

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> C07H 19/00 A61K 31/70	(45) 공고일자 2001년02월01일 (11) 등록번호 10-0279953 (24) 등록일자 2000년11월06일
(21) 출원번호 10-1995-0705353 (22) 출원일자 1995년11월25일 번역문제출일자 1995년11월25일 (86) 국제출원번호 PCT/US 94/05790 (86) 국제출원일자 1994년05월23일 (81) 지정국 AP ARIPO특허 : 말라위 수단 EA EURASIAN특허 : 아르메니아 벨라루스 카자흐스탄 러시아 키르기스 몰도바 타지키스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투갈 스웨덴 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 체코 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 마다가스카르 몽골 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로바키아 우크라이나 베트남 중국 그루지 야 라트비아 슬로베니아 트리니다드토바고	(65) 공개번호 특1996-0702472 (43) 공개일자 1996년04월27일 (87) 국제공개번호 WO 94/27616 (87) 국제공개일자 1994년12월08일
(30) 우선권주장	8/067299 1993년05월25일 미국(US) 8/098650 1993년07월28일 미국(US)
(73) 특허권자	예일 유니버시티    도로시 케이. 로빈슨
(72) 발명자	미합중국 06520 코네티컷 뉴헤븐 컬리지 스트리트 451 타이-순 린 미합중국 06473 코네티컷 놀스 헤븐 선셋 로드 15 용-기 첩 미합중국 06525 코네티컷 우드브리쥬 발드윈 로드 961
(74) 대리인	남상선

**심사관 : 이충재**

**(54) 항-B형 간염 바이러스제 및 항-사람 면역결핍 바이러스제로서의 L-2',3'-디데옥시 뉴클레오시드 유사체**

**요약**

본 발명은, L-형 (천연적으로 발생한 D-형에 대립하는 것으로서)을 가진 디데옥시 리보푸라노실 기를 함유하는 특정 디데옥시뉴클레오시드 유사체가 B형 간염 바이러스(HBV)에 대한 예기치 않은 활성을 나타낸다는 발견에 관한 것이다. 특히 본 발명에 따른 화합물은 숙주 세포(동물 또는 사람 조직)에 매우 낮은 독성과 함께 바이러스의 복제의 효과적인 저해를 나타낸다. 본 발명에 따른 화합물은 HBV, HIV 및 다른 레트로바이러스, 가장 바람직하게는 HBV의 성장 또는 복제에 대해 저해제로서 일차적 유용성을 나타낸다. 화합물 1-(2,3-디데옥시-베타-L-리보푸라노실)-5-플루오로시토신은 숙주 세포에 낮은 독성을 가진 효과적인 항-HIV 제제로 나타난다.

**대표도**

**도1**

**명세서**

[발명의 명칭]

항-B형 간염 바이러스제 및 항-사람 면역결핍 바이러스제로서의 L-2',3'-디데옥시 뉴클레오시드 유사체

[발명의 상세한 설명]

[발명의 분야]

본 발명은 디데옥시 뉴클레오시드 유사체에 관한 것이다. 이러한 화합물은 레트로바이러스, 특히 B형 간염 바이러스(HBV)에 대한 현저한 활성을 나타낸다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 및 동물, 특히 사람의 B형 간염 바이러스 감염을 치료하는 방법 뿐만 아니라 B형 간염 바이러스의 성장 또는 복제를 저해하는 방법에 관한 것이다.

## [발명의 배경]

B형 간염 바이러스(HBV) 감염은 전세계적으로 중요한 건강 문제이다. HBV는 급성 및 만성 간염 모두의 원인이다. 세계적으로 20 억 이상의 인구가 HBV의 만성 보균자인 것으로 추정된다.

HBV는, 일차적으로 작은 설치동물에 감염시키는 다수의 관련된 바이러스를 포함하는 헤파드나비리데(Hepadnaviridae)과에 속한다. 모든 헤파드나비리데의 멤버는 형태학적 외관, 항원성 성질 및 DNA 크기 및 구조와 같은 많은 공통된 특성을 갖는다. 이 과의 멤버에 의한 감염 후의 병리학적 소견은 매우 유사하다. 이 과의 바이러스의 복제 및 전파는 RNA 중간체의 역전사효소에 의존적임이 연구 결과 밝혀졌다.

HBV 자체는 이중 가닥 DNA 바이러스이다. 그것의 DNA중합효소는 DNA-의존적 및 RNA-의존적 RNA 합성 모두를 촉매한다. HBV의 라이프 사이클은 그것의 DNA 복제에서 역전사효소와 관련된다. HBV 감염의 치료를 위한 효과적인 약제는 현재 없다.

B형 간염 바이러스 감염에 대한 최선의 방어는 예방 접종이다. 그러나, 면역 프로그램의 출현에도 불구하고, 이 질병은 심각한 세계적 문제로 남아 있다. 급성 B형 간염 바이러스 감염은 보통 자기제한성일지라도, 많은 경우에 이 질병은 만성 상태로 진행될 수 있다. 또한, B형 간염 바이러스 감염은 전격성 간염으로의 위험을 야기한다. 아울러, B형 간염 바이러스 감염은 간세포 암과 밀접한 관련이 있다.

현재 만성 B형 간염 바이러스 감염에 대한 치료법은 인터페론 알파, 및 아데닌 아라비노시드 또는 그것의 모노포스페이트 (aria-AMP)와 같은 다양한 뉴클레오시드 유사체의 투여를 포함한다. 이러한 치료법은 한정된 성공을 거두었다. 감염을 치료하기 위한 AZT, 아실클로비르 및 포스카르네트(전격성 간염의 경우)의 사용은 또한 거의 성공을 거두지 못했다.

여러 2', 3' -디데옥시뉴클레오시드 유사체가 배양중인 B형 간염 바이러스에 대해 효과적인 활성을 나타낸 것으로 문헌에 기록되어 있다. 특히 뉴클레오시드 유사체 (+) 및 (-)-2', 3' -디데옥시-3' -티아시딘 ((±) Sddc)이 B형 간염 바이러스의 효과적인 저해제인 것으로 나타났으며, (-) 이성질체는 효과적인 활성과 함께 비교적 낮은 독성을 나타냈다는 점에서 특히 흥미로웠다. 또한, 5-플루오로 유사체 ((±)5-FSddc)가 효과적인 활성을 나타냈다 [참고 문헌: Chang, et al., Jour. Biol. Chem., 267, 222414, 1992 and Chang, et al., Jour. Biol. Chem., 267, 13938, 1992].

최근에 상당히 연구되었으나 단지 제한된 성공으로 치료된 다른 바이러스성 질환은 AIDS이다. AIDS는 일반적으로 사람 T-임파성(lymphotropic) 바이러스 유형 III (HTLV III), 임파절종-관련 바이러스 (LAV) 또는 사람 면역 결핍 바이러스 (HIV)와 같은 사람 병원성 레트로바이러스에 의해 야기되는 치명적 질환이다.

다른 T-임파성 레트로바이러스 HTLV I 및 II와 비교하여, HTLV III (HIV) 및 임파절종 바이러스는 불멸화하는 활성이 없는 불변형(nontransforming) 세포변성 바이러스이다. 바이러스 복제 과정이 AIDS의 진행의 중요한 사건인 것으로 생각된다. 또한, 역전사효소가 HIV의 동화 및 라이프 사이클, 그리고 그 결과인 질병의 진행에 있어서 본질적인 역할을 한다고 생각된다. 그러므로, 이 효소가 감염되지 않은 숙주 세포에서 그러한 효소의 부재 때문에, AIDS에 대한 가능한 약제의 개발을 위한 특히 적당한 표적일 수 있다고 생각된다. 최근에, 연구자들은 특히 리바비린 및 수라민을 포함하여, 가능한 항-AIDS제로서 많은 항-바이러스제를 연구하였다.

많은 뉴클레오시드가 HIV 감염의 치료에 있어서 중요한 역할을 하였다. 최근의 보고들이 그 효과에 대하여 약간의 의구심을 일으키고 있는 외에도, 3' -아지도-3' -데옥시티미딘 (AZT)은 제 1의 예이다. 또한, 많은 2', 3' -디데옥시뉴클레오시드 유사체가 3' -데옥시-2', 3' -디데히드로티미딘 (D4T), 2', 3' -디데옥시-2', 3' -디데히드로구아노신의 카르보시클릭 유사체 (Carbovir), 2', 3' -디데옥시시티딘 (DDC), 3' -아지도-2' 3' -디데옥시구아노신 (AZG), 2', 3' -디데옥시이노신 (DDI), 2', 3' -디데옥시-2', 3' -디데히드로시티딘 (DAC), 3' -플루오로-2', 3' -디데옥시아데노신, 3' -플루오로-3' -데옥시티미딘 및 3' -아지도-2', 3' -디데옥시우리딘을 포함하여, 사람 면역결핍 바이러스 (HIV)에 대한 현저한 활성을 나타내었다 [참고 문헌: Larder, et al., Antimicrob. Agents Chemother., 34, 436 (1990)]. ddC를 포함하여, 이러한 유사체 중 어느 것은 항-HIV제로서 현재 사용되고 있다. 디데옥시뉴클레오시드 중, ddC가 HIV의 가장 효과적인 저해제 중의 하나인 것으로 나타났다.

HBV 및 HIV에 대한 효과적인 치료 방법을 발견하는데 연구가 집중되고, 소정의 효과적인 항-HBV 및 항-HIV 뉴클레오시드 유사체가 합성되고 특성확인되었지만, 이상적인 약제는 아직 발견되지 않았다.

HBV 및 HIV를 포함하여, 레트로바이러스 감염에 대한 치료 방법을 최적화하는데 있어서의 주요 문제는, 많은 존재하는 항-바이러스 뉴클레오시드가 나타내는 항-미토콘드리아 DNA 효과 뿐만 아니라 숙주 세포에 대한 독성을 최소로 하면서 허용될 수 있는 항-바이러스 활성을 제공하는 것이다.

본 발명은 숙주 세포에 대한 독성이 현저하게 감소되고, 효과적인 항-바이러스 활성 (특히, 항-HBV 및 항-HIV 활성)을 나타내는 합성 뉴클레오시드에 관한 것이다. 종래의 화합물에 비해, 본 발명의 유사체는 HBV 감염에 대한 실행가능한 의약적 치료법 및 HIV의 저해 및 AIDS의 치료에 대한 개선된 방법을 나타낸다.

## [도면의 간단한 설명]

제1도 내지 제11도 (반응도식 1 내지 11)는 본 발명에 따른 화합물을 합성하는데 사용되는 화학적 합성 단계를 도시한다. 특정 조성물의 합성에 관한 반응도식을 본원의 실시예에서 참고한다.

## [발명의 간단한 설명]

본 발명은, L-형 (천연적으로 발생하는 D-형에 대립하는 것으로서)을 가진 디데옥시 리보푸라노실 기를 함유하는 소정의 디데옥시뉴클레오시드 유사체가 B형 간염 바이러스 (HBV)에 대한 예기치 않은 활성을 나타낸다는 놀라운 발견에 관한 것이다. 특히 본 발명에 따른 화합물은 숙주 세포 (즉, 동물 또는 사람 조직)에 대해 매우 낮은 독성과 함께 바이러스의 복제의 효과적인 저해를 나타낸다. 이것은 뜻밖의 결과이

다.

본 발명에 따른 화합물은 HBV, HIV 및 다른 레트로바이러스, 가장 바람직하게는 HBV의 성장 또는 복제에 대한 저해제로서 일차적 유용성을 나타낸다. 이러한 제제 중 어떤 것은 또한 다른 바이러스 감염, 소정 유형의 진균 감염, 미생물 감염 및/또는 관련된 질병 상태를 치료하는데 또는 다른 바이러스의 성장 또는 복제를 저해하는데 유용할 수 있다. 추가적으로, 이러한 제제의 어떤 것은 관련된 화학종을 제조하거나 또는 합성하기 위한 중간체로서 유용할 수 있다.

본 발명의 화합물은 동물, 특히 B형 간염 바이러스 감염으로 고생하는 사람을 괴롭히는 바이러스 감염을 박멸하는데 특히 유용하다. 본 발명에 따른 화합물은 현재 진정한 치료적 선택이 거의 없는 질병 상태 (만성 HBV 감염)에 대한 치료제로서 큰 가능성을 제공한다. 본 발명에 따른 화합물은 단독으로 또는 다른 치료제와 함께 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 L-형(당 부분의 천연적 D-형과는 반대되는)을 가진 디데옥시리보푸라노실 기를 함유하는 디데옥시뉴클레오시드 유사체이다. 본 발명에 따른 화합물은 아데닌, 구아닌, 시토신, 티민 및 우라실 및 이러한 염기의 치환된 유도체를 포함하는 천연적 또는 합성적 핵산 염기를 함유한다. 또한 본 발명의 화합물은 리보푸라노실 기의 특정 변형을 함유할 수 있다.

본 발명은 또한 개시된 L-2', 3' -디데옥시뉴클레오시드 유사체의 적어도 하나의 저해 유효량 또는 농도에 바이러스를 노출시키는 단계를 포함하는 HBV의 성장 또는 복제를 저해하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은, 본 발명에 따른 화합물 중 하나에 대한 환자의 HBV 감염의 감수성을 결정할 뿐만 아니라 관련된 항-HBV 화합물의 활성을 결정하기 위한 분석과 같은 비교 시험에 사용될 수 있다. 또한 본 발명은 바이러스 감염을 치료하는데 사용될 수 있다.

또한 본 발명은, 1-(2,3-디데옥시-베타-L-리보푸라노실)-5-플루오로시토신의 저해 유효량 또는 농도에 바이러스를 노출시키는 단계를 포함하는 HIV의 성장 또는 복제를 저해하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은, 이 화합물에 대한 환자의 HIV 감염의 감수성을 결정할 뿐만 아니라 관련된 항-HIV 화합물의 활성을 결정하기 위한 분석과 같은 비교 시험에 사용될 수 있다. 또한 본 발명은 바이러스 감염을 치료하는데 사용될 수 있다.

본 발명에 따른 치료학적 측면은, 치료되는 사람 환자 또는 동물에서 바이러스의 성장 또는 복제를 저해하기 위해, 본 발명에 따른 화합물의 항-바이러스 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 동물 또는 사람 환자의 레트로바이러스 감염, 특히 사람의 HBV 또는 HIV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.

이러한 새로운 화합물에 기초한 약학적 조성물은, 임의적으로 약학적으로 허용될 수 있는 첨가제, 담체 또는 부형제와 함께, 바이러스, 바람직하게는 B형 간염 바이러스, 특정 경우에는, HIV 감염을 치료하기 위한 치료적 유효량으로 상기 기술된 화합물을 포함한다.

약학적 투여 형태에서 이 화합물의 어떤 것은 바이러스 감염의 성장 또는 복제를 저해하는 예방제로서 사용될 수 있다. 이들은 항-HBV 또는 항-HIV 제제로서 특히 적당할 수 있다. 특정 약학적 투여 형태에서는, 본 발명에 따른 화합물의 전구약물(pro-drug) 형태가 바람직하다.

이론에 의해 제한되지는 않지만, 본 발명에 따른 화합물은 HBV 및 HIV의 역전사효소의 항-대사산물로서 작용하여 HBV 또는 HIV의 성장 또는 복제에 저해 효과를 유도한다고 생각된다.

