

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(51) Int. Cl.⁷
A61K 31/551
A61K 31/55(11) 공개번호 10-2005-0040912
(43) 공개일자 2005년05월03일(21) 출원번호 10-2005-7001868
(22) 출원일자 2005년02월01일
번역문 제출일자 2005년02월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/024324
국제출원출원일자 2003년08월01일(87) 국제공개번호 WO 2004/013300
국제공개일자 2004년02월12일

(30) 우선권주장 60/453,716 2002년08월01일 미국(US)

(71) 출원인 파마셋 인코포레이티드
미국 조지아 30084 터커 몬트리얼 로드 1860
(72) 발명자 왕페이유안
미국 조지아 30047 릴번 베이 포인트 웨이 1002
스투이버리벤제이.
미국 조지아 30039 스넬빌 포레스트 벤드 레인 3330
와타나베교이치에이.
미국 조지아 30087 스톤 마운틴 레드 코트 런 5765
하산압달라
미국 조지아 30341 챔블리 씨 오크우드 빌리지 레인 3256
천병관
미국 조지아 30096 덜러스 아파트먼트 1212 플레전트 힐 로드 2500
홀레커롤랑
미국 조지아 30340 아틀란타 리더포드 글렌 서클 5309(74) 대리인 최규팔
이은선

심사청구 : 없음

(54) 플라비비리다에 감염 치료용의 비사이클로[4.2.1]노난시스템을 가지는 화합물

명세서

기술분야

본 발명은 플라비비리다에(*Flaviviridae*) 감염을 치료하기 위한 화합물 및 유효량의 비사이클로[4.2.1]노난을 투여하는 것을 포함하여 플라비비리다에 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

플라비비리다에는 게놈 크기가 9-15 kb인 (+) 단일 가닥 RNA 바이러스 그룹이다. 이들은 약 40-50 nm의 인벨롭(enveloped) 바이러스이다. 국제 바이러스 분류학회로부터 플라비비리다에 분류학에 대한 개요를 이용할 수 있다. 플라비비리다에는 세개의 부류로 구성된다.

1. 플라비바이러스: 이 부류는 뎅기(Dengue) 바이러스 그룹(뎅기 바이러스, 뎅기 바이러스 타입 1, 뎅기 바이러스 타입 2, 뎅기 바이러스 타입 3, 뎅기 바이러스 타입 4), 일본 뇌염 바이러스 그룹(알푸이(Alfuy) 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 쿠카부라(Kookaburra) 바이러스, 코우탕고(Koutango) 바이러스, 쿤진(Kunjin) 바이러스, 머레이 계곡 뇌염(Murray Valley encephalitis) 바이러스, 성 루이스 뇌염 바이러스, 스트래트포드(Stratford) 바이러스, 유수투(Usutu) 바이러스, 웨스트 닐 바이러스), 모독(Modoc) 바이러스 그룹, 리오 브라보 바이러스 그룹(아포이(Apoi) 바이러스, 리오 브라보(Rio Brovo) 바이러스, 사보야(Saboya) 바이러스), 엔타야(Ntaya) 바이러스 그룹, 진드기 매개 뇌염 그룹(진드기 매개 뇌염 바이러스), 출레니이(Tyuleniy) 바이러스 그룹, 우간다 S 바이러스 그룹 및 황색열 바이러스 그룹을 포함한다. 이들 주 그룹 이외에도, 분류되지 않은 추가의 몇가지 플라비바이러스가 존재한다.

2. 헤파시바이러스: 이 부류는 다양한 클래드, 타입 및 서브타입으로 구성된 한 중, C형 간염 바이러스(HCV)만을 포함한다.

3. 페스티바이러스: 이 부류는 소의 바이러스성 설사 바이러스-2(BVDV-2), 페스티바이러스 타입 1(BVDV 포함), 페스티바이러스 타입 2(돼지 콜레라 바이러스) 및 페스티바이러스 타입 3(가장자리 질환 바이러스)을 포함한다.

인간의 가장 중요한 플라비비리다에 감염증 하나는 C형 간염 바이러스(HCV)에 의해 야기된다. 이는 전세계적으로 1억 7천만명이 보유하고 있고(World Health Organization; Hepatitis C: global prevalence, Weekly Epidemiological Record, 1997, 72, 341), 이중 3천 9백만명이 미국에 거주하는(Centers for Disease Control; unpublished data, <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/heptab3.htm>) 것으로 추정되는 바이러스성 간염의 두번째로 주요한 요인이다.

플라비비리다에의 계통 조직은 다수의 공통적인 특징을 공유한다. C형 간염 바이러스(HCV) 계통이 종종 모델로서 이용된다. HCV는 뉴클레오키프사이드내에 약 9.6 kb의 (+) 단일 가닥 RNA 계통을 가지는 소형 인벨롭 바이러스이다. 이 계통은 3,000개를 약간 넘는 아미노산의 폴리프로테인을 코딩하는 단일 오픈 판독 프레임 (ORF)을 함유하며, 절단되어 성숙한 구조 및 비구조 바이러스성 단백질을 생성한다. ORF는 RNA 해독 및 복제에 중요하고, 수백개의 뉴클레오타이드 길이를 갖는 5' 및 3' 비해독 영역(NTRs)에 의해 연결된다. 해독된 폴리프로테인은 구조 코어(C) 및 N-말단에 인벨롭 단백질(E1, E2, p7), 이어서 비구조 단백질(NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B)을 함유한다. 성숙한 구조 단백질은 숙주 신호 펩티다제에 의한 절단을 통해 생성된다(참조: Hijikata, M. et al. Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1991, 88, 5547; Hussy, P. et al. Virology, 1996, 224, 93; Lin, C. et al. J. Virol., 1994, 68, 5063; Mizushima, H. et al. J. Virol., 1994, 68, 2731; Mizushima, H. et al. J. Virol., 1994, 68, 6215; Santolini, E. et al. J. Virol., 1994, 68, 3631; Selby, M. J. et al. Virology, 1994, 204, 114; and Grakoui, A. et al. Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1993, 90, 10538). NS2와 NS3 간의 결합은 NS2/NS3 프로테아제에 의해 자기촉매적으로 절단되는 반면(참조: Hijikata, M. et al. J. Virol., 1993, 67, 4665 and Bartenschlager, R. et al. J. Virol., 1994, 68, 5045), 나머지 네개의 결합은 NS4A와 콤플렉스된 NS3의 N-말단 세린 프로테아제 도메인에 의해 절단된다(참조: Failla, C. et al. J. Virol., 1994, 68, 3753; Lin, C. et al. J. Virol., 1994, 68, 8147; Tanji, Y. et al. J. Virol., 1995, 69, 1575 and Tai, C. L. et al. J. Virol., 1996, 70, 8477). NS3 단백질은 또한 복제시 이중 RNA를 푸는 뉴클레오타이드 트리-포스페이트-의존 헬리카제 활성을 갖는다. NS5B 단백질은 바이러스 복제에 필수적인(Ferrari, E. et al. J. Virol., 1999, 73, 1649) RNA-의존성 RNA 폴리머라제(RDRP) 활성을 소유한다(참조: Behrens, S. E. et al. EMBO J., 1996, 15, 12; Lohmann, V. et al. J. Virol., 1997, 71, 8416-8428 and Lohmann, V. et al. Virology, 1998, 249, 108). 여기에서는, 비유사 HBV 또는 HIV가 HCV의 복제에 연루되나, DNA는 연루되지 않는다는 점이 강조된다.

리바비린을 사용한 HCV 감염의 치료

리바비린(1-β-D-리보푸라노실-1-1,2,4-트리아졸-3-카복사미드)은 비라졸 상품명으로 시판되고 있는 비-인터페론-유도된 합성의 광범위 스펙트럼 항바이러스성 뉴클레오사이드 유사체이다(The Merck Index, 11th edition, Editor: Budavari, S., Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, pl304, 1989). 미국 특허 제 3,798,209호 및 RE29,835는 리바비린을 개시하고 청구하였다. 리바비린은 구아노신과 구조적으로 유사하며, 플라비비리다에를 포함하여 수개의 DNA 및 RNA 바이러스에 대해 시험관내에서 활성을 가진다(Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118: S104-S114, 2000).

리바비린은 환자의 40%에서 혈청 아미노 트랜스퍼라제 수준을 정상 상태로 감소시키지만, HCV-RNA의 혈청 수준을 낮추지는 못한다(Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118: S104-S114, 2000). 즉, 리바비린 단독으로는 바이러스성 RNA 수준을 감소시키는데 효과적이지 않다. 또한, 리바비린은 상당한 독성을 가지며 빈혈을 유도하는 것으로 알려졌다.

리바비린은 HCV에 대해 단일요법용으로 승인받지 못했다. HCV 치료용으로 인터페론 알파-2a 또는 인터페론 알파-2b와 병용하여 승인받았다.

인터페론을 이용한 HCV 감염의 치료

인터페론(IFN)은 거의 10년간 만성 간염을 치료하기 위해 시판되고 있는 물질이다. IFN는 바이러스성 감염에 응답하여 면역 세포에 의해 생성되는 당단백질이다. IFN는 HCV를 포함하여 다수의 바이러스 복제를 저해하며, C형 간염 감염 치료에 단독으로 사용되는 경우, IFN는 특정의 경우에 있어서 혈청 HCV-RNA를 검출되지 않는 수준으로 억제할 수 있다. 또한, IFN는 혈청 아미노 트랜스퍼라제 수준을 노말화할 수 있다. 불행히도, IFN의 효과는 일시적이며 지속적인 응답은 HCV로 만성 감염된 환자의 8-9%에서만 일어나고 있다(Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118: S104-S114, 2000). 그러나, 대부분의 환자는 심각한 독감 유사 증상, 체중 감소 및 에너지 및 스테미나 결핍을 야기하여 인터페론 치료를 받아들이는데 어려움을 나타내고 있다.

다수의 특허가 인터페론에 기초한 요법을 이용한, HCV를 포함한 플라비비리다에 치료법을 개시하였다. 예를 들어, Blatt 등에 의한 미국 특허 제 5,980,884호는 일련의 인터페론을 사용하여 HCV로 고통받는 환자의 재치료 방법을 개시하였다. Bazer 등에 의한 미국 특허 제 5,942,223호는 양 또는 소의 인터페론-타우를 이용한 항-HCV 요법을 개시하였다. Alber 등에 의한 미국 특허 제 5,928,636호는 HCV를 포함한 감염성 질환을 치료하기 위한 인터루킨-12 및 인터페론 알파의 병용 요법을 개시하였다. Chretien 등에 의한 미국 특허 제 5,849,696호는 HCV를 치료하기 위한 티모신 단독 또는 인터페론과의 병용 요법을 개시하였다. Valtuena 등에 의한 미국 특허 제 5,830,455호는 자유 래디칼 스캐빈저 및 인터페론을 사용한 병용 HCV 요법을 개시하였다. Imakawa에 의한 미국 특허 제 5,738,845호는 HCV 치료를 위한 인간 인터페론 타우 단백질의 용도를 개시하였다. 인터페론에 기초해 HCV를 치료하는 다른 치료법이 Testa 등에 의한 미국 특허 제 5,676,942호, Blatt 등에 의한 미국 특허 제 5,372,808호 및 미국 특허 제 5,849,696호에 개시되었다. 다수의 특허, 예를 들어 Hoffmann-La Roche Inc.에 의한 미국 특허 제 5,747,646호, 5,792,834호 및 5,834,594호; Enzon에 의한 PCT 공개 제 WO 99/32139호 및 WO 99/32140호; Schering에 의한 WO 95/13090 및 미국 특허 제 5,738,846호 및 5,711,944호; 및 Glue등에 의한 미국 특허 제 5,908,621호가 또한 폐길화 형의 인터페론을 개시하였다.

인터페론 알파-2a 및 인터페론 알파-2b는 현재 HCV 치료용 단일요법으로 승인된 상태다. ROFERON^R-A(Roche)는 인터페론 알파-2a의 재조합형이다. PEGASYS^R(Roche)는 인터페론 알파-2a의 폐길화(즉, 폴리에틸렌글리콜 변형된) 형태이다. INTRON^{RA}(Schering Corporation)는 인터페론 알파-2b의 재조합형이고, PEG-INTRON^R(Schering Corporation)는 인터페론 알파-2b의 폐길화된 형태이다.

다른 형태의 인터페론 알파뿐 아니라 인터페론 베타, 감마, 타우 및 오메가가 현재 HCV 치료용으로 임상 개발중에 있다. 예를 들어, InterMune에 의한 INFERGEN(인터페론 알파콘-1), Viragen에 의한 OMNIFERON(천연 인터페론), Human Genome Sciences에 의한 ALBUFERON, Ares-Serono에 의한 REBIF(인터페론 베타-1a), BioMedicine에 의한 오메가 인터페론, Amarillo Biosciences에 의한 경구형 인터페론 알파 및 InterMune에 의한 인터페론 감마, 인터페론 타우 및 인터페론 감마-1b가 개발중에 있다.

인터페론 및 리바비린 병용

만성 C형 간염을 치료하는 현재의 표준은 알파 인터페론과 리바비린을 병용하여 사용하는 것이다. HCV 감염을 치료하기 위한 인터페론과 리바비린의 병용은 인터페론을 투여받지 않았던 환자를 치료(Battaglia, A. M. *et al.*, *Ann. Pharmacother.* 34: 487-494, 2000)하는데 뿐 아니라 조직학적 질환이 존재하는 환자를 치료(Berenguer, M. *et al. Antivir. Ther.* 3 (Suppl. 3): 125-136, 1998)하는데 효과적인 것으로 보고되었다. 연구된 바에 의하면 C형 간염에 걸린 환자가 비폐길화된 인터페론 알파를 사용한 병용 요법에 비해 폐길화된 인터페론-알파/리바비린 병용 요법에 보다 많이 응답하는 것으로 나타났다. 그러나, 단일요법과 마찬가지로 자가용혈, 독감 유사 증상, 빈혈 및 피로 등을 포함하여 병용 요법동안 상당한 부작용이 뒤따랐다(Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118:S 104-S 114, 2000).

PEG-INTRON^R(페그인터페론 알파-2b) 및 REBETOL^R(리바비린, USP) 캡슐을 이용한 병용 요법이 Schering Corporation으로부터 가능하다. REBETOL^R(Schering Corporation)은 또한 INTRON^R A(인터페론 알파-2b, 재조합, Schering Corporation)과 배합제로 승인되었다. Roche의 PEGASYS^R(폐길화 인터페론 알파-2a) 및 COPEGUS^R(리바비린)이 또한 HCV 치료용으로 승인되었다.

Schering Corporation에 의한 PCT 공개 제 WO 99/59621호, WO 00/37110호, WO 01/81359호, WO 02/32414호 및 WO 03/024461호가 HCV를 치료하기 위한 폐길화된 인터페론 알파 및 리바비린 병용 요법의 용도를 개시하였다. Hoffmann-La Roche Inc.에 의한 PCT 공개 제 WO 99/15194호, WO 99/64016호 및 WO 00/24355호는 HCV를 치료하기 위한 폐길화된 인터페론 알파 및 리바비린 병용 요법의 용도를 개시하였다.

HCV 감염을 치료하는 방법을 개시하고 있는 추가 문헌

다수의 HCV 치료가 Bymock 등에 의해 *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11: 2; 79-95 (2000)에 검토되었다.

수개의 기질에 기초한 NS3 프로테아제 저해제가 문헌에서 확인되고 있으며, 여기에서, 절단 기질의 절단되기 쉬운 아미드 결합이 촉매 세린과 상호반응하는 친전자체에 의해 대체된다(Attwood *et al.*, *Antiviral peptide derivatives*, 98/22496, 1998; Attwood *et al.*, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1999, 10, 259-273; Attwood *et al.* (1991), *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, German Patent Pub. DE 19914474; Tung *et al. Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*, WO 98/17679). 보고된 저해제는 보론산 또는 포스포네이트와 같은 친전자체로 종결된다. Llinas-Brunet *et al.* (1999) *Hepatitis C inhibitor peptide analogues*, WO 99/07734. 알파케토아미드 및 히드라지노우레아 등의 친전자체-기초 저해제의 두 부류가 기술되었다.

문헌은 또한 비기질-기초 저해제를 기술하였다. 예를 들어, 2,4,6-트리하이드록시-3-니트로-벤즈아미드 유도체의 HCV 프로테아제 및 다른 세린 프로테아제에 대한 저해 효과가 보고되었다. Sudo K. *et al. Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 238, 643-647; and Sudo K. *et al. Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1998, 9, 186). 역상 HPLC 어세이를 사용하여 확인된 두개의 가장 효능있는 화합물은 아미드가 14개의 탄소쇄로 치환된 RD3-4082 및 파라-페녹시페닐 그룹을 갖는 RD3-4078이다.

NS3/4A 융합 단백질 및 NS5A/5B 기질을 사용한 역상 HPLC 어세이를 이용하여 티아졸리딘 유도체를 마이크로몰 저해제로 확인하였다(Sudo K. *et al. Antiviral Research* 1996, 32, 9-18). 장 알킬 쇠에 의해 치환된 융합 신나모일 부분을 가지는 화합물 RD-1-6250이 분리 효소에 대해 가장 효능적이었다. 두개의 다른 활성 예는 RD4 6205 및 RD4 6193이다.

다른 문헌이 유효한 저해제, 티아졸리딘 및 두 벤즈아닐라이드와 같은 세 화합물을 동정하고 ELISA 어세이를 사용하여 비교적 작은 라이브러리를 스크리닝한 것을 보고하였다[Kakiuchi N. *et al. J. EBS Letters* 421, 217-220 and Takeshita N. *et al. Analytical Biochemistry*, 247:242-246, 1997]. 다수의 미국 특허가 HCV 치료용 프로테아제 저해제를 개시하였다. 예를 들어, Spruce 등에 의한 미국 특허 제 6,004,933호는 HCV 엔도펩티다제 2를 억제하기 위한 시스테인 프로테아제 저해제 종류를 개시하였다. Zhang 등에 의한 미국 특허 제 5,990,276호는 C형 간염 바이러스 NS3 프로테아제의 합성 저해제를 개시하였다. 저해제는 NS3 프로테아제의 기질 또는 NS4A 조효소의 기질의 서브시퀀스이다. HCV를 치료하기 위한 제한 효소의 용도가 Reyes 등에 의한 미국 특허 제 5,538,865호에 기재되어 있다.

SDS-PAGE 및 자가방사선 분석에서 스트렙토마이세스 종(*Streptomyces sp.*), Sch 68631의 발효 배양액으로부터 분리된 HCV에 대해 마이크로몰 활성을 갖는 페난-트렌퀴논(Chu M. *et al. Tetrahedron Letters*, 37:7229-7232, 1996). 동일한 저자에 의한 다른 실시예에서, 섬광 근접 분석(scintillation proximity assay)에서 활성이 입증된, 페니실리움 그리세 오폴룸(*Penicillium griseofulvum*) 진균으로부터 분리된 Sch 351633이 마이크로몰 활성을 갖는 것으로 입증되었다(Chu, M. *et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952). 거대분자 엘긴 c.에 기초한 선택적인 저해제를

디자인하여 HCV NS3 프로테아제 효소에 대해 나노몰 효능을 이루었다. 거머리로부터 분리된 엘긴 c.는 S. 그리세우스(*S. griseus*) 프로테아제 A 및 B, α -키모트립신 및 서브틸리신과 같은 수개의 세린 프로테아제의 유효한 저해제이다(Qasim M. A. *et al.*, *Biochemistry* 36: 1598-1607, 1997).

HCV 헬리카제 저해제가 또한 보고되었다. Diana, G. D. 등에 의한 미국 특허 5,633,358; Diana, G. D. 등에 의한 PCT 공개 WO 97/36554. 일부 뉴클레오타이드 폴리머라제 저해제, 글리오톡신 및 천연 산물인 세룰레닌과 같은 HCV 폴리머라제 저해제가 몇몇 보고되었다(Ferrari, R. *et al.* *Journal of Virology*, 73:1649-1654, 1999; Lohmann, V. *et al.* *Virology*, 249:108-118, 1998).

HCV의 5' 비-코딩 영역(NCR)에서 서열 스트레치에 상보적인 안티센스 포스포로티오에이트 올리고데옥시뉴클레오타이드가 HepG2 HCV-루시페라제 세포 배양 시스템 및 시험관내 해독에서 HCV 유전자 발현에 유효한 저해제로 보고되었다(Alt, M. *et al.* *Hepatology*, 22:707-717, 1995). 최근의 연구는 NCR의 3' 말단을 포함하는 뉴클레오타이드 326-348 및 HCV RNA의 코어 코딩 영역에 위치하는 뉴클레오타이드 371-388이 바이러스 해독의 안티센스-매개된 저해의 효과적인 표적임을 입증하였다(Alt, M. *et al.* *Archives of Virology*, 142:589-599, 1997). Wands 등에 의한 미국 특허 제 6,001,990호는 HCV 복제 저해용 올리고뉴클레오타이드를 개시하였다. PCT 공개 WO 99/29350호는 HCV RNA에 하이브리드화가능하고 상보적인 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 투여하여 C형 간염 감염을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 개시하였다. Han 등에 의한 미국 특허 제 5,922,857호는 HCV 해독 조절용 페스티바이러스 호몰로지 박스 IV 영역의 서열에 상응하는 핵산을 개시하였다. 치료제로서의 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 최근 검토되었다(Galderisi, U. *et al.* *Journal of Cellular Physiology*, 181:251-257, 1999).

다른 화합물이 HCV에서 IRES-의존 해독 저해제로 보고되었다. Ikeda, N 등에 의한 일본 특허 공개 JP-08268890; Kai, Y. 등에 의한 일본 특허 공개 JP 10101591. 뉴클레아제-내성 리보자임이 IRES에서 표적화되었으며, HCV-폴리오바이러스 키메라 플라스미드 어레이에서 저해제로 최근 보고되었다(Maccjak, D. J. *et al.* *Hepatology*, 30, abstract 995, 1999). HCV를 치료하기 위한 리보자임 용도가 Barber 등에 의한 미국 특허 제 6,043,077호, 및 Draper 등에 의한 미국 특허 제 5,869,253호 및 5,610,054호에 개시되었다.

다른 특허가 HCV를 치료하기 위한 면역계 효능성 화합물의 용도를 개시하였다. 예를 들어, Chretien 등에 의한 미국 특허 제 6,001,799호는 티모신 또는 티모신 단편의 면역계-효능 용량을 투여하여 인터페론 치료에서 비응답자로 HCV를 치료하는 방법을 개시하였다. Eder 등에 의한 미국 특허 제 5,972,347호 및 Bona 등에 의한 5,969,109호는 항체를 이용하여 HCV 감염을 치료하는 방법을 개시하였다.

Gold 등에 의한 미국 특허 6,034,134호는 면역조절성, 항말라리아성, 항-Borna 바이러스 및 항-HCV 활성을 가지는 특정의 NMDA 수용체 길항제를 개시하였다. 개시된 NMDA 수용체 길항제는 1-아미노알킬사이클로헥산 류에 속한다. Morris-Natschke 등에 의한 미국 특허 제 6,030,960호는 HCV에 의해 생산된 것을 포함하여 헤파티티스-유도된 항원의 생산을 저해하는 특성의 알킬 리피드의 용도를 개시하였다. Chojkier 등에 의한 미국 특허 5,922,757호는 HCV를 포함하여 간염 질환을 치료하기 위한 비타민 E 및 다른 항산화제의 용도를 개시하였다. Elsherbi 등에 의한 미국 특허 5,858,389호는 HCV 감염을 치료하기 위한 스쿠알렌의 용도를 개시하였다. Smith 등에 의한 미국 특허 5,849,800호는 HCV 감염을 치료하기 위한 아만타딘의 용도를 개시하였다. Ozeki 등에 의한 미국 특허 5,846,964호는 HCV 감염을 치료하기 위한 담즙산의 용도를 개시하였다. Blough 등에 의한 미국 특허 5,491,135호는 HCV 감염과 같은 플라비바이러스 감염을 치료하기 위한 N-(포스포노아세틸)-L-아스파르트산의 용도를 개시하였다.

HCV 감염을 치료하도록 제안된 다른 화합물은 식물 추출물(Tsai 등에 의한 미국 특허 제 5,837,257호. Omer 등에 의한 미국 특허 제 5,725,859호 및 미국 특허 제 6,056,961호), 피페리딘(Diana 등에 의한 미국 특허 제 5,830,905호), 벤젠디카복사미드(Diana 등에 의한 미국 특허 5,633,388), 폴리아데닐산 유도체(Wang 등에 의한 미국 특허 5,496,546), 2',3'-디데옥시아노신(Yarchoan 등에 의한 미국 특허 5,026,687) 및 벤즈이미다졸(Colacino 등에 의한 미국 특허 5,891,874)을 포함한다.

다른 HCV 감염 치료제에는 Roche에 의한 PEGASYS(페길화 인터페론 알파-2a), InterMune에 의한 INFERGEN(인터페론 알파콘-1), Viragen에 의한 OMNIFERON(천연 인터페론), Human Genome Sciences에 의한 ALBUFERON, Ares-Serono에 의한 REBIF(인터페론 베타-1a), BioMedicine에 의한 오메가 인터페론, Amarillo Biosciences에 의한 경구형 인터페론 알파, InterMune에 의한 인터페론 감마-1b, Schering Plough에 의한 인터류킨-10, Interneuron의 IP-501, Vertex의 Merimebodib VX-497, Endo Labs Solvay의 AMANTADINE(Symmetrel), RPI의 HEPTAZYME, Idun Pharma.의 IDN-6556, XTL.의 XTL-002, Chiron의 HCV/MF59, NABI의 CIVACIR, ICN의 LEVOVIRIN, ICN의 VIRAMIDINE, Sci Clone의 ZADAXIN(티모신 알파-1), Maxim의 CEPLANE(히스타민 디하이드로클로라이드), Vertex/Eli Lilly의 VX 950/LY 570310, Isis Pharmaceutical/Elan의 ISIS 14803, Idun Pharmaceuticals, Inc.의 IDN-6556 및 AKROS Pharma.의 JTK 003을 포함한다.

BioChem Pharma, Inc.는 국제 공개 제 WO 01/32153호에 플라비비리다에 감염 치료용의 각종 1,3-디옥솔란 뉴클레오사이드의 용도를 개시하였다.

BioChem Pharma, Inc.는 또한 국제 공개 제 WO 01/60315호에 플라비비리다에 감염 치료용의 각종 다른 2'-할로, 2'-하이드록시 및 2'-알콕시 뉴클레오사이드의 용도를 개시하였다.

Idenix Pharmaceuticals는 측쇄 뉴클레오사이드 및 HCV, 플라비바이러스 및 페스티바이러스 치료에 대한 그의 용도를 국제 출원 공개 WO 01/90121호 및 WO 01/92282(각각 미국 공개 제 2003/0050229 A1 및 2003/0060400 A1)에 개시하였다. 임의로 약제학적으로 허용되는 담체중의 유효량의 생물학적 활성인 1', 2' 및 3'-측쇄 β -D 또는 β -L 뉴클레오사이드 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 또는 프로드러를 단독으로 또는 조합하여 투여하는 것을 포함하여, 인간 및 다른 숙주 동물에서 HCV, 플라비바이러스 및 페스티바이러스의 치료방법이 개시되었다.

F. Hoffmann-La Roche AG에 의한 국제 공개 제 WO 02/18404호 및 WO 02/100415호는 HCV RNA 복제 치료용의 각종 뉴클레오사이드 유사체의 용도를 개시하였다.

Pharmasset, Ltd.에 의한 WO 02/32920호는 플라비비리다에를 포함한 각종 바이러스 및 특히 HCV 치료용의 각종 뉴클레오사이드의 용도를 개시하였다.

Merck & Co., Inc. 및 Isis Pharmaceuticals는 국제 공개 제 WO 02/057287 및 WO 02/057425호 및 공개된 미국 2002/0147160 A1호에 복제가 플라비비리다 및 특히 HCV를 포함하여 RNA-의존성 RNA 폴리머라제에 의존성인 바이러스를 치료하기 위한, 각종 뉴클레오사이드 및 특히 수개의 피롤로피리미딘 뉴클레오사이드의 용도를 개시하였다.

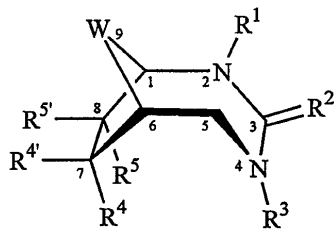
페스티바이러스 및 플라비바이러스에 수반한 질병의 심각성 및 인간을 포함한 동물에서 그의 전파성에 비추어 본 발명의 목적은 플라비바이러스 또는 페스티바이러스로 감염된 동물 및 특히 인간을 포함한 숙주를 치료하기 위한 화합물, 방법 및 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 헤파시바이러스로 감염된 동물 및 특히 인간을 포함한 숙주를 치료하기 위한 화합물, 방법 및 조성물을 제공하는 것이다.

발명의 요약

유리 하이드록실 그룹의 결여로 C-5' 위치에서 포스포릴화할 수 없는 특성의 뉴클레오사이드 유사체가 HCV의 유효한 저해제임이 밝혀졌다. 또한, 뉴클레오사이드로부터 유도된 비사이클로[4.2.1]노난 환이 플라비비리다에 감염, 특히 HCV에 효능적이고 선택적인 활성을 나타냄이 밝혀졌다.

일례로, 본 발명은 일반식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:



(I)

상기 식에서,

(a) R^4 및 $R^{4'}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH_2OH , CH_2OR^6 , $-NH_2$, $-NR^6R^7$ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R^4 및 $R^{4'}$ 의 적어도 하나는 수소이며;

(b) R^5 및 $R^{5'}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, $-CN$, NO_2 , C_1-C_6 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH_2OH , CH_2OR^6 , $-NH_2$, $-NR^6R^7$ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R^5 및 $R^{5'}$ 의 적어도 하나는 수소이며;

(c) R^6 및 R^7 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로젠화 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 아실을 나타내고;

(d) R^1 은 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 아미노아릴 또는 C_1-C_6 아미노아실을 나타내며;

(e) R^2 는 산소, 황, $-NR'$ 또는 $-CR'_2$ 를 나타내고, 여기에서 각 R' 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 아릴 또는 C_1-C_6 아르알킬을 나타내며;

(f) R^3 은 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 아미노아릴 또는 C_1-C_6 아미노아실을 나타내거나;

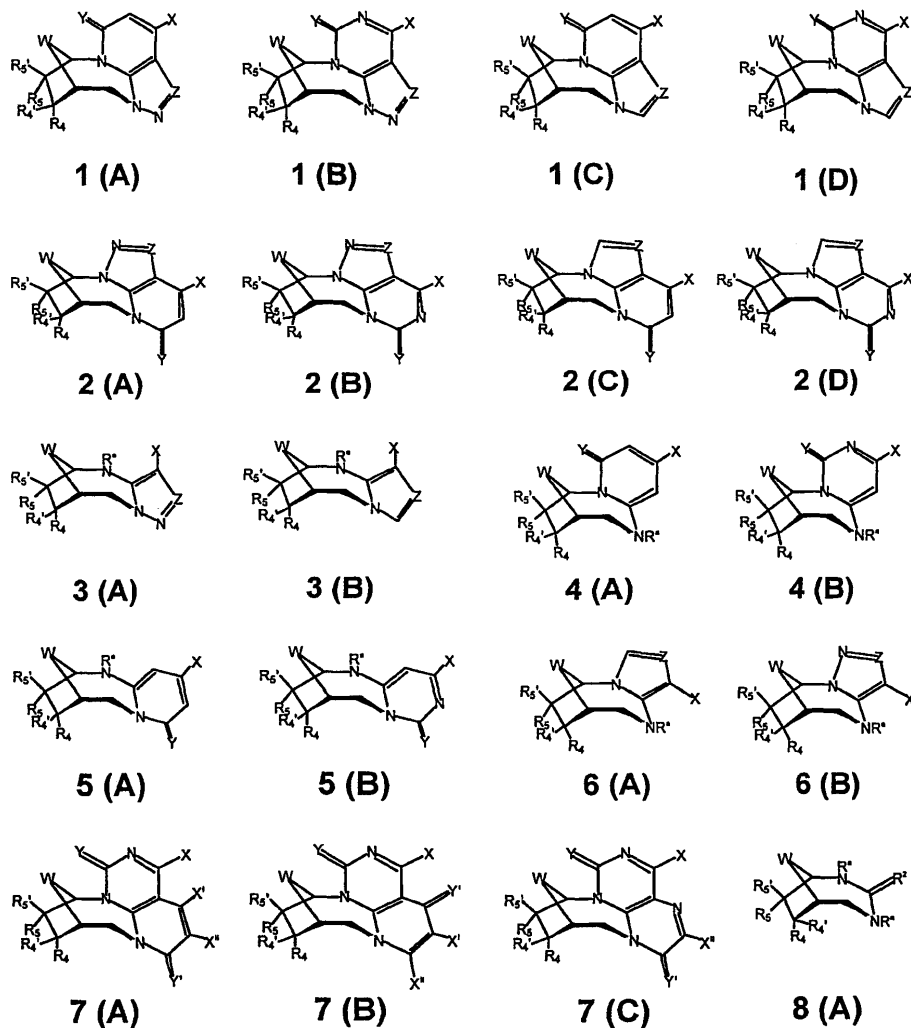
(g) R^2 가 $-NR'$ 인 경우, R^1 또는 R^3 은 $-NR'$ 와 함께, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고 치환되거나 비치환된 5 내지 7 원환을 형성할 수 있거나;

(h) R²가 -CR'₂인 경우, R¹ 또는 R³은 -CR'₂와 함께, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고 치환되거나 비치환된 5 내지 7 원환을 형성할 수 있거나;

(i) R²가 -CR'₂인 경우, R¹ 및 R³은 -CR'₂와 함께, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고 치환되거나 비치환된 비사이클릭 환을 형성할 수 있다.

바람직한 구체예로, 비사이클로[4.2.1]노란의 R^5 및 $R^{5'}$ 는 아미노산 잔기, 즉 R^5 또는 $R^{5'}$ 가 OH인 활성 비사이클로[4.2.1]노란의 2'-프로드럭이다. 일례로, 아미노 환은 발린이다. 특정 하위 예로, 아미노는 L-발린이다.

다른 구체예로, 본 발명은 하기 일반식 1 (A-D), 2 (A-D), 3 (A-B), 4 (A-B), 5 (A-B), 6 (A-B), 7 (A-C) 또는 8 (A)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:



상기 식에서,

각 Z, Z' 및 Z'' 는 독립적으로 CH, CX 또는 N이고;

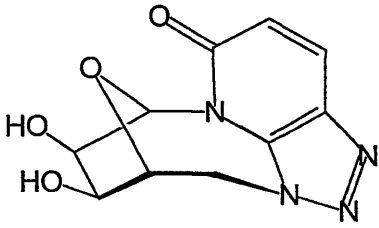
각 X, X' 및 X"는 독립적으로 수소, 할로젠(F, Cl, Br 또는 I), NH₂, NHR^c, NR^cR^{c'}, NHOR^c, NR^cNR^{c'}R^{c''}, OH, OR^c, SH 또는 SR^c이며;

각 Y 및 Y'는 O, S, NH, NR^c, NOR^c 또는 Se이고;

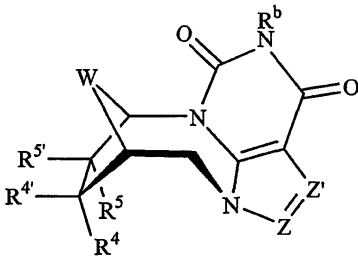
각 R^a는 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 아미노아릴 또는 C₁-C₆ 아미노아실이며;

각 R^c, R^{c'} 및 R^{c''}은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 아릴, 또는 아릴알킬, 예를 들어 비치환되거나 치환된 페닐 또는 벤질, 사이클로알킬, 사이클로프로필이다.

뉴클레오사이드 유도체의 한 특정예는 하기 식의 비사이클로[4.2.1]노난이다:



다른 구체예로, 본 발명은 하기 일반식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:

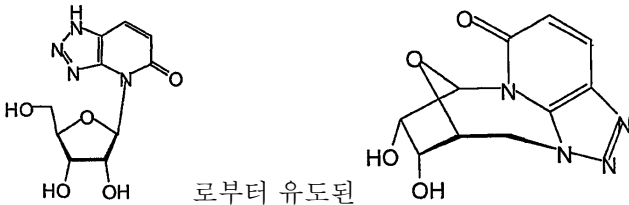


상기 식에서,

W, Z, Z', R⁴, R^{4'}, R⁵ 및 R^{5'}는 상기 정의된 바와 같고,

R^b는 R^c, OR^c, NH₂, NHR^c 또는 NR^cR^{c'}를 나타낸다.

특정예는 하기 식의 비사이클로[4.2.1]노난 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이다:



뉴클레오사이드 전구체 비사이클로[4.2.1]노난 시스템

따라서, 일례로, 본 발명은 숙주, 예를 들어 인간에서 플라비비리다에 감염, 및 특히 HCV 감염을 치료 및/또는 예방하기 위한 일반식 (I)의 비사이클로[4.2.1]노난 환, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 프로드럭을 제공한다.

본 발명의 다른 구체예로, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께, 일반식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

본 발명의 또 다른 구체예로, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께, 하나 이상의 다른 항바이러스제와 배합하여 일반식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 임의로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께, 유효량의 일반식 (I)의 비사이클로[4.2.1]노난 환, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하여, HCV 감염을 포함한 플라비비리다에 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 임의로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께, 유효량의 일반식 (I)의 비사이클로[4.2.1]노난 환, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 하나 이상의 다른 항바이러스 유효제와 배합하여 및/또는 교대로 투여하는 것을 포함하여, HCV 감염을 포함한 플라비비리다에 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

다른 구체예로, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께, 일반식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 사용하여 플라비비리다에 감염 치료용 약제를 제조하는 방법이 제공된다.

또 다른 구체예로, 약제학적 유효량의 일반식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 포유동물에 투여하는 것을 포함하여, 포유동물에서 바이러스-관련 질환을 치료하는 방법이 제공된다.

본 발명은 또한 의학 치료제, 즉 항바이러스 또는 항종양/항암제로서, 예를 들어 HCV 감염을 포함한 플라비비리다에 감염을 치료 또는 예방하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께, 본원에 개시된 일반식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭의 용도를 포함한다.

본 발명은 또한 의학 치료제, 즉 항바이러스 또는 항종양/항암제로서, 예를 들어 HCV 감염을 포함한 플라비비리다에 감염을 치료 또는 예방하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께, 하나 이상의 다른 치료제와 교대로 또는 병용하여 사용되는 본원에 개시된 일반식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭의 용도를 포함한다.

본 발명은 또한 플라비비리다에 감염 치료용 약제를 제조하기 위한 본원에 개시된 일반식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭의 용도를 포함한다.

본 발명은 또한 본원에 개시된 일반식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭의 제조방법을 포함한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 화합물 15(Y = H, Z = CH)를 1일 1회 5 mg/kg/일로 사용하여 만성적으로 HCV-감염된 침팬지를 경구 치료하는 동안 HCV 바이러스 로딩을 나타내는 라인 그래프이다.

발명의 상세한 설명

놀랍게도, 특정의 비사이클로[4.2.1]노난 환이 플라비비리다에 감염, 및 특히 HCV에 대해 효능적이고 선택적인 활성을 나타냄이 밝혀졌다.

본 발명은 또한 적어도 다음과 같은 일면을 포함한다:

(a) 플라비비리다에 감염, 및 특히 HCV 감염을 치료 또는 예방하는데 유용한 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭.

(b) 본 발명에 따른 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께, 본원에 개시된 일반식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 항바이러스적으로 유효한 양으로 포함하는 약제학적 조성물.

(c) 하나 이상의 다른 항바이러스 유효제와 함께, 본원에 개시된 일반식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 함유하는 약제학적 조성물.

(d) 임의로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께, 유효량의 본원에 개시된 일반식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하여, 숙주에서 C형 간염 감염을 포함한 플라비비리다에 감염을 치료 또는 예방하는 방법.

(e) 임의로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께, 유효량의 본원에 개시된 일반식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 하나 이상의 다른 항바이러스 유효제와 배합하여 또는 교대로 투여하는 것을 포함하여, 숙주에서 C형 간염 감염을 포함한 플라비비리다에 감염을 치료 또는 예방하는 방법.

(f) 플라비비리다에 감염, 및 특히 HCV 감염을 치료 또는 예방하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체중의 본원에 개시된 일반식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭의 용도.

(g) 플라비비리다에 감염, 및 특히 HCV 감염을 치료 또는 예방하기 위한, 하나 이상의 다른 항바이러스 유효제와 병용하여 또는 교대로 투여되는, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체중의 본원에 개시된 일반식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭의 용도.

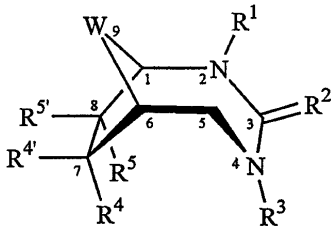
(h) 플라비비리다에 감염 치료용 약제를 제조하기 위한, 본원에 개시된 일반식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭의 용도.

