릴브로마이드로 처리하여 표제화합물 91mg(수율 90%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.94 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 3.93 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.74 (s, 1H)
ESI: 300 (M+1) $^{+}$, C10H14N5O4P

실시예 6

3-[({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^{5}-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 10)의 합성

실시예 5에서 수득한 화합물을 실시예 2에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$-d4) δ 0.90 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 1.20 (m, 18H), 3.96 (d, 2H), 4.22 (s, 2H), 5.65 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.69 (s, 1H)
ESI: 528 (M+1) $^{+}$, C22H34N5O8P

실시예 7

({1-[(2-아미노-6-사이클로프로필아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 11)의 합성

제조예 6에서 얻은 화합물 200mg을 20㎖의 에탄올에 녹이고 53㎖의 트리에틸아민과 82mg의 사이클로프로필아민을 첨가한 다음 18시간동안 가열환류시켰다. 물을 첨가하여 반응을 종결시키고 에틸아세테이트로 생성물을 추출하였다. 에틸아세테이트를 감압증류로 제거한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 디클로로메탄/메탄올=20/1, v/v)로 정제하여 디이소프로필 화합물 178mg(수율 85%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.59 (t, 2H), 0.83 (m, 4H), 1.00 (t, 2H), 1.24 (d, 6H), 1.29 (d, 6H), 3.0 (brs, 1H), 3.80 (d, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.70 (m, 2H), 4.71 (brs, 2H), 5.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H)

상기 수득된 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 트리메틸실릴브로마이드로 처리하여 표제화합물 128mg(수율 90%)을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.86 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 1.02 (m, 2H),1.07 (m, 2H), 2.90 (br s, 1H), 3.93 (d, 2H), 4.39 (s, 2H), 8.43 (br s, 1H)
ESI: 355 (M+1) $^{+}$, C13H19N6O4P

실시예 8

({1-[(2-아미노-6-에틸아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 13)의 합성

제조예 6에서 얻은 화합물 115mg을 20㎖의 에탄올에 녹이고 31㎖의 트리에틸아민과 0.07㎖의 에틸아민을 첨가한 다음 18시간동안 가열환류시켰다. 물을 첨가하여 반응을 종결시키고 에틸아세테이트로 생성물을 추출하였다. 에틸아세테이트를 감압증류로 제거한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 디클로로메탄/메탄올=20/1, v/v)로 정제하여 디이소프로필 화합물 104mg(수율 89%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.82 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 1.24 (d, 6H), 1.27 (t, 3H), 1.29 (d, 6H), 3.60 (brs, 2H), 3.81 (d, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.65 (m, 4H), 5.50 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H)

상기 수득된 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물
75mg(수율 90%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (MeOH-d4) δ 0.89 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), 3.59 (br s, 2H), 3.92 (d, 2H), 4.35 (s, 2H), 9.95 (br s, 1H)
ESI: 343 (M+1) $^+$, C13H19N6O4P

실시예 9

[(1-{[2-아미노-6-(디메틸아미노)-9*H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스폰산(화합물 15)의 합성

제조예 6에서 얻은 화합물 115mg을 20㎖의 에탄올에 녹이고 38.6㎖의 트리에틸아민과 1.74㎖의 N,N-디메틸아민을 첨가한 다음 18시간동안 가열환류시켰다. 물을 첨가하여 반응을 종결시키고 에틸아세테이트로 생성물을 추출하였다. 에틸아세테이트를 감압증류로 제거한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 디클로로메탄/메탄올=20/1, v/v)로 정제하여 디이소프로필 화합물 119mg(수율 81%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.75 (t, 2H), 0.93 (t, 2H), 1.16 (d, 6H), 1.22 (d, 6H), 3.3 (brs, 6H), 3.74 (d, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.69 (brs, 2H), 7.68 (s, 1H)

상기 수득된 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물 86mg(수율 90%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (MeOH-d4) δ 0.89 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 3.30 (br s, 6H), 3.90 (d, 2H), 4.37 (s, 2H), 7.92 (br s, 1H)
ESI: 343 (M+1) $^+$, C12H19N6O4P

실시예 10

[(1-{[2-아미노-6-(이소프로필아미노)-9*H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스폰산(화합물 17)의 합성

제조예 6에서 얻은 화합물 133mg을 20㎖의 에탄올에 녹이고 0.049㎖의 트리에틸아민과 0.082㎖의 이소프로필아민을 첨가한 다음 18시간동안 가열환류시켰다. 물을 첨가하여 반응을 종결시키고 에틸아세테이트로 생성물을 추출하였다. 에틸아세테이트를 감압증류로 제거한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 디클로로메탄/메탄올=20/1, v/v)로 정제하여 디이소프로필 화합물 95mg(수율 68%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.83 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 1.28 (m, 18H), 3.79 (d, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.60 (br s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.70 (m, 2H), 5.40 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H)

상기 수득된 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물 72mg(수율 91%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (MeOH-d4) δ 0.89 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 1.34 (d, 6H), 3.30 (br s, 1H), 3.90 (d, 2H), 4.36 (s, 2H), 8.01 (br s, 1H)
ESI: 357 (M+1) $^+$, C12H19N6O4P

실시예 11

({1-[(2,6-디아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 19)의 합성

제조예 4에서 얻은 화합물 246mg과 2,6-디아미노퓨린을 제조예 5에서와 동일한 방법으로 반응시켜 디이소프로필 화합물 78.5mg(수율 29%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.85 (t, 2H), 1.00 (t, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.29 (d, 6H), 1.83 (brs, 2H), 3.82 (d, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.68 (m, 2H), 5.39 (d, 2H), 7.85 (s, 1H)
ESI: 399 (M+1) $^+$, C16H27N6O4P

상기 수득된 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물 72mg(수율 91%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (DMSO-d6 + CF_3COOH) δ 0.70 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 3.58 (d, 2H), 4.21 (s, 2H), 8.16 (br s, 1H)
ESI: 315 (M+1) $^+$, C10H15N6O4P

실시예 12

({1-[(2-아미노-6-에톡시-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 23)의 합성

제조예 6에서 수득한 6-클로로구아닌 유도체 100mg을 10㎖의 에탄올에 녹인후, 트리에틸아민 32㎖ 및 소듐메톡사이드 53mg을 가하고 4시간동안 환류시켰다. 10㎖의 물을 가하여 반응을 종결시킨 후 디클로로메탄으로 추출하고 감압증류하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼으로 정제하여 구아닌의 6-번위치가 에톡시로 치환된 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.83 (t, 2H), 1.00 (t, 2H), 1.24-1.28 (m, 12H), 1.45 (t, 3H), 3.82 (d, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 7.90 (s, 1H)

상기 수득한 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.99 (t, 2H), 1.06 (t, 2H), 1.48 (t, 3H), 3.91 (d, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.65 (m, 2H), 9.18 (s, 1H)
ESI: 344 (M+1) $^+$, C12H18N5O5P

