



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년03월31일
(11) 등록번호 10-1026294
(24) 등록일자 2011년03월24일

(51) Int. Cl.
C07F 9/6574 (2006.01) A61K 31/7052 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2005-7007605
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년10월31일
심사청구일자 2008년10월31일
(85) 번역문제출일자 2005년04월29일
(65) 공개번호 10-2005-0072776
(43) 공개일자 2005년07월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/034709
(87) 국제공개번호 WO 2004/041834
국제공개일자 2004년05월21일
(30) 우선권주장
60/423,211 2002년10월31일 미국(US)
60/423,259 2002년10월31일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20020052345 A1
J. CHEM. RESEARCH(S), 1989, pp 122-123
전체 청구항 수 : 총 123 항

(73) 특허권자
메타베이스 테라퓨틱스, 인크.
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노쓰 토레이 핀
즈 로드 11119
(72) 발명자
레디, 케이., 라자
미국 92130 캘리포니아주 샌디애고 페더맨 레인
4146
크래이고, 윌리엄
미국 92107 캘리포니아주 샌디애고 텔 몬트 애비
뉴 4940 #102
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장수길, 김영

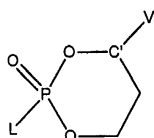
심사관 : 신귀임

(54) 1,3-프로판-1-아릴 디올의 신규 시클릭 포스페이트디에스테르 및 프로드럭 제조에서의 이들의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 이들의 제법 및 합성 중간체, 및 프로드럭 합성에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식 중,

V 및 L은 서로에 대해 트랜스이고; V는 카르보시클릭 아릴, 치환된 카르보시클릭 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; L은 할로젠, 알킬 술포네이트, 1 내지 2개의 치환기로 임의 치환되는 아릴옥시, N-함유 헤테로아릴 및 N-히드록시-질소 함유 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 이탈기이다.

(72) 발명자

선, 질리

미국 92129 캘리포니아주 샌디애고 아도브 블러프스 드라이브 8785

보이어, 세르지, 에이치.

미국 92109 캘리포니아주 샌디애고 캐슬 힐스 드라이브 5112

우가르카, 비마라오, 쥐.

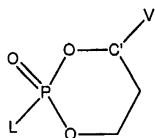
미국 92025 캘리포니아주 에스콘디도 아잘레아 글렌 3821

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물.

<화학식 I>



상기 식 중,

V 및 L은 약 85/15 이상의 조성물 내 트랜스/시스의 비율로 서로에 대해 트랜스이고;

V는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환되는 C₅-C₁₄ 아릴; 및 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의 치환되는, 산소, 황, 질소 및 셀레늄으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 14원 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L은 할로젠; C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 임의 치환되는 C₅-C₁₄ 아릴옥시; 1 내지 3개의 질소 헤테로원자를 갖는 5 내지 14원 헤테로아릴기; 및 이미다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 이탈기이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

V가 상기 1 내지 4개의 치환기로 치환되는 페닐, 및 상기 1 내지 4개의 치환기로 임의 치환되는 5 내지 14원 모노시클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L이 할로젠, 및 상기 1 내지 2개의 치환기로 임의 치환되는 C₅-C₁₄ 아릴옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 이탈기인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

V가 상기 1 내지 4개의 치환기로 치환되는 페닐, 및 상기 1 내지 4개의 치환기로 임의 치환되는, 1 내지 3개의 질소 헤테로원자를 갖는 5 내지 14원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L이 할로젠, 및 상기 1 내지 2개의 치환기로 임의 치환되는 C₅-C₁₄ 아릴옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 이탈기인 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, V가 할로, 히드록시, 아미노, C₁-C₄ 알콕시 및 C₁-C₄ 퍼할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환되는 페닐인 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, V가 3-클로로페닐, 3-브로모페닐, 3,5-디클로로페닐 및 2,4-디클로로페녹시로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서, V가 상기 1 내지 4개의 치환기로 임의 치환되는, 1 내지 3개의 질소 헤테로원자를 갖는 5 내지 14원 헤테로아릴기인 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, V가 2-피리딜, 3-피리딜 및 4-피리딜의 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, V가 4-피리딜인 조성물.

청구항 9

제3항에 있어서, L이 클로로, 플루오로 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기를 갖는 페녹시인 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, L이 $-OC_6H_4NO_2$, $-OC_6H_4Cl$ 및 $-OC_6H_3Cl_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, L이 4-니트로페녹시, 4-클로로페녹시, 2,4-디클로로페녹시 및 3,5-디클로로페녹시로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, L이 4-니트로페녹시인 조성물.

청구항 13

제3항에 있어서, L이 할로젠인 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, L이 Cl 및 Br로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 15

제3항에 있어서, 상기 화합물이 C'에서 R-거울상이성질체인 조성물.

청구항 16

제3항에 있어서, 상기 화합물이 C'에서 S-거울상이성질체인 조성물.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, V가 4-피리딜이고, L이 4-니트로페녹시인 조성물.

청구항 18

제15항 또는 제16항에 있어서, V가 4-피리딜이고, L이 Cl인 조성물.

청구항 19

제15항 또는 제16항에 있어서, V가 3-클로로페닐이고, L이 4-니트로페녹시인 조성물.

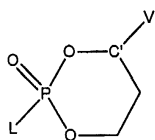
청구항 20

제15항 또는 제16항에 있어서, V가 3-클로로페닐이고, L이 Cl인 조성물.

청구항 21

- (a) 1-(V)-1,3-프로판 디올 또는 그의 염을 염기 존재하에 $L-P(O)Cl_2$ 와 반응시키는 단계; 및
- (b) 생성된 트랜스/시스 이성질체의 혼합물을 L^- 로 이성질체화하여, 트랜스/시스의 비율이 약 85/15 이상인 하기 화학식 I의 화합물을 형성하는 단계; 또는
- (c) 생성된 혼합물로부터 시스 이성질체를 분리하는 단계; 및 상기 시스 이성질체를 L^- 로 처리하여 트랜스/시스의 비율이 약 85/15 이상인 화학식 I의 화합물을 형성하는 단계
- 를 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물의 제조 방법.

<화학식 I>



상기 식 중,

V 및 L은 약 85/15 이상의 조성물 내 트랜스/시스의 비율로 서로에 대해 트랜스이고;

V는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환되는 페닐; 및 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의의 치환되는 5 내지 14원 모노시클릭 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L은 할로젠; 및 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 임의의 치환되는 C_5-C_{14} 아릴옥시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 트랜스/시스의 비율이 85/15 이상인 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 트랜스/시스의 비율이 85/15 초과인 방법.

청구항 24

제21항에 있어서, L이 페녹시, $-OC_6H_4NO_2$, $-OC_6H_4Cl$ 및 $-OC_6H_3Cl_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, L이 4-니트로페녹시, 4-클로로페녹시, 3,5-디클로로페녹시 및 2,4-디클로로페녹시로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, L이 4-니트로페녹시인 방법.

청구항 27

제21항에 있어서, L이 할로젠인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, L이 Cl 및 Br로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 29

제21항에 있어서, 상기 화합물이 C'에서 R-거울상이성질체인 방법.

청구항 30

제21항에 있어서, 상기 화합물이 C'에서 S-거울상이성질체인 방법.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, V가 4-피리딜이고, L이 4-니트로페녹시인 방법.

청구항 32

제29항 또는 제30항에 있어서, V가 4-피리딜이고, L이 클로로인 방법.

청구항 33

제29항 또는 제30항에 있어서, V가 3-클로로페닐이고, L이 4-니트로페녹시인 방법.

청구항 34

제29항 또는 제30항에 있어서, V가 3-클로로페닐이고, L이 클로로인 방법.

청구항 35

제21항에 있어서, L이 상기 아릴옥시로부터 선택되는 것이고; N-함유 헤테로아릴 용매를 포함하는 용매계의 사용을 추가로 포함하며, 여기서 N-함유 헤테로아릴 용매는 1 내지 3개의 질소 원자를 갖는 5 내지 14원 헤테로아릴기를 포함하는 것인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 용매계를 단계 (a)에서 사용하는 것인 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 N-함유 헤테로아릴 용매가 피리딘인 방법.

청구항 38

제21항에 있어서, 단계 (a)에서, 1-(V)-1,3-프로판 디올의 염을 염기의 존재하에 L-P(O)Cl₂와 반응시키는 것인 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 염이 광물산염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 염이 HBr 및 HCl로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 염이 HCl염인 방법.

청구항 42

제21항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 트랜스 이성질체를 분리하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, V가 4-피리딜 또는 3-클로로페닐이고, L이 4-니트로페닐 또는 Cl인 방법.

청구항 44

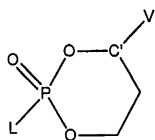
(a) 하기 화학식 I의 화합물의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물을 이성질체화하여, 약 85/15 이상의 트랜스/시스

의 비율을 부여하는 단계; 및

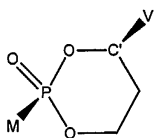
(b) 약 85/15 이상의 트랜스/시스 이성질체의 비율을 갖는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 MH와 반응시키는 단계

를 포함하는, 하기 화학식 II.A 또는 화학식 II.B의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물의 제조 방법.

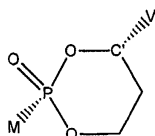
<화학식 I>



<화학식 II.A>



<화학식 II.B>



상기 식 중,

V 및 L은 서로에 대해 트랜스이고;

V는 모두 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의의 치환되는, 산소, 황, 질소 및 셀레늄으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 14원 헤테로아릴기, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L은 할로겐; 및 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 임의의 치환되는 C₅-C₁₄ 아릴옥시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

MH는 보호된 또는 비보호된 중앙용해제 및 항바이러스제로 이루어진 군으로부터 선택되는데,

여기서, H는 상기 중앙용해제 및 항바이러스제의 O, S 또는 N에 부착되고;

M은 산소, 질소 또는 황 원자를 통해 인에 부착된다.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 이성질체화 단계가 화학식 I의 화합물의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물을 L⁻로 이성질체화하여, 약 85/15 이상의 트랜스/시스 이성질체의 비율을 부여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, 상기 이성질체화 단계가 화학식 I의 화합물의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물을 가열하여, 약 85/15 이상의 트랜스/시스 이성질체의 비율을 부여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 가열이 40℃ 내지 70℃에서 수행되는 것인 방법.

청구항 48

제44항에 있어서, 상기 이성질체화 단계가 화학식 I의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물로부터 시스 이성질체를 분리하는 단계 및 상기 시스 이성질체를 L⁻로 처리하여 약 85/15 이상의 트랜스/시스 이성질체의 비율을 부여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 49

제44항에 있어서, M이 MH 상의 1차 히드록실에 존재하는 산소를 통해 인에 부착되는 것인 방법.

청구항 50

제44항에 있어서, M이 MH 내 비시클릭 당 상의 히드록실기에 존재하는 산소를 통해 인에 부착되는 것인 방법.

청구항 51

제44항에 있어서, MH가 염기 존재하에 화학식 I의 화합물과 반응하는 것인 방법.

청구항 52

제44항에 있어서, MH가 보호된 뉴클레오시드이고,
염기를 사용하여 MH의 음이온을 형성하는 단계; 및
화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 상기 음이온에 첨가하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 53

제44항에 있어서, MH가 비보호된 뉴클레오시드이고, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 MH 또는 그의 염에 첨가하는 것인 방법.

청구항 54

제51항에 있어서, 상기 염기가 R'MgX'이고, 여기서, R'는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환되는, C₁-C₅ 알킬 및 C₅-C₁₄ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; X'는 할로젠인 방법.

청구항 55

제51항에 있어서, 상기 염기가 tert-BuMgCl 및 페닐MgCl로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 56

제51항에 있어서, 상기 염기가 tert-BuMgCl인 방법.

청구항 57

제44항에 있어서,
염기를 사용하여 보호된 뉴클레오시드의 음이온을 형성하는 단계;
루이스 산을 첨가하는 단계; 및
화학식 I의 화합물을 첨가하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 58

제44항에 있어서, MH가 뉴클레오시드이고,
염기를 사용하여 MH의 음이온을 형성하는 단계;

Mg염을 첨가하는 단계; 및
상기 음이온의 Mg염을 생성하는 단계
를 추가로 포함하는 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 염기가 알칼리 수소화물, 유기금속 염기, 트리알킬아민 및 N-함유 헤테로아릴 염기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 N-함유 헤테로아릴 염기는 1 내지 3개의 질소 원자를 갖는 5 내지 14원 헤테로아릴기를 포함하는 것인 방법.

청구항 60

제58항에 있어서, 상기 염기가 나트륨 수소화물 (NaH), 리튬 수소화물 (LiH), 리튬 디에틸아미드 (LDA), 리튬 헥사메틸디실라지드 (LHMDS), 칼륨 t-부톡사이드 (t-BuOK), 부틸 리튬 (BuLi), 트리에틸아민 (Et₃N), 디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU), 디아자비시클로[2.2.2]옥탄 (DABCO) 및 피리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 61

제58항에 있어서, 상기 염이 MgCl₂, MgBr₂ 및 MgI₂로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 62

제58항에 있어서, 상기 염기가 NaH이고, 상기 염이 MgCl₂인 방법.

청구항 63

제58항에 있어서, 상기 염기가 t-BuOK이고, 상기 염이 MgCl₂인 방법.

청구항 64

제58항에 있어서, 상기 염기가 BuLi이고, 상기 염이 MgCl₂인 방법.

청구항 65

제58항에 있어서, 상기 염기가 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU)이고, 상기 염이 MgCl₂인 방법.

청구항 66

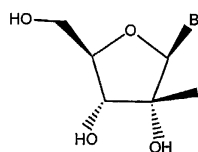
제58항에 있어서, 상기 염기가 Et₃N이고, 상기 염이 MgCl₂인 방법.

청구항 67

제44항에 있어서, 상기 중앙용해제 또는 항바이러스제가 araA (9-β-D-아라비노푸라노실아데닌); AZT (3'-아지도-2',3'-디데옥시티미딘); d4T (2',3'-디데히드로-3'-데옥시티미딘); ddI (2',3'-디데옥시아데노신); ddA (2',3'-디데옥시아데노신); ddC (2',3'-디데옥시시티딘); L-ddC (L-2',3'-디데옥시시티딘); L-FddC (L-2',3'-디데옥시-5-플루오로시티딘); L-d4C (β-L-2',3'-디데히드로-2',3'-디데옥시-시티딘); L-Fd4C (β-L-2',3'-디데히드로-2',3'-디데옥시-5-플루오로시티딘); 3TC ((-)-2',3'-디데옥시-3'-티아시티딘); 리바비린 (ribavirin) (1-β-D-리보푸라노실-1,2,4-트리아졸-3-카르복사아미드); 5-플루오로-2'-데옥시우리딘; FIAU (1-(2'-데옥시-2'-플루오로-β-D-아라비노푸라노실)-5-요오도우리딘); FIAC (1-(2'-데옥시-2'-플루오로-β-D-아라비노푸라노실)-5-요오도시토신); BHCG ((±)-(1α,2α,3α)-9-[2',3'-비스(히드록시메틸)시클로부틸]-구아닌); L-FMAU (2'-플루오로-5-메틸-β-L-아라비노푸라노실우라실); BvaraU (1'-β-D-아라비노푸라노실-E-5-(2-브로모비닐)우라실); E-5-(2-브로모비닐)-2'-데옥시우리딘; TFT (트리플루오로티미딘); 5-프로피닐-1'-아라비노푸라노실우라실; CDG (카르보시클릭 2'-데옥시구아노신); DAPD ((-)-β-D-2,6-디아미노퓨린 디옥솔란); FDOC ((-)-β-D-5-플루오로-1-[2'-(히드록시메틸)-1',3'-디옥솔란]시토신); d4C (-2',3'-디데히드로-2',3'-디데옥시-시티딘); DXG (디옥솔란 구아노신); FEAU (2'-데옥시-2'-플루오로-1'-β-

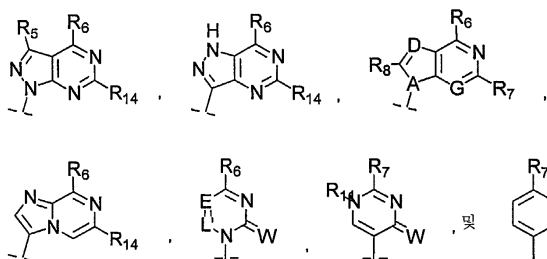
D-아라비노푸라노실-5-에틸우라실); FLG (2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신); FTC ((-)-시스-5-플루오로-1-[2'-(히드록시메틸)-1',3'-옥사티올란-5'-일]-시토신); L-dC (β -L-2'-데옥시시토신); L-dT (β -L-2'-데옥시티미딘); 5-일-카르보시클락-2'-데옥시구아노신; 옥세타노신(oxetanocin) A (9-(2'-데옥시-2'-히드록시메틸- β -D-에리트로-옥세타노실)아데닌); 옥세타노신 G (9-(2'-데옥시-2'-히드록시메틸- β -D-에리트로-옥세타노실)구아닌); 시클로부트(Cyclobut) A ((+/-)-9-[(1'- β ,2'- α ,3'- β)-2',3'-비스(히드록시메틸)-1'-시클로부틸]아데닌); 시클로부트 G ((+/-)-9-[(1'- β ,2'- α ,3'- β)-2,3-비스(히드록시메틸)-1'-시클로부틸]구아닌); dFdC (2',2'-디플루오로-2'-데옥시시티딘); araC (아라비노푸라노실시토신); 브로모데옥시우리딘; IDU (5-요오도-2'-데옥시우리딘); CdA (2-클로로-2'-데옥시아데노신); FaraA (2-플루오로아라비노푸라노실아데노신); 코포마이신(Coformycin); 2'-데옥시코포마이신; araT (1- β -D-아라비노푸라노시드 티미딘); 티아조푸린; ddAPR (2,6-디아미노퓨린-2',3'-디데옥시리보시드); 9-(아라비노푸라노실)-2,6-디아미노퓨린; 9-(2'-데옥시리보푸라노실)-2,6-디아미노퓨린; 9-(2'-데옥시-2'-플루오로리보푸라노실)-2,6-디아미노퓨린; 9-(아라비노푸라노실)구아닌; 9-(2'-데옥시리보푸라노실)구아닌; 9-(2'-데옥시-2'-플루오로리보푸라노실)구아닌; FMDC ((E)-2'-데옥시-2'(플루오로메틸렌)시티딘); DMDC (2'-데옥시-2'-메틸렌-시티딘); 4'-티오-araC (4'-티오-아라비노푸라노실-시티딘); 5,6-디히드로-5-아자시티딘; 5-아자시티딘; 5-아자-2'-데옥시시티딘; AICAR (5-아미노이미다졸-4-카르복스아미도-1-리보푸라노실); NK-84-0218; AM365; MCC478; ICN 2001; 플루오르(Fluor) L 및 D 뉴클레오시드; 팜시클로비르(Famciclovir) (2-[2-(2-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸]-1,3-프로판디올 디아세테이트); ACV (9-(2'-히드록시 에톡실메틸)구아닌); GCV (9-(1',3'-디히드록시-2'-프로폭시메틸)구아닌); 펜시클로비르(penciclovir) (9-(4'-히드록시-3'-히드록시메틸부트-1'-일)구아닌); (R)-9-(3',4'-디히드록시부틸)구아닌, 시탈렌(cytallene) (1-(4'-히드록시-1',2'-부타디에닐)시토신), 및 하기 화학식 III의 2'- β -메틸-리보푸라노실 뉴클레오시드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

<화학식 III>



상기 식 중,

B는



로 이루어진 군으로부터 선택되는데,

여기서, A, G 및 L'는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

D는 N, CH, C-CN, C-NO₂, C-C₁₋₃ 알킬, C-NHCONH₂, C-CONR¹¹R¹¹, C-CSNR¹¹R¹¹, C-COOR¹¹, C-C(=NH)NH₂, C-히드록시, C-C₁₋₃ 알콕시, C-아미노, C-C₁₋₄ 알킬아미노, C-디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C-할로젠, C-(1,3-옥사졸-2-일), C-(1,3-티아졸-2-일) 또는 C-(이미다졸-2-일)이며; 여기서, 알킬은 비치환되거나, 또는 할로젠, 아미노, 히드록시, 카르복시 및 C₁₋₃ 알콕시로 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환되고;

E는 N 또는 CR⁵이고;

W는 O 또는 S이고;

R⁵는 H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₄ 알킬아미노, CF₃ 또는 할로젠이고;

R^6 은 H, OH, SH, NH_2 , C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{3-6} 시클로알킬아미노, 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콧시 또는 CF_3 이고;

R^7 은 H, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, C_{3-6} 시클로알킬아미노 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노이고;

R^8 은 H, 할로젠, CN, 카르복시, C_{1-4} 알킬옥시카르보닐, N_3 , 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, 히드록시, C_{1-6} 알콧시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬술폰일 또는 $(C_{1-4}$ 알킬) $_{0-2}$ 아미노메틸이고;

R^{11} 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{14} 은 H, CF_3 , C_{1-4} 알킬, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, C_{3-6} 시클로알킬아미노 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노이다.

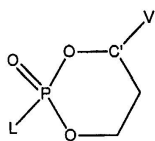
청구항 68

(a) 하기 화학식 I의 화합물의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물을 이성질체화하여, 약 85/15 이상의 트랜스/시스의 비율을 부여하는 단계; 및

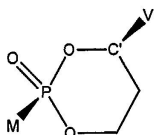
(b) 약 85/15 이상의 트랜스/시스 이성질체의 비율을 갖는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 MH와 반응시키는 단계

를 포함하는, 하기 화학식 II.A 또는 화학식 II.B의 화합물 또는 그의 염의 제조 방법.

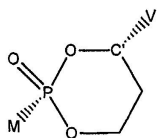
<화학식 I>



<화학식 II.A>



<화학식 II.B>



상기 식 중,

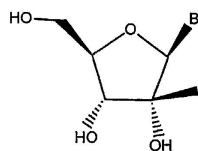
V 및 L은 서로에 대해 트랜스이고;

V는 모두 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콧시, C_1-C_4 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의의 치환되는, 산소, 황, 질소 및 셀레늄으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 14원 헤테로아릴기, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L은 할로젠; 및 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콧시, C_1-C_4 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 임의의 치환되는 C_5-C_{14} 아릴옥시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

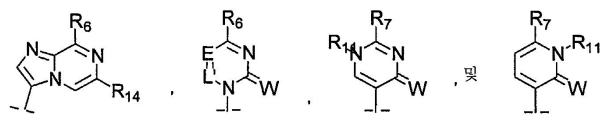
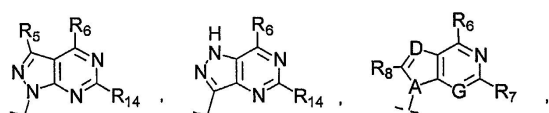
M은 하기 화학식 III의 뉴클레오시드 잔기이다.

<화학식 III>



상기 식 중,

B는



로 이루어진 군으로부터 선택되는데,

여기서, A, G 및 L'는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

D는 N, CH, C-CN, C-NO₂, C-C₁₋₃ 알킬, C-NHCONH₂, C-CONR¹¹R¹¹, C-CSNR¹¹R¹¹, C-COOR¹¹, C-C(=NH)NH₂, C-히드록시, C-C₁₋₃ 알콕시, C-아미노, C-C₁₋₄ 알킬아미노, C-디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C-할로젠, C-(1,3-옥사졸-2-일), C-(1,3-티아졸-2-일) 또는 C-(이미다졸-2-일)이며; 여기서, 알킬은 비치환되거나, 또는 할로젠, 아미노, 히드록시, 카르복시 및 C₁₋₃ 알콕시로 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환되고;

E는 N 또는 CR⁵이고;

W는 O 또는 S이고;

R⁵는 H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₄ 알킬아미노, CF₃ 또는 할로젠이고;

R⁶은 H, OH, SH, NH₂, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C₃₋₆ 시클로알킬아미노, 할로젠, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 또는 CF₃이고;

R⁷은 H, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₃₋₆ 시클로알킬아미노 또는 디(C₁₋₄ 알킬)아미노이고;

R⁸은 H, 할로젠, CN, 카르복시, C₁₋₄ 알킬옥시카르보닐, N₃, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, 히드록시, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬술포닐 또는 (C₁₋₄ 알킬)₀₋₂ 아미노메틸이고;

R¹¹은 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

R¹⁴는 H, CF₃, C₁₋₄ 알킬, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₃₋₆ 시클로알킬아미노 또는 디(C₁₋₄ 알킬)아미노이다.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 이성질체화 단계가 화학식 I의 화합물을 L'로 처리하여, 약 85/15 이상의 트랜스/시스 이성질체의 비율을 부여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 70

제68항에 있어서, 상기 이성질체화 단계가 화학식 I의 화합물을 가열하여, 약 85/15 이상의 트랜스/시스 이성질체의 비율을 부여하는 것을 포함하는 것인 방법.

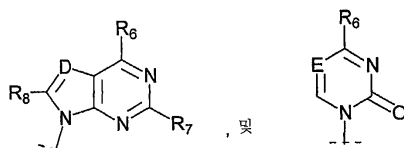
청구항 71

제70항에 있어서, 상기 가열이 40℃ 내지 70℃에서 수행되는 것인 방법.

청구항 72

제68항에 있어서, 상기 이성질체화 단계가 화학식 I의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물로부터 시스 이성질체를 분리하는 단계 및 상기 시스 이성질체를 L⁻로 처리하여 약 85/15 이상의 트랜스/시스 이성질체의 비율을 부여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 73



제68항에 있어서, B가 , 및  로 이루어진 군으로부터 선택되며,

여기서, D는 N, CH, C-CN, C-NO₂, C-C₁₋₃ 알킬, C-NHCONH₂, C-CONR¹¹R¹¹, C-COOR¹¹, C-히드록시, C-C₁₋₃ 알콕시, C-아미노, C-C₁₋₄ 알킬아미노, C-디(C₁₋₄ 알킬)아미노 또는 C-할로젠이고;

E는 N 또는 CR⁵이고;

R⁵는 H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₄ 알킬아미노, CF₃ 또는 할로젠이고;

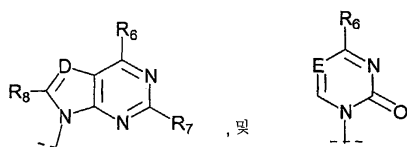
R⁶은 H, OH, SH, NH₂, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C₃₋₆ 시클로알킬아미노, 할로젠, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 또는 CF₃이고;

R⁷은 H, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₃₋₆ 시클로알킬아미노 또는 디(C₁₋₄ 알킬)아미노이고;

R⁸은 H, 할로젠, CN, 카르복시, C₁₋₄ 알킬옥시카르보닐, N₃, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, 히드록시, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬술포닐 또는 (C₁₋₄ 알킬)₀₋₂ 아미노메틸이고;

R¹¹은 H 또는 C₁₋₆ 알킬인 방법.

청구항 74



제68항에 있어서, B가 , 및  로 이루어진 군으로부터 선택되며,

여기서, D는 N, CH 또는 C-할로젠이고;

E는 N 또는 C-Me이고;

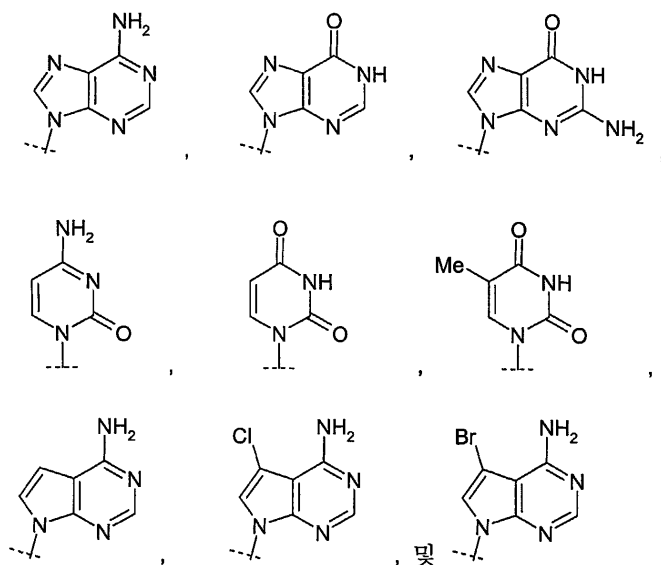
R⁶은 OH 또는 NH₂이고;

R⁷은 H 또는 아미노이고;

R⁸은 H 또는 할로젠인 방법.

청구항 75

제68항에 있어서, B가



로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

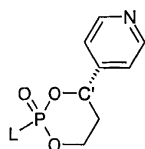
청구항 76

(a) 하기 화학식 IV의 화합물의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물을 이성질체화하여, 트랜스/시스 이성질체의 비율이 약 85/15 이상인 화학식 IV의 화합물을 부여하는 단계; 및

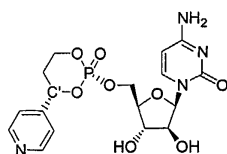
(b) 약 85/15 이상의 트랜스/시스 이성질체의 비율을 갖는 화학식 IV의 화합물을 임의 보호된 시타라빈과 커플링시키는 단계

를 포함하는, 하기 화학식 V의 화합물의 제조 방법.

<화학식 IV>



<화학식 V>



상기 식 중,

L은 클로로 및 4-니트로페녹시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 77

제76항에 있어서, 상기 이성질체화 단계가 화학식 IV의 화합물의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물을 L⁻로 처리하여, 약 85/15 이상의 트랜스/시스 이성질체의 비율을 부여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 78

제76항에 있어서, 상기 이성질체화 단계가 화학식 IV의 화합물의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물을 가열하여,

약 85/15 이상의 트랜스/시스 이성질체의 비율을 부여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 79

제76항에 있어서, 상기 가열이 40℃ 내지 70℃에서 수행되는 것인 방법.

청구항 80

제76항에 있어서, 상기 이성질체화 단계가 화학식 IV의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물로부터 시스 이성질체를 분리하는 단계 및 상기 시스 이성질체를 L⁻로 처리하여 약 85/15 이상의 트랜스/시스 이성질체의 비율을 부여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 81

제76항에 있어서, (b)에서의 커플링 반응에 염기를 사용하는 것인 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 염기가 RMgX이며, 여기서, R은 C₁-C₅ 알킬이고; X는 할로젠인 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 염기가 t-BuMgCl인 방법.

청구항 84

제76항에 있어서, 시타라빈의 히드록실기 및 4-아미노기가 보호된 것인 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 시타라빈의 4-아미노가 디메틸포름아미딘으로서 보호된 것인 방법.

청구항 86

제76항에 있어서, 시타라빈의 2' 및 3' 히드록실기에 대한 보호기가 트리알킬실릴 에테르, 임의 치환되는 메톡시 메틸 (MOM) 에테르 및 임의 치환되는 2-메톡시에톡시 메틸 (MEM) 에테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 87

제76항에 있어서, 시타라빈의 2' 및 3' 히드록실기에 대한 보호기가 t-부틸디메틸실릴 에테르인 방법.

청구항 88

제76항에 있어서, 시타라빈의 히드록실기 및 4-아미노기가 보호되지 않은 것인 방법.

청구항 89

제88항에 있어서, L이 클로로인 방법.

청구항 90

제76항에 있어서,

염기를 사용하여 상기 임의 보호된 시타라빈의 음이온을 형성하는 단계;

Mg염을 첨가하는 단계; 및

상기 임의 보호된 시타라빈 음이온의 Mg염을 생성하는 단계

를 추가로 포함하는 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 염기가 알칼리 수소화물, 유기금속 염기, 트리알킬아민 및 N-함유 헤테로아릴 염기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 N-함유 헤테로아릴 염기는 1 내지 3개의 질소 원자를 갖는 5 내지 14원 헤테로아릴기를 포함하는 것인 방법.

청구항 92

제90항에 있어서, 상기 염이 $MgCl_2$, $MgBr_2$ 및 MgI_2 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 93

제90항에 있어서, 상기 염기가 NaH이고, 상기 염이 $MgCl_2$ 인 방법.

청구항 94

제90항에 있어서, 상기 염기가 t-BuOK이고, 상기 염이 $MgCl_2$ 인 방법.

청구항 95

제90항에 있어서, 상기 염기가 BuLi이고, 상기 염이 $MgCl_2$ 인 방법.

청구항 96

제90항에 있어서, 상기 염기가 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU)이고, 상기 염이 $MgCl_2$ 인 방법.

청구항 97

제90항에 있어서, 상기 염기가 Et_3N 이고, 상기 염이 $MgCl_2$ 인 방법.

