



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0014878  
(43) 공개일자 2010년02월11일

- (51) Int. Cl.  
C07H 21/02 (2006.01) A61K 31/7125 (2006.01)  
A61P 31/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2009-7018078  
(22) 출원일자 2008년01월30일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2009년08월28일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/052528  
(87) 국제공개번호 WO 2008/095040  
국제공개일자 2008년08월07일  
(30) 우선권주장  
60/887,583 2007년01월31일 미국(US)
- (71) 출원인  
엘리오스 바이오파마 인크.  
미국 캘리포니아 94080 사우스 샌프란시스코 그랜드  
드 애비뉴 2층 260-이
- (72) 발명자  
베이젤만 레오니드  
미국 캘리포니아 94402 산 마테오 이스트 그랜트  
플레이스 991  
블라트 로렌스  
미국 캘리포니아 94121 샌프란시스코 쇼어뷰 10  
른버그 해리  
핀란드 에프아이-20750 투르쿠 바티안카투 3
- (74) 대리인  
특허법인에이아이피

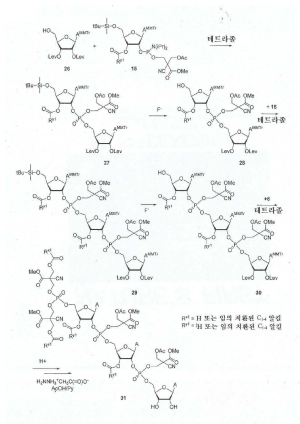
전체 청구항 수 : 총 112 항

(54) 2-5A 유도체, 및 항암제, 항바이러스제 및 항기생충제로서 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 유기 화학, 제약 화학, 생화학, 분자 생물학 및 의학 분야에 관한 것이다. 특히 본 발명은 RNaseL을 활성화시키는 화합물, 및 바이러스 감염과 같은 질환 또는 병을 치료 및/또는 개선하기 위한 위 화합물의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도4

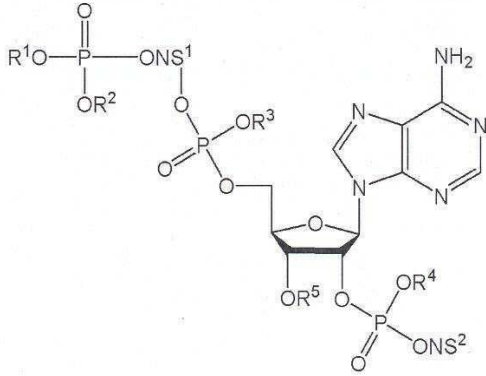


**특허청구의 범위**

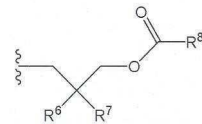
**청구항 1**

화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 프로드럭 또는 프로드럭 에스테르.

[화학식 I]



상기 식에서,



각 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 부재(absent)하거나, 수소 또는 이고;

각 R<sup>5</sup>는 각각 수소, -C(=O)R<sup>9</sup> 및 -C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>-O-C(=O)R<sup>11</sup>로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

각 R<sup>6</sup> 및 각 R<sup>7</sup>은 각각 -C≡N, 임의 치환된 1-옥소알킬, 임의 치환된 알콕시카보닐 및 임의 치환된 알킬아미노카보닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

각 R<sup>8</sup>, 각 R<sup>9</sup>, 각 R<sup>10</sup> 및 각 R<sup>11</sup>은 각각 수소 또는 임의 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬이고;

NS<sup>1</sup> 및 NS<sup>2</sup>는 뉴클레오시드, 보호된 뉴클레오시드, 뉴클레오시드 유도체 및 보호된 뉴클레오시드 유도체로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, R<sup>6</sup>가 -C≡N인, 화합물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>7</sup>이 임의 치환된 알콕시카보닐인, 화합물.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 상기 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시카보닐이 -C(=O)OCH<sub>3</sub>인, 화합물.

**청구항 5**

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>7</sup>이 임의 치환된 알킬아미노카보닐인, 화합물.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 상기 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬아미노카보닐이 -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>인, 화합물.

**청구항 7**

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>7</sup>이 임의 치환된 1-옥소알킬인, 화합물.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 상기 임의 치환된 1-옥소알킬이 -C(=O)CH<sub>3</sub>인, 화합물.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>8</sup>이 임의 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬인, 화합물.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 상기 임의 치환된 알킬이 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 3급-부틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>5</sup>가 -C(=O)R<sup>9</sup>인, 화합물.

**청구항 12**

제11항에 있어서, R<sup>9</sup>가 비치환 또는 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬인, 화합물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 상기 임의 치환된 알킬이 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 3급-부틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>5</sup>이 -C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>-O-C(=O)R<sup>11</sup>인, 화합물.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 각 R<sup>10</sup>이 수소인, 화합물.

**청구항 16**

제14항 또는 제15항에 있어서, R<sup>11</sup>이 비치환 또는 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬인, 화합물.

**청구항 17**

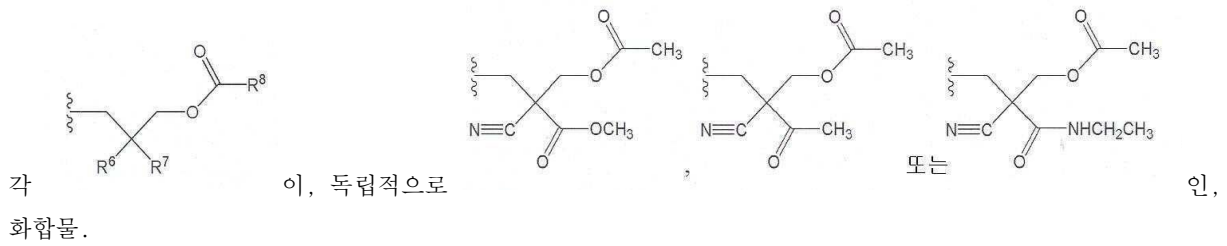
제16항에 있어서, R<sup>11</sup>이 메틸인, 화합물.

**청구항 18**

제16항에 있어서, R<sup>11</sup>이 3급-부틸인, 화합물.

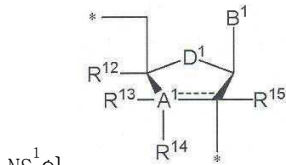
**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 하나의 항에 있어서,



**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 있어서,



NS<sup>1</sup>이 (여기서, A<sup>1</sup>은 C, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

B<sup>1</sup>은 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체이고;

D<sup>1</sup>은 C=CH<sub>2</sub> 또는 O이고;

R<sup>12</sup>는 수소, 아지도, -CN, 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬 및 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R<sup>13</sup>은 부재하거나, 수소, 할로젠, 하이드록시 및 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R<sup>14</sup>는 부재하거나, 수소, 할로젠, 아지도, 아미노, 하이드록시, -OC(=O)R<sup>16</sup> 및 -OC(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>-O-C(=O)R<sup>18</sup>로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R<sup>15</sup>는 수소, 할로젠, 하이드록시, -CN, -NC, 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 임의 치환된 할로알킬 및 임의 치환된 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

각 R<sup>16</sup>, 각 R<sup>17</sup> 및 각 R<sup>18</sup>은 독립적으로 수소 또는 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이며;

\*은 부착 지점을 나타낸다)인, 화합물.

**청구항 21**

제20항에 있어서, R<sup>14</sup>가 -OC(=O)R<sup>16</sup>인, 화합물.

**청구항 22**

제21항에 있어서, R<sup>16</sup>이 비치환 또는 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬인, 화합물.

**청구항 23**

제20항에 있어서, R<sup>14</sup>가 -OC(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>-O-C(=O)R<sup>18</sup>인, 화합물.

**청구항 24**

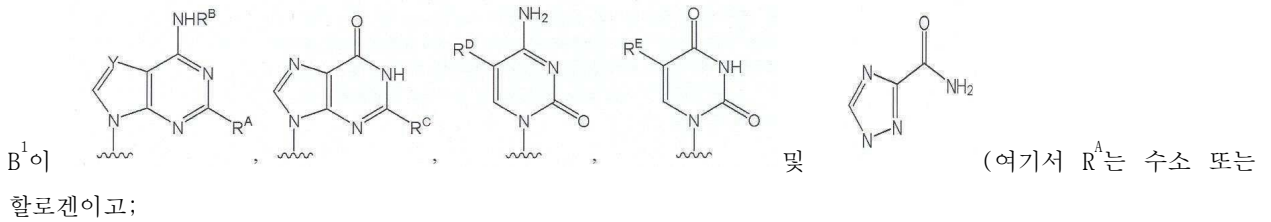
제23항에 있어서, 각 R<sup>17</sup>이 수소인, 화합물.

**청구항 25**

제23항 또는 제24항에 있어서, R<sup>18</sup>이 비치환 또는 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬인, 화합물.

**청구항 26**

제20항 내지 제25항 중 어느 하나의 항에 있어서,



R<sup>B</sup>는 수소, 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 임의 치환된 C<sub>3-8</sub> 시클로알킬이고;

R<sup>C</sup>는 수소 또는 아미노이고;

R<sup>D</sup>는 수소 또는 할로겐이고;

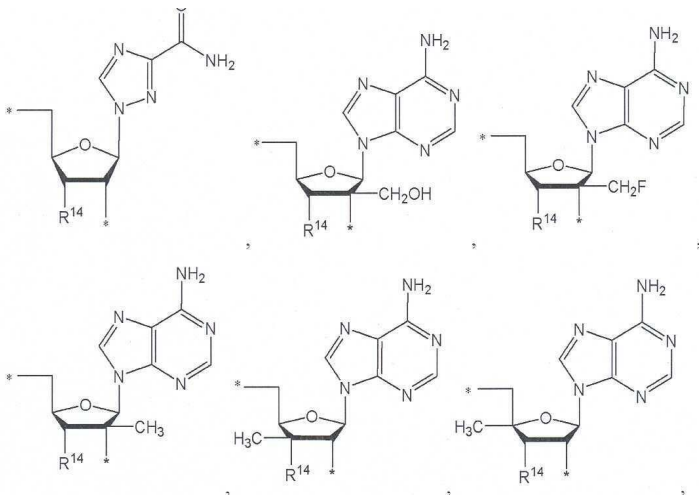
R<sup>E</sup>는 수소 또는 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

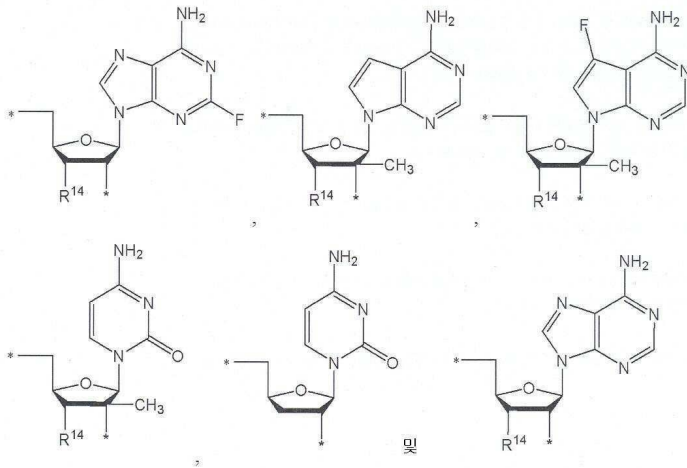
Y는 N 또는 CR<sup>F</sup>이고, 여기서 R<sup>F</sup>는 수소, 할로겐 또는 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 있어서,

NS<sup>1</sup>이,





(여기서, R<sup>14</sup>는 부재하거나, 수소, 할로젠, 아지도, 아미노, 하이드록시, -OC(=O)R<sup>16</sup> 및 -OC(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>-O-C(=O)R<sup>18</sup>로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 각 R<sup>16</sup>, 각 R<sup>17</sup> 및 각 R<sup>18</sup>은 독립적으로 수소 또는 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고; \*은 부착 지점을 나타낸다)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

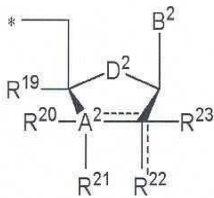
**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, NS<sup>1</sup>이 항종양제, 항바이러스제 및 항기생충제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 29**

제1항 내지 제28항 중 어느 하나의 항에 있어서,

NS<sup>2</sup>가,



(여기서, A<sup>2</sup>는 C, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

B<sup>2</sup>는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체이고;

D<sup>2</sup>는 C=CH<sub>2</sub> 또는 O이고;

R<sup>19</sup>는 수소, 아지도, -CN, 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬 및 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R<sup>20</sup>은 부재하거나, 수소, 할로젠, 하이드록시 및 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R<sup>21</sup>은 부재하거나, 수소, 할로젠, 아지도, 아미노 및 하이드록시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R<sup>22</sup>는 수소, 할로젠, 하이드록시, -CN, -NC, 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬 및 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R<sup>23</sup>은 수소, 할로젠, 하이드록시, -CN, -NC, 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 임의 치환된 할로알킬 및 임의 치환된 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, -----가 가리키는 R<sup>22</sup> 결합이 이중 결합이라면, R<sup>22</sup> 및 R<sup>23</sup>이 함

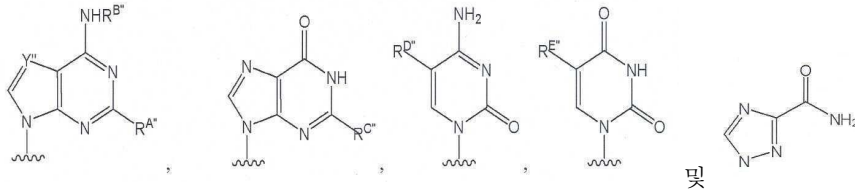
계 C<sub>1-4</sub> 알케닐을 형성할 수 있고;

\*은 부착 지점을 나타낸다)인, 화합물.

**청구항 30**

제29항에 있어서,

B<sup>n</sup>가,



(여기서, R<sup>A</sup>는 수소 또는 할로젠이고;

R<sup>B</sup>는 수소, 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 임의 치환된 C<sub>3-8</sub> 시클로알킬이고;

R<sup>C</sup>는 수소 또는 아미노이고;

R<sup>D</sup>는 수소 또는 할로젠이고;

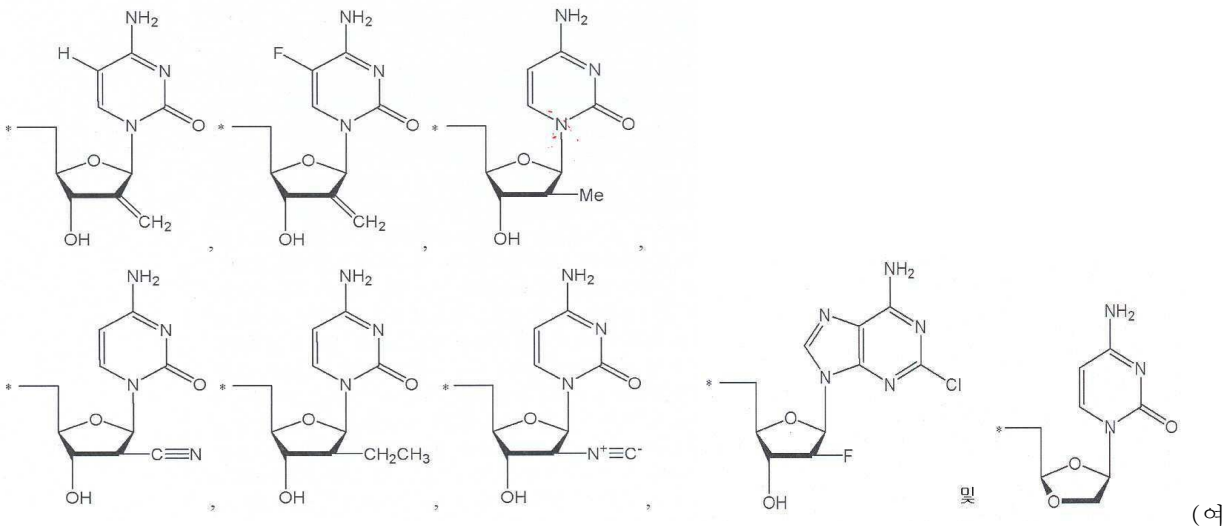
R<sup>E</sup>는 수소 또는 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이며; 및

Y는 N 또는 CR<sup>F</sup>이고, 여기서 R<sup>F</sup>는 수소, 할로젠 또는 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이다)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 있어서,

NS<sup>2</sup>가,

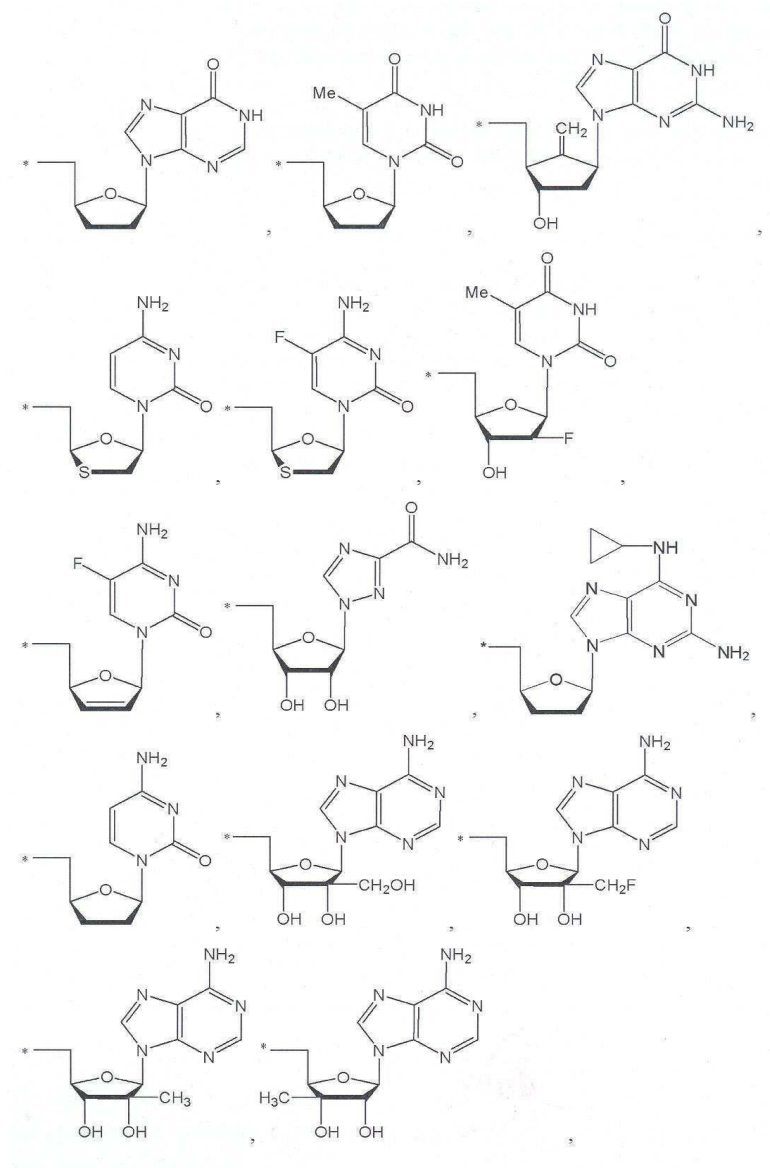


기서 \*은 부착 지점을 나타낸다)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

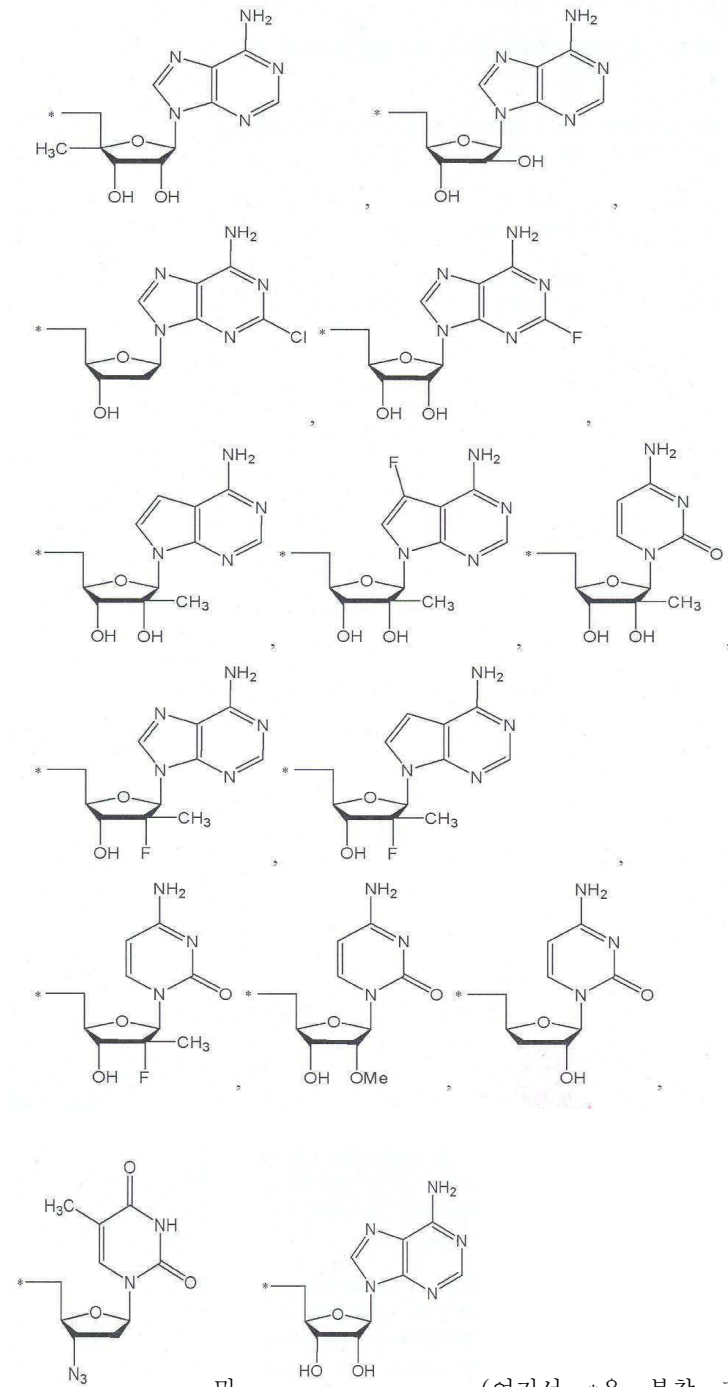
**청구항 32**

제1항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 있어서,

NS<sup>2</sup>가,







(여기서 \*은 부착 지점을 나타낸다)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 화합물.

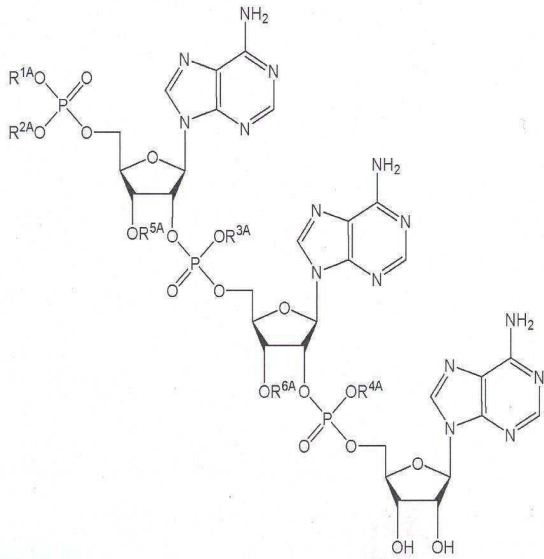
**청구항 33**

제1항 내지 제32항 중 어느 하나의 항에 있어서, NS<sup>2</sup>가 항종양제, 항바이러스제 및 항기생충제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

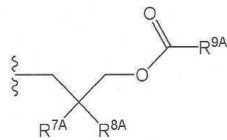
**청구항 34**

화학식 Ia의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 프로드럭 또는 프로드럭 에스테르.

[화학식 Ia]



상기 식에서,



$R^{1A}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{3A}$  및  $R^{4A}$ 는 각각 이고;

$R^{5A}$  및  $R^{6A}$ 는 수소,  $-C(=O)R^{10A}$  및  $-C(R^{11A})_2-O-C(=O)R^{12A}$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

각  $R^{7A}$  및 각  $R^{8A}$ 는 각각  $-C\equiv N$ , 임의 치환된 1-옥소알킬, 임의 치환된 알콕시카보닐 및 임의 치환된 알킬아미노 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

각  $R^{9A}$ , 각  $R^{10A}$ , 각  $R^{11A}$  및 각  $R^{12A}$ 는 각각 수소 또는 임의 치환된  $C_{1-4}$ -알킬이며;

여기서  $R^{1A}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{3A}$  및  $R^{4A}$ 는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

**청구항 35**

제34항에 있어서,  $R^{7A}$ 가  $-C\equiv N$ 인 화합물.

**청구항 36**

제34항 또는 제35항에 있어서,  $R^{8A}$ 가 임의 치환된 알콕시카보닐인, 화합물.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 상기 임의 치환된 알콕시카보닐이  $-C(=O)OCH_3$ 인, 화합물.

**청구항 38**

제34항 또는 제35항에 있어서,  $R^{8A}$ 가 임의 치환된 알킬아미노카보닐인, 화합물.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 상기 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬아미노카보닐이  $-C(=O)NHCH_2CH_3$ 인, 화합물.

**청구항 40**

제34항 또는 제35항에 있어서, R<sup>8A</sup>가 임의 치환된 1-옥소알킬인, 화합물.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 상기 임의 치환된 1-옥소알킬이 -C(=O)OCH<sub>3</sub>인, 화합물.

**청구항 42**

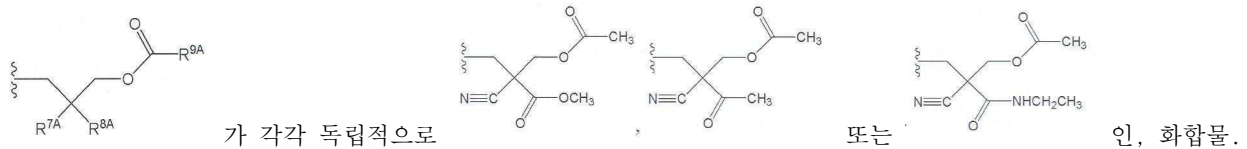
제34항 내지 제41항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>9A</sup>가 임의 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬인, 화합물.

**청구항 43**

제42항에 있어서, 상기 임의 치환된 알킬이 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 및 3급-부틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 44**

제34항 내지 제43항 중 어느 하나의 항에 있어서,



**청구항 45**

제34항 내지 제44항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>5A</sup> 및 R<sup>6A</sup>가 -C(=O)R<sup>10A</sup>인, 화합물.

**청구항 46**

제45항에 있어서, R<sup>10A</sup>가 비치환 또는 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬인, 화합물.

**청구항 47**

제46항에 있어서, 상기 임의 치환된 알킬이 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 3급-부틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 48**

제34항 내지 제44항 중 어느 하나의 항에 있어서, R<sup>5A</sup> 및 R<sup>6A</sup>가 -C(R<sup>11A</sup>)<sub>2</sub>-O-C(=O)R<sup>12A</sup>인, 화합물.

**청구항 49**

제48항에 있어서, 각 R<sup>11A</sup>가 수소인, 화합물.

**청구항 50**

제48항 또는 제49항에 있어서, R<sup>12A</sup>가 비치환 또는 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬인, 화합물.

**청구항 51**

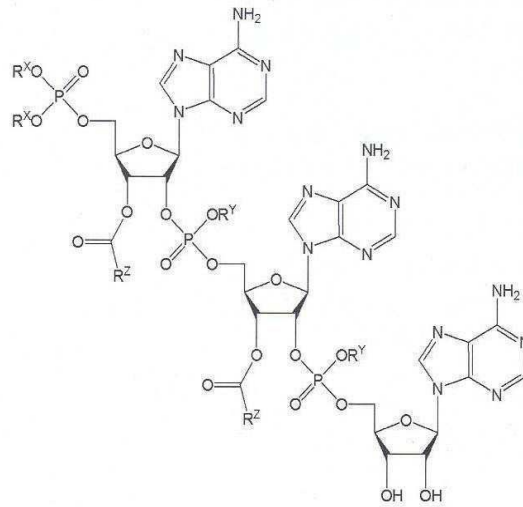
제50항에 있어서, R<sup>12A</sup>가 메틸인, 화합물.

**청구항 52**

제50항에 있어서, R<sup>12A</sup>가 3급-부틸인, 화합물.

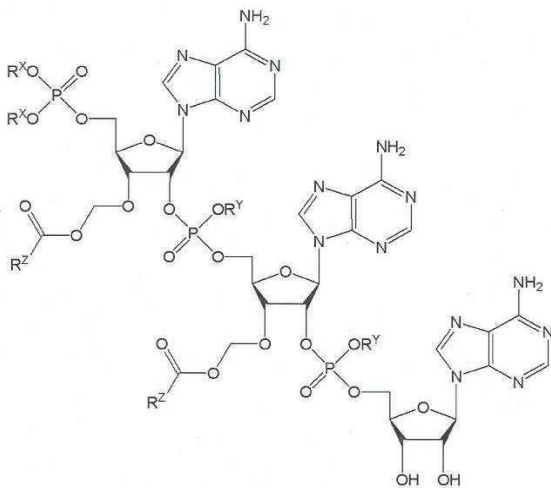
**청구항 53**

제34항 내지 제52항 중 어느 하나의 항에 있어서,

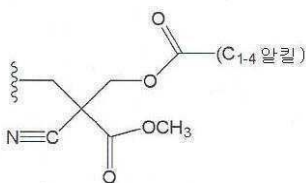


화학식 Ia의 화합물이,

및



(여기서, 각 R<sup>X</sup> 및 각 R<sup>Y</sup>는



이고, 각 R<sup>Z</sup>가 메틸, n-부틸 및 3급-부틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된다)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 54**

제1항 내지 제53항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 첨가제 또는 이의 조합을 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 55**

종양(neoplastic) 질환에 걸린 대상체에게, 제1항 내지 제53항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물의 치료적 유효량, 또는 제54항에 따른 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 종양 질환의 개선 또는 치료 방법.

**청구항 56**

제55항에 있어서, 상기 종양 질환이 암인, 방법.

**청구항 57**

제55항에 있어서, 상기 종양 질환이 종양(tumor)인, 방법.

**청구항 58**

제57항에 있어서, 상기 종양이 고형 종양인, 방법.

**청구항 59**

제55항에 있어서, 상기 종양 질환이 백혈병인, 방법.

**청구항 60**

제59항에 있어서, 상기 백혈병이 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML) 및 소아 골수단구성 백혈병(JMML)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 61**

종양에 걸린 대상체에게, 제1항 내지 제53항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물의 치료적 유효량, 또는 제54항에 따른 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 종양의 성장 억제 방법.

**청구항 62**

바이러스에 감염된 대상체에게, 제1항 내지 제53항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물의 치료적 유효량, 또는 제54항에 따른 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 바이러스 감염의 개선 또는 치료 방법.

**청구항 63**

제62항에 있어서, 상기 바이러스 감염의 원인이 아데노바이러스, 알파바이러스과, 아르보바이러스, 아스트로바이러스, 분야바이러스과, 코로나바이러스과, 필로바이러스과, 플라비바이러스과, 헤파드나바이러스과, 헤르페스 바이러스과, 알파헤르페스바이러스과, 베타헤르페스바이러스과, 감마헤르페스바이러스과, 노워크 바이러스, 아스트로바이러스과, 칼리시바이러스과, 오르토믹소바이러스과, 파라믹소바이러스과, 파라믹소바이러스, 불거리 바이러스, 모르빌바이러스, 파포바이러스과, 파르보바이러스과, 피코르나바이러스과, 아프토바이러스과, 카르 디오바이러스과, 엔테로바이러스과, 콕사키 바이러스, 소아마비 바이러스, 라이노바이러스과, 피코드나바이러스과, 수두 바이러스과, 레오바이러스과, 로타바이러스, 레트로바이러스과, A-타입 레트로바이러스, 면역 결핍 바이러스, 백혈병 바이러스, 조류 육종 바이러스, 램도바이러스, 루비바이러스과 및 토가바이러스과로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 64**

기생충 질환에 걸린 대상체에게, 제1항 내지 제53항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물의 치료적 유효량, 또는 제54항에 따른 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 기생충 질환의 개선 또는 치료 방법.

**청구항 65**

제64항에 있어서, 기생충 질환이 샤가스병인, 방법.

**청구항 66**

(a) 화학식 B의 화합물을 화학식 A의 화합물의 2'-OH와 반응시킴으로써 화학식 A의 화합물의 2'-위치에 포스포아미디트(phosphoamidite)를 생성하여 화학식 C의 화합물을 생성하는 단계;

(b) 화학식 C의 화합물을 화학식 D의 화합물과 반응시켜 R<sup>4b</sup>를 화학식 C의 화합물에 첨가함으로써 화학식 E의 화

합물을 생성하는 단계;

(c) 화학식 F의 화합물의 구조를 가진 NS<sup>2B</sup>를 화학식 E의 화합물에 첨가하여 화학식 G의 화합물을 생성하는 단계;

(d) 화학식 G의 화합물의 아인산염(phosphite)을 인산염(phosphate)으로 산화시키고, 화학식 H의 화합물을 생성하는 단계;

(e) 화학식 H의 화합물에서 PG<sup>1B</sup>를 제거하여 화학식 J의 화합물을 생성하는 단계;

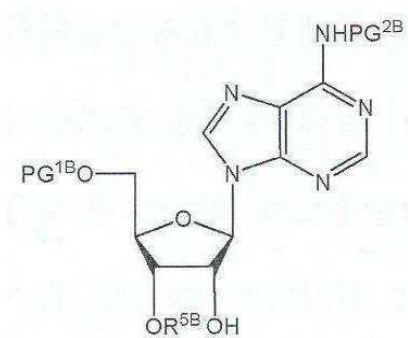
(f) 화학식 K의 화합물의 구조를 가진 NS<sup>1B</sup>를 화학식 J의 화합물의 5'-OH에 첨가하여 화학식 L의 화합물을 생성하는 단계;

(g) 화학식 L의 화합물의 아인산염을 인산염으로 산화시키고 화학식 M의 화합물을 생성하는 단계;

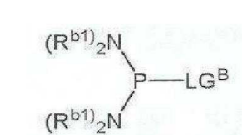
(h) 화학식 M의 화합물에서 PG<sup>3B</sup>를 제거하여 화학식 N의 화합물을 생성하는 단계; 및

(i) 화학식 O의 화합물을 화학식 N의 화합물의 5'-OH에 첨가하고, PG<sup>2B</sup>; NS<sup>1B</sup> 및 NS<sup>2B</sup>의 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체에 부착된 모든 보호기; 및 NS<sup>1B</sup> 및 NS<sup>2B</sup>에 부착된 산소의 모든 보호기를 제거하여, 화학식 I의 화합물을 생성하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 합성 방법.