(i) 의학 치료제, 즉 항바이러스 또는 항종양/항암제로서, 예를 들어 HCV 감염을 포함한 플라비비리다에 감염을 치료 또는 예방하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제중의 본원에 개시된 일반식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭의 용도.

(j) 본원에 개시된 일반식 (I)의 화합물 또는 임의의 다른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭의 제조방법.

활성 화합물

본 발명의 일례로, 본 발명은 하기 일반식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 제공한다:



(I)

상기 식에서,

(a) R^4 및 $R^{4'}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH_2OH , CH_2OR^6 , $-NH_2$, $-NR^6R^7$ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R^4 및 $R^{4'}$ 의 적어도 하나는 수소이며;

(b) R^5 및 $R^{5'}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, $-CN$, NO_2 , C_1-C_6 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH_2OH , CH_2OR^6 , $-NH_2$, $-NR^6R^7$ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R^5 및 $R^{5'}$ 의 적어도 하나는 수소이며;

(c) R^6 및 R^7 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로젠화 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 아실을 나타내고;

(d) R^1 은 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 아미노아릴 또는 아미노아실을 나타내며;

(e) R^2 는 산소, 황, $-NR'$ 또는 $-CR'_2$ 를 나타내고, 여기에서 각 R' 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 아릴 또는 아르알킬을 나타내며;

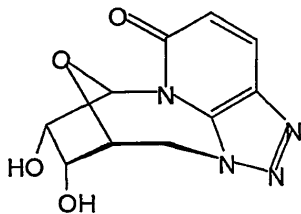
(f) R^3 은 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 아미노아릴 또는 아미노아실을 나타내거나;

(g) R^2 가 $-NR'$ 인 경우, R^1 또는 R^3 은 $-NR'$ 와 함께, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고 치환되거나 비치환된 5 내지 7 원환을 형성할 수 있거나;

(h) R^2 가 $-CR'_2$ 인 경우, R^1 또는 R^3 은 $-CR'_2$ 와 함께, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고 치환되거나 비치환된 5 내지 7 원환을 형성할 수 있거나;

(i) R^2 가 $-CR'_2$ 인 경우, R^1 및 R^3 은 $-CR'_2$ 와 함께, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고 치환되거나 비치환된 비사이클릭 환을 형성할 수 있다.

특정 구체예는, 하기 화학식의 비사이클로[4.2.1]노난 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이다:



바람직한 구체예로, 비사이클로[4.2.1]노난의 R^5 및 $R^{5'}$ 는 아미노산 잔기, 즉 R^5 또는 $R^{5'}$ 가 OH인 활성 비사이클로[4.2.1]노난의 2'-프로드럭이다. 일례로, 아미노는 발린이다. 특정 하위 예로, 아미노는 L-발린이다.

본 발명의 제 1 주요 하위 구체예로, R^2 가 $-CR'_2$ 이고, R^1 및 R^2 가 함께, 6-원환을 형성하고, R^3 및 R^2 가 함께, 5-원환을 형성하는(5-6 융합 비사이클릭 환 시스템) 일반식 (I)의 화합물이 제공된다.

본 발명의 제 2 주요 하위 구체예로, R^2 가 $-CR'_2$ 이고, R^1 및 R^2 가 함께, 5-원환을 형성하고, R^3 및 R^2 가 함께, 6-원환을 형성하는(5-6 융합 비사이클릭 환 시스템) 일반식 (I)의 화합물이 제공된다.

본 발명의 제 3 주요 하위 구체예로, R^2 가 $-CR'_2$ 이고, R^3 및 R^2 가 함께, 5-원환을 형성하는 일반식 (I)의 화합물이 제공된다. 일례로, R^1 및 R^2 는 함께, 환을 형성하지 않는다.

본 발명의 제 4 주요 하위 구체예로, R^2 가 $-CR'_2$ 이고, R^1 및 R^2 가 함께, 6-원환을 형성하는 일반식 (I)의 화합물이 제공된다. 일례로, R^3 및 R^2 는 함께, 환을 형성하지 않는다.

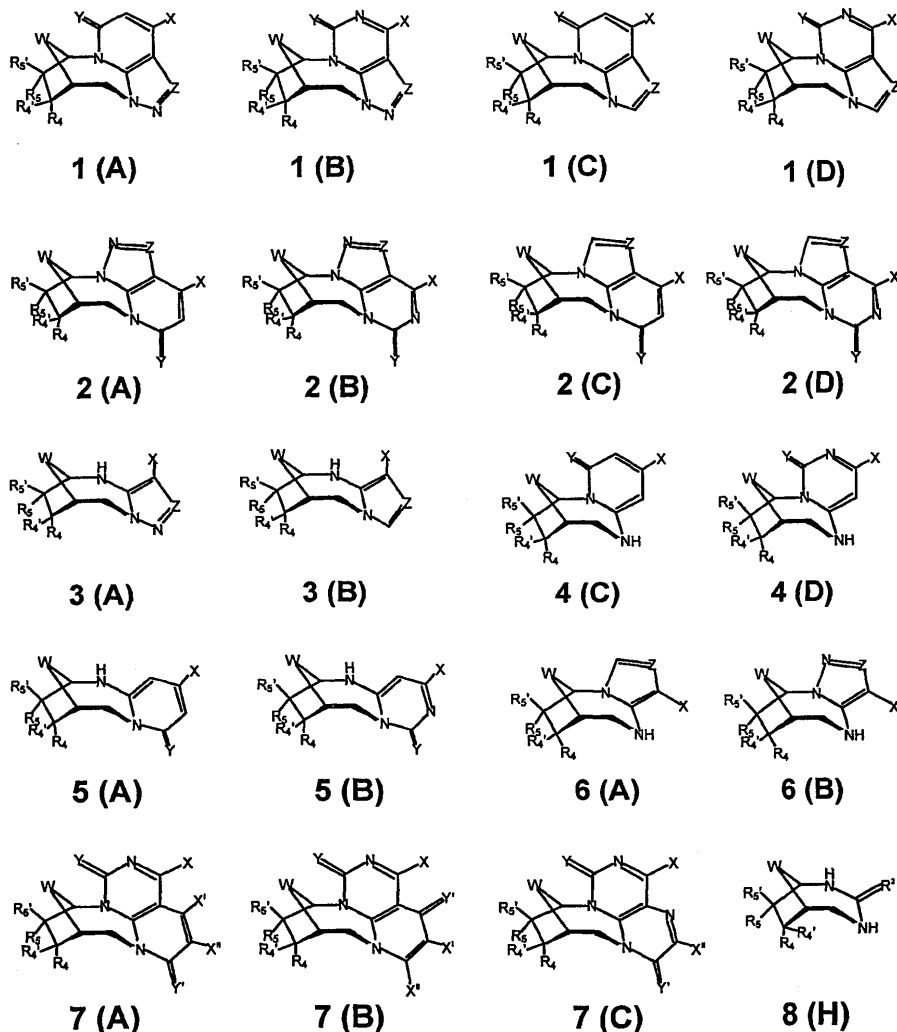
본 발명의 제 5 주요 하위 구체예로, R^2 가 $-CR'_2$ 이고, R^3 및 R^2 가 함께, 6-원환을 형성하는 일반식 (I)의 화합물이 제공된다. 일례로, R^1 및 R^2 는 함께, 환을 형성하지 않는다.

본 발명의 제 6 주요 하위 구체예로, R^2 가 $-CR'_2$ 이고, R^1 및 R^2 가 함께, 5-원환을 형성하는 일반식 (I)의 화합물이 제공된다. 일례로, R^3 및 R^2 는 함께, 환을 형성하지 않는다.

본 발명의 제 7 주요 하위 구체예로, R^2 가 $-CR'_2$ 이고, R^1 및 R^2 가 함께, 6-원환을 형성하고, R^3 및 R^2 가 함께, 6-원환을 형성하는(6-6 융합 비사이클릭 환 시스템) 일반식 (I)의 화합물이 제공된다.

본 발명의 제 8 주요 하위 구체예로, R^1 및 R^2 및 R^3 및 R^2 의 어느 것도 함께, 환을 형성하지 않는 일반식 (I)의 화합물이 제공된다.

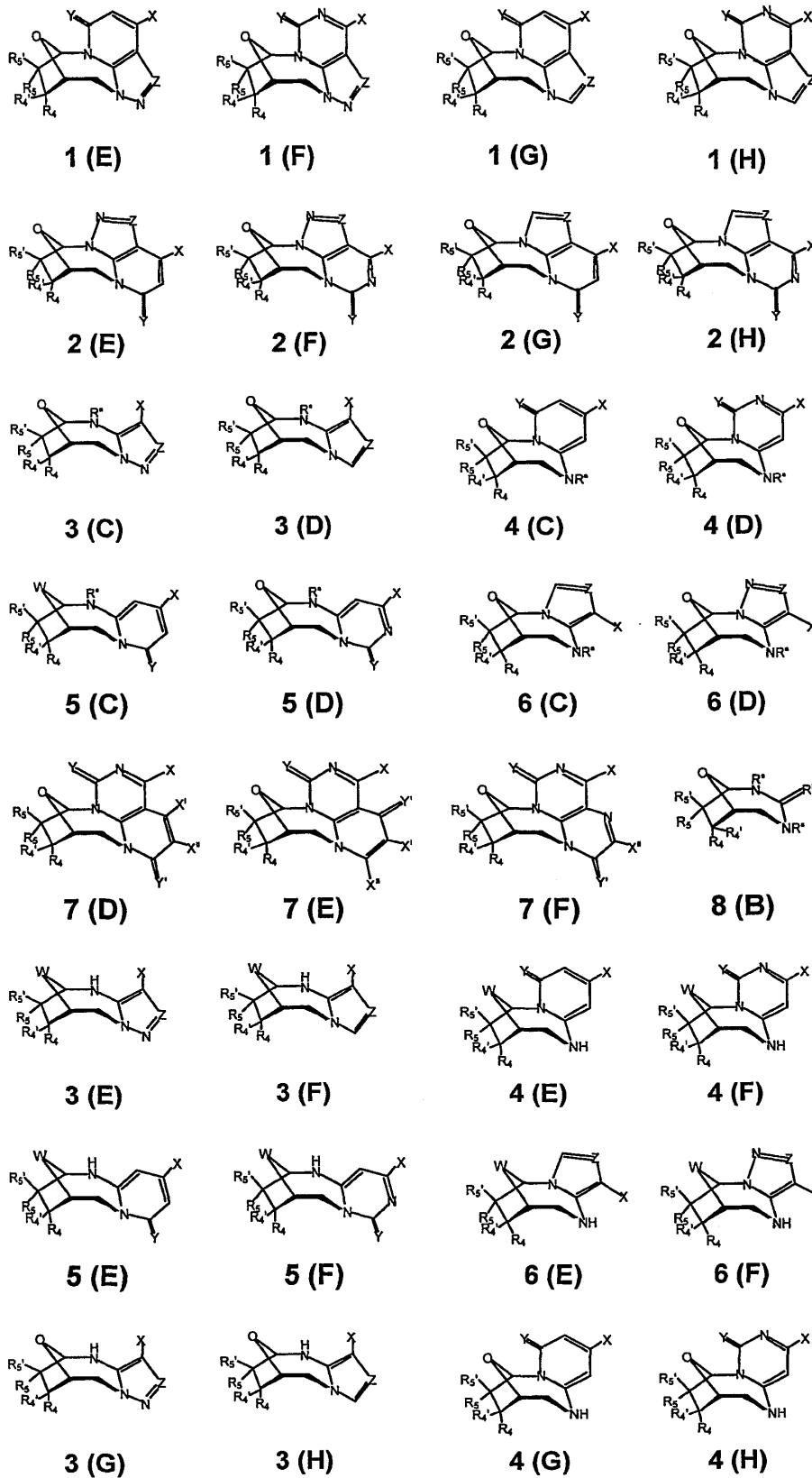
다른 특정 구체예는, 하기 일반식의 비사이클로[4.2.1]노난 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이다:

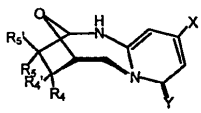


상기 식에서,

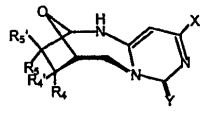
W, Z, Z', R⁴, R^{4'}, R⁵ 및 R^{5'}는 상기 정의된 바와 같다.

다른 특정 구체예는, 하기 일반식의 비사이클로[4.2.1]노난 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이다:

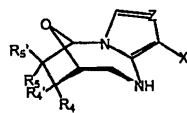




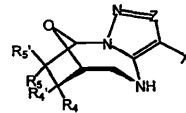
5 (G)



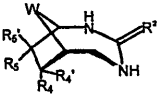
5 (H)



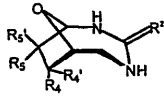
6 (G)



6 (H)



8 (C)

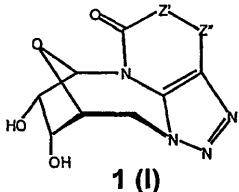


8 (D)

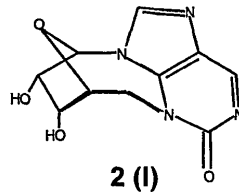
상기 식에서,

W, Z, Z', R⁴, R^{4'}, R⁵ 및 R^{5'}는 상기 정의된 바와 같다.

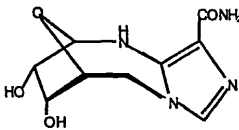
다른 특정 구체예는, 하기 일반식의 비사이클로[4.2.1]노난 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이다:



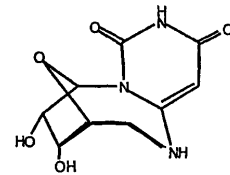
1 (I)



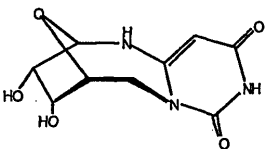
2 (I)



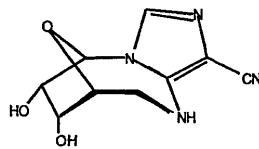
3 (I)



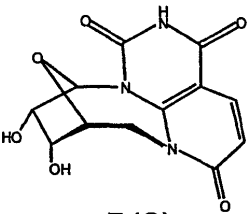
4 (I)



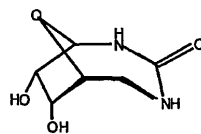
5 (I)



6 (I)



7 (G)

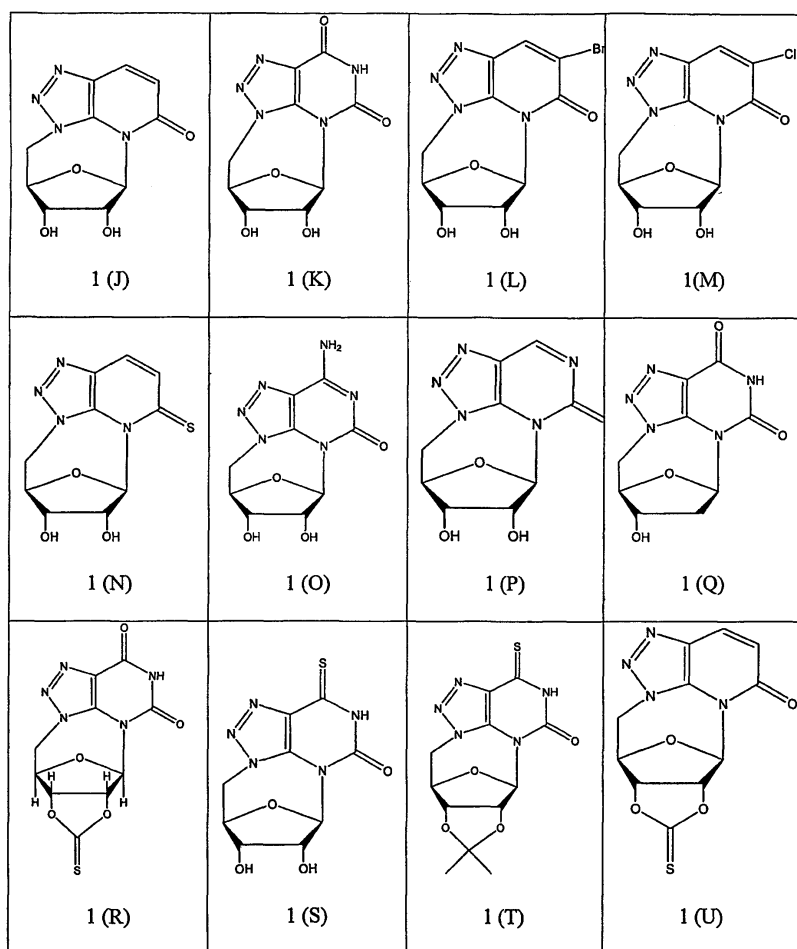


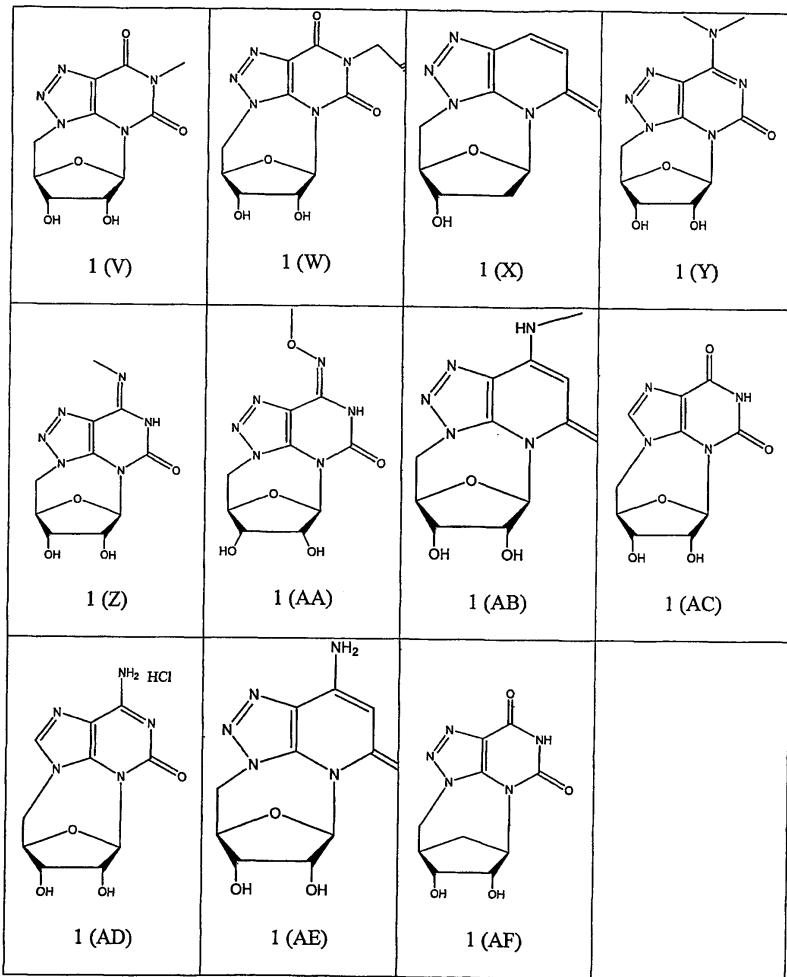
8 (E)

상기 식에서,

W, Z, Z', R⁴, R^{4'}, R⁵ 및 R^{5'}는 상기 정의된 바와 같다.

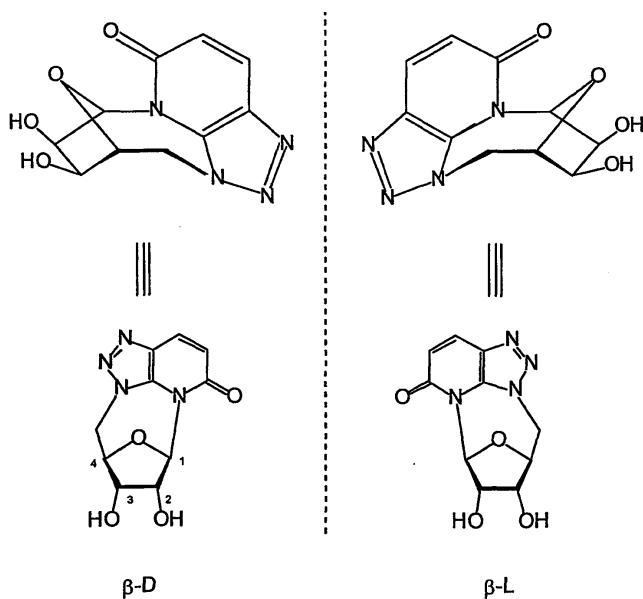
다른 특정 구체예로, 하기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭이 제공된다:





입체화학

이후 나타내는 바와 같이, 일반식 (I)의 화합물은 C1 및 C5 위치가 N-C-N 프래그먼트로 브리지된 리보푸라노스의 유도체로 나타내어 질 수 있다. 우리가 수득한 제 1 화합물(도 1, 상기 참조)은 다음과 같이 적어도 두개의 주요 키랄 탄소 원자를 함유하는 9,5'-사이클로-3-(β-D-리보푸라노실)-1-테아자-8-아자퓨린-2-온으로 나타내어질 수 있다: 지정 염기(당 환 넘버링을 사용하는 경우 C1 치환체로 언급) 및 CH₂-(C4 치환체로 언급). C1 및 C4 치환체가 시스인 경우, 뉴클레오사이드는 β로 불리우고, 이들이 트랜스인 경우 α로 불린다. 환의 -O-가 뒤로, C4-CH₂- 치환체가 상방 및 좌측이 되도록 당 부분을 수평면으로 배향시키는 경우, 배열은 D이고, 그의 거울상은 L이다. 즉, C1 및 C4 치환체가 D-당상에서 시스인 경우, 뉴클레오사이드는 β-D로 지칭되고, 그의 거울상은 β-L이다. 본 발명에서, 뉴클레오사이드는 β-배열을 갖는다:



이들 커플링 반응으로부터 형성된 뉴클레오사이드는 비대칭 중심을 가질 수 있으며, 라세메이트, 라세미 혼합물, 개별 디아스테레오머 또는 에난티오머 뿐 아니라 모든 이성체 형태가 본 발명에 포함된다. 키랄 중심을 가지는 뉴클레오사이드가 광학적 활성 및 라세미 형태로 존재할 수 있고 분리될 수 있다. 일부 화합물은 다형체로 나타날 수 있다. 커플링 반응으로부터 형성된 뉴클레오사이드는 본 원에 개시된 유용한 성질을 가지는 라세미, 광학적 활성, 디아스테레오머, 다형체, 또는 입체이성체 형태, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 광학적 활성 형태는, 예를 들어 재결정 기술에 의한 라세미 형태의 분할, 광학적 활성 출발 물질로부터의 합성, 키랄 합성, 또는 키랄 정지상을 사용한 크로마토그래프 분리 또는 효소 분할로 제조될 수 있다.

광학적 활성 형태의 화합물은 재결정 기술에 의한 라세미 형태의 분할, 광학적 활성 출발 물질로부터의 합성, 키랄 합성, 또는 키랄 정지상을 사용한 크로마토그래프 분리를 포함한 당업계에 공지된 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

광학적 활성 물질을 수득하는 방법의 예는 적어도 다음 i) 내지 xiii)을 포함한다:

- i) 결정의 물리적 분리 - 개별 에난티오머의 거시적 결정을 손으로 분리하는 기술. 분리된 에난티오머 결정이 존재하는 경우, 즉 물질이 응집하여 결정이 육안적으로 분리되는 경우 이 기술이 사용될 수 있다;
 - ii) 동시 결정화 - 개별 에난티오머를 라세메이트 용액으로부터 별도로 결정화시키는 기술, 가능하다면 후자는 고체상태의 응집체이다;
 - iii) 효소적 분할 - 효소에 대한 에난티오머의 반응 속도 차이로 라세메이트를 부분적으로 또는 완전히 분리하는 기술;
 - iv) 효소적인 비대칭 합성 - 합성의 적어도 한 단계가 효소 반응을 이용하여 목적하는 에난티오머의 에난티오머적으로 순수하거나 또는 풍부한 합성 전구체를 수득하는 합성 기술;
 - v) 화학적 비대칭 합성 - 생성물내에 비대칭(즉 키랄성)을 제공하는 조건하에서 비키랄 전구체로부터 목적하는 에난티오머를 합성하는 합성 기술로서, 키랄 결정 또는 키랄 보조제를 이용하여 수행될 수 있다;
 - vi) 디아스테레오머 분리 - 라세미 화합물을, 개별 에난티오머를 디아스테레오머로 전환시키는 에난티오머적으로 순수한 시약(키랄 보조제)과 반응시키는 기술. 그후, 생성된 디아스테레오머를 좀 더 확실한 구조적 차이로 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리한 후, 키랄 보조제를 제거하여 목적하는 에난티오머를 수득한다;
 - vii) 1차- 및 2차- 비대칭 변형 - 라세메이트로부터 디아스테레오머를 평형화시켜 목적하는 에난티오머로부터 디아스테레오머 용액중 우세한 것을 수득하거나, 목적하는 에난티오머로부터 디아스테레오머의 우선적 결정화가 실질적으로 원리상 목적하는 에난티오머로부터 모든 물질이 결정성 디아스테레오머로 전화되도록 평형화를 교란시키는 기술. 그후, 목적하는 에난티오머가 디아스테레오머로부터 방출된다;
 - viii) 키네틱 분할 - 이 기술은 키랄 비라세미 시약 또는 촉매를 키네틱 조건하에 사용하여 에난티오머의 반응 속도가 다르다는 것에 기초해 라세메이트(또는 부분적으로 분할된 화합물의 추가적인 분할)를 부분적으로 또는 완전히 분할하는 기술이다;
 - ix) 비라세 전구체로부터 에난티오특이적 합성 - 목적하는 에난티오머가 비키랄성 출발물질로부터 수득되며, 입체화학적 보전성이 합성 과정에 따라 보장받지 않거나 최소적으로만 보장되는 합성 기술;
 - x) 키랄 액체 크로마토그래피 - 라세메이트의 에난티오머를 정지상과의 상호반응성 차(키랄 HPLC 경우 포함)로 액체 이동상으로 분리하는 기술. 정지상은 키랄 물질로 구성될 수 있거나, 이동상은 상호반응 차를 촉진하기 위해 추가의 키랄 물질을 함유할 수 있다;
 - xi) 키랄 가스 크로마토그래피 - 라세메이트를 휘발시키고, 고정된 비라세미 키랄 흡착상을 함유하는 칼럼을 이용하여 가스 이동상에서의 상호반응성 차로 에난티오머를 분리하는 기술;
 - xii) 키랄 용매에 의한 추출 - 하나의 에난티오머가 특정 키랄 용매로 우선적으로 용해되는 것을 이용하여 에난티오머를 분리하는 기술;
 - xiii) 키랄 막을 통한 이동 - 라세메이트를 막막 배리어와 접촉시켜 위치시키는 기술. 배리어는 전형적으로 두개의 혼합성 유체(이중 하나는 라세메이트를 포함)를 분리하며, 농도 또는 압력차와 같은 추진력에 따라 막 배리어를 통해 우선적인 이동이 일어난다. 라세메이트중 하나의 에난티오머만을 통과시키는 막의 비라세미 키랄성의 결과 분리가 일어난다.
- 모의 이동층 크로마토그래피를 포함한 키랄 크로마토그래피가 한 구체예로 사용된다. 다양한 키랄 정지상이 상업적으로 입수가능하다.

III. 정의

본 원에서 사용되는, 용어 "알킬"은, 다르게 특정되지 않는 한, 전형적으로 C_1 내지 C_{16} 의 포화된 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭의 일차, 이차, 또는 삼차 탄화수소를 의미하고, 특히 메틸, CF_3 , CCl_3 , $CFCl_2$, CF_2Cl , 에틸, CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 사이클로펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 사이클로헥

실, 사이클로헥실메틸, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸 및 2,3-디메틸부틸을 포함한다. 용어 C_{1-N} (알킬, 알케닐, 알킬닐 등) 등이 본 명세서에 사용되는 경우, 이는 특히 언급된 부류에 속하는 각 화합물을 의미하는 것으로 의도된다. 예시적인 예로, 용어 C_{1-N} 알킬은 알킬 정의에 언급된 것을 포함하여 개별적으로 일 내지 N 개의 탄소 원자를 가지는 모든 알킬 부분을 포함한다. 알킬 그룹은 임의로 본 명세서에서 참고 문헌으로 인용되는 [Greene, et al., "Protective groups in Organic Synthesis" John Wiley and Sjons, Second Edition, 1991]에 교시된 바 대로 당업자들에게 공지된 바와 같이, 알킬, 할로(F, Cl, Br, I), 할로알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 티올, 이민, 설펜산, 설페이트, 설펜, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스포, 티오에스테르, 티오에테르, 산 할라이드, 언하이드라이드, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 포스페이트, 포스포네이트, 또는 본 화합물의 약물학적 활성을 억제하지 않는 다른 가변 작용 그룹으로 구성된 그룹(이들은 보호되지 않거나, 또는 필요한 경우 보호된다)중에서 선택되는 하나 이상의 부위로 치환될 수 있다.

본 원에서 사용되는, 용어 "저급 알킬"은, 다르게 특정되지 않는 한, 치환 및 비치환된 형태 둘 다를 포함하는, C_1 내지 C_4 의 포화된 직쇄 또는 측쇄, 또는 적절한 경우, 사이클릭(예를 들면, 사이클로프로필) 알킬 그룹을 의미한다.

용어 "알킬렌" 또는 "알케닐"은, 직쇄 또는 측쇄 배열의 포화 하이드로카비디얼 래디칼을 의미하며, 1 내지 10개의 탄소 원자를 포함하나, 이로만 제한되지 않는다. 이 용어의 범주에 드는 것은 메틸렌, 1,2-에탄-디일, 1,1-에탄-디일, 1,3-프로판-디일, 1,2-프로판-디일, 1,3-부탄-디일, 1,4-부탄-디일 등이다. 본 원에 개시된 알킬렌 그룹 또는 다른 2가 부분은 임의로 본 명세서에서 참고 문헌으로 인용되는 [Greene, et al., "Protective groups in Organic Synthesis" John Wiley and Sjons, Second Edition, 1991]에 교시된 바 대로 당업자들에게 공지된 바와 같이, 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 티올, 이민, 설펜산, 설페이트, 설펜, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스포, 티오에스테르, 티오에테르, 산 할라이드, 언하이드라이드, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 포스페이트, 포스포네이트, 또는 본 화합물의 약물학적 활성을 억제하지 않는 다른 가변 작용 그룹으로 구성된 그룹(이들은 보호되지 않거나, 또는 필요한 경우 보호된다)중에서 선택되는 하나 이상의 부위로 치환될 수 있다.

용어 "아릴"은 단독으로 또는 조합하여 1, 2 또는 3개의 환을 가지는 카보사이클릭 방향족 시스템을 의미하며, 각 환은 함께 펜던트식으로 부착될 수 있거나, 융합될 수 있다.

"아릴" 그룹은 임의로 본 명세서에서 참고 문헌으로 인용되는 [Greene, et al., "Protective groups in Organic Synthesis" John Wiley and Sjons, Second Edition, 1991]에 교시된 바 대로 당업자들에게 공지된 바와 같이, 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 티올, 이민, 설펜산, 설페이트, 설펜, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스포, 티오에스테르, 티오에테르, 산 할라이드, 언하이드라이드, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 포스페이트, 포스포네이트, 또는 본 화합물의 약물학적 활성을 억제하지 않는 다른 가변 작용 그룹으로 구성된 그룹(이들은 보호되지 않거나, 또는 필요한 경우 보호된다)중에서 선택되는 하나 이상의 부위로 치환될 수 있다. 또한, "아릴" 환상의 인접 그룹은 함께, 상기 언급된 바와 같이 치환될 수 있고 포화 또는 부분 불포화된 5- 내지 7-원 카보사이클릭, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있다.

헤테로아릴 환은 아릴에 대한 임의 치환체로 언급된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다. 또한, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환상의 인접 그룹은 함께, 상기 언급된 바와 같이 치환될 수 있는 5- 내지 7-원 카보사이클릭, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있다. 헤테로사이클릭 및 헤테로방향족의 비한정적인 예에는 피롤리딘, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로피라닐, 피라닐, 퓨리닐, 테트라하이드로피라닐, 피페라지닐, 피페리딘, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 테트라하이드로피라닐, 이미다졸릴, 피롤리닐, 피라졸리닐, 인돌리닐, 디옥솔라닐 또는 1,4-디옥사닐을 포함한다. 각각 아릴 그룹에 대해 상기 언급된 것과 동일한 치환체중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있는 아지리디닐, 푸릴, 푸라닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 벤족사졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 인다졸릴, 트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 티에닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 피라지닐, 벤조푸라닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조티에닐, 이소벤조푸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤즈 이미다졸릴, 퓨리닐, 카바졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소옥사졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 피롤릴, 쿠나졸릴, 퀴놀살리닐, 벤족사졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 크산티닐, 하이포크산티닐, 피라졸, 이미다졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 1,2,3-옥사디아졸, 티아진, 피리다진, 트리아졸피리디닐 또는 피페리디닐, 헤테로아릴 그룹상의 작용성 산소 및 질소 그룹은 필요에 따라 또는 원하는 경우 보호될 수 있다. 적합한 보호 그룹은 트리메틸실릴, 디메틸헥실실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리틸 또는 치환된 트리틸, 알킬 그룹, 아실 그룹, 예컨대 아세틸 및 프로피오닐, 메탄설폰닐 및 p-톨루엔설폰닐을 포함할 수 있다.

본 원에 사용된 용어 "아르알킬"은 달리 명시되지 않는한, 상기 정의된 알킬 그룹을 통해 분자에 연결된 상기 정의된 아릴 그룹을 의미한다. 본 원에 사용된 용어 "알크아릴" 또는 "알킬아릴"은 달리 명시되지 않는한, 상기 정의된 아릴 그룹을 통해 분자에 연결된 상기 정의된 알킬 그룹을 의미한다. 이들 각 그룹에서, 알킬 그룹은 상기 언급된 바와 같이 임의로 치환될 수 있으며, 아릴 그룹은 임의로 본 명세서에서 참고 문헌으로 인용되는 [Greene, et al., "Protective groups in Organic Synthesis" John Wiley and Sjons, Second Edition, 1991]에 교시된 바 대로 당업자들에게 공지된 바와 같이, 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 카복실, 아실, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 티올, 이민, 설펜산, 설페이트, 설펜, 설파닐, 설피닐, 설파모닐, 에스테르, 카복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스포, 티오에스테르, 티오에테르, 산 할라이드, 언하이드라이드, 옥심, 하이드라진, 카바메이트, 포스포산, 포스페이트, 포스포네이트, 또는 본 화합물의 약물학적 활성을 억제하지 않는 다른 가변 작용 그룹으로 구성된 그룹(이들은 보호되지 않거나, 또는 필요한 경우 보호된다)중에서 선택되는 하나 이상의 부위로 치환될 수 있다. 용어 아릴의 범주에는 구체적으로 페닐, 나프틸, 페닐메틸, 페닐에틸, 3,4,5-트리하이드록시페닐; 3,4,5-트리메톡시페닐; 3,4,5-트리에톡시페닐; 4-클로로페닐; 4-메틸페닐; 3,5-디-t-부틸-4-하이드록시페닐; 4-플루오로페닐; 4-클로로-1-나프틸; 2-메틸-1-나프틸메틸; 2-나프틸메틸; 4-클로로페닐메틸; 4-t-부틸페닐; 4-t-부틸페닐메틸 등이다.

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

본 원에 사용된 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

본 원에 사용된 용어 "슈도할로겐"은 아지드, 시아나이드, 이소시아네이트 및 이소티오시아네이트를 포함한다.

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

본 원에서 사용되는 용어 "숙주"는 세포주 및 동물, 및 바람직하게 인간을 포함하여 바이러스가 복제할 수 있는 단세포 또는 다세포 유기체를 의미한다. 또한, 숙주는 플라비비리다에 바이러스 계통의 일부를 운반할 수 있고, 그의 복제 또는 작용은 본 발명의 화합물에 의해 변화될 수 있다. 용어 숙주는 특히 감염된 세포, 플라비비리다에 계통 전체 또는 일부에 의해 형질감염된 세포 및 동물, 특히, 영장류(침팬지 포함) 및 인간을 의미한다. 본 발명의 대부분의 동물 적용예에 있어, 숙주는 인간 환자이다. 그러나, 특별한 지시가 있는 경우 본 발명에 의해 수의학적 적용도 명확하게 기대된다(예: 침팬지).

약제학적으로 허용되는 염 및 프로드럭

용어 "약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭"은 본 명세서에서 환자에게 투여되는 경우 뉴클레오사이드 화합물을 제공하는 개시된 뉴클레오사이드의 모든 약제학적으로 허용되는 형태(예로서, 에스테르, 포스페이트 에스테르, 에스테르 염 또는 관련 그룹의 염)를 기술하기 위하여 사용된다. 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유도된 것을 포함한다. 적합한 염은 제약 업계에 공지된 다수의 다른 산 중에서도 포타슘 및 소듐과 같은 알칼리 금속, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토금속으로부터 유도된 것을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 프로드럭은 예를 들어 숙주에서 대사되어, 예컨대 가수분해 또는 산화되어 본 발명의 화합물을 형성하는 화합물을 의미한다. 프로드럭의 전형적인 예는 활성 화합물의 작용 부위상에 생물학적으로 불안정한 보호 그룹을 갖는 화합물을 포함한다. 프로드럭은 산화, 환원, 아민화, 탈아민화, 하이드록실화, 탈하이드록실화, 가수분해, 탈가수분해, 알킬화, 탈알킬화, 아실화, 탈아실화, 포스포릴화, 탈포스포릴화하여 활성 화합물을 생성할 수 있는 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 예를 들어 플라비비리다에 바이러스에 대한 항바이러스 활성을 보유하거나, 이러한 활성을 나타내는 화합물로 대사된다.

화합물이 안정한 비독성 산 또는 염기 염을 형성하기에 충분히 염기성 또는 산성인 경우 약제학적으로 허용되는 염으로서 화합물을 투여하는 것이 적절할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염의 예는 산과 함께 형성된 유기산 부가염이며, 이는 생리학적으로 허용되는 음이온을 형성하고, 예로서 토실레이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타르타레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α -케토글루타레이트, 및 α -글리세로포스페이트가 있다. 설페이트, 나이트레이트, 바이카보네이트, 및 카보네이트 염을 포함한 적합한 무기 염이 또한 형성될 수 있다.

약제학적으로 허용되는 염은 당 업계에 널리 공지된 표준 방법을 사용하여, 예를 들면, 아민과 같은 충분한 염기성 화합물을 적합한 산과 반응시켜 생리학적으로 허용되는 음이온을 형성함으로써 수득할 수 있다. 카복실산의 알칼리 금속(예: 소듐, 포타슘 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속(예: 칼슘) 염이 또한 제조될 수 있다.

본 원에 기술된 모든 화합물은 화합물의 활성, 생체이용율, 안정성을 증가시키거나 다르게는 성질을 변화시키기 위하여 프로드럭으로서 투여될 수 있다. 다수의 프로드럭 리간드가 공지되어 있다. 일반적으로, 화합물의 유리 하이드록실 또는 아민의 알킬화, 아실화 또는 다른 친유성 변형에 의해 화합물의 안정성이 증가될 것이다. 하이드록실 또는 아민상의 하나 이상의 수소를 대체할 수 있는 치환체의 예는 알킬, 아릴, 스테로이드, 당을 포함하는 카보하이드레이트, 1,2-디아실글리세롤 및 알콜이다. 다수가 [R. Jones and N. Bischofberger, Antiviral Research, 27(1995) 1-17]에 기재되어 있다. 목적하는 효과를 얻기 위하여 이들중 어느 것을 개시된 화합물과 배합하여 사용할 수 있다.

활성 화합물은 또한 C(7) 또는 C(8)-포스포에테르 리피드 또는 C(7) 또는 C(8)-에테르 리피드로 제공될 수 있다. 화합물 또는 친유성 제제에 공유적으로 도입될 수 있는 적합한 친유성 치환체를 개시한 미국 특허의 비한장적인 예에는 다음 특허들이 포함된다: 미국 특허 5,149,794(Sep. 22, 1992, Yatvin et al.); 5,194,654(Mar. 16, 1993, Hostetler et al.); 5,223,263(June 29, 1993, Hostetler et al.); 5,256,641 (Oct. 26, 1993, Yatvin et al.); 5,411,947(May 2, 1995, Hostetler et al.); 5,463,092(Oct. 31, 1995, Hostetler et al.); 5,543,389(Aug. 6, 1996, Yatvin et al.); 5,543,390(Aug. 6, 1996, Yatvin et al.); 5,543,391(Aug. 6, 1996, Yatvin et al.); 및 5,554,728(Sep.10,1996; Basava et al.), 이들은 모두 본원에 참고로 인용되었다. 본 발명의 뉴클레오사이드에 결합될 수 있는 친유성 치환체, 또는 친유성 제제를 기술하고 있는 외국 특허 출원은 WO 89/02733, WO 90/00555, WO 91/16920, WO 91/18914, WO 93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0 350 287, EP 9391705.4 및 WO 91/19721을 포함한다. 화합물은 또한 "SATE" 유도체로 제공될 수 있다.

