



등록특허 10-2788773



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월28일
(11) 등록번호 10-2788773
(24) 등록일자 2025년03월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/213 (2006.01) *A61K 31/7076* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01) *A61P 31/20* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07H 19/213 (2013.01)
A61K 31/7076 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7015721(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2013년12월19일
심사청구일자 2023년05월09일
- (85) 번역문제출일자 2023년05월09일
- (65) 공개번호 10-2023-0069261
- (43) 공개일자 2023년05월18일
- (62) 원출원 특허 10-2021-7037049
원출원일자(국제) 2013년12월19일
심사청구일자 2021년12월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/076740
- (87) 국제공개번호 WO 2014/100505
국제공개일자 2014년06월26일
- (30) 우선권주장
61/745,466 2012년12월21일 미국(US)
61/890,125 2013년10월11일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
JP2011524356 A*
WO2013092481 A1*
- *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 19 항

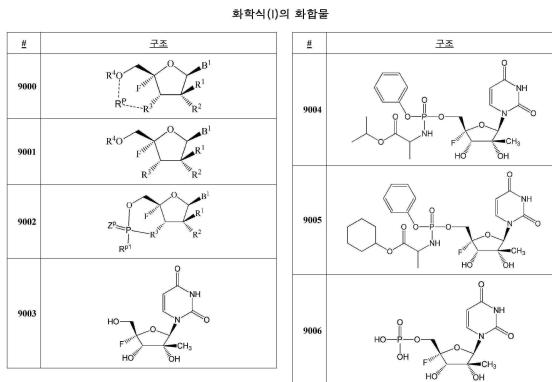
심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 치환된 뉴클레오사이드, 뉴클레오타이드 및 그것의 유사체

(57) 요약

뉴클레오타이드 유사체, 뉴클레오타이드 유사체를 합성하는 방법 및 질환 및/또는 병태 예컨대 HCV 감염을 1 이상의 뉴클레오타이드 유사체로 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61P 31/14 (2018.01)

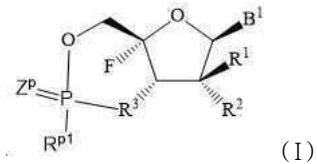
A61P 31/20 (2018.01)

명세서

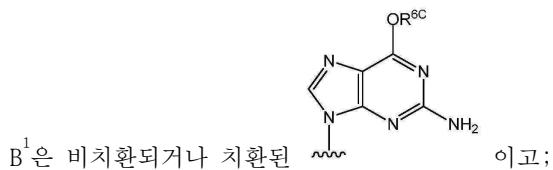
청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,



R^1 은 비치환되거나 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

R^2 는 할로 또는 $-OR^{7A}$ 이고;

R^3 는 0이고;

Z^p 는 0이고;

R^{7A} 은 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 펜톡시 및 헥스옥시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^{6C} 은 비치환된 C_{1-6} 알킬이고;

R^{7A} 는 수소이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^2 는 할로인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^2 는 플루오로인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^2 는 $-OR^{7A}$ 인 화합물.

청구항 5

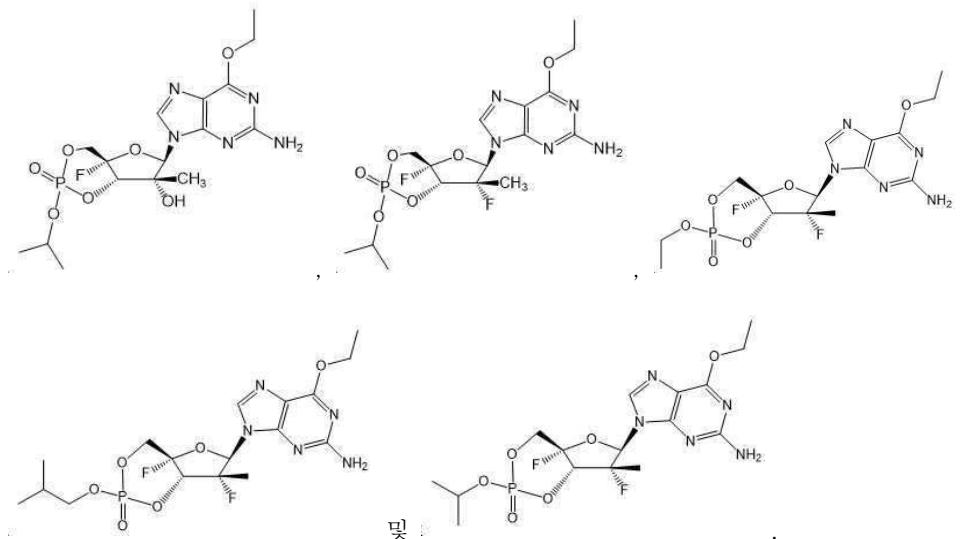
제4항에 있어서, R^{7A} 는 수소인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R^1 은 비치환되거나 치환된 에틸인 화합물.

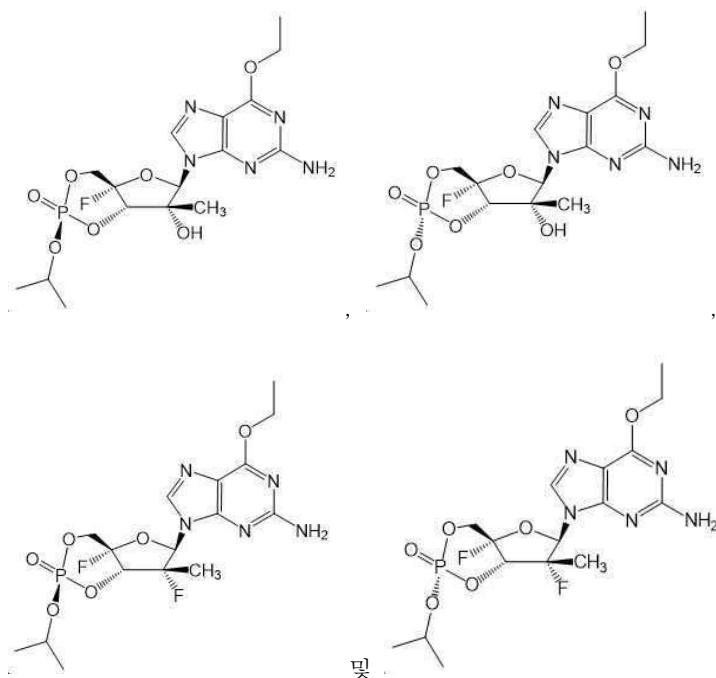
청구항 7

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



청구항 8

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는, HCV 감염의 개선 또는 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, HCV 감염의 개선 또는 치료에 사용하기 위한 것인 화합물, 또는 이

의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, C형 간염 바이러스의 NS5B 중합효소 활성을 억제하는 데에 사용하기 위한 것인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, C형 간염 바이러스의 복제를 억제하는 데에 사용하기 위한 것인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, C형 간염 바이러스로 감염된 세포에 접촉시켜 HCV 감염을 개선 또는 치료하는 데에 사용하기 위한 것인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제9항에 있어서, C형 간염 바이러스의 NS5B 중합효소 활성을 억제하는 데에 사용하기 위한 것인 약제학적 조성물.

청구항 15

제9항에 있어서, C형 간염 바이러스의 복제를 억제하는 데에 사용하기 위한 것인 약제학적 조성물.

청구항 16

제9항에 있어서, C형 간염 바이러스로 감염된 세포에 접촉시켜 HCV 감염을 개선 또는 치료하는 데에 사용하기 위한 것인 약제학적 조성물.

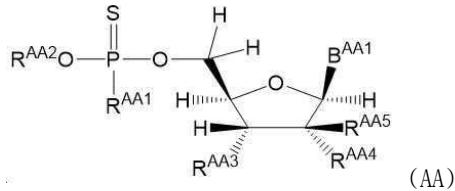
청구항 17

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

HCV 감염을 개선 또는 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이며,

상기 약제는 인터페론, 리바비린, HCV 프로테아제 억제제, HCV 중합효소 억제제, NS5A 억제제, 항바이러스 화합물, 하기 식 (AA)의 화합물, 하기 식 (BB)의 화합물 및 하기 식 (CC)의 화합물, 또는 상기 언급된 화합물 중 어느 것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 제제와 조합하여 사용하기 위한 것인,

화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

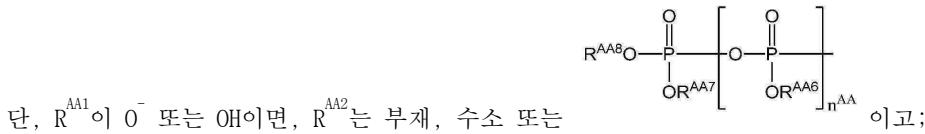
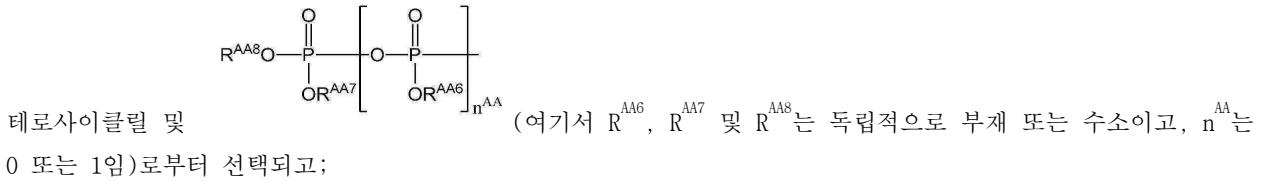


상기 식 (AA)에서,

B^{AA1} 은 비치환되거나 치환된 헤테로사이클릭 염기 또는 보호된 아미노 기를 갖는 비치환되거나 치환된 헤테로사이클릭 염이고;

R^{AA2} 은 O^- , OH , 비치환되거나 치환된 N-연결된 아미노산 및 비치환되거나 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르로부터 선택되고;

R^{AA3} 은 부재하거나 수소, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 헤테로아릴, 비치환되거나 치환된 헤



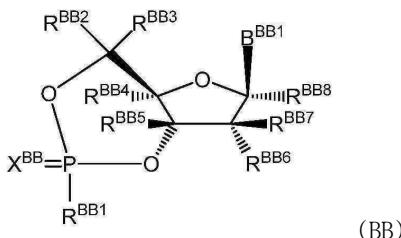
$\text{R}^{\text{AA}3}$ 은 수소, 할로겐, $-\text{OR}^{\text{AA}9}$ 및 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{AA}10}$ 로부터 선택되고;

$\text{R}^{\text{AA}4}$ 은 할로겐, $-\text{OR}^{\text{AA}11}$ 및 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{AA}12}$ 로부터 선택되거나; 또는 $\text{R}^{\text{AA}3}$ 및 $\text{R}^{\text{AA}4}$ 둘 모두는 카보닐 기에 의해 함께 연결되는 산소 원자이고;

$\text{R}^{\text{AA}5}$ 은 비치환되거나 치환된 C_{2-6} 알킬, 비치환되거나 치환된 C_{2-6} 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_{2-6} 알키닐 및 비치환되거나 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택되거나; 또는 $\text{R}^{\text{AA}4}$ 및 $\text{R}^{\text{AA}5}$ 는 함께 $-(\text{C}_{1-6} \text{ 알킬})-\text{O}-$ 또는 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6} \text{ 알킬})-$ 을 형성하고;

$\text{R}^{\text{AA}9}$ 및 $\text{R}^{\text{AA}11}$ 는 독립적으로 수소 또는 비치환되거나 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

$\text{R}^{\text{AA}10}$ 및 $\text{R}^{\text{AA}12}$ 는 독립적으로 비치환되거나 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 비치환되거나 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬이고;



상기 식 (BB)에서,

$\text{B}^{\text{BB}1}$ 은 비치환되거나 치환된 헤테로사이클릭 염기 또는 보호된 아미노 기를 갖는 비치환되거나 치환된 헤테로사이클릭 염기이고;

X^{BB} 는 O (산소) 또는 S (황)이고;

$\text{R}^{\text{BB}1}$ 은 $-Z^{\text{BB}}-\text{R}^{\text{BB}}$, 비치환되거나 치환된 N-연결된 아미노산 및 비치환되거나 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르로부터 선택되고;

Z^{BB} 은 O (산소), S (황) 및 $\text{N}(\text{R}^{\text{BB}10})$ 로부터 선택되고;

$\text{R}^{\text{BB}2}$ 및 $\text{R}^{\text{BB}3}$ 는 수소, 비치환되거나 치환된 C_{1-6} 알킬, 비치환되거나 치환된 C_{2-6} 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_{2-6} 알키닐, 비치환되거나 치환된 C_{1-6} 할로알킬 및 비치환되거나 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬)로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 $\text{R}^{\text{BB}2}$ 및 $\text{R}^{\text{BB}3}$ 는 함께 취해져서 비치환되거나 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 비치환되거나 치환된 C_{3-6} 사이클로알케닐, 비치환되거나 치환된 C_{3-6} 아릴 및 비치환되거나 치환된 C_{3-6} 헤테로아릴로부터 선택된 기를 형성하고;

$\text{R}^{\text{BB}4}$ 은 수소, 할로겐, 아지도, 시아노, 비치환되거나 치환된 C_{1-6} 알킬, 비치환되거나 치환된 C_{2-6} 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_{2-6} 알키닐 및 비치환되거나 치환된 알레닐로부터 선택되고;

R^{BB5} 는 수소 또는 비치환되거나 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

R^{BB6} 은 수소, 할로겐, 아지도, 아미노, 시아노, 비치환되거나 치환된 C₁₋₆ 알킬, -OR^{BB11} 및 -OC(=O)R^{BB12}로부터 선택되고;

R^{BB7} 은 수소, 할로겐, 아지도, 시아노, 비치환되거나 치환된 C₁₋₆ 알킬, -OR^{BB13} 및 -OC(=O)R^{BB14}로부터 선택되고;

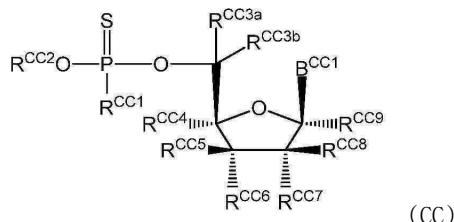
R^{BB8} 은 수소, 할로겐, 아지도, 시아노, 비치환되거나 치환된 C₁₋₆ 알킬, -OR^{BB15} 및 -OC(=O)R^{BB16}로부터 선택되고;

R^{BB9} 은 비치환되거나 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 알케닐, 비치환되거나 치환된 알키닐, 비치환되거나 치환된 사이클로알킬, 비치환되거나 치환된 사이클로알케닐, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 헤테로아릴, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클릴, 비치환되거나 치환된 아릴(C₁₋₆알킬), 비치환되거나 치환된 헤테로아릴(C₁₋₆알킬) 및 비치환되거나 치환된 헤테로사이클릴(C₁₋₆알킬)로부터 선택되고;

R^{BB10} 은 수소, 비치환되거나 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 알케닐, 비치환되거나 치환된 알키닐, 비치환되거나 치환된 사이클로알킬, 비치환되거나 치환된 사이클로알케닐, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 헤테로아릴, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클릴, 비치환되거나 치환된 아릴(C₁₋₆알킬), 비치환되거나 치환된 헤테로아릴(C₁₋₆알킬) 및 비치환되거나 치환된 헤테로사이클릴(C₁₋₆알킬)로부터 선택되고;

R^{BB11} , R^{BB13} 및 R^{BB15} 는 독립적으로 수소 또는 비치환되거나 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

R^{BB12} , R^{BB14} 및 R^{BB16} 는 독립적으로 비치환되거나 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 비치환되거나 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬이고;



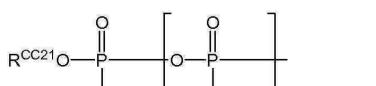
상기 식 (CC)에서,

B^{CC1} 은 비치환되거나 치환된 헤테로사이클릭 염기 또는 보호된 아미노 기를 갖는 비치환되거나 치환된 헤테로사이클릭 염기이고;

R^{CC1} 은 O⁻, OH, 비치환되거나 치환된 N-연결된 아미노산 및 비치환되거나 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르로부터 선택되고;

R^{CC2} 은 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 헤테로아릴, 비치환되거나 치환된 헤테로사이클릴 및

$\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{O}-\text{R}^{\text{CC}20}-\text{O}-\text{P}(\text{O}-\text{R}^{\text{CC}19})-\text{O}-\right]_{n^{\text{CC}}}$ (여기서 $R^{\text{CC}19}$, $R^{\text{CC}20}$ 및 $R^{\text{CC}21}$ 은 독립적으로 부재 또는 수소이고, n^{CC} 는 0 또는 1임)로부터 선택되고;



단, $R^{\text{CC}1}$ 이 O⁻ 또는 OH이면, $R^{\text{CC}2}$ 는

R^{CC3a} 및 R^{CC3b} 는 수소, 중수소, 비치환되거나 치환된 C_{1-6} 알킬, 비치환되거나 치환된 C_{2-6} 알케닐, 비치환되거나 치환된 C_{2-6} 알키닐, 비치환되거나 치환된 C_{1-6} 할로알킬 및 아릴(C_{1-6} 알킬)로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{CC3a} 및 R^{CC3b} 는 함께 취해져서 비치환되거나 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성하고;

R^{CC4} 은 수소, 아지도, 비치환되거나 치환된 C_{1-6} 알킬, 비치환되거나 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 비치환되거나 치환된 C_{2-6} 알키닐로부터 선택되고;

R^{CC5} 은 수소, 할로겐, 아지도, 시아노, 비치환되거나 치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^{CC10}$ 및 $-OC(=O)R^{CC11}$ 로부터 선택되고;

R^{CC6} 은 수소, 할로겐, 아지도, 시아노, 비치환되거나 치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^{CC12}$ 및 $-OC(=O)R^{CC13}$ 로부터 선택되고;

R^{CC7} 은 수소, 할로겐, 아지도, 시아노, 비치환되거나 치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^{CC14}$ 및 $-OC(=O)R^{CC15}$ 로부터 선택되거나; 또는 R^{CC6} 및 R^{CC7} 둘 모두는 산소 원자이고 카보닐 기에 의해 함께 연결되고;

R^{CC8} 은 수소, 할로겐, 아지도, 시아노, 비치환되거나 치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^{CC16}$ 및 $-OC(=O)R^{CC17}$ 로부터 선택되고;

R^{CC9} 은 수소, 아지도, 시아노, 비치환되거나 치환된 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{CC18}$ 로부터 선택되고;

R^{CC10} , R^{CC12} , R^{CC14} , R^{CC16} 및 R^{CC18} 는 수소 및 비치환되거나 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^{CC11} , R^{CC13} , R^{CC15} 및 R^{CC17} 는 비치환되거나 치환된 C_{1-6} 알킬 및 비치환되거나 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

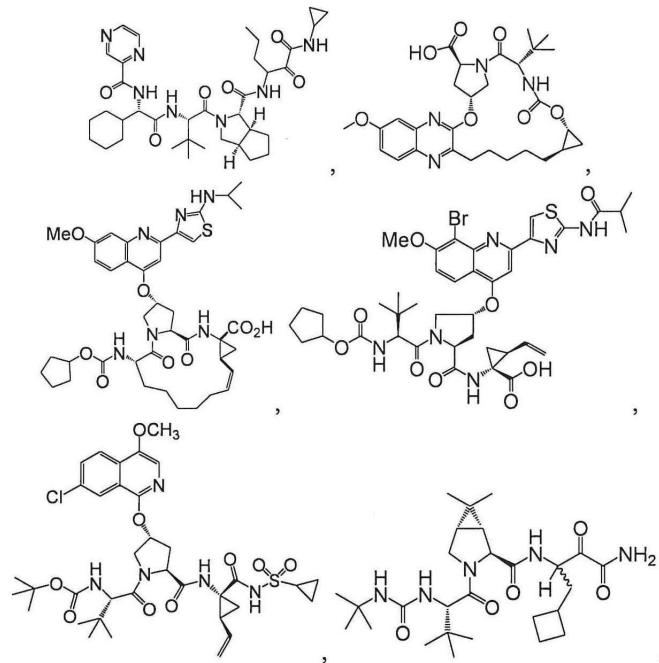
청구항 18

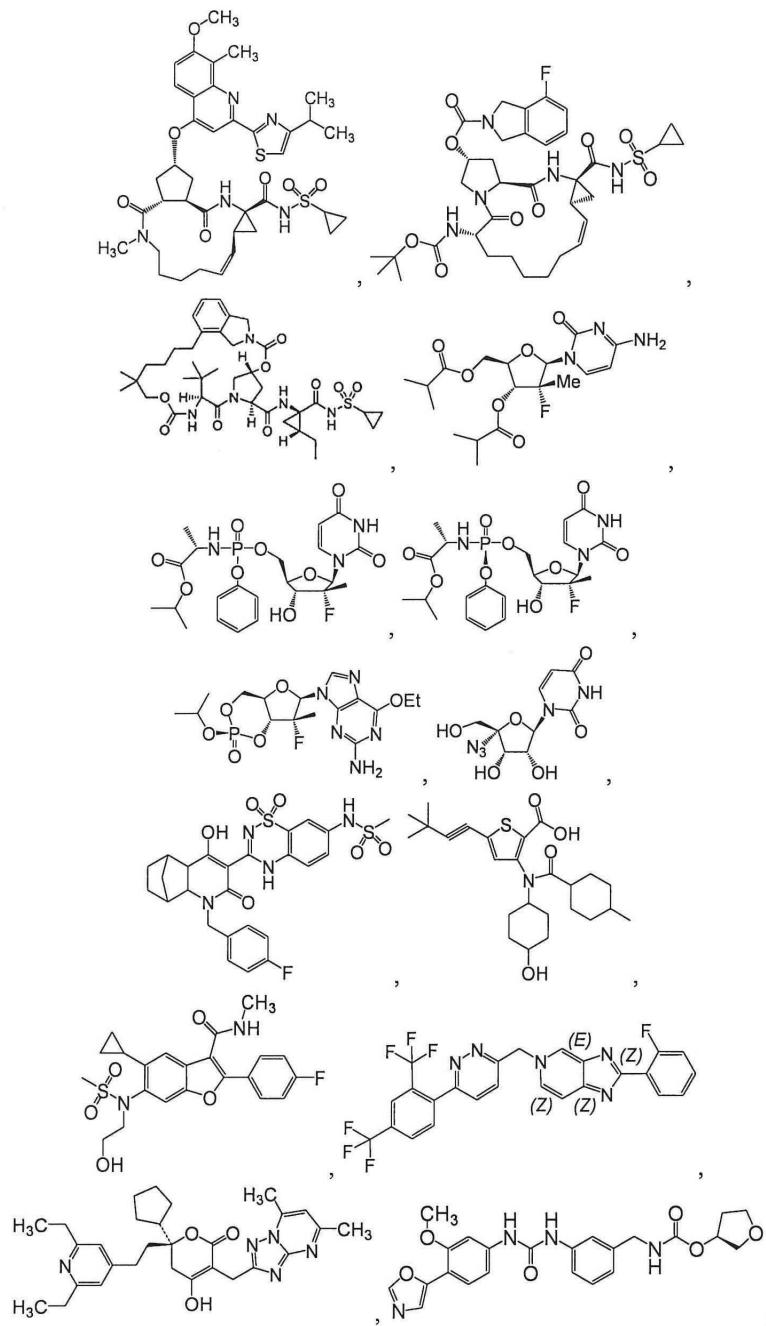
제17항에 있어서, 상기 약제는 C형 간염 바이러스로 감염된 세포에 접촉시켜 HCV 감염을 개선 또는 치료하는 데에 사용하기 위한 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

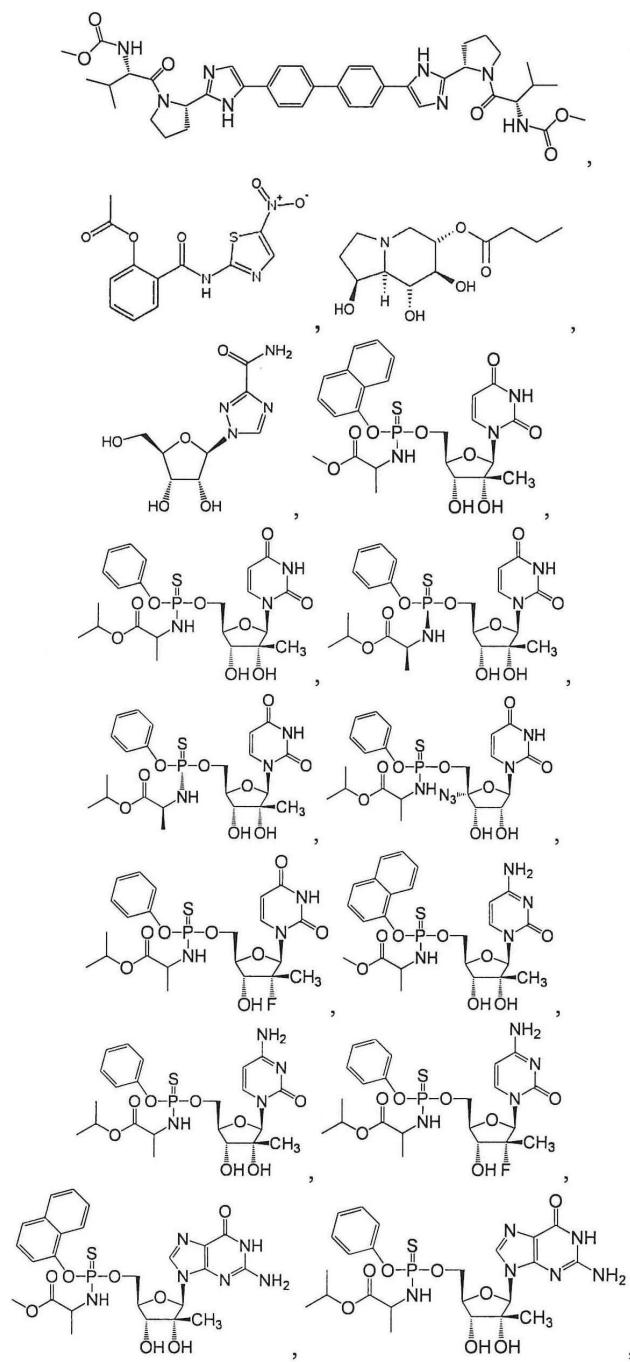
청구항 19

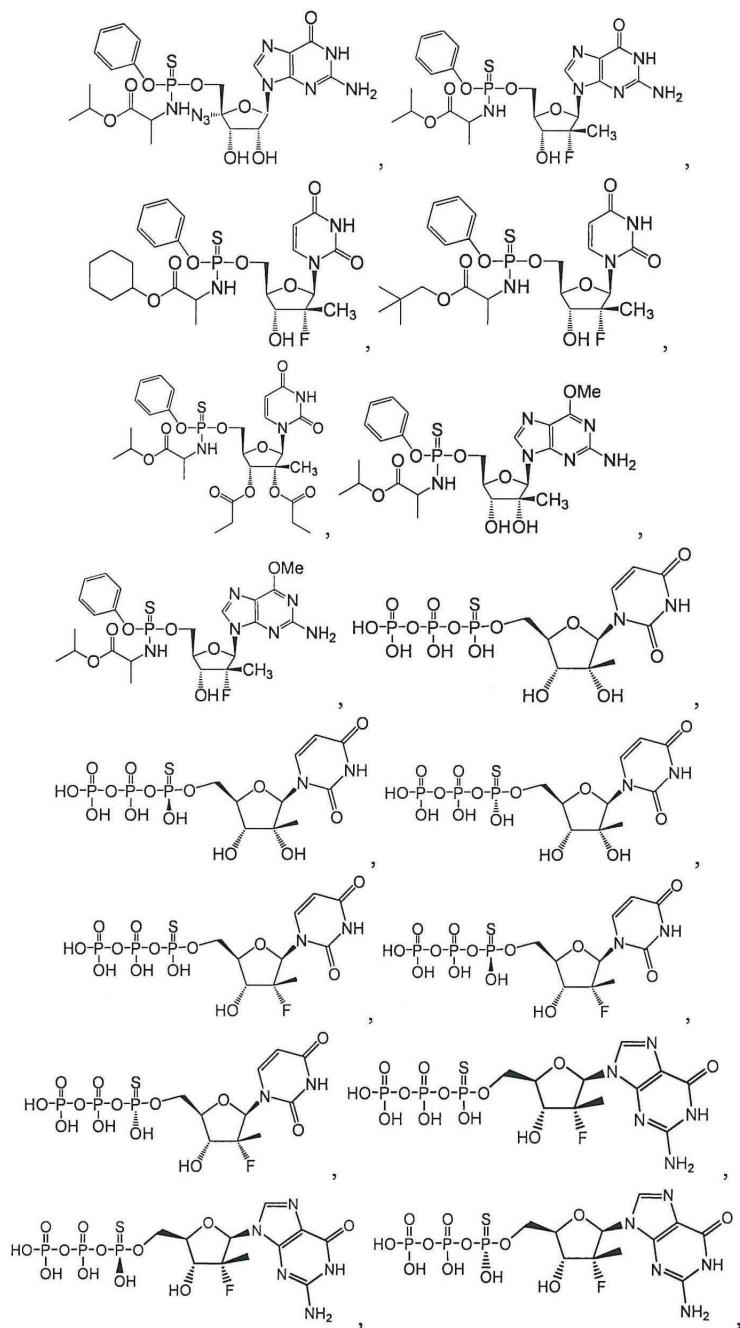
제17항에 있어서, 상기 하나 이상의 제제가 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

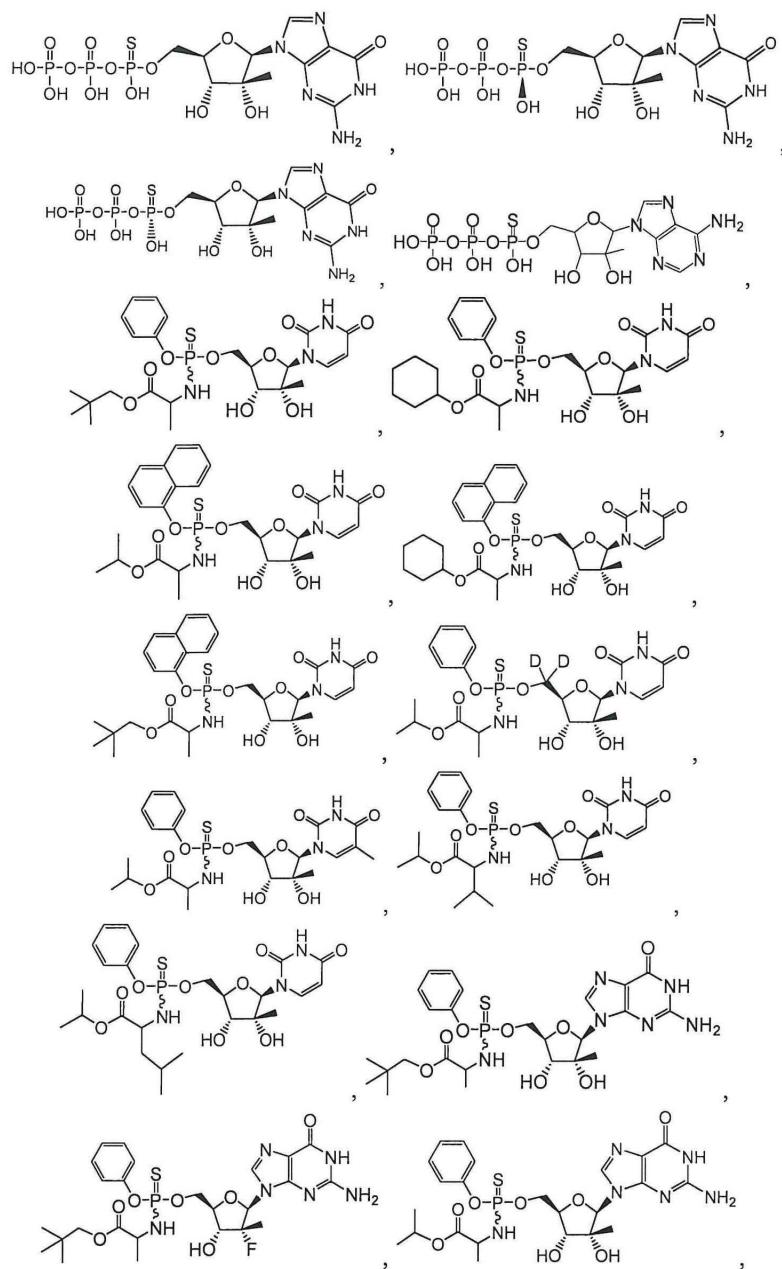
ABT-450, GS 9256, GS-9451, IDX-320, ACH-1625, ACH-2684, PHX1766, PSI-661, GS-6620, TMC649128, NM283, BCX5191, IDX19368, IDX19370, ABT-333, BI 207127, ABT-072, MK-3281, TMC647055, BMS 791325, PPI-383, GS9669, PPI 461, ACH-2928, GS-5885, BMS-824393, ABT 267, ACH-3102, AZD-7295, IDX719, PPI 668, MK8742, GSK805, 알리스포리비르(alisporivir), MIR-122, 클레미졸(clemizole), ITX 5061, BIT225, NIM811, SCY-635, 미라비르센(miravirsen), GS9620,

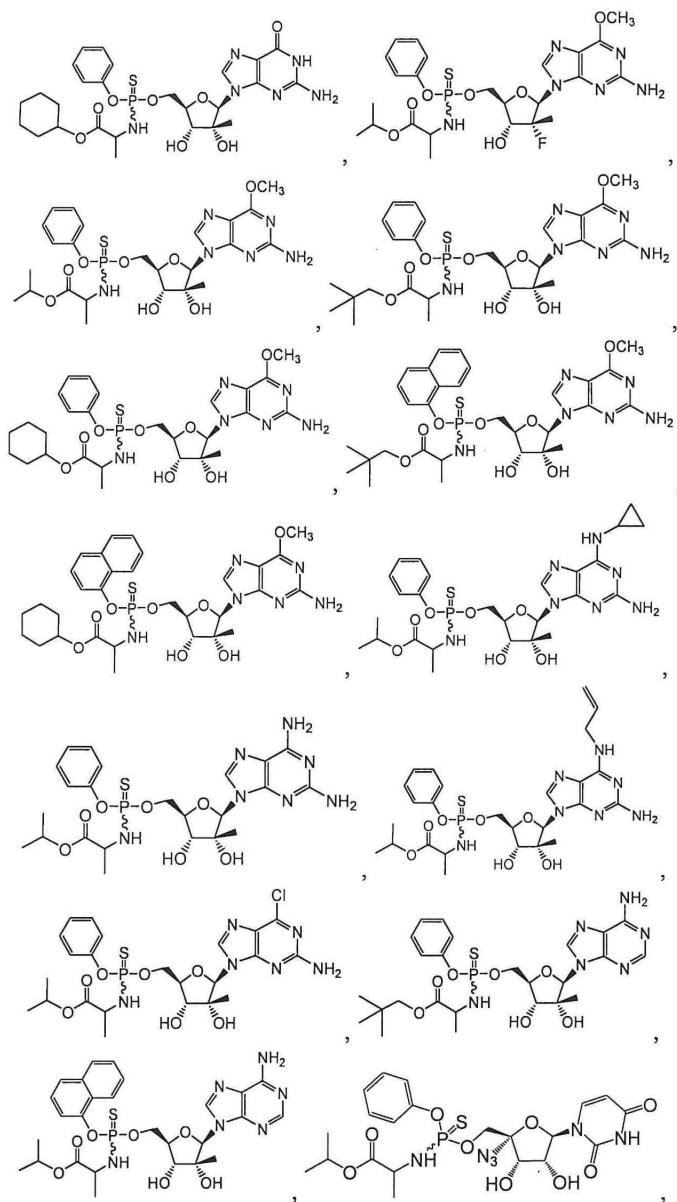


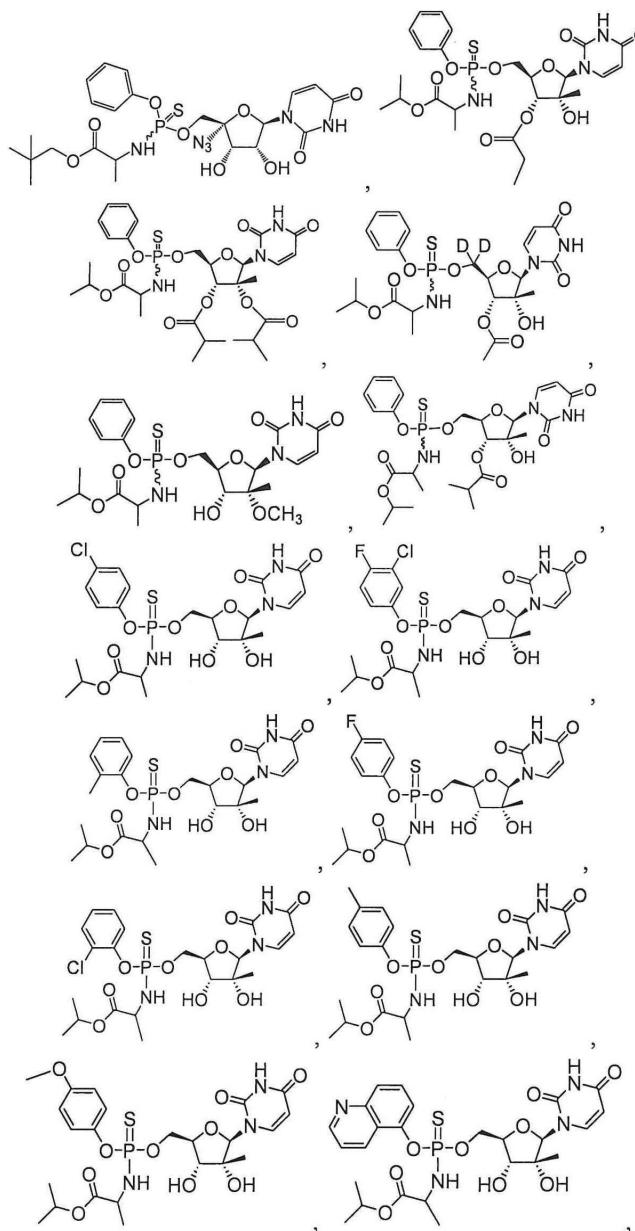


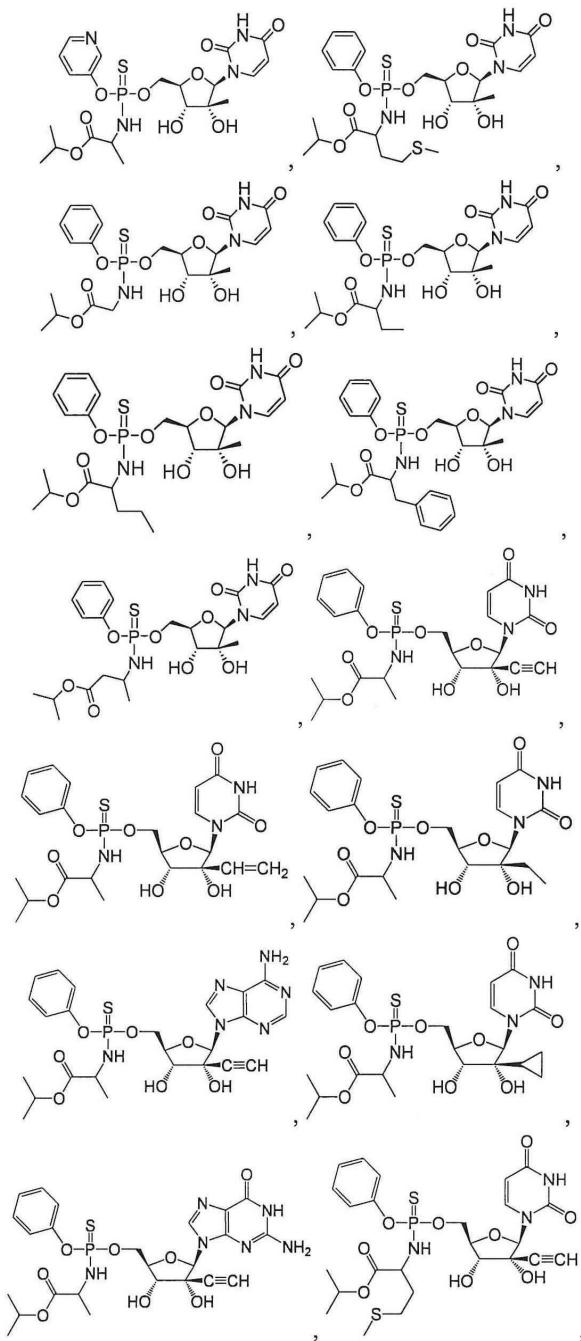


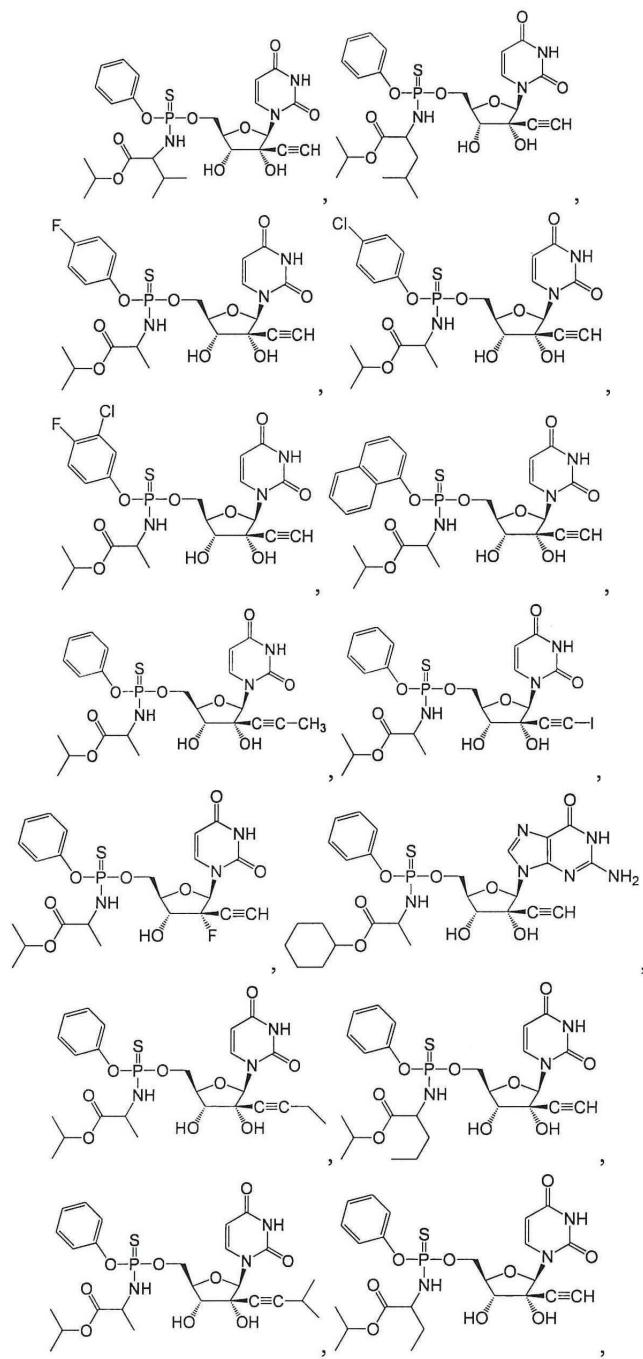


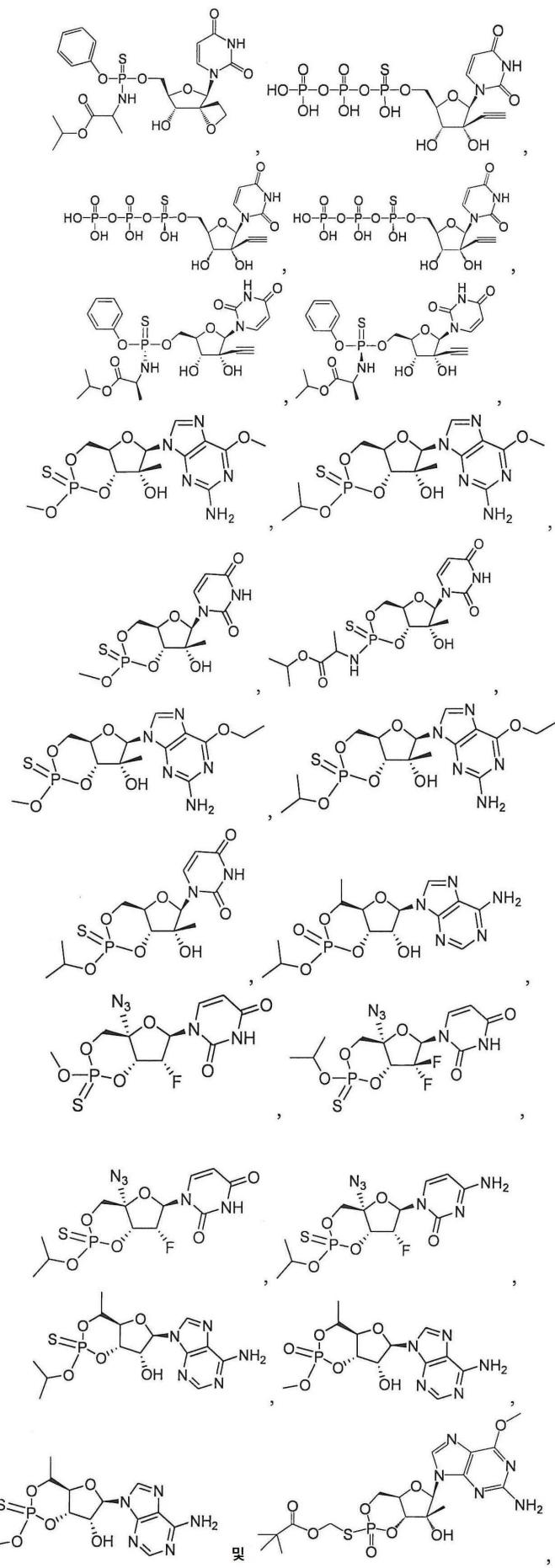












또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 임의의 우선권 적용에 대한 참조에 의한 편입

[0002] 외국 또는 국내 우선권 주장이 본원이 출원됨에 따라 출원 데이터 시트에서 확인된 임의의 및 모든 출원은 37 CFR 1.57 하에서 참고로 본원에 편입되어 있다.

[0003] 서열목록에 대한 참조

[0004] 본원은 전자 형태의 서열목록과 함께 출원 중이다. 서열목록은 그 크기가 1 Kb인 파일명 SEQLISTING_065.TXT (2013년 12월 19일에 제작)로서 제공된다. 서열목록의 전자 형태의 정보는 본원에 그 전체가 참고로 편입되어 있다.

배경 기술

[0005] 분야

[0006] 본원은 화학, 생화학 및 의약의 분야에 관한 것이다. 더 상세하게는, 뉴클레오타이드 유사체, 1 이상의 뉴클레오타이드 유사체를 포함하는 약제학적 조성물 및 상기 유사체를 합성하는 방법이 본원에서 개시된다. 질환 및/ 또는 병태를 뉴클레오타이드 유사체 단독으로 또는 1 이상의 다른 제제와 병용하여 치료하는 방법이 또한 본원에서 개시되어 있다.

[0007] 설명

[0008] 뉴클레오사이드 유사체는 항바이러스 및 항암 활성을 시험관내 및 생체내 둘 모두에서 발휘하는 것으로 보여지고, 따라서, 바이러스성 감염의 치료에 대한 광범위한 연구의 대상체인 화합물의 부류이다. 뉴클레오사이드 유사체는 숙주 또는 바이러스 효소에 의해 그것의 각 활성 항-대사물로 전환되고, 결국, 바이러스 또는 세포 증식과 연루된 중합효소를 억제할 수 있는 보통 치료적으로 불활성인 화합물이다. 활성화는 다양한 기전, 예컨대 1 이상의 포스페이트 기의 부가에 의해, 또는 다른 대사 과정과 함께 일어난다.

[0009] 요약

[0010] 본원에서 개시된 일부 구현예는 식 (I)의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0011] 본원에서 개시된 일부 구현예는 C형 간염 바이러스 (HCV) 감염을 개선 및/또는 치료하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 HCV 감염을 앓고 있는 것으로 확인된 대상체에게 효과적인 양의 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 기재된 다른 구현예는 HCV 감염을 개선 및/또는 치료하기 위한 약제의 제조에서 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하는 것에 관한 것이다. 본원에서 기재된 또 다른 구현예는 HCV 감염을 개선 및/또는 치료하기 위해 사용될 수 있는, 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0012] 본원에서 개시된 일부 구현예는 HCV 감염을 개선 및/또는 치료하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 C형 간염 바이러스가 감염된 세포를 효과적인 양의 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 기재된 다른 구현예는 HCV 감염을 개선 및/또는 치료하기 위한 약제의 제조에서 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하는 것에 관한 것이고, 이 방법은 C형 간염 바이러스가 감염된 세포를 효과적인 양의 상기 화합물(들)과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 기재된 또 다른 구현예는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이고, 이들은 C형 간염 바이러스가 감염된 세포를 효과적인 양의 상기 화합물(들)과 접촉시켜서 HCV 감염을 개선 및/또는 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0013]

본원에서 개시된 일부 구현예는 C형 간염 바이러스의 복제를 억제하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 C형 간염 바이러스가 감염된 세포를 효과적인 양의 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 기재된 다른 구현예는 C형 간염 바이러스의 복제를 억제하는 약제의 제조에서 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하는 것에 관한 것이고, 이 방법은 C형 간염 바이러스가 감염된 세포를 효과적인 양의 상기 화합물(들)과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 기재된 또 다른 구현예는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이고, 이들은 C형 간염 바이러스가 감염된 세포를 효과적인 양의 상기 화합물(들)과 접촉시켜서 C형 간염 바이러스의 복제를 억제하기 위해 사용될 수 있다.

