



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년12월31일
(11) 등록번호 10-1345008
(24) 등록일자 2013년12월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7003628
(22) 출원일자(국제) 2006년07월14일
심사청구일자 2011년07월14일
(85) 번역문제출일자 2008년02월14일
(65) 공개번호 10-2008-0027947
(43) 공개일자 2008년03월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/027605
(87) 국제공개번호 WO 2007/009109
국제공개일자 2007년01월18일
(30) 우선권주장
60/699,096 2005년07월14일 미국(US)
60/700,559 2005년07월18일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02004103996 A1
W02003099316 A1
W02003099274 A1

(73) 특허권자
길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
조 에어숍
미국 캘리포니아 94040 마운틴 뷰 노트르 담 드라이브 1656
김 정 우.
미국 캘리포니아 94070 샌 카를로스 엘리자벳 스트리트 1750
생 샤오닝 씨.
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 에이피티. #3 마린 애비뉴722
(74) 대리인
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 항바이러스 화합물

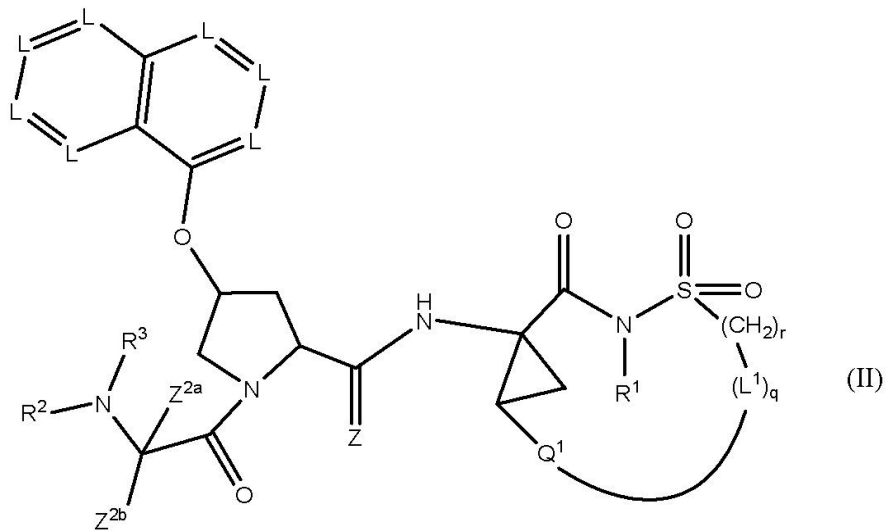
(57) 요약

본 발명은 HCV 억제 화합물, 그러한 화합물을 함유하는 조성물 및 그러한 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법과 그러한 화합물을 제조하는데 유용한 방법 및 중간체에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

다음 화학식의 II의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

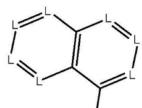


식 중,

R¹은 H 또는 (C1-6) 알킬;

R²는 -C(=O)-O-사이클로펜탄;

R³는 H 또는 (C1-6)알킬;



는 -(C1-6)알콕시 및 (C1-6)알킬아민-티아졸- 로 치환된 퀴놀린이고;

Z는 O이며;

Z^{2a}는 H 또는 (C1-10)알킬이고;

Z^{2b}는 H 또는 (C1-6)알킬이고;

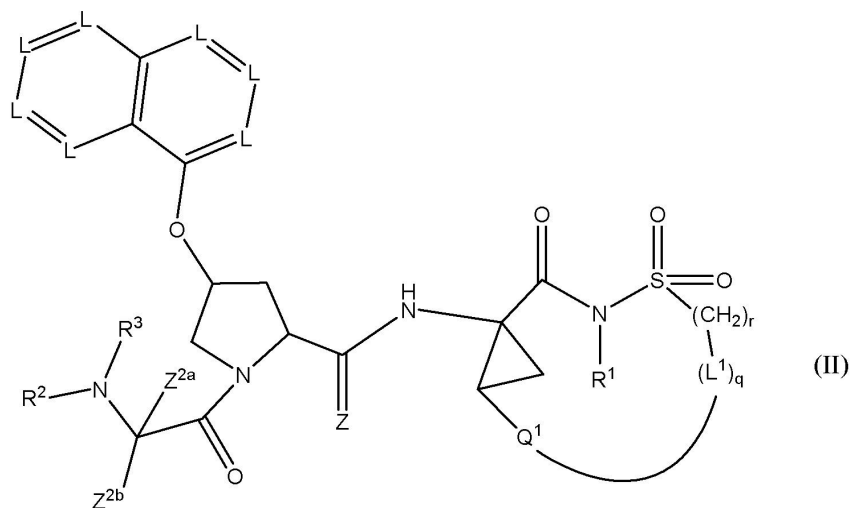
-Q¹-(L¹)_q-(CH₂)_r-은 (C2-8)알킬렌 또는 (C2-8)알케닐렌이다.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물은 다음 화학식 II의 화합물 또는 이의 거울상 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 것인 화합물.

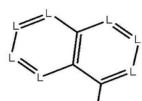


식 중,

R^1 은 H;

R^2 는 $-C(=O)-O-$ 사이클로펜탄;

R^3 는 H 또는 (C1-6)알킬;



는 -(C1-6)알콕시 및 (C1-6)알킬아민-티아졸-로 치환된 퀴놀린이고;

Z는 O이며;

Z^{2a} 는 H 또는 (C1-10)알킬이고;

Z^{2b} 는 H 또는 (C1-6)알킬이고;

$-Q^1-(L^1)_q-(CH_2)_r-$ 은 (C2-8)알킬렌 또는 (C2-8)알케닐렌이다.

청구항 4

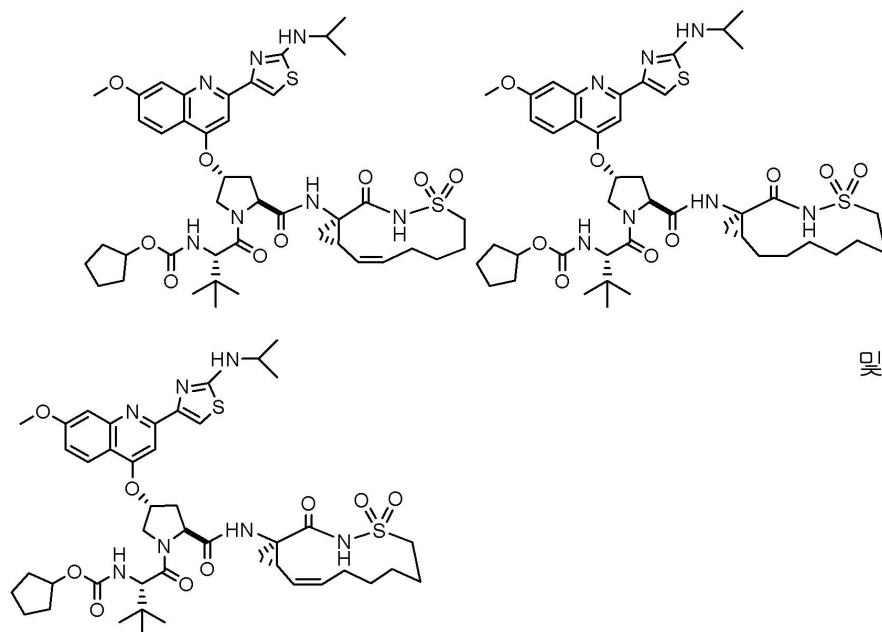
삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

다음으로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

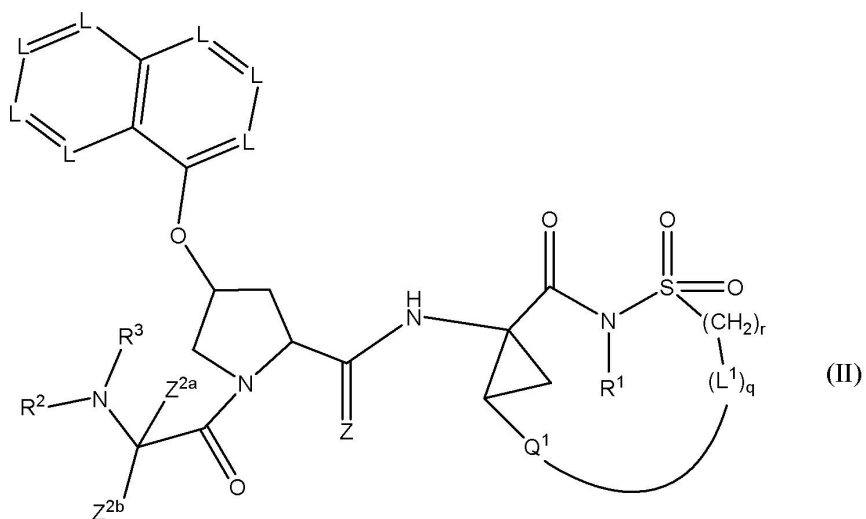


청구항 7

삭제

청구항 8

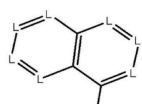
다음 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



식 중,

$$R^1 \cong H;$$

R²는 -C(=O)-O-사이클로펜탄;

$$\mathbb{R}^3 \stackrel{\sim}{=} \mathbb{H};$$


Z는 0이며;

Z^{2a} 는 (C1-6)알킬이고;

Z^{2b} 는 H이고;

$-Q^1-(L^1)_q-(CH_2)_r-$ 은 (C2-8)알킬렌 또는 (C2-8)알케닐렌이다.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

명세서

기술분야

[0001]

발명의 우선권

[0002]

본 출원은 2005년 7월 14일에 출원된 미국 가출원 제60/699,096호 및 2005년 7월 18일에 출원된 미국 가출원 제60/700,559호에 대한 우선권을 주장하는 바, 그의 기재 내용 전체를 본 명세서에 포함시킨다.

배경기술

[0003]

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 것이 없었다. 예컨대, 인접 세포에 대한 세포 간의 약물

재분배를 최소화하면서도 억제제와 이들의 세포 내 표적 간의 회합을 최적화하는 것은 매우 난해하고도 불충분한 것이었다.

[0004] 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(예컨대, 글루코 코르티코이드 및 여타의 소염제)의 복용량을 제한하게 한다. 이에 비하여, 약물의 경구 투여는 일반적으로 편리하고 경제적인 투여 방법으로 인식되고 있음에도, 이러한 경구 투여는 (a) 바람직스럽지 않은 전신 분포를 초래하는 세포 및 조직 장벽, 예컨대, 혈액/뇌, 상피, 세포막 등을 통한 약물의 흡수 또는 (b) 약물의 위장관 내의 일시적인 체재 등의 문제를 초래한다. 따라서, 세포 및 조직에 약제를 특정하게 표적화하는 것이 주요 과제가 되어 왔다. 이러한 표적화 처리로 인한 이익은 그러한 약제를 감염되지 않은 세포와 같은 여타 세포 및 조직에 부적절하게 전달하기 때문에 발생하는 일반 생리학적 효과를 피하는 것을 포함한다.

[0005] C형 간염은 간의 질병으로 특징지워지는 간의 만성 바이러스성 질병으로 인식된다. 간을 표적으로 하는 약물이 널리 사용되고 효용성도 보이고 있지만 독성과 기타 부작용으로 그 사용이 제한되어 왔다.

[0006] HCV의 존재, 부재 또는 그 양을 결정할 수 있는 분석 방법은 HCV의 존재를 진단하는데 뿐만 아니라 억제제를 찾아내는데 실제적으로 이용된다.

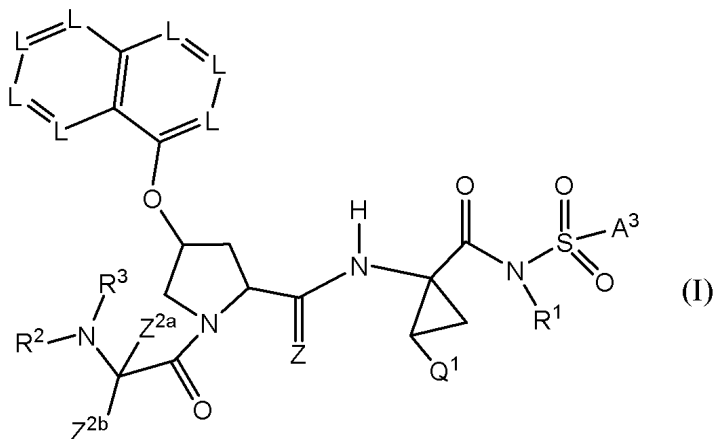
[0007] HCV의 억제제는 HCV 진단 분석 뿐만 아니라 HCV에 의한 감염 및 그 진행을 제한하는데 유용하다.

[0008] 일반적으로, 새로운 HCV 치료제가 필요하다. 어떤 약은 바이러스 저항성을 개발하거나, 경구 생물학적 이용 가능성을 향상시키거나, 효능을 증대시키거나 생체내 효율적인 반감기를 연장시키는 것에 대항하는 활성의 증대를 포함하여 억제 및 약물동력학적 성질을 향상시킬 수 있다. 특정 화합물은 부작용이 적어야 하고, 투여 일정이 덜 복잡하여야 하며, 경구 활성이어야 한다.

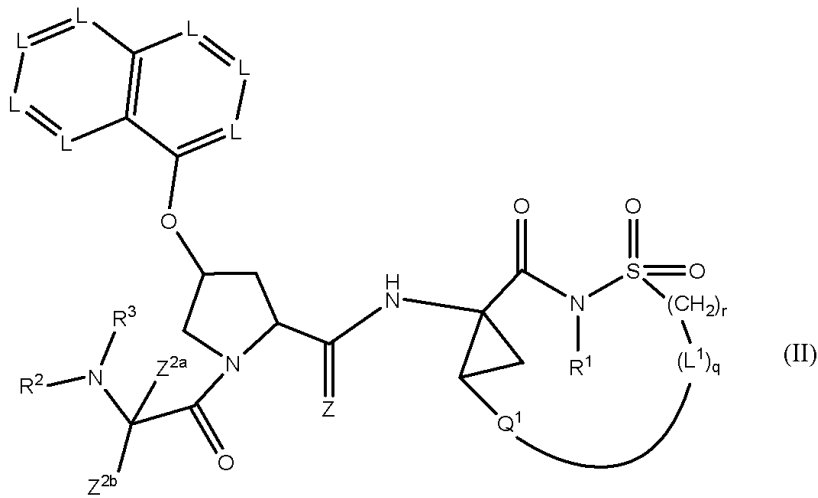
발명의 상세한 설명

[0009] **발명의 요약**

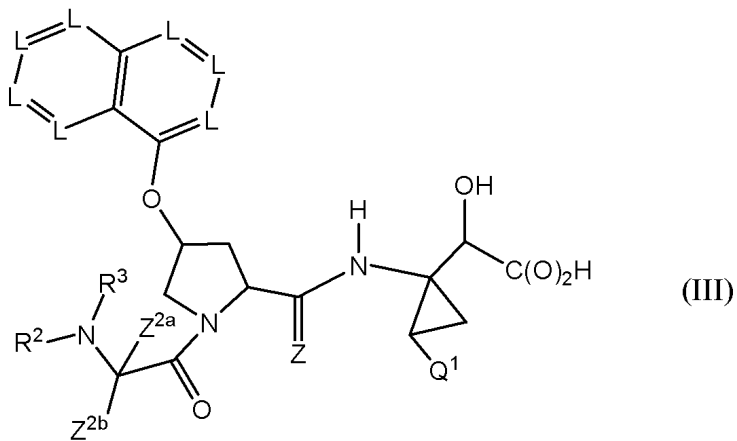
[0010] 1개의 실시 상태에서, 본 발명은 HCV 억제에 유용하거나 또는 HCV에 대항하는 치료 활성을 갖는 화합물, 조성물 및 방법을 제공한다. 따라서, 1개의 실시 상태에서, 본 발명은 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 (이들의 거울상 이성질체를 포함한다) 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



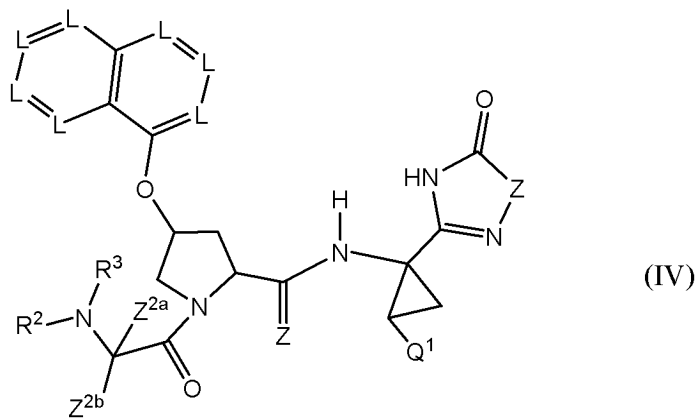
[0011]



[0012]



[0013]



[0014]

[0015]

식 중,

[0016]

R^1 은 1개 이상의 A^3 에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로 고리 (heterocycle), 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, $-C(O)NHS(O)_2-$ 또는 $-S(O)_2-$ 중에서 독립 적으로 선택되고;

[0017]

R^2 는 다음 중에서 선택되며,

[0018]

a) $-C(Y^1)(A^3)$,

[0019]

b) (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬,

- [0020] 여기서 상기 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는
- [0021] 상기 알킬, 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 하이드록시 및 O-(C1-4)알킬 중에서 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는
- [0022] 상기 알킬기는 각각 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는
- [0023] 5원, 6원 또는 7원인, 1 또는 2개의 -CH₂-기가 서로 직접 연결되지 아니한 상기 시클로알킬기는 각각 -O-에 의하여 치환되어 적어도 2개의 C 원자를 통하여 R²가 결합되어 있는 N 원자에 O 원자가 결합되고, 또는
- [0024] c) 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴,
- [0025] 여기서 헤테로아릴기는 N, O 또는 S 중에서 선택된 헤테로 원자가 1 내지 3개인 5원 또는 6원일 수 있는데, 여기서 상기 페닐기와 헤테로아릴기는 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, -NH₂, -NH(C1-4)알킬 및 -N((C1-4)알킬)₂, -CONH₂ 및 -CONH-(C1-4)알킬 중에서 선택된 치환기로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있고;
- [0026] R³은 PRT, H 또는 (C1-6)알킬이며;
- [0027] L은 C 또는 N 중에서 독립적으로 선택되는데, 다만 각각 1개 이상의 A³에 의하여 임의로 치환된 3개의 연속 N만이 존재하고;
- [0028] Z는 A³에 의하여 임의로 치환되는 O, S, C 또는 N이며;
- [0029] Z^{2a}는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알킬닐인데, 여기서 탄소 원자는 O, S 또는 N 중에서 선택된 헤테로 원자에 의하여 치환될 수 있거나, 또는 Z^{2a}는 Q¹ 또는 어떠한 A³과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리를 임의로 형성하며;
- [0030] Z^{2b}는 H, (C1-6)알킬, (C2-8)알케닐, (C2-8)알킬닐이고;
- [0031] Q¹은 (C1)알킬, (C2-8)알케닐 또는 (C2-8)알킬닐이며;
- [0032] A³은 PRT, H, -OH, -C(O)OH, -(CH₂)_m-, -C(O)O-, -NH-, 시아노, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF₃, CH₂CF₃, 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로 고리, 헤테로아릴, -C(A²)₃, -C(A²)₂-C(O)A², -C(O)A², -C(O)OA², -O(A²), -N(A²)₂, -S(A²), -CH₂P(O)(A²)(OA²), -CH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -(CH₂)_m-헤테로 고리, -(CH₂)_mC(O)O알킬, -O(CH₂)_m-O-C(O)-O알킬, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬 또는 알콕시 아릴술폰아미드 중에서 독립적으로 선택되는데,
- [0033] 여기서 각각의 A³은 -R¹에 의하여 임의로 치환되는, 1 내지 4개의 -R¹, -P(O)(OA²)(OA²), -P(O)(OA²)(N(A²)₂), -P(O)(A²)(OA²), -P(O)(A²)(N(A²)₂) 또는 -P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 카보 고리, 헤테로 고리, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH₂)_m헤테로 고리, -(CH₂)_m-C(O)O-알킬, -O(CH₂)_mOC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬 또는 알콕시, -N(R³)(R³) 또는 알콕시 아릴술폰아미드에

의하여 임의로 치환될 수 있으며; 또는

[0034] A^3 은 기타의 A^3 또는 Q^1 과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리 환을 형성하고;

[0035] Y_1 은 O, S, $N(R_2)$, $N(OR_2)$ 또는 $N(N(R_2))_2$ 이며;

[0036] A^2 는 A^3 에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드 또는 아릴술폰아미드 중에서 독립적으로 선택되고;

[0037] m은 0 내지 6이며;

[0038] r은 1 내지 2이고; 및

[0039] q는 1 내지 10이다.

[0040] 다른 1개의 실시 상태에서, 본 발명은 세포 내 치료 화합물의 축적 또는 보유에 관한 것이다. 본 발명은 보다 상세하게 간세포 내에 포스포네이트 분자의 농도를 달성하는 것에 관한 것이다. 그러한 효율적인 표적화는 다양한 치료학적 제형 및 방법에 적용될 수 있다.

[0041] 본 발명의 조성물은 일반적으로 적어도 1개의 포스포네이트기를 가진 항바이러스 화합물을 함유한다. 따라서, 1개의 실시 상태에서, 본 발명은 1개 이상의 포스포네이트기에 연결된 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0042] **정의**

[0043] 다른 언급이 없는 한, 본 명세서에서 사용되는 다음 용어와 어구들은 하기의 의미를 가지는 것으로 본다:

[0044] 본 명세서에 상품명이 사용되는 경우, 출원인은 그 상품명 제품 및 상기 상품명 제품의 약학적 활성 성분(들)을 독립적으로 포함하는 것으로 의도한 것이다.

[0045] "생물학적 이용 가능성"은 약학적 활성 제제가 체내로 도입된 후에 제제가 표적 조직에서 이용되는 정도를 말한다. 약학적 활성 제제의 생물학적 이용 가능성을 강화시키면 환자에 대하여 더욱 효율적이고 실질적인 치료를 할 수 있게 되는데, 이는 주어진 투여량에 대하여 더 많은 약학적 활성 제제가 표적 조직 부위에서 이용될 수 있기 때문이다.

[0046] "포스포네이트" 및 "포스포네이트 기"라는 용어는 1) 탄소에 단일 결합, 2) 헤테로 원자에 이중 결합, 3) 헤테로 원자에 단일 결합 및 4) 다른 헤테로 원자에 단일 결합된 인을 함유하는 작용기 또는 분자 내의 부분을 포함하며, 여기서 각 헤테로 원자는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. "포스포네이트" 및 "포스포네이트 기"라는 용어는 또한 화합물로부터 분리될 수 있는 전구체 부분을 함유하여 화합물이 상기한 특성을 갖는 인을 보유하도록 하는 작용기 또는 부분 뿐만 아니라, 상기한 인과 동일한 산화 상태의 인을 함유하는 작용기 또는 부분을 포함한다. 예컨대, "포스포네이트" 및 "포스포네이트 기"라는 용어는 포스포산, 포스포산 모노에스테르, 포스포산 디에스테르, 포스포아미데이트 및 포스포티오에이트 작용기를 포함한다. 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서, "포스포네이트" 및 "포스포네이트 기"라는 용어는 화합물로부터 분리할 수 있는 전구체 부분을 함유하여 화합물이 그러한 특성을 갖는 인을 보유하도록 하는 작용기 또는 분자 내의 부분 뿐만 아니라, 1) 탄소에 단일 결합, 2) 산소에 이중 결합, 3) 산소에 단일 결합 및 4) 다른 산소에 단일 결합된 인을 함유하는 작용기 또는 분자 내의 부분을 포함한다. 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서, "포스포네이트" 및 "포스포네이트 기"라는 용어는 화합물로부터 분리할 수 있는 전구체 부분을 함유하여 화합물이 그러한 특성을 갖는 인을 보유하도록 하는 작용기 또는 분자 내의 부분 뿐만 아니라, 1) 탄소에 단일 결합, 2) 산소에 이중 결합, 3) 산소 또는 질소에 단일 결합 및 4) 다른 산소 또는 질소에 단일 결합된 인을 함유하는 작용기 또는 분자 내의 부분을 포함한다.

[0047] "PRT" 라는 용어는 본 명세서에서 정의된 용어인 "전구체 부분" 및 "보호기"로부터 선택된다.

[0048] 본 명세서에서 사용되는 "전구체"라는 용어는 생물학적 계에 투여되는 경우, 자발적 화학 반응(들), 효소 촉매 화학 반응(들), 광분해 및/또는 대사 화학 반응(들)의 결과로서 약물, 즉, 활성 성분을 생성하는 모든 화합물을 지칭한다. 전구체는, 그러므로, 공유결합으로 변형된 유사체 또는 치료적 활성 화합물의 잠재형이다.

[0049] "전구체 부분"은 가수분해, 효소 분해에 의해 또는 이와 다른 반응 절차에 의해 전신계 대사과정 중 세포 내에서 활성 억제 화합물로부터 분리되는 불안정 작용기를 지칭한다 (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosgaard-Larsen 및 H. Bundgaard,

Eds. Harwood Academic Publishers, 113-191쪽). 본 발명의 포스포네이트 전구체 화합물로 효소적 활성화 기작을 가능하게 하는 효소에는 아미다아제, 에스테라아제, 미생물 효소, 포스포리파아제, 콜린에스테라아제 및 포스파아제가 포함되나 이에 한정되지는 않는다. 전구체 부분은 용해도, 흡수도 및 친유성을 강화시켜 약물 전달, 생물학적 이용 가능성 및 효율을 최적화하도록 할 수 있다. 전구체 부분은 활성 대사산물 또는 약물 그 자체를 포함할 수 있다.

[0050] 대표적인 전구체 부분은 가수분해에 민감한 또는 불안정한 아실옥시메틸 에스테르 $-CH_2OC(=O)R^9$ 및 아실옥시메틸 카보네이트 $-CH_2OC(=O)OR^9$ 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. 아실옥시알킬 에스테르는 카복실산을 위한 전구체 전략으로 처음 사용되었으며, 그 뒤, Farquhar 외 (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324; 또한 미국 특허 제4816570호, 제4968788호, 제5663159호 및 제5792756호에 의해 포스페이트 및 포스포네이트에 적용되었다. 이어서, 아실옥시알킬 에스테르는 포스포산을 세포막을 지나 전달하여 경구 생물학적 이용 가능성을 향상시키기 위해 이용되었다. 아실옥시알킬 에스테르의 유사한 변형체인, 알콕시카보닐옥시알킬 에스테르(카보네이트)는 또한, 본 발명에서 조합된 화합물 내에서 전구체 부분으로서 경구 생물학적 이용 가능성을 증진시킬 수 있다. 대표적인 아실옥시메틸 에스테르는 피발로일옥시메톡시, (POM)- $CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$ 이다. 대표적인 아실옥시메틸 카보네이트 전구체 부분은 피발로일옥시메틸카보네이트 (POC)- $CH_2OC(=O)OC(CH_3)_3$ 이다.

[0051] 포스포네이트기는 포스포네이트 전구체 부분일 수 있다. 전구체 부분은 피발로일옥시메틸 카보네이트 (POC) 또는 POM 기와 같이 가수분해에 민감할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 임의로, 전구체 부분은 락테이트 에스테르 또는 포스포아미드산-에스테르기와 같이 효소적으로 강화된 분해에 민감할 수 있다.

[0052] 인(phosphorus)기의 아릴 에스테르, 특히 페닐 에스테르는 경구 생물학적 이용 가능성을 증진시키는 것으로 보고되었다 (De Lombaert 외 (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). 포스페이트에 대해 오르소 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, 오르소 또는 파라 위치의 치환기는 가수분해를 촉진시킬 수 있다. 아실화된 페놀 또는 알킬화 페놀을 갖는 벤질 유사체는, 예컨대, 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 전구체의 실시예가 Mitchell 외 (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 2345; Glazier WO 91/19721에 설명되어 있다. 벤질계 메틸렌에 결합된, 카복실산 에스테르 함유 기를 포함하는 다른 1개의 벤질계 전구체가 설명되어 있다 (Glazier WO 91/19721). 티오 함유 전구체는 세포 내의 포스포네이트 약물의 전달에 유용하다고 알려졌다. 이러한 프로에스테르는 티올기가 아실기로 에스테르화되거나 또는 다른 티올기와 결합되어 디설피드를 형성하는 에틸티오기를 포함한다. 디설피드의 에스테르 제거 반응 또는 환원에 의해 유리 티오 중간체가 생성된다. 이는 분해되어 인산 및 에피설피드로 된다 (Puech 외 (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria 외 (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958). 고리형 포스포네이트 에스테르는 또한 인 함유 화합물의 전구체로서 설명되어 왔다 (Erion 외, 미국 특허 제 6312662).

[0053] "보호기"는 대체로 어떤 작용기의 특성이나 그 화합물 전체의 특성을 차단하거나 변경시키는 화합물 부분을 가리킨다. 화학적 보호기와 보호/탈보호를 위한 전략은 기술분야에 잘 알려져 있다. Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991 참조. 보호기는 특정 작용기의 반응성을 차단하여, 소망하는 화학 반응의 효율을 증대시키는데, 예컨대, 화학적 결합을 계획된 방식에 따라 순차적으로 형성 및 파괴하는데 종종 이용된다. 어떤 화합물의 작용기를 보호할 경우, 보호된 작용기의 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.

[0054] 보호된 화합물들은 세포막을 통한 수송 및 효소 분해 또는 격리 (sequestration)에 대한 내성과 같은 생체 외 및 생체 내 특성들을 변경시키고 또한 몇가지 경우 최적화시킬 수도 있다. 이러한 역할에서, 의도하는 치료 효과를 갖는 보호된 화합물들을 전구체라 지칭할 수 있다. 보호기의 다른 1개의 기능은 모약물을 전구체로 전환시킴으로써, 생체 내에서 전구체의 전환에 의해 모약물을 방출시키는 것이다. 활성 전구체는 모약물보다 더 효과적으로 흡수될 수 있으므로, 전구체는 모약물보다 생체 내에서 더 큰 잠재성을 가질 수 있다. 화학 중간체의 경우에는 생체 외에서, 전구체의 경우에는 생체 내에서, 보호기를 제거한다. 화학 중간체의 경우, 탈보호 후 생성 결과물, 예컨대 알코올은 비록 일반적으로 그 생성물이 약학적으로 무해한 것이 보다 더 바람직하기는 하지만,

그것이 생리적으로 허용가능 해야하는가는 그다지 중요한 것이 아니다.

- [0055] 본 발명의 화합물에 대한 어떠한 표현이라도 생리적으로 허용 가능한 그의 염에 대한 내용을 포함한다. 본 발명의 화합물의 생리적으로 허용 가능한 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 허용 가능한 염은 아세트산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 타르타르산, 말레산, 말론산, 말산, 이세티온산, 락토비온산 및 숙신산 등의 유기 카복실산; 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산 및 p-톨루엔술폰산 등의 유기 술폰산염; 및 염산, 황산, 인산 및 술파민산 등의 무기산 용액을 포함한다. 하이드록시기를 가진 화합물의 생리학적으로 허용 가능한 염은 Na^+ 및 NX_4^+ (여기서 X는 H 또는 C_{1-4} 알킬기로부터 독립적으로 선택)와 같은 적합한 양이온과 함께 상기 화합물의 음이온을 포함한다.
- [0056] 치료적 용도에 있어서, 본 발명의 화합물의 활성 성분들의 염은 생리적으로 허용가능하여야 할 것이고, 즉, 이들은 생리적으로 허용 가능한 산이나 염기로부터 유래된 염일 것이다. 그러나, 생리적으로 허용가능하지 못한 산이나 염기의 염들 역시, 예컨대, 생리적으로 허용 가능한 화합물의 제조 또는 정제에 이용될 수도 있을 것이다. 생리적으로 허용 가능한 산이나 염기로부터 유래 되었는지를 불문하고, 모든 염들은 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0057] "알킬"은 노르말, 2차, 3차 또는 고리형 탄소 원자를 함유하는 C_1-C_{18} 탄화수소이다. 예컨대, 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.
- [0058] "알케닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소간의 불포화 결합, 즉, sp^2 이중 결합을 갖는 노르말, 2차, 3차 또는 고리형 탄소 원자를 함유하는 C_2-C_{18} 탄화수소를 지칭한다. 예에는 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.
- [0059] "알키닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소 불포화 결합, 즉, sp 삼중 결합을 갖는 노르말, 2차, 3차 또는 고리형 탄소 원자를 함유하는 C_2-C_{18} 탄화수소를 지칭한다. 아세틸렌 ($-C\equiv CH$) 및 프로파질 ($-CH_2C\equiv CH$)을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.
- [0060] "알킬렌"이라는 용어는 1-18개의 탄소 원자의 포화, 분지쇄 또는 직쇄 또는 고리형 탄화수소 라디칼을 지칭하는 것으로서, 모알칸의 동일하거나 상이한 2개의 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 유도되는, 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 것이다. 전형적인 알킬렌 라디칼에는 메틸렌 ($-CH_2-$), 1,2-에틸 ($-CH_2CH_2-$), 1,3-프로필 ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-부틸 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 및 이와 동종의 것 등을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.
- [0061] "알케닐렌" 이라 함은 2-18개의 탄소 원자로 된 불포화된, 분지쇄 또는 직쇄 또는 고리형 탄화수소 라디칼로서, 모알켄의 동일하거나 상이한 2개의 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 파생된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 것이다. 전형적인 알케닐렌 라디칼로는 1,2-에틸렌 ($-CH=CH-$)를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0062] "알키닐렌"이라 함은 2-18개의 탄소 원자로 된 불포화된, 분지쇄 또는 직쇄 또는 고리형 탄화수소 라디칼로서, 모알킨의 동일하거나 상이한 2개의 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 파생된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 것이다. 전형적인 알키닐렌 라디칼로는 아세틸렌 ($-C\equiv C-$), 프로파질 ($-CH_2C\equiv C-$) 및 4-펜티닐 ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$)을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

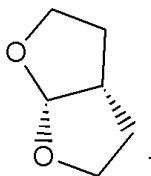
[0063] "아릴"이라 함은 모방향족 환계의 단일 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자를 제거함으로써 파생된 6-20개 탄소 원자의 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 전형적인 아릴기에는 벤젠, 치환 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐 및 이와 동종의 것 등으로부터 유도되는 라디칼을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0064] "아릴알킬"이라 함은 탄소 원자, 전형적으로는 말단 또는 sp^3 탄소 원자에 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, 나프토펜질, 2-나프토펜에탄-1-일 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 아릴알킬기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하며, 예컨대 아릴알킬기의, 알카닐, 알케닐 또는 알키닐기를 비롯한 알킬 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자이고, 아릴 부분은 5 내지 14개의 탄소 원자이다.

[0065] "치환 알킬", "치환 아릴" 및 "치환 아릴알킬"은 1개 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 비수소 치환기로 대체된 알킬, 아릴 및 아릴알킬을 각각 가리킨다. 전형적인 치환기에는 다음이 포함되나 이들로 한정되지 않는다. $-X$, $-R$, $-O-$, $-OR$, $-SR$, $-S-$, $-NR_2$, $-NR_3$, $=NR$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $NC(=O)R$, $-C(=O)R$, $-C(=O)NRR-S(=O)_2O-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NR$, $-S(=O)R$, $-OP(=O)(O_2)RR$, $-P(=O)(O_2)RR-P(=O)(O-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-C(=O)R$, $-C(=O)X$, $-C(S)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)O-$, $-C(S)OR$, $-C(O)SR$, $-C(S)SR$, $-C(O)NRR$, $-C(S)NRR$, $-C(NR)NRR$, 여기서 각 X는 독립적으로 할로젠이고: F, Cl, Br 또는 I; 및 각 R은 독립적으로 $-H$, 알킬, 아릴, 헤테로 고리, 보호기 또는 전구체 부분이다. 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌기 또한 이와 유사하게 치환될 수 있다.

[0066] 본 명세서에서 사용되는 "헤테로 고리"이라 함은 Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 1, 3, 4, 6, 7 및 9장; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, New York, 1950부터 현재까지), 특히 13, 14, 16, 19 및 28권; 및 *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566에 설명된 것들을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 특정 실시 상태에서, "헤테로 고리"는 본 명세서에서 정의된 "카보 고리"를 포함한다. 여기서 1개 이상의 (예컨대, 1, 2, 3 또는 4) 탄소 원자는 헤테로 원자 (예컨대, O, N 또는 S)에 의하여 치환되었다.

[0067] 헤테로 고리에는 이하를 포함하나 이는 예시이며 이에 한정되지 않는다: 피리딘, 디하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘 (피페리딘), 티아졸릴, 테트라하이드로티오펜, 황 산화 테트라하이드로티오펜, 피리미디닐, 퓨라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조퓨라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 아조씨닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 티에닐, 티안드레닐, 피라닐, 이소벤조퓨라닐, 크로메닐, 크산테닐, 페녹사티닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이소옥사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸리, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프틸리디닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 시놀리닐, 프테리디닐, 4aH-카바졸릴, 카바졸릴, β -카볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 퓨라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴뉴클리디닐, 몰포리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 옥신돌릴, 벤즈옥사졸리닐, 이사티노일 및 비스-테트라하이드로퓨라닐:



[0068]

[0069] 탄소와 결합된 헤테로 고리는 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, 티오펜, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤의 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 8위치에 결합되나, 이는 예시로서 이에 한정되지는 않는다. 더욱 일반적으로는, 탄소 결합된 헤테로 고리에는 2-피리딘, 3-피리딘, 4-피리딘, 5-피

리딜, 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.

[0070] 질소 결합된 헤테로 고리에는 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 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, 몰포린의 4 위치 및 카바졸 또는 β -카볼린의 9 위치에 결합된 것을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 더욱 일반적으로, 질소 결합된 헤테로 고리에는 1-아지리딜, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴 및 1-피페리디닐이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다.

[0071] "카보 고리"이란 단일 고리로서 3 내지 7개의 탄소 원자를, 두 고리로서 7 내지 12개의 탄소 원자를 및 다중고리로서 약 20개 까지의 탄소 원자를 갖는 포화, 불포화 또는 방향족 환을 의미한다. 단일 고리 카보 고리는 3 내지 6개의 환 원자를 가지며, 더욱 일반적으로는 5 또는 6개의 환 원자를 갖는다. 2 고리형 카보 고리는 예컨대, 두 고리형으로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6]계로 배치된 7 내지 12개의 환 원자 또는 두 고리형으로 [5,6] 또는 [6,6]계로서 배치된 9 또는 10개 고리 원자를 갖는다. 단일 고리형 카보 고리의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐, 페닐, 스피릴 및 나프틸을 들 수 있다.

[0072] "연결체" 또는 "링크"라 함은 약물에 포스포네이트기를 공유적으로 결합시키는 공유결합 또는 원자들의 사슬 또는 기를 포함하는 화학적 부분을 칭한다. 연결체는 치환기 A^1 및 A^3 의 부분을 포함한다. 여기에는 알킬옥시 (예컨대, 폴리에틸렌옥시, PEG, 폴리메틸렌옥시) 및 알킬아미노 (예컨대, 폴리에틸렌아미노, Jeffamine™)의 반복 단위; 및 석시네이트, 석신아미드, 디글리콜레이트, 말로네이트 및 카프로아미드를 포함하는, 2가산 에스테르 및 아미드와 같은 부분이 포함된다.

[0073] "키랄"이라는 용어는 거울상 이미지 파트너의 비포개짐성을 갖는 분자들을 의미하며, "아키랄"이라는 용어는 그들의 거울상 이미지 파트너에 포개지는 분자를 의미한다.

[0074] "입체 이성질체"라는 용어는 화학 구조는 동일하나, 원자 또는 기의 공간 배치가 다른 화합물들을 가리킨다.

[0075] "부분 입체 이성질체"란 2 이상의 키랄 중심을 가지고 분자들이 서로 거울상 이미지가 아닌 것인 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.

[0076] "거울상 이성질체"라 함은 서로 포개지지 않는 거울상 이미지를 갖는 화합물의 두가지 입체 이성질체를 가리킨다.

[0077] 질환 또는 이상과 관련된 범위에서 "치료" 또는 "처치"라는 용어는 질환 또는 이상 발생을 예방하거나, 질환 또는 이상을 억제하는 것, 질환 또는 이상을 제거 및/또는 1개 이상의 질환 또는 이상 증상을 완화하는 것을 포함한다.

[0078] 본 명세서에서 사용되는 입체화학상의 정의와 개념은 일반적으로 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel, E. 및 Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York의 설명에 따른다. 많은 유기 화합물들이 광학 활성 형태로 존재하고, 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 d와 l 또는 (+) 및 (-)는 그 화합물의 평면 편광의 회전신호를 표시하는데 사용하는 것으로 (-) 또는 l은 그 화합물이 좌선성임을 의미한다. (+) 또는 d가 붙은 화합물은 우선성이다. 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 단계에서 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우 일어날 수 있다. "라세미 혼합물" 및 "라세메이트"라는 용어는 광학 활성이 없는, 2가지 거울상 이성질체 종의 같은 몰수의 혼합물을 가리킨다.