또한, 비사이클로[4.2.1]노난은 C(7)(그렇지 않으면 3' 위치로 언급) 및/또는 C(8)(그렇지 않으면 ' 위치로 언급)에서 생물학적으로 절단가능한 부분을 포함하는 C(7) 또는 C(8)-알킬 에스테르 또는 아미노산 에스테르로 제공될 수 있다. 바람직한 부분은 발릴을 포함한 아미노산 에스테르 및 아세틸을 포함한 알킬 에스테르이다. 따라서, 본 발명은 특히 비사이클로[4.2.1]노난의 2'-L-아미노산 에스테르, 3'-L-아미노산 에스테르 및 2',3'-L-디아미노산 에스테르(여기에서 모 약물은 2.2.15 세포에서 EC₅₀이 15 마이크로몰 미만 및 바람직하게는 10 마이크로몰 미만이다); 2'-(알킬 또는 아릴 에스테르)-, 3'-(알킬 또는 아릴 에스테르)- 또는 2',3'-L-디(알킬 또는 아릴 에스테르)-비사이클로[4.2.1]노난(여기에서 모 약물은 2.2.15 세포에서 EC₅₀이 10 또는 15 마이크로몰 미만이다); 및 비사이클로[4.2.1]노난의 프로드럭(여기에서, (i) 2' 에스테르는 아미노산 에스테르이고, 3'-에스테르는 알킬 또는 아릴 에스테르이며; (ii) 두 에스테르는 모두 아미노산 에스테르

이고; (iii) 두 에스테르는 모두 독립적으로 알킬 또는 아릴 에스테르이고; (iv) 2' 에스테르는 독립적으로 알킬 또는 아릴 에스테르이고, 3'-에스테르는 아미노산 에스테르이다(여기에서 모 약물은 2.2.15 세포에서 EC₅₀이 10 또는 15 마이크로몰 미만이다))을 포함한다.

플라비비리다에 감염을 치료하기 위한 병용 또는 교대 요법

플라비비리다에의 약물-내성 변이체가 항바이러스제로 장기 치료후 출현할 수 있음을 인정해야 한다. 약물 내성은 가장 전형적으로는 바이러스 복제에 사용되는 효소를 코딩하는 유전자 돌연변이에 의해 일어난다. 플라비비리다에 감염에 대한 약물 효율은 화합물을 원리 약물에 의해 유발된 것과 상이한 돌연변이를 유도하는 제 2, 및 가능하게는 제 3의 항바이러스 성 화합물과 함께, 또는 이와 교대로 투여함으로써 연장, 증진 또는 수복될 수 있다. 또한, 약물의 약물동력학, 생체분포 (biodistribution), 또는 다른 파라미터가 상기의 병용 요법 또는 교대 요법에 의해 변경될 수 있다. 일반적으로, 병용 요법이 바이러스상에서 다중의 스트레스를 동시에 유도하기 때문에 교대 요법보다 바람직하다.

본 원에 기술된 화합물과 함께 및/또는 이와 교대로 사용될 수 있는 항바이러스제의 예에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이들로만 한정되는 것은 아니다:

(1) 프로테아제 저해제

비한정적인 예에는 알파케토아미드 및 히드라지노우레아를 포함한 기질에 기초한 NS3 프로테아제 저해제(Attwood *et al.*, *Antiviral peptide derivatives*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood *et al.*, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1999, 10, 259-273; Attwood *et al.*, *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, German Patent Pub. DE 19914474; Tung *et al.*, *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*, PCT WO 98/17679) 및 보론산 또는 포스포네이트와 같은 친전자체로 종결된 저해제(Llinas-Brunet *et al.*, *hepatitis C inhibitor peptide analogues*, PCT WO 99/07734); 아미드가 14개의 탄소쇄로 치환된 RD3-4082 및 파라-페녹시페닐 그룹을 갖는 RD3-4078을 포함하는 2,4,6-트리하이드록시-3-니트로-벤즈아미드 유도체와 같은 비기질-기초 NS3 프로테아제 저해제(Sudo K. *et al.*, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 238, 643-647; and Sudo K. *et al.*, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1998, 9, 186); 및 Sch 68631, 페난트렌퀴논, HCV 프로테아제 (Chu M. *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 37, 7229-7232, 1996)가 포함된다.

페니실리움 그리세오폴룸(*Penicillium griseofulvum*) 진균으로부터 분리된 Sch 351633이 프로테아제 저해제로 동정되었다(Chu, M. *et al.* *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952). 거머리로부터 분리된 엘긴 c.는 S. 그리세우스(*S. griseus*) 프로테아제 A 및 B, α-키모트립신 및 서브틸리신과 같은 수개의 세린 프로테아제의 유효한 저해제이다(Qasim M. A. *et al.*, *Biochemistry* 36: 1598-1607, 1997).

다수의 미국 특허가 HCV 치료용 프로테아제 저해제를 개시하였다. 예를 들어, Spruce 등에 의한 미국 특허 제 6,004,933호는 HCV 엔도펩티다제 2를 억제하기 위한 시스테인 프로테아제 저해제 종류를 개시하였다. Zhang 등에 의한 미국 특허 제 5,990,276호는 C형 간염 바이러스 NS3 프로테아제의 합성 저해제를 개시하였다; Reyes 등에 의한 미국 특허 제 5,538,865, Corvas International, Inc.에 의한 WO 02/008251 및 Schering Corporation에 의한 WO 02/08187 및 WO 02/008256. HCV 저해제 트리펩티드가 Boehringer Ingelheim에 의한 미국 특허 제 6,534,523호, 6,410,531호 및 6,420,380호 및 Bristol Myers Squibb에 의한 WO 02/060926에 기재되어 있다. HCV의 NS3 세린 프로테아제 저해제로서의 디아릴 펩티드가 Schering Corporation에 의한 WO 02/48172에 기재되어 있다. HCV의 NS3 세린 프로테아제 저해제로서의 이미다졸이디논이 Schering Corporation에 의한 WO 02/08198 및 Bristol Myers Squibb에 의한 WO 02/48157에 기재되어 있다. Vertex Pharmaceuticals에 의한 WO 98/17679 및 Bristol Myers Squibb에 의한 WO 02/48116이 또한 HCV 프로테아제 저해제를 개시하였다.

(2) 티아졸리딘 유도체(비한정적인 예에는 NS3/4A 융합 단백질 및 NS5A/5B 기질을 사용한 역상 HPLC 분석에서 관련 저해성을 나타내는 것이 포함된다(Sudo K. *et al.*, *Antiviral Research* 1996, 32, 9-18), 특히 장 알킬 쇠에 의해 치환된 융합 신나모일 부분을 가지는 화합물 RD-1-6250, RD4 6205 및 RD4 6193);

(3) 티아졸리딘 및 벤즈아닐라이드 [비한정적인 예에는 Kakiuchi N. *et al.*, *J. EBS Letters* 421, 217-220 and Takeshita N. *et al.*, *Analytical Biochemistry*, 1997, 247, 242-246에서 확인된 것이 포함된다];

(4) 페난-트렌퀴논(비한정적인 예에는 SDS-PAGE 및 자가방사선 분석에서 스트렙토마이세스 종(*Streptomyces sp.*), Sch 68631의 발효 배양액으로부터 분리된 HCV 프로테아제(Chu M. *et al.*, *Tetrahedron Letters* 1996, 37, 7229-7232) 및 섬광 근접 분석(scintillation proximity assay)에서 활성이 입증된, 페니실리움 그리세오폴룸(*Penicillium griseofulvum*) 진균으로부터 분리된 Sch 351633(Chu, M. *et al.* *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952)에 대하여 활성을 갖는 것이 포함된다);

(5) 헬리카제 저해제(비한정적인 예에는 Diana, G. D. *et al.*, *Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C*, 미국 특허 5,633,358 및 Diana, G. D. *et al.*, *Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, PCT WO 97/36554에서 확인된 것이 포함된다);

(6) 뉴클레오타이드 폴리머라제 저해제 및 글리오톡신(비한정적인 예에는 Ferrari, R. *et al.*, *Journal of Virology* 1999, 73, 1649-1654) 및 천연 산물인 세룰레닌(Lohmann, V. *et al.*, *Virology* 1998, 249, 108-118에서 확인된 것이 포함된다);

(7) 안티센스 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오타이드(S-ODN)(비한정적인 예에는 바이러스의 5' 비-코딩 영역(NCR)에서 서열 스트레치에 상보적인 것 (Alt, M. *et al.*, *Hepatology* 1995, 22, 707-717) 또는 NCR의 3' 말단을 포함하

는 뉴클레오타이드 326-348 및 HCV RNA의 코어 코딩 영역에 위치하는 뉴클레오타이드 371-388(Alt, M. *et al. Archives of Virology* 1997, 142, 589-599 and Galderisi, U. *et al. Journal of Cellular Physiology* 1999, 181, 251-257)이 포함된다);

(8) IRES-의존 해독 저해제(비한정적인 예에는 Ikeda, N *et al. Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, 일본 특허 공개 JP-08268890; Kai, Y. *et al. Prevention and treatment of viral diseases*, 일본 특허 공개 JP 10101591에서 확인된 것이 포함된다);

(9) 리보자임(비한정적인 예에는 뉴클레아제-내성 리보자임(Maccjak, D. J. *et al. Hepatology* 1999, 30, abstract 995) 및 Barber 등에 의한 미국 특허 제 6,043,077호, 및 Draper 등에 의한 미국 특허 제 5,869,253호 및 5,610,054호에 개시된 것이 포함된다);

(10) 뉴클레오사이드 유사체;

(11) Idenix Pharmaceuticals에 의해 국제 공개 제 WO 01/90121 및 WO 01/92282에 개시된 임의의 화합물;

(12) C형 간염 바이러스를 치료하기 위한 특정 뉴클레오사이드의 용도를 개시한 다른 특허 출원은 다음과 같은 특허들을 포함한다: BioChem Pharma, Inc. 에 의해 출원된 PCT/CA00/01316(WO 01/32153; 2000. 11.3일 출원) 및 PCT/CA01/00197(WO 01/60315; 2001. 2.19일 출원)(현재 소유권자: Shire Biochem, Inc.); Merck & Co., Inc.에 의해 출원된 PCT/US02/01531(WO 02/057425; 2002. 1. 18일 출원) 및 PCT/US02/03086(WO 02/057287; 2002. 1. 18일 출원), Roche에 의해 출원된 PCT/EP01/09633(WO 02/18404; 2001. 8. 21일 공개), Pharmasset, Ltd.에 의해 출원된 및 PCT 공개 WO 01/79246(2001. 4. 13일 출원), WO 02/32920(2001. 10. 18일 출원) 및 WO 02/48165.

(13) Emory University에 의한 PCT 공개 WO 99/43691(발명의 명칭: HCV를 치료하기 위해 특정의 2'-플루오로뉴클레오사이드의 용도).

(14) 1-아미노-알킬사이클로헥산(Gold 등에 의한 미국 특허 제 6,034,134호), 알킬 리피드(Chojkier 등에 의한 미국 특허 제 5,922,757호), 비타민 E 및 기타 항산화제(Chojkier 등에 의한 미국 특허 제 5,922,757호), 스쿠알렌, 아만타딘, 담즙산(Ozeki 등에 의한 미국 특허 제 5,846,964호), N-(포스포노아세틸)-L-아스파르트산(Diana 등에 의한 미국 특허 제 5,830,905호), 벤젠디카복시아미드(Diana 등에 의한 미국 특허 제 5,633,388호), 폴리아데닐산 유도체(Wang 등에 의한 미국 특허 제 5,496,546호), 2',3'-디데옥시시노신(Yarchoan 등에 의한 미국 특허 제 5,026,687호), 벤즈이미다졸(Colacino 등에 의한 미국 특허 제 5,891,874호), 식물 추출물(Tsai 등에 의한 미국 특허 제 5,837,257호), Omer 등에 의한 미국 특허 제 5,725,859호 및 미국 특허 제 6,056, 961호) 및 피페라딘(Diana 등에 의한 미국 특허 제 5,830,905호)을 포함한 기타 화합물.

다음 화합물들을 포함한 C형 간염 바이러스 치료용으로 현재 예비임상 또는 임상 개발중인 임의의 다른 화합물: Schering-Plough에 의한 인터루킨-10, Interneuron에 의한 IP-501, Vertex에 의한 Merimebodib(VX-497), Endo Labs Solvay에 의한 AMANTADINE^R(Symmetrel), RPI에 의한 HEPTAZYME^R, Idun Pharma.에 의한 IDN-6556, XTL에 의한 XTL-002, Chiron에 의한 HCV/MF59, NABI에 의한 CIVACIR (C형 간염 면역 글로불린), ICN/Ribapharm에 의한 LEVOVIRIN^R, ICN/Ribapharm에 의한 VIRAMIDINE^R, Sci Clone에 의한 ZADAXIN^R(티모신 알파-1), Sci Clone에 의한 티모신 및 페길화 인터페론, Maxim에 의한 CEPLENE^R(히스타민 디하이드로클로라이드), Vertex/Eli Lilly의 VX 950/LY 570310, Isis Pharmaceutical/Elan의 ISIS 14803, Idun Pharmaceuticals, Inc.의 IDN-6556, AKROS Pharma.의 JTK 003, Boehringer Ingelheim의 BILN-2061, Roche의 CellCept(마이크로페놀레이트 모페틸), Tularik의 T67, β -튜불린 저해제, Innogenetics의 E2 관련 치료 백신, Fujisawa Healthcare, Inc.의 FK788, IdB 1016(Siliphos, 경구용 실리빈-포스파티딜콜린 피토솜), ViroPharma/Wyeth의 RNA 복제 저해제(VP50406), Intercell의 치료 백신, Epimmune/Genencor의 치료 백신, Anadys의 IRES 저해제, Anadys의 ANA 245 및 ANA 246, Avant의 면역요법(Therapore), Corvas/Schering의 프로테아제 저해제, Vertex의 헬리카제 저해제, Trimeris의 융합 저해제, CellExSys의 T 세포 치료제, Biocryst의 폴리머라제 저해제, PTC Therapeutics의 표적 RNA 화학, Immtech, Int.의 디캐타이온, Agouron의 프로테아제 저해제, Chiron/Medivir의 프로테아제 저해제, AVI BioPharma의 안티센스 요법, Hybridon의 안티센스 요법, Aethlon Medical의 헤모퓨리하이어, Merix의 치료 백신, Bristol-Myers Squibb/Axys의 프로테아제 저해제, Tripep의 치료 백신, Chron-VacC, United Therapeutics의 UT 231B, Genelabs Technologies의 프로테아제, 헬리카제 및 폴리머라제 저해제, Immusol의 IRES 저해제, Rigel Pharmaceuticals의 R803, InterMune의 INFERGEN^R(인터페론 알파콘-1), Viragen의 OMNIFERON^R(천연 인터페론), Human Genome Sciences의 ALBUFERON^R, AresSero의 REBIF(인터페론 베타-1a), BioMedicine의 오메가 인터페론, Amarillo Biosciences의 경구용 인터페론 알파, InterMune의 인터페론 감마, 인터페론 타우 및 인터페론 감마-1b.

일례로, 본 발명의 화합물은 프로테아제 저해제, 융합 저해제, 폴리머라제 저해제 및 헬리카제 저해제중에서 선택된 적어도 하나의 다른 항바이러스제와 함께 사용될 수 있다.

또한, 본 발명에 따른 화합물은 본 발명의 다른 화합물을 포함하여, 하나 이상의 항-레트로바이러스, 항-HBV, 항-HCV, 항-포진제 또는 인터페론, 항암제 또는 항박테리아제와 병용하여 또는 교대로 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 특정 화합물은 다른 화합물의 대사, 이화 또는 불활성화를 감소시켜 본 발명에 따른 특정 제제의 생물학적 활성을 증가시키는데 효과적일 수 있으며, 의도하는 효과를 나타내도록 그 자체로 공투여된다.

약제학적 조성물

임의로 약제학적으로 허용되는 첨가제, 담체 또는 부형제와 함께 플라비비리다에를 치료하기 위한 치료적 유효량의 상기 개시된 화합물 또는 그의 염 또는 프로드럭을 포함하는 일반식 (I)의 β -D 또는 β -L 카운터파트에 기초한 약제학적 조성물이 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제 존재하의 유효량의 활성 화합물 또는 그의 염 또는 프로드럭

을 환자에 투여하여, 플라비비리다에 바이러스 또는 그의 유전자 단편으로 감염된 인간을 포함한 숙주가 치료될 수 있다. 치료적 유효량은 치료하고자 하는 감염 또는 증상, 그의 중증도, 사용되는 치료법, 사용되는 약제의 약물동태 및 치료할 환자에 따라 변할 수 있다. 활성 물질은 임의의 적합한 경로로 투여될 수 있다.

일반적으로, 경구 투여 형태로 약제학적 조성물을 투여하는 것이 바람직하지만, 제제는 다른 투여 경로중에서도 비경구, 정맥내, 근육내, 경피, 협측, 피하, 좌제 또는 국소 투여를 통해 투여될 수 있다. 경구 투여 경로로부터 화합물의 생체이용성 및 안정성을 증진시키기 위하여 장용 코팅 경구용 정제가 사용될 수 있다. 정맥내 및 근육내 제제는 바람직하게는 멸균 염수중에 투여된다. 당업자라면 본 발명의 조성물을 불안정하게 하거나 그의 치료 활성을 손상시키지 않으면서 다수의 제제를 특정 투여 경로에 제공하도록 명세서의 교시 범위내에서 제제를 변형시킬 수 있다. 특히, 예를 들어 물 또는 다른 비히클에 더 잘 용해되도록 하기 위해 목적하는 화합물이 통상의 변형(염 형성, 에스테르화 등)에 의해 용이하게 변형될 수 있다. 활성 화합물은 연속 투여(정맥내 드립(drip))에서 일일 수회 경구 투여(예를 들어, Q.I.D., B.I.D., 등)로 투여될 수 있다.

약물 조성물중의 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수율, 비활성화 및 배출을 뿐만 아니라 당업자들에 알려진 다른 요인들에 따라 달라질 것이다. 투여량은 또한 경감시키고자 하는 증상의 중증도에 따라 변할 것이다. 특정 대상체, 특정 투여 요법이 개개인의 요구 및 조성물을 투여하거나 투여를 지시하는 사람의 전문적인 판단에 따라 경시적으로 조정되어야 하며 본원에 개시된 농도 범위는 단지 예시적인 것으로 청구된 조성물의 실시 또는 영역을 제한할 의도는 아닌 것으로 이해되어야 한다. 활성 성분은 한번에 투여될 수 있거나, 다수의 보다 적은 양으로 나누어 다양한 시간 간격으로 투여될 수 있다.

플라비비리다에 감염에 바람직한 화합물 용량은 사용된 화합물의 양, 치료 증상 또는 감염 및 투여 경로에 따라 1일 수용체 체중 1 kg 당 약 1 내지 50 mg, 바람직하게는 1 내지 20 mg, 보다 일반적으로 수용체 체중 1 kg 당 1일 0.1 내지 약 100 mg일 것이다. 약제학적으로 허용되는 염 및 프로드럭의 유효 용량 범위는 전달되는 모 뉴클레오사이드의 중량에 기초하여 산출될 수 있다. 염 또는 프로드럭이 자체적으로 활성을 나타내는 경우, 유효 용량은 염 또는 프로드럭의 중량을 이용하여 상기 언급된 바와 같이, 또는 당업자들에 공지된 다른 수단에 의해 추정될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 본 발명에 따른 조성물의 예방적(prophylactically 또는 preventively) 유효량은 치료적 유효량에 대하여 상술된 바와 동일한 농도 범위내에 있으며, 통상 치료적 유효량과 동일하다.

화합물은 편의상 단위 복용형당 활성 성분을 7 내지 3000 mg, 바람직하게는 70 내지 1400 mg을 함유하나, 이로만 한정되지 않는 적합한 복용형 단위로 투여된다. 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000 mg의 단일 또는 다중 복용형을 포함한 50-1000 mg의 경구용 복용형이 일반적으로 편리하다. 보다 적은 용량, 예를 들어 10-100 또는 1-50 mg, 0.1-0.5 mg 또는 0.1-20 mg, 또는 0.1-10.0 mg이 사용될 수 있다.

이상적으로, 활성 성분은 약 0.2 내지 70 μ M, 바람직하게는 약 1.0 내지 10 μ M의 활성 성분의 피크 혈장 농도를 이루도록 투여되어야 한다. 이는, 예를 들어 임의로 염수중의 활성 성분 0.1 내지 5% 용액을 정맥 주사하거나, 활성 성분의 거환제를 투여함으로써 성취될 수 있다.

본 발명에 따른 특히 바람직한 구체예에 있어서, 화합물 및 조성물은 플라비비리다에 감염을 포함한 본원에 개시된 증상의 발병을 치료, 예방 또는 지연하기 위해 사용된다. 바람직하게, 증상의 발병을 치료, 예방 또는 지연시키기 위해, 조성물은 약 250 μ g 내지 약 1 g 또는 그 이상의 양으로 일일 적어도 한번, 바람직하게는 일일 4 회 이하로 경구 복용형으로 투여될 것이다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 경구적으로 투여되지만, 비경구, 국소 또는 좌제 형태로도 투여될 수 있다.

활성 화합물의 바람직한 투여 경로는 경구에 의한 것이다. 경구용 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함할 것이다. 이들은 젤라틴 캡셀에 포함되거나, 정제로 타정될 수 있다. 경구적 치료 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제내에 함유되어 정제, 구내정(troches) 또는 캡셀제로 사용될 수 있다. 약제학적으로 상용적인 결합제 및/또는 보조 물질이 조성물의 일부로 포함될 수 있다.

정제, 환제, 캡셀제, 구내정 등이 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예를 들어 미정질 셀룰로즈, 트라가칸트검 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들어 전분 또는 락토스, 봉해제, 예를 들어 알긴산, 프리모겔(Primogel) 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테스(Sterotes); 활제, 예를 들어 콜로이드성 이산화규소; 감미료, 예를 들어 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예를 들어 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향. 복용단위형이 캡셀제인 경우, 이는 상기 타입의 물질 이외에, 지방 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 또한, 복용단위형은 복용형의 물리적 형태를 변경시키는 다양한 다른 물질, 예를 들자면 당 코팅, 셀락(shellac) 또는 다른 장용제를 함유할 수 있다.

화합물은 엘릭시스, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 츄잉검 등의 성분으로 투여될 수 있다. 시럽은 활성 화합물 이외에도 감미료로서 수크로스, 특정 방부제, 염료, 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다.

화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 프로드럭 또는 염은 또한 목적하는 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 물질 또는 목적하는 작용을 보충하는 물질, 예를 들어 항생제, 항진균제, 항염증제, 또는 다른 뉴클레오사이드 화합물을 포함하는 다른 항바이러스제와 혼합될 수 있다. 비경구, 피내, 경피 또는 국소 적용용으로 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기 성분들을 함유할 수 있다: 멸균 희석액, 예를 들어 주사용수, 식염수, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성용매; 항균제, 예를 들어 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예를 들어 아스코르브산 또는 소듐 바이셀파이트; 킬레이트제, 예를 들어 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충액, 예를 들어 아세트레이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 장성을 조정하기 위한 제제, 예를 들어 염화나트륨 또는 텍스트로즈. 비경구 제제는 앰플, 일회용 시린지 또는 유리나 플라스틱으로 만들어진 다중복용 바이알내에 도입될 수 있다.

정맥내로 투여되는 경우, 바람직한 담체는 생리염수 또는 포스페이트 완충염수(PBS)이다.

바람직한 구체예로, 활성 화합물은 서방성 제제와 같이 화합물이 체내로부터 신속히 제거되는 것을 보호할 담체(임플란트 및 마이크로캡셀화 전달 시스템을 포함)와 함께 제조된다. 생분해가능한 생체상용성 폴리머, 예를 들어 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리엔하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제를 제조하는 방법은 당업자들에게 자명할 것이다. 이들 물질은 또한 Alza Corporation으로부터 상업적으로 입수할 수 있다.

특정의 약제학적 투여 형태에 있어서, 특히 본 발명의 화합물의 아실화(아세틸화 등 포함) 및 에테르 유도체, 포스페이트 에스테르, 안정화된 포스페이트 및 다양한 염 형태를 포함한 화합물의 프로드럭 형태가 바람직하다. 당업자라면 숙주 유기체 또는 환자의 표적 부위에 활성 화합물의 전달이 용이하도록 본 발명의 화합물을 프로드럭 형태로 용이하게 변형시킬 수 있는 방법을 인지할 것이다. 당업자라면 또한 플라비비리다에 감염(예를 들어 HCV 감염)을 포함한 본원에 개시된 증상의 치료시, 숙주 유기체 또는 환자의 표적 부위에 목적하는 화합물을 전달하는 데 있어 화합물의 의도하는 효과를 최대화 하기 위해 적용시 프로드럭 형태의 유리한 약물동태 파라미터를 이용할 것이다.

본 발명에 따른 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 치료적 유효량의 하나 이상의 본 발명에 따른 화합물이 바람직하게는 복용형을 생성하기 위한 통상의 약제학적 배합 기술에 따라 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합된다. 담체는 예를 들어 목적하는 투여 형태, 예를 들어 경구 또는 비경구에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다. 약제학적 조성물을 경구 복용형으로 제조하는 경우, 임의의 통상의 약제학적 매질이 사용될 수 있다. 즉, 현탁액, 에릭시르제 및 용액과 같은 액체 경구 제제의 경우, 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 방부제, 착색제 등을 포함한 적합한 담체 및 첨가제가 사용될 수 있다. 산제, 정제, 캡셀제와 같은 고체 경구 제제 및 좌제와 같은 고체 제제의 경우, 진분, 당 담체, 이룰테면 텍스트로스, 만니톨, 락토스 및 관련 담체, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등을 포함한 적합한 담체 및 첨가제가 사용될 수 있다. 경우에 따라, 정제 또는 캡셀제는 서방성을 위해 표준 기술에 의해 장용 피복될 수 있다. 이들 투여 형태를 사용함으로써 환자에서 화합물의 생체이용성에 상당한 영향을 줄 수 있다.

비경구 제제의 경우, 분산을 조장하는 것들을 포함하여 다른 성분이 또한 포함될 수 있지만, 담체는 주로 멸균수 또는 염화나트륨 수용액을 함유할 것이다. 멸균수가 사용되고 멸균 유지되는 경우, 조성물 및 담체는 또한 멸균되어야 한다. 주사용 현탁액이 또한 제조될 수 있으며, 이 경우 적합한 액체 담체, 현탁화제 등이 사용된다.

리포좀 현탁액(바이러스성 항원에 대한 표적 리포좀 포함)이 또한 약제학적으로 허용되는 담체를 생성하기 위한 통상의 방법에 의해 제조될 수 있다. 특히, 이는 본 발명에 따른 비스포스포네이트 화합물 뿐 아니라 유리 뉴클레오사이드, 아실 뉴클레오사이드 또는 포스페이트 에스테르 프로드럭 형태에 적합할 수 있다. 이들은 당업자들에게 공지된 방법, 예를 들어 본원에 참고로 인용되는 미국 특허 제 4,522,81호에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포좀 제제는 적절한 리피드(들)(예: 스테아로일 포스파티딜 에탄올아민, 스테아로일 포스파티딜 콜린, 아라카도일 포스파티딜 콜린 및 콜레스테롤)를 유기 용매에 용해시킨 후, 이를 증발시켜 용기의 표면에 건조된 리피드의 박막을 제공함으로써 제조될 수 있다. 그후, 활성 화합물 또는 그의 모노포스페이트, 디포스페이트 및/또는 트리포스페이트의 수용액을 용기내에 도입한다. 이어서, 용기를 손으로 흔들어 용기면으로부터 리피드 물질을 유리시키고 리피드 응집물을 분산시켜 리포좀 현탁액을 형성한다.

특정의 경우 숙주 세포에 대한 그의 낮은 독성 때문에, 본 발명에 따른 화합물은 유리하게는 플라비비리다에 감염을 포함한 본원에 개시된 증상을 예방하거나 증상과 관련된 임상적 증후의 발생을 예방하기 위해 예방적으로 사용될 수 있다. 즉, 본 발명은 또한 플라비비리다에 감염을 포함한 본원에 개시된 증상의 예방적 치료 방법을 포함한다. 이러한 측면에서, 본 발명에 따라, 본 발명의 조성물은 플라비비리다에 감염(HCV 포함)을 포함한 본원에 개시된 증상의 발병을 예방하거나 지연시키기 위해 사용된다. 이런 예방적 방법은 치료를 요하는 환자 또는 플라비비리다에 감염, 특히 HCV 감염을 포함한 본원에 개시된 증상이 발달될 위험이 있는 환자에게 증상의 발병을 완화, 예방 또는 지연시키는데 유효한 양의 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 이러한 관점에서, 사용되는 화합물은 증상에 대해서는 최대한 효과적이어야 하며 환자에 대해서는 최소한의 독성을 나타내는 것이 바람직하다. HCV 감염의 경우, 이들 질병 상태를 치료하는데 사용될 수 있는 본 발명에 따른 화합물은 플라비비리다에의 증식을 예방하거나, 다르게는 임상적인 증상이 나타나는 플라비비리다에의 발병을 지연시키기 위한 예방제로서 치료적 치료에 대한 동일한 투여 범위(즉, 경구 투여 형태의 경우 약 250 μ g 내지 약 1 g 또는 그 이상을 일일 1 내지 4 회)내에서 투여될 수 있다.

합성 프로토콜

본 발명에서 일반식 (I)의 화합물은 대략 하기 8 그룹으로 분류될 수 있다: (i) 2 및 4 번째 위치의 두 질소 모두가 비사이클릭 환 시스템의 일부이고 N^2 가 6-원환의 일부이며, N^4 가 5-원환의 일부인 일반식 (I)의 화합물, 예를 들어 화합물 1(A-D),

(ii) 2 및 4 번째 위치의 두 질소 모두가 비사이클릭 환 시스템의 일부이고 N^2 가 5-원환의 일부이며, N^4 가 6-원환의 일부인 일반식 (I)의 화합물, 예를 들어 화합물 2(A-D),

(iii) (i) 그룹에서 6-원환이 결여된 화합물, 예를 들어 화합물 3(A-B),

(iv) (i) 그룹에서 5-원환이 결여된 화합물, 예를 들어 화합물 4(A-B),

(v) (ii) 그룹에서 6-원환이 결여된 화합물, 예를 들어 화합물 5(A-B),

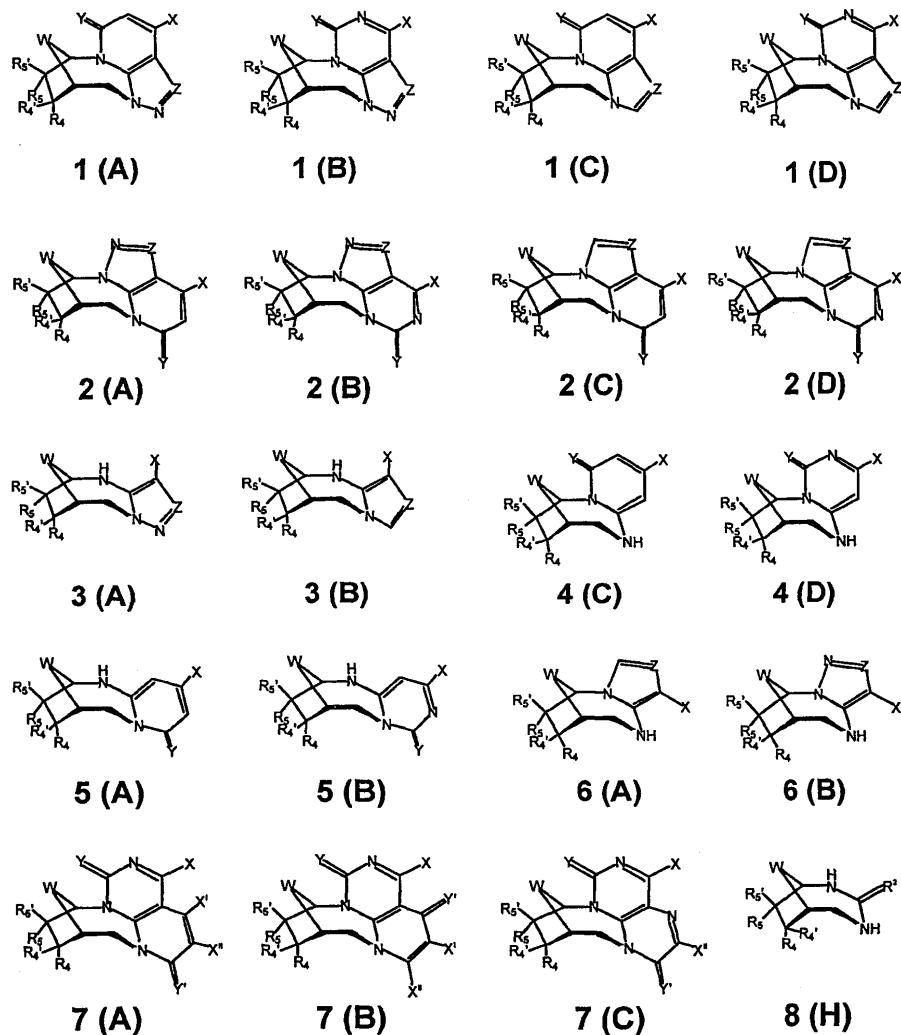
(vi) (ii) 그룹에서 5-원환이 결여된 화합물, 예를 들어 화합물 6(A-B),

(vii) 2 및 4 번째 위치의 두 질소 모두가 다른 비사이클릭 환 시스템의 일부인 일반식 (I)의 화합물, 예를 들어 화합물 7(A-C), 및

마지막으로,

(viii) 2 및 4 번째 위치의 두 질소 모두가 다른 환의 일부가 아닌 화합물, 예를 들어 화합물 8(H).

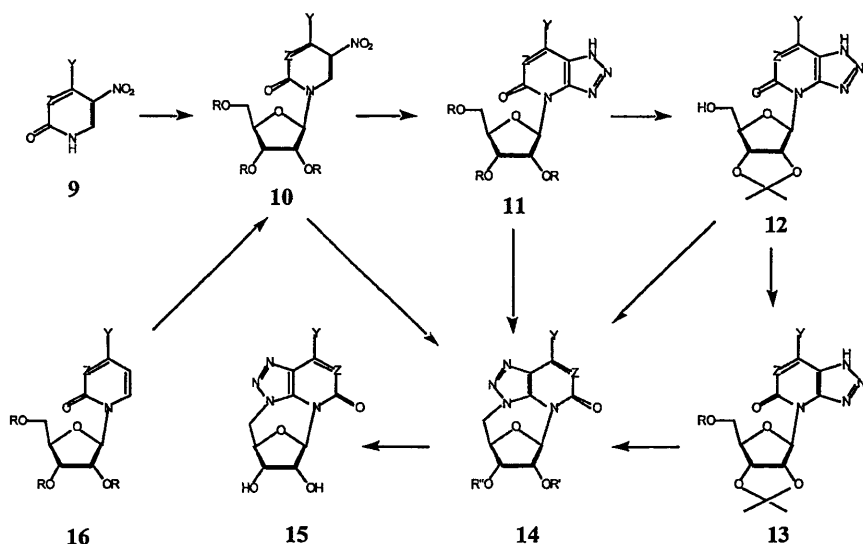
비사이클로[4.2.1]노난 시스템



그룹 1 (A-B) 화합물의 합성

비사이클릭 헤테로환의 6-원 부분이 테트라하이드로푸란 또는 테트라하이드로티오펜 또는 사이클로펜탄 유도체에 직접 결합하고, 5-원환이 3개의 질소를 포함하며 이중 하나는 메틸렌 브리지[1(A) 및 1(B)]를 통해 테트라하이드로푸란 또는 테트라하이드로티오펜 또는 사이클로펜탄 유도체에 연결된 그룹 1의 화합물은 하기 방법으로 합성될 수 있다(반응식 1). 예를 들어, 5-니트로피리미딘-2-온 (9, Y = H, Z = N) 또는 5-니트로피리딘 (9, Y = H, Z = CH)을 Vorbruggen 방법에 의해 1-O-아세틸-2,3,5-트리-O-벤조일-D-리보푸라노스와 축합시켜 뉴클레오사이드 10 (R = Bz, Ac, 치환된 Bz, 벤질 등)을 제공한다. 불활성 용매, 예를 들어 알칸올, 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO) 또는 헥사메틸 포스포릭 트리아미드(HMPA)의 존재하에서 10을 소듐 또는 리튬 아지드로 처리하여 상응하는 ν-트리아졸로[4,5-b]피리미딘 (11, Y = H, Z = N) 또는 ν-트리아졸로[4,5-b]피리딘 생성물 (11, Y = H, Z = CH)을 제공한다. 탈보호 후, 11을 아세톤 및 광산 또는 루이스산(예: H₂SO₄, CuSO₄ 또는 ZnCl₂ 등) 또는 아세트산에 촉매량의 산, 예를 들어 HCl, TsOH 또는 MsOH의 존재하에서 2,2-디메톡시프로판으로 처리하여 2',3'-O-이소프로필리덴 유도체 12로 전환시킨다. 13으로 토실화 또는 메실화후, 가열하여 사이클로뉴클레오사이드 14를 수득한다. 화합물 11에서 벤조일옥시 그룹은 자체적으로 이탈기로 작용할 수 있음이 발견되었다. 특히, C-5' 위치에서 전자-흡인 그룹, 예를 들어 p-플루오로벤조일, p-니트로벤조일 등을 포함하는 아실옥시 그룹이 양호한 결과를 제공한다. 물은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 물은 광산 또는 산성 수지에서 탈아세톤화가 목적하는 화합물 15를 제공한다. 화합물 14 및 15를 환원시켜 상응하는 포화 생성물 (X 및 Y는 독립적으로 CH₂, CH-할로젠, CH-알킬, NH, N-알킬일 수 있다)을 수득할 수 있다. 또한, 12에 Mitsunobu 반응을 적용하여 14를 직접 제공한다. 또한, 보호된 천연 뉴클레오사이드, 예를 들어 사이티딘 또는 유리딘(Z = N, Y = NH₂ 또는 OH, R = Ac, Bz, 치환된 Bz, 벤질 등, 또는 R', R'' = 이소프로필리덴)을 10으로 니트로화하고, 후속 반응을 수행하여 15를 수득한다. L-리보실 유도체로부터, 동일한 화학적 방법으로 15의 L-에난티오머를 합성할 수 있다.

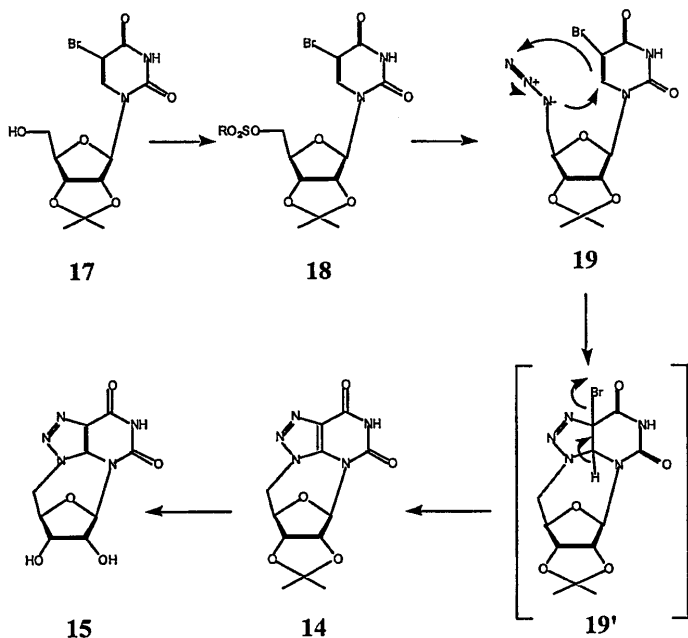
반응식 1



C6에서 강 전자-방출 그룹을 함유하는 퓨린, 예컨대 6-디메틸아미노퓨린 또는 2-옥소 작용기를 함유하는 퓨린, 예컨대 크산틴을 보호된 리보푸라노스와 Vorbruggen 축합시켜 중간체 11을 또한 제조할 수 있다(Rizkalla, B. H.; Broom, A.D. J. Org Chem., 1972, 37, 3980). 본 발명은 또한 특징의 보호된 중간체 (10 및 11, R = Bz)가 목적하는 사이클로뉴클레오사이드 15로 직접 전환될 수 있는 발견을 포함한다. 이 새로운 방법은 표적 화합물 15가 3 단계로 수득될 수 있기 때문에 통상의 방법에 비해 커다란 이점이 있다(실시예 7 참조).

그룹 1(A)의 화합물은 또한 C-5 위치에 우수한 이탈기를 가지는 피리미딘 뉴클레오사이드로부터 합성될 수 있다(반응식 2). 5-브로모-2'-3'-디-O-이소프로필리덴우리딘(17)을 피리딘, 트리에틸아민, DBU, DBN, 4-디메틸아미노피리딘 또는 루티딘과 같은 염기의 존재 또는 부재하에 토실 클로라이드, 메실 클로라이드, 트리플릴 클로라이드 또는 트리플릭산 무수물로 설폰화하여 18을 제공한다. 18을 DMF, DMSO, HMPA 등과 같은 불활성 용매중에서 NaN_3 , LiN_3 또는 KN_3 로 처리하여 5-아지도 유도체 19를 제공한다. 불활성 용매중에서 19를 가열하는 경우, 화합물 14가 고수율로 제공된다.