본 발명에 따른 화합물은 당업자에게 잘 알려져 있고 다양한 화학적 합성 방법을 포함하는 합성 방법에 의해 제조된다.

#### [발명의 상세한 설명]

하기 정의는 명세서에서 본 발명을 설명하기 위해 사용된다.

명세서에서 “디데옥시”란 용어는 본 발명의 화합물에서 당의 2' 및 3' 위치에 히드록실기 보다는 수소를 함유한 리보푸라노실 기를 설명하기 위해 사용된다.

명세서에서 “디데히드로”란 용어는 이중 결합을 함유한 리보푸라노실 기를 설명하기 위해 사용된다. 예를 들어, 2', 3' -디데히드로는 당의 2' 및 3' 탄소 사이에 이중 결합을 함유한 리보푸라노실 기를 의미한다.

명세서에서 “저해 유효 농도” 또는 “저해 유효량”이란 용어는, 특히 HBV 또는 HIV를 포함하여, 감수성 바이러스의 성장 또는 복제를 실질적으로 또는 분명하게 저해하는, 본 발명에 따른 화합물의 농도 또는 양을 설명하기 위해 사용된다.

명세서에서 “치료적 유효량”이란 용어는, 레트로바이러스 감염, 특히 사람의 HBV 또는 HIV 감염을 치료하는데 치료학적으로 효과적인, 본 발명에 따른 화합물의 농도 또는 양을 설명하기 위해 사용된다.

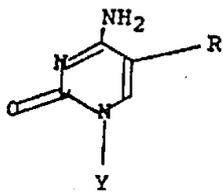
명세서에서 “L-형”이란 용어는 본 발명에 따른 화합물의 디데옥시리보푸라노실 기의 화학적 배열을 설명하기 위해 사용된다. 본 발명에 따른 화합물의 당 부분의 L-형은 천연적으로 발생하는 뉴클레오시드, 즉 시티딘, 아데노신, 티미딘, 구아노신 및 우라신의 리보오스 당 부분의 D-형에 반대되는 것이다.

본 발명은, L-형 (천연적으로 발생하는 D-형에 대립하는 것으로서)을 가진 디데옥시 리보푸라노실 기를 함유하는 특정 디데옥시뉴클레오시드 유사체가 B형 간염 바이러스 (HBV)에 대해 뜻밖의 활성을 나타낸다는 놀라운 발견에 관한 것이다. 특히 본 발명에 따른 화합물은 숙주 세포 (즉, 동물 또는 사람 조직)에 대해 매우 낮은 독성을 가지며, 바이러스의 복제에 효과적인 저해를 나타낸다.

또한 본 발명은, 화합물 1-(2,3-디데옥시-베타-L-리보푸라노실)-5-플루오로시토신 ( $\beta$ -L-FddC)가 현재 사용될 수 있는 가장 효과적인 항-HIV 화합물 중의 하나로서 현재 사용되는 1-(2,3-디데옥시-베타-D-리보푸라노실)시토신 (디데옥시시티딘 또는 ddC)와 특별히 비교하여, 비교적 낮은 독성을 나타내는 매우 효과적인 항-HIV 제제라는 예기치 않은 발견에 관한 것이다. 특별히 유사한 화합물의 항-HIV 활성과 비교할 때,

$\beta$ -L-FddC가 그러한 예외적인 항-HIV 활성 및 숙주에 대한 비교적 제한된 독성을 나타낸다는 것은 뜻밖의 결과이다.

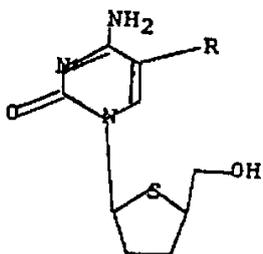
본 발명은 하기 구조식에 따른 첫 번째 군의 화합물에 관한 것이다:



상기식에서 Y는 또는 이고,  
R은 F, Cl, Br, I 또는 CH<sub>3</sub>이다.

이 첫 번째 군의 화합물에서, R은 바람직하게 H 또는 F이다.

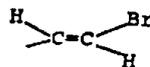
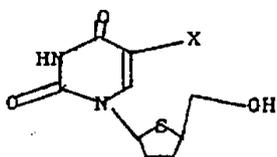
또한 본 발명은 하기 구조식에 따른 두 번째 군의 화합물에 관한 것이다:



상기식에서, R은 H, F, Cl, Br, I 또는 CH<sub>3</sub>이다.

이 두 번째 군의 화합물에서, R은 바람직하게 H 또는 F, 가장 바람직하게는 H 이다.

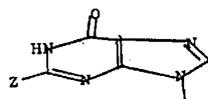
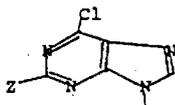
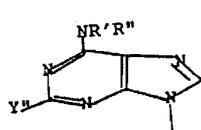
또한 본 발명은 하기 구조식에 따른 세 번째 군의 화합물에 관한 것이다:



상기식에서, X는 H, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, -C≡CH, -HC=CH<sub>2</sub> 또는 이다.

이 세 번째 군의 화합물에서, X는 바람직하게 H, F 또는 CH<sub>3</sub>, 가장 바람직하게는 CH<sub>3</sub> 이다.

또한 본 발명은 하기 구조식에 따른 네 번째 군의 화합물에 관한 것이다:



상기에서 B는 또는 이다.

(R' 은 H 또는 CH<sub>3</sub> 이고;

R'' 은 H 또는 CH<sub>3</sub> 이고;

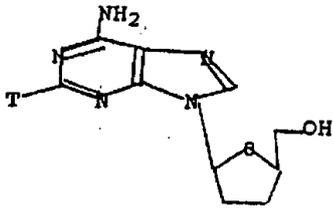
R' 및 R" 가 H 일 때, Y" 은 H, F, Br, Cl 또는 NH<sub>2</sub> 이고;

R' 또는 R" 중 적어도 하나가 CH<sub>3</sub> 일 때, Y" 은 H이고;

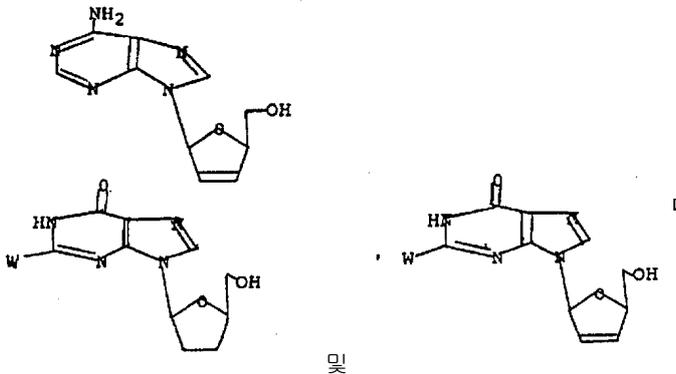
Z는 H 또는 NH<sub>2</sub> 이다).

본 발명에 따른 이 네 번째 군의 화합물에서, R' 및 R" 은 바람직하게 H 이고, Y" 는 바람직하게 H 또는 R, 가장 바람직하게는 H 이다. Z는 바람직하게 NH<sub>2</sub> 이다.

또한 본 발명은 하기 구조식의 화합물에 관한 것이다:

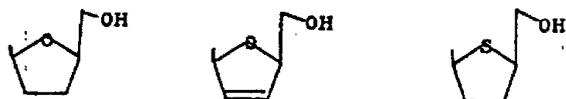
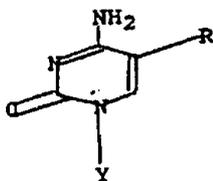


(상기식에서, T는 F, Cl, Br 또는 NH<sub>2</sub>이다);



(상기식에서, W는 H 또는 NH<sub>2</sub> 이다).

첫 번째 방법 측면에서, 본 발명은 하기 구조식에 따른 화합물의 저해 유효 농도에 바이러스를 노출시키는 단계를 포함하는 B형 간염 바이러스의 성장 또는 복제를 저해하는 방법에 관한 것이다:

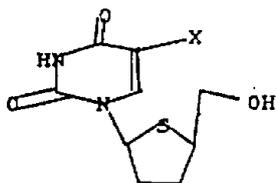


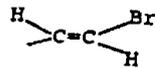
상기에서 Y는 이고,

R은 H, F, Cl, Br, I 또는 CH<sub>3</sub> 이다.

이 첫 번째 방법 측면에서, R은 바람직하게 H 또는 F 이다.

본 발명에 따른 B형 간염 바이러스의 성장 또는 복제를 저해하는 두 번째 방법 측면은 하기 구조식에 따른 화합물의 저해 유효 농도에 바이러스를 노출시키는 단계를 포함한다:

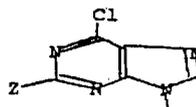
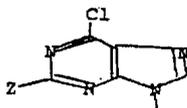




상기식에서, X는 H, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, -C≡CH, -HC=CH<sub>2</sub> 또는 이다.

이 두 번째 방법 측면에서, X는 H, F 또는 CH<sub>3</sub>, 가장 바람직하게는 CH<sub>3</sub> 이다.

본 발명에 따른 B형 간염 바이러스의 성장 또는 복제를 저해하는 세 번째 방법 측면은 하기 구조식에 따른 화합물의 저해 유효 농도에 바이러스를 노출시키는 단계를 포함한다:



상기식에서 B는 또는 이다.

(R' 은 H 또는 CH<sub>3</sub>이고;

R'' 는 H 또는 CH<sub>3</sub>이고;

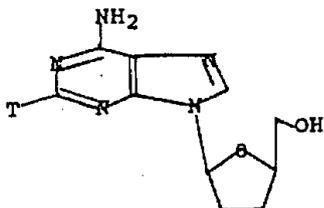
R' 및 R'' 가 M 일 때, Y'' 은 H, F, Br, Cl 또는 NH<sub>2</sub> 이고;

R' 또는 R'' 중 적어도 하나가 CH<sub>3</sub> 일 때, Y'' 은 H이고;

Z는 H 또는 NH<sub>2</sub> 이다).

본 발명의 이 세 번째 방법 측면에서, R' 및 R'' 는 바람직하게 H이고, Z는 바람직하게 NH<sub>2</sub>이다.

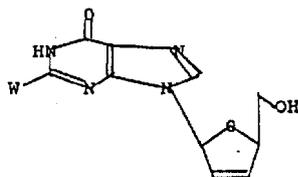
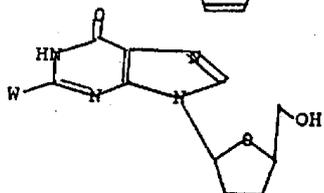
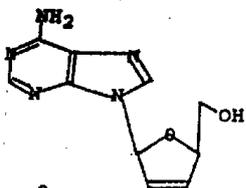
본 발명에 따른 B형 간염 바이러스의 성장 또는 복제를 저해하는 네 번째 방법 측면은 하기 구조식에 따른 화합물의 저해 유효 농도에 바이러스를 노출시키는 단계를 포함한다:



상기식에서, T는 H, F, Cl, Br 또는 NH<sub>2</sub>이다.

이 네 번째 방법에서 T는 바람직하게 H 또는 F, 가장 바람직하게는 H이다.

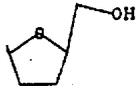
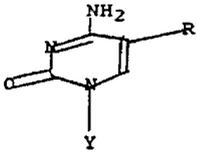
본 발명에 따른 B형 간염 바이러스의 성장 또는 복제를 저해하는 다섯 번째 방법 측면은 하기 구조식에 따른 화합물의 저해 유효 농도에 바이러스를 노출시키는 단계를 포함한다:



또는

상기식에서, W는 H 또는 NH<sub>2</sub>이다.

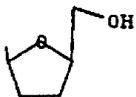
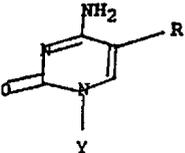
본 발명에 따른 여섯 번째 방법 측면은 하기 구조식에 따른 화합물의 저해 농도에 바이러스를 노출시키는 단계를 포함하는, 본 발명에 따른 사람면역결핍 바이러스의 성장 또는 복제의 저해에 관한 것이다:



상기에서 Y는 이고,

R은 F이다.

본 발명은 또한, 사람 면역결핍 바이러스에 의해 야기된 감염을 겪고있는 환자에게 치료적 유효 농도의 하기 구조식에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자의 치료 방법에 관한 것이다.



상기식에서 Y는 이고,

R은 F이다.

본 발명에 따른 화합물은 그들의 항-레트로바이러스 활성, 특히 항-HBV 또는 항-HIV 활성으로 인해 일차적으로 유용하다. 또한 본 발명의 화합물은 항진균제 또는 항미생물제로서의 그들의 생물학적 활성으로 인해 유용할 수 있다. 추가적으로, 이러한 조성물은 또한 치료제로서 또는 다른 목적에 유용한 다른 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 유사체의 화학적 합성에서 중간체로서 사용될 수 있다. 바람직하게, 이러한 조성물은 새로운 항-HBV 제제 및  $\beta$ -L-FddC의 경우에는, 또한 새로운 항-HIV 제제로서 유용하다.

일반적으로, 본 발명에 따른 가장 바람직한 항-바이러스, 특히 항-HBV 또는 항-HIV 화합물은 표적 바이러스에 더 활성이고 숙주 세포에 세포독성이 더 낮은 것을 포함한다. 약학적 투여 형태에서, 특정 화합물은 예방제로서 사용될 수 있다. 이들은 항바이러스 제제, 특히 항-HBV 또는 항-HIV 제제로서 특히 적당할 수 있다. 환자에 대한 매우 낮은 독성 때문에,  $\beta$ -L-FddC는 HIV를 저해하고 AIDS를 예방하는데 특히 효과적인 항-예방 화합물이다.

본 발명에 따른 화합물은 당업자에게 잘 알려져 있고 하기 실시예에서 훨씬 더 상세하게 설명되는 다양한 화학적 합성 방법을 포함하는 합성 방법에 의해 제조된다. 일반적으로, 본 발명에 따른 화합물은, 궁극적으로 L-형의 원하는 디데옥시리보푸라노실 기를 가진 뉴클레오시드 유사체가 생성되게 하는 적합한 당 신톤(synthon)에 미리 합성된 뉴클레오시드 염기를 축합시킴으로써 합성된다. 어떤 경우에는, 합성 경로가 특정 뉴클레오시드 유사체의 일반적 합성 경로로부터 벗어날 수 있다 (예를 들면, 실시예 1 및 반응도식 3에 개시된 1-(2,3-디데옥시-베타-L-리보푸라노실)시토신 및 1-(2,3-디데옥시-베타-L-리보푸라노실)우라실의 경우).

본 발명에 따른 다양한 조성물의 화학적 합성 동안, 당업자는 과도한 실험 없이 본 발명을 수행할 수 있을 것이다. 특히 당업자는, 당 부분의 원하는 위치에 치환기를 도입하거나 염기의 원하는 위치에 특정 치환기를 도입하기 위해 수행되어야 하는 다양한 단계를 인지할 것이다. 추가적으로, 특히 히드록실 또는 아미노 기와 같은 작용기를 “보호” 할 뿐만 아니라 이러한 작용기를 “보호기 제거” 하기 위한 화학적 단계가 합성의 상황내에서 적당한 것으로 인지될 것이다.