[0079] 보호기

[0080] 본 명세서의 내용에서, 보호기에는 전구체 부분 및 화학적 보호기가 포함된다.

[0081] 보호기는 일반적으로 합성 절차, 즉, 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 경로 또는 방법을 사용하는 과정 중에, 보호된 기를 이용하여 부반응을 막기 위하여 임의로 사용된다고 알려져 있다. 대부분, 어떤 기로, 언제 보호할 것인지를 결정하는 경우, 화학 보호기 "PG"의 특성은 보호해야 할 반응 (예컨대, 산성, 염기성, 산화, 환원 또는 다른 반응 상태에서부터) 및 소망하는 합성의 방향에 의존할 것이다. 화합물이 여러개의 PG에 의하여 치환되는 경우, PG기는 동일할 필요는 없으며, 일반적으로 그러하지 않다. 일반적으로, PG는 카복실, 하이드록실, 티오 또는 아미노기 등의 작용기를 보호하기 위해 사용되어 부반응을 방지하거나 그렇지 않다면 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.

[0082] 본 발명의 화합물의 다양한 작용기들은 보호될 수 있다. 예컨대, -OH기 보호기 (하이드록실, 카복실산, 포스포산 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.

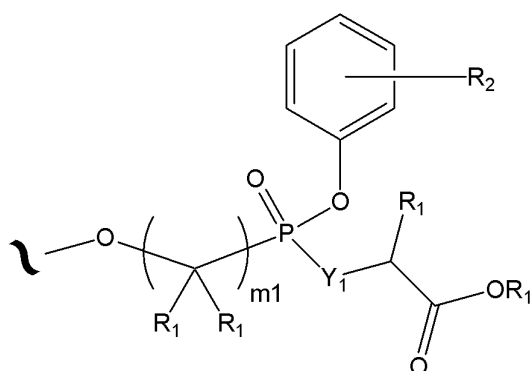
[0083] 많은 수의 하이드록실 보호기 및 아미드 형성 기 및 이에 상응하는 화학 분해 반응은 Protective Groups in Organic synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene")에 설명되어 있다. Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994) 또한 참조되는데, 이들은 그 전체 내용이 참고 문헌으로서 본 명세서에 병합된다. 특히 1장, 보호기: 개괄, 1-20쪽, 2장, 하이드록실 보호기, 21-94쪽, 3장, 디올 보호기, 95-117쪽, 4장, 카복실 보호기, 118-154쪽, 5장, 카보닐 보호기, 155-184쪽. 카복실산, 포스포산, 포스포네이트, 술폰산을 위한 보호기 및 산을 위한 다른 보호기에 대해서는 이하에 기술된 것과 같은 Greene을 참조한다. 이러한 기에는 에스테르, 아미드, 하이드라지드 등이 포함되나 이는 예시이며 이에 한정되지 않는다.

[0084] 에테르- 및 에스테르-형성 보호기

[0085] 에스테르 형성기는 : (1) 포스포네이트 에스테르 형성기, 예컨대, 포스포아미데이트 에스테르, 포스포로티오에이트 에스테르, 포스포네이트 에스테르 및 포스포-비스-아미데이트; (2) 카복실 에스테르 형성기 및 (3) 황 에스테르 형성기, 예컨대, 술폰네이트, 술페이트 및 술피네이트를 포함한다.

[0086] 본 발명의 화합물의 포스포네이트 부분은 전구체 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. 예컨대, 알킬기가 2개 이상의 탄소인 디알킬포스포네이트는 느린 가수분해 속도 때문에 상당한 생체 내 안정성을 가질 수 있다.

[0087] 포스포네이트 전구체 부분의 범주 내에서, 포스포산을 위한 수많은 종류의 구조적으로 다양한 전구체가 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 하부 구조 A₃의 페닐 카보 고리이다:



[0088]

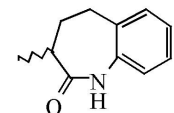
[0089] 여기서 R₁은 H 또는 C₁-C₁₂ 알킬일 수 있고; m₁은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이고 및 페닐 카보 고리는 0 내지 3개의 R₂기에 의하여 치환된다. 여기서 Y₁이 O인 경우, 락테이트 에스테르가 형성되고, 여기서 Y₁이 N(R₂), N(OR₂) 또는 N(N(R₂)₂)인 경우, 포스포아미데이트 에스테르가 얻어진다.

[0090] 그 에스테르를 형성하는 역할에 있어서, 보호기는 전형적으로 예컨대, $-CO_2H$ 또는 $-C(S)OH$ 기와 같은, 이는 예시로써 이에 한정되지 않으며, 어떠한 산성기와도 결합함으로써 CO_2R^x 를 형성하는데, 여기서 R^x 는 본 명세서에서 정의된 것이다. 또한, R^x 에는, 예컨대, WO 95/07920에 열거된 에스테르기가 포함된다.

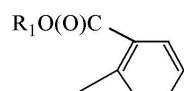
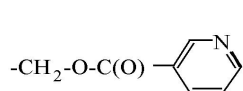
[0091] 보호기의 예:

[0092] C_3-C_{12} 헤테로 고리(상기한 것) 또는 아릴. 이러한 방향족 기는 임의로 다중고리 또는 단일 고리이다. 이러한 예에는 페닐, 스피릴, 2- 및 3-피롤릴, 2- 및 3-티에닐, 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-피라졸릴, 1-, 2-, 3- 및 4-피리디닐 및 1-, 2-, 4- 및 5-피리미디닐,

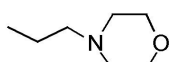
[0093] 할로젠, R^1 , $R^1-O-C_1-C_{12}$ 알킬렌, C_1-C_{12} 알콕시, CN, NO_2 , OH, 카복시, 카복시에스테르, 티올, 티오에스테르, C_1-C_{12} 할로알킬(1 내지 6개의 할로젠 원자), C_2-C_{12} 알케닐 또는 C_2-C_{12} 알키닐 등에 의하여 치환된, C_3-C_{12} 헤테로 고리 또는 아릴이 있다. 이러한 기에는 2-, 3- 및 4-알콕시페닐(C_1-C_{12} 알킬), 2-, 3- 및 4-메톡시페닐, 2-, 3- 및 4-에톡시페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 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 4-0-아세틸페닐, 2-, 3- 및 4-디메틸아미노페닐, 2-, 3- 및 4-메틸머캅토페닐, 2-, 3- 및 4-할로페닐(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-비스카복시에틸페닐, 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-디할로페닐(2,4-디플루오로페닐 및 3,5-디플루오로페닐을 포함), 2-, 3- 및 4-할로알킬페닐(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-할로알킬벤질(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 피리디닐(C_{1-4} 알킬);



; 2-카복실페닐의 C_4-C_8 에스테르; 및 할로젠, C_1-C_{12} 알콕시 (메톡시 및 에톡시를 포함), 시아노, 니트로, OH, C_1-C_{12} 할로알킬 (1 내지 6개의 할로젠 원자; $-CH_2CCl_3$ 을 포함), C_1-C_{12} 알킬(메틸 및 에틸 포함), C_2-C_{12} 알케닐 또는 C_2-C_{12} 알키닐 중에서 선택된 1 내지 2개의 원자 또는 기, 3 내지 5개의 할로젠 원자에 의하여 아릴 부분에 치환된 C_1-C_4 알킬렌- C_3-C_6 아릴(벤질, $-CH_2$ -피롤릴, $-CH_2$ -티에닐, $-CH_2$ -이미다졸릴, $-CH_2$ -옥사졸릴, $-CH_2$ -이소옥사졸릴, $-CH_2$ -티아졸릴, $-CH_2$ -이소티아졸릴, $-CH_2$ -피라졸릴, $-CH_2$ -피리디닐 및 $-CH_2$ -피리미디닐을 포함); 알콕시 에틸 [$-CH_2-CH_2-O-CH_3$ (메톡시 에틸)을 포함하는 C_1-C_6 알킬]; 아릴기에서 설명된 기, 특히 OH에 의해서 또는 1 내지 3개의 할로젠 원자에 의해서 치환된 알킬($-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_5CH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$ 및 $-CH_2CCl_3$ 을



포함); -N-2-프로필몰포리노, 2,3-디하이드로-6-하이드록시인텐, 세사몰, 카테콜 모노에스테르, $-CH_2-C(O)-N(R^1)_2$, $-CH_2-S(O)(R^1)$, $-CH_2-S(O)_2(R^1)$, $-CH_2-CH(OC(O)CH_2R^1)-CH_2(OC(O)CH_2R^1)$, 콜레스테릴, 엔올피

루베이트 ($\text{HOOC}-\text{C}(=\text{CH}_2)-$), 글리세롤이고;

[0094] 5 또는 6개의 탄소 단당류, 이당류 또는 올리고당류 (3 내지 9개의 단당류 잔기)이고;

[0095] 트리글리세라이드 예컨대, 트리글리세라이드의 글리세릴 산소를 통해 모화합물의 아실에 결합된 α -D- β -디글리세라이드 (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 지방산임)이고;

[0096] 인지질의 포스페이트를 통해 카복실기에 결합된 인지질;

[0097] 프탈리딜(Clayton 외, *Antimicrob. Agents Chemo.* (1974) 5(6):670-671의 도 1에 보임);

[0098] 고리 카보네이트, 예컨대 (5-R_d-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일) 메틸 에스테르 (Sakamoto 외, *Chem. Pharm. Bull.*



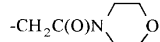
를 포함한다.

[0099] 본 발명의 화합물의 하이드록실기는 WO 94/21604에서 개시된 III, IV 또는 V 기 중 하나에 의하여 또는 이소프로필에 의하여 임의로 치환된다.

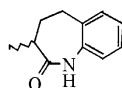
[0100] 표 A에서는 예컨대 산소를 통해 $-C(O)O-$ 및 $-P(O)(O-)_2$ 와 결합할 수 있는 보호기 에스테르 부분의 예를 열거한다. 또한 $-C(O)-$ 또는 $-P(O)_2$ 에 직접 결합된 여러개의 아미테이트를 나타낸다. 구조 1-5, 8-10 및 16, 17, 19-22의 에스테르는 유리 하이드록실을 갖는 본 발명의 화합물을 대응하는 할로겐화물(염화물 또는 아실 염화물 등) 및 N,N-디시클로헥실-N-몰포린 카복사미딘 (또는 다른 염기 예컨대, DBU, 트리에틸아민, $CsCO_3$, N,N-디메틸아닐린 등)과 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 다른 활성화된 포스포네이트)와 반응시켜 합성된다.

표 A

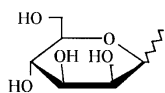
- | | |
|--|--|
| 1. $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_1)_2^*$ | 10. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ |
| 2. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})(\text{R}_1)$ | 11. $-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$ |
| 3. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2(\text{R}_1)$ | 12. $-\text{C}_6\text{H}_5$ |
| 4. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ | 13. $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| 5. 3-콜레스테릴 | 14. $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| 6. 3-피리딜 | 15. $-\text{NHR}_1$ |
| 7. N-에틸몰포리노 | 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. |



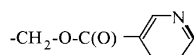
21.



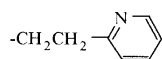
22.



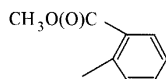
23.



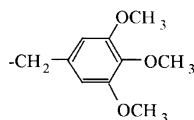
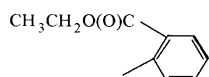
24.



25.



26.



[0101]

[0102]

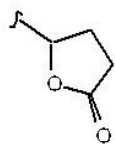
- 키랄 중심은 (R), (S) 또는 라세메이트이다.

[0103]

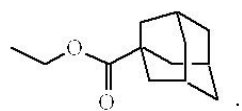
본 발명에서 사용하기에 적합한 다른 에스테르는 EP 632048에 설명되어 있다.

[0104]

보호기는 또한 선작용성 (profunctionality)을 형성하는 "이중 에스테르"를 포함한다. 예컨대, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$,



$-\text{CH}_2\text{SCOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 또는 (산성기의 산소에 결합된) 구조 $-\text{CH}(\text{R}^1 \text{ 또는 } \text{W}^5)\text{O}((\text{CO})\text{R}^{37})$ 또는 $-\text{CH}(\text{R}^1 \text{ 또는 } \text{W}^5)((\text{CO})\text{OR}^{38})$ 의 알킬- 또는 아릴-아실옥시알킬기로서, 여기서 R^{37} 및 R^{38} 은 알킬, 아릴 또는 알킬아릴기이다 (미국 특허 제4968788호 참조). 종종 R^{37} 및 R^{38} 은 벌크 기, 예컨대, 분지형 알킬, 오르소 치환 아릴, 메타 치환 아릴 또는 그들의 조합이며, 탄소 원자가 1 내지 6개인 노말, 2차, 이소- 및 3차 알킬을 포함한다. 예로는, 피발로일옥시메틸기가 있다. 이들은 경구 투여용 전구체에 특히 사용된다. 이러한 유용한 보호기의 예에는 알킬아실옥시메틸 에스테르 및 그들의 유도체가 있으며, 여기에는 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$,



$-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{10}\text{H}_{15}$,

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_{11}$,

$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$,

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{10}\text{H}_{15}$,

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 및 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 가 포함된다.

- [0105] 일부 실시 상태에서, 보호된 산성기는 산성기의 에스테르이며 하이드록실 함유 작용기의 잔기이다. 다른 실시 상태에서, 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, 폴리펩티드 또는 아릴 알코올의 잔기가 특히 관심의 대상이 된다. 전형적인 아미노산, 폴리펩티드 및 카복실-에스테르화 아미노산 잔기는 WO 95/07920의 11 내지 18쪽 및 관련 부분에 L1 또는 L2기로 설명되어 있다. WO 95/07920에서는 포스폰산의 아미데이트를 개시하였으나, 이는 이러한 아미데이트가 여기 설명된 어떠한 산기 및 WO 95/07920에 설명된 아미노산 잔기에 의해 형성될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0106] 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 89-93쪽 (R^{31} 또는 R^{35} 에서), 105쪽의 표 및 21-23쪽에서 (R로서) 정의되어 있다. 치환되지 않은 아릴, 예컨대 페닐 또는 벤질과 같은 아릴알킬, 또는 하이드록시-, 할로-, 알콕시-, 카복시- 및/또는 알킬에스테르카복시-치환 아릴 또는 알킬아릴, 특히 페닐, 오르소-에톡시페닐 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬에스테르카복시페닐(살리실레이트 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬에스테르)의 에스테르가 특히 관심의 대상이다.
- [0107] 특히 WO 95/07920의 에스테르 또는 아마이드를 사용하는 경우, 보호된 산성기는 경구 투여용 전구체로서 유용하다. 그러나, 본 발명의 화합물이 효과적으로 경구 투여되기 위하여 산성기를 보호하는 것이 필수적인 것은 아니다. 보호된 기, 특히 아미노산 아미데이트 또는 치환 및 비치환 아릴 에스테르 등을 가진 본 발명의 화합물을 전신 또는 경구 투여하는 경우, 이들은 생체 내에서 가수분해되어 유리산을 생성할 수 있다.
- [0108] 한개 이상의 산성 하이드록실기가 보호된다. 한개 이상의 산성 하이드록실기가 보호되는 경우, 동일 또는 서로 다른 보호기가 사용되는데, 예컨대, 에스테르는 다르거나 또는 동일할 수 있으며 또는 혼합 아미데이트 및 에스테르가 사용될 수 있다.
- [0109] Greene (14-118쪽)에 설명된 전형적인 하이드록시 보호기에는 치환 메틸 및 알킬 에테르, 치환 벤질 에테르, 실릴 에테르, 술폰산 에스테르를 포함하는 에스테르 및 카보네이트가 포함된다. 예컨대:
- [0110] • 에테르 (메틸, *t*-부틸, 알릴)이고;
- [0111] • 치환 메틸 에테르 (메톡시메틸, 메틸티오메틸, *t*-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸, 벤질옥시메틸, *p*-메톡시벤질옥시메틸, (4-메톡시페녹시)메틸, 구아니아콜메틸, *t*-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸, 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 테트라하이드로피라닐, 3-브로모테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로프티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라하이드로피라닐, 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐, 4-메톡시테트라하이드로프티오피라닐 *S,S*-디옥시도, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일, 1,4-디옥산-2-일, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타하이드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일))이고;
- [0112] • 치환 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-(페닐세레닐)에틸,
- [0113] • *p*-클로로페닐, *p*-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질)이고;
- [0114] • 치환 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'*-디니트로벤조하이드릴, 5-디벤조수메틸, 트리페닐메틸, α -나프틸디페닐메틸, *p*-메톡시페닐디페닐메틸, 디(*p*-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(*p*-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페닐옥시)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*-디옥시도)이고;
- [0115] • 실릴 에테르 (트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸트렉실실릴, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-*p*-크실릴실릴, 트리페닐실릴,

디페닐메틸실릴, *t*-부틸메톡시페닐실릴)이고;

[0116] • 에스테르 (포메이트, 벤조일포메이트, 아세테이트, 코로아세테이트, 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;

[0117] • 카보네이트 (메틸, 9-플루오레닐메틸, 에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(페닐술포닐)에틸, 2-(트리페닐포스포니오)에틸, 이소부틸, 비닐, 알릴, *p*-니트로페닐, 벤질, *p*-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, *o*-니트로벤질, *p*-니트로벤질, *S*-벤질 티오카보네이트, 4-에톡시-1-나프틸, 메틸 디티오카보네이트)이고;

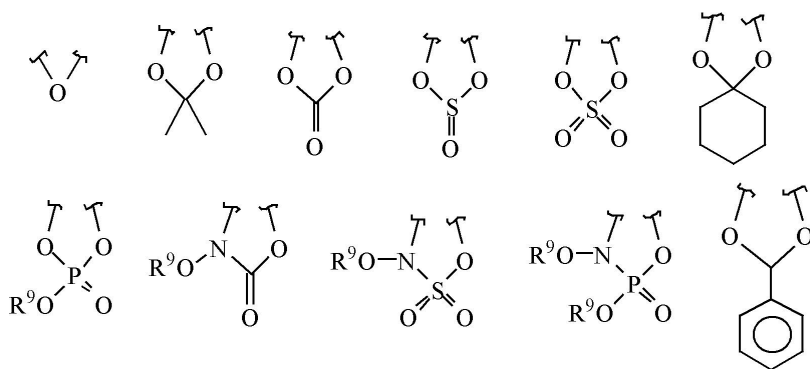
[0118] • 보조 분해기 (2-아이오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, *o*-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포밀벤젠술포네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸 카보네이트, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트)이고; 기타 에스테르 (2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시네이트, (*E*)-2-메틸-2-부테노에이트(티그로에이트), *o*-(메톡시카보닐)벤조에이트, *p*-폴리-벤조에이트, α -나프토에이트, 니트레이트, 알킬 *N,N,N',N'*-테트라메틸포스포로디아미데이트, *N*-페닐카바메이트, 보레이트, 디메틸포스포노티오일, 2,4-디니트로페닐술포네이트)이고; 및

[0119] • 술포네이트 (술포에이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 벤질술포네이트, 토실레이트)이다.

[0120] 전형적인 1,2-디올 보호기 (그러므로, 일반적으로 두개의 OH기가 보호작용기에 함께 결합됨)가 Greene의 118-142쪽에 설명되었으며, 여기에는 고리 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; 고리 오르소 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*-부틸실릴렌기, 1,3-(1,1,3,3-테트라이소프로필디실록사닐리덴) 및 테트라-*t*-부톡시디실록산-1,3-디일리덴), 고리 카보네이트, 고리 보로네이트, 에틸 보로네이트 및 페닐 보로네이트가 포함된다.

[0121] 더 전형적으로는 1,2-디올 보호기에는 표 B에 제시한 것들이 포함된다. 더 전형인 것으로는, 에폭사이드, 아세토나이드, 고리 케탈 및 아릴 아세탈이 포함된다.

표 B



[0122]

[0123] 여기서 R⁹은 C₁-C₆ 알킬이다.

[0124] 아미노 보호기

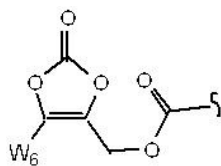
[0125] 다른 1개의 보호기 군에는 Greene 315-385쪽에서 설명된 전형적인 아미노 보호기가 포함되며 다음의 것들을 포

함한다.

- [0126] • 카바메이트: (메틸 및 에틸, 9-플루오레닐메틸, 9(2-술포)플루오레닐메틸, 9-(2,7-디브로모)플루오레닐메틸, 2,7-디-*t*-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라하이드로티옥산틸)]메틸, 4-메톡시펜아실)이고;
- [0127] • 치환 에틸: (2,2,2-트리코로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-페닐에틸, 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸, 1,1-디메틸-2-할로에틸, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸, 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸, 1-메틸-1-(4-바이페닐틸)에틸, 1-(3,5-디-*t*-부틸페닐)-1-메틸에틸, 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸, 2-(*N,N*-디시클로헥실카복스아미도)에틸, *t*-부틸, 1-아다만틸, 비닐, 알릴, 1-이소프로필알릴, 신나밀, 4-니트로신나밀, 8-퀴놀릴, *N*-하이드록시피페리딘, 알킬디티오, 벤질, *p*-메톡시벤질, *p*-니트로벤질, *p*-브로모벤질, *p*-클로로벤질, 2,4-디클로로벤질, 4-메틸설퍼닐벤질, 9-안트릴메틸, 디페닐메틸)이고;
- [0128] • 보조 분해기: (2-메틸티오에틸, 2-메틸술포닐에틸, 2-(*p*-톨루엔술포닐)에틸, [2-(1,3-디티아닐)]메틸, 4-메틸티오펜, 2,4-디메틸티오펜, 2-포스포니오에틸, 2-트리페닐포스포니오이소프로필, 1,1-디메틸-2-시아노에틸, *m*-코로-*p*-아실옥시벤질, *p*-(디하이드록시보릴)벤질, 5-벤즈이소옥사졸릴메틸, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸)이고;
- [0129] • 광분해성기: (*m*-니트로페닐, 3,5-디메톡시벤질, *o*-니트로벤질, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질, 페닐(*o*-니트로페닐)메틸)이고; 요소-형 유도체 (페노티아지닐-(10)-카보닐, *N'*-*p*-톨루엔술포닐아미노카보닐, *N'*-페닐아미노티오카보닐)이고;
- [0130] • 기타 카바메이트: (*t*-아밀, *S*-벤질 티오카바메이트, *p*-시아노벤질, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로프로필메틸, *p*-데실옥시벤질, 디이소프로필메틸, 2,2-디메톡시카보닐비닐, *o*-(*N,N*-디메틸카복스아미도)벤질, 1,1-디메틸-3-(*N,N*-디메틸카복스아미도)프로필, 1,1-디메틸프로피닐, 디(2-피리딜)메틸, 2-푸라닐메틸, 2-아이오도에틸, 이소보닐, 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;
- [0131] • 아마이드: (*N*-포밀, *N*-아세틸, *N*-코로아세틸, *N*-트리코로아세틸, *N*-트리플루오로아세틸, *N*-페닐아세틸, *N*-3-페닐프로피오닐, *N*-피콜리노일, *N*-3-피리딜카복스아미드, *N*-벤조일페닐알라닐, *N*-벤조일, *N*-*p*-페닐벤조일)이고;
- [0132] • 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-클로로부틸, *N*-3-메틸-3-니트로부틸, *N*-*o*-니트로신나모일, *N*-아세틸메티오닌, *N*-*o*-니트로벤조일, *N*-*o*-(벤조일옥시메틸)벤조일, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온)이고;
- [0133] • 고리 이미드 유도체: (*N*-프탈이미드, *N*-디티아숙시노일, *N*-2,3-디페닐말레오일, *N*-2,5-디메틸피롤, *N*-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로펜탄 부가물, 5-치환 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환 3,5-디니트로-4-피리도닐)이고;
- [0134] • *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), 4차 암모늄 염, *N*-벤질, *N*-디(4-메톡시페닐)메틸, *N*-5-디벤조수메틸, *N*-트리페닐메틸, *N*-(4-메톡시페닐)디페닐메틸, *N*-9-페닐플루오레닐, *N*-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌, *N*-페로세닐메틸, *N*-2-피콜릴아민 *N'*-옥사이드)이고;
- [0135] • 이민 유도체: (*N*-1,1-디메틸티오메틸렌, *N*-벤질리덴, *N*-*p*-메톡시벤질리덴, *N*-디페닐메틸렌, *N*-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌, *N*,(*N'*,*N'*-디메틸아미노)메틸렌, *N*,*N'*-이소프로필리덴, *N*-*p*-니트로벤질리덴, *N*-살리실리덴, *N*-5-클로로살리실리덴, *N*-(5-클로로-2-하이드록시페닐)페닐메틸렌, *N*-시클로헥실리덴)이고;

- [0136] • 엔아민 유도체: (*N*-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐))이고;
- [0137] • *N*-금속 유도체 (*N*-보란 유도체, *N*-디페닐보린산 유도체, *N*-[페닐(펜타카보닐크롬- 또는 -텅스텐)]카베닐, *N*-구리 또는 *N*-아연 킬레이트)이고;
- [0138] • *N*-N 유도체: (*N*-니트로, *N*-니트로소, *N*-옥사이드)이고;
- [0139] • *N*-P 유도체: (*N*-디페닐포스포닐, *N*-디메틸티오포스포닐, *N*-디페닐티오포스포닐, *N*-디알킬 포스포릴, *N*-디벤질 포스포릴, *N*-디페닐 포스포릴)이고;
- [0140] • *N*-Si 유도체, *N*-S 유도체 및 *N*-술페닐 유도체: (*N*-벤젠술페닐, *N*-*o*-니트로벤젠술페닐, *N*-2,4-디니트로벤젠술페닐, *N*-펜타클로로벤젠술페닐, *N*-2-니트로-4-메톡시벤젠술페닐, *N*-트리페닐메틸술페닐, *N*-3-니트로피리딘술페닐)이고; *N*-술포닐 유도체 (*N*-*p*-톨루엔술포닐, *N*-벤젠술포닐, *N*-2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠술포닐, *N*-2,2,4,6-트리메톡시벤젠술포닐, *N*-2,6-디메틸-4-메톡시벤젠술포닐, *N*-펜타메틸벤젠술포닐, *N*-2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠술포닐, *N*-4-메톡시벤젠술포닐, *N*-2,4,6-트리메틸벤젠술포닐, *N*-2,6-디메톡시-4-메틸벤젠술포닐, *N*-2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-술포닐, *N*-메탄술포닐, *N*- β -트리메틸실릴에탄술포닐, *N*-9-안트라센술포닐, *N*-4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠술포닐, *N*-벤질술포닐, *N*-트리플루오로메틸술포닐, *N*-펜아실술포닐)이다.

[0141] 더 전형적으로, 보호된 아미노기는 카바메이트 및 아마이드를 포함하며, 더욱 더 전형적인 것으로는 -NHC(O)R^1 또는 $\text{-N=CR}^1\text{N(R}^1)_2$ 가 포함된다. 아미노 또는 $\text{-NH(R}^5)$ 의 전구체로 유용한 다른 1개의 보호기는:



[0142] 이다.

[0143] 예컨대, Alexander, J. 외. (1996) *J. Med. Chem.* 39:480-486 참조.

[0144] 아미노산 및 폴리펩티드 보호기 및 컨주게이트

[0145] 본 발명의 화합물의 아미노산 또는 폴리펩티드 보호기는 구조 $\text{R}^{15}\text{NHCH(R}^{16})\text{C(O)-}$ 를 갖는데, 여기서 R^{15} 는 H, 아미노산 또는 폴리펩티드 잔기 또는 R^5 이고, R^{16} 은 이하에 정의된다.

[0146] R^{16} 은 저급 알킬, 또는 아미노, 카복실, 아마이드, 카복실 에스테르, 하이드록실, $\text{C}_6\text{-C}_7$ 아릴, 구아니디닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 술프하이드릴, 술폭사이드 및/또는 알킬포스페이트에 의하여 치환된, 저급 알킬 ($\text{C}_1\text{-C}_6$)이다. R^{10} 은 또한 아미노산 α N과 함께 프롤린 잔기 ($\text{R}^{10} = \text{-CH}_2)_3\text{-}$)를 형성하기도 한다. 그러나, R^{10} 은 일반적으로, 예컨대, H, -CH_3 , $\text{-CH(CH}_3)_2$, $\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3)_2$, $\text{-CHCH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-S-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{OH}$, -CH(OH)-CH_3 , $\text{-CH}_2\text{-SH}$, $\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $\text{-CH}_2\text{-CO-NH}_2$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-NH}_2$, $\text{-CH}_2\text{-COOH}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$, $\text{-(CH}_2)_4\text{-NH}_2$ 및 $\text{-(CH}_2)_3\text{-NH-C(NH}_2)_2\text{-NH}_2$ 등의 천연 아미노산의 측쇄기이다. R^{10} 은 또한 1-구아니디노프로프-3-일, 벤질, 4-하이드록시벤질, 이미다졸-4-일, 인돌-3-일, 메톡시페닐 및 에톡시페닐을 포함하기도 한다.

[0147] 다른 1개의 보호기 군에는 아미노 함유 화합물의 잔기, 특히 아미노산, 폴리펩티드, 보호기, $\text{-NHSO}_2\text{R}$, NHC(O)R , -N(R)_2 , NH_2 또는 -NH(R)(H) 를 포함함으로써, 여기서 예컨대, 카복실산은 아민과 반응하여, 즉, 커플링되어 C(O)NR_2 와 같이 아마이드를 형성한다. 포스포산은 아민과 반응하여 $\text{-P(O)(OR)(NR}_2)$ 인 포스포아미데이트를 형성한다.

[0148] 일반적으로, 아미노산은 $\text{R}^{17}\text{C(O)CH(R}^{16})\text{NH-}$ 구조를 가진다. 여기서 R^{17} 는 -OH , -OR , 아미노산 또는 폴리펩티드 잔기이다. 아미노산은 저분자량 화합물로서, 약 1000 MW 미만이며, 이들은 적어도 한개의 아미노 또는 이미노기 및 적어도 한개의 카복실기를 포함한다. 일반적으로 아미노산은 자연에서 찾을 수 있다. 다시 말해, 생물학적

물질 예컨대, 박테리아 또는 다른 미생물, 식물, 동물 또는 인간에서 검출될 수 있다. 적합한 아미노산은 전형적으로 알파 아미노산, 다시 말해, 단일 치환 또는 비치환 알파 탄소 원자에 의해 한개의 카복실기의 탄소 원자로부터 분리된 한개의 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 술포하이드릴 또는 구아니디노 치환기를 함유하지 않는다.

[0149] 천연 아미노산 잔기는 식물, 동물 또는 미생물, 특히 그들의 단백질 내에서 생래적으로 존재하는 잔기이다. 가장 전형적으로, 폴리펩티드는 실질적으로 이러한 천연아미노산 잔기로 구성될 것이다. 이러한 아미노산에는 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 메티오닌, 글루탐산, 아스파르트산, 리신, 하이드록시리신, 아르기닌, 히스티딘, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 프롤린, 아스파라긴, 글루타민 및 하이드록시프롤린이 있다. 추가로, 인공 아미노산, 예컨대, 발라닌, 페닐글리신 및 호모아르기닌이 또한 포함된다. 일반적으로 접하게 되는, 유전자가 암호화되지 않은 아미노산이 또한 본 발명에 사용될 수 있다. 본 발명에 사용되는 모든 아미노산은 D- 또는 L-형 광학 이성질체일 수 있다. 또한, 다른 펩티도미메틱도 역시 본 발명에 유용하다. 일반적인 개관을 위해서는, Spatola, A. F., Chemistry and Biochemistry of Amino acids, Peptides and Proteins, B. Weinstein, eds., Marcel Dekker, New York, p. 267 (1983)를 참조할 수 있다.

[0150] 보호기가 단일 아미노산 잔기 또는 폴리펩티드인 경우, 이들은 본 발명의 화합물의 치환기 A^1 , A^2 또는 A^3 의 R^3 에서 임의로 치환된다. 이러한 컨주게이트는 아미노산의 카복실기 (또는 예컨대, 폴리펩티드의 C-말단 아미노산) 간의 아마이드 결합의 형성에 의해 생성된다. 이와 유사하게, 컨주게이트는 아미노산 또는 폴리펩티드의 R^3 및 아미노기 사이에서 형성된다. 일반적으로, 한개 이상의 가능한 위치에 아미노산을 도입하는 것은 본 발명의 범위 내이지만, 전술한 바와 같이 모분자 내의 임의의 부위 중에서 단 한개 만이 전술한 아미노산으로 아마이드화된다. 일반적으로, R^3 의 카복실기는 아미노산으로 아마이드화된다. 일반적으로, 아미노산의 α -아미노 또는 α -카복실기나 폴리펩티드의 말단 아미노 또는 카복실기는 모 작용기에 결합되어 있다, 다시 말해, 아미노산 측쇄 내의 카복실 또는 아미노기는, 일반적으로, (이하에 추가로 설명될 컨주게이트의 합성 과정에서 이러한 기가 보호될 필요가 있더라도) 모화합물과 아마이드 결합을 형성하는데 사용되지 않는다.

[0151] 아미노산 또는 폴리펩티드의 카복실 함유 측쇄에 관해서, 카복실기는 임의로, 예컨대, R^1 에 의해 차단되거나, R^5 로 에스테르화 또는 아마이드화된다. 이와 유사하게, 아미노 측쇄 R^{16} 는 임의로, R^1 에 의해 차단되거나 또는 R^5 에 의하여 치환된다.

[0152] 모분자에 결합한 에스테르 또는 아마이드와 같이, 측쇄 아미노기 또는 카복실기와 결합한 이러한 에스테르 또는 아마이드는 생체 내 또는 시험관 내에서 산성 (pH <3) 또는 염기성 (pH >10) 조건 하에서 임의로 가수분해될 수 있다. 임의로, 이들은 인간의 위장관 내에서 실질적으로 안정하나, 혈액 또는 세포 내의 환경에서 효소적으로 가수분해된다. 에스테르 또는 아미노산 또는 폴리펩티드 아마이드는 또한 유리 아미노 또는 카복실기를 함유하는 모분자의 제조를 위한 중간체로서 유용하다. 모화합물의 유리 산 또는 염기는, 예컨대, 공지의 가수분해 방법에 의해, 본 발명의 에스테르 또는 아미노산 또는 폴리펩티드 컨주게이트로부터 손쉽게 형성된다.

[0153] 아미노산 잔기에 한개 이상의 키랄 중심이 있다면, D, L, 메소, 트레오 또는 에리스로(적절하다면) 라세메이트, 스케일메이트 또는 그들의 혼합물 등의 어느 것도 사용될 수 있다. 일반적으로, 중간체가 비효소적으로 가수분해된다면 (아미드가 유리 산 또는 유리 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, 아미노산 또는 디펩티드 수송계에 의해 위장관 내에 더 효율적으로 수송되기 때문이다.

[0154] 잔기가 R^x 또는 R^y 로 표시된 적합한 아미노산의 예에는 다음이 포함된다:

[0155] 글리신;

[0156] 아미노폴리카복실산, 예컨대, 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-아미노수베르산 및 2-아미노세박산;

[0157] 글루타민 및 아스파라긴 등의 아미노산 아마이드;

- [0158] 아르기닌, 리신, β -아미노알라닌, γ -아미노부티린, 오르니틴, 시트룰린, 호모아르기닌, 호모시트룰린, 하이드록시리신, 알로하이드록실린 및 디아미노부티르산 등의 폴리아미노- 또는 폴리염기-모노카복실산;
- [0159] 히스티딘 등의 다른 염기 아미노산 잔기;
- [0160] 디아미노 디카복실산, 예컨대, α, α' -디아미노숙신산, α, α' -디아미노글루타르산, α, α' -디아미노아디프산, α, α' -디아미노피렐산, α, α' -디아미노- β -하이드록시피렐산, α, α' -디아미노수베르산, α, α' -디아미노아젤라산 및 α, α' -디아미노세박산;
- [0161] 이미노산, 예컨대, 프롤린, 하이드록시프롤린, 알로하이드록시프롤린, γ -메틸프롤린, 피페콜산, 5-하이드록시피페콜산 및 아세티딘-2-카복실산;
- [0162] 모노- 또는 디-알킬 (전형적으로 C_1 - C_8 분지형 또는 노말) 아미노산, 예컨대, 알라닌, 발린, 류신, 알릴글리신, 부티린, 노르발린, 노르류신, 헵타린, 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 -아미노디이소아밀아세트산, α -메틸아스파르트산, α -메틸글루탐산, 1-아미노시클로프로판-1-카복실산, 이소류신, 알로이소류신, tert-류신, β -메틸트립토판 및 α -아미노- β -에틸- β -페닐프로피온산;
- [0163] β -페닐세리닐;
- [0164] 지방족 α -아미노- β -하이드록시산, 예컨대, 세린, β -하이드록시류신, β -하이드록시노르류신, β -하이드록시노르발린 및 α -아미노- β -하이드록시스테아르산;
- [0165] α -아미노, α -, γ -, δ - 또는 ε -하이드록시산, 예컨대, 호모세린, δ -하이드록시노르발린, γ -하이드록시노르발린 및 ε -하이드록시노르류신 잔기; 카나빈 및 카나린; γ -하이드록시오르니틴;
- [0166] 2-헥소사민산, 예컨대 D-글루코사민산 또는 D-갈락토사민산;
- [0167] α -아미노- β -티올, 예컨대, 페니실아민, β -티올노르발린 또는 β -티올부티린;
- [0168] 시스테인을 포함하는, 다른 황 함유 아미노산 잔기; 호모시스틴, β -페닐메티오닌, 메티오닌, S-알릴-L-시스테인 술폭사이드, 2-티올히스티딘, 시스타티오닌 및 시스테인 또는 호모시스테인의 티올에테르;
- [0169] 페닐알라닌, 트립토판 및 고리 치환 α -아미노산 예컨대, 페닐- 또는 시클로헥실아미노산 α -아미노페닐아세트산, α -아미노시클로헥실아세트산 및 α -아미노- β -시클로헥실프로피온산; 아릴, 저급 알킬, 하이드록시, 구아니디노, 옥시알킬에테르, 니트로, 황 또는 할로젠에 의하여 치환된 페닐 (예컨대, 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-, 티에닐-, 피리딜-, 피리미디닐-, 푸리닐- 또는 나프틸-알라닌; 및 키누레닌, 3-하이드록시키누레닌, 2-하이드록시트립토판 및 4-카복실트립토판을 포함하는 트립토판 유사체 및 그 유도체;
- [0170] 사르코신 (N-메틸글리신), N-벤질글리신, N-메틸알라닌, N-벤질알라닌, N-메틸페닐알라닌, N-벤질페닐알라닌, N-메틸발린 및 N-벤질발린을 포함하는 α -아미노 치환 아미노산; 및
- [0171] 세린, 트레오닌, 알로트레오닌, 포스포세린 및 포스포트레오닌을 포함하는 α -하이드록시 및 치환 α -하이드록시 아미노산.
- [0172] 폴리펩티드는 아미드 결합에 의해 한개의 아미노산 단량체의 카복실기가 인접 아미노산 단량체의 아미노 또는 이미노기에 결합된 아미노산의 중합체이다. 폴리펩티드에는 디펩티드, 저분자량 폴리펩티드 (약 1500-5000 MW) 및 단백질이 포함된다. 단백질은 3, 5, 10, 50, 75, 100 또는 그 이상의 잔기를 임의로 함유하며, 적합하게는 실질적으로 인간, 동물, 식물 또는 미생물 단백질과 서열이 동일한 것이다. 이들은 효소 (예컨대, 하이드로젠 페록시다아제) 및 면역 반응을 일으키는 면역원, 예컨대, KLH, 또는 항체 또는 단백질의 타입 등을 포함한다. 폴리펩티드의 특성 및 정제는 매우 다양하다.
- [0173] 폴리펩티드 아미데이트는 폴리펩티드 (투여된 동물 내에서 이들이 면역원이 아닌 경우)에 대하여, 또는 본 발명 화합물의 나머지 부분 상의 항원 결정 인자 (epitope)에 대하여 항체를 형성시키는 면역원으로 유용하다.
- [0174] 모체 비펩티드 화합물과 결합할 수 있는 항체는 예컨대, 모화합물의 진단 또는 제조에 있어서, 혼합물로부터 모

화합물을 분리하는데 사용된다. 모화합물 및 폴리펩티드의 켄주게이트는, 일반적으로, 유사종 동물의 폴리펩티드보다 더 면역원적이며, 그러므로 이에 대한 항체 형성을 촉진함으로써 폴리펩티드를 더 면역원적으로 만든다. 따라서, 폴리펩티드 또는 단백질은 항체를 형성하기 위해서 전형적으로 사용하는 동물, 예컨대, 토끼, 마우스, 말 또는 레트의 체내에서 면역원이 될 필요는 없다. 그러나 최종 생성물 켄주게이트는 적어도 한 종의 상기 동물에서 면역원적이어야만 한다. 폴리펩티드는 산성 헤테로 원자에 인접한 첫번째 및 두번째 잔기 사이의 펩티드 결합에서 펩티드 분해 효소 절단 부위를 임의로 포함할 수 있다. 이러한 절단 부위는 효소 인식 구조에 의해 측면에 위치한다. 예컨대, 잔기의 특정 서열은 펩티드 분해 효소에 의해 인식된다.