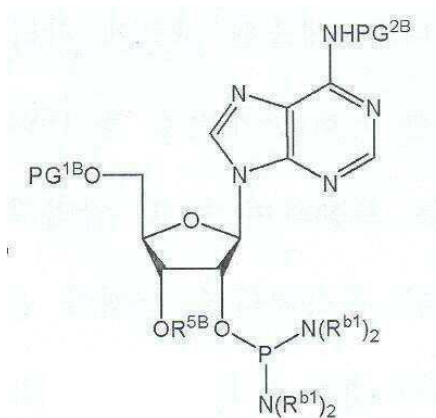
[화학식 A]



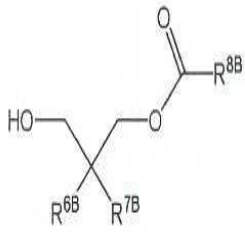
[화학식 B]



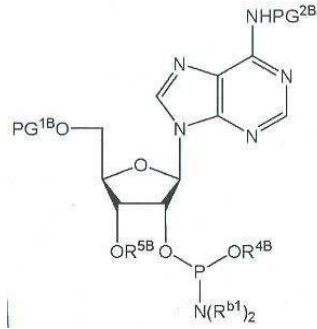
[화학식 C]



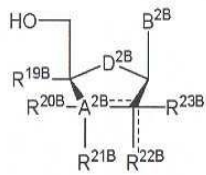
[화학식 D]



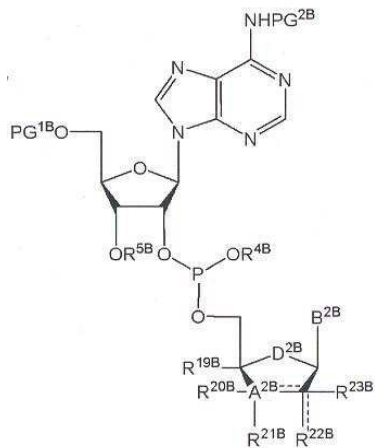
[화학식 E]



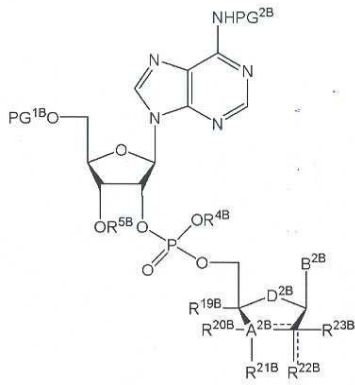
[화학식 F]



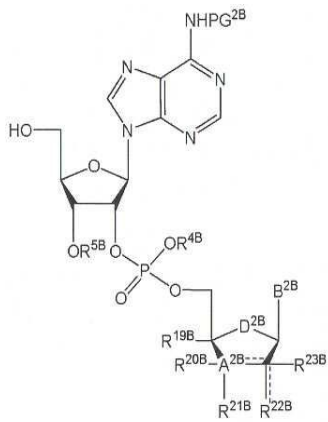
[화학식 G]



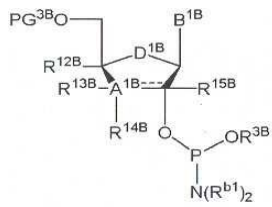
[화학식 H]



[화학식 J]

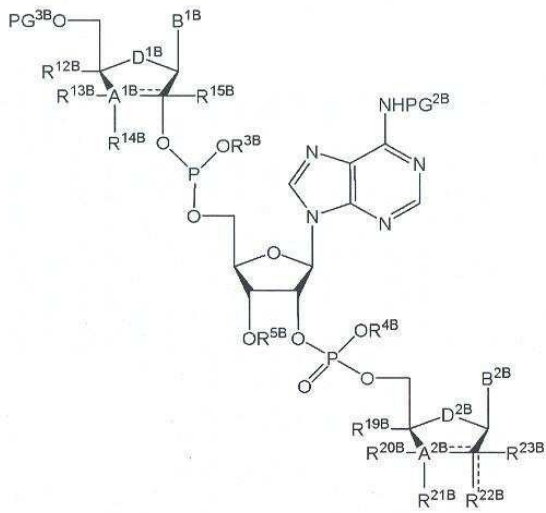


[화학식 K]

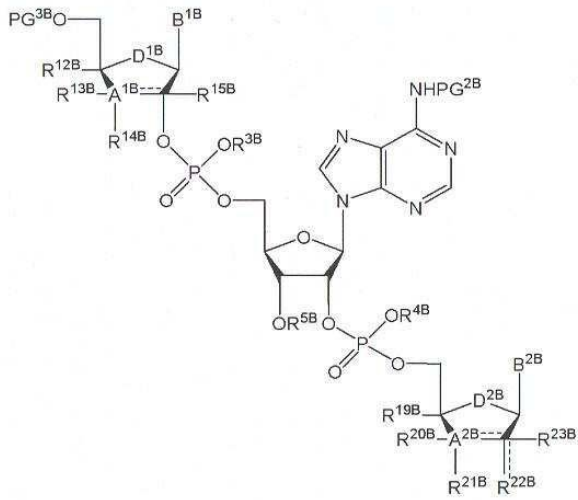




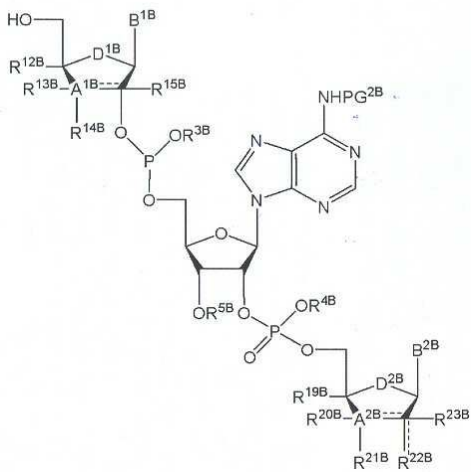
[화학식 L]



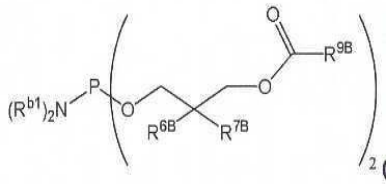
[화학식 M]



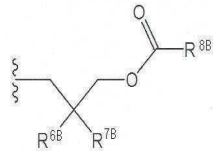
[화학식 N]



[화학식 0]



상기 식에서,



$R^{1B}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{3B}$  및  $R^{4B}$ 는 이고;

각  $R^{5B}$ 는 각각 수소,  $-C(=O)R^{9B}$  및  $-C(R^{10B})_2-O-C(=O)R^{11B}$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

각  $R^{6B}$  및 각  $R^{7B}$ 는 각각  $-C\equiv N$ , 임의 치환된 1-옥소알킬, 임의 치환된 알콕시카보닐 및 임의 치환된 알킬아미노 카보닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

각  $R^{8B}$ , 각  $R^{9B}$ , 각  $R^{10B}$  및 각  $R^{11B}$ 는 각각 수소 또는 임의 치환된  $C_{1-4}$ -알킬이고;

$A^{1B}$  및  $A^{2B}$ 는 각각 C, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

$D^{1B}$  및  $D^{2B}$ 는 각각 독립적으로  $C=CH_2$  또는 O이고;

$B^{1B}$  및  $B^{2B}$ 는, 임의 치환된 헤테로시클릭 염기, 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체, 임의 치환된 보호된 헤테로시클릭 염기 및 임의 치환된 보호된 헤테로시클릭 염기 유도체로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

$R^{12B}$ 는 수소, 아지도,  $-CN$ , 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬 및 임의 치환된  $C_{1-4}$  알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

$R^{13B}$ 는 부재하거나, 수소, 할로젠, 하이드록시 및 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

$R^{14B}$ 는 부재하거나, 수소, 할로젠, 아지도, 아미노, 하이드록시,  $-OC(=O)R^{16B}$  및  $-OC(R^{17B})_2-O-C(=O)R^{18B}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

$R^{15B}$ 는 수소, 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-NC$ , 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 임의 치환된 할로알킬 및 임의 치환된 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

각  $R^{16B}$ , 각  $R^{17B}$  및 각  $R^{18B}$ 는 독립적으로 수소 또는 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고;

$R^{19B}$ 는 수소, 아지도,  $-CN$ , 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬 및 임의 치환된  $C_{1-4}$  알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

$R^{20B}$ 는 부재하거나, 수소, 할로젠, 하이드록시 및 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

$R^{21B}$ 는 부재하거나, 수소, 할로젠, 아지도, 아미노, 하이드록시, 및  $-OPG^{4B}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

$R^{22B}$ 는 수소, 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-NC$ , 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 임의 치환된  $C_{1-4}$  알콕시 및  $-OPG^{5B}$ 로 이루어

진 그룹으로부터 선택되고;

$R^{23B}$ 는 수소, 할로젠, 하이드록시, -CN, -NC, 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 임의 치환된 할로알킬 및 임의 치환된 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, .....가 나타내는  $R^{22B}$ 의 결합이 이중 결합이라면,  $R^{22B}$  및  $R^{23B}$ 가  $C_{1-4}$  알케닐을 함께 형성할 수 있고;

각  $R^{b1}$ 은 독립적으로 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고;

$PG^{1B}$ ,  $PG^{2B}$ ,  $PG^{3B}$ ,  $PG^{4B}$  및  $PG^{5B}$ 는 각각 독립적으로 보호기이며;

LG<sup>B</sup>는 이탈기이다.

**청구항 67**

제66항에 있어서,  $PG^{1B}$ 가 실릴 에테르인, 방법.

**청구항 68**

제66항 또는 제67항에 있어서,  $PG^{3B}$ 가 실릴 에테르인, 방법.

**청구항 69**

제67항 또는 제68항에 있어서, 상기 실릴 에테르가 트리메틸실릴(TMS), 3급-부틸디메틸실릴(TBDMS), 트리이소프로필실릴(TIPS), 및 3급-부틸디페닐실릴(TBDPS)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 70**

제66항 내지 제69항 중 어느 하나의 항에 있어서,  $PG^{2B}$ 가 트리아릴메틸 보호기인, 방법.

**청구항 71**

제70항에 있어서, 상기 트리아릴메틸 보호기가 트리틸, 모노메톡시트리틸(MMTr), 4,4'-디메톡시트리틸(DMTr), 4,4',4"-트리메톡시트리틸(TMTr), 4,4',4"-트리스-(벤조일옥시) 트리틸(TBTr), 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈이미도)트리틸(CPTr), 4,4',4"-트리스(레블리닐옥시)트리틸(TLTr), p-아니실-1-나프틸페닐메틸, 디-o-아니실-1-나프틸메틸, p-톨릴디페닐메틸, 3-(이미다졸릴메틸)-4,4'-디메톡시트리틸, 9-페닐크산텐-9-일(픽실), 9-(p-메톡시페닐)크산텐-9-일(목스), 4-데실옥시트리틸, 4-헥사데실옥시트리틸, 4,4'-디옥타데실트리틸, 9-(4-옥타데실옥시페닐)크산텐-9-일, 1,1'-비스-(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 4,4'4"-트리스-(3급-부틸페닐)메틸(TTTr) 및 4,4'-디-3,5-헥사디엔옥시트리틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 72**

제66항 내지 제71항 중 어느 하나의 항에 있어서,  $PG^{1B}$ 가 테트라(알킬)암모늄 할라이드로 제거되는, 방법.

**청구항 73**

제66항 내지 제72항 중 어느 하나의 항에 있어서,  $PG^{3B}$ 가 테트라(알킬)암모늄 할라이드로 제거되는, 방법.

**청구항 74**

제72항 또는 제73항에 있어서, 상기 테트라(알킬)암모늄 할라이드가 테트라(t-부틸)암모늄 플루오라이드인, 방법.

**청구항 75**

제66항 내지 제74항 중 어느 하나의 항에 있어서,  $PG^{2B}$ 가 산 또는 아연 디할라이드로 제거되는, 방법.

**청구항 76**

제75항에 있어서, 상기 산이 아세트산인, 방법.

**청구항 77**

제66항 내지 제76항 중 어느 하나의 항에 있어서, PG<sup>4B</sup>가 레볼리노일기인, 방법.

**청구항 78**

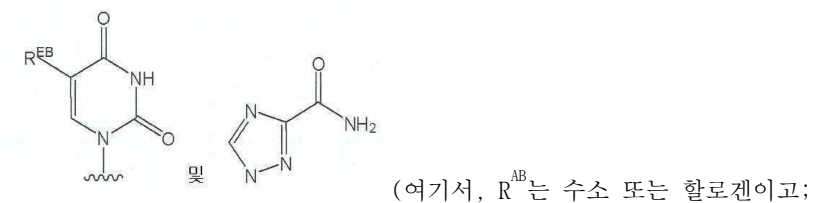
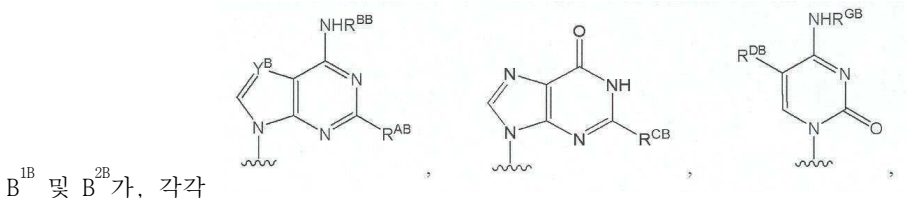
제66항 내지 제77항 중 어느 하나의 항에 있어서, PG<sup>5B</sup>가 레볼리노일기인, 방법.

**청구항 79**

제77항 또는 제78항에 있어서, 상기 레볼리노일기가 히드라지늄 아세테이트로 제거되는, 방법.

**청구항 80**

제66항 내지 제79항 중 어느 하나의 항에 있어서,



R<sup>BB</sup>는 수소, 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 임의 치환된 C<sub>3-8</sub> 시클로알킬, 또는 보호기이고;

R<sup>CB</sup>는 수소 또는 아미노이고;

R<sup>DB</sup>는 수소 또는 할로젠이고;

R<sup>EB</sup>는 수소 또는 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

Y<sup>B</sup>는 N 또는 CR<sup>FB</sup>일 수 있고, 여기서 R<sup>FB</sup>는 수소, 할로젠 또는 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이며;

R<sup>GB</sup>는 보호기이다)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 방법.

**청구항 81**

제80항에 있어서, R<sup>BB</sup>가 트리아릴메틸 보호기인, 방법.

**청구항 82**

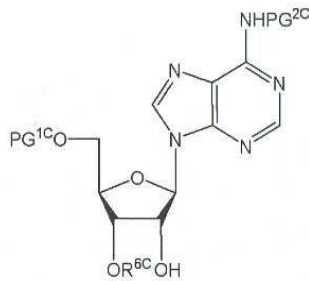
제80항 또는 제81항에 있어서, R<sup>GB</sup>가 트리아릴메틸 보호기인, 방법.

**청구항 83**

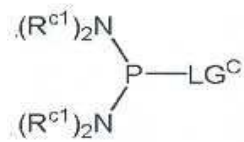
(a) 화학식 Q의 화합물을 화학식 P의 화합물의 2'-OH와 반응시킴으로써 화학식 P의 화합물의 2'-위치에 포스포아미디트를 생성하여 화학식 R의 화합물을 생성하는 단계;

- (b) 화학식 R의 화합물과 화학식 S의 화합물을 반응시킴으로써 R<sup>4C</sup>를 화학식 R의 화합물에 첨가하여 화학식 T의 화합물을 생성하는 단계;
- (c) 화학식 U의 화합물을 화학식 T의 화합물에 첨가하여 화학식 V의 화합물을 생성하는 단계;
- (d) 화학식 V의 화합물의 아인산염을 산화시켜서 화학식 W의 화합물의 인산염을 생성하는 단계;
- (e) 화학식 W의 화합물에서 PG<sup>1C</sup>를 제거하여 화학식 X의 화합물을 생성하는 단계;
- (f) 화학식 Y의 화합물을 화학식 X의 화합물에 첨가하여 화학식 Z의 화합물을 생성하는 단계;
- (g) 화학식 Z의 화합물의 아인산염을 산화시켜서 인산염을 생성하고 화학식 AA의 화합물을 생성하는 단계;
- (h) 화학식 AA의 화합물에서 PG<sup>6C</sup>를 제거하여 화학식 BB의 화합물을 생성하는 단계; 및
- (i) 화학식 CC의 화합물을 화학식 BB의 화합물의 5'-OH에 첨가하고, PG<sup>2C</sup>, PG<sup>3C</sup>, PG<sup>4C</sup>, PG<sup>5C</sup> 및 PG<sup>7C</sup>를 제거하여, 화학식 Ia의 화합물을 생성하는 단계를 포함하는, 화학식 Ia의 화합물의 합성 방법.

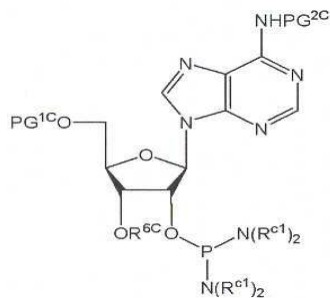
[화학식 P]



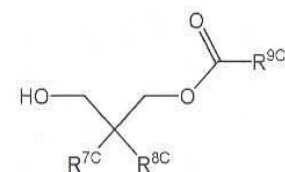
[화학식 Q]



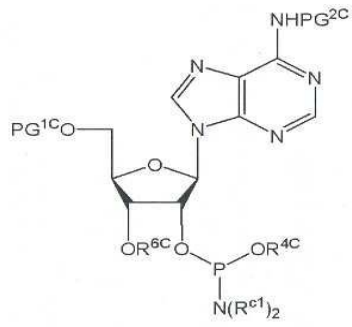
[화학식 R]



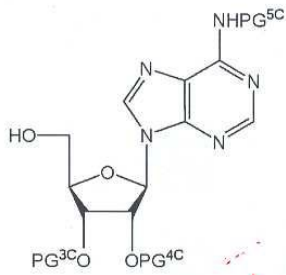
[화학식 S]



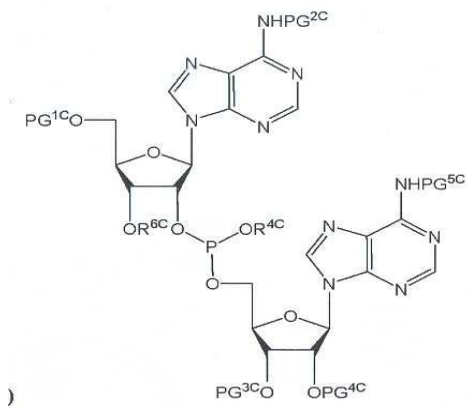
[화학식 T]



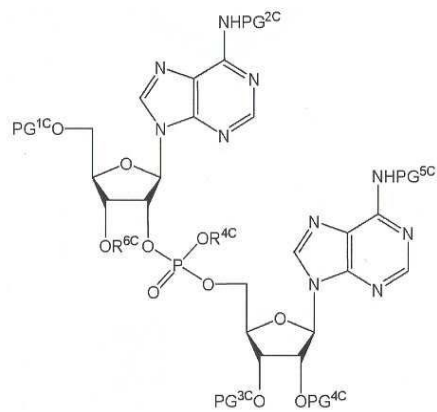
[화학식 U]



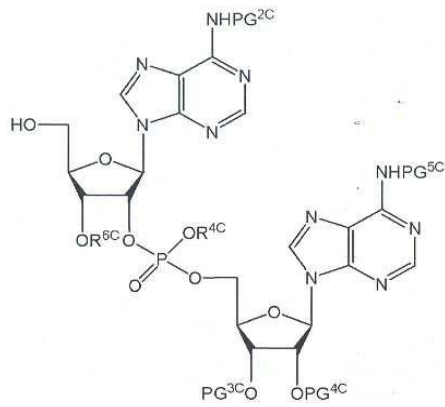
[화학식 V]



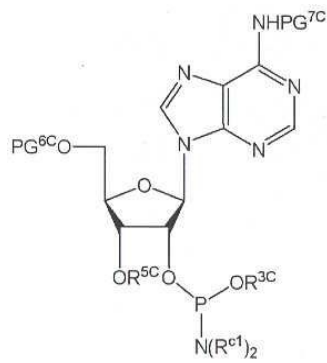
[화학식 W]



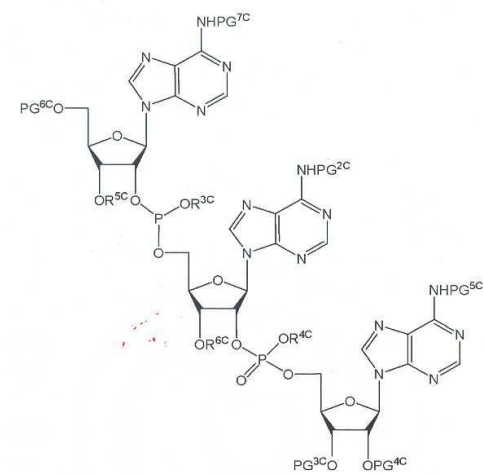
[화학식 X]



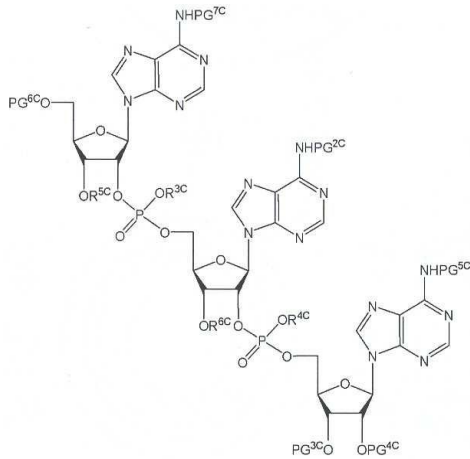
[화학식 Y]



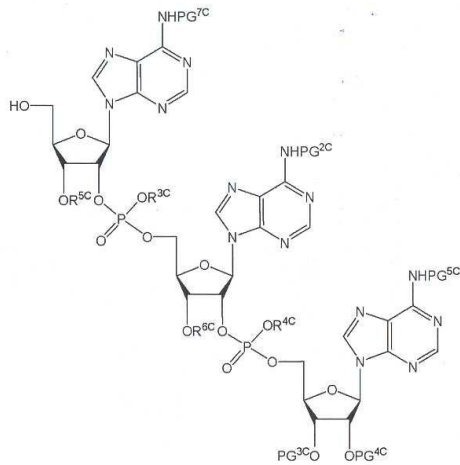
[화학식 Z]



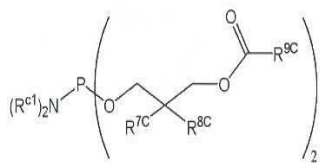
[화학식 AA]



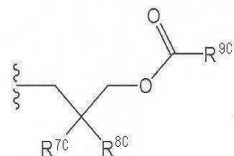
[화학식 BB]



[화학식 CC]



상기 식에서,



R<sup>1C</sup>, R<sup>2C</sup>, R<sup>3C</sup> 및 R<sup>4C</sup>는 각각  
있으며;

이고, 여기서 R<sup>1C</sup>, R<sup>2C</sup>, R<sup>3C</sup> 및 R<sup>4C</sup>는 서로 동일 또는 상이할 수

R<sup>5C</sup> 및 R<sup>6C</sup>는 수소, -C(=O)R<sup>10C</sup> 및 -C(R<sup>11C</sup>)<sub>2</sub>-O-C(=O)R<sup>12C</sup>로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

각 R<sup>7C</sup> 및 각 R<sup>8C</sup>는, -C≡N, 임의 치환된 1-옥소알킬, 임의 치환된 알콕시카보닐 및 임의 치환된 알킬아미노카보닐로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;



각 R<sup>9C</sup>, 각 R<sup>10C</sup>, 각 R<sup>11C</sup> 및 각 R<sup>12C</sup>는 각각 수소 또는 임의 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬이고;

각 R<sup>c1</sup>은 독립적으로 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

PG<sup>1C</sup>, PG<sup>2C</sup>, PG<sup>3C</sup>, PG<sup>4C</sup>, PG<sup>5C</sup>, PG<sup>6C</sup> 및 PG<sup>7C</sup>는 각각 독립적으로 보호기이며;

LG<sup>C</sup>는 이탈기이다.

**청구항 84**

제83항에 있어서, PG<sup>1C</sup>가 실릴 에테르인, 방법.

**청구항 85**

제83항에 있어서, PG<sup>6C</sup>가 실릴 에테르인, 방법.

**청구항 86**

제84항 또는 제85항에 있어서, 상기 실릴 에테르가 트리메틸실릴(TMS), 3급-부틸디메틸실릴(TBDMS), 트라이소프로필실릴(TIPS) 및 3급-부틸디페닐실릴(TBDPS)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 87**

제83항 내지 제86항 중 어느 하나의 항에 있어서, PG<sup>2C</sup>가 트리아릴메틸 보호기인, 방법.

**청구항 88**

제83항 내지 제87항 중 어느 하나의 항에 있어서, PG<sup>5C</sup>가 트리아릴메틸 보호기인, 방법.

**청구항 89**

제83항 내지 제88항 중 어느 하나의 항에 있어서, PG<sup>7C</sup>가 트리아릴메틸 보호기인, 방법.

**청구항 90**

제87항 내지 제89항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 트리아릴메틸 보호기가 트리틸, 모노메톡시트리틸(MMTr), 4,4'-디메톡시트리틸(DMTr), 4,4',4"-트리메톡시트리틸(TMTr), 4,4',4"-트리스-(벤조일옥시)트리틸(TBTr), 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈이미도)트리틸(CPTr), 4,4',4"-트리스(레블리닐옥시)트리틸(TLTr), p-아니실-1-나프틸페닐메틸, 디-o-아니실-1-나프틸메틸, p-톨릴디페닐메틸, 3-(이미다졸릴메틸)-4,4'-디메톡시트리틸, 9-페닐크산텐-9-일(픽실), 9-(p-메톡시페닐)크산텐-9-일(목스), 4-데실옥시트리틸, 4-헥사데실옥시트리틸, 4,4'-디옥타데실트리틸, 9-(4-옥타데실옥시페닐) 크산텐-9-일, 1,1'-비스-(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 4,4',4"-트리스-(3급-부틸페닐)메틸(TTTr) 및 4,4'-디-3,5-헥사디엔옥시트리틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 91**

제83항 내지 제90항 중 어느 하나의 항에 있어서, PG<sup>3C</sup>가 레블리노일기인, 방법.

**청구항 92**

제83항 내지 제91항 중 어느 하나의 항에 있어서, PG<sup>4C</sup>가 레블리노일기인, 방법.

**청구항 93**

제83항 내지 제92항 중 어느 하나의 항에 있어서, PG<sup>1C</sup>가 테트라(알킬)암모늄 할라이드로 제거되는, 방법.

**청구항 94**

제83항 내지 제93항 중 어느 하나의 항에 있어서, PG<sup>6C</sup>가 테트라(알킬)암모늄 할라이드로 제거되는, 방법.

**청구항 95**

제93항 또는 제94항에 있어서, 상기 테트라(알킬)암모늄 할라이드가 테트라(t-부틸)암모늄 플루오라이드인, 방법.

**청구항 96**

제83항 내지 제95항 중 어느 하나의 항에 있어서, PG<sup>2C</sup>가 산 또는 아연 디할라이드로 제거되는, 방법.

**청구항 97**

제83항 내지 제96항 중 어느 하나의 항에 있어서, PG<sup>5C</sup>가 산 또는 아연 디할라이드로 제거되는, 방법.

**청구항 98**

제83항 내지 제97항 중 어느 하나의 항에 있어서, PG<sup>7C</sup>가 산 또는 아연 디할라이드로 제거되는, 방법.

**청구항 99**

제96항 내지 제98항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 산이 아세트산인, 방법.

**청구항 100**

제83항 내지 제99항 중 어느 하나의 항에 있어서, PG<sup>3C</sup>가 하이드라지늄 아세테이트로 제거되는, 방법.

**청구항 101**

제83항 내지 제100항 중 어느 하나의 항에 있어서, PG<sup>4C</sup>가 하이드라지늄 아세테이트로 제거되는, 방법.

**청구항 102**

종양 질환을 개선 또는 치료하기 위한, 제1항 내지 제53항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제54항에 따른 약제학적 조성물의 용도.

**청구항 103**

제102항에 있어서, 상기 종양 질환이 암인, 용도.

**청구항 104**

제102항에 있어서, 상기 종양 질환이 종양인, 용도.

**청구항 105**

제104항에 있어서, 상기 종양이 고형 종양인, 용도.

**청구항 106**

제102항에 있어서, 상기 종양 질환이 백혈병인, 용도.

**청구항 107**

제106항에 있어서, 상기 백혈병이 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML) 및 소아 골수단구성 백혈병(JMML)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 용도.

**청구항 108**

증양의 성장을 억제하기 위한, 제1항 내지 제53항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제54항에 따른 억제학적 조성물의 용도.

**청구항 109**

바이러스 감염을 개선 또는 치료하기 위한, 제1항 내지 제53항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제54항에 따른 억제학적 조성물의 용도.

**청구항 110**

제109항에 있어서, 상기 바이러스 감염의 원인이 아데노바이러스, 알파바이러스과, 아르보바이러스, 아스트로바이러스, 분야바이러스과, 코로나바이러스과, 필로바이러스과, 플라비바이러스과, 헤파드나바이러스과, 헤르페스 바이러스과, 알파헤르페스바이러스과, 베타헤르페스바이러스과, 감마헤르페스바이러스과, 노워크 바이러스, 아스트로바이러스과, 칼리시바이러스과, 오르토크소바이러스과, 파라믹소바이러스과, 파라믹소바이러스, 볼거리 바이러스, 모르빌리바이러스, 파포바바이러스과, 파르보바이러스과, 피코르나바이러스과, 아프토바이러스과, 카르 디오바이러스과, 엔테로바이러스과, 콕사키 바이러스, 소아마비 바이러스, 라이노바이러스과, 피코드나바이러스 과, 수두 바이러스과, 레오바이러스과, 로타바이러스, 레트로바이러스과, A-타입 레트로바이러스, 면역 결여 바이러스, 백혈병 바이러스, 조류 육종 바이러스, 램도바이러스, 루비바이러스과 및 토가바이러스과로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 바이러스인, 용도.

**청구항 111**

기생충 질환을 개선 또는 치료하기 위한, 제1항 내지 제53항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제54항에 따른 억제학적 조성물의 용도.

**청구항 112**

제111항에 있어서, 상기 기생충 질환이 샤가스병인, 용도.

**명세서**

[0001] 본 출원은 2007. 1. 31일자 출원되고 발명의 명칭이 '2-5A 유사체 및 이의 사용 방법'인, 미국 가출원 제 60/887,583호에 대해 우선권을 주장하며, 도면을 포함한 위 출원 전체가 참조에 의해 본원에 혼입된다.

[0002] 배경기술

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 유기 화학, 제약 화학, 생화학, 분자 생물학 및 의학의 분야에 관한 것이다. 특히 본 발명은 RNaseL을 활성화하는 화합물, 및 바이러스 감염과 같은 질환이나 증상을 치료 및/또는 개선하기 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0005] 관련 기술의 설명

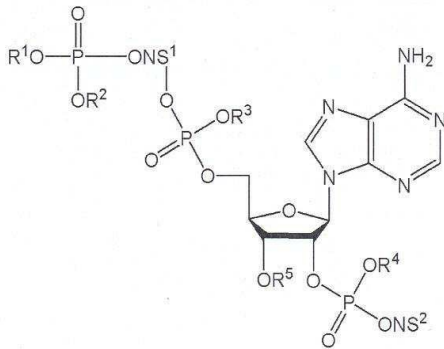
[0006] 포유류 세포에서 인터페론 경로는, 바이러스 감염을 포함하는 다양한 자극에 반응하여 유도된다. 이 경로는 바이러스 감염에 대한 방어에 관여하는 적어도 200개의 분자 및 사이토카인(면역계 세포에 의해 분비되는 면역 조절 물질)의 전사를 유도한다고 여겨진다. 상기 분자 및 사이토카인은 세포 증식의 조절, 세포 분화 및 면역 반응의 조절에서 한 역할을 수행한다.

[0007] 2-5A 시스템은 인터페론 경로가 유도하는 주요 경로 중 하나이며 이 경로의 특정 항-바이러스 작용에 관련되어 있다. 이 시스템은, 2-5A-합성 효소, 2-5A-포스포디에스테라아제 및 RNaseL을 포함하는, 3개의 효소 작용을 포함하는 것으로 설명되어 왔다. 2-5A-합성 효소는, 이중-가닥 RNA가 활성화되면 ATP를 2-5A라고 알려진 희귀한 올리고머 시리즈로 전환시키는 4개의 인터페론-유도가능 효소의 일족이다. 2-5A-포스포디에스테라아제는 더 긴 올리고머로부터의 2-5A의 이화 작용에 관여한다고 여겨진다. 2-5A-의존성-엔도리보뉴클라아제 L 또는 RNaseL은 상기 시스템의 효과기 효소이다. RNaseL은 정상 세포 기능에 필수인 천연 RNA를 다량 훼손하지 못하도록 보통 세포 내에서 비활성이다. 나노 몰 이하의 2-5A 양에 의해 RNaseL가 활성화되면, 세포 내에서 바이러스 mRNA의 파괴가 초래되고, 동시에 세포사멸을 유도(프로그램된 세포사)함으로써 감염 세포의 제거를 야기한다.

[0008] 발명의 요약

[0009] 본원에 개시된 특정 양태는 화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 프로드럭 또는 프로드럭 에스테르에 관한 것이다.

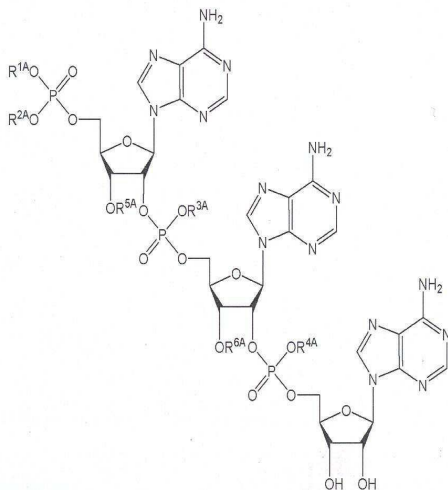
**화학식 I**



[0010]

[0011] 본원에 개시된 다른 양태는 화학식 Ia의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 프로드럭 또는 프로드럭 에스테르에 관한 것이다.

**화학식 Ia**



[0012]

[0013] 본원에 개시된 특정 양태는 화학식 I의 화합물을 합성하는 방법에 관한 것이다. 본원에 개시된 다른 양태는 화학식 Ia의 화합물을 합성하는 방법에 관한 것이다.