[0014]

본원에서 개시된 일부 구현예는 HCV 감염을 개선 및/또는 치료하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 HCV 감염을 앓고 있는 것으로 확인된 대상체에게 효과적인 양의 본원에서 기재된 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 (예를 들면, 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본원에서 기재된 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을, 하기로부터 선택된 제제와 함께 투여하는 것을 포함할 수 있다: 인터페론, 리바비린, HCV 프로테아제 억제제, HCV 중합효소 억제제, NS5A 억제제, 다른 항바이러스 화합물, 식 (AA)의 화합물, 식 (BB)의 화합물 및 식 (CC)의 화합물, 또는 전술된 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염. 본원에서 개시된 일부 구현예는 HCV 감염을 개선 및/또는 치료하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 HCV가 감염된 세포를 효과적인 양의 본원에서 기재된 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 (예를 들면, 하나 이상의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본원에서 기재된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물과, 하기로부터 선택된 제제와 함께 접촉시키는 것을 포함할 수 있다: 인터페론, 리바비린, HCV 프로테아제 억제제, HCV 중합효소 억제제, NS5A 억제제, 다른 항바이러스 화합물, 식 (AA)의 화합물, 식 (BB)의 화합물 및 식 (CC)의 화합물, 또는 전술된 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염. 본원에서 개시된 일부 구현예는 C형 간염 바이러스의 복제를 억제하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 HCV 감염을 앓고 있는 것으로 확인된 대상체에게 효과적인 양의 본원에서 기재된 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염), 또는 본원에서 기재된 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성을, 하기로부터 선택된 제제와 함께 투여하는 것을 포함할 수 있다: 인터페론, 리바비린, HCV 프로테아제 억제제, HCV 중합효소 억제제, NS5A 억제제, 또 하나의 항바이러스 화합물, 식 (AA)의 화합물, 식 (BB)의 화합물 및 식 (CC)의 화합물, 또는 전술된 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염. 일부 구현예에서, 상기 제제는 화합물 1001-1016, 2001-2012, 3001-3014, 4001-4012, 5001-5012, 6001-6078, 7000-7027 및 8000-8016로부터 선택된 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 언급된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 중 1 이상을 포함하는 약제학적 조성을일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 방법은 하기로부터 선택된 제 2 제제를 투여하는 것을 포함할 수 있다: 인터페론, 리바비린, HCV 프로테아제 억제제, HCV 중합효소 억제제, NS5A 억제제, 다른 항바이러스 화합물, 식 (AA)의 화합물, 식 (BB)의 화합물 및 식 (CC)의 화합물, 또는 전술된 것 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염.

도면의 간단한 설명

[0015]

도 1a 내지 1c는 HCV 프로테아제 억제제의 예를 나타낸다.

도 2a 내지 2b는 뉴클레오사이드 HCV 중합효소 억제제의 예를 나타낸다.

도 3a 내지 3b는 비-뉴클레오사이드 HCV 중합효소 억제제의 예를 나타낸다.

도 4는 NS5A 억제제의 예를 나타낸다.

도 5는 다른 항바이러스제의 예를 나타낸다.

도 6a 내지 6o는 식 (CC)의 화합물 및 그것의 알파-티오프리포스페이트의 예를 나타내고, 여기서 식 (CC) 및 그 것의 알파-티오프리포스페이트는 본원에 기재되어 있다.

도 7a 내지 7g는 식 (AA)의 화합물의 예를 나타내고, 여기서 식 (AA)는 본원에 기재되어 있다.

도 8a 내지 8c는 식 (BB)의 화합물의 예를 나타내고, 여기서 식 (BB)는 본원에 기재되어 있다.

도 9a 내지 9v는 식 (I)의 화합물의 예를 나타내고, 여기서 식 (I)는 본원에 기재되어 있다.

도 10은 인간 미토콘드리아 RNA 중합효소에 의한 우라실 염기와 함께 몇몇의 화합물의 편입의 평가로부터의 젤을 나타낸다.

도 11은 인간 미토콘드리아 RNA 중합효소에 의한 구아닌 염기와 함께 몇몇의 화합물의 편입의 평가로부터의 젤을 나타낸다.

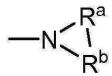
도 12a 내지 12d는 미토콘드리아 단백질 합성 검정의 억제의 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 정의

달리 정의되지 않으면, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 당해분야의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 것으로 동일한 의미를 갖는다. 본원에서 참조된 모든 특허들, 적용, 공개 출원 및 다른 공보는, 달리 언급되지 않으면 그 전체가 참고로 편입되어 있다. 본원의 용어에 대해 복수의 정의가 있는 경우, 달리 언급되지 않으면 본 섹션의 것이 우세하다.

[0018] 본원에서 사용된 바와 같이, 임의의 "R" 기(들) 예컨대, 비제한적으로, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^{6A} , R^{6B} , R^{6C} , R^{6D} , R^{6E} , R^{6F} , R^{6G} , R^{6H} , R^{7A} , R^{7B} , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} 및 R^{A4} 는 명시된 원자에 부착되리 수 있는 치환체를 나타낸다. R기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 2 개의 "R"기가 "함께 취해져서"인 것으로 기재되면, 부착된 R기 및 원자는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있다. 예를 들면, 비제한적으로, NR^aR^b 기 중 R^a 및 R^b 가 "함께 취해져서"인 것으로 명시되면, 서로 공유 결합되어 고리를 형성한다는 것을 의미한다:



[0019]

[0020] 또한, 2 개의 "R"기가 부착된 원자(들)과 함께 취해져서 고리를 대안으로서 형성하는 것으로 기재되면, R기는 비제한적으로 이전에 규정된 변수 또는 치환체이다.

[0021] 어떤 기가 "임의로 치환된" 것으로 기재될 때는 언제나, 그기는 비치환되거나 1 이상의 명시된 치환체로 치환될 수 있는 마찬가지로, 어떤 기가, 치환된다면 "비치환된 또는 치환된" 것으로 기재될 때는, 치환체(들)은 1 이상의 명시된 치환체로부터 선택될 수 있다. 치환체가 명시되지 않으면, 명시된 "임의로 치환된" 또는 "치환된"기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤�테로사이클릴, 아릴(알킬), 헤테로아릴(알킬), (헤테로사이클릴)알킬, 하이드록시, 알콕시, 아실, 시아노, 할로겐, 티오카보닐, 0-카바밀, N-카바밀, 0-티오카바밀, N-티오카바밀, C-아미도, N-아미도, S-설폰아미도, N-설폰아미도, C-카복시, 0-카복시, 이소시아네이토, 티오시아네이토, 이소티오시아네이토, 니트로, 실릴, 살페닐, 살피닐, 살포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설폰아미도, 아미노, 1치환된 아미노기 및 2-치환된 아미노기으로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 1 이상의 기(들)으로 치환될 수 있다는 것을 의미한다.

[0022] 본원에서 사용된 바와 같이, " C_a 내지 C_b " (여기서 "a" 및 "b"는 정수임)는 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기에서 탄소 원자의 수, 또는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤�테로사이클릴 기의 고리에서 탄소 원자의 수를 의미한다. 즉, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬의 고리, 사이클로알케닐의 고리, 아릴의 고리, 헤테로아릴의 고리 또는 헤�테로사이클릴의 고리는 "a" 내지 "b"(둘 모두 포함)의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들면, " C_1 내지 C_4 알킬"기는 1 내지 4 개의 탄소를 갖는 모든 알킬 기, 즉, CH_3^- , $CH_3CH_2^-$, $CH_3CH_2CH_2^-$, $(CH_3)_2CH^-$, $CH_3CH_2CH_2CH_2^-$, $CH_3CH_2CH(CH_3)^-$ 및 $(CH_3)_3C^-$ 을 의미한다. "a" 및 "b"가 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 사이클로알케닐, 아릴, 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클릴 기에 대해 지정되지 않으면, 이들 정의에서 기재된 가장 넓은 범위가 추정된다.

[0023] 본원에서 사용된 바와 같이, "알킬"은 곧은 또는 분지된 탄화수소 사슬을 의미하고, 이 사슬은 완전 포화된 (이 중 또는 삼중 결합 없음) 탄화수소 기를 포함한다. 알킬기는 1 내지 20 개의 탄소 원자를 가질 수 있다 (본원에서 나타낼 때는 언제나, 수치 범위 예컨대 "1 내지 20"은 주어진 범위에서 각 정수를 의미하고; 예를 들면,

"1 내지 20 개의 탄소 원자"는, 알킬 기가 1 개의 탄소 원자, 2 개의 탄소 원자, 3 개의 탄소 원자, 등 (최대 20 개의 탄소 원자의 포함)으로 구성될 수 있다는 것을 의미하지만, 본 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 경우도 또한 포함한다). 알킬 기는 또한, 1 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기 알킬일 수 있다. 알킬 기는 또한, 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 본 화합물의 알킬 기는 " C_1-C_4 알킬"로서 또는 유사하게 지정될 수 있다. 단지 예로써, " C_1-C_4 알킬"은, 알킬 사슬에서 1 내지 4 개의 탄소 원자 가 있다는 것을 나타내고, 즉, 알킬 사슬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 t-부틸로부터 선택된다. 전형적인 알킬 기는, 절대적인 비제한으로, 하기를 포함한다: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3차 부틸, 웨틸 및 헥실. 알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0024] 본원에서 사용된 바와 같이, "알케닐"은 곧은 또는 분지된 탄화수소 사슬에서 1 이상의 이중 결합을 함유하는 알킬 기를 의미한다. 알케닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0025] 본원에서 사용된 바와 같이, "알키닐"은 곧은 또는 분지된 탄화수소 사슬에서 1 이상의 삼중 결합을 함유하는 알킬 기를 의미한다. 알키닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0026] 본원에서 사용된 바와 같이, "사이클로알킬"은 완전히 포화된 (이중 또는 삼중 결합 없음) 모노- 또는 다중- 사이클릭 탄화수소 고리계를 의미한다. 2 이상의 고리로 구성될 때, 상기 고리는 융합된 방식으로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알킬 기는 고리(들) 중 3 내지 10 개의 원자 또는 고리(들) 중 3 내지 8 개의 원자를 함유할 수 있다. 사이클로알킬 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 전형적인 사이클로알킬 기는, 절대적인 비제한으로, 하기를 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로웨틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸.

[0027] 본원에서 사용된 바와 같이, "사이클로알케닐"은 모노- 또는 다중- 사이클릭 탄화수소 고리계를 의미하고, 이 고리계는 적어도 하나의 고리 중 1 이상의 이중 결합을 함유하지만; 1 초파이면, 이중 결합은 모든 고리 전체에서 완전히 비국지화된 파이-전자계를 형성할 수 없다 (그렇지 않으면 상기 기는 본원에서 규정된 바와 같이 "아릴"다). 2 이상의 고리로 구성될 때, 상기 고리는 융합된 방식으로 함께 연결될 수 있다. 사이클로알케닐은 고리(들) 중 3 내지 10 개의 원자 또는 고리(들) 중 3 내지 8 개의 원자를 함유할 수 있다. 사이클로알케닐 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0028] 본원에서 사용된 바와 같이, "아릴"은 모든 고리 전체에서 완전히 비국지화된 파이-전자계를 갖는 탄소환식 (모든 탄소) 모노사이클릭 또는 다중사이클릭 방향족 고리계 (2 개의 탄소환식 고리가 화학 결합을 공유하는 융합 고리계 포함)를 의미한다. 아릴 기 중 탄소 원자의 수는 변할 수 있다. 예를 들면, 아릴 기는 C_6-C_{14} 아릴 기, C_6-C_{10} 아릴 기, 또는 C_6 아릴 기일 수 있다. 아릴 기의 예는, 비제한적으로, 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌을 포함한다. 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0029] 본원에서 사용된 바와 같이, "헵테로아릴"은 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 방향족 고리계 (완전히 비국지화된 파이-전자계를 갖는 고리계)를 의미하고, 이 고리계는 1 이상의 헵테로원자 (예를 들면, 1 내지 5 개의 헵테로원자), 즉, 질소, 산소 및 황을 비제한적으로 포함하는 탄소 이외의 원소를 함유한다. 헵테로아릴 기의 고리(들) 중 원자의 수는 변할 수 있다. 예를 들면, 헵테로아릴 기는 고리(들) 중 4 내지 14 개의 원자, 고리(들) 중 5 내지 10 개의 원자 또는 고리(들) 중 5 내지 6 개의 원자를 함유할 수 있다. 더욱이, 용어 "헵테로아릴"은, 2 개의 고리, 예컨대 적어도 하나의 아릴 고리 및 적어도 하나의 헵테로아릴 고리, 또는 적어도 2 개의 헵테로아릴 고리가, 적어도 하나의 화학 결합을 공유하는 융합 고리계를 포함한다. 헵테로아릴 고리의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 푸란, 푸라잔, 티오펜, 벤조티오펜, 프탈라진, 피롤, 옥사졸, 벤족사졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 티아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 벤조티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 인돌, 인다졸, 피라졸, 벤조피라졸, 이속사졸, 벤조이속사졸, 이소티아졸, 트리아졸, 벤조트리아졸, 티아디아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 퓨린, 프테리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 시놀린 및 트리아진. 헵테로아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0030] 본원에서 사용된 바와 같이, "헵테로사이클릴" 또는 "헵테로알리사이클릴"은 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 최대 18-원 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 고리계를 의미하고 여기서 탄소 원자는 1 내지 5 개의 헵테로원자와 함께 상기 고리계를 구성한다. 헵테로사이클은 완전히 비국지화된 파이-전자계가 모든 고리 전체에서 생기지 않는 방식으로 위치한 1 이상의 불포화된 결합을 임의로 함유할 수 있다. 헵테로원자(들)은 산소, 황 및 질소를 비제한적으로 포함하는 탄소 이외의 원소이다. 헵테로사이클은, 상기 정의가 옥소-시스템 및 티오-시스템 예컨대 락탐, 락톤, 사이클릭 이미드, 사이클릭 티오이미드 및 사이클릭 카바메이트를 포함하도록 하기 위해 1 이상의 카보닐 또는 티오카보닐 작용기를 추가로 함유할 수 있다. 2 이상의 고리로 구성될 때, 상기 고리

는 융합된 방식으로 함께 연결될 수 있다. 추가로, 헤테로지환족 중 임의의 질소는 사원화될 수 있다. 헤테로사이클릴 또는 헤테로지환족 기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 그와 같은 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로알리사이클릴" 기의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 1,2-디옥솔란, 1,3-디옥솔란, 1,4-디옥솔란, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,3-옥사티올란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 석신이미드, 바르비투르산, 티오바르비투르산, 디옥소페페라진, 히단토인, 디하이드로우라실, 트리옥산, 혼사하이드로-1,3,5-트리아진, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 티아졸린, 티아졸리딘, 모폴린, 옥시란, 피페리딘 N-옥사이드, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 4-피페리돈, 피라졸린, 피라졸리딘, 2-옥소피롤리딘, 테트라하이드로피란, 4H-피란, 테트라하이드로티오피란, 티아모폴린, 티아모폴린 설폭사이드, 티아모폴린 설폰 및 그것의 벤조-융합된 유사체 (예를 들면, 벤즈이미다졸리딘, 테트라하이드로퀴놀린 및 3,4-메틸렌디옥시펜일).

[0031] 본원에서 사용된 바와 같이, "아랄킬" 및 "아릴(알킬)"은 저급 알킬렌 기를 통해 치환체로서 연결된 아릴 기를 의미한다. 아릴(알킬)의 저급 알킬렌 및 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 그 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 벤질, 2-페닐알킬, 3-페닐알킬 및 나프틸알킬이다.

[0032] 본원에서 사용된 바와 같이, "헤테로아랄킬" 및 "헤테로아릴(알킬)"은 저급 알킬렌 기를 통해 치환체로서 연결된 헤테로아릴 기를 의미한다. 헤테로아랄킬의 저급 알킬렌 및 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 그 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 2-티에닐알킬, 3-티에닐알킬, 퓨릴알킬, 티에닐알킬, 피롤릴알킬, 피리딜알킬, 이속사졸릴알킬, 이미다졸릴알킬 및 그것의 벤조-융합된 유사체.

[0033] "(헤테로알리사이클릴)알킬" 및 "(헤테로사이클릴)알킬"은 저급 알킬렌 기를 통해 치환체로서 연결된 헤테로사이클릭 또는 헤테로알리사이클릴 기를 의미한다. (헤테로알리사이클릴)알킬의 저급 알킬렌 및 헤테로사이클릴은 치환 또는 비치환될 수 있다. 그 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, (피페리딘-4-일)에틸, (피페리딘-4-일)프로필, (테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)메틸 및 (1,3-티아지난-4-일)메틸.

[0034] "저급 알킬렌 기"은, 그것의 말단 탄소 원자를 통해 분자 단편을 연결하기 위한 결합을 형성하는 직쇄형 $-CH_2-$ 연결 기가다. 그 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 프로필렌 ($-CH_2CH_2CH_2-$) 및 부틸렌 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). 저급 알킬렌 기는 저급 알킬렌 기의 1 이상의 수소를 "치환된"의 정의 하에서 열거된 치환체(들)로 대체하여 치환될 수 있다.

[0035] 본원에서 사용된 바와 같이, "알콕시"는 식 $-OR$ 을 의미하고, 여기서 R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬은 본원에서 규정되어 있다. 알콕시의 비제한적인 목록은 메톡시, 에톡시, n-프로포시, 1-메틸에톡시 (이소프로포시), n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 폐녹시 및 벤족시이다. 알콕시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0036] 본원에서 사용된 바와 같이, "아실"은 카보닐 기를 통해 치환체로서 연결된 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 아릴을 의미한다. 그 예는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일 및 아크릴을 포함한다. 아실은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0037] 본원에서 사용된 바와 같이, "하이드록시알킬"은, 수소 원자 중 1 이상이 하이드록시 기에 의해 치환된 알킬 기를 의미한다. 예시적인 하이드록시알킬 기는 비제한적으로 하기를 포함한다: 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필 및 2,2-디하이드록시에틸. 하이드록시알킬은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0038] 본원에서 사용된 바와 같이, "할로알킬"은, 수소 원자 중 1 이상이 할로겐 (예를 들면, 모노-할로알킬, 디-할로알킬 및 트리-할로알킬)에 의해 치환된 알킬 기를 의미한다. 그와 같은 기는 비제한적으로 하기를 포함한다: 클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1-클로로-2-플루오로메틸 및 2-플루오로이소부틸. 할로알킬은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0039] 본원에서 사용된 바와 같이, "할로알콕시"는 $-O-$ 알킬 기를 의미하고, 여기서 수소 원자 중 1 이상은 할로겐 (예를 들면, 모노-할로알콕시, 디- 할로알콕시 및 트리- 할로알콕시)에 의해 대체된다. 그와 같은 기는 비제한적으로 하기를 포함한다: 클로로메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 1-클로로-2-플루오로메톡시 및 2-플루오로이소부톡시. 할로알콕시는 치환 또는 비치환될 수 있다.

- [0040] "설페닐" 기는 "-SR" 기를 의미하고 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. 설페닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0041] "설피닐" 기는 "-S(=O)-R" 기를 의미하고 여기서 R은 설피닐에 대해 규정된 것과 동일할 수 있다. 설피닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0042] "설포닐" 기는 "SO₂R" 기를 의미하고 여기서 R은 설포닐에 대해 규정된 것과 동일할 수 있다. 설포닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0043] "0-카복시" 기는 "RC(=O)O-" 기를 의미하고 여기서 R은, 본원에서 규정된 바와 같이 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. 0-카복시는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0044] 용어들 "에스테르" 및 "C-카복시"는 "-C(=O)OR" 기를 의미하고 여기서 R은 0-카복시에 대해 규정된 것과 동일할 수 있다. 에스테르 및 C-카복시는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0045] "티오카보닐" 기는 "-C=S)R" 기를 의미하고 여기서 R은 0-카복시에 대해 규정된 것과 동일할 수 있다. 티오카보닐은 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0046] "트리할로메탄설포닐" 기는 "X₃CSO₂-" 기를 의미하고, 여기서 각 X는 할로겐이다.
- [0047] "트리할로메탄설풀아미도" 기는 "X₃CS(O)₂N(R_A)-" 기를 의미하고, 여기서 각 X는 할로겐이고, R_A는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬이다.
- [0048] 용어 "아미노"는, 본원에서 사용된 바와 같이 -NH₂ 기를 의미한다.
- [0049] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "하이드록시"는 -OH 기를 의미한다.
- [0050] "시아노" 기는 "-CN" 기를 의미한다.
- [0051] 용어 "아지도"는, 본원에서 사용된 바와 같이 -N₃ 기를 의미한다.
- [0052] "이소시아네이토" 기는 "-NCO" 기를 의미한다.
- [0053] "티오시아네이토" 기는 "-CNS" 기를 의미한다.
- [0054] "이소티오시아네이토" 기는 "-NCS" 기를 의미한다.
- [0055] "머캅토" 기는 "-SH" 기를 의미한다.
- [0056] "카보닐" 기는 C=O 기를 의미한다.
- [0057] "S-설풀아미도" 기는 "-SO₂N(R_AR_B)" 기를 의미하고, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. S-설풀아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0058] "N-설풀아미도" 기는 "RSO₂N(R_A)-" 기를 의미하고, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. N-설풀아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0059] "0-카바밀" 기는 "-OC(=O)N(R_AR_B)" 기를 의미하고, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. 0-카바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0060] "N-카바밀" 기는 "ROC(=O)N(R_A)-" 기를 의미하고, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. N-카바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다.

- [0061] "0-티오카바밀" 기는 "-OC(=S)-N(R_AR_B)" 기를 의미하고, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. 0-티오카바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0062] "N-티오카바밀" 기는 "ROC(=S)N(R_A)-" 기를 의미하고, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. N-티오카바밀은 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0063] "C-아미도" 기는 "-C(=O)N(R_AR_B)" 기를 의미하고, 여기서 R_A 및 R_B는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. C-아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0064] "N-아미도" 기는 "RC(=O)N(R_A)-" 기를 의미하고, 여기서 R 및 R_A는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(알킬), (헤테로아릴)알킬 또는 (헤테로사이클릴)알킬일 수 있다. N-아미도는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0065] 용어 "할로겐 원자" 또는 "할로겐"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 원소 주기율표의 7족의 방사선-안정한 원자, 예컨대, 불소, 염소, 브롬 및 요오드 중 임의의 하나를 의미한다.
- [0066] 치환체의 수가 명시되지 않은 경우 (예를 들면 할로알킬), 하나 이상의 치환체가 존재할 수 있다. 예를 들면 "할로알킬"은 동일 또는 상이한 할로겐 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 또 하나의 예로서, "C₁-C₃ 알콕시페닐"은 1, 2 또는 3 개의 원자를 함유하는 동일 또는 상이한 알콕시 기 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0067] 본원에서 사용된 바와 같이, 임의의 보호기, 아미노산 및 다른 화합물에 대한 약어는, 달리 지시되지 않으면, 그것의 공통인 용법, 인식된 약어, 또는 IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature에 따른다 (참고, Biochem. 11:942-944 (1972)).
- [0068] 용어 "뉴클레오사이드"는 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이 보통의 의미로 본원에서 사용되고, N-글리코사이드 결합을 통해 헤테로사이클릭 염기 또는 그것의 타우토머에 부착된, 예컨대 퓨린-염기의 9-위치 또는 피리미딘-염기의 1-위치를 통해 부착된 임의로 치환된 펜토스 모이어티 또는 변형된 펜토스 모이어티로 구성된 화합물을 의미한다. 그 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 리보오스 모이어티를 포함하는 리보뉴클레오사이드 및 데옥시리보스 모이어티를 포함하는 데옥시리보뉴클레오사이드. 변형된 펜토스 모이어티는 펜토스 모이어티이고, 여기서 산소 원자는 탄소로 대체되고/거나 탄소는 황 또는 산소 원자로 대체되었다. "뉴클레오사이드"는 치환된 염기 및/또는 당 모이어티를 가질 수 있는 모노머이다. 추가로, 뉴클레오사이드는 더 큰 DNA 및/또는 RNA 폴리머 및 올리고머에 편입될 수 있다. 일부 예에서, 뉴클레오사이드는 뉴클레오사이드 유사체 약물일 수 있다.
- [0069] 용어 "뉴클레오타이드"는 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이 보통의 의미로 본원에서 사용되고, 예를 들면, 5'-위치에서 펜토스 모이어티에 결합된 포스페이트 에스테르를 갖는 뉴클레오사이드를 의미한다.
- [0070] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클릭 염기"는 임의로 치환된 펜토스 모이어티 또는 변형된 펜토스 모이어티에 부착될 수 있는 임의로 치환된 질소-함유 헤테로사이클릴을 의미한다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릭 염기는 임의로 치환된 퓨린-염기, 임의로 치환된 피리미딘-염기 및 임의로 치환된 트리아졸-염기 (예를 들면, 1,2,4-트리아졸)로부터 선택될 수 있다. 용어 "퓨린-염기"는 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이 보통의 의미로 본원에서 사용되고, 그것의 타우토머를 포함한다. 유사하게, 용어 "피리미딘-염기"는 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이 보통의 의미로 본원에서 사용되고, 그것의 타우토머를 포함한다. 임의로 치환된 퓨린-염기의 비제한적인 목록은 퓨린, 아데닌, 구아닌, 하이포잔틴, 잔틴, 알록산틴, 7-알킬구아닌 (예를 들면 7-메틸구아닌), 테오브롬, 카페인, 요산 및 이소구아닌을 포함한다. 피리미딘-염기의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 시토신, 티민, 우라실, 5,6-디하이드로우라실 및 5-알킬시토신 (예를 들면, 5-메틸시토신). 임의로 치환된 트리아졸-염기의 예는 1,2,4-트리아졸-3-카복사마이드이다. 헤테로사이클릭 염기의 다른 비-제한적인 예는 하기를 포함한다: 디아미노퓨린, 8-옥소-N⁶-알킬아데닌 (예를 들면, 8-옥소-N⁶-메틸아데닌), 7-데아자잔틴, 7-데아자구아닌, 7-데아자아데닌, N⁴,N⁴-에타노시토신, N⁶,N⁶-에타노-2,6-디아미노퓨린, 5-할로우라실 (예를 들면, 5-플루오로우라실 및 5-브로모우라실), 슈도이소시토신, 이소시토신, 이소구아닌, 및 추가의 헤테로사이클릭 염기를 개시하는 제한된 목적으로 본원에 참고로 편입된 U.S. 특허 번호 5,432,272 및 7,125,855,에서

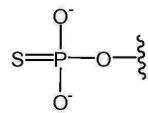
기재된 다른 헤테로사이클릭 염기. 일부 구현예에서, 헤�테로사이클릭 염기는은 아민 또는 에놀 보호기(들)로 임의로 치환될 수 있다.

[0071] 용어 "-N-연결된 아미노산"은 주체 아미노 또는 1치환된 아미노 기를 통해 명시된 모이어티에 부착된 아미노산을 의미한다. 아미노산이 -N-연결된 아미노산에서 부착될 때, 주체 아미노 또는 1치환된 아미노 기의 일부인 수소 중의 하나는 존재하지 않고 아미노산은 질소를 통해 부착된다. N-연결된 아미노산은 치환 또는 비치환될 수 있다.

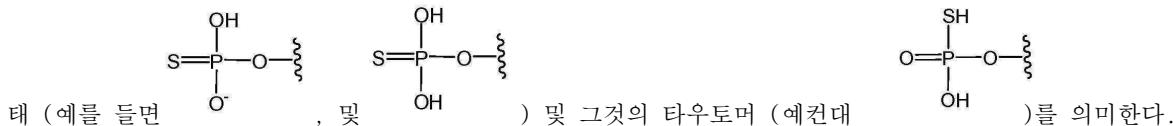
[0072] 용어 "-N-연결된 아미노산 에스테르 유도체"는, 주체 카복실산 기가 에스테르 기으로 전환된 아미노산을 의미한다. 일부 구현예에서, 에스테르 기는 알킬-0-C(=O)-, 사이클로알킬-0-C(=O)-, 아릴-0-C(=O)- 및 아릴(알킬)-0-C(=O)-로부터 선택된 식을 갖는다. 에스테르 기의 비제한적인 목록은 하기의 치환된 및 비치환된 베전을 포함한다: 메틸-0-C(=O)-, 에틸-0-C(=O)-, n-프로필-0-C(=O)-, 이소프로필-0-C(=O)-, n-부틸-0-C(=O)-, 이소부틸-0-C(=O)-, tert-부틸-0-C(=O)-, 네오펜틸-0-C(=O)-, 사이클로프로필-0-C(=O)-, 사이클로부틸-0-C(=O)-, 사이클로펜틸-0-C(=O)-, 사이클로헥실-0-C(=O)-, 페닐-0-C(=O)-, 벤질-0-C(=O)- 및 나프틸-0-C(=O)-. N-연결된 아미노산 에스테르 유도체는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0073] 용어 "-0-연결된 아미노산"은, 그것의 주체 카복실산 기으로부터 하이드록시를 통해 명시된 모이어티에 부착된 아미노산을 의미한다. 아미노산이 -0-연결된 아미노산에서 부착될 때, 그것의 주체 카복실산 기으로부터 하이드록시의 일부인 수소는 존재하지 않고 아미노산은 산소를 통해 부착된다. 0-연결된 아미노산은 치환 또는 비치환될 수 있다.

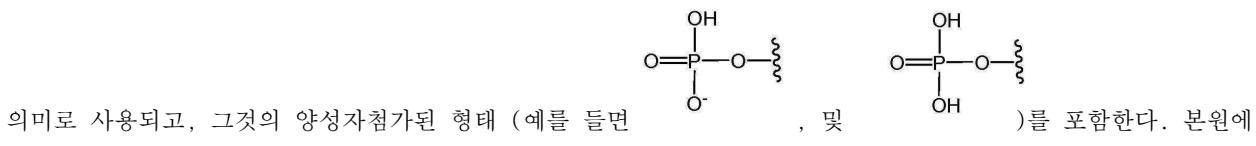
[0074] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노산"은 α -아미노산, β -아미노산, γ -아미노산 및 δ -아미노산을 비제한적으로 포함하는 임의의 아미노산 (표준 및 비-표준 아미노산 둘 모두)를 의미한다. 적합한 아미노산의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 하기를 포함한다: 알라닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판 및 발린. 추가의 적합한 아미노산의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 하기를 포함한다: 오르니틴, 하이푸신, 2-아미노이소부티르산, 데하이드로알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 베타-알라닌, 알파-에틸-글리신, 알파-프로필-글리신 및 노르류신.



[0075] 용어들 "포스포로티오에이트" 및 "포스포티오에이트"는 일반식의 화합물



[0076] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "포스페이트"는 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이 그것의 보통의



서 사용된 바와 같이, 용어들 "모노포스페이트," "디포스페이트," 및 "트리포스페이트"는 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이 그것의 보통의 의미로 사용되고, 양성자첨가된 형태를 포함한다.

[0077] 용어들 "보호기" 및 "보호기들"은, 본원에서 사용된 바와 같이 문자 중 현존하는 기가 원치않는 화학적 반응을 경험하지 않도록 문자에 부가된 원자의 임의의 원자 또는 기를 의미한다. 보호기 모이어티의 예는 하기에서 기재되어 있다: T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, 및 J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973, 이 둘 모두는 적합한 보호 기를 개시하는 제한된 목적으로 참고로 본원에 편입되어 있다. 보호기 모이어티는 어떤 반응 조건에 대해 안정하고 당해기술에서 공지된 방법을 사용하여 편리한 단계에서 쉽게 제거되는 방식으로 선택될 수 있다. 보호 기의 비제한적인 목록은 하기를 포함한다: 벤질; 치환된 벤질; 알킬카보닐 및 알콕시카보닐 (예를 들면, t-부톡시카보닐 (BOC), 아세틸, 또는 이소부티릴); 아릴알킬카보닐 및 아릴알콕시카보닐 (예를 들면, 벤질옥시카보닐); 치환된 메틸 에테르 (예를 들면 메톡시메틸 에테르); 치환된 에틸 에테르; 치환된 벤질 에테르;

테트라하이드로페라닐 에테르; 실릴 (예를 들면, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, t-부틸디메틸실릴, 트리-이소-프로필실릴옥시메틸, [2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸 또는 t-부틸디페닐실릴); 에스테르 (예를 들면 벤조에이트 에스테르); 카보네이트 (예를 들면 메톡시메틸카보네이트); 설포네이트 (예를 들면 토실레이트 또는 메실레이트); 비환식 케탈 (예를 들면 디메틸 아세탈); 사이클릭 케탈 (예를 들면, 1,3-디옥산, 1,3-디옥솔란 및 본 명세서에서 기재된 것); 비환식 아세탈; 사이클릭 아세탈 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 것); 비환식 헤미아세탈; 사이클릭 헤미아세탈; 사이클릭 디티오케탈 (예를 들면, 1,3-디티안 또는 1,3-디티올란); 오르토에스테르 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 것) 및 트리아릴메틸 기 (예를 들면, 트리틸; 모노메톡시트리틸 (MMTr); 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr); 4,4',4"-트리메톡시트리틸 (TMTr); 그리고 본 명세서에서 기재된 것).

[0078] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 그것이 투여되는 유기체에 유의미한 자극을 유발하지 않고 생물학적 활성 및 화합물의 특성을 저지하지 않는 화합물의 염을 나타낸다. 일부 구현예에서, 상기 염은 화합물의 산부가염이다. 약제학적 염은 화합물을 무기산 예컨대 할로겐화수소산 (예를 들면, 염산 또는 브롬화수소산), 황산, 질산 및 인산과 반응시켜 수득될 수 있다. 약제학적 염은 또한 화합물을 유기산 예컨대 지방족 또는 방향족 카복실산 또는 살포산, 예를 들면 포름산, 아세트산, 석신산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 닉오틴, 메탄살포산, 에탄살포산, p-톨루엔살포산, 살리실산 또는 나프탈렌살포산과 반응시켜 수득될 수 있다. 약제학적 염은 또한 화합물을 염기와 반응시켜 염 예컨대 암모늄염, 알칼리금속염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리토금속염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘 염, 유기 염기의 염 예컨대 디사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, C₁-C₇알킬아민, 사이클로헥실아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민, 및 아미노산 예컨대 아르기닌 및 라이신과의 염을 형성함으로써 수득될 수 있다.

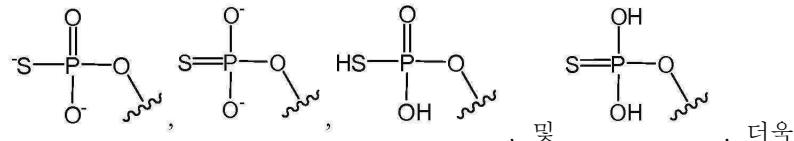
[0079] 특히 부가된 청구항들에서, 본원에 사용된 용어들 및 어구들, 및 이들의 변화들은, 달리 명확히 언급되지 않으면, 제한이 아니라 개방형(open ended)인 것으로 해석되어야 한다. 이의 예로서, 용어 '포함하는(including)'은, '비제한적으로, 포함하는', '이에 제한되지 않고 포함하는', 등을 의미하는 것으로 판독되어야 하며; 본원에서 사용된 바와 같은 용어 '포함하는(comprising)'은 '포함하는(including)', '함유하는(containing)' 또는 '~을 특징으로 하는'과 동의어이며, 포괄적이고 개방형이며 추가의 인용되지 않은 원소들 또는 방법 단계들을 배제하지 않고; 용어 '갖는'은 '적어도 ~를 갖는'으로 해석되어야 하며; 용어 '포함하다(include)'는 '이에 제한되지 않고 포함된다'로서 해석되어야 하며; 용어 '예'는, 그것의 포괄적 또는 제한적 목록이 아닌, 논의에 있는 항목의 예시적인 실례를 제공하는데 사용되며; '바람직하게는', '바람직한(preferred)', '원하는' 또는 '바람직한(desirable)' 및 유사한 의미의 단어와 같은 용어들의 사용은, 어떤 특징이 구조 또는 기능에 결정적이거나, 필수적이거나, 또는 심지어 중요하다는 것을 암시하는 것으로 이해되지 않아야 하지만, 대신에 단지 특정 구현예에서 이용될 수 있거나 이용되지 않을 수 있는 대안적인 또는 추가의 특징을 강조하는 것으로 의도되는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 용어 '포함하는(comprising)'은 어구 '적어도 갖는' 또는 '적어도 포함하는(including)'과 동의어로 해석되어야 한다. 방법의 맥락에서 사용될 때, 용어 "포함하는(comprising)"은 상기 방법이 적어도 인용된 단계를 포함하지만, 추가의 단계를 포함할 수 있음을 의미한다. 화합물, 조성물 또는 장치의 맥락에서 사용될 때, 용어 "포함하는"은 상기 화합물, 조성물 또는 장치가 적어도 인용된 특징 또는 성분을 포함하지만, 추가의 특징 또는 성분도 포함할 수 있음을 의미한다. 마찬가지로, 접속사 '및'으로 연결된 항목의 기는, 이를 항목들 중 각각의 하나 및 모두가 기에 존재하도록 요구되는 것과 같이 판독되지 않아야 하지만, 더 정확히 말하자면 달리 명확히 언급되지 않으면 '및/또는'으로 판독되어야 한다. 유사하게, 접속사 '또는'으로 연결된 항목의 기는, 기 사이에 상호 배타성을 필요로 하는 것으로 판독되지 않아야 하지만, 더 정확히 말하자면 달리 명확히 언급되지 않으면 '및/또는'으로 판독되어야 한다.

[0080] 본원에서 실질적으로 임의의 복수 및/또는 단수 용어들의 사용에 관하여, 당해분야의 숙련가는, 맥락 및/또는 적용에 적절하다면, 복수에서 단수로 해석할 수 있고/있거나 단수에서 복수로 해석할 수 있다. 다양한 단수/복수 치환은 명료성을 위해 본원에 명확히 기재될 수 있다. 규정되지 않은 한 개 ("a" 또는 "an")는 복수를 제외하지 않는다. 단일 프로세서 또는 다른 유닛은 청구항에 인용된 몇몇의 항목의 기능을 충족시킬 수 있다. 어떤 치수가 서로 상이한 종속 청구항들에서 인용된다는 사실만으로 이들 치수들의 조합이 유리하게 사용될 수 없다는 것을 나타내지 않는다. 청구항들에서 임의의 참조 표시는 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0081] 1 이상의 키를 중심을 갖는 임의의 본원에서 기재된 화합물에서, 절대 입체 화학이 명확히 명시되지 않으면, 이때 각 중심은 독립적으로 R-입체배치 또는 S-입체배치 또는 이들의 혼합물일 수 있음이 이해된다. 따라서, 본원에 제공된 화합물은 거울상이성질체적으로 순수하거나, 거울상이성질체 풍부하거나, 라세미 혼합물이거나, 부분 입체이성질체적으로 순수하거나, 부분입체이성질체적으로 농축되거나, 또는 입체이성질체 혼합물일 수 있다. 또

한, E 또는 Z로 규정될 수 있는 기하 이성질체를 생성하는 1 이상의 이중 결합(들)을 갖는 임의의 본원에서 기재된 화합물에서, 각 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z 이들의 조합일 수 있음이 이해된다.

[0082] 마찬가지로, 임의의 기재된 화합물에서, 모든 타우토머 형태가 또한 포함되는 것으로 의도됨이 이해된다. 예를 들면 포스페이트 및 포스포로티오에이트 기의 모든 타우토머가 포함되는 것으로 의도된다. 포스포로티오에이트



의 타우토머의 예로는 하기를 포함한다: , 및 . 더욱

이, 천연 및 비-천연 퓨린-염기 및 피리미딘-염기의 타우토머를 포함하는, 당해기술에 공지된 헤테로사이클릭 염기의 모든 타우토머가 포함되는 것으로 의도된다.

[0083] 본원에 개시된 화합물이 채워지지 않은 원자가를 갖는 경우에, 이때 원자는 수소 또는 그것의 동위원소, 예를 들면, 수소-1 (프로튬) 및 수소-2 (중수소)로 채워져야함이 이해되어야 한다.

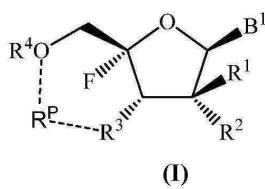
[0084] 본원에 기재된 화합물이 동위원소로 라벨링될 수 있음이 이해된다. 동위원소 예컨대 중수소에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성, 예컨대, 예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 복용량 요건으로부터 야기되는 특정 치료적 이점을 제공할 수 있다. 화합물 구조로 보여주는 바와 같은 각 화학 원소는 상기 원소의 임의의 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들면, 화합물 구조에서, 수소 원자는 상기 화합물에 존재하는 것으로 명백하게 개시되거나 이해될 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 임의의 위치에서, 수소 원자는, 이에 제한되지 않지만, 수소-1 (프로튬) 및 수소-2 (중수소)를 포함하는 임의의 수소의 동위원소일 수 있다. 따라서, 화합물에 대한 본원의 언급은 맥락에서 명확히 지시되지 않으면 모든 잠재적 동위원소 형태를 포함한다.

[0085] 본원에 기재된 방법 및 조합은 결정성 형태 (동일한 원소 조성의 화합물의 상이한 결정 패킹 배열을 포함하는, 다형체로도 공지됨), 비결정성 상, 염, 용매화물 및 수화물을 포함하는 것으로 이해된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 화합물은 약제학적으로 허용가능한 용매 예컨대 물, 에탄올, 등과 용매화된 형태로 존재한다. 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 화합물은 불용매화된 형태로 존재한다. 용매화물은, 화학양론적 또는 비-화학 양론적 양의 용매를 함유하고, 약제학적으로 허용가능한 용매 예컨대 물, 에탄올, 등과의 결정화 과정 동안 형성될 수 있다. 수화물은 용매가 물인 경우 형성되거나, 알코올레이트는 용매가 알코올인 경우 형성된다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 불용매화된 형태 뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태가 본원에 제공된 화합물 및 방법을 위해 불용매화된 형태와 동등하게 고려된다.

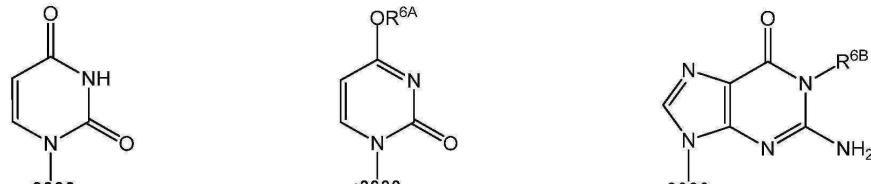
[0086] 값의 범위가 제공되는 경우, 범위의 상한치 및 하한치, 및 상한치와 하한치 사이의 각 개체 값은 본 구현예 내에 포함되는 것으로 이해된다.

화합물

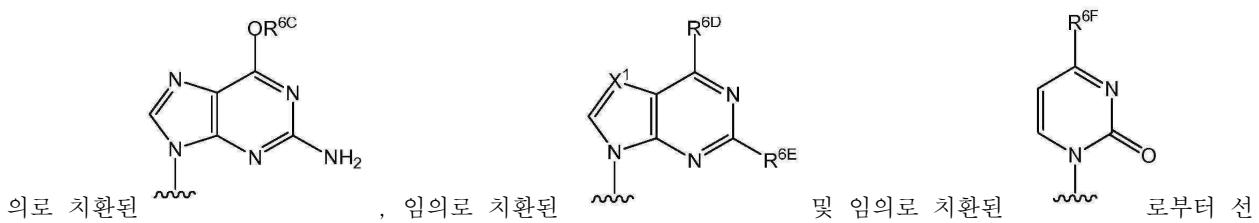
[0088] 본원에서 개시된 일부 구현예는 식 (I)의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



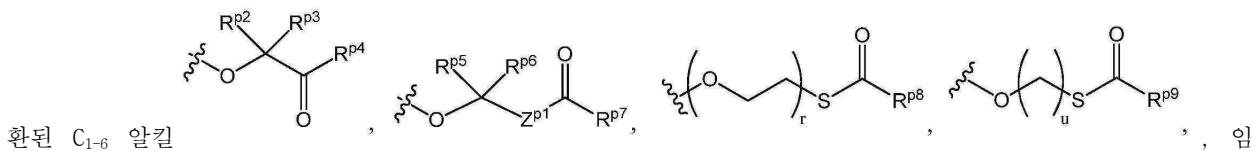
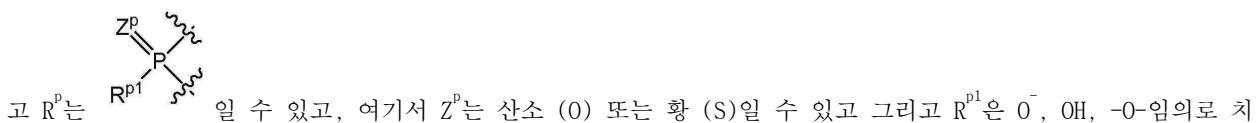
[0089] 여기서: B¹은 임의로 치환된 , 임의로 치환된 , 임의로 치환된 , 임



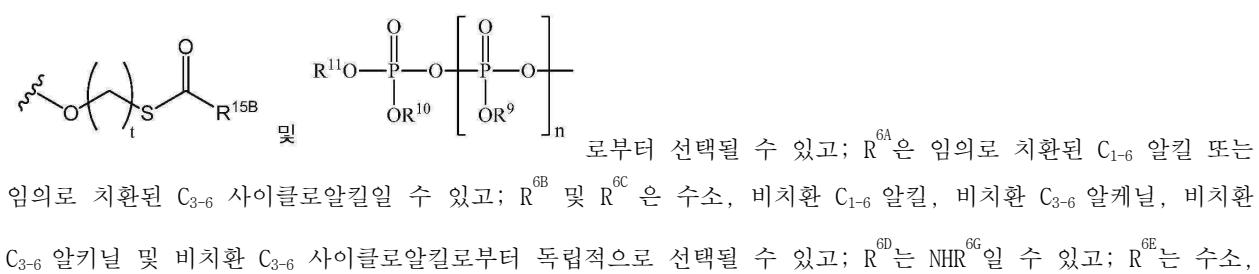
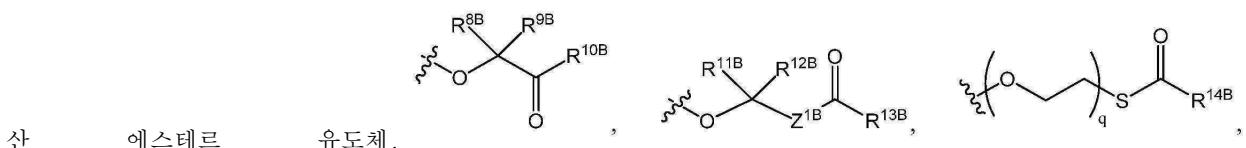
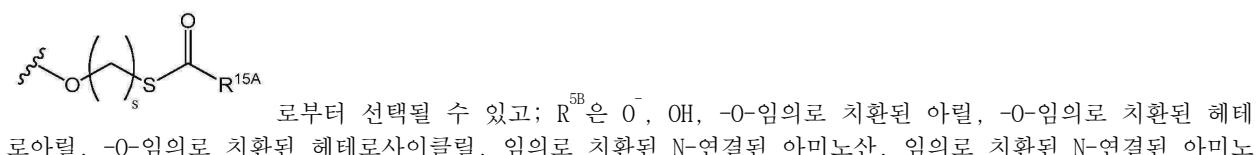
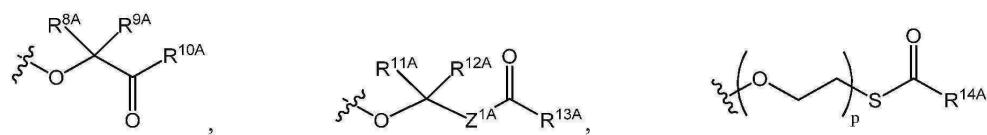
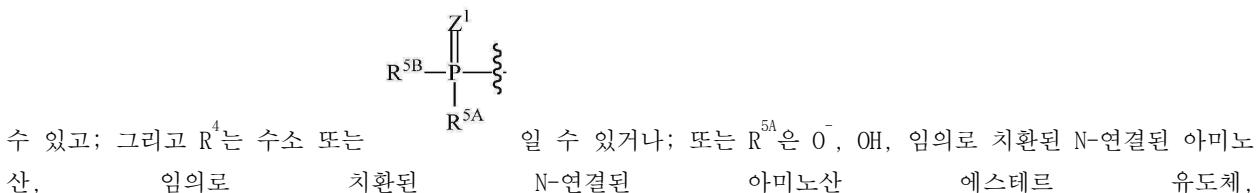
[0090] 여기서: B¹은 임의로 치환된 , 임의로 치환된 , 임의로 치환된 , 임



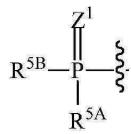
택될 수 있고; R^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐 및 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 선택될 수 있고; 각각의 -----는 부재 또는 단일결합일 수 있고, 단, 둘 모두의 ----- 각각은 부재이거나 둘 모두의 ----- 각각은 단일결합이고; 둘 모두의 ----- 각각이 단일결합일 때, 이때 R^2 는 할로, N_3 , $-OR^{7A}$ 또는 $-N(R^{7B}R^{7C})$ 일 수 있고; R^4 는 부재일 수 있고; R^3 은 산소 (0)일 수 있고; 그리



의로 치환된 N-연결된 아미노산 및 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체로부터 선택될 수 있고; 둘 모두의 ----- 각각이 부재일 때, 이때 R^p 는 부재일 수 있고; R^2 는 할로, N_3 , $-OR^{7A}$ 또는 $-N(R^{7B}R^{7C})$ 일 수 있고; R^3 은 $-OH$ 또는 $-OC(=O)R^8$ 일 수 있고; 또는 R^2 및 R^3 각각은 카보닐 기에 의해 함께 연결된 산소 원자일

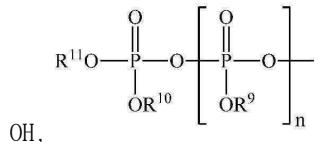


할로겐 또는 $\text{NHR}^{6\text{H}}$ 일 수 있고; $\text{R}^{6\text{F}}$ 는 $\text{NHR}^{6\text{I}}$ 일 수 있고; $\text{R}^{6\text{G}}$ 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{A1}$ 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{A2}$ 로부터 선택될 수 있고; $\text{R}^{6\text{H}}$ 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{A3}$ 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{A4}$ 로부터 선택될 수 있고; $\text{R}^{6\text{I}}$ 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{A5}$ 및 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{A6}$ 로부터 선택될 수 있고; X^1 은 N(질소) 또는 $-\text{CR}^{6\text{J}}$ 일 수 있고, $\text{R}^{6\text{J}}$ 은 수소, 할로겐, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐로부터 선택될 수 있고; R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} , R^{A4} , R^{A5} 및 R^{A6} 은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알케닐, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 아릴(C_{1-6} 알킬), 헤�테로아릴(C_{1-6} 알킬) 및 헤�테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있고; $\text{R}^{7\text{A}}$ 는 수소 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$; $\text{R}^{7\text{B}}$ 및 $\text{R}^{7\text{C}}$ 는 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있고; R^8 및 R^{12} 는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있고; R^9 , R^{10} 및 R^{11} 는 독립적으로 부재 또는 수소일 수 있고; $\text{R}^{8\text{A}}$, $\text{R}^{9\text{A}}$, $\text{R}^{11\text{A}}$, $\text{R}^{12\text{A}}$, $\text{R}^{8\text{B}}$, $\text{R}^{9\text{B}}$, $\text{R}^{11\text{B}}$, $\text{R}^{12\text{B}}$, R^{p2} , R^{p3} , R^{p5} 및 R^{p6} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고; $\text{R}^{10\text{A}}$, $\text{R}^{10\text{B}}$, $\text{R}^{13\text{A}}$, $\text{R}^{13\text{B}}$, R^{p4} 및 R^{p7} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 $-0-\text{C}_{1-24}$ 알킬, 임의로 치환된 $-0-$ 아릴, 임의로 치환된 $-0-$ 헤테로아릴 및 임의로 치환된 $-0-$ 모노사이클릭 헤�테로사이클릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고; $\text{R}^{14\text{A}}$, $\text{R}^{14\text{B}}$, $\text{R}^{15\text{A}}$, $\text{R}^{15\text{B}}$, R^{p8} 및 R^{p9} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고; n 은 0 또는 1일 수 있고; p , q , 및 r 는 독립적으로 1 또는 2일 수 있고; s , t 및 u 는 독립적으로 3, 4 또는 5일 수 있고; Z^1 , $\text{Z}^{1\text{A}}$, $\text{Z}^{1\text{B}}$ 및 Z^{p1} 는 독립적으로 0(산소) 또는 S



(황)일 수 있고; 그리고 단, R^4 가

이고; 그리고 $\text{R}^{5\text{A}}$ 는 O^- 또는 OH 일 때, 이때 $\text{R}^{5\text{B}}$ 는 O^- ,



OH , 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체이다.

