

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 31/662 (2006.01)

A61K 31/66 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2006-0022647

(43) 공개일자

2006년03월10일

(21) 출원번호 10-2005-7020117

(22) 출원일자 2005년10월21일

번역문 제출일자 2005년10월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/013062

(87) 국제공개번호

WO 2004/096234

국제출원일자 2004년04월26일

국제공개일자

2004년11월11일

(30) 우선권주장	60/465,465	2003년04월25일	미국(US)
	60/465,569	2003년04월25일	미국(US)
	60/465,588	2003년04월25일	미국(US)
	60/465,594	2003년04월25일	미국(US)
	60/495,382	2003년08월15일	미국(US)
	60/495,527	2003년08월15일	미국(US)
	60/495,685	2003년08월15일	미국(US)
	60/495,686	2003년08월15일	미국(US)
	60/513,925	2003년10월24일	미국(US)
	60/513,956	2003년10월24일	미국(US)
	60/513,974	2003년10월24일	미국(US)
	60/514,115	2003년10월24일	미국(US)
	60/514,207	2003년10월24일	미국(US)
	60/514,324	2003년10월24일	미국(US)
	60/514,330	2003년10월24일	미국(US)
	60/514,368	2003년10월24일	미국(US)
	60/531,932	2003년12월22일	미국(US)
	60/536,054	2004년01월12일	미국(US)

(71) 출원인 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333

(72) 발명자 카니짜로 카리나 이.
미국 캘리포니아 94403 산 마테오 #101 시닉웨이 10
첸 제임스 엠.
미국 캘리포니아 94583 산 라몬 마블헤드 드라이브 4015
첸 지아오우
미국 캘리포니아 94403 산 마테오 에이피티. 319 라우리 메도우드라이브 377
조 에이숍
미국 캘리포니아 94040 마운틴 뷰 노틀담 드라이브 1656
청 리 에스.
미국 캘리포니아 94560 뉴아크 마르스텐 드라이브 37469
데사이 마노이아
미국 캘리포니아 94523 플레센트 힐 모호크 드라이브 1975
파르디스 마리아
미국 캘리포니아 94070 산 카를로스 아버딘 드라이브 105

커쉬버그 도어스텐 에이.
미국 캘리포니아 94002 벨몬트 #11 칼몬트 드라이브 2431
마크만 리처드 엘.
미국 캘리포니아 94030 밀브라 애쉬톤 애비뉴 360
스와미나탄 산다라무르티
미국 캘리포니아 94010 벌링엄 힐사이드 드라이브 2858
왓킨스 월
미국 캘리포니아 94087 서니베일 온에이다 드라이브 626

(74) 대리인

박장원

심사청구 : 없음

(54) 키나아제 억제 포스포네이트 유사체

요약

본 발명은 인으로 치환된 키나아제 억제 화합물, 이들 화합물을 함유하는 조성물 및 이들 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법과, 이들 화합물을 제조하기 위한 중간체 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

색인어

포스페이트, 키나아제 억제.

명세서

[본 발명의 우선권]

본 출원은 미국법 35 U.S.C. §119(e)에 의거하여 미국 가특허출원 제60/465588호, 제60/465594호, 제60/465465호, 및 제60/465569호 (이상 2003. 4. 25 일 출원)이고; 미국 가특허출원 제60/495382호, 제60/495685호, 제60/495527호, 및 제60/495686호 (이상 2003. 8.15일 출원)이고; 미국 가특허출원 제60/513956호, 제60/513925호, 제60/514368호, 제60/514207호, 제60/514115호, 제60/514324호, 제60/514330호 및 제60/513974호(이상 2003. 10. 24일 출원)이고; 미국 가특허출원 제60/531932호 (2003.12. 22일 출원)이고; 미국 가특허출원 제60/536054호(2004. 1. 12일 출원)에 대하여 우선권을 주장한다. 전술한 모든 가출원은 본 명세서에 참조 자료로서 포함되어 있다.

기술분야

본 발명은 일반적으로 키나아제 억제제와 같은 키나아제 억제 활성을 가지는 포스포네이트를 함유하는 화합물에 관한 것이다.

배경기술

세포 및 조직에 약물 및 여타의 약제를 전달하는 것을 향상시키기 위한 연구에 수년간 상당한 초점을 맞추어왔다. 생체 내 및 시험관 내에서 생물학적 활성 분자를 세포로 도입하는 효과적인 방법을 개발하기 위한 많은 노력에도 불구하고, 전적으로 만족스러운 결과로 판명된 것은 없었다. 예를 들어, 인접 세포에 대한 세포 간의 약물 재분배를 최소화하면서도 억제제와 이들의 세포 내 표적 간의 회합을 최적화하는 것은 매우 난해하고도 불충분한 것이었다.

현재 환자에게 비경구 투여되는 대부분의 약제는 표적화되지 않았기 때문에 불필요하거나 때로는 바람직스럽지 않은 환자의 세포 및 조직에 약제를 전달하게 된다. 이는 도리어 약물 부작용을 초래하며, 때로는 투여 가능 약물(예를 들어, 글루코코르티코이드 및 여타의 소염제)의 복용량을 제한하게 한다. 이에 비하여, 약물의 경구투여는 일반적으로 편리하고 경제적인 투여 방법으로 인식되고 있음에도, 이러한 경구투여는 (a) 바람직스럽지 않은 전신 분포를 초래하는 세포 및 조직 장벽, 예를 들어, 혈액/뇌, 상피, 세포막 등을 통한 약물의 흡수, 또는 (b) 약물의 위장관 내의 일시적인 체재 등의 문제를 초래한

다. 따라서, 세포 및 조직에 약제를 특정하게 표적화하는 것이 주요 과제가 되어 왔다. 이러한 표적화 처리로 인한 이익은 그러한 약제를 감염되지 않은 세포와 같은 다른 세포 및 조직에 부적절하게 전달하기 때문에 발생하는 일반 생리학적인 효과를 피하는 것을 포함한다.

건선 및 암과 같은 세포 증식성 질환을 위한 많은 현재의 치료 요법에서는 DNA 합성을 억제하는 화합물을 활용한다. 이러한 화합물은 일반적으로 세포에 독성이 있다. 그러나 종양 세포와 같이 빠르게 분화하는 세포에 대한 이들의 독성 효과는 이익이 될 수 있다. DNA 합성의 억제보다는 다른 메커니즘에 의해 작용하는 항증식제에 대한 접근 방법이 반응의 강화된 선별성을 나타낼 수 있는 잠재력이 있다.

최근에 DNA의 일부가 활성화되어 악성 종양 세포를 형성할 수 있는 유전자인 종양유전자(oncogene)로 형질전환되는 것에 의해 세포가암이 될 수도 있다는 사실이 밝혀졌다(Bradshaw, *Mutagenesis* **1986**, 1, 91). 이러한 종양유전자는 성장인자 수용체인 펩타이드를 생성한다. 이 성장인자 수용체복합체는 세포증식을 증가하도록 유도한다. 예를 들어, 몇몇 종양유전자는 티로신 키나아제 효소를암호화하고 있으며, 그러한 특정 성장인자 수용체가 또한 티로신 키나아제 효소라는 사실이 알려졌다 (Yarden 외, *Ann. Rev. Biochem.*, **1988**, 57, 443; Larsen 외, *Ann. Reports in Med. Chem.* **1989**, Chpt. 13).

수용체인 티로신 키나아제는 세포복제를개시하게 하는 생화학적 신호 전달에 중요하다. 이들은 세포막에 연결된 거대 효소로서 표피 성장인자(EGF)와 같은 세포 외 성장 인자를 위한 결합 영역을 가지며, 단백질 내의 인산화 티로신 아미노산에 대한 키나아제 기능을 하는 세포 내 부분을 가진다. 따라서 세포 증식에 영향을 미친다. 서로 다른 티로신 키나아제 수용체와 결합하는 성장 인자의 족에 기초하는 다양한 종류의 티로신 키나아제 수용체가 알려졌다(Wilks, *Advances in Cancer Research*, **1993**, 60, 43-73).

분류에는 티로신 키나아제 수용체의 EGF 족, 예컨대 EGF, TGF α , NEU, erbB, Xmrk, HER 및 let23로 이루어진 클래스 I 티로신 키나아제 수용체, 티로신 키나아제 수용체의 인슐린 족, 예컨대 인슐린, IGF1 및 인슐린연관 수용체(IRR) 수용체로 이루어진 수용체클래스 II 티로신 키나아제 수용체 및 티로신 키나아제 수용체의 혈소판유래성 성장인자(PDGF) 족, 예컨대 PDGF α , PDGF β 및 집락자극 인자1 (CSF1) 수용체로 이루어진 클래스 III 티로신 키나아제 수용체를 포함한다.

클래스 I 키나아제, 예컨대 티로신 키나아제 수용체의 EGF 족이 유방암(Sainsbury 외, *Brit. J. Cancer*, **1988**, 58, 458; Guerin 외, *Oncogene Res.*, **1988**, 3, 21 및 Klijn 외, *Breast Cancer Res. Treat.*, **1994**, 29, 73), 샘암종을 포함하는 비소세포암(NSCLCs) (Cerny 외, *Brit. J. Cancer*, **1986**, 54, 265; Reubi 외, *Int. J. Cancer*, **1990**, 45, 269; 및 Rusch 외, *Cancer Research*, **1993**, 53, 2379) 및 폐의 편평세포암 (Hendler 외, *Cancer Cell*, **1989**, 7, 347), 방광암(Neal 외, *Lancet*, **1985**, 366), 식도암 (Mukaida 외, *Cancer*, **1991**, 68, 142), 위장암 예컨대, 결장, 직장 또는 위암 (Bolen 외, *Oncogene Res.*, **1987**, 1, 149), 전립선암 (Visakorpi 외, *Histochem. J.*, **1992**, 24, 481), 백혈병 (Konaka 외, *Cell*, **1984**, 37, 1035) 및 난소암, 기관지 또는 췌장암 (유럽 특허 제0400586호)과 같은암에 공통적으로 빈번하게 나타난다는 사실이 알려졌다. 추가의 인간 종양 조직을 티로신 키나아제 수용체의 EGF 족으로 평가함으로써, 갑상선 및 자궁암 등의 암 등에도 널리 적용되는 것으로 여겨지게 되었다. EGF형 티로신 키나아제의 활성이 악성세포에서는 빈번히 검출되는 반면, 정상세포에서는 거의 검출되지 않는다는 사실이 또한 알려졌다 (Hunter, *Cell*, **1987**, 50, 823). 더 최근에는 티로신 키나아제 활성을 가진 EGF수용체가 뇌, 폐 편평세포, 방광, 위, 유방, 뇌 및 목, 식도, 부인성 종양 및 갑상선 종양과 같은 많은 인간암에서 과다 발현된다는 사실이 알려졌다 (W. J. Gullick, *Brit. Med. Bull.*, **1991**, 47, 87).

따라서, 티로신 키나아제 수용체의 포유동물암 세포에 대한 성장의 선택적인 억제라는 점에서 가치가 있다 (Yaish 외, *Science*, **1988**, 242, 933). 이러한 시각은 EGF 티로신 키나아제 수용체 억제제인 erbstatin이 EGF 티로신 키나아제 수용체를 발현하나 EGF 티로신 키나아제 수용체를 발현하지 않는 다른암의 성장에는 영향을 미치지 못하는 인간 유방암을 이식한 가슴샘이 없는 누드 마우스의 성장을 특히 감소시킨다는 실험에 의해 뒷받침되고 있다 (Toi 외, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, **1990**, 26, 722.). 다양한 스티렌 유도체가 티로신 키나아제 억제특성을 갖는 것으로 언급되며 (유럽 특허 출원 제0 211 363호, 제0 304 493호 및 제0 322 738호) 항암제로 사용된다. EGF 티로신 키나아제 수용체 억제제인 이러한 2 종의 스티렌 유도체의 생체 내 억제효과로써 인간 편평세포암종이 접종된 누드 마우스의 성장을 억제한다는 것이 입증되었다(Yoneda 외, *Cancer Research*, **1991**, 51, 4430). 알려진 다양한 티로신 키나아제 억제제가 T. R. Burke Jr.의 최근 연구에 의해 알려지게 되었다 (*Drug of the Future*, **1992**, 17, 119).

키나아제 억제제는 유익한 약학적 특성을 가지며, 예를 들면, 항암제 및 죽상동맥경화증 치료제로 사용될 수 있다. 단백질의 포스포릴레이션은 세포의 증식 및 분화에 있어서 중요한 단계로 알려져 있다. 포스포릴레이션은 세린/트레오닌 키나아

제 및 티로신 키나아제로 분화되는 단백질 키나아제에 의해 촉매반응을 한다. 세린/트레오닌 키나아제는 단백질 키나아제 C를 포함하며, 티로신 키나아제는 PDGF (혈소판유래 성장 인자)-티로신 키나아제 수용체 및 Bcr-Abl 키나아제를 포함한다.

키나아제 억제제는, 예를 들어, Bcr-Abl와 같은 질환과 관련된 세포성 키나아제를 억제한다. 만성 골수성 백혈병(CML)은 CML환자의 95% 및 급성 림프성 백혈병(ALL)환자의 20%에서 검출되는 필라델피아염색체로 알려진 특이 염색체 전위와 연관된 혈액성 줄기세포 질환이다. 전위의 분자배열은 abl 원발암유전자와 bcr 유전자의 융합에 의한 것이며, 이는 Abl 티로신 단백질 키나아제의 활성화된 형태를 생성하는 결과를 초래한다. 상기 Bcr-Abl 단백질은 마우스의 백혈병을 유발할 수 있다, 그러므로 상기 단백질은 이러한 질환의 원인으로 연관되어 있다. Bcr-Abl 단백질의 티로신 키나아제 활성화는 이들의 전환능에 필수적이기 때문에, 억제제는 이러한 질환에 유용한 치료제가 될 수 있다.

또한, 키나아제 억제제는 다른 화학요법에 의한 암 치료에 대한 내성 (다약제 내성)이 생기는 것을 예방하거나 또는 다른 화학요법에 대한 현존하는 내성을 제거한다.

2가지 공정, 즉 발달 중인 배아 식별 내피세포 또는 혈관 모세포로부터 혈관이 재생성(혈관형성)되는 것과 현존 혈관으로부터 새로운 모세혈관이 성장(혈관생성)하는 것은 동물 기관 및 조직의 혈관계 발달과 관계되어 있다. 새로운 혈관 형성(신혈관형성)의 과도기는 또한 성인체에서 일어난다. 예를 들면, 월경 주기, 임신 또는 상처 치유기간 동안, 다른 한편으로는, 질환의 수는 재조절되는 혈관생성, 예를 들면, 망막병증, 건선, 혈관모세포종, 혈관종, 및 종양성 질환(고형암) 등과 연관되어 있다. 혈관형성 및 혈관생성의 복합적인 단계는 특히 세포 유착 분자 뿐만 아니라 혈관형성 성장인자 및 이들의 내피 수용체들의 분자 영역 전체에 관계되어 있다는 것을 밝혀내었다.

최근 연구결과에서는, 많은 수의 병리적 이상 및 질환에 있어서, 배아 발달기 및 정상 성장기 동안, 혈관계 및 이들의 성분의 성장 및 분화를 조절하는 신호체계의 중추가 혈관 내피 성장인자(VEGF)로 알려진 혈관형성 인자 및 이들의 세포성 수용체에 있다는 사실을 보여주었다 (Breier, G., 외, *Trends in Cell Biology* 6, 454-6 (1996) 및 본 참조문헌 내에 언급된 문헌을 참조).

VEGF는 이합체성인 디설파이드로 결합된 46-kDa 글리코단백질이며, 이는 혈소판-유도성 성장인자(PDGF)와 관련되어 있다. 이는 정상 세포계 및 종양 세포계에 의해 생성되는 내피 세포-특이 분해 촉진 물질로서, 생체 실험계 (예를 들어, 토끼의 각막)에서 혈관 형성 반응을 보여준다. 이는 내피 세포 및 단핵구에 대하여 주화성을 띠고, 모세혈관이 형성되는 동안 세포 외 기질의 단백질 분해에 관계된 내피 세포 내의 플라스미노겐 활성화물질을 유발시킨다. VEGF의 이성구조는 비교적 생물학적 활성을 나타내나, 이들을 분비하는 세포 타입 및 이들의 해파린 결합능에서 다르다고 알려져 있다. 또한, 태반 성장인자(PLGF) 및 VEGF-C와 같은 VEGF 족의 다른 요소도 있다.

VEGF 수용체는 막관통 티로신 키나아제 수용체이다. 이들은 7개의 면역글로블린과 같은 영역을 가진 세포 외 영역 및 세포 내 티로신 키나아제 영역에 그 특징이 있다. VEGF 수용체의 다양한 타입, 예를 들어, VEGFR-1, VEGFR-2, 및 VEGFR-3 등이 있다.

많은 종류의 인간 종양, 특히 신경아교종 및 암종은 VEGF 및 이들의 수용체를 고농도로 발현시킨다. 이는 종양 세포에 의해 발현된 VEGF가 혈액 모세혈관의 성장 및 측분비에 있어서 종양 내피의 증식을 자극할 수 있으며, 따라서 혈액 공급을 향상시켜, 종양 성장을 가속화한다는 가설을 뒷받침해 왔다. 증가된 VEGF 발현 사실로 신경아교종 환자의 뇌부종 발생을 설명할 수 있다. 생체 내 종양 혈관 생성 인자로서의 VEGF의 역할에 대한 직접적인 증거는 VEGF 발현 또는 VEGF 활성을 억제시키는 연구를 통해서 얻을 수 있었다. 이는 VEGF 활성을 억제시킨 항체, 신호 전달을 억제시킨 우성-음성 VEGFR-2 돌연변이, 또는 상보적-VEGF RNA 기법을 이용하여 얻었다. 이러한 모든 접근법은 종양 혈관생성을 억제시킨 결과로써, 생체 내 신경아교종 세포계 또는 다른 종양 세포계의 성장을 감소시킨다.

저산소상태에서, 세포 실험에서 많은 종류의 성장인자 및 사이토카인, 예를 들어, 표피 성장 인자, 전환성장인자a, 전환성장인자A, 인터류킨 1, 및 인터류킨 6 등이 VEGF의 발현을 유발시킨다. 혈관생성은 약 1-2 mm인 최대 직경 이상으로 자라는 이러한 종양의 절대적 선결조건으로 간주 된다. 이러한 한계까지는, 산소 및 양분이 확산에 의해 종양세포로 공급된다. 기원 및 이들의 원인을 고려하지 않는다면, 일정 크기 이상에 이른 후의 모든 종양의 성장은 혈관생성에 의존하게 된다.

세 가지 주요 메카니즘이 종양에 대한 혈관생성 억제제의 활성화에 있어서 중요한 역할을 하게 된다: 1) 종양에 존재하는 혈관, 특히 모세혈관 성장의 억제, 그 결과 세포자멸 및 증식 간의 균형에 의해서 순수 종양성장이 없는 상태가 된다; 2) 종양으로부터 및 종양으로의 혈류 부재로 인한 종양 세포 전이의 예방; 3) 내피 세포 증식의 억제, 따라서, 정상계 혈관인 내피 세포에 의해 주위 조직에 발휘되는 촉진비 성장-자극 효과를 회피하게 된다.

사이클린-의존성 키나아제의 억제제, 예를 들어, Alvocidib (미국 특허 제 4,900,727; 플라보피리돌로 알려짐)은 다양한 암, 특히, 위장 및 결장 종양, 백혈병 및 골수종 등의 잠재적으로 유용한 치료제로서 자리매김 되어 왔다 (예를 들면, *Intl. J. Oncol.*, **1996**, *9*, 1143 참조).

예를 들어, Gleevec과 같은, Bcr-Abl을 포함하는 티로신 키나아제의 억제제는 만성 골수 백혈병 (CML)의 치료에 유용하며, 잠재적으로 이러한 키나아제를 발현하는 급성 림프성 백혈병 (ALL) 및 일부 고형암 등의 다른암의 치료에 유용하다. Gleevec은 수술이 불가능 및/또는 전이 악성 위암 (GISTs)의 치료용으로 승인되었다.

Flt3 티로신 키나아제의 억제제, 예를 들어, CEP-701 (미국 특허 제 4,923,986) 및 midostaurin (미국 특허 제 5,093,330) 등은 다양한암의 치료에 잠재적인 효용을 가지고 있다 (*Cancer Res.*, **1999**, *59*, 10).

MAP Erk 키나아제의 억제제, 예를 들어, PD-184352 (미국 특허 제 6,251,943)는 결장, 유방, 췌장 및 비소세포 폐암을 포함하는 다양한 종양학적 질환에 대한 잠재적으로 유용한 치료제로 간주된다 (예를 들면, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **2003**, *22*, abstract 816 참조).

다른 키나아제 억제제, 예를 들어, doramapimod (미국 특허 제 6,319,921) 등은 류마티스 관절염, 건선 및 크론병 등의 염증 질환의 치료를 위한 잠재적으로 유용한 치료제로 알려져 있다.

다른 키나아제 억제제, 예를 들어, BAY-43-9006 (미국 특허 공개 제 2002/0165394호)은 위장 및 결장 종양, 백혈병 및 암종 등을 포함하는 다양한암에 대한 잠재적으로 유용한 치료제로 알려져 있다 (*Curr. Pharm. Design*, **2002**, *8*, 2269).

사이토카인 수용체는 면역 세포의 발달 및 항상성에 결정적이다. 이러한 수용체는 모두 신호를 위하여 세포질 티로신 키나아제 JAK3을 필요로 한다 (Changelian, P. S. 외, *Science*, **2003**, *302*, 875). CP-690,550 (WO 02,096,909)는 이식 거부 반응 및 건선에 대한 잠재적인 치료를 하기 위한 경구투여용 야누스 키나아제 (JAK)-3 억제제이다.

그러므로, 향상된 약학적 특성을 지닌 키나아제 억제제, 예를 들어, 향상된 키나아제 억제 활성화 및 약물동태학적 특성, 향상된 구강 생체이용률, 더 나은 효능 및 확장된 효과적인 생체 내 반감기 등을 지닌 약물을 치료제로서 필요로 하게 되었다. 이러한 억제제는, 예를 들어, 항암제와 같은 치료적 잠재성을 가진다. 이러한 키나아제 억제화합물은 유방암, 비소세포 폐암 (NSCLCs), 샘암종, 편평세포 폐암, 식도암, 위장암, 결장암, 직장암, 위암, 전립선암, 백혈병, 난소암, 기관지암, 췌장암, 갑상선암, 자궁암, 뇌암, 폐 편평 세포암, 방광암, 위암, 뇌 및 후두암, 부인성 및 갑상선 종양을 치료하고, 다른 화학요법제에 의한 암치료에 대한 내성 (다약제내성)이 생기는 것을 예방하며, 또는 다른 화학요법약물, 망막병증, 혈관모세포종, 혈관종, 및 종양성 질환인 신경아교종에 대한 현존하는 내성을 제거하고, 종양 혈관생성, 골수종, 만성 골수 백혈병 (CML), 급성 림프성 백혈병 (ALL), 수술이 불가능 및/또는 전이 악성 위암 (GISTs)을 억제, 류마티스 관절염, 크론병 등의 염증 질환을 치료, 세포 증식 질환의 치료 및 이식 거부반응 및 건선의 치료용으로 사용될 수 있다.

새로운 키나아제 억제제는 더 적은 부작용, 덜 복잡한 복용법 및 경구 활성을 가져야 한다. 특히, 하루, 한알 등의 보다 간편한 투여 요법을 필요로 한다.

키나아제 억제의 존재, 부재 또는 그 양을 결정할 수 있는 분석 방법은 키나아제 활성화와 연관된 증상의 존재를 진단하는 것뿐만 아니라 억제제를 찾는 실용적인 방법이다.

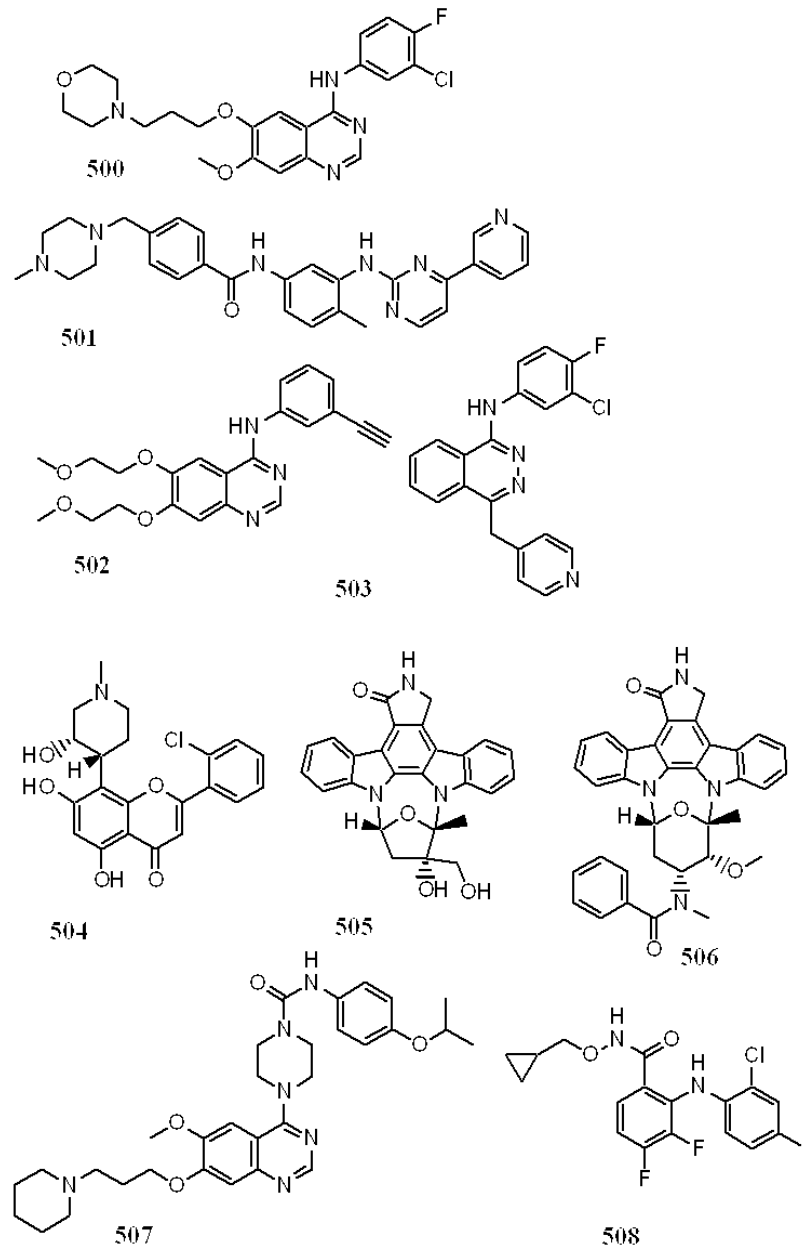
발명의 상세한 설명

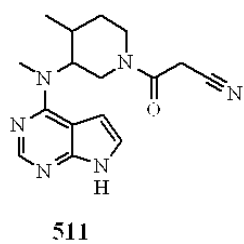
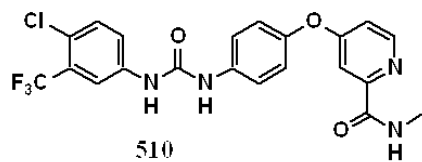
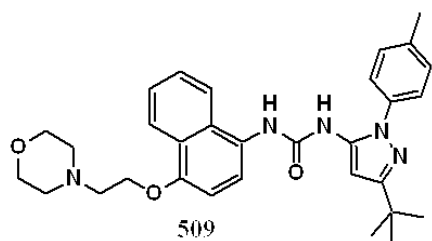
본 발명의 요약

세포 내 표적화는 세포 내에 생물학적 활성제의 축적 또는 잔류를 허용하는 방법 및 조성에 의해 달성된다. 또한, 본 발명은 키나아제 억제용 조성 및 방법 또는 키나아제에 대한 치료적 활성을 제공한다. 본 발명은 일반적으로 치료적 화합물의 세포내 축적 또는 잔류에 관계된 것이다. 본 발명은, 특히, 표적세포 내에 포스포네이트를 함유하는 분자를 고농도로 하는 방법에 관한 것이다. 이러한 효과적인 표적화는 다양한 치료적 제형 및 방법에 적용될 수 있다.

본 발명의 조성은 적어도 하나의 포스포네이트기를 가진 화합물을 포함한다. 따라서, 어떠한 일 실시 상태에서는, 본 발명이 하나 이상의 포스포네이트기에 링크된 키나아제 억제 화합물로 구성된 복합체; 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 용매화물을 제공하게 된다.

또 다른 실시 상태에서는, 본 발명은 화학식 500-511 중의 하나의 화합물을 제공한다 :



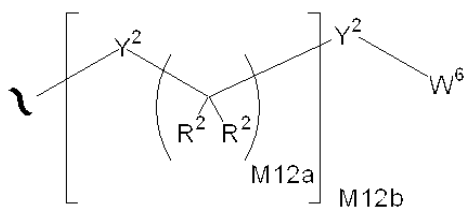


이들은 하나 이상의 기 A^0 로 치환되었다,

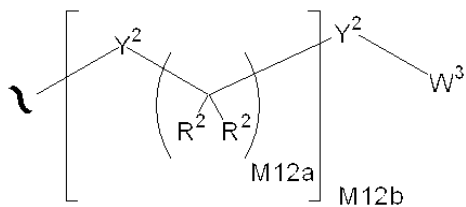
여기서:

A^0 는 A^1 , A^2 또는 W^3 이고, 다만, 상기 복합체에는 적어도 1개의 A^1 이 포함되고;

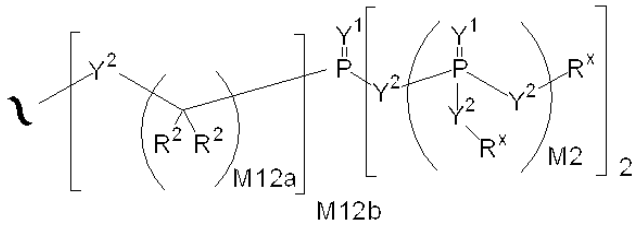
A^1 는:



A^2 는:



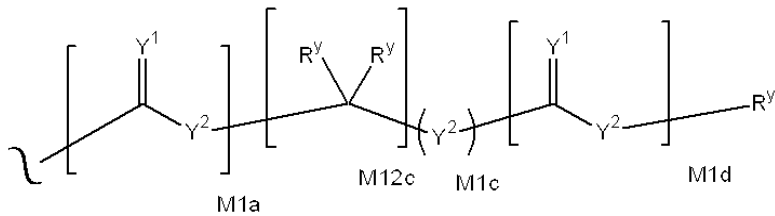
A^3 는:



Y^1 는 독립적으로 O, S, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, 또는 $N(N(R^x)(R^x))$ 이고;

Y^2 는 독립적으로 결합, O, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, $N(N(R^x)(R^x))$, $-S(O)_{M2-}$, 또는 $-S(O)_{M2-}S(O)_{M2-}$ 이고; Y^2 가 2개의 인산 원자와 결합된 경우, Y^2 는 $C(R^2)(R^2)$ 가 될 수 있다;

R^x 는 독립적으로 H, R^1 , R^2 , W^3 , 보호기 또는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



여기서:

R^y 는 독립적으로 H, W^3 , R^2 또는 보호기이고;

R^1 는 독립적으로 H 또는 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬이고;

R^2 는 독립적으로 H, R^1 , R^3 또는 R^4 이고, 여기서, 각 R^4 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환되거나 탄소원자를 함께 결합하여, 두 개의 R^2 기가 3 내지 8개의 탄소 고리를 형성하고, 상기 고리는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환될 수 있다;

R^3 은 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 또는 R^{3d} 이나, 만일 R^3 가 헤테로원자에 결합된 경우라면, R^3 는 R^{3c} 또는 R^{3d} 이며;

R^{3a} 는 F, Cl, Br, I, $-CN$, N_3 또는 $-NO_2$ 이고;

R^{3b} 는 Y^1 이고;

R^{3c} 는 $-R^x$, $-N(R^x)(R^x)$, $-SR^x$, $-S(O)R^x$, $-S(O)_2R^x$, $-S(O)(OR^x)$, $-S(O)_2(OR^x)$, $-OC(Y^1)R^x$, $-OC(Y^1)OR^x$, $-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-SC(Y^1)R^x$, $-SC(Y^1)OR^x$, $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-N(R^x)C(Y^1)R^x$, $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$, 또는 $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이고 ;

R^{3d} 은 $-C(Y^1)R^x$, $-C(Y^1)OR^x$ 또는 $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이고;

R^4 은 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬, 탄소원자가 2 내지 18 개인 알케닐, 또는 탄소원자가 2 내지 18 개인 알키닐이며;

R^5 은 R^4 이고, 여기서, 각 R^4 는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환되고;

W^3 는 W^4 또는 W^5 이고;

W^4 은 R^5 , $-C(Y^1)R^5$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_{M2}R^5$ 또는 $-SO_{M2}W^5$ 이고;

W^5 는 카보사이클 또는 헤테로사이클이며, 여기서, W^5 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^2 기로 치환된다;

W^6 는 독립적으로 1, 2 또는 3 개의 A^3 기로 치환된 W^3 이고;

$M2$ 은 0, 1 또는 2;

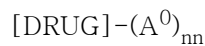
$M12a$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

$M12b$ 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

$M1a$, $M1c$, 및 $M1d$ 는 독립적으로 0 또는 1이고;

$M12c$ 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이다.

또 다른 실시 상태에서, 본 발명은 아래의 화학식의 화합물을 제공한다:



또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 용매화물이며,

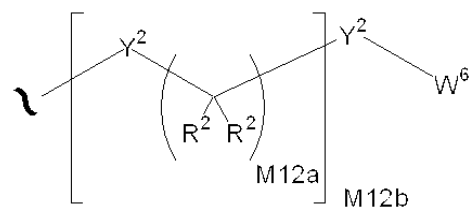
여기서,

약물은 화학식 500-511 중의 어느 하나의 화합물이다;

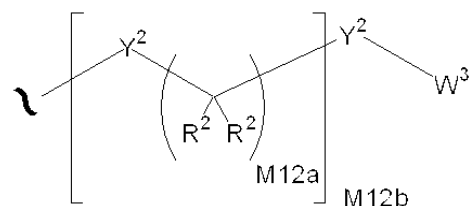
nn 은 1, 2 또는 3이고;

A^0 는 A^1 , A^2 또는 W^3 이고, 다만, 상기 복합체는 적어도 하나의 A^1 을 포함하며;

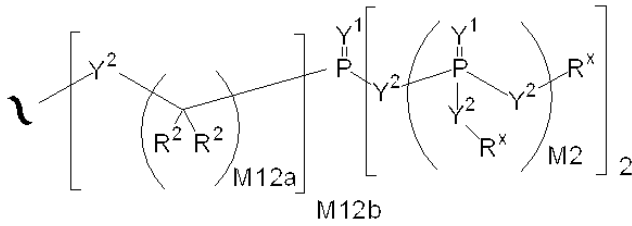
A^1 는:



A^2 는:



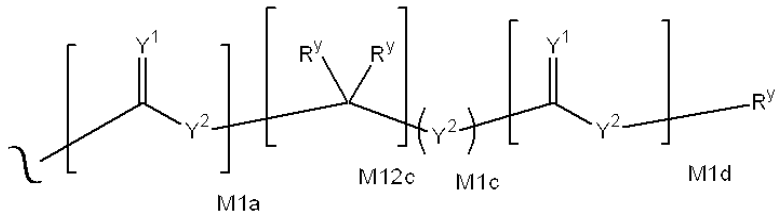
A³는:



Y¹은 독립적으로 O, S, N(R^x), N(O)(R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x), 또는 N(N(R^x)(R^x))이고;

Y²는 독립적으로 결합, O, N(R^x), N(O)(R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x), N(N(R^x)(R^x)), -S(O)_{M2}- 또는 -S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-이고; 만일 Y²가 두 개의 인산 원자와 결합한다면, Y²는 또한 C(R²)(R²)가 될 수 있다;

R^x는 독립적으로 H, R¹, R², W³, 보호기 또는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



여기서:

R^y는 독립적으로 H, W³, R² 또는 보호기이고;

R¹는 독립적으로 H 또는 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬이고;

R²는 독립적으로 H, R¹, R³ 또는 R⁴이나, 여기서, 각 R⁴는 독립적으로 0 내지 3 개의 R³ 기로 치환 또는 탄소원자를 함께 결합하여, 두 개의 R²기는 3 내지 8개의 탄소 고리를 형성하고, 상기 고리는 0 내지 3 개의 R³기로 치환될 수 있다;

R³은 R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 또는 R^{3d}이나, 만일 R³가 헤테로원자에 결합된 경우라면, R³은 R^{3c} 또는 R^{3d}이다;

R^{3a}는 F, Cl, Br, I, -CN, N₃ 또는 -NO₂이고;

R^{3b}는 Y¹이며;

R^{3c}는 -R^x, -N(R^x)(R^x), -SR^x, -S(O)R^x, -S(O)₂R^x, -S(O)(OR^x), -S(O)₂(OR^x), -OC(Y¹)R^x, -OC(Y¹)OR^x, -OC(Y¹)(N(R^x)(R^x)), -SC(Y¹)R^x, -SC(Y¹)OR^x, -SC(Y¹)(N(R^x)(R^x)), -N(R^x)C(Y¹)R^x, -N(R^x)C(Y¹)OR^x 또는 -N(R^x)C(Y¹)(N(R^x)(R^x))이고;

R^{3d}은 -C(Y¹)R^x, -C(Y¹)OR^x 또는 -C(Y¹)(N(R^x)(R^x))이고;

R⁴은 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬, 탄소원자가 2 내지 18 개인 알케닐, 또는 탄소원자가 2 내지 18 개인 알키닐이고;

R^5 은 R^4 이나, 여기서, 각 R^4 는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다;

W^3 는 W^4 또는 W^5 이고;

W^4 은 R^5 , $-C(Y^1)R^5$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_{M2}R^5$ 또는 $-SO_{M2}W^5$ 이고;

W^5 는 카보사이클 또는 헤테로사이클인데, 여기서, W^5 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^2 기로 치환된다;

W^6 는 독립적으로 1, 2 또는 3 개의 A^3 기로 치환된 W^3 이고;

$M2$ 은 0, 1 또는 2;

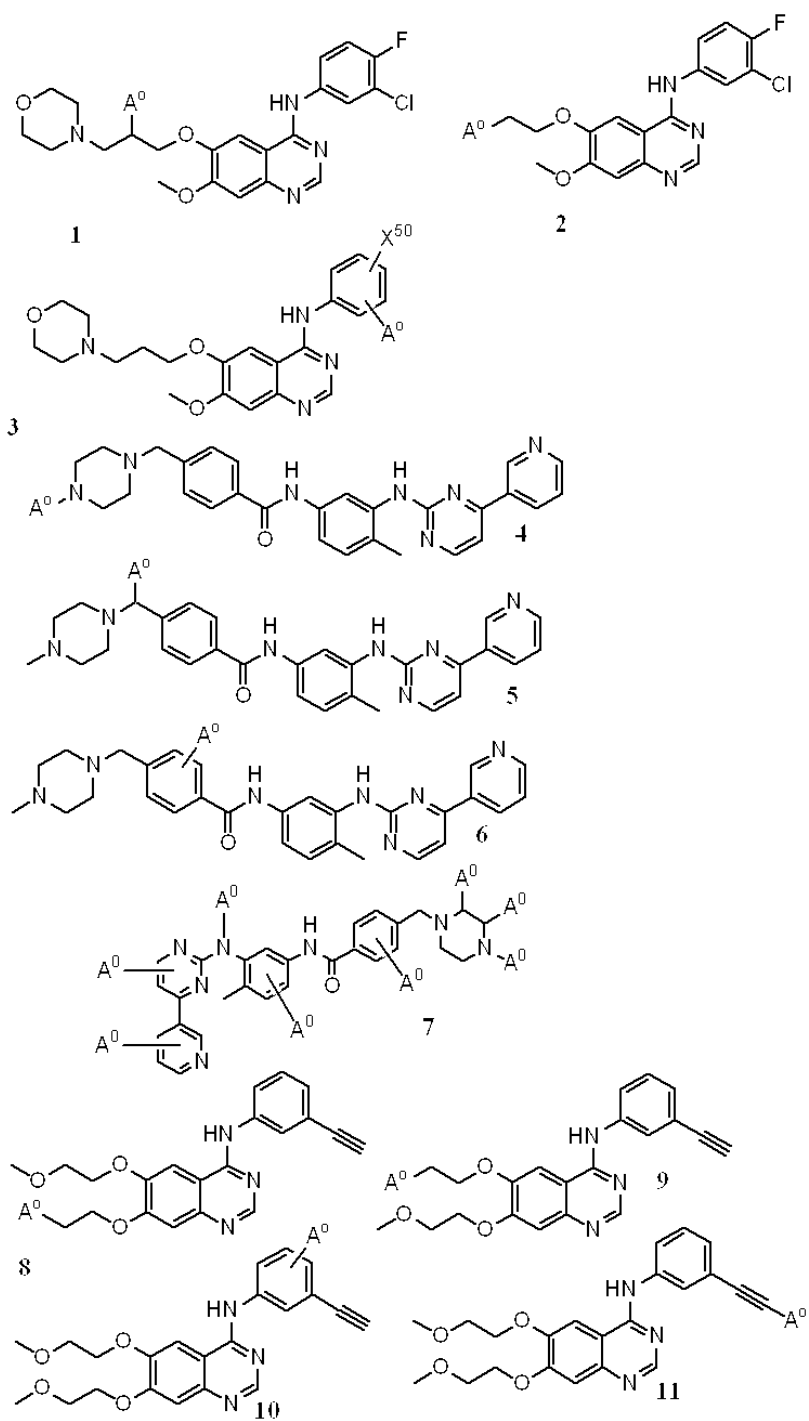
$M12a$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

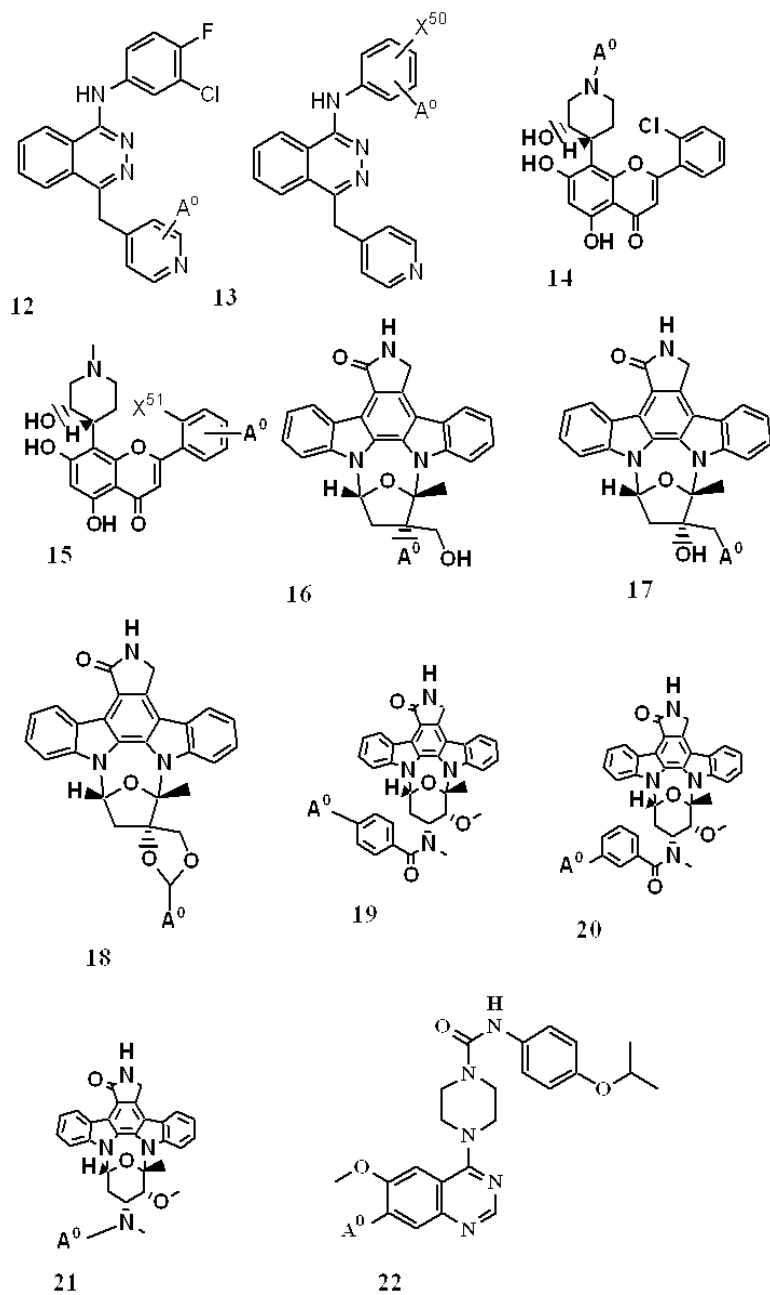
$M12b$ 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

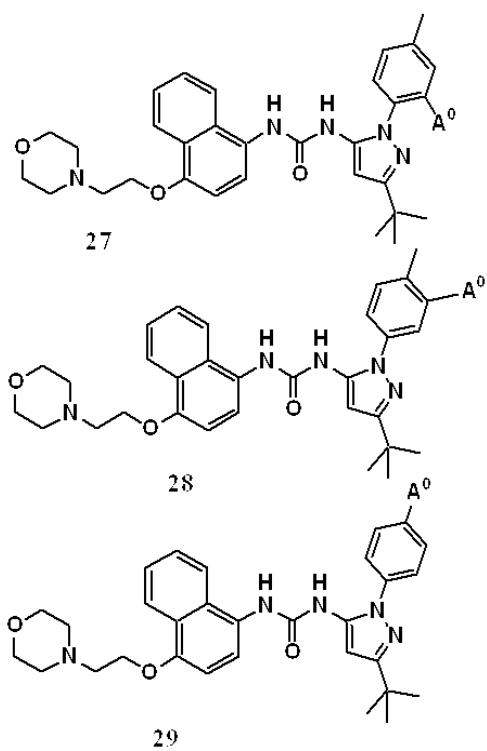
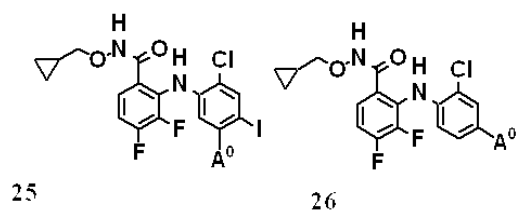
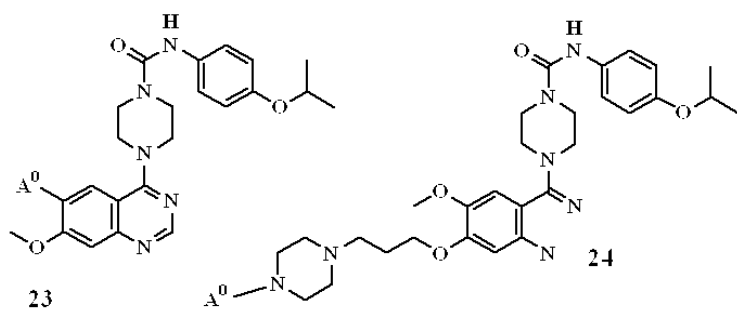
$M1a$, $M1c$ 및 $M1d$ 는 독립적으로 0 또는 1이고;

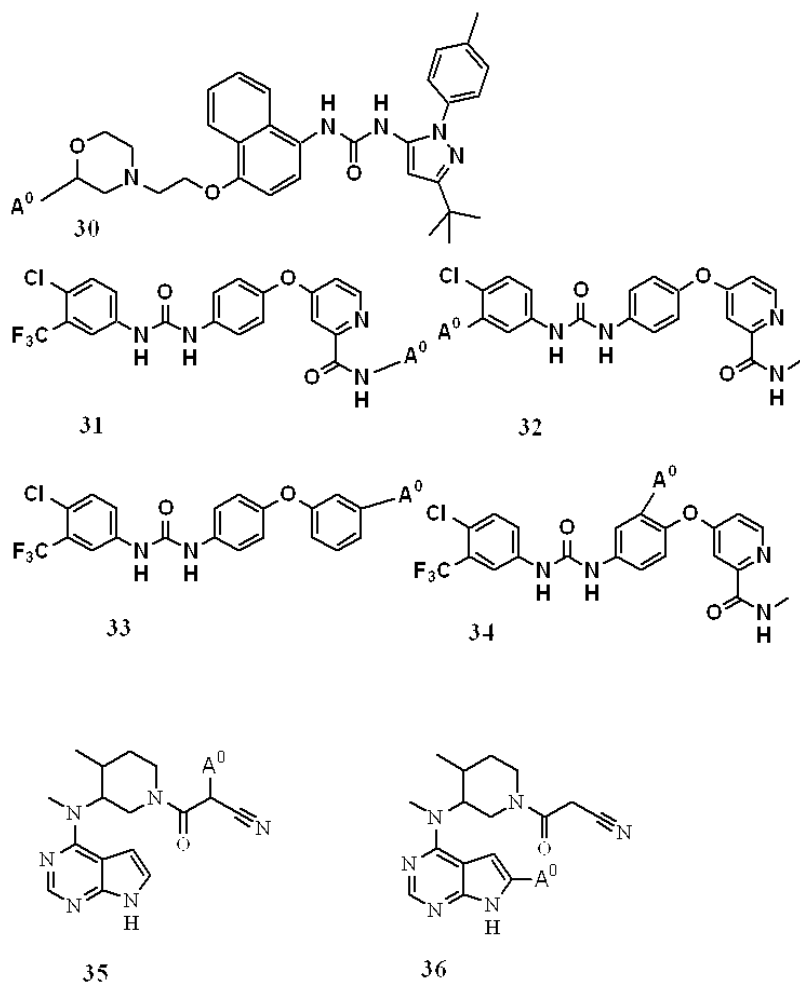
$M12c$ 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이다.

또 다른 실시 상태에서는, 본 발명은 화학식 **1-36**중의 하나의 화합물을 제공한다:





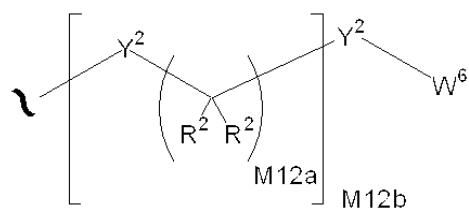




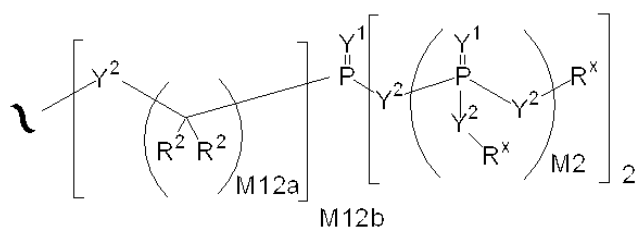
여기서:

A^0 는 A^1 ;

A^1 는:



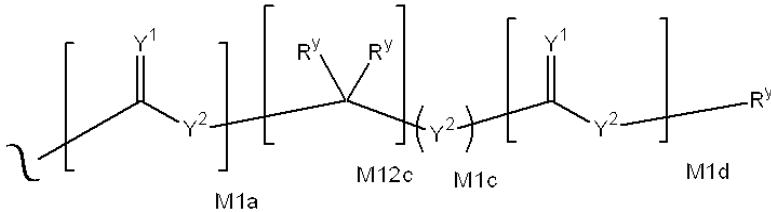
A^3 는:



Y^1 는 독립적으로 O, S, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, 또는 $N(N(R^x)(R^x))$ 이고;

Y^2 는 독립적으로 결합, O, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, $N(N(R^x)(R^x))$, $-S(O)_{M2}-$, 또는 $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$ 이고; 만일, Y^2 가 두 개의 인산 원자와 결합한다면, Y^2 는 또한 $C(R^2)(R^2)$ 가 될 수 있다;

R^x 는 독립적으로 H, R^2 , W^3 , 보호기 또는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



R^y 는 독립적으로 H, W^3 , R^2 또는 보호기이고;

R^1 는 독립적으로 H 또는 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬이고;

R^2 는 독립적으로 H, R^3 또는 R^4 이며, 여기서, 각 R^4 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다;

R^3 은 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 또는 R^{3d} 인데, 만일, R^3 가 헤테로원자에 결합된 경우라면, R^3 은 R^{3c} 또는 R^{3d} 이고;

R^{3a} 은 F, Cl, Br, I, $-CN$, N_3 또는 $-NO_2$ 이고;

R^{3b} 는 Y^1 이고;

R^{3c} 는 $-R^x$, $-N(R^x)(R^x)$, $-SR^x$, $-S(O)R^x$, $-S(O)_2R^x$, $-S(O)(OR^x)$, $-S(O)_2(OR^x)$, $-OC(Y^1)R^x$, $-OC(Y^1)OR^x$, $-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-SC(Y^1)R^x$, $-SC(Y^1)OR^x$, $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-N(R^x)C(Y^1)R^x$, $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$ 또는 $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이고;

R^{3d} 은 $-C(Y^1)R^x$, $-C(Y^1)OR^x$ 또는 $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이고;

R^4 은 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬, 탄소원자가 2 내지 18 개인 알케닐, 또는 탄소원자가 2 내지 18 개인 알키닐이고;

R^5 은 R^4 이고, 여기서, 각 R^4 는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다;

R^{5a} 는 독립적으로 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬렌, 탄소원자가 2 내지 18 개인 알케닐렌, 또는 탄소원자가 2 내지 18 개인 알키닐렌이며, 이들 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌은 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다;

W^3 는 W^4 또는 W^5 이고;

W^4 은 R^5 , $-C(Y^1)R^5$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^5$, 또는 $-SO_2W^5$ 이고;

W^5 는 카보사이클 또는 헤테로사이클인데, 여기서, W^5 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^2 기로 치환된다;

W^6 는 독립적으로 1, 2 또는 3 개의 A^3 기로 치환된 W^3 이다;

$M2$ 은 0, 1 또는 2;

M12a은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

M12b은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

M1a, M1c, 및 M1d는 독립적으로 0 또는 1이며;

M12c은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이다;

X⁵⁰는 HF, 또는 Cl이고;

X⁵¹는 H 또는 Cl이다.

본 발명은 본 발명의 화합물의 유효량, 또는 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 조합된 약학적으로 허용가능한 이들의 염으로 구성된 약학적 조성을 제공한다.

본 발명은 약물 화합물의 세포 축적 및 잔류를 증대시키는 방법을 제공한다. 그러므로, 하나 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4) 포스포네이트기에 화합물을 링크시키는 것을 포함하는 이들의 치료적 및 진단적 값을 향상시킨다.

본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 일정량을 포유류에 투여하는 것을 포함하는 키나아제를 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 의학적 치료제로서의 용도 (키나아제 활성화에 연관된 증상의 치료에 있어서의 용도), 및 키나아제 활성화에 연관된 증상의 치료를 위한 유용한 약제를 제조하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

본 발명은 또한 제조 방법 및 본 발명의 화합물을 제조하기에 유용한 본 명세서에서 개시한 신규의 중간체를 제공한다. 본 발명의 화합물의 일부는 본 발명의 다른 화합물의 제조에 유용하다.

본 발명의 또 다른 측면으로는, 본 발명 화합물 또는 조성물과 함께 키나아제를 함유한 것으로 추정되는 시료를 치료하는 것을 포함한 방법에 의해 키나아제의 활성이 억제된다.

대표적인 청구항에 대한 발명의 상세한 설명

본 발명의 청구항을 자세히 하기 위하여 참조문헌이 사용될 것이다. 이들의 실시예에서는 구조 및 화학식을 곁들여 설명될 것이다. 본 발명은 열거된 청구항과 연계하여 설명될 것이나, 이는 본 발명을 이러한 청구항으로 한정하려는 의도가 아님을 이해하여야 한다. 반면에, 본 발명은 청구항에 의해 정의된 본 발명의 범위 내에 포함되는 모든 대체물, 개질체 및 이와 등가의 것들을 포괄하는 것으로 의도되었다.

정의

다른 언급이 없다면, 본 명세서에서 사용된 이하의 용어 및 어구는 아래의 의미를 갖는 것으로 한다:

만일 본 명세서에서 상품명이 사용되었다면, 출원인은 독립적으로 그 상품명의 제품 및 상기 제품의 활성 약학적 성분(들)을 포함하는 것으로 의도한 것이다.

"생체이용율"이란 약학적 활성제가 체내로 도입되는 뒤에 표적 조직에 적용가능한 정도를 말한다. 약학적 활성제의 생체이용율을 증가시킴으로써 환자에 대하여 보다 효율적이고 효과적인 치료를 가능하게 한다. 이는 주어진 복용량으로 더 많은 약학적 활성제가 표적 조직 부위에 작용하기 때문이다.

"포스포네이트" 및 "포스포네이트기"라는 용어는 1) 탄소에 단일결합, 2) 헤테로원자에 이중결합, 3) 헤테로원자에 단일결합, 및 4) 또 다른 헤테로원자에 단일결합된 인으로 구성된 분자 내의 작용기 또는 부분을 포함한다. 여기서, 각 헤테로원자는 동일하거나 다른 것일 수 있다. "포스포네이트" 및 "포스포네이트기"라는 용어는 또한 전술한 인으로서 동일한 산화 상태인 인으로 구성된 작용기 또는 부분 및 화합물로부터 분리되어 상기 특징을 지닌 인을 함유하는 전구 약물 부분으로 구성된 작용기 또는 부분을 포함한다. 예를 들면, 포스포네이트 및 포스포네이트기라는 용어는 포스포산, 아인산 모노에스테르, 아인산 디에스테르, 포스포아미데이트 및 포스포티오산 작용기를 포함한다. 본 발명의 한가지 특정 실시상태에서, "

포스포네이트" 및 "포스포네이트기"라는 용어는 1) 탄소에 단일결합, 2) 산소와 이중결합, 3) 산소와 단일결합, 및 4) 또 다른 산소와 단일결합하는 인으로 이루어진 분자 내의 작용기 또는 부분을 포함하며, 이러한 특징을 지닌 인을 함유하는 화합물로부터 분리된 전구 약물 부분으로 구성된 작용기 또는 부분을 포함한다. 또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, "포스포네이트" 및 "포스포네이트기"라는 용어는 1) 탄소에 단일결합, 2) 산소와 이중결합, 3) 산소 또는 질소와 단일결합, 및 4) 또 다른 산소 또는 질소와 단일결합하는 인으로 구성된 분자 내의 작용기 또는 부분을 포함하며, 화합물로부터 분리되어 상기 화합물이 이러한 특성을 보유할 수 있는 인을 함유하는 전구 약물 부분으로 구성된 작용기 또는 부분을 포함한다.

본 명세서에서 사용되는 "전구 약물"이라는 용어는 효소 촉매 화학 반응(들), 광분해 및/또는 대사 화학 반응(들) 등의 자발적 화학 반응(들)의 결과로서 생물학적계에 투여되는 경우, 약물, 다시 말해, 활성 성분을 생성하는 모든 화합물을 말한다. 전구 약물은, 그러므로, 공유결합으로 변형된 유사체 또는 치료적 활성 화합물의 잠재형이다.

"전구 약물 부분"은 가수분해, 효소 분해, 또는 이와 다른 반응 절차에 의해 전신계 대사과정 중 세포 내에서 활성 억제 화합물로부터 분리되는 불안정 작용기를 말한다 (Bundgaard, Hans, *Design and Application of Prodrugs A Textbook of Drug Design and Development* (1991), P. Krogsgaard-Larsen 및 H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). 본 발명의 포스포네이트 전구 약물 화합물을 이용한 효소적 활성화 기작을 가능하게 하는 효소에는 아미다아제, 에스테라아제, 미생물 효소, 포스포리파아제, 콜린에스테라아제 및 포스파아제를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 전구 약물 부분은 용해도, 흡수 및 친유성을 강화시켜 약물전달, 생체이용률 및 효율을 최적화하게 한다. 전구 약물 부분은 활성 대사산물 또는 약물 그 자체를 포함할 수 있다.

대표적인 전구 약물 부분은 가수분해에 민감한 또는 불안정한 아실옥시메틸에스테르 $-CH_2OC(=O)R^9$ 및 아실옥시메틸카보네이트 $-CH_2OC(=O)OR^9$ 를 포함한다. 여기서, R^9 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 치환 알킬, C_6-C_{20} 아릴 또는 C_6-C_{20} 치환 아릴이다. 아실옥시알킬에스테르는 카복실산을 위한 전구 약물 전략으로 처음 사용되었으며, 그 뒤, Farquhar 외. (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324; 또한 미국 특허 제4816570호, 제4968788호, 제5663159호 및 제5792756호에 의해 포스포네이트 및 포스포네이트에 적용되었다. 이어서, 아실옥시알킬에스테르는 포스포산을 세포막을 지나 전달하여 경구 생체이용률을 향상시키기 위해 이용되었다. 아실옥시 알킬 에스테르의 유사한 변형체인, 알콕시카보닐옥시알킬에스테르(카보네이트)는 또한, 본 발명에서 조합된 화합물 내에서 전구 약물 부분으로서 경구 생체이용률을 증진시킨다. 대표적인 아실옥시메틸에스테르는 피발로일옥시메톡시 (POM) $-CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$ 이다. 대표적인 아실옥시메틸카보네이트 전구 약물 부분은 피발로일옥시메틸카보네이트 (POC) $-CH_2OC(=O)OC(CH_3)_3$ 이다.

포스포네이트기는 포스포네이트 전구 약물 부분일 수 있다. 전구 약물 부분은 피발로일옥시메틸 카보네이트 (POC) 또는 POM 기와 같이 가수분해에 민감하나, 이에 제한되지 않는다. 대안으로서, 전구 약물 부분은 락테이트 에스테르 또는 포스포나미드산-에스테르기와 같이 효소 잠재적 분해에 민감할 수 있다.

인(phosphorus)기의 아릴 에스테르, 특히 페닐 에스테르는 경구 생체이용률을 증진시키는 것으로 보고 되었다 (De Lombaert 외. (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). 포스포네이트에 대해 오르토 위치에 카복실 에스테르를 함유하는 페닐 에스테르 역시 보고된 바 있다 (Khamnei 및 Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115). 벤질 에스테르는 모체 포스포산을 생성하는 것으로 보고되었다. 어떤 경우에 있어서는, 오르토 또는 파라 위치의 치환기는 가수분해를 촉진시킬 수 있다. 아실화된 페놀 또는 알킬화 페놀을 갖는 벤질 유사체는, 예를 들어, 에스테라아제, 옥시다아제 등의 효소작용에 의해 페놀계 화합물을 생성시킬 수 있다. 이는 차례로 벤질계 C-O 결합을 분해하여 인산 및 퀴논 메티드 중간체를 생성한다. 이러한 부류의 전구 약물의 실시예가 Mitchell 외. (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 2345; Glazier WO 91/19721에 설명되어 있다. 벤질계 메틸렌에 카복실산 에스테르를 함유한 기를 포함하는 또 다른 벤질계 전구 약물이 설명되어 있다 (Glazier WO 91/19721). 이들은 티오기를 함유한 세포 내의 포스포네이트 약물의 전달에 유용하다고 알려졌다. 이러한 프로에스테르는 티올기가 아실 기로 에스테르화되거나 또는 다른 티올기와 결합되어 디설파이드를 형성하는 에틸티오 기를 포함한다. 디설파이드의 에스테르 제거 반응 또는 환원에 의해 유리 티오 중간체가 생성된다. 이는 분해되어 인산 및 에피설파이드로 된다 (Puech 외. (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria 외. (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958). 고리형 포스포네이트 에스테르는 또한 인을 함유한 화합물의 전구 약물로서 설명되어 왔다 (Erion 외, 미국 특허 제 6312662).

"보호기"는 어떤 관능기의 특성이나 그 화합물 전체의 특성을 차단하거나 변경시키는 화합물 부분을 가리킨다. 보호기의 화학적 서브구조는 매우 다양하다. 보호기의 일 기능은 모약물 물질의 합성시 중간체 역할을 하는 것이다. 화학적 보호기와 보호/탈보호를 위한 전략은 기술분야에 잘 알려져 있다. *Protective group in Organic Chemistry*, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991 참조.

보호기는 특정 관능기의 반응성을 차단하여, 소망하는 화학 반응의 효율을 증대시키는데, 예컨대, 화학적 결합을 계획된 방식에 따라 순차적으로 형성 및 파괴하는데 종종 이용된다. 어떤 화합물의 관능기를 보호할 경우, 보호된 관능기의 반응성 외에도, 극성, 친지성(소수성) 및 일반적인 분석 기구에 의해 측정될 수 있는 기타 특성과 같은 여타의 물리적 특성들도 변경된다. 화학적으로 보호된 중간체들은 그 자체가 생물학적으로 활성이거나 또는 불활성이다.

보호된 화합물들은 또한 몇 가지 경우 세포막을 통한 수송 또는 효소 분해에 대한 내성 또는 격리 (sequestration)와 같은 생체 외 및 생체 내 특성들을 최적화시킬 수도 있다. 이러한 역할에서, 의도하는 치료 효과를 갖는 보호된 화합물들은 전구 약물이라 지칭할 수 있다. 보호기의 또 다른 기능은 모약물을 전구 약물로 전환시킴으로써, 생체 내에서 전구 약물의 전환에 의해 모약물을 방출시키는 것이다. 활성 전구 약물은 모약물보다 더 효과적으로 흡수될 수 있으므로, 전구 약물은 모약물보다 생체 내에서 더 큰 점재성을 가질 수 있다. 화학 중간체의 경우에는 생체 외에서, 전구 약물의 경우에는 생체 내에서, 보호기를 제거시킨다. 화학 중간체의 경우, 탈보호 후 생성 결과물, 예컨대 알코올은 비록 그 생성물이 약학적으로 무해한 것이 보다 더 바람직하기는 하지만, 그것이 생리적으로 허용가능 해야하는가는 그다지 중요한 것이 아니다.

본 발명의 화합물에 대한 어떠한 표현이라도 생리적으로 허용가능한 그의 염에 대한 내용을 포함한다. 본 발명의 화합물의 생리적으로 허용가능한 염의 예로는 알칼리 금속 (예컨대, 나트륨), 알칼리토 금속 (예컨대 마그네슘), 암모늄 및 NX_4^+ (여기서, X는 C_{1-4} 의 알킬임)와 같은 적절한 염기로부터 유래된 염을 들 수 있다. 수소원자 또는 아미노기를 갖는 화합물의 생리학적으로 허용가능한 염은 아세트산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 타르타르산, 말레산, 말론산, 말산, 이세티온산, 락토비온산 및 숙신산 등의 유기 카복실산; 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산 및 p-톨루엔설폰산 등의 유기 설폰산염; 및 염산, 황산, 인산 및 설파민산 등의 유기산 용액을 포함한다. 하이드록시기를 가진 화합물의 생리학적으로 허용가능한 염은 Na^+ 및 NX_4^+ (여기서, X는 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬기로 부터 선택) 등의 적합한 양이온과 함께 상기 화합물의 음이온을 포함한다.

치료적 용도에 있어서, 본 발명의 화합물의 활성 성분들의 염은 생리적으로 허용가능하여야 할 것이고, 즉, 이들은 생리적으로 허용가능한 산이나 염기로부터 유래된 염일 것이다. 그러나, 생리적으로 허용가능하지 못한 산이나 염기의 염들 역시, 예컨대, 생리적으로 허용가능하나 화합물의 제조 또는 정제에 이용될 수도 있을 것이다. 생리적으로 허용가능한 산이나 염기로부터 유래 되었는지를 불문하고, 모든 염들은 본 발명의 범위에 포함된다.

"알킬"은 C_1-C_{18} 탄화수소를 함유한 노말, 2차, 3차 또는 고리형 탄소원자이다. 예를 들어, 메틸 (Me, $-CH_3$), 에틸 (Et, $-CH_2CH_3$), 1-프로필 (n -Pr, n -프로필, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-프로필 (i -Pr, i -프로필, $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸 (n -Bu, n -부틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-1-프로필 (i -Bu, i -부틸, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸 (s -Bu, s -부틸, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필 (t -Bu, t -부틸, $-C(CH_3)_3$), 1-펜틸 (n -펜틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-메틸-1-부틸 ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-1-부틸 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-헥실 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-헥실 ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-메틸-2-펜틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸 ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-디메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-디메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)이다.

"알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소간의 불포화 결합, 즉, sp^2 이중 결합을 갖는 노말, 2차, 3차 또는 고리형 탄소원자를 함유하는 C_2-C_{18} 탄화수소를 말한다. 실시예에는 에틸렌 또는 비닐 ($-CH=CH_2$), 알릴 ($-CH_2CH=CH_2$), 시클로펜테닐 ($-C_5H_7$) 및 5-헥세닐 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)를 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

"알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 불포화 결합, 즉, sp 삼중 결합을 갖는 노말, 2차, 3차 또는 고리형 탄소원자를 함유하는 C_2-C_{18} 탄화수소를 말한다. 아세틸렌 ($-C\equiv H$) 및 프로파일 ($-CH_2C\equiv H$)을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

"알킬렌"이라는 용어는 1 - 18개의 탄소원자의 포화, 분지쇄 또는 직쇄 또는 고리형 탄화수소 라디칼을 지칭하는 것으로서, 모알칸의 같거나 다른 두 개의 탄소원자로부터 두 개의 수소 원자를 제거함으로써 유도되는, 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 기이다. 전형적인 알킬렌 라디칼에는 메틸렌($-\text{CH}_2-$) 1,2-에틸 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,3-프로필 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-부틸($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 및 이와 동종의 것 등을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

"알케닐렌" 이라 함은 2-18개의 탄소원자로 된 불포화된, 분지상 또는 직쇄 또는 고리형 탄화수소 라디칼로서, 모알칸의 같거나 다른 두 개의 탄소원자로부터 두 개의 수소 원자를 제거함으로써 파생된 2개의 1가 라디칼 중심, 즉, 이중 탄소-탄소 결합 부분을 갖는 기이다. 전형적인 알케닐렌 라디칼로는 1,2-에틸렌 ($-\text{CH}=\text{CH}-$)를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

"알키닐렌"이라 함은 2-18개의 탄소원자로 된 불포화된, 분지상 또는 직쇄상 또는 고리형 탄화수소 라디칼로서, 모알칸의 같거나 다른 두 개의 탄소원자로부터 두 개의 수소 원자를 제거함으로써 파생된 2개의 1가 라디칼 중심, 즉 삼중 탄소-탄소 결합 부분을 갖는 기이다. 전형적인 알키닐렌 라디칼로는 아세틸렌 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), 프로파르길 ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), 및 4-펜티닐 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$)을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

"아릴"이라 함은 모방향족 고리계의 단일 탄소원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 파생된 6-20개 탄소원자의 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 전형적인 아릴기에는 벤젠, 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐, 및 이와 동종의 것 등으로부터 유도되는 라디칼을 포함하나 이에 한정되지는 않는다..

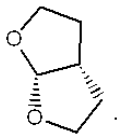
"아릴알킬"이라 함은 탄소원자, 전형적으로는 말단 또는 sp^3 탄소원자에 결합된 수소 원자 중의 하나가 아릴 라디칼로 대체된 것인 비고리형 알킬 라디칼을 가리킨다. 전형적인 아릴알킬기로는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토펜, 2-나프토펜에탄-1-일 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 아릴알킬기는 6 내지 20개의 탄소원자를 포함하며, 예컨대 아릴알킬기의 알킬 부분은 알카닐, 알케닐 또는 알키닐기를 비롯하여 1 내지 6개의 탄소원자이고, 아릴 부분은 5 내지 14개의 탄소원자이다.

"치환된 알킬", "치환된 아릴" 및 "치환된 아릴알킬" 과 같은 치환된 치환기란 하나 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 비수소 치환기로 대체된 알킬, 아릴 및 아릴알킬을 각각 가리킨다. 전형적인 치환기에는 다음이 포함되나 이들로 한정되지 않는다. $-\text{X}$, $-\text{R}$, $-\text{O}^-$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{S}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{NR}_3$, $=\text{NR}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, $-\text{NCS}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $\text{NC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{O}^-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{OP}(=\text{O})\text{O}_2\text{RR}$, $-\text{P}(=\text{O})\text{O}_2\text{RR}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{X}$, $-\text{C}(\text{들})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$, $-\text{C}(\text{들})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}$, $-\text{C}(\text{들})\text{SR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$, $-\text{C}(\text{들})\text{NRR}$, $-\text{C}(\text{NR})\text{NRR}$, 여기서, 각 X 는 독립적으로 할로젠이다. F, Cl, Br, 또는 I; 및 각 R은 독립적으로 $-\text{H}$, 알킬, 아릴, 헤테로사이클, 보호기 또는 전구 약물 부분이다. 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌기 또한 이와 유사하게 치환될 수 있다.

본 발명에서 사용되는 "헤테로사이클"이라 함은 Paquette, Leo A.: Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 Chapters 1, 3, 4, 6, 7, 및 9; The Chemistry of Heterocyclic Compound, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, New York, 1950), 특히 13, 14, 16, 19, 및 28권; 및 *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566 에 설명된 것들을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 특정 실시 상태에 있어서, 헤테로사이클은 본 명세서에서 정의된 카보사이클을 포함한다. 여기서, 하나 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4) 탄소원자는 헤테로원자 (예를 들어, O, N, 또는 S)로 치환되었다.

헤테로사이클에는 이하를 포함하나 이는 예시이며 이에 한정되지 않는다: 피리딘, 디하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘 (피페리딘), 티아졸, 테트라하이드로티오펜, 황 산화 테트라하이드로티오펜, 피리미딘, 퓨라, 티엔, 피롤, 피라졸, 이미다졸, 테트라졸, 벤조퓨라, 시아나프탈렌, 인돌, 인돌레, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 벤즈이미다졸, 피페리딘, 4-피페리돈, 피롤리딘, 2-피롤리도, 피롤린, 테트라하이드로퓨라, 테트라하이드로퀴놀린, 테트라하이드로이소퀴놀린, 데카하이드로퀴놀린, 옥타하이드로이소퀴놀린, 아조씨, 트리아지, 6H-1,2,5-티아디아지, 2H,6H-1,5,2-디티아지, 티엔, 티안드레, 피란, 이소벤조퓨라, 크로메, 크산테, 페녹사티, 2H-피롤, 이소티아졸, 이소옥사졸, 피라지, 피리다지, 인돌리, 이소인돌, 3H-인돌, 1H-인다, 퓨리, 4H-퀴놀리, 프탈라지, 나프틸리디, 퀴놀살리, 퀴나졸리, 시놀리, 프테리디, 4aH-카바

릴, 카바졸릴, -카볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노시아지닐, 퓨라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 몰포리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 옥신돌릴, 벤조자졸리닐, 이사티노일, 및 비스-테트라하이드로푸라닐:



탄소와 결합된 헤테로사이클은 피리딘의 2, 3, 4, 5 또는 6 위치, 피리다진의 3, 4, 5 또는 6 위치, 피리미딘의 2, 4, 5, 또는 6 위치, 피라진의 2, 3, 5 또는 6 위치, 퓨란, 테트라하이드로퓨란, 티오퍼란, 티오펜, 피롤 또는 테트라히드로피롤의 2, 3, 4, 또는 5 위치, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 2, 4, 또는 5 위치, 이속사졸, 피라졸, 또는 이소티아졸의 3, 4, 또는 5 위치, 아지리딘의 2 또는 3 위치, 아제티딘의 2, 3, 또는 4 위치, 퀴놀린의 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 위치 또는 이소퀴놀린의 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 위치에 결합되나, 이는 예시로서 이에 한정되지는 않는다. 더욱 일반적으로는, 탄소와 결합된 헤테로사이클에는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 5-피리딜, 6-피리딜, 3- 피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5- 피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 또는 5-티아졸릴이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다.

질소와 결합된 헤테로사이클에는 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤리딘, 3-피롤리딘, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 1 위치, 이소인돌, 또는 이소인돌린의 2 위치, 모르폴린의 4 위치, 및 카바졸 또는 β -카볼린의 9 위치에 결합된 것을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 더욱 일반적으로, 질소와 결합된 헤테로사이클에는 1-아지리딜, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴 및 1-피페리디닐이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다.

"카보사이클"이란 단일고리로서 3 내지 7개의 탄소원자를 갖거나 두 고리로서 7 내지 12개의 탄소원자 및 다중고리로서 약 20 개 까지의 탄소 원자를 갖는 포화, 불포화 또는 방향족 고리계를 의미한다. 단일고리 카보사이클은 3 내지 6개의 고리 원자를 가지며, 더욱 일반적으로는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 2 고리형 카보사이클은 7 내지 12개의 고리 원자를 가지며, 예컨대, 두 고리형으로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6]계, 또는 두 고리형으로 [5,6] 또는 [6,6]계로서 배치된 9 또는 10개 고리 원자를 갖는다. 단일고리형 카보사이클의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜-1-테닐, 1-시클로펜-2-테닐, 1-시클로펜-3-테닐, 시클로헥실, 1-시클로헥-1-세닐, 1-시클로헥-2-세닐, 1-시클로헥-3-세닐, 페닐, 스피릴 및 나프틸을 들 수 있다.

"연결기" 또는 "링크"라 함은 약물에 포스포네이트기를 공유적으로 부착시키는 공유결합 또는 원자들의 사슬 또는 기를 포함하는 화학적 부분을 칭한다. 연결기에는 치환기 A^1 및 A^3 의 부분을 포함한다. 여기에는 알킬옥시 (예를 들어, 폴리에틸렌옥시, PEG, 폴리메틸렌옥시) 및 알킬아미노 (예를 들어, 폴리에틸렌아미노, Jeffamine™)의 반복단위; 및 석시네이트, 석신아미드, 디글리콜레이트, 말로네이트 및 카프로아미드를 포함하는 2가산 에스테르 및 아미드를 포함한다.

"키랄"이라는 용어는 거울상 이미지 파트너의 비포개짐성을 갖는 분자들을 의미하며, "비키랄"이라는 용어는 그들의 거울상 이미지 파트너에 포개지는 분자를 의미한다.

"입체 이성질체"란 화학 구조는 동일하나, 원자 또는 기의 공간 배치가 다른 화합물들을 가리킨다.

"부분 입체 이성질체"란 2 이상의 키랄 중심을 가지고 분자들이 서로 거울상 이미지가 아닌 입체 이성질체를 가리킨다. 부분 입체 이성질체는 융점, 비점, 스펙트럼 특성 및 반응성과 같은 물리적 특성이 서로 다르다. 부분 입체 이성질체의 혼합물은 전기영동 및 크로마토그래피와 같은 고분해능 분석 절차로 분리될 수 있다.

"거울상 이성질체"라 함은 서로 포개지지 않는 거울상 이미지를 갖는 화합물의 두가지 입체 이성질체를 가리킨다.

질환 또는 이상과 관련된 범위에서 치료 또는 처치라는 용어는 질환 또는 이상 발생을 예방하거나, 질환 또는 이상을 억제하는 것, 질환 또는 이상을 제거, 및/또는 하나 이상의 질환 또는 이상 증상을 완화하는 것을 포함한다.

본 명세서에서 사용되는 입체화학상의 정의와 개념은 일반적으로 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York ; 와 Eliel, E. 및 Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York의 설명에 따른다. 많은 유기 화합물들이 광학 활성 형태로 존재하며, 즉, 이들은 평면 편광의 평면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학적 활성 화합물을 설명하는데 있어서, D 및 L 또는 R 및 S와 같은 접두어들은 그의 키랄 중심(들)에 대한 그 분자의 절대적인 배치를 나타내는데 사용된다. 접두어 d 와 l 또는 (+) 및 (-)는 그 화합물의 평면 편광의 회전신호를 표시하는데 사용하는 것으로 (-) 또는 l은 그 화합물이 좌선성임을 의미한다. (+) 또는 d가 붙은 화합물은 우선성인 화합물이다. 주어진 화학 구조에서, 이러한 입체 이성질체들은 서로 거울상 이미지인 것을 제외하고는 동일하다. 특이적 입체 이성질체는 거울상 이성질체라 지칭될 수도 있으며, 이러한 이성질체의 혼합물은 종종 거울상 이성질체 혼합물이라 지칭된다. 거울상 이성질체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세메이트라 칭해지며, 이것은 화학반응 또는 공정에서 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우 일어날 수 있다. "라세미 혼합물" 및 "라세메이트"라 함은 광학 활성이 없는, 2가지 거울상 이성질체 중의 같은 몰수의 혼합물을 가리킨다.

보호기

본 명세서의 내용상 보호기에는 전구 약물 부분 및 화학적 보호기를 포함한다.

보호기는 일반적으로 합성 절차, 다시 말해, 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 경로 또는 방법을 사용하는 과정 중에, 보호된 기를 이용하여 부반응을 막기위하여 사용된다고 알려져 있다. 대부분, 어떤 기로 보호할 것인지를 결정하는 경우, 화학 보호기 "PG"의 특성은 보호해야 할 반응 (예를 들어, 산성, 염기성, 산화, 환원 또는 다른 반응 상태) 및 소망하는 합성의 방향에 의존한다. 화합물이 여러개의 PG로 치환되는 경우, PG 기는 동일할 필요는 없으며, 일반적으로 그러하지 않다. 일반적으로, PG는 카복실, 하이드록실, 티오, 또는 아미노기 등의 작용기를 보호하기 위해 사용되어 부반응을 방지하거나 합성 효율을 촉진하도록 한다. 유리된, 탈보호된 기를 수득하기 위한 탈보호의 순서는 소망하는 합성의 방향 및 접하게 되는 반응 조건에 의존하며, 실험자의 의도에 따라 어떠한 순서로도 가능하다.

본 발명의 화합물의 다양한 작용기들은 보호될 수 있다. 예를 들면, -OH 기 보호기 (하이드록실, 카복실산, 포스폰산 또는 다른 기능기)에는 "에테르- 또는 에스테르 형성기"를 포함한다. 에테르- 또는 에스테르 형성기는 본 명세서에서 설명된 합성 반응에서 화학 보호기로서 작용할 수 있다. 그러나, 일부 하이드록실 및 티오 보호기는 에테르- 또는 에스테르 형성기가 아니며, 당업자가 이해한 바와 같이 아래 논의되는 아미드를 포함한다.

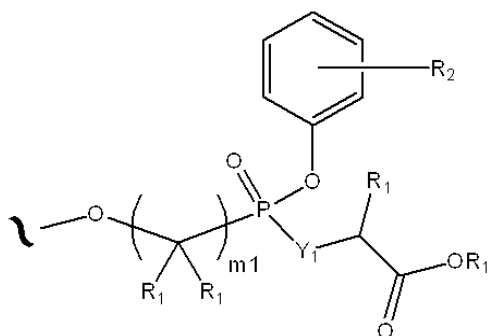
많은 수의 하이드록실 보호기 및 아미드를 형성하는 기 및 이에 상응하는 화학 분해 반응은 Protective Groups in Organic synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) (Greene)에 설명되어 있다. Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (GeOrg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994) 또한 참조되는데, 이들은 참고 문헌으로서 병합된다. 특히 Chapter 1, 보호기: 개괄, p 1-20, Chapter 2, 하이드록실 보호기, p 21-94, Chapter 3, 디올 보호기, p 95-117, Chapter 4, 카복실 보호기, p 118-154, Chapter 5, 카보닐 보호기, p 155-184. 카복실산, 포스폰산, 포스포네이트, 설포산을 위한 보호기 및 산을 위한 다른 보호기에 대해서는 이하에 기술된 것과 같은 Greene을 참조한다. 이러한 기에는 에스테르, 아미드, 하이드라지드 등을 포함하나 이는 예시이며 이에 한정되지 않는다.

에테르- 및 에스테르 형성 보호기

에스테르 형성기는 : (1) 포스포네이트 에스테르 형성기, 예컨대, 포스폰아미데이트 에스테르, 포스포로티오에이트 에스테르, 포스포네이트 에스테르 및 포스폰-비스-아미데이트; (2) 카복실 에스테르 형성기, 및 (3) 황 에스테르 형성기, 예컨대, 설포산, 황산, 및 설피네이트를 포함한다.

본 발명의 화합물의 포스포네이트 부분은 전구 약물 부분일 수도 있고 아닐 수도 있다. 다시 말해, 이들은 가수분해 또는 효소 분해 또는 개질에 영향을 받기 쉬울 수 있다는 것이다. 특정 포스포네이트 부분은 대부분의 혹은 거의 모든 대사 조건에서 안정적이다. 예를 들면, 여기서, 상기 알킬기가 2 개 이상의 탄소인 디알킬포스포네이트는 느린 가수분해 속도 때문에 상당한 생체 내 안정성을 가질 수 있다.

포스포네이트 전구 약물 부분의 범주 내에서, 포스폰산을 위한 수많은 종류의 구조적으로 다양한 전구 약물이 설명되었으며 (Freeman 및 Ross의 Progress in Medicinal Chemistry 34: 112-147 (1997), 이는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 예시적인 포스포네이트 에스테르 형성기는 아래와 같은 화학식을 갖는 하부구조 A₃의 페닐 카보사이클이다:



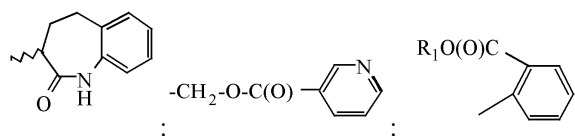
여기서, R_1 은 H 또는 C_1 - C_{12} 알킬일 수 있고; m_1 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고, 및 페닐 카보사이클은 0 내지 3 개의 R_2 기로 치환된다. 여기서, Y_1 이 O인 경우, 락테이트 에스테르가 형성되었고, 여기서, Y_1 이 $N(R_2)$, $N(OR_2)$ 또는 $N(N(R_2)_2)$ 인 경우, 포스포나미데이트 에스테르가 얻어진다.

이들의 에스테르를 형성하는 역할에 있어서, 보호기는 전형적으로 예를 들어, $-CO_2H$ 또는 $-C(들)OH$ 기와 같은 어떠한 산 성기와도 결합함으로써 CO_2R^x 를 형성하는데, 여기서, R^x 는 본 명세서에서 정의된 것이거나, 또는, R^x 는, 예를 들면, WO 95/07920에 열거된 에스테르기 (이는 예시로서 이에 한정되지 않는다)등이 포함된다.

보호기의 예:

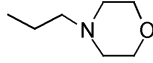
C_3 - C_{12} 헤테로사이클 (상기한 것) 또는 아릴. 이러한 방향족 기는, 임의로, 다중고리형 또는 단일고리형이다. 이러한 예에는 페닐, 스피릴, 2- 및 3-피롤릴, 2- 및 3-티엔일, 2- 및 4-이미다졸릴, 2-, 4- 및 5-옥사졸릴, 3- 및 4-이소옥사졸릴, 2-, 4- 및 5-티아졸릴, 3-, 4- 및 5-이소티아졸릴, 3- 및 4-파이라졸릴, 1-, 2-, 3- 및 4-피리딜, 및 1-, 2-, 4- 및 5-피리미디닐,

할로, R^1 , R^1-O-C_1 - C_{12} 알킬렌, C_1 - C_{12} 알콕시, CN, NO_2 , OH, 카복실, 카복실에스테르, 티올, 티오에스테르, C_1 - C_{12} 할로젠화 알킬 (1 내지 6개의 할로젠 원자), C_2 - C_{12} 알케닐 또는 C_2 - C_{12} 알키닐 등으로 치환된 C_3 - C_{12} 헤테로사이클 또는 아릴이 있다. 이러한 기에는 2-, 3- 및 4-알콕시페닐 (C_1 - C_{12} 알킬), 2-, 3- 및 4-메톡시페닐, 2-, 3- 및 4-에톡시페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 및 3,5-디에톡시페닐, 2- 및 3-카보에톡시-4-하이드록시페닐, 2- 및 3-에톡시-4-하이드록시페닐, 2- 및 3-에톡시-5-하이드록시페닐, 2- 및 3-에톡시-6-하이드록시페닐, 2-, 3- 및 4-O-아세틸페닐, 2-, 3- 및 4-디메틸아미노페닐, 2-, 3- 및 4-메틸머캅토페닐, 2-, 3- 및 4-할로젠화 페닐 (2-, 3- 및 4-플루오로페닐 및 2-, 3- 및 4-클로로페닐을 포함), 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 및 3,5-디메틸페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 및 3,5-비스카복실에틸페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 및 3,5-디메톡시페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 및 3,5-디할로젠화페닐 (2,4-디플루오로페닐 및 3,5-디플루오로페닐을 포함), 2-, 3- 및 4-할로젠화알킬페닐 (1 내지 5개의 할로젠 원자, 4-트리플루오로메틸페닐을 포함하는 C_1 - C_{12} 알킬), 2-, 3- 및 4-시아노페닐, 2-, 3- 및 4-니트로페닐, 2-, 3- 및 4-할로젠화알킬벤질 (1 내지 5개의 할로젠 원자, 4-트리플루오로메틸벤질 및 2-, 3- 및 4-트리클로로메틸페닐 및 2-, 3- 및 4-트리클로로메틸페닐을 포함하는 C_1 - C_{12} 알킬), 4-N-메틸피페리디닐, 3-N-메틸피페리디닐, 1-에틸피페라지닐, 벤질, 알킬살리실페닐 (2-, 3- 및 4-에틸살리실페닐을 포함하는 C_1 - C_4 알킬), 2-, 3- 및 4-아세틸페닐, 1,8-디하이드록시나프틸 ($-C_{10}H_6-OH$) 및 아릴옥시 에틸 [C_6 - C_9 아릴 (페녹시 에틸을 포함)], 2,2'-디하이드록시바이페닐, 2-, 3- 및 4-N,N-디알킬아미노페놀, $-C_6H_4CH_2-N(CH_3)_2$, 트리메톡시벤질, 트리에톡시벤질, 2-알킬 피리딜 (C_1 - C_4 알킬)이고;



; C_4 - C_8 2-카복실페닐의 에스테르; 및 할로젠, C_1 - C_{12} 알콕시 (메톡시 및 에톡시를 포함), 시아노, 니트로, OH, C_1 - C_{12} 할로젠화알킬 (1 내지 6개의 할로젠 원자; $-CH_2CCl_3$ 을 포함), C_1 - C_{12} 알킬 (메틸 및 에틸을 포함), C_2 - C_{12} 알케닐 또는 C_2 - C_{12} 알키닐이고; 알콕시 에틸 [C_1 - C_6 알킬 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ (메톡시 에틸)을 포함]; 아릴기에서 설명된 기, 특히 OH에 의해서 또는 1 내지 3 개의 할로젠화 원자에 의해서 치환된 알킬(-

CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₄CH₃, -(CH₂)₅CH₃, -CH₂CH₂F, -



CH₂CH₂Cl, -CH₂CF₃, 및 -CH₂CCl₃을 포함)이고; ; -N-2-프로필모르폴리노, 2,3-디하이드로-6-하이드

록시인텐, 세사몰, 카테콜 모노에스테르, -CH₂-C(O)-N(R¹)₂, -CH₂-S(O)(R¹), -CH₂-S(O)₂(R¹), -CH₂-CH(OC(O)CH₂R¹)-CH₂(OC(O)CH₂R¹), 콜레스테릴, 엔올피루베이트 (HOOC-C(=CH₂)-), 글리세롤 중에서 선택된 기, 3 내지 5개의 할로젠 원자 또는 1 내지 2개의 원자가 아릴부분에 치환된 C₁-C₄ 알킬렌-C₃-C₆ 아릴(벤질, -CH₂-피롤릴, -CH₂-티엔일, -CH₂-이미다졸릴, -CH₂-옥사졸릴, -CH₂-이소옥사졸릴, -CH₂-티아졸릴, -CH₂-이소티아졸릴, -CH₂-피라졸릴, -CH₂-피리디닐 및 -CH₂-피리미디닐을 포함)이고;

5 또는 6개의 탄소 당당류, 이당류 또는 올리고당류 (3 내지 9 개의 당당류 잔기)이고;

트리글리세라이드 예컨대, 트리글리세라이드의 글리세릴 산소를 통해 모화합물의 아실에 결합된 α-D-β디글리세라이드 (여기서, 글리세라이드 지질을 구성하는 지방산은 일반적으로 천연 포화 또는 불포화 C₆₋₂₆, C₆₋₁₈ 또는 C₆₋₁₀ 지방산, 예컨대, 리놀레산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 팔미톨레산, 리놀렌산 및 이와 동종의 지방산)이고;

인지질의 포스페이트를 통해 카복실기에 링크된 인지질;

프탈리딜 (도 1, Clayton 외, *Antimicrob. Agents Chemo.* (1974) 5(6):670-671;

고리형 카보네이트, 예컨대 (5-R_d-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일) 메틸 에스테르 (Sakamoto 외, *Chem. Pharm. Bull.*



(1984) 32(6)2241-2248) 여기서, R_d은 R₁, R₄ 또는 아릴; 및 를 포함한다.

본 발명의 화합물의 하이드록실기는 대안적으로, WO 94/21604에서 개시된 III, IV 또는 V 기 또는 이소프로필로 치환된다.

표 A 에서는 산소를 통해 -C(O)O- 및 -P(O)(O-)₂기와 결합할 수 있는 보호기의 에스테르 부분의 예를 열거한다. 또한 -C(O)- 또는 -P(O)₂에 직접 결합된 여러 개의 아미데이트를 나타내었다. 구조 1-5, 8-10 및 16, 17, 19-22 의 에스테르는 유리 하이드록실을 갖는 본 발명의 화합물과 대응하는 할로젠화물(염화물 또는 아실 염화물 등) 및 N,N-디시클로헥실-N-모르폴린 카복사미딘 (또는 다른 염기 예컨대, DBU, 트리에틸아민, CsCO₃, N,N-디메틸아닐린 등)의 DMF(또는 다른 용매, 예컨대, 아세토니트릴 또는 N-메틸 피롤리돈)내에서 반응시켜 합성된다. 보호될 화합물이 포스포네이트인 경우, 구조 5-7, 11, 12, 21, 및 23-26의 에스테르는 알콜 또는 알콕사이드염 (또는 13, 14 및 15 등의 화합물의 경우 대응하는 아민)을 모노클로로포스포네이트 또는 디클로로포스포네이트 (또는 또 다른 활성화된 포스포네이트)와 반응시켜 합성된다.

[표 A]

1. -CH₂-C(O)-N(R₁)₂ * 10. -CH₂-O-C(O)-C(CH₃)₃
2. -CH₂-S(O)(R₁) 11. -CH₂-CCl₃
3. -CH₂-S(O)₂(R₁) 12. -C₆H₅
4. -CH₂-O-C(O)-CH₂-C₆H₅ 13. -NH-CH₂-C(O)O-CH₂CH₃
5. 3-콜레스테릴 14. -N(CH₃)-CH₂-C(O)O-CH₂CH₃

6. 3-피리딜 15. $-\text{NHR}_1$

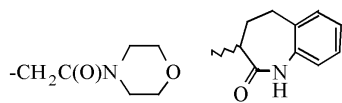
7. N-에틸모르폴리노 16. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{10}\text{H}_{15}$

8. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$ 17. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

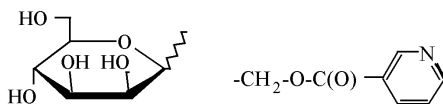
9. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 18. $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{H}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)-$

$\text{CH}_2-(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)^*$

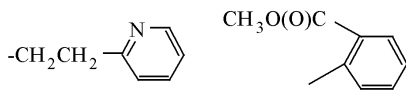
19. 20.



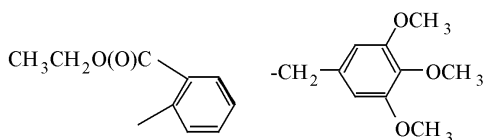
21. 21.



23. 24.

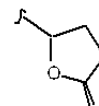


25. 26.

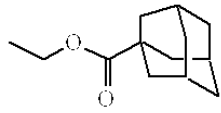


- 키랄 중심은 (R), (S) 또는 라세메이트이다.

본 발명에서 사용하기에 적합한 다른 에스테르는 EP 632048에 설명되어 있다.



보호기는 또한 선작용성을 형성하는 이중 에스테르를 포함한다. 예컨대, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCOC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$, 또는 (산성기의 산소에 결합된) $-\text{CH}(\text{R}^1 \text{ 또는 } \text{W}^5)\text{O}((\text{CO})\text{R}^{37})$ 또는 $-\text{CH}(\text{R}^1 \text{ 또는 } \text{W}^5)((\text{CO})\text{OR}^{38})$ 구조의 알킬- 또는 아릴-아실옥시알킬기로서, 여기서, R^{37} 및 R^{38} 은 알킬, 아릴 또는 알킬아릴기이다 (미국 특허 제 4968788호 참조). 종종 R^{37} 및 R^{38} 는 벌크 기, 예컨대, 분지형 알킬, 오르토 치환 아릴, 메타 치환 아릴 또는 이들의 조합이며 탄소 원자가 1 내지 6개인 노말, 2차, 이소- 및 3차 알킬을 포함한다. 예로는, 피발로일옥시메틸기가 있다. 이들은 경구투여용 전구 약물에 사용된다. 이러한 유용한 보호기의 예에는 알킬아실옥시메틸 에스테르 및 이들의 유도체가 있으며, 여기에는



-CH(CH₂CH₂OCH₃)OC(O)C(CH₃)₃, -CH₂OC(O)C₁₀H₁₅, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃, -CH(CH₂OCH₃)OC(O)C(CH₃)₃, -CH(CH(CH₃)₂)OC(O)C(CH₃)₃, -CH₂OC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)C₆H₁₁, -CH₂OC(O)C₆H₅, -CH₂OC(O)C₁₀H₁₅, -CH₂OC(O)CH₂CH₃, -CH₂OC(O)CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃ 및 -CH₂OC(O)CH₂C₆H₅가 포함된다.

일부 청구항에 있어서는 보호된 산성기가 산성기의 에스테르이며 하이드록실 함유 작용기의 잔기이다. 다른 청구항에서는, 아미노 화합물이 산 작용기를 보호하기 위해 사용된다. 적합한 하이드록실 또는 아미노 함유 작용기의 잔기는 전술되었거나 또는 WO 95/07920에서 찾을 수 있다. 아미노산, 아미노산 에스테르, 폴리펩타이드 또는 아릴 알코올의 잔기가 특히 관심의 대상이 된다. 전형적인 아미노산, 폴리펩타이드 및 카복실-에스테르화 아미노산 잔기는 WO 95/07920의 11 내지 18쪽 및 관련 부분에 L1 또는 L2기로 설명되어 있다. WO 95/07920에서는 포스포산의 아미데이트를 개시하였으나, 이는 이러한 아미데이트가 여기 설명된 어떠한 산기 및 WO 95/07920에 설명된 아미노산 잔기에 의해 형성될 수 있는 것으로 이해된다.

산성 보호 작용기를 위한 전형적인 에스테르는 또한 WO 95/07920에서 개시되었는데, 여기서는 동일한 에스테르가 WO 95/07920에서의 포스포네이트와 마찬가지로 여기 설명된 산성기로부터 형성될 수 있는 것으로 이해된다. 전형적인 에스테르기는 적어도 WO 95/07920의 89 내지 93 쪽 (R³¹ 또는 R³⁵에서), 105 쪽의 표 및 21-23 쪽에서 (R)로서 정의되어 있다. 치환되지 않은 아릴의 에스테르, 예컨대 페닐 또는 벤질과 같은 아릴 알킬 또는 하이드록시-, 할로-, 알콕시-, 카복시- 및/또는 알킬에스테르카복시 치환 아릴 또는 알킬 아릴, 특히 페닐, 오르소- 에톡시페닐, 또는 C₁-C₄ 알킬에스테르 카복실페닐 (살리실산 C₁-C₁₂ 알킬에스테르)가 특히 관심의 대상이다.

특히 WO 95/07920의 에스테르 또는 아마이드를 사용하는 경우, 보호된 산성기는 경구투여용 전구 약물로서 유용하다. 그러나, 본 발명의 화합물이 효과적으로 경구투여되기 위하여 산성기로 보호하는 것이 필수적인 것은 아니다. 보호된 기, 특히 아미노산 아마이드 또는 치환 및 비치환 아릴 에스테르 등의 보호기를 가진 본 발명의 화합물을 전신 또는 경구 투여하는 경우, 이들은 생체 내에서 가수분해 되어 유리산을 생성할 수 있다.

하나 이상의 산성 하이드록실기가 보호된다. 하나 이상의 산성 하이드록실기가 보호되는 경우, 동일 또는 서로 다른 보호기가 사용되는데, 예를 들어, 에스테르는 다르거나 또는 동일할 수 있으며, 또는 혼합 아마이드 및 에스테르가 사용될 수 있다.

Greene (14-118 쪽)에 설명된 전형적인 하이드록시 보호기에는 치환된 메틸 및 알킬 에테르, 치환된 벤질 에테르, 실릴 에테르, 설포산 에스테르를 포함하는 에스테르 및 카보네이트가 포함된다. 예를 들면:

●에테르 (메틸, *t*-부틸, 알릴)이고;

●치환된 메틸 에테르 (메톡시메틸, 메틸티오메틸, *t*-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸, 벤질옥시메틸, *p*-메톡시벤질옥시메틸, (4-메톡시페녹시)메틸, 구아니아콜메틸, *t*-부트옥시메틸, 4-펜테닐옥시메틸, 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 테트라하이드로피란일, 3-브로모테트라하이드로피란일, 테트라하이드로피티오피란일, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라하이드로피란일, 4-메톡시테트라하이드로피티오피란일, 4-메톡시테트라하이드로피티오피란일 S,S-다이옥시도, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일, 1,4-다이옥산-2-일, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타하이드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조퓨란-2-일))이고;

●치환된 에틸 에테르 (1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸,

●*p*-클로로페닐, *p*-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질)이고;

●치환된 벤질 에테르 (*p*-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, *o*-니트로벤질, *p*-니트로벤질, *p*-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, *p*-시아노벤질, *p*-페닐벤질, 2- 및 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 *N*-옥시도, 디페닐메틸, *p,p'*-디니트로벤즈하이드릴, 5-

디벤조서베릴, 트리페닐메틸, α -나프틸디페닐메틸, p -메톡시페닐디페닐메틸, 디(p -메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p -메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나크릴옥시)페닐디페닐메틸, 4,4',4'-트리스(4,5-디클로로프탈리미도페닐)메틸, 4,4',4'-트리스(레뷰리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4'-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일메틸)비스(4',4'-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티올란-2-일, 벤즈이소티아졸릴 S,S -다이옥시도)이고;

●실릴 에테르 (트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트라이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸 t -헥실실릴, t -부틸디메틸실릴, t -부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리- p -크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, t -부틸메톡시페닐실릴)이고;

●에스테르 (포메이트, 벤조일포메이트, 아세테이트, 초로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p -클로로페녹시아세테이트, p -폴리-페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트(Levulinate), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트, 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p -페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트(메시토에이트))이고;

●카보네이트 (메틸, 9-플루오레닐메틸, 에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(페닐설포닐)에틸, 2-(트리페닐포스포니오)에틸, 이소부틸, 비닐, 알릴, p -니트로페닐, 벤질, p -메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o -니트로벤질, p -니트로벤질, S -벤질 티오카보네이트, 4-메톡시-1-나프틸, 메틸 디티오카보네이트)이고;

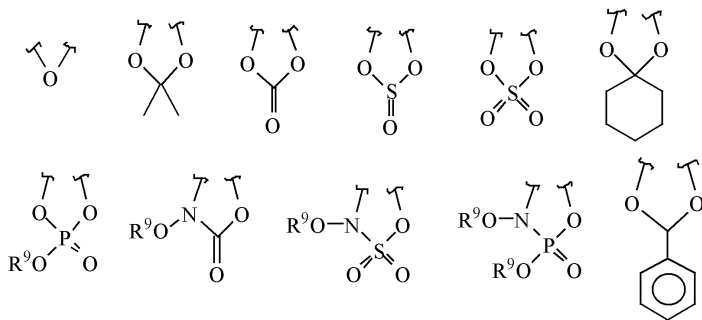
●보조 분해기 (2-아이오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o -(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포밀벤젠설포네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸 카보네이트, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트)이고; 기타 에스테르 (2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙신산, (E)-2-메틸-2-부테노에이트(타이그로에이트), o -(메톡시카보닐)벤조에이트, p -폴리-벤조에이트, α -나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N' -테트라메틸포스포로디아미데이트, N -페닐카바메이트, 붕산염, 디메틸포스포노티오닐, 2,4-디니트로페닐 설페네이트)이고;

●설포네이트 (설페이트, 메탄설포네이트 (메실레이트), 벤질설포네이트, 토실레이트).