본 발명에 따른 치료학적 측면은, 치료되는 사람 환자 또는 동물에서 바이러스의 성장 또는 복제를 저해 하기 위해, 본 발명에 따른 화합물의 항-바이러스 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 동물 또는 사람 환자의 레트로바이러스 감염, 특히 사람의 HBV 또는 HIV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.

이러한 새로운 화합물에 기초한 약학적 조성물은, 임의적으로 약학적으로 허용될 수 있는 첨가제, 담체 또는 부형제와 함께, 바이러스, 바람직하게는 B형 간염 바이러스 또는 HIV 감염을 치료하기 위한 치료적 유효량으로 상기 기술된 화합물을 포함한다. 당업자는 치료적 유효량이 치료되는 감염 또는 질병, 그 병세, 사용되는 치료법, 사용되는 제제의 약동학 및 치료되는 환자 (동물 또는 사람)에 따라 변한다는 것을 인지할 것이다.

본 발명에 따른 약학적 측면에서, 본 발명에 따른 화합물은 바람직하게 약학적으로 허용될 수 있는 담체와 혼합하여 제제화된다. 일반적으로, 경구적-투여 형태로 약학적 조성물을 투여하는 것이 바람직하나, 어떤 제형은 비경구, 정맥내, 근육내, 경피, 구강, 피하, 좌약 또는 다른 경로로 투여될 수 있다. 정맥내 및 근육내 제형은 바람직하게 멸균 식염수로 투여된다.

물론, 당업자는 본 발명의 조성물을 불안정하게 하거나 또는 그것의 치료적 활성을 손상시킴이 없이, 특정 투여 경로를 위한 많은 제형을 제공하기 위해 본 명세서의 개시내용내에서 제형을 변형시킬 수 있다. 특히, 물 또는 다른 부형제중에서 보다 용해성을 높이기 위한 본 발명의 화합물의 변형은, 예를 들어 당

업자에게 잘 알려진 사소한 변형 (염 제형화, 에스테르화, 등)에 의해 쉽게 달성될 수 있다. 또한 본 발명의 화합물의 약동학을 환자에게 최대한 이로운 효과를 주도록 조절하기 위해 특정 화합물의 투여법 및 투여 경로를 바꾸는 것은 당업자에게 잘 알려져 있다.

특정 약학적 투여 형태에서는, 특히 본 발명의 화합물의 아실화 (아세틸화 또는 기타) 유도체, 피리딘 에스테르 및 다양한 염 형태를 포함하여, 이 화합물의 전구약물 형태가 바람직하다. 당업자는 활성 화합물의 숙주 생물 또는 환자내의 표적 부위의 전달을 용이하게 하기 위해 본 발명의 화합물을 전구약물 형태로 용이하게 변형시키는 방법을 인지할 것이다. 또한 당업자는, 이 화합물의 의도한 효과를 최대화하기 위해 숙주 생물이나 환자내의 표적 위치로 본 발명의 화합물을 전달시키는데에, 적용할 수 있다면, 전구약물 형태의 유리한 약동학 파라미터를 이용할 것이다.

본 발명에 따른 치료적 활성 제형내에 포함되는 화합물의 양은 감염 또는 질병, 가장 바람직한 구체예에서, HBV 감염, 또는  $\beta$ -L-FddC의 경우에는, HIV 감염을 치료하기 위한 유효량이다. 일반적으로, 투여 형태에서 본 발명의 화합물의 치료적 유효량은, 사용되는 화합물, 치료되는 질병 또는 감염 및 투여 경로에 따라, 약 1 mg./kg. 약간 내지 약 25 mg./kg. 환자이거나 상당히 더 많다. HBV 감염의 경우, 이 화합물은 바람직하게 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg으로 투여된다. 항-HIV 제제로서  $\beta$ -L-FddC의 사용의 경우, 이 화합물은 환자에서 제제의 약동학에 따라, 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg으로 투여되는 것이 바람직하다. 이 투여량 범위는 일반적으로 약 0.04 내지 약 100 마이크로그램/cc환자의 혈액의, 활성 화합물의 효과적인 혈중 농도를 생성한다.

활성 화합물의 투여는 연속적으로 (정맥내 점적) 내지 하루에 수차례의 경구적 투여 (예를 들어 Q.I.D.) 이고, 다른 투여 경로 중에서, 경구적, 국소적, 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피 (투과 증강제를 포함할 수 있다), 구강 및 좌약 투여를 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 약학적 조성물을 제조하기 위해, 본 발명에 따른 화합물의 하나 이상의 치료적 유효량은, 투여량을 제조하는 통상적인 약학적 조제 기술에 따라 약학적으로 허용될 수 있는 담체와 함께 치밀하게 혼합되는 것이 바람직하다. 담체는 예를 들어 경구적 또는 비경구적 투여를 위해 요구되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 가질 수 있다. 경구적 투여 형태의 약학적 조성물의 제조에서는, 일반적인 약학 적 매질이 사용될 수 있다. 따라서, 현탁액, 엘릭서 및 용액과 같은 액체 경구적 제제를 위해서는, 물, 글리콜, 기름, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제 등을 포함한 적합한 담체 및 첨가제가 사용될 수 있다. 파우더, 정제, 캡슐과 같은 고체 경구적 제제 및 좌제와 같은 고체 제제를 위해서는, 전분, 덱스트로스, 만니톨, 락토오스 및 관련된 담체와 같은 당 담체, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 분해제 등을 포함한 적합한 담체 및 첨가제가 사용될 수 있다. 필요하다면, 정제 또는 캡슐은 표준 방법에 의해 장용성 피복되거나 지효성화될 수 있다.

비경구적 제형화를 위해서는, 분산을 돕는 성분을 포함하여 다른 성분이 또한 포함될 수 있다 할지라도, 담체는 일반적으로 멸균수 또는 수성염화 나트륨 용액을 포함한다. 물론 멸균수가 사용되고 멸균 상태로 유지되어야 하는 경우에는, 조성물 및 담체도 또한 멸균되어야 한다. 주사할 수 있는 현탁액이 또한 제조될 수 있고, 이 경우에는 적당한 액체 담체, 현탁제 등이 사용될 수 있다.

본 발명에 따른 특히 바람직한 구체예에서, 화합물 및 조성물은 포유동물, 특히 사람의 레트로바이러스 감염을 치료하는데 사용된다. 가장 바람직한 구체예에서, 이 화합물은 만성 HBV감염을 포함하여 HBV감염을 치료하는데 사용된다. 화합물  $\beta$ -L-FddC는 AIDS를 포함하여 HIV 감염을 치료하는데 효과적으로 사용된다. 일반적으로, HBV 또는 HIV 감염을 치료하기 위해, 이 조성물은 바람직하게 약 250 마이크로그램 내지 약 500 mg 또는 그 이상의 양으로 하루에 4번까지 경구적 투여 형태로 투여될 것이다. 본 발명의 화합물은 경구적으로 투여되는 것이 바람직하나, 비경구적으로, 국소적으로 또는 좌약 형태로 투여될 수도 있다.

본 발명에 따른 화합물은 그들의 숙주 세포에 대한 예기치 않게 낮은 독성 때문에, 감염을 예방하거나 또는 바이러스 감염과 관련된 임상 증상의 발현을 예방하는데 유리하게 예방적으로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 바이러스 감염, 특히 HBV또는 HIV 감염의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 이 예방 방법은 바이러스 감염을 예방 및/또는 완화하는데 효과적인 본 발명에 따른 화합물의 양을 이러한 처리를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명에 따른 예방 방법에서, 사용되는 항바이러스 화합물은 환자에게 독성이 낮고 바람직하게는 독성이 없는 것이 바람직하다. 사용되는 화합물이 바이러스에 대하여 최대한 효과적이면서 환자에게는 최소의 독성을 나타내는 것이 본 발명의 이러한 측면에서 특히 바람직하다.  $\beta$ -L-FddC의 경우에, 이 화합물은 HIV의 빠른 증식을 방지하거나 또는 환자에서 AIDS의 발현을 지연시키는 예방제로서, 치료적 방법에서와 같은 투여량 (즉, 경구적 투여 형태에서 하루에 한 번 내지 네 번, 약 250 마이크로그램 내지 약 500 mg.) 내에서 투여될 수 있다.

추가적으로, 본 발명에 따른 화합물은 특히 본 발명의 다른 화합물을 포함하여 다른 제제와 함께, 또는 단독으로 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 특정 화합물은, 다른 화합물의 물질대사 또는 불활성화를 감소 시킴으로써 본 발명에 따른 특정 제제의 생물학적 활성을 강화시키는데 효과적일 수 있으므로, 이러한 효과를 위해 동시 투여된다.  $\beta$ -L-FddC의 경우에, 이 화합물은 특히 AZT, DDC, 및 DDI를 포함하여 현재 사용되는 표준 항-HIV 제제의 하나 이상과 효과적으로 혼합될 수 있다.

특히 바람직한 약학적 조성물 및 HBV 감염의 치료 방법에서, 1-(2,3-디데옥시-베타-L-리보푸라노실)시토신 및/또는 1-(2,3-디데옥시-베타-L-리보푸라노실)5-플루오로-시토신의 저해 유효량이 HBV 감염의 증상을 완화시키기 위해, HBV 감염에 걸린 환자에게 투여된다.

특히 바람직한 약학적 조성물 및 HIV감염의 치료 방법에서, 1-(2,3-디데옥시-베타-L-리보푸라노실)5-플루오로시토신의 저해 유효량이 HIV 감염의 증상을 완화시키기 위해, AIDS 및/또는 HIV 감염에 걸린 환자에게 투여된다.

이론에 의해 제한되지는 않지만, 본 발명에 따른 화합물은 바이러스의 역전사효소의 항-대사산물로 작용함으로써 HBV 또는 HIV의 성장 또는 복제에 저해 효과를 일차적으로 유도한다고 생각된다.

본 발명은 하기 실시예에서, 순전히 예시에 의해 보다 구체적으로 설명된다. 이러한 실시예는 결코 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니며, 본 발명의 범위 및 사상을 벗어나지 않고 다양한 변형이 이루어질 수 있음을 당업자는 이해할 수 있을 것이다.

[실시예]

1. L-2', 3' -디데옥시뉴클레오시드 유사체의 화학적 합성

[실시예 1 내지 9]

일반적으로, 본 발명의 화합물은 하기에서 기술되는 화학적 합성 방법에 따라 합성된다. 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용되는 합성 화학 방법론은 문헌에 기재된 방법의 변형을 의미한다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위해, 관련된 화학 반응이 변형되는 참고 문헌은 하기 실시예에 개시되어 있다.

녹는점은 멜템프(Meltemp) 장치를 사용하여 결정하고 보정되지 않았다. 양성자 NMR 스펙트럼을 Varian EM390 또는 Bruker WM 250 기기로 기록하고,  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ 로부터 다운필드에서 PPH (델타)으로 기록하였다. 자외선 스펙트럼을 Bookman 25 분광광도계를 기록하였다. 분석 박막 크로마토그래피 (TLC)를 Merck EM Silica Gel 60 F<sub>254</sub> 예비 피복된 시트를 이용하여 수행하였다. 일차적으로 알파 및 베타 아노머 혼합물을 분리하기 위해서는 달리 지적되어 있지 않는 한, 칼럼 크로마토그래피는 표준 유기 용매 (부피/부피 비율이 다른  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  또는  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ )를 사용한 Merck EM 실리카 겔을 사용하여 수행하였다.

[실시예 1]

1-(2,3-디데옥시-베타-L-리보푸라노실)시토신, 1-(2,3-디데옥시-베타-L-리보푸라노실)-5-플루오로-, -5-브로모-, -5-클로로-, -5-요오도- 및 5-메틸시토신의 합성

D-리보오스 유도체의 합성을 위한 하기 문헌의 방법론은 대응하는 L-리보오스 유도체의 합성 방법에 대한 모델을 제공하였다 [참고 문헌: Taniguchi et al., *Tetrahedron*, 30, 3532, 1974 및 Farina et al., *Tetrahedron Lett.*, 29, 1239, 1988]. D-글루탐산(1)의 아질산 탈아미노화로 락톤(2)을 수득하고, 이것을 에탄올 및 촉매량의 p-톨루엔술폰산과 함께 처리하여 대응하는 에스테르 (3)으로 전환시켰다 (반응도식 1 참조). 메탄올에서  $\text{NaBH}_4$ 로 화합물 (3)을 환원시켜 (R)-4-(히드록시메틸)-4-부티로락톤(4)을 수득하였다. 염화 메틸렌에서 촉매로서 이 미다졸을 사용하여 3차-부틸디메틸실릴 클로라이드로에 의해 화합물 4의 히드록시기를 보호하여 (R)-4-[[[(3차-부틸디메틸실릴)옥시]메틸]-4-부티로락톤 (5)를 제조하고, 이것을 -78 °C의 톨루엔에서 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (DIBAL)로 환원시켜 대응하는 락톤 (6)으로 전환시켰다. 아세트산 무수물 및 트리에틸아민에 의한 화합물 (6)의 아세틸화로 알파 및 베타 아노머의 혼합물로서 주요 당 중간체, 1-O-아세틸-5-O-(3차-부틸디메틸실릴)-2,3-디데옥시-L-리보푸라노스 (7)을 수득하였다: MS, m/e 231 ( $\text{M}^+$ -CHSCO), 215 ( $\text{M}^+$ -CHSCOO); NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 델타 0.10 (s, 6H, SiMe<sub>2</sub>), 0.95 (s, 9H, 3차-부틸), 1.85-2.15 (m, 7H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 및 COCH<sub>3</sub>), 3.50-3.65 (M, 2H, 5-H), 4.10-4.30 (m, 1H, 4-H), 6.20-6.30 (m, 1H, 1-H).

티민 뿐만 아니라, 우라실, 5-플루오로, 5-브로모-, 5-클로로- 및 5-요오도우라실을 약간 변형된 하기 문헌의 방법론에 의해 아세테이트 (7)과 커플링시켰다 [참고 문헌: Okabe et al. *J. Org. Chem.*, 53, 4780, 1988].