[0091] 2'-탄소에 부착된 치환체는 변할 수 있다. 일부 구현예에서, R^2 는 할로일 수 있다. 예를 들면, R^2 는 플루오로 또는 클로로일 수 있다. 다른 구현예에서, R^2 는 N_3 일 수 있다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-\text{OH}$ 일 수 있다. 다른 구현예에서, R^2 는 $\text{OR}^{7\text{A}}$ 일 수 있고, 여기서 $\text{R}^{7\text{A}}$ 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ 일 수 있고, 그리고 R^{12} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 적합한 알킬 기는 하기 중 임의로 치환된 변형을 비제한적으로 포함한다: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸(분지된 및 직쇄형) 및 헥실(분지된 및 직쇄형). 또 다른 구현예에서, R^2 는 $\text{OR}^{7\text{A}}$ 일 수 있고, 여기서 $\text{R}^{7\text{A}}$ 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ 일 수 있고, 그리고 R^{12} 은 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있다. 적합한 사이클로알킬 기는 하기 중 임의로 치환된 변형을 비제한적으로 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실. 일부 구현예에서, R^2 는 $-\text{N}(\text{R}^{7\text{B}}\text{R}^{7\text{C}})$ 일 수 있고, 여기서 $\text{R}^{7\text{B}}$ 및 $\text{R}^{7\text{C}}$ 는 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, $\text{R}^{7\text{B}}$ 및 $\text{R}^{7\text{C}}$ 를 모두는 수소일 수 있고, 이로써 R^2 는 $-\text{NH}_2$ 일 수 있다. 다른 구현예에서, $\text{R}^{7\text{B}}$ 및 $\text{R}^{7\text{C}}$ 중 적어도 하나는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다.

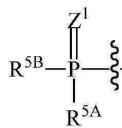
일부 구현예에서, R^{7B} 및 R^{7C} 둘 모두는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{7B} 및 R^{7C} 는 동일 할 수 있다. 다른 구현예에서, R^{7B} 및 R^{7C} 는 상이할 수 있다.

[0092] 다양한 치환체는 펜토스 고리의 3'-탄소에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, R^3 은 $-OH$ 일 수 있다. 다른 구현예에서, R^3 은 $-OC(=O)R^8$ 일 수 있고, 여기서 R^8 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 예컨대 본 명세서에서 기재된 것일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^3 은 $-OC(=O)R^8$ 일 수 있고, 여기서 R^8 은 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있다. 적합한 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬 기의 예는 본원에 기재되어 있다.

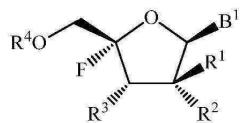
[0093] 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 각각은 산소 원자일 수 있고 상기 산소 원자는 카보닐기에 의해 함께 연결될 수 있다. 다른 구현예에서, R^2 및 R^3 둘 모두는 $-OH$ 일 수 있다. 다른 구현예에서, R^2 는 할로일 수 있고 R^3 은 $-OH$ 일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^2 는 할로일 수 있고 R^3 은 $-OC(=O)R^8$ 일 수 있다.

[0094] 일부 구현예에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^1 은 비치환 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 예를 들면, R^1 비치환된 메틸, 비치환된 에틸, 비치환된 n-프로필, 비치환된 이소프로필, 비치환된 n-부틸, 비치환된 이소부틸, 비치환된 tert-부틸, 비치환된 펜틸 (분지된 및 직쇄형) 또는 비치환된 헥실 (분지된 및 직쇄형)일 수 있다. 일부 구현예에서, R^1 은 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 적합한 치환은 본원에 기재되어 있다. 예로서, R^1 은 할로-치환된 C_{1-6} 알킬 (예컨대 $-CF_3$ 또는 $-CH_2CH_2F$)일 수 있다. 다른 구현예에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐일 수 있다. 적합한 알케닐기는 하기 중 임의로 치환된 변형을 비제한적으로 포함한다: 에테닐, n-프로페닐, 이소프로페닐, n-부테닐, 이소부테닐, tert-부테닐, 펜테닐 (분지된 및 직쇄형), 헥세닐 (분지된 및 직쇄형), 비닐 및 알레닐. 또 다른 구현예에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^1 은 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 예컨대 본 명세서에서 기재된 것일 수 있다.

[0095] 일부 구현예에서, 둘 모두의 ----- 각각은 부재일 수 있고, R^p 는 부재일 수 있고; R^2 는 할로, N_3 , $-OR^{7A}$ 또는 $-N(R^{7B}R^{7C})$ 일 수 있고; R^3 은 $-OH$ 또는 $-OC(=O)R^8$ 일 수 있고; 또는 R^2 및 R^3 각각은 카보닐기에 의해 함께 연결

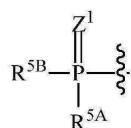


된 산소 원자일 수 있고; 그리고 R^4 는 수소 또는 ----- 일 수 있다. 둘 모두의 -----가 부재일 때, 식

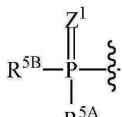


(I)는 구조: (I)를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서,

R^4 는 ----- 일 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 모노포스페이트일 수 있다. 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 티오모노포스페이트일 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 디포스페이트일 수 있다. 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 알파-티오디포스페이트일 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 트리포스페이트일 수 있다. 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 알파-티오프트리포스페이트일 수

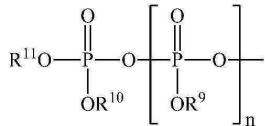


있다. 일부 구현예에서, R^4 는 ----- 일 수 있고; R^{5A} 는 O^- 또는 OH 일 수 있고; 그리고 R^{5B} 는 O^- 또는 OH 일

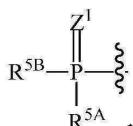


수 있다. 다른 구현예에서, R^4 는

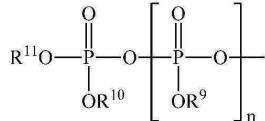
일 수 있고; R^{5A} 는 O^- 또는 OH 일 수 있고; R^{5B} 는



일 수 있고; 그리고 n 은 0일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^4 는



일 수 있



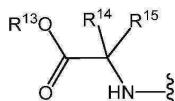
고; R^{5A} 는 O^- 또는 OH 일 수 있고; R^{5B} 는

일 수 있고; 그리고 n 은 1일 수 있다. 인에 부착

된 치환체는 변할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 포스포로아미데이트일 수 있다. 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 티오포스포로아미데이트일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 포스포르비스아미데이트일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 티오포스포르비스아미데이트일 수 있다.

[0096]

일부 구현예에서, R^{5A} 은 임의로 치환된 N-연결된 아미노산일 수 있다. 본 명세서에서 기재된 것을 포함하는 다양한 아미노산이 적합하다. 적합한 아미노산의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 알라닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판 및 발린. 다른 구현예에서, R^{5A} 은 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다. N-연결된 아미노산 에스테르 유도체의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 하기 아미노산의 임의의 것의 에스테르 유도체: 알라닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판 및 발린. N-연결된 아미노산 에스테르 유도체의 추가 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 하기 아미노산의 임의의 것의 에스테르 유도체: 알파-에틸-글리신, 알파-프로필-글리신 및 베타-알라닌. 일부 구현예에서, N-연결된 아미노산 에스테르 유도체는 C_{1-6} 알킬 에스테르 유도체, 예를 들면, 알라닌의 이소프로필 에스테르일 수 있다. 다른 구현예에서, N-연결된 아미노산 에스테르 유도체는 C_{3-6} 사이클로알킬 에스테르 유도체, 예컨대 알라닌의 사이클로헥실 에스테르일 수 있다.

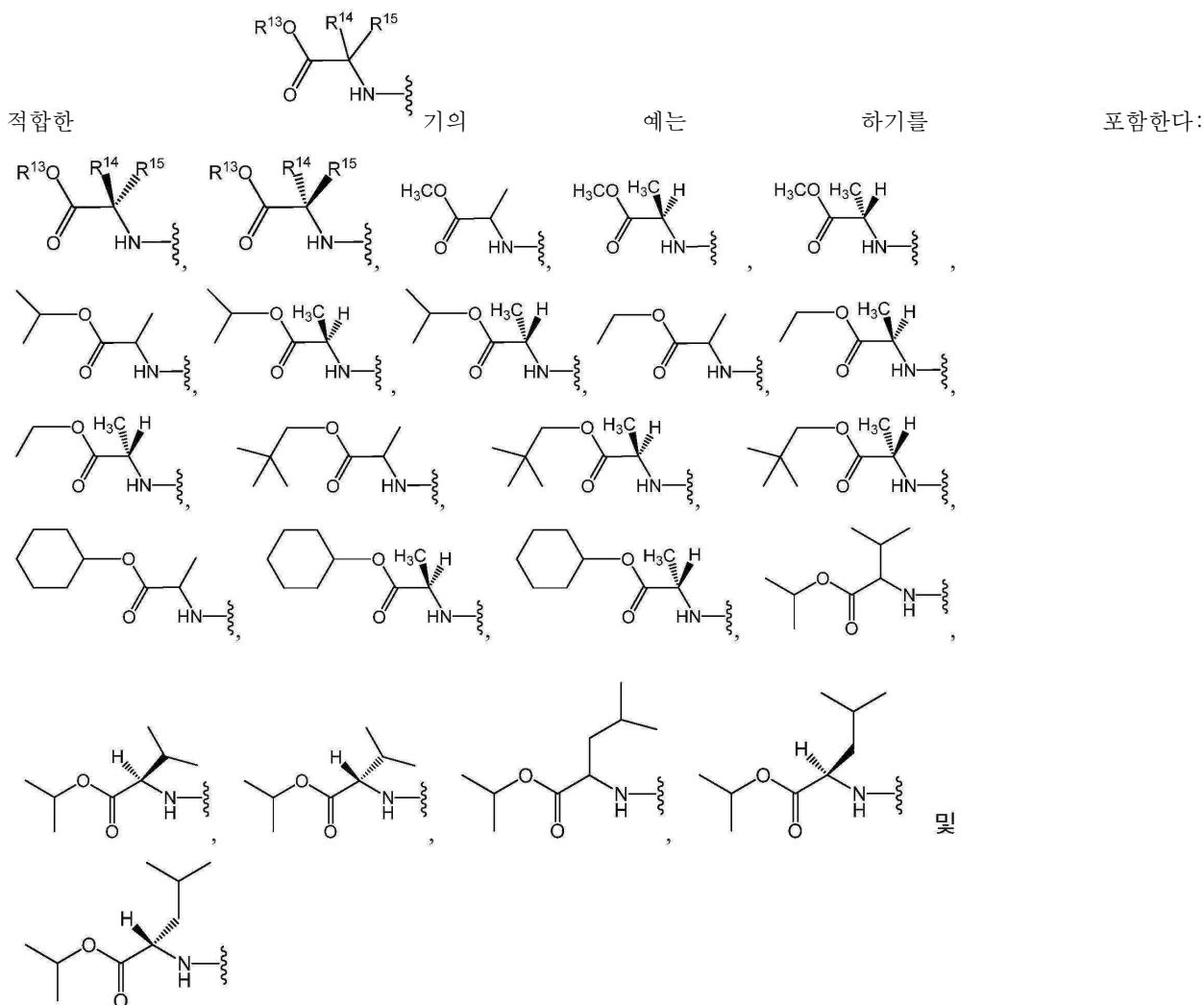


[0097] 일부 구현예에서, R^{5A} 는 구조 $\text{R}^{13}\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}-\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{13}$ 를 가질 수 있고, 여기서 R^{13} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} -알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬) 및 임의로 치환된 할로알킬로부터 선택될 수 있고; R^{14} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 C_6 아릴, 임의로 치환된 C_{10} 아릴 및 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬)로부터 선택될 수 있고; 그리고 R^{15} 는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} -알킬일 수 있고; 또는 R^{14} 및 R^{15} 는 함께 취해져서 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성할 수 있다.

[0098]

R^{14} 가 치환될 때, R^{14} 는 N-아미도, 머캅토, 알킬티오, 임의로 치환된 아릴, 하이드록시, 임의로 치환된 헤테로아릴, O-카복시 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 비치환 C_{1-6} -알킬, 예컨대 본 명세서에서 기재된 것일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{14} 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{14} 는 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{13} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 임의로 치환된 C_{1-6} -알킬의 예는 하기 중 임의로 치환된 변형을 포함한다: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 웜틸 (분지된 및 직쇄형) 및 헥실 (분지된 및 직쇄형). 일부 구현예에서, R^{13} 은 메틸 또는 이소프로필일 수

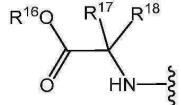
있다. 일부 구현예에서, R^{13} 은 에틸 또는 네오펜틸일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{13} 은 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있다. 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬의 예는 하기 중 임의로 치환된 변형을 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실. 일부 구현예에서, R^{13} 은 임의로 치환된 사이클로헥실일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{13} 은 임의로 치환된 아릴, 예컨대 페닐 및 나프탈릴일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{13} 은 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬)일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{13} 은 임의로 치환된 벤질일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{13} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬, 예를 들면, CF_3 일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{15} 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{15} 은 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소부틸 또는 *tert*-부틸일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{15} 는 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{14} 및 R^{15} 는 함께 취해져서 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬의 예는 하기 중 임의로 치환된 변형을 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실. R^{14} 및 R^{15} 에 대해 선택된 기에 따라, R^{14} 및 R^{15} 가 부착된 탄소는 키랄 중심일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{14} 및 R^{15} 가 부착된 탄소는 (R)-키랄 중심일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{14} 및 R^{15} 가 부착된 탄소는 (S)-키랄 중심일 수 있다.

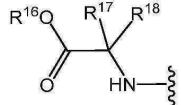


일부 구현예에서, R^{5B} 는 -0-임의로 치환된 아릴일 수 있다. 예를 들면, R^{5B} 는 -0-임의로 치환된 페닐일 수 있다. 페닐이 치환될 때, 상기 고리는 1, 2, 3 회 또는 그 초과로 치환될 수 있다. 적합한 1치환된 페닐 기는, 오르토-치환된 페닐, 메타-치환된 페닐 및 파라-치환된 페닐을 포함한다. 다른 구현예에서, R^{5B} 는 -0-비치환된 아릴일

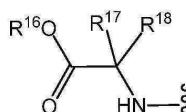
수 있다. 대안적으로, R^{5B} 는 -O-임의로 치환된 나프틸일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{5B} 는 -O-임의로 치환된 헤테로아릴일 수 있다. 예를 들면, R^{5B} 는 -O-임의로 치환된 퀴놀리닐일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{5B} 는 -O-임의로 치환된 헤테로사이클릴일 수 있다.

[0101] 일부 구현예에서, R^{5B} 은 임의로 치환된 N-연결된 아미노산, 예컨대 R^{5A} 에 대해 기재된 것들이다. 다른 구현예에서, R^{5B} 은 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체, 예를 들면, 본 명세서에서 기재된

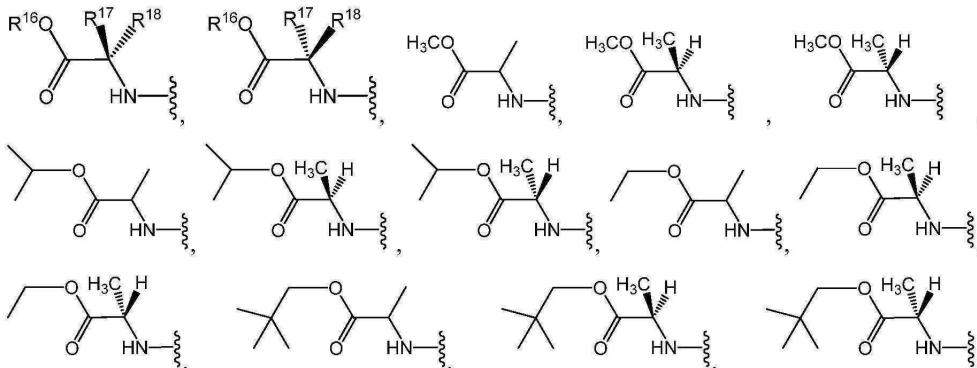


것이다. 일부 구현예에서, R^{5B} 는 구조  를 가질 수 있고, 여기서 R^{16} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} -알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬) 및 임의로 치환된 할로알킬로부터 선택될 수 있고; R^{17} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 C_6 아릴, 임의로 치환된 C_{10} 아릴 및 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬)로부터 선택될 수 있고; 그리고 R^{18} 은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} -알킬일 수 있고고; 또는 R^{17} 및 R^{18} 은 함께 취해져서 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성할 수 있다.

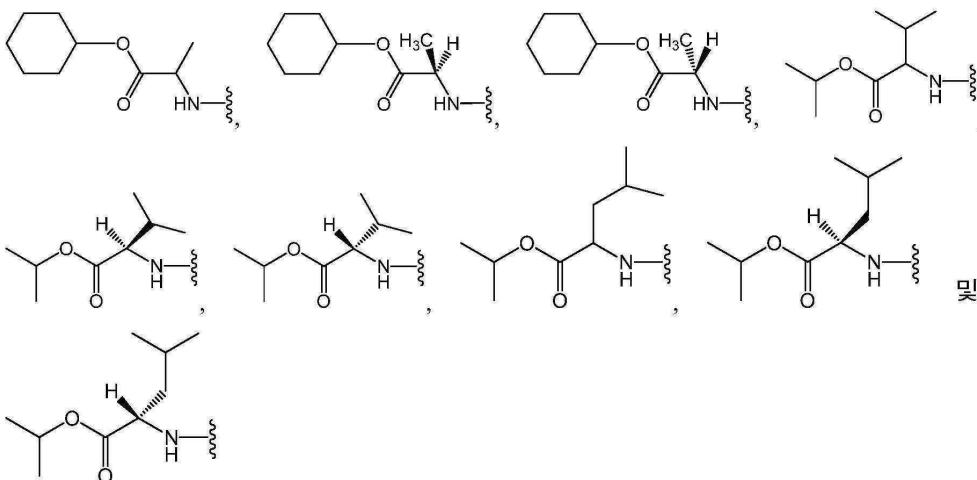
[0102] R^{17} 이 치환될 때, R^{17} 는 N-아미도, 머캅토, 알킬티오, 임의로 치환된 아릴, 하이드록시, 임의로 치환된 헤테로아릴, 0-카복시 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{17} 는 비치환 C_{1-6} -알킬, 예컨대 본 명세서에서 기재된 것일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{17} 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{17} 는 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{16} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 임의로 치환된 C_{1-6} -알킬의 예는 하기 중 임의로 치환된 변형을 포함한다: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 (분지된 및 직쇄형) 및 헥실 (분지된 및 직쇄형). 일부 구현예에서, R^{16} 은 메틸 또는 이소프로필일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{16} 은 에틸 또는 네오펜틸일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{16} 은 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있다. 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬의 예는 하기 중 임의로 치환된 변형을 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실. 일부 구현예에서, R^{16} 은 임의로 치환된 사이클로헥실일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{16} 은 임의로 치환된 아릴, 예컨대 폐닐 및 나프틸일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{16} 은 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬) 일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{16} 은 임의로 치환된 벤질일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{16} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬, 예를 들면, CF_3 일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{18} 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{18} 은 임의로 치환된 C_{1-4} -알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{18} 은 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18} 은 함께 취해져서 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬의 예는 하기 중 임의로 치환된 변형을 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실. R^{17} 및 R^{18} 에 대해 선택된 기에 따라, R^{17} 및 R^{18} 이 부착된 탄소는 키랄 중심일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{17} 및 R^{18} 이 부착된 탄소는 (R)-키랄 중심일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{17} 및 R^{18} 이 부착된 탄소는 (S)-키랄 중심일 수 있다.



[0103] 적합한 기의 예는 하기를 포함한다:

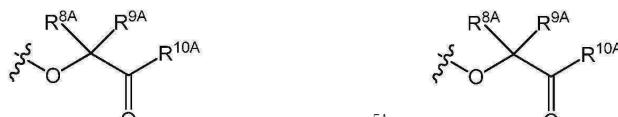


[0104]



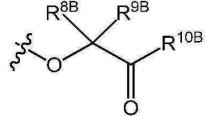
[0105]

[0106] 일부 구현예에서, $\text{R}^{5\text{A}}$ 은 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체일 수 있고 $\text{R}^{5\text{B}}$ 는 -0-임의로 치환된 아릴일 수 있다. 다른 구현예에서, $\text{R}^{5\text{A}}$ 은 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체일 수 있고 $\text{R}^{5\text{B}}$ 는 -0-임의로 치환된 헤테로아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, $\text{R}^{5\text{A}}$ 은 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체일 수 있고 $\text{R}^{5\text{A}}$ 은 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다.

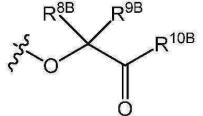


[0107] 일부 구현예에서, $\text{R}^{5\text{A}}$ 은 일 수 있다. $\text{R}^{5\text{A}}$ 가 일 때, $\text{R}^{8\text{A}}$ 및 $\text{R}^{9\text{A}}$ 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고; 그리고 $\text{R}^{10\text{A}}$ 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 -0- C_{1-24} 알킬, 임의로 치환된 -0-아릴, 임의로 치환된 -0-헤테로아릴 및 임의로 치환된 -0-모노사이클릭 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, $\text{R}^{8\text{A}}$ 및 $\text{R}^{9\text{A}}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, $\text{R}^{8\text{A}}$ 및 $\text{R}^{9\text{A}}$ 중 적어도 하나는 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬 또는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, $\text{R}^{10\text{A}}$ 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, $\text{R}^{10\text{A}}$ 은 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬

일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{10A} 는 비치환 C_{1-4} 알킬일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{10A} 은 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{10A} 는 $-C_{1-24}$ 알킬, 임의로 치환된 -0-아릴, 임의로 치환된 -0-헵테로아릴 또는 임의로 치환된 -0-모노사이클릭 헵테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{10A} 는 비치환 -0-C₁₋₄ 알킬일 수 있다.

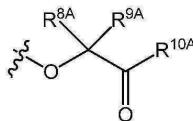


일 수 있다. R^{5B} 가

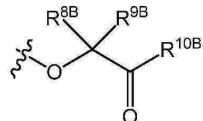


일 때, R^{8B} 및 R^{9B} 는 수소, 임의

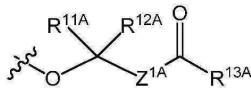
[0108] 일부 구현예에서, R^{5B} 는
로 치환된 C_{1-24} 알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고; 그리고 R^{10B} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 -0-C₁₋₂₄ 알킬, 임의로 치환된 -0-아릴, 임의로 치환된 -0-헵테로아릴 및 임의로 치환된 -0-모노사이클릭 헵테로사이클릴로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{8B} 및 R^{9B} 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{8B} 및 R^{9B} 중 적어도 하나는 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬 또는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{10B} 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{10B} 은 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{10B} 는 비치환 C_{1-4} 알킬일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{10B} 은 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{10B} 는 -0-C₁₋₂₄ 알킬, 임의로 치환된 -0-아릴, 임의로 치환된 -0-헵테로아릴 또는 임의로 치환된 -0-모노사이클릭 헵테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{10B} 는 비치환 -0-C₁₋₄ 알킬일



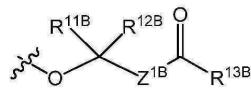
일 수 있고 R^{5B} 는



일 수 있다.



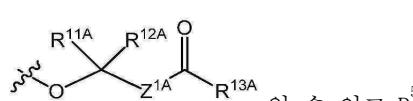
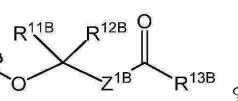
[0109] 일부 구현예에서, R^{5A} 는
일 수 있고, 여기서 R^{11A} 및 R^{12A} 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고; R^{13A} 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 -0-C₁₋₂₄ 알킬, 임의로 치환된 -0-아릴, 임의로 치환된 -0-헵테로아릴 및 임의로 치환된 -0-모노사이클릭 헵테로사이클릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고; 그리고 Z^{1A} 는 독립적으로 O (산소) 또는 S (황)일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{11A} 및 R^{12A} 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{11A} 및 R^{12A} 중 적어도 하나는 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬 또는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{13A} 은 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{13A} 는 비치환 C_{1-4} 알킬일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{13A} 은 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{13A} 은 임의로 치환된 -0-C₁₋₂₄ 알킬, 임의로 치환된 -0-아릴, 임의로 치환된 -0-헵테로아릴 또는 임의로 치환된 -0-모노사이클릭 헵테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{13A} 는 비치환 -0-C₁₋₄ 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, Z^{1A} 는 O (산소)일 수 있다. 다른 구현예에서, Z^{1A} 는 S (황)일 수 있다.

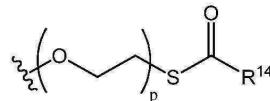


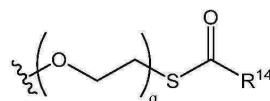
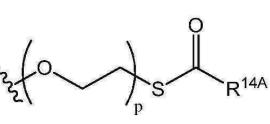
일 수 있고, 여기서 R^{11B} 및 R^{12B} 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-24} 알

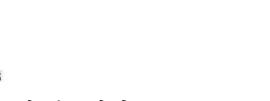
[0110] 일부 구현예에서, R^{5B} 는

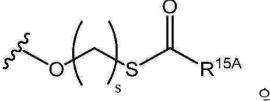
킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고; R^{13B} 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 $-O-C_{1-24}$ 알킬, 임의로 치환된 $-O-$ 아릴, 임의로 치환된 $-O$ -헵테로아릴 및 임의로 치환된 $-O$ -모노사이클릭 헵테로사이클릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고; 그리고 Z^{1B} 는 독립적으로 O (산소) 또는 S (황)일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{11B} 및 R^{12B} 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{11B} 및 R^{12B} 중 적어도 하나는 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬 또는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{13B} 은 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{13B} 는 비치환 C_{1-4} 알킬일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{13B} 은 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{13B} 은 임의로 치환된 $-O-C_{1-24}$ 알킬, 임의로 치환된 $-O-$ 아릴, 임의로 치환된 $-O$ -헵테로아릴 또는 임의로 치환된 $-O$ -모노사이클릭 헵테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{13B} 는 비치환 $-O-C_{1-4}$ 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, Z^{1B} 는 O (산소)일 수 있다. 다른 구현예에서, Z^{1B} 는 S (황)일

수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A} 는  일 수 있고 R^{5B} 는  일 수 있다.

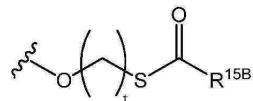
[0111] 일부 구현예에서, R^{5A} 는  일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{14A} 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{14A} 은 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{14A} 은 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{14A} 는 C_{1-6} 알킬, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 (분지된 및 직쇄형), 및 헥실 (분지된 및 직쇄형)일 수 있다. 일부 구현예에서, p는 1일 수 있다. 다른 구현예에서, p는 2일 수 있다.

[0112] 일부 구현예에서, R^{5B} 는  일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{14B} 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{14B} 은 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{14B} 은 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{14B} 는 C_{1-6} 알킬, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 (분지된 및 직쇄형), 및 헥실 (분지된 및 직쇄형) 일 수 있다. 일부 구현예에서, q는 1일 수 있다. 다른 구현예에서, q는 2일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A} 는  일 수 있고 R^{5B} 는

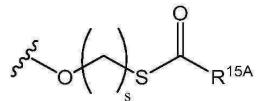
 일 수 있다.

[0113] 일부 구현예에서, R^{5A} 는  일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{15A} 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{15A} 은 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{15A} 은 임의로 치환된 아릴, 예를 들면, 임의로 치환된 페닐일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{15A} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{15A} 는 비치환 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, s는 3일 수 있다. 다른 구현예에서, s는 4일 수 있다. 또

다른 구현예에서, s는 5일 수 있다.



[0114] 일부 구현예에서, R^{5B}는 일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{15B}는 수소일 수 있다. 다른 구현 예에서, R^{15B}은 임의로 치환된 C₁₋₂₄ 알킬일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{15B}은 임의로 치환된 아릴, 예를 들면, 임의로 치환된 페닐일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{15B}은 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{15B}는 비치환 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, t는 3일 수 있다. 다른 구현예에서, t는 4일 수 있다. 또

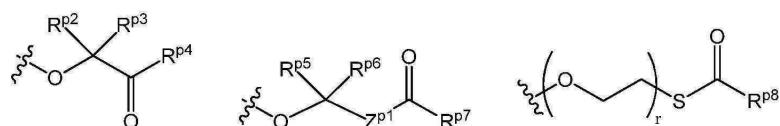


다른 구현예에서, t는 5일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A}는 일 수 있고 R^{5B}는 일 수 있다.

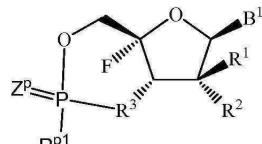
[0115] 일부 구현예에서, R^{5A} 및/또는 R^{5B}은 이소프로필옥시카보닐옥시메톡시 (POC) 기일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A} 및/또는 R^{5B}은 피발로일옥시메톡시 (POM) 기일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A} 및 R^{5B} 둘 모두는 이소프로필옥시카보닐옥시메톡시 (POC) 기일 수 있고, 비스(이소프로필옥시카보닐옥시메톡시) (비스(POC)) 전구약물을 형성 한다. 다른 구현예에서, R^{5A} 및 R^{5B} 둘 모두는 피발로일옥시메톡시 (POM) 기일 수 있고, 비스(피발로일옥시메톡시) (비스(POM)) 전구약물을 형성할 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{5A} 및 R^{5B} 둘 모두는 S-아실티오에틸 (SATE)-O- 기일 수 있고 SATE 에스테르 전구약물을 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, R^{5A} 및 R^{5B}는 동일할 수 있다. 다른 구현예에서, R^{5A} 및 R^{5B}는 상이할 수 있다.

[0116] 일부 구현예에서, 둘 모두의 ----- 각각은 단일결합일 수 있고; R⁴는 부재일 수 있고; R³는 산소 (O)일 수 있

고; 그리고 R^p는 일 수 있고, 여기서 Z^p는 산소 (O) 또는 황 (S)일 수 있고 그리고 R^{p1}은 O⁻, OH, -O-
임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬,

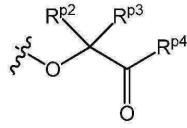


N-연결된 아미노산 및 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체로부터 선택될 수 있다. 둘 모두의 ---

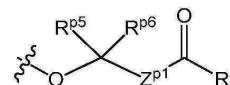


--- 각각이 단일결합일 때, 식 (I)는 구조: 를 가질 수 있다.

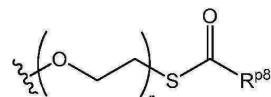
[0117] 일부 구현예에서, R^{p1}는 O⁻일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{p1}는 OH일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{p1}는 -O-임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 예를 들면, R^{p1}은 하기의 치환된 또는 비치환 베전일 수 있다: 메톡시, 에톡시, n-프로포시, 이소-프로포시, n-부톡시, 이소-부톡시, tert-부톡시, 펜톡시 (분지된 또는 직쇄형) 및 헥스옥시 (분지된 또는 직쇄형).



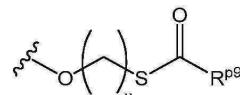
- [0118] 일부 구현예에서, R^{p1} 은 일 수 있고, 여기서 R^{p2} 및 R^{p3} 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고; 그리고 R^{p4} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 $-O-C_{1-24}$ 알킬, 임의로 치환된 $-O-$ 아릴, 임의로 치환된 $-O$ -헥테로아릴 및 임의로 치환된 $-O$ -모노사이클릭 헥테로사이클릴로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p2} 및 R^{p3} 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{p2} 및 R^{p3} 중 적어도 하나는 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬 또는 임의로 치환된 아릴. 일부 구현예에서, R^{p4} 은 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{p4} 는 비치환 C_{1-4} 알킬이다. 다른 구현예에서, R^{p4} 은 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{p4} 은 임의로 치환된 $-O-C_{1-24}$ 알킬, 임의로 치환된 $-O-$ 아릴, 임의로 치환된 $-O$ -헥테로아릴 또는 임의로 치환된 $-O$ -모노사이클릭 헥테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p4} 는 비치환 $-O-C_{1-4}$ 알킬일 수 있다.



- [0119] 일부 구현예에서, R^{p1} 은 일 수 있고, 여기서 R^{p5} 및 R^{p6} 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬 및 임의로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고; R^{p7} 는 수소, 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 $-O-C_{1-24}$ 알킬, 임의로 치환된 $-O-$ 아릴, 임의로 치환된 $-O$ -헥테로아릴 및 임의로 치환된 $-O$ -모노사이클릭 헥테로사이클릴로부터 독립적으로 선택될 수 있고; 그리고 Z^{p1} 는 독립적으로 O (산소) 또는 S (황)일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p5} 및 R^{p6} 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{p5} 및 R^{p6} 중 적어도 하나는 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬 또는 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p7} 은 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p7} 는 비치환 C_{1-4} 알킬일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{p7} 은 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{p7} 은 임의로 치환된 $-O-C_{1-24}$ 알킬, 임의로 치환된 $-O-$ 아릴, 임의로 치환된 $-O$ -헥테로아릴 또는 임의로 치환된 $-O$ -모노사이클릭 헥테로사이클릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p7} 는 비치환 $-O-C_{1-4}$ 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, Z^{p1} 는 O (산소)일 수 있다. 다른 구현예에서, Z^{p1} 는 S (황)일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p1} 은 이소프로필옥시카보닐옥시메틸옥시 (POC) 기일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p1} 은 피발로일옥시메틸옥시 (POM) 기일 수 있다.



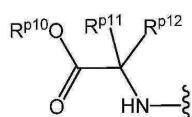
- [0120] 일부 구현예에서, R^{p1} 은 일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p8} 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{p8} 은 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{p8} 은 임의로 치환된 아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p8} 는 C_{1-6} 알킬, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 (분지된 및 직쇄형), 및 헥실 (분지된 및 직쇄형) 일 수 있다. 일부 구현예에서, r 은 1일 수 있다. 다른 구현예에서, r 은 2일 수 있다.



- [0121] 일부 구현예에서, R^{p1} 은 일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p9} 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{p9} 은 임의로 치환된 C_{1-24} 알킬이다. 또 다른 구현예에서, R^{p9} 은 임의로 치환된 아릴, 예를 들면, 임의로

치환된 페닐일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p9} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{p9} 는 비치환 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구현예에서, u는 3일 수 있다. 다른 구현예에서, u는 4일 수 있다. 또 다른 구현예에서, u는 5일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p1} 은 S-아실티오에틸 (SATE) 기일 수 있고 SATE 에스테르 전구약물을 형성할 수 있다.

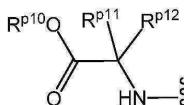
[0122] 일부 구현예에서, R^{p1} 은 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체일 수 있다. 예를 들면, R^{p1} 은 하기의 임의로 치환된 베전일 수 있다: 알라닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 발린 및 에스테르 그것의 유도체. 일부 구현예에서, R^{p1} 은 N-알라닌 이소프로필 에스테르, N-알라닌 사이클로헥실 에스테르, N-알라닌 네오펜틸 에스테르, N-발린 이소프로필 에스테르 및 N-류신 이소프로필 에스테르로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p1} 은 구조



를 가질 수 있고, 여기서 R^{p10} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} -알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬) 및 임의로 치환된 할로알킬로부터 선택될 수 있고; R^{p11} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 C_6 아릴, 임의로 치환된 C_{10} 아릴 및 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬)로부터 선택될 수 있고; 그리고 R^{p12} 는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-4} -알킬이고; 또는 R^{p11} 및 R^{p12} 는 함께 취해져서 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성할 수 있다.

[0123] R^{p11} 이 치환될 때, R^{p11} 은 N-아미도, 머캅토, 알킬티오, 임의로 치환된 아릴, 하이드록시, 임의로 치환된 헤테로아릴, O-카복시, 및 아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p11} 은 비치환 C_{1-6} -알킬, 예컨대 본 명세서에서 기재된 것일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p11} 은 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{p11} 은 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p10} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 임의로 치환된 C_{1-6} -알킬의 예는 하기 중 임의로 치환된 변형을 포함한다: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 (분지된 및 직쇄형), 및 헥실 (분지된 및 직쇄형). 일부 구현예에서, R^{p10} 은 메틸 또는 이소프로필일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p10} 은 에틸 또는 네오펜틸일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{p10} 은 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있다. 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬의 예는 하기 중 임의로 치환된 변형을 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실. 일부 구현예에서, R^{p10} 은 임의로 치환된 사이클로헥실일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{p10} 은 임의로 치환된 아릴, 예컨대 페닐 및 나프탈일일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{p10} 은 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬) 일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p10} 은 임의로 치환된 벤질일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p10} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬, 예를 들면, CF_3 일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p12} 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{p12} 은 임의로 치환된 C_{1-4} -알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p12} 는 메틸일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p11} 및 R^{p12} 는 함께 취해져서 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성할 수 있다. 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬의 예는 하기 중 임의로 치환된 변형을 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실. R^{p11} 및 R^{p12} 에 대해 선택된 기에 따라, R^{p11} 및 R^{p12} 가 부착된 탄소는 키랄 중심일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{p11} 및 R^{p12} 가 부착된 탄소는 (R)-키랄 중심일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{p11} 및 R^{p12} 가 부착된 탄소는

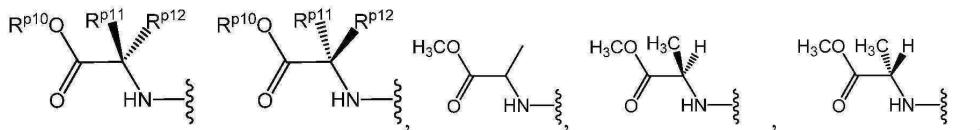
(S)-키랄 중심일 수 있다.



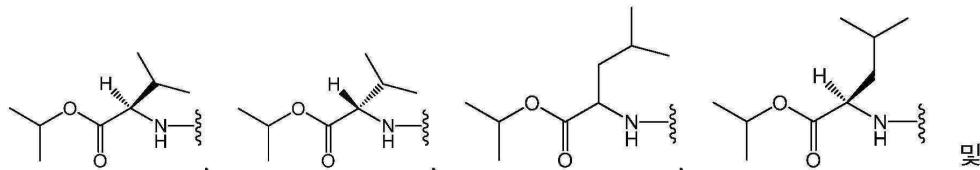
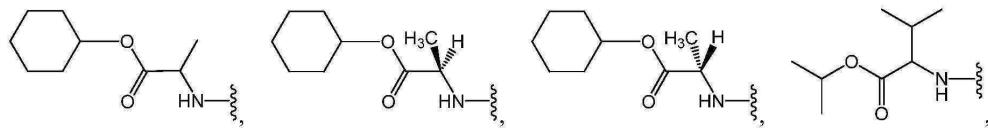
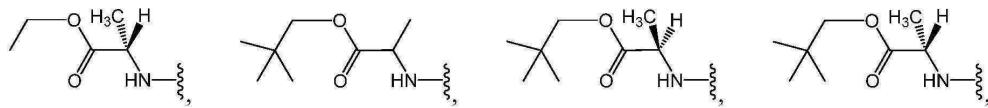
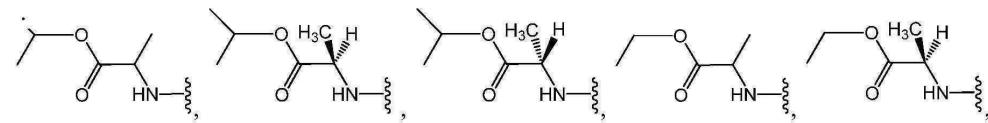
적합한

의 예는 하기를 포함한다:

[0124]

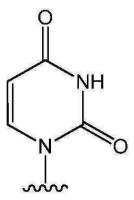


[0125]

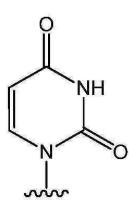


[0126]

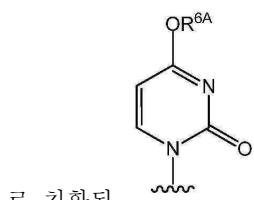
핵염기는 변할 수 있다. 일부 구현예에서, B^1 은 우라실일 수 있다. 일부 구현예에서, B^1 은 임의로 치환된다.



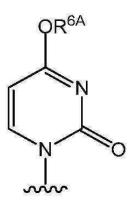
일 수 있다. 일부 구현예에서, B^1 은 비치환된



일 수 있다. 다른 구현 예에서, B^1 은 임의

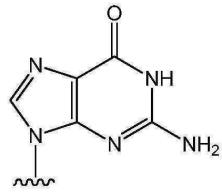


일 수 있다. 일부 구현 예에서, B^1 은 비치환된



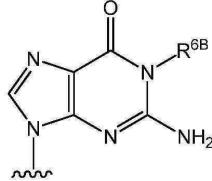
일 수 있다. 일부 구현 예에서,

R^{6A} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 예를 들면, R^{6A} 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 (분지된 및 직쇄형) 또는 헥실 (분지된 및 직쇄형) 일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{6A} 은 임의로 치환된 C3-6 사이클로알킬, 예를 들면, 하기 중 임의로 치환된 변형일 수 있다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실.



[0128] 일부 구현예에서, B¹은 구아닌일 수 있다. 일부 구현예에서, B¹은 임의로 치환된

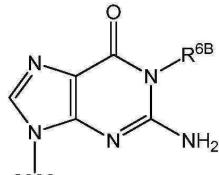
일 수 있



다. 다른 구현예에서, B¹은 임의로 치환된

일 수 있고, 여기서 R^{6B}은 수소, 비치환 C₁₋₆

알킬, 비치환 C₃₋₆ 알케닐, 비치환 C₃₋₆ 알키닐 및 비치환 C₃₋₆ 사이클로알킬로부터 선택될 수 있고. 일부 구현예에

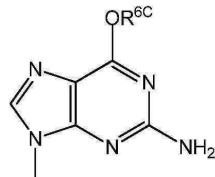


서, B¹은 비치환된

일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{6B}는 비치환 C₁₋₆ 알킬이다. 예를 들면,

R^{6B}는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 (분지된 및 직쇄형) 또는 헥실 (분지된 및 직쇄형)일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{6B}는 비치환 C₃₋₆ 알케닐일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{6B}는

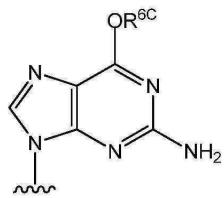
비치환 C₃₋₆ 알키닐일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{6B}는 비치환 C₃₋₆ 사이클로알킬, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실일 수 있다.



[0129] 일부 구현예에서, B¹은 임의로 치환된

일 수 있고, 여기서 R^{6C}은 수소, 비치환 C₁₋₆ 알킬, 비

치환 C₃₋₆ 알케닐, 비치환 C₃₋₆ 알키닐 및 비치환 C₃₋₆ 사이클로알킬로부터 선택될 수 있고. 일부 구현예에서, B¹은



비치환된

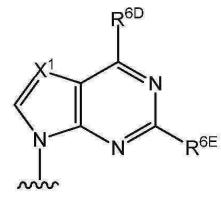
일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{6C}는 수소일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{6C}는 비

치환 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 예를 들면, R^{6C}는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸,

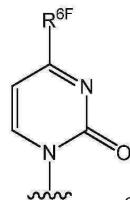
펜틸 (분지된 및 직쇄형) 또는 헥실 (분지된 및 직쇄형) 일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{6C}는 에틸일 수 있다.

일부 구현예에서, R^{6C}는 비치환 C₃₋₆ 알케닐일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{6C}는 비치환 C₃₋₆ 알키닐일 수 있다. 다

른 구현예에서, R^{6C}는 비치환 C₃₋₆ 사이클로알킬, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실일 수 있다.



[0130] 일부 구현예에서, B^1 은은 아데닌일 수 있다. 일부 구현예에서, B^1 은 임의로 치환된 일 수 있고, 여기서 X^1 은 N (질소) 또는 $-CR^{6J}$ 일 수 있고; R^{6J} 은 수소, 할로겐, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐로부터 선택될 수 있고; R^{6D} 은 NHR^{6G} 일 수 있고; R^{6E} 는 수소, 할로겐 또는 NHR^{6H} 일 수 있고; R^{6G} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, $-C(=O)R^{A1}$ 및 $-C(=O)OR^{A2}$ 로부터 선택될 수 있고; R^{6H} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, $-C(=O)R^{A3}$ 및 $-C(=O)OR^{A4}$ 로부터 선택될 수 있고; R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} 및 R^{A4} 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알케닐, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, 헤�테로사이클릴, 아릴(C_{1-6} 알킬), 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬) 및 헤�테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, X^1 은 N (질소)일 수 있다. 다른 구현예에서, X^1 은 $-CR^{6I}$ 일 수 있고, 여기서 CR^{6I} 은 수소, 할로겐, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, X^1 은 CH일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{6D} 및 R^{6E} 둘 모두는 NH_2 일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{6D} 및 R^{6E} 중 적어도 하나는 NH_2 일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{6D} 은 NHR^{6G} 일 수 있고, 여기서 R^{6G} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{6E} 는 수소일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{6E} 는 할로겐일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{6E} 는 NHR^{6H} 일 수 있고, 여기서 R^{6H} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{6D} 은 NHR^{6G} 일 수 있고, 여기서 R^{6G} 은 임의로 치환된 C_{3-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, $-C(=O)R^{A1}$ 및 $-C(=O)OR^{A2}$ 로부터 선택될 수 있다. 다른 구현예에서, R^{6E} 는 NHR^{6H} 일 수 있고, 여기서 R^{6H} 은 임의로 치환된 C_{3-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, $-C(=O)R^{A3}$ 및 $-C(=O)OR^{A4}$ 로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{6D} 및 R^{6E} 는 동일할 수 있다. 다른 구현예에서, R^{6D} 및 R^{6E} 는 상이할 수 있다.

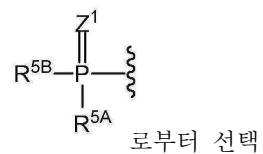


[0131] 일부 구현예에서, B^1 은 시토신일 수 있다. 일부 구현예에서, B^1 은 임의로 치환된 일 수 있고, 여기서 R^{6F} 은 NHR^{6I} 일 수 있고; R^{6I} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, $-C(=O)R^{A5}$ 및 $-C(=O)OR^{A6}$ 로부터 선택될 수 있고; 그리고 R^{A5} 및 R^{A6} 은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-6} 사이클로알케닐, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, 헤�테로사이클릴, 아릴(C_{1-6} 알킬), 헤테로아릴(C_{1-6} 알킬) 및 헤�테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^{6F} 은 NH_2 일 수 있다. 다른 구현예에서, R^{6F} 은 NHR^{6I} 일 수 있고, 여기서 R^{6I} 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 알케닐 또는 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있다. 또 다른 구현예에서, R^{6F} 은 NHR^{6I} 일 수 있고, 여기서 R^{6I} 은 $-C(=O)R^{A5}$ 또는 $-C(=O)OR^{A6}$ 일 수 있다. R^{6I} 이 $-C(=O)R^{A5}$ 또는 $-C(=O)OR^{A6}$ 일 때, R^{A5} 및 R^{A6} 은 C_{1-6}

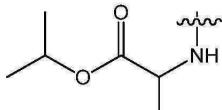
₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 또는 C₂₋₆ 알키닐일 수 있다. R^{A5} 및 R^{A6}은 또한 C₃₋₆ 사이클로알킬, C₃₋₆ 사이클로알케닐, C₆₋₁₀ 아릴 또는 헤테로아릴, 헤�테로사이클릴일 수 있다. 추가로, R^{A5} 및 R^{A6}은 아릴(C₁₋₆ 알킬), 헤�테로아릴(C₁₋₆ 알킬) 또는 헤�테로사이클릴(C₁₋₆ 알킬) 일 수 있다.

[0132] 일부 구현예에서, Z¹는 O (산소)일 수 있다. 다른 구현예에서, Z¹은 S (황)일 수 있다.