전형적인 1,2-디올보호기 (그러므로, 일반적으로 두 개의 OH기가 보호작용기에 함께 결합됨)가 Greene 의118-142쪽에 설명되었으며, 여기에는 고리형 아세탈 및 케탈 (메틸렌, 에틸리덴, 1- t -부틸에틸리덴, 1-페닐에틸리덴, (4-메톡시페닐)에틸리덴, 2,2,2-트리클로로에틸리덴, 아세토나이드 (이소프로필리덴), 시클로펜틸리덴, 시클로헥실리덴, 시클로헵틸리덴, 벤질리덴, p -메톡시벤질리덴, 2,4-디메톡시벤질리덴, 3,4-디메톡시벤질리덴, 2-니트로벤질리덴)이고; 고리형 오르토 에스테르 (메톡시메틸렌, 에톡시메틸렌, 디메톡시메틸렌, 1-메톡시에틸리덴, 1-에톡시에틸리덴, 1,2-디메톡시에틸리덴, α -메톡시벤질리덴, 1-(N,N -디메틸아미노)에틸리덴 유도체, α -(N,N -디메틸아미노)벤질리덴 유도체, 2-옥사시클로펜틸리덴)이고; 실릴 그 유도체 (디- t -부틸실릴렌 기, 1,3-(1,1,3,3-테트라이소프로필디실록사닐리덴), 및 테트라- t -부트옥시디실록산-1,3-디일리덴), 고리형 카보네이트, 고리형 보로네이트, 에틸 보로네이트 및 페닐 보로네이트가 포함된다.

더 전형적으로는 1,2-디올보호기에는 표 B에 제시한 것들이 포함된다. 더 전형인 것으로는, 에폭사이드, 아세토나이드, 고리형 케탈 및 아릴 아세탈이 포함된다.

[표 B]



여기서, R⁹ 은 C₁-C₆ 알킬이다.

아미노 보호기

또 다른 보호기군에는 Greene, 315 내지 385 쪽에서 설명된 전형적인 아미노 보호기가 포함되며 다음의 것들을 포함한다.

● 카바메이트: (메틸 및 에틸, 9-플루오레닐메틸, 9(2-설포)플루오레닐메틸, 9-(2,7-디브로모)플루오레닐메틸, 2,7-디-*t*-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라하이드로티옥산틸)]메틸, 4-메톡시페나크릴)이고;

● 치환된 에틸: (2,2,2-트리초로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-페닐에틸, 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸, 1,1-디메틸-2-할로젠화에틸, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸, 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸, 1-메틸-1-(4-바이페닐릴)에틸, 1-(3,5-디-*t*-부틸페닐)-1-메틸에틸, 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸, 2-(*N,N*-디시클로헥실카복사미도)에틸, *t*-부틸, 1-아다만틸, 비닐, 알릴, 1-이소프로필알릴, 신아밀, 4-니트로신아밀, 8-퀴놀릴, *N*-하이드록시피페리딘릴, 알킬디티오, 벤질, *p*-메톡시벤질, *p*-니트로벤질, *p*-브로모벤질, *p*-클로로벤질, 2,4-디클로로벤질, 4-메틸설피닐벤질, 9-안트릴메틸, 디페닐메틸)이고;

● 보조 분해기: (2-메틸티오에틸, 2-메틸설포닐에틸, 2-(*p*-톨루엔설포닐)에틸, [2-(1,3-디시아닐)]메틸, 4-메틸티오펜, 2,4-디메틸티오펜, 2-포스포니오에틸, 2-트리페닐포스포니오이소프로필, 1,1-디메틸-2-시아노에틸, *m*-초로-*p*-아실옥시벤질, *p*-(디하이드록시보릴)벤질, 5-벤즈이소옥사졸릴메틸, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸)이고;

● 광분해성기: (*m*-니트로페닐, 3,5-디메톡시벤질, *o*-니트로벤질, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질, 페닐(*o*-니트로페닐)메틸)이고; 요소-형 그 유도체 (페노시아지닐-(10)-카보닐, *N*-*p*-톨루엔설포닐아미노카보닐, *N*-페닐아미노티오카보닐)이고;

● 기타 카바메이트: (*t*-아밀, *S*-벤질 티오카바메이트, *p*-시아노벤질, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로프로필메틸, *p*-테실옥시벤질, 디이소프로필메틸, 2,2-디메톡시카보닐비닐, *o*-(*N,N*-디메틸카복사미도)벤질, 1,1-디메틸-3-(*N,N*-디메틸카복사미도)프로필, 1,1-디메틸프로피닐, 디(2-피리딜)메틸, 2-푸라닐메틸, 2-아이오도에틸, 이소보리닐, 이소부틸, 이소니코티닐, *p*-(*p*'-메톡시페닐아조)벤질, 1-메틸시클로부틸, 1-메틸시클로헥실, 1-메틸-1-시클로프로필메틸, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸, 1-메틸-1-(*p*-페닐아조페닐)에틸, 1-메틸-1-페닐에틸, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸, 페닐, *p*-(페닐아조)벤질, 2,4,6-트리-*t*-부틸페닐, 4-(트리메틸암모늄)벤질, 2,4,6-트리메틸벤질)이고;

● 아마이드: (*N*-포밀, *N*-아세틸, *N*-초로아세틸, *N*-트리초로아세틸, *N*-트리플루오로아세틸, *N*-페닐아세틸, *N*-3-페닐프로피오닐, *N*-피콜리노일, *N*-3-피리딜카복사미드, *N*-벤조일페닐알라닐, *N*-벤조일, *N*-*p*-페닐벤조일)이고;

● 보조 분해 아마이드: (*N*-*o*-니트로페닐아세틸, *N*-*o*-니트로페녹시아세틸, *N*-아세토아세틸, (*N*'-디티오벤질옥시카보닐아미노)아세틸, *N*-3-(*p*-하이드록시페닐)프로피오닐, *N*-3-(*o*-니트로페닐)프로피오닐, *N*-2-메틸-2-(*o*-니트로페녹시)프로피오닐, *N*-2-메틸-2-(*o*-페닐아조페녹시)프로피오닐, *N*-4-클로로부티릴, *N*-3-메틸-3-니트로부티릴, *N*-*o*-니트로신나모일, *N*-아세틸메티오닌, *N*-*o*-니트로벤조일, *N*-*o*-(벤조일옥시메틸)벤조일, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온)이고;

●고리형 이미드 유도체: (*N*-프탈이미드, *N*-디시아숙시노일, *N*-2,3-디페닐말레오일, *N*-2,5-디메틸피롤릴, *N*-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로펜탄부가물, 5로 치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5로 치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1로 치환된 3,5-디니트로-4-피리도닐)이고;

●*N*-알킬 및 *N*-아릴 아민: (*N*-메틸, *N*-알릴, *N*-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸, *N*-3-아세톡시프로필, *N*-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일), 5차암모늄 염, *N*-벤질, *N*-디(4-메톡시페닐)메틸, *N*-5-디벤조서베릴, *N*-트리페닐메틸, *N*-(4-메톡시페닐)디페닐메틸, *N*-9-페닐플루오레닐, *N*-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌, *N*-페록에닐메틸, *N*-2-피콜릴아민 *N*-옥사이드)이고;

●이민 유도체: (*N*-1,1-디메틸티오메틸렌, *N*-벤질리덴, *N*-*p*-메톡시페닐리덴, *N*-디페닐메틸렌, *N*-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌, *N*-(*N,N*-디메틸아미노메틸렌, *N,N*-이소프로필리덴, *N*-*p*-니트로벤질리덴, *N*-살리실리덴, *N*-5-클로로살리실리덴, *N*-(5-클로로-2-하이드록시페닐)페닐메틸렌, *N*-시클로헥실리덴)이고;

●엔아민 유도체: (*N*-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐))이고;

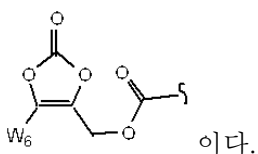
●*N*-금속 유도체 (*N*-붕소 그 유도체, *N*-디페닐보린 산 유도체, *N*-[페닐(펜타카보닐크롬- 또는 -텅스텐)]카베닐, *N*-구리 또는 *N*-아연 킬레이트)이고;

●*N*-*N* 유도체: (*N*-니트로, *N*-니트로소, *N*-옥사이드)이고;

●*N*-*P* 유도체: (*N*-디페닐포스포닐, *N*-디메틸티오포스포닐, *N*-디페닐티오포스포닐, *N*-디알킬 포스포릴, *N*-디벤질 포스포릴, *N*-디페닐 포스포릴)이고;

●*N*-*Si* 유도체, *N*-*S* 유도체, 및 *N*-설페닐 유도체: (*N*-벤젠설페닐, *N*-*o*-니트로벤젠설페닐, *N*-2,4-디니트로벤젠설페닐, *N*-펜타클로로벤젠설페닐, *N*-2-니트로-4-메톡시벤젠설페닐, *N*-트리페닐메틸설페닐, *N*-3-니트로피리딘설페닐)이고; *N*-설포닐 유도체 (*N*-*p*-톨루엔설포닐, *N*-벤젠설포닐, *N*-2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠설포닐, *N*-2,4,6-트리메톡시벤젠설포닐, *N*-2,6-디메틸-4-메톡시벤젠설포닐, *N*-펜타메틸벤젠설포닐, *N*-2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠설포닐, *N*-4-메톡시벤젠설포닐, *N*-2,4,6-트리메틸벤젠설포닐, *N*-2,6-디메톡시-4-메틸벤젠설포닐, *N*-2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-설포닐, *N*-메탄설포닐, *N*-β트리메틸실레탄설포닐, *N*-9-안트라센설포닐, *N*-4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠설포닐, *N*-벤질설포닐, *N*-트리플루오로메틸설포닐, *N*-페나크릴설포닐).

더 전형적인 보호된 아미노기는 카바메이트 및 아마이드를 포함하며, 더욱 더 전형적인 것으로는 -NHC(O)R¹ 또는 -N=CR¹N(R¹)₂가 포함된다. 아미노 또는 -NH(R⁵)의 전구 약물로 유용한 또 다른 보호기는:



예를 들면, Alexander, J. 외. (1996) *J. Med. Chem.* 39:480-486 참조.

아미노산 및 폴리펩타이드 보호기 및 복합체

본 발명의 화합물의 아미노산 또는 폴리펩타이드 보호기는 R¹⁵NHCH(R¹⁶)C(O)-구조를 갖는데, 여기서, R¹⁵는 H, 아미노산 또는 폴리펩타이드 잔기이고, R⁵ 및 R¹⁶은 이하에 정의된다.

R¹⁶은 저급 알킬, 또는 아미노, 카복실, 아마이드, 카복실 에스테르, 하이드록실, C₆-C₇ 아릴, 구아니디닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 설파이드릴, 설폭사이드, 및/또는 알킬포스페이트로 치환된 저급 알킬 (C₁-C₆)이다. R¹⁰은 아미노산 αN과 함께 프롤린 잔기 (R¹⁰ = -CH₂)₃-)를 형성하기도 한다. 그러나, R¹⁰은 일반적으로, 예컨대, H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(CH₃)₂

2 , $-\text{CHCH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{SH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ 및 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)-\text{NH}_2$ 등의 천연 아미노산의 측쇄기이다. R^{10} 은 1-구아니디노프로프-3-일, 벤질, 4-하이드록시벤질, 이미다졸-4-일, 인돌-3-일, 메톡시페닐 및 에톡시페닐을 포함하기도 한다.

또 다른 보호기 군에는 아미노 함유 화합물의 잔기, 특히 아미노산, 폴리펩타이드, 보호기, $-\text{NHSO}_2\text{R}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, NH_2 또는 $-\text{NH}(\text{R})(\text{H})$ 를 포함하므로써, 여기서, 예를 들면, 카복실산은 아민과 반응하여, 즉, 커플링되어 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 와 같이 아마이드를 형성한다. 포스폰산은 아민과 반응하여 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})(\text{NR}_2)$ 인 포스폰아미데이트를 형성한다.

일반적으로, 아미노산은 $\text{R}^{17}\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{R}^{16})\text{NH}-$ 구조를 가진다. 여기서, R^{17} 는 $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, 아미노산 또는 $\text{P}(\text{O})(\text{OR})(\text{NR}_2)$ 잔기이다. 아미노산은 저분자량 화합물로서, 약 1000 MW 미만이며, 이들은 적어도 하나의 아미노 또는 이미노기 및 적어도 하나의 카복실기를 포함한다. 일반적으로 아미노산은 자연에서 찾을 수 있다. 다시 말해, 생체물질 예컨대, 박테리아 또는 다른 미생물, 식물, 동물 또는 인간에서 검출될 수 있다. 적합한 아미노산은 전형적으로 α 아미노산, 다시 말해, 하나의 카복실기의 탄소원자로부터 단일 치환 또는 비치환된 α 탄소원자에 의해 분리된 하나의 아미노 또는 이미노 질소 원자를 특징으로 하는 화합물이다. 소수성 잔기, 예컨대, 모노- 또는 디-알킬 또는 아릴 아미노산, 시클로알킬아미노산 등이 특히 관심의 대상이 된다. 이러한 잔기는 모약물의 분배 계수를 증가시켜 세포 투과성에 기여한다. 전형적으로, 이러한 잔기는 설프하이드릴 또는 구아니디노 치환기를 함유하지 않는다.

천연 아미노산 잔기는 식물, 동물 또는 미생물, 특히 이들의 단백질 내에서 생체적으로 존재하는 잔기이다. 가장 전형적으로, 폴리펩타이드는 실질적으로 이러한 천연아미노산 잔기로 구성되어 있다. 이러한 아미노산에는 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 메티오닌, 글루탐산, 아스파르트산, 라이신, 하이드록시라이신, 아르기닌, 히스티딘, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 프롤린, 아스파라긴, 글루타민 및 하이드록시프롤린이 있다. 추가로, 인공 아미노산, 예를 들면, ν -알라닌, 페닐글리신 및 호모아르기닌이 또한 포함된다. 일반적으로 접하게 되는 유전자가 암호화되지 않은 아미노산 또한 본 발명에 사용될 수 있다. 본 발명에 사용되는 모든 아미노산은 D- 또는 L-형의 광학이성질체일 수 있다. 또한, 다른 펩티드구조 유사체도 역시 본 발명에 유용하다. 일반적인 개관을 위해서는, Spatola, A. F., Chemistry 및 Biochemistry of Amino acids, Peptides and Proteins, B. Weinstein, eds., Marcel Dekker, New York, p. 267 (1983)를 참조할 수 있다.

보호기가 단일 아미노산 잔기 또는 폴리펩타이드인 경우, 이들은 대안적으로, 본 발명의 화합물의 치환기 A^1 , A^2 또는 A^3 의 R^3 에서 치환된다. 이러한 복합체는 아미노산의 카복실기 (또는 예를 들면, 폴리펩타이드의 C-말단 아미노산)간의 아마이드 결합의 형성에 의해 생성된다. 이와 유사하게, 복합체는 아미노산 또는 폴리펩타이드의 R^3 및 아미노기 사이에서 형성된다. 일반적으로, 하나 이상의 가능한 위치에 아미노산을 도입하는 것은 본 발명의 범위 내이지만, 모 분자 내의 임의의 부위 중에서 단 하나만이 전술한 아미노산으로 아마이드화 된다. 일반적으로, R^3 의 카복실기는 아미노산으로 아마이드화된다. 일반적으로, 아미노산의 α -아미노 또는 α -카복실기 또는 폴리펩타이드의 말단 아미노 또는 카복실기는 모 작용기에 결합되어 있다, 다시 말해, 아미노산 측쇄 내의 카복실 또는 아미노기는, 일반적으로, (이하에 추가로 설명될 복합체의 합성 과정에서 이러한 기가 보호될 필요가 있더라도) 모화합물과 아마이드 결합을 형성하는데 사용되지 않는다.

아미노산 또는 폴리펩타이드의 카복실기 함유 측쇄에 관해서는, 카복실기는 대안적으로, 예를 들면, R^1 에 의해 차단되거나, R^5 로 에스테르화 또는 아마이드화된다. 이와 유사하게, 아미노 측쇄 R^{16} 는 대안적으로, R^1 에 의해 차단되거나 또는 R^5 로 치환된다.

모분자에 결합하는 것과 같이, 측쇄 아미노기 또는 카복실기와 결합한 이러한 에스테르 또는 아마이드는, 대안적으로, 생체 내 또는 시험관 내에서 산성 ($\text{pH} < 3$) 또는 염기성 ($\text{pH} > 10$) 조건 하에서 가수분해될 수 있다. 대안적으로, 이들은 인간의 위장관 내에서 실질적으로 안정하나, 혈액 또는 세포 내의 환경에서 효소적으로 가수분해된다. 에스테르 또는 아미노산 또는 폴리펩타이드 아마이드는 또한 유리 아미노 또는 카복실기를 함유하는 모분자의 제조를 위한 중간체로서 유용하다. 모화합물의 유리산 또는 염기는, 예를 들면, 공지의 가수분해 방법에 의해, 본 발명의 에스테르 또는 아미노산 또는 폴리펩타이드 복합체로부터 손쉽게 형성된다.

아미노산 잔기에 하나 이상의 키랄 중심이 있다면, D, L, 메소, 트레오 또는 에리스로(적절하다면) 라세메이트, 스케일메이트 또는 이들의 혼합물 등의 어느 것도 사용될 수 있다. 일반적으로, 중간체가 비효소적으로 가수분해된다면 (아미드가 유

리산 또는 유리된 아민을 위해 화학 중간체로 사용되는 경우와 마찬가지로), D 이성질체가 유용하다. 다른 한편으로, L 이성질체는 더욱 범용인 바, 이는 비효소적 및 효소적 가수분해 모두에 영향을 받기 쉽기 때문이며, 위장관 내의 아미노산 또는 디펩티드 수송계에 의해 더 효율적으로 수송되기 때문이다.

잔기가 R^x 또는 R^y 로 표시된 적합한 아미노산의 예에는 다음이 포함된다:

글리신;

아미노폴리카복실산, 예를 들어, 아스파르트산, β -하이드록시아스파르트산, 글루탐산, β -하이드록시글루탐산, β -메틸아스파르트산, β -메틸글루탐산, β,β -디메틸아스파르트산, γ -하이드록시글루탐산, β,γ -디하이드록시글루탐산, β -페닐글루탐산, γ -메틸렌글루탐산, 3-아미노아디프산, 2-아미노피멜산, 2-아미노스베린산 및 2-아미노세바신산;

글루타민 및 아스파라긴 등의 아미노산 아미드;

아르기닌, 라이신, β -아미노알라닌, γ -아미노부티린, 오르니틴, 시트룰린, 호모아르기닌, 호모시트룰린, 하이드록시라이신, 알로하이드록실린 및 디아미노부티르산 등의 폴리아미노- 또는 폴리염기-모노카복실산;

히스티딘 등의 다른 염기 아미노산 잔기;

디아미노 디카복실산, 예컨대, α,α -디아미노 노숙신산, α,α -디아미노글루타르산, α,α -디아미노아디프산, α,α -디아미노피멜산, α,α -디아미노- β - 하이드록시피멜산, α,α -디아미노스베린산, α,α -디아미노아젤라산, 및 α,α -디아미노 세바신산;

이미노산, 예컨대, 프롤린, 하이드록시프롤린, 알로하이드록시프롤린, γ -메틸프롤린, 피페콜산, 5-하이드록시피페콜산, 및 아제티딘-2-카복실산;

모노- 또는 디-알킬 (전형적인 C_1 - C_8 분지형 또는 노말) 아미노산, 예컨대, 알라닌, 발린, 류신, 알릴글리신, 부티린, 노르발린, 노르류신, 헵틸린, α -메틸세린, α -아미노- α -메틸- γ -하이드록시발레르산, α -아미노- α -메틸- δ -하이드록시발레르산, α -아미노- α -메틸- ϵ -하이드록시카프로산, 이소발린, α -메틸글루탐산, α -아미노이소부티르산, α -아미노디에틸아세트산, α -아미노디이소프로필아세트산, α -아미노디-n-프로필아세트산, α -아미노디이소부틸아세트산, α -아미노디-n-부틸아세트산, α -아미노에틸이소프로필아세트산, α -아미노-n-프로필아세트산, α -아미노디이소아미아세트산, α -메틸아스파르트산, α -메틸글루탐산, 1-아미노시클로프로판-1-카복실산, 이소류신, 알로이소류신, 3차-류신, β -메틸트립토판 및 α -아미노- β -에틸- β -페닐프로피온산;

β -페닐세리닐;

지방족 α -아미노- β -하이드록시 산, 예를 들어, 세린, β -하이드록시류신, β -하이드록시노르류신, β -하이드록시노르발린, 및 α -아미노- β -하이드록시스테아르산;

α -아미노, α -, γ -, δ - 또는 ϵ -하이드록시 산, 예컨대, 호모세린, δ -하이드록시노르발린, γ -하이드록시노르발린 및 ϵ -하이드록시노르류신 잔기; 카나빈 및 카나린; γ -하이드록시오르니틴;

2-헥소사민산 등의 D-글루코사민산 또는 D-갈락토사민산;

α -아미노- β -티올, 예컨대, 페니실아민, β -티올노르발린 또는 β -티올부티린;

시스테인, 호모시스틴, β -페닐메티오닌, 메티오닌, S-알릴-L-시스테인 설폭사이드, 2-티올히스티딘, 시스타티오닌, 및 시스테인 또는 호모시스테인의 티올에테르를 포함하는 황 함유 아미노산 잔기;

페닐알라닌, 트립토판 및 고리로 치환된 α -아미노산 예컨대 페닐- 또는 시클로헥실아미노산 α -아미노페닐아세트산, α -아미노시클로헥실 아세트산 및 α -아미노- β -시클로헥실프로피온산; 아릴, 저급 알킬, 하이드록시, 구아니디노, 옥시알킬에테르, 니트로, 황 또는 할로겐으로 치환된 페닐 (예를 들어, 티로신, 메틸티로신 및 o-클로로-, p-클로로-, 3,4-디클로로-,

o-, *m*- 또는 *p*-메틸-, 2,4,6-트리메틸-, 2-에톡시-5-니트로-, 2-하이드록시-5-니트로- 및 *p*-니트로-페닐알라닌)을 포함하는 페닐알라닌 유사체 및 그 유도체; 퓨릴-, 티엔일-, 피리딜-, 피리미디닐-, 퓨리닐- 또는 나프틸-알라닌; 및 키누레닌, 3-하이드록시키누레닌, 2-하이드록시트립토판 및 4-카복실트립토판을 포함하는 트립토판 유사체 및 그 유도체;

사르코신 (N-메틸글리신), N-벤질글리신, N-메틸알라닌, N-벤질알라닌, N-메틸페닐알라닌, N-벤질페닐알라닌, N-메틸발린 및 N-벤질발린을 포함하는 α -아미노 치환 아미노산; 및

세린, 트레오닌, 알로트레오닌, 포스포세린 및 포스포트레오닌을 포함하는 α -하이드록시 및 치환 α -하이드록시 아미노산.

폴리펩타이드는 아마이드 결합에 의해 하나의 아미노산 단량체의 카복실기가 인접 아미노산 단량체의 아미노 또는 이미노기에 결합된 아미노산의 중합체이다. 폴리펩타이드에는 디펩타이드, 저분자량 폴리펩타이드 (약 1500-5000 MW) 및 단백질이 포함된다. 단백질은 대안적으로, 3, 5, 10, 50, 75, 100 또는 그 이상의 잔기를 함유하며, 적합하게는 실질적으로 인간, 동물, 식물 또는 미생물 단백질과 서열이 동일한 것이다. 이들은 효소 (예를 들어, 하이드로젠 페록시다아제) 및 면역 반응을 일으키는 면역원, 예컨대, KLH, 또는 항체 또는 단백질의 타입 등을 포함한다. 폴리펩타이드의 특성 및 정제는 매우 다양하다.

폴리펩타이드 아미데이트는 폴리펩타이드(투여된 동물 내에서 이들이 면역원이 아닌 경우)에 대하여, 또는 본 발명 화합물의 나머지 부분 상의 에피토프(epitopes)에 대하여 항체를 형성시키는 면역원으로 유용하다.

모체 비펩티드 화합물과 결합할 수 있는 항체는 예를 들면, 모화합물의 진단 또는 제조에 있어서, 혼합물로부터 모 화합물을 분리하는데 사용된다. 모화합물 및 폴리펩타이드의 복합체는, 일반적으로, 유사종 동물의 폴리펩타이드보다 더 면역원적이며, 그러므로 이에 대한 항체 형성을 촉진함으로써 폴리펩타이드를 더 면역원적으로 만든다. 따라서, 폴리펩타이드 또는 단백질은 항체를 형성하기 위해서 전형적으로 사용하는 동물, 예를 들어, 토끼, 마우스, 말, 또는 레트의 체내에서 면역원이 될 필요는 없다. 그러나 최종 생성물 복합체는 적어도 하나의 상기 동물에서 면역원적이어야만 한다. 폴리펩타이드는, 대안적으로, 산성 헤테로원자에 인접한 첫 번째 및 두 번째 잔기 사이의 펩타이드 결합에서 펩티드 분해 효소 절단 부위를 포함할 수 있다. 이러한 절단 부위는 효소인식 구조에 의해 측면에 위치한다. 예를 들어, 잔기의 특정 서열은 펩티드 분해 효소에 의해 인식된다.

본 발명의 폴리펩타이드 복합체의 분해를 위한 펩티드 분해 효소가 잘 알려져 있으며, 특히, 카복실 펩티다아제를 포함한다.

카복시펩티다아제는 C-말단 잔기를 제거함으로써 폴리펩타이드를 분해하며, 특정 C-종결 서열의 많은 경우에 있어서 특이적이다. 이러한 효소 및 이들의 기질에 대한 조건이 일반적으로 알려져 있다. 예를 들면, (잔기 및 유리 카복실 종단의 주어진 한쌍을 가진) 디펩타이드는 이들의 α -아미노기와 본 발명의 화합물의 인 또는 탄소원자와 공유 결합되어 있다. 청구항에서, W_1 는 포스포네이트라면, 펩타이드는 적절한 펩티드 분해 효소에 의해 인접 아미노산 잔기의 카복실을 이탈시켜 자동적 촉매반응으로 포스포노아미데이트 결합을 절단시킬 것으로 기대된다.

(이들의 단일문자코드로 지정된)적합한 디펩티드 기는 AA, AR, AN, AD, AC, AE, AQ, AG, AH, AI, AL, AK, AM, AF, AP, AS, AT, AW, AY, AV, RA, RR, RN, RD, RC, RE, RQ, RG, RH, RI, RL, RK, RM, RF, RP, RS, RT, RW, RY, RV, NA, NR, NN, ND, NC, NE, NQ, NG, NH, NI, NL, NK, NM, NF, NP, NS, NT, NW, NY, NV, DA, DR, DN, DD, DC, DE, DQ, DG, DH, DI, DL, DK, DM, DF, DP, DS, DT, DW, DY, DV, CA, CR, CN, CD, CC, CE, CQ, CG, CH, CI, CL, CK, CM, CF, CP, CS, CT, CW, CY, CV, EA, ER, EN, ED, EC, EE, EQ, EG, EH, EI, EL, EK, EM, EF, EP, ES, ET, EW, EY, EV, QA, QR, QN, QD, QC, QE, QQ, QG, QH, QI, QL, QK, QM, QF, QP, QS, QT, QW, QY, QV, GA, GR, GN, GD, GC, GE, GQ, GG, GH, GI, GL, GK, GM, GF, GP, GS, GT, GW, GY, GV, HA, HR, HN, HD, HC, HE, HQ, HG, HH, HI, HL, HK, HM, HF, HP, HS, HT, HW, HY, HV, IA, IR, IN, ID, IC, IE, IQ, IG, IH, IL, IK, IM, IF, IP, IS, IT, IW, IY, IV, LA, LR, LN, LD, LC, LE, LQ, LG, LH, LI, LL, LK, LM, LF, LP, LS, LT, LW, LY, LV, KA, KR, KN, KD, KC, KE, KQ, KG, KH, KI, KL, KK, KM, KF, KP, KS, KT, KW, KY, KV, MA, MR, MN, MD, MC, ME, MQ, MG, MH, MI, ML, MK, MM, MF, MP, MS, MT, MW, MY, MV, FA, FR, FN, FD, FC, FE, FQ, FG, FH, FI, FL, FK, FM, FF, FP, FS, FT, FW, FY, FV, PA, PR, PN, PD, PC, PE, PQ, PG, PH, PI, PL, PK, PM, PF, PP, PS, PT, PW, PY, PV, SA, SR, SN, SD, SC, SE, SQ, SG, SH, SI, SL, SK, SM, SF, SP, SS, ST, SW, SY, SV, TA, TR, TN, TD, TC, TE, TQ, TG, TH, TI, TL, TK, TM, TF, TP, TS, TT, TW, TY, TV, WA, WR, WN, WD, WC, WE, WQ, WG, WH, WI, WL, WK, WM, WF, WP, WS, WT, WW, WY, WV, YA, YR, YN, YD, YC, YE, YQ, YG, YH, YI, YL, YK, YM, YF, YP, YS, YT, YW, YY, YV, VA, VR, VN, VD, VC, VE, VQ, VG, VH, VI, VL, VK, VM, VF, VP, VS, VT, VW, VY 및 VV 이다.

트리펩타이드 잔기도 역시 보호기로서 유용하다. 포스포네이트기가 보호될 경우, 그 서열 $-X^4\text{-pro-}X^5-$ (여기서, X^4 는 아미노산 잔기 중 어느 것이라도 가능하며, X^5 는 아미노산 잔기, 프롤린의 카복실 에스테르, 또는 수소)은 루미날 카복실 펩티다아제에 의해 절단되어 유리 카복실기를 가진 X^4 가 된다, 이는 차례로 자동적인 축매 반응에 의해 포스포노아미데이트 결합을 절단하게 된다. X^5 의 카복실기는, 대안적으로, 벤질로 에스테르화된다.

디펩타이드 또는 트리펩타이드 류는 알려진 수송 특성 및/또는 장 점막 또는 다른 세포 유형으로의 전달에 영향을 미칠 수 있는 펩티다아제에 대한 감수성에 기초하여 선택될 수 있다. α -아미노기가 없는 디펩타이드 및 트리펩타이드는 장 점막 세포의 용모 경계막에서 발견되는 펩타이드 전달체를 위한 수송기질이 된다(Bai, J.P.F., (1992) *Pharm Res.* 9:969-978). 수송 능력이 있는 펩타이드는 그러므로 아미데이트 화합물의 생체이용율을 증진시키는데 이용될 수 있다. D 배열 상태의 하나 이상의 아미노산을 가지는 디- 또는 트리펩타이드는 또한 펩타이드 전달과 양립성이며, 본 발명의 아미데이트 화합물에서 활용될 수 있다. D 배열의 아미노산은 디- 또는 트리펩타이드의 아미노펩티다아제 N과 같은 용모 경계에 통상적인 프로테아제에 의한 가수분해에 대한 감수성을 저하시키기 위해 사용될 수 있다. 또한, 디- 또는 트리펩타이드는, 대안으로서, 장 내막에서 발견되는 프로테아제에 의한 가수분해에 대한 이들의 상대적 내성에 기초하여 선택된다. 예를 들면, asp 및/또는 glu가 부족한 트리펩타이드 또는 폴리펩타이드는 아미노펩티다아제 A에 있어서 불량한 기질이며, 소수성 아미노산 (leu, tyr, phe, val, trp)의 N-말단 부위의 아미노산 잔기가 없는 디- 또는 트리펩타이드는 엔도펩티다아제에 대하여 불량한 기질이며, 유리 카복실 말단의 끝에서 두번째 위치에 있는 전구 잔기가 없는 펩타이드는 카복실펩티다아제 P에 대하여 불량한 기질이다. 이와 유사한 고려사항들이 세포질, 신장, 간, 혈청 또는 다른 펩티다아제에 의한 가수분해에 상대적으로 내성이 강한 또는 상대적으로 민감한 펩타이드를 선택하기 위하여 적용될 수 있다. 이러한 잘절단되지 않는 폴리펩타이드 아미데이트는 면역원이 되거나, 면역원을 생성하기 위하여 단백질에 결합하기에 유용하다.

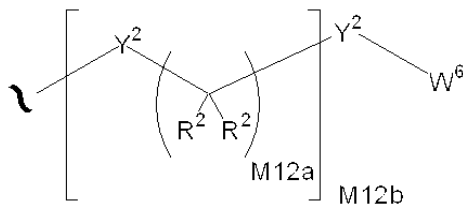
본 발명의 특정 실시 상태

라디칼, 치환기 및 범위의 특정값 및 본원에서 설명된 본 발명의 특정 실시상태는 단지 예시일 뿐이며; 이들은 다른 정의된 값 또는 정의된 범위 내의 다른 값을 배제하는 것은 아니다.

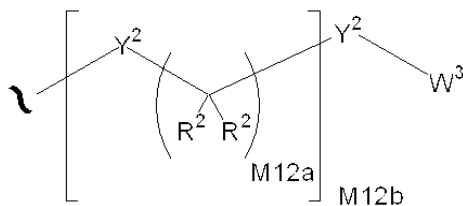
본 발명의 특정 실시상태에서, 복합체는 직접적으로 또는 연결기를 통하여 간접적으로 하나 이상의 포스포네이트기로 치환된 화합물이며; 이는 필요에 따라 하나 이상의 기 A^0 로 치환되며; 또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염이다. 여기서:

A^0 는 A^1 , A^2 또는 W^3 이고;

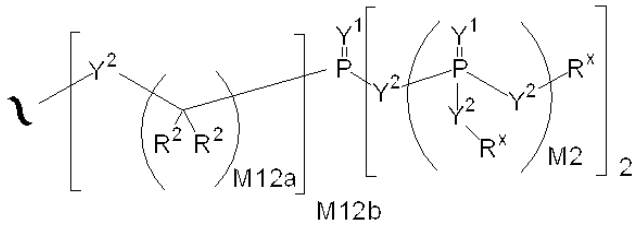
A^1 는:



A^2 는:



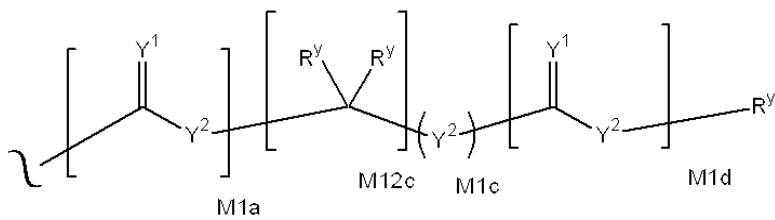
A^3 는:



Y^1 는 독립적으로 O, S, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, 또는 $N(N(R^x)(R^x))$ 이고;

Y^2 는 독립적으로 결합, O, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, $N(N(R^x)(R^x))$, $-S(O)_{M2-}$, 또는 $-S(O)_{M2-}S(O)_{M2-}$ 이고;

R^x 는 독립적으로 H, R^1 , W^3 , 보호기 또는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



여기서:

R^y 는 독립적으로 H, W^3 , R^2 또는 보호기이고;

R^1 는 독립적으로 H 또는 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬이고;

R^2 는 독립적으로 H, R^1 , R^3 또는 R^4 인데, 여기서, 각 R^4 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된 것이거나 또는 탄소 원자에서 함께 결합하여, 두 개의 R^2 기는 3 내지 8개의 탄소 고리를 형성하고, 상기 고리는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환될 수 있으며;

R^3 은 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 또는 R^{3d} 인데, 만일, R^3 가 헤테로원자에 결합된 경우라면, R^3 은 R^{3c} 또는 R^{3d} 이고;

R^{3a} 는 F, Cl, Br, I, $-CN$, N_3 또는 $-NO_2$ 이고;

R^{3b} 는 Y^1 이고;

R^{3c} 는 $-R^x$, $-N(R^x)(R^x)$, $-SR^x$, $-S(O)R^x$, $-S(O)_2R^x$, $-S(O)(OR^x)$, $-S(O)_2(OR^x)$, $-OC(Y^1)R^x$, $-OC(Y^1)OR^x$, $-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-SC(Y^1)R^x$, $-SC(Y^1)OR^x$, $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-N(R^x)C(Y^1)R^x$, $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$, 또는 $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이고;

R^{3d} 은 $-C(Y^1)R^x$, $-C(Y^1)OR^x$ 또는 $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이고;

R^4 은 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬, 탄소원자가 2 내지 18 개인 알케닐, 또는 탄소원자가 2 내지 18 개인 알키닐이고;

R^5 은 R^4 인데, 여기서, 각 R^4 는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된 것이며;

R^{5a} 는 독립적으로 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬렌, 탄소원자가 2 내지 18 개인 알케닐렌, 또는 탄소원자가 2 내지 18 개인 알키닐렌이고, 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 중의 어느 하나는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된 것이며;

W^3 는 W^4 또는 W^5 이고;

W^4 은 R^5 , $-C(Y^1)R^5$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^5$, 또는 $-SO_2W^5$ 이고;

W^5 는 카보사이클 또는 헤테로사이클로서, 여기서, W^5 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^2 기로 치환된다;

W^6 는 독립적으로 1, 2 또는 3 개의 A^3 기로 치환된 W^3 이며;

$M2$ 은 0, 1 또는 2;

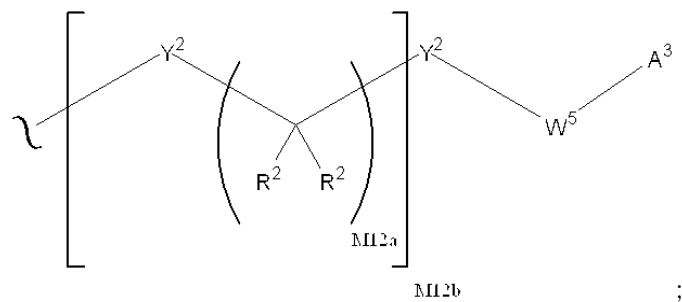
$M12a$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

$M12b$ 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

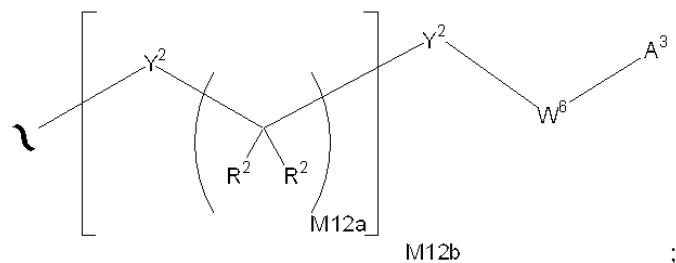
$M1a$, $M1c$, 및 $M1d$ 는 독립적으로 0 또는 1이고;

$M12c$ 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이다.

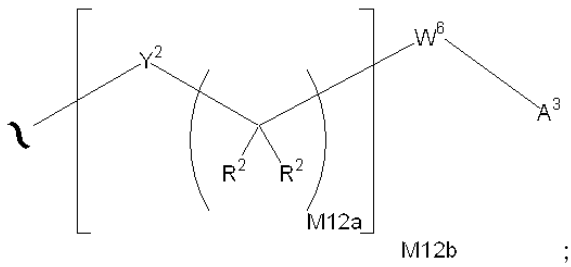
또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A^1 는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



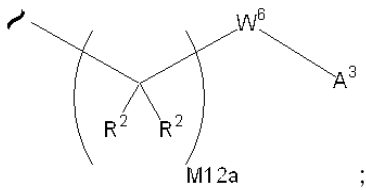
또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A^1 는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



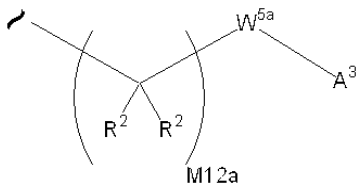
또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A^1 는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A¹는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.

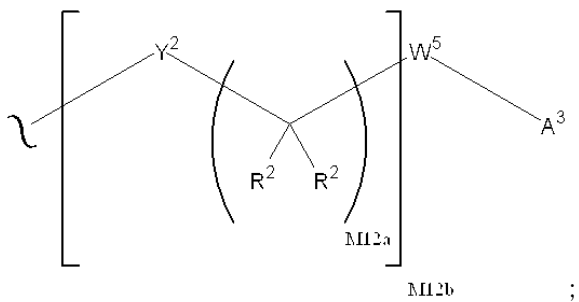


또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A¹는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.

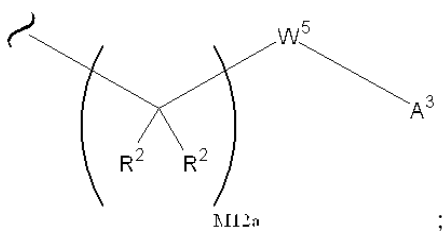


W^{5a}는 카보사이클 또는 헤테로사이클인데, 여기서, W^{5a}는 독립적으로 0 또는 1개의 R²기로 치환된다. M12a의 구체적인 값은 1이다.

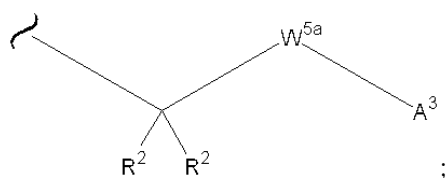
또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A¹는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A¹는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.

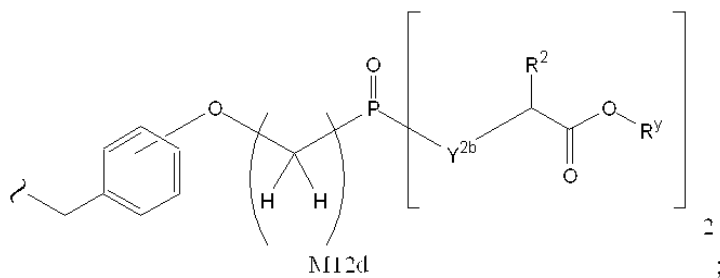


또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A¹는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



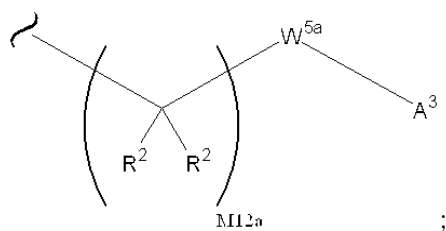
여기서, W^{5a}는 카보사이클로서, 독립적으로 0 또는 1개의 R²기로 치환된다;

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A¹는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



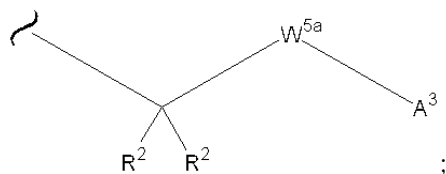
여기서, Y^{2b}는 O 또는 N(R²)이고; M12d은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A¹는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



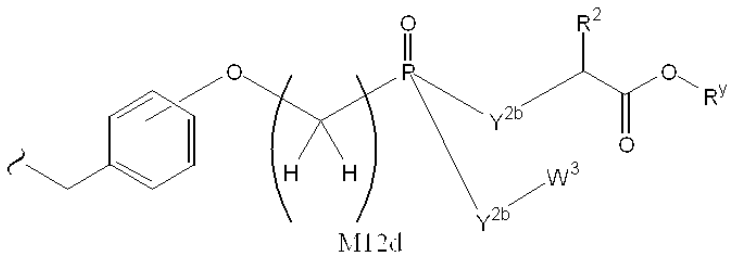
여기서, W^{5a}는 카보사이클이고, 독립적으로 0 또는 1개의 R²기로 치환된다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A¹는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



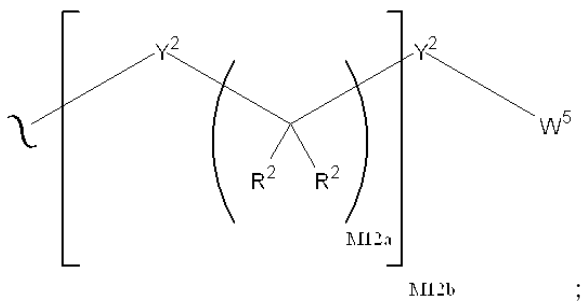
여기서, W^{5a}는 카보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서, W^{5a}는 독립적으로 0 또는 1개의 R²기로 치환된다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A¹는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.

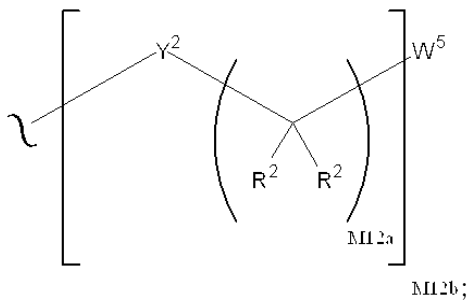


여기서, Y^{2b} 는 O 또는 $N(R^2)$ 이고; M12d은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

본 발명의 특정 실시상태에서, A^2 는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



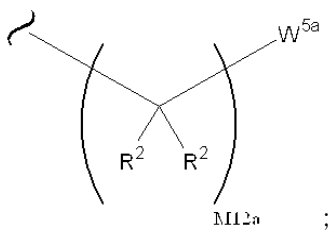
또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A^2 는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, M12b는 1이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, M12b는 0이고, Y^2 는 결합이며, W^5 는 카보사이클 또는 헤테로사이클인데, 여기서, W^5 는, 대안적으로, 독립적으로 1, 2 또는 3개의 R^2 기로 치환된다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A^2 는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.

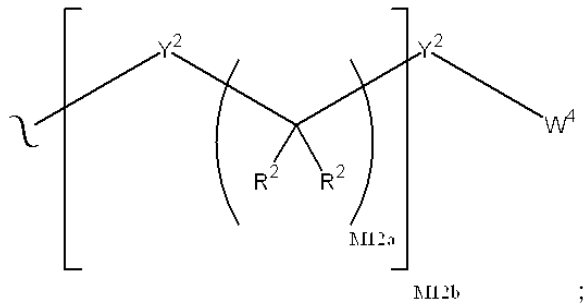


여기서, W^{5a} 는 카보사이클 또는 헤테로사이클인데, 여기서, W^{5a} 는 대안적으로, 및 독립적으로 1, 2 또는 3의 R^2 기로 치환된다.

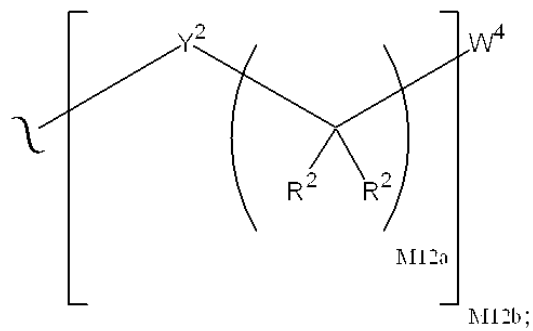
또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, M12a는 1이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A²는 페닐, 치환된 페닐, 벤질, 치환된 벤질, 피리딜 및 치환된 피리딜로부터 선택된다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A²는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.

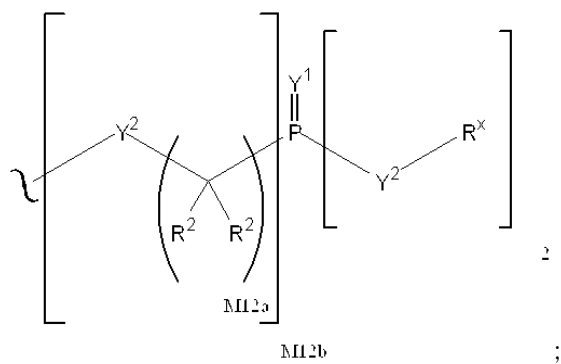


또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A²는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.

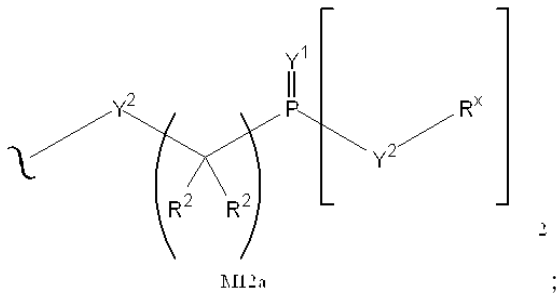


또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, M12b는 1이다.

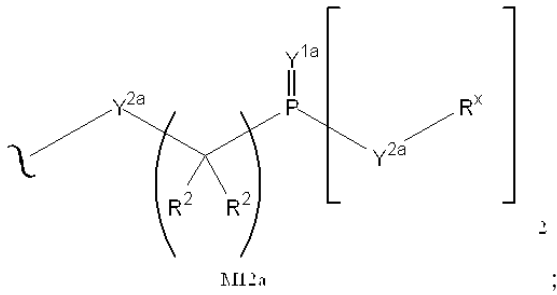
본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.

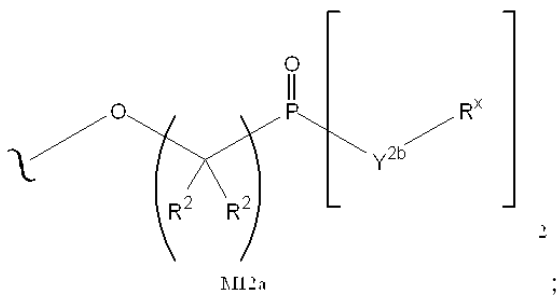


또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



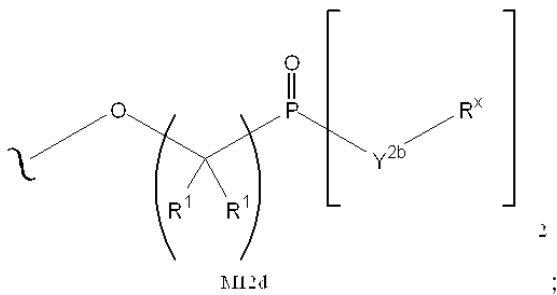
여기서, Y^{1a}는 O 또는 S이고; Y^{2a}는 O, N(R^x) 또는 S이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



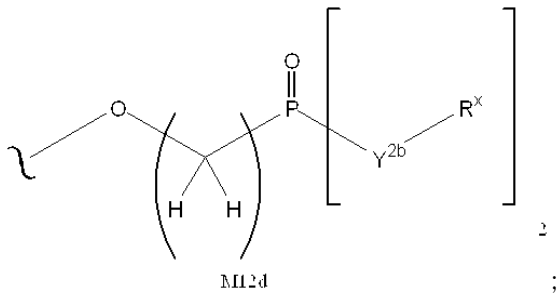
여기서, Y^{2b}는 O 또는 N(R^x)이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



여기서, Y^{2b}는 O 또는 N(R^x)이고; M12d은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

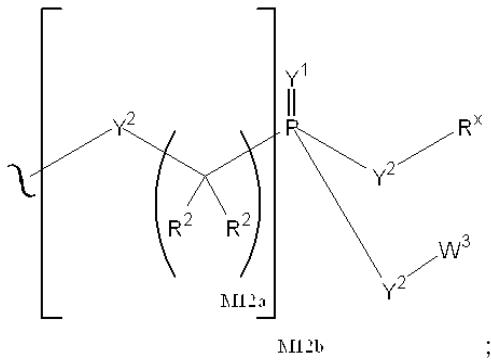
또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



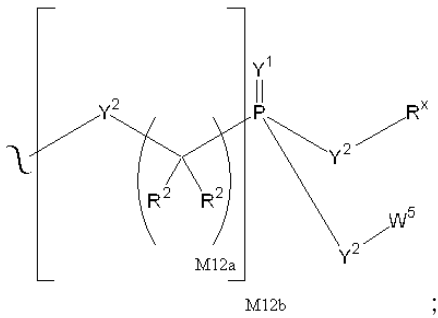
여기서, Y^{2b} 는 O 또는 N(R_x)이고; M12d은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, M12d는 1이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.

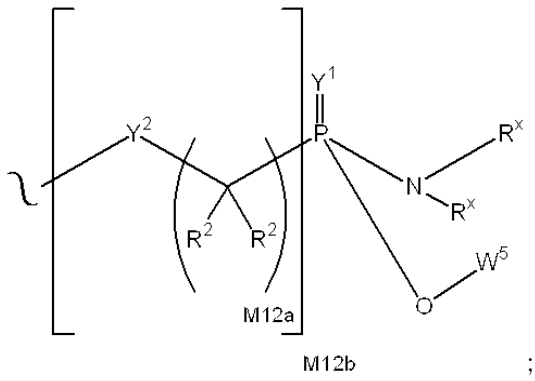


또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



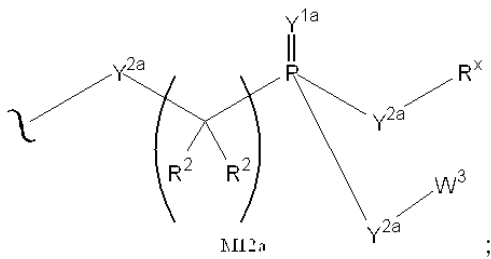
또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, W⁵는 카보사이클이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



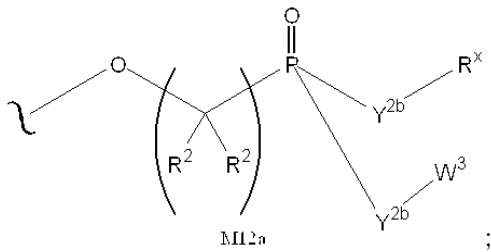
또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, W⁵는 페닐이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



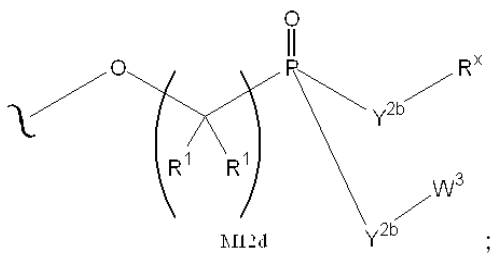
여기서, Y^{1a}는 O 또는 S 이고; Y^{2a}는 O, N(R^x) 또는 S이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



여기서, Y^{2b}는 O 또는 N(R^x)이다.

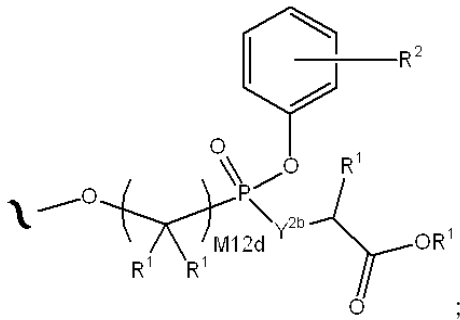
또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



여기서, Y^{2b}는 O 또는 N(R^x)이고; M12d은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

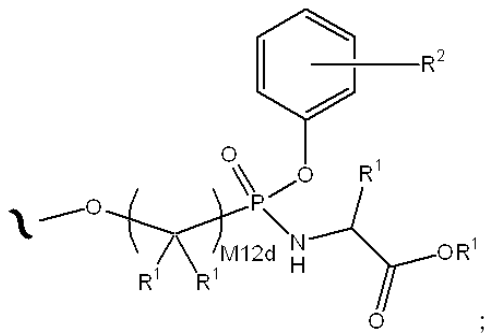
또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, R¹은 H이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.

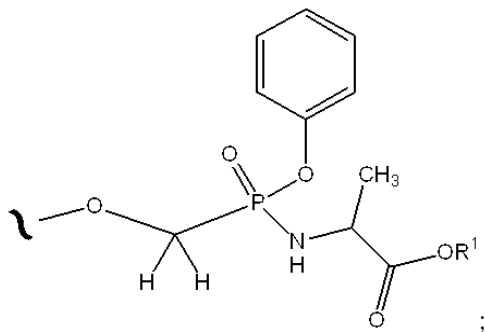


여기서, 페닐 카보사이클은 0, 1, 2 또는 3 개의 R²기로 치환된다.

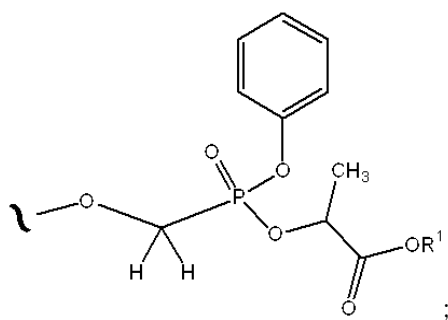
또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



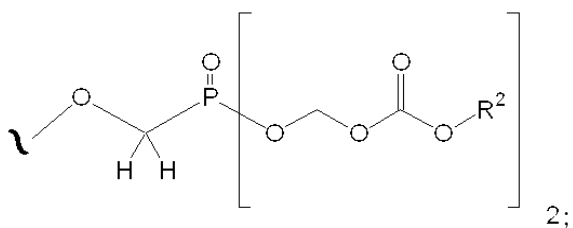
또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



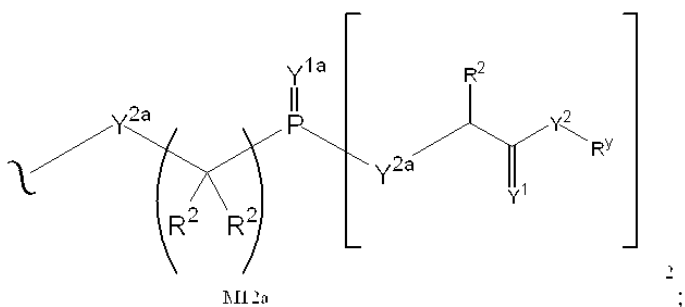
또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.

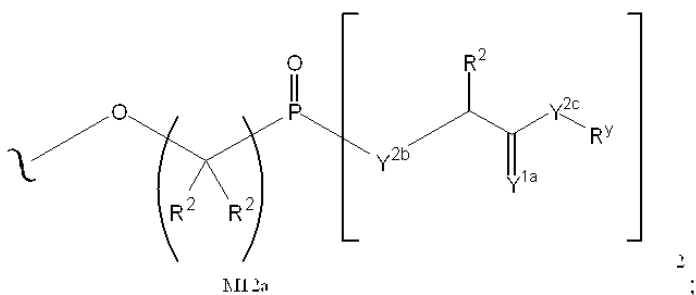


또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



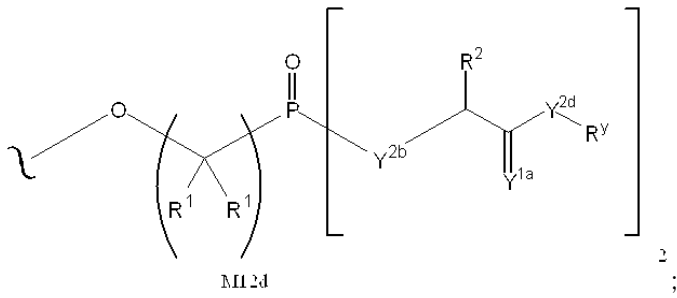
여기서, Y^{1a}는 O 또는 S 이고; Y^{2a}는 O, N(R²) 또는 S이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



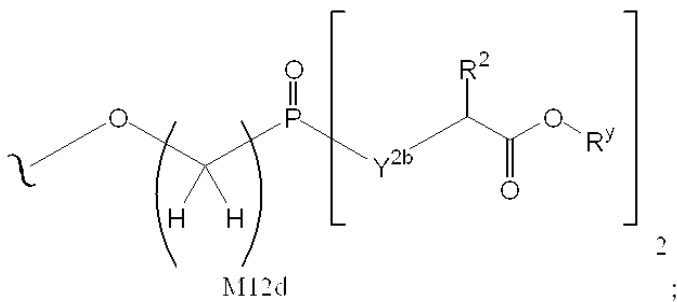
여기서, Y^{1a}는 O 또는 S 이고; Y^{2b}는 O 또는 N(R²)이고; Y^{2c}는 O, N(R^y) 또는 S이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



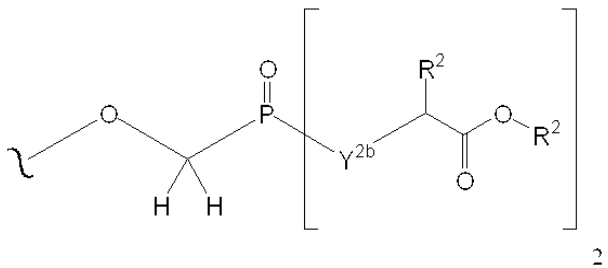
여기서, Y^{1a}는 O 또는 S 이고; Y^{2b}는 O 또는 N(R²)이고; Y^{2d}는 O 또는 N(R_y)이고; M12d은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



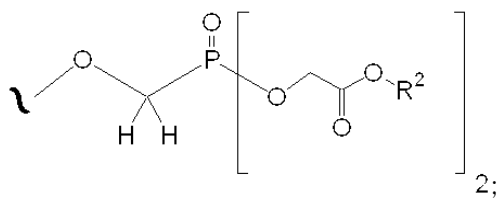
여기서, Y^{2b}는 O 또는 N(R²)이고; M12d은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.

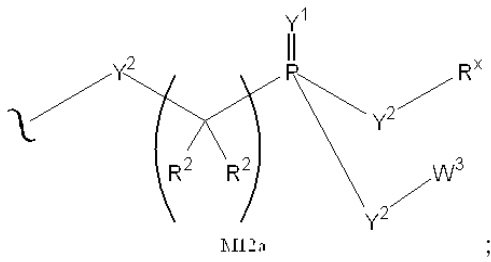


여기서, Y^{2b}는 O 또는 N(R²)이다.

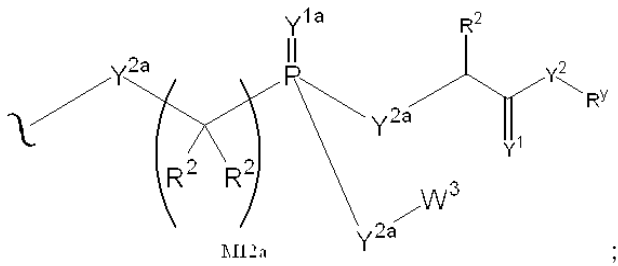
또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.

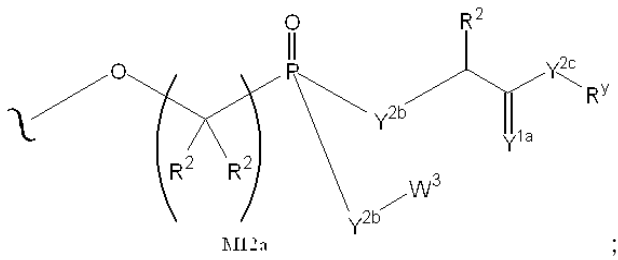


또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



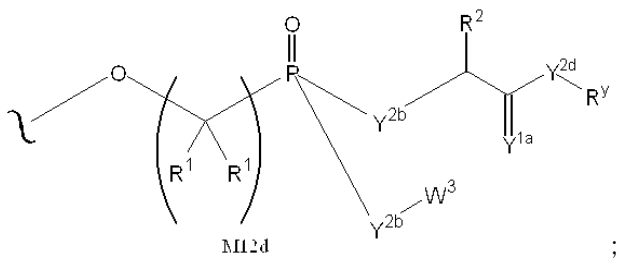
여기서, Y^{1a}는 O 또는 S 이고; Y^{2a}는 O, N(R²) 또는 S이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



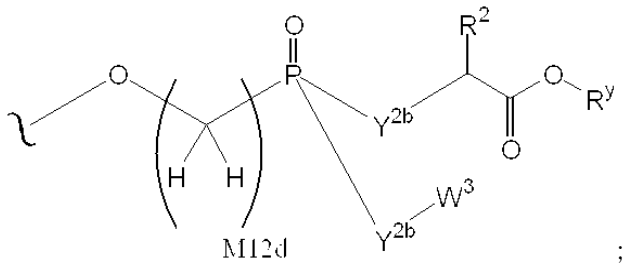
여기서, Y^{1a}는 O 또는 S 이고; Y^{2b}는 O 또는 N(R²)이고; Y^{2c}는 O, N(R^y) 또는 S이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



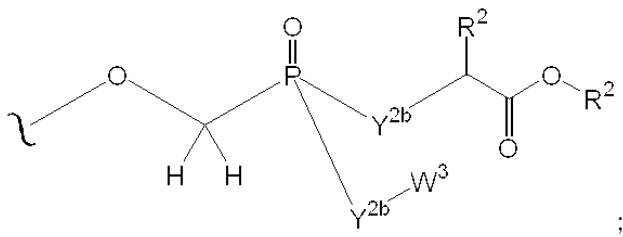
여기서, Y^{1a}는 O 또는 S 이고; Y^{2b}는 O 또는 N(R²)이고; Y^{2d}는 O 또는 N(R^y)이고; M12d은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



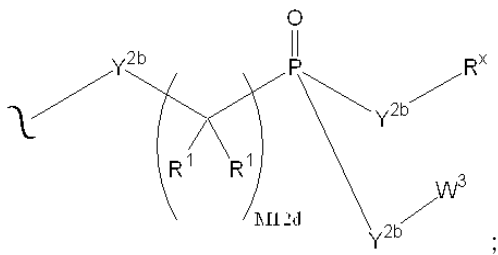
여기서, Y^{2b}는 O 또는 N(R²)이고; M12d은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



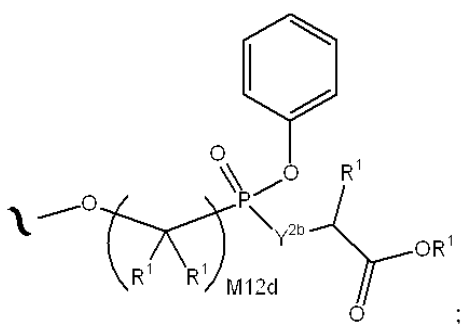
여기서, Y^{2b}는 O 또는 N(R²)이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



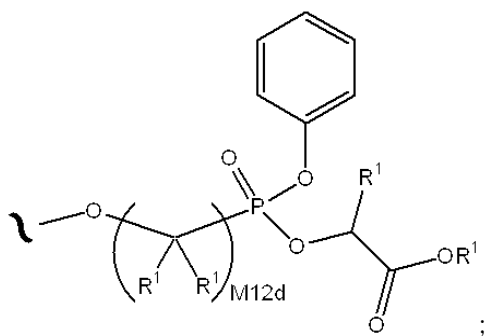
여기서: Y^{2b}는 O 또는 N(R_x)이고; M12d은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



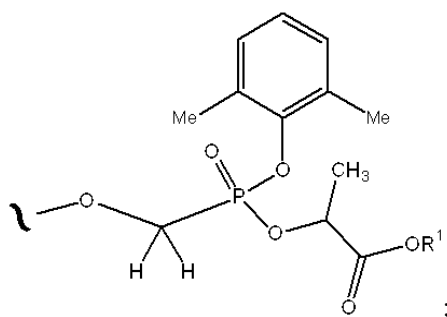
여기서, 페닐 카보사이클은 0, 1, 2 또는 3 개의 R²기로 치환된다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A³는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.

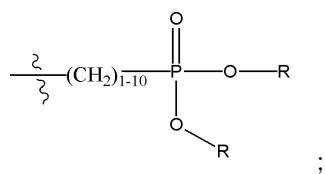


여기서, 페닐 카보사이클은 0, 1, 2 또는 3 개의 R^2 기로 치환된다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, A^3 는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.

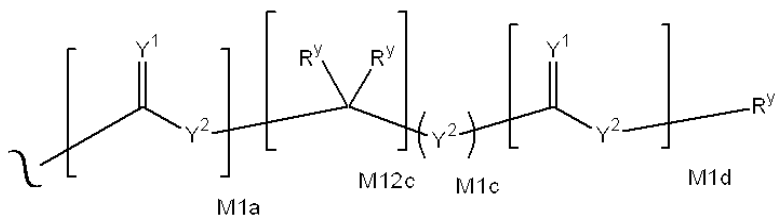


본 발명의 특정 실시상태에서, A^0 는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



여기서, 각 R은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬이다.

본 발명의 특정 실시상태에서, R^x 는 독립적으로 H, R^1 , W^3 , 보호기 또는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



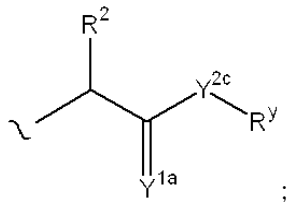
여기서:

R^y 는 독립적으로 H, W^3 , R^2 또는 보호기이고;

R^1 는 독립적으로 H 또는 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬이고;

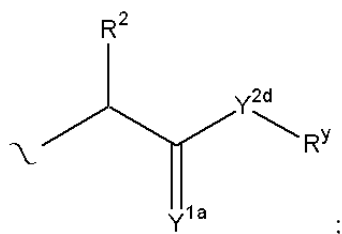
R^2 는 독립적으로 H, R^1 , R^3 또는 R^4 이고, 여기서, 각 R^4 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된 것이거나 또는 탄소원자에서 함께 결합하여, 두 개의 R^2 기가 3 내지 8개의 탄소 고리를 형성하고, 상기 고리는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다.

본 발명의 특정 실시상태에서, R^x 는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



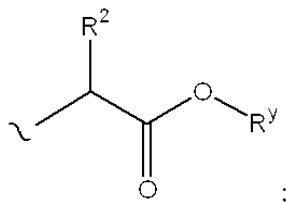
여기서, Y^{1a} 는 O 또는 S 이고; Y^{2c} 는 O, $N(R^y)$ 또는 S이다.

본 발명의 특정 실시상태에서, R^x 는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



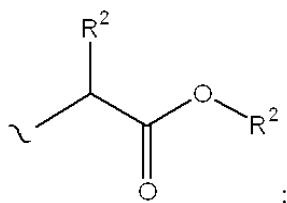
여기서, Y^{1a} 는 O 또는 S 이고; Y^{2d} 는 O 또는 $N(R^y)$ 이다.

본 발명의 특정 실시상태에서, R^x 는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.

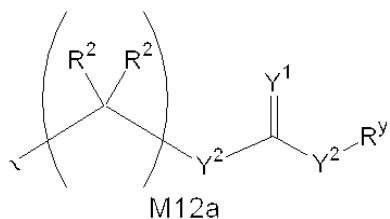


본 발명의 특정 실시상태에서, R^y 는 수소 또는 탄소 1 내지 10개의 알킬이다.

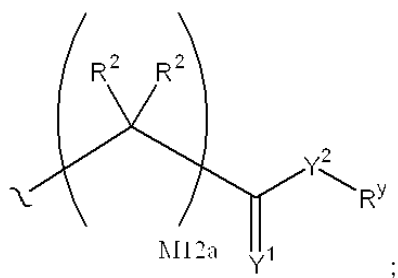
본 발명의 특정 실시상태에서, R^x 는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



본 발명의 특정 실시상태에서, R^x 는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



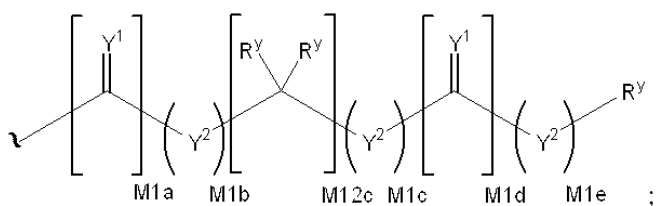
본 발명의 특정 실시상태에서, R^x는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



본 발명의 특정 실시상태에서, Y¹는 O 또는 S이다.

본 발명의 특정 실시상태에서, Y²는 O, N(R^y) 또는 S이다.

본 발명의 특정 실시 상태에 있어서 R^x는 아래 화학식의 기:



여기서:

m1a, m1b, m1c, m1d 및 m1e는 독립적으로 0 또는 1;

m12c은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이고;

R^y 은 H, W³, R² 또는 보호기이고;

단,

m1a, m12c, 및 m1d가 0이라면, m1b, m1c 및 m1e는 0이고;

m1a 및 m12c가 0이고 m1d가 0이 아니라면, m1b 및 m1c가 0이고;

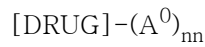
m1a 및 m1d가 0이고 m12c가 0이 아니라면, m1b 및 적어도 m1c 및 m1e 중 하나는 0이며;

m1a가 0이고 m12c 및 m1d가 0이 아니라면, m1b가 0이고;

m12c 및 m1d가 0이고 m1a가 0이 아니라면, 적어도 m1b, m1c 및 m1e 중의 두개는 0이고;

m12c가 0이고 m1a 및 m1d가 0이 아니라면, 적어도 m1b 및 m1c 중 하나는 0이고; m1d가 0이고 m1a 및 m12c가 0이 아니라면, 적어도 m1c 및 m1e 중 하나는 0이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, 화합물 화학식을 제공한다:



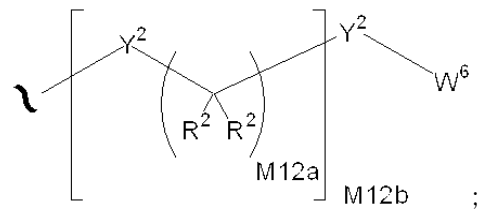
또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염 여기서,

약물은 화학식 500-511의 화합물 중의 하나

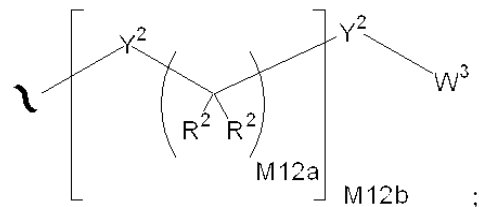
nn은 1, 2 또는 3;

A^0 는 A^1 , A^2 또는 W^3 이며, 상기 화합물에는 적어도 하나의 A^1 을 포함하고;

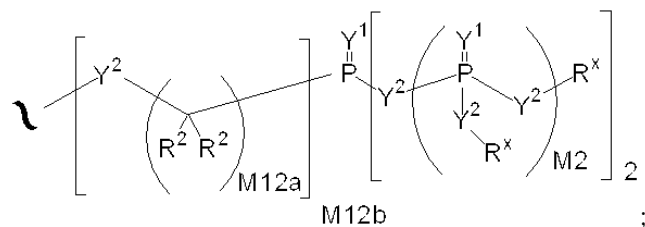
A^1 는:



A^2 는:



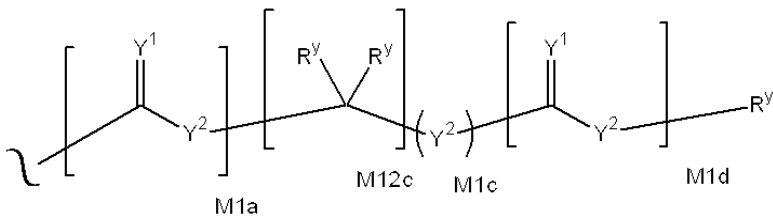
A^3 는:



Y^1 는 독립적으로 O, S, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, 또는 $N(N(R^x)(R^x))$ 이고;

Y^2 는 독립적으로 결합, O, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, $N(N(R^x)(R^x))$, $-S(O)_{M2}-$, 또는 $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$ 이고;

R^x 는 독립적으로 H, R^1 , W^3 , 보호기 또는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



여기서:

R^y 는 독립적으로 H, W^3 , R^2 또는 보호기이고;

R^1 는 독립적으로 H 또는 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬이고;

R^2 는 독립적으로 H, R^1 , R^3 또는 R^4 이며, 여기서, 각 R^4 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환, 또는 탄소원자를 함께 결합하여, 두 개의 R^2 기가 3 내지 8개의 탄소 고리를 형성하고, 상기 고리는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다;

R^3 은 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 또는 R^{3d} 인데, 만일, R^3 가 헤테로원자에 결합된 경우라면, R^3 은 R^{3c} 또는 R^{3d} 이다;

R^{3a} 는 F, Cl, Br, I, -CN, N_3 또는 $-NO_2$ 이고;

R^{3b} 는 Y^1 이며;

R^{3c} 는 $-R^x$, $-N(R^x)(R^x)$, $-SR^x$, $-S(O)R^x$, $-S(O)_2R^x$, $-S(O)(OR^x)$, $-S(O)_2(OR^x)$, $-OC(Y^1)R^x$, $-OC(Y^1)OR^x$, $-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-SC(Y^1)R^x$, $-SC(Y^1)OR^x$, $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-N(R^x)C(Y^1)R^x$, $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$ 또는 $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이며;

R^{3d} 은 $-C(Y^1)R^x$, $-C(Y^1)OR^x$ 또는 $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이고;

R^4 은 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬, 탄소원자가 2 내지 18 개인 알케닐, 또는 탄소원자가 2 내지 18 개인 알키닐이고;

R^5 은 R^4 이나, 여기서, 각 R^4 는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다;

R^{5a} 는 독립적으로 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬렌, 탄소원자가 2 내지 18 개인 알케닐렌, 또는 탄소원자가 2 내지 18 개인 알키닐렌이고, 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 중의 하나는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다;

W^3 는 W^4 또는 W^5 이고;

W^4 는 R^5 , $-C(Y^1)R^5$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^5$, 또는 $-SO_2W^5$ 이고;

W^5 는 카보사이클 또는 헤테로사이클인데, 여기서, W^5 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^2 기로 치환된다;

W^6 는 독립적으로 1, 2 또는 3 개의 A^3 기로 치환된 W^3 이다;

$M2$ 은 0, 1 또는 2;

$M12a$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

M12b은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

M1a, M1c, 및 M1d는 독립적으로 0 또는 1이고;

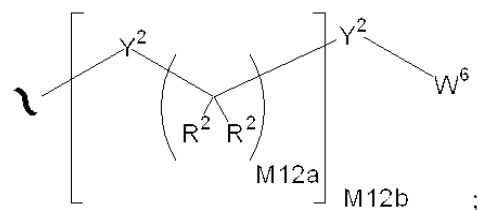
M12c은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, 화합물 화학식 **1-36**을 제공한다:

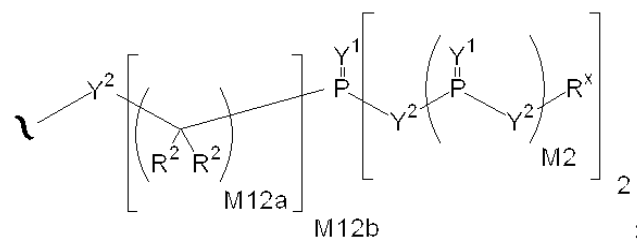
또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 용매화물 여기서:

A⁰는 A¹이고;

A¹는:



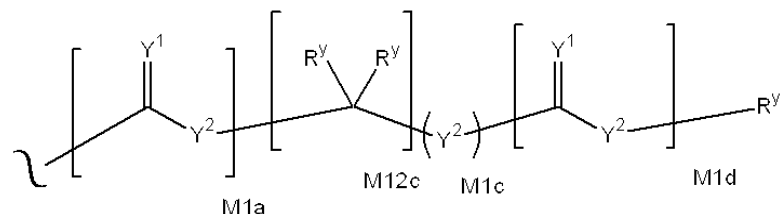
A³는:



Y¹는 독립적으로 O, S, N(R^x), N(O)(R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x), 또는 N(N(R^x)(R^x))이고;

Y²는 독립적으로 결합, O, N(R^x), N(O)(R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x), N(N(R^x)(R^x)), -S(O)_{M2}-, 또는 -S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-이고;

R^x는 독립적으로 H, W³, 보호기 또는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



R^y는 독립적으로 H, W³, R² 또는 보호기이고;

R¹는 독립적으로 H 또는 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬이고;

R²는 독립적으로 H, R³ 또는 R⁴ 인데, 여기서, 각 R⁴ 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R³ 기로 치환된다;

R^3 은 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 또는 R^{3d} 인데, 만일, R^3 가 헤테로원자에 결합된 경우라면, R^3 은 R^{3c} 또는 R^{3d} 이다;

R^{3a} 는 F, Cl, Br, I, -CN, N_3 또는 $-NO_2$ 이고;

R^{3b} 는 Y^1 이고;

R^{3c} 는 $-R^x$, $-N(R^x)(R^x)$, $-SR^x$, $-S(O)R^x$, $-S(O)_2R^x$, $-S(O)(OR^x)$, $-S(O)_2(OR^x)$, $-OC(Y^1)R^x$, $-OC(Y^1)OR^x$, $-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-SC(Y^1)R^x$, $-SC(Y^1)OR^x$, $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-N(R^x)C(Y^1)R^x$, $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$ 또는 $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이고;

R^{3d} 은 $-C(Y^1)R^x$, $-C(Y^1)OR^x$ 또는 $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이고;

R^4 은 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬, 탄소원자가 2 내지 18 개인 알케닐, 또는 탄소원자가 2 내지 18 개인 알키닐이고;

R^5 은 R^4 이며, 여기서, 각 R^4 는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다;

R^{5a} 는 독립적으로 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬렌, 탄소원자가 2 내지 18 개인 알케닐렌 또는 탄소원자가 2 내지 18 개인 알키닐렌이고, 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 중의 하나는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다;

W^3 는 W^4 또는 W^5 이고;

W^4 은 R^5 , $-C(Y^1)R^5$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^5$, 또는 $-SO_2W^5$ 이고;

W^5 는 카보사이클 또는 헤테로사이클인데, 여기서, W^5 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^2 기로 치환된다;

W^6 는 독립적으로 1, 2 또는 3 개의 A^3 기로 치환된 W^3 이다;

$M2$ 은 0, 1 또는 2;

$M12a$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

$M12b$ 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

$M1a$, $M1c$, 및 $M1d$ 는 독립적으로 0 또는 1이고;

$M12c$ 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이다.

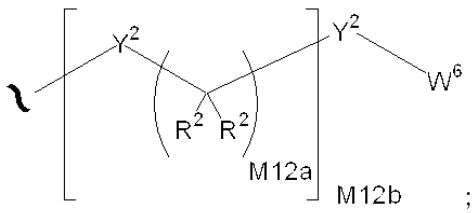
X^{50} 는 H F, 또는 Cl이고;

X^{51} 는 H 또는 Cl이다.

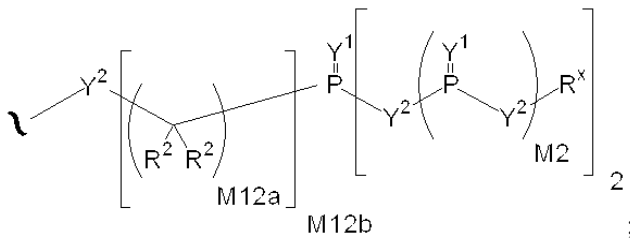
본 발명은 또한 화학식 1-36 중의 하나의 화합물을 제공한다.

A^0 는 A^1 ;

A^1 는:



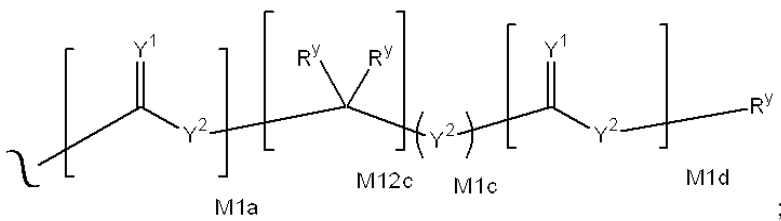
A³는:



Y¹는 독립적으로 O, S, N(R^x), N(O)(R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x), 또는 N(N(R^x)(R^x))이고;

Y²는 독립적으로 결합, O, N(R^x), N(O)(R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x), N(N(R^x)(R^x)), -S(O)_{M2}-, 또는 -S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-이고;

R^x는 독립적으로 H, W³, 보호기 또는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



R^y는 독립적으로 H, W³, R² 또는 보호기이고;

R¹는 독립적으로 H 또는 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬이고;

R²는 독립적으로 H, R³ 또는 R⁴, 여기서, 각 R⁴는 독립적으로 0 내지 3 개의 R³ 기로 치환된다;

R³은 R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} 또는 R^{3d}인데, 만일, R³가 헤테로원자에 결합된 경우라면, R³은 R^{3c} 또는 R^{3d}이다;

R^{3a}는 F, Cl, Br, I, -CN, N₃ 또는 -NO₂이고;

R^{3b}는 Y¹이고;

R^{3c}는 -R^x, -N(R^x)(R^x), -SR^x, -S(O)R^x, -S(O)₂R^x, -S(O)(OR^x), -S(O)₂(OR^x), -OC(Y¹)R^x, -OC(Y¹)OR^x, -OC(Y¹)(N(R^x)(R^x)), -SC(Y¹)R^x, -SC(Y¹)OR^x, -SC(Y¹)(N(R^x)(R^x)), -N(R^x)C(Y¹)R^x, -N(R^x)C(Y¹)OR^x 또는 -N(R^x)C(Y¹)(N(R^x)(R^x))이고;

R³은 -C(Y¹)R^x, -C(Y¹)OR^x 또는 -C(Y¹)(N(R^x)(R^x))이고;

R^4 은 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬, 탄소원자가 2 내지 18 개인 알케닐, 또는 탄소원자가 2 내지 18 개인 알키닐이고;

R^5 은 R^4 인데, 여기서, 각 R^4 는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다;

R^{5a} 는 독립적으로 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬렌, 탄소원자가 2 내지 18 개인 알케닐렌, 또는 탄소원자가 2 내지 18 개인 알키닐렌이고, 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 중의 하나는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다;

W^3 는 W^4 또는 W^5 이고;

W^4 은 R^5 , $-C(Y^1)R^5$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^5$, 또는 $-SO_2W^5$ 이고;

W^5 는 카보사이클 또는 헤테로사이클인데, 여기서, W^5 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^2 기로 치환된다;

W^6 는 독립적으로 1, 2 또는 3 개의 A^3 기로 치환된 W^3 이고;

$M2$ 은 0, 1 또는 2;

$M12a$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

$M12b$ 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

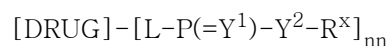
$M1a$, $M1c$, 및 $M1d$ 는 독립적으로 0 또는 1이고;

$M12c$ 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이다;

X^{50} 는 H, F 또는 Cl이고;

X^{51} 는 H 또는 Cl이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, 다음 화합물 화학식을 제공한다:



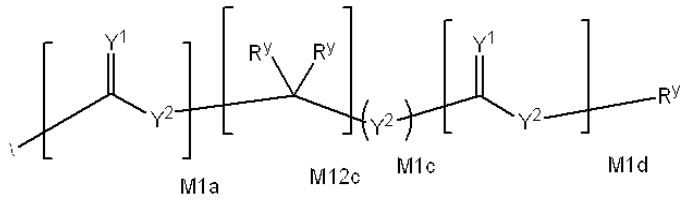
또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염 여기서,

약물은 화학식 500-511의 화합물 중의 하나이고;

Y^1 는 독립적으로 O, S, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, 또는 $N(N(R^x)(R^x))$ 이고;

Y^2 는 독립적으로 결합, O, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, $N(N(R^x)(R^x))$, $-S(O)_{M2}-$ 또는 $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$ 이고;

R^x 는 독립적으로 H, W^3 , 보호기 또는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



R^y 는 독립적으로 H, W^3 , R^2 또는 보호기이고;

R^2 는 독립적으로 H, R^3 또는 R^4 , 여기서, 각 R^4 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다;

R^3 은 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 또는 R^{3d} 인데, 만일, R^3 가 헤테로원자에 결합된 경우라면, R^3 은 R^{3c} 또는 R^{3d} 이다;

R^{3a} 는 F, Cl, Br, I, -CN, N_3 또는 $-NO_2$ 이고;

R^{3b} 는 Y^1 이고;

R^{3c} 는 $-R^x$, $-N(R^x)(R^x)$, $-SR^x$, $-S(O)R^x$, $-S(O)_2R^x$, $-S(O)(OR^x)$, $-S(O)_2(OR^x)$, $-OC(Y^1)R^x$, $-OC(Y^1)OR^x$, $-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-SC(Y^1)R^x$, $-SC(Y^1)OR^x$, $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-N(R^x)C(Y^1)R^x$, $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$ 또는 $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이고;

R^{3d} 은 $-C(Y^1)R^x$, $-C(Y^1)OR^x$ 또는 $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이고;

R^4 은 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬, 탄소원자가 2 내지 18 개인 알케닐, 또는 탄소원자가 2 내지 18 개인 알키닐이고;

R^5 은 R^4 이나, 여기서, 각 R^4 는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다;

W^3 는 W^4 또는 W^5 이고;

W^4 은 R^5 , $-C(Y^1)R^5$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^5$, 또는 $-SO_2W^5$ 이며;

W^5 는 카보사이클 또는 헤테로사이클인데, 여기서, W^5 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^2 기로 치환된다;

M2은 1, 2 또는 3;

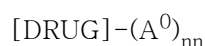
M1a, M1c, 및 M1d 는 독립적으로 0 또는 1;

M12c은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이고;

nn은 1, 2 또는 3이고;

L은 링크기이다.

또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, 이하의 화합물 화학식을 제공한다:



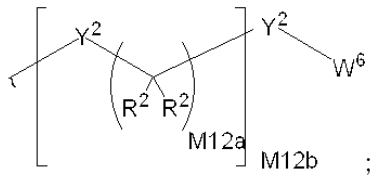
또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염 여기서,

약물은 화학식 500-511의 화합물 중의 하나;

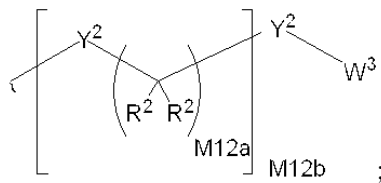
nn은 1, 2 또는 3이고;

A^0 는 A^1 , A^2 또는 W^3 이고, 상기 화합물은 적어도 하나의 A^1 을 포함하며;

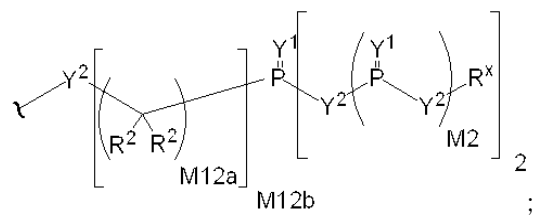
A^1 는:



A^2 는:



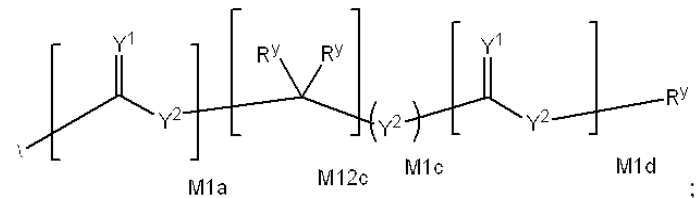
A^3 는:



Y^1 는 독립적으로 O, S, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, 또는 $N(N(R^x)(R^x))$ 이고;

Y^2 는 독립적으로 결합, O, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, $N(N(R^x)(R^x))$, $-S(O)_{M2}^-$, 또는 $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$ 이고;

R^x 는 독립적으로 H, W^3 , 보호기 또는 다음의 화학식으로 표시되는 것이다.



R^y 는 독립적으로 H, W^3 , R^2 또는 보호기이고;

R^2 는 독립적으로 H, R^3 또는 R^4 이고, 여기서, 각 R^4 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다;

R^3 은 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 또는 R^{3d} 인데, 만일, R^3 가 헤테로원자에 결합된 경우라면, R^3 은 R^{3c} 또는 R^{3d} 이다;

R^{3a} 는 F, Cl, Br, I, -CN, N_3 또는 $-NO_2$ 이고;

R^{3b} 는 Y^1 이고;

R^{3c} 는 $-R^x$, $-N(R^x)(R^x)$, $-SR^x$, $-S(O)R^x$, $-S(O)_2R^x$, $-S(O)(OR^x)$, $-S(O)_2(OR^x)$, $-OC(Y^1)R^x$, $-OC(Y^1)OR^x$, $-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-SC(Y^1)R^x$, $-SC(Y^1)OR^x$, $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-N(R^x)C(Y^1)R^x$, $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$ 또는 $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이고;

R^{3d} 은 $-C(Y^1)R^x$, $-C(Y^1)OR^x$ 또는 $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이고;

R^4 은 탄소원자가 1 내지 18 개인 알킬, 탄소원자가 2 내지 18 개인 알케닐, 또는 탄소원자가 2 내지 18 개인 알키닐이고;

R^5 은 R^4 이며, 여기서, 각 R^4 는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다;

W^3 는 W^4 또는 W^5 이고;

W^4 은 R^5 , $-C(Y^1)R^5$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^5$, 또는 $-SO_2W^5$ 이고;

W^5 는 카보사이클 또는 헤테로사이클인데, 여기서, W^5 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^2 기로 치환된다;

W^6 는 독립적으로 1, 2 또는 3 개의 A^3 기로 치환된 W^3 이다;

$M2$ 은 0, 1 또는 2;

$M12a$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

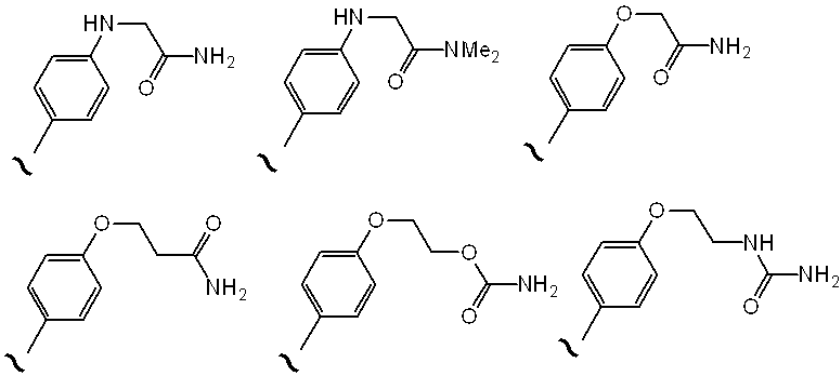
$M12b$ 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12;

$M1a$, $M1c$, 및 $M1d$ 는 독립적으로 0 또는 1 이고;

$M12c$ 은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이다.

본 발명의 화합물에서, W^5 카보사이클 및 W^5 헤테로사이클은 독립적으로는 0 내지 3 개의 R^2 기로 치환될 수 있다. W^5 는 단일- 또는 두고리형 카보사이클 또는 헤테로사이클로 구성되는 포화, 불포화 또는 방향족 고리이다. W^5 는 3 내지 10개의 고리 원자, 예를 들어, 3 내지 7 고리 원자이다. 상기 W^5 고리는 3 고리 원자인 경우 포화, 4 고리 원자인 경우 포화된 또는 모노-불포화, 5 고리 원자인 경우 포화 또는 모노- 또는 디- 불포화, 6 고리 원자인 경우 포화, 모노- 또는 디- 불포화, 또는 방향족이다.

W^5 헤테로사이클은 3 내지 7 고리원을 가진 단일고리이거나 (2 내지 6 개의 탄소원자 및 N, O, P, 및 S로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자) 또는 7 내지 10 개의 고리원을 가진 두 고리(4 내지 9 개의 탄소원자 및 N, O, P, 및 S로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로원자)일 수 있다. W^5 헤테로고리형 단일고리는 3 내지 6 개의 고리 원자 (2 내지 5 개의 탄소원자 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자)이고; 또는 5 또는 6 개의 고리 원자 (3 내지 5 개의 탄소원자 및 N 및 S로부터 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자)를 가질 수 있다. W^5 헤테로고리형 두 고리는 바이시클로 [4,5], [5,5], [5,6], 또는 [6,6] 계로 배열된 7 내지 10개의 고리원 (6 내지 9탄소원자 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 2 헤테로원



링크기 및 연결기

본 발명은 직접적으로 (예를 들어 공유 결합) 또는 링크기 (연결기)를 통하여 하나 이상의 포스포네이트기에 링크된 키나아제 억제화합물로 구성된 복합체를 제공한다. 연결기의 특성은 포스포네이트를 함유한 화합물을 치료제로서의 작용을 저해하지 않아야 한다. 포스포네이트 또는 연결기는 포스포네이트 또는 연결기에 결합하기 위한 열린 원자기를 제공하기 위하여, 수소 또는 화합물의 어떠한 부분을 제거하여 화합물 상의 어떠한 합성 가능 위치에서도 화합물(예를 들어, 500-511의 화합물)과 결합할 수 있다.

본 발명의 어떠한 일 실시 상태에서는 링크기 또는 연결기 (L로 지정)는 상기한 A^0 , A^1 , A^2 또는 W^3 기의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다.

본 발명의 또 다른 실시 상태에서는 링크기 또는 연결기는 약 20 달톤 내지 약 400 달톤의 분자량을 가질 수 있다.

본 발명의 또 다른 실시 상태에서는 링크기 또는 연결기는 약 5 옹스트롬 내지 약 300 옹스트롬의 길이를 가진다.

본 발명의 또 다른 실시 상태에서는 링크기 또는 연결기가 DRUG 및 $P(=Y^1)$ 잔기를 약 5 옹스트롬 내지 약 200 옹스트롬까지의 길이로 분리한다.

본 발명의 또 다른 실시 상태에서는 링크기 또는 연결기는 2개의, 분지형 또는 직쇄, 포화된 또는 불포화인 2 내지 25 개의 탄소원자를 가진 탄화수소 사슬이다. 여기서, 하나 이상의 탄소원자 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4)는, 대안적으로, (-O-)로 치환되며, 여기서, 사슬은, 대안적으로, 탄소 상에서 (C_1-C_6)알콕시, (C_3-C_6)시클로알킬, (C_1-C_6)알카노일, (C_1-C_6)알카노일옥시, (C_1-C_6)알콕시카보닐, (C_1-C_6)알킬티오, 아지도, 시아노, 니트로, 할로젠화, 하이드록시, 옥소 (=O), 카복실, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴 및 헤테로아릴옥시로부터 선택된 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4)의 치환기로 치환된다.

본 발명의 또 다른 실시 상태에서는 링크기 또는 연결기는 화학식 W-A 여기서, A는 (C_1-C_{24})알킬, (C_2-C_{24})알케닐, (C_2-C_{24})알키닐, (C_3-C_8)시클로알킬, (C_6-C_{10})아릴 또는 이들의 조합이며, 여기서, W는 -N(R)C(=O)-, -C(=O)N(R)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R)-, -C(=O)- 또는 직접 결합이다; 여기서, 각 R은 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6)알킬이다.

본 발명의 또 다른 실시 상태에서는 링크기 또는 연결기는 펩타이드로 형성된 2개의 라디칼이다.

본 발명의 또 다른 실시 상태에서는 링크기 또는 연결기는 아미노산으로 형성된 2개의 라디칼이 된다.

본 발명의 또 다른 실시 상태에서는 링크기 또는 연결기는 폴리-L-글루탐산, 폴리-L-아스파르트산, 폴리-L-히스티딘, 폴리-L-오르니틴, 폴리-L-세린, 폴리-L-트레오닌, 폴리-L-티로신, 폴리-L-류신, 폴리-L-라이신-L-페닐알라닌, 폴리-L-라이신 또는 폴리-L-라이신-L-티로신으로 형성된 2개의 라디칼이다.

본 발명의 또 다른 실시 상태에서는 링크기 또는 연결기는 화학식 $W-(CH_2)_n$ 여기서, n 은 약 1 내지 약 10 사이이고; W 는 $-N(R)C(=O)-$, $-C(=O)N(R)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(=O)-$, $-N(R)-$, 또는 직접결합; 여기서, 각 R 은 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6) 알킬이다.

본 발명의 또 다른 실시 상태에서는 링크기 또는 연결기는 메틸렌, 에틸렌, 또는 프로필렌이다.

본 발명의 또 다른 실시 상태에서는 링크기 또는 연결기는 연결기의 탄소원자를 통해 포스포네이트기에 결합된다.

세포내 표적화

본 발명의 화합물의 포스포네이트기는 반응의 목적 위치에 도달한 후에 생체 내에서, 다시 말해 세포 내에서, 분해될 수 있다. 세포 내 반응 기작은 최초의 분해를 수반할 수 있다. 예를 들어, 에스테라아제에 의해, 전기적으로 음성을 띤 고정 (locked-in) 중간체를 얻는다. 본 발명의 화합물의 말단 에스테르 기를 분해하여 전기적으로 음성을 띤 고정 중간체를 방출하는 불안정한 중간체를 얻는다.

세포 내에 침투한 뒤에, 포스포네이트 또는 전구 약물화합물의 세포 내 효소 분해 또는 변형은 포획 기작에 의해 분해 또는 변형된 화합물의 세포 내 축적을 초래할 수 있다. 분해된 또는 변형된 화합물은 전하, 극성 또는 다른 물리적 특성을 상당히 변화시킴으로써 세포를 고정할 수 있다. 이러한 변화는 포스포네이트 전구 약물이 유입되는 속도에 비해 분해 또는 변형된 화합물이 세포를 탈출하는 속도를 감소시킨다. 치료적 효과가 달성되는 다른 메커니즘도 함께 작용할 수 있다. 본 발명의 화합물의 포스포네이트 전구 약물의 활성화 기작을 가능하게 하는 효소에는 아미다아제, 에스테라아제, 미생물 효소, 포스포리파아제, 콜린에스테라아제, 및 포스포타아제를 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

전술한 바와 같이, 많은 다른 약물은 본 발명과 일치되도록 유도될 수 있음이 명백하다. 수많은 이러한 약물들이 특히 본 명세서에 언급되어 있다. 이는 본 발명에 따르는 변형을 위한 약물족 및 이들의 특징원소를 배제하려는 것이 아니라 단지 예시에 불과한 것으로 이해하여야 한다.

키나아제 억제 화합물

본 발명의 화합물에는 키나아제 억제 활성을 가진 것들이 포함된다. 본 발명의 화합물은 전구 약물 부분이 될 수 있는 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4)의 포스포네이트기를 산출할 수 있다.

"키나아제 억제 화합물"이라는 용어에는 적어도 하나의 키나아제 활성을 억제하는 것들을 포함한다. 특히, 상기 화합물은 게피티닙 (Gefitinib), 이마티닙 (imatinib), 에를로티닙 (erlotinib), 바탈라닙 (vatalanib), 알보시닙 (alvociclib), CEP-701, 글리벡 (GLEEVEC), 미도스타우린 (midostaurin), MLN-518, PD-184352, 도라마피모드 (doramapimod), BAY-43-9006, 또는 CP-690,550를 포함한다.

전형적인 본 발명의 화합물은 약 400 amu 내지 약 10,000 amu의 분자량을 갖는다; 본 발명의 특정 실시상태에서, 상기 화합물은 약 5000 amu 미만의 분자량을 갖는다; 또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, 상기 화합물은 약 2500 amu 미만의 분자량을 갖는다; 또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, 상기 화합물은 약 1000 amu 미만의 분자량을 갖는다; 또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, 상기 화합물은 약 800 amu 미만의 분자량을 갖는다; 또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, 화합물은 약 600 amu 미만의 분자량을 갖는다; 및 또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, 화합물은 약 600 amu 미만의 분자량 및 약 400 amu 이상의 분자량을 갖는다.

본 발명의 화합물은 또한 전형적으로 $\log D$ (극성)가 약 5 미만이다. 어떠한 일 실시 상태에서, 본 발명은 $\log D$ 가 약 4 미만인 화합물을 제공한다; 본 발명의 또 다른 하나의 실시상태에서, $\log D$ 가 약 3 미만인 화합물을 제공한다; 본 발명의 또 다른 하나의 실시상태에서, $\log D$ 가 약 -5 이상인 화합물을 제공한다; 본 발명의 또 다른 하나의 실시상태에서는 $\log D$ 가 약 -3 이상인 화합물을 제공한다; 및 본 발명의 또 다른 하나의 실시상태에서는 $\log D$ 가 약 0 이상 및 약 3 미만인 화합물을 제공한다.

본 발명의 화합물의 범위에서 선택된 치환기는 순환계로 제공된다. 본 명세서에서, 순환 치환기는 치환기가 그 차체를 다시 반복할 수 있다는 것을 의미한다. 이러한 치환기의 순환 특성 때문에, 이론적으로, 주어진 청구항의 많은 수가 제공될 수 있다. 예를 들면, R^x 는 R^y 치환기를 포함한다. R^y 는 R^2 일 수 있으며, 차례로 R^3 일 수 있다.