5-플루오로우라실 (4.3 g, 33 mmol)로부터 제조된 실릴화된 5-플루오로우라실을 상온에서 3시간 동안 메틸렌 디클로라이드에서 아세테이트 (7) (8.3 g, 30 mmol) 및 에틸알루미늄 디플로라이드 (톨루엔중의 1.8 M 용액의 16.7 mL, 30 mmol)와 반응시켰다. 이에 의해 2:3 알파/베타 아노머 혼합물로서 1-{5-O(3차-부틸디메틸실릴)-2,3-디데옥시-알파, 베타, -L-리보푸라노실}1-5-플루오로우라실 (8, R=F)의 8.5 g (83 %)를 수득하였다. 알파 및 베타 아노머는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 분리시켰다. 베타 아노머 (9): NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 델타 0.10 (s, 6H, SiMe<sub>2</sub>), 0.95 (s, 9H, 3차-부틸), 1.80-2.45 (m, 4H, 2' -H 및 3' -H), 3.50-3.70 (m, 1H, 4' -H), 3.95-4.15 (m, 2H, 5' -H), 5.90-6.05 (m, 1H, 1' -H), 8.10-8.20 (d, 1H, 6-H), 9.30-9.50 (br, 1H, NH, D<sub>2</sub>O 교환가능); 알파 이성질체: NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 델타 0.10 (s, 6H, SiMe<sub>2</sub>), 0.95 (s, 9H, 3차-부틸), 1.90-2.55 (m, 4H, 2' -H 및 3' -H), 3.60-3.65 (m, 2H, 5' -H), 4.30-4.50 (m, 1H, 4' -H), 5.90-6.05 (m, 1H, 1' -H), 7.30-7.40 (d, 1H, 6-H), 9.00-9.30 (br, 1H, NH, D<sub>2</sub>O 교환가능), 상온의 피리딘 무수물 (60mL)에서 4-클로로페닐포스포리데이트 (6.2 mL, 37.8 mmol) 및 1,2,4-트리아졸 (7.9 g, 114 mmol)로 베타 아노머 (9.3 g, 8.7 mmol)를 처리하여, 4-트리아졸피리미딘 유도체 (10)을 수득하였다. 조 생성물 (10)을 암모늄 히드록사이드/디옥산 (1:3, V/V) 혼합물로 처리하여, 2', 3' -디데옥시시티딘 유도체 (11) (1.2 g, 40 %)를 수득하고, 이것을 상온에서 20 분 동안 THF에서 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드와 반응시켜 보호기 제거시킴으로써 목표 화합물 1-(2,3-디데옥시-베타-L-리보푸라노실)-5-플루오로시토신(12, R=F, L-FDCC)을 수득하였다: mp 147-149°C; NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 델타 1.85-2.35 (m, 4H, 2' -H 및 3' -H), 3.60-3.82 (m, 2H, 5' -H), 4.25 (M, 1H, 4' -H), 5.15 (t, 1H, 5' -OH, D<sub>2</sub>O 교환가능), 5.95-6.15 (m, 1H, 1' -H), 7.45 (br s, 2H, 4-NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O 교환가능), 8.22 (d, 1H, 6-H).

1-(2,3-디데옥시-베타-L-리보푸라노실)시토신, 1-(2,3-디데옥시-베타-L-리보푸라노실)-5-브로모-, -5-클로로-, -5-요오도-, 또는 5-메틸시토신을 합성하기 위해, 5-플루오로 유도체의 합성에 사용된 유사한 방법을 사용하였다. 커플링 반응을 위해, 대응하는 실릴화된 5-브로모-, 5-클로로-, 5-요오도-, 또는 5-메틸시토신을 5-플루오로우라실 대신에 사용하였다. 다른 모든 단계는 5-플루오로 유도체 (12, R=F)의 합성에서와 유사하다.

THF에서 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드로 화합물 (9)를 처리하여, 대응하는 우라실 유도체 (13)을 수득하였다.

또한 화합물 (12, R=H, F, Cl, I 및 CH<sub>3</sub>)를 다른 방법론(반응도식 2 참조)으로 합성하였는데, 이 방법에

의하면 대응하는 시토신 (14, R=F) 및 그 유도체 (14, R=F, Cl, I 및 CH<sub>3</sub>)로부터 제조된 실릴화된 화합물 (15, R=H, F, Cl, I 및 CH<sub>3</sub>)를 직접 아세테이트 (7)과 커플링시키고, 알파 및 베타아노머 (16)을 분리하고 보호기를 제거하였다.

화합물 (12, R=H)를 또한 입체특이적 방법에 의해 합성하였으며 (반응도식 3 참조), 여기서는 알파 아노머가 생성될 가능성이 제거되었다. 0-2,2'-안히드로우리딘 (19)를 하기 문헌의 방법에 의해, 중간체 옥사졸린 유도체 (18)을 경유하여 L-아라비노스 (17)로부터 제조하였다 [참고 문헌: Holy, Collection Czechoslov. Chem. Commun., 37, 4072, 1972]. 피리딘에서 3차-부틸디메틸실릴 클로라이드로 화합물(19)를 처리하여, 보호된 클로로 유도체, 1-[5-O-(3차-부틸디메틸실릴)-2-클로로-2-데옥시-베타-L-리보푸라노실]우라실 (20, R=F)를 수득하였다. 화합물 (20)의 대응하는 2',3'-불포화 뉴클레오시드 (22)로의 전환을 이미 개발된 방법에 의해 달성하였다 [참고 문헌: Lin et al., Tetrahedron Lett., 31, 3829, 1991]. 상온에서 질소하에 아세토니트릴에서 페닐 클로로티오노카르보네이트 및 4-디페닐아미노피리딘으로 화합물 (20)을 처리하여, 2'-클로로-3'-O-페녹시티오카르보닐 유도체 (21)을 수득하였으며, 이것은 2' - 및 3' -위치에 두 개의 다른 인접기를 가진다. 60 내지 70 °C에서 4 시간 동안 건조 톨루엔에서 트리-n-부틸티히드라이드 및 아조비스이소부티로니트릴 (AIBN)으로 화합물 (21)을 환원시켜, 2',3'-불포화 유도체 (22)를 포용으로서 제조하였다: NMR (CDCl<sub>3</sub>) 델타 0.10 (s, 6H, SiMe<sub>2</sub>), 0.95 (s, 9H, 3차-부틸), 3.90 (m, 2H, 5' -H), 4.90 (m, 1H, 4' -H), 5.65-5.75(d, 1H, 5-H), 5.80-5.90 (d, 1H, 3' -H), 5.25-6.35 (d, 1H, 2' -H), 7.05-7.10 (m, 1H, 1' -H), 7.75-7.85 (d, 1H, 6H), 9.55 (s, 1H, -NH, D<sub>2</sub>O교환가능). 화합물(22)를 촉매적 수소화시킨 후에 4-클로로페닐 포스포로디클로리데이트 및 1,2,4-트리아졸로 처리하여, 4-트리아졸일피리미디논 유도체 (24)를 수득하고, 이것을 NH<sub>4</sub>OH/디옥산으로 처리하여 목적하는 1-(2,3-디데옥시-베타-L-리보푸라노실)시토신 (12, R=F, L-DDC)로 전환시키고, 이전에 기술된 것과 같이 5' -보호기를 제거하였다.

화합물 (12, R=F, L-DDC): mp 194-196°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.74-2.24 (m, 4-H, 2' -H 및 3' -H), 3.49-3.65 (m, 2H, 5' -H), 3.98-3.99 (m, 1H, 4' -H), 4.96-5.00 (t, 1H, 5' -OH, D<sub>2</sub>O 교환가능), 5.65-5.68 (d, 1H, 5-H), 5.85-5.93 (m, 1H, 1' -H), 7.01-7.06 (m, 2H, -NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O 교환가능), 7.87-7.90 (d, 1H, 6-H).

THF에서 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드로 화합물 (23)을 처리하여, 대응하는 우라실 유도체 (13, R=H)을 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 델타 1.80-2.05 (m, 4H, 2' -H 및 3' -H), 3.45-3.60 (m, 2H, 5' -H), 3.85-4.05 (m, 1H, 4' -H), 4.85-5.00 (t, 1H, 5' -OH, D<sub>2</sub>O 교환가능), 5.45-5.55 (d, 1H, 5-H), 5.80-6.00 (m, 1H, 1' -H), 7.80-7.90(d, 1H, 6-H), 11.10 (s, 1H, NH, D<sub>2</sub>O 교환가능).

#### [실시예 2]

2',3'-디데옥시-, 2',3'-디데옥시-N-메틸- 및 2',3'-디데옥시-N,N-디메틸-베타-L-아데노신, 및 2',3'-디데옥시-L-이노신 및 2',3'-디데옥시-베타-L-구아노신

2',3'-디데옥시-, 2',3'-디데옥시-6-N-메틸-, 및 2',3'-디데옥시-N,N-디메틸-베타-L-아데노신, 및 2',3'-디데옥시-L-이노신 및 2',3'-디데옥시-베타-L-구아노신의 합성 (반응도식 4 참조)은 푸린 2'-데옥시뉴클레오시드의 합성에 관한 하기 문헌에 기재된 방법론에 기초한다 [참고 문헌: Frjimori et al., Nucleoside & Nucleotides, 11, 341, 1992]. 아르곤 하에서 무수 아세토니트릴에서 NaH (기름중의 60 %, n-헥산으로 씻은 것) 및 아세테이트 (7)로 6-클로로푸린을 처리하여, 대응하는 N-7 글리코실 이성질체와 함께 6-클로로-9-[(5-O-3차-부틸디메틸실릴)-2,3-디데옥시-베타-L-에리트로-펜토푸라노실]푸린(26)을 제조하고, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피로 분리시켰다. 상승된 온도에서 NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH, CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH, 또는 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH/CH<sub>3</sub>OH로 화합물 (20)을 처리하고, 이어서 THF에서 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드로 보호기 제거하여, 각각 2',3'-디데옥시-L-아데노신 (27, R=R' =H), 2',3'-디데옥시-N-메틸-베타-L-아데노신 (27, R=H, R' =CH<sub>3</sub>) 및 2',3'-디데옥시-N,N-디메틸-베타-L-아데노신 (27, R=R' =CH<sub>3</sub>)을 수득하였다. THF에서 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드로 화합물 (26)을 처리하고, 2 N KOH/디옥산 (1:1, V/V)로 보호기 제거 뉴클레오시드 (28)을 알칼리성 가수분해하여 2',3'-디데옥시-L-이노신(29)을 수득하였다. 유사하게, 아르곤 하에서 무수 아세토니트릴에서 NaH(기름중의 60 %, n-헥산으로 씻은 것) 및 아세테이트 (7)로 2-아미노-6-클로로푸린을 처리하여, 2-아미노-6-클로로-9-[(5-O-3차-부틸디메틸실릴)-2,3-디데옥시-베타-L-에리트로-펜토푸라노실]푸린 (30)을 수득하였다. 화합물 (30)의 최종 생성물, 2',3'-디데옥시-베타-L-구아노신 (32)로의 전환은 THF에서 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드에 의한 보호기 제거 및 2 N KOH/디옥산 (1:1, V/V)에 의한 알칼리성 가수분해에 의해, 중간체 (31)을 경유하여 달성하였다.

#### [실시예 3]

2-플로로-, 2-브로모-, 2-아미노, 및 2-플루오로-2',3'-디데옥시-베타-L-아데노신

이러한 화합물은 반응도식 5에 기술된 바와 같이, 실시예 2에서 사용한 방법론에 의해 합성한다. 하기 문헌에 기재된 방법에 의해 제조된 2,6-디클로로푸린을 아르곤하에서 무수 아세토니트릴에서 NaH (기름중의 60 %, n-헥산으로 씻은 것) 및 아세테이트 (7)로 처리하여, 2,6-디클로로-9-[(5-O-3차-부틸디메틸실릴)-2,3-디데옥시-베타-L-에리트로-펜토푸라노실]푸린 (33) 및 대응하는 N-7 글리코실 이성질체를 수득하고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 분리하였다 [참고 문헌: Elion and Hitching, J. Am. Chem. Soc., 78, 3508, 1956]. 상승된 온도에서 NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH로 화합물 (33)을 처리하고, THF에서 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드로 보호기 제거하여, 2-클로로-2',3'-디데옥시-L-아데노신 (34)를 수득하였다. 아르곤하에서 무수 아세토니트릴에서 NaH (기름중의 60 %, n-헥산으로 씻은 것) 및 아세테이트 (7)로 디브로모푸린을 처리하여, 대응하는 N-7 글리코실 이성질체와 함께 6-브로모-9-[(5-O-3차-부틸디메틸실릴)-2,3-디데옥시-베타-L-에리트로-펜토푸라노실]푸린 (31)을 제조하고, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피로 분리시켰다.

상승된 온도에서  $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 로 화합물 (31)을 처리하고, THF에서 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드로 보호기 제거하여 6-브로모-(2,3-디데옥시-베타-*L*-에리트로-펜토프라노실)푸린 (41)을 수득하였다. 하기 문헌에 기재된 방법에 의해 제조된 2,6-비스(벤즈아미도)푸린을 아르곤하에서 무수 아세트니트릴에서 NaH (기름중의 60 %, *n*-헥산으로 씻은 것) 및 아세테이트 (7)로 처리하여, 2,6-비스(벤즈아미도)-9-[(5-*O*-3차-부틸디메틸실릴)-2,3-디데옥시-베타-*L*-에리트로-펜토프라노실]푸린 (37)을 제조하고, 이것을 THF에서 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드 및 에탄올에서 나트륨 에톡사이드와의 반응에 의해 보호기 제거하여 2-아미노-2',3'-디데옥시-베타-*L*-아데노신 (38)을 수득하였다 [참고 문헌: Davoll and Lowy, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 1650, 1951].  $-10^\circ\text{C}$  미만에서 아질산 나트륨 및 48-50 % 플루오로붕산으로 화합물 (38)을 처리하여, 2-플루오로-2',3'-디데옥시-베타-*L*-아데노신 (39)을 수득하였다.

#### [실시예 4]

1-(2,3-디데히드로-디데옥시-베타-*L*-리보푸라노실)시토신, 1-(2,3-디데히드로-디데옥시-베타-*L*-리보푸라노실)-5-플루오로-, -5-브로모-, -5-클로로-, -5-요오도-, 및 -5-메틸시토신

이러한 화합물은 관련된 D-이성질체의 합성을 위해 개발된 방법론에 의해 반응도식 6에 기술된 바와 같이 합성하였다 [참고 문헌: Lin, et al., *Biochem. Pharmacol.*, 36, 311, 1987; Lin, et al., *Organic Preparations and Procedures Intl.*, 22, 265, 1990].  $-5-0^\circ\text{C}$ 의 건조 피리딘에서 2 당량의 메탄술포닐 클로라이드로 하기 문헌의 방법에 의해 제조된 2'-데옥시-*L*-우리딘 (40, R=H)을 처리하여, 3',5'-디-*O*-메실 유도체 (41, R=H)를 수득하였다 [참고 문헌: Holy, *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, 37, 4072, 1972]. 하기 문헌의 방법에 따라 1 N NaOH로 처리하여 중간체 무수뉴클레오시드 (42, R=H)를 경유하여 화합물 (41, R=H)를 2'-데옥시-3',5'-에폭시-베타-*L*-우리딘 (43, R=H)으로 전환시켰다 [참고 문헌 Horwitz et al., *J. Org. Chem.*, 32, 817, 1967]. 건조 피리딘에서 1,2,4-트리아졸 및 4-클로로페닐 포스포로디클로리데이트로 화합물 (43, R=H)를 처리하여 4-트리아졸일피리미딘 (44, R=H)을 수득하고, 이것을  $\text{NH}_4\text{OH}$ /디옥산과 반응시켜 시티딘 유도체 (45, R=H)를 수득하였다. DMSO에서 칼륨 *t*-부톡사이드로 화합물 (45, R=H)를 처리하여 최종 생성물인 1-(2,3-디데히드로-2,3-디데옥시-베타-*L*-리보푸라노실)시토신 (46, R=H)을 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 델타 3.50 (m, 2H, 5' -H), 4.72 (m, 1H, 4' -H), 4.92 (br s, 1H, 5' -OH,  $\text{D}_2\text{O}$  교환가능), 5.64 (d, 1H, 5-H), 5.83 (m, 1H, 3' -H), 6.30 (m, 1H, 2' -H), 6.85 (m, 1H, 1' -H), 7.09-7.15 (br d, 2H, 4-NH $_2$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  교환가능), 7.04 (d, 1H, 6-H).