[0133] 일부 구현예에서, R²는 할로가 아니다. 일부 구현예에서, R²는 플루오로가 아니다. 일부 구현예에서, R^{5B}는 -O-임의로 치환된 아릴이 아니다. 일부 구현예에서, R^{5B}는 -O-비치환된 아릴이 아니다. 일부 구현예에서, R^{5A}는 N-알라닌 이소프로필 에스테르가 아니다. 일부 구현예에서, R¹는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이 아니다. 예를 들면, R¹은 비치환 C₁₋₆ 알킬, 예컨대 메틸이 아니다. 일부 구현예에서, B¹는 임의로 치환된 우라실, 예를 들면, 할로-치환된 우라실이 아니다. 일부 구현예에서, 둘 모두의 ----- 각각이 부재일 때; R^P는 부재이고; R³는 OH 또는



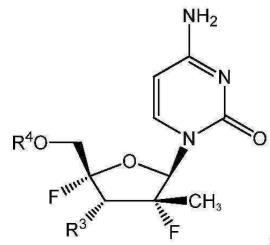
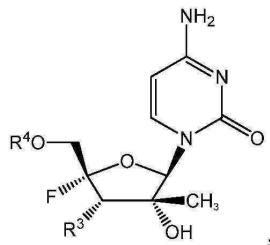
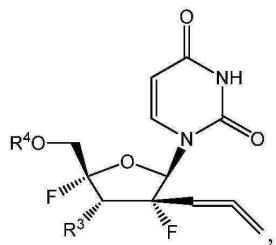
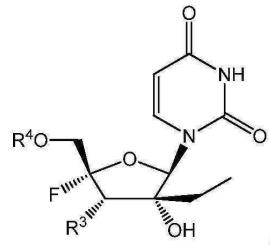
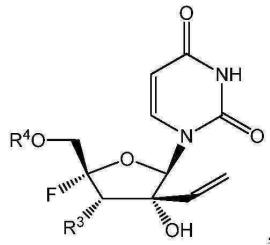
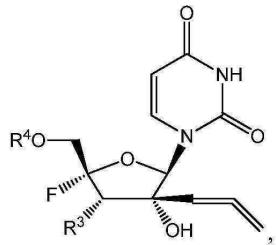
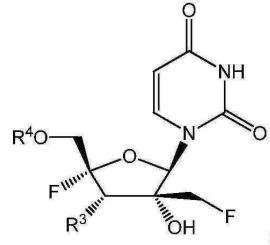
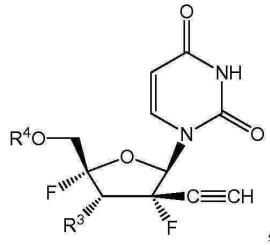
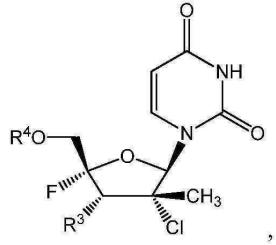
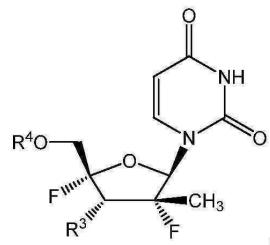
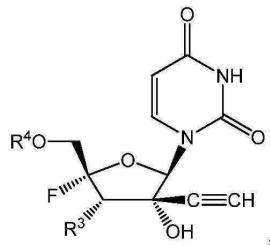
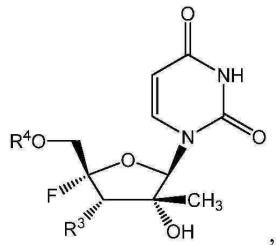
-OC(=O)R⁸이고; R²는 F이고; 그리고 R¹은 메틸, 에틸 또는 에테닐이고; 이때 R⁴는 H 및



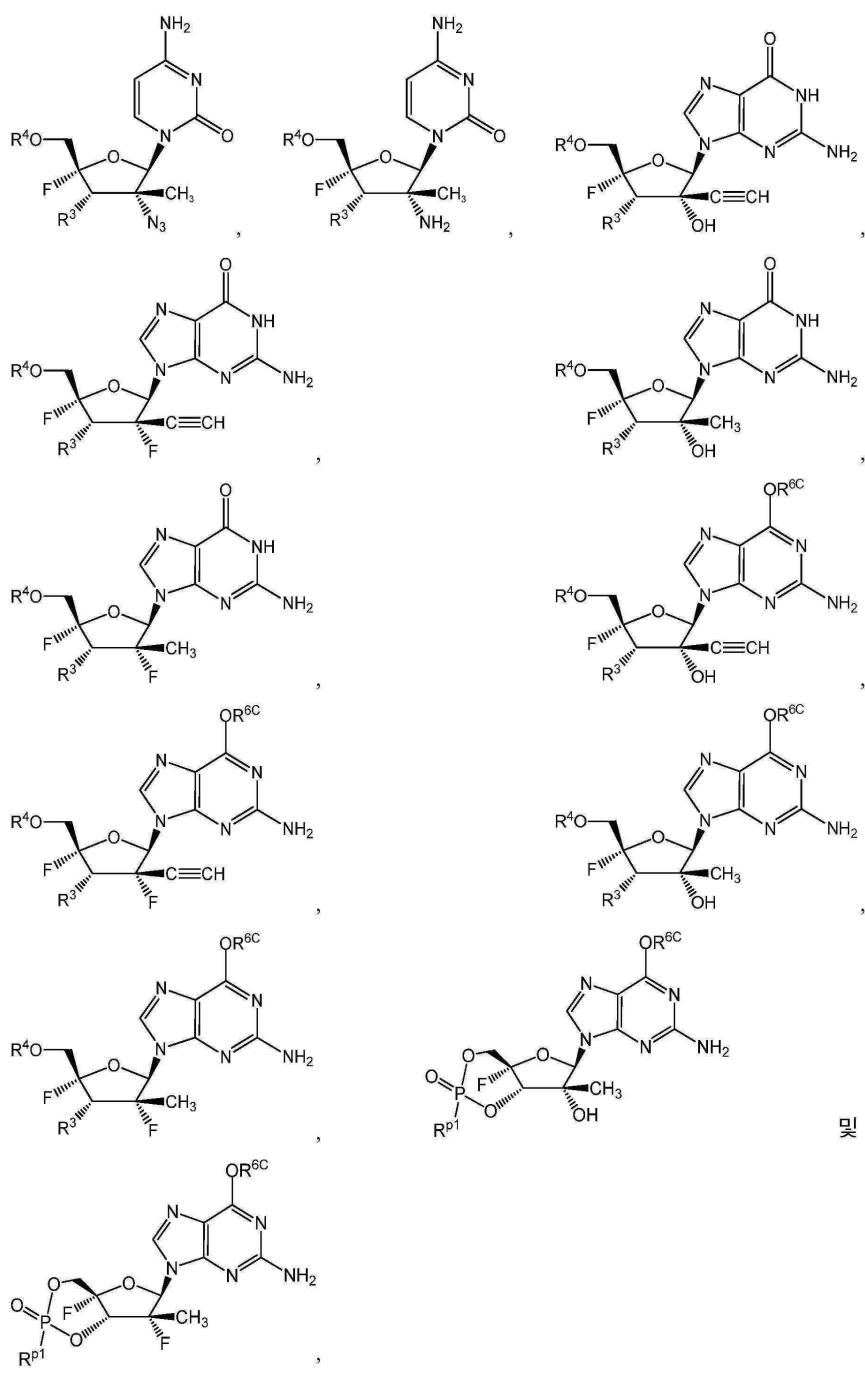
될 수 없고, 여기서 R^{5B}는 -O-비치환된 아릴이고; R^{5A}는 이고 Z¹은 산소이다. 일부 구현예에서, R²는, B¹이 우라실일 때 할로 (예컨대 플루오로)가 아니다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 WO 2013/092481 (2012년 12월 17일 출원)에 있는 화합물이 아니다.

[0134]

식 (I)의 화합물의 구조의 예는 하기를 포함한다:



[0135]



[0136]

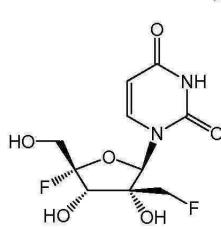
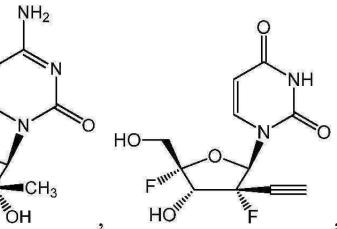
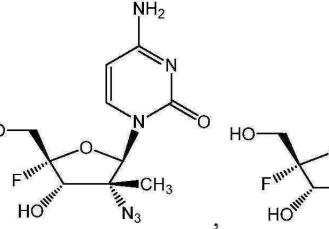
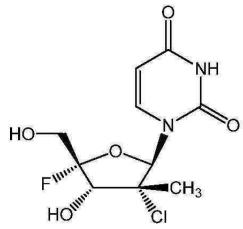
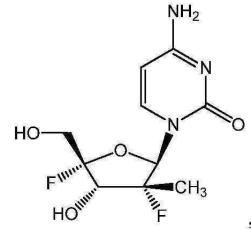
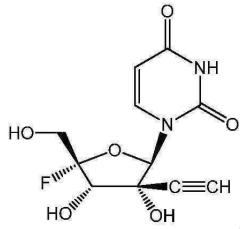
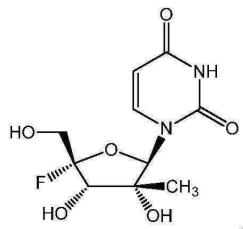
[0137] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0138]

본 단락의 일부 구현예에서, R^3 는 OH일 수 있다. 본 단락의 일부 구현예에서, R^{6C} 는 비치환 C_{1-6} 알킬, 예컨대 CH_2CH_3 일 수 있. 본 단락의 일부 구현예에서, R^{p1} 는 -0-비치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 본 단락의 일부 구현예에서, R^4 는 H일 수 있다. 본 단락의 다른 구현예에서, R^4 는 포스포로아미데이트 기일 수 있다. 본 단락의 또 다른 구현예에서, R^4 는 포스페이트 기 (예컨대 모노-, 디- 또는 트리-포스페이트)일 수 있다. 본 단락의 또 다른 구현예에서, R^4 는 티오포스포로아미데이트 기일 수 있다. 본 단락의 일부 구현예에서, R^4 는 티오포스페이트 기 (예컨대 알파-티오모노-, 알파-티오디- 또는 알파-티오프리-포스페이트)일 수 있다. 본 단락의 일부 구현예에서, R^{p1} 는 -0-에틸, -0-이소프로필 또는 -0-이소부틸일 수 있다.

[0139]

식 (I)의 화합물의 예는 하기를 포함한다:



[0140]

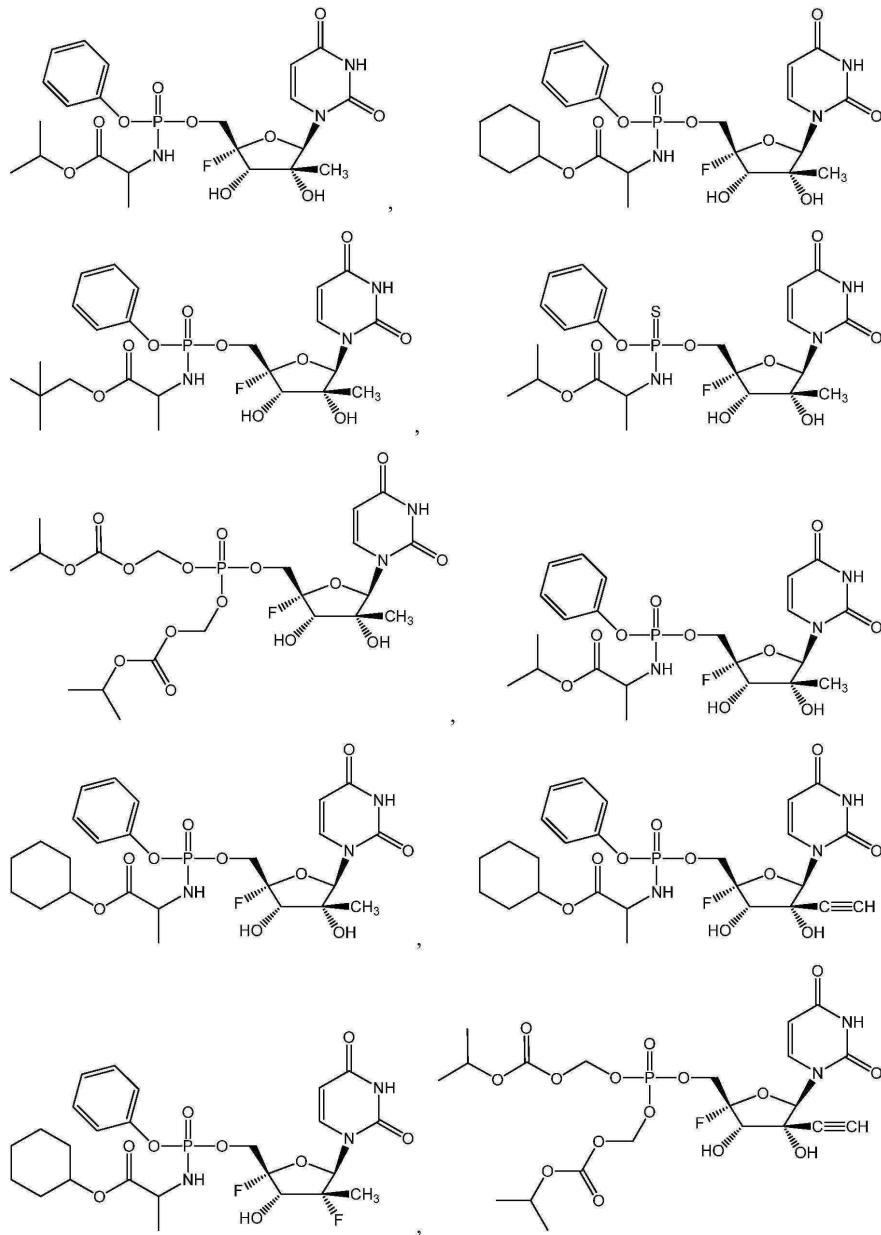
또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

및

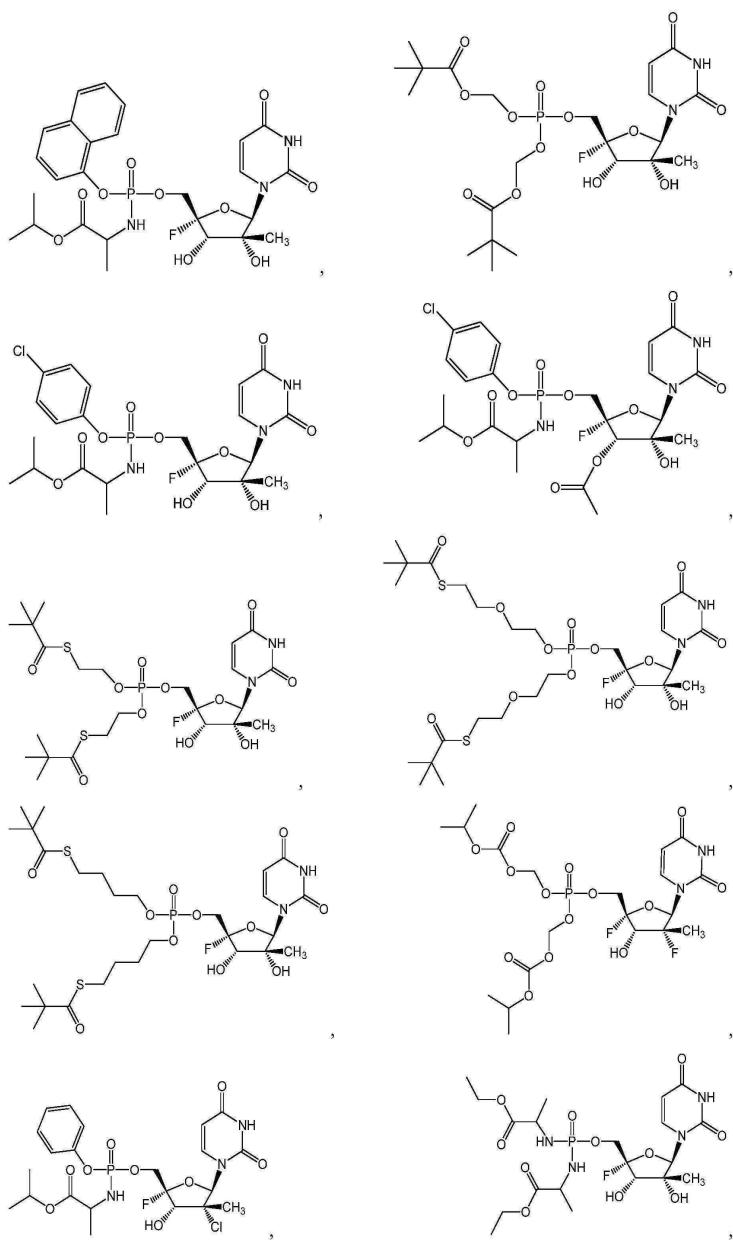
[0141]

[0142]

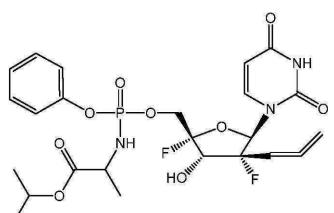
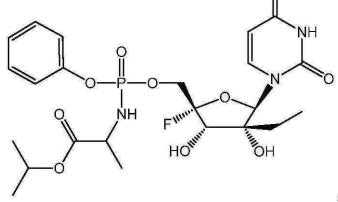
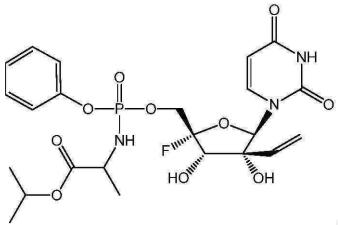
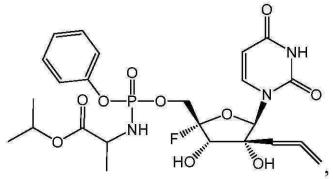
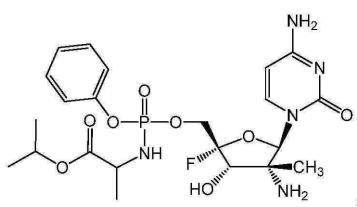
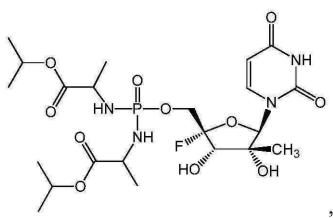
식 (I)의 화합물의 추가 예는 하기를 포함한다:



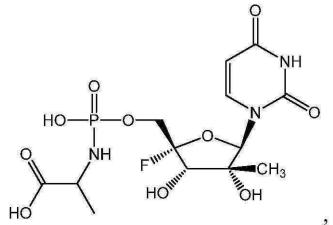
[0143]



[0144]



및

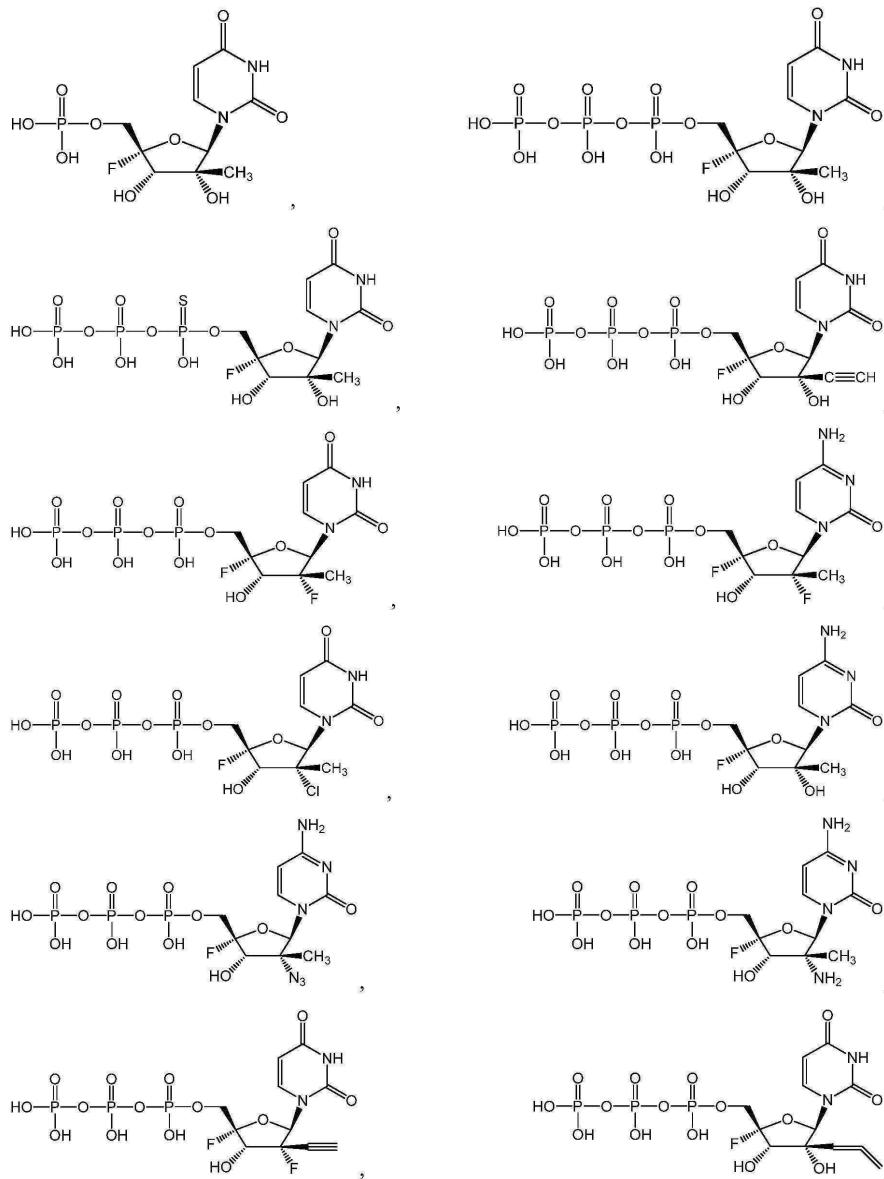


[0145]

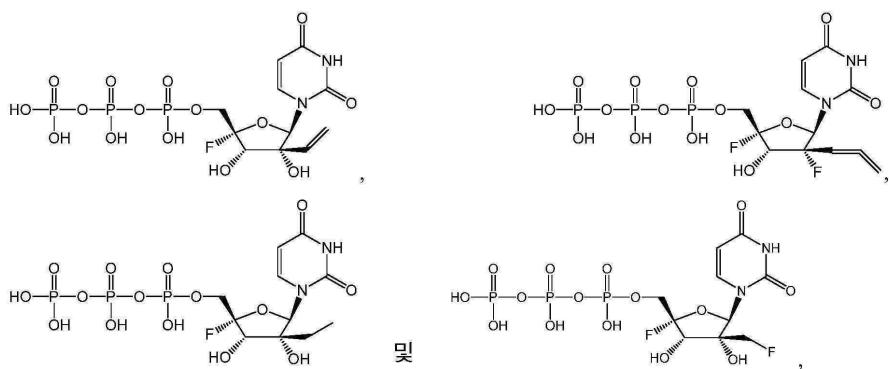
[0146] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 .

[0147]

식 (I)의 화합물의 또 추가의 예는 하기를 포함한다:



[0148]



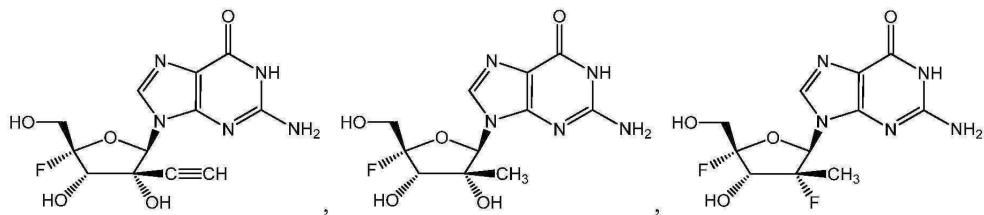
[0149]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

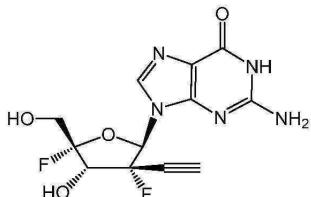
[0150]

[0151]

식 (I)의 화합물의 예는 하기를 포함한다:



[0152]

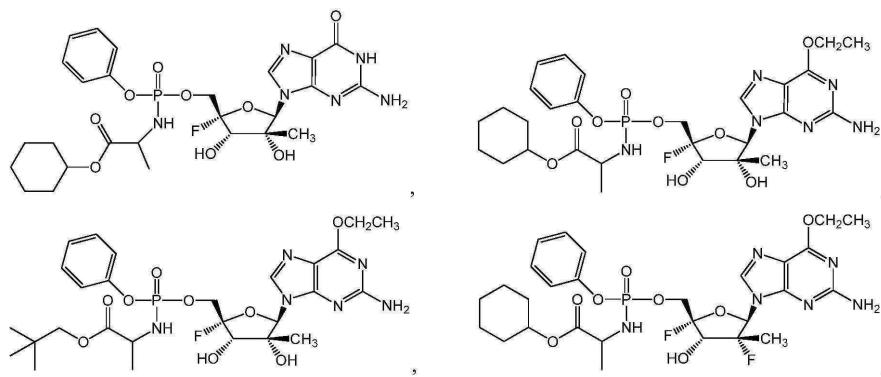


[0153]

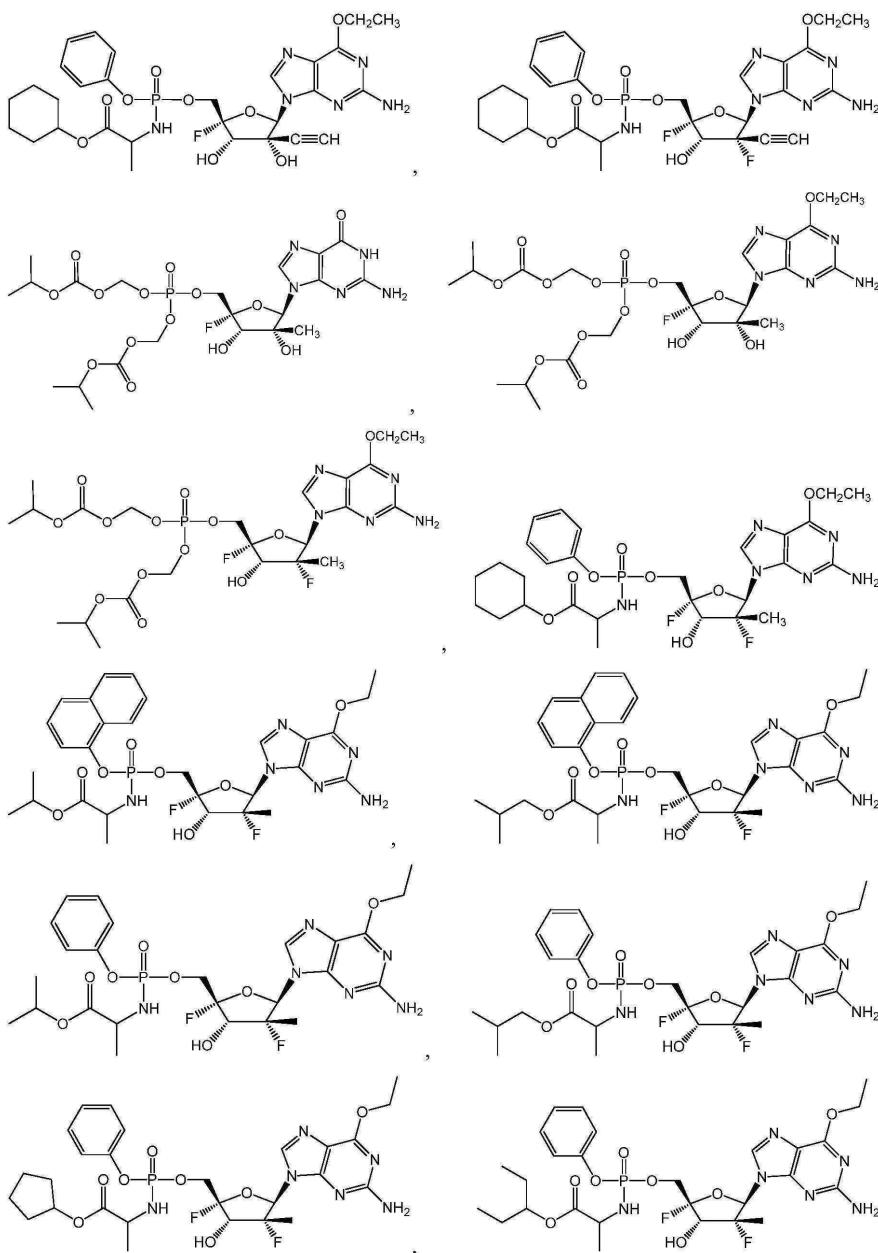
또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0154]

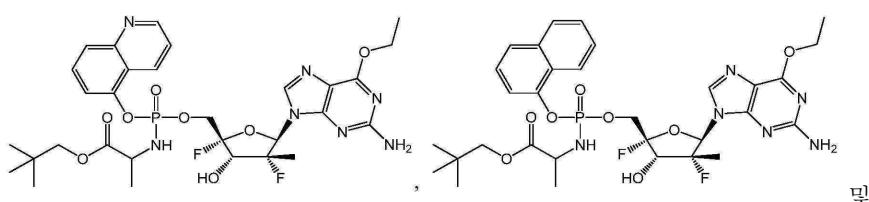
식 (I)의 화합물의 추가 예는 하기를 포함한다:



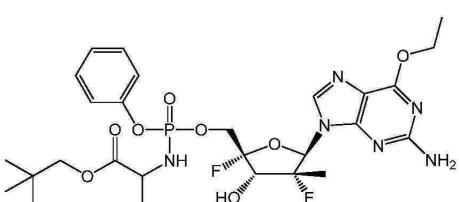
[0155]



[0156]



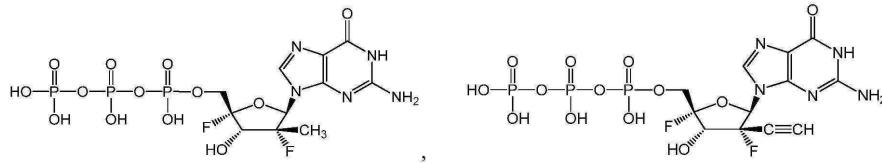
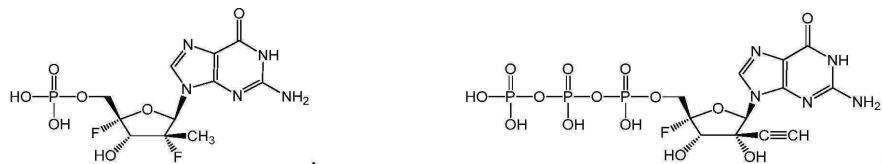
[0157]



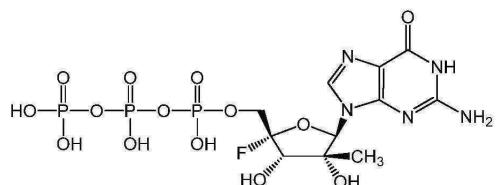
, 또는 전된 것의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0159]

식 (I)의 화합물의 추가 예는 하기를 포함한다:



[0160]

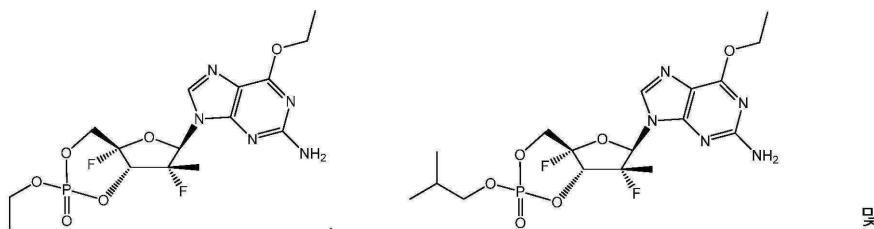


[0161]

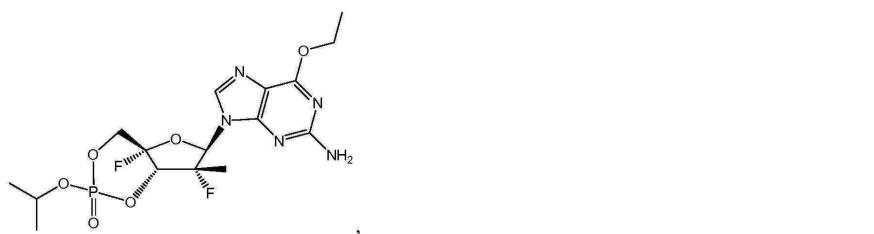
및 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0162]

식 (I)의 화합물의 추가 예는 하기를 포함한다:



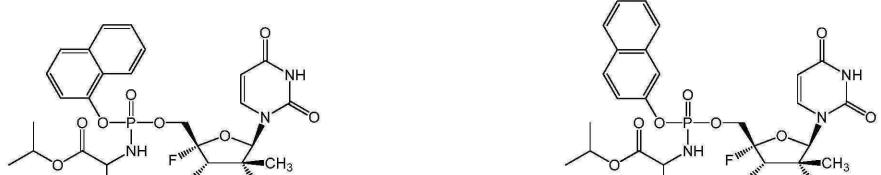
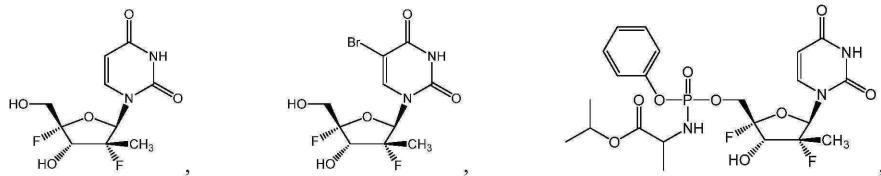
및



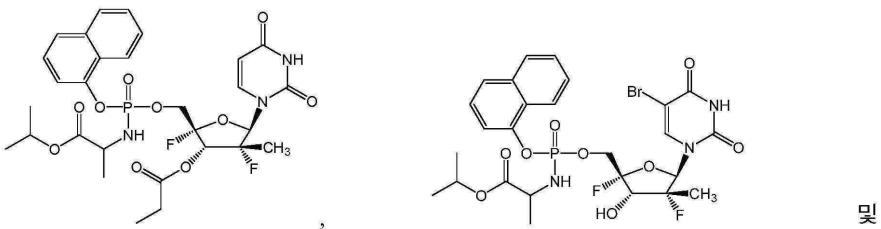
[0163]

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0165] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 하기로부터 선택될 수 없다:



[0166]

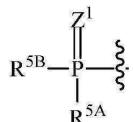


및



[0167]

[0168] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.



[0169] 본원에 기재된 바와 같이, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, R^4 를 가질 수 있고; R^{5A} 는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체이고; 그리고 R^{5B} 는 -0-임의로 치환된 아릴, -0-임의로 치환된 헤테로아릴, -0-임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 또는 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체이다. 포스페이트 또는 디오프스페이트에 대한 전하를 중성으로 만들어, 세포막의 침투는 화합물의 증가된 친지성의 결과로서 용이하게 될 수 있다. 일단 세포내로 흡수되고 취해지면, 인에 부착된 기는 에스테라제, 프로테아제 및/또는 다른 효소에 의해 쉽게 제거될 수 있다. 일부 구현예에서, 인에 부착된 기는 간단한 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 세포 내에서, 이렇게 방출된 포스페이트는 그 다음 디포스페이트 또는 활성 트리포스페이트에 대한 세포 성 효소에 의해 대사작용될 수 있다. 마찬가지로, 디오프스페이트는 알파-티오디포스페이트 또는 알파-티오트리포스페이트에 대해 대사작용될 수 있다. 더욱이, 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 화합물, 예컨대 식 (I)의 화합물에 대한 치환체의 변경은, 바람직하지 않은 효과, 예컨대 이성질체화를 감소시켜서 그와 같은 화합물의 효능을 유지하는데 도움을 줄 수 있다.

[0170]

일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염의 티오-모노포스페이트의 인산화는, 입체선택적일 수 있다. 예를 들면, 식 (I)의 화합물의 티오-모노포스페이트는 인산화되어 알파-티오디포스페이트 및/또는 알파-티오트리포스페이트 화합물을 얻을 수 있고, 이것은 5'-0-인 원자에 대해 (R) 또는 (S) 부분입체이성질체로 농축될 수 있다. 예를 들면, 알파-티오디포스페이트 및/또는 알파-티오트리포스페이트 화합물의 5'-0-인 원자에 대한 (R) 및 (S) 입체배치 중의 하나는 5'-0-인 원자에 대한 (R) 또는 (S) 입체배치 중 다른 것의 양과 비교하여 $> 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$, $\geq 95\%$ 또는 $\geq 99\%$ 의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염의 인산화는, 5'-0-인 원자에서 (R)-입체배치를 갖는

화합물을 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염의 인산화는, 5'-0-인 원자에서(S)-입체배치를 갖는 화합물을 형성할 수 있다.

[0171] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 HCV 복제의 사슬 종결자로서 작용할 수 있다. 예를 들면, 식 (I)의 화합물은 2'-탄소 위치에서 모이어티를 함유할 수 있고, 이로써 본 화합물이 HCV의 RNA 사슬에 편입되면 추가 신장은 일어나지 않는 것으로 관측된다. 예를 들면, 식 (I)의 화합물은 2'-탄소 변형을 함유할 수 있고 여기서 R¹은 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 임의로 치환된 C₂₋₆ 알키닐 및 임의로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬로부터 선택된 비-수소 기다.

[0172] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 증가된 대사성 및/또는 혈장 안정성을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 가수분해에 대한 더 많은 내성 및/또는 효소 변형에 대한 더 많은 내성이 있을 수 있다. 예를 들면, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 증가된 대사성 안정성을 가지고, 증가된 혈장 안정성을 가지고 /거나 가수분해 및/또는 구조가 동일한 화합물과 비교하지만 4'-위치에서 플루오로 대신에 수소를 갖는 것에 대해 효소 변형 및/또는 가수분해에 대해 더 많은 내성이 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 개선된 특성을 가질 수 있다. 예시적인 특성의 비제한적인 목록은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 증가된 생물학적 반감기, 증가된 생체이용률, 효력의 증가, 지속된 생체내 반응, 증가된 투여 간격, 줄어든 투여 양, 줄어든 세포독성, 질환 상태를 치료하기 위한 필요한 양의 감소, 바이러스 부하의 감소, 혈청전환에 대한 시간의 감소 (즉, 바이러스는 환자 혈청에서 검출불가능하게 된다), 증가된 지속된 바이러스 반응, 임상 결과에서 이환율 또는 사망률의 감소, 증가된 대상체 수용상태, 줄어든 간 병태 (예컨대 간 섬유증, 간경변증 및/또는 간암), 및 다른 약물치료와의 양립가능성. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 24 시간 초과의 생물학적 반감기를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 그 구조가 동일하지만 4'-위치에서 플루오로 대신에 수소를 갖는 화합물보다 더 큰 생물학적 반감기를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 현재의 치료 기준과 비교하여 더 강한 항바이러스 활성 (예를 들면, HCV 레플리콘 검정에서 더 낮은 EC₅₀)를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 미토콘드리아 RNA 중합효소의 미토콘드리아 기능을 유의미하게 억제하지 못한다. 예를 들면, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 동일한 B¹을 갖는 천연 5'-트리포스페이트 뉴클레오파이드와 비교하여 인간 미토콘드리아 RNA 중합효소에서 10% 미만으로 편입된다.

[0173] 추가로, 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물 중 티오포스포로아미데이트, 포스포로아미데이트, 티오포스포르비스 아미데이트 또는 포스포르비스아미데이트의 존재는 그것의 분해를 억제하여 화합물의 안정성을 증가시킬 수 있다. 또한, 일부 구현예에서, 티오포스포로아미데이트, 포스포로아미데이트, 티오포스포르비스아미데이트 또는 포스포르비스아미데이트의 존재는 생체내 절단에 대해 더 많은 내성이 있는 화합물을 만들 수 있고, 지속된, 확장된 효능을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 티오포스포로아미데이트, 포스포로아미데이트, 티오포스포르비스아미데이트 또는 포스포르비스아미데이트는 화합물을 더 친지질성으로 만들어서 식 (I)의 화합물에 의한 세포막의 침투를 용이하게 할 수 있다. 일부 구현예에서, 티오포스포로아미데이트, 포스포로아미데이트, 티오포스포르비스아미데이트 또는 포스포르비스아미데이트는 개선된 경구 생체이용률, 개선된 수성 안정성 및/또는 부산물-관련된 독성의 위험 감소를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 비교하기 위해, 식 (I)의 화합물은 구조가 동일하지만 4'-위치에서 플루오로 대신에 수소를 갖는 화합물과 비교될 수 있다.

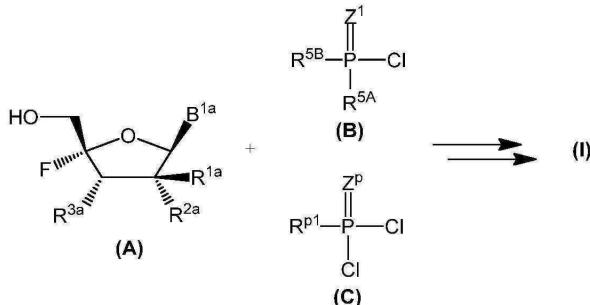
합성

[0175] 식 (I)의 화합물 및 본 명세서에서 기재된 것은 다양한 방식으로 제조될 수 있다. 식 (I)의 화합물에 대한 일반적인 합성 결로, 및 식 (I)의 화합물을 합성하기 위해 사용된 개시 물질의 일부 예는 도식 1 및 2에서 보여지고 본원에 기재되어 있다. 본원에서 보여지고 기재된 경로는 단지 설명적이고 임의의 방식으로 어떤 식으로든 청구항의 범위를 제하는 것으로 의도되지도 해석되지 않는다. 당해분야의 숙련가는 개시된 합성의 변형을 인식하고 본원의 개시내용을 기반으로 한 대체 경로를 설계할 수 있을 것이고; 모든 그와 같은 변형 및 대체 경로는 청구항의 범위 내에 있다.

[0176] 식 (I)의 화합물은 당해분야의 숙련가에게 공지된 다양한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 방법의 예는 도식 1 및 2에서 보여진다. 적합한 인 함유 전구체는 상업적으로 수득되거나 당해분야의 숙련가에게 공지된 합성 방법으로 제조될 수 있다. 인 함유 전구체의 일반적인 구조의 예는 도식 1 및 2에서 보여지고, 포스포로클로리데이

트 및 티오포스포로클로리데이트를 포함한다. 적합한 포스포로클로리데이트 및 티오포스포로클로리데이트는 상업적으로 이용가능하고/거나 합성으로 제조될 수 있다.

[0177]

도식 1

[0178]

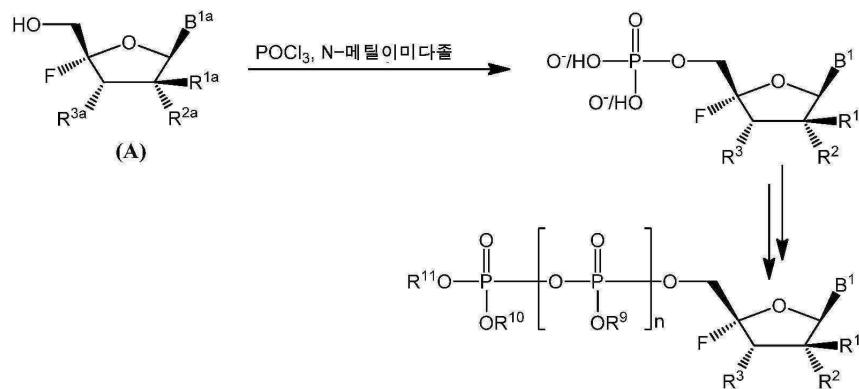
[0179]

식 (I)의 화합물을 형성하는 하나의 방법은 도식 1에서 보여진다. 도식 1에서, R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} 및 B^{1a} 는 식 (I)에 대해 본원에서 기재된 바와 같이 R^1 , R^2 , R^3 및 B^1 과 동일할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 유기 금속 시약, 예컨대 그리냐드 시약을 사용하여 식 (A)의 화합물 및 식 (B)의 화합물 또는 식 (A)의 화합물 및 식 (C)의 화합물로부터 산출될 수 있다. 적합한 그리냐드 시약은 당해분야의 숙련가에게 공지되어 있고, 비제한적 으로, 하기를 포함한다: 알킬마그네슘 클로라이드 및 알킬마그네슘 브로마이드. 다른 구현예에서, 적절한 염기가 사용되어 식 (I)의 화합물을 형성할 수 있다. 적합한 염기의 예는, 비제한적 으로, 하기를 포함한다: 아민 염기, 예컨대 알킬아민 (모노-, 디- 및 트리-알킬아민 (예를 들면, 트리에틸아민) 포함), 임의로 치환된 피리딘 (예를 들면 콜리딘) 및 임의로 치환된 이미다졸 (예를 들면, N-메틸이미다졸)).

[0180]

식 (I)의 화합물이 황인 Z^1 을 가질 때, 황은 다양한 방식으로 부가될 수 있다. 일부 구현예에서, 황은 인 함유 전구체의 일부일 수 있고, 예를 들면, 대안적으로, 인에 부착된 산소 중의 하나는 황화 시약을 사용하여 황과 교환될 수 있다. 적합한 황화제는 당해분야의 숙련가에게 공지되어 있고, 비제한적 으로, 하기를 포함한다: 원소 황, 라엔손 시약, 사이클로옥타설퍼, 3H-1,2-벤조디티올-3-온-1,1-디옥사이드 (뷰케이지 시약), 3-((N,N-디메틸 아미노메틸리텐)아미노)-3H-1,2,4-디티아졸-5-티온 (DDTT) 및 비스(3-트리에톡시실릴)프로필-테트라실파이드 (TEST).

[0181]

도식 2

[0182]

[0183]

인 함유 전구체는 뉴클레오사이드, 예를 들면, 식 (A)의 화합물에 커플링될 수 있다. 인 함유 전구체의 커플링 다음에, 임의의 이탈기는 적당한 조건, 예컨대 가수분해 하에서 절단될 수 있다. 도식 2에서, R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} 및 B^{1a} 는 식 (I)에 대해 본원에 기재된 바와 같이 R^1 , R^2 , R^3 및 B^1 과 동일할 수 있다. 추가의 인 함유 기기는 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법, 예를 들면 파이로포스페이트를 사용하여 부가될 수 있다. 원한다면, 1 이상의 염기는 각 인-함유 기의 부가 동안에 사용될 수 있다. 적합한 염기의 예는 본원에 기재되어 있다.

[0184]

본원에 기재된 바와 같이, 일부 구현예에서, R^2 및 R^3 각각은 산소 원자일 수 있고, 여기서 상기 산소 원자는 카보닐 기에 의해 함께 연결된다. $-0-C(=O)-0-$ 기는 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법을 사용하여 형성될 수 있

다. 예를 들면, R^2 및 R^3 둘 모두는 하이드록시 기인 식 (I)의 화합물은, 1,1'-카보닐디이미다졸 (CDI)으로 처리될 수 있다.

[0185] 일부 구현예에서, R^2 및/또는 R^3 은 $-OC(=O)R^{12}$ 및 $-OC(=O)R^8$, 각각일 수 있다. $-OC(=O)R^{12}$ 및 $-OC(=O)R^8$ 기는 다양한 당해분야의 숙련가에게 공지된 방법을 사용하여 2'- 및 3'-위치에서 형성될 수 있다. 예로서, R^2 및 R^3 둘 모두가 하이드록시 기인 식 (I)의 화합물은, 알킬 무수물 (예를 들면, 아세트산 무수물 및 프로피온산 무수물) 또는 알킬 산 클로라이드 (예를 들면, 아세틸클로라이드)으로 처리될 수 있다. 원한다면, 촉매는 반응을 용이하게 하기 위해 사용될 수 있다. 적합한 촉매의 예는 4-디메틸아미노프리딘 (DMAP)이다. 대안적으로, $-OC(=O)R^{12}$ 및 $-OC(=O)R^8$ 기는 알킬 산 (예를 들면 아세트산 및 프로피온산)을 카보디이미드 또는 커플링 시약의 존재에서 반응시켜 2'- 및 3'-위치에서 형성될 수 있다. 카보디이미드의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: N,N'-디사이클로헥실카보디이미드 (DCC), N,N'-디이소프로필카보디이미드 (DIC) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드 (EDC).

[0186] 부산물의 형성을 감소시키기 위해, 펜토스 고리에 부착된 기 중 하나 이상은 1 이상의 적합한 보호기로 보호될 수 있다. 예로서, R^2 및/또는 R^3 이 하이드록시 기(들)이면, 하이드록시 기(들)은 적합한 보호기, 예컨대 트리아릴메틸 및/또는 실릴 기으로 보호될 수 있다. 트리아릴메틸 기의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 트리틸, 모노메톡시트리틸 (MMTr), 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr), 4,4',4"-트리메톡시트리틸 (TMTr), 4,4',4"-트리- (벤조일옥시) 트리틸 (TBTr), 4,4',4"-트리 (4,5-디클로로프탈이미도) 트리틸 (CPTr), 4,4',4"-트리 (레볼리닐옥시) 트리틸 (TLTr), p-아니실-1-나프틸페닐메틸, 디-o-아니실-1-나프틸메틸, p-톨릴디페닐메틸, 3-(이미다졸릴메틸)-4,4'-디메톡시트리틸, 9-페닐크산텐-9-일 (Pixyl), 9-(p-메톡시페닐) 크산텐-9-일 (Mox), 4-데실옥시트리틸, 4-헥사데실옥시트리틸, 4,4'-디옥타데실트리틸, 9-(4-옥타데실옥시펜일) 크산텐-9-일, 1,1'-비스-(4-메톡시페닐)-1'-페닐메틸, 4,4',4"-트리- (tert-부틸페닐) 메틸 (TTTr) 및 4,4'-디-3,5-헥사디엔옥시트리틸. 적합한 실릴 기의 예는 본원에 기재되어 있고 트리메틸실릴 (TMS), tert-부틸디메틸실릴 (TBDMS), 트리이소프로필실릴 (TIPS), tert-부틸디페닐실릴 (TBDPS), 트리-이소-프로필실릴옥시메틸 및 [2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸. 대안적으로, R^2 및/또는 R^3 은 예를 들면 오르토에스테르, 사이클릭 아세탈 또는 사이클릭 케탈을 형성하여 단일 비카랄 또는 키랄 보호기에 의해 보호될 수 있다. 적합한 오르토에스테르는 메톡시메틸렌 아세탈, 에톡시메틸렌 아세탈, 2-옥사사이클로펜틸리덴 오르토에스테르, 디메톡시메틸렌 오르토에스테르, 1-메톡시에틸리덴 오르토에스테르, 1-에톡시에틸리덴 오르토에스테르, 메틸리덴 오르토에스테르, 프탈라이드 오르토에스테르 1,2-디메톡시에틸리덴 오르토에스테르, 및 알파-메톡시벤질리덴 오르토에스테르를 포함하고; 적합한 사이클릭 아세탈은 메틸렌 아세탈, 에틸리덴 아세탈, t-부틸메틸리덴 아세탈, 3-(벤질옥시)프로필 아세탈, 벤질리덴 아세탈, 3,4-디메톡시벤질리덴 아세탈 및 p-아세톡시벤질리덴 아세탈을 포함하고; 그리고 적합한 사이클릭 케탈은 1-t-부틸에틸리덴 케탈, 1-페닐에틸리덴 케탈, 이소프로필리덴 케탈, 사이클로펜틸리덴 케탈, 사이클로헥실리덴 케탈, 사이클로헵틸리덴 케탈 및 1-(4-메톡시페닐)에틸리덴 케탈을 포함한다.