[0014] 본원에 개시된 특정 양태는 화학식 I 및/또는 화학식 Ia 중 하나 이상의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 이의 배합을 포함할 수 있는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0015] 본원에 개시된 특정 양태는 종양 질환을 개선 또는 치료하는 방법에 관한 것이며, 당해 방법은 종양 질환에 걸린 대상체에게 화학식 I 및/또는 화학식 Ia 중 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량, 또는 화학식 I 및/또는 화학식 Ia 중 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0016] 본원에 개시된 다른 양태는 종양 성장을 억제하는 방법에 관한 것이며, 당해 방법은 종양을 가진 대상체에게 화학식 I 및/또는 화학식 Ia 중 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량, 또는 화학식 I 및/또는 화학식 Ia 중 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0017] 본원에 개시된 또 다른 양태는 바이러스 감염을 개선 또는 치료하는 방법에 관한 것이며, 당해 방법은 바이러스에 감염된 대상체에게 화학식 I 및/또는 화학식 Ia 중 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량, 또는 화학식 I 및/또는 화학식 Ia 중 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

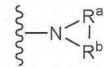
[0018] 본원에 개시된 또 다른 양태는 기생충 질환을 개선 또는 치료하는 방법에 관한 것이며, 당해 방법은 기생충 질

환에 걸린 대상체에게 화학식 I 및/또는 화학식 Ia 중 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량, 또는 화학식 I 및/또는 화학식 Ia 중 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

- [0019] 도면의 간단한 설명
- [0020] 도 1은 2개의 예시적 포스포틸화(phosphitylating) 시약인 화합물 5 및 화합물 6을 합성하는 한 방법을 도시한다.
- [0021] 도 2는 3'-아실 빌딩 블록의 한 예인 화합물 15를 합성하는 방법을 도시한다.
- [0022] 도 3은 각각 예시적 3'-0-아실옥시메틸 빌딩 블록 및 2'-말단 빌딩 블록인 화합물 25 및 화합물 26을 합성하는 방법을 도시한다.
- [0023] 도 4는 3'-0-아실 보호된 삼량체의 한 예인 화합물 31을 합성하는 방법을 도시한다.
- [0024] 도 5는 예시적인 3'-0-아실옥시메틸 보호된 삼량체인 화합물 36을 합성하는 방법을 도시한다.
- [0025] 도 6은 추가적인 출발(starting) 개질 뉴클레오시드의 예를 도시한다.
- [0026] 도 7은 HEPES 완충제 중 돼지 간 에스테라아제(PLE)에 노출한 지 5일 후의 3'-0-아실옥시메틸 보호된 모노-뉴클레오시드의 플롯(plot)을 도시한다.
- [0027] 도 8은 HEPES 완충제로 희석한 세포 추출물에 투입한 지 10분 후의 3'-0-아실옥시메틸 보호된 모노-뉴클레오시드의 플롯을 도시한다.
- [0028] 도 9는 HEPES 완충제로 희석한 세포 추출물에 투입한 지 0분 후의 3'-0-아실옥시메틸 및 인산염 보호된 이량체의 플롯을 도시한다(세포 추출물:전체 용적=1:10).
- [0029] 도 10은 HEPES 완충제로 희석한 세포 추출물에 투입하고 20분 후의 3'-0-아실옥시메틸 및 인산염 보호된 이량체의 플롯을 도시한다(세포 추출물:전체 용적=1:10).
- [0030] 도 11은 HEPES 완충제로 희석한 세포 추출물에 투입하고 1시간 20분 후 및 3시간 40분 후의 3'-0-아실옥시메틸 및 인산염 보호된 이량체의 플롯을 도시한다(세포 추출물:전체 용적=1:10).
- [0031] 도 12는 HEPES 완충제로 희석한 세포 추출물에 투입하고 22시간 후 및 2일 후의 3'-0-아실옥시메틸 및 인산염 보호된 이량체의 플롯을 도시한다(세포 추출물:전체 용적=1:10).
- [0032] 도 13은 HEPES 완충제로 희석한 세포 추출물에 투입하고 7일 후의 3'-0-아실옥시메틸 및 인산염 보호된 이량체의 플롯을 도시한다(세포 추출물:전체 용적=1:10).
- [0033] 도 14는 HEPES 완충제로 희석한 세포 추출물에 투입하고 14일 후의 3'-0-아실옥시메틸 및 인산염 보호된 이량체의 플롯을 도시한다(세포 추출물:전체 용적=1:10).
- [0034] 도 15는 HEPES 완충제로 희석한 세포 추출물에 투입하고 15일 후의 3'-0-아실옥시메틸 및 인산염 보호된 이량체의 플롯을 도시한다(세포 추출물:전체 용적=3:10).
- [0035] 도 16은 HEPES 완충제로 희석한 세포 추출물에 투입하고 19일 후의 3'-0-아실옥시메틸 및 인산염 보호된 이량체의 플롯을 도시한다(세포 추출물:전체 용적=3:10).
- [0036] 도 17은 HEPES 완충제로 희석한 세포 추출물에 투입하고 28일 후의 3'-0-아실옥시메틸 및 인산염 보호된 이량체의 플롯을 도시한다(세포 추출물:전체 용적=3:10).
- [0037] 도 18은 HEPES 완충제 중에서 PLE에 노출시키고 20분 후의 3'-0-아실옥시메틸 및 인산염 보호된 이량체의 플롯을 도시한다.
- [0038] 도 19는 HEPES 완충제 중에서 PLE에 노출시키고 2시간 후의 3'-0-아실옥시메틸 및 인산염 보호된 이량체의 플롯을 도시한다.
- [0039] 도 20은 HEPES 완충제 중에서 PLE에 노출시키고 20시간 후의 3'-0-아실옥시메틸 및 인산염 보호된 이량체의 플롯을 도시한다.
- [0040] 바람직한 양태에 대한 상세한 설명

[0041] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 관련 분야에 통상적인 지식을 갖는 사람들이 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다. 본원에 인용된 모든 특허, 출원, 출원 공개 공보 및 이외의 출판물은, 달리 언급되지 않는 한, 이의 전체가 참조에 의해 본원에 혼입된다. 본원에서 하나의 용어에 대해 복수의 정의가 존재하는 경우, 달리 언급되지 않는 한, 당해 구문의 정의가 적용된다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같이, R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>과 같은, 모든 "R" 기(들)은 제한없이 지정된 원자에 부착될 수 있는 치환기를 나타낸다. R 기의 비제한적인 예는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, (헤테로알리시클릴)알킬, 하이드록시, 보호된 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 메르캅토, 시아노, 할로젠, 티오카보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-설포아미도, N-설포아미도, C-카복시, 보호된 C-카복시, O-카복시, 이소시아나토, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 니트로, 실릴, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설포아미도, 및 모노- 및 디-치환된 아미노기를 포함하는 아미노, 및 이의 보호된 유도체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. R기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 2개의 "R" 기가 동일한 원자 또는 이웃하는 원자에 공유 결합되었다면, 이들은, 본원에 정의된 바와 같이, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로알리시클릴기를 "함께 형성"한다. 예를 들어, 제한됨 없이, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>기의 R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>가 '함께 형성'한다고 언급되어 있다면 이는 이의 말단



원자에서 서로 공유 결합함으로써 질소를 포함하는 환인, 을 형성한다는 의미이다.

[0043] 하나의 기가 '임의 치환' 된 것으로 기술된 경우, 당해 기는 지정된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 마찬가지로, 하나의 기가 '치환되지 않거나 치환'되었다고 기술된 경우, 치환되었다면, 치환기는 지정된 치환기를 중 하나 이상으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0044] '치환'이라는 용어는, 관련 기술 분야의 다수의 동시대 특허에서 발견되는 것과 같은 통상적인 의미를 갖는다. 예를 들어, 참조에 의해 전체가 본원에 혼입되는, 미국 특허 제6,509,331호, 제6,506,787호, 제6,500,825호, 제5,922,683호, 제5,886,210호, 제5,874,443호 및 제6,350,759호를 참조하기 바란다. 적합한 치환기의 예로는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, (헤테로알리시클릴)알킬, 하이드록시, 보호된 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로젠, 티오카보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-설포아미도, N-설포아미도, C-카복시, 보호된 C-카복시, O-카복시, 이소시아나토, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 니트로, 실릴, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설포아미도, 및 모노- 및 디-치환된 아미노기를 포함하는 아미노, 및 이의 보호된 유도체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 각 치환기는 추가로 치환될 수 있다. 다른 상기 열거된 특허들도 또한 당업자에게 익히 이해되는 '치환'이란 용어의 표준적 정의를 제공한다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같이, 'C<sub>m</sub> 내지 C<sub>n</sub>'(여기서, 'm' 및 'n'이 정수이다)은 알킬, 알케닐 또는 알키닐기 내의 탄소 원자의 개수, 또는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로알리시클릴기의 환 내의 탄소 원자의 개수를 뜻한다. 즉, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 환, 시클로알케닐 환, 시클로알키닐 환, 아릴 환, 헤테로아릴 환 또는 헤테로알리시클릴 환은 'm' 내지 'n'의 탄소 원자들을 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 'C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬'기는 1 내지 4개의 탄소를 가진 모든 알킬기, 즉 CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- 및 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-를 나타낸다. 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로알리시클릴기와 관련하여 어떠한 'm' 및 'n'도 명시되지 않았다면, 당해 정의 내에서 가장 포괄적인 범위라고 추정되어야 한다.

[0046] 본원에 사용된 바와 같이, '알킬'이란 용어는 완전히 포화된(이중 또는 삼중 결합이 없는) 탄화수소기를 포함하는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소를 뜻한다. 알킬기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다(여기서, '1 내지 20'과 같은 숫자 범위는 주어진 범위 내의 각 정수를 뜻한다. 예를 들어, '1 내지 20개의 탄소 원자'는 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등, 20개 까지의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 어떠한 숫자 범위도 명시하지 않은 '알킬'이란 용어의 사용 또한 포함한다). 알킬기는 또한 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알킬일 수 있다. 알킬기는 또한 1 내지 5개의 탄소 원자를 지닌 저급 알킬일 수 있다. 화합물들의 알킬기를 "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬" 또는 유사한 명칭으로 나타낼 수 있다. 오직 한 예로

서, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬"은 알킬 쇠에 1개 내지 4개의 탄소 원자가 있는 것을 나타내며, 이러한 알킬 쇠는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸 및 3급-부틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 전형적인 알킬기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3급-부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0047] 알킬기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 치환된 경우, 치환기(들)은 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, (헤테로알리시클릴)알킬, 하이드록시, 보호된 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 메르캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로젠, 티오카보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-설펜아미도, N-설펜아미도, C-카복시, 보호된 C-카복시, O-카복시, 이소시아나토, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 니트로, 실릴, 설페닐, 설페닐, 설펜, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설펜, 트리할로메탄설펜아미도, 및 모노- 및 디-치환된 아미노기를 포함하는 아미노, 및 이의 보호된 유도체들로부터 개별적 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 기(들)이다. 치환기가 "임의 치환"된 것으로 기술된 경우, 당해 치환기는 상기 치환기들 중 하나로 치환될 수 있다.

[0048] 본원에 사용된 바와 같이, "알케닐"은 직쇄 또는 측쇄형 탄화수소 내 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 알킬기를 뜻한다. 본 발명의 알케닐기는 치환되지 않거나 치환될 수 있다. 치환된 경우, 치환기는, 다른 언급이 없는 한, 알킬기 치환과 관련하여 상술한 것과 동일한 기들로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0049] 본원에 사용된 바와 같이, "알키닐"은 직쇄 또는 측쇄형 탄화수소 내 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 알킬기를 뜻한다. 본 발명의 알키닐기는 치환되지 않거나 치환될 수 있다. 치환된 경우, 치환기는, 다른 언급이 없는 한, 알킬기 치환과 관련하여 상술한 것과 동일한 기들로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0050] 본원에 사용된 바와 같이, "아릴"은 완전히 비편재화된 파이-전자 시스템을 가진 탄소환인(모두 탄소인) 단일 고리 또는 다중고리 방향족 환 시스템이다. 아릴기의 예로는 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 아릴기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 치환된 경우, 수소 원자는, 다른 언급이 없는 한, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, (헤테로알리시클릴)알킬, 하이드록시, 보호된 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 메르캅토, 시아노, 할로젠, 티오카보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-설펜아미도, N-설펜아미도, C-카복시, 보호된 C-카복시, O-카복시, 이소시아나토, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 니트로, 실릴, 설페닐, 설펜, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설펜, 트리할로메탄설펜아미도, 및 모노- 및 디-치환된 아미노기를 포함하는 아미노, 및 이의 보호된 유도체들로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기(들)로 대체된다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같이, "헤테로아릴"은 탄소 이외의 성분인 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어, 이에 제한됨 없이 질소, 산소 및 황을 함유하는 단일 고리 또는 다중고리 방향족 환 시스템(완전히 비편재화된 파이-전자 시스템을 갖는 환 시스템)을 의미한다. 헤테로아릴의 예로는 푸란, 푸라잔, 티오펜, 벤조티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤족사졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 티아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 벤조티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 인다졸, 피라졸, 벤조피라졸, 이속사졸, 벤조이속사졸, 이소티아졸, 트리아졸, 벤조트리아졸, 티아디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 푸린, 프테리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴놀살린, 시놀린 및 트리아진을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 헤테로아릴기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 치환된 경우, 수소 원자는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, (헤테로알리시클릴)알킬, 하이드록시, 보호된 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 메르캅토, 시아노, 할로젠, 티오카보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-설펜아미도, N-설펜아미도, C-카복시, 보호된 C-카복시, O-카복시, 이소시아나토, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 니트로, 실릴, 설페닐, 설펜, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설펜, 트리할로메탄설펜아미도, 및 모노- 및 디-치환된 아미노기를 포함하는 아미노, 및 이의 보호된 유도체들로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기(들)로 대체된다.

[0052] "아르알킬"은 치환기로서 저급 알킬렌기를 통하여 연결된 아릴기다. 아르알킬의 저급 알킬렌 및 아릴기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 예로는 벤질, 치환된 벤질, 2-페닐알킬, 3-페닐알킬 및 나프틸알킬을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0053] "헤테로아르알킬"은 치환기로서 저급 알킬렌기를 통하여 연결된 헤테로아릴기이다. 헤테로아르알킬의 저급 알킬

렌 및 헤테로아릴기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 예로는 2-티에닐알킬, 3-티에닐알킬, 푸릴알킬, 티에닐알킬, 피롤릴알킬, 피리딜알킬, 이속사졸릴알킬 및 이미다졸릴알킬, 및 이의 치환된 및 벤조-융합된 유사체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0054] "저급 알킬렌기"는 직쇄 테더링(tethering) 기이며, 이의 말단 탄소 원자들을 통하여 분자 단편에 연결되어 결합을 형성한다. 예로는 메틸렌(-CH<sub>2</sub>-), 에틸렌(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) 및 프로필렌(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같이, "시클로알킬"은 완전히 포화된(이중 결합 없는) 단일- 또는 다중 고리 탄화수소 환 시스템을 뜻한다. 2개 이상의 환으로 구성된 경우, 당해 환은 융합, 교상 결합 또는 스피로-연결 방식으로 서로 연결될 수 있다. 본 발명의 시클로알킬기는 C<sub>3</sub> 내지 C<sub>10</sub>일 수 있고, 다른 양태에서 C<sub>3</sub> 내지 C<sub>8</sub>일 수 있다. 시클로알킬기는 치환되지 않거나 치환될 수 있다. 전형적인 시클로알킬기는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 치환된 경우, 다른 언급이 없는 한, 치환기는 알킬이거나, 알킬기의 치환에 관하여 상술한 치환기들로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0056] 본원에 사용된 바와 같이, "시클로알케닐"은 환에 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 시클로알킬기를 뜻하나, 이중 결합의 개수가 2개 이상이라면, 당해 이중 결합은 환에서 완전히 비편재화된 파이-전자 시스템을 형성할 수 없다(그렇지 않다면 위 기는 본원에서 정의된 바와 같은 "아릴"일 것이다). 2개 이상의 환으로 구성된 경우, 당해 환은 융합, 교상 결합 또는 spiro-연결 방식으로 서로 연결될 수 있다. 본 발명의 시클로알케닐기는 치환되지 않거나 치환될 수 있다. 치환된 경우, 치환기(들)은, 다른 언급이 없는 한, 알킬이거나 알킬기 치환과 관련하여 상술한 치환기들로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0057] 본원에 사용된 바와 같이, "시클로알키닐"은 환에 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 시클로알킬기를 말한다. 두 개 이상의 환으로 구성된 경우, 당해 환은 융합, 교상 결합 또는 spiro-연결 방식으로 함께 연결될 수 있다. 본 발명의 시클로알키닐기는 치환되지 않거나 치환될 수 있다. 치환된 경우, 치환기(들)은, 다른 언급이 없는 한, 알킬이거나 알킬기 치환과 관련하여 상술한 치환기들로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0058] 본원에 사용된 바와 같이, "헤테로알리시클릭" 또는 "헤테로알리시클릴"은 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1개 내지 5개의 헤테로원자로 이루어진, 안정적인 3 내지 18원 환을 나타낸다. 본 발명의 목적을 위하여, 상기 "헤테로알리시클릭" 또는 "헤테로알리시클릴"은 단일 고리, 이중고리, 3중고리 또는 4중고리 환 시스템일 수 있으며, 이들은 융합, 교상 결합 또는 spiro-연결된 방식으로 함께 연결될 수 있고; "헤테로알리시클릭" 또는 "헤테로알리시클릴"의 질소, 탄소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소는 임의로 4급화(quaternize)될 수 있고; 상기 환들은 또한 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있으나, 단, 전체 환에 걸쳐 완전히 비편재화된 파이-전자 시스템을 형성하는 것은 아니다. 헤테로알리시클릴기는 치환되지 않거나 치환될 수 있다. 치환된 경우, 치환기(들)은 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, (헤테로알리시클릴)알킬, 하이드록시, 보호된 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 에스테르, 메르캡토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로젠, 티오카보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, N-아미도, S-설포아미도, N-설포아미도, C-카복시, 보호된 C-카복시, O-카복시, 이소시아나토, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 니트로, 실릴, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설포아미도, 및 모노- 및 디-치환된 아미노기를 포함하는 아미노, 및 이의 보호된 유도체들로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기일 수 있다. 그러한 "헤테로알리시클릭" 또는 "헤테로알리시클릴"의 예로는 아제피닐, 아크리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 1,2-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,4-디옥솔라닐, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,3-옥사티올란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4,-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 석신이미드, 바비투르산, 티오바비투르산, 디옥소피페라진, 히단토인, 디하이드로우라실, 트리옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 이미다졸리닐, 이미다졸리딘, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 옥사졸리디논, 티아졸린, 티아졸리딘, 모르폴리닐, 옥시라닐, 피페리디닐 N-옥사이드, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 피롤리돈, 피롤리디온, 4-피페리도닐, 피라졸린, 피라졸리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 테트라하이드로피란, 4H-피란, 테트라하이드로티오피란, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 설포시드, 티아모르폴리닐 설포 및 이의 벤조-융합된 유사체(예: 벤즈이미다졸리디논, 테트라하이드로퀴놀린, 3,4-메틸렌디옥시페닐)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0059] "(헤테로알리시클릴)알킬"은 치환기로서 저급 알킬렌기를 통하여 연결된 헤테로시클릭 또는 헤테로알리시클릭기이다. (헤테로알리시클릴)알킬의 저급 알킬렌 및 헤테로시클릭 또는 헤테로시클릴은 치환되거나 치환되지 않을



수 있다. 예로는 (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, (피페리딘-4-일)에틸, (피페리딘-4-일)프로필, (테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 및 (1,3-티아지난-4-일)메틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

- [0060] 본원에 사용된 바와 같이, "알콕시"은 화학식 -OR을 나타내며, 여기서 R은 상기와 같이 정의된다(예: 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 1-메틸에톡시(이소프로폭시), n-부톡시, 이소-부톡시, 2급-부톡시, 3급-부톡시 등). 알콕시는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0061] 본원에 사용된 바와 같이, "아실"은 치환기로서 카보닐기를 통하여 연결된 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 아릴을 뜻한다. 예로는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일 및 아크릴을 포함한다. 아실은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0062] 본원에 사용된 바와 같이, "하이드록시알킬"은 하나 이상의 수소 원자들이 하이드록시기로 대체된 알킬기를 뜻한다. 예시적 하이드록시알킬기는 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필 및 2,2-디하이드록시에틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 하이드록시알킬은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0063] 본원에 사용된 바와 같이, "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로젠으로 대체된 알킬기를 뜻한다(예: 모노-할로알킬, 디-할로알킬 및 트리-할로알킬). 이러한 기는 클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 및 1-클로로-2-플루오로메틸, 2-플루오로이소부틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 할로알킬은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0064] 본원에 사용된 바와 같이, '할로알콕시'는 하나 이상의 수소 원자들이 할로젠으로 대체된 알콕시기를 뜻한다(예: 모노-할로알콕시, 디-할로알콕시 및 트리-할로알콕시). 이러한 기는 클로로메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 및 1-클로로-2-플루오로메톡시, 2-플루오로이소부톡시를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 할로알콕시는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0065] 본원에 사용된 바와 같이, "아릴옥시" 또는 "아릴티오"는 RO- 및 RS-를 나타내며, 여기서 R은 아릴, 예를 들어 페닐로, 이에 한정되는 아니다. 아릴옥시 및 아릴티오는 모두 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0066] "설페닐" 기는 "SR-" 기를 나타내며, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬 또는(헤테로알리시클릴)알킬일 수 있다. 설페닐은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0067] "설페닐"기는 "-S(=O)-R"기를 나타내며 여기서 R은 설페닐과 관련하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 설페닐은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0068] "설포닐"기는 "SO<sub>2</sub>R"기를 나타내며 여기서 R은 설페닐과 관련하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 설포닐은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0069] "O-카복시"기는 "RC(=O)O-"기를 나타내며, 여기서 R은, 본원에서 정의한 바와 같이, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릴, 아르알킬, 또는 (헤테로알리시클릴)알킬일 수 있다. O-카복시는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0070] "C-카복시"기는 "-C(=O)R"기를 나타내며 여기서 R은 O-카복시와 관련하여 정의된 것과 동일할 수 있다. C-카복시는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0071] "티오카보닐"기는 "-C(=S)R"기를 나타내며 여기서 R은 O-카복시와 관련하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 티오카보닐은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0072] "트리할로메탄설포닐"기는 "X<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>-"기를 나타내며 여기서 X는 할로젠이다.
- [0073] "트리할로메탄설포나미도"기는 "X<sub>3</sub>CS(O)<sub>2</sub> R<sub>3</sub>N-"기를 나타내며 여기서 X는 할로젠이고 R은 O-카복시와 관련하여 정의된 바와 같다.
- [0074] "아미노"란 용어는 본원에서 사용된 바와 같이 -NH<sub>2</sub>기를 나타낸다.
- [0075] 본원에서 사용된 바와 같이, "하이드록시"란 용어는 -OH기를 나타낸다.
- [0076] "시아노"기는 "-CN"기를 나타낸다.
- [0077] "아지도"라는 용어는 본원에서 사용된 바와 같이 -N<sub>3</sub>기를 나타낸다.

- [0078] "이소시아나토"기는 "-NCO"기를 나타낸다.
- [0079] "티오시아나토"기는 "-CNS"기를 나타낸다.
- [0080] "이소티오시아나토"기는 "-NCS"기를 나타낸다.
- [0081] "메르캡토"기는 "-SH"기를 나타낸다.
- [0082] "카보닐"기는 "C=O"기를 나타낸다.
- [0083] "S-설펜아미도"기는 " $-SO_2NR_A R_B$ "기를 나타내며 여기서  $R_A$  및  $R_B$ 는 O-카복시와 관련하여 정의된 R과 동일할 수 있다. S-설펜아미도는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0084] "N-설펜아미도"기는 " $RSO_2N(R_A)-$ "기를 나타내며 여기서 R 및  $R_A$ 는 O-카복시와 관련하여 정의된 R과 동일할 수 있다. N-설펜아미도는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0085] "트리할로메탄설펜아미도"기는 " $X_3CSO_2N(R)-$ "기를 나타내며 여기서 X는 할로젠이고 R은 O-카복시와 관련하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 트리할로메탄설펜아미도는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0086] "O-카르바밀"기는 " $-OC(=O)NR_A R_B$ "기를 나타내며 여기서  $R_A$  및  $R_B$ 는 O-카복시와 관련하여 정의된 R과 동일할 수 있다. O-카르바밀은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0087] "N-카르바밀"기는 " $ROC(=O)NR_A-$ "기를 나타내며 여기서 R 및  $R_A$ 는 O-카복시와 관련하여 정의된 R과 동일할 수 있다. N-카르바밀은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0088] "O-티오카르바밀"기는 " $-OC(=S)NR_A R_B$ "기를 나타내며 여기서  $R_A$  및  $R_B$ 는 O-카복시와 관련하여 정의된 R과 동일할 수 있다. O-티오카르바밀은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0089] "N-티오카르바밀"기는 " $ROC(=S)NR_A-$ "기를 나타내며 여기서 R 및  $R_A$ 는 O-카복시와 관련하여 정의된 R과 동일할 수 있다. N-티오카르바밀은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0090] "C-아미도"기는 " $-C(=O)NR_A R_B$ "기를 나타내며 여기서  $R_A$  및  $R_B$ 는 O-카복시와 관련하여 정의된 R과 동일할 수 있다. C-아미도는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0091] "N-아미도"기는 " $-RC(=O)NR_A-$ "기를 나타내며 여기서 R 및  $R_A$ 는 O-카복시와 관련하여 정의된 R과 동일할 수 있다. N-아미도는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0092] "에스테르"는 " $-C(=O)OR$ "기를 나타내며 여기서 R은 O-카복시와 관련하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 에스테르는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0093] 본원에서 사용된 바와 같이, "알킬카보닐"은 화학식이  $-C(=O)R_a$ 인 기를 나타내며, 여기서  $R_a$ 는 여기서 정의한 바와 같이, 알킬, 예를 들어  $C_{1-4}$  알킬일 수 있다. 알킬카보닐은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0094] "알콕시카보닐"이란 용어는 본원에서 사용된 바와 같이 화학식이  $-C(=O)OR_a$ 인 기를 나타내며, 여기서  $R_a$ 는 알킬 카보닐과 관련하여 정의된 것과 동일할 수 있다. 알콕시카보닐은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0095] 본원에서 사용된 바와 같이, "알킬아미노카보닐"은 화학식이  $-C(=O)NHR_a$ 인 기를 나타내며, 여기서  $R_a$ 는 본원에서 정의된 바와 같이,  $C_{1-4}$  알킬과 같은 알킬일 수 있다. 알킬아미노카보닐은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0096] 본원에서 사용된 바와 같이, "레블리노일"이란 용어는  $-C(=O)CH_2CH_2C(=O)CH_3$ 기를 나타낸다.
- [0097] "할로젠 원자"라는 용어는, 본원에서 사용된 바와 같이, 원소 주기표의 제7열의, 방사선에 안정적인 원소들, 즉 불소, 염소, 브롬, 요오드 중 하나를 뜻하며, 브롬과 염소가 바람직하다.
- [0098] 치환기의 개수가 지정되지 않은 경우(예: 할로알킬) 하나 이상의 치환기가 존재할 수 있다. 예를 들어, "할로알킬"은 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로젠을 포함할 수 있다. 또 다른 예로, " $C_{1-3}$  알콕시페닐"은 1개, 2개 또는 3개의 원자를 포함하는, 하나 이상의 동일하거나 상이한 알콕시기를 포함할 수 있다.

- [0099] 본원에서 사용된 바와 같은, 모든 보호기, 아미노산 및 기타 화합물의 약어은, 다른 언급이 없는 한, 통상적인 사용, 인정받은 약어, 또는 IUPAC-IUB 생화학적 학명 위원회(IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, Biochem. 11:942-944(1972) 참조)에 따른 것들이다.
- [0100] 본원에서 사용된 바와 같이, "뉴클레오시드"란 용어는 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체의 특정 부위, 예를 들어 푸린의 9-위치, 피리미딘의 1-위치, 또는 헤테로시클릭 염기 유도체의 동등한 위치에 부착된 임의의 펜토오스 또는 펜토오스 잔기로 구성된 화합물을 나타낸다. 특정 경우에는, 뉴클레오시드는 뉴크레오시드 약물 유사체일 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "뉴클레오시드 약물 유사체"란 용어는 치료 활성(예: 항바이러스, 항종양, 항기생충 및/또는 항박테리아 활성)을 지닌 뉴클레오시드로 구성된 화합물을 나타낸다.
- [0101] 본원에서 사용된 바와 같이, "뉴클레오티드"란 용어는 뉴클레오시드의 5'-위치 또는 이의 유도체와 동등한 위치에서 치환된 인산염 에스테르를 나타낸다.
- [0102] 본원에서 사용된 바와 같이, "보호된 뉴클레오시드" 및 "보호된 뉴클레오시드 유도체"란 용어는, 각각 리보오스 또는 디옥시리보오스 환에 부착된 하나 이상의 하이드록시기나 하나 이상의 보호기로 보호된 뉴클레오시드 및 뉴클레오시드 유도체를 나타낸다. 보호된 뉴클레오시드의 한 예는 3'-위치의 산소가 메틸기 또는 레블리노일기와 같은 보호기로 보호된 아데노신이 있다.
- [0103] 본원에서 사용된 바와 같이, "헤테로시클릭 염기"란 용어는 푸린, 피리미딘 및 이의 유도체를 나타낸다. "푸린"이란 용어는 치환된 푸린, 이의 호변체 및 유사체를 나타낸다. 유사하게, "피리미딘"이란 용어는 치환된 피리미딘, 이의 호변체 및 유사체를 나타낸다. 예시적인 푸린은 푸린, 아데닌, 구아닌, 히포산틴, 크산틴, 티오브로민, 카페인, 요산 및 이소구아닌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 피리미딘의 예로는 시토신, 티민, 우라실 및 이의 유도체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 푸린의 유사체의 한 예로는 1,2,4-트리아졸-3-카복사미드가 있다.
- [0104] 본원에서 사용된 바와 같이, "보호된 헤테로시클릭 염기"란 용어는 염기에 부착된 하나 이상의 아미노기가 하나 이상의 적절한 보호기로 보호되거나/보호되고 헤테로시클릭 염기의 환에 존재하는 하나 이상의 -NH기가 보호된 헤테로시클릭 염기를 나타낸다. 보호기 개수가 2개 이상인 경우, 당해 보호기들은 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0105] 용어 "유도체," "변형체," 또는 기타 유사한 용어는 다른 화합물의 유사체인 화합물을 나타낸다.
- [0106] "보호기" 및 "보호기들"이란 용어는 본원에서 사용된 바와 같이 분자에서 존재하는 기들이 원치않는 화학적 반응을 겪는 것을 방지하기 위하여 분자에 첨가되는 모든 원소 또는 원소들의 기를 나타낸다. 보호기 잔기들의 예는 T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts의 Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999 및 J.F.W. McOmie의 Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973에 기술되어 있으며, 상기 문헌 모두가 참조에 의해 본원에 혼입된다. 보호기 잔기는, 적용된 반응 조건에서 안정적이고 해당 분야에서 알려진 방법을 사용하여 편리한 단계에서 용이하게 제거되도록 선택될 수 있다. 보호기들의 비제한적 예는 벤질; 치환된 벤질; 알킬카보닐(예: 3급-부톡시카보닐(BOC)); 아릴알킬카보닐(예: 벤질옥시카보닐, 벤조일); 치환된 메틸 에테르(예: 메톡시메틸 에테르); 치환된 에틸 에테르; 치환된 벤질 에테르; 테트라하이드로피라닐 에테르; 실릴 에테르(예: 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 3급-부틸디메틸실릴, 또는 3급-부틸디페닐실릴); 에스테르(예: 벤조산염 에스테르); 탄산염(예: 메톡시메틸탄산염); 설포산염(예: 토실레이트, 메실레이트); 아시클릭 케탈(예: 디메틸 아세탈); 시클릭 케탈(예: 1,3-디옥산 또는 1,3-디옥솔란); 아시클릭 아세탈; 시클릭 아세탈; 아시클릭 헤미아세탈; 시클릭 헤미아세탈; 및 시클릭 디티오케탈(예: 1,3-디티안 또는 1,3-디티올란)을 포함한다.
- [0107] "이탈기"란 본원에 사용된 바와 같이 화학 반응에서 다른 원자 또는 잔기로 대체될 수 있는 임의의 원자 또는 잔기를 나타낸다. 더 구체적으로, 특정 양태에서, "이탈기"란 친핵 치환 반응에서 대체되는 원자 또는 잔기를 나타낸다. 특정 양태에서, "이탈기"는 강산의 짝염기인 임의의 원자 또는 잔기이다. 이탈기의 비-제한적 특징 및 예는, 예를 들어 Organic Chemistry, 2d ed., Francis Carey(1992)의 328 내지 331쪽; Introduction to Organic Chemistry, 2d ed., Andrew Streitwieser 및 Clayton Heathcock(1981)의 169 내지 171쪽 및 Organic Chemistry, 5th ed., John McMurry(2000)의 398 및 408쪽에서 찾을 수 있으며, 이들 문헌 모두는 참조에 의해 본원에 혼입된다.
- [0108] "프로드럭"은 생체 내에서 모 약물로 전환되는 약제를 나타낸다. 프로드럭은 종종, 특정 상황에서, 모 약물보다 투여가 용이할 수도 있어 유용하다. 예를 들어, 프로드럭은 경구 투여로 생체이용이 가능한 반면, 모 약물은 그렇지 않을 수 있다. 프로드럭은 또한 약제학적 조성물에서 모 약물보다 향상된 용해도를 가질 수 있다. 프로

드럭의 한 예는, 한정없이, 에스테르("프로드럭")로서 투여되어 수용성이 이동에 있어 해로운 세포막의 투과는 용이하게 하나, 이후 수용성이 이로운 세포 내에서는 카복실산, 즉 활성화제로 대사적으로 가수분해되는 화합물 일 수 있다. 프로드럭의 또 다른 예는 산기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)로 당해 펩티드는 대사되어 활성 잔기를 노출시킨다. 적절한 프로드럭 유도체의 통상적인 선택 및 제조 과정은, 예를 들어, Design of Prodrugs(ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985)에 기술되어 있으며, 이 문헌은 참조에 의해 전체가 본원에 혼입된다.

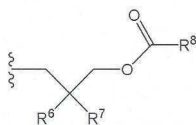
[0109] "프로드럭 에스테르"란 용어는 생리학적 조건 아래 가수분해되는 임의의 여러 에스테르-생성기를 첨가하여 생성되는, 본원에 개시된 화합물의 유도체를 나타낸다. 프로드럭 에스테르기의 예로는 피발로일옥시메틸, 아세톡시메틸, 프탈리딜, 인다닐 및 메톡시메틸과 더불어, (5-R-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸기를 포함하는, 관련 분야에서 알려진 기타 관련 기들을 포함한다. 이외의 프로드럭 에스테르기의 예는, 예를 들어 T. Higuchi 및 V. Stella의 "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society(1975) 및 "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", E. B. Roche 편집, Pergamon Press: New York, 14-21(1987)(카복실기를 포함하는 화합물의 프로드럭으로서 유용한 에스테르의 예를 제공함)에 기술되어 있다. 상기 언급한 각 문헌들은 참조에 의해 전체가 본원에 혼입된다.

[0110] "약제학적으로 허용되는 염"이란 용어는 투여 대상 유기체에 유의한 자극을 일으키지 않고 화합물의 생물학적 작용 및 특성을 폐하지 않는 화합물의 염을 나타낸다. 특정 양태에서 염은 화합물의 산 첨가 염이다. 약제학적 염은 화합물을 할로겐화수소산(예: 염산, 브롬화수소산), 황산, 질산, 인산 등의 무기산과 반응시켜서 수득할 수 있다. 약제학적 염은 또한 화합물을 지방족 또는 방향족 카복시산 또는 설폰산과 같은 유기산, 예를 들어 아세트산, 석신산, 젓산, 말산, 타르타르산, 구연산, 아스코르브산, 니코틴산, 메탈설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 또는 나프탈렌설폰산과 반응시켜 수득할 수 있다. 약제학적 염은 또한 화합물을 염기와 반응시켜 암모늄 염, 알칼리 금속 염(예: 나트륨 또는 칼륨 염), 알칼리 토금속 염(예: 칼슘 또는 마그네슘 염), 유기 염기의 염(예: 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬아민, 시클로헥실아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민) 및 아미노산과의 염(예: 아르기닌, 리신) 등과 같은 염을 생성하여 수득할 수 있다.

[0111] 하나 이상의 키랄 센터를 가진 본원에 기술된 화합물의 절대적인 입체 화학이 명백히 제시되어 있지 않다면, 각 센터는 독립적으로 R-배열 또는 S-배열 또는 이의 혼합물일 수 있다는 점이 이해되어야 한다. 따라서, 본원에서 제공하는 화합물은 이성질적으로 순수하거나 입체 이성질체 혼합물일 수 있다. 더욱이, E 또는 Z라고 정의할 수 있는 기하학적인 이성질체를 생성하는 하나 이상의 이중 결합을 갖는, 본원에 기술된 화합물에서 각 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z 또는 이의 혼합물일 수 있다는 점이 이해되어야 한다. 유사하게, 모든 호변 이성질체 형태들도 포함하려 한다.

[0112] 화합물

[0113] 본원에 개시된 특정 양태는, 본원에서 도시되는 화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 프로드럭 또는 프로드럭 에스테르에 관한 것이며; 여기서 각 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 부재(absent)하거나, 수



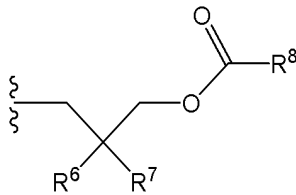
소 또는 일 수 있고; 각 R<sup>5</sup>는 수소, -C(=O)R<sup>9</sup> 및 -C(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>-O-C(=O)R<sup>11</sup>에서 각각 독립적으로 선택될 수 있고; 각 R<sup>6</sup> 및 각 R<sup>7</sup>은 -C≡N, 임의 치환된 1-옥소알킬, 임의 치환된 알콕시카보닐 및 임의 치환된 알킬아미노카보닐에서 각각 독립적으로 선택될 수 있고; 각 R<sup>8</sup>, 각 R<sup>9</sup>, 각 R<sup>10</sup> 및 각 R<sup>11</sup>은 수소 또는 임의 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬일 수 있고; NS<sup>1</sup> 및 NS<sup>2</sup>는 뉴클레오시드, 보호된 뉴클레오시드, 뉴클레오시드 유도체 및 보호된 뉴클레오시드 유도체로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0114] 특정 양태에서, R<sup>6</sup>이 -C≡N일 수 있다. 특정 양태에서 R<sup>7</sup>이 임의 치환된 알콕시카보닐일 수 있다. 한 양태에서, 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시카보닐이 -C(=O)OCH<sub>3</sub>일 수 있다. 다른 양태에서, R<sup>7</sup>이 임의 치환된 알킬아미노카보닐일 수 있다. 한 양태에서, 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬아미노카보닐이 -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>일 수 있다. 또 다른 양태에서 R<sup>7</sup>이

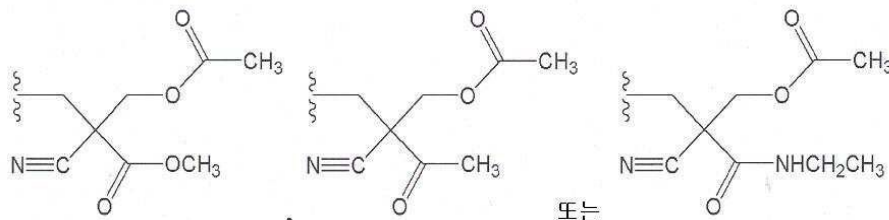
임의 치환된 1-옥소알킬일 수 있다. 한 양태에서, 임의 치환된 1-옥소알킬이  $-C(=O)CH_3$ 일 수 있다. 특정 양태에서,  $R^8$ 이 임의 치환된  $C_{1-4}$ -알킬일 수 있다. 임의 치환된  $C_{1-4}$ -알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 3급-부틸을 포함한다.