[0175] 본 발명의 폴리펩티드 켄주게이트의 분해를 위한 펩티드 분해 효소가 잘 알려져 있으며, 특히, 카복실 펩티다아제를 포함한다.

[0176] 카복시펩티다아제는 C-말단 잔기를 제거함으로써 폴리펩티드를 분해하며, 특정 C-말단 서열의 많은 경우에 있어서 특이적이다. 이러한 효소 및 그들의 기질에 대한 조건이 일반적으로 잘 알려져 있다. 예컨대, (잔기 및 유리 카복실 종단의 주어진 한쌍을 가진) 디펩티드는 그들의 α -아미노기를 통하여 본 발명의 화합물의 인 또는 탄소 원자와 공유 결합되어 있다. 실시 상태에서, W_1 는 포스포네이트라면, 펩티드는 적절한 펩티드 분해 효소에 의해 절단되어 인접 아미노산 잔기의 카복실을 이탈시켜 자동적 촉매반응으로 포스포노아미데이트 결합을 절단시킬 것으로 기대된다.

[0177] (그들의 단일 문자 코드로 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, II, 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.

[0178] 트리펩티드 잔기도 역시 보호기로서 유용하다. 포스포네이트기가 보호될 경우, 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 수소임)은 루미날 카복실펩티다아제에 의해 절단되어 유리 카복실기를 가진 X^4 가 된다, 이는 차례로 자동적인 촉매 반응에 의해 포스포노아미데이트 결합을 절단하게 된다. X^5 의 카복실기는, 임의로, 벤질로 에스테르화된다.

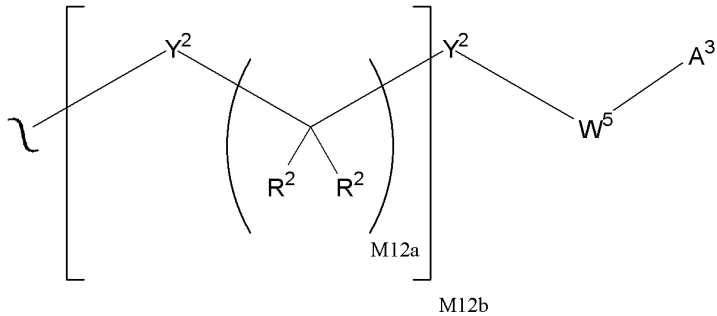
[0179] 디펩티드 또는 트리펩티드 류는 공지의 수송 특성 및/또는 장 점막 또는 다른 세포 유형으로의 전달에 영향을 미칠 수 있는 펩티다아제에 대한 감수성에 기초하여 선택될 수 있다. α -아미노기가 없는 디펩티드 및 트리펩티드는 장 점막 세포의 용모 경계막에서 발견되는 펩티드 전달체를 위한 수송 기질이 된다(Bai, J.P.F., (1992) *Pharm Res.* 9:969-978). 수송 능력이 있는 펩티드는 그러므로 아미데이트 화합물의 생물학적 이용 가능성을 증진시키는데 이용될 수 있다. D 배열 상태의 한개 이상의 아미노산을 가지는 디- 또는 트리펩티드는 또한 펩티드 전달과 양립성이며, 본 발명의 아미데이트 화합물에서 활용될 수 있다. D 배열의 아미노산은 아미노펩티다아제 N과 같은 용모 경계에 통상적인 프로테아제에 의하여 가수분해에 대한 디- 또는 트리펩티드의 감수성을 저하시키기 위해 사용될 수 있다. 또한, 디- 또는 트리펩티드는, 임의로, 장 내막에서 발견되는 프로테아제에 의한 가수분해에 대한 그들의 상대적 내성에 기초하여 선택된다. 예컨대, asp 및/또는 glu가 부족한 트리펩티드 또는 폴리펩티드는 아미노펩티다아제 A에 있어서 불량한 기질이며, 소수성 아미노산 (leu, tyr, phe, val, trp)의 N-말단 부위의 아미노산 잔기가 없는 디- 또는 트리펩티드는 엔도펩티다아제에 대하여 불량한 기질이며, 유리 카

복합 말단의 끝에서 두번째 위치에 있는 전구 잔기가 없는 펩티드는 카복실펩티다아제 P에 대하여 불량한 기질이다. 이와 유사한 고려 사항들이 세포질, 신장, 간, 혈청 또는 다른 펩티다아제에 의한 가수분해에 상대적으로 내성이 있거나, 또는 상대적으로 민감한 펩티드를 선택하기 위하여 적용될 수 있다. 이와 같이 잘 절단되지 않는 폴리펩티드 아미데이트는 면역원이 되거나, 면역원을 생성하기 위하여 단백질에 결합하기에 유용하다.

[0180] 본 발명의 특정 실시 상태

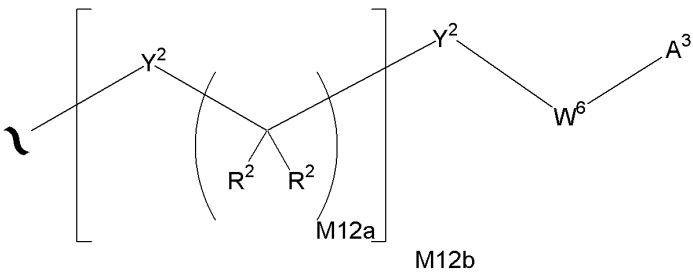
[0181] 본원에서 설명된 본 발명의 특정 실시 상태 뿐 아니라 라디칼, 치환기 및 범위의 특정 값은 단지 예시일 뿐이며; 이들은 다른 정의된 값 또는 정의된 범위 내의 다른 값을 배제하는 것은 아니다.

[0182] 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서 A^1 은 다음 화학식이다:



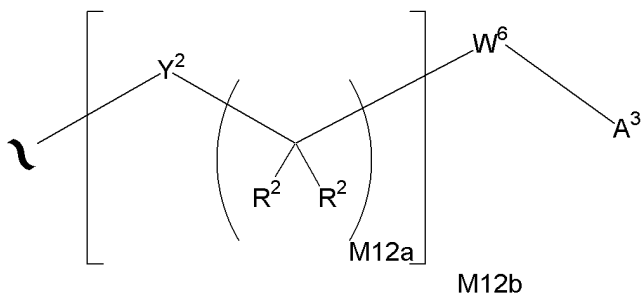
[0183]

[0184] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^1 은 다음 화학식이다:



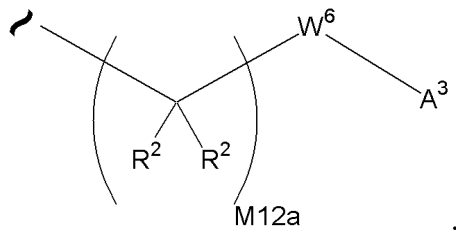
[0185]

[0186] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^1 은 다음 화학식이다:



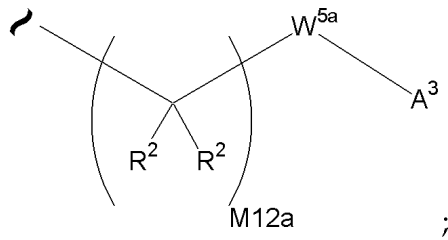
[0187]

[0188] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^1 은 다음 화학식이다:



[0189]

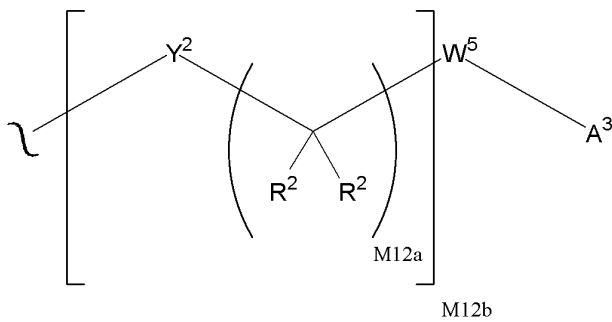
[0190] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^1 은 다음 화학식이다:



[0191]

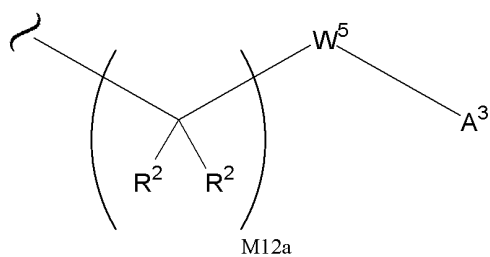
[0192] 및 W^{5a} 는 카보 고리 또는 헤테로 고리인데, 여기서 W^{5a} 는 독립적으로 0 또는 1개의 R^2 기에 의하여 치환된다. M12a에 대한 특정 값은 1이다.

[0193] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^1 은 다음 화학식이다:



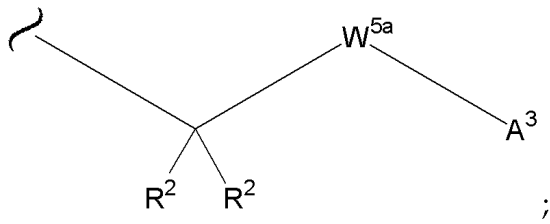
[0194]

[0195] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^1 은 다음 화학식이다:



[0196]

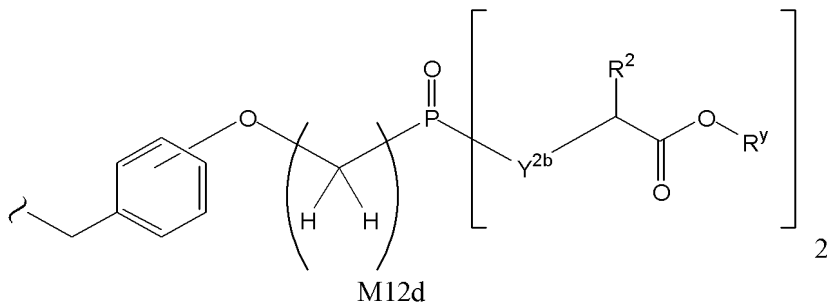
[0197] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^1 은 다음 화학식이다:



[0198]

[0199] 여기서 W^{5a} 는 0 또는 1개의 R^2 기로 독립적으로 치환된 카보 고리이다;

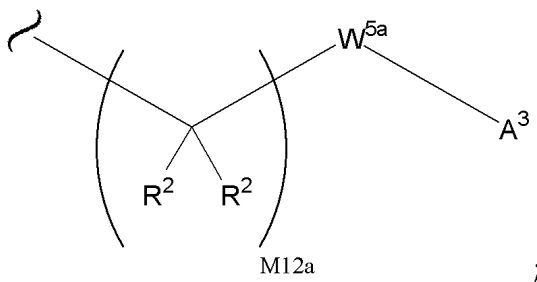
[0200] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^1 은 다음 화학식이다:



[0201]

[0202] 여기서 Y^{2b} 는 0 또는 $N(R^2)$ 이고; 및 M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

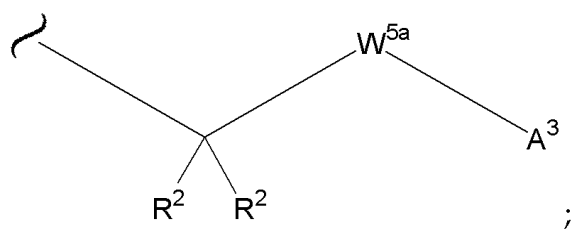
[0203] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^1 은 다음 화학식이다:



[0204]

[0205] 여기서 W^{5a} 는 0 또는 1개의 R^2 기로 독립적으로 치환된 카보 고리이다;

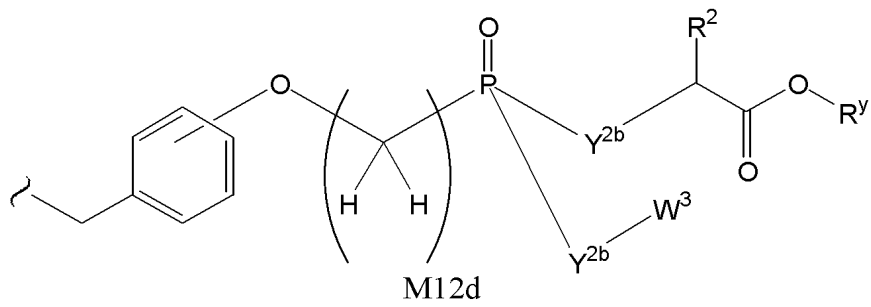
[0206] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^1 은 다음 화학식이다:



[0207]

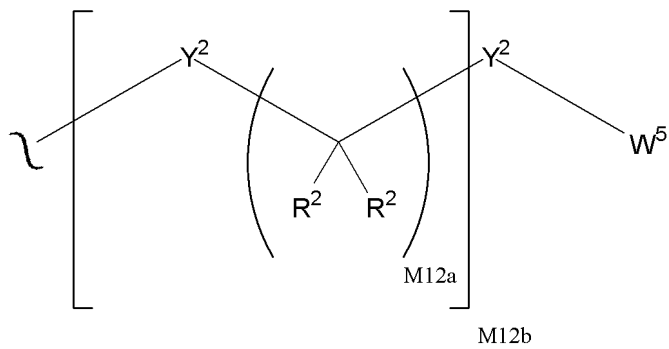
[0208] 여기서 W^{5a} 는 카보 고리 또는 헤테로 고리인데, 여기서 W^{5a} 는 독립적으로 0 또는 1개의 R^2 기에 의하여 치환된다.

[0209] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^1 은 다음 화학식이다:

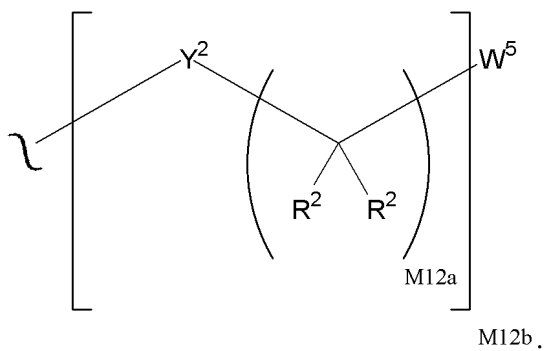


[0210]
[0211] 여기서 Y^{2b} 는 0 또는 $N(R^2)$ 이고; 및 M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

[0212] 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서 A^2 는 다음 화학식이다:

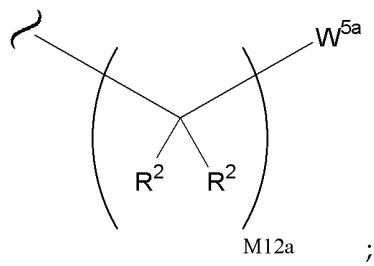


[0213]
[0214] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^2 는 다음 화학식이다:



[0215]
[0216] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 M12b는 1이다.
[0217] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 M12b는 0이고, Y^2 는 1개의 결합이며, W^5 는 카보 고리 또는 헤테로 고리인데, 여기서 W^5 는 1, 2 또는 3개의 R^2 기에 의하여 임의로 및 독립적으로 치환된다.

[0218] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^2 는 다음 화학식이다:



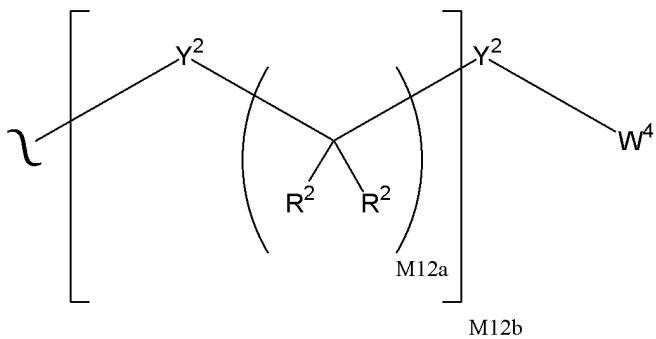
[0219]

[0220] 여기서 W^{5a} 는 카보 고리 또는 헤테로 고리인데, 여기서 W^{5a} 는 1, 2 또는 3개의 R^2 기에 의하여 임의로 및 독립적으로 치환된다.

[0221] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 M12a는 1이다.

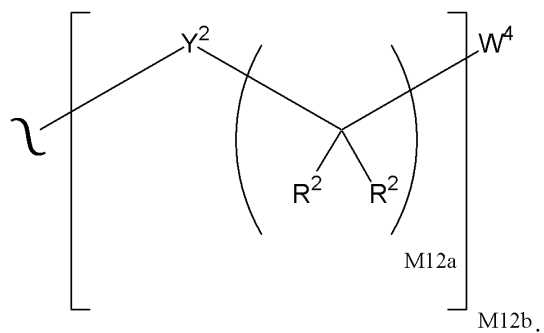
[0222] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^2 는 페닐, 치환 페닐, 벤질, 치환 벤질, 피리딜 및 치환 피리딜 중에서 선택된다.

[0223] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^2 는 다음 화학식이다:



[0224]

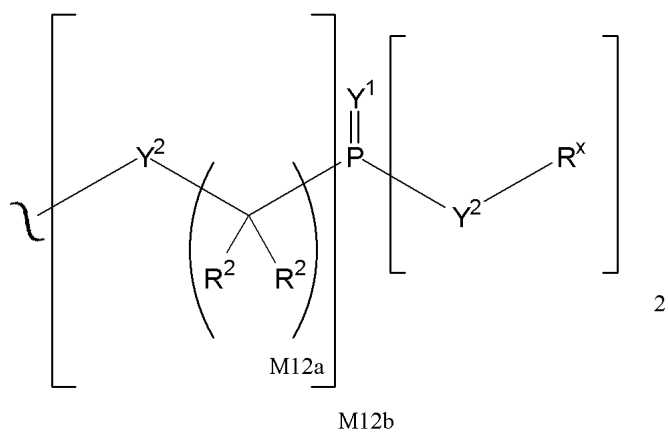
[0225] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^2 는 다음 화학식이다:



[0226]

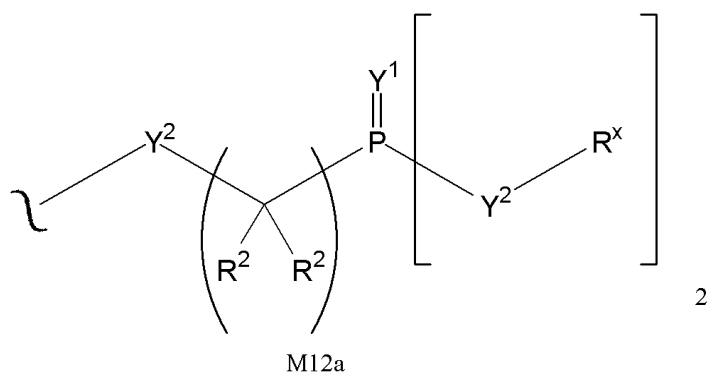
[0227] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 M12b는 1이다.

[0228] 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



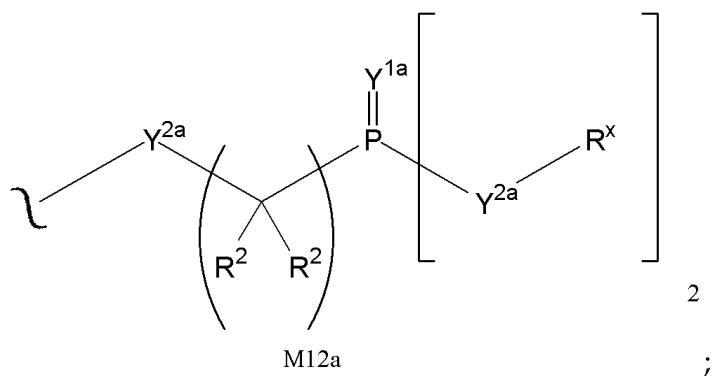
[0229]

[0230] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0231]

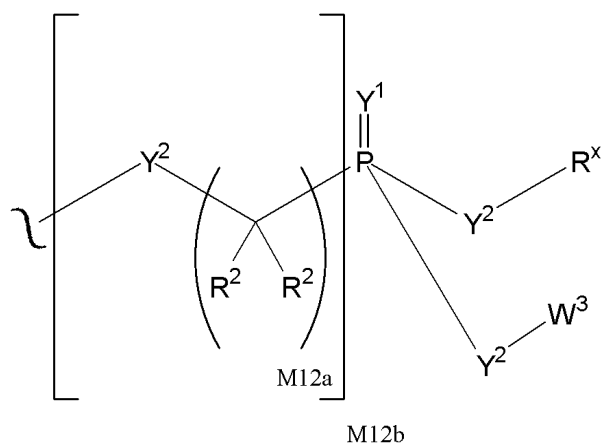
[0232] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0233]

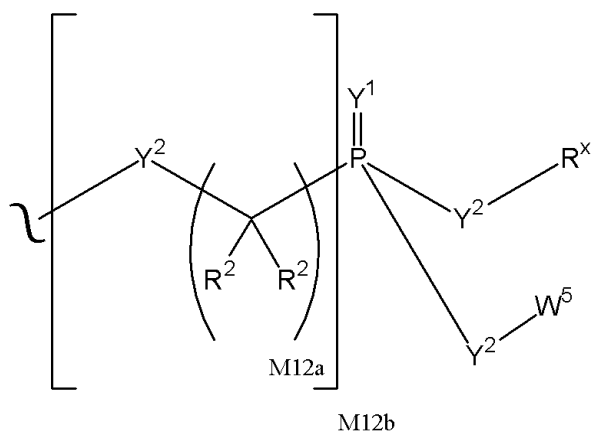
[0234] 여기서 Y^{1a} 는 O 또는 S이고; 및 Y^{2a} 는 O, N(R^x) 또는 S이다.

[0245] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0246]

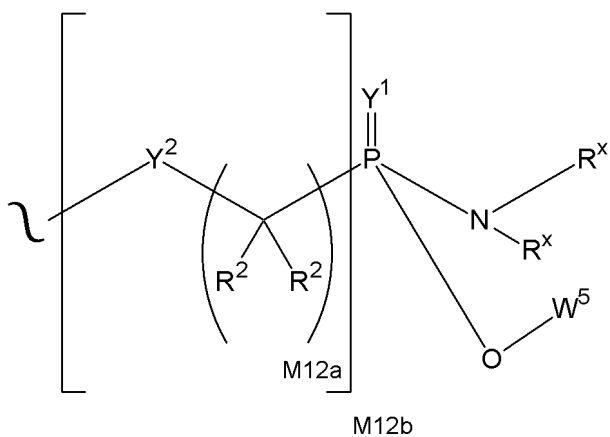
[0247] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0248]

[0249] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 W^5 는 카보 고리이다.

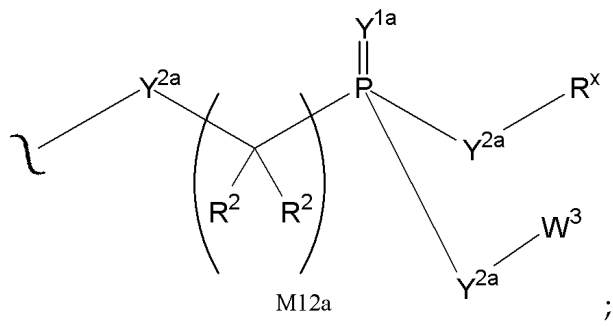
[0250] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0251]

[0252] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 W^5 는 페닐이다.

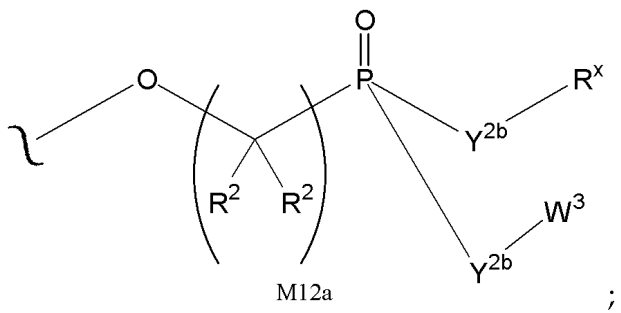
[0253] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0254]

[0255] 여기서 Y^{1a} 는 O 또는 S이고; 및 Y^{2a} 는 O, $N(R^x)$ 또는 S이다.

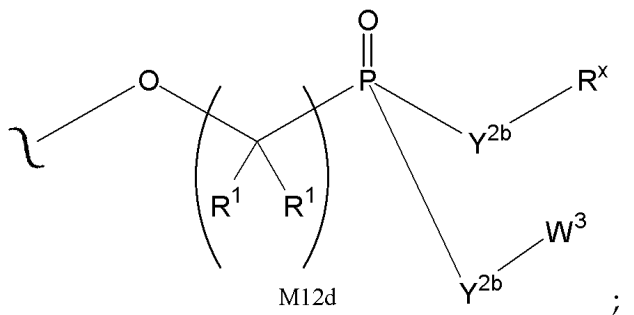
[0256] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0257]

[0258] 여기서 Y^{2b} 는 O 또는 $N(R^x)$ 이다.

[0259] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:

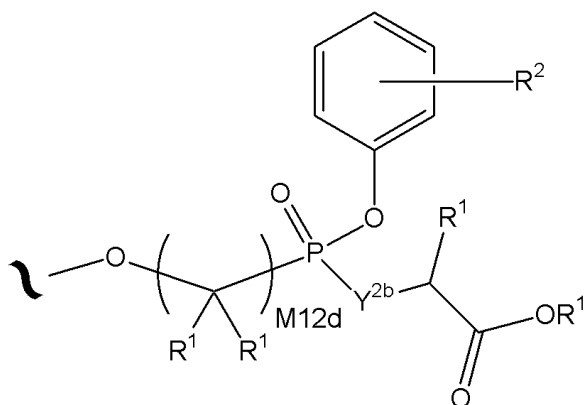


[0260]

[0261] 여기서 Y^{2b} 는 O 또는 $N(R^x)$ 이고; 및 M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

[0262] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 R^1 은 H이다.

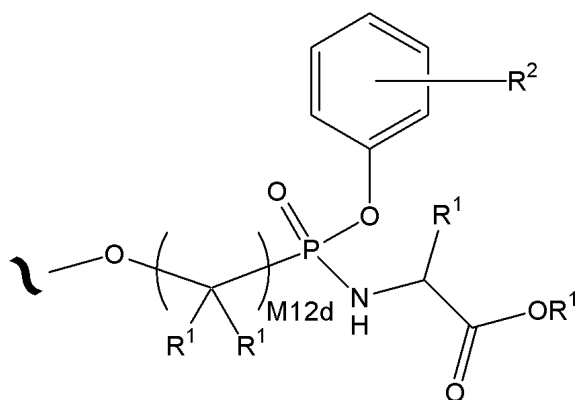
[0263] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0264]

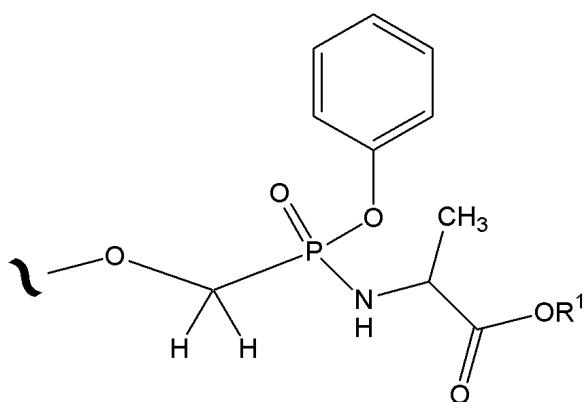
[0265] 여기서 페닐 카보 고리는 0, 1, 2 또는 3개의 R^2 기에 의하여 치환된다.

[0266] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



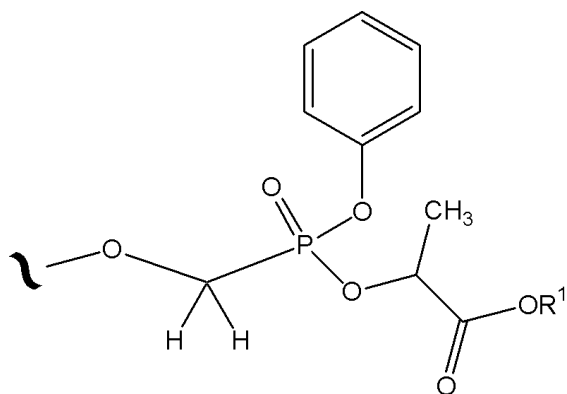
[0267]

[0268] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



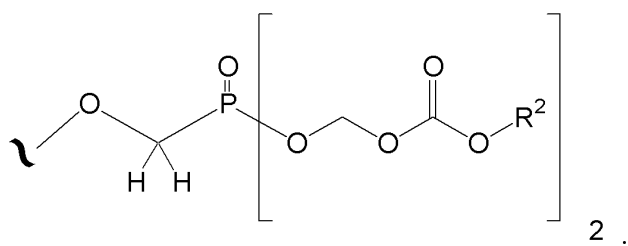
[0269]

[0270] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



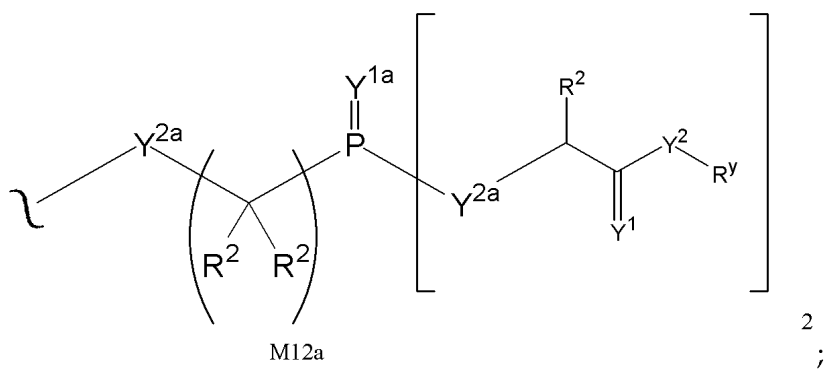
[0271]

[0272] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0273]

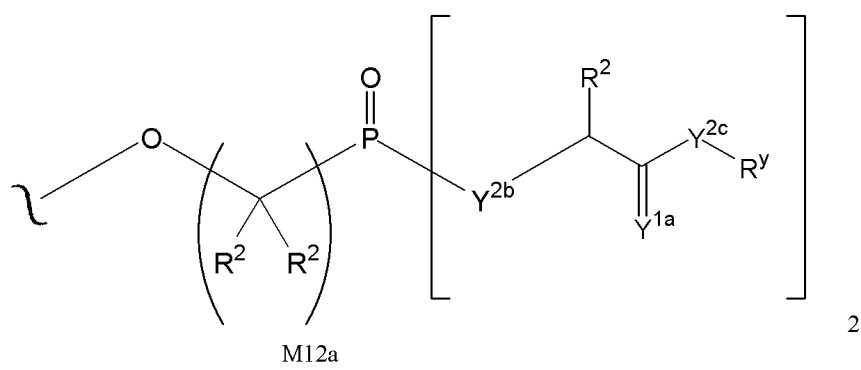
[0274] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0275]

[0276] 여기서 Y^{1a} 는 O 또는 S이고; 및 Y^{2a} 는 O, $N(R^2)$ 또는 S이다.

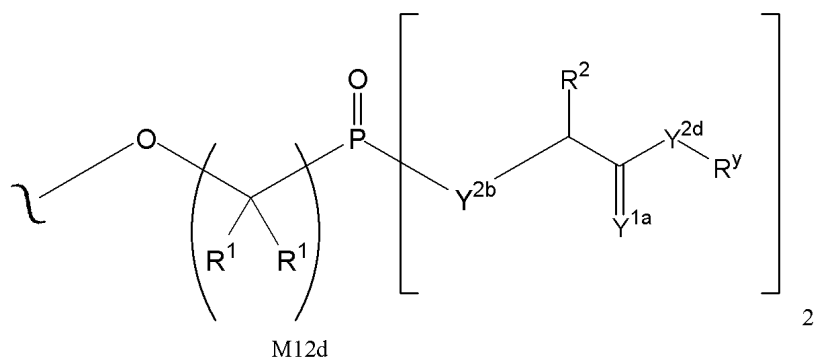
[0277] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0278]

[0279] 여기서 Y^{1a} 는 O 또는 S이고; Y^{2b} 는 O 또는 $N(R^2)$ 이며; 및 Y^{2c} 는 O, $N(R^Y)$ 또는 S이다.

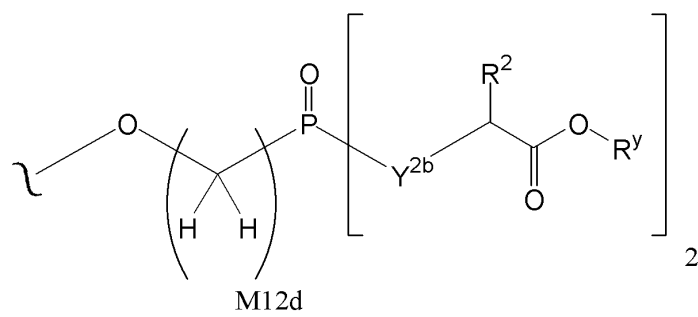
[0280] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0281]

[0282] 여기서 Y^{1a} 는 O 또는 S이고; Y^{2b} 는 O 또는 $N(R^2)$ 이며; Y^{2d} 는 O 또는 $N(R^Y)$ 이고; 및 M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

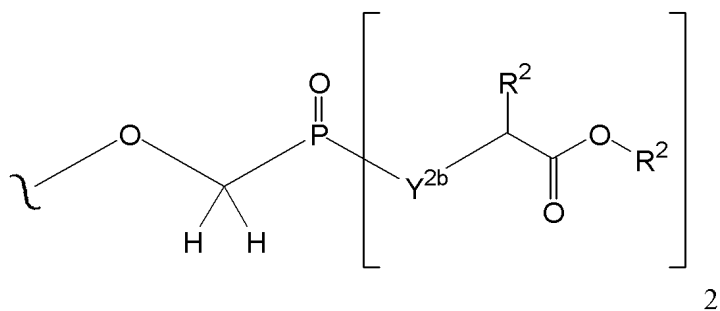
[0283] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0284]

[0285] 여기서 Y^{2b} 는 O 또는 $N(R^2)$ 이고; 및 M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

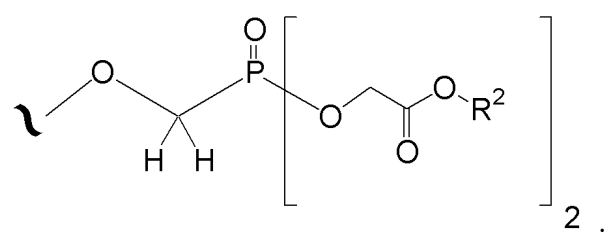
[0286] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0287]

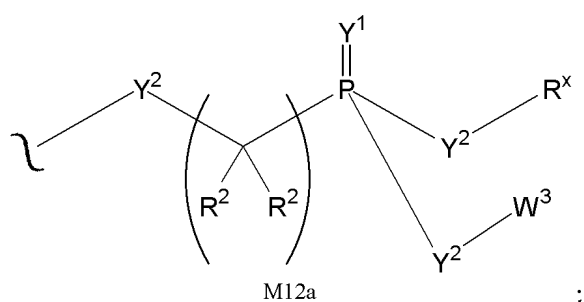
[0288] 여기서 Y^{2b} 는 O 또는 $N(R^2)$ 이다.

[0289] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



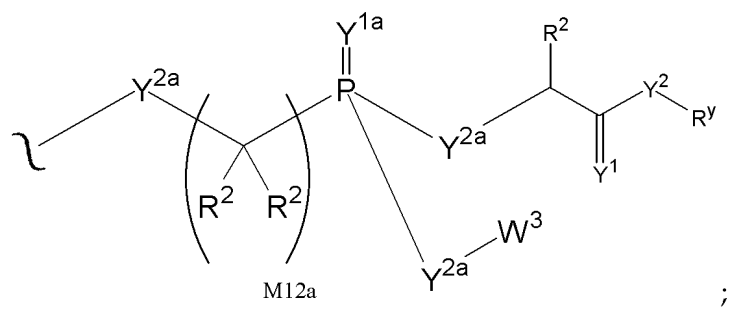
[0290]

[0291] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0292]

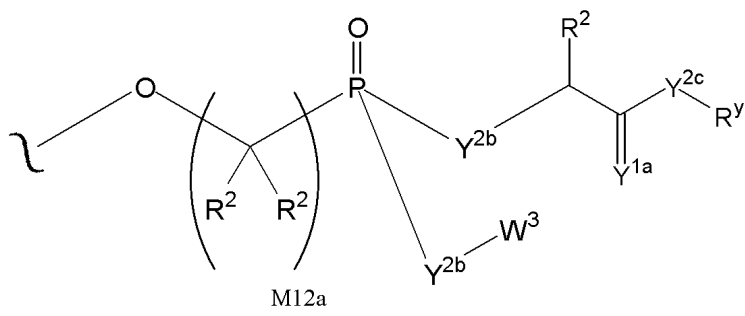
[0293] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0294]

[0295] 여기서 Y^{1a} 는 O 또는 S이고; 및 Y^{2a} 는 O, $N(R^2)$ 또는 S이다.

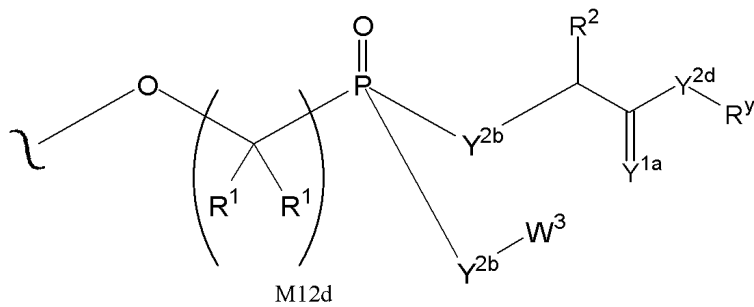
[0296] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0297]

[0298] 여기서 Y^{1a} 는 O 또는 S이고; Y^{2b} 는 O 또는 $N(R^2)$ 이며; 및 Y^{2c} 는 O, $N(R^y)$ 또는 S이다.

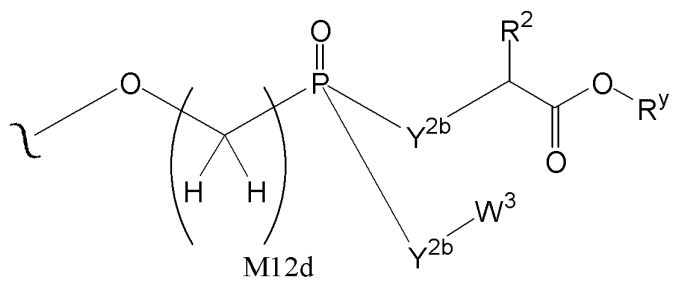
[0299] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0300]

[0301] 여기서 Y^{1a} 는 O 또는 S이고; Y^{2b} 는 O 또는 $N(R^2)$ 이며; Y^{2d} 는 O 또는 $N(R^y)$ 이고; 및 M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

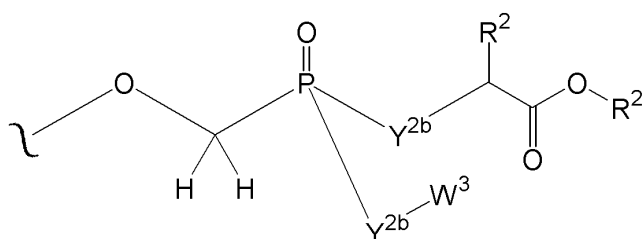
[0302] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0303]

[0304] 여기서 Y^{2b} 는 O 또는 $N(R^2)$ 이고; 및 M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

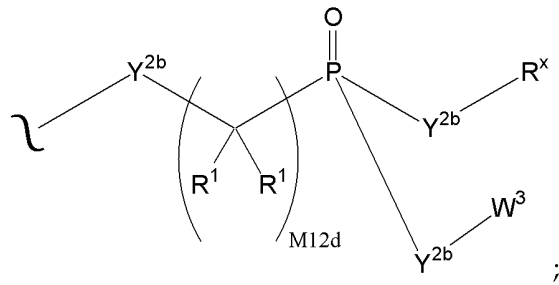
[0305] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0306]

[0307] 여기서 Y^{2b} 는 0 또는 $N(R^2)$ 이다.

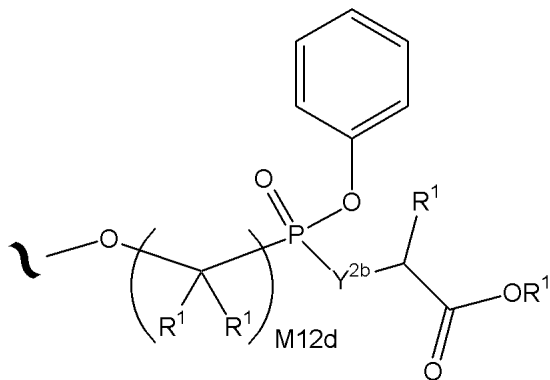
[0308] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0309]

[0310] 여기서: Y^{2b} 는 0 또는 $N(R^x)$ 이고; 및 M12d는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다.