반응식 2



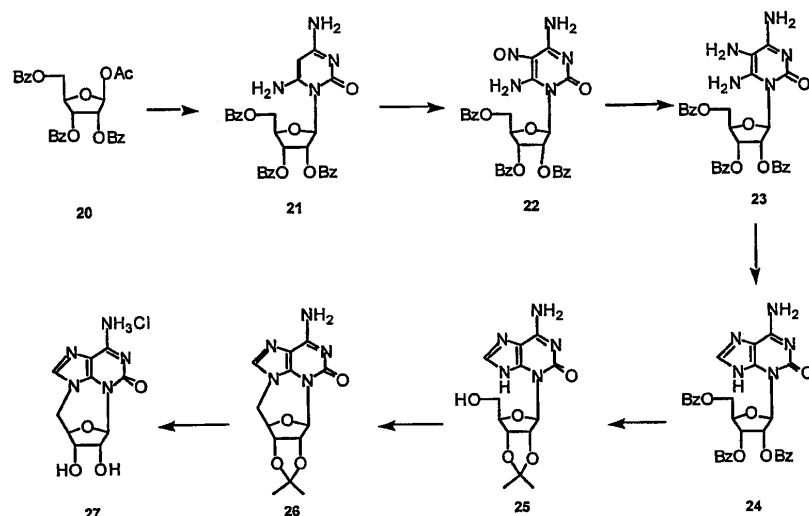
19로부터 14가 형성되는 메카니즘은 5,6-이중 결합에 5'-아지도메틸 부분의 [2,3]-이극성의 부가와 동시에 부가물로부터 HBr이 제거됨으로써 일어나는 것 같다. 산성 조건하에 14를 탈아세톤화하여 상응하는 유리 화합물 15를 수득한다.

그룹 1 (C-D) 화합물의 합성

6-아미노사이토신을 Vorbruggen 조건하에 테트라-O-보호된 리보푸라노스, 예를 들어 20(반응식 3)과 축합시켜 보호된 뉴클레오사이드 21을 제공하고, 니트로화시 5-니트로소 생성물 22를 제공한다. 니트로소 그룹을 환원시켜 트리아미노피리미딘 뉴클레오사이드 23을 제공한다. 23을 퓨린 24으로 전환시키는 것은 포스포릴 클로라이드와 DMF로 처리하여 수행

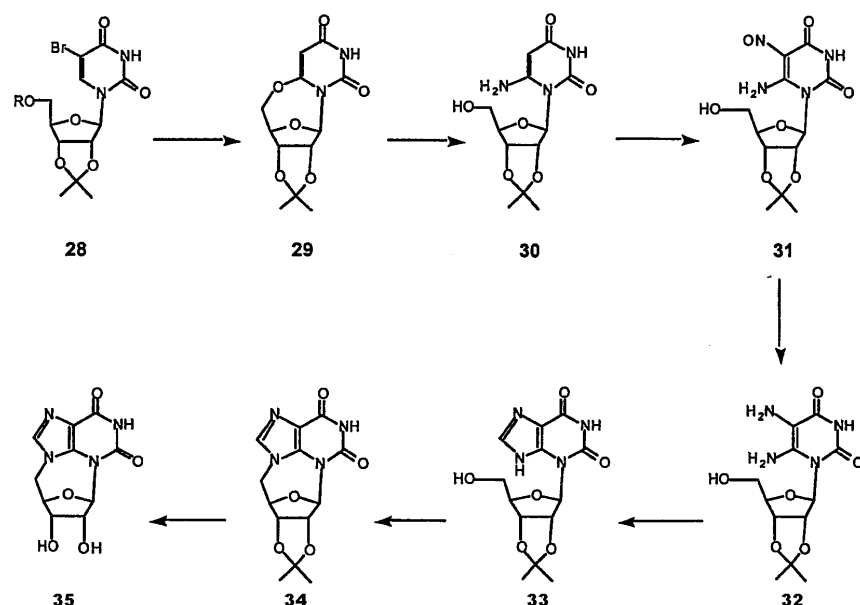
할 수 있다. 알콜성 금속 알콕사이드 또는 알콜성 암모니아와 같은 염기에서 탈-O-벤조일화후 이소프로필리덴화하여 25를 제공한다. 25의 분자내 Mitsunobu 반응으로 사이클릭 생성물 26을 수득하고 산 가수분해시 목적하는 생성물 27을 수득한다.

반응식 3



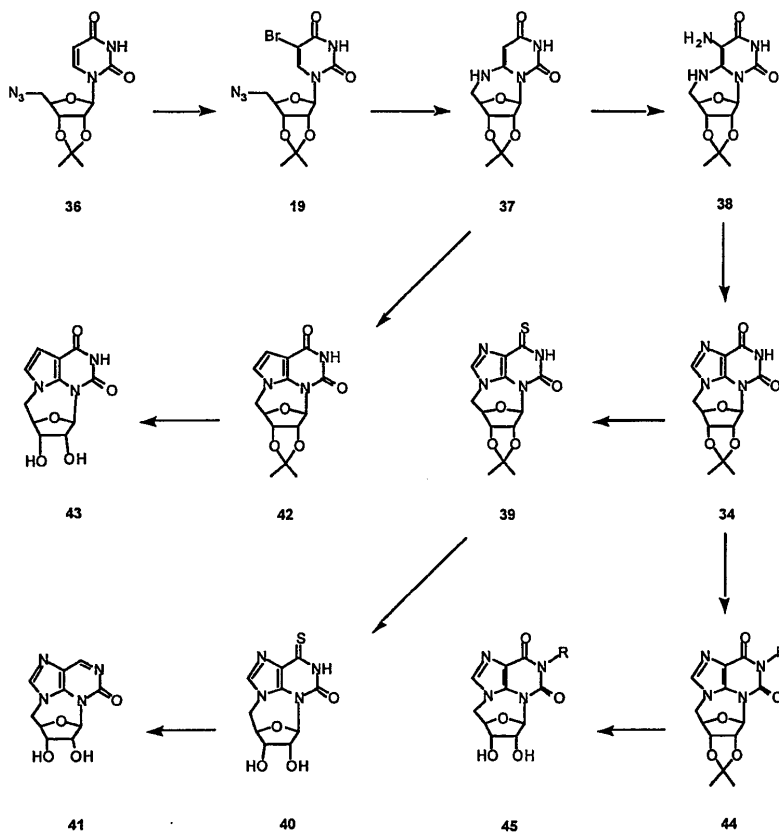
또한, 유리딘을 5-할로-5'-O-설포닐-유리딘-2',3'-O-아세탈 또는 케탈, 예를 들어 5-브로모-2',3'-O-이소프로필리덴-5'-O-토실 유도체 (28, R= Ts, 반응식 4)로 전환시킬 수 있다. 28의 염기 처리로 6,5'-무수 유도체 29를 제공하고, 이를 가암모니아분해하여 6-아미노-2',3'-O-이소프로필리덴 유리딘 30을 수득한다. 30을 니트로화하여 31을 제공하고, 환원시켜 32를 수득한 후, 폐환시켜 33을 수득하며, 34로 Mitsunobu 조건하에 처리한 후, 산으로 탈-O-아세톤화시켜 9,5'-무수 유도체 35로 전환시킨다.

반응식 4



화합물 34를 5'-아지도-5'-데옥시-2',3'-O-이소프로필리덴 유리딘 (36, 반응식 5)으로부터 제조할 수 있다. 36을 아세트 니트릴중에서 LiBr 및 암모늄 세륨 나이트레이트로 처리하여 19로 브롬화할 수 있다. 화합물 19를 테트라하이드로푸란중에서 트리페닐 포스핀 및 수산화암모늄을 사용하여 6,5'-이미노 유도체 37로 고수율로 직접 전환시킬 수 있다. 37의 니트로화후, 환원시켜 38을 제공하며 이는 34로 용이하게 전환된다. 화합물 34를 피리딘중에서 오황화인 또는 톨루엔과 같은 불활성 용매중에서 Lawesson 시약으로 티아화하여 39를 제공한다. 39를 산으로 탈-O-이소프로필리덴화하여 40을 제공하고, 라니 니켈로 처리하여 탈황화하여 41을 수득한다. 또한, 39를 라니 니켈로 처리하고 산 가수분해하여 41을 제공한다. 37을 클로로아세트알데하이드로 처리하여 피콜로피리미딘 42을 제공한다(반응식 6). 42를 산성 탈-O-이소프로필리덴화하여 43을 제공한다. 또한, 소듐 또는 포타슘 카보네이트 또는 소듐 또는 포타슘 하이드록사이드와 같은 염기의 존재 하에 디메틸포름아미드, 아세트니트릴, 테트라하이드로푸란 등과 같은 불활성 용매중에서 다양한 알킬 할라이드로 알킬화하여 상응하는 1-알킬 유도체 44를 제공하고, 산 가수분해시 45를 제공한다.

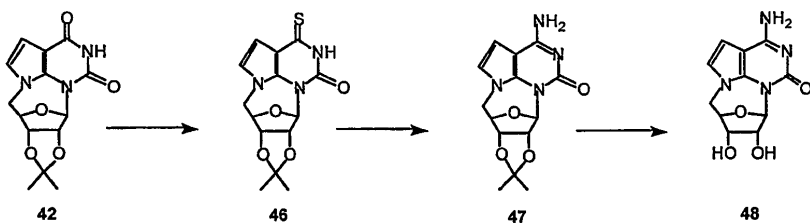
반응식 5



R = H, C₁₋₆ 저급 알킬, ω-하이드록시-, ω설프하이드릴-, ω-할로(F, Cl, Br, I)-, ω-아지도-, ω-아미노-, ω-시아노-C₁₋₆ 저급 알킬 또는 벤질.

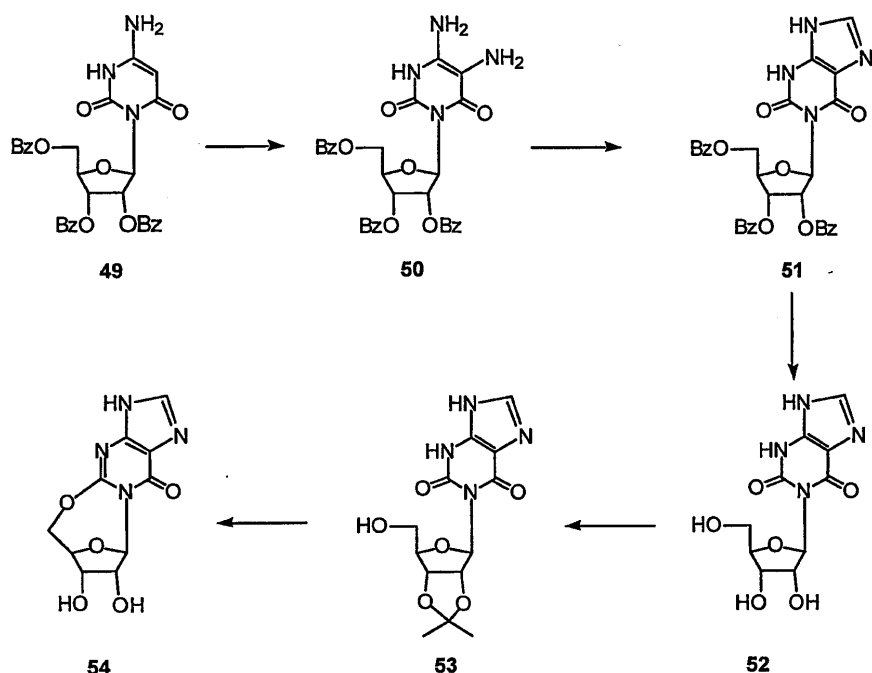
39를 암모니아로 처리하여 26을 제공하고, 산 가수분해하여 아데닌 유도체 27을 수득한다. 42를 Lowesson 시약으로 처리하여 티오 유도체 46(반응식 6)을 제공하고, 암모니아로 처리하여 6-아미노 유도체 47로 전환시킬 수 있다. 탈-O-이소프로필리덴화로 7-데아자아데닌 유도체 48을 제공한다.

반응식 6



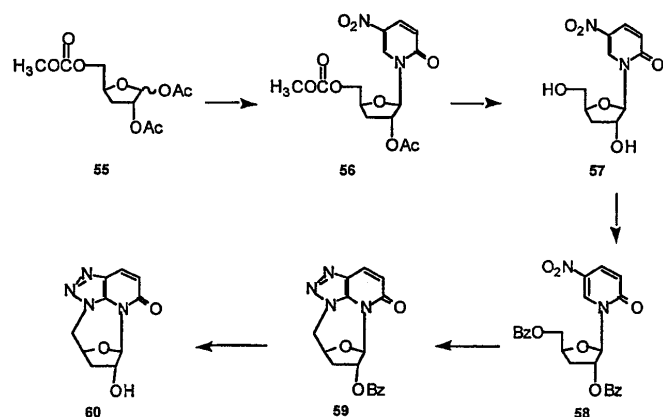
당 20을 Vorbruggen 조건하에 6-아미노우라실로 축합하여 3-리보실-6-아미노우라실 유도체를 배타적으로 형성한다(49, 반응식 7). 49를 니트로화후 환원시켜 50을 제공하고, 폐환하여 51을 제공하며, 비누화에 의해 유리 뉴클레오사이드 52로 전환시킨다. 52를 아세트온중에서 소량의 p-톨루엔설프산의 존재하에 2,2-디메톡시프로판으로 이소프로필리덴화하여 53을 제공하고, Mitsunobu 조건하에 처리하여 54로 전환시킨다.

반응식 7



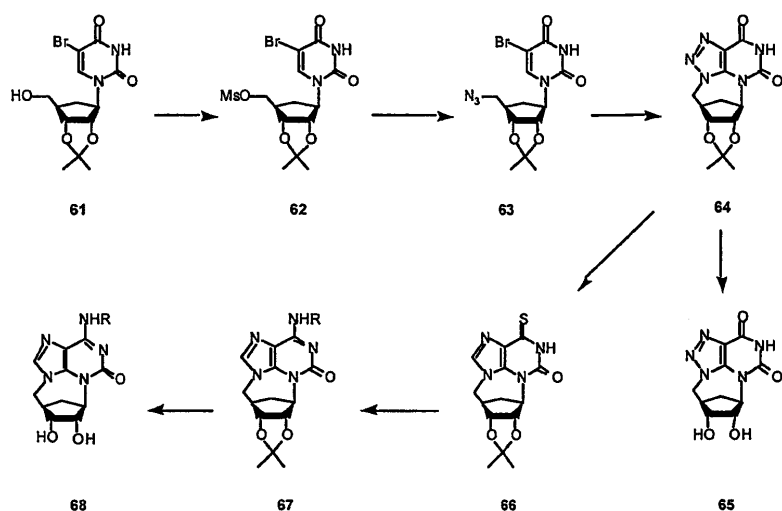
당 변형된 뉴클레오사이드로부터 변형 푸란 환 함유 화합물이 제조된다. 당 변형 뉴클레오사이드는 (i) 변형 당 부분을 염기로 축합 또는 (ii) 당 부분을 미리형성된 뉴클레오사이드로 전환시켜 제조할 수 있다. 예를 들어, 1,2-O-아세틸-5-O-메톡시카보닐-3-데옥시-D-글리세로펜토포라노스(55, 반응식 8)를 5-니트로피리미딘-2-온으로 축합하여 56을 제공한다. C-5'에서 메톡시카보닐옥시 그룹은 이탈기로 충분히 양호하지 않으며 염기로 처리시에 비누화를 거쳐 유리 뉴클레오사이드 57을 수득한다. 유리 뉴클레오사이드 57을 58로 벤조일화하고, DMF에서 소듐 아지드로 처리하여 59를 제공한다. 59를 비누화하여 60을 제공한다. 상이한 당, 예를 들어 2-데옥시-D-리보푸라노스, 3-데옥시-3-플루오로-D-크실로푸라노스, 3-데옥시-3-플루오로-D-리보푸라노스, 2-데옥시-2-플루오로-D-리보스, 2-데옥시-2-플루오로-D-아라비노푸라노스 및 이들의 L-당 카운터파트를 사용하여 60의 상응하는 당 변형 유사체를 수득한다.

반응식 8



본 발명에 사용될 수 있는 다른 타입의 당-변형 뉴클레오사이드는 카보사이클릭 당 뉴클레오사이드이다. 대표적인 예가 반응식 9에 예시되었다. 화합물 61을 62로 설폰닐화, 전형적으로 메실화하고, 분리없이 알칼리 금속 아지드로 처리하여 63을 제공한다. 63을 가열하여 8-아자크산틴 유도체 64를 제공한다. 64를 산 가수분해하여 65를 제공한다. 64를 Lowesson 시약으로 티안화하여 66을 제공하고, 암모니아로 처리하여 8-아자아데닌 유도체 67로 전환시킨다. 산 가수분해하여 67로부터 이소프로필리덴 보호 그룹을 제거하여 68을 제공한다.

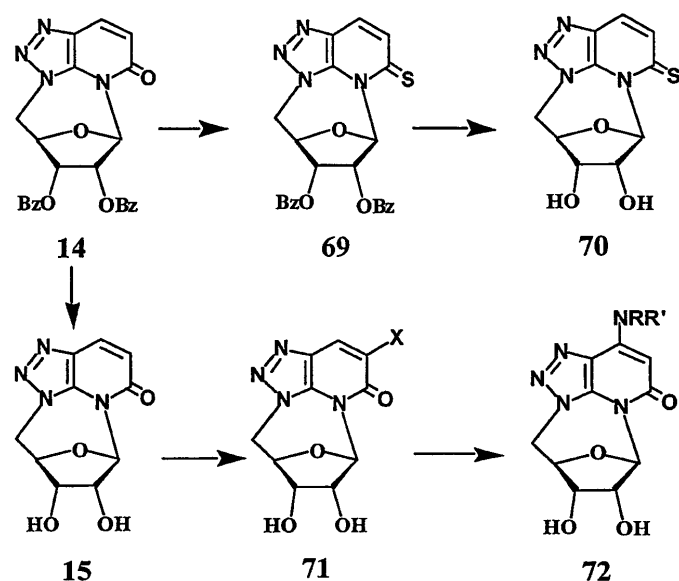
반응식 9



후 합성 변형

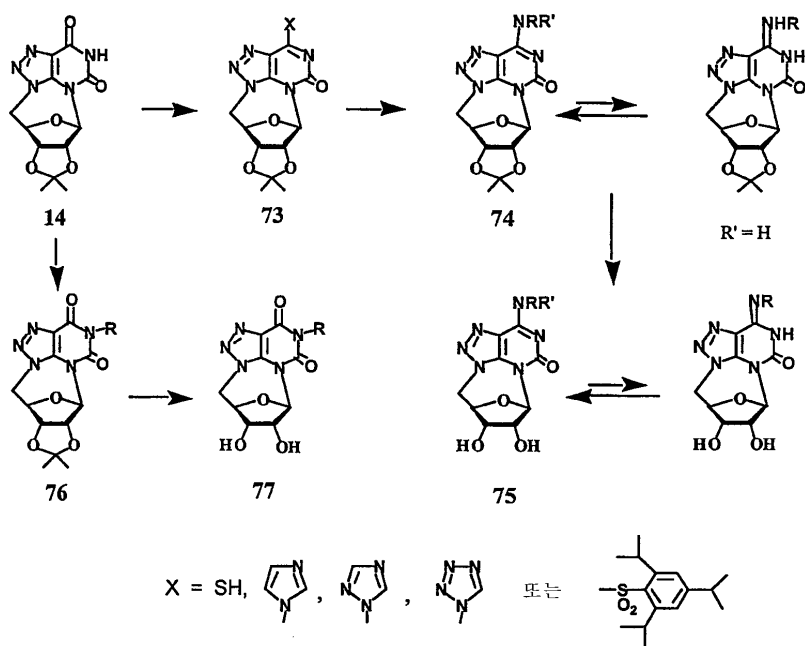
1 그룹 화합물로부터 다양한 새로운 분자를 제조할 수 있다. 화합물 14 (Y = H, Z = CH, R' = R'' = Bz)를 피리딘 또는 테트라린중에 톨루엔 또는 오황화인과 같은 불활성 용매중에서 Lawesson 시약으로 처리하여 상응하는 티온(69, 반응식 10)으로 전환시킨다. 벤조일 그룹을 비누화하여 유리 화합물 70을 제공한다. 15 (Y = H, Z = CH)를 아세트산중의 NBS 또는 브롬수로 브롬화하여 6-브로마이드 71 (X = Br)을 제공하는 한편, 아세트산중의 NCS로 처리하여 클로라이드 71 (X = Cl)로 전환시킨다. 화합물 71과 같은 6-할라이드 유도체를 각종 아민과 같은 친핵제로 처리하고, Michael 부가 및 제거 반응을 수행하여 7-치환된 생성물 72를 제공한다.

반응식 10



8-아자크산틴 유도체를 상응하는 8-아자이소구아닌 유도체로 전환시키는데 다수의 방법이 있다. 반응식 11에서, 피리딘중에서 오황화인으로 처리하거나, 톨루엔 또는 메틸렌 클로라이드 등과 같은 불활성 용매중에서 Lawesson 시약 또는 이미다졸릴, 트리아졸릴 또는 테트라졸릴 유도체 (73, X = 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 또는 O-설폰닐)로 처리한 후, 각종 아민과 반응시켜 상응하는 아미노 유도체 74를 제공하고, 당 보호 그룹을 제거하여 상응하는 유리 사이클로뉴클레오사이드 75를 수득한다. 74 및 75가 아미노-이미노 토토머의 평형 혼합물임을 주목하여야 한다. 또한, 14를 알킬화하여 N1-치환된 뉴클레오사이드 76을 제공하고, 탈-O-이소프로필리덴화에 의해 유리 뉴클레오사이드 77로 전환시킨다.

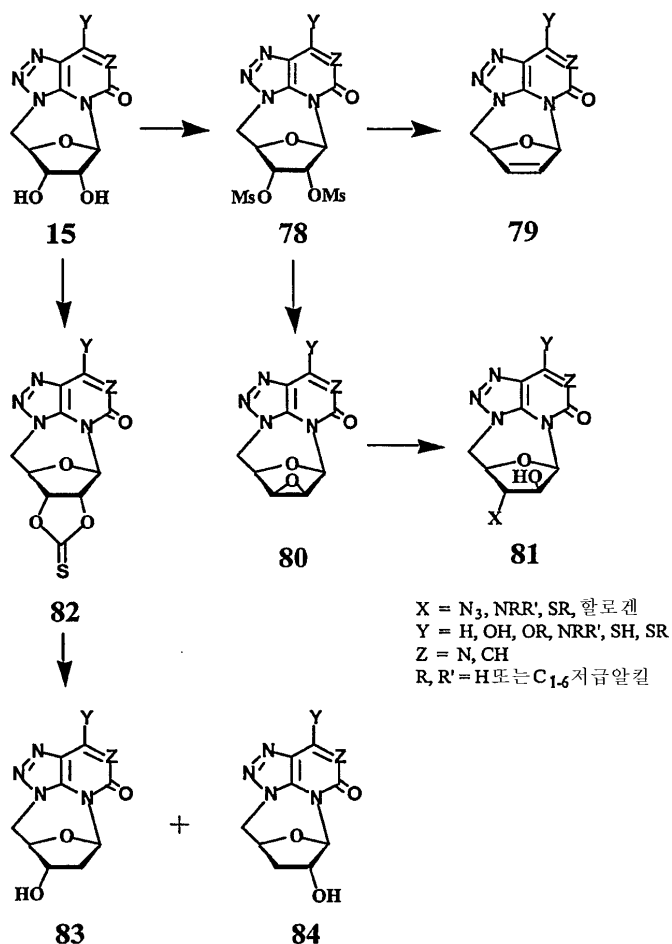
반응식 11



R = H, C₁₋₆ 저급 알킬, ω-하이드록시-, ω-설포하이드릴-, ω-할로(F, Cl, Br, I)-, ω-아지도-, ω-아미노-, ω-시아노-C₁₋₆ 저급 알킬 또는 벤질.

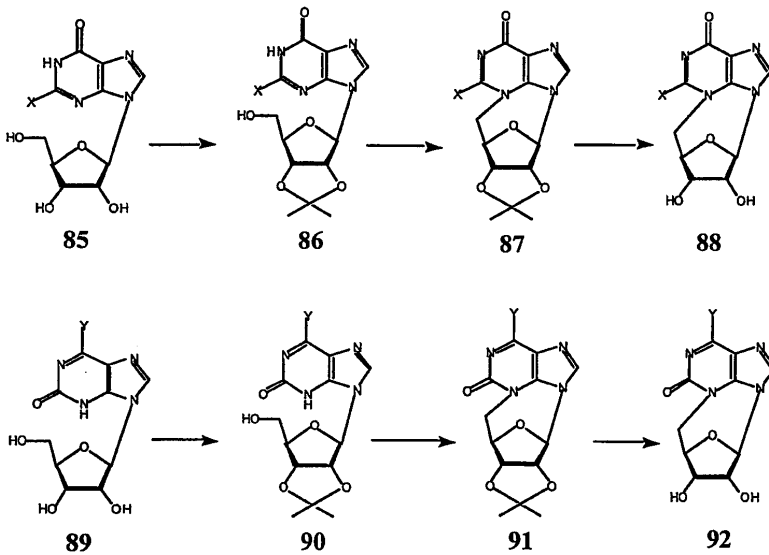
15의 당 부분을 또한 변형시킬 수 있다. 15를 78로 설포닐화하고(반응식 12), NaI로 처리하여 올레핀 79를 수득한다. 66을 수성 염기로 처리하여 친핵 공격에 민감한 에폭사이드 80을 형성하여 3-치환된 아라비노 유도체 81을 제조한다. 15를 82로 사이클릭 티오카보닐화하여 각각 2'- 및 3'-데옥시 생성물 83 및 84의 분리 혼합물을 제공한다.

반응식 12



그룹 2 화합물의 합성

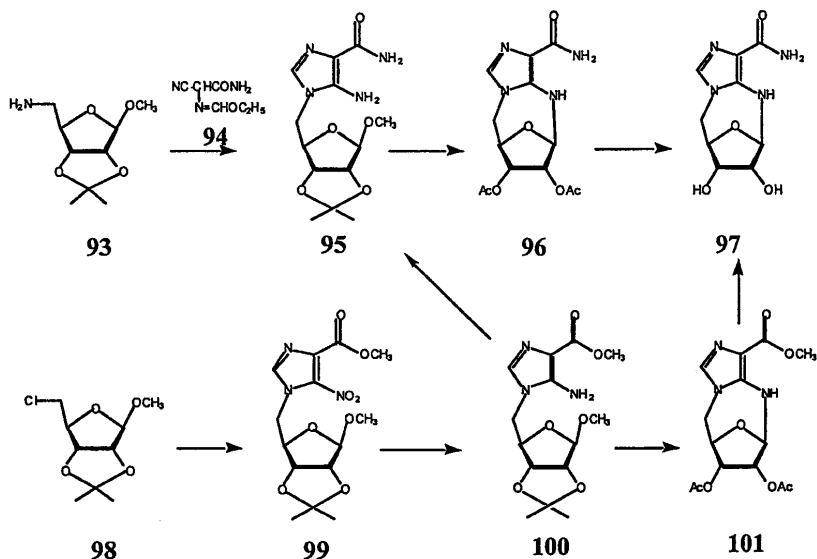
이 그룹의 화합물은 천연 2-옥소 또는 4-옥소 또는 2,4-디옥소퓨린 뉴클레오사이드로부터 제조할 수 있다. 예를 들어, 이노신 (85, X = H, 반응식 13) 또는 구아노신 (85, X = NH₂)을 이소-프로필리덴화하여 86을 제공하고, Mitsunobu 조건하에 3,5'-사이클로-유도체 87을 수득한다. 87의 탈아세톤화후 목적하는 그룹 2, 예컨대 화합물 88을 수득한다. 유사하게, 크산토신 (89, Y = OH) 또는 이소구아노신 (89, Y = NH₂)을 촉매량의 산의 존재하에 아세톤중에서 2,2-디메톡시프로판으로 처리하여 상응하는 2',3'-O-이소프로필리덴 유도체 90을 제공하고, Mitsunobu 조건하에 3,5'-무수-뉴클레오사이드 91로 전환시킨다. 탈-O-이소프로필리덴화하여 유리 사이클로뉴클레오사이드 92를 제공한다.

반응식 13그룹 3 화합물의 합성

메틸 5-아미노-5-데옥시-리보사이드(93, 반응식 14)를 에틸 N-카바모일-시아노메틸 포름이미데이트 (94)로 처리하여 1-메틸 리보사이드-5-일이미다졸(95)을 수득한다 (Shaw, G.; Warrenner, R. N.; Butler, D. N.; Ralph, R. K, J. Chem. Soc., 1959, 164). 아세톨리시스로 95를 목적하는 사이클릭 화합물 96으로 전환시킨다. 비누화후, 표적 생성물 97을 수득한다. 시약 94는 아미노시아노아세트아미드를 에틸포름이미데이트 하이드로클로라이드로 처리하여 제조할 수 있거나 (Shaw, G.; Warrenner, R. N.; Butler, D. N.; Ralph, R. K, J. Chem. Soc., 1959, 164), 트리에틸 오르토포르메이트로 처리하여 제조할 수 있다(Cusack, N. J.; Hildick, B. J.; Robinson, D. H.; Rugg, P. W.; Shaw, G., J. Chem. Soc., Perkin Trans.1, 1973,1720).

또한, 중간체 95가 하기 방법으로 5-클로로-5-데옥시리보사이드(98, 반응식 14)로부터 제조된다. 98을 메틸 5-니트로일이미다졸-4-카복실레이트로 처리하여 99를 제공하고, 상응하는 아민 100으로 환원시킨다. 에스테르 100을 가암모니아분해하여 95를 제공한다. 또한, 100을 아세톨리시스 조건하에 폐환시켜 101을 수득하고, 가암모니아분해로 97을 수득한다.

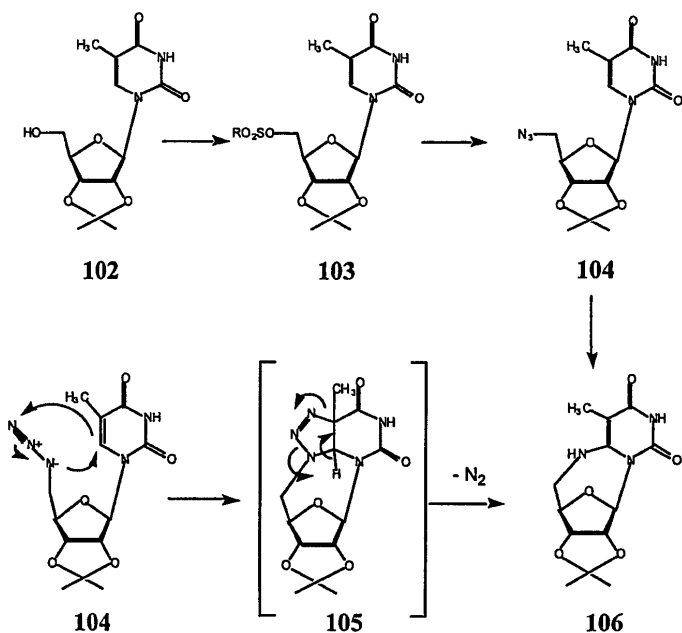
반응식 14



그룹 4 화합물의 합성

그룹 4 화합물은 세가지 상이한 방법으로 합성된다. 제 1 방법은 C-5 위치에 비이탈기를 가지는 피리미딘 뉴클레오사이드, 예를 들어 2',3'-O-이소프로필리덴-5-메틸유리딘(102, 반응식 15)으로 출발하는 것이다. 102의 설폰닐화후, 생성물 103을 5-아지도-5-데옥시 유도체 104로 전환시킨 후, DMF와 같은 불활성 용매중에서 가열하여 질소 가스의 방출과 함께 중간체 105를 경유하여 사이클릭 생성물 106을 수득한다. 5,6-결합에 아지도 부분의 [2,3]-이극성 부가로 트리아졸로 중간체 105가 형성되며, 6-프로톤 및 이어서 N₂의 제거로 106이 형성된다.

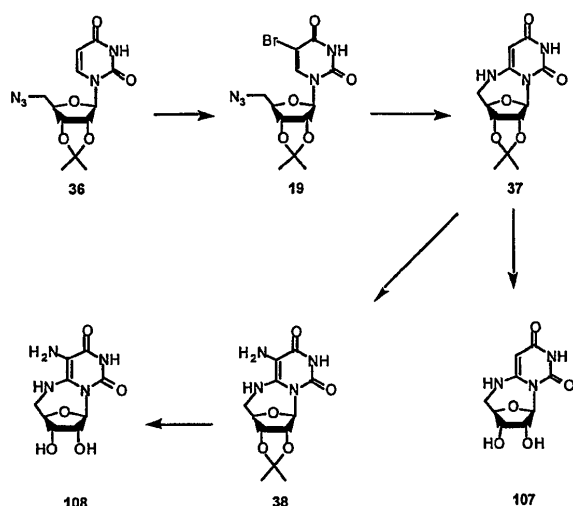
반응식 15



사이클릭 카보네이트, 사이클릭 오르토에스테르, 벤질리덴 또는 다른 사이클릭 그룹이 또한 보호 그룹으로 제공될 수 있다.

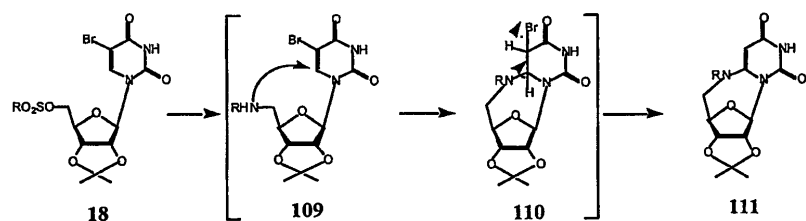
유리딘으로부터 화합물 19(반응식 5)를 37로 전환시킬 수 있으며, 탈-O-이소프로필리덴화로 107(반응식 16)을 제공한다. 유사한 방식으로 38로부터 108을 수득할 수 있다.

반응식 16



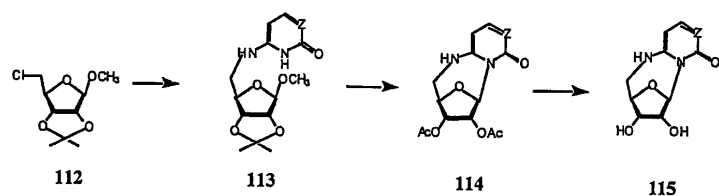
5-브로모-2',3'-O-이소프로필리덴-5'-O-설포닐유리딘(18)을 암모니아 또는 메틸아민으로 처리시, 중간체 109 및 110을 경유하여 6,5'-사이클로뉴클레오사이드 111(반응식 17)이 수득된다.

반응식 17



세번째 경로는 6-아미노피리미딘(Z = N) 또는 피리돈(Z = CH)을 염기의 존재하에 5-할로게노-5-데옥시-2,3-O-이소프로필리덴리보사이드(112, 반응식 18)로 알킬화하는 것으로 출발하여 113을 제공하는 것이다. 113의 아세톨리시스로 폐환 생성물 114를 제공하고, 비누화하여 디하이드록시 화합물 115로 전환시킨다.

반응식 18

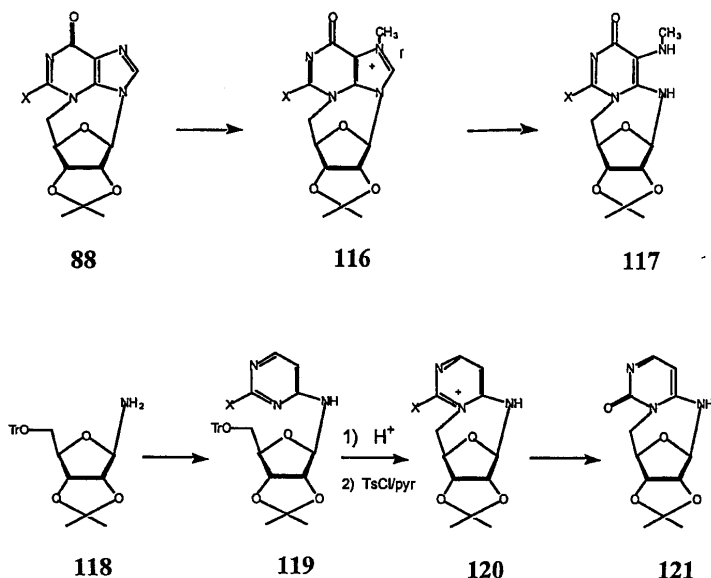


그룹 5 화합물의 합성

3,5'-사이클로-2',3'-O-이소프로필리덴-구아노신(88, X = NH₂) 또는 -이노신(88, X = H) 또는 다른 뉴클레오사이드(여기에서, X는 할로젠, 저급 알킬, S-알킬, N-알킬이다)을 메틸 요오다이드로 처리하여 상응하는 7-메틸 유도체 116(반응식 19)을 제공한다. 사급염을 온화한 염기로 처리하여 이미다졸을 개환시켜 목적하는 생성물 117을 수득한다.

또한, 2,4-디클로로피리미딘을 2,3-O-이소프로필리덴-5'-O-트리틸-리보실아민(118)으로 처리하여 119를 제공하고, 2 단계(피리딘중에서 토실 클로라이드로 선택적 탈-O-트리틸화 및 설포닐화)로 사급염 120으로 전환시킨다. 120을 물로 처리하고, 중화하여 목적하는 사이클릭 화합물 121을 수득한다. 이소프로필리덴 보호 그룹 대신, 사이클릭 카보네이트, 사이클릭 오르토에스테르, 벤질리덴 또는 다른 사이클릭 그룹이 보호 그룹으로 제공될 수 있다.

반응식 19

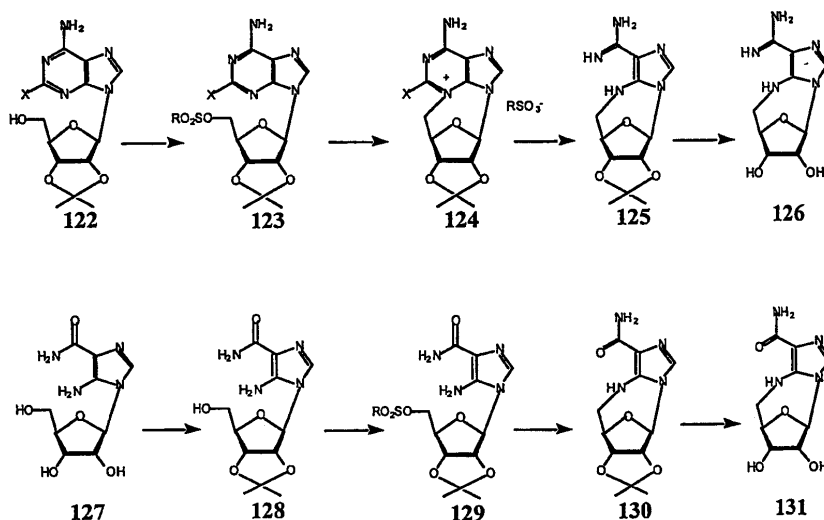


그룹 6 화합물의 합성

표제 타입의 화합물은 규칙적인 퓨린 뉴클레오사이드로부터 합성할 수 있다. 예를 들어, 2',3'-O-이소프로필리덴아데노신 (122, X = H, 반응식 20)을 123으로 설포닐화후, 가열하여 사급염 124로 폐환시킨다. 124를 염기 처리하여 125를 수득한 후, 산으로 처리하여 목적 생성물 126을 수득한다. 이러한 과정의 반응은 다른 퓨린 뉴클레오사이드 및 퓨린 뉴클레오사이드 유사체, 예를 들어 구아노신, 이노신, 토코카마이신, 튜베르시딘, 포르마이신 등에 적용될 수 있다.

자연적으로 존재하는 이미다졸 뉴클레오사이드, AICAR(127)를 2',3'-O-이소프로필리덴 유도체 128으로 전환시킨 후, 129로 설포닐화후, 불활성 용매중에 DBU와 같은 강 염기의 존재하에 가열하여 폐환시켜 사이클릭 생성물 130을 수득할 수 있다. 산중에서 130을 탈아세톤화하여 목적하는 화합물 131을 제공한다. 이러한 과정의 반응이 다른 5-아미노-이미다졸, -트리아졸 또는 2-아미노-피콜 뉴클레오사이드에 적용될 수 있다. 이소프로필리덴 보호 그룹 대신, 사이클릭 카보네이트, 사이클릭 오르토에스테르, 벤질리덴 또는 다른 사이클릭 그룹이 또한 보호 그룹으로 제공될 수 있다.