[0115] 특정 양태에서,  $R^5$ 가  $-C(=O)R^9$ 일 수 있다. 한 양태에서,  $R^9$ 가 비치환되거나 치환된  $C_{1-4}$ -알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 3급-부틸일 수 있다. 다른 양태에서  $R^5$ 이  $-C(R^{10})_2-O-C(=O)R^{11}$ 일 수 있다. 한 양태에서, 각  $R^{10}$ 이 수소일 수 있다. 특정 양태에서,  $R^{11}$ 이 예를 들어 메틸과 같은 비치환 또는 치환된  $C_{1-4}$ -알킬일 수 있다.

[0116] 적절한



은



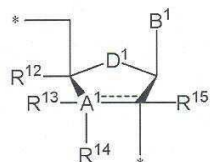
또는

을 포함하나, 이에 한정되지

않는다.

[0117] 특정 양태에서,  $NS^1$ 이 항종양제, 항바이러스제 및 항기생충제로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 항바이러스제는, 아데노바이러스, 알파바이러스과, 아르보바이러스, 아스트로바이러스, 분야바이러스과, 코로나바이러스과, 필로바이러스과, 플라비바이러스과, 헤파드나바이러스과, 헤르페스바이러스과, 알파헤르페스바이러스과, 베타헤르페스바이러스과, 감마헤르페스바이러스과, 노워크 바이러스, 아스트로바이러스과, 칼리시바이러스과, 오르토믹소바이러스과, 파라믹소바이러스과, 파라믹소바이러스, 볼거리 바이러스, 모르빌리바이러스, 파포바이러스과, 파르보바이러스과, 피코르나바이러스과, 아프토바이러스과, 카르디오바이러스과, 엔테로바이러스과, 콕사키 바이러스, 소아마비 바이러스, 라이노바이러스과, 피코드나바이러스과, 수두 바이러스과, 레오바이러스과, 로타바이러스, 레트로바이러스과, A-타입 레트로바이러스, 면역 결핍 바이러스, 백혈병 바이러스, 조류 육종 바이러스, 램도바이러스, 루비바이러스과 및/또는 토가바이러스과 중 하나 이상을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 바이러스에 대해 활성을 나타낼 수 있다. 특정 양태에서,  $NS^1$ 이 항종양제일 때, 화학식 I의 화합물은 암, 종양(예: 고형 종양) 등에 대해 활성을 나타낼 수 있다. 유사하게, 한 양태에서,  $NS^1$ 이 항기생충제일 경우, 화학식 I의 화합물은 사가스 질환에 대해 활성을 나타낼 수 있다.

[0118]  $NS^1$ 의 예시적 구조는

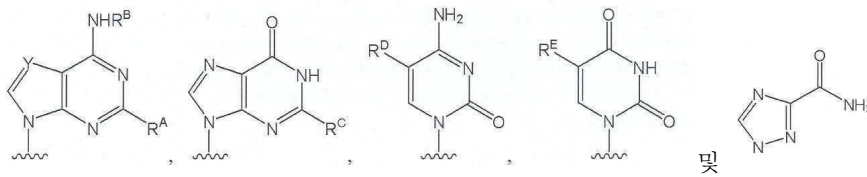


이고; 여기서  $A^1$ 은 C(탄소), O(산소) 및 S(황)으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고;  $B^1$ 은 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체일 수 있고;  $D^1$ 은  $C=CH_2$  또는 O(산소)일 수 있고;  $R^{12}$ 는 수소, 아지도,  $-CN$ , 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬 및 임의 치환된  $C_{1-4}$  알콕시에서 선택될 수 있고;  $R^{13}$ 은 부재하거나 수소, 할로젠, 하이드록시 및 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬에서 선택될 수 있고;  $R^{14}$ 는 부재하거나

나, 수소, 할로젠, 아지도, 아미노, 하이드록시,  $-OC(=O)R^{16}$  및  $-OC(R^{17})_2-O-C(=O)R^{18}$ 에서 선택될 수 있고;  $R^{15}$ 는 수소, 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-NC$ , 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 임의 치환된 할로알킬 및 임의 치환된 하이드록시 알킬에서 선택될 수 있고; 각  $R^{16}$ , 각  $R^{17}$  및 각  $R^{18}$ 은 독립적으로 수소 또는 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬일 수 있으며; \*은 부착 지점을 나타낸다.

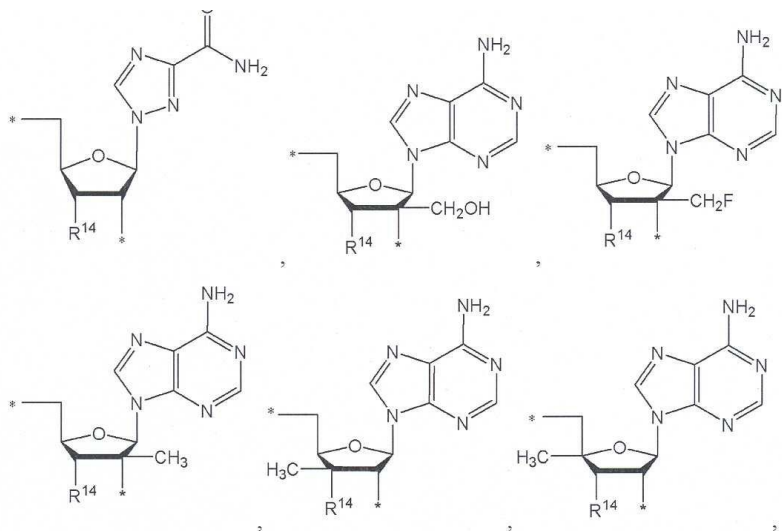
[0119] 특정 양태에서,  $R^{14}$ 가  $-OC(=O)R^{16}$ 일 수 있다. 특정 양태에서,  $R^{16}$ 이 비치환 또는 치환된  $C_{1-4}$ -알킬일 수 있다. 한 양태에서  $R^{14}$ 가  $-OC(=O)CH_3$ 일 수 있다. 다른 양태에서  $R^{14}$ 가  $-OC(R^{17})_2-O-C(=O)R^{18}$ 일 수 있다. 한 양태에서 각  $R^{17}$ 이 수소일 수 있다. 특정 양태에서  $R^{18}$ 이 비치환 또는 치환된  $C_{1-4}$ -알킬일 수 있다. 한 양태에서  $R^{14}$ 가  $-OCH_2-O-C(=O)CH_3$ ,  $-OCH_2-O-C(=O)(n\text{-부틸})$  또는  $-OCH_2-O-C(=O)(3\text{-급-부틸})$ 일 수 있다.

[0120] 특정 양태에서,  $B^1$ 이 나타내는 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체가,

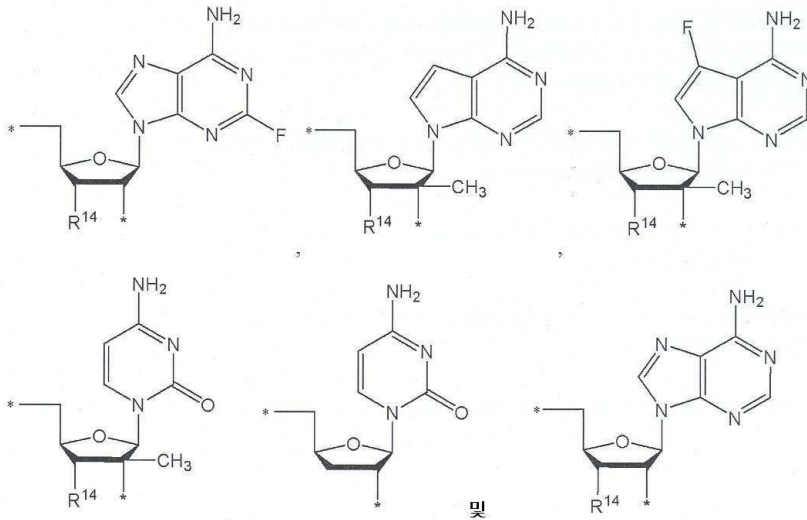


로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있으며; 여기서  $R^A$ 는 수소 또는 할로젠일 수 있고;  $R^B$ 는 수소, 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬 또는 임의 치환된  $C_{3-8}$  시클로알킬일 수 있고;  $R^C$ 는 수소 또는 아미노일 수 있고;  $R^D$ 는 수소 또는 할로젠일 수 있고;  $R^E$ 는 수소 또는 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬일 수 있으며; Y는 N 또는  $CR^F$ 일 수 있고, 여기서  $R^F$ 는 수소, 할로젠 또는 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬이다.

[0121]  $NS^1$ 기의 적절한 예로는,



[0122]

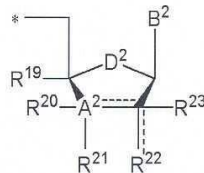


[0123]

이 있으나 이에 한정되지 않으며; 여기서  $R^{14}$ 는 부재하거나, 수소, 할로젠, 아지도, 아미노, 하이드록시,  $-OC(=O)R^{16}$  및  $-OC(R^{17})_2-O-C(=O)R^{18}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고, 여기서 각  $R^{16}$ , 각  $R^{17}$  및 각  $R^{18}$ 은 독립적으로 수소 또는 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬일 수 있으며; \*은 부착 지점을 나타낸다. 특정 양태에서,  $R^{14}$ 가  $-OC(=O)R^{16}$ 일 수 있다. 특정 양태에서,  $R^{16}$ 이 비치환 또는 치환된  $C_{1-4}$ -알킬일 수 있다. 한 양태에서  $R^{14}$ 가  $-OC(=O)CH_3$ 일 수 있다. 다른 양태에서  $R^{14}$ 가  $-OC(R^{17})_2-O-C(=O)R^{18}$ 일 수 있다. 한 양태에서 각  $R^{17}$ 이 수소일 수 있다. 특정 양태에서  $R^{18}$ 이 비치환 또는 치환된  $C_{1-4}$ -알킬일 수 있다. 한 양태에서  $R^{14}$ 가  $-OCH_2-O-C(=O)CH_3$ ,  $-OCH_2-O-C(=O)(n\text{-부틸})$  또는  $-OCH_2-O-C(=O)(3\text{급-부틸})$ 일 수 있다.

[0124]

특정양태에서,  $NS^1$ 와 유사하게,  $NS^2$ 가 항종양제, 항바이러스제 및 항기생충제로 이루어진 그룹으로부터 선택된

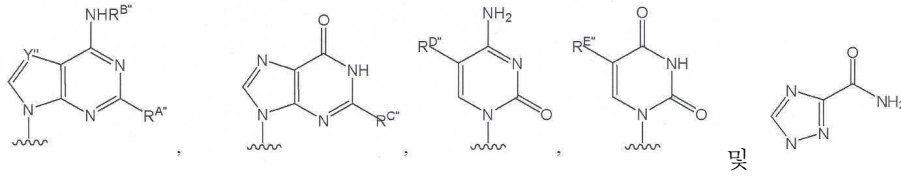


약물일 수 있다.  $NS^2$ 의 예시적인 구조는 이며; 여기서  $A^2$ 는 C(탄소), O(산소) 및 S(황)로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고;  $B^2$ 는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 임의 유도체일 수 있고;  $D^2$ 는  $C=CH_2$  또는 O(산소)일 수 있고;  $R^{19}$ 는 수소, 아지도,  $-CN$ , 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬 및 임의 치환된  $C_{1-4}$  알콕시에서 선택될 수 있고;  $R^{20}$ 은 부재하거나, 수소, 할로젠, 하이드록시 및 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고;  $R^{21}$ 은 부재하거나, 수소, 할로젠, 아지도, 아미노 및 하이드록시로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고;  $R^{22}$ 는 수소, 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-NC$ , 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬 및 임의 치환된  $C_{1-4}$  알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고;  $R^{23}$ 은 수소, 할로젠, 하이드록시,  $-CN$ ,  $-NC$ , 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 임의 치환된 할로알킬 및 임의 치환된 하이드록시알킬에서 선택되거나, .....가 가리키는  $R^{22}$  결합이 이중 결합이라면,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 이 함께  $C_{1-4}$  알케닐을 형성할 수 있고; \*은 부착 지점을 나타낸다.

[0125]

특정 양태에서, 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 또는 임의 유도체, B"가,

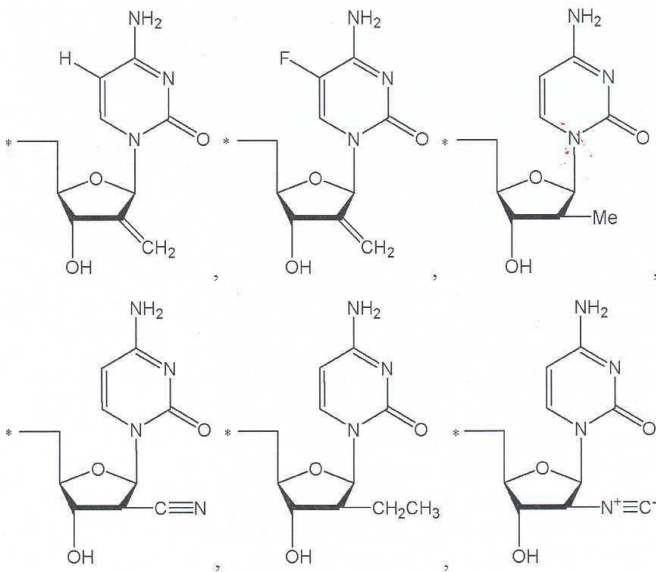
[0126]



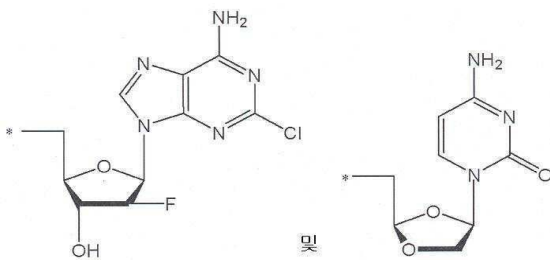
로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있으며; 여기서  $R^A$ 는 수소 또는 할로젠일 수 있고;  $R^B$ 는 수소, 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬 또는 임의 치환된  $C_{3-8}$  시클로알킬일 수 있고;  $R^C$ 는 수소 또는 아미노일 수 있고;  $R^D$ 는 수소 또는 할로젠일 수 있고;  $R^E$ 는 수소 또는 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬일 수 있으며; Y는 N 또는  $CR^F$ 일 수 있고, 여기서  $R^F$ 는 수소, 할로젠 또는 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬일 수 있다.

[0127]

NS<sup>2</sup>의 적절한 예는,



[0128]



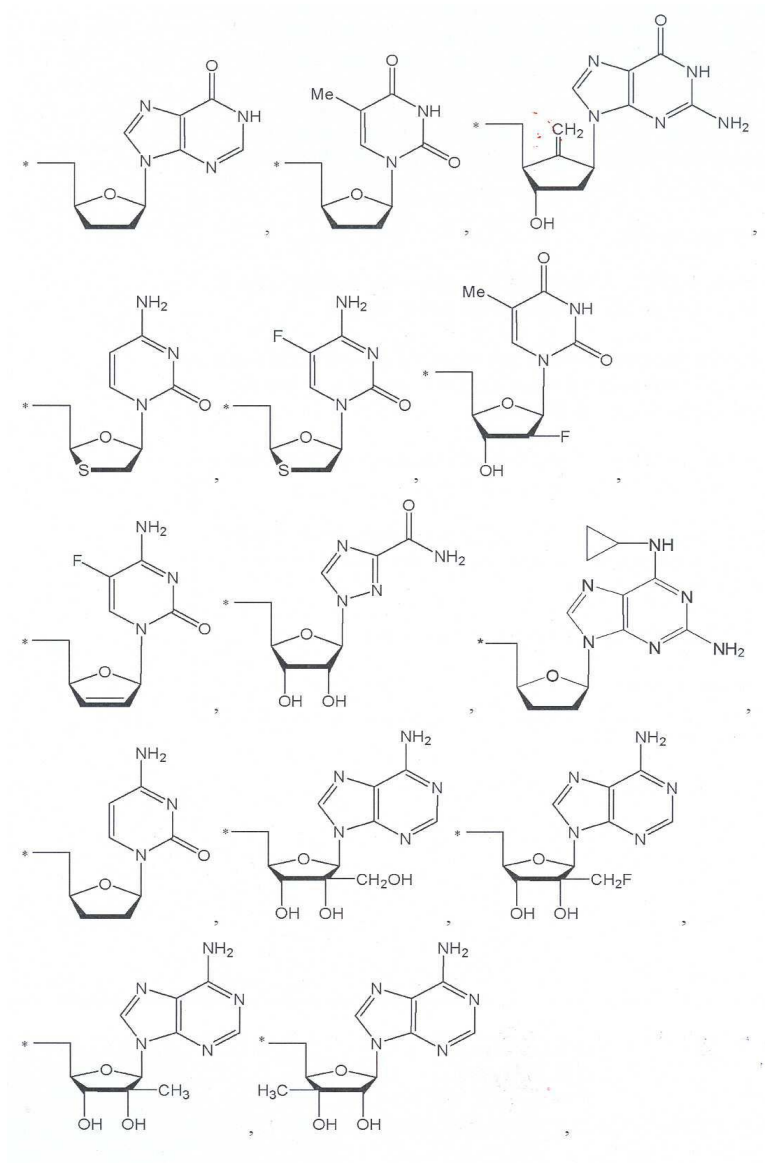
[0129]

나타낸다.

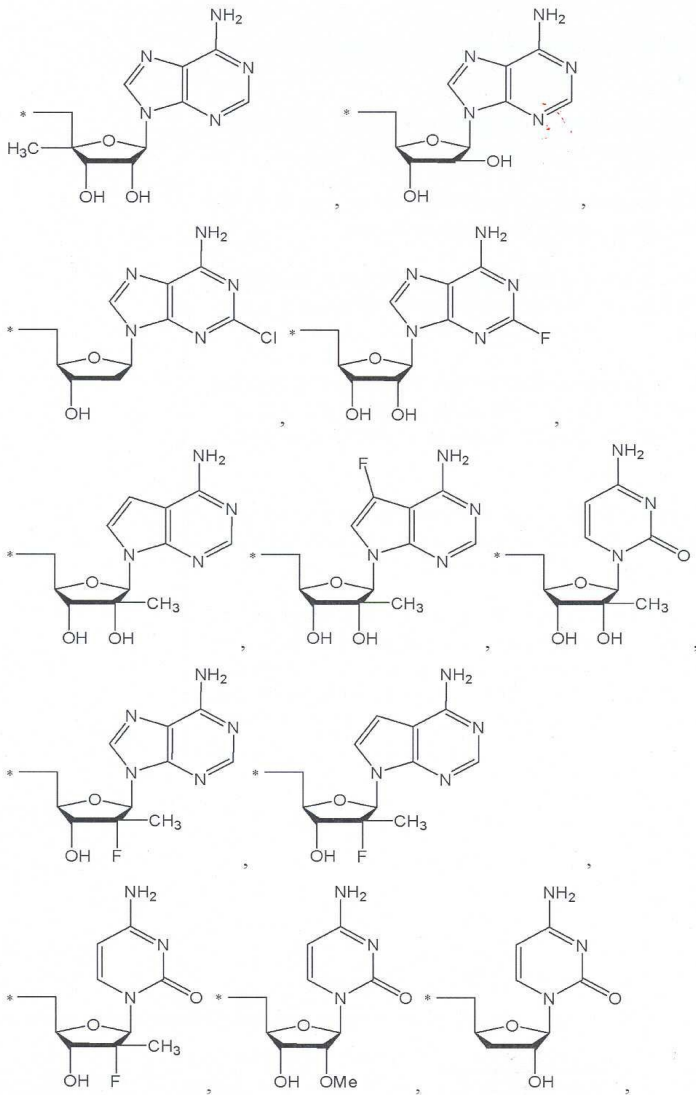
을 포함하나 이에 한정되지 않으며, 여기서 \*은 부착 지점을



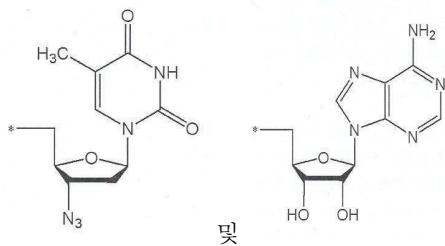
[0130] NS<sup>2</sup>의 추가적인 예는,



[0131]



[0132]



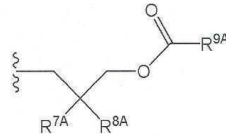
[0133]

및 을 포함하며, 여기서 \*은 부착 지점을 나타낸다.

[0134]

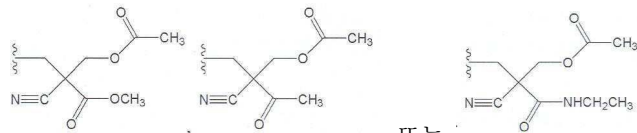
전술한 바와 같이, NS<sup>1</sup> 및/또는 NS<sup>2</sup>는 항바이러스제, 항종양제 및/또는 항기생충제일 수 있다. 한 양태에서, 특정 바이러스, 종양 또는 기생충을 목표로 하는 항바이러스제, 항종양제 및 항기생충제를 선택함으로써, 이중-방식에 의해 작용할 수 있다. 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 사람, 사람 외 포유류, 조류 또는 기타 동물과 같은 동물에게 투여하면, 분자 전체가 RNaseL을 활성화시켜 일반적인 항-바이러스 반응을 유도할 수 있고, 생체 내에서 화합물이 분해된 후에는, 뉴클레오시드(들)가 방출되어 이 작용기의 특징(일반적으로 더 구체적인) 치료 작용(항바이러스 작용, 항종양 작용 및/또는 항기생충 작용)을 나타낸다. 또한, 뉴클레오시드가 방출된 후, 세포 내 절단(cleavage)으로 뉴클레오시드가 아닌, 이의 활성 인산화 형태를 방출한다. 이는 뉴클레오시드를 세포 내 환경에서 더욱 즉시 이용할 수 있도록 할 뿐만 아니라, 본원에 기술된 바와 같은 잠재적 저항 메커니즘을 피할 수 있게 한다. 피할 수 있는 메커니즘 중 하나는 뉴클레오시드의 효능을 줄이고 또한 잠재적 저항 메커니즘을 제공할 수도 있는 키나아제-매개 인산화의 필요성이다. 이러한 이중-방식 작용은 난치성 종양, 바이러스 감염 및/또는 기생충 감염을 처리하는데 있어서 강력한 이점을 제공할 수 있다.

[0135] 본원에 기술된 다른 양태는 화학식 Ia의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 프로드럭 에스



테르에 관한 것이며; 여기서  $R^{1A}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{3A}$  및  $R^{4A}$ 는 각각 일 수 있고;  $R^{5A}$  및  $R^{6A}$ 는 수소,  $-C(=O)R^{10A}$  및  $-C(R^{11A})_2-O-C(=O)R^{12A}$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택될 수 있고; 각  $R^{7A}$  및 각  $R^{8A}$ 는 각각  $-C\equiv N$ , 임의 치환된 1-옥소알킬, 임의 치환된 알콕시카보닐 및 임의 치환된 알킬아미노카보닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택될 수 있고; 각  $R^{9A}$ , 각  $R^{10A}$ , 각  $R^{11A}$  및 각  $R^{12A}$ 는 각각 수소 또는 임의 치환된  $C_{1-4}$ -알킬일 수 있으며, 여기서  $R^{1A}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{3A}$  및  $R^{4A}$ 는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

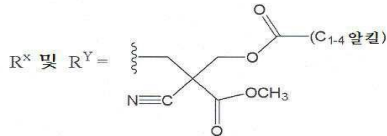
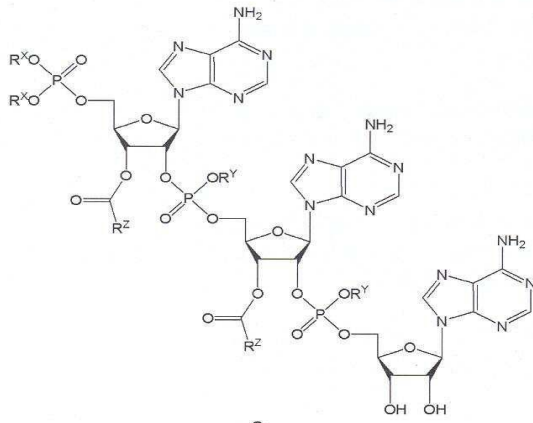
[0136] 특정 양태에서,  $R^{7A}$ 가  $-C\equiv N$ 일 수 있다. 특정 양태에서,  $R^{8A}$ 가 임의 치환된 알콕시카보닐, 예를 들어  $-C(=O)OCH_3$ 일 수 있다. 다른 양태에서,  $R^{8A}$ 가 임의 치환된 알킬아미노카보닐일 수 있다. 한 양태에서,  $R^{8A}$ 가  $-C(=O)NHCH_2CH_3$ 일 수 있다. 또 다른 양태에서,  $R^{8A}$ 가 임의 치환된 1-옥소알킬일 수 있다. 한 양태에서, 임의 치환된 1-옥소알킬이  $-C(=O)CH_3$ 일 수 있다. 특정 양태에서,  $R^{9A}$ 가 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 3급-부틸과 같은, 임의 치환된  $C_{1-4}$ -알킬일 수 있다.



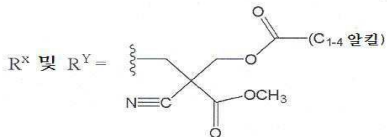
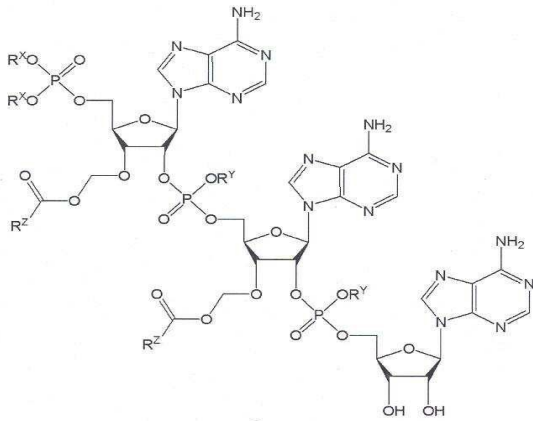
[0137] 특정 양태에서,  $R^{1A}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{3A}$  및  $R^{4A}$ 가 각각 일 수 있다.

[0138] 한 양태에서,  $R^{5A}$  및  $R^{6A}$ 가  $-C(=O)R^{10A}$ 일 수 있다. 특정 양태에서,  $R^{10A}$ 가 비치환 또는 치환된  $C_{1-4}$ -알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 3급-부틸일 수 있다. 다른 양태에서,  $R^{5A}$  및  $R^{6A}$ 가  $-C(R^{11A})_2-O-C(=O)R^{12A}$ 일 수 있다. 한 양태에서, 각  $R^{11A}$ 가 수소일 수 있다. 특정 양태에서,  $R^{12A}$ 가 비치환 또는 치환된  $C_{1-4}$ -알킬일 수 있다. 한 양태에서,  $R^{12A}$ 가 메틸일 수 있다. 다른 양태에서,  $R^{12A}$ 가 n-부틸일 수 있다. 또 다른 양태에서,  $R^{12A}$ 가 3급-부틸일 수 있다.

[0139] 한 양태에서, 화학식 I 및 또는 Ia의 화합물은,



R<sup>Z</sup> = 수소, 메틸, n-부틸 또는 3급-부틸



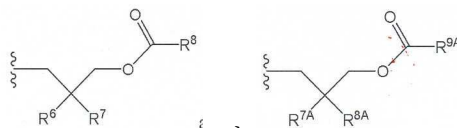
R<sup>Z</sup> = 수소, 메틸, n-부틸 또는 3급-부틸

로부터 선택될 수 있다.

[0140]

[0141]

어떠한 특정 이론에 구속되지 않고, 인산염 기의 전하를 중화시킴으로써 화합물을 더욱 친지성으로 만들어 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 세포막 투과를 용이하게 한다고 생각된다. 더욱이, 인산염에 부착된 2,2-이치환된-



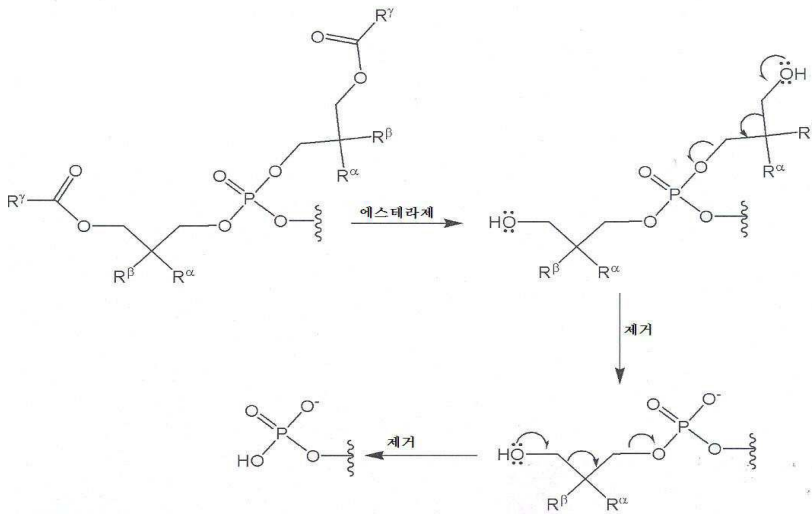
3-아실옥시프로필기, 예를 들어

및

가, 화합물의 분열을 억제시켜 화학식

I 및 Ia의 화합물들의 혈장 안정성을 증가시키는 것으로 생각된다. 세포 내에서, 인산염에 부착된 2,2-이치환된-3-아실옥시프로필기는 아실기의 효소적 가수분해를 통하여 에스테라아제에 의하여 용이하게 제거될 수 있다. 인산염의 잔기 부분은 이후 배출에 의해 제거될 수 있다. 아래 반응식 1에서 일반적인 반응 과정을 도시하고 있다. 2,2-이치환된-3-아실옥시프로필기의 제거 후 생성된 뉴클레오타이드 유사체는 모노 인산염을 소유한다. 따라서, 트리뉴클레오타이드 화합물의 사용시와는 달리, 초기 세포 내 인산화의 필요성은 생물학적으로 활성인 인산화 형태를 수득하는데 있어서 더 이상 전제 조건이 아니다.

반응식 1



[0142]

[0143]

본원에 기재된 2,2-이치환된-3-아실옥시프로필기의 추가적 이점은 2,2-이치환된-3-아실옥시프로필기의 잔존 부분의 제거율을 변경할 수 있다는 점이다. 반응식 1에서 R<sup>α</sup> 및 R<sup>β</sup>로 표현된 2-탄소에 부착된 기의 종류에 따라, 제거율은 수 초 내지 수 시간으로 조절될 수 있다. 이 결과, 2,2-이치환된-3-아실옥시프로필기의 잔존 부분의 제거는, 필요한 경우, 세포 내 흡수를 향상시키도록 지연되나, 일단 세포 내 진입되면 용이하게 제거될 수 있다.

[0144]

중양의 잔류물(middle residue)의 3'-위치의 기(group)가 아실 또는 아실옥시알킬기로 보호된 경우, 당해 아실 또는 아실옥시알킬기는 아실기의 효소적 가수분해 후 임의의 잔존기 부분의 제거를 통한, 에스테라아제에 의해 제거될 수 있다. 중양 잔류물의 3'-위치에서의 기를 변경함으로써 제거율을 변경할 수 있다. 3'-위치의 보호가 2'-위치에서 3'-위치로의 인산염의 이성질체화를 최소화하고/하거나 억제한다고 여겨진다. 또한, 3'-위치의 보호로 인산염이 세포 내 진입하기 전에 조기에 절단될 가능성을 감소시킬 수 있다.

[0145]

유사하게, 5'-말단 잔류물(5'-terminal residue)의 3'-위치가 보호될 때, 이웃하는 2'-인산염의 이성질체화 및 조기 절단이 최소화되고/되거나 억제될 수 있다. 또한, 5'-말단 잔류물 상 3'-위치가 보호될 때, 제거율은 중양 잔류물 상 3'-위치에 대해 상술한 것과 유사하게 변경될 수 있다.

[0146]

상술한 바와 같이, 3'-위치 및 인산염 상 기들의 제거율은 조정될 수 있고, 따라서, 특정 양태에서, 인산염 및 3'-위치 상의 기들의 종류는, 인산염 상 하나 이상의 기가 3'-위치 상 기보다 먼저 제거되도록 선택될 수 있다. 다른 양태에서, 인산염 및 3'-위치 상의 기들의 종류는 인산염 상 하나 이상의 기가 3'-위치 상 기보다 후에 제거되도록 선택될 수 있다. 한 양태에서, 인산염 및 3'-위치 상 기들의 종류는, 중양 및 2'-말단 잔류물에 부착된 내부의 인산염 상 기들이 중양 및 5'-말단 잔류물의 3'-위치 상 기들보다 먼저 제거되도록 선택될 수 있다. 다른 양태에서, 인산염 및 3'-위치 상 기들의 종류는, 중양 및 2'-말단 잔류물에 부착된 내부 인산염 기들이 5'-말단 인산염 상 적어도 하나의 기보다 먼저 제거되고, 상기 5'-말단 잔류물 상 적어도 하나의 기는 중양의 3'-위치 및 5'-말단 잔류물의 3'-위치 기들보다 먼저 제거되도록 선택될 수 있다. 또 다른 양태에서, 인산염 및 3'-위치 상 기들의 종류는, 중양 및 2'-말단 잔류물에 부착된 내부 인산염 기들이 5'-말단 인산염 상 기들보다 먼저 제거되고, 상기 5'-말단 인산염 상 기들은 중양의 3'-위치 및 5'-말단 잔류물의 3'-위치 기들보다 먼저 제거되도록 선택될 수 있다.

[0147]

임의의 특정 이론에 구속되지를 원치 않으면서, 인산염기, 중양의 3'-위치 및 5'-말단 잔류물을 보호함으로써, 삼량체의 분해가 조절될 수 있다. 이로써 세포 흡수를 개선시키고 원치않는 바이러스의 RNA 및 자연적 세포의 RNA 사이의 균형을 유지시키는 것을 도울 수 있다.