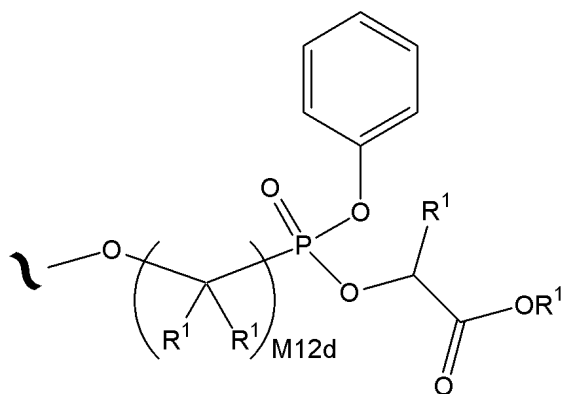
[0311] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0312]

[0313] 여기서 페닐 카보 고리는 0, 1, 2 또는 3개의 R^2 기에 의하여 치환된다.

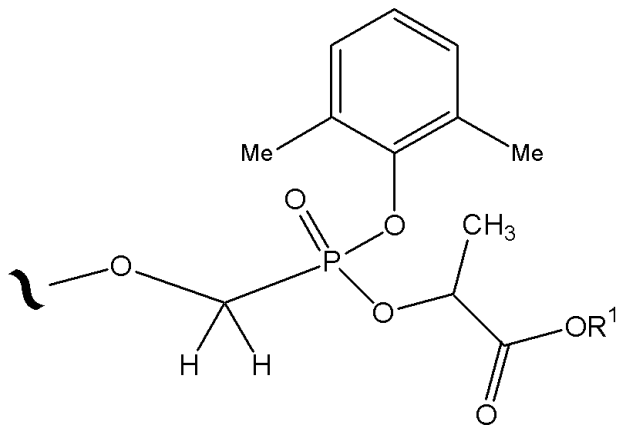
[0314] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0315]

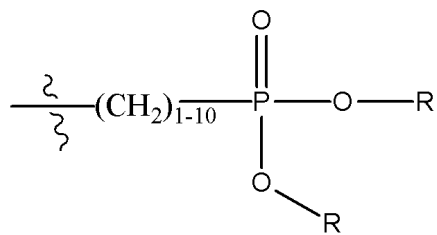
[0316] 여기서 페닐 카보 고리는 0, 1, 2 또는 3개의 R^2 기에 의하여 치환된다.

[0317] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 A^3 은 다음 화학식이다:



[0318]

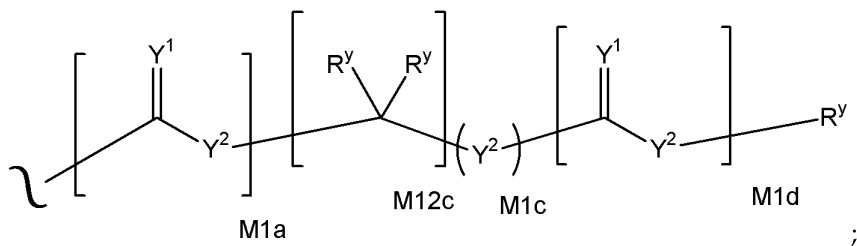
[0319] 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서 A^0 은 다음 화학식이다:



[0320]

[0321] 여기서 각 R은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬이다.

[0322] 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서 R^x 는 독립적으로 H, R^1 , W^3 , 보호기, 또는 다음 화학식이다:



[0323]

[0324] 여기서:

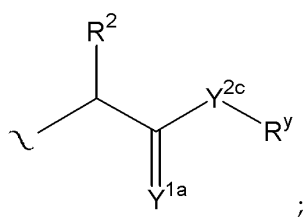
[0325] R^y 는 독립적으로 H, W^3 , R^2 또는 보호기이고;

[0326] R^1 는 독립적으로 H 또는 1 내지 18개의 탄소 원자의 알킬이며;

[0327] R^2 는 독립적으로 H, R^1 , R^3 또는 R^4 인데, 여기서 각 R^4 는 독립적으로 0 내지 3개의 R^3 기에 의하여 치환되거나 또는 탄소 원자에서, 2개의 R^2 기가 3 내지 8개의 탄소 환을 형성하고, 고리는 0 내지 3개의 R^3 기에 의하여 치환될 수 있다;

[0328] 여기서 R^3 기는 본 명세서에 정의한 바와 같다.

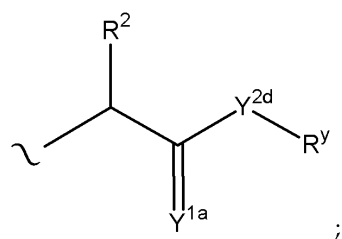
[0329] 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서 R^x 는 다음 화학식이다:



[0330]

[0331] 여기서 Y^{1a} 는 O 또는 S이고; 및 Y^{2c} 는 O, $N(R^y)$ 또는 S이다.

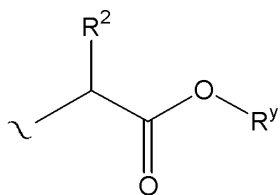
[0332] 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서 R^x 는 다음 화학식이다:



[0333]

[0334] 여기서 Y^{1a} 는 O 또는 S이고; 및 Y^{2d} 는 O 또는 $N(R^y)$ 이다.

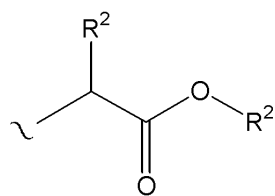
[0335] 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서 R^x 는 다음 화학식이다:



[0336]

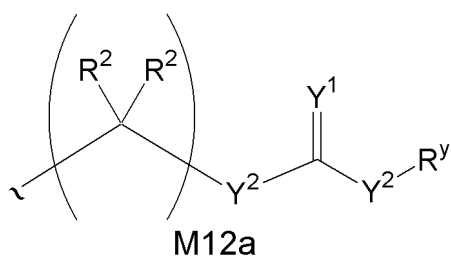
[0337] 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서 R^y 는 수소 또는 1 내지 10개의 탄소의 알킬이다.

[0338] 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서 R^x 는 다음 화학식이다:



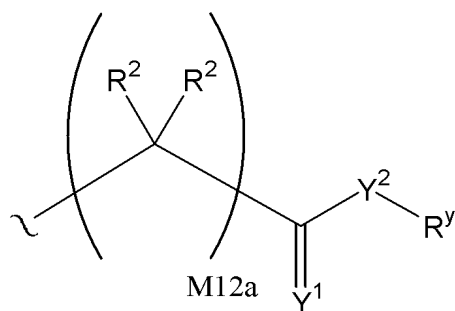
[0339]

[0340] 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서 R^x 는 다음 화학식이다:



[0341]

[0342] 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서 R^x 는 다음 화학식이다:

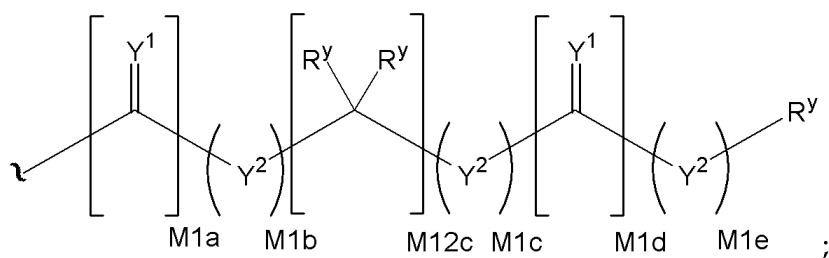


[0343]

[0344] 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서 Y^1 는 O 또는 S이다.

[0345] 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서 Y^2 는 O, $N(R^y)$ 또는 S이다.

[0346] 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서 R^x 는 다음 화학식의 기이다:



[0347]

[0348] 여기서:

[0349] m1a, m1b, m1c, m1d 및 m1e는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0350] m12c는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12이며;

[0351] R^y 는 H, W^3 , R^2 또는 보호기이고;

[0352] 여기서 W^3 , R^2 , Y^1 및 Y^2 는 본 명세서에서 정의한 바와 같으며;

[0353] 또한:

[0354] 만약 m1a, m12c 및 m1d가 0이면, m1b, m1c 및 m1e는 0이고;

[0355] 만약 m1a 및 m12c가 0이고 m1d가 0이 아니면, m1b 및 m1c는 0이며;

[0356] 만약 m1a 및 m1d가 0이고 m12c가 0이 아니면, m1b 및 m1c와 m1e 중 적어도 1개는 0이고;

[0357] 만약 m1a가 0이고 m12c 및 m1d가 0이 아니면, m1b는 0이고;

[0358] 만약 m12c 및 m1d가 0이고 m1a가 0이 아니면, m1b, m1c 및 m1e 중 적어도 2개는 0이고;

[0359] 만약 m12c가 0이고 m1a 및 m1d가 0이 아니면, m1b 및 m1c 중 적어도 1개가 0이고; 및

[0360] 만약 m1d가 0이고 m1a 및 m12c가 0이 아니면, m1c 및 m1e 중 적어도 1개는 0이다.

[0361] 본 발명의 화합물에서, W^5 카보 고리 및 W^5 헤테로 고리는 0 내지 3 개의 R^2 기로 독립적으로 치환될 수 있다. W^5 는 단일- 또는 두고리 카보 고리 또는 헤테로 고리로 구성되는, 포화, 불포화 또는 방향족 환일 수 있다. W^5 는 3 내지 10개의 환 원자, 예컨대, 3 내지 7개의 환 원자를 가질 수 있다. 상기 W^5 환은 3개의 환 원자를 포함하는 경우, 포화, 4개의 환 원자를 포함하는 경우, 포화 또는 모노-불포화, 5개의 환 원자를 포함하는 경우, 포화

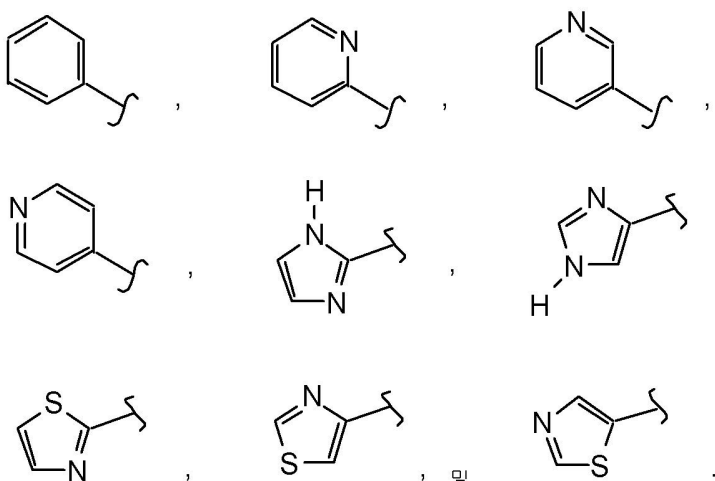
또는 모노- 또는 디-불포화, 6개의 환 원자를 포함하는 경우, 포화, 모노- 또는 디-불포화, 또는 방향족이다.

[0362]

W^5 헤테로 고리는 3 내지 7 환 원 (2 내지 6개의 탄소 원자 및 N, O, P 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자)을 가진 단일 고리이거나 또는 7 내지 10개의 환 원 (4 내지 9개의 탄소 원자 및 N, O, P 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자)을 가진 두 고리일 수 있다. W^5 헤테로 고리 단일 고리는 3 내지 6개의 환 원자 (2 내지 5개의 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자)이고; 또는 5 또는 6개의 환 원자 (3 내지 5개의 탄소 원자 및 N 및 S로부터 선택된 1 내지 2 개의 헤테로 원자)를 가질 수 있다. W^5 헤테로 고리 두 고리는 바이시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 계로 배열된 7 내지 10개의 환 원 (6 내지 9개의 탄소 원자 및 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자)을 가지고; 또는 바이시클로 [5,6] 또는 [6,6] 계로 배열된 9 내지 10개의 환 원자 (8 내지 9개의 탄소 원자 및 N 및 S로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자)를 가질 수 있다. W^5 헤테로 고리는 안정한 공유 결합에 의해 탄소, 질소, 황 또는 다른 원자를 통하여 Y^2 와 결합될 수 있다.

[0363]

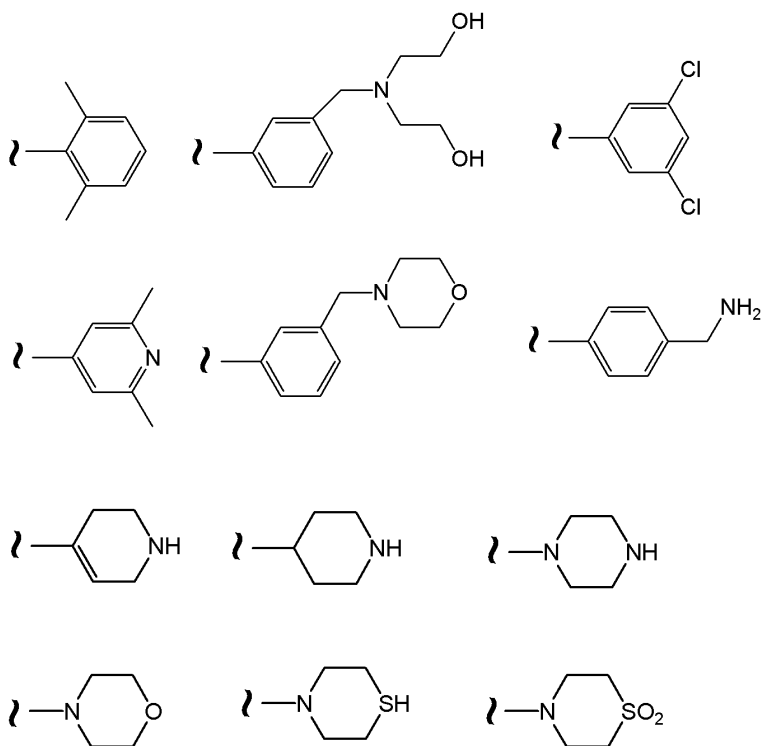
W^5 헤테로 고리는 예컨대, 피리딜, 디하이드로피리딜 이성질체, 피페리딘, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, s-트리아지닐, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 퓨라닐, 티오푸라닐, 티에닐 및 피롤릴을 포함한다. W^5 는 또한 아래와 같은 예를 포함하나 이에 한정되지 않는다:



[0364]

[0365]

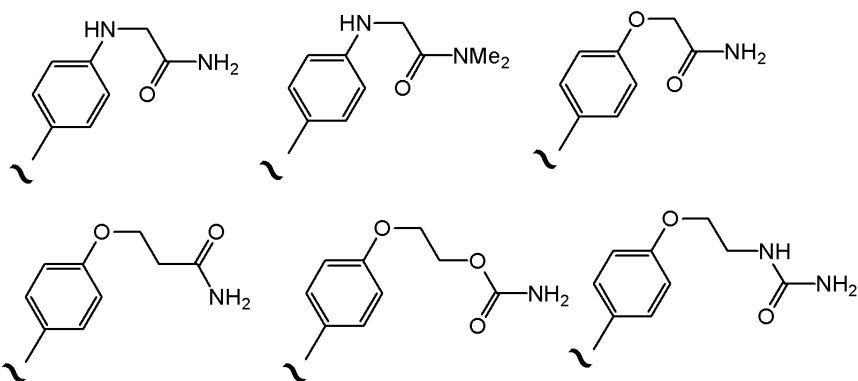
W^5 카보 고리 및 헤테로 고리는 상기 정의된 0 내지 3 개의 R^2 기로 독립적으로 치환될 수 있다. 예컨대, 치환 W^5 카보 고리는 아래의 기를 포함한다:



[0366]

[0367]

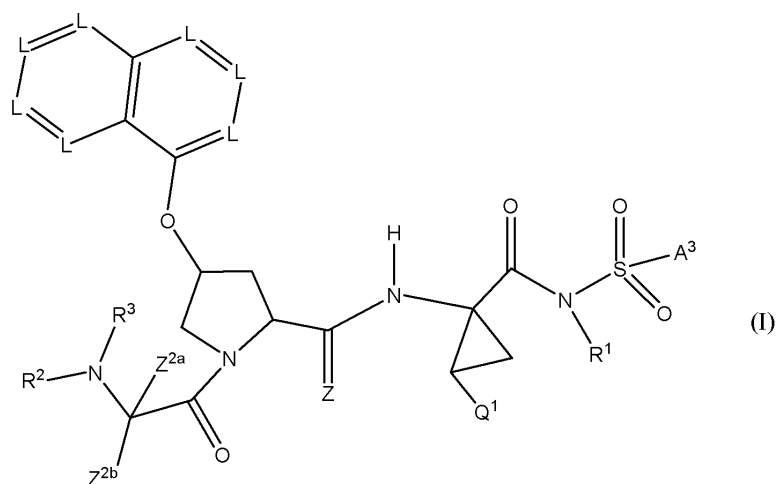
치환 페닐 카보 고리에는 아래와 같은 기가 포함된다:



[0368]

[0369]

다른 1개의 특정 실시 상태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구체를 제공한다:



[0370]

- [0371] 식 중,
- [0372] R^1 은 1개 이상의 A^3 에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로 고리, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, $-C(O)NHS(O)_2-$ 또는 $-S(O)_2-$ 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0373] R^2 는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이거나,
- [0374] 여기서 상기 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는
- [0375] 상기 알킬, 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 하이드록시 및 O-(C1-4)알킬 중에서 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는
- [0376] 상기 알킬기는 각각 할로겐으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는
- [0377] 5원, 6원 또는 7원인, 1 또는 2개의 $-CH_2-$ 기가 서로 직접 연결되지 아니한 상기 시클로알킬기는 각각 -O-에 의하여 치환되어 적어도 2개의 C 원자를 통하여 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O 원자가 결합되고, 또는
- [0378] R^2 는 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고,
- [0379] 여기서 헤테로아릴기는 N, O 또는 S 중에서 선택된 헤테로 원자가 1 내지 3개인 5원 또는 6원일 수 있는데, 여기서 상기 페닐기와 헤테로아릴기는 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, $-NH_2$, $-NH((C1-4)알킬)$ 및 $-N((C1-4)알킬)_2$, $-CONH_2$ 및 $-CONH-(C1-4)알킬$ 중에서 선택된 치환기로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있고;
- [0380] R^3 은 H 또는 (C1-6)알킬이며;
- [0381] L은 C 또는 N 중에서 독립적으로 선택되는데, 다만 각각 1개 이상의 A^3 에 의하여 임의로 치환된 3개의 연속 N만이 존재하고;
- [0382] Z는 A^3 에 의하여 임의로 치환되는 O, S, C 또는 N이며;
- [0383] Z^{2a} 는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐인데, 여기서 탄소 원자는 O, S 또는 N 중에서 선택된 헤테로 원자에 의하여 치환될 수 있거나, 또는 Z^{2a} 는 R^1 , R^2 , Q^1 또는 어떠한 A^3 과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리를 임의로 형성하며;
- [0384] Z^{2b} 는 H, (C1-6)알킬, (C2-8)알케닐, (C2-8)알키닐이고;
- [0385] Q^1 은 (C1)알킬, (C2-8)알케닐 또는 (C2-8)알키닐이며;
- [0386] A^3 은 H, -OH, $-C(O)$, $-C(O)OH$, $-(CH_2)_r-$, $-C(O)O-$, $-NH-$, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로 고리, 헤테로아릴, $-C(A^2)_2$, $-C(A^2)_2-C(O)A^2$, $-C(O)OA^2$, $-O(A^2)$, $-N(A^2)_2$, $-S(A^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-(CH_2)_m$ -헤테로 고리, $-(CH_2)_mC(O)O알킬$, $-O(CH_2)_m-O-C(O)-O알킬$, $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-(CH_2)_m$ -알킬, $-(CH_2)_mO-C(O)-O-알킬$, $-(CH_2)_mO-C(O)-O-시클로알킬$, $-N(H)C(Me)C(O)O-알킬$ 또는 알콕시 아릴술폰아미드 중에서 독립적으로 선택되는데,
- [0387] 여기서 각각은 $-R^1$ 에 의하여 임의로 치환되는, $-R^1$, $-P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-P(O)(A^2)(OA^2)$,

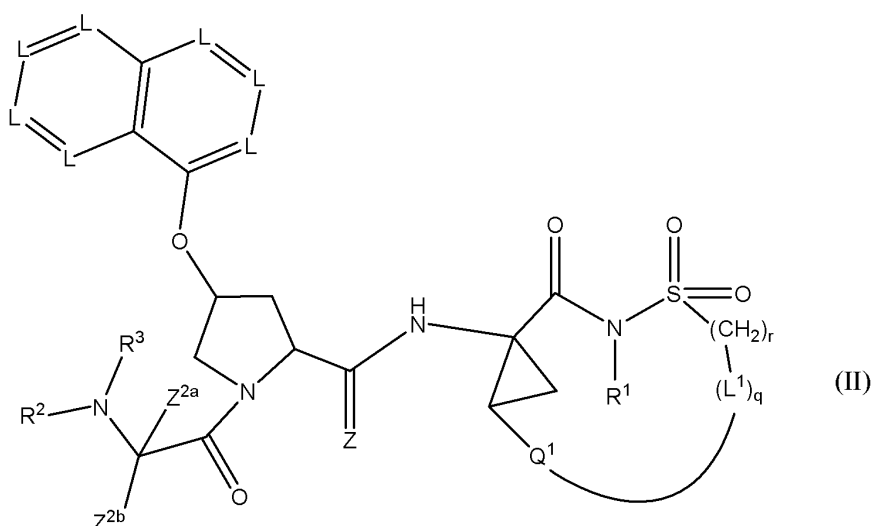
-P(O)(A²)(N(A²)₂) 또는 -P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카보 고리, 헤테로 고리, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH₂)_m헤테로 고리, -(CH₂)_m-C(O)O-알킬, -O(CH₂)_mOC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬 또는 알콕시 아릴술폰아미드에 의하여 임의로 치환될 수 있으며; 또는

[0388] A^3 은 기타의 A^3 또는 Q^1 과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리 환을 형성하고:

[0389] A^2 는 A^3 에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드 또는 아릴술폰아미드 중에서 독립적으로 선택되고; 및

[0390] m은 0 내지 6이다.

[0391] 다른 1개의 특정 실시 상태에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구체를 제공한다:



[0392]

[0393] 식 중,

[0394] R¹은 1개 이상의 A³에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로 고리, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, -C(O)NHS(O)₂- 또는 -S(O)₂- 중에서 독립적으로 선택되고;

[0395] R²는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이거나,

[0396] 여기서 상기 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는

[0397] 상기 알킬, 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 하이드록시 및 0-(C1-4)알킬 중에서 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는

[0398] 상기 알킬기는 각각 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는

[0399] 5원, 6원 또는 7원인, 1 또는 2개의 $-\text{CH}_2-$ 기가 서로 직접 연결되지 아니한 상기 시클로알킬기는 각각 -O-에 의하여 치환되어 적어도 2개의 C 원자를 통하여 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 0 원자가 결합되고, 또는

[0400] R²는 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고,

[0401] 여기서 헤테로아릴기는 N, O 또는 S 중에서 선택된 헤테로 원자가 1 내지 3개인 5원 또는 6원일 수 있는데, 여기서 상기 페닐기와 헤테로아릴기는 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, -NH₂, -NH((C1-4)알킬) 및 -N((C1-4)알킬)₂, -CONH₂ 및 -CONH-(C1-4)알킬 중에서 선택된 치환기로 모노-, 디- 또는 트리-치환

될 수 있고;

[0402] R^3 은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

[0403] L은 C 또는 N 중에서 독립적으로 선택되는데, 다만 각각 1개 이상의 A^3 에 의하여 임의로 치환된 3개의 연속 N만이 존재하고;

[0404] L^1 은 C, O, S 또는 N 중에서 독립적으로 선택되는데, 다만 각각 1개 이상의 A^3 에 의하여 임의로 치환된 3개의 연속 N만이 존재하고;

[0405] Z는 A^3 에 의하여 임의로 치환되는 O, S, C 또는 N이고;

[0406] Z^{2a} 는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐인데, 여기서 탄소 원자는 O, S 또는 N 중에서 선택된 헤테로 원자에 의하여 치환될 수 있거나, 또는 Z^{2a} 는 R^1 , R^2 , Q^1 또는 어떠한 A^3 과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리를 임의로 형성하며;

[0407] Z^{2b} 는 H, (C1-6)알킬, (C2-8)알케닐, (C2-8)알키닐이고;

[0408] Q^1 은 (C1)알킬, (C2-8)알케닐 또는 (C2-8)알키닐이며;

[0409] A^3 은 H, -OH, -C(O), -C(O)OH, $-(CH_2)_r-$, -C(O)O-, -NH-, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로 고리, 헤테로 아릴, $-C(A^2)_2$, $-C(A^2)_2-C(O)A^2$, $-C(O)OA^2$, $-O(A^2)$, $-N(A^2)_2$, $-S(A^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-(CH_2)_m$ -헤테로 고리, $-(CH_2)_mC(O)O$ 알킬, $-O(CH_2)_m-O-C(O)-O$ 알킬, $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-(CH_2)_m$ -알킬, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -알킬, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬 또는 알콕시 아릴술폰아מיד 중에서 독립적으로 선택되는데,

[0410] 여기서 각각은 $-R^1$ 에 의하여 임의로 치환되는, $-R^1$, $-P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-P(O)(A^2)(OA^2)$, $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$ 또는 $P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카보 고리, 헤테로 고리, 아랄킬, 아릴 술폰아מיד, 아릴 알킬술폰아מיד, 아릴옥시 술폰아מיד, 아릴옥시 알킬술폰아מיד, 아릴옥시 아릴술폰아מיד, 알킬 술폰아מיד, 알킬옥시 술폰아מיד, 알킬옥시 알킬술폰아מיד, $-(CH_2)_m$ 헤테로 고리, $-(CH_2)_mC(O)O$ -알킬, $-O(CH_2)_mOC(O)O$ 알킬, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -알킬, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -알킬, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬 또는 알콕시 아릴술폰아מיד에 의하여 임의로 치환될 수 있으며; 또는

[0411] A^3 은 기타의 A^3 또는 Q^1 과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리 환을 형성하고;

[0412] A^2 는 A^3 에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아מיד 또는 아릴술폰아מיד 중에서 독립적으로 선택되고;

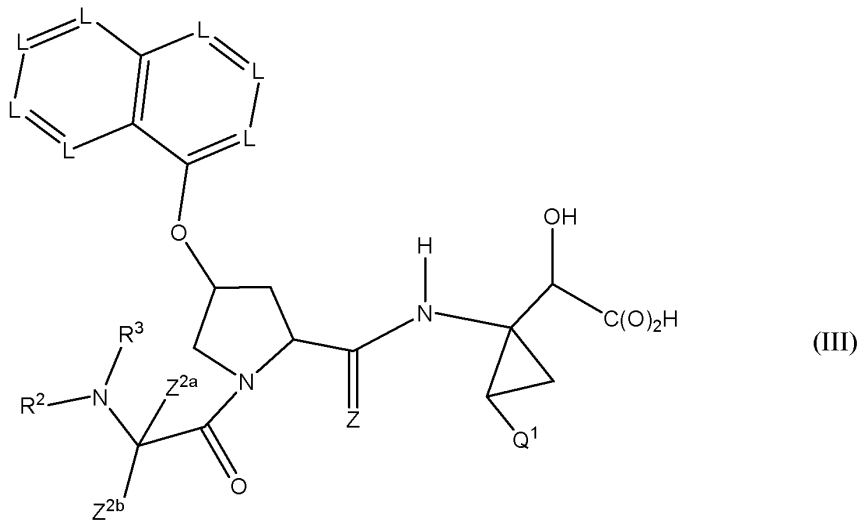
[0413] m은 0 내지 6이며;

[0414] r은 1 내지 2이고; 및

[0415] q는 1 내지 10이다.

[0416] 다른 1개의 특정 실시 상태에서, 본 발명은 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화

물 또는 전구체를 제공한다:



[0417]

[0418]

식 중,

[0419]

R^1 은 1개 이상의 A^3 에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로 고리, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, $-C(O)NHS(O)_2-$ 또는 $-S(O)_2-$ 중에서 독립적으로 선택되고;

[0420]

R^2 는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이거나,

[0421]

여기서 상기 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는

[0422]

상기 알킬, 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 하이드록시 및 O-(C1-4)알킬 중에서 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는

[0423]

상기 알킬기는 각각 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는

[0424]

5원, 6원 또는 7원인, 1 또는 2개의 $-CH_2-$ 기가 서로 직접 연결되지 아니한 상기 시클로알킬기는 각각 -O-에 의하여 치환되어 적어도 2개의 C 원자를 통하여 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O 원자가 결합되고, 또는

[0425]

R^2 는 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고,

[0426]

여기서 헤테로아릴기는 N, O 또는 S 중에서 선택된 헤테로 원자가 1 내지 3개인 5원 또는 6원일 수 있는데, 여기서 상기 페닐기와 헤테로아릴기는 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, $-NH_2$, $-NH((C1-4)알킬)$ 및 $-N((C1-4)알킬)_2$, $-CONH_2$ 및 $-CONH-(C1-4)알킬$ 중에서 선택된 치환기로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있고;

[0427]

R^3 은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

[0428]

L은 C 또는 N 중에서 독립적으로 선택되는데, 다만 각각 1개 이상의 A^3 에 의하여 임의로 치환된 3개의 연속 N만이 존재하고;

[0429]

Z는 A^3 에 의하여 임의로 치환되는 O, S, C 또는 N이며;

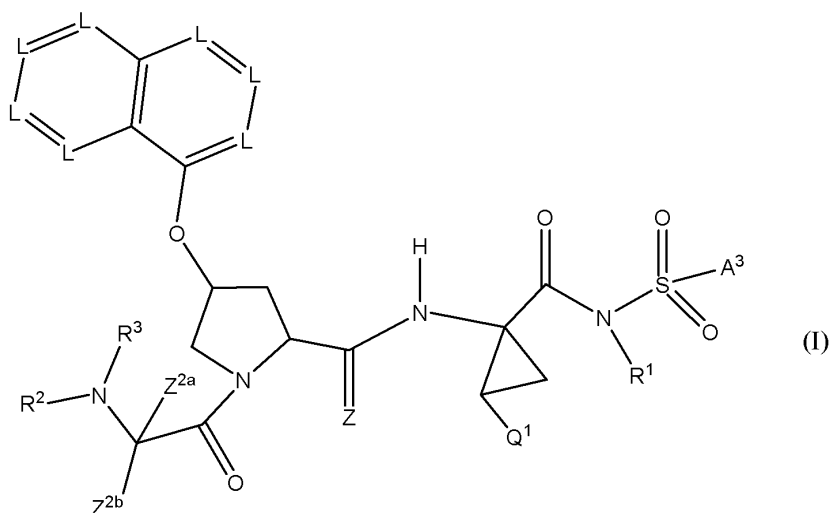
[0430]

Z^{2a} 는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐인데, 여기서 탄소 원자는 O, S 또는 N 중에서 선택된 헤테로 원자에 의하여 치환될 수 있거나, 또는 Z^{2a} 는 R^1 , R^2 , Q^1 또는 어떠한 A^3 과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리를 임의로 형성하며;

[0431]

Z^{2b} 는 H, (C1-6)알킬, (C2-8)알케닐, (C2-8)알키닐이고;

- [0432] Q^1 은 (C1)알킬, (C2-8)알케닐 또는 (C2-8)알키닐이며;
- [0433] A^3 은 H, -OH, -C(O), -C(O)OH, -(CH₂)_r-, -C(O)O-, -NH-, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF₃, CH₂CF₃, 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로 고리, 헤테로 아릴, -C(A²)₂, -C(A²)₂-C(O)A², -C(O)OA², -O(A²), -N(A²)₂, -S(A²), -CH₂P(O)(A²)(OA²), -CH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -(CH₂)_m-헤테로 고리, -(CH₂)_mC(O)O알킬, -O(CH₂)_m-O-C(O)-O알킬, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬 또는 알콕시 아릴술폰아미드 중에서 독립적으로 선택되는데,
- [0434] 여기서 각각은 -R¹에 의하여 임의로 치환되는, -R¹, -P(O)(OA²)(OA²), -P(O)(OA²)(N(A²)₂), -P(O)(A²)(OA²), -P(O)(A²)(N(A²)₂) 또는 -P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카보 고리, 헤테로 고리, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH₂)_m헤테로 고리, -(CH₂)_m-C(O)O-알킬, -O(CH₂)_mOC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬 또는 알콕시 아릴술폰아미드에 의하여 임의로 치환될 수 있으며; 또는
- [0435] A^3 은 기타의 A^3 또는 Q^1 과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리 환을 형성하고;
- [0436] A^2 는 A^3 에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드 또는 아릴술폰아미드 중에서 독립적으로 선택되고; 및
- [0437] m은 0 내지 6이다.
- [0438] 다른 1개의 특정 실시 상태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 (이의 거울상 이성질체를 포함한다) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



- [0439]
- [0440] 식 중,
- [0441] R¹은 1개 이상의 A^3 에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로 고리, 할로

겐, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, $-C(O)NHS(O)_2-$ 또는 $-S(O)_2-$ 중에서 독립적으로 선택되고;

- [0442] R^2 는 다음 중에서 선택되며,
- [0443] c) $-C(Y^1)(A^3)$,
- [0444] d) (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬,
- [0445] 여기서 상기 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는
- [0446] 상기 알킬, 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 하이드록시 및 $O-(C1-4)$ 알킬 중에서 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는
- [0447] 상기 알킬기는 각각 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는
- [0448] 5원, 6원 또는 7원인, 1 또는 2개의 $-CH_2-$ 기가 서로 직접 연결되지 아니한 상기 시클로알킬기는 각각 $-O-$ 에 의하여 치환되어 적어도 2개의 C 원자를 통하여 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O 원자가 결합되고, 또는
- [0449] c) 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴,
- [0450] 여기서 헤테로아릴기는 N, O 또는 S 중에서 선택된 헤테로 원자가 1 내지 3개인 5원 또는 6원일 수 있는데, 여기서 상기 페닐기와 헤테로아릴기는 할로젠, $-OH$, (C1-4)알킬, $O-(C1-4)$ 알킬, $S-(C1-4)$ 알킬, $-NH_2$, $-NH((C1-4)알킬)$ 및 $-N((C1-4)알킬)_2$, $-CONH_2$ 및 $-CONH-(C1-4)알킬$ 중에서 선택된 치환기로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있고;
- [0451] R^3 은 PRT, H 또는 (C1-6)알킬이며;
- [0452] L은 C 또는 N 중에서 독립적으로 선택되는데, 다만 각각 1개 이상의 A^3 에 의하여 임의로 치환된 3개의 연속 N만이 존재하고;
- [0453] Z는 A^3 에 의하여 임의로 치환되는 O, S, C 또는 N이며;
- [0454] Z^{2a} 는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐인데, 여기서 탄소 원자는 O, S 또는 N 중에서 선택된 헤테로 원자에 의하여 치환될 수 있거나, 또는 Z^{2a} 는 Q^1 또는 어떠한 A^3 과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리를 임의로 형성하며;
- [0455] Z^{2b} 는 H, (C1-6)알킬, (C2-8)알케닐, (C2-8)알키닐이고;
- [0456] Q^1 은 (C1)알킬, (C2-8)알케닐 또는 (C2-8)알키닐이며;
- [0457] A^3 은 PRT, H, $-OH$, $-C(O)OH$, $-(CH_2)_m-$, $-C(O)O-$, $-NH-$, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아마이드, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로 고리, 헤테로아릴, $-C(A^2)_3$, $-C(A^2)_2-C(O)A^2$, $-C(O)A^2$, $-C(O)OA^2$, $-O(A^2)$, $-N(A^2)_2$, $-S(A^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-(CH_2)_m$ -헤테로 고리, $-(CH_2)_mC(O)O$ 알킬, $-O(CH_2)_m-O-C(O)-O$ 알킬, $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-O(CH_2)_m$ -알킬, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -알킬, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -시클로알킬, $-N(H)C(Me)C(O)O$ -알킬 또는 알콕시 아릴술폰아미드 중에서 독립적으로 선택되는데,
- [0458] 여기서 각각의 A^3 은 $-R^1$ 에 의하여 임의로 치환되는, 1 내지 4개의 $-R^1$, $-P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$,

$-P(O)(A^2)(OA^2)$, $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$ 또는 $-P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카보 고리, 헤테로 고리, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, $-(CH_2)_m$ 헤테로 고리, $-(CH_2)_m-C(O)O$ -알킬, $-O(CH_2)_mOC(O)O$ 알킬, $-O(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -알킬, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -알킬, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -시클로알킬, $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -알킬 또는 알콕시, 아릴술폰아미드에 의하여 임의로 치환될 수 있으며; 또는

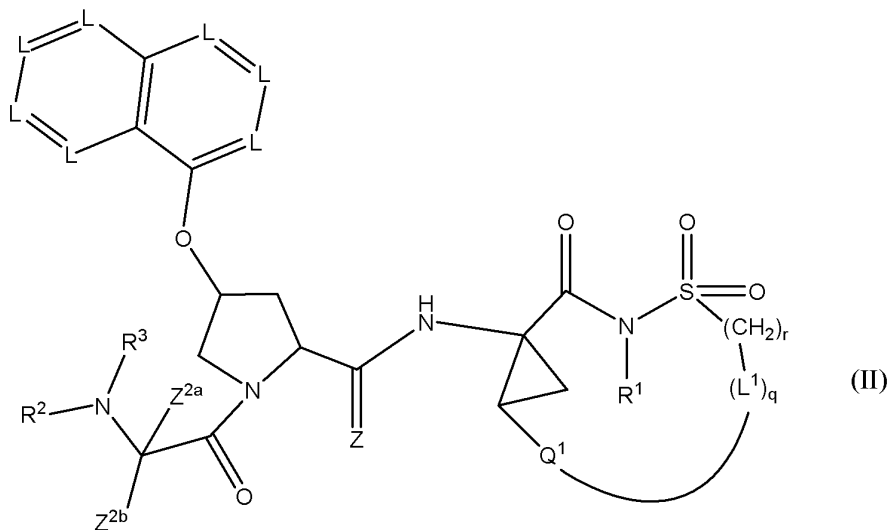
[0459] A^3 은 기타의 A^3 또는 Q^1 과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리 환을 형성하고;

[0460] Y_1 은 O, S, $N(R_2)$, $N(OR_2)$ 또는 $N(N(R_2))_2$ 이며;

[0461] A^2 는 A^3 에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드 또는 아릴술폰아미드 중에서 독립적으로 선택되고; 및

[0462] m 은 0 내지 6이다.