청구항 98

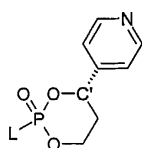
제76항에 있어서,

t-BuMgCl을 염기로서 사용하는 단계;

하기 화학식 IV의 화합물을 사용하는 단계를 추가로 포함하며,

상기 염의 보호된 시타라빈이 t-부틸디메틸실릴 에테르로서 보호된 2' 및 3' 히드록실기, 및 디메틸포름아미딘으로서 보호된 4-아미노기를 갖는 것인 방법.

<화학식 IV>



상기 식 중,

L은 4-니트로페녹시이다.

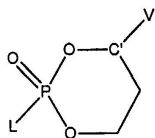
청구항 99

(a) 하기 화학식 I의 화합물의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물을 이성질체화하여, 약 85/15 이상의 트랜스/시스의 비율을 부여하는 단계; 및

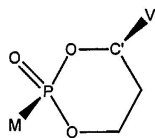
(b) 약 85/15 이상의 트랜스/시스 이성질체의 비율을 갖는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 MH와 반응시키는 단계

를 포함하는, 하기 화학식 II.A 또는 화학식 II.B의 화합물 또는 그의 염의 제조 방법.

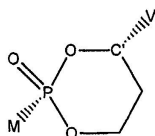
<화학식 I>



<화학식 II.A>



<화학식 II.B>



상기 식 중,

V 및 L은 서로에 대해 트랜스이고;

V는 모두 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의의 치환되는, 산소, 황, 질소 및 셀레늄으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 14원 헤테로아릴기, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L은 할로겐; 및 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 임의의 치환되는 C₅-C₁₄ 아릴옥시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

MH는 뉴클레오시드인데,

여기서, H는 상기 뉴클레오시드의 O, S 또는 N에 부착되고;

M은 산소, 질소 또는 황 원자를 통해 인에 부착된다.

청구항 100

제99항에 있어서, 상기 이성질체화 단계가 화학식 I의 화합물의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물을 L⁻로 처리하여, 약 85/15 이상의 트랜스/시스 이성질체의 비율을 부여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 101

제99항에 있어서, 상기 이성질체화 단계가 화학식 I의 화합물의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물을 가열하여, 약 85/15 이상의 트랜스/시스 이성질체의 비율을 부여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 102

제101항에 있어서, 상기 가열이 40℃ 내지 70℃에서 수행되는 것인 방법.

청구항 103

제99항에 있어서, 상기 이성질체화 단계가 화학식 I의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물로부터 시스 이성질체를 분리하는 단계 및 상기 시스 이성질체를 L⁻로 처리하여 약 85/15 이상의 트랜스/시스 이성질체의 비율을 부여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 104

제99항에 있어서, M이 MH 상의 1차 히드록실에 존재하는 산소를 통해 인에 부착되는 것인 방법.

청구항 105

제99항에 있어서, M이, 당이 비시클릭인 뉴클레오시드인 방법.

청구항 106

제105항에 있어서, M이 MH 내 비시클릭 당 상의 히드록실기에 존재하는 산소를 통해 인에 부착되는 것인 방법.

청구항 107

제99항에 있어서, MH가 염기 존재하에 화학식 I의 화합물과 반응하는 것인 방법.

청구항 108

제99항에 있어서, MH가 보호된 뉴클레오시드이고,

염기를 사용하여 MH의 음이온을 형성하는 단계; 및

화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 상기 음이온에 첨가하는 단계

를 추가로 포함하는 방법.

청구항 109

제99항에 있어서, MH가 비보호된 뉴클레오시드이고, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 MH 또는 그의 염에 첨가하는 것인 방법.

청구항 110

제107항에 있어서, 상기 염기가 R'MgX'이고, 여기서, R'는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환되는, C₁-C₅ 알킬 및 C₅-C₁₄ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; X'는 할로젠인 방법.

청구항 111

제110항에 있어서, 상기 염기가 tert-BuMgCl 및 페닐MgCl로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 112

제110항에 있어서, 상기 염기가 tert-BuMgCl인 방법.

청구항 113

제99항에 있어서,

염기를 사용하여 보호된 뉴클레오시드의 음이온을 형성하는 단계;

루이스 산을 첨가하는 단계; 및

화학식 I의 화합물을 첨가하는 단계

를 추가로 포함하는 방법.

청구항 114

제99항에 있어서, MH가 뉴클레오시드이고,

염기를 사용하여 MH의 음이온을 형성하는 단계;

Mg염을 첨가하는 단계; 및

상기 음이온의 Mg염을 생성하는 단계

를 추가로 포함하는 방법.

청구항 115

제114항에 있어서, 상기 염기가 알칼리 수소화물, 유기금속 염기, 트리알킬아민 및 N-함유 헤테로아릴 염기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 N-함유 헤테로아릴 염기는 1 내지 3개의 질소 원자를 갖는 5 내지 14원 헤테로아릴기를 포함하는 것인 방법.

청구항 116

제114항에 있어서, 상기 염기가 나트륨 수소화물 (NaH), 리튬 수소화물 (LiH), 리튬 디에틸아미드 (LDA), 리튬 헥사메틸디실라지드 (LHMDS), 칼륨 t-부톡사이드 (t-BuOK), 부틸 리튬 (BuLi), 트리에틸아민 (Et₃N), 디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU), 디아자비시클로[2.2.2]옥탄 (DABCO) 및 피리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 117

제114항에 있어서, 상기 염이 MgCl₂, MgBr₂ 및 MgI₂로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 118

제114항에 있어서, 상기 염기가 NaH이고, 상기 염이 MgCl₂인 방법.

청구항 119

제114항에 있어서, 상기 염기가 t-BuOK이고, 상기 염이 MgCl₂인 방법.

청구항 120

제114항에 있어서, 상기 염기가 BuLi이고, 상기 염이 MgCl₂인 방법.

청구항 121

제114항에 있어서, 상기 염기가 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU)이고, 상기 염이 MgCl₂인 방법.

청구항 122

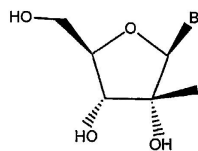
제114항에 있어서, 상기 염기가 Et₃N이고, 상기 염이 MgCl₂인 방법.

청구항 123

제99항에 있어서, 상기 뉴클레오시드가 araA (9-β-D-아라비노푸라노실아데닌); AZT (3'-아지도-2',3'-디데옥시티미딘); d4T (2',3'-디데히드로-3'-데옥시티미딘); ddI (2',3'-디데옥시이노신); ddA (2',3'-디데옥시아데노신); ddC (2',3'-디데옥시시티딘); L-ddC (L-2',3'-디데옥시시티딘); L-FddC (L-2',3'-디데옥시-5-플루오로시티딘); L-d4C (β-L-2',3'-디데히드로-2',3'-디데옥시-시티딘); L-Fd4C (β-L-2',3'-디데히드로-2',3'-디데옥시-5-플루오로시티딘); 3TC ((-)-2',3'-디데옥시-3'-티아시티딘); 리바비린 (1-β-D-리보푸라노실-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드); 5-플루오로-2'-데옥시우리딘; FIAU (1-(2'-데옥시-2'-플루오로-β-D-아라비노푸라노실)-5-요오도우리딘); FIAC (1-(2'-데옥시-2'-플루오로-β-D-아라비노푸라노실)-5-요오도시토신); BHCG ((±)-(1α,2α,3α)-9-[2',3'-비스(히드록시메틸)시클로부틸]-구아닌); L-FMAU (2'-플루오로-5-메틸-β-L-아라비노푸라노실우라실); BvaraU (1'-β-D-아라비노푸라노실-E-5-(2-브로모비닐)우라실); E-5-(2-브로모비닐)-2'-데옥시우리딘); TFT (트리플루오로티미딘); 5-프로피닐-1'-아라비노푸라노실우라실; CDG (카르보시클릭 2'-데옥시구아노신); DAPD ((-)-β-D-2,6-디아미노퓨린 디옥솔란); FDOC ((-)-β-D-5-플루오로-1-[2'-(히드록시메틸)-1',3'-디옥솔란]시토신); d4C (-2',3'-디데히드로-2',3'-디데옥시-시티딘); DXG (디옥솔란 구아노신); FEAU (2'-데옥시-2'-플루오로-1'-β-D-아라비노푸라노실-5-에틸우라실); FLG (2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신); FTC ((-)-시스-5-플루오로-1-[2'-(히드록시메틸)-1',3'-옥사티올란-5'-일]-시토신); L-dC (β-L-2'-데옥시시토신); L-dT (β-L-2'-데옥시티미딘); 5-일-카르보시클릭 2'-데옥시구아노신; 옥세타노신 A (9-(2'-데옥시-2'-히드록시메틸-β-D-에리트로-옥세타노실)아데닌); 옥세타노신 G (9-(2'-데옥시-2'-히드록시메틸-β-D-에

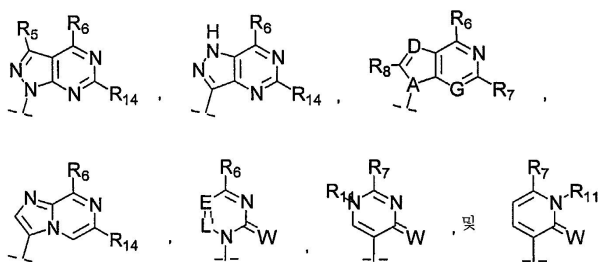
리트로-옥세타노실)구아닌); 시클로부트 A ((+/-)-9-[(1'-β,2'-α,3'-β)-2',3'-비스(히드록시메틸)-1'-시클로부틸]아데닌); 시클로부트 G ((+/-)-9-[(1'-β,2'-α,3'-β)-2,3-비스(히드록시메틸)-1-시클로부틸]구아닌); dFdC (2',2'-디플루오로-2'-데옥시시티딘); araC (아라비노푸라노실시토신); 브로모데옥시우리딘; IDU (5-요오도-2'-데옥시우리딘); CdA (2-클로로-2'-데옥시아데노신); FaraA (2-플루오로아라비노푸라노실아데노신); 코포마이신; 2'-데옥시코포마이신; araT (1-β-D-아라비노푸라노실 티미딘); 티아조푸린; ddAPR (2,6-디아미노퓨린-2',3'-디데옥시리보시드); 9-(아라비노푸라노실)-2,6-디아미노퓨린; 9-(2'-데옥시리보푸라노실)-2,6-디아미노퓨린; 9-(2'-데옥시-2'-플루오로리보푸라노실)-2,6-디아미노퓨린; 9-(아라비노푸라노실)구아닌; 9-(2'-데옥시리보푸라노실)구아닌; 9-(2'-데옥시-2'-플루오로리보푸라노실)구아닌; FMDC ((E)-2'-데옥시-2'(플루오로메틸렌)시티딘); DMDC (2'-데옥시-2'-메틸리텐-시티딘); 4'-티오-araC (4'-티오-아라비노푸라노실-시티딘); 5,6-디히드로-5-아자시티딘; 5-아자시티딘; 5-아자-2'-데옥시시티딘; AICAR (5-아미노이미다졸-4-카르복스아미도-1-리보푸라노실); NK-84-0218; AM365; MCC478; ICN 2001; 플루오르 L 및 D 뉴클레오시드; 팜시클로비르 (2-[2-(2-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸]-1,3-프로판디올 디아세테이트); ACV (9-(2'-히드록시에톡실메틸)구아닌); GCV (9-(1',3'-디히드록시-2'-프로폭시메틸)구아닌); 펜시클로비르 (9-(4'-히드록시-3'-히드록시메틸부트-1'-일)구아닌); (R)-9-(3',4'-디히드록시부틸)구아닌, 시탈렌 (1-(4'-히드록시-1',2'-부타디에닐)시토신), 및 하기 화학식 III의 2'-β-메틸-리보푸라노실 뉴클레오시드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

<화학식 III>



상기 식 중,

B는



로 이루어진 군으로부터 선택되는데,

여기서, A, G 및 L'는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

D는 N, CH, C-CN, C-NO₂, C-C₁₋₃ 알킬, C-NHCONH₂, C-CONR¹¹R¹¹, C-CSNR¹¹R¹¹, C-COOR¹¹, C-C(=NH)NH₂, C-히드록시, C-C₁₋₃ 알콕시, C-아미노, C-C₁₋₄ 알킬아미노, C-디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C-할로젠, C-(1,3-옥사졸-2-일), C-(1,3-티아졸-2-일) 또는 C-(이미다졸-2-일)이며; 여기서, 알킬은 비치환되거나, 또는 할로젠, 아미노, 히드록시, 카르복시 및 C₁₋₃ 알콕시로 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환되고;

E는 N 또는 CR⁵이고;

W는 O 또는 S이고;

R⁵는 H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₄ 알킬아미노, CF₃ 또는 할로젠이고;

R⁶은 H, OH, SH, NH₂, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C₃₋₆ 시클로알킬아미노, 할로젠, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 또는 CF₃이고;

R⁷은 H, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₃₋₆ 시클로알킬아미노 또는 디(C₁₋₄ 알킬)아미노이고;

R^8 은 H, 할로젠, CN, 카르복시, C_{1-4} 알킬옥시카르보닐, N_3 , 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, 히드록시, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬술폰일 또는 $(C_{1-4}$ 알킬) $_{0-2}$ 아미노메틸이고;

R^{11} 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{14} 은 H, CF_3 , C_{1-4} 알킬, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, C_{3-6} 시클로알킬아미노 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노이다.

명세서

[0001] 본 출원은 2002년 10월 31일자로 출원된 U. S. 가출원 번호 제60/423,259호 및 2002년 10월 31일자로 출원된 U. S. 가출원 번호 제60/423,211호의 이점을 청구하며, 이들은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

기술분야

[0002] 본 발명은 1-아릴-1,3-프로판 디올의 특정 신규 시클릭 포스페이트 디에스테르, 이들의 제법 및 합성 중간체, 및 프로드럭 합성에서의 이들의 용도에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 발명은 트랜스-입체화학을 갖는 1-아릴-1,3-프로판 디올의 임의 치환되는 시클릭 포스페이트 디에스테르, 및 시스-배열을 갖는 포스페이트 프로드럭을 합성하기 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 본 발명의 배경에 대한 하기 설명은 본 발명의 이해를 돕기 위해 제공된 것이지만, 본 발명의 선행기술로 인정되거나 기술되지는 않는다. 모든 문헌은 그 전문이 참고로 포함된다.

[0004] 유리 아인산 및 포스포산, 및 그의 염은 생리학적 pH에서 고도로 대전되고, 이에 따라 불량한 경구 생체이용률, 불량한 세포 투과성 및 제한된 조직 분포 (예를 들어, CNS)를 빈번하게 나타낸다. 추가로, 빠른 신장 청소율 뿐만 아니라 독성 (예를 들어, 신장, 위장 등)으로 인하여, 상기 산들은 또한 이들의 약물로서의 용도를 저해하는, 짧은 혈장 반감기를 비롯한 여러 다른 성질과 일반적으로 연관되어 있다 (예를 들어, 문헌[Antimicrob Agents Chemother. May; 42(5): 1146-50 (1998)] 참조). 포스페이트는 포스파타제 (예를 들어, 알칼리성 포스파타제, 뉴클레오티다제)의 작용을 통해 신속하게 가수분해되기 때문에 이들이 혈장 뿐 아니라 대부분의 조직에서 불안정하다는 점에서 추가 한계점을 갖는다. 따라서, 포스페이트기는 높은 수용성을 가능하게 하여 약물이 비경구적으로 전달될 수 있게 하기 때문에, 포스페이트 에스테르는 프로드럭 전략으로서, 특히 수불용성 화합물 용으로 자주 사용된다.

[0005] 현행 치료법으로 간암을 치료하기는 어렵다. 일반적으로 간 종양은 방사선요법에 내성이고, 화학요법에 잘 반응하지 않으며, 고도의 세포 이질성을 특징으로 한다.

[0006] 용량-제한성 간의 부작용 또는 표적 조직으로의 화학요법제의 부적절한 전달로 인하여 간염 및 간암은 현행 치료법으로 잘 치료되지 않는다.

[0007] 다수의 뉴클레오시드가 종양용해제 또는 항바이러스제로서 사용되어 왔다. 흔히, 바이러스성 키나제와 상응하는 뉴클레오시드의 낮은 기질 활성으로 인해, 또는 뉴클레오시드를 모노포스페이트로 전환시키는데 요구되는 바이러스성 뉴클레오시드 키나제가 바이러스 내성을 하향 조절하기 때문에, 상기 화합물들은 낮은 활성을 나타내는 것으로 보고되고 있다. 그러나, 모노포스페이트의 높은 전하 및 혈장 중 모노포스페이트의 불안정성으로 인하여, 모노포스페이트는 경구 투여 후에 바이러스 감염된 세포에 전달되기 어렵다. 또한, 이들 화합물들은 종종 대부분 높은 신장 청소율 때문에 짧은 반감기를 갖는다. 일부 경우, 높은 신장 청소율은 신독성을 야기할 수 있거나, 또는 신장 기능이 주로 손상되는 당뇨병과 같은 질환에서 주요 한계점이 될 수 있다.

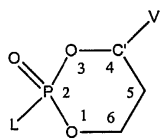
[0008] 상기 기재된 접근법에 있어서의 한계점에는 약물 부하능(drug loading capacity), 접합체 제조 및 특화의 복잡성, 및 수용체 하향 조절이 포함된다. 따라서, 인 함유 약물의 프로드럭에 대한 필요가 여전히 존재한다.

[0009] <발명의 요약>

[0010] 본 발명은 트랜스-입체화학을 갖는, 1-아릴-1,3-프로판 디올의 특정 신규 시클릭 포스페이트 디에스테르, 이들

의 제법 및 합성 중간체, 및 프로드럭 합성에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

화학식 I



[0011]

상기 식 중,

[0012]

V 및 L은 서로에 대해 트랜스이고;

[0013]

V는 카르보시클릭 아릴, 치환된 카르보시클릭 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0014]

상기 기 L은 할로젠, 아릴옥시, 알킬 술포네이트, 치환된 아릴옥시기, 할로알콕시, 퍼할로알콕시 또는 N-히드록시-질소 함유 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 이탈기이다.

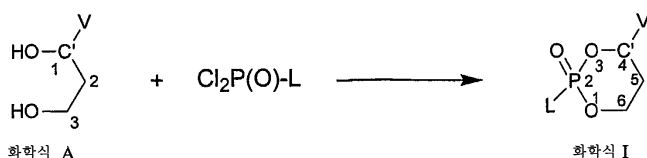
[0015]

화학식 I의 화합물은 탄소 C'에서 S 배열을 갖거나 탄소 C'에서 R 배열을 갖는 라세미체이다.

[0016]

본 발명은 하기 화학식 A의 1-(V)-1,3-프로판 디올을 사용하여 화학식 I의 화합물 입체선택적 합성을 위한 몇몇 방법을 제공한다.

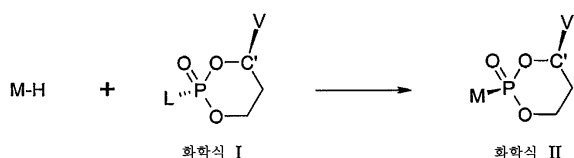
[0017]



[0018]

본 발명은 또한 하기 화학식 II의 시스-포스페이트 프로드럭 및 이들의 제약상 허용되는 프로드럭 및 염의 입체 선택적 합성을 위한 상기 트랜스-인산화제를 사용하는 신규 방법을 제공한다.

[0019]



[0020]

M은 PO_3^{2-} , $\text{P}_2\text{O}_6^{3-}$ 또는 $\text{P}_3\text{O}_9^{4-}$ 에 부착되는 기로부터 선택되는데, 이는 생물학적 활성제이고, 산소, 황 또는 질소 원자를 통해 화학식 II의 인에 부착된다.

[0021]

이들 화합물들이 비대칭 중심을 가지므로, 본 발명은 이들 화합물의 라세미 혼합물 및 부분입체이성질체 혼합물 뿐만 아니라, 개개의 입체이성질체에도 관련된다. 본 발명은 또한 산 부가염을 비롯한, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염 및(또는) 제약상 유용한 염을 포함한다.

[0022]

<정의>

[0023]

본 발명에 따라서 및 본원에 사용되는 바와 같이, 달리 명백히 언급되지 않는 한, 하기 용어들은 하기 의미를 갖는 것으로 정의된다.

[0024]

용어 "아릴"은 5 내지 14개의 고리 원자, 및 공액 pi 전자계를 가진 1개 이상의 고리를 갖는 방향족기를 나타내고, 카르보시클릭 아릴기, 헤테로시클릭 아릴기 및 비아릴기를 포함하는데, 이들 모두는 임의 치환될 수 있다. 적합한 아릴기로는 페닐 및 푸란-2,5-디일이 포함된다.

[0025]

카르보시클릭 아릴기는 방향족 고리상의 고리 원자가 탄소 원자인 기이다. 카르보시클릭 아릴기는 모노시클릭 카르보시클릭 아릴기, 및 폴리시클릭 또는 융합 화합물, 예를 들어 임의 치환되는 나프틸기를 포함한다.

[0026]

헤테로시클릭 아릴기 또는 헤테로아릴기는 방향족 고리내에 고리 원자로서 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖고 나머지 고리 원자가 탄소 원자인 기이다. 적합한 헤테로원자로는 산소, 황, 질소 및 셀레늄이 포함된다. 적합한

[0027]

헤테로아릴기로는 푸라닐, 티에닐, 피리딜, 피롤릴, N-저급 알킬 피롤릴, 피리딜-N-옥시드, 피리미딜, 피라지닐, 이미다졸릴 등이 포함되며, 이들 모두는 임의 치환된다.

[0028] 용어 "N-함유 헤테로아릴"은 탄소 원자를 통해 부착된 1 내지 3개의 질소를 고리 원자로서 갖는 헤테로아릴을 나타낸다.

[0029] 용어 "비아릴"은 1개 초과와 방향족 고리를 함유하는 아릴기를 지칭하는 것으로서, 융합된 고리게 및 다른 아릴기로 치환된 아릴기 둘다를 포함한다. 상기 기들은 임의 치환될 수 있다. 적합한 비아릴기로는 나프틸 및 비페닐이 포함된다.

[0030] 용어 "임의 치환되는" 또는 "치환된"이란 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 아릴옥시, 퍼할로알콕시, 아르알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아르알콕시, 아지도, 아미노, 구아니디노, 아미디노, 할로, 저급 알킬티오, 옥소, 아실알킬, 카르복시 에스테르, 카르복실, -카르복스아미도, 니트로, 아실옥시, 아미노알킬, 알킬아미노아릴, 알킬아릴, 알킬아미노알킬, 알콕시아릴, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 포스포노, 술폰, -카르복스아미도알킬아릴, -카르복스아미도아릴, 히드록시알킬, 할로알킬, 알킬아미노알킬카르복시-, 아미노카르복스아미도알킬-, 시아노, 저급 알콕시아릴, 저급 퍼할로알킬 및 아릴알킬옥시아릴로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 치환되는 기를 포함한다. "치환된 아릴" 및 "치환된 헤테로아릴"은 바람직하게는 1 내지 4개의 치환기로 치환되는 아릴기 및 헤테로아릴기를 지칭한다. 바람직하게는, 상기 치환기는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0031] 용어 "이탈기"는 반응 중 절단될 때 반응 동안 결합에 공급되는 인을 함유하지 않는 기질 분자의 부분을 지칭한다.

[0032] 용어 "전자-끄는 기"는 당업계에 인지되며, 이웃 원자로부터 원자가 전자를 끌어당기는 치환기의 경향을 의미한다 (즉, 치환기는 이웃 원자에 대해 전기음성임). 전자-끄는 능력의 수준의 정량은 해미트(Hammett) 시그마(σ) 상수에 의해 주어진다. 익히 공지된 이 상수는 다수의 참고문헌, 예를 들어 문헌[J. March, Advanced 유기 Chemistry, McGraw Hill Book Company, New York, (1977 edition) pp. 251-259]에 기재되어 있다. 해미트 상수값은 일반적으로 전자 공여기에 대해서는 음수 (NH_2 에 대해 $\sigma_p = -0.66$)이고, 전자 끄는 기에 대해서는 양수 (니트로 기에 대해 $\sigma_p = 0.78$)이며, σ_p 는 파라 치환을 나타낸다. 전자-끄는 기의 예로는 니트로, 케톤, 알데히드, 술폰, 트리플루오로메틸, -CN, 클로라이드, 플루오라이드 등이 포함된다.

[0033] 용어 "-아르알킬"은 아릴기로 치환된 알킬렌기를 지칭한다. 적합한 아르알킬기로는 벤질, 피롤릴 등이 포함되며, 이들은 임의 치환될 수 있다. "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴기로 치환된 알킬렌기를 지칭한다.

[0034] 용어 "-알킬아릴"은 알킬기로 치환된 아릴기를 지칭한다. "저급-알킬아릴"은 알킬이 저급 알킬인 상기 기를 지칭한다.

[0035] 유기 라디칼 또는 화합물 각각에 대하여 본원에 나타난 용어 "저급"이란 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하, 유리하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 것을 정의한다. 이러한 기들은 직쇄, 분지형 또는 시클릭일 수 있다.

[0036] 용어 "알킬아미노"는 R 및 R'가 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되는 -NRR'를 지칭한다.

[0037] 각각의 용어 "아릴아미노" (a) 및 "아르알킬아미노" (b)는 각각 (a) R이 아릴이고, R'가 수소, 알킬, 아르알킬 또는 아릴인 상기 기 -NRR', 및 (b) R이 아르알킬이고, R'가 수소 또는 아르알킬, 아릴, 알킬인 상기 기 -NRR'를 지칭한다.

[0038] 용어 "아실"은 R이 알킬 및 아릴인 -C(O)R을 지칭한다.

[0039] 용어 "카르복시 에스테르"는 R이 모두 임의 치환되는 알킬, 아릴 및 아르알킬인 -C(O)OR을 지칭한다.

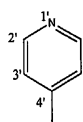
[0040] 용어 "카르복실"은 -C(O)OH를 지칭한다.

[0041] 용어 "옥소"는 알킬기 내의 =O를 지칭한다.

[0042] 용어 "아미노"는 R 및 R'가 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭으로부터 독립적으로 선택되는 (H를 제외한 모두가 임의 치환됨) -NRR'; 및 R 및 R'가 시클릭 고리계를 형성할 수 있는 것인 -NRR'를 지칭한다.

- [0043] 용어 "-카르복실아미도"는 각 R이 독립적으로 수소 또는 알킬인 $-CONR_2$ 를 지칭한다.
- [0044] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 $-F$, $-Cl$, $-Br$ 및 $-I$ 를 지칭한다.
- [0045] 용어 "술포닐"은 R이 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭으로부터 선택되는 $R-SO_2$ 를 지칭한다.
- [0046] 용어 "술포네이트"는 R이 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭으로부터 선택되는 $R-SO_2-O-$ 를 지칭한다.
- [0047] 용어 "술포산"은 R이 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭으로부터 선택되는 $R-SO_2-OH$ 를 지칭한다.
- [0048] 용어 "알킬아미노알킬카르복시"는 알킬-NR-알크-C(O)-O-(식 중, "알크"는 알킬렌기이고, R은 H 또는 저급 알킬임)를 지칭한다.
- [0049] 용어 "알킬"은 직쇄, 분지쇄 및 시클릭기를 포함하는 포화 지방족기를 지칭한다. 알킬기는 임의 치환될 수 있다. 적합한 알킬기로는 메틸, 이소프로필 및 시클로프로필이 포함된다.
- [0050] 용어 "시클릭 알킬" 또는 "시클로알킬"은 3 내지 10개의 원자, 보다 바람직하게는 3 내지 6개의 원자를 갖는 원형 알킬기를 지칭한다. 적합한 시클릭기로는 노르보르닐 및 시클로프로필이 포함된다. 상기 기들은 치환될 수 있다.
- [0051] 용어 "헤테로시클릭" 및 "헤테로시클릭 알킬"은 1개 이상의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유한 3 내지 10개의 원자, 보다 바람직하게는 3 내지 6개의 원자를 갖는 시클릭기를 지칭한다. 적합한 헤테로원자로는 산소, 황 및 질소가 포함된다. 헤테로시클릭기는 고리 중의 질소 또는 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다. 헤테로시클릭 알킬기로는 불포화 시클릭기, 융합 시클릭기 및 스피로시클릭기가 포함된다. 적합한 헤테로시클릭기로는 피롤리딘, 모르폴리노, 모르폴리노에틸 및 피리딘이 포함된다.
- [0052] 용어 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유한 불포화기를 지칭하고, 직쇄, 분지쇄 및 시클릭기를 포함한다. 알케닐기는 임의 치환될 수 있다. 적합한 알케닐기에는 알릴이 포함된다. "1-알케닐"은 제1 탄소 원자와 제2 탄소 원자 사이에 이중 결합이 존재하는 알케닐기를 지칭한다. 1-알케닐기에 또다른 기가 부착된다면 (예를 들어, 이는 시클릭 포스페이트에 부착된 V 치환기임), 이것은 제1 탄소에 부착된다.
- [0053] 용어 "알키닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유한 불포화기를 지칭하고, 직쇄, 분지쇄 및 시클릭기를 포함한다. 알키닐기는 임의 치환될 수 있다. 적합한 알키닐기에는 에티닐이 있다. "1-알키닐"은 제1 탄소 원자 및 제2 탄소 원자 사이에 삼중 결합이 존재하는 알키닐을 지칭한다. 1-알키닐기에 또다른 기가 부착된다면 (예를 들어, 이는 시클릭 포스페이트에 부착된 V 치환기임), 이것은 제1 탄소에 부착된다.
- [0054] 용어 "알킬렌"은 2가 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 포화 지방족기를 지칭한다.
- [0055] 용어 "아실옥시"는 에스테르기 $-O-C(O)R$ (식 중, R은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 또는 아르알킬임)을 지칭한다.
- [0056] 용어 "아미노알킬-"은 기 NR_2 -알크-(식 중, "알크"는 알킬렌기이고, R은 H, 알킬, 아릴 및 아르알킬로부터 선택됨)를 지칭한다.
- [0057] 용어 "알킬아미노알킬-"은 기 알킬-NR-알크-(식 중, 각 "알크"는 독립적으로 알킬렌으로부터 선택되고, R은 H 또는 저급 알킬임)를 지칭한다. "저급 알킬아미노알킬-"은 각 알킬렌기가 저급 알킬렌인 기를 지칭한다.
- [0058] 용어 "아릴아미노알킬-"은 기 아릴-NR-알크-(식 중, "알크"는 알킬렌기이고, R은 H, 알킬, 아릴 및 아르알킬임)를 지칭한다. "저급 아릴아미노알킬-"에서, 알킬렌기는 저급 알킬렌이다.
- [0059] 용어 "알킬아미노아릴-"은 알킬-NR-아릴-(식 중, "아릴"은 2가의 기이고, R은 H, 알킬 및 아르알킬임)을 지칭한다. "저급 알킬아미노아릴-"에서, 알킬렌기는 저급 알킬이다.
- [0060] 용어 "알콕시아릴-"은 알킬옥시기로 치환된 아릴기를 지칭한다. "저급 알킬콕시아릴-"에서, 알킬기는 저급 알킬이다.
- [0061] 용어 "아릴옥시알킬-"은 아릴옥시기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0062] 용어 "아르알킬옥시알킬-"은 기 아릴-알크-O-알크-(식 중, "알크"는 알킬렌기임)를 지칭한다. "저급 아르알킬옥시알킬-"은 알킬렌기가 저급 알킬렌인 상기 기를 지칭한다.