실시예 13

({1-[(2-아미노-6-메틸-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 25)의 합성

10㎖ 플라스크를 진공건조시킨 후 질소 분위기에서 브롬화아연 53mg (0.238mmol)을 조금씩 가하였다. 무수 테트라하이드로푸란 2㎖를 적가하고 -78℃로 온도를 내린 후 메틸마그네슘그리나드 0.08㎖(20.238mmol)을 첨가하고 1시간동안 교반하였다. 실온으로 승온시킨 후 팔라듐테트라키스트리페닐포스핀을 약 10mol% 조금씩 가하였다. 테트라하이드로푸란 1㎖에 제조예 6에서 얻은 화합물 50mg(0.119mmol)을 녹여 적가한 후 1시간동안 가열하였다. 용매를 감압증류로 제거하고 잔류물을 물과 에틸아세테이트로 추출한 후 유기층을 감압증류하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 메틸렌클로라이드/메탄올=90/10, v/v)로 정제하여 디이소프로필 화합물 20mg(수율 42%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (MeOH-d4) δ 0.95 (m, 2H), 0.98(m, 2H), 1.17(d, 6H), 1.23 (d, 6H), 2.59(s, 3H), 4.02(s, 1H), 4.10(s, 1H), 4.32(s, 2H), 4.59(m, 2H), 8.12(s, 1H)

ESI: 398 (M+1) $^{+}$, C17H28N5O4P
상기 수득된 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 트리메틸실릴브로마이드로 처리하여 표제화합물 8.0mg(수율 50%)을 수득하였다.
^{1}H NMR (D_2O) δ 0.87 (m, 2H), 1.02 (m, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 8.25 (s, 1H)
ESI: 314 (M+1) $^{+}$, C11H16N5O4P

실시예 14

[(1{[5-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-1(2H)-피리미디닐]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스폰산(화합물 31)의 합성

제조예 7에서 얻은 화합물 19mg을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물 14mg(수율 95%)을 수득하였다.
ESI: 291 (M+1) $^{+}$, C10H11N2O6P
^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.82 (t, 2H), 0.97 (t, 2H), 1.87 (s, 3H), 3.83 (d, 2H), 3.97 (s, 2H), 7.55 (s, 1H)

실시예 15

[(1-{[2-아미노-6-(4-모폴리닐)-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스폰산(화합물 37)의 합성

제조예 6에서 얻은 화합물 134mg을 20㎖의 에탄올에 녹이고 0.049㎖의 트리에틸아민과 0.085㎖의 모폴린을 첨가한 다음 18시간동안 가열환류시켰다. 물을 첨 가하여 반응을 종결시키고 에틸아세테이트로 생성물을 추출하였다. 에틸아세테이트를 감압증류로 제거한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 디클로로메탄/메탄올=20/1, v/v)로 정제하여 디이소프로필 화합물 66mg(수율 44%)을 수득하였다.
^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.83 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 1.24 (d, 6H), 1,30 (d, 6H), 3.79 (m, 6H), 4.18 (s, 2H), 4.21 (br s, 4H), 4.67 (m, 2H), 4.80 (br s, 2H), 7.78 (s, 1H)
ESI: 469 (M+1) $^{+}$, C20H33N6O5P
상기 수득된 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 트리메틸실릴브로마이드로 처리하여 표제화합물 49mg(수율 91%)을 수득하였다.
^{1}H NMR (MeOH-d4) δ 0.89 (m, 2H), 1.07 (m, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.92 (d, 2H), 4.40(br s, 6H), 7.87 (s, 1H)
ESI: 384 (M+1) $^{+}$, C14H21N6O5P

실시예 16

[(1-{[2-아미노-6-(1-피페리디닐)-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스폰산(화합물 39)의 합성

제조예 6에서 얻은 화합물 154mg을 20㎖의 에탄올에 녹이고 0.049㎖의 트리 에틸아민과 0.11㎖의 피페리딘을 첨가한 다음 18시간동안 가열 환류시켰다. 물을 첨가하여 반응을 종결시키고 에틸아세테이트로 생성물을 추출하였다. 에틸아세테이트를 감압증류로 제거한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 디클로로메탄/메탄올=20/1, v/v)로 정제하여 디이소프로필 화합물 123mg(수율 72%)을 수득하였다.
^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.80 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 1.22 (d, 6H), 1.26 (d, 6H), 1.63 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 3.78 (d, 2H), 4.14 (s, 6H), 4.54 (br s, 2H), 4.65 (m, 2H), 7.72 (s, 1H)
ESI: 467 (M+1) $^{+}$, C21H35N6O4P
상기 수득된 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물87mg(수율 91%)을 수득하였다.
^{1}H NMR (MeOH-d4) δ 0.89 (m, 2H), 1.06 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.79 (m, 2H), 3.90 (d, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.43(br s, 4H), 7.89 (s, 1H)
ESI: 383 (M+1) $^{+}$, C15H23N6O4P

실시예 17

[(1-{[2-아미노-6-(4-메틸-1-피페라지닐)-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스폰산(화합물 41)의 합성

제조예 6에서 얻은 화합물 128mg을 20㎖의 에탄올에 녹이고 0.10㎖의 4-메틸-1-피페라진을 첨가한 다음 18시간 동안 가열 환류시켰다. 물을 첨가하여 반응을 종결시키고 에틸아세테이트로 생성물을 추출하였다. 에틸아세테이트를 감압증류로 제거한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 디클로로메탄/메탄올=20/1, v/v)로 정제하여 디이소프로필 화합물 123mg(수율 83%)을 수득하였다.
^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.80 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 1.21 (d, 6H), 1.27 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 3.78 (d, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.22 (br s, 4H), 4.57 (s, 2H), 4.66 (m, 2H), 7.73 (s, 1H)
ESI: 482 (M+1)+, C21H36N7O4P
상기 수득된 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물 87mg(수율 85%)을 수득하였다.
^{1}H NMR (MeOH-d4) δ 0.89 (m, 2H), 1.07 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 3.91 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.89 (m, 2H), 5.70 (br, 2H), 7.91 (s, 1H)
ESI: 398 (M+1) $^{+}$, C15H24N7O4P

실시예 18

[(1-{[2-아미노-6-(1-피롤리디닐)-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필) 옥시]메틸포스폰산(화합물 43)의 합성

제조예 6에서 얻은 화합물 122mg을 20㎖의 에탄올에 녹이고 0.07㎖의 피롤리딘을 첨가한 다음 18시간동안 가열환류시켰다. 물을 첨가하여 반응을 종결시키고 에틸아세테이트로 생성물을 추출하였다. 에틸아세테이트를 감압증류로 제거한 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(전개용매: 디클로로메탄/메탄올=20/1, v/v)로 정제하여 디이소프로필 화합물 110mg (수율 83%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.78 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), 1.20 (d, 6H), 1.26 (d, 6H), 2.00 (br s, 4H), 3.60 (br, 3H), 3.78 (d, 2H), 4.09 (br, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.63 (m, 2H), 7.69 (s, 1H)
ESI: 453 $(M+1)^+$, C20H33N6O4P
상기 수득된 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물 76mg(수율 85%)을 수득하였다.
^{1}H NMR (MeOH-d4) δ 0.94 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.91 (d, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.70 (br, 2H), 8.42 (s, 1H)
ESI: 369 $(M+1)^+$, C14H21N6O4P

실시예 19

3-[({1-[(2-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-9- 메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파덱-1-일 3-메틸부타노에이트(화합물 74)의 합성

실시예 5에서 수득한 화합물 100mg을 디메틸포름아미드(2㎖) 용매중에서 트리에틸아민(3 당량)의 존재하에 클로로메틸 3-메틸부티레이트와 상온에서 24시간동안 반응시켰다. 반응액을 실리카겔 칼럼으로 정제하여 표제화합물을 41% 수율로 수득하였다.
^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.89 (t, 2H), 0.94 (d, 12H), 1.04 (t, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.22 (d, 4H), 3.97 (d, 2H), 4.23 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.65 (m, 4H), 8.00 (s, 1H), 8.69 (s, 1H)
ESI: 527 $(M+1)^+$, C23H35N4O8P