[0463] 다른 1개의 특정 실시 상태에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물 (이의 거울상 이성질체를 포함한다) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



[0464]

[0465] 식 중,

[0466] R^1 은 1개 이상의 A^3 에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로 고리, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미드, 아릴술폰아미드, $-C(O)NHS(O)_2-$ 또는 $-S(O)_2-$ 중에서 독립적으로 선택되고;

[0467] R^2 는 다음 중에서 선택되며,

[0468] e) $-C(Y^1)(A^3)$,

[0469] f) (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬,

[0470] 여기서 상기 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는

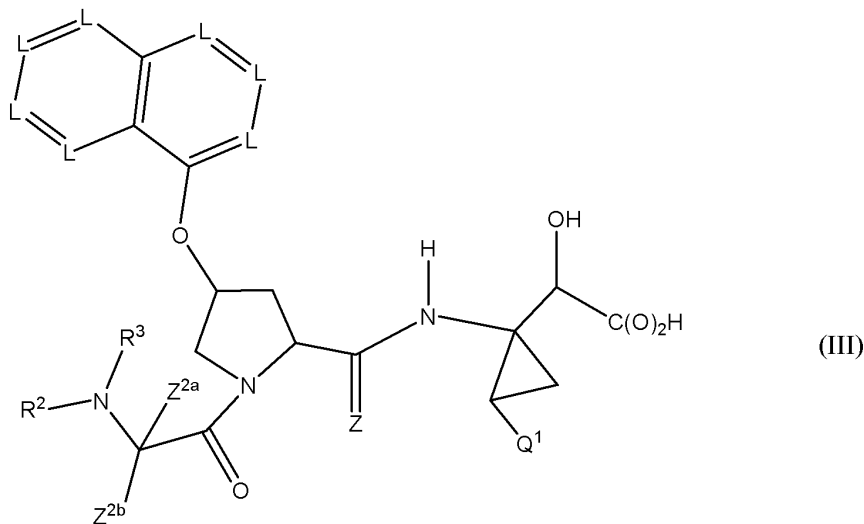
[0471] 상기 알킬, 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 하이드록시 및 O -(C1-4)알킬 중에서 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는

[0472] 상기 알킬기는 각각 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는

[0473] 5원, 6원 또는 7원인, 1 또는 2개의 $-CH_2-$ 기가 서로 직접 연결되지 아니한 상기 시클로알킬기는 각각 $-O-$ 에 의하여 치환되어 적어도 2개의 C 원자를 통하여 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O 원자가 결합되고, 또는

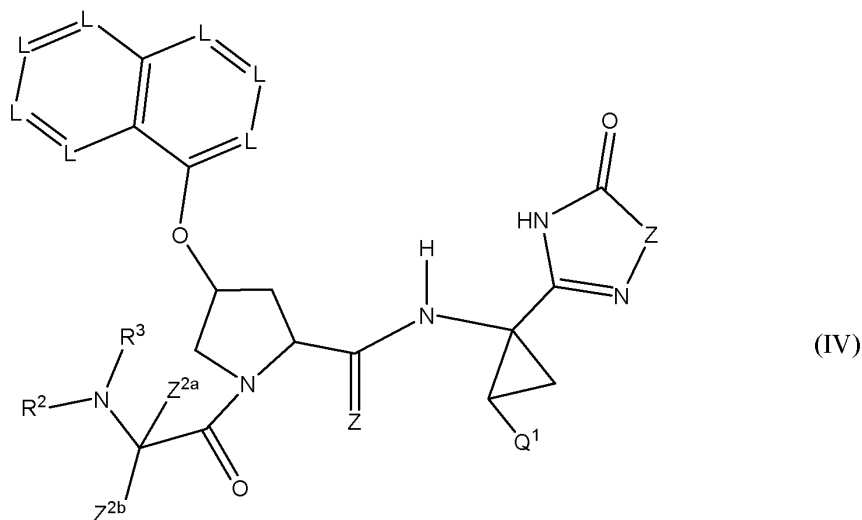
- [0474] c) 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴,
- [0475] 여기서 헤테로아릴기는 N, O 또는 S 중에서 선택된 헤테로 원자가 1 내지 3개인 5원 또는 6원일 수 있는데, 여기서 상기 페닐기와 헤테로아릴기는 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, -NH₂, -NH(C1-4)알킬 및 -N((C1-4)알킬)₂, -CONH₂ 및 -CONH-(C1-4)알킬 중에서 선택된 치환기로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있고;
- [0476] R³은 PRT, H 또는 (C1-6)알킬이며;
- [0477] L은 C 또는 N 중에서 독립적으로 선택되는데, 다만 각각 1개 이상의 A³에 의하여 임의로 치환된 3개의 연속 N만이 존재하고;
- [0478] L¹은 C, O, S 또는 N 중에서 독립적으로 선택되는데, 다만 각각 1개 이상의 A³에 의하여 임의로 치환된 3개의 연속 N만이 존재하고;
- [0479] Z는 A³에 의하여 임의로 치환되는 O, S, C 또는 N이고;
- [0480] Z^{2a}는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐인데, 여기서 탄소 원자는 O, S 또는 N 중에서 선택된 헤테로 원자에 의하여 치환될 수 있거나, 또는 Z^{2a}는 Q¹ 또는 어떠한 A³과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리를 임의로 형성하며;
- [0481] Z^{2b}는 H, (C1-6)알킬, (C2-8)알케닐, (C2-8)알키닐이고;
- [0482] Q¹은 (C1)알킬, (C2-8)알케닐 또는 (C2-8)알키닐이며;
- [0483] A³은 PRT, H, -OH, -C(O)OH, -(CH₂)_m-, -C(O)O-, -NH-, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF₃, CH₂CF₃, 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로 고리, 헤테로아릴, -C(A²)₃, -C(A²)₂-C(O)A², -C(O)A², -C(O)OA², -O(A²), -N(A²)₂, -S(A²), -CH₂P(O)(A²)(OA²), -CH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -(CH₂)_m-헤테로 고리, -(CH₂)_mC(O)O알킬, -O(CH₂)_m-O-C(O)-O알킬, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬 또는 알콕시 아릴술폰아미드 중에서 독립적으로 선택되는데,
- [0484] 여기서 각각의 A³은 -R¹에 의하여 임의로 치환되는, 1 내지 4개의 -R¹, -P(O)(OA²)(OA²), -P(O)(OA²)(N(A²)₂), -P(O)(A²)(OA²), -P(O)(A²)(N(A²)₂) 또는 -P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카보 고리, 헤테로 고리, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH₂)_m헤테로 고리, -(CH₂)_m-C(O)O-알킬, -O(CH₂)_mOC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬 또는 알콕시 아릴술폰아미드에 의하여 임의로 치환될 수 있으며; 또는
- [0485] A³은 기타의 A³ 또는 Q¹과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리 환을 형성하고;
- [0486] Y₁은 O, S, N(R₂), N(OR₂) 또는 N(N(R₂))₂이며;

- [0487] A^2 는 A^3 에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드 또는 아릴술폰아미드 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0488] m은 0 내지 6이며;
- [0489] r은 1 내지 2이고; 및
- [0490] q는 1 내지 10이다.
- [0491] 다른 1개의 특정 실시 상태에서, 본 발명은 화학식 III의 화합물 (이의 거울상 이성질체를 포함한다) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



- [0492] 식 중,
- [0493] 식 중,
- [0494] R¹은 1개 이상의 A^3 에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로 고리, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미드, 아릴술폰아미드, $-C(O)NHS(O)_2-$ 또는 $-S(O)_2-$ 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0495] R²는 다음 중에서 선택되며,
- [0496] g) $-C(Y^1)(A^3)$,
- [0497] h) (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬,
- [0498] 여기서 상기 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는
- [0499] 상기 알킬, 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 하이드록시 및 O-(C1-4)알킬 중에서 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는
- [0500] 상기 알킬기는 각각 할로겐으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는
- [0501] 5원, 6원 또는 7원인, 1 또는 2개의 $-CH_2-$ 기가 서로 직접 연결되지 아니한 상기 시클로알킬기는 각각 -O-에 의하여 치환되어 적어도 2개의 C 원자를 통하여 R²가 결합되어 있는 N 원자에 O 원자가 결합되고, 또는
- [0502] c) 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴,
- [0503] 여기서 헤테로아릴기는 N, O 또는 S 중에서 선택된 헤테로 원자가 1 내지 3개인 5원 또는 6원일 수 있는데, 여기서 상기 페닐기와 헤테로아릴기는 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, $-NH_2$, $-NH((C1-4)알킬)$ 및 $-N((C1-4)알킬)_2$, $-CONH_2$ 및 $-CONH-(C1-4)알킬$ 중에서 선택된 치환기로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있고;
- [0504] R³은 PRT, H 또는 (C1-6)알킬이며;

- [0505] L은 C 또는 N 중에서 독립적으로 선택되는데, 다만 각각 1개 이상의 A^3 에 의하여 임의로 치환된 3개의 연속 N만이 존재하고;
- [0506] Z는 A^3 에 의하여 임의로 치환되는 O, S, C 또는 N이며;
- [0507] Z^{2a} 는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐인데, 여기서 탄소 원자는 O, S 또는 N 중에서 선택된 헤테로 원자에 의하여 치환될 수 있거나, 또는 Z^{2a} 는 Q^1 또는 어떠한 A^3 과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리를 임의로 형성하며;
- [0508] Z^{2b} 는 H, (C1-6)알킬, (C2-8)알케닐, (C2-8)알키닐이고;
- [0509] Q^1 은 (C1)알킬, (C2-8)알케닐 또는 (C2-8)알키닐이며;
- [0510] A^3 은 PRT, H, -OH, -C(O)OH, $-(CH_2)_m-$, -C(O)O-, -NH-, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로 고리, 헤테로아릴, $-C(A^2)_3$, $-C(A^2)_2-C(O)A^2$, $-C(O)A^2$, $-C(O)OA^2$, $-O(A^2)$, $-N(A^2)_2$, $-S(A^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-(CH_2)_m$ -헤테로 고리, $-(CH_2)_mC(O)O$ 알킬, $-O(CH_2)_m-O-C(O)-O$ 알킬, $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-(CH_2)_m$ -알킬, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ 알킬, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -시클로알킬, $-N(H)C(Me)C(O)O$ -알킬 또는 알콕시 아릴술폰아מיד 중에서 독립적으로 선택되는데,
- [0511] 여기서 각각의 A^3 은 $-R^1$ 에 의하여 임의로 치환되는, 1 내지 4개의 $-R^1$, $-P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-P(O)(A^2)(OA^2)$, $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$ 또는 $-P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카보 고리, 헤테로 고리, 아랄킬, 아릴 술폰아מיד, 아릴 알킬술폰아מיד, 아릴옥시 술폰아מיד, 아릴옥시 알킬술폰아מיד, 아릴옥시 아릴술폰아מיד, 알킬 술폰아מיד, 알킬옥시 술폰아מיד, 알킬옥시 알킬술폰아מיד, $-(CH_2)_m$ 헤테로 고리, $-(CH_2)_m-C(O)O$ -알킬, $-O(CH_2)_mOC(O)O$ 알킬, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -알킬, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -알킬, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -시클로알킬, $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -알킬 또는 알콕시 아릴술폰아מיד에 의하여 임의로 치환될 수 있으며; 또는
- [0512] A^3 은 기타의 A^3 또는 Q^1 과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리 환을 형성하고;
- [0513] Y_1 은 O, S, $N(R_2)$, $N(OR_2)$ 또는 $N(N(R_2))_2$ 이며;
- [0514] A^2 는 A^3 에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아מיד 또는 아릴술폰아מיד 중에서 독립적으로 선택되고; 및
- [0515] m은 0 내지 6이다.
- [0516] 다른 1개의 특정 실시 상태에서, 본 발명은 화학식 IV의 화합물 (이의 거울상 이성질체를 포함한다) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



[0517]

[0518] 식 중,

[0519] R^1 은 1개 이상의 A^3 에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로 고리, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, $-C(O)NHS(O)_2-$ 또는 $-S(O)_2-$ 중에서 독립적으로 선택되고;

[0520] R^2 는 다음 중에서 선택되며,

[0521] i) $-C(Y^1)(A^3)$,

[0522] j) (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬,

[0523] 여기서 상기 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는

[0524] 상기 알킬, 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 하이드록시 및 O-(C1-4)알킬 중에서 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는

[0525] 상기 알킬기는 각각 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는

[0526] 5원, 6원 또는 7원인, 1 또는 2개의 $-CH_2-$ 기가 서로 직접 연결되지 아니한 상기 시클로알킬기는 각각 -O-에 의하여 치환되어 적어도 2개의 C 원자를 통하여 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O 원자가 결합되고, 또는

[0527] c) 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴,

[0528] 여기서 헤테로아릴기는 N, O 또는 S 중에서 선택된 헤테로 원자가 1 내지 3개인 5원 또는 6원일 수 있는데, 여기서 상기 페닐기와 헤테로아릴기는 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, $-NH_2$, $-NH((C1-4)알킬)$ 및 $-N((C1-4)알킬)_2$, $-CONH_2$ 및 $-CONH-(C1-4)알킬$ 중에서 선택된 치환기로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있고;

[0529] R^3 은 PRT, H 또는 (C1-6)알킬이며;

[0530] L은 C 또는 N 중에서 독립적으로 선택되는데, 다만 각각 1개 이상의 A^3 에 의하여 임의로 치환된 3개의 연속 N만이 존재하고;

[0531] Z는 A^3 에 의하여 임의로 치환되는 O, S, C 또는 N이며;

[0532] Z^{2a} 는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐인데, 여기서 탄소 원자는 O, S 또는 N 중에서 선택된 헤테로 원자에 의하여 치환될 수 있거나, 또는 Z^{2a} 는 Q^1 또는 어떠한 A^3 과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리를 임의로 형성하며;

- [0533] Z^{2b} 는 H, (C1-6)알킬, (C2-8)알케닐, (C2-8)알키닐이고;
- [0534] Q^1 은 (C1)알킬, (C2-8)알케닐 또는 (C2-8)알키닐이며;
- [0535] A^3 은 PRT, H, -OH, -C(O)OH, $-(CH_2)_m-$, -C(O)O-, -NH-, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로 고리, 헤테로아릴, $-C(A^2)_3$, $-C(A^2)_2-C(O)A^2$, $-C(O)A^2$, $-C(O)OA^2$, $-O(A^2)$, $-N(A^2)_2$, $-S(A^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-(CH_2)_m$ -헤테로 고리, $-(CH_2)_mC(O)O$ 알킬, $-O(CH_2)_m-O-C(O)-O$ 알킬, $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-(CH_2)_m$ -알킬, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -알킬, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -시클로알킬, $-N(H)C(Me)C(O)O$ -알킬 또는 알콕시 아릴술폰아מיד 중에서 독립적으로 선택되는데,
- [0536] 여기서 각각의 A^3 은 $-R^1$ 에 의하여 임의로 치환되는, 1 내지 4개의 $-R^1$, $-P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-P(O)(A^2)(OA^2)$, $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$ 또는 $-P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카보 고리, 헤테로 고리, 아랄킬, 아릴 술폰아מיד, 아릴 알킬술폰아מיד, 아릴옥시 술폰아מיד, 아릴옥시 알킬술폰아מיד, 아릴옥시 아릴술폰아מיד, 알킬 술폰아מיד, 알킬옥시 술폰아מיד, 알킬옥시 알킬술폰아מיד, $-(CH_2)_m$ 헤테로 고리, $-(CH_2)_mC(O)O$ -알킬, $-O(CH_2)_mOC(O)O$ 알킬, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -알킬, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -알킬, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -시클로알킬, $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -알킬 또는 알콕시 아릴술폰아מיד에 의하여 임의로 치환될 수 있으며; 또는
- [0537] A^3 은 기타의 A^3 또는 Q^1 과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리 환을 형성하고;
- [0538] Y_1 은 O, S, $N(R_2)$, $N(OR_2)$ 또는 $N(N(R_2))_2$ 이며;
- [0539] A^2 는 A^3 에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아מיד 또는 아릴술폰아מיד 중에서 독립적으로 선택되고; 및
- [0540] m은 0 내지 6이다.
- [0541] 링크기 및 연결기
- [0542] 본 발명은 직접적으로 (예컨대 공유 결합) 또는 링크기 (연결기)를 통하여 한개 이상의 포스포네이트기에 임의로 링크된 HCV 억제 화합물을 포함하는 컨주게이트를 제공한다. 연결기의 특성은 치료제로서 작용하는, 포스포네이트를 함유한 화합물의 능력을 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 (예컨대, 화학식 A의 화합물)과 결합할 수 있다.
- [0543] 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서 링크기 또는 연결기 ("L"로 지정)는 상기한 A^0 , A^1 , A^2 또는 W^3 기 전부 또는 일부를 포함할 수 있다.
- [0544] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 링크기 또는 연결기는 약 20 달톤 내지 약 400 달톤의 분자량을 가진다.
- [0545] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 링크기 또는 연결기는 약 5 옹스트롬 내지 약 300 옹스트롬의 길이를 가진다.
- [0546] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 링크기 또는 연결기는 DRUG 및 $P(=Y^1)$ 잔기를 약 5 옹스트롬 내지 약

200 옹스트롬까지의 길이로 분리한다.

- [0547] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 링크기 또는 연결기는 2개의, 분지형 또는 비분지형, 포화 또는 불포화인 2 내지 25 개의 탄소 원자를 가진 탄화수소 사슬이다. 여기서 한개 이상의 탄소 원자 (예컨대, 1, 2, 3 또는 4)는, (-O-)에 의하여 임의로 치환되며, 여기서 사슬은 탄소 상에서 (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 선택된 한개 이상 (예컨대, 1, 2, 3 또는 4)의 치환기에 의하여 임의로 치환된다.
- [0548] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 링크기 또는 연결기는 화학식 W-A인데, 여기서 A는 (C₁-C₂₄)알킬, (C₂-C₂₄)알케닐, (C₂-C₂₄)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₆-C₁₀)아릴 또는 그들의 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 (C₁-C₆)알킬이다.
- [0549] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 링크기 또는 연결기는 펩티드로부터 형성된 2개의 라디칼이다.
- [0550] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 링크기 또는 연결기는 아미노산으로부터 형성된 2개의 라디칼이 된다.
- [0551] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 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-리신-L-페닐알라닌, 폴리-L-리신 또는 폴리-L-리신-L-티로신으로부터 형성된 2개의 라디칼이다.
- [0552] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 링크기 또는 연결기는 화학식 W-(CH₂)_n인데, 여기서 n은 약 1 내지 약 10 사이이고; 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)- 또는 직접 결합이고; 여기서 각 R은 독립적으로 H 또는 (C₁-C₆)알킬이다.
- [0553] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 링크기 또는 연결기는 메틸렌, 에틸렌 또는 프로필렌이다.
- [0554] 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서 링크기 또는 연결기는 연결기의 탄소 원자를 통해 포스포네이트기에 결합된다.
- [0555] 세포내 표적화
- [0556] 본 발명의 화합물의 포스포네이트기는 반응의 목적 위치에 도달한 후 단계에서 생체 내에서, 다시 말해 세포 내에서, 분해될 수 있다. 세포 내 반응 기작은 최초의 분해를 수반할 수 있다. 예컨대, 에스테라아제에 의해, 전기적으로 음성을 띤 "고정(locked-in)" 중간체를 얻는다. 따라서 본 발명의 화합물의 말단 에스테르기를 분해하여 전기적으로 음성을 띤 "고정" 중간체를 방출하는 불안정한 중간체를 얻는다.
- [0557] 세포 내에 침투한 뒤에, 포스포네이트 또는 전구체 화합물의 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 "고정"할 수 있다. 이러한 변화는 포스포네이트 전구체가 유입되는 속도에 비해 분해 또는 변형된 화합물이 세포를 탈출하는 속도를 감소시킨다. 치료적 효과가 달성되는 다른 기작도 함께 작용할 수 있다. 본 발명의 포스포네이트 전구체 화합물의 활성화 기작을 가능하게 하는 효소에는 아미다아제, 에스테라아제, 미생물 효소, 포스포리파아제, 콜린에스테라아제 및 포스파타아제를 포함하나 이에 한정되지는 않는다.
- [0558] 진술한 바와 같이, 많은 다른 약물은 본 발명과 일치되도록 유도될 수 있음이 명백하다. 수많은 이러한 약물들이 특히 본 명세서에 언급되어 있다. 그러나, 이는 본 발명에 따르는 변형을 위한 약물족 및 그들의 특정원소에 대한 논의는 단지 설명을 위한 것일 뿐, 전체적으로 포괄하도록 하는 것은 아니라는 것을 이해하여야 한다.
- [0559] HCV-억제 화합물
- [0560] 본 발명의 화합물은 HCV-억제 활성을 갖는 것들을 포함한다. 본 발명의 화합물은 1개 이상의 (예컨대 1, 2, 3 또는 4) 포스포네이트기를 임의로 가지는데, 이는 전구체 부분일 수 있다.
- [0561] 용어 "HCV-억제 화합물"은 HCV를 억제하는 화합물을 포함한다.

- [0562] 전형적으로, 본 발명의 화합물은 대략 400 amu 내지 대략 10,000 amu의 분자량을 가지고; 본 발명의 특정한 실시 상태에서, 화합물은 대략 5000 amu 미만의 분자량을 가지며; 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서, 화합물은 대략 2500 amu 미만의 분자량을 가지고; 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서, 화합물은 대략 1000 amu 미만의 분자량을 가지며; 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서, 화합물은 대략 800 amu 미만의 분자량을 가지고; 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서, 화합물은 대략 600 amu의 분자량을 가지며; 본 발명의 다른 1개의 특정 실시 상태에서, 화합물은 대략 600 amu 미만 및 대략 400 amu를 초과하는 분자량을 가진다.
- [0563] 본 발명의 화합물은 또한 전형적으로 대략 5 미만의 $\log D$ (극성)를 가진다. 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서 대략 4 미만의 $\log D$ 를 갖는 화합물을 제공하고; 본 발명은 다른 1개의 특정 실시 상태에서 대략 3 미만의 $\log D$ 를 갖는 화합물을 제공하며; 본 발명은 다른 1개의 특정 실시 상태에서 대략 -5 초과의 $\log D$ 를 갖는 화합물을 제공하고; 본 발명은 다른 1개의 특정 실시 상태에서 대략 -3 초과의 $\log D$ 를 갖는 화합물을 제공하며; 본 발명은 다른 1개의 특정 실시 상태에서 대략 0 초과 및 대략 3 미만의 $\log D$ 를 갖는 화합물을 제공한다.
- [0564] 본 발명의 화합물의 범위에서 선택된 치환기는 순환 차수 (recursive degree)로 존재한다. 본 명세서에서, "순환 치환기"는 치환기가 그 자체를 다시 반복할 수 있다는 것을 의미한다. 이러한 치환기의 순환 특성 때문에, 이론적으로, 주어진 실시 상태에 많은 수가 존재할 수 있다. 예컨대, R^x 는 R^y 치환기를 포함한다. R^y 는 R^z 일 수 있으며, 차례로 R^3 일 수 있다. R^3 는 R^{3c} 로 선택될 수 있으며 두번째로 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.
- [0565] 이하는 예시일 뿐이며 이에 한정되지 않는다. W^3 , R^y 및 R^3 은 모두 특정 실시 상태에서 순환 치환기이다. 전형적으로, 이러한 것은 각각 실시 상태에서 독립적으로 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 또는 0회 발생할 수 있다. 더 전형적으로는, 이들 각각은 주어진 실시 상태에서 독립적으로 12회 이하의 횟수로 일어날 수 있다. 더 전형적으로는, 주어진 실시 상태에서 W^3 은 0 내지 8회 일어날 수 있고, R^y 는 0 내지 6회 일어날 수 있으며 R^3 은 0 내지 10회 일어날 수 있다. 더 더욱 전형적으로는, 주어진 실시 상태에서 W^3 은 0 내지 6회 일어날 수 있고, R^y 는 0 내지 4회 일어날 수 있으며 R^3 은 0 내지 8회 일어날 수 있다.
- [0566] 순환 치환기는 본 발명이 의도한 것이다. 의료 화학계의 일반적인 당업자들은 이러한 치환기의 통용성을 이해하고 있으며, 일정 정도까지 순환 치환기가 본 발명의 실시 상태에 존재하고, 총 숫자는 전술한 바에 의하여 결정될 것이다.
- [0567] 본 명세서의 화합물이 1개 이상의 동일하게 지정된 기, 예컨대, " R^1 " 또는 " R^{6a} "에 의하여 치환되는 경우, 상기는 동일한 것이거나 또는 다른 것으로 이해할 수 있다. 즉, 각 기는 독립적으로 선택된다. 파선은 인접한 기, 부분 또는 원자에 공유 결합하는 위치를 지시한다.
- [0568] 본 발명은 1개의 특정 실시 상태에서, 화합물은 분리되고 정제된 형태이다. 일반적으로, 용어 "분리되고 정제된"은 화합물에 생물학적 물질 (예컨대 혈액, 조직, 세포, 등)이 실질적으로 없는 것을 의미한다. 본 발명의 1개의 특정한 실시 상태에서, 용어는 본 발명의 화합물 또는 컨주게이트에 생물학적 물질이 적어도 대략 50 중량 % 없는 것을 의미하고; 또 다른 1개의 특정 실시 상태에서, 용어는 본 발명의 화합물 또는 컨주게이트에 생물학적 물질이 대략 75 중량 % 없는 것을 의미하며; 또 다른 1개의 특정 실시 상태에서, 용어는 본 발명의 화합물 또는 컨주게이트에 생물학적 물질이 적어도 대략 90 중량 % 없는 것을 의미하고; 또 다른 1개의 특정 실시 상태에서 용어는 본 발명의 화합물 또는 컨주게이트에 생물학적 물질이 적어도 대략 98 중량 % 없는 것을 의미하며; 또 다른 1개의 특정 실시 상태에서, 용어는 본 발명의 화합물 또는 컨주게이트에 생물학적 물질이 적어도 대략 99 중량 % 없는 것을 의미한다. 또 다른 1개의 특정 실시 상태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 컨주게이트를 제공하는데, 이는 합성적으로 제조될 수 있는 것이다 (예컨대, 생체 외).
- [0569] 세포 축적
- [0570] 어떠한 1개의 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 필수 성분이다. PBMC는 표준 밀도 구배 원심 분리하여 정상의 건강한 기증자 또는 백혈구연증의 전혈에 헤파린을 첨가하여 분리하고, 상부 표면에서 취한 물질을 세척 (예컨대, 포스페이트 완충 염수)하며, 냉동 배지에 보

관할 수 있다. PBMC는 다중벽 플레이트에서 배양될 수 있다. 수회의 배양에서, 상청은 측정을 위하여 제거될 수 있거나, 세포를 포획하여 분석할 수 있다 (Smith R. et al (2003) *Blood* 102(7)2532-2540). 이 실시 상태의 화합물은 추가로 포스포네이트 또는 포스포네이트 전구체를 포함할 수 있다. 더 전형적으로는, 본 명세서에서 설명된 바와 같이 포스포네이트 또는 포스포네이트 전구체는 A^3 구조를 가질 수 있다.

[0571] 전형적으로는, 본 발명의 화합물 또는 본 발명 화합물의 세포내 대사산물은, 포스포네이트 또는 포스포네이트 전구체를 함유하지 않은 화합물의 유사체에 비하여, 인간 PBMC에서, 그 반감기가 늘어난 것으로 입증되었다. 전형적으로는, 상기 반감기는 적어도 약 50%, 더 전형적으로는 적어도 50 내지 100%의 범위, 더 전형적으로는 적어도 약 100%, 더 전형적으로는 약 100%를 초과하여 향상되었다.

[0572] 본 발명의 1개의 실시 상태에서, 인간 PBMC 내의 화합물의 대사산물의 상기 세포내 반감기는 포스포네이트 또는 포스포네이트 전구체를 함유하지 않은 화합물의 유사체에 비하여 향상되었다. 이러한 실시 상태에서, 대사산물은 세포 내에서 만들어질 수 있다. 예컨대, 인간 PBMC 내에서 만들어질 수 있다. 대사산물은 인간 PBMC 내의 포스포네이트 전구체의 분해 생성물이 될 수 있다. 포스포네이트 전구체는 생리학적 pH에서 분해되어 적어도 1개의 음전하를 갖는 대사산물을 형성할 수 있다. 포스포네이트 전구체는 인간 PBMC 내에서 효소 분해되어 P-OH형의 적어도 1개의 활성 수소 원자를 갖는 포스포네이트를 형성할 수 있다.

[0573] 구조이성질체

[0574] 본 발명의 화합물은 키랄 중심, 예컨대, 키랄 탄소 또는 인 원자 등을 가질 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 및 회전장애 이성질체를 포함하는 모든 구조이성질체의 라세미 혼합물을 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물은 어떠한 또는 모든 비대칭 키랄 원자에서의 농축 또는 분할된 광학 이성질체를 포함한다. 다시 말해, 상기 설명에 의해 나타난 키랄 중심은 키랄 이성질체 또는 라세미 혼합물로서 제공된다. 라세미 및 부분 입체 이성질체 혼합물 양자 뿐 아니라 분리되거나 합성되어 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체 짝이 실질적으로 없는 개개의 광학 이성질체는 모두 본 발명의 범위에 속한다. 라세미 혼합물은 잘 알려진 기법 예컨대, 광학적 활성 부가물, 예컨대, 뒤이어 광학적 활성 물질로 다시 전환되는 산 또는 염기와 함께 형성된 부분 입체 이성질체염의 분리 등을 통해 개개의, 실질적인 광학적 순수한 이성질체로 분리된다. 대부분의 경우, 상기 목적 광학 이성질체는 소망하는 시작 물질의 적절한 구조이성질체로부터 시작하는 구조 특이 반응에 의하여 합성된다.

[0575] 본 발명의 화합물은 또한 어떤 경우에는 호변 이성질체로 존재할 수 있다. 단 1개의 전위(delocalized) 공명 구조가 설명되어 있으나, 이러한 모든 형태는 본 발명의 범위에 고려되어 있다. 예컨대, 엔-아민 호변 이성질체는 퓨린, 피리미딘, 이미다졸, 구아니딘, 아미딘 및 테트라졸 계에 대하여 존재할 수 있으며, 모든 가능한 호변 이성질체의 형태는 본 발명의 범위에 포함되어 있다.

[0576] 염 및 수화물

[0577] 본 발명의 조성물은 본 명세서의 화합물의 염, 특히 예컨대, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} 및 Mg^{+2} 를 함유한, 약학적으로 허용 가능한 무독성 염을 임의로 포함한다. 이러한 염에는 알칼리 및 알칼리토 금속 이온 또는 암모늄 및 4가 아미노 이온 등의 적절한 양이온과 산 음이온 부분을 부분, 전형적으로는 카복실산과의 조합에 의해 유래되는 것을 포함할 수 있다. 수용성 염이 바람직하다면, 1가 염이 바람직하다.

[0578] 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.

[0579] 또한, 염은 특정 유기 및 무기산 예컨대, HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 또는 유기 술폰산을 염기 중심, 전형적으로는 아민에, 또는 산성기에 첨가하여 형성시킬 수 있다. 마지막으로, 본 명세서의 조성물은 양성이온형(zwitterionic form) 뿐 아니라 비이온화형의 본 발명의 화합물과 수화물에서와 같이 화학량론적 양의 물과의 조합을 포함한다는 것을 이해하여야 한다.

[0580] 또한, 본 발명의 범위에는 1개 이상의 아미노산을 가진 모 화합물의 염이 포함된다. 아미노산은 전형적으로 염기 또는 산성기, 예컨대, 리신, 아르기닌 또는 글루탐산, 또는 글리신, 세린, 트레오닌, 알라닌, 이소류신 또는 류신 등의 중성기를 가진 측쇄를 함유하는 것임에 불구하고상기 아미노산 모두, 특히 단백질 성분으로써 발견되는, 천연 아미노산이 적합하다.

- [0581] HCV의 억제 방법
- [0582] 본 발명의 다른 관점은 HCV를 포함하는 것으로 의심되는 시료를 본 발명의 조성물로 처리하는 단계를 포함하는, HCV 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.
- [0583] 본 발명의 조성물은 HCV 억제제, 그러한 억제제를 위한 중간체로 활동하거나 또는 아래에서 설명되는 기타 유용성을 가질 수 있다. 억제제는 일반적으로 간의 표면 위 또는 공동 내의 위치에 결합할 것이다. 간에 결합되는 조성물은 가역성의 정도를 변화시켜 결합시킬 수 있다. 이와 같이 실질적으로 비가역적으로 결합하는 화합물은 본 발명의 이러한 방법에서 사용될 수 있는 이상적인 후보이다. 일단 라벨화되면, 실질적으로 비가역적으로 결합하는 조성물은 HCV를 찾는 탐침으로서 유용하다. 따라서, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는 것으로서, HCV를 함유하는 것으로 의심되는 시료 내의 NS3을 찾는 방법에 관한 것이다: HCV를 함유하는 것으로 의심되는 시료를 라벨로서 결합되는 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물로 처리하고; 및 라벨의 활성화에 대한 시료의 효과를 관찰한다. 적절한 라벨은 진단 분야에 잘 알려져 있으며, 안정한 자유 라디칼, 형광을 띠는 물질 (fluorophore), 방사성 동위 원소, 효소, 화학 발광기 및 색소원 (chromogen)을 포함한다. 본 명세서의 화합물은 하이드록실 또는 아미노 같은 작용기를 사용하는 종래의 방법으로 라벨화된다.
- [0584] 본 발명의 범위 내에서 HCV를 함유하는 것으로 의심되는 시료는 천연 또는 인공의 물질, 예컨대 살아있는 유기체; 조직 또는 세포 배양; 생물학적 시료, 예컨대 생물학적 물질 시료 (혈액, 혈청, 오줌, 뇌척수 유체, 눈물, 가래, 침, 조직 시료 및 유사체); 실험실 시료; 식품, 물 또는 공기 시료; 바이오생성물 시료, 예컨대 세포 추출물, 특히 목적하는 글리코단백질을 합성하는 재조합 세포; 및 유사체를 함유한다. 전형적으로 시료는 HCV를 함유하는 것으로 의심될 것이다. 시료는 물 및 유기 용매/물 혼합물을 포함하는 어떠한 매체 내에 포함될 수 있다. 시료는 인간과 같은 살아있는 유기체 및 세포 배양과 같이 인간이 만들어낸 물질을 포함한다.
- [0585] 본 발명의 처리 단계는 본 발명의 조성물을 시료에 첨가하는 것을 포함하거나 또는 이는 조성물의 전구체를 시료에 첨가하는 것을 포함한다. 첨가 단계는 위에서 설명한 바와 같은 투여 방법을 포함한다.
- [0586] 소망한다면, 조성물을 적용한 후의 HCV의 활성화는 HCV의 활성을 탐지하는 직간접적인 방법을 포함하는 방법에 의하여 관찰될 수 있다. HCV 활성을 결정하기 위한 정량, 정성 및 반정성 방법은 모두 고려된다. 전형적으로 상기한 스크린하는 방법 중의 하나를 적용시킨다. 그러나, 살아있는 유기체의 생리적인 성질을 관찰하는 것과 같은 다른 방법도 역시 적용될 수 있다.
- [0587] 많은 유기체는 HCV를 포함한다. 본 발명의 화합물은 동물 또는 인간의 HCV 활성화와 관련된 증상을 치료하거나 또는 예방하는데 유용하다.
- [0588] 그러나, HCV를 억제할 수 있는 화합물을 스크린하면서, 효소 분석 결과가 세포 배양 분석과 연관되지 않는다는 것을 염두에 두어야 한다. 따라서, 세포에 시초한 분석이 근본적인 스크린하는 수단이어야 한다.
- [0589] HCV 억제제 스크린
- [0590] 본 발명의 조성물은 효소 활성을 평가하는 종래의 기술에 의하여 HCV에 대항하는 억제 활성을 스크린한다. 본 발명의 범위 내에서, 전형적으로 조성물은 우선 시험관 내에서 HCV 억제를 스크린하고, 그런 후에 억제 활성을 보이는 조성물은 생체 내 활성을 스크린한다. 시험관 내에서 K_i (억제 상수)가 대략 5×10^{-6} M 미만, 전형적으로 대략 1×10^{-7} M 미만 및 더 바람직하게는 대략 5×10^{-8} M 미만인 조성물이 생체 내에서 사용하기에 적합하다.
- [0591] 시험관 내에서 유용한 스크린은 자세히 설명되어 왔다.
- [0592] 약학적 제형
- [0593] 본 발명의 화합물은 종래의 담체 및 부형제로 제형화되어 있다. 이들은 일반적인 용례에 맞추어 선택되었다. 타블렛에는 부형제, 활택제 (glidant), 충전제, 결합제 및 이와 동종의 것 등을 포함한다. 수성 제형은 무균형으로 제조되며, 경구 투여 이외의 전달 방법을 의도하는 경우, 일반적으로 등장성 (isotonic)이 될 것이다. 모든 제형은 Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986)에서 설명된 것과 같은 부형제를 임의로 포함한다. 부형제에는 아스코르브산 및 다른 항산화제, EDTA 등의 킬레이트제, 텍스트린 등의 탄수화물, 하이드록시알킬셀룰로오스, 하이드록시알킬메틸셀룰로오스, 스테아르산 및 이와 동종의 것 등을 포함한다. 상기 제형의 pH 범위는 약 3 내지 약 11, 그러나, 일반적으로 약 7 내지 10이다.

- [0594] 활성 성분을 단독으로 투여할 수 있다면, 이는 약학적 제형으로 제공되는 것이 바람직하다. 인체 및 동물 둘다에 사용하기 위한 본 발명의 제형은 1개 이상의 허용 가능한 담체 및 임의로 다른 치료 성분과 함께 상기 정의한 바와 같은 적어도 1개의 활성 성분을 포함한다. 상기 담체(들)은 제형의 다른 성분 제형과 용화성이 있다는 것 및 이들의 수령자에게 생리학적으로 무해한 것과 같다는 의미에서 "허용 가능한" 것이어야 한다.
- [0595] 제형은 전술한 투여 경로에 적합한 것을 포함한다. 제형은 단위 투여형으로 편리하게 제공될 수 있고, 약학계에서 잘 알려진 방법에 의하여 제조될 수 있다. 방법 및 제형은 일반적으로 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)에서 찾을 수 있다. 이러한 방법은 활성 성분과 1개 이상의 부가 성분으로 구성된 담체가 결합하는 단계를 포함한다. 일반적으로 제형은 활성 성분과 액체 담체 또는 정밀하게 분할된 고체 담체 또는 둘다를 확립적으로 및 직접적으로 회합시켜서 제조된다. 필요한 경우, 상기 생성물의 형태가 될 수도 있다.
- [0596] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 활성 성분이 우세하게 함유된 캡슐, 카세제 또는 타블렛 등의 분리 단위체로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 또는 비수성 액체 내의 용액 또는 서스펜션으로서; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 환약 (bolus), 연약 (electuary) 또는 페이스트가 될 수도 있다.
- [0597] 타블렛은 임의로 1개 이상의 부가 성분과 함께 압축 또는 몰딩으로 만들어진다. 압축 타블렛은 적합한 기계 내에서 분말 또는 과립형 등의 자유 유동체에, 임의로, 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 표면 활성 또는 분산제와 혼합하여, 활성 성분을 압축하여 제조할 수 있다. 몰딩 타블렛은 적합한 기계 내에서 불활성 액체 희석제에 의하여 적셔진 분말화된 활성 성분의 혼합물을 몰딩하여 제조할 수 있다. 타블렛은, 그로부터 활성 성분이 지속적으로 또는 조절된 방출이 되도록하기 위하여 임의로 피복되거나 또는 스코어되고, 필요에 따라서는 제형화될 수 있다.
- [0598] 눈 또는 다른 외부 조직, 예컨대 구강 및 피부 등에 투여하기 위하여, 제형은 활성 성분(들)을 함유한 국소 연고 또는 크림의 형태로 도포되는 것이 바람직하다. 이들의 양은, 예컨대, 0.075 내지 20% w/w (0.1% 내지 20%의 범위에서 0.1% w/w, 예컨대 0.6% w/w, 0.7% w/w 씩 증가하는 활성 성분(들)을 포함), 종기로는 0.2 내지 15% w/w 및 가장 종기로는 0.5 내지 10% w/w이다. 연고의 형태로 제형화된 경우, 활성 성분은 파라핀계 또는 수용성 연고계에 사용될 수 있다. 임의로, 활성 성분은 수중유 크림계의 크림으로 제형화될 수 있다.
- [0599] 소망한다면, 크림계의 수성 페이즈 (phase)는 예컨대, 폴리하이드릭 알콜, 즉 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/w를 포함할 수 있다. 국소 제형은 피부 또는 다른 감염 부위에 대한 활성 성분의 흡수도 또는 침투도를 증진시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피하 침투 증진제에는 디메틸술폰사이드 및 관련된 유사체가 포함된다.
- [0600] 본 발명의 에멀전의 오일 페이즈는 공지의 방법으로 공지 성분으로부터 구성될 수 있다. 페이즈가 단순히 에멀전화제 (에멀전트로도 알려짐))를 함유한다면, 이들은 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 양자를 적어도 1개의 에멀전화제와 혼합한 것을 함유하는 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 에멀전화제(들)은 모두 소위 에멀전화 왁스를 구성하고, 왁스는 지방 또는 오일과 함께, 크림 제형의 오일 분산 페이즈를 형성하는 소위 에멀전화 연고계를 구성한다.
- [0601] 본 발명의 제형에 적합한 에멀전화제 및 에멀전 안정제에는 Tween[®] 60, Span[®] 80, 세토스테아릴 알콜, 벤질 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 나트륨 라우릴 술페이트가 포함된다.
- [0602] 제형을 위한 적합한 오일 또는 지방을 선택하는 것은 소망하는 화장용 특성을 달성하는가에 따른다. 크림은 튼튼 또는 다른 용기로부터 누출되지 않도록 하기 위해서 적합한 경도 (consistency)를 가지고 바람직하게는 번들거리지 않고, 얼룩이 없어야 하며, 잘 닦이는 제품이여야 한다. 직쇄 또는 분지쇄, 모노- 또는 디염기 알킬 에스테르, 예컨대, 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 Crodamol CAP으로 알려진 분지쇄 에스테르의 혼합물이 사용될 수 있다. 마지막 3개가 선호되는 에스테르이다. 이러한 것들은 단독으로 또는 필요로 하는 특성에 따라 조합하여 사용될 수 있다. 임의로, 백색 연성 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 다른 광유 (mineral oil) 등의 고 용융점 지질이 사용된다.
- [0603] 본 발명에 따르는 약학적 제형은 1개 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제 및 임의로 다른 치료제

와 1개 이상의 본 발명의 화합물을 포함한다. 활성 성분을 함유하는 약학적 제형은 의도하는 어떠한 투여 방법에 적합한 것이라면 어떠한 형태라도 가능하다. 경구용으로 사용하는 경우, 예컨대, 타블렛, 트로키, 마름모형 정제 (lozenge), 수성 또는 오일 서스펜션, 분산가능한 분말 또는 과립, 에멀전, 경성 또는 연성 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르로 제조될 수 있다. 경구용으로 의도된 조성물은 약학 조성물의 제조 기술로 당업계에 알려진 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 먹기 편한 약을 제조하기 위해서 감미제, 향신제, 착색제 및 보존제 등의 1개 이상의 제제를 포함할 수 있다. 타블렛 제조에 적합한, 비독성의 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하는 형태로 활성 성분을 함유하는 타블렛이 허용가능하다. 이러한 부형제에는, 예컨대, 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 락토오스, 락토오스 일수화물, 크로스카멜로스 나트륨, 포비돈, 인산 칼슘, 인산 나트륨 등의 불활성 희석제; 옥수수 전분 또는 아르기닌산 등의 과립화 및 분해제; 셀룰로오스, 마이크로크리스탈 셀룰로오스, 전분, 젤라틴 또는 아라비아고무 등의 결합제; 및 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크 등의 윤활제 등이 있다. 타블렛은 피복되지 않을 수도 있고, 위장관 내에서의 분해 및 흡수를 지연시켜 장기간 작용이 지속되도록 하기 위한 마이크로캡슐화 기법을 포함하는 공지의 방법으로 피복될 수도 있다. 예컨대, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트 등의 시간 지연 물질은 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다.