약제학적 조성물

[0187] 본원에서 기재된 일부 구현예는 약제학적 조성물에 관한 것이고, 이 조성물은 효과적인 양의 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물), 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 단일 부분입체이성질체를 포함할 수 있다 (예를 들면, 단일 부분입체이성질체는 다른 부분입체이성질체의 총 농도와 비교하여 99% 초과의 농도에서 약제학적 조성물 내에 존재한다). 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 부분입체이성질체의 혼합물을 포함할 수 있다. 예를 들면, 약제학적 조성물은 다른 부분입체이성질체의 총 농도와 비교하여 > 50%, ≥ 60%, ≥ 70%, ≥ 80%, ≥ 90%, ≥ 95%, 또는 ≥ 98%의 하나의 부분입체이성질체의 농도를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 2 개의 부분입체이성질체의 1:1 혼합물을 포함한다.

[0189] 용어 "약제학적 조성물"은 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물과 다른 화학적 성분, 예컨대 희석제 또는 담체 와의 혼합물을 의미한다. 약제학적 조성물은 화합물의 유기체에의 투여를 용이하게 한다. 약제학적 조성물은 본화합물을 무기 또는 유기 산 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산 및 살리실산과 반응시켜서 또한 수득될 수 있다. 약제학적 조성물은 특정의 의도된 투여 경로에 일반적

으로 맞추어질 것이다. 약제학적 조성물은 인간 및/또는 수의적 적용에 적합하다.

[0190] 용어 "생리적으로 허용가능한"이란, 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 없애지 않는 담체, 희석제 또는 부형제를 의미한다.

[0191] 본원에서 사용된 바와 같이, "담체"는 화합물의 세포 또는 조직에의 편입을 용이하게 하는 화합물을 의미한다. 예를 들면, 비제한적으로, 디메틸 셀록사이드 (DMSO)는 많은 유기 화합물의 대상체의 세포 또는 조직에의 흡수를 용이하게 하는 통상적으로 이용된 담체이다.

[0192] 본원에서 사용된 바와 같이, "희석제"는 약리적 활성은 없지만 약제학적으로 필요하거나 바람직할 수 있는 약제학적 조성물 중 성분을 의미한다. 예를 들면, 희석제는, 그것의 질량이 제조 및/또는 투여에 대해서는 너무 작아서 강력한 약물의 별크를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 또한 주사, 섭취 또는 흡입으로 투여될 약물의 용해를 위한 액체일 수 있다. 당해기술에서 희석제의 공통의 형태는 완충된 수용액 예컨대, 비제한적으로, 인간 혈액의 조성을 모방하는 포스페이트 완충된 염수이다.

[0193] 본원에서 사용된 바와 같이, "부형제"는 별크, 일관성, 안정성, 결합 능력, 윤활, 봉해 능력 등을 비제한적으로 조성물에 제공하기 위해 약제학적 조성물에 부가되는 불활성 물질이다. "희석제"는 부형제의 형태이다.

[0194] 본원에서 기재된 약제학적 조성물은 인간 환자 자체에게, 또는 병용 요법에서와 같이 다른 활성 성분, 또는 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합과 혼합된 약제학적 조성물을 내에서 투여될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다. 본원에서 기재된 화합물의 제형 및 투여에 대한 기술은 당해분야의 숙련가에게 공지되어 있다.

[0195] 본원에서 개시된 약제학적 조성물은, 예를 들면, 종래의 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 분말화, 애밀전화, 캡슐화, 엔트랩핑 또는 정제화 과정에 의해 자체 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 추가로, 활성 성분은 그것의 의도된 목적을 달성하는데 효과적인 양으로 함유된다. 본원에서 개시된 약제학적 조합에서 사용된 많은 화합물은 약제학적으로 양립가능한 반대이온이 염으로서 제공될 수 있다.

[0196] 화합물을 투여하는 다중 기술은 당해기술에서 존재하고, 그 기술은 근육내, 피하, 정맥내, 수질내 주사, 척추강내, 직접적인 뇌실내, 부강내, 비강내 및 안구내 주사를 포함하여 경구, 직장, 국소, 에어로졸, 주사 및 비경구 전달을 비제한적으로 포함한다.

[0197] 당업자는, 예를 들면, 종종 데포 또는 지속 방출 제형에서 감염된 면적으로 화합물의 직접적인 주사를 통해 전신 방식보다는 국소적으로 화합물을 또한 투여할 수 있다. 더욱이, 당업자는 표적화된 약물 전달 시스템에서, 예를 들면, 조직-특이적 항체로 코팅된 리포좀에서 화합물을 투여할 수 있다. 리포좀은 기관에 대해 표적화되거나 그것에 의해 선택적으로 취해질 것이다.

[0198] 본 조성물은, 원한다면, 활성 성분을 함유하는 1 이상의 단위 복용 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 분배기 장치에서 제공될 수 있다. 팩은 예를 들면 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 팩 또는 분배기 장치는 투여 설명을 동반할 수 있다. 팩 또는 분배기는 의약품의 제조, 사용, 또는 판매를 제어하는 정부 기관에 의해 규정된 형태로 용기와 연관된 통지를 또한 동반할 수 있고, 그 통지는 인간 또는 수의적 투여 약물의 형성 기관에 의한 승인을 반영한다. 그와 같은 통지는, 예를 들면, 처방 약물에 대한 U.S. 식품의약품안전청에 의해 승인된 라벨링, 또는 승인된 제품내 삽입물일 수 있다. 양립가능한 약제학적 담체로 제형화된 본원에서 기재된 화합물을 포함할 수 있는 조성물은 또한, 제조되고, 적절한 용기에서 넣어지고, 명시된 형태의 치료를 위해 라벨링될 수 있다.

사용 방법

[0200] 본원에서 개시된 일부 구현예는 질환 또는 병태를 치료 및/또는 개선하는 방법이 관한 것이고, 이 방법은 대상체에게 효과적인 양의 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 예컨대 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에서 기재된 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 개시된 다른 구현예는 질환 또는 병태를 치료 및/또는 개선하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 질환 또는 병태를 앓고 있는 것으로 확인된 대상체에게 효과적인 양의 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 예컨대 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에서 기재된 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0201] 본원에서 개시된 일부 구현예는 HCV 감염을 개선 또는 치료하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 HCV 감염을 앓

고 있는 것으로 확인된 대상체에게 효과적인 양의 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물), 또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 기재된 다른 구현예는 HCV 감염을 개선 및/또는 치료하기 위한 약제의 제조에서, 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 본원에서 기재된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하는 것에 관한 것이고, 이 사용은 HCV 감염을 앓고 있는 것으로 확인된 대상체에게 효과적인 양의 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 기재된 또 다른 구현예는 HCV 감염을 앓고 있는 것으로 확인된 대상체에게 효과적인 양의 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물을 투여하여 HCV 감염을 개선 및/또는 치료하기 위해 사용될 수 있는, 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 본원에서 기재된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0202] 본원에서 개시된 일부 구현예는 HCV 감염을 개선 및/또는 치료하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 C형 간염 바이러스가 감염된 세포를 효과적인 양의 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 본원에서 기재된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 기재된 다른 구현예는 HCV 감염을 개선 및/또는 치료하기 위한 약제의 제조에서 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 본원에서 기재된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하는 것에 관한 것이고, 이 사용은 C형 간염 바이러스가 감염된 세포를 효과적인 양의 상기 화합물(들)과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 기재된 또 다른 구현예는 C형 간염 바이러스가 감염된 세포를 효과적인 양의 상기 화합물(들)과 접촉시켜서 HCV 감염을 개선 및/또는 치료하기 위해 사용될 수 있는, 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 본원에서 기재된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0203] 본원에서 개시된 일부 구현예는 C형 간염 바이러스의 복제를 억제하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 C형 간염 바이러스가 감염된 세포를 효과적인 양의 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 본원에서 기재된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 기재된 다른 구현예는 C형 간염 바이러스의 복제를 억제하는 약제의 제조에서, 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 본원에서 기재된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하는 것에 관한 것이고, 이 사용은 C형 간염 바이러스가 감염된 세포를 효과적인 양의 상기 화합물(들)과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 기재된 또 다른 구현예는 C형 간염 바이러스가 감염된 세포를 효과적인 양의 상기 화합물(들)과 접촉시켜서 C형 간염 바이러스의 복제를 억제하기 위해 사용될 수 있는, 본원에서 기재된 화합물, 또는 본원에서 기재된 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0204] 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적 허용가능한 염일 수 있고, 여기서 R⁴는 수소이다. 다른 구현예에서, 본 화합물은 식 (I)의 화합물 (여기서 식 (I)의 화합물은 모노, 디, 또는 트리포스페이트임), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 화합물은 식 (I)의 화합물 (여기서 식 (I)의 화합물은 티오모노포스페이트, 알파-티오디포스페이트, 또는 알파-티오프리포스페이트임), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 화합물은 식 (I)의 화합물 (여기서 식 (I)의 화합물은 포스포로아미데이트 또는 포스포르비스아미데이트임), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 화합물은 식 (I)의 화합물 (여기서 식 (I)의 화합물은 티오포스포로아미데이트 또는 티오포스포르비스아미데이트임), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 바이러스성 감염 (예를 들면, HCV 감염)을 개선 및/또는 치료하고/거나 바이러스 (예컨대 HCV 바이러스)의 복제를 억제하기 위해 사용될 수 있는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적 허용가능한 염은 단락 [0090]-[0138]에서 기재된 구현예 중 임의의 것에서 제공된 구현예 중 임의의 것일 수 있다.

[0205] HCV는 플라비비리다에 패밀리 중 외피보유한 양성 가닥 RNA 바이러스이다. HCV의 다양한 비구조적 단백질, 예컨대 NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B이 있다. NS5B는 HCV RNA의 복제와 연루된 RNA-의존적 RNA 중합효소인 것으로 믿는다.

[0206] 본원에서 기재된 일부 구현예는 NS5B 중합효소 활성을 억제하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 C형 간염 바이러스로 감염된 세포를 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 기재된 일부 구현예는 NS5B 중합효소 활성을 억제하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 C형 간염 바이러스로 감염된 대상체에게 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한

염은, RNA 의존적 RNA 중합효소를 억제할 수 있고, 따라서, HCV RNA의 복제를 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, HCV 중합효소 (예를 들면, NS5B 중합효소)를 억제할 수 있다.

[0207] 본원에서 기재된 일부 구현예는 하기 언급된 간 병태 중 하나 이상을 앓고 있는 대상체에서 간 섬유증, 간경변증 및 간암으로부터 선택된 병태를 치료하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 상기 대상체에게 효과적인 양의 본원에서 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적 허용가능한 염)를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 여기서 상기 간 병태는 HCV 감염에 의해 야기된다. 본원에서 기재된 일부 구현예는 HCV 감염이 있는 대상체에서 간 기능을 증가시키는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 상기 대상체에게 효과적인 양의 본원에서 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적 허용가능한 염)을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 대상체에게 효과적인 양의 본원에서 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적 허용가능한 염)을 투여하여 HCV 감염이 있는 상기 대상체에서 추가의 바이러스-야기된 간 손상을 감소 또는 제거하는 방법이 또한 고려된다. 일부 구현예에서, 이 방법은 간 질환의 진행을 느리게 하거나 멈추는 것을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 질환의 과정은 역전될 수 있고, 간 기능의 정체 또는 개선이 고려된다. 일부 구현예에서, 간 섬유증, 간경변증 및/또는 간암은 치료될 수 있고; 간 기능은 증가될 수 있고; 바이러스-야기된 간 손상은 감소 또는 제거될 수 있고; 간 질환의 진행은 느려지거나 멈출 수 있고; 간 질환의 과정은 역전되고/되거나 간 기능은 C형 간염 바이러스로 감염된 세포를 효과적인 양의 본원에서 기재된 화합물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염)과 접촉시켜 개선 또는 유지될 수 있다.

[0208] 다양한 유전자형의 HCV, 및 각 유전자형의 다양한 하위유형이 있다. 예를 들면, 현재는 11 (1 내지 11로 넘버링됨) 개의 주요 유전자형의 HCV가 있는 것으로 공지되어 있지만, 기타는 6 개의 주요 유전자형으로서 유전자형을 분류했다. 각각의 이들 유전자형은 하위유형 (1a-1c; 2a-2c; 3a-3b; 4a-4e; 5a; 6a; 7a- 7b; 8a-8b; 9a; 10a; 그리고 11a)으로 추가로 세분된다. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적 허용가능한 염, 또는 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 적어도 하나의 유전자형의 HCV를 치료하는데 효과적일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 화합물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적 허용가능한 염)은 모든 11 개의 유전자형의 HCV를 치료하는데 효과적일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 화합물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적 허용가능한 염)은 3 또는 그 초과, 5 또는 그 초과, 7 또는 그 초과, 또는 9 또는 그 초과개의 유전자형의 HCV를 치료하는데 효과적일 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적 허용가능한 염은 치료 기준보다 다수의 HCV 유전자형에 대항하여 더 효과적일 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적 허용가능한 염은, 치료 기준보다 특정한 HCV 유전자형 (예컨대 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 및/또는 6)에 대항하여 더 효과적일 수 있다.

[0209] HCV 감염을 치료하는 방법의 유효성을 결정하기 위한 다양한 인디케이터(indicator)는 당해분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 적합한 인디케이터의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 바이러스 부하의 감소, 바이러스 복제의 감소, 혈청전환에 대한 시간의 감소 (환자 혈청에서 검출불가능한 바이러스), 요법에 대한 지속된 바이러스 반응의 속도 증가, 임상 결과에서 이환율 또는 사망률의 감소, 간 기능 저하 속도의 감소; 간 기능의 정체; 간 기능의 개선; 알라닌 아미노기전달효소, 아스파르테이트 아미노기전달효소, 총 빌리루빈, 접합된 빌리루빈, 감마 글루타밀 트랜스펩티다아제를 포함하는, 간 기능이상의 1 이상의 마커의 감소 및/또는 질환 반응의 다른 인디케이터. 유사하게, 효과적인 양의 본원에서 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물 (예를 들면, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적 허용가능한 염)에 의한 성공적인 요법은 HCV 감염된 대상체에서 간염의 발생 정도를 감소시킬 수 있다.

[0210] 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, HCV 바이러스 역기를 하기 예에 대한 검출불가능한 수준으로 감소시키는데 효과적인 양이다: 약 100 내지 약 500, 내지 약 50 내지 약 100, 내지 약 10 내지 약 50, 또는 내지 약 15 내지 약 25 국제 단위/mL 혈청. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여 전에 HCV 바이러스 부하와 비교된 HCV 바이러스 부하를 감소시키는데 효과적인 양이다. 예를 들면, 여기서 상기 HCV 바이러스 부하는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여 전에, 그리고 또 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염에 의한 치료 요법의 완료 후 (예를 들면, 완료 1 개월 후에) 측정된다. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, HCV 바이러스 부하를 약 25 미만의 국제 단위/mL 혈청으로 감소시키는데 효과적

인 양일 수 있다. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, a 상기 대상체의 혈청 중 HCV 바이러스 역가의 감소를, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여 전의 바이러스 부하와 비교하여 약 1.5-로그 내지 약 2.5-로그 감소, 약 3-로그 내지 약 4-로그 감소, 또는 약 5-로그 감소 초과의 범위로 달성하는데 효과적인 양이다. 예를 들면, HCV 바이러스 부하는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여 전에 그리고 또 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염에 의한 치료 요법의 완료 후 (예를 들면, 완료 1 개월 후) 측정될 수 있다.

[0211] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 치료 요법의 완료 후 (예를 들면, 완료 1 개월 후에) 결정된 바와 같이, 대상체의 전치료 수준에 대해 C형 간염 바이러스의 복제에서 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100-배 또는 그 초과 감소를 야기할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 약 2 내지 약 5 배, 약 10 내지 약 20 배, 약 15 내지 약 40 배, 또는 약 50 내지 약 100 배의 범위에서 전치료 수준에 대해 C형 간염 바이러스의 복제의 감소를 야기할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 치료 기준에 따라 투여된 리바비린과 함께 폐길화된 인터페론에 의해 달성된 C형 간염 바이러스 감소와 비교하여 C형 간염 바이러스 복제의 1 내지 1.5 로그, 1.5 로그 내지 2 로그, 2 로그 내지 2.5 로그, 2.5 내지 3 로그, 3 로그 내지 3.5 로그 또는 3.5 내지 4 로그 초과의 C형 간염 바이러스 복제의 감소를 야기할 수 있거나, 리바비린 및 폐길화된 인터페론에 의한 치료 기준 요법의 6 개월 후에 달성된 감소와 비교하여 더 짧은 기간 내에, 예를 들면, 1 개월, 2 개월, 또는 3 개월 내에 치료 기준 요법과 동일한 감소를 달성할 수 있다.

[0212] 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 지속된 바이러스 반응을 달성하는데 효과적이고, 예를 들면, 비-검출가능한 또는 실질적으로 비-검출가능한 HCV RNA (예를 들면, 약 500 미만, 약 200 미만, 약 100 미만, 약 25 미만, 또는 약 15 미만의 국제 단위 / 밀리리터 혈청)가 요법의 중단 다음에 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 또는 적어도 약 6 개월의 기간 동안 대상체의 혈청에서 발견되는 양이다.

[0213] 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 미처리된 대상체, 또는 위약-치료된 대상체에서 마커의 수준과 비교하여 간 섬유증의 마커의 수준을 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 80%, 또는 그 초과 까지 감소시킬 수 있다. 혈청 마커를 측정하는 방법은 당해분야의 숙련가에게 공지되어 있고 주어진 혈청 마커에 대해 특이적인 항체를 사용하는 면역학적-기반 방법, 예를 들면, 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA), 방사선 면역검정, 등을 포함한다. 마커의 예의 비제한적인 목록은 공지된 방법을 사용하여 혈청 알라닌 아미노기전달효소 (ALT), 아스파르테이트 아미노기전달효소 (AST), 알칼리성 포스파타제 (ALP), 감마-글루타밀 트랜스펩티다아제 (GGT) 및 총 빌리루빈 (TBIL)의 수준을 측정하는 것을 포함한다. 일반적으로, 약 45 IU/L (국제 단위/리터) 미만의 ALT 수준, 10-34 IU/L 범위의 AST, 44-147 IU/L 범위의 ALP, 0-51 IU/L 범위의 GGT, 0.3-1.9 mg/dL 범위의 TBIL은 정상으로 간주된다. 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, ALT, AST, ALP, GGT 및/또는 TBIL 수준을 정상 수준이라고 간주된 수준으로 감소시키는데 효과적인 양일 수 있다.

[0214] HCV 감염으로 임상적으로 진단된 대상체는 "미접촉" 대상체 (예를 들면, HCV에 대해 이전에 치료되지 않은 대상체, 특히 IFN-알파-기반 및/또는 리바비린-기반 요법을 이전에 수용하지 않은 대상체) 및 HCV에 대해 전치료를 실패한 개체 ("치료 실패" 대상체)를 포함한다. 치료 실패 대상체는 "비-반응군" (즉, HCV 역자가 HCV에 대한 이전의 치료에 의해 유의미하게 또는 충분히 감소되지 않은 대상체 (≤ 0.5 로그(log) IU/mL), 예를 들면, 이전의 IFN-알파 단일요법, 이전의 IFN-알파 및 리바비린 병용 요법, 또는 이전의 폐길화된 IFN-알파 및 리바비린 병용 요법); 그리고 "재발자" (즉, HCV에 대해 이전에 치료되었던 대상체, 예를 들면, 이전의 IFN-알파 단일요법, 이전의 IFN-알파 및 리바비린 병용 요법, 또는 이전의 폐길화된 IFN-알파 및 리바비린 병용 요법을 수용한 대상체, 대상체의 HCV 역가는 줄어들고 차후에 증가된다)를 포함한다.

[0215] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, HCV를 앓고 있는 치료 실패 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, HCV를 앓고 있는 비-반응군 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, HCV를 앓고 있는 재발된 대상체에게 투여될 수 있다.

[0216] 일정 기간 후, 감염원은 1 이상의 치료제에 대한 저항성을 발달시킬 수 있다. 용어 "저항성"은, 본원에서 사용

된 바와 같이 치료제(들)에 대한 지연된, 줄어든 및/또는 무 반응을 보여주는 바이러스 균주를 의미한다. 예를 들면, 항바이러스제에 의한 치료 후, 내성 바이러스로 감염된 대상체의 바이러스 부하는 비-내성 균주로 감염된 대상체에 의해 나타낸 바이러스 부하 감소의 양과 비교하여 더 낮은 정도로 감소될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 1 이상의 상이한 항-HCV 제제 (예를 들면, 종래의 치료 기준에서 사용된 제제)에 대해 내성이 있는 HCV 균주로 감염된 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 내성 HCV 균주의 발달은, 다른 HCV 약물 (예컨대 종래의 치료 기준에서 사용된 제제)에 대해 내성이 있는 HCV 균주의 발달과 비교하여 대상체가 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 치료될 때 지연된다.

[0217] 일부 구현예에서, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 다른 항-HCV 약물치료가 사용금지된 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들면, 리바비린과 함께 한 폐길화된 인터페론 알파의 투여는 이상혈색소증 (예를 들면, 종증성 지중해 빈혈, 경상-세포 빈혈)이 있는 대상체 및 현재의 요법의 혈액 부작용의 위험이 있는 다른 대상체에서 사용금지된다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 인터페론 및/또는 리바비린에 대해 과민성인 대상체에게 제공될 수 있다.

[0218] HCV에 대해 치료될 일부 대상체는 바이러스 부하 리바운드(viral load rebound)를 경험한다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "바이러스 부하 리바운드"는 치료 종료 전에 최하점(nadir) 위로 바이러스 부하의 지속된 ≥ 0.5 로그 IU/mL 증가를 나타내며, 여기서 최하점은 기준선으로부터 ≥ 0.5 로그 IU/mL 감소이다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 바이러스 부하 리바운드를 경험한 대상체에게 투여될 수 있거나, 상기 대상체를 치료하는데 사용될 때 그와 같은 바이러스 부하 리바운드를 방지할 수 있다.

[0219] HCV 치료용 치료 기준(standard)은 몇몇의 부작용 (유해 사례)과 연관된다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 치료 기준에 따라서 리바비린 및 폐길화된 인터페론으로 치료될 HCV 환자에서 관측될 수 있는 부작용의 수 및/또는 중증도를 감소시킬 수 있다. 부작용의 예는, 이에 제한되지 않지만, 열병, 권태감, 빈맥, 오한, 두통, 관절통, 근육통, 피로, 무관심, 식욕 상실, 메스꺼움, 구토, 인지 변화, 무력증, 졸음, 독창력 부족, 자극감수성, 혼란, 우울증, 심각한 우울증, 자살 생각, 빈혈, 저 백혈구 수치, 및 머리술 빠짐을 포함한다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 1 이상의 다른 HCV 제제 (예를 들면, 종래의 치료 기준에서 사용된 제제)와 연관된 1 이상의 역효과 또는 부작용으로 인해 HCV 요법이 중단되었던 대상체에게 제공될 수 있다.

[0220] 표 1은 치료 기준과 비교하여 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하여 수득된 백분율 개선의 일부 구현예를 제공한다. 그 예는 하기를 포함한다: 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 치료 기준을 수용한 비-반응군의 백분율보다 10% 적은 비-반응군의 백분율을 초래하고; 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 치료 기준을 수용한 대상체에 의해 경험된 부작용의 수와 비교하여 약 10% 내지 약 30% 미만의 범위의 부작용 수를 초래하고; 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 치료 기준을 수용한 대상체에 의해 경험된 동일한 부작용의 중증도와 비교하여 25% 더 적은 부작용 (예컨대 본 명세서에서 기재된 것 중 하나)의 중증도를 초래한다. 부작용의 중증도를 정량하는 방법은 당해분야의 숙련가에게 공지되어 있다.

표 1

비-반응군의 백분율	재발자의 백분율	내성의 백분율	바이러스 부하 리바운드의 백분율	부작용의 수	부작용의 중증도
10% 미만					
25% 미만					
40% 미만					
50% 미만					
60% 미만					
70% 미만					
80% 미만					
90% 미만					
약 10% 내지 약 30% 미만					
약 20% 내지 약 50% 미만					

약 30% 내지 약 70% 미만					
약 20% 내지 약 80% 미만					

- [0222] 본원에서 사용된 바와 같이, "대상체"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 동물을 나타낸다. "동물"은 냉혈 및 온혈 척추동물 및 무척추동물 예컨대 어류, 갑각류, 과충류 및, 특히, 포유동물을 포함한다. "포유동물"은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 마우스, 랫트, 토끼, 기니아 피그, 개, 고양이, 양, 염소, 소, 말, 영장류, 예컨대 원숭이, 침팬지, 및 유인원, 및, 특히, 인간. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다.
- [0223] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어들 "치료하는", "치료", "치료제" 또는 "요법"은 반드시 질환 또는 병태의 평균 총 치료 또는 폐지를 의미하는 것은 아니다. 질환 또는 병태의 임의의 원하지 않는 징후 또는 증상의 임의의 정도로의 임의의 완화가 고려되는 치료 및/또는 요법일 수 있다. 더욱이, 치료는 환자의 전체 웰빙 감정 또는 외형을 악화시킬 수 있는 행위를 포함할 수 있다.
- [0224] 용어들 "치료적으로 효과적인 양" 및 "효과적인 양"은 명시된 생물학적 또는 약효 반응을 유도하는 활성화합물, 또는 약제의 양을 지시하는데 사용된다. 예를 들면, 화합물의 효과적인 양은 질환의 증상을 예방하거나, 완화하거나 개선시키거나, 또는 치료될 대상체의 생존을 연장시키는데 필요한 양일 수 있다. 이 반응은 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서 일어날 수 있으며 치료될 질환의 징후 또는 증상의 완화를 포함한다. 효과적인 양의 결정은 본원에 제공된 개시내용을 고려하여 익히 당해분야의 숙련가의 능력 내에 있다. 1회 용량으로 요구되는 본원에서 개시된 화합물의 효과적인 양은 투여 경로, 인간을 포함하는 치료될 동물의 유형, 및 고려중인 특정 동물의 신체적 특성에 의존적일 것이다. 용량은 원하는 효과가 달성되도록 맞추어질 수 있지만, 체중, 식이, 동시 약물치료 및 의료 분야에 숙련가가 인식할 다른 인자와 같은 인자에 의존적일 것이다.
- [0225] 당해분야의 숙련가에게 쉽게 분명할 바와 같이, 투여되는 유용한 생체내 복용량 및 특정한 투여 방식은 연령, 체중, 고통의 중증도, 및 치료되는 포유동물 종, 이용된 특정한 화합물, 이를 화합물이 이용되는 특정 용도에 따라 가변적일 것이다. 원하는 결과를 달성하는데 필요한 복용량 수준인 효과적인 복용량 수준의 결정은 일상적인 방법, 예를 들면, 인간 임상 시험 및 시험관내 연구를 사용하여 당해분야의 숙련가에 의해 달성될 수 있다.
- [0226] 복용량은 원하는 효과 및 치료 징후에 따라서 광범위한 범위일 수 있다. 대안적으로 복용량은, 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이, 환자의 체표면적을 기반으로 하고 이로 계산될 수 있다. 정확한 복용량이 약물별(drug-by-drug) 기준으로 결정될지라도, 대개의 경우, 복용량에 대한 몇몇 일반화가 이루어질 수 있다. 성인 인간 환자에 대한 1일 복용량 요법은, 예를 들면, 0.01 mg 내지 3000 mg의 각 활성 성분, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 예를 들면 5 내지 200 mg의 각 활성 성분의 경구 용량일 수 있다. 복용량은, 상기 대상체에 의해 필요할 때, 1일 이상 동안 단 1회 또는 일련의 2회 이상 주어질 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 연속적 요법의 기간 동안, 예를 들면 1주 이상 동안, 또는 몇개월 또는 몇년 동안 투여될 것이다. 일부 구현예에서, 식(I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 치료 기준 내의 제제의 투여 빈도와 비교하여 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 식(I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 1일 1회 투여될 수 있다. 예를 들면, 식(I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 HCV 감염을 겪고 있는 대상체에게 1일 1회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 식(I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염에 의한 치료 레짐(regime)의 총 시간은 치료 기준에 의한 치료 레짐의 총 시간과 비교하여 덜 걸릴 수 있다.
- [0227] 화합물에 대한 인간 복용량이 적어도 일부 병태에 대해 확립된 경우에는, 그것과 동일한 복용량, 또는 확립된 인간 복용량의 약 0.1% 내지 500%, 더 바람직하게는 약 25% 내지 250%인 복용량이 사용될 수 있다. 인간 복용량이 확립된 경우에, 새로-발견된 약제학적 조성물에 대한 경우에서와 같이, 적합한 인간 복용량은, 동물에서 독성 연구 및 효능 연구에 의해 자격이 갖춰졌다면, ED₅₀ 또는 ID₅₀ 값, 또는 시험관내 또는 생체내 연구로부터 유도된 다른 적절한 값으로부터 추론될 수 있다.
- [0228] 약제학적으로 허용가능한 염을 투여할 경우에, 복용량은 유리 염기로서 계산될 수 있다. 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이, 특정 상황에서, 특히 공격적 질환 또는 감염을 효과적으로 및 공격적으로 치료하기 위하여 본원에서 개시된 화합물을, 상기-언급된, 바람직한 복용량 범위를 초과하거나 훨씬 초과하는 양으로 투여하는 것이 필요할 수 있다.
- [0229] 복용량 및 간격은 조절 효과 또는 최소 효과 농도 (MEC)를 유지하는데 충분한 활성 모이어티의 혈장 수준을 제

공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. MEC는 각 화합물에 대해 가변적일 것이지만 시험관내 데이터로부터 추정될 수 있다. MEC를 달성하는데 필요한 복용량은 개별적인 특성 및 투여 경로에 의존적일 것이다. 그러나, HPLC 검정 또는 생물검정은 혈장 농도를 결정하는데 사용될 수 있다. 복용 간격도 또한 MEC 값을 사용하여 결정될 수 있다. 조성물은 당시의 10 내지 90% 동안, 바람직하게는 30 내지 90% 및 가장 바람직하게는 50 내지 90% 동안 혈장 수준을 MEC 초과로 유지하는 요법을 사용하여 투여되어야 한다. 국소 투여 또는 선택적 섭취의 경우에, 약물의 효과적인 국소 농도는 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있다.

[0230] 주치의는 독성 또는 기관 기능이상으로 인해 투여를 종료하거나 조절하는 방식 및 시간을 알 것임이 주지되어야 한다. 반대로, 주치의는 또한, 임상 반응이 적절하지 않다면 치료를 더 높은 수준으로 조절하는 것을 알 것이다 (독성 배제). 흥미로운 장애의 관리에서 투여된 용량의 규모는 치료되는 병태의 중증도 및 투여 경로에 따라 가변적일 것이다. 병태의 중증도는, 예를 들면, 표준 예후 평가 방법에 의해 부분적으로 평가될 수 있다. 게다가, 용량 및 아마 투여 빈도도 또한 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라서 가변적일 것이다. 상기 논의된 것과 비교할만한 프로그램이 수의학에서 사용될 수 있다.

[0231] 본원에서 개시된 화합물은 공지된 방법을 사용하여 효능 및 독성에 대해 평가될 수 있다. 예를 들면, 특정 화학적 모이어티를 공유하는, 특정한 화합물, 또는 상기 화합물의 서브셋의 독성학은, 세포주, 예컨대 포유동물, 및 바람직하게는 인간, 세포주에 대한 시험관내 독성을 결정함으로써 확립될 수 있다. 그와 같은 연구 결과는 흔히 동물, 예컨대 포유동물, 또는 더 구체적으로, 인간에서 독성의 예측이다. 대안적으로, 동물 모델, 예컨대 마우스, 랫트, 토끼, 또는 원숭이에서 특정한 화합물의 독성을 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 특정한 화합물의 효능은 몇몇의 인식된 방법, 예컨대 시험관내 방법, 동물 모델, 또는 인간 임상시험을 사용하여 확립될 수 있다. 효능을 결정하기 위한 모델을 선택하는 경우, 숙련가는 적절한 모델, 용량, 투여 경로 및/또는 레짐을 선택하는데 당해분야의 최신 상태에 의해 안내될 수 있다.

병용 요법

[0233] 일부 구현예에서, 본원에서 개시된 화합물, 예컨대 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에서 기재된 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 1 이상의 추가 제제(들)과 함께 사용될 수 있다. 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 함께 사용될 수 있는 추가 제제의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: HCV를 치료하기 위해 종래의 치료 기준에서 현재 사용되는 제제, HCV 프로테아제 억제제, HCV 중합효소 억제제, NS5A 억제제, 다른 항바이러스 화합물, 식 (AA)의 화합물, (식 (AA)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있는 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적 조성물 포함), 식 (BB)의 화합물 (식 (BB)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있는 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적 조성물 포함), 식 (CC)의 화합물 (식 (CC)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있는 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적 조성물 포함), 및/또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 본원에 기재되어 있는 1, 2, 3 또는 그 초과의 추가 제제와 함께 사용될 수 있다. 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 조합, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 예의 비제한적인 목록은, 표 A, B, C, D 및 E에서 제공된다.

[0234] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 종래의 치료 기준 요법에서 현재 사용된 제제(들)과 함께 사용될 수 있다. 예를 들면, HCV의 치료를 위해, 본원에서 개시된 화합물은 페길화된 인터페론-알파-2a (브랜드명 PEGASYS®) 및 리바비린, 페길화된 인터페론-알파-2b (브랜드명 PEG-INTRON®) 및 리바비린, 페길화된 인터페론-알파-2a, 페길화된 인터페론-알파-2b, 또는 리바비린과 함께 사용될 수 있다.

[0235] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 종래의 치료 기준 요법에서 현재 사용된 제제에 대해 치환될 수 있다. 예를 들면, HCV의 치료를 위해, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 리바비린 대신에 사용될 수 있다.

[0236] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 인터페론, 예컨대 페길화된 인터페론과 함께

사용될 수 있다. 적합한 인터페론의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 폐길화된 인터페론-알파-2a (브랜드명 PEGASYS®), 폐길화된 인터페론-알파-2b (브랜드명 PEG-INTRON®), 인터페론 알파콘-1 (브랜드명 INFERGEN®), 폐길화된 인터페론 람다 및/또는 이들의 조합.

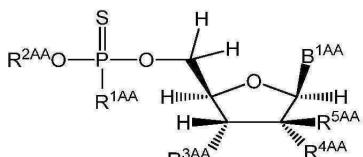
[0237] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은, HCV 프로테아제 억제제와 함께 사용될 수 있다. HCV 프로테아제 억제제의 예의 비제한적인 목록은 하기를 포함한다: VX-950 (TELAPREVIR®), MK-5172, ABT-450, BILN-2061, BI-201335, BMS-650032, SCH 503034 (BOCEPREVIR®), GS-9256, GS-9451, IDX-320, ACH-1625, ACH-2684, TMC-435, ITMN-191 (DANOPREVIR®) 및/또는 이들의 조합. 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 함께 사용하는데 적합한 추가의 HCV 프로테아제 억제제는 하기를 포함한다: VP-19744, PSI-879, VCH-759/VX-759, HCV-371, IDX-375, GL-60667, JTK-109, PSI-6130, R1479, R-1626, R-7182, MK-0608, INX-8014, INX-8018, A-848837, A-837093, BILB-1941, VCH-916, VCH-716, GSK-71185, GSK-625433, XTL-2125 및, HCV 프로테아제 억제제, HCV 중합효소 억제제 및 NS5A 억제제의 개시내용의 제한된 목적을 위해 본원에 참고로 편입되어 있는 PCT 공개 번호 WO 2012/142085에서 개시된 것들. HCV 프로테아제 억제제의 예의 비제한적인 목록은 도 1a 내지 1c에서 1001-1016로 넘버링된 화합물을 포함한다.

[0238] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은, HCV 중합효소 억제제와 함께 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, HCV 중합효소 억제제는 뉴클레오사이드 억제제일 수 있다. 다른 구현예에서, HCV 중합효소 억제제는 비-뉴클레오사이드 억제제일 수 있다. 적합한 뉴클레오사이드 억제제의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: RG7128, PSI-7851, PSI-7977, INX-189, PSI-352938, PSI-661, 4'-아지도우리딘 (4'-아지도우리딘의 공지된 전구약물 포함), GS-6620, IDX-184, 및 TMC649128 및/또는 이들의 조합. 뉴클레오사이드 억제제의 예의 비제한적인 목록은 도 2a 내지 2b에서 2001-2012로 넘버링된 화합물을 포함한다. 적합한 비-뉴클레오사이드 억제제의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: ABT-333, ANA-598, VX-222, HCV-796, BI-207127, GS-9190, PF-00868554 (FILIBUVIR®), VX-497 및/또는 이들의 조합. 비-뉴클레오사이드 억제제의 예의 비제한적인 목록은 도 3a 내지 3b에서 3001-3014로 넘버링된 화합물을 포함한다. 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 함께 사용하는데 적합한 추가의 HCV 중합효소 억제제는, VX-500, VX-813, VBY-376, TMC-435350, EZ-058, EZ-063, GS-9132, ACH-1095, IDX-136, IDX-316, ITMN-8356, ITMN-8347, ITMN-8096, ITMN-7587, VX-985, 및 PCT 공개 번호 WO 2012/142085에서 개시된 것들을 포함한다.

[0239] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은, NS5A 억제제와 함께 사용될 수 있다. NS5A 억제제의 예는 BMS-790052, PPI-461, ACH-2928, GS-5885, BMS-824393 및/또는 이들의 조합을 포함한다. NS5A 억제제의 예의 비제한적인 목록은 도 4에서 4001-4012로 넘버링된 화합물을 포함한다. 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 함께 사용하기에 적합한 추가의 NS5A 억제제는, A-832, PPI-1301 및 PCT 공개 번호 WO 2012/142085에서 개시된 것들을 포함한다.

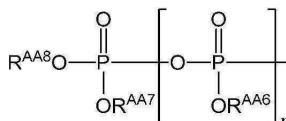
[0240] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 다른 항바이러스 화합물과 함께 사용될 수 있다. 다른 항바이러스 화합물의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: Debio-025, MIR-122, 사이클로스포린 A 및/또는 이들의 조합. 다른 항바이러스 화합물의 예의 비제한적인 목록은 도 5에서 5001-5012로 넘버링된 화합물을 포함한다.

[0241] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 식 (AA)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (AA)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 함께 사용될 수 있다 (참고, 2013년 7월 27일에 공개된 U.S. 공보 번호 2013/0164261, 이들의 내용은 그 전체가 참고로 편입되어 있다):



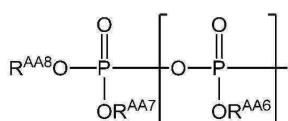
[0242]

[0243] 여기서: B^{AA1}은 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기 또는 보호된 아미노 기를 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기일 수 있고; R^{AA1}은 O⁻, OH, 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 및 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체로부터 선택될 수 있고; R^{AA2}는 부재이거나 수소, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있고, 그리고



여기서 R<sup>AA6</sup>, R<sup>AA7</sup> 및

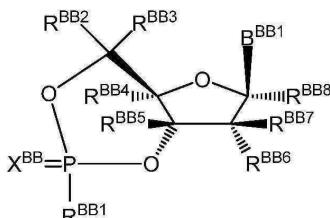
R^{AA8}는 독립적으로 부재 또는 수소일 수 있고, 그리고 n^{AA}는 0 또는 1일 수 있고; 단, R^{AA1}이 O⁻ 또는 OH일 때, 이



때 R^{AA2}는 부재, 수소 또는 이고; R^{AA3}은 수소, 할로겐, -OR^{AA9} 및 -OC(=O)R^{AA10}로부터 선택될 수 있고; R^{AA4}은 할로겐, -OR^{AA11} 및 -OC(=O)R^{AA12}로부터 선택될 수 있고; 또는 R^{AA3} 및 R^{AA4} 둘 모두는 카보닐 기에 의해 함께 연결되는 산소 원자일 수 있고; R^{AA5}은 임의로 치환된 C₂₋₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 임의로 치환된 C₂₋₆ 알키닐 및 임의로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬로부터 선택될 수 있고; 또는 R^{AA4} 및 R^{AA5}는 함께 -(C₁₋₆ 알킬)-O- 또는 -O-(C₁₋₆ 알킬)-을 형성할 수 있고; R^{AA9} 및 R^{AA11}는 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고; 그리고 R^{AA10} 및 R^{AA12}는 독립적으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 임의로 치환된 C₃₋₆ 사이클로알킬일 수 있다. 식 (AA)의 화합물의 예의 비제한적인 목록은 도 7a 내지 7g에서 7000-7027로 넘버링된 화합물을 포함한다.

[0244]

일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 식 (BB)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (BB)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 함께 사용될 수 있다 (참고, 2012년 6월 28일에 공개된 U.S. 공보 번호 2012/0165286, 이들의 내용은 그것의 전체가 참고로 편입되어 있다):



식 (BB)

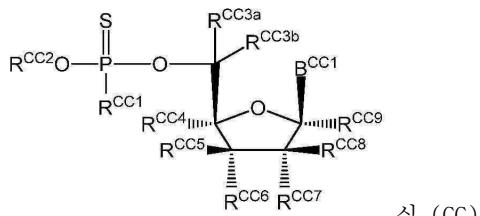
[0245]

[0246] 여기서 B^{BB1}은 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기 또는 보호된 아미노 기를 갖는 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기일 수 있고; X^{BB}은 O (산소) 또는 S (황)일 수 있고; R^{BB1}은 -Z^{BB}-R^{BB9}, 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 및 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체로부터 선택될 수 있고; Z^{BB}은 O (산소), S (황) 및 N(R^{BB10})로부터 선택될 수 있고; R^{BB2} 및 R^{BB3}는 수소, 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 임의로 치환된 C₂₋₆ 알케닐, 임의로 치환된 C₂₋₆ 알키닐, 임의로 치환된 C₁₋₆ 할로알킬 및 임의로 치환된 아릴(C₁₋₆ 알킬)로부터 독립적으로 선택될 수 있고;

또는 R^{BB2} 및 R^{BB3} 는 함께 취해져서 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬, 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알케닐, 임의로 치환된 C_{3-6} 아릴 및 임의로 치환된 C_{3-6} 헤테로아릴로부터 선택된 기를 형성할 수 있고; R^{BB4} 은 수소, 할로겐, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐 및 임의로 치환된 알레닐로부터 선택될 수 있고; R^{BB5} 는 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있고; R^{BB6} 은 수소, 할로겐, 아지도, 아미노, 시아노, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^{BB11}$ 및 $-OC(=O)R^{BB12}$ 로부터 선택될 수 있고; R^{BB7} 은 수소, 할로겐, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^{BB13}$ 및 $-OC(=O)R^{BB14}$ 로부터 선택될 수 있고; R^{BB8} 은 수소, 할로겐, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^{BB15}$ 및 $-OC(=O)R^{BB16}$ 로부터 선택될 수 있고; R^{BB9} 은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 헤�테로아릴(C_{1-6} 알킬) 및 임의로 치환된 헤�테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로부터 선택될 수 있고; R^{BB10} 은 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴(C_{1-6} 알킬), 임의로 치환된 헤�테로아릴(C_{1-6} 알킬) 및 임의로 치환된 헤�테로사이클릴(C_{1-6} 알킬)로부터 선택될 수 있고; R^{BB11} , R^{BB13} 및 R^{BB15} 는 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있고; 그리고 R^{BB12} , R^{BB14} 및 R^{BB16} 는 독립적으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{BB2} 및 R^{BB3} 중 적어도 하나는 수소가 아니다. 식 (BB)의 화합물의 예의 비제한적인 목록은 도 8a 내지 8c에서 8000-8016으로 넘버링된 화합물을 포함한다.

[0247]

일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 식 (CC)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (CC)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 함께 사용될 수 있다 (참고, 2012년 3월 22일에 공개된 U.S. 공보 번호 2012/0071434, 이들의 내용은 그 전체가 참고로 편입되어 있다):



식 (CC)

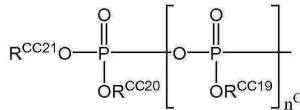
[0248]

여기서 B^{CC1} 은 임의로 치환된 헤테로사이클릭 염기 또는 보호된 아미노 기를 갖는 임의로 치환된 헤�테로사이클릭 염기일 수 있고; R^{CC1} 은 O^- , OH, 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 및 임의로 치환된 N-연결된 아미노산 에스테르 유도체로부터 선택될 수 있고; R^{CC2} 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및

$\text{O} \left[\begin{array}{c} \text{P}(\text{OR}^{CC20})\text{O} \\ | \\ \text{O} \end{array} \right]_n \text{O} \left[\begin{array}{c} \text{P}(\text{OR}^{CC19})\text{O} \\ | \\ \text{O} \end{array} \right] \text{O} \left[\begin{array}{c} \text{P}(\text{OR}^{CC21})\text{O} \\ | \\ \text{O} \end{array} \right]$ 로부터 선택될 수 있고, 그리고 여기서 R^{CC19} , R^{CC20} 및 R^{CC21} 는 독립적으로 부재 또는 수소일 수 있고, 그리고 n^{CC} 는 0 또는 1일 수 있고; 단, R^{CC1} 이 O^- 또는 OH일 때, 이때 R^{CC2} 는

$\text{O} \left[\begin{array}{c} \text{P}(\text{OR}^{CC20})\text{O} \\ | \\ \text{O} \end{array} \right]_n \text{O} \left[\begin{array}{c} \text{P}(\text{OR}^{CC19})\text{O} \\ | \\ \text{O} \end{array} \right]$ 이고; R^{CC3a} 및 R^{CC3b} 는 수소, 중수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐, 임의로 치환된 C_{1-6} 할로알킬 및 아릴(C_{1-6} 알킬)로부터 독립적으로 선택될 수

있고; 또는 R^{CC3a} 및 R^{CC3b} 는 함께 취해져서 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬을 형성할 수 있고; R^{CC4} 은 수소, 아지도, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐 및 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐로부터 선택될 수 있고; R^{CC5} 은 수소, 할로겐, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^{CC10}$ 및 $-OC(=O)R^{CC11}$ 로부터 선택될 수 있고; R^{CC6} 은 수소, 할로겐, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^{CC12}$ 및 $-OC(=O)R^{CC13}$ 로부터 선택될 수 있고; R^{CC7} 은 수소, 할로겐, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^{CC14}$ 및 $-OC(=O)R^{CC15}$ 로부터 선택될 수 있고; 또는 R^{CC6} 및 R^{CC7} 둘 모두는 산소 원자이고 카보닐 기에 의해 함께 연결될 수 있고; R^{CC8} 은 수소, 할로겐, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, $-OR^{CC16}$ 및 $-OC(=O)R^{CC17}$ 로부터 선택될 수 있고; R^{CC9} 은 수소, 아지도, 시아노, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{CC18}$ 로부터 선택될 수 있고; R^{CC10} , R^{CC12} , R^{CC14} , R^{CC16} 및 R^{CC18} 는 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택될 수 있고; 그리고 R^{CC11} , R^{CC13} , R^{CC15} 및 R^{CC17} 는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 및 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, R^{CC3a} , R^{CC3b} , R^{CC4} , R^{CC5} , R^{CC7} , R^{CC8} 및 R^{CC9} 모두가 수소일 때, 이때 R^{CC6} 은 아지도가 아니다. 일부 구현예에서, R^{CC2} 가 일 수는 없는데, 이때 R^{CC3a} 는 수소이고, R^{CC3b} 는 수소이고, R^{CC4} 는 H이고, R^{CC5} 는 OH 또는 H이고, R^{CC6} 는 수소, OH, 또는 $-OC(=O)CH_3$ 이고, R^{CC7} 는 수소, OH, OCH_3 또는 $-OC(=O)CH_3$ 이고, R^{CC8} 는 수소, OH 또는 OCH_3 이고, R^{CC9} 는 H이고 B^{CC1} 은 임의로 치환된 아데닌, 임의로 치환된 구아닌, 임의로 치환된 우라실 또는 임의로 치환된 하이포잔틴이다. 일부



구현예에서, R^{CC2} 는 일 수는 없다. 식 (CC)의 화합물의 예의 비제한적인 목록은 도 8a 내지 8c에서 6000-6078로 넘버링된 화합물을 포함한다.

[0250] 본원에서 기재된 일부 구현예는 HCV 감염을 개선 또는 치료하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 HCV가 감염된 세포를, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과, 하기로부터 선택된 1 이상의 제제와 함께 접촉시키는 것을 포함할 수 있다: 인터페론, 리바비린, HCV 프로테아제 억제제, HCV 중합효소 억제제, NS5A 억제제, 항바이러스 화합물, 식 (AA)의 화합물, 식 (BB)의 화합물 및 식 (CC)의 화합물, 또는 상기 언급된 화합물 중 어느 것의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0251] 본원에서 기재된 일부 구현예는 HCV 감염을 개선 또는 치료하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 HCV 감염을 앓고 있는 대상체에게 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을, 하기로부터 선택된 1 이상의 제제와 함께 투여하는 것을 포함할 수 있다: 인터페론, 리바비린, HCV 프로테아제 억제제, HCV 중합효소 억제제, NS5A 억제제, 항바이러스 화합물, 식 (AA)의 화합물, 식 (BB)의 화합물 및 식 (CC)의 화합물, 또는 상기 언급된 화합물 중 어느 것의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0252] 본원에서 기재된 일부 구현예는 C형 간염 바이러스의 복제를 억제하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 C형 간염 바이러스가 감염된 세포를, 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과, 하기로부터 선택된 1 이상의 제제와 함께 접촉시키는 것을 포함할 수 있다: 인터페론, 리바비린, HCV 프로테아제 억제제, HCV 중합효소 억제제, NS5A 억제제, 항바이러스 화합물, 식 (AA)의 화합물, 식 (BB)의 화합물 및 식 (CC)의 화합물, 또는 상기 언급된 화합물 중 어느 것의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0253] 본원에서 기재된 일부 구현예는 C형 간염 바이러스의 복제를 억제하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 C형 간염 바이러스가 감염된 대상체에게 효과적인 양의 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을, 하기로부터 선택된 1 이상의 제제와 함께 투여하는 것을 포함할 수 있다: 인터페론, 리바비린, HCV 프로테아제 억제제, HCV 중합효소 억제제, NS5A 억제제, 항바이러스 화합물, 식 (AA)의 화합물, 식 (BB)의 화합물 및 식 (CC)의 화합물, 또는 상기 언급된 화합물 중 어느 것의 약제학적으로 허용가능한 염.