R^3 는 R^{3c} 로 선택될 수 있으며 두 번째로 R^x 가 선택될 수 있다. 의료 화학계의 일반적인 당업자들은 이러한 치환기의 총 수는 의도하는 화합물의 목적 특성에 의하여 적절하게 제한된다고 이해한다. 이러한 특성에는 분자량, 용해도 또는 $\log P$ 등의 물리적 특성, 의도된 목적에 대한 활성 등의 응용 특성, 및 합성의 편의 등의 실질 특성을 포함한다. 이는 예시일 뿐이고 한정을 위한 것이 아니다.

이하의 예시일 뿐이며 이에 한정되지 않는다. W^3 , R^y 및 R^3 은 모두 특정 청구항에서 순환 치환기이다. 전형적으로, 이러한 것은 각각 주어진 청구항 내에서 독립적으로 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 또는 0 회 발생할 수 있다. 더 전형적으로는, 이러한 것이 주어진 청구항 내에서 각각 독립적으로 12 또는 그 이하의 횟수로 일어날 수 있다. 더 전형적으로는, W^3 은 0 내지 8 회 일어날 수 있다, R^y 은 0 내지 6 회 및 R^3 은 0 내지 10회 주어진 청구항 내에서 일어날 수 있다. 더 더욱 전형적으로는, W^3 은 0 내지 6 회, R^y 는 0 내지 4 회 및 R^3 은 0 내지 8 회 주어진 청구항 내에서 일어날 수 있다.

순환 치환기는 본 발명이 의도한 것이다. 의료 화학계의 일반적인 당업자들은 이러한 치환기의 통용성을 이해하고 있으며, 일정 정도까지 순환 치환기가 본 발명의 청구항에 제공되어 있다. 총 숫자는 전술한 바에 의하여 결정될 것이다.

본 명세서의 화합물이 하나 이상의 동일하게 지정된 기, 예를 들어, R^1 또는 R^{6a} 로 치환되는 경우, 상기 기는 동일한 것이거나 또는 다른 것으로 이해할 수 있다. 다시 말해, 각 기는 독립적으로 선택된다. 파선은 인접한 기, 부분, 또는 원자에 공유 결합하는 위치를 지시한다.

본 발명의 어떠한 일 실시 상태에서는, 화합물이 분리되고 정제된 형태로 존재한다. 일반적으로, 분리 및 정제라는 용어는 화합물이 실질적으로 생체 물질 (예를 들어, 혈액, 조직, 세포 등)이 유리되어 있음을 의미한다. 본 발명의 특정 실시상태에서, 상기 용어는 본 발명의 화합물 또는 복합체의 적어도 약 50 중량%가 생체 물질로부터 유리된 것을 의미한다; 또 다른 특정 실시상태에서는, 상기 용어는 본 발명의 화합물 또는 복합체의 적어도 약 75 중량%가 생체 물질로부터 유리된 것을 의미한다; 또 다른 특정 실시상태에서는, 상기 용어는 본 발명의 화합물 또는 복합체의 적어도 약 90 중량%가 생체 물질로부터 유리된 것을 의미한다; 또 다른 특정 실시상태에서는, 상기 용어는 본 발명의 화합물 또는 복합체의 적어도 약 98 중량%가 생체 물질로부터 유리된 것을 의미한다; 및 또 다른 실시 상태에서는, 상기 용어는 본 발명의 화합물 또는 복합체의 적어도 약 99 중량%가 생체 물질로부터 유리된 것을 의미한다. 또 다른 본 발명의 특정 실시상태에서, 합성에 의해 (예를 들어, 체외에서) 제조된 본 발명의 화합물 또는 복합체를 제공한다.

본 발명의 어떠한 일 실시 상태에서, 화합물은 항염증 화합물이 아니다; 또 다른 실시 상태에서는 화합물 항감염제가 아니다; 또 다른 실시 상태에서는 화합물은 면역 매개 질환에 대한 활성이 있는 화합물이 아니다; 또 다른 실시 상태에서는 화합물은 대사 질환에 대한 활성이 있는 화합물이 아니다; 또 다른 실시 상태에서는 화합물은 항바이러스제가 아니다; 또 다른 실시 상태에서는 화합물은 뉴클레오사이드가 아니다; 또 다른 실시 상태에서는 화합물은 IMPDH 억제제가 아니다; 또 다른 실시 상태에서는 화합물은 항대사산물이 아니다; 또 다른 실시 상태에서는 화합물은 PNP 억제제가 아니다; 또 다른 실시 상태에서는 화합물은 세린/트레오닌 키나아제, 티로신 키나아제, Bcr-Abl 키나아제, 사이클린-의존성 키나아제, Flt3 티로신 키나아제, MAP Erk 키나아제, JAK3 키나아제, VEGF 수용체키나아제, PDGF 티로신 키나아제 수용체, 단백질 키나아제 C, 인슐린 티로신 키나아제 수용체 또는 EGF 티로신 키나아제 수용체를 억제한다; 또 다른 실시 상태에서는 화합물은 게피티닙 (Gefitinib), 이마티닙 (imatinib), 에를로티닙 (erlotinib), 바탈라닙 (vatalanib), 알보시딕 (alvocidib), CEP-701, 글리벡(GLEEVEC), 미도스타우린 (midostaurin), MLN-518, PD-184352, 도라마피모드 (doramapimod), BAY-43-9006, 또는 CP-690,550이 아니다; 또 다른 실시 상태에서는 화합물은 화학식 500-510 중 하나의 치환된 화합물이 아니다; 또 다른 실시 상태에서는 화합물은 화학식 511의 치환된 화합물이 아니다; 또 다른 실시 상태에서는 화합물은 화학식 1-33 중 하나의 화합물이 아니다; 또 다른 실시 상태에서는 화합물은 화학식 34 또는 35의 화합물이 아니다.

세포 축적

어떠한 일 실시 상태에서는, 본 발명은 인간 PBMC (말초 혈액 모노핵 세포) 내에 축적될 수 있는 화합물을 제공한다. PBMC는 원형 림프구 및 단핵구를 가진 혈액 세포를 의미한다. 생리학적으로, PBMC는 항염증 기작의 필수성분이다. PBMC는 표준 밀도 구배 원심분리하여 상부 표면에서 취한 물질을 세척 (예를 들어, 포스페이트 완충 염수) 되어 냉동 배지에 보관된 정상 건강의 기증자 또는 백혈구연층의 전혈로부터 헤파린을 첨가하여 분리될 수 있다. PBMC는 다중벽플레이트에서 배양될 수 있다. 수회의 배양에서, 상청은 측정을 위하여 제거될 수 있고, 세포를 포획하여 분석할 수 있다 (Smith R. et al (2003) *Blood* 102(7)2532-2540). 이 청구항의 화합물은 추가로 포스포네이트 또는 포스포네이트 전구 약물을 포함할 수 있다. 더 전형적으로는, 본 명세서에서 설명된 바에 의하여 포스포네이트 또는 포스포네이트 전구 약물은 A^3 구조를 가질 수 있다.

전형적으로는, 본 발명의 화합물은, 포스포네이트 또는 포스포네이트 전구 약물을 함유하지 않은 화합물의 유사체에 비하여, 인간 PBMC 내에서 화합물의 향상된 세포 내의 반감기 또는 세포 내의 대사산물을 보여준다. 전형적으로는, 상기 반감기는 적어도 약 50%, 더 전형적으로는 적어도 50 내지 100%의 범위, 더 전형적으로는 적어도 약 100%, 더 전형적으로는 약 100% 이상 향상되었다.

본 발명의 어떠한 일 실시 상태에서는, 인간 PBMC 내의 화합물의 대사산물의 상기 세포내 반감기는 포스포네이트 또는 포스포네이트 전구 약물을 함유하지 않은 화합물의 유사체에 비하여 향상되었다. 이러한 청구항에서, 대사산물은 세포 내에서 만들어질 수 있다. 예를 들어, 인간 PBMC 내에서 만들어질 수 있다. 대사산물은 인간 PBMC 내의 포스포네이트 전구 약물의 분해 생성물이 될 수 있다. 포스포네이트 전구 약물은 분해되어 생리학 pH에서 적어도 하나의 음성 전하를 갖는 대사산물을 형성할 수 있다. 포스포네이트 전구 약물은 인간 PBMC 내에서 효소 분해되어 P-OH형의 하나의 활성 수소원자를 갖는 포스포네이트를 형성할 수 있다.

구조이성질체

상기 본 발명의 화합물은 키랄 중심, 예를 들어, 키랄 탄소 또는 인 원자 등을 가질 수 있다. 상기 본 발명의 화합물은 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 및 회전장애이성질체를 포함하는 모든 구조이성질체의 라세미 혼합물을 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물은 어떠한 또는 모든 비대칭 키랄 원자에서의 농축 또는 용해된 광학이성질체를 포함한다. 환원하면, 상기 설명에 의해 나타난 상기 키랄 중심은 키랄 이성질체 또는 라세미 혼합물로서 제공된다. 라세미 및 부분 입체 이성질체 혼합물 양자, 및 분리 또는 합성되어, 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체 짝으로부터 실질적으로 유리된 개개의 광학이성질체는 모두 본 발명의 범위에 속한다. 상기 라세미 혼합물은 잘 알려진 기법, 예를 들면, 광학적 활성 부가물로 형성된 부분 입체 이성질체염의 분리 등을 통해 개개의 실질적인 광학적 순수 이성질체로 분리된다. 예를 들어, 산 또는 염기는 광학적 활성 물질로 다시 전환된다. 대부분의 경우, 상기 목적 광학이성질체는 소망하는 시작물질의 적절한 구조이성질체로부터 시작하는 구조 특이 반응으로부터 합성된다.

상기 본 발명의 화합물은 또한 어떤 경우에는 호변이성체로 존재할 수 있다. 단 하나의 전위 공명 구조가 설명되어 있으나, 이러한 모든 형태는 본 발명의 범위에 고려되어 있다. 예를 들면, 엔-아민 호변이성체는 퓨린, 피리미딘, 이미다졸, 구아니딘, 아미딘, 및 테트라졸 계로 존재할 수 있으며, 모든 가능한 호변이성질체의 형태는 본 발명의 범위에 포함되어 있다.

염 및 수화물

본 발명의 상기 조성은, 대안적으로, 본 명세서의 화합물의 염, 특히 예를 들면, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} 및 Mg^{+2} 를 함유한 약학적으로 허용가능한 무독성 염을 포함할 수 있다. 이러한 염에는 알칼리 및 알카리토금속이온 또는 암모늄 등의 적절한 양이온 및 산 음이온 부분을 가진 4가 아미노 이온, 전형적으로는 카복실산의 조합에 의해 유도되는 것을 포함할 수 있다. 수용성 염을 소망한다면, 1가 염이 바람직하다.

금속염은 전형적으로 금속 수산화물을 본 발명의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다. 이러한 방법으로 제조된 금속염의 예에는 Li^+ , Na^+ 및 K^+ 를 함유한 염이 있다. 난용성 금속염은 적합한 금속 화합물을 첨가함으로써 좀더 가용성인 염의 용액으로 침전시킬 수 있다.

또한, 염은 특정 유기 및 무기산 예를 들어, HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 또는 유기 설폰산을 염기 중심, 전형적으로는 아민, 또는 산성 기에 첨가하여 형성할 수 있다. 마지막으로, 이는 본 발명의 조성물은 탈 이온화 또는 양성 이온형 및 수화물 내의 화학양론적 양의 물이 조합된 본 발명의 화합물을 포함한다고 이해하여야 한다.

또한 본 발명의 범위에는 하나 이상의 아미노산을 가진 모 화합물의 염을 포함한다. 상기 아미노산 모두가 적합하다, 특히 단백질 성분으로써 발견되는 상기 천연아미노산, 전형적으로는 염기 또는 산성 기, 예를 들어, 라이신, 아르기닌 또는 글루탐산, 또는 글리신, 세린, 트레오닌, 알라닌, 이소류신, 또는 류신 등의 천연기를 가진 측쇄를 함유한 아미노산이다.

키나아제 억제 방법

본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 조성물을 가진 키나아제를 함유한 것으로 의심되는 시료를 치료하는 단계를 포함하는 적어도 하나의 키나아제 활성의 억제 방법에 관한 것이다.

본 발명의 조성물은 키나아제 억제제, 이러한 억제제의 중간체, 또는 아래 설명할 다른 용도를 가진 것으로 작용할 수 있다. 상기 억제제는 적어도 하나의 키나아제의 빈 공간 또는 표면에 결합하게 된다. 키나아제 결합 조성물은 다양한 가역성을 가지고 결합할 수 있다. 비가역적으로 결합한 이러한 화합물은 본 발명의 이러한 방법에 사용될 수 있는 이상적인 후보가 된다. 표지를 붙임으로써, 실질적으로 비가역적으로 결합된 조성물은 키나아제 검출을 위한 탐침으로써 유용하다. 따라서, 본 발명은 키나아제를 함유한 것으로 의심되는 시료에서 키나아제를 검출하는 방법에 관한 것이다. 이들은: 표지된 본 발명의 화합물로 이루어진 조성물로 키나아제를 함유한 것으로 의심되는 시료를 치료; 및 시료에 대한 표지의 활성화 효과를 관찰하는 것으로 이루어져 있다. 적합한 표지는 진단학계에 잘 알려져 있으며, 여기에는 안정한 유리 라디칼, 플루오로포어, 방사성 동위원소, 효소, 화학 발광기 및 크로모젠이 있다. 본 명세서의 화합물은 하이드록실 또는 아미노 등의 작용기를 사용하여 종래의 방법으로 표지되어 있다.

본 발명의 내용상, 적어도 하나의 키나아제를 함유한 것으로 의심되는 시료에는 유기체 등의 천연 또는 인공 물질; 조직 또는 세포 배양; 생체물질 시료 등의 생물학적 시료 (혈액, 혈청, 소변, 뇌척수액, 눈물, 가래, 타액, 조직 시료 및 이와 동종의 것 등)이고; 실험실적 시료; 식품, 물 또는 공기 시료; 세포추출물 등의 생체 생성물 시료, 특히 소망하는 글리코단백질을 합성하는 재조합 세포; 및 이와 동종의 것 등을 포함한다. 전형적으로, 상기 시료는 키나아제를 함유한 것이 될 것이다. 시료는 수분 및 유기 용매/물 혼합물을 포함하는 배지 내에 포함될 수 있다. 시료는 인간 등의 유기체 및 세포 배양 등의 인공 물질을 포함한다.

본 발명의 상기 치료 단계는 시료에 본 발명의 조성물 또는 조성물의 전구체를 첨가하는 것으로 이루어진다. 상기 첨가 단계는 전술한 바와 같은 모든 투여 방법을 포괄한다.

소망한다면, 상기 조성물의 적용 후에 직접 및 간접적인 키나아제 활성의 검출방법에 의해서 키나아제의 활성을 관찰할 수 있다. 키나아제 활성을 측정하는 정량적, 정성적 및 반정량적인 모든 방법이 고려될 수 있다. 전형적으로는 상기한 선별 방법 중의 하나가 적용된다. 그러나, 유기체의 생리학적 특성을 관찰할 수 있는 다른 어떠한 방법도 적용이 가능하다.

많은 유기체들은 키나아제를 함유한다. 상기 본 발명의 화합물은 동물 또는 인간의 키나아제 활성과 관계된 증상의 치료 또는 예방에 유용하다.

그러나, 키나아제를 억제할 수 있는 화합물을 선별하는 경우, 효소 분석의 결과는 세포 배양 분석과 연관되지 않을 수도 있다는 것을 명심해야 한다. 그러므로, 세포를 기초로 한 분석이 1차적인 선별 방법이 되어야 한다.

키나아제 억제제의 선별

본 발명의 조성물은 효소 활성을 측정하는 종래의 방법에 의하여 키나아제에 대한 억제활성에 의해서 선별된다. 본 발명의 내용상, 전형적으로는 조성물은 우선 생체 외 키나아제 억제에 의하여 선별되며 억제 활성을 나타내는 조성물은 생체 내 활성에 의해서 선별된다. 약 5×10^{-6} M 미만, 전형적으로는 약 1×10^{-7} M 미만, 및 종기로는 약 5×10^{-8} M 미만의 K_i (억제 상수)를 가지는 조성물이 생체 내에서 사용하기에 적합하다.

유용한 생체 외 선별법, 예를 들어, *BioOrg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 2775에 자세히 설명되어 있다.

약학적 제형

상기 본 발명의 화합물은 종래의 담체 및 첨가제로 제형화되어 있다. 이들은 일반적인 용례에 맞추어 선택되었다. 타블렛에는 첨가제, 활택제, 충전제, 결합제 및 이와 동종의 것 등을 포함한다. 수성 제형은 스테릴형으로 제조되며, 경구투여 이

외의 전달 방법을 의도하는 경우, 일반적으로 등장성(isotonic)이 될 것이다. 모든 제형은 대안적으로, Hand book of Pharmaceutical Excipients (1986)에서 설명된 것과 같은 첨가제를 포함한다. 첨가제에는 아스코르브산 및 다른 항산화제, EDTA 등의 킬레이트제, 텍스트린 등의 카보하이드레이트, 하이드록시알킬셀룰로오스, 하이드록시알킬메틸셀룰로오스, 스테아르산 및 이와 동종의 것 등을 포함한다. 상기 제형의 pH 범위는 약 3 내지 약 11, 그러나, 일반적으로 약 7 내지 10 이다.

활성 성분이 단독으로 투여가 가능하다면, 이는 약학적 제형으로 제공되는 것이 바람직하다. 인체 또는 동물에 사용하기 위한 본 발명의 제형은 하나 이상의 허용가능한 담체 및, 대안적으로, 다른 치료 성분과 함께 상기 정의 한 바와 같은 적어도 하나의 활성 성분을 포함한다. 상기 담체(들)은 다른 성분 제형과 용화성이 있다는 것 및 이들의 수령자에게 생리학적으로 무해한 것과 같다는 의미에서 허용가능한 것이어야 한다.

상기 제형에는 전술한 적합한 투여 경로를 포함한다. 제형은 단위 투여형으로 편리하게 제공될 수 있고, 약학계에서 잘 알려진 방법에 의하여 제조될 수 있다. 상기 방법 및 제형은 일반적으로 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)에서 찾을 수 있다. 이러한 방법은 활성 성분과 하나 이상의 부가성분으로 구성된 담체가 결합하는 단계를 포함한다. 일반적으로 상기 제형은 활성 성분과 액체 담체 또는 정밀하게 분할된 고체 담체를 회합시켜서, 또는 이들 양자의 형태로 확립적으로, 직접적으로 만들어진다. 필요한 경우, 상기 생성물의 형태가 될 수도 있다.

경구투여에 적합한 본 발명의 제형은 활성 성분이 우세하게 함유된 캡슐, 카세제 또는 타블렛 등의 분비 단위체; 분말 또는 과립; 용액 또는 서스펜션의 수성 또는 비수성 액체 용액; 또는 수중유 용액 에멀전 또는 유중수 용액 에멀전으로 제공될 수 있다. 상기 활성 성분은 또한 환약, 연약 또는 페이스트가 될 수도 있다.

타블렛은 대안적으로, 하나 이상의 부가 성분과 함께 압축 또는 몰딩으로 만들어진다. 압축 타블렛은 적합한 기계 내에서 분말 또는 과립형 등의 자유 유동체를, 대안적으로, 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 표면 활성 또는 분산제와 혼합하고, 압축하여 제조할 수 있다. 몰딩 타블렛은 적합한 기계 내에서 불활성 액체 희석제에 의하여 적서진 분말화된 활성 성분의 혼합물을 몰딩하여 제조할 수 있다. 상기 타블렛은, 그로부터 활성 성분이 저속으로 또는 조절된 방출이 되도록하기 위하여 대안적으로, 피복되거나 또는 스코어되고, 필요에 따라서는 제형화될 수 있다.

눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 구강 및 피부 등에 투여하기 위하여, 상기 제형은 상기 활성 성분을 함유한 국소 연고 또는 크림의 형태로 도포되는 것이 바람직하다. 이들의 양은, 예를 들면, 0.075 내지 20% w/w (0.1% 내지 20%의 범위에서 0.1% w/w 씩 증가하는 활성 성분(들)을 포함. 0.6% w/w, 0.7% w/w, 등), 종기로는 0.2 내지 15% w/w 및 가장 종기로는 0.5 내지 10% w/w이다. 연고의 형태로 제형화된 경우, 상기 활성 성분은 파라핀계 또는 수용성 연고계에 사용될 수 있다. 대안적으로, 상기 활성 성분은 수중유 크림계의 크림으로 제형화될 수 있다.

소망한다면, 크림계의 수성페이즈가 포함될 수 있다. 예를 들면, 폴리하이드릭 알콜, 다시 말해 2 이상의 하이드록실기를 가진 알콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌글리콜 (PEG 400 포함) 및 이들의 혼합물 등이 적어도 30% w/w가 포함될 수 있다. 상기 국소 제형은 피부 또는 다른 감염 부위에 대한 활성 성분의 흡수도 또는 침투도를 증진시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피하 침투 증진제에는 디메틸 설폭사이드 및 관련된 유사체가 포함된다.

본 발명의 상기 에멀전의 오일 페이즈는 알려진 방법으로 알려진 성분으로 구성되어 있다. 상기 페이즈가 단순히 에멀전화제(아니면, 에멀전제로 알려진)로 구성되어 있다면, 이들은 지방 또는 오일, 또는 지방 및 오일 양자를 적어도 하나의 에멀전제와 혼합한 것으로 구성되는 것이 좋다. 종기로는, 안정제로 사용되는 친지성 에멀전화제와 함께 친수성 에멀전화제가 포함된다. 이는 또한 오일 및 지방 양자를 포함하는 것이 좋다. 안정제(들)을 포함하거나 포함하지 않은 상기 에멀전화제(들)은 모두 소위 에멀전화 왁스를 구성한다. 상기 왁스는 지방 또는 오일과 함께 소위 에멀전화 연고계를 구성한다. 이들은 크림 제형의 오일 분산 페이즈를 형성한다.

본 발명의 제형에 적합한 에멀전제 및 에멀전 안정제에는 Tween[®]60, Span[®]80, 세토스테아릴알콜, 벤질 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 나트륨 라우릴 설페이트.

상기 제형을 위한 적합한 오일 또는 지방을 선택하는 것은 소망하는 성형적 특성을 달성하는가에 따른다. 상기 크림은 튜브 또는 다른 용기로부터 누출되지 않도록 하기 위해서 적합한 경도를 가지고 번들거리지 않고, 얼룩이 없어야하며, 잘 닦이는 제품이 좋다. 직쇄 또는 분지형, 모노- 또는 디염기 알킬 에스테르, 예컨대, 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레이트, 이소프로필 팔미테이트, 부

틸스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 Crodamol CAP으로 알려진 분지형 에스테르가 사용될 수 있다. 마지막 3개가 선호되는 에스테르이다. 이러한 것들은 단독으로 사용되거나 또는 필요로 하는 특성에 따라 조합하여 사용될 수 있다. 대안적으로, 백색 연성 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 다른 광유 등의 고 용융점 지질이 사용된다.

본 발명에 따르는 약학적 제형은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 첨가제 및, 대안적으로, 다른 치료제와 함께 하나 이상의 본 발명의 화합물로 구성되어 있다. 상기 활성 성분을 함유한 약학적 제형은 적합한 것이라면 의도하는 어떠한 투여 방법이라도 가능하다. 구강에 사용하는 경우, 예를 들면, 타블렛, 트로키, 마름모형 정제, 수성 또는 오일 서스펜션, 분산가능한 분말 또는 과립, 에멀전, 경성 또는 연성 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르로 제조될 수 있다. 구강용으로 의도된 조성은 약학적 조성물의 제조 기술로 알려진 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성은 먹기 편한 약을 제조하기 위해서 감미제, 향신제, 착색제 및 보존제 등의 하나 이상의 첨가제를 포함할 수 있다. 상기 활성 성분을 함유한 타블렛은 타블렛의 제조에 적합한 독성이 없는 약학적으로 허용가능한 첨가제와 혼합하는 형태가 허용가능하다. 이러한 첨가제에는, 예를 들면, 칼슘 또는 탄산 나트륨, 락토오스, 락토오스 모노하이드레이트, 크로스카멜로스 나트륨, 포비돈, 칼슘 또는 나트륨 포스페이트 등의 불활성 희석제; 옥수수 전분 또는 아르긴산 등의 과립화 및 분해제; 셀룰로오스, 마이크로크리스탈 셀룰로오스, 전분, 젤라틴 또는 아라비아고무 등의 결합제; 및 마그네슘 스테아레이트, 스테아르 산 또는 운모 등의 윤활제 등이 있다. 타블렛은 피복되지 않을 수도 있고, 위장관 내에서의 분해 및 흡수를 지연시켜 장기간 작용이 지속되도록 하기 위한 공지의 마이크로캡슐화 기법에 의하여 피복될 수도 있다. 예를 들면, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트 등의 시간 지연 물질은 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다.

경구 투여용 제형은 경성 젤라틴 캡슐로 제공될 수도 있다. 여기서, 상기 활성 성분은, 예를 들면, 칼슘 포스페이트 또는 카올린 등의 불활성 고체 희석제와 함께 혼합된다. 또는 연성 젤라틴 캡슐로 제공될 수도 있으며, 여기서, 상기 활성 성분이 물 또는 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일 등의 오일 매질과 함께 혼합된다.

본 발명의 수성 서스펜션은 수성 서스펜션의 제조에 적합한 첨가제와 혼합된 활성 물질을 포함한다. 이러한 첨가제에는 나트륨 카복실메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 나트륨 아르기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸스 검 및 아라비아 고무 검 등의 현탁제, 및 분산 또는 습윤제 등의 천연 포스파타이드 (예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌스테아레이트)의 축합 생성물, 에틸렌옥사이드와 긴 사슬 지방족 알코올의 축합 생성물 (예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도되는 부분 에스테르의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌소르비탄모노올레이트). 상기 수성 서스펜션은 또한 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시-벤조에이트 등의 하나 이상의 보존제, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 착향제 및 슈크로스 또는 사카린 등의 하나 이상의 감미제를 포함한다.

오일 서스펜션은 땅콩 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일 등의 채종유, 또는 액체 파라핀 등의 광유 내에서 활성 성분이 현탁되어 제형화될 수 있다. 상기 경구용 서스펜션은 밀랍, 경성 파라핀 또는 세틸 알코올 등의 증점제를 포함할 수 있다. 전술한 감미제 및 착향제 등이 첨가되어 먹기 편한 경구용 약물을 제조한다. 이러한 조성물은 아스코르브산 등의 항산화제가 첨가되어 보존될 수 있다.

물 첨가에 의한 수성 서스펜션 제조에 적합한 본 발명의 분산가능한 분말 및 과립은 분산 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 함께 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제가 전술한 것들에 예시되어 있다. 추가의 첨가제, 예를 들면, 감미제, 착향 및 착색제가 또한 제공된다.

상기 본 발명의 약학적 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태가 될 수 있다. 상기 오일페이즈는, 올리브 오일 또는 땅콩오일 등의 채종유, 액체 파라핀 등의 광유 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀전화제에는 아라비아 고무 검 및 트라가칸스 검 등의 천연검, 콩 레시틴 등의 천연 포스파타이드, 소르비탄 모노올레이트 등의 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도되는 에스테르 또는 부분 에스테르, 및 폴리옥시에틸렌소르비탄 모노올레이트 등의 부분 에스테르와 에틸렌옥사이드의 축합 생성물이 있다. 상기 에멀전에는 또한 감미제 및 착향제를 포함할 수 있다. 시럽 및 엘릭시르는 글리세롤, 소르비톨 또는 슈크로오스 등의 감미제로 제형화 될 수 있다. 이러한 제형에는 또한 완화제, 보존제, 착향제 또는 착색제를 포함할 수 있다.

상기 약학적 본 발명의 조성물은 살균 주사용 수성 또는 유질 서스펜션 등의 살균 주사용 약제의 형태일 수 있다. 이러한 서스펜션은 상기한 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용한 공지 기술에 따라 제형화될 수 있다. 상기 살균 주사용 약제는 또한 비경구적으로 허용가능한 무독성 희석제 또는 용매, 예컨대, 1,3-부탄-디올 등의 용액의 살균 주사용 용액 또는 서스펜션 또는 동결 건조 분말로 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 상기 허용가능한 운반체 및 용매에는 물, 링거액 및 등장

성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 살균 고정유는 통상적으로 용매 또는 현탁매질이 사용된다. 이러한 목적을 위하여는 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 어떠한 혼합 고정유도 사용될 수 있다. 또한, 올레산 등의 지방산도 마찬가지로 주사용 약제로 사용될 수 있다.

담체 물질과 결합하여 단일 투여 제형이 만들어지는 상기 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 각각의 투여 형태에 따라 다양하다. 예를 들면, 인간의 경구 투여용으로 의도된 인간의 경구 투여용 시간-방출 제형은 총 조성의 약 5 내지 약 95% (중량:중량)로 다양하고, 적절한 양의 담체 물질이 화합된 약 1 내지 1000 mg의 활성 물질을 함유할 수 있다. 상기 약학적 조성은 투여량을 쉽게 측정가능하도록 제조될 수 있다. 예를 들면, 정맥 주사용 수성 용액은 약 30 mL/hr의 속도로 적절한 부피의 주사가 이루어지도록 밀리리터당 약 3 내지 500 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다.

눈에 투여하기 적합한 제형에는 점안약을 포함한다. 여기서, 상기 활성 성분은 적합한 담체, 특히, 활성 성분의 수성 용매 내에서 용해되거나 또는 현탁된다. 상기 활성 성분은 이러한 제형 내에서 0.5 내지 20%, 더 좋기로는 0.5 내지 10%, 특히, 약 1.5% w/w로 제공되는 것이 바람직하다.

경구 국소 투여에 적합한 제형에는, 일반적으로 슈크로오스 및 아라비아 고무 또는 트라가칸스 등의 착향제 내에 활성 성분이 포함되는 마름모형 정제; 젤라틴 및 글리세린, 또는 슈크로오스 및 아라비아 고무 등의 불활성제 내에 활성 성분이 포함되는 향정(pastilles)이고; 적합한 액체 담체 내에 활성 성분이 포함되는 양치용 물약이 있다.

직장 투여용 제형에는, 예를 들면, 코코아 버터 또는 살리실산을 포함하는 적합한 염기를 가진 좌약으로 제공될 수 있다.

폐 또는 비강 투여용의 적합한 제형은 입자 크기, 예를 들면, 0.1 내지 500 마이크론 (0.1 내지 500 마이크론 사이에서 1 마이크론씩 증가하는 입자크기를 포함, 예컨대, 0.5, 1, 30 마이크론, 35 마이크론 등)을 가질 수 있으며, 이는 폐포낭에 이르기 위한 비강관을 통한 급속 흡입 투여 또는 구강을 통한 투여이다. 적합한 제형에는 활성 성분의 수성 또는 지성 용액을 포함한다. 에어로졸 또는 건조 분말 투여로 적합한 제형은 종래의 방법에 따라 제조될 수 있고 키나아제 활성에 관련된 이상증상을 예방 또는 치료하기 위해 사용되는 화합물 등의 다른 치료제와 함께 전달될 수 있다.

질 투여에 적합한 제형에는 활성 성분 또는 당업자에 알려진 적절한 담체를 함유한 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제형일 수 있다.

비경구 투여에 적합한 제형에는 항산화제, 완충제, 세균발육저지제 및 의도하는 수용자의 혈액과 등장성 제형의 용질 등을 함유하는 수성 및 비수성 살균 주사용액; 및 현탁제와 점도증감제를 포함하는 수성 및 비수성 살균 서스펜션을 포함한다.

제형은 단위 투여 또는 다중 투여 용기, 예를 들면 밀봉된 앰플 및 비알로 제공되고 예를 들면, 사용 전 즉시 주사되는 물과 같은 살균 액체 담체의 첨가시 필요로 하는 동결 건조상태로 저장된다. 즉석 주사 용액 및 서스펜션은 전술한 종류의 살균 분말, 과립 및 타블렛으로부터 제조된다. 바람직한 단위 투여 제형은 활성 성분의 일일 복용량 또는 단위 일일 부 복용량, 또는 이들의 적절한 일부분이다.

전술한 본 발명의 제형에 첨가하는 성분에는 종래의 다른 작용제가 포함될 수 있다. 예를 들면, 경구투여에 적합한 것에는 착향제가 포함된다.

본 발명은 추가로 수의학적 조성에는 이들의 수의학적 담체와 함께 상기한 적어도 하나의 활성 성분을 제공한다.

수의학적 담체는 상기 조성물의 투여에 유용한 물질이며, 수의학적 분야에서 불활성 또는 허용가능한 것이며, 상기 활성 성분과 용화되는 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있다. 이러한 수의학적 조성은 경구, 비경구 또는 다른 소망하는 경로로 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 활성 성분의 덜 빈번한 복용을 위하여 조절된 방출을 제공하고 활성 성분의 약물동태학적 또는 독극물학적 특성을 향상시키도록 제형화될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 지속 또는 조절된 방출을 하도록 제형화된 하나 이상의 본 발명의 화합물 화학식을 포함하는 조성물을 제공한다.

활성 성분의 효과적인 복용량은 치료할 증상, 독성, 상기 성분이 예방적으로 사용되는지 여부(적게 복용), 전달 방법, 약학적 제형에 의존하며, 종래 복용량의 단계적 증가 방법을 사용하여 임상시에 의해 결정된다.

약 0.0001 내지 약 100 mg/kg체중/일로 기대할 수 있으며, 전형적으로는, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg체중/일. 더 전형적으로는, 약 0.01 내지 약 5 mg/kg체중/일이다. 더 전형적으로는, 약 0.05 내지 약 0.5 mg/kg체중/일이다. 예를 들면, 체중이 약 70 kg인 성인의 일일 희망 복용량은 1 mg 내지 1000 mg, 종기로는 5 mg 내지 500 mg 이며 단일 또는 다중 복용량의 형태로 섭취가 가능하다.

투여 경로

하나 이상의 본 발명의 (활성 성분으로 언급된) 화합물은 치료할 이상 상태에 적합한 경로에 의하여 투여된다. 적합한 경로에는 구강, 직장, 비강, 국부 (볼 및 설하를 포함), 질 및 비경구 (피하조직, 근육 내, 정맥, 진피, 경막 및 경막 외를 포함) 및 이와 동종의 것을 포함한다. 바람직한 경로는, 예를 들면, 수용체의 증상에 따라 달라질 수 있다. 본 발명의 화합물의 장점은 경구적 생물학적 이용 및 복용이 가능하다는 점이다.

복합 치료

본 발명의 활성 성분은 또한 다른 활성 성분과 조합하여 사용된다. 이러한 조합은 치료할 증상, 성분의 교차 반응성 및 조합의 약학적 특성에 기초하여 선택된다.

이는 또한 환자에 동시 또는 순차 투여를 위한 단일 투여형에 본 발명의 화합물의 하나 이상의 다른 활성 성분과 함께 조합될 수 있다. 상기 조합 치료는 동시 또는 순차 요법으로서 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, 상기 조합은 2 이상의 투여로 투여될 수 있다.

상기 조합 치료는 시너지 및 시너지적 효과를 제공할 수 있다. 다시 말해, 상기 효과는 활성 성분이 함께 사용되는 경우가 각 화합물을 각각 사용한 결과의 합보다 더 효과가 큰 경우에 얻게 된다. 시너지적 효과는 활성 성분: (1) 조합된 제형으로 동시에 복합 제형화 및 투여 또는 전달; (2) 별도의 제형으로서 병행하여 또는 교대로 전달; 또는 (3) 다른 요법에 의하는 경우 달성된다. 교대 치료로 전달되는 경우, 시너지적 효과는 화합물이 순차적으로 투여 또는 전달되는 경우, 예를 들어, 별도의 타블렛, 알약 또는 캡슐, 또는 별도의 주사기에 의한 다른 주사에 의해 달성될 수 있다. 일반적으로, 교대 치료 과정에서는 각 활성 성분의 효과적인 투여가 순차적으로 이루어진다. 다시 말해, 연속적으로 이루어진다는 의미이다. 반면에 조합 치료의 경우, 2 이상의 활성 성분의 효과적인 투여는 함께 이루어진다.

본 발명의 화합물의 대사산물

또한, 본 발명은 범위 내에는 전술한 화합물의 생체 내 대사 생성물이 포함된다. 이러한 생성물은, 예를 들면, 일차적으로 효소적 반응 절차에 기인한 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아마이드화, 에스테르화 및 이와 동종의 반응에 의해 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 이들의 대사 생성물을 얻기 충분한 시간 동안 포유류에 접종시키는 반응 절차를 이용하여 제조된 화합물을 포함한다. 이러한 생성물은 전형적으로는 방사성 표지된 (예를 들어, C^{14} 또는 H^3) 본 발명의 화합물을 동물, 예를 들어, 레트, 마우스, 기니아피그, 원숭이, 또는 인간에게 검출가능한 양(예를 들어, 약 0.5 mg/kg 이상)으로 비경구 투여하여, 충분한 시간 동안(전형적으로는, 약 30 초 내지 30 시간) 대사가 일어나도록 한 뒤, 이들의 전환 생성물을 소변, 혈액 또는 다른 생물학적 시료로부터 분리하여 얻게된다. 이러한 생성물은 표지되어 있기 때문에 쉽게 분리될 수 있다 (다른 것들은 대사산물 내에 잔존하는 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 사용하여 분리된다). 대사산물 구조는 종래의 기술로 결정된다. 예를 들어, MS 또는 NMR 분석 등에 의한다. 일반적으로, 대사산물의 분석은 당업자에게 종래의 약물대사 연구로 잘 알려진 것과 동일한 방법으로 수행된다. 생체 내에서 발견되는 다른 것들이 아니라면, 그들 자신의 키나아제 억제 활성을 가지지 않을지라도, 상기 전환 생성물은 본 발명 화합물의 치료적 복용량의 진단적 분석에 유용하다.

대용 위장 분비용 화합물의 안정성을 결정하는 처방 및 방법이 알려져 있다. 상기 화합물은 본 명세서에서는 위장관 내에서 안정한 것으로 정의되며, 여기서, 37°C에서 1시간의 배양과정에서 보호된 기의 약 50 몰% 미만이 대용 장 또는 위액 내에서 탈보호된다. 상기 화합물이 위장관에 대해서 안정하다는 것이 생체 내에서 가수 분해할 수 없다는 것을 의미하지는 않는다. 본 발명의 포스포네이트 전구 약물은 전형적으로 소화계 내에서 안정할 것이나, 실질적으로는 모약물이 소화 관내강, 간 또는 다른 대사 기관, 또는 세포 내에서 일반적으로 가수분해된다.

본 발명의 화합물을 제조하는 대표적인 방법

본 발명은 또한 본 발명의 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 상기 조성물은 유기 합성에서 적용가능한 기법으로 제조된다. 많은 이러한 기법이 업계에 알려져 있었다. 그러나, 알려진 많은 기법은 Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, New York), Vol. 1, Ian T. Harrison 및 Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison 및 Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus 및 Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; 및 Vol. 6, Michael B. Smith; 및 March, J., Advanced Organic Chemistry, Third Edition, (John Wiley & Sons, New York, 1985), Comprehensive Organic synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes, Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, 1993 printing)에 설명되어 있다.

본 발명의 조성물의 제조를 위한 대표적인 방법 방법이 아래에 제공되었다. 이러한 방법들은 상기 약제의 특성을 예시하기 위한 것일 뿐이고, 본 발명의 적용범위를 제한하고자 함이 아니다.

일반적으로, 특정 반응을 수행하기 위한 온도, 반응 시간, 용매, 반응 마무리 절차 등의 상기 반응 조건은 업계에 통용되는 것들이다. 상기 언급된 참조 물질은 본 명세서에 언급된 물질과 함께 이러한 반응 조건의 세부적인 설명을 포함한다. 전형적으로, 온도는 -100°C 내지 200°C 가 될 것이다. 용매는 비양자성 또는 양자성이 될 것이며, 반응시간은 10 초 내지 10 일이 될 것이다. 마무리 절차는 전형적으로 반응하지 않은 반응물에 물을 부어 반응을 종결시키고 물/유기층 계를 분할하는 것 (추출) 및 상기 생성물을 함유한 층을 분리하는 것으로 이루어져 있다.

금속 수소화물의 환원에서는 종종 온도가 0°C 내지 -100°C 로 감소되고, 용매는 전형적으로 환원시에는 비양자성 및 산화시에는 양자성 또는 비양자성일 수 있지만, 산화 및 환원 반응은 전형적으로 실온 (약 20°C)에 가까운 온도에서 수행된다. 반응시간은 소망하는 전환이 달성되도록 조정된다.

비평형인, 속도론적 지배 축합 반응이 온도를 낮추는 것(0°C 내지 -100°C) 이 일반적임에도, 축합 반응은 전형적으로 실온에 가까운 온도에서 수행된다. 용매는 양자성 (평형 반응에 일반적임)이거나 또는 비양자성 (속도론적 지배 반응에 일반적임)일 수 있다.

생성물에 의한 공비 제거 반응 및 무수 반응 조건 (예를 들어, 불활성 기체 환경) 등의 기본합성 기법이 업계에서 통용되며, 적용가능한 경우 적용될 수 있다.

반응식 및 실시예

이러한 대표적인 방법의 일반적이 측면들이 본 명세서의 이하 및 실시예 내에 상술되어 있다. 이하 공정의 각 생성물은 다음 공정에서 사용되기 전, 대안적으로, 분리, 단리 및/또는 정제될 수 있다.

일반적으로, 특정 반응을 수행하기 위한 온도, 반응 시간, 용매, 반응 마무리 절차 등의 상기 반응 조건은 업계에 통용되는 것들이다. 상기 언급된 참조 물질은 본 명세서에 언급된 물질과 함께 이러한 반응 조건의 세부적인 설명을 포함한다. 전형적으로, 온도는 -100°C 내지 200°C 가 될 것이다. 용매는 비양자성 또는 양자성이 될 것이며, 반응시간은 10 초 내지 10 일이 될 것이다. 마무리 절차는 전형적으로 반응하지 않은 반응물에 물을 부어 반응을 종결시키고 물/유기층 계를 분할하는 것 (추출) 및 상기 생성물을 함유한 층을 분리하는 것으로 이루어져 있다.

금속 수소화물의 환원에서는 종종 온도가 0°C 내지 -100°C 로 감소되고, 용매는 전형적으로 환원시에는 비양자성 및 산화시에는 양자성 또는 비양자성일 수 있지만, 산화 및 환원 반응은 전형적으로 실온 (약 20°C)에 가까운 온도에서 수행된다. 반응시간은 소망하는 전환이 달성되도록 조정된다.

비평형인, 속도론적 지배 축합 반응이 온도를 낮추는 것(0°C 내지 -100°C) 이 일반적임에도, 축합 반응은 전형적으로 실온에 가까운 온도에서 수행된다. 용매는 양자성 (평형 반응에 일반적임)이거나 또는 비양자성 (속도론적 지배 반응에 일반적임)일 수 있다.

생성물에 의한 공비 제거 반응 및 무수 반응 조건 (예를 들어, 불활성 기체 환경) 등의 기본합성 기법이 업계에서 통용되며, 적용가능한 경우 적용될 수 있다.

화학 합성 작업과 결부되어 사용하는 경우 처리된, 처리하는, 처리 등의 용어는 접촉, 혼합, 반응시켜 접촉을 일으키는 반응을 의미하며, 다른 용어는 하나 이상의 화학 물질이 그러한 방법으로 처리되어 하나 이상의 다른 화학 물질로 전환되는 것을 지칭하는 것으로 업계에 통용된다.

화합물 1을 화합물 2로 처리한다는 것은 화합물 1을 화합물 2와 반응시킨다는 의미와 같은 의미이고, 화합물 1을 화합물 2와 접촉시킨다는 의미는, 화합물 1을 화합물 2와 반응시킨다는 의미이며, 화합물 1을 화합물 2로 처리, 반응, 반응을 허용하는 것 등을 지칭하는 다른 표현은 유기 합성 업계에서 통용된다. 예를 들면, 처리라는 용어는 유기 화합물질을 반응시키는 적절한, 일반적인 방법을 지칭한다. 달리 지정하지 않았다면, 정상 농도 (0.01 M 내지 10 M, 전형적으로, 0.1 M 내지 1 M), 온도 (-100°C 내지 250°C, 전형적으로, -78°C 내지 150°C, 더 전형적으로, -78°C 내지 100°C, 좀더 전형적으로, 0°C 내지 100°C), 반응 용기 (전형적으로는 유리, 플라스틱, 금속), 용매, 압력, 분위기(전형적으로, 산소 및 물과 반응하지 않은 반응을 위한 공기, 또는 산소 또는 물과 반응하는 반응을 위한 질소 또는 아르곤) 등을 의도한 것이다. 유기 합성 업계에 알려진 유사 반응에 대한 상기 지식은 주어진 반응 내에서 처리를 위한 반응 조건 및 기구를 선택하기 위하여 사용된다. 특히, 유기 합성 업계의 일반 기술에 의해 전술한 화학 반응을 성공적으로 수행할 반응 조건 및 기구를 선택하게 된다.

각각의 대표적인 반응식 및 실시예 (이하, 대표적인 반응식이라 함)를 변형하여 특정 예시 물질의 다양한 유사체를 생산한다.

유기 합성을 위한 적합한 방법을 설명하는 상기 언급된 인용문헌은 이러한 변형을 위하여 적용이 가능하다.

각각의 대표적인 반응식에서, 반응 생성물을 서로 및/또는 출발 물질로부터 분리하는 것이 바람직하다. 각 단계 또는 연속 단계의 상기 소망하는 생성물은 소망하는 정도의 균질성을 얻기 위해 업계에 통용되는 기법에 의해 분리 및/또는 정제 (이하, 분리라 함)된다. 전형적으로, 이러한 분리는 다상 추출, 용매 또는 용매 혼합물 등으로부터의 결정화, 증류, 승화, 또는 크로마토그래피 등과 관련 있다. 크로마토그래피에는, 예를 들면: 역상 및 순상; 크기별 배제; 이온 교환; 고속, 매질, 및 저압 액체 크로마토그래피 방법 및 기구; 소축적 분석; 모사 이동층(SMB) 및 예비 박막 또는 후막층 크로마토그래피, 및 소축적 박막층 및 플래시 크로마토그래피 기법을 포함하는 많은 방법이 있다.

분리 방법의 다른 클래스는 분리가능한 것들이 소망하는 생성물이 되거나 소망하는 생성물에 결합하도록 선택된 반응물과 미반응 출발 물질의 혼합물을 처리하거나, 생성물에 의한 반응 또는 이와 동종의 것들과 관계되어 있다. 이러한 반응물에는 흡착제 또는 활성 탄소, 분자체, 이온 교환 매질 또는 이와 같은 종류의 흡착제를 포함한다. 대안적으로, 상기 반응물은 반응물에 결합하는 항체, 결합 단백질, 크라운 에테르와 같은 선택적 킬레이터, 액체/액체 이온 교환제(LIX) 등의 물질이 염기성 물질의 경우에 산성일 수 있으며, 산성 물질인 경우에 염기성이 될 수 있다.

분리하는 적절한 방법을 선택하는 것은 관계된 물질의 특성에 달려있다. 예를 들면, 증류 및 승화에서의 끓는점 및 분자량, 크로마토그래피에서의 극성 작용기의 존재 또는 부재, 다상 추출에서의 산성 및 염기 매질 내에서의 물질의 안정성 등의 특성에 따른다. 당업자는 소망하는 분리를 달성하기 위하여 가장 적합한 기법을 적용할 수 있다.

구조이성질체로부터 실질적으로 유리된 단일 구조이성질체, 예를 들어, 거울상 이성질체는 광학적 활성 용해제를 사용한 부분 입체 이성질체의 형성 방법을 사용하여 라세미 혼합물의 용액으로부터 얻을 수 있다 (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113:(3) 283-302). 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 적합한 방법을 통해 분리 및 단리 될 수 있으며, 여기에는 이하를 포함한다: (1) 이온의 형성, 키랄 화합물의 부분 입체 이성질체염 및 부분결정화에 의한 분리 또는 다른 방법, (2) 키랄 유도 반응물을 가진 부분 입체 이성질체 화합물의 형성, 부분 입체 이성질체의 분리 및 순수 구조이성질체로의 전환 및 (3) 키랄 반응 조건 하에서 실질적으로 순수 또는 농축 구조이성질체의 직접적인 분리.

방법 (1) 하에서, 부분 입체 이성질체염이 거울상 이성질체 반응에 의해서 형성될 수 있다. 부루신, 퀴닌, 에페드린, 스트리크닌, α-메틸-b-페닐에틸아민 (암페타민), 및 카복실산 및 설폰산 등의 산성 작용기를 가진 비대칭의 화합물을 지닌 동종의 것 등의 순수 키랄 염기. 상기 부분 입체 이성질체염은 부분 결정화 또는 이온 크로마토그래피에 의해서 분리되도록 유도될 수 있다. 아미노 화합물의 광학이성질체의 분리를 위하여, 캄페르손산, 타르타르산 산, 만델산 또는 락트산 등의 키랄 카복실산 또는 설폰산을 첨가하여 부분 입체 이성질체염을 형성할 수 있다.

대안적으로, 방법 (2)에 의하여, 용해된 상기 기질을 키랄 화합물의 거울상 이성질체 하나와 반응시켜 부분 입체 이성질체 짝을 형성한다 (Eliel, E. 및 Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). 부분 입체 이성질체 화합물은 비대칭 화합물을 멘틸유도체와 같은 거울상 이성질체적인 순수 키랄 유도 반응물과 반

응시켜 형성할 수 있다. 이어서, 부분 입체 이성질체의 분리 및 가수분해에 의해 유리된, 거울상 이성질체로 농축된 잔탄을 얻었다. 광학 순도를 결정하는 방법은 염기의 존재 하에 라세미 혼합물의 멘틸 에스테르 등의 키랄 에스테르 예를 들어, (-) 멘틸 클로로포메이트 또는 모셔 에스테르, α -메톡시- α -(트리플루오로메틸)페닐 아세테이트(Jacob III. (1982) *J. org. Chem.* 47:4165)를 만드는 것 및 두 개의 회전장애이성질체적 부분 입체 이성질체의 존재에 대한 NMR 스펙트럼 분석과 관련되어 있다. 회전장애이성질체 화합물의 안정한 부분 입체 이성질체는 회전장애이성질체에 의한 나프틸-이소퀴놀린의 분리 방법에 의하여 순상- 및 역상 크로마토그래피에 의하여 분리 또는 분리될 수 있다(Hoye, T., WO 96/15111). 방법 (3)에 의하여, 두 개의 거울상 이성질체의 라세미 혼합물은 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피에 의하여 분리될 수 있다(Chiral Liquid Chromatography(1989) W. J. Lough, Ed. Chapman 및 Hall, New York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378). 농축 또는 정제된 거울상 이성질체는 다른 키랄 분자를 광회전 및 원 편광이색성 등에 의하여 비대칭 탄소원자와 구별하는 방법에 의하여 판별할 수 있다.

실시에 일반 부분

본 발명의 화합물의 대표적인 제조방법을 명세서, 예를 들면, 이하의 실시예에서 제공하였다. 이러한 방법들은 이러한 제조 방법들의 특성을 예시하기 위해서 의도된 것이고 적용가능한 방법의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다. 본 발명의 특정 화합물은 본 발명의 다른 화합물의 제조를 위한 중간체로 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 다양한 포스포네이트 화합물의 상호 전환이 이하에 예시되었다.

포스포네이트R-링크-P(O)(OR¹)₂, R-링크-P(O)(OR¹)(OH) 및 R-링크-P(O)(OH)₂의 상호 전환

이하의 반응식 **32-38**에서 일반 구조가 R-링크-P(O)(OR¹)₂이고, R¹ 기가 동일하거나 또는 서로 다를 수 있는 포스포네이트 에스테르의 제조 방법이 설명되었다. 포스포네이트 에스테르 또는 이들의 전구체에 결합된 상기 R¹기는, 확립된 화학적 전환 방법을 이용하여 변경될 수 있다. 포스포네이트의 상기 상호 전환 반응은 반응식 **S32**에 예시되었다. 본 발명의 화합물, 또는 이들의 전구체에 있어서 반응식 **32**의 상기 R 기는 하부구조, 다시 말해, 치환기 링크-P(O)(OR¹)₂가 부착된 약물 지지체를 나타낸다. 포스포네이트 상호 전환을 수행하는 합성 경로의 특정 지점에서, 특정 작용기가 보호될 수 있다. 주어진 포스포네이트 치환을 사용한 상기 방법은 치환기 R¹ 및 포스포네이트기가 결합되는 기질의 특성에 좌우된다. 포스포네이트 에스테르의 제조 방법 및 가수분해가 Organic Phosphorous Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 9ff에 설명되어 있다.

일반적으로, 포스포네이트 에스테르의 합성은 친핵체 아민 또는 알콜을 대응하는 활성 포스포네이트 친전자성 전구체와 커플링시킴으로써 달성된다. 예를 들면, 뉴클레오사이드의 5'-하이드록시에 클로로포스포네이트를 첨가하는 것은 뉴클레오사이드 포스포이트 모노에스테르의 잘 알려진 제조 방법이다. 상기 활성 전구체는 몇 가지 잘 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 전구 약물의 합성에 유용한 클로로포스포네이트는 치환된-1,3-프로판디올로부터 합성된다(Wissner, 외, (1992) *J. Med Chem.* 35:1650). 클로로포스포네이트는 치환된 디올과 삼염화인을 반응시켜 얻어지는 대응하는 클로로포스폴란을 산화시켜 제조한다(Anderson, 외, (1984) *J. org. Chem.* 49:1304). 대안적으로, 상기 클로로포스포네이트 시약은 치환된 1,3-디올을 포스포러스옥시클로라이드로 처리하여 얻는다(Patois, 외, (1990) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1577). 클로로포스포네이트 종은 또한 대응하는 고리형 포스포이트로부터 즉석에서 생성된다(Silverburg, 외, (1996) *Tetrahedron lett.*, 37:771-774). 이는 차례로 클로로포스폴란 또는 포스포아미데이트 중간체로부터 만들어진다. 파이로포스포이트 또는 인산으로부터 제조된 포스포로플루오리데이트 중간체는 고리형 전구 약물의 제조에 있어서 전구체로서도 작용할 수 있다(Watanabe 외, (1988) *Tetrahedron lett.*, 29:5763-66).

본 발명의 포스포네이트 전구 약물은 또한 미츠노부 반응(Mitsunobu, (1981) *Synthesis*, 1; Campbell, (1992) *J. org. Chem.* 57:6331)에 의해 카보디이미드(Alexander, 외, (1994) *Collect. Czech. Chem. Commun.* 59:1853; Casara 외, (1992) *BioOrg. Med. Chem. Lett.* 2:145; Ohashi 외, (1988) *Tetrahedron Lett.*, 29:1189)와 벤조트리아졸릴옥시트리스-(디메틸아미노)포스포늄염(Campagne 외 (1993) *Tetrahedron Lett.* 34:6743)을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다른 산 커플링제에 의하여 유리산으로부터 제조될 수 있다.

할로젠화 아릴은 포스포이트 유도체와 Ni²⁺ 촉매 반응을 거쳐 아릴 포스포네이트 함유 화합물을 얻었다(Balthazar, 외 (1980) *J. org. Chem.* 45:5425). 또한 포스포네이트는 팔라듐 촉매의 존재 하에, 방향족 트리플레이트를 이용하여 클로로포스포네이트로부터 얻을 수 있다(Petrakis 외 (1987) *J. Am. Chem. Soc.* 109:2831; Lu 외 (1987) *Synthesis* 726). 또 다른 방법으로, 아릴 포스포네이트 에스테르가 음이온 재배열 반응 조건 하에 아릴 포스포이트로부터 제조될 수 있다

(Melvin (1981) *Tetrahedron Lett.* 22:3375; Casteel 외 (1991) *Synthesis*, 691). 고리형 알킬 포스포네이트의 알칼리 금속 유도체를 갖는 N-알콕시 아릴 염은 헤테로아릴-2-포스포네이트 연결기의 일반 합성방법을 제공한다 (Redmore (1970) *J. org. Chem.* 35:4114). 이러한 상기 언급된 이러한 방법은 W⁵기가 헤테로사이클인 화합물에 확장 적용될 수 있다. 포스포네이트의 고리형-1,3-프로판닐 전구 약물은 또한 염기 (예를 들어, 피리딘)의 존재 하에 1,3-디시클로헥실카보디이미드 (DCC)등의 커플링제를 사용하여, 2가 아인산 및 치환된 프로판-1,3-디올로부터 제조된다. 1,3-디이소프로필 카보디이미드 또는 수용성 시약, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI)와 같은 커플링제에 기초한 다른 카보디이미드도 또한 고리형 포스포네이트 전구 약물의 합성에 활용될 수 있다.

포스포네이트 디에스테르 **S32.1**을 대응하는 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2** (반응식 **32**, 반응 **1**)로 전환하는 것은 몇 가지 방법에 의해 수행된다. 예를 들면, 벤질 등의 R¹ 이 아르알킬기인 에스테르 **S32.1**은 *J. org. Chem.* (1995) 60:2946에 설명된 바와 같이 3차 유기 염기, 예컨대, 디아자바이시클로옥탄 (DABCO) 또는 퀴누클리딘 등과의 반응에 의해, 모노에스테르 화합물 **S32.2**로 전환된다. 상기 반응은 약 110 °C에서 톨루엔 또는 크실렌과 같은 불활성 탄화수소 용매 내에서 수행된다. 상기 R¹ 이 아릴기, 예컨대, 페닐, 또는 알릴과 같은 알케닐기인 디에스테르 **S32.1**은 에스테르 **S32.1**을 수산화 나트륨 수용액과 아세트ونی트릴 내에서 또는 테트라하이드로퓨란 내에서 수산화리튬 등의 염기로 처리하여 모노에스테르 **S32.2**로 전환 된다. R¹ 기 중의 하나는 벤질과 같은 아르알킬이고 다른 하나는 알킬인 포스포네이트 디에스테르 **S32.1**은 탄소상 팔라듐 촉매 등을 사용하는 수소첨가에 의하여 R¹이 알킬인 모노에스테르 **S32.2**로 전환된다. 두 개의 R¹ 기가 알릴 등의 알케닐인 포스포네이트 디에스테르는 알릴 카복실레이트의 분해를 위하여, 예를 들어, *J. org. Chem.* (1973) 38:3224에 설명된 절차를 이용하여, 대안적으로, 디아자바이시클로옥탄의 존재 하에 클로로트리스(트리페닐포스핀)로듐 (월킨슨 촉매)의 수성 에탄올용액으로 환류 처리하여 R¹ 이 알케닐인 모노에스테르 **S32.2**로 전환된다. 포스포네이트 디에스테르 **S32.1** 또는 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**가 대응하는 포스포산 **S32.3** (반응식 **32**, 반응 **2** 및 **3**)의 전환은 *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, (1979) 739에 설명된 바와 같이, 디에스테르 또는 모노에스테르를 트리메틸실릴 브로마이드와 반응시킴으로써 이루어 질 수 있다. 상기 반응은 상온에서 대안적으로, 실릴화제, 예컨대, 비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드의 존재 하에, 예를 들면, 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 내에서 수행된다. R¹ 이 벤질 등의 아르알킬인 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**는 팔라듐 촉매에 의한 수소화 반응을 함으로써 또는 다이옥산 등의 에테르성 용매 내에서 염화수소로 처리함으로써 대응하는 포스포산 **S32.3**으로 전환된다. R¹ 이 알케닐, 예를 들면, 알릴인 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**는, 예를 들면, *Helv. Chim. Acta.* (1985) 68:618에 설명된 반응 절차를 이용하여, 15% 아세트ونی트릴 용액 수용액, 또는 에탄올 수용액과 같은 유기 용매 수용액 내에서 월킨슨 촉매로 반응시켜 포스포산 **S32.3**으로 전환된다. R¹이 벤질인 포스포네이트 에스테르 **S32.1**의 팔라듐촉매에 의한 가수소분해는 *J. org. Chem.* (1959) 24:434에 설명되어 있다. R¹ 이 페닐인 포스포네이트 에스테르 **S32.1**의 팔라듐 촉매에 의한 가수소분해는 *J. Am. Chem. Soc.* (1956) 78:2336에 설명되어 있다.

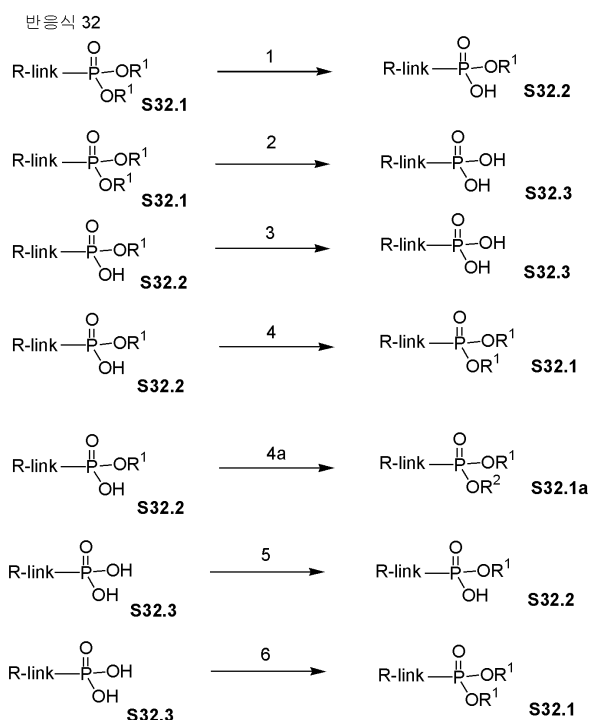
기질 **S32.2**를 커플링제의 존재 하에 하이드록시 화합물 R¹OH와 반응시키는 많은 수의 반응에 의해 상기 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**는 새로 도입되는 R¹ 기가 알킬, 아르알킬, 클로로에틸 등의 할로젠화알킬 또는 아르알킬인 포스포네이트 디에스테르 **S32.1** (반응식 **32**, 반응 **4**)로 전환된다. 전형적으로, 두 번째 포스포네이트 에스테르기는 첫번째 도입되는 포스포네이트 에스테르기와는 다르다. 즉, R¹은 R²의 도입 이후에 도입되는데, 여기서, R¹ 및 R²은 각각 알킬, 아르알킬, 클로로에틸 등의 할로알킬, 또는 아르알킬 (반응식 **32**, 반응 **4a**)이고, 이에 따라, **S32.2**은 **S32.1a**로 전환된다. 카복실레이트 에스테르의 제조에 사용되는 적합한 커플링제에는, 반응이 피리딘 등의 염기성 유기 용매에서 수행되는 경우에 디시클로헥실카보디이미드와 같은 카보디이미드, 또는 반응이 디이소프로필에틸아민 등의 3차 유기 염기의 존재 하에, 디메틸포름아미드 등의 극성 용매 용액에서 수행되는 경우에 (벤조트리아졸-1-옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PYBOP, Sigma) 또는 또한 반응이 트리페닐포스핀 등의 트리아릴 포스핀의 존재 하에, 피리딘 등의 염기성 용매 용액에 의해 수행되는 경우 알드리티올-2 (Aldrich) 등을 포함한다. 대안적으로, 상기한 (반응식 **7**)에 의해 미츠노부 반응을 이용하여 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**가 디에스테르 **S32.1**로 전환될 수 있다. 상기 기질을 디에틸아조디카복실레이트 및 트리페닐 포스핀 등의 트리아릴포스핀의 존재 하에 하이드록시 화합물 R¹OH와 반응시킬 수 있다. 대안으로서, 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**는 모노에스테르를 할로젠화물 R¹Br(R¹은 알케닐 또는 아르알킬)과 반응시켜 도입되는 R¹기가 알케닐 또는 아르알킬인 포스포네이트 디에스테르 **S32.1**로 전환될 수 있다. 상기 알킬화 반응은 탄산세슘 등의 염기의 존재 하에, 디메틸포름아미드 또는 아세트ونی트릴 등의 극성 유기 용매 내에서, 대안으로서, 포스포네이트 모노에스테르는 두 단계 절차에 의해 포스포네이트 디에스테르로 전환된다. 제1단계에서, 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**는,

Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17, 에 설명된 바와 같이, 염화티오닐 또는 염화옥살릴 등과 반응하여 클로로 유사체 $RP(O)(OR^1)Cl$ 로 전환된다. 이렇게 얻어진 생성물 $RP(O)(OR^1)Cl$ 을 트리에틸아민 등 염기의 존재 하에 하이드록시 화합물 R^1OH 와 반응시켜, 포스포네이트 디에스테르 **S32.1**을 얻는다.

포스폰산 R-링크- $P(O)(OH)_2$ 는 성분 R^1OH 또는 R^1Br 이 1몰만 사용되는 경우를 제외하고는, 상기한 포스포네이트 디에스테르 R-링크- $P(O)(OR^1)_2$ **S32.1**의 제조방법에서 설명된 방법에 의하여 포스포네이트 모노에스테르 $RP(O)(OR^1)(OH)$ (반응식 **32**, 반응 **5**)로 전환된다. 디알킬 포스포네이트는 Quast 외 (1974) *Synthesis* 490; Stowell 외 (1990) *Tetrahedron Lett.* 3261; US 5663159의 방법에 따라 제조될 수 있다.

포스폰산 R-링크- $P(O)(OH)_2$ **S32.3**은 알드리티올-2 (Aldrich) 및 트리페닐포스핀과 같은 커플링제의 존재 하에, 하이드록시 화합물 R^1OH 과 커플링 반응시켜 포스포네이트 디에스테르 R-링크- $P(O)(OR^1)_2$ **S32.1** (반응식 **32**, 반응 **6**)로 전환되었다. 상기 반응은 피리딘 등의 염기성 용매 내에서 수행한다. 대안적으로, 포스폰산 **S32.3**은 약 70℃에서 예를 들면, 피리딘 내에서, 디시클로헥실카보디이미드를 이용하는 커플링 반응에 의해 R^1 이 아릴인 아인산 에스테르 **S32.1**로 전환되었다. 대안적으로, 아인산 **S32.3**은 알킬화 반응에 의해 R^1 이 알케닐인 아인산 에스테르 **S32.1**로 전환되었다. 상기 포스폰산을 탄산세슘 등의 염기의 존재 하에 환류 온도에서 알케닐 브로마이드 R^1Br 과 아세토니트릴 등의 극성 유기 용매 내에서 반응시켜 아인산 에스테르 **S32.1**을 얻는다.

반응식 32



포스포네이트 카바메이트의 제조

포스포네이트 에스테르에는 카바메이트 결합을 함유할 수 있다. 카바메이트의 제조 방법은 Comprehensive Organic Functional Group Transformations, A. R. Katritzky, ed., Pergamon, 1995, Vol. 6, p. 416ff, 및 Organic Functional Group Preparations, S. R. Sandler 및 W. Karo, Academic Press, 1986, p. 260ff에 설명되어 있다. 상기 카바모일 기는 Ellis, US 2002/0103378 A1 및 Hajima, US 6018049에 의해 본 발명 분야에 공지된 방법에 의한 하이드록시기의 반응에 의해 형성될 수 있다.

반응식 **33**은 카바메이트 결합이 합성되는 다양한 방법을 예시한다. 반응식 **33**에 의하면, 카바메이트를 생성하는 일반적인 반응에서, 본 명세서에서 설명된 바와 같이 알콜 **S33.1**은 Lv가 할로젠, 이미다졸릴, 벤즈트리아졸릴 등의 이탈기인 활성

유도체 S33.2로 전환된다. 그 다음 상기 활성 유도체 S33.2를 아민 S33.3과 반응시켜 카바메이트 생성물 S33.4를 얻는다. 반응식 33의 실시예 1 내지 7에서는 일반적인 반응을 일으키는 방법을 설명한다. 실시예 8 내지 10에서는 카바메이트를 제조하는 대체적인 방법을 예시한다.

반응식 33, 실시예 1은 알콜 S33.5의 클로로포밀 유도체를 사용한 카바메이트의 제조 방법을 예시한다. 이 반응 절차에서, 알콜 S33.5를 *Org. Syn. Coll. Vol. 3*, 167, 1965에 설명된 바와 같이 약 0°C에서 포스겐의 톨루엔 용액 등의 불활성 용매 용액과 반응시키거나, *Org. Syn. Coll. Vol. 6*, 715, 1988에 설명된 바와 같이 트리클로로메톡시 클로로포메이트와 같은 이와 동등한 시약과 반응시켜 클로로포메이트 S33.6을 얻는다. 상기 후자의 화합물을 유기 또는 무기 염기의 존재 하에 아민 성분 S33.3과 반응시켜 카바메이트 S33.7을 얻는다. 예를 들면, 클로로포밀 화합물 S33.6을, *Org. Syn. Coll. Vol. 3*, 167, 1965에 설명된 바와 같이 수산화 나트륨 수용액의 존재 하에, 아민 S33.3의 테트라하이드로퓨란 등의 수혼 화성 용매 내에서 반응시켜 카바메이트 S33.7을 얻었다. 대안으로서, 상기 반응은 디이소프로필에틸아민 또는 디메틸아미노피리딘 등의 유기 염기의 존재 하에 디클로로메탄 내에서 수행된다.

반응식 33, 실시예 2에서는 클로로포메이트 화합물 S33.6와 이미다졸을 반응시켜 이미다졸리드 S33.8을 수득하는 반응을 예시한다. 상기 이미다졸리드 생성물을 아민 S33.3과 반응시켜 카바메이트 S33.7을 얻는다. 이미다졸리드의 제조는 0°C에서 디클로로메탄 등의 비양자성 용매에 의해 수행되며, 카바메이트의 제조는 *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 357에 설명된 바와 같이 상온에서 대안적으로, 디메틸아미노피리딘 등의 염기의 존재 하에 유사한 용매 내에서 수행된다.

반응식 33, 실시예 3은 혼합 카보네이트 에스테르 S33.10를 얻기 위한 클로로포메이트 S33.6 및 활성 하이드록실 화합물 R"OH의 반응을 예시한다. 상기 반응은 디시클로헥실아민 또는 트리에틸아민 등의 염기의 존재 하에 디클로로메탄 등의 불활성 유기 용매 내에서 수행된다. 상기 하이드록실 성분 R"OH은 반응식 33에서 나타낸 화합물 S33.19 내지 S33.24 및 이와 유사한 화합물의 기로부터 선택된다. 예를 들면인데, 만일, 성분 R"OH이 하이드록시벤즈트리아졸 S33.19, N-하이드록시숙신이미드 S33.20 또는 펜타클로로페놀 S33.21이라면, 혼합 카보네이트 S33.10는 *Can. J. Chem.*, 1982, 60, 976에 설명된 바와 같이, 디시클로헥실아민의 존재 하에 에테르성 용매 내에서 클로로포메이트와 하이드록실 화합물의 반응에 의해 얻어진다. 성분 R"OH가 펜타플루오로페놀 S33.22 또는 2-하이드록시피리딘 S33.23인 유사한 반응은, *Syn.*, 1986, 303, 및 *Chem. Ber.* 118, 468, 1985에 설명된 바와 같이, 트리에틸아민의 존재 하에 에테르성 용매 내에서 수행된다.

반응식 33, 실시예 4에서는 알킬옥시카보닐이미다졸 S33.8이 사용된 카바메이트의 제조 방법을 예시한다. 이 반응 절차에서, 알콜 S33.5를 동일한 몰수의 카보닐 디이미다졸 S33.11과 반응시켜 중간체 S33.8을 얻는다. 상기 반응은 디클로로메탄 또는 테트라하이드로퓨란 등의 비양자성 유기 용매로 수행된다. 아실옥시이미다졸 S33.8을 동일한 몰수의 아민 R'NH₂과 반응시켜 카바메이트 S33.7을 얻는다. 상기 반응은 *Tet. Lett.*, 42, 2001, 5227에 설명된 바와 같이, 디클로로메탄 등의 비양자성 유기 용매 내에서 수행되어 카바메이트 S33.7을 얻는다.

반응식 33, 실시예 5에서는 중간체 알콕시카보닐벤즈트리아졸 S33.13에 의한 카바메이트 제조 방법을 예시한다. 이 반응 절차에서, 알콜 ROH는 상온에서 동일한 몰수의 벤즈트리아졸 카보닐 클로라이드 S33.12와 반응하여 알콕시카보닐 생성물 S33.13을 얻는다. 상기 반응은 *Synthesis.*, 1977, 704에 설명된 바와 같이, 트리에틸아민 등의 3차 유기 아민의 존재 하에 벤젠 또는 톨루엔 등의 유기 용매 내에서 수행된다. 생성물을 아민 R'NH₂와 반응시켜 카바메이트 S33.7을 얻는다. 상기 반응은 *Synthesis.*, 1977, 704에 설명된 바와 같이, 상온에서 약 80°C에서 톨루엔 또는 에탄올 내에서 수행된다.

반응식 33, 실시예 6에서는 카보네이트 (R"O)₂CO, S33.14를 알콜 S33.5과 반응시켜 중간체 알킬옥시카보닐 중간체 S33.15를 얻는 카바메이트 제조 방법을 예시한다. 상기 후자의 시약을 아민 R'NH₂과 반응시켜 카바메이트 S33.7을 얻는다. 반응물 S33.15이 하이드록시벤즈트리아졸 S33.19로부터 유도되는 상기 반응 절차는 *Synthesis*, 1993, 908에 설명되었다; 반응물 S33.15이 N-하이드록시석신이미드 S33.20으로부터 유도되는 상기 반응 절차가 *Tet. Lett.*, 1992, 2781에 설명되었다; 반응물 S33.15이 2-하이드록시피리딘 S33.23으로부터 유도되는 상기 반응 절차가 *Tet. Lett.*, 1991, 4251에 설명되었다; 반응물 S33.15이 4-니트로페놀 S33.24로부터 유도되는 상기 반응 절차가 *Synthesis*, 1993, 103에 설명되었다. 알콜 ROH 당량 및 카보네이트 S33.14 간의 상기 반응은 상온에서, 불활성 유기 용매에 의해 수행된다.

반응식 33, 실시예 7에서는 알콕시카보닐 아지드 S33.16으로부터 카바메이트의 제조 방법을 예시한다. 이 반응 절차에서, 알킬 클로로포메이트 S33.6을 아지드, 예를 들면, 소듐 아지드와 반응시켜 알콕시카보닐 아지드 S33.16을 얻는다. 상기 후자의 화합물을 동일한 몰수의 아민 R'NH₂과 반응시켜 카바메이트 S33.7을 얻는다. 상기 반응은 예를 들면, *Synthesis.*, 1982, 404에 설명된 바와 같이, 상온에서 디메틸설폭사이드 등의 극성 비양자성 용매에 의해 수행된다.

반응식 33, 실시예 8에서는 알콜 ROH 및 아민 S33.17의 클로로포밀 유도체간의 반응에 의한 카바메이트 제조 방법을 예시한다. Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, p. 647에 설명된, 이 반응 절차에서는, 상기 반응물을 상온에서 트리에틸아민 등의 염기의 존재 하에, 아세토니트릴 등의 비양자성 용매 내에서 결합시켜 카바메이트 S33.7을 얻는다.

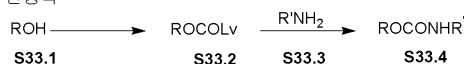
반응식 33, 실시예 9에서는 알콜 ROH 및 이소시아네이트 S33.18 간의 반응에 의한 카바메이트의 제조 방법을 예시한다. Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, p. 645에 설명된 이 반응 절차에서, 반응물을 상온에서 에테르 또는 디클로로메탄 등의 비양자성 용매 내에서 결합되어 카바메이트 S33.7을 얻는다.

반응식 33, 실시예 10에서는 알콜 ROH 및 아민 R'NH₂간의 반응에 의한 카바메이트 제조 방법을 예시한다. *Chem. Lett.* 1972, 373에 설명된 이 반응 절차에서, 반응물을 상온에서 트리에틸아민 등의 3차 염기 및 셀레늄의 존재 하에, 테트라하이드로퓨란 등의 비양자성 유기용매 내에서 결합시킨다. 일산화탄소를 상기 용액에 통과시켜 반응을 진행하여 카바메이트 S33.7을 얻는다.

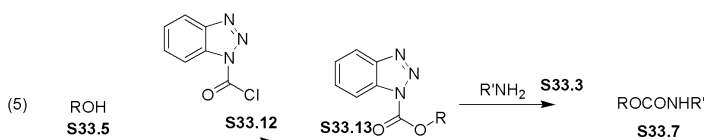
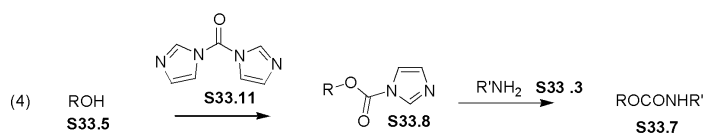
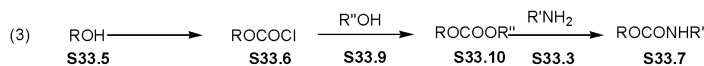
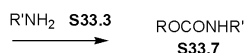
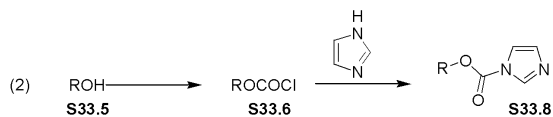
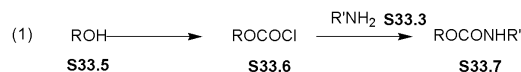
반응식 33

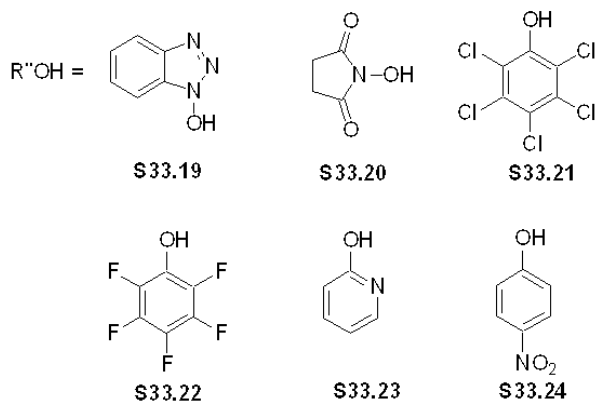
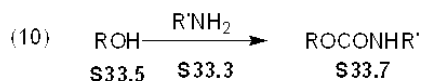
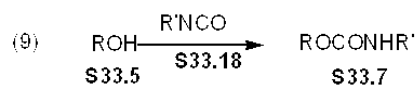
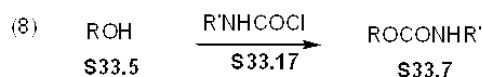
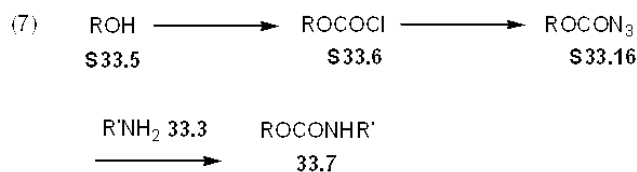
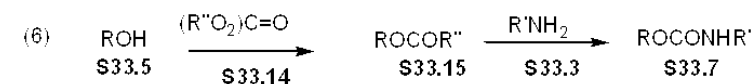
반응식 33 카바메이트의 제조

일반 반응식



예





카보알콕시 치환 포스포네이트 비스아미데이트, 모노아미데이트, 디에스테르 및 모노에스테르의 제조.

포스폰산을 아미데이트 및 에스테르로 전환하는 많은 방법을 이용할 수 있다. 하나의 방법군에서, 포스폰산은 염화 포스포릴 등의 분리된 활성 중간체로 전환되거나, 아민 또는 하이드록시 화합물과 반응하기 위하여 즉석에서 활성화될 수 있다.

상기 포스폰산의 염화 포스포릴로의 전환은, 예를 들면 *J. Gen. Chem. USSR*, 1983, 53, 480, *Zh. Obschei Khim.*, 1958, 28, 1063, 또는 *J. org. Chem.*, 1994, 59, 6144에 설명된 티오닐 클로라이드와 반응에 의하거나, 또는 *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 3251, 또는 *J. org. Chem.*, 1994, 59, 6144에 설명된 염화옥살릴과 반응, 또는 *J. org. Chem.*, 2001, 66, 329, 또는 *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1372에 설명된 포스포러스 펜타클로라이드의 반응에 의한다. 상기 생성된 염화 포스포릴은 그 뒤, 염기의 존재 하에 아민 또는 하이드록시 화합물과 반응하여 아미데이트 또는 에스테르 생성물을 얻는다.

포스폰산은 *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1991) 312, 또는 *Nucleosides & Nucleotides* (2000) 19:1885에 설명된 바와 같이, 카보닐 디이미다졸과 반응시켜 활성 이미다졸릴 유도체로 전환된다. 활성 설포닐옥시 유도체는 *Tet. Lett.*

(1996) 7857 또는 *BioOrg. Med. Chem. Lett.* (1998) 8:663에 설명된 바와 같이, 포스폰산을 염화 트리클로로메틸설포닐 또는 염화 트리이소프로필벤젠설포닐로 반응하여 얻는다. 상기 활성 설포닐옥시 유도체는 아민 또는 하이드록시 화합물과 반응시켜 아미데이트 또는 에스테르를 얻는다.

대안적으로, 포스폰산 및 아민 또는 하이드록시 반응물은 디이미드 커플링제의 존재 하에 결합된다. 디시클로헥실 카보디이미드의 존재 하에 커플링 반응에 의한 아인산 아미데이트 및 에스테르의 제조 방법, 예를 들면, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1991) 312 또는 *Coll. Czech. Chem. Comm.* (1987) 52:2792에 설명되어 있다. 포스폰산의 활성화 및 커플링을 위한 상기 에틸 디메틸아미노프로필 카보디이미드의 용도는 *Tet. Lett.*, (2001) 42:8841 또는 *Nucleosides & Nucleotides* (2000) 19:1885에 설명되었다.

포스폰산으로부터 아미데이트 및 에스테르의 제조를 위한 몇 가지 추가의 커플링제가 개시되었다. 상기 커플링제는, *J. org. Chem.*, 1995, 60, 5214, 및 *J. Med. Chem.* (1997) 40:3842에 설명된 알드리티올-2, 및 PYBOP 및 BOP이 포함되며, *J. Med. Chem.* (1996) 39:4958에 설명된 메시틸렌-2-설포닐-3-니트로-1,2,4-트리아졸 (MSNT), *J. org. Chem.* (1984) 49:1158에 설명된 디페닐포스포릴 아지드, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1998) 8:1013에 설명된 1-(2,4,6-트라이소프로필벤젠설포닐-3-니트로-1,2,4-트리아졸 (TPSNT), *Tet. Lett.*, (1996) 37:3997에 설명된 브로모트리스(디메틸아미노)포스포늄 플루오로포스페이트 (BroP), *Nucleosides Nucleotides* 1995, 14, 871에 설명된 2-클로로-5,5-디메틸-2-옥소-1,3,2-디옥사포스피난 및 *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 1305에 설명된 디페닐 클로로포스페이트 등이 포함된다.

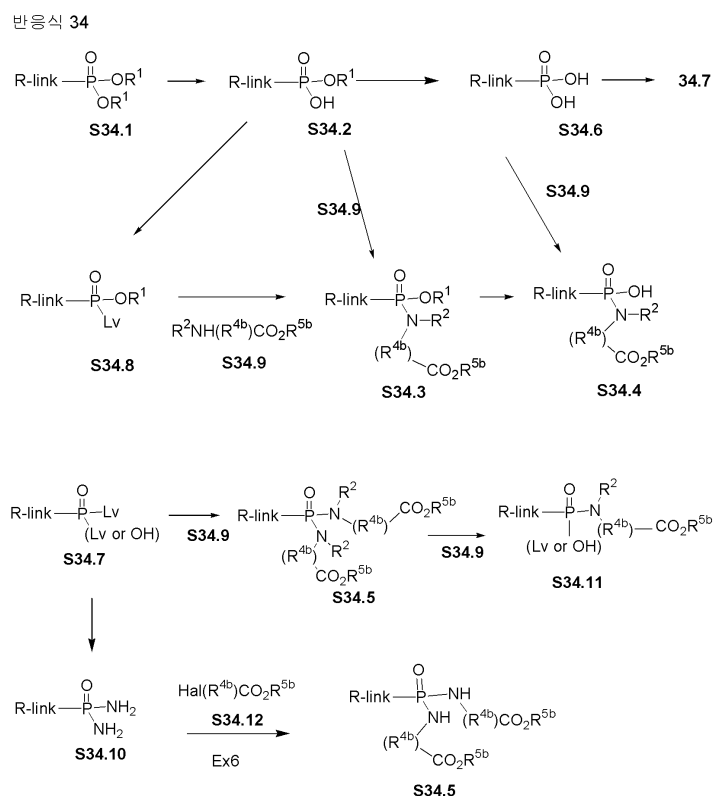
포스폰산은 포스폰산과 아민 또는 하이드록시 반응물이 트리아릴 포스핀 및 디알킬 아조디카복실레이트의 존재 하에 결합하는 미츠노부 반응에 의하여 아미데이트 및 에스테르로 전환된다. 상기 반응 절차는 *Org. Lett.*, 2001, 3, 643, 또는 *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 3842에 설명되었다.

아인산 에스테르는 또한 적합한 염기의 존재 하에 포스폰산 및 할로젠화 화합물 간의 반응에 의하여 얻는다. 상기 방법은, 예를 들면, *Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056, 또는 *J. Chem. Soc. Perkin Trans., I*, 1993, 19, 2303, 또는 *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1372, 또는 *Tet. Lett.*, 2002, 43, 1161에 설명되어 있다.

반응식 34-37은 포스포네이트 에스테르 및 포스폰산이 카보알콕시로 치환된 포스폰비스아미데이트 (반응식 34), 포스폰아미데이트 (반응식 35), 포스포네이트 모노에스테르 (반응식 36) 및 포스포네이트 디에스테르 (반응식 37)로 전환되는 것을 예시한다. 반응식 38은 gem-디알킬 아미노 포스포네이트 반응물의 합성을 예시한다.

반응식 34는 포스포네이트 디에스테르 S34.1가 포스폰비스아미데이트 S34.5로 전환되는 다양한 방법을 예시한다. 상기 전술한 방법에 의하여 제조된 디에스테르 S34.1는 모노에스테르 S34.2 또는 포스폰산 S34.6으로 가수분해된다. 이러한 전환을 위한 상기 방법은 전술한 것들이다. 상기 모노에스테르 S34.2은 아미노에스테르 S34.9와 반응하여 모노아미데이트 S34.3로 전환된다. 여기서, 상기 기 R²는 H 또는 알킬이고; 상기 기 R^{4b}는 2가의 알킬렌 부분, 예를 들면, CHCH₃, CHCH₂CH₃, CH(CH(CH₃)₂), CH(CH₂Ph), 및 이와 동종의 것, 또는 천연 또는 변형된 아미노산에 존재하는 측쇄기; 및 상기 기 R^{5b}는 C₁-C₁₂ 알킬, 예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 이소부틸; C₆-C₂₀ 아릴, 예컨대, 페닐 또는 치환된 페닐; 또는 C₆-C₂₀ 아릴알킬, 예컨대, 벤질 또는 벤즈하이드릴이다. 상기 반응물은 *J. Am. Chem. Soc.* (1957) 79:3575에 설명된 카보디이미드, 예를 들면 디시클로헥실 카보디이미드와 같은 커플링제의 존재 하에, 대안적으로, 하이드록시벤즈 트리아졸과 같은 활성화제 등의 존재 하에 결합하여 아미데이트 생성물 S34.3을 얻었다. 상기 아미데이트를 형성하는 반응은 또한 *J. org. Chem.* (1995) 60:5214에 설명된 BOP, 알드리티올, PYBOP 및 아미드 및 에스테르의 제조에 사용되는 유사한 커플링제 등의 커플링제의 존재 하에 반응한다. 대안적으로, 상기 반응물 S34.2 및 S34.9은 미츠노부 반응에 의해 모노아미데이트 S34.3로 변형된다. 미츠노부 반응에 의한 아미데이트의 제조 방법이 *J. Med. Chem.* (1995) 38:2742에 설명되었다. 동일한 몰수의 반응물이, 트리아릴 포스핀 및 디알킬 아조디카복실레이트의 존재 하에, 테트라하이드로푸란 등의 불활성 용매 내에서 결합된다. 이렇게 얻어진 모노아미데이트 에스테르 S34.3을 다시 아미데이트 포스폰산 S34.4으로 변형시킨다. 상기 가수분해 반응의 반응 조건은 전술한 바와 같이 R¹ 기의 특성에 따른다. 상기 포스폰산 아미데이트 S34.4를 전술한 아미노에스테르 S34.9와 반응시켜 비스아미데이트 생성물 S34.5를 얻었다. 이들의 아미노 치환기는 동일하거나 또는 다르다. 대안적으로, 포스폰산 S34.6을 두 개의 다른 아미노 에스테르 반응물로 동시에 처리할 수 있다. 다시 말해, R², R^{4b} 또는 R^{5b}가 서로 다른 S34.9에 의한 것이다. 비스아미데이트 생성물 S34.5의 혼합결과물은, 예를 들어, 크로마토그래피 등에 의해서 분리될 수 있다.

반응식 34a



반응 절차의 예를 반응식 34, 실시예 1에서 나타내었다. 이 반응 절차에서, 디벤질 포스포네이트 S34.14를 *J. org. Chem.*, 1995, 60, 2946에 설명된 바와 같이, 디아자바이시클로옥탄 (DABCO)의 톨루엔용액과 환류 반응시켜, 모노벤질 포스포네이트 S34.15를 얻는다. 생성물을 동일한 물 수의 에틸 알라니네이트 S34.16 및 디시클로헥실 카보다이미드의 피리딘 용액과 반응시켜, 아마이드 생성물 S34.17을 얻었다. 상기 벤질기를, 예를 들면, 팔라듐 촉매에 의한 가수소분해에 의해 제거하여, *J. Med. Chem.* (1997) 40(23):3842에 따르는 불안정한 모노산 생성물 S34.18을 얻었다. 이 화합물 S34.18을, *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 2742에 설명된 바와 같이, 미츠노부 반응으로 에틸 류시네이트 S34.19, 트리페닐 포스핀 및 디에틸아조디카복실레이트와 함께 반응시켜 비스아미데이트 생성물 S34.20을 얻었다.

에틸 류시네이트 S34.19 또는 에틸 알라니네이트 S34.16 대신에, 다른 아미노에스테르 S34.9를 사용하는 상기 반응 절차를 이용하여 대응하는 생성물 S34.5를 얻었다.

대안적으로, 포스포산 S34.6은 전술한 커플링 반응에 의하여 비스아미데이트 S34.5로 전환된다. 상기 반응은 생성물 S34.5 내의 질소계 치환기가 동일한 한 단계 또는 질소계 치환기가 서로 다른 두 단계로 수행된다.

상기 방법의 예를 반응식 34, 실시예 2에 나타내었다. 이 반응 절차에서, 포스포산 S34.6은 예를 들면 *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1991, 1063에 설명된 바와 같이 피리딘 용액 상에서 과량의 에틸 페닐알라니네이트 S34.21 및 디시클로헥실카보다이미드로 반응시켜, 비스아미데이트 생성물 S34.22를 얻었다.

에틸 페닐알라니네이트 대신에, 다른 아미노에스테르 S34.9를 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 S34.5를 얻었다.

추가적인 방법에 의하여, 포스포산 S34.6은 모노 또는 비스-활성 유도체 S34.7로 전환된다. 여기서, Lv는 이탈기, 예컨대, 클로로, 이미다졸릴, 트리이소프로필벤젠설포닐옥시 등이다. 염화포스포산 S34.7 (Lv = Cl)의 전환은, *Organic Phosphorus Compounds*, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17에 설명된 바와 같이 염화티오닐 또는 염화옥살릴 및 이와 동종의 것 등과의 반응에 의하여 일어난다. 상기 포스포산의 모노이미다졸라이드 S34.7 (Lv = 이미다졸릴)의 전환은 *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1284 및 *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 312에 설명되었다. 대안적으로, 포스포산을 *Nucleosides and Nucleotides*, 2000, 10, 1885에 설명된 바와 같이 염화트리이소프로필벤젠설포닐로 반응

시킨다. 상기 활성 생성물을 염기의 존재 하에 아미노에스테르 **S34.9**와 반응시켜 비스아미데이트 **S34.5**를 얻었다. 상기 반응은 생성물 **S34.5**의 질소 치환기가 동일한 한 단계, 또는 질소 치환기가 서로 다르며, 중간체 **S34.11**을 거치는 두 단계로 수행될 수 있다.

이러한 방법의 예를 반응식 34, 실시예 3 및 5에 나타내었다. 반응식 34, 실시예 3에 예시된 반응 절차에서, 포스폰산 **S34.6**을 *Zh. Obschei Khim.*, 1958, 28, 1063에 설명된 바와 같이 10 몰 당량의 염화티오닐과 반응시켜, 디클로로 화합물 **S34.23**을 얻었다. 생성물은 환류 온도에서 극성 아세토니트릴 등의 비양자성 용매 및 트리에틸아민 등의 염기의 존재 하에, 부틸세리네이트 **S34.24**와 반응시켜 비스아미데이트 생성물 **S34.25**를 얻는다.

부틸세리네이트 **S34.24**대신에, 다른 아미노에스테르 **S34.9**를 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S34.5**를 얻었다.

반응식 34, 실시예 5에서 예시된 반응 절차를 이용하여, 포스폰산 **S34.6**은, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 312에 설명된 바와 같이, 카보닐 디이미다졸과 반응시켜 이미다졸라이드 **S34.32**를 얻었다. 생성물을 상온에서 아세토니트릴 내에서 1몰 당량의 에틸 알라니네이트 **S34.33**와 반응시켜 단일치환 생성물 **S34.34**를 얻는다. 상기 후자의 화합물을 카보닐 디이미다졸과 반응시켜 활성 중간체 **S34.35**를 얻고, 상기 생성물을 동일한 반응 조건하에서, 에틸 N-메틸알라니네이트 **S34.33a**와 반응시켜 비스아미데이트 생성물 **S34.36**을 얻었다.

에틸 알라니네이트 **S34.33** 또는 에틸 N-메틸알라니네이트 **S34.33a**대신에, 다른 아미노에스테르 **S34.9**를 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S34.5**를 얻었다.

상기 중간체 모노아미데이트 **S34.3**은 또한 전술한 반응 절차를 이용하여 1차로 모노에스테르를 Ly 가 이탈기 예컨대, 할로, 이미다졸릴 등인 활성 유도체 **S34.8**로 전환시켜 모노에스테르 **S34.2**에 의하여 제조되었다. 생성물 **S34.8**을 피리딘 등의 염기의 존재 하에 아미노에스테르 **S34.9**와 반응시켜 중간체 모노아미데이트 생성물 **S34.3**을 얻었다. 상기 후자의 화합물은 전술한 바와 같이 R^1 기의 제거 및 생성물과 아미노에스테르 **S34.9**의 커플링에 의하여 비스아미데이트 **S34.5**로 전환되었다.

포스폰산이 클로로 유도체 **S34.26**으로 전환되어 활성화되는 반응 절차의 예를 반응식 34, 실시예 4에 나타내었다. 이 반응 절차에서, *Tet. Letters.*, 1994, 35, 4097에 설명된 바와 같이, 아인산 모노벤질 에스테르 **S34.15**를 디클로로메탄 용액에서 염화티오닐과 반응시켜 염화 포스포릴 **S34.26**을 얻었다. 상기 생성물은 상온의 아세토니트릴용액 용액에서 1 몰 당량의 에틸 3-아미노-2-메틸프로피오네이트 **S34.27**와 반응시켜 모노아미데이트 생성물 **S34.28**을 얻었다. 상기 후자의 화합물을 에틸아세테이트 용액에서 5% 탄소상 팔라듐촉매로 수소첨가를 하여 모노산 생성물 **S34.29**를 만들어 내었다. 상기 생성물을 미즈노부 커플링 반응 절차에 의해 테트라하이드로푸란 내에서 동일한 몰수의 부틸알라니네이트 **S34.30**, 트리페닐 포스핀, 디에틸아조디카복실레이트 및 트리에틸아민으로 처리하여 비스아미데이트 생성물 **S34.31**을 얻었다.

에틸 3-아미노-2-메틸프로피오네이트 **S34.27** 또는 부틸알라니네이트 **S34.30**대신에, 다른 아미노에스테르 **S34.9**를 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S34.5**를 얻었다.

상기 활성 포스폰산 유도체 **S34.7**는 또한 디아미노 화합물 **S34.10**을 거쳐 비스아미데이트 **S34.5**로 전환된다. 염화 포스포릴 등의 활성 포스폰산 유도체를 암모니아와 반응시켜 대응하는 아미노 유사체 **S34.10**으로 전환하는 방법이 Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976에 설명되었다. 상기 비스아미노 화합물 **S34.10**을 승온시키면서 4, 4'-디메틸아미노피리딘 (DMAP) 또는 탄산칼륨 등의 염기의 존재 하에, 디메틸포름아미드와 같은 극성 유기 용매 내에서 할로젠화에스테르 **S34.12** (Hal = 할로젠, 다시 말해 F, Cl, Br, I)와 반응시켜, 비스아미데이트 **S34.5**를 얻었다. 대안적으로, **S34.6**을 두 개의 다른 아미노 에스테르 반응물로 동시에 처리할 수 있다. 다시 말해 **S34.12**의 R^{4b} 또는 R^{5b} 는 서로 다르다. 비스아미데이트 생성물 **S34.5**의 상기 혼합결과물은 예를 들어, 크로마토그래피 등에 의한 분리가 가능하다.

상기 반응 절차의 예를 반응식 34, 실시예 6에 나타내었다. 이 방법에서는, 디클로로포스포네이트 **S34.23**을 암모니아와 반응시켜 디아미드 **S34.37**을 얻는다. 상기 반응은 환류 온도에서 수성, 알콜 수용액 또는 알콜 내에서 수행된다. 상기 디아미노 화합물은 N-메틸피롤리딘 등의 극성 유기 용매 내에서, 탄산칼륨 등의 염기의 존재 하에 또는, 대안적으로, 요오드화칼륨의 존재 하에, 2 몰 당량의 에틸 2-브로모-3-메틸부티레이트 **S34.38**와 약 150°C에서 반응시켜, 비스아미데이트 생성물 **S34.39**를 얻는다.

에틸 2-브로모-3-메틸부티레이트 **S34.38** 대신에, 다른 할로젠화에스테르 **S34.12**를 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S34.5**를 얻었다.

반응식 34에 나타난 상기 반응 절차 또한 아미노에스테르 부분에 다른 작용기가 포함된 비스아미데이트의 제조 방법에 적용이 가능하다. 반응식 34, 실시예 7에서는 티로신으로부터 유도되는 비스아미데이트의 제조 방법을 예시한다. 이 반응 절차에서, 실시예 5에 설명된 바와 같이, 모노이미다졸라이드 **S34.32**를 프로필 타이로시네이트 **S34.40**와 반응시켜, 모노아미데이트 **S34.41**을 얻었다. 상기 생성물을 카보닐 디이미다졸과 반응시켜 이미다졸라이드 **S34.42**를 얻었다. 그리고 이 물질을 추가의 1몰 당량의 프로필 타이로시네이트와 반응시켜 비스아미데이트 생성물 **S34.43**을 얻었다.

프로필 타이로시네이트 **S34.40** 대신에, 다른 아미노에스테르 **S34.9**를 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S34.5**를 얻었다. 두 단계의 상기 반응 절차에 사용된 상기 아미노에스테르는 동일한 것 또는 다른 것일 수 있으며, 따라서, 동일한 또는 다른 아미노 치환기를 가진 비스아미데이트가 제조될 수 있다.

반응식 35는 포스포네이트 모노아미데이트의 제조 방법을 예시한다.

하나의 반응 절차 내에서, 포스포네이트 모노에스테르 **S34.1**은, 반응식 34에 설명된 바와 같이, 활성 유도체 **S34.8**로 전환된다. 이 화합물을 상기한 바와 같이, 염기의 존재 하에, 아미노에스테르 **S34.9**와 반응시켜 모노아미데이트 생성물 **S35.1**을 얻는다.

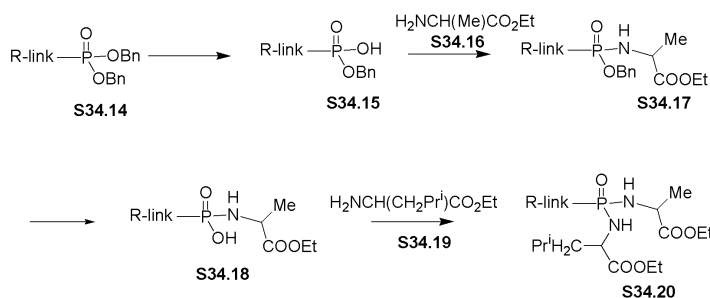
상기 반응 절차를 반응식 35, 실시예 1에 예시하였다. 이러한 방법에 의해서, 모노페닐 포스포네이트 **S35.7**을 *J. Gen. Chem. USSR.*, 1983, 32, 367에 설명된 바와 같이, 예를 들면, 염화 티오닐과 반응시켜, 염화 생성물 **S35.8**을 얻었다. 상기 생성물을, 반응식 34에 설명된 바와 같이, 에틸 알라니네이트와 반응시켜 아미데이트 **S35.10**를 얻었다.

에틸 알라니네이트 **S35.9** 대신에, 다른 아미노에스테르 **S34.9**를 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S35.1**을 얻었다.

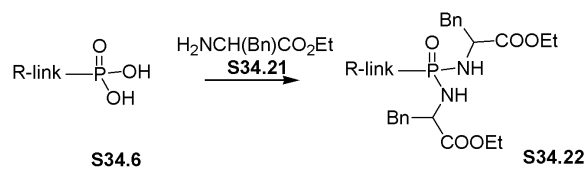
대안적으로, 포스포네이트 모노에스테르 **S34.1**은 반응식 34에 설명된 바와 같이, 아미노에스테르 **S34.9**와 커플링되어 아미데이트 **S35.1**을 만들어 내었다. 필요한 경우, 상기 R¹ 치환기는 초기 분해에 의해 변경되어 포스폰산 **S35.2**를 얻는다. 이러한 치환을 위한 상기 반응 절차는 R¹ 기 및 전술한 것 등의 특성에 따른다. 상기 포스폰산은 아민 및 포스폰산의 커플링을 위한 반응식 34에 설명된 동일한 커플링 반응 절차(카보디이미드, 알드리티올-2, PYBOP, 미츠노부 반응 등)를 이용하여 R³기가 아릴, 헤테로사이클, 알킬, 시클로알킬, 할로젠화알킬 등인 하이드록시 화합물 R³OH와 반응함으로써 에스테르 아미데이트 생성물 **S35.3**로 변형된다.