[0604] 경구용 제형은 활성 성분이 예컨대, 인산 칼슘 또는 카올린 등의 불활성 고체 희석제와 혼합되는 경성 젤라틴 캡슐로 제공되거나, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예컨대 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 함께 혼합된 연성 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0605] 본 발명의 수성 서스펜션은 수성 서스펜션의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 포함한다. 이러한 부형제에는 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 소듐 아르기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸스 검 및 아라비아 고무 검 등의 현탁제, 및 천연 포스파타이드 (예컨대, 레시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물 (예컨대, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물 (예컨대, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도되는 부분 에스테르의 축합 생성물 (예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트) 등의 분산 또는 습윤제가 있다. 수성 서스펜션은 또한 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시-벤조에이트 등의 1개 이상의 보존제, 1개 이상의 착색제, 1개 이상의 착향제 및 수크로스 또는 사카린 등의 1개 이상의 감미제를 포함할 수 있다.

[0606] 오일 서스펜션은 땅콩 오일 (arachis oil), 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일 등의 채종유 내에서 또는 액체 파라핀 등의 광유 내에서 활성 성분을 현탁시켜 제형화될 수 있다. 경구용 서스펜션은 밀랍, 경성 파라핀 또는 세틸 알코올 등의 증점제를 포함할 수 있다. 전술한 것과 같은 감미제, 및 착향제 등이 첨가되어 먹기 편한 경구용 약물을 제조한다. 이러한 조성물은 아스코르브산 등의 항산화제가 첨가되어 보존될 수 있다.

[0607] 물 첨가에 의한 수성 서스펜션 제조에 적합한 본 발명의 분산가능한 분말 및 과립은 분산 또는 습윤제, 현탁제 및 1개 이상의 보존제와 함께 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제가 전술한 것들에 예시되어 있다. 추가의 부형제, 예컨대, 감미제, 착향 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0608] 본 발명의 약학 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태로 있을 수 있다. 오일 페이즈는, 올리브 오일 또는 땅콩 오일 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. 에멀전에는 또한 감미제 및 착향제를 포함할 수 있다. 시럽 및 엘릭시르는 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로오스 등의 감미제와 같이 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 또한 완화제, 보존제, 착향제 또는 착색제를 포함할 수 있다.

[0609] 본 발명의 약학 조성물은 무균 주사용 수성 또는 유질 서스펜션 등의 무균 주사용 약제의 형태일 수 있다. 이러한 서스펜션은 상기한 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용한 공지 기술에 따라 제형화될 수 있다. 무균 주사용 약제는 또한 비경구적으로 허용 가능한 무독성 희석제 또는 용매, 예컨대, 1,3-부탄-디올 등의 용액의 무균 주사용 용액 또는 서스펜션일 수 있거나, 또는 동결 건조 분말로 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 운반체 및 용매에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 무균 고정유는 통상적으로 용매 또는 현탁매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위하여 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 어떠한 혼합 고정유도 사용될 수 있다. 또한, 올레산 등의 지방산도 마찬가지로 주사용 약제로 사용될 수 있다.

[0610] 담체 물질과 결합하여 단일 투여 제형을 만드는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 각각의 투여 형태에 따라 다양할 것이다. 예컨대, 인간의 경구 투여용으로 의도된 시간-방출 제형은 총 조성물의 약 5 내지 약 95% (중량:중량)로 다양하게 변할 수 있는 담체 물질의 적절한 양과 배합된 활성 물질 약 1 내지 1000 mg을 함유할

수 있다. 약학 조성물은 투여량을 쉽게 측정가능하도록 제조될 수 있다. 예컨대, 정맥 주사용으로 의도된 수성 용액은 약 30 mL/hr의 속도로 적절한 부피의 주사가 이루어질 수 있도록 용액 밀리리터당 약 3 내지 500 μ g의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0611] 눈에 투여하기 적합한 제형에는 활성 성분이 적합한 담체, 특히, 활성 성분용 수성 용매 내에서 용해되거나 또는 현탁되는 점안약을 포함한다. 활성 성분은 바람직하게는 이러한 제형 내에서 0.5 내지 20%, 더 좋기로는 0.5 내지 10%, 특히, 약 1.5% w/w로 존재한다.

[0612] 경구 국소 투여에 적합한 제형에는, 일반적으로 수크로오스 및 아라비아 고무 또는 트라가칸스 등의 착향제 내의 활성 성분을 포함하는 마름모형 정제; 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로오스 및 아라비아 고무 등의 불활성 계 내의 활성 성분을 포함하는 향정 (pastilles); 및 적합한 액체 담체 내의 활성 성분을 함유하는 양치용 물약이 있다.

[0613] 직장 투여용 제형에는, 예컨대, 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 염기를 가진 좌약으로 제공될 수 있다.

[0614] 폐 또는 비강 투여용의 적합한 제형은 예컨대, 0.1 내지 500 마이크로 (0.1 내지 500 마이크로 사이에서 예컨대, 0.5 마이크로, 1 마이크로, 30 마이크로, 35 마이크로 등만큼 증가하는 입자 크기를 포함함)의 입자 크기를 가질 수 있으며, 이는 폐포낭에 이르기 위한, 비강관을 통한 급속 흡입에 의하여 또는 구강을 통한 흡입에 의하여 투여시킨다. 적합한 제형에는 활성 성분의 수성 또는 지성 용액을 포함한다. 에어로졸 또는 건조 분말 투여용으로 적합한 제형은 종래의 방법에 따라 제조될 수 있고, HCV 활성에 관계된 이상 증상을 예방 또는 치료하기 위해 사용되는 화합물 등의 다른 치료제와 함께 전달될 수 있다.

[0615] 질 투여에 적합한 제형은 활성 성분에 추가하여 당해 기술 분야에서 적절한 것으로 공지된 담체를 함유한 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제형으로 제공될 수 있다.

[0616] 비경구 투여에 적합한 제형은 항산화제, 완충제, 세균발육저지제 및 의도하는 수용자의 혈액과 등장성인 제형이 되도록 하는 용질 등을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 무균 주사 용액; 및 현탁제와 점도 증감제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 무균 서스펜션을 포함한다.

[0617] 제형은 단위 투여 또는 다중 투여 용기, 예컨대 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공되고, 예컨대, 사용 전 즉시 주사되는 물과 같은, 무균 액체 담체의 첨가만을 요구하는 동결 건조 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 서스펜션은 전술한 종류의 무균 분말, 과립 및 타블렛으로부터 제조된다. 바람직한 단위 투여 제형은 활성 성분의, 전술한 바와 같은, 일일 복용량 또는 단위 일일 부 복용량 또는 이들의 적절한 일부분을 포함하는 것이다.

[0618] 특히 전술한 성분에 추가하여 본 발명의 제형은 문제가 되는 제형 타입에 관하여 가지는 당해 기술에서의 통상의 기타 제제를 포함할 수 있다. 예컨대, 경구 투여에 적합한 것은 착향제를 포함할 수 있다.

[0619] 본 발명은 추가로 이들의 수의학적 담체와 함께 상기한 적어도 1개의 활성 성분을 함유하는 수의학적 조성물을 제공한다.

[0620] 수의학적 담체는 상기 조성물의 투여 목적에 유용한 물질이며, 수의학적 분야에서 불활성 또는 허용 가능한 것이며, 활성 성분과 용화되는 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있다. 이러한 수의학적 조성은 경구, 비경구 또는 다른 소망하는 경로로 투여될 수 있다.

[0621] 또한 활성 성분의 덜 빈번한 복용을 위하여 또는 약물동태학적 또는 독극물학적 특성을 향상시키기 위하여 활성 성분의 조절된 방출을 제공하도록 본 발명의 화합물을 제형화시킬 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 지속 또는 조절된 방출을 하도록 제형화된 본 발명의 1개 이상의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0622] 활성 성분의 효과적인 복용량은 적어도 치료할 증상의 성질, 독성, 화합물이 예방적으로 사용되는지 여부(적게 복용), 전달 방법 및 약학적 제형에 의존하며, 종래 복용량의 단계적 증가 방법을 사용하여 임상상에 의해 결정될 것이다. 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/일, 더 전형적으로는, 약 0.05 내지 약 0.5 mg/kg체중/일이다. 예컨대, 체중이 약 70 kg인 성인의 일일 희망 복용량은 1 mg 내지 1000 mg, 좋기로는 5 mg 내지 500 mg이 될 것이며, 단일 또는 다중 복용량의 형태로 섭취가 가능하다.

[0623] 투여 경로

- [0624] 본 발명의 1개 이상의 화합물 (위에서 활성 성분으로 언급됨)을 치료할 이상 증상에 적합한 경로로 투여시킨다. 적합한 경로에는 구강, 직장, 비강, 국부 (볼 및 설하를 포함), 질 및 비경구 (피하조직, 근육 내, 정맥 내, 진 피 내, 경막 내 및 경막 외를 포함) 및 이와 동종의 것이 포함된다. 바람직한 경로는, 예컨대, 수용체의 증상에 따라 달라질 수 있다는 것이 이해될 것이다. 본 발명의 화합물의 장점은 경구적 생물학적으로 이용가능하고 경 구 투여가 가능하다는 점이다.
- [0625] 복합 치료
- [0626] 본 발명의 활성 성분은 또한 다른 활성 성분과 조합하여 사용된다. 이러한 조합은 치료할 증상, 성분의 교차 반 응성 및 조합의 약학적 특성에 기초하여 선택된다.
- [0627] 이는 또한 환자에 동시 또는 순차 투여를 위한 단일 투여형에 본 발명의 화합물의 1개 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.
- [0628] 상기 조합 치료는 시너지 및 시너지적 효과를 제공할 수 있다. 즉, 상기 효과는 활성 성분이 함께 사용되는 경 우가 각 화합물을 각각 사용한 결과의 합보다 더 효과가 큰 경우에 얻게 된다. 시너지적 효과는 활성 성분이: (1) 조합된 제형으로 동시에 복합 제형화 및 투여 또는 전달; (2) 별도의 제형으로서 병행하여 또는 교대로 전 달; 또는 (3) 다른 요법에 의하는 경우 달성된다. 교대 치료로 전달되는 경우, 시너지적 효과는 화합물이 순차 적으로 투여 또는 전달되는 경우, 예컨대, 별도의 타블렛, 알약 또는 캡슐 또는 별도의 주사기에 의한 다른 주 사에 의해 달성될 수 있다. 일반적으로, 교대 치료 과정에서는 각 활성 성분의 효과적인 투여가 순차적으로 이 루어진다. 즉, 연속적으로 이루어진다는 의미이다. 반면에 조합 치료의 경우, 2 이상의 활성 성분의 효과적인 투여는 함께 이루어진다.
- [0629] 본 발명의 화합물의 대사산물
- [0630] 또한, 본 발명은 범위 내에는 전술한 화합물의 생체 내 대사 생성물이 포함된다. 이러한 생성물은, 예컨대, 일 차적으로 효소적 반응 절차에 기인한, 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 및 이와 동종의 반응에 의해 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 이들의 대사 생성물을 얻기 충분한 시간 동안 포유류에 접촉시키는 반응 절차를 이용하여 제조된 화합물을 포함한다. 이러한 생성물은 전형적으로 는 방사성 표지된 (예컨대, C^{14} 또는 H^3) 본 발명의 화합물을 동물, 예컨대, 래트, 마우스, 기니아피그, 원숭이 또는 인간에게 검출가능한 양 (예컨대, 약 0.5 mg/kg 이상)으로 비경구 투여하여, 충분한 시간 동안 (전형적으 로는, 약 30 초 내지 30 시간) 대사가 일어나도록 한 뒤, 이들의 전환 생성물을 소변, 혈액 또는 다른 생물학적 시료로부터 분리하여 얻게 된다. 이러한 생성물은 표지되어 있기 때문에 쉽게 분리될 수 있다 (다른 것들은 대 사산물 내에 잔존하는 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 사용하여 분리된다). 대사산물 구조는 종래의 기술로 결정된다. 예컨대, MS 또는 NMR 분석 등에 의한다. 일반적으로, 대사산물의 분석은 담당자에게 종래의 약물대사 연구로 잘 알려진 것과 동일한 방법으로 수행된다. 생체 내에서 발견되는 다른 것들이 아니라면, 그들 자신의 HCV-억제 활성을 가지지 않을지라도, 상기 전환 생성물은 본 발명 화합물의 치료적 복용량의 진단적 분석에 유 용하다.
- [0631] 대용 위장 분비용 화합물의 안정성을 결정하는 처방 및 방법이 알려져 있다. 상기 화합물은 본 명세서에서는 위 장관 내에서 안정한 것으로 정의되며, 여기서 37°C에서 1시간의 배양과정에서 보호된 기의 약 50 몰% 미만이 대 용 장 또는 위액 내에서 탈보호된다. 상기 화합물이 위장관에 대해서 안정하다는 것이 생체 내에서 가수 분해할 수 없다는 것을 의미하지는 않는다. 본 발명의 포스포네이트 전구체는 전형적으로 소화계 내에서 안정할 것이나, 실질적으로는 소화 관내강, 간 또는 다른 대사 기관 또는 세포 내에서 일반적으로 모약물로 가수분해된 다.
- [0632] 본 발명의 화합물을 제조하는 대표적인 방법.
- [0633] 본 발명은 또한 본 발명의 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 상기 조성물은 적용 가능한 어떠한 유기 합 성법에 의해서도 제조될 수 있다. 이러한 많은 기술들은 업계에 알려져 있다. 그러나, 공지된 많은 기술이 Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, New York), 1권, Ian T. Harrison 및 Shuyen Harrison, 1971; 2권, Ian T. Harrison 및 Shuyen Harrison, 1974; 3권, Louis S. Hegedus 및 Leroy Wade, 1977; 4권, Leroy G. Wade, jr., 1980; 5권, Leroy G. Wade, Jr., 1984; 및 6권, Michael B. Smith; 뿐만 아 니라 March, J., Advanced Organic Chemistry, Third Edition, (John Wiley & Sons, New York, 1985), Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, 9권,

Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, 1993 printing)에 설명되어 있다.

- [0634] 본 발명의 조성물을 제조하기 위한 몇몇 대표적인 방법이 이하에 제공되었다. 이러한 방법들은 제조 방법의 특성을 예시하고자 하는 것이고, 적용 가능한 방법의 범위를 제한하는 것은 아니다.
- [0635] 일반적으로, 온도, 반응시간, 용매, 마무리 절차 등의 반응 조건은 수행하는 특정 반응의 업계에 통용되는 것이다. 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 시약에 퀀칭시키고 물/유기층 계를 분할하는 것 (추출) 및 상기 생성물을 함유한 층을 분리하는 것으로 이루어져 있다.
- [0636] 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. 반응 시간은 소망하는 전환이 달성되도록 조정된다.
- [0637] 비평형인, 속도론적 지배 축합 반응이 온도를 낮추는 것(0°C to -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.
- [0638] 생성물에 의한 공비 제거 반응 및 무수 반응 조건 (예컨대, 불활성 기체 환경) 등의 기본합성 기법이 업계에서 통용되며, 적용가능시 적용될 수 있다.
- [0639] 반응식 및 실시예
- [0640] 이러한 대표적인 방법의 일반적인 측면들이 본 명세서의 이하 및 실시예 내에 상술되어 있다. 이하 공정의 각 생성물은 다음 공정에서 사용되기 전, 임의로, 분리, 단리 및/또는 정제될 수 있다.
- [0641] 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 시약에 퀀칭시키고 물/유기층 계를 분할하는 것 (추출) 및 상기 생성물을 함유한 층을 분리하는 것으로 이루어져 있다.
- [0642] 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. 반응 시간은 소망하는 전환이 달성되도록 조정된다.
- [0643] 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.
- [0644] 생성물에 의한 공비 제거 반응 및 무수 반응 조건 (예컨대, 불활성 기체 환경) 등의 기본합성 기법이 업계에서 통용되며, 적용 가능한 경우 적용될 수 있다.
- [0645] 화학 합성 작업과 결부되어 사용하는 경우 "처리된", "처리하는", "처리" 등의 용어는 접촉, 혼합, 반응시켜 접촉을 일으키는 반응을 의미하며, 다른 용어는 1개 이상의 화학 물질이 그러한 방법으로 처리되어 1개 이상의 다른 화학 물질로 전환되는 것을 지칭하는 것으로 업계에 통용된다. "화합물 1을 화합물 2로 처리한다"는 것은 "화합물 1을 화합물 2와 반응시킨다"는 의미와 같은 의미이고, "화합물 1을 화합물 2와 접촉시킨다"는 의미는, "화합물 1을 화합물 2와 반응시킨다"는 의미이며, 화합물 1을 화합물 2로 "처리", "반응", "반응을 허용하는 것" 등을 지칭하는 다른 표현은 유기 합성 업계에서 통용된다. 예컨대, 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 반응물을 위한 공기나 산소 또는 물과 반응하는 반응물을 위한 질소 또는 아르곤) 등을 의도한 것이다. 유기 합성 업계에 공지된 유사 반응에 대한 상기 지식은 주어진 반응 내에서 "처리"를 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.

- [0646] 각각의 대표적인 반응식 및 실시예 (이하, "대표적인 반응식"이라 함)를 변형하여 특정 예시 물질의 다양한 유사체를 생산한다. 유기 합성을 위한 적합한 방법을 설명하는 상기 언급된 인용 문헌은 이러한 변형을 위하여 적용이 가능하다.
- [0647] 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, 예컨대: 역상 및 순상; 크기별 배제; 이온 교환; 고압, 중압 및 저압 액체 크로마토그래피 방법 및 기구; 소축적 분석; 모사 이동층(SMB) 및 예비 박막 또는 후막층 크로마토그래피 및 소규모 박막층 및 플래시 크로마토그래피 기법을 포함하는 많은 방법이 있다
- [0648] 분리 방법의 다른 클래스는 분리가 가능한 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. 임의로, 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.
- [0649] 분리하는 적절한 방법을 선택하는 것은 관계된 물질의 특성에 달려있다. 예컨대, 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.
- [0650] 구조이성질체로부터 실질적으로 유리된 단일 구조이성질체, 예컨대, 거울상 이성질체는 광학적 활성 분할제를 사용한 부분 입체 이성질체의 형성 방법을 사용하여 라세미 혼합물을 분할시켜 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 단리될 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.
- [0651] 방법 (1)에서는, 부루신, 퀴닌, 에페드린, 스트리크닌, α -메틸- β -페닐에틸아민 (암페타민) 등의 거울상 이성질체적으로 순수한 키랄 염기와 및 카복실산 및 술폰산 등의 산성 작용기를 산생하는 비대칭의 화합물과의 반응에 의해 부분입체이성질체 염이 형성될 수 있다. 상기 부분 입체 이성질체염은 부분 결정화 또는 이온 크로마토그래피에 의해서 분리되도록 유도될 수 있다. 아미노 화합물의 광학 이성질체의 분리를 위하여, 캄페르손산, 타르타르산, 만델산 또는 락트산 등의 키랄 카복실산 또는 술폰산을 첨가하여 부분 입체 이성질체염을 형성할 수 있다.
- [0652] 임의로, 방법 (2)에 의하여, 분할된 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., 322쪽). 부분 입체 이성질체 화합물은 비대칭 화합물을 멘틸유도체와 같은 거울상 이성질체적인 순수 키랄 유도 반응물과 반응시켜 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 예컨대, (-) 멘틸 클로로포메이트 또는 모셔 에스테르, α -메톡시- α -(트리플루오로메틸)페닐 아세테이트(Jacob III. (1982) *J. org. Chem.* 47:4165)를 만드는 것 및 2개의 회전 장애 이성질체적 부분 입체 이성질체의 존재에 대한 NMR 스펙트럼 분석과 관련되어 있다. 회전 장애 이성질체 화합물의 안정한 부분 입체 이성질체는 회전 장애 이성질체에 의한 나프틸-이소퀴놀린의 분리 방법에 의하여 순상- 및 역상 크로마토그래피에 의하여 분리 또는 단리될 수 있다 (Hoye, T., WO 96/15111). 방법 (3)에 의하여, 2개의 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 탄소 원자와 구별하는 방법에 의하여 판별할 수 있다.

[0653] 실시예 일반 부분

[0654] 본 발명의 화합물의 대표적인 제조방법을 명세서, 예컨대, 이하의 실시예에서 제공하였다. 이러한 방법들은 이러한 제조 방법들의 특성을 예시하기 위해서 의도된 것이고 적용 가능한 방법의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다. 본 발명의 특정 화합물은 본 발명의 다른 화합물의 제조를 위한 중간체로 사용될 수 있다. 예컨대, 본 발명의 다양한 포스포네이트 화합물의 상호 전환이 이하에 예시되었다.

[0655] 포스포네이트 R-링크-P(O)(OR¹)₂, R-링크-P(O)(OR¹)(OH) 및 R-링크-P(O)(OH)₂의 상호 전환

[0656] 이하의 반응식 32-38에서 일반 구조가 R-링크-P(O)(OR¹)₂이고, R¹기가 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 S32에 예시되었다. 본 발명의 화합물 또는 이들의 전구체에 있어서 반응식 32의 상기 R기는 하부 구조, 즉, 치환기 링크-P(O)(OR¹)₂가 부착된 약물 지지체를 나타낸다. 포스포네이트 상호 전환을 수행하는 합성 경로의 특정 지점에서, R 중의 특정 작용기가 보호될 수 있다. 주어진 포스포네이트 변환에 사용되는 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, 9ff쪽에 설명되어 있다.

[0657] 일반적으로, 포스포네이트 에스테르의 합성은 친핵체 아민 또는 알콜을 대응하는 활성 포스포네이트 친전자성 전구체와 커플링시킴으로써 달성된다. 예컨대, 뉴클레오사이드의 5'-하이드록시에 클로로포스포네이트를 첨가하는 것은 뉴클레오사이드 포스페이트 모노에스테르의 잘 알려진 제조 방법이다. 상기 활성 전구체는 몇 가지 잘 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 전구체의 합성에 유용한 클로로포스포네이트는 치환된-1,3-프로판디올로부터 합성된다 (Wissner, 외, (1992) *J. Med Chem.* 35:1650). 클로로포스포네이트는 치환 디올과 삼염화인을 반응시켜 얻어지는 대응하는 클로로포스포란을 산화시켜 제조한다 (Anderson, 외, (1984) *J. org. Chem.* 49:1304). 임의로, 상기 클로로포스포네이트 시약은 치환 1,3-디올을 포스포러스옥시클로라이드로 처리하여 얻는다 (Patois, 외, (1990) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1577). 클로로포스포네이트 종은 또한 대응하는 고리형 포스포이트로부터 측삭에서 생성된다 (Silverburg, 외, (1996) *Tetrahedron lett.*, 37:771-774). 이는 차례로 클로로포스포란 또는 포스포아미데이트 중간체로부터 만들어진다. 피로포스페이트 또는 인산으로부터 제조된 포스포로플루오리데이트 중간체는 고리형 전구체의 제조에 있어서 전구체로서도 작용할 수 있다 (Watanabe 외, (1988) *Tetrahedron lett.*, 29:5763-66).

[0658] 본 발명의 포스포네이트 전구체는 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 벤조 트리아졸릴옥시트리스-(디메틸아미노)포스포늄염 (Campagne 외 (1993) *Tetrahedron Lett.* 34:6743)을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다른 산 커플링제에 의하여 유리산으로부터 제조될 수 있다.

[0659] 할로아릴은 포스포이트 유도체와 Ni⁺² 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). 다른 1개의 방법으로, 아릴 포스포네이트 에스테르가 음이온 재배열 반응 조건 하에 아릴 포스페이트로부터 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 연결체의 일반 합성 방법을 제공한다 (Redmore (1970) *J. org. Chem.* 35:4114). 이러한 상기 언급된 이러한 방법은 W⁵기가 헤테로 고리인 화합물에 확장 적용될 수 있다. 포스포네이트의 고리형-1,3-프로판디올 전구체는 또한 염기 (예컨대, 피리딘)의 존재 하에 1,3-디시클로헥실카보디이미드 (DCC)등의 커플링제를 사용하여, 2가 아인산(phosphonic diacids) 및 치환 프로판-1,3-디올로부터 제조된다. 1,3-디소프로필카보디이미드 또는 수용성 시약, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI)와 같은 커플링제에 기초한 다른 카보디이미드도 또한 고리형 포스포네이트 전구체의 합성에 활용될 수 있다.

[0660] 포스포네이트 디에스테르 S32.1을 대응하는 포스포네이트 모노에스테르 S32.2 (반응식 32, 반응 1)로 전환하는

것은 몇 가지 방법에 의해 수행된다. 예컨대, 벤질 등의 R^1 이 아랄킬기인 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 R^1 이 알킬기, 예컨대, 페닐 또는 알릴과 같은 알케닐기인 디에스테르 **S32.1**은 에스테르 **S32.1**을 아세토니트릴 중의 수산화나트륨 수용액 또는 테트라하이드로퓨란 수용액 중의 수산화리튬 등의 염기로 처리하여 모노에스테르 **S32.2**로 전환된다. R^1 기 중의 하나는 벤질과 같은 아랄킬이고 다른 하나는 알킬인 포스포네이트 디에스테르 **S32.1**은 탄소상 팔라듐 촉매 등을 사용하는 수소첨가에 의하여 R^1 이 알킬인 모노에스테르 **S32.2**로 전환된다. 2개의 R^1 기가 알릴 등의 알케닐인 포스포네이트 디에스테르는 알릴 카복실레이트의 분해를 위하여, 예컨대, *J. org. Chem.* (1973) 38:3224에 설명된 절차를 이용하여, 임의로, 디아자바이시클로옥탄의 존재 하에 클로로트리스(트리페닐포스핀)로듐 (윌킨슨 촉매)의 수성 에탄올용액으로 환류 처리하여 R^1 이 알케닐인 모노에스테르 **S32.2**로 전환된다.

[0661]

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 이루어질 수 있다. 상기 반응은 상온에서 임의로, 실릴화제, 예컨대, 비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드의 존재 하에, 예컨대, 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 내에서 수행된다. R^1 이 벤질 등의 아랄킬인 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**는 팔라듐 촉매에 의한 수소화 반응을 함으로써 또는 디옥산 등의 에테르성 용매 내에서 염화수소로 처리함으로써 대응하는 포스포산 **S32.3**으로 전환된다. R^1 이 알케닐, 예컨대, 알릴인 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**는, 예컨대, *Helv. Chim. Acta.* (1985) 68:618에 설명된 반응 절차를 이용하여, 15% 아세토니트릴용액 수용액 또는 에탄올 수용액과 같은 유기 용매 수용액 내에서 윌킨슨 촉매로 반응시켜 포스포산 **S32.3**으로 전환된다. R^1 이 벤질인 포스포네이트 에스테르 **S32.1**의 팔라듐촉매에 의한 가수소분해는 *J. org. Chem.* (1959) 24:434에 설명되어 있다. R^1 이 페닐인 포스포네이트 에스테르 **S32.1**의 팔라듐 촉매에 의한 가수소분해는 *J. Am. Chem. Soc.* (1956) 78:2336에 설명되어 있다.

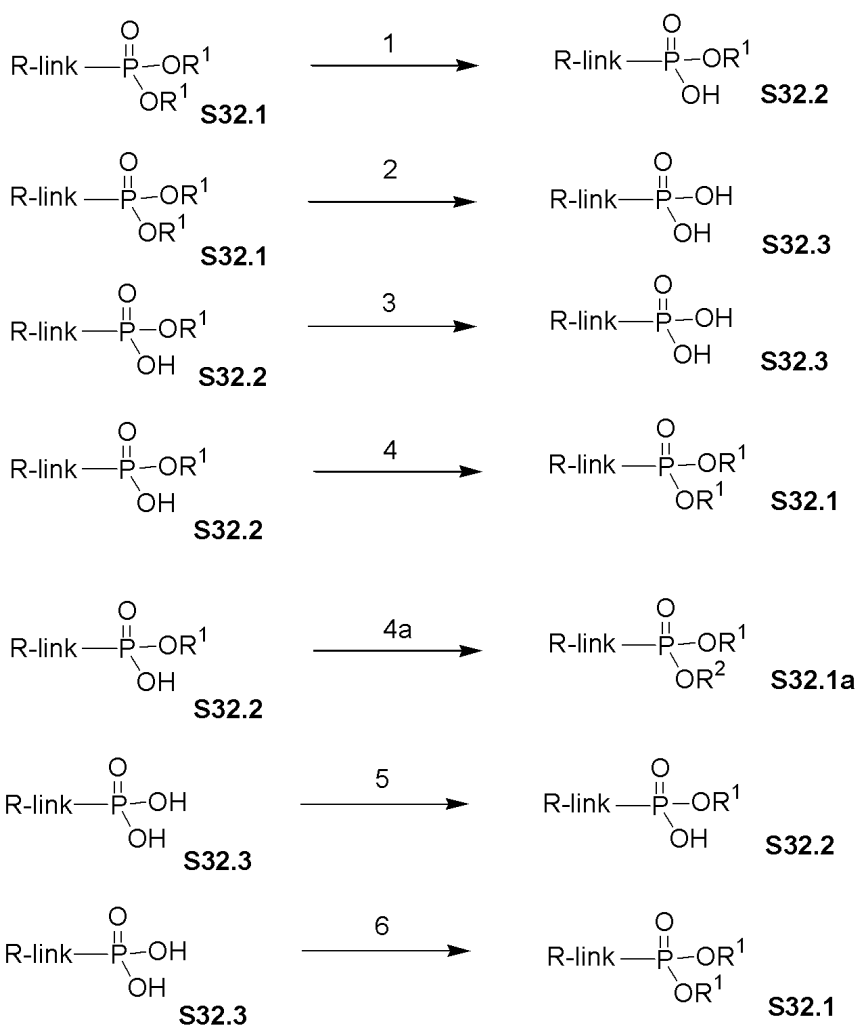
[0662]

기질 **S32.2**를 커플링제의 존재 하에 하이드록시 화합물 R^1OH 와 반응시키는 많은 수의 반응에 의해 상기 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**는 새로 도입되는 R^1 기가 알킬, 아랄킬, 클로로에틸 등의 할로젠화알킬 또는 아랄킬인 포스포네이트 디에스테르 **S32.1** (반응식 32, 반응 4)로 전환된다. 전형적으로, 두번째 포스포네이트 에스테르기는 첫번째 도입되는 포스포네이트 에스테르기와는 다르다. 즉, R^2 는 R^1 의 도입 이후에 도입되는데, 여기서 R^1 및 R^2 은 각각 알킬, 아랄킬, 클로로에틸 등의 할로알킬 또는 아랄킬 (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 디이소프로필 에틸아민 등의 3차 유기 염기의 존재 하에, 디메틸포름아미드 등의 극성 용매 용액에서 수행되는 경우에 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리페닐리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PYBOP, Sigma) 또는 또한 반응이 트리페닐포스핀 등의 트리아릴 포스핀의 존재 하에, 피리딘 등의 염기성 용매용액에 의해 수행되는 경우 알드리티올-2 (Aldrich) 등을 포함한다. 별법으로, 상기한 바와 같이 미츠노부 반응을 이용하여 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**가 디에스테르 **S32.1**로 전환시킬 수 있다. 상기 기질을 디에틸아조디카복실레이트 및 트리페닐 포스핀 등의 트리아릴포스핀의 존재 하에 하이드록시 화합물 R^1OH 와 반응시킬 수 있다. 대안으로서, 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**는 모노에스테르를 할로젠화물 R^1Br (R^1 은 알케닐 또는 아랄킬)과 반응시켜 도입되는 R^1 기가 알케닐 또는 아랄킬인 포스포네이트 디에스테르 **S32.1**로 전환될 수 있다. 상기 알킬화 반응은 탄산세슘 등의 염기의 존재 하에, 디메틸포름아미드 또는 아세토니트릴 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, 17쪽에 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.

[0663] 포스폰산 R-링크-P(O)(OH)₂는 성분 R¹OH 또는 R¹Br이 1몰만 사용되는 경우를 제외하고는, 상기한 포스포네이트 디에스테르 R-링크-P(O)(OR¹)₂ S32.1의 제조방법에서 설명된 방법에 의하여 포스포네이트 모노에스테르 RP(O)(OR¹)(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.

[0664] 포스폰산 R-링크-P(O)(OH)₂ S32.3은 알드리티올-2 (Aldrich) 및 트리페닐포스핀과 같은 커플링제의 존재 하에, 하이드록시 화합물 R¹OH과 커플링 반응시켜 포스포네이트 디에스테르 R-링크-P(O)(OR¹)₂ S32.1 (반응식 32, 반응 6)로 전환되었다. 상기 반응은 피리딘 등의 염기성 용매 내에서 수행한다. 임의로, 포스폰산 S32.3은 약 70℃에서 예컨대, 피리딘 내에서, 디시클로헥실카보디이미드를 이용하는 커플링 반응에 의해 R¹이 아릴인 아인산 에스테르 S32.1로 전환되었다. 임의로, 아인산 S32.3은 알킬화 반응에 의해 R¹이 알케닐인 아인산 에스테르 S32.1로 전환되었다. 상기 포스폰산을 탄산세슘 등의 염기의 존재 하에 환류 온도에서 알케닐 브로마이드 R¹Br과 아세토니트릴 등의 극성 유기 용매 내에서 반응시켜 아인산 에스테르 S32.1을 얻는다.

반응식 32



[0665]

[0666] 포스포네이트 카바메이트의 제조

[0667] 포스포네이트 에스테르에는 카바메이트 결합을 함유할 수 있다. 카바메이트의 제조 방법은 *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, A. R. Katritzky, ed., Pergamon, 1995, 6권, 416ff쪽 및 *Organic Functional Group Preparations*, S. R. Sandler 및 W. Karo, Academic Press, 1986, 260ff쪽에 설명되어 있다. 상기 카바모일기는 Ellis, US 2002/0103378 A1 및 Hajima, US 6018049에 의해 본 발명 분야에 공지

된 방법에 의한 하이드록시기의 반응에 의해 형성될 수 있다.

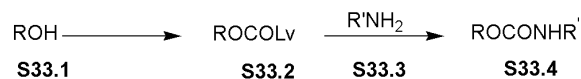
- [0668] 반응식 33은 카바메이트 결합이 합성되는 다양한 방법을 예시한다. 반응식 33에 의하면, 카바메이트를 생성하는 일반적인 반응에서, 본 명세서에서 설명된 바와 같이 알콜 S33.1은 Lv가 할로젠, 이미다졸릴, 벤즈트리아졸릴 등의 이탈기인 활성 유도체 S33.2로 전환된다. 그 다음 상기 활성 유도체 S33.2를 아민 S33.3과 반응시켜 카바메이트 생성물 S33.4를 얻는다. 반응식 33의 실시예 1 내지 7에서는 일반적인 반응을 일으키는 방법을 설명한다. 실시예 8 내지 10에서는 카바메이트를 제조하는 대체적인 방법을 예시한다.
- [0669] 반응식 33, 실시예 1은 알콜 S33.5의 클로로포밀 유도체를 사용한 카바메이트의 제조 방법을 예시한다. 이 반응 절차에서, 알콜 S33.5를 *Org. Syn. Coll.* 3권, 167, 1965에 설명된 바와 같이 약 0℃에서 포스겐의 톨루엔 용액 등의 불활성 용매 용액과 반응시키거나, *Org. Syn. Coll.* 6권, 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. 예컨대, 클로로포밀 화합물 S33.6을, *Org. Syn. Coll.* 3권, 167, 1965에 설명된 바와 같이 수산화 나트륨 수용액의 존재 하에, 아민 S33.3의 테트라하이드로퓨란 등의 수산화성 용매 내에서 반응시켜 카바메이트 S33.7을 얻었다. 대안으로서, 상기 반응은 디이소프로필에틸아민 또는 디메틸아미노피리딘 등의 유기 염기의 존재 하에 디클로로메탄 내에서 수행된다.
- [0670] 반응식 33, 실시예 2에서는 클로로포메이트 화합물 S33.6과 이미다졸을 반응시켜 이미다졸리드 S33.8을 수득하는 반응을 예시한다. 상기 이미다졸리드 생성물을 아민 S33.3과 반응시켜 카바메이트 S33.7을 얻는다. 이미다졸리드의 제조는 0℃에서 디클로로메탄 등의 비양자성 용매에 의해 수행되며, 카바메이트의 제조는 *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 357에 설명된 바와 같이 상온에서 임의로, 디메틸아미노피리딘 등의 염기의 존재 하에 유사한 용매 내에서 수행된다.
- [0671] 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 에테르 또는 디클로로메탄 등의 불활성 유기 용매 내에서 수행된다. 상기 하이드록실 성분 R"OH는 반응식 33에서 나타난 화합물 S33.19 내지 S33.24 및 이와 유사한 화합물의 기로부터 선택된다. 예컨대, 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.
- [0672] 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.
- [0673] 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℃에서 톨루엔 또는 에탄올 내에서 수행된다.
- [0674] 반응식 33, 실시예 6에서는 카보네이트 (R"O)₂CO, S33.14를 알콜 S33.5와 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 상

온에서, 불활성 유기 용매에 의해 수행된다.

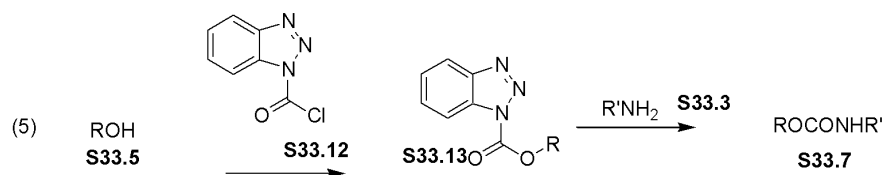
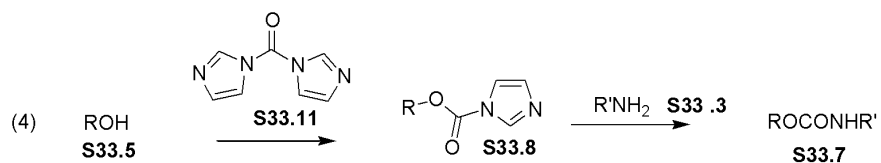
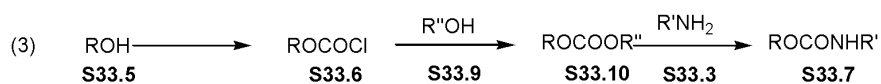
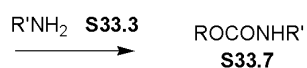
- [0675] 반응식 33, 실시예 7에서는 알콕시카보닐 아지드 S33.16으로부터 카바메이트의 제조 방법을 예시한다. 이 반응 절차에서, 알킬 클로로포메이트 S33.6을 아지드, 예컨대, 소듐 아지드와 반응시켜 알콕시카보닐 아지드 S33.16을 얻는다. 상기 후자의 화합물을 동일한 몰수의 아민 R'NH₂과 반응시켜 카바메이트 S33.7을 얻는다. 상기 반응은 예컨대, *Synthesis.*, 1982, 404에 설명된 바와 같이, 상온에서 디메틸술폭사이드 등의 극성 비양자성 용매에 의해 수행된다.
- [0676] 반응식 33, 실시예 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, 647쪽에 설명된, 이 반응 절차에서는, 상기 반응물을 상온에서 트리에틸아민 등의 염기의 존재 하에, 아세토니트릴 등의 비양자성 용매 내에서 결합시켜 카바메이트 S33.7을 얻는다.
- [0677] 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, 645쪽에 설명된 이 반응 절차에서, 반응물을 상온에서 에테르 또는 디클로로메탄 등의 비양자성 용매 내에서 결합되어 카바메이트 S33.7을 얻는다.
- [0678] 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

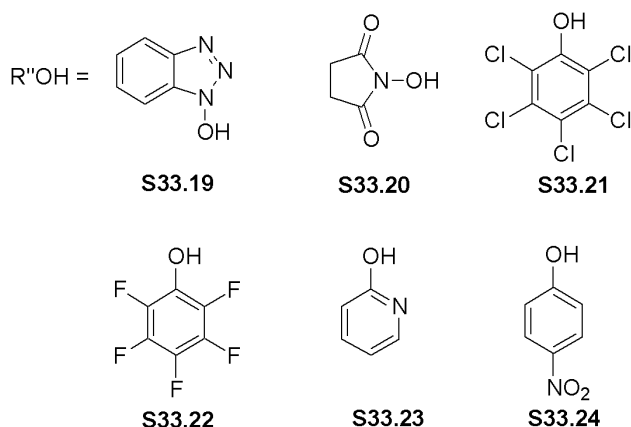
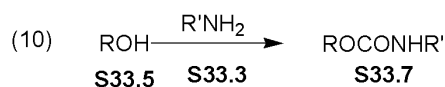
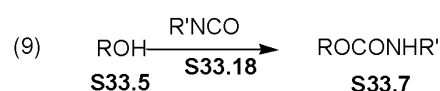
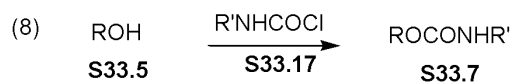
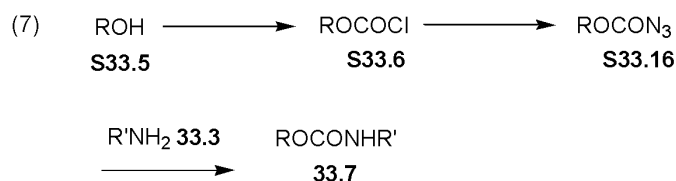
일반식



실시예



[0679]



[0680]

[0681] 카보알콕시 치환 포스포네이트 비스아미데이트, 모노아미데이트, 디에스테르 및 모노에스테르의 제조

[0682] 포스폰산을 아미데이트 및 에스테르로 전환하는 많은 방법을 이용할 수 있다. 1개의 방법 군에서, 포스폰산은 염화 포스포릴 등의 분리된 활성 중간체로 전환되거나, 아민 또는 하이드록시 화합물과 반응하기 위하여 즉석에서 활성화될 수 있다.