반응식 20

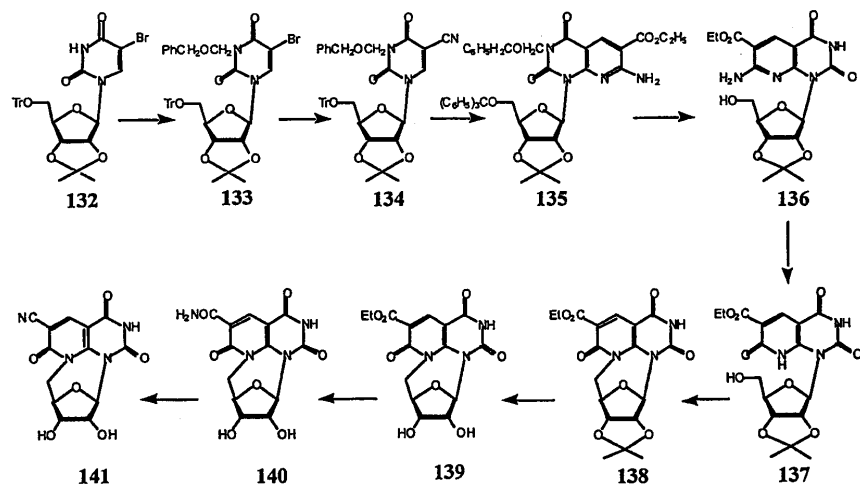


그룹 7 화합물의 합성

이러한 그룹의 화합물은 1-리보푸라노실피리도[2,3-d]피리미딘(Rizkalla, B. H.; Broom, A. D. J. Org. Chem., 1972, 37, 3980; Anderson, G. L.; Broom, A. D., J. Org. Chem., 1977, 42, 977) 또는 8-리보푸라노실-프테리딘(Pfleiderer, W.; Autenrieth, D.; Schraner, M., Chem. Ber., 1973, 106, 317)으로부터 합성할 수 있다. 그러나, 가장 용이한 방법은 5-시아노유리딘(134, 반응식 21)으로부터 출발하여 2 단계에 의해 2',3'-O-이소프로필리덴-5'-O-트리틸-5-브로모유리딘 (132)(Anderson, G.L.; Broom, A. D., J. Org. Chem., 1977, 42, 977)으로부터 제조하는 것이다. 132를 DMF중에 DBU의 존재하에서 벤질옥시메틸 클로라이드로 처리하여 보호된 뉴클레오사이드(133)를 고수율로 제공한다. 133을 134로 고수율로 전환시키는 것은 133을 Inoue 및 Ueda에 따라 DMF중에서 소듐 시아나이드로 처리하여 수행한다(Inoue, H.; Ueda, T., Chem. Pharm. Bull., 1978, 26, 2657). 134를 알콜성 소듐 알콕사이드, 예를 들어 에탄올성 소듐 에톡사이드 중에서 에틸 시아노아세테이트로 처리하여 7-아미노-3-벤질옥시메틸-1-(2',3'-O-이소프로필리덴-5'-O-트리틸-β-

D-리보푸라노실)피리도[2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온-6-에틸카복실레이트(135)를 우수한 수율로 수득한다. 팔라듐 차콜상에서 135를 환원시켜 N1 및 O5'의 보호 그룹을 동시에 제거하여 136을 우수한 수율로 수득한다. 136중의 7-아미노 그룹을 아질산으로 탈아민화하여 옥소 그룹으로 전환시켜 137을 수득하고, 트리페닐포스핀 및 디에틸 아조디카복실레이트로 처리하여 표적 화합물 138중 하나로 폐환시킨다. 139를 액체 암모니아 또는 에탄올성 암모니아와 반응시켜 상응하는 카복사미드 140을 제공하고, 디옥산과 피리딘의 혼합물중에서 트리플루오로아세트산 무수물로 처리하여 6-시아노 유도체 141로 추가로 전환시킨다.

반응식 21

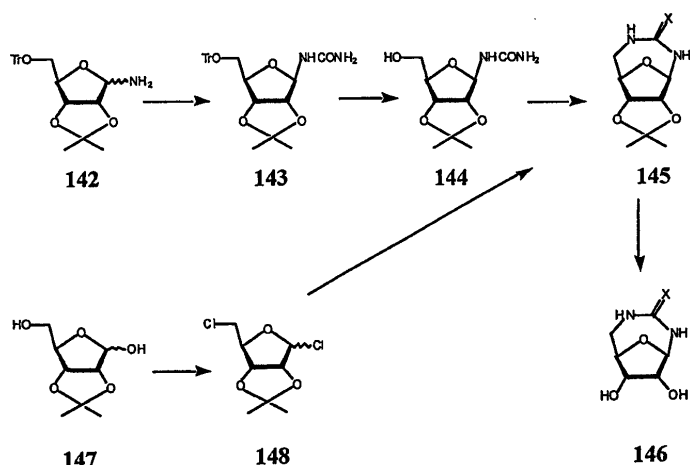


그룹 8 화합물의 합성

1-클로로-1-데옥시-2,3-O-이소프로필리덴-5-O-트리틸-D-리보푸라노스(142, 반응식 22)를 에틸 카바메이트로 처리하여 (2,3-O-이소프로필리덴-5-O-트리틸-D-리보푸라노실)우레탄(143)을 제공한다. 80% 수성 아세트산중에서 143을 탈-O-트리틸화한 후, 암모니아로 처리하여 이소프로필리덴 리보실우레아(144)를 제공한다. 트리페닐 포스핀 및 디에틸 아조카복실레이트를 사용하여 144에 Mitsunobu 반응을 적용하여 목적하는 사이클릭 우레아 145(X=O)를 제공한다. 145를 탈아세톤화하여 표적 화합물 146을 수득한다.

또한, 2,3-O-이소프로필리덴-D-리보푸라노스(147)를 무수 에테르 또는 테트라하이드로푸란중에서 티오닐 클로라이드로 염소화하여 1,5-디클로로-1,5-디데옥시 유도체 148을 제공한다. 148을 우레아 또는 구아니딘으로 폐환하여 목적하는 사이클릭 우레아 145(X=O) 또는 사이클릭 구아니딘(145, X=NH)을 제공한다. 145를 탈아세톤화하여 146을 수득한다.

반응식 22



본 발명이 이후 실험 부분으로 상세히 설명된다. 본원에 포함된 실험 부분 및 실시예는 본 발명을 이해하는데 도움이 된다. 이들은 청구범위에 기술된 발명을 어떤 식으로든 제한하고자 하지 않으며, 제한하는 것으로 해석되어서도 안된다.

실시예

용점은 전열 디지털 용점 기기상에서 오픈 모세관에서 측정되었고 보정되지 않았다. UV 흡수 스펙트럼은 에탄올중에서 Uvikon 931(KONTRON) 분광계상에서 기록되었다. ¹H-NMR 스펙트럼은 실온에서 Varian Unity Plus 400 분광계로 진행되었다. 화학적 시프트는 테트라메틸실란을 기준으로 하여 다운필드(ppm)로 기록되었다. 중수소 교환, 분리 실험 또는

2D-COSY를 수행하여 프로톤 할당을 확인하였다. 시그널 다중도는 s(단일), d(이중), dd(이중의 이중), t(삼중), q(사중), br(광폭), m(다중)으로 나타내었다. 모든 J-값은 Hz이다. FAB 질량 스펙트럼은 JEOL DX 300 질량 분광계상에서 포지티브-(FAB>0) 또는 네거티브-(FAB<0)로 기록되었다. 매트릭스는 티오글리세롤(GT) 및 글리세롤의 혼합물(50:50, v/v) 또는 3-니트로벤질 알콜(NBA)이다. 비회전성은 Perkin-Elmer 241 스펙트로폴라리미터(경로 길이 1 cm)상에서 측정되고, $10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$ 단위로 주어졌다. 원소 분석은 Atlantic Microlab Inc.(Norcross, GA)에 의해 수행되었다. 원소 또는 함수 부호로 표시되는 분석은 이론값의 $\pm 0.4\%$ 이내이다. 박막 크로마토그래피는 Whatman PK5F 실리카겔 플레이트 상에서 수행하고, 생성물의 가시화는 UV 흡수에 이어 에탄올성 황산으로 탄화후 가열하여 수행하였다. 칼럼 크로마토그래피는 대기압하에 실리카겔(Fisher, S733-1)상에서 수행하였다.

실시예 1

1-(2,3,5-트리-O-벤조일-β-D-리보푸라노실)-5-니트로피리딘-2(1H)-온 (10, R = Bz, Y = H, Z = CH)

헥사메틸디실라잔 (80 mL)중의 5-니트로-2-피리돈(5.6 g, 40 mmol)을 아르곤 분위기하에서 촉매량의 황산암모늄과 함께 6 시간동안 환류시켰다. 과량의 용매를 진공중에서 제거하고, 잔사를 1,2-디클로로에탄 (100 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 메틸렌 클로라이드 (7.68 mL)중의 염화주석(IV) 1N 용액 및 무수 1,2-디클로로에탄 (100 mL)중의 1-아세틸-2,3,5-트리-O-벤조일-β-D-리보푸라노스 (19 g, 37.6 mmol)를 가하고, 혼합물을 환류하에 8 시간동안 가열하였다. 실온에서 밤새 유지시킨 후, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 탄산나트륨 포화 용액으로 세척한 후, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척한 다음, 건조시키고, 여과후 농축하여 잔사를 얻고 이를 에탄올로 결정화하였다. 생성물 10 (15.53 g, 70%)을 고체로 수득하였다. DMSO- d_6 중의 ^1H NMR 파라미터는 이 구조에 대해 보고된 것과 매우 유사하다*.

실시예 2

1-(β-D-리보푸라노실)-5-니트로피리딘-2(1H)-온 (10, R = Y = H, Z = CH)

5-니트로-1-(2,3,5-트리-O-벤조일-β-D-리보푸라노실)-2-피리돈 (10, R = Bz, Y = H, Z = CH; 100 mg, 0.17 mmol) 및 포화 메탄올성 암모니아 (10 mL)의 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반하였다. 혼합물을 농축건조시키고, 잔사를 EtOH와 연마하여 침전시킨 후 (10, R = Y = H, Z = CH), 수거하여 물로부터 재결정하여 백색 고체로 수득하였다 (37 mg, 81%).

^1H NMR (DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 3.64 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.01 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 6.48 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 8.12 (dd, J = 3.2, 10 Hz, 1H), 9.65 (d, J = 3.2 Hz, 1 H).

실시예 3

3-(β-D-리보푸라노실)-1-테아자-8-아자퓨린-2-온 (11, R = Y = H, Z = CH)

DMF (20 mL)중의 10 (R = Y = H, Z = CH, 54 mg, 0.2 mmol) 및 소듐 아지드 (20 mg, 0.3 mmol)의 혼합물을 110-120 °C에서 12 시간동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔사를 CH $_2$ Cl $_2$ 중의 15% MeOH를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 11 (R = Y = H, Z = CH) (32 mg, 60%)을 고체로 수득하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.53 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H).

C $_{10}$ H $_{12}$ N $_4$ O $_5$ 에 대한 분석; 이론치: C, 44.78; H, 4.51; N, 20.89; 실측치: C, 44.60; H, 4.53; N, 20.60.

실시예 4

3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-1-테아자-8-아자퓨린-2-온 (12, Y = H, Z = CH)

0 °C에서 아세톤 (25 mL) 및 DMF (50 mL)의 혼합물중의 11 (R = Y = H, Z = CH) (5.0 g, 18.65 mmol) 용액에 p-TsOH (353 mg, 1.86 mmol) 및 2,2-디메톡시프로판 (7.7 g, 74.6 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 중탄산나트륨으로 중화시키고, 형성된 침전을 여과하여 제거하였다. 여액을 진공중에서 농축하고, 잔사를 CH $_2$ Cl $_2$ 에 용해시켜 염수 및 물로 연속 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na $_2$ SO $_4$), 농축한 후, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4.0 g (75%)의 12 (Y = H, Z = CH)를 수득하였다.

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 1.29 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.24 (m, 1H,), 6.54 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 6.64 (d, 1H, J = 9.6Hz), 7.78 (d, 1H, J = 9.6 Hz).

실시예 5

3-(2,3-O-이소프로필리덴-5-O-토실-β-D-리보푸라노실)-1-데아자-8-아자퓨린-2-온 (13, R = p-MePhSO₂, Y = H, Z = CH)

CH₂Cl₂ (50 mL) 및 피리딘 (50 mL) 중의 12 (Y = H, Z = CH, 5.0 g, 16.9 mmol) 용액에 0 °C에서 p-디메틸아미노피리딘 (2.47 g, 20.3 mmol) 및 TsCl (3.86 g, 20.3 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공중에서 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (100 mL)에 용해시킨 후, 물 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축한 후, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 13 (R = p-MePhSO₂, Y = H, Z = CH)을 황색 고체 (5.9 g, 80%)로 수득하였다. 이 생성물은 불안정하다.

실시예 6

3,5'-사이클로-3-(2,3-디-O-벤조일-β-D-리보푸라노실)-1-데아자-8-아자퓨린-2-온: 10으로부터 직접 (R = Bz, Y = H, Z = CH) (14, R' = R'' = Bz, Y = H, Z = CH)

10 (1 g, 1.71 mmol), 소듐 아지드 (167 mg, 2.56 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (28 mL)의 혼합물을 110-120 °C에서 3 일동안 교반가열하였다. 용매를 진공중에서 제거하고, 잔사를 hexan 중의 EtOAc를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 14를 고체로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 5.00 (dd, J = 4.4 and 14

Hz, 1 H), 5.33 (m, 2 H), 5.79 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 5.88 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1 H), 7.32-8.08 (m, 10 H), 8.14 (d, 1H, J = 9.6).

실시예 7

3,5'-사이클로-1-(β-D-리보푸라노실)-1-데아자-8-아자퓨린-2-온 (15, Y = H, Z = CH)

화합물 14 (Y = H, Z = CH, 160 mg, 0.35 mmol)를 실온에서 0.5 M 메탄올성 소듐 메톡사이드로 1 시간동안 처리하였다. 혼합물을 아세트산으로 중화시키고, 진공중에서 농축 건조시킨 다음, 잔사를 CH₂Cl₂ 중의 25% MeOH로 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 15 (54 mg, 62%)를 백색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 3.98 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.13(m, 1H), 4.61 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 4 and 13.6 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.36 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H).

C₁₀H₁₀N₄O₄에 대한 분석: 이론치: C, 48.00; H, 4.03; N, 22.39. 실측치: 48.10; H, 4.06; N, 22.45.

실시예 8

2',3'-O-이소프로필리덴-5-브로모우리딘 (17)

5-브로모우리딘 (130 g, 0.403 mol)을 아세톤(1 L)에 현탁시키고, 실온에서 교반하면서 Et₂O (25 mL) 중의 1M HCl로 48 시간동안 처리하였다. 혼합물을 1N NH₄OH로 pH = 7로 중화시키고, 용매를 진공중에서 증발시켰다. 잔사를 EtOH로 결정화하여 백색 고체(137 g, 94%)로 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ

1.28 (3H, s, CH₃), 1.48 (3H, s, CH₃), 3.59 (2H, m, H-5'a and H-5'b), 4.12 (1H, brq, H-4'), 4.75 (1H, dd, H-3', J = 3.6, J = 6.4 Hz), 4.92 (1H, dd, H-2', J = 2.4, J = 6.0 Hz), 5.32 (1H, t, J = 5.2 Hz), 5.83 (1H, d, H-1', J = 2.8 Hz), 8.38 (1H, s, H-6), 11.92 (1H, s, NH).

실시예 9

5'-O-벤조일-2',3'-O-이소프로필리덴-5-브로모우리딘

벤조일 클로라이드 (7.7 mL, 66.1 mmol)를 0 °C에서 피리딘 (50 mL)중의 17 (12 g, 33.0 mmol) 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반한 후, 반응을 얼음-H₂O로 퀀치한 후, 30 분동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 톨루엔과 공증발시켰다. 잔사를 EtOAc 와 H₂O 사이에 분배시켰다. 유기상을 포화 NaHCO₃ 및 H₂O로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 백색 고체 (13.0 g, 84%)를 수득한 다음, MeOH로 결정화하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.70 (1H, br s, NH), 8.01 (2H, m, Bz),

7.65-7.45 (3H, m, Bz), 5.74 (1H, d, H-1'), 4.99 (1H, dd, 5'a), 4.91 (1H, dd, 5'b), 4.65-4.53 (3H, m, H2', H-3' and H-4'), 1.60 (3H, s, CH₃), 1.39 (3H, s, CH₃).

실시예 10

5'-O-(4-플루오로벤조일)-2',3'-O-이소프로필리덴-5-브로모유리딘

4-플루오로벤조일 클로라이드 (0.9 mL, 7.6 mmol)를 0 °C에서 피리딘 (20 mL)중의 17 (2.5 g, 6.88 mmol) 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반한 후, 반응을 얼음-H₂O로 퀀치한 후, 30 분동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 톨루엔과 공증발시켰다. 잔사를 EtOAc 와 H₂O 사이에 분배시켰다. 유기상을 포화 NaHCO₃ 및 H₂O로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 플래쉬 실리카겔 칼럼(용리액: 헥산중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 5'-O-4-플루오로벤조일-2,3-O-이소프로필리덴-5-브로모유리딘을 백색 고체 (2.91 g, 87%)를 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ

11.93 (1H, br s, NH), 8.14 (1H, s, H-6), 8.03 (2H, dd, F-Bz), 7.35 (2H, dd like t, F-Bz), 5.79 (1H, d, H-1'), 5.14 (1H, d, H-2'), 4.92 (1H, br dd, H-5'a), 4.52 (1H, dd, 5'b, J=3.6, J=11.6 Hz), 4.46-4.39 (2H, m, H-3', and H-4'), 1.50 (3H, s, CH₃), 1.31 (3H, s, CH₃).

실시예 11

5'-아지도-5'-데옥시-2',3'-O-이소프로필리덴-5-브로모유리딘 (19)

무수 피리딘 (20 mL)중의 17 (3 g, 8.3 mmol) 용액에 0 °C에서 MsCl (0.7 mL, 9.1 mmol)을 가하였다. 혼합물을 0 °C에서 1 시간동안 교반한 후, MsCl을 추가한 후 (0.12 ml), 1 시간동안 교반을 계속하였다. 용매를 톨루엔과 2회 공증발시키고, 잔사를 CH₂Cl₂ 및 H₂O 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고, MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음, 용매를 진공중에서 제거하여 18을 담황색 포움으로 수득하고, 다음 단계에 추가의 정제없이 사용하였다. NaN₃ (2.15 g, 33.2 mmol)를 DMF (20 mL)중의 포움 용액에 가하고, 혼합물을 80 °C에서 2 시간동안 가열하였다. 실온으로 냉각후, 혼합물을 진공중에서 농축한 다음, 잔사를 플래쉬 실리카겔 칼럼 (용리액: CHCl₃중의 5% MeOH)에 의해 정제하여 19 (2.78 g, 86%)를 무색 고체로 수득하며, 헥산중의 EtOH로 결정화하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 11.96 (1H, s, NH), 8.27 (1H, s, H-6), 5.81 (1H, s, H-1'),

5.13 (1H, br dd, H-2'), 4.76 (1H, dd, H-3', J=4.4, J=6.0 Hz), 4.15 (1H, q, H-4'), 3.60 (2H, br d, H-5'a and H-5'b), 1.49 (3H, s, CH₃), 1.29 (3H, s, CH₃).

실시예 12

9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (14, Y = OH, Z = N)

방법 A

DMF (10 mL)중의 19 (1 g, 2.58 mmol)를 110-120 °C에서 30 시간동안 가열하였다. 용매를 진공중에서 제거하고, 잔사를 EtOAc와 H₂O 사이에 분배시켰다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켜 엷은 결정성 잔사를 수득하였다. MeOH 및 EtOAc로부터 재결정하여 14 (602 mg, 76%)를 무색 고체로 수득하였다.

¹H-

NMR (DMSO-d₆) δ 11.67 (1H, s, NH), 6.30 (1H, s, H-1'), 5.21 (1H, d, H-5'a), 4.95-4.89 (3H, m, H-2', H-3', and H-4'), 4.61 (1H, d, H-5'b), 1.45 (3H, s, CH₃), 1.24 (3H, s, CH₃).

방법 B

DMF (30mL)중의 5'-O-벤조일-2',3'-O-이소프로필리덴-5-브로모유리딘 (3.82 g, 8.22 mmol) 및 NaN_3 (3.2 g, 49.2 mmol)의 혼합물을 110-120 °C에서 3 일동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 불용 물질을 여과하여 제거하였다. 여액을 농축 건조시킨 후, 잔사를 상기 언급된 바와 같이 후처리하여 14 (2.0 g, 79%)를 수득하였다.

방법 C

DMF (500 mL) 중의 5'-O-4-플루오로벤조일-2',3'-O-이소프로필리덴-5-브로모유리딘 (23 g, 47.4 mmol) 및 NaN_3 (4.6 g, 71.1 mmol)의 혼합물을 110-120 °C에서 5 일동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 불용 물질을 여과하여 제거하였다. 여액을 농축 건조시킨 후, 잔사를 EtOAc와 H_2O 사이에 분배시켰다. 유기층을 증발시키고, 잔사를 MeOH 및 EtOAc로 결정화하여 19 (9.04 g, 62.2%)를 수득하였다. 수층을 증발 건조시키고, 잔사를 유기층 모액을 증발시킨 것과 합하여 플래쉬 실리카겔 칼럼 (헥산:EtOAc, 1:1.5)에 의해 정제하여 14 (2.1 g, 14.5%)를 수득하여 총 수율 76.7%가 되었다.

실시예 13

9,5'-사이클로-3-(β-D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (15, Y = OH, Z = N)

THF:IN HCl (1:1, 40 mL)중의 14 (4.1 g, 13.35 mmol) 용액을 90 °C에서 4 시간동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시 백색 결정이 분리되고, 이를 수집하여 냉수로 세척한 후, 진공중에서 건조시켜 15 (3.5 g, 98%)를 수득하였다.

¹H-

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.59 (1H, s, NH), 5.98 (1H, s, H-1'), 5.74 (1H, d, 2'-OH, $J = 4.8$ Hz), 5.39 (1H, d, 3'-OH, $J = 7.2$ Hz), 4.98 (1H, d, H5'a, $J = 13.6$ Hz), 4.80 (1H, dd, H5'b, $J = 13.6, J = 4.0$ Hz), 4.56 (1H, dd like t, H-2), 4.16-4.06 (2H, m, H-3' and H-4').

실시예 14

6-아미노-1-(2,3,5-트리-O-벤조일-β-D-리보푸라노실)사이토신 (21)

6-아미노사이토신 (1.00 g, 5.71 mmol) 및 HMDS (10 mL)의 혼합물을 3 시간동안 환류시키고, 농축하여 고체를 수득한 후, 무수 CH_2Cl_2 (15 mL)에 용해시켰다. 용액에 1-O-아세틸-2,3,5-트리-O-벤조일-D-리보스 (1.92 g, 3.81 mmol) 및 TMSOTf (1.66 mL, 8.59 mmol)를 0 °C에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반한 후, 격렬히 교반하면서 중탄산나트륨 포화 용액에 부었다. 혼합물을 CHCl_3 (150 mL x 2)로 추출하고, 추출액을 합하여 건조(Na_2SO_4)시킨 후, 진공중에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여($\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 30:1$) 화합물 21 (1.18 g, 54%)을 백색 포움으로 수득하였다.

¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.97-7.40 (m, 15H), 6.18 (s, 1H), 6.18 (m, 3H), 5.10 (s, 1H), 4.65 (m, 3H).

실시예 15

1-(1,3,5-트리-O-벤조일-β-D-리보푸라노실)-5,6-디아미노사이토신 (23)

$\text{H}_2\text{O}-\text{AcOH}$ (2:20 mL)중의 화합물 21 (4.00 g, 7.01 mmol)의 혼합물에 10 °C 미만에서 NaNO_2 (551 mg, 7.99 mmol)를 가하고, 약 0 °C에서 5 시간동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 건조시킨 후, 잔사, 조 22를 물로 세척하여 DMF- H_2O (50: 50 mL)에 현탁시켰다. 아황산수소나트륨 (4.88g, 28.03 mmol)을 현탁액에 가하고, 혼합물을 150 °C에서 2 시간동안 환류시키며, 이 동안 생성물이 침전되었다. 침전을 여과하여 수집하고, 고진공하에 건조시켜 화합물 23 (3.10 g, 73%, 조)을 녹색 고체로 수득하였다.

실시예 16

6-아미노-3-(2,3,5-트리-O-벤조일-β-D-리보푸라노실)-2-옥소퓨린 (24)

무수 DMF중의 23 (2.23 g, 3.81 mmol) 용액에 실온에서 POCl_3 (0.58 mL, 6.22 mmol)를 천천히 가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반한 후, 격렬히 교반하면서 중탄산나트륨 포화 용액에 10 분동안 붓고, CH_2Cl_2 로 수회 추출하였다. 유기 추출액을 합하여 건조시키고, 농축한 후, 실리카겔 칼럼($\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 30:1 - 10:1$)상에서 정제하여 화합물 24 (270 mg, 12%)를 수득하였다.

$\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_8$ 에 대한 FAB HRMS 추정치: 594.1625, 실측치: 594.1626 (M-H)

실시예 17

6-아미노-3-(2,3-디-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-2-옥소퓨린 (25)

MeOH (20 mL) 중의 화합물 24 (270 mg, 0.453 mmol) 및 n-부틸아민 (3 mL)의 혼합물을 실온에서 24 시간동안 교반한 후, 농축하고, EtOAc로 세척하고, 고진공중에서 건조시켜 고체를 수득한 후, 아세톤중의 TsOH 및 2,2-디메톡시프로판으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간동안 교반하고, 트리에틸아민으로 중화시킨 후, 농축후 실리카겔 칼럼 (CHCl₃:MeOH = 10:1) 상에서 정제하여 화합물 25 (95 mg, 65%)를 고체로 수득하였다.

실시예 18

6-아미노-5',9-O-엔하이드로-3-(2,3-디-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-2-옥소-퓨린 (26)

DMF 중의 화합물 25(50 mg, 0.16 mmol) 및 트리페닐포스핀 (42 mg, 0.16 mmol) 용액에 실온에서 DEAD (25μL, 0.16 mmol)를 천천히 가하였다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CHCl₃:MeOH = 10:1 - 5:1) 화합물 26 (20 mg, 55%)을 고체로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.56 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.83 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 4.76 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 4.71 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 4.56 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 4.19 (dd, 1H, J = 3.6, 13.6 Hz), 1.45 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

실시예 19

6-아미노-5',9-O-엔하이드로-3-(β-D-리보푸라노실)-2-옥소-퓨린 HCl 염 (27)

화합물 26 (20 mg, 0.065 mmol)을 5N HCl (1 mL)에 용해시켰다. 실온에서 2 시간동안 교반하고, 혼합물을 농축한 후, MeOH (3 mL x 3)와 공증발시키고, MeOH와 연마하여 결정성 27을 수득한 후, 수거하여 고진공하에 건조시켰다 (10 mg, 51%).

UV λ_{max} 245, 287 nm (MeOH); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.81 (bs, 1H), 8.65 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.73 (d, 1H, J = 14 Hz), 4.55(m, 1H), 4.48 (dd, 1H, J = 3.6, 13.6 Hz), 4.12 (m, 2H);

C₁₀H₁₁ClN₅O₄에 대한 FAB HRMS 추정치: 300.0500, 실측치: 300.0497 (M-H)⁻.

실시예 20

5-브로모-1-(2,3-디-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실) 유리딘 (28, R = H)

수 (130 mL) 중 유리딘 (5.00 g, 20.48 mmol)의 용액에 실온에서 Br₂ (1.36 mL, 26.46 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 시간동안 교반하고, 35 °C에서 농축한 후, 잔사를 에탄올과 수회 공증발시켜 결정성 고체를 수득한 후, 2,2-디메톡시프로판 (30 mL)을 함유하는 아세톤 (50 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반하고, 농축하여 고체를 수득하고, 아세톤-헥산 (1:3)으로 세척하여 화합물 28 (R = H)을 회색 고체 (5.16 g, 69%)로 수득하였다.

실시예 21

5',6-O-엔하이드로-1-(2,3-디-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)바비투르산 (29)

무수 에탄올 (100 mL) 중의 포타슘 t-부톡사이드의 용액에 질소 분위기하에 실온에서 화합물 28 (R = Ts, 2.0 g, 5.51 mmol)을 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 2 시간동안 환류시킨 후, 냉각하고, 물 (100 mL)로 희석한 후, 아세트산으로 중화시키고, 추출한 다음, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CHCl₃:MeOH = 30:1) 화합물 29 (1.0 g, 64%)를 백색 고체로 수득하였다. UV λ_{max} 260 nm (MeOH).

실시예 22

6-아미노-2',3'-디-O-이소프로필리덴 유리딘 (30)

액체 암모니아중의 화합물 29 (1.00 g, 3.54 mmol) 및 NH₄Cl (500 mg)의 혼합물을 스틸 밤중에 밀봉시키고, 60 °C에서 15 시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하여 농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CHCl₃:MeOH = 10:1) 화합물 30 (255 mg, 24%)을 백색 포움으로 수득하였다.

UV $\lambda_{\max}$ 270 nm (MeOH);

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.15 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 5.38 (t, 1H, $J = 4.4$ Hz), 5.07 (dd, 1H, $J = 3.2, 6.4$ Hz), 4.79 (dd, 1H, $J = 4.4, 6.4$ Hz), 4.63 (s, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.61 (m, 2H).

실시예 233-(2,3-디-O-이소프로필리덴- β -D-리보푸라노실)크산틴 (33)

디옥산-물중의 화합물 30 (530 mg, 1.77 mmol) 및 NaNO_2 (244 mg, 3.54 mmol) 용액에 0 °C에서 5N HCl을 pH 5가 될 때까지 천천히 가하였다. 생성된 혼합물을 10 분동안 교반하고, 중탄산나트륨 포화 용액으로 중화한 후, 농축하여 자주색 고체를 수득하였다. 고체를 메탄올에 용해시키고, 불용 물질을 여과하여 제거하였다. 여액을 농축하고, 잔사를 물에 현탁시킨 후, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1.0 g, 5.74 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 30 분동안 환류시킨 후(이때 반응 용액의 색은 녹색으로 변한다), 농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CHCl_3 :MeOH = 5:1) 화합물 32 (830 mg, 조)를 수득하였다. 조 32를 디에톡시메틸 아세테이트-DMF (10:10 mL)에 현탁시키고, 90 °C에서 2 시간동안 가열한 후, 150 °C에서 30 분동안 가열하고, 냉각하였다. 진공중에서 농축한 후, 잔사를 물에 용해시키고, 20 분동안 가열한 후, 냉각하여 중탄산나트륨 포화 용액으로 중화시키며, 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여(CHCl_3 :MeOH = 10:1) 화합물 33 (200 mg, 35%)를 수득하였다.

실시예 245',9-O-사이클로-3-(2,3-디-O-이소프로필리덴- β -D-리보푸라노실)크산틴 (34)

무수 디옥산 (5 mL)중의 33 (130 mg, 0.40 mmol) 및 트리페닐포스핀 (316 mg, 1.21 mmol)의 혼합물에 DEAD (0.19 mL, 1.21 mmol)를 실온에서 천천히 가하고, 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반한 후, 농축하고, 실리카겔 칼럼 (CHCl_3 :MeOH = 10:1)상에서 정제하여 화합물 34 (85 mg, 68%)를 백색 고체로 수득하였다.

UV $\lambda_{\max}$ 236, 265 nm (MeOH); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.27 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.87-4.81 (m, 3H), 4.74 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz), 4.19 (dd, 1H, $J = 4.0, 14.4$ Hz), 1.45 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 157, 149, 138, 118, 112, 90, 85, 83, 81, 52, 26, 24.

실시예 255',9-O-사이클로-3-(β -D-리보푸라노실)크산틴 (35)

화합물 34 (50 mg, 0.16 mmol)를 5N HCl(1 mL)에 용해시키고, 실온에서 2 시간동안 교반한 후, 농축하고, MeOH (3 mL x 3)와 공증발시킨 다음, MeOH로 연마하였다. 화합물 35가 무색 결정으로 침전되어, 이를 수거하고, 고진공하에 건조시켰다 (14 mg, 98%).

UV $\lambda_{\max}$ 238, 264 nm (MeOH); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.26 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.18 (bs, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.65 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz), 4.51 (m, 1H), 4.39 (dd, 1H, $J = 3.2, 13.6$ Hz), 4.14 (t, 1H, $J = 5.2$ Hz), 4.041 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz); $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 FAB HRMS 측정치 265.0573, 실측치: 265.0574 (M-H).

실시예 26

5'-아지도-2',3'-O-이소프로필리덴 유리딘 (36)

아세트론 (200 mL) 중의 유리딘 (10 g, 44.60 mmol), 2,2-디메톡시프로판 (6 mL), 및 TsOH (촉매량)의 혼합물을 1 시간동안 환류시킨 후, 트리에틸아민으로 중화시키고, 농축 건조시켰다. 잔사를 TsCl (13.0 g, 68.19 mmol) 및 무수 피리딘 (50 mL)을 함유하는 무수 메틸렌 클로라이드 (130 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 15 시간동안 교반한 후, 메틸렌 클로라이드로 희석하여 냉수로 수회 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 농축후 고진공중에서 건조시켰다. 잔사를 무수 DMF (100 mL)에 용해시키고, 80 °C에서 24 시간동안 소듐 아지드 (5.80 g, 89.22 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여(CHCl_3 :MeOH = 30:1) 화합물 36 (7.6 g, 55%)을 고체로 수득하였다.

실시예 27

36으로부터의 5'-아지도-5-브로모-2',3'-O-이소프로필리덴 유리딘 (19)

무수 아세트니트릴 (120 mL)중의 36 (2.30 g, 7.44 mmol), 암모늄 세륨 나이트레이트 (6.52 g, 11.89 mmol) 및 LiBr (768 mg, 8.84 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 30 분동안 가열하고, 트리에틸아민으로 중화시킨 후, 농축하였다. 잔사를 물과 및 클로로포름 사이에 분배시켰다. 수층을 클로로포름으로 추출하고, 추출액을 합해 농축한 후, 잔사를 실리카겔 칼럼 (CHCl₃:MeOH = 30:1)상에서 정제하여 화합물 19 (2.23 g, 77%)를 수득하였다.

¹H NMR

(CDCl₃) δ 8.80 (bs, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.66 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 4.86 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.29 (m, 3H).

실시예 28

6-아미노-5',6-N-엔하이드로-2',3'-D-이소프로필리덴 유리딘 (37)

무수 THF (50 mL)중의 33 (1.83 g, 4.70 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.48 g, 5.64 mmol)의 혼합물을 실온에서 6 시간동안 교반하였다. 그후, 29% 수산화암모늄 (20 mL)을 가하고, 혼합물을 실온에서 15 시간동안 교반한 다음, 농축하고, 톨우엔과 공증발시켰다. 잔사를 무수 피리딘에 용해시킨 후, 1 시간동안 환류시키고, 농축한 후, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CHCl₃:MeOH = 10:1) 37 (1.10 g, 82%)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆)

δ 10.85 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 6.37 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.73 (dd, 2H, J = 5.6, 8.0 Hz), 4.45 (s, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.99 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 1.41 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

실시예 29

5',6-N-엔하이드로-5, 6-디아미노-2',3'-O-이소프로필리덴 유리딘 (38)

디옥산-H₂O (32:8 mL)중의 37 (900 mg, 3.04 mmol) 및 NaNO₂ (392 mg, 5.68 mmol)의 용액에 HCl을 0 °C에서 pH 5가 될 때까지 가하였다. 혼합물을 10 분동안 교반하고, 중탄산나트륨 조화 용액으로 중화시킨 후, 농축하였다. 잔사를 물-DMF (10:10 mL)에 용해시키고, Na₂S₂O₄ (1.60 g, 9.20 mmol)와 40 분동안 환류시킨 다음, 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CHCl₃:MeOH = 5:1) 38 (800 mg, 88%)을 수득하였다.

UV λ_{max} 288 nm (MeOH); ¹H NMR

(DMSO-*d*₆) δ 11.20 (bs, 1H), 6.75 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 6.39 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.78 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 4.68 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 4.44 (s, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.91 (m, 1H).

실시예 30

38로부터의 5',9-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)크산틴 (38)

DMF 및 디에톡시 아세트이트 (5:5 mL)중의 38 (800 mg, 2.70 mmol) 용액을 90 °C에서 2 시간동안 가열하고, 중탄산나트륨 포화 용액으로 중화시킨 후, 농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CHCl₃:MeOH = 5:1) 화합물 34 (554 mg, 67%)를 수득하였다.

실시예 31

5',9-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-6-티오크산틴 (39)

1,2-디클로로에탄 (8 mL)중의 34 (50 mg, 0.13 mmol) 및 Lawesson 시약 (64 mg, 0.16 mmol)의 혼합물을 15 시간동안 환류시키고, 농축한 후, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CHCl₃:MeOH = 30:1) 화합물 39 (34 mg, 78%)를 수득하였다.

실시예 32

5',9-엔하이드로-3-(β-D-리보푸라노실)-6-티오크산틴 (40)

5N HCl (1 mL)중의 39 (34 mg, 0.16 mmol) 용액을 실온에서 2 시간동안 교반하고, 농축후, MeOH (3 mL x 3)와 공증발시키며, MeOH로 연마하였다. 40의 침전 결정을 모아 고진공하에 건조시켰다 (15 mg, 50%).

UV $\lambda_{\max}$ 256, 341 nm (MeOH); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.37 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.59 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 4.48 (m, 1H), 4.41 (dd, 1H, $J = 3.6, 14.0$ Hz), 4.15 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz), 4.04 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz).

실시예 33

5',9-언하이드로-3-(β -D-리보푸라노실)-8-아자퓨린 (41)

1,2-디클로로에탄 (15 mL) 중의 34 (110 mg, 0.36 mmol) 및 Lawesson 시약 (220 mg, 0.54 mmol)의 혼합물을 15 시간 동안 환류시킨 후 농축시키고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CHCl_3 :MeOH = 30:1) 39 (85 mg)를 수득하고, 1.5 시간동안 수 (5 mL) 중 라니 Ni (약 200 mg)로 환류 처리하였다. 혼합물을 냉각하여 여과하고, 농축한 후, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CHCl_3 :MeOH = 10:1 v/v) 6-데옥소 중간체를 수득하고, 5N HCl (2 mL)에 용해시킨 다음, 실온에서 2 시간동안 교반하고, 농축후, MeOH (3 mL x 3)와 공증발시킨 후, MeOH로 연마하여 41로 결정화하였다. 41을 고진공하에 건조시켜 41 (35 mg, 39%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ

8.59 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.72 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 4.47 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.98 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz).

실시예 34

5',9-사이클로-7-데아자-3-(2,3-O-이소프로필리덴- β -D-리보푸라노실)크산틴 (42)

EtOH (2 mL) 중의 37 (100 mg, 0.36 mmol) 및 NaOAc (35 mg, 0.42 mmol)의 혼합물에 클로로아세트알데하이드 (0.16 mL, 2.5 mmol) 및 NaOAc (75 mg)를 70 °C에서 가하였다. 혼합물을 15 시간동안 환류시킨 후, 농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CHCl_3 :MeOH = 10:1 v/v) 42 (35 mg, 32%)를 수득하였다.

UV $\lambda_{\max}$ 254, 328

nm (MeOH); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 6.83 (s, 1H), 4.69 (dd, 2H, $J = 5.6, 12.8$ Hz), 4.57 (s, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.34 (용매 피크에 가려짐, 1H).

실시예 35

5',9-사이클로-7-데아자-3-(β -D-리보푸라노실)크산틴 (43)

70% 트리플루오로아세트산 (2 mL) 중의 42(35 mg, 0.11 mmol) 용액을 실온에서 24 시간동안 교반하고, 농축한 후, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CHCl_3 :MeOH = 10:1 v/v) 화합물 43 (22 mg, 73%)을 수득하였다.

UV

$\lambda_{\max}$ 254, 328 nm (MeOH); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.68 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.08 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 4.02 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 3.59 (dd, 1H, $J = 6.0, 14.0$ Hz), 3.31 (용매 피크에 가려짐, 1H).

실시예 36

1-(2,3,5-트리-O-벤조일-(3-D-리보푸라노실)-6-옥소사이토신 (49)

6-아미노우라실 (2.00 g, 15.74 mmol) 및 HMDS (20 mL)의 혼합물을 3 시간동안 환류시키고 농축하여 고체를 수득한 후, 이를 무수 CH_2Cl_2 (30 mL)에 용해시켰다. 2,3,5-트리-O-벤조일-펜토리보실 아세테이트 (5.30 g, 10.51 mmol) 및 TMSOTf (4.56 mL, 23.59 mmol)를 0 °C에서 용액에 가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반하였다. 혼합물을 격렬히 교반하면서 중탄산나트륨 포화 용액에 붓고, CHCl_3 (300 mL x 2)로 추출한 후, 건조시키고(Na_2SO_4), 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CHCl_3 :MeOH = 30:1 v/v) 화합물 49 (4.94 g, 82%)를 백색 포움으로 수득하였다.

UV $\lambda_{\max}$ 270 nm (MeOH); ^1H NMR

(DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.00-7.31 (m, 15H), 6.52 (bs, 2H), 6.06 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.64-4.46 (m, 5H).