- [0063] 용어 "아릴옥시-"는 기 아릴-O-를 지칭한다.
- [0064] 용어 "알콕시-" 또는 "알킬옥시-"는 기 알킬-O-를 지칭한다.
- [0065] 용어 "알콕시알킬-" 또는 "알킬옥시알킬-"은 기 알킬-O-알크-(식 중, "알크"는 알킬렌기임)를 지칭한다. "저급 알콕시알킬-"에서, 각 알킬 및 알킬렌은 저급 알킬렌이다.
- [0066] 용어 "알킬티오-"는 기 알킬-S-를 지칭한다.
- [0067] 용어 "알킬티오알킬-"은 기 알킬-S-알크-(식 중, "알크"는 알킬렌기임)를 지칭한다. "저급 알킬티오알킬-"에서, 각 알킬 및 알킬렌은 저급 알킬렌이다.
- [0068] 용어 "알콕시카르보닐옥시-"는 알킬-O-C(O)-O-를 지칭한다.
- [0069] 용어 "아릴옥시카르보닐옥시-"는 아릴-O-C(O)-O-를 지칭한다.
- [0070] 용어 "알킬티오카르보닐옥시-"는 알킬-S-C(O)-O-를 지칭한다.
- [0071] 용어 "아미도" 또는 "카르복사아미도"는 $\text{NR}_2\text{-C(O)-}$ 및 RC(O)-NR^1 (식 중, R 및 R^1 은 H, 알킬, 아릴 및 아르알킬을 포함함)를 지칭한다. 상기 용어는 우레아 -NR-C(O)-NR- 을 포함하지 않는다.
- [0072] 용어 "카르복사아미도알킬아릴" 및 "카르복사아미도아릴"은 각각 아릴-알크- $\text{NR}^1\text{-C(O)}$ 및 아릴- $\text{NR}^1\text{-C(O)-알크-}$ (식 중, "알크"는 알킬렌이고, R^1 및 R은 H, 알킬, 아릴 및 아르알킬을 포함함)를 지칭한다.
- [0073] 용어 "히드록시알킬"은 1개의 -OH로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0074] 용어 "할로알킬"은 1개의 할로로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0075] 용어 "시아노"는 $\text{-C}\equiv\text{N}$ 을 지칭한다.
- [0076] 용어 "니트로"는 -NO_2 를 지칭한다.
- [0077] 용어 "아실알킬"은 알킬-C(O)-알크-(식 중, "알크"는 알킬렌임)를 지칭한다.
- [0078] 용어 "아미노카르복사아미도알킬-"은 기 $\text{NR}_2\text{-C(O)-N(R)-알크-}$ (식 중, R은 알킬기 또는 H이고, "알크"는 알킬렌기임)를 지칭한다. "저급 아미노카르복사아미도알킬-"은 "알크"가 저급 알킬렌인 상기 기를 나타낸다.
- [0079] 용어 "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다.
- [0080] 용어 "퍼할로"는 매 C-H 결합이 지방족기 또는 아릴기상의 C-할로 결합으로 대체된 기를 지칭한다. 적합한 퍼할로알킬기에는 -CF_3 및 -CFCI_2 가 포함된다.
- [0081] 용어 "구아니디노"는 -NR-C(=NR)-NR_2 및 $\text{-N=C(NR}_2)_2$ (식 중, 각 R 기는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 아릴의 군으로부터 독립적으로 선택되고, -H를 제외한 모두는 임의 치환됨) 둘다를 지칭한다.
- [0082] 용어 "아미디노"는 -C(=NR)-NR_2 (식 중, 각 R 기는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 아릴의 군으로부터 독립적으로 선택되고, -H를 제외한 모두는 임의 치환됨)를 지칭한다.
- [0083] 용어 "4-피리딜", "피리드-4-일" 및 "4-피리디닐"은 하기 식을 지칭한다.



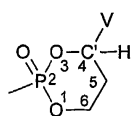
- [0084]
- [0085] 용어 "N-히드록시-질소-함유 헤테로아릴"은 히드록시기가 질소 원자에 부착된 N-함유 헤테로아릴을 지칭한다. 그 예로는 N-히드록시-벤조트리아졸이 있다.
- [0086] 용어 "N-함유 헤테로아릴 용매"는 고리 원자로서의 질소가 1 내지 3개인 $4 < \text{pKa} < 6$ 의 헤테로아릴기이고, N-비함유 헤테로아릴 용매와 임의로 혼합된다.
- [0087] 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물, 및 유기 또는 무기 산 또는 염기의 조합물로부터 유래되는 화

화학식 I의 화합물의 염 및 이들의 프로드럭을 포함한다. 적합한 산으로는 아세트산, 아디프산, 벤젠술폰산, (+)-7,7-디메틸-2-옥소비시클로[2.2.1]헵탄-1-메탄술폰산, 시트르산, 1,2-에탄디술폰산, 도데실 술폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루코론산, hippuric acid, 히드로클로라이드 헤미에탄올산, HBr, HCl, HI, 2-히드록시에탄술폰산, 락트산, 락토비온산, 말레산, 메탄술폰산, 메틸브로마이드산, 메틸 황산, 2-나프탈렌술폰산, 질산, 올레산, 4,4'-메틸렌비스[3-히드록시-2-나프탈렌카르복실산], 인산, 폴리갈락투론산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 술폰살리실산, 탄닌산, 타르타르산, 테레프탈산 및 p-톨루엔술폰산이 포함된다.

[0088] 본원에 사용되는 용어 "프로드럭"은 생물계에 투여될 때 자발적 화학 반응(들)의 결과로서의 생물학적 활성 화합물, 화학 반응(들) 및(또는) 물질대사 화학 반응(들)을 촉매하는 효소, 또는 각각의 조합을 생성하는 임의의 화합물을 지칭한다. 표준 프로드럭은 약물에 대하여 관능기에 부착된 기 (생체내에서 절단됨), 예를 들어 HO-, HS-, HOOC-, R₂N-를 사용하여 형성된다. 표준 프로드럭은 상기 기가 알킬, 아릴, 아르알킬, 아실옥시알킬, 알콕시카르보닐옥시알킬인 카르복실레이트 에스테르 뿐 아니라, 부착된 기가 아실기, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 포스페이트 또는 술페이트인 히드록실의 에스테르, 티올 및 아민이 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 상기 설명된 기들은 예시적인 것이고 절대적인 것은 아니며, 당업자는 기타 공지된 다양한 프로드럭을 제조할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 상기 프로드럭은 본 발명의 범주 내에 있다. 프로드럭은 일부 형태가 화학적으로 변형되어야만 생물학적 활성인 화합물 또는 생물학적 활성 화합물의 전구체인 화합물을 생성한다. 일부 경우, 프로드럭은 일반적으로 약물 자체보다 생물학적 활성이 낮고, 개선된 경구 생체이용률, 약력학적 민감도 등을 통해 약물 효율 또는 안전성이 개선된다. 생물학적 활성 화합물로는, 예를 들어, 항암제, 항바이러스제 및 항생제가 포함된다.

[0089] 용어 "포스페이트"는 각각 O, S 또는 N을 통해 -P(O)(OR)(OR) 중의 인에 부착된 화합물 (시클릭 형태를 포함함), 즉 포스페이트, 티오포스페이트 및 포스포르아미데이트를 지칭한다.

[0090] 용어 "시클릭 포스페이트"는 -P(O)(OR)(OR)가



[0091] 인 포스페이트 디에스테르를 지칭한다.

[0092] V에 부착된 탄소는 C-H 결합을 가져야만 한다.

[0093] 용어 "포스페이트"는 C, O, S 또는 N을 통해 PO₃²⁻에 부착된 화합물을 지칭한다.

[0094] 용어 "포스페이트"는 -O-PO₃R₂를 지칭한다.

[0095] 용어 "티오포스페이트"는 -S-PO₃R₂를 지칭한다.

[0096] 용어 "포스포르아미데이트"는 -N-PO₃R₂를 지칭한다.

[0097] 용어 "카르보시클릭 당"은 당 고리에서 일반적으로 발견되는 산소 대신 탄소를 함유하는 당 동족체를 지칭한다. 5-원 고리, 예를 들어 리보푸라노실 및 아라비도푸라노실 당이 포함되며, 여기서 상기 고리 산소는 탄소로 대체된다.

[0098] 용어 "비시클릭 당"은 고리, 예를 들어 리보푸라노실 고리가 없는 당을 지칭한다. 그 예로는 리보푸라노실 고리를 대신하는 HO-CH₂-CH₂-O-CH₂-가 있다.

[0099] 용어 "L-뉴클레오시드"는 중성 β-D-뉴클레오시드 동족체의 거울상 이성질체를 지칭한다.

[0100] 용어 "아라비도푸라노실 뉴클레오시드"는 아라비도푸라노실 당, 즉 리보푸라노실 당의 2'-히드록실이 당 고리의 반대편상에 있는 아라비도푸라노실 당을 함유한 뉴클레오시드 동족체를 지칭한다.

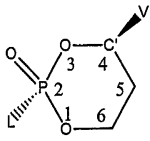
[0101] 용어 "디옥솔란 당"은 리보푸라노실 당의 3'탄소 대신에 산소 원자를 함유하는 당을 지칭한다.

[0102] 용어 "플루오르화 당"은 1 내지 3개의 탄소-불소 원자를 갖는 당을 지칭한다.

[0103] 용어 "뉴클레오시드"는 이들의 헤테로시클릭 및 카르보시클릭 동족체를 포함하는, 당에 연결된 퓨린 또는 피리미딘 염기, 또는 이들의 동족체를 지칭한다.

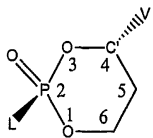
[0104] 용어 "V 및 L은 서로에 대해 트랜스이고", "트랜스-배열", "트랜스-포스페이트", "트랜스-인산화제" 및 "트랜스-이성질체"는 하기 화학식 I.A 및 I.B를 지칭한다.

화학식 I.A



[0105]

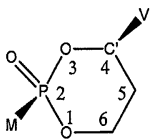
화학식 I.B



[0106]

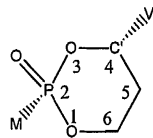
[0107] 용어 "V 및 M이 서로에 대해 시스이고", "시스-배열", "시스-프로드럭", 및 "시스-이성질체"는 하기 화학식 II.A 및 II.B를 지칭한다.

화학식 II.A



[0108]

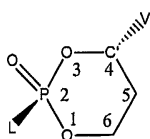
화학식 II.B



[0109]

[0110] 용어 "S-배열" 또는 "S-이성질체"는 탄소 C'의 절대 배열 S를 지칭한다.

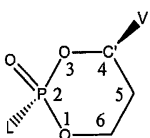
[0111] <화학식 I.B>



[0112]

[0113] 용어 "R-배열" 또는 "R-이성질체"는 탄소 C'의 절대 배열 R을 지칭한다.

[0114] <화학식 I.A >



[0115]

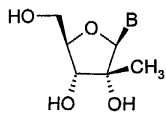
[0116] 용어 "모약물"은 포스페이트에 대한 MH (식 중, M은 산소, 황 또는 질소를 통해 -P(O)(OR)(OR)에 연결됨)를 지칭한다. 예를 들어, AZT는 MH 형태의 모약물로서 여겨질 수 있다. 본체에서, AZT는 먼저 $AZT-PO_3^{2-}$ 으로 인산화된 다음 추가 인산화되어 생물학적 활성 형태인 AZT-트리포스페이트를 형성한다. 모약물 형태 MH는 M이 N, S 또는 O를 통해 부착될 때만 적용된다.

- [0117] 용어 "생물학적 활성 약물 또는 생물학적 활성제"는 생물학적 효과를 생성하는 화학 물질을 지칭한다. 본 발명에서, 생물학적 활성제는 $M-PO_3^{2-}$, $MP_2O_6^{3-}$ 또는 $M-P_3O_9^{4-}$ (식 중, M은 모약물 또는 대사물과 동일한 M일 수 있음)를 지칭한다.
- [0118] 용어 "퍼센트 거울상 이성질체 과량 (% ee)"은 광학 순도를 지칭한다. 이는 하기 수학식을 이용하여 얻어진다.
- [0119]
$$\frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100 = \%R - \%S$$
- [0120] 식 중, [R]은 R 이성질체의 양이고, [S]는 S 이성질체의 양이다. 이 화학식은 R이 우세 이성질체일 때의 % ee를 제공한다.
- [0121] 용어 "광학 순도"는 단일 거울상 이성질체로 이루어진 화학 물질을 지칭한다.
- [0122] 용어 "거울상 이성질체상 풍부한"이란 하나의 거울상 이성질체가 다른 하나보다 더 많은 양으로 이루어진 키랄 화합물의 샘플을 지칭한다. 거울상 이성질체상 풍부한 샘플에 대한 양은 거울상 이성질체 비율 또는 거울상 이성질체 과량에 의해 정량된다.
- [0123] 하기 공지된 약물을 본 명세서 및 청구범위에 나타낸다. 약어 및 일반명이 또한 주어진다.
- [0124] araA; 9-β-D-아라비노푸라노실아데닌 (비다라빈(Vidarabine))
- [0125] AZT; 3'-아지도-2',3'-디데옥시티미딘 (지도부딘(Zidovudine))
- [0126] d4T; 2',3'-디데히드로-3'-데옥시티미딘 (스타부딘(Stavudine))
- [0127] ddI; 2',3'-디데옥시이노신 (디다노신(Didanosine))
- [0128] ddA; 2',3'-디데옥시아데노신
- [0129] ddC; 2',3'-디데옥시시티딘 (잘시타빈(Zalcitabine))
- [0130] L-ddC; L-2',3'-디데옥시시티딘
- [0131] L-FddC; L-2',3'-디데옥시-5-플루오로시티딘
- [0132] L-d4C; β-L-2',3'-디데히드로-2',3'-디데옥시-시티딘
- [0133] L-Fd4C; β-L-2',3'-디데히드로-2',3'-디데옥시-5-플루오로시티딘
- [0134] 3TC; (-)-2',3'-디데옥시-3'-티아시티딘; 2'R,5'S(-)-1-[2-(히드록시메틸)옥사티올란-5-일]시토신 (라미부딘(Lamivudine))
- [0135] 1-β-D-리보푸라노실-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드 (리바비린(Ribavirin))
- [0136] 5-플루오로-2'-데옥시우리딘 (플록스우리딘(Floxuridine))
- [0137] FIAU; 1-(2'-데옥시-2'-플루오로-β-D-아라비노푸라노실)-5-요오도우리딘
- [0138] FIAC; 1-(2'-데옥시-2-플루오로-β-D-아라비노푸라노실)-5-요오도시토신
- [0139] BHCG; (±)-(1α,2β,3α)-9-[2',3'-비스(히드록시메틸)시클로부틸]구아닌
- [0140] L-FMAU; 2'-플루오로-5-메틸-β-L-아라비노푸라노실우라실
- [0141] BvaraU; 1'-β-D-아라비노푸라노실-E-5-(2-브로모비닐)우라실 (소리부딘(Sorivudine))
- [0142] E-5-(2-브로모비닐)-2'-데옥시우리딘
- [0143] TFT; 트리플루오로티미딘
- [0144] 5-프로피닐-1-아라비노푸라노실우라실 (조나비르(Zonavir))
- [0145] CDG; 카르보시클릭 2'-데옥시구아노신

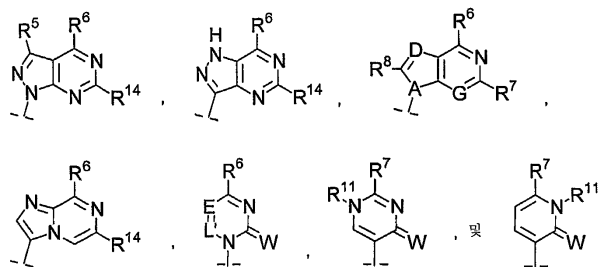
[0146]	DAPD; (-)-β-D-2,6-디아미노퓨린 디옥솔란
[0147]	FDOC; (-)-β-D-5-플루오로-1-[2'-(히드록시메틸)-1',3'-디옥솔란]시토신
[0148]	d4C; -2',3'-디데히드로-2',3'-디데옥시-시티딘
[0149]	DXG; 디옥솔란 구아노신
[0150]	FEAU; 2'-데옥시-2'-플루오로-1'-β-D-아라비노푸라노실-5-에틸우라실
[0151]	FLG; 2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신
[0152]	FLT; 3'-데옥시-3'-플루오로티미딘
[0153]	FTC; (-)-시스-5-플루오로-1-[2'-(히드록시메틸)-1',3'-옥사티올란-5'-일]시토신
[0154]	L-dT; β-L-2'-데옥시티미딘 (NV-02B)
[0155]	L-dC; β-L-2'-데옥시시토신, β-L-2'-데옥시시토신의 발린 프로드럭 유도체 (BMS200,475)
[0156]	5-일-카르보시클릭 2'-데옥시구아노신
[0157]	옥세타노신(Oxetanocin) A; 9-(2'-데옥시-2'-히드록시메틸-β-D-에리트로-옥세타노실)아데닌
[0158]	옥세타노신 G; 9-(2'-데옥시-2'-히드록시메틸-β-D-에리트로-옥세타노실)구아닌
[0159]	시클로부트(Cyclobut) A; (+/-)-9-[(1'-β,2'-α,3'-β)-2',3'-비스(히드록시메틸)-1'-시클로부틸]아데닌
[0160]	시클로부트 G; (+/-)-9-[(1'-β,2'-α,3'-β)-2,3-비스(히드록시메틸)-1-시클로부틸]구아닌 (로부카비르(Lobucavir))
[0161]	dFdC; 2',2'-디플루오로-2'-데옥시시티딘 (젬시타빈(Gemcitabine))
[0162]	araC; 아라비노푸라노실시토신 (시타라빈(Cytarabine))
[0163]	브로모데옥시우리딘
[0164]	IDU; 5-요오도-2'-데옥시우리딘 (이독스우리딘(Idoxuridine))
[0165]	CdA; 2-클로로-2'-데옥시아데노신 (클라드리빈(Cladribine))
[0166]	FaraA; 2-플루오로아라비노푸라노실아데노신 (플루다라빈(Fludarabine))
[0167]	코포마이신(Coformycin)
[0168]	2'-데옥시코포마이신
[0169]	araT; 1-β-D-아라비노푸라노시드 티미딘
[0170]	ddAPR; 2,6-디아미노퓨린-2',3'-디데옥시리보시드
[0171]	9-(아라비노푸라노실)-2,6-디아미노퓨린
[0172]	9-(2'-데옥시리보푸라노실)-2,6-디아미노퓨린
[0173]	9-(2'-데옥시-2'-플루오로리보푸라노실)-2,6-디아미노퓨린
[0174]	9-(아라비노푸라노실)구아닌
[0175]	9-(2'-데옥시리보푸라노실)구아닌
[0176]	9-(2'-데옥시-2'-플루오로리보푸라노실)구아닌
[0177]	FMdC; (E)-2'-데옥시-2'(플루오로메틸렌)시티딘
[0178]	DMDC; 2'-데옥시-2'-메틸레텐-시티딘
[0179]	4'-티오-araC; 4'-티오-아라비노푸라노실-시티딘
[0180]	5,6-디히드로-5-아자시티딘

- [0181] 5-아자시티딘
- [0182] 5-아자-2'-데옥시시티딘
- [0183] AICAR; 5-아미노이미다졸-4-카르복스아미도-1-리보푸라노실
- [0184] NK-84-0218 뉴클레오시드 동족체
- [0185] AM365, 아실계 구아노신 뉴클레오시드 동족체
- [0186] MCC478, 뉴클레오시드 동족체
- [0187] ICN 2001, 뉴클레오시드 동족체
- [0188] 플루오르(Fluor) L 및 D 뉴클레오시드, 뉴클레오시드 동족체
- [0189] 팜시클로비르(Famciclovir), 2-[2-(2-아미노-9H-퓨린-9-일)에틸]-1,3-프로판디올 디아세테이트
- [0190] ACV; 9-(2'-히드록시에톡실메틸)구아닌 (아시클로비르(Acyclovir))
- [0191] GCV; 9-(1',3'-디히드록시-2'-프로폭시메틸)구아닌 (간시클로비르(gancyclovir))
- [0192] 9-(4'-히드록시-3'-히드록시메틸부트-1'-일)구아닌 (펜시클로비르(Penciclovir))
- [0193] (R)-9-(3',4'-디히드록시부틸)구아닌 (부시클로비르(Buciclovir))
- [0194] [1-(4'-히드록시-1',2'-부타디에닐)시토신] (시탈렌(Cytallene))
- [0195] 하기 화학식 III의 2'-β-메틸-리보푸라노실 뉴클레오시드:

화학식 III



- [0196]
- [0197] 상기 식 중,
- [0198] B는



- [0199] 로 이루어진 군으로부터 선택되는데,

- [0200] 여기서,
- [0201] A, G 및 L'는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

- [0202] D는 N, CH, C-CN, C-NO₂, C-C₁₋₃ 알킬, C-NHCONH₂, C-CONR¹¹R¹¹, C-CSNR¹¹R¹¹, C-COOR¹¹, C-C(=NH)NH₂, C-히드록시, C-C₁₋₃ 알콕시, C-아미노, C-C₁₋₄ 알킬아미노, C-디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C-할로젠, C-(1,3-옥사졸-2-일), C-(1,3-티아졸-2-일) 또는 C-(이미다졸-2-일)이며; 여기서, 알킬은 비치환되거나, 또는 할로젠, 아미노, 히드록시, 카르복시 및 C₁₋₃ 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환되고;

- [0203] E는 N 또는 CR⁵이고;

- [0204] W는 O 또는 S이고;

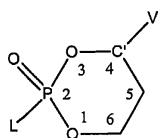
- [0205] R^5 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-4} 알킬아미노, CF_3 또는 할로젠이고;
- [0206] R^6 은 H, OH, SH, NH_2 , C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, C_{3-6} 시클로알킬아미노, 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시 또는 CF_3 이고;
- [0207] R^7 은 H, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, C_{3-6} 시클로알킬아미노 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노이고;
- [0208] R^8 은 H, 할로젠, CN, 카르복시, C_{1-4} 알킬옥시카르보닐, N_3 , 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, 히드록시, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬술포닐 또는 $(C_{1-4}$ 알킬) $_{0-2}$ 아미노메틸이고;
- [0209] R^{11} 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0210] R^{14} 는 H, CF_3 , C_{1-4} 알킬, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, C_{3-6} 시클로알킬아미노 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노이다.

발명의 상세한 설명

[0211] 본 발명은 트랜스-입체화학을 갖는, 1,3-프로판-1-아릴 디올의 특정 신규 시클릭 포스페이트 디에스테르, 이들의 제법 및 합성 중간체, 프로드럭 합성에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

[0212] I. 한 측면에서, 하기 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

[0213] <화학식 I >



[0214]

[0215] V는 카르보시클릭 아릴, 치환된 카르보시클릭 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 측면에서, 카르보시클릭 아릴 및 치환된 카르보시클릭 아릴기는 페닐, 및 1 내지 4개의 치환기로 치환된 페닐을 포함한다. 또다른 측면에서, 헤테로아릴기는 0 내지 2개의 치환기를 갖는 모노시클릭 헤테로아릴기를 포함한다. 또다른 측면에서, 헤테로아릴기는 4-피리딜, 3-피리딜 및 2-피리딜이다. 또다른 측면에서, 카르보시클릭기는 3-클로로페닐, 3-브로모페닐 및 3,5-디클로로페닐이다.

[0216] 상기 기 L은 할로젠, 아릴옥시, 알킬 술포네이트, 치환된-아릴옥시기, 할로알콕시, 퍼할로알콕시, N-함유 헤테로아릴 및 N-히드록시-질소 함유-헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 이탈기이다. 한 측면에서, 이탈기는 할로젠, 아릴 술포네이트 및 1 내지 3개의 전자 끄는 기에 의해 치환된 아릴옥시기이다. 또다른 측면에서, 이탈기는 할로젠, 예를 들어 클로로 또는 브로모, 아릴술포네이트, 예를 들어 8-퀴놀릴술포네이트 또는 2,4,6-트리메틸페닐술포네이트 및 치환된-아릴옥시기, 예를 들어 클로로페녹시, 디클로로페녹시 또는 니트로페녹시이다. 또다른 측면에서, 이탈기는 4-클로로페녹시, 3,5-디클로로페녹시, 4-니트로페녹시 및 2,4-디클로로페녹시이다.

[0217] 또다른 측면에서, V 및 L은 서로에 대해 트랜스이고;

[0218] V는 카르보시클릭 아릴, 치환된 카르보시클릭 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 측면에서, 카르보시클릭 아릴 및 치환된 카르보시클릭 아릴기는 페닐, 및 1 내지 4개의 치환기로 치환된 페닐을 포함한다. 또다른 측면에서, 헤테로아릴기는 0 내지 2개의 치환기를 갖는 모노시클릭 헤테로아릴기를 포함한다. 또다른 측면에서, 헤테로아릴기는 4-피리딜, 3-피리딜 및 2-피리딜이다. 또다른 측면에서, 카르보시클릭기는 3-클로로페닐, 3-브로모페닐 및 3,5-디클로로페닐이다.

[0219] 상기 기 L은 할로젠, 아릴옥시, 알킬 술포네이트, 치환된-아릴옥시기, 할로알콕시, 퍼할로알콕시, N-함유 헤테로아릴 및 N-히드록시-질소 함유-헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 이탈기이다. 한 측면에서, 이탈기는 할로젠, 아릴 술포네이트 및 1 내지 3개의 전자 끄는 기에 의해 치환된 아릴옥시기이다. 또다른 측면에서, 이탈기는 할로젠, 예를 들어 클로로 또는 브로모, 아릴술포네이트, 예를 들어 8-퀴놀릴술포네이트 또

는 2,4,6-트리메틸페닐술포네이트 및 치환된-아릴옥시기, 예를 들어 클로로페녹시, 디클로로페녹시 또는 니트로페녹시이다. 또다른 측면에서, 이탈기는 4-클로로페녹시, 3,5-디클로로페녹시, 4-니트로페녹시 및 2,4-디클로로페녹시이다.

[0220] 또다른 측면에서, V 및 L은 서로에 대해 시스이고;

[0221] V는 카르보시클릭 아릴, 치환된 카르보시클릭 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 측면에서, 카르보시클릭 아릴 및 치환된 카르보시클릭 아릴기는 페닐, 및 1 내지 4개의 치환기로 치환된 페닐을 포함한다. 또다른 측면에서, 헤테로아릴기는 0 내지 2개의 치환기를 갖는 모노시클릭 헤테로아릴기를 포함한다. 또다른 측면에서, 헤테로아릴기는 4-피리딜, 3-피리딜 및 2-피리딜이다. 또다른 측면에서, 카르보시클릭기는 3-클로로페닐, 3-브로모페닐 및 3,5-디클로로페닐이다.

[0222] 기 L은 할로젠, 아릴옥시, 알킬 술포네이트, 치환된-아릴옥시기, 할로알콕시, 퍼할로알콕시, N-함유 헤테로아릴 및 N-히드록시-질소 함유-헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 이탈기이다. 한 측면에서, 이탈기는 할로젠, 아릴 술포네이트 및 1 내지 3개의 전자 끄는 기에 의해 치환된 아릴옥시기이다. 또다른 측면에서, 이탈기는 할로젠, 예를 들어 클로로 또는 브로모, 아릴술포네이트, 예를 들어 8-퀴놀릴술포네이트 또는 2,4,6-트리메틸페닐술포네이트 및 치환된-아릴옥시기, 예를 들어 클로로페녹시, 디클로로페녹시 또는 니트로페녹시이다. 또다른 측면에서, 이탈기는 4-클로로페녹시, 3,5-디클로로페녹시, 4-니트로페녹시 및 2,4-디클로로페녹시이다.

[0223] 화학식 I의 화합물은 탄소 C'에서 S 배열 또는 R 배열을 갖는 라세미체이다. 한 측면에서, 화합물의 광학 순도는 탄소 C'에서 S 또는 R 배열에 대해 > 95% ee이다.

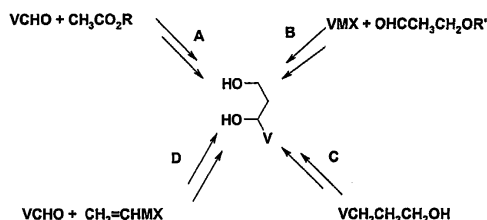
[0224] II. 인산화제의 합성

[0225] II.1 1-(아릴)-프로판-1,3-디올의 합성:

[0226] 1,3-디올을 제조하기 위한 다양한 합성 방법이 공지되어 있다. 이러한 적합한 방법은 1) 라세미 1-(아릴)-프로판-1,3-디올의 합성; 2) 거울상 이성질체상 풍부한 1-(아릴)-프로판-1,3-디올의 합성의 2개의 유형으로 구분된다.

[0227] II.1.1 라세미 1-(아릴)-프로판-1,3-디올의 합성:

[0228] 1,3-디히드록시 화합물은 문헌에 공지된 몇몇 방법으로 합성할 수 있다. 치환된 방향족 알데히드를 사용하여, 알킬 아세테이트의 리튬 에놀레이트 첨가에 이은 에스테르 환원을 통해 라세미 1-(아릴)프로판-1,3-디올을 합성한다 (경로 A) (문헌[Turner, J. Org. Chem. 55:4744 (1990)]). 별법으로, 또한 아릴 그리냐드(Grignard)를 1-히드록시 프로판-3-알에 첨가하여 1-(아릴치환된)프로판-1,3-디올을 수득한다 (경로 B). 이 방법은 다양한 치환된 아릴 할라이드를 1-(아릴치환된)-1,3-프로판 디올로 전환시킬 수 있을 것이다 (문헌[Coppi, et al., J. Org. Chem. 53:911 (1988)]). 또한, 아릴 할라이드를 사용하여 1,3-디옥스-4-엔의 Heck(Heck) 커플링에 이은 환원 및 가수분해에 의해 1-치환된 프로판 디올을 합성할 수 있다 (문헌[Sakamoto, et al., 테트라hedron Lett. 33:6845 (1992)]). 피리딜, 퀴놀린, 이소퀴놀린 프로판-3-올 유도체는 N-옥시드 형성에 이은 아세트산 무수물 조건에서의 재배열에 의해 1-치환된-1,3-디올로 산화될 수 있다 (경로 C) (문헌[Yamamoto, et al., 테트라hedron 37:1871 (1981)]). 다양한 방향족 알데히드는 또한 비닐 그리냐드 첨가에 이은 수소화붕소 첨가 반응에 의해 1-치환된-1,3-디올로 전환될 수 있다 (경로 D).



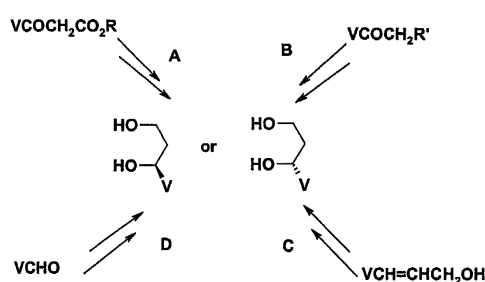
V = 아릴, R = 알킬, R' = 벤질, M = Mg 또는 Li, X = 할라이드 또는 없음

[0229]

[0230] II.1.2 거울상 이성질체상 풍부한 1-(아릴)-프로판-1,3-디올의 합성:

[0231] 화학 작용제 또는 효소제를 통해 2차 알코올을 분리하기 위한 다양한 공지된 방법을 디올 거울상 이성질체의 제조에 이용할 수 있다 (문헌[Harada, et al., 테트라hedron Lett. 28:4843 (1987)]). 치환된 3-아릴-3-옥소 프로피온산 또는 에스테르의 전이 금속으로 축매화되는 수소화는 거울상 이성질체 순도가 높은 베타 히드록시산 또

는 에스테르의 R 또는 S-이성질체를 제조하기에 효율적인 방법이다 (문헌[Comprehensive Asymmetric Catalysis, Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H. (Eds), Springer, (1999); Asymmetric Catalysis in 유기 synthesis, Noyori, R., John Wiley, (1994)]). 이들 베타 히드록시산 또는 에스테르 생성물은 추가 환원되어 높은 ee의 요구되는 1-(아릴)-프로판-1,3-디올을 제공할 수 있다 (경로 A). 고압 수소화용 또는 수소 전달 반응용 β-케토산 또는 에스테르 기질은 염기 존재하에서 아세토페논과 디메틸카르보네이트의 응축 (문헌 [Chu, et al., J. Het Chem. 22:1033 (1985)]), 에스테르 응축 (문헌[Turner, et al., J. Org. Cher. 54:4229 (1989)])과 같은 다양한 방법으로 또는 아릴 할라이드로부터 (문헌[Kobayashi, et al., 테트라hedron Lett. 27:4745 (1986)]) 제조될 수 있다. 별법으로, 높은 거울상 이성질체 순도의 1,3-디올은 β-히드록시에틸 아릴 케톤 유도체 또는 β-케토산 유도체의 거울상선택적 보란 환원에 의해 수득될 수 있다 (경로 B) (문헌 [Ramachandran, et al., 테트라hedron Lett. 38:761 (1997)]). 또다른 방법에서, 상업적으로 이용가능한 신나 밀 알콜은 축매성 비대칭 에폭시화 조건하에서 에폭시 알콜로 전환될 수 있다. 이들 에폭시 알콜은 Red-알에 의해 환원되어 높은 ee의 1,3-디올을 생성할 수 있다 (경로 C) (문헌[Gao, et al., J. Org Chem. 53:4081 (1980)]). 거울상선택적 알돌 응축은 방향족 알데히드로부터 출발하여 높은 ee의 1,3-산화된 관능기를 합성하는 또다른 방법을 기재한다 (경로 D) (문헌[Mukaiyama, Org. React. 28: 203 (1982)]).