실시예 20

3-[({1-[(2-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파덱-1-일 부티레이트(화합물 75)의 합성

실시예 5에서 수득된 화합물을 실시예 19에서와 동일한 방법으로 클로로메틸 부티레이트와 상온에서 24시간동안 반응시키고, 실리카겔 칼럼으로 정제하여 표제화합물을 24% 수율로 수득하였다.
^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.88 (t, 2H), 0.92 (d, 6H), 1.60 (m, 4H), 2.32 (t, 4H), 3.96 (d, 2H), 4.22 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.62 (m, 4H), 8.00 (s, 1H), 8.68 (s, 1H)
ESI: 499 $(M+1)^+$, C21H31N4O8P

실시예 21

3-[({1-[(2-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8-메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 2-메틸프로파노에이트(화합물 78)의 합성

실시예 5에서 수득된 화합물을 실시예 19에서와 동일한 방법으로 클로로메틸 이소부티레이트와 상온에서 24시간동안 반응시키고, 실리카겔 칼럼으로 정제하여 표제화합물을 21% 수율로 수득하였다.
^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.84 (t, 2H), 0.97 (t, 2H), 1.11 (d, 12H), 2.52 (m, 2H), 3.91 (d, 2H), 4.16 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.58 (m, 4H), 7.96 (s, 1H), 8.61 (s, 1H)
ESI: 499 $(M+1)^+$, C21H31N4O8P

실시예 22

3-[({1-[(2-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-3,7-디옥소-7-(1-피롤리디닐)-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파헵트-1-일 1-피롤리딘카르복실레이트(화합물 80)의 합성

실시예 5에서 수득된 화합물을 실시예 19에서와 동일한 방법으로 클로로메틸 1-피롤리딘카복실레이트와 상온에서 24시간동안 반응시키고, 실리카겔 칼럼으로 정제하여 표제화합물을 35% 수율로 수득하였다.
^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.82 (t, 2H), 0.87 (m, 8H), 0.98 (t, 2H), 1.57 (d, 4H), 2.26 (t, 4H), 3.91 (d, 2H), 4.16 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.57 (m, 4H), 7.98 (s, 1H), 8.62 (s, 1H)
ESI: 553 $(M+1)^+$, C23H33N6O8P

실시예 23

3-[({1-[(2-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-3,7-디옥소-7-(1-피페리디닐)-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파헵트-1-일 1-피페리딘카르복실레이트(화합물 81)의 합성

실시예 5에서 수득된 화합물을 실시예 19에서와 동일한 방법으로 클로로메틸 1-피페리딘카복실레이트와 상온에서 24시간동안 반응시키고, 실리카겔 칼럼으로 정 제하여 표제화합물을 39% 수율로 수득하였다.
^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.86 (t, 2H), 1.02 (t, 2H), 1.47-1.58 (brm, 12H), 3.40 (brm, 8H), 3.99 (d, 2H), 4.22 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.69 (m, 4H), 8.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H)
ESI: 581 $(M+1)^+$, C25H37N6O8P

실시예 24

3-[({1-[(2-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-7-(4-모폴리닐)-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파헵트-1-일 4-모폴린카르복실레이트(화합물 82)의 합성

실시예 5에서 수득된 화합물을 실시예 19에서와 동일한 방법으로 클로로메틸 4-모폴린카복실레이트와 상온에서 24시간동안 반응시키고, 실리카겔 칼럼으로 정제하여 표제화합물을 40% 수율로 수득하였다.
^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.89 (t, 2H), 1.03 (t, 2H), 3.47 (brm, 8H), 3.65 (brm, 8H), 4.00 (d, 2H), 4.24 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.70 (m, 4H), 8.07 (s, 1H), 8.69 (s, 1H)
ESI: 586 $(M+1)^+$, C23H33N6O10P

실시예 25

{[1-({2-아미노-6-[(4-메틸페닐)설파닐]-9*H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스폰산(화합물 66)의 합성

제조예 6에서 수득된 6-클로로구아닌 유도체 4.86g을 85㎖의 메탄올에 녹인후 트리에틸아민 1.4g과 4-메틸티오크레졸 2.9g을 가하였다. 환류조건에서 24시간동안 반응시켰다. 20㎖의 물을 가하여 반응을 종결시킨 후 메탄올을 감압증류하였다. 디클로로메탄으로 추출하고 실리카겔 칼럼으로 정제하여 구아닌의 6-번위치가 4-메틸페닐티오에 의해 치환된 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.84 (t, 2H), 1.02 (t, 2H), 1.25-1.31 (m, 12H), 2.40 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 8.00 (s, 1H)

상기 수득된 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시키고 메탄올-디에틸에테르의 혼합액(1/20, v/v)에서 재결정하여 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.98 (t, 2H), 1.06 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 4.48 (s, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 9.05 (s, 1H)

ESI: 421 $(M+1)^+$, $C_{18}H_{21}N_4O_4PS$

실시예 26

3-({[1-({2-아미노-6-[(4-메틸페닐)설파닐]-9*H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸)-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 68)의 합성

실시예 25에서 수득한 메틸포스폰산을 실시예 2에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.82 (t, 2H), 0.98 (t, 2H), 1.18 (s, 18H), 2.36 (s, 3H), 3.93 (d, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.60 (m, 4H), 7.18 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.88 (s, 1H)

ESI: 649 $(M+1)^+$, $C_{30}H_{41}N_4O_8PS$

실시예 27

{[1-({2-아미노-6-[(4-메톡시페닐)설파닐]-9*H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스폰산(화합물 96)의 합성

제조예 6에서 수득된 6-클로로구아닌 유도체 4.86g을 85㎖의 메탄올에 녹인후 트리에틸아민 1.4g과 4-메톡시티오크레졸 2.9g을 가하였다. 환류조건에서 24시간동안 반응시켰다. 20㎖의 물을 가하여 반응을 종결시킨 후 메탄올을 감압증류하였다. 디클로로메탄으로 추출하고 실리카겔 칼럼으로 정제하여 구아닌의 6-번위치 가 4-메톡시페닐티오에 의해 치환된 화합물을 수득하였다.

상기 수득된 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시키고 메탄올-디에틸에테르의 혼합액(1/20, v/v)에서 재결정하여 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.77 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 8.09 (s, 1H)

ESI: 438 $(M+1)^+$, $C_{17}H_{20}N_5O_5PS$

실시예 28

{[1-({2-아미노-6-[(4-니트로페닐)설파닐]-9*H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스폰산(화합물 95)의 합성

제조예 6에서 수득된 화합물을 4-메톡시티오크레졸 대신에 4-니트로티오크레졸을 사용하는 점을 제외하고는 실시예 27에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.86 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 3.82 (d, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 8.72 (s, 1H)

ESI: 453 $(M+1)^+$, $C_{16}H_{17}N_6O_6PS$

실시예 29

({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9*H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 97)의 합성

제조예 12에서 수득한 6-클로로구아닌 유도체를 실시예 3 및 4에서와 동일한 방법으로 연속 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.73 (t, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.21(d, 3H), 1.38 (t, 1H), 1.48 (m, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.96 (t, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 9.12 (s, 1H)

실시예 30

{[1-({2-아미노-[6-(4-메톡시페닐)설파닐]-9*H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스폰산(화합물 99)의 합성

제조예 12에서 수득한 6-클로로구아닌 유도체를 실시예 27에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.67 (t, 1H), 1.13 (m, 2H), 1.20 (d, 3H), 1.45 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 9.00 (s, 1H)