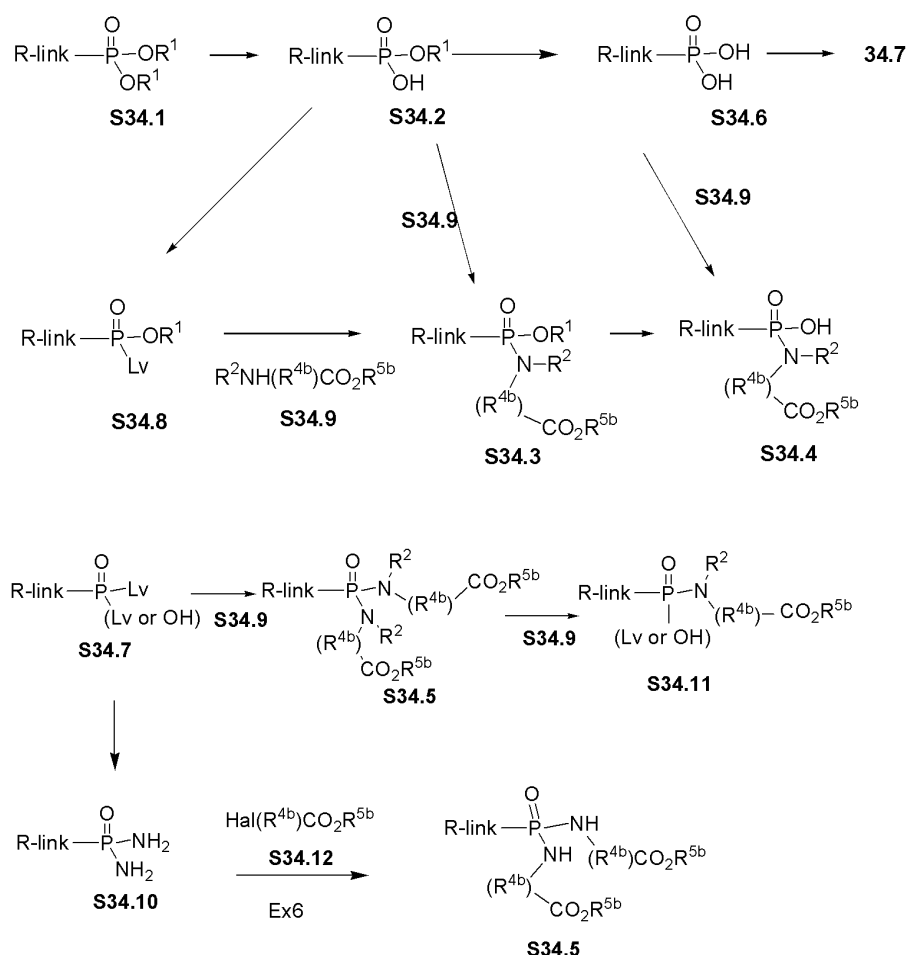
[0683] 상기 포스폰산의 염화 포스포릴로의 전환은, 예컨대 *J. Gen. Chem. USSR*, 1983, 53, 480, *Zh. Obshchei Khim.*, 1958, 28, 1063 또는 *J. org. Chem.*, 1994, 59, 6144에 설명된 티오닐 클로라이드와 반응에 의하거나 또는 *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 3251 또는 *J. org. Chem.*, 1994, 59, 6144에 설명된 염화옥살릴과 반응 또는 *J. org. Chem.*, 2001, 66, 329 또는 *J. Med. 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.

[0684] 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 술폰일옥시 유도체는 *Tet. Lett.* (1996) 7857 또는 *BioOrg. Med. Chem. Lett.* (1998) 8:663에 설명된 바와 같이, 포스폰산을 염화 트리클로로메틸술폰 또는 염화 트리이소프로필벤젠술폰으로 반응하여 얻는다. 상기 활성 술폰일옥시 유도체는 아민

또는 하이드록시 화합물과 반응시켜 아미데이트 또는 에스테르를 얻는다.

- [0685] 임의로, 포스폰산 및 아민 또는 하이드록시 반응물은 디미드 커플링제의 존재 하에 결합된다. 디시클로헥실 카보디이미드의 존재 하에 커플링 반응에 의한 아인산 아미데이트 및 에스테르의 제조 방법이, 예컨대, *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.
- [0686] 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-술폰-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-트리아소프로필벤젠술폰-3-니트로-1,2,4-트리아졸 (TPSNT), *Tet. Lett.*, (1996) 37:3997에 설명된 브로모트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BroP), *Nucleosides Nucleotides* 1995, 14, 871에 설명된 2-클로로-5,5-디메틸-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포란 및 *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 1305에 설명된 디페닐 클로로포스페이트 등이 포함된다.
- [0687] 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.
- [0688] 아인산 에스테르는 또한 적합한 염기의 존재 하에 포스폰산 및 할로젠화 화합물 간의 반응에 의하여 얻는다. 상기 방법은, 예컨대, *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.
- [0689] 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.
- [0690] 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 R²기는 H 또는 알킬이고; 상기 R^{4b}기는 2개의 알킬렌 부분, 예컨대, CHCH₃, CHCH₂CH₃, CH(CH(CH₃)₂), CH(CH₂Ph) 및 이와 동종의 것 또는 천연 또는 변형된 아미노산에 존재하는 측쇄기; 및 상기 R^{5b}기는 C₁-C₁₂ 알킬, 예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 이소부틸; C₆-C₂₀ 아릴, 예컨대, 페닐 또는 치환 페닐; 또는 C₆-C₂₀ 아릴알킬, 예컨대, 벤질 또는 벤즈하이드릴이다. 상기 반응물은 *J. Am. Chem. Soc.* (1957) 79:3575에 설명된 카보디이미드, 예컨대 디시클로헥실 카보디이미드와 같은 커플링제의 존재 하에, 임의로, 하이드록시벤즈트리아졸과 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. 임의로, 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 R¹기의 특성에 따른다. 상기 포스폰산 아미데이트 S34.4를 전술한 아미노에스테르 S34.9와 반응시켜 비스아미데이트 생성물 S34.5를 얻었다. 이들의 아미노 치환기는 동일하거나 또는 다르다. 임의로, 포스폰산 S34.6을 2개의 다른 아미노 에스테르 반응물로 동시에 처리할 수 있다. 즉, R², R^{4b} 또는 R^{5b}가 서로 다른 S34.9에 의한 것이다. 비스아미데이트 생성물 S34.5의 혼합결과물은, 예컨대, 크로마토그래피 등에 의해서 분리될 수 있다.

반응식 34a



[0691]

[0692]

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 몰 수의 에틸 알라니네이트 S34.16 및 디시클로헥실 카보디이미드의 피리딘 용액과 반응시켜, 아미데이트 생성물 S34.17을 얻었다. 상기 벤질기를, 예컨대, 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.

[0693]

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

[0694]

임의로, 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.

[0695]

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

[0696]

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

[0697]

추가적인 별법에 의하여, 포스포산 S34.6은 모노 또는 비스-활성 유도체 S34.7로 전환된다. 여기서 Lv는 이탈기, 예컨대, 클로로, 이미다졸릴, 트라이소프로필벤젠설포닐옥시 등이다. 염화포스포산 S34.7 (Lv = Cl)의 전환은, *Organic Phosphorus Compounds*, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, 17쪽에 설명된 바와

같이 염화티오닐 또는 염화옥살릴 및 이와 동종의 것 등과의 반응에 의하여 일어난다. 상기 포스폰산의 모노이미다졸라이드 **S34.7** (L_v = 이미다졸릴)의 전환은 *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1284 및 *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 312에 설명되었다. 임의로, 포스폰산을 *Nucleosides and Nucleotides*, 2000, 10, 1885에 설명된 바와 같이 염화트리이소프로필벤젠술포닐로 반응시켜 활성화시킨다. 상기 활성화 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.

[0698] 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 아세트니트릴 등의 극성 비양자성 용매 및 트리에틸아민 등의 염기의 존재 하에, 부틸세리네이트 **S34.24**와 반응시켜 비스아미데이트 생성물 **S34.25**를 얻는다.

[0699] 부틸세리네이트 **S34.24**대신에, 다른 아미노에스테르 **S34.9**를 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S34.5**를 얻었다.

[0700] 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 아세트니트릴 내에서 1몰 당량의 에틸 알라니네이트 **S34.33**와 반응시켜 단일치환 생성물 **S34.34**를 얻는다. 상기 후자의 화합물을 카보닐 디이미다졸과 반응시켜 활성화 중간체 **S34.35**를 얻고, 상기 생성물을 동일한 반응 조건하에서, 에틸 N-메틸알라니네이트 **S34.33a**와 반응시켜 비스아미데이트 생성물 **S34.36**을 얻었다.

[0701] 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.

[0702] 상기 중간체 모노아미데이트 **S34.3**은 또한 전술한 반응 절차를 이용하여 1차로 모노에스테르를 L_v 가 이탈기 예컨대, 할로, 이미다졸릴 등인 활성화 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.

[0703] 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 아세트니트릴용액 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 미츠노부 커플링 반응 절차에 의해 테트라하이드로피란 내에서 동일한 몰수의 부틸알라니네이트 **S34.30**, 트리페닐 포스핀, 디에틸아조디카복실레이트 및 트리에틸아민으로 처리하여 비스아미데이트 생성물 **S34.31**을 얻었다.

[0704] 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.

[0705] 상기 활성화 포스폰산 유도체 **S34.7**는 또한 디아미노 화합물 **S34.10**을 거쳐 비스아미데이트 **S34.5**로 전환된다. 염화 포스포릴 등의 활성화 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, 즉 F, Cl, Br, I)와 반응시켜, 비스아미데이트 **S34.5**를 얻었다. 임의로, **S34.6**을 2개의 다른 아미노 에스테르 반응물로 동시에 처리할 수 있다. 즉 **S34.12**의 R^{4b} 또는 R^{5b} 는 서로 다르다. 비스아미데이트 생성물 **S34.5**의 상기 혼합결과물은 예컨대, 크로마토그래피 등에 의한 분리가 가능하다.

[0706] 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, 임의로, 요오드화칼륨의 존재 하에, 2몰 당량의 에틸 2-브로모-3-메틸부티레이트 **S34.38**와 약 150°C

에서 반응시켜, 비스아미데이트 생성물 S34.39를 얻는다.

[0707] 에틸 2-브로모-3-메틸부티레이트 S34.38 대신에, 다른 할로겐화에스테르 S34.12를 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 S34.5를 얻었다.

[0708] 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 S34.32를 프로필 타이로시네이트 S34.40와 반응시켜, 모노아미데이트 S34.41을 얻었다. 상기 생성물을 카보닐 디이미다졸과 반응시켜 이미다졸라이드 S34.42를 얻었다. 그리고 이 물질을 추가의 1몰 당량의 프로필 타이로시네이트와 반응시켜 비스아미데이트 생성물 S34.43을 얻었다.

[0709] 프로필 타이로시네이트 S34.40 대신에, 다른 아미노에스테르 S34.9를 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 S34.5를 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.

[0710] 반응식 35는 포스포네이트 모노아미데이트의 제조 방법을 예시한다.

[0711] 1개의 반응 절차 내에서, 포스포네이트 모노에스테르 S34.1은, 반응식 34에 설명된 바와 같이, 활성 유도체 S34.8로 전환된다. 이 화합물을 상기한 바와 같이, 염기의 존재 하에, 아미노에스테르 S34.9와 반응시켜 모노아미데이트 생성물 S35.1을 얻는다.

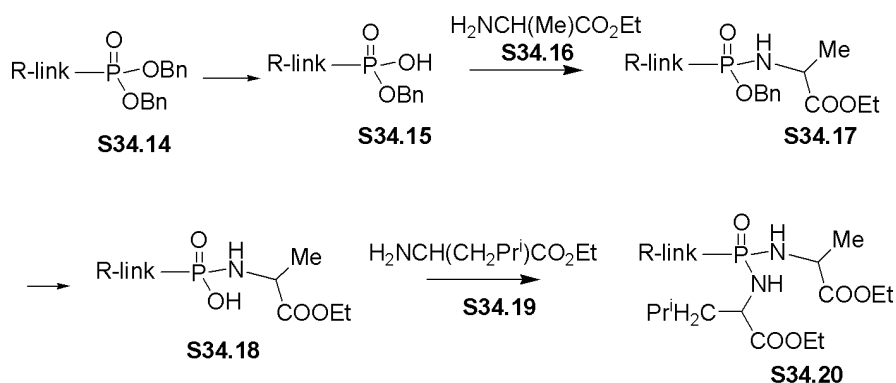
[0712] 상기 반응 절차를 반응식 35, 실시예 1에 예시하였다. 이러한 방법에 의해서, 모노페닐 포스포네이트 S35.7을 *J. Gen. Chem. USSR.*, 1983, 32, 367에 설명된 바와 같이, 예컨대, 염화 티오닐과 반응시켜, 염화 생성물 S35.8을 얻었다. 상기 생성물을, 반응식 34에 설명된 바와 같이, 에틸 알라니네이트와 반응시켜 아미데이트 S35.10를 얻었다.

[0713] 에틸 알라니네이트 S35.9 대신에, 다른 아미노에스테르 S34.9를 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 S35.1을 얻었다.

[0714] 임의로, 포스포네이트 모노에스테르 S34.1은 반응식 34에 설명된 바와 같이, 아미노에스테르 S34.9와 커플링되어 아미데이트 S35.1을 만들어 내었다. 필요한 경우, 상기 R¹ 치환기는 초기 분해에 의해 변경되어 포스포산 S35.2를 얻는다. 이러한 치환을 위한 상기 반응 절차는 R¹기 및 전술한 것 등의 특성에 따른다. 상기 포스포산은 아민 및 포스포산의 커플링을 위한 반응식 34에 설명된 동일한 커플링 반응 절차(카보디이미드, 알드리티올-2, PYBOP, 미츠노부 반응 등)를 이용하여 R³기가 아릴, 헤테로 고리, 알킬, 시클로알킬, 할로겐화알킬 등인 하이드록시 화합물 R³OH와 반응함으로써 에스테르 아미데이트 생성물 S35.3로 변형된다.

반응식 34b

실시예 1

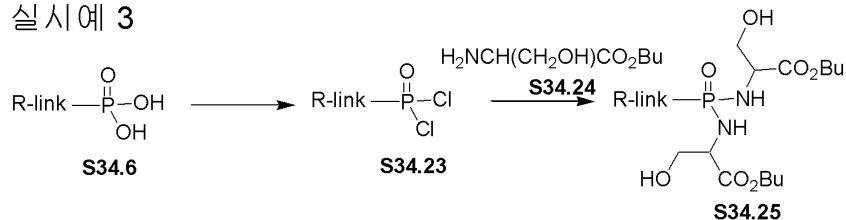


[0715]

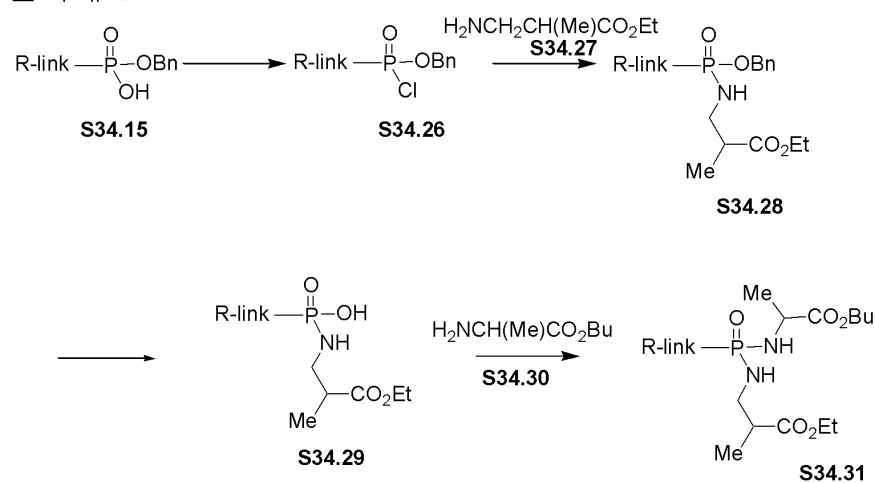
실시예 2



실시예 3

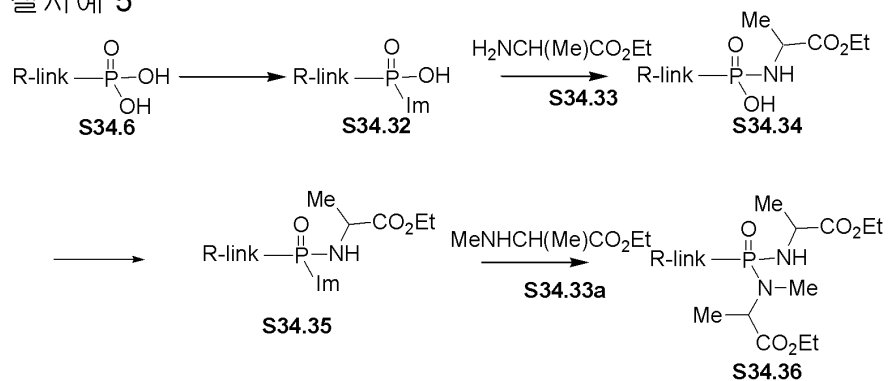


실시예 4

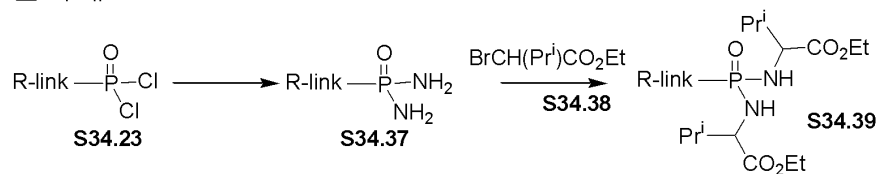


[0716]

실시예 5

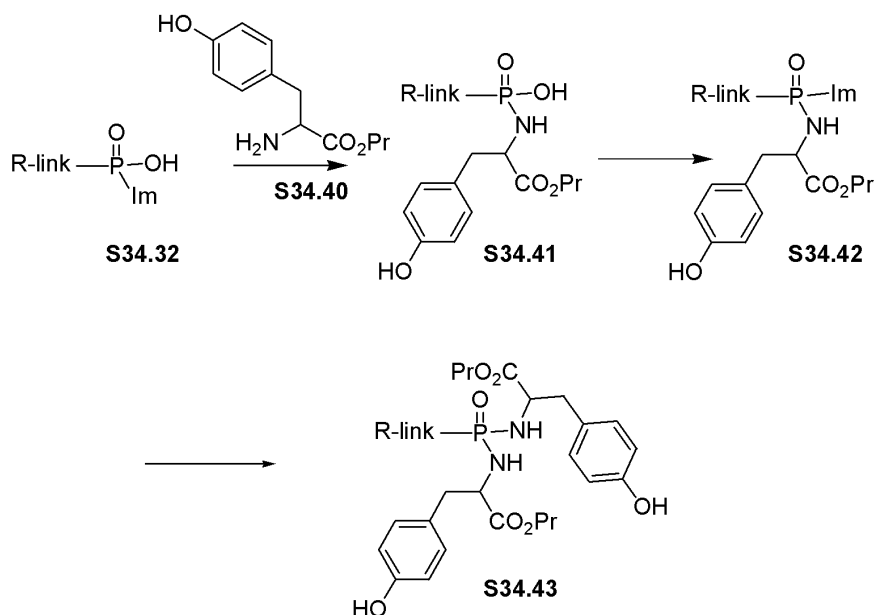


실시예 6



[0717]

실시예 7



[0718]

[0719]

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

[0720]

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

[0721]

에틸 알라니네이트 생성물 S35.12 대신에, 다른 모노산 S35.2 및 대신에트리플루오로에탄올 S35.14 또는 4-하이드록시-N-메틸피페리딘 S35.16, 다른 하이드록시 화합물 R³OH를 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 S35.3을 얻었다.

[0722]

별법으로, 상기 활성 포스포네이트 에스테르 S34.8을 암모니아와 반응시켜 아미데이트 S35.4를 얻었다. 상기 생성물을 반응식 34에 설명된 바와 같이, 염기의 존재 하에, 할로겐화에스테르 S35.5와 반응시켜 아미데이트 생성물 S35.6을 만들어내었다. 필요하다면, R¹기의 특성을 상기한 반응 절차를 사용하여 변화시켜 생성물 S35.3을 얻었다. 상기 방법은 반응식 35, 실시예 4에 예시되었다. 이러한 반응 순서에서, 상기 모노페닐 염화 포스포릴 S35.18을 반응식 34에 설명된 바와 같이, 암모니아와 반응시켜 아미노 생성물 S35.19를 얻었다. 이 물질을 N-메틸피롤리디논 용액 내에서 부틸2-브로모-3-페닐프로피오네이트 S35.20 및 탄산칼륨과 170℃에서 반응시켜 아미데이트 생성물 S35.21을 얻는다.

[0723]

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

[0724]

상기 모노아미데이트 생성물 S35.3은 또한 이중 활성 포스포네이트 유도체 S34.7로부터 제조되었다. 이 반응 절차에서, *Synlett.*, 1998, 1, 73에 설명된 예로써, 상기 중간체 S34.7을 제한된 양의 아미노에스테르 S34.9와 반응시켜 모노-치환 생성물 S34.11을 얻었다. 상기 후자의 화합물을 디이소프로필에틸아민 등의 염기의 존재 하에, 디메틸포름아미드 등의 극성 유기 용매 내에서, 하이드록시 화합물 R³OH 과 반응시켜 모노아미데이트 에스테르 S35.3을 얻었다.

[0725]

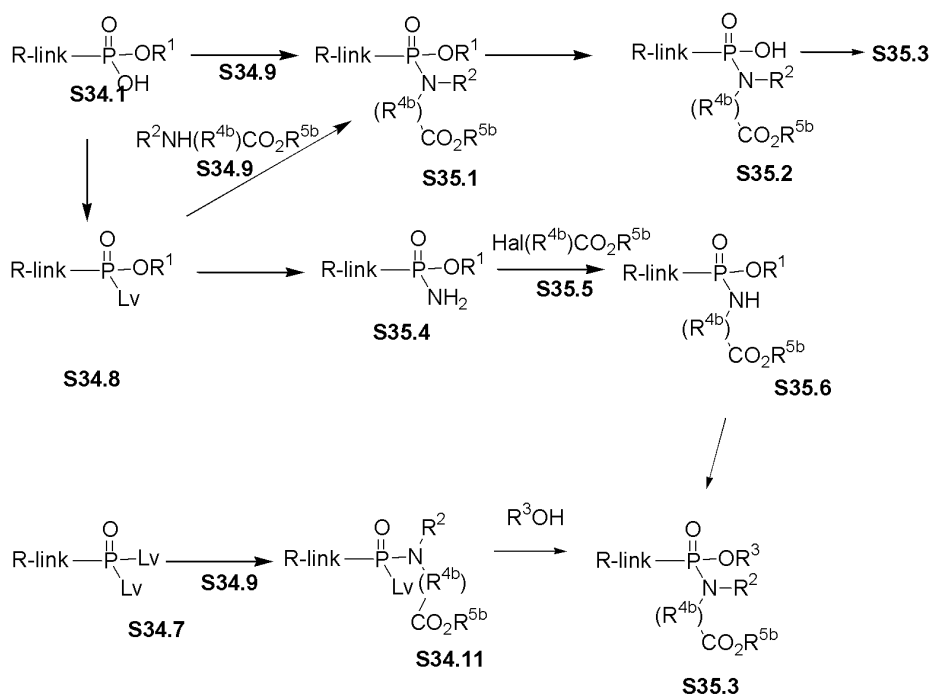
상기 방법을 반응식 35, 실시예 5에 예시하였다. 이 방법에서는, 상기 포스포릴 디클로라이드 S35.22를 디클로로메탄 용액 내에서 1 몰 당량의 에틸 N-메틸 타이로시네이트 S35.23 및 디메틸아미노피리딘로 반응시켜 모노아

미테이트 S35.24를 생성시켰다. 상기 생성물을 탄산칼륨을 함유한 페놀 S35.25의 디메틸포름아미드 용액과 반응시켜 에스테르 아미테이트 생성물 S35.26을 얻었다.

[0726]

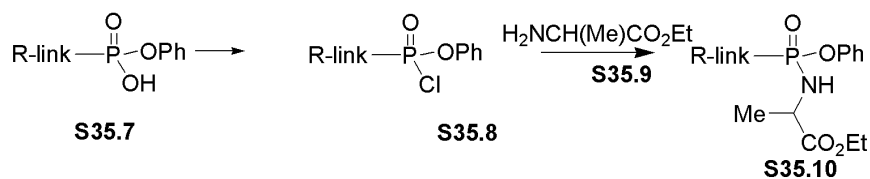
에틸 N-메틸 타이로시네이트 S35.23 또는 페놀 S35.25 대신에, 아미노에스테르 S34.9 및/또는 하이드록시 화합물 R³OH를 사용한 이러한 반응절차를 이용하여, 대응하는 생성물 S35.3을 얻었다.

반응식 35

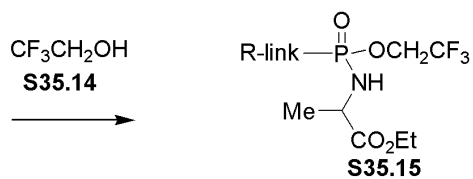
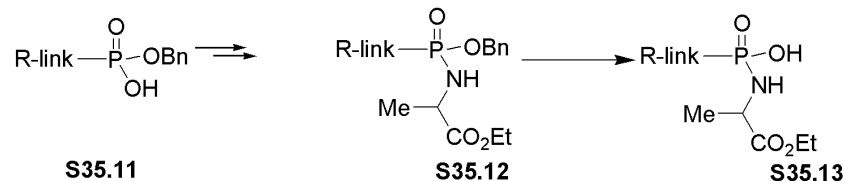


[0727]

실시예 1

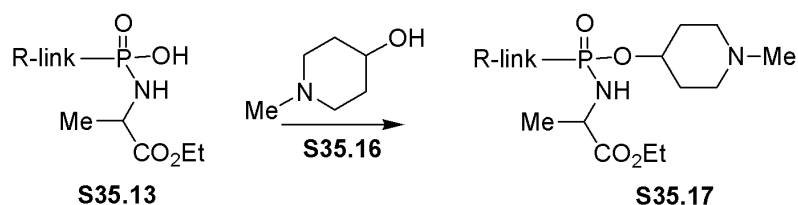


실시예 2

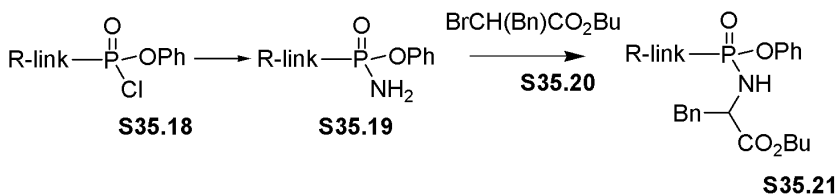


[0728]

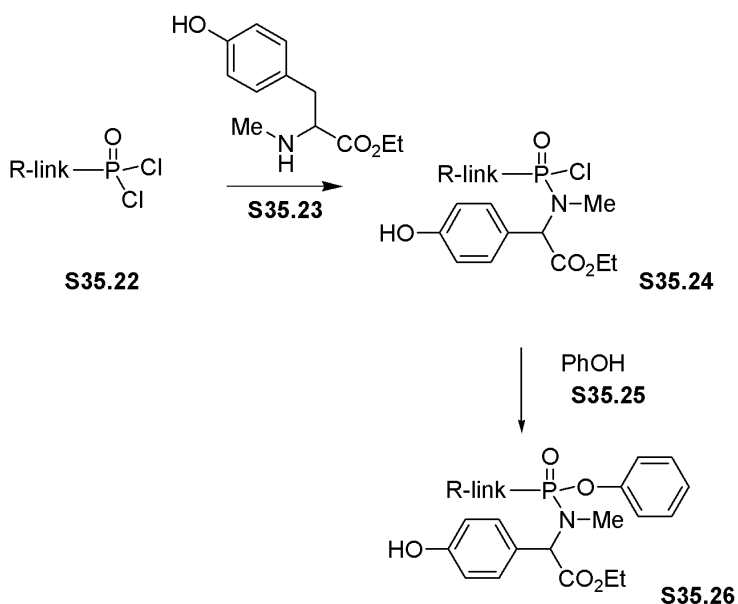
실시예 3



실시예 4



실시예 5



[0729]

[0730]

반응식 36은 에스테르기의 하나가 카보알콕시 치환기에 포함된 카보알콕시로 치환된 포스포네이트 디에스테르의 제조 방법을 예시한다.

[0731]

1개의 반응 절차에서, 상기한 바와 같이 제조된 포스포네이트 모노에스테르 **S34.1**을 전술한 방법 중의 하나에 의하여 R^{4b} 및 R^{5b} 가 반응식 34에 설명된 바와 같은 하이드록시에스테르 **S36.1**와 커플링시킨다. 예컨대, 당량 물 양의 반응물을 *Aust. J. Chem.*, 1963, 609에 설명된 바와 같이, 디시클로헥실 카보디이미드 등의 카보디이미드의 존재 하에, 임의로, *Tet.*, 1999, 55, 12997에 설명된 바와 같이, 디메틸아미노피리딘의 존재 하에 커플링시킨다. 상기 반응은 상온에서 불활성 용매 내에서 수행된다.

[0732]

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

[0733]

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

[0734]

상기 포스포네이트 모노에스테르 **S34.1**의 혼합된 디에스테르 **S36.2**로의 전환은 또한 *Org. Lett.*, 2001, 643에

설명된 바와 같이, 미즈노부 커플링 반응에 의하여 하이드록시에스테르 **S36.1**로 수행된다. 이 방법에서, 상기 반응물 **S34.1** 및 **S36.1**을 트리아틸포스핀 및 디알킬 아조디카복실레이트의 존재 하에, 테트라하이드로퓨란 등의 극성 용매 내에서 결합하여 혼합 디에스테르 **S36.2**를 얻었다. 전술한 방법에 의하여, 상기 R¹ 치환기가 분해되어 변형됨으로써 모노산 생성물 **S36.3**을 얻는다. 전술한 방법에 의하여, 상기 생성물을 상기 하이드록시 화합물 R³OH과 커플링시켜 디에스테르 생성물 **S36.4**를 얻었다.

- [0735] 상기 반응 절차는 반응식 36, 실시예 2에 예시하였다. 이 방법에서, 모노알릴 포스포네이트 **S36.12**를 트리페닐 포스핀 및 디에틸아조디카복실레이트의 존재 하에, 테트라하이드로퓨란 내에서 에틸 락테이트 **S36.13**과 커플링시켜 혼합 디에스테르 **S36.14**를 얻었다. 생성물을 알킬기를 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**를 얻었다.
- [0736] 에틸 락테이트 **S36.13** 또는 3-하이드록시피리딘 대신에, 다른 하이드록시에스테르 **S36.1** 및/또는 다른 하이드록시 화합물 R³OH을 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S36.4**를 얻었다.
- [0737] 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, 예컨대, *J. org. Chem.*, 2001, 66, 329에 설명된 바와 같이, 포스포러스 펜타클로라이드와 반응하거나 또는 *Nucleosides and Nucleotides*, 2000, 19, 1885에 설명된 바와 같이, 염화티오닐 또는 염화옥살릴 (Lv = Cl) 또는 트리이소프로필벤젠술포닐 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.
- [0738] 상기 반응 절차는 반응식 36, 실시예 3에 예시하였다. 이 반응 순서에서, 모노페닐 포스포네이트 **S36.9**를 70℃의 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**를 얻었다.
- [0739] 에틸 4-카바모일-2-하이드록시부티레이트 **S36.20** 대신에, 다른 하이드록시에스테르 **S36.1**을 사용한 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S36.2**를 얻었다.
- [0740] 상기 혼합된 포스포네이트 디에스테르 또는 R³O기를 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 Lv가 클로로, 이미다졸 등의 이탈기인 활성 유도체 **S36.6**으로 전환된다. 상기 활성 중간체를 염기의 존재 하에 상기 하이드록시 화합물 R³OH 과 반응시켜 혼합 디에스테르 생성물 **S36.4**를 얻었다.
- [0741] 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 트리클로로메탄술포닐 클로라이드의 테트라하이드로퓨란 용액과 반응시켜 트리클로로메탄술포닐옥시 생성물 **S36.23**을 만들어 내었다. 이 화합물을 트리에틸아민을 함유한 3-(몰포리노메틸)페놀 **S36.24**의 디클로로메탄 용액과 반응시켜 혼합 디에스테르 생성물 **S36.25**를 얻었다.
- [0742] 3-(몰포리노메틸)페놀 **S36.24** 대신에, 다른 알콜 R³OH을 사용하는 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S36.4**를 얻었다.
- [0743] 포스포네이트 에스테르 **S36.4**를 또한 모노에스테르 **S34.1**에 의한 알킬화 반응에 의하여 얻는다. 모노산 **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.
- [0744] 상기 방법은 반응식 36, 실시예 5에 예시하였다. 이 반응 절차에서, 상기 모노산 **S36.26**을 80℃에서 에틸 2-브로모-3-페닐프로피오네이트 **S36.27** 및 디이소프로필에틸아민의 디메틸포름아미드 용액과 반응시켜 혼합 디에스테르 생성물 **S36.28**을 얻는다.

반응식 36a



반응식 36b

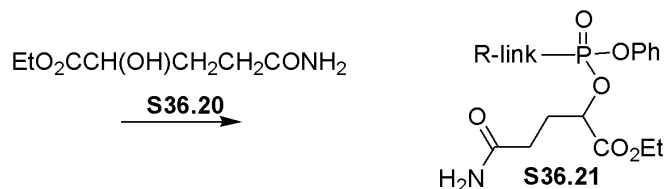
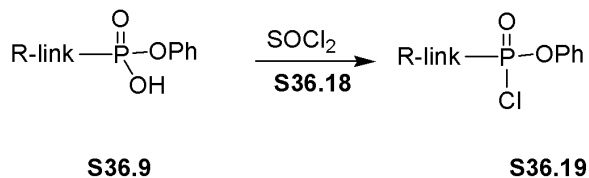
실시예 1



실시예 2

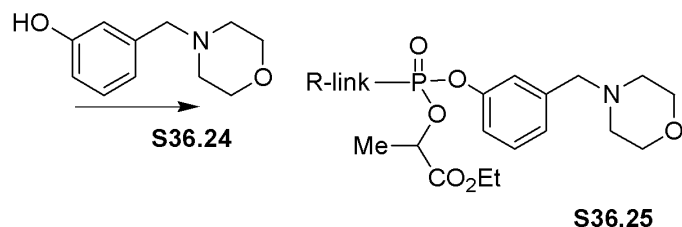
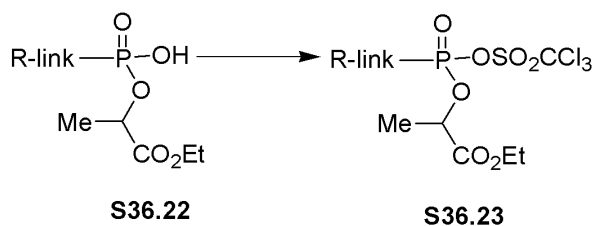


실시예 3



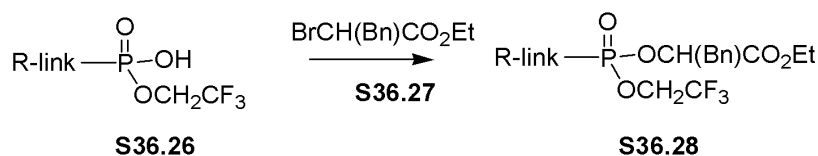
[0748]

실시예 4



[0749]

실시예 5



[0750]

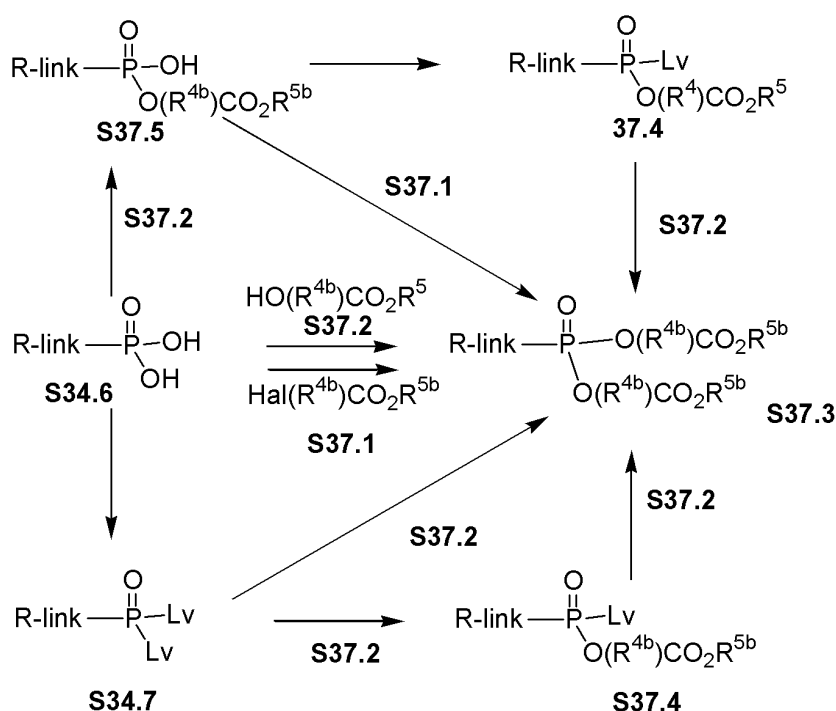
[0751] 반응식 37에서는 2개의 에스테르 치환기가 카보알콕시기에 결합된 포스포네이트 디에스테르 제조 방법을 예시하였다.

[0752] 상기 화합물은 포스포산 **S34.6**으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 제조되었다. 별법으로써, 상기 포스포산을 전술한 디시클로헥실 카보디이미드 또는 유사 반응물을 사용한 커플링 반응과 같은 반응식 34-36의 반응 조건을 사용하거나 또는 미즈노부 반응 조건하에서, 하이드록시에스테르 **S37.2**와 커플링시켜 디에스테르 생성물 **S37.3**을 얻는다. 여기서 에스테르 치환기는 서로 동일하다.

[0753] 이러한 방법은 반응식 37, 실시예 1에 예시되어 있다. 이 반응 절차에서, 상기 포스포산 **S34.6**을, 약 70℃에서 알드리티올-2 및 트리페닐 포스핀의 피리딘용액의 존재 하에, 3 당량물의 부틸 락테이트 **S37.5**와 반응시켜 디에스테르 **S37.6**을 얻는다.

