



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07D 411/12 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년02월27일 10-0687194 2007년02월20일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2001-7001827	(65) 공개번호	10-2001-0072428
(22) 출원일자	2001년02월12일	(43) 공개일자	2001년07월31일
심사청구일자	2004년02월27일		
번역문 제출일자	2001년02월12일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1999/018584	(87) 국제공개번호	WO 2000/09494
국제출원일자	1999년08월12일	국제공개일자	2000년02월24일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장	60/096,214	1998년08월12일	미국(US)
	60/122,841	1999년03월04일	미국(US)

(73) 특허권자

길리아드 사이언시즈, 인코포레이티드  
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333

에모리 유니버시티  
미국 조지아주 30322 아틀란타 노쓰 이스트 싸우쓰 옥스퍼드 로드 1380

페인터 조지, 알.  
미합중국 노쓰 캐롤라이나 27514 채플 힐 레드 버드 레인 129

리오타 테니스, 시

미합중국 조지아 30253 맥도너 몬트로스 드라이브 251

알몬드 머릭

미합중국 노쓰 캐롤라이나 27502 아펙스 웨스트 스테어링톤 플레이스 1034

클레어리 대릴

미합중국 노쓰 캐롤라이나 27514 채플 힐 팔콘브리지 로드 4610

소리아 죠스

미합중국 조지아 30033 데카투르 팡본 씨클 2502

스즈나이드만 마르코스, 루이스

미합중국 노쓰 캐롤라이나 27713 더럼 그레이필드 부러바드 5222

(72) 발명자

페인터 조지, 알.

미합중국 노쓰 캐롤라이나 27514 채플 힐 레드 버드 레인 129

리오타 데니스, 시

미합중국 조지아 30253 맥도너 몬트로스 드라이브 251

알몬드 머릭

미합중국 노쓰 캐롤라이나 27502 아펙스 웨스트 스테어링톤 플레이스 1034

클레어리 대릴

미합중국 노쓰 캐롤라이나 27514 채플 힐 팔콘브리지 로드 4610

소리아 죠스

미합중국 조지아 30033 데카투르 팡본 씨클 2502

스즈나이드만 마르코스, 루이스

미합중국 노쓰 캐롤라이나 27713 더럼 그레이필드 부러바드 5222

(74) 대리인

최규팔

이은선

(56) 선행기술조사문헌

WO 9111186 A

WO 9214743 A

Nucleosides & Nucleotides, Vol.17(1-3), 1998, pp1-

\* 심사관에 의하여 인용된 문헌

심사관 : 신영신

전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드의 제조 방법

(57) 요약

1,3-옥사티올란 환을 제조한 다음 1,3-옥사티올란을 피리미딘 또는 푸린 염기와 축합시키는 효율적인 방법을 포함하는 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드의 제조 방법이 제공된다. 여기에 기술된 방법을 사용하여 분리된 예난시오머의 형태의 화합물을 제조할 수 있다.

### 특허청구의 범위

#### 청구항 1.

유기 용매 중에서 일반식  $(R^1O)_2CHR$ 의 아세탈을 머캅토아세트산과 직접 반응시키되, 여기서, R은  $-(CH_2-O-C(O)R^1)$ 이고,  $R^1$ 은  $C_{1-18}$ 알킬인, 2- $[R^1C(O)OCH_2]$ -1,3-옥사티올라닐-5-온을 제조하는 방법.

#### 청구항 2.

삭제

#### 청구항 3.

유기 용매 중에서 일반식  $(R^1O)(OH)CHR$ 의 아세탈을 머캅토아세트산과 직접 반응시키되, 여기서, R은  $-(CH_2-O-C(O)R^1)$ 이고,  $R^1$ 은  $C_{1-18}$ 알킬인, 2- $[R^1C(O)OCH_2]$ -1,3-옥사티올라닐-5-온을 제조하는 방법.

#### 청구항 4.

삭제

#### 청구항 5.

제 1 항에 있어서, 상기 아세탈을 헤미아세탈, 아세탈 모노머, 헤미아세탈 및 아세탈 모노머의 축합물, 또는 헤미아세탈의 축합물의 혼합물로서 사용하는 방법.

#### 청구항 6.

제 1 항에 있어서, 구조식  $OH-CH_2-C=C-CH_2-OH$ 의 화합물을 일반식  $R^1C(O)Cl$ 의 화합물과 반응시켜  $R^1C(O)OCH_2C(H)=C(H)CH_2OC(O)R^1$ 을 만들고, 이 화합물을 오존화시키거나 절단하여 목적하는 화합물을 형성함으로써  $(R^1O)_2CHR$ 의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하되, 여기서, R 및  $R^1$ 은 제 1 항에서 정의된 바와 같은 방법.

#### 청구항 7.

제 1 항에 있어서,  $(R^1O)_2CHC(O)H$ 를 환원시켜  $(R^1O)_2CHCH_2OH$ 를 만들고, 이 화합물을  $ClC(O)R^1$ 과 반응시켜 목적하는 화합물을 형성함으로써  $(R^1O)_2CHCH_2-O-C(O)R^1$ 을 제조하는 단계를 추가로 포함하되, 여기서,  $R^1$ 은 제 1 항에서 정의된 바와 같은 방법.

#### 청구항 8.

루이스산 또는 염기를 추가하지 않고, 5-할로-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올란을 실릴화된 푸린 또는 피리미딘과 반응시키는 단계를 포함하는 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드의 제조 방법.

**청구항 9.**

제 8 항에 있어서, 반응을 25°C 이하의 온도에서 수행하는 방법.

**청구항 10.**

제 8 항에 있어서, 5-할로 치환체가 5-클로로 및 5-브로모로 이루어진 군에서 선택되는 방법.

**청구항 11.**

제 8 항에 있어서, 반응에 의해  $\alpha$  및  $\beta$  아노머의 혼합물이 생성되는 방법.

**청구항 12.**

제 11 항에 있어서,  $\alpha$  및  $\beta$  아노머의 혼합물, 또는 그의 유도체를 결정화에 의해 분리하는 방법.

**청구항 13.**

제 11 항에 있어서,  $\alpha$  및  $\beta$  아노머의 혼합물, 또는 그의 유도체를 크로마토그래피로 분리하는 방법.

**청구항 14.**

제 13 항에 있어서, 크로마토그래피가 아키랄(achiral)인 방법.

**청구항 15.**

제 13 항에 있어서, 크로마토그래피가 키랄인 방법.

**청구항 16.**

제 8 항에 있어서, 5-할로-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올란이 키랄 5-O-아실화된-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올란의 할로겐화에 의해 제조된 것인 방법.

**청구항 17.**

제 8 항에 있어서, 5-할로-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올란이 5-O-아실화된-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올란의 라세미체의 할로겐화에 의해 제조된 것인 방법.

**청구항 18.**

제 16 항 또는 제 17 항에 있어서, 5-O-아실화된-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올란이, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 벤조에이트, p-메톡시벤조에이트 및 p-(t-부틸)-벤조에이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 5-O-아실 부분을 갖는 것인 방법.

**청구항 19.**

제 9 항에 있어서, 반응을 10°C 이하의 온도에서 수행하는 방법.

**청구항 20.**

제 10 항에 있어서, 5-할로 치환체가 5-클로로인 방법.

**청구항 21.**

제 10 항에 있어서, 5-할로 치환체가 5-브로모인 방법.

**청구항 22.**

제 8 항에 있어서, 푸린 또는 피리미딘이 6-알킬푸린, N<sub>6</sub>-알킬푸린, N<sub>6</sub>-아실푸린, N<sub>6</sub>-벤질푸린, 6-할로푸린, N<sub>6</sub>-아세틸레닉 푸린, N<sub>6</sub>-아실푸린, N<sub>6</sub>-하이드록시알킬푸린, 6-티오알킬푸린, N<sub>2</sub>-알킬푸린, N<sub>4</sub>-알킬피리미딘, N<sub>4</sub>-아실피리미딘, 4-할로피리미딘, N<sub>4</sub>-아세틸레닉 피리미딘, 4-아미노피리미딘, N<sub>4</sub>-아실피리미딘, 4-하이드록시알킬피리미딘, 4-티오알킬피리미딘, 티민, 사이토신, 6-아자피리미딘, 6-아자사이토신, 2-머캅토피리미딘, 4-머캅토피리미딘, 우라실, C<sub>5</sub>-알킬피리미딘, C<sub>5</sub>-벤질피리미딘, C<sub>5</sub>-할로피리미딘, C<sub>5</sub>-비닐피리미딘, C<sub>5</sub>-아세틸레닉 피리미딘, C<sub>5</sub>-아실피리미딘, C<sub>5</sub>-하이드록시알킬푸린, C<sub>5</sub>-아미도피리미딘, C<sub>5</sub>-시아노피리미딘, C<sub>5</sub>-니트로피리미딘, C<sub>5</sub>-아미노피리미딘, N<sub>2</sub>-알킬푸린, N<sub>2</sub>-알킬-6-티오푸린, 5-아자사이토신, 5-아자우라실, 트리아졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 5-플루오로사이토신, 아데닌, 구아닌, 크산틴, 2,6-디아미노푸린, 6-아미노푸린, 6-클로로푸린 또는 2,6-디클로로푸린인 방법.

**청구항 23.**

제 8 항에 있어서, 푸린 또는 피리미딘이 사이토신, 5-플루오로사이토신, 우라실, 티민, 아데닌, 구아닌, 크산틴, 2,6-디아미노푸린, 6-아미노푸린, 6-클로로푸린 또는 2,6-디클로로푸린인 방법.

**청구항 24.**

제 8 항에 있어서, 푸린 또는 피리미딘이 사이토신인 방법.

**청구항 25.**

제 8 항에 있어서, 푸린 또는 피리미딘이 5-플루오로사이토신인 방법.

**청구항 26.**

제 1 항에 있어서, 반응이 루이스산 또는 양성자성 산 존재하에서 수행하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 27.**

제 1 항에 있어서, 용매가 아세토니트릴인 방법.

**청구항 28.**

제 1 항에 있어서, 용매가 톨루엔인 방법.

**청구항 29.**

제 1 항에 있어서, 용매가 디클로로메탄인 방법.

**청구항 30.**

(Cl)<sub>3</sub>Ti(이소프로폭시드)의 존재 하에서, 5-O-아실화된-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올란을 실릴화된 뉴클레오시드와 반응시키는 것을 포함하는 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드를 제조하는 방법.

**청구항 31.**

제 30 항에 있어서, 뉴클레오시드가 피리미딘인 방법.

**청구항 32.**

제 30 항에 있어서, 뉴클레오시드가 푸린인 방법.

**청구항 33.**

제 30 항에 있어서, 반응에 의해 α 및 β 아노머의 혼합물이 생성되는 방법.

**청구항 34.**

제 30 항에 있어서, 반응에 의해 높은 β-선택성을 가진 뉴클레오시드가 생성되는 방법.

**청구항 35.**

제 30 항에 있어서, 뉴클레오시드가 비스-실릴화된 사이토신인 방법.

**청구항 36.**

제 33 항에 있어서,  $\alpha$  및  $\beta$  아노머의 혼합물을 결정화에 의해 분리하는 방법.

**청구항 37.**

제 33 항에 있어서,  $\alpha$  및  $\beta$  아노머의 혼합물을 크로마토그래피로 분리하는 방법.

**청구항 38.**

제 37 항에 있어서, 크로마토그래피가 아키랄(achiral)인 방법.

**청구항 39.**

제 37 항에 있어서, 크로마토그래피가 키랄인 방법.

**청구항 40.**

제 30 항에 있어서, 5-O-아실화된-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올란이 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 벤조에이트, p-메톡시벤조에이트 및 p-(t-부틸)-벤조에이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 5-O-아실 부분을 갖는 것인 방법.

**청구항 41.**

제 30 항에 있어서, 뉴클레오시드가 6-알킬퓨린, N<sub>6</sub>-알킬퓨린, N<sub>6</sub>-아실퓨린, N<sub>6</sub>-벤질퓨린, 6-할로퓨린, N<sub>6</sub>-아세틸레닉 퓨린, N<sub>6</sub>-아실퓨린, N<sub>6</sub>-하이드록시알킬퓨린, 6-티오알킬퓨린, N<sub>2</sub>-알킬퓨린, N<sub>4</sub>-알킬피리미딘, N<sub>4</sub>-아실피리미딘, 4-할로피리미딘, N<sub>4</sub>-아세틸레닉 피리미딘, 4-아미노피리미딘, N<sub>4</sub>-아실피리미딘, 4-하이드록시알킬피리미딘, 4-티오알킬피리미딘, 티민, 사이토신, 6-아자피리미딘, 6-아자사이토신, 2-머캅토피리미딘, 4-머캅토피리미딘, 우라실, C<sub>5</sub>-알킬피리미딘, C<sub>5</sub>-벤질피리미딘, C<sub>5</sub>-할로피리미딘, C<sub>5</sub>-비닐피리미딘, C<sub>5</sub>-아세틸레닉 피리미딘, C<sub>5</sub>-아실피리미딘, C<sub>5</sub>-하이드록시알킬퓨린, C<sub>5</sub>-아미도피리미딘, C<sub>5</sub>-시아노피리미딘, C<sub>5</sub>-니트로피리미딘, C<sub>5</sub>-아미노피리미딘, N<sub>2</sub>-알킬퓨린, N<sub>2</sub>-알킬-6-티오푸린, 5-아자사이토신, 5-아자우라실, 트리아졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 5-플루오로사이토신, 아데닌, 구아닌, 크산틴, 2,6-디아미노퓨린, 6-아미노퓨린, 6-클로로퓨린 또는 2,6-디클로로퓨린인 방법.

**청구항 42.**

제 30 항에 있어서, 뉴클레오시드가 사이토신, 5-플루오로사이토신, 우라실, 티민, 아데닌, 구아닌, 크산틴, 2,6-디아미노퓨린, 6-아미노퓨린, 6-클로로퓨린 또는 2,6-디클로로퓨린인 방법.