#### [실시예 5]

2',3'-디데히드로-2',3'-디데옥시-베타-*L*-아데노신

2',3'-디데히드로-2',3'-디데옥시-베타-*L*-아데노신 (51)은 D-이성질체의 제조에 관한 하기 문헌의 방법론에 의해 반응도식 7에서 보여지는 바와 같이 합성하였다 [참고 문헌: Barton et al., *Tetrahedron*, 49, 2793, 1993 및 Chu et al., *J. Org. Chem.*, 54, 2217, 1989]. 20 시간 동안 수분 배제하에 건조 DMF에서 3차-부틸디메틸실릴 클로라이드 및 이미다졸로 *L*-아데노신 (47)을 처리하여 5'-*O*-(3차-부틸디메틸실릴)-베타-*L*-아데노신 (49)을 수득하고, DMSO에서  $\text{CS}_2$ , 5 N NaOH 용액, 및  $\text{CH}_3\text{I}$ 와 반응시켜 2',3'-*O*-비스(디티오 카르보네이트) 유도체 (49)를 수득하였다. 아르곤하에서 트리에틸실란 및 벤조일 퍼옥사이드로 화합물 (49)를 탈산소화시키고, 이어서 THF에서 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드로 올레핀 유도체 (50)을 보호기 제거시켜 최종 생성물 (51)을 수득하였다.

대응하는 2',3'-디데히드로-2',3'-디데옥시-베타-*L*-구아노신 및 2',3'-디데히드로-2',3'-디데옥시-베타-*L*-이노신 유사체의 합성은, 각각 *L*-구아노신 및 *L*-이노신으로부터 출발하여 상기와 같은 공정을 수행하였다.

#### [실시예 6]

1-(2,3-디데옥시-4-티오-베타-*L*-리보푸라노실)시토신, 1-(2,3-디데옥시-4-티오-베타-*L*-리보푸라노실)-5-플루오로-, -5-클로로-, -5-브로모-, -5-요오도-, 및 -5-메틸시토신

2',3'-디데옥시-4'-티오-D-뉴클레오시드의 합성에 관한 하기 문헌의 방법론은 1-2',3'-디데옥시-4'-티오-베타-*L*-뉴클레오시드 유사체의 합성 방법에 대해 유용한 예 (반응도식 8 참조)를 제공하였다 [참고 문헌: Secrist et al., *J. Med. Chem.*, 35, 533, 1992].

D-글루탐산 (1)을 염산에서 아질산 나트륨으로 처리하여 (R)-1,4-부티 로락톤-4-카르복실산 (2)를 제조하였다. 그런 다음, THF에서 화합물 (2)를 보란-디메틸 술폰아이드 착물로 환원시켜서 대응하는 (R)-4-(히드록시메틸)-4-부티로락톤 (4)를 수득하고, 이것을 염화 메틸렌에서 촉매로서 이미다졸을 사용하여 3차-부틸디페닐실릴 클로라이드로 처리하여, (R)-5-*O*-3차-부틸디페닐실릴옥-4-히드록시메틸-1,4-부티로락톤 (53)을 수득하였다. 보호된 락톤 (53)을 에탄올에서 수산화 나트륨으로 개환시키고, 디메틸 술폰아이드에서 디메틸 술폰아이드와 반응시켜서 5-[(3차-부틸디페닐실릴)옥시]-4-(R)-히드록시펜탄산의 메틸 에스테르 (54)로 전환시켰다. 화합물 (54)를 트리페닐포스핀, 이미다졸 및 요오드로 처리하여 5-[(3차-부틸디페닐실릴)옥시]-4-(S)-요오도펜탄산의 메틸 에스테르 (55)로 변환시켰다. 톨루엔에서 티오아세테이트에 의해 화합물 (55)의 요오도기를 치환시켜, 4-(R)-(아세틸티오)-5-[(3차-부틸디페닐실릴)옥시]-펜탄산의 메틸 에스테르 (56)를 쉽게 수득하였다. 화합물 (56)을 톨루엔에서 2 당량의 디소부틸알루미늄 히드라이드 (DIBAL)로 처리하여 황을 환원적으로 보호기 제거시키고 메틸 에스테르를 알데히드로 환원시켜, 자발적인 고리화를 경유하여 티오락톤을 제조하였다. 피리딘에서 아세트산 무수물로 티오락톤을 아세틸화시켜 1-*O*-

아세틸-5-*O*-(3차-부틸디페닐실릴)-2,3-디데옥시-4-티오-*L*-리보푸라노스 (57)을 수득하였다:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 델타 7.67 (m, 4H, ArH), 7.40 (m, 6H, ArH), 6.10 (m, 1H, 1-H), 3.70 (m, 1H, 4-H), 3.52 (m, 2H, 5-H), 2.20 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.00 (2 s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ -), 1.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.08 (s, 9H, 3차-부틸).

시토신, 5-플루오로시토신, 및 다른 5-치환된 시토신 유도체를 변형된 하기 문헌의 방법론에 의해 아세테이트 (57)과 커플링시켰다 [참고 문헌: Vorbruggen and Bennua, *J. Org. Chem.*, 39, 3654, 1974]. 건조

아세트니트릴에서 아세테이트 (57) (1.04 g, 2.52 mmol), 시토신 (0.42 g, 3.80 mmol), 헥사메틸디실라잔 (HMDS, 0.54 mL, 2.52 mmol), 클로로트리메틸실란 (TMSCl 1.48 mL, 11.6 mmol), 및 칼륨 노나플루오로부탄술포네이트 (3.08 g, 8.9 mmol)의 혼합물을 상온에서 하룻밤 동안 교반시켜, 1-[5-0-(3차-부틸디페닐실릴)-2,3-디데옥시-4-티오-알파, 베타, -L-리보푸라노실]시토신 (58, X=H)의 0.65 g (55 %)를 4:3 알파/베타-혼합물로서 수득하였다. 알파 및 베타 아노머를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리하였다. 화합물 (58, 베타 아노머)를 보호기 제거시켜 1-(2,3-디데옥시-4-티오-메타-L-리보푸라노실)시토신 (59, X=H)를 60%의 수율로 수득하였다: MS m/e 228 ( $M^+ + 1$ );  $^1\text{HMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 델타 8.05 (d, 1H, H-6), 7.08 (br d, 2H, NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O 교환 가능), 6.10 (m, 1H, 1' -H), 5.70 (d, 1H, H-5), 5.20 (br d, 1H, 5' -OH, D<sub>2</sub>O 교환 가능), 3.58 (m, 1H, 5' -H), 3.52 (m, 2H, 4' -H 및 5' -H), 2.20 (m, 1H, 2' -H), 2.04 (m, 2H, 2' -H 및 3' -H), 1.88 (m, 1H, 3' -H).

## [실시예 7]

1-(2,3-디데옥시-4-티오-베타-L-리보푸라노실)-5-에틸-, -5-에틸-, -5-비닐-, -5-브로모비닐-, -5-에틸닐-, -5-플루오로-, -5-클로로-, -5-브로모-, -5-요오도 우라실-, 및 1-(2,3-디데옥시-4-티오-베타-L-리보푸라노실)우라실

티민, 우라실, 5-에틸-, 5-비닐-, 5-브로모비닐-, 5-에틸닐-, 5-플루오로-, 5-브로모-, 5-클로로-, 5-요오도우라실 및 다른 5-치환된 우라실 유도체를 실시예 6에서 기술된 것과 같은 공정을 사용하여 1-0-아세틸-5-0-(3차-부틸디페닐실릴)-2,3-디데옥시-4-티오-L-리보푸라노스 (57)과 커플링시켜 각각의 5-치환된 피리미딘 뉴클레오시드를 수득하였다.

건조 아세트니트릴 중의 아세테이트 (57) (1.40 g, 3.32 mmol), 티민 (0.52 g, 4.20 mmol), HMDS (0.70 mL, 3.32 mmol), TMSCl (1.60 mL, 12.8 mmol), 칼륨 노나플루오로부탄술포네이트 (3.50 g, 10.16 mmol)의 혼합물을 질소하에서 25°C로 하룻밤 동안 교반시켜, 4:3 알파/베타 아노머 혼합물로서 1-[5-0(3차-부틸디페닐실릴)-2,3-디데옥시-4-티오-알파, 베타-L-리보푸라노실] 티민 (60, X=CH<sub>3</sub>) 1.18 g (74%)를 수득하였다. 알파/베타 아노머를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 분리시켰다. 베타-아노머 (60)의 보호기 제거에 의해 1-(2,3)-디데옥시-4-티오-베타-L-리보푸라노실)티민 (61, X=CH<sub>3</sub>)을 55 %의 수율로 수득하였다: MS m/e 243 ( $m^+ + 1$ );  $^1\text{HMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 델타 11.5 (br s, 1H, NH), 7.74 (s, 1H, 6-H), 6.11 (m, 1H, 1' -H), 5.00 (t, 1-H, 5' -OH, D<sub>2</sub>O 교환 가능), 3.70 (m, 1H, 4' -H), 3.05 (m, 2H, 5' -CH<sub>2</sub>), 2.20-1.80 (m, 4H, 2' -CH<sub>2</sub> 및 3' -CH<sub>2</sub>), 1.79 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>).

## [실시예 8]

2', 3' -디데옥시-4' -티오-베타-L-아데노신, 2', 3' -디데옥시-4' -티오-N-메틸-베타-L-, -N,N-디메틸-베타-L-아데노신, 2', 3' -디데옥시-4' -티오-베타-L-이노신, 및 2', 3' -디데옥시-4' -티오-베타-L-구아노신

2', 3' -디데옥시-4' -티오-베타-L-아데노신, 2', 3' -디데옥시-4' -티오-N-메틸-베타-L-아데노신, 2', 3' -디데옥시-4' -티오-N,N-디메틸-베타-L-아데노신, 2', 3' -디데옥시-4' -티오-베타-L-이노신, 및 2', 3' -디데옥시-4' -티오-베타-L-구아노신을 2', 3' -디데옥시-4' -티오-0-뉴클레오시드의 합성에 관한 하기 문헌의 방법론과 유사한 방법으로 합성하였다 [참고 문헌: Secrist et al., J. Med. Chem., 35, 533, 1992].

하기 문헌의 공정에 의해 0-5 °C에서 2 시간 동안 아세트니트릴 (150 mL)에서 디에틸알루미늄 클로라이드 (5.9 mL, 10.0 mmol)의 존재하에서 당 (57) (4.3 g, 10.4 mmol)을 6-플로로푸린 (2.4 g, 15.0 mmol)과 커플링시켜, 1:1 알파/베타 아노머 혼합물로서 9-[5-0-(3차-부틸디페닐실릴)-2,3-디데옥시-4-티오-알파, 베타-L-리보푸라노실]-6-클로로푸린의 2.81 g (53%)를 수득하였다 [참고 문헌: Niedballa and Vobruggen, J. Org. Chem, 39, 3654, 1974]. 알파 및 베타 아노머를 실리카 겔 칼럼 관크로마토그래피로 분리시켰다. 베타-아노머 (62)를 포화된 암모니아/메탄올로 처리하고, 1 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 및 THF로

보호기 제거하여 2', 3' -디데옥시-4' -티오-베타-L-아데노신 (63, R' =R'' =H)을 수득하였다:  $^1\text{HMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 델타 8.30 (s, 1H, 2-H), 8.10 (s, 1H, 8-H), 7.30 (s, 2H, NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O 교환 가능), 6.12 (m, 1H, 1' -H), 5.11 (br s, 1H, 5' -OH, D<sub>2</sub>O 교환 가능), 3.70 (m, 3H, 5' -CH<sub>2</sub>, 4' -H), 2.42 (m, 2H, 2' -CH<sub>2</sub>), 2.13 (m, 1H, 3' -H), 2.00 (m, 1H, 3' -H).

화합물 (62)를 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 및 THF로 보호기 제거하여, 9-(2,3-디데옥시-4-티오-베타-L-리보푸라노실)-6-클로로푸린 (64)를 수득하였다. 화합물 (64)의 6-클로로기를 알칼리성 가수분해 (Fujimori, et al., Nucleosides & Nucleotides, 11, 341, 1992) 시켜, 2', 3' -디데옥시-4' -티오-베타-L-이노신 (65)를 45 %의 수율로 수득하였다: MS m/e 253 ( $m^+ + 1$ );  $^1\text{HMR}$  (D<sub>2</sub>O) 델타 8.52 (s, 1H, 2-H), 8.19 (s, 1H, 8-H), 6.10 (m, 1H, 1' -H), 3.94 (m, 1H, 5' -H), 3.75 (m, 2H, 5' -H, 4' -H), 2.52 (m, 2H, 2' -CH<sub>2</sub>), 2.30 (m, 1H, 3' -H), 1.92 (m, 1H, 3' -H).

2', 3' -디데옥시-4' -티오-베타-L-구아노신 (68)을 화합물(65)의 합성에 대해 기술된 것과 유사한 방법으로 아세테이트 (57)로부터 합성하였다: MS m/e 268 ( $m^+ + 1$ );  $^1\text{HMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 델타 10.7 (br s, 1H, NH, D<sub>2</sub>O 교환 가능), 8.01 (s, 1H, 5-H), 6.55 (s, 2H, NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O 교환 가능), 5.90 (m, 1H, 1' -H), 5.09 (br s, 1H, 5' -OH, D<sub>2</sub>O 교환 가능), 3.70 (m, 1H, 4' -H), 3.50 (m, 2H, 5' -H), 2.30 (m, 2H, 2' -H), 2.17 (m, 1H, 3' -H), 1.93 (m, 1H, 3' -H).

## [실시예 9]

2', 3' -디데옥시-4' -티오-2-클로로-베타-L-아데노신, -2-아미노-베타-L-아데노신, -2-플루오로-베타-L-

아데노신, -2-클로로-N-메틸-베타-L-아데노신, -2-클로로-N,N-디메틸-베타-L-아데노신, -2-브로모-베타-L-아데노신, -2-브로모-N-메틸-베타-L-아데노신 및 -2-브로모-N,N-디메틸-베타-L-아데노신

2', 3'-디데옥시-4'-티오-2-클로로-베타-L-아데노신, 2-아미노-베타-L-아데노신, -2-플루오로-베타-L-아데노신, -2-클로로-N-메틸-베타-L-아데노신, -2-클로로-N,N-디메틸-베타-L-아데노신, -2-브로모-베타-L-아데노신, -2-브로모-N-메틸-베타-L-아데노신 및 -2-브로모-N,N-디메틸-베타-L-아데노신 및 다른 베타-L-아데노신 유도체를 반응도식 11에 기재된 바와 같이 합성하였다.