반응식 34b

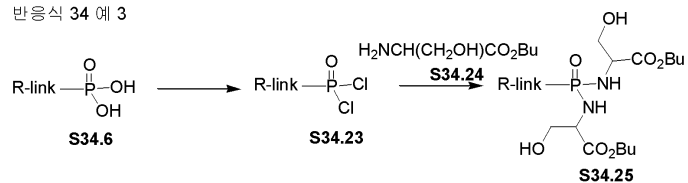
반응식 34 예 1



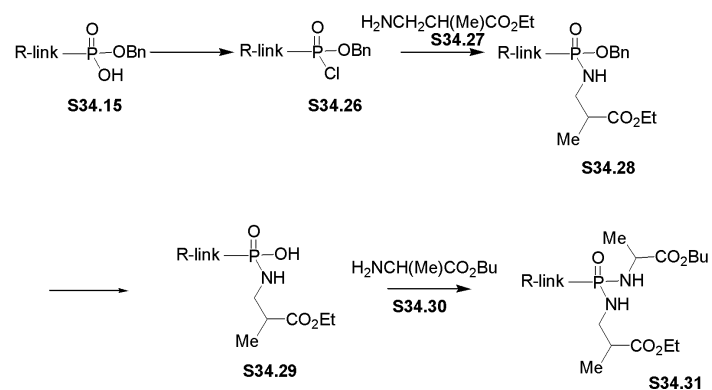
반응식 34 예 2

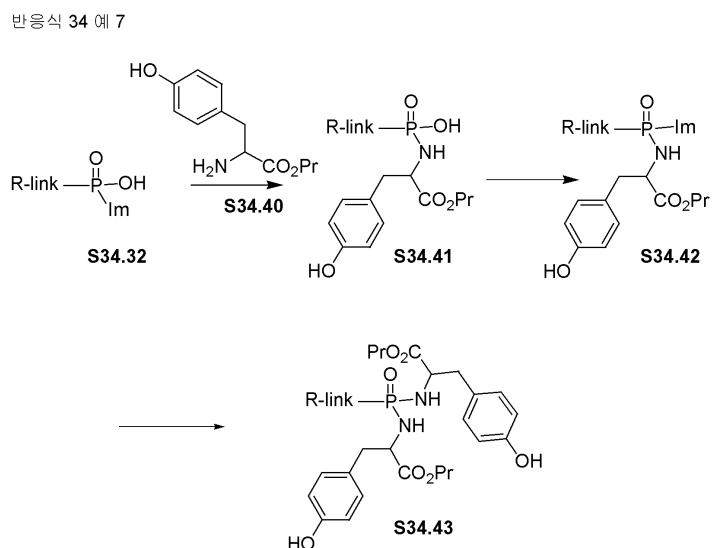
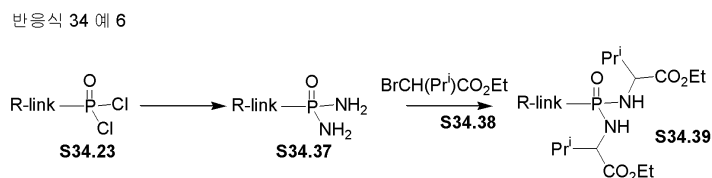
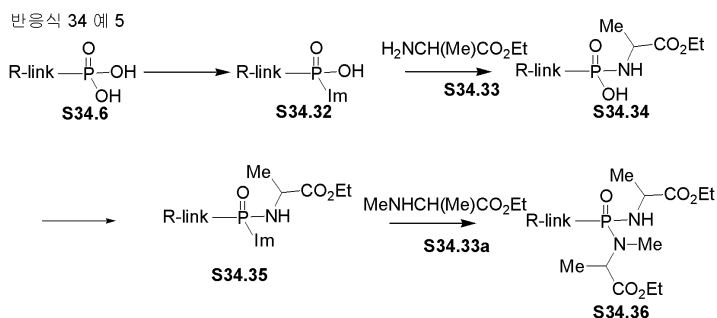


반응식 34 예 3



반응식 34 예 4





이러한 방법의 예를 반응식 35, 실시예 1 내지 3에 나타내었다. 실시예 2에 나타난 반응 순서에서, 모노벤질 포스포네이트 **S35.11**는 전술한 방법에 의해 에틸 알라니네이트와 반응하여 모노아미데이트 **S35.12**로 변형된다. 상기 벤질기가 에틸아세테이트용액에서 5% 탄소상 팔라듐촉매에 의한 수소첨가에 의하여 포스포산 아미데이트 **S35.13**을 얻는다. 상기 생성물은 예를 들면, *Tet. Lett.*, 2001, 42, 8841에 설명된 바와 같이 상온에서 디클로로메탄 용액으로 동일한 몰수의 1-(디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 및 트리플루오로에탄올 **S35.14**과 반응하여 아미데이트 에스테르 **S35.15**를 얻었다.

반응식 35, 실시예 3에 나타난 반응 순서에서, 상기 모노아미데이트 **S35.13**은 상온에서 테트라하이드로퓨란 내에서 동일한 몰수의 디시클로헥실 카보디이미드 및 4-하이드록시-N-메틸피페리딘 **S35.16**과 커플링되어 아미데이트 에스테르 생성물 **S35.17**을 만들어 내었다.

에틸 알라니네이트 생성물 **S35.12** 대신에, 다른 모노산 **S35.2**, 및 대신에 트리플루오로에탄올 **S35.14** 또는 4-하이드록시-N-메틸피페리딘 **S35.16**, 다른 하이드록시 화합물 R^3OH 를 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S35.3**을 얻었다.

대안적으로, 상기 활성 포스포네이트 에스테르 **S34.8**을 아미데이트 **S35.4**와 반응시켜 암모니아를 얻었다. 상기 생성물을 반응식 34에 설명된 바와 같이, 염기의 존재 하에, 할로겐화 에스테르 **S35.5**와 반응시켜 아미데이트 생성물 **S35.6**을 만들어 내었다. 필요하다면, R¹ 기의 특성을 상기한 반응 절차를 사용하여 변화시켜 생성물 **S35.3**을 얻었다. 상기 방법은 반응

식 35, 실시예 4에 예시되었다. 이러한 반응 순서에서, 상기 모노페닐 염화 포스포릴 **S35.18**을 반응식 34에 설명된 바와 같이, 암모니아와 반응시켜 아미노 생성물 **S35.19**를 얻었다. 이 물질을 N-메틸피롤리딘은 용액 내에서 부틸2-브로모-3-페닐프로피오네이트 **S35.20** 및 탄산칼륨과 170℃에서 반응시켜 아미데이트 생성물 **S35.21**을 얻는다.

부틸2-브로모-3-페닐프로피오네이트 **S35.20** 대신에, 다른 할로겐화에스테르 **S35.5**를 사용한 이러한 반응절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S35.6**을 얻었다.

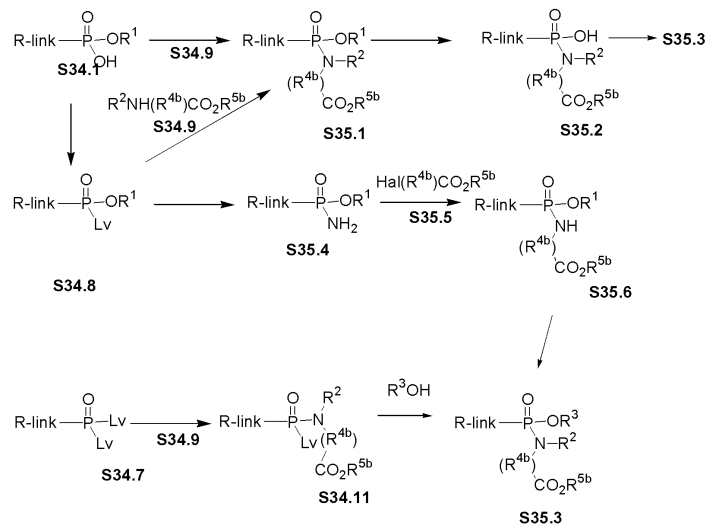
상기 모노아미데이트 생성물 **S35.3**은 또한 이중 활성 포스포네이트 유도체 **S34.7**로부터 제조되었다. 이 반응 절차에서, *Synlett.*, 1998, 1, 73에 설명된 예로써, 상기 중간체 **S34.7**을 제한된 양의 아미노에스테르 **S34.9**와 반응시켜 모노-치환 생성물 **S34.11**을 얻었다. 상기 후자의 화합물을 디이소프로필에틸아민 등의 염기의 존재 하에, 디메틸포름아미드 등의 극성 유기 용매 내에서, 하이드록시 화합물 R^3OH 과 반응시켜 모노아미데이트 에스테르 **S35.3**을 얻었다.

상기 방법을 반응식 35, 실시예 5에 예시하였다. 이 방법에서는, 상기 포스포릴 디클로라이드 **S35.22**를 디클로로메탄 용액 내에서 1 몰 당량의 에틸 N-메틸 타이로시네이트 **S35.23** 및 디메틸아미노피리딘로 반응시켜 모노아미데이트 **S35.24**를 생성시켰다. 상기 생성물을 탄산칼륨을 함유한 페놀 **S35.25**의 디메틸포름아미드 용액과 반응시켜 에스테르 아미데이트 생성물 **S35.26**을 얻었다.

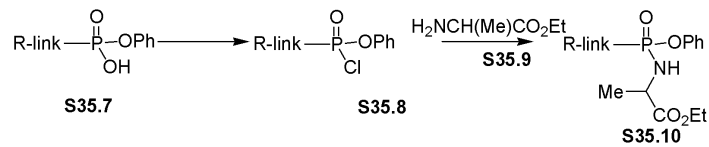
에틸 N-메틸 타이로시네이트 **S35.23** 또는 페놀 **S35.25** 대신에, 아미노에스테르 **S34.9** 및/또는 하이드록시 화합물 R^3OH 을 사용한 이러한 반응절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S35.3**을 얻었다.

반응식 35

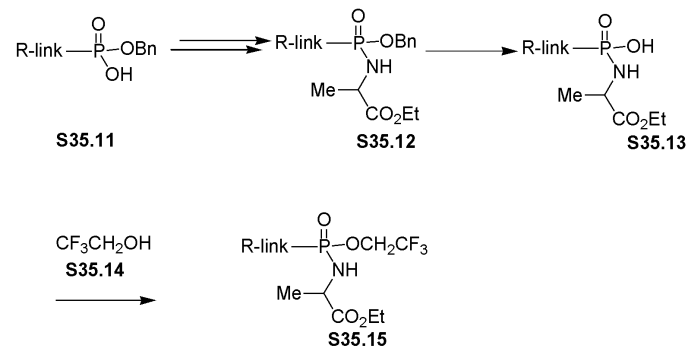
반응식 35



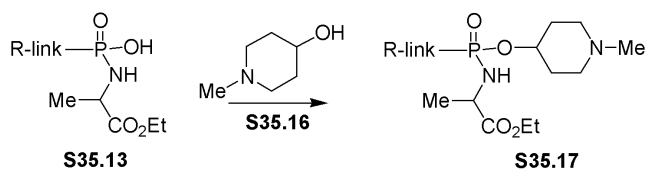
반응식 35 예 1



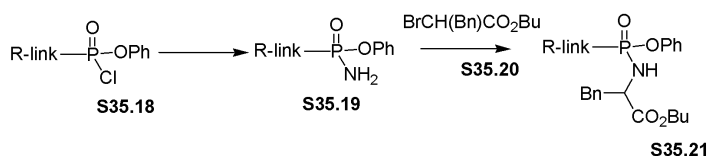
반응식 35 예 2



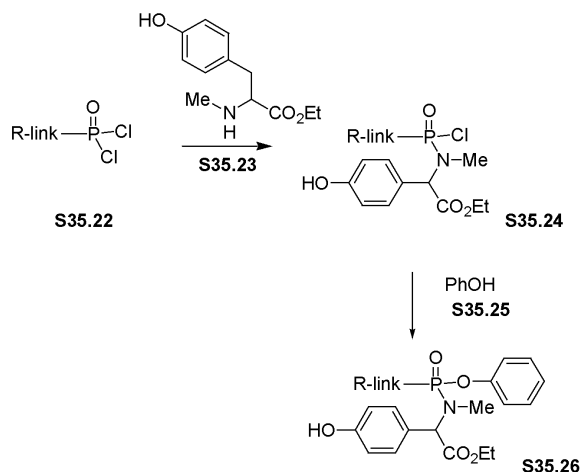
반응식 35 예 3



반응식 35 예 4



반응식 35 예 5



반응식 36은 에스테르 기의 하나가 카보알콕시 치환기에 포함된 카보알콕시로 치환된 포스포네이트 디에스테르의 제조 방법을 예시한다. 하나의 반응 절차에서, 상기한 바와 같이 제조된 포스포네이트 모노에스테르 **S34.1**을 전술한 방법에 의하여 R^{4b} 및 R^{5b} 기가 반응식 34에 설명된 바와 같은 하이드록시에스테르 **S36.1**와 커플링시킨다. 예를 들면, 당량물 양의 반응물을 *Aust. J. Chem.*, 1963, 609에 설명된 바와 같이, 디시클로헥실 카보다이미드 등의 카보다이미드의 존재 하에, 대안적으로, *Tet.*, 1999, 55, 12997에 설명된 바와 같이, 디메틸아미노피리딘의 존재 하에 커플링시킨다. 상기 반응은 상온에서 불활성 용매 내에서 수행된다.

상기 반응 절차는 반응식 36, 실시예 1에 예시하였다. 이 방법에서, 모노페닐 포스포네이트 **S36.9**은 디클로로메탄 용액에서, 디시클로헥실 카보다이미드의 존재 하에, 에틸 3-하이드록시-2-메틸프로피오네이트 **S36.10**와 커플링되어 포스포네이트가 혼합된 디에스테르 **S36.11**을 얻었다.

에틸 3-하이드록시-2-메틸프로피오네이트 **S36.10** 대신에, 다른 하이드록시에스테르 **S33.1**을 사용한 반응절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S33.2**를 얻었다.

상기 포스포네이트 모노에스테르 **S34.1**의 혼합된 디에스테르 **S36.2**로의 전환은 또한 *Org. Lett.*, 2001, 643에 설명된 바와 같이, 미츠노부 커플링 반응에 의하여 하이드록시에스테르 **S36.1**로 수행된다. 이 방법에서, 상기 반응물 **S34.1** 및 **S36.1**을 트리아릴포스핀 및 디알킬 아조디카복실레이트의 존재 하에, 테트라하이드로퓨란 등의 극성 용매 내에서 결합하여 혼합 디에스테르 **S36.2**를 얻었다. 전술한 방법에 의하여, 상기 R^1 치환기가 분해되어 변형됨으로써 모노산 생성물 **S36.3**을 얻는다. 전술한 방법에 의하여, 상기 생성물을 상기 하이드록시 화합물 R^3OH 과 커플링시켜 디에스테르 생성물 **S36.4**를 얻었다.

상기 반응 절차는 반응식 36, 실시예 2에 예시하였다. 이 방법에서, 모노알릴 포스포네이트 **S36.12**를 트리페닐포스핀 및 디에틸아조디카복실레이트의 존재 하에, 테트라하이드로퓨란 내에서 에틸 락테이트 **S36.13**과 커플링시켜 혼합 디에스테르 **S36.14**를 얻었다. 생성물을 알릴기를 제거하기 위하여 트리스(트리페닐포스핀)염화로듐(윌킨슨 촉매)의 아세트니트릴 용액과 반응시켜 모노산 생성물 **S36.15**를 얻었다. 상기 후자의 화합물을 상온에서 디시클로헥실 카보디이미드의 존재 하에 피리딘 용액 상에서 1 몰 당량의 3-하이드록시피리딘 **S36.16**과 커플링시켜 혼합 디에스테르 **S36.17**을 얻었다.

에틸 락테이트 **S36.13** 또는 3-하이드록시피리딘 대신에, 다른 하이드록시에스테르 **S36.1** 및/또는 다른 하이드록시 화합물 R^3OH 을 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S36.4**를 얻었다.

상기 혼합된 디에스테르 **S36.2** 또한 모노에스테르 **S34.1**로부터 활성 모노에스테르 **S36.5**의 중개를 통하여 얻는다. 이 반응 절차에서, 상기 모노에스테르 **S34.1**는 활성 화합물 **S36.5**로 전환된다. 이는, 예를 들면, *J. org. Chem.*, 2001, 66, 329에 설명된 바와 같이, 포스포러스 펜타클로라이드와 반응하거나, 또는 *Nucleosides 및 Nucleotides*, 2000, 19, 1885에 설명된 바와 같이, 염화티오닐 또는 염화옥살릴 ($Lv = Cl$), 또는 트리이소프로필벤젠설포닐 클로라이드의 피리딘 용액과 반응하여, 또는 *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1284에 설명된 바와 같이, 카보닐 디이미다졸과 반응하여 일어난다. 전술한 바와 같이, 상기 활성 모노에스테르 결과물을 하이드록시에스테르 **S36.1**와 반응시켜 혼합 디에스테르 **S36.2**를 얻었다.

상기 반응 절차는 반응식 36, 실시예 3에 예시하였다. 이 반응 순서에서, 모노페닐 포스포네이트 **S36.9**를 70°C의 아세트니트릴 용액 상에서 10 당량의 염화 티오닐과 반응시켜 염화 포스포릴 **S36.19**를 만들어 내었다. 상기 생성물을 트리에틸아민을 함유한 에틸 4-카바모일-2-하이드록시부티레이트 **S36.20**의 디클로로메탄 용액과 반응시켜 혼합 디에스테르 **S36.21**을 얻었다.

에틸 4-카바모일-2-하이드록시부티레이트 **S36.20** 대신에, 다른 하이드록시에스테르 **S36.1**을 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S36.2**를 얻었다.

상기 혼합된 포스포네이트 디에스테르 또는 R^3O 기를 하이드록시에스테르 부분이 이미 포함된 중간체 **S36.3**에 포함시키기 위한 대체적 반응 경로에 의해 얻을 수 있다. 이 반응 절차에서, 전술한 바와 같이, 상기 모노산 중간체 **S36.3**은 Lv 가 클로로, 이미다졸 등의 이탈기인 활성 유도체 **S36.6**으로 전환된다. 상기 활성 중간체를 염기의 존재 하에 상기 하이드록시 화합물 R^3OH 과 반응시켜 혼합 디에스테르 생성물 **S36.4**를 얻었다.

상기 방법은 반응식 36, 실시예 4에 예시하였다. 이 반응 순서에서, *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 4648에 설명된 바와 같이, 포스포네이트 모노산 **S36.22**를 콜리딘을 함유한 트리클로로메탄설포닐 클로라이드의 테트라하이드로퓨란 용액과 반응시켜 트리클로로메탄설포닐옥시 생성물 **S36.23**을 만들어 내었다. 이 화합물을 트리에틸아민을 함유한 3-(모르폴리노메틸)페놀 **S36.24**의 디클로로메탄 용액과 반응시켜 혼합 디에스테르 생성물 **S36.25**를 얻었다.

3-(모르폴리노메틸)페놀 **S36.24** 대신에, 다른 알콜 R^3OH 을 사용하는 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S36.4**를 얻었다.

포스포네이트 에스테르 **S36.4**를 또한 모노에스테르 **S34.1**에 의한 알킬화 반응에 의하여 얻는다. 산 **S34.1** 및 할로젠화 에스테르 **S36.7** 간의 상기 반응은 *Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056에 설명된 디이소프로필에틸아민, *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1372에 설명된 트리에틸아민 등의 염기의 존재 하에, 극성 용매 또는 *Syn. Comm.*, 1995, 25, 3565에 설명된 18-크라운-6의 존재 하에, 벤젠 등의 극성 용매 내에서 수행된다.

상기 방법은 반응식 36, 실시예 5에 예시하였다. 이 반응 절차에서, 상기 모노산 **S36.26**을 80°C에서 에틸 2-브로모-3-페닐프로피오네이트 **S36.27** 및 디이소프로필에틸아민의 디메틸포름아미드 용액과 반응시켜 혼합 디에스테르 생성물 **S36.28**을 얻는다.

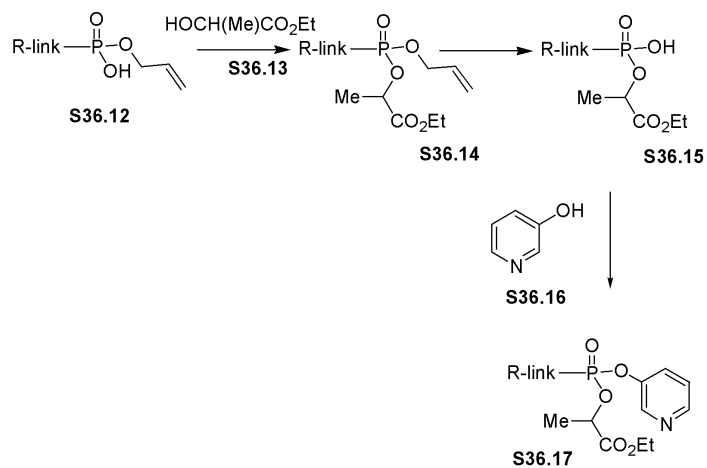
에틸 2-브로모-3-페닐프로피오네이트 **S36.27** 대신에, 다른 할로젠화 에스테르 **S36.7**을 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S36.4**를 얻었다.

반응식 36b

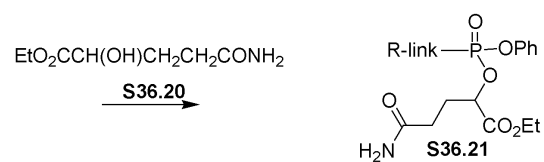
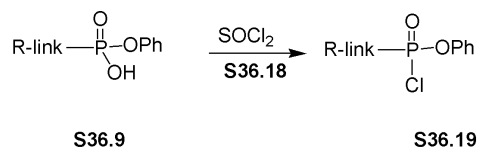
반응식 36 예 1



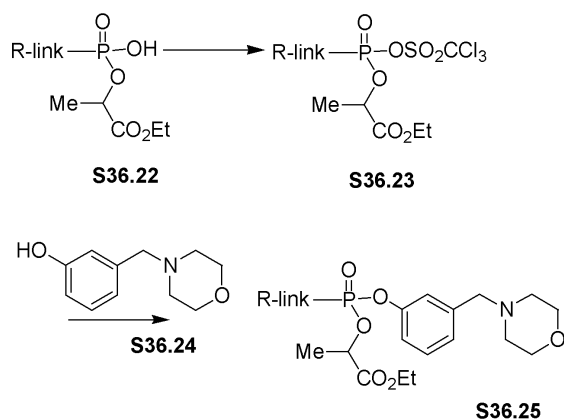
반응식 36 예 2



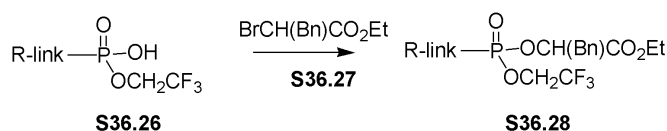
반응식 36 예 3



반응식 36 예 4



반응식 36 예 5



반응식 37에서는 두 개의 에스테르 치환기가 카보알콕시기에 결합된 포스포네이트 디에스테르 제조 방법을 예시하였다.

상기 화합물은 포스폰산 **S34.6**으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 제조되었다. 별법으로써, 상기 포스폰산을 전술한 디시클로헥실 카보디이미드 또는 유사 반응물을 사용한 커플링 반응과 같은 반응식 34-36의 반응 조건을 사용하거나 또는 미츠노부 반응 조건하에서, 하이드록시에스테르 **S37.2**와 커플링시켜 디에스테르 생성물 **S37.3**을 얻는다. 여기서, 에스테르 치환기는 서로 동일하다.

이러한 방법은 반응식 37, 실시예 1에 예시되어 있다. 이 반응 절차에서, 상기 포스폰산 **S34.6**을, 약 70℃에서 알드리티올-2 및 트리페닐 포스핀의 피리딘용액의 존재 하에, 3 당량물의 부틸 락테이트 **S37.5**과 반응시켜 디에스테르 **S37.6**을 얻는다.

부틸락테이트 **S37.5** 대신에 다른 하이드록시에스테르 **S37.2**를 사용하는 상기 반응 절차를 이용하여, 생성물 **S37.3**을 얻었다.

대안적으로, 상기 디에스테르 **S37.3**은 할로젠화 에스테르 **S37.1**로 포스폰산 **S34.6**을 알킬화하여 얻는다. 상기 알킬화 반응은 에스테르 **S36.4**의 제조를 위한 반응식 36에 따라 수행된다.

이 방법은 반응식 37, 실시예 2에 예시되어 있다. 이 반응 절차에서, 상기 포스폰산 **S34.6**을 *Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056에 설명된 바와 같이 약 80℃에서 과량의 에틸 3-브로모-2-메틸프로피오네이트 **S37.7** 및 디이소프로필에틸아민의 디메틸포름아미드와 반응시켜 디에스테르 **S37.8**을 얻는다.

에틸 3-브로모-2-메틸프로피오네이트 **S37.7** 대신에, 다른 할로젠화 에스테르 **S37.1**을 사용한 상기 반응절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S37.3**을 얻었다.

상기 디에스테르 **S37.3**은 포스폰산의 활성 유도체 **S34.7**을 하이드록시에스테르 **S37.2**로 치환 반응시켜 얻는다. 상기 치환 반응은 반응식 36에 설명된 바와 같이 적합한 염기의 존재 하에 극성 용매 내에서 수행된다. 상기 치환 반응에 의해 과량의 하이드록시에스테르의 존재 하에, 에스테르 치환기가 서로 동일한 디에스테르 생성물 **S37.3**을 얻거나 또는 순차적으로 제한된 양의 다른 하이드록시에스테르를 사용하여 에스테르 치환기가 서로 다른 디에스테르 **S37.3**을 얻는다.

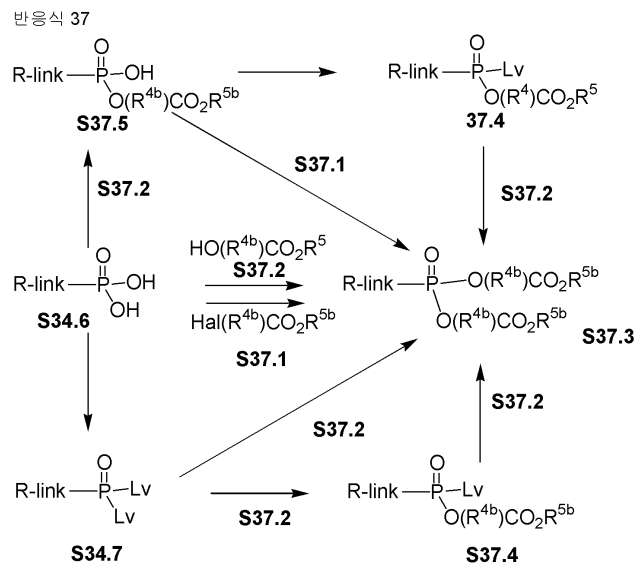
상기 방법은 반응식 37, 실시예 3 및 4에 예시되었다. 실시예 3에서 본 바와 같이, 상기 포스포릴 디클로라이드 **S35.22**를 탄산칼륨을 함유한 테트라하이드로퓨란 용액 내에서, 3 당량몰의 에틸 3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로피오네이트 **S37.9** 와 반응시켜 디에스테르 생성물 **S37.10**을 얻었다

에틸 3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로피오네이트 **S37.9** 대신에, 다른 하이드록시에스테르 **S37.2**를 사용한 상기 반응절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S37.3**을 얻었다.

반응식 37, 실시예 4에서는 포스포릴 디클로라이드 **S35.22** 동일한 몰수의 에틸 2-메틸-3-하이드록시프로피오네이트 **S37.11** 간의 치환 반응에 의해 모노에스테르 생성물 **S37.12**를 얻었다. 상기 반응은 디이소프로필에틸아민의 존재 하에 70℃에서 아세토니트릴용액으로 수행하였다. 생성물 **S37.12**를 동일한 반응 조건하에서 1 당량몰의 에틸 락테이트 **S37.13**과 반응시켜 디에스테르 생성물 **S37.14**를 얻었다.

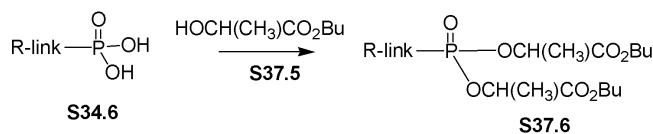
에틸 2-메틸-3-하이드록시프로피오네이트 **S37.11** 및 에틸 락테이트 **S37.13** 대신에, 다른 하이드록시에스테르 **S37.2**와 순차 반응하는 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S37.3**을 얻었다.

반응식 37a

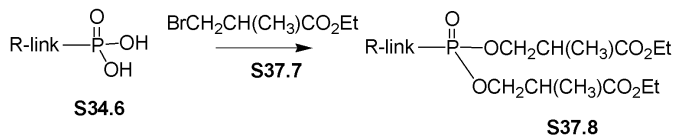


반응식 37b

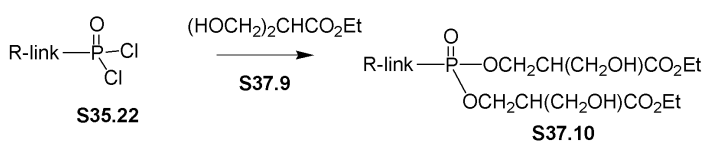
반응식 37 예 1



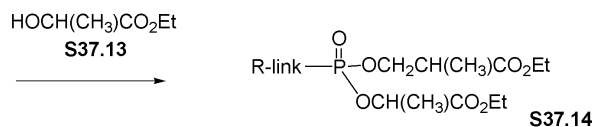
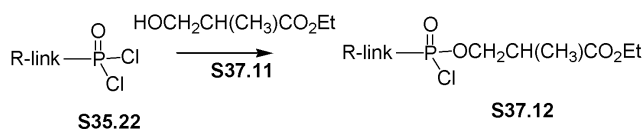
반응식 37 예 2



반응식 37 예 3



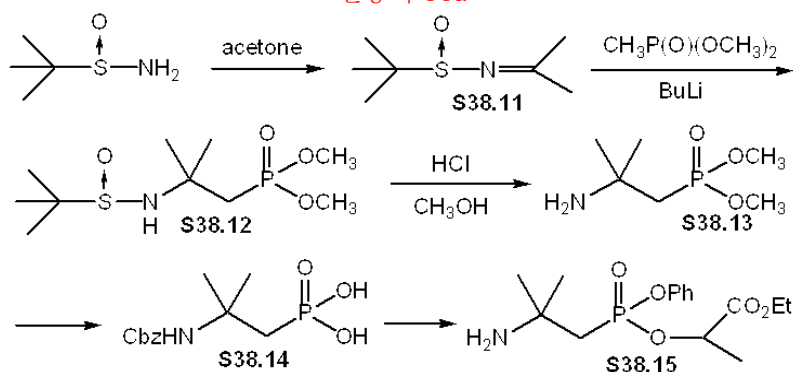
반응식 37 예 4

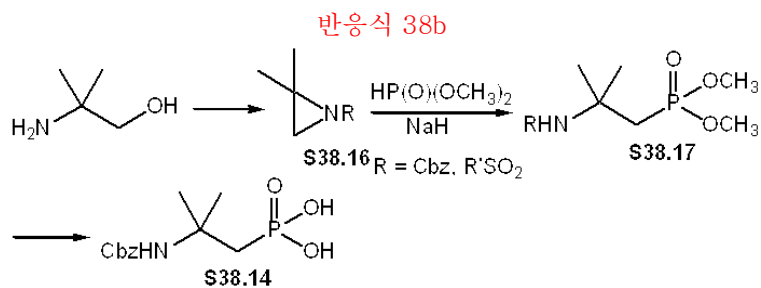


2,2-디메틸-2-아미노에틸포스폰산 중간체는 반응식 5의 경로에 의해 제조될 수 있다. 2-메틸-2-프로판설펜아미드 및 아세톤을 축합하여 설피닐 이민 S38.11 (*J. org. Chem.* 1999, 64, 12)을 디메틸 메틸포스포네이트 리튬에 S38.11을 첨가하여 S38.12를 얻었다. S38.12를 산성 메탄분해하여 아민 S38.13을 얻었다. 아민을 Cbz기로 보호하고, 메틸기를 제거하여 포스폰산을 얻었다.

S38.14는 이미 알려진 방법에 의해 목적 S38.15 (반응식 38a)로 전환될 수 있다. 화합물 S38.14의 대체 합성 방법을 또한 반응식 38b에 나타내었다. 시판 제품 2-아미노-2-메틸-1-프로판올은 문헌적인 방법에 의해 아지리딘 S38.16으로 전환되었다 (*J. org. Chem.* 1992, 57, 5813; *Syn. Lett.* 1997, 8, 893). 상기 아지리딘은 포스파이트에 의해 개환되어 S38.17을 얻는다 (*Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 1623). S38.17을 재보호하여 S38.14를 얻는다.

반응식 38a





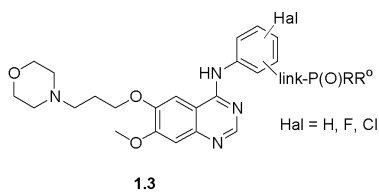
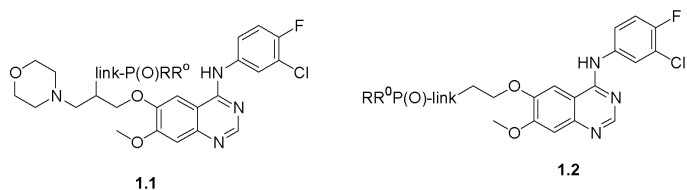
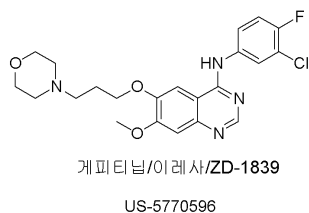
실시예

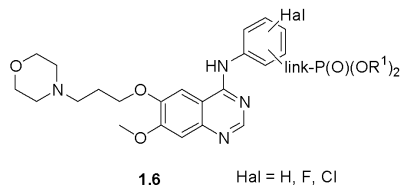
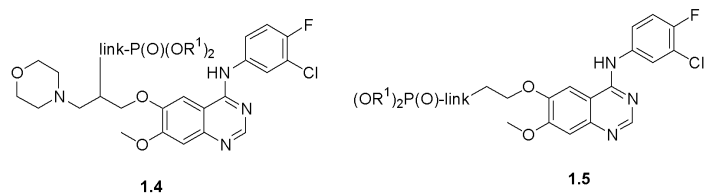
본 발명은 아래의 비제한적인 실시예에 의하여 설명될 것이다.

실시예 1

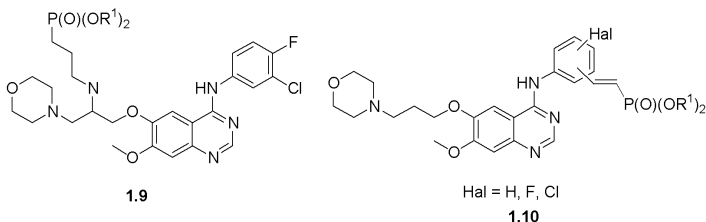
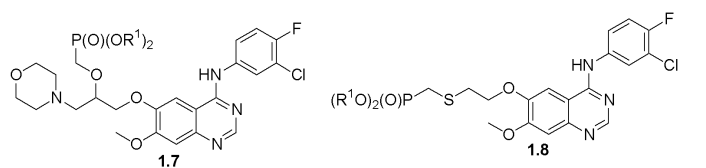
화학식 1-3의 대표적 화합물의 합성

일반적으로, 본 발명의 화합물은 아래에 예시된 것과 같이 제조될 수 있다.





R^1 = H, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 아르알킬, 아릴



포스포네이트 상호 전환

본 발명의 대표적 화합물의 포스포네이트 상호 전환은 본 명세서에서 개시된 바와 같이 제조될 수 있다. **1.1**, **1.2** 및 **1.3**에서 전술한 최종 화합물이 본 명세서에 설명된 방법에 따라 합성되었다. **1.4**, **1.5** 및 **1.6**의 포스포네이트 에스테르 중간체를 공지 기술인 치환된 포스포네이트의 합성 방법에 의하여 최종 화합물을 제조하는데 사용할 수 있다. 이러한 합성 방법은 아미드의 합성 방법과 유사하다. 예를 들어, Organic Functional Group Preparations, S.R. Sandler 및 W. Karo, Academic Press, 1968, p.27에 카복실산 및 그 유도체로부터 아미드를 제조하는 방법이 설명되어 있다. 포스포네이트 디에스테르의 합성에 대한 추가의 방법들이 설명되어 있으며, 몇몇의 경우에는 인광 아미드의 합성에 적용할 수 있다.

다양한 치환기를 링크-P(O)(OR¹)₂기로 전환하는 것은 합성 순서 또는 최종 단계 중 어떠한 단계에서도 영향을 받을 수 있다. 여기서, R¹은 전술한 **1.4**, **1.5** 및 **1.6** 또는 P(O)RR⁰의 최종 단계와 같이 정의된다. 필요한 화학적 반응 절차 및 이러한 반응 절차에 대한 상기 기질의 안정성을 고려하여 포스포네이트 치환체의 도입을 위한 적절한 단계가 선택된다. 링크-P(O)(OR¹)₂ 또는 P(O)RR⁰기를 도입하는 동안, 수산기, 아미노기 등의 반응기를 보호할 필요가 있을 수 있다.

다음의 실시예에서, 포스포네이트 에스테르기, P(O)(OR¹)₂의 특성은 화학적 치환에 의해 지지체 내로 혼입되기 전 또는 후에 변화될 수 있다. 치환 및 발명자들이 수행한 방법들이 이하에 설명되었다.

반응 치환기의 보호

선택한 반응 상태에 따라, 공지 기술에 의해 일단의 반응 치환기를 전술한 반응 순서 이전에 보호함으로써 원치 않는 반응으로부터 보호하고 그 이후에 치환기를 탈보호할 필요가 있다. 예를 들면, 치환기의 보호 및 그에 대한 탈보호가 Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1996에 설명되어 있으며 보호되어야 할 반응 치환기, 예컨대 [OH], [SH] 등이 나타나 있다.

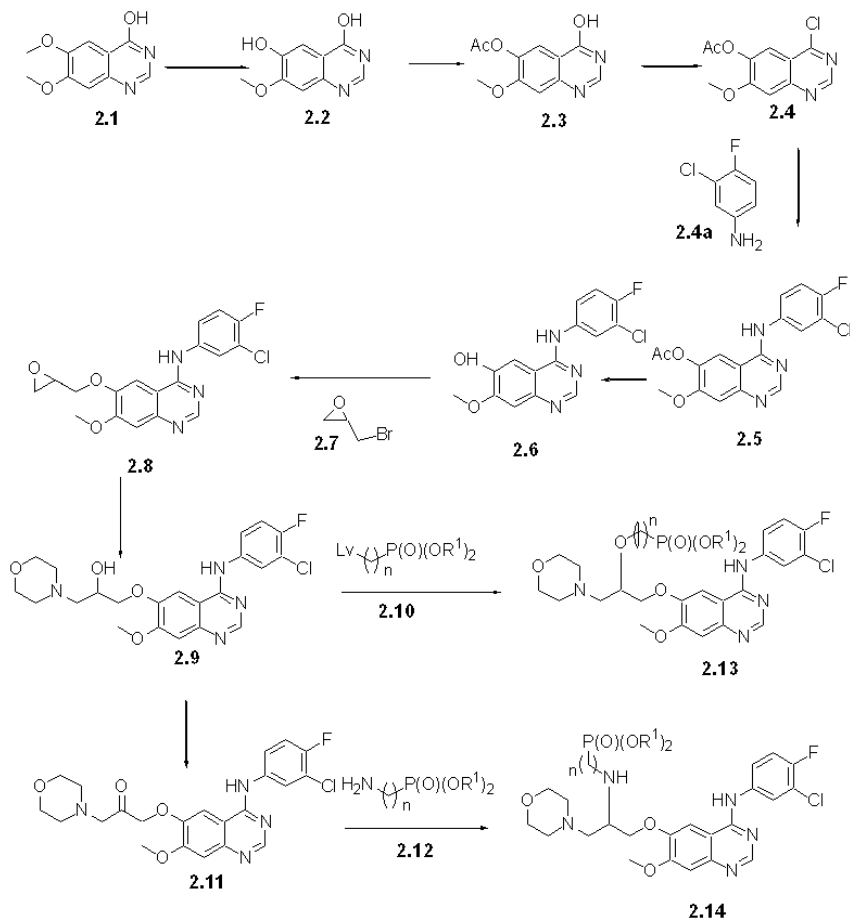
포스포네이트 치환기 도입 방법의 일반적 적용 가능성

적절한 개질에 의한 전술한 포스포네이트 부분의 도입 절차는 당업자에게 이미 알려져 있으며, 다른 기질에도 적용이 가능하다. 그러므로, 이하에 설명할 본 발명의 화합물로 포스포네이트 에스테르를 도입하기 위한 방법은 본 발명의 아닐린에 포스포네이트 부분을 도입하는 것에 적용할 수 있으며, 그 역도 가능하다.

실시예 2

화학식 1-3의 대표적 화합물의 합성

본 발명의 대표적 화합물의 포스포네이트 중간체를 본 명세서에 설명된 것과 같이 제조할 수 있다. 예를 들어, **1.4** (실시예 1)와 같이 링크가 헤테로원자 및 탄소사슬인 목표 분자의 합성이 이하에 예시되어 있다:



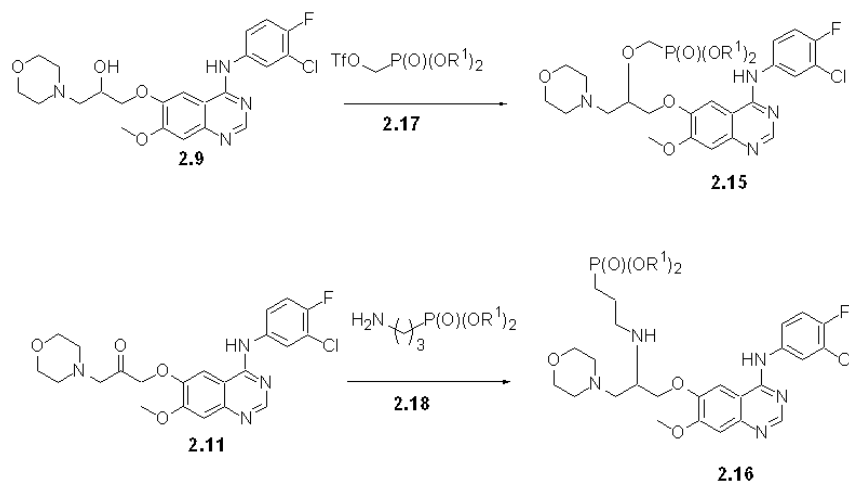
1

2.1의 제조 방법이 미국 특허 제 5,770,596호에 개시되었다. Protective Groups in Organic synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, 3rd Edition, 1999, p. 246 또는 미국 특허 제 5,770,596호에 설명된 바와 같이, 디에테르 **2.1**은 모노 에테르 **2.2**로 전환되었다. 어떠한 실시 상태에서는 디에테르 **2.1**의 메탄설폰산 용액은 L-메티오닌으로 환류 처리되어 페놀 **2.2**이 되고, 페놀 **2.2**은 아세틸 화합물 **2.3**으로 보호되며, 그 뒤 염화물 **2.4**로 전환된다. 이러한 반응 절차는 미국 특허 제 5,770,596호에 개시되었다. 상기 아세톡시 화합물은 이후 아닐린 **2.4a**로 처리되어 아민 **2.5**이 된 뒤 아세틸기를 탈보호하여 미국 특허 제 5,770,596호에서 개시한 **2.6**이 된다.

탄산 칼륨과 함께 피브로모하이드린 **2.7** (Aldrich)의 DMF 용액으로 **2.6**을 처리하여 에폭사이드 **2.8**을 얻는다. 트리에틸아민과 같은 염기의 존재 하에 비 양자성 용매 내에서 모르폴린으로 에폭사이드 **2.8**을 환류 처리하여 알콜 **2.9**을 얻는다. 알콜 **2.9**는 탄산 칼륨 또는 탄산 세슘의 DMF용액 등의 염기의 존재 하에 Lv가 메실, 트리플루오로메탄설폰, Br, I, Cl, 토실 등의 기인 포스포네이트 알킬화제 1 당량으로 처리하여 링크가 산소 및 탄소 사슬인 에테르 **2.13**을 얻는다. 대안적으로, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 2nd Edition, 1999, p.1234ff에 기술된 바와 같이 알콜 **2.9**은 케톤 **2.11**에 의해 산화된다. 알콜 **2.9**를 데스-마틴 페리오디논으로 처리하여 케톤 **2.11**을 얻는다.

그 다음에, 환원성 아민화 반응 조건하에서 케톤 **2.11**을 아미노 알킬 포스포네이트 **2.12**와 반응시켜, 링크가 질소 및 탄소 사슬인 포스포네이트 **2.14**를 얻는다. 환원성 아민화 반응 절차에 의한 아민의 제조 방법이, 예를 들어, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 2nd Edition, p. 835에 설명되어 있다. 이러한 반응 절차 내에서, 붕소, 나트륨 시아노보로하이드라이드 또는 디이소부틸알루미늄 하이드라이드와 같은 환원제의 존재 하에 아민 성분 및 알데히드 성분이 함께 반응하여 아민 생성물을 산출한다.

본 발명의 특정 화합물은 아래와 같이 제조된다.

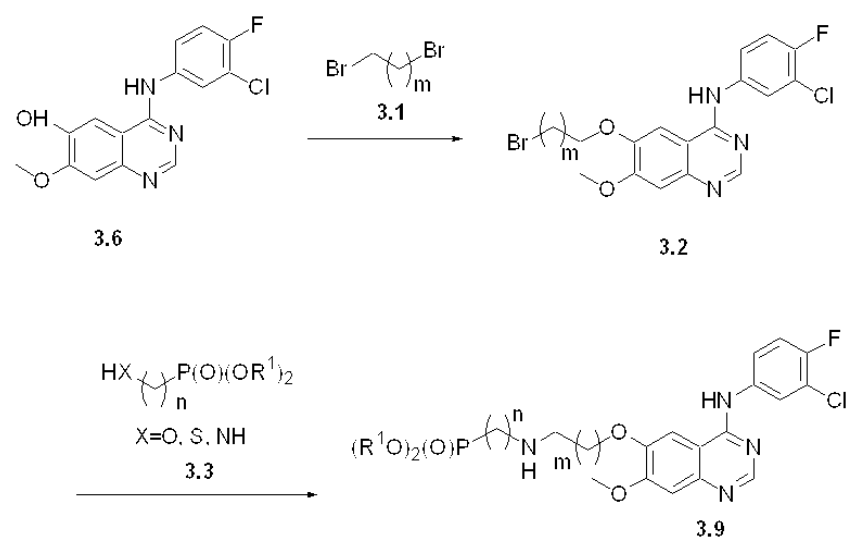


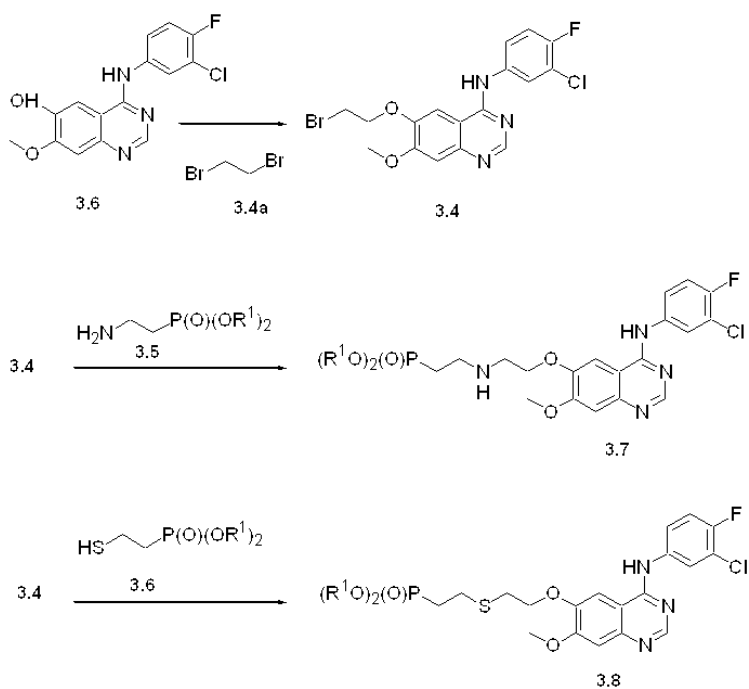
알콜 **2.9**를 *Tet. Lett.*, 27:1497 (1986)에 설명된 바와 같이 제조된 트리플레이트 **2.17** 및 탄산칼륨의 DMF 용액으로 처리하여 에테르 **2.15**를 얻었다. 대안적으로, 예를 들면, 상기 케톤 **2.11**을 아민 **2.18** (Acros)의 메탄올 용액으로 처리한다. 일정 시간 경과 후, 나트륨 보로하이드라이드를 첨가하여 아민 **2.16**을 수득하였다. 트리플레이트 **2.17** 또는 아민 **2.18**을 사용하는 대신에 전술한 반응 절차를 사용하여 본 발명의 추가적인 화합물을 얻었다.

실시예 3

화학식 1-3의 대표적인 화합물의 합성

본 발명의 대표적인 화합물이 아래와 같이 제조될 수 있다 :





상기 제시된 반응에서 포스포네이트가 탄소 사슬 및 헤테로원자를 통해 링크된 본 발명의 화합물 3.9의 제조 과정을 예시하였다.

페놀 3.6 (실시예 2의 페놀 2.6 참조)을 2.8 내지 2.6의 제조를 위한 실시예 2의 반응 조건을 사용하여 디브로마이드 3.1로 처리하여 브로마이드 3.2를 수득한다. 브로마이드 3.2를 디알킬 하이드록시, 티오 또는 아미노로 치환된 알킬포스포네이트 3.3로 처리하여 생성물 3.9를 얻었다. 상기 반응은 다이옥산 또는 N-메틸 피롤리디논과 같은 극성 비양자성 용매 내에서, 염기의 존재 하에 수행된다. 본 반응에 사용된 염기는 반응물 3.3의 특성에 따른다. 예를 들면, X가 O이면, 리튬 헥사메틸디실릴라자이드 또는 칼륨 3차 부톡사이드와 같은 강염기가 사용되고, X가 S, NH 또는 N-알킬이라면, 탄산세슘 및 그와 동종의 무기 염기가 사용된다.

본 발명의 특정 화합물은 아래와 같이 제조될 수 있다.

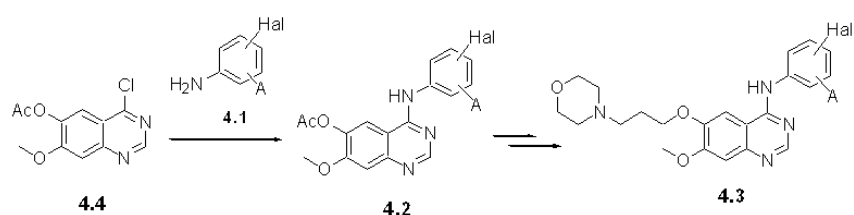
3.6은 디브로모에탄 3.4a로 처리되어 브로마이드 3.4를 얻는다. 그 다음, 브로마이드 3.4를 *J. org. Chem.*, 65:676 (2000)에서 개시된 바와 같이 제조된 아민 3.5의 DMF용액 및 탄산칼륨을 약 80°C에서 처리하여 포스포네이트 3.7을 얻는다.

대안적으로, 브로마이드 3.4를 동일 몰수의 디알킬 2-머캅토에틸 포스포네이트 3.7와 함께 탄산나트륨의 존재 하에서 환류 가열하여 티오 에테르 생성물 3.8을 얻는다. 이러한 제조 방법이 *Aust. J. Chem.*, 43:1123 (1990)에 설명되어 있다.

디브로모에탄 3.4a 대신에, 다른 디브로모 화합물 3.1 및/또는 다른 알킬 포스포네이트 3.3을 사용한 상기 반응 절차를 이용하여 3.5 또는 3.7 대신에 대응하는 생성물 3.8을 얻었다.

실시예 4

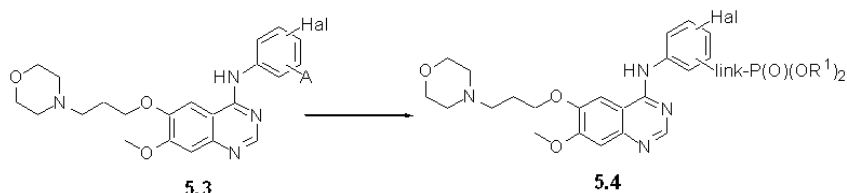
화학식 1-3의 대표적인 화합물의 합성



A가 Br, Cl, [OH], [NH] 또는 링크-P(O)(OR¹)₂기인 목표 분자 **1.6**의 합성(실시예 **1** 참조)이 예시되었다. **4.4**의 제조방법을 실시예 **2**에서 설명하였다. 아민 **4.1**의 환류시킨 이소프로판올 용액으로 염화물 **4.4**를 처리하여 아민 **4.2**를 얻었다. A가 링크-P(O)(OR¹)₂기인 **4.1**의 제조방법이 아래에 기술되었다. 미국 특허 제 5,770,599호에 따른 반응 조건에 의해 아민 **4.2**를 처리하여 최종 생성물 **4.3**을 얻는다.

실시예 5

화학식 1-3의 대표적인 화합물의 합성

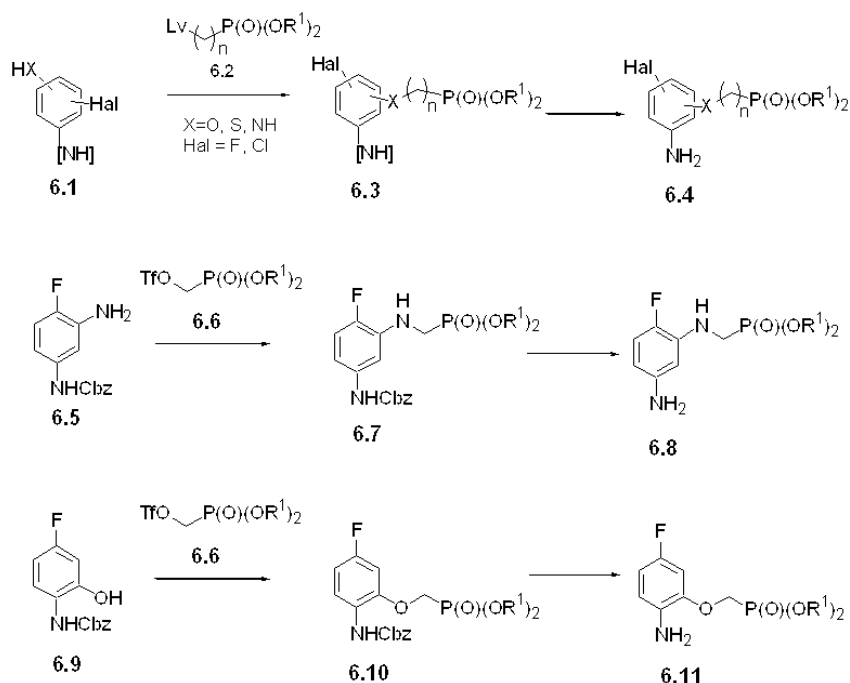


치환기 A가 링크-P(O)(OR¹)₂기 또는 [OH], [SH], [NH], Br 등과 같은 전구체인 화합물 **5.3**의 제조 방법을 나타내었다. A가 [OH], [SH], [NH], Br 등인 화합물 **5.3**을 포스포네이트 에스테르 **5.4**로 전환하는 과정이 예시되었다. 이 반응 절차에서 화합물 **5.3**은 본 명세서의 반응 절차를 이용하여 화합물 **5.4**로 전환되었다.

실시예 6

화학식 1-3의 대표적인 화합물의 합성

포스포네이트 에스테르 중간체의 제조에 사용되는 포스포네이트를 함유한 유도체의 제조 방법을 본 명세서에서 설명하였다.



O, S, 또는 N와 같은 헤테로원자 및 탄소 연결기를 통하여 포스포네이트가 결합된 본 발명의 대표적인 화합물의 제조 방법이 예시되었다. 이 반응 절차에서, 필요에 따라 보호된 아닐린이 적합한 염기의 존재 하에 Lv가 트리플레이트, Br, Cl, 메실 등의 이탈기인 알킬포스포네이트 **6.2**와 반응시켰다. 이러한 치환 반응에서 요구되는 염기는 헤테로원자 X의 특성에 달려있다. 예를 들면, X가 N 또는 S인 경우, 디메틸포름아미드 같은 유기 용매의 존재 하에 예를 들면, 탄산칼륨과 같은 과량의 무기 염기를 사용하는 것이 적절하다. 이러한 반응은 상온에서 약 80°C까지에서 진행되어 치환 생성물 **6.3**을 얻는다.

만일 X가 O인 경우, 테트라하이드로푸란과 같은 용매의 존재 하에, 예를 들면, 리튬 헥사메틸디실릴라자이드 및 이와 동종의 강염기가 동일한 물수로 사용된다. Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999 ch 7.에 기술된 바와 같이 아민기를 탈보호하여 아민 **6.4**를 얻는다.

본 발명의 특정 화합물이 아래와 같이 제조될 수 있다.

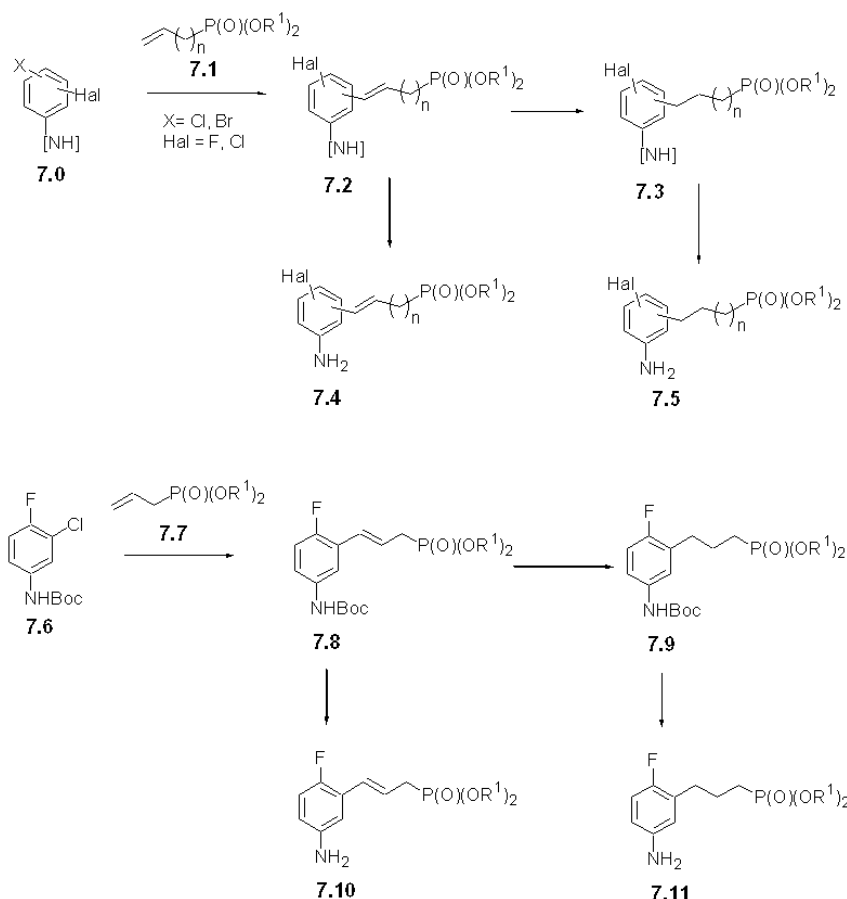
약 60°C에서 과량의 탄산칼륨이 함유된 디메틸포름아미드 내에서 CBZ 카바메이트에 의해 보호된 상기 디아민 **6.5** (Aldrich), (Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999, p531ff 참조)을 트리플레이트 **6.6**으로 처리하여 포스포네이트 생성물 **6.7**을 얻었다. 이 제조 방법은 *Tet. Lett.*, 27:1497 (1986)에 설명되어 있다. 수소의 존재 하에 탄소상 팔라듐 환원에 의하여 탈보호함으로써 아민 **6.8**을 얻는다.

대안적으로, 전술한 바와 같이, CBZ 카바메이트에 의해 보호된 아미노페놀 **6.9**를 1 당량의 트리플레이트 **6.6**으로 반응시켜 포스포네이트 **6.10**를 얻었다. 전술한 바와 같이 수소의 존재 하에 탄소상 팔라듐에 의한 촉매 환원을 통하여 CBZ기를 제거하여 아민 **6.11**을 수득하였다.

아닐린 **6.5** 또는 페놀 **6.9** 대신에 다른 아닐린 **6.1** 및/또는 다른 알킬포스포네이트 **6.2**를 사용한 전술한 반응 절차를 이용하여, **6.6** 대신에 이에 상응하는 생성물 **6.4**를 얻었다.

실시예 7

화학식 1-3의 대표적인 화합물의 합성



포화 또는 불포화 탄소 연결기에 의해 포스포네이트가 결합된 본 발명의 화합물의 제조 방법이 예시되어 있다. 이 반응 절차에서, 디알킬 알케닐 포스포네이트 **7.1**을 팔라듐-촉매에 의한 Heck(Heck) 반응시킴으로써 필요에 따라 보호되는 할로 치환 아닐린 **7.0**이 커플링되어 커플링 생성물 **7.2**를 얻는다. Heck 반응에 의한 올레핀과 할로젠화 아릴의 커플링이, 예를 들면, Advanced Organic Chemistry, F. A. Carey 및 R. J. Sundberg, Plenum, 2001, p. 503ff 및 *Acc. Chem. Res.*, 12:146 (1979)에 설명되어 있다. 디메틸포름아미드 또는 다이옥산과 같은 극성 용매 내에서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 같은 팔라듐(0) 촉매 또는 팔라듐(II) 아세테이트 같은 팔라듐(II) 촉매 및 필요에 따라 트리에틸아민 또는 탄산칼륨과

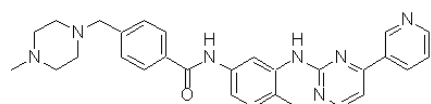
같은 염기의 존재 하에 아릴 브로마이드 및 올레핀이 커플링되어 커플링 생성물 **7.2**를 얻는다. 아닐린의 보호는 Protective Groups in Organic synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999, ch 7에 기술되어 있다. 바람직하게는 DMAP 및 트리에틸아민과 같은 염기의 존재 하에 아닐린을 BOC 염화물 또는 BOC 무수물과 같은 BOC 반응물로 처리하여 보호된 아닐린을 얻는다. 대안적으로, 생성물 **7.2**는 환원되어 포화된 포스포네이트 **7.3**을 얻는다. 탄소-탄소 이중결합의 환원 방법이 예를 들면, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, VCH, 1989, p. 6에 설명되어 있다. 상기 방법은 촉매 환원 및 화학적 환원을 포함하며, 후자에는, 예를 들면, 디보란 또는 디이미드가 사용된다.

예를 들면, BOC가 보호된 3-클로로-4-플루오로 아닐린 **7.6** (Aldrich)가 *J. Med. Chem.*, **35**:1371 (1992)에 설명된 비스(트리페닐포스핀) 팔라듐(II) 염화물의 존재 하에 디알킬 프로페닐 포스포네이트 **7.7**와 반응시켜 커플링 생성물 **7.8**을 얻는다. 상기 반응은 *J. Med. Chem.*, **39**:949 (1996)에서 개시되었다. 아닐린의 BOC 보호는 상응하는 아닐린을 DMAP의 존재 하에 BOC 무수물로 처리함으로써 수행된다. 생성물 **7.8**은 예를 들면, *J. org. Chem.*, **30**:3965 (1965)에서 개시된 디이미드와의 반응에 의해 환원되어 포화된 생성물 **7.9**를 얻는다. TFA 또는 다이옥산의 THF 용액으로 **7.8** 및 **7.9**를 처리함으로써 Boc를 제거하여 생성물 **7.10** 및 **7.11**을 각각 얻는다. 할로젠화 피리딘 화합물 **7.6** 대신에 다른 피리딘 **7.0** 및 /또는 다른 포스포네이트 **7.1**을 사용한 전술한 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **7.4** 및 **7.5**를 얻었다.

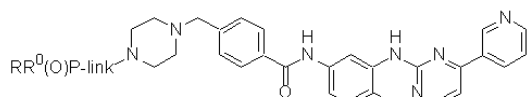
실시예 8

화학식 4-7의 대표적인 화합물의 합성

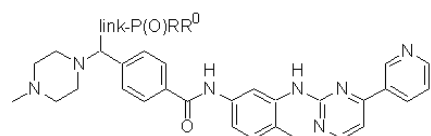
일반적으로, 본 명세서에서 기술한 본 발명의 화합물이 아래와 같이 합성된다:



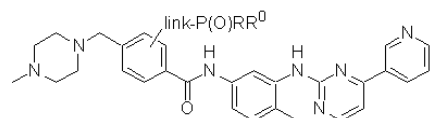
Iminatib / Gleevec
US 552184



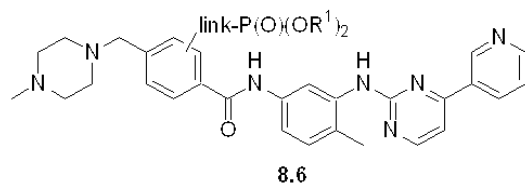
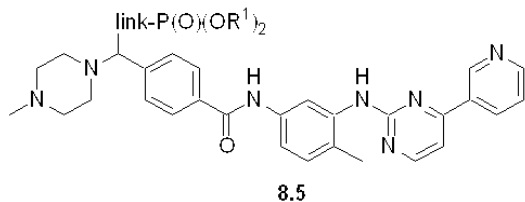
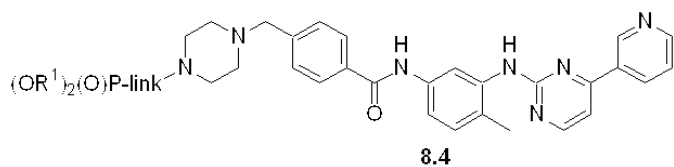
8.1



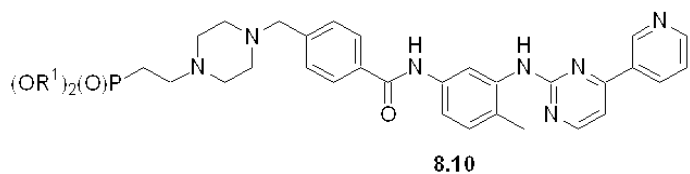
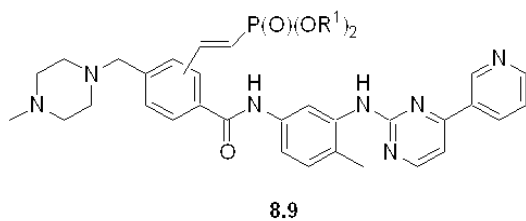
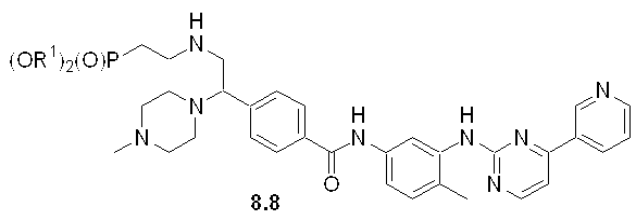
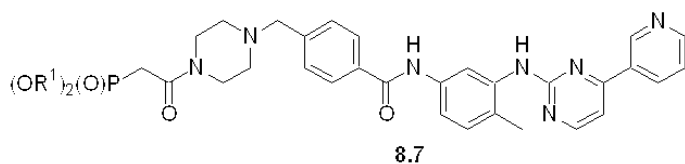
8.2



8.3



$R^1 = \text{H, alkyl, haloalkyl, alkenyl, aralkyl, aryl}$



포스포네이트 상호 전환

일반적으로, 상기 예시된 대표적인 본 발명의 화합물의 포스포네이트 전환은 아래와 같을 수 있다: 상기 (8.4, 8.5, 8.6) 에 나타난 포스포네이트 에스테르 중간체는 당업자에 의하여 공지된 치환된 포스포네이트 합성법에 의해 상기 (8.1, 8.2, 8.3)에 예시된 최종 화합물의 제조에 사용될 수 있다. 이러한 방법은 아마이드 합성법과 유사하다. 카복시산 및 그 유도체로부터 아마이드를 제조하는 방법이 예를 들면, Organic Functional Group Preparations, S.R. Sandler 및 W. Karo, Academic Press, 1968, p. 274에 설명되어 있다. 추가의 포스포네이트 디에스테르의 제조 방법이 아래에 기술되어 있다.

며, 이는 일부의 경우, 포스포-아미드의 합성에 응용될 수 있다. 다양한 치환기를 링크-P(O)(OR¹)₂기로 전환하는 것은 합성 순서 또는 최종단계 내의 어떤 단계에서도 영향을 받을 수 있다. 여기서, R¹은 전술한 8.4, 8.5 및 8.6과 같이 또는 P(O)RR⁰의 최종 단계와 같이 정의된다. 포스포네이트 치환기를 도입하는 적절한 단계는 요구되는 화학적 반응 절차 및 기질의 이러한 절차에 대한 안정성을 고려한 후에 선택된다. 링크-P(O)(OR¹)₂ 또는 P(O)RR⁰기를 도입하는 동안, 수산기, 아미노기 등의 반응기를 보호할 필요가 있을 수 있다.

다음의 실시예에서, 포스포네이트 에스테르기, P(O)(OR¹)₂는 화학적 치환에 의해 지지체 내로 혼입되기 전 또는 후에 변형될 수 있다. 치환 및 발명자들이 수행한 방법들이 이하에 기술되었다.

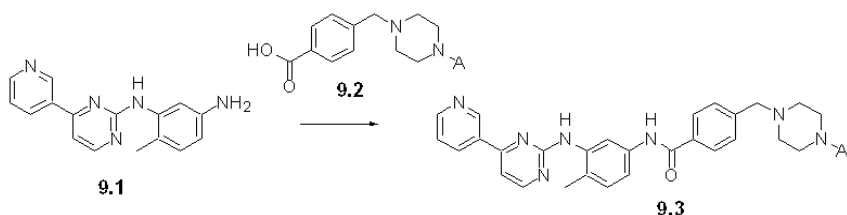
반응치환기의 보호

선택한 반응 상태에 따라, 공지 기술에 의해 일단의 반응 치환기를 전술한 반응 순서 이전에 보호함으로써 원치 않는 반응으로부터 보호하고 그 이후에 치환기를 탈보호할 필요가 있다. 예를 들면, 치환기의 보호 및 그에 대한 탈보호가 Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1996에 설명되어 있으며 보호되어야 할 반응 치환기, 예컨대 [OH], [SH] 등이 나타나 있다.

실시예 9

화학식 4-7의 대표적인 화합물의 제조

본 발명의 대표적인 화합물은 아래와 같이 합성될 수 있다:



A가 Br, I, [SH], [NH], 링크-P(O)(OR¹)₂기 등인 본 발명의 화합물의 제조 방법이 상기한 바와 같이 예시되었다.

아민 9.1을 산 9.2과 커플링시켜 아마이드 9.3을 얻었다. 카복실산 및 그 유도체로부터 아마이드를 제조하는 방법은, 예를 들면, Organic Functional Group Preparations, S.R. Sandler 및 W. Karo, Academic Press, 1968, p. 274에 기술되어 있다. 피리딘, DMF 또는 디클로로메탄과 같은 비양자성 용매 내에서 카복실산을, 예를 들어, 디시클로헥실카보디이미드 또는 디이소프로필카보디이미드와 같은 활성화제의 존재 하에, 대안적으로, 하이드록시벤조트리아졸 등의 존재 하에, 아민과 반응시켜 아마이드를 얻는다.

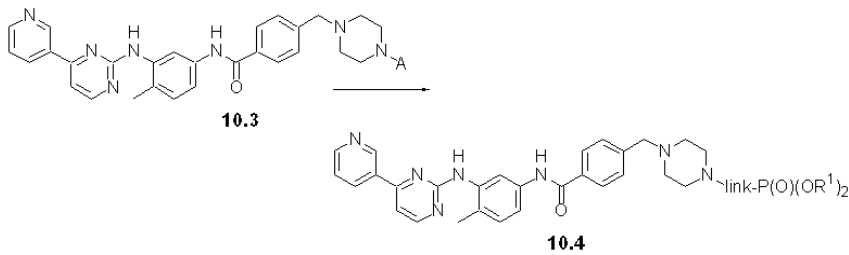
대안적으로, 카복실산은 최초로 산 염화물 또는 무수물로 전환될 수 있고, 예를 들면, 피리딘 등의 유기 염기의 존재 하에, 아민과 반응하여 아마이드를 얻었다.

카복실산을 대응하는 산 염화물로 전환하는 것은, 디클로로메탄과 같은 비활성 유기 용매 내에서, 카복실산을 반응물, 예를 들면, 염화티오닐 또는 염화옥살릴 등으로 처리하는 것에 의해 영향을 받는다. 바람직하게는, 산 9.2는 디클로로메탄과 같은 비활성 유기 용매 내에서 염화옥살릴로 처리하고 DMF 및 방울을 첨가한 뒤 아민 9.1을 처리하여 아마이드 9.3을 얻었다. 산 9.2는 본 명세서에서 개시된 방법에 의하여 제조되었다.

실시예 10

화학식 4-7의 대표적인 화합물의 합성

본 발명의 대표적인 화합물의 제조 방법은 아래와 같다:

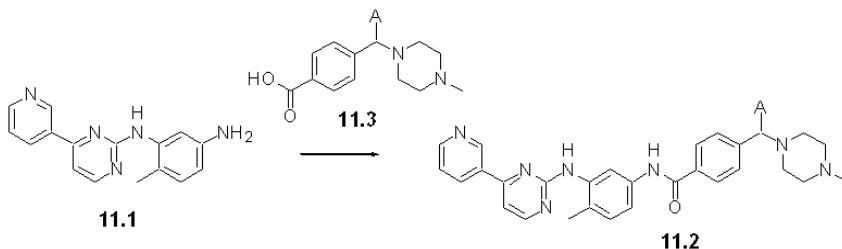


실시예 9의 반응은 치환기 A 가 링크-P(O)(OR¹)₂ 기 또는 [OH], [SH], [NH], Br등과 같은 전구체인 화합물 **10.3**의 제조 방법을 예시한다. A가 [OH], [SH], [NH], Br 등인 화합물 **10.3**의 포스포네이트 에스테르 **10.4**로의 전환이 본 명세서에 개시되었다. 이 반응 절차에서, 화합물 **10.3**은 아래에 기술된 반응 절차를 사용하여 화합물 **10.4**로 전환되었다.

실시예 11

화학식 4-7의 대표적인 화합물의 합성

화학식 4-7의 대표적인 화합물의 제조 방법은 아래와 같다 :

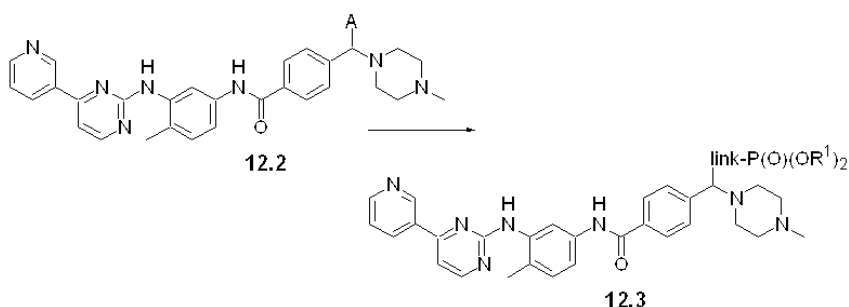


A 가 Br, I, [SH], [NH], 등 또는 링크-P(O)(OR¹)₂기 인 대표적인 본 발명의 화합물의 제조 방법이 예시되었다. 아민 **11.1**을 상기 산 **11.3**으로 처리하여 아미드 **11.2**를 얻었다. 산 **11.3**의 제조 방법을 이하에서 개시한다.

실시예 12

화학식 4-7의 대표적인 화합물의 합성

본 발명의 대표적인 화합물의 제조 방법은 아래와 같다 :

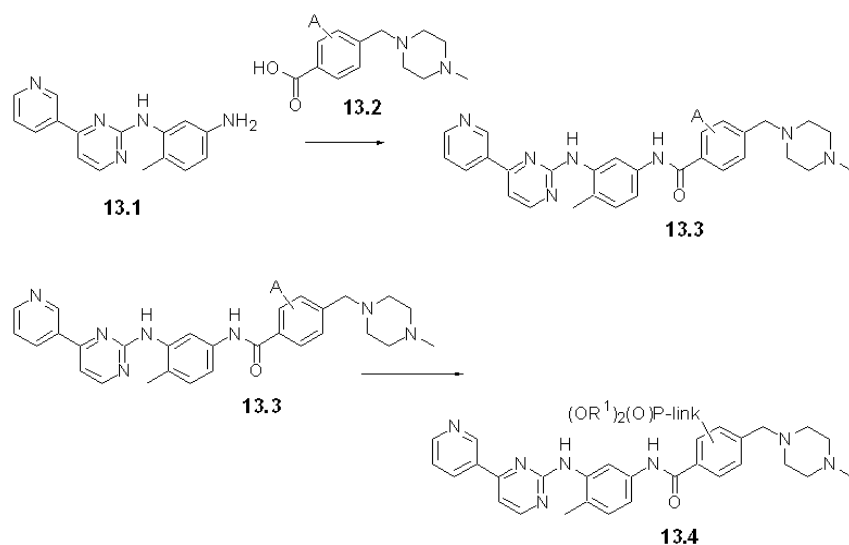


실시예 11의 반응에서 치환기 A 가 링크-P(O)(OR¹)₂ 기 또는 [OH], [SH], [NH], Br 등의 전구체인 본 발명의 화합물의 제조 방법을 예시하였다. A 가 [OH], [SH], [NH], Br 등인 화합물 **12.2**를 포스포네이트 에스테르 **12.3**로 전환하는 방법이 본 명세서에서 개시되었다. 이 반응 절차에서, 화합물 **12.2**는 아래의 반응 절차를 이용하여 화합물 **12.3**로 전환되었다.

실시예 13

화학식 4-7의 대표적인 화합물의 합성

화학식 4-7의 대표적인 화합물의 제조 방법은 아래와 같다:



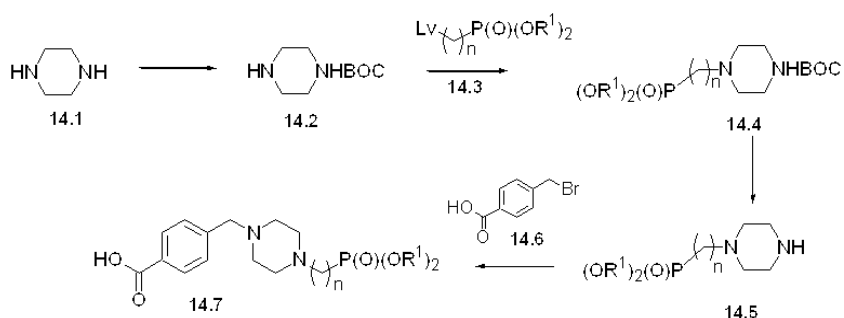
A 가 Br, I, [SH], [NH] 등 또는 링크- $P(O)(OR^1)_2$ 기인 본 발명의 화합물의 제조 방법. 아민 13.1을 상기한 바와 같이 산 13.2로 처리하여 아미드 13.3을 얻었다. 산 13.2의 제조 방법을 이하에 설명하였다.

상기 반응에서 치환기 A가 링크- $P(O)(OR^1)_2$ 기 또는 [OH], [SH], [NH], Br 등의 전구체인 화합물 13.3의 제조 방법을 예시하였다. 이는 A 가 [OH], [SH], [NH], Br 등인 화합물 13.3을 포스포네이트 에스테르 13.4로의 전환을 보여주었다. 이 반응 절차에서, 화합물 13.3이 아래 설명된 반응 절차를 이용하여 전환되었다.

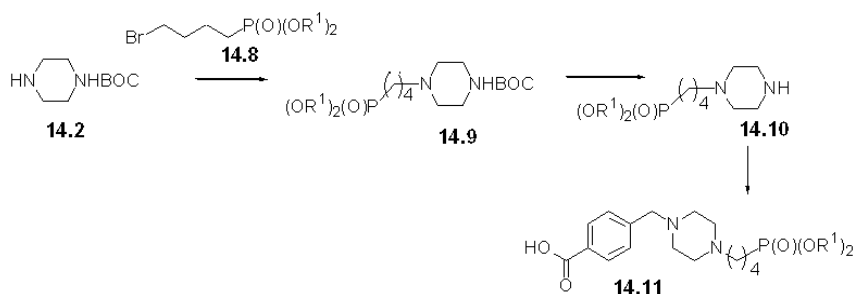
실시예 14

화학식 4-7의 대표적인 화합물의 제조

포스포네이트 에스테르 중간체의 제조에 사용되는 A가 Br, Cl, [OH], [NH], 또는 링크- $P(O)(OR^1)_2$ 기인 본 발명의 화합물, 포스포네이트를 함유한 그의 유도체의 제조 방법을 아래에 예시하였다.



Protective Groups in Organic synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999 p. 518ff에 설명된 방법대로 피페라진 14.1을 BOC기로 보호하였다. 어떠한 일 실시 상태에서는, 피페라진을 1 당량의 BOC 무수물의 메탄올 또는 DMF 용액 및 1 당량의 트리에틸아민으로 처리하여 BOC 아민 14.2를 얻었다. 14.2를 적합한 염기의 존재 하에, Lv 가 트리플레이트, Br, Cl, 메실 등과 같은 이탈기인 알킬 포스포네이트 14.3로 처리하여 생성물 14.4를 얻는다. 치환에 필요한 염기는 전형적으로 디메틸포름아미드와 같은 유기 용매의 존재 하에, 예를 들면, 탄산칼륨과 같은 무기 염기이다. 이러한 반응은 상온에서 약 80℃까지에서 진행되어 치환 생성물 14.4를 얻는다. Protective Groups in Organic synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999, p.520ff에서 설명된 대로 BOC-아민을 탈보호하여 아민 14.5를 얻는다. 그 다음, 아민 14.5를 염기의 존재 하에 산 14.6 (Aldrich)과 반응시켜 생성물 산 14.7을 얻었다.

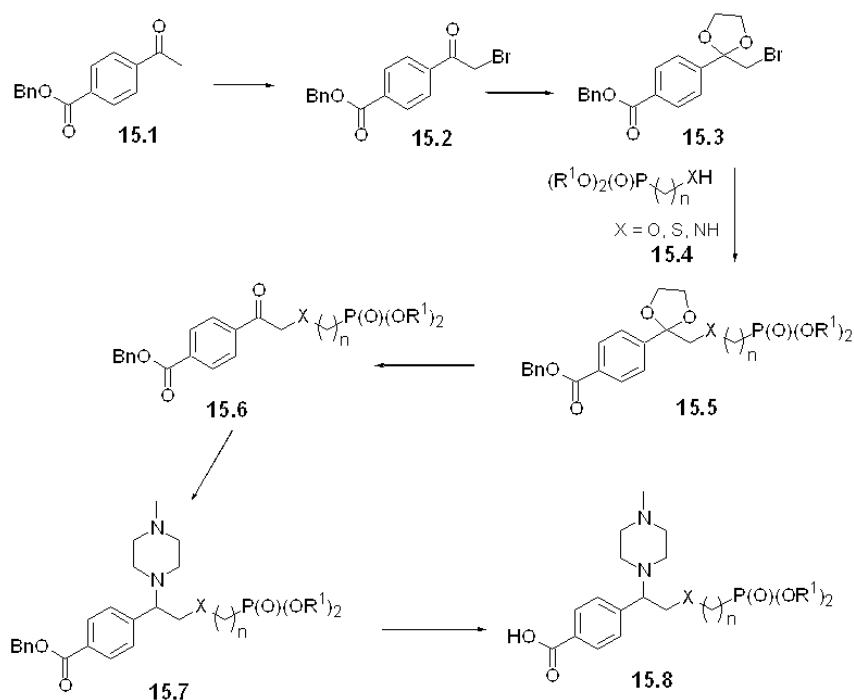


예를 들면, 전술한 바와 같이, 상기한 바와 같이 피페라진으로부터 제조된 **14.2**를 Syn, 9:909 (1999)에 설명된 대로 제조된 브로모포스포네이트 **14.8** 및 탄산칼륨의 THF 용액으로 처리하여, 아민 **14.9**를 얻었다. BOC 아민 **14.9**를 디클로로메탄 내의 트리플루오로아세트산으로 처리하여 보호함으로써 아민 **14.10**을 얻었다. 아민 **14.10**을, 삼에틸아민 또는 수성 탄산칼륨의 존재 하에, 브로모메틸 벤조산 **14.6**의 THF 또는 다이옥산 용액과 반응시켜 산 **14.11**을 얻었다. 브로모 포스포네이트 화합물 **14.8** 대신에, 다른 포스포네이트 **14.3**을 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **14.7**을 얻었다.

실시예 15

화학식 4-7의 대표적인 화합물의 합성

본 발명의 대표적인 화합물의 제조 방법은 아래와 같다 :



포스포네이트가 헤테로원자 및 탄소 연결기를 통하여 지지체에 결합된 본 발명의 화합물인 산의 제조 방법을 아래에 나타내었다. Protective Groups in Organic synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999 p. 373ff 에 설명된 바와 같이, DCC 및 DMAP의 DMF 용액의 존재 하에, 벤질 알콜로 상응하는 산을 처리하여 제조된, 벤질로 보호된 케톤 **15.1**을 브로마제로 처리하여 브로모 케톤 **15.2**를 얻었다.

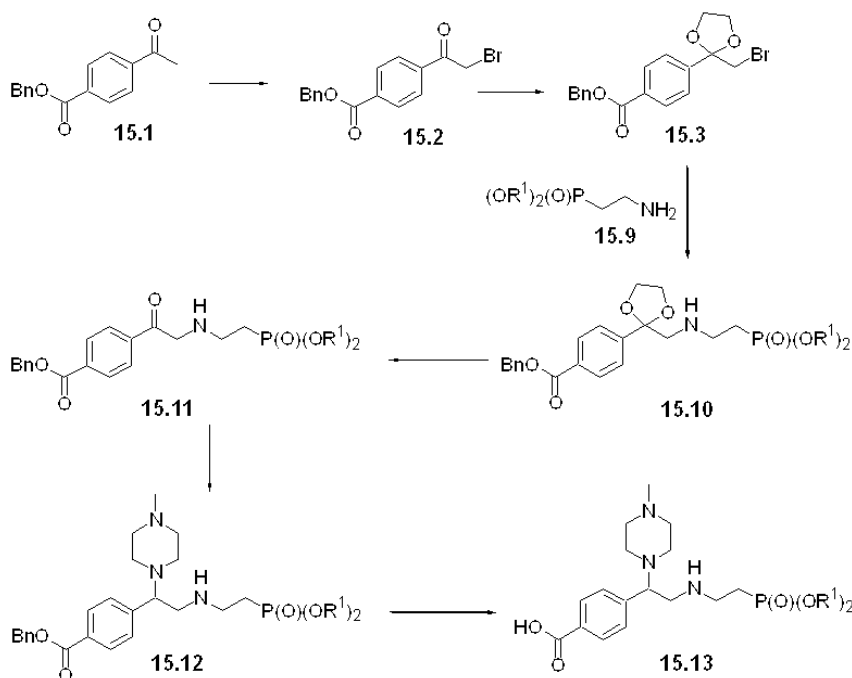
Protective Groups in Organic Synthesis p. 312ff 에 설명된 바와 같이 케톤을 고리형 디옥살론화하여 보호함으로써 **15.3**을 얻는다. 디옥살론 **15.3**을 디알킬 하이드록시, 티오 또는 아미노로 치환된 알킬포스포네이트 **15.4**로 처리하여 디옥살론 **15.5**을 얻었다. 상기 반응은 다이옥산 또는 N-메틸피롤리디논과 같은 극성 비양자성 용매 내에서 염기의 존재 하에 수행된다. 본 반응에 사용되는 염기는 반응물 **15.4**의 특성에 따라 다르다. 예를 들면, X가 O이면, 리튬 헥사메틸디실릴라

자이드 또는 칼륨 3차 부톡사이드와 같은 강염기가 사용되고, X가 S, NH 또는 N-알킬이라면, 탄산세슘 및 그와 동종의 무기 염기가 사용된다. Protective Groups in Organic synthesis p. 317ff에 설명된 바와 같이 디옥살론을 탈보호하여 케톤 **15.6**을 얻었다. 케톤 **17.6**을 환원성 아민화반응 조건하에서, N-메틸 피페라진으로 처리하여 아민 **15.7**을 얻었다.

환원성 아민화반응 절차의 의한 아민의 제조 방법이 예를 들면, Comprehensive Organic Transformations, R. C.

Larock, 2nd Edition, p. 835에 설명되어 있다. 이 반응 절차에서, 예를 들면, 붕소, 나트륨 시아노보로하이드라이드 또는 디이소부틸알루미늄 하이드라이드와 같은 환원제의 존재 하에, 아민 성분 및 알데히드 성분을 함께 반응시켜 아민 생성물을 얻었다.

Protective Groups in Organic synthesis p. 373ff에서 설명한 바와 같이 에스테르기를 탈보호하여 산 **15.8**을 얻는다.



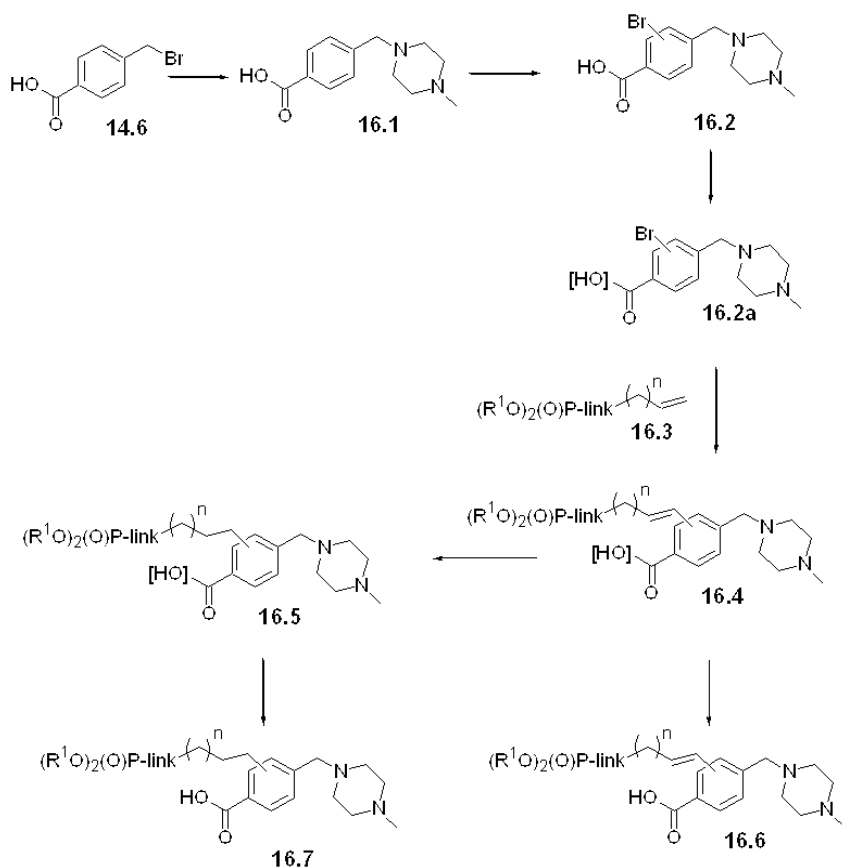
예를 들면, 이상 본 발명의 특정 화합물의 제조 방법을 나타내었다. 4-아세틸 벤조산을, 탄산칼륨의 수성 THF용액의 존재 하에 벤질 브로마이드로 처리하여 에스테르 **15.1**을 얻었다. 에스테르 **15.1**을 브롬의 아세트산 용액 또는 NBS 및 AIBN의 CCl_4 용액을 처리하여 브로마이드 **15.2**를 얻는다. 브로마이드 **15.2**를 p-TsOH 촉매량의 존재 하에 딘 스타크 헤드 장치 하에서 1,2-에탄디올의 톨루엔 용액과 환류 반응시켜 디옥살론 **15.3**을 얻었다. 디옥살론 **15.3**을, 탄산칼륨의 존재 하에, J. org. Chem., 65:676 (2000)에서 개시된 대로 제조한 디알킬 2-아미노에틸 포스포네이트 **15.9**의 디메틸포름아미드 용액과 80°C에서 반응시켜, 아민 **15.10**을 얻는다. 디옥살론 **15.10**을 1N 염산의 THF 용액으로 처리하여 케톤 **15.11**을 얻는다. 케톤 **15.11**을, 트리에틸아민의 존재 하에, N-메틸 피페라진과 반응시키고 30 분 후에 나트륨시아노 보로하이드라이드를 첨가하여 아민 **15.12**를 얻었다. 수산화나트륨의 THF 수용액을 사용한 가수분해에 의해 벤질 에스테르를 제거하여 산 **15.13**을 얻었다.

아미노 포스포네이트 화합물 **15.9** 대신에, 다른 포스포네이트 **15.4**를 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **15.8**을 얻었다.

실시예 16

화학식 4-7의 대표적인 화합물의 합성

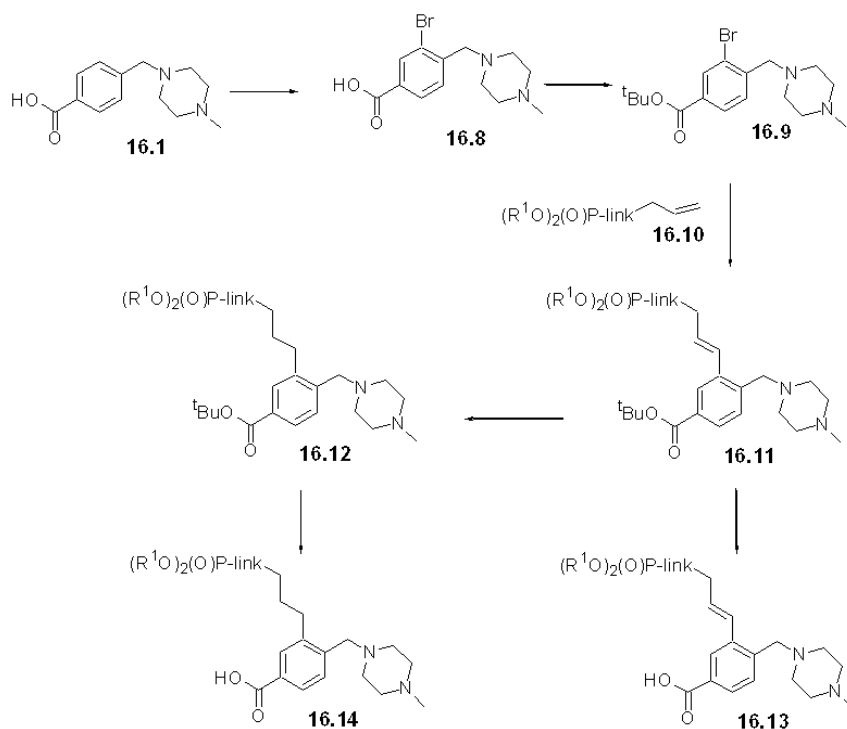
본 발명의 대표적인 화합물의 제조 방법은 아래와 같다 :



이상, 포화 또는 불포화 탄소 연결기를 통하여 포스포네이트에 결합된 본 발명의 산의 제조 방법을 나타내었다. 이 반응 절차에서, 산 14.6 (Aldrich)을 14.7을 제조하기 위한 실시예 14에서 설명된 N-메틸 피페라진으로 처리하여 산 16.1을 얻었다. 산 16.1은 브롬 또는 NBS로 브롬화되어 브로마이드 16.2를 얻었다. 브로마이드 16.2은, 대안적으로, Protective Groups in Organic synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999 p373ff에서 설명된 바에 의해 벤질 또는 t-부틸 에스테르화하여 보호되어 16.2a를 얻었다.

디알킬 알케닐 포스포네이트 16.3을 이용한 팔라듐 촉매에 의한 헵 반응을 통해 에스테르 16.2a이 커플링되어 커플링 생성물 16.4를 얻는다. 헵 반응에 의한 할로젠화 아릴과 올레핀의 커플링은, 예를 들어, Advanced Organic Chemistry, F. A. Carey 및 R. J. Sundberg, Plenum, 2001, p. 503ff 및 Acc. Chem. Res., 12:146 (1979)에 설명되어 있다. 아릴 브로마이드와 올레핀이, 디메틸포름아미드 또는 다이옥산과 같은 극성 용매 내에서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)과 같은 팔라듐(0) 촉매 또는 팔라듐(II)아세테이트와 같은 팔라듐(II)촉매의 존재하에, 대안적으로, 트리에틸아민 또는 탄산 칼륨과 같은 염기의 존재 하에, 커플링되어 커플링 생성물 16.4를 얻는다. 대안적으로, 생성물 16.4은 환원되어 포화된 포스포네이트 16.5를 얻을 수 있다. 탄소-탄소 이중결합의 환원방법이, 예를 들면, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, VCH, 1989, p. 6에 설명되어 있다. 상기 방법은 촉매 환원 및 화학적 환원을 포함하며, 후자에는, 예를 들면, 디보론 또는 디이미드를 사용한다.

예를 들어, 본 발명의 화합물의 제조 방법이 아래에 예시되었다.

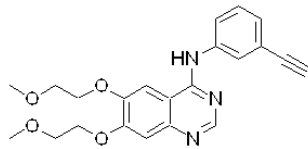


아민 **16.1**을 NBS 및 AIBN의 카본 테트라클로로메탄 용액으로 환류 처리하여 브로마이드 **16.8**을 얻었다. 그 다음, 브로마이드 **16.8**을 t-부탄올 용액에서 DCC 및 DMAP로 반응시켜 t-부틸에스테르 **16.9**를 얻었다. 에스테르 **16.9**를, *J. Med. Chem.*, **35**:1371 (1992)에서 설명된 바와 같이 비스(트리페닐포스핀) 팔라듐(II)클로라이드의 존재 하에, *J. Med. Chem.*, **39**:949 (1996)에서 설명된 제조 방법에 의한 디알킬 프로페닐 포스포네이트 **16.10**와 반응시켜 커플링 생성물 **16.11**을 얻는다. 이 생성물 **16.11**을 수성 HCl의 다이옥산 용액으로 처리하여 산 **16.13**을 얻었다. 대안적으로, 알켄 **16.11**은 *J. org. Chem.*, **30**:3965 (1965)에서 개시된 바와 같이 디이미드와 반응시켜 포화된 생성물 **16.12**를 얻는다. 상기 HCl의 다이옥산 수용액 처리를 통하여 에스테르를 가수분해하여 산 **16.14**를 얻는다.

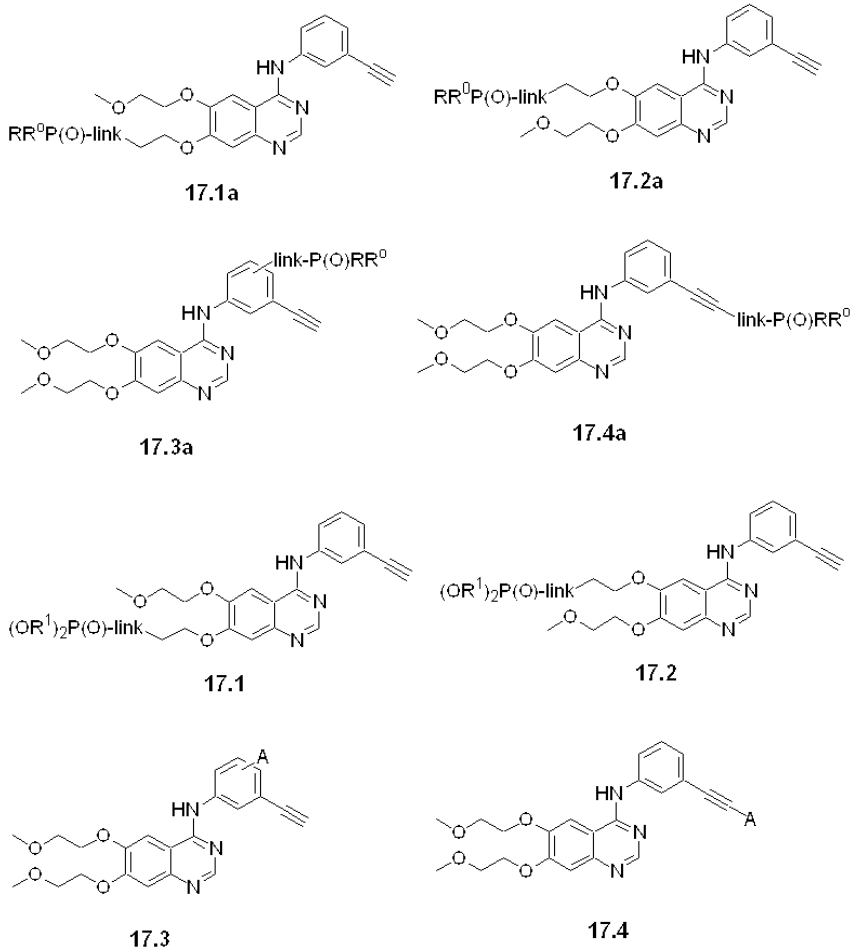
포스포네이트 화합물 **16.10** 대신에, 다른 포스포네이트 **16.3**을 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **16.6** 및 **16.7**을 얻었다.

실시예 17-26

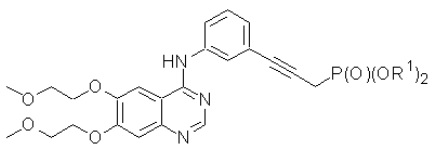
화학식 8-11의 대표적인 화합물의 제조



Erlotinib
EP 0817775 B1



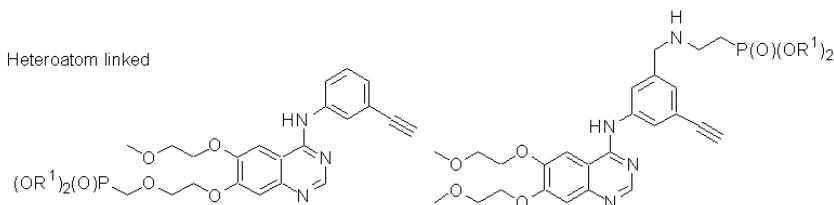
Carbon



17.3

17.4

Heteroatom linked



대표적인 본 발명의 화합물, 예컨대, 상기한 것과 같은 화합물은 아래의 방법에 따라 합성될 수 있다.

포스포네이트 상호 전환

상기 최종 화합물은 본 명세서의 합성 방법에 따라 합성된다. 포스포네이트 에스테르 중간체는 전술하였으며 (17.1, 17.2, 17.3 및 17.4), 이러한 화합물은 당업자에 의해, 공지된 치환된 포스포네이트의 합성 방법을 이용하여 상기 최종 화합물

(17.1a, 17.2a, 17.3a 및 17.4a)을 제조하는데 사용될 수 있다. 이러한 제조 방법은 아미드의 합성 방법과 유사하다. 예를 들어, Organic Functional Group Preparations, S.R. Sandler 및 W. Karo, Academic Press, 1968, p. 27에 카복실산 및 그 유도체로부터의 아미드를 제조하는 방법이 설명되어 있다. 포스포네이트 디에스테르의 합성에 대한 추가의 방법들이 설명되어 있으며, 몇몇의 경우에는 인광 아미드의 합성에 적용할 수 있다.

이하의 그림에서 보면, 다양한 치환기를 링크-P(O)(OR¹)₂기로 전환하는 것은 합성 순서 또는 최종 단계 중 어떠한 단계에서도 영향을 받을 수 있다. 여기서, R¹은 전술한 1.4, 1.5 및 1.6 또는 P(O)RR⁰의 최종 단계와 같이 정의된다. 필요한 화학적 반응 및 이러한 반응에 대한 상기 기질의 안정성을 고려하여 포스포네이트 치환체의 도입을 위한 적절한 단계가 선택된다. 링크-P(O)(OR¹)₂ 또는 P(O)RR⁰기를 도입하는 동안, 수산기, 아미노기 등의 반응기를 보호할 필요가 있을 수 있다.

다음의 실시예에서, 포스포네이트 에스테르기, P(O)(OR¹)₂는 화학적 치환에 의해 지지체 내로 혼입되기 전 또는 후에 변형될 수 있다. 치환 및 발명자들이 수행한 방법들이 이하에 기술되었다.