**청구항 43.**

제 30 항에 있어서, 뉴클레오시드가 5-플루오로사이토신인 방법.

명세서

## 기술분야

본 출원은 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드의 제조 방법 및 1998. 8. 12 자로 제출된 미국 가특허출원 제60/096,214호와 1999. 3. 3 자로 제출된 미국 가특허출원 제60/122,841호의 우선권 주장에 관한 것이다.

## 배경기술

생체내 또는 시험관내에서 HIV 복제를 억제함에 있어서 AZT, D4T, DDI 및 DDC와 같은 각종 합성 뉴클레오시드의 성과는, 1980년대 후반 연구원들이 뉴클레오시드 3'-위치의 탄소 원자를 헤테로 원자로 치환시킨 뉴클레오시드를 디자인하고 시험하게 하였다. 노르벡 등(Norbeck, et al.)은, (±)-1-[시스-(2,4)-2(하이드록시메틸)-4-디옥솔라닐]티민(이하, (±)-디옥솔란-T로 한다)이 HIV에 대하여 적당한 활성을 가지며(ATH8 세포에서 20 $\mu$ M의 EC<sub>50</sub>), 200  $\mu$ M 농도에서 미감염 대조 세포에 대하여 독성이 없음을 제시하였다. Tetrahedron Letters 30 (46), 6246, (1989). 바이오켄 파르마 인코포레이티드(BioChem Pharma, Inc.)에게 양도된 유럽특허출원공개 제337 713호 및 미국특허 제5,041,449호에는 항바이러스 활성을 나타내는 라세미 2-치환된-4-치환된-1,3-디옥솔란이 개시되어 있다. 공개된 국제특허출원 제PCT/US91/09124호 및 제PCT/US93/08044호에는 HIV 감염증 치료를 위한 분리된  $\beta$ -D-1,3-디옥솔라닐 뉴클레오시드가 개시되어 있다. 국제특허출원공개 제WO94/09793호에는 HBV 감염증을 치료하기 위한 분리된  $\beta$ -D-1,3-디옥솔라닐 뉴클레오시드의 용도가 개시되어 있다.

공개된 국제특허출원 제PCT/US95/11464호에는 (-)-(2S,4S)-1-(2-하이드록시메틸-1,3-디옥솔란-4-일)사이토신이 종양 및 다른 비정상적인 세포 증식증 치료에 유용하다고 개시되어 있다.

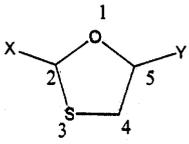
바이오켄 파르마 인코포레이티드에게 양도된 미국특허 제5,047,407호 및 유럽특허출원공개 제0 382 526호는, 다수의 라세미 2-치환된-5-치환된-1,3-옥사티올란 뉴클레오시드가 항바이러스 활성이 있음을 개시하고 있고, 특히 2-하이드록시메틸-5-(사이토신-1-일)-1,3-옥사티올란(이하, BCH-189라 한다)의 라세미 혼합물이 독성이 적으며 AZT와 거의 동일한 항 HIV 활성을 가진다고 보고하고 있다. 3TC로서 공지된 BCH-189의 (-)-에난시오머(Liotta 등의 미국특허 제 5,539,116호)는 현재 미국에서 신체 면역결핍증 바이러스 치료제로서 시판되고 있다(참조 : 유럽특허공고 제513 200호).

또한, 시스-2-하이드록시메틸-5-(5-플루오로사이토신-1-일)-1,3-옥사티올란 ("FTC")이 강한 HIV 활성을 가진다고 개시되어 있다. (참조 : Schinazi, et al., "Selective Inhibition of Human Immunodeficiency viruses by Racemates and Enantiomers of cis-5-Fluoro-1-[2-(Hydroxymethyl)-1,3-Oxathiolane-5-yl]- Cytosine" Antimicrobial Agents and Chemotherapy, November 1992, page 2423-2431. 참조 : 미국특허 제5,814,639호; 제5,914,331호; 제 5,210,085호; 미국특허 제5,204,466호, 국제특허출원공개 제WO91/11186호 및 제WO92/14743호.)

1,3-옥사티올란 뉴클레오시드의 상업적인 중요성 때문에, 이들을 생산하기 위한 많은 방법이 특허 및 과학 논문에 개시되어 있다. 합성에 있어서의 세 가지의 중요점이 이 방법을 설계하는데 고려되어야 한다. 첫 번째로, 반응 체계는 1,3-옥사티올란 환 구조, 바람직하게는 다음 반응에 사용하기 위해 적절한 위치에 치환기를 가진 구조에 효율적인 경로를 제공하여야 한다. 두 번째로, 반응 체계는 1,3-옥사티올란 환을 적절하게 보호된 염기와 축합시키는데 효율적인 방법을 제공하여야 하며, 여기서 적절하게 보호된 염기는 3TC 인 경우 사이토신이고 FTC인 경우 5-플루오로사이토신이다. 세 번째로, 반응은 입체 선택적, 즉 그 중에서 에난시오머를 제공할 수 있어야 한다. 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드의 키랄 탄소원자상의 치환체[특정의 푸린 또는 피리미딘 염기(이하, C5 치환체로 한다) 및 CH<sub>2</sub>OH(이하, C2 치환체로 한다)]는 옥사티올란 환 구조에 대하여 시스(같은 쪽) 또는 트랜스(반대쪽)일 수 있다. 시스 및 트랜스 라세미체는 한 쌍의 광학 이성체로 구성된다. 따라서, 각 화합물은 각각 네 개의 광학 이성체를 갖는다. 네 개의 광학 이성체는 다음과 같은 배열로 나타내어진다(옥사티올란 부분을 수평면으로 배향하여 -S-CH<sub>2</sub>-부분이 후방에 위치되는 경우):(1) 두 기 모두 "상위"이며, 자연적으로 L-시스 배열을 만드는 시스(이하,  $\beta$ 라 한다) (2) 두 기 모두 "하위"이며, 인위적으로  $\beta$ -시스 배열을 만드는 시스(이하,  $\beta$ 로 한다); (3) C2 치환체는 "상위" C5 치환체는 "하위"인 트랜스(이하,  $\alpha$ -배열이라 한다) ; (4) C2 치환체는 "하위" C5 치환체는 "상위"인 트랜스. 두 개의 시스 에난시오머는 모두  $\beta$ -에난시오머의 라세미 혼합물라 하고, 두 개의 트랜스 에난시오머는  $\alpha$ -에난시오머의 라세미 혼합물이라 한다. 일반적으로, 한 쌍의 트랜스 라세미 광학 이성체로부터 한 쌍의 시스 라세미 광학 이성체를 분리할 수 있다는 것은 공지된 사실이다. 각각의 시스-배열의 에난시오머를 분리하거나 그 반대로 수득하는 것은 매우 어려운 일이다. 3TC 및 FTC에 대하여, 목적하는 입체 화학적 배열은  $\beta$ -L-이성체이다.

## 1,3-옥사티올란 환의 제조 경로

1,3-옥사티올란 환에 대한 번호매김은 하기와 같다.



Kraus 등은 p-톨루엔설피드 존재하에 글리옥실레이트 또는 글리콜산의 알데히드와 톨루엔 중의 머캡토아세트산의 반응에 관련된 문제를 제시하였다[Kraus, et al., "Synthesis of New 2,5-Disubstituted 1,3-Oxathiolane. Intermediates in Nucleoside Chemistry", *Synthesis*, pages 1046-1048(1991)]. Kraus는, 이 반응을 성공시키기 위한 필요 조건이 수화물 형태로 존재하는 글리콜 유도체를 고리축합(cyclocondensation)하기 전에 물을 톨루엔과 함께 공비 제거하여 유리 알데히드로 전환시키는 것임을 제시하였다. 그에 따라, 락톤 및 카르복시산 기능기의 환원을 완성하기 위해, 별개의 촉매 환원제를 사용해야 했다. 수소화붕소나트륨에 의한 환원은 실패하였지만, 붕소-메틸설피드 착물(BMS)은 카르복시산 기능기만을 환원시킬 수 있었다. 온도가 상승하거나 과량의 BMS가 사용될 경우, 환이 열려 중합물이 되었다. 2-카르복시-1,3-옥사티올란-5-온을 톨루엔중의 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 수소화물로 환원시켜 혼합 생성물을 얻었다. 수소화트리부틸틴은 환원시키지 못했다. 결국, 보호된 락톤상에 환원반응을 수행할 경우, 촉매 환원 조건에 관계없이 목적하는 화합물을 분리할 수 없다.

이와 같은 문제점 때문에, Kraus 등은 BMS에 의해 환원가능한 5-에톡시-1,3-옥사티올란 유도체를 만들기 위해, 환류하 톨루엔 중에서 무수 글리옥실레이트와 2-머캡토아세트알데히드 디에틸 아세탈을 고리축합시킴으로써, 상응하는 2-하이드록시메틸-1,3-옥사티올란을 50%의 수율로 수득하는 반응을 제안하였다. 이 방법도 또한 미국특허 제5,047,407호에 개시되어 있다.

미국특허 제5,248,776호에는 1,6-티오안하이드로-L-글로스로부터 에난시오머적으로 순수한 β-L-1,3-옥사티올란 뉴클레오시드를 제조하는 방법이 개시되어 있다.

미국특허 제5,204,466호에는 머캡토아세트산(티오글리콜산)을 글리코알데히드와 반응시켜 2-(R-옥시)-메틸-5-옥소-1,3-옥사티올란을 수득함으로써 1,3-옥사티올란 환을 제조하는 경로가 개시되어 있다.

미국특허 제5,466,806호에는 중성 또는 염기성 조건하에서 머캡토아세트알데히드의 이량체를 일반식  $R_WOCH_2CHO$ (여기서,  $R_W$ 는 하이드록시 보호기이다)의 화합물과 반응시켜 2-하이드록시메틸-5-하이드록시-1,3-옥사티올란을 제조하는 방법이 개시되어 있다. 참조 : McIntosh, et al., "2-Mercaptoaldehyde dimers and 2,5-dihydrothiophenes from 1,2-Oxathiolan-5-ones," *Can. J. Chem.* Vol 61, 1872-1875 (1983).

Belleau 등은 L-아스코르브산의 산화 분해반응을 통하여 1,3-디옥솔란 뉴클레오시드를 제조하는 방법을 제시하였다. 참조 : Belleau, et al., "Oxidative Degradation of L-Ascorbic Acid Acetals to 2',3'-Dideoxy-3'-Oxaribofuranosides. Synthesis of Enantiomerically Pure 2',3'-Dideoxy-3'-Oxacytidine Stereoisomers as Potential Antiviral Agents.," *Tetrahedron Letters*, vol 33, No. 46, 6949-6952 (1992).

미국특허 제5,204,466호에는 일반식  $CH_2=CHCH_2OR$ (여기서, R은 보호기이다)을 가진 알릴 에테르 또는 에스테르를 가오존 분해시켜 일반식  $OHCCH_2OR$ 을 가진 글리코알데히드를 얻고, 티오글리콜산을 이 글리코알데히드에 첨가하여 일반식 2-(R-옥시)-메틸-5-옥소-1,3-옥사티올란을 수득함으로써 1,3-옥사티올란 환을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

### 1,3-옥사티올란을 보호된 염기와 축합하는 경로

미국특허 제5,204,466호에는 루이스산으로서 염화주석(IV)을 사용하여 1,3-옥사티올란을 보호된 피리미딘 염기와 축합하는 방법이 개시되어 있고, 이 방법은 사실상 완전히 β-입체 선택성을 제공한다. 참조 : Choi, et al., "In Situ Complexation Directs the Stereochemistry of N-Glycosylation in the synthesis of Oxathiolanyl and Dioxolanyl Nucleoside Analogues.," *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 213, 9377-9379. 염화주석(IV)의 사용은 반응하는 동안 제거하기 어려운 바람직하지 못한 잔유물과 부산물을 만들어 낸다.

다수의 미국특허가 환의 2-위치에 키랄 에스테르를 가진 1,3-옥사티올란 중간체를, 실리콘-기체(silicon-based) 루이스산 존재하에서 보호된 염기와 축합시킴으로써, 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드를 제조하는 방법을 개시하고 있다. 그리고, 최종 생성물을 만들기 위해서는 2-위치의 에스테르를 상응하는 하이드록시메틸기로 환원시켜야 한다. 참조 : 미국특허 제 5,663,320호; 제5,864,164호; 제5,693,787호; 제5,696,254호; 제5,774,596호 및 제5,756,706호.

미국특허 제5,763,606에는 루이스산 존재하에서, 목적하는, 미리 실릴화된 푸린 또는 피리미딘 염기를 바이사이클 중간체와 결합시킴으로써, 주로 시스-2- 카르복시산 또는 티오카르복시산 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드를 제조하는 방법이 개시되어 있다.

미국특허 제5,272,151호에는 티타늄 촉매하에서 2-O-보호된-5-O-아실화된-1,3-디옥솔란을 산소- 또는 질소-보호된 푸린 또는 피리미딘 염기와 반응시킴으로써 1,3-디옥솔란 뉴클레오시드를 제조하는 방법이 개시되어 있다.

Choi 등은,  $HgCl_2$ ,  $Et_2AlCl$  또는  $TiCl_2(o\text{-이소프로필})_2$ 의 존재하에서는 1,3-옥사티올란을 보호된 피리미딘 염기와 결합시킬 수 없다고 문헌[Choi, et al., "In Situ Complexation Directs the Stereochemistry of N-Glycosylation in the synthesis of Oxathiolanyl and Dioxolanyl Nucleoside Analogues.: *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 213, 9377-9379]에 보고한 바 있다(참조 : 주석 2). 또한, Choi 는 실리화된 사이토신을 가진 아노머 1,3-옥사티올란 아세테이트와 염화주석(IV) 외에 실질적으로 통상의 루이스산의 반응이 분리할 수 없는 N-글리코실화된 아노머의 혼합물을 형성한다고 보고하였다.