9-[5-0-(3차-부틸디페닐실릴)-2,3-디데옥시-4'-티오-베타-L-리보푸라노실]-2,6-디클로로푸린 (69)를 60 %의 수율로 대략 2:3 알파/베타 아노머 비율로 화합물 (62)의 합성에서 기술된 것과 유사한 방법론으로 아세테이트 (57) 및 2,6-디클로로푸린으로부터 합성하였다. 알파 및 베타 아노머를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 분리하였다. 화합물 (69)를 포화된 암모니아/메탄올로 처리하고, THF에서 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 처리하여 2', 3'-디데옥시-4'-티오-2-클로로-베타-L-아데노신 (70, R' =R'' =H)을 52 %의 수율로 수득하였다: MS m/e 286 (m++1): 1NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 델타 8.46 (s, 1H, 2-H), 7.82 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>, D2O 교환가능), 6.10 (m, 1H, 1' -H), 5.10 (m, 1H, 5' -OH, D2O 교환가능), 3.74 (m, 1H, 4' -H), 3.60 (m, 2H, 5' -H), 2.42 (m, 2H, 2' -H), 2.13 (m, 1H, 3' -H), 2.02 (m, 1H, 3' -H).

2', 3'-디데옥시-4'-티오-2-브로모-알파, 베타-L-아데노신 (72, R' =R'' =H)를 아세테이트 (57) 및 2,6-디브로모푸린을 커플링해서 합성하고, 화합물 (70)의 합성에서 기술된 것과 같은 방법론으로 각각의 아민을 처리하였다.

화합물 (69)를 리튬 아자이드로 처리하여 디아지도 누클레오사이드 (73)을 수득하고, 이것을 리튬 알루미늄 하이드라이드 (LAH)로 환원시켜 9-[5-0-(3차-부틸디페닐실릴)-2,3-디데옥시-4'-티오-알파, 베타-L-리보푸라노실]-2,6-디아미노푸린 (74)를 제조하였다. 화합물 (74)를 THF에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 보호기 제거하여 2', 3'-디데옥시-4'-티오-2-아미노-알파, 베타-L-아데노신 (75)를 수득하고, 이것을 아질산 나트륨 및 HBF<sub>4</sub>와 반응시켜서 2', 3'-디데옥시-4'-티오-2-플루오로-알파, 베타-L-아데노신 (76)으로 전환시켰다.

## 11. 생물학적 활성

### A. 항-HBV 효과

본 발명의 화합물의 생물학적 활성을 하기 문헌에 기재된 바와 같이 평가하였다 [참고 문헌: Doong, S-L, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88, 8495-8499 (1991)]. Dr. G. Acs에 의해 제공된 HBV (2.2.15 라 표시)를 보유한 사람 간염 세포주가 본 연구에서 사용되었다 [참고 문헌: Price, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 80, 8541 (1989)]. 간단히 말해서, 육일 동안의 배양물을 배양 배지(최소 필수 배지, Earl's 염 및 10% 우태아 혈청 함유)에서 약제의 다양한 농도로 처리하였다. 약제를 3일 동안 배양 배지에 놓아둔 후에, 배지를 흡인하고, 같은 농도의 약제를 함유하는 새 배지를 첨가하였다. 차후의 3일 경과 후에 배양 배지를 회수하였다. 배양 배지를 폴리에틸렌 글리콜 침전 방법 (Doong, et al., supra)에 의해 비리온을 얻기 위해 처리하였다. 분비된 입자로부터 회수된 바이러스 DNA를 서던(Southern) 분석하였다. 바이러스 복제의 저해를 약제 처리되지 않은 대조구 배양물로 부터의 바이러스 DNA 대 약제 처리 배양물로부터의 바이러스 DNA를 비교하여 측정하였다.

본 발명의 화합물의 세포독성을 측정하기 위해, T-림프 아세포주(CEM)를 사용하였다. 세포를 다양한 농도의 약제로 처리하고, 하기 문헌에 기재된 방법에 의해 3일의 처리 후에 세포수를 측정하였다 [참고 문헌: Chen, C-H and Cheng, Y-C J. Biol. Chem., 264, 11934 (1989)]. 전체 세포의 50%의 치사의 결과를 가져오는 약제의 농도는 각각의 약제 농도에 대응하는 세포 수를 나타내는 도시로부터 결정하였다.

미토콘드리아 DNA (mt DNA)에 대한 다양한 농도의 약제의 효과를 하기 문헌에 기재된 방법에 의해 평가하였다 [참고 문헌: Chen and Cheng, supra]. 다양한 농도의 약제로 처리된 CEM 세포를 원심분리에 의해 모았다. 세포를 인산염 완충 식염수로 씻은 후, 세포를 10 mM Tris-HCl (pH 7.0)에 현탁시키고 동결 해동 순환을 반복하여 용균시켰다. 생성된 세포를 10 µg/ml의 최종 효소 농도로 RNase A 처리하고, 1 시간 동안 프로테이나제 K (100 µg/ml) 처리하였다. 이 과정에 의해 얻어진 DNA를 0.8 vol의 NaI의 첨가 및 10분 동안의 끓임 후에 나일론 막에 고정시켰다. 생성된 DNA의 mt DNA 특이적 프로브와의 혼성화를 하기 문헌에 기재된 방법에 의해 수행하고 자동방사선사진 법을 수행하였다 [참고 문헌: Doong, S-L, supra]. 양적 평가는 스캐닝 덴시토미터에 의해 수득하였다. 블롯(blot)으로부터 mtDNA 프로브를 스트리핑하고 사람, Alu 서열 프로브에 재혼성화시켜 mtDNA의 절대량의 측정 및 정상화를 위하여 DNA의 양을 결정하였다.

### B. 항-HIV 효과

MT-2 세포내의 HIV에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 측정하기 위한 약제 감수성 분석은 하기 문헌에 기술된 분석의 변형이다 [참고 문헌: Mellors, et al., Molecular Pharmacology, 41, 446 (1992)]. 바이러스-유도 세포 독성의 약제-매개 저해를 MTT ([3-1 4,5-디메틸 티아졸-2-일]-2,3-디페닐테트라졸륨 브로마이드) (Sigma M-2128)의 A<sub>595</sub>로 측정하였다. 1 × 10<sup>4</sup> MT2 세포 (AIDS-저장소)를 함유한 세 쉷트의 96 웰 플레이트를 0.01 TCID<sub>50</sub>/세포의 곂에서 HIV-1 (HTLV-III B Strain-R.C. Gallo)로 감염시켰다. 10 %의 투석된 우태아 혈청 및 100 µg/ml의 가나마이신이 보충된 RPMI 1640 배지중의 MT-2 세포를 바이러스로 감염시키고 즉시 약제의 연속 희석액에 첨가하였다. 5일 후, 20 µl의 MTT 염료 (PBS내의 2.5 mg/ml)를 각 웰당 첨가하였다. 4 시간의 인큐베이션 후에 NP-40 비이온성 세제를 함유한 산성화된 2-프로판올 150 µl를 첨가하였다. 염료의 결정이 용해된 후에(일반적으로 1 내지 2일), 플레이트를 마이크로-플레이트 리더(reader)에서 판독하였다. 이 MTT-염료 환원 방법(Larder, et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 34, 430 (1990))을 사용하여, 보호의 백분율을 식 [(a-b/c-b) × 100](a=약제 처리 세포의 A<sub>595</sub>, b=약제 처리되지 않은 감염된 세포의 수, c=약제 처리되지 않은 감염된 세포의 A<sub>595</sub>)을 이용하여 측정할 수 있다.

화합물  $\beta$ -L-FddC 및 다른 화합물의 항-HIV 활성에 대한  $ID_{50}$  값이 하기 표 1에 기재되어 있다.

### C. 생물학적 시험 결과

분비된 입자로부터의 HBV의 바이러스 복제의 분석은, DNA 복제가  $\beta$ -L-ddC 및  $\beta$ -L-FddC 모두에 의해 효과적으로 저해됨을 보여주었다. 이러한 화합물에 의해 바이러스 복제를 저해시키는데 필요한  $ID_{50}$  농도는 0.01  $\mu$ M이었다. 또한 이러한 화합물의 세포성 세포독성은 ddC와 비교하여, 하기 표 1에 의해 입증되는 바와 같이 상당히 낮았다. 뜻밖의 결과인, 이러한 화합물이 최소의 세포성 영향과 함께 HBV에 대한 몇배 더 높은 활성을 가진다는 것은 흥미로운 일이다. 한편으로 ddC는  $\beta$ -L-ddC 또는  $\beta$ -L-FddC 보다 훨씬 더 세포독성이었다. 그외에, ddC는 또한 숙주 미토콘드리아 DNA에 대하여 상당한 영향을 나타내었다. 100  $\mu$ M 과 같이 높은 농도의  $\beta$ -L-ddC 또는  $\beta$ -L-FddC가 그 분석에서 저해성이 아니었기 때문에,  $\beta$ -L-ddC 및  $\beta$ -L-FddC는 미토콘드리아 DNA에 대해 ddC 보다 상당히 더 낮은 역 효과를 갖는다고 생각된다. 이 결과는, ddC가 심각한 신경 장애, 적어도 부분적으로 숙주 미토콘드리아 DNA의 저해에 의해 야기된다고 생각되는 질환을 야기하는데 있어서, 투여량을 제한하는 독성을 나타내기 때문에 특히 중요하다. 이러한 결과를 근거로,  $\beta$ -L-ddC 및  $\beta$ -L-FddC는 상당한 항-HBV 활성을 갖는 매우 흥미로운 화합물이며, 이 분야에서 명백한 진보이다.  $\beta$ -L-ddC 및  $\beta$ -L-FddC의 항-HBV 활성에 대한 데이터는 하기 표 1에 요약되어 있다.

개별적으로, 상기 기술된 방법을 사용하여,  $\beta$ -L-FddC를 항-HIV 활성에 대하여 스크리닝하였다.  $\beta$ -L-FddC를 시험하고 다른 화합물, 특히 ODC,  $\beta$ -L-ddC, 알파-L-FddC,  $\beta$ -L-ddSC 및 알파-L-ddSC와 비교하였다. 결과는 하기 표 1에 기재되어 있다.

표 1에 기재된 결과를 근거로,  $\beta$ -L-FddC는 공지된 항-HIV 제제인 ddC 보다 현저하게 더 효과적인 항-HIV 활성을 나타내었다. 이 분석에서 바이러스의 복제를 저해하는데 요구되는  $\beta$ -L-FddC의  $ID_{50}$  농도는 0.007 마이크로몰이었다. ddC에 대하여,  $ID_{50}$  농도는 4 배 차이인 0.028 마이크로몰로 측정되었다. 또한,  $\beta$ -L-FddC의 세포성 세포독성은 ddC와 비교할 때, 하기 표 1의 데이터에 의해 입증되는 바와 같이 상당히 더 낮았다. 뜻밖의 결과인, 이 화합물이 현저히 낮은 세포성 독성과 함께 몇배 더 높은 HIV에 대한 활성을 나타내는 것은 흥미로운 일이다. 한편으로 ddC는  $\beta$ -L-FddC 보다 더 높은 세포독성을 가지지만 HIV에 대한 활성은 더 낮았다. 그외에,  $\beta$ -L-FddC는 상대적으로 거의 영향을 미치지 않는 반면에, ddC는 숙주 미토콘드리아 DNA에 대하여 현저한 영향을 나타내었다. 100  $\mu$ M과 같이 높은 농도의  $\beta$ -L-FddC가 그 분석에서 저해성이 없었기 때문에,  $\beta$ -L-FddC는 ddC보다 숙주 미토콘드리아 DNA에 대해 현저히 더 낮은 역 효과를 가지는 것으로 생각된다.  $\beta$ -L-FddC의 효과에 대한 데이터는 ddC,  $\beta$ -L-ddC, 알파-L-FddC,  $\beta$ -L-ddSC 및 알파-L-ddSC와 비교하여 하기 표 1에 요약되어 있다. 항-HIV 제제로서  $\beta$ -L-FddC의 관계는, 제시된 결과가,  $\beta$ -L-FddC가 투여량을 제한하는 신경 장애와 관련된 독성이 실질적으로 없고 예외적인 항-HIV 활성을 나타내는 제제임을 입증하기 때문에 명백하다. 이것은 현재 입수가 가능한 ddC와는 현저히 다르다.

[표 1]

L-2',3'-디데옥시 뉴클레오시드 유사체의 항-HBV 및 항-HIV 활성

화합물	세포독성 CEM 세포	$ID_{50}(\mu$ M) 항-미토콘드리아 DNA	항-HBV	항-HIV
ddC	28	0.022	2.8	0.028
$\beta$ -L-ddC	70	>100	0.01	0.35
$\beta$ -L-FddC	67	>100	0.01	0.007
알파-L-FddC	>100	ND	0.5	0.3
$\beta$ -L-ddSC	>100	ND	>0.5	70
알파-L-ddSC	>100	ND	>0.5	>>100

ND- 측정되지 않음

ddC-1-(2,3-디데옥시-베타-D-리보푸라노실)시토신

$\beta$ -L-ddC-1-(2,3-디데옥시-베타-L-리보푸라노실)시토신

$\beta$ -L-FddC-1-(2,3-디데옥시-베타-L-리보푸라노실)-5-플루오로시토신

알파-L-FddC-1-(2,3-디데옥시-알파-L-리보푸라노실)-5-플루오로시토신

$\beta$ -L-ddSC-1-(2,3-디데옥시-4-티오-베타-L-리보푸라노실)시토신

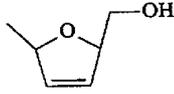
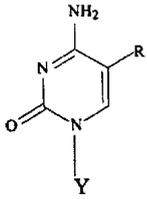
알파-L-ddSC-1-(2,3-디데옥시-4-티오-알파-L-리보푸라노실)시토신

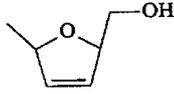
상기한 설명 및 실시예가 본 발명의 실시를 예시하는 것이지만, 결코 제한하는 것이 아니라는 것을 당업자는 이해할 수 있을 것이다. 본 명세서에서 제시된 상세의 변형이 하기 특허청구의범위에서 정의된 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

하기 구조식에 따른  $\beta$ -L-뉴클레오시드 화합물:



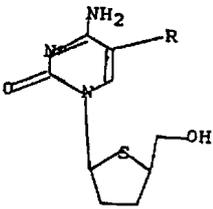
상기식에서, Y는  이고, R은 F, Cl, Br, I 또는 CH<sub>3</sub>이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, R이 F인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 3

하기 구조식에 따른  $\beta$ -L-뉴클레오시드 화합물:



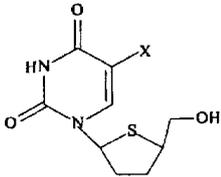
상기 식에서, R은 H, F, Cl, Br, I 또는 CH<sub>3</sub>이다.

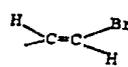
#### 청구항 4

제3항에 있어서, R이 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 5

하기 구조식에 따른  $\beta$ -L-뉴클레오시드 화합물:



상기식에서, X는 H, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, -C≡CH, -HC=CH<sub>2</sub> 또는  이다.

#### 청구항 6

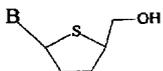
제5항에 있어서, X가 CH<sub>3</sub> 또는 F인 것을 특징으로 하는 화합물.