- [0754] 부틸락테이트 S37.5 대신에 다른 하이드록시에스테르 S37.2를 사용하는 상기 반응 절차를 이용하여, 생성물 S37.3을 얻었다.
- [0755] 임의로, 상기 디에스테르 S37.3은 할로겐화에스테르 S37.1로 포스폰산 S34.6을 알킬화하여 얻는다. 상기 알킬화 반응은 에스테르 S36.4의 제조를 위한 반응식 36에 따라 수행된다.
- [0756] 이 방법은 반응식 37, 실시예 2에 예시되어 있다. 이 반응 절차에서, 상기 포스폰산 S34.6을 *Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056에 설명된 바와 같이 약 80℃에서 과량의 에틸 3-브로모-2-메틸프로피오네이트 S37.7 및 디이소프로필에틸아민의 디메틸포름아미드와 반응시켜 디에스테르 S37.8을 얻는다.
- [0757] 에틸 3-브로모-2-메틸프로피오네이트 S37.7 대신에, 다른 할로겐화에스테르 S37.1을 사용한 상기 반응절차를 이용하여, 대응하는 생성물 S37.3을 얻었다.
- [0758] 상기 디에스테르 S37.3은 포스폰산의 활성 유도체 S34.7을 하이드록시에스테르 S37.2로 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 S37.3을 얻거나 또는 순차적으로 제한된 양의 다른 하이드록시에스테르를 사용하여 에스테르 치환기가 서로 다른 디에스테르 S37.3을 얻는다.
- [0759] 상기 방법은 반응식 37, 실시예 3 및 4에 예시되었다. 실시예 3에서 본 바와 같이, 상기 포스포릴 디클로라이드 S35.22를 탄산칼륨을 함유한 테트라하이드로퓨란 용액 내에서, 3 당량물의 에틸 3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로피오네이트 S37.9 와 반응시켜 디에스테르 생성물 S37.10을 얻었다
- [0760] 에틸 3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로피오네이트 S37.9 대신에, 다른 하이드록시에스테르 S37.2를 사용한 상기 반응절차를 이용하여, 대응하는 생성물 S37.3을 얻었다.
- [0761] 반응식 37, 실시예 4에서는 동일한 몰수의 포스포릴 디클로라이드 S35.22와 에틸 2-메틸-3-하이드록시프로피오네이트 S37.11 간의 치환 반응에 의해 모노에스테르 생성물 S37.12를 얻었다. 상기 반응은 디이소프로필에틸아민의 존재 하에 70℃에서 아세트니트릴용액으로 수행하였다. 생성물 S37.12를 동일한 반응 조건하에서 1 당량물의 에틸 락테이트 S37.13과 반응시켜 디에스테르 생성물 S37.14를 얻었다.
- [0762] 에틸 2-메틸-3-하이드록시프로피오네이트 S37.11 및 에틸 락테이트 S37.13 대신에, 다른 하이드록시에스테르 S37.2와 순차 반응하는 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 S37.3을 얻었다.

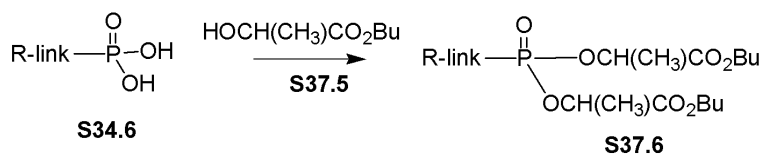
반응식 37a



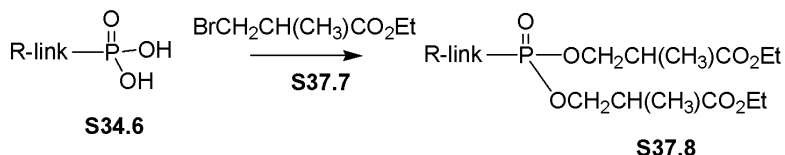
[0763]

반응식 37b

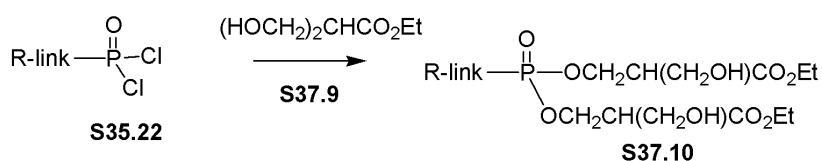
실시예 1



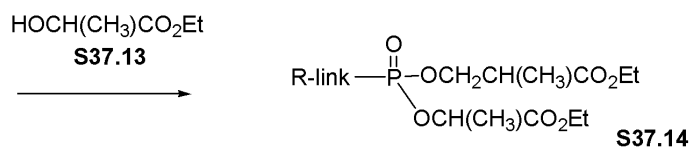
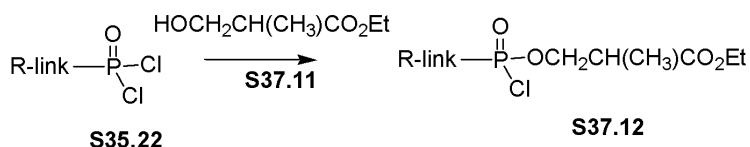
실시예 2



실시예 3



실시예 4

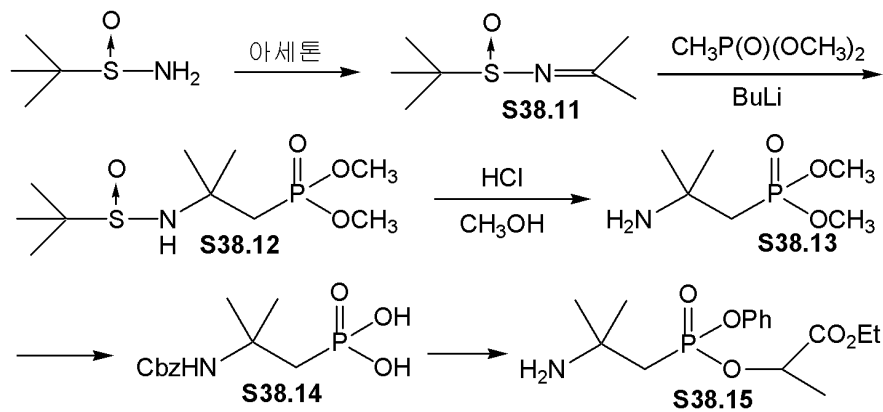


[0764]

[0765]

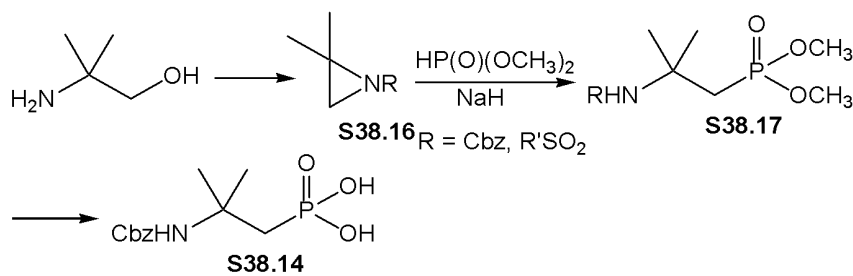
2,2-디메틸-2-아미노에틸포스폰산 중간체는 반응식 5의 경로에 의해 제조될 수 있다. 2-메틸-2-프로판설펜아미드 및 아세트론을 축합하여 설피닐 이민 S38.11 (*J. org. Chem.* **1999**, *64*, 12)을 디메틸 메틸포스포네이트 리튬에 S38.11을 첨가하여 S38.12를 얻었다. S38.12를 산성 메탄분해하여 아민 S38.13을 얻었다. 아민을 Cbz기로 보호하고, 메틸기를 제거하여 포스폰산 S38.14을 얻었다. S38.14는 이미 공지된 방법에 의해 목적 S38.15 (반응식 38a)로 전환될 수 있다. 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



[0766]

반응식 38b



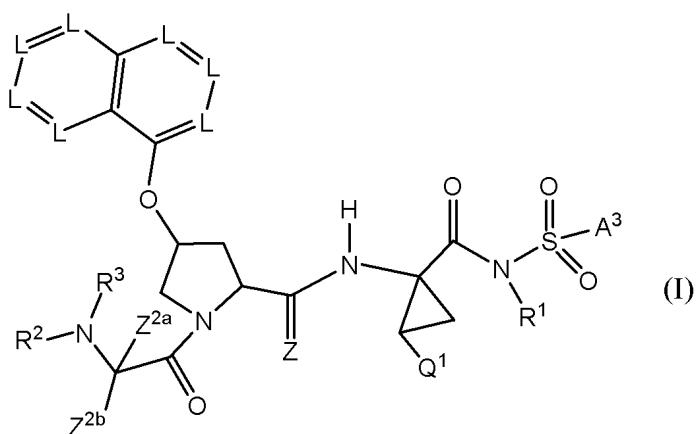
[0767]

[0768] 또 1개의 실시 상태에서, 본 발명은 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물의 전구체이트 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제공한다

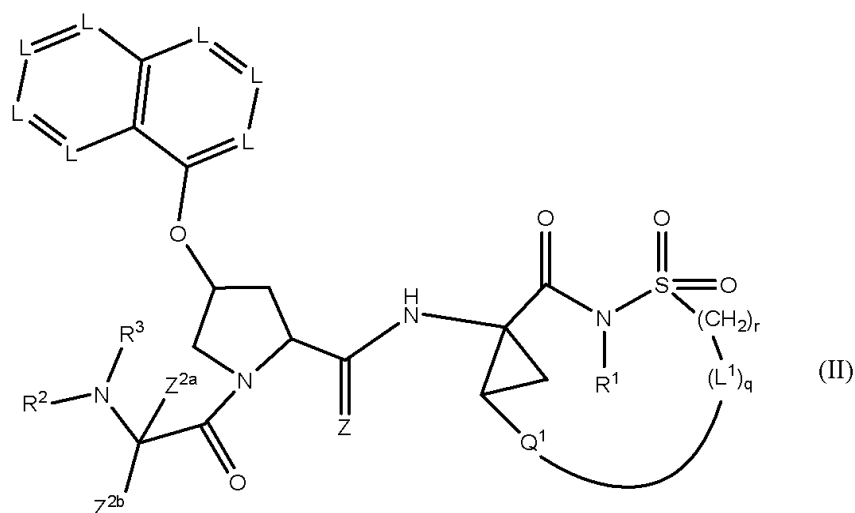
[0769]

대표적인 실시 상태

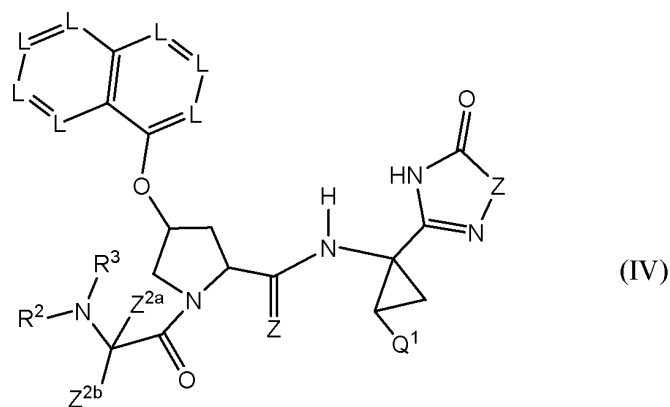
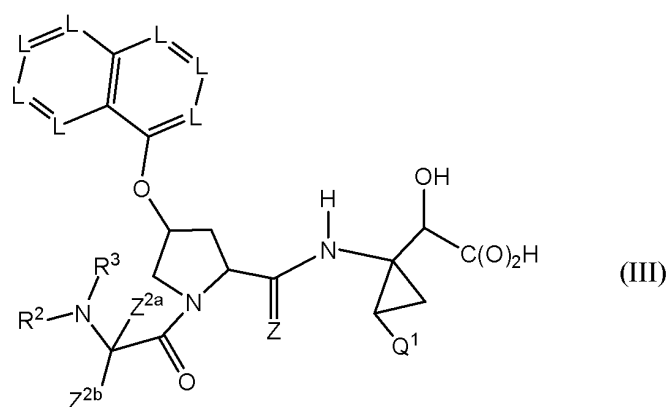
[0770] 본 발명의 대표적인 실시 상태는 다음 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물 (이들의 거울상 이성질체를 포함한 다) 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구체를 포함한다:



[0771]



[0772]



[0773]

[0774] 식 중,

[0775] R¹은 1개 이상의 A³에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로 고리, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, -C(O)NHS(O)₂- 또는 -S(O)₂- 중에서 독립적으로 선택되고;

[0776] R²는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이거나,

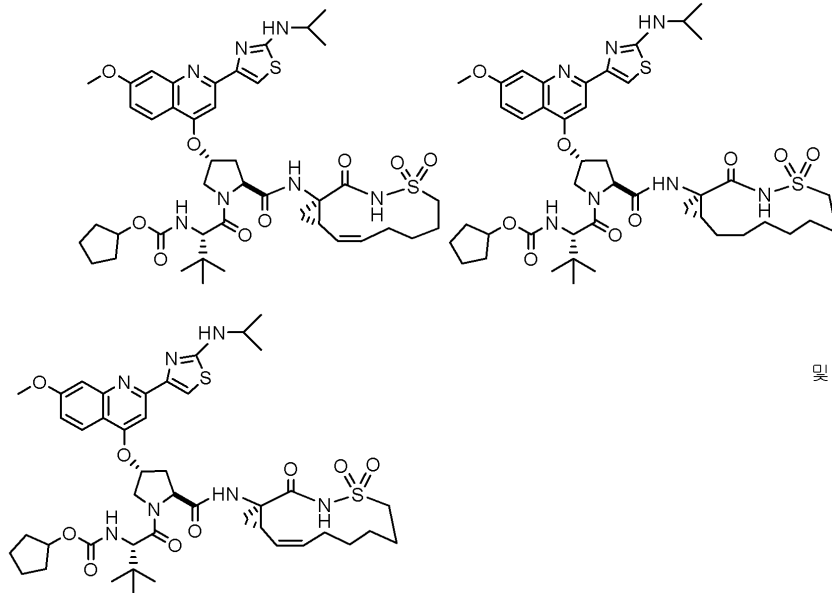
[0777] 여기서 상기 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는

[0778] 상기 알킬, 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 하이드록시 및 0-(C1-4)알킬 중에서 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는

[0779] 상기 알킬기는 각각 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는

- [0780] 5원, 6원 또는 7원인, 1 또는 2개의 $-\text{CH}_2-$ 기가 서로 직접 연결되지 아니한 상기 시클로알킬기는 각각 -O-에 의하여 치환되어 적어도 2개의 C 원자를 통하여 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O 원자가 결합되고, 또는
- [0781] R^2 는 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고,
- [0782] 여기서 헤테로아릴기는 N, O 또는 S 중에서 선택된 헤테로 원자가 1 내지 3개인 5원 또는 6원일 수 있는데, 여기서 상기 페닐기와 헤테로아릴기는 할로젠, $-\text{OH}$, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C1-4})$ 알킬 및 $-\text{N}((\text{C1-4})\text{알킬})_2$, $-\text{CONH}_2$ 및 $-\text{CONH}(\text{C1-4})$ 알킬 중에서 선택된 치환기로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있고;
- [0783] R^3 은 H 또는 (C1-6)알킬이며;
- [0784] L은 C 또는 N 중에서 독립적으로 선택되는데, 다만 각각 1개 이상의 A^3 에 의하여 임의로 치환된 3개의 연속 N만이 존재하고;
- [0785] L^1 은 C, O, S 또는 N 중에서 독립적으로 선택되는데, 다만 각각 1개 이상의 A^3 에 의하여 임의로 치환된 3개의 연속 N만이 존재하고;
- [0786] Z는 A^3 에 의하여 임의로 치환되는 O, S, C 또는 N이며;
- [0787] Z^{2a} 는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐인데, 여기서 탄소 원자는 O, S 또는 N 중에서 선택된 헤테로 원자에 의하여 치환될 수 있거나, 또는 Z^{2a} 는 R^1 , R^2 , Q^1 또는 어떠한 A^3 과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리를 임의로 형성하며;
- [0788] Z^{2b} 는 H, (C1-6)알킬, (C2-8)알케닐, (C2-8)알키닐이고;
- [0789] Q^1 은 (C1)알킬, (C2-8)알케닐 또는 (C2-8)알키닐이며;
- [0790] A^3 은 H, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_r-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NH}-$, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로 고리, 헤테로 아릴, $-\text{C}(\text{A}^2)_2$, $-\text{C}(\text{A}^2)_2-\text{C}(\text{O})\text{A}^2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OA}^2$, $-\text{O}(\text{A}^2)$, $-\text{N}(\text{A}^2)_2$, $-\text{S}(\text{A}^2)$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$, $-(\text{CH}_2)_m$ -헤테로 고리, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}$ 알킬, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 알킬, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m$ -알킬, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -알킬, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -시클로알킬, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{O}$ -알킬 또는 알콕시 아릴술폰아미드 중에서 독립적으로 선택되는데,
- [0791] 여기서 각각은 R^1 에 의하여 임의로 치환되는, $-\text{R}^1$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 또는 $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카보 고리, 헤테로 고리, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, $-(\text{CH}_2)_m$ -헤테로 고리, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -알킬, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 알킬, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m$ -알킬, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -알킬, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -시클로알킬, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}$ -알킬 또는 알콕시 아릴술폰아미드에 의하여 임의로 치환될 수 있으며; 또는
- [0792] A^3 은 기타의 A^3 또는 Q^1 과 함께 카보 고리 또는 헤테로 고리 환을 형성하고;

- [0794] A^2 는 A^3 에 의하여 임의로 치환되는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드 또는 아릴술폰아미드 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0795] r은 1 내지 2이며;
- [0796] m은 0 내지 6이고; 및
- [0797] q는 1 내지 10이다.
- [0798] 본 발명의 다음으로 이루어진 군 중에서 선택된 화합물을 제공한다:



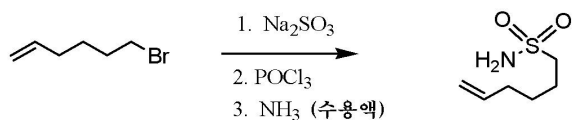
- [0799]
- [0800] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 컨주게이트 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량과 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0801] 본 발명은 또한 약물 화합물의 세포 축적 및 보유를 증가시켜 1개 이상의 포스포네이트기에 화합물을 링크시키는 것을 포함하여 그 치료학적 및 진단적인 가치를 향상시키는 방법을 포함한다.
- [0802] 본 발명은 또한 HCV를 억제하는데 유효한 양의 본 발명의 화합물을 HCV 활성과 관련한 이상으로 병을 앓는 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는 HCV 억제 방법을 제공한다.
- [0803] 본 발명은 또한 HCV를 억제하는데 유용한 의약품을 제조하는데 또는 포유 동물에서의 HCV 활성과 관련된 이상을 치료하는데 본 발명의 화합물을 사용할 뿐만 아니라 의학적인 치료에 사용하는 본 발명의 화합물 (아마도 HCV를 억제하는데 사용하거나 HCV 활성과 관련된 이상을 치료하는데 사용)을 제공한다.
- [0804] 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 방법 및 새로운 중간체를 제공하는데, 이들은 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용하다. 본 발명의 화합물 중 일부는 본 발명의 다른 화합물을 제조하는데 유용하다.
- [0805] 다른 관점에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 컨주게이트를 시료에 처리하는 것을 포함하여 시료에서의 HCV 활성을 억제시키는 방법을 제공한다.

[0806] 대표적인 실시 상태의 상세한 설명

- [0807] 본 발명의 구체 실시 상태를 자세히 하기 위하여 참조문헌이 사용될 것이다. 이들의 실시예에서는 구조 및 화학식을 곁들여 설명될 것이다. 본 발명은 열거된 실시 상태와 연계하여 설명될 것이나, 이는 본 발명을 이러한 구체 실시 상태로 한정하려는 의도가 아님을 이해하여야 한다. 반면에, 본 발명은 실시 상태에 의해 정의된 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대체물, 개질체 및 이와 등가의 것들을 포괄하는 것으로 의도되었다.
- [0808] 본 발명은 이제 다음의 비한정 실시예에 의하여 설명될 것이다.

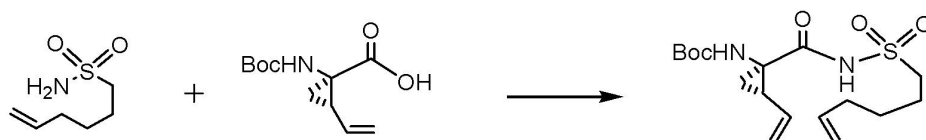
실시예

[0809] 실시예 108: 화합물 108의 제조.



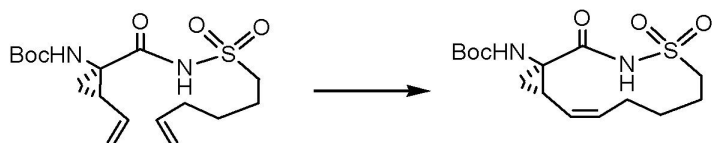
[0810]

[0811] 단계 1. H_2O (28 mL) 중의 Na_2SO_3 (6 g, 48 mmol) 용액에 6-브로모-1-헥센 (5.4 mL, 40 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Et_2O (20 mL)로 추출하였다. 수용성 상을 증발시켜 흰색 고체를 얻고, 진공 하에서 2시간 동안 130°C 로 건조시켰다. 생성되는 흰색 고체를 130°C 에서 4시간 동안 POCl_3 (40 mL)로 처리하였다. 용매를 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 CH_3CN (50 mL)에 용해시키고, 0°C 로 냉각시켰다. 이 용액에 CH_3CN (40 mL) 중의 NH_3 수용액 (100 mL, 28 %)를 적가하였다. 첨가 후, CH_2Cl_2 (100 mL)를 가하고, 2개 상을 분리하였다. 유기 상을 H_2O (50 mL), 포화 염화나트륨 수용액 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 으로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후 생성물을 얻었다.



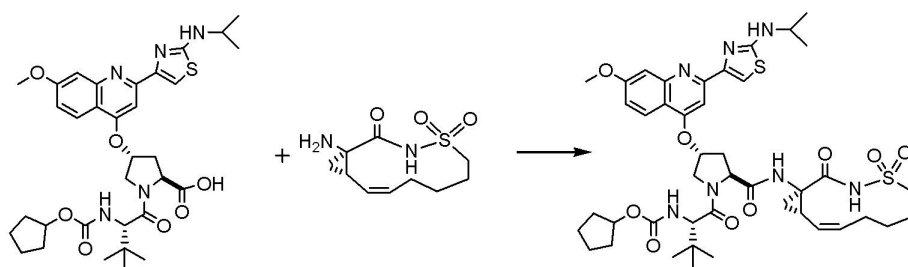
[0812]

[0813] 단계 2. 실온에서 교반시킨 THF (30 mL) 중의 산 (2.0 g, 8.8 mmol) 용액에 CDI (1.6 g, 9.7 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 65°C 로 가열하였다. THF (5.0 mL) 중의 술폰아미드 (2.6 g, 15.3 mmol)를 가하고, 그 뒤 DBU (2.0 mL)를 가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 14시간 동안 65°C 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 으로 희석하며, 포화 NH_4Cl , 포화 염화나트륨 수용액으로 세척 및 Na_2SO_4 으로 건조시켰다. 건조제를 여과 제거하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 SiO_2 칼럼 (헥산 중의 10-20-35 % EtOAc)으로 정제하여 목적 생성물 (1.1 g)을 얻었다. HNMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.44-5.76 (m, 2H), 5.21 (d, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.96-4.86 (m, 2H), 3.4-3.34 (m, 2H), 2.14-1.92 (m, 2H), 1.86-1.66 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).



[0814]

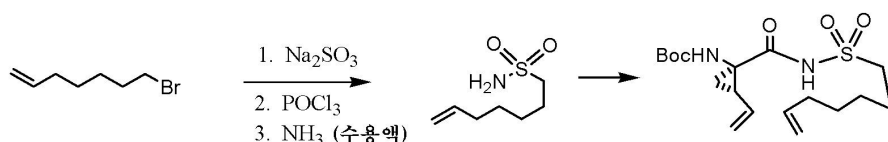
[0815] 단계 3. CH_2Cl_2 (130 mL) 중의 출발 물질 (210 mg, 0.57 mmol) 용액을 40 분간 부드러운 N_2 증기로 탈기체화시켰다. Grubbs 촉매 (G1, 93 mg, 0.11 mmol)를 가하고, 30분 동안 탈기체화시켰다. 그런 후에 반응 혼합물을 65°C 에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발 제거하였다. 잔류물을 SiO_2 칼럼 (헥산 중의 20-35-45 % EtOAc)으로 정제하여 목적 생성물 (40 mg, 19%)을 얻었다. HNMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.2 (bs, 1H), 5.51-5.22 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.33-3.23 (t, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.28-1.7 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.4-1.15 (m, 2H).



[0816]

[0817] 단계 4. CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 고리 아실술폰아미드 (100 mg) 용액에 TFA (2.0 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 PhMe로 3차례 공비시켰다. 얻어진 TFA 염을 DMF (2.0 mL)으로 희석하고, 이 용액에 산 (100 mg, 0.15 mmol), HATU (87 mg, 0.23 mmol) 및 NMM (62 mg, 0.61 mmol)을 가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반시켰다. EtOAc으로 희석하고, 포화 NH_4Cl 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하며, Na_2SO_4 으로 건조시켰다. 건조제를 여과 제거하고, 용매를 증발시켰다. 얻어진 생성물을 HPLC로 정제하여 화합물 108을 노랑색 고체 (15 mg, 11 %)로서 얻었다. HNMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.02 (bs, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.82-7.52 (m, 5H), 5.74 (s, 1H), 5.6-5.5 (m, 1H), 5.24-5.02 (m, 2H), 4.73 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.6-3.5 (m, 1H), 3.2 (t, J = 12 Hz, 1H), 2.9-2.6 (m, 3H), 2.3-1.5 (m, 6H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.95 (s, 9H).

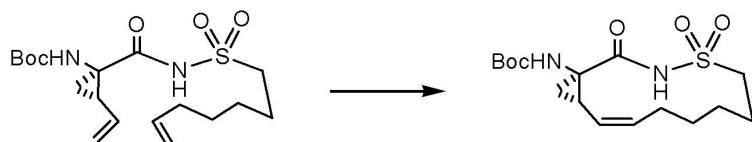
[0818] 실시예 109: 화합물 109의 제조.



[0819]

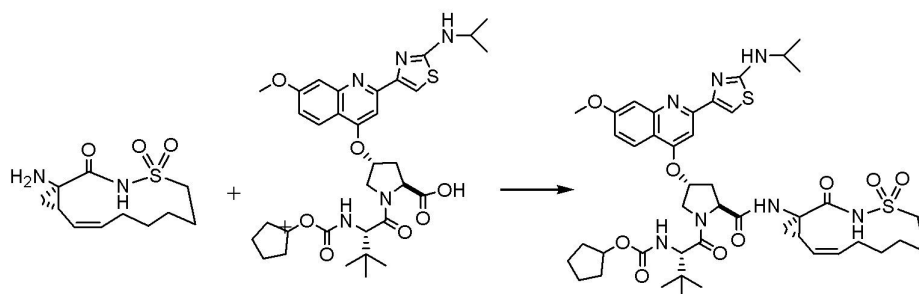
[0820] 단계 1. 실시예 108 참조.

[0821] HNMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.8-5.48 (m, 2H), 5.3-4.9 (m, 5H), 3.4-3.2 (m, 2H), 2.18-1.58 (m, 7H), 1.44 (s, 9H).



[0822]

[0823] 단계 2. CH_2Cl_2 (100 mL) 중의 출발 물질 (982 mg, 2.54 mmol) 용액을 40 분간 부드러운 N_2 증기로 탈기체화시켰다. Grubbs 촉매 (312 mg, 0.38 mmol)를 가하고, 30분 동안 탈기체화시켰다. 그런 후에 반응 혼합물을 65°C에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발 제거하였다. 잔류물을 SiO_2 칼럼 (헥산 중의 20-35-45 % EtOAc)으로 정제하여 목적 생성물 (510mg, 56 %)을 얻었다. HNMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.9 (s, 1H), 5.72-5.6 (m, 1H), 5.44-5.28 (m, 2H), 3.7-3.6 (m, 1H), 3.04-2.9 (m, 1H) 2.2-1.6 (m, 4H), 1.42 9s, 9H), 1.22-1.14 (m, 2H).

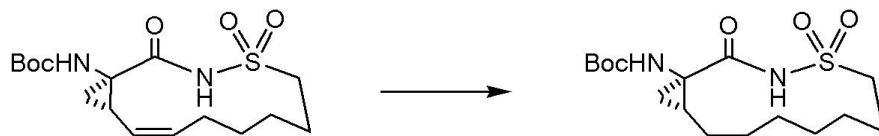


[0824]

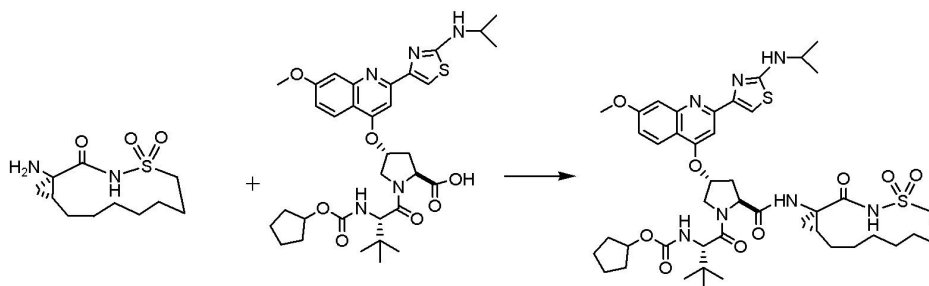
[0825] 단계 3. CH_2Cl_2 (4 mL) 중의 고리 아실술폰아미드 (92 mg) 용액에 TFA (2.0 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 PhMe로 3차례 공비시켰다. 얻어진 TFA 염을 DMF (2.0 mL)으로 희석하고, 이 용액에 산 (100 mg, 0.15 mmol), HATU (87 mg, 0.23 mmol) 및 NMM (62 mg, 0.61 mmol)을 가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반시켰다. EtOAc으로 희석하고, 포화 NH_4Cl 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하며, Na_2SO_4 으로 건조시켰다. 건조제를 여과 제거하고, 용매를 증발시켰다. 얻어진 생성물을 HPLC로 정제하여 화합물 109를 노랑색 고체 (38 mg, 16 %)로서 얻었다. HNMR

(300 MHz, CDCl_3): δ 9.8 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.76-7.7 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.7-5.62 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 16.5, 7.3 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.75-4.63 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.56-3.54 (m, 1H), 2.9-2.67 (m, 2H), 2.05-1.21 (m, 8H), 0.93 (s, 9H).

실시예 110: 화합물 110의 제조.



단계 1. THF (2.0 mL) 중의 고리 아실술폰아미드 (230 mg, 0.64 mmol) 용액에 2,4,6-트리이소프로필벤젠술폰닐 하이드라지드 (1.1 g, 3.85 mmol)를 가하였다. 그런 후에 반응 플라스크를 미리 65℃로 가열된 오일 중탕에 넣었다. Et_3N (388 mg, 3.85 mmol)를 천천히 가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc으로 희석하며, NH_4Cl , NaHCO_3 , 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 으로 건조시켰다. 잔류물을 SiO_2 칼럼 (헥산 중의 20-35-45 % EtOAc)으로 정제하여 목적 생성물 (162mg, 70 %)을 얻었다. HNMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.8 (s, 1H), 4.1-3.84 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.86-2.74 (m, 1H), 1.75-1.22 (m, 8H), 1.21 (9s, 9H).



단계 2. CH_2Cl_2 (4.0 mL) 중의 고리 아실술폰아미드 (80 mg, 0.22 mmol) 용액에 TFA 2.0 (mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 PhMe로 3차례 공비시켰다. 얻어진 TFA 염을 DMF (2.0 mL)으로 희석하고, 이 용액에 산 (217 mg, 0.33 mmol), HATU (117 mg, 0.31 mmol) 및 NMM (89 mg, 0.88 mmol)을 가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반시켰다. EtOAc으로 희석하고, 포화 NH_4Cl 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하며, Na_2SO_4 으로 건조시켰다. 건조제를 여과 제거하고, 용매를 증발시켰다. 얻어진 생성물을 HPLC로 정제하여 노랑색 고체 (39 mg, 16 %)를 얻었다. HNMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.82 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.4, 1H), 7.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.09-3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.02-2.63 (m, 3H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.71-1.08 (m, 8H), 0.97 (s, 9H).

생물학적 시험 설명

프로테아제 억제제 평가:

NS3 효소 효능:

정제된 NS3 프로테아제를 NS4A 펩티드와 착물을 형성시키고, 그런 후에 연속 희석 화합물 (용매로서 사용된 DMSO)로 배양시킨다. 반응은 이중 라벨화된 펩티드 물질을 가하여 시작하고, 플루오레센스에서 얻어지는 키네틱 증가를 관찰한다. 속도 자료의 비선형 감되는 IC_{50} s를 계산하여 수행한다. 활성은 초기에는 제노타입 1b 프로테아제에 대항하여 테스트된다. 제노타입 1b, 다른 제노타입 (1a, 2a, 3) 및 또는 프로테아제 억제제 저항 효소 (D168Y, D168V 또는 A156T 돌연변이)에 대항하여 얻어지는 효능에 의존하여 테스트될 수 있다. BILN-2061를 모든 시험에서 조절제로서 사용한다. 대표 화합물을 이 시험에서 평가하였고, 약 1 μM 미만의 IC_{50} 를 갖는 것을 확

인하였다.

[0835] 레플리콘 효능 및 사이토독성:

[0836] Huh-luc 세포 (안정하게 Bartenschlager의 I389luc-ubi-neo/NS3-3'/ET 제노타입 1b 레플리콘을 복제)을 연속 희석 화합물 (용매로서 사용되는 DMSO)로 72시간 동안 처리한다. 레플리콘 복제 수를 바이오루미네선스에 의하여 측정하고, 비선형 감되는 EC_{50s} 를 계산하여 수행한다. 희석된 동일 약물로 처리한 수평판을 Promega CellTiter-Glo 세포 생존 시험을 이용한 사이토독성 측정에 사용한다. 1b 레플리콘에 대항하여 얻어진 효능에 의존하여, 화합물은 제노타입 1a 레플리콘 및/또는 D168Y 또는 A156T 변이를 암호화하는 억제제 저항 레플리콘에 대항하여 시험될 수 있다. BILN-2061은 모든 시험에서 조절제로서 사용된다.

[0837] 레플리콘 효능에 대한 혈청 단백질의 효과:

[0838] 레플리콘 시험은 인간 혈청 알부민 (40 mg/mL) 또는 -산 글리코단백질 (1 mg/mL)의 생리학적 농도를 보충시키는 노르말 세포 배양 매체 (DMEM + 10 %FBS)에서 행하여진다. 인간 혈청 단백질에 존재하는 EC_{50s} 는 효능 상의 폴드 쉬프트를 결정하기 위하여 노르말 매체 중의 EC_{50} 에 대비된다.

[0839] 효소 선택성:

[0840] 돼지 췌장 엘라스타아제, 인간 백혈구 엘라스타아제, 프로테아제 3 및 카텝신 D를 포함하는 포유동물 프로테아제의 억제제는 각 효소에 대한 각각 물질의 K_m 으로 측정된다. 선택성을 계산하기 위하여 각 효소에 대한 IC_{50} 을 NS3 1b 프로테아제에 대하여 얻어지는 IC_{50} 과 비교한다. 본 발명의 대표적인 화합물은 활성을 보인다.

[0841] MT-4 세포 사이토독성:

[0842] MT4 세포를 5일의 기간 동안 연속 희석 화합물로 처리한다. 세포의 생존성은 처리 기간의 마지막에 Promega CellTiter-Glo 시험을 사용하여 측정하고, 비선형 퇴보는 CC_{50} 을 계산하여 수행한다.

[0843] EC_{50} 에서 세포와 관련된 화합물 농도:

[0844] Huh-luc 배양은 EC_{50} 과 같은 농도의 화합물에서 배양시킨다. 수개의 시점에 (0 - 72시간), 세포를 2차례 차가운 매체로 세척하고, 85 % 아세토니트릴로 추출하며; 각 시점에서의 매체의 시료를 또한 추출한다. 세포 및 매체 추출물을 LC/MS/MS로 분석하여 각 분획의 화합물의 몰 농도를 결정한다. 본 발명의 대표적인 화합물은 활성을 보인다.

[0845] 용해도 및 안정도:

[0846] 용해도는 10 mM DMSO 스톡 용액의 분취량을 취하여 결정하고, 총 DMSO 농도 1%인 시험 매체 용액 (PBS, pH 7.4 및 0.1 N HCl, pH 1.5) 중에서 최종 농도가 100 μ M인 시점에 화합물을 제조한다. 시험 매체 용액을 실온에서 1 시간 동안 흔들어서 배양시킨다. 그런 후에 용액을 원심 분리하고, 회수된 상청액을 HPLC/UV으로 시험한다. 용해도는 정의된 시험 용액에서 탐지된 화합물의 양과 같은 농도에서 DMSO 중에 탐지된 양을 비교하여 계산할 것이다. 37 °C에서 PBS와 배양시킨지 1시간 후 화합물의 안정도를 또한 결정할 것이다.

[0847] 저온보존된 인간, 개 및 쥐 간세포에서의 안정도:

[0848] 각각의 화합물을 37 °C에서 간세포 현탁액 (100 μ L, well 당 80,000 세포)을 최대 1시간까지 배양시킨다. 저온 보존된 간세포를 혈청이 없는 배양 매체로 구성시킨다. 현탁액을 96-well 플레이트 (50 μ L/well)로 옮긴다. 화합물을 배양 매체에서 2 μ M까지 희석하고, 그런 후에 간세포 현탁액에 가하여 배양을 시작한다. 시료를 배양을 시작한 후 0, 10, 30 및 60 분에 취하고, 반응을 90 % 아세토니트릴/10 % 물 중의 0.3 % 포름산으로 이루어진 혼합물로 퀵시킨다. 각 시료의 화합물의 농도는 LC/MS/MS를 사용하여 분석한다. 간세포 현탁액에서 화합물이 사라지는 반감기는 농도-시간 자료 및 단일상 지수 방정식을 맞추어 결정한다. 자료는 또한 원래의 간의 깨끗한 정도 및/또는 총 간의 깨끗한 정도를 나타내도록 증가시킨다.

[0849] 인간, 개 및 쥐로부터의 간의 S9 부분에서의 안정도:

[0850] 각각의 화합물을 37 °C (n = 3)에 S9 현탁액 (500 μ L, 3 mg 단백질/mL) 중에서 최대 1시간까지 배양시킨다. 화합물을 S9 현탁액에 가하여 배양을 시작한다. 시료는 배양을 시작한 후 0, 10, 30 및 60 분에 취한다. 각 시료의 화합물의 농도는 LC/MS/MS를 사용하여 분석한다. S9 현탁액 중에서 화합물이 사라지는 반감기는 농도-시간

자료 및 단일상 지수 방정식을 맞추어 결정한다.

[0851] Caco-2 투과성:

[0852] 화합물을 계약 서비스(흡수계, Exton, PA)로 시험한다. 화합물을 알려주지 않은 채로 계약자에게 제공한다. 정 (A-to-B) 및 역 (B-to-A) 투과성 모두 측정될 것이다. Caco-2 모노층을 12-well Costar Transwell® 판 중의 콜라겐 피복된, 다공성의, 폴리카보네이트 막에 함유시켜 성장시킨다. 화합물은 정 투과성 (A-to-B)에 대하여는 선단(apical) 부위에 투여되고, 역 투과성 (B-to-A)에 대하여는 측저부(basolateral) 부위에 투여된다. 세포를 축축한 배양기, 37 °C의 온도에서 5% CO₂로 배양한다. 배양을 시작한 시점, 배양 후 1시간 및 2시간에, 200-μL 분취액을 리시버 챔버로부터 취하고, 신선한 시험 버퍼로 대체한다. 각각의 시료 중의 화합물의 농도는 LC/MS/MS으로 결정된다. 겔보기 투과성, Papp를 구한다.

[0853] 플라즈마 단백질 결합:

[0854] 플라즈마 단백질 결합은 평형 투석으로 측정된다. 각각의 화합물은 2 μM의 최종 농도에서 공 플라즈마 안으로 스파이크시킨다. 스파이크된 플라즈마 및 포스페이트 버퍼를 집합된 투석 세포의 반대 부위에 두고, 그 후 37 °C 물 중탕에서 천천히 회전시킬 수 있다. 배양의 마지막 시점에, 플라즈마 및 포스페이트 버퍼 중의 화합물의 농도를 결정한다. 비결합 백분율은 다음의 방정식을 사용하여 계산한다:

$$100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

[0855] % 비결합 =

[0856] 식 중, C_f 및 C_b는 각각 투석 후 버퍼 및 플라즈마 농도로서 측정된 유리 농도와 결합 농도이다.

[0857] CYP450 프로파일링:

[0858] 각각의 화합물을 NADPH의 존재 및 부존재 하에서 CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6 및 CYP2C19을 포함하는 5개의 제조합 인간 CYP450 효소 각각으로 배양시켰다. 연속 시료를 배양 초기 단계에, 배양 시작 후 5, 15, 30, 45 및 60 분에 배양 혼합물로부터 취한다. 배양 혼합물 중의 화합물의 농도는 LC/MS/MS으로 결정한다. 각 시점의 배양 후 남은 화합물의 백분율은 배양 시작시의 시료와 비교하여 계산하였다.

[0859] 쥐, 개, 원숭이 및 인간 플라즈마에서의 안정도:

[0860] 화합물을 최대 2시간까지 플라즈마(쥐, 개, 원숭이 또는 인간)로 37 °C에서 배양시킨다. 화합물을 1 및 10 ug/mL의 최종 농도에 가한다. 화합물을 가한 후, 분취액을 0, 5, 15, 30, 60 및 120분에서 취한다. 각 시점의 화합물 및 주요한 대사 산물의 농도는 LC/MS/MS으로 측정한다.