미국특허 제5,992,867호에는 푸린 또는 피리미딘 염기를 2-보호된-옥시메틸-4-할로-1,3-디옥솔란으로 글리코실화하여 디옥솔란 뉴클레오시드를 제조하는 방법이 개시되어 있다.

### 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드를 목적하는 입체배열로 제조하는 경로

미국특허 제5,728,575는 돼지 간 에스테라제, 돼지의 췌장 리파아제 및 서브틸리신을 사용하여 5'-아실 보호된 라세미 뉴클레오시드를 효소적인 분리함으로써 3TC 와 FTC를 수득하는 방법을 청구하고 있다.

Liotta의 미국특허 제5,827,727호는 사이티딘 데아미나아제를 사용하여 입체 선택적 탈아미노화시킴으로써 3TC 와 FTC를 수득하는 방법을 청구하고 있다.

Liotta 등의 미국특허 제5,892,025호는 시스-FTC를 아세틸화된  $\beta$ -사이클로덱스트린 키랄 컬럼으로 통과시킴으로써 시스-FTC 에난시오머의 결합을 분리하는 방법을 청구하고 있다.

미국특허 제5,663,320호는 라세미 중간체를 키랄 보조제로 분리시킴으로써 키랄 1,3-옥사티올란 중간체를 제조하는 방법을 청구하고 있다.

신체 면역결핍증 바이러스 및 B형 간염 바이러스의 치료에 있어서의 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드의 중요성의 견지에서, 본 발명의 목적은 제조업 분야에서 사용될 수 있는 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드를 제조하기 위한 방법을 제공하는데 있다.

### 발명의 요약

1,3-옥사티올란 환을 제조한 다음 1,3-옥사티올란을 피리미딘 또는 푸린 염기와 축합시키는 효율적인 방법을 포함하는 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드의 제조 방법이 제공된다. 여기에 기술된 방법을 사용하여 분리된 에난시오머의 형태의 화합물을 제조할 수 있다.

루이스산 또는 양성자성 산의 존재하에 최소량의 물을 함유하는 유기 용매 중에서, 일반식  $(R^1O)_2CHR$ (여기서, R은  $-(CH_2-O-C(O)R^1)$ 이고,  $R^1$ 은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 알크아릴, 알킬헤테로아릴, 또는 알킬헤테로사이클릭, 또는 아르알킬이다)의 아세탈과 예를 들어 아세토니트릴과 같은 유기 용매 중의 머캅토아세트산을 직접 반응시킴으로써, 2-[ $R^1C(O)OCH_2$ ]-1,3-옥사티올라닐-5-온을 높은 효율로 제조할 수 있다는 것을 알아내었다. 또한, 알데히드 전

구체  $(OH)_2CHR$  또는  $(R^1O)(OH)CHR$ 을 사용할 수 있다. 아세탈은 헤미아세탈, 아세탈 모노머 또는 그의 고축합물의 혼합물로서 사용될 수도 있다. 머캅토아세트산을 아세탈과 직접 반응시킴으로써, 부산물을 감소시켜 생성물의 순도 및 출발 물질의 수율을 증가시킨다. 아세탈은 한 예로서, 디에테르 알코올을 n-부틸 클로라이드와 반응시킴으로써, 용이하게 만들 수 있다.

$(R^1O)_2CHR$ 을 적절한 경로, 예를 들면 (i) 구조식  $OH-CH_2-C=C-CH_2-OH$ 의 화합물과 일반식  $RC(O)Cl$ 의 화합물을 반응시켜  $RC(O)OCH_2C(H)=C(H)OC(O)R$ 을 만들고, 이 화합물을 오존화시키거나 절단하여 목적하는 화합물을 제조하거나: (ii)  $(R^1O)_2CHC(O)H$ 를 환원시켜  $(R^1O)_2CHCH_2OH$ 를 만들고, 이 화합물을  $ClC(O)R$ 과 반응시켜 목적하는 화합물을 제조할 수 있다.

또 다른 경로에서,  $HC(O)CH_2OC(O)R^1$ 을 머캅토아세트산과 반응시켜 목적하는 1,3-옥사티올란 환을 만든다.  $HC(O)CH_2OC(O)R^1$ 은 적절한 경로에 의해 제조될 수 있고, 그 예로서 방법 A 및 B를 도 2에 나타내었다.

염화주석(IV),  $(Cl)_3Ti$ (이소프로폭시드), 트리메틸실릴 트리플레이트, 요오드화 트리메틸실릴과 같은 루이스산, 또는 미국 특허 제5,663,320호; 제5,864,164호, 제5,693,787호; 제5,696,254호; 제5,744,596호 및 제5,756,706호에 개시된 루이스산을 비롯하여 축합을 촉진하는 것으로 알려진 다른 공지된 루이스산을 사용하여, 5-(O 보호 그룹)-2-보호된 하이드록시메틸-1,3-옥사티올란 또는 그의 5-아세틸옥시 유도체를, 사이토신 또는 5-플루오로사이토신을 비롯한 보호되고 실릴화된 피리미딘 또는 푸린 염기와 반응시켜, 높은  $\beta$ -선택성을 가진 상응하는 뉴클레오시드를 제조할 수 있다.  $HgCl_2$ ,  $Et_2AlCl$  또는  $TiCl_2(O-이소프로필)_2$ 의 존재하에서는 1,3-옥사티올란과 보호된 피리미딘 염기를 결합시킬 수 없다고 보고되었음에도 불구하고,  $(Cl)_3Ti$ (이소프로폭시드)가 1,3-옥사티올란과 보호된 염기의 축합에 대하여 촉매로서 유용하다는 것은 놀랄만한 일이다.

또 다른 구체예에서, 루이스산 존재하에서 머캅토아세트산 대신에 글리콜산을 사용하여 상응하는 1,3-디옥솔란을 만들고, 이것을 푸린 또는 피리미딘 염기와 축합하여 1,3-디옥솔란 뉴클레오시드를 제조할 수 있다. 아세탈(또는 알데히드)과 글리콜산의 축합은, p-톨루엔설폰산과 같은 양성자성 산보다는 보로 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트와 같은 루이스산 존재하에서 수행하는 것이 바람직하다.

또한, 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드를, (i) 5-할로-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올란을 제조하고; (ii) 저온하, 바람직하게는 25°C 이하, 보다 바람직하게는 10°C 이하의 온도에서 5-할로-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올란을 보호된 푸린 또는 피리미딘 염기와 함께 반응시킴으로써 제조할 수 있음을 알아내었다. 축합 반응을 루이스산의 보조없이도 효율적으로 수행할 수 있다는 것은 놀랄 만한 일이었다. 보다 바람직한 구체예에서, 옥사티올란 5-위치의 할로겐이 염소 치환체인 경우이다. 대체로 이 반응은  $\beta$ 와  $\alpha$ 아노머의 혼합물을 만들어 분리시켜야 한다.  $\beta$ 아노머는 일반적으로  $\alpha$ 아노머보다 많은 양으로 만들어진다.  $\beta$ 와  $\alpha$ 아노머는 분별증류, 크로마토그래피[아키랄(achiral) 또는 키랄(chiral)], 또는 부분 입체이성체 유도체의 제조 및 분리를 비롯한 공지된 방법에 의해 효과적으로 분리될 수 있다. 한 구체예로, 저온하(예를 들어, 0°C)에서 라세미 5-아실화된-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올란을 염소화시키고, 이어 5-플루오로사이토신 또는 사이토신과 같은 보호된 염기로 축합시켜, 부분입체이성체의 혼합물(일반적으로 상당량의  $\beta$ 화합물)을 제조할 수 있다. 또 다른 구체예로서, 키랄 5-아실화된-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올란을 염소화시킨 후, 보호된 염기로 반응시켰다. 어떠한 5-아실화된-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올란도 목적하는 생성물을 만드는데 사용할 수 있다. 적합한 아실 부분의 비한정적인 예로 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 벤조에이트, p-메톡시벤조에이트 및 p-(t-부틸)-벤조에이트를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 할로젠화 반응은 톨루엔, 클로로포름, 아세트산, 테트라하이드로푸란, 에테르, 벤젠 등을 비롯한 특성의 유용한 유기 용매내에서 수행될 수 있다. 축합 반응에서 제조된  $\alpha$ 대  $\beta$ 의 아노머 비율은 반응에 사용되는 용매에 의해 영향을 받는다. 각종 유기 용매를 용이 시험하여 목적하는 생성물에 대하여 최대 수율을 제공하는 용매를 선택할 수 있다.

### 발명의 상세한 설명

1,3-옥사티올란 환을 제조한 다음 1,3-옥사티올란을 피리미딘 또는 푸린 염기와 축합시키는 효율적인 방법을 포함하는 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드의 제조 방법이 제공된다.

일반식 (알킬O)<sub>2</sub>CHR(여기서, R은 -(CH<sub>2</sub>-O-C(O)R<sup>1</sup>)이고, R<sup>1</sup>은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알크아릴, 알크헤테로아릴, 또는 아르알킬이다)의 아세탈을, 루이스산 또는 양성자성 산 존재하 최소량의 물을 함유하는 유기 용매 중에서, 머캅토아세트산과 직접 반응시킴으로써, 2-[R<sup>1</sup>C(O)OCH<sub>2</sub>]-1,3-옥사티올라닐-5-온을 높은 효율로 제조할 수 있다는 것을 알아내었다. 아세탈은 헤미아세탈, 아세탈 모노머 또는 그의 고축합물의 혼합물로서 사용될 수 있다. 머캅토아세트산을 아세탈과 직접 반응시킴으로써, 부산물을 감소시켜 생성물의 순도 및 출발 물질의 수율을 증가시킨다.

염화주석(IV), (Cl)<sub>3</sub>Ti(이소프로폭시드), 트리메틸실릴 트리플레이트, 요오드화 트리메틸실릴과 같은 루이스산, 또는 미국 특허 제5,663,320호; 제5,864,164호, 제5,693,787호; 제5,696,254호; 제5,744,596호 및 제5,756,706호에 개시된 루이스산을 비롯하여 축합을 촉진하는 것으로 알려진 다른 공지된 루이스산을 사용하여, 5-(O 보호 그룹)-2-보호된 하이드록시메틸-1,3-옥사티올라닐 또는 그의 5-아세틸옥시 유도체를, 사이토신 또는 5-플루오로사이토신을 비롯한 보호되고 실릴화된 피리미딘 또는 푸린 염기와 반응시켜, 높은 β-선택성을 가진 상응하는 뉴클레오시드를 제조할 수 있다. HgCl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>AlCl 또는 TiCl<sub>2</sub>(O-이소프로필)<sub>2</sub>의 존재하에서는 1,3-옥사티올라닐과 보호된 피리미딘 염기를 결합시킬 수 없다고 보고되었음에도 불구하고, (Cl)<sub>3</sub>Ti(이소프로폭시드)가 1,3-옥사티올라닐과 보호된 염기의 축합에 대하여 촉매로서 유용하다는 것은 놀랄만한 일이다.

또 다른 구체예에서, 머캅토아세트산 대신에 글리콜산을 사용하여 상응하는 1,3-디옥솔라닐을 만들고, 이것을 푸린 또는 피리미딘 염기와 축합하여 1,3-디옥솔라닐 뉴클레오시드를 제조할 수 있다. 아세탈(또는 알데히드)과 글리콜산의 축합은, p-톨루엔설펜산과 같은 양성자성 산보다는 보로 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트와 같은 루이스 산 존재하에서 수행하는 것이 바람직하다.

또한, 1,3-옥사티올라닐 뉴클레오시드를, (i) 5-할로-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올라닐을 제조하고; (ii) 저온하, 바람직하게는 25°C 이하, 보다 바람직하게는 10°C 이하에서 5-할로-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올라닐을 보호된 푸린 또는 피리미딘 염기와 함께 반응시킴으로써 제조할 수 있음을 알아내었다. 축합 반응을 루이스산의 보조없이도 효율적으로 수행할 수 있다는 것은 놀랄 만한 일이었다. 보다 바람직한 구체예에서, 옥사티올라닐 5-위치의 할로겐이 염소 치환체인 경우이다. 대체로 이 반응은 β와 α-아노머의 혼합물을 만들어 분리해야만 한다. β-아노머는 일반적으로 α-아노머보다 많은 양으로 만들어진다. β와 α-아노머는 분별증류, 크로마토그래피(아키랄 또는 키랄), 또는 부분 입체이성체 유도체의 제조 및 분리를 비롯한 공지된 방법에 의해 효과적으로 분리될 수 있다. 한 구체예로, 저온하(예를 들어, 0°C)에서 라세미 5-아실화된-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올라닐을 염소화시키고, 이어 5-플루오로사이토신 또는 사이토신과 같은 보호된 염기와 축합시켜, 부분입체이성체의 혼합물(일반적으로 상당량의 β-β-이성체)을 제조할 수 있다. 또 다른 구체예로서, 키랄 5-아실화된-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올라닐을 염소화시킨 후, 보호된 염기로 반응시켰다. 어떠한 5-아실화된-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올라닐도 목적하는 생성물을 만드는데 사용할 수 있다. 적합한 아실 부분의 비한정적인 예로 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 벤조에이트, p-메톡시벤조에이트 및 p-(t-부틸)-벤조에이트를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 할로겐화 반응은 톨루엔, 클로로포름, 아세트산, 테트라하이드로푸란, 에테르, 벤젠 등을 비롯한 특성의 유용한 유기 용매내에서 수행될 수 있다. 축합 반응에서 제조된 α대 β의 아노머 비율은 반응에 사용되는 용매에 의해 영향을 받는다. 각종 유기 용매를 용이 시험하여 목적하는 생성물에 대하여 최대 수율을 제공하는 용매를 선택할 수 있다.

선택된 5-아실화된-2-보호된-옥시메틸-1,3-옥사티올라닐을 공지된 방법을 사용하여 5-클로로, 5-브로모 또는 5-요오도 유도체로 할로겐화시킬 수 있다[예를 들면, 키랄 크로마토그래피에 대한 키랄 정지상이 예를 들어, 문헌(Stradi, et al., Analytical Enantioseparations, Polysaccharides and their derivatives as chiral stationary phases. Perkin Elmer, 1992.)을 비롯한 다수의 텍스트에 개시되어 있다].