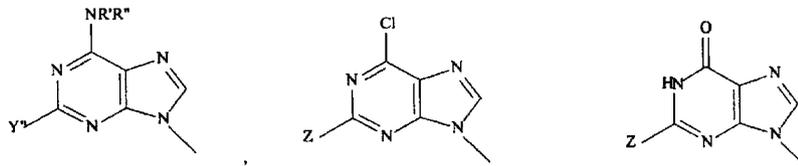
#### 청구항 7

제6항에 있어서, X가 CH<sub>3</sub>인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 8

하기 구조식에 따른  $\beta$ -L-뉴클레오시드 화합물:





상기식에서, B는 H 또는 CH<sub>3</sub>이고; R' 은 H 또는 CH<sub>3</sub>이고; R' 및 R'' 가 H인 경우에, Y'' 은 H, F, Br, Cl 또는 NH<sub>2</sub>이고; R' 또는 R'' 중 하나 이상이 CH<sub>3</sub>인 경우, Y'' 은 H이고; Z는 H 또는 NH<sub>2</sub>이다.

**청구항 9**

제8항에 있어서, R' 이 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 10**

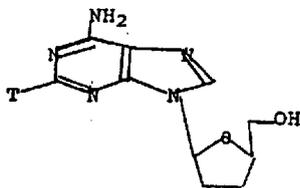
제8항에 있어서, R'' 이 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 11**

제9항에 있어서, R' 이 H이고, R'' 이 H이고, Z가 H인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 12**

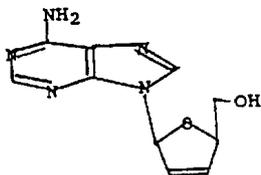
하기 구조식에 따른 β-L 뉴클레오시드 화합물:



상기식에서, T는 F, Cl, Br 또는 NH<sub>2</sub>이다.

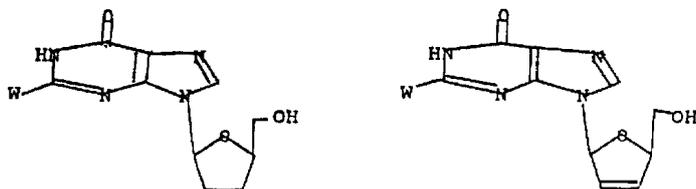
**청구항 13**

하기 구조식에 따른 β-L 뉴클레오시드 화합물:



**청구항 14**

하기 구조식에 따른 β-L 뉴클레오시드 화합물:

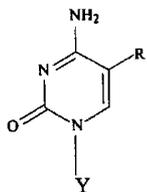


또는

상기식에서, W는 H 또는 NH<sub>2</sub>이다.

**청구항 15**

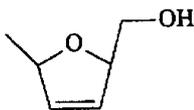
저해 유효 농도의 하기 구조식에 따른 β-L 뉴클레오시드 화합물을 포함하는, B형 간염 바이러스의 성장 또는 복제의 저해용 약학적 조성물:



상기식에서, Y는 이고, R은 F, Cl, Br, I 또는 CH<sub>3</sub>이다.

**청구항 16**

제15항에 있어서, R이 F이고, Y가



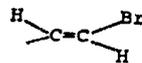
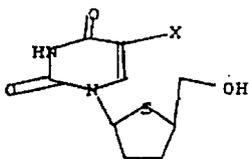
인 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 17**

제15항에 있어서, R이 CH<sub>3</sub>인 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 18**

저해 유효 농도의 하기 구조식에 따른 β-L 뉴클레오시드 화합물을 포함하는, B형 간염 바이러스의 성장 또는 복제의 저해용 약학적 조성물:



상기식에서, X는 H, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, -C≡CH, -HC=CH<sub>2</sub> 또는 이다.

**청구항 19**

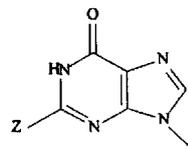
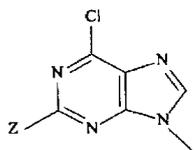
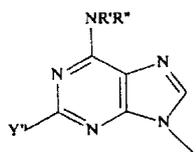
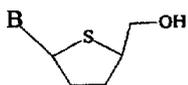
제18항에 있어서, X가 CH<sub>3</sub> 또는 F인 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 20**

제18항에 있어서, X가 CH<sub>3</sub>인 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 21**

치료 유효 농도의 하기 구조식에 따른 β-L 뉴클레오시드 화합물을 포함하는, B형 간염 바이러스에 감염된 환자의 치료용 약학적 조성물:



상기식에서, B는 H 또는 CH<sub>3</sub>이고; R' 은 H 또는 CH<sub>3</sub>이고; R' 및 R' 가 H인 경우에, Y' 은 H, F, Br, Cl 또는 NH<sub>2</sub>이고, R'

또는 R' 중 하나 이상이 CH<sub>3</sub>인 경우, Y' 은 H이고; Z는 H 또는 NH<sub>2</sub>이다.

#### 청구항 22

제21항에 있어서, R' 이 H인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 23

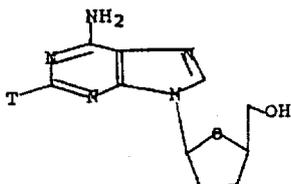
제21항에 있어서, R' 이 H인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 24

제21항에 있어서, R' 이 H이고, R'' 이 H이고, 2가 H인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 25

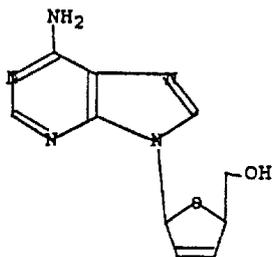
저해 유효 농도의 하기 구조식에 따른 β-L 누클레오시드 화합물을 포함하는, B형 간염 바이러스의 성장 또는 복제의 저해용 약학적 조성물:



상기식에서, T는 H, F, Cl, Br 또는 NH<sub>2</sub>이다.

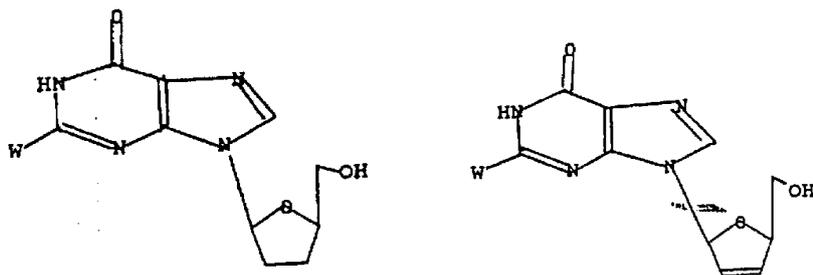
#### 청구항 26

저해 유효 농도의 하기 구조식에 따른 β-L 누클레오시드 화합물을 포함하는, B형 간염 바이러스의 성장 또는 복제의 저해용 약학적 조성물:



#### 청구항 27

저해 유효 농도의 하기 구조식에 따른 β-L 누클레오시드 화합물을 포함하는, B형 간염 바이러스의 성장 또는 복제의 저해용 약학적 조성물:

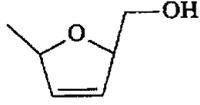
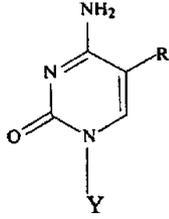


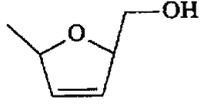
또는

상기식에서, W는 H 또는 NH<sub>2</sub>이다.

#### 청구항 28

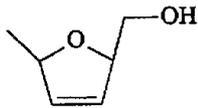
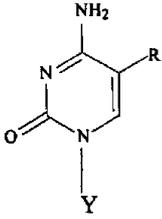
저해 유효 농도의 하기 구조식에 따른 β-L 누클레오시드 화합물을 포함하는, 사람 면역결핍 바이러스의 성장 또는 복제의 저해용 약학적 조성물:

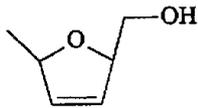


상기식에서, Y는  이고, R은 F이다.

#### 청구항 29

치료 유효 농도의 하기 구조식에 따른  $\beta$ -L 뉴클레오시드 화합물을 포함하는, 사람 면역결핍 바이러스에 감염된 환자의 치료용 약학적 조성물:



상기식에서, Y는  이고, R은 F이다.

#### 청구항 30

제15항 내지 제29항중의 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용될 수 있는 첨가제 또는 부형제를 추가로 포함함을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 31

제30항에 있어서, 경구적 투여 형태임을 특징으로 하는 조성물.

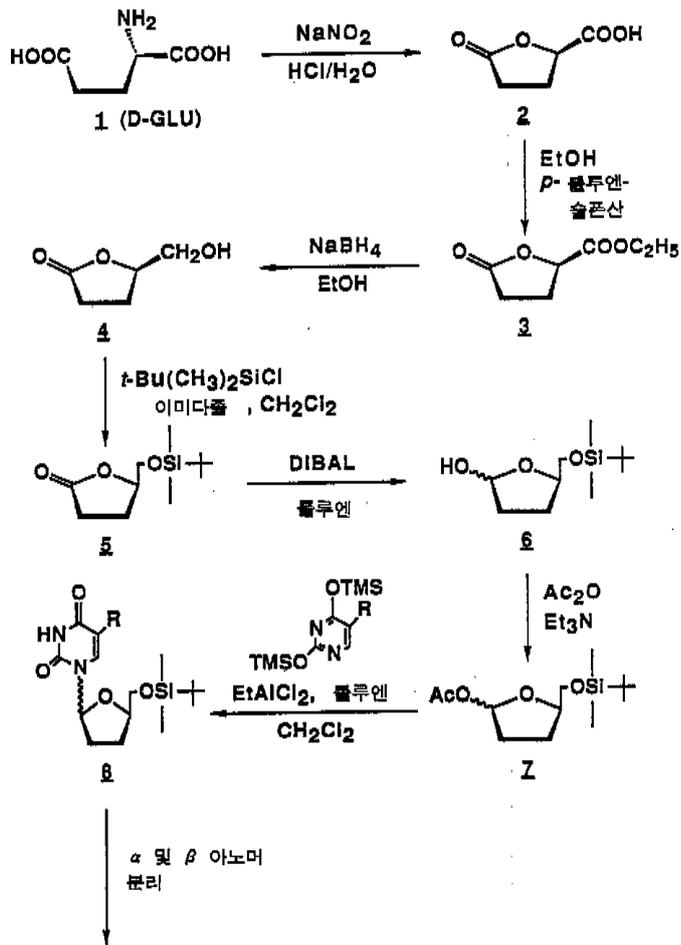
#### 청구항 32

제30항에 있어서, 비경구적 투여 형태임을 특징으로 하는 조성물.

**도면**

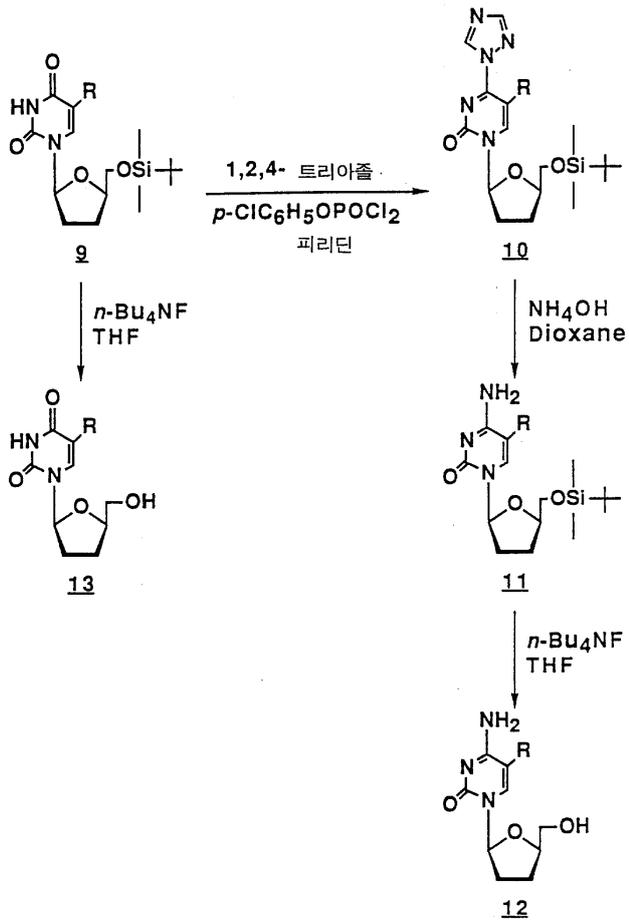
## 도면1

## 반응도식 1



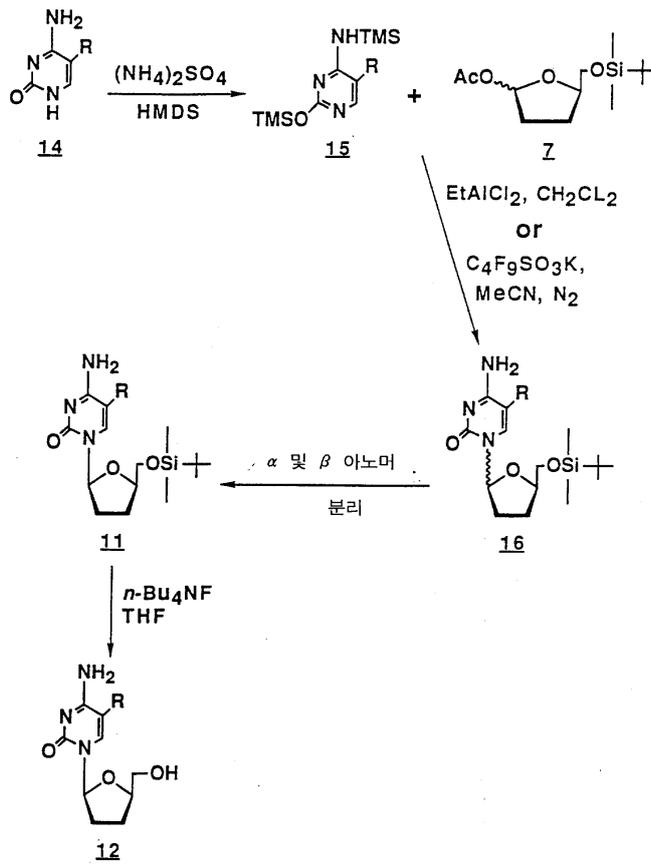
도면 1a

## 반응도식 1, CONTD.

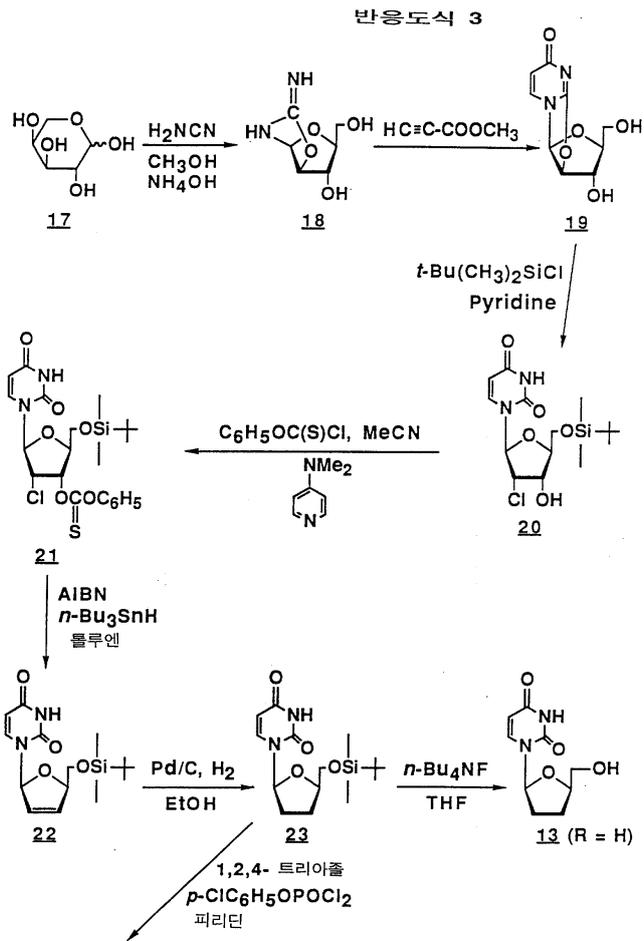
R = H, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, 등