실시예 37

5-아미노-1-(2,3,5-트리-O-벤조일- β -D-리보푸라노실)-6-옥소사이토신 (50)

AcOH-H₂O (5:0.5 mL) 중의 49 (238 mg, 0.42 mmol) 용액에 -5 °C에서 10 분간 NaNO₂를 가하였다. 생성된 혼합물을 -5 °C에서 1 시간동안 교반후, 농축하고, 톨루엔과 공증발시켜 자주색 고체를 수득한 후, 아세트산 (5 mL) 및 Zn 더스트 (460 mg, 7.04 mmol)로 처리후, 70 °C에서 30 분동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 약간 녹색을 띠는 고체를 수득하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CHCl₃:MeOH = 10:1 v/v) 화합물 50 (217 mg, 88%)을 수득하였다.

실시예 38

1-(2,3,5-트리-O-벤조일- β -D-리보푸라노실)크산틴 (51)

50 (4.30 g, 7.33 mmol), TsOH (촉매량) 및 트리에틸오르토포르메이트 (90 mL)의 혼합물을 실온에서 24 시간동안 교반하고, 농축한 후, 잔사를 실리카겔 칼럼 (CHCl₃:MeOH = 30:1 v/v) 상에서 정제하여 화합물 51 (2.20 g, 50%)을 수득하였다.

실시예 39

1-(β -D-리보푸라노실)크산틴 (52)

포화 메탄올성 암모니아 (10 mL) 중의 화합물 51 (500 mg, 0.84 mmol)의 용액을 실온에서 24 시간동안 교반하고, 농축하여 건조시킨 후, EtOAc로 수회 세척하고, 건조시켜 52 (200 mg, 84%)를 백색 고체로 수득하였다.

실시예 40

1-(2,3-디-O-이소프로필리덴- β -D-리보푸라노실)크산틴 (53)

52 (150 mg, 0.53 mmol), 2,2-디메톡시프로판 (2 mL), 아세톤 (15 mL) 및 TsOH (촉매량)의 혼합물을 2 시간동안 환류시킨 후, 냉각하여 트리에틸아민으로 중화시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CHCl₃:MeOH = 10:1 - 4:1 v/v) 53 (100 mg, 58%)을 수득하였다.

실시예 41

5',2-O-엔하이드로-1-(β -D-리보푸라노실)크산틴 (54)

무수 DMF (3 mL) 중의 53 (150 mg, 0.46 mmol) 및 트리페닐포스핀 (400 mg, 1.53 mmol) 용액에 DEAD (0.24 mL, 1.52 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반한 후, 농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CHCl₃:MeOH = 30:1 - 10:1 v/v) 2',3'-디-O-벤조일화 생성물 129 mg (92%)을 수득하고, 이중 0.42 mmol을 5N HCl (2 mL)에 용해시키고, 실온에서 2 시간동안 교반한 다음, 농축하고, MeOH (4 mL x 3)와 공증발시키고, MeOH로 연마하였다. 결정화된 화합물 54를 모아 고진공하에 건조시켜 (34 mg, 31%)를 수득하였다.

실시예 42

1-(2-O-아세틸-3-데옥시-5-O-메톡시카보닐- β -D-에리트로펜토포라노실)-5-니트로피리딘-2-온 (56)

TMS-트리플레이트 (1.486 ml, 8.2 mmol, 1.5 eq.)를 0 °C에서 무수 1,2-디클로로에탄 (55 ml) 중의 실릴화 2-하이드록시-5-니트로피리딘 (997 mg, 7.1 mmol, 1.3 eq.) 및 1,2-디-O-아세틸-5-O-카보메톡시-3-데옥시-크실로푸라노스 (55, 1.512 g, 5.47 mmol, 1 eq.)에 가하였다. 용액을 실온에서 8 시간동안 교반하고, NaHCO₃ 및 CH₂Cl₂를 가하고, 생성된 혼합물을 분배시켰다. 유기층을 물로 세척하고, 건조시킨 후(Na₂SO₄), 용매를 진공중에서 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼상에서 CH₂Cl₂중의 MeOH (0 - 1%)로 단계식 구배로 크로마토그래피하여 화합물 56을 담황색 고체 (1.550 g, 79.5%)로 수득하였다.

실시예 43

1-(2,5-디-O-벤조일-3-데옥시- β -D-에리트로펜토포라노실)-5-니트로피리딘-2-온 (58)

MeOH (14.5 ml) 중의 56 (512 mg, 1.45 mmol, 1 eq.) 용액에 MeONa (157 mg, 2.9 mmol, 2 eq.)를 가하였다. 용액을 실온에서 1 시간동안 교반한 후, 수중 6N HCl 용액을 가하여 pH를 7로 중화하였다. 용매를 진공중에서 제거하고, 수득한 조 유리 뉴클레오사이드 57을 부수 톨루엔과 수회 공증발시켰다. 피리딘을 가하고, 혼합물을 0 °C로 냉각하였다. 벤조일 클로라이드 (0.503 ml, 4.36 mmol, 3 eq.)를 적가하고, 용액을 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 피리딘을 진공중에서 제거하고, 잔사를 CH_2Cl_2 에 용해시켜 포화 NaHCO_3 용액 및 물로 연속 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과한 후, 여액을 진공중에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼상에서 CH_2Cl_2 중의 MeOH (0 - 1%)로 단계식 구배로 크로마토그래피하여 화합물 58을 담갈색 고체 (656 mg, 97%)로 수득하였다.

실시예 44

9,5'-사이클로-3-(2-O-벤조일-3-데옥시-β-D-에리스로펜토포라노실)-1-데아자-8-아자퓨린-2-온 (59)

DMF (22.4 ml) 중의 58 (650 mg, 1.4 mmol, 1 eq.) 용액을 115 °C에서 소듐 아지드 (137 mg, 2.1 mmol, 1.5 eq.) 존재 하에 4 일동안 교반하였다. 용매를 진공중에서 제거하고, 2N HCl 및 CH_2Cl_2 를 가하였다. 두 층을 분리하여, 수층을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 합해 건조시키고(Na_2SO_4), 진공중에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼상에서 헥산중의 50% AcOEt의 이소크라틱으로 크로마토그래피하여 화합물 59를 백색 고체 (252 mg, 53.5%)로 수득하였다.

실시예 45

9,5'-사이클로-3-(3-데옥시-β-D-에리스로펜토포라노실)-1-데아자-8-아자퓨린-2-온 (60)

MeOH (7 ml) 중의 59 (252 mg, 0.7 mmol, 1 eq.) 용액에 MeONa (80.5 mg, 1.5 mmol, 2 eq.)를 가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 6N HCl을 가하여 MeONa를 pH 7로 중화하였다. 실리카를 가한 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼상에서 CH_2Cl_2 중의 MeOH (0 - 4%)로 단계식 구배로 크로마토그래피하여 화합물 60을 백색 고체 (108 mg, 62%)로 수득하였다.

실시예 46

9,5'-사이클로-카바-8-아자크산토신 (65)

CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 화합물 (61, 50 mg, 0.14 mmol)의 용액에 Et_3N (1 mL), DMAP (224 mg, 2 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (0.2 mL, 0.25 mmol)를 가하고, 생성된 용액을 RT에서 5 시간동안 교반하였다. EtOAc (40 mL)를 가하고, 희석 용액을 H_2O (5 mL)로 세척한 후, 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 제거하여 건조시켰다. 잔사, 조 62는 불안정하였고, 다음 단계에 DMF (10 mL)에 용해시켜 직접 사용하였다. 용액에 NaN_3 (130 mg, 2 mmol)를 가하고, 혼합물을 80 °C에서 4 시간동안 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하였다. 여액을 농축 건조시키고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (CH_2Cl_2 중의 3% MeOH) 아지드 (63)를 시럽으로 수득한 후, DMF (5 mL)에 용해시켰다. 생성된 용액을 120 °C에서 3 일동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔사, 조 64를 MeOH (5 mL)에 용해시켰다. 용액에 HCl (1 mL, Et_2O 중 2N)을 가하고, 용액을 실온에서 5 시간동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 (CH_2Cl_2 중의 10% MeOH)상에서 정제하여 95를 고체 (15 mg, 40.4%, 61로부터)로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 11.53 (br, 1H, NH, D_2O 교환가능), 5.21

(d, J = 3.6 Hz, 1H, OH, D_2O 교환가능), 5.05 (d, J = 5.6 Hz, OH, D_2O

교환가능), 4.83 (d, J = 5.6Hz, 1H, 1'-H), 4.77 (d, J = 12.8 Hz, 1H, 2'-H), 4.54 (dd, J

= 4Hz, 13Hz, 3'-H), 3.85 (m, 2H, 5'-H), 2.67 (m, 1H, 4'-H), 1.78, 1.29 (m, 2H, 4''-H)

실시예 47

3,5'-사이클로-4-(β-D-리보푸라노실)-vic-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-티온 (70)

무수 디클로로에탄 (85 mL)중의 14 ($\text{R}' = \text{R}'' = \text{Bz}$, Y = H, Z = CH, 2.0 g, 4.36 mmol), Lawesson 시약 (2.0 g) 혼합물을 16 시간동안 가열환류시켰다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔사를 실온에서 포화 메탄올성 암모니아 (80 mL)로 12 시간동안 처리하였다. 황색 침전을 흡인여과하고, MeOH로 세척한 후, 온수로 결정화하여 70 (910 mg, 78%)을 황색 고체로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4.13 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.70(t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 4.4 and 13.6 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 14 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석: 이론치: C, 44.50; H, 3.88; N, 20.76; 실측치: C, 44.25; H, 3.94; N, 20.58.

실시예 48

3,5'-사이클로-6-클로로-4-(β-D-리보푸라노실)-vic-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-온 (71, X = Cl)

3.5 mL 빙초산중의 15 (R' = R'' = H, Y = H, Z = CH; 94 mg, 0.38 mmol) 및 N-클로로숙신이미드 (69 mg)의 혼합물을 30 분동안 환류시켰다. 혼합물을 농축건조시키고, 잔사를 CH₂Cl₂중의 1-2% MeOH를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 71 (X = Cl) (43 mg, 40 2%)을 고체로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.06 (t, *J* = 5 Hz, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 4.62 (t, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 4.89 (dd, *J* = 4 and 13.6 Hz, 1 H), 5.05 (d, *J* = 14 Hz, 1 H), 5.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, D₂O 교환가능), 5.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, D₂O 교환가능), 6.23 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H).

실시예 49

3,5'-사이클로-6-브로모-4-(β-D-리보푸라노실)-vic-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-온 (71, X = Br)

H₂O (60 mL) 중의 15 (R' = R'' = H, Y = H, Z = CH; 3 g, 11.99 mmol)의 교반 용액에 실온에서 Br₂ (0.9 mL)를 적가하였다. 실온에서 교반하여 생성물 71을 침전시켰다. 침전을 흡인 수집하고, MeOH로 세척하여 71 (X = Br, 3.35 g, 85.1%)을 고체로 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆+D₂O) δ 4.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 4.15 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 4.62 (t, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 4.87 (dd, *J* = 4 and 14 Hz, 1 H), 5.04 (d, *J* = 14 Hz, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H).

실시예 50

3,5'-사이클로-7-프로필아미노-4-(β-D-리보푸라노실)-vic-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-온 (72, R = H, R' = n-Pr)

71 (X = Br, 150 mg, 0.456 mmol) 및 프로필아민 (15 mL)의 혼합물을 밀봉 용기중에 110 °C에서 16 시간동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 프로필아민을 진공중에서 제거하였다. 잔사를 EtOH로 연마시에 72 (R = n-C₃H₇)가 백색 고체로 침전되었다 (45 mg).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.57 (dd, *J* = 8 and 14.8 Hz, 2 H), 3.12 (m, 2 H), 3.87 (t, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 4.08 (dd, *J* = 5.2, 12 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 4 Hz, 1 H), 4.74 (dd, *J* = 4 and 14 Hz, 1 H), 4.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 5.11 (s, 1H), 5.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, D₂O 교환가능), 5.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, D₂O 교환가능), 6.17 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H, D₂O 교환가능).

실시예 51

3,5'-사이클로-7-메틸아미노-4-(β-D-리보푸라노실)-vic-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-온 (72, R = H, R' = Me)

EtOH (15 mL) 중의 71 (X = Br, 150 mg, 0.456 mmol) 및 33% MeNH₂의 혼합물을 밀봉 용기중에 110 °C에서 16 시간동안 가열하였다. 혼합물을 진공중에서 농축하고, 잔사를 EtOH로 연마하였다. 침전 생성물을 흡인 수거하였다 (35 mg).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.77 (d, *J* = 4.4 Hz, 3 H), 3.87 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 4.07 (dd, *J* = 5.2, 12 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 4.75 (dd, *J* = 3.6 and 13.6 Hz, 1 H), 4.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 5.05 (s, 1H), 5.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, D₂O 교환가능), 5.68 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, D₂O 교환가능), 6.18 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H, D₂O 교환가능).

실시예 52

3,5'-사이클로-7-에틸아미노-4-(β-D-리보푸라노실)-vic-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-온 (72, R = H, R' = Et)

H₂O (15 mL)중의 71(X = Br, 150 mg, 0.456 mmol) 및 75% EtNH₂의 혼합물을 밀봉 용기중에 100-110 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공중에서 농축하고, 잔사를 EtOH로 연마하였다. 침전 생성물을 흡인 수거하여 72 (R = H, R' = Et, 38mg)를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.16 (t, *J* = 4.4 Hz, 3 H), 3.20 (br s, 2 H), 3.87 (t, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 4.08 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 4 Hz, 1 H), 4.74 (dd, *J* = 4 and 13.6 Hz, 1 H), 4.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 5.11 (s, 1H), 5.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, D₂O 교환가능), 5.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, D₂O 교환가능), 6.18 (s, 1 H), 7.52 (t, *J* = 5.2 Hz, 1 H, D₂O 교환가능).

실시예 53

3,5'-사이클로-7-(2-하이드록시에틸아미노)-4-(β-D-리보푸라노실)-vic-트리아졸로[4, 5-b]-피리딘-5-온 (72, R = H, R' = CH₂CH₂OH)

71 (X = Br, 150 mg, 0.456 mmol) 및 에탄올아민 (7 mL)의 혼합물을 밀봉 용기중에 100-110 °C에서 16 시간동안 가열하였다. 혼합물을 진공중에서 농축하고, 잔사를 EtOH로 연마하여 생성물 결정화시키고, 흡인 수거하여 72 (R = H, R' = CH₂CH₂OH)(52 mg)를 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.23 (br s, 2 H), 3.56 (dd, *J* = 6.4, 12 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 4.07 (dd, *J* = 5.2, 12 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 4 Hz, 1 H), 4.75 (dd, *J* = 4 and 14 Hz, 1 H), 4.79 (t, *J* = 6 Hz, 1 H, D₂O 교환가능), 4.97 (d, *J* = 14 Hz, 1 H), 5.17 (s, 1H), 5.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, D₂O 교환가능), 5.68 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, D₂O 교환가능), 6.18 (s, 1 H), 7.32 (t, *J* = 6 Hz, 1 H, D₂O 교환가능).

실시예 54

7-부틸아미노-3,5'-사이클로-4-(β-D-리보푸라노실)-vic-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-온 (72, R = H, R' = n-C₄H₉)

71 (X = Br, 150 mg, 0.456 mmol) 및 부틸아민 (8 mL)의 혼합물을 밀봉 용기중에 100-110 °C에서 16 시간동안 가열하였다. 혼합물을 진공중에서 농축하고, 잔사를 EtOH로 연마하여 72 (R = H, R' = CH₂Ph)를 침전시키고, 흡인 수거하였다 (42mg).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.33 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 3.15 (br s, 2H), 3.87 (t, *J* = 4 Hz, 1 H), 4.08 (dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 4.74 (dd, *J* = 4 and 14 Hz, 1 H), 4.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 5.10 (s, 1H), 5.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H, D₂O 교환가능), 5.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, D₂O 교환가능), 6.17 (s, 1 H), 7.55 (br s, 1 H, D₂O 교환가능).

실시예 55

7-아미노-3,5'-사이클로-4-(β-D-리보푸라노실)-vic-트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-온 (72, R = R' = H)

71 (X = Br, 150 mg, 0.456 mmol) 및 액체 암모니아 (10 mL)의 혼합물을 밀봉 용기중에 70 °C에서 15 시간동안 가열하였다. 밀봉 용기를 냉각하고, -78 °C에서 열어 MeOH 5 mL를 가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 침전 생성물을 수습하였다 (135 mg).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.86 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 4.07 (dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 4 Hz, 1 H), 4.74 (dd, *J* = 4 and 14 Hz, 1 H), 4.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 5.16 (s, 1H), 5.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, D₂O 교환가능), 5.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H, D₂O 교환가능), 6.16 (s, 1 H), 6.98 (s, 2 H, D₂O 교환가능).

실시예 56

9,5'-사이클로-3-(2,3-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-6-리미다졸릴-8-아자퓨린-2-온 (73, X = 이미다졸릴)

톨루엔 (15 mL) 중의 14 (Y = OH, Z = N, R', R'' = 이소프로필리덴, 565 mg, 1.84 mmol), PPh₃ (1.16 g, 4.42 mmol), 이미다졸 (0.44 g, 6.51 mmol), 디이소프로필에틸아민 (1.6 mL, 9.2 mmol) 및 요오드 (1 g, 3.81 mmol)의 혼합물을 95-100 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 혼합물을 진공중에서 농축하고, 잔사를 EtOAc와 혼합하였다. 불용 물질을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 물 및 염수로 세척한 후, 건조시키고(MgSO₄), 진공중에서 농축하였다. 잔사를 플래쉬 실리카겔 칼럼 (용리액; 7:3 EtOAc:헥산) 상에서 정제하여 73 (X = 이미다졸릴)을 담황색 고체 (0.536 g, 81%)로 수득하고, 헥산중의 EtOH로부터 결정화하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.64 (1H, s, 6-Im), 7.11 (1H, br s, 6-Im.), 6.92 (1H, br s, 6-Im.), 6.37 (1H, s, H-1'), 5.23 (1H, d, H5'a, J = 14 Hz), 4.92-4.81 (3H, m, H-2', H-3', and H4'), 4.66 (1H, dd, H-5'b, J = 4.4, J = 14 Hz), 1.47 (3H, s, CH₃), 1.26 (3H, s, CH₃).

실시예 57

9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-6-아미노-8-아자퓨린-2-온 (74, R = H)

트리에틸아민 (0.35 mL, 2.48 mmol)을 0 °C에서 CH₃CN (10 mL) 중의 73 (152 mg, 0.5 mmol), DMAP (150 mg, 1.23 mmol) 및 트리이소프로필벤젠설포닐 클로라이드 (373 mg, 1.23 mmol)의 혼합물에 가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하고, 진한 NH₄OH (20 mL)로 처리하였다. 혼합물을 12 시간 동안 더 교반한 후, 용매를 진공중에서 농축하였다. 잔사를 플래쉬 실리카겔 칼럼 (용리액; EtOAc:헥산 3:1) 상에서 정제하여 74 (130 mg, 86%)를 담황색 고체로 수득하고, 추가의 정제없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

실시예 58

9,5'-사이클로-3-(β-D-리보푸라노실)-6-아미노-8-아자퓨린-2-온 하이드로클로라이드 (75, R = R' = H)

THF:1N HCl (1:1, 10 mL) 중의 74 (120 mg, 0.39 mmol) 용액을 90 °C에서 1 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하였다. 용매를 증발시키고, EtOH와 수회 공증발시켰다. 고체 잔사를 EtOH 및 H₂O로부터 결정화하여 75 (92 mg, 89%)를 수득하였다.

주요 이성체의 ¹H-NMR (DMSO-d₆+D₂O) δ 5.99 (1H, s, H-1'), 5.09 (1H, d, H5'a, J = 13.6 Hz), 4.90 (1H, dd, H5'b, J = 13.6, J = 4.4 Hz), 4.61 (1H, t, H-4', J = 4.4 Hz), 4.14-4.06 (2H, m, H-2' and H-3');

소수 이성체의 ¹H-NMR (DMSO-d₆+D₂O) δ 5.97 (1H, s, H-1'), 4.98 (1H, d, H5'a, J = 14.0 Hz), 4.87 (1H, dd, H5'b, J = 14.0, J = 3.6 Hz), 4.56 (1H, t, H-4', J = 4.4 Hz), 4.14-4.06 (2H, m, H-2' and H-3').

실시예 59

9,5'-사이클로-3-(2,3-O-티오카보닐-β-D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (82)

DMF (10 mL) 중의 9,5'-사이클로-3-(β-D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (15, 826 mg, 3.1 mmol) 및 N,N-티오카보닐 디이미다졸 (800 mg, 4.02 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 용매를 진공중에서 제거한 후, 잔사를 플래쉬 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용리액: EtOAc:CH₂Cl₂ 4:1)에 의해 정제하여 82 (940 mg, 76%)를 황백색 고체로 수득하였다.

¹H-NMR

(DMSO-d₆+D₂O) δ 6.66 (1H, s, H-1'), 5.94-5.91 (2H, m, H-2' and H-3'), 5.36 (2H, m, H-4', and H5'a'), 4.71 (1H, m, H-5'b).

실시예 60

9,5'-사이클로-3-(2-테옥시-β-D-에리스로펜토프라노실)-8-아자크산틴 (83) 및 9,5'-사이클로-3-(3-테옥시-β-D-에리스로펜토프라노실)-8-아자크산틴 (84)

t-부틸 퍼옥사이드 (30 μ L)를 80 $^{\circ}$ C에서 디옥산 (15 mL) 중의 82 (470 mg, 1.52 mmol) 및 트리스(트리메틸실릴)실란 (1.5 mL, 2.28 mmol) 용액에 천천히 가하고, 혼합물을 2 시간동안 환류시켰다. 혼합물을 진공중에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 (용리액: CH_2Cl_2 중의 10 % MeOH) 상에서 정제하여 83 및 84의 1:1 혼합물 (293 mg, 77%)을 수득하고, 반복 실리카겔 크로마토그래피에 의해 부분적으로 분리하였다.

후자 화합물의 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 5.99 (1H, s, H-1'), 5.15 (1H, m, H-4'), 4.84 (1H, d, H5'a, $J = 14$ Hz), 4.74 (1H, dd, H-5'b, $J = 3.6$ Hz, $J = 14$ Hz), 4.32 (1H, d, H-2', $J = 5.2$ Hz), 2.18 (1H, m, H-3'a), 1.96 (1H, m, H-3'b).

실시예 61

5',3'-언하이드로-2',3'-O-이소프로필리덴-크산토신 (91, Y = OH)

무수 DMF (5 mL) 중의 2',3'-O-이소프로필리덴 크산토신 90 (Y = OH, 280 mg, 0.86 mmol) 및 트리페닐포스핀 (340 mg, 1.29 mmol)의 혼합물에 DEAD (0.21 mL, 1.30 mmol)를 실온에서 천천히 가하고, 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반한 후, 농축후, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 10:1$ v/v) 화합물 91 (200 mg, 76%)을 백색 고체로 수득하였다.

^1H

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.23 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.81 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 4.71 (dd, 1H, $J = 2.8, 14.8$ Hz), 4.45 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 3.60 (dd, 1H, $J = 2.8, 14.8$ Hz), 1.44 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

실시예 62

5',3'-언하이드로-크산토신 (92, Y = OH)

화합물 91 (Y = OH, 200 mg, 0.65 mmol)을 5N HCl (5 mL)에서 처리하고, 실온에서 2 시간동안 교반한 후, 농축하고, MeOH (5 mL x 3)과 공증발시킨 다음, MeOH로 연마하였다. 화합물 92를 결정화한 후, 수집하여 고진공하에 건조시켜 황색 고체 (142 mg, 82%)를 수득할 수 있다.

UV λ_{max} 238, 264 nm (MeOH); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.59-4.56(m, 4H), 4.22 (dd, 1H, $J = 4.0, 5.6$ Hz), 3.91 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 3.73 (dd, 1H, $J = 3.2, 14.8$ Hz);

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 FAB HRMS 추정치: 265.0573, 실측치: 265.0580 (M-H).

실시예 63

9,5'-사이클로-1-메틸-3-(2,3-O-이소프로필리덴- β -D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (76, R = CH_3)

MeI (62 μ L, 1 mmol)를 DMF (5 mL) 중의 9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴- β -D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (14, Y = OH, Z = N, 152 mg, 0.5 mmol) 및 K_2CO_3 (172 mg, 1.25 mmol)의 혼합물에 가하고, 혼합물을 실온에서 20 시간동안 교반한 후, 용매를 진공중에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 H_2O 사이에 분배시키고, 유기상을 MgSO_4 상에서 건조시킨 후, 증발시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 (용리액: EtOAc:헥산 2:1) 상에서 정제하여 표제 화합물 (150 mg, 93%)을 백색 고체로 수득한 후, 헥산중의 EtOAc로 결정화하였다.

^1H -NMR

(CDCl_3) δ 6.68 (1H, s, H-1'), 5.05 (1H, d, H5'a, $J = 14$ Hz), 4.92 (2H, m, H-2', and H-3'), 4.74 (1H, d, H-4', $J = 5.6$ Hz), 4.67 (1H, dd, H-5'b, $J = 14, J = 4$ Hz), 3.41 (3H, s, N- CH_3), 1.58 (3H, s, CH_3), 1.34 (3H, s, CH_3).

실시예 64

9,5'-사이클로-1-메틸-3-(β -D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (77, R = CH_3)

THF:1N HCl (1:1, 10 mL) 중의 9,5'-사이클로-1-메틸-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (76, 99 mg, 0.31 mmol) 용액을 90 °C에서 3 시간동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래쉬 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용리액: CHCl₃ 중의 12% MeOH)에 의해 정제하여 9,5'-사이클로-1-메틸-3-(β-D-리보푸라노실)-8-아자크산틴(78 mg, 89%)을 백색 고체로 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 6.03

(1H, s, H-1'), 5.77 (1H, d, 2'-OH, *J* = 4.8 Hz), 5.42 (1H, d, 3'-OH, *J* = 6.8 Hz), 5.03 (1H, br d, H5'a, *J* = 15.2 Hz), 4.81 (1H, dd, H-5'b, *J* = 14, *J* = 4 Hz), 4.58 (1H, br dd, H-4'), 4.10 (2H, m, H-2', and H-3'), 3.20 (3H, s, N-CH₃).

실시예 65

1-시아노메틸-9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (76, R = CH₂CN)

광유중 NaH 분산물 (68 mg, 1.71 mmol)을 0 °C에서 DME:DMF (4:1, 10 mL) 중의 9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (14, Y = OH, Z = N, 500 mg, 1.63 mmol) 용액에 가하였다. 0 °C에서 10 분 동안 교반한 후, LiBr (283 mg, 3.26 mmol)을 가하고, 현탁액을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. BrCH₂CN (0.23 mL, 3.26 mmol)을 가하고, 혼합물을 65 °C에서 2 시간동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 EtOAc와 H₂O 사이에 분배시켰다. 유기상을 건조시키고(MgSO₄), 증발시켰다. 잔사를 플래쉬 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용리액: CHCl₃ 중의 2% MeOH)에 의해 정제하여 백색 고체 (560 mg, 99%)로 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 6.47 (1H, s, H-1'), 5.27 (1H, d, H5'a, *J* = 14.4

Hz), 5.01-4.87 (5H, m, H-2', H-3', and N-CH₂CN), 4.67 (1H, dd, H-5'b, *J* = 14.4, *J* = 4.0 Hz), 1.47 (3H, s, CH₃), 1.25 (3H, s, CH₃).

실시예 66

1-시아노메틸-9,5'-사이클로-3-(β-D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (77, R = CH₂CN)

THF:1N HCl (1:1, 10 mL) 중의 시아노메틸-9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-8-아자크산틴(300 mg, 0.87 mmol)의 용액을 90 °C에서 2 시간동안 가열하였다. 용매를 증발시켜 1-시아노메틸-9,5'-사이클로-3-(β-D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (260 mg, 98%)을 백색 고체로 수득하고, MeOH로 결정화하였다.

¹H-NMR

(DMSO-*d*₆+D₂O) δ 6.04 (1H, s, H-1'), 5.04 (1H, d, H-5'a, *J* = 13.6 Hz), 4.91-4.81 (2H, m, H-5'b, and H-4'), 4.62 (1H, m, H-3' or H-2'), 4.38 (1H, m, H-3' or H-2'), 4.20-4.06 (2H, m, N-CH₂CN).

실시예 67

1-O-아세틸-2,3,5-트리-O-벤조일-β-L-리보푸라노스 (20, L-형)

MeOH (200 mL) 중의 L-리보스 (10 g, 66.6 mmol) 용액을 진한 H₂SO₄ (177 μL)에 천천히 가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반하였다. 무수 피리딘 (20 mL)을 가하고, 혼합물을 진공중에서 농축하였다. 이 과정을 2회 반복하고, 잔사를 진공하에 건조시켜 무색 포음을 수득한 후, 무수 피리딘 (100 mL)에 용해시킨 다음 0 °C로 냉각하였다. 벤조일 클로라이드 (50 mL, 399.6 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반하였다. 얼음-H₂O를 가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 톨루엔 (200 mL, 2 회)과 공증발시킨 다음, 잔사를 EtOAc와 H₂O 사이에 분배시켰다. 유기상을 포화 NaHCO₃, H₂O 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔사를 고진공하에 밤새 건조시켰다. 오일성 잔사를 AcOH (80 mL) 및 무수 아세트산 (6.6 mL)에 용해시키고, 혼합물을 0 °C로 냉각하였다. 진한 H₂SO₄ (1.8 mL)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간동안 교반하였다. 용매를 진공중에서 증발시키고, 톨루엔과 공증발시켰다. 잔류 시럽을 EtOH로 연마하고, 고체를 MeOH로부터 재결정하여 표제 화합물을 백색 결정으로 수득하였다 (19.2 g, 57%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.02-7.24 (15H, m, BzH), 6.36 (1H, s, H-1), 5.84 (1H, dd, H-2), 5.72 (1H, d, H-3), 4.73-4.68 (2H, m, H-4 and H-5a), 4.44 (1H, m, H-5b), 1.92 (3H, s, Ac).

실시예 68

1-(2,3,5-트리-O-벤조일-β-L-리보푸라노실)-5-브로모우라실

CH₃CN (30 mL) 중의 1-O-아세틸-2,3,5-트리-O-벤조일-β-L-리보푸라노스 (2.3 g, 4.55 mmol) 용액을 실릴화 5-브로모우라실 [5-브로모우라실 (2.2 g, 14.3 mmol) 및 HMDS (10 mL) 및 TMSCl (0.2 mL)를 80 °C에서 2 시간동안 가열 후 용매를 증발시켜 생성]에 가하고, 혼합물을 0 °C로 냉각하였다. 1M SnCl₄ (13.6 mL)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 혼합물을 CHCl₃ (100 mL)로 희석후, 냉 포화 NaHCO₃로 퀴치하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 유기상을 분리하여 건조시킨 다음(MgSO₄), 증발시켜 백색 고체를 수득하였다. 고체를 냉 EtOAc로 세척하고, 헥산중의 EtOAc로 감정화하여 백색 결정 (2.85 g, 98%)을 수득하였다.

¹H-NMR

(CDCl₃) δ 8.06 (1H, br s, NH), 8.06-7.29 (15H, m, Bz) 7.68 (1H, s, H-6), 6.29 (1H, d, H-1', J = 6 Hz), 5.81 (1H, m, H-3'), 5.65 (1H, t, H-2', J = 6 Hz), 4.77-4.62 (3H, m, H-4', H-5'a, and 5'b).

실시예 69

L-5-브로모우리딘

1-(2,3,5-트리-O-벤조일-β-L-리보푸라노실)-5-브로모우라실 (3 g, 4.72 mmol)을 MeOH에 용해시켜 0 °C에서 MeOH (1 mL) 중의 소듐 메톡사이드 4.4 M 용액으로 처리한 후, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 혼합물을 AcOH로 중화시키고, 용매를 진공중에서 증발시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 (용리액: EtOAc:아세톤:EtOH:H₂O; 6:1:1:0.5)에 의해 정제하여 백색 고체 (1.2 g, 79%)를 수득하고, EtOH로 결정화하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 11.82 (1H, s, NH), 8.48 (1H,

s, H-6), 5.72 (1H, d, H-1', J = 4.4 Hz), 5.44 (1H, d, 2'-OH, J = 5.2 Hz), 5.29 (1H, t, J = 4.8 Hz), 5.10 (1H, d, 3'-OH, J = 5.2 Hz), 4.04 (1H, q, H-2', J = 4.0, J = 4.8 Hz), 4.02 (1H, q, H-3', J = 4.0, J = 4.8 Hz), 3.98 (1H, m, H-4'), 3.70 (1H, m, H-5'a), 3.57 (1H, m, H-5'b).

실시예 70

1-(2,3-O-이소프로필리덴-β-L-리보푸라노실)-5-브로모우리딘 (17, L-형)

Et₂O (2 mL) 중의 HCl 2M 용액을 아세톤 (20 mL) 중의 L-5-브로모우리딘 (1 g, 3.1 mmol) 현탁액에 가하고, 혼합물을 실온에서 20 시간동안 교반하였다. 혼합물을 1M NH₄OH로 중화시키고, 용매를 진공중에서 증발시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 (용리액: CH₂Cl₂ 중의 7% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 포움 (900 mg, 80%)으로 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11.78 (1H, s,

NH), 6.34 (1H, s, H-1'), 5.14 (1H, d, H5'a, J = 14 Hz), 4.87-4.84 (2H, m, H-2', and H-4'), 4.70 (1H, d, H-3', J = 6.0 Hz), 4.59 (1H, dd, H-5'b, J = 4.4, J = 14 Hz), 1.46 (3H, s, CH₃), 1.34 (3H, s, CH₃).

실시예 71

1-(5'-아지도-5'-데옥시-2,3-O-이소프로필리덴-β-L-리보푸라노실)-5-브로모우리딘 (19, L-형)

메탄설폰닐 클로라이드 (0.2 mL, 2.54 mmol)를 0 °C에서 피리딘 (10 mL) 중의 1-(2,3-O-이소프로필리덴-β-L-리보푸라노실)-5-브로모우리딘 (17, L-형, 840 mg, 2.31 mmol) 용액에 적가하였다. 0 °C에서 1 시간동안 교반한 후, 40 μl의 MsCl을 추가한 후, 혼합물을 30 분동안 더 교반하였다. MeOH (2 mL)를 추가하여 반응을 퀴치하였다. 혼합물을 진공중에서 농축하고, 잔류 용매를 톨루엔과 공증발시켰다 (3 회). 잔사를 EtOAc와 H₂O 사이에 분배시켰다. 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 증발시켰다. 잔사를 감압하에 밤새 건조시켜 무색 포움을 수득하였다. DMF (10 mL) 중의 포움성 잔사 용액에 NaN₃ (600 mg, 9.24 mmol)를 가하고, 혼합물을 90 °C에서 4 시간동안 가열하였다. 불용 물질을 여과하고, 여액을 증발 건조시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂와 H₂O 사이에 분배시켰다. 유기상을 건조시키고(MgSO₄), 진공중에서 농축한 후, 잔사를 실리카겔 칼럼 (용리액: CH₂Cl₂ 중의 4% MeOH)상에서 정제하여 표제 화합물 (774 mg, 89%)을 무색 포움으로 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) 11.87 (1H, s, NH), 8.27 (1H, s, H-6), 5.82 (1H, s, H-1'), 5.11 (1H, br dd, H-2'), 4.75 (1H, dd, H-3', *J* = 4.4, *J* = 6.0 Hz), 4.13 (1H, q, H-4'), 3.61 (2H, br d, H-5'a and H-5'b), 1.48 (3H, s, CH₃), 1.27 (3H, s, CH₃).

실시예 72

9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-L-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (14, Y = OH, Z = N, L-형)

1-(5'-아지도-5'-데옥시-2,3-O-이소프로필리덴-β-L-리보푸라노실)-5-브로모유리딘 (500 mg, 1.29 mmol)을 DMF (10 mL)에 용해시키고, 110-120 °C에서 72 시간동안 가열하였다. 혼합물을 진공중에서 농축하고, 잔사를 플래쉬 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용리액: CHCl₃중의 4% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (310 mg, 78%)을 백색 고체로 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.67 (1H, s, NH), 6.31 (1H, s, H-1'), 5.17 (1H, d, H5'a, *J* = 14 Hz), 4.95-4.89 (3H, m, H-2', H-3', and H4'), 4.62 (1H, dd, H-5'b, *J* = 4.0, *J* = 14.0 Hz), 1.46 (3H, s, CH₃), 1.23 (3H, s, CH₃).

실시예 73

9,5'-사이클로-3-(β-L-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (15, Y = OH, Z = N, L-형)

THF:INHCl (1:1, 10mL) 중의 9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-L-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (120 mg, 0.39 mmol) 용액을 90 °C에서 2 시간동안 가열하였다. 혼합물을 진공중에서 농축하였다. 잔류 용매를 EtOH와 공증발시켜 백색 고체를 수득하고, EtOH로 결정화하여 표제 화합물 (95 mg, 92%)을 백색 분말로 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.58 (1H, s, NH), 5.01 (1H, s, H-1'), 5.73 (1H, d, 2'-OH, *J* = 4.8 Hz), 5.37 (1H, d, 3'-OH, *J* = 7.2 Hz), 4.99 (1H, d, H5'a, *J* = 13.6 Hz), 4.79 (1H, dd, H5'b, *J* = 13.6, *J* = 4.0 Hz), 4.57 (1H, dd like t, H-2), 4.17-4.07 (2H, m, H-3' and H-4').

실시예 74

9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-6-메틸아미노-8-아자크산틴 (74, R = CH₃)

트리에틸아민 (0.4 mL, 2.83 mmol)을 0 °C에서 CH₃CN (10 mL) 중의 9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (14, Y = OH, Z = N, 200 mg, 0.65mmol), DMAP (200 mg, 1.64 mmol) 및 트리이소프로필벤젠설포닐 클로라이드 (400 mg, 1.32 mmol)의 혼합물에 가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반하였다. CH₃NH₂ (2 mL)를 가하고, 혼합물을 2 시간동안 더 교반하였다. 용매를 진공중에서 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼(용리액: EtOAc:헥산 3:1)상에서 정제하여 표제 화합물 (181 mg, 91%, 백색 고체)을 (6-메틸아미노:6-메틸이미노; 20:1)의 혼합물로 수득하였다(비율은 아노머릭 프로톤의 통합비로부터 결정된다).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.93 (1H, q, 6-NH, *J* = 4.8 Hz), 6.34 (1H, s, H-1'), 5.15 (1H, d, H-5'a, *J* = 14.0 Hz), 4.87-4.84 (2H, dd, H-4', and H-3', *J* = 4.4, *J* = 5.6 Hz), 4.70 (1H, d, H-2', *J* = 6.0 Hz), 4.59 (1H, dd, H-5'b, *J* = 4.4, *J* = 14.0 Hz), 2.90 (3H, d, N-CH₃, *J* = 4.8 Hz), 1.46 (3H, s, CH₃), 1.24 (3H, s, CH₃).

실시예 75

9,5'-사이클로-3-(β-D-리보푸라노실)-6-메틸아미노-8-아자크산틴 (75, R = CH₃, R' = H)

THF:INHCl (1:1, 5 mL) 중의 9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-6-메틸아미노-8-아자크산틴 (130 mg, 0.41 mmol) 용액을 90 °C에서 4 시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공중에서 농축하고, 잔사를 EtOH와 수회 공비 증류시켰다. 고체 잔사를 EtOH 및 H₂O로 재결정화하여 표제 화합물 (97 mg, 82%)을 (6-메틸아미노:6-메틸이미노; 5:1)의 혼합물로 수득하였다(비율은 아노머릭 프로톤의 통합비로부터 결정된다).

$^1\text{H-NMR}$ of the major isomer ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 6.03 (1H, s, H-1'), 5.04 (1H, d, H-5'a, $J = 13.6$ Hz), 4.86 (1H, dd, H-5'b, $J = 3.6$ Hz, $J = 14$ Hz), 4.61 (1H, dd like t, H-4', $J = 4.8$, $J = 4$ Hz), 4.15 (1H, t, H-3', $J = 4.8$ Hz), 4.06 (1H, d, H-2', $J = 5.2$ Hz), 3.74 (3H, s, N-CH₃).

실시예 76

9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴- β -D-리보푸라노실)-6-메틸아미노-8-아자크산틴 (73, R = N(CH₃)₂)

트리에틸아민 (0.4 mL, 2.83 mmol)을 0 °C에서 CH₃CN (10 mL) 중의 9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴- β -D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (14, Y = OH, Z = N, 200 mg, 0.65 mmol), DMAP (200 mg, 1.64 mmol) 및 트라이소프로필벤젠설포닐 클로라이드 (400 mg, 1.32 mmol)의 혼합물에 가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반하였다. Me₂NH (2 mL)를 가하고, 혼합물을 3 시간동안 더 교반하였다. 용매를 진공중에서 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼(용리액; CHCl₃ 중의 3% MeOH)상에서 정제하여 표제 화합물 (183 mg, 84%)을 백색 고체로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$

($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.37 (1H, s, H-1'), 5.18 (1H, d, H-5'a, $J = 14.4$ Hz), 4.86 (2H, dd like t, H-4', and H-3', $J = 5.2$ Hz), 4.68 (1H, d, H-2', $J = 5.6$ Hz), 4.58 (1H, dd, H-5'b, $J = 4.0$, $J = 14.4$ Hz), 3.71 (3H, s, N-CH₃), 3.20 (3H, s, N-CH₃), 1.46 (3H, s, CH₃), 1.24 (3H, s, CH₃).