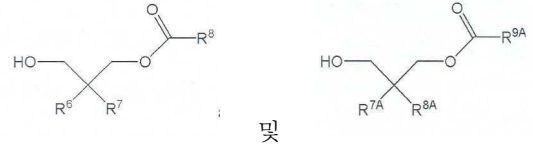
[0148]

합성

[0149]

화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물 및 본원에 기술된 화합물은 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물의 일반적 합성 경로, 및 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물 합성에 사용되는 출발 물질은 반응식 2a 내지 2f에 도시되어 있다. 도시된 경로는 단지 예시를 위한 것으로 어떤 경우라도 본 발명의 범위를 한

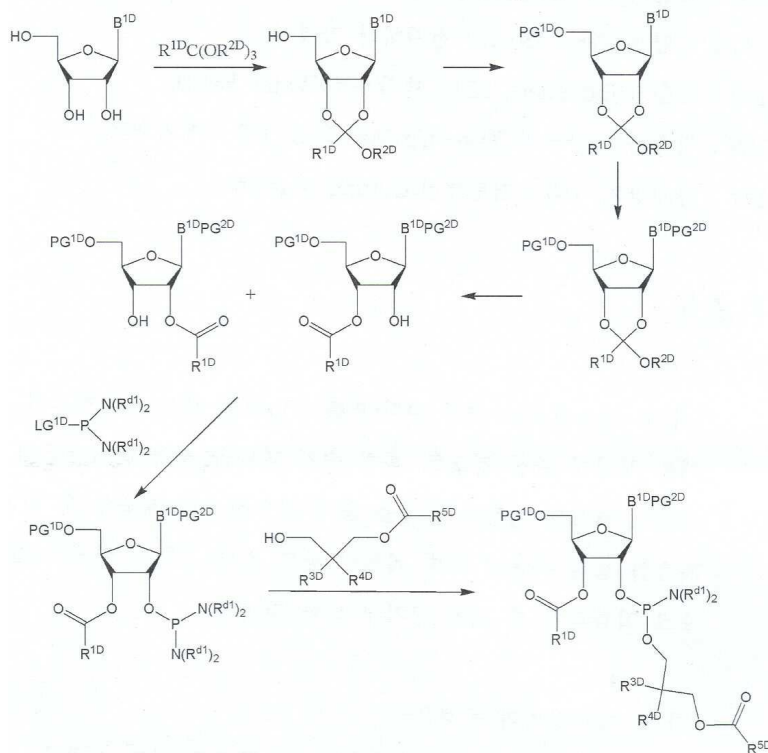
정하도록 의도되거나 구성된 것은 아니다. 당업자는 본원에 개시된 합성의 변경을 인식할 수 있고, 본원의 개시 내용에 기초하여 대체 경로를 고안해 낼 수 있다. 따라서, 이러한 모든 변경 및 대체 경로는 본 발명의 범위에 속한다.



[0150] 2,2-이치환된-3-아실옥시프로필기의 하이드록시 전구체인

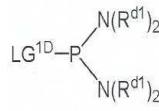
(여기서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{7A}$ ,  $R^{8A}$  및  $R^{9A}$ 는 본원에 기술된 것과 동일하다)는 문헌[Ora, et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 2001, 6, 881-5; Poijarve, P. et al., Helv. Chim. Acta. 2002, 85, 1859-76; 및 Poijarvi, P. et al., Lett. Org. Chem., 2004, 1, 83-88, 이들 문헌은 참조에 의해 전체가 본원에 혼입된다]에 기술된 것과 유사한 방법에 따라 합성될 수 있다.

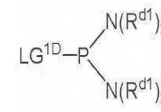
**반응식 2a**

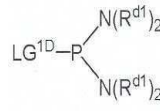


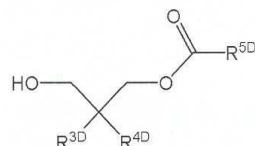
[0151]

[0152] 3'-위치에 옥시아실, 예를 들어,  $-OC(=O)R^9$  및  $-OC(-O)R^{16}$ 을 갖는 뉴클레오시드 화합물 합성의 한 예가 반응식 2a에 도시되어 있다.  $R^{1D}C(OR^{2D})_3$  잔기(여기서,  $R^{1D}$ 는 수소 또는 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬일 수 있고,  $R^{2D}$ 는 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬일 수 있다)가 문헌[Griffin et al., Tetrahedron(1967), 23 2301-13, 당해 문헌은 참조에 의해 전체가 본원에 혼입된다]에 기재된 방법을 사용하여 뉴클레오시드에 첨가될 수 있다. 뉴클레오시드의 5'-OH는 적절한 보호기로 보호될 수 있다. 하나의 적절한 기는 실릴 에테르 보호기이다. 예시적 실릴 에테르 보호기가 본원에 기재된다. 뉴클레오시드 상에서  $B^{1D}$ 로 표시되는, 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체가 또한 적절한 보호기를 사용하여 보호될 수 있다. 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체의 예시적 보호기는 본원에 기재된 바와 같은 트리알킬메틸 보호기이다. 디-에테르 환은 당업자에게 알려진 방법, 예를 들어 산을 이용한 방법을 사용하여 개환될 수 있다. 개환으로 옥시카르보닐알킬기가 2'-위치 또는 3'-위치 중 어느 하나 상에 존재하는 상기 2개의 이성질체가 생성될 수 있다. 바람직한 경우, 이들 이성질체는 당업자에게

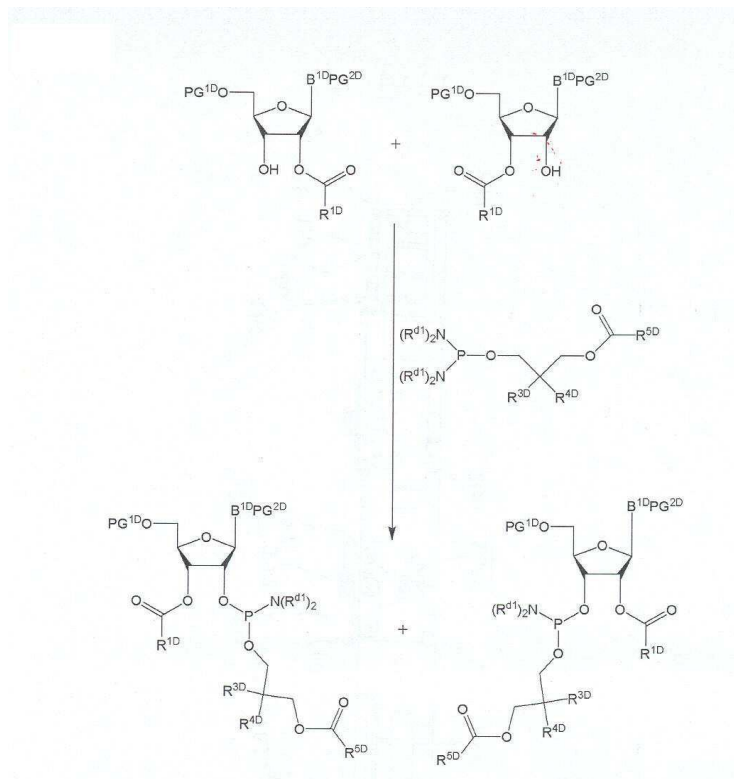
공지된 방법을 사용하여 분리될 수 있다. 또는, 의 구조를 갖는 화합물이 유리(free) 3'-OH 또

는 2'-OH 위치에 첨가될 수 있다. 의 구조를 갖는 화합물에서, R<sup>d1</sup>은 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬일

수 있고; LG<sup>1D</sup>는 할로젠 같은 적절한 이탈기일 수 있다. 의 구조를 갖는 화합물을 첨가한 후에, 생성된 2'-위치 또는 3'-위치 중 어느 하나에서 포스포아미다이트를 갖는 2개의 이성질체들은 당업자에게 공지

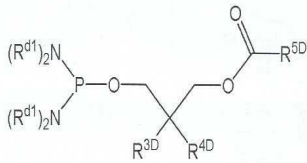
된 방법을 사용하여 분리될 수 있다. 의 구조를 갖는 하이드록시 전구체를 상기 포스포아미다이트에 첨가하여, 3'-위치에 옥시카보닐알킬기를 갖는 목적하는 뉴클레오시드 화합물을 생성시킬 수 있다. 위 하이드록시 전구체의 R<sup>3D</sup> 및 R<sup>4D</sup>는 -C≡N, 임의 치환된 1-옥소알킬, 임의 치환된 알콕시카보닐 및 임의 치환된 알킬아미노카보닐로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택될 수 있고, R<sup>5D</sup>는 수소이거나 임의 치환된 C<sub>1-4</sub>-알킬일 수 있다. 필요한 경우, 본원에 기재된 것과 같은 활성화제가 위 반응을 촉진시키기 위해 사용될 수 있다.

**반응식 2b**



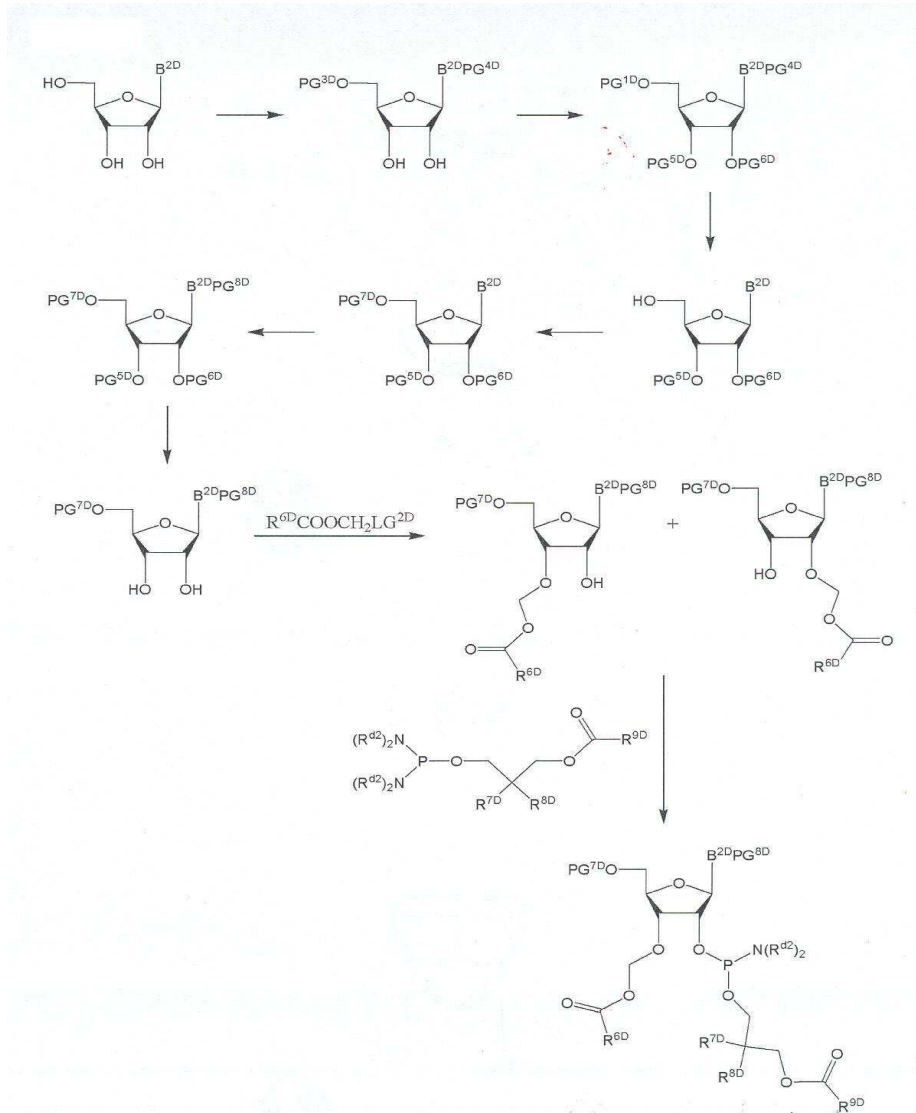
[0153]

[0154] 3'-위치에 옥시아실, 예를 들어, -OC(=O)R<sup>9</sup> 및 -OC(=O)R<sup>16</sup>을 갖는 뉴클레오시드 화합물 합성의 한 예가 반응식 2b에 도시되어 있다. 반응식 2a에서 디-에테르 개환 단계 후에 형성된 2개의 이성질체를,



의 구조를 갖는 화합물(여기서,  $R^{3D}$ ,  $R^{4D}$ ,  $R^{5D}$  및  $R^{d1}$ 은 반응식 2a에 기재된 것과 동일할 수 있다)과 반응시킬 수 있다. 2개의 생성된 이성질체는 분리될 수 있고, 3'-위치에 옥시카보닐알킬기를 갖는 목적하는 뉴클레오시드 화합물은 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 분리될 수 있다.

**반응식 2c**



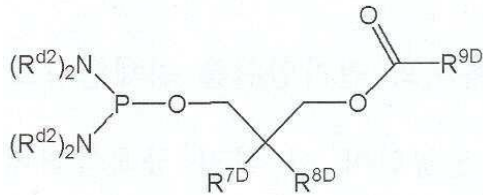
[0155]

[0156]

반응식 2c는 3'-위치에 옥시알킬옥시아실기, 예를 들어,  $-OC(R^{10})_2-O-C(=O)R^{11}$  및  $-OC(R^{11A})_2-O-C(=O)R^{12A}$ 을 갖는 뉴클레오시드 화합물 합성의 일예를 도시한다. 뉴클레오시드 상의 5'-OH, 및  $B^{2D}$ 로 표시된 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체가 적절한 보호기들, 예를 들어 트리아릴메틸 보호기들을 사용하여 보호될 수 있다. 예시적 트리아릴메틸 보호기들이 본원에 기재된다. 5'-OH, 및 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체 상의 보호기는 동일하거나 상이할 수 있다. 2'-OH 및 3'-OH가 또한 보호기로 보호될 수 있다. 특정 양태에서, 2'-OH 및 3'-OH에 사용된 보호기는 5'-OH, 및 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체 상의 보호기와 상이할 수 있다. 한 양태에서, 2'-OH 및 3'-OH는 레불리노일기로 보호될 수 있다. 5'-OH, 및 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체 상의 보호기는 이 후 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제거될 수 있다. 예를 들어, 5'-OH, 및 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체 상 보호기가 모두 트리아릴

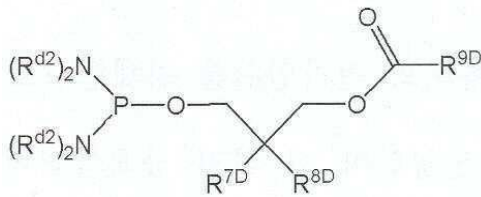


메틸 보호기인 경우, 이들 모두는 적절한 산(예: 아세트산) 또는 아연 디할라이드를 사용하여 제거될 수 있다. 5'-OH는 이 후에 다른 보호기로 재보호될 수 있다. 재보호기는 5'-OH 상의 제1 보호기와 동일하거나 상이할 수 있다. 한 양태에서, PG<sup>7D</sup>는 본원에서 개시된 것과 같은 실릴 에테르 보호기일 수 있다. 특정 양태에서, PG<sup>1D</sup>는 트리아릴메틸 보호기일 수 있고 PG<sup>7D</sup>는 실릴 에테르 보호기일 수 있다. B<sup>2D</sup>로 표시되는 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체가 또한 적절한 보호기로 다시 보호될 수 있다. 재보호기는 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체의 제1 보호기와 동일하거나 상이할 수 있다. 한 양태에서, PG<sup>8D</sup>는 본원에 기재된 것과 같은 트리아릴메틸 보호기일 수 있다. 특정 양태에서, PG<sup>2D</sup> 및 PG<sup>8D</sup>는 모두 트리아릴메틸 보호기일 수 있다. 2'- 및 3'-위치 상의 보호기는 이후 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제거될 수 있다. 한 양태에서, PG<sup>5D</sup> 및 PG<sup>6D</sup>는 적절한 시약으로 제거될 수 있는 레블리노일기일 수 있다. 하나의 예시적 시약은 히드라지늄 아세테이트를 사용하는 것이다. 레블리노일기 제거 후에, 화학식 R<sup>6D</sup>COOCH<sub>2</sub>LG<sup>2D</sup>의 화합물(여기서, R<sup>6D</sup>은 수소가거나 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고 LG<sup>2D</sup>는 적절한 이탈기일 수 있다)이 반응식 2c에 도시된 바와 같이 무차별적으로 첨가될 수 있다. 필요한 경우, 생성된 2개의 이성질체는 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 분리될 수 있다. 또는, 화



학식

의 화합물이 유리 2'-OH 및 3'-OH기에 첨가될 수 있다. 화학

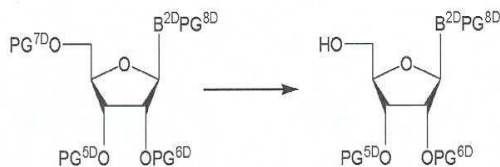


식

의 화합물에서, R<sup>7D</sup> 및 R<sup>8D</sup>는 -C≡N, 임의 치환된 1-옥소알킬,

임의 치환된 알콕시카보닐 및 임의 치환된 알킬아미노카보닐로부터 각각 독립적으로 선택될 수 있고; R<sup>9D</sup>는 수소 또는 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬일 수 있고; 각 R<sup>d2</sup>는 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬일 수 있다. 반응을 촉진시키기 위하여, 활성화제가 사용될 수 있다. 적절한 활성화제가 본원에 기재된다. 생성된 2개의 이성질체는 분리될 수 있고, 3'-위치에 옥시알킬옥시아실기를 갖는 목적하는 뉴클레오시드 화합물은 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 분리될 수 있다.

### 반응식 2d



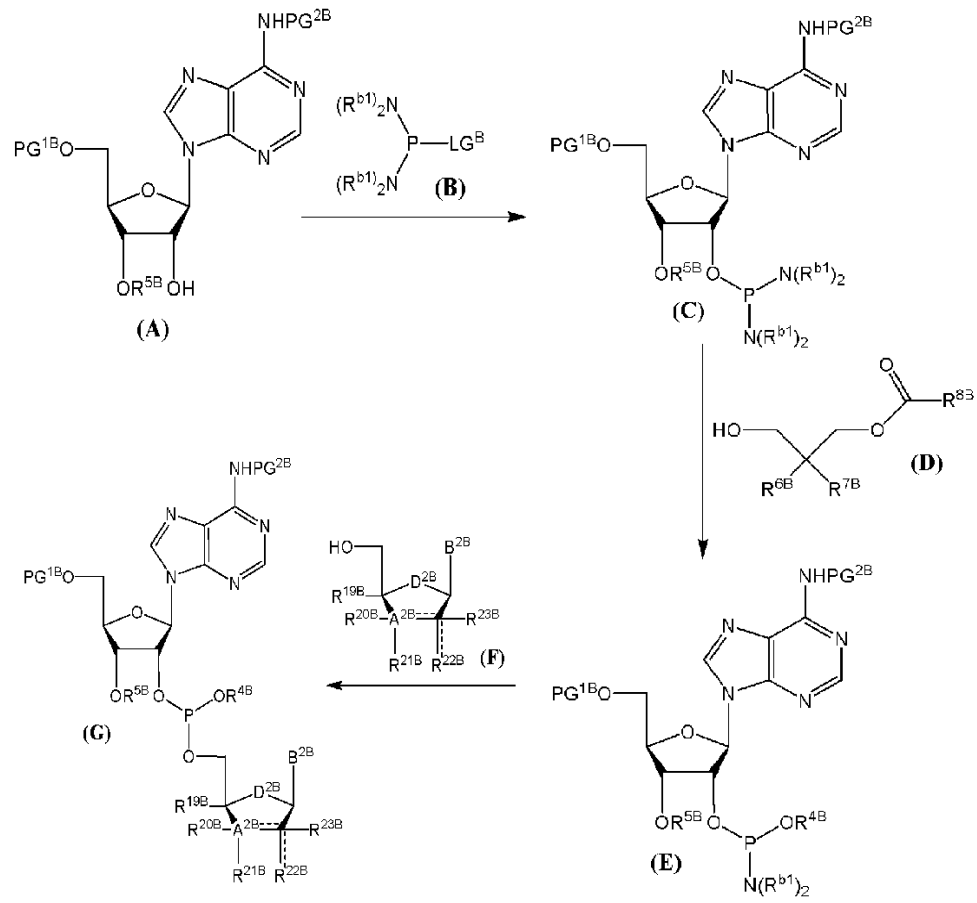
[0157]

[0158]

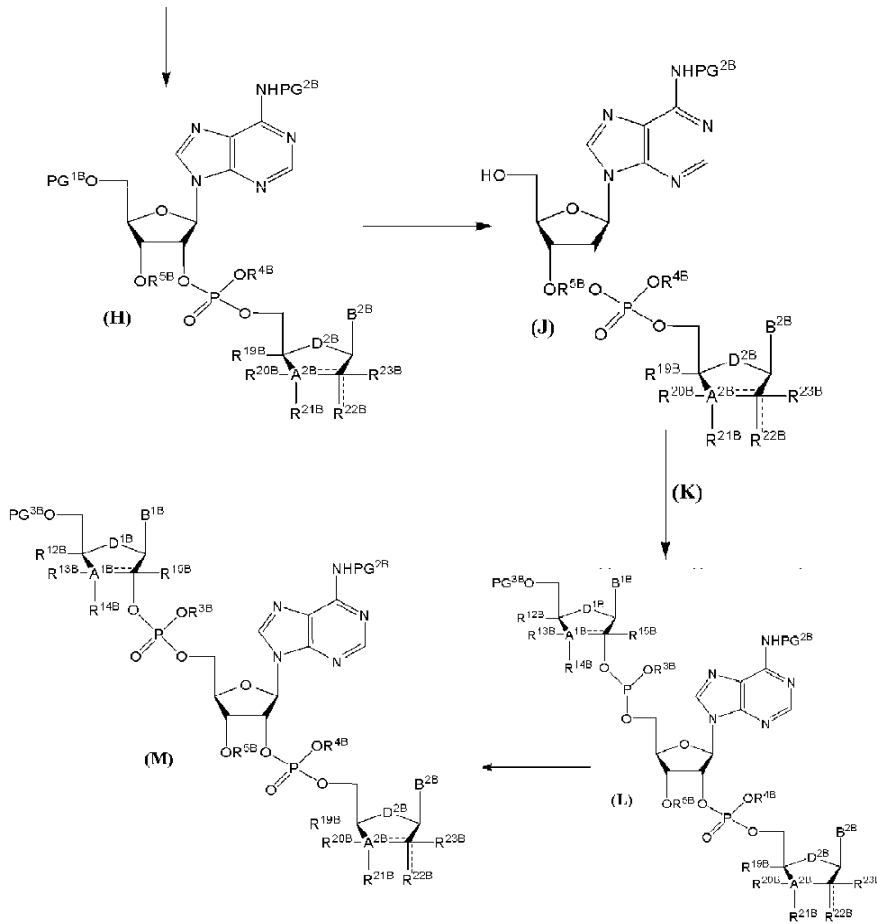
유리 5'-OH를 갖는 뉴클레오시드 화합물을 합성하는 한 방법이 반응식 2d에 도시되어 있다. 보호된 헤테로시클릭 염기 또는 보호된 헤테로시클릭 염기 유도체 및 보호된 2'-, 3'- 및 5'-위치를 갖는 뉴클레오시드가 반응식 2c에 기재된 바와 같이 형성될 수 있다. 5'-위치 상 보호기는 당업자에게 공지된 하나의 방법 또는 여러 방법을 사용하여 제거될 수 있다. 예를 들어, PG<sup>7D</sup>로 표시된 보호기가 실릴 에테르 보호기인 경우, 당해 실릴 에테르 보호기는 테트라(알킬)암모늄 할라이드(예: 테트라(t-부틸)암모늄 플루오라이드)를 사용하여 제거될 수 있다. 뉴클레오시드 화합물 상 보호기는 PG<sup>7D</sup>가 PG<sup>5D</sup>, PG<sup>6D</sup> 및 PG<sup>8D</sup>로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의

보호기가 제거됨 없이 제거되도록 선택될 수 있다.

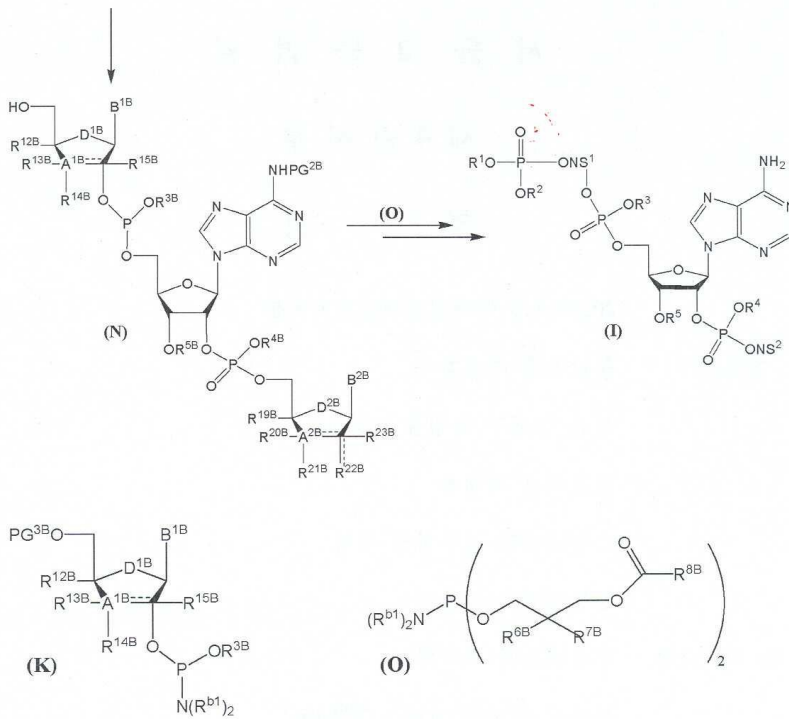
반응식 2e



[0159]



[0160]



[0161]

[0162]

본원에 개시된 한 양태는 반응식 2e에 도시된 변환을 포함하는 화학식 I의 화합물을 합성하는 방법에 관한 것이다. 반응식 2e에서, R<sup>1B</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>3B</sup>, R<sup>4B</sup>, R<sup>5B</sup>, R<sup>6B</sup>, R<sup>7B</sup>, R<sup>8B</sup>, R<sup>9B</sup>, R<sup>10B</sup> 및 R<sup>11B</sup>는 화학식 I의 화합물과 관련하여 상술한 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>과 각각 동일할 수 있다. PG<sup>1B</sup>, PG<sup>2B</sup> 및 PG<sup>3B</sup>는 적절한 보호기

를 나타낸다. 특정 양태에서, PG<sup>1B</sup>는 실릴 에테르일 수 있다. 예시적 실릴 에테르는 트리메틸실릴(TMS), 3급-부틸디메틸실릴(TBDMS), 트리아이소프로필실릴(TIPS) 및 3급-부틸디페닐실릴(TBDPS)를 포함하되, 이에 한정되지 않는다. 한 양태에서, PG<sup>2B</sup>는 트리아릴메틸 보호기일 수 있다. 적합한 트리아릴메틸 보호기의 예는 트리틸, 모노메톡시트리틸(MMTr), 4,4'-디메톡시트리틸(DMTr), 4,4',4"-트리메톡시트리틸(TMTr), 4,4',4"-트리스-(벤조일옥시)트리틸(TBTr), 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈이미도)트리틸(CPTr), 4,4',4"-트리스(레볼리닐옥시)트리틸(TLTr), p-아니실-1-나프틸페닐메틸, 디-o-아니실-1-나프틸메틸, p-톨릴디페닐메틸, 3-(이미다졸릴메틸)-4,4'-디메톡시트리틸, 9-페닐산텐-9-일(Pixyl), 9-(p-메톡시페닐)산텐-9-일(Mox), 4-데실옥시트리틸, 4-헥사데실옥시트리틸, 4,4'-디옥타데실트리틸, 9-(4-옥타데실옥시페닐)산텐-9-일, 1,1'-비스-(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 4,4'-4"-트리스-(3급-부틸페닐)메틸(TTTr) 및 4,4'-디-3,5-헥사디엔옥시트리틸을 포함하되, 이에 한정되지 않는다.

[0163] 화학식 C의 화합물은, 화학식 B의 화합물을 화학식 A의 화합물의 2'-OH와 반응시켜 화학식 A의 화합물의 2'-위치에서 포스포아미다이트를 생성시켜 화학식 C의 화합물을 생성시킴으로써 제조될 수 있다. 한 양태에서, 각 R<sup>b1</sup>은 독립적으로 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬일 수 있고 LG<sup>B</sup>는 적절한 이탈기일 수 있다. 한 양태에서, 화학식 B의 화합물 상 이탈기는 할로젠일 수 있다. 화학식 A의 화합물 상에서, 다른 하이드록시기, 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체에 부착된 임의의 아미노기 및/또는 보호된 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체의 환에 존재하는 NH기를 갖는 하나의 이점은 화학식 B의 화합물의 첨가가 화학식 A의 화합물의 2'-위치가 될 수 있다는 것이다. 또한, 하이드록시기의 보호기 및 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체에 부착된 임의의 아미노기 및/또는 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체의 환 내 존재하는 NH기가 후기 합성 변형 도중에 발생할 수 있는 바람직하지 않은 부 반응을 차단할 수 있다는 것이다.

[0164] R<sup>4B</sup> 잔기는 화학식 C의 화합물을 화학식 D의 화합물과 반응시켜 화학식 E의 화합물을 형성시킴으로써 화학식 C의 화합물에 첨가될 수 있다. 반응식 2e에 도시된 바와 같이, R<sup>4B</sup> 잔기는 화학식 C의 화합물의 포스포아미다이트에 첨가될 수 있다. 특정 양태에서, 활성화제가 R<sup>4B</sup> 잔기의 첨가를 촉진하게 하기 위하여 사용될 수 있다. 예시적 활성화제는 벤질티오테트라졸과 같은 테트라졸이다. 테트라졸은 포스포아미다이트의 질소를 R<sup>4B</sup> 잔기에 의한 친핵성 공격을 받기 쉽도록 만듦으로써, 위 질소를 양자화할 수 있다. 사용될 수 있는 추가적 활성화제가 문헌 [Nurminen, et al., J. Phys. Org. Chem., 2004, 17, 1-17 및 Michalski, J. et al., Stated of the Art. Chemical Synthesis of Biophosphates and their Analogues via P<sup>III</sup> Derivatives, Springer Berlin(2004) vol. 232, 43-47, 당해 문헌들은 참조에 의해 전체가 본원에 혼입된다]에 기재되어 있다.

[0165] 뉴클레오시드, 뉴클레오시드 유사체, 보호된 뉴클레오시드 또는 보호된 뉴클레오시드 유사체는, 화학식 E의 화합물을 뉴클레오시드, 뉴클레오시드 유사체, 보호된 뉴클레오시드 또는 보호된 뉴클레오시드 유사체와 반응시켜 화학식 G의 화합물을 형성시킴으로써, 화학식 E의 화합물에 첨가될 수 있다. 위 뉴클레오시드, 뉴클레오시드 유사체, 보호된 뉴클레오시드 또는 보호된 뉴클레오시드 유사체는 이의 유리 5'-OH 또는 동등한 유리 하이드록시기를 통해 화학식 E의 화합물의 포스포러스에 첨가될 수 있다. 특정 양태에서, 상기 뉴클레오시드, 뉴클레오시드 유사체, 보호된 뉴클레오시드 또는 보호된 뉴클레오시드 유사체는 화학식 F의 화합물(여기서, R<sup>19B</sup>가 수소, 아지도, -CN, 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬 및 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고; R<sup>20B</sup>가 부재하거나, 수소, 할로젠, 하이드록시 및 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고; R<sup>21B</sup>가 부재하거나, 수소, 할로젠, 아지도, 아미노, 하이드록시 및 -OPG<sup>4B</sup>로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고; R<sup>22B</sup>가 수소, 할로젠, 하이드록시, -CN, -NC, 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시 및 -OPG<sup>5B</sup>로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고; R<sup>23B</sup>가 수소, 할로젠, 하이드록시, -CN, -NC, 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 임의 치환된 할로알킬 및 임의 치환된 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있거나, -----로 표시된 R<sup>22B</sup>의 결합이 이중 결합이라면, R<sup>22B</sup> 및 R<sup>23B</sup>가 함께 C<sub>1-4</sub> 알케닐을 형성할 수 있고; A<sup>2B</sup>는 C(탄소), O(산소) 및 S(황)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; D<sup>2B</sup>는 C=CH<sub>2</sub> 또는 O(산소)일 수 있고; B<sup>2B</sup>는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기, 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체, 임의 치환된 보호된 헤테로시클릭 염기 및 임의 치환된 보호

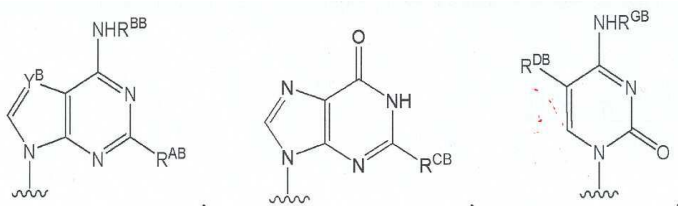
된 헤테로시클릭 염기 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고; PG<sup>4B</sup> 및 PG<sup>5B</sup>는 각각 보호기일 수 있다)의 구조를 가질 수 있다. 위 반응을 촉진시키기 위해, 앞서 기술된 것과 같은 활성화제를 사용할 수 있다. 특정 양태에서, PG<sup>4B</sup>는 레블리노일기일 수 있다. 특정 양태에서, PG<sup>5B</sup>는 레블리노일기일 수 있다.

[0166] 화학식 G의 화합물의 아인산염(phosphite)은 인산염 잔기로 산화되어 화학식 H의 화합물을 형성할 수 있다. 한 양태에서, 위 산화는 산화제로서 요오딘 및 산소 도우너로 물을 사용하여 실행될 수 있다.

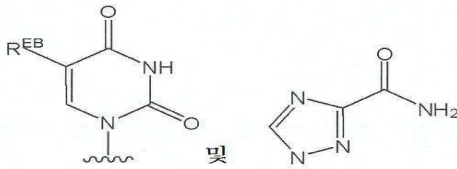
[0167] 보호기 잔기인 PG<sup>1B</sup>를 제거하여 화학식 J의 화합물을 형성할 수 있다. 한 양태에서, PG<sup>1B</sup>는 테트라(t-부틸)암모늄 플루오라이드와 같은 테트라(알킬)암모늄 할라이드로 제거될 수 있는 실릴 에테르일 수 있다. 특정 양태에서, PG<sup>1B</sup>는, PG<sup>2B</sup>를 제거하지 않고/않거나, 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체에 부착된 아미노기에 존재하는 임의의 보호기 및/또는 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체의 환에 존재하는 NH기 상의 임의의 보호기를 제거하지 않고도 PG<sup>1B</sup>가 제거될 수 있도록 선택적으로 제거될 수 있다. 예를 들어, PG<sup>1B</sup>는, PG<sup>2B</sup>를 제거하지 않고/않거나, 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체에 부착된 아미노기에 존재하는 임의의 보호기 및/또는 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체의 환에 존재하는 NH기 상의 임의의 보호기를 제거하지 않는 시약, 예를 들어 테트라(알킬)암모늄 할라이드를 사용해 제거될 수 있다.

[0168] 뉴클레오시드, 뉴클레오시드 유사체, 보호된 뉴클레오시드 또는 보호된 뉴클레오시드 유사체는, 화학식 J의 화합물을 뉴클레오시드, 뉴클레오시드 유사체, 보호된 뉴클레오시드 또는 보호된 뉴클레오시드 유사체와 반응시킴으로써, 화학식 L의 화합물을 형성하게 함으로써, 화학식 J의 화합물에 첨가될 수 있다. 특정 양태에서, 위 뉴클레오시드, 뉴클레오시드 유사체, 보호된 뉴클레오시드 또는 보호된 뉴클레오시드 유사체가 화학식 K의 화합물(여기서, R<sup>12B</sup>가 수소, 아지도, -CN, 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬 및 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고; R<sup>13B</sup>가 부재하거나, 수소, 할로젠, 하이드록시 및 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고; R<sup>14B</sup>가 부재하거나, 수소, 할로젠, 아지도, 아미노, 하이드록시, -OC(=O)R<sup>16B</sup> 및 -OC(R<sup>17B</sup>)<sub>2</sub>-O-C(=O)R<sup>18B</sup>로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고; R<sup>15B</sup>가 수소, 할로젠, 하이드록시, -CN, -NC, 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 임의 치환된 할로알킬 및 임의 치환된 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고; R<sup>16B</sup>, R<sup>17B</sup> 및 R<sup>18B</sup> 각각은 독립적으로 수소 또는 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬일 수 있고; A<sup>1B</sup>는 C(탄소), O(산소) 및 S(황)으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고; D<sup>1B</sup>는 C=CH<sub>2</sub> 또는 O(산소)로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고; B<sup>1B</sup>는 임의 치환된 헤테로시클릭 염기, 임의 치환된 헤테로시클릭 염기 유도체, 임의 치환된 보호된 헤테로시클릭 염기 및 임의 치환된 보호된 헤테로시클릭 염기 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고; R<sup>3B</sup>는 화학식 I의 화합물과 관련하여 기술된 R<sup>3</sup>과 동일할 수 있고; R<sup>b1</sup> 각각은 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬일 수 있고; PG<sup>3B</sup>는 보호기일 수 있다)의 구조를 갖을 수 있다. 위 뉴클레오시드, 뉴클레오시드 유사체, 보호된 뉴클레오시드 또는 보호된 뉴클레오시드 유사체의 첨가는 상술한 활성화제를 사용함으로써 촉진될 수 있다. 특정 양태에서, PG<sup>3B</sup>는 실릴 에테르기일 수 있다.