5-아실기의 위치에, 할로겐, 바람직하게는 염소에 의해 대체되거나 치환될 수 있는 다른 이탈기가 사용될 수 있다. 예를 들어, 알콕시, 알콕시카르보닐, 아미도, 아지도 및 이소시아네이트를 들 수 있다.

## I. 정의

여기에 사용된 바와 같이, 용어 "분리된 에난시오머"는, 해당 뉴클레오시드에 대한 단일 에난시오머를 적어도 약 95% 내지 100%, 바람직하게는 97%이상으로 함유하는 뉴클레오시드 조성물을 말한다.

용어 푸린 또는 피리미딘 염기는, 6-아자사이토신, 2- 및/또는 4-머캅토피리미딘, 우라실, C<sub>5</sub>-알킬피리미딘, C<sub>5</sub>-벤질피리미딘, C<sub>5</sub>-할로피리미딘, C<sub>5</sub>-비닐피리미딘, C<sub>5</sub>-아세틸레닉 피리미딘, C<sub>5</sub>-아실피리미딘, C<sub>5</sub>-하이드록시알킬 푸린, C<sub>5</sub>-아미도피리미딘, C<sub>5</sub>-시아노피리미딘, C<sub>5</sub>-니트로피리미딘, C<sub>5</sub>-아미노피리미딘, N<sub>2</sub>-알킬푸린, N<sub>2</sub>-알킬-6-티오푸린, 5-아자사이티디닐, 5-아자우라실릴, 트리아졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 피롤로피리미디닐 및 피라졸로피리미디닐을 비롯하여, 6-알킬푸린 및 N<sub>6</sub>-알킬푸린, N<sub>6</sub>-아실푸린, N<sub>6</sub>-벤질푸린, 6-할로푸린, N<sub>6</sub>-아세틸레닉 푸린, N<sub>6</sub>-아실푸린, N<sub>6</sub>-하이드록시알킬 푸린, 6-티오알킬 푸린, N<sub>2</sub>-알킬푸린, N<sub>4</sub>-알킬피리미딘, N<sub>4</sub>-아실피리미딘, 4-할로피리미딘, N<sub>4</sub>-아세틸레닉 피리미딘, 4-아미노 및 N<sub>4</sub>-아실피리미딘, 4-하이드록시알킬 피리미딘, 4-티오알킬 피리미딘, 티민, 사이토신, 6-아자피리미딘을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 염기상에 기능적인 산소 및 질소 그룹을 필요 또는 목적하는 바에 따라 보호할 수 있다. 적합한 보호 그룹은 공지된 것이거나 트리메틸실릴, 디메틸헥실실릴, t-부틸디메틸실릴 및 t-부틸디페닐실릴, 트리틸, 알킬 그룹; 아세틸 및 프로피오닐, 메탄설폰닐, 및 p-톨루엔설폰닐과 같은 아실 그룹을 포함한다. 바람직한 염기는 사이토신, 5-플루오로사이토신, 우라실, 티민, 아데닌, 구아닌, 크산틴, 2,6-디아미노푸린, 6-아미노푸린, 6-클로로푸린 및 2,6-디클로로푸린을 포함한다.

여기에서 사용되는 용어 알킬은, 특정되지 않는 한, 일반적으로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>18</sub>의 포화된 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭, 일차, 이차 또는 삼차 탄화수소를 말하며, 특히 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 사이클로펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 사이클로헥실, 사이클로헥실메틸, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸 및 2,3-디메틸부틸을 말한다. 알킬 그룹은 임의로 하이드록시, 카르복시산 또는 에스테르, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설페이트, 포스포산, 포스페이트 또는 포스포네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상으로 치환될 수 있고, 공지된 [예를 들어, Greene, et al., "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, 상기 인용문헌의 내용은 본 발명에서 참고 문헌에 속함]과 같이, 필요에 따라 보호되지 않거나 보호될 수 있다.

여기에서 사용되는 용어 "보호된"이란, 특정되지 않는 한, 추가 반응을 방지하거나 다른 목적을 위해 산소, 질소 또는 인 원자에 원자단을 첨가한 것을 말한다. 많은 종류의 산소 및 질소 보호 그룹이 유기 합성 분야에 공지되어 있다. 적합한 보호 그룹이 문헌 [예를 들어, Greene, et al., "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, 상기 인용문헌의 내용은 본 발명에서 참고 문헌에 속함]에 개시되어 있다.

여기에서 사용되는 용어 아릴은, 특정되지 않는 한, 페닐, 바이페닐, 또는 나프틸이고, 바람직하게는 페닐이다. 아릴 그룹은 임의로 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설페이트, 포스포산, 포스페이트 또는 포스포네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상으로 치환될 수 있고, 공지된 [예를 들어, Greene, et al., "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Second Edition, 1991]과 같이, 필요에 따라 보호되지 않거나 보호될 수 있다.

용어 알킬아릴 또는 알킬아릴은 아릴 치환체를 가진 알킬 그룹을 말한다.

용어 아르알킬 또는 아릴알킬은 알킬 치환체를 가진 아릴 그룹을 말한다.

여기에서 사용되는 용어 할로는, 클로로, 브로모, 요오도 및 플루오로를 포함한다.

용어 아실은 일반식 -C(O)R' 부분을 말하며, 여기서 R'은 알킬; 아릴, 알킬아릴, 아르알킬, 헤테로아로마틱, 헤테로사이클릭, 메톡시메틸을 포함하는 알콕시알킬; 벤질을 포함하는 아릴알킬; 페녹시메틸과 같은 아릴옥시알킬; 임의로 할로겐, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>의 알킬 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>의 알콕시, 또는 아미노산 잔기로 치환된 페닐을 포함하는 아릴을 나타낸다.

여기에 사용된 이탈기는 적절한 조건하에서 해당 이탈기가 부착된 분자로부터 떨어지는 기능기를 말한다.

여기에 사용된 용어 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭은 환에 적어도 하나의 황, 산소 또는 질소를 함유하는 사이클릭 부분을 말한다. 비한정적인 예로서 푸릴, 피리디, 피리미디, 티에닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 피라지닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조티에닐, 이소벤조푸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 푸리닐, 카르바졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 피리다지닐, 피라지닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴놀살리닐, 크산티닐, 하이폭산티닐 및 프테리디닐이 있다. 헤테로사이클릭 염기상에

기능적인 산소 및 질소 그룹은 필요 또는 목적하는 바에 따라 보호될 수 있다. 바람직한 보호 그룹으로서는 널리 공지된 것이고, 트리메틸실릴, 디메틸헥실실릴을 포함한다. 알킬 그룹은 임의로 하이드록시, 카르복시산 또는 에스테르, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설페이트, 포스폰산, 포스페이트 또는 포스포네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상으로 치환될 수 있고, 공지된[예를 들어, Greene, et al., "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, 상기 인용문헌의 내용은 본 발명에서 참고 문헌에 속함]바와 같이, 필요에 따라 보호되지 않거나 보호될 수 있다.

용어 알킬헤테로아릴은 헤테로아릴 치환체에 의해 치환된 알킬 그룹을 말한다.

## II. 1,3-옥사티올란 락톤 환의 제조

도 1은 개시된 방법을 수행하기 위한 하나의 경로를 나타낸 것이다. 2-부텐-1,4-디올을 카르복시산 클로라이드 또는 다른 에스테르 전구체와 반응시켜 2-부텐-1,4-디올 디에스테르를 제조한다. 카르복시산 클로라이드 또는 다른 에스테르 전구체의 선택은 생성되는 1,3-옥사티올란 환의 2-위치에 목적하는 그룹에 따라 달라질 것이다. 예를 들면, 부티릴 클로라이드를 2-부텐-1,4-디올과 반응시킬 경우, 생성되는 2-[R<sup>1</sup>C(O)OCH<sub>2</sub>O]-1,3-옥사티올라닐-5-온에서 R<sup>1</sup>은 프로필일 것이다. 또 다른 구체예에서, 카르복시산 클로라이드 또는 다른 에스테르 전구체는 R<sup>1</sup> 이 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알크아릴, 알크헤테로아릴 또는 아르알킬인 것으로 선택된다.

반응의 두 번째 단계에서, 2-부텐-1,4-디에스테르를 바람직하게는 가오존분해에 의해 절단하여, 일반식 (알킬O)<sub>2</sub>CHR의 아세탈(여기서, R은 -(CH<sub>2</sub>-O-C(O)R<sup>1</sup>)이고, R<sup>1</sup>은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알크아릴, 알크헤테로아릴 또는 아르알킬이다)을 제조한다. 가오존 분해 반응은 전형적으로 매우 낮은 온도에서, 통상, -70°C 또는 그 이하에서 수행된다. 이 반응을 높은 온도, 아마도 -10°C에서 수행함으로써, 특수한 저온 반응기가 필요없다. 아세탈을 제조하는 반응은 디클로로메탄과 같은 공-용매의 존재 또는 부재하에 각종 알코올 용매내에서 수행될 수 있다. 바람직한 알코올 용매는 메탄올이다. 가오존 분해 반응물을 종종 디메틸설파이드로 퀴치하지만, 티오우레아를 사용하면 목적하는 생성물을 보다 고순도로 제조할 수 있다.

별도로, 일반식 (알킬O)<sub>2</sub>CHR의 아세탈(여기서, R은 -(CH<sub>2</sub>-O-C(O)R')이고, R'은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알크헤테로아릴, 또는 아르알킬이다)은, (알킬O)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>OH을 트리에틸아민과 같은 염기 존재하에서 적합한 산 할라이드 또는 무수물과의 아실화에 의해 제조될 수 있다.

이 방법의 주요 단계에서, 그후 아세탈을 루이스산 또는 양성자성 산의 존재하, 최소량의 물을 함유하는 유기 용매 중에서 머캅토아세트산과 직접 반응시킨다. 아세탈은 헤미아세탈, 아세탈 모노머 또는 이들의 고축합물의 혼합물로서 사용될 수 있다. 목적하는 결과를 제공하는 양성자성 산 또는 루이스산은 이 단계에서 사용하기에 적합하다. 머캅토아세트산과 아세탈의 고리축합반응은 1,3-옥사티올란을 효율적으로 제공한다는 것을 밝혀내었다. 반대로, 머캅토아세트산과 알데히드의 고리축합반응은 알데히드 부산물뿐만 아니라 미반응 알데히드로 오염되어서 목적하는 1,3-옥사티올란의 수율이 매우 낮다는 문제점이 종종 제기된다.

다음 단계로서, 2-보호된 하이드록시메틸-5-옥소-1,3-옥사티올란을 본 기술에서 공지된 다수의 이용가능한 방법으로 분해한다. 2-치환체는 이 단계에서 분해 용이성을 기준으로 선택될 수 있다. 이 그룹은 예를 들면 효소에 의해 입체 선택적으로 분해된다고 알려진 것일 수 있다. Liotta 등의 미국특허 제5,204,466호에서는 돼지의 췌장 리파아제, 서브틸리신 및 돼지 간 에스테라제를 사용하여, 효소적인 입체 선택적 가수분해를 통하여 옥사티올란을 분해하는 방법을 기재하고 있다. 미국특허 제5,663,320호는 키랄(chiral) 보조제로 라세미 중간체를 분해하는 것을 포함하는 키랄 1,3-옥사티올란 중간체의 제조방법을 청구하고 있다. 국제특허출원공개 WO91/17159호에서는 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드의 예난시오머를 분리하기 위해 셀룰로스 트리아세테이트 또는 β-사이클로텍스트린 키랄 컬럼의 사용을 개시하고 있다.

목적하는, 2-보호된 하이드록시메틸-5-옥소-1,3-옥사티올란의 분리된 (2R)-예난시오머(3TC 및 FTC인 경우 β-L-예난시오머를 제공함)를 환원제, 바람직하게는 리튬 트리-tert-부톡시알루미늄 하이드라이드를 사용하여 상응하는 5-O-보호된 화합물, 예를 들면 5-아세테이트로 환원시킨다.

도 2는, 1,3-옥사티올란 환을 제조하기 위한 네 가지의 추가적인 구체예(방법 A~D)를 나타낸다. 도 2의 비한정적인 예시 방법 A와 같이, (5-옥소-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트는 중간 생성물의 정제를 필요로 하지 않는 네 단계의

공정에 의해 제조될 수 있다. 첫 번째 단계에서, t-부틸 메틸 에테르, DMAP 및 트리에틸아민 중에서 술케탈과 n-부틸릴 클로라이드로부터 (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸 부타노에이트를 제조한다. 이어, (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸 부타노에이트를 메탄올 중 Dowex 50W X8-100 H<sup>+</sup> 수지를 가진 용액에 넣어, 2,3-디하이드록시프로필부타노에이트를 얻는다. 그후, 생성된 디올을 증류수 중의 과요오드산 나트륨용액과 반응시켜 2-옥소에틸 부타노에이트를 제조한다. 2-옥소에틸 부타노에이트를 사용하여, 아세트니트릴 중의 p-TsOH·H<sub>2</sub>O로서 머캅토아세트산과 반응시켜 (5-옥소-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트를 제조할 수 있다. (5-옥소-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트를 THF중의 리튬 트리-t-부톡시 알루미늄 하이드라이드와 반응시켜 그의 5-아세틸옥시 유도체로 전환시킬 수 있다.

(5-옥소-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트 또는 그의 5-아세틸옥시 유도체를 얻기 위해 도 2의 방법 B를 사용한 비한정적인 예는 1,2-디하이드록시 에탄올 트리에틸아민 중의 n-부틸릴 클로라이드와 반응시키는 것이다. 이 반응으로 2-하이드록시에틸 부타노에이트가 생성되며, 이것을 무수 DCM 중의 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 이어 DMSO 및 트리에틸아민과 추가로 반응시켜 2-옥시에틸 부타노에이트를 생성한다. 상술한 방법에 의해, 2-옥시에틸 부타노에이트를 (5-옥소-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트의 5-아세틸옥시 유도체로 전환시킬 수 있거나, 머캅토아세트산 및 무수 DCM 중의 CSA와 반응시켜 (5-옥소-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트로 전환시킬 수 있다.