ESI: 452 $(M+1)^+$, $C_{18}H_{22}N_5O_5PS$

실시예 31

{[1-({2-아미노-[6-(4-메틸페닐)설파닐]-9*H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스폰산(화합물 101)의 합성

제조예 12에서 수득한 6-클로로구아닌 유도체를 실시예 25에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.68 (t, 1H), 1.15 (m, 2H), 1.20 (d, 3H), 1.45 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 9.05 (s, 1H)
ESI: 436 (M+1) $^+$, C18H22N5O4PS

실시예 32

{[1-({2-아미노-[6-(4-니트로페닐)설파닐]-9*H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스폰산(화합물 100)의 합성

제조예 12에서 수득한 6-클로로구아닌 유도체를 실시예 28에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.49 (t, 1H), 0.93 (m, 1H), 1.00 (d, 3H), 1.25 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 9.10 (s, 1H)
ESI: 467 (M+1) $^+$, C17H19N6O6PS

실시예 33

({1-[(6-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 103)의 합성

제조예 11에서 수득한 아데닌 유도체를 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.64 (t, 1H), 1.09 (m, 1H), 1.20 (d, 3H), 1.43 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)
ESI: 314 (M+1) $^+$, C11H16N5O4P

실시예 34

비스{[(*t*-부톡시카보닐)옥시]메틸}({1-[(2-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 69)의 합성

실시예 5에서 수득한 화합물 187mg과 N-메틸-2-피롤리돈 6㎖를 혼합하고, 여기에 트리에틸아민 300mg과 클로로메틸t-부틸카보네이트 150mg을 첨가하였다. 반응액을 4시간동안 실온에서 교반하였다. 물 10㎖를 가하여 반응을 종결시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출액을 감압증류하고, 실리카겔 칼럼을 이용하여 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.86 (m, 2H), 1.06 (m, 2H), 1.47 (s, 18H), 4.01 (d, 4H), 4.22 (s, 2H), 5.00 (brs, 2H), 5.61 (m, 4H), 7.99 (s, 1H), 8.69 (s, 1H)
ESI: 344 (M+1) $^+$, C22H34N5O10P

실시예 35

비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}({1-[(2-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 70)의 합성

실시예 5에서 수득한 화합물 100mg과 N-메틸-2-피롤리돈 5㎖를 혼합하고, 여기에 트리에틸아민 110mg과 클로로메틸이소프로필카보네이트 150mg을 첨가하였다. 반응액을 4시간동안 50℃에서 교반하였다. 물 10㎖를 가하여 반응을 종결시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출액을 감압증류하고, 실리카겔 칼럼을 이용하여 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.88 (s, 2H), 1.06 (s, 2H), 1.29 (d, 2H), 1.31 (d, 2H), 4.01 (d, 4H), 4.21 (s, 2H), 4.92 (m, 2H), 5.01 (brs, 2H), 5.64 (m, 4H), 7.99 (s, 1H), 8.69 (s, 1H)
ESI: 532 (M+1) $^+$, C20H30N5O10P

실시예 36

({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9*H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 146)의 합성

제조예 32에서 수득한 화합물을 실시예 1 및 4에서와 동일한 방법으로 연속 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.78 (d, 1H), 0.82 (d, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 3.90 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 9.12 (s, 1H)
ESI: 344 (M+1) $^+$, C12H18N5O5P

실시예 37

({1-[(2-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 147)의 합성

제조예 32에서 수득한 화합물을 실시예 5에서와 동일한 방법으로 반응시켜 구아닌의 6번 위치가 수소로 환원된 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.60 (d, 1H), 0.82 (d, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.22 (m, 15H), 3.73 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.13 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.98 (brs, 2H), 8.09 (s, 1H), 9.67 (s, 1H)

상기 수득된 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.74 (d, 1H), 0.81 (d, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 3.91 (d, 2H), 4.49 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.74 (s, 1H)
ESI: 328 (M+1) $^+$, C12H18N5O4P

실시예 38

({1-[(6-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 148)의 합성

제조예 31에서 수득한 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.77 (d, 1H), 0.79 (d, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 3.90 (d, 2H), 4.61 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)

ESI: 328 (M+1) $^{+}$, C12H18N5O4P

실시예 39

(*E*)-2-{1-[(2-아미노-6-하이드록시-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에테닐포스폰산(화합물 130)의 합성

제조예 26에서 수득한 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시켜 포스폰산 유도체를 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 1.07 (t, 2H), 1.33 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 5.76 (dd, 1H), 6.45 (dd, 1H), 9.18 (s, 1H)

상기 수득된 화합물을 실시예 4에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 1.08 (t, 2H), 1.34 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 5.78 (dd, 1H), 6.46 (dd, 1H), 9.11 (s, 1H)

ESI: 312 (M+1) $^{+}$, C11H14N5O4P

실시예 40

2-{1-[(2-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에틸포스폰산(화합물 139)의 합성

제조예 26에서 수득한 화합물을 실시예 5에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.58 (t, 2H), 0.85 (t, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 5.78 (dd, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.75(s, 1H)

ESI: 298 (M+1) $^{+}$, C11H16N5O3P

실시예 41

(*E*)-2-{1-[(6-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에테닐포스폰산(화합물 132)의 합성

제조예 25에서 수득한 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.94 (t, 2H), 1.20 (t, 2H), 4.36 (s, 2H), 5.63 (dd, 1H), 6.37 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.31 (s, 1H)

ESI: 296 (M+1) $^{+}$, C11H14N5O3P

실시예 42

2-{1-[(6-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에틸포스폰산(화합물 140)의 합성

제조예 25에서 수득한 화합물을 실시예 5에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.58 (t, 2H), 0.87 (t, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.42 (s, 1H)

ESI: 298 (M+1) $^{+}$, C11H16N5O3P

실시예 43

2-{1-[(2-아미노-6-하이드록시-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에틸포스폰산(화합물 138)의 합성

제조예 26에서 수득한 화합물을 실시예 12에서와 동일한 방법으로 반응시켜 구아닌의 6번 위치가 에톡시로 치환된 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.00 (t, 2H), 1.10 (t, 2H), 1.16-1.21 (m, 9H), 3.90 (m, 4H), 4.01 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 5.58 (dd, 1H), 6.49 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H)

상기 수득된 화합물 80mg을 메탄올에 녹이고 20mg의 10% Pd/C를 가한 다음 수소환경하에 환원시켜 이중결합이 환원된 화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.49 (t, 2H), 0.66 (t, 2H), 1.21 (t, 6H), 1.42 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 3.99 (m, 6H), 4.96 (s, 2H), 7.59 (s, 1H)

상기 수득된 화합물을 실시예 1에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.60 (t, 2H), 0.87 (t, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 9.12 (s, 1H)

ESI: 314 (M+1) $^{+}$, C11H16N5O4P

실시예 44

2-{1-[(2-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}프로필포스폰산(화합물 144)의 합성

제조예 35에서 수득한 화합물을 제조예 24, 26 및 실시예 5에서와 동일한 방법으로 연속 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.62-0.77 (m, 4H), 1.04 (d, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.74 (s, 1H)

ESI: 312 (M+1) $^{+}$, C12H18N5O3P

실시예 45

(*E*)-2-{1-[(6-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}-1-프로페닐포스폰산(화합물 137)의 합성