[0169] 한 양태에서, B<sup>1B</sup> 및 B<sup>2B</sup>는,



[0170]



[0171] 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택될 수 있으며; 상기 식에서,  $R^{AB}$ 는 수소 또는 할로젠일 수 있고;  $R^{BB}$ 는 수소, 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 임의 치환된  $C_{3-8}$  시클로알킬 또는 보호기일 수 있고;  $R^{CB}$ 는 수소 또는 아미노일 수 있고;  $R^{DB}$ 는 수소 또는 할로젠일 수 있고;  $R^{EB}$ 는 수소 또는 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬일 수 있고;  $Y^B$ 는 N(질소) 또는  $CR^{FB}$ (여기서,  $R^{FB}$ 는 수소, 할로젠 또는 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬이다)일 수 있고;  $R^{GB}$ 는 보호기일 수 있다. 한 양태에서,  $R^{BB}$  및  $R^{GB}$  중 어느 하나 또는 둘 다는 전술한 것과 같은 트리아릴메틸 보호기일 수 있다. 한 양태에서,  $B^{1B}$  및  $B^{2B}$ 는 동일할 수 있다. 다른 양태에서,  $B^{1B}$  및  $B^{2B}$ 는 상이할 수 있다.

[0172] 화학식 L의 화합물의 아인산염은 인산염으로 산화되어 화학식 M의 화합물을 형성할 수 있다. 특정 양태에서, 상기 산화는 산화제로서 요오딘 및 산소 도우너로 물을 사용하여 실행될 수 있다.

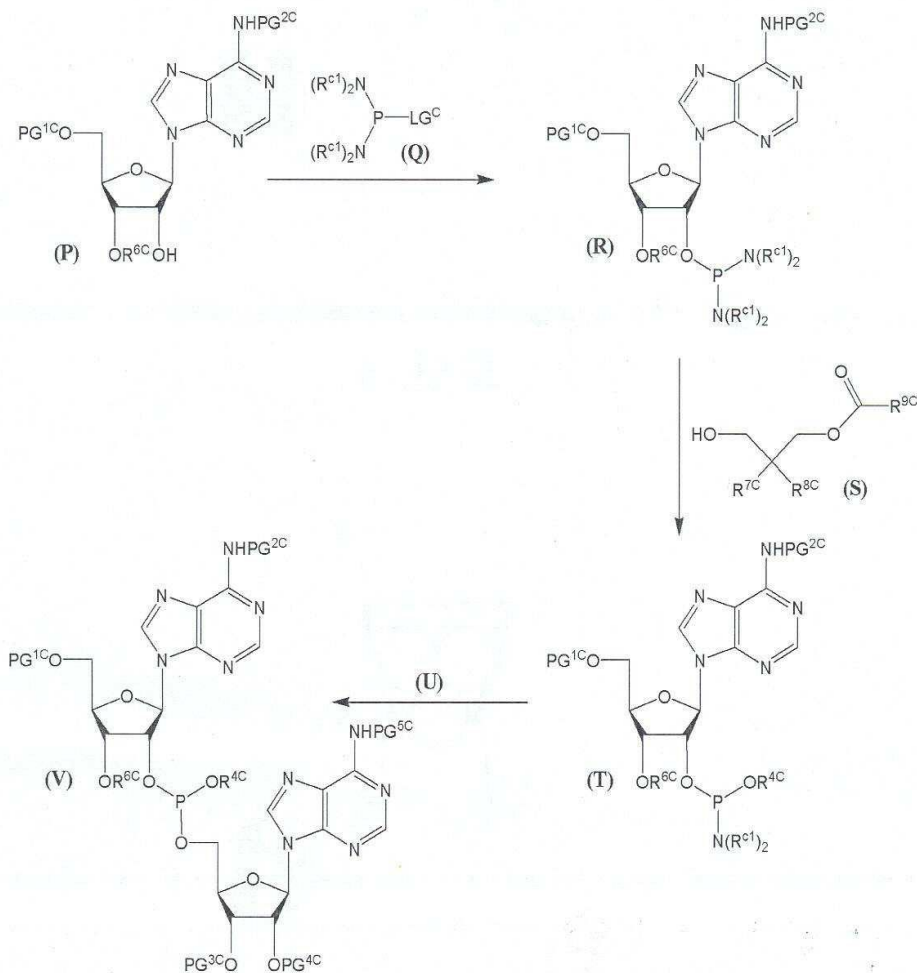
[0173]  $PG^{3B}$ 로 표시된 보호기를 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제거하여 화학식 N의 화합물을 형성할 수 있다. 예를 들어, 특정 양태에서,  $PG^{3B}$ 가 실릴 에테르기인 경우,  $PG^{3B}$ 는 테트라(알킬)암모늄 할라이드를 사용하여 제거될 수 있다. 하나의 예시적 테트라(알킬)암모늄 할라이드는 테트라(t-부틸)암모늄 플루오라이드이다. 특정 양태에서,  $PG^{3B}$ 는  $PG^{2B}$ 를 제거하지 않고/않거나, 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체에 부착된 아미노기에 존재하는 임의의 보호기 및/또는 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체의 환에 존재하는 NH기 상의 임의의 보호기를 제거하지 않고도  $PG^{3B}$ 가 제거될 수 있도록 선택적으로 제거될 수 있다. 예를 들어,  $PG^{3B}$ 는,  $PG^{2B}$ 를 제거하지 않고/않거나, 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체에 부착된 아미노기에 존재하는 임의의 보호기 및/또는 헤테로시클릭 염기 또는 이의 유도체의 환에 존재하는 NH기 상의 임의의 보호기를 제거하지 않는 시약, 예를 들어 테트라(알킬)암모늄 할라이드를 사용해 제거될 수 있다.

[0174] 화학식 O의 화합물을 화학식 N의 화합물 상의 5'-OH에 첨가할 수 있다. 특정 양태에서,  $R^{b1}$ 은 각각 독립적으로 임의 치환된  $C_{1-4}$  알킬이고;  $R^{6B}$ ,  $R^{7B}$  및  $R^{8B}$  각각은 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에 기재된  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 과 동일할 수 있다.

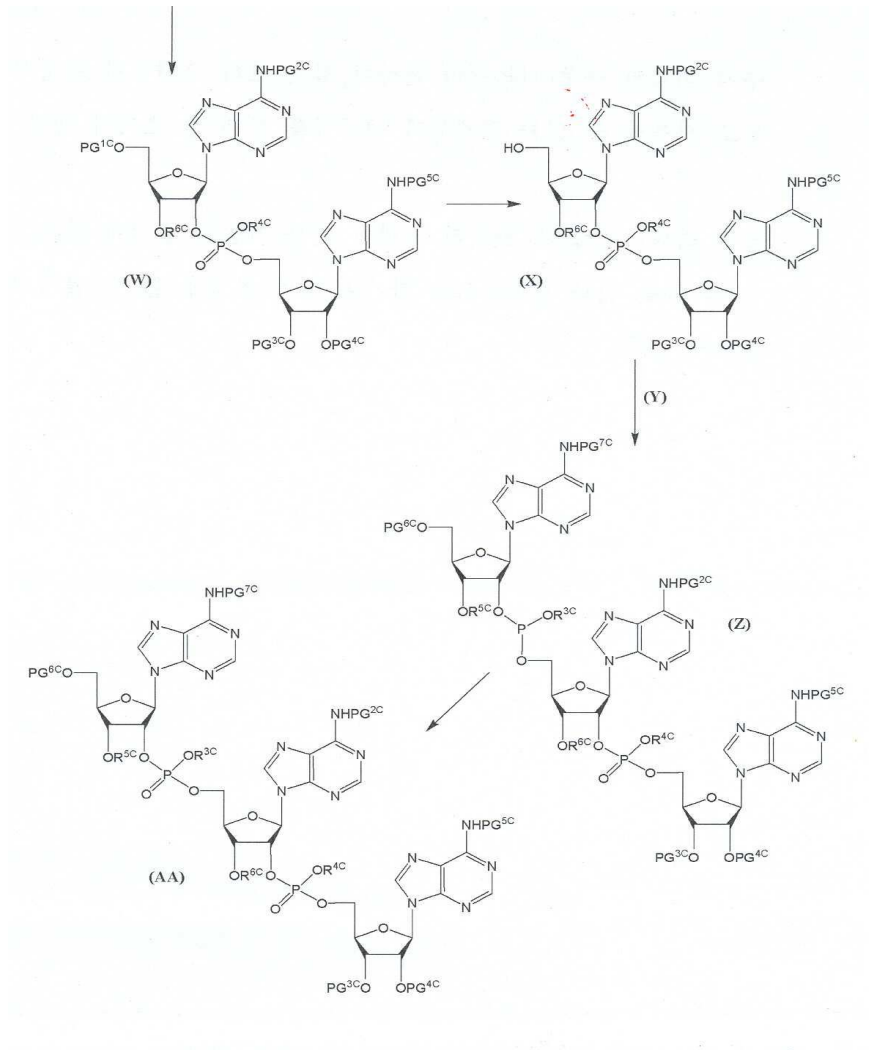
[0175]  $PG^{2B}$ 로 표시된 보호기,  $NS^{1B}$  및  $NS^{2B}$ 의 헤테로시클릭 염기에 부착되어 존재하는 임의의 추가적 보호기, 및  $NS^{1B}$  및  $NS^{2B}$ 의 2' 및 3'-위치에 하이드록시기로 부착된 산소 상의 임의의 보호기를 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제거하여 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있다. 한 양태에서,  $PG^{2B}$ 는 아세트산과 같은 산 또는  $ZnBr_2$ 와 같은 아연 디할라이드로 제거될 수 있다. 특정 양태에서, 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체, 예를 들어,  $B^{1B}$  및  $B^{2B}$ 는 산(예: 아세트산)으로 제거될 수 있는 트리아릴메틸 보호기로 보호될 수 있다. 예를 들어, 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체의 환들 중 어느 하나에 부착된 임의의 아미노기는 트리아릴메틸 보호기와 같은 하나 이상의 보호기로 보호될 수 있다. 특정 양태에서, 레볼리노일 보호기는  $NS^{2B}$ 의 하나 이상의 산소에 부착될 수 있다. 한 양태에서, 레볼리노일 보호기는 히드라지늄 아세테이트로 제거될 수 있다. 다른 양태에서, 실릴 에테르 보호기는  $NS^{2B}$ 의 하나 이상의 산소에 부착될 수 있다. 한 양태에서, 실릴 에테르기는 테트라알킬암모늄 할라이드(예: 테트라부틸암모늄 플루오라이드)를 사용하여 제거될 수 있다. 특정 양태에서,  $NS^{2B}$ 의 2' 및 3'-위치에 부착된 산소의 보호기는, 존재한다면, 선택적으로 제거될 수 있다. 예를 들어,  $NS^{2B}$ 의 2' 및 3'-위치에 부착된 산소의 보호기는  $NS^{1B}$  및  $NS^{2B}$ 의 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체에 부착된 임의의 보호기를 제거하지 않고도 제거될 수 있다. 또는,  $NS^{1B}$  및  $NS^{2B}$ 의 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체 상의 임의의 보호기는,  $NS^{2B}$ 의 2' 및 3'-위치에 부착된 산소의 어떠한 보호기도 제거하지 않

고, 상기 NS<sup>1B</sup> 및 NS<sup>2B</sup>의 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체 상의 보호기가 제거될 수 있도록 선택적으로 제거될 수 있다. 한 양태에서, NS<sup>2B</sup>의 2' 및 3'-위치에 부착된 산소의 보호기는, 존재한다면, NS<sup>1B</sup> 및 NS<sup>2B</sup>의 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체 상의 임의의 보호기가 제거되기 전에 제거될 수 있다. 다른 양태에서, NS<sup>2B</sup>의 2' 및 3'-위치에 부착된 산소의 보호기는, 존재한다면, NS<sup>1B</sup> 및 NS<sup>2B</sup>의 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체 상의 임의의 보호기가 제거된 후에 제거될 수 있다. 특정 양태에서, NS<sup>2B</sup>의 2' 및 3'-위치에 부착된 산소의 보호기들은, 거의 동시에 제거될 수 있다. 다른 양태에서, NS<sup>2B</sup>의 2' 및 3'-위치에 부착된 산소의 보호기들은, 순차적으로 제거될 수 있다. 특정 양태에서, NS<sup>1B</sup> 및 NS<sup>2B</sup>의 헤테로시클릭 염기 또는 헤테로시클릭 염기 유도체 의 보호기들은 거의 동시에 제거될 수 있다. 다른 양태에서, NS<sup>1B</sup> 및 NS<sup>2B</sup>의 헤테로시클릭 염기의 보호기들은 순차적으로 제거될 수 있다.

**반응식 2f**

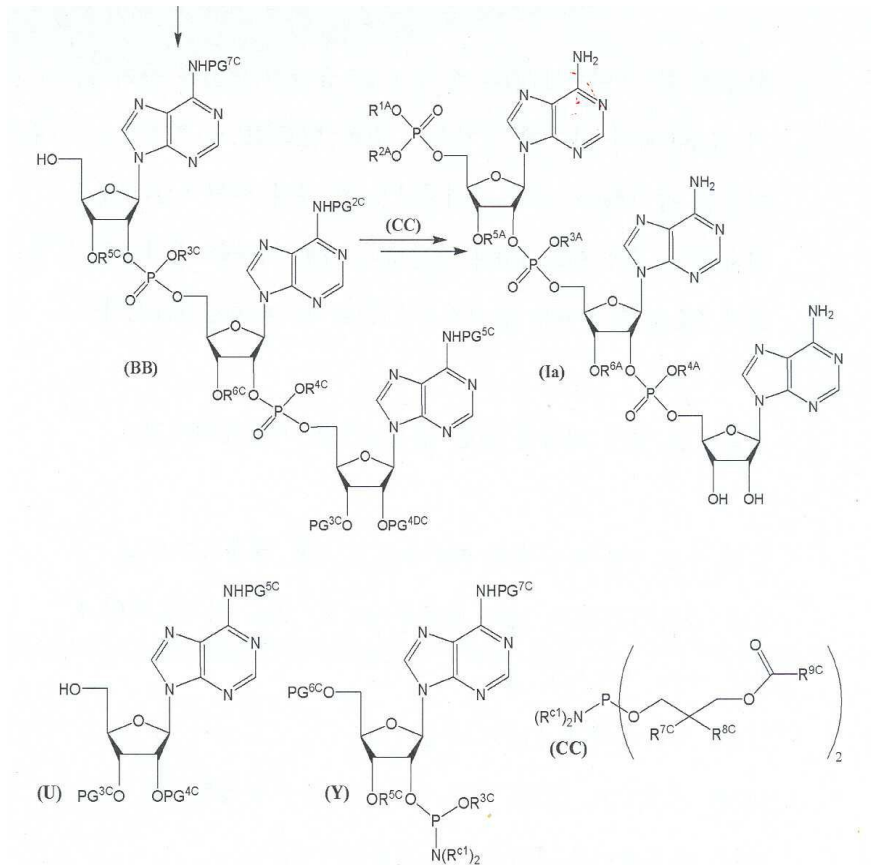


[0176]



[0177]





[0178]

[0179]

본원에 개시된 한 양태는 반응식 2f에 도시된 바와 같이 화학식 1a의 화합물을 합성하는 방법에 관한 것이다. 반응식 2f에서, R<sup>1C</sup>, R<sup>2C</sup>, R<sup>3C</sup>, R<sup>4C</sup>, R<sup>5C</sup>, R<sup>6C</sup>, R<sup>7C</sup>, R<sup>8C</sup>, R<sup>9C</sup>, R<sup>10C</sup>, R<sup>11C</sup> 및 R<sup>12C</sup>는 화학식 1a의 화합물과 관련하여 상술한 R<sup>1A</sup>, R<sup>2A</sup>, R<sup>3A</sup>, R<sup>4A</sup>, R<sup>5A</sup>, R<sup>6A</sup>, R<sup>7A</sup>, R<sup>8A</sup>, R<sup>9A</sup>, R<sup>10A</sup>, R<sup>11A</sup> 및 R<sup>12A</sup>와 각각 동일할 수 있다. PG<sup>1C</sup>, PG<sup>2C</sup>, PG<sup>3C</sup>, PG<sup>4C</sup>, PG<sup>5C</sup>, PG<sup>6C</sup> 및 PG<sup>7C</sup>는 적절한 보호기를 나타낸다. 특정 양태에서, PG<sup>1C</sup>는 실릴 에테르일 수 있다. 적합한 실릴 에테르의 예가 본원에 기재되어 있다. 한 양태에서, PG<sup>2C</sup>는 트리아릴메틸 보호기일 수 있다. 예시적 트리아릴메틸 보호기가 본원에 기재되어 있다.

[0180]

반응식 2f에 도시된 바와 같이, 포스포아미다이트는, 화학식 Q의 화합물을 2'-OH를 갖는 화학식 P의 화합물과 반응시켜 화학식 R의 화합물을 형성시킴으로써, 화학식 P의 화합물의 2'-위치에 형성될 수 있다. 한 양태에서, 각각의 R<sup>c1</sup>은 독립적으로 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬일 수 있고, LG<sup>C</sup>는 적절한 이탈기일 수 있다. 특정 양태에서, LG<sup>C</sup>는 할로젠일 수 있다. PG<sup>1C</sup> 및 PG<sup>2C</sup>가 존재하는 것의 이점은, 화학식 P의 화합물의 2'-위치에 화학식 Q의 화합물을 부가시킬 수 있고, 추후 합성 변환 과정 중에 발생할 수 있는 원치 않는 반응의 개수가 최소화되는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0181]

R<sup>4C</sup> 잔기는, 화학식 R의 화합물을 화학식 S의 화합물과 반응시켜 화학식 T의 화합물을 형성시킴으로써, 화학식 R의 화합물의 포스포아미다이트에 첨가될 수 있다. 특정 양태에서, 기재된 것과 같은 활성화제가 화학식 S의 화합물의 화학식 R의 화합물의 첨가를 촉진하기 위하여 사용될 수 있다.

[0182]

화학식 U의 화합물을 화학식 T의 화합물에 첨가하여 화학식 V의 화합물을 형성시킬 수 있다. 반응식 2f에 도시된 바와 같이, 화학식 U의 화합물은 이의 유리 5'-OH기를 통하여 화학식 T의 화합물에 첨가될 수 있다. 필요한 경우, 활성화제가 당해 반응을 촉진하기 위하여 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 화학식 U의 화합물의 PG<sup>3C</sup>는 레블리노일기일 수 있다. 특정 양태에서, 화학식 U의 화합물의 PG<sup>4C</sup>는 레블리노일기일 수 있다. 특정 양태에서, PG<sup>5C</sup>는 트리아릴메틸 보호기일 수 있다. 트리아릴메틸 보호기의 비제한적 리스트가 본원에 기술되어 있다.

[0183]

화학식 V의 화합물의 아인산염은 인산염으로 산화될 수 있다. 상기 아인산염은 당업자에게 공지된 방법을 사용

하여 산화될 수 있다. 하나의 예시적 방법은 산화제로 요오딘 및 산소 공급원으로 물을 사용하는 것이다.

[0184] 보호기인 PG<sup>1C</sup>를 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제거함으로써 화학식 X의 화합물을 형성시킬 수 있다. 예를 들어, PG<sup>1C</sup>가 실릴 에테르기인 경우, PG<sup>1C</sup>는 테트라(t-부틸)암모늄 플루오라이드와 같은 테트라(알킬)암모늄 할라이드를 사용하여 제거될 수 있다. 특정 양태에서, PG<sup>1C</sup>는, PG<sup>2C</sup>, PG<sup>3C</sup>, PG<sup>4C</sup> 및 PG<sup>5C</sup>로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상을 제거하지 않고도 PG<sup>1C</sup>가 제거되도록 선택적으로 제거될 수 있다. 예를 들어, PG<sup>1C</sup>는 PG<sup>2C</sup>, PG<sup>3C</sup>, PG<sup>4C</sup> 및 PG<sup>5C</sup>를 제거하지 않는 테트라(알킬)암모늄 할라이드와 같은 시약을 사용하여 제거될 수 있다.

[0185] 화학식 Y의 화합물을 화학식 X의 화합물에 첨가하여 화학식 Z의 화합물을 형성시킬 수 있다. 반응식 2f에 도시된 바와 같이, 화학식 Y의 화합물은 당해 화합물의 인을 통해 화학식 X의 화합물에 첨가될 수 있다. 이전 단계에서와 같이, 특정 양태에서, 활성화제가 상기 반응을 촉진하기 위하여 사용될 수 있다. 화학식 Y의 화합물은 본원에 개시된 구조(여기서, R<sup>3C</sup>가 화학식 Ia의 화합물과 관련하여 기술된 R<sup>3A</sup>와 동일할 수 있고; 각각의 R<sup>1C</sup>는 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬일 수 있고; PG<sup>6C</sup> 및 PG<sup>7C</sup>는 각각 보호기일 수 있다)를 가질 수 있다. 특정 양태에서, PG<sup>6C</sup>는 본원에 도시된 바와 같은 실릴 에테르기일 수 있다. 한 양태에서, PG<sup>7C</sup>는 트리아릴메틸 보호기일 수 있다. 예시적 트리아릴메틸 보호기가 본원에 기재되어 있다.

[0186] 화학식 Z의 화합물의 아인산염은 인산염으로 산화될 수 있다. 당업자에게 공지된 적절한 방법과 본원에 기재된 방법이 아인산염을 인산염으로 산화시키는데 사용될 수 있다.

[0187] 당업자에게 공지된 방법을 사용하여, PG<sup>6C</sup>가 화학식 AA의 화합물로부터 제거되어 화학식 BB의 화합물을 형성할 수 있다. 한 예로, PG<sup>6C</sup>가 실릴 에테르 보호기인 경우, 당해 보호기는 테트라(알킬)암모늄 할라이드를 사용하여 제거될 수 있다. 특정 양태에서, PG<sup>6C</sup>는, PG<sup>1C</sup>가 PG<sup>2C</sup>, PG<sup>3C</sup>, PG<sup>4C</sup>, PG<sup>5C</sup> 또는 PG<sup>7C</sup>로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상을 제거하지 않고도 제거되도록 선택적으로 제거될 수 있다. 예를 들어, PG<sup>6C</sup>는 PG<sup>2C</sup>, PG<sup>3C</sup>, PG<sup>4C</sup>, PG<sup>5C</sup> 및/또는 PG<sup>7C</sup>를 제거하지 않는 테트라(알킬)암모늄 할라이드와 같은 시약을 사용하여 제거될 수 있다.

[0188] 이후, 화학식 CC의 화합물을 화학식 BB의 화합물의 5'-말단 잔류물의 5'-OH에 부가시킬 수 있다. 특정 양태에서, 활성화제가 상기 반응을 촉진시키기 위하여 사용될 수 있다. 한 양태에서, 각각의 R<sup>1C</sup>는 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬이고; 각 R<sup>7C</sup>, 각 R<sup>8C</sup> 및 각 R<sup>9C</sup>는 화학식 Ia의 화합물에 관련하여 본원에 기재된 R<sup>7B</sup>, R<sup>8B</sup> 및 R<sup>9B</sup>와 동일할 수 있다.

[0189] PG<sup>2C</sup>, PG<sup>3C</sup>, PG<sup>4C</sup>, PG<sup>5C</sup> 및 PG<sup>7C</sup>로 표시된 보호기를 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제거함으로써, 화학식 Ia의 화합물을 형성할 수 있다. 특정 양태에서, PG<sup>3C</sup> 및 PG<sup>4C</sup>로 표시된 2-말단 잔류물의 2' 및 3'-위치에 부착된 산소의 보호기는 선택적으로 제거될 수 있다. 예를 들어, 위 보호기는 PG<sup>2C</sup>, PG<sup>5C</sup> 및 PG<sup>7C</sup>로 이루어진 그룹으로부터 선택된 어떤 보호기를 제거하지 않고 제거될 수 있다. 또는, 보호기 PG<sup>2C</sup>, PG<sup>5C</sup> 및 PG<sup>7C</sup>가 PG<sup>3C</sup> 및 PG<sup>4C</sup>와 같은 2' 및 3'-위치에 부착된 산소 상 임의의 보호기를 제거하지 않고 제거될 수 있도록, PG<sup>2C</sup>, PG<sup>5C</sup> 및 PG<sup>7C</sup>를 선택적으로 제거할 수 있다. 한 양태에서, PG<sup>2C</sup>, PG<sup>5C</sup> 및 PG<sup>7C</sup>로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상을 제거하기 전에 PG<sup>3C</sup> 및 PG<sup>4C</sup>를 제거할 수 있다. 한 양태에서, PG<sup>2C</sup>, PG<sup>5C</sup> 및 PG<sup>7C</sup>로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상을 제거한 후에 PG<sup>3C</sup> 및 PG<sup>4C</sup>를 제거할 수 있다. 특정 양태에서, PG<sup>3C</sup> 및 PG<sup>4C</sup>는 거의 동시에 제거될 수 있다. 다른 양태에서, PG<sup>3C</sup> 및 PG<sup>4C</sup>는 순차적으로 제거될 수 있다. 특정 양태에서, PG<sup>2C</sup>, PG<sup>5C</sup> 및 PG<sup>7C</sup>는 거의 동시에 제거될 수 있다. 다른 양태에서, PG<sup>2C</sup>, PG<sup>5C</sup> 및 PG<sup>7C</sup>는 순차적으로 제거될 수 있다.

[0190] 반응식 2a, 2b, 2c, 2d, 2e 및 2f에서 상술한 합성 방법은 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 화합물과 같은 본원에 기술된 임의의 화합물 및 임의의 양태를 합성하는 데 사용될 수 있다.

[0191] 약제학적 조성물

- [0192] 본원에 기재된 한 양태는 본원에 기재된 하나 이상의 화합물(예: 화학식 I의 화합물 및/또는 화학식 Ia의 화합물)의 치료적 유효량, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 이의 배합을 포함할 수 있는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0193] '약제학적 조성물'이란 용어는 본원에 기재된 화합물과, 희석제 또는 담체와 같은 기타 화학 성분의 혼합물을 뜻한다. 약제학적 조성물은 유기체로의 화합물의 투여를 촉진시킨다. 화합물을 투여하는 다수의 기술이 해당 분야에 존재하며, 이러한 기술은 경구, 근육내, 안구내, 비강, 정맥, 주사, 분무, 비경구 및 구조적 투여를 포함하되, 이에 한정되지 않는다. 약제학적 조성물은 또한 화합물을, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등과 같은 무기 또는 유기산과 반응시킴으로써 수득될 수 있다. 약제학적 조성물은 일반적으로 특정의 의도된 투여 경로에 맞춰진다.
- [0194] '생리적으로 허용되는'이란 용어는 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 제거하지 않는 담체, 희석제 또는 부형제를 정의한다.
- [0195] 본원에 사용된 바와 같이, '담체'는 세포 또는 조직 내로의 화합물의 혼입을 촉진하는 화합물을 뜻한다. 예를 들어, 한정없이, 디메틸 설펝사이드(DMSO)는 대상체의 세포 또는 조직 내로의 다수의 유기 화합물의 흡수를 촉진하는 데 흔히 사용되는 담체이다.
- [0196] 본원에 사용된 바와 같이, '희석제'는 약리학적 활성은 나타내지 않지만 약제학적으로 필요하거나 바람직할 수 있는 약제학적 조성물 내의 성분을 뜻한다. 예를 들어, 희석제는 약물의 질량이 제조하거나 투여하기에 극히 작은 효능있는 약의 부피를 증가시키는데 사용될 수 있다. 희석제는 또한 주사, 복용 또는 흡입으로 투여되는 약물을 용해시키기 위한 액체일 수 있다. 해당 분야에서 흔한 희석제 형태는 사람 혈액의 조성물을 흉내낸 인산 완충 식염수와 같은 완충된 수용액이나, 이에 한정되지 않는다.
- [0197] 본원에 사용된 바와 같이, '부형제'는 약제학적 조성물에, 부피, 농도, 안정성, 결합력, 유효성, 붕괴력 등을 제공하기 위해 첨가되는 불활성 성분을 나타낸다.
- [0198] 본원에 개시된 약제학적 조성물은 그 자체로 환자에게 투여되거나, 배합 요법에서와 같이 다른 활성 성분과 혼합되거나, 담체, 희석제, 부형제 또는 이의 배합과 혼합된 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 적합한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 다르다. 본원에 기재된 화합물의 제형 및 투여 기술은 당업자에게 공지되어 있다.
- [0199] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 자체로 공지된 방법, 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 드라제-제조, 가루화, 에멀전화, 캡슐화, 인트래핑 또는 정제화 공정에 의해 제조될 수 있다. 또한, 활성성분은 본래 의도된 목적을 달성하기 위해 유효량으로 함유된다. 본원에 개시된 약제학적 배합물에 사용된 다수의 화합물은 약제학적으로 허용되는 반대이온과의 염 형태로 제공될 수 있다.
- [0200] 적절한 투여 경로는, 예를 들어, 경구, 직장, 국소적 경점막 또는 장 투여; 경막내, 직접 뇌실내, 복막내, 비강, 안구 주사 또는 분무 뿐 아니라 근육, 피하, 정맥, 골수내 주사를 포함한 비경구 투여를 포함할 수 있다.
- [0201] 또한, 전신 투여 방식보다는 국소적 방식, 예를 들어, 화합물을 병변 부위 내 직접적으로 디포(depot) 또는 서방형 제형으로 주입하는 방식으로 투여할 수 있다. 더욱이, 화합물을 표적화된 약물 전달 시스템, 예를 들어, 조직-특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 투여할 수 있다. 상기 리포솜은 기관에 의해 선택적으로 표적화되고 흡수될 것이다.
- [0202] 본 조성물은, 필요한 경우, 활성 성분을 포함하는 하나 이상의 용량 형태를 포함하는 팩 또는 디스펜서 장치 내 제공될 수 있다. 팩은 예를 들어 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치는 투여 설명서를 수반할 수 있다. 팩 또는 디스펜서는 또한 약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부당국에 의해 규정된 형태의 용기 관련 문구를 수반할 수 있으며, 상기 문구는 정부당국이 당해 약물 형태가 사람 또는 동물에 투여될 수 있음을 승인하였음을 보여준다. 이러한 문구는, 예를 들어 처방 약물에 대한 미국 FDA에 의해 승인된 라벨이거나 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 허용되는 약제학적 담체 내 제형화된 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물이 또한, 제조되고, 적합한 용기 내 위치되고, 지정된 질환 치료를 위해 라벨링될 수 있다.
- [0203] 사용 방법
- [0204] 본원에 기재된 한 양태는 화학식 I의 화합물 및/또는 화학식 Ia의 화합물과 같은 본원에 기재된 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량, 또는 본원에 기재된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에 투

여하는 것을 포함하는, 질환 또는 이상을 치료 및/또는 개선하는 방법에 관한 것이다.

- [0205] 본원에 기재된 특정 양태는 본원에 기재된 하나 이상의 화합물(예: 화학식 I 및/또는 화학식 Ia의 화합물)의 치료적 유효량 또는 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을, 종양 질환을 앓고 있는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 종양 질환을 개선하거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 양태에서, 상기 종양 질환은 암일 수 있다. 특정 양태에서, 상기 종양 질환은 고형 종양과 같은 종양일 수 있다. 한 양태에서, 상기 종양 질환은 백혈병일 수 있다. 예시적 백혈병은 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML) 및 아동 골수단핵구성 백혈병(JMML)을 포함하되, 이에 한정되지 않는다.
- [0206] 본원에 개시된 한 양태는, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량 또는 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을, 종양을 가진 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양 성장을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0207] 본원에 기재된 다른 양태는, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량 또는 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을, 바이러스에 감염된 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 바이러스 감염의 개선 또는 치료 방법에 관한 것이다. 한 양태에서, 바이러스 감염은, 아데노바이러스, 알파바이러스과, 아르보바이러스, 아스트로바이러스, 분야바이러스과, 코로나바이러스과, 필로바이러스과, 플라비바이러스과, 헤파드나바이러스과, 헤르페스바이러스과, 알파헤르페스바이러스과, 베타헤르페스바이러스과, 감마헤르페스바이러스과, 노위크 바이러스, 아스트로바이러스과, 칼리시바이러스과, 오르토믹소바이러스과, 파라믹소바이러스과, 파라믹소바이러스, 볼거리 바이러스, 모르빌리바이러스, 파포바바이러스과, 파르보바이러스과, 피코르나바이러스과, 아프토바이러스과, 카르디오바이러스과, 엔테로바이러스과, 콕사키 바이러스, 소아마비 바이러스, 라이노바이러스과, 피코드나바이러스과, 수두 바이러스과, 레오바이러스과, 로타바이러스, 레트로바이러스과, A-타입 레트로바이러스, 면역 결핍 바이러스, 백혈병 바이러스, 조류 육종 바이러스, 램도바이러스, 루비바이러스과 및/또는 토가바이러스과로 이루어진 그룹으로부터 선택된 바이러스에 의해 발생할 수 있다.
- [0208] 본원에 개시된 한 양태는, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량 또는 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을, 기생충 질환에 걸린 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 기생충 질환을 개선하거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 양태에서, 상기 기생충 질환은 샤가스병일 수 있다.
- [0209] 본원에 사용된 바와 같이, '대상체'는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되는 동물을 뜻한다. '동물'은 물고기, 조개, 파충류 및 특히, 포유류와 같은 냉혈 및 온혈의 척추 및 무척추 동물을 포함한다. '포유류'는, 한정없이, 마우스, 랫트, 토끼, 기니아 피그, 개, 고양이, 양, 염소, 젖소, 말, 원숭이, 침팬지 및 유인원, 및, 특히 사람을 포함하되, 이에 한정되지 않는다.
- [0210] 본원에 사용된 바와 같은 용어 '치료하는', '치료', '치료적' 또는 '치료요법'은 질환 또는 병을 완전히 치료하거나 소멸시키는 것을 뜻하는 것은 아니다. 질환 또는 병의 임의의 원치않는 징후 또는 증상을 어느 정도 완화시키는 것을 치료 및/또는 치료요법으로 간주할 수 있다. 더욱이, 치료는 환자의 웰빙의 전체적 감정 또는 외관을 악화시킬 수 있는 행동을 포함할 수 있다.
- [0211] '치료적 유효량'이란 용어는 지정된 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 활성 화합물 또는 약제학적 약물의 양을 나타내기 위하여 사용된다. 예를 들어, 화합물의 치료적 유효량은 질환의 증상을 방지, 완화 또는 개선시키는 데 필요한 양이거나, 치료 대상체의 수명을 연장하는데 필요한 양일 수 있다. 이러한 반응은 조직, 시스템, 동물 또는 사람에게서 발생할 수 있고, 치료되어야 할 질환의 증상 완화를 포함한다. 치료적 유효량을 정하는 것은, 특히 본원에 제공된 상세한 기재에 비추어, 당업자들의 능력안에 있다. 1회 투여량으로 요구되는 본원에 기재된 화합물의 치료적 유효량은 투여 경로, 치료 대상인 사람을 포함한 동물의 유형 및 고려되는 특정 동물의 신체적 특성에 따라 다를 것이다. 상기 용량은 원하는 효과를 달성하기 위하여 맞추어질 수 있으나, 체중, 식이, 수반 약물 및 의학 분야의 기술자들이 고려할 다른 요소들과 같은 요소에 따라 다를 것이다.
- [0212] 당업자에게 명백하듯이, 생체내 유효한 투여 용량 및 특정한 투여 방식은, 연령, 체중, 질환의 중증도 및 치료 대상 포유류 종류, 채택되는 특정 화합물, 및 이러한 화합물이 채택되는 특정 용도에 따라 다를 것이다(참조예: Fingle et al. 1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 중 특히 제1장 제1면을 참조, 당해 문헌은 참조에 의해 전체가 본원에 혼입된다). 목적하는 결과를 달성하기 위하여 필요한 용량 수준인 유효 용량 수준의 결정은, 통상적인 약리학적 방법을 사용하여 당업자에 의해 성취될 수 있다. 일반적으로, 약물을 사람에게 임상 적용하는 것은 저용량 수준에서 시작하여 목적하는 효과가 달성될 때까지 용량 수준을 증가시킨다. 또는,

확립된 약리학적 방법을 사용하는 허용되는 시험관 내 연구가 본원에서 확인된 조성물의 유용한 용량 및 투여 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다.