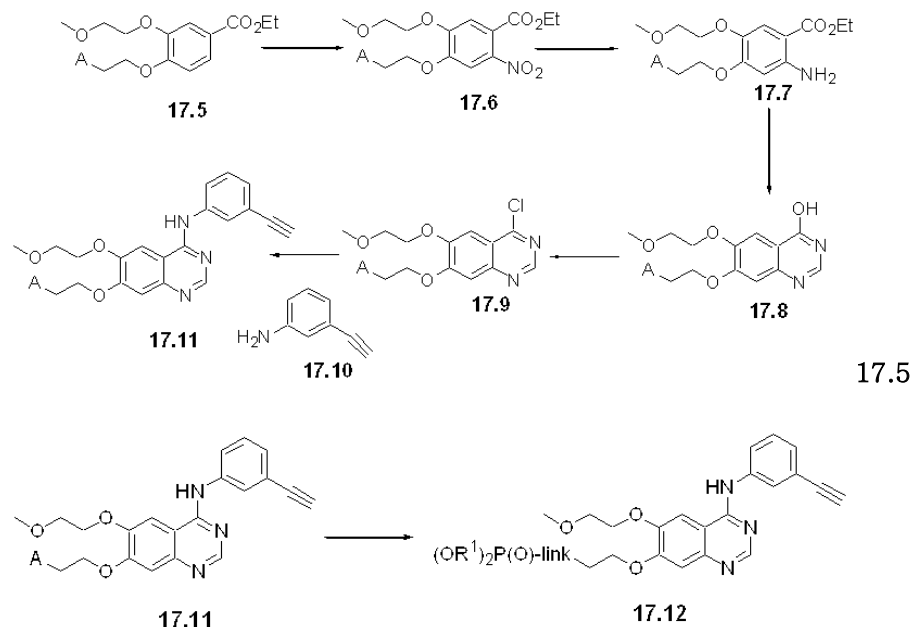
반응성 치환기의 보호.

선택한 반응 상태에 따라, 공지 기술에 의해 일단의 반응 치환기를 전술한 반응 순서 이전에 보호함으로써 원치 않는 반응으로부터 보호하고 그 이후에 치환기를 탈보호할 필요가 있다. 예를 들면, 치환기의 보호 및 그에 대한 탈보호가 Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1996에 설명되어 있으며 보호되어야 할 반응 치환기, 예컨대 [OH], [SH] 등이 나타나 있다.

포스포네이트 부분의 도입에 대한 실시예 17-26에서 개시된 반응 절차는 당업자에 의한 적절한 변형을 통해 다른 화학기질에 적용될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 본 명세서에서 개시된 25.6의 아릴고리 상에 포스포네이트기를 도입하는 방법은 알킨 26.8 상에 포스포네이트기를 도입하는 데 적용할 수 있으며, 그 역도 역시 가능하다.

실시예 17

화학식 8-11의 대표적인 화합물의 제조



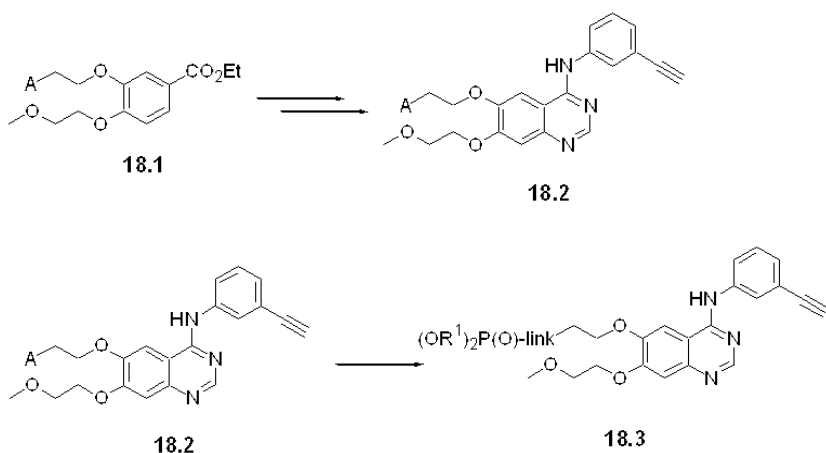
A가 Br, Cl, [OH], [NH], 또는 링크-P(O)(OR¹)₂기인 본 발명의 목표 분자의 합성 방법이 예시되었다. A가 포스포네이트인 17.5의 제조 방법이 아래에 설명되었다. 17.5를 A가 메톡시메틸인 17.11로 전환하는 방법이 EP 0817775 B1에 개시되었으며, 이와 유사한 반응 상태로 17.5를 A가 링크-P(O)(OR¹)₂기인 17.11으로 전환하는데 이용할 수 있다. 디에테르 17.5를 니트로화하여 니트로 화합물 7.6을 얻는다. 이를, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 2nd

Edition, 1999, p821에서 설명된 기준 환원 반응 조건 하에서 환원시켜 아민 **17.7**을 얻는다. 예를 들면, **17.5**를 냉각 질산의 아세트산 용액으로 처리한 뒤, 니트로화된 생성물을 산성 에탄올 용액 중에서 산화 백금을 이용하여 고압으로 촉매 수소화 분해하여 아민 **17.7**을 얻었다. 분리된 염화수소산염을 암모늄 포메이트 및 포름아미드와 함께 160℃로 가열하여 퀴나졸린 **17.8**을 생성시켰다. 퀴나졸린은 EP 0817775 B1에서 개시된 바와 같이 염화물 **17.9**로 전환되었다. 어떠한 일 실시 상태에서는, 퀴나졸린 **17.8**을 염화옥살릴의 클로로포름 및 DMF 용액으로 처리하여 염화물 **17.9**를 얻었다. 아민 **17.10**으로 염화물을 치환하여 생성물 **17.11**을 얻는다. 예를 들면, 염화물 **17.9**를 3-에티닐-아닐린의 이소프로판올 용액과 함께 환류 가열하여 **17.11**을 얻는다.

상기 반응에서 치환기 A가 링크-P(O)(OR¹)₂기 또는 [OH], [SH], [NH], Br과 같은 전구체인 화합물 **17.11**의 제조 방법을 예시하였다. A가 [OH], [SH], [NH], Br 등인 화합물 **17.11**을 포네이트 에스테르 **17.12**로 전환하는 것이 설명되었다. 이 반응 절차에서 실시예 17-26의 반응 절차를 이용하여 화합물 **17.11**이 화합물 **17.12**로 전환되었다.

실시예 18

화학식 8-11의 대표적인 화합물의 제조

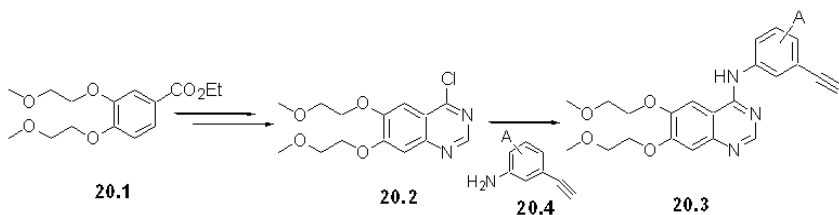


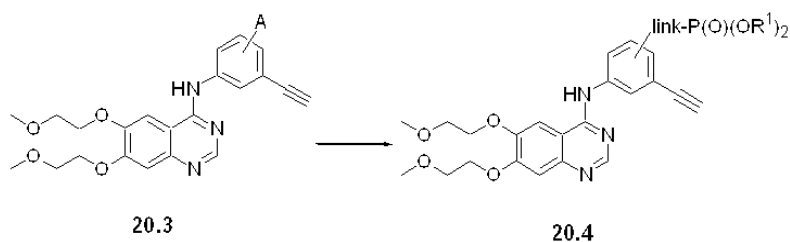
이상, A가 Br, Cl, [OH], [NH], 또는 링크-P(O)(OR¹)₂기인 본 발명의 목표 분자의 합성을 예시하였다. 전술한 **17.5**를 **17.11**로 전환하는 실시예 17의 반응 조건을 이용하여 **18.1**을 **18.2**로 전환하였다. A가 포스포네이트인 **18.1**의 제조 방법을 아래 실시예 23에서 개시하였다.

상기 반응에서 치환기 A가 링크-P(O)(OR¹)₂기 또는 [OH], [SH], [NH], Br 등의 전구체인 화합물 **18.2**의 제조 방법이 예시되었다. 또한, A가 [OH], [SH], [NH], Br 등인 화합물 **18.2**의 포스포네이트 에스테르 **18.3**로의 전환이 개시되었다. 이 반응 절차에서, 본 명세서의 반응 절차를 이용하여 화합물 **18.2**이 화합물 **18.3**으로 전환되었다.

실시예 20

화학식 8-11의 대표적인 화합물의 제조



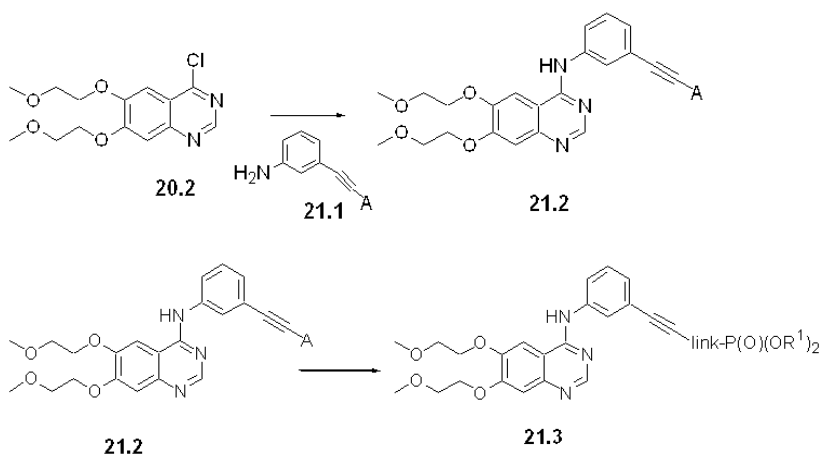


이상, A가 Br, Cl, [OH], [NH], 또는 링크-P(O)(OR¹)₂기인 목표 분자의 합성을 예시하였다. 20.1의 제조 방법이 EP 0817775 B1에 개시되었다. EP 0817775 B1 또는 실시예 17에서 개시된 반응 조건을 이용하여 디에테르 20.1을 염화물 20.2로 전환시켰다. 염화물 20.2를 아민 20.4의 환류시킨 이소프로판올 용액으로 처리하여 20.3을 얻었다. A가 링크-P(O)(OR¹)₂기인 20.4의 제조 방법을 실시예 25에 나타내었다.

상기 반응에서 치환기 A가 링크-P(O)(OR¹)₂기 또는 [OH], [SH], [NH], Br 등과 같은 전구체인 화합물 20.3의 제조 방법이 예시되었다. 또한, A가 [OH], [SH], [NH], Br 등인 화합물 20.3의 포스포네이트 에스테르 20.4로의 전환이 개시되었다. 이 반응 절차에서, 실시예 17-26에서 개시된 반응 절차를 이용하여 화합물 20.3은 화합물 20.4로 전환되었다.

실시예 21

화학식 8-11의 대표적인 화합물의 제조

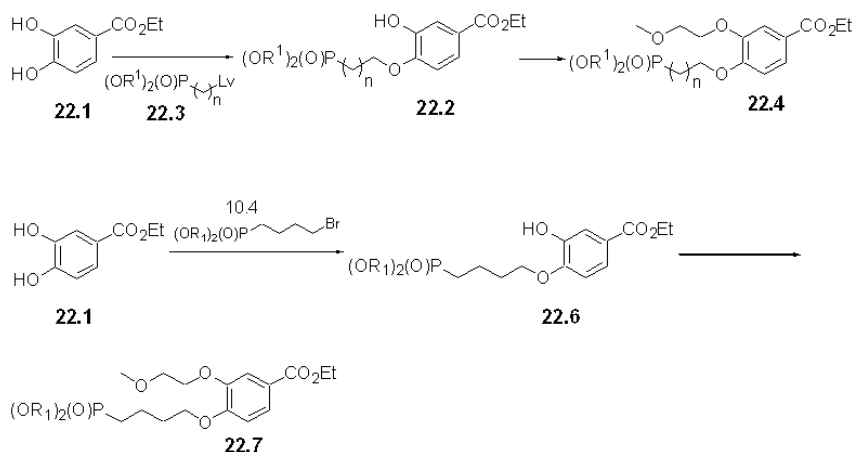


이상, A가 Br, Cl, [OH], [NH] 또는 링크-P(O)(OR¹)₂기인 본 발명의 목표 분자의 합성을 예시하였다. 20.2의 제조 방법을 실시예 20에서 개시하였다. 아민 21.1의 환류시킨 이소프로판올 용액으로 처리하여 염화물 20.2를 아민 21.2로 전환시켰다. A가 링크-P(O)(OR¹)₂기인 21.1의 제조 방법을 실시예 26에 나타내었다.

상기 반응에서 치환기 A가 링크-P(O)(OR¹)₂기 또는 [OH], [SH], [NH], Br 등의 전구체인 화합물 21.2의 제조 방법을 예시하였고, 또한, A가 [OH], [SH], [NH], Br 등인 화합물 21.2의 포스포네이트 에스테르 21.3로의 전환을 개시하였다. 이 반응 절차에서, 실시예 17-26에서 개시된 반응 절차를 이용하여, 화합물 21.2은 화합물 21.3로 전환되었다.

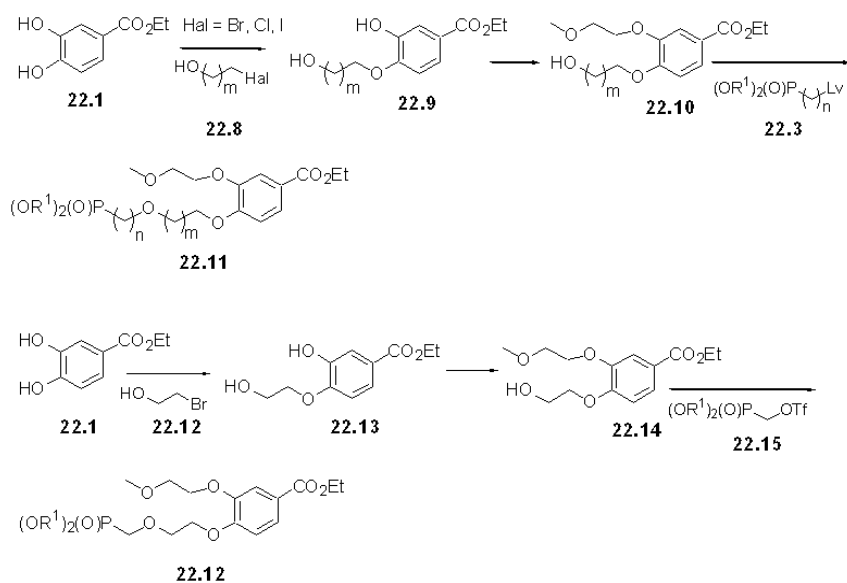
실시예 22

화학식 8-11의 대표적인 화합물의 제조



포스포네이트 에스테르 중간체 **17.1**의 제조에 사용되는 포스포네이트를 함유하는 유도체 **22.11** 및 **22.12**의 제조 방법이 개시되었다. 디하이드록시벤조산 **22.1**을, EP 0817775 B1에서 개시된 염기의 존재 하에, Lv가 메실, 트리플루오로메탄설포닐, Br, I, Cl, 토실 등의 이탈기인 1 당량의 포스포네이트 알킬화제로 처리하여 에테르 **22.2**를 얻었다. 상기 에테르를, 2-브로모에틸메틸 에테르 (Aldrich)의 존재 하에, 동일한 알킬화 반응 조건을 주어 디에테르 **12.12**를 얻었다.

예를 들어, 대응하는 산 (Aldrich)을 진한 HCl 및 에탄올로 환류시켜 제조한 에스테르 **22.1**의 아세톤 용액을 Syn, 9:909 (1999)에서 설명된 대로 제조된 디알킬 4-브로모부틸포스포네이트 **22.4**, 탄산칼륨 및 3차 부틸암모늄 아이오다이드로 처리하여 에테르 **22.6**을 얻었다. 에테르 **22.6**을 2-브로모에틸메틸 에테르 (Aldrich), 탄산칼륨 및 3차 부틸 암모늄 아이오다이드로 처리하여 디에테르 **22.7**을 얻었다. 브로모부틸포스포네이트 **22.5** 대신에, 다른 포스포네이트 **22.3**을 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물을 얻었다.



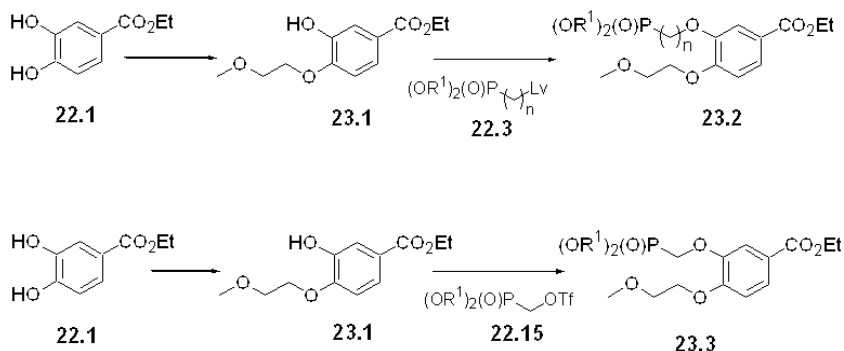
이상, 포스포네이트를 함유하는 유도체 **22.11** 및 **22.12**의 제조 방법을 예시하였다. 디하이드록시벤조산 **22.1**을 상기한 1 당량의 알콜 **22.8**로 처리하여 에테르 **22.9**를 얻었다. 이 에테르 **22.9**를 추가로 1 당량의 2-브로모에틸메틸 에테르 (Aldrich) 및 상기 1 당량의 염기로 처리하여 디에테르 **22.10**를 얻었다. 이를, 염기의 존재 하에, Lv가 메실, 트리플루오로메탄설포닐, Br, I, Cl, 토실 등의 기인 포스포네이트 알킬화제 **22.3**로 다시 처리하여 에테르 **22.11**을 얻는다.

예를 들면, **22.1**의 아세톤 용액을, **22.1**로부터 **22.2**를 제조하는 방법과 같이, 2-브로모에탄올로 처리하여 **22.13**을 얻었다. 2-브로모에틸메틸 에테르 (Aldrich) 및 1 당량의 수소화 나트륨의 DMF 용액을 반응시켜 디에테르 **22.14**를 얻는다. 디에테르 **22.14**를 Tet. Lett., 27:1497 (1986)에 의해 제조된 트리플레이트 **22.15** 및 탄산칼륨의 DMF 용액을 반응시켜 에테르 **22.12**를 얻는다.

브로모부틸포스포네이트 **22.15** 및 알콜 **22.12** 대신에, 다른 포스포네이트 **22.3** 및 다른 알콜 **22.8**을 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물을 얻었다.

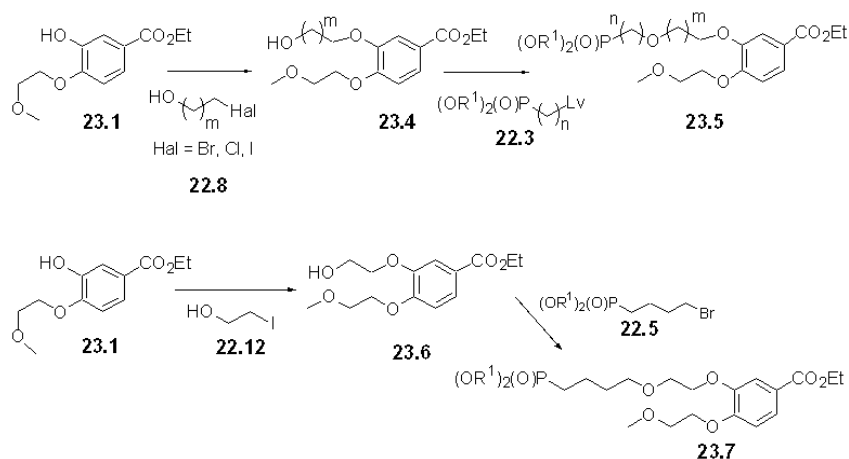
실시예 23

화학식 8-11의 대표적인 화합물의 제조



이상, 포스포네이트 에스테르 중간체 **17.2**의 제조에 사용되는 본 발명의 화합물인 포스포네이트를 함유한 유도체의 제조 방법을 개시하였다. 디하이드록시벤조산 **22.1**은, 실시예 22에서 설명된 바와 같이, 우선 2-브로모에틸메틸 에테르 (Aldrich)로 처리되어 에테르 **23.1**을 얻었다. 에테르 **23.1**을, EP 0817775 B1에서 개시된 바와 같이 염기의 존재 하에, Lv가 메실, 트리플루오로메탄설폰닐, Br, I, Cl, 토실 등의 기인 1 당량의 포스포네이트 알킬화제로 처리하여 에테르 **23.2**를 얻었다. 예를 들면, 에테르 **23.1**을 Tet. Lett., 27:1497 (1986)에서 설명한 바와 같이 제조한 트리플레이트 **22.15** 및 탄산칼륨의 DMF 용액으로 처리하여, 에테르 **23.3**을 얻었다.

상기 반응 절차를 이용하여, 포스포네이트 **22.5** 대신에, 다른 포스포네이트 **22.3**을 사용하여 대응하는 생성물 **23.2**를 얻었다.



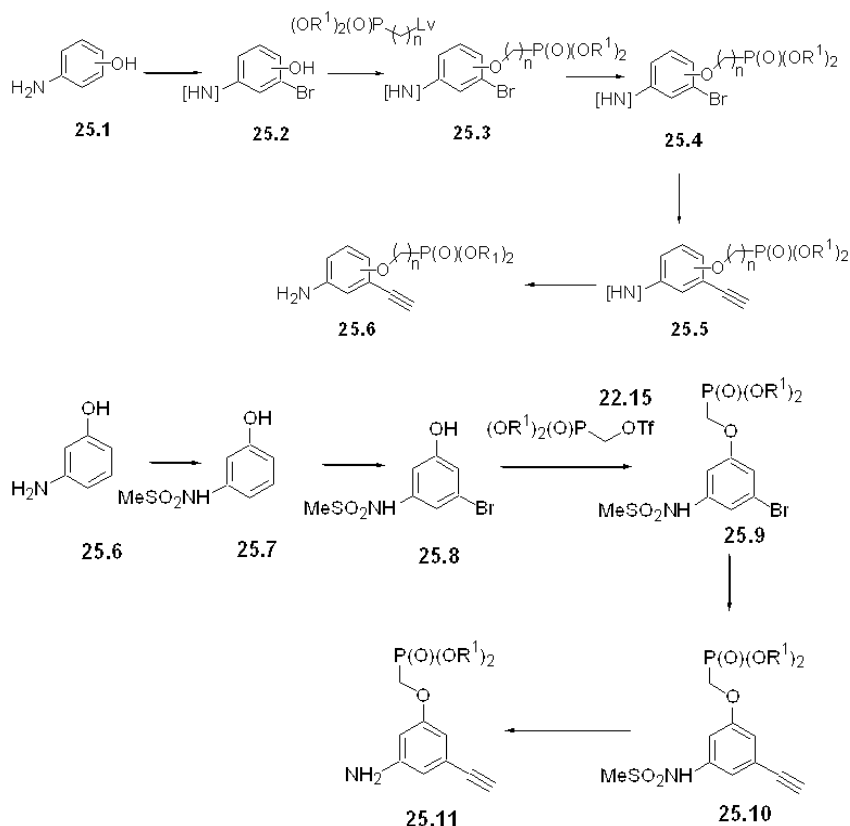
이상, 포스포네이트 에스테르 중간체 **17.1**의 제조에 사용되는 포스포네이트를 함유하는 유도체의 제조 방법 **23.5**를 개시하였다. 에테르 **23.1**을, **22.1**로부터 **23.2**를 제조하는 실시예 22와 같이, 2-브로모에탄올과 반응시켜 **23.4**를 얻었다. 디에테르 **23.4**를, 염기의 존재 하에, Lv가 메실, 트리플루오로메탄설폰닐, Br, I, Cl, 토실 등의 기인 포스포네이트 알킬화제 **22.3**로 처리하여 에테르 **23.5**를 얻는다.

예를 들어, **23.1**의 아세톤용액을, **22.1**로부터 **22.2**를 제조하는 실시예 22와 같이 2-브로모에탄올로 처리하여, **23.6**을 얻었다. 이를 상기와 같이 브로모부틸포스포네이트 **22.5**와 반응시켜 **23.7**을 얻는다.

브로모부틸포스포네이트 **22.5** 및 알콜 **22.12** 대신에, 다른 포스포네이트 **22.3** 및 다른 알콜 **22.8**을 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **23.5**를 얻었다.

실시예 25

화학식 8-11의 대표적인 화합물의 제조

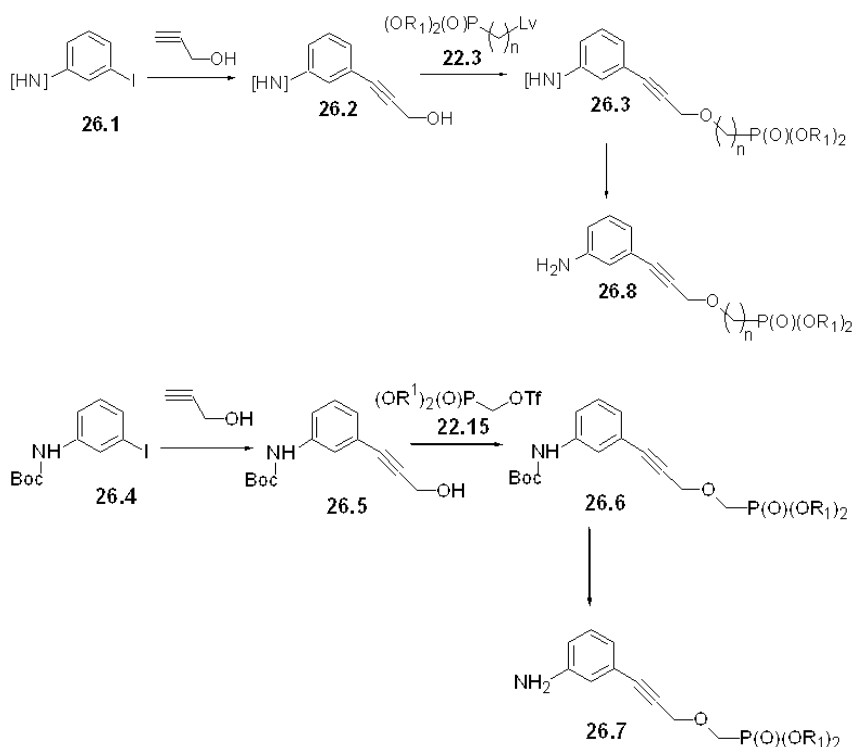


이상, 포스포네이트를 함유하는 유도체의 제조 방법이 개시되었다. Protective Groups in Organic synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999 ch 7에 설명된 방법에 의하여 아닐린 **25.1**가 우선 보호되었다. AIBN의 존재 하에 브롬의 아세트산 용액 또는 NBS의 테트라클로로메탄 용액으로 환류 처리하여 **25.2**를 브로마화시켜 브로 모페놀 **25.3**을 얻는다. 실시예 22에서 개시한 포스포네이트 알킬화제 **22.3**을 이용한 알킬화에 의해 포스포네이트 **25.4**를 얻는다. 팔라듐 매개 반응에 의하여 TMS 아세틸렌과 커플링시켜 알킨 **25.5**를 얻는다. 이를 Protective Groups in Organic synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999 ch7에서 설명된 반응 조건을 사용하여 탈 보호시켜 아민 **25.6**을 얻을 수 있다. 할로젠화 아릴과 알킨의 커플링이, 예를 들어, Comprehensive Organic synthesis, Eds. Trost 및 Fleming, Oxford, 1991, 3, part 2.4, p521에 설명되어있다.

예를 들면, 전술한 3-아미노페놀, **25.6**을, 피리딘의 존재 하에, 1 당량의 메실 염화물로 처리하여 **25.7**을 얻는다. 메실 화 합물 **25.7**을 브롬의 아세트산 용액으로 처리하여 브로마이드 **25.8**을 얻었다. 실시예 23에서 개시된 바와 같이 브로마이드 **25.8**는 **22.15**로 알킬화되어 포스포네이트 **25.9**를 얻었다. 디메틸포름아미드 또는 아세트니트릴과 같은 극성 용매 내에서 **25.9**를, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)과 같은 팔라듐(0)촉매 또는 팔라듐(II) 아세테이트와 같은 팔라듐(II) 촉매 의 존재 하에 및, 대안적으로, 트리에틸아민 또는 탄산칼륨 및 구리 (I) 아이오다이드와 같은 염기의 존재 하에, TMS-아세 틸렌으로 처리하여 커플링 생성물 **25.10**를 얻는다. 이를 수산화칼륨의 THF 용액 및 물로 처리함으로써 메실기를 탈보호 하여 아민 **25.11**을 얻는다. 포스포네이트 **22.15** 및 알콜 **25.6** 대신에, 다른 포스포네이트 **22.3** 및 다른 알콜 **25.1**을 사용 하는 상기 반응 절차를 이용하여 대응하는 생성물 **25.6**을 얻었다.

실시예 26

화학식 8-11의 대표적인 화합물의 제조



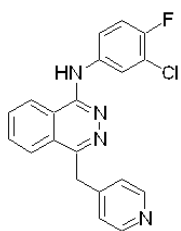
상기, 포스포네이트를 함유하는 그 유도체 **26.8**의 제조 방법을 예시하였다. 3-아이오도아닐린을 우선 Protective Groups in Organic synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999 ch 7의 방법에 의해 보호시켰다. 실시예 25의 팔라듐 매개 반응에 의해 프로파길 알코올과 커플링시켜 알킨 **26.2**를 얻는다. 실시예 22의 포스포네이트 알킬화제 **22.3**로 알킬화시켜 포스포네이트 **26.3**을 얻는다. 마지막으로, Protective Groups in Organic synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999 ch 7의 반응 조건을 사용하여 탈보호시켜 아민 **26.8**을 얻는다. 예를 들면, 3-아이오도아닐린 (Aldrich)을 피리딘 및 DMAP의 존재 하에, BOC 무수물로 처리하여 **26.4**를 얻는다. **26.4**를 디메틸포름아미드 또는 아세토니트릴과 같은 극성 용매 내에서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)과 같은 팔라듐(0)촉매 또는 팔라듐(II) 아세테이트와 같은 팔라듐(II) 촉매의 존재 하에, 필요에 따라, 트리에틸아민 또는 탄산칼륨과 같은 염기 및 구리 (I) 아이오다이드의 존재 하에, 프로파길 알코올로 처리하여 커플링 생성물 **26.5**를 얻는다. **26.5**를 실시예 22의 트리플레이트 **22.15**로 알킬화시켜 포스포네이트 **26.6**을 얻는다. TFA의 THF 또는 다이옥산 용액으로 처리하여 BOC기를 탈보호시켜 아민 **26.7**을 얻는다.

포스포네이트 **22.15** 및 아닐린 **26.4** 대신에, 다른 포스포네이트 **22.3** 및 다른 아닐린 **26.1**을 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **26.8**을 얻었다.

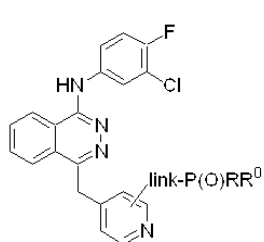
실시예 27-33

화학식 12-13의 대표적인 화합물의 제조

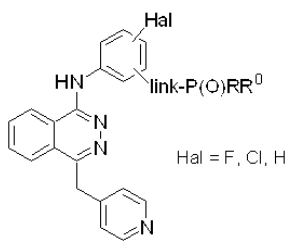
일반적으로, 실시예 27-33에서, 본 발명의 대표 화합물이 아래와 같이 제조된다:



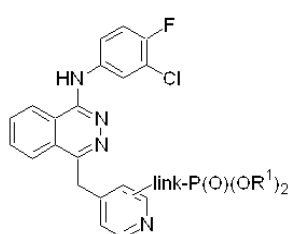
Vatalanib / PTK-787
US 6,258,812 B1



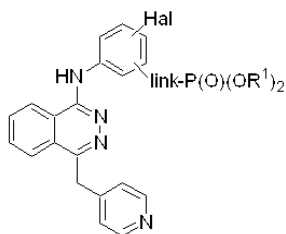
27.1a



27.2a



27.1



27.2

R = H, alkyl, haloalkyl, alkenyl, aralkyl, aryl.

포스포네이트 상호 전환

상기 최종 화합물은 일반적으로 실시예 27-33의 방법에 의하여 합성된다. 중간체 포스포네이트 에스테르 **27.1** 와 **27.2** 및 이러한 화합물은 당업자에 의해 공지된 치환된 포스포네이트의 합성 방법을 이용하여 최종 화합물 **27.1a** 및 **27.2a**의 제조에 사용될 수 있다. 이러한 합성 방법은 아미드의 합성 방법과 유사하다. 카복실산 및 그 유도체로부터 아미드를 제조하는 방법이, 예를 들면, Organic Functional Group Preparations, S.R. Sandler 및 W. Karo, Academic Press, 1968, p. 274에 설명되어 있다. 추가의 포스포네이트 디에스테르의 합성 방법이 이하에 설명되었고, 몇몇의 경우, 인광 아미드의 합성에 응용될 수 있다.

이하의 반응식에서, 다양한 치환기를 링크-P(O)(OR¹)₂기로 전환하는 것은 합성 순서 또는 최종 단계 중 어떠한 단계에서도 영향을 받을 수 있다. 여기서, R¹은 전술한 것과 마찬가지로, 또는 P(O)RR⁰의 최종 단계와 같이 정의된다. 필요한 화학적 반응 및 이러한 반응에 대한 상기 기질의 안정성을 고려하여 포스포네이트 치환기의 도입을 위한 적절한 단계가 선택된다. 링크-P(O)(OR¹)₂ 또는 P(O)RR⁰기를 도입하는 동안, 수산기, 아미노기 등의 반응기를 보호할 필요가 있을 수 있다.

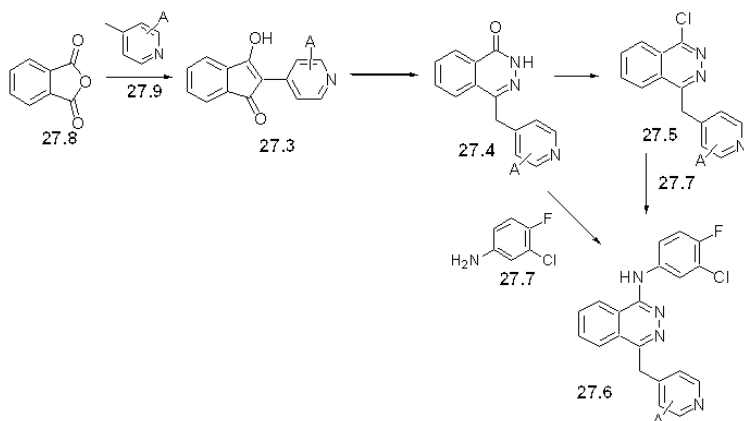
다음의 실시예에서, 포스포네이트 에스테르기, P(O)(OR¹)₂의 특성은 화학적 치환에 의해 지지체 내로 혼입되기 전 또는 후에 변화될 수 있다. 치환 및 발명자들이 수행한 방법들이 이하에 개시되었다.

반응 치환기의 보호

선택한 반응 상태에 따라, 공지 기술에 의해 일단의 반응 치환기를 전술한 반응 순서 이전에 보호함으로써 원치 않는 반응으로부터 보호하고 그 이후에 치환기를 탈보호할 필요가 있다. 예를 들면, 치환기의 보호 및 그에 대한 탈보호가 Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999에 설명되어 있으며 보호되어야 할 반응 치환기, 예컨대 [OH], [SH] 등이 나타나 있다.

실시예 27

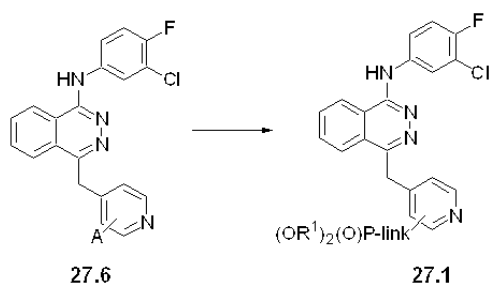
화학식 12-13의 대표적인 화합물의 제조



이상, A 가 Br, I, [SH], [NH] 등 또는 링크-P(O)(OR¹)₂기인 화합물 27.1의 제조 방법을 예시하였다. 이러한 화합물의 제조 방법은 J. Med. Chem., 43(12):2310 (2000)의 반응 절차를 따른다. 상기 프탈산 무수물 27.8을, 고온 하에서, A 가 Br, I, [SH], [NH], 등 또는 링크-P(O)(OR¹)₂기인 메틸 피리딘 27.9로 용융시켜 27.3을 얻었다 (27.9의 합성 방법을 이하에 개시). 생성물 27.3을 하이드라진 용액 및 필요에 따라 에탄올로 처리하고 전위시켜 피리디논 27.4를 얻는다. 피리디논 27.4은 50°C의 아세토니트릴과 같은 비활성 용매 내에서 인산 옥시클로라이드로 처리하여 염화물 27.5로 전환된다. 아민의 존재 하에, 크실렌 또는 DMF와 같은 고비점 용매 내에서, 염화물 27.5를 가열하여 아민 27.7을 도입해 아민 27.6을 얻었다.

대안적으로, J. Med. Chem., 43(12):2310 (2000)에서 개시된 인산 펜트옥사이드와 같은 탈수제의 존재 하에, 아닐린, 27.7을 피리디논과 함께 용융시키는 1단계의 반응 절차로 피리디논 27.4를 직접 생성물 27.6으로 전환할 수 있다.

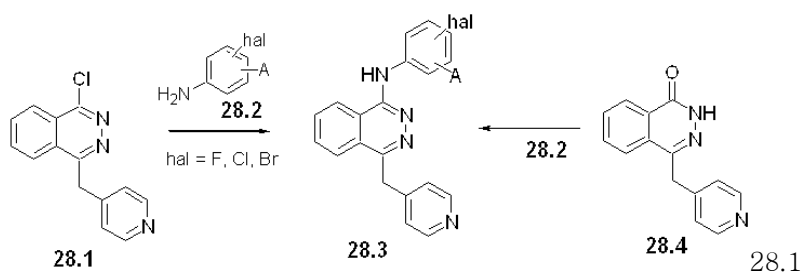
상기 반응에서 치환기 A가 링크-P(O)(OR¹)₂기 또는 [OH], [SH], [NH], Br 등의 전구체인 화합물 27.6의 제조 방법을 예시하였다. 이하에서는 A 가 [OH], [SH], [NH], Br 등인 화합물 27.6을 포스포네이트 에스테르 27.1로 전환하는 것이 개시되었다.



이 반응 절차에서, 본 명세서의 반응 절차를 사용하여 화합물 27.6을 화합물 27.1로 전환시켰다.

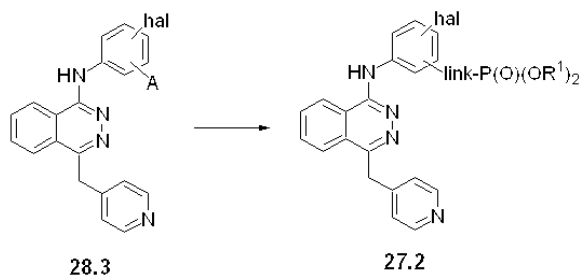
실시예 28

화학식 12-13의 대표적인 화합물의 제조



이상, A가 Br, I, [SH], [NH], 등 또는 링크-P(O)(OR¹)₂인 화합물 27.2의 제조 방법을 예시하였다. 실시예 27과 같이 J. Med. Chem., 43(12):2310 (2000)의 염화물 28.1을 A가 Br, I, [SH], [NH] 등 또는 링크-P(O)(OR¹)₂기인 아닐린 28.2으로 처리하여 아민 28.3을 얻었다. 대안적으로, 실시예 27과 같이 J. Med. Chem., 43(12):2310 (2000)의 피리딘 28.4를 A가 Br, I, [SH], [NH] 등 또는 링크-P(O)(OR¹)₂기인 아닐린 28.2으로 처리하여 아민 28.3을 얻었다.

상기 반응에서, 치환기 A가 링크-P(O)(OR¹)₂기 또는 [OH], [SH], [NH], Br 등의 전구체인 화합물 28.3의 제조 방법을 예시하였다. 이하에서는 A가 [OH], [SH], [NH], Br 등인 화합물 28.3을 포스포네이트 에스테르 27.2로 전환하는 것을 설명하였다. 이 반응 절차에서, 아래 설명된 반응 절차를 이용하여 화합물 28.3을 화합물 27.2로 전환하였다.



실시예 29-31

일반적으로, 실시예 29-31에서, 본 발명의 대표적인 화합물의 합성에 사용된 반응물은 다음과 같다:

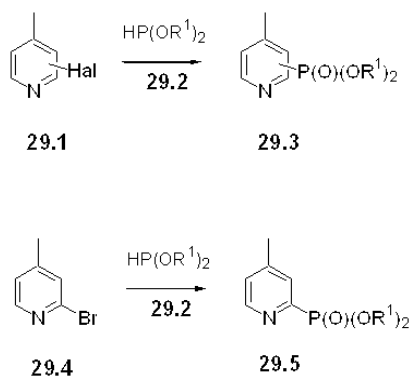
포스포네이트 치환기의 도입 방법의 일반적인 적용가능성

포스포네이트 부분 (실시예 29-33)의 도입 절차는 당업자에게 공지된 적절한 변형을 통하여 다른 화학 기질에 적용될 수 있다. 그러므로, 포스포네이트기를 27.9b의 피리딜 고리에 도입하기 위한 상기 방법은 포스네이트 부분을 아닐린 28.2에 도입하는데 적용할 수 있으며 그역 또한 가능하다.

포스포네이트 에스테르 중간체 27.1을 제조하기 위해 사용되는 A가 Br, Cl, [OH], [NH], 및 링크-P(O)(OR¹)₂인 포스포네이트를 함유하는 유도체 27.9의 제조 방법이, 일반적으로, 실시예 29-31에 설명되어 있다.

실시예 29

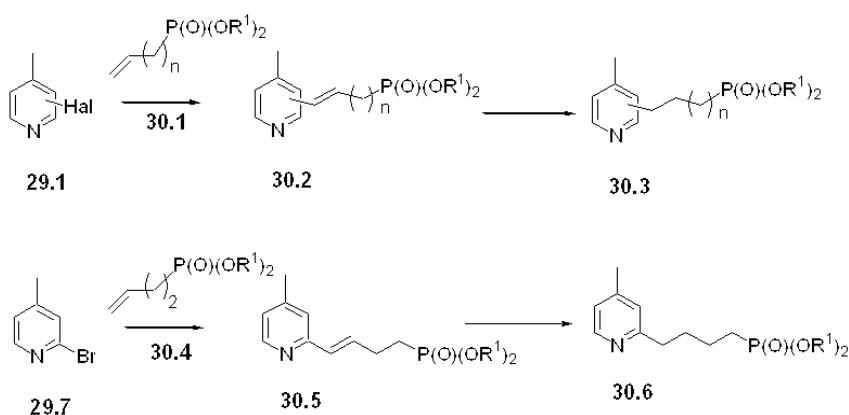
화학식 12-13의 대표적인 화합물의 제조



이상, 포스포네이트가 직접 고리에 결합된 27.9의 제조 방법을 예시하였다. 상기 할로젠화 피리딘 29.1을 디알킬 포스파이트 29.2로 처리하여 포스포네이트 29.3을 얻었다. *J. Med. Chem.*, 35:1371 (1992)의 팔라듐(0) 촉매의 존재 하에 커플링 반응을 수행하였다. 예를 들면, 2-브로모-4-메틸 피리딘(Aldrich) 29.4의 톨루엔 용액을, 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) 및 트리에틸아민의 존재 하에, 동일한 몰수의 디알킬 나트륨 포스파이트 29.2와 환류 반응시켜 포스포네이트 29.5를 얻었다. 할로 피리딘 비스(클로로메틸) 화합물 29.4 대신에, 다른 피리딘 29.1 및/또는 다른 디알킬 나트륨 포스파이트 29.2를 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 29.3을 얻었다.

실시예 30

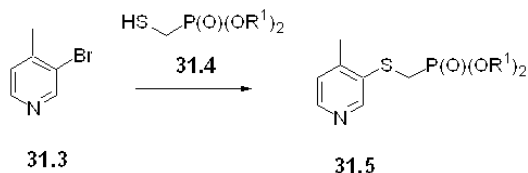
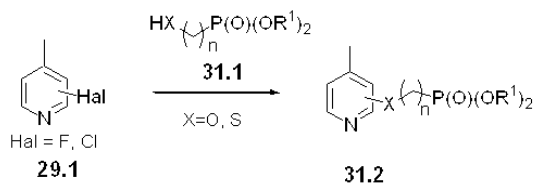
화학식 12-13의 대표적인 화합물의 제조



이상, 포스포네이트가 포화 또는 불포화탄소 연결기를 통하여 결합된 27.9의 제조 방법을 예시하였다. 이 반응 절차에서, 팔라듐 촉매에 의한 헵 반응에 의해 할로 치환 피리딘 29.1이 디알킬 알케닐 포스포네이트 30.1과 커플링되었다. 헵 반응에 의해 아릴 할로젠화물을 올레핀과 커플링시키는 방법이 예를 들면, *Advanced Organic Chemistry*, F. A. Carey 및 R. J. Sundberg, Plenum, 2001, p. 503ff 및 *Acc. Chem. Res.*, 12:146 (1979)에 설명되어 있다. 아릴 브로마이드와 올레핀이, 디메틸포름아미드 또는 다이옥산과 같은 극성 용매 내에서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)과 같은 팔라듐(0) 촉매 또는 팔라듐(II) 아세테이트와 같은 팔라듐(II) 촉매의 존재 하에 및, 대안적으로, 트리에틸아민 또는 탄산칼륨과 같은 염기의 존재 하에, 커플링되어 커플링 생성물 30.2를 얻는다. 대안적으로, 생성물 30.2은 환원되어 포화된 포스포네이트 30.3을 얻는다. 탄소-탄소 이중 결합의 환원 방법이 예를 들면, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, VCH, 1989, p. 6에 설명되어 있다. 상기 환원 방법에는 촉매 환원 및 화학적 환원이 포함되며 후자는, 예를 들면, 디보란 또는 디이미드가 있다.

예를 들면, 상기 2-브로모-4-메틸 피리딘 29.4를, *J. Med. Chem.*, 35:1371 (1992)의 비스(트리페닐포스핀) 팔라듐(II) 염화물의 존재 하에, *J. Med. Chem.*, 39:949 (1996)의 디알킬 부트에닐 포스포네이트 30.4와 반응시켜 커플링 생성물 30.5를 얻는다. 대안적으로, 생성물 30.5은 예를 들어, *J. org. Chem.*, 30:3965 (1965)에서와 같이 디이미드와 반응시켜 포화된 생성물 30.6을 얻는다.

할로젠화 피리딘 화합물 29.4 대신에, 다른 피리딘 29.1 및/또는 다른 포스포네이트 30.1을 사용한 상기 반응 절차를 이용하여 대응하는 생성물 30.2 및 30.3를 얻었다.

실시예 31**화학식 12-13의 대표적인 화합물의 제조**

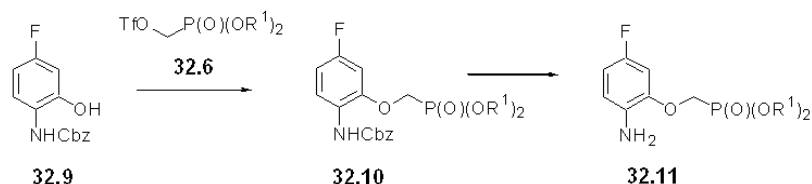
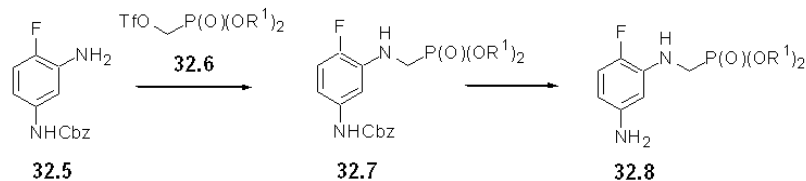
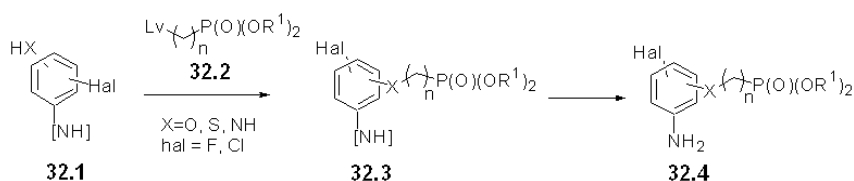
이상, 포스포네이트가 헤테로원자, 예컨대, O, S 또는 N 및 탄소 사슬을 통해 결합된 **27.9**의 제조 방법을 예시하였다. 이 반응 절차에서, 할로젠기로 치환된 피리딘 **29.1**을 디알킬 하이드록시- 또는 티오-알킬포스포네이트 **31.1**와 반응시켰다. 할로젠화피리딘을 알콕사이드와 반응시켜 알콕시피리딘을 제조하는 방법이, 예를 들어, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**:4414 (1960)에 설명되어 있다. 피리딘을 티올과 반응시켜 피리딘 티오에테르를 제조하는 방법이, 예를 들면, *Chemistry of Heterocyclic Compound, Pyridine and its Derivatives*, E. Klingsberg, Ed, part 4, p. 358에 설명되어 있다. 알콜 및 티올이 나트륨 또는 칼륨염 등의 금속염으로 전환되고, 그 다음, 가온하면서, 대안적으로, 구리 분말 촉매의 존재 하에, 할로젠화 피리딘 기질과 반응시켜 에테르 또는 티오에테르 생성물 **31.2**를 얻는다. 예를 들어, 3-브로모-4-메틸피리딘 **31.3** (Aldrich)의 테트라하이드로퓨란 용액을, 탄산나트륨의 존재 하에, *Aust. J. Chem.*, **43**:1123 (1990)에서 설명된, 동일한 몰수의 디알킬 2-머캅토에틸포스포네이트 **31.4** 와 함께 환류 가열시켜 티오에테르 생성물 **31.5**를 얻는다.

피리딘 **31.3** 대신에, 다른 할로젠화피리딘 **29.1** 및/또는 다른 하이드록시 또는 티오-알킬 포스포네이트 **31.1**을 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **31.2**를 얻었다.

실시예 32-33

포스포네이트 에스테르 중간체 **27.2**의 제조에 사용되는 A가 Br, Cl, [OH], [NH] 및 링크-P(O)(OR¹)₂기인 포스포네이트를 함유하는 유도체 **28.3**의 제조 방법이 실시예 32-33에서 설명되었다.

실시예 32



이상, 포스포네이트가 헤테로원자, 예컨대, O, S, 또는 N, 및 탄소 연결기를 통하여 결합된 **28.2** (참조 실시예 28)의 제조 방법을 예시하였다. 이 반응 절차에서, 대안적으로, 적합한 염기의 존재 하에, 보호된 아닐린을 Lv가 트리플레이트, Br, Cl, 메실 등의 이탈기인 알킬포스포네이트 **32.2**와 반응시킨다. 치환에 필요한 염기는 헤테로원자 X의 특성에 따라 달라진다.

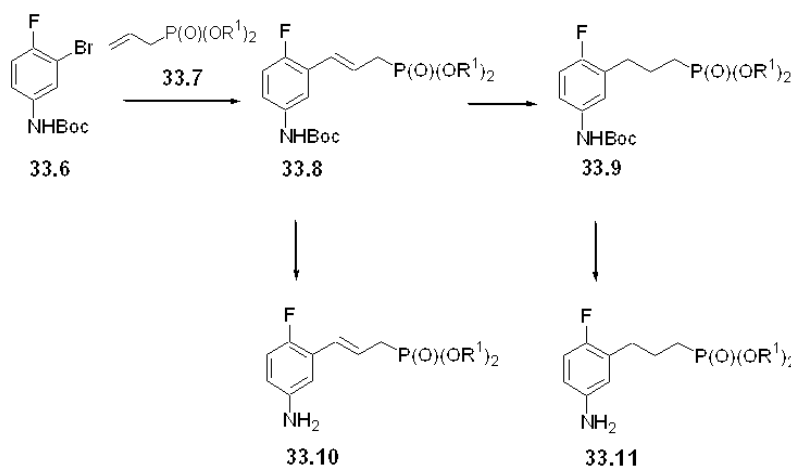
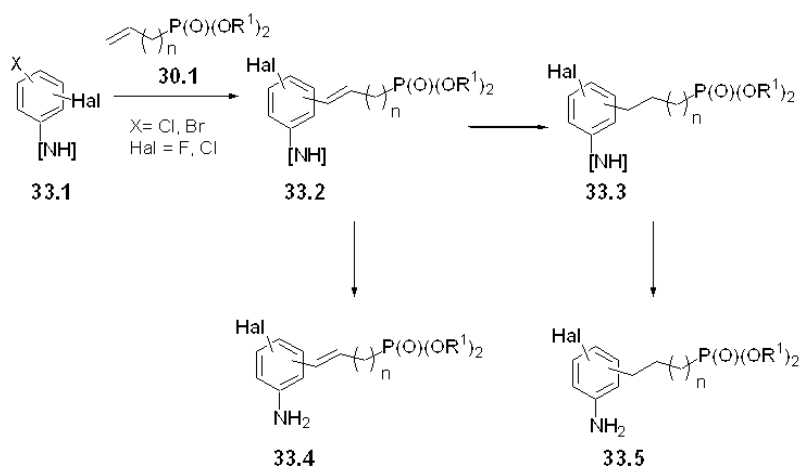
예를 들면, X가 N 또는 S인 경우, 디메틸포름아미드와 같은 유기 용매의 존재 하에 예를 들면, 탄산칼륨과 같은 과량의 무기 염기를 사용하는 것이 적절하다. 이러한 반응은 상온에서 약 80°C까지에서 진행되어 치환 생성물 **32.3**을 얻는다. 만일 X가 O인 경우, 테트라하이드로퓨란과 같은 용매의 존재 하에, 예를 들면, 동일한 몰수의 리튬 헥사메틸디실릴라이드 등의 강염기가 사용된다. Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999 ch 7.에 기술된 바와 같이 아민기를 탈보호하여 아민 **32.4**를 얻는다.

약 60°C에서 과량의 탄산칼륨이 함유된 디메틸포름아미드 내에서 CBZ 카바메이트에 의해 모노-보호된 디아민 **32.5** (Aldrich), (Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999, p531ff 참조)을 동일한 몰수의 트리플레이트 **32.6**으로 처리하여 포스포네이트 생성물 **32.7**을 얻었다. 이 제조 방법은 *Tet. Lett.*, 27:1497 (1986)에 설명되어있다. 수소의 존재 하에 탄소상 팔라듐 환원에 의하여 탈보호함으로써 아민 **32.8**을 얻는다.

아닐린 **32.5** 대신에, 다른 아닐린 **32.1** 및/또는 다른 알킬포스포네이트 **32.2**를 사용한 상기 반응 절차를 사용하여 대응하는 생성물 **32.4**를 얻었다.

대안적으로, 전술한 바와 같이 CBZ 카바메이트로 보호된 아미노페놀 **32.9**를 1 당량의 알킬포스포네이트 **32.6**와 반응시켜 포스포네이트 **32.10**를 얻었다. 수소의 존재 하에 탄소상 팔라듐에 의한 촉매 환원을 통하여 CBZ기를 제거하여 아민 **32.11**을 얻는다.

실시예 33



1

이상, 포스포네이트가 포화 또는 불포화탄소 연결기를 통해 결합된 28.2의 제조 방법 (실시예 28 참조)을 예시하였다. 이 반응 절차에서, 실시예 30과 같이, 팔라듐 촉매에 의한 헵 반응에 의해, 대안적으로, 보호된 할로젠기로 치환된 아닐린 33.1이 디알킬 알케닐 포스포네이트 30.1와 커플링되어 커플링 생성물 33.2를 얻는다. 아닐린의 보호 방법이 Protective Groups in Organic synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999 ch 7에 설명되어 있다. DMAP 및 트리에틸아민과 같은 염기의 존재 하에, 아닐린을 BOC 염화물, 또는 BOC 무수물과 같은 BOC 반응물로 처리하여 보호된 아닐린을 얻는다.

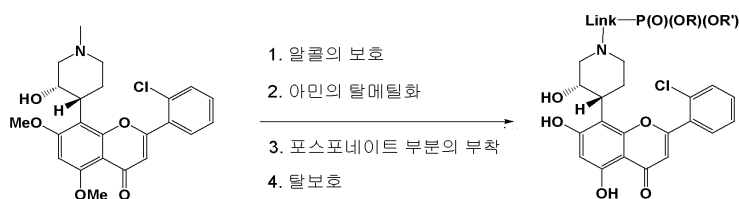
대안적으로, 실시예 30과 같이, 커플링 생성물 33.2를 환원하여, 포화된 포스포네이트 33.3을 얻는다. Protective Groups in Organic synthesis, T.W. Greene 및 P.G.M Wuts, Wiley, Third Edition 1999 ch 7에 설명된 바와 같이 보호기를 제거하여 아닐린 33.4 및 33.5를 얻는다.

예를 들면, BOC 보호된 3-브로모-4-플루오로 아닐린 33.6 (Aldrich)을, *J. Med. Chem.*, 35:1371에서 개시된 (1992)비스(트리페닐포스핀) 팔라듐(II) 염화물의 존재 하에, *J. Med. Chem.*, 39:949 (1996)에서 제조 방법이 개시된, 디알킬 프로페닐 포스포네이트 33.7와 반응시켜 커플링 생성물 33.8을 얻는다. 아닐린의 BOC 보호는 아닐린을, DMAP의 존재 하에, BOC 무수물로 처리하여 수행한다. 생성물 33.8을, 예를 들면, *J. org. Chem.*, 30:3965 (1965)에 설명된 바와 같이 디이미드와 반응시켜, 포화된 생성물 33.9를 얻는다. 33.8 및 33.9를 TFA의 THF 또는 다이옥산 용액으로 처리하여 생성물 33.10 및 33.11을 각각 얻는다. 할로젠화 피리딘 화합물 33.6 대신에, 다른 피리딘 33.1 및/또는 다른 포스포네이트 30.1을 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 33.4 및 33.5를 얻었다.

실시예 34

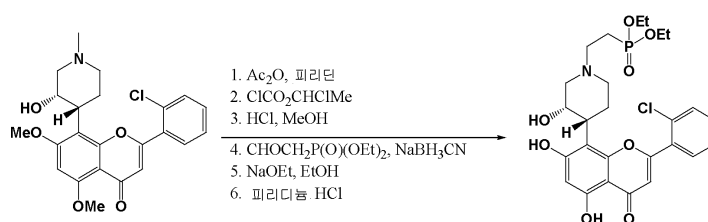
화학식 14-15의 대표적인 화합물의 제조

대표적인 본 발명의 화합물은 이하의 제조 방법에 의하여 제조될 수 있다.

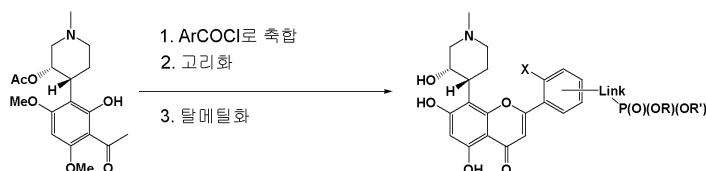


플라보피리들의 비스아니솔 유도체(BioOrg. Med. Chem. Lett., 10:1037 (2000) 참조)는 포스포네이트 부분이 피페리딘 질소에 결합하는 이상적인 시작점으로서 작용한다. 알코올을 보호한 뒤, 3차 아민은 선택된 반응물로 탈메틸화되고 유도된다. 메틸 에테르 및 알코올 상의 보호기를 제거하여 목적 유사체를 얻는다.

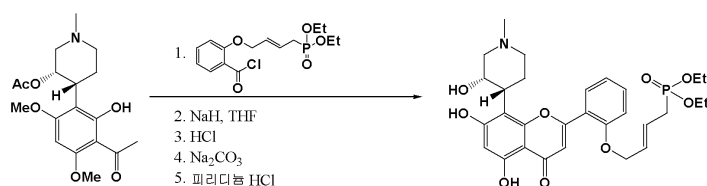
피페리딘 질소에 링크된 포스포네이트 부분을 가진 알보시딕 유사체인 본 발명의 특정 화합물의 합성 방법이 이하에 예시되었다.



기준 반응 상태하에서 알코올이 아세테이트화 되어 보호되었다 (Greene, T., Protective Groups in Organic synthesis, Wiley-Interscience, 1999 참조). N-메틸피페리딘의 탈메틸화는 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIEA)의 존재 하에 α-클로로에틸 클로로포메이트 염기와 반응시킨 뒤, 산성 메탄올 용액 내에서 약간 가열하여 달성된다. 메탄올 또는 디메틸포름아미드 같은 용매 내에서, 나트륨 시아노보로하이드라이드를 사용하는 환원 반응상태 하에서 유리된 2차 아민이 (2-옥소-에틸)-포스폰산 디에틸과 함께 응축되었다(Tet. Lett.31). 알코올은 나트륨 에톡사이드의 에탄올 용액으로 처리하여 탈아세틸화된다. 마지막으로, 염화수소산 피리딘염과 함께 가열시켜 비스-탈메틸화한다(BioOrg. Med. Chem. Lett., 10:1037 (2000) 참조).

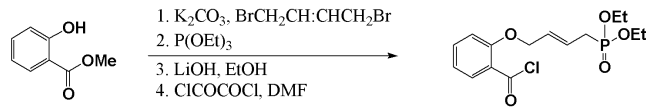


2-하이드록시아세토펜은 (BioOrg. Med. Chem. Lett., 10:1037 (2000)참조)을 적합한 포스포네이트를 함유한 염화벤조일 유도체로 처리하였다. 플라본 고리계는 고리화 반응에 의해 형성되고, 메틸기는 제거된다. 아래에 이러한 합성의 예를 보였다.



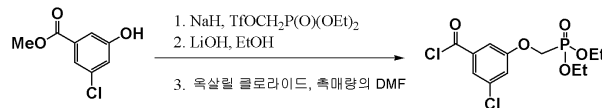
[4-(2-클로로카보닐-페녹시)-부트-2-에닐]-포스폰산 디에틸 에스테르(아래 합성)로 축합된 후, 연속적으로 수소화 나트륨, 염산 및 탄산 나트륨으로 처리하여 5,7-디메톡시플라본을 얻는다. 상기한 바와 같이 탈메틸화를 수행하여 5,7-디하이드록시플라본 최종 생성물을 얻는다 (또한 BioOrg. Med. Chem. Lett., 10:1037 (2000) 참조).

본 발명의 또 다른 특정 화합물인 [4-(2-클로로카보닐)-페녹시]-부트-2-에닐]-포스폰산 디에틸 에스테르의 합성 방법이 이하에 예시되었다.



살리실산 메틸 에스테르를 디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 내에서, 수소화나트륨과 같은 염기로 처리하였다. 기포가 가라앉고나서, *E*-1,4-디브로모부탄을 과량 첨가하였다. 수성 염화 암모늄으로 반응을 종결시키고, 생성물을 에틸 아세테이트와 같은 유기 용매로 추출한다. 모노-알킬화된 크로마토그래피에 의해 분리하였다. 분리된 모노브로마이드를 트리에틸 포스파이트의 톨루엔 등의 용액과 함께 가열하여 (또는 다른 아르부조프 반응 조건: Engel, R., Synthesis Of Carbon-Phosphorus Bonds, CRC press, 1988 참조) 목적 포스폰산의 디에틸 에스테르를 얻었다. 촉매량의 디메틸포름아미드의 존재 하에, 메틸 에스테르를 디클로로메탄과 같은 용매 내에서 염화 옥살릴로 처리하여 만들어진 수산화리튬 및 산 염화물로 비누화시켰다.

본 발명의 또 다른 특정 화합물을 아래에 나타내었다.

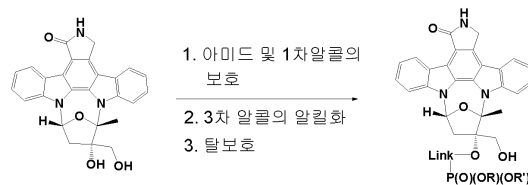


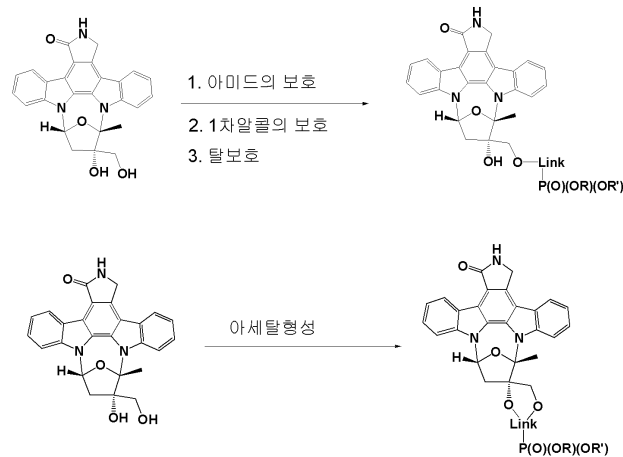
페놀을 테트라하이드로퓨란 또는 디메틸포름아미드와 같은 용매 내에서 수소화 나트륨과 같은 염기로 처리하였다. 기포가 사라진 뒤, 디에틸 포스포노메틸트리플레이트 (Tetrahedron Lett., 27:1477 (1986)에 따라 제조)가 첨가되어, 목적 포스포네이트 디에스테르를 얻었다. 이와 유사하게, 플라본 2-위치에서 페닐 고리의 4-위치에 결합한 포스포네이트 부분을 함유한 유사체를 얻기에 적합한 반응물을 4-하이드록시벤조산메틸 에스테르로부터 얻을 수 있다.

실시예 35

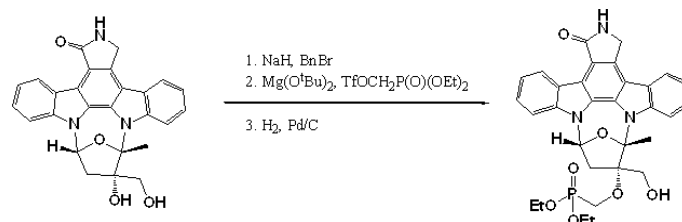
화학식 16-18 대표적인 화합물의 제조

일반적으로, 본 발명의 대표적인 화합물은 아래와 같이 제조된다:



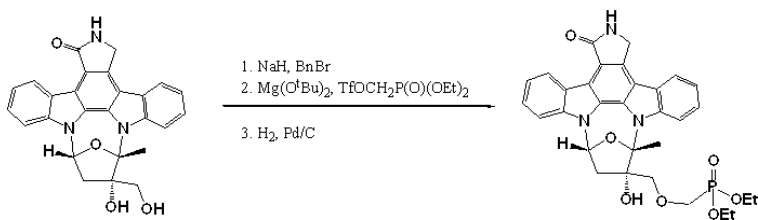


본 발명의 특정 화합물의 제조 방법을 아래에 나타내었다:



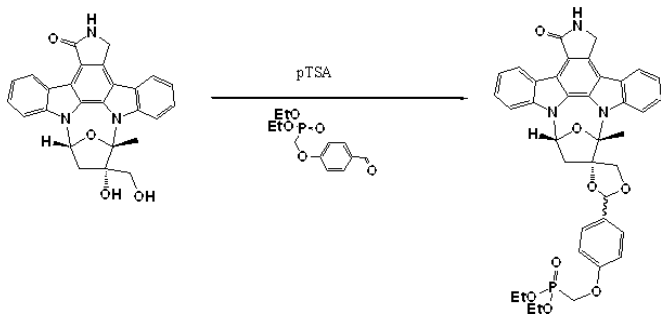
CEP-701는 디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 내에서 수소화 나트륨과 같은 염기 2 당량으로 처리될 수 있다. 기포가 사라진 뒤, 벤질 브로마이드가 과량으로 첨가되어, 2중으로 보호된 중간체를 얻었다. 마그네슘 3차 부톡사이드와 같은 염기를 추가로 처리한 다음, 디에틸 포스포노메틸트리플레이트 (Tetrahedron Lett., 27:1477 (1986)에 따라 제조)를 첨가하여 목적 포스포네이트 디에스테르를 얻었다. Greene, T., Protective Groups in Organic synthesis, Wiley-Interscience, 1999에 설명된 바와 같이 메탄올과 같은 용매 내에서, 목탄상 팔라듐과 같은 촉매에 의해 수소첨가를 함으로써 최종적으로 탈보호하여 목적 생성물을 얻는다.

본 발명의 또 다른 특정한 화합물은 아래와 같이 제조된다:



CEP-701을, 디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 내에서, 수소화 나트륨 또는 탄산세슘과 같은 염기 1 당량으로 처리할 수 있다. 벤질 브로마이드를 첨가하여 N-벤질화 생성물을 얻는다. 마그네슘 3차 부톡사이드와 같은 염기를 추가로 처리한 후에, 디에틸 포스포노메틸트리플레이트를 첨가하여, 목적 포스포네이트 디에스테르를 얻었다. Greene(전술한 방법을 참조)의 상기 방법을 활용하여 메탄올과 같은 용매 내에서, 목탄상 팔라듐과 같은 촉매에 의해 수소첨가를 함으로써 최종적으로 탈보호하여 목적 생성물을 얻는다.

본 발명의 또 다른 화합물이 아래와 같이 합성된다::

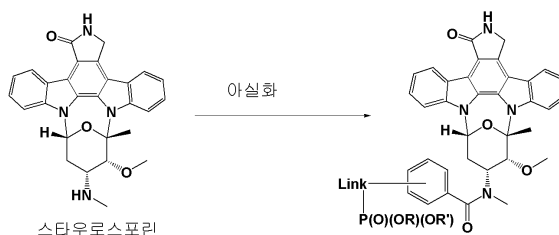


(4-포밀-페녹시메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르는 4-하이드록시벤즈알데히드를 디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 내에서, 수소화 나트륨 및 디에틸 포스포노메틸트리플레이트와 같은 염기로 처리하여 얻는다. 생성물은 톨루엔과 같은 용매 내에서, *p*-톨루엔설폰산 촉매량의 존재 하에, CEP-701와 함께 축합되고 수분이 공비 제거되어 목적 아세탈을 얻는다.

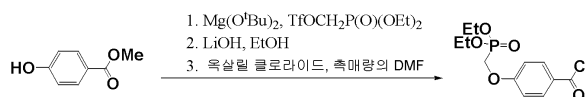
실시예 36

화학식 19-21의 대표적인 화합물의 제조

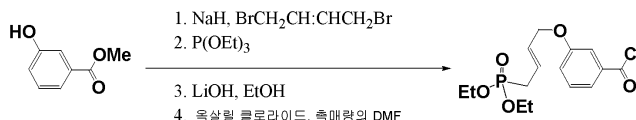
본 발명의 대표적인 화합물은 아래와 같이 제조된다:



스타우로스포린을, 클로로포름과 같은 용매 내에서, *N,N*-디이소프로필에틸아민 (디EA)과 같은 염기의 존재 하에, 염화벤조일과 같은 활성 벤조산 유도체로 아세틸화하였다(BioOrg. Med. Chem. Lett., 4:399 (1994)). 자세히 살펴보면, 적합한 포스포네이트를 함유하는 미도스타우린 유사체의 합성에 이용되는 염화벤조일의 실시예가 이하에 예시되었다.



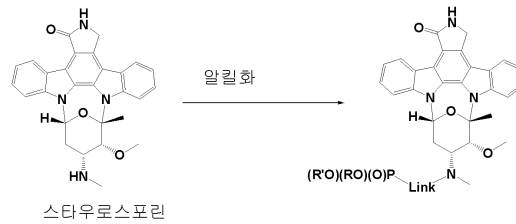
4-하이드록시벤조산메틸 에스테르를 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 내에서 마그네슘 3차 부톡사이드 및 디에틸 포스포노메틸트리플레이트로 처리하였다 (Tetrahedron Lett., 27:1477 (1986) 에 따라 제조). 결과물인 4-(디에톡스포스폰릴메톡시)벤조산메틸 에스테르를 수산화리튬의 에탄올 용액으로 비누화시키고, 디메틸포름아미드 촉매로 디클로로메탄과 같은 용매 내에서 염화옥살릴과 반응시켜, 벤조산으로부터 산 염화물을 얻는다.



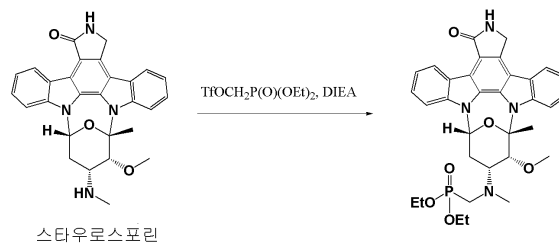
3-하이드록시벤조산메틸 에스테르를, 디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 내에서, 수소화 나트륨과 같은 염기로 처리하였다. 기포가 사라진 뒤, *E*-1,4-디브로모부텐을 과량으로 첨가하였다. 수성 염화 암모늄으로 반응을 종료시키고, 생성물을 에틸 아세테이트와 같은 유기 용매로 추출하였다. 모노-알킬화된 생성물이 크로마토그래피로 분리

되었다. 브로마이드를, 톨루엔과 같은 용매 내에서, 트리에틸포스파이트와 함께 가열하여 (또는 다른 아르부조프 반응 조건: Engel, R., Synthesis Of Carbon-Phosphorus Bonds, CRC press, 1988 참조) 3-[4-(디에톡시-포스포릴)-부트-2-에닐옥시]-벤조산메틸 에스테르를 얻었다. 나머지 반응 단계는 전술한 반응과 유사하다.

추가로, 본 발명의 대표적인 화합물이 아래와 같이 제조된다:



스타우로스포린의 2차 아민 상의 알킬화는 다양한 기준 반응 조건하에서 수행되어 왔다: BioOrg. Med. Chem. Lett., 4:399 (1994) 참조. 본 발명의 또다른 화합물인 포스포네이트를 함유하는 알킬 유도체를 합성하는 실시예를 아래에 예시하였다:

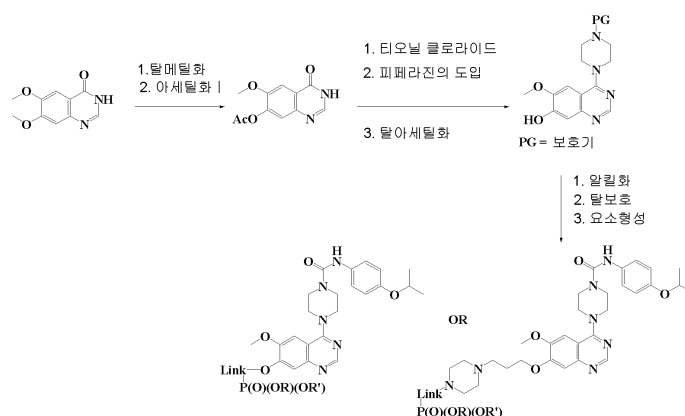


스타우로스포린은, DIEA 와 같은 염기의 존재 하에, 디에틸 포스포노메틸트리플레이트로 알킬화되었다.

실시예 37

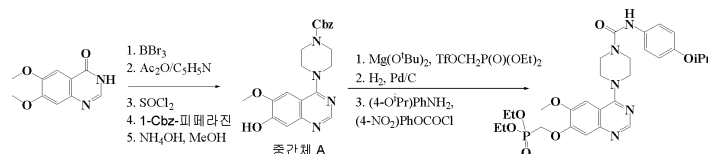
화학식 22-24의 대표적인 화합물의 제조

본 발명의 대표적인 화합물은, 일반적으로 아래와 같이 제조된다.



퀴나졸린 7-위치에 포스포네이트를 함유한 독립체를 도입하는 반응은 적절히 보호 보호된 4-피페라지닐 퀴나졸린이 요소를 형성하기 전에 알킬화함으로써 매우 편리하게 얻을 수 있다.

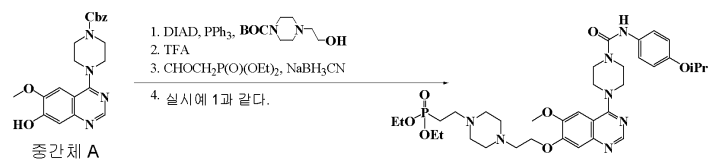
본 발명의 특정 화합물은 아래와 같이 제조된다:



6,7-디메톡시-3,4-디하이드로퀴나졸린-4-온을 보론 트리브로마이드와 반응시켜 모노-탈메틸화된 생성물의 혼합물을 얻었다. 이러한 생성물이 이 단계에서 크로마토그래피에 의해 분리되더라도, 이러한 분리는, 피리딘과 같은 염기의 존재 하에, 반응으로부터 발생한 아세테이트 및 염화 아세틸과 같은 아세틸화제의 혼합물 상에서 매우 편리하게 분리된다. 목적 이성질체를 염화티오닐과 반응시키고 (*BioOrg. Med. Chem. Lett.*, 11:1911 (2001) 참조) 및 결과물인 4-클로로퀴나졸린을 피페라진-1-카복실산 벤질 에스테르로 처리한다. 아세틸 보호기를 암모니아의 메탄올 용액으로 처리하는 것과 같은 기준 반응 조건 하에서 제거시켜 (Greene, T., *Protective Groups in Organic synthesis*, Wiley-Interscience, 1999 참조) 중간체 A를 얻는다.

이를 마그네슘 3차 부톡사이드 및 디에틸 포스포노메틸트리 플레이트 (*Tetrahedron Lett.*, 27:1477 (1986) 에 따라 제조)와 같은 염기로 처리함으로써, 포스포네이트를 함유한 부분이 퀴나졸린 7-위치에 도입된다. 그 다음, 메탄올과 같은 용매 내에서, 목탄상 팔라듐과 같은 촉매로 수소첨가 반응을 함으로써 벤질 카바메이트 보호기를 제거하고 (Greene, *ibid* 참조), 4-이소프로폭시아닐린 (시판 제품) 및 4-니트로페닐 클로로포메이트와 축합하여 목적 화합물을 얻는다.

또 다른 본 발명의 특정 화합물은 아래와 같이 제조된다:

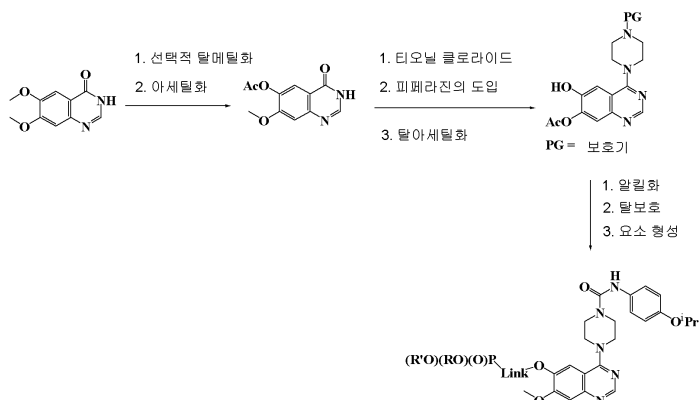


중간체 A는, 미즈노부 (*Bull. Chem. Soc. Japan.*, 44:3427 (1971))에서 설명된 다이소프로필 azo디카복실레이트 및 트리페닐포스핀과 같은 azo디카복실레이트 디에스테르의 존재 하에, 4-(2-하이드록시-에틸)-피페라진-1-카복실산 3차-부틸에스테르와 반응시켜 페놀로 알킬화될 수 있다. 이어서 트리플루오로아세트산으로 탈보호시키고, 메탄올 또는 디메틸포름아미드와 같은 용매에서 나트륨 시아노보로하이드라이드를 사용하는 것과 같은 환원 반응 조건 하에서, 유리된 2차 아민 (2-옥소-에틸)-포스폰산 디에틸 에스테르와 축합시킨다 (*Tet. Lett.* 31 참조). 나머지 반응 단계는 전술한 반응 단계와 유사하다.

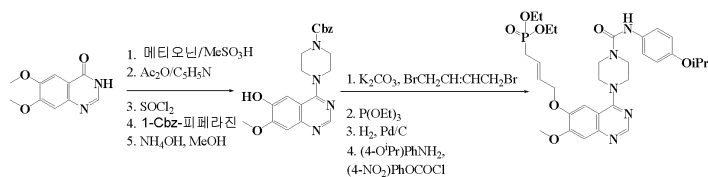
실시예 38

화학식 22-24의 대표적인 화합물의 제조

본 발명의 대표적인 화합물은 아래와 같이 제조된다:



상기 반응 경로는 실시예 37에서 나타난 것과 유사하다. 그러나 6,7-디메톡시-3,4-디하이드로퀴나졸린-4-온의 6-위치를 선택적으로 탈메틸화하였다 (BioOrg. Med. Chem. Lett., 11:1911 (2001) 참조). 합성의 특정 실시예를 이하에서 나타내었다.

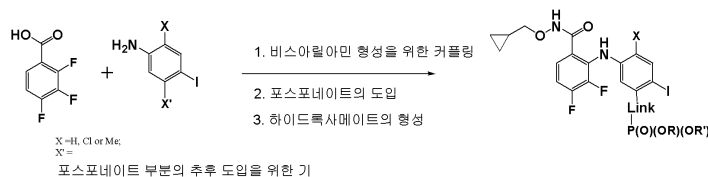


선택적 탈메틸화에 이후의 반응 단계들은 페놀이 알킬화되는 단계까지의 전술한 실시예와 유사하다. 그러나, 이러한 실시예에서, 알킬화는 *E*-1,4-디브로모부텐과 함께 수행되며, 톨루엔 톨루엔과 같은 용매 내에서, 모노브로마이드 생성물을 트리ethyl포스파이트와 반응시켜 (또는 다른 아르부조프 반응 조건: Engel, R., Synthesis Of Carbon-Phosphorus Bonds, CRC press, 1988 참조) 목적 포스포산의 디에틸 에스테르를 생성시켰다. 그 다음 단계들은 전술한 실시예와 유사하다.

실시예 39

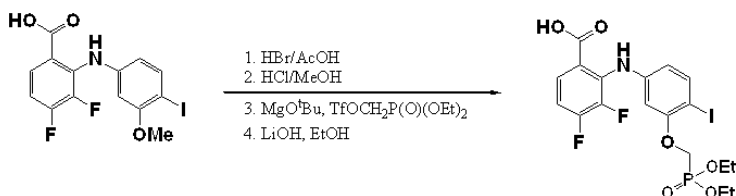
화학식 25-26의 대표적인 화합물의 제조

본 발명의 화합물은 일반적으로 아래와 같이 제조된다.



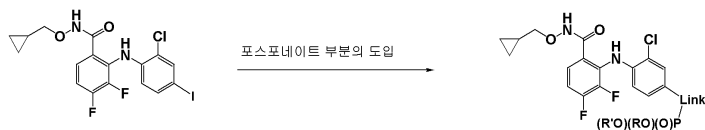
WO 2001-US 22948에서 개시한 바와 같이 상온 또는 그 이하의 온도로, 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 내에서, 리튬 디이소프로필아미드와 같은 과량의 염기의 존재 하에, 아닐린과 2,3,4-트리플루오로벤조산의 커플링이 수행된다. 이에 수반되는 포스포네이트 부분의 도입은 이하에 예시되는 것과 같은 다양한 수단에 의하여 수행된다. 그 다음, WO 2000-US 18347 20000705에 설명된 바와 같이, 상기 벤조산을, 테트라하이드로퓨란 또는 디클로로메탄과 같은 용매 내에서, 벤조 트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP) 과 같은 커플링제의 존재 하에, O-(테트라하이드로-2H-pyran-2-일)하이드록실아민 및 디이소프로필에틸아민으로 처리하여 하이드록삼산 에스테르를 얻었다. 그 다음에, 이를 에탄올성 염산으로 처리한다.

본 발명의 특정 화합물은 아래와 같이 합성할 수 있다:

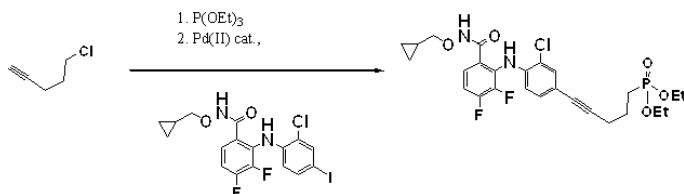


2,3,4-트리플루오로벤조산을 2-아이오도-5-니트로아니솔 (시판 제품)과 커플링시키면서, 브롬화수소산의 아세트산 용액으로 처리하는 등의 기준 반응 조건 하에서, 메틸 에테르를 제거한다 (Greene, T., Protective Groups in Organic synthesis, Wiley-Interscience, 1999 참조). 상기 벤조산은 산성 메탄올에 용해되어 에스테르화된다. 페놀은, 테트라하이드로퓨란 또는 디메틸포름아미드와 같은 용매 내에서, 수소화 나트륨과 같은 염기로 처리된다. 기포가 사라진 뒤, 디에틸 포스포노메틸트리플레이트 (Tetrahedron Lett., 27:1477 (1986)에 따라 제조)가 첨가되고, 목적 포스포네이트 디에스테르를 얻었다. (커플링되어 하이드록삼산 에스테르를 형성하는; 전술한 내용 참조) 벤조산의 비누화는, 테트라하이드로퓨란 또는 에탄올과 같은 용매 내에서, 수산화리튬에 의해 일어난다.

추가로, 본 발명의 대표적인 화합물은 아래와 같이 제조된다:



PD-184352의 아이오도 치환기는 아래에 예시된 바와 같이, 포스포네이트를 함유한 부분을 도입하는데 사용될 수 있다.

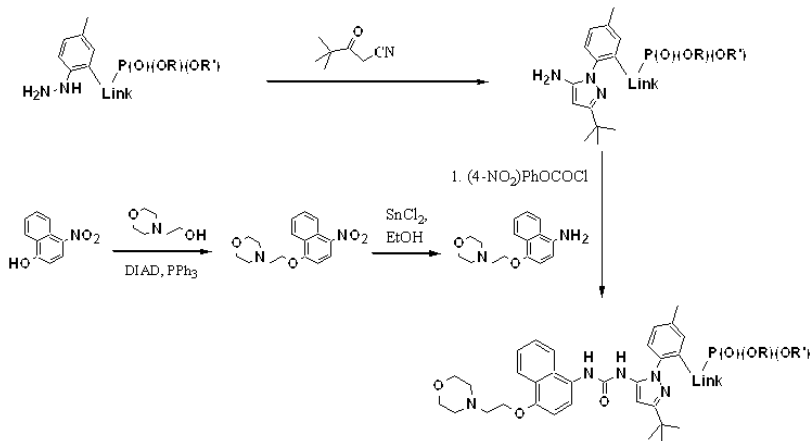


5-클로로-1-펜타인을, 톨루엔과 같은 용매 내에서, 트리에틸포스파이트로 처리하여 (또는 다른 아르부조프 반응 조건: Engel, R., Synthesis Of Carbon-Phosphorus Bonds, CRC press, 1988) 목적 포스포산의 디에틸 에스테르를 얻는다. 이러한 아세틸렌을, 소나가시라(Sonagashira)에 의해 창안된 반응 조건하에서, PD-184352와 커플링시켰다 (Sonogashira 외, *Tetrahedron Lett.*, 4467 (1975)).

실시예 40

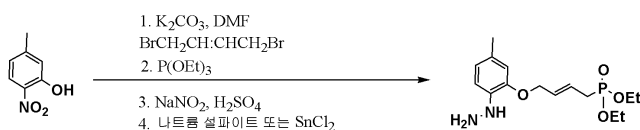
화학식 27-30의 대표적인 화합물의 제조

본 발명의 화합물은 일반적으로 이하에 예시된 바와 같이 제조된다.



아릴 하이드라진을 4,4-디메틸-3-옥소-펜타닐트릴과 축합하여 아미노피롤라졸을 형성한다 (*J. Med. Chem.*, 45:2994 (2002)에서 설명한 바와 같음). 요소는 4-니트로페닐 클로로포메이트 및 필수적인 아닐린을 연속 축합하여 형성한다. 후자는 미즈노부 (*Bull. Chem. Soc. Japan*, 44:3427 (1971))에 의해 개시된 방법인 2-모르폴린-4-일-에탄올과의 반응을 통해 4-니트로-나프탈렌-1-올로부터 생성되며, 그 뒤 니트로기의 주석(II) 매개 환원에 의해 아닐린이 된다.

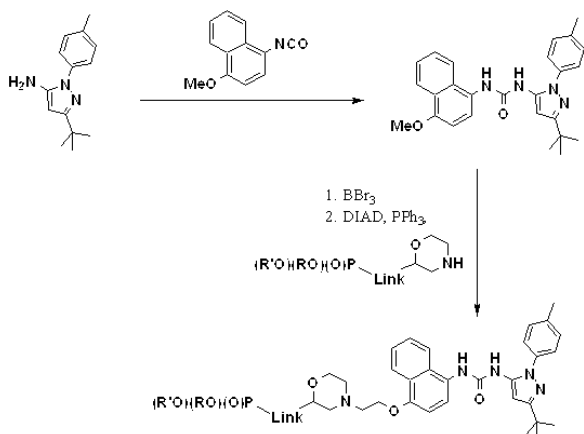
적합한 포스포네이트를 함유하는 아릴 하이드라진 등의 본 발명의 특정 화합물의 합성 방법이 이하에 예시되었다.



5-메틸-2-니트로페놀은 *E*-1,4-디브로모부텐으로 알킬화되었다. 결과물인 모노브로마이드를, 톨루엔과 같은 용매 내에서, 트리에틸포스파이트와 함께 가열하여 (또는 다른 아르부조프 반응 조건: Engel, R., Synthesis Of Carbon-Phosphorus Bonds, CRC press, 1988 참조) 목적 포스폰산의 디에틸 에스테르를 얻는다. 니트로기는 디아조화 반응 및 아황산나트륨 (Chem. Ber., 93:540 (1960)) 또는 염화주석(II)(J. Med. Chem., 44:4031 (2001))에 의한 환원에 의해, 아릴 하이드라진으로 전환된다.

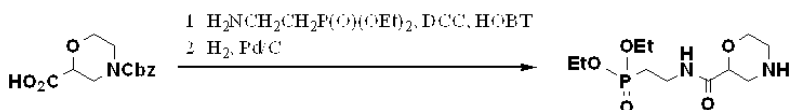
링크가 페닐 고리의 3- 또는 4-위치에 결합된, 적합한 포스포네이트를 함유하는 아릴 하이드라진의 합성은 각각 2-메틸-5-니트로페놀 및 4-니트로페놀로부터 시작되는 전술한 합성 방법과 유사하다.

추가로, 본 발명의 대표적인 화합물은 아래와 같이 합성된다:



이어서, 5-3차-부틸-2-p-톨릴-2H-피라졸-3-일 아민 및 1-이소시아네이트-4-메톡시-나프탈렌의 축합을 통해 요소를 합성한다. 생성물은 보론 트리브로마이드와 같은 루이스 산으로 처리하여 탈메틸화된다. 결과물인 페놀을 미츠노부 반응에 의해 설명된 적합한 모르폴린 유도체와 커플링시켰다.

적합한 포스포네이트를 함유하는 모르폴린 유도체와 같은 본 발명의 특정 화합물의 합성 방법을 아래에 예시하였다.

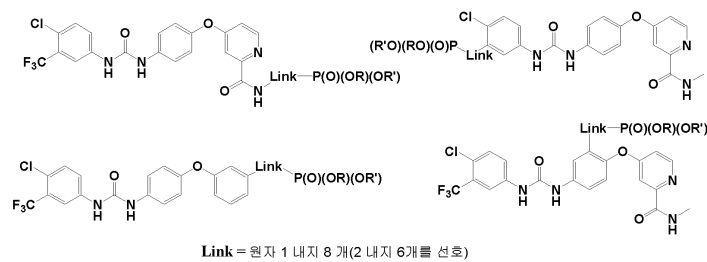


기준 보호반응 조건하에서 벤질 클로로포메이트와 반응하여 모르폴린-2,4-디카복실산으로부터 생성된 (Greene, T., Protective Groups in Organic synthesis, Wiley-interscience, 1999) 모르폴린-2,4-디카복실산 4-벤질 에스테르를 디메틸포름아미드와 같은 용매 내에서 디시클로헥실카보디이미드 (DCC) 및 하이드록시벤조트리아졸 (HOBT)과 같은 2차 아미드를 형성하기 위한 기준 반응물을 이용하여, 2-아미노에틸포스폰산 디에틸 에스테르(시판 제품)와 커플링시켰다. 메탄올과 같은 용매 내에서 팔라듐으로 수소첨가를 함으로써 벤질 카바메이트 보호기를 제거하여 (Greene, T. *ibid* 참조) 목적 생성물을 얻는다.

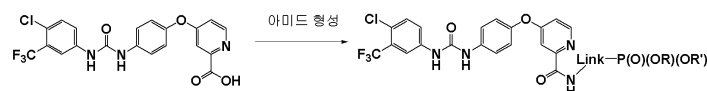
실시예 41

화학식 31-34의 대표적인 화합물의 제조

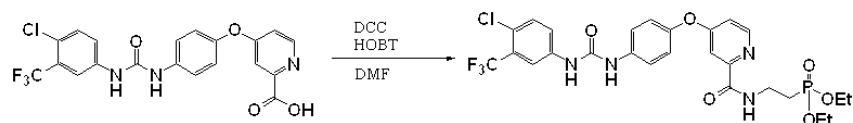
본 발명의 대표적인 화합물은 아래와 같이 제조된다.



Link = 원자 1 내지 8 개(2 내지 6개를 선호)

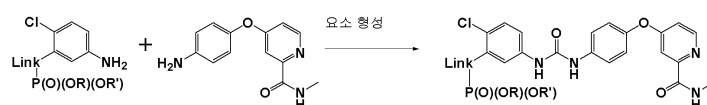


본 발명의 특정 화합물은 아래와 같이 제조된다:



상기 산을 디메틸포름아미드와 같은 용매 내에서 디시클로헥실카보디이미드 (DCC) 및 하이드록시벤조트리아졸 (HOBT) 과 같은 2차 아미드를 형성하기 위한 기준 반응물을 이용하여 2-아미노에틸포스포산 디에틸 에스테르 (시판 제품)와 커플 링시켰다.

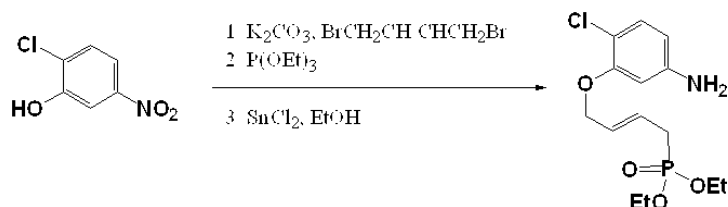
대표적인 본 발명의 화합물이 아래와 같이 제조될 수 있다:



아닐린을 함유하는 포스포네이트 부분을, 톨루엔과 같은 용매 내에서 포스젠과 같은 반응물의 존재 하에, 4-(4-아미노페녹시)-피리딘-2-카복실산 메틸아미드 (US 2002/0165394)와 커플링시켜 요소를 얻는다 (BioOrg. Med. Chem. Lett., 11:2775 (2001) 참조).

4-(4-아미노페녹시)-피리딘-2-카복실산 메틸아미드는 디메틸포름아미드와 같은 용매 내에서 탄산세슘과 같은 염기로, (4-하이드록시피리딘-2-카복실산 메틸아미드를 4-플루오로니트로벤젠으로 알킬화시키고, 이어서 에탄올과 같은 용매 내에서 니트로기를 염화주석 (II)으로 환원시켜 형성한다.

적합한 포스포네이트를 함유한 아닐린 등의 본 발명의 특정 화합물의 합성 방법을 아래에 예시하였다.

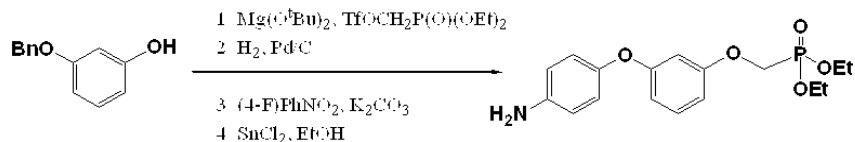


2-클로로 -5-니트로페놀은, 디메틸포름아미드와 같은 용매 내에서 탄산칼륨과 같은 염기의 존재 하에, 과량의 *E*-1,4-디브로모부텐으로 알킬화되었다. 모노브로마이드 생성물은 톨루엔과 같은 용매 내에서 트리에틸포스파이트와 함께 가열되었다 (또는 다른 아르부조프 반응 조건: Engel, R., Synthesis Of Carbon-Phosphorus Bonds, CRC press, 1988 참조). 마지막으로, 니트로기는 에탄올과 같은 용매 내에서 염화주석(II)에 의해 환원되었다.

본 발명의 대표적인 화합물의 합성 방법을 아래에 나타내었다.

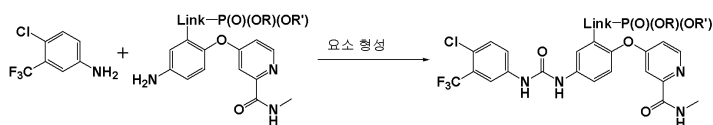


4-클로로-3-트리플루오로메틸아닐린을 4-페녹시로 치환된 아닐린을 함유한 포스포네이트 부분과 반응식 2에서의 방법과 유사한 방법으로 커플링시켜 요소를 얻었다. 적합한 포스포네이트를 함유한 아닐린과 같은 본 발명의 특정 화합물의 합성 방법을 아래에 예시하였다.

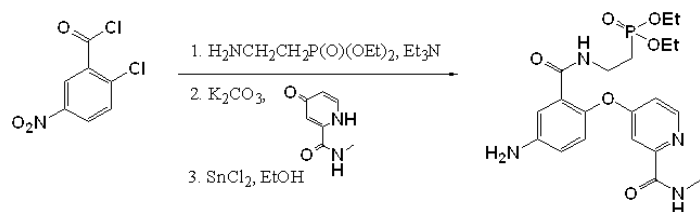


(3-벤질옥시)페놀을 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 내에서 (Tetrahedron Lett., 27:1477 (1986) 에 따라 제조된) 마그네슘 *t*-부톡사이드 및 디에틸 포스포노메틸트리플레이트로 처리하였다. Greene, T., Protective Groups in Organic synthesis, Wiley-Interscience, 1999에서 설명한 바와 같이 벤질기는 메탄올과 같은 용매 내에서, 목탄상 팔라듐과 같은 촉매에 의한 수소첨가에 의해 제거된다. 결과물인 페놀은, 디메틸포름아미드와 같은 용매 내에서 탄산칼륨과 같은 염기와 함께 4-플루오로니트로벤젠으로 알킬화되었다. 마지막으로, 니트로기는 환원되었다.

추가로, 본 발명의 대표적인 화합물은 아래와 같이 제조된다:



4-클로로-3-트리플루오로메틸아닐린을 전술한 방법과 유사한 방법으로 4-페녹시로 치환된 아닐린을 함유한 포스포네이트 부분과 커플링시켜 요소를 형성하였다. 본 발명의 특정 화합물인 적합한 포스포네이트를 함유한 아닐린의 합성 방법이 이하에 예시되었다.

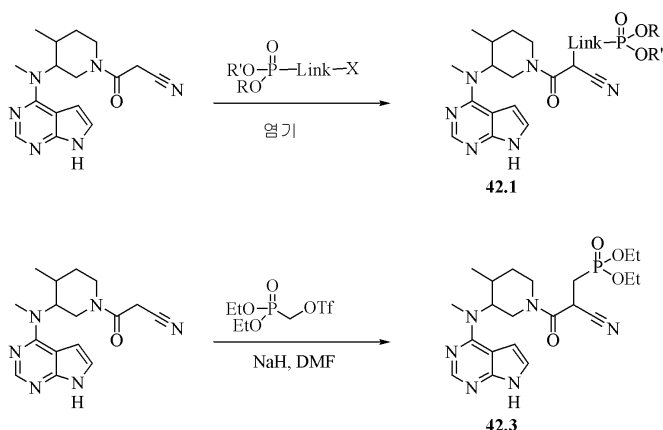


2-클로로-5-니트로염화벤조일을 2-아미노에틸포스포산 디에틸 에스테르와 반응시켰다. 그 다음, 테트라하이드로퓨란과 같은 용매 내에서 탄산칼륨과 같은 염기의 존재 하에 4-옥소-1,4-디하이드로-피리딘-2-카복실산 메틸아미드와 반응시켜 상기 염화물을 치환하여 바이아릴 에테르 구성요소(motif)를 얻었으며, 전술한 실시예와 같이 니트로기를 환원하여 요소 형성 반응 단계에서 커플링할 아닐린을 얻는다.

실시예 42

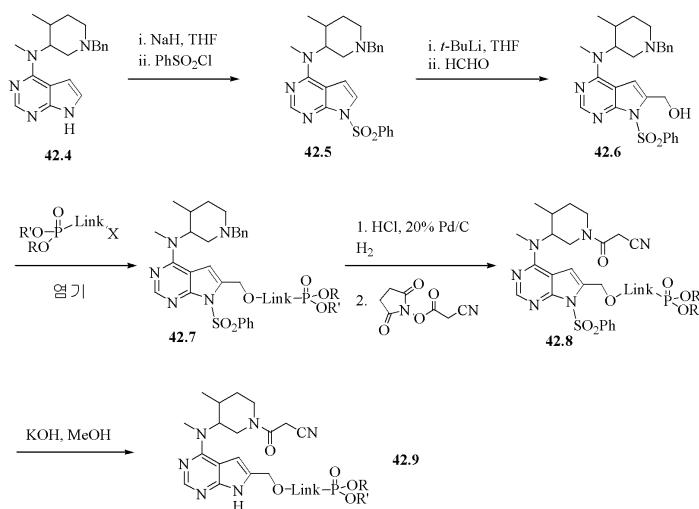
화학식 35-36의 대표적인 화합물의 제조

대표적인 본 발명의 화합물 아래의 반응에 따라 제조된다:

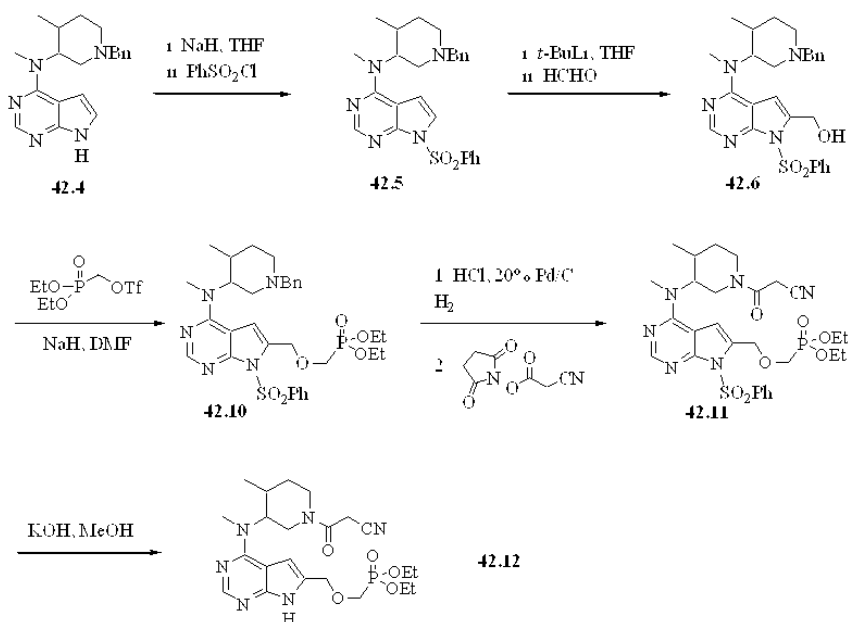


CP-690,550, 3-{4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-일}-3-옥소-프로피오나트릴은 WO 02,096,909 및 WO 03,048,162에 설명된 바와 같이 제조될 수 있다. 2 당량의 염기를 사용하여 α-시아노아미드 위치에 엔올산을 형성시켜 디에틸 포스포노메틸트리플레이트 (*Tetrahedron Lett.*, 27:1477 (1986)에 따라 제조)를 첨가하여 목적 화합물 **42.1**을 얻는다. THF, DMF 또는 다른 무수 용매가 이러한 반응에 사용될 수 있다. 피롤 질소가 목적하는 알킬화 반응을 방해하는 경우, BOC와 같은 보호기가 알킬화 반응 전에 도입될 수 있다. Greene, T., *Protective Groups in Organic synthesis*, Wiley-Interscience, 1999에 설명된 바와 같이 BOC기는 반응 생성물을 TFA에 노출시킴으로써 제거된다.