제조예 35에서 수득한 화합물을 제조예 24, 25 및 실시예 1에서와 동일한 방법으로 연속 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.86 (t, 2H), 1.10 (t, 2H), 2.19 (d, 3H), 4.38 (s, 2H), 5.23 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.37(s, 1H)

ESI: 310 (M+1) $^{+}$, C12H16N5O3P

실시예 46

2-{1-[(6-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}프로필포스폰산(화합물 143)의 합성

제조예 35에서 수득한 화합물을 제조예 24, 25 및 실시예 5에서와 동일한 방법으로 연속 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.65 (t, 2H), 0.78 (t, 2H), 0.95 (m, 1H), 1.00 (d, 3H), 1.53 (s, 1H), 1.90 (m, 1H), 4.3 (q, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.45 (s, 1H)
ESI: 312 (M+1) $^+$, C12H18N5O3P

실시예 47

비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 48)의 합성

실시예 1에서 수득한 메틸포스폰산 150mg에 디클로로메탄을 적가하고 *N,N*-디에틸트리메틸실릴아민 0.73㎖를 적가한 다음 상온에서 2시간 교반하였다. 반응용기에 옥살릴클로라이드 0.15㎖와 디메틸포름아미드 두 방울을 적가하고, 2시간 더 교반한 후 감압증류로 용매를 제거하였다. 잔류물에 피리딘 10㎖와 트리플루오로에탄올 2㎖를 적가하고 16시간 동안 교반하여 반응시켰다. 감압증류로 용매를 제거한 후 실리카겔 칼럼으로 정제하여 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(CD_3OD) δ 1.02 (m, 4H), 4.30 (d, 2H), 4.53 (m, 6H), 8.40 (s, 1H), 8.46(s, 1H)
ESI: 464 [M+H]+: C14H16F6N5O4P

실시예 48

비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 49)의 합성

실시예 5에서 수득한 화합물을 실시예 47에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.88 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 4.07 (d, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.33 (m, 4H), 5.06 (br.s, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.68 (s, 1H)
ESI: 464 [M+H] $^+$, C14H16F6N5O4P

실시예 49

비스(2,2,2-트리플루오로에틸) {[1-({2-아미노-[6-(4-메틸페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 62)의 합성

실시예 25에서 수득한 화합물을 실시예 47에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.88 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 4.06 (d, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.33 (m, 4H), 4.76 (br.s, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.82 (s, 1H)
ESI: 586 [M+H]+, C21H22F6N5O4PS

실시예 50

비스(2,2,2-트리플루오로에틸) [(1-{[2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스포네이트(화합물 45)의 합성

실시예 4에서 수득한 화합물을 실시예 47에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.91 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 4.08 (d, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.35 (m, 4H), 4.70 (s, 2H), 7.69 (s, 1H)
MW=478 [M+H]+ 479 C14H16F6N5O5P

실시예 51

비스(2,2,2-트리플루오로에틸) [(1-{[2-아미노-6-사이클로프로필아미노-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스포네이트(화합물 50)의 합성

실시예 7에서 수득한 화합물을 실시예 47에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.60 (br.s, 2H), 0.84 (br.s, 4H), 1.01 (m, 2H), 2.98 (br.s, 1H), 4.05 (d, 2H), 4.14 (m, 4H), 4.70 (br.s, 2H), 5.67 (br.s, 1H), 7.60 (s, 1H)
ESI: 519, [M+H]+, C17H21F6N6O4P

실시예 52

({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 98)의 합성

제조예 12에서 수득한 6-클로로구아닌 유도체를 실시예 5에서와 동일한 방법으로 반응시켜 표제화합물을 수득하였다.

^{1}H NMR(MeOH-d4) δ 0.68 (t, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.21 (d, 3H), 1.42 (t, 1H), 3.84 (t, 1H), 3.97 (t, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)
ESI: 314 (M+1) $^+$, C11H16N5O4P

발명의 효과

본 발명에 따른 화합물은 B형 간염 세포주인 HepG2.2.15 세포에서 매우 우수 한 약물효과를 나타내며, 또한 B형 간염 치료제 개발에 널리 사용되고 있는 형질전환된 쥐(transgenic mouse)에 대해 혈관투여 또는 경구투여하는 경우 좋은 약효를 나타낸다. 그 실험방법 및 결과를 하기 기술하였다.

실험예 1

B형 간염 세포주에서의 B형 간염 바이러스(HBV) 억제효과 측정 및 분석

(1) 세포배양 및 약물처리

B형 간염 바이러스를 생성하는 세포주인 HepG2.2.15세포(M.A Shells et al., P.N.A.S. 84, 1005(1987))를 T-75 플라스크에서 10% FBS(Fetus bovine serum, GIBCO BRL, #16000-044), 1% ABAM(Antibiotic-Antimycotic, GIB

CO BRL, #16000-028), 400μg/㎖의 제네티신(geneticin, Sigma, #G-9516)을 첨가한 DMEM배지(GIBCO BRL, #430-2200)중에서 3일 간격으로 1:3의 비율로 나누어 5% CO_2 배양기에서 37℃로 배양하였다. 96웰 플레이트에 4×10^4 개/웰이 되도록 분주한 후 세포밀도가 80-90%로 되었을 때 2% FBS, 1% ABAM, 400μg/㎖의 제네티신을 포함한 DMEM 배지200μℓ로 바꾸어준 다음 약물을 100μM에서부터 5배씩 연속적으로 희석하여 0.16μM까지 처리하였다. 각 처리 약물별로 2-3회의 반복 수를 두어 실험오차를 최소화하였다. 2일 간격으로 배지를 갈아주고 약물을 처리한지 10일째에 배지 100μℓ를 수집하여 정량적 PCR(Polymerase Chain Reaction)을 통해 약물에 의한 바이러스 증식의 억제 정도를 조사하였다.

(2) 약물의 세포독성 조사

10일째에 배지 100㎖를 수집한 후, 7.5mg/㎖의 MTT(Thiazolyl Blue Tetrazolium Broide, Amresco, #0793-5G) 용액을 30μℓ씩 각 웰에 가하고 37℃, 5% CO_2 배양기에서 2시간 배양하여 염색하였다. 용액을 버린 후 10% Triton X-100, 0.4μℓ의 진한 염산을 포함한 이소프로판올 용액을 120μℓ/웰씩 가하고 2시간 동안 흔들어 염색된 세포를 녹여내었다. 엘라이자 리더(Elisa Reader)로 540nm에서 흡광도를 조사하였다.

(3) PCR을 통한 B형 간염 바이러스 복제 억제 효과의 정량화

시료 처리 후 10일째 수집한 세포 배양액을 이용하여 B형 간염 바이러스의 복제 억제 정도를 분석하였다. 각 시료를 처리한 세포의 배양액을 증류수로 10배 희석한 후 95℃에서 15분간 끓여 세포를 파괴하는 전처리 과정을 거친 후, B형 간염바이러스의 모든 아종에 공통적인 염기서열을 나타내는 2001번 염기서열위치와 핵 항원 유전자와 폴리머라아제 유전자사이의 2319번 염기서열 위치를 각각 5' 말단 프라이머와 3' 말단 프라이머로 사용하여 약 320bp의 유전자 절편이 PCR에 의해 증폭되도록 하였다. 그 후, B형 간염 바이러스 게놈 DNA를 정량함으로써 각 시료의 B형 간염 바이러스의 복제 억제 역가를 분석하였다.