- [0213] 정확한 용량은 대부분의 경우 약물마다 달리 결정될 것이지만, 용량에 관한 특성의 일반화가 이루어질 수 있다. 성인 환자의 일일 용량 처방은 예를 들어, 1회 경구 투여량으로 각 활성 성분 0.01 mg 내지 3000 mg, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg(예: 5 내지 200 mg)일 수 있다. 용량은 단일 용량이거나, 환자의 필요에 따라 1일 이상 과정으로 2회 이상 연속해서 제공될 수 있다. 특정 양태에서, 화합물은 예를 들어 1주일 이상, 수개월 또는 수년 동안의 연속적 치료 기간 동안 투여될 것이다.
- [0214] 적어도 특정 병에 대한 화합물의 사람 용량이 확정된 경우에, 본 발명은 그러한 동일한 용량, 또는 당해 확정된 사람 용량의 0.1% 내지 500%, 보다 바람직하게는 약 25% 내지 250%의 용량을 사용할 것이다. 새로 개발된 약제학적 조성물의 경우에서와 같이, 사람 용량이 미정인 경우, 적절한 사람 용량은 ED<sub>50</sub> 또는 ID<sub>50</sub> 값, 또는 동물을 대상으로 한 독성 연구 및 효능 연구에 의해 확인된, 시험관 내 또는 생체 내 연구로부터 도출된 기타 적합한 값으로부터 추론될 수 있다.
- [0215] 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 경우 용량은 유리 염기로 계산될 수 있다. 당업자들이 이해하는 바와 같이, 특정 상황에서는 본원에 기재된 화합물을 특히 공격적 질병 또는 감염을 효과적이고 공격적으로 치료하기 위하여 상술한 바람직한 용량 범위를 초과하거나 훨씬 초과하여 투여하는 것이 필요할 수도 있다.
- [0216] 용량 및 간격은 조절되는 효과 또는 최소 유효 농도(MEC)를 유지하는데 충분한 활성 잔기의 혈장 농도를 제공하기 위하여 개별적으로 조정될 수 있다. MEC은 각각의 화합물에 따라 달라질 것이나 시험관 내 데이터로부터 계산될 수 있다. MEC에 도달하기 위해 필요한 용량은 개인의 특성 및 투여 경로에 따라 다를 것이다. 그러나, HPLC 검사 또는 생검사(bioassay)가 혈장 농도 측정하기 위하여 사용될 수 있다.
- [0217] 투여 간격은 또한 MEC 값을 사용하여 결정될 수 있다. 조성물은 혈장 농도가 시간의 10-90%, 바람직하게는 30-90% 및 가장 바람직하게는 50-90% 동안, MEC 을 상회하여 유지하도록 하는 처방을 사용하여 투여되어야 한다. 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우에는, 약물의 유효 국소 농도가 혈장 농도와 관련이 없을 수 있다.
- [0218] 담당 의사는 독성 또는 기관 기능장애로 인해 언제 및 어떻게 치료를 종료, 중단 또는 조절할 지를 알 것임을 유의해야 한다. 반대로, 담당 의사는 임상 반응이 적절치 않다면(독성을 배제하고) 더 높은 농도로 치료를 조정하는 것을 알 것이다. 관심 장애의 관리시 투여 용량의 정도는 치료되어야 할 병의 중증도 및 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 병의 중증도는, 부분적으로 표준적 진단 평가 방법에 의해 평가될 수 있다. 추가로, 용량 및 가정 용량 빈도는 또한 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 달라질 것이다. 상술한 프로그램과 비교되는 프로그램이 수의학 분야에서 사용될 수 있다.
- [0219] 사람 이외의 동물 연구에서, 후보 제품의 적용을 높은 용량 수준에서 시작하여, 목적하는 효과가 더 이상 나타나지 않거나 부작용이 사라질 때까지 용량을 감소시킨다. 용량은 목적하는 효과 및 치료 적응증에 따라서 넓은 범위로 달라질 수 있다. 또는, 용량은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 환자의 표면적에 기초하여 계산될 수 있다.
- [0220] 본원에 기재된 화합물은 공지된 방법을 사용하여 효능 및 독성에 대하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 특정 화합물의 독성 또는 특정 화학적 잔기를 공유하는 이 화합물의 하위집합(subset)의 독성은 포유류와 같은 동물, 또는 특히 사람의 세포주에 대한 시험관 내 독성을 측정함으로써 확립될 수 있다. 그러한 연구의 결과로 포유류와 같은 동물, 또는 특히 사람에 있어서의 독성을 빈번히 예측할 수 있다. 또는, 동물 모델, 예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼 또는 원숭이에서의 특정 화합물의 독성은 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 특정 화합물의 효능은 특정한 인정된 방법, 예를 들어, 시험관 방법, 동물 모델 또는 사람 임상 실험을 사용하여 확립될 수 있다. 인정된 시험관 내 모델은 암, 심혈관 질환 및 다양한 면역 기능 장애를 포함하되 이에 한정되지 않는 거의 모든 종류의 병에 대해 존재한다. 허용되는 동물 모델을 사용하여 상기 병을 치료하기 위한 화합물질의 효능을 확립할 수 있다. 효능을 측정하기 위한 모델을 선택함에 있어서, 당업자는 선행 기술을 참조하여 적합한 모델, 용량 및 투여 경로, 및 처방을 선택할 수 있다. 물론, 사람 임상 실험 또한 사람에서의 화합물의 효능을 측정하기 위하여 사용될 수 있다.

**실시예**

- [0221] 하기 실시예에서는 본 발명의 양태에 대하여 더 상세하게 기술하며, 실시예는 발명의 범위를 제한하려는 의도가 전혀 없다.

- [0222] 실시예 1
- [0223] 화합물 5 및 6의 합성
- [0224] 화합물 5 및 6은 도 1이 도시하는 일반 반응식을 따라서 제조한다.
- [0225] 시아노아세테이트 1을 3급 아민(예: Et<sub>3</sub>N)의 존재하에서 포름알데히드로 처리함으로써 비스-하이드록시메틸화시켜 비스-하이드록시메틸 유도체 2를 생성시킨다[참조: Gizaev 등의 Synthesis(1997), 1281-4, 당해 문헌은 참조에 의해 본원에 혼입된다]. 산성 매질(예: TFA/THF)에서 디올 2를 오르토에스테르 R<sup>x</sup>COEt<sub>3</sub>로 처리하여 아세탈을 생성시켜 중간물 3을 생성시킨다. 화합물 3을 이후 TFA/H<sub>2</sub>O/THF로 처리하여 알코올 4로 가수분해시킨다. 중간물 4는 이후 DiPEA/N-Me-Im의 존재하에서 ClP(Ni(Pr)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>를 이용한 표준 포스포틸화(phosphitylation)에 의하여 포스포아미디트 5로 전환되거나, Cl<sub>2</sub>P(Ni(Pr)<sub>2</sub>)를 포스포틸화(phosphitylating) 시약으로 사용하여 포스포아미디트 6으로 전환된다.
- [0226] 실시예 2
- [0227] 화합물 7의 합성
- [0228] 화합물 15를 생성하는 하나의 합성 경로가 도 2의 일반 반응식에 도시되어 있다.
- [0229] 본원에 참고 문헌으로 전체가 포함된 Griffin 등의 Tetrahedron(1967), 23, 2301에서 기술한 과정을 사용한 리보아데노신 7의 시스 디올 기능의 표준적 보호로 중간물 8이 생성된다. 화합물 8은 5'-OH에서 실릴 보호기(예: TVDMSiCl/Py)의 도입으로 보호되고, N<sup>6</sup> 아미노 작용기는 MMTrCl/Py로 뉴클레오시드 9를 처리함으로써 도입된 MMTr기에 의해 보호된다. 뉴클레오시드 10의 약한 산성 처리로 환 2', 3' 오르토 에스테르를 가수분해하여 보호된 뉴클레오시드 11과 2' 아실 이성체 12의 혼합물을 생성시킨다. 희망한다면, 다음 단계를 진행시킴으로써 화합물 11 및 12를 분리시킬 수 있다. 화합물 11 및 12를 표준 조건하(예: ClP(Ni(Pr)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>를 사용한 후 축합 시약(예: 테트라졸 또는 이의 유도체)의 존재하 알코올 4를 이용하여 동일 반응계 축합) 포스포틸화한다. 화합물 15는 관련 3' 이성체 16에서 분리시킨 후 수득된다. 또는, 2' 및 3' 아실 이성체 11 및 12의 혼합물을 테트라졸 또는 이의 유도체의 존재하 시약 5와 축합시킨다. 원한다면, 생성된 포스포아미디트 15 및 16을 분리시킬 수 있다.
- [0230] 실시예 3
- [0231] 화합물 25 및 26의 합성
- [0232] 화합물 25 및 26을 생성하는 하나의 합성 경로를 도 3의 일반 반응식에 도시하였다.
- [0233] 리보아데노신의 제1 5'-OH 및 N<sup>6</sup>-아미노기를 MMTrCl/Py로 처리하여 선택적으로 보호한 후 2' 및 3' OH에 레블리닐 보호기들(예: Lev<sub>2</sub>O/Py를 사용)을 도입하여 완전하게 보호된 뉴클레오시드 18을 산출한다. 18에서 산에 불안정한 MMTr기들을 제거하고 실릴 보호기(예: iPrSiCl/DMF/오미다졸을 사용)로 5'-OH를 선택적으로 보호하여 중간물 20을 생성한다. 화합물 20의 N<sup>6</sup> 아미노기에 MMTr를 선택적으로 부가하여(예: MMTrCl/Py를 사용) 화합물 21을 생성할 수 있다. 중간물 21에서 5' 실릴기를 제거하는 것은 2' 말단 빌딩 블럭 26을 제공하는 반면, 동 화합물에서 2', 3' 시스 디올 레블리닐 보호기들을 제거하는 것(예: H<sub>2</sub>NNH<sub>3</sub>-아세테이트/Py/AcOH를 사용)은 뉴클레오시드 22를 생성시킨다[참조: Jeker 등의 Helv. Chim. Acta.(1988), 71, 1895, 당해 문헌은 참조에 의해 전체가 본원에 혼입된다]. DMSO 중 Ag<sub>2</sub>O의 존재하 R<sup>y</sup>COOCH<sub>2</sub>X(여기서, X는 이탈기(예: NaI의 존재하 각 Cl 유도체로부터 동일 반응계에서 생성된 것)이다)를 사용한 알킬화에 의하여 화합물 22에 아실옥시메틸기를 첨가할 수 있다. 2' 및 3' 이성체인 24 및 25를 분리시킨 후 테트라졸의 존재하 시약 5로 포스포틸화하여 화합물 25를 생성한다.
- [0234] 실시예 4
- [0235] 3'-O 아실 삼량체 및 3'-O 아실옥시메틸 삼량체의 합성
- [0236] 삼량체 31 및 36을 생성하는 예시적 합성 경로가 도 4 및 도 5의 일반 반응식에 도시되어 있다.

[0237] 화합물 26을 테트라졸 또는 이의 유도체(예: S-Et 또는 Bzl)의 존재하에 포스포아미디트 15와 축합시켜 보호된 이량체 27을 생성한다. 이량체 27 상 5'를 보호하는 실릴기를 제거하여 5'-탈보호된 이량체 28이 생성되고 이는 포스포아미디트 15와 다시 결합하여 보호된 삼량체 29를 생성한다. 화합물 29에서 5'-실릴기를 제거하면 5'-탈보호된 중간물 30이 산출되고 이는 이후 테트라졸 또는 이의 유도체의 존재하에 포스포아미디트 6과 결합한다. 아데노신 잔류물의 N<sup>6</sup> 위치는 산 처리로 탈보호된다. 말단 2'-아데노신 잔기의 2'- 및 3'-OH의 레블리닐기들 또한 예를 들어 H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>-아세테이트/Py/AcOH를 사용해서 제거한다. 최종 정제로 보호된 인산염 작용기 및 3'-O-아실기를 지닌 삼량체 31을 산출한다.

[0238] 3'-O-아실옥시메틸 삼량체, 즉 화합물 36은 테트라졸 또는 이의 유도체(예: S-Et 또는 Bzl)의 존재하에 포스포아미디트 24와 결합된 화합물 26을 출발 물질로 하여 보호된 이량체 32를 생성시키는 것을 시작으로 하여 제조된다. 이량체 24의 5'-OH는 F<sup>-</sup> 처리로 실릴 보호기를 제거하여 탈보호된다. 5' 탈보호된 이량체 33은 분리시켜고 포스포아미디트 24와 다시 결합하여 보호된 삼량체, 즉 화합물 34를 생성시킨다. 삼량체 34를 F<sup>-</sup> 처리로 5' 탈보호한 후 포스포아미디트 6과 결합시켜 5'-인산화 보호된 삼량체, 즉 화합물 35를 수득한다. 아데노신 잔류물들의 N<sup>6</sup> 위치 및 말단 2'-아데노신 잔기의 2'- 및 3'-OH를 전술한 것처럼 탈보호한다. 최종적으로 정제한 후 보호된 인산염의 작용기들과 3'-O-아실옥시메틸기들을 가진 화합물 36을 수득한다.

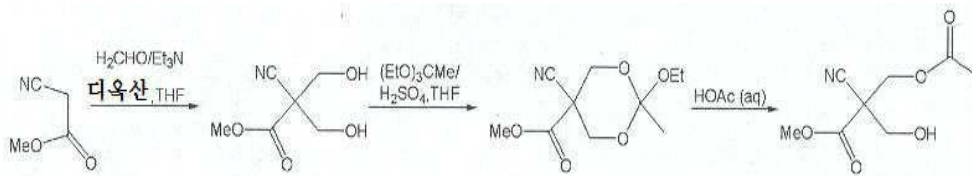
[0239] 실시예 5

[0240] 개질된 삼량체의 합성

[0241] 도 1 내지 5에서 도시된 반응식은 보편적이며 개질된 뉴클레오시드(예: 항-바이러스, 항종양 및/또는 항-기생충)의 도입을 위하여 사용할 수 있음을 이해할 가치가 있다. 도 6은 예시적인 개질된 출발 물질인 뉴클레오시드를 도시한다. 바람직하게는, 개질된 뉴클레오시드 유사체는 5'-OH를 가진다.

[0242] 실시예 6

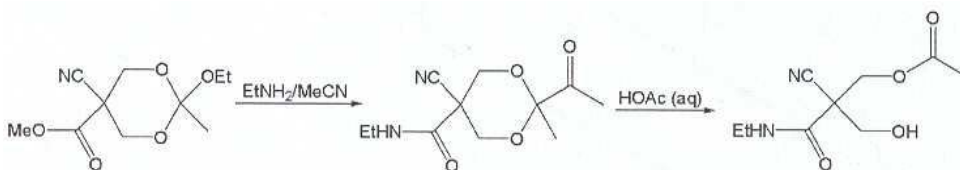
[0243] 1-메틸-3-아세톡시-2-시아노-2-(하이드록시메틸)프로피노에이트



[0244]

[0245] 실시예 7

[0246] 2-시아노-3-(에틸아미노)-2-(하이드록시메틸)-2-옥소프로필 아세테이트



[0247]

[0248] 실시예 8

[0249] 속도론적 연구

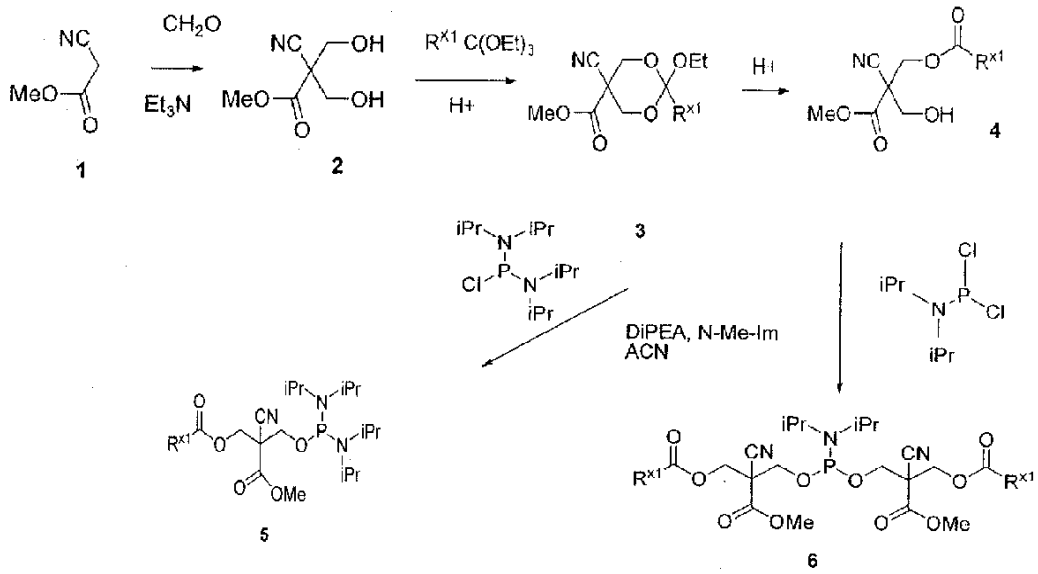
[0250] **세포 추출물의 제조.** 10 x 10<sup>6</sup>개의 인간 전립선암 세포(PC3)들을 0°C에서 10분 동안 10 mL의 RIPA-완충액(15 mM의 트리스-HCl pH 7.5, 120 mM의 NaCl, 25 mM의 KCl, 2 mM의 EDTA, 2 mM의 EGTA, 0.1% 디옥시콜릭산, 0.5% 트리톤 X-100, 완성 프로테아제 억제제 혼합물(Complete Protease Inhibitor Cocktail, Roche Diagnostics GmbH, 독일)로 보충한 0.5% PMSF)로 처리하였다. 대부분의 세포가 당해 저삼투압성 처리에 의하여 분해되고 남은 세포는 기계적으로 분해되었다. 수득한 세포 추출물을 원심 분리(900 rpm, 10분)하고 펠릿을 폐기하였다. 추출물을 -20°C에서 저장하였다.

- [0251] **세포 추출물 내의 시험 화합물의 안정성.** 전술한 것처럼 세포 추출물을 제조하고(1 mL), 9배 용적의 HEPES 완충액(0.02 mol L<sup>-1</sup>, pH 7.5, NaCl과의 I=0.1 mol L<sup>-1</sup>)으로 희석하였다. 시험 화합물(0.1 mg)을 3 mL의 상기 HEPES 완충된 세포 추출물에 첨가하고 혼합물을 22±1°C로 보관하였다. 적당한 간격으로 150 μL의 분취물을 취하여 SPARTAN 13A(0.2 μm)로 여과시킨 후 냉수조에서 식혔다. 상기 분취물을 즉시 HPLC-ESI 질량 분광학(Hypersil RP 18, 4.6 x 20 cm, 5 μm)으로 분석하였다. 처음 10분 동안 4% MeCN을 함유하는 0.1% 수성 포름산으로 용리시킨 후 MeCN의 함량을 40분 동안 선형 기울기로 50%까지 증가하였다.
- [0252] 세포 추출물의 안정성 실험 결과를 도 8 내지 13에 도시하고 있다. 도 8은 HEPES 완충액으로 희석한 세포 추출물 내에서 10분 후의 3'0-아실옥시메틸 보호된 모노-뉴클레오시드의 플롯이다.
- [0253] 도 9 내지 13은 HEPES 완충액으로 희석한 세포 추출물에 투입한 지 0, 20분, 1시간 20분, 3시간 40분, 2일 및 7일 후, 3'0-아실옥시메틸 및 인산염 보호된 이량체의 플롯을 도시한다. 도 11에서 보이는 바와 같이, 2,2-이치환-3-아실옥시프로필 보호기는 이량체로부터 용이하게 제거되었다. 거의 하루 후, 출발 이량체가 완전히 탈보호된 인산염 이량체로 전환하였다. 탈보호된 인산염 이량체는 이후 천천히 완전히 탈보호된 이량체로 전환하였다(참조: 도 13). 이 후 추가적 세포 추출물(세포 추출물:용액 용적=3 mL:10 mL)의 농도에 첨가하였다. 도 14 내지 17는 14일, 15일, 19일 및 28일 후의 3'0-아실옥시메틸 및 인산염 보호된 이량체의 플롯을 도시한다. 도 14 내지 17이 도시하는 것처럼, 탈보호된 인산염 이량체는 지속적으로 완전히 탈보호된 이량체로 전환하였다.
- [0254] **돼지 간 에스테라아제에 대한 시험 화합물들의 안정성.** 시험 화합물(1 mg) 및 3 mg(48 단위)의 시그마 돼지 간 에스테라아제(66H7075)를 3 mL의 HEPES 완충액(0.02 mol L<sup>-1</sup>, pH 7.5, NaCl과의 I=0.1 mol L<sup>-1</sup>)에 용해하였다. 전술한 방식으로 세포 추출물의 안정성 실험을 실시하였다.
- [0255] 돼지 간 에스테라아제(PLE)에 노출한 후 안정성 실험의 결과가 도 7 및 18 내지 20에 도시되어 있다. 도 7은 PLE에 노출시킨 지 5일 후의 3'0-아실옥시메틸 보호된 모노-뉴클레오시드의 플롯이다. 도 7에 도시된 바와 같이, PLE는 모노-뉴클레오시드에서 3'0-아실옥시메틸기를 완전하게 제거하였다.
- [0256] 도 18 내지 20은 각각 PLE에 노출시킨 지 20분, 2시간 및 20시간 후의 3'0-아실옥시메틸 및 인산염 보호된 이량체의 플롯을 도시한다. 도 18에 도시된 바와 같이, PLE는 이량체로부터 인산염 2,2-이치환된-3-아실옥시프로필 보호기를 용이하게 제거하였다. 비교해 보면, PLE는 이량체의 3'0-아실옥시메틸기를 훨씬 저속으로 제거하였다. 그러나, 도 20에서 도시하는 바와 같이 약 20시간 이후, 출발 이량체 대부분이 인산염 탈보호되거나 완전히 탈보호된 이량체로 변화하였다.
- [0257] **사람 혈청 내의 안정성 실험.** 전술한 방식으로 세포 추출물 전체에 대해 사람 혈청 내의 안정성 실험을 실행하였다. HEPES 완충액(0.02 mol L<sup>-1</sup>, pH 7.5, NaCl과의 I=0.1 mol L<sup>-1</sup>)으로 1:1 희석한 혈청에서 측정을 실시하였다.
- [0258] 당업자는 본 발명의 정신에서 벗어나지 않으면서 본 발명을 다양하게 변경할 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 상기 형태는 오직 예시를 위한 것으로, 본 발명의 범위를 이로 한정하려는 의도는 없음을 명확히 이해해야 한다.



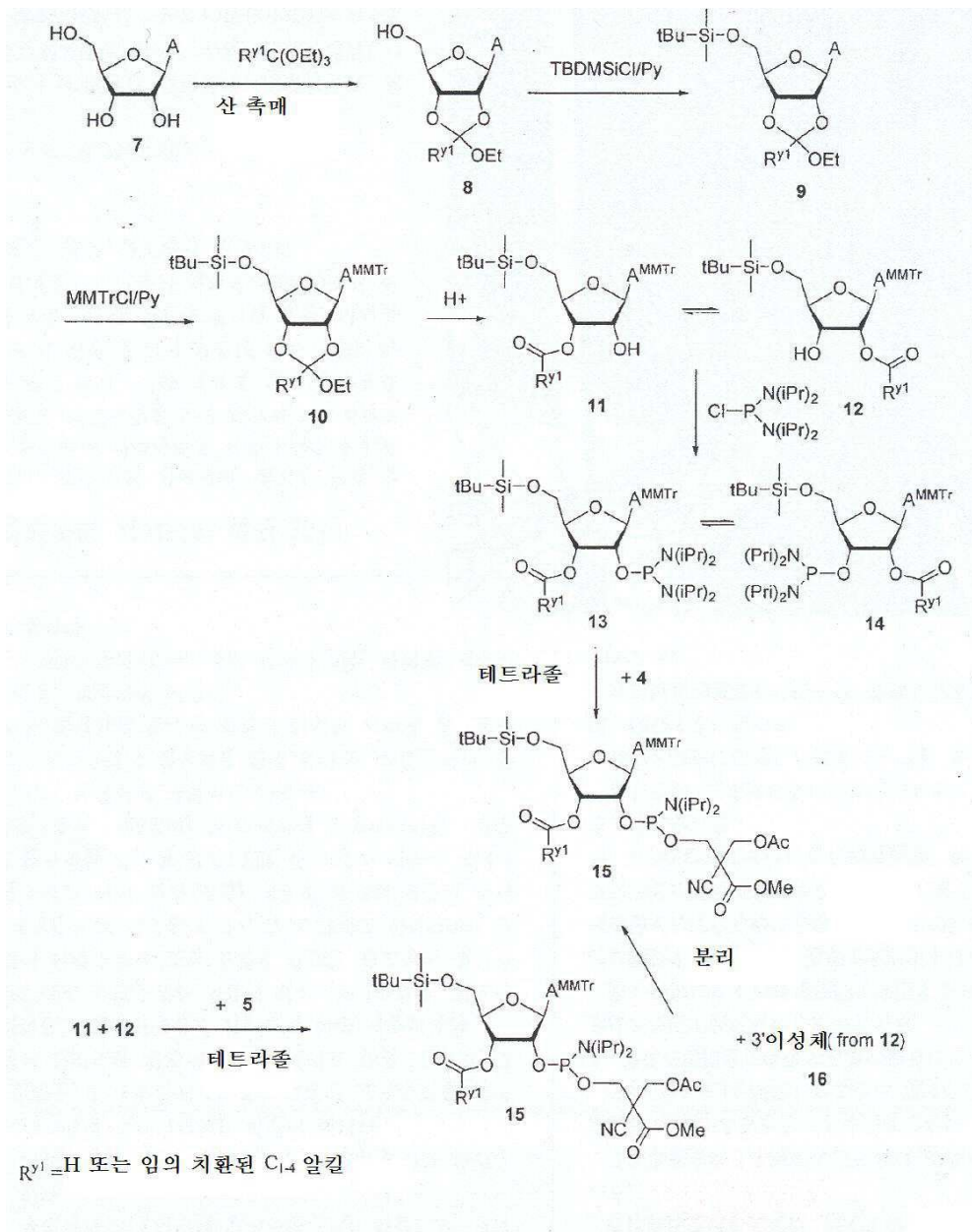
도면

도면1

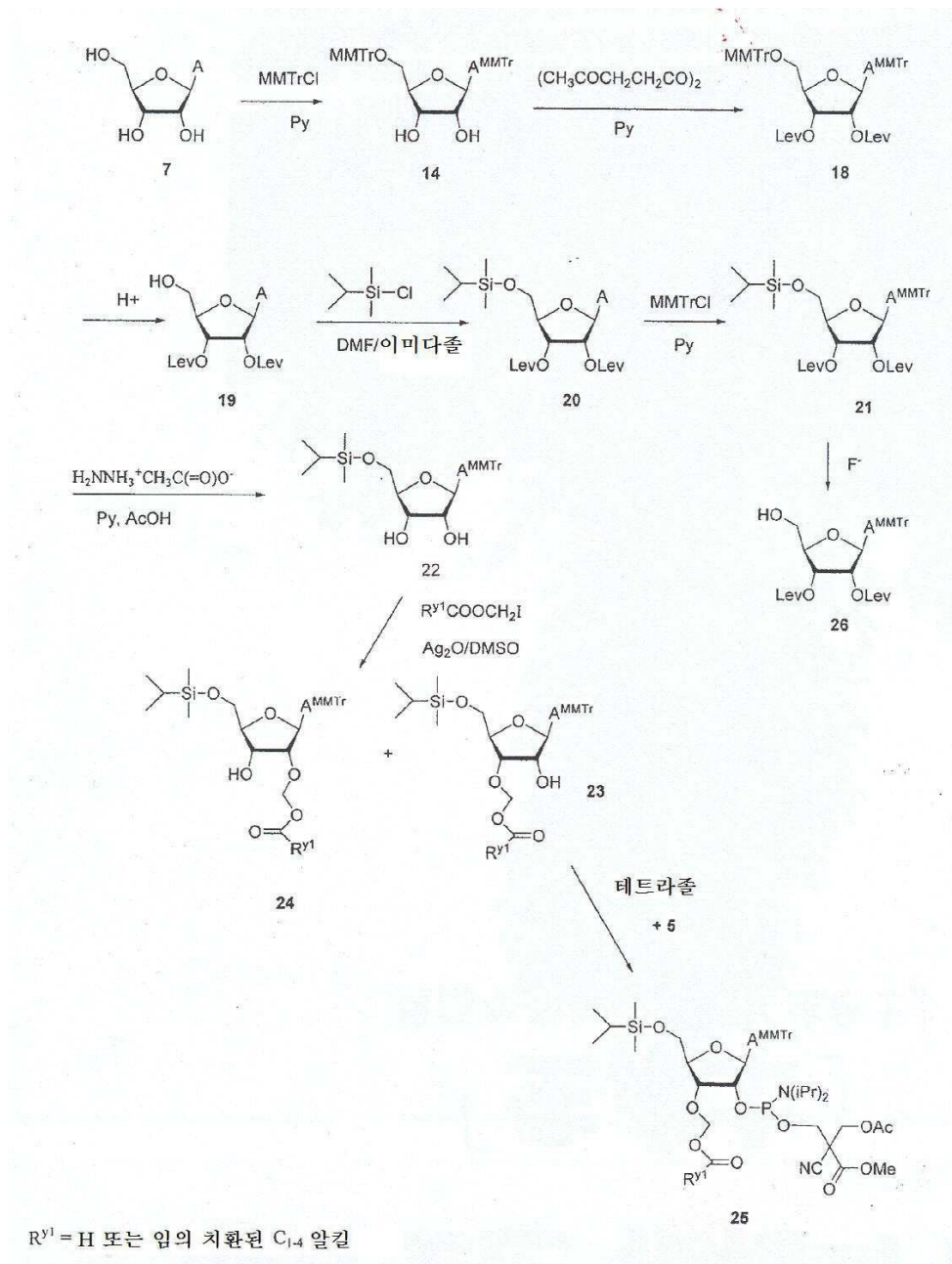


R<sup>X1</sup> = H 또는 임의 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬

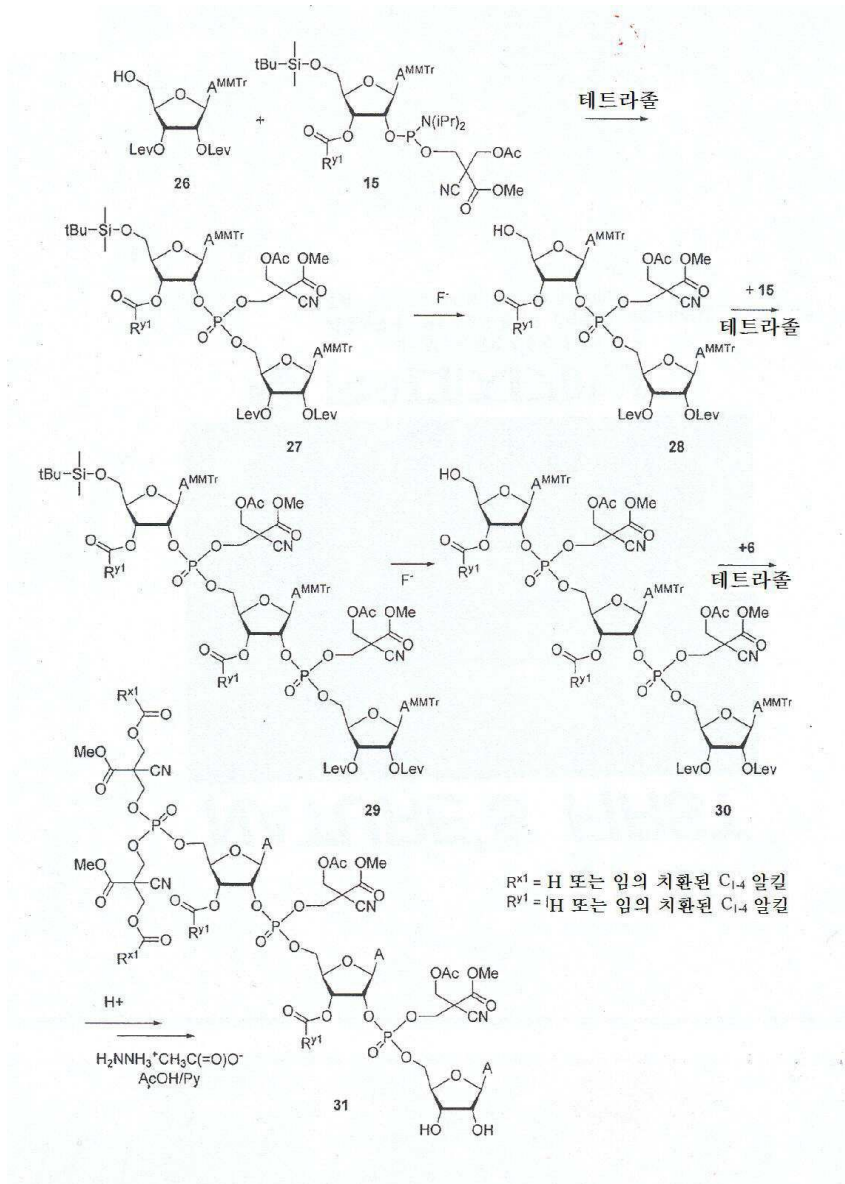
도면2



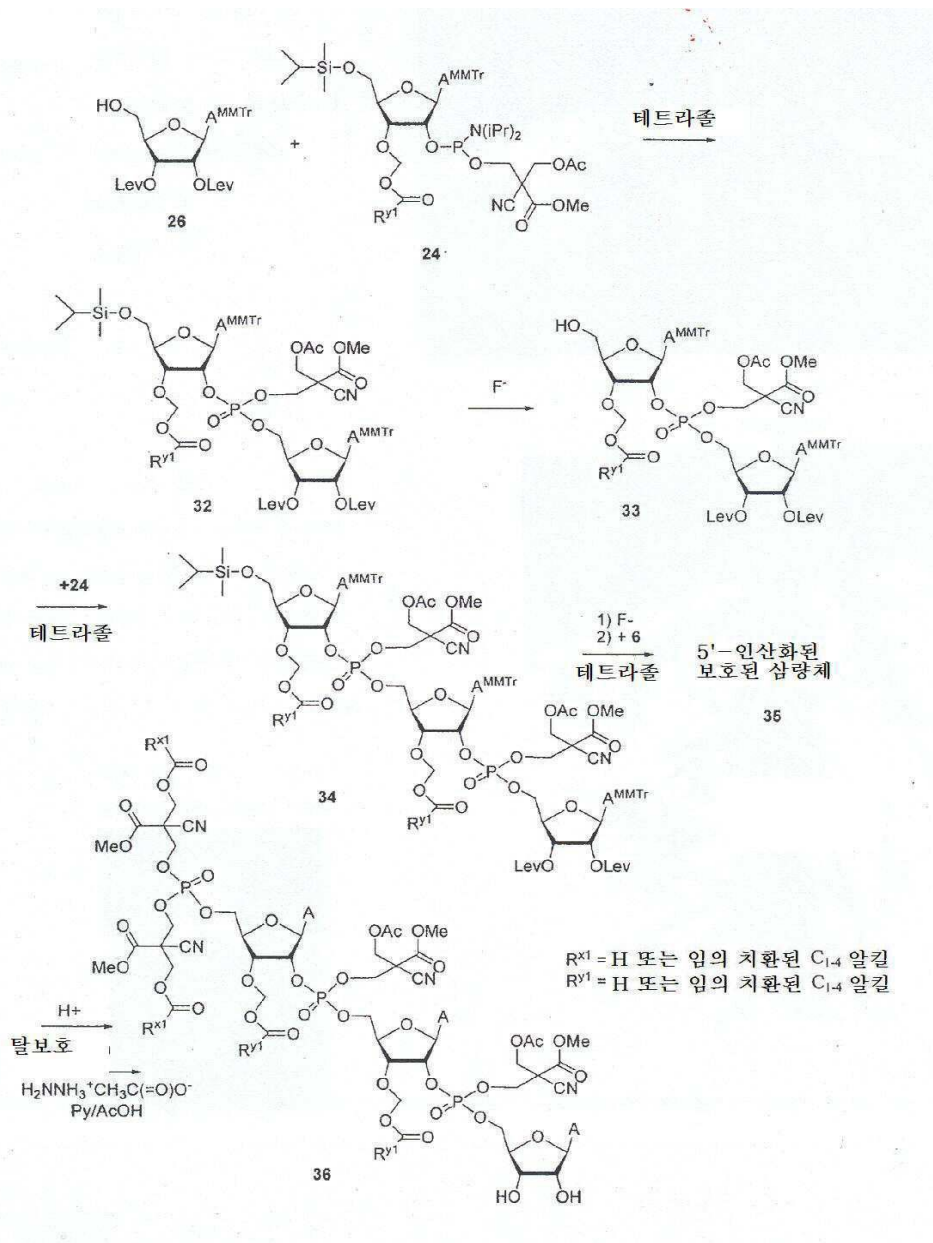
도면3



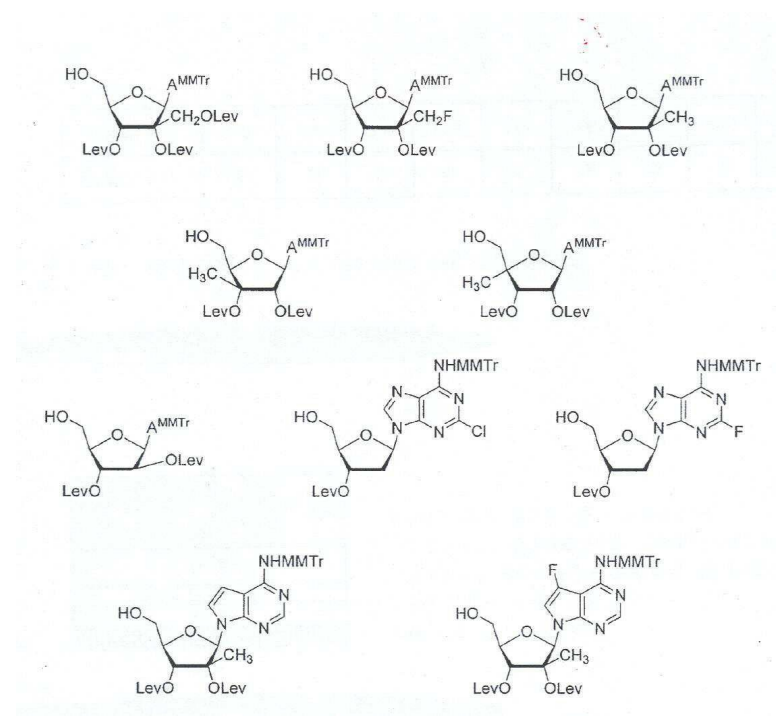
도면4



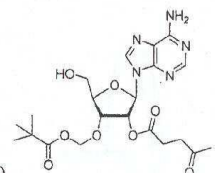
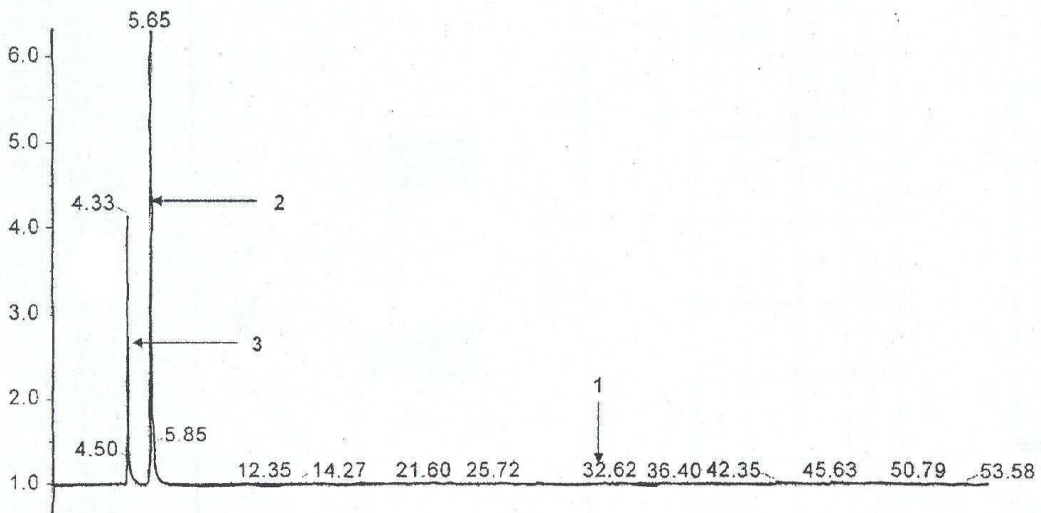
도면5