약물 전구체의 두번째 시리즈는 피롤 고리의 2-위치 상에 포스포네이트를 결합시켜 제조된다. **42.9**와 같은 화합물은 아래에 예시된 일반 반응 경로를 통해 제조된다.



화합물 **42.4**은 WO 02,096,909에 따라 제조된다. Sakamoto 외, *Tetrahedron Lett.*, 35(18):2919 (1994)에 설명된 대로 피롤 질소는 토실기를 사용하여 보호된다. 전술한 참고문헌 및 Seela 외, *Chem. Ber.*, 110(4):1462 (1977)에 설명된 바와 같이 *t*-BuLi를 사용한 오르토 리튬첨가 및 포름알데히드를 이용한 반응 종결을 하여 필요한 위치에 치환기를 도입한다. 형성된 1차 알콜은, 무수 용매 내에서 염기 및 디에틸 포스포노메틸트리플레이트 (*Tetrahedron Lett.*, 27:1477 (1986)에 따라 제조)를 이용한 에테르 형성을 통해 포스포네이트 부분의 결합에 사용될 수 있다. 벤질 보호기의 제거는 가수소분해 반응 조건을 사용하여 수행된다. 그 뒤, 피페리딘 질소는 시아노-아세트산 2,5-디옥소-피롤리딘-1-일 에스테르와 커플링되어 화합물 **42.8**을 얻는다. 토실 보호기는 염기 반응 조건에 의해 제거되어 목적 생성물 **42.9**를 얻는다.



상기한 바와 같이 자세히 살펴보면, (1-벤질-4-메틸-피페리딘-3-일)-메틸-(7H-피롤[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민, 화합물 **42.4** (WO 02,096,909에 의해 제조)는 토실기를 사용하여 피롤 질소 상에서 우선 보호된다. Sakamoto 외, (Tetrahedron Lett., 35:2919 (1994))에 의해 보고된 반응 절차를 사용하여 연속된 포밀화를 통해 화합물 **42.6**을 얻는다. 1차 알코올은 그 다음 테트라하이드로푸란 또는 디메틸포름아미드와 같은 용매 내에서 수소화 나트륨과 같은 염기로 처리된다. 기포가 사라진 뒤, 디에틸 포스포노메틸트리플레이트(Tetrahedron Lett., 27:1477 (1986)에 따라 제조)가 첨가되어, 목적 생성물 **42.10**을 얻는다. 피페리딘 질소를 탈벤질화하여 시아노-아세트산 2,5-디옥소-피롤리딘-1-일 에스테르와 커플링시켜서 화합물 **42.4**를 얻는다. 토실 보호기를 제거하여 목적 약물 전구체 **42.12**를 얻는다.

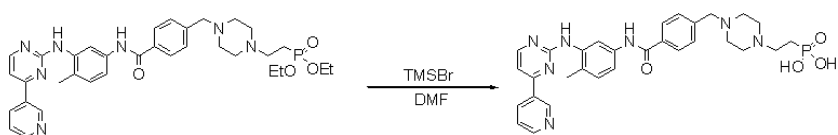
실시예 43의 대표적인 화합물의 제조 화학식 4-7

대표적인 본 발명의 화합물은 아래와 같이 제조된다:

[2-(4-{4-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-페닐 카바모일]-벤질}-피페라진-1-일)-에틸]-포스폰산 디에틸 에스테르

N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일 아미노)-페닐]-4-피페라진-1-일 메틸-벤즈아미드 (30 mg, 0.06 mmol, Zimmermann 외, BioOrg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 1221), 디에틸 2-브로모에틸포스폰이트 (30 mL, 0.12 mmol) 및 K₂CO₃ (20 mg, 0.16 mmol) 의 2.5 mL DMF 용액의 혼합물을 110 °C로 8 시간 동안 가열하여 LCMS 분석에 의해 측정하는 경우 대부분의 출발 물질이 소비되도록 하였다. 고체 물질은 필터로 걸러졌다. 여과액은 물로 희석되고 EtOAc로 추출되었다. 유기물 층은 Na₂SO₄으로 건조되고 농축되었다. 원료는 10% MeOH/CH₂Cl₂를 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제되어 28 mg (55%)의 목적 생성물을 얻는다.

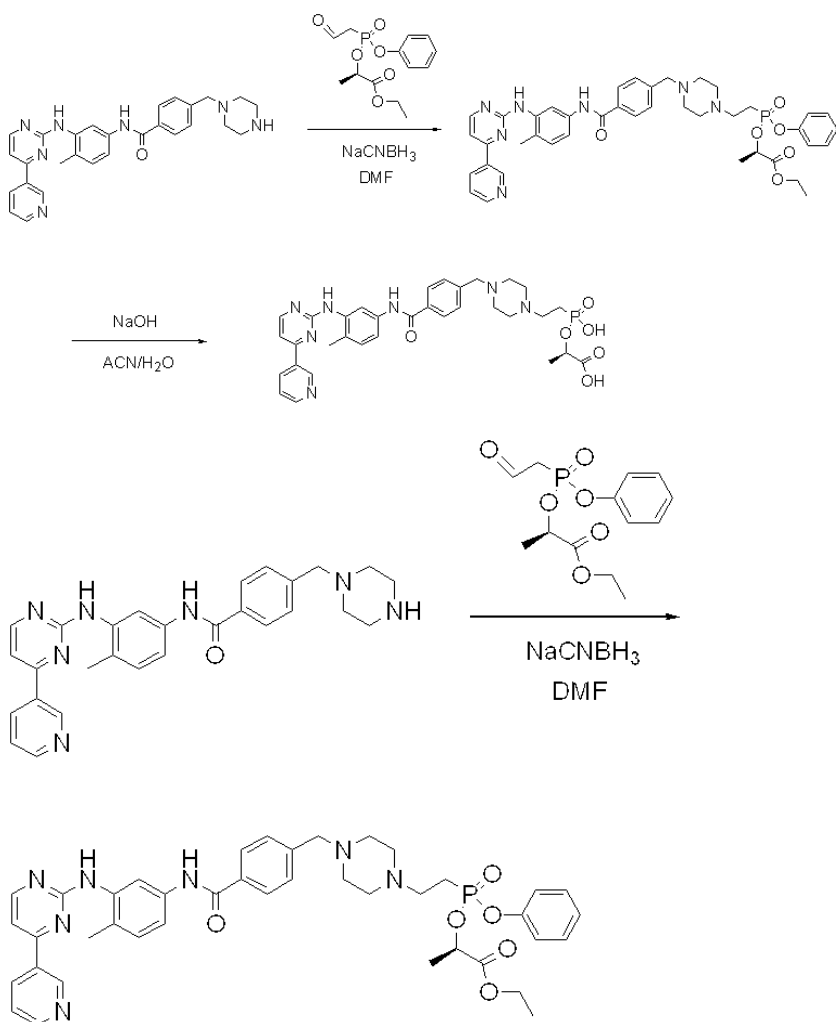
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (t, 6H), 1.92-20.3 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.5 (bs, 6H), 2.64 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 4.05-4.14 (m, 4H), 7.07(s, 1H), 7.18 (d, 2H, J = 5 Hz), 7.30 (dd, 1H, J = 6, 8 Hz), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.84 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.01 (s, 1H), 8.51 (dd, 2H, J = 4, 9 Hz), 8.58 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.70 (dd, 1H, J = 2, 5 Hz), 9.25 (s, 1H) 이고; ³¹P (121.4 MHz, CDCl₃) δ 30.5; MS (m/z) 644 [M+H]⁺.



[2-(4-{4-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일 아미노)-페닐카바모일]-벤질}-피페라진-1-일)-에틸]-포스폰산

실온에서 [2-(4-{4-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일 아미노)-페닐카바모일]-벤질}-피페라진-1-일)-에틸]-포스폰산 디에틸 에스테르 (8 mg, 0.012 mmol) 의 DMF 용액(1 mL)에 TMSBr (15 mL, 0.12 mmol)을 첨가하였다. 이 반응을 실온에서 14시간 동안 진행시켰다. 추가로 TMSBr (20 mL)을 첨가하고 110 °C로 12 시간 동안 가열하였으며 반응의 완결은 LCMS에 의해 측정되었다. 상기 반응을 실온으로 냉각시키고 MeOH을 첨가하여 반응을 종료시켰다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에 건조시켰고 잔기는 20분 이상 H₂O- 아세트니트릴 구배(5-100%)를 가진 C18 컬럼을 사용한 RP HPLC로 정제되어 4.2 mg (50%)의 생성물, 모노-TFA 염을 얻었다.

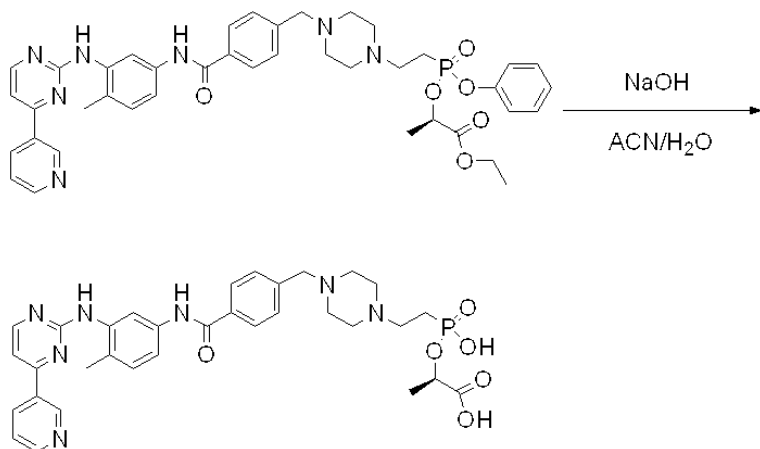
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.80-1.84 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.07 (bs, 4H), 3.30-3.32 (2H, 용매로 오버랩 가능), 3.89 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.23-7.3 (m, 3H), 7.52-7.60 (m, 3H), 8.01 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 8.08 (dd, 1H, *J* = 2, 5 Hz), 8.30 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, *J* = 5 Hz), 8.89 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 9.22 (dd, 1H, *J* = 2, 5 Hz), 9.63 (s, 1H)이고; ³¹P (121.4 MHz, CD₃OD) δ 21.9 ; MS (*m/z*) 588 [M+H]⁺.



2-[(2-(4-{4-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일 아미노)-페닐카바모일]-벤질}-피페라진-1-일)-에틸]-페녹시-포스포노일옥시}-프로피온산 에틸 에스테르

N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일 아미노)-페닐]-4-피페라진-1-일 메틸-벤즈아미드 (20 mg, 0.04 mmol) 및 2-[(2-옥소-에틸)-페녹시-포스포노일옥시]-프로피온산에틸 에스테르 (60 mg, 0.2 mmol)의 1% 아세트산/DMF (1.5 mL) 용액을 실온에서 7시간 동안 교반시키고 NaCNBH₃ (30 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 결과 혼합물을 추

가로 30 분간 교반시켰고 반응의 완결은 LCMS에 의해 관찰되었다. 용매를 증발시킨 후에, 잔기는 CH_2Cl_2 로 용해시켜 포화된 수성 NaHCO_3 로 추출하였다. 유기 추출물은 진공 상에서 건조되고 잔기는 $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7%)를 이용한 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제되어 0.8 mg (26 %)의 생성물을 얻는다. ^{31}P NMR (121.4 MHz, CDCl_3) d 27.2, 28.6 ; MS (m/z) 764 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



2-([하이드록시-2-(4-{4-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일 아미노)-페닐카바모일]-벤질}-피페라진-1-일)-에틸]-포스피노일옥시)-프로피온산

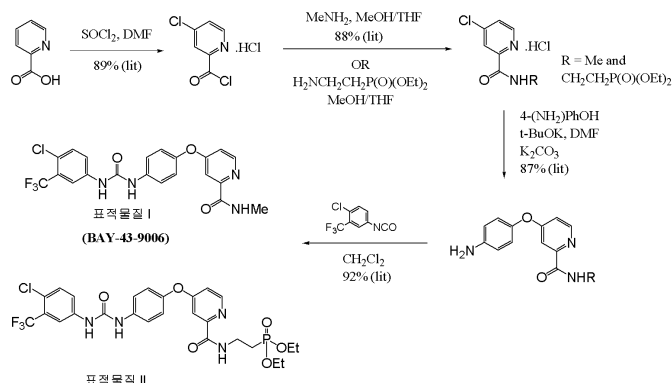
2-([2-(4-{4-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일 아미노)-페닐카바모일]-벤질}-피페라진-1-일)-에틸]-페녹시-포스피노일옥시)-프로피온산에틸 에스테르 (6 mg, 0.008 mmol)의 2:1아세트니트릴/물 (0.3 mL) 용액에 1N NaOH (50 mL, 0.048 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액은 실온에서 1시간 교반되었고, 반응의 종결은 LCMS로 측정되었다. 1N HCl (50 mL) 용액으로 산성화시켰고, 20 분간 H_2O -아세트니트릴 (5-100%)구배를 가진 C18 컬럼을 사용한 RP HPLC에 의해 정제되어 2 mg (38%)의 생성물을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) d 1.51 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 2.04 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.96 (bs, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.4 (bs, 4H), 3.89 (s, 2H), 4.88 (1H, 용매로 오버랩 가능), 7.30 (m, 2H), 7.48-7.57 (m, 4H), 7.96-7.99 (m, 4H), 8.32 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8.86 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 9.10 (dd, 1H, $J = 2, 5$ Hz), 9.59 (s, 1H)이고; ^{31}P (121.4 MHz, CD_3OD) d 20.0 ; MS (m/z) 660 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

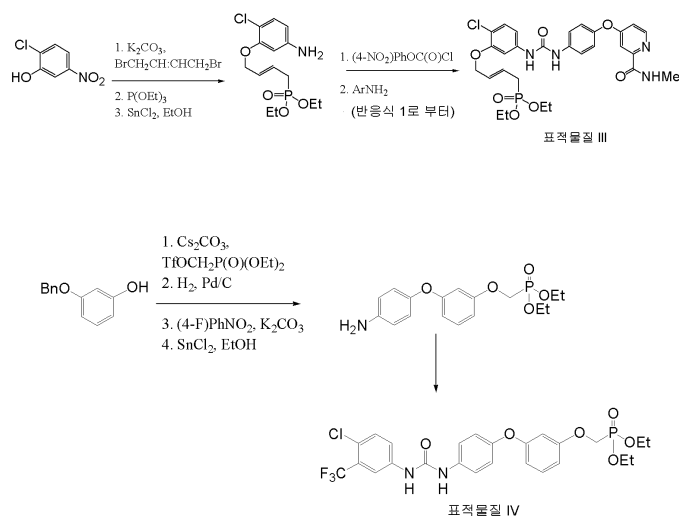
실시예 44

화학식 31-34의 대표적인 화합물의 제조

본 발명의 대표적인 화합물의 제조방법이 이하에 논의되었다.

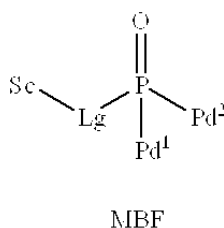


추가로, 본 발명의 대표적인 화합물은 아래와 같이 제조된다:



실시예 45

한정이 아닌 예시로서, 본 발명의 실시 상태는 이하의 표 형식으로 명명되었다 (표 106). 이러한 실시 상태의 일반 화학식은 MBF이다:



MBF의 각 실시상태는 치환된 핵(Sc)으로 예시되었다. Sc는 본 명세서의 화학식 1-36에서 설명되었다. 여기서, A⁰은 Sc가 Lg에 공유 결합하는 지점이며, 이는 아래의 표 1.1 내지 1.5에 나타나 있다. 표 106의 실시상태에 있어서, Sc는 번호로 지정된 핵이며, 각 치환기는 차례로 문자 또는 번호로 지정되었다.

표 1.1 내지 1.5는 표 106의 실시상태를 형성하는 핵의 목록이다. 각 핵 (Sc)에는 표 1.1 내지 1.5에 의해 지정된 번호가 주어졌으며, 이러한 지정은 각 실시상태의 이름에 나타난다. 이와 유사하게, 표 10.1 내지 10.19 및 20.1 내지 20.36는 선별된 링크기(Lg) 및 약물 전구체(Pd¹ 및 Pd²) 치환기를 열거하며 이 또한 각각 문자 또는 번호로 지정되어 있다. 따라서 MBF의 화합물은 본 명세서의 화학식 1-36에 기초한 Sc기를 함유한 화합물 및 이하의 표 100에 따른 화합물을 포함한다. 모든 경우에 있어서, 화학식 MBF의 화합물은 이하의 표에 나열된 Lg, Pd¹ 및 Pd²기를 포함한다.

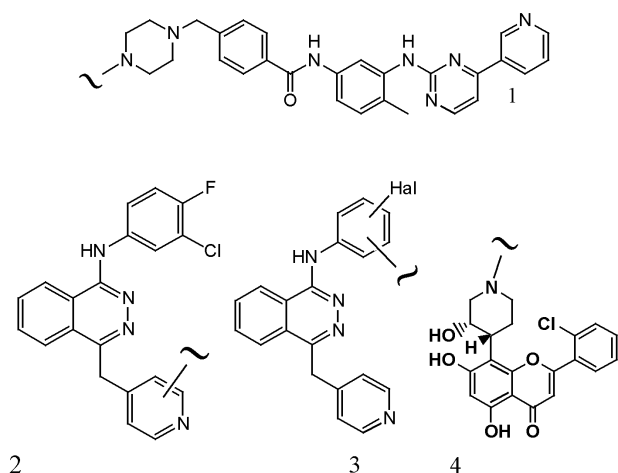
따라서, 표 106의 각 명명된 실시 상태는 표 1.1 내지 1.5로부터 번호로 지정된 핵, 표 10.1-10.19로부터 링크기 (Lg)를 지정하는 문자 및 표 20.1-20.36으로부터 두 개의 번호로 지정되는 2개의 약물 전구체기 (Pd¹ 및 Pd²)에 의해 예시된다. 그럼 표에서, 표 106의 각 실시 상태는 체계를 가진 이름으로 나타내게 된다:



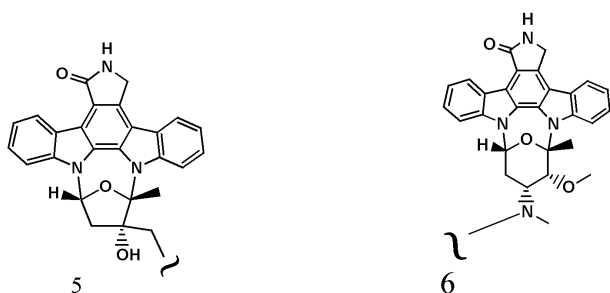
각 Sc기는 파선 (~)을 가지는 것으로 나타난다. 상기 파선은 Sc가 Lg에 공유 결합하는 지점이다. 링크기(Lg)의 Q¹ 및 Q²는 기 또는 원자를 나타내는 것이 아니라 단지 결합위치로 이해하여야 한다. Q¹은 핵(Sc)과 공유결합을 하는 위치이고, Q²는 화학식 MBF의 인산 원자와 공유결합하는 위치이다. 각 약물 전구체 기(Pd¹ 및 Pd²)는 MBF의 인산 원자의 파선(~) 위치에서 공유적으로 결합한다. 표 10.1-10.19 및 20.1-20.36의 일부 실시 상태는 문자와 번호(표 10.1-10.19) 또는 번

호와 문자 (표 20.1-20.36)의 조합으로 지정될 수 있다. 예를 들어, BJ1 및 BJ2가 수록된 표 10 이 있다. 어떠한 경우에도, 표 10.1-10.19의 표제들은 항상 문자로 시작하고, 표 20.1-20.36의 표제들은 항상 번호로 시작한다. 핵 (Sc)은 대괄호([])로 묶어 나타내고 공유결합은 대괄호 밖으로 확장시킨다. Sc 와 Lg의 공유결합 지점은 SC 상의 어떠한 치환 가능한 위치라도 될 수 있다. 결합지점을 선별하는 방법이 본 명세서에 설명되어 있다. 제한이 아닌 예시으로써, 결합 지점은 반응식 및 실시예에 예시된 것으로부터 선별되었다.

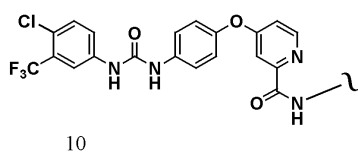
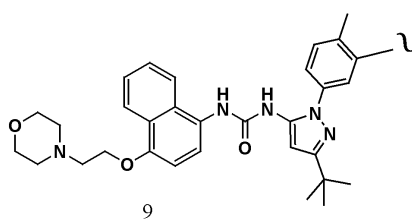
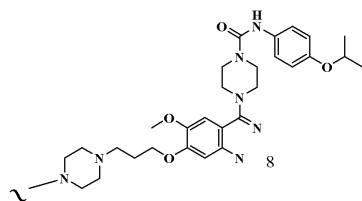
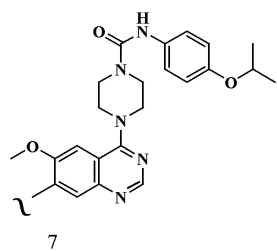
[표 1.1]



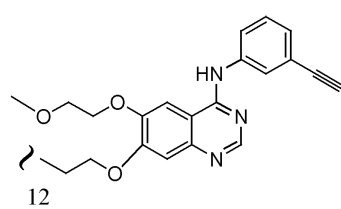
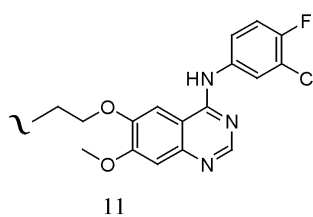
[표 1.2]



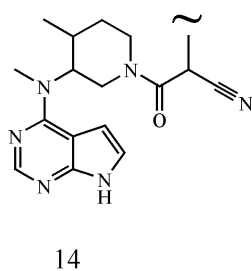
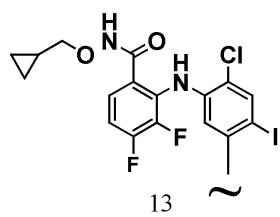
[표 1.3]



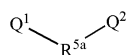
[표 1.4]



[표 1.5]



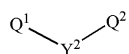
[표 10.1]



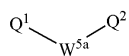
A



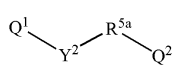
B



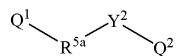
C



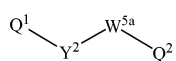
D



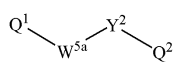
E



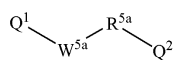
F



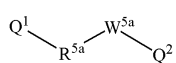
G



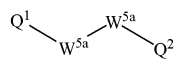
H



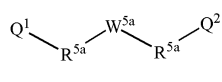
I



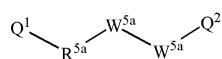
J



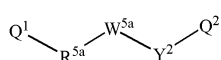
K



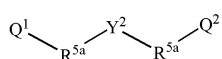
L



M

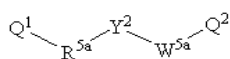


N

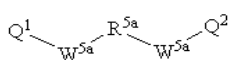


O

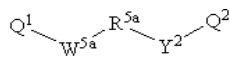
[圖 10.2]



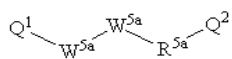
P



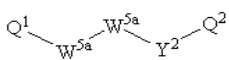
Q



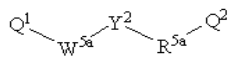
R



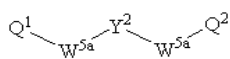
S



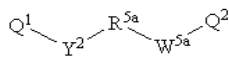
T



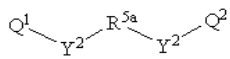
U



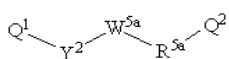
V



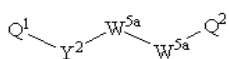
W



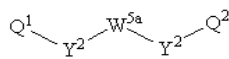
X



Y

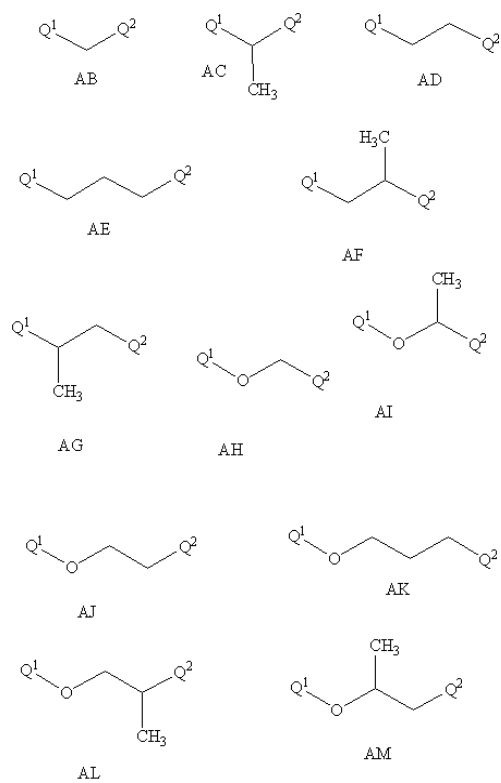


Z

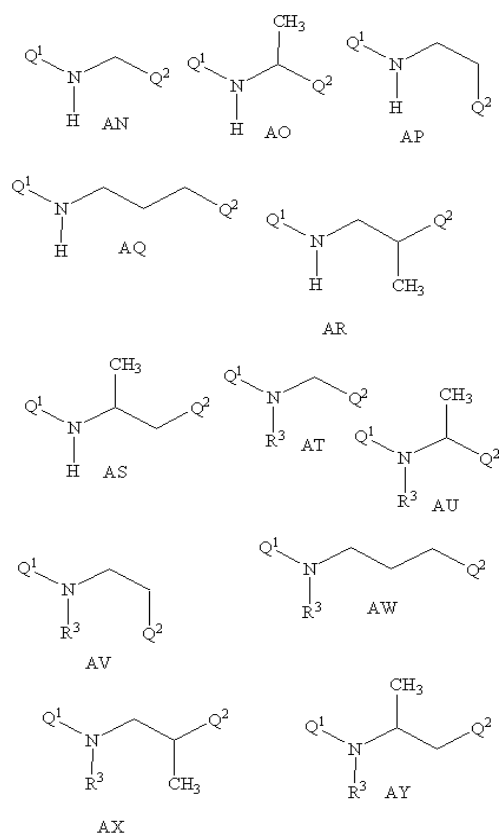


AA

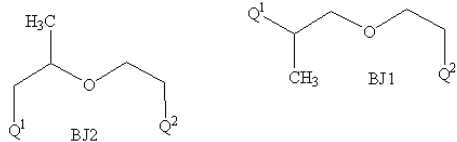
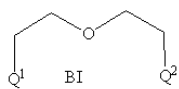
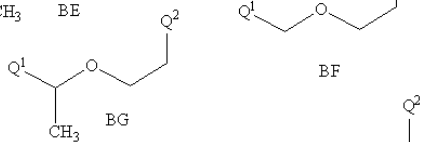
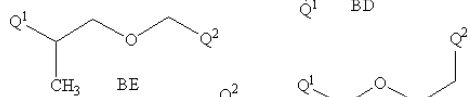
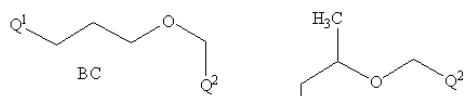
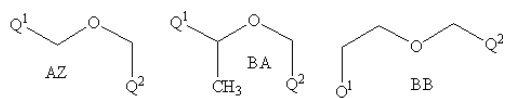
[圖 10.3]



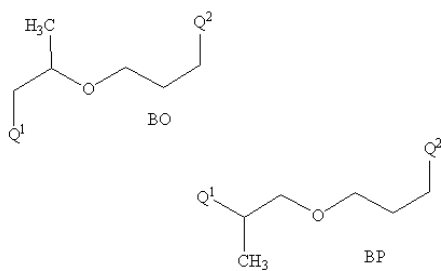
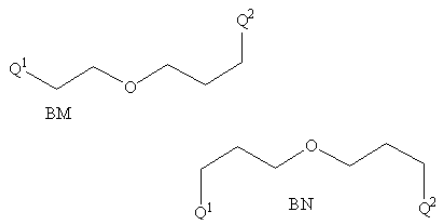
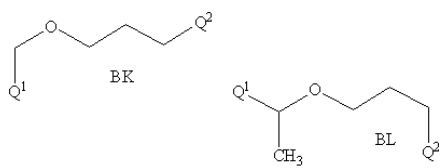
[표 10.4]



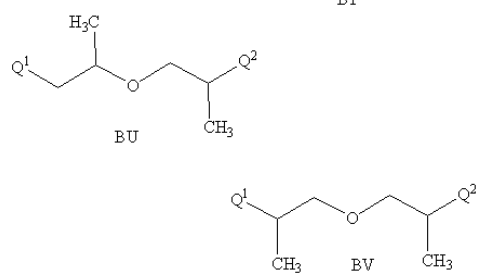
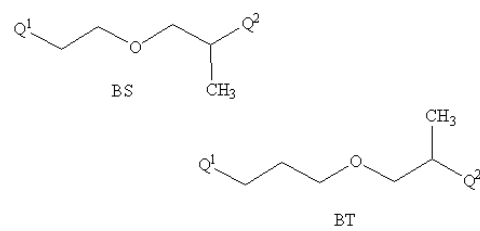
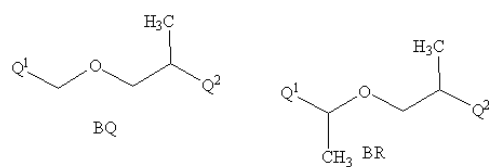
[표 10.5]



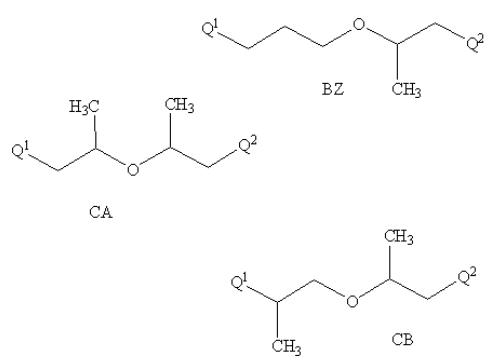
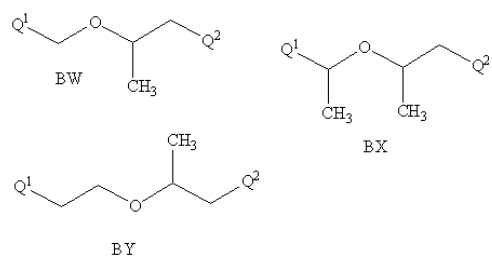
[표 10.6]



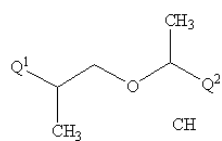
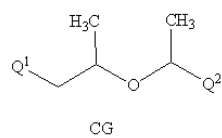
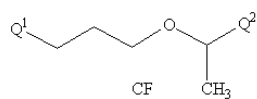
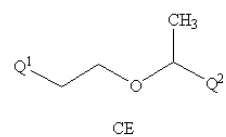
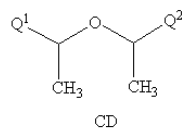
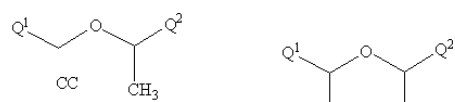
[표 10.7]



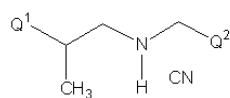
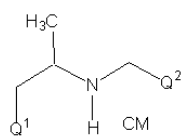
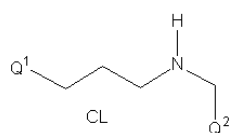
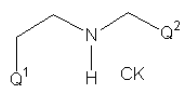
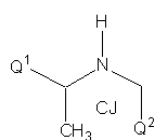
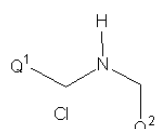
[표 10.8]

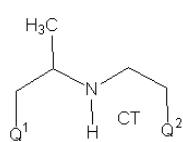
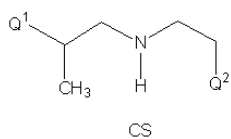
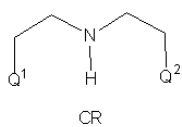
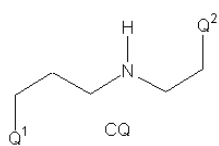
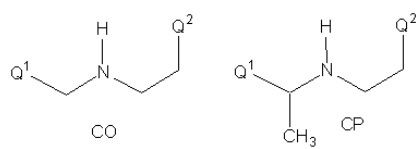


[표 10.9]

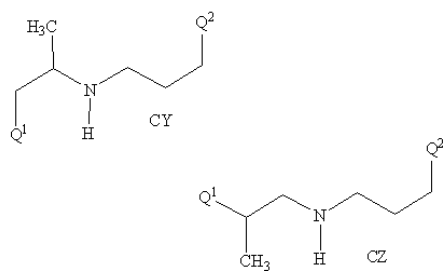
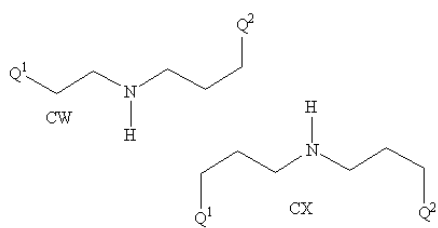
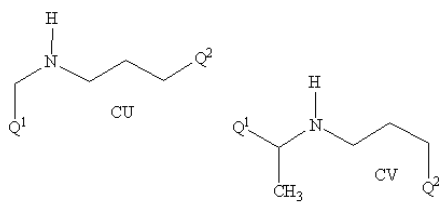


[표 10.10]

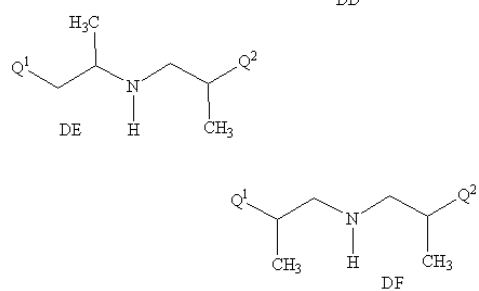
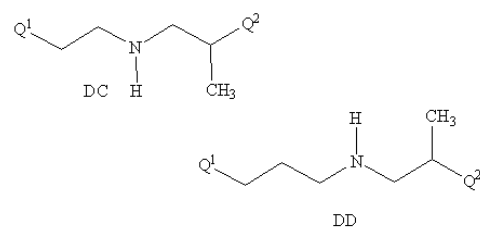
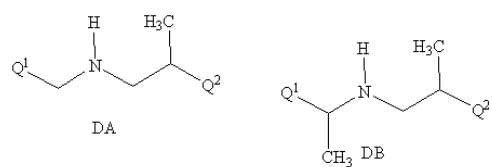




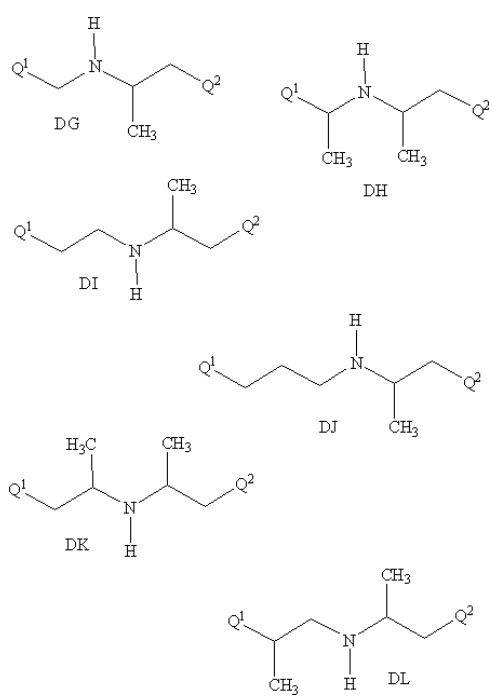
[표 10.11]



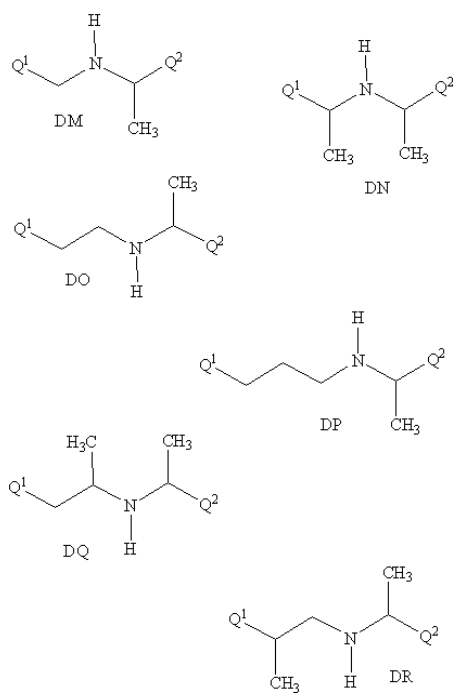
[표 10.12]



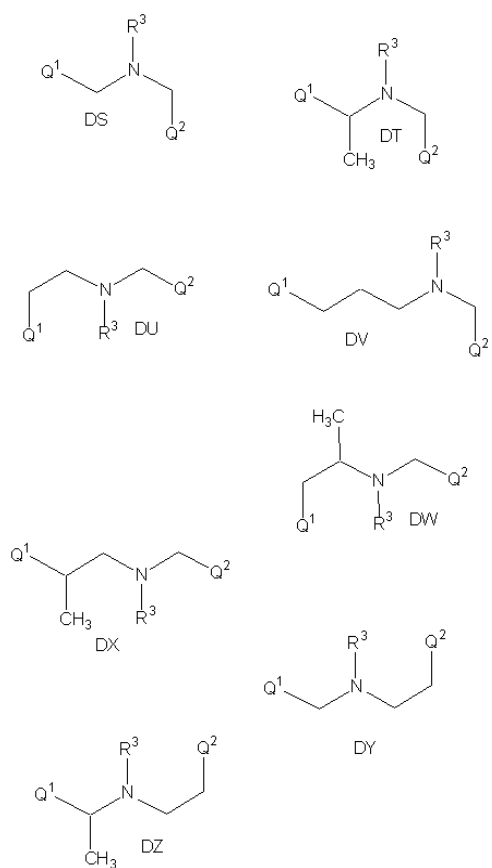
[표 10.13]

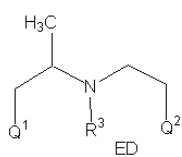
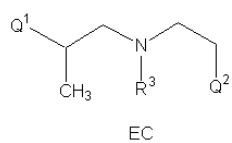
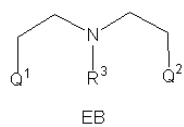
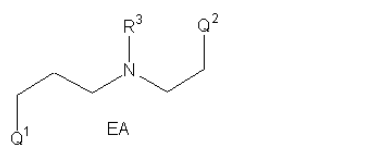


[표 10.14]

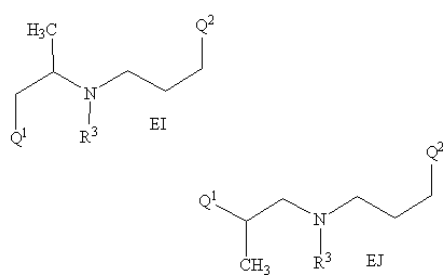
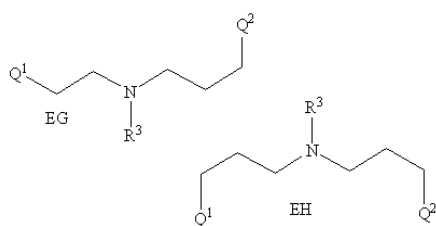
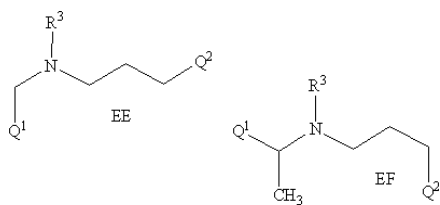


[표 10.15]

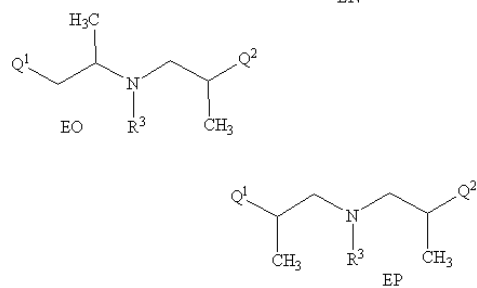
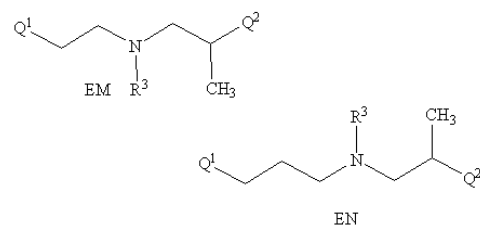
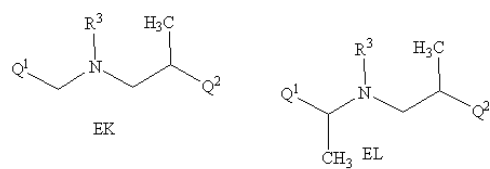




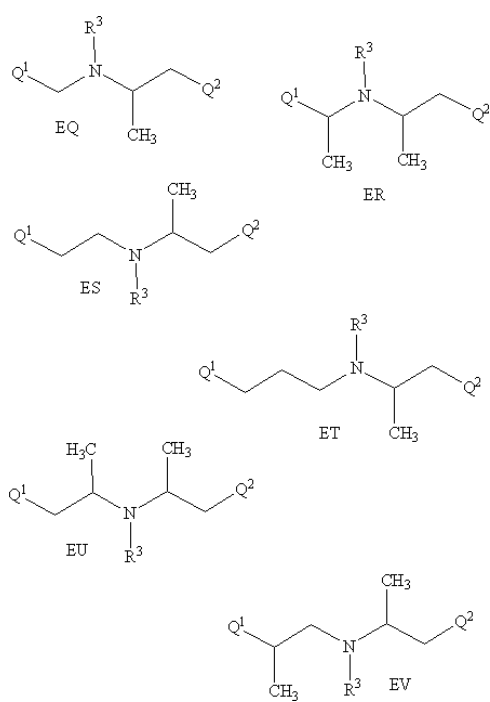
[표 10.16]



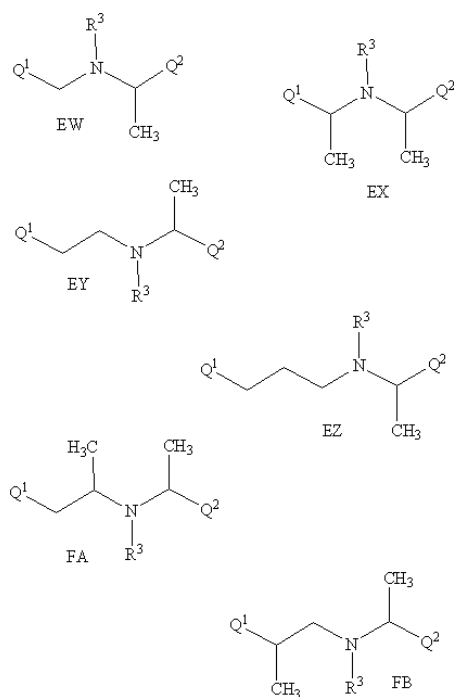
[표 10.17]



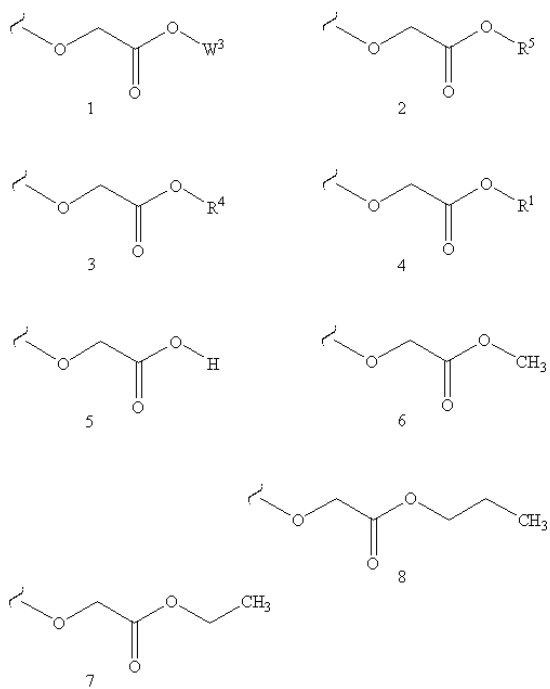
[표 10.18]



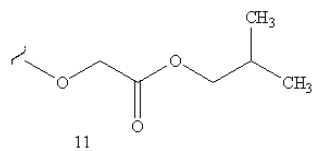
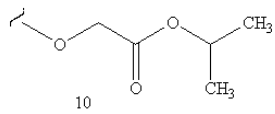
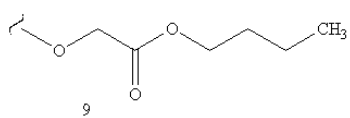
[표 10.19]



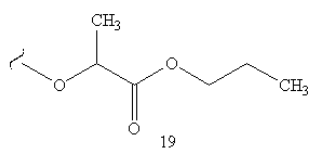
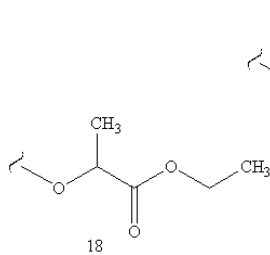
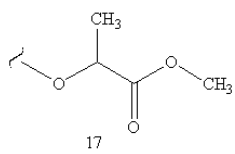
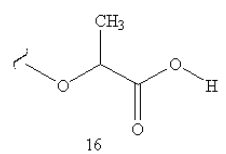
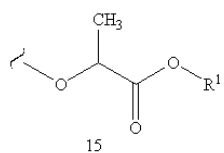
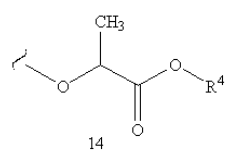
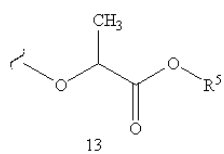
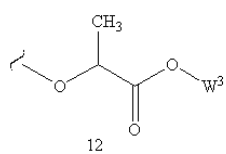
[표 20.1]



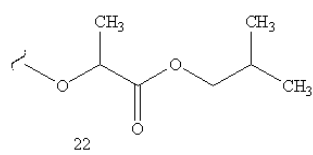
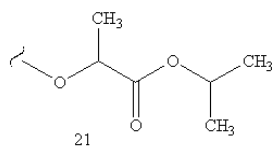
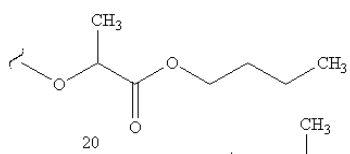
[표 20.2]



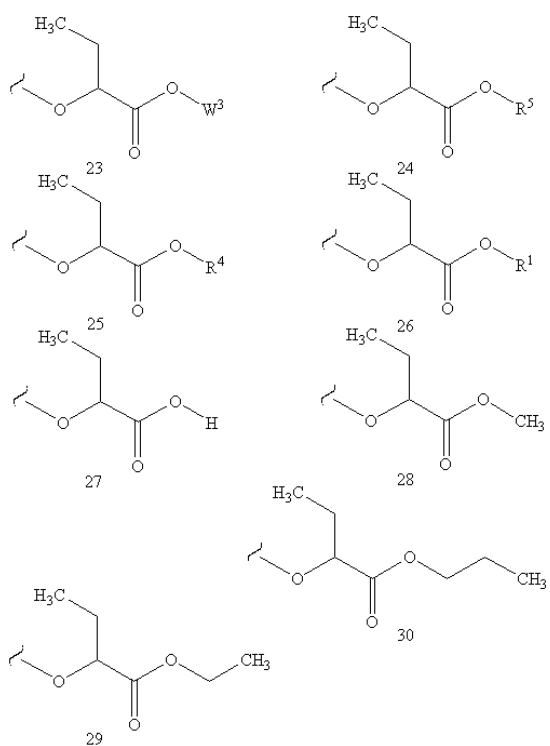
[표 20.3]



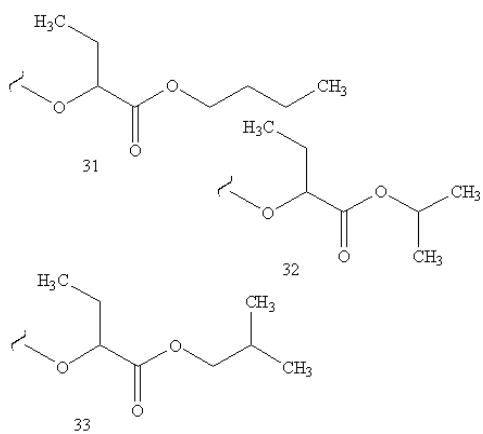
[표 20.4]



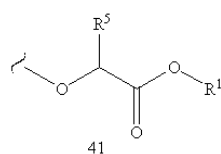
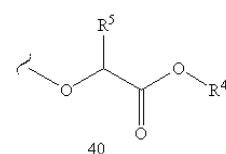
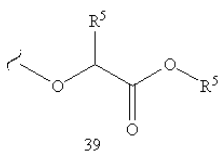
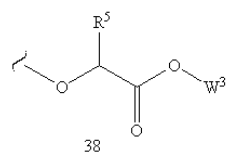
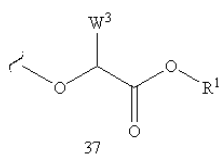
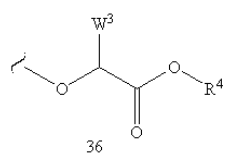
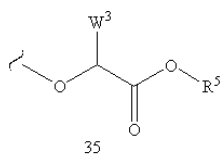
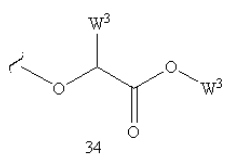
[표 20.5]



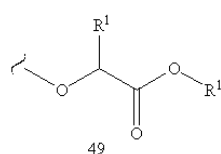
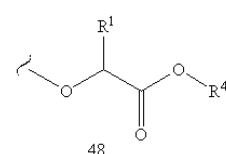
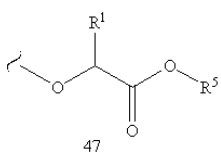
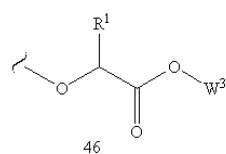
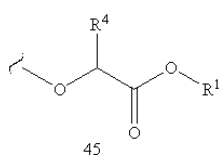
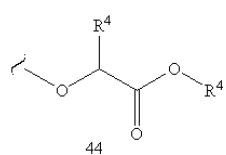
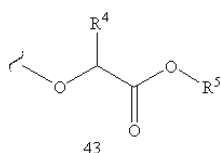
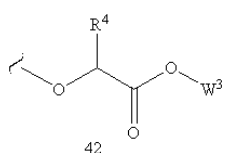
[표 20.6]



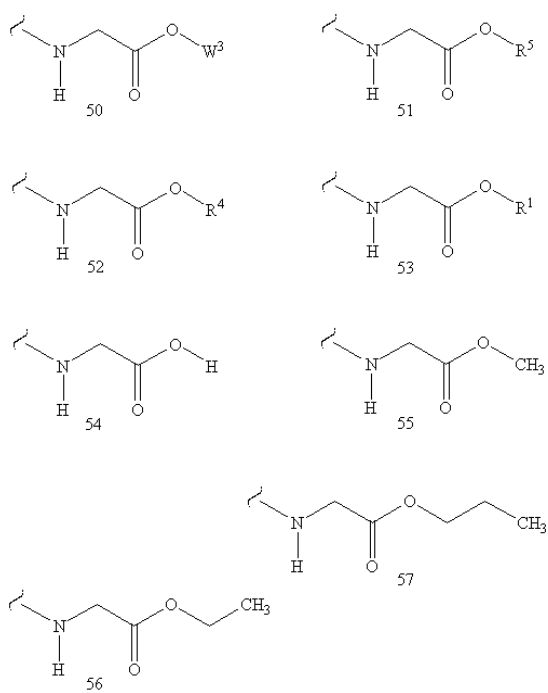
[표 20.7]



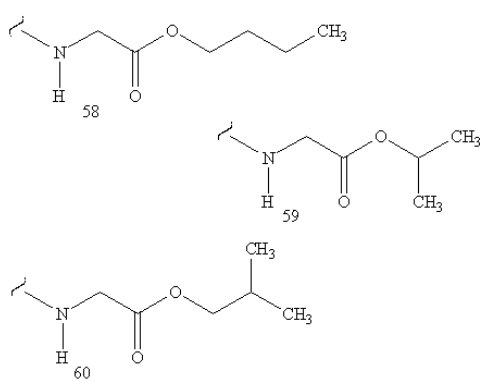
[표 20.8]



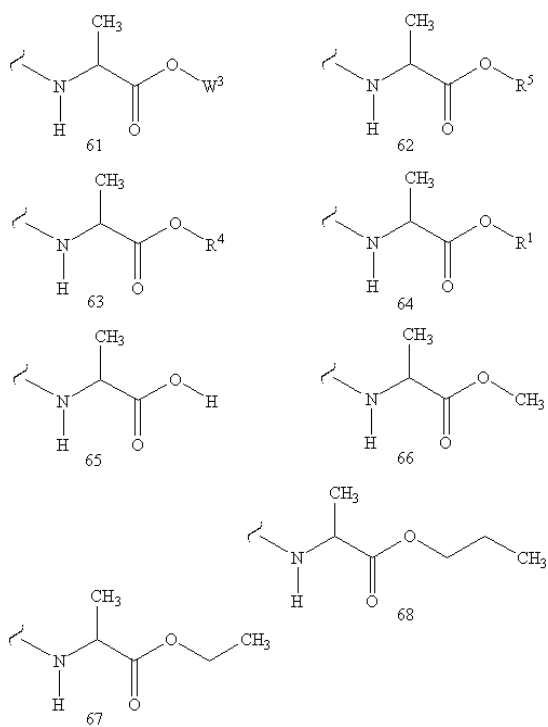
[표 20.9]



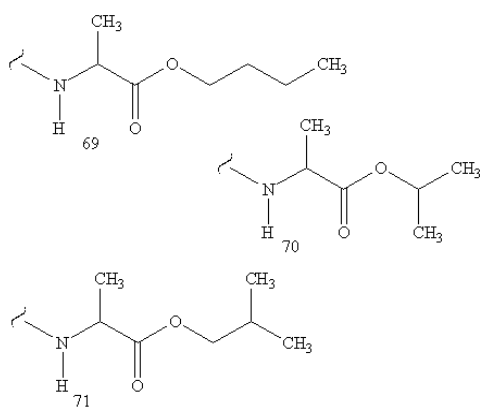
[표 20.10]



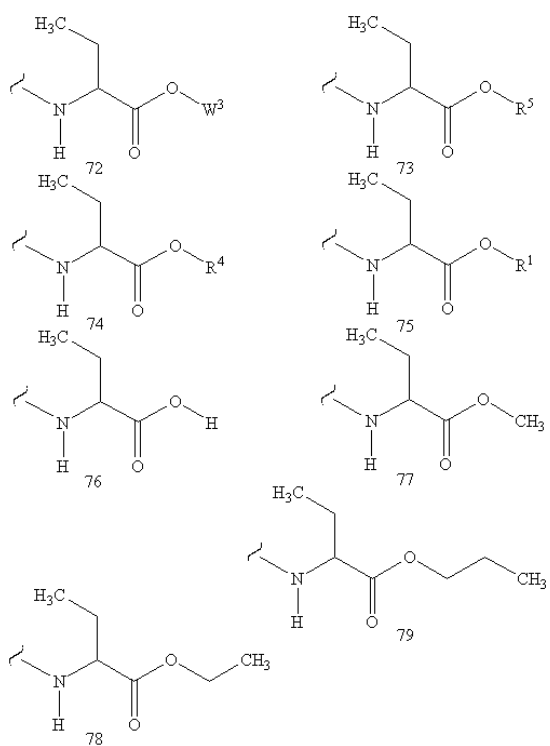
[표 20.11]



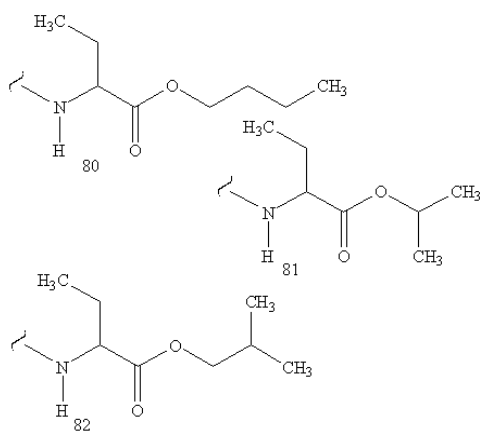
[표 20.12]



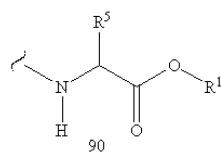
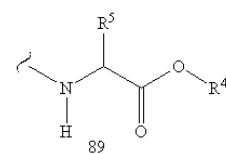
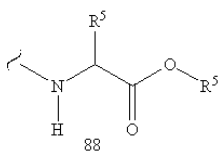
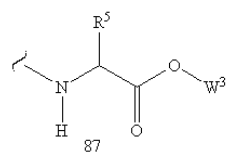
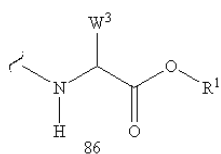
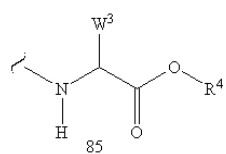
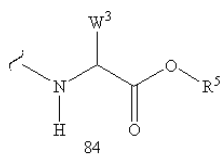
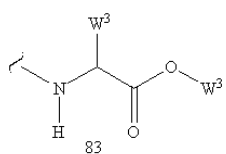
[표 20.13]



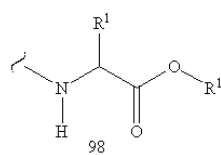
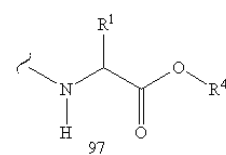
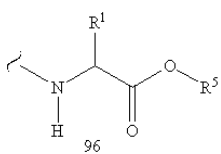
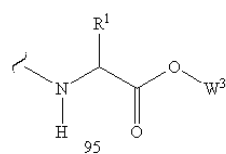
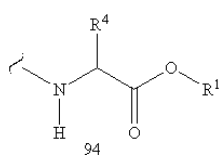
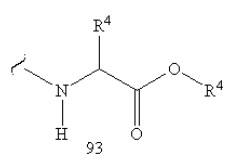
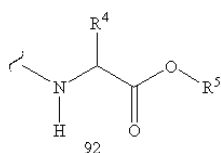
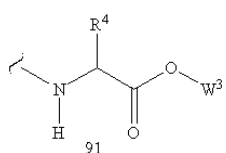
[표 20.14]



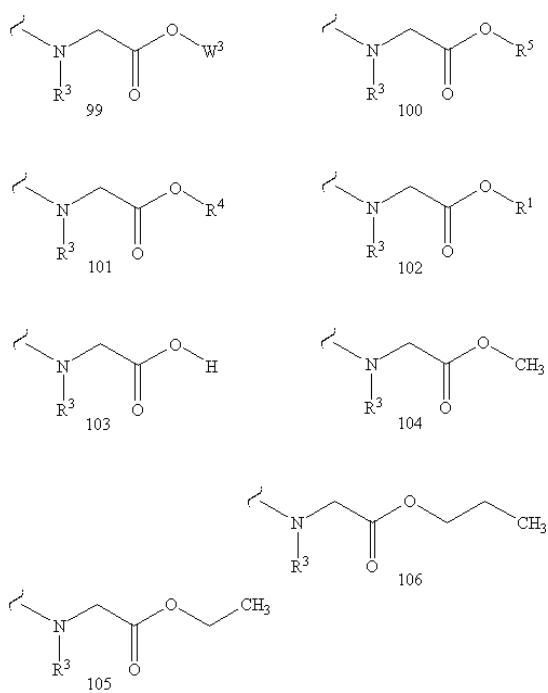
[표 20.15]



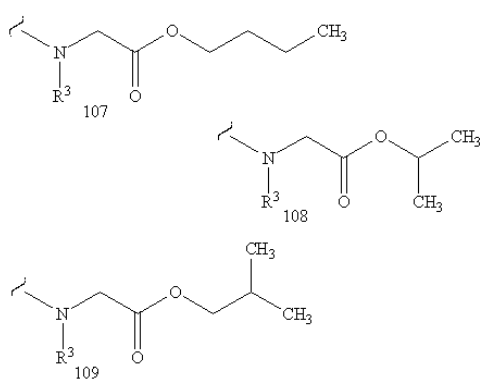
[표 20.16]



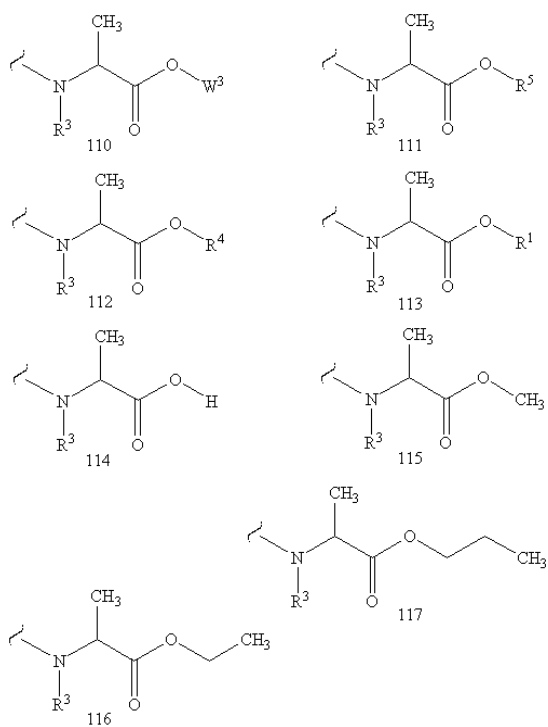
[표 20.17]



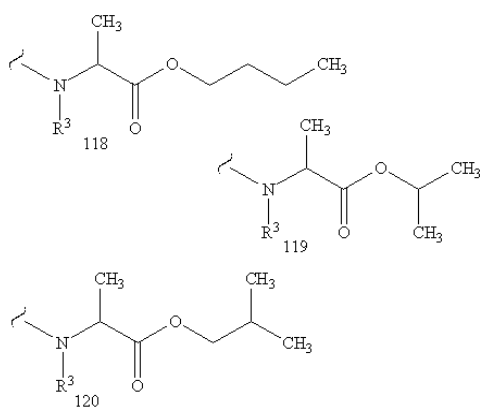
[표 20.18]



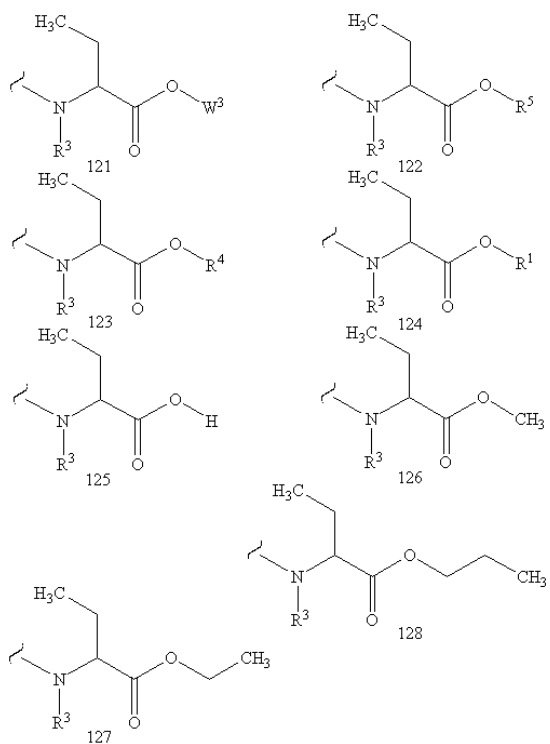
[표 20.19]



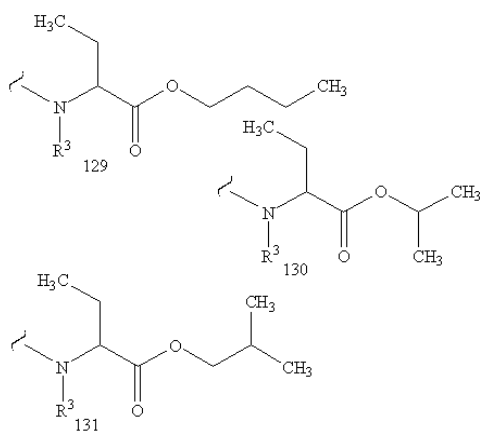
[표 20.20]



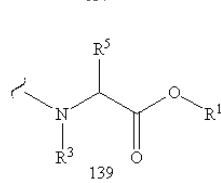
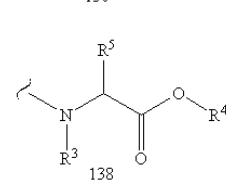
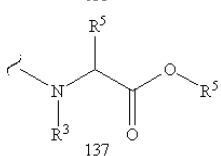
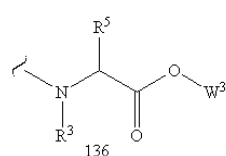
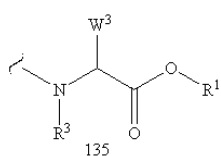
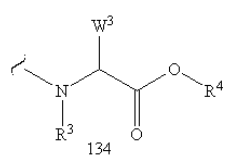
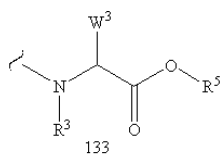
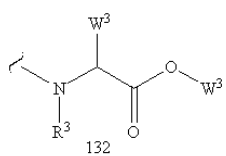
[표 20.21]



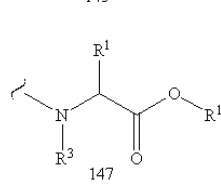
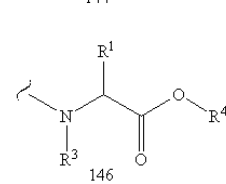
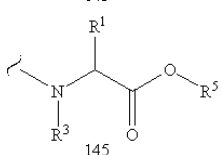
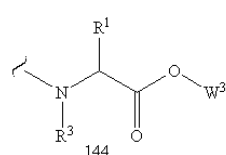
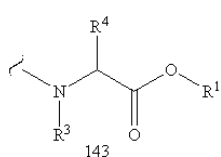
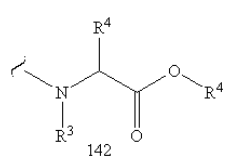
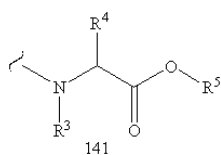
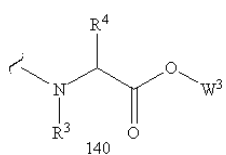
[표 20.22]



[표 20.23]



[표 20.24]



[표 20.25]



148



149



150



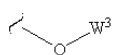
151



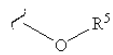
152



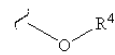
153



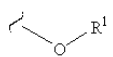
154



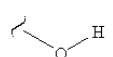
155



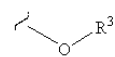
156



157

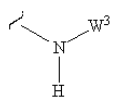


158

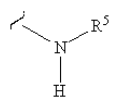


159

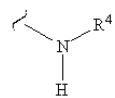
[표 20.26]



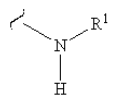
160



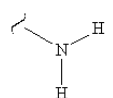
161



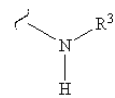
162



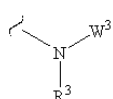
163



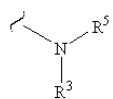
164



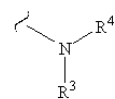
165



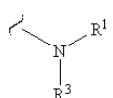
166



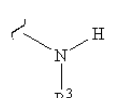
167



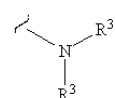
168



169

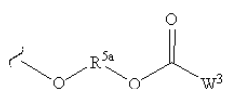


170

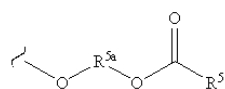


171

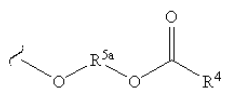
[표 20.27]



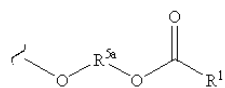
172



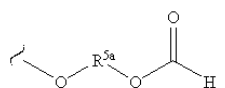
173



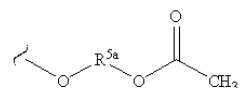
174



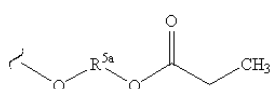
175



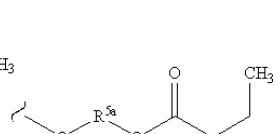
176



177

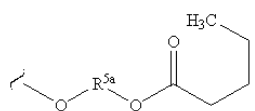


178

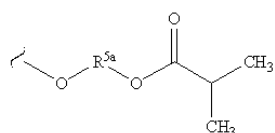


179

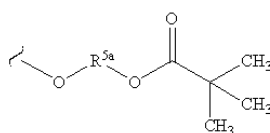
[표 20.28]



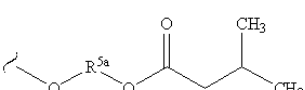
180



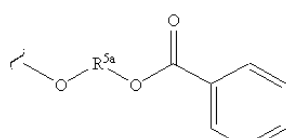
181



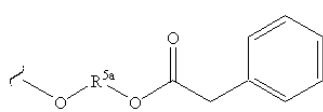
182



183

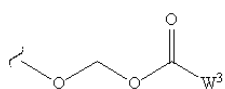


184

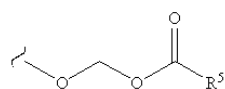


185

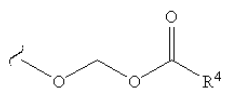
[표 20.29]



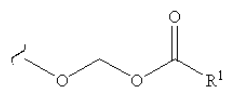
186



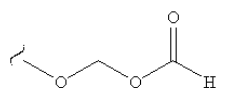
187



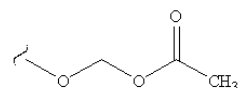
188



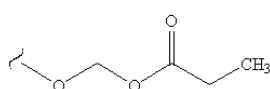
189



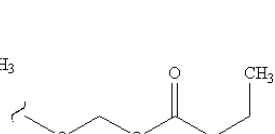
190



191

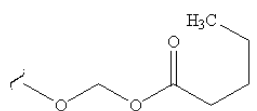


192

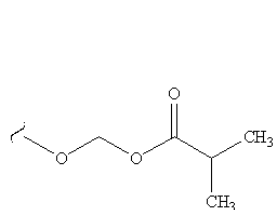


193

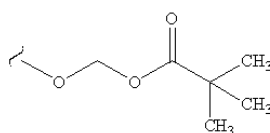
[표 20.30]



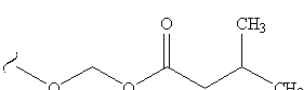
194



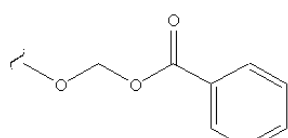
195



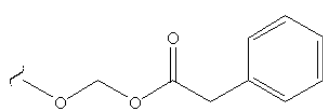
196



197

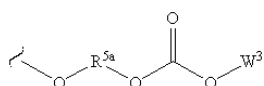


198

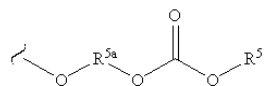


199

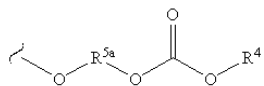
[표 20.31]



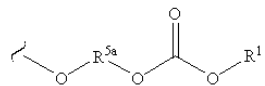
200



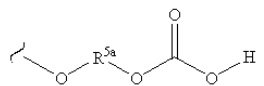
201



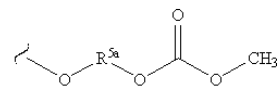
202



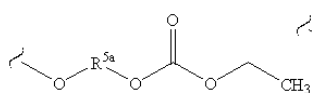
203



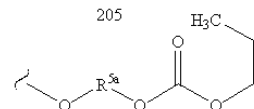
204



205

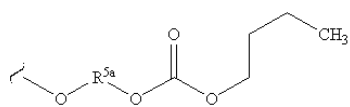


206

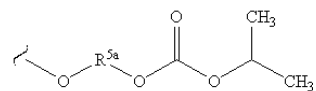


207

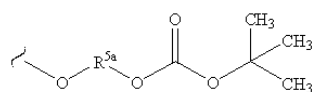
[표 20.32]



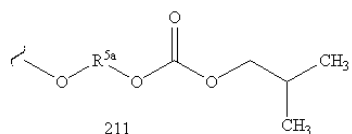
208



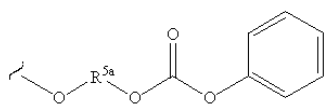
209



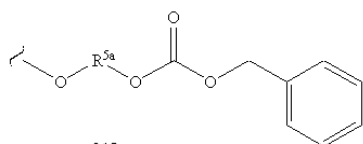
210



211

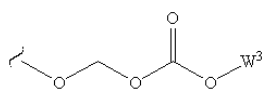


212

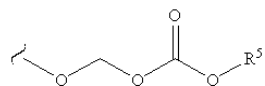


213

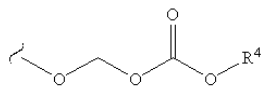
[표 20.33]



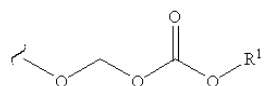
214



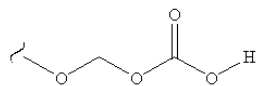
215



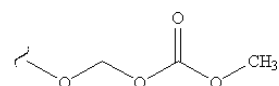
216



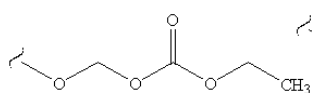
217



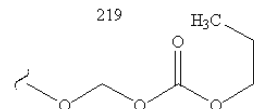
218



219

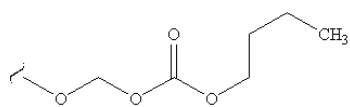


220

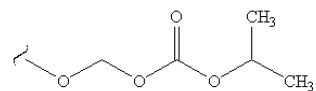


221

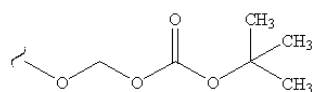
[표 20.34]



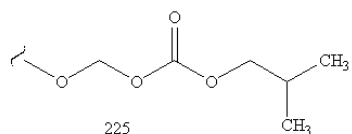
222



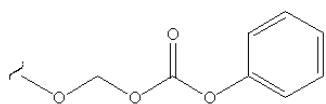
223



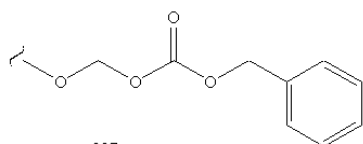
224



225

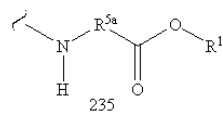
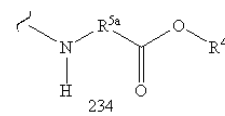
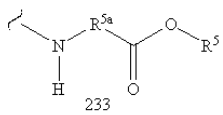
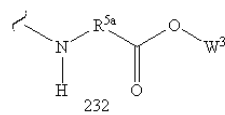
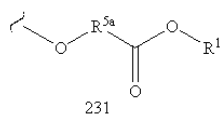
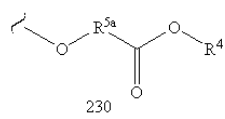
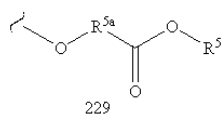
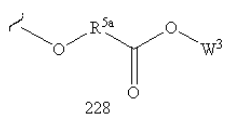


226

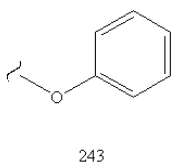
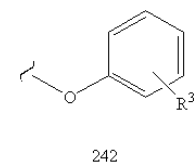
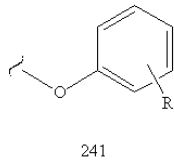
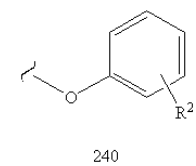
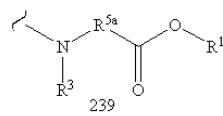
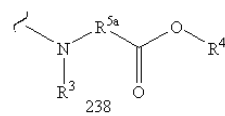
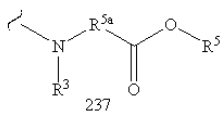
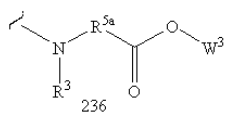


227

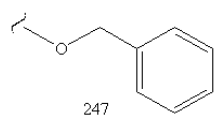
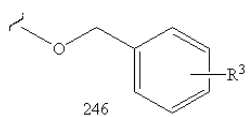
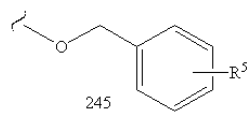
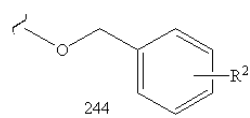
[표 20.35]



[표 20.36]



[표 20.37]



[표 100]

전구 약물 1.B

1.B.228.228; 1.B.228.229; 1.B.228.230; 1.B.228.231; 1.B.228.236; 1.B.228.237; 1.B.228.238; 1.B.228.239;
 1.B.228.154; 1.B.228.157; 1.B.228.166; 1.B.228.169; 1.B.228.172; 1.B.228.175; 1.B.228.240; 1.B.228.244;
 1.B.229.228; 1.B.229.229; 1.B.229.230; 1.B.229.231; 1.B.229.236; 1.B.229.237; 1.B.229.238; 1.B.229.239;
 1.B.229.154; 1.B.229.157; 1.B.229.166; 1.B.229.169; 1.B.229.172; 1.B.229.175; 1.B.229.240; 1.B.229.244;
 1.B.230.228; 1.B.230.229; 1.B.230.230; 1.B.230.231; 1.B.230.236; 1.B.230.237; 1.B.230.238; 1.B.230.239;
 1.B.230.154; 1.B.230.157; 1.B.230.166; 1.B.230.169; 1.B.230.172; 1.B.230.175; 1.B.230.240; 1.B.230.244;
 1.B.231.228; 1.B.231.229; 1.B.231.230; 1.B.231.231; 1.B.231.236; 1.B.231.237; 1.B.231.238; 1.B.231.239;
 1.B.231.154; 1.B.231.157; 1.B.231.166; 1.B.231.169; 1.B.231.172; 1.B.231.175; 1.B.231.240; 1.B.231.244;
 1.B.236.228; 1.B.236.229; 1.B.236.230; 1.B.236.231; 1.B.236.236; 1.B.236.237; 1.B.236.238; 1.B.236.239;
 1.B.236.154; 1.B.236.157; 1.B.236.166; 1.B.236.169; 1.B.236.172; 1.B.236.175; 1.B.236.240; 1.B.236.244;
 1.B.237.228; 1.B.237.229; 1.B.237.230; 1.B.237.231; 1.B.237.236; 1.B.237.237; 1.B.237.238; 1.B.237.239;
 1.B.237.154; 1.B.237.157; 1.B.237.166; 1.B.237.169; 1.B.237.172; 1.B.237.175; 1.B.237.240; 1.B.237.244;
 1.B.238.228; 1.B.238.229; 1.B.238.230; 1.B.238.231; 1.B.238.236; 1.B.238.237; 1.B.238.238; 1.B.238.239;
 1.B.238.154; 1.B.238.157; 1.B.238.166; 1.B.238.169; 1.B.238.172; 1.B.238.175; 1.B.238.240; 1.B.238.244;
 1.B.239.228; 1.B.239.229; 1.B.239.230; 1.B.239.231; 1.B.239.236; 1.B.239.237; 1.B.239.238; 1.B.239.239;
 1.B.239.154; 1.B.239.157; 1.B.239.166; 1.B.239.169; 1.B.239.172; 1.B.239.175; 1.B.239.240; 1.B.239.244;
 1.B.154.228; 1.B.154.229; 1.B.154.230; 1.B.154.231; 1.B.154.236; 1.B.154.237; 1.B.154.238; 1.B.154.239;
 1.B.154.154; 1.B.154.157; 1.B.154.166; 1.B.154.169; 1.B.154.172; 1.B.154.175; 1.B.154.240; 1.B.154.244;
 1.B.157.228; 1.B.157.229; 1.B.157.230; 1.B.157.231; 1.B.157.236; 1.B.157.237; 1.B.157.238; 1.B.157.239;
 1.B.157.154; 1.B.157.157; 1.B.157.166; 1.B.157.169; 1.B.157.172; 1.B.157.175; 1.B.157.240; 1.B.157.244;
 1.B.166.228; 1.B.166.229; 1.B.166.230; 1.B.166.231; 1.B.166.236; 1.B.166.237; 1.B.166.238; 1.B.166.239;
 1.B.166.154; 1.B.166.157; 1.B.166.166; 1.B.166.169; 1.B.166.172; 1.B.166.175; 1.B.166.240; 1.B.166.244;
 1.B.169.228; 1.B.169.229; 1.B.169.230; 1.B.169.231; 1.B.169.236; 1.B.169.237; 1.B.169.238; 1.B.169.239;
 1.B.169.154; 1.B.169.157; 1.B.169.166; 1.B.169.169; 1.B.169.172; 1.B.169.175; 1.B.169.240; 1.B.169.244;
 1.B.172.228; 1.B.172.229; 1.B.172.230; 1.B.172.231; 1.B.172.236; 1.B.172.237; 1.B.172.238; 1.B.172.239;
 1.B.172.154; 1.B.172.157; 1.B.172.166; 1.B.172.169; 1.B.172.172; 1.B.172.175; 1.B.172.240; 1.B.172.244;
 1.B.175.228; 1.B.175.229; 1.B.175.230; 1.B.175.231; 1.B.175.236; 1.B.175.237; 1.B.175.238; 1.B.175.239;
 1.B.175.154; 1.B.175.157; 1.B.175.166; 1.B.175.169; 1.B.175.172; 1.B.175.175; 1.B.175.240; 1.B.175.244;
 1.B.240.228; 1.B.240.229; 1.B.240.230; 1.B.240.231; 1.B.240.236; 1.B.240.237; 1.B.240.238; 1.B.240.239;
 1.B.240.154; 1.B.240.157; 1.B.240.166; 1.B.240.169; 1.B.240.172; 1.B.240.175; 1.B.240.240; 1.B.240.244;
 1.B.244.228; 1.B.244.229; 1.B.244.230; 1.B.244.231; 1.B.244.236; 1.B.244.237; 1.B.244.238; 1.B.244.239;
 1.B.244.154; 1.B.244.157; 1.B.244.166; 1.B.244.169; 1.B.244.172; 1.B.244.175; 1.B.244.240; 1.B.244.244;

전구 약물 1.D

1.D.228.228; 1.D.228.229; 1.D.228.230; 1.D.228.231; 1.D.228.236; 1.D.228.237; 1.D.228.238; 1.D.228.239;
 1.D.228.154; 1.D.228.157; 1.D.228.166; 1.D.228.169; 1.D.228.172; 1.D.228.175; 1.D.228.240; 1.D.228.244;
 1.D.229.228; 1.D.229.229; 1.D.229.230; 1.D.229.231; 1.D.229.236; 1.D.229.237; 1.D.229.238; 1.D.229.239;
 1.D.229.154; 1.D.229.157; 1.D.229.166; 1.D.229.169; 1.D.229.172; 1.D.229.175; 1.D.229.240; 1.D.229.244;
 1.D.230.228; 1.D.230.229; 1.D.230.230; 1.D.230.231; 1.D.230.236; 1.D.230.237; 1.D.230.238; 1.D.230.239;
 1.D.230.154; 1.D.230.157; 1.D.230.166; 1.D.230.169; 1.D.230.172; 1.D.230.175; 1.D.230.240; 1.D.230.244;
 1.D.231.228; 1.D.231.229; 1.D.231.230; 1.D.231.231; 1.D.231.236; 1.D.231.237; 1.D.231.238; 1.D.231.239;
 1.D.231.154; 1.D.231.157; 1.D.231.166; 1.D.231.169; 1.D.231.172; 1.D.231.175; 1.D.231.240; 1.D.231.244;
 1.D.236.228; 1.D.236.229; 1.D.236.230; 1.D.236.231; 1.D.236.236; 1.D.236.237; 1.D.236.238; 1.D.236.239;
 1.D.236.154; 1.D.236.157; 1.D.236.166; 1.D.236.169; 1.D.236.172; 1.D.236.175; 1.D.236.240; 1.D.236.244;
 1.D.237.228; 1.D.237.229; 1.D.237.230; 1.D.237.231; 1.D.237.236; 1.D.237.237; 1.D.237.238; 1.D.237.239;
 1.D.237.154; 1.D.237.157; 1.D.237.166; 1.D.237.169; 1.D.237.172; 1.D.237.175; 1.D.237.240; 1.D.237.244;
 1.D.238.228; 1.D.238.229; 1.D.238.230; 1.D.238.231; 1.D.238.236; 1.D.238.237; 1.D.238.238; 1.D.238.239;
 1.D.238.154; 1.D.238.157; 1.D.238.166; 1.D.238.169; 1.D.238.172; 1.D.238.175; 1.D.238.240; 1.D.238.244;

1.O.169.228; 1.O.169.229; 1.O.169.230; 1.O.169.231; 1.O.169.236; 1.O.169.237; 1.O.169.238; 1.O.169.239;
 1.O.169.154; 1.O.169.157; 1.O.169.166; 1.O.169.169; 1.O.169.172; 1.O.169.175; 1.O.169.240; 1.O.169.244;
 1.O.172.228; 1.O.172.229; 1.O.172.230; 1.O.172.231; 1.O.172.236; 1.O.172.237; 1.O.172.238; 1.O.172.239;
 1.O.172.154; 1.O.172.157; 1.O.172.166; 1.O.172.169; 1.O.172.172; 1.O.172.175; 1.O.172.240; 1.O.172.244;
 1.O.175.228; 1.O.175.229; 1.O.175.230; 1.O.175.231; 1.O.175.236; 1.O.175.237; 1.O.175.238; 1.O.175.239;
 1.O.175.154; 1.O.175.157; 1.O.175.166; 1.O.175.169; 1.O.175.172; 1.O.175.175; 1.O.175.240; 1.O.175.244;
 1.O.240.228; 1.O.240.229; 1.O.240.230; 1.O.240.231; 1.O.240.236; 1.O.240.237; 1.O.240.238; 1.O.240.239;
 1.O.240.154; 1.O.240.157; 1.O.240.166; 1.O.240.169; 1.O.240.172; 1.O.240.175; 1.O.240.240; 1.O.240.244;
 1.O.244.228; 1.O.244.229; 1.O.244.230; 1.O.244.231; 1.O.244.236; 1.O.244.237; 1.O.244.238; 1.O.244.239;
 1.O.244.154; 1.O.244.157; 1.O.244.166; 1.O.244.169; 1.O.244.172; 1.O.244.175; 1.O.244.240; 1.O.244.244;

전구 약물 1.P

1.P.228.228; 1.P.228.229; 1.P.228.230; 1.P.228.231; 1.P.228.236; 1.P.228.237; 1.P.228.238; 1.P.228.239;
 1.P.228.154; 1.P.228.157; 1.P.228.166; 1.P.228.169; 1.P.228.172; 1.P.228.175; 1.P.228.240; 1.P.228.244;
 1.P.229.228; 1.P.229.229; 1.P.229.230; 1.P.229.231; 1.P.229.236; 1.P.229.237; 1.P.229.238; 1.P.229.239;
 1.P.229.154; 1.P.229.157; 1.P.229.166; 1.P.229.169; 1.P.229.172; 1.P.229.175; 1.P.229.240; 1.P.229.244;
 1.P.230.228; 1.P.230.229; 1.P.230.230; 1.P.230.231; 1.P.230.236; 1.P.230.237; 1.P.230.238; 1.P.230.239;
 1.P.230.154; 1.P.230.157; 1.P.230.166; 1.P.230.169; 1.P.230.172; 1.P.230.175; 1.P.230.240; 1.P.230.244;
 1.P.231.228; 1.P.231.229; 1.P.231.230; 1.P.231.231; 1.P.231.236; 1.P.231.237; 1.P.231.238; 1.P.231.239;
 1.P.231.154; 1.P.231.157; 1.P.231.166; 1.P.231.169; 1.P.231.172; 1.P.231.175; 1.P.231.240; 1.P.231.244;
 1.P.236.228; 1.P.236.229; 1.P.236.230; 1.P.236.231; 1.P.236.236; 1.P.236.237; 1.P.236.238; 1.P.236.239;
 1.P.236.154; 1.P.236.157; 1.P.236.166; 1.P.236.169; 1.P.236.172; 1.P.236.175; 1.P.236.240; 1.P.236.244;
 1.P.237.228; 1.P.237.229; 1.P.237.230; 1.P.237.231; 1.P.237.236; 1.P.237.237; 1.P.237.238; 1.P.237.239;
 1.P.237.154; 1.P.237.157; 1.P.237.166; 1.P.237.169; 1.P.237.172; 1.P.237.175; 1.P.237.240; 1.P.237.244;
 1.P.238.228; 1.P.238.229; 1.P.238.230; 1.P.238.231; 1.P.238.236; 1.P.238.237; 1.P.238.238; 1.P.238.239;
 1.P.238.154; 1.P.238.157; 1.P.238.166; 1.P.238.169; 1.P.238.172; 1.P.238.175; 1.P.238.240; 1.P.238.244;
 1.P.239.228; 1.P.239.229; 1.P.239.230; 1.P.239.231; 1.P.239.236; 1.P.239.237; 1.P.239.238; 1.P.239.239;
 1.P.239.154; 1.P.239.157; 1.P.239.166; 1.P.239.169; 1.P.239.172; 1.P.239.175; 1.P.239.240; 1.P.239.244;
 1.P.154.228; 1.P.154.229; 1.P.154.230; 1.P.154.231; 1.P.154.236; 1.P.154.237; 1.P.154.238; 1.P.154.239;
 1.P.154.154; 1.P.154.157; 1.P.154.166; 1.P.154.169; 1.P.154.172; 1.P.154.175; 1.P.154.240; 1.P.154.244;
 1.P.157.228; 1.P.157.229; 1.P.157.230; 1.P.157.231; 1.P.157.236; 1.P.157.237; 1.P.157.238; 1.P.157.239;
 1.P.157.154; 1.P.157.157; 1.P.157.166; 1.P.157.169; 1.P.157.172; 1.P.157.175; 1.P.157.240; 1.P.157.244;
 1.P.166.228; 1.P.166.229; 1.P.166.230; 1.P.166.231; 1.P.166.236; 1.P.166.237; 1.P.166.238; 1.P.166.239;
 1.P.166.154; 1.P.166.157; 1.P.166.166; 1.P.166.169; 1.P.166.172; 1.P.166.175; 1.P.166.240; 1.P.166.244;
 1.P.169.228; 1.P.169.229; 1.P.169.230; 1.P.169.231; 1.P.169.236; 1.P.169.237; 1.P.169.238; 1.P.169.239;
 1.P.169.154; 1.P.169.157; 1.P.169.166; 1.P.169.169; 1.P.169.172; 1.P.169.175; 1.P.169.240; 1.P.169.244;
 1.P.172.228; 1.P.172.229; 1.P.172.230; 1.P.172.231; 1.P.172.236; 1.P.172.237; 1.P.172.238; 1.P.172.239;
 1.P.172.154; 1.P.172.157; 1.P.172.166; 1.P.172.169; 1.P.172.172; 1.P.172.175; 1.P.172.240; 1.P.172.244;
 1.P.175.228; 1.P.175.229; 1.P.175.230; 1.P.175.231; 1.P.175.236; 1.P.175.237; 1.P.175.238; 1.P.175.239;
 1.P.175.154; 1.P.175.157; 1.P.175.166; 1.P.175.169; 1.P.175.172; 1.P.175.175; 1.P.175.240; 1.P.175.244;
 1.P.240.228; 1.P.240.229; 1.P.240.230; 1.P.240.231; 1.P.240.236; 1.P.240.237; 1.P.240.238; 1.P.240.239;
 1.P.240.154; 1.P.240.157; 1.P.240.166; 1.P.240.169; 1.P.240.172; 1.P.240.175; 1.P.240.240; 1.P.240.244;
 1.P.244.228; 1.P.244.229; 1.P.244.230; 1.P.244.231; 1.P.244.236; 1.P.244.237; 1.P.244.238; 1.P.244.239;
 1.P.244.154; 1.P.244.157; 1.P.244.166; 1.P.244.169; 1.P.244.172; 1.P.244.175; 1.P.244.240; 1.P.244.244;

전구 약물 1.U

1.U.228.228; 1.U.228.229; 1.U.228.230; 1.U.228.231; 1.U.228.236; 1.U.228.237; 1.U.228.238; 1.U.228.239;
 1.U.228.154; 1.U.228.157; 1.U.228.166; 1.U.228.169; 1.U.228.172; 1.U.228.175; 1.U.228.240; 1.U.228.244;
 1.U.229.228; 1.U.229.229; 1.U.229.230; 1.U.229.231; 1.U.229.236; 1.U.229.237; 1.U.229.238; 1.U.229.239;
 1.U.229.154; 1.U.229.157; 1.U.229.166; 1.U.229.169; 1.U.229.172; 1.U.229.175; 1.U.229.240; 1.U.229.244;
 1.U.230.228; 1.U.230.229; 1.U.230.230; 1.U.230.231; 1.U.230.236; 1.U.230.237; 1.U.230.238; 1.U.230.239;
 1.U.230.154; 1.U.230.157; 1.U.230.166; 1.U.230.169; 1.U.230.172; 1.U.230.175; 1.U.230.240; 1.U.230.244;

2.D.240.228; 2.D.240.229; 2.D.240.230; 2.D.240.231; 2.D.240.236; 2.D.240.237; 2.D.240.238; 2.D.240.239;
2.D.240.154; 2.D.240.157; 2.D.240.166; 2.D.240.169; 2.D.240.172; 2.D.240.175; 2.D.240.240; 2.D.240.244;
2.D.244.228; 2.D.244.229; 2.D.244.230; 2.D.244.231; 2.D.244.236; 2.D.244.237; 2.D.244.238; 2.D.244.239;
2.D.244.154; 2.D.244.157; 2.D.244.166; 2.D.244.169; 2.D.244.172; 2.D.244.175; 2.D.244.240; 2.D.244.244;

전구 약물 2.E

2.E.228.228; 2.E.228.229; 2.E.228.230; 2.E.228.231; 2.E.228.236; 2.E.228.237; 2.E.228.238; 2.E.228.239;
2.E.228.154; 2.E.228.157; 2.E.228.166; 2.E.228.169; 2.E.228.172; 2.E.228.175; 2.E.228.240; 2.E.228.244;
2.E.229.228; 2.E.229.229; 2.E.229.230; 2.E.229.231; 2.E.229.236; 2.E.229.237; 2.E.229.238; 2.E.229.239;
2.E.229.154; 2.E.229.157; 2.E.229.166; 2.E.229.169; 2.E.229.172; 2.E.229.175; 2.E.229.240; 2.E.229.244;
2.E.230.228; 2.E.230.229; 2.E.230.230; 2.E.230.231; 2.E.230.236; 2.E.230.237; 2.E.230.238; 2.E.230.239;
2.E.230.154; 2.E.230.157; 2.E.230.166; 2.E.230.169; 2.E.230.172; 2.E.230.175; 2.E.230.240; 2.E.230.244;
2.E.231.228; 2.E.231.229; 2.E.231.230; 2.E.231.231; 2.E.231.236; 2.E.231.237; 2.E.231.238; 2.E.231.239;
2.E.231.154; 2.E.231.157; 2.E.231.166; 2.E.231.169; 2.E.231.172; 2.E.231.175; 2.E.231.240; 2.E.231.244;
2.E.236.228; 2.E.236.229; 2.E.236.230; 2.E.236.231; 2.E.236.236; 2.E.236.237; 2.E.236.238; 2.E.236.239;
2.E.236.154; 2.E.236.157; 2.E.236.166; 2.E.236.169; 2.E.236.172; 2.E.236.175; 2.E.236.240; 2.E.236.244;
2.E.237.228; 2.E.237.229; 2.E.237.230; 2.E.237.231; 2.E.237.236; 2.E.237.237; 2.E.237.238; 2.E.237.239;
2.E.237.154; 2.E.237.157; 2.E.237.166; 2.E.237.169; 2.E.237.172; 2.E.237.175; 2.E.237.240; 2.E.237.244;
2.E.238.228; 2.E.238.229; 2.E.238.230; 2.E.238.231; 2.E.238.236; 2.E.238.237; 2.E.238.238; 2.E.238.239;
2.E.238.154; 2.E.238.157; 2.E.238.166; 2.E.238.169; 2.E.238.172; 2.E.238.175; 2.E.238.240; 2.E.238.244;
2.E.239.228; 2.E.239.229; 2.E.239.230; 2.E.239.231; 2.E.239.236; 2.E.239.237; 2.E.239.238; 2.E.239.239;
2.E.239.154; 2.E.239.157; 2.E.239.166; 2.E.239.169; 2.E.239.172; 2.E.239.175; 2.E.239.240; 2.E.239.244;
2.E.154.228; 2.E.154.229; 2.E.154.230; 2.E.154.231; 2.E.154.236; 2.E.154.237; 2.E.154.238; 2.E.154.239;
2.E.154.154; 2.E.154.157; 2.E.154.166; 2.E.154.169; 2.E.154.172; 2.E.154.175; 2.E.154.240; 2.E.154.244;
2.E.157.228; 2.E.157.229; 2.E.157.230; 2.E.157.231; 2.E.157.236; 2.E.157.237; 2.E.157.238; 2.E.157.239;
2.E.157.154; 2.E.157.157; 2.E.157.166; 2.E.157.169; 2.E.157.172; 2.E.157.175; 2.E.157.240; 2.E.157.244;
2.E.166.228; 2.E.166.229; 2.E.166.230; 2.E.166.231; 2.E.166.236; 2.E.166.237; 2.E.166.238; 2.E.166.239;
2.E.166.154; 2.E.166.157; 2.E.166.166; 2.E.166.169; 2.E.166.172; 2.E.166.175; 2.E.166.240; 2.E.166.244;
2.E.169.228; 2.E.169.229; 2.E.169.230; 2.E.169.231; 2.E.169.236; 2.E.169.237; 2.E.169.238; 2.E.169.239;
2.E.169.154; 2.E.169.157; 2.E.169.166; 2.E.169.169; 2.E.169.172; 2.E.169.175; 2.E.169.240; 2.E.169.244;
2.E.172.228; 2.E.172.229; 2.E.172.230; 2.E.172.231; 2.E.172.236; 2.E.172.237; 2.E.172.238; 2.E.172.239;
2.E.172.154; 2.E.172.157; 2.E.172.166; 2.E.172.169; 2.E.172.172; 2.E.172.175; 2.E.172.240; 2.E.172.244;
2.E.175.228; 2.E.175.229; 2.E.175.230; 2.E.175.231; 2.E.175.236; 2.E.175.237; 2.E.175.238; 2.E.175.239;
2.E.175.154; 2.E.175.157; 2.E.175.166; 2.E.175.169; 2.E.175.172; 2.E.175.175; 2.E.175.240; 2.E.175.244;
2.E.240.228; 2.E.240.229; 2.E.240.230; 2.E.240.231; 2.E.240.236; 2.E.240.237; 2.E.240.238; 2.E.240.239;
2.E.240.154; 2.E.240.157; 2.E.240.166; 2.E.240.169; 2.E.240.172; 2.E.240.175; 2.E.240.240; 2.E.240.244;
2.E.244.228; 2.E.244.229; 2.E.244.230; 2.E.244.231; 2.E.244.236; 2.E.244.237; 2.E.244.238; 2.E.244.239;
2.E.244.154; 2.E.244.157; 2.E.244.166; 2.E.244.169; 2.E.244.172; 2.E.244.175; 2.E.244.240; 2.E.244.244;

전구 약물 2.G

2.G.228.228; 2.G.228.229; 2.G.228.230; 2.G.228.231; 2.G.228.236; 2.G.228.237; 2.G.228.238; 2.G.228.239;
2.G.228.154; 2.G.228.157; 2.G.228.166; 2.G.228.169; 2.G.228.172; 2.G.228.175; 2.G.228.240; 2.G.228.244;
2.G.229.228; 2.G.229.229; 2.G.229.230; 2.G.229.231; 2.G.229.236; 2.G.229.237; 2.G.229.238; 2.G.229.239;
2.G.229.154; 2.G.229.157; 2.G.229.166; 2.G.229.169; 2.G.229.172; 2.G.229.175; 2.G.229.240; 2.G.229.244;
2.G.230.228; 2.G.230.229; 2.G.230.230; 2.G.230.231; 2.G.230.236; 2.G.230.237; 2.G.230.238; 2.G.230.239;
2.G.230.154; 2.G.230.157; 2.G.230.166; 2.G.230.169; 2.G.230.172; 2.G.230.175; 2.G.230.240; 2.G.230.244;
2.G.231.228; 2.G.231.229; 2.G.231.230; 2.G.231.231; 2.G.231.236; 2.G.231.237; 2.G.231.238; 2.G.231.239;
2.G.231.154; 2.G.231.157; 2.G.231.166; 2.G.231.169; 2.G.231.172; 2.G.231.175; 2.G.231.240; 2.G.231.244;
2.G.236.228; 2.G.236.229; 2.G.236.230; 2.G.236.231; 2.G.236.236; 2.G.236.237; 2.G.236.238; 2.G.236.239;
2.G.236.154; 2.G.236.157; 2.G.236.166; 2.G.236.169; 2.G.236.172; 2.G.236.175; 2.G.236.240; 2.G.236.244;
2.G.237.228; 2.G.237.229; 2.G.237.230; 2.G.237.231; 2.G.237.236; 2.G.237.237; 2.G.237.238; 2.G.237.239;
2.G.237.154; 2.G.237.157; 2.G.237.166; 2.G.237.169; 2.G.237.172; 2.G.237.175; 2.G.237.240; 2.G.237.244;

2.L.157.228; 2.L.157.229; 2.L.157.230; 2.L.157.231; 2.L.157.236; 2.L.157.237; 2.L.157.238; 2.L.157.239;
 2.L.157.154; 2.L.157.157; 2.L.157.166; 2.L.157.169; 2.L.157.172; 2.L.157.175; 2.L.157.240; 2.L.157.244;
 2.L.166.228; 2.L.166.229; 2.L.166.230; 2.L.166.231; 2.L.166.236; 2.L.166.237; 2.L.166.238; 2.L.166.239;
 2.L.166.154; 2.L.166.157; 2.L.166.166; 2.L.166.169; 2.L.166.172; 2.L.166.175; 2.L.166.240; 2.L.166.244;
 2.L.169.228; 2.L.169.229; 2.L.169.230; 2.L.169.231; 2.L.169.236; 2.L.169.237; 2.L.169.238; 2.L.169.239;
 2.L.169.154; 2.L.169.157; 2.L.169.166; 2.L.169.169; 2.L.169.172; 2.L.169.175; 2.L.169.240; 2.L.169.244;
 2.L.172.228; 2.L.172.229; 2.L.172.230; 2.L.172.231; 2.L.172.236; 2.L.172.237; 2.L.172.238; 2.L.172.239;
 2.L.172.154; 2.L.172.157; 2.L.172.166; 2.L.172.169; 2.L.172.172; 2.L.172.175; 2.L.172.240; 2.L.172.244;
 2.L.175.228; 2.L.175.229; 2.L.175.230; 2.L.175.231; 2.L.175.236; 2.L.175.237; 2.L.175.238; 2.L.175.239;
 2.L.175.154; 2.L.175.157; 2.L.175.166; 2.L.175.169; 2.L.175.172; 2.L.175.175; 2.L.175.240; 2.L.175.244;
 2.L.240.228; 2.L.240.229; 2.L.240.230; 2.L.240.231; 2.L.240.236; 2.L.240.237; 2.L.240.238; 2.L.240.239;
 2.L.240.154; 2.L.240.157; 2.L.240.166; 2.L.240.169; 2.L.240.172; 2.L.240.175; 2.L.240.240; 2.L.240.244;
 2.L.244.228; 2.L.244.229; 2.L.244.230; 2.L.244.231; 2.L.244.236; 2.L.244.237; 2.L.244.238; 2.L.244.239;
 2.L.244.154; 2.L.244.157; 2.L.244.166; 2.L.244.169; 2.L.244.172; 2.L.244.175; 2.L.244.240; 2.L.244.244;