[0254] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 단일 약제학적 조성물 중에서 1 이상의 추가 제제(들)과 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 2 이상의 별도의 약제학적 조성물로서 1 이상의 추가 제제(들)와 함께 투여될 수 있다. 예를

들면, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 하나의 약제학적 조성물에서 투여될 수 있고, 추가 제제 중 적어도 하나는 제 2 약제학적 조성물에서 투여될 수 있다. 적어도 2 개의 추가 제제가 있다면, 추가 제제 중 1 이상은 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제 1 약제학적 조성물 내에 있을 수 있고, 다른 추가 제제(들) 중 적어도 하나는 제 2 약제학적 조성물 내에 있을 수 있다.

[0255] 투여 양(들) 및 복용 계획(들)은, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물, 및 1 이상의 추가 제제를 사용할 때, 당해분야의 숙련가의 지식 내에 있다. 예를 들면, 당해기술-인식된 투여 양 및 복용 계획을 사용하여 종래의 치료 기준 요법을 수행할 때, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은, 본원에 기재된 바와 같은 효과적인 양 및 투여 프로토콜을 사용하여, 요법 외에, 또는 병용 요법의 제제 중 하나 대신에 투여될 수 있다.

[0256] 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여의 순서는, 1 이상의 추가 제제(들)과 함께 변할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 모든 추가 제제 전에 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 적어도 하나의 추가 제제 전에 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 1 이상의 추가 제제(들)과 함께 동시에 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 적어도 하나의 추가 제제의 투여 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은, 모든 추가 제제의 투여 후에 투여될 수 있다.

[0257] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 조합은, 도 1a 내지 8c의 1 이상의 추가 제제(들) (그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 전구약물 포함)과 함께, 부가적 효과를 야기할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 조합은, 도 1a 내지 8c의 1 이상의 추가 제제(들) (그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 전구약물 포함)과 함께, 상승작용 효과를 야기할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 조합은, 도 1a 내지 8c의 1 이상의 추가 제제(들) (그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 전구약물 포함)과 함께, 강한 상승작용 효과를 야기할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 조합은, 도 1a 내지 8c의 1 이상의 추가 제제(들) (그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 전구약물 포함)과 함께, 길항적은 아니다.

[0258] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "길항적"은, 화합물의 조합의 활성이, 각 화합물의 활성이(즉 단일 화합물로서) 개별적으로 측정될 때 조합된 화합물의 활성의 합과 비교하여 적다는 것을 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "상승작용 효과"는, 화합물의 조합의 활성이, 각 화합물의 활성이 개별적으로 측정될 때 조합된 화합물의 개별적인 활성의 합보다 더 크다는 것을 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "부가적 효과"는, 화합물의 조합의 활성이, 각 화합물의 활성이 개별적으로 측정될 때 조합된 화합물의 개별적인 활성의 합과 거의 동등하다는 것을 의미한다.

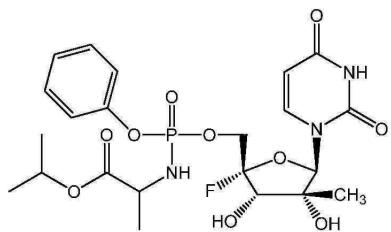
[0259] 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을, 도 1a 내지 8c의 1 이상의 추가 제제(들) (그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)과 함께 이용하는 잠재적 이점은, 도 1a 내지 8c의 하나 이상의 화합물 (그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)이 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 없이 투여될 때와 동일한 치료적 결과를 달성하는데 필요한 양과 비교하여, 본원에서 개시된 질환 상태 (예를 들면, HCV)를 치료하는데 효과적인 도 1a 내지 8c의 하나 이상의 화합물 (그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)의 필요한 양(들)의 감소일 수 있다. 예를 들면, 도 1a 내지 8c의 화합물 (그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)의 양은, 단일요법으로서 투여될 때와 동일한 바이러스 부가 감소를 달성하는데 필요한, 도 1a 내지 8c의 화합물 (그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)의 양과 덜 비교될 수 있다. 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을, 도 1a 내지 8c의 1 이상의 추가 제제(들) (그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)과 함께 이용하는 또 하나의 잠재적 이점은, 상이한 작용 기전을 갖는 2 이상의 화합물의 사용이 화합물이 단일요법으로서 투여될 때 비교된 내성 바이러스 균주의 발달에 대한 더 큰 장벽을 만들 수 있다는 것이다.

[0260] 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을, 도 1a 내지 8c의 1 이상의 추가 제제(들) (그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)과 이용하는 추가의 이점은 하기를 포함할 수 있다: 식 (I)의 화합물,

또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 도 1a 내지 8c의 1 이상의 그것의 추가 제제(들) (그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함) 사이의 교체 저항성 없음; 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 도 1a 내지 8c의 1 이상의 추가 제제(들) (그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함)의 제거에 대한 상이한 경로; 1 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 도 1a 내지 8c의 1 이상의 추가 제제(들) (그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함) 사이의 중첩 독성 거의 없음; 사이토크롬 P450에 대한 유의미한 효과 거의 없음; 식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 도 1a 내지 8c의 1 이상의 추가 제제(들) (그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함함) 사이의 약력학적 상호작용 거의 없음; 단일요법으로서 투여될 때와 비교하여 지속된 바이러스 반응을 달성하는 더 큰 백분율의 대상체 및/또는 단일요법으로서 투여될 때와 비교하여 지속된 바이러스 반응을 달성하는 치료의 감소.

[0261]

식 (I)의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에서 기재된 화합물을 1 이상의 추가 제제(들)과 함께 포함하는 약제학적 조성물의 예의 비제한적인 목록은, A, B, C, D 및 E에서 제공된다. 표 A, B, C, D 및 E 중 각 넘버링된 X 및 Y 화합물은 1-8에서 제공된 상응하는 명칭 및/또는 구조를 갖는다. 표 A, B, C, D 및 E 중 넘버링된 화합물은 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염 및 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약제학적 조성물을 포함한다. 예를 들면, 1001은 1001에 상응하는 화합물, 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 화합물 1001 및/또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 표 A, B, C, D 및 E에서 예시된 조합은 화합물 X와 화합물 Y와의 조합을 나타해는 식 X:Y:의 해 지정된다. 예를 들면, 표 A 중 1001:9004로서 지정된 조합은 화합물 1001 및/또는 9004의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 화합물 1001 및 9004를 포함하는 약제학적 조성물 (화합물 1001 및/또는 화합물 9004의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 포함함)을 포함하는, 화합물 1001과 화합물 9004와의 조합을 나타낸다. 따라서, 표 A 중 1001:9004로서 지정된 조합은 화합물 1001 및/또는 9004의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 화합물 1001 및 9004를 포함하는 약제학적 조성물 (화합물 1001 및/또는 화합물 9004의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 포함함)을 포함하는, 텔라프레비르 (도 1에서 보여진 화합물 1001)



(도 9에서 보여진 화합물 9004)의 조합을 나타낸다. 표 A, B, C, D 및 E

에서 제공된 각각의 상기 조합은 본원에 기재되어 있는 1, 2, 3 또는 그 조과의 추가 제제와 함께 사용될 수 있다. 본원에서 기재된 일부 구현예에서, 제제의 조합은 바이러스 및/또는 바이러스성 감염을 치료, 개선 및/또는 억제하기 위해 사용될 수 있고, 여기서 상기 바이러스는 HCV일 수 있고 바이러스성 감염은 HCV 바이러스성 감염일 수 있다.

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9096	1001 : 9097	1001 : 9098	1001 : 9099	1001 : 9100	1001 : 9101
1002 : 9096	1002 : 9097	1002 : 9098	1002 : 9099	1002 : 9100	1002 : 9101
1003 : 9096	1003 : 9097	1003 : 9098	1003 : 9099	1003 : 9100	1003 : 9101
1004 : 9096	1004 : 9097	1004 : 9098	1004 : 9099	1004 : 9100	1004 : 9101
1005 : 9096	1005 : 9097	1005 : 9098	1005 : 9099	1005 : 9100	1005 : 9101
1006 : 9096	1006 : 9097	1006 : 9098	1006 : 9099	1006 : 9100	1006 : 9101
1007 : 9096	1007 : 9097	1007 : 9098	1007 : 9099	1007 : 9100	1007 : 9101
1008 : 9096	1008 : 9097	1008 : 9098	1008 : 9099	1008 : 9100	1008 : 9101
1009 : 9096	1009 : 9097	1009 : 9098	1009 : 9099	1009 : 9100	1009 : 9101
1010 : 9096	1010 : 9097	1010 : 9098	1010 : 9099	1010 : 9100	1010 : 9101
1011 : 9096	1011 : 9097	1011 : 9098	1011 : 9099	1011 : 9100	1011 : 9101
1012 : 9096	1012 : 9097	1012 : 9098	1012 : 9099	1012 : 9100	1012 : 9101
1013 : 9096	1013 : 9097	1013 : 9098	1013 : 9099	1013 : 9100	1013 : 9101
1014 : 9096	1014 : 9097	1014 : 9098	1014 : 9099	1014 : 9100	1014 : 9101
1015 : 9096	1015 : 9097	1015 : 9098	1015 : 9099	1015 : 9100	1015 : 9101
1016 : 9096	1016 : 9097	1016 : 9098	1016 : 9099	1016 : 9100	1016 : 9101
2001 : 9096	2001 : 9097	2001 : 9098	2001 : 9099	2001 : 9100	2001 : 9101
2002 : 9096	2002 : 9097	2002 : 9098	2002 : 9099	2002 : 9100	2002 : 9101
2003 : 9096	2003 : 9097	2003 : 9098	2003 : 9099	2003 : 9100	2003 : 9101
2004 : 9096	2004 : 9097	2004 : 9098	2004 : 9099	2004 : 9100	2004 : 9101
2005 : 9096	2005 : 9097	2005 : 9098	2005 : 9099	2005 : 9100	2005 : 9101
2006 : 9096	2006 : 9097	2006 : 9098	2006 : 9099	2006 : 9100	2006 : 9101
2007 : 9096	2007 : 9097	2007 : 9098	2007 : 9099	2007 : 9100	2007 : 9101
2008 : 9096	2008 : 9097	2008 : 9098	2008 : 9099	2008 : 9100	2008 : 9101
2009 : 9096	2009 : 9097	2009 : 9098	2009 : 9099	2009 : 9100	2009 : 9101
2010 : 9096	2010 : 9097	2010 : 9098	2010 : 9099	2010 : 9100	2010 : 9101
2011 : 9096	2011 : 9097	2011 : 9098	2011 : 9099	2011 : 9100	2011 : 9101
2012 : 9096	2012 : 9097	2012 : 9098	2012 : 9099	2012 : 9100	2012 : 9101

[0279]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9102	1001 : 9103	1001 : 9104	1001 : 9105		
1002 : 9102	1002 : 9103	1002 : 9104	1002 : 9105		
1003 : 9102	1003 : 9103	1003 : 9104	1003 : 9105		
1004 : 9102	1004 : 9103	1004 : 9104	1004 : 9105		
1005 : 9102	1005 : 9103	1005 : 9104	1005 : 9105		
1006 : 9102	1006 : 9103	1006 : 9104	1006 : 9105		
1007 : 9102	1007 : 9103	1007 : 9104	1007 : 9105		
1008 : 9102	1008 : 9103	1008 : 9104	1008 : 9105		
1009 : 9102	1009 : 9103	1009 : 9104	1009 : 9105		
1010 : 9102	1010 : 9103	1010 : 9104	1010 : 9105		
1011 : 9102	1011 : 9103	1011 : 9104	1011 : 9105		
1012 : 9102	1012 : 9103	1012 : 9104	1012 : 9105		
1013 : 9102	1013 : 9103	1013 : 9104	1013 : 9105		
1014 : 9102	1014 : 9103	1014 : 9104	1014 : 9105		
1015 : 9102	1015 : 9103	1015 : 9104	1015 : 9105	--	--
1016 : 9102	1016 : 9103	1016 : 9104	1016 : 9105		
2001 : 9102	2001 : 9103	2001 : 9104	2001 : 9105		
2002 : 9102	2002 : 9103	2002 : 9104	2002 : 9105		
2003 : 9102	2003 : 9103	2003 : 9104	2003 : 9105		
2004 : 9102	2004 : 9103	2004 : 9104	2004 : 9105		
2005 : 9102	2005 : 9103	2005 : 9104	2005 : 9105		
2006 : 9102	2006 : 9103	2006 : 9104	2006 : 9105		
2007 : 9102	2007 : 9103	2007 : 9104	2007 : 9105		
2008 : 9102	2008 : 9103	2008 : 9104	2008 : 9105		
2009 : 9102	2009 : 9103	2009 : 9104	2009 : 9105		
2010 : 9102	2010 : 9103	2010 : 9104	2010 : 9105		
2011 : 9102	2011 : 9103	2011 : 9104	2011 : 9105		
2012 : 9102	2012 : 9103	2012 : 9104	2012 : 9105		

[0280]

[0281]

표 B: 화합물 X와 화합물 Y와의 예시적인 조합.

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3001 : 9000	3001 : 9001	3001 : 9002	3001 : 9003	3001 : 9004	3001 : 9005
3002 : 9000	3002 : 9001	3002 : 9002	3002 : 9003	3002 : 9004	3002 : 9005
3003 : 9000	3003 : 9001	3003 : 9002	3003 : 9003	3003 : 9004	3003 : 9005
3004 : 9000	3004 : 9001	3004 : 9002	3004 : 9003	3004 : 9004	3004 : 9005
3005 : 9000	3005 : 9001	3005 : 9002	3005 : 9003	3005 : 9004	3005 : 9005
3006 : 9000	3006 : 9001	3006 : 9002	3006 : 9003	3006 : 9004	3006 : 9005
3007 : 9000	3007 : 9001	3007 : 9002	3007 : 9003	3007 : 9004	3007 : 9005
3008 : 9000	3008 : 9001	3008 : 9002	3008 : 9003	3008 : 9004	3008 : 9005
3009 : 9000	3009 : 9001	3009 : 9002	3009 : 9003	3009 : 9004	3009 : 9005
3010 : 9000	3010 : 9001	3010 : 9002	3010 : 9003	3010 : 9004	3010 : 9005
3011 : 9000	3011 : 9001	3011 : 9002	3011 : 9003	3011 : 9004	3011 : 9005
3012 : 9000	3012 : 9001	3012 : 9002	3012 : 9003	3012 : 9004	3012 : 9005
3013 : 9000	3013 : 9001	3013 : 9002	3013 : 9003	3013 : 9004	3013 : 9005
3014 : 9000	3014 : 9001	3014 : 9002	3014 : 9003	3014 : 9004	3014 : 9005
4001 : 9000	4001 : 9001	4001 : 9002	4001 : 9003	4001 : 9004	4001 : 9005
4002 : 9000	4002 : 9001	4002 : 9002	4002 : 9003	4002 : 9004	4002 : 9005
4003 : 9000	4003 : 9001	4003 : 9002	4003 : 9003	4003 : 9004	4003 : 9005
4004 : 9000	4004 : 9001	4004 : 9002	4004 : 9003	4004 : 9004	4004 : 9005
4005 : 9000	4005 : 9001	4005 : 9002	4005 : 9003	4005 : 9004	4005 : 9005
4006 : 9000	4006 : 9001	4006 : 9002	4006 : 9003	4006 : 9004	4006 : 9005
4007 : 9000	4007 : 9001	4007 : 9002	4007 : 9003	4007 : 9004	4007 : 9005
4008 : 9000	4008 : 9001	4008 : 9002	4008 : 9003	4008 : 9004	4008 : 9005
4009 : 9000	4009 : 9001	4009 : 9002	4009 : 9003	4009 : 9004	4009 : 9005
4010 : 9000	4010 : 9001	4010 : 9002	4010 : 9003	4010 : 9004	4010 : 9005
4011 : 9000	4011 : 9001	4011 : 9002	4011 : 9003	4011 : 9004	4011 : 9005
4012 : 9000	4012 : 9001	4012 : 9002	4012 : 9003	4012 : 9004	4012 : 9005
5001 : 9000	5001 : 9001	5001 : 9002	5001 : 9003	5001 : 9004	5001 : 9005
5002 : 9000	5002 : 9001	5002 : 9002	5002 : 9003	5002 : 9004	5002 : 9005
5003 : 9000	5003 : 9001	5003 : 9002	5003 : 9003	5003 : 9004	5003 : 9005
5004 : 9000	5004 : 9001	5004 : 9002	5004 : 9003	5004 : 9004	5004 : 9005
5005 : 9000	5005 : 9001	5005 : 9002	5005 : 9003	5005 : 9004	5005 : 9005
5006 : 9000	5006 : 9001	5006 : 9002	5006 : 9003	5006 : 9004	5006 : 9005
5007 : 9000	5007 : 9001	5007 : 9002	5007 : 9003	5007 : 9004	5007 : 9005
5008 : 9000	5008 : 9001	5008 : 9002	5008 : 9003	5008 : 9004	5008 : 9005
5009 : 9000	5009 : 9001	5009 : 9002	5009 : 9003	5009 : 9004	5009 : 9005
5010 : 9000	5010 : 9001	5010 : 9002	5010 : 9003	5010 : 9004	5010 : 9005
5011 : 9000	5011 : 9001	5011 : 9002	5011 : 9003	5011 : 9004	5011 : 9005
5012 : 9000	5012 : 9001	5012 : 9002	5012 : 9003	5012 : 9004	5012 : 9005

[0282]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3001 : 9006	3001 : 9007	3001 : 9008	3001 : 9009	3001 : 9010	3001 : 9011
3002 : 9006	3002 : 9007	3002 : 9008	3002 : 9009	3002 : 9010	3002 : 9011
3003 : 9006	3003 : 9007	3003 : 9008	3003 : 9009	3003 : 9010	3003 : 9011
3004 : 9006	3004 : 9007	3004 : 9008	3004 : 9009	3004 : 9010	3004 : 9011
3005 : 9006	3005 : 9007	3005 : 9008	3005 : 9009	3005 : 9010	3005 : 9011
3006 : 9006	3006 : 9007	3006 : 9008	3006 : 9009	3006 : 9010	3006 : 9011
3007 : 9006	3007 : 9007	3007 : 9008	3007 : 9009	3007 : 9010	3007 : 9011
3008 : 9006	3008 : 9007	3008 : 9008	3008 : 9009	3008 : 9010	3008 : 9011
3009 : 9006	3009 : 9007	3009 : 9008	3009 : 9009	3009 : 9010	3009 : 9011
3010 : 9006	3010 : 9007	3010 : 9008	3010 : 9009	3010 : 9010	3010 : 9011
3011 : 9006	3011 : 9007	3011 : 9008	3011 : 9009	3011 : 9010	3011 : 9011
3012 : 9006	3012 : 9007	3012 : 9008	3012 : 9009	3012 : 9010	3012 : 9011
3013 : 9006	3013 : 9007	3013 : 9008	3013 : 9009	3013 : 9010	3013 : 9011
3014 : 9006	3014 : 9007	3014 : 9008	3014 : 9009	3014 : 9010	3014 : 9011
4001 : 9006	4001 : 9007	4001 : 9008	4001 : 9009	4001 : 9010	4001 : 9011
4002 : 9006	4002 : 9007	4002 : 9008	4002 : 9009	4002 : 9010	4002 : 9011
4003 : 9006	4003 : 9007	4003 : 9008	4003 : 9009	4003 : 9010	4003 : 9011
4004 : 9006	4004 : 9007	4004 : 9008	4004 : 9009	4004 : 9010	4004 : 9011
4005 : 9006	4005 : 9007	4005 : 9008	4005 : 9009	4005 : 9010	4005 : 9011
4006 : 9006	4006 : 9007	4006 : 9008	4006 : 9009	4006 : 9010	4006 : 9011
4007 : 9006	4007 : 9007	4007 : 9008	4007 : 9009	4007 : 9010	4007 : 9011
4008 : 9006	4008 : 9007	4008 : 9008	4008 : 9009	4008 : 9010	4008 : 9011
4009 : 9006	4009 : 9007	4009 : 9008	4009 : 9009	4009 : 9010	4009 : 9011
4010 : 9006	4010 : 9007	4010 : 9008	4010 : 9009	4010 : 9010	4010 : 9011
4011 : 9006	4011 : 9007	4011 : 9008	4011 : 9009	4011 : 9010	4011 : 9011
4012 : 9006	4012 : 9007	4012 : 9008	4012 : 9009	4012 : 9010	4012 : 9011
5001 : 9006	5001 : 9007	5001 : 9008	5001 : 9009	5001 : 9010	5001 : 9011
5002 : 9006	5002 : 9007	5002 : 9008	5002 : 9009	5002 : 9010	5002 : 9011
5003 : 9006	5003 : 9007	5003 : 9008	5003 : 9009	5003 : 9010	5003 : 9011
5004 : 9006	5004 : 9007	5004 : 9008	5004 : 9009	5004 : 9010	5004 : 9011
5005 : 9006	5005 : 9007	5005 : 9008	5005 : 9009	5005 : 9010	5005 : 9011
5006 : 9006	5006 : 9007	5006 : 9008	5006 : 9009	5006 : 9010	5006 : 9011
5007 : 9006	5007 : 9007	5007 : 9008	5007 : 9009	5007 : 9010	5007 : 9011
5008 : 9006	5008 : 9007	5008 : 9008	5008 : 9009	5008 : 9010	5008 : 9011
5009 : 9006	5009 : 9007	5009 : 9008	5009 : 9009	5009 : 9010	5009 : 9011
5010 : 9006	5010 : 9007	5010 : 9008	5010 : 9009	5010 : 9010	5010 : 9011
5011 : 9006	5011 : 9007	5011 : 9008	5011 : 9009	5011 : 9010	5011 : 9011
5012 : 9006	5012 : 9007	5012 : 9008	5012 : 9009	5012 : 9010	5012 : 9011

[0283]

[0284]

[0285]

[0286]

[0287]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3001 : 9036	3001 : 9037	3001 : 9038	3001 : 9039	3001 : 9040	3001 : 9041
3002 : 9036	3002 : 9037	3002 : 9038	3002 : 9039	3002 : 9040	3002 : 9041
3003 : 9036	3003 : 9037	3003 : 9038	3003 : 9039	3003 : 9040	3003 : 9041
3004 : 9036	3004 : 9037	3004 : 9038	3004 : 9039	3004 : 9040	3004 : 9041
3005 : 9036	3005 : 9037	3005 : 9038	3005 : 9039	3005 : 9040	3005 : 9041
3006 : 9036	3006 : 9037	3006 : 9038	3006 : 9039	3006 : 9040	3006 : 9041
3007 : 9036	3007 : 9037	3007 : 9038	3007 : 9039	3007 : 9040	3007 : 9041
3008 : 9036	3008 : 9037	3008 : 9038	3008 : 9039	3008 : 9040	3008 : 9041
3009 : 9036	3009 : 9037	3009 : 9038	3009 : 9039	3009 : 9040	3009 : 9041
3010 : 9036	3010 : 9037	3010 : 9038	3010 : 9039	3010 : 9040	3010 : 9041
3011 : 9036	3011 : 9037	3011 : 9038	3011 : 9039	3011 : 9040	3011 : 9041
3012 : 9036	3012 : 9037	3012 : 9038	3012 : 9039	3012 : 9040	3012 : 9041
3013 : 9036	3013 : 9037	3013 : 9038	3013 : 9039	3013 : 9040	3013 : 9041
3014 : 9036	3014 : 9037	3014 : 9038	3014 : 9039	3014 : 9040	3014 : 9041
4001 : 9036	4001 : 9037	4001 : 9038	4001 : 9039	4001 : 9040	4001 : 9041
4002 : 9036	4002 : 9037	4002 : 9038	4002 : 9039	4002 : 9040	4002 : 9041
4003 : 9036	4003 : 9037	4003 : 9038	4003 : 9039	4003 : 9040	4003 : 9041
4004 : 9036	4004 : 9037	4004 : 9038	4004 : 9039	4004 : 9040	4004 : 9041
4005 : 9036	4005 : 9037	4005 : 9038	4005 : 9039	4005 : 9040	4005 : 9041
4006 : 9036	4006 : 9037	4006 : 9038	4006 : 9039	4006 : 9040	4006 : 9041
4007 : 9036	4007 : 9037	4007 : 9038	4007 : 9039	4007 : 9040	4007 : 9041
4008 : 9036	4008 : 9037	4008 : 9038	4008 : 9039	4008 : 9040	4008 : 9041
4009 : 9036	4009 : 9037	4009 : 9038	4009 : 9039	4009 : 9040	4009 : 9041
4010 : 9036	4010 : 9037	4010 : 9038	4010 : 9039	4010 : 9040	4010 : 9041
4011 : 9036	4011 : 9037	4011 : 9038	4011 : 9039	4011 : 9040	4011 : 9041
4012 : 9036	4012 : 9037	4012 : 9038	4012 : 9039	4012 : 9040	4012 : 9041
5001 : 9036	5001 : 9037	5001 : 9038	5001 : 9039	5001 : 9040	5001 : 9041
5002 : 9036	5002 : 9037	5002 : 9038	5002 : 9039	5002 : 9040	5002 : 9041
5003 : 9036	5003 : 9037	5003 : 9038	5003 : 9039	5003 : 9040	5003 : 9041
5004 : 9036	5004 : 9037	5004 : 9038	5004 : 9039	5004 : 9040	5004 : 9041
5005 : 9036	5005 : 9037	5005 : 9038	5005 : 9039	5005 : 9040	5005 : 9041
5006 : 9036	5006 : 9037	5006 : 9038	5006 : 9039	5006 : 9040	5006 : 9041
5007 : 9036	5007 : 9037	5007 : 9038	5007 : 9039	5007 : 9040	5007 : 9041
5008 : 9036	5008 : 9037	5008 : 9038	5008 : 9039	5008 : 9040	5008 : 9041
5009 : 9036	5009 : 9037	5009 : 9038	5009 : 9039	5009 : 9040	5009 : 9041
5010 : 9036	5010 : 9037	5010 : 9038	5010 : 9039	5010 : 9040	5010 : 9041
5011 : 9036	5011 : 9037	5011 : 9038	5011 : 9039	5011 : 9040	5011 : 9041
5012 : 9036	5012 : 9037	5012 : 9038	5012 : 9039	5012 : 9040	5012 : 9041

[0288]

[0289]

[0290]

[0291]

[0292]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3001 : 9066	3001 : 9067	3001 : 9068	3001 : 9069	3001 : 9070	3001 : 9071
3002 : 9066	3002 : 9067	3002 : 9068	3002 : 9069	3002 : 9070	3002 : 9071
3003 : 9066	3003 : 9067	3003 : 9068	3003 : 9069	3003 : 9070	3003 : 9071
3004 : 9066	3004 : 9067	3004 : 9068	3004 : 9069	3004 : 9070	3004 : 9071
3005 : 9066	3005 : 9067	3005 : 9068	3005 : 9069	3005 : 9070	3005 : 9071
3006 : 9066	3006 : 9067	3006 : 9068	3006 : 9069	3006 : 9070	3006 : 9071
3007 : 9066	3007 : 9067	3007 : 9068	3007 : 9069	3007 : 9070	3007 : 9071
3008 : 9066	3008 : 9067	3008 : 9068	3008 : 9069	3008 : 9070	3008 : 9071
3009 : 9066	3009 : 9067	3009 : 9068	3009 : 9069	3009 : 9070	3009 : 9071
3010 : 9066	3010 : 9067	3010 : 9068	3010 : 9069	3010 : 9070	3010 : 9071
3011 : 9066	3011 : 9067	3011 : 9068	3011 : 9069	3011 : 9070	3011 : 9071
3012 : 9066	3012 : 9067	3012 : 9068	3012 : 9069	3012 : 9070	3012 : 9071
3013 : 9066	3013 : 9067	3013 : 9068	3013 : 9069	3013 : 9070	3013 : 9071
3014 : 9066	3014 : 9067	3014 : 9068	3014 : 9069	3014 : 9070	3014 : 9071
4001 : 9066	4001 : 9067	4001 : 9068	4001 : 9069	4001 : 9070	4001 : 9071
4002 : 9066	4002 : 9067	4002 : 9068	4002 : 9069	4002 : 9070	4002 : 9071
4003 : 9066	4003 : 9067	4003 : 9068	4003 : 9069	4003 : 9070	4003 : 9071
4004 : 9066	4004 : 9067	4004 : 9068	4004 : 9069	4004 : 9070	4004 : 9071
4005 : 9066	4005 : 9067	4005 : 9068	4005 : 9069	4005 : 9070	4005 : 9071
4006 : 9066	4006 : 9067	4006 : 9068	4006 : 9069	4006 : 9070	4006 : 9071
4007 : 9066	4007 : 9067	4007 : 9068	4007 : 9069	4007 : 9070	4007 : 9071
4008 : 9066	4008 : 9067	4008 : 9068	4008 : 9069	4008 : 9070	4008 : 9071
4009 : 9066	4009 : 9067	4009 : 9068	4009 : 9069	4009 : 9070	4009 : 9071
4010 : 9066	4010 : 9067	4010 : 9068	4010 : 9069	4010 : 9070	4010 : 9071
4011 : 9066	4011 : 9067	4011 : 9068	4011 : 9069	4011 : 9070	4011 : 9071
4012 : 9066	4012 : 9067	4012 : 9068	4012 : 9069	4012 : 9070	4012 : 9071
5001 : 9066	5001 : 9067	5001 : 9068	5001 : 9069	5001 : 9070	5001 : 9071
5002 : 9066	5002 : 9067	5002 : 9068	5002 : 9069	5002 : 9070	5002 : 9071
5003 : 9066	5003 : 9067	5003 : 9068	5003 : 9069	5003 : 9070	5003 : 9071
5004 : 9066	5004 : 9067	5004 : 9068	5004 : 9069	5004 : 9070	5004 : 9071
5005 : 9066	5005 : 9067	5005 : 9068	5005 : 9069	5005 : 9070	5005 : 9071
5006 : 9066	5006 : 9067	5006 : 9068	5006 : 9069	5006 : 9070	5006 : 9071
5007 : 9066	5007 : 9067	5007 : 9068	5007 : 9069	5007 : 9070	5007 : 9071
5008 : 9066	5008 : 9067	5008 : 9068	5008 : 9069	5008 : 9070	5008 : 9071
5009 : 9066	5009 : 9067	5009 : 9068	5009 : 9069	5009 : 9070	5009 : 9071
5010 : 9066	5010 : 9067	5010 : 9068	5010 : 9069	5010 : 9070	5010 : 9071
5011 : 9066	5011 : 9067	5011 : 9068	5011 : 9069	5011 : 9070	5011 : 9071
5012 : 9066	5012 : 9067	5012 : 9068	5012 : 9069	5012 : 9070	5012 : 9071

[0293]

[0294]

[0295]

[0296]

[0297]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3001 : 9096	3001 : 9097	3001 : 9098	3001 : 9099	3001 : 9100	3001 : 9101
3002 : 9096	3002 : 9097	3002 : 9098	3002 : 9099	3002 : 9100	3002 : 9101
3003 : 9096	3003 : 9097	3003 : 9098	3003 : 9099	3003 : 9100	3003 : 9101
3004 : 9096	3004 : 9097	3004 : 9098	3004 : 9099	3004 : 9100	3004 : 9101
3005 : 9096	3005 : 9097	3005 : 9098	3005 : 9099	3005 : 9100	3005 : 9101
3006 : 9096	3006 : 9097	3006 : 9098	3006 : 9099	3006 : 9100	3006 : 9101
3007 : 9096	3007 : 9097	3007 : 9098	3007 : 9099	3007 : 9100	3007 : 9101
3008 : 9096	3008 : 9097	3008 : 9098	3008 : 9099	3008 : 9100	3008 : 9101
3009 : 9096	3009 : 9097	3009 : 9098	3009 : 9099	3009 : 9100	3009 : 9101
3010 : 9096	3010 : 9097	3010 : 9098	3010 : 9099	3010 : 9100	3010 : 9101
3011 : 9096	3011 : 9097	3011 : 9098	3011 : 9099	3011 : 9100	3011 : 9101
3012 : 9096	3012 : 9097	3012 : 9098	3012 : 9099	3012 : 9100	3012 : 9101
3013 : 9096	3013 : 9097	3013 : 9098	3013 : 9099	3013 : 9100	3013 : 9101
3014 : 9096	3014 : 9097	3014 : 9098	3014 : 9099	3014 : 9100	3014 : 9101
4001 : 9096	4001 : 9097	4001 : 9098	4001 : 9099	4001 : 9100	4001 : 9101
4002 : 9096	4002 : 9097	4002 : 9098	4002 : 9099	4002 : 9100	4002 : 9101
4003 : 9096	4003 : 9097	4003 : 9098	4003 : 9099	4003 : 9100	4003 : 9101
4004 : 9096	4004 : 9097	4004 : 9098	4004 : 9099	4004 : 9100	4004 : 9101
4005 : 9096	4005 : 9097	4005 : 9098	4005 : 9099	4005 : 9100	4005 : 9101
4006 : 9096	4006 : 9097	4006 : 9098	4006 : 9099	4006 : 9100	4006 : 9101
4007 : 9096	4007 : 9097	4007 : 9098	4007 : 9099	4007 : 9100	4007 : 9101
4008 : 9096	4008 : 9097	4008 : 9098	4008 : 9099	4008 : 9100	4008 : 9101
4009 : 9096	4009 : 9097	4009 : 9098	4009 : 9099	4009 : 9100	4009 : 9101
4010 : 9096	4010 : 9097	4010 : 9098	4010 : 9099	4010 : 9100	4010 : 9101
4011 : 9096	4011 : 9097	4011 : 9098	4011 : 9099	4011 : 9100	4011 : 9101
4012 : 9096	4012 : 9097	4012 : 9098	4012 : 9099	4012 : 9100	4012 : 9101
5001 : 9096	5001 : 9097	5001 : 9098	5001 : 9099	5001 : 9100	5001 : 9101
5002 : 9096	5002 : 9097	5002 : 9098	5002 : 9099	5002 : 9100	5002 : 9101
5003 : 9096	5003 : 9097	5003 : 9098	5003 : 9099	5003 : 9100	5003 : 9101
5004 : 9096	5004 : 9097	5004 : 9098	5004 : 9099	5004 : 9100	5004 : 9101
5005 : 9096	5005 : 9097	5005 : 9098	5005 : 9099	5005 : 9100	5005 : 9101
5006 : 9096	5006 : 9097	5006 : 9098	5006 : 9099	5006 : 9100	5006 : 9101
5007 : 9096	5007 : 9097	5007 : 9098	5007 : 9099	5007 : 9100	5007 : 9101
5008 : 9096	5008 : 9097	5008 : 9098	5008 : 9099	5008 : 9100	5008 : 9101
5009 : 9096	5009 : 9097	5009 : 9098	5009 : 9099	5009 : 9100	5009 : 9101
5010 : 9096	5010 : 9097	5010 : 9098	5010 : 9099	5010 : 9100	5010 : 9101
5011 : 9096	5011 : 9097	5011 : 9098	5011 : 9099	5011 : 9100	5011 : 9101
5012 : 9096	5012 : 9097	5012 : 9098	5012 : 9099	5012 : 9100	5012 : 9101

[0298]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
3001 : 9102	3001 : 9103	3001 : 9104	3001 : 9105		
3002 : 9102	3002 : 9103	3002 : 9104	3002 : 9105		
3003 : 9102	3003 : 9103	3003 : 9104	3003 : 9105		
3004 : 9102	3004 : 9103	3004 : 9104	3004 : 9105		
3005 : 9102	3005 : 9103	3005 : 9104	3005 : 9105		
3006 : 9102	3006 : 9103	3006 : 9104	3006 : 9105		
3007 : 9102	3007 : 9103	3007 : 9104	3007 : 9105		
3008 : 9102	3008 : 9103	3008 : 9104	3008 : 9105		
3009 : 9102	3009 : 9103	3009 : 9104	3009 : 9105		
3010 : 9102	3010 : 9103	3010 : 9104	3010 : 9105		
3011 : 9102	3011 : 9103	3011 : 9104	3011 : 9105		
3012 : 9102	3012 : 9103	3012 : 9104	3012 : 9105		
3013 : 9102	3013 : 9103	3013 : 9104	3013 : 9105		
3014 : 9102	3014 : 9103	3014 : 9104	3014 : 9105		
4001 : 9102	4001 : 9103	4001 : 9104	4001 : 9105		
4002 : 9102	4002 : 9103	4002 : 9104	4002 : 9105		
4003 : 9102	4003 : 9103	4003 : 9104	4003 : 9105		
4004 : 9102	4004 : 9103	4004 : 9104	4004 : 9105		
4005 : 9102	4005 : 9103	4005 : 9104	4005 : 9105		
4006 : 9102	4006 : 9103	4006 : 9104	4006 : 9105	--	--
4007 : 9102	4007 : 9103	4007 : 9104	4007 : 9105		
4008 : 9102	4008 : 9103	4008 : 9104	4008 : 9105		
4009 : 9102	4009 : 9103	4009 : 9104	4009 : 9105		
4010 : 9102	4010 : 9103	4010 : 9104	4010 : 9105		
4011 : 9102	4011 : 9103	4011 : 9104	4011 : 9105		
4012 : 9102	4012 : 9103	4012 : 9104	4012 : 9105		
5001 : 9102	5001 : 9103	5001 : 9104	5001 : 9105		
5002 : 9102	5002 : 9103	5002 : 9104	5002 : 9105		
5003 : 9102	5003 : 9103	5003 : 9104	5003 : 9105		
5004 : 9102	5004 : 9103	5004 : 9104	5004 : 9105		
5005 : 9102	5005 : 9103	5005 : 9104	5005 : 9105		
5006 : 9102	5006 : 9103	5006 : 9104	5006 : 9105		
5007 : 9102	5007 : 9103	5007 : 9104	5007 : 9105		
5008 : 9102	5008 : 9103	5008 : 9104	5008 : 9105		
5009 : 9102	5009 : 9103	5009 : 9104	5009 : 9105		
5010 : 9102	5010 : 9103	5010 : 9104	5010 : 9105		
5011 : 9102	5011 : 9103	5011 : 9104	5011 : 9105		
5012 : 9102	5012 : 9103	5012 : 9104	5012 : 9105		

[0299]

[0303]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9018 : 7000	9019 : 7000	9020 : 7000	9021 : 7000	9022 : 7000	9023 : 7000
9018 : 7001	9019 : 7001	9020 : 7001	9021 : 7001	9022 : 7001	9023 : 7001
9018 : 7002	9019 : 7002	9020 : 7002	9021 : 7002	9022 : 7002	9023 : 7002
9018 : 7003	9019 : 7003	9020 : 7003	9021 : 7003	9022 : 7003	9023 : 7003
9018 : 7004	9019 : 7004	9020 : 7004	9021 : 7004	9022 : 7004	9023 : 7004
9018 : 7005	9019 : 7005	9020 : 7005	9021 : 7005	9022 : 7005	9023 : 7005
9018 : 7006	9019 : 7006	9020 : 7006	9021 : 7006	9022 : 7006	9023 : 7006
9018 : 7007	9019 : 7007	9020 : 7007	9021 : 7007	9022 : 7007	9023 : 7007
9018 : 7008	9019 : 7008	9020 : 7008	9021 : 7008	9022 : 7008	9023 : 7008
9018 : 7009	9019 : 7009	9020 : 7009	9021 : 7009	9022 : 7009	9023 : 7009
9018 : 7010	9019 : 7010	9020 : 7010	9021 : 7010	9022 : 7010	9023 : 7010
9018 : 7011	9019 : 7011	9020 : 7011	9021 : 7011	9022 : 7011	9023 : 7011
9018 : 7012	9019 : 7012	9020 : 7012	9021 : 7012	9022 : 7012	9023 : 7012
9018 : 7013	9019 : 7013	9020 : 7013	9021 : 7013	9022 : 7013	9023 : 7013
9018 : 7014	9019 : 7014	9020 : 7014	9021 : 7014	9022 : 7014	9023 : 7014
9018 : 7015	9019 : 7015	9020 : 7015	9021 : 7015	9022 : 7015	9023 : 7015
9018 : 7016	9019 : 7016	9020 : 7016	9021 : 7016	9022 : 7016	9023 : 7016
9018 : 7017	9019 : 7017	9020 : 7017	9021 : 7017	9022 : 7017	9023 : 7017
9018 : 7018	9019 : 7018	9020 : 7018	9021 : 7018	9022 : 7018	9023 : 7018
9018 : 7019	9019 : 7019	9020 : 7019	9021 : 7019	9022 : 7019	9023 : 7019
9018 : 7020	9019 : 7020	9020 : 7020	9021 : 7020	9022 : 7020	9023 : 7020
9018 : 7021	9019 : 7021	9020 : 7021	9021 : 7021	9022 : 7021	9023 : 7021
9018 : 7022	9019 : 7022	9020 : 7022	9021 : 7022	9022 : 7022	9023 : 7022
9018 : 7023	9019 : 7023	9020 : 7023	9021 : 7023	9022 : 7023	9023 : 7023
9018 : 7024	9019 : 7024	9020 : 7024	9021 : 7024	9022 : 7024	9023 : 7024
9018 : 7025	9019 : 7025	9020 : 7025	9021 : 7025	9022 : 7025	9023 : 7025
9018 : 7026	9019 : 7026	9020 : 7026	9021 : 7026	9022 : 7026	9023 : 7026
9018 : 7027	9019 : 7027	9020 : 7027	9021 : 7027	9022 : 7027	9023 : 7027

[0304]

[0305]

[0306]

[0307]

[0308]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9048 : 7000	9049 : 7000	9050 : 7000	9051 : 7000	9052 : 7000	9053 : 7000
9048 : 7001	9049 : 7001	9050 : 7001	9051 : 7001	9052 : 7001	9053 : 7001
9048 : 7002	9049 : 7002	9050 : 7002	9051 : 7002	9052 : 7002	9053 : 7002
9048 : 7003	9049 : 7003	9050 : 7003	9051 : 7003	9052 : 7003	9053 : 7003
9048 : 7004	9049 : 7004	9050 : 7004	9051 : 7004	9052 : 7004	9053 : 7004
9048 : 7005	9049 : 7005	9050 : 7005	9051 : 7005	9052 : 7005	9053 : 7005
9048 : 7006	9049 : 7006	9050 : 7006	9051 : 7006	9052 : 7006	9053 : 7006
9048 : 7007	9049 : 7007	9050 : 7007	9051 : 7007	9052 : 7007	9053 : 7007
9048 : 7008	9049 : 7008	9050 : 7008	9051 : 7008	9052 : 7008	9053 : 7008
9048 : 7009	9049 : 7009	9050 : 7009	9051 : 7009	9052 : 7009	9053 : 7009
9048 : 7010	9049 : 7010	9050 : 7010	9051 : 7010	9052 : 7010	9053 : 7010
9048 : 7011	9049 : 7011	9050 : 7011	9051 : 7011	9052 : 7011	9053 : 7011
9048 : 7012	9049 : 7012	9050 : 7012	9051 : 7012	9052 : 7012	9053 : 7012
9048 : 7013	9049 : 7013	9050 : 7013	9051 : 7013	9052 : 7013	9053 : 7013
9048 : 7014	9049 : 7014	9050 : 7014	9051 : 7014	9052 : 7014	9053 : 7014
9048 : 7015	9049 : 7015	9050 : 7015	9051 : 7015	9052 : 7015	9053 : 7015
9048 : 7016	9049 : 7016	9050 : 7016	9051 : 7016	9052 : 7016	9053 : 7016
9048 : 7017	9049 : 7017	9050 : 7017	9051 : 7017	9052 : 7017	9053 : 7017
9048 : 7018	9049 : 7018	9050 : 7018	9051 : 7018	9052 : 7018	9053 : 7018
9048 : 7019	9049 : 7019	9050 : 7019	9051 : 7019	9052 : 7019	9053 : 7019
9048 : 7020	9049 : 7020	9050 : 7020	9051 : 7020	9052 : 7020	9053 : 7020
9048 : 7021	9049 : 7021	9050 : 7021	9051 : 7021	9052 : 7021	9053 : 7021
9048 : 7022	9049 : 7022	9050 : 7022	9051 : 7022	9052 : 7022	9053 : 7022
9048 : 7023	9049 : 7023	9050 : 7023	9051 : 7023	9052 : 7023	9053 : 7023
9048 : 7024	9049 : 7024	9050 : 7024	9051 : 7024	9052 : 7024	9053 : 7024
9048 : 7025	9049 : 7025	9050 : 7025	9051 : 7025	9052 : 7025	9053 : 7025
9048 : 7026	9049 : 7026	9050 : 7026	9051 : 7026	9052 : 7026	9053 : 7026
9048 : 7027	9049 : 7027	9050 : 7027	9051 : 7027	9052 : 7027	9053 : 7027

[0309]

[0310]

[0311]

[0312]

[0313]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9078 : 7000	9079 : 7000	9080 : 7000	9081 : 7000	9082 : 7000	9083 : 7000
9078 : 7001	9079 : 7001	9080 : 7001	9081 : 7001	9082 : 7001	9083 : 7001
9078 : 7002	9079 : 7002	9080 : 7002	9081 : 7002	9082 : 7002	9083 : 7002
9078 : 7003	9079 : 7003	9080 : 7003	9081 : 7003	9082 : 7003	9083 : 7003
9078 : 7004	9079 : 7004	9080 : 7004	9081 : 7004	9082 : 7004	9083 : 7004
9078 : 7005	9079 : 7005	9080 : 7005	9081 : 7005	9082 : 7005	9083 : 7005
9078 : 7006	9079 : 7006	9080 : 7006	9081 : 7006	9082 : 7006	9083 : 7006
9078 : 7007	9079 : 7007	9080 : 7007	9081 : 7007	9082 : 7007	9083 : 7007
9078 : 7008	9079 : 7008	9080 : 7008	9081 : 7008	9082 : 7008	9083 : 7008
9078 : 7009	9079 : 7009	9080 : 7009	9081 : 7009	9082 : 7009	9083 : 7009
9078 : 7010	9079 : 7010	9080 : 7010	9081 : 7010	9082 : 7010	9083 : 7010
9078 : 7011	9079 : 7011	9080 : 7011	9081 : 7011	9082 : 7011	9083 : 7011
9078 : 7012	9079 : 7012	9080 : 7012	9081 : 7012	9082 : 7012	9083 : 7012
9078 : 7013	9079 : 7013	9080 : 7013	9081 : 7013	9082 : 7013	9083 : 7013
9078 : 7014	9079 : 7014	9080 : 7014	9081 : 7014	9082 : 7014	9083 : 7014
9078 : 7015	9079 : 7015	9080 : 7015	9081 : 7015	9082 : 7015	9083 : 7015
9078 : 7016	9079 : 7016	9080 : 7016	9081 : 7016	9082 : 7016	9083 : 7016
9078 : 7017	9079 : 7017	9080 : 7017	9081 : 7017	9082 : 7017	9083 : 7017
9078 : 7018	9079 : 7018	9080 : 7018	9081 : 7018	9082 : 7018	9083 : 7018
9078 : 7019	9079 : 7019	9080 : 7019	9081 : 7019	9082 : 7019	9083 : 7019
9078 : 7020	9079 : 7020	9080 : 7020	9081 : 7020	9082 : 7020	9083 : 7020
9078 : 7021	9079 : 7021	9080 : 7021	9081 : 7021	9082 : 7021	9083 : 7021
9078 : 7022	9079 : 7022	9080 : 7022	9081 : 7022	9082 : 7022	9083 : 7022
9078 : 7023	9079 : 7023	9080 : 7023	9081 : 7023	9082 : 7023	9083 : 7023
9078 : 7024	9079 : 7024	9080 : 7024	9081 : 7024	9082 : 7024	9083 : 7024
9078 : 7025	9079 : 7025	9080 : 7025	9081 : 7025	9082 : 7025	9083 : 7025
9078 : 7026	9079 : 7026	9080 : 7026	9081 : 7026	9082 : 7026	9083 : 7026
9078 : 7027	9079 : 7027	9080 : 7027	9081 : 7027	9082 : 7027	9083 : 7027

[0314]

[0315]

[0316]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9096 : 7000	9097 : 7000	9098 : 7000	9099 : 7000	9100 : 7000	9101 : 7000
9096 : 7001	9097 : 7001	9098 : 7001	9099 : 7001	9100 : 7001	9101 : 7001
9096 : 7002	9097 : 7002	9098 : 7002	9099 : 7002	9100 : 7002	9101 : 7002
9096 : 7003	9097 : 7003	9098 : 7003	9099 : 7003	9100 : 7003	9101 : 7003
9096 : 7004	9097 : 7004	9098 : 7004	9099 : 7004	9100 : 7004	9101 : 7004
9096 : 7005	9097 : 7005	9098 : 7005	9099 : 7005	9100 : 7005	9101 : 7005
9096 : 7006	9097 : 7006	9098 : 7006	9099 : 7006	9100 : 7006	9101 : 7006
9096 : 7007	9097 : 7007	9098 : 7007	9099 : 7007	9100 : 7007	9101 : 7007
9096 : 7008	9097 : 7008	9098 : 7008	9099 : 7008	9100 : 7008	9101 : 7008
9096 : 7009	9097 : 7009	9098 : 7009	9099 : 7009	9100 : 7009	9101 : 7009
9096 : 7010	9097 : 7010	9098 : 7010	9099 : 7010	9100 : 7010	9101 : 7010
9096 : 7011	9097 : 7011	9098 : 7011	9099 : 7011	9100 : 7011	9101 : 7011
9096 : 7012	9097 : 7012	9098 : 7012	9099 : 7012	9100 : 7012	9101 : 7012
9096 : 7013	9097 : 7013	9098 : 7013	9099 : 7013	9100 : 7013	9101 : 7013
9096 : 7014	9097 : 7014	9098 : 7014	9099 : 7014	9100 : 7014	9101 : 7014
9096 : 7015	9097 : 7015	9098 : 7015	9099 : 7015	9100 : 7015	9101 : 7015
9096 : 7016	9097 : 7016	9098 : 7016	9099 : 7016	9100 : 7016	9101 : 7016
9096 : 7017	9097 : 7017	9098 : 7017	9099 : 7017	9100 : 7017	9101 : 7017
9096 : 7018	9097 : 7018	9098 : 7018	9099 : 7018	9100 : 7018	9101 : 7018
9096 : 7019	9097 : 7019	9098 : 7019	9099 : 7019	9100 : 7019	9101 : 7019
9096 : 7020	9097 : 7020	9098 : 7020	9099 : 7020	9100 : 7020	9101 : 7020
9096 : 7021	9097 : 7021	9098 : 7021	9099 : 7021	9100 : 7021	9101 : 7021
9096 : 7022	9097 : 7022	9098 : 7022	9099 : 7022	9100 : 7022	9101 : 7022
9096 : 7023	9097 : 7023	9098 : 7023	9099 : 7023	9100 : 7023	9101 : 7023
9096 : 7024	9097 : 7024	9098 : 7024	9099 : 7024	9100 : 7024	9101 : 7024
9096 : 7025	9097 : 7025	9098 : 7025	9099 : 7025	9100 : 7025	9101 : 7025
9096 : 7026	9097 : 7026	9098 : 7026	9099 : 7026	9100 : 7026	9101 : 7026
9096 : 7027	9097 : 7027	9098 : 7027	9099 : 7027	9100 : 7027	9101 : 7027

[0317]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9102 : 7000	9103 : 7000	9104 : 7000	9105 : 7000		
9102 : 7001	9103 : 7001	9104 : 7001	9105 : 7001		
9102 : 7002	9103 : 7002	9104 : 7002	9105 : 7002		
9102 : 7003	9103 : 7003	9104 : 7003	9105 : 7003		
9102 : 7004	9103 : 7004	9104 : 7004	9105 : 7004		
9102 : 7005	9103 : 7005	9104 : 7005	9105 : 7005		
9102 : 7006	9103 : 7006	9104 : 7006	9105 : 7006		
9102 : 7007	9103 : 7007	9104 : 7007	9105 : 7007		
9102 : 7008	9103 : 7008	9104 : 7008	9105 : 7008		
9102 : 7009	9103 : 7009	9104 : 7009	9105 : 7009		
9102 : 7010	9103 : 7010	9104 : 7010	9105 : 7010		
9102 : 7011	9103 : 7011	9104 : 7011	9105 : 7011		
9102 : 7012	9103 : 7012	9104 : 7012	9105 : 7012		
9102 : 7013	9103 : 7013	9104 : 7013	9105 : 7013		
9102 : 7014	9103 : 7014	9104 : 7014	9105 : 7014	--	--
9102 : 7015	9103 : 7015	9104 : 7015	9105 : 7015		
9102 : 7016	9103 : 7016	9104 : 7016	9105 : 7016		
9102 : 7017	9103 : 7017	9104 : 7017	9105 : 7017		
9102 : 7018	9103 : 7018	9104 : 7018	9105 : 7018		
9102 : 7019	9103 : 7019	9104 : 7019	9105 : 7019		
9102 : 7020	9103 : 7020	9104 : 7020	9105 : 7020		
9102 : 7021	9103 : 7021	9104 : 7021	9105 : 7021		
9102 : 7022	9103 : 7022	9104 : 7022	9105 : 7022		
9102 : 7023	9103 : 7023	9104 : 7023	9105 : 7023		
9102 : 7024	9103 : 7024	9104 : 7024	9105 : 7024		
9102 : 7025	9103 : 7025	9104 : 7025	9105 : 7025		
9102 : 7026	9103 : 7026	9104 : 7026	9105 : 7026		
9102 : 7027	9103 : 7027	9104 : 7027	9105 : 7027		

[0318]

[0319]

표 D: 화합물 X와 화합물 Y와의 예시적인 조합.