도면6

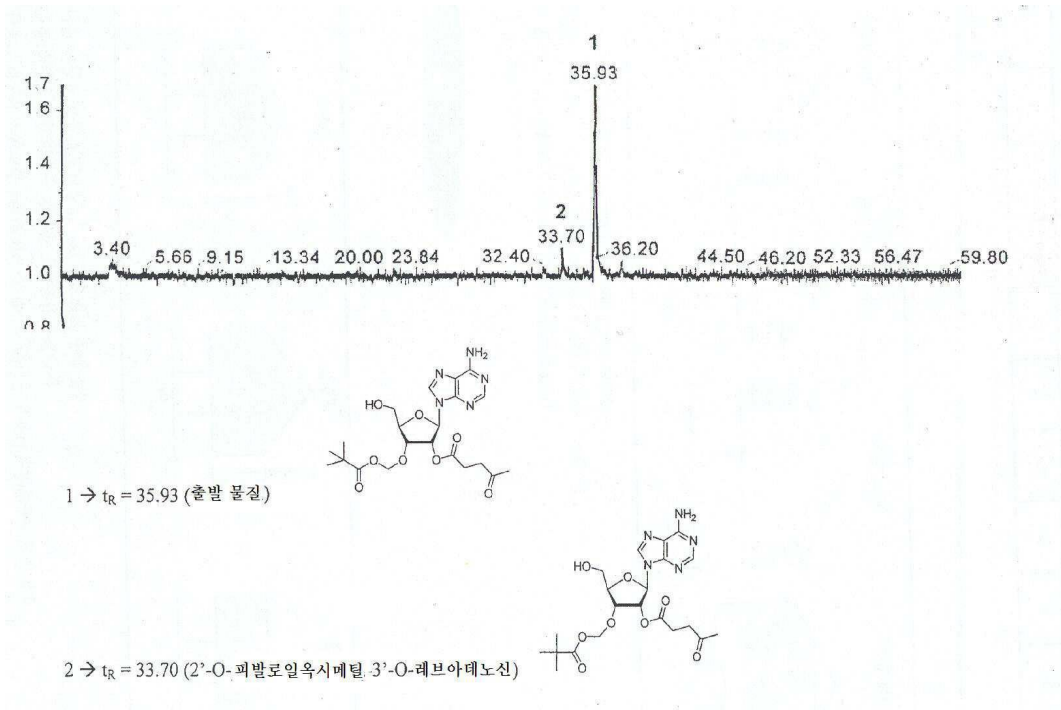


도면7

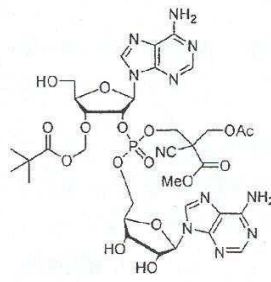
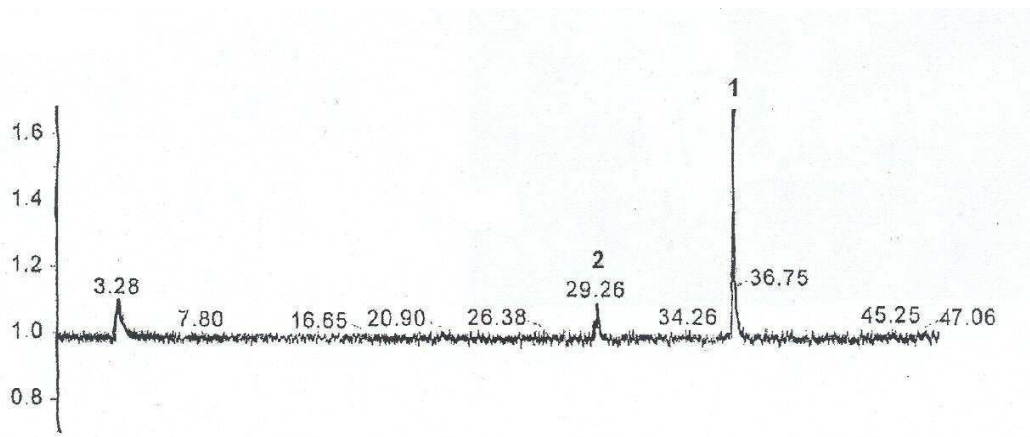


- 1 →  $t_R = 35.9$  (출발 물질 )
- 2 →  $t_R = 5.65$  (아데노신 →  $m/z = 269.3$ )
- 3 →  $t_R = 4.33$  (미지 물질 →  $m/z = 137.4$ )

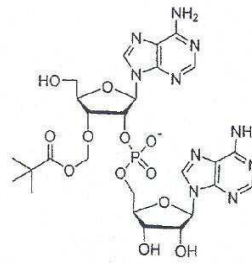
도면8



도면9



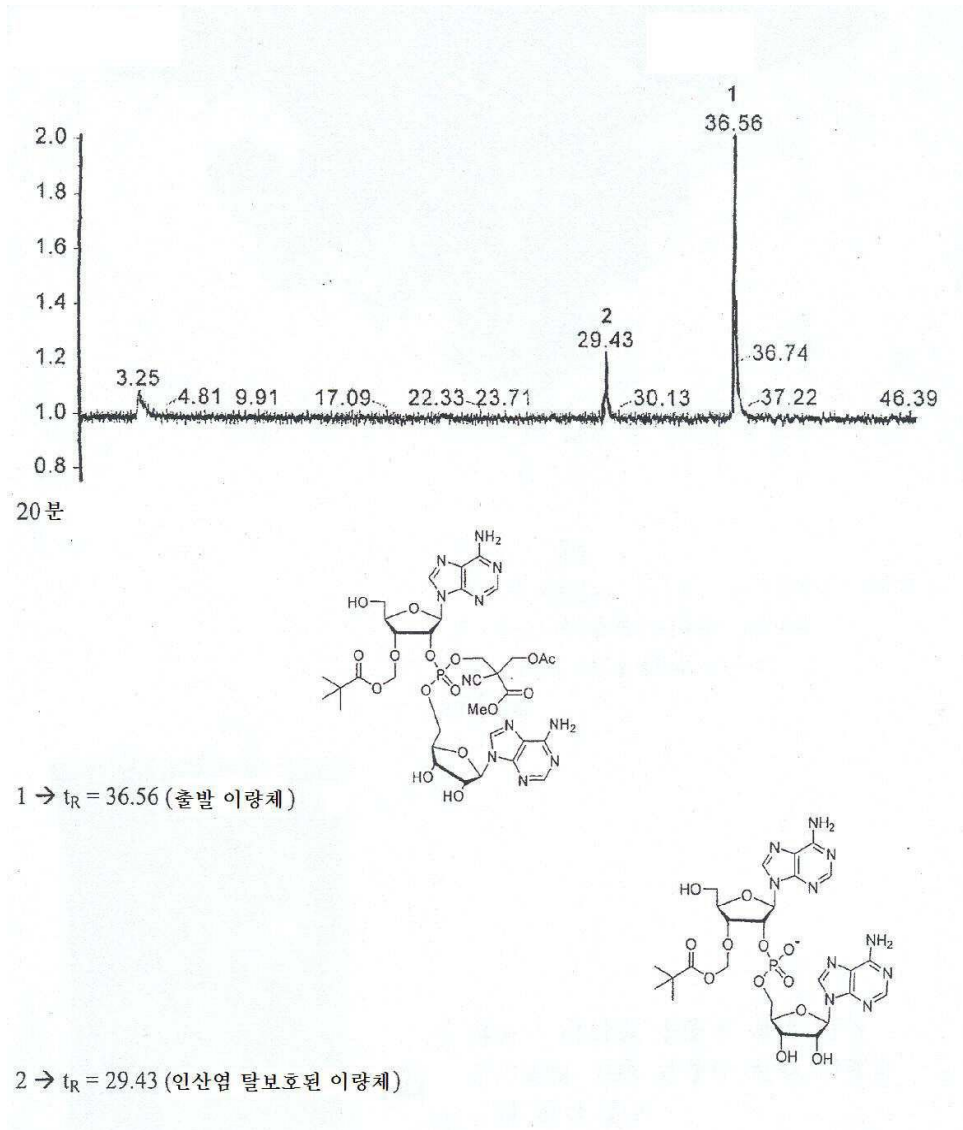
1 →  $t_R = 36.75$  (출발 이량체 →  $m/z = 894.8$ )



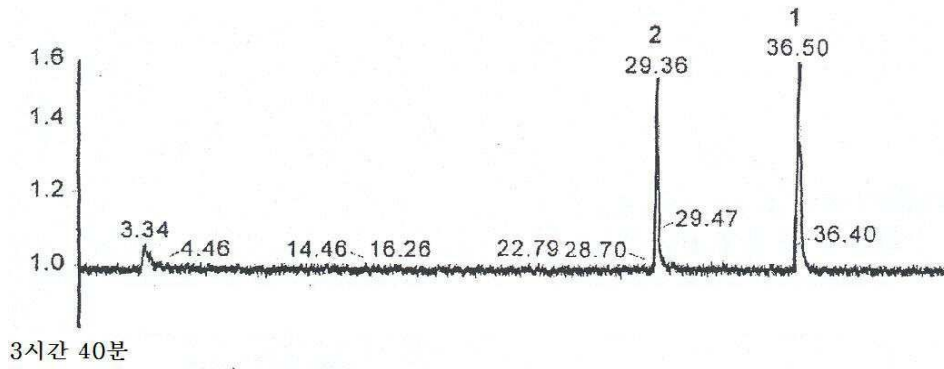
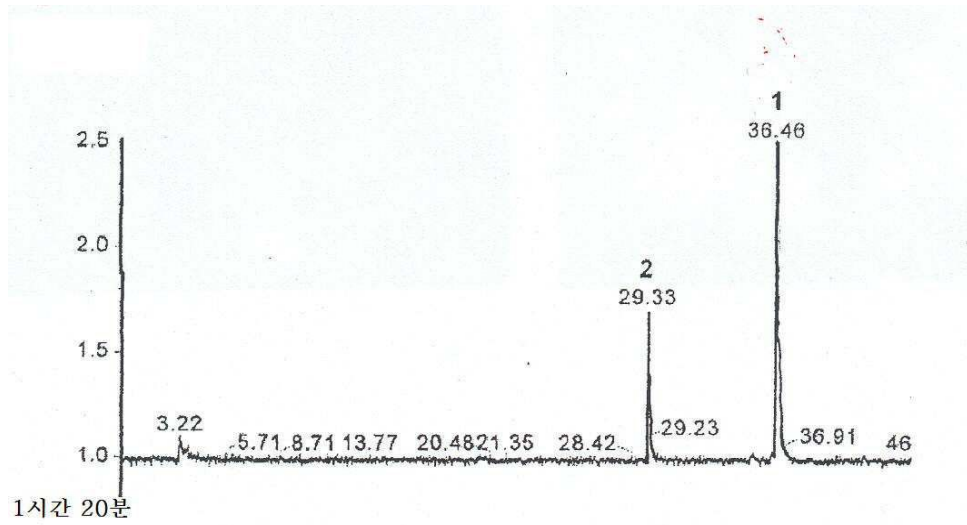
2 →  $t_R = 29.26$  (인산염 탈보호된 이량체 →  $m/z = 711.5$ )



도면10



도면11

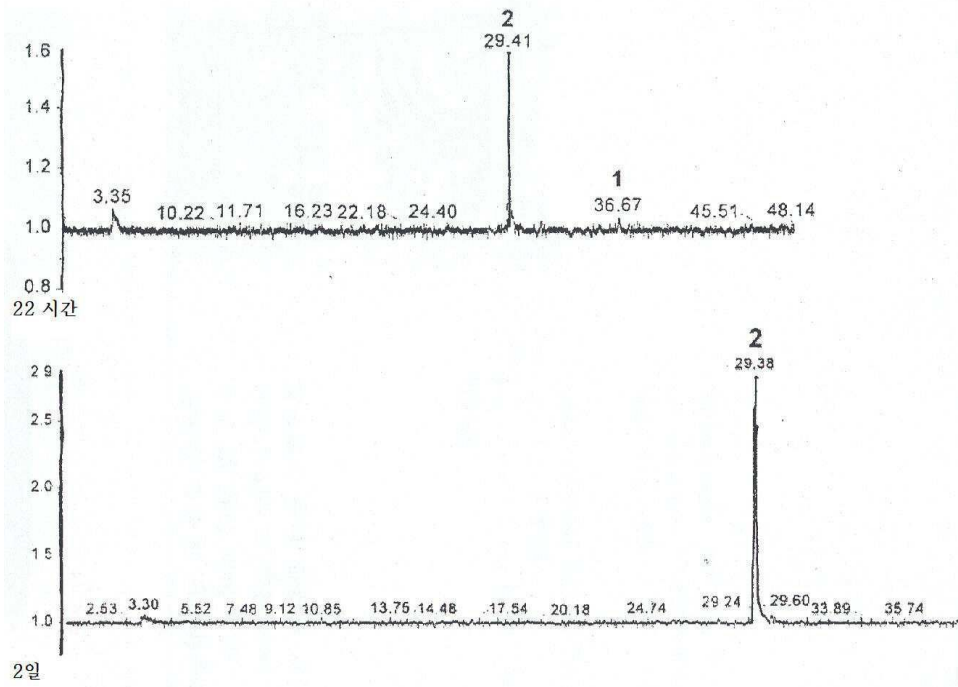


1 →  $t_R = 36.45$  &  $36.50$  (출발 이량체)

2 →  $t_R = 29.33$  &  $29.36$  (인산염 탈보호된 이량체)

(출발 이량체 및 인산염 탈보호된 이량체의 구조는 도 10에 도시되어 있다)

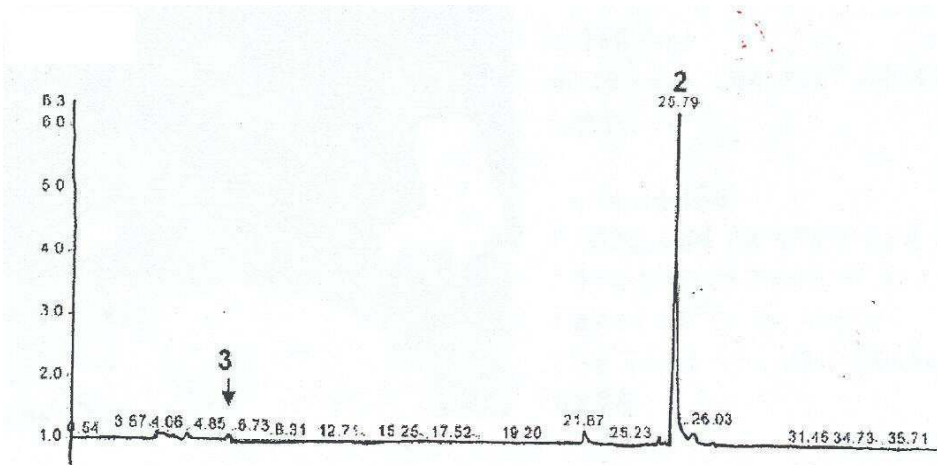
도면12



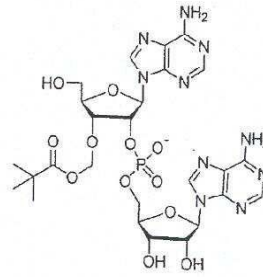
1 →  $t_R = 36.67$  (출발 이량체)  
 2 →  $t_R = 29.41$  &  $29.38$  (인산염 탈보호된 이량체)

(출발 이량체 및 인산염 탈보호된 이량체의 구조는 도 10에 도시되어 있다)

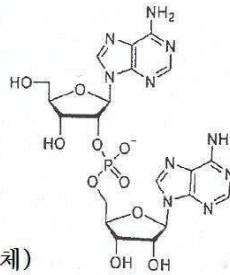
도면13



7일

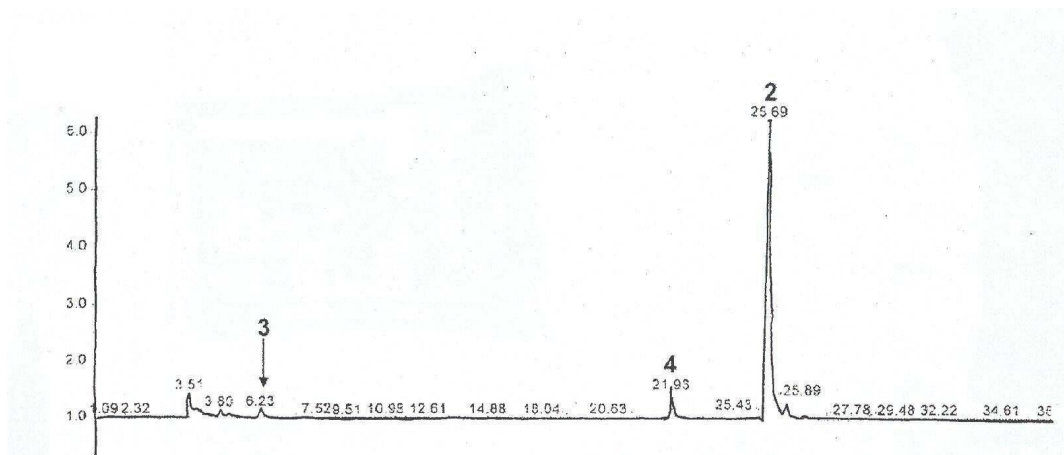


2 →  $t_R = 25.79$  (인산염 탈보호된 이량체)



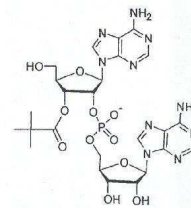
3 →  $t_R = 25.79$  (완전히 탈보호된 이량체)

도면14



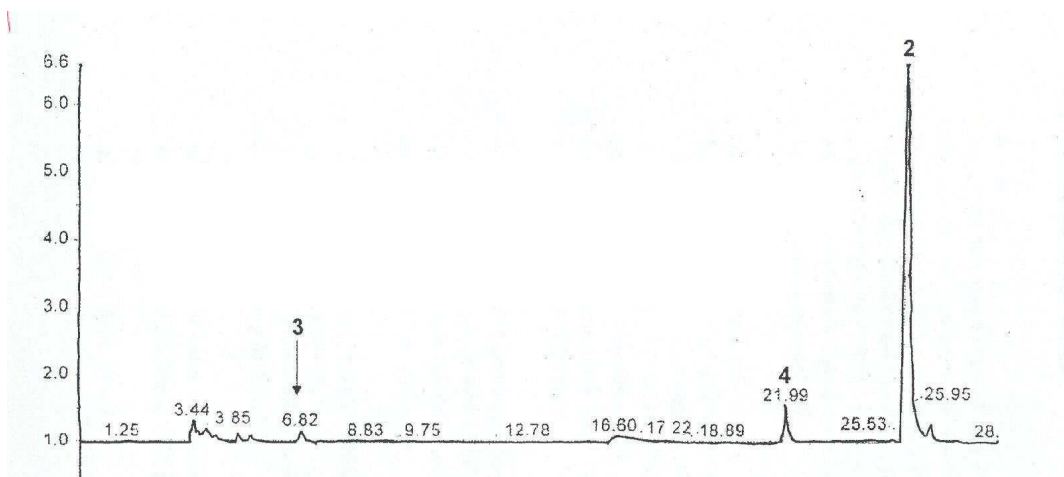
14일

- 2 →  $t_R = 25.69$  (인산염 탈보호된 이량체)
- 3 →  $t_R = 6.23$  (완전히 탈보호된 이량체 →  $m/z = 597.9$ )



- 4 →  $t_R = 21.93$  (3'-피발로일기로 인산염 탈보호된 이량체 →  $m/z = m/z 681.6$ )

도면15

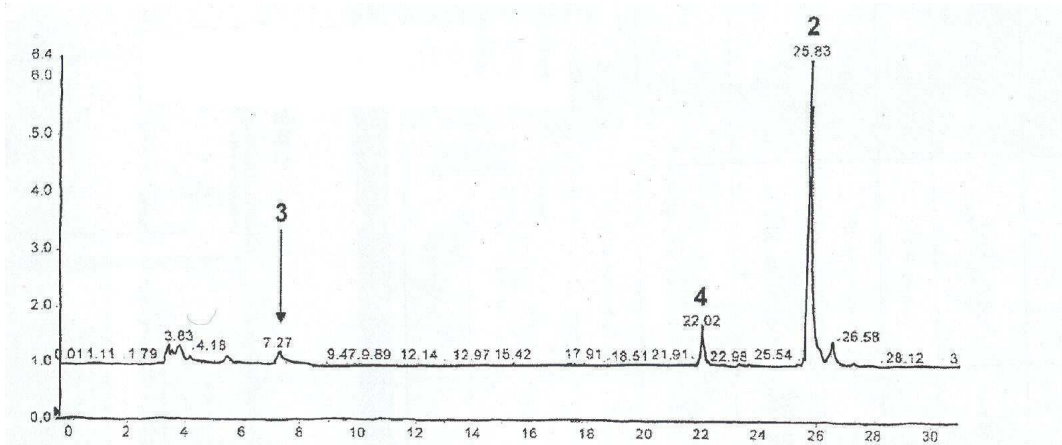


15일

- 2 →  $t_R = 25.95$  (인산염 탈보호된 이량체)
- 3 →  $t_R = 6.82$  (완전히 탈보호된 이량체)
- 4 →  $t_R = 21.99$  (3'-피발로일기로 인산염 탈보호된 이량체)

(인산염 탈보호된 이량체 및 완전히 탈보호된 이량체의 구조가 도 13에 도시되어 있으며, 3'-O-피발로일기로 인산염 탈보호된 이량체의 구조는 도 14에 도시되어 있다)

도면16

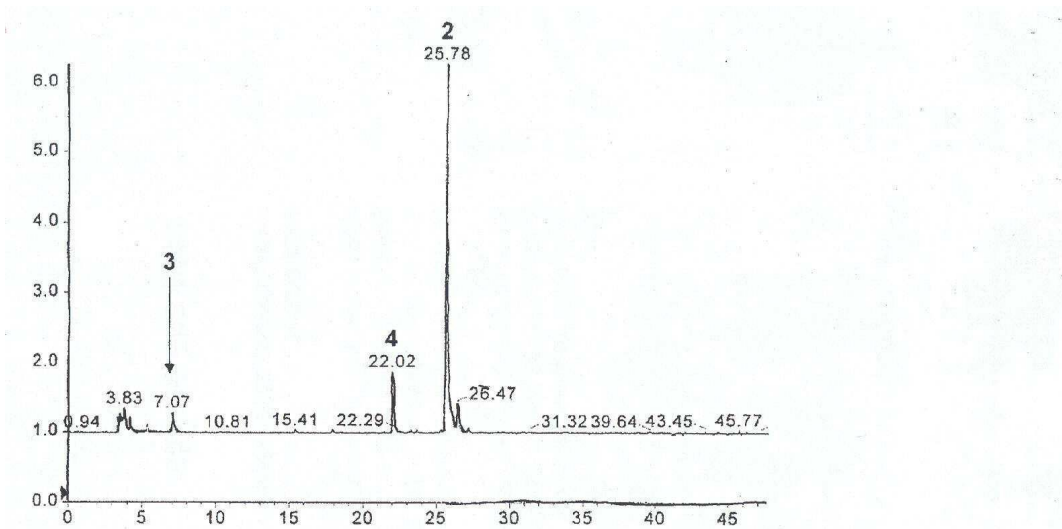


19일

- 2 →  $t_R = 25.83$  (인산염 탈보호된 이량체)
- 3 →  $t_R = 7.27$  (완전히 탈보호된 이량체)
- 4 →  $t_R = 22.02$  (3'-피발로일기로 인산염 탈보호된 이량체)

(인산염 탈보호된 이량체 및 완전히 탈보호된 이량체의 구조가 도 13에 도시되어 있으며, 3'-O-피발로일기로 인산염 탈보호된 이량체의 구조는 도 14에 도시되어 있다)

도면17

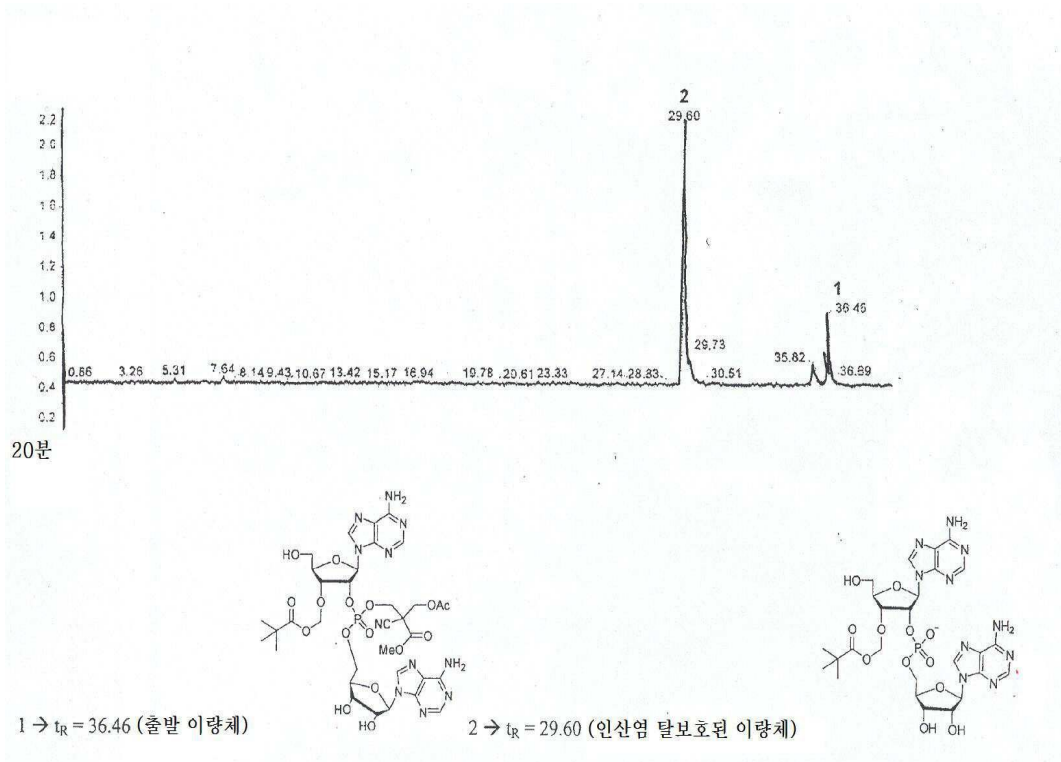


28일

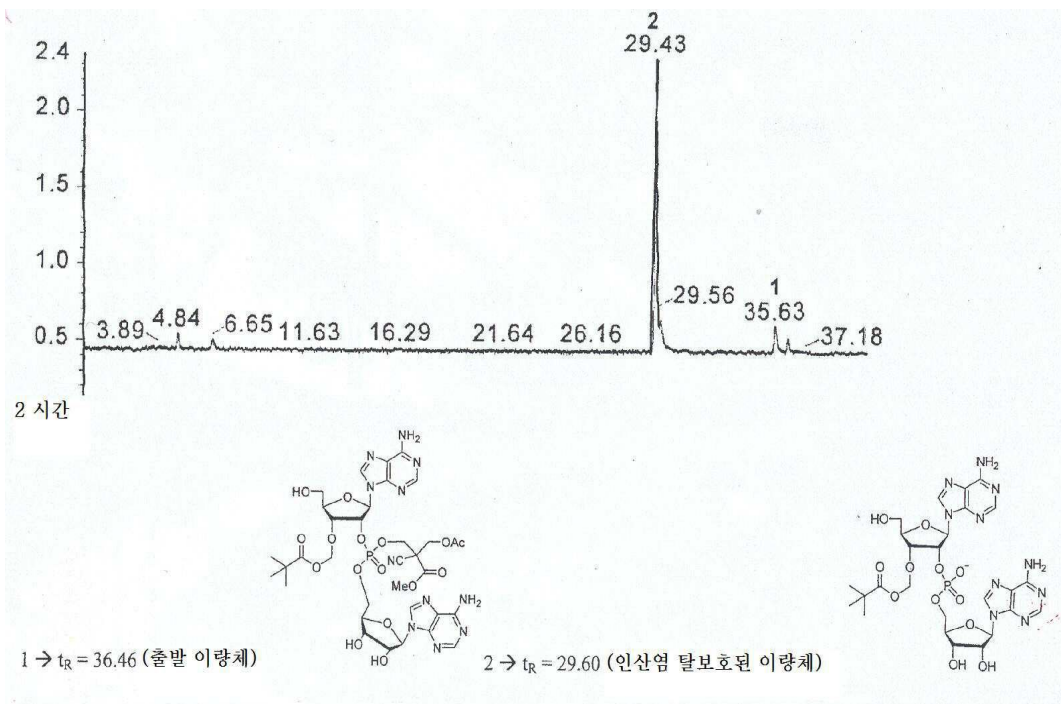
- 2 →  $t_R = 25.78$  (인산염 탈보호된 이량체)
- 3 →  $t_R = 7.07$  (완전히 탈보호된 이량체)
- 4 →  $t_R = 22.02$  (3'-피발로일기로 인산염 탈보호된 이량체)

(인산염 탈보호된 이량체 및 완전히 탈보호된 이량체의 구조가 도 13에 도시되어 있으며, 3'-O-피발로일기로 인산염 탈보호된 이량체의 구조는 도 14에 도시되어 있다)

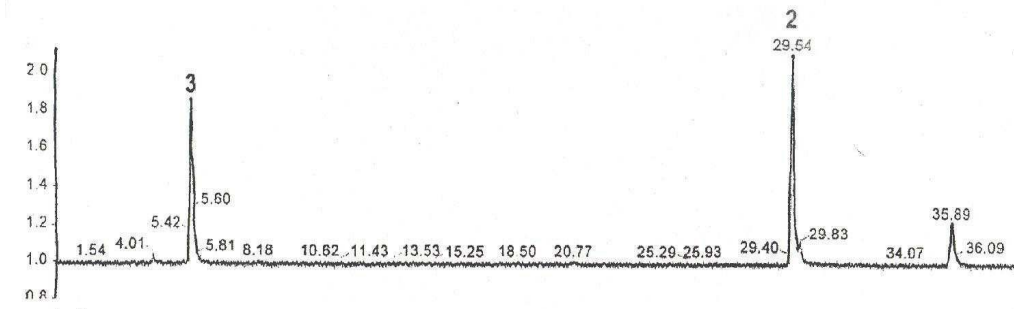
도면18



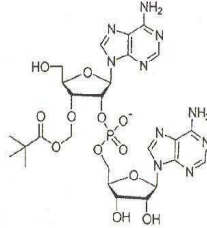
도면19



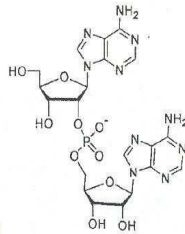
도면20



20시간



2 →  $t_R = 29.54$  (인산염 탈보호된 이량체)



3 →  $t_R = 5.60$  (완전히 탈보호된 이량체)