우선 시료를 처리하지 않은 B형 간염 바이러스 세포 배양액을 연속적으로 희석시켜 PCR로 증폭시켰다. 증폭된 DNA를 2% 아가로즈겔에서 전기영동한 후 에티듐 브로마이드(EtBr, ethidium bromide)로 염색하여 디지탈 영상화 시스템(Digital Imaging System)인 IS-1000(Innotech Scientific Corporation)으로 분석하였다. 선형(linear) 상관관계가 성립하는 구간의 희석배수(dilution fold)를 사용하여 시료를 처리한 세포 배양액의 분석에 들어갔다. 동일한 PCR 방법에 의하여 증폭된 실험군의 DNA를 2% 아가로즈겔에서 전기영동한 후 에티듐 브로마이드로 염색하여 IS-1000으로 분석하고 B형 간염 바이러스 복제 억제 정도를 시료를 처리하지 않은 대조군과의 비로 나타냄으로써 각 시료의 복제 억제 정도를 정량화하였다. 표 8은 대표적인 화합물들의 억제 효능 (약효 및 독성)을 요약한 것이다.

[표 8]

화합물 번호	EC50(μM) in HBV	CC50(μM) in HepG2.2.15
PMEA (대조약제)	5.0	>500
1	>1.0	>1000
2	>0.1	>1000
3	>0.5	>1000
5	>0.1	>1000
9	>0.3	>1000
10	>0.08	>1000
11	>20	>1000
13	>1.0	>1000
15	>0.8	>1000
17	>0.5	>1000
19	>0.3	>1000
23	>0.1	>1000
25	>5.0	>1000
31	>50	>1000
37	>5.0	>1000
41	>1.0	>1000
45	>0.5	>1000
46	>1.0	>1000
62	>0.5	>1000
66	>0.1	>1000

69	>1.0	>1000
95	>0.5	>1000
97	>0.05	>1000
98	>1.0	>1000
99	>5.0	>1000
100	>0.05	>1000
101	>0.1	>1000

상기 표 8의 결과로부터 알 수 있듯이, 본 발명에 따른 화합물은 임상3상중 에 있는 대조약제 PMEA에 비해서도 약효면에서 4-10배 이상 좋은 결과를 나타내었다.

실험예 2

형질전환 쥐(Transgenic mouse: T/G mouse)에서의 약효실험

동물실험은 피하 및 경구투여 방식으로 진행되었다.

FVB strain 마우스로부터 문헌(참조: Jone D. Morrey, Kevin W. Bailey, Brent E. Korba, Robert W. Sidwell, 'Utilization of transgenic mice replicating high levels of hepatitis B virus for antiviral evaluation of lamivudine' Antiviral research, 1999, 42, 97-108)에 기재된 방법에 따라 얻어진 4-5 주령된 HBV 형질전환 쥐에 1일 1회씩 10 mg/kg/day로 9일간 피하투여하거나, 10, 2, 0.4mg/kg/day의 양으로 9일간 경구투여하였다 (암컷과 수컷은 동수로 사용함). 투여중에 또는 투여가 끝난 뒤 쥐의 꼬리에서 채혈하여 5㎕의 혈청을 회수하였다. 이 혈청에 15㎖의 Genereleaser sol을 첨가하고 각각 다른 온도에서 숙성시키는 전처리 과정을 통하여 HBV DNA를 뽑아내었다. 4㎕의 10 x 완충액(Perkin Elmer), 0.8㎕의 10mM dNTP, 500ng의 실험예 1에서 사용한 HBV 프라이머, 2,125mM의 $MgCl_2$, DMSO 및 Taq 폴리머라제를 첨가하여, PCR(Polymerase Chain Reaction)로 증폭시켰다. 전기영동을 사용하여 HBV DNA량을 분석함으로써 형질전환 쥐에서 본 발명에 따른 화합물의 약효를 평가하고 그 결과를 하기 표 9에 나타내었다. 하기 표 9에서 약효군은 혈액에서 HBV DNA가 검출되지 않은 경우를 나타낸다.

[표 9]

화합물 번호	투여량(㎎/kg/day)	결과(약효군 마리수/ 투여군 마리수)	투여방법
23	10	4/4	피하
66	10	4/4	피하
97	10	4/4	피하
95	10	3/4	피하
98	10	4/4	피하
PMEA 디피복실	2	1/3	경구
PMEA 디피복실	0.4	1/6	경구
10	2	4/4	경구
10	0.4	5/6	경구

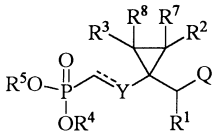
상기 표 9의 결과로부터 알 수 있듯이, 본 발명에 따른 화합물은 경구 및 피하 투여시 모두 동물실험에서 우수한 B형 간염 치료효과를 보이고 있다. 특히, 임상3상중인 PMEA 디피복실과 비교하여 매우 우수한 약물효과를 나타내므로 B형 간염의 치료에 매우 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 1의 에이사이클릭 뉴클레오사이드 포스포네이트 유도체, 약제학적으로 허용되는 그의 염 및 입체화학적 이성체:

[화학식 1]



상기식에서

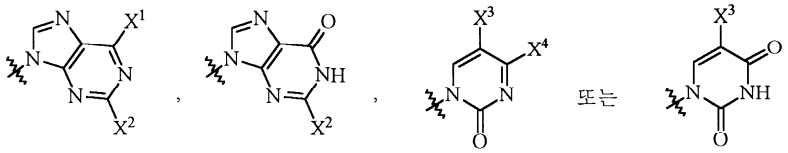
---- 는 단일결합 또는 이중결합을 나타내며,

R^1, R^2, R^3, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 아미노, C_1-C_7-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_5-알킬아미노, C_1-C_5-아미노알킬, 또는 C_1-C_5-알콕시를 나타내고,

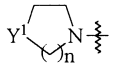
R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소를 나타내거나, 할로겐(특히, 불소), C_1-C_4-알콕시, 페녹시, C_7-C_{10}-페닐알콕시, 또는 C_2-C_5-아실옥시에 의해 치환되거나 비치환된 C_1-C_4-알킬을 나타내거나, C_1-C_7-아실, C_6-C_{12}-아릴 또는 치환되거나 비치환된 카바모일을 나타내거나, -(CH$_2$)m-OC(=O)-R^6 을 나타내며, 여기서 m은 1 내지 12의 정 수이고, R^6 은 C_1-C_{12}-알킬, C_2-C_7-알케닐, C_1-C_5-알콕시, C_1-C_7-알킬아미노, 디(C_1-C_7-알킬)아미노, C_3-C_6-사이클로알킬 또는 질소 및 산소로 구성된 그룹중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 6원 헤테로사이클을 나타내며,

Y 는 -O-, -S-, -CH(Z)-, =C(Z)-, -N(Z)-, =N-, -SiH(Z)-, 또는 =Si(Z)- 를 나타내고, 여기서 Z는 수소, 하이드록시 또는 할로겐을 나타내거나, C_1-C_7-알킬, C_1-C_5-알콕시, 알릴, 하이드록시-C_1-C_7-알킬, C_1-C_7-아미노알킬 또는 페닐을 나타내고,

Q 는 하기 구조식의 그룹을 나타내며:



여기에서

X^1, X^2, X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 하이드록시 또는 할로겐을 나타내거나, 각각 니트로 또는 C_1-C_5-알콕시에 의해 치환되거나 비치환된 C_1-C_7-알킬, C_1-C_5-알콕시, 알릴, 하이드록시-C_1-C_7-알킬, 페닐, 또는 페녹시를 나타내거나, 니트로, 아미노, C_1-C_6-알킬 또는 C_1-C_4-알콕시에 의해 치환되거나 비치환된 C_6-C_{10}-아릴티오를 나타내거나, C_6-C_{12}-아릴아미노, C_1-C_7-알킬아미노, 디(C_1-C_7-알킬) 아미노, C_3-C_6-사이클로알킬아미노 또는  의 구조를 나타내고, 여기에서 n은 1 또는 2의 정수이며, Y^1 은 O, CH$_2$ 또는 N-R (R은 C_1-C_7-알킬 또는 C_6-C_{12}-아릴이다)을 나타낸다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 염이 황산, 메탄설폰산 또는 할로겐화수소산의 부가염인 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서,

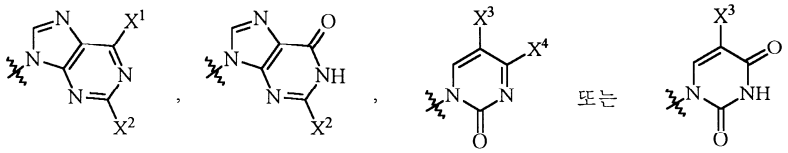
---- 는 단일결합을 나타내며,

R^1, R^2, R^3, R^7 및 R^8 은 각각 독립적으로 수소, 불소, 하이드록시, C_1-C_7-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_5-알킬아미노, C_1-C_5-아미노알킬, 또는 C_1-C_5-알콕시를 나타내고,

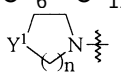
R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소를 나타내거나, 불소, C_1-C_4-알콕시, 또는 페녹시에 의해 치환되거나 비치환된 C_1-C_4-알킬을 나타내거나, C_1-C_5-알킬에 의해 치환된 카바모일을 나타내거나, -(CH$_2$)m-OC(=O)-R^6 을 나타내며, 여기서 m은 1 내지 12 의 정수이고, R^6 은 C_1-C_{12}-알킬, C_2-C_7-알케닐, C_1-C_5-알콕시, C_1-C_7-알킬아미노, 디(C_1-C_7-알킬)아미노, C_3-C_6-사이클로알킬 또는 질소 및 산소로 구성된 그룹중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 6원 헤테로사이클을 나타내며,

Y 는 -O-, -S-, 또는 -N(Z)- 를 나타내고, 여기서 Z는 수소, 하이드록시, C_1-C_7-알킬, 또는 하이드록시-C_1-C_7-알킬을 나타내고,

Q 는 하기 구조식의 그룹을 나타내며:



여기에서

X^1 은 수소, 아미노, 하이드록시 또는 할로겐을 나타내거나, 각각 니트로 또는 C_1-C_5-알콕시에 의해 치환되거나 비치환된 C_1-C_7-알킬, C_1-C_5-알콕시, 하이드록시-C_1-C_7-알킬, 또는 페녹시를 나타내거나, 니트로, 아미노, C_1-C_6-알킬 또는 C_1-C_4-알콕시에 의해 치환되거나 비치환된 C_6-C_{10}-아릴티오를 나타내거나, C_6-C_{12}-아릴아미노, C_1-C_7-알킬아미노, 디(C_1-C_7-알킬)아미노, C_3-C_6-사이클로알킬아미노 또는  의 구조를 나타내고, 여기에서 n은 1 또는 2의 정수이며, Y^1 은 O, CH$_2$ 또는 N-R (R은 C_1-C_7-알킬이다)을 나타내고,

X^2, X^3 및 X^4는 각각 독립적으로 수소, 아미노, 하이드록시, 할로겐, C_1-C_7-알킬, C_1-C_5-알콕시, 또는 C_1-C_7-알킬아미노을 나타내는 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서,

({1-[(6-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 1);

3-[({1-[(6-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 2);

({1-[(2-아미노-6-클로로-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 3);

3-[({1-[(2-아미노-6-클로로-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 4);

({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸 포스폰산(화합물 5);

3-[({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 6);

({1-[(2-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 9);

3-[({1-[(2-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 10);

({1-[(2-아미노-6-사이클로프로필아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 11);

[(1-{[2-아미노-6-(디메틸아미노)-9*H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스폰산(화합물 15);

3-{[(1-{[2-아미노-6-(디메틸아미노)-9*H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸}-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 16);

[(1-{[2-아미노-6-(이소프로필아미노)-9*H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스폰산(화합물 17);

3-{[(1-{[2-아미노-6-(이소프로필아미노)-9*H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸}-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 18);

({1-[(2,6-디아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 19);

3-[({1-[(2,6-디아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8- 디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 20);

({1-[(2-아미노-6-메톡시-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 21);

3-[({1-[(2-아미노-6-메톡시-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 22);

({1-[(2-아미노-6-에톡시-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 23);

3-[({1-[(2-아미노-6-에톡시-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 24);

[(1-{[5-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-1(2H)-피리미디닐]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스폰산(화합물 31);

8,8-디메틸-3-{[(1-{[5-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-1(2H)-피리미디닐]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸}-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 32);

[(1-{[2-아미노-6-(4-모폴리닐)-9*H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스폰산(화합물 37);

3-{[(1-{[2-아미노-6-(4-모폴리닐)-9*H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시] 메틸}-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합 물 38);

비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 45);

비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(2-아미노-6-클로로-9*H*-퓨린-9-일)메틸] 사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 46);

비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(2,6-디아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 47);

비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(6-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 48);

비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(2-아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 49);

비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(2-아미노-6-디메틸아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 52);

비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(2-아미노-6-이소프로필아미노-9*H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 53);

비스(2,2,2-트리플루오로에틸) ({1-[(2-아미노-6-메톡시-9*H*-퓨린-9-일)메틸] 사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 54);

비스(2,2,2-트리플루오로에틸) [(1-{[2-아미노-6-(4-모폴리닐)-9*H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스포네이트(화합물 58);

비스(2,2,2-트리플루오로에틸) [(1-{[2-아미노-6-(페닐설파닐)-9*H*-퓨린-9- 일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스포네이트(화합물 61);

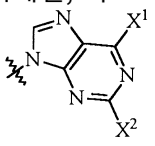
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) {[1-({2-아미노-6-[(4-메틸페닐)설파닐]-9 *H*- 퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 62);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) {[1-({2-아미노-6-[(4-메톡시페닐)설파닐]- 9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 63);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) {[1-({2-아미노-6-[(4-니트로페닐)설파닐]- 9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 64);
[(1-{[2-아미노-6-(페닐설파닐)-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스폰산(화합물 65);
{[1-({2-아미노-6-[(4-메틸페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필] 옥시}메틸포스폰산(화합물 66);
3-({[1-({2-아미노-6-[(4-메틸페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸)-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 68);
비스{[(*t*-부톡시카보닐)옥시]메틸}({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 69);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트 (화합물 70);
비스{[(에톡시카보닐)옥시]메틸}({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 71);
비스{[(이소부톡시카보닐)옥시]메틸}({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 72);
3-[({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-9-메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파덱-1-일 3-메틸부타노에이트(화합물 74);
3-[({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-8-메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 2-메틸프로파노에이트(화합물 78);
3-({[1-({2-아미노-6-[(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸)-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 79);
3-[({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-3,7-디옥소-7-(1-피롤리디닐)-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파헵트-1-일 1-피롤리딘카르복실레이트(화합물 80);
3-[({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-3,7-디옥소-7-(1-피페리디닐)-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파헵트-1-일 1-피페리딘카르복실레이트(화합물 81);
3-[({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-7-(4-모폴리닐)-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파헵트-1-일 4-모폴린카르복실레이트(화 합물 82);
비스{[(*t*-부톡시카보닐)옥시]메틸}[(1-{[2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스포네이트(화합물 83);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}[(1-{[2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}사이클로프로필)옥시]메틸포스포네이트(화합물 84);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}{[1-({2-아미노-[6-(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 85);
3-[({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-7-사이클로펜틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파헵트-1-일 사이클로펜탄카르복실레이트(화합물 86);
3-({[1-({2-아미노-[6-(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸)-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 87);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}{[1-({2-아미노-[6-(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 88);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 89);
3-[({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-9-메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파덱-1-일 3-메틸부타노에이트(화합물 90);
3-[({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}옥시)메틸]-7-사이클로펜틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파헵트-1-일 사이클로펜탄카르복실레이트(화합물 91);
비스{[(*t*-부톡시카보닐)옥시]메틸}{[1-({2-아미노-[6-(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 92);
비스{[(*t*-부톡시카보닐)옥시]메틸}{[1-({2-아미노-[6-(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 93);
{[1-({2-아미노-[6-(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스폰산(화합물 95);
{[1-({2-아미노-[6-(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]옥시}메틸포스폰산(화합물 96);
({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 97);
({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 98);