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9000	6040 : 9000	6000 : 9001	6040 : 9001	6000 : 9002	6040 : 9002
6001 : 9000	6041 : 9000	6001 : 9001	6041 : 9001	6001 : 9002	6041 : 9002
6002 : 9000	6042 : 9000	6002 : 9001	6042 : 9001	6002 : 9002	6042 : 9002
6003 : 9000	6043 : 9000	6003 : 9001	6043 : 9001	6003 : 9002	6043 : 9002
6004 : 9000	6044 : 9000	6004 : 9001	6044 : 9001	6004 : 9002	6044 : 9002
6005 : 9000	6045 : 9000	6005 : 9001	6045 : 9001	6005 : 9002	6045 : 9002
6006 : 9000	6046 : 9000	6006 : 9001	6046 : 9001	6006 : 9002	6046 : 9002
6007 : 9000	6047 : 9000	6007 : 9001	6047 : 9001	6007 : 9002	6047 : 9002
6008 : 9000	6048 : 9000	6008 : 9001	6048 : 9001	6008 : 9002	6048 : 9002
6009 : 9000	6049 : 9000	6009 : 9001	6049 : 9001	6009 : 9002	6049 : 9002
6010 : 9000	6050 : 9000	6010 : 9001	6050 : 9001	6010 : 9002	6050 : 9002
6011 : 9000	6051 : 9000	6011 : 9001	6051 : 9001	6011 : 9002	6051 : 9002
6012 : 9000	6052 : 9000	6012 : 9001	6052 : 9001	6012 : 9002	6052 : 9002
6013 : 9000	6053 : 9000	6013 : 9001	6053 : 9001	6013 : 9002	6053 : 9002
6014 : 9000	6054 : 9000	6014 : 9001	6054 : 9001	6014 : 9002	6054 : 9002
6015 : 9000	6055 : 9000	6015 : 9001	6055 : 9001	6015 : 9002	6055 : 9002
6016 : 9000	6056 : 9000	6016 : 9001	6056 : 9001	6016 : 9002	6056 : 9002
6017 : 9000	6057 : 9000	6017 : 9001	6057 : 9001	6017 : 9002	6057 : 9002
6018 : 9000	6058 : 9000	6018 : 9001	6058 : 9001	6018 : 9002	6058 : 9002
6019 : 9000	6059 : 9000	6019 : 9001	6059 : 9001	6019 : 9002	6059 : 9002
6020 : 9000	6060 : 9000	6020 : 9001	6060 : 9001	6020 : 9002	6060 : 9002
6021 : 9000	6061 : 9000	6021 : 9001	6061 : 9001	6021 : 9002	6061 : 9002
6022 : 9000	6062 : 9000	6022 : 9001	6062 : 9001	6022 : 9002	6062 : 9002
6023 : 9000	6063 : 9000	6023 : 9001	6063 : 9001	6023 : 9002	6063 : 9002
6024 : 9000	6064 : 9000	6024 : 9001	6064 : 9001	6024 : 9002	6064 : 9002
6025 : 9000	6065 : 9000	6025 : 9001	6065 : 9001	6025 : 9002	6065 : 9002
6026 : 9000	6066 : 9000	6026 : 9001	6066 : 9001	6026 : 9002	6066 : 9002
6027 : 9000	6067 : 9000	6027 : 9001	6067 : 9001	6027 : 9002	6067 : 9002
6028 : 9000	6068 : 9000	6028 : 9001	6068 : 9001	6028 : 9002	6068 : 9002
6029 : 9000	6069 : 9000	6029 : 9001	6069 : 9001	6029 : 9002	6069 : 9002
6030 : 9000	6070 : 9000	6030 : 9001	6070 : 9001	6030 : 9002	6070 : 9002
6031 : 9000	6071 : 9000	6031 : 9001	6071 : 9001	6031 : 9002	6071 : 9002
6032 : 9000	6072 : 9000	6032 : 9001	6072 : 9001	6032 : 9002	6072 : 9002
6033 : 9000	6073 : 9000	6033 : 9001	6073 : 9001	6033 : 9002	6073 : 9002
6034 : 9000	6074 : 9000	6034 : 9001	6074 : 9001	6034 : 9002	6074 : 9002
6035 : 9000	6075 : 9000	6035 : 9001	6075 : 9001	6035 : 9002	6075 : 9002
6036 : 9000	6076 : 9000	6036 : 9001	6076 : 9001	6036 : 9002	6076 : 9002
6037 : 9000	6077 : 9000	6037 : 9001	6077 : 9001	6037 : 9002	6077 : 9002
6038 : 9000	6078 : 9000	6038 : 9001	6078 : 9001	6038 : 9002	6078 : 9002
6039 : 9000		6039 : 9001		6039 : 9002	

[0320]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9003	6040 : 9003	6000 : 9004	6040 : 9004	6000 : 9005	6040 : 9005
6001 : 9003	6041 : 9003	6001 : 9004	6041 : 9004	6001 : 9005	6041 : 9005
6002 : 9003	6042 : 9003	6002 : 9004	6042 : 9004	6002 : 9005	6042 : 9005
6003 : 9003	6043 : 9003	6003 : 9004	6043 : 9004	6003 : 9005	6043 : 9005
6004 : 9003	6044 : 9003	6004 : 9004	6044 : 9004	6004 : 9005	6044 : 9005
6005 : 9003	6045 : 9003	6005 : 9004	6045 : 9004	6005 : 9005	6045 : 9005
6006 : 9003	6046 : 9003	6006 : 9004	6046 : 9004	6006 : 9005	6046 : 9005
6007 : 9003	6047 : 9003	6007 : 9004	6047 : 9004	6007 : 9005	6047 : 9005
6008 : 9003	6048 : 9003	6008 : 9004	6048 : 9004	6008 : 9005	6048 : 9005
6009 : 9003	6049 : 9003	6009 : 9004	6049 : 9004	6009 : 9005	6049 : 9005
6010 : 9003	6050 : 9003	6010 : 9004	6050 : 9004	6010 : 9005	6050 : 9005
6011 : 9003	6051 : 9003	6011 : 9004	6051 : 9004	6011 : 9005	6051 : 9005
6012 : 9003	6052 : 9003	6012 : 9004	6052 : 9004	6012 : 9005	6052 : 9005
6013 : 9003	6053 : 9003	6013 : 9004	6053 : 9004	6013 : 9005	6053 : 9005
6014 : 9003	6054 : 9003	6014 : 9004	6054 : 9004	6014 : 9005	6054 : 9005
6015 : 9003	6055 : 9003	6015 : 9004	6055 : 9004	6015 : 9005	6055 : 9005
6016 : 9003	6056 : 9003	6016 : 9004	6056 : 9004	6016 : 9005	6056 : 9005
6017 : 9003	6057 : 9003	6017 : 9004	6057 : 9004	6017 : 9005	6057 : 9005
6018 : 9003	6058 : 9003	6018 : 9004	6058 : 9004	6018 : 9005	6058 : 9005
6019 : 9003	6059 : 9003	6019 : 9004	6059 : 9004	6019 : 9005	6059 : 9005
6020 : 9003	6060 : 9003	6020 : 9004	6060 : 9004	6020 : 9005	6060 : 9005
6021 : 9003	6061 : 9003	6021 : 9004	6061 : 9004	6021 : 9005	6061 : 9005
6022 : 9003	6062 : 9003	6022 : 9004	6062 : 9004	6022 : 9005	6062 : 9005
6023 : 9003	6063 : 9003	6023 : 9004	6063 : 9004	6023 : 9005	6063 : 9005
6024 : 9003	6064 : 9003	6024 : 9004	6064 : 9004	6024 : 9005	6064 : 9005
6025 : 9003	6065 : 9003	6025 : 9004	6065 : 9004	6025 : 9005	6065 : 9005
6026 : 9003	6066 : 9003	6026 : 9004	6066 : 9004	6026 : 9005	6066 : 9005
6027 : 9003	6067 : 9003	6027 : 9004	6067 : 9004	6027 : 9005	6067 : 9005
6028 : 9003	6068 : 9003	6028 : 9004	6068 : 9004	6028 : 9005	6068 : 9005
6029 : 9003	6069 : 9003	6029 : 9004	6069 : 9004	6029 : 9005	6069 : 9005
6030 : 9003	6070 : 9003	6030 : 9004	6070 : 9004	6030 : 9005	6070 : 9005
6031 : 9003	6071 : 9003	6031 : 9004	6071 : 9004	6031 : 9005	6071 : 9005
6032 : 9003	6072 : 9003	6032 : 9004	6072 : 9004	6032 : 9005	6072 : 9005
6033 : 9003	6073 : 9003	6033 : 9004	6073 : 9004	6033 : 9005	6073 : 9005
6034 : 9003	6074 : 9003	6034 : 9004	6074 : 9004	6034 : 9005	6074 : 9005
6035 : 9003	6075 : 9003	6035 : 9004	6075 : 9004	6035 : 9005	6075 : 9005
6036 : 9003	6076 : 9003	6036 : 9004	6076 : 9004	6036 : 9005	6076 : 9005
6037 : 9003	6077 : 9003	6037 : 9004	6077 : 9004	6037 : 9005	6077 : 9005
6038 : 9003	6078 : 9003	6038 : 9004	6078 : 9004	6038 : 9005	6078 : 9005
6039 : 9003		6039 : 9004		6039 : 9005	

[0321]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9006	6040 : 9006	6000 : 9007	6040 : 9007	6000 : 9008	6040 : 9008
6001 : 9006	6041 : 9006	6001 : 9007	6041 : 9007	6001 : 9008	6041 : 9008
6002 : 9006	6042 : 9006	6002 : 9007	6042 : 9007	6002 : 9008	6042 : 9008
6003 : 9006	6043 : 9006	6003 : 9007	6043 : 9007	6003 : 9008	6043 : 9008
6004 : 9006	6044 : 9006	6004 : 9007	6044 : 9007	6004 : 9008	6044 : 9008
6005 : 9006	6045 : 9006	6005 : 9007	6045 : 9007	6005 : 9008	6045 : 9008
6006 : 9006	6046 : 9006	6006 : 9007	6046 : 9007	6006 : 9008	6046 : 9008
6007 : 9006	6047 : 9006	6007 : 9007	6047 : 9007	6007 : 9008	6047 : 9008
6008 : 9006	6048 : 9006	6008 : 9007	6048 : 9007	6008 : 9008	6048 : 9008
6009 : 9006	6049 : 9006	6009 : 9007	6049 : 9007	6009 : 9008	6049 : 9008
6010 : 9006	6050 : 9006	6010 : 9007	6050 : 9007	6010 : 9008	6050 : 9008
6011 : 9006	6051 : 9006	6011 : 9007	6051 : 9007	6011 : 9008	6051 : 9008
6012 : 9006	6052 : 9006	6012 : 9007	6052 : 9007	6012 : 9008	6052 : 9008
6013 : 9006	6053 : 9006	6013 : 9007	6053 : 9007	6013 : 9008	6053 : 9008
6014 : 9006	6054 : 9006	6014 : 9007	6054 : 9007	6014 : 9008	6054 : 9008
6015 : 9006	6055 : 9006	6015 : 9007	6055 : 9007	6015 : 9008	6055 : 9008
6016 : 9006	6056 : 9006	6016 : 9007	6056 : 9007	6016 : 9008	6056 : 9008
6017 : 9006	6057 : 9006	6017 : 9007	6057 : 9007	6017 : 9008	6057 : 9008
6018 : 9006	6058 : 9006	6018 : 9007	6058 : 9007	6018 : 9008	6058 : 9008
6019 : 9006	6059 : 9006	6019 : 9007	6059 : 9007	6019 : 9008	6059 : 9008
6020 : 9006	6060 : 9006	6020 : 9007	6060 : 9007	6020 : 9008	6060 : 9008
6021 : 9006	6061 : 9006	6021 : 9007	6061 : 9007	6021 : 9008	6061 : 9008
6022 : 9006	6062 : 9006	6022 : 9007	6062 : 9007	6022 : 9008	6062 : 9008
6023 : 9006	6063 : 9006	6023 : 9007	6063 : 9007	6023 : 9008	6063 : 9008
6024 : 9006	6064 : 9006	6024 : 9007	6064 : 9007	6024 : 9008	6064 : 9008
6025 : 9006	6065 : 9006	6025 : 9007	6065 : 9007	6025 : 9008	6065 : 9008
6026 : 9006	6066 : 9006	6026 : 9007	6066 : 9007	6026 : 9008	6066 : 9008
6027 : 9006	6067 : 9006	6027 : 9007	6067 : 9007	6027 : 9008	6067 : 9008
6028 : 9006	6068 : 9006	6028 : 9007	6068 : 9007	6028 : 9008	6068 : 9008
6029 : 9006	6069 : 9006	6029 : 9007	6069 : 9007	6029 : 9008	6069 : 9008
6030 : 9006	6070 : 9006	6030 : 9007	6070 : 9007	6030 : 9008	6070 : 9008
6031 : 9006	6071 : 9006	6031 : 9007	6071 : 9007	6031 : 9008	6071 : 9008
6032 : 9006	6072 : 9006	6032 : 9007	6072 : 9007	6032 : 9008	6072 : 9008
6033 : 9006	6073 : 9006	6033 : 9007	6073 : 9007	6033 : 9008	6073 : 9008
6034 : 9006	6074 : 9006	6034 : 9007	6074 : 9007	6034 : 9008	6074 : 9008
6035 : 9006	6075 : 9006	6035 : 9007	6075 : 9007	6035 : 9008	6075 : 9008
6036 : 9006	6076 : 9006	6036 : 9007	6076 : 9007	6036 : 9008	6076 : 9008
6037 : 9006	6077 : 9006	6037 : 9007	6077 : 9007	6037 : 9008	6077 : 9008
6038 : 9006	6078 : 9006	6038 : 9007	6078 : 9007	6038 : 9008	6078 : 9008
6039 : 9006		6039 : 9007		6039 : 9008	

[0322]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9009	6040 : 9009	6000 : 9010	6040 : 9010	6000 : 9011	6040 : 9011
6001 : 9009	6041 : 9009	6001 : 9010	6041 : 9010	6001 : 9011	6041 : 9011
6002 : 9009	6042 : 9009	6002 : 9010	6042 : 9010	6002 : 9011	6042 : 9011
6003 : 9009	6043 : 9009	6003 : 9010	6043 : 9010	6003 : 9011	6043 : 9011
6004 : 9009	6044 : 9009	6004 : 9010	6044 : 9010	6004 : 9011	6044 : 9011
6005 : 9009	6045 : 9009	6005 : 9010	6045 : 9010	6005 : 9011	6045 : 9011
6006 : 9009	6046 : 9009	6006 : 9010	6046 : 9010	6006 : 9011	6046 : 9011
6007 : 9009	6047 : 9009	6007 : 9010	6047 : 9010	6007 : 9011	6047 : 9011
6008 : 9009	6048 : 9009	6008 : 9010	6048 : 9010	6008 : 9011	6048 : 9011
6009 : 9009	6049 : 9009	6009 : 9010	6049 : 9010	6009 : 9011	6049 : 9011
6010 : 9009	6050 : 9009	6010 : 9010	6050 : 9010	6010 : 9011	6050 : 9011
6011 : 9009	6051 : 9009	6011 : 9010	6051 : 9010	6011 : 9011	6051 : 9011
6012 : 9009	6052 : 9009	6012 : 9010	6052 : 9010	6012 : 9011	6052 : 9011
6013 : 9009	6053 : 9009	6013 : 9010	6053 : 9010	6013 : 9011	6053 : 9011
6014 : 9009	6054 : 9009	6014 : 9010	6054 : 9010	6014 : 9011	6054 : 9011
6015 : 9009	6055 : 9009	6015 : 9010	6055 : 9010	6015 : 9011	6055 : 9011
6016 : 9009	6056 : 9009	6016 : 9010	6056 : 9010	6016 : 9011	6056 : 9011
6017 : 9009	6057 : 9009	6017 : 9010	6057 : 9010	6017 : 9011	6057 : 9011
6018 : 9009	6058 : 9009	6018 : 9010	6058 : 9010	6018 : 9011	6058 : 9011
6019 : 9009	6059 : 9009	6019 : 9010	6059 : 9010	6019 : 9011	6059 : 9011
6020 : 9009	6060 : 9009	6020 : 9010	6060 : 9010	6020 : 9011	6060 : 9011
6021 : 9009	6061 : 9009	6021 : 9010	6061 : 9010	6021 : 9011	6061 : 9011
6022 : 9009	6062 : 9009	6022 : 9010	6062 : 9010	6022 : 9011	6062 : 9011
6023 : 9009	6063 : 9009	6023 : 9010	6063 : 9010	6023 : 9011	6063 : 9011
6024 : 9009	6064 : 9009	6024 : 9010	6064 : 9010	6024 : 9011	6064 : 9011
6025 : 9009	6065 : 9009	6025 : 9010	6065 : 9010	6025 : 9011	6065 : 9011
6026 : 9009	6066 : 9009	6026 : 9010	6066 : 9010	6026 : 9011	6066 : 9011
6027 : 9009	6067 : 9009	6027 : 9010	6067 : 9010	6027 : 9011	6067 : 9011
6028 : 9009	6068 : 9009	6028 : 9010	6068 : 9010	6028 : 9011	6068 : 9011
6029 : 9009	6069 : 9009	6029 : 9010	6069 : 9010	6029 : 9011	6069 : 9011
6030 : 9009	6070 : 9009	6030 : 9010	6070 : 9010	6030 : 9011	6070 : 9011
6031 : 9009	6071 : 9009	6031 : 9010	6071 : 9010	6031 : 9011	6071 : 9011
6032 : 9009	6072 : 9009	6032 : 9010	6072 : 9010	6032 : 9011	6072 : 9011
6033 : 9009	6073 : 9009	6033 : 9010	6073 : 9010	6033 : 9011	6073 : 9011
6034 : 9009	6074 : 9009	6034 : 9010	6074 : 9010	6034 : 9011	6074 : 9011
6035 : 9009	6075 : 9009	6035 : 9010	6075 : 9010	6035 : 9011	6075 : 9011
6036 : 9009	6076 : 9009	6036 : 9010	6076 : 9010	6036 : 9011	6076 : 9011
6037 : 9009	6077 : 9009	6037 : 9010	6077 : 9010	6037 : 9011	6077 : 9011
6038 : 9009	6078 : 9009	6038 : 9010	6078 : 9010	6038 : 9011	6078 : 9011
6039 : 9009		6039 : 9010		6039 : 9011	

[0323]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9012	6040 : 9012	6000 : 9013	6040 : 9013	6000 : 9014	6040 : 9014
6001 : 9012	6041 : 9012	6001 : 9013	6041 : 9013	6001 : 9014	6041 : 9014
6002 : 9012	6042 : 9012	6002 : 9013	6042 : 9013	6002 : 9014	6042 : 9014
6003 : 9012	6043 : 9012	6003 : 9013	6043 : 9013	6003 : 9014	6043 : 9014
6004 : 9012	6044 : 9012	6004 : 9013	6044 : 9013	6004 : 9014	6044 : 9014
6005 : 9012	6045 : 9012	6005 : 9013	6045 : 9013	6005 : 9014	6045 : 9014
6006 : 9012	6046 : 9012	6006 : 9013	6046 : 9013	6006 : 9014	6046 : 9014
6007 : 9012	6047 : 9012	6007 : 9013	6047 : 9013	6007 : 9014	6047 : 9014
6008 : 9012	6048 : 9012	6008 : 9013	6048 : 9013	6008 : 9014	6048 : 9014
6009 : 9012	6049 : 9012	6009 : 9013	6049 : 9013	6009 : 9014	6049 : 9014
6010 : 9012	6050 : 9012	6010 : 9013	6050 : 9013	6010 : 9014	6050 : 9014
6011 : 9012	6051 : 9012	6011 : 9013	6051 : 9013	6011 : 9014	6051 : 9014
6012 : 9012	6052 : 9012	6012 : 9013	6052 : 9013	6012 : 9014	6052 : 9014
6013 : 9012	6053 : 9012	6013 : 9013	6053 : 9013	6013 : 9014	6053 : 9014
6014 : 9012	6054 : 9012	6014 : 9013	6054 : 9013	6014 : 9014	6054 : 9014
6015 : 9012	6055 : 9012	6015 : 9013	6055 : 9013	6015 : 9014	6055 : 9014
6016 : 9012	6056 : 9012	6016 : 9013	6056 : 9013	6016 : 9014	6056 : 9014
6017 : 9012	6057 : 9012	6017 : 9013	6057 : 9013	6017 : 9014	6057 : 9014
6018 : 9012	6058 : 9012	6018 : 9013	6058 : 9013	6018 : 9014	6058 : 9014
6019 : 9012	6059 : 9012	6019 : 9013	6059 : 9013	6019 : 9014	6059 : 9014
6020 : 9012	6060 : 9012	6020 : 9013	6060 : 9013	6020 : 9014	6060 : 9014
6021 : 9012	6061 : 9012	6021 : 9013	6061 : 9013	6021 : 9014	6061 : 9014
6022 : 9012	6062 : 9012	6022 : 9013	6062 : 9013	6022 : 9014	6062 : 9014
6023 : 9012	6063 : 9012	6023 : 9013	6063 : 9013	6023 : 9014	6063 : 9014
6024 : 9012	6064 : 9012	6024 : 9013	6064 : 9013	6024 : 9014	6064 : 9014
6025 : 9012	6065 : 9012	6025 : 9013	6065 : 9013	6025 : 9014	6065 : 9014
6026 : 9012	6066 : 9012	6026 : 9013	6066 : 9013	6026 : 9014	6066 : 9014
6027 : 9012	6067 : 9012	6027 : 9013	6067 : 9013	6027 : 9014	6067 : 9014
6028 : 9012	6068 : 9012	6028 : 9013	6068 : 9013	6028 : 9014	6068 : 9014
6029 : 9012	6069 : 9012	6029 : 9013	6069 : 9013	6029 : 9014	6069 : 9014
6030 : 9012	6070 : 9012	6030 : 9013	6070 : 9013	6030 : 9014	6070 : 9014
6031 : 9012	6071 : 9012	6031 : 9013	6071 : 9013	6031 : 9014	6071 : 9014
6032 : 9012	6072 : 9012	6032 : 9013	6072 : 9013	6032 : 9014	6072 : 9014
6033 : 9012	6073 : 9012	6033 : 9013	6073 : 9013	6033 : 9014	6073 : 9014
6034 : 9012	6074 : 9012	6034 : 9013	6074 : 9013	6034 : 9014	6074 : 9014
6035 : 9012	6075 : 9012	6035 : 9013	6075 : 9013	6035 : 9014	6075 : 9014
6036 : 9012	6076 : 9012	6036 : 9013	6076 : 9013	6036 : 9014	6076 : 9014
6037 : 9012	6077 : 9012	6037 : 9013	6077 : 9013	6037 : 9014	6077 : 9014
6038 : 9012	6078 : 9012	6038 : 9013	6078 : 9013	6038 : 9014	6078 : 9014
6039 : 9012		6039 : 9013		6039 : 9014	

[0324]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9015	6040 : 9015	6000 : 9016	6040 : 9016	6000 : 9017	6040 : 9017
6001 : 9015	6041 : 9015	6001 : 9016	6041 : 9016	6001 : 9017	6041 : 9017
6002 : 9015	6042 : 9015	6002 : 9016	6042 : 9016	6002 : 9017	6042 : 9017
6003 : 9015	6043 : 9015	6003 : 9016	6043 : 9016	6003 : 9017	6043 : 9017
6004 : 9015	6044 : 9015	6004 : 9016	6044 : 9016	6004 : 9017	6044 : 9017
6005 : 9015	6045 : 9015	6005 : 9016	6045 : 9016	6005 : 9017	6045 : 9017
6006 : 9015	6046 : 9015	6006 : 9016	6046 : 9016	6006 : 9017	6046 : 9017
6007 : 9015	6047 : 9015	6007 : 9016	6047 : 9016	6007 : 9017	6047 : 9017
6008 : 9015	6048 : 9015	6008 : 9016	6048 : 9016	6008 : 9017	6048 : 9017
6009 : 9015	6049 : 9015	6009 : 9016	6049 : 9016	6009 : 9017	6049 : 9017
6010 : 9015	6050 : 9015	6010 : 9016	6050 : 9016	6010 : 9017	6050 : 9017
6011 : 9015	6051 : 9015	6011 : 9016	6051 : 9016	6011 : 9017	6051 : 9017
6012 : 9015	6052 : 9015	6012 : 9016	6052 : 9016	6012 : 9017	6052 : 9017
6013 : 9015	6053 : 9015	6013 : 9016	6053 : 9016	6013 : 9017	6053 : 9017
6014 : 9015	6054 : 9015	6014 : 9016	6054 : 9016	6014 : 9017	6054 : 9017
6015 : 9015	6055 : 9015	6015 : 9016	6055 : 9016	6015 : 9017	6055 : 9017
6016 : 9015	6056 : 9015	6016 : 9016	6056 : 9016	6016 : 9017	6056 : 9017
6017 : 9015	6057 : 9015	6017 : 9016	6057 : 9016	6017 : 9017	6057 : 9017
6018 : 9015	6058 : 9015	6018 : 9016	6058 : 9016	6018 : 9017	6058 : 9017
6019 : 9015	6059 : 9015	6019 : 9016	6059 : 9016	6019 : 9017	6059 : 9017
6020 : 9015	6060 : 9015	6020 : 9016	6060 : 9016	6020 : 9017	6060 : 9017
6021 : 9015	6061 : 9015	6021 : 9016	6061 : 9016	6021 : 9017	6061 : 9017
6022 : 9015	6062 : 9015	6022 : 9016	6062 : 9016	6022 : 9017	6062 : 9017
6023 : 9015	6063 : 9015	6023 : 9016	6063 : 9016	6023 : 9017	6063 : 9017
6024 : 9015	6064 : 9015	6024 : 9016	6064 : 9016	6024 : 9017	6064 : 9017
6025 : 9015	6065 : 9015	6025 : 9016	6065 : 9016	6025 : 9017	6065 : 9017
6026 : 9015	6066 : 9015	6026 : 9016	6066 : 9016	6026 : 9017	6066 : 9017
6027 : 9015	6067 : 9015	6027 : 9016	6067 : 9016	6027 : 9017	6067 : 9017
6028 : 9015	6068 : 9015	6028 : 9016	6068 : 9016	6028 : 9017	6068 : 9017
6029 : 9015	6069 : 9015	6029 : 9016	6069 : 9016	6029 : 9017	6069 : 9017
6030 : 9015	6070 : 9015	6030 : 9016	6070 : 9016	6030 : 9017	6070 : 9017
6031 : 9015	6071 : 9015	6031 : 9016	6071 : 9016	6031 : 9017	6071 : 9017
6032 : 9015	6072 : 9015	6032 : 9016	6072 : 9016	6032 : 9017	6072 : 9017
6033 : 9015	6073 : 9015	6033 : 9016	6073 : 9016	6033 : 9017	6073 : 9017
6034 : 9015	6074 : 9015	6034 : 9016	6074 : 9016	6034 : 9017	6074 : 9017
6035 : 9015	6075 : 9015	6035 : 9016	6075 : 9016	6035 : 9017	6075 : 9017
6036 : 9015	6076 : 9015	6036 : 9016	6076 : 9016	6036 : 9017	6076 : 9017
6037 : 9015	6077 : 9015	6037 : 9016	6077 : 9016	6037 : 9017	6077 : 9017
6038 : 9015	6078 : 9015	6038 : 9016	6078 : 9016	6038 : 9017	6078 : 9017
6039 : 9015		6039 : 9016		6039 : 9017	

[0325]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9018	6040 : 9018	6000 : 9019	6040 : 9019	6000 : 9020	6040 : 9020
6001 : 9018	6041 : 9018	6001 : 9019	6041 : 9019	6001 : 9020	6041 : 9020
6002 : 9018	6042 : 9018	6002 : 9019	6042 : 9019	6002 : 9020	6042 : 9020
6003 : 9018	6043 : 9018	6003 : 9019	6043 : 9019	6003 : 9020	6043 : 9020
6004 : 9018	6044 : 9018	6004 : 9019	6044 : 9019	6004 : 9020	6044 : 9020
6005 : 9018	6045 : 9018	6005 : 9019	6045 : 9019	6005 : 9020	6045 : 9020
6006 : 9018	6046 : 9018	6006 : 9019	6046 : 9019	6006 : 9020	6046 : 9020
6007 : 9018	6047 : 9018	6007 : 9019	6047 : 9019	6007 : 9020	6047 : 9020
6008 : 9018	6048 : 9018	6008 : 9019	6048 : 9019	6008 : 9020	6048 : 9020
6009 : 9018	6049 : 9018	6009 : 9019	6049 : 9019	6009 : 9020	6049 : 9020
6010 : 9018	6050 : 9018	6010 : 9019	6050 : 9019	6010 : 9020	6050 : 9020
6011 : 9018	6051 : 9018	6011 : 9019	6051 : 9019	6011 : 9020	6051 : 9020
6012 : 9018	6052 : 9018	6012 : 9019	6052 : 9019	6012 : 9020	6052 : 9020
6013 : 9018	6053 : 9018	6013 : 9019	6053 : 9019	6013 : 9020	6053 : 9020
6014 : 9018	6054 : 9018	6014 : 9019	6054 : 9019	6014 : 9020	6054 : 9020
6015 : 9018	6055 : 9018	6015 : 9019	6055 : 9019	6015 : 9020	6055 : 9020
6016 : 9018	6056 : 9018	6016 : 9019	6056 : 9019	6016 : 9020	6056 : 9020
6017 : 9018	6057 : 9018	6017 : 9019	6057 : 9019	6017 : 9020	6057 : 9020
6018 : 9018	6058 : 9018	6018 : 9019	6058 : 9019	6018 : 9020	6058 : 9020
6019 : 9018	6059 : 9018	6019 : 9019	6059 : 9019	6019 : 9020	6059 : 9020
6020 : 9018	6060 : 9018	6020 : 9019	6060 : 9019	6020 : 9020	6060 : 9020
6021 : 9018	6061 : 9018	6021 : 9019	6061 : 9019	6021 : 9020	6061 : 9020
6022 : 9018	6062 : 9018	6022 : 9019	6062 : 9019	6022 : 9020	6062 : 9020
6023 : 9018	6063 : 9018	6023 : 9019	6063 : 9019	6023 : 9020	6063 : 9020
6024 : 9018	6064 : 9018	6024 : 9019	6064 : 9019	6024 : 9020	6064 : 9020
6025 : 9018	6065 : 9018	6025 : 9019	6065 : 9019	6025 : 9020	6065 : 9020
6026 : 9018	6066 : 9018	6026 : 9019	6066 : 9019	6026 : 9020	6066 : 9020
6027 : 9018	6067 : 9018	6027 : 9019	6067 : 9019	6027 : 9020	6067 : 9020
6028 : 9018	6068 : 9018	6028 : 9019	6068 : 9019	6028 : 9020	6068 : 9020
6029 : 9018	6069 : 9018	6029 : 9019	6069 : 9019	6029 : 9020	6069 : 9020
6030 : 9018	6070 : 9018	6030 : 9019	6070 : 9019	6030 : 9020	6070 : 9020
6031 : 9018	6071 : 9018	6031 : 9019	6071 : 9019	6031 : 9020	6071 : 9020
6032 : 9018	6072 : 9018	6032 : 9019	6072 : 9019	6032 : 9020	6072 : 9020
6033 : 9018	6073 : 9018	6033 : 9019	6073 : 9019	6033 : 9020	6073 : 9020
6034 : 9018	6074 : 9018	6034 : 9019	6074 : 9019	6034 : 9020	6074 : 9020
6035 : 9018	6075 : 9018	6035 : 9019	6075 : 9019	6035 : 9020	6075 : 9020
6036 : 9018	6076 : 9018	6036 : 9019	6076 : 9019	6036 : 9020	6076 : 9020
6037 : 9018	6077 : 9018	6037 : 9019	6077 : 9019	6037 : 9020	6077 : 9020
6038 : 9018	6078 : 9018	6038 : 9019	6078 : 9019	6038 : 9020	6078 : 9020
6039 : 9018		6039 : 9019		6039 : 9020	

[0326]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9021	6040 : 9021	6000 : 9022	6040 : 9022	6000 : 9023	6040 : 9023
6001 : 9021	6041 : 9021	6001 : 9022	6041 : 9022	6001 : 9023	6041 : 9023
6002 : 9021	6042 : 9021	6002 : 9022	6042 : 9022	6002 : 9023	6042 : 9023
6003 : 9021	6043 : 9021	6003 : 9022	6043 : 9022	6003 : 9023	6043 : 9023
6004 : 9021	6044 : 9021	6004 : 9022	6044 : 9022	6004 : 9023	6044 : 9023
6005 : 9021	6045 : 9021	6005 : 9022	6045 : 9022	6005 : 9023	6045 : 9023
6006 : 9021	6046 : 9021	6006 : 9022	6046 : 9022	6006 : 9023	6046 : 9023
6007 : 9021	6047 : 9021	6007 : 9022	6047 : 9022	6007 : 9023	6047 : 9023
6008 : 9021	6048 : 9021	6008 : 9022	6048 : 9022	6008 : 9023	6048 : 9023
6009 : 9021	6049 : 9021	6009 : 9022	6049 : 9022	6009 : 9023	6049 : 9023
6010 : 9021	6050 : 9021	6010 : 9022	6050 : 9022	6010 : 9023	6050 : 9023
6011 : 9021	6051 : 9021	6011 : 9022	6051 : 9022	6011 : 9023	6051 : 9023
6012 : 9021	6052 : 9021	6012 : 9022	6052 : 9022	6012 : 9023	6052 : 9023
6013 : 9021	6053 : 9021	6013 : 9022	6053 : 9022	6013 : 9023	6053 : 9023
6014 : 9021	6054 : 9021	6014 : 9022	6054 : 9022	6014 : 9023	6054 : 9023
6015 : 9021	6055 : 9021	6015 : 9022	6055 : 9022	6015 : 9023	6055 : 9023
6016 : 9021	6056 : 9021	6016 : 9022	6056 : 9022	6016 : 9023	6056 : 9023
6017 : 9021	6057 : 9021	6017 : 9022	6057 : 9022	6017 : 9023	6057 : 9023
6018 : 9021	6058 : 9021	6018 : 9022	6058 : 9022	6018 : 9023	6058 : 9023
6019 : 9021	6059 : 9021	6019 : 9022	6059 : 9022	6019 : 9023	6059 : 9023
6020 : 9021	6060 : 9021	6020 : 9022	6060 : 9022	6020 : 9023	6060 : 9023
6021 : 9021	6061 : 9021	6021 : 9022	6061 : 9022	6021 : 9023	6061 : 9023
6022 : 9021	6062 : 9021	6022 : 9022	6062 : 9022	6022 : 9023	6062 : 9023
6023 : 9021	6063 : 9021	6023 : 9022	6063 : 9022	6023 : 9023	6063 : 9023
6024 : 9021	6064 : 9021	6024 : 9022	6064 : 9022	6024 : 9023	6064 : 9023
6025 : 9021	6065 : 9021	6025 : 9022	6065 : 9022	6025 : 9023	6065 : 9023
6026 : 9021	6066 : 9021	6026 : 9022	6066 : 9022	6026 : 9023	6066 : 9023
6027 : 9021	6067 : 9021	6027 : 9022	6067 : 9022	6027 : 9023	6067 : 9023
6028 : 9021	6068 : 9021	6028 : 9022	6068 : 9022	6028 : 9023	6068 : 9023
6029 : 9021	6069 : 9021	6029 : 9022	6069 : 9022	6029 : 9023	6069 : 9023
6030 : 9021	6070 : 9021	6030 : 9022	6070 : 9022	6030 : 9023	6070 : 9023
6031 : 9021	6071 : 9021	6031 : 9022	6071 : 9022	6031 : 9023	6071 : 9023
6032 : 9021	6072 : 9021	6032 : 9022	6072 : 9022	6032 : 9023	6072 : 9023
6033 : 9021	6073 : 9021	6033 : 9022	6073 : 9022	6033 : 9023	6073 : 9023
6034 : 9021	6074 : 9021	6034 : 9022	6074 : 9022	6034 : 9023	6074 : 9023
6035 : 9021	6075 : 9021	6035 : 9022	6075 : 9022	6035 : 9023	6075 : 9023
6036 : 9021	6076 : 9021	6036 : 9022	6076 : 9022	6036 : 9023	6076 : 9023
6037 : 9021	6077 : 9021	6037 : 9022	6077 : 9022	6037 : 9023	6077 : 9023
6038 : 9021	6078 : 9021	6038 : 9022	6078 : 9022	6038 : 9023	6078 : 9023
6039 : 9021		6039 : 9022		6039 : 9023	

[0327]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9024	6040 : 9024	6000 : 9025	6040 : 9025	6000 : 9026	6040 : 9026
6001 : 9024	6041 : 9024	6001 : 9025	6041 : 9025	6001 : 9026	6041 : 9026
6002 : 9024	6042 : 9024	6002 : 9025	6042 : 9025	6002 : 9026	6042 : 9026
6003 : 9024	6043 : 9024	6003 : 9025	6043 : 9025	6003 : 9026	6043 : 9026
6004 : 9024	6044 : 9024	6004 : 9025	6044 : 9025	6004 : 9026	6044 : 9026
6005 : 9024	6045 : 9024	6005 : 9025	6045 : 9025	6005 : 9026	6045 : 9026
6006 : 9024	6046 : 9024	6006 : 9025	6046 : 9025	6006 : 9026	6046 : 9026
6007 : 9024	6047 : 9024	6007 : 9025	6047 : 9025	6007 : 9026	6047 : 9026
6008 : 9024	6048 : 9024	6008 : 9025	6048 : 9025	6008 : 9026	6048 : 9026
6009 : 9024	6049 : 9024	6009 : 9025	6049 : 9025	6009 : 9026	6049 : 9026
6010 : 9024	6050 : 9024	6010 : 9025	6050 : 9025	6010 : 9026	6050 : 9026
6011 : 9024	6051 : 9024	6011 : 9025	6051 : 9025	6011 : 9026	6051 : 9026
6012 : 9024	6052 : 9024	6012 : 9025	6052 : 9025	6012 : 9026	6052 : 9026
6013 : 9024	6053 : 9024	6013 : 9025	6053 : 9025	6013 : 9026	6053 : 9026
6014 : 9024	6054 : 9024	6014 : 9025	6054 : 9025	6014 : 9026	6054 : 9026
6015 : 9024	6055 : 9024	6015 : 9025	6055 : 9025	6015 : 9026	6055 : 9026
6016 : 9024	6056 : 9024	6016 : 9025	6056 : 9025	6016 : 9026	6056 : 9026
6017 : 9024	6057 : 9024	6017 : 9025	6057 : 9025	6017 : 9026	6057 : 9026
6018 : 9024	6058 : 9024	6018 : 9025	6058 : 9025	6018 : 9026	6058 : 9026
6019 : 9024	6059 : 9024	6019 : 9025	6059 : 9025	6019 : 9026	6059 : 9026
6020 : 9024	6060 : 9024	6020 : 9025	6060 : 9025	6020 : 9026	6060 : 9026
6021 : 9024	6061 : 9024	6021 : 9025	6061 : 9025	6021 : 9026	6061 : 9026
6022 : 9024	6062 : 9024	6022 : 9025	6062 : 9025	6022 : 9026	6062 : 9026
6023 : 9024	6063 : 9024	6023 : 9025	6063 : 9025	6023 : 9026	6063 : 9026
6024 : 9024	6064 : 9024	6024 : 9025	6064 : 9025	6024 : 9026	6064 : 9026
6025 : 9024	6065 : 9024	6025 : 9025	6065 : 9025	6025 : 9026	6065 : 9026
6026 : 9024	6066 : 9024	6026 : 9025	6066 : 9025	6026 : 9026	6066 : 9026
6027 : 9024	6067 : 9024	6027 : 9025	6067 : 9025	6027 : 9026	6067 : 9026
6028 : 9024	6068 : 9024	6028 : 9025	6068 : 9025	6028 : 9026	6068 : 9026
6029 : 9024	6069 : 9024	6029 : 9025	6069 : 9025	6029 : 9026	6069 : 9026
6030 : 9024	6070 : 9024	6030 : 9025	6070 : 9025	6030 : 9026	6070 : 9026
6031 : 9024	6071 : 9024	6031 : 9025	6071 : 9025	6031 : 9026	6071 : 9026
6032 : 9024	6072 : 9024	6032 : 9025	6072 : 9025	6032 : 9026	6072 : 9026
6033 : 9024	6073 : 9024	6033 : 9025	6073 : 9025	6033 : 9026	6073 : 9026
6034 : 9024	6074 : 9024	6034 : 9025	6074 : 9025	6034 : 9026	6074 : 9026
6035 : 9024	6075 : 9024	6035 : 9025	6075 : 9025	6035 : 9026	6075 : 9026
6036 : 9024	6076 : 9024	6036 : 9025	6076 : 9025	6036 : 9026	6076 : 9026
6037 : 9024	6077 : 9024	6037 : 9025	6077 : 9025	6037 : 9026	6077 : 9026
6038 : 9024	6078 : 9024	6038 : 9025	6078 : 9025	6038 : 9026	6078 : 9026
6039 : 9024		6039 : 9025		6039 : 9026	

[0328]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9027	6040 : 9027	6000 : 9028	6040 : 9028	6000 : 9029	6040 : 9029
6001 : 9027	6041 : 9027	6001 : 9028	6041 : 9028	6001 : 9029	6041 : 9029
6002 : 9027	6042 : 9027	6002 : 9028	6042 : 9028	6002 : 9029	6042 : 9029
6003 : 9027	6043 : 9027	6003 : 9028	6043 : 9028	6003 : 9029	6043 : 9029
6004 : 9027	6044 : 9027	6004 : 9028	6044 : 9028	6004 : 9029	6044 : 9029
6005 : 9027	6045 : 9027	6005 : 9028	6045 : 9028	6005 : 9029	6045 : 9029
6006 : 9027	6046 : 9027	6006 : 9028	6046 : 9028	6006 : 9029	6046 : 9029
6007 : 9027	6047 : 9027	6007 : 9028	6047 : 9028	6007 : 9029	6047 : 9029
6008 : 9027	6048 : 9027	6008 : 9028	6048 : 9028	6008 : 9029	6048 : 9029
6009 : 9027	6049 : 9027	6009 : 9028	6049 : 9028	6009 : 9029	6049 : 9029
6010 : 9027	6050 : 9027	6010 : 9028	6050 : 9028	6010 : 9029	6050 : 9029
6011 : 9027	6051 : 9027	6011 : 9028	6051 : 9028	6011 : 9029	6051 : 9029
6012 : 9027	6052 : 9027	6012 : 9028	6052 : 9028	6012 : 9029	6052 : 9029
6013 : 9027	6053 : 9027	6013 : 9028	6053 : 9028	6013 : 9029	6053 : 9029
6014 : 9027	6054 : 9027	6014 : 9028	6054 : 9028	6014 : 9029	6054 : 9029
6015 : 9027	6055 : 9027	6015 : 9028	6055 : 9028	6015 : 9029	6055 : 9029
6016 : 9027	6056 : 9027	6016 : 9028	6056 : 9028	6016 : 9029	6056 : 9029
6017 : 9027	6057 : 9027	6017 : 9028	6057 : 9028	6017 : 9029	6057 : 9029
6018 : 9027	6058 : 9027	6018 : 9028	6058 : 9028	6018 : 9029	6058 : 9029
6019 : 9027	6059 : 9027	6019 : 9028	6059 : 9028	6019 : 9029	6059 : 9029
6020 : 9027	6060 : 9027	6020 : 9028	6060 : 9028	6020 : 9029	6060 : 9029
6021 : 9027	6061 : 9027	6021 : 9028	6061 : 9028	6021 : 9029	6061 : 9029
6022 : 9027	6062 : 9027	6022 : 9028	6062 : 9028	6022 : 9029	6062 : 9029
6023 : 9027	6063 : 9027	6023 : 9028	6063 : 9028	6023 : 9029	6063 : 9029
6024 : 9027	6064 : 9027	6024 : 9028	6064 : 9028	6024 : 9029	6064 : 9029
6025 : 9027	6065 : 9027	6025 : 9028	6065 : 9028	6025 : 9029	6065 : 9029
6026 : 9027	6066 : 9027	6026 : 9028	6066 : 9028	6026 : 9029	6066 : 9029
6027 : 9027	6067 : 9027	6027 : 9028	6067 : 9028	6027 : 9029	6067 : 9029
6028 : 9027	6068 : 9027	6028 : 9028	6068 : 9028	6028 : 9029	6068 : 9029
6029 : 9027	6069 : 9027	6029 : 9028	6069 : 9028	6029 : 9029	6069 : 9029
6030 : 9027	6070 : 9027	6030 : 9028	6070 : 9028	6030 : 9029	6070 : 9029
6031 : 9027	6071 : 9027	6031 : 9028	6071 : 9028	6031 : 9029	6071 : 9029
6032 : 9027	6072 : 9027	6032 : 9028	6072 : 9028	6032 : 9029	6072 : 9029
6033 : 9027	6073 : 9027	6033 : 9028	6073 : 9028	6033 : 9029	6073 : 9029
6034 : 9027	6074 : 9027	6034 : 9028	6074 : 9028	6034 : 9029	6074 : 9029
6035 : 9027	6075 : 9027	6035 : 9028	6075 : 9028	6035 : 9029	6075 : 9029
6036 : 9027	6076 : 9027	6036 : 9028	6076 : 9028	6036 : 9029	6076 : 9029
6037 : 9027	6077 : 9027	6037 : 9028	6077 : 9028	6037 : 9029	6077 : 9029
6038 : 9027	6078 : 9027	6038 : 9028	6078 : 9028	6038 : 9029	6078 : 9029
6039 : 9027		6039 : 9028		6039 : 9029	