V = 아릴, R = 알킬 또는 H, R' = -CH₂OH, CO₂R

II.2 인산화제의 합성

1-아릴-3-프로판 디올을 화학식 Cl₂P(O)-L의 포스포로디클로리데이트와 반응시킴으로써 인산화제를 일반적으로 합성한다. L이 아릴옥시인 포스포로디클로리데이트는 치환된-페놀을 옥시염화인과 반응시킴으로써 합성된다 (문헌[Rathore et al., Indian J. Chem B 32 (10), 1066 (1993)]).

거울상 이성질체상 풍부한 활성화된 인산화제는 염기 존재하에서 거울상 이성질체상 풍부한 1-(V)-1,3-프로판 디올을 화학식 L-P(O)Cl₂의 포스포로디클로리데이트로 인산화함으로써 합성된다 (문헌[Ferroni et al., J. Org. Chem. 64(13), 4943 (1999)]). 한 측면에서, 첨가 순서는 선택된 용매 중의 포스포로디클로리데이트 용액에 디올과 염기의 용액을 첨가하는 것을 포함한다. 또다른 측면에서, 디올과 염기의 용액, 및 동일 용매 또는 상이한 용매 중 포스포로디클로리데이트를 함유한 또다른 용액을, 동시에 선택된 용매에 첨가한다. 또다른 측면에서, 디올 용액을 인 시약 용액에 첨가한 다음 염기를 첨가한다. 디올의 인산화를 위한 전형적인 용매는 포스포로디클로리데이트와의 반응성이 낮고, 디올 또는 포스포로디클로리데이트를 용해시키는 극성 비양자성 용매이다. 한 측면에서, 인산화 반응을 진행시키는 용매는 디클로로메탄, THF, 아세토니트릴, 피리딘, 테트라알킬우레아, 트리알킬 포스페이트 또는 헥사알킬포스포르아미드이다. 또다른 측면에서, 상기 용매는 디클로로메탄, THF, 아세토니트릴, 피리딘, DMPU, DMEU, 테트라메틸 우레아, 트리메틸 포스페이트, 헥사메틸포스포르아미드이다. 특히, 발열성인 반응 초기 동안 반응 온도를 낮게 유지하여 시약의 형태(integrity)를 보존한다.

일 측면에서, 상기 온도는 실온 미만의 -20℃ 내지 10℃이다. 한 측면에서, 발열은 제어되고, 반응 온도는 서서히 실온이 되게 하여 인산화제의 형성을 완결한다. 또다른 측면에서, 반응이 완결될 때까지 온도를 동일하게 유지하여 시약의 형태를 보존한다. 인 원자의 입체 본질로 인하여, 상기 기재된 반응 조건하에서 포스포로디클로리데이트와 디올의 반응으로 약간 시스-이성질체이기 쉬운 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물을 얻는다. 전형적인 시스/트랜스 비율은 50/50 내지 60/40이다. 컬럼 크로마토그래피 및(또는) 결정화를 병용하여 시스 및 트랜스 이성질체를 분리한다.

본 발명의 한 측면에서, 본 발명자들은 4-니트로페녹시 인산화제의 단리된 시스-이성질체를 4-니트로페놀의 염과 함께 가열할 경우, 85% 초과 단리된 인산화제가 트랜스-이성질체였음을 발견하였다. 본 발명의 또다른 측면에서, 본 발명자들은 4-니트로페녹시 인산화제의 시스 및 트랜스 이성질체의 단리된 혼합물을 상기 인산화

단계에 사용된 동일한 용매 또는 또다른 용매 중에서 4-니트로페놀 염과 함께 가열하는 경우, 85% 초과 단리된 인산화제가 트랜스-이성질체였음을 발견하였다. 또한, 풍부화를 달성하기 위한 혼합물의 사전 단리가 필수적이지 않음을 밝혀냈다. 상기와 같이, 디올의 아릴옥시 인산화제가 생성된 조질 반응 혼합물에 페놀-이탈기의 염을 첨가하는 것은 단리된 인산화제의 혼합물에 대하여 풍부화를 수행했을 때 얻어지는 동일한 비율로 화학식 I의 트랜스-이성질체의 풍부화를 달성하였다. 유사하게는, 화학식 I의 화합물의 포스포로클로리데이트의 동물량의 시스 및 트랜스 혼합물을 가열했을 경우, 단지 트랜스 이성질체만이 단리될 수 있다. 페녹시드 염은 상응하는 페놀을 염기, 바람직하게는 트리알킬아민, 질소-함유 헤테로사이클 또는 나트륨과 반응시킴으로써 생성된다. 한 측면에서, 염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, DABCO, DBU, 수소화나트륨 또는 알칼리 금속이다. 또다른 측면에서, 염기는 트리에틸아민, DBU 또는 페녹시드의 나트륨염이다. 풍부화 단계는 실온에서 수행될 수 있지만, 일반적으로 반응 시간 감축을 위해, 바람직하게는 40℃ 내지 70℃에서 수행된다. 아릴옥시 인산화제의 전환은 상응하는 페녹시드 염의 첨가를 요구하는 반면, 바람직한 염기와 함께 포스포로클로리데이트 자체를 형성하는 것은 2 당량의 클로라이드 이온을 발생시키므로 거울상 이성질체상 풍부한 디올의 포스포로클로리데이트의 전환에서 가용성 클로라이드 염의 추가 사용이 필수적이지는 않다. 한 측면에서, 디올의 인산화 완결에 따라, 이후에 반응 혼합물을, 바람직하게는 40℃ 내지 70℃에서 가열하여 시스 이성질체를 트랜스 이성질체로 완전히 전환시킨다. 또다른 측면에서, 시약 첨가 동안 이용된 동일한 온도를 유지한다.

[0238]

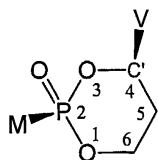
거울상 이성질체상 풍부한 디올로부터 거울상 이성질체상 풍부한 인산화제를 제조하기 위해, 화학식 I의 화합물 중 탄소 C'에서의 키랄성을 보존하는 것이 중요하다. 대부분의 거울상 이성질체상 풍부한 디올에 대해 탄소 C'에서의 에피머화를 최소화하면, 이전에 기재된 반응 조건으로 약간의 디올에 대하여 ee의 감소가 관찰되었다. 특히, 디올에 대한 초기 ee 98%가 단리된 트랜스-인산화제 중에서 85% 미만으로 감소되면, 1-(N-함유-헤테로아릴)-1,3-프로판 디올이 문제가 되었다. 본 발명의 한 측면에서, 95% 초과 트랜스-인산화제의 ee를 유지하는 N-함유 헤테로아릴 용매를 사용하는 것으로 밝혀졌다. 한 측면에서, N-함유 헤테로아릴 용매는 임의 치환되는 피리딘, 퀴놀린 및 피라진이다. 또다른 측면에서, N-함유 헤테로아릴 용매는 임의 치환되는 피리딘이다. 또다른 측면에서, N-함유 헤테로아릴 용매는 피리딘이다. 본 발명의 다른 측면에서, 1-(N-함유-헤테로아릴)-1,3-프로판 디올 염의 형성 후에 포스포로디클로리데이트 또는 옥시염화인을 첨가하고 그 후 염기를 첨가하면, N-함유 헤테로아릴 용매 사용을 요구하지 않고도 C' 탄소의 에피머화를 방지하는 것을 보조하는 것으로 관찰되었다. 한 측면에서, 1-(N-함유-헤테로아릴)-1,3-프로판 디올의 염은 1-(N-함유-헤테로아릴)-1,3-프로판 디올을 $pK_a < 2$ 의 유기산 또는 광물산과 반응시킴으로써 제조된 염이다. 또다른 측면에서, 염은 $pK_a < 1$ 의 광물산을 사용하여 제조된다. 또다른 측면에서, 염은 히드로클로라이드 및 히드로브로마이드염이다. 컬럼 크로마토그래피 및(또는) 결정화를 병용하여 시스 및 트랜스 이성질체를 분리한다. 그러나, 풍부화 단계를 수행한 후, 트랜스-이성질체의 단리를 매우 간단히 하여, 고순도의 95% 초과 트랜스-이성질체 및 ee > 95%의 인산화제를 수득하는 것으로 밝혀졌다. 한 측면에서, 트랜스-인산화제가 단리된다. 또다른 측면에서, 인산화제는 용액 중에 유지되고, 정제없이 뉴클레오시드의 인산화에 사용된다. 인 원자의 상대 배열은 ^{31}P NMR 스펙트럼을 비교하여 측정된다. 수평 포스포릴옥시 잔기 (트랜스-이성질체)의 화학 이동은 1개의 축 이성질체 (시스-이성질체)보다 더 높은장에 있다 (문헌[Verkade, et al., J. Org Chem. 42,1549 (1977)]).

[0239]

III. 프로드럭 제조를 위한 인산화제의 사용

[0240]

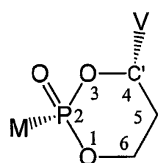
<화학식 II.A>



[0241]

[0242]

<화학식 II.B>



[0243]

[0244]

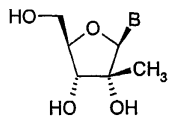
본 발명은 또한 특이적 효소를 함유하는 간 및 다른 조직에서 다량으로 발견되는 P450 효소에 의해 상응하는 포

스페이트-함유 화합물로 효율적으로 전환되는, 화학식 II의 화합물의 합성을 위한 화학식 I의 인산화제의 사용에 관한 것이다. 상기와 같이, 본 발명은 간 질환 또는 간이 생화학적 최종 생성물, 예를 들어 글루코스, 콜레스테롤, 지방산 및 트리글리세리드를 과생성하는 질환 치료에 효과적인 화합물의 시스-프로드럭을 합성하는데 매우 유용하다. 상기 질환에는 바이러스성 감염 및 기생충 감염, 간암, 간 섬유증, 당뇨병, 고지방혈증 및 비만이 포함된다. 또한, 프로드럭의 간 특이성은 또한 간에 대한 진단제를 전달하는 데 유용함을 입증할 수 있다.

[0245] 일 측면에서, 본 발명은 뉴클레오시드 및 뉴클레오시드 동족체의 모노포스페이트의 시스-프로드럭의 합성을 위한 인산화제의 사용에 관한 것이다. 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드 동족체가 산소, 산소 또는 황 원자를 통해 프로드럭 잔기의 인 원자에 부착될 수 있지만, 또다른 측면에서, 상기 화합물은 산소 원자를 통해 인에 부착된다. 한 측면에서, 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드 동족체는 1차 히드록실기를 통해 프로드럭 잔기의 인 원자에 부착된다. 또다른 측면에서, 프로드럭 잔기는 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드 동족체의 5'-히드록실에 부착된다.

[0246] 일반적으로, M이 1차 히드록실기의 산소를 통해 부착되는 것이 바람직하다. 한 측면에서, MH는 araA; AZT; d4T; ddI; ddA; ddC; L-ddC; L-FddC; L-d4C; L-Fd4C; 3TC; 리바비린; 5-플루오로-2'-데옥시우리딘; FIAU; FIAU; BHCG; L-FMAU; BvaraU; E-5-(2-브로모비닐)-2'-데옥시우리딘; TFT; 5-프로피닐-1'-아라비노푸라노실우라실; CDG; DAPD; FDOC; d4C; DXG; FEAU; FLG; FTC; L-dC; L-dT; 5-일-카르보시클릭-2'-데옥시구아노신; 옥세타노신 A; 옥세타노신 G; 시클로부트 A; 시클로부트 G; dFdC; araC; 브로모데옥시우리딘; IDU; CdA; FaraA; 코포마이신; 2'-데옥시코포마이신; araT; 티아조푸린; ddAPR; 9-(아라비노푸라노실)-2,6-디아미노푸린; 9-(2'-데옥시리보푸라노실)-2,6-디아미노푸린; 9-(2'-데옥시-2'-플루오로리보푸라노실)-2,6-디아미노푸린; 9-(아라비노푸라노실)구아닌; 9-(2'-데옥시리보푸라노실)구아닌; 9-(2'-데옥시-2'-플루오로리보푸라노실)구아닌; FMDC; DMDC; 4'-티오-araC; 5,6-디히드로-5-아자시티딘; 5-아자시티딘; 5-아자-2'-데옥시시티딘; AICAR; NK-84-0218; AM365; MCC478; ICN 2001; 플루오르 L 및 D 뉴클레오시드; 팜시클로비르; ACV; GCV; 펜시클로비르; (R)-9-(3',4'-디히드록시부틸)구아닌, 시탈렌 또는 하기 화학식 III의 2'-β-메틸-리보푸라노실 뉴클레오시드이다.

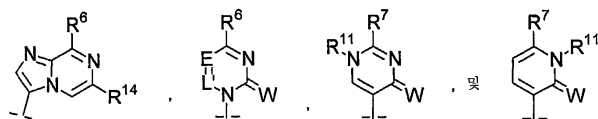
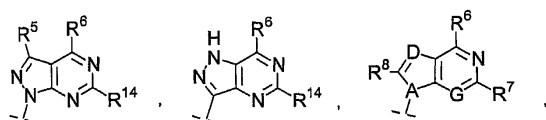
[0247] <화학식 III>



[0248]

[0249] 상기 식 중,

[0250] B는



[0251] 로 이루어진 군으로부터 선택되는데,

[0252] 여기서,

[0253] A, G 및 L'는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

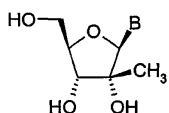
[0254] D는 N, CH, C-CN, C-NO₂, C-C₁₋₃ 알킬, C-NHCONH₂, C-CONR¹¹R¹¹, C-CSNR¹¹R¹¹, C-COOR¹¹, C-C(=NH)NH₂, C-히드록시, C-C₁₋₃ 알콕시, C-아미노, C-C₁₋₄ 알킬아미노, C-디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C-할로젠, C-(1,3-옥사졸-2-일), C-(1,3-티아졸-2-일), 또는 C-(이미다졸-2-일)이며; 여기서 알킬은 비치환되거나, 또는 할로젠, 아미노, 히드록시, 카르복시 및 C₁₋₃ 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환되고;

[0255] E는 N 또는 CR⁵이고;

- [0256] W는 O 또는 S이고;
- [0257] R⁵는 H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₄ 알킬아미노, CF₃ 또는 할로겐이고;
- [0258] R⁶은 H, OH, SH, NH₂, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C₃₋₆ 시클로알킬아미노, 할로젠, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 또는 CF₃이고;
- [0259] R⁷은 H, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₃₋₆ 시클로알킬아미노 또는 디(C₁₋₄ 알킬)아미노이고;
- [0260] R⁸은 H, 할로젠, CN, 카르복시, C₁₋₄ 알킬옥시카르보닐, N₃, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, 히드록시, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬술포닐 또는 (C₁₋₄ 알킬)₀₋₂ 아미노메틸이고;
- [0261] R¹¹은 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고;
- [0262] R¹⁴는 H, CF₃, C₁₋₄ 알킬, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₃₋₆ 시클로알킬아미노 또는 디(C₁₋₄ 알킬)아미노이다.

[0263] 일 측면에서, 화학식 II의 화합물은 M이 푸라노실기상의 1차 히드록실기에 있는 산소 원자를 통해 인 원자에 부착되는 뉴클레오시드인 화합물이다. 한 측면에서, 상기 화합물에는 araA; AZT; d4T; ddI; ddA; ddC; L-ddC; L-FddC; L-d4C; L-Fd4C; 3TC; 리바비린; 5-플루오로-2'-데옥시우리딘; FIAU; FIAC; BHCG; L-FMAU; BvaraU; E-5-(2-브로모비닐)-2'-데옥시우리딘; TFT; 5-프로피닐-1'-아라비노푸라노실우라실; CDG; DAPD; FDOC; d4C; DXG; FEAU; FLG; FTC; L-dC; L-dT; 5-일-카르보시클릭-2'-데옥시구아노신; 옥세타노신 A; 옥세타노신 G; 시클로부트 A; 시클로부트 G; dFdC; araC; 5-브로모데옥시우리딘; IDU; CdA; FaraA; 코포마이신; 2'-데옥시코포마이신; araT; 티아조푸린; ddAPR; 9-(아라비노푸라노실)-2,6-디아미노퓨린; 9-(2'-데옥시리보푸라노실)-2,6-디아미노퓨린; 9-(2'-데옥시-2'-플루오로리보푸라노실)-2,6-디아미노퓨린; 9-(아라비노푸라노실)구아닌; 9-(2'-데옥시리보푸라노실)구아닌; 9-(2'-데옥시-2'-플루오로리보푸라노실)구아닌; FMDC; DMDC; 4'-티오-araC; 5,6-디히드로-5-아자시티딘; 5-아자시티딘; 5-아자-2'-데옥시시티딘; AICAR; NK-84-0218; AM365; MCC478; ICN 2001; 플루오르 L 및 D 뉴클레오시드, 팜시클로비르, 또는 하기 화학식 III의 2'-β-메틸-리보푸라노실 뉴클레오시드가 포함된다.

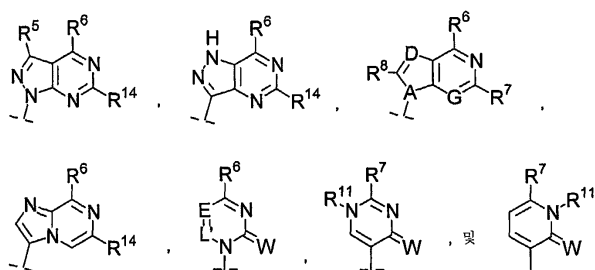
[0264] <화학식 III>



[0265]

[0266] 상기 식 중,

[0267] B는



[0268] 로 이루어진 군으로부터 선택되는데,

[0269] 여기서,

[0270] A, G 및 L'는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0271] D는 N, CH, C-CN, C-NO₂, C-C₁₋₃ 알킬, C-NHCONH₂, C-CONR¹¹R¹¹, C-CSNR¹¹R¹¹, C-COOR¹¹, C-C(=NH)NH₂, C-히드록시, C-C₁₋₃ 알콕시, C-아미노, C-C₁₋₄ 알킬아미노, C-디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C-할로젠, C-(1,3-옥사졸-2-일), C-(1,3-티

아졸-2-일) 또는 C-(이미다졸-2-일)이며; 여기서, 알킬은 비치환되거나, 또는 할로젠, 아미노, 히드록시, 카르복시 및 C₁₋₃ 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환되고;

[0272] E는 N 또는 CR⁵이고;

[0273] W는 O 또는 S이고;

[0274] R⁵는 H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₄ 알킬아미노, CF₃ 또는 할로젠이고;

[0275] R⁶은 H, OH, SH, NH₂, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, C₃₋₆ 시클로알킬아미노, 할로젠, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 또는 CF₃이고;

[0276] R¹⁴는 H, CF₃, C₁₋₄ 알킬, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₃₋₆ 시클로알킬아미노 또는 디(C₁₋₄ 알킬)아미노이고;

[0277] R⁷은 H, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₃₋₆ 시클로알킬아미노 또는 디(C₁₋₄ 알킬)아미노이고;

[0278] R¹¹은 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

[0279] R⁸은 H, 할로젠, CN, 카르복시, C₁₋₄ 알킬옥시카르보닐, N₃, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, 디(C₁₋₄ 알킬)아미노, 히드록시, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬술포닐 또는 (C₁₋₄ 알킬)₀₋₂ 아미노메틸이다.

[0280] 또다른 측면에서, M은 비시클릭 당의 히드록실기 중 산소를 통해 부착된다. 또다른 측면에서, MH에는 ACV, GCV, 펜시클로비르 및 (R)-9-(3',4'-디히드록시부틸)구아닌 또는 시탈렌이 포함된다.

[0281] III.1 보호된 뉴클레오시드의 인산화

[0282] 화학식 II의 시스-프로드럭의 합성을 위해, 프로드럭 잔기는 상이한 합성 단계에서 도입될 수 있다. 다양한 반응 조건에 대한 상기 기들의 일반적인 선택성 때문에, 종종 대부분의 시클릭 포스페이트는 후기 단계에서 도입된다. 또한, 화합물에 존재하는 관능기의 반응성에 따라, 보호된 또는 비보호된 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드 동족체를 사용하여 합성을 진행할 수 있다. 컬럼 크로마토그래피 및(또는) 결정화를 병용하는 부분입체이성질체/거울상 이성질체의 분리에 의해 또는 거울상 이성질체상 풍부한 활성화된 포스페이트 중간체를 사용하는 거울상특이적 합성에 의해 시스-프로드럭의 단일 입체성질체가 제조될 수 있다.

[0283] 보호된 뉴클레오시드의 인산화에 대한 일반적인 절차는 적합하게 보호된 뉴클레오시드를 염기와 반응시키고 생성된 알콕시드를 인산화제와 반응시킴으로써 달성된다. 당업자는 뉴클레오시드의 보호에 대해 기재된 다수의 절차 중 하나를 이용하여 보호된 뉴클레오시드를 제조할 수 있다 (문헌[Greene T. W., Protective Groups in 유기 Chemistry, John Wiley & Sons, New York (1999)]). 뉴클레오시드는 인산화 단계를 방해하거나 위치이성질체를 유도할 수 있는 뉴클레오시드상의 모든 히드록실기 및 다른 관능기를 보호하면서 포스페이트기가 첨가되는 히드록실기는 노출시키는 방식으로 보호된다. 한 측면에서, 선택된 보호기, 예를 들어 에테르, 실릴 에테르 및 케탈은 강염기에 대해 내성이다. 한 측면에서, 보호기는 임의 치환되는 MOM 에테르, MEM 에테르, 트리알킬 실릴 에테르 및 대칭 케탈이다. 또다른 측면에서, 보호기는 t-부틸디메틸실릴 에테르 및 이소프로필리덴이다. 또한, 상기 보호는, 존재한다면, 염기 잔기의 아미노기의 차폐를 수반하여, 임의의 산성 양성자를 제거하도록 한다. 한 측면에서, 선택된 N-보호기는 디알킬 포름아미딘, 모노알킬 이민 및 디알킬 이민, 모노아릴 이민 및 디아릴 이민의 군으로부터 선택된다. 한 측면에서, N-보호기는 디알킬 포름아미딘, 및 모노-알킬 이민 및 모노아릴 이민의 군으로부터 선택된다. 한 측면에서, 모노-알킬 이민은 벤질이민이고, 모노-아릴 이민은 페닐이민이다. 또다른 측면에서, N-보호기는 디메틸 포름아미딘 및 디에틸 포름아미딘의 군으로부터 선택되는 대칭 디알킬 포름아미딘이다.

[0284] 적합하게 보호된 뉴클레오시드상에 노출된 히드록시기의 알콕시드가 THF, 디알킬 포름아미드 및 시클릭 포름아미드, 에테르, 톨루엔 및 이들 용매의 혼합물과 같이 염기에 민감하지 않은 비양성자성 용매 중에서 염기를 사용하여 생성된다. 한 측면에서, 용매는 DMF, DMA, DEF, N-메틸피롤리딘, THF, 및 이들 용매의 혼합물이다.

[0285] 다수의 상이한 염기가 시클릭 인산화제 및 비시클릭 인산화제를 사용하여 뉴클레오시드 화합물 및 비-뉴클레오시드 화합물의 인산화에 사용되어 왔다. 예를 들어, 트리알킬아민, 예를 들어 트리에틸아민 (문헌[Roodsari et

al., J. Org. Chem. 64(21), 7727(1999))] 또는 디이소프로필에틸아민 (문헌[Meek et al., J. Am. Chem. Soc. 110(7), 2317(1988)]); 질소 함유 헤테로시클릭 아민, 예를 들어 피리딘 (문헌[Hoefler et al., 테트라hedron 56(11), 1485(2000)]), N-메틸이미다졸 (문헌[Vankayalapati et al., J. Chem. Soc. Perk T1 14, 2187 (2000)]), 1,2, 4-트리아졸 (문헌[Takaku et al., Cher. Lett.(5), 699(1986)] 또는 이미다졸 (문헌[Dyatkina et al., 테트라hedron Lett. 35(13), 1961(1994)]); 유기금속 염기, 예를 들어 칼륨 t-부톡시드 (문헌[Postel et al., J. Carbohydr. Chem. 19(2), 171(2000)]), 부틸리튬 (문헌[Torneiro et al., J. Org. Chem. 62(18), 6344(1977)]), t-부틸염화마그네슘 (문헌[Hayakawa et al., 테트라hedron Lett. 28(20), 2259(1987)] 또는 LDA (문헌[Aleksiuk et al., J. Chem. Soc. Chem. Comm.(1), 11(1993)]); 무기 염기, 플루오르화세슘 (문헌[Takaku et al., Nippon Kagaku Kaishi (10), 1968(1985)]), 수소화나트륨 (문헌[Hanaoka et al., Heterocycles 23(11), 2927(1985)]), 요오드화나트륨 (문헌[Stromberg et al., J. Nucleos. Nucleot. 6(5), 815(1987)]), 요오딘 (문헌[Stromberg et al., J. Nucleos. Nucleo. 6(5), 815(1987)] 또는 수산화나트륨 (문헌[Attanasi et al., Phosphorus Sulfur 35(1-2), 63(1988)]); 금속, 예를 들어 구리 (문헌[Bhatia et al., 테트라hedron Lett. 28(3), 271(1987)])이 있다. 그러나, 상기 기재된 절차를 이용하여 화학식 I의 인산화제가 커플링될 때, 인 입체 중심에서는 반응 또는 라세미화가 관찰되지 않았다. 구체적으로는, 치환된 시클릭 인산화제와 함께 이전에 사용된 염기, 예를 들어 수소화나트륨 (문헌[Thuong et al., Bull. Soc. Chim. Fr. 667(1974)]), 피리딘 (문헌[Ayral-Kaloustian et al., Carbohydr. Res. 187(1991)]), 부틸리튬 (문헌[Hulst et al., 테트라hedron Lett. 1339(1993)]), DBU (문헌[머클링 et al., 테트라hedron Lett. 2217(1996)]), 트리에틸아민 (문헌[Hadvary et al., Helv. Chim. Acta, 1986, 69(8), 1862]), N-메틸이미다졸 (문헌[Li et al., 테트라hedron Lett. 6615(2001)] 또는 나트륨 메톡시드 (문헌[Gorenstein et al., J. Am. Chem. Soc. 5077(1980)])과 반응이 관찰되지 않아, 상응하는 시클릭 포스페이트를 고수율로 얻었다. 본 발명의 한 측면에서, 그리냐드 시약을 사용하면 인 중심의 최소 에피머화를 나타내는 인산화가 촉진됨을 알게되었다. 한 측면에서, 그리냐드 시약은 알킬 및 아릴 그리냐드이다. 또다른 측면에서, 그리냐드 시약은 t-부틸 마그네슘 할라이드 및 페닐 마그네슘 할라이드이다. 또다른 측면에서, 그리냐드 시약은 t-부틸염화마그네슘 및 페닐염화마그네슘이다.

[0286] 본 발명의 또다른 측면에서, 마그네슘 알콕시드를 사용하여 뉴클레오시드의 마그네슘 5'-알콕시드를 생성한다. 한 측면에서, 마그네슘 알콕시드는 $Mg(O-t-Bu)_2$ 및 $Mg(O-iPr)_2$ 의 군으로부터 선택된다.

[0287] 본 발명의 또다른 측면에서, 루이스 산을 알콕시드 용액(상기 기재된 염기 중 하나로 제조됨)에 첨가하여 알콕시드의 탄소양이온을 교환하고(하거나) 형성된 알콕시드의 반응성을 인산화제로 조절할 수 있다. 루이스 산의 예로는 알칼리염, 희토류염 또는 전이 금속염이 포함된다. 한 측면에서, 루이스 산에는 마그네슘염, 칼슘염, 세슘염, 알루미늄염 또는 세륨염이 있다. 또다른 측면에서, 루이스 산은 염화마그네슘, 브롬화마그네슘 및 요오드화마그네슘이다.

[0288] 일 측면에서, 화학식 II의 화합물을 합성하기 위한 반응 조건은, 먼저 그리냐드 시약 또는 다른 염기 중 하나를 사용하여 알콕시드를 생성한 다음 마그네슘염을 첨가하고, 두번째로 화학식 I의 인산화제를 필수적이지는 않지만 일반적으로 동일한 용매 중의 용액으로 또는 고체로서 직접 뉴클레오시드 용액에 첨가하는 것을 포함한다. 또다른 측면에서, 알콕시드의 용액을 인산화제 용액에 첨가한다. 한 측면에서, 염기를 사용하여 알콕시드를 생성하기 위한 온도는 $-78^{\circ}C$ 내지 $40^{\circ}C$ 로부터 선택된다. 한 측면에서, 온도는 $-20^{\circ}C$ 내지 $25^{\circ}C$ 로부터 선택된다. 또다른 측면에서, 인산화 단계를 위한 온도는 $-10^{\circ}C$ 내지 $70^{\circ}C$ 로부터 선택된다. 또다른 측면에서, 온도는 $10^{\circ}C$ 내지 $40^{\circ}C$ 로부터 선택된다.

[0289] 상기 기재된 바와 같이 생성되는 보호된 프로드럭을 이어서 탈보호 단계에 적용하여, 당업자들에게 공지된 다수의 방법 중 하나를 이용하여, 포스페이트 프로드럭의 안정성과 양립하는 모든 보호기를 제거하였다 (문헌[Greene T. W., Protective Groups in 유기 Chemistry, John Wiley & Sons, New York (1999)]). 한 측면에서, 탈보호 시약으로는 실릴 보호기를 제거하기 위한 플루오라이드 염, 존재한다면, 산 불안정 보호기, 예를 들어 실릴 및(또는) 케탈 보호기, 및 N-보호기를 제거하기 위한 광물산 또는 유기산이 포함된다. 또다른 측면에서, 상기 시약으로는 TBAF, 염산 용액 및 수성 TFA 용액이 있다. 컬럼 크로마토그래피 및(또는) 결정화를 병용하여 최종 프로드럭 및 모든 중간체를 분리 및 정제할 수 있다.

[0290] 본 발명의 한 측면은 화학식 II의 화합물의 단일 이성질체를 합성하는 방법을 제공한다. V가 시클릭 인산화제에 부착되는 탄소에 입체 중심이 존재하기 때문에, 상기 탄소 원자는 2개의 구별되는 배향, 즉 R 또는 S를 가질 수 있다. 이와 같이 트랜스-인산화제는 S-트랜스 배열 또는 R-트랜스 배열로서 존재할 수 있고, 이들 두 시약

은 거울상 이성질체이다. 따라서, R-트랜스 및 S-트랜스의 동량 혼합물은 라세미 혼합물이다. 또한, 대부분의 뉴클레오시드가 키랄성이기 때문에, 라세미 트랜스-인산화제를 사용한 상기 뉴클레오시드의 인산화로는 2개의 부분입체이성질성 시스-프로드럭의 혼합물이 생성되는 반면, 비키랄 뉴클레오시드 동족체 (예를 들어, ACV)의 인산화로는 시스-프로드럭의 라세미 혼합물이 생성될 것이다. 컬럼 크로마토그래피 및(또는) 결정화를 병용하여 이들 화합물을 분리할 수 있다. 방법으로, 거울상 이성질체상 풍부한 트랜스-인산화제로 뉴클레오시드의 알콕시드를 인산화시켜 거울상 이성질체상 풍부한 시스-프로드럭을 생성한다. 이러한 C'-S-트랜스-인산화제를 사용한 반응에서는 뉴클레오시드의 C'-S-시스-프로드럭이 생성되지만, C'-R-트랜스-인산화제를 사용한 반응에서는 C'-R-시스-프로드럭이 생성된다.