전구 약물 2.O

2.O.228.228; 2.O.228.229; 2.O.228.230; 2.O.228.231; 2.O.228.236; 2.O.228.237; 2.O.228.238; 2.O.228.239;
 2.O.228.154; 2.O.228.157; 2.O.228.166; 2.O.228.169; 2.O.228.172; 2.O.228.175; 2.O.228.240; 2.O.228.244;
 2.O.229.228; 2.O.229.229; 2.O.229.230; 2.O.229.231; 2.O.229.236; 2.O.229.237; 2.O.229.238; 2.O.229.239;
 2.O.229.154; 2.O.229.157; 2.O.229.166; 2.O.229.169; 2.O.229.172C2.O.229.175; 2.O.229.240; 2.O.229.244;
 2.O.230.228; 2.O.230.229; 2.O.230.230; 2.O.230.231; 2.O.230.236; 2.O.230.237; 2.O.230.238; 2.O.230.239;
 2.O.230.154; 2.O.230.157; 2.O.230.166; 2.O.230.169; 2.O.230.172; 2.O.230.175; 2.O.230.240; 2.O.230.244;
 2.O.231.228; 2.O.231.229; 2.O.231.230; 2.O.231.231; 2.O.231.236; 2.O.231.237; 2.O.231.238; 2.O.231.239;
 2.O.231.154; 2.O.231.157; 2.O.231.166; 2.O.231.169; 2.O.231.172; 2.O.231.175; 2.O.231.240; 2.O.231.244;
 2.O.236.228; 2.O.236.229; 2.O.236.230; 2.O.236.231; 2.O.236.236; 2.O.236.237; 2.O.236.238; 2.O.236.239;
 2.O.236.154; 2.O.236.157; 2.O.236.166; 2.O.236.169; 2.O.236.172; 2.O.236.175; 2.O.236.240; 2.O.236.244;
 2.O.237.228; 2.O.237.229; 2.O.237.230; 2.O.237.231; 2.O.237.236; 2.O.237.237; 2.O.237.238; 2.O.237.239;
 2.O.237.154; 2.O.237.157; 2.O.237.166; 2.O.237.169; 2.O.237.172; 2.O.237.175; 2.O.237.240; 2.O.237.244;
 2.O.238.228; 2.O.238.229; 2.O.238.230; 2.O.238.231; 2.O.238.236; 2.O.238.237; 2.O.238.238; 2.O.238.239;
 2.O.238.154; 2.O.238.157; 2.O.238.166; 2.O.238.169; 2.O.238.172; 2.O.238.175; 2.O.238.240; 2.O.238.244;
 2.O.239.228; 2.O.239.229; 2.O.239.230; 2.O.239.231; 2.O.239.236; 2.O.239.237; 2.O.239.238; 2.O.239.239;
 2.O.239.154; 2.O.239.157; 2.O.239.166; 2.O.239.169; 2.O.239.172; 2.O.239.175; 2.O.239.240; 2.O.239.244;
 2.O.154.228; 2.O.154.229; 2.O.154.230; 2.O.154.231; 2.O.154.236; 2.O.154.237; 2.O.154.238; 2.O.154.239;
 2.O.154.154; 2.O.154.157; 2.O.154.166; 2.O.154.169; 2.O.154.172; 2.O.154.175; 2.O.154.240; 2.O.154.244;
 2.O.157.228; 2.O.157.229; 2.O.157.230; 2.O.157.231; 2.O.157.236; 2.O.157.237; 2.O.157.238; 2.O.157.239;
 2.O.157.154; 2.O.157.157; 2.O.157.166; 2.O.157.169; 2.O.157.172; 2.O.157.175; 2.O.157.240; 2.O.157.244;
 2.O.166.228; 2.O.166.229; 2.O.166.230; 2.O.166.231; 2.O.166.236; 2.O.166.237; 2.O.166.238; 2.O.166.239;
 2.O.166.154; 2.O.166.157; 2.O.166.166; 2.O.166.169; 2.O.166.172; 2.O.166.175; 2.O.166.240; 2.O.166.244;
 2.O.169.228; 2.O.169.229; 2.O.169.230; 2.O.169.231; 2.O.169.236; 2.O.169.237; 2.O.169.238; 2.O.169.239;
 2.O.169.154; 2.O.169.157; 2.O.169.166; 2.O.169.169; 2.O.169.172; 2.O.169.175; 2.O.169.240; 2.O.169.244;
 2.O.172.228; 2.O.172.229; 2.O.172.230; 2.O.172.231; 2.O.172.236; 2.O.172.237; 2.O.172.238; 2.O.172.239;
 2.O.172.154; 2.O.172.157; 2.O.172.166; 2.O.172.169; 2.O.172.172; 2.O.172.175; 2.O.172.240; 2.O.172.244;
 2.O.175.228; 2.O.175.229; 2.O.175.230; 2.O.175.231; 2.O.175.236; 2.O.175.237; 2.O.175.238; 2.O.175.239;
 2.O.175.154; 2.O.175.157; 2.O.175.166; 2.O.175.169; 2.O.175.172; 2.O.175.175; 2.O.175.240; 2.O.175.244;
 2.O.240.228; 2.O.240.229; 2.O.240.230; 2.O.240.231; 2.O.240.236; 2.O.240.237; 2.O.240.238; 2.O.240.239;
 2.O.240.154; 2.O.240.157; 2.O.240.166; 2.O.240.169; 2.O.240.172; 2.O.240.175; 2.O.240.240; 2.O.240.244;
 2.O.244.228; 2.O.244.229; 2.O.244.230; 2.O.244.231; 2.O.244.236; 2.O.244.237; 2.O.244.238; 2.O.244.239;
 2.O.244.154; 2.O.244.157; 2.O.244.166; 2.O.244.169; 2.O.244.172; 2.O.244.175; 2.O.244.240; 2.O.244.244;

전구 약물 2.P

2.P.228.228; 2.P.228.229; 2.P.228.230; 2.P.228.231; 2.P.228.236; 2.P.228.237; 2.P.228.238; 2.P.228.239;
 2.P.228.154; 2.P.228.157; 2.P.228.166; 2.P.228.169; 2.P.228.172; 2.P.228.175; 2.P.228.240; 2.P.228.244;

3.B.172.228; 3.B.172.229; 3.B.172.230; 3.B.172.231; 3.B.172.236; 3.B.172.237; 3.B.172.238; 3.B.172.239;
 3.B.172.154; 3.B.172.157; 3.B.172.166; 3.B.172.169; 3.B.172.172; 3.B.172.175; 3.B.172.240; 3.B.172.244;
 3.B.175.228; 3.B.175.229; 3.B.175.230; 3.B.175.231; 3.B.175.236; 3.B.175.237; 3.B.175.238; 3.B.175.239;
 3.B.175.154; 3.B.175.157; 3.B.175.166; 3.B.175.169; 3.B.175.172; 3.B.175.175; 3.B.175.240; 3.B.175.244;
 3.B.240.228; 3.B.240.229; 3.B.240.230; 3.B.240.231; 3.B.240.236; 3.B.240.237; 3.B.240.238; 3.B.240.239;
 3.B.240.154; 3.B.240.157; 3.B.240.166; 3.B.240.169; 3.B.240.172; 3.B.240.175; 3.B.240.240; 3.B.240.244;
 3.B.244.228; 3.B.244.229; 3.B.244.230; 3.B.244.231; 3.B.244.236; 3.B.244.237; 3.B.244.238; 3.B.244.239;
 3.B.244.154; 3.B.244.157; 3.B.244.166; 3.B.244.169; 3.B.244.172; 3.B.244.175; 3.B.244.240; 3.B.244.244;

전구 약물 3.D

3.D.228.228; 3.D.228.229; 3.D.228.230; 3.D.228.231; 3.D.228.236; 3.D.228.237; 3.D.228.238; 3.D.228.239;
 3.D.228.154; 3.D.228.157; 3.D.228.166; 3.D.228.169; 3.D.228.172; 3.D.228.175; 3.D.228.240; 3.D.228.244;
 3.D.229.228; 3.D.229.229; 3.D.229.230; 3.D.229.231; 3.D.229.236; 3.D.229.237; 3.D.229.238; 3.D.229.239;
 3.D.229.154; 3.D.229.157; 3.D.229.166; 3.D.229.169; 3.D.229.172; 3.D.229.175; 3.D.229.240; 3.D.229.244;
 3.D.230.228; 3.D.230.229; 3.D.230.230; 3.D.230.231; 3.D.230.236; 3.D.230.237; 3.D.230.238; 3.D.230.239;
 3.D.230.154; 3.D.230.157; 3.D.230.166; 3.D.230.169; 3.D.230.172; 3.D.230.175; 3.D.230.240; 3.D.230.244;
 3.D.231.228; 3.D.231.229; 3.D.231.230; 3.D.231.231; 3.D.231.236; 3.D.231.237; 3.D.231.238; 3.D.231.239;
 3.D.231.154; 3.D.231.157; 3.D.231.166; 3.D.231.169; 3.D.231.172; 3.D.231.175; 3.D.231.240; 3.D.231.244;
 3.D.236.228; 3.D.236.229; 3.D.236.230; 3.D.236.231; 3.D.236.236; 3.D.236.237; 3.D.236.238; 3.D.236.239;
 3.D.236.154; 3.D.236.157; 3.D.236.166; 3.D.236.169; 3.D.236.172; 3.D.236.175; 3.D.236.240; 3.D.236.244;
 3.D.237.228; 3.D.237.229; 3.D.237.230; 3.D.237.231; 3.D.237.236; 3.D.237.237; 3.D.237.238; 3.D.237.239;
 3.D.237.154; 3.D.237.157; 3.D.237.166; 3.D.237.169; 3.D.237.172; 3.D.237.175; 3.D.237.240; 3.D.237.244;
 3.D.238.228; 3.D.238.229; 3.D.238.230; 3.D.238.231; 3.D.238.236; 3.D.238.237; 3.D.238.238; 3.D.238.239;
 3.D.238.154; 3.D.238.157; 3.D.238.166; 3.D.238.169; 3.D.238.172; 3.D.238.175; 3.D.238.240; 3.D.238.244;
 3.D.239.228; 3.D.239.229; 3.D.239.230; 3.D.239.231; 3.D.239.236; 3.D.239.237; 3.D.239.238; 3.D.239.239;
 3.D.239.154; 3.D.239.157; 3.D.239.166; 3.D.239.169; 3.D.239.172; 3.D.239.175; 3.D.239.240; 3.D.239.244;
 3.D.154.228; 3.D.154.229; 3.D.154.230; 3.D.154.231; 3.D.154.236; 3.D.154.237; 3.D.154.238; 3.D.154.239;
 3.D.154.154; 3.D.154.157; 3.D.154.166; 3.D.154.169; 3.D.154.172; 3.D.154.175; 3.D.154.240; 3.D.154.244;
 3.D.157.228; 3.D.157.229; 3.D.157.230; 3.D.157.231; 3.D.157.236; 3.D.157.237; 3.D.157.238; 3.D.157.239;
 3.D.157.154; 3.D.157.157; 3.D.157.166; 3.D.157.169; 3.D.157.172; 3.D.157.175; 3.D.157.240; 3.D.157.244;
 3.D.166.228; 3.D.166.229; 3.D.166.230; 3.D.166.231; 3.D.166.236; 3.D.166.237; 3.D.166.238; 3.D.166.239;
 3.D.166.154; 3.D.166.157; 3.D.166.166; 3.D.166.169; 3.D.166.172; 3.D.166.175; 3.D.166.240; 3.D.166.244;
 3.D.169.228; 3.D.169.229; 3.D.169.230; 3.D.169.231; 3.D.169.236; 3.D.169.237; 3.D.169.238; 3.D.169.239;
 3.D.169.154; 3.D.169.157; 3.D.169.166; 3.D.169.169; 3.D.169.172; 3.D.169.175; 3.D.169.240; 3.D.169.244;
 3.D.172.228; 3.D.172.229; 3.D.172.230; 3.D.172.231; 3.D.172.236; 3.D.172.237; 3.D.172.238; 3.D.172.239;
 3.D.172.154; 3.D.172.157; 3.D.172.166; 3.D.172.169; 3.D.172.172; 3.D.172.175; 3.D.172.240; 3.D.172.244;
 3.D.175.228; 3.D.175.229; 3.D.175.230; 3.D.175.231; 3.D.175.236; 3.D.175.237; 3.D.175.238; 3.D.175.239;
 3.D.175.154; 3.D.175.157; 3.D.175.166; 3.D.175.169; 3.D.175.172; 3.D.175.175; 3.D.175.240; 3.D.175.244;
 3.D.240.228; 3.D.240.229; 3.D.240.230; 3.D.240.231; 3.D.240.236; 3.D.240.237; 3.D.240.238; 3.D.240.239;
 3.D.240.154; 3.D.240.157; 3.D.240.166; 3.D.240.169; 3.D.240.172; 3.D.240.175; 3.D.240.240; 3.D.240.244;
 3.D.244.228; 3.D.244.229; 3.D.244.230; 3.D.244.231; 3.D.244.236; 3.D.244.237; 3.D.244.238; 3.D.244.239;
 3.D.244.154; 3.D.244.157; 3.D.244.166; 3.D.244.169; 3.D.244.172; 3.D.244.175; 3.D.244.240; 3.D.244.244;

전구 약물 3.E

3.E.228.228; 3.E.228.229; 3.E.228.230; 3.E.228.231; 3.E.228.236; 3.E.228.237; 3.E.228.238; 3.E.228.239;
 3.E.228.154; 3.E.228.157; 3.E.228.166; 3.E.228.169; 3.E.228.172; 3.E.228.175; 3.E.228.240; 3.E.228.244;
 3.E.229.228; 3.E.229.229; 3.E.229.230; 3.E.229.231; 3.E.229.236; 3.E.229.237; 3.E.229.238; 3.E.229.239;
 3.E.229.154; 3.E.229.157; 3.E.229.166; 3.E.229.169; 3.E.229.172; 3.E.229.175; 3.E.229.240; 3.E.229.244;
 3.E.230.228; 3.E.230.229; 3.E.230.230; 3.E.230.231; 3.E.230.236; 3.E.230.237; 3.E.230.238; 3.E.230.239;
 3.E.230.154; 3.E.230.157; 3.E.230.166; 3.E.230.169; 3.E.230.172; 3.E.230.175; 3.E.230.240; 3.E.230.244;
 3.E.231.228; 3.E.231.229; 3.E.231.230; 3.E.231.231; 3.E.231.236; 3.E.231.237; 3.E.231.238; 3.E.231.239;
 3.E.231.154; 3.E.231.157; 3.E.231.166; 3.E.231.169; 3.E.231.172; 3.E.231.175; 3.E.231.240; 3.E.231.244;

3.Y.157.228; 3.Y.157.229; 3.Y.157.230; 3.Y.157.231; 3.Y.157.236; 3.Y.157.237; 3.Y.157.238; 3.Y.157.239;
 3.Y.157.154; 3.Y.157.157; 3.Y.157.166; 3.Y.157.169; 3.Y.157.172; 3.Y.157.175; 3.Y.157.240; 3.Y.157.244;
 3.Y.166.228; 3.Y.166.229; 3.Y.166.230; 3.Y.166.231; 3.Y.166.236; 3.Y.166.237; 3.Y.166.238; 3.Y.166.239;
 3.Y.166.154; 3.Y.166.157; 3.Y.166.166; 3.Y.166.169; 3.Y.166.172; 3.Y.166.175; 3.Y.166.240; 3.Y.166.244;
 3.Y.169.228; 3.Y.169.229; 3.Y.169.230; 3.Y.169.231; 3.Y.169.236; 3.Y.169.237; 3.Y.169.238; 3.Y.169.239;
 3.Y.169.154; 3.Y.169.157; 3.Y.169.166; 3.Y.169.169; 3.Y.169.172; 3.Y.169.175; 3.Y.169.240; 3.Y.169.244;
 3.Y.172.228; 3.Y.172.229; 3.Y.172.230; 3.Y.172.231; 3.Y.172.236; 3.Y.172.237; 3.Y.172.238; 3.Y.172.239;
 3.Y.172.154; 3.Y.172.157; 3.Y.172.166; 3.Y.172.169; 3.Y.172.172; 3.Y.172.175; 3.Y.172.240; 3.Y.172.244;
 3.Y.175.228; 3.Y.175.229; 3.Y.175.230; 3.Y.175.231; 3.Y.175.236; 3.Y.175.237; 3.Y.175.238; 3.Y.175.239;
 3.Y.175.154; 3.Y.175.157; 3.Y.175.166; 3.Y.175.169; 3.Y.175.172; 3.Y.175.175; 3.Y.175.240; 3.Y.175.244;
 3.Y.240.228; 3.Y.240.229; 3.Y.240.230; 3.Y.240.231; 3.Y.240.236; 3.Y.240.237; 3.Y.240.238; 3.Y.240.239;
 3.Y.240.154; 3.Y.240.157; 3.Y.240.166; 3.Y.240.169; 3.Y.240.172; 3.Y.240.175; 3.Y.240.240; 3.Y.240.244;
 3.Y.244.228; 3.Y.244.229; 3.Y.244.230; 3.Y.244.231; 3.Y.244.236; 3.Y.244.237; 3.Y.244.238; 3.Y.244.239;
 3.Y.244.154; 3.Y.244.157; 3.Y.244.166; 3.Y.244.169; 3.Y.244.172; 3.Y.244.175; 3.Y.244.240; 3.Y.244.244;

Prodrugs of 4.B

4.B.228.228; 4.B.228.229; 4.B.228.230; 4.B.228.231; 4.B.228.236; 4.B.228.237; 4.B.228.238; 4.B.228.239;
 4.B.228.154; 4.B.228.157; 4.B.228.166; 4.B.228.169; 4.B.228.172; 4.B.228.175; 4.B.228.240; 4.B.228.244;
 4.B.229.228; 4.B.229.229; 4.B.229.230; 4.B.229.231; 4.B.229.236; 4.B.229.237; 4.B.229.238; 4.B.229.239;
 4.B.229.154; 4.B.229.157; 4.B.229.166; 4.B.229.169; 4.B.229.172; 4.B.229.175; 4.B.229.240; 4.B.229.244;
 4.B.230.228; 4.B.230.229; 4.B.230.230; 4.B.230.231; 4.B.230.236; 4.B.230.237; 4.B.230.238; 4.B.230.239;
 4.B.230.154; 4.B.230.157; 4.B.230.166; 4.B.230.169; 4.B.230.172; 4.B.230.175; 4.B.230.240; 4.B.230.244;
 4.B.231.228; 4.B.231.229; 4.B.231.230; 4.B.231.231; 4.B.231.236; 4.B.231.237; 4.B.231.238; 4.B.231.239;
 4.B.231.154; 4.B.231.157; 4.B.231.166; 4.B.231.169; 4.B.231.172; 4.B.231.175; 4.B.231.240; 4.B.231.244;
 4.B.236.228; 4.B.236.229; 4.B.236.230; 4.B.236.231; 4.B.236.236; 4.B.236.237; 4.B.236.238; 4.B.236.239;
 4.B.236.154; 4.B.236.157; 4.B.236.166; 4.B.236.169; 4.B.236.172; 4.B.236.175; 4.B.236.240; 4.B.236.244;
 4.B.237.228; 4.B.237.229; 4.B.237.230; 4.B.237.231; 4.B.237.236; 4.B.237.237; 4.B.237.238; 4.B.237.239;
 4.B.237.154; 4.B.237.157; 4.B.237.166; 4.B.237.169; 4.B.237.172; 4.B.237.175; 4.B.237.240; 4.B.237.244;
 4.B.238.228; 4.B.238.229; 4.B.238.230; 4.B.238.231; 4.B.238.236; 4.B.238.237; 4.B.238.238; 4.B.238.239;
 4.B.238.154; 4.B.238.157; 4.B.238.166; 4.B.238.169; 4.B.238.172; 4.B.238.175; 4.B.238.240; 4.B.238.244;
 4.B.239.228; 4.B.239.229; 4.B.239.230; 4.B.239.231; 4.B.239.236; 4.B.239.237; 4.B.239.238; 4.B.239.239;
 4.B.239.154; 4.B.239.157; 4.B.239.166; 4.B.239.169; 4.B.239.172; 4.B.239.175; 4.B.239.240; 4.B.239.244;
 4.B.154.228; 4.B.154.229; 4.B.154.230; 4.B.154.231; 4.B.154.236; 4.B.154.237; 4.B.154.238; 4.B.154.239;
 4.B.154.154; 4.B.154.157; 4.B.154.166; 4.B.154.169; 4.B.154.172; 4.B.154.175; 4.B.154.240; 4.B.154.244;
 4.B.157.228; 4.B.157.229; 4.B.157.230; 4.B.157.231; 4.B.157.236; 4.B.157.237; 4.B.157.238; 4.B.157.239;
 4.B.157.154; 4.B.157.157; 4.B.157.166; 4.B.157.169; 4.B.157.172; 4.B.157.175; 4.B.157.240; 4.B.157.244;
 4.B.166.228; 4.B.166.229; 4.B.166.230; 4.B.166.231; 4.B.166.236; 4.B.166.237; 4.B.166.238; 4.B.166.239;
 4.B.166.154; 4.B.166.157; 4.B.166.166; 4.B.166.169; 4.B.166.172; 4.B.166.175; 4.B.166.240; 4.B.166.244;
 4.B.169.228; 4.B.169.229; 4.B.169.230; 4.B.169.231; 4.B.169.236; 4.B.169.237; 4.B.169.238; 4.B.169.239;
 4.B.169.154; 4.B.169.157; 4.B.169.166; 4.B.169.169; 4.B.169.172; 4.B.169.175; 4.B.169.240; 4.B.169.244;
 4.B.172.228; 4.B.172.229; 4.B.172.230; 4.B.172.231; 4.B.172.236; 4.B.172.237; 4.B.172.238; 4.B.172.239;
 4.B.172.154; 4.B.172.157; 4.B.172.166; 4.B.172.169; 4.B.172.172; 4.B.172.175; 4.B.172.240; 4.B.172.244;
 4.B.175.228; 4.B.175.229; 4.B.175.230; 4.B.175.231; 4.B.175.236; 4.B.175.237; 4.B.175.238; 4.B.175.239;
 4.B.175.154; 4.B.175.157; 4.B.175.166; 4.B.175.169; 4.B.175.172; 4.B.175.175; 4.B.175.240; 4.B.175.244;
 4.B.240.228; 4.B.240.229; 4.B.240.230; 4.B.240.231; 4.B.240.236; 4.B.240.237; 4.B.240.238; 4.B.240.239;
 4.B.240.154; 4.B.240.157; 4.B.240.166; 4.B.240.169; 4.B.240.172; 4.B.240.175; 4.B.240.240; 4.B.240.244;
 4.B.244.228; 4.B.244.229; 4.B.244.230; 4.B.244.231; 4.B.244.236; 4.B.244.237; 4.B.244.238; 4.B.244.239;
 4.B.244.154; 4.B.244.157; 4.B.244.166; 4.B.244.169; 4.B.244.172; 4.B.244.175; 4.B.244.240; 4.B.244.244;

전구 약물 4.D

4.D.228.228; 4.D.228.229; 4.D.228.230; 4.D.228.231; 4.D.228.236; 4.D.228.237; 4.D.228.238; 4.D.228.239;
 4.D.228.154; 4.D.228.157; 4.D.228.166; 4.D.228.169; 4.D.228.172; 4.D.228.175; 4.D.228.240; 4.D.228.244;

4.E.166.154; 4.E.166.157; 4.E.166.166; 4.E.166.169; 4.E.166.172; 4.E.166.175; 4.E.166.240; 4.E.166.244;
 4.E.169.228; 4.E.169.229; 4.E.169.230; 4.E.169.231; 4.E.169.236; 4.E.169.237; 4.E.169.238; 4.E.169.239;
 4.E.169.154; 4.E.169.157; 4.E.169.166; 4.E.169.169; 4.E.169.172; 4.E.169.175; 4.E.169.240; 4.E.169.244;
 4.E.172.228; 4.E.172.229; 4.E.172.230; 4.E.172.231; 4.E.172.236; 4.E.172.237; 4.E.172.238; 4.E.172.239;
 4.E.172.154; 4.E.172.157; 4.E.172.166; 4.E.172.169; 4.E.172.172; 4.E.172.175; 4.E.172.240; 4.E.172.244;
 4.E.175.228; 4.E.175.229; 4.E.175.230; 4.E.175.231; 4.E.175.236; 4.E.175.237; 4.E.175.238; 4.E.175.239;
 4.E.175.154; 4.E.175.157; 4.E.175.166; 4.E.175.169; 4.E.175.172; 4.E.175.175; 4.E.175.240; 4.E.175.244;
 4.E.240.228; 4.E.240.229; 4.E.240.230; 4.E.240.231; 4.E.240.236; 4.E.240.237; 4.E.240.238; 4.E.240.239;
 4.E.240.154; 4.E.240.157; 4.E.240.166; 4.E.240.169; 4.E.240.172; 4.E.240.175; 4.E.240.240; 4.E.240.244;
 4.E.244.228; 4.E.244.229; 4.E.244.230; 4.E.244.231; 4.E.244.236; 4.E.244.237; 4.E.244.238; 4.E.244.239;
 4.E.244.154; 4.E.244.157; 4.E.244.166; 4.E.244.169; 4.E.244.172; 4.E.244.175; 4.E.244.240; 4.E.244.244;

전구 약물 4.G

4.G.228.228; 4.G.228.229; 4.G.228.230; 4.G.228.231; 4.G.228.236; 4.G.228.237; 4.G.228.238; 4.G.228.239;
 4.G.228.154; 4.G.228.157; 4.G.228.166; 4.G.228.169; 4.G.228.172; 4.G.228.175; 4.G.228.240; 4.G.228.244;
 4.G.229.228; 4.G.229.229; 4.G.229.230; 4.G.229.231; 4.G.229.236; 4.G.229.237; 4.G.229.238; 4.G.229.239;
 4.G.229.154; 4.G.229.157; 4.G.229.166; 4.G.229.169; 4.G.229.172; 4.G.229.175; 4.G.229.240; 4.G.229.244;
 4.G.230.228; 4.G.230.229; 4.G.230.230; 4.G.230.231; 4.G.230.236; 4.G.230.237; 4.G.230.238; 4.G.230.239;
 4.G.230.154; 4.G.230.157; 4.G.230.166; 4.G.230.169; 4.G.230.172; 4.G.230.175; 4.G.230.240; 4.G.230.244;
 4.G.231.228; 4.G.231.229; 4.G.231.230; 4.G.231.231; 4.G.231.236; 4.G.231.237; 4.G.231.238; 4.G.231.239;
 4.G.231.154; 4.G.231.157; 4.G.231.166; 4.G.231.169; 4.G.231.172; 4.G.231.175; 4.G.231.240; 4.G.231.244;
 4.G.236.228; 4.G.236.229; 4.G.236.230; 4.G.236.231; 4.G.236.236; 4.G.236.237; 4.G.236.238; 4.G.236.239;
 4.G.236.154; 4.G.236.157; 4.G.236.166; 4.G.236.169; 4.G.236.172; 4.G.236.175; 4.G.236.240; 4.G.236.244;
 4.G.237.228; 4.G.237.229; 4.G.237.230; 4.G.237.231; 4.G.237.236; 4.G.237.237; 4.G.237.238; 4.G.237.239;
 4.G.237.154; 4.G.237.157; 4.G.237.166; 4.G.237.169; 4.G.237.172; 4.G.237.175; 4.G.237.240; 4.G.237.244;
 4.G.238.228; 4.G.238.229; 4.G.238.230; 4.G.238.231; 4.G.238.236; 4.G.238.237; 4.G.238.238; 4.G.238.239;
 4.G.238.154; 4.G.238.157; 4.G.238.166; 4.G.238.169; 4.G.238.172; 4.G.238.175; 4.G.238.240; 4.G.238.244;
 4.G.239.228; 4.G.239.229; 4.G.239.230; 4.G.239.231; 4.G.239.236; 4.G.239.237; 4.G.239.238; 4.G.239.239;
 4.G.239.154; 4.G.239.157; 4.G.239.166; 4.G.239.169; 4.G.239.172; 4.G.239.175; 4.G.239.240; 4.G.239.244;
 4.G.154.228; 4.G.154.229; 4.G.154.230; 4.G.154.231; 4.G.154.236; 4.G.154.237; 4.G.154.238; 4.G.154.239;
 4.G.154.154; 4.G.154.157; 4.G.154.166; 4.G.154.169; 4.G.154.172; 4.G.154.175; 4.G.154.240; 4.G.154.244;
 4.G.157.228; 4.G.157.229; 4.G.157.230; 4.G.157.231; 4.G.157.236; 4.G.157.237; 4.G.157.238; 4.G.157.239;
 4.G.157.154; 4.G.157.157; 4.G.157.166; 4.G.157.169; 4.G.157.172; 4.G.157.175; 4.G.157.240; 4.G.157.244;
 4.G.166.228; 4.G.166.229; 4.G.166.230; 4.G.166.231; 4.G.166.236; 4.G.166.237; 4.G.166.238; 4.G.166.239;
 4.G.166.154; 4.G.166.157; 4.G.166.166; 4.G.166.169; 4.G.166.172; 4.G.166.175; 4.G.166.240; 4.G.166.244;
 4.G.169.228; 4.G.169.229; 4.G.169.230; 4.G.169.231; 4.G.169.236; 4.G.169.237; 4.G.169.238; 4.G.169.239;
 4.G.169.154; 4.G.169.157; 4.G.169.166; 4.G.169.169; 4.G.169.172; 4.G.169.175; 4.G.169.240; 4.G.169.244;
 4.G.172.228; 4.G.172.229; 4.G.172.230; 4.G.172.231; 4.G.172.236; 4.G.172.237; 4.G.172.238; 4.G.172.239;
 4.G.172.154; 4.G.172.157; 4.G.172.166; 4.G.172.169; 4.G.172.172; 4.G.172.175; 4.G.172.240; 4.G.172.244;
 4.G.175.228; 4.G.175.229; 4.G.175.230; 4.G.175.231; 4.G.175.236; 4.G.175.237; 4.G.175.238; 4.G.175.239;
 4.G.175.154; 4.G.175.157; 4.G.175.166; 4.G.175.169; 4.G.175.172; 4.G.175.175; 4.G.175.240; 4.G.175.244;
 4.G.240.228; 4.G.240.229; 4.G.240.230; 4.G.240.231; 4.G.240.236; 4.G.240.237; 4.G.240.238; 4.G.240.239;
 4.G.240.154; 4.G.240.157; 4.G.240.166; 4.G.240.169; 4.G.240.172; 4.G.240.175; 4.G.240.240; 4.G.240.244;
 4.G.244.228; 4.G.244.229; 4.G.244.230; 4.G.244.231; 4.G.244.236; 4.G.244.237; 4.G.244.238; 4.G.244.239;
 4.G.244.154; 4.G.244.157; 4.G.244.166; 4.G.244.169; 4.G.244.172; 4.G.244.175; 4.G.244.240; 4.G.244.244;

전구 약물 4.I

4.I.228.228; 4.I.228.229; 4.I.228.230; 4.I.228.231; 4.I.228.236; 4.I.228.237; 4.I.228.238; 4.I.228.239; 4.I.228.154;
 4.I.228.157; 4.I.228.166; 4.I.228.169; 4.I.228.172; 4.I.228.175; 4.I.228.240; 4.I.228.244; 4.I.229.228; 4.I.229.229;
 4.I.229.230; 4.I.229.231; 4.I.229.236; 4.I.229.237; 4.I.229.238; 4.I.229.239; 4.I.229.154; 4.I.229.157; 4.I.229.166;
 4.I.229.169; 4.I.229.172; 4.I.229.175; 4.I.229.240; 4.I.229.244; 4.I.230.228; 4.I.230.229; 4.I.230.230; 4.I.230.231;
 4.I.230.236; 4.I.230.237; 4.I.230.238; 4.I.230.239; 4.I.230.154; 4.I.230.157; 4.I.230.166; 4.I.230.169; 4.I.230.172;

4.P.240.154; 4.P.240.157; 4.P.240.166; 4.P.240.169; 4.P.240.172; 4.P.240.175; 4.P.240.240; 4.P.240.244;
4.P.244.228; 4.P.244.229; 4.P.244.230; 4.P.244.231; 4.P.244.236; 4.P.244.237; 4.P.244.238; 4.P.244.239;
4.P.244.154; 4.P.244.157; 4.P.244.166; 4.P.244.169; 4.P.244.172; 4.P.244.175; 4.P.244.240; 4.P.244.244;

전구 약물 4.U

4.U.228.228; 4.U.228.229; 4.U.228.230; 4.U.228.231; 4.U.228.236; 4.U.228.237; 4.U.228.238; 4.U.228.239;
4.U.228.154; 4.U.228.157; 4.U.228.166; 4.U.228.169; 4.U.228.172; 4.U.228.175; 4.U.228.240; 4.U.228.244;
4.U.229.228; 4.U.229.229; 4.U.229.230; 4.U.229.231; 4.U.229.236; 4.U.229.237; 4.U.229.238; 4.U.229.239;
4.U.229.154; 4.U.229.157; 4.U.229.166; 4.U.229.169; 4.U.229.172; 4.U.229.175; 4.U.229.240; 4.U.229.244;
4.U.230.228; 4.U.230.229; 4.U.230.230; 4.U.230.231; 4.U.230.236; 4.U.230.237; 4.U.230.238; 4.U.230.239;
4.U.230.154; 4.U.230.157; 4.U.230.166; 4.U.230.169; 4.U.230.172; 4.U.230.175; 4.U.230.240; 4.U.230.244;
4.U.231.228; 4.U.231.229; 4.U.231.230; 4.U.231.231; 4.U.231.236; 4.U.231.237; 4.U.231.238; 4.U.231.239;
4.U.231.154; 4.U.231.157; 4.U.231.166; 4.U.231.169; 4.U.231.172; 4.U.231.175; 4.U.231.240; 4.U.231.244;
4.U.236.228; 4.U.236.229; 4.U.236.230; 4.U.236.231; 4.U.236.236; 4.U.236.237; 4.U.236.238; 4.U.236.239;
4.U.236.154; 4.U.236.157; 4.U.236.166; 4.U.236.169; 4.U.236.172; 4.U.236.175; 4.U.236.240; 4.U.236.244;
4.U.237.228; 4.U.237.229; 4.U.237.230; 4.U.237.231; 4.U.237.236; 4.U.237.237; 4.U.237.238; 4.U.237.239;
4.U.237.154; 4.U.237.157; 4.U.237.166; 4.U.237.169; 4.U.237.172; 4.U.237.175; 4.U.237.240; 4.U.237.244;
4.U.238.228; 4.U.238.229; 4.U.238.230; 4.U.238.231; 4.U.238.236; 4.U.238.237; 4.U.238.238; 4.U.238.239;
4.U.238.154; 4.U.238.157; 4.U.238.166; 4.U.238.169; 4.U.238.172; 4.U.238.175; 4.U.238.240; 4.U.238.244;
4.U.239.228; 4.U.239.229; 4.U.239.230; 4.U.239.231; 4.U.239.236; 4.U.239.237; 4.U.239.238; 4.U.239.239;
4.U.239.154; 4.U.239.157; 4.U.239.166; 4.U.239.169; 4.U.239.172; 4.U.239.175; 4.U.239.240; 4.U.239.244;
4.U.154.228; 4.U.154.229; 4.U.154.230; 4.U.154.231; 4.U.154.236; 4.U.154.237; 4.U.154.238; 4.U.154.239;
4.U.154.154; 4.U.154.157; 4.U.154.166; 4.U.154.169; 4.U.154.172; 4.U.154.175; 4.U.154.240; 4.U.154.244;
4.U.157.228; 4.U.157.229; 4.U.157.230; 4.U.157.231; 4.U.157.236; 4.U.157.237; 4.U.157.238; 4.U.157.239;
4.U.157.154; 4.U.157.157; 4.U.157.166; 4.U.157.169; 4.U.157.172; 4.U.157.175; 4.U.157.240; 4.U.157.244;
4.U.166.228; 4.U.166.229; 4.U.166.230; 4.U.166.231; 4.U.166.236; 4.U.166.237; 4.U.166.238; 4.U.166.239;
4.U.166.154; 4.U.166.157; 4.U.166.166; 4.U.166.169; 4.U.166.172; 4.U.166.175; 4.U.166.240; 4.U.166.244;
4.U.169.228; 4.U.169.229; 4.U.169.230; 4.U.169.231; 4.U.169.236; 4.U.169.237; 4.U.169.238; 4.U.169.239;
4.U.169.154; 4.U.169.157; 4.U.169.166; 4.U.169.169; 4.U.169.172; 4.U.169.175; 4.U.169.240; 4.U.169.244;
4.U.172.228; 4.U.172.229; 4.U.172.230; 4.U.172.231; 4.U.172.236; 4.U.172.237; 4.U.172.238; 4.U.172.239;
4.U.172.154; 4.U.172.157; 4.U.172.166; 4.U.172.169; 4.U.172.172; 4.U.172.175; 4.U.172.240; 4.U.172.244;
4.U.175.228; 4.U.175.229; 4.U.175.230; 4.U.175.231; 4.U.175.236; 4.U.175.237; 4.U.175.238; 4.U.175.239;
4.U.175.154; 4.U.175.157; 4.U.175.166; 4.U.175.169; 4.U.175.172; 4.U.175.175; 4.U.175.240; 4.U.175.244;
4.U.240.228; 4.U.240.229; 4.U.240.230; 4.U.240.231; 4.U.240.236; 4.U.240.237; 4.U.240.238; 4.U.240.239;
4.U.240.154; 4.U.240.157; 4.U.240.166; 4.U.240.169; 4.U.240.172; 4.U.240.175; 4.U.240.240; 4.U.240.244;
4.U.244.228; 4.U.244.229; 4.U.244.230; 4.U.244.231; 4.U.244.236; 4.U.244.237; 4.U.244.238; 4.U.244.239;
4.U.244.154; 4.U.244.157; 4.U.244.166; 4.U.244.169; 4.U.244.172; 4.U.244.175; 4.U.244.240; 4.U.244.244;

전구 약물 4.W

4.W.228.228; 4.W.228.229; 4.W.228.230; 4.W.228.231; 4.W.228.236; 4.W.228.237; 4.W.228.238; 4.W.228.239;
4.W.228.154; 4.W.228.157; 4.W.228.166; 4.W.228.169; 4.W.228.172; 4.W.228.175; 4.W.228.240; 4.W.228.244;
4.W.229.228; 4.W.229.229; 4.W.229.230; 4.W.229.231; 4.W.229.236; 4.W.229.237; 4.W.229.238; 4.W.229.239;
4.W.229.154; 4.W.229.157; 4.W.229.166; 4.W.229.169; 4.W.229.172; 4.W.229.175; 4.W.229.240; 4.W.229.244;
4.W.230.228; 4.W.230.229; 4.W.230.230; 4.W.230.231; 4.W.230.236; 4.W.230.237; 4.W.230.238; 4.W.230.239;
4.W.230.154; 4.W.230.157; 4.W.230.166; 4.W.230.169; 4.W.230.172; 4.W.230.175; 4.W.230.240; 4.W.230.244;
4.W.231.228; 4.W.231.229; 4.W.231.230; 4.W.231.231; 4.W.231.236; 4.W.231.237; 4.W.231.238; 4.W.231.239;
4.W.231.154; 4.W.231.157; 4.W.231.166; 4.W.231.169; 4.W.231.172; 4.W.231.175; 4.W.231.240; 4.W.231.244;
4.W.236.228; 4.W.236.229; 4.W.236.230; 4.W.236.231; 4.W.236.236; 4.W.236.237; 4.W.236.238; 4.W.236.239;
4.W.236.154; 4.W.236.157; 4.W.236.166; 4.W.236.169; 4.W.236.172; 4.W.236.175; 4.W.236.240; 4.W.236.244;
4.W.237.228; 4.W.237.229; 4.W.237.230; 4.W.237.231; 4.W.237.236; 4.W.237.237; 4.W.237.238; 4.W.237.239;
4.W.237.154; 4.W.237.157; 4.W.237.166; 4.W.237.169; 4.W.237.172; 4.W.237.175; 4.W.237.240; 4.W.237.244;
4.W.238.228; 4.W.238.229; 4.W.238.230; 4.W.238.231; 4.W.238.236; 4.W.238.237; 4.W.238.238; 4.W.238.239;

5.I.166.230; 5.I.166.231; 5.I.166.236; 5.I.166.237; 5.I.166.238; 5.I.166.239; 5.I.166.154; 5.I.166.157; 5.I.166.166;
5.I.166.169; 5.I.166.172; 5.I.166.175; 5.I.166.240; 5.I.166.244; 5.I.169.228; 5.I.169.229; 5.I.169.230; 5.I.169.231;
5.I.169.236; 5.I.169.237; 5.I.169.238; 5.I.169.239; 5.I.169.154; 5.I.169.157; 5.I.169.166; 5.I.169.169; 5.I.169.172;
5.I.169.175; 5.I.169.240; 5.I.169.244; 5.I.172.228; 5.I.172.229; 5.I.172.230; 5.I.172.231; 5.I.172.236; 5.I.172.237;
5.I.172.238; 5.I.172.239; 5.I.172.154; 5.I.172.157; 5.I.172.166; 5.I.172.169; 5.I.172.172; 5.I.172.175; 5.I.172.240;
5.I.172.244; 5.I.175.228; 5.I.175.229; 5.I.175.230; 5.I.175.231; 5.I.175.236; 5.I.175.237; 5.I.175.238; 5.I.175.239;
5.I.175.154; 5.I.175.157; 5.I.175.166; 5.I.175.169; 5.I.175.172; 5.I.175.175; 5.I.175.240; 5.I.175.244; 5.I.240.228;
5.I.240.229; 5.I.240.230; 5.I.240.231; 5.I.240.236; 5.I.240.237; 5.I.240.238; 5.I.240.239; 5.I.240.154; 5.I.240.157;
5.I.240.166; 5.I.240.169; 5.I.240.172; 5.I.240.175; 5.I.240.240; 5.I.240.244; 5.I.244.228; 5.I.244.229; 5.I.244.230;
5.I.244.231; 5.I.244.236; 5.I.244.237; 5.I.244.238; 5.I.244.239; 5.I.244.154; 5.I.244.157; 5.I.244.166; 5.I.244.169;
5.I.244.172; 5.I.244.175; 5.I.244.240; 5.I.244.244;

전구 약물 5.J

5.J.228.228; 5.J.228.229; 5.J.228.230; 5.J.228.231; 5.J.228.236; 5.J.228.237; 5.J.228.238; 5.J.228.239;
5.J.228.154; 5.J.228.157; 5.J.228.166; 5.J.228.169; 5.J.228.172; 5.J.228.175; 5.J.228.240; 5.J.228.244;
5.J.229.228; 5.J.229.229; 5.J.229.230; 5.J.229.231; 5.J.229.236; 5.J.229.237; 5.J.229.238; 5.J.229.239;
5.J.229.154; 5.J.229.157; 5.J.229.166; 5.J.229.169; 5.J.229.172; 5.J.229.175; 5.J.229.240; 5.J.229.244;
5.J.230.228; 5.J.230.229; 5.J.230.230; 5.J.230.231; 5.J.230.236; 5.J.230.237; 5.J.230.238; 5.J.230.239;
5.J.230.154; 5.J.230.157; 5.J.230.166; 5.J.230.169; 5.J.230.172; 5.J.230.175; 5.J.230.240; 5.J.230.244;
5.J.231.228; 5.J.231.229; 5.J.231.230; 5.J.231.231; 5.J.231.236; 5.J.231.237; 5.J.231.238; 5.J.231.239;
5.J.231.154; 5.J.231.157; 5.J.231.166; 5.J.231.169; 5.J.231.172; 5.J.231.175; 5.J.231.240; 5.J.231.244;
5.J.236.228; 5.J.236.229; 5.J.236.230; 5.J.236.231; 5.J.236.236; 5.J.236.237; 5.J.236.238; 5.J.236.239;
5.J.236.154; 5.J.236.157; 5.J.236.166; 5.J.236.169; 5.J.236.172; 5.J.236.175; 5.J.236.240; 5.J.236.244;
5.J.237.228; 5.J.237.229; 5.J.237.230; 5.J.237.231; 5.J.237.236; 5.J.237.237; 5.J.237.238; 5.J.237.239;
5.J.237.154; 5.J.237.157; 5.J.237.166; 5.J.237.169; 5.J.237.172; 5.J.237.175; 5.J.237.240; 5.J.237.244;
5.J.238.228; 5.J.238.229; 5.J.238.230; 5.J.238.231; 5.J.238.236; 5.J.238.237; 5.J.238.238; 5.J.238.239;
5.J.238.154; 5.J.238.157; 5.J.238.166; 5.J.238.169; 5.J.238.172; 5.J.238.175; 5.J.238.240; 5.J.238.244;
5.J.239.228; 5.J.239.229; 5.J.239.230; 5.J.239.231; 5.J.239.236; 5.J.239.237; 5.J.239.238; 5.J.239.239;
5.J.239.154; 5.J.239.157; 5.J.239.166; 5.J.239.169; 5.J.239.172; 5.J.239.175; 5.J.239.240; 5.J.239.244;
5.J.154.228; 5.J.154.229; 5.J.154.230; 5.J.154.231; 5.J.154.236; 5.J.154.237; 5.J.154.238; 5.J.154.239;
5.J.154.154; 5.J.154.157; 5.J.154.166; 5.J.154.169; 5.J.154.172; 5.J.154.175; 5.J.154.240; 5.J.154.244;
5.J.157.228; 5.J.157.229; 5.J.157.230; 5.J.157.231; 5.J.157.236; 5.J.157.237; 5.J.157.238; 5.J.157.239;
5.J.157.154; 5.J.157.157; 5.J.157.166; 5.J.157.169; 5.J.157.172; 5.J.157.175; 5.J.157.240; 5.J.157.244;
5.J.166.228; 5.J.166.229; 5.J.166.230; 5.J.166.231; 5.J.166.236; 5.J.166.237; 5.J.166.238; 5.J.166.239;
5.J.166.154; 5.J.166.157; 5.J.166.166; 5.J.166.169; 5.J.166.172; 5.J.166.175; 5.J.166.240; 5.J.166.244;
5.J.169.228; 5.J.169.229; 5.J.169.230; 5.J.169.231; 5.J.169.236; 5.J.169.237; 5.J.169.238; 5.J.169.239;
5.J.169.154; 5.J.169.157; 5.J.169.166; 5.J.169.169; 5.J.169.172; 5.J.169.175; 5.J.169.240; 5.J.169.244;
5.J.172.228; 5.J.172.229; 5.J.172.230; 5.J.172.231; 5.J.172.236; 5.J.172.237; 5.J.172.238; 5.J.172.239;
5.J.172.154; 5.J.172.157; 5.J.172.166; 5.J.172.169; 5.J.172.172; 5.J.172.175; 5.J.172.240; 5.J.172.244;
5.J.175.228; 5.J.175.229; 5.J.175.230; 5.J.175.231; 5.J.175.236; 5.J.175.237; 5.J.175.238; 5.J.175.239;
5.J.175.154; 5.J.175.157; 5.J.175.166; 5.J.175.169; 5.J.175.172; 5.J.175.175; 5.J.175.240; 5.J.175.244;
5.J.240.228; 5.J.240.229; 5.J.240.230; 5.J.240.231; 5.J.240.236; 5.J.240.237; 5.J.240.238; 5.J.240.239;
5.J.240.154; 5.J.240.157; 5.J.240.166; 5.J.240.169; 5.J.240.172; 5.J.240.175; 5.J.240.240; 5.J.240.244;
5.J.244.228; 5.J.244.229; 5.J.244.230; 5.J.244.231; 5.J.244.236; 5.J.244.237; 5.J.244.238; 5.J.244.239;
5.J.244.154; 5.J.244.157; 5.J.244.166; 5.J.244.169; 5.J.244.172; 5.J.244.175; 5.J.244.240; 5.J.244.244;

전구 약물 5.L

5.L.228.228; 5.L.228.229; 5.L.228.230; 5.L.228.231; 5.L.228.236; 5.L.228.237; 5.L.228.238; 5.L.228.239;
5.L.228.154; 5.L.228.157; 5.L.228.166; 5.L.228.169; 5.L.228.172; 5.L.228.175; 5.L.228.240; 5.L.228.244;
5.L.229.228; 5.L.229.229; 5.L.229.230; 5.L.229.231; 5.L.229.236; 5.L.229.237; 5.L.229.238; 5.L.229.239;
5.L.229.154; 5.L.229.157; 5.L.229.166; 5.L.229.169; 5.L.229.172; 5.L.229.175; 5.L.229.240; 5.L.229.244;
5.L.230.228; 5.L.230.229; 5.L.230.230; 5.L.230.231; 5.L.230.236; 5.L.230.237; 5.L.230.238; 5.L.230.239;

5.O.172.228; 5.O.172.229; 5.O.172.230; 5.O.172.231; 5.O.172.236; 5.O.172.237; 5.O.172.238; 5.O.172.239;
 5.O.172.154; 5.O.172.157; 5.O.172.166; 5.O.172.169; 5.O.172.172; 5.O.172.175; 5.O.172.240; 5.O.172.244;
 5.O.175.228; 5.O.175.229; 5.O.175.230; 5.O.175.231; 5.O.175.236; 5.O.175.237; 5.O.175.238; 5.O.175.239;
 5.O.175.154; 5.O.175.157; 5.O.175.166; 5.O.175.169; 5.O.175.172; 5.O.175.175; 5.O.175.240; 5.O.175.244;
 5.O.240.228; 5.O.240.229; 5.O.240.230; 5.O.240.231; 5.O.240.236; 5.O.240.237; 5.O.240.238; 5.O.240.239;
 5.O.240.154; 5.O.240.157; 5.O.240.166; 5.O.240.169; 5.O.240.172; 5.O.240.175; 5.O.240.240; 5.O.240.244;
 5.O.244.228; 5.O.244.229; 5.O.244.230; 5.O.244.231; 5.O.244.236; 5.O.244.237; 5.O.244.238; 5.O.244.239;
 5.O.244.154; 5.O.244.157; 5.O.244.166; 5.O.244.169; 5.O.244.172; 5.O.244.175; 5.O.244.240; 5.O.244.244;

전구 약물 5.P

5.P.228.228; 5.P.228.229; 5.P.228.230; 5.P.228.231; 5.P.228.236; 5.P.228.237; 5.P.228.238; 5.P.228.239;
 5.P.228.154; 5.P.228.157; 5.P.228.166; 5.P.228.169; 5.P.228.172; 5.P.228.175; 5.P.228.240; 5.P.228.244;
 5.P.229.228; 5.P.229.229; 5.P.229.230; 5.P.229.231; 5.P.229.236; 5.P.229.237; 5.P.229.238; 5.P.229.239;
 5.P.229.154; 5.P.229.157; 5.P.229.166; 5.P.229.169; 5.P.229.172; 5.P.229.175; 5.P.229.240; 5.P.229.244;
 5.P.230.228; 5.P.230.229; 5.P.230.230; 5.P.230.231; 5.P.230.236; 5.P.230.237; 5.P.230.238; 5.P.230.239;
 5.P.230.154; 5.P.230.157; 5.P.230.166; 5.P.230.169; 5.P.230.172; 5.P.230.175; 5.P.230.240; 5.P.230.244;
 5.P.231.228; 5.P.231.229; 5.P.231.230; 5.P.231.231; 5.P.231.236; 5.P.231.237; 5.P.231.238; 5.P.231.239;
 5.P.231.154; 5.P.231.157; 5.P.231.166; 5.P.231.169; 5.P.231.172; 5.P.231.175; 5.P.231.240; 5.P.231.244;
 5.P.236.228; 5.P.236.229; 5.P.236.230; 5.P.236.231; 5.P.236.236; 5.P.236.237; 5.P.236.238; 5.P.236.239;
 5.P.236.154; 5.P.236.157; 5.P.236.166; 5.P.236.169; 5.P.236.172; 5.P.236.175; 5.P.236.240; 5.P.236.244;
 5.P.237.228; 5.P.237.229; 5.P.237.230; 5.P.237.231; 5.P.237.236; 5.P.237.237; 5.P.237.238; 5.P.237.239;
 5.P.237.154; 5.P.237.157; 5.P.237.166; 5.P.237.169; 5.P.237.172; 5.P.237.175; 5.P.237.240; 5.P.237.244;
 5.P.238.228; 5.P.238.229; 5.P.238.230; 5.P.238.231; 5.P.238.236; 5.P.238.237; 5.P.238.238; 5.P.238.239;
 5.P.238.154; 5.P.238.157; 5.P.238.166; 5.P.238.169; 5.P.238.172; 5.P.238.175; 5.P.238.240; 5.P.238.244;
 5.P.239.228; 5.P.239.229; 5.P.239.230; 5.P.239.231; 5.P.239.236; 5.P.239.237; 5.P.239.238; 5.P.239.239;
 5.P.239.154; 5.P.239.157; 5.P.239.166; 5.P.239.169; 5.P.239.172; 5.P.239.175; 5.P.239.240; 5.P.239.244;
 5.P.154.228; 5.P.154.229; 5.P.154.230; 5.P.154.231; 5.P.154.236; 5.P.154.237; 5.P.154.238; 5.P.154.239;
 5.P.154.154; 5.P.154.157; 5.P.154.166; 5.P.154.169; 5.P.154.172; 5.P.154.175; 5.P.154.240; 5.P.154.244;
 5.P.157.228; 5.P.157.229; 5.P.157.230; 5.P.157.231; 5.P.157.236; 5.P.157.237; 5.P.157.238; 5.P.157.239;
 5.P.157.154; 5.P.157.157; 5.P.157.166; 5.P.157.169; 5.P.157.172; 5.P.157.175; 5.P.157.240; 5.P.157.244;
 5.P.166.228; 5.P.166.229; 5.P.166.230; 5.P.166.231; 5.P.166.236; 5.P.166.237; 5.P.166.238; 5.P.166.239;
 5.P.166.154; 5.P.166.157; 5.P.166.166; 5.P.166.169; 5.P.166.172; 5.P.166.175; 5.P.166.240; 5.P.166.244;
 5.P.169.228; 5.P.169.229; 5.P.169.230; 5.P.169.231; 5.P.169.236; 5.P.169.237; 5.P.169.238; 5.P.169.239;
 5.P.169.154; 5.P.169.157; 5.P.169.166; 5.P.169.169; 5.P.169.172; 5.P.169.175; 5.P.169.240; 5.P.169.244;
 5.P.172.228; 5.P.172.229; 5.P.172.230; 5.P.172.231; 5.P.172.236; 5.P.172.237; 5.P.172.238; 5.P.172.239;
 5.P.172.154; 5.P.172.157; 5.P.172.166; 5.P.172.169; 5.P.172.172; 5.P.172.175; 5.P.172.240; 5.P.172.244;
 5.P.175.228; 5.P.175.229; 5.P.175.230; 5.P.175.231; 5.P.175.236; 5.P.175.237; 5.P.175.238; 5.P.175.239;
 5.P.175.154; 5.P.175.157; 5.P.175.166; 5.P.175.169; 5.P.175.172; 5.P.175.175; 5.P.175.240; 5.P.175.244;
 5.P.240.228; 5.P.240.229; 5.P.240.230; 5.P.240.231; 5.P.240.236; 5.P.240.237; 5.P.240.238; 5.P.240.239;
 5.P.240.154; 5.P.240.157; 5.P.240.166; 5.P.240.169; 5.P.240.172; 5.P.240.175; 5.P.240.240; 5.P.240.244;
 5.P.244.228; 5.P.244.229; 5.P.244.230; 5.P.244.231; 5.P.244.236; 5.P.244.237; 5.P.244.238; 5.P.244.239;
 5.P.244.154; 5.P.244.157; 5.P.244.166; 5.P.244.169; 5.P.244.172; 5.P.244.175; 5.P.244.240; 5.P.244.244;

전구 약물 5.U

5.U.228.228; 5.U.228.229; 5.U.228.230; 5.U.228.231; 5.U.228.236; 5.U.228.237; 5.U.228.238; 5.U.228.239;
 5.U.228.154; 5.U.228.157; 5.U.228.166; 5.U.228.169; 5.U.228.172; 5.U.228.175; 5.U.228.240; 5.U.228.244;
 5.U.229.228; 5.U.229.229; 5.U.229.230; 5.U.229.231; 5.U.229.236; 5.U.229.237; 5.U.229.238; 5.U.229.239;
 5.U.229.154; 5.U.229.157; 5.U.229.166; 5.U.229.169; 5.U.229.172; 5.U.229.175; 5.U.229.240; 5.U.229.244;
 5.U.230.228; 5.U.230.229; 5.U.230.230; 5.U.230.231; 5.U.230.236; 5.U.230.237; 5.U.230.238; 5.U.230.239;
 5.U.230.154; 5.U.230.157; 5.U.230.166; 5.U.230.169; 5.U.230.172; 5.U.230.175; 5.U.230.240; 5.U.230.244;
 5.U.231.228; 5.U.231.229; 5.U.231.230; 5.U.231.231; 5.U.231.236; 5.U.231.237; 5.U.231.238; 5.U.231.239;
 5.U.231.154; 5.U.231.157; 5.U.231.166; 5.U.231.169; 5.U.231.172; 5.U.231.175; 5.U.231.240; 5.U.231.244;

6.D.240.154; 6.D.240.157; 6.D.240.166; 6.D.240.169; 6.D.240.172; 6.D.240.175; 6.D.240.240; 6.D.240.244;
6.D.244.228; 6.D.244.229; 6.D.244.230; 6.D.244.231; 6.D.244.236; 6.D.244.237; 6.D.244.238; 6.D.244.239;
6.D.244.154; 6.D.244.157; 6.D.244.166; 6.D.244.169; 6.D.244.172; 6.D.244.175; 6.D.244.240; 6.D.244.244;

전구 약물 6.E

6.E.228.228; 6.E.228.229; 6.E.228.230; 6.E.228.231; 6.E.228.236; 6.E.228.237; 6.E.228.238; 6.E.228.239;
6.E.228.154; 6.E.228.157; 6.E.228.166; 6.E.228.169; 6.E.228.172; 6.E.228.175; 6.E.228.240; 6.E.228.244;
6.E.229.228; 6.E.229.229; 6.E.229.230; 6.E.229.231; 6.E.229.236; 6.E.229.237; 6.E.229.238; 6.E.229.239;
6.E.229.154; 6.E.229.157; 6.E.229.166; 6.E.229.169; 6.E.229.172; 6.E.229.175; 6.E.229.240; 6.E.229.244;
6.E.230.228; 6.E.230.229; 6.E.230.230; 6.E.230.231; 6.E.230.236; 6.E.230.237; 6.E.230.238; 6.E.230.239;
6.E.230.154; 6.E.230.157; 6.E.230.166; 6.E.230.169; 6.E.230.172; 6.E.230.175; 6.E.230.240; 6.E.230.244;
6.E.231.228; 6.E.231.229; 6.E.231.230; 6.E.231.231; 6.E.231.236; 6.E.231.237; 6.E.231.238; 6.E.231.239;
6.E.231.154; 6.E.231.157; 6.E.231.166; 6.E.231.169; 6.E.231.172; 6.E.231.175; 6.E.231.240; 6.E.231.244;
6.E.236.228; 6.E.236.229; 6.E.236.230; 6.E.236.231; 6.E.236.236; 6.E.236.237; 6.E.236.238; 6.E.236.239;
6.E.236.154; 6.E.236.157; 6.E.236.166; 6.E.236.169; 6.E.236.172; 6.E.236.175; 6.E.236.240; 6.E.236.244;
6.E.237.228; 6.E.237.229; 6.E.237.230; 6.E.237.231; 6.E.237.236; 6.E.237.237; 6.E.237.238; 6.E.237.239;
6.E.237.154; 6.E.237.157; 6.E.237.166; 6.E.237.169; 6.E.237.172; 6.E.237.175; 6.E.237.240; 6.E.237.244;
6.E.238.228; 6.E.238.229; 6.E.238.230; 6.E.238.231; 6.E.238.236; 6.E.238.237; 6.E.238.238; 6.E.238.239;
6.E.238.154; 6.E.238.157; 6.E.238.166; 6.E.238.169; 6.E.238.172; 6.E.238.175; 6.E.238.240; 6.E.238.244;
6.E.239.228; 6.E.239.229; 6.E.239.230; 6.E.239.231; 6.E.239.236; 6.E.239.237; 6.E.239.238; 6.E.239.239;
6.E.239.154; 6.E.239.157; 6.E.239.166; 6.E.239.169; 6.E.239.172; 6.E.239.175; 6.E.239.240; 6.E.239.244;
6.E.154.228; 6.E.154.229; 6.E.154.230; 6.E.154.231; 6.E.154.236; 6.E.154.237; 6.E.154.238; 6.E.154.239;
6.E.154.154; 6.E.154.157; 6.E.154.166; 6.E.154.169; 6.E.154.172; 6.E.154.175; 6.E.154.240; 6.E.154.244;
6.E.157.228; 6.E.157.229; 6.E.157.230; 6.E.157.231; 6.E.157.236; 6.E.157.237; 6.E.157.238; 6.E.157.239;
6.E.157.154; 6.E.157.157; 6.E.157.166; 6.E.157.169; 6.E.157.172; 6.E.157.175; 6.E.157.240; 6.E.157.244;
6.E.166.228; 6.E.166.229; 6.E.166.230; 6.E.166.231; 6.E.166.236; 6.E.166.237; 6.E.166.238; 6.E.166.239;
6.E.166.154; 6.E.166.157; 6.E.166.166; 6.E.166.169; 6.E.166.172; 6.E.166.175; 6.E.166.240; 6.E.166.244;
6.E.169.228; 6.E.169.229; 6.E.169.230; 6.E.169.231; 6.E.169.236; 6.E.169.237; 6.E.169.238; 6.E.169.239;
6.E.169.154; 6.E.169.157; 6.E.169.166; 6.E.169.169; 6.E.169.172; 6.E.169.175; 6.E.169.240; 6.E.169.244;
6.E.172.228; 6.E.172.229; 6.E.172.230; 6.E.172.231; 6.E.172.236; 6.E.172.237; 6.E.172.238; 6.E.172.239;
6.E.172.154; 6.E.172.157; 6.E.172.166; 6.E.172.169; 6.E.172.172; 6.E.172.175; 6.E.172.240; 6.E.172.244;
6.E.175.228; 6.E.175.229; 6.E.175.230; 6.E.175.231; 6.E.175.236; 6.E.175.237; 6.E.175.238; 6.E.175.239;
6.E.175.154; 6.E.175.157; 6.E.175.166; 6.E.175.169; 6.E.175.172; 6.E.175.175; 6.E.175.240; 6.E.175.244;
6.E.240.228; 6.E.240.229; 6.E.240.230; 6.E.240.231; 6.E.240.236; 6.E.240.237; 6.E.240.238; 6.E.240.239;
6.E.240.154; 6.E.240.157; 6.E.240.166; 6.E.240.169; 6.E.240.172; 6.E.240.175; 6.E.240.240; 6.E.240.244;
6.E.244.228; 6.E.244.229; 6.E.244.230; 6.E.244.231; 6.E.244.236; 6.E.244.237; 6.E.244.238; 6.E.244.239;
6.E.244.154; 6.E.244.157; 6.E.244.166; 6.E.244.169; 6.E.244.172; 6.E.244.175; 6.E.244.240; 6.E.244.244;

전구 약물 6.G

6.G.228.228; 6.G.228.229; 6.G.228.230; 6.G.228.231; 6.G.228.236; 6.G.228.237; 6.G.228.238; 6.G.228.239;
6.G.228.154; 6.G.228.157; 6.G.228.166; 6.G.228.169; 6.G.228.172; 6.G.228.175; 6.G.228.240; 6.G.228.244;
6.G.229.228; 6.G.229.229; 6.G.229.230; 6.G.229.231; 6.G.229.236; 6.G.229.237; 6.G.229.238; 6.G.229.239;
6.G.229.154; 6.G.229.157; 6.G.229.166; 6.G.229.169; 6.G.229.172; 6.G.229.175; 6.G.229.240; 6.G.229.244;
6.G.230.228; 6.G.230.229; 6.G.230.230; 6.G.230.231; 6.G.230.236; 6.G.230.237; 6.G.230.238; 6.G.230.239;
6.G.230.154; 6.G.230.157; 6.G.230.166; 6.G.230.169; 6.G.230.172; 6.G.230.175; 6.G.230.240; 6.G.230.244;
6.G.231.228; 6.G.231.229; 6.G.231.230; 6.G.231.231; 6.G.231.236; 6.G.231.237; 6.G.231.238; 6.G.231.239;
6.G.231.154; 6.G.231.157; 6.G.231.166; 6.G.231.169; 6.G.231.172; 6.G.231.175; 6.G.231.240; 6.G.231.244;
6.G.236.228; 6.G.236.229; 6.G.236.230; 6.G.236.231; 6.G.236.236; 6.G.236.237; 6.G.236.238; 6.G.236.239;
6.G.236.154; 6.G.236.157; 6.G.236.166; 6.G.236.169; 6.G.236.172; 6.G.236.175; 6.G.236.240; 6.G.236.244;
6.G.237.228; 6.G.237.229; 6.G.237.230; 6.G.237.231; 6.G.237.236; 6.G.237.237; 6.G.237.238; 6.G.237.239;
6.G.237.154; 6.G.237.157; 6.G.237.166; 6.G.237.169; 6.G.237.172; 6.G.237.175; 6.G.237.240; 6.G.237.244;
6.G.238.228; 6.G.238.229; 6.G.238.230; 6.G.238.231; 6.G.238.236; 6.G.238.237; 6.G.238.238; 6.G.238.239;

6.U.166.154; 6.U.166.157; 6.U.166.166; 6.U.166.169; 6.U.166.172; 6.U.166.175; 6.U.166.240; 6.U.166.244;
 6.U.169.228; 6.U.169.229; 6.U.169.230; 6.U.169.231; 6.U.169.236; 6.U.169.237; 6.U.169.238; 6.U.169.239;
 6.U.169.154; 6.U.169.157; 6.U.169.166; 6.U.169.169; 6.U.169.172; 6.U.169.175; 6.U.169.240; 6.U.169.244;
 6.U.172.228; 6.U.172.229; 6.U.172.230; 6.U.172.231; 6.U.172.236; 6.U.172.237; 6.U.172.238; 6.U.172.239;
 6.U.172.154; 6.U.172.157; 6.U.172.166; 6.U.172.169; 6.U.172.172; 6.U.172.175; 6.U.172.240; 6.U.172.244;
 6.U.175.228; 6.U.175.229; 6.U.175.230; 6.U.175.231; 6.U.175.236; 6.U.175.237; 6.U.175.238; 6.U.175.239;
 6.U.175.154; 6.U.175.157; 6.U.175.166; 6.U.175.169; 6.U.175.172; 6.U.175.175; 6.U.175.240; 6.U.175.244;
 6.U.240.228; 6.U.240.229; 6.U.240.230; 6.U.240.231; 6.U.240.236; 6.U.240.237; 6.U.240.238; 6.U.240.239;
 6.U.240.154; 6.U.240.157; 6.U.240.166; 6.U.240.169; 6.U.240.172; 6.U.240.175; 6.U.240.240; 6.U.240.244;
 6.U.244.228; 6.U.244.229; 6.U.244.230; 6.U.244.231; 6.U.244.236; 6.U.244.237; 6.U.244.238; 6.U.244.239;
 6.U.244.154; 6.U.244.157; 6.U.244.166; 6.U.244.169; 6.U.244.172; 6.U.244.175; 6.U.244.240; 6.U.244.244;

전구 약물 6.W

6.W.228.228; 6.W.228.229; 6.W.228.230; 6.W.228.231; 6.W.228.236; 6.W.228.237; 6.W.228.238; 6.W.228.239;
 6.W.228.154; 6.W.228.157; 6.W.228.166; 6.W.228.169; 6.W.228.172; 6.W.228.175; 6.W.228.240; 6.W.228.244;
 6.W.229.228; 6.W.229.229; 6.W.229.230; 6.W.229.231; 6.W.229.236; 6.W.229.237; 6.W.229.238; 6.W.229.239;
 6.W.229.154; 6.W.229.157; 6.W.229.166; 6.W.229.169; 6.W.229.172; 6.W.229.175; 6.W.229.240; 6.W.229.244;
 6.W.230.228; 6.W.230.229; 6.W.230.230; 6.W.230.231; 6.W.230.236; 6.W.230.237; 6.W.230.238; 6.W.230.239;
 6.W.230.154; 6.W.230.157; 6.W.230.166; 6.W.230.169; 6.W.230.172; 6.W.230.175; 6.W.230.240; 6.W.230.244;
 6.W.231.228; 6.W.231.229; 6.W.231.230; 6.W.231.231; 6.W.231.236; 6.W.231.237; 6.W.231.238; 6.W.231.239;
 6.W.231.154; 6.W.231.157; 6.W.231.166; 6.W.231.169; 6.W.231.172; 6.W.231.175; 6.W.231.240; 6.W.231.244;
 6.W.236.228; 6.W.236.229; 6.W.236.230; 6.W.236.231; 6.W.236.236; 6.W.236.237; 6.W.236.238; 6.W.236.239;
 6.W.236.154; 6.W.236.157; 6.W.236.166; 6.W.236.169; 6.W.236.172; 6.W.236.175; 6.W.236.240; 6.W.236.244;
 6.W.237.228; 6.W.237.229; 6.W.237.230; 6.W.237.231; 6.W.237.236; 6.W.237.237; 6.W.237.238; 6.W.237.239;
 6.W.237.154; 6.W.237.157; 6.W.237.166; 6.W.237.169; 6.W.237.172; 6.W.237.175; 6.W.237.240; 6.W.237.244;
 6.W.238.228; 6.W.238.229; 6.W.238.230; 6.W.238.231; 6.W.238.236; 6.W.238.237; 6.W.238.238; 6.W.238.239;
 6.W.238.154; 6.W.238.157; 6.W.238.166; 6.W.238.169; 6.W.238.172; 6.W.238.175; 6.W.238.240; 6.W.238.244;
 6.W.239.228; 6.W.239.229; 6.W.239.230; 6.W.239.231; 6.W.239.236; 6.W.239.237; 6.W.239.238; 6.W.239.239;
 6.W.239.154; 6.W.239.157; 6.W.239.166; 6.W.239.169; 6.W.239.172; 6.W.239.175; 6.W.239.240; 6.W.239.244;
 6.W.154.228; 6.W.154.229; 6.W.154.230; 6.W.154.231; 6.W.154.236; 6.W.154.237; 6.W.154.238; 6.W.154.239;
 6.W.154.154; 6.W.154.157; 6.W.154.166; 6.W.154.169; 6.W.154.172; 6.W.154.175; 6.W.154.240; 6.W.154.244;
 6.W.157.228; 6.W.157.229; 6.W.157.230; 6.W.157.231; 6.W.157.236; 6.W.157.237; 6.W.157.238; 6.W.157.239;
 6.W.157.154; 6.W.157.157; 6.W.157.166; 6.W.157.169; 6.W.157.172; 6.W.157.175; 6.W.157.240; 6.W.157.244;
 6.W.166.228; 6.W.166.229; 6.W.166.230; 6.W.166.231; 6.W.166.236; 6.W.166.237; 6.W.166.238; 6.W.166.239;
 6.W.166.154; 6.W.166.157; 6.W.166.166; 6.W.166.169; 6.W.166.172; 6.W.166.175; 6.W.166.240; 6.W.166.244;
 6.W.169.228; 6.W.169.229; 6.W.169.230; 6.W.169.231; 6.W.169.236; 6.W.169.237; 6.W.169.238; 6.W.169.239;
 6.W.169.154; 6.W.169.157; 6.W.169.166; 6.W.169.169; 6.W.169.172; 6.W.169.175; 6.W.169.240; 6.W.169.244;
 6.W.172.228; 6.W.172.229; 6.W.172.230; 6.W.172.231; 6.W.172.236; 6.W.172.237; 6.W.172.238; 6.W.172.239;
 6.W.172.154; 6.W.172.157; 6.W.172.166; 6.W.172.169; 6.W.172.172; 6.W.172.175; 6.W.172.240; 6.W.172.244;
 6.W.175.228; 6.W.175.229; 6.W.175.230; 6.W.175.231; 6.W.175.236; 6.W.175.237; 6.W.175.238; 6.W.175.239;
 6.W.175.154; 6.W.175.157; 6.W.175.166; 6.W.175.169; 6.W.175.172; 6.W.175.175; 6.W.175.240; 6.W.175.244;
 6.W.240.228; 6.W.240.229; 6.W.240.230; 6.W.240.231; 6.W.240.236; 6.W.240.237; 6.W.240.238; 6.W.240.239;
 6.W.240.154; 6.W.240.157; 6.W.240.166; 6.W.240.169; 6.W.240.172; 6.W.240.175; 6.W.240.240; 6.W.240.244;
 6.W.244.228; 6.W.244.229; 6.W.244.230; 6.W.244.231; 6.W.244.236; 6.W.244.237; 6.W.244.238; 6.W.244.239;
 6.W.244.154; 6.W.244.157; 6.W.244.166; 6.W.244.169; 6.W.244.172; 6.W.244.175; 6.W.244.240; 6.W.244.244;

전구 약물 6.Y

6.Y.228.228; 6.Y.228.229; 6.Y.228.230; 6.Y.228.231; 6.Y.228.236; 6.Y.228.237; 6.Y.228.238; 6.Y.228.239;
 6.Y.228.154; 6.Y.228.157; 6.Y.228.166; 6.Y.228.169; 6.Y.228.172; 6.Y.228.175; 6.Y.228.240; 6.Y.228.244;
 6.Y.229.228; 6.Y.229.229; 6.Y.229.230; 6.Y.229.231; 6.Y.229.236; 6.Y.229.237; 6.Y.229.238; 6.Y.229.239;
 6.Y.229.154; 6.Y.229.157; 6.Y.229.166; 6.Y.229.169; 6.Y.229.172; 6.Y.229.175; 6.Y.229.240; 6.Y.229.244;
 6.Y.230.228; 6.Y.230.229; 6.Y.230.230; 6.Y.230.231; 6.Y.230.236; 6.Y.230.237; 6.Y.230.238; 6.Y.230.239;

6.Y.230.154; 6.Y.230.157; 6.Y.230.166; 6.Y.230.169; 6.Y.230.172; 6.Y.230.175; 6.Y.230.240; 6.Y.230.244;
 6.Y.231.228; 6.Y.231.229; 6.Y.231.230; 6.Y.231.231; 6.Y.231.236; 6.Y.231.237; 6.Y.231.238; 6.Y.231.239;
 6.Y.231.154; 6.Y.231.157; 6.Y.231.166; 6.Y.231.169; 6.Y.231.172; 6.Y.231.175; 6.Y.231.240; 6.Y.231.244;
 6.Y.236.228; 6.Y.236.229; 6.Y.236.230; 6.Y.236.231; 6.Y.236.236; 6.Y.236.237; 6.Y.236.238; 6.Y.236.239;
 6.Y.236.154; 6.Y.236.157; 6.Y.236.166; 6.Y.236.169; 6.Y.236.172; 6.Y.236.175; 6.Y.236.240; 6.Y.236.244;
 6.Y.237.228; 6.Y.237.229; 6.Y.237.230; 6.Y.237.231; 6.Y.237.236; 6.Y.237.237; 6.Y.237.238; 6.Y.237.239;
 6.Y.237.154; 6.Y.237.157; 6.Y.237.166; 6.Y.237.169; 6.Y.237.172; 6.Y.237.175; 6.Y.237.240; 6.Y.237.244;
 6.Y.238.228; 6.Y.238.229; 6.Y.238.230; 6.Y.238.231; 6.Y.238.236; 6.Y.238.237; 6.Y.238.238; 6.Y.238.239;
 6.Y.238.154; 6.Y.238.157; 6.Y.238.166; 6.Y.238.169; 6.Y.238.172; 6.Y.238.175; 6.Y.238.240; 6.Y.238.244;
 6.Y.239.228; 6.Y.239.229; 6.Y.239.230; 6.Y.239.231; 6.Y.239.236; 6.Y.239.237; 6.Y.239.238; 6.Y.239.239;
 6.Y.239.154; 6.Y.239.157; 6.Y.239.166; 6.Y.239.169; 6.Y.239.172; 6.Y.239.175; 6.Y.239.240; 6.Y.239.244;
 6.Y.154.228; 6.Y.154.229; 6.Y.154.230; 6.Y.154.231; 6.Y.154.236; 6.Y.154.237; 6.Y.154.238; 6.Y.154.239;
 6.Y.154.154; 6.Y.154.157; 6.Y.154.166; 6.Y.154.169; 6.Y.154.172; 6.Y.154.175; 6.Y.154.240; 6.Y.154.244;
 6.Y.157.228; 6.Y.157.229; 6.Y.157.230; 6.Y.157.231; 6.Y.157.236; 6.Y.157.237; 6.Y.157.238; 6.Y.157.239;
 6.Y.157.154; 6.Y.157.157; 6.Y.157.166; 6.Y.157.169; 6.Y.157.172; 6.Y.157.175; 6.Y.157.240; 6.Y.157.244;
 6.Y.166.228; 6.Y.166.229; 6.Y.166.230; 6.Y.166.231; 6.Y.166.236; 6.Y.166.237; 6.Y.166.238; 6.Y.166.239;
 6.Y.166.154; 6.Y.166.157; 6.Y.166.166; 6.Y.166.169; 6.Y.166.172; 6.Y.166.175; 6.Y.166.240; 6.Y.166.244;
 6.Y.169.228; 6.Y.169.229; 6.Y.169.230; 6.Y.169.231; 6.Y.169.236; 6.Y.169.237; 6.Y.169.238; 6.Y.169.239;
 6.Y.169.154; 6.Y.169.157; 6.Y.169.166; 6.Y.169.169; 6.Y.169.172; 6.Y.169.175; 6.Y.169.240; 6.Y.169.244;
 6.Y.172.228; 6.Y.172.229; 6.Y.172.230; 6.Y.172.231; 6.Y.172.236; 6.Y.172.237; 6.Y.172.238; 6.Y.172.239;
 6.Y.172.154; 6.Y.172.157; 6.Y.172.166; 6.Y.172.169; 6.Y.172.172; 6.Y.172.175; 6.Y.172.240; 6.Y.172.244;
 6.Y.175.228; 6.Y.175.229; 6.Y.175.230; 6.Y.175.231; 6.Y.175.236; 6.Y.175.237; 6.Y.175.238; 6.Y.175.239;
 6.Y.175.154; 6.Y.175.157; 6.Y.175.166; 6.Y.175.169; 6.Y.175.172; 6.Y.175.175; 6.Y.175.240; 6.Y.175.244;
 6.Y.240.228; 6.Y.240.229; 6.Y.240.230; 6.Y.240.231; 6.Y.240.236; 6.Y.240.237; 6.Y.240.238; 6.Y.240.239;
 6.Y.240.154; 6.Y.240.157; 6.Y.240.166; 6.Y.240.169; 6.Y.240.172; 6.Y.240.175; 6.Y.240.240; 6.Y.240.244;
 6.Y.244.228; 6.Y.244.229; 6.Y.244.230; 6.Y.244.231; 6.Y.244.236; 6.Y.244.237; 6.Y.244.238; 6.Y.244.239;
 6.Y.244.154; 6.Y.244.157; 6.Y.244.166; 6.Y.244.169; 6.Y.244.172; 6.Y.244.175; 6.Y.244.240; 6.Y.244.244;

전구 약물 7.AH

7.AH.4.157; 7.AH.4.158; 7.AH.4.196; 7.AH.4.223; 7.AH.4.240; 7.AH.4.244; 7.AH.4.243; 7.AH.4.247;
 7.AH.5.157; 7.AH.5.158; 7.AH.5.196; 7.AH.5.223; 7.AH.5.240; 7.AH.5.244; 7.AH.5.243; 7.AH.5.247;
 7.AH.7.157; 7.AH.7.158; 7.AH.7.196; 7.AH.7.223; 7.AH.7.240; 7.AH.7.244; 7.AH.7.243; 7.AH.7.247;
 7.AH.15.157; 7.AH.15.158; 7.AH.15.196; 7.AH.15.223; 7.AH.15.240; 7.AH.15.244; 7.AH.15.243; 7.AH.15.247;
 7.AH.16.157; 7.AH.16.158; 7.AH.16.196; 7.AH.16.223; 7.AH.16.240; 7.AH.16.244; 7.AH.16.243; 7.AH.16.247;
 7.AH.18.157; 7.AH.18.158; 7.AH.18.196; 7.AH.18.223; 7.AH.18.240; 7.AH.18.244; 7.AH.18.243; 7.AH.18.247;
 7.AH.26.157; 7.AH.26.158; 7.AH.26.196; 7.AH.26.223; 7.AH.26.240; 7.AH.26.244; 7.AH.26.243; 7.AH.26.247;
 7.AH.27.157; 7.AH.27.158; 7.AH.27.196; 7.AH.27.223; 7.AH.27.240; 7.AH.27.244; 7.AH.27.243; 7.AH.27.247;
 7.AH.29.157; 7.AH.29.158; 7.AH.29.196; 7.AH.29.223; 7.AH.29.240; 7.AH.29.244; 7.AH.29.243; 7.AH.29.247;
 7.AH.54.157; 7.AH.54.158; 7.AH.54.196; 7.AH.54.223; 7.AH.54.240; 7.AH.54.244; 7.AH.54.243; 7.AH.54.247;
 7.AH.55.157; 7.AH.55.158; 7.AH.55.196; 7.AH.55.223; 7.AH.55.240; 7.AH.55.244; 7.AH.55.243; 7.AH.55.247;
 7.AH.56.157; 7.AH.56.158; 7.AH.56.196; 7.AH.56.223; 7.AH.56.240; 7.AH.56.244; 7.AH.56.243; 7.AH.56.247;
 7.AH.157.157; 7.AH.157.158; 7.AH.157.196; 7.AH.157.223; 7.AH.157.240; 7.AH.157.244; 7.AH.157.243;
 7.AH.157.247; 7.AH.196.157; 7.AH.196.158; 7.AH.196.196; 7.AH.196.223; 7.AH.196.240; 7.AH.196.244;
 7.AH.196.243; 7.AH.196.247; 7.AH.223.157; 7.AH.223.158; 7.AH.223.196; 7.AH.223.223; 7.AH.223.240;
 7.AH.223.244; 7.AH.223.243; 7.AH.223.247; 7.AH.240.157; 7.AH.240.158; 7.AH.240.196; 7.AH.240.223;
 7.AH.240.240; 7.AH.240.244; 7.AH.240.243; 7.AH.240.247; 7.AH.244.157; 7.AH.244.158; 7.AH.244.196;
 7.AH.244.223; 7.AH.244.240; 7.AH.244.244; 7.AH.244.243; 7.AH.244.247; 7.AH.247.157; 7.AH.247.158;
 7.AH.247.196; 7.AH.247.223; 7.AH.247.240; 7.AH.247.244; 7.AH.247.243; 7.AH.247.247;

전구 약물 7.AJ

7.AJ.4.157; 7.AJ.4.158; 7.AJ.4.196; 7.AJ.4.223; 7.AJ.4.240; 7.AJ.4.244; 7.AJ.4.243; 7.AJ.4.247; 7.AJ.5.157;
 7.AJ.5.158; 7.AJ.5.196; 7.AJ.5.223; 7.AJ.5.240; 7.AJ.5.244; 7.AJ.5.243; 7.AJ.5.247; 7.AJ.7.157; 7.AJ.7.158;

9.CO.15.196; 9.CO.15.223; 9.CO.15.240; 9.CO.15.244; 9.CO.15.243; 9.CO.15.247; 9.CO.16.157; 9.CO.16.158;
 9.CO.16.196; 9.CO.16.223; 9.CO.16.240; 9.CO.16.244; 9.CO.16.243; 9.CO.16.247; 9.CO.18.157; 9.CO.18.158;
 9.CO.18.196; 9.CO.18.223; 9.CO.18.240; 9.CO.18.244; 9.CO.18.243; 9.CO.18.247; 9.CO.26.157; 9.CO.26.158;
 9.CO.26.196; 9.CO.26.223; 9.CO.26.240; 9.CO.26.244; 9.CO.26.243; 9.CO.26.247; 9.CO.27.157; 9.CO.27.158;
 9.CO.27.196; 9.CO.27.223; 9.CO.27.240; 9.CO.27.244; 9.CO.27.243; 9.CO.27.247; 9.CO.29.157; 9.CO.29.158;
 9.CO.29.196; 9.CO.29.223; 9.CO.29.240; 9.CO.29.244; 9.CO.29.243; 9.CO.29.247; 9.CO.54.157; 9.CO.54.158;
 9.CO.54.196; 9.CO.54.223; 9.CO.54.240; 9.CO.54.244; 9.CO.54.243; 9.CO.54.247; 9.CO.55.157; 9.CO.55.158;
 9.CO.55.196; 9.CO.55.223; 9.CO.55.240; 9.CO.55.244; 9.CO.55.243; 9.CO.55.247; 9.CO.56.157; 9.CO.56.158;
 9.CO.56.196; 9.CO.56.223; 9.CO.56.240; 9.CO.56.244; 9.CO.56.243; 9.CO.56.247; 9.CO.157.157; 9.CO.157.158;
 9.CO.157.196; 9.CO.157.223; 9.CO.157.240; 9.CO.157.244; 9.CO.157.243; 9.CO.157.247; 9.CO.196.157;
 9.CO.196.158; 9.CO.196.196; 9.CO.196.223; 9.CO.196.240; 9.CO.196.244; 9.CO.196.243; 9.CO.196.247;
 9.CO.223.157; 9.CO.223.158; 9.CO.223.196; 9.CO.223.223; 9.CO.223.240; 9.CO.223.244; 9.CO.223.243;
 9.CO.223.247; 9.CO.240.157; 9.CO.240.158; 9.CO.240.196; 9.CO.240.223; 9.CO.240.240; 9.CO.240.244;
 9.CO.240.243; 9.CO.240.247; 9.CO.244.157; 9.CO.244.158; 9.CO.244.196; 9.CO.244.223; 9.CO.244.240;
 9.CO.244.244; 9.CO.244.243; 9.CO.244.247; 9.CO.247.157; 9.CO.247.158; 9.CO.247.196; 9.CO.247.223;
 9.CO.247.240; 9.CO.247.244; 9.CO.247.243; 9.CO.247.247;

전구 약물 10.AH

10.AH.4.157; 10.AH.4.158; 10.AH.4.196; 10.AH.4.223; 10.AH.4.240; 10.AH.4.244; 10.AH.4.243; 10.AH.4.247;
 10.AH.5.157; 10.AH.5.158; 10.AH.5.196; 10.AH.5.223; 10.AH.5.240; 10.AH.5.244; 10.AH.5.243; 10.AH.5.247;
 10.AH.7.157; 10.AH.7.158; 10.AH.7.196; 10.AH.7.223; 10.AH.7.240; 10.AH.7.244; 10.AH.7.243; 10.AH.7.247;
 10.AH.15.157; 10.AH.15.158; 10.AH.15.196; 10.AH.15.223; 10.AH.15.240; 10.AH.15.244; 10.AH.15.243;
 10.AH.15.247; 10.AH.16.157; 10.AH.16.158; 10.AH.16.196; 10.AH.16.223; 10.AH.16.240; 10.AH.16.244;
 10.AH.16.243; 10.AH.16.247; 10.AH.18.157; 10.AH.18.158; 10.AH.18.196; 10.AH.18.223; 10.AH.18.240;
 10.AH.18.244; 10.AH.18.243; 10.AH.18.247; 10.AH.26.157; 10.AH.26.158; 10.AH.26.196; 10.AH.26.223;
 10.AH.26.240; 10.AH.26.244; 10.AH.26.243; 10.AH.26.247; 10.AH.27.157; 10.AH.27.158; 10.AH.27.196;
 10.AH.27.223; 10.AH.27.240; 10.AH.27.244; 10.AH.27.243; 10.AH.27.247; 10.AH.29.157; 10.AH.29.158;
 10.AH.29.196; 10.AH.29.223; 10.AH.29.240; 10.AH.29.244; 10.AH.29.243; 10.AH.29.247; 10.AH.54.157;
 10.AH.54.158; 10.AH.54.196; 10.AH.54.223; 10.AH.54.240; 10.AH.54.244; 10.AH.54.243; 10.AH.54.247;
 10.AH.55.157; 10.AH.55.158; 10.AH.55.196; 10.AH.55.223; 10.AH.55.240; 10.AH.55.244; 10.AH.55.243;
 10.AH.55.247; 10.AH.56.157; 10.AH.56.158; 10.AH.56.196; 10.AH.56.223; 10.AH.56.240; 10.AH.56.244;
 10.AH.56.243; 10.AH.56.247; 10.AH.157.157; 10.AH.157.158; 10.AH.157.196; 10.AH.157.223; 10.AH.157.240;
 10.AH.157.244; 10.AH.157.243; 10.AH.157.247; 10.AH.196.157; 10.AH.196.158; 10.AH.196.196; 10.AH.196.223;
 10.AH.196.240; 10.AH.196.244; 10.AH.196.243; 10.AH.196.247; 10.AH.223.157; 10.AH.223.158; 10.AH.223.196;
 10.AH.223.223; 10.AH.223.240; 10.AH.223.244; 10.AH.223.243; 10.AH.223.247; 10.AH.240.157; 10.AH.240.158;
 10.AH.240.196; 10.AH.240.223; 10.AH.240.240; 10.AH.240.244; 10.AH.240.243; 10.AH.240.247; 10.AH.244.157;
 10.AH.244.158; 10.AH.244.196; 10.AH.244.223; 10.AH.244.240; 10.AH.244.244; 10.AH.244.243; 10.AH.244.247;
 10.AH.247.157; 10.AH.247.158; 10.AH.247.196; 10.AH.247.223; 10.AH.247.240; 10.AH.247.244; 10.AH.247.243;
 10.AH.247.247;

전구 약물 10.AJ

10.AJ.4.157; 10.AJ.4.158; 10.AJ.4.196; 10.AJ.4.223; 10.AJ.4.240; 10.AJ.4.244; 10.AJ.4.243; 10.AJ.4.247;
 10.AJ.5.157; 10.AJ.5.158; 10.AJ.5.196; 10.AJ.5.223; 10.AJ.5.240; 10.AJ.5.244; 10.AJ.5.243; 10.AJ.5.247;
 10.AJ.7.157; 10.AJ.7.158; 10.AJ.7.196; 10.AJ.7.223; 10.AJ.7.240; 10.AJ.7.244; 10.AJ.7.243; 10.AJ.7.247;
 10.AJ.15.157; 10.AJ.15.158; 10.AJ.15.196; 10.AJ.15.223; 10.AJ.15.240; 10.AJ.15.244; 10.AJ.15.243; 10.AJ.15.247;
 10.AJ.16.157; 10.AJ.16.158; 10.AJ.16.196; 10.AJ.16.223; 10.AJ.16.240; 10.AJ.16.244; 10.AJ.16.243; 10.AJ.16.247;
 10.AJ.18.157; 10.AJ.18.158; 10.AJ.18.196; 10.AJ.18.223; 10.AJ.18.240; 10.AJ.18.244; 10.AJ.18.243; 10.AJ.18.247;
 10.AJ.26.157; 10.AJ.26.158; 10.AJ.26.196; 10.AJ.26.223; 10.AJ.26.240; 10.AJ.26.244; 10.AJ.26.243; 10.AJ.26.247;
 10.AJ.27.157; 10.AJ.27.158; 10.AJ.27.196; 10.AJ.27.223; 10.AJ.27.240; 10.AJ.27.244; 10.AJ.27.243; 10.AJ.27.247;
 10.AJ.29.157; 10.AJ.29.158; 10.AJ.29.196; 10.AJ.29.223; 10.AJ.29.240; 10.AJ.29.244; 10.AJ.29.243; 10.AJ.29.247;
 10.AJ.54.157; 10.AJ.54.158; 10.AJ.54.196; 10.AJ.54.223; 10.AJ.54.240; 10.AJ.54.244; 10.AJ.54.243; 10.AJ.54.247;
 10.AJ.55.157; 10.AJ.55.158; 10.AJ.55.196; 10.AJ.55.223; 10.AJ.55.240; 10.AJ.55.244; 10.AJ.55.243; 10.AJ.55.247;

11.AN.196.240; 11.AN.196.244; 11.AN.196.243; 11.AN.196.247; 11.AN.223.157; 11.AN.223.158; 11.AN.223.196; 11.AN.223.223; 11.AN.223.240; 11.AN.223.244; 11.AN.223.243; 11.AN.223.247; 11.AN.240.157; 11.AN.240.158; 11.AN.240.196; 11.AN.240.223; 11.AN.240.240; 11.AN.240.244; 11.AN.240.243; 11.AN.240.247; 11.AN.244.157; 11.AN.244.158; 11.AN.244.196; 11.AN.244.223; 11.AN.244.240; 11.AN.244.244; 11.AN.244.243; 11.AN.244.247; 11.AN.247.157; 11.AN.247.158; 11.AN.247.196; 11.AN.247.223; 11.AN.247.240; 11.AN.247.244; 11.AN.247.243; 11.AN.247.247;

전구 약물 11.AP

11.AP.4.157; 11.AP.4.158; 11.AP.4.196; 11.AP.4.223; 11.AP.4.240; 11.AP.4.244; 11.AP.4.243; 11.AP.4.247; 11.AP.5.157; 11.AP.5.158; 11.AP.5.196; 11.AP.5.223; 11.AP.5.240; 11.AP.5.244; 11.AP.5.243; 11.AP.5.247; 11.AP.7.157; 11.AP.7.158; 11.AP.7.196; 11.AP.7.223; 11.AP.7.240; 11.AP.7.244; 11.AP.7.243; 11.AP.7.247; 11.AP.15.157; 11.AP.15.158; 11.AP.15.196; 11.AP.15.223; 11.AP.15.240; 11.AP.15.244; 11.AP.15.243; 11.AP.15.247; 11.AP.16.157; 11.AP.16.158; 11.AP.16.196; 11.AP.16.223; 11.AP.16.240; 11.AP.16.244; 11.AP.16.243; 11.AP.16.247; 11.AP.18.157; 11.AP.18.158; 11.AP.18.196; 11.AP.18.223; 11.AP.18.240; 11.AP.18.244; 11.AP.18.243; 11.AP.18.247; 11.AP.26.157; 11.AP.26.158; 11.AP.26.196; 11.AP.26.223; 11.AP.26.240; 11.AP.26.244; 11.AP.26.243; 11.AP.26.247; 11.AP.27.157; 11.AP.27.158; 11.AP.27.196; 11.AP.27.223; 11.AP.27.240; 11.AP.27.244; 11.AP.27.243; 11.AP.27.247; 11.AP.29.157; 11.AP.29.158; 11.AP.29.196; 11.AP.29.223; 11.AP.29.240; 11.AP.29.244; 11.AP.29.243; 11.AP.29.247; 11.AP.54.157; 11.AP.54.158; 11.AP.54.196; 11.AP.54.223; 11.AP.54.240; 11.AP.54.244; 11.AP.54.243; 11.AP.54.247; 11.AP.55.157; 11.AP.55.158; 11.AP.55.196; 11.AP.55.223; 11.AP.55.240; 11.AP.55.244; 11.AP.55.243; 11.AP.55.247; 11.AP.56.157; 11.AP.56.158; 11.AP.56.196; 11.AP.56.223; 11.AP.56.240; 11.AP.56.244; 11.AP.56.243; 11.AP.56.247; 11.AP.157.157; 11.AP.157.158; 11.AP.157.196; 11.AP.157.223; 11.AP.157.240; 11.AP.157.244; 11.AP.157.243; 11.AP.157.247; 11.AP.196.157; 11.AP.196.158; 11.AP.196.196; 11.AP.196.223; 11.AP.196.240; 11.AP.196.244; 11.AP.196.243; 11.AP.196.247; 11.AP.223.157; 11.AP.223.158; 11.AP.223.196; 11.AP.223.223; 11.AP.223.240; 11.AP.223.244; 11.AP.223.243; 11.AP.223.247; 11.AP.240.157; 11.AP.240.158; 11.AP.240.196; 11.AP.240.223; 11.AP.240.240; 11.AP.240.244; 11.AP.240.243; 11.AP.240.247; 11.AP.244.157; 11.AP.244.158; 11.AP.244.196; 11.AP.244.223; 11.AP.244.240; 11.AP.244.244; 11.AP.244.243; 11.AP.244.247; 11.AP.247.157; 11.AP.247.158; 11.AP.247.196; 11.AP.247.223; 11.AP.247.240; 11.AP.247.244; 11.AP.247.243; 11.AP.247.247;

전구 약물 11.AZ

11.AZ.4.157; 11.AZ.4.158; 11.AZ.4.196; 11.AZ.4.223; 11.AZ.4.240; 11.AZ.4.244; 11.AZ.4.243; 11.AZ.4.247; 11.AZ.5.157; 11.AZ.5.158; 11.AZ.5.196; 11.AZ.5.223; 11.AZ.5.240; 11.AZ.5.244; 11.AZ.5.243; 11.AZ.5.247; 11.AZ.7.157; 11.AZ.7.158; 11.AZ.7.196; 11.AZ.7.223; 11.AZ.7.240; 11.AZ.7.244; 11.AZ.7.243; 11.AZ.7.247; 11.AZ.15.157; 11.AZ.15.158; 11.AZ.15.196; 11.AZ.15.223; 11.AZ.15.240; 11.AZ.15.244; 11.AZ.15.243; 11.AZ.15.247; 11.AZ.16.157; 11.AZ.16.158; 11.AZ.16.196; 11.AZ.16.223; 11.AZ.16.240; 11.AZ.16.244; 11.AZ.16.243; 11.AZ.16.247; 11.AZ.18.157; 11.AZ.18.158; 11.AZ.18.196; 11.AZ.18.223; 11.AZ.18.240; 11.AZ.18.244; 11.AZ.18.243; 11.AZ.18.247; 11.AZ.26.157; 11.AZ.26.158; 11.AZ.26.196; 11.AZ.26.223; 11.AZ.26.240; 11.AZ.26.244; 11.AZ.26.243; 11.AZ.26.247; 11.AZ.27.157; 11.AZ.27.158; 11.AZ.27.196; 11.AZ.27.223; 11.AZ.27.240; 11.AZ.27.244; 11.AZ.27.243; 11.AZ.27.247; 11.AZ.29.157; 11.AZ.29.158; 11.AZ.29.196; 11.AZ.29.223; 11.AZ.29.240; 11.AZ.29.244; 11.AZ.29.243; 11.AZ.29.247; 11.AZ.54.157; 11.AZ.54.158; 11.AZ.54.196; 11.AZ.54.223; 11.AZ.54.240; 11.AZ.54.244; 11.AZ.54.243; 11.AZ.54.247; 11.AZ.55.157; 11.AZ.55.158; 11.AZ.55.196; 11.AZ.55.223; 11.AZ.55.240; 11.AZ.55.244; 11.AZ.55.243; 11.AZ.55.247; 11.AZ.56.157; 11.AZ.56.158; 11.AZ.56.196; 11.AZ.56.223; 11.AZ.56.240; 11.AZ.56.244; 11.AZ.56.243; 11.AZ.56.247; 11.AZ.157.157; 11.AZ.157.158; 11.AZ.157.196; 11.AZ.157.223; 11.AZ.157.240; 11.AZ.157.244; 11.AZ.157.243; 11.AZ.157.247; 11.AZ.196.157; 11.AZ.196.158; 11.AZ.196.196; 11.AZ.196.223; 11.AZ.196.240; 11.AZ.196.244; 11.AZ.196.243; 11.AZ.196.247; 11.AZ.223.157; 11.AZ.223.158; 11.AZ.223.196; 11.AZ.223.223; 11.AZ.223.240; 11.AZ.223.244; 11.AZ.223.243; 11.AZ.223.247; 11.AZ.240.157; 11.AZ.240.158; 11.AZ.240.196; 11.AZ.240.223; 11.AZ.240.240; 11.AZ.240.244; 11.AZ.240.243; 11.AZ.240.247; 11.AZ.244.157; 11.AZ.244.158; 11.AZ.244.196; 11.AZ.244.223; 11.AZ.244.240; 11.AZ.244.244; 11.AZ.244.243; 11.AZ.244.247; 11.AZ.247.157; 11.AZ.247.158; 11.AZ.247.196; 11.AZ.247.223; 11.AZ.247.240; 11.AZ.247.244; 11.AZ.247.243; 11.AZ.247.247;

11.CO.16.243; 11.CO.16.247; 11.CO.18.157; 11.CO.18.158; 11.CO.18.196; 11.CO.18.223; 11.CO.18.240;
 11.CO.18.244; 11.CO.18.243; 11.CO.18.247; 11.CO.26.157; 11.CO.26.158; 11.CO.26.196; 11.CO.26.223;
 11.CO.26.240; 11.CO.26.244; 11.CO.26.243; 11.CO.26.247; 11.CO.27.157; 11.CO.27.158; 11.CO.27.196;
 11.CO.27.223; 11.CO.27.240; 11.CO.27.244; 11.CO.27.243; 11.CO.27.247; 11.CO.29.157; 11.CO.29.158;
 11.CO.29.196; 11.CO.29.223; 11.CO.29.240; 11.CO.29.244; 11.CO.29.243; 11.CO.29.247; 11.CO.54.157;
 11.CO.54.158; 11.CO.54.196; 11.CO.54.223; 11.CO.54.240; 11.CO.54.244; 11.CO.54.243; 11.CO.54.247;
 11.CO.55.157; 11.CO.55.158; 11.CO.55.196; 11.CO.55.223; 11.CO.55.240; 11.CO.55.244; 11.CO.55.243;
 11.CO.55.247; 11.CO.56.157; 11.CO.56.158; 11.CO.56.196; 11.CO.56.223; 11.CO.56.240; 11.CO.56.244;
 11.CO.56.243; 11.CO.56.247; 11.CO.157.157; 11.CO.157.158; 11.CO.157.196; 11.CO.157.223; 11.CO.157.240;
 11.CO.157.244; 11.CO.157.243; 11.CO.157.247; 11.CO.196.157; 11.CO.196.158; 11.CO.196.196; 11.CO.196.223;
 11.CO.196.240; 11.CO.196.244; 11.CO.196.243; 11.CO.196.247; 11.CO.223.157; 11.CO.223.158; 11.CO.223.196;
 11.CO.223.223; 11.CO.223.240; 11.CO.223.244; 11.CO.223.243; 11.CO.223.247; 11.CO.240.157; 11.CO.240.158;
 11.CO.240.196; 11.CO.240.223; 11.CO.240.240; 11.CO.240.244; 11.CO.240.243; 11.CO.240.247; 11.CO.244.157;
 11.CO.244.158; 11.CO.244.196; 11.CO.244.223; 11.CO.244.240; 11.CO.244.244; 11.CO.244.243; 11.CO.244.247;
 11.CO.247.157; 11.CO.247.158; 11.CO.247.196; 11.CO.247.223; 11.CO.247.240; 11.CO.247.244; 11.CO.247.243;
 11.CO.247.247;