## 도면2

## 반응도식 2

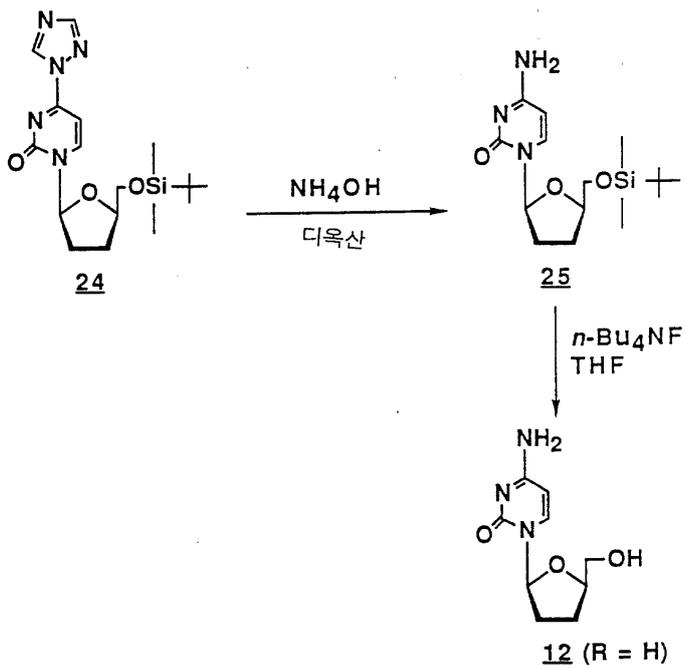
R = H, F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, 등

## 도면3



## 도면3a

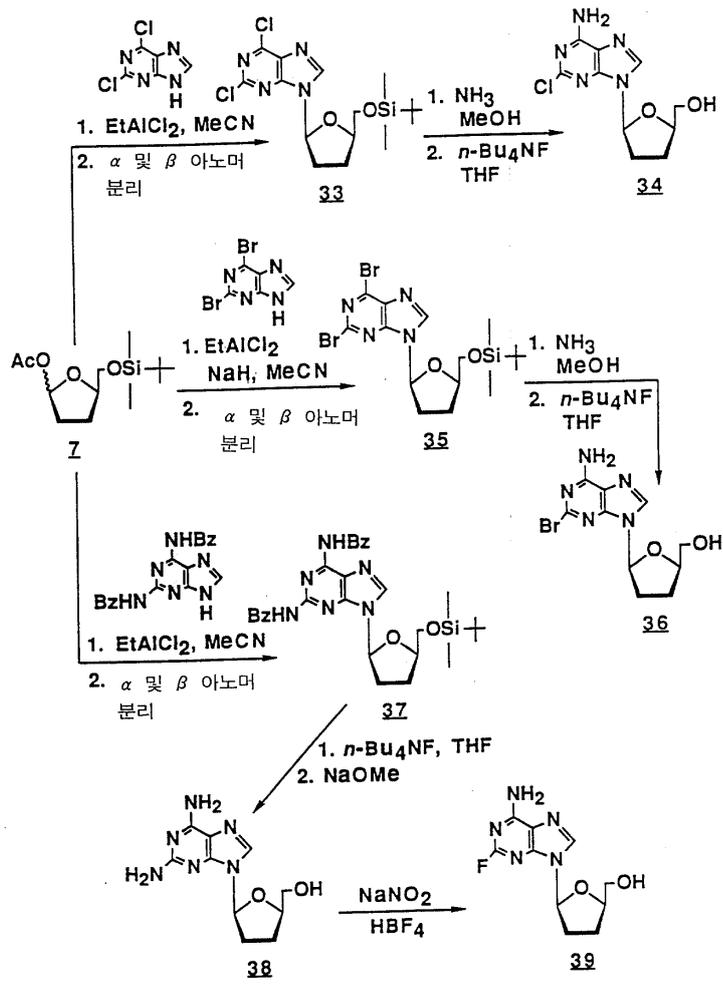
## 반응도식 3, CONTD.





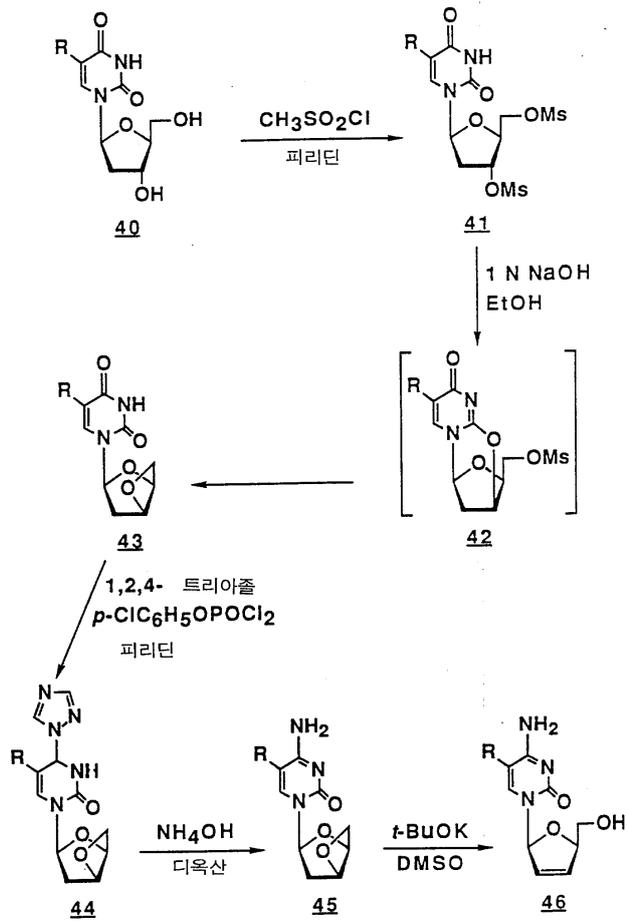
## 도면5

## 반응도식 5



## 도면6

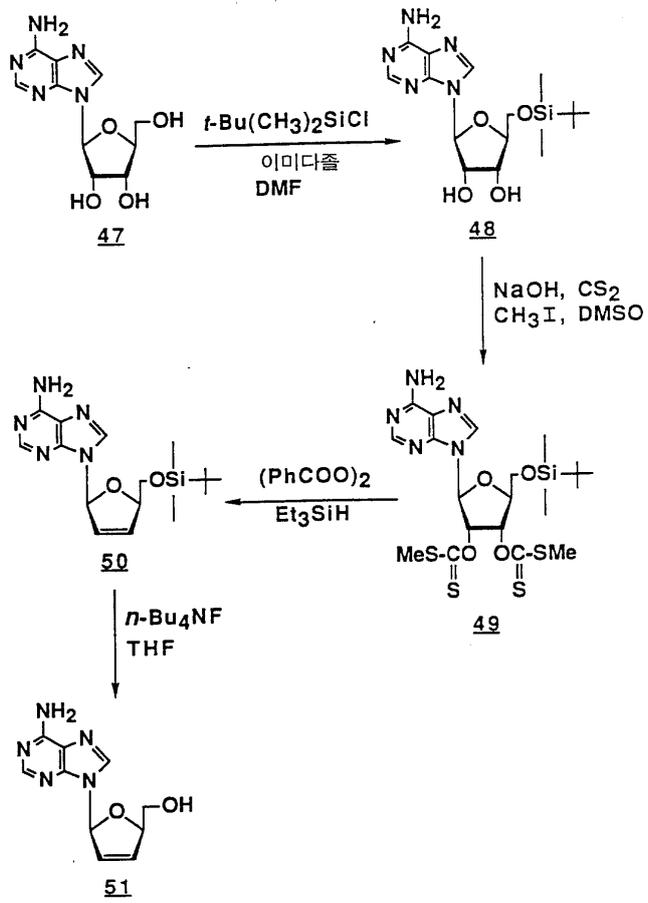
## 반응도식 6



R = H, F, Cl, Br, I,  $\text{CH}_3$ , etc.

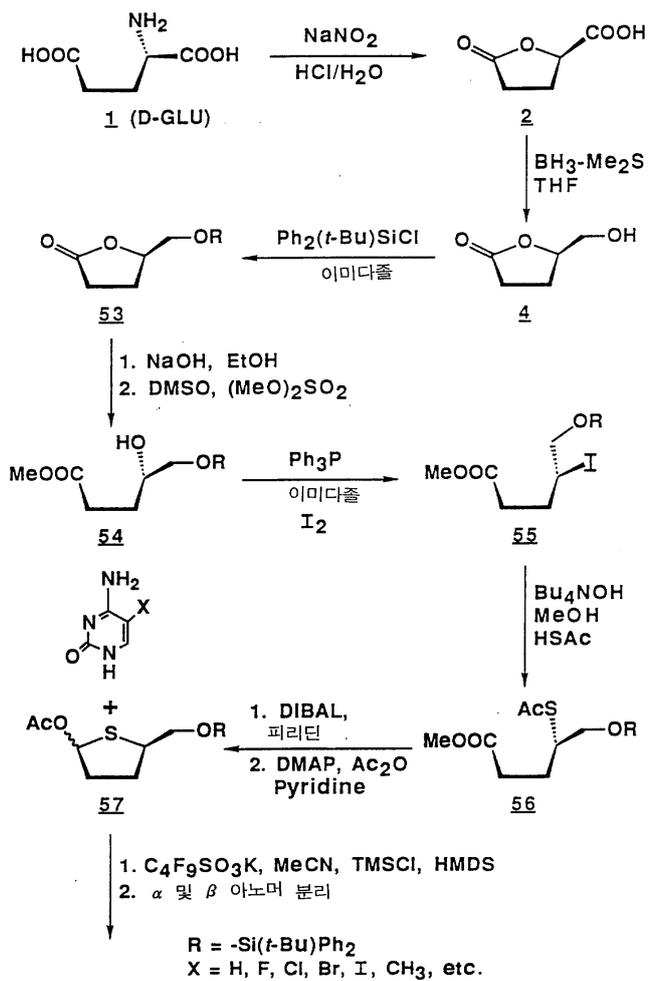
## 도면7

## 반응도식 7



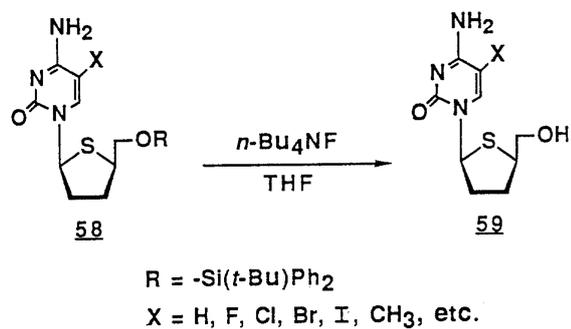
## 도면8

## 반응도식 8



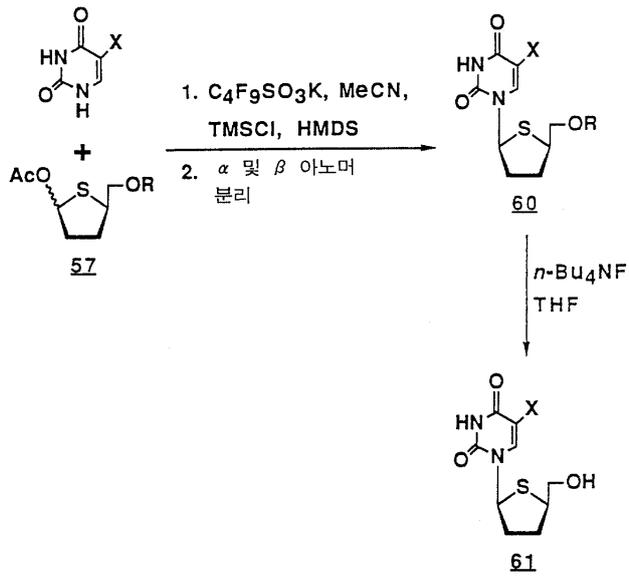
## 도면8a

## 반응도식, CONTD



## 도면9

## 반응도식



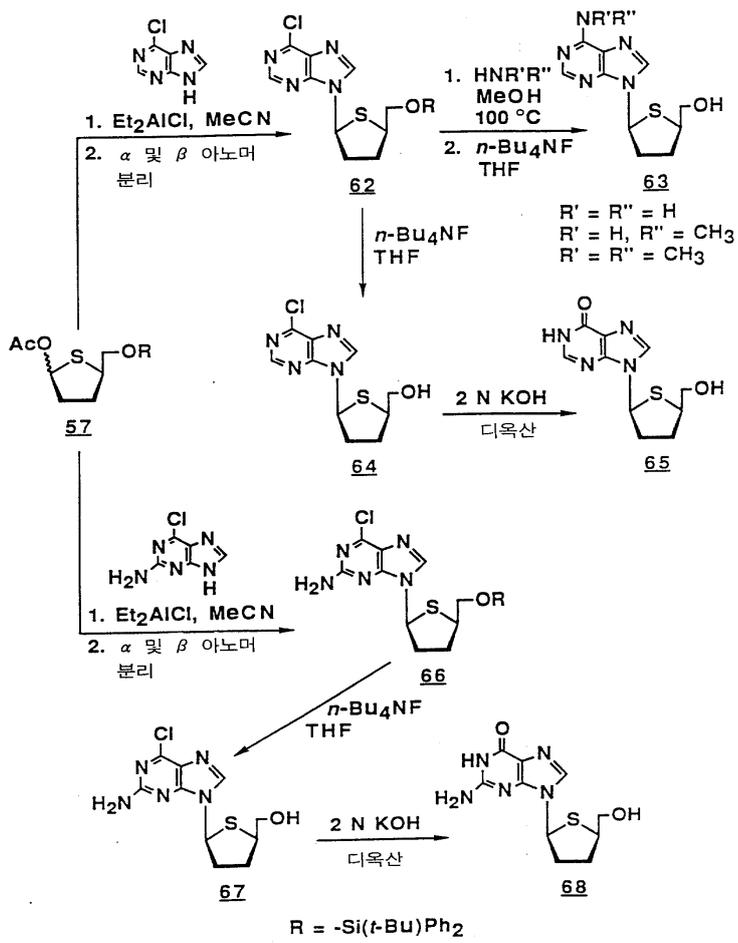
$R = -Si(t-Bu)Ph_2$

$X = CH_3, Et, F, Cl, Br, I,$

$C\equiv CH, HC=CH_2, \begin{matrix} H & Br \\ & \diagdown \quad / \\ & C=C \\ & / \quad \diagdown \\ & H \end{matrix}$

## 도면 10

## 반응도식 10



## 도면 11

## 반응도식 11