[0291] 또다른 측면에서, 트랜스-인산화제를 사용한 뉴클레오시드의 반응 속도와 비교되는 트랜스-인산화제에 대한 시스-인산화제의 에피머와 속도에 따라 시스-인산화제가 여전히 뉴클레오시드의 시스-프로드럭을 제공함을 알게되었다. 상기 측면에서, 소량의 프로드럭을 형성함으로써 발생하는 극미량의 이탈기를 사용하여 시스-인산화제를 트랜스-인산화제로 에피머화한다. 이어서, 뉴클레오시드는 반응계내에서 생성되는 트랜스-인산화제와 반응하여 시스-프로드럭을 제공한다. 또다른 측면에서, 뉴클레오시드는 인산화제이 조질 혼합물과 반응하여 시스-프로드럭을 생성한다. 한 측면에서, 인산화제의 조질 혼합물에서는 트랜스-이성질체가 풍부해진다. 또다른 측면에서, 인산화제는 풍부화 단계없이 사용된다.

[0292] III.2 비보호된 뉴클레오시드의 인산화

[0293] 방법으로, 뉴클레오시드의 프로드럭은 1차 히드록실기를 선택적으로 인산화시키는 반응 조건을 이용하여 뉴클레오시드의 사전 보호 없이 합성될 수 있다. 아실 클로라이드를 갖는 araC와 같은 뉴클레오시드의 선택적 5'-아실화가 확립되어 있다 (문헌[Gish et al., J. Med. Chem. 14, 1159 (1971)]). 그러나, 인산화제가 더 반응성인 것으로 여겨지므로, 이들은 아마도 낮은 위치선택성 및 더 낮은 수율을 발생시킬 뿐만 아니라, 반응에 사용되는 용매 (DMF)와 반응한다. 본 발명의 한 측면에서, 본 발명자들은 화학식 I의 인산화제와 비보호된 뉴클레오시드의 반응으로 수율, 위치선택성 및 입체선택성이 높은 뉴클레오시드의 5'-시스-포스페이트 프로드럭이 생성됨을 알게되었다. 한 측면에서, 단리된 인산화제는 뉴클레오시드 용액에 첨가된다. 또다른 측면에서, 뉴클레오시드는 인산화제 용액에 첨가된다. 일반적인 용매 중에서의 비보호된 뉴클레오시드의 불안정성 및 이러한 용매와 인산화제의 잠재적인 반응성 때문에, 인산화제와의 반응성이 낮도록 유전 상수가 큰 용매가 필요하다. 상기 용매의 예로는 테트라알킬우레아, 트리알킬 포스페이트 또는 핵사알킬포스포르아미드가 있다. 한 측면에서, 상기 용매는 DMPU, 테트라메틸 우레아, DMEU, 트리메틸 포스페이트 또는 핵사메틸포스포르아미드이다. 프로드럭 형성을 위한 온도는 시약의 안정성에 따라 -20℃ 내지 40℃이다. 한 측면에서, 뉴클레오시드의 인산화를 위한 온도를 -10℃ 내지 10℃에서 유지한다. 또다른 측면에서, 상기 온도를 0℃ 내지 실온에서 유지한다.

실시예

[0294] 본 발명의 화합물 및 이들의 제법은 이들 화합물을 제조하는 일부dm1 방법을 설명하는 실시예를 통해 더욱 이해될 것이다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 구체적으로 한정하는 것은 아니며, 현재 공지되거나 이후에 개발되는 다양한 화합물은 이후 청구되는 본 발명의 범주내에 있는 것으로 간주한다.

[0295] 화학식 I 및 II의 화합물은 문헌의 절차에 따라 제조되며, 이러한 절차는 당업자들에 의해 변형 및 부가될 것으로 이해된다. 소정의 TLC 조건은 실리카겔 GHLF, 스코어(score) 10 × 20 cm, 250 마이크론의 아날테크사 (Analtech)제 유니플레이트(UNIPLATE) 프레이트를 사용한다.

[0296] 라세미 1-(아릴)프로판-1,3-디올의 합성:

[0297] 실시예 1: 그리냐드 첨가 및 수소화붕소 첨가를 통한 1-(2'-푸라닐)프로판-1,3-디올의 제조:

[0298] THF (60 mL) 중 2-푸르알데히드 (3 g, 31.2 mmol) 용액에 0℃에서 THF (34 mL) 중 1 M 비닐 마그네슘 브로마이드를 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후에, THF 중 1 M BH₃·THF 착물 용액을 첨가하였다. 반응물을 3 N NaOH (20 mL) 및 30% 과산화수소 (10 mL)로 0℃에서 켄칭하였다. 유기 분획을 분리 및 농축하였다. 조생성물을 5% 메탄올-디클로로메탄으로 용출하면서 크로마토그래피하여 1-(2'-푸릴)프로판-1,3-디올 (1 g, 22%)을 수득하였다.

[0299] 실시예 2: 벤질 산화를 통한 1-(2'-피리딜)프로판-1,3-디올의 제조:

[0300] 단계 A: (문헌[J. Org. Chem. 22: 589 (1957)])

[0301] 아세트산 (75 mL) 중 3-(2'-피리딜)프로판-1-올 (10 g, 72.9 mmol)의 용액에 30% 과산화수소를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응물을 진공하에 농축하고, 그 잔류물을 아세트산 무수물 (100 mL)에 용해시켜 110℃에서 밤새 가열하였다. 반응이 완결될 때까지 아세트산 무수물을 증발시켰다. 메탄올-메틸렌 클로라이드 (1:9)로 용출시키는 혼합물의 크로마토그래피로 순수한 디아세테이트 10.5 g (60%)을 수득하였다.

[0302] **단계 B:**

[0303] 메탄올-물 (3:1, 40 mL) 중 디아세테이트 (5 g, 21.1 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (14.6 g, 105.5 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 농축하였다. 그 잔류물을 메탄올-메틸렌 클로라이드 (1:9)로 용출시키면서 크로마토그래피하여 결정질 디올 2.2 g (68%)을 수득하였다.

[0304] **실시예 3: 그리나드 첨가를 통한 프로판-1,3-디올로부터 1-(아릴)-프로판-1,3-디올의 제조:**

[0305] **단계 A:** (문헌[J. Org. Chem. 53: 911(1988)])

[0306] -78℃에서 디클로로메탄 (200 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (5.7 mL, 97 mmol) 용액에 디메틸 술폭시드 (9.2 mL, 130 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 20 분 동안 교반한 후에, 디클로로메탄 (25 mL) 중 3-(벤질옥시)프로판-1-올 (11 g, 65 mmol)을 첨가하였다. -78℃에서 1 시간 후에, 반응물을 트리에틸아민 (19 mL, 260 mmol)으로 킨칭하고 실온으로 가온하였다. 후처리, 및 디클로로메탄으로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 3-(벤질옥시)프로판-1-알 8 g (75%)을 수득하였다.

[0307] **단계 B:**

[0308] 0℃에서 THF 중 3-(벤질옥시)프로판-1-알 (1 g, 6.1 mmol)의 용액에 THF (6.7 mL, 6.7 mmol) 중 4-플루오로페닐마그네슘 브로마이드 1 M 용액을 가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 1 시간 동안 교반하였다. 후처리, 및 디클로로메탄으로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 알콜 0.7 g (44%)을 수득하였다.

[0309] **단계 C:**

[0310] 에틸 아세테이트 (10 mL) 중 벤질 에테르 (500 mg) 용액에 10% Pd(OH)₂C (100 mg)를 첨가하였다. 반응물을 수소 기체하에 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트-디클로로메탄 (1:1)으로 용출시키면서 크로마토그래피하여 생성물 340 mg (79%)을 수득하였다.

[0311] **실시예 4: 아릴 알데히드로부터 1-아릴 치환된 프로판-1,3-디올을 제조하기 위한 일반적인 절차:**

[0312] **단계 A:** (문헌[J. Org. Chem. 55: 4744 (1990)])

[0313] THF (0.7 ml/디이소프로필아민 mmol) 중 디이소프로필아민 (2 mmol)의 -78℃ 용액에 n-부틸리튬 (2 mmol, 헥산 중 2.5 M 용액)을 서서히 첨가하였다. 이어서, 반응물을 15 분 동안 -78℃에서 교반한 다음, THF (0.14 ml/에틸 아세테이트 mmol) 중 에틸 아세테이트 (2 mmol) 용액을 서서히 도입하였다. -78℃에서 추가 30 분 동안 교반한 후에, 아릴 알데히드 (THF 0.28 ml 중 1.0 mmol)를 함유한 THF 용액을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 -78℃에서 30 분 동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 추가 2 시간 교반하였다. 수성 후처리 (0.5 M HCl) 후에, 유기층을 농축하여 조 오일 (베타-히드록시에스테르)를 수득하였다.

[0314] **단계 B:**

[0315] 조질 히드록시에스테르를 에테르 (2.8 ml/mmol)에 용해시키고, 빙조 온도로 냉각시키고, 리튬 알루미늄 수소화물 (3 mmol)을 배치식으로 첨가하였다. 냉각조를 용융시키고 반응물이 실온에 도달하도록 반응물을 교반하였다. 실온에서 밤새 교반한 후에, 반응물을 다시 빙조 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 킨칭하였다. 수성 후처리 (0.5 M HCl)로 조질 디올을 수득하였고, 이를 크로마토그래피 또는 증류에 의해 정제하였다.

[0316] **실시예 4a: 1-(3-메톡시카르보닐페닐)-1,3-프로판 디올의 합성**

[0317] 1-(3-브로모페닐)-1,3-프로판 디올을 실시예 4와 같이 제조하고, 하기에 따라 추가로 유도체화하였다.

[0318] 압력 용기에 1-(3-브로모페닐)-1,3-프로판 디올 (2 g, 8.6 mmol), 메탄올 (30 mL), 트리에틸아민 (5 mL) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드 (0.36 g, 05 mmol)를 채웠다. 밀폐 용기에 55 psi의 일산화탄소로 압력을 가하고, 85℃에서 24 시간 동안 가열하였다. 냉각된 용기를 열고, 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고 메탄올로 행구었다. 합친 여액을 감압하에 농축하고, 그 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제

하여 (실리카겔, 헥산/에틸 아세테이트 1/1) 표제 화합물 (1.2 g, 66%)을 수득하였다.

[0319]

TLC: 헥산/에틸 아세테이트 2/8; Rf = 0.5

[0320]

¹H NMR (CDCl₃, 배리언 저미니(Varian Gemini) 200 MHz): 5.05-4.95 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 2-1.8 (m, 2H).

[0321]

실시예 4b: 1-(4-메톡시카르보닐페닐)-1,3-프로판 디올의 합성

[0322]

1-(4-브로모페닐)-1,3-프로판 디올을 실시예 4와 같이 제조하고, 실시예 4a와 같이 추가 유도체화하였다.

[0323]

TLC: 헥산/에틸 아세테이트 3/7; Rf = 0.35

[0324]

¹H NMR (CDCl₃, 배리언 저미니 200 MHz): 5.1-5 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.05-1.9 (m, 2H).

[0325]

거울상 이성질체상 풍부한 1-(아릴)-프로판-1,3-디올의 합성:

[0326]

실시예 5: 라세미 1,3-디올의 분할을 위한 일반적인 절차:

[0327]

실시예 1 내지 4에서와 같이 합성된 라세미 디올을 분할하여 하기 절차에 기재된 바와 같이 거울상 이성질체 둘 다를 수득할 수 있다.

[0328]

단계 A:

[0329]

THF (1.0 ml) 중 디올 (1.0 mmole) 용액에 헥사메틸디실라지드 (2.1 mmole)를 첨가한 다음 촉매량의 트리메틸실릴트리플레이트 (2 내지 3 방울)를 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후에, 반응물을 헥산 (4 ml)으로 희석시키고, 빙냉수로 후처리하였다. 생성된 디실릴에테르를 크로마토그래피로 정제하거나, 충분히 순수하다면 다음 반응에 조물질로 사용한다.

[0330]

단계 B:

[0331]

디클로로메탄 (2.0 ml) 중 디실릴에테르 (1.0 mmole)와 (-)-멘톤 (1.1 mmole)의 용액에 -40℃에서 트리메틸실릴트리플레이트 (0.11 mmole)를 서서히 첨가하였다. 이어서, 반응물을 -50 내지 -60℃에서 48 시간 동안 유지하고, 이때 피리딘을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 실온으로 가온한 후에, 조 혼합물을 헥산 (4.0 ml)으로 희석하고, 수성 후처리하였다. 2개의 케탈을 크로마토그래피로 분리하였다.

[0332]

단계 C:

[0333]

촉매량의 진한 염산을 각각의 메탄올 (4.0 ml/mmole) 용액에 첨가함으로써 분리된 케탈을 가수분해하였다. 실온에서 밤새 교반한 후에, 메탄올을 진공하에 제거하고, 그 잔류물을 수성 후처리하였다. 분할된 디올을 크로마토그래피 또는 증류로 추가 정제하였다.

[0334]

실시예 6: 샤프리스(Sharpless) 비대칭 에폭시화를 통한 거울상 이성질체상 풍부한 1-(3'-클로로페닐)-1,3-디히드록시프로판의 합성:

[0335]

단계 A:

[0336]

에탄올 (275 mL) 중 m-클로로-신남산 (25 g, 137 mmol)의 분산액에 실온에서 진한 황산 (8 mL)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 환류하고 농축하였다. 빙냉수를 조물질에 첨가하고, 침전된 백색 고체를 여과하고 빙수로 세척하였다. 침전물을 진공하에 밤새 건조시켜 에스테르 25 g (87%)을 얻었다 (실리카 상의 디클로로메탄 중 Rf=0.5).

[0337]

단계 B:

[0338]

-78℃에서 디클로로메탄 중 m-에틸클로로신나메이트 (23 g, 109.5 mmol) 용액에 디클로로메탄 (229 mL, 229 mmol) 중 1 M DIBAL-H를 1 시간에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 추가 3 시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하여 잉여의 DIBAL-H를 켄칭하고, 포화 수성 칼륨 나트륨 타르trate를 첨가하고, 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 염을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합친 유기 추출물을 농축하고 120℃/0.1 mm로 증류시켜 순수한 알링성 알콜 14 g (76%)을 얻었다 (실리카 상의 1:1 에틸아세테이트:헥산에서 RF = 0.38).

[0339]

단계 C:

[0340] 디클로로메탄 (220 mL) 중 m-클로로신나밀 알콜 (5 g, 29.76 mmol)의 용액에 활성화된 4Å 분자 체 분말 (2.5 g)을 첨가하고, 이 혼합물을 -20℃로 냉각시켰다. (+)-디에틸 타르트레이트 (0.61 mL, 3.57 mmol)를 -20℃에서 첨가하고, 15 분 동안 교반한 후에, 티타늄 테트라이소프로폭시드 (0.87 g, 2.97 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 추가 30 분 동안 교반하고, 내부 온도를 -20 내지 -25℃에서 유지하면서, 헵탄 (10 mL, 60 mmol) 중 t-부틸 히드로퍼옥시드 5 내지 6 M 용액을 적가하였다. 혼합물을 추가 3 시간 동안 -20℃에서 교반하고, 포화 수성 염화나트륨 (7.5 mL) 중 10% 수산화나트륨에 이어 에테르 (25 mL)를 첨가하였다. 반응물을 10℃로 가온하고 15 분 동안 교반한 후에, 무수 황산마그네슘 (10 g) 및 셀라이트(등록상표) (1.5 g)를 첨가하였다. 혼합물을 추가 15 분 동안 더 교반하고 여과하고 25℃에서 농축하여 조질 에폭시 알콜을 얻었다 (실리카상의 1:1 에틸아세테이트:헥산 중에서 Rf=0.40)

[0341] **단계 D:**

[0342] 디메톡시에탄 (300 mL) 중 초기 반응으로부터 얻어진 조질 m-클로로에폭시신나밀 알콜의 용액에 톨루엔 (18.63 mL, 60 mmol) 중 65% Red-Al 용액을 질소하에 0℃에서 적가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후에, 상기 용액을 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석하고, 수성 포화 황산나트륨 용액 (50 mL)으로 켄칭하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후에, 형성된 생성 백색 침전물을 여과하고 에틸아세테이트로 세척하였다. 그 여액을 건조시키고 농축하였다. 조 생성물을 125 내지 130℃/0.1 mm로 증류시켜 거울상 이성질체상 풍부한 (R)-1-(3'-클로로페닐)-1,3-디히드록시프로판 3.75 g (67%)을 얻었다 (1:1 에틸아세테이트:디클로로메탄 중에서 Rf=0.40)

[0343] HPLC (레지스사(Regis)로부터 구입한 (S,S) 웰코(Whelko)-0,250 cm × 4.0 mm ID)에 의해 거울상 이성질체 과량이 디아세테이트 (아세트산 무수물, 트리에틸아민, 디클로로메탄 중 촉매 DMAP로 디올을 처리함으로써 제조됨)로서 정의되었다.

[0344] (R)-1-(3'-클로로페닐)-1,3-디히드록시프로판: 91% ee

[0345] (+) 디이소프로필타르트레이트 (R)-1-(3'-클로로페닐)-1,3-디히드록시프로판 중 96% ee 초과로 제공되었다.

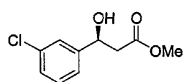
[0346] 또한, (-)-타르트레이트를 사용하여 비대칭 에폭시화 및 환원 프로토콜을 통해 동일한 조건하에서 유사한 수율의 (S)-1-(3'-클로로페닐)-1,3-디히드록시프로판이 제조되었다. (S)-3-(3'-클로로페닐)-1,3-디히드록시프로판은 79% ee로 얻어졌다.

[0347] **실시예 7: 수소 전달 반응을 통한 거울상 이성질체상 풍부한 1-(3'-클로로페닐)-1,3-디히드록시프로판의 합성:**

[0348] **단계 A:** 메틸 3-(3'-클로로페닐)-3-옥소-프로파노에이트의 제조:

[0349] 22 L 들이 3-구 둥근 바닥 플라스크에 기계식 교반기, 열우물/온도계 및 질소 유입구 (기포기 인-라인(in-line))를 장착하였다. 플라스크를 질소로 플러싱(flush)하고, THF (6 L), 칼륨 t-부톡시드 (1451 g) 및 THF (0.5 L)로 순차적으로 충전시켰다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 15 분 동안 교반하고, 20℃ 수조를 사용하였다. 3 L 들이 둥근 바닥 플라스크에 3'-클로로아세토페논 (1000 g) 및 디에틸카르보네이트 (1165 g)를 채우고, 온도를 16 내지 31℃로 유지하면서, 생성된 황색 용액을 교반된 칼륨 t-부톡시드 용액에 서서히 첨가하였다. 상기 첨가를 완결한 후에 (1 시간, 10 분), 냉각조를 제거하고, 용액을 1 시간 30 분 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완결되었음을 나타냈다. 5 겔론의 정지 분별 깔대기에 빙수 (4 L) 및 진한 염산 (12 M 용액 1.3 L)을 채웠다. 암적색 반응 용액을 수성 산내로 켄칭하고, 그 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 층들을 분리하고, 수상 (하위)을 톨루엔 (4 L)으로 재추출하였다. 합친 유기 추출물을 포화 염수 (2 × 3 L, 각 시기에 10 분 교반)로 세척하고 건조시키고 (MgSO₄) 여과하고 감압하에 농축하여 갈색 오일 1480 g을 수득하였다. 상기 오일을 밤새 고진공 (10 torr)하에 두어 1427 g을 얻었다. 물질을 진공 증류하고 (짧은 경로 컬럼, 분획 절단 수용기), 108 내지 128℃/1 내지 0.5 torr에서의 분획을 수집하여 황색 오일 1273.9 g (92.6%)을 수득하였다. (20% 에틸 아세테이트/헥산 중 Rf=0.36).

[0350] **단계 B:** 메틸 (S)-3-(3'-클로로페닐)-3-히드록시프로피오네이트의 제조:



[0351]

[0352] 12 L 들이 3-구 둥근 바닥 플라스크에 기계식 교반기, 온도계, 첨가 깔대기 (500 mL) 및 질소 유입구 (기포기 인-라인)를 장착하였다. 플라스크를 질소로 플러싱하고, 포름산 (292 mL, 350 g)을 채웠다. 트리에틸아민 (422 mL, 306 g)을 첨가 깔대기에 채운 다음, 온도를 45℃ 미만으로 유지하면서 서서히 첨가하고 교반하였다.

첨가를 완료한 후에 (1 시간 30 분), 용액을 빙조에서 20 분 동안 교반한 다음, 주위 온도에서 추가 1 시간 동안 교반하였다. 플라스크에 메틸 3-(3-클로로페닐)-3-옥소-프로파노에이트 (1260 g), DMF (행균 부피를 포함하여 2.77 L) 및 (S,S)-Ts-DPEN-Ru-Cl-(p-시멘) (3.77 g)을 순차적으로 충전시켰다. 플라스크를 가열 맨틀에 장착하고, 첨가 깔대기를 컨덴서 (컨덴서 냉각제 순환용 5℃)로 대체하였다. 교반된 반응 용액을 서서히 60℃로 가열하고 (60℃에 도달하기 까지 90 분 소요), 그 내용물을 60℃에서 4.25 시간 동안 유지하였다. HPLC는 3%의 출발 물질이 잔류함을 나타냈다. 상기 용액을 60℃에서 추가 8 시간 동안 교반한 다음, 밤새 주위 온도로 점차 냉각시켰다. HPLC는 0.5%의 출발 물질을 나타냈다. 5 겔론의 정지 분별 깔대기에 물 (10 L) 및 MTBE (1 L)를 채웠다. 반응 용액을 수성 혼합물에 붓고, 반응 플라스크를 MTBE 추가 1 L로 분별 깔대기에 행구어 넣었다. 내용물을 수분 동안 교반하고, 층을 분리하였다. 수상을 추가 MTBE (2 × 1 L)로 추출하고, 합친 유기 추출물을 염수 (1 L)로 세척하고, 감압하에 농축하여 적색 오일 1334 g (105%)을 얻었다. 오일을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0353] 조질 히드록시에스테르 (10 mg, 0.046 mmol)를 디클로로메탄 (1 mL)에 용해시켰다. 아세트산 무수물 (22 μ L, 0.23 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (22 mg, 0.18 mmol)을 첨가하고, 이 용액을 주위 온도에서 15 분 동안 교반하였다. 상기 용액을 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고 1 M 염산 (3 × 3 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고 (MgO₄), 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔류 오일을 메탄올에 용해시키고, 키랄 HPLC로 분석하였다 (조르박스(Zorbax) Rx-C18, 250 × 4.6 mm; 이동상: 65/35 (v/v) 물/아세트니트릴, 등용매; 유속 = 1.5 mL/분; 개시 부피 = 15 μ L; 220 nm에서 UV 검출. 체류 시간: 생성물 = 9.3 분, 출발 물질 = 17.2 분). 키랄 HPLC에 의한 분석을 위해 히드록시에스테르를 아세테이트로 유도체화하여 91% ee를 얻는 것으로 나타났다 (HPLC 조건: 컬럼: 퍼클(Pirkle) 공유결합 (S,S) 웰크(Welk)-O 10/100 krom FEC, 250 × 4.6 mm; 이동상: 70/30 (v/v) 메탄올/물, 등용매; 유속: 1.5 mL/분; 개시 부피 = 10 μ L; 220 nm에서 UV 검출. 체류 시간: S-히드록시에스테르 (아세테이트) = 9.6 분, R-히드록시에스테르 (아세테이트) = 7.3 분).

[0354] 단계 C: (S)-3-(3'-클로로페닐)-3-히드록시프로판산의 제조:

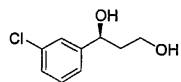
[0355] 10 L 들이 회전 증발기 플라스크내의 조질 히드록시에스테르에 수산화나트륨 용액 (2 M 용액 2.5 L)을 첨가하였다. 생성된 용액을 회전 증발기상에서 주위 압력 및 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. HPLC는 5% 출발 물질이 여전히 잔류함을 나타냈다 (HPLC 조건: 컬럼: 조르박스 Rx-C18, 250 × 4.6 mm; 이동상: 65/35 (v/v) 물/아세트니트릴, 등용매; 유속 = 1.5 mL/분; 개시 부피 = 15 μ L; 220 mm에서 UV 검출. 체류 시간: 생성물 = 3.8 분, 출발 물질 = 18.9 분). 용액의 pH는 11였다 (광범위한 pH지). 추가 2 M NaOH 용액 (대략 100 mL)을 첨가하여 pH를 14로 조정하고, 용액을 추가 30 분 동안 교반하였다. HPLC는 반응이 완결되었음을 나타냈다. 상기 용액을 5 겔론의 정지 분별 깔대기에 옮기고 MTBE (2 L)로 추출하였다. 층을 분리하고, 유기 추출물을 버렸다. 수상을 분별 깔대기에 다시 옮기고, 12 M HCl 용액 (600 mL)으로 산성화하였다. 혼합물을 MTBE (1 × 2 L, 2 × 1 L)로 추출하였다. 합친 산성 유기 추출물을 건조시키고 (MgO₄), 여과하고, 감압하에 농축하여 갈색의 유성 반-고체 1262 g을 얻었다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (1 L)로 슬러리화하고, 기계식 교반기, 가열 맨틀, 컨덴서 및 온도계가 장착된 12 L 들이 3-구 둥근 바닥 플라스크에 옮겼다. 교반된 혼합물을 가열하여 모든 고체 (28℃)를 용해시키고, 암색 용액을 10℃로 냉각시켰다 (11℃에서 침전물이 형성됨). 혼합물을 헥산으로 서서히 희석시키고 (1 시간에 걸쳐 4 L), 생성된 혼합물을 10℃ 미만에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 저온 4/1 헥산/에틸 아세테이트 (1 L)로 세척하고, 일정 중량으로 건조시켰다 (-30 in. Hg, 50℃, 4 시간). 회수 = 배이지색 고체 837 g (70.4%). 융점 = 94.5-95.5℃

[0356] 50 mg의 히드록시산 샘플을 보란-THF를 사용하여 디올로 환원시켰다 (단계 D 참조). 생성된 조질 디올을 탈아세틸화하고 (단계 B에 기재됨), 키랄 HPLC로 분석하였다. 체류 시간: S-디올 (디아세테이트) = 12.4 분, R-디올 (디아세테이트) = 8.8 분) ee = 98%

[0357] 히드록시산의 제2 수확물을 분리하였다. 상기로부터의 여액을 감압하에 농축하여 갈색 슬러지(sludge) 260 g을 얻었다. 상기 물질을 에틸 아세테이트 (250 mL)에 용해시키고, 교반된 암색 용액을 헥산 (1000 mL)으로 서서히 희석하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 그 수집된 고체를 5/1 헥산/에틸 아세테이트 (200 mL)로 세척하고, 일정 중량으로 건조시켰다 (-30 in.Hg, 50℃, 16 시간).

[0358] 회수 = 배이지색 고체 134 g (11.2%). ee = 97%

[0359] **단계 D:** (S)-(-)-1-(3-클로로페닐)-1,3-프로판디올의 제조:



[0360]

[0361] 22 L 들이 3-구 둥근 바닥 플라스크에 기계식 교반기, 열우물/온도계 및 질소 유입구 (기포기에 대한 유출구)를 장착하였다. 플라스크에 2 M 보란-THF (3697 g, 4.2 L)을 채우고, 교반된 용액을 5℃로 냉각시켰다. THF (1245 mL) 중 (S)-3-(3-클로로페닐)-3-히드록시프로판산 (830 g) 용액을 교반하면서 제조하였다 (약간 흡열). 반응 플라스크에 첨가 깔대기 (1 L)를 장착하고, 온도를 16℃ 이하로 유지하면서 히드록시산 용액을 교반된 보란 용액에 서서히 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에 (3 시간), 이 혼합물을 빙조 온도에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 물 (2.5 L)을 조심스럽게 첨가하여 반응물을 토크하였다. 첨가를 완료한 후에 (30 분), 3 M NaOH 용액 (3.3 L)을 첨가하고 (온도가 35℃로 상승함), 생성된 혼합물을 추가 20 분 동안 교반하였다 (온도 = 30℃). 반응 혼합물을 5 겔론의 정지 분별 깔대기에 옮기고, 층을 분리하였다. 수상을 MTBE (2.5 L)로 추출하고, 합친 유기 추출물 (THF 및 MTBE)을 20 중량% NaCl 용액 (2 L)으로 세척하고, MgSO₄ (830 g)와 함께 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고 감압하에 농축하여 농후한 갈색 오일 735 g을 수득하였다.

[0362] 오일을 진공 증류로 정제하고, 135 내지 140℃/0.2 mmHg에서의 분획을 수집하여 무색 오일 712.2 g (92.2%)을 수득하였다.

[0363] 디올을 탈아세틸화하여 키랄 HPLC로 분석하였다 (e.e. = 98%) (단계 B 참조). 체류 시간: S-디올 (디아세테이트) = 12.4 분, R-디올 (디아세테이트) = 8.9 분. $[\alpha]_D^{25} = -51.374$ (CHCl₃ 중 5 mg/mL)

[0364] **실시예 8: 수소 전달 반응을 통한 거울상 이성질체상 풍부한 1-(4'-피리딜)-1,3-디히드록시프로판의 합성**

[0365] **단계 A:** 메틸 3-옥소-3-(피리딘-4-일)-프로파노에이트의 합성

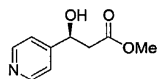
[0366] 50 L 들이 3-구 플라스크에 오버헤드(overhead) 교반기, 가열 맨틀 및 질소 유입구를 장착하였다. 플라스크에 THF (8 L), 칼륨 t-부톡사이드 (5 kg, 44.6 mol) 및 THF (18 L)를 채웠다. 4-아세틸피리딘 (2.5 kg, 20.6 mol)을 첨가한 다음, 디메틸카보네이트 (3.75 L, 44.5 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 가열없이 교반한 다음, 3 시간 동안 57 내지 60℃로 가열하였다. 가열을 멈추고, 혼합물을 밤새 (15 시간) 서서히 냉각시켰다. 혼합물을 45 cm 뷰너(Buchner) 깔대기를 통해 여과하였다. 고체를 50 L 들이 플라스크로 회수하여 수성 아세트산 (물 15 L 중 아세트산 3 L)으로 희석하였다. 혼합물을 MTBE (1 × 16 L, 1 × 12 L)로 추출하였다. 합친 유기층을 수성 Na₂CO₃ (물 12.5 L 중 1750 g), 포화 수성 NaHCO₃ (8 L) 및 염수 (8 L)로 세척한 다음, MgSO₄ (500 g)상에서 밤새 (15 시간) 건조시켰다. 용액을 여과하고, 질량 6.4 kg까지 회전 증발에 의해 용매를 제거하였다. 생성된 현탁액을 2 시간 동안 교반하면서 빙조에서 냉각시켰다. 고체를 여과로 수집하고, MTBE (500 mL)로 세척하고, 20℃의 진공 오븐에서 15 시간 동안 건조시켜, 케토 에스테르 2425 g (수율 66%)을 담황색 고체로서 얻었다.

[0367] MTBE 모액을 대략 1 L로 농축하였다. 생성된 현탁액을 빙조에서 1 시간 동안 냉각시켰다. 고체를 여과로 수집하고, MTBE (2 × 150 mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시켜 제2 수확물 240 g (6%)을 얻었다.

[0368] TLC. 머크(Merck) 실리카겔 플레이트, 1:2 THF/헥산, UV 램프, SM의 R_f = 0.25, 생성물의 R_f = 0.3.

[0369] 융점: 74-76℃

[0370] **단계 B:** S-메틸-3-히드록시-3-(피리딘-4-일)-프로파노에이트의 합성



[0371]

[0372] 22 L 들이 3-구 둥근 바닥 플라스크에 오버헤드 교반기, 열우물/온도계, 첨가 깔대기 (1 L) 및 냉각 용기 (비어 있음)를 장착하였다. 플라스크를 질소로 플러싱하고, 포름산 (877 g)으로 채우고, 빙조로 냉각시켰다. 트리ethyl아민 (755 g)을 첨가 깔대기에 채우고, 교반된 포름산에 50 분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 냉각조를 제거하고, 반응 용액을 DMF (5.0 L)로 희석시켰다. 케토에스테르 (2648 g)를 한번에 첨가한 다음, DMF 추가 0.5 L를 첨가하였다. 플라스크에 가열 맨틀을 장착하고, 교반된 혼합물을 16℃로 점차 가열하

여 모든 고체를 용해시켰다. 촉매 (S,S)-Ts-DPEN-Ru-Cl-(p-시멘) (18.8 g)을 한번에 첨가하고, 교반된 혼합물을 1 시간에 걸쳐 55℃로 가열하였다. 생성된 암색 용액을 55℃에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완결되었음을 나타냈다. 용매를 감압하에 증발시켜 (고진공하 부치(Buchi) R152 회전 증발기, 조 온도 = 60℃) 갈색 오일 3574 g을 얻었다. 상기 오일을 디클로로메탄 (10 L)에 용해시키고, 5 겔론의 정지 분별 깔대기에 옮겼다. 암색 용액을 포화 중탄산나트륨 용액 (3.0 L)으로 세척하고, 수상을 디클로로메탄 (3.0 L)으로 재추출하였다. 합친 디클로로메탄 추출물을 MgSO_4 (300 g)상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 갈색 오일 3362 g을 수득하였다 (이론상 125%, ^1H NMR에 의해 DMF 함유함).