전구 약물 12.AH

12.AH.4.157; 12.AH.4.158; 12.AH.4.196; 12.AH.4.223; 12.AH.4.240; 12.AH.4.244; 12.AH.4.243; 12.AH.4.247;
 12.AH.5.157; 12.AH.5.158; 12.AH.5.196; 12.AH.5.223; 12.AH.5.240; 12.AH.5.244; 12.AH.5.243; 12.AH.5.247;
 12.AH.7.157; 12.AH.7.158; 12.AH.7.196; 12.AH.7.223; 12.AH.7.240; 12.AH.7.244; 12.AH.7.243; 12.AH.7.247;
 12.AH.15.157; 12.AH.15.158; 12.AH.15.196; 12.AH.15.223; 12.AH.15.240; 12.AH.15.244; 12.AH.15.243;
 12.AH.15.247; 12.AH.16.157; 12.AH.16.158; 12.AH.16.196; 12.AH.16.223; 12.AH.16.240; 12.AH.16.244;
 12.AH.16.243; 12.AH.16.247; 12.AH.18.157; 12.AH.18.158; 12.AH.18.196; 12.AH.18.223; 12.AH.18.240;
 12.AH.18.244; 12.AH.18.243; 12.AH.18.247; 12.AH.26.157; 12.AH.26.158; 12.AH.26.196; 12.AH.26.223;
 12.AH.26.240; 12.AH.26.244; 12.AH.26.243; 12.AH.26.247; 12.AH.27.157; 12.AH.27.158; 12.AH.27.196;
 12.AH.27.223; 12.AH.27.240; 12.AH.27.244; 12.AH.27.243; 12.AH.27.247; 12.AH.29.157; 12.AH.29.158;
 12.AH.29.196; 12.AH.29.223; 12.AH.29.240; 12.AH.29.244; 12.AH.29.243; 12.AH.29.247; 12.AH.54.157;
 12.AH.54.158; 12.AH.54.196; 12.AH.54.223; 12.AH.54.240; 12.AH.54.244; 12.AH.54.243; 12.AH.54.247;
 12.AH.55.157; 12.AH.55.158; 12.AH.55.196; 12.AH.55.223; 12.AH.55.240; 12.AH.55.244; 12.AH.55.243;
 12.AH.55.247; 12.AH.56.157; 12.AH.56.158; 12.AH.56.196; 12.AH.56.223; 12.AH.56.240; 12.AH.56.244;
 12.AH.56.243; 12.AH.56.247; 12.AH.157.157; 12.AH.157.158; 12.AH.157.196; 12.AH.157.223; 12.AH.157.240;
 12.AH.157.244; 12.AH.157.243; 12.AH.157.247; 12.AH.196.157; 12.AH.196.158; 12.AH.196.196; 12.AH.196.223;
 12.AH.196.240; 12.AH.196.244; 12.AH.196.243; 12.AH.196.247; 12.AH.223.157; 12.AH.223.158; 12.AH.223.196;
 12.AH.223.223; 12.AH.223.240; 12.AH.223.244; 12.AH.223.243; 12.AH.223.247; 12.AH.240.157; 12.AH.240.158;
 12.AH.240.196; 12.AH.240.223; 12.AH.240.240; 12.AH.240.244; 12.AH.240.243; 12.AH.240.247; 12.AH.244.157;
 12.AH.244.158; 12.AH.244.196; 12.AH.244.223; 12.AH.244.240; 12.AH.244.244; 12.AH.244.243; 12.AH.244.247;
 12.AH.247.157; 12.AH.247.158; 12.AH.247.196; 12.AH.247.223; 12.AH.247.240; 12.AH.247.244; 12.AH.247.243;
 12.AH.247.247;

전구 약물 12.AJ

12.AJ.4.157; 12.AJ.4.158; 12.AJ.4.196; 12.AJ.4.223; 12.AJ.4.240; 12.AJ.4.244; 12.AJ.4.243; 12.AJ.4.247;
 12.AJ.5.157; 12.AJ.5.158; 12.AJ.5.196; 12.AJ.5.223; 12.AJ.5.240; 12.AJ.5.244; 12.AJ.5.243; 12.AJ.5.247;
 12.AJ.7.157; 12.AJ.7.158; 12.AJ.7.196; 12.AJ.7.223; 12.AJ.7.240; 12.AJ.7.244; 12.AJ.7.243; 12.AJ.7.247;
 12.AJ.15.157; 12.AJ.15.158; 12.AJ.15.196; 12.AJ.15.223; 12.AJ.15.240; 12.AJ.15.244; 12.AJ.15.243; 12.AJ.15.247;
 12.AJ.16.157; 12.AJ.16.158; 12.AJ.16.196; 12.AJ.16.223; 12.AJ.16.240; 12.AJ.16.244; 12.AJ.16.243; 12.AJ.16.247;
 12.AJ.18.157; 12.AJ.18.158; 12.AJ.18.196; 12.AJ.18.223; 12.AJ.18.240; 12.AJ.18.244; 12.AJ.18.243; 12.AJ.18.247;
 12.AJ.26.157; 12.AJ.26.158; 12.AJ.26.196; 12.AJ.26.223; 12.AJ.26.240; 12.AJ.26.244; 12.AJ.26.243; 12.AJ.26.247;
 12.AJ.27.157; 12.AJ.27.158; 12.AJ.27.196; 12.AJ.27.223; 12.AJ.27.240; 12.AJ.27.244; 12.AJ.27.243; 12.AJ.27.247;
 12.AJ.29.157; 12.AJ.29.158; 12.AJ.29.196; 12.AJ.29.223; 12.AJ.29.240; 12.AJ.29.244; 12.AJ.29.243; 12.AJ.29.247;
 12.AJ.54.157; 12.AJ.54.158; 12.AJ.54.196; 12.AJ.54.223; 12.AJ.54.240; 12.AJ.54.244; 12.AJ.54.243; 12.AJ.54.247;
 12.AJ.55.157; 12.AJ.55.158; 12.AJ.55.196; 12.AJ.55.223; 12.AJ.55.240; 12.AJ.55.244; 12.AJ.55.243; 12.AJ.55.247;

13.B.231.229; 13.B.231.230; 13.B.231.231; 13.B.231.236; 13.B.231.237; 13.B.231.238; 13.B.231.239;
 13.B.231.154; 13.B.231.157; 13.B.231.166; 13.B.231.169; 13.B.231.172; 13.B.231.175; 13.B.231.240;
 13.B.231.244; 13.B.236.228; 13.B.236.229; 13.B.236.230; 13.B.236.231; 13.B.236.236; 13.B.236.237;
 13.B.236.238; 13.B.236.239; 13.B.236.154; 13.B.236.157; 13.B.236.166; 13.B.236.169; 13.B.236.172;
 13.B.236.175; 13.B.236.240; 13.B.236.244; 13.B.237.228; 13.B.237.229; 13.B.237.230; 13.B.237.231;
 13.B.237.236; 13.B.237.237; 13.B.237.238; 13.B.237.239; 13.B.237.154; 13.B.237.157; 13.B.237.166;
 13.B.237.169; 13.B.237.172; 13.B.237.175; 13.B.237.240; 13.B.237.244; 13.B.238.228; 13.B.238.229;
 13.B.238.230; 13.B.238.231; 13.B.238.236; 13.B.238.237; 13.B.238.238; 13.B.238.239; 13.B.238.154;
 13.B.238.157; 13.B.238.166; 13.B.238.169; 13.B.238.172; 13.B.238.175; 13.B.238.240; 13.B.238.244;
 13.B.239.228; 13.B.239.229; 13.B.239.230; 13.B.239.231; 13.B.239.236; 13.B.239.237; 13.B.239.238;
 13.B.239.239; 13.B.239.154; 13.B.239.157; 13.B.239.166; 13.B.239.169; 13.B.239.172; 13.B.239.175;
 13.B.239.240; 13.B.239.244; 13.B.154.228; 13.B.154.229; 13.B.154.230; 13.B.154.231; 13.B.154.236;
 13.B.154.237; 13.B.154.238; 13.B.154.239; 13.B.154.154; 13.B.154.157; 13.B.154.166; 13.B.154.169;
 13.B.154.172; 13.B.154.175; 13.B.154.240; 13.B.154.244; 13.B.157.228; 13.B.157.229; 13.B.157.230;
 13.B.157.231; 13.B.157.236; 13.B.157.237; 13.B.157.238; 13.B.157.239; 13.B.157.154; 13.B.157.157;
 13.B.157.166; 13.B.157.169; 13.B.157.172; 13.B.157.175; 13.B.157.240; 13.B.157.244; 13.B.166.228;
 13.B.166.229; 13.B.166.230; 13.B.166.231; 13.B.166.236; 13.B.166.237; 13.B.166.238; 13.B.166.239;
 13.B.166.154; 13.B.166.157; 13.B.166.166; 13.B.166.169; 13.B.166.172; 13.B.166.175; 13.B.166.240;
 13.B.166.244; 13.B.169.228; 13.B.169.229; 13.B.169.230; 13.B.169.231; 13.B.169.236; 13.B.169.237;
 13.B.169.238; 13.B.169.239; 13.B.169.154; 13.B.169.157; 13.B.169.166; 13.B.169.169; 13.B.169.172;
 13.B.169.175; 13.B.169.240; 13.B.169.244; 13.B.172.228; 13.B.172.229; 13.B.172.230; 13.B.172.231;
 13.B.172.236; 13.B.172.237; 13.B.172.238; 13.B.172.239; 13.B.172.154; 13.B.172.157; 13.B.172.166;
 13.B.172.169; 13.B.172.172; 13.B.172.175; 13.B.172.240; 13.B.172.244; 13.B.175.228; 13.B.175.229;
 13.B.175.230; 13.B.175.231; 13.B.175.236; 13.B.175.237; 13.B.175.238; 13.B.175.239; 13.B.175.154;
 13.B.175.157; 13.B.175.166; 13.B.175.169; 13.B.175.172; 13.B.175.175; 13.B.175.240; 13.B.175.244;
 13.B.240.228; 13.B.240.229; 13.B.240.230; 13.B.240.231; 13.B.240.236; 13.B.240.237; 13.B.240.238;
 13.B.240.239; 13.B.240.154; 13.B.240.157; 13.B.240.166; 13.B.240.169; 13.B.240.172; 13.B.240.175;
 13.B.240.240; 13.B.240.244; 13.B.244.228; 13.B.244.229; 13.B.244.230; 13.B.244.231; 13.B.244.236;
 13.B.244.237; 13.B.244.238; 13.B.244.239; 13.B.244.154; 13.B.244.157; 13.B.244.166; 13.B.244.169;
 13.B.244.172; 13.B.244.175; 13.B.244.240; 13.B.244.244;

전구 약물 13.D

13.D.228.228; 13.D.228.229; 13.D.228.230; 13.D.228.231; 13.D.228.236; 13.D.228.237; 13.D.228.238;
 13.D.228.239; 13.D.228.154; 13.D.228.157; 13.D.228.166; 13.D.228.169; 13.D.228.172; 13.D.228.175;
 13.D.228.240; 13.D.228.244; 13.D.229.228; 13.D.229.229; 13.D.229.230; 13.D.229.231; 13.D.229.236;
 13.D.229.237; 13.D.229.238; 13.D.229.239; 13.D.229.154; 13.D.229.157; 13.D.229.166; 13.D.229.169;
 13.D.229.172; 13.D.229.175; 13.D.229.240; 13.D.229.244; 13.D.230.228; 13.D.230.229; 13.D.230.230;
 13.D.230.231; 13.D.230.236; 13.D.230.237; 13.D.230.238; 13.D.230.239; 13.D.230.154; 13.D.230.157;
 13.D.230.166; 13.D.230.169; 13.D.230.172; 13.D.230.175; 13.D.230.240; 13.D.230.244; 13.D.231.228;
 13.D.231.229; 13.D.231.230; 13.D.231.231; 13.D.231.236; 13.D.231.237; 13.D.231.238; 13.D.231.239;
 13.D.231.154; 13.D.231.157; 13.D.231.166; 13.D.231.169; 13.D.231.172; 13.D.231.175; 13.D.231.240;
 13.D.231.244; 13.D.236.228; 13.D.236.229; 13.D.236.230; 13.D.236.231; 13.D.236.236; 13.D.236.237;
 13.D.236.238; 13.D.236.239; 13.D.236.154; 13.D.236.157; 13.D.236.166; 13.D.236.169; 13.D.236.172;
 13.D.236.175; 13.D.236.240; 13.D.236.244; 13.D.237.228; 13.D.237.229; 13.D.237.230; 13.D.237.231;
 13.D.237.236; 13.D.237.237; 13.D.237.238; 13.D.237.239; 13.D.237.154; 13.D.237.157; 13.D.237.166;
 13.D.237.169; 13.D.237.172; 13.D.237.175; 13.D.237.240; 13.D.237.244; 13.D.238.228; 13.D.238.229;
 13.D.238.230; 13.D.238.231; 13.D.238.236; 13.D.238.237; 13.D.238.238; 13.D.238.239; 13.D.238.154;
 13.D.238.157; 13.D.238.166; 13.D.238.169; 13.D.238.172; 13.D.238.175; 13.D.238.240; 13.D.238.244;
 13.D.239.228; 13.D.239.229; 13.D.239.230; 13.D.239.231; 13.D.239.236; 13.D.239.237; 13.D.239.238;
 13.D.239.239; 13.D.239.154; 13.D.239.157; 13.D.239.166; 13.D.239.169; 13.D.239.172; 13.D.239.175;
 13.D.239.240; 13.D.239.244; 13.D.154.228; 13.D.154.229; 13.D.154.230; 13.D.154.231; 13.D.154.236;
 13.D.154.237; 13.D.154.238; 13.D.154.239; 13.D.154.154; 13.D.154.157; 13.D.154.166; 13.D.154.169;
 13.D.154.172; 13.D.154.175; 13.D.154.240; 13.D.154.244; 13.D.157.228; 13.D.157.229; 13.D.157.230;

13.E.240.240; 13.E.240.244; 13.E.244.228; 13.E.244.229; 13.E.244.230; 13.E.244.231; 13.E.244.236;
13.E.244.237; 13.E.244.238; 13.E.244.239; 13.E.244.154; 13.E.244.157; 13.E.244.166; 13.E.244.169;
13.E.244.172; 13.E.244.175; 13.E.244.240; 13.E.244.244;

전구 약물 13.G

13.G.228.228; 13.G.228.229; 13.G.228.230; 13.G.228.231; 13.G.228.236; 13.G.228.237; 13.G.228.238;
13.G.228.239; 13.G.228.154; 13.G.228.157; 13.G.228.166; 13.G.228.169; 13.G.228.172; 13.G.228.175;
13.G.228.240; 13.G.228.244; 13.G.229.228; 13.G.229.229; 13.G.229.230; 13.G.229.231; 13.G.229.236;
13.G.229.237; 13.G.229.238; 13.G.229.239; 13.G.229.154; 13.G.229.157; 13.G.229.166; 13.G.229.169;
13.G.229.172; 13.G.229.175; 13.G.229.240; 13.G.229.244; 13.G.230.228; 13.G.230.229; 13.G.230.230;
13.G.230.231; 13.G.230.236; 13.G.230.237; 13.G.230.238; 13.G.230.239; 13.G.230.154; 13.G.230.157;
13.G.230.166; 13.G.230.169; 13.G.230.172; 13.G.230.175; 13.G.230.240; 13.G.230.244; 13.G.231.228
13.G.231.229; 13.G.231.230; 13.G.231.231; 13.G.231.236; 13.G.231.237; 13.G.231.238; 13.G.231.239;
13.G.231.154; 13.G.231.157; 13.G.231.166; 13.G.231.169; 13.G.231.172; 13.G.231.175; 13.G.231.240;
13.G.231.244; 13.G.236.228; 13.G.236.229; 13.G.236.230; 13.G.236.231; 13.G.236.236; 13.G.236.237;
13.G.236.238; 13.G.236.239; 13.G.236.154; 13.G.236.157; 13.G.236.166; 13.G.236.169; 13.G.236.172;
13.G.236.175; 13.G.236.240; 13.G.236.244; 13.G.237.228; 13.G.237.229; 13.G.237.230; 13.G.237.231;
13.G.237.236; 13.G.237.237; 13.G.237.238; 13.G.237.239; 13.G.237.154; 13.G.237.157; 13.G.237.166;
13.G.237.169; 13.G.237.172; 13.G.237.175; 13.G.237.240; 13.G.237.244; 13.G.238.228; 13.G.238.229;
13.G.238.230; 13.G.238.231; 13.G.238.236; 13.G.238.237; 13.G.238.238; 13.G.238.239; 13.G.238.154;
13.G.238.157; 13.G.238.166; 13.G.238.169; 13.G.238.172; 13.G.238.175; 13.G.238.240; 13.G.238.244;
13.G.239.228; 13.G.239.229; 13.G.239.230; 13.G.239.231; 13.G.239.236; 13.G.239.237; 13.G.239.238;
13.G.239.239; 13.G.239.154; 13.G.239.157; 13.G.239.166; 13.G.239.169; 13.G.239.172; 13.G.239.175;
13.G.239.240; 13.G.239.244; 13.G.154.228; 13.G.154.229; 13.G.154.230; 13.G.154.231; 13.G.154.236;
13.G.154.237; 13.G.154.238; 13.G.154.239; 13.G.154.154; 13.G.154.157; 13.G.154.166; 13.G.154.169;
13.G.154.172; 13.G.154.175; 13.G.154.240; 13.G.154.244; 13.G.157.228; 13.G.157.229; 13.G.157.230;
13.G.157.231; 13.G.157.236; 13.G.157.237; 13.G.157.238; 13.G.157.239; 13.G.157.154; 13.G.157.157;
13.G.157.166; 13.G.157.169; 13.G.157.172; 13.G.157.175; 13.G.157.240; 13.G.157.244; 13.G.166.228;
13.G.166.229; 13.G.166.230; 13.G.166.231; 13.G.166.236; 13.G.166.237; 13.G.166.238; 13.G.166.239;
13.G.166.154; 13.G.166.157; 13.G.166.166; 13.G.166.169; 13.G.166.172; 13.G.166.175; 13.G.166.240;
13.G.166.244; 13.G.169.228; 13.G.169.229; 13.G.169.230; 13.G.169.231; 13.G.169.236; 13.G.169.237;
13.G.169.238; 13.G.169.239; 13.G.169.154; 13.G.169.157; 13.G.169.166; 13.G.169.169; 13.G.169.172;
13.G.169.175; 13.G.169.240; 13.G.169.244; 13.G.172.228; 13.G.172.229; 13.G.172.230; 13.G.172.231;
13.G.172.236; 13.G.172.237; 13.G.172.238; 13.G.172.239; 13.G.172.154; 13.G.172.157; 13.G.172.166;
13.G.172.169; 13.G.172.172; 13.G.172.175; 13.G.172.240; 13.G.172.244; 13.G.175.228; 13.G.175.229;
13.G.175.230; 13.G.175.231; 13.G.175.236; 13.G.175.237; 13.G.175.238; 13.G.175.239; 13.G.175.154;
13.G.175.157; 13.G.175.166; 13.G.175.169; 13.G.175.172; 13.G.175.175; 13.G.175.240; 13.G.175.244;
13.G.240.228; 13.G.240.229; 13.G.240.230; 13.G.240.231; 13.G.240.236; 13.G.240.237; 13.G.240.238;
13.G.240.239; 13.G.240.154; 13.G.240.157; 13.G.240.166; 13.G.240.169; 13.G.240.172; 13.G.240.175;
13.G.240.240; 13.G.240.244; 13.G.244.228; 13.G.244.229; 13.G.244.230; 13.G.244.231; 13.G.244.236;
13.G.244.237; 13.G.244.238; 13.G.244.239; 13.G.244.154; 13.G.244.157; 13.G.244.166; 13.G.244.169;
13.G.244.172; 13.G.244.175; 13.G.244.240; 13.G.244.244;

전구 약물 13.I

13.I.228.228; 13.I.228.229; 13.I.228.230; 13.I.228.231; 13.I.228.236; 13.I.228.237; 13.I.228.238; 13.I.228.239;
13.I.228.154; 13.I.228.157; 13.I.228.166; 13.I.228.169; 13.I.228.172; 13.I.228.175; 13.I.228.240; 13.I.228.244;
13.I.229.228; 13.I.229.229; 13.I.229.230; 13.I.229.231; 13.I.229.236; 13.I.229.237; 13.I.229.238; 13.I.229.239;
13.I.229.154; 13.I.229.157; 13.I.229.166; 13.I.229.169; 13.I.229.172; 13.I.229.175; 13.I.229.240; 13.I.229.244;
13.I.230.228; 13.I.230.229; 13.I.230.230; 13.I.230.231; 13.I.230.236; 13.I.230.237; 13.I.230.238; 13.I.230.239;
13.I.230.154; 13.I.230.157; 13.I.230.166; 13.I.230.169; 13.I.230.172; 13.I.230.175; 13.I.230.240; 13.I.230.244;
13.I.231.228; 13.I.231.229; 13.I.231.230; 13.I.231.231; 13.I.231.236; 13.I.231.237; 13.I.231.238; 13.I.231.239;
13.I.231.154; 13.I.231.157; 13.I.231.166; 13.I.231.169; 13.I.231.172; 13.I.231.175; 13.I.231.240; 13.I.231.244;

13.I.236.228; 13.I.236.229; 13.I.236.230; 13.I.236.231; 13.I.236.236; 13.I.236.237; 13.I.236.238; 13.I.236.239;
13.I.236.154; 13.I.236.157; 13.I.236.166; 13.I.236.169; 13.I.236.172; 13.I.236.175; 13.I.236.240; 13.I.236.244;
13.I.237.228; 13.I.237.229; 13.I.237.230; 13.I.237.231; 13.I.237.236; 13.I.237.237; 13.I.237.238; 13.I.237.239;
13.I.237.154; 13.I.237.157; 13.I.237.166; 13.I.237.169; 13.I.237.172; 13.I.237.175; 13.I.237.240; 13.I.237.244;
13.I.238.228; 13.I.238.229; 13.I.238.230; 13.I.238.231; 13.I.238.236; 13.I.238.237; 13.I.238.238; 13.I.238.239;
13.I.238.154; 13.I.238.157; 13.I.238.166; 13.I.238.169; 13.I.238.172; 13.I.238.175; 13.I.238.240; 13.I.238.244;
13.I.239.228; 13.I.239.229; 13.I.239.230; 13.I.239.231; 13.I.239.236; 13.I.239.237; 13.I.239.238; 13.I.239.239;
13.I.239.154; 13.I.239.157; 13.I.239.166; 13.I.239.169; 13.I.239.172; 13.I.239.175; 13.I.239.240; 13.I.239.244;
13.I.154.228; 13.I.154.229; 13.I.154.230; 13.I.154.231; 13.I.154.236; 13.I.154.237; 13.I.154.238; 13.I.154.239;
13.I.154.154; 13.I.154.157; 13.I.154.166; 13.I.154.169; 13.I.154.172; 13.I.154.175; 13.I.154.240; 13.I.154.244;
13.I.157.228; 13.I.157.229; 13.I.157.230; 13.I.157.231; 13.I.157.236; 13.I.157.237; 13.I.157.238; 13.I.157.239;
13.I.157.154; 13.I.157.157; 13.I.157.166; 13.I.157.169; 13.I.157.172; 13.I.157.175; 13.I.157.240; 13.I.157.244;
13.I.166.228; 13.I.166.229; 13.I.166.230; 13.I.166.231; 13.I.166.236; 13.I.166.237; 13.I.166.238; 13.I.166.239;
13.I.166.154; 13.I.166.157; 13.I.166.166; 13.I.166.169; 13.I.166.172; 13.I.166.175; 13.I.166.240; 13.I.166.244;
13.I.169.228; 13.I.169.229; 13.I.169.230; 13.I.169.231; 13.I.169.236; 13.I.169.237; 13.I.169.238; 13.I.169.239;
13.I.169.154; 13.I.169.157; 13.I.169.166; 13.I.169.169; 13.I.169.172; 13.I.169.175; 13.I.169.240; 13.I.169.244;
13.I.172.228; 13.I.172.229; 13.I.172.230; 13.I.172.231; 13.I.172.236; 13.I.172.237; 13.I.172.238; 13.I.172.239;
13.I.172.154; 13.I.172.157; 13.I.172.166; 13.I.172.169; 13.I.172.172; 13.I.172.175; 13.I.172.240; 13.I.172.244;
13.I.175.228; 13.I.175.229; 13.I.175.230; 13.I.175.231; 13.I.175.236; 13.I.175.237; 13.I.175.238; 13.I.175.239;
13.I.175.154; 13.I.175.157; 13.I.175.166; 13.I.175.169; 13.I.175.172; 13.I.175.175; 13.I.175.240; 13.I.175.244;
13.I.240.228; 13.I.240.229; 13.I.240.230; 13.I.240.231; 13.I.240.236; 13.I.240.237; 13.I.240.238; 13.I.240.239;
13.I.240.154; 13.I.240.157; 13.I.240.166; 13.I.240.169; 13.I.240.172; 13.I.240.175; 13.I.240.240; 13.I.240.244;
13.I.244.228; 13.I.244.229; 13.I.244.230; 13.I.244.231; 13.I.244.236; 13.I.244.237; 13.I.244.238; 13.I.244.239;
13.I.244.154; 13.I.244.157; 13.I.244.166; 13.I.244.169; 13.I.244.172; 13.I.244.175; 13.I.244.240; 13.I.244.244;

전구 약물 13.J

[illegible]

13.J.175.154; 13.J.175.157; 13.J.175.166; 13.J.175.169; 13.J.175.172; 13.J.175.175; 13.J.175.240; 13.J.175.244;
13.J.240.228; 13.J.240.229; 13.J.240.230; 13.J.240.231; 13.J.240.236; 13.J.240.237; 13.J.240.238; 13.J.240.239;
13.J.240.154; 13.J.240.157; 13.J.240.166; 13.J.240.169; 13.J.240.172; 13.J.240.175; 13.J.240.240; 13.J.240.244;
13.J.244.228; 13.J.244.229; 13.J.244.230; 13.J.244.231; 13.J.244.236; 13.J.244.237; 13.J.244.238; 13.J.244.239;
13.J.244.154; 13.J.244.157; 13.J.244.166; 13.J.244.169; 13.J.244.172; 13.J.244.175; 13.J.244.240; 13.J.244.244;

전구 약물 13.L

13.L.228.228; 13.L.228.229; 13.L.228.230; 13.L.228.231; 13.L.228.236; 13.L.228.237; 13.L.228.238;
13.L.228.239; 13.L.228.154; 13.L.228.157; 13.L.228.166; 13.L.228.169; 13.L.228.172; 13.L.228.175;
13.L.228.240; 13.L.228.244; 13.L.229.228; 13.L.229.229; 13.L.229.230; 13.L.229.231; 13.L.229.236;
13.L.229.237; 13.L.229.238; 13.L.229.239; 13.L.229.154; 13.L.229.157; 13.L.229.166; 13.L.229.169;
13.L.229.172; 13.L.229.175; 13.L.229.240; 13.L.229.244; 13.L.230.228; 13.L.230.229; 13.L.230.230;
13.L.230.231; 13.L.230.236; 13.L.230.237; 13.L.230.238; 13.L.230.239; 13.L.230.154; 13.L.230.157;
13.L.230.166; 13.L.230.169; 13.L.230.172; 13.L.230.175; 13.L.230.240; 13.L.230.244; 13.L.231.228;
13.L.231.229; 13.L.231.230; 13.L.231.231; 13.L.231.236; 13.L.231.237; 13.L.231.238; 13.L.231.239;
13.L.231.154; 13.L.231.157; 13.L.231.166; 13.L.231.169; 13.L.231.172; 13.L.231.175; 13.L.231.240;
13.L.231.244; 13.L.236.228; 13.L.236.229; 13.L.236.230; 13.L.236.231; 13.L.236.236; 13.L.236.237;
13.L.236.238; 13.L.236.239; 13.L.236.154; 13.L.236.157; 13.L.236.166; 13.L.236.169; 13.L.236.172;
13.L.236.175; 13.L.236.240; 13.L.236.244; 13.L.237.228; 13.L.237.229; 13.L.237.230; 13.L.237.231;
13.L.237.236; 13.L.237.237; 13.L.237.238; 13.L.237.239; 13.L.237.154; 13.L.237.157; 13.L.237.166;
13.L.237.169; 13.L.237.172; 13.L.237.175; 13.L.237.240; 13.L.237.244; 13.L.238.228; 13.L.238.229;
13.L.238.230; 13.L.238.231; 13.L.238.236; 13.L.238.237; 13.L.238.238; 13.L.238.239; 13.L.238.154;
13.L.238.157; 13.L.238.166; 13.L.238.169; 13.L.238.172; 13.L.238.175; 13.L.238.240; 13.L.238.244;
13.L.239.228; 13.L.239.229; 13.L.239.230; 13.L.239.231; 13.L.239.236; 13.L.239.237; 13.L.239.238;
13.L.239.239; 13.L.239.154; 13.L.239.157; 13.L.239.166; 13.L.239.169; 13.L.239.172; 13.L.239.175;
13.L.239.240; 13.L.239.244; 13.L.154.228; 13.L.154.229; 13.L.154.230; 13.L.154.231; 13.L.154.236;
13.L.154.237; 13.L.154.238; 13.L.154.239; 13.L.154.154; 13.L.154.157; 13.L.154.166; 13.L.154.169;
13.L.154.172; 13.L.154.175; 13.L.154.240; 13.L.154.244; 13.L.157.228; 13.L.157.229; 13.L.157.230;
13.L.157.231; 13.L.157.236; 13.L.157.237; 13.L.157.238; 13.L.157.239; 13.L.157.154; 13.L.157.157;
13.L.157.166; 13.L.157.169; 13.L.157.172; 13.L.157.175; 13.L.157.240; 13.L.157.244; 13.L.166.228;
13.L.166.229; 13.L.166.230; 13.L.166.231; 13.L.166.236; 13.L.166.237; 13.L.166.238; 13.L.166.239;
13.L.166.154; 13.L.166.157; 13.L.166.166; 13.L.166.169; 13.L.166.172; 13.L.166.175; 13.L.166.240;
13.L.166.244; 13.L.169.228; 13.L.169.229; 13.L.169.230; 13.L.169.231; 13.L.169.236; 13.L.169.237;
13.L.169.238; 13.L.169.239; 13.L.169.154; 13.L.169.157; 13.L.169.166; 13.L.169.169; 13.L.169.172;
13.L.169.175; 13.L.169.240; 13.L.169.244; 13.L.172.228; 13.L.172.229; 13.L.172.230; 13.L.172.231;
13.L.172.236; 13.L.172.237; 13.L.172.238; 13.L.172.239; 13.L.172.154; 13.L.172.157; 13.L.172.166;
13.L.172.169; 13.L.172.172; 13.L.172.175; 13.L.172.240; 13.L.172.244; 13.L.175.228; 13.L.175.229;
13.L.175.230; 13.L.175.231; 13.L.175.236; 13.L.175.237; 13.L.175.238; 13.L.175.239; 13.L.175.154;
13.L.175.157; 13.L.175.166; 13.L.175.169; 13.L.175.172; 13.L.175.175; 13.L.175.240; 13.L.175.244;
13.L.240.228; 13.L.240.229; 13.L.240.230; 13.L.240.231; 13.L.240.236; 13.L.240.237; 13.L.240.238;
13.L.240.239; 13.L.240.154; 13.L.240.157; 13.L.240.166; 13.L.240.169; 13.L.240.172; 13.L.240.175;
13.L.240.240; 13.L.240.244; 13.L.244.228; 13.L.244.229; 13.L.244.230; 13.L.244.231; 13.L.244.236;
13.L.244.237; 13.L.244.238; 13.L.244.239; 13.L.244.154; 13.L.244.157; 13.L.244.166; 13.L.244.169;
13.L.244.172; 13.L.244.175; 13.L.244.240; 13.L.244.244;

전구 약물 13.O

13.O.228.228; 13.O.228.229; 13.O.228.230; 13.O.228.231; 13.O.228.236; 13.O.228.237; 13.O.228.238;
13.O.228.239; 13.O.228.154; 13.O.228.157; 13.O.228.166; 13.O.228.169; 13.O.228.172; 13.O.228.175;
13.O.228.240; 13.O.228.244; 13.O.229.228; 13.O.229.229; 13.O.229.230; 13.O.229.231; 13.O.229.236;
13.O.229.237; 13.O.229.238; 13.O.229.239; 13.O.229.154; 13.O.229.157; 13.O.229.166; 13.O.229.169;
13.O.229.172; 13.O.229.175; 13.O.229.240; 13.O.229.244; 13.O.230.228; 13.O.230.229; 13.O.230.230;
13.O.230.231; 13.O.230.236; 13.O.230.237; 13.O.230.238; 13.O.230.239; 13.O.230.154; 13.O.230.157;

13.O.230.166; 13.O.230.169; 13.O.230.172; 13.O.230.175; 13.O.230.240; 13.O.230.244; 13.O.231.228; 13.O.231.229; 13.O.231.230; 13.O.231.231; 13.O.231.236; 13.O.231.237; 13.O.231.238; 13.O.231.239; 13.O.231.154; 13.O.231.157; 13.O.231.166; 13.O.231.169; 13.O.231.172; 13.O.231.175; 13.O.231.240; 13.O.231.244; 13.O.236.228; 13.O.236.229; 13.O.236.230; 13.O.236.231; 13.O.236.236; 13.O.236.237; 13.O.236.238; 13.O.236.239; 13.O.236.154; 13.O.236.157; 13.O.236.166; 13.O.236.169; 13.O.236.172; 13.O.236.175; 13.O.236.240; 13.O.236.244; 13.O.237.228; 13.O.237.229; 13.O.237.230; 13.O.237.231; 13.O.237.236; 13.O.237.237; 13.O.237.238; 13.O.237.239; 13.O.237.154; 13.O.237.157; 13.O.237.166; 13.O.237.169; 13.O.237.172; 13.O.237.175; 13.O.237.240; 13.O.237.244; 13.O.238.228; 13.O.238.229; 13.O.238.230; 13.O.238.231; 13.O.238.236; 13.O.238.237; 13.O.238.238; 13.O.238.239; 13.O.238.154; 13.O.238.157; 13.O.238.166; 13.O.238.169; 13.O.238.172; 13.O.238.175; 13.O.238.240; 13.O.238.244; 13.O.239.228; 13.O.239.229; 13.O.239.230; 13.O.239.231; 13.O.239.236; 13.O.239.237; 13.O.239.238; 13.O.239.239; 13.O.239.154; 13.O.239.157; 13.O.239.166; 13.O.239.169; 13.O.239.172; 13.O.239.175; 13.O.239.240; 13.O.239.244; 13.O.154.228; 13.O.154.229; 13.O.154.230; 13.O.154.231; 13.O.154.236; 13.O.154.237; 13.O.154.238; 13.O.154.239; 13.O.154.154; 13.O.154.157; 13.O.154.166; 13.O.154.169; 13.O.154.172; 13.O.154.175; 13.O.154.240; 13.O.154.244; 13.O.157.228; 13.O.157.229; 13.O.157.230; 13.O.157.231; 13.O.157.236; 13.O.157.237; 13.O.157.238; 13.O.157.239; 13.O.157.154; 13.O.157.157; 13.O.157.166; 13.O.157.169; 13.O.157.172; 13.O.157.175; 13.O.157.240; 13.O.157.244; 13.O.166.228; 13.O.166.229; 13.O.166.230; 13.O.166.231; 13.O.166.236; 13.O.166.237; 13.O.166.238; 13.O.166.239; 13.O.166.154; 13.O.166.157; 13.O.166.166; 13.O.166.169; 13.O.166.172; 13.O.166.175; 13.O.166.240; 13.O.166.244; 13.O.169.228; 13.O.169.229; 13.O.169.230; 13.O.169.231; 13.O.169.236; 13.O.169.237; 13.O.169.238; 13.O.169.239; 13.O.169.154; 13.O.169.157; 13.O.169.166; 13.O.169.169; 13.O.169.172; 13.O.169.175; 13.O.169.240; 13.O.169.244; 13.O.172.228; 13.O.172.229; 13.O.172.230; 13.O.172.231; 13.O.172.236; 13.O.172.237; 13.O.172.238; 13.O.172.239; 13.O.172.154; 13.O.172.157; 13.O.172.166; 13.O.172.169; 13.O.172.172; 13.O.172.175; 13.O.172.240; 13.O.172.244; 13.O.175.228; 13.O.175.229; 13.O.175.230; 13.O.175.231; 13.O.175.236; 13.O.175.237; 13.O.175.238; 13.O.175.239; 13.O.175.154; 13.O.175.157; 13.O.175.166; 13.O.175.169; 13.O.175.172; 13.O.175.175; 13.O.175.240; 13.O.175.244; 13.O.240.228; 13.O.240.229; 13.O.240.230; 13.O.240.231; 13.O.240.236; 13.O.240.237; 13.O.240.238; 13.O.240.239; 13.O.240.154; 13.O.240.157; 13.O.240.166; 13.O.240.169; 13.O.240.172; 13.O.240.175; 13.O.240.240; 13.O.240.244; 13.O.244.228; 13.O.244.229; 13.O.244.230; 13.O.244.231; 13.O.244.236; 13.O.244.237; 13.O.244.238; 13.O.244.239; 13.O.244.154; 13.O.244.157; 13.O.244.166; 13.O.244.169; 13.O.244.172; 13.O.244.175; 13.O.244.240; 13.O.244.244;

전구 약물 13.P

13.P.228.228; 13.P.228.229; 13.P.228.230; 13.P.228.231; 13.P.228.236; 13.P.228.237; 13.P.228.238; 13.P.228.239; 13.P.228.154; 13.P.228.157; 13.P.228.166; 13.P.228.169; 13.P.228.172; 13.P.228.175; 13.P.228.240; 13.P.228.244; 13.P.229.228; 13.P.229.229; 13.P.229.230; 13.P.229.231; 13.P.229.236; 13.P.229.237; 13.P.229.238; 13.P.229.239; 13.P.229.154; 13.P.229.157; 13.P.229.166; 13.P.229.169; 13.P.229.172; 13.P.229.175; 13.P.229.240; 13.P.229.244; 13.P.230.228; 13.P.230.229; 13.P.230.230; 13.P.230.231; 13.P.230.236; 13.P.230.237; 13.P.230.238; 13.P.230.239; 13.P.230.154; 13.P.230.157; 13.P.230.166; 13.P.230.169; 13.P.230.172; 13.P.230.175; 13.P.230.240; 13.P.230.244; 13.P.231.228; 13.P.231.229; 13.P.231.230; 13.P.231.231; 13.P.231.236; 13.P.231.237; 13.P.231.238; 13.P.231.239; 13.P.231.154; 13.P.231.157; 13.P.231.166; 13.P.231.169; 13.P.231.172; 13.P.231.175; 13.P.231.240; 13.P.231.244; 13.P.236.228; 13.P.236.229; 13.P.236.230; 13.P.236.231; 13.P.236.236; 13.P.236.237; 13.P.236.238; 13.P.236.239; 13.P.236.154; 13.P.236.157; 13.P.236.166; 13.P.236.169; 13.P.236.172; 13.P.236.175; 13.P.236.240; 13.P.236.244; 13.P.237.228; 13.P.237.229; 13.P.237.230; 13.P.237.231; 13.P.237.236; 13.P.237.237; 13.P.237.238; 13.P.237.239; 13.P.237.154; 13.P.237.157; 13.P.237.166; 13.P.237.169; 13.P.237.172; 13.P.237.175; 13.P.237.240; 13.P.237.244; 13.P.238.228; 13.P.238.229; 13.P.238.230; 13.P.238.231; 13.P.238.236; 13.P.238.237; 13.P.238.238; 13.P.238.239; 13.P.238.154; 13.P.238.157; 13.P.238.166; 13.P.238.169; 13.P.238.172; 13.P.238.175; 13.P.238.240; 13.P.238.244; 13.P.239.228; 13.P.239.229; 13.P.239.230; 13.P.239.231; 13.P.239.236; 13.P.239.237; 13.P.239.238; 13.P.239.239; 13.P.239.154; 13.P.239.157; 13.P.239.166; 13.P.239.169; 13.P.239.172; 13.P.239.175; 13.P.239.240; 13.P.239.244; 13.P.154.228; 13.P.154.229; 13.P.154.230; 13.P.154.231; 13.P.154.236; 13.P.154.237; 13.P.154.238; 13.P.154.239; 13.P.154.154; 13.P.154.157; 13.P.154.166; 13.P.154.169;

13.U.240.240; 13.U.240.244; 13.U.244.228; 13.U.244.229; 13.U.244.230; 13.U.244.231; 13.U.244.236;
13.U.244.237; 13.U.244.238; 13.U.244.239; 13.U.244.154; 13.U.244.157; 13.U.244.166; 13.U.244.169;
13.U.244.172; 13.U.244.175; 13.U.244.240; 13.U.244.244;

전구 약물 13.W

13.W.228.228; 13.W.228.229; 13.W.228.230; 13.W.228.231; 13.W.228.236; 13.W.228.237; 13.W.228.238;
13.W.228.239; 13.W.228.154; 13.W.228.157; 13.W.228.166; 13.W.228.169; 13.W.228.172; 13.W.228.175;
13.W.228.240; 13.W.228.244; 13.W.229.228; 13.W.229.229; 13.W.229.230; 13.W.229.231; 13.W.229.236;
13.W.229.237; 13.W.229.238; 13.W.229.239; 13.W.229.154; 13.W.229.157; 13.W.229.166; 13.W.229.169;
13.W.229.172; 13.W.229.175; 13.W.229.240; 13.W.229.244; 13.W.230.228; 13.W.230.229; 13.W.230.230;
13.W.230.231; 13.W.230.236; 13.W.230.237; 13.W.230.238; 13.W.230.239; 13.W.230.154; 13.W.230.157;
13.W.230.166; 13.W.230.169; 13.W.230.172; 13.W.230.175; 13.W.230.240; 13.W.230.244; 13.W.231.228;
13.W.231.229; 13.W.231.230; 13.W.231.231; 13.W.231.236; 13.W.231.237; 13.W.231.238; 13.W.231.239;
13.W.231.154; 13.W.231.157; 13.W.231.166; 13.W.231.169; 13.W.231.172; 13.W.231.175; 13.W.231.240;
13.W.231.244; 13.W.236.228; 13.W.236.229; 13.W.236.230; 13.W.236.231; 13.W.236.236; 13.W.236.237;
13.W.236.238; 13.W.236.239; 13.W.236.154; 13.W.236.157; 13.W.236.166; 13.W.236.169; 13.W.236.172;
13.W.236.175; 13.W.236.240; 13.W.236.244; 13.W.237.228; 13.W.237.229; 13.W.237.230; 13.W.237.231;
13.W.237.236; 13.W.237.237; 13.W.237.238; 13.W.237.239; 13.W.237.154; 13.W.237.157; 13.W.237.166;
13.W.237.169; 13.W.237.172; 13.W.237.175; 13.W.237.240; 13.W.237.244; 13.W.238.228; 13.W.238.229;
13.W.238.230; 13.W.238.231; 13.W.238.236; 13.W.238.237; 13.W.238.238; 13.W.238.239; 13.W.238.154;
13.W.238.157; 13.W.238.166; 13.W.238.169; 13.W.238.172; 13.W.238.175; 13.W.238.240; 13.W.238.244;
13.W.239.228; 13.W.239.229; 13.W.239.230; 13.W.239.231; 13.W.239.236; 13.W.239.237; 13.W.239.238;
13.W.239.239; 13.W.239.154; 13.W.239.157; 13.W.239.166; 13.W.239.169; 13.W.239.172; 13.W.239.175;
13.W.239.240; 13.W.239.244; 13.W.154.228; 13.W.154.229; 13.W.154.230; 13.W.154.231; 13.W.154.236;
13.W.154.237; 13.W.154.238; 13.W.154.239; 13.W.154.154; 13.W.154.157; 13.W.154.166; 13.W.154.169;
13.W.154.172; 13.W.154.175; 13.W.154.240; 13.W.154.244; 13.W.157.228; 13.W.157.229; 13.W.157.230;
13.W.157.231; 13.W.157.236; 13.W.157.237; 13.W.157.238; 13.W.157.239; 13.W.157.154; 13.W.157.157;
13.W.157.166; 13.W.157.169; 13.W.157.172; 13.W.157.175; 13.W.157.240; 13.W.157.244; 13.W.166.228;
13.W.166.229; 13.W.166.230; 13.W.166.231; 13.W.166.236; 13.W.166.237; 13.W.166.238; 13.W.166.239;
13.W.166.154; 13.W.166.157; 13.W.166.166; 13.W.166.169; 13.W.166.172; 13.W.166.175; 13.W.166.240;
13.W.166.244; 13.W.169.228; 13.W.169.229; 13.W.169.230; 13.W.169.231; 13.W.169.236; 13.W.169.237;
13.W.169.238; 13.W.169.239; 13.W.169.154; 13.W.169.157; 13.W.169.166; 13.W.169.169; 13.W.169.172;
13.W.169.175; 13.W.169.240; 13.W.169.244; 13.W.172.228; 13.W.172.229; 13.W.172.230; 13.W.172.231;
13.W.172.236; 13.W.172.237; 13.W.172.238; 13.W.172.239; 13.W.172.154; 13.W.172.157; 13.W.172.166;
13.W.172.169; 13.W.172.172; 13.W.172.175; 13.W.172.240; 13.W.172.244; 13.W.175.228; 13.W.175.229;
13.W.175.230; 13.W.175.231; 13.W.175.236; 13.W.175.237; 13.W.175.238; 13.W.175.239; 13.W.175.154;
13.W.175.157; 13.W.175.166; 13.W.175.169; 13.W.175.172; 13.W.175.175; 13.W.175.240; 13.W.175.244;
13.W.240.228; 13.W.240.229; 13.W.240.230; 13.W.240.231; 13.W.240.236; 13.W.240.237; 13.W.240.238;
13.W.240.239; 13.W.240.154; 13.W.240.157; 13.W.240.166; 13.W.240.169; 13.W.240.172; 13.W.240.175;
13.W.240.240; 13.W.240.244; 13.W.244.228; 13.W.244.229; 13.W.244.230; 13.W.244.231; 13.W.244.236;
13.W.244.237; 13.W.244.238; 13.W.244.239; 13.W.244.154; 13.W.244.157; 13.W.244.166; 13.W.244.169;
13.W.244.172; 13.W.244.175; 13.W.244.240; 13.W.244.244;

전구 약물 13.Y

13.Y.228.228; 13.Y.228.229; 13.Y.228.230; 13.Y.228.231; 13.Y.228.236; 13.Y.228.237; 13.Y.228.238;
13.Y.228.239; 13.Y.228.154; 13.Y.228.157; 13.Y.228.166; 13.Y.228.169; 13.Y.228.172; 13.Y.228.175;
13.Y.228.240; 13.Y.228.244; 13.Y.229.228; 13.Y.229.229; 13.Y.229.230; 13.Y.229.231; 13.Y.229.236;
13.Y.229.237; 13.Y.229.238; 13.Y.229.239; 13.Y.229.154; 13.Y.229.157; 13.Y.229.166; 13.Y.229.169;
13.Y.229.172; 13.Y.229.175; 13.Y.229.240; 13.Y.229.244; 13.Y.230.228; 13.Y.230.229; 13.Y.230.230;
13.Y.230.231; 13.Y.230.236; 13.Y.230.237; 13.Y.230.238; 13.Y.230.239; 13.Y.230.154; 13.Y.230.157;
13.Y.230.166; 13.Y.230.169; 13.Y.230.172; 13.Y.230.175; 13.Y.230.240; 13.Y.230.244; 13.Y.231.228;
13.Y.231.229; 13.Y.231.230; 13.Y.231.231; 13.Y.231.236; 13.Y.231.237; 13.Y.231.238; 13.Y.231.239;

13.Y.231.154; 13.Y.231.157; 13.Y.231.166; 13.Y.231.169; 13.Y.231.172; 13.Y.231.175; 13.Y.231.240;
 13.Y.231.244; 13.Y.236.228; 13.Y.236.229; 13.Y.236.230; 13.Y.236.231; 13.Y.236.236; 13.Y.236.237;
 13.Y.236.238; 13.Y.236.239; 13.Y.236.154; 13.Y.236.157; 13.Y.236.166; 13.Y.236.169; 13.Y.236.172;
 13.Y.236.175; 13.Y.236.240; 13.Y.236.244; 13.Y.237.228; 13.Y.237.229; 13.Y.237.230; 13.Y.237.231;
 13.Y.237.236; 13.Y.237.237; 13.Y.237.238; 13.Y.237.239; 13.Y.237.154; 13.Y.237.157; 13.Y.237.166;
 13.Y.237.169; 13.Y.237.172; 13.Y.237.175; 13.Y.237.240; 13.Y.237.244; 13.Y.238.228; 13.Y.238.229;
 13.Y.238.230; 13.Y.238.231; 13.Y.238.236; 13.Y.238.237; 13.Y.238.238; 13.Y.238.239; 13.Y.238.154;
 13.Y.238.157; 13.Y.238.166; 13.Y.238.169; 13.Y.238.172; 13.Y.238.175; 13.Y.238.240; 13.Y.238.244;
 13.Y.239.228; 13.Y.239.229; 13.Y.239.230; 13.Y.239.231; 13.Y.239.236; 13.Y.239.237; 13.Y.239.238;
 13.Y.239.239; 13.Y.239.154; 13.Y.239.157; 13.Y.239.166; 13.Y.239.169; 13.Y.239.172; 13.Y.239.175;
 13.Y.239.240; 13.Y.239.244; 13.Y.154.228; 13.Y.154.229; 13.Y.154.230; 13.Y.154.231; 13.Y.154.236;
 13.Y.154.237; 13.Y.154.238; 13.Y.154.239; 13.Y.154.154; 13.Y.154.157; 13.Y.154.166; 13.Y.154.169;
 13.Y.154.172; 13.Y.154.175; 13.Y.154.240; 13.Y.154.244; 13.Y.157.228; 13.Y.157.229; 13.Y.157.230;
 13.Y.157.231; 13.Y.157.236; 13.Y.157.237; 13.Y.157.238; 13.Y.157.239; 13.Y.157.154; 13.Y.157.157;
 13.Y.157.166; 13.Y.157.169; 13.Y.157.172; 13.Y.157.175; 13.Y.157.240; 13.Y.157.244; 13.Y.166.228;
 13.Y.166.229; 13.Y.166.230; 13.Y.166.231; 13.Y.166.236; 13.Y.166.237; 13.Y.166.238; 13.Y.166.239;
 13.Y.166.154; 13.Y.166.157; 13.Y.166.166; 13.Y.166.169; 13.Y.166.172; 13.Y.166.175; 13.Y.166.240;
 13.Y.166.244; 13.Y.169.228; 13.Y.169.229; 13.Y.169.230; 13.Y.169.231; 13.Y.169.236; 13.Y.169.237;
 13.Y.169.238; 13.Y.169.239; 13.Y.169.154; 13.Y.169.157; 13.Y.169.166; 13.Y.169.169; 13.Y.169.172;
 13.Y.169.175; 13.Y.169.240; 13.Y.169.244; 13.Y.172.228; 13.Y.172.229; 13.Y.172.230; 13.Y.172.231;
 13.Y.172.236; 13.Y.172.237; 13.Y.172.238; 13.Y.172.239; 13.Y.172.154; 13.Y.172.157; 13.Y.172.166;
 13.Y.172.169; 13.Y.172.172; 13.Y.172.175; 13.Y.172.240; 13.Y.172.244; 13.Y.175.228; 13.Y.175.229;
 13.Y.175.230; 13.Y.175.231; 13.Y.175.236; 13.Y.175.237; 13.Y.175.238; 13.Y.175.239; 13.Y.175.154;
 13.Y.175.157; 13.Y.175.166; 13.Y.175.169; 13.Y.175.172; 13.Y.175.175; 13.Y.175.240; 13.Y.175.244;
 13.Y.240.228; 13.Y.240.229; 13.Y.240.230; 13.Y.240.231; 13.Y.240.236; 13.Y.240.237; 13.Y.240.238;
 13.Y.240.239; 13.Y.240.154; 13.Y.240.157; 13.Y.240.166; 13.Y.240.169; 13.Y.240.172; 13.Y.240.175;
 13.Y.240.240; 13.Y.240.244; 13.Y.244.228; 13.Y.244.229; 13.Y.244.230; 13.Y.244.231; 13.Y.244.236;
 13.Y.244.237; 13.Y.244.238; 13.Y.244.239; 13.Y.244.154; 13.Y.244.157; 13.Y.244.166; 13.Y.244.169;
 13.Y.244.172; 13.Y.244.175; 13.Y.244.240; 13.Y.244.244;

전구 약물 14.AH

14.AH.4.157; 14.AH.4.158; 14.AH.4.196; 14.AH.4.223; 14.AH.4.240; 14.AH.4.244; 14.AH.4.243; 14.AH.4.247;
 14.AH.5.157; 14.AH.5.158; 14.AH.5.196; 14.AH.5.223; 14.AH.5.240; 14.AH.5.244; 14.AH.5.243; 14.AH.5.247;
 14.AH.7.157; 14.AH.7.158; 14.AH.7.196; 14.AH.7.223; 14.AH.7.240; 14.AH.7.244; 14.AH.7.243; 14.AH.7.247;
 14.AH.15.157; 14.AH.15.158; 14.AH.15.196; 14.AH.15.223; 14.AH.15.240; 14.AH.15.244; 14.AH.15.243;
 14.AH.15.247; 14.AH.16.157; 14.AH.16.158; 14.AH.16.196; 14.AH.16.223; 14.AH.16.240; 14.AH.16.244;
 14.AH.16.243; 14.AH.16.247; 14.AH.18.157; 14.AH.18.158; 14.AH.18.196; 14.AH.18.223; 14.AH.18.240;
 14.AH.18.244; 14.AH.18.243; 14.AH.18.247; 14.AH.26.157; 14.AH.26.158; 14.AH.26.196; 14.AH.26.223;
 14.AH.26.240; 14.AH.26.244; 14.AH.26.243; 14.AH.26.247; 14.AH.27.157; 14.AH.27.158; 14.AH.27.196;
 14.AH.27.223; 14.AH.27.240; 14.AH.27.244; 14.AH.27.243; 14.AH.27.247; 14.AH.29.157; 14.AH.29.158;
 14.AH.29.196; 14.AH.29.223; 14.AH.29.240; 14.AH.29.244; 14.AH.29.243; 14.AH.29.247; 14.AH.54.157;
 14.AH.54.158; 14.AH.54.196; 14.AH.54.223; 14.AH.54.240; 14.AH.54.244; 14.AH.54.243; 14.AH.54.247;
 14.AH.55.157; 14.AH.55.158; 14.AH.55.196; 14.AH.55.223; 14.AH.55.240; 14.AH.55.244; 14.AH.55.243;
 14.AH.55.247; 14.AH.56.157; 14.AH.56.158; 14.AH.56.196; 14.AH.56.223; 14.AH.56.240; 14.AH.56.244;
 14.AH.56.243; 14.AH.56.247; 14.AH.157.157; 14.AH.157.158; 14.AH.157.196; 14.AH.157.223; 14.AH.157.240;
 14.AH.157.244; 14.AH.157.243; 14.AH.157.247; 14.AH.196.157; 14.AH.196.158; 14.AH.196.196; 14.AH.196.223;
 14.AH.196.240; 14.AH.196.244; 14.AH.196.243; 14.AH.196.247; 14.AH.223.157; 14.AH.223.158; 14.AH.223.196;
 14.AH.223.223; 14.AH.223.240; 14.AH.223.244; 14.AH.223.243; 14.AH.223.247; 14.AH.240.157; 14.AH.240.158;
 14.AH.240.196; 14.AH.240.223; 14.AH.240.240; 14.AH.240.244; 14.AH.240.243; 14.AH.240.247; 14.AH.244.157;
 14.AH.244.158; 14.AH.244.196; 14.AH.244.223; 14.AH.244.240; 14.AH.244.244; 14.AH.244.243; 14.AH.244.247;
 14.AH.247.157; 14.AH.247.158; 14.AH.247.196; 14.AH.247.223; 14.AH.247.240; 14.AH.247.244; 14.AH.247.243;
 14.AH.247.247;

14.CO.240.196; 14.CO.240.223; 14.CO.240.240; 14.CO.240.244; 14.CO.240.243; 14.CO.240.247; 14.CO.244.157; 14.CO.244.158; 14.CO.244.196; 14.CO.244.223; 14.CO.244.240; 14.CO.244.244; 14.CO.244.243; 14.CO.244.247; 14.CO.4.157; 14.CO.4.158; 14.CO.4.196; 14.CO.4.223; 14.CO.4.240; 14.CO.4.244; 14.CO.4.243; 14.CO.4.247;

상기한 모든 문헌 및 인용 발명은 그들을 인용한 위치의 참조 자료로서 본 명세서에 통합되어 있다. 특히, 상기한 인용 문헌의 인용된 부분 또는 쪽은 특화된 참고자료로서 통합되어 있다. 본 발명은 당업자가 이하 청구항의 목적 물질을 만들거나 사용할 수 있을 정도로 충분히 자세히 설명되어 있다. 본 발명의 사상과 범위 내에서 이하 청구항의 조성물 및 방법에 대한 변형을 만들 수 있다는 것은 명백하다.

본 명세서의 청구항에서, 주어진 변수의 윗첨자와 아래첨자는 서로 다른 것이다. 예컨대, R_1 은 R^1 와 다른 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

1개 이상의 포스포네이트기에 결합된 키나아제 억제 화합물로 이루어진 복합체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

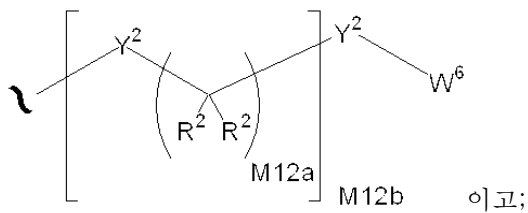
청구항 2.

제1항에 있어서, 1개 이상의 A^0 기로 치환된 화학식 500-511 중의 하나의 화합물인 복합체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

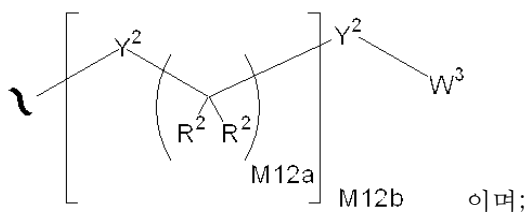
상기 식들 중에서,

A^0 는 A^1 , A^2 또는 W^3 인데, 다만, 상기 복합체에는 적어도 1개의 A^1 이 포함되고,

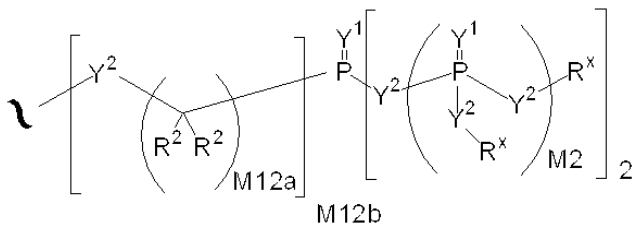
A^1 은



A^2 는



A^3 은

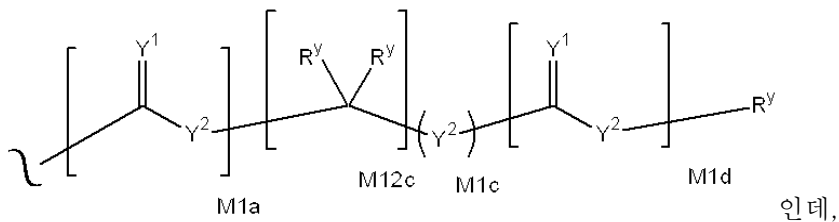


이며,

Y^1 는 독립적으로 O, S, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, 또는 $N(N(R^x)(R^x))$ 이고,

Y^2 는 독립적으로 1개의 결합, O, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, $N(N(R^x)(R^x))$, $-S(O)_{M2}^-$, 또는 $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}^-$ 이며, Y^2 가 2개의 인 원자와 결합하는 경우, Y^2 는 $C(R^2)(R^2)$ 가 된다;

R^x 는 독립적으로 H, R^1 , R^2 , W^3 , 보호기 또는 다음 화학식



인데,

여기서,

R^y 는 독립적으로 H, W^3 , R^2 또는 보호기이고

R^1 은 독립적으로 H 또는 탄소 원자가 1 내지 18 개인 알킬이며,

R^2 는 독립적으로 H, R^1 , R^3 또는 R^4 (여기서, 각 R^4 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환되거나, 또는 탄소 원자에서 함께 결합하여, 2개의 R^2 기는 탄소 3 내지 8개로 이루어진 탄소 고리를 형성하고, 이 고리는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환될 수 있다)이고,

R^3 은 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 또는 R^{3d} 인데, 다만 R^3 가 헤테로 원자에 결합하는 경우, R^3 은 R^{3c} 또는 R^{3d} 이며,

R^{3a} 는 F, Cl, Br, I, $-CN$, N_3 또는 $-NO_2$ 이고,

R^{3b} 는 Y^1 이며,

R^{3c} 는 $-R^x$, $-N(R^x)(R^x)$, $-SR^x$, $-S(O)R^x$, $-S(O)_2R^x$, $-S(O)(OR^x)$, $-S(O)_2(OR^x)$, $-OC(Y^1)R^x$, $-OC(Y^1)OR^x$, $-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-SC(Y^1)R^x$, $-SC(Y^1)OR^x$, $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-N(R^x)C(Y^1)R^x$, $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$, 또는 $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이고,

R^{3d} 는 $-C(Y^1)R^x$, $-C(Y^1)OR^x$ 또는 $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이며,

R^4 는 탄소 원자가 1 내지 18 개인 알킬, 탄소 원자가 2 내지 18 개인 알케닐, 또는 탄소 원자가 2 내지 18 개인 알키닐이고,

R^5 는 R^4 (여기서, 각 R^4 는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다)이며,

W^3 은 W^4 또는 W^5 이고,

W^4 는 R^5 , $-C(Y^1)R^5$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_{M2}R^5$, 또는 $-SO_{M2}W^5$ 이며,

W^5 는 카보사이클 또는 헤테로사이클 (여기서, W^5 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^2 기로 치환된다)이고,

W^6 는 독립적으로 1, 2 또는 3 개의 A^3 기로 치환된 W^3 이고,

$M2$ 는 0, 1 또는 2이고,

$M12a$ 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이며,

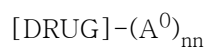
$M12b$ 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이고,

$M1a$, $M1c$, 및 $M1d$ 는 독립적으로 0 또는 1이며,

$M12c$ 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이다.

청구항 3.

제2항에 있어서, 상기 복합체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.



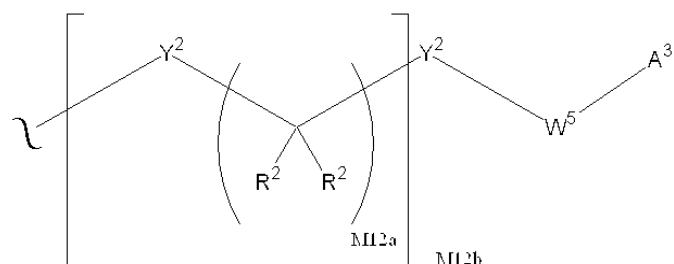
상기 식 중에서, DRUG은 화학식 500 ~ 511 중의 하나의 화합물이고, nn 은 1, 2 또는 3이다.

청구항 4.

제2항에 있어서, 상기 복합체는 화학식 1 ~ 36 중의 하나인 것인 복합체. 상기 식들 중에서, 1개의 A^0 는 A^1 이고, X^{50} 는 H, F 또는 Cl이며, X^{51} 는 H 또는 Cl이다.

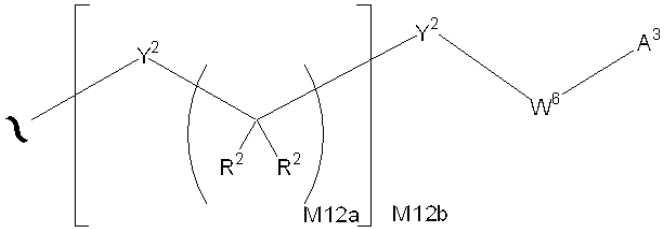
청구항 5.

제2항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A^1 은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



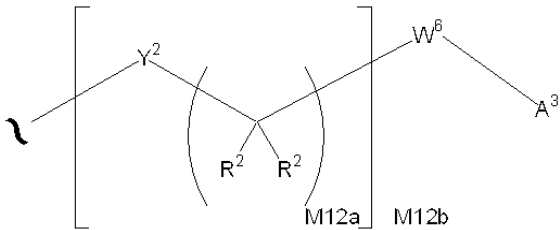
청구항 6.

제2항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A¹은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



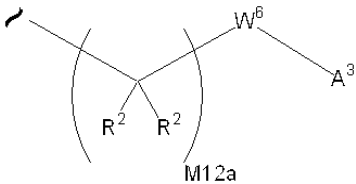
청구항 7.

제2항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A¹은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



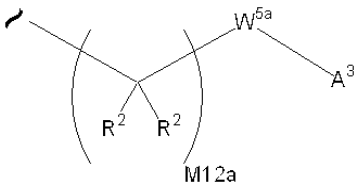
청구항 8.

제2항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A¹은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



청구항 9.

제2항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A¹은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



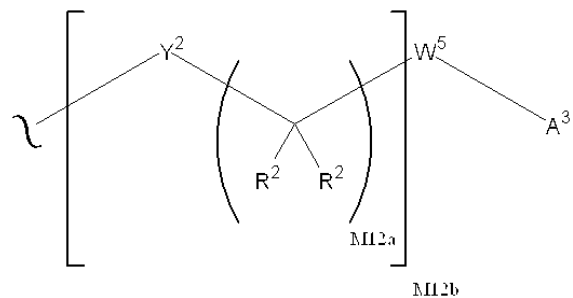
상기 식 중에서, W^{5a}는 카보사이클 또는 헤테로사이클 (여기서, W^{5a}는 독립적으로 0 또는 1개의 R²기로 치환된다)이다.

청구항 10.

제2항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, M12a는 1인 것인 복합체.

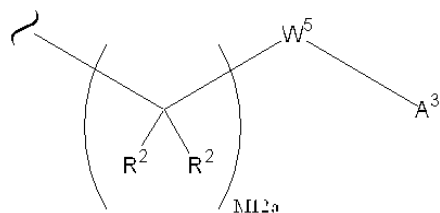
청구항 11.

제2항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A¹은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



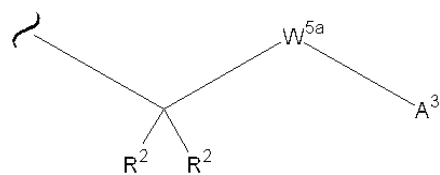
청구항 12.

제2항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A¹은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



청구항 13.

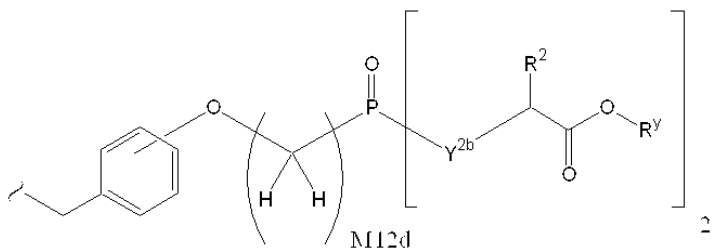
제2항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A¹은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, W^{5a}는 독립적으로 0 또는 1개의 R²기로 치환된 카보사이클이다.

청구항 14.

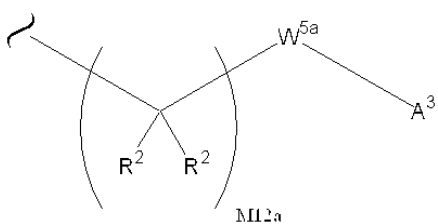
제2항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각 A¹은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{2b} 는 O 또는 $N(R^2)$ 이고, M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

청구항 15.

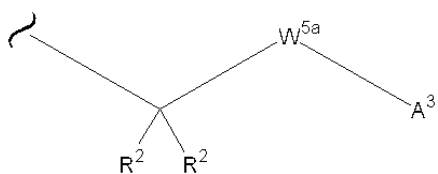
제2항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A^1 은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, W^{5a} 는 독립적으로 0 또는 1개의 R^2 기로 치환된 카보사이클이다.

청구항 16.

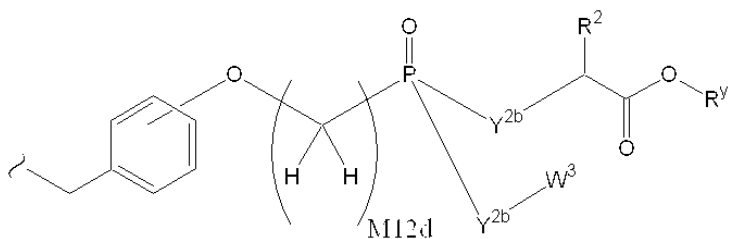
제2항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A^1 은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, W^{5a} 는 카보사이클 또는 헤테로사이클 (여기서, W^{5a} 는 독립적으로 0 또는 1개의 R^2 기로 치환된다).

청구항 17.

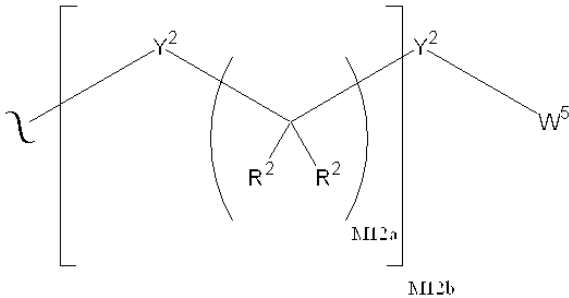
제2항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A^1 은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{2b} 는 O 또는 $N(R^2)$ 이고, M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

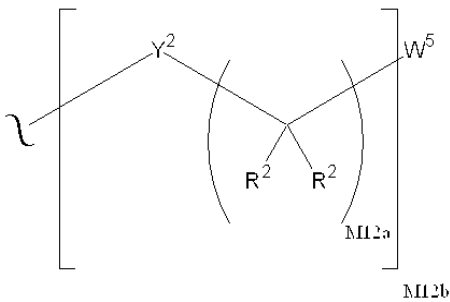
청구항 18.

제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A²는 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



청구항 19.

제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A²는 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



청구항 20.

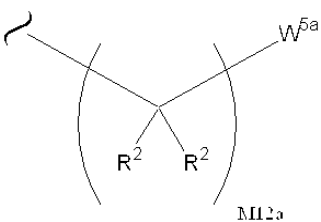
제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 M12b는 1인 것인 복합체.

청구항 21.

제20항에 있어서, 상기 M12b는 0이고, Y²는 하나의 결합이며, W⁵는 카보사이클 또는 헤테로사이클 (여기서, W⁵는 필요에 따라 그리고 독립적으로 1, 2 또는 3 개의 R²기로 치환된다)인 것이 복합체.

청구항 22.

제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A²는 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, W^{5a} 는 카보사이클 또는 헤테로사이클 (여기서, W^{5a} 는 필요에 따라 그리고 독립적으로 1, 2 또는 3 개의 R^2 기로 치환된다)이다.

청구항 23.

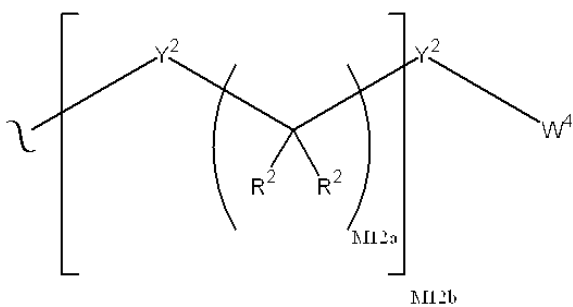
제22항에 있어서, 상기 M12a는 1인 것인 복합체.

청구항 24.

제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A^2 는 페닐, 치환 페닐, 벤질, 치환 벤질, 피리딜 및 치환 피리딜로부터 선택되는 것인 복합체.

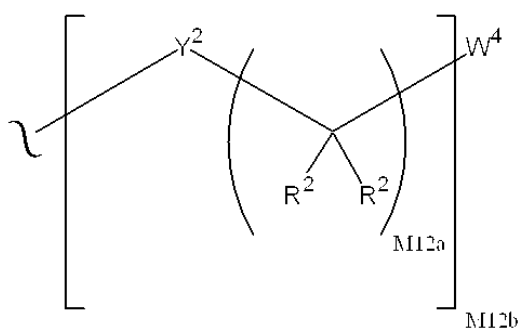
청구항 25.

제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A^2 는 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



청구항 26.

제2항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A^2 는 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.

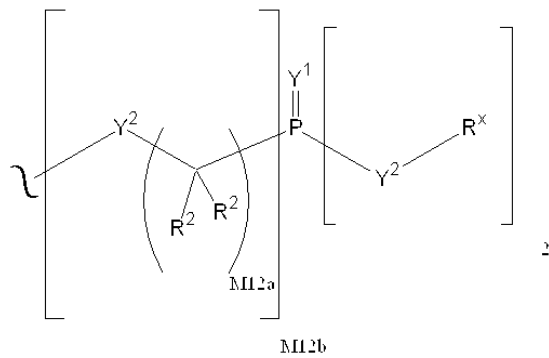


청구항 27.

제26항에 있어서, 상기 M12b는 1인 것인 복합체.

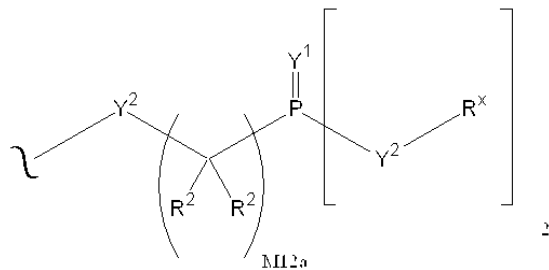
청구항 28.

제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



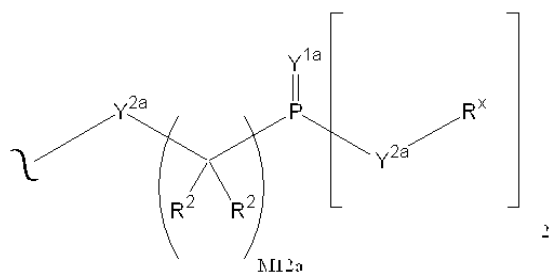
청구항 29.

제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



청구항 30.

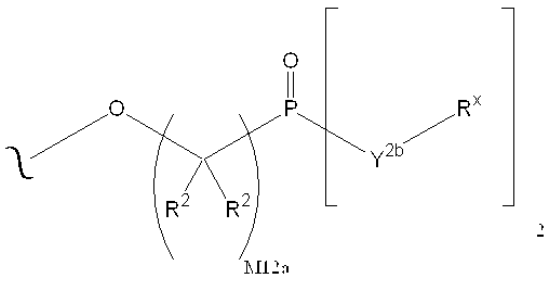
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{1a}는 O 또는 S이고, Y^{2a}는 O, N(R^x) 또는 S이다.

청구항 31.

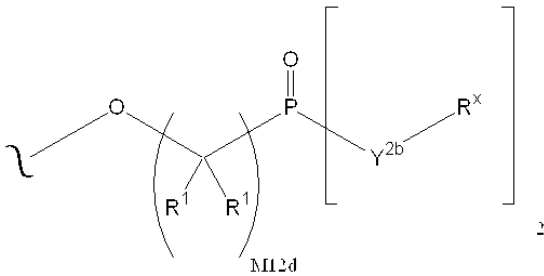
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{2b}는 O 또는 N(R^x)이다.

청구항 32.

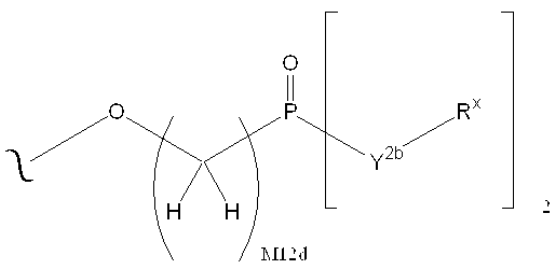
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{2b}는 O 또는 N(R^x)이고, M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

청구항 33.

제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{2b}는 O 또는 N(R^x)이고, M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

청구항 34.

제33항에 있어서, M12d는 1인 것인 복합체.

청구항 35.

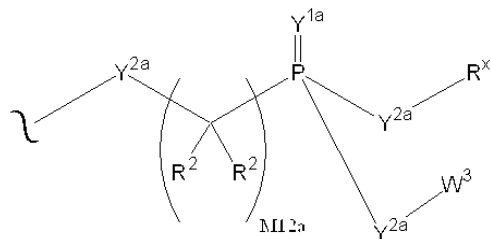
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.

청구항 40.

제39항에 있어서, M12b는 1인 것인 복합체.

청구항 41.

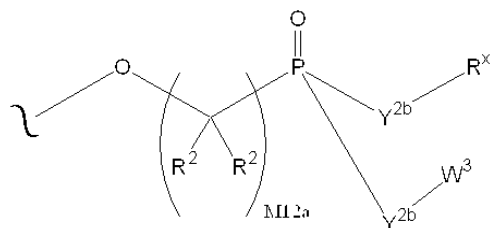
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{1a}는 O 또는 S이고, Y^{2a}는 O, N(R^x) 또는 S이다.

청구항 42.

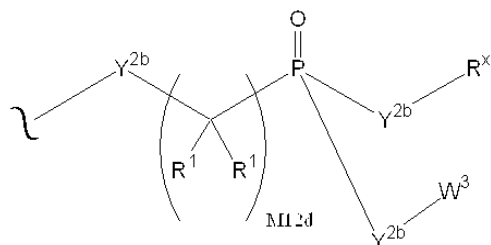
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{2b}는 O 또는 N(R^x)이다.

청구항 43.

제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{2b}는 O 또는 N(R^x)이고, M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

청구항 44.

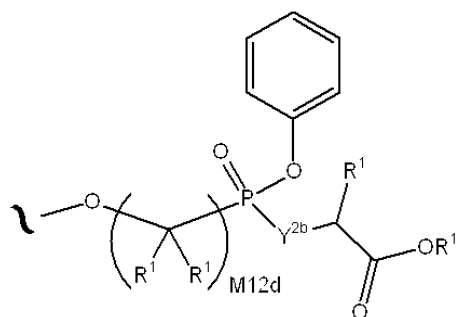
제43항에 있어서, R¹은 H인 것인 복합체.

청구항 45.

제44항에 있어서, M12d는 1인 것인 복합체.

청구항 46.

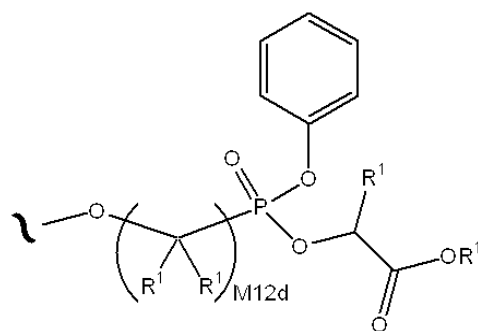
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, 페닐 카보사이클은 0, 1, 2 또는 3 개의 R²기로 치환된다.

청구항 47.

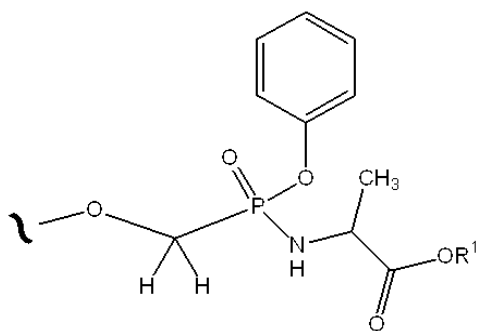
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, 페닐 카보사이클은 0, 1, 2 또는 3 개의 R²기로 치환된다.

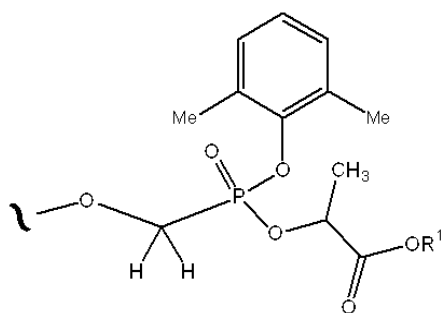
청구항 48.

제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



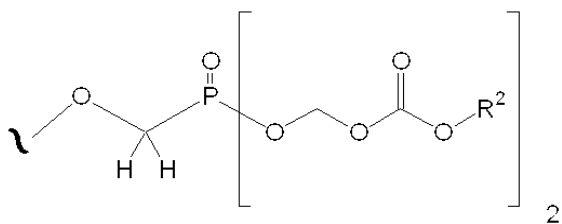
청구항 49.

제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



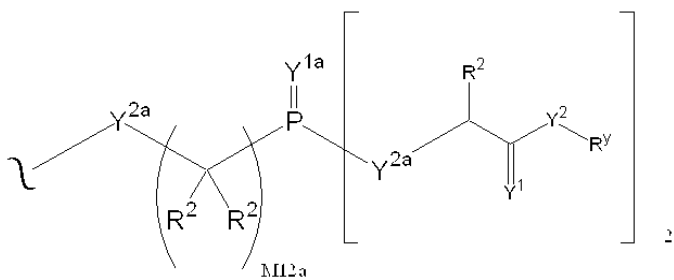
청구항 50.

제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



청구항 51.

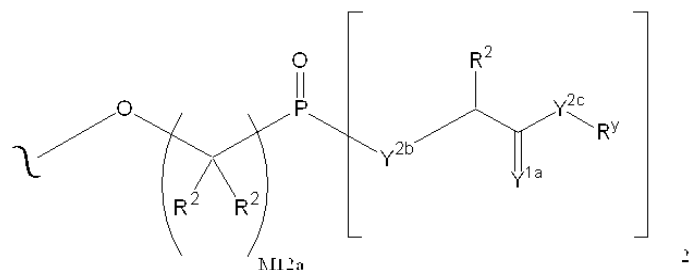
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{1a} 는 O 또는 S이고, Y^{2a} 는 O, $N(R^2)$ 또는 S이다.

청구항 52.

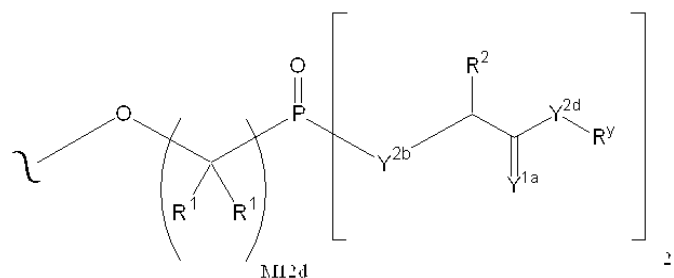
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A^3 은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{1a} 는 O 또는 S이고, Y^{2b} 는 O 또는 $N(R^2)$ 이며, Y^{2c} 는 O, $N(R^Y)$ 또는 S이다.

청구항 53.

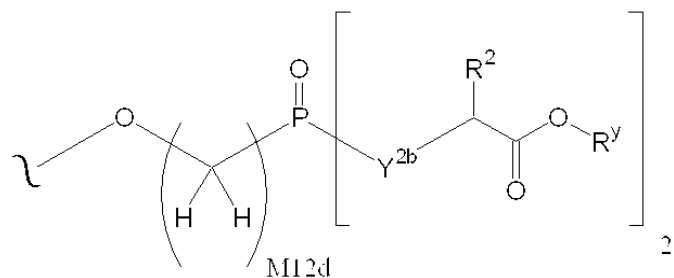
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A^3 은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{1a} 는 O 또는 S이고, Y^{2b} 는 O 또는 $N(R^2)$ 이며, Y^{2d} 는 O 또는 $N(R^Y)$ 이고, M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

청구항 54.

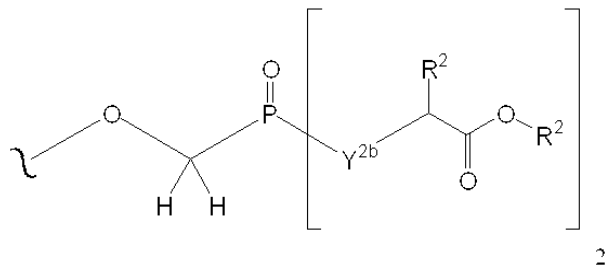
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A^3 은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{2b} 는 O 또는 $N(R^2)$ 이고, M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

청구항 55.

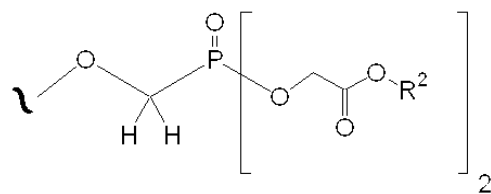
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{2b}는 O 또는 N(R²)이다.

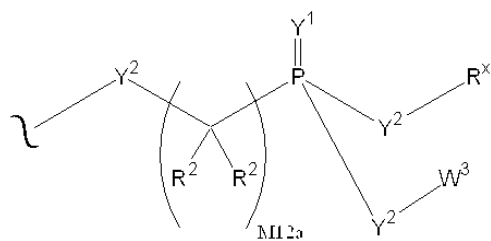
청구항 56.

제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



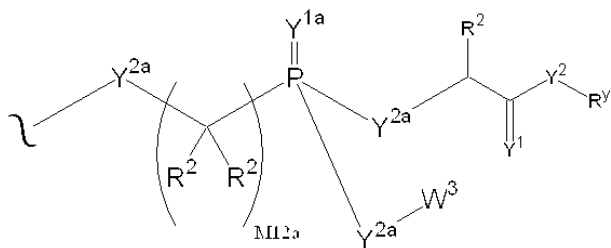
청구항 57.

제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



청구항 58.

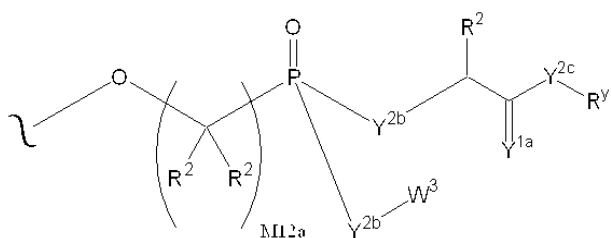
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에, Y^{1a}는 O 또는 S이고, Y^{2a}는 O, N(R²) 또는 S이다.

청구항 59.

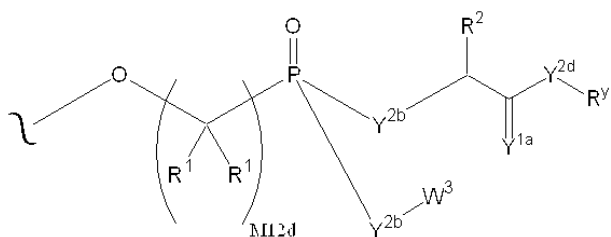
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{1a}는 O 또는 S이고, Y^{2b}는 O 또는 N(R²)이며, Y^{2c}는 O, N(R^y) 또는 S이다.

청구항 60.

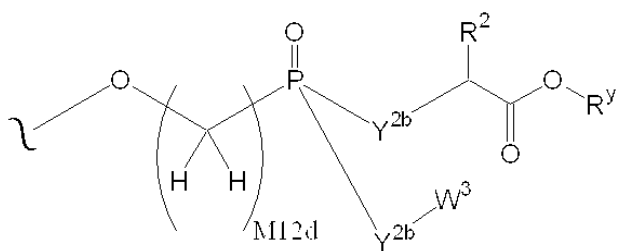
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{1a}는 O 또는 S이고, Y^{2b}는 O 또는 N(R²)이며, Y^{2d}는 O 또는 N(R^y)이고, M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

청구항 61.

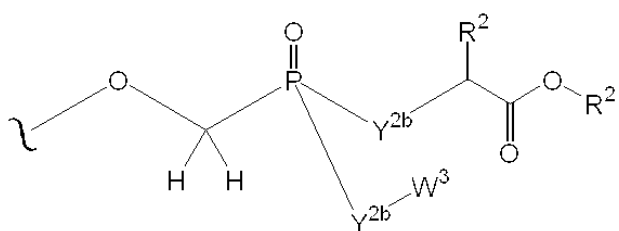
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{2b} 는 0 또는 $N(R^2)$ 이고, M_{12d} 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

청구항 62.

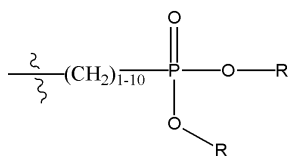
제2항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 A³은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{2b} 는 0 또는 $N(R^2)$ 이다.

청구항 63.

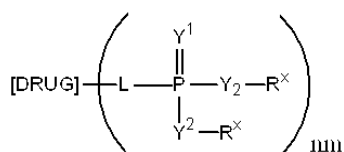
제3 항에 있어서, A^0 은 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, 각각의 R은 독립적으로 알킬이다.

청구항 64.

제1항, 제 2항, 제3항 또는 제4 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 복합체는 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.



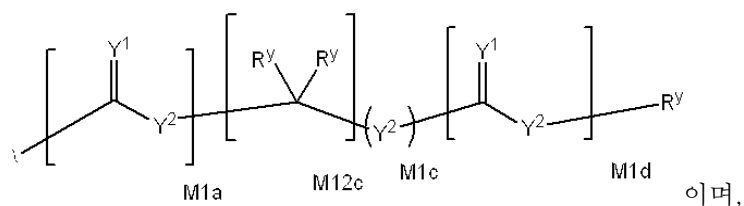
상기 식 중에서,

DRUG는 키나아제 억제 화합물이고,

Y^1 은 독립적으로 O, S, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$ 또는 $N(N(R^x)(R^x))$ 이며,

Y^2 는 독립적으로 1개의 결합, O, $N(R^x)$, $N(O)(R^x)$, $N(OR^x)$, $N(O)(OR^x)$, $N(N(R^x)(R^x))$, $-S(O)_{M2}-$ 또는 $-S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-$ 이고,

R^x 는 독립적으로 H, R^2 , W^3 , 보호기 또는 다음 화학식



R^y 는 독립적으로 H, W^3 , R^2 또는 보호기이고,

R^2 는 독립적으로 H, R^3 또는 R^4 (여기서, 각각의 R^4 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다)이며,

R^3 은 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 또는 R^{3d} (다만, R^3 가 헤테로 원자와 결합하는 경우, R^3 은 R^{3c} 또는 R^{3d} 이다)이고,

R^{3a} 는 F, Cl, Br, I, $-CN$, N_3 또는 $-NO_2$ 이며,

R^{3b} 는 Y^1 이고,

R^{3c} 는 $-R^x$, $-N(R^x)(R^x)$, $-SR^x$, $-S(O)R^x$, $-S(O)_2R^x$, $-S(O)(OR^x)$, $-S(O)_2(OR^x)$, $-OC(Y^1)R^x$, $-OC(Y^1)OR^x$, $-OC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-SC(Y^1)R^x$, $-SC(Y^1)OR^x$, $-SC(Y^1)(N(R^x)(R^x))$, $-N(R^x)C(Y^1)R^x$, $-N(R^x)C(Y^1)OR^x$, 또는 $-N(R^x)C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이며,

R^{3d} 는 $-C(Y^1)R^x$, $-C(Y^1)OR^x$ 또는 $-C(Y^1)(N(R^x)(R^x))$ 이고,

R^4 는 탄소 원자가 1 내지 18 개인 알킬, 탄소 원자가 2 내지 18 개인 알케닐, 또는 탄소 원자가 2 내지 18 개인 알키닐이며,

R^5 는 R^4 (여기서, 각각의 R^4 는 0 내지 3 개의 R^3 기로 치환된다)이고,

W^3 은 W^4 또는 W^5 이며,

W^4 는 R^5 , $-C(Y^1)R^5$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^5$, 또는 $-SO_2W^5$ 이고,

W^5 는 카보사이클 또는 헤테로사이클 (여기서, W^5 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R^2 기로 치환된다)이고,

$M2$ 은 1, 2 또는 3이며,

$M1a$, $M1c$ 및 $M1d$ 는 독립적으로 0 또는 1이고,

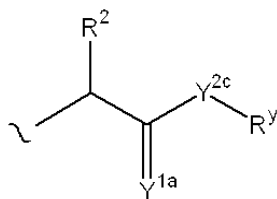
M12c는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이며,

nn은 1, 2 또는 3 이고,

L은 1개의 직접 결합이거나 또는 연결기이다.

청구항 65.

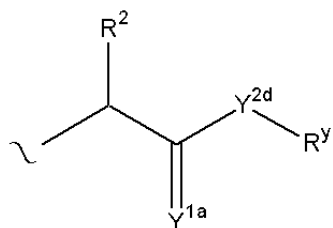
제64항에 있어서, 각각의 R^x는 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{1a}는 O 또는 S이고, Y^{2c}는 O, N(R^y) 또는 S이다.

청구항 66.

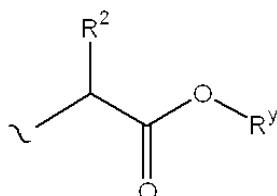
제64항에 있어서, 각각의 R^x는 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



상기 식 중에서, Y^{1a}는 O 또는 S이고, Y^{2d}는 O 또는 N(R^y)이다.

청구항 67.

제64항에 있어서, 각각의 R^x는 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.

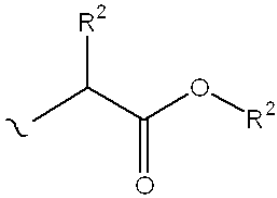


청구항 68.

제64항 내지 제67항 중 어느 하나의 항에 있어서, 각각의 R^y는 독립적으로 H이거나, 또는 탄소 수가 1 내지 10개의 알킬인 것인 복합체.

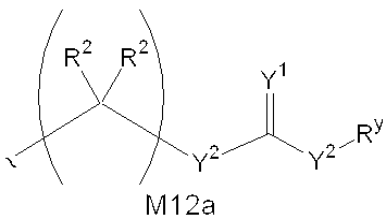
청구항 69.

제64항에 있어서, 각각의 R^x는 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



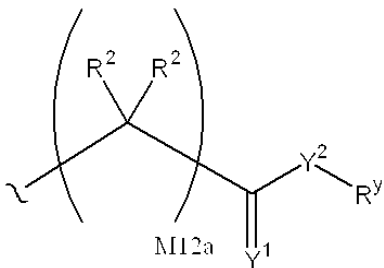
청구항 70.

제64항에 있어서, 각각의 R^x는 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



청구항 71.

제64항에 있어서, 각각의 R^x는 다음 화학식으로 나타내는 것인 복합체.



청구항 72.

제64항에 있어서, 각각의 Y¹은 O 또는 S 인 것인 복합체.

청구항 73.

제64항에 있어서, 각 Y²는 O, N(Rʸ) 또는 S인 것인 복합체.

청구항 74.

제64항 내지 제73항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 nn은 1인 것인 복합체.

청구항 75.

제64항 내지 제73항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 nn은 2인 것인 복합체.

청구항 76.

제64항 내지 제73항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 nn은 3인 것인 복합체.

청구항 77.

제64항에 있어서, 상기 키나아제 억제 화합물은 화학식 500 ~ 511 중의 하나의 화합물인 것인 복합체.

청구항 78.

제77항에 있어서, 각각의 L은 분자량이 약 20 달톤 내지 약 400 달톤인 것인 복합체.

청구항 79.

제77항에 있어서, 각각의 L은 길이가 약 5 옹스트롬 내지 약 300 옹스트롬인 것인 복합체.

청구항 80.

제77항에 있어서, 각각의 L은 화학식 500 ~ 511 중의 어느 하나의 화합물과 포스포네이트기의 인을 약 5 옹스트롬 내지 약 200 옹스트롬 분리시키는 것인 복합체.

청구항 81.

제77항에 있어서, 각각의 L은 탄소 원자가 2 내지 25개인 2가의 분기쇄 또는 직쇄, 포화 또는 불포화 탄화수소쇄 (여기서, 1개 이상의 탄소 원자는 필요에 따라 (-O-)에 의하여 치환되고, 상기 탄화수소쇄는 필요에 따라 탄소상에서 (C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₆)알카노일, (C₁-C₆)알카노일옥시, (C₁-C₆)알콕시카보닐, (C₁-C₆)알킬티오, 아지도, 시아노, 니트로, 할로, 하이드록시, 옥소 (=O), 카복시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴 및 헤테로아릴옥시로부터 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환된다)인 것인 복합체.

청구항 82.

제77항에 있어서, 각각의 L은 화학식 W-A [여기서, A는 (C₁-C₂₄)알킬렌, (C₂-C₂₄)알케닐렌, (C₂-C₂₄)알키닐렌, (C₃-C₈)시클로알킬렌, (C₆-C₁₀)아릴 또는 이들의 조합이고, 각각의 W는 -N(R)C(=O)-, -C(=O)N(R)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R)-, -C(=O)-, -N(R)C=N(R)-N(R)-, -C(R)=N(R)-, -S(O)_{M2}-N(R)-, -N(R)-S(O)_{M2}- 또는 1개의 직접 결합 (여기서, 각각의 R는 독립적으로H 또는 탄소가 1 내지 10개인 알킬이다)이다] 인 것인 복합체.

청구항 83.

제82항에 있어서, 각각의 A는 탄소 수가 1 내지 10개의 알킬렌인 것인 복합체.

청구항 84.

제77항에 있어서, 각각의 L은 펩타이드로부터 형성된 2가 라디칼인 것인 복합체.

청구항 85.

제77항에 있어서, 각각의 L은 아미노산으로부터 형성된 2가 라디칼인 것인 복합체.

청구항 86.

제77항에 있어서, 각각의 L은 폴리-L-글루탐산, 폴리-L-아스파르트산, 폴리-L-히스티딘, 폴리-L-오르니틴, 폴리-L-세린, 폴리-L-트레오닌, 폴리-L-티로신, 폴리-L-류신, 폴리-L-라이신-L-페닐알라닌, 폴리-L-라이신 또는 폴리-L-라이신-L-티로신으로부터 형성된 2가 라디칼인 것인 복합체.

청구항 87.

제77항에 있어서, 각각의 L은 화학식 $W-(CH_2)_n$ [여기서, n은 약 1 내지 약 10이고, W는 $-N(R)C(=O)-$, $-C(=O)N(R)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(=O)-$, $-N(R)-$, $-N(R)C=N(R)-N(R)-$, $-C(R)=N(R)-$, $-S(O)_{M2}-N(R)-$, $-N(R)-S(O)_{M2}-$ 또는 1개의 직접 결합 (여기서, 각각의 R는 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6) 알킬이다)이다] 인 것인 복합체.

청구항 88.

제77항에 있어서, 각각의 L은 메틸렌, 에틸렌 또는 프로필렌인 것인 복합체.

청구항 89.

제77항에 있어서, 각각의 L은 L의 탄소 원자에서 P와 결합되는 것인 복합체.

청구항 90.

제1항 내지 제89항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단리 및 정제된 것인 복합체.

청구항 91.

제1항 내지 제90항 중 어느 하나의 항에 있어서, 소염 작용이 있는 화합물이 아닌 것인 복합체.

청구항 92.

제1항 내지 제99항 중 어느 하나의 항에 있어서, 항감염성 화합물이 아닌 것인 복합체.

청구항 93.

제1항 내지 제92항 중 어느 하나의 항에 있어서, 면역 매개 질환에 대한 활성이 있는 화합물이 아닌 것인 복합체.

청구항 94.

제1항 내지 제93항 중 어느 하나의 항에 있어서, 대사 질환에 대한 활성을 가진 화합물이 아닌 것인 복합체.

청구항 95.

제1항 내지 제94항 중 어느 하나의 항에 있어서, 항바이러스제가 아닌 것인 복합체.

청구항 96.

제1항 내지 제95항 중 어느 하나의 항에 있어서, 뉴클레오사이드가 아닌 것인 복합체.

청구항 97.

제1항 내지 제96항 중 어느 하나의 항에 있어서, IMPDH 억제제가 아닌 것인 복합체.

청구항 98.

제1항 내지 제97항 중 어느 하나의 항에 있어서, 항대사제가 아닌 것인 복합체.

청구항 99.

제1항 내지 제98항 중 어느 하나의 항에 있어서, PNP 억제제가 아닌 것인 복합체.

청구항 100.

제1항 내지 제99항 중 어느 하나의 항에 있어서, 세린/트레오닌 키나아제, 티로신 키나아제, Bcr-Abl 키나아제, 사이클린 의존성 키나아제, Flt3 티로신 키나아제, MAP Erk 키나아제, JAK3 키나아제, VEGF 수용체 키나아제, PDGF 수용체 티로신 키나아제, 단백질 키나아제 C, 인슐린 수용체 티로신 키나아제, 또는 EGF 수용체 티로신 키나아제를 억제하는 것인 복합체.

청구항 101.

제1항 내지 제100항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 복합체의 키나아제 억제제는 게피티닙 (Gefitinib), 이마티닙 (imatinib), 에를로티닙 (erlotinib), 바탈라닙 (vatalanib), 알보시딕 (alvocidib), CEP-701, 글리벡 (GLEEVEC), 미도스타우린 (midostaurin), MLN-518, PD-184352, 도라마피모드 (doramapimod), BAY-43-9006, 또는 CP-690,550이 아닌 것인 복합체.

청구항 102.

제2항 내지 제101항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 500 ~ 510 중의 어느 하나의 치환된 화합물이 아닌 것인 복합체.

청구항 103.

제2항 내지 제101항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 511의 치환된 화합물이 아닌 것인 복합체.

청구항 104.

제4항 내지 제102항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 1-33 중 어느 하나의 화합물이 아닌 것인 복합체.

청구항 105.

제4항 내지 제103항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 34 또는 35 중의 어느 하나의 화합물이 아닌 것인 복합체.

청구항 106.

본 발명 기재의 키나아제 억제제 복합체.

청구항 107.

화학식 MBF의 화합물.

청구항 108.

표 100으로부터 선택되는 제107항 기재의 화합물.

청구항 109.

약학적으로 허용 가능한 부형제와, 제1항 내지 제89항 및 제91항 내지 제106항 중의 어느 하나의 항에 기재되어 있는 복합체 또는 제107항 또는 제108항에 기재되어 있는 화합물을 함유하는 약학 조성물.

청구항 110.

약학적으로 허용 가능한 부형제와, 제1항 내지 제89항 및 제91항 내지 제106항 중의 하나의 항에 기재되어 있는 복합체 또는 제107항 또는 제108항에 기재되어 있는 화합물을 함유하는 단위 투여 제형.

청구항 111.

처리를 요하는 시료를 제1항 내지 제89항 및 제91항 내지 제106항 중의 어느 하나의 항에 기재되어 있는 복합체 또는 제107항 또는 제108항에 기재되어 있는 화합물과 생체 외 또는 생체 내에서 접촉시키는 것을 포함하는 키나아제의 억제 방법.

청구항 112.

제111항에 있어서, 상기 접촉은 생체 내에서 일어나는 것인 방법.

청구항 113.

제1항 내지 제89항 및 제91항 내지 제106항 중의 어느 하나의 항에 기재되어 있는 복합체 또는 제107항 또는 제108항에 기재되어 있는 화합물을 포유류에 투여하는 것을 포함하는 포유류의 키나아제 억제 방법.

청구항 114.

제113항에 있어서, 상기 화합물은 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제형화되는 것인 방법.

청구항 115.

제114항에 있어서, 상기 제형은 2차 활성 성분을 더 포함하는 것인 방법.

청구항 116.

제111항 내지 제115항 중 어느 하나의 항에 있어서, 세린/트레오닌 키나아제, 티로신 키나아제, Bcr-Abl 키나아제, 사이클린 의존성 키나아제, Flt3 티로신 키나아제, MAP Erk 키나아제, JAK3 키나아제, VEGF 수용체 키나아제, PDGF 수용체 티로신 키나아제, 단백질 키나아제 C, 인슐린 수용체 티로신 키나아제, 또는 EGF 수용체 티로신 키나아제인 것인 방법.

청구항 117.

의학적 요법에 사용되는 제1항 내지 제89항 및 제91항 내지 제106항 중 어느 하나의 항에 기재되어 있는 복합체 또는 제107항 또는 제108항에 기재되어 있는 화합물.

청구항 118.

동물의 키나아제 억제 약물을 제조하기 위한, 제1항 내지 제89항 및 제91항 내지 제106항 중의 어느 하나의 항에 기재되어 있는 복합체 또는 제107항 또는 제108항에 기재되어 있는 화합물의 용도.

청구항 119.

제118항에 있어서, 세린/트레오닌 키나아제, 티로신 키나아제, Bcr-Abl 키나아제, 사이클린 의존성 키나아제, Flt3 티로신 키나아제, MAP Erk 키나아제, JAK3 키나아제, VEGF 수용체 키나아제, PDGF 수용체 티로신 키나아제, 단백질 키나아제 C, 인슐린 수용체 티로신 키나아제, 또는 EGF 수용체 티로신 키나아제인 것인 용도.

청구항 120.

전술한 포스페이트로 치환된 키나아제 억제제.

청구항 121.

명세서의 반응식 및 실시예에 기재되어 있는 복합체의 제조 방법.