실시예 77

9,5'-사이클로-3-(β -D-리보푸라노실)-6-디메틸아미노-8-아자크산틴 (75, R = R' = CH₃)

THF:INHCl (1:1, 5 mL) 중의 9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴- β -D-리보푸라노실)-6-디메틸아미노-8-아자크산틴 (140 mg, 0.42 mmol) 용액을 90 °C에서 4 시간동안 가열하였다. 혼합물을 진공중에서 농축하고, 잔사를 EtOH와 수회 공비 증류시켰다. 고체 잔사를 EtOH로 재결정화하여 표제 화합물 (101 mg, 83%)을 백색 고체로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 6.05 (1H,

s, H-1'), 4.96 (1H, d, H-5'a, $J = 14.0$ Hz), 4.76 (1H, dd, H-5'b, $J = 4.4$, $J = 14.0$ Hz), 4.57 (1H, dd like t, H-4', $J = 4.0$ Hz), 4.11 (1H, t, H-3', $J = 5.2$ Hz), 3.96 (1H, t, H-2', $J = 5.2$ Hz), 3.75 (3H, s, N-CH₃), 3.71 (3H, s, N-CH₃).

실시예 78

9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴- β -D-리보푸라노실)-6-이소프로필아미노-8-아자크산틴 (74, R = CH(CH₃)₂)

트리에틸아민 (0.4 mL, 2.83 mmol)을 0 °C에서 CH₃CN (10 mL) 중의 9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴- β -D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (200 mg, 0.65 mmol), DMAP (200 mg, 1.64 mmol) 및 트라이소프로필벤젠설포닐 클로라이드 (400 mg, 1.32 mmol)의 혼합물에 가하였다. 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반한 후, 이소프로필아민 (2 mL)으로 처리한 후, 혼합물을 실온에서 3 시간동안 더 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래쉬 실리카겔 칼럼(용리액; CHCl₃ 중의 2% MeOH)상에서 정제하여 표제 화합물 (162 mg, 72%, 담황색 고체)을 (6-이소-프로필아미노:6-이소-프로필이미노; 9.1:1)의 혼합물로 수득하였다(비율은 아노머틱 프로톤의 통합비로부터 결정된다).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ

8.86 (1H, d, 6-NH, $J = 8.0$ Hz), 6.33 (1H, s, H-1'), 5.14 (1H, d, H-5'a, $J = 14.0$ Hz), 4.87-4.84 (2H, dd, H-4', and H-3', $J = 4.0$, $J = 6.0$ Hz), 4.71 (1H, d, H-2', $J = 6.0$ Hz), 4.58 (1H, dd, H-5'b, $J = 4.0$, $J = 14.0$ Hz), 3.38 (1H, m, N-CHMe₂), 1.46 (3H, s, CH₃), 1.24 (3H, s, CH₃), 1.21 (3H, s, N-CHMe₂), 1.19 (3H, s, N-CHMe₂).

실시예 79

9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴- β -D-리보푸라노실)-6-부틸아미노-8-아자크산틴 (74, R = n-C₄H₉)

트리에틸아민 (0.4 mL, 2.83 mmol)을 0 °C에서 CH₃CN (10 mL) 중의 9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (14, Y = OH, Z = N, 200 mg, 0.65 mmol), DMAP (200 mg, 1.64 mmol) 및 트리아이소프로필벤젠설포닐 클로라이드 (400 mg, 1.32 mmol)의 혼합물에 가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반하였다. n-BuNH₂ (2 mL)를 가한 후, 혼합물을 실온에서 2 시간동안 더 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래쉬 실리카겔 칼럼(용리액; CHCl₃ 중의 2% MeOH)상에서 정제하여 표제 화합물 (225 mg, 95%, 백색 고체)을 (6-부틸아미노:6-부틸이미노; 13.6:1)의 혼합물로 수득하였다(비율은 아노머릭 프로톤의 통합비로부터 결정된다).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.00 (1H, t, 6-NH, *J* = 5.6 Hz), 6.33 (1H, s, H-1'), 5.16 (1H, d, H-5'a, *J* = 14.0 Hz), 4.88-4.84 (2H, dd, H-4', and H-3', *J* = 4.0, *J* = 6.0 Hz), 4.71 (1H, d, H-2', *J* = 6.0 Hz), 4.60 (1H, dd, H-5'b, *J* = 4.0, *J* = 14.0 Hz), 3.41 (2H, m, N-Bu), 1.59-1.52 (2H, m, N-Bu), 1.46 (3H, s, CH₃), 1.37-1.28 (2H, m, N-Bu), 1.24 (3H, s, CH₃), 0.90 (3H, t, N-Bu, *J* = 5.6 Hz).

실시예 80

9,5'-사이클로-3-(β-D-리보푸라노실)-6-부틸아미노-8-아자크산틴 (75, R = n-C₄H₉, R' = H)

THF:1N HCl (1:1, 10 mL) 중의 9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-6-부틸아미노-8-아자크산틴 (74, R = n-C₄H₉, 150 mg, 0.41 mmol) 용액을 실온에서 24 시간동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 CHCl₃와 H₂O 사이에 분배시켰다. 수상을 진공중에서 증발시켜 표제 화합물 (96 mg, 85%, 백색 분말)을 (6-부틸아미노:6-부틸이미노; 13.6:1)의 혼합물로 수득하였다(비율은 아노머릭 프로톤의 통합비로부터 결정된다).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆+D₂O) δ 6.00 (1H, s, H-1'), 4.94 (1H, d, H-5'a, *J* = 13.6 Hz), 4.76 (1H, dd, H-5'b, *J* = 4.0, *J* = 13.6 Hz), 4.54 (1H, dd like t, H-4', *J* = 3.6), 4.12 (1H, dd like t, H-3', *J* = 5.2 Hz), 3.96 (1H, d, H-2', *J* = 5.2 Hz), 3.40 (2H, m, N-Bu), 1.59-1.52 (2H, m, N-Bu), 1.37-1.28 (2H, m, N-Bu), 0.90 (3H, t, N-Bu, *J* = 7.2 Hz).

실시예 81

9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-6-테트라하이드로-2H-피란-2-일-하이드록실아미노-8-아자크산틴 (74, R = OTHP)

트리에틸아민 (0.4 mL, 2.83 mmol)을 0 °C에서 CH₃CN (10 mL) 중의 9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (200 mg, 0.65 mmol), DMAP (200 mg, 1.64 mmol) 및 트리아이소프로필벤젠설포닐 클로라이드 (400 mg, 1.32 mmol)의 혼합물에 가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간동안 교반하였다. O-테트라하이드로-2H-피란-2-일-하이드록실아민 (1 g)을 가하고, 혼합물을 2 시간동안 더 교반하였다. 용매를 진공중에서 제거하고, 잔사를 플래쉬 실리카겔 칼럼 (용리액; CHCl₃ 중의 2% MeOH)상에서 정제하여 표제 화합물 (243 mg, 92%)을 백색 고체로 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.68 (1H, s, NH), 6.26 (1H, s, H-1'), 5.14 (2H, m, H5'a, and H-1"-THP), 4.96-4.84 (3H, m, H-2', H-3', and H5'b), 4.62 (1H, m, H-4'), 3.80 (1H, m, THP), 3.48 (1H, m, THP), 1.71 (2H, m, THP), 1.49 (2H, m, THP), 1.46 (3H, s, CH₃), 1.23 (3H, s, CH₃).

실시예 82

9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-6-메톡실아미노-8-아자크산틴 (74, R = OCH₃)

트리에틸아민 (0.4 mL, 2.83 mmol)을 0 °C에서 CH₃CN (10 mL) 중의 9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (177 mg, 0.58 mmol), DMAP (200 mg, 1.64 mmol) 및 트리아이소프로필벤젠설포닐 클로라이드 (400 mg, 1.32 mmol)의 혼합물에 가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간동안 교반한 후, 무수 피리딘 (10 mL) 중의 메톡실아민 하이드로클로라이드 (1 g) 용액으로 처리하고, 혼합물을 12 시간동안 더 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래쉬 실리카겔 칼럼 (용리액; CHCl₃ 중의 2% MeOH)상에서 정제하여 표제 화합물 (168 mg, 86%)을 백색 고체로 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.53 (1H, s, NH), 6.24 (1H, s, H-1'), 5.14 (1H, d, H5'a, *J* = 14.4 Hz), 4.92-4.83 (3H, m, H-2', H-3', and H4'), 4.55 (1H, dd, H-5'b, *J* = 4.0, *J* = 14.4 Hz), 3.78 (3H, s, NOCH₃), 1.45 (3H, s, CH₃), 1.24 (3H, s, CH₃).

실시예 83

9,5'-사이클로-3-(β-D-리보푸라노실)-6-메톡실아미노-8-아자크산틴 (75, R = OCH₃, R' = H)

TFA:H₂O (2:1, 6 mL) 중의 9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-6-메톡실아미노-8-아자크산틴 (74, R = OCH₃, 80 mg, 0.23 mmol) 용액을 실온에서 24 시간동안 교반하였다. 용매를 EtOH와 수회 공증발시키고, 잔사를 CHCl₃와 H₂O 사이에 분배시켰다. 수상을 진공중에서 증발시키고, 잔사를 실리카겔 칼럼 (용리액: CHCl₃중의 12% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (44 mg, 60%)을 백색 고체로 수득하였다.

¹H-NMR

(DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 5.95 (1H, s, H-1'), 4.92 (1H, d, H5'a, *J* = 14.0 Hz), 4.74 (1H, dd, H-5'b, *J* = 4.0, *J* = 14.0 Hz), 4.61 (1H, dd like t, H-4', *J* = 4.4 Hz), 4.13 (1H, t, H-3', *J* = 4.8 Hz), 4.03 (1H, d, H-2', *J* = 5.2 Hz), 3.78 (3H, s, N-OMe).

실시예 84

9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-6-벤질아미노-8-아자크산틴 (74, R = CH₂Ph)

트리에틸아민 (0.4 mL, 2.83 mmol)을 0 °C에서 CH₃CN (10 mL) 중의 9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-8-아자크산틴 (Y = OH, Z = N, 200 mg, 0.65 mmol), DMAP (200 mg, 1.64 mmol) 및 트리이소프로필렌 설페이트 클로라이드 (400 mg, 1.32 mmol)의 혼합물에 가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간동안 교반하였다. BnNH₂ (2 mL)를 가하고, 혼합물을 12 시간동안 더 교반하였다. 용매를 진공중에서 제거하고, 잔사를 플래쉬 실리카겔 칼럼 (용리액: EtOAc:헥산 3:1)상에서 정제하여 표제 화합물 (218 mg, 85%, 백색 고체)을 (6-벤질아미노:6-벤질이미노; 13.3:1)의 혼합물로 수득하였다(비율은 아노머릭 프로톤의 통합비로부터 결정된다).

(DMSO-*d*₆+D₂O) δ 7.366-7.26 (5H, m, Bn),

6.33 (1H, s, H-1'), 5.13 (1H, d, H-5'a, *J* = 14.4 Hz), 4.87 (2H, m, H-3', and H-4'), 4.71 (1H, d, H-2', *J* = 5.6 Hz), 4.65-4.59 (4H, m, H-5'b, and CH₂Ph), 1.47 (3H, s, CH₃), 1.25 (3H, s, CH₃).

실시예 85

9,5'-사이클로-3-(β-D-리보푸라노실)-6-벤질아미노-8-아자크산틴 (75, R = CH₂Ph, R' = H)

THF:1N HCl (1:1, 10 mL) 중의 9,5'-사이클로-3-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)-6-메톡실아미노-8-아자크산틴 (100 mg, 0.25 mmol) 용액을 90 °C에서 4 시간동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 용매를 진공중에서 증발시켰다. 잔사를 CHCl₃와 H₂O 사이에 분배시켰다. 수상을 진공중에서 증발시키고, 잔사를 플래쉬 실리카겔 칼럼 (용리액: CHCl₃중의 10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물 (746 mg, 85%)을 백색 고체로 수득하였다.

실시예 86

3-벤질옥시메틸-5-브로모-1-(2,3-O-이소프로필리덴-5'-O-트리틸-β-D-리보푸라노실)우라실 (133)

벤질옥시메틸 클로라이드 (9.4 g, 60 mmol)를 0 °C에서 기계적으로 교반된 무수 DMF (400 mL) 중의 132 (30 g, 50 mmol) 및 DBU (10 g, 60 mmol) 용액에 적가하였다. 혼합물을 0 °C에서 5 시간동안 추가로 교반한 후, 진공중에서 농축하였다. 잔사를 메틸렌 클로라이드 (400 mL)와 물 (200 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 물 (2 x 200 mL)로 세척한 후, 황산나트륨상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 잔사를 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 용리제로 메틸렌 클로라이드를 사용하여 실리카겔 칼럼상에서 크로마토그래피하여 133 35.5 g (92%)을 시럽으로 수득하였는데, 이는 다음 단계에 사용될 정도로 충분히 순수하다.

C₃₉H₃₇BrN₂O₇에 대한 분석; 이론치: C, 64.55; H, 5.14; Br, 11.01; N, 3.86. 실측치: C, 64.73; H, 5.33; Br, 10.89; N, 3.83. ¹H NMR (Me₂SO-d₆) δ 7.86 (s, 1H, H-6), 7.35 (m, 2H, 20H, Ph), 5.84 (d, 1H, H-1', J_{1',2'} = 2.4 Hz), 5.48 (ABq, 2H, NCH₂, J_{gem} = 10.0 Hz), 4.81 (m, 2H, H-2',3'), 4.70 (s, 2H, PhCH₂), 4.38 (m, 1H, H-4'), 3.39 (d, 2H, H-5', 5''), 1.58, 1.35 (2s, 3H (각), iPr).

실시예 87

3-벤질옥시메틸-5-시아노-1-(2,3-O-이소프로필리덴-5'-O-트리틸-β-D-리보푸라노실)우라실 (134)

DMF (400 mL) 중의 132 (36.0 g, 50 mmol) 및 소듐 시아나이드 (6 g, 75 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 5 시간동안 가열한 후, 진공중에서 농축하였다. 잔사를 물 (800 mL)과 에틸 아세테이트 (400 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 물 (3 x 400 mL)로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시킨 후, 진공중에서 농축후 잔사를 n-헥산-에틸 아세테이트 (17:3 v/v)를 용리제로 사용하여 크로마토그래피하여 134 (26.5 g, 80%)를 시럽으로 수득하였는데, 이는 다음 단계에 사용될 정도로 충분히 순수하다.

C₄₀H₃₇N₃O₇에 대한 분석; 이론치: C, 71.52; H, 5.55; N, 6.24. 실측치: C, 71.31; H, 5.67; N, 6.24. ¹H NMR (Me₂SO-d₆) δ 8.05 (s, 1H, H-6), 7.31 (m, 2H, 20H, Ph), 5.74 (d, 1H, H-1', J_{1',2'} = 2.4 Hz), 5.47 (ABq, 2H, NCH₂, J_{gem} = 10.0 Hz), 4.82 (m, 2H, H-2',3'), 4.71 (s, 2H, PhCH₂), 4.34 (m, 1H, H-4'), 3.38 (d, 2H, H-5',5''), 1.60, 1.39 (2s, 3H (각), iPr).

실시예 88

7-아미노-3-벤질옥시메틸-6-에톡시카보닐-1-(2,3-O-이소프로필리덴-5'-O-트리틸-β-D-리보푸라노실)피리도 [2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (135)

에탄올중에 소듐 에톡사이드(200 mL의 에탄올에 700 mg의 메탄올성 소듐을 가하여 제조) 중의 134 (10 g, 14.8 mmol) 및 에틸 시아노아세테이트 (2.5 g) 용액을 30 분동안 가열환류시켰다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, 상등액을 따라내어 침전을 수거하였다. 잔사를 클로로포름에 용해시키고, 용액을 황산나트륨상에서 건조시킨 후, 잔사를 헥산-에틸 아세테이트 (17:3 v/v)를 용리제로 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물 135 (8.5 g, 75%)를 무정형 분말로 수득하였다.

C₄₅H₄₄N₄O₉ · H₂O에 대한 분석; 이론치: C, 67.33; H, 5.74; N, 6.98. 실측치: C, 67.38; H, 5.63; N, 6.74. ¹H NMR (Me₂SO-d₆) δ 8.91 (s, 1H, H-5), 7.30 (m, 20H, Ph), 5.77 (bs, 2H, NH₂), 5.28 (ABq, 2H, NCH₂, J_{gem} = 10.0 Hz), 5.19 (d, 1H, H-1', J_{1',2'} = 0.2 Hz), 4.90 (m, 1H, H-2'), 4.60 (s, 2H, PhCH₂), 4.39 (q, 2H, CH₂Me), 4.30-4.45 (m, 2H, H-3',4'), 3.35 (m, 2H, H-5',5''), 1.59 (s, 3H, iPr), 1.41 (t, 3H, CH₂Me), 1.34 (s, 3H, iPr).

실시예 89

7-아미노-6-에톡시카보닐-1-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)피리도 [2,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (136)

화합물 135 (7.7 g, 10 mmol), 10% Pd/C (3.6 g), 에탄올 (200 mL) 및 에틸 아세테이트 (200 mL)를 Parr 수소처리기에 도입하여 실온에서 초기압 40 p.s.i.의 수소 분위기에서 40 시간동안 진탕하였다. 촉매를 여과하여 제거하고, 에탄올 (3 x 150 mL)로 세척하였다. 여액을 합해 세척물을 진공중에서 농축 건조하여 136 (4.0 g, 75%)을 무색 분말(용점 >300 °C)로 수득하였다. 생성물의 ¹H NMR 스펙트럼은 구조식과 일치한다. 이 생성물은 다음 단계에 직접 사용된다.

실시예 90

6-에톡시카보닐-1-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)피리도 [2,3-d]피리미딘-2,4,7(1H,3H,8H)-트리온 (137)

50 mL의 50% 무수 아세트산중의 136 (2.1 g, 5 mmol)의 빙냉각 혼합물을 교반하면서 아질산나트륨 (1 g, 14.5 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고, 밤새 방치하였다. 용매를 진공중에서 증발시키고, 미량의 아세트산을 톨루엔과 공비 제거하였다. 잔사를 물로 연마하고, 무색 침전을 여과하여 수집한 후, 소량의 에탄올로 세척하고, 건조시켜 137 (1.9 g, 90 %)을 무정형 분말로 수득하였다. 생성물의 ¹H NMR 스펙트럼은 구조식과 일치한다. 이 생성물은 다음 단계에 직접 사용된다.

실시예 91

8,5'-사이클로-6-에톡시카보닐-1-(2,3-O-이소프로필리덴-β-D-리보푸라노실)피리도 [2,3-d]피리미딘-2,4,7(1H,3H,8H)-트리온 (138)

테트라하이드로푸란 및 물 (19:1 v/v, 75 mL) 중의 137 (1.7 g, 4 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.4 g, 5 mmol)의 환류 혼합물에 디에틸 아조디카복시레이트를 반응 혼합물이 약간의 황색을 유지할 때까지 적가하였다(약 0.8-1 mL). 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔사를 일차로 톨루엔으로 용출시키고, 이어서 메틸렌 클로라이드-에틸 아세테이트 (7:3 v/v)로 용출시켜 실리카겔 칼럼상에서 정제하여 화합물 138 (1.2 g, 74%)을 무색 분말로 수득하였다(용점 >300 °C). ^1H NMR은 구조식과 일치한다.

실시예 92

8,5'-사이클로-6-에톡시카보닐-1-(β-D-리보푸라노실)피리도[2,3-d]피리미딘-2,4,7(1H,3H,8H)-트리온 (139)

화합물 138 (200 mg, 0.5 mmol)을 실온에서 90% 트리플루오로아세트산에 용해시키고, 용액을 밤새 방치한 후, 진공중에서 증발시켰다. 고체 잔사를 에탄올로 수회 연마하고, 공기 건조시켜 139 (181 mg, 99%)를 수득하였다(용점 >300 °C). ^1H NMR은 구조식과 일치한다.

실시예 93

8,5'-사이클로-1-(β-D-리보푸라노실)피리도[2,3-d]피리미딘-2,4,7(1H,3H,8H)-트리온-6-카복사미드 (140)

화합물 139 (100 mg, 0.27 mmol)를 실온에서 액체 암모니아 (약 5 mL)로 밤새 처리하고, 암모니아를 증발시켰다. 고체 잔사를 에탄올로부터 재결정하여 140 (87 mg, 95%)를 수득하였다(용점 > 300 °C). ^1H NMR은 구조식과 일치한다.

실시예 94

8,5'-사이클로-6-시아노-1-(β-D-리보푸라노실)피리도[2,3-d]피리미딘-2,4,7(1H,3H,8H)-트리온 (141)

디옥산 (5 mL) 및 피리딘 (0.5 mmol)중의 140 (34 mg, 0.1 mmol)의 빙냉각 용액에 무수 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 교반하면서 가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간동안 더 교반하였다. 물 (2 mL)을 가하여 반응을 퀸치하고, 혼합물을 진공중에서 농축 건조시켰다. 잔사를 톨루엔과 공비 건조시키고, 에탄올-물로부터 재결정하여 141 (24 mg, 78%)를 수득하였다(용점 > 300 °C. IR (KBr) ν 2220 cm^{-1} (CN)).

생물학적 방법

실시예 95

플라비비리다에 대한 후보 화합물들의 항바이러스 시험

Huh7 세포에서 HCV 레플리콘 시스템

HCV 레플리콘을 포함하는 Huh7 세포를 10% 소 태아 혈청, $1 \times$ 비필수 아미노산, Pen-Strep-Glu(각각 100 단위/리터, 100 마이크로그램/리터, 및 2.92 mg/리터) 및 G418(500 - 1000 마이크로그램/밀리리터)을 함유하는 DMEM 배지(고 글로코즈, 무 피루베이트)에서 배양할 수 있다. 항바이러스 스크리닝 어세이는 G418을 함유하지 않는 동일 배지에서 다음과 같이 수행할 수 있다. 세포를 대수 성장 상태로 유지하기 위하여, 세포를 저밀도(예를 들어 웰당 1000세포)로 96-웰 플레이트에 시드하였다. 세포를 시드한 직후 시험 화합물을 부가하고 3 내지 7일 동안 37°C에서 인큐베이터에서 배양하였다. 그후, 배지를 제거하고, 세포를 총 RNA 추출(레플리콘 RNA + 숙주 RNA 포함)용으로 준비하였다. 레플리콘 RNA는 실시간 RT-PCR(Q-RT-PCR) 프로토콜로 증폭시키고 정량화할 수 있다.

레플리콘 RNA의 정량화에서 관찰된 차이는 시험 화합물의 항바이러스 효능을 표현하는 하나의 방법이다. 전형적인 실험에서, 음성 대조군 및 비활성 화합물-조건에서 상당한 양의 레플리콘이 생성되었다. 이로부터 두 세팅에서 측정된 HCV RT-PCR의 트레스홀드 사이클이 거의 동일하다는 결론을 얻을 수 있다. 이러한 실험에서, 화합물의 항바이러스 효과를 표시하는 방법은 화합물의 트레스홀드(threshold) RT-PCR 사이클($\text{Ct}_{\text{시험 화합물}}$)로부터 음성 대조군의 평균 트레스홀드 RT-PCR 사이클($\text{Ct}_{\text{음성}}$)을 빼는 것이다. 이 수치는 ΔCt ($\Delta\text{Ct} = \text{Ct}_{\text{시험 화합물}} - \text{Ct}_{\text{음성}}$)라 한다. 3.3의 ΔCt 값은 레플리콘 생산에 있어서 1-로그 감소를 나타낸다.

양성 대조군으로, 7의 HCV ΔCt 를 나타내는 재조합 인터페론 알파-2a(로페론-A, 호프만-로슈, 뉴저지, 미국)가 시험 화합물과 나란히 사용된다. 또한, 화합물을 일련의 희석(전형적으로 100, 33, 10, 3 및 1 μM)으로 시험할 수 있다. 각 농도에 대한 ΔCt 수치로부터 50% 유효 농도(EC_{50})를 계산할 수 있다.

항바이러스 활성을 결정하기 위한 세포 배양 시스템

세포 시스템 및 바이러스 병원체를 변경하여 상기 어세이를 플라비비리다에의 다른 멤버에 응용할 수 있다. 항바이러스성 화합물의 효율을 결정하기 위한 방법론은 Holbrook MR 등에 의한 Virus Res. 2000, 69, 31; Markland W et al. Antimicrob. Agents. Chemother. 2000, 44, 859; Diamond MS et al., J. Virol. 2000, 74, 7814; Jordan I et al. J. Infect. Dis. 2000, 182, 1214; Sreenivasan V et al. J. Virol. Methods 1993, 45 (1), 1; 또는 Baginski SG 등에 의한

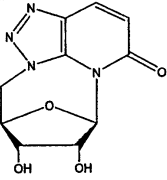
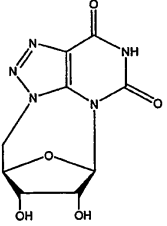
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000, 97 (14), 7981에 기술된 표준 기술 또는 실시간 RT-PCR 기술의 변형을 포함한다. 특히, HuH7 세포에서 HCV 레플리콘 시스템(Lohmann V et al. Science 1999, 285 (5424), 110) 또는 그의 변형(Blight et al. 2000)이 이용될 수 있다.

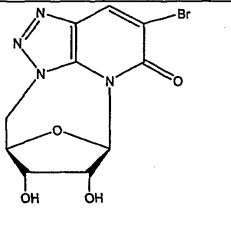
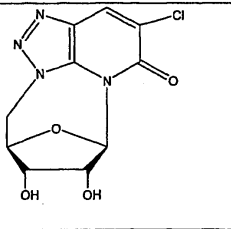
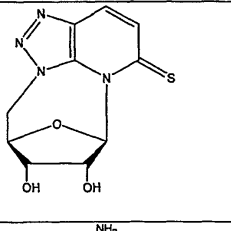
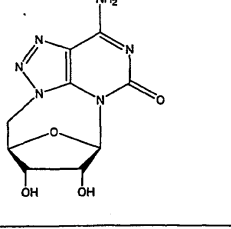
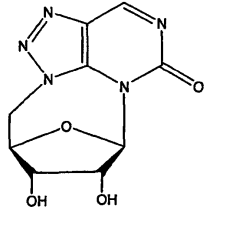
항바이러스 활성을 결정하기 위한 세포 배양 시스템

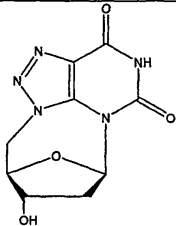
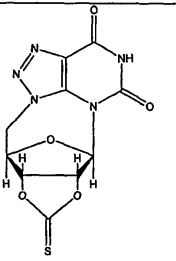
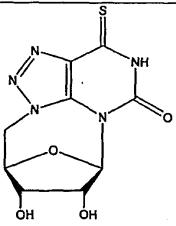
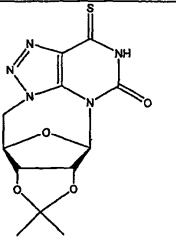
세포 시스템 및 바이러스 병원체를 변경하여 상기 어세이를 플라비비리다에의 다른 멤버에 응용할 수 있다. 항바이러스성 화합물의 효율을 결정하기 위한 방법론은 Holbrook MR 등에 의한 Virus Res. 2000, 69, 31; Markland W et al. Antimicrob. Agents. Chemother. 2000, 44, 859; Diamond MS et al., J. Virol. 2000, 74, 7814; Jordan I et al. J. Infect. Dis. 2000, 182, 1214; Sreenivasan V et al. J. Virol. Methods 1993, 45 (1), 1; 또는 Baginski SG 등에 의한 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000, 97 (14), 7981에 기술된 표준 기술 또는 실시간 RT-PCR 기술의 변형을 포함한다. 특히, HuH7 세포에서 HCV 레플리콘 시스템(Lohmann V et al. Science 1999, 285 (5424), 110) 또는 그의 변형(Blight et al. 2000)이 이용될 수 있다.

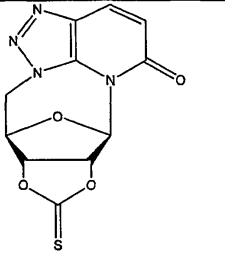
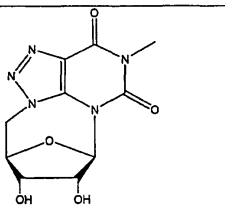
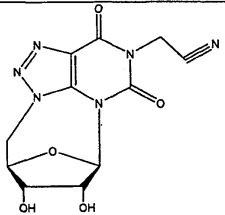
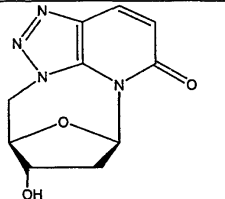
생물학적 시험 결과

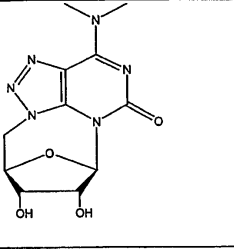
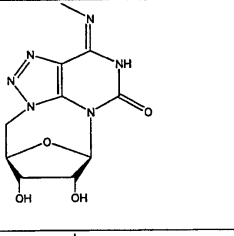
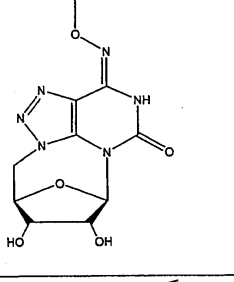
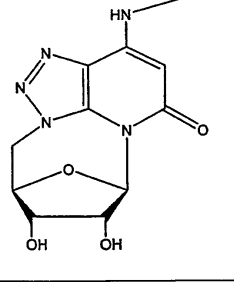
상기 어세이를 이용하여 화합물을 HCV RNA 복제 저해에 대해 시험하였다. 결과의 예를 하기 표에 나타내었다.

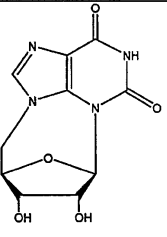
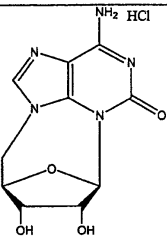
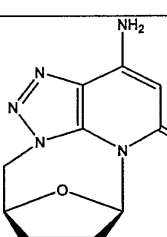
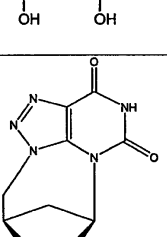
ID	구조	ΔCt HCV at 100 μM	EC50 (μM) ΔCt HCV
15 (Y = H, Z = CH)		4.48	20
15 (Y = OH, Z = N)		6.3	<10

71 (X = Br)		5.9	<1
71 (X = Cl)		6.0	<0.7
70		7.0	1
75 (R = R' = H)		5.3	0.7
15 (Y = H, Z = N)		3.6	<10

83 (Y = OH, Z = N)		2.1	60
82 (Y = OH, Z = N)		4.7	12
15 (Y = SH, Z = N)		3.61	<6
73 (X = SH)		4.1	25

82 (Y = H, Z = CH)		2.6	
77 (R = CH₃)		5.9	0.4
77 (R = CH₂CN)		4.7	<6
83 (Y = H, Z = CH)		5.1	<6

75 (R = R' = Me)		2.4	
75 (R = Me, R' = H)		6.4	<6
75 (R = OMe, R' = H)		6.5	<5
72 (R = H, R' = Me)		6.6	<1

35		6.0	4
27		6.6	<3
72 (R = R' = H)		5.7	4.5
65		2.4	

실시예 96

화합물 15 (Y = H, Z = CH)는 HCV에 대해 시험관내에서 항바이러스 활성임이 입증되었다. 화합물은 수개의 인간 세포주에서 실질적으로 비독성인 것으로 나타났다. 스위스 비근교계 마우스에서, 최대 100 mg/kg로 6 일 연속에 걸쳐 주어진 IP 상태인 경우 비독성이 아닌 것이 확실하다. 사망하거나, 체중이 상당히 줄어든 마우스는 없었다(28 일간 조사). 20 mg/kg으로 레수스 원숭이에 경구 투여 또는 IV 투여시에 좋지 않은 부작용을 나타낸 것은 없었다.

상기 독성 데이터에 기초하여, 만성 HCV-감염된 침팬지를 14-일간 처리하였다(경구, 5 mg/kg/일로 QD). 바이러스 RNA를 만성 감염된 침팬지 혈청 샘플로부터 4회 뽑아내고, 바이러스 RNA 펠렛을 RNase-유리수에 용해시켰다. 이어서, 이들 RNA 샘플을 HCV 핵산의 존재 및 정량화를 위해 실시간 RT-PCR(Applied Biosystems, Foster City, CA)로 증폭시켰다. Primer Express(Applied Biosystems)를 이용하여 HCV에 대한 프라이머 및 프로브를 디자인하였다. 이 방법에 대한 추가의 설명은 (Stuyver et al., 2002; manuscript submitted to *Antimicrob. Agents Chemother.*)에 개시되었다.

결과를 예비처리 샘플에서의 바이러스 로딩에 대해 나타내었다. 트레스홀드 RT-PCR 사이클(Ct 값)을 4회 독립적으로 측정하여 각 샘플에 대한 바이러스 로딩을 계산하였다. 각 일의 샘플에 대해 평균 $\pm$ SD를 산출하였다. 후자는 관찰된 바이러스 로딩 변화를 나타내기 위해 사용되었다.

두마리의 침팬지[Joseph (5.14 log₁₀ IU/ml HCV) 및 Heppie(5.69 log₁₀ IU/ml HCV)]를 5 mg/kg/일로 14 일간 경구적으로 처리하였다. 관찰된 바이러스 로딩 변화를 하기에 요약하였다(도 1 참조):

1. HCV 바이러스 로딩에서 유사한 감소가 두 침팬지에 대해 관찰되었다.
2. 1차 투약후 24 시간까지 바이러스 로딩 변화는 관찰되지 않았다.
3. 4 일째, HCV 바이러스 로딩에서, Heppie에 대해 최대 0.8 log₁₀ IU/ml 및 Joseph에 대해 0.5 log₁₀ IU/ml의 감소가 관찰되었으며, 두 동물 모두에 대한 평균값은 0.67 log₁₀ IU/ml 이었다.

4. 바이러스 로딩은 14 일까지 평균 $0.43 \log_{10}$ IU/ml로 억제된 채로 유지되었다.

혈액학 및 혈액 화학 리포트

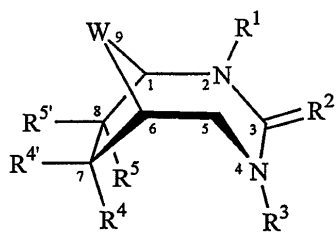
0 및 14 일 샘플에 대해 혈액학 및 혈액 화학 파라미터를 분석하였다. 본질적으로, 베이스라인 및 처리 샘플에서 변화는 관찰되지 않았다. 모든 파라미터는 조사내내 정상 범위에 포함되는 것으로 평가되었다.

화합물 15 ($Y = H$, $Z = CH$)를 만성 감염된 침팬지에 5 mg/kg/일 QD로 투여하였더니 4 일째에 바이러스 로딩에 상당한 감소가 초래되었다. 혈액학 또는 혈액 화학 파라미터에 변화는 관찰되지 않았다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

임의로 약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 유효량의 일반식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, 숙주의 HCV 감염을 치료하는 방법:



(I)

(j) R^4 및 $R^{4'}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH_2OH , CH_2OR^6 , $-NH_2$, $-NR^6R^7$ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R^4 및 $R^{4'}$ 의 적어도 하나는 수소이며;

(k) R^5 및 $R^{5'}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, $-CN$, NO_2 , C_1-C_6 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH_2OH , CH_2OR^6 , $-NH_2$, $-NR^6R^7$ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R^5 및 $R^{5'}$ 의 적어도 하나는 수소이며;

(l) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로젠화 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 아실을 나타내고;

(m) R^1 은 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 아미노아릴 또는 C_1-C_6 아미노아실을 나타내며;

(n) R^2 는 산소, 황, $-NR'$ 또는 $-CR'_2$ 를 나타내고, 여기에서 각 R' 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 아릴 또는 C_1-C_6 아르알킬을 나타내며;

(o) R^3 은 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 아미노아릴 또는 C_1-C_6 (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6)아미노아실을 나타내거나;

(p) R^2 가 $-NR'$ 인 경우, R^1 또는 R^3 은 $-NR'$ 와 함께, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고 치환되거나 비치환된 5 내지 7 원환을 형성할 수 있거나;

(q) R^2 가 $-CR'_2$ 인 경우, R^1 또는 R^3 은 $-CR'_2$ 와 함께, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고 치환되거나 비치환된 5 내지 7 원환을 형성할 수 있거나;

(r) R^2 가 $-CR'_2$ 인 경우, R^1 및 R^3 은 $-CR'_2$ 와 함께, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고 치환되거나 비치환된 비사이클릭 환을 형성할 수 있다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, R⁵ 및/또는 R^{5'}가 OH인 방법.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, R⁵ 또는 R^{5'}가 아미노산 잔기인 방법.

청구항 4.

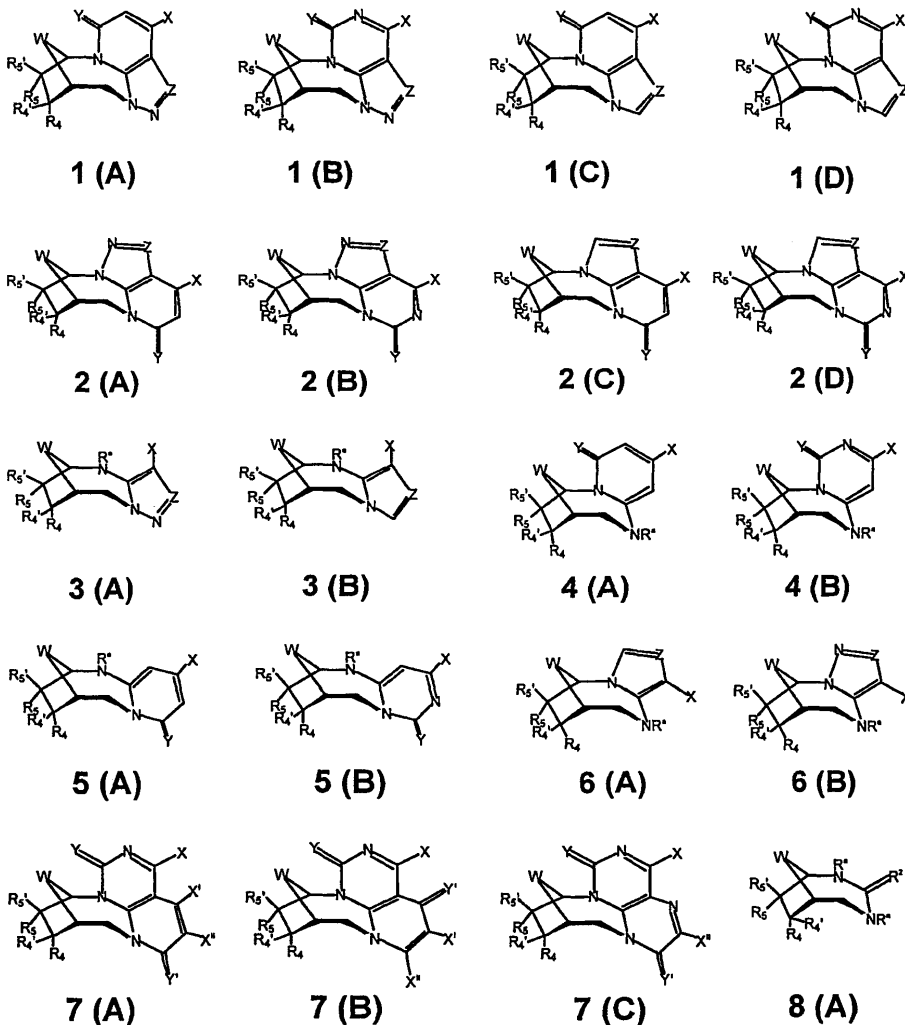
제 3 항에 있어서, 아미노산이 발린인 방법.

청구항 5.

제 3 항에 있어서, 아미노산이 L-발린인 방법.

청구항 6.