도 2의 방법 C를 사용하는 비한정적인 예와 같이, (5-옥소-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트 또는 그의 5-아세틸옥시 유도체는 DCM 중에서 2,2-디에톡시에틸 부타노에이트를 반응시키고 TFA 및 물로 처리하는 것을 포함하는 공정으로부터 얻어질 수 있다. 이 반응에서 2-옥소에틸 부타노에이트를 수득하며, 이것을 CSA 및 DCM 중에서 머캅토아세트산과 반응시켜 목적하는 (5-옥소-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트를 제조하거나, THF 중의 1,4-디티안-2,5-디올과 반응시켜 5-아세틸옥시 유도체를 얻는다.

도 2에서 방법 D는 도 1에 나타낸 상기한 방법과 유사하다.

이 단계들은 다음의 실시예에 관련하여 더욱 완전히 이해될 수 있으며, 이들 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

## 실시예

### 실시예 1

효과적인 냉각 시스템이 구비된 200 갤런의 반응기에 메틸 t-부틸 에테르(MtBE, 278ℓ), DMAP(391g, 3.2mol), 트리에틸아민(102.3ℓ, 74.4kg, 736.2mol) 및 2-부텐-1,4-디올(26.4ℓ, 28.2kg, 320mol)을 채웠다. 교반기를 가동하고 반응 혼합물의 온도를 약 4℃로 냉각하였다. 반응 혼합물에 20℃이하의 배치 온도를 유지하는 속도로 부틸릴 클로라이드(69.6ℓ, 71.5kg, 672mol)를 가했다. 첨가하는 동안 트리에틸아민 하이드로클로라이드가 침전되어, 반응 혼합물은 걸쭉하지만 이동 가능한 슬러리가 된다. 이 반응 혼합물의 박층 크로마토그래피 분석(실리카 겔 플레이트; Analtech No. 02521, 9:1의 헥산/EtOAc로 용출되고, PMA 색소로 가시화됨)은 첨가후 추가 1 시간 동안 교반을 완료한 후 반응이 완료되었음을 나타냈다. 물(120ℓ)를 반응기에 가하고, 생성된 혼합물을 모든 고체가 완전히 녹을 때까지 교반하였다. 상을 분리하였다. 하층(수성층)을 생성물의 부재에 대해 TLC 분석에 의해 검사하였다(생성물이 존재하면, 이후 생성물 회수를 위해 층을 남겨둔다). 상층, 유기층을 물(72ℓ), 중탄산칼륨 포화 수용액(72ℓ)으로 세척하고, 배출되는 수성층이 염기성인지를 확실히 체크하고, 감압하에 증발시켜, 옅은 금색 오일상의 2-부텐-1,4-디부티레이트 69.4kg(수율 95%)를 수득하였다. NMR 스펙트럼은 기준 스펙트럼과 일치하였다.

### 실시예 2 2-옥소에틸 부티레이트 메틸 헤미아세탈의 가오존 분해

기계적 교반기, 담금 온도계, 오일 충전된 가스 출구 버블러(outlet bubbler) 및 오존 입구 튜브(ozone inlet tube)를 구비한 12ℓ삼목 둥근 밑면 플라스크에 2-부텐-1,4-디부티레이트(1005.0g, 4.4mol) 및 메탄올(5ℓ)을 채웠다. Ozonia사제 CFS-2 오존 발생기(1200와트, 1기압 산소, 유속 1m<sup>3</sup>/h)에서, 교반기를 가동시키고, 혼합물을 아이스/메탄올 베스에서 -20℃까지 냉각시켰다. 오존을 용액내로 버블링하였다. 오존을 첨가하는 동안 혼합물의 온도를 -10℃로 상승시켰다. 2 시간 후, 반응 혼합물의 박층 크로마토그래피 분석(실리카 겔 플레이트, Analtech No. 02521, 9:1의 헥산/EtOAc로 용출되고, PMA 색소로 가시화됨)은 출발물질의 완전 소모를 나타냈다. 교반된 반응 혼합물을 질소 가스로 15 분동안 세정한 후, -20℃로 다시 냉각시켰다. 티오우레아(170g, 2.23mol, Johnson Matthey IOB16)를 1.5 시간에 걸쳐 17g 씩 첨가하였다. 혼합물의 온도를 0℃로 올렸다. 티오우레아의 첨가를 완료하고 1 시간후, 박층 크로마토그래피 및 1H NMR 분석은 오존

화물의 완전 소모를 나타내었다. 이 혼합물을  $-20^{\circ}\text{C}$ 까지 다시 냉각시키고 여과하였다. 여과액을 증발시켜, 담황색 오일상의 2-옥소에틸 부티레이트 메틸 헤미아세탈 1.5kg(수율 97%)를 수득하였다. NMR 스펙트럼은 기준 스펙트럼과 일치하였다.

### 실시예 3 2-부티릴옥시-1,3-옥사티올란-5-온의 제조

기계적 교반기, 담금 온도계, 질소 입구, 압력 균등화 첨가 깔대기 및 증류 헤드가 구비된 72ℓ 둥근 밀면 플라스크에 톨루엔(31ℓ, Fisher) 및 2-옥소에틸 부티레이트 메틸 헤미아세탈(10kg, 잔류 메탄올에 대하여 보정하여 사실상 9.3kg)을 채웠다. 이 출발 물질은 실제로 아세탈, 헤미아세탈, 이량체 및 삼량체의 혼합물이다. 교반기를 가동하고, 머캅토아세트산(4.5ℓ, 64.7mol)을 두 시간에 걸쳐 첨가 깔대기를 통하여 적가하였다. 첨가하는 동안 반응 혼합물의 온도를  $28^{\circ}\text{C}$ 로 올렸다. 반응 혼합물의 박층 크로마토그래피 분석(실리카 겔 플레이트; Analtech No. 02521, 7:3의 헥산/EtOAc로 용출, PMA 색소로 가시화됨)은 출발물질이 첨가가 완료되었을 때 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을  $85^{\circ}\text{C}$ (내부 온도)로 가열하였다. 증류액(5ℓ의 톨루엔 및 수용성 메탄올의 혼합물)을  $75^{\circ}\text{C}$ (헤드 온도)이상에서 수집하였다. 반응 혼합물의 박층 크로마토그래피 분석(실리카 겔 플레이트; Analtech No. 02521, 7:3의 헥산/EtOAc로 용출, PMA 색소로 가시화됨)은 가열 8 시간 후에 반응이 완료하였음을 나타냈다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 교반된 중탄산칼륨 포화 수용액 16ℓ를 함유하는 100-L 반응기로 천천히 퍼올렸다. 혼합물을 20 분동안 교반하고, 중지시킨 후, 층을 분리시켰다. 유기층을 6ℓ의 염화나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 건조 상태로 증발시켰다. 조생성물을 2 인치의 Pope Scientific제 와이프가 있는 필름 스틸(wiped-film still)(컬럼 온도  $90^{\circ}\text{C}$ , 0.5mm 진공, 시간당 약 0.5kg의 속도)에 통과시켰다. 저비점 불순물은 증류 플라스크에 존재하고, 반면 생성물은 바닥 플라스크로 수집되었다. 수율은 5.8kg(53.8%)이었다. 이 물질은 GC 분석(HP-1 Methyl Silicone Gum Column, 50 ml/분에서 질소 운반 가스, 불꽃 이온화 검출기.  $280^{\circ}\text{C}$ ,  $65^{\circ}\text{C}$ 에서 1 분간 유지 그 후  $12.5^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 의 경사로  $250^{\circ}\text{C}$  까지 승온, 그 후 1 분 유지, 주입 부피: EtOAc 용액 1-2  $\mu\text{l}$ )에 의해 순도가 92%이었다. NMR 스펙트럼은 기준 스펙트럼과 일치하였다.

### 실시예 4 5-아세톡시-2-부티릴옥시메틸-1,3-옥사티올란의 제조

오버헤드(overhead) 기계적 교반기, 2개의  $\text{N}_2$ -버블러, 스톱퍼(stopper) 및 서모커플/서모웰(thermocouple/thermowell)이 구비된 50ℓ 둥근 밀면 플라스크에 무수 THF(4.1ℓ, Aldrich)를 채웠다. 여기에 100-g의 부분으로 리튬 알루미늄 하이드라이드 펠릿(334g; 8.8mol; Aldrich lot # 04414KR)을 천천히 첨가하였다. 이 슬러리를 추가량의 THF(4.1ℓ)로 추가 희석하고 15 시간 교반하였다. 첨가후 처음에 온도를  $37^{\circ}\text{C}$ 로 상승시키고 그 후  $22^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하였다. 생성된 회색 혼합물을 아이스/MeOH 베스를 이용하여  $-5^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하였다. 스톱퍼를 5ℓ 압력 균등화 첨가 깔대기로 대체하고 t-부탄올(2.0kg; 2.6ℓ; 27.6mol)과 THF(600 mL)의 혼합물을 채웠다. 이 혼합물을 2.5 시간에 걸쳐 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 첨가 중에 반응 온도를  $15.9^{\circ}\text{C}$ 로 상승시켰다. 냉각 베스를 제거하고 온수 베스로 대체하여, 반응 온도를  $33^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 이 온도를 1.5 시간동안 또는 가스 배기가 중단될 때까지 유지하였다. 아이스/MeOH 베스를 사용하여 반응 혼합물을  $-6^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하였다. 첨가 깔대기에 2-부티릴옥시메틸-1,3-옥사티올란-5-온의 혼합물 [1410.6g; 6.9mol 및 THF(350ml)]을 채웠다. 내부 온도를  $5^{\circ}\text{C}$  이하로 유지하면서, 이 혼합물을 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 부분표본(aliquot)(반응 혼합물의 5 방울)이 무수 아세트산/4-디메틸아미노피리딘으로 퀴친되는 시점에서 반응물을 1.5 시간 교반하고 에틸 아세테이트(약 1ml)로 희석하였다. 부분표본 혼합물의 GC 분석(HP-1 Methyl Silicone Gum Column, 질소 운반 가스 50 ml/분, 불꽃 이온화 검출기:  $280^{\circ}\text{C}$ ,  $65^{\circ}\text{C}$ 에서 1 분간 유지 그 후  $12.5^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 의 경사로  $250^{\circ}\text{C}$  까지 승온, 그 후 1 분 유지, 주입 부피: 퀴친된 반응 혼합물: 1 $\mu\text{l}$ )은 더 이상의 출발 락톤을 보여주지 않았다(RT=7.4분). 냉각 베스를 새로운 아이스/MeOH 혼합물로 보충하고 반응물을  $-9.0^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하였다. 생성된 녹색 반응 혼합물에 4-디메틸아미노피리딘(42g; 0.35mol)을 1 부분씩 첨가하였다. 첨가 깔대기에 무수 아세트산(7065.5g; 6.5ℓ; 69.0mol)을 나누어 채웠다.  $0^{\circ}\text{C}$  이하의 온도를 유지하면서 이것을 반응 혼합물에 1.5 시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 생성된 녹색 반응 혼합물을  $19^{\circ}\text{C}$  이하로 천천히 가열하면서 13 시간 교반하였다. GC 분석(HP-1 Methyl Silicone Gum Column, 질소 운반 가스 50ml/분, 불꽃 이온화 검출기.  $280^{\circ}\text{C}$ ,  $65^{\circ}\text{C}$ 에서 1 분간 유지 그 후  $12.5^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 의 경사로  $250^{\circ}\text{C}$  까지 승온, 그 후 1 분 유지, 주입 부피: 반응 혼합물의 1-2 $\mu\text{l}$ )은 반응이 완료하였음을 나타냈다(RT=8.4 및 8.6분에서 2개의 새로운 피크 형성).

갈색-오렌지색 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(13ℓ)로 희석하였다. 반응 혼합물의 반을 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다(18-인치 테이블-상단 깔대기에서 7.5cm 두께). 여과를 매우 천천히 진행시켰다. 셀라이트(1.5kg)를 반응 혼합물의 나머지 반에 첨가하였다. 이것을 4 시간 교반하고 상기와 동일한 프로토콜을 이용하여 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여과는 부드럽게 진행시켰다. 여과액을 모아 오버헤드 기계적 교반기가 구비된 72ℓ 드롭-밀면 플라스크에 옮겨 담았다. 여기에 중탄산나트륨 포화 수용액(20ℓ)를 첨가하였다. 생성된 이염기성 혼합물을 층이 분리되는 시점에 1 시간 교반하고 유기층을 추가의 중탄산나트륨 포화 수용액(10ℓ), 이어서 염화나트륨 포화 수용액(20ℓ)로 세척하였다. 층을 분리하고 유기층을 무수 황산마그네슘(3.0kg)상에서 건조시키고 분지형 교반기를 이용하여 현탁액을 교반하였다. 진공 여과에 의해 황산마그

네숨을 제거하고 여과액을 진공 증발시켜(35℃ 수조) 적색 액체를 얻었다. 고진공 펌프(23mmHg; 40℃)를 이용하여 이것을 1.5 시간동안 추가 농축하여 적색 오일로서 조생성물 5-아세톡시-부티릴옥시메틸-1,3-옥사티올란(1483.0g; 수율 87%)을 수득하였다.

조생성물 5-아세톡시-부티릴옥시메틸-1,3-옥사티올란 10-g의 부분을 헥산(100ml, 10 부피)에 용해시키고 일부의 적색 오일이 플라스크 밑면에 남아 있을 때까지 세계 교반하였다. 이 교반된 혼합물에 실리카 겔(2g)을 첨가하고 이 혼합물을 10 분간 교반하였다. 얻어진 슬러리를 셀라이트 패드를 통해 여과시켜 담황색 여과액을 수득하였다. 용매를 진공 증발시켜 황색 오일로서 5-아세톡시-부티릴옥시메틸-1,3-옥사티올란(7.7g; 77% 회수)을 수득하였다. TLC 기준선 불순물이 제거된 반면에, GC 분석은 변화가 없었다.