[0373] 컬럼: 키랄팩(Chiralpak) AD, 0.46×25 cm; 이동상 = 10:90, 에탄올:헥산, 등용매; 유속 = 1.5 mL/분; 주입 부피 = 10 μL , 254 nm에서 UV 검출.

[0374] 체류 시간: R 히드록시 에스테르 = 19.9 분.

[0375] S 히드록시 에스테르 = 21.7 분.

[0376] 체류 시간: R 디올 = 14.2 분.

[0377] S 디올 = 15.5 분.

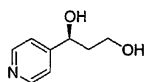
[0378] 히드록시 에스테르:

[0379] ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.73 (d, 2H, $J=1.5\text{Hz}$), 3.73 (s, 3H), 4.35 (s, 1H), 5.11-5.19 (m, 1H), 7.31 (d, 2H, $J=6.6\text{Hz}$), 8.53 (d, 2H, $J=6.0\text{Hz}$)

[0380] 머크 실리카겔 60 플레이트, 2.5×7.5 cm, 250 미크론; UV 램프: CH_2Cl_2 중 5% MeOH; S.M.의 R_f = 0.44, 생성물의 R_f = 0.15.

[0381] e.e. = 히드록시 에스테르의 S 이성질체 87%.

[0382] 단계 C: S-(-)-1-(피리드-4-일)-1,3-프로판디올의 합성



[0383]

[0384] 22 L 들이 4-구 둥근 바닥 플라스크에 오버헤드 교반기, 열우물/온도계, 첨가 깔대기 (2 L), 컨테이너 및 냉각 용기 (비어 있음)를 장착하였다. 플라스크를 질소로 플러싱하고, 수소화붕소나트륨 (467 g, 12.3 mol), 1-부탄올 (9.0 L) 및 물 (148 mL, 8.23 mol)로 순차적으로 충전시켰다. 조질 히드록시에스테르를 1-부탄올 (1.0 L)에 용해시키고, 상기 용액을 첨가 깔대기에 채웠다. 온도를 62℃ 미만으로 유지하기 위해 필요에 따라 냉각하면서, 상기 용액을 3.25 시간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 혼합물을 0.5 시간 동안 교반한 다음, 플라스크에 가열 맨틀을 장착하고, 교반된 혼합물을 0.75 시간에 걸쳐 90℃로 가열하였다. 혼합물을 90 내지 93℃에서 2.25 시간 동안 교반한 다음, 1.5 시간에 걸쳐 28℃로 냉각하였다. 반응 혼합물을 수성 탄산칼륨 용액 (10 중량/부피%, 6 L)으로 킨칭하고, 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 부탄올 상을 수성 탄산칼륨 용액 (10 중량/부피%, 2 L) 및 염화나트륨 용액 (15 중량/부피%, 2 L)으로 세척하였다. 농축된 용액이 생성되고, 증류액 10.5 L가 수집될 때까지, 용매를 감압하에 제거하였다 (부치 R152 회전 증발기, 고압, 조 온도 = 60℃). 아세토니트릴 (3 L)을 증발기 플라스크 내로 공급하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 아세토니트릴 (9 L)을 증발기 플라스크에 다시 공급하고, 슬러리를 약 60℃ (조 온도 = 70℃, 대기압)에서 15 분 동안 교반하였다 (회전 증발기상에서 회전). 고온의 슬러리를 셀라이트(등록상표) 521 (아세토니트릴 1 L 중 슬러리로 250 g을 24 cm 뷰너 깔대기상에 예비패킹함)을 통해 여과하였다. 여액을 감압하에 부분적으로 농축하고 (증류액 5 L를 수집함), 생성된 슬러리를 대기압하 회전 증발기상에서 가열하여 모든 고체를 용해시켰다 (조 온도 = 65℃). 열원을 끄고, 생성된 용액을 주위 온도로 점차 냉각시키면서 회전 증발기상에서 10 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 아세토니트릴 (2×200 mL)로 세척하고, 일정 중량으로 건조시켜 (-30 in.Hg, 55℃, 4 시간), S-(-)-1-(4-피리딜)-1,3-프로판디올 496 g (수율 39%)을 황색 고체로서 얻었다.

[0385] 융점 = 98-100℃

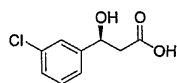
- [0386] HPLC 조건:
- [0387] 컬럼: 키랄팩 AD, 0.46×25 cm; 이동상 = 10:90, 에탄올:헥산, 등용매; 유속 = 1.5 mL/분; 주입 부피 = 10 μ L, 254 nm에서 UV 검출.
- [0388] 체류 시간: R 디올 = 14.2 분.
- [0389] S 디올 = 15.5 분.
- [0390] 머크 실리카겔 60 플레이트, 2.5×7.5 cm, 250 미크론; UV 램프; CH_2Cl_2 중 15% MeOH; 출발 물질의 Rf = 0.38, 생성물의 Rf = 0.17, 붕소 착물의 Rf = 0.26.

[0391] **실시예 9: (-)- β -클로로다이소피노캄페닐보란 (DIPC1) 환원을 통한 (S)-3-(3'-클로로페닐)-1,3-디히드록시프로판의 합성**

[0392] **단계 A: 3-(3-클로로페닐)-3-옥소-프로판산의 제조:**

[0393] 12 L 들이 3-구 둥근 바닥 플라스크에 기계식 교반기 및 첨가 깔대기 (2 L 들이)를 장착하였다. 플라스크를 질소로 플러싱하고, 디이소프로필아민 (636 mL) 및 THF (1.80 L)로 충전시켰다. 열전쌍 프로브를 반응 용액에 함침시키고, 교반된 내용물을 -20°C 로 냉각시켰다. n-부틸리튬 (헥산 중 2.5 M 용액 1.81 L)을 첨가 깔대기에 채우고, 온도를 -20 내지 -28°C 로 유지하면서 서서히 첨가하고 교반하였다. 첨가를 완료한 후에 (30 분), 첨가 깔대기를 헥산 (30 mL)으로 헹구고, 교반된 용액을 -62°C 로 냉각시켰다. 온도를 -60°C 미만으로 유지하면서, 트리메틸실릴 아세테이트 (300 g)을 교반하면서 서서히 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에 (30 분), 용액을 -60°C 에서 15 분 동안 교반하였다. 온도를 -60°C 미만으로 유지하면서, 3-클로로벤조일 클로라이드 (295 mL)를 교반하면서 서서히 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에 (65 분), 냉각조를 제거하고, 반응 용액을 0°C 로 점차 가온하면서 1.25 시간 동안 교반하였다. 반응 플라스크를 빙조로 냉각시킨 다음, 물 (1.8 L)을 상기 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음, t-부틸 메틸 에테르 (1.0 L)로 희석하였다. 하위 수상을 분리하고, 기계식 교반기가 장착된 12 L 들이 3-구 둥근 바닥 플라스크에 옮겼다. t-부틸 메틸 에테르를 첨가하고 (1.8 L), 교반된 혼합물을 10°C 미만으로 냉각시켰다 (빙조). 진한 HCl 용액 (12 M 용액 300 mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 격렬하게 교반하였다. 층을 분리하고, 수상을 진한 HCl (30 mL)로 추가 산성화하고, t-부틸 메틸 에테르 (1.0 L)로 재추출하였다. 합친 MTBE 추출물을 염수 (1 L)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4 , 70 g), 여과하고 감압하에 농축하여 황색 고체 827 g을 얻었다. 조질 고체를 헥산 (2.2 L) 중에 슬러리화하고, 기계식 교반기가 장착된 5 L 들이 3-구 둥근 바닥 플라스크에 옮겼다. 상기 혼합물을 10°C 미만에서 (빙조) 1 시간 동안 교반한 다음 여과하고, 헥산 (4×100 mL)으로 세척하고, 일정 중량으로 건조시켰다 (-30 in.Hg, 주위 온도, 14 시간). 회수 = 담황색 분말 309 g (68.6%).

[0394] **단계 B: (S)-3-(3-클로로페닐)-3-히드록시프로판산의 제조:**

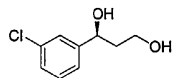


[0395]

[0396] 12 L 들이 3-구 둥근 바닥 플라스크에 기계식 교반기 및 첨가 깔대기 (1 L)를 장착하였다. 플라스크를 질소로 플러싱하고, 3-(3-클로로페닐)-3-옥소-프로판산 (275.5 g) 및 디클로로메탄 (2.2 L)으로 채웠다. 열전쌍 프로브를 반응 슬러리에 함침시키고, 교반된 내용물을 -20°C 로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (211 mL)을 5 분에 걸쳐 상기 교반된 슬러리에 첨가하고, 모든 고체를 용해시켰다. (-)- β -클로로다이소피노캄페닐보란 (1.60 M, 1.04 L)의 디클로로메탄 용액을 첨가 깔대기에 채운 다음, 온도를 -20 내지 -25°C 로 유지하면서 교반하면서 서서히 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에 (35 분), 용액을 빙조 온도 (2 내지 3°C)로 가온하고, 4 시간 동안 교반하였다. 공정 중 NMR 분석은 출발 물질이 4% 미만임을 나타냈다. 물 (1.2 L)을 흐린 오렌지색 반응 혼합물에 첨가한 다음, 3 M NaOH 용액 (1.44 L)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 5 분 동안 격렬하게 교반한 다음, 분별 깔대기로 옮겼다. 층을 분리하고, 염기성 수상을 에틸 아세테이트 (1.0 L)로 세척하였다. 수상을 진한 HCl (300 mL)로 산성화하고, 에틸 아세테이트 (2×1.3 L)로 추출하였다. 2개의 산성 에틸 아세테이트 추출물을 합치고, 염수 (600 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4 , 130 g), 여과하고, 감압하에 농축하여 황색 오일 (방치 시 결정화되는 오일) 328 g을 수득하였다. 고체를 에틸 아세테이트 (180 mL) 중에 슬러리화하고, 기계식 교반기가 장착된 2 L 들이 3-구 둥근 바닥 플라스크에 옮겼다. 교반된 혼합물을 10°C (빙조) 미만으로 냉각시킨 다음, 헥산 (800 mL)으로 희석하였다. 생성된 혼합물을 빙조 온도에서 4 시간 동안 교반한 다음, 여과하였다.

수집된 고체를 4:1 헥산:에틸 아세테이트 (3 × 50 mL)로 세척하고, 일정 중량으로 건조시켰다 (-30 in.Hg, 주위 온도, 12 시간). 회수 = 백색 분말 207.5 g (74.5%).

단계 C: (S)-(-)-1-(3-클로로페닐)-1,3-프로판디올의 제조:



상기 화합물을 실시예 7, 단계 D에 기재된 바와 같이 제조하였다.

잔류물을 메탄올 (1 mL)에 용해시키고, 키랄 HPLC로 분석하였다 (실시예 7; 단계 B 참조). ee > 98%.

실시예 10: 촉매적 비대칭 수소화를 통한 1,3-디올의 제조:

단계 A:

베타-케토에스테르 출발 물질을 실시예 7, 단계 A에 기재된 바와 같이 합성하였다.

단계 B:

메탄올 또는 에탄올 (5 내지 10 mL/케토에스테르 mmole) 중에 베타-케토에스테르 (1 mmole)를 함유한 용액을 실온에서 수회의 펌프/배기 (N₂) 주기를 통해 탈기시켰다. 탈기된 용액을 글로브 백(glove bag)으로 옮기고, N₂ 분위기하에 교반 막대 및 1.0 mole% Ru-BINAP 촉매를 함유한 스테인레스 강 볼베(bomb)에 부었다. 볼베를 밀폐하고, 글로브 백으로부터 제거하고, H₂로 퍼징한 후에 18 내지 24 시간 동안 실온 및 150 psi H₂하에서 교반하였다. 수소 압력을 배기시킨 후에, 볼베를 열고, 반응 혼합물을 수거하여 농축하였다. 조질 베타-히드록시에스테르를 가수분해에 사용하였다.

단계 C:

조질 베타-히드록시 에스테르를 실시예 7, 단계 C에 기재된 바와 같이 가수분해하였다.

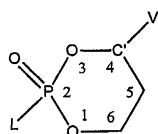
단계 D:

광학 활성 베타-히드록시산을 실시예 7, 단계 D에 기재된 바와 같이 환원시켰다.

화학식 I의 라세미 인산화제의 합성

실시예 11: 화학식 I의 트랜스-4-(아릴)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난 합성을 위한 일반적인 절차:

<화학식 I>



실시예 11a: 트랜스-4-(3-클로로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:

THF 중 1-(3-클로로페닐)-1,3-프로판 디올 (25 g, 134 mmol)과 트리에틸아민 (62.5 mL, 442 mmol)의 용액을 THF 중 4-니트로페닐-포스포로디클로리데이트 (37.7 g, 147 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하고, 생성된 용액을 환류 가열하였다. 2 시간 후에, TLC는 출발 디올이 완전히 소비되었고 60/40 비율의 시스 및 트랜스 이성질체 (HPLC)가 형성되었음을 나타냈다. 투명한 황색 용액을 30℃로 냉각시키고, 나트륨 4-니트로페녹시드 (56 g, 402 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 가열하였다. 90 분 후에, 적색빛 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2 시간 동안 실온에서 교반한 다음, 밤새 냉장고에 두었다. 최종 비율은 HPLC에 의해 96/4 트랜스/시스인 것으로 측정되었다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 토크닝하고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기물을 0.3 N 수산화나트륨으로 3회 세척하여 니트로페놀을 제거한 다음 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켰다. 여과된 용액을 감압하에 농축하고, 생성된 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정하여 다량의 회백색 침상물을 수득하였다 (45 g, 91%, 융점 = 115 내지 116℃, 순도 98 A%).

- [0416] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 시스-이성질체 5.6-5.8 (m, 1H), 트랜스-이성질체 5.5-5.69 (m, 1H).
- [0417] TLC 조건: 머크 실리카겔 60 F254 플레이트, 250 μm 두께; 이동상 = 60/40 헥산/에틸 아세테이트; rf: 디올 = 0.1, 시스-포스페이트 = 0.2, 트랜스-포스페이트 = 0.35.
- [0418] HPLC 조건: 컬럼 = 워터스 μ 본다팩(Bondapak) C18 3.9 \times 300 mm; 이동상 = 40/60 아세토니트릴/포스페이트 완충액 pH 6.2; 유속 = 1.4 mL/분; 검출 = 270 nm에서의 UV; 체류 시간 (분): 시스-이성질체 = 14.46, 트랜스-이성질체 = 16.66, 4-니트로페놀 = 4.14.
- [0419] **실시예 11b: 트랜스-4-(3-피리드-3-일)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:**
- [0420] 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0421] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.6-5.8 (m, 1H)
- [0422] **실시예 11c: 트랜스-4-(3,5-디플루오로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:**
- [0423] 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0424] TLC 조건: 머크 실리카겔 60 F254 플레이트, 250 μm 두께; 이동상 = 50/50 헥산/에틸 아세테이트; rf: 디올 = 0.1, 시스-포스페이트 = 0.25, 트랜스-포스페이트 = 0.4.
- [0425] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.7-5.5 (m, 1H)
- [0426] **실시예 11d: 트랜스-4-(4-메틸페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:**
- [0427] 1-(4-메틸페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0428] TLC: 50/50 헥산/에틸 아세테이트; Rf: 시스-포스페이트 = 0.25; 트랜스-포스페이트 = 0.35.
- [0429] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.65-5.5 (m, 1H)
- [0430] **실시예 11e: 트랜스-4-(3,5-디메틸페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:**
- [0431] 1-(3,5-디메틸페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0432] TLC: 50/50 헥산/에틸 아세테이트; Rf: 시스-포스페이트 = 0.2; 트랜스-포스페이트 = 0.3.
- [0433] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.6-5.45 (m, 1H)
- [0434] **실시예 11f: 트랜스-4-(3,5-디클로로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:**
- [0435] 1-(3,5-디클로로페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0436] TLC: 70/30 헥산/에틸 아세테이트; Rf: 시스-포스페이트 = 0.3; 트랜스-포스페이트 = 0.5.
- [0437] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.85-5.7 (m, 1H)
- [0438] **실시예 11g: 트랜스-4-(피리드-4-일)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:**
- [0439] 1-(피리드-4-일)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0440] TLC: 95/5 디클로로메탄/에탄올; Rf: 트랜스-포스페이트 = 0.35.
- [0441] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.7-5.55 (m, 1H)
- [0442] **실시예 11h: 트랜스-4-(3-메톡시카르보닐페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:**
- [0443] 1-(3-메톡시카르보닐페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0444] TLC: 30/70 헥산/에틸 아세테이트; Rf: 시스-포스페이트 = 0.5; 트랜스-포스페이트 = 0.6.

- [0445] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.7-5.6 (m, 1H)
- [0446] 실시예 11i: 트랜스-4-(4-메톡시카르보닐페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:
- [0447] 1-(4-메톡시카르보닐페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0448] TLC: 30/70 헥산/에틸 아세테이트; Rf: 시스-포스페이트 = 0.35; 트랜스-포스페이트 = 0.5.
- [0449] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.7-5.6 (m, 1H)
- [0450] 실시예 11j: 트랜스-4-(5-브로모피리드-3-일)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:
- [0451] 1-(5-브로모피리드-3-일)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0452] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.8-5.65 (m, 1H)
- [0453] 실시예 11k: 트랜스-4-(2,3-디클로로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:
- [0454] 실시예 13a에서와 같이 4-니트로페놀 및 리튬 수소화물을 사용하여 이성질체화를 수행하는 것을 제외하고는, 1-(2,3-디클로로페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0455] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 6-5.9 (m, 1H)
- [0456] 실시예 11l: 트랜스-4-(2,3,5-트리클로로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:
- [0457] 실시예 13b에서와 같이 4-니트로페놀 및 트리에틸아민을 사용하여 이성질체를 수행하는 것을 제외하고는, 1-(2,3,5-트리클로로페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0458] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.9-5.7 (m, 1H)
- [0459] 실시예 11m: 트랜스-4-(2-클로로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:
- [0460] 실시예 13a에서와 같이 4-니트로페놀 및 리튬 수소화물을 사용하여 이성질체화를 수행하는 것을 제외하고는, 1-(2-클로로페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0461] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 6-5.9 (m, 1H)
- [0462] 실시예 11n: 트랜스-4-(3,5-디메톡시페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:
- [0463] 실시예 13b에서와 같이 4-니트로페놀 및 트리에틸아민을 사용하여 이성질체를 수행하는 것을 제외하고는, 1-(3,5-디메톡시페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0464] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.55-5.45 (m, 1H), 3.3 (s, 6H)
- [0465] 실시예 11o: 트랜스-4-(2-브로모페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:
- [0466] 실시예 13a에서와 같이 4-니트로페놀 및 리튬 수소화물을 사용하여 이성질체화를 수행하는 것을 제외하고는, 1-(2-브로모페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0467] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.95-5.85 (m, 1H)
- [0468] 실시예 11p: 트랜스-4-(3-브로모-5-에톡시페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:
- [0469] 실시예 13b에서와 같이 4-니트로페놀 및 트리에틸아민을 사용하여 이성질체를 수행하는 것을 제외하고는, 1-(3-브로모-5-에톡시페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0470] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.9-5.75 (m, 1H), 4.04 (q, 2H), 1.39 (t, 3H).
- [0471] 실시예 11q: 트랜스-4-(2-트리플루오로메틸페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:

- [0472] 실시예 13b에서와 같이 4-니트로페놀 및 트리에틸아민을 사용하여 이성질체를 수행하는 것을 제외하고는, 1-(2-트리플루오로메틸페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0473] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 6-5.75 (m, 1H).
- [0474] **실시예 11r: 트랜스-4-(4-클로로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:**
- [0475] 이성질체화 없이 트랜스-이성질체를 시스/트랜스 혼합물로부터 분리하는 것을 제외하고는, 1-(4-클로로페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0476] TLC: 헥산/에틸 아세테이트 1/1; Rf: 시스-포스페이트 = 0.2; 트랜스-포스페이트 = 0.6.
- [0477] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.6-5.5 (m, 1H).
- [0478] **실시예 11s: 트랜스-4-(3-메틸페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:**
- [0479] 이성질체화 없이 트랜스-이성질체를 시스/트랜스 혼합물로부터 분리하는 것을 제외하고는, 1-(3-메틸페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0480] TLC: 헥산/에틸 아세테이트 6/4; Rf: 시스-포스페이트 = 0.2; 트랜스-포스페이트 = 0.5.
- [0481] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.65-5.5 (m, 1H).
- [0482] **실시예 11t: 트랜스-4-(4-플루오로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:**
- [0483] 이성질체화 없이 트랜스-이성질체를 시스/트랜스 혼합물로부터 분리하는 것을 제외하고는, 1-(4-플루오로페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0484] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.78-5.85 (m, 1H).
- [0485] **실시예 11u: 트랜스-4-(2-플루오로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:**
- [0486] 이성질체화 없이 트랜스-이성질체를 시스/트랜스 혼합물로부터 분리하는 것을 제외하고는, 1-(2-플루오로페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0487] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.9-6.1 (m, 1H).
- [0488] **실시예 11u: 트랜스-4-(3-플루오로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:**
- [0489] 이성질체화 없이 트랜스-이성질체를 시스/트랜스 혼합물로부터 분리하는 것을 제외하고는, 1-(3-플루오로페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0490] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.8-5.9 (m, 1H).
- [0491] **실시예 11v: 트랜스-4-[4-(4-클로로페녹시)페닐]-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:**
- [0492] 이성질체화 없이 트랜스-이성질체를 시스/트랜스 혼합물로부터 분리하는 것을 제외하고는, 1-[4-(4-클로로페녹시)페닐]-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0493] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.75-5.9 (m, 1H).
- [0494] **실시예 11w: 트랜스-4-(3-브로모페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:**
- [0495] 이성질체화 없이 트랜스-이성질체를 시스/트랜스 혼합물로부터 분리하는 것을 제외하고는, 1-(3-브로모페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0496] TLC: 헥산/에틸 아세테이트 1/1; Rf: 시스-포스페이트 = 0.25; 트랜스-포스페이트 = 0.5.
- [0497] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.8-5.95 (m, 1H).

- [0498] 실시예 11x: 트랜스-4-(3,4-에틸렌디옥시페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:
- [0499] 이성질체화 없이 트랜스-이성질체를 시스/트랜스 혼합물로부터 분리하는 것을 제외하고는, 1-(3,4-에틸렌디옥시페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0500] TLC: 헥산/에틸 아세테이트 1/1; Rf: 트랜스-포스페이트 = 0.6.
- [0501] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.8-5.9 (m, 1H).
- [0502] 실시예 11y: 트랜스-4-(2-플루오로-4-클로로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:
- [0503] 이성질체화 없이 트랜스-이성질체를 시스/트랜스 혼합물로부터 분리하는 것을 제외하고는, 1-(2-플루오로-4-클로로페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0504] TLC: 헥산/에틸 아세테이트 1/1; Rf: 트랜스-포스페이트 = 0.7.
- [0505] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.9-6 (m, 1H).
- [0506] 실시예 11z: 트랜스-4-(2,6-디클로로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:
- [0507] 이성질체화 없이 트랜스-이성질체를 시스/트랜스 혼합물로부터 분리하는 것을 제외하고는, 1-(2,6-디클로로페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0508] TLC: 헥산/에틸 아세테이트 1/1; Rf: 트랜스-포스페이트 = 0.65.
- [0509] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 6.2-6.4 (m, 1H).
- [0510] 실시예 11aa: 트랜스-4-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:
- [0511] 이성질체화 없이 트랜스-이성질체를 시스/트랜스 혼합물로부터 분리하는 것을 제외하고는, 1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0512] ^1H NMR (CDCl $_3$, 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.8-5.95 (m, 1H), 3.8 (s, 3H).
- [0513] 실시예 11bb: 트랜스-4-(3-플루오로-4-클로로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:
- [0514] 실시예 13b에서와 같이 4-니트로페놀 및 트리에틸아민을 사용하여 이성질체를 수행하는 것을 제외하고는, 1-(3-플루오로-4-클로로페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0515] ^1H NMR (CDCl $_3$, 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.4-5.6 (m, 1H).
- [0516] 실시예 11cc: 트랜스-4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:
- [0517] 실시예 13b에서와 같이 4-니트로페놀 및 트리에틸아민을 사용하여 이성질체를 수행하는 것을 제외하고는, 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0518] ^1H NMR (CDCl $_3$, 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.5-5.6 (m, 1H).
- [0519] 실시예 11dd: 트랜스-4-(2-플루오로-5-브로모페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:
- [0520] 실시예 13b에서와 같이 4-니트로페놀 및 트리에틸아민을 사용하여 이성질체를 수행하는 것을 제외하고는, 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0521] ^1H NMR (CDCl $_3$, 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.8-5.9 (m, 1H).
- [0522] 실시예 11ee: 트랜스-4-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:
- [0523] 실시예 13b에서와 같이 4-니트로페놀 및 트리에틸아민을 사용하여 이성질체를 수행하는 것을 제외하고는, 1-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.

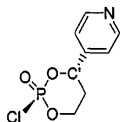
- [0524] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.9-6 (m, 1H).
- [0525] 실시예 11ff: 트랜스-4-(2,3,6-트리플루오로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:
- [0526] 실시예 13b에서와 같이 4-니트로페놀 및 트리에틸아민을 사용하여 이성질체를 수행하는 것을 제외하고는, 1-(2,3,6-트리플루오로페닐)-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.
- [0527] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.9-6 (m, 1H).
- [0528] 실시예 12: 옥시염화인을 사용하는 트랜스-4-(아릴)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성을 위한 일반적인 절차.
- [0529] 옥시염화인 (3.4 mL, 36.3 mmol)을 디클로로메탄 중 1-(3-클로로페닐)-1,3-프로판 디올 용액에 0℃에서 첨가한 다음 트리에틸아민 (10.2 mL, 73 mmol)을 첨가하였다. 2 시간 후에, 나트륨 4-니트로페녹시드 (10.63 g, 66 mmol)를 시스/트랜스 포스포로클로리데이트 시약의 용액에 첨가하고, 오렌지색 반응 혼합물을 1 시간 동안 환류 가열하였다. 냉각된 용액을 에틸 아세테이트와 포화 염화암모늄 용액에 분배하였다. 유기물을 분리하고, 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 THF에 용해시키고, 나트륨 4-니트로페녹시드 (10.63 g, 66 mmol)를 첨가하고, 오렌지색 반응 혼합물 (HPLC, 95/5 트랜스/시스)을 3 시간 동안 환류로 가열하였다. 냉각된 용액을 에틸 아세테이트와 포화 염화암모늄 용액에 분배하였다. 유기물을 분리하고, 수산화 나트륨 0.3 N 용액 및 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 실시예 10에서와 같이 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 인산화제를 얻었다.
- [0530] 실시예 13: 4-(아릴)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 시스/트랜스 혼합물 중 트랜스-이성질체의 풍부화 절차:
- [0531] 시스 및 트랜스 이성질체를 컬럼 크로마토그래피로 분리한 다음 4-니트로페놀을 첨가한 것을 제외하고는, 4-(3-클로로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1, 3,2-디옥사포스포리난의 시스/트랜스 혼합물을 실시예 11에서와 같이 제조하였다.
- [0532] 시스-이성질체 용액을 하기 염기를 사용하여 제조되는 4-니트로페녹시드 용액에 첨가함으로써, 시스-4-(3-클로로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난을 트랜스 이성질체로 이성질체화하였다.
- [0533] 실시예 13a:
- [0534] 리튬 수소화물 (19.4 mg, 2.44 mmol)을 THF 중 4-니트로페놀 용액에 실온에서 첨가하였다. 황색 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. THF 중 시스-4-(3-클로로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난 (300 mg, 0.813 mmol) 용액을 리튬 4-니트로페녹시드 용액에 첨가하였다. 오렌지색 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 5 시간 후에, 비율이 92.9/5.4 트랜스/시스 (HPLC 측정)이었다.
- [0535] 실시예 13b:
- [0536] 리튬 수소화물 대신 트리에틸아민을 사용하여 동일하게 하였다. 20 시간 후, 트랜스/시스 비율이 90.8/5.3이었다.
- [0537] 실시예 13c:
- [0538] 리튬 수소화물 대신 DBU를 사용하여 동일하게 하였다. 3 시간 후, 트랜스/시스 비율이 90.8/5.3이었다.
- [0539] 실시예 14: 트랜스-4-(아릴)-2-클로로-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성을 위한 일반적인 절차:
- [0540] 실시예 14a: 트랜스-4-(3-클로로페닐)-2-클로로-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난:
- [0541] 옥시염화인 (16.76 g, 109.3 mmol)을 디클로로메탄 (250 mL) 중 1-(3-클로로페닐)-1,3-디히드록시프로판 (17 g, 91.1 mmol) 용액에 질소하 0℃에서 서서히 첨가하였다. 0℃에서 10 분 동안 교반한 후에, 디클로로메탄 (50 mL) 중 트리에틸아민의 용액을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가가 완결되면, 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류 가열하였다. 갈색빛 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산나트륨 (4 × 100 mL), 물, 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시켰다. 여과된 용액을 감압하에 농축하여 황갈색 고체를 얻었다. 에테르로 재결정화하여 목적 생성물의 제1 수확물 13.62 g (56%)을 백색 분말로서 수득하였다. 모액을 제2 재결정화하여, 제2 수확물 1.53 g을 수득

하여, 총 수율은 15.15 g (62%, 융점 = 71 내지 73℃)였다.

[0542] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 시스-이성질체 5.6-5.8 (m, 1H); 트랜스-이성질체 5.55-5.69 (m, 1H).

[0543] TLC 조건: 이동상 = 1:1, 에틸 아세테이트: 헥산. Rf: 생성물 = 0.53; 디올 = 0.36. 포스포몰리브드산/에탄올 염색으로 가시화됨.

[0544] 실시예 14b: 트랜스-4-(S)-(-)-(4-피리딜)-2-클로로-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난



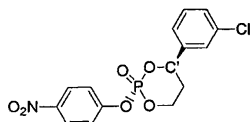
[0545]

[0546] 자기 교반 막대가 장착되고 오븐 건조된 250 mL 들이 둥근 바닥 플라스크에 S-(-)-1-(4-피리딜)-1,3-프로판디올 3.49 g에 이어 아세토니트릴 60 mL를 채웠다. 불균질 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한 다음, 디옥산 용액 중 4 M HCl 5.7 mL를 5 분에 걸쳐 서서히 처리하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 POCl_3 2.16 mL로 주사기를 통해 한번에 처리하였다. 별도의 25 mL 들이 플라스크에, DABCO 2.68 g을 질소하에 서 아세토니트릴 15 mL에 용해시키고, 주사기 또는 첨가 깔대기를 통해 반응 혼합물에 5 분에 걸쳐 옮겼다. 약간 발열이 DABCO 용액 첨가 말미에 관찰되었다 (+ 10℃). 반응 혼합물을 1 시간 동안 주위 온도에서 교반하는데, 이는 교반 동안 불균질하다. 소량의 반응 혼합물 샘플을 취하여 건조 N_2 의 제트로 신속하게 증발시키고, 그 잔류물을 DMSO-d_6 에 용해시켜 ^1H -NMR 스펙트럼을 측정하였다.

[0547] ^1H NMR (DMSO-d_6 , 배리언 저미니 200 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.85-5.75 (d, 1H).