임의로 약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 유효량의 일반식 1 (A-D), 2 (A-D), 3 (A-B), 4 (A-B), 5 (A-B), 6 (A-B), 7 (A-C) 또는 8 (A)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, 숙주의 HCV 감염을 치료하는 방법:



상기 식에서,

(a) R^4 및 $R^{4'}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH_2OH , CH_2OR^6 , $-NH_2$, $-NR^6R^7$ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R^4 및 $R^{4'}$ 의 적어도 하나는 수소이며;

(b) R^5 및 $R^{5'}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, $-CN$, NO_2 , C_1-C_6 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH_2OH , CH_2OR^6 , $-NH_2$, $-NR^6R^7$ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R^5 및 $R^{5'}$ 의 적어도 하나는 수소이며;

(c) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로젠화 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 아실을 나타내고;

(d) R^2 는 산소, 황, $-NR'$ 또는 $-CR'_2$ 를 나타내고, 여기에서 각 R' 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 아릴 또는 C_1-C_6 아르알킬을 나타내며;

(e) 각 Z , Z' 및 Z'' 는 독립적으로 CH , CX 또는 N 이고;

(f) 각 X , X' 및 X'' 는 독립적으로 수소, 할로젠(F, Cl, Br 또는 I), NH_2 , NHR^c , NR^cR^c , $NHOR^c$, $NR^cNR^cR^c$, OH , OR^c , SH 또는 SR^c 이며;

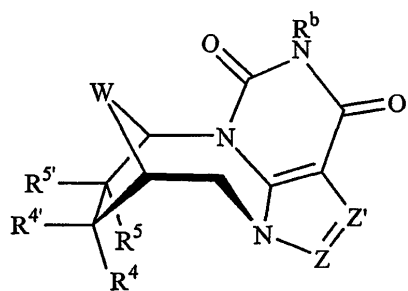
(g) 각 Y 및 Y' 는 O , S , NH , NR^c , NOR^c 또는 Se 이고;

(h) 각 R^a 는 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 아미노아릴 또는 C_1-C_6 아미노아실이며;

(i) 각 R^c , R^c 및 R^c 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 아릴, 또는 아릴알킬, 예를 들어 비치환되거나 치환된 페닐 또는 벤질, 사이클로알킬, 사이클로프로필이다.

청구항 7.

임의로 약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 유효량의 하기 일반식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, 숙주의 HCV 감염을 치료하는 방법:



상기 식에서,

(a) R^4 및 $R^{4'}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH_2OH , CH_2OR^6 , $-NH_2$, $-NR^6R^7$ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R^4 및 $R^{4'}$ 의 적어도 하나는 수소이며;

(b) R^5 및 $R^{5'}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, $-CN$, NO_2 , C_1-C_6 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH_2OH , CH_2OR^6 , $-NH_2$, $-NR^6R^7$ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R^5 및 $R^{5'}$ 의 적어도 하나는 수소이며;

(c) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로젠화 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 아실을 나타내고;

(d) R^2 는 산소, 황, $-NR'$ 또는 $-CR'_2$ 를 나타내고, 여기에서 각 R' 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 아릴 또는 C_1-C_6 아르알킬을 나타내며;

(e) 각 Z , Z' 및 Z'' 는 독립적으로 CH , CX 또는 N 이고;

(f) 각 X , X' 및 X'' 는 독립적으로 수소, 할로젠(F , Cl , Br 또는 I), NH_2 , NHR^c , $NR^cR^{c'}$, $NHOR^c$, $NR^cNR^{c'}R^{c''}$, OH , OR^c , SH 또는 SR^c 이며;

(g) 각 Y 및 Y' 는 O , S , NH , NR^c , NOR^c 또는 Se 이고;

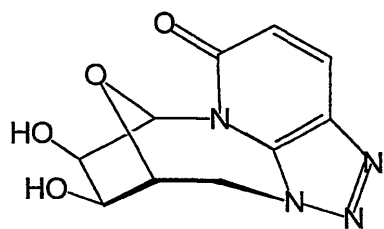
(h) 각 R^a 는 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 아미노아릴 또는 C_1-C_6 아미노아실이며;

(i) R^b 는 R^c , OR^c , NH_2 , NHR^c 또는 $NR^cR^{c'}$ 이고;

(j) 각 R^c , $R^{c'}$ 및 $R^{c''}$ 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 아릴, 또는 아릴알킬, 예를 들어 비치환되거나 치환된 페닐 또는 벤질, 사이클로알킬, 사이클로프로필이다.

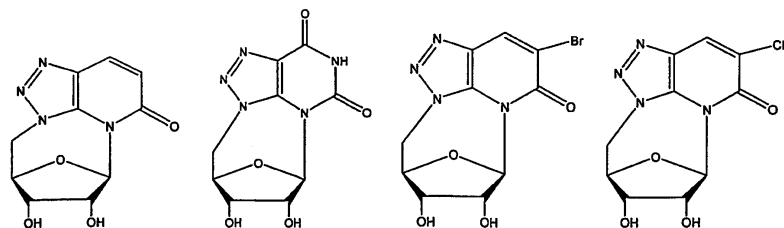
청구항 8.

임의로 약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 유효량의 하기 화학식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, 숙주의 HCV 감염을 치료하는 방법:



청구항 9.

임의로 약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 유효량의 하기 화학식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하여, 숙주의 HCV 감염을 치료하는 방법:

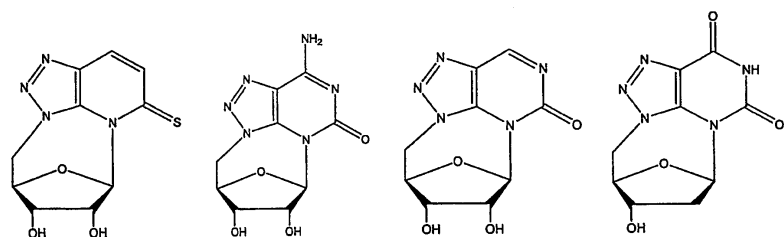


1 (J)

1 (K)

1 (L)

1 (M)

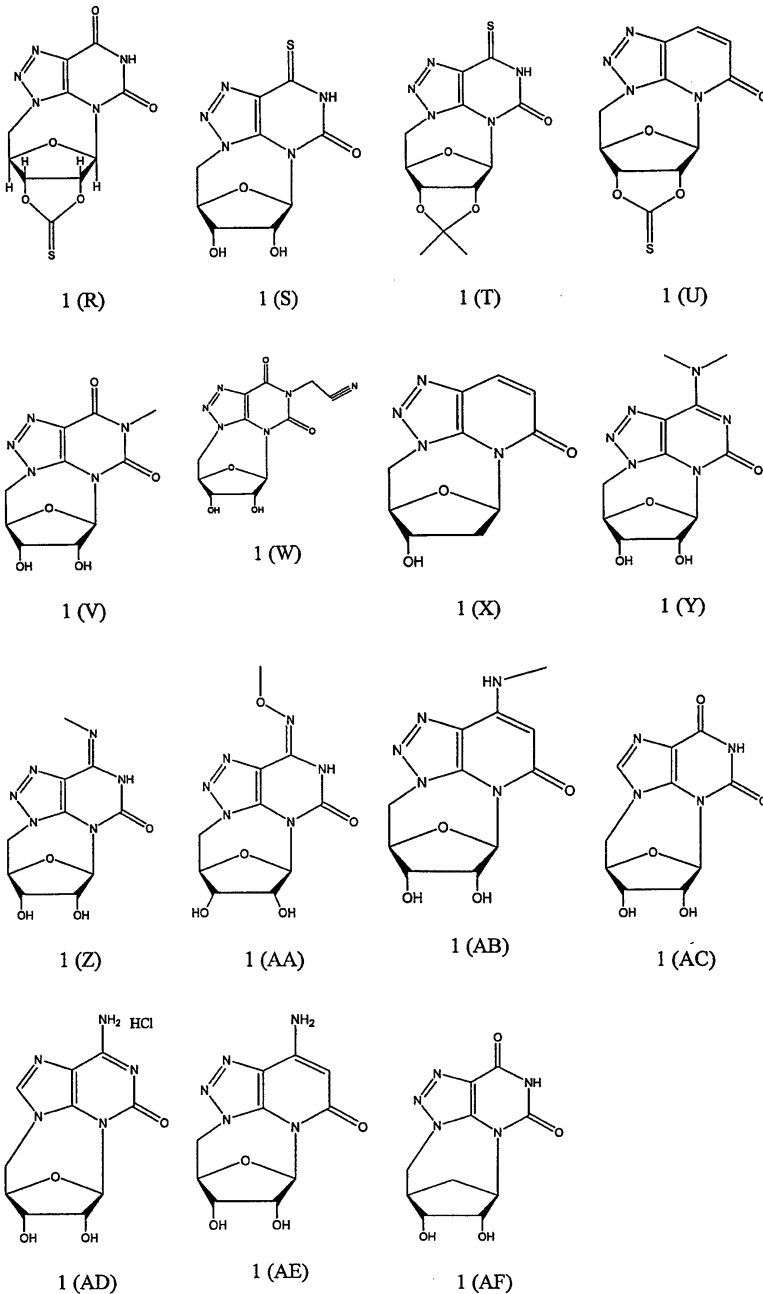


1 (N)

1 (O)

1 (P)

1 (Q)



청구항 10.

제 1 항 및 6 항 내지 9 항중 어느 한항에 있어서, 숙주에 임의로 약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 하나 이상의 유효한 항바이러스제를 병용하여 및/또는 교대로 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 11.

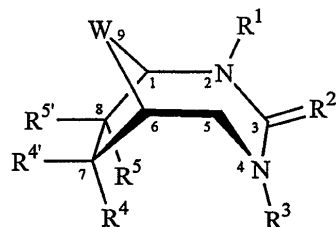
제 10 항에 있어서, 항바이러스제가 리바비린, 인터페론, PEGASYS(페길화 인터페론 알파-2a), INFERGEN(인터페론 알파콘-1), OMNIFERON(천연 인터페론), ALBUFERON, REBIF(인터페론 베타-1a), 오메가 인터페론, 경구용 인터페론 알파, 인터페론 감마-1b, 인터류킨-10, IP-501, Merimebodib VX-497, AMANTADINE(Symmetrel), HEPTAZYME, IDN-6556, XTL-002, HCV/MF59, CIVACIR, LEVOVIRIN, VIRAMIDINE, ZADAXIN(티모신 알파-1), CEPLANE(히스타민 디하이드로클로라이드), VX 950/LY 570310, ISIS 14803, IDN-6556 및 JTK 003으로 구성된 그룹중에서 선택되는 방법.

청구항 12.

제 1 항 및 6 항 내지 9 항중 어느 한항에 있어서, 숙주가 인간인 방법.

청구항 13.

일반식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



(I)

- (a) R^4 및 $R^{4'}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH_2OH , CH_2OR^6 , $-NH_2$, $-NR^6R^7$ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R^4 및 $R^{4'}$ 의 적어도 하나는 수소이며;
- (b) R^5 및 $R^{5'}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, $-CN$, NO_2 , C_1-C_6 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH_2OH , CH_2OR^6 , $-NH_2$, $-NR^6R^7$ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R^5 및 $R^{5'}$ 의 적어도 하나는 수소이며;
- (c) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로젠화 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 아실을 나타내고;
- (d) R^1 은 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 아미노아릴 또는 C_1-C_6 아미노아실을 나타내며;
- (e) R^2 는 산소, 황, $-NR'$ 또는 $-CR'_2$ 를 나타내고, 여기에서 각 R' 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 아릴 또는 C_1-C_6 아르알킬을 나타내며;
- (f) R^3 은 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 아미노아릴 또는 C_1-C_6 아미노아실을 나타내거나;
- (g) R^2 가 $-NR'$ 인 경우, R^1 또는 R^3 은 $-NR'$ 와 함께, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고 치환되거나 비치환된 5 내지 7 원환을 형성할 수 있거나;
- (h) R^2 가 $-CR'_2$ 인 경우, R^1 또는 R^3 은 $-CR'_2$ 와 함께, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고 치환되거나 비치환된 5 내지 7 원환을 형성할 수 있거나;
- (i) R^2 가 $-CR'_2$ 인 경우, R^1 및 R^3 은 $-CR'_2$ 와 함께, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고 치환되거나 비치환된 비사이클릭 환을 형성할 수 있다.

청구항 14.

제 13 항에 있어서, R^5 및/또는 $R^{5'}$ 가 OH인 화합물.

청구항 15.

제 13 항에 있어서, R^5 또는 $R^{5'}$ 가 아미노산 잔기인 화합물.

청구항 16.

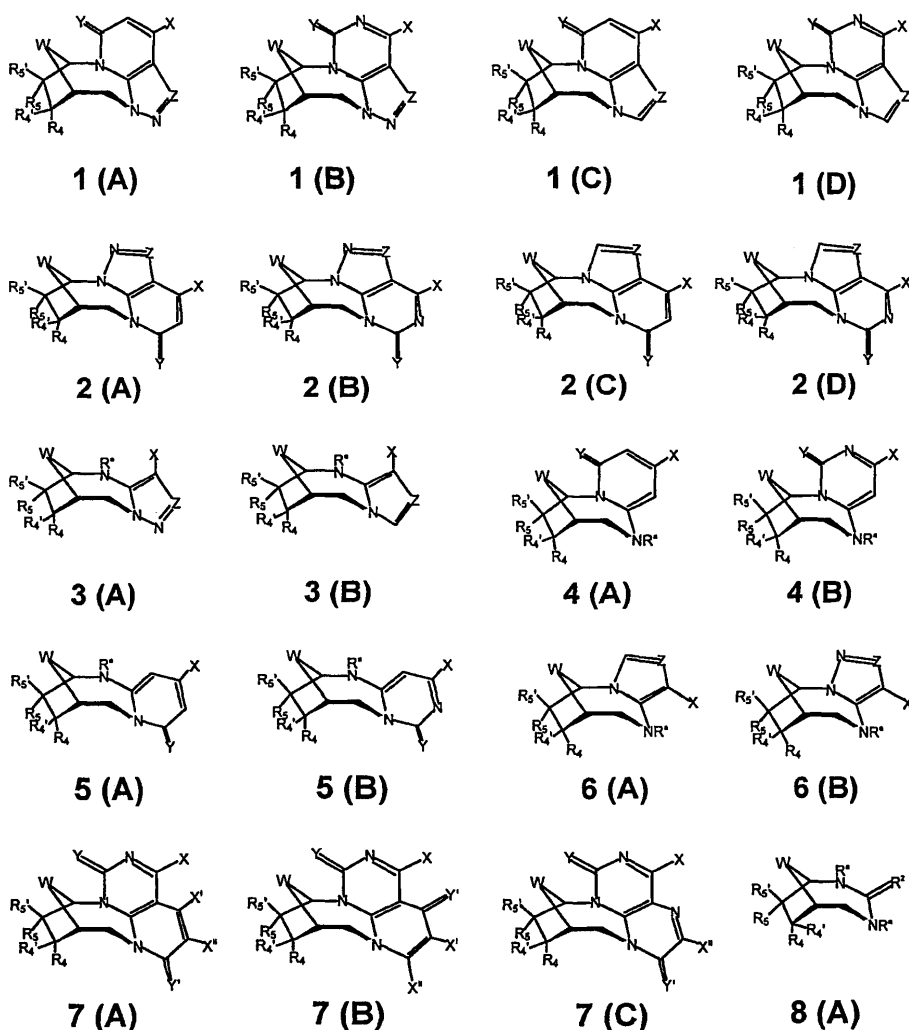
제 15 항에 있어서, 아미노산이 발린인 화합물.

청구항 17.

제 3 항에 있어서, 아미노산이 L-발린인 화합물.

청구항 18.

일반식 1 (A-D), 2 (A-D), 3 (A-B), 4 (A-B), 5 (A-B), 6 (A-B), 7 (A-C) 또는 8 (A)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

(a) R⁴ 및 R^{4'}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, -CN, -NO₂, C₁-C₆ 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH₂OH, CH₂OR⁶, -NH₂, -NR⁶R⁷ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R⁴ 및 R^{4'}의 적어도 하나는 수소이며;

(b) R⁵ 및 R^{5'}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, -CN, NO₂, C₁-C₆ 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH₂OH, CH₂OR⁶, -NH₂, -NR⁶R⁷ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R⁵ 및 R^{5'}의 적어도 하나는 수소이며;

(c) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로젠화 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 아실을 나타내고;

(d) R^2 는 산소, 황, $-NR'$ 또는 $-CR'_2$ 를 나타내고, 여기에서 각 R' 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 아릴 또는 C_1-C_6 아르알킬을 나타내며;

(e) 각 Z , Z' 및 Z'' 는 독립적으로 CH, CX 또는 N이고;

(f) 각 X , X' 및 X'' 는 독립적으로 수소, 할로젠(F, Cl, Br 또는 I), NH_2 , NHR^c , NR^cR^c , $NHOR^c$, $NR^cNR^cR^c$, OH, OR^c , SH 또는 SR^c 이며;

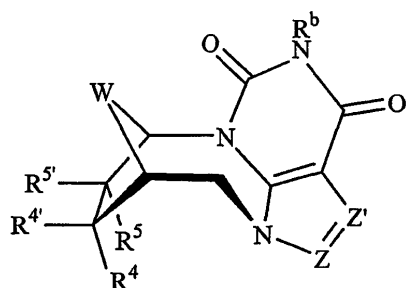
(g) 각 Y 및 Y' 는 O, S, NH, NR^c , NOR^c 또는 Se이고;

(h) 각 R^a 는 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 아미노아릴 또는 C_1-C_6 아미노아실이며;

(i) 각 R^c , R^c 및 R^c 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 아릴, 또는 아릴알킬, 예를 들어 비치환되거나 치환된 페닐 또는 벤질, 사이클로알킬, 사이클로프로필이다.

청구항 19.

하기 일반식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

(a) R^4 및 R^4' 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH_2OH , CH_2OR^6 , $-NH_2$, $-NR^6R^7$ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R^4 및 R^4' 의 적어도 하나는 수소이며;

(b) R^5 및 R^5' 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, $-CN$, NO_2 , C_1-C_6 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH_2OH , CH_2OR^6 , $-NH_2$, $-NR^6R^7$ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R^5 및 R^5' 의 적어도 하나는 수소이며;

(c) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로젠화 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 아실을 나타내고;

(d) R^2 는 산소, 황, $-NR'$ 또는 $-CR'_2$ 를 나타내고, 여기에서 각 R' 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 아릴 또는 C_1-C_6 아르알킬을 나타내며;

(e) 각 Z , Z' 및 Z'' 는 독립적으로 CH, CX 또는 N이고;

(f) 각 X , X' 및 X'' 는 독립적으로 수소, 할로젠(F, Cl, Br 또는 I), NH_2 , NHR^c , NR^cR^c , $NHOR^c$, $NR^cNR^cR^c$, OH, OR^c , SH 또는 SR^c 이며;

(g) 각 Y 및 Y' 는 O, S, NH, NR^c , NOR^c 또는 Se이고;

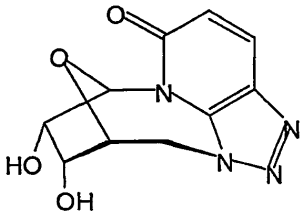
(h) 각 R^a 는 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 아미노아릴 또는 C_1-C_6 아미노아실이며;

(i) R^b 는 R^c , OR^c , NH_2 , NHR^c 또는 $NR^cR^{c'}$ 이고;

(j) 각 R^c , $R^{c'}$ 및 $R^{c''}$ 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 아릴, 또는 아르알킬, 예를 들어 비치환되거나 치환된 페닐 또는 벤질, 사이클로알킬, 사이클로프로필이다.

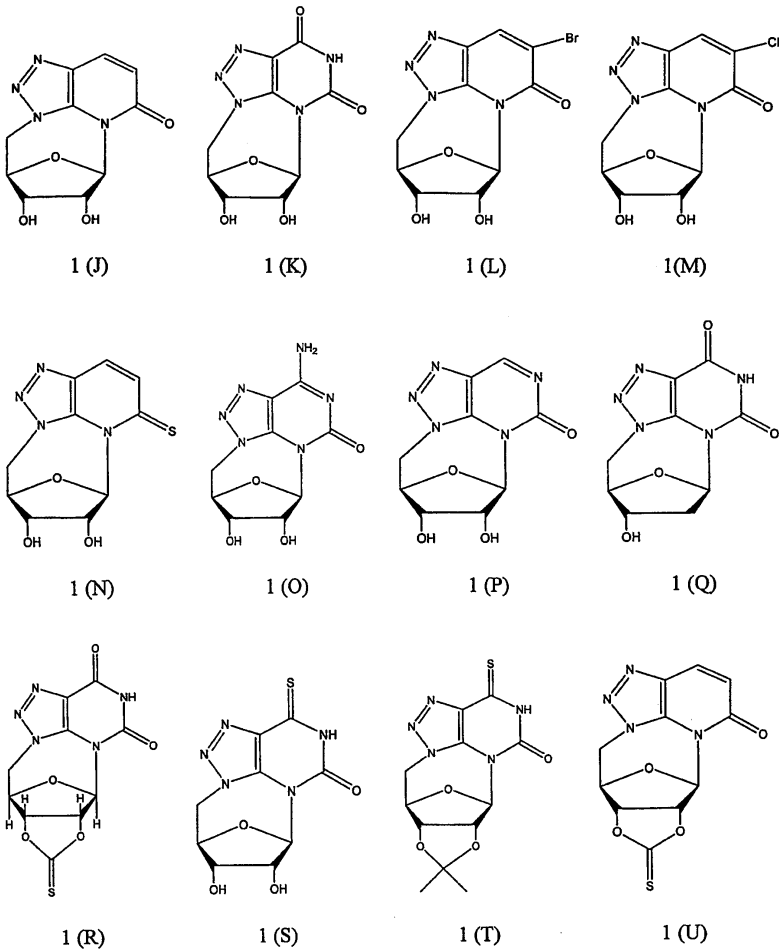
청구항 20.

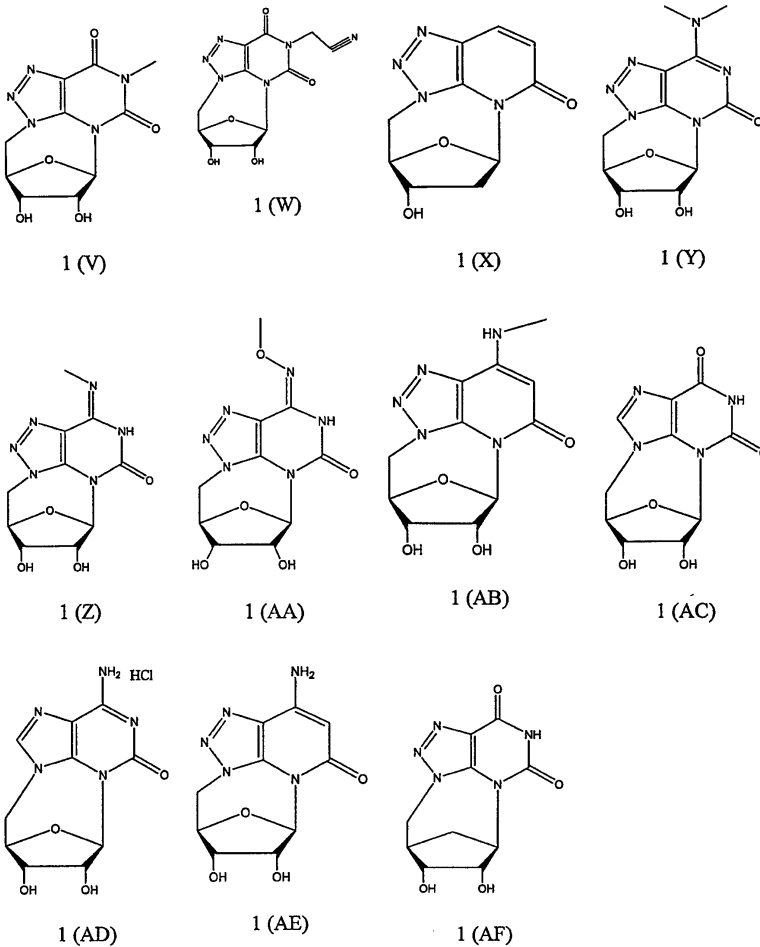
하기 화학식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



청구항 21.

하기 화학식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:





청구항 22.

약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 유효량의 제 13 항 및 18 항 내지 21 항중 어느 한항의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 23.

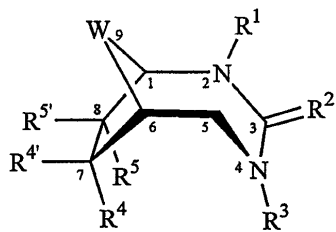
임의로 약제학적으로 허용되는 담체 및 하나 이상의 유효한 항바이러스제와 함께, 유효량의 제 13 항 및 18 항 내지 21 항중 어느 한항의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 24.

제 23 항에 있어서, 항바이러스제가 리바비린, 인터페론, PEGASYS(페길화 인터페론 알파-2a), INFERGEN(인터페론 알파콘-1), OMNIFERON(천연 인터페론), ALBUFERON, REBIF(인터페론 베타-1a), 오메가 인터페론, 경구용 인터페론 알파, 인터페론 감마-1b, 인터류킨-10, IP-501, Merimebodib VX-497, AMANTADINE(Symmetrel), HEPTAZYME, IDN-6556, XTL-002, HCV/MF59, CIVACIR, LEVOVIRIN, VIRAMIDINE, ZADAXIN(티모신 알파-1), CEPLANE(히스타민 디하이드로클로라이드), VX 950/LY 570310, ISIS 14803, IDN-6556 및 JTK 003으로 구성된 그룹중에서 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 25.

숙주의 HCV 감염을 치료하는 방법에서 약제를 제조하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체와 배합된 일반식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도:



(I)

(a) R^4 및 $R^{4'}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH_2OH , CH_2OR^6 , $-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R^4 및 $R^{4'}$ 의 적어도 하나는 수소이며;

(b) R^5 및 $R^{5'}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, $-\text{CN}$, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH_2OH , CH_2OR^6 , $-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R^5 및 $R^{5'}$ 의 적어도 하나는 수소이며;

(c) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로젠화 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 아실을 나타내고;

(d) R^1 은 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 아미노아릴 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노아실을 나타내며;

(e) R^2 은 산소, 황, $-\text{NR}'$ 또는 $-\text{CR}'_2$ 를 나타내고, 여기에서 각 R' 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 아릴 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아르알킬을 나타내며;

(f) R^3 은 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 아미노아릴 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 아미노아실을 나타내거나;

(g) R^2 가 $-\text{NR}'$ 인 경우, R^1 또는 R^3 은 $-\text{NR}'$ 와 함께, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고 치환되거나 비치환된 5 내지 7 원환을 형성할 수 있거나;

(h) R^2 가 $-\text{CR}'_2$ 인 경우, R^1 또는 R^3 은 $-\text{CR}'_2$ 와 함께, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고 치환되거나 비치환된 5 내지 7 원환을 형성할 수 있거나;

(i) R^2 가 $-\text{CR}'_2$ 인 경우, R^1 및 R^3 은 $-\text{CR}'_2$ 와 함께, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있고 치환되거나 비치환된 비사이클릭 환을 형성할 수 있다.

청구항 26.

제 25 항에 있어서, R^5 및/또는 $R^{5'}$ 가 OH인 용도.

청구항 27.

제 27 항에 있어서, R^5 또는 $R^{5'}$ 가 아미노산 잔기인 용도.

청구항 28.

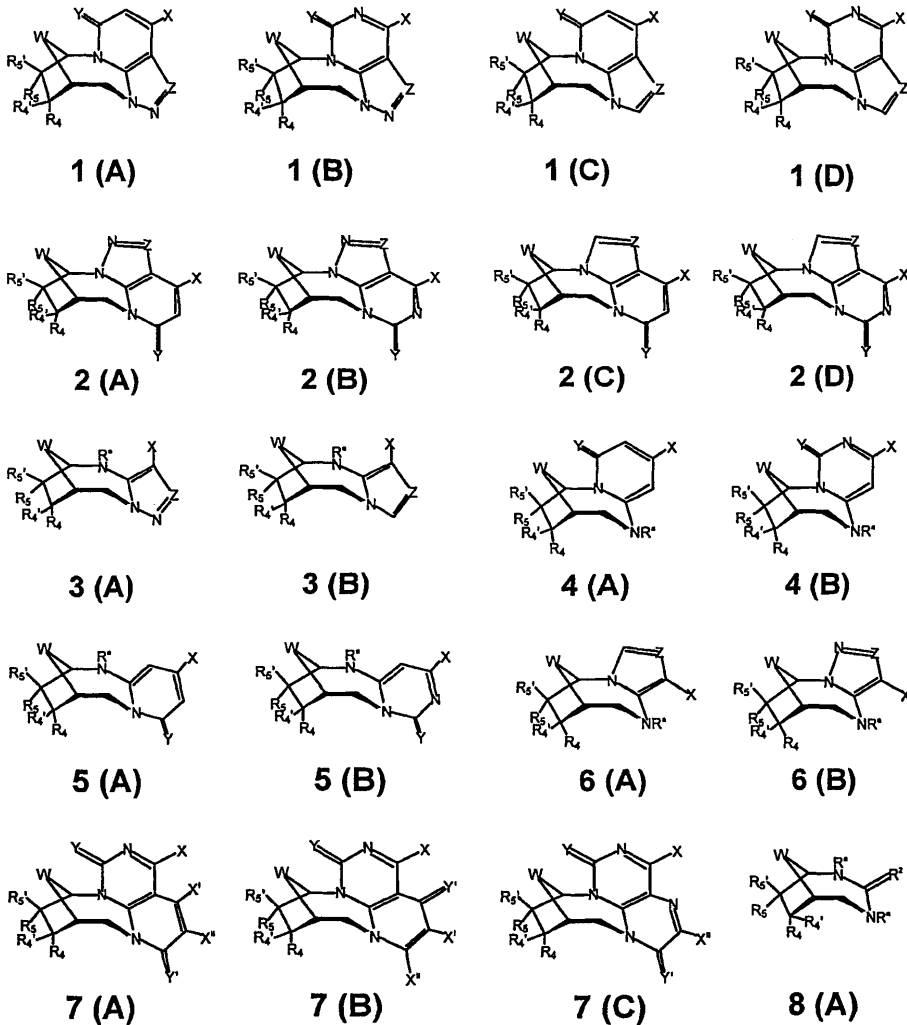
제 27 항에 있어서, 아미노산이 발린인 용도.

청구항 29.

제 27 항에 있어서, 아미노산이 L-발린인 용도.

청구항 30.

숙주의 HCV 감염 치료용 약제를 제조하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체와 배합된 일반식 1 (A-D), 2 (A-D), 3 (A-B), 4 (A-B), 5 (A-B), 6 (A-B), 7 (A-C) 또는 8 (A)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도:



상기 식에서,

(a) R⁴ 및 R^{4'}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, -CN, -NO₂, C₁-C₆ 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH₂OH, CH₂OR⁶, -NH₂, -NR⁶R⁷ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R⁴ 및 R^{4'}의 적어도 하나는 수소이며;

(b) R⁵ 및 R^{5'}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, -CN, NO₂, C₁-C₆ 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH₂OH, CH₂OR⁶, -NH₂, -NR⁶R⁷ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R⁵ 및 R^{5'}의 적어도 하나는 수소이며;

(c) R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로젠화 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 아실을 나타내고;

(d) R²는 산소, 황, -NR' 또는 -CR'₂를 나타내고, 여기에서 각 R'는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 아릴 또는 C₁-C₆ 아르알킬을 나타내며;

(e) 각 Z, Z' 및 Z''는 독립적으로 CH, CX 또는 N이고;

(f) 각 X, X' 및 X"는 독립적으로 수소, 할로젠(F, Cl, Br 또는 I), NH_2 , NHR^c , $\text{NR}^c\text{R}^{c'}$, NHOR^c , $\text{NR}^c\text{NR}^{c'}\text{R}^{c''}$, OH, OR^c , SH 또는 SR^c 이며;

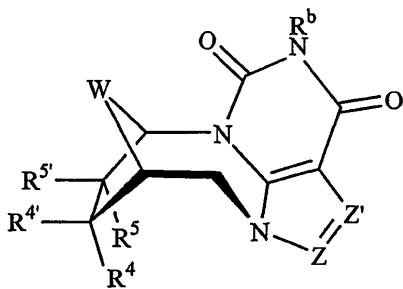
(g) 각 Y 및 Y'는 O, S, NH, NR^c, NOR^c 또는 Se이고;

(h) 각 R^a는 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 아미노아릴 또는 C₁-C₆ 아미노아실이며;

(i) 각 R^c , $R^{c'}$ 및 $R^{c''}$ 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 아릴, 또는 아릴알킬, 예를 들어 비치환되거나 치환된 페닐 또는 벤질, 사이클로알킬, 사이클로프로필이다.

청구항 31.

숙주의 HCV 감염 치료용 약제를 제조하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체와 배합된 하기 일반식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도:



상기 식에서,

(a) R⁴ 및 R^{4'}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, -CN, -NO₂, C₁-C₆ 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH₂OH, CH₂OR⁶, -NH₂, -NR⁶R⁷ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R⁴ 및 R^{4'}의 적어도 하나는 수소이며;

(b) R⁵ 및 R^{5'}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠(F, Br, Cl, I), 슈도할로젠, -CN, NO₂, C₁-C₆ 저급 알킬, 할로젠화 저급 알킬, 하이드록실, 알콕시, CH₂OH, CH₂OR⁶, -NH₂, -NR⁶R⁷ 또는 아미노산 잔기를 나타내고, 여기에서 R⁵ 및 R^{5'}의 적어도 하나는 수소이며;

(c) R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로젠화 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬 또는 아실을 나타내고;

(d) R²는 산소, 황, -NR' 또는 -CR'₂를 나타내고, 여기에서 각 R'는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 아릴 또는 C₁-C₆ 아르알킬을 나타내며;

(e) 각 Z, Z' 및 Z"는 독립적으로 CH, CX 또는 N이고;

(f) 각 X, X' 및 X"는 독립적으로 수소, 할로젠(F, Cl, Br 또는 I), NH_2 , NHR^c , $\text{NR}^c\text{R}^{c'}$, NHOR^c , $\text{NR}^c\text{NR}^{c'}\text{R}^{c''}$, OH, OR^c , SH 또는 SR^c 이며;

(g) 각 Y 및 Y'는 O, S, NH, NR^c, NOR^c 또는 Se이고;

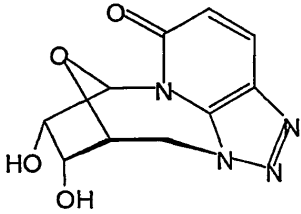
(h) 각 R^a는 수소, 저급 알킬, 알킬렌, 알케닐, 카보사이클, 아릴, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 아르알킬, 아미노알킬, 아미노아릴 또는 C₁-C₆ 아미노아실이며;

(i) R^b 는 R^c , OR^c , NH_2 , NHR^c 또는 $NR^cR^{c'}$ 이고;

(j) 각 R^c , $R^{c'}$ 및 $R^{c''}$ 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 아릴, 또는 아릴알킬, 예를 들어 비치환되거나 치환된 페닐 또는 벤질, 사이클로알킬, 사이클로프로필이다.

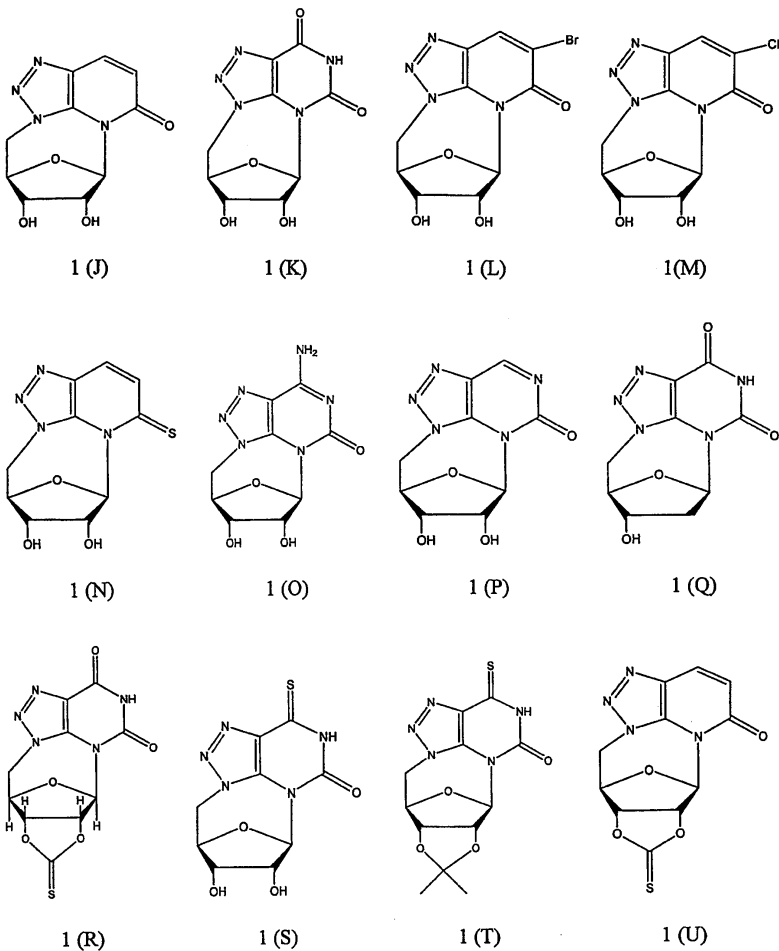
청구항 32.

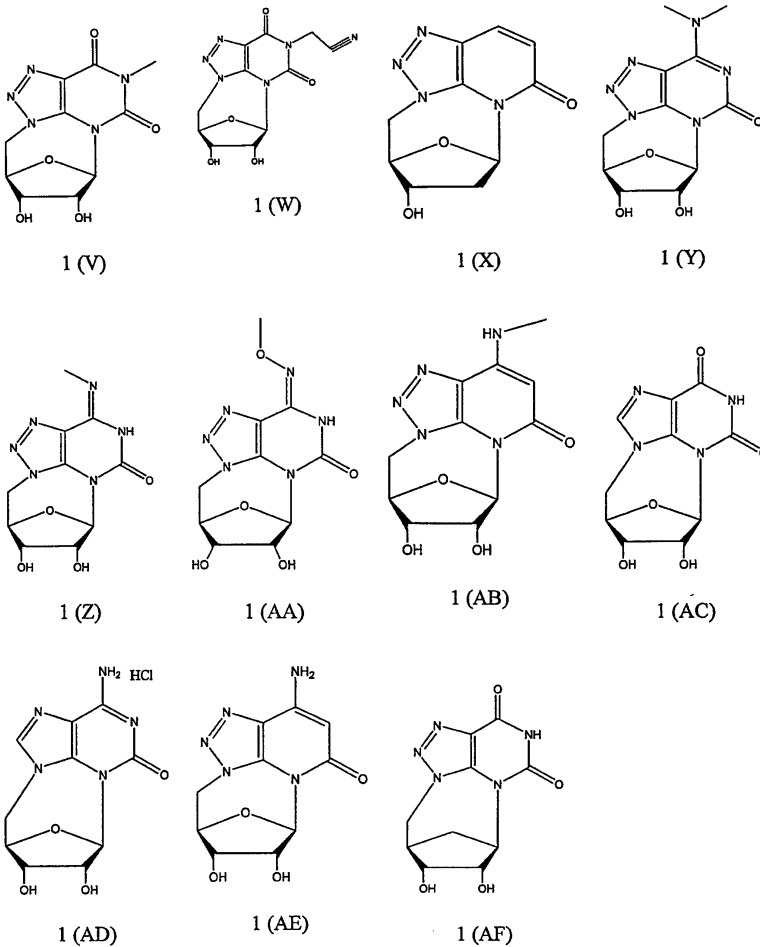
숙주의 HCV 감염 치료용 약제를 제조하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체와 배합된 하기 화학식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 용도:



청구항 33.

숙주의 HCV 감염 치료용 약제를 제조하기 위한, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체와 배합된 하기 화학식의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:





청구항 34.

제 25 항 및 30 항 내지 33 항중 어느 한항에 있어서, 숙주에 임의로 약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 하나 이상의 유효한 항바이러스제를 병용하여 및/또는 교대로 투여하는 것을 추가로 포함하는 용도.

청구항 35.

제 34 항에 있어서, 항바이러스제가 리바비린, 인터페론, PEGASYS(페길화 인터페론 알파-2a), INFERGEN(인터페론 알파콘-1), OMNIFERON(천연 인터페론), ALBUFERON, REBIF(인터페론 베타-1a), 오메가 인터페론, 경구용 인터페론 알파, 인터페론 감마-1b, 인터류킨-10, IP-501, Merimebodib VX-497, AMANTADINE(Symmetrel), HEPTAZYME, IDN-6556, XTL-002, HCV/MF59, CIVACIR, LEVOVIRIN, VIRAMIDINE, ZADAXIN(티모신 알파-1), CEPLANE(히스타민 디하이드로클로라이드), VX 950/LY 570310, ISIS 14803, IDN-6556 및 JTK 003으로 구성된 그룹중에서 선택되는 용도.

청구항 36.

제 25 항 및 30 항 내지 33항중 어느 한항에 있어서, 숙주가 인간인 용도.

요약

개시된 발명은 동물 및 특히 인간을 포함한 숙주에서 플라비비리다에(*Flaviviridae*)(헤파시바이러스, 플라비바이러스 및 페스티바이러스) 감염을 치료하기 위한 비사이클로[4.2.1]노난 및 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭 및 그의 조성물 및 사용방법이다.

대표도

도 1

도면

도면1