**실시에 5 루이스산으로서 요오도트리메틸실란을 이용하여 5-플루오로사이토신과 5-아세톡시-부티릴옥시메틸-1,3-옥사티올란의 축합반응**

기계적 교반기, 스톱퍼 및 질소 버블러가 설치된 수냉각 환류 콘덴서가 구비된 3-ℓ 삼목 둥근 밑면 플라스크를 5-플루오로 사이토신(51.6g, 0.40mol), 헥사메틸디실라잔(665ml, 3.10mol) 및 암모늄 설페이트(2.0g)로 채웠다. 얻어진 슬러리를 2.5 시간 환류 가열하고 이 때 콘덴서의 내부벽에 백색 고체의 형성을 관찰하였다. 백색 고체가 반응액에 형성될 때에 얻어진 황색 용액을 실온으로 냉각시켰다. 불활성 분위기를 유지하면서 과량의 헥사메틸디실라잔을 감압하에 제거하였다. 이 백색 고체에 메틸렌 클로라이드(890ml)를 첨가하여, 투명한, 황색 용액을 생성하였다. 반응 용기에 서모커플/서모웰, 압력 균등화 첨가 깔대기가 설치된 클라이센(claisen) 헤드 및 질소 버블러를 구비하였다. 메틸렌 클로라이드(300ml)내 옥사티올란 아세테이트(175.6g(GC에 의한 순도 62%), 0.41mol)의 용액을 첨가 깔대기에 나누어 옮겨 담는 시점에서 반응액을 -5℃로 냉각하고 이어서 반응 혼합물에 드롭방식(dropwise)으로 45 분에 걸쳐 첨가하였다. 반응액의 온도를 -5℃ 내지 0℃로 유지하였다. 첨가후에, 첨가 깔대기를 메틸렌 클로라이드 100ml로 린스하고 이것을 반응 혼합물에 첨가하였다. 메틸렌 클로라이드(150ml)내 요오도트리메틸실란(89.0ml, 0.62mol)의 용액을 첨가 깔대기에 옮기고 이어서 반응 혼합물의 내부 온도를 -5℃ 내지 0℃로 유지하면서, 45 분에 걸쳐 반응 혼합물에 첨가하였다. 초기 첨가중에 약간의 백색 연무가 형성됨을 알았으나, 이것은 첨가 종료시에 곧 사라졌다. 얻어진 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 이 때 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 조심스럽게 퀴치하고, 얻어진 층을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고 감압하에 농축하여 황갈색 반-고체 228g을 수득하였다. HPLC 분석은 α 및 β 아노머가 약 1:1 혼합물임을 보여주었다. 이 물질 일부를 톨루엔에서 재결정화하여 깨끗하게 분리된 α 및 β 아노머를 수득하였다.

**실시에 6 부티레이트 보호 그룹의 제거**

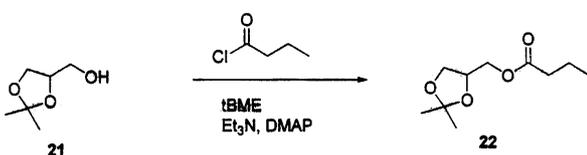
부티레이트 에스테르(SA. 494.89.1)의 8.0g(25mmol) 샘플을 160ml의 메탄올에 용해시키고, 교반을 세계 시작하면서 용액을 아이스/물 베스에 침지시켰다. 10 분후에 이 용액을 DOWEX SBR 강염기 음이온(OH<sup>-</sup>) 교환 수지(Sigma cat# I-9880, p. 1803) 6.4g으로 처리하였다. 3 시간 교반한 후 베스를 제거하고 TLC 분석으로 출발물질의 완전 소모가 나타날 때까지 계속 교반하였다. 혼합물을 100ml의 메탄올로 희석하고 여과하였다. 수지를 100ml의 메탄올로 세척하고 용액을 모아 농축하여 옅은-황색 고체를 수득하였다. 이 고체를 20ml의 냉각 에틸 아세테이트로 분쇄하고 얻어진 고체를 건조시켜 회백색 고체로서 9/152-15를 5.0g(81%) 수득하였다.

수지를 철저히 메탄올로 세척한 다음 사용전에 건조시켜야 한다는 데에 주의해야 한다. 이 반응을 위해 양호한 TLC 시스템은 15% 메탄올 / 85% 클로로포름이다.

별도 방법으로, 에스테르를 알코올 용매중에서 1급 또는 2급 아민으로 처리함으로써 부티레이트 에스테르를 제거할 수 있다. 바람직한 아민은 암모니아 및 부틸아민이며 바람직한 용매는 메탄올이다.

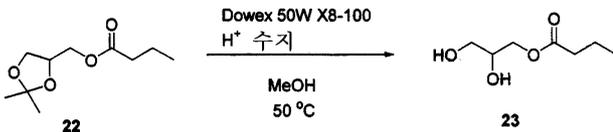
**실시에 7 (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올로부터 (5-옥소-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트(25) 및 (5-아세틸옥시-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트(26)의 합성**

**(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸 부타노에이트(22)의 합성**



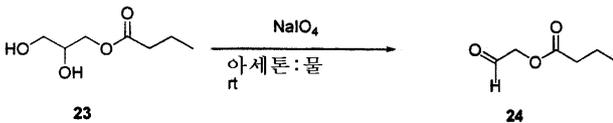
0°C에서 t-부틸 메틸 에테르(1ℓ)중의 술케텔(**21**, 62.6ml, 500mmol), Et<sub>3</sub>N(83.6ml, 600mmol) 및 DMAP(5g, 40.9mmol)의 잘 교반된 용액에, n-부틸릴 클로라이드(52.4ml, 500mmol)을 75 분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 추가로 1 시간동안, 그 다음에 실온에서 추가로 5 시간동안 교반하였다. 혼합물을 AcOEt(1ℓ)로 희석하고, 물(1ℓ)로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켜, 오일상의 표제 화합물 **22** (104.6g, 500mmol, 100%)를 수득하였다. 물질을 별도의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

**2,3-디하이드록시프로필 부타노에이트(23)의 합성**



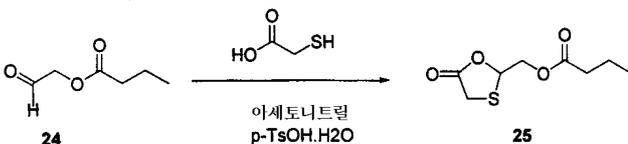
화합물 **22**(50.6g, 250mmol)과, 메탄올(500ml) 중의 Dowex 50W X8-100H<sup>+</sup> 수지(76.5g)의 용액을 50°C에서 2 시간동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고 여과시킨 후, 수지를 메탄올(1 × 200ml)로 세척하였다. 메탄올 분획물을 모아 진공하에서 농축하였다. 조생성물을 용리액으로서 에틸아세테이트:헥산(1:1)을 사용하여 실리카 겔의 플러그에 통과시켰다. 생성물을 함유하는 분획물을 모아 진공하에 농축하여, 오일상의 표제 화합물 **23**(32.8g, 200mmol, 81%)을 수득하였다. 물질을 별도의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

**2-옥소에틸 부타노에이트(24)의 합성**



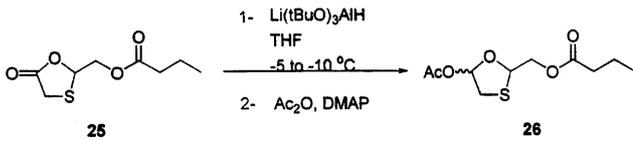
혼합물을 45°C에서 약 20 분동안 가열하여 증류수(450ml) 중의 과요오드산나트륨(89.4g, 418mmol)의 용액을 제조하였다. 이 용액을 60 분에 걸쳐 아세톤(225ml) 중의 디올 **23**(30.8g, 190mmol) 용액에 적가하였다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 실온에서 추가로 2 시간동안 교반하였다. 회전 증발기(베스 온도는 35°C를 넘지 않아야 함)를 사용하여 아세톤을 제거하였다. 반응 혼합물을 물(250ml)로 세척하고, 수성층을 AcOEt(3 × 250ml)로 추출하였다. 유기 분획물을 모아, 물(250ml)로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켜(베스 온도를 35°C를 넘지 않도록 함), 오일상의 표제 화합물 **24** (20.5g, 157mmol, 83%)를 수득하였다. 물질을 별도의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

**(5-옥소-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트(25)의 합성**



아세토니트릴(600ml) 중의 화합물 **24**(3.90g, 0.030mmol), 머캅토아세트산 (3.32g, 0.036mmol) 및 p-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.28g, 1.5mmol)의 용액을 환류에서 3.5 시간동안 가열하였다. 환류하는 동안, 네 부분의 25ml를 딘-스타크 트랩(Dean-Stark trap)(물-에세토니트릴 공비혼합물을 제거하기 위해)로부터 배출하였다. TLC(6:1의 헥산:AcOEt)에 의한 반응 용액의 분석은 주된 하나의 새로운 성분과 미반응 알데히드의 부재(PMA 및 2,4-DNP 색소로 가시화됨)를 나타냈다. 반응 용액을 실온에서 16 시간동안 교반시키고, 건조 상태가 되도록 증발시켰다. 잔류물을 농축 NaHCO<sub>3</sub>(50ml) 및 AcOEt(75ml)으로 분배하고; 수성 부분은 추가 AcOEt(2 × 75ml)로 추출하였다. 유기 분획물을 모으고, 건조(MgSO<sub>4</sub>), 여과 및 진공하에 증발시켰다. 조생성물(6g)을 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 20% 에틸아세테이트를 함유하는 125g 실리카 겔)로 정제하였다. 오일상의 표제 화합물 **25**(3.27g, 16mmol, 53%)를 수득하였다.: TLC(3:1의 헥산:AcOEt)--R<sub>f</sub>=0.41로서 1 스폿(spot) ; 구조에 일치하는 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; 질량 스펙트럼(FAB)--m/z=205.1(M+ 1).

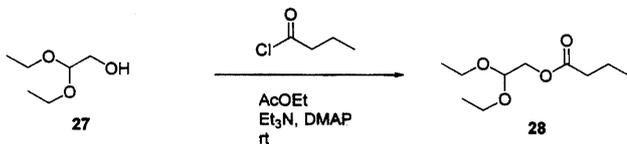
**(5-아세틸옥시-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트(26)의 합성**



-5°C 내지 -10°C에서 무수 THF(15ml) 중의 화합물 **25**(0.50g, 2.5mmol) 용액에 THF(2.7ml) 중의 1.0 M 리튬 트리-*t*-부톡시 알루미늄 하이드라이드 용액을 2 시간에 걸쳐 시린지 펌프(syringe pump)로 가하고, 온도는 -5°C 내지 -10°C를 유지시켰다. 추가가 완료되면 바로, 용액을 3°C에서 18 시간동안 방치한 후, 실온으로 데웠다. DMAP(1.7mmol, 0.20g) 및 무수 아세트산(25.0mmol, 2.4ml)을 가하고, 생성된 오렌지색 용액을 주위온도에서 3 시간동안 교반하고, 농축 NaHCO<sub>3</sub>(25ml)을 첨가하였다. 1 시간동안 교반시킨 후, 상을 분리하고, 수성상을 AcOEt의 추가 2 부분으로 추출하였다. 유기 분획물을 모으고, 건조(MgSO<sub>4</sub>), 여과 및 증발시켜, 조생성물(0.77g)을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 20% 에틸아세테이트를 함유하는 20g 실리카 겔)로 정제하여, 오일상의 표제 화합물 **26**(0.50g, 2.0mmol, 80%)을 분리하였다. : TLC(25% 에틸아세테이트:헥산)--R<sub>f</sub>=0.51로서 1 스폿(spot) ; 구조에 일치하는 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>).

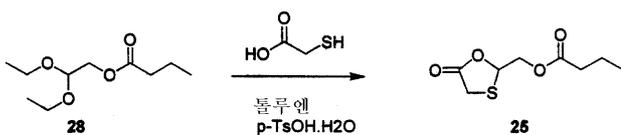
**실시예 8 (2,2-디에톡시 에탄올)(27)로부터 (5-옥소-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트(25)의 합성**

**2,2-디에톡시에틸 부타노에이트(28)의 합성**



0°C에서 EtOAc(50ml) 중의 화합물 **27**(Lancaster사제 6282, 13.4g, 100mmol), DMAP(61mg, 0.5mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(16ml, 11.64g, 115mmol)의 잘 교반된 용액에, *n*-부틸릴 클로라이드(10.90ml, 11.19g, 105mmol)을 천천히 가했다. 실온에서 1 시간동안 교반한 후, 반응 혼합물을 추가 EtOAc(50ml)로 희석하고, 농축 NaHCO<sub>3</sub> (2 × 100ml) 및 염수(2 × 100ml)로 세척하고, 건조, 여과 및 증발시켜, 노란색 액체의 표제 화합물 **28**(21.5g, 100mmol, 100%)을 수득하였고, 별도의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

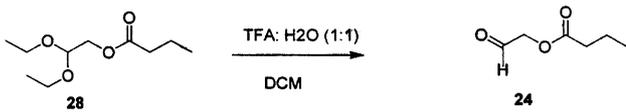
**(5-옥소-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트(25)의 합성**



무수 톨루엔 중의 화합물 **28**(6.13g, 30mmol), 머캅토아세트산(4.14g, 3.13ml, 45mmol) 및 *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O(60mg, 0.31mmol)의 잘 교반된 용액을 2 시간동안 환류시켰다. 딥-스타크 트랩을 사용하여 예비로 용매를 제거하고, 새로 무수 톨루엔을 첨가하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 AcOEt(50ml)로 희석하고, 농축 NaHCO<sub>3</sub> (2 × 100ml) 및 염수(2 × 100ml)로 세척하고, 건조, 여과 및 증발시켜, 노란색 액체의 표제 화합물 **25**(5.2g, 25.5mmol, 85%)를 수득하였고, 별도의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