[0548] 거울상 이성질체상 풍부한 화학식 I의 인산화제의 합성

[0549] 실시예 15: 키랄 트랜스-4-(아릴)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성을 위한 일반적인 절차:



[0550]

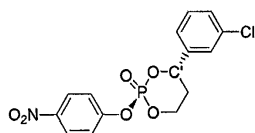
[0551] 실시예 15a: (+)-(4R)-트랜스-4-(3-클로로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:

[0552] THF (80 mL) 중 (+)-(R)-1-(3-클로로페닐)-1,3-프로판 디올 (3 g, 16.1 mmol)과 트리에틸아민 (6.03 mL, 59.6 mmol)의 용액을 THF 150 mL 중 4-니트로페녹시포스포로디클로리데이트 (7.63 g, 29.8 mmol) 용액에 0℃에서 적 가하였다. 약 2 시간 후에, 2개의 이성질성 4-니트로페닐포스페이트가 형성되면서 출발 디올이 소비되고, 추가 트리에틸아민 (8.31 mL)에 이어 4-니트로페놀 (8.29 g, 59.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물에 분배하였다. 유기 상을 세척하고 (0.4 M NaOH, 물 및 포화 NaCl 용액), MgSO_4 상에서 건조시켰다. 농축하고 잔류물을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 크로마토그래피하여 목적 생성물 4.213 g (71%)을 수득하였다.

[0553] HNMR (200 MHz, CDCl_3): 8.26 (2H, d, J=9.7 Hz), 7.2-7.5 (6H, m), 5.56 (1H, 명백한 d, J=11.7 Hz), 4.4-4.7 (2H, m), 2.2-2.6 (1H, m), 2.0-2.2 (1H, m).

[0554] 융점: 114-105℃. $[\alpha]_D^{25} = +91.71$. 원소 분석: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_6\text{ClP}$ 에 대한 계산치: C: 48.73, H: 3.54, N: 3.79, 실측치: C: 48.44, H: 3.20, N: 3.65.

[0555] 실시예 15b: (-)-(4S)-트랜스-4-(3-클로로페닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:



[0556]

[0557] 동일한 방식으로, (-)-(S)-1-(3-클로로페닐)-1,3-프로판 디올 3.116 g으로부터 목적하는 포스페이트 4.492 g (72%)을 수득하였다.

[0558]

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 8.26 (2H, d, J=9.7 Hz), 7.2-7.5 (6H, m), 5.56 (1H, 명백한 d, J=11.7 Hz), 4.4-4.7 (2H, m), 2.2-2.6 (1H, m), 2.0-2.2 (1H, m).

[0559]

융점: 114-105°C. [α]_D = -91.71. 원소 분석: C₁₅H₁₃NO₆Cl에 대한 계산치: C: 48.73, H: 3.54, N: 3.79, 실측치: C: 48.61, H: 3.36, N: 3.66.

[0560]

실시예 15c: (-)-(4S)-트랜스-페닐-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:

[0561]

실시예 13b에서와 같이 4-니트로페놀 및 트리에틸아민을 사용하여 이성질체를 수행하는 것을 제외하고는, S-(-)-1-페닐-1,3-프로판 디올로 출발하여 실시예 11a와 동일하게 하였다.

[0562]

TLC: 헥산/에틸 아세테이트 4/1; R_f = 0.4

[0563]

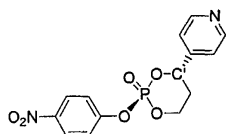
¹H NMR (DMSO-d₆, 배리언 저미니 300 MHz): C'-양성자: 트랜스-이성질체 5.85-5.75 (m, 1H).

[0564]

실시예 16: 거울상 이성질체상 풍부한 인산화제의 합성 동안 거울상 이성질체 과량을 유지하기 위한 일반적인 절차:

[0565]

실시예 16a: (-)-(4S)-트랜스-(피리드-4-일)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:



[0566]

[0567]

오버헤드 교반기 및 질소 유입구가 장착된 12 L 들이 둥근 바닥 플라스크에 (S)-(-)-1-(피리드-4-일)-1,3-프로판디올 (1.2 kg, 7.83 mol) 및 피리딘 (6 L)을 채웠다. 모든 고체가 용해될 때까지 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 격렬하게 교반하였다. 한편, 22 L 들이 3-구 플라스크에 오버헤드 교반기, 열전쌍, 냉각조 및 질소 유입구를 장착하였다. 이 용기에 4-니트로페닐 포스포로디클로리데이트 (2.01 kg, 7.83 mol) 및 피리딘 (6 L)을 채웠다. 생성된 혼합물을 3.3°C로 냉각시켰다. 디올을 완전히 용해시킨 후에 (0.5 시간), 트리에틸아민 (190 mL, 1.36 mol)을 첨가하고, 약간 흐린 황색-갈색 용액을 22 L 들이 플라스크상의 2 L 첨가 깔대기로 부분씩 옮겼다. 상기 용액을 저온 포스포로디클로리데이트 용액에 3.25 시간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 냉각조를 배수시키고, 3 시간 동안 계속 교반하였다. 이 시간 동안, 50 L 들이 3-구 플라스크에 오버헤드 교반기, 열전쌍, 첨가 깔대기, 냉각조 (빙수) 및 질소 유입구를 장착하였다. 이어서, 이 플라스크에 수소화나트륨 (180 g, 4.5 mol) 및 THF (1 L)를 채우고, 첨가 깔대기에 THF (1 L) 중 4-니트로페놀 (817 g, 5.87 mol) 용액을 채웠다. 니트로페놀 용액을 상기 수소화나트륨의 저온 현탁액에 서서히 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 생성된 밝은 오렌지색 현탁액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 디올-디클로리데이트 반응이 완결되었을 것으로 판단된 후에, 암색 현탁액을 진공 여과하였다. 유리 제품 및 필터 케이크 (트리에틸아민-HCl)를 THF (1 L)로 행구고, 합친 여액 및 행굼액을 오렌지색 나트륨 4-니트로페녹시드 현탁액에 부었다. 이어서, 생성된 혼합물을 40°C에서 3.5 시간 동안 가열하고, 이때 가열 팬틀을 끄고, 반응물을 실온에서 추가 11 시간 교반하였다. 조질 반응 혼합물을 감압하 45 내지 50°C에서 회전 증발기상에서 농축하였다 (오일 펌프). 생성된 농후한 흑색 발포성 타르를 1.5 M 수성 HCl (12 L) 및 에틸 아세테이트 (8 L)에 용해시켰다. 이 혼합물을 12.5-겔론의 분별 깔대기에 옮기고, 10 분 교반하고, 상을 분리하였다. 에틸 아세테이트층을 1.5 M 수성 HCl의 추가 1.3 L로 세척하였다. 합친 수층에 디클로로메탄 (8 L)을 첨가하고, 격렬하게 교반된 혼합물을 고체 중탄산나트륨으로 조심스럽게 중화시켰다. 층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄 (8 L)으로 추출하였다. 합친 유기층을 황산마그네슘 (600 g)상에서 건조시키고 여과하였다. 대부분의 용매가 제거되고 농후한 현탁액이 생성될

때까지 상기 용액을 회전 증발기상에서 농축하였다. 2-프로판올 (5 L)을 첨가하고, 증류액 4 L가 수집될 때까지 계속 증발시켰다. 2-프로판올 (3 L)을 첨가하고, 증류액 3 L가 수집될 때까지 계속 증발시켰다. 농후한 슬러리를 2-프로판올 (2 L)로 희석하고, 혼합물을 냉각시키면서 (빙조) 1 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과로 수집하고, 2-프로판올 (2 L)로 세척하고, 일정 중량 1.86 kg (수율 70%)까지 진공 오븐에서 건조시켰다 (-30 in.Hg, 55°C, 18 시간).

[0568] 융점 140-142°C

[0569] 고유 광회전도 = -80.350 ($c = 1.0$, MeOH); ee = 99+% 트랜스

[0570] HPLC 조건:

[0571] 컬럼: 키랄팩 AD, 0.46×25 cm; 이동상 = 50:50, 2-프로판올:헥산, 등용매; 유속 = 1.0 mL/분; 주입 부피 = 10 μ l, 254 nm에서의 UV 검출.

[0572] 시스/트랜스 평형을 HPLC로 모니터링하였다. 92% 트랜스, 6.6% 시스, r.t. = 트랜스 이성질체 6.9 분 및 시스 이성질체 10.9 분에서 중단하였다.

[0573] ^1H NMR (DMSO- d_6): $\delta = 2.23$ -2.29 (m, 2H), 4.56-4.71 (m, 2H), 5.88-5.95 (m, 1H), 7.44 (d, 2H, $J=5.8\text{Hz}$), 7.59 (d, 2H, $J=9.2\text{Hz}$), 8.34 (d, 2H, $J=9.4\text{Hz}$), 8.63 (d, 2H $J=5.8\text{Hz}$)

[0574] **실시예 16b: (-)-(4S)-(-)-(피리드-4-일)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난의 합성:**

[0575] 1 리터 들이 3-구 둥근 바닥 플라스크에 기계식 교반기, 첨가 깔대기, 온도계 및 N_2 유입구를 장착하였다. 플라스크에 S-(-)-1-(피리드-4-일)-프로판-1,3-디올 (25 g, 163.4 mmol) 및 에틸 아세테이트 (250 mL)를 채우고, 생성된 현탁액을 디옥산 (43 mL, 176 mmol) 중 4N HCl 용액으로 15 분의 기간에 걸쳐 서서히 처리하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후에, 4-니트로페닐포스포로디클로리데이트 (41.81 g, 163.4 mmol)를 N_2 의 양 (positive)의 흐름하에서 가능한 신속하게 고체로서 첨가하였다. 드라이아이스-아세톤 냉각조를 이용하여 반응 혼합물의 내부 온도를 -10°C로 조정하였다. 반응 온도를 -5°C 미만으로 유지하면서 에틸 아세테이트 (100 mL) 중 트리에틸아민 (79 mL, 572 mmol)의 용액을 첨가하였다. 트리에틸아민 용액을 완전 첨가한 후 30 분에, 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 트리에틸아민-히드로클로라이드 염을 제거하고, 여액이 단지 희미한 흡수를 나타낼 때까지 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×30 mL)로 세척하였다. 그 여액을 감압하에서 부피 150 내지 175 mL까지 증발 감소시켰다. 4-니트로페놀 (7.5 g, 54.3 mmol) 및 트리에틸아민 (9 mL)을 농축된 용액에 첨가하고, 생성된 오렌지색 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물 중 형성된 고체를 여과로 수집하고, 에틸 아세테이트 (2×25 mL) 및 메틸 t-부틸 에테르 (25 mL)로 세척하고, 진공하 55°C에서 건조시켜 목적 생성물 31.96 g (58.4%)을 수득하였다. 분석 데이터가 실시예 15a와 동일하였다.

[0576] **화학식 II의 뉴클레오시드 프로드럭의 합성**

[0577] **실시예 18: 뉴클레오시드 보호를 위한 일반적인 절차:**

[0578] **실시예 18a: 2'-데옥시-2'-디플루오로-3'-O-TBS-4-N-(N,N-디메틸포름아미딘)-시티딘의 합성:**

[0579] **단계 A: 퍼실릴화: 3',5'-디-O-TBS-2'-데옥시-2'-디플루오로-시티딘의 합성**

[0580] t-부틸디메틸실릴 클로라이드 (21.4 g, 142 mmol)를 DMF (300 mL) 중 2'-데옥시-2'-디플루오로-시티딘 (6.08 g, 20.3 mmol)과 이미다졸 (13.8 g, 203 mmol)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 염화암모늄 용액에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기물을 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 표제 화합물 8.3 g (70%)을 얻었다.

[0581] TLC: 디클로로메탄/메탄올 9/1; $R_f = 0.35$

[0582] ^1H NMR (저미니 300MHz, CD_3OD): 0.93 (s, 9H), 0.89 (s, 9H)

[0583] **단계 B: 선택적인 5'-탈실릴화: 3'-O-TBS-2'-데옥시-2'-디플루오로-시티딘의 합성**

[0584] THF (15 mL) 중 3',5'-디-O-TBS-2'-데옥시-2'-디플루오로-시티딘 (8.3 g)의 용액에 물 (15 mL) 중 트리플루오

로아세트산 1:1 용액을 첨가하고, 생성된 용액을 -10℃에서 냉장고에 두었다. 18 시간 후에, 저온 용액을 고체 중탄산나트륨으로 중화시키고 (pH 8), 수층을 에틸 아세테이트 (3 × 100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 표제 화합물 5.3 g (83%)을 얻었다.

[0585] TLC: 디클로로메탄/메탄올 9/1; Rf = 0.3

[0586] ¹H NMR (저미니 200 MHz, CD₃OD): 0.9 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

[0587] **단계 C:** 질소 보호: 2'-데옥시-2'-디플루오로-3'-O-TBS-4-N-(N,N-디메틸포름아미딘)-시티딘의 합성

[0588] DMF-디메틸 아세탈을 피리딘 중 3'-O-TBS-2'-데옥시-2'-디플루오로-시티딘 용액에 실온에서 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후에, 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 아세톤/헥산 다음 아세톤/메탄올)에 의해 정제하여 표제 화합물 6 g (99%)을 얻었다.

[0589] TLC: 아세톤; Rf = 0.35

[0590] ¹H NMR (저미니 200 MHz, CD₃OD): 3.21 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 0.9 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

[0591] **실시예 18b: 2',3'-디-O-TBS-우라실-β-D-아라비노푸라노시드의 합성**

[0592] **단계 A:**

[0593] 실시예 18a, 단계 A와 동일하게 하였다.

[0594] TLC: 헥산/에틸 아세테이트 5/5; Rf = 0.75

[0595] ¹H NMR (저미니 200 MHz, CD₃OD): 0.9 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 6H).

[0596] **단계 B:**

[0597] 실시예 18a와 동일하게 하였다.

[0598] TLC: 헥산/에틸 아세테이트 2/8; Rf = 0.5

[0599] ¹H NMR (저미니 200 MHz, CD₃OD): 0.89 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), -0.09 (s, 3H).

[0600] **실시예 18c: 2',3'-디-O-TBS-아데닌-β-D-아라비노푸라노시드의 합성**

[0601] **단계 A:**

[0602] 실시예 18a, 단계 A와 동일하게 하였다.

[0603] TLC: 디클로로메탄/에틸 아세테이트 2/8; Rf = 0.5

[0604] ¹H NMR (저미니 300 MHz, DMSO-d₆): 1.34 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 0.58 (s, 6H), 0.48 (s, 3H), 0.46 (s, 3H), 0.35 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

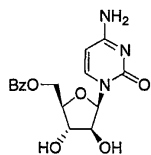
[0605] **단계 B:**

[0606] 실시예 18a와 동일하게 하였다.

[0607] TLC: 디클로로메탄/메탄올 9/1; Rf = 0.5

[0608] ¹H NMR (저미니 300 MHz, DMSO-d₆): 1.33 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 0.57 (s, 3H), 0.56 (s, 3H), 0.34 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

[0609] **실시예 18d: 2',3'-디-O-TBS-4-N-(N,N-디메틸포름아미딘)-시티딘-β-D-아라비노푸라노시드의 합성:**

[0610] 단계 A: 5'-O-벤조일시타라빈의 합성

[0611]

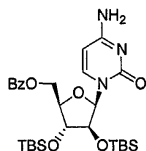
[0612] 22 L 들이 4-구 플라스크에 오버헤드 교반기, 열전쌍, 질소 유입구 및 빈 냉각조를 장착하였다. 플라스크에 시타라빈 (2.0 kg, 8.22 mol) 및 DMPU (4 L)를 채워서, 농후하지만 교반가능한 용액을 얻었다. 디옥산 (2.5 L, 9.87 mol) 중 HCl 4 N 용액을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 1.75 시간 동안 교반하였다. 벤조일 클로라이드 (2.3 kg, 16.45 mol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 12 시간 동안 교반하였다. 농후한 현탁액을 12.5 갤런의 추출기에서 물 (7 L)과 얼음 (3 kg)의 혼합물에 붓고, 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 수층을 디클로로메탄 (2 × 4 L)으로 추출하였다. 합친 유기층을 10% (부피/부피) 수성 HCl (2 × 2 L)로 추출하였다. 합친 수층을 얼음/수조 및 오버헤드 교반기가 장착된 50 L 들이 플라스크에 채웠다. 용액을 물 (5 L)로 희석하고, 30% (중량/중량) 수성 NaOH (4 kg)를 첨가함으로써 pH를 10으로 조정하였다. 생성된 농후한 현탁액을 1.25 시간 동안 차갑게 교반하였다. 고체를 2개의 24 cm 뷰너 깔대기에 여과하여 수집하였다. 각 깔대기에 있는 케이크를 물 (2 L)로 세척하였다. 고체를 진공 오븐내 70℃에서 48 시간 동안 건조시켜 5'-O-벤조일시타라빈 2.38 kg (수율 84%)을 얻었다.

[0613] HPLC 조건:

[0614] 컬럼: 조르박스 이클립스(Eclipse) XDB-C8; 용매 A = 20 mM 나트륨 포스페이트 완충액 중 5% 아세토니트릴; 용매 B = 물 중 80% 아세토니트릴; 구배; 유속 = 1.0 mL/분; 주입 부피 = 10 μ l, 270 nm에서 UV 검출.

[0615] r. t. = 4.3 분.

[0616] KF에 의한 물 함량 = 4.95%

[0617] 단계 B: 5'-O-벤조일-2',3'-디-O-TBS-시타라빈의 합성

[0618]

[0619] 22 L 들이 4-구 플라스크에 오버헤드 교반기, 열전쌍, 컨덴서 및 질소 유입구를 장착하였다. 플라스크에 피리딘 (1.5 L, 19.0 mol), DMF (3.3 L) 및 5'-O-벤조일시타라빈을 순서대로 채웠다. 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (2.4 kg, 15.8 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 HPLC로 가끔 모니터링하면서 95℃ ± 1℃에서 36 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 메탄올 (550 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반한 다음, 물 (4.4 L)을 첨가하였다. 20 분 동안 교반한 후에, 혼합물을 에틸 아세테이트 (4.4 L)로 추출하였다. 상위 유기층을 10% (부피/부피) 수성 HCl (2 × 4.4 L), 7% (중량/부피) 수성 NaHCO₃ (2 × 4.4 L) 및 10% (중량/부피) 수성 NaCl (4 L)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ (300 g)상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 회전 증발기상에서 제거하여 농후한 흑색 오일 2.73 kg을 얻었다. 잔류물을 DMF (6.5 L)에 용해시키고, 용매를 감압하에 증발시켰다 (회전 증발기, 조 온도 = 60℃, 진공 펌프). DMF (6 L) 첨가 및 증발을 2회 이상 반복하여 5'-O-벤조일-2',3'-디-O-TBS-시타라빈 1.99 kg (이론상 109%)을 암색 타르로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 추후 단계에 사용하였다.

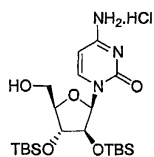
[0620] HPLC 조건:

[0621] 컬럼: 조르박스 이클립스 XDB-C8; 용매 A = 20 mM 나트륨 포스페이트 완충액 중 5% 아세토니트릴; 용매 B = 물 중 80% 아세토니트릴; 구배; 유속 = 1.0 mL/분; 주입 부피 = 10 μ l, 270 nm에서 UV 검출.

[0622] r.t. 디-실릴 = 10.1 분

[0623] r.t. 모노실릴 = 6.9 분

[0624] 단계 C: 2',3'-디-O-TBS-시타라빈 히드로클로라이드의 합성



[0625]

[0626] 22 L 들이 3-구 플라스크에 오버헤드 교반기, 탑정에 질소 기포기를 갖는 컨테이너, 열전쌍 및 가열 맨틀을 장착하였다. 플라스크에 에탄올 (5 L) 중 조질 5'-O-벤조일-2',3'-디-O-TBS 시타라빈 용액 및 히드라진 (400 g, 12.5 mol)을 채웠다. 혼합물을 80℃에서 15 시간 동안 가열하였다. 가열 맨틀을 제거하고, 혼합물을 30℃로 2 시간에 걸쳐 냉각시켰다. 암색 용액을 15% (중량/부피) 수성 NH₄Cl (9 L)에 붓고, 에틸 아세테이트 (8 L)로 추출하였다. 유기 상을 15% (중량/부피) 수성 NH₄Cl (4 L)로 세척한 다음, 회전 증발기상에서 농후한 오일로 증발시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 (6.5 L)에 용해시키고, 오버헤드 교반기 및 첨가 깔대기가 장착된 22 L 들이 플라스크로 옮겼다. 물 (6 L)을 첨가하였다. 혼합물의 pH가 2.0 (pH 측정기)일 때까지 진한 HCl (330 mL)을 15분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 호린 용액을 헥산 (4 L)으로 추출하였다. 증류액 6 L가 수집될 때까지, 하위 수성/아세토니트릴 층을 회전 증발기상에서 농축하였다. 물 (3 L)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 회전 증발기상에서 15 분 동안 교반하였다. 고체를 2개의 24 cm 뷰너 깔대기에 여과로 수집하고, 각 깔대기의 케이크를 물 (1.5 L)로 세척하였다. 고체를 진공 오븐 65℃에서 24 시간 동안 건조시켜 2',3'-디-O-TBS-시타라빈 히드로클로라이드 1.25 kg (수율 77%)을 황색-오렌지색 고체로서 얻었다.

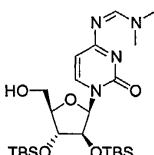
[0627] HCl 염

[0628] HPLC 조건:

[0629] 컬럼: 조르박스 이클립스 XDB-C8; 용매 A = 20 mM 나트륨 포스페이트 완충액 중 5% 아세토니트릴; 용매 B = 물 중 80% 아세토니트릴; 구배; 유속 = 1.0 mL/분; 주입 부피 = 10 µL, 270 nm에서 UV 검출.

[0630] r.t. = 7.4 분

[0631] 단계 D: 2'3'-디-O-TBS-4-N-(N,N-디메틸포름아미딘)-시타딘-β-D-아라비노푸라노시드의 합성:



[0632]

[0633] 오버헤드 교반기가 장착된 12.5 갤런의 추출기에 물 (7.5 L) 중 NaHCO₃ (412 g) 용액, 에틸 아세테이트 (6.5 L) 및 2',3'-디-O-TBS 시타라빈 히드로클로라이드 (1.25 kg, 2.46 mol)를 채웠다. 혼합물을 15 분 동안 격렬하게 교반한 다음, 층을 분리하였다. 유기층을 10% (중량/부피) NaCl 수용액 (5.5 L)으로 세척하고, MgSO₄ (450 g)상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 회전 증발기상에서 제거하여 유리 염기 1.35 kg (이론상 116%)을 오렌지색 발포체로서 얻었다. 톨루엔 (2 L)을 첨가하고, 증류액 1.5 L가 수집될 때까지 증발을 계속하였다. 톨루엔 (6 L)을 첨가하고, 용액을 오버헤드 교반기 및 질소 유입구가 장착된 22 L 들이 플라스크에 옮겼다. DMF 디메틸 아세탈 (405 g, 3.19 mol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발기상에서 제거하여 표제 화합물 1.46 kg (113%)을 농후한 오일로서 얻었다. 이 물질을 정제 없이 추후 반응에 사용하였다

[0634] TLC 조건:

[0635] 머크 실리카겔 60 플레이트, 2.5 × 7.5 cm, 250 미크론; UV 램프: CH₂Cl₂ 중 10% MeOH를 사용하여 반응 혼합물을 모니터링하였다

[0636] 출발 물질의 R_f = 0.4

- [0637] 생성물의 $R_f = 0.7$.
- $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ -0.27 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.11 (s, 6H), 0.74 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 3.02 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.51-3.69 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 1H), 4.05-4.08 (m, 2H), 4.95-5.03 (m, 1H), 5.93-6.01 (m, 2H), 7.67 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 8.62 (s, 1H).
- [0638]
- [0639] 화학식 II의 뉴클레오시드 프로드럭의 합성
- [0640] 실시예 19: 화학식 II의 뉴클레오시드 프로드럭의 합성을 위한 일반적인 절차
- [0641] 실시예 19a: 5'-O-시스-[4-(3-클로로페닐)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신- β -D-아라비노푸라노시드의 합성
- [0642] 단계 A: 인산화 반응
- [0643] THF 중 t-BuMgCl (15.5 mL, 15.5 mmol) 용액을 THF (300 mL) 중 2',3'-디-O-TBS-시토신- β -D-아라비노푸라노시드 (5 g, 10.3 mmol) 용액에 실온에서 첨가하였다. 황갈색 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 트랜스-2-(4-니트로페녹시)-4-(3-클로로페닐)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난을 한번에 첨가하였다. 실온에서 18 시간 동안 교반한 후에, 황갈색 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액 (200 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합친 유기 추출물을 1 N 수산화나트륨으로 3회, 포화 염화나트륨으로 2회 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시켰다. 여과된 용액을 감압하에 농축하고, 그 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 구배 디클로로메탄/에탄올 95/5 내지 85/15)로 정제하여 밝은 황색 발포체 (4.48 g, 62%)를 얻었다.
- [0644] TLC 조건: 머크 실리카겔 60 F254 플레이트, 250 μm 두께; 이동상 = 90/10 디클로로메탄/메탄올; r_f : 트랜스-포스페이트 = 0.9, 4-니트로페놀 = 0.75, 생성물 = 0.4, 뉴클레오시드 = 0.3.
- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): 5.8-5.55 (m, 2H), 2.45-2 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.17 (s, 6H), 0.03 (s, 3H), -0.1 (s, 3H).
- [0645]
- [0646] 단계 B: 보호된 프로드럭의 탈보호
- [0647] 테트라에틸암모늄 플루오라이드 (2.72 g, 18.3 mmol)를 실온에서 THF (60 mL) 중 보호된 프로드럭 (4.28 g, 6.1 mmol) 용액에 첨가하였다. 불균질 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 농후한 불균질 혼합물을 감압하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 구배 디클로로메탄/메탄올 85/15 내지 60/40)로 부분 정제하였다. 합친 분획을 농축하고, 고체 잔류물을 1 N 염산 100 mL에 용해시킨 다음, 디클로로메탄으로 2회 세척하였다. 수층을 여과하고, 50% 수산화나트륨으로 용액의 pH를 7 내지 8로 상승시켰다 (백색 침전물은 pH가 계속 상승할 때 pH 3에서 나타나기 시작해 두꺼워졌음). 실온에서 밤새 교반한 후에, 침전물을 여과로 수집하고, 물로 행구고, 공기 건조시킨 다음, 고진공하 25°C에서 건조시켜 백색 고체 (1.62 g, 56%, 순도 = 96%)를 얻었다.
- [0648] TLC 조건: 머크 실리카겔 60 F254 플레이트, 250 μm 두께; 이동상 = 80/20 디클로로메탄/메탄올; r_f : 생성물 = 0.15, 중간체 = 0.7, 보호된 프로드럭 = 0.8.
- [0649] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 배리언 저미니 200 MHz): 6.15 (m, 1H), 5.8-5.65 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 2H).
- [0650] HPLC 조건: 컬럼 = YMC-팩 ODS-AQ 250 \times 46 mm I.D. S-5 μm 120A; 20 mM 포스페이트 완충액 pH 6.2 중 이동상 구배 아세토니트릴 (T = 0 분, 10% ACN), (T = 15, 55%), (T = 17, 5%), (T = 25, 10%); 유속 = 1.4 mL/분; 검출 = 270 nm에서의 UV; 체류 시간 (분): 5'-O-시스-[4-(3-클로로페닐)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신- β -D-아라비노푸라노시드 = 12.32.
- [0651] 원소 분석 (로버슨 마이크롤라이트 래버레이토리스(Robertson Microlit Laboratories)): $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_8\text{P}$ + 1 mol H_2O 에 대한 계산치: C, 43.96; H, 4.71; N, 8.54. 실측치: C, 4.79; H, 4.55; N, 8.39.
- [0652] 실시예 19b: 5'-O-시스-[4-(4-브로모페닐)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신- β -D-아라비노푸라노시드의 합성
- [0653] 단계 A:
- [0654] 실시예 19a, 단계 A와 동일하게 하였다.

- [0655] ^1H NMR (CDCl₃, 배리언 저미니 200 MHz): 6.25-6.15 (m, 1H), 6-5.8 (m, 1H), 2.45-2 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.78 (s, 9H), 0.11 (s, 6H), 0.09 (s, 3H), -0.2 (s, 3H).
- [0656] **단계 B:**
- [0657] THF (2 mL) 중 보호된 프로드럭 (180 mg, 0.24 mmol)의 용액에 THF 중 TBAF 1 M 용액 (0.73 mL, 0.73 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 후에, 실리카겔 (3 g)을 반응 혼합물에 첨가하고, 슬러리를 진공하에 건조시킨 후 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트/메탄올)로 정제하여 표제 화합물 (105 mg, 87%)을 얻었다.
- [0658] 융점: 196°C
- [0659] ^1H NMR (DMSO-d₆, 배리언 저미니 200 MHz): 6.15 (m, 1H), 5.75-5.45 (m, 4H), 2.3-2.05 (m, 2H).
- [0660] 원소 분석 (로버슨 마이크로라이트 래버레이토리스): C₁₈H₂₁BrN₃O₈P + 0.8 mol H₂O에 대한 계산치: C, 40.59; H, 4.28; N, 7.89. 실측치: C, 40.58; H, 3.94; N, 7.52.
- [0661] **실시예 19c: 5'-O-시스[4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신-β-D-아라비노푸라노시드의 합성**
- [0662] **단계 A:**
- [0663] 실시예 19a, 단계 A와 동일하게 하였다.
- [0664] ^1H NMR (CDCl₃, 배리언 저미니 200 MHz): 6.25-6.15 (m, 1H), 6.1-5.85 (m, 1H), 2.4-2 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.02 (s, 6H), 0.09 (s, 3H), -0.07 (s, 3H).
- [0665] **단계 B:**
- [0666] 실시예 19b, 단계 B와 동일함
- [0667] 융점: 128-131°C
- [0668] ^1H NMR (DMSO-d₆, 배리언 저미니 200 MHz): 6.15-6.05 (m, 1H), 5.8-5.65 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 2H).
- [0669] 원소 분석 (로버슨 마이크로라이트 래버레이토리스): C₁₈H₂₀ClFN₃O₈P + 0.9 mol H₂O에 대한 계산치: C, 42.56; H, 4.33; N, 8.27. 실측치: C = 42.83, H = 4.13, N = 7.91.
- [0670] **실시예 19d: 5'-O-시스-[4-(피리드-4-일)]-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-시티딘의 합성**
- [0671] **단계 A:**
- [0672] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-TBS-4-N-(N,N-디메틸포름아미딘)-시티딘을 사용하여 실시예 19a, 단계 A와 동일하게 하였다.
- [0673] TLC 조건: 90/10 디클로로메탄/메탄올; rf: = 0.25.
- [0674] ^1H NMR (CDCl₃, 배리언 저미니 200 MHz): 6.5-6.3 (m, 1H), 6.3-6.15 (m, 1H), 5.75-5.6 m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.4-1.6 (m, 2H).
- [0675] **단계 B:**
- [0676] 보호된 프로드럭 (50 mg)을 70% 수성 트리플루오로아세트산에 용해시키고, 50°C에서 밤새 가열하였다. 냉각된 용액을 감압하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 표제 화합물 (40 mg)을 얻었다.
- [0677] 융점: 150°C
- [0678] ^1H NMR (CD₃OD, 배리언 저미니 200 MHz): 6.35-6.15 (m, 1H), 5.9-5.7 (m, 2H), 2.4-2.2 (m, 2H).