{[1-({2-아미노-[6-(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스폰산(화합물 99);
{[1-({2-아미노-[6-(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스폰산(화합물 100);
{[1-({2-아미노-[6-(4-메틸페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로 프로필]옥시}메틸포스폰산(화합물 101);
({1-[(2,6-디아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 102);
({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 103);
3-[({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 105);
3-[({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 106);
3-[({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 107);
3-({[1-({2-아미노-6-[(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸)-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 108);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}[(1-{[2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린 -9-일]메틸}-2-메틸사이클로프로필)옥시]메틸포스포네이트(화합물 109);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2-메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 110);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}{[1-({2-아미노-[6-(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 112);
비스{[(*t*-부톡시카보닐)옥시]메틸}{[1-({2-아미노-[6-(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 113);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸){[1-({2-아미노-6-[(4-메톡시페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 114);
비스(2,2,2-트리플루오로에틸) {[1-({2-아미노-6-[(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 115);
비스{[(*t*-부톡시카보닐)옥시]메틸}{[1-({2-아미노-[6-(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 116);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}{[1-({2-아미노-[6-(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸포스포네이트(화합물 117);
3-({[1-({2-아미노-6-[(4-니트로페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)-2-메틸사이클로프로필]옥시}메틸)-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 118);
({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}아미노)메틸포스폰산(화합물 119);
({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}아미노)메틸포스폰산(화합물 120);
({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}아미노)메틸포스폰산(화합물 121);
[{1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}(메틸)아미노]메틸포스폰산(화합물 122);
[{1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}(에틸)아미노]메틸포스폰산(화합물 125);
3-{[{(1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필)(메틸)아미노)메틸}-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 126);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}[{1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}(메틸)아미노]메틸포스포네이트(화합물 127);
3-{[{1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}(에틸)아미노]메틸}-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 129);
2-{1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에틸포스 폰산(화합물 138);
2-{1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에틸포스폰산(화합물 139);
2-{1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}에틸포스폰산(화합물 140);
2-[1-({2-아미노-6-[(4-메틸페닐)설파닐]-9 *H*-퓨린-9-일}메틸)사이클로프로필]에틸포스폰산(화합물 141);
2-{1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}프로필포스폰산(화합물 142);
2-{1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}프로필포스폰산(화합물 143);
2-{1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}프로필포스폰산(화합물 144);
3-(2-{1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]사이클로프로필}프로필)-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ^5-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 145);
({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 146);
({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스폰산(화합물 147);
({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸포 스폰산(화합물 148);

3-[({1-[(2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5}-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 149);
3-[({1-[(2-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5}-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 150);
3-[({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸]-8,8-디메틸-3,7-디옥소-2,4,6-트리옥사-3λ ^{5}-포스파논-1-일 피발레이트(화합물 151);
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}({1-[(6-아미노-9 *H*-퓨린-9-일)메틸]-2,2-디메틸사이클로프로필}옥시)메틸포스포네이트(화합물 152); 및
비스{[(이소프로폭시카보닐)옥시]메틸}[(1-{[2-아미노-6-하이드록시-9 *H*-퓨린-9-일]메틸}-2,2-디메틸사이클로프로필)옥시]메틸포스포네이트(화합물 153) 중에서 선택된 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서, ---- 는 단일결합을 나타내며, R ^{1}, R ^{3}, R ^{7} 및 R ^{8} 은 각각 독립적으로 수소를 나타내고, R ^{2} 는 수소 또는 메틸을 나타내며, R ^{4} 및 R ^{5} 는 각각 독립 적으로 t-부틸카보닐옥시메틸, 이소프로폭시카보닐옥시메틸

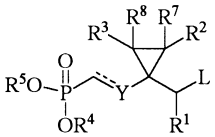


또는 2,2,2-트리플루오로에틸을 나타내고, Y는 -O- 를 나타내며, Q는 구조식 을 나타내고, 여기에서 X ^{1} 은 수소, 하이드록시, 에톡시, 4-메톡시페닐티오 또는 4-니트로페닐티오를 나타내며, X ^{2} 는 아미노를 나타내는 화합물.

청구항 6.

(a) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시켜 화학식 1의 화합물을 수득하거나,
(b) 하기 화학식 9의 화합물을 화학식 3의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 10의 화합물을 형성시킨 후, 화학식 10의 화합물을 루이스산의 존재하에 가수분해시켜 하기 화학식 1a의 화합물을 수득하거나,
(c) 화학식 1a의 화합물에 R $^{4'}$ 및 R $^{5'}$ 그룹을 도입시켜 하기 화학식 1b의 화합물을 수득하거나, 수득된 화합물에 대해 통상의 전환과정을 수행함을 특징으로하여 제1항에 정의된 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법:

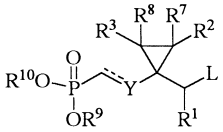
[화학식 2]



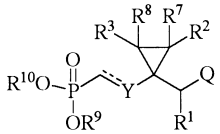
[화학식 3]

QH

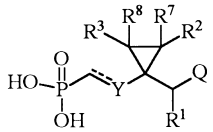
[화학식 9]



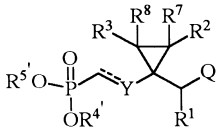
[화학식 10]



[화학식 1a]



[화학식 1b]

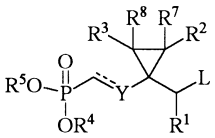


상기식에서
R ^{1}, R ^{2}, R ^{3}, R ^{4}, R ^{5}, R ^{7}, R ^{8}, Y 및 Q 는 제1항에서 정의한 바와 같고,
L 은 이탈기를 나타내며,
R ^{9} 및 R ^{10} 은 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된 알킬을 나타내고,
R $^{4'}$ 및 R $^{5'}$ 는 각각 독립적으로 수소를 제외한 R ^{4} 및 R ^{5} 를 나타낸다.

청구항 7.

하기 화학식 2의 포스포네이트 화합물:

[화학식 2]



상기식에서

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8 및 Y는 제1항에서 정의한 바와 같고,

L은 이탈기를 나타낸다.

청구항 8.

유효 성분으로서 제1항에 정의된 화학식 1의 에이사이클릭 뉴클레오사이드 포스포네이트 유도체, 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 입체화학적 이성체를 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 함유함을 특징으로 하는 B형 간염 치료제 조성물.