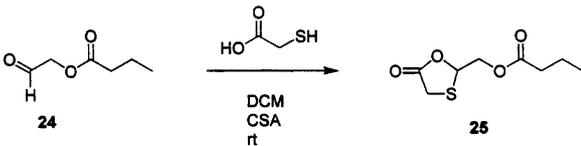
**실시예 9 (2,2-디에톡시 에탄올)(27)로부터 2,2-디에톡시에틸 부타노에이트(28) 및 2-옥소에틸 부타노에이트(24)를 통하여 (5-옥소-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트(25) 및 (5-아세틸옥시-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트(26)의 합성**

**2-옥소에틸 부타노에이트(24)의 합성**



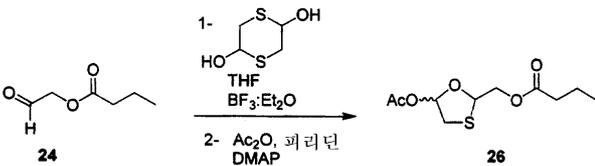
실온에서 DCM(200ml) 중의 화합물 **28**(8.16g, 40mmol)의 잘 교반된 용액을 TFA(44.4g, 30ml, 390mmol) 및 물(7.2g, 7.2ml, 400mmol)로 처리하였다. 실온에서 2 시간동안 교반시킨 후 용액을 35℃에서 증발시켰다. 이어, 미량의 TFA를 제거하기 위해 헥산으로 수회 공증발시켰다. 무색 액체의 표제 화합물 **24**(5.2g, 40mmol, 100%)를 수득하였고, 별도의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

**(5-옥소-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트(25)의 합성**



무수 DCM(10ml) 중의 화합물 **24**(1.3g, 10mmol) 및 CSA(116mg, 0.50mmol)의 잘 교반된 현탁액에 무수 DCM(5ml) 중의 머캅토아세트산(2.76g, 2.08ml, 30mmol) 용액을 천천히 가하였다. 교반하면서 실온에서 16 시간동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 DCM(20ml)로 희석시키고, 농축 NaHCO<sub>3</sub> (3 × 30ml) 및 염수(2 × 30ml)로 연속 세척하고, 건조, 여과 및 증발시켜, 무색 시럽상의 표제 화합물 **25**(0.9g, 4.4mmol, 44%)를 얻었다.

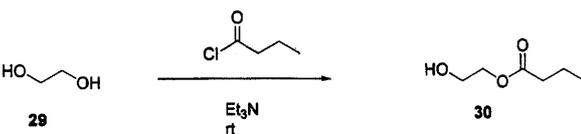
**(5-아세틸옥시-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트(26)의 합성**



무수 THF(10ml) 중의 화합물 **24**(2.6g, 20mmol) 및 1,4-디티안-2,5-디올 (1.68g, 11mmol)의 잘 교반된 용액에 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(312mg, 278ml, 2.2mmol)을 가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간동안 교반하였다. 여과에 의해 고체를 제거하고 남아있는 용액에 무수 피리딘(2.3g, 2.4ml, 29mmol), DMAP(18mg, 0.15mmol) 및 이어 Ac<sub>2</sub>O(30g, 2.77ml, 29mmol)을 가했다. 이 용액을 실온에서 16 시간동안 교반하였다. 8% 염산으로 퀴치하고, AcOEt로 추출하였다. 유기상을 분리하고, 8% 염산, 염수, 농축 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 연속 세척하고, 건조, 여과 및 증발시켜, 누르스름한 시럽상의 표제 화합물 **26** (3.5g, 14mmol, 70%, 순도 60%)을 수득하였다.

실시에 10 1,2-디에탄올(29)로부터 (5-옥소-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트(25) 및 (5-아세틸옥시-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트(26)의 합성

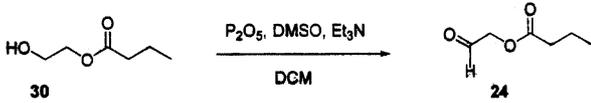
**2-하이드록시에틸 부타노에이트(30)의 합성**



0℃에서 화합물 **29**(834g, 750ml, 13.5mol) 및 Et<sub>3</sub>N(116g, 160ml, 1.15mol) 의 잘 교반된 용액에 n-부틸릴 클로라이드 (122g, 120ml, 1.15mol)를 천천히 가했다. 교반하면서 실온에서 16 시간동안 반응시켰다.

용액을 염수(1.5ℓ)로 희석하고, 추가로 1 시간동안 교반하였다. 이어, 헵탄(3×700ml)으로 추출하여 디에테르를 제거하였다. 그후, 수성층을 EtOAc (3×600ml)로 추출하였다. 유기상을 모아 물로 세척하여 남아있는 에틸렌 글리콜(29)을 제거하고, 건조, 여과 및 증발시켜 표제 화합물 30(39.7g, 0.3mol, 26%)을 수득하였다.

### 2-옥소에틸 부타노에이트(24)의 합성



0℃에서 무수 DCM(100ml) 중의  $P_2O_5$ (42.53g, 150mmol)의 기계적으로 교반된 현탁액에 화합물 30(11.0g, 83mmol)을 천천히 가하고, 이어 DMSO(13g, 11.8ml, 166mmol)를 가했다. 0℃에서 1 시간동안 교반한 후, 아이스 베스를 제거하고, 혼합물을 실온에서 추가로 1.5 시간동안 교반하였다. 0℃로 냉각시킨 후,  $Et_3N$ (42g, 58ml, 416mmol)을 천천히 가했다.

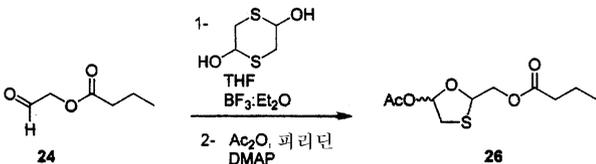
교반하면서 실온에서 6 시간동안 반응시켰다. 0℃에서 1.0M 염산(60ml)을 가하여 퀴치하고, 0℃에서 30 분동안 교반하면서 방치하였다. 유기층을 물(2×250ml)로 추출하고, 건조, 여과 및 증발시켜, 노란색 액체의 표제 화합물 24 (6.60g, 51mmol, 61%)를 수득하였고, 별도의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

### (5-옥소-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트(25)의 합성

무수 DCM(10ml) 중의 화합물 24(1.3g, 10mmol) 및 CSA(116mg, 0.50mmol)의 잘 교반된 현탁액에 무수 DCM(5ml) 중의 머캅토아세트산(2.76g, 2.08ml, 30mmol) 용액을 천천히 가하였다. 실온에서 16 시간동안 교반하면서 반응시켰다.

반응 혼합물을 DCM(20ml)로 희석시키고, 농축  $NaHCO_3$ (3×30ml) 및 염수(2×30ml)로 연속 세척하고, 건조, 여과 및 증발시켜 황색 시럽상의 표제 화합물 25 (1.4g, 6.8mmol, 68%)를 얻었다

### (5-아세틸옥시-1,3-옥사티올란-2-일)메틸 부타노에이트(26)의 합성



무수 THF(10ml) 중의 화합물 24(2.6g, 20mmol) 및 1,4-디티안-2,5-디올 (1.68g, 11mmol)의 잘 교반된 용액에  $BF_3 \cdot Et_2O$ (312mg, 278 $\mu$ l, 2.2mmol)를 가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간동안 교반하였다. 여과에 의해 고체를 제거하고 남아있는 용액에 무수 피리딘(2.3g, 2.4ml, 29mmol), DMAP(18mg, 0.15mmol) 및 이어  $Ac_2O$ (30g, 2.77ml, 29mmol)을 가했다. 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 8% 염산으로 반응을 퀴치하고, AcOEt로 추출하였다. 유기상을 분리하고, 8% 염산, 염수, 농축  $NaHCO_3$  및 염수로 연속 세척하고, 건조, 여과 및 증발시켜, 누르스름한 시럽상의 표제 화합물 26(4.75g, 19mmol, 95%, 순도 95%)을 수득하였다.

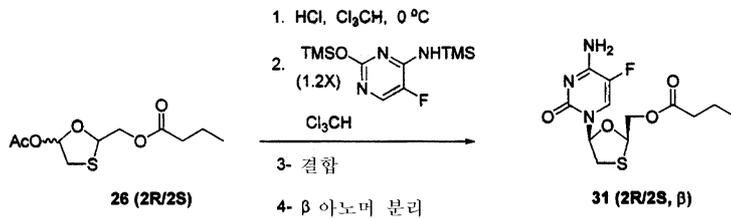
### III. 1,3-옥사티올란과 보호된 염기의 결합

#### 실시에 11 1,3-옥사티올란과 $TiCl_3$ (OiPr)로 보호된 염기의 결합

보호된 아세이트(150mg, 0.604mmol, 1당량)를 아르곤 분위기에서 1.5ml 무수 디클로로메탄에 용해시켰다. 아르곤 분위기 하 다른 용기에서, 1.5ml 무수 디클로로메탄에 용해시킨 비스-실릴화된 사이토신(154mg, 0.604mmol, 1당량)을 새로 제조된 1 당량의  $TiCl_3(OiPr)$ [디클로로메탄 중의 1M 용액으로서  $TiCl_4$  0.75 당량과 니트(neat)  $Ti(OiPr)_4$  0.25 당량로부터 제조, 모두 Aldrich사제]와 함께 혼합시켰다. 염기와  $TiCl_3(OiPr)$ 의 착물 용액을 아세이트에 적가하고, 생성된 엷은 노란색의 투명한 용액을 실온에서 약 20분동안 교반시킨 후, 0.6ml  $TiCl_4$ (Aldrich사제 디클로로메탄중의 1M 용액)를 천

천히 가했다. 생성된 붉은색 용액을 실온에서 약 2 시간동안 교반시키고, 1ml의 수산화암모늄을 가했다. 30 분후, 혼합물을 용리제로서 4:1-헥산:에틸아세테이트 및 9:1-에틸아세테이트:에탄올을 사용하는 실리카 겔을 통하여 여과시켜 백색 포말을 수득하였고, 핵자기공명분석은 보호된 뉴클레오시드 아날로그, 3TC와 대체로 일치했다. 별도의 실시예로서, 트리메틸실릴 트리플레이트 및 요오도트리메틸실란과 같은 다른 루이스산 또는 모두의 혼합물이 결합 단계에 사용될 수 있다.

**실시예 12 [5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1,3-옥사티올란-2-일]메틸 부타노에이트 (2R/2S, β) [31(2R/2S, β)]의 합성**



라세미 아세테이트의 염소화 : HCl 가스를 0°C에서 75 분동안 Cl<sub>3</sub>CH(0.5ℓ)중의 화합물 **26(2R/2S)**(49.6g, 0.2mol)으로 버블시켰다. 균질의 암황색 용액을 30 분동안 교반시키고, 톨루엔(100ml)를 가한 후, 이 용액을 48°C 감압하에서 건조 상태로 농축시켰다. 그후 톨루엔을 두 번 반복하였다. 생성된 조 오일을 Cl<sub>3</sub>CH(100ml)로 희석시키고, 이 용액을 결합(하기 참조)시키는데 사용하였다.

5-플루오로사이토신의 실릴화 : Cl<sub>3</sub>CH(0.5ℓ) 중의 5-플루오로사이토신 (30.96g, 0.24mol), 황산암모늄(1g) 및 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔(100ml, 0.48mol)의 현탁액을 4 시간동안 환류시켜 균질 용액을 얻었다. 이 용액을 실온으로 냉각시켰다.

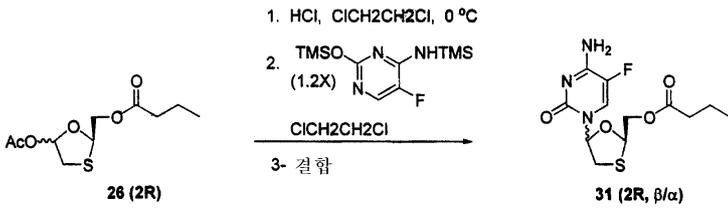
실릴화된 5-플루오로사이토신과 라세미 클로라이드의 결합 : 실릴화된 5-플루오로사이토신 용액에 라세미 클로라이드 용액을 가했다. 생성된 용액을 환류하 3 시간동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 이 용액을 EtOAc(300ml)로 희석한 후, 농축 NaHCO<sub>3</sub>(300ml)를 가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반한 후, 층을 분리시켰다. 수성층을 DCM(100ml)으로 한번 추출하고, 유기층을 모아 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 감압하에 건조 상태로 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여, 3.5:1의 β: α아노머 혼합물(AUC)로서 목적하는 화합물 **31(2R/2S)**(48.8g, 77%)을 얻었다.

β아노머의 분리 : 3.5:1의 아노머 혼합물(48.8g)을 EtOAc(290ml)에 가했다. 현탁액을 환류하에서 10 분동안 가열하여 균질 용액을 얻었다. 오일 베스를 제거하고, 용액에 β아노머(10mg)를 접종하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간동안 방치하였다. 생성된 백색 결정은 여과에 의해 수집하고, HPLC로 97:3의 β: α아노머 혼합물(AUC)로서 화합물 **31(2R/2S)**(25.4g, 52% 재결정 회수율)을 수득하였다.

벤조에이트, p-메톡시벤조에이트 및 p-(t-부틸)-벤조에이트와 같은 부티릴레이트 외의 옥소아세테이트를 상기한 동일한 공정에 의해 실릴화된 5-플루오로사이토신과 결합시켜, 2.2:1, 2.2:1 및 2:1의 β: α아노머 혼합물(AUC)로서 상응하는 생성물을 각각 수득하였다.

톨루엔, 클로로포름, 아세트산, THF, 에테르, 벤젠 비롯한 적절한 유기 용매 및 기타 통상의 용매를 염소화 반응에 사용할 수 있다. 최종 생성물의 입체 선택성 및 염소화에 대한 용매의 두드러진 영향은 나타나지 않았다. 그러나, 옥소아세테이트와 실릴화된 5-플루오로사이토신의 결합 반응에 대한 입체 선택성은 용매의 영향을 크게 받았다. 상기한 결합 반응이 클로로포름에서 수행될 경우 β: α아노머 (AUC)의 비율이 3.0-5.0:1이지만, 톨루엔일 경우 2.8:1이었다.