- [0679] 원소 분석 (로버슨 마이크로라이트 래버레이토리스): $C_{17}H_{19}CF_2N_4O_7P + 0.8 \text{ mol } H_2O$ 에 대한 계산치: C, 43.01; H, 4.37; N, 11.80. 실측치: C, 43.34; H, 4.15; N, 11.45.
- [0680] 실시예 19e: 5'-O-시스-[4-(3,5-디클로로페닐)]-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-2'-데옥시-2',2'-디플루오로-시티딘의 합성
- [0681] 단계 A:
- [0682] 2'-데옥시-2',2'-디플루오로-3'-O-TBS-4-N-(N,N-디메틸포름아미딘)-시티딘을 사용하여 실시예 19a, 단계 A와 동일하게 하였다.
- [0683] TLC 조건: 90/10 디클로로메탄/메탄올; rf: 0.45.
- [0684] 1H NMR (CD_3OD , 배리언 저미니 200 MHz): 6.4-6.15 (m, 1H), 6.05-5.9 (m, 1H), 5.8-5.6 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 2.4-2 (m, 2H).
- [0685] 단계 B:
- [0686] 실시예 19d, 단계 B와 동일하게 하였다.
- [0687] 융점: $> 200^\circ C$ 분해
- [0688] 1H NMR (CD_3OD , 배리언 저미니 200 MHz): 6.35-6.15 (m, 1H), 5.8-5.65 (m, 2H), 2.4-2.1 (m, 2H).
- [0689] 원소 분석 (로버슨 마이크로라이트 래버레이토리스): $C_{17}H_{18}Cl_2N_3O_7P + 0.25 \text{ mol } H_2O$ 에 대한 계산치: C = 40.58, H = 3.50, N = 7.89; 실측치: C = 40.55, H = 3.64, N = 7.79.
- [0690] 실시예 19f: 5'-O-시스-[4-(피리드-3-일)]-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-2'-데옥시-2'-디플루오로-시티딘의 합성
- [0691] 단계 A:
- [0692] 2'-데옥시-2'-디플루오로-3'-O-TBS-4-N-(N,N-디메틸포름아미딘)-시티딘을 사용하여 실시예 19a, 단계 A와 동일하게 하였다.
- [0693] TLC 조건: 90/10 디클로로메탄/메탄올; rf: =0.35.
- [0694] 1H NMR (CD_3OD , 배리언 저미니 200 MHz): 6.35-6.1 (m, 1H), 6.1-5.95 (m, 1H), 5.9-5.75 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.5-2.1 (m, 2H).
- [0695] 단계 B:
- [0696] 실시예 19d, 단계 B와 동일하게 하였다.
- [0697] 융점: $> 200^\circ C$ 분해
- [0698] 1H NMR (CD_3OD , 배리언 저미니 200 MHz): 6.3-6.1 (m, 1H), 5.9-5.7 (m, 2H), 2.5-2.1 (m, 2H).
- [0699] 원소 분석 (로버슨 마이크로라이트 래버레이토리스): $C_{17}H_{19}F_2N_4O_7P + 1.5 \text{ mol } H_2O$ 에 대한 계산치: C, 41.90; H, 4.55; N, 11.50. 실측치: C, 41.96; H, 4.52; N, 11.29.
- [0700] 화학식 II의 뉴클레오시드 프로드럭의 단일 이성질체의 합성
- [0701] 하기 화합물은 상응하는 거울상 이성질체상 풍부한 인산화제를 사용하여 합성되었다.
- [0702] 실시예 20: (4S)-5'-O-시스-[4-(피리드-4-일)]-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-우라실- β -D-아라비노푸라노시드의 합성
- [0703] 단계 A:
- [0704] 실시예 19a, 단계 A와 동일하게 하였다.

[0705] ^1H NMR (CDCl_3 , 배리언 저미니 200 MHz): 6.25-6.15 (m, 1H), 5.75-5.6 (m, 2H), 2.4-2 (m, 2H).

[0706] 단계 B:

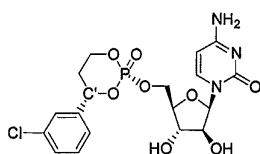
[0707] 실시예 19b, 단계 B와 동일하게 하였다.

[0708] 융점: 136-139℃

[0709] ^1H NMR (CD_3OD , 배리언 저미니 200 MHz): 6.2-6.15 (d, 1H), 5.85-5.7 (m, 1H), 5.55-5.45 (m, 1 h), 2.4-2.2 (m, 2H).

[0710] 원소 분석 (로버슨 마이크로라이트 래버레이토리스): $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_9\text{P}$ + 1.8 mol H_2O 에 대한 계산치: C, 43.10; H, 5.02; N, 8.8. 실측치: C, 43.18; H, 4.95; N, 8.52.

[0711] 실시예 20a: (4S)-5'-O-시스-[4-(3-클로로페닐)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신-β-D-아라비노푸라노시드의 합성



[0712]

[0713] 단계 A:

[0714] 실시예 19a, 단계 A와 동일하게 하였다.

[0715] ^1H NMR (200MHz, CDCl_3): 7.81 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.2-7.4 (4H, m), 6.27 (1H, 넓은 s), 5.83 (1H, 넓은 s), 5.64 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.6-4.8 (1H, m), 4.3-4.6 (2H, m), 4.1-4.3 (3H, m), 2.0-2.4 (2H, m), 0.79 (9H, s), 0.78 (9H, s), 0.091 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.02 (3H, s), -0.15 (3H, s)

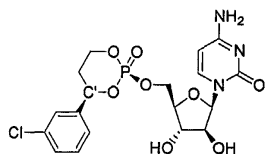
[0716] 단계 B:

[0717] 실시예 19a, 단계 B와 동일하게 하였다.

[0718] ^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.52 (1H, d, $J = 7.32$ Hz), 7.3-7.5 (4H, m), 7.07 (2H, 넓은 s), 6.10 (1H, m), 5.5-5.8 (4H, m), 4.2-4.6 (4H, m), 3.8-4.0 (3H, m), 2.1-2.3 (2H, m).

[0719] 융점: > 200℃. $[\alpha]_D = +55.16$. 원소 분석: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_8\text{ClP}$ + 0.8 H_2O 에 대한 계산치: C, 44.28; H, 4.67; N, 8.61. 실측치: C, 44.32; H, 4.47; N, 8.42.

[0720] 실시예 20b: (4R)-5'-O-시스-[4-(3-클로로페닐)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신-β-D-아라비노푸라노시드의 합성



[0721]

[0722] 단계 A:

[0723] 실시예 19a, 단계 A와 동일하게 하였다.

[0724] 단계 B:

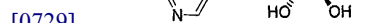
[0725] 실시예 19a, 단계 B와 동일하게 하였다.

[0726] ^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.4-7.6 (5H, m), 7.07 (2H, 넓은 s), 6.10 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 5.71 (1H, m),

5.6-5.7 (3H, m), 4.2-4.6 (4H, m), 3.8-4.0 (3H, m), 2.1-2.3 (2H, m).

[0727] 융점: > 200℃. $[\alpha]_D = +91.40$. 원소 분석: $C_{18}H_{21}N_3O_8ClP + 0.7 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 44.45, H: 4.64, N: 8.64. 실측치: C: 44.53, H: 4.45, N: 8.43

[0728] 실시예 20c: (4S)-5'-O-시스-[4-(S)-(피리드-4-일)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신-β-D-아라비노푸라노시드 (2(1H)-피리미딘, 4-아미노-1-[5-O-[(2R,4S)-2-옥시도-4-(4-피리디닐)-1,3,2-디옥사포스포린-2-일]-β-D-아라비노푸라노실]로서도 공지됨)의 합성



[0730] 50 L 들이 3-구 둥근 바닥 플라스크에 오버헤드 교반기, 열우물/온도계, 첨가 깔대기 (2 L) 및 냉각조를 장착하였다. 플라스크를 질소로 플러싱하고, THF (12.5 L) 중 2',3'-디-O-TBS-4-N-(N,N-디메틸포름아미딘)-시토신-β-D-아라비노푸라노시드 (1.46 kg, 2.46 mol) 용액으로 충전시켰다. 교반된 용액을 5℃로 냉각시켰다 (빙조). 10℃ 이하의 온도를 유지하면서 t-부틸염화마그네슘 용액 (2.85 L, 3.19 mol)을 1.2 시간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 용액을 빙조 온도에서 1.25 시간 동안 교반하였다. 인산화제 (S)-(-)-트랜스-(4-피리디닐)-2-(4-니트로페녹시)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포린 (1.36 kg, 4.04 mol)을 한번에 첨가한 다음, 냉각조를 배수시켰다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 17.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 염화암모늄 용액 (20 중량%, 12 L)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (12 L)로 희석하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하여 모든 잔류물을 용해시키고, 층을 분리하였다. 수상을 에틸 아세테이트 (4 L)로 재추출하고, 합친 유기상을 염화나트륨 용액 (15 중량%, 8 L)으로 세척하고, $MgSO_4$ (1.38 kg)상에서 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 암색 슬러지 2.85 kg을 수득하였다.

[0731] 22 L 들이 4-구 둥근 바닥 플라스크에 오버헤드 교반기, 열우물/온도계, 염기 포획기/기포기를 갖는 컨테이너 및 가열 맨틀을 장착하였다. 플라스크에 메탄올 (12 L) 중의 용액으로서 조질 슬러지를 채웠다. HCl-디옥산 용액 (4.1 L, 6.66 mol)을 첨가하고, HPLC로 모니터링하면서 교반된 오렌지색 용액을 50 내지 55℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 증발시켜 농후한 오렌지색 타르 2.88 kg을 얻었다. 상기 타르를 물 (3.5 L)과 에틸 아세테이트 (3.5 L)에 분배하였다. 수상의 pH가 7.0 (pH 측정기)이 될 때까지 고체 중탄산나트륨을 부분으로 나누어 첨가하였다. 층을 분리하고, 수상을 에틸 아세테이트 (3.5 L)로 재추출하였다. 수상을 여과하고, 물을 회전 증발기상에서 증발시켰다 (진공 펌프, 조 온도 = 55℃). 대부분의 물을 제거한 경우, 메탄올 (3 L)을 잔류물에 첨가하고 (혼합물의 KF = 10.59%), 계속 증발시켰다 (흡인기 펌프, 조 온도 = 55℃). 메탄올 (3 L)을 첨가하고 (혼합물의 KF = 4.49%), 계속 증발시켰다. 메탄올 (3 L)을 첨가하고 (혼합물의 KF = 1.45%), 슬러리를 빙조에서 1.25 시간 동안 교반하였다 (온도 = 3℃). 생성된 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 메탄올 (1 L)로 세척하였다. 고체를 일정 중량 (-30 in.Hg, 55℃, 2 시간)으로 건조시켜 배이지색 고체 1005 g을 수득하였다.

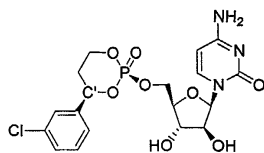
[0732] 조 생성물을 추가로 하기와 같이 정제하였다.

[0733] 22 L 들이 3-구 둥근 바닥 플라스크에 오버헤드 교반기를 장착하고, 조질 2(1H)-피리미딘, 4-아미노-1-[5-O-[(2R,4S)-2-옥시도-4-(4-피리디닐)-1,3,2-디옥사포스포린-2-일]-β-D-아라비노푸라노실] (2.91 kg) 및 물 (14.5 L)을 충전시켰다. 슬러리를 교반하고, 고체가 용해될 때까지 (355 mL가 요구됨, pH 측정기에 의해 pH = 3.9) 진한 염산을 부분으로 나누어 첨가하였다. 셀라이트 521(등록상표) (175 g)을 첨가하고, 혼합물을 24 cm 뷰너 깔대기내의 셀라이트 패드 (100 g)를 통해 여과하였다. 오버헤드 교반기가 장착된 50 L 들이 플라스크에 용액을 채우고, 혼합물의 pH가 6.3일 때까지 (pH 측정기) 고체 중탄산나트륨 (393 g)을 부분으로 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 수집된 고체를 물 (500 mL)로 세척하고, 일정 중량 (-30 in.Hg, 55℃, 16 시간)까지 건조시켜 2(1H)-피리미딘, 4-아미노-1-[5-O-[(2R,4S)-2-옥시도-4-(4-피리디닐)-1,3,2-디옥사포스포린-2-일]-β-D-아라비노푸라노실] 1.08 kg을 갈색 과립형 고체 (수율 35%)로서 얻었다.

[0734] KF = 2.0%

- [0735] 나트륨 함량 = 0.07%
- [0736] 원소 분석: $C_{17}H_{21}N_4O_8P + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치 (MW 449.36): C, 45.44; H, 4.93; N, 12.47. 실측치: C, 45.56; H, 4.70; N, 12.48.
- [0737] HPLC 조건:
- [0738] 컬럼: 하기 중 직렬 연결된 2개; 아질런트(Agilent), 조르박스 이클립스 XDB-C8, 4.6×250 mm, 5 μ m; 용매 A = 11% 아세트오니트릴/물 중 20 mM 나트륨 포스페이트 완충액; 용매 B = 탈이온수 중 50% 아세트오니트릴; 역상; 유속 = 1.0 mL/분; 주입 부피 = 10 μ l, 210 nm에서 UV 검출, 컬럼 온도 = 30°C.
- [0739] r.t. = 13.4 분 (S-이성질체)
- [0740] r.t. = 14.1 분 (R-이성질체)
- [0741] 1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.15-2.27 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 3H), 4.24-4.58 (m, 4H), 5.58 (d, 1H, J 7.4Hz), 5.62-5.65 (m, 2H), 5.71-5.79 (m, 1H), 6.10 (d, 1H, J 3.6Hz), 7.08 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.42 (d, 2H, J 5.8Hz), 7.48 (d, 1H, J 7.4Hz), 8.59 (d, 2H, J 6.0Hz)
- [0742] 실시예 20d: (4S)-5'-O-시스-[4-페닐-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-아데닌- β -D-아라비노푸라노시드의 합성
- [0743] 단계 A:
- [0744] 실시예 19a, 단계 A와 동일하게 하였다.
- [0745] TLC: 디클로로메탄/메탄올 95/5; Rf = 0.35
- [0746] 1H NMR (DMSO- d_6 , 배리언 저미니 300 MHz): 6.85-6.8 (d, 1H), 6.2-6.1 (m, 1H), 2.7-2.55 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.09 (s, 9H), 0.62 (s, 3H), 0.61 (s, 3H), 0.4 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).
- [0747] 단계 B:
- [0748] 실시예 19a, 단계 B와 동일하게 하였다.
- [0749] 융점: 130-134°C
- [0750] 1H NMR (DMSO- d_6 , 배리언 저미니 300 MHz): 6.35-6.25 (d, 1H), 5.7-5.6 (m, 1H), 2.3-2 (m, 2H).
- [0751] 원소 분석 (로버슨 마이크로라이트 래버러토리스): $C_{19}H_{22}N_5O_7P + 1$ mol $H_2O + 0.2$ mol CH_2Cl_2 에 대한 계산치: C, 46.27; H, 4.93; N, 14.05. 실측치: C, 46.09; H, 4.47; N, 13.94.
- [0752] 실시예 20e: (4S)-5'-O-시스-[4-(피리드-4-일)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-아데닌- β -D-아라비노푸라노시드의 합성
- [0753] 단계 A:
- [0754] 실시예 19a, 단계 A와 동일하게 하였다.
- [0755] TLC: 디클로로메탄/메탄올 9/1; Rf = 0.3
- [0756] 1H NMR (DMSO- d_6 , 배리언 저미니 300 MHz): 6.85-6.8 (d, 1H), 6.25-6.15 (m, 1H), 2.8-2.5 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.08 (s, 9H), 0.62 (s, 6H), 0.4 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)
- [0757] 단계 B:
- [0758] 실시예 19a, 단계 B와 동일하게 하였다.
- [0759] 융점: > 210°C 분해

- [0760] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 배리언 저미니 300 MHz): 6.35-6.25 (d, 1H), 5.8-5.65 (m, 1H), 2.3-2 (m, 2H).
- [0761] 원소 분석 (로버슨 마이크로라이트 래버레이토리스): $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_7\text{P}$ + 0.5 mol H_2O 에 대한 계산치: C, 45.67; H, 4.68; N, 17.75. 실측치: C, 45.36; H, 4.74; N, 17.46.
- [0762] 화학식 II의 뉴클레오사이드 프로드럭 1-단계 합성
- [0763] 실시예 21a: 5'-O-시스-[4-(3-클로로페닐)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신- β -D-아라비노푸라노사이드의 합성
- [0764] 디옥산 중 4 N HCl의 용액을 DMPU 10 mL 중 시타라빈 5 g의 현탁액에 첨가하였다. 실온에서 10 분 동안 교반한 후에, 투명한 용액을 얻었다. 이 용액에 포스포로클로리데이트 트랜스-2-클로로-4-(3-클로로페닐)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포린 5.5 g을 한번에 첨가하였다. 포스포리난을 서서히 용해시키고, 용액은 너무 농후해져서 교반하기 어려워진다. 실온에서 16 후에, 포스포로클로리데이트 추가 3.79 g을 첨가하였다. ara-C의 출발 10%가 반응 혼합물에 여전히 존재하기 때문에 실온에서 24 시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 50 mL 및 물 15 mL로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기층을 물 25 mL로 추가 6회 더 추출하였다. 합친 수성 추출물 (물의 총 부피 = 175 mL)을 여과하고, 디클로로메탄 25 mL로 재추출하여 남아있는 미량의 DMPU를 제거하였다. 이어서, 수상을 대략 5.4 당량 (9.35 g)의 중탄산나트륨으로 중화시키고, 백색 고체가 pH 상승함에 따라 침전되었다. 불균질 혼합물을 실온에서 9 시간 동안 교반하고, 고체를 여과하고 물로 행구었다. 백색 고체를 40℃의 오븐에서 감압하에 밤새 추가 건조시켜, 조 생성물 6.4 g을 얻었다. 이 화합물은 HPLC에 의해 시스 및 트랜스 이성질체의 91/9 혼합물임이 측정되었다. 에탄올로부터의 재결정화는 상기 비율을 96.5/3.5로 개선시켰다. 2차 재결정화는 비율을 98.8/1.2로 추가 개선하였다.
- [0765] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 배리언 저미니 200 MHz): 실시예 19a, 단계 B 참조.
- [0766] HPLC: YMC-팩 R-33-5 250 × 39 mm I.D. S-5 μm 120A; 이동상 = 20 mM 포스페이트 완충액 pH 6.2 중 이동상 구배 아세토니트릴 (T = 0 분, 10% ACN), (T = 15, 60%), (T = 17, 10%), (T = 20, 10%); 유속 = 1.4 mL/분; 검출 = 270 nm에서의 UV; 체류 시간 (분): 5'-O-시스-[4-(3-클로로페닐)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신- β -D-아라비노푸라노사이드 = 9.7, (R)-트랜스 이성질체 = 9.975, (S)-트랜스 이성질체 = 10.5.
- [0767] TLC 조건: 머크 실리카겔 60 F254 플레이트, 250 μm 두께 이동상 = 9/1 디클로로메탄/메탄올. R_f: 시타라빈 = 0.03, 생성물 = 0.17.
- [0768] 실시예 21b: (4S)-5'-O-시스-[4-(3-클로로페닐)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신- β -D-아라비노푸라노사이드의 합성
-
- [0769]
- [0770] 실시예 21a와 동일하게 하였다.
- [0771] ^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 7.52 (1H, d, J = 7.32 Hz), 7.3-7.5 (4H, m), 7.07 (2H, 넓은 s), 6.10 (1H, m), 5.5-5.8 (4H, m), 4.2-4.6 (4H, m), 3.8-4.0 (3H, m), 2.1-2.3 (2H, m).
- [0772] 융점: > 200℃. $[\alpha]_D = +55.16$. 원소 분석: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_8\text{ClP}$ + 0.8 H_2O 에 대한 계산치: C, 44.28; H, 4.67; N, 8.61. 실측치: C, 44.32; H, 4.47; N, 8.42.
- [0773] 실시예 21c: (4R)-5'-O-시스-[4-(3-클로로페닐)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신- β -D-아라비노푸라노사이드의 합성



[0774]

[0775]

실시예 21a와 동일하게 하였다.

[0776]

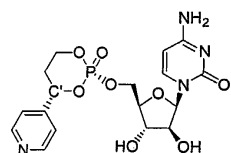
^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6): 7.4-7.6 (5H, m), 7.07 (2H, 넓은 s), 6.10 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 5.71 (1H, m), 5.6-5.7 (3H, m), 4.2-4.6 (4H, m), 3.8-4.0 (3H, m), 2.1-2.3 (2H, m).

[0777]

용점: $> 200^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D = +91.40$. 원소 분석: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_8\text{ClP} + 0.7 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C, 44.45; H, 4.64; N, 8.64. 실측치: C, 44.53; H, 4.45; N, 8.43.

[0778]

실시예 21d: 5'-O-시스-[4-(S)-(피리드-4-일)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신- β -D-아라비노푸라노시드 (2(1H)-피리미딘, 4-아미노-1-[5-O-[(2R,4S)-2-옥시도-4-(4-피리디닐)-1,3,2-디옥사포스포리난-2-일]- β -D-아라비노푸라노실]로서도 공지됨)의 합성



[0779]

[0780]

방법 A:

[0781]

자기 교반 막대가 장착되고 오븐 건조된 250 mL 들이 RB 플라스크에 시타라빈-HCl 3.35 g 및 DMPU 6.0 mL를 채웠다. 이 플라스크에, 실시예 14b로부터의 트랜스-4-(S)-(-)-(4-피리디)-2-클로로-1,3,2-디옥사포스포린-2-온 용액을 직접 여과하고, DABCO-HCl 염을 아세트니트릴 (1×15 mL)로 신속하게 세척하였다. 휘발성 물질을 흡인기 진공하에 로토-뱃(rotovap)상에서 제거하였다 (조 온도 $< 35^\circ\text{C}$). 잔류 오일을 고진공하에 잠시동안 유지하고, 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 소량의 샘플을 취하여 HPLC용 이동상 완충액에 용해시켰다.

[0782]

반응 혼합물을 MeOH 100 mL로 처리하고, 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 메탄올 중 25 중량% NaOMe 용액 (대략 13 mL가 요구됨)을 사용하여 반응 혼합물의 pH를 7.0로 조정하였다. 이 단계에서, 반응 혼합물은 혼합하였다. 반응물 프로파일의 본질을 확인하기 위해 HPLC를 수행하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 디클로로메탄 50 mL와 함께 30 분 동안 실온에서 교반하였다. 침전물을 여과로 수집하고, 메틸렌 클로라이드 (1×20 mL)로 세척하고, 플라스크로 다시 옮기고, 디클로로메탄 50 mL와 함께 15 분 동안 다시 교반하고 여과하였다. 고체를 1 내지 2 시간 동안 에탄올 200 mL와 함께 교반하고, 여과하고, 에탄올 (2×10 mL)로 세척하였다. 고체 (1708-143-고체1)의 HPLC는 목적 생성물 약 20 내지 25%를 포함한 대부분의 불순물을 나타내는 반면, 여액 (1708-143-에탄올)의 HPLC는 대부분 목적 생성물을 나타냈다. 여액을 증발 건조시켜 백색 고체 4.90 g을 얻었다. 이 고체를 H_2O 10 mL에 용해시키고, 실온에서 밤새 교반하여 고체를 얻어, 이를 여과로 수집하고, 물 (2×3 mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시켜 2(1H)-피리미딘, 4-아미노-1-[5-O-[(2R,4S)-2-옥시도-4-(4-피리디닐)-1,3,2-디옥사포스포리난-2-일]- β -D-아라비노푸라노실] (1.38 g, 26%)을 수득하였다.

[0783]

방법 B:

[0784]

단계 A: 시타라빈 히드로클로라이드의 합성

[0785]

오버헤드 교반기 및 열전쌍이 장착된 5 L 들이 3-구 플라스크에 시타라빈 (500 g, 2.06 mol) 및 메탄올 (2.0 L)을 충전시켰다. 현탁액을 2°C 로 냉각시켰다. HCl 기체를 내부에 버블링시켜 매우 농후한 혼합물 및 25°C 로의 발열을 얻었다. 현탁액을 메탄올 (0.5 L)로 희석하여 교반하기 쉽게하였다. 총 108 g (2.96 mol)의 HCl 기체를 첨가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 20°C 에서 교반한 다음 여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 MTBE (3×250 mL)로 세척하고 진공 오븐내 70°C 에서 건조시켜 시타라빈 히드로클로라이드 555 g (수율 96%)을 유모성 백색 고체로서 수득하였다.

[0786]

단계 B: 5'-O-시스-[4-(S)-(피리드-4-일)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신- β -D-아라비노푸라노시드의 합성

- [0787] 재킷이 있는 1 L 들이 원통형 반응기에 오버헤드 교반기, 열전쌍 및 2개의 첨가 깔대기 (60 mL 및 125 mL)를 장착하였다. 반응기를 질소로 플러싱하고, DMPU (188 mL, 195.8 g)로 충전시켰다. 교반된 액체를 -16℃로 냉각시켰다 (줄라보(Julabo) F32 냉각기/순환기).
- [0788] 디올 용액: 250 mL 들이 둥근 바닥 플라스크에 자기 교반 막대 및 온도계를 장착하였다. 플라스크에 S-(-)-1-(피리드-4-일)-1,3-프로판디올 (50.0 g), DMPU (62.5 mL, 64.5 g) 및 피리딘 (25.8 g)을 채운 다음 질소 분위기 하에 두었다. 교반된 내용물을 40℃로 가열하고 (수조), 모든 고체가 용해될 때까지 40 내지 42℃에서 교반하였다 (10 분). 생성된 담오렌지색 용액을 22℃로 냉각시킨 다음 125 mL 들이 첨가 깔대기에 채웠다 (부피 = 127 mL).
- [0789] POCl₃ 용액: 125 mL 들이 삼각 플라스크에 아세토니트릴 (22.9 g) 및 옥시염화인 (50.0 g)을 채웠다. 잘 혼합한 후에, 무색 용액을 60 mL 들이 첨가 깔대기에 옮겼다 (부피 = 60 mL).
- [0790] 온도를 -11℃ 미만으로 유지하면서, 상기 2종의 용액을 1 L 들이 반응기에 2.6 시간에 걸쳐 동시에 가하였다. 첨가를 완료한 후에, 온도를 -11 내지 -17℃로 유지하면서 1 시간 동안 점성 오렌지색 용액을 교반하였다. 반응 용액의 샘플을 취하여 HPLC로 반응 완결을 점검하였다 (분취액을 시클릭 인산으로 가수분해한 다음 HPLC로 분석함). 시타라빈 히드로클로라이드 (60.9 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1 시간에 걸쳐 5℃로 가온하고 4 내지 6℃에서 87 시간 동안 교반하였다. 생성된 점성 반응 용액을 매일 샘플링하여 HPLC 분석하였다. 교반된 반응 용액의 pH가 5.0에 도달할 때까지 온도를 20℃ 이하로 유지하는 속도로 상기 용액을 NaOH 용액 (13% 중량/부피)으로 서서히 켄칭하였다 (NaOH 용액 290 mL가 요구됨).
- [0791] 디클로로메탄 (450 mL)을 첨가하고, 2상 혼합물을 15 내지 20℃에서 30 분 동안 교반하였다. 교반을 멈추고, 혼합물을 30 분 동안 방치하였다. 하위 유기층을 분리하였다. 상위 수층을 디클로로메탄으로 2회 더 추출하였다 (450 mL, 30-분 교반, 30-분 방치) (주의 5).
- [0792] 반응기에 pH 프로브를 설치하고, NaOH 용액 (13% 중량/부피)을 10분에 걸쳐 pH 7.0까지 첨가하였다 (NaOH 용액 68 mL가 요구됨). 재킷을 냉각시켜 (5℃) 온도를 20℃ 미만으로 유지하였다. 생성된 용액을 주위 온도에서 20 시간 동안 교반한 다음, 5℃로 5 시간 동안 냉각시켰다 (주의 6). 생성된 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 물 (2 × 100 mL)로 세척하고, 일정 중량까지 건조시켰다 (-30 in.Hg, 60℃, 18 시간). 회수 = 담황색 미세 과립형 고체 46.6 g (수율 48%).
- [0793] 포스포로클로리데이트 합성을 위한 HPLC:
- [0794] 컬럼: 조르박스 이클립스 XDB-C8, 4.6 × 250 mm, 5 μm 입도; 용매 A = 11% 아세토니트릴/물 중 20 mM 나트륨 포스페이트 완충액; 용매 B = 탈이온수 중 50% 아세토니트릴 (15분 내에 구배 100% A 내지 100% B); 유속 = 1.0 mL/분; 주입 부피 = 10 μL, 250 nm에서의 UV 검출, 컬럼 온도 = 30℃.
- [0795] r.t. = 4.3 분
- [0796] 5'-O-시스-[4-(S)-(피리드-4-일)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신-β-D-아라비노푸라노시드를 위한 HPLC:
- [0797] 컬럼: 이너트실(Inertsil) ODS-3, 4.6 × 150 mm, 3 μm 입도; 용매 A = 5% 아세토니트릴/물 중 20 mM 암모늄 포스페이트 완충액; 용매 B = 아세토니트릴 (구배 (시간(분)/A% 중 %B): 0/0, 30/10, 40/40, 40.1/0, 50/0); 유속 = 1.0 mL/분; 주입 부피 = 50 μm, 210 nm에서의 UV 검출, 컬럼 온도 = 30℃ ± 5℃.
- [0798] r.t. = 15.7 분
- [0799] 단계 C: 5'-O-시스-[4-(S)-(피리드-4-일)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신-β-D-아라비노푸라노시드의 정제
- [0800] 절차 1: 1 L 들이 3-구 플라스크에 오버헤드 교반기, 온도계, 첨가 깔대기 및 pH 프로브를 장착하고, 조질 5'-O-시스-[4-(S)-(피리드-4-일)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신-β-D-아라비노푸라노시드 (80 g, 0.18 mol) 및 탈이온수 (256 mL)를 충전시켰다. 혼합물의 pH는 5.16였다. 3.0 M 황산 (60.6 mL, 0.18 mol)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 10℃ 냉각조를 사용하여 온도를 19 내지 22℃로 유지하였다. 약간 혼탁한 황색 용액을 생성하였다. 상기 용액을 0.45 μm 나일론 막 필터 (직경 47 mm)를 통해 여과하였다. 플라스크 및 필터를 물 (40 mL)로 행구었다. 여액 및 세척액을 1 L 플라스크로 회수하고, 3 M NaOH (155 mL) 및 3 M 황산을 첨가함으로써 pH를 6.5로 조정하였다. 침전물 형성이 pH 5.1에서 시작됨을 관찰하였다. 혼합물을 2.5 시간 교반한

다음 여과하여 고체를 수집하였다. 플라스크 및 필터 케이크를 물 (2×80 mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 밤새 건조시켜 (-30 in. Hg, 60°C , 18 시간) 5'-O-시스-[4-(S)-(피리드-4-일)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신- β -D-아라비노푸라노시드를 조대 담황색 고체로서 73.4 g (수율 92%)을 수득하였다.

[0801] 절차 2: 오버헤드 교반기, 열전쌍, 첨가 깔대기 및 pH 프로브가 장착된 250 mL 들이 3-구 플라스크에 조질 5'-O-시스-[4-(S)-(피리드-4-일)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신- β -D-아라비노푸라노시드 (16 g, 36.3 mmol) 및 탈이온수 (50 mL)를 충전시켰다. 온도를 22°C 미만으로 유지하면서 3.0 M 수성 황산을 pH 2.5까지 적가하였다 (12 mL, 36.3 mmol). 메탄올 (160 mL)을 20분에 걸쳐 첨가하여 백색 침전물을 얻었다. 현탁액을 20°C 에서 1.5 시간 동안 교반한 다음 여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 메탄올 (2×25 mL)로 세척하고 진공 오븐에서 건조시켜 (-30 in.Hg, 60°C , 1.5 시간) 황산염 18.89 g을 얻었다.

[0802] 오버헤드 교반기 및 pH 프로브가 장착된 250 mL 들이 3-구 플라스크에 고체를 충전시켰다. 물 (180 mL)을 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반하여 모든 고체를 용해시켰다 (pH = 2.7). 나트륨 포스페이트 일염기성 일수화물 (0.25 g, 1.81 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. 용액을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 플라스크에 회수하고, 13% (중량/부피) 수성 NaOH를 pH 7.1까지 첨가하였다. 현탁액을 20°C 에서 3 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과로 수집하고, 물 (2×15 mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 일정 중량까지 건조시켜 (-30 in.Hg, 60°C , 16 시간) 5'-O-시스-[4-(S)-(피리드-4-일)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신- β -D-아라비노푸라노시드 13.55 g (수율 85%)을 회백색 과립형 고체로서 얻었다.

[0803] 인산화 단계를 위한 마그네슘 염의 용도

[0804] 실시예 22: 5'-O-시스-[4-(3-클로로페닐)-1,3,2-디옥사포스포린-2-옥소-2-일]-시토신- β -D-아라비노푸라노시드의 합성

[0805] 칼륨 t-부톡시드 (1.1 mmol)를 THF 중 2',3'-디-O-TBS-시토신- β -D-아라비노푸라노시드 (1 mmol) 용액에 실온에서 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후에, 염화마그네슘 (2 mmol)을 첨가한 다음, THF 중 인산화제인 트랜스-2-(4-니트로페녹시)-4-(3-클로로페닐)-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포리난 (1.5 mmol) 용액을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후에, 포화 염화암모늄 용액을 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합친 유기 추출물을 0.3 N 수산화나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조시키고, 감압하에 농축하였다. 잔류물물을 실시예 19a 단계 A에 따라 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0806] 단계 B:

[0807] 실시예 19a, 단계 B와 동일하게 하였다.