**실시예 13 [5-(4-아미노-5-플루오로-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1,3-옥사티올란-2-일]메틸 부타노에이트 (2R, β/α) [31(2R, β/α)]의 합성**

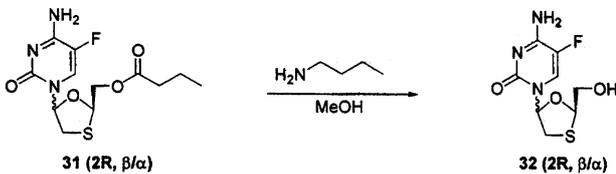


1- 키랄 아세테이트의 염소화 : 0°C에서 1,2-디클로로에탄(40ml) 중의 키랄 아세테이트 **26**(2.7g, 8.0mmol)[GC에 의해 74% AUC]를 함유하는 용액에 1,2-디클로로에탄(26ml) 중의 염산(16mmol) 용액을 가했다. 0.5 시간동안 교반시킨 후, 1,2-디클로로에탄(13ml) 중의 HCl(8mmol)을 추가로 가했다. 이 용액을 1 시간동안 교반하고, 1,2-디클로로에탄(26ml) 중의 HCl(16mmol)로 추가 처리하고, 1 시간동안 교반하였다. 아세테이트가 소비되면, 용액을 0.25 시간동안 질소 가스로 세차게 탈가스화시키고, 필요시까지 질소 가스하 0°C에 두었다.

2 - 5-플루오로사이토신의 실릴화 : 1,2-디클로로에탄(80ml) 중의 5-플루오로사이토신(1.55g, 12.0mmol), 황산암모늄(155mg) 및 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔(7.6ml, 36mmol)으로 이루어진 현탁액을 2 시간동안 환류시켰다(약 1 시간후 혼합물은 담황색의 균질 용액이 되었다). 완료되면, 용액을 0°C로 냉각시키고 필요시까지 질소 가스하에 두었다.

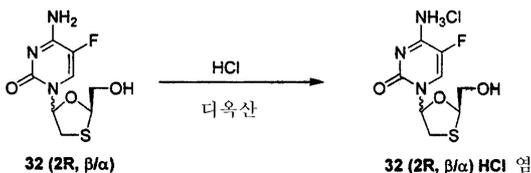
3- 5-플루오로사이토신과 키랄 염소와의 결합 : 위에서 제조된 염소 용액을, 질소 가스하에 실릴화된 염기에 조심스럽게 첨가하였다. 생성된 탁한 혼합물을 환류로 데우고, 2 시간동안 유지하였다. 담황색의 균질 용액을 실온으로 냉각시키고, 1/2 부피의 농축 NaHCO<sub>3</sub>로 반응을 퀸치하였다. 분리된 후, 유기층을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과 및 감압하에 농축시켜, 갈색의 점착성 오일상 2.5g을 수득하였다. 이 오일을 5% 에탄올:DCM로 실리카 겔 크로마토그래피를 통하여 정제하여, 60:40의 β: α아노머 혼합물로서 화합물 **31(2R)**(1.9g, 76%)을 수득하였다. 분별 결정에 의해 아노머를 분리하는 것은 실패하였다.

**실시예 14 4-아미노-5-플루오로-1-(2-하이드록시메틸-1,3-옥사티올란-5-일)-2(1H)-피리미딘 (2R, β/α) [32 (2R, β/α)]의 합성**



화합물 **31(2R, β/α)**(29.61g, 93.3mmol)과, 메탄올(400ml) 중의 n-부틸아민(30ml, 304mmol)의 용액을 실온에서 16 시간동안 교반하였다. 진공하에서 농축시켰다. EtOAc(3 × 400ml)를 가하고 진공에서 제거하였다. 이어, 메탄올(250ml)를 가하고 진공에서 제거하였다. 조생성물을 DCM(250ml)로 분쇄하고, 여과한 후, 추가 DCM(2 × 100ml)으로 세척하였다. 황갈색 고체의 생성물을 진공 오븐내에서 45°C에서 1 시간동안 건조시켜 60:40의 β: α아노머 혼합물로서 화합물 **32(2R)**(18g, 72mmol, 77%)를 수득하였다. 이 화합물을 별도의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. 분별 결정에 의해 아노머를 분리하는 것은 실패하였다.

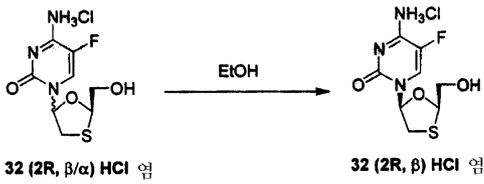
**α: β(-)-FTC 염산염 [32(2R, β/α) HCl 염] 형성**



(-)-FTC [**32(2R, β/α)**] (60:40의 β: α아노머 혼합물, 3.0g)의 혼합물을 메탄올(30ml)에 용해시키고, 0°C로 냉각시킨 후, 1,4-디옥산(3.3ml [1.1x]) 중의 4.0M 염산용액으로 처리하였다. 용액을 20 분동안 교반하고, 이어 건조 상태로 농축하여 회백색의 고체를 수득하였다.

**실시예 15**

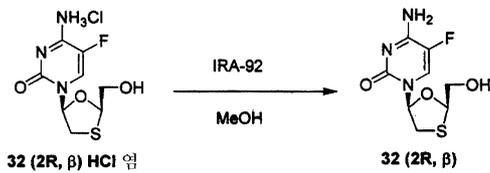
**α: β(-)-FTC 염산염 [32(2R, β/α) HCl 염] 재결정**



조 (-)-FTC 염산염(32(2R, β/α) HCl염)[60:40의 β: α아노머 혼합물, 3.0g]을 뜨거운 에탄올(20ml)에 용해시켰다. 생성된 균질 용액을 실온에서 밤새 방치하였다. 그리고, 생성된 결정을 수집하였다. 0.9g의 순수한 β 화합물을 얻었다. 모액을 농축시키고, 이 혼합물을 에탄올로부터 재결정화시켜 0.5g의 순수 α이성체를 수득하였다. 모액을 모아 농축시키고, 이 물질질을 에탄올로부터 재결정화시켜 0.5g의 β이성체를 수득하였다. β-아노머를 모은 회수량 1.4g은 78% 수율을 나타내었다(목적하는 β이성체의 이론적인 수득량은 1.8g이다)이었다. 키랄 HPLC 분석은 염 형성물에 라세미화가 일어나지 않았음을 나타냈다.

**실시에 16**

**엠트리시타빈 ((-)-FTC 또는 32(2R, β))의 합성**



유리 염기를 회수하기 위해, 염산염(32(2R, β) HCl염)을 10부피의 메탄올 중에 용해시키고, 3.0당량의 IRA-92수지로 처리하였다. 혼합물을 16 시간동안 교반하고 수지를 걸러냈다. 진공하에 용매를 제거하여 유리 염기(32(2R, β))를 90% 수율이 되게 하였다. AcOEt 또는 THF 슬러리를 사용하여 추가로 정제할 수 있다.

본 발명은 그의 바람직한 실시예에 관련하여 기술된 것이다. 본 발명의 변경이나 변형에는 앞서 말한 본 발명의 상세한 설명으로부터 당업자에게 있어서는 명백하게 이해될 수 있을 것이다. 이들 모든 변경이나 변형은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것이다.

**도면의 간단한 설명**

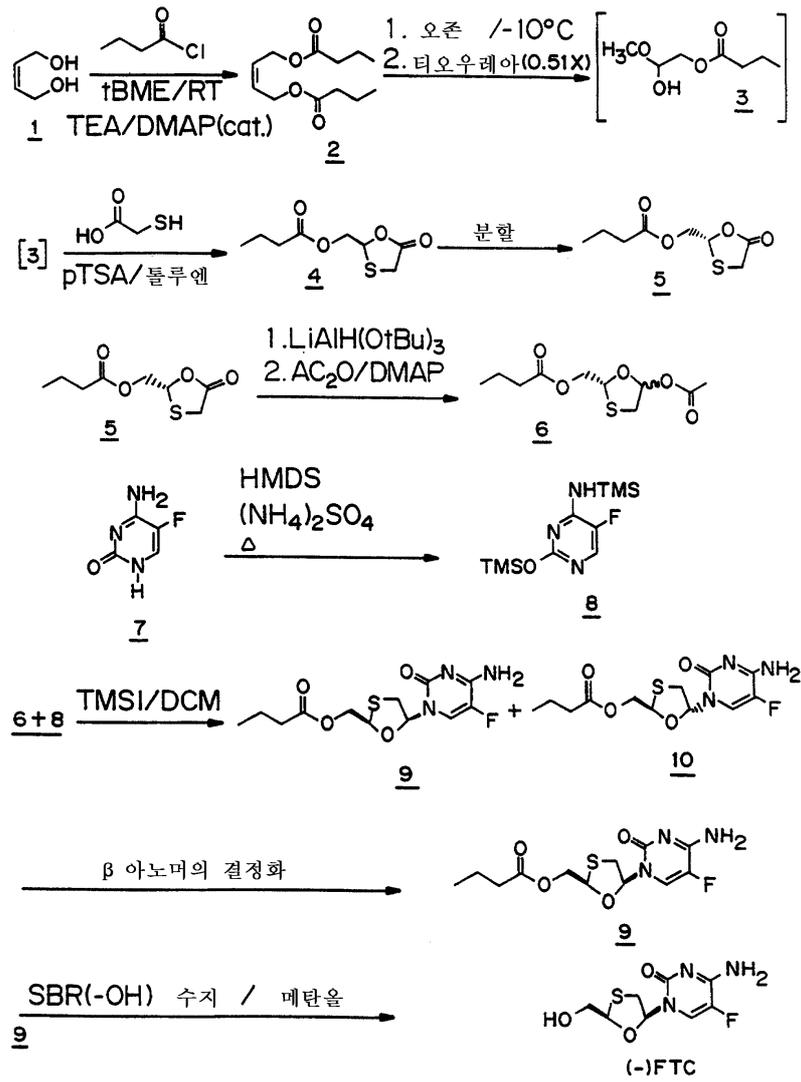
도 1 은, 본 발명에 따른 하나의 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드의 제조 방법을 나타낸 것으로서, 일반식 (R<sup>1</sup>O)<sub>2</sub>CHR(여기서, R은 -(CH<sub>2</sub>-O-C(O)R<sup>1</sup>)이다)의 아세탈과 머캅토아세트산을 반응시켜 2-[R<sup>1</sup>C(O)OCH<sub>2</sub>]-1,3-옥사티올라닐-5-온 제조하는 것을 포함한다.

도 2 는, 본 발명에 따른 1,3-옥사티올란 환의 제조에 대한 네 가지 방법(A-D)의 개략설명도이다.

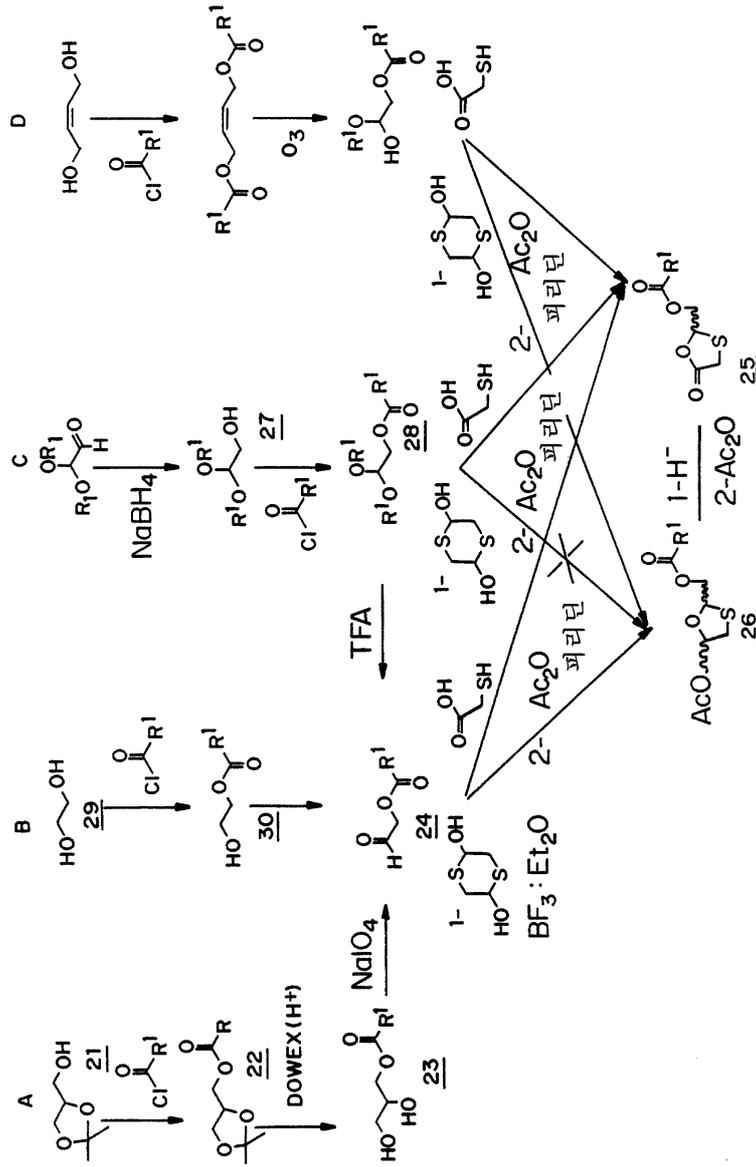
도 3 은, 결합전 또는 결합후 분리를 사용하여 1,3-옥사티올란 뉴클레오시드 에난시오머를 제조하는 개략설명도이다.

**도면**

도면1



도면2



도면3