[0329]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9030	6040 : 9030	6000 : 9031	6040 : 9031	6000 : 9032	6040 : 9032
6001 : 9030	6041 : 9030	6001 : 9031	6041 : 9031	6001 : 9032	6041 : 9032
6002 : 9030	6042 : 9030	6002 : 9031	6042 : 9031	6002 : 9032	6042 : 9032
6003 : 9030	6043 : 9030	6003 : 9031	6043 : 9031	6003 : 9032	6043 : 9032
6004 : 9030	6044 : 9030	6004 : 9031	6044 : 9031	6004 : 9032	6044 : 9032
6005 : 9030	6045 : 9030	6005 : 9031	6045 : 9031	6005 : 9032	6045 : 9032
6006 : 9030	6046 : 9030	6006 : 9031	6046 : 9031	6006 : 9032	6046 : 9032
6007 : 9030	6047 : 9030	6007 : 9031	6047 : 9031	6007 : 9032	6047 : 9032
6008 : 9030	6048 : 9030	6008 : 9031	6048 : 9031	6008 : 9032	6048 : 9032
6009 : 9030	6049 : 9030	6009 : 9031	6049 : 9031	6009 : 9032	6049 : 9032
6010 : 9030	6050 : 9030	6010 : 9031	6050 : 9031	6010 : 9032	6050 : 9032
6011 : 9030	6051 : 9030	6011 : 9031	6051 : 9031	6011 : 9032	6051 : 9032
6012 : 9030	6052 : 9030	6012 : 9031	6052 : 9031	6012 : 9032	6052 : 9032
6013 : 9030	6053 : 9030	6013 : 9031	6053 : 9031	6013 : 9032	6053 : 9032
6014 : 9030	6054 : 9030	6014 : 9031	6054 : 9031	6014 : 9032	6054 : 9032
6015 : 9030	6055 : 9030	6015 : 9031	6055 : 9031	6015 : 9032	6055 : 9032
6016 : 9030	6056 : 9030	6016 : 9031	6056 : 9031	6016 : 9032	6056 : 9032
6017 : 9030	6057 : 9030	6017 : 9031	6057 : 9031	6017 : 9032	6057 : 9032
6018 : 9030	6058 : 9030	6018 : 9031	6058 : 9031	6018 : 9032	6058 : 9032
6019 : 9030	6059 : 9030	6019 : 9031	6059 : 9031	6019 : 9032	6059 : 9032
6020 : 9030	6060 : 9030	6020 : 9031	6060 : 9031	6020 : 9032	6060 : 9032
6021 : 9030	6061 : 9030	6021 : 9031	6061 : 9031	6021 : 9032	6061 : 9032
6022 : 9030	6062 : 9030	6022 : 9031	6062 : 9031	6022 : 9032	6062 : 9032
6023 : 9030	6063 : 9030	6023 : 9031	6063 : 9031	6023 : 9032	6063 : 9032
6024 : 9030	6064 : 9030	6024 : 9031	6064 : 9031	6024 : 9032	6064 : 9032
6025 : 9030	6065 : 9030	6025 : 9031	6065 : 9031	6025 : 9032	6065 : 9032
6026 : 9030	6066 : 9030	6026 : 9031	6066 : 9031	6026 : 9032	6066 : 9032
6027 : 9030	6067 : 9030	6027 : 9031	6067 : 9031	6027 : 9032	6067 : 9032
6028 : 9030	6068 : 9030	6028 : 9031	6068 : 9031	6028 : 9032	6068 : 9032
6029 : 9030	6069 : 9030	6029 : 9031	6069 : 9031	6029 : 9032	6069 : 9032
6030 : 9030	6070 : 9030	6030 : 9031	6070 : 9031	6030 : 9032	6070 : 9032
6031 : 9030	6071 : 9030	6031 : 9031	6071 : 9031	6031 : 9032	6071 : 9032
6032 : 9030	6072 : 9030	6032 : 9031	6072 : 9031	6032 : 9032	6072 : 9032
6033 : 9030	6073 : 9030	6033 : 9031	6073 : 9031	6033 : 9032	6073 : 9032
6034 : 9030	6074 : 9030	6034 : 9031	6074 : 9031	6034 : 9032	6074 : 9032
6035 : 9030	6075 : 9030	6035 : 9031	6075 : 9031	6035 : 9032	6075 : 9032
6036 : 9030	6076 : 9030	6036 : 9031	6076 : 9031	6036 : 9032	6076 : 9032
6037 : 9030	6077 : 9030	6037 : 9031	6077 : 9031	6037 : 9032	6077 : 9032
6038 : 9030	6078 : 9030	6038 : 9031	6078 : 9031	6038 : 9032	6078 : 9032
6039 : 9030		6039 : 9031		6039 : 9032	

[0330]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9033	6040 : 9033	6000 : 9034	6040 : 9034	6000 : 9035	6040 : 9035
6001 : 9033	6041 : 9033	6001 : 9034	6041 : 9034	6001 : 9035	6041 : 9035
6002 : 9033	6042 : 9033	6002 : 9034	6042 : 9034	6002 : 9035	6042 : 9035
6003 : 9033	6043 : 9033	6003 : 9034	6043 : 9034	6003 : 9035	6043 : 9035
6004 : 9033	6044 : 9033	6004 : 9034	6044 : 9034	6004 : 9035	6044 : 9035
6005 : 9033	6045 : 9033	6005 : 9034	6045 : 9034	6005 : 9035	6045 : 9035
6006 : 9033	6046 : 9033	6006 : 9034	6046 : 9034	6006 : 9035	6046 : 9035
6007 : 9033	6047 : 9033	6007 : 9034	6047 : 9034	6007 : 9035	6047 : 9035
6008 : 9033	6048 : 9033	6008 : 9034	6048 : 9034	6008 : 9035	6048 : 9035
6009 : 9033	6049 : 9033	6009 : 9034	6049 : 9034	6009 : 9035	6049 : 9035
6010 : 9033	6050 : 9033	6010 : 9034	6050 : 9034	6010 : 9035	6050 : 9035
6011 : 9033	6051 : 9033	6011 : 9034	6051 : 9034	6011 : 9035	6051 : 9035
6012 : 9033	6052 : 9033	6012 : 9034	6052 : 9034	6012 : 9035	6052 : 9035
6013 : 9033	6053 : 9033	6013 : 9034	6053 : 9034	6013 : 9035	6053 : 9035
6014 : 9033	6054 : 9033	6014 : 9034	6054 : 9034	6014 : 9035	6054 : 9035
6015 : 9033	6055 : 9033	6015 : 9034	6055 : 9034	6015 : 9035	6055 : 9035
6016 : 9033	6056 : 9033	6016 : 9034	6056 : 9034	6016 : 9035	6056 : 9035
6017 : 9033	6057 : 9033	6017 : 9034	6057 : 9034	6017 : 9035	6057 : 9035
6018 : 9033	6058 : 9033	6018 : 9034	6058 : 9034	6018 : 9035	6058 : 9035
6019 : 9033	6059 : 9033	6019 : 9034	6059 : 9034	6019 : 9035	6059 : 9035
6020 : 9033	6060 : 9033	6020 : 9034	6060 : 9034	6020 : 9035	6060 : 9035
6021 : 9033	6061 : 9033	6021 : 9034	6061 : 9034	6021 : 9035	6061 : 9035
6022 : 9033	6062 : 9033	6022 : 9034	6062 : 9034	6022 : 9035	6062 : 9035
6023 : 9033	6063 : 9033	6023 : 9034	6063 : 9034	6023 : 9035	6063 : 9035
6024 : 9033	6064 : 9033	6024 : 9034	6064 : 9034	6024 : 9035	6064 : 9035
6025 : 9033	6065 : 9033	6025 : 9034	6065 : 9034	6025 : 9035	6065 : 9035
6026 : 9033	6066 : 9033	6026 : 9034	6066 : 9034	6026 : 9035	6066 : 9035
6027 : 9033	6067 : 9033	6027 : 9034	6067 : 9034	6027 : 9035	6067 : 9035
6028 : 9033	6068 : 9033	6028 : 9034	6068 : 9034	6028 : 9035	6068 : 9035
6029 : 9033	6069 : 9033	6029 : 9034	6069 : 9034	6029 : 9035	6069 : 9035
6030 : 9033	6070 : 9033	6030 : 9034	6070 : 9034	6030 : 9035	6070 : 9035
6031 : 9033	6071 : 9033	6031 : 9034	6071 : 9034	6031 : 9035	6071 : 9035
6032 : 9033	6072 : 9033	6032 : 9034	6072 : 9034	6032 : 9035	6072 : 9035
6033 : 9033	6073 : 9033	6033 : 9034	6073 : 9034	6033 : 9035	6073 : 9035
6034 : 9033	6074 : 9033	6034 : 9034	6074 : 9034	6034 : 9035	6074 : 9035
6035 : 9033	6075 : 9033	6035 : 9034	6075 : 9034	6035 : 9035	6075 : 9035
6036 : 9033	6076 : 9033	6036 : 9034	6076 : 9034	6036 : 9035	6076 : 9035
6037 : 9033	6077 : 9033	6037 : 9034	6077 : 9034	6037 : 9035	6077 : 9035
6038 : 9033	6078 : 9033	6038 : 9034	6078 : 9034	6038 : 9035	6078 : 9035
6039 : 9033		6039 : 9034		6039 : 9035	

[0331]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9036	6040 : 9036	6000 : 9037	6040 : 9037	6000 : 9038	6040 : 9038
6001 : 9036	6041 : 9036	6001 : 9037	6041 : 9037	6001 : 9038	6041 : 9038
6002 : 9036	6042 : 9036	6002 : 9037	6042 : 9037	6002 : 9038	6042 : 9038
6003 : 9036	6043 : 9036	6003 : 9037	6043 : 9037	6003 : 9038	6043 : 9038
6004 : 9036	6044 : 9036	6004 : 9037	6044 : 9037	6004 : 9038	6044 : 9038
6005 : 9036	6045 : 9036	6005 : 9037	6045 : 9037	6005 : 9038	6045 : 9038
6006 : 9036	6046 : 9036	6006 : 9037	6046 : 9037	6006 : 9038	6046 : 9038
6007 : 9036	6047 : 9036	6007 : 9037	6047 : 9037	6007 : 9038	6047 : 9038
6008 : 9036	6048 : 9036	6008 : 9037	6048 : 9037	6008 : 9038	6048 : 9038
6009 : 9036	6049 : 9036	6009 : 9037	6049 : 9037	6009 : 9038	6049 : 9038
6010 : 9036	6050 : 9036	6010 : 9037	6050 : 9037	6010 : 9038	6050 : 9038
6011 : 9036	6051 : 9036	6011 : 9037	6051 : 9037	6011 : 9038	6051 : 9038
6012 : 9036	6052 : 9036	6012 : 9037	6052 : 9037	6012 : 9038	6052 : 9038
6013 : 9036	6053 : 9036	6013 : 9037	6053 : 9037	6013 : 9038	6053 : 9038
6014 : 9036	6054 : 9036	6014 : 9037	6054 : 9037	6014 : 9038	6054 : 9038
6015 : 9036	6055 : 9036	6015 : 9037	6055 : 9037	6015 : 9038	6055 : 9038
6016 : 9036	6056 : 9036	6016 : 9037	6056 : 9037	6016 : 9038	6056 : 9038
6017 : 9036	6057 : 9036	6017 : 9037	6057 : 9037	6017 : 9038	6057 : 9038
6018 : 9036	6058 : 9036	6018 : 9037	6058 : 9037	6018 : 9038	6058 : 9038
6019 : 9036	6059 : 9036	6019 : 9037	6059 : 9037	6019 : 9038	6059 : 9038
6020 : 9036	6060 : 9036	6020 : 9037	6060 : 9037	6020 : 9038	6060 : 9038
6021 : 9036	6061 : 9036	6021 : 9037	6061 : 9037	6021 : 9038	6061 : 9038
6022 : 9036	6062 : 9036	6022 : 9037	6062 : 9037	6022 : 9038	6062 : 9038
6023 : 9036	6063 : 9036	6023 : 9037	6063 : 9037	6023 : 9038	6063 : 9038
6024 : 9036	6064 : 9036	6024 : 9037	6064 : 9037	6024 : 9038	6064 : 9038
6025 : 9036	6065 : 9036	6025 : 9037	6065 : 9037	6025 : 9038	6065 : 9038
6026 : 9036	6066 : 9036	6026 : 9037	6066 : 9037	6026 : 9038	6066 : 9038
6027 : 9036	6067 : 9036	6027 : 9037	6067 : 9037	6027 : 9038	6067 : 9038
6028 : 9036	6068 : 9036	6028 : 9037	6068 : 9037	6028 : 9038	6068 : 9038
6029 : 9036	6069 : 9036	6029 : 9037	6069 : 9037	6029 : 9038	6069 : 9038
6030 : 9036	6070 : 9036	6030 : 9037	6070 : 9037	6030 : 9038	6070 : 9038
6031 : 9036	6071 : 9036	6031 : 9037	6071 : 9037	6031 : 9038	6071 : 9038
6032 : 9036	6072 : 9036	6032 : 9037	6072 : 9037	6032 : 9038	6072 : 9038
6033 : 9036	6073 : 9036	6033 : 9037	6073 : 9037	6033 : 9038	6073 : 9038
6034 : 9036	6074 : 9036	6034 : 9037	6074 : 9037	6034 : 9038	6074 : 9038
6035 : 9036	6075 : 9036	6035 : 9037	6075 : 9037	6035 : 9038	6075 : 9038
6036 : 9036	6076 : 9036	6036 : 9037	6076 : 9037	6036 : 9038	6076 : 9038
6037 : 9036	6077 : 9036	6037 : 9037	6077 : 9037	6037 : 9038	6077 : 9038
6038 : 9036	6078 : 9036	6038 : 9037	6078 : 9037	6038 : 9038	6078 : 9038
6039 : 9036		6039 : 9037		6039 : 9038	

[0332]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9039	6040 : 9039	6000 : 9040	6040 : 9040	6000 : 9041	6040 : 9041
6001 : 9039	6041 : 9039	6001 : 9040	6041 : 9040	6001 : 9041	6041 : 9041
6002 : 9039	6042 : 9039	6002 : 9040	6042 : 9040	6002 : 9041	6042 : 9041
6003 : 9039	6043 : 9039	6003 : 9040	6043 : 9040	6003 : 9041	6043 : 9041
6004 : 9039	6044 : 9039	6004 : 9040	6044 : 9040	6004 : 9041	6044 : 9041
6005 : 9039	6045 : 9039	6005 : 9040	6045 : 9040	6005 : 9041	6045 : 9041
6006 : 9039	6046 : 9039	6006 : 9040	6046 : 9040	6006 : 9041	6046 : 9041
6007 : 9039	6047 : 9039	6007 : 9040	6047 : 9040	6007 : 9041	6047 : 9041
6008 : 9039	6048 : 9039	6008 : 9040	6048 : 9040	6008 : 9041	6048 : 9041
6009 : 9039	6049 : 9039	6009 : 9040	6049 : 9040	6009 : 9041	6049 : 9041
6010 : 9039	6050 : 9039	6010 : 9040	6050 : 9040	6010 : 9041	6050 : 9041
6011 : 9039	6051 : 9039	6011 : 9040	6051 : 9040	6011 : 9041	6051 : 9041
6012 : 9039	6052 : 9039	6012 : 9040	6052 : 9040	6012 : 9041	6052 : 9041
6013 : 9039	6053 : 9039	6013 : 9040	6053 : 9040	6013 : 9041	6053 : 9041
6014 : 9039	6054 : 9039	6014 : 9040	6054 : 9040	6014 : 9041	6054 : 9041
6015 : 9039	6055 : 9039	6015 : 9040	6055 : 9040	6015 : 9041	6055 : 9041
6016 : 9039	6056 : 9039	6016 : 9040	6056 : 9040	6016 : 9041	6056 : 9041
6017 : 9039	6057 : 9039	6017 : 9040	6057 : 9040	6017 : 9041	6057 : 9041
6018 : 9039	6058 : 9039	6018 : 9040	6058 : 9040	6018 : 9041	6058 : 9041
6019 : 9039	6059 : 9039	6019 : 9040	6059 : 9040	6019 : 9041	6059 : 9041
6020 : 9039	6060 : 9039	6020 : 9040	6060 : 9040	6020 : 9041	6060 : 9041
6021 : 9039	6061 : 9039	6021 : 9040	6061 : 9040	6021 : 9041	6061 : 9041
6022 : 9039	6062 : 9039	6022 : 9040	6062 : 9040	6022 : 9041	6062 : 9041
6023 : 9039	6063 : 9039	6023 : 9040	6063 : 9040	6023 : 9041	6063 : 9041
6024 : 9039	6064 : 9039	6024 : 9040	6064 : 9040	6024 : 9041	6064 : 9041
6025 : 9039	6065 : 9039	6025 : 9040	6065 : 9040	6025 : 9041	6065 : 9041
6026 : 9039	6066 : 9039	6026 : 9040	6066 : 9040	6026 : 9041	6066 : 9041
6027 : 9039	6067 : 9039	6027 : 9040	6067 : 9040	6027 : 9041	6067 : 9041
6028 : 9039	6068 : 9039	6028 : 9040	6068 : 9040	6028 : 9041	6068 : 9041
6029 : 9039	6069 : 9039	6029 : 9040	6069 : 9040	6029 : 9041	6069 : 9041
6030 : 9039	6070 : 9039	6030 : 9040	6070 : 9040	6030 : 9041	6070 : 9041
6031 : 9039	6071 : 9039	6031 : 9040	6071 : 9040	6031 : 9041	6071 : 9041
6032 : 9039	6072 : 9039	6032 : 9040	6072 : 9040	6032 : 9041	6072 : 9041
6033 : 9039	6073 : 9039	6033 : 9040	6073 : 9040	6033 : 9041	6073 : 9041
6034 : 9039	6074 : 9039	6034 : 9040	6074 : 9040	6034 : 9041	6074 : 9041
6035 : 9039	6075 : 9039	6035 : 9040	6075 : 9040	6035 : 9041	6075 : 9041
6036 : 9039	6076 : 9039	6036 : 9040	6076 : 9040	6036 : 9041	6076 : 9041
6037 : 9039	6077 : 9039	6037 : 9040	6077 : 9040	6037 : 9041	6077 : 9041
6038 : 9039	6078 : 9039	6038 : 9040	6078 : 9040	6038 : 9041	6078 : 9041
6039 : 9039		6039 : 9040		6039 : 9041	

[0333]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9042	6040 : 9042	6000 : 9043	6040 : 9043	6000 : 9044	6040 : 9044
6001 : 9042	6041 : 9042	6001 : 9043	6041 : 9043	6001 : 9044	6041 : 9044
6002 : 9042	6042 : 9042	6002 : 9043	6042 : 9043	6002 : 9044	6042 : 9044
6003 : 9042	6043 : 9042	6003 : 9043	6043 : 9043	6003 : 9044	6043 : 9044
6004 : 9042	6044 : 9042	6004 : 9043	6044 : 9043	6004 : 9044	6044 : 9044
6005 : 9042	6045 : 9042	6005 : 9043	6045 : 9043	6005 : 9044	6045 : 9044
6006 : 9042	6046 : 9042	6006 : 9043	6046 : 9043	6006 : 9044	6046 : 9044
6007 : 9042	6047 : 9042	6007 : 9043	6047 : 9043	6007 : 9044	6047 : 9044
6008 : 9042	6048 : 9042	6008 : 9043	6048 : 9043	6008 : 9044	6048 : 9044
6009 : 9042	6049 : 9042	6009 : 9043	6049 : 9043	6009 : 9044	6049 : 9044
6010 : 9042	6050 : 9042	6010 : 9043	6050 : 9043	6010 : 9044	6050 : 9044
6011 : 9042	6051 : 9042	6011 : 9043	6051 : 9043	6011 : 9044	6051 : 9044
6012 : 9042	6052 : 9042	6012 : 9043	6052 : 9043	6012 : 9044	6052 : 9044
6013 : 9042	6053 : 9042	6013 : 9043	6053 : 9043	6013 : 9044	6053 : 9044
6014 : 9042	6054 : 9042	6014 : 9043	6054 : 9043	6014 : 9044	6054 : 9044
6015 : 9042	6055 : 9042	6015 : 9043	6055 : 9043	6015 : 9044	6055 : 9044
6016 : 9042	6056 : 9042	6016 : 9043	6056 : 9043	6016 : 9044	6056 : 9044
6017 : 9042	6057 : 9042	6017 : 9043	6057 : 9043	6017 : 9044	6057 : 9044
6018 : 9042	6058 : 9042	6018 : 9043	6058 : 9043	6018 : 9044	6058 : 9044
6019 : 9042	6059 : 9042	6019 : 9043	6059 : 9043	6019 : 9044	6059 : 9044
6020 : 9042	6060 : 9042	6020 : 9043	6060 : 9043	6020 : 9044	6060 : 9044
6021 : 9042	6061 : 9042	6021 : 9043	6061 : 9043	6021 : 9044	6061 : 9044
6022 : 9042	6062 : 9042	6022 : 9043	6062 : 9043	6022 : 9044	6062 : 9044
6023 : 9042	6063 : 9042	6023 : 9043	6063 : 9043	6023 : 9044	6063 : 9044
6024 : 9042	6064 : 9042	6024 : 9043	6064 : 9043	6024 : 9044	6064 : 9044
6025 : 9042	6065 : 9042	6025 : 9043	6065 : 9043	6025 : 9044	6065 : 9044
6026 : 9042	6066 : 9042	6026 : 9043	6066 : 9043	6026 : 9044	6066 : 9044
6027 : 9042	6067 : 9042	6027 : 9043	6067 : 9043	6027 : 9044	6067 : 9044
6028 : 9042	6068 : 9042	6028 : 9043	6068 : 9043	6028 : 9044	6068 : 9044
6029 : 9042	6069 : 9042	6029 : 9043	6069 : 9043	6029 : 9044	6069 : 9044
6030 : 9042	6070 : 9042	6030 : 9043	6070 : 9043	6030 : 9044	6070 : 9044
6031 : 9042	6071 : 9042	6031 : 9043	6071 : 9043	6031 : 9044	6071 : 9044
6032 : 9042	6072 : 9042	6032 : 9043	6072 : 9043	6032 : 9044	6072 : 9044
6033 : 9042	6073 : 9042	6033 : 9043	6073 : 9043	6033 : 9044	6073 : 9044
6034 : 9042	6074 : 9042	6034 : 9043	6074 : 9043	6034 : 9044	6074 : 9044
6035 : 9042	6075 : 9042	6035 : 9043	6075 : 9043	6035 : 9044	6075 : 9044
6036 : 9042	6076 : 9042	6036 : 9043	6076 : 9043	6036 : 9044	6076 : 9044
6037 : 9042	6077 : 9042	6037 : 9043	6077 : 9043	6037 : 9044	6077 : 9044
6038 : 9042	6078 : 9042	6038 : 9043	6078 : 9043	6038 : 9044	6078 : 9044
6039 : 9042		6039 : 9043		6039 : 9044	

[0334]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9045	6040 : 9045	6000 : 9046	6040 : 9046	6000 : 9047	6040 : 9047
6001 : 9045	6041 : 9045	6001 : 9046	6041 : 9046	6001 : 9047	6041 : 9047
6002 : 9045	6042 : 9045	6002 : 9046	6042 : 9046	6002 : 9047	6042 : 9047
6003 : 9045	6043 : 9045	6003 : 9046	6043 : 9046	6003 : 9047	6043 : 9047
6004 : 9045	6044 : 9045	6004 : 9046	6044 : 9046	6004 : 9047	6044 : 9047
6005 : 9045	6045 : 9045	6005 : 9046	6045 : 9046	6005 : 9047	6045 : 9047
6006 : 9045	6046 : 9045	6006 : 9046	6046 : 9046	6006 : 9047	6046 : 9047
6007 : 9045	6047 : 9045	6007 : 9046	6047 : 9046	6007 : 9047	6047 : 9047
6008 : 9045	6048 : 9045	6008 : 9046	6048 : 9046	6008 : 9047	6048 : 9047
6009 : 9045	6049 : 9045	6009 : 9046	6049 : 9046	6009 : 9047	6049 : 9047
6010 : 9045	6050 : 9045	6010 : 9046	6050 : 9046	6010 : 9047	6050 : 9047
6011 : 9045	6051 : 9045	6011 : 9046	6051 : 9046	6011 : 9047	6051 : 9047
6012 : 9045	6052 : 9045	6012 : 9046	6052 : 9046	6012 : 9047	6052 : 9047
6013 : 9045	6053 : 9045	6013 : 9046	6053 : 9046	6013 : 9047	6053 : 9047
6014 : 9045	6054 : 9045	6014 : 9046	6054 : 9046	6014 : 9047	6054 : 9047
6015 : 9045	6055 : 9045	6015 : 9046	6055 : 9046	6015 : 9047	6055 : 9047
6016 : 9045	6056 : 9045	6016 : 9046	6056 : 9046	6016 : 9047	6056 : 9047
6017 : 9045	6057 : 9045	6017 : 9046	6057 : 9046	6017 : 9047	6057 : 9047
6018 : 9045	6058 : 9045	6018 : 9046	6058 : 9046	6018 : 9047	6058 : 9047
6019 : 9045	6059 : 9045	6019 : 9046	6059 : 9046	6019 : 9047	6059 : 9047
6020 : 9045	6060 : 9045	6020 : 9046	6060 : 9046	6020 : 9047	6060 : 9047
6021 : 9045	6061 : 9045	6021 : 9046	6061 : 9046	6021 : 9047	6061 : 9047
6022 : 9045	6062 : 9045	6022 : 9046	6062 : 9046	6022 : 9047	6062 : 9047
6023 : 9045	6063 : 9045	6023 : 9046	6063 : 9046	6023 : 9047	6063 : 9047
6024 : 9045	6064 : 9045	6024 : 9046	6064 : 9046	6024 : 9047	6064 : 9047
6025 : 9045	6065 : 9045	6025 : 9046	6065 : 9046	6025 : 9047	6065 : 9047
6026 : 9045	6066 : 9045	6026 : 9046	6066 : 9046	6026 : 9047	6066 : 9047
6027 : 9045	6067 : 9045	6027 : 9046	6067 : 9046	6027 : 9047	6067 : 9047
6028 : 9045	6068 : 9045	6028 : 9046	6068 : 9046	6028 : 9047	6068 : 9047
6029 : 9045	6069 : 9045	6029 : 9046	6069 : 9046	6029 : 9047	6069 : 9047
6030 : 9045	6070 : 9045	6030 : 9046	6070 : 9046	6030 : 9047	6070 : 9047
6031 : 9045	6071 : 9045	6031 : 9046	6071 : 9046	6031 : 9047	6071 : 9047
6032 : 9045	6072 : 9045	6032 : 9046	6072 : 9046	6032 : 9047	6072 : 9047
6033 : 9045	6073 : 9045	6033 : 9046	6073 : 9046	6033 : 9047	6073 : 9047
6034 : 9045	6074 : 9045	6034 : 9046	6074 : 9046	6034 : 9047	6074 : 9047
6035 : 9045	6075 : 9045	6035 : 9046	6075 : 9046	6035 : 9047	6075 : 9047
6036 : 9045	6076 : 9045	6036 : 9046	6076 : 9046	6036 : 9047	6076 : 9047
6037 : 9045	6077 : 9045	6037 : 9046	6077 : 9046	6037 : 9047	6077 : 9047
6038 : 9045	6078 : 9045	6038 : 9046	6078 : 9046	6038 : 9047	6078 : 9047
6039 : 9045		6039 : 9046		6039 : 9047	

[0335]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9048	6040 : 9048	6000 : 9049	6040 : 9049	6000 : 9050	6040 : 9050
6001 : 9048	6041 : 9048	6001 : 9049	6041 : 9049	6001 : 9050	6041 : 9050
6002 : 9048	6042 : 9048	6002 : 9049	6042 : 9049	6002 : 9050	6042 : 9050
6003 : 9048	6043 : 9048	6003 : 9049	6043 : 9049	6003 : 9050	6043 : 9050
6004 : 9048	6044 : 9048	6004 : 9049	6044 : 9049	6004 : 9050	6044 : 9050
6005 : 9048	6045 : 9048	6005 : 9049	6045 : 9049	6005 : 9050	6045 : 9050
6006 : 9048	6046 : 9048	6006 : 9049	6046 : 9049	6006 : 9050	6046 : 9050
6007 : 9048	6047 : 9048	6007 : 9049	6047 : 9049	6007 : 9050	6047 : 9050
6008 : 9048	6048 : 9048	6008 : 9049	6048 : 9049	6008 : 9050	6048 : 9050
6009 : 9048	6049 : 9048	6009 : 9049	6049 : 9049	6009 : 9050	6049 : 9050
6010 : 9048	6050 : 9048	6010 : 9049	6050 : 9049	6010 : 9050	6050 : 9050
6011 : 9048	6051 : 9048	6011 : 9049	6051 : 9049	6011 : 9050	6051 : 9050
6012 : 9048	6052 : 9048	6012 : 9049	6052 : 9049	6012 : 9050	6052 : 9050
6013 : 9048	6053 : 9048	6013 : 9049	6053 : 9049	6013 : 9050	6053 : 9050
6014 : 9048	6054 : 9048	6014 : 9049	6054 : 9049	6014 : 9050	6054 : 9050
6015 : 9048	6055 : 9048	6015 : 9049	6055 : 9049	6015 : 9050	6055 : 9050
6016 : 9048	6056 : 9048	6016 : 9049	6056 : 9049	6016 : 9050	6056 : 9050
6017 : 9048	6057 : 9048	6017 : 9049	6057 : 9049	6017 : 9050	6057 : 9050
6018 : 9048	6058 : 9048	6018 : 9049	6058 : 9049	6018 : 9050	6058 : 9050
6019 : 9048	6059 : 9048	6019 : 9049	6059 : 9049	6019 : 9050	6059 : 9050
6020 : 9048	6060 : 9048	6020 : 9049	6060 : 9049	6020 : 9050	6060 : 9050
6021 : 9048	6061 : 9048	6021 : 9049	6061 : 9049	6021 : 9050	6061 : 9050
6022 : 9048	6062 : 9048	6022 : 9049	6062 : 9049	6022 : 9050	6062 : 9050
6023 : 9048	6063 : 9048	6023 : 9049	6063 : 9049	6023 : 9050	6063 : 9050
6024 : 9048	6064 : 9048	6024 : 9049	6064 : 9049	6024 : 9050	6064 : 9050
6025 : 9048	6065 : 9048	6025 : 9049	6065 : 9049	6025 : 9050	6065 : 9050
6026 : 9048	6066 : 9048	6026 : 9049	6066 : 9049	6026 : 9050	6066 : 9050
6027 : 9048	6067 : 9048	6027 : 9049	6067 : 9049	6027 : 9050	6067 : 9050
6028 : 9048	6068 : 9048	6028 : 9049	6068 : 9049	6028 : 9050	6068 : 9050
6029 : 9048	6069 : 9048	6029 : 9049	6069 : 9049	6029 : 9050	6069 : 9050
6030 : 9048	6070 : 9048	6030 : 9049	6070 : 9049	6030 : 9050	6070 : 9050
6031 : 9048	6071 : 9048	6031 : 9049	6071 : 9049	6031 : 9050	6071 : 9050
6032 : 9048	6072 : 9048	6032 : 9049	6072 : 9049	6032 : 9050	6072 : 9050
6033 : 9048	6073 : 9048	6033 : 9049	6073 : 9049	6033 : 9050	6073 : 9050
6034 : 9048	6074 : 9048	6034 : 9049	6074 : 9049	6034 : 9050	6074 : 9050
6035 : 9048	6075 : 9048	6035 : 9049	6075 : 9049	6035 : 9050	6075 : 9050
6036 : 9048	6076 : 9048	6036 : 9049	6076 : 9049	6036 : 9050	6076 : 9050
6037 : 9048	6077 : 9048	6037 : 9049	6077 : 9049	6037 : 9050	6077 : 9050
6038 : 9048	6078 : 9048	6038 : 9049	6078 : 9049	6038 : 9050	6078 : 9050
6039 : 9048		6039 : 9049		6039 : 9050	

[0336]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9051	6040 : 9051	6000 : 9052	6040 : 9052	6000 : 9053	6040 : 9053
6001 : 9051	6041 : 9051	6001 : 9052	6041 : 9052	6001 : 9053	6041 : 9053
6002 : 9051	6042 : 9051	6002 : 9052	6042 : 9052	6002 : 9053	6042 : 9053
6003 : 9051	6043 : 9051	6003 : 9052	6043 : 9052	6003 : 9053	6043 : 9053
6004 : 9051	6044 : 9051	6004 : 9052	6044 : 9052	6004 : 9053	6044 : 9053
6005 : 9051	6045 : 9051	6005 : 9052	6045 : 9052	6005 : 9053	6045 : 9053
6006 : 9051	6046 : 9051	6006 : 9052	6046 : 9052	6006 : 9053	6046 : 9053
6007 : 9051	6047 : 9051	6007 : 9052	6047 : 9052	6007 : 9053	6047 : 9053
6008 : 9051	6048 : 9051	6008 : 9052	6048 : 9052	6008 : 9053	6048 : 9053
6009 : 9051	6049 : 9051	6009 : 9052	6049 : 9052	6009 : 9053	6049 : 9053
6010 : 9051	6050 : 9051	6010 : 9052	6050 : 9052	6010 : 9053	6050 : 9053
6011 : 9051	6051 : 9051	6011 : 9052	6051 : 9052	6011 : 9053	6051 : 9053
6012 : 9051	6052 : 9051	6012 : 9052	6052 : 9052	6012 : 9053	6052 : 9053
6013 : 9051	6053 : 9051	6013 : 9052	6053 : 9052	6013 : 9053	6053 : 9053
6014 : 9051	6054 : 9051	6014 : 9052	6054 : 9052	6014 : 9053	6054 : 9053
6015 : 9051	6055 : 9051	6015 : 9052	6055 : 9052	6015 : 9053	6055 : 9053
6016 : 9051	6056 : 9051	6016 : 9052	6056 : 9052	6016 : 9053	6056 : 9053
6017 : 9051	6057 : 9051	6017 : 9052	6057 : 9052	6017 : 9053	6057 : 9053
6018 : 9051	6058 : 9051	6018 : 9052	6058 : 9052	6018 : 9053	6058 : 9053
6019 : 9051	6059 : 9051	6019 : 9052	6059 : 9052	6019 : 9053	6059 : 9053
6020 : 9051	6060 : 9051	6020 : 9052	6060 : 9052	6020 : 9053	6060 : 9053
6021 : 9051	6061 : 9051	6021 : 9052	6061 : 9052	6021 : 9053	6061 : 9053
6022 : 9051	6062 : 9051	6022 : 9052	6062 : 9052	6022 : 9053	6062 : 9053
6023 : 9051	6063 : 9051	6023 : 9052	6063 : 9052	6023 : 9053	6063 : 9053
6024 : 9051	6064 : 9051	6024 : 9052	6064 : 9052	6024 : 9053	6064 : 9053
6025 : 9051	6065 : 9051	6025 : 9052	6065 : 9052	6025 : 9053	6065 : 9053
6026 : 9051	6066 : 9051	6026 : 9052	6066 : 9052	6026 : 9053	6066 : 9053
6027 : 9051	6067 : 9051	6027 : 9052	6067 : 9052	6027 : 9053	6067 : 9053
6028 : 9051	6068 : 9051	6028 : 9052	6068 : 9052	6028 : 9053	6068 : 9053
6029 : 9051	6069 : 9051	6029 : 9052	6069 : 9052	6029 : 9053	6069 : 9053
6030 : 9051	6070 : 9051	6030 : 9052	6070 : 9052	6030 : 9053	6070 : 9053
6031 : 9051	6071 : 9051	6031 : 9052	6071 : 9052	6031 : 9053	6071 : 9053
6032 : 9051	6072 : 9051	6032 : 9052	6072 : 9052	6032 : 9053	6072 : 9053
6033 : 9051	6073 : 9051	6033 : 9052	6073 : 9052	6033 : 9053	6073 : 9053
6034 : 9051	6074 : 9051	6034 : 9052	6074 : 9052	6034 : 9053	6074 : 9053
6035 : 9051	6075 : 9051	6035 : 9052	6075 : 9052	6035 : 9053	6075 : 9053
6036 : 9051	6076 : 9051	6036 : 9052	6076 : 9052	6036 : 9053	6076 : 9053
6037 : 9051	6077 : 9051	6037 : 9052	6077 : 9052	6037 : 9053	6077 : 9053
6038 : 9051	6078 : 9051	6038 : 9052	6078 : 9052	6038 : 9053	6078 : 9053
6039 : 9051		6039 : 9052		6039 : 9053	

[0337]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9054	6040 : 9054	6000 : 9055	6040 : 9055	6000 : 9056	6040 : 9056
6001 : 9054	6041 : 9054	6001 : 9055	6041 : 9055	6001 : 9056	6041 : 9056
6002 : 9054	6042 : 9054	6002 : 9055	6042 : 9055	6002 : 9056	6042 : 9056
6003 : 9054	6043 : 9054	6003 : 9055	6043 : 9055	6003 : 9056	6043 : 9056
6004 : 9054	6044 : 9054	6004 : 9055	6044 : 9055	6004 : 9056	6044 : 9056
6005 : 9054	6045 : 9054	6005 : 9055	6045 : 9055	6005 : 9056	6045 : 9056
6006 : 9054	6046 : 9054	6006 : 9055	6046 : 9055	6006 : 9056	6046 : 9056
6007 : 9054	6047 : 9054	6007 : 9055	6047 : 9055	6007 : 9056	6047 : 9056
6008 : 9054	6048 : 9054	6008 : 9055	6048 : 9055	6008 : 9056	6048 : 9056
6009 : 9054	6049 : 9054	6009 : 9055	6049 : 9055	6009 : 9056	6049 : 9056
6010 : 9054	6050 : 9054	6010 : 9055	6050 : 9055	6010 : 9056	6050 : 9056
6011 : 9054	6051 : 9054	6011 : 9055	6051 : 9055	6011 : 9056	6051 : 9056
6012 : 9054	6052 : 9054	6012 : 9055	6052 : 9055	6012 : 9056	6052 : 9056
6013 : 9054	6053 : 9054	6013 : 9055	6053 : 9055	6013 : 9056	6053 : 9056
6014 : 9054	6054 : 9054	6014 : 9055	6054 : 9055	6014 : 9056	6054 : 9056
6015 : 9054	6055 : 9054	6015 : 9055	6055 : 9055	6015 : 9056	6055 : 9056
6016 : 9054	6056 : 9054	6016 : 9055	6056 : 9055	6016 : 9056	6056 : 9056
6017 : 9054	6057 : 9054	6017 : 9055	6057 : 9055	6017 : 9056	6057 : 9056
6018 : 9054	6058 : 9054	6018 : 9055	6058 : 9055	6018 : 9056	6058 : 9056
6019 : 9054	6059 : 9054	6019 : 9055	6059 : 9055	6019 : 9056	6059 : 9056
6020 : 9054	6060 : 9054	6020 : 9055	6060 : 9055	6020 : 9056	6060 : 9056
6021 : 9054	6061 : 9054	6021 : 9055	6061 : 9055	6021 : 9056	6061 : 9056
6022 : 9054	6062 : 9054	6022 : 9055	6062 : 9055	6022 : 9056	6062 : 9056
6023 : 9054	6063 : 9054	6023 : 9055	6063 : 9055	6023 : 9056	6063 : 9056
6024 : 9054	6064 : 9054	6024 : 9055	6064 : 9055	6024 : 9056	6064 : 9056
6025 : 9054	6065 : 9054	6025 : 9055	6065 : 9055	6025 : 9056	6065 : 9056
6026 : 9054	6066 : 9054	6026 : 9055	6066 : 9055	6026 : 9056	6066 : 9056
6027 : 9054	6067 : 9054	6027 : 9055	6067 : 9055	6027 : 9056	6067 : 9056
6028 : 9054	6068 : 9054	6028 : 9055	6068 : 9055	6028 : 9056	6068 : 9056
6029 : 9054	6069 : 9054	6029 : 9055	6069 : 9055	6029 : 9056	6069 : 9056
6030 : 9054	6070 : 9054	6030 : 9055	6070 : 9055	6030 : 9056	6070 : 9056
6031 : 9054	6071 : 9054	6031 : 9055	6071 : 9055	6031 : 9056	6071 : 9056
6032 : 9054	6072 : 9054	6032 : 9055	6072 : 9055	6032 : 9056	6072 : 9056
6033 : 9054	6073 : 9054	6033 : 9055	6073 : 9055	6033 : 9056	6073 : 9056
6034 : 9054	6074 : 9054	6034 : 9055	6074 : 9055	6034 : 9056	6074 : 9056
6035 : 9054	6075 : 9054	6035 : 9055	6075 : 9055	6035 : 9056	6075 : 9056
6036 : 9054	6076 : 9054	6036 : 9055	6076 : 9055	6036 : 9056	6076 : 9056
6037 : 9054	6077 : 9054	6037 : 9055	6077 : 9055	6037 : 9056	6077 : 9056
6038 : 9054	6078 : 9054	6038 : 9055	6078 : 9055	6038 : 9056	6078 : 9056
6039 : 9054		6039 : 9055		6039 : 9056	

[0338]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9057	6040 : 9057	6000 : 9058	6040 : 9058	6000 : 9059	6040 : 9059
6001 : 9057	6041 : 9057	6001 : 9058	6041 : 9058	6001 : 9059	6041 : 9059
6002 : 9057	6042 : 9057	6002 : 9058	6042 : 9058	6002 : 9059	6042 : 9059
6003 : 9057	6043 : 9057	6003 : 9058	6043 : 9058	6003 : 9059	6043 : 9059
6004 : 9057	6044 : 9057	6004 : 9058	6044 : 9058	6004 : 9059	6044 : 9059
6005 : 9057	6045 : 9057	6005 : 9058	6045 : 9058	6005 : 9059	6045 : 9059
6006 : 9057	6046 : 9057	6006 : 9058	6046 : 9058	6006 : 9059	6046 : 9059
6007 : 9057	6047 : 9057	6007 : 9058	6047 : 9058	6007 : 9059	6047 : 9059
6008 : 9057	6048 : 9057	6008 : 9058	6048 : 9058	6008 : 9059	6048 : 9059
6009 : 9057	6049 : 9057	6009 : 9058	6049 : 9058	6009 : 9059	6049 : 9059
6010 : 9057	6050 : 9057	6010 : 9058	6050 : 9058	6010 : 9059	6050 : 9059
6011 : 9057	6051 : 9057	6011 : 9058	6051 : 9058	6011 : 9059	6051 : 9059
6012 : 9057	6052 : 9057	6012 : 9058	6052 : 9058	6012 : 9059	6052 : 9059
6013 : 9057	6053 : 9057	6013 : 9058	6053 : 9058	6013 : 9059	6053 : 9059
6014 : 9057	6054 : 9057	6014 : 9058	6054 : 9058	6014 : 9059	6054 : 9059
6015 : 9057	6055 : 9057	6015 : 9058	6055 : 9058	6015 : 9059	6055 : 9059
6016 : 9057	6056 : 9057	6016 : 9058	6056 : 9058	6016 : 9059	6056 : 9059
6017 : 9057	6057 : 9057	6017 : 9058	6057 : 9058	6017 : 9059	6057 : 9059
6018 : 9057	6058 : 9057	6018 : 9058	6058 : 9058	6018 : 9059	6058 : 9059
6019 : 9057	6059 : 9057	6019 : 9058	6059 : 9058	6019 : 9059	6059 : 9059
6020 : 9057	6060 : 9057	6020 : 9058	6060 : 9058	6020 : 9059	6060 : 9059
6021 : 9057	6061 : 9057	6021 : 9058	6061 : 9058	6021 : 9059	6061 : 9059
6022 : 9057	6062 : 9057	6022 : 9058	6062 : 9058	6022 : 9059	6062 : 9059
6023 : 9057	6063 : 9057	6023 : 9058	6063 : 9058	6023 : 9059	6063 : 9059
6024 : 9057	6064 : 9057	6024 : 9058	6064 : 9058	6024 : 9059	6064 : 9059
6025 : 9057	6065 : 9057	6025 : 9058	6065 : 9058	6025 : 9059	6065 : 9059
6026 : 9057	6066 : 9057	6026 : 9058	6066 : 9058	6026 : 9059	6066 : 9059
6027 : 9057	6067 : 9057	6027 : 9058	6067 : 9058	6027 : 9059	6067 : 9059
6028 : 9057	6068 : 9057	6028 : 9058	6068 : 9058	6028 : 9059	6068 : 9059
6029 : 9057	6069 : 9057	6029 : 9058	6069 : 9058	6029 : 9059	6069 : 9059
6030 : 9057	6070 : 9057	6030 : 9058	6070 : 9058	6030 : 9059	6070 : 9059
6031 : 9057	6071 : 9057	6031 : 9058	6071 : 9058	6031 : 9059	6071 : 9059
6032 : 9057	6072 : 9057	6032 : 9058	6072 : 9058	6032 : 9059	6072 : 9059
6033 : 9057	6073 : 9057	6033 : 9058	6073 : 9058	6033 : 9059	6073 : 9059
6034 : 9057	6074 : 9057	6034 : 9058	6074 : 9058	6034 : 9059	6074 : 9059
6035 : 9057	6075 : 9057	6035 : 9058	6075 : 9058	6035 : 9059	6075 : 9059
6036 : 9057	6076 : 9057	6036 : 9058	6076 : 9058	6036 : 9059	6076 : 9059
6037 : 9057	6077 : 9057	6037 : 9058	6077 : 9058	6037 : 9059	6077 : 9059
6038 : 9057	6078 : 9057	6038 : 9058	6078 : 9058	6038 : 9059	6078 : 9059
6039 : 9057		6039 : 9058		6039 : 9059	

[0339]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9060	6040 : 9060	6000 : 9061	6040 : 9061	6000 : 9062	6040 : 9062
6001 : 9060	6041 : 9060	6001 : 9061	6041 : 9061	6001 : 9062	6041 : 9062
6002 : 9060	6042 : 9060	6002 : 9061	6042 : 9061	6002 : 9062	6042 : 9062
6003 : 9060	6043 : 9060	6003 : 9061	6043 : 9061	6003 : 9062	6043 : 9062
6004 : 9060	6044 : 9060	6004 : 9061	6044 : 9061	6004 : 9062	6044 : 9062
6005 : 9060	6045 : 9060	6005 : 9061	6045 : 9061	6005 : 9062	6045 : 9062
6006 : 9060	6046 : 9060	6006 : 9061	6046 : 9061	6006 : 9062	6046 : 9062
6007 : 9060	6047 : 9060	6007 : 9061	6047 : 9061	6007 : 9062	6047 : 9062
6008 : 9060	6048 : 9060	6008 : 9061	6048 : 9061	6008 : 9062	6048 : 9062
6009 : 9060	6049 : 9060	6009 : 9061	6049 : 9061	6009 : 9062	6049 : 9062
6010 : 9060	6050 : 9060	6010 : 9061	6050 : 9061	6010 : 9062	6050 : 9062
6011 : 9060	6051 : 9060	6011 : 9061	6051 : 9061	6011 : 9062	6051 : 9062
6012 : 9060	6052 : 9060	6012 : 9061	6052 : 9061	6012 : 9062	6052 : 9062
6013 : 9060	6053 : 9060	6013 : 9061	6053 : 9061	6013 : 9062	6053 : 9062
6014 : 9060	6054 : 9060	6014 : 9061	6054 : 9061	6014 : 9062	6054 : 9062
6015 : 9060	6055 : 9060	6015 : 9061	6055 : 9061	6015 : 9062	6055 : 9062
6016 : 9060	6056 : 9060	6016 : 9061	6056 : 9061	6016 : 9062	6056 : 9062
6017 : 9060	6057 : 9060	6017 : 9061	6057 : 9061	6017 : 9062	6057 : 9062
6018 : 9060	6058 : 9060	6018 : 9061	6058 : 9061	6018 : 9062	6058 : 9062
6019 : 9060	6059 : 9060	6019 : 9061	6059 : 9061	6019 : 9062	6059 : 9062
6020 : 9060	6060 : 9060	6020 : 9061	6060 : 9061	6020 : 9062	6060 : 9062
6021 : 9060	6061 : 9060	6021 : 9061	6061 : 9061	6021 : 9062	6061 : 9062
6022 : 9060	6062 : 9060	6022 : 9061	6062 : 9061	6022 : 9062	6062 : 9062
6023 : 9060	6063 : 9060	6023 : 9061	6063 : 9061	6023 : 9062	6063 : 9062
6024 : 9060	6064 : 9060	6024 : 9061	6064 : 9061	6024 : 9062	6064 : 9062
6025 : 9060	6065 : 9060	6025 : 9061	6065 : 9061	6025 : 9062	6065 : 9062
6026 : 9060	6066 : 9060	6026 : 9061	6066 : 9061	6026 : 9062	6066 : 9062
6027 : 9060	6067 : 9060	6027 : 9061	6067 : 9061	6027 : 9062	6067 : 9062
6028 : 9060	6068 : 9060	6028 : 9061	6068 : 9061	6028 : 9062	6068 : 9062
6029 : 9060	6069 : 9060	6029 : 9061	6069 : 9061	6029 : 9062	6069 : 9062
6030 : 9060	6070 : 9060	6030 : 9061	6070 : 9061	6030 : 9062	6070 : 9062
6031 : 9060	6071 : 9060	6031 : 9061	6071 : 9061	6031 : 9062	6071 : 9062
6032 : 9060	6072 : 9060	6032 : 9061	6072 : 9061	6032 : 9062	6072 : 9062
6033 : 9060	6073 : 9060	6033 : 9061	6073 : 9061	6033 : 9062	6073 : 9062
6034 : 9060	6074 : 9060	6034 : 9061	6074 : 9061	6034 : 9062	6074 : 9062
6035 : 9060	6075 : 9060	6035 : 9061	6075 : 9061	6035 : 9062	6075 : 9062
6036 : 9060	6076 : 9060	6036 : 9061	6076 : 9061	6036 : 9062	6076 : 9062
6037 : 9060	6077 : 9060	6037 : 9061	6077 : 9061	6037 : 9062	6077 : 9062
6038 : 9060	6078 : 9060	6038 : 9061	6078 : 9061	6038 : 9062	6078 : 9062
6039 : 9060		6039 : 9061		6039 : 9062	

[0340]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9063	6040 : 9063	6000 : 9064	6040 : 9064	6000 : 9065	6040 : 9065
6001 : 9063	6041 : 9063	6001 : 9064	6041 : 9064	6001 : 9065	6041 : 9065
6002 : 9063	6042 : 9063	6002 : 9064	6042 : 9064	6002 : 9065	6042 : 9065
6003 : 9063	6043 : 9063	6003 : 9064	6043 : 9064	6003 : 9065	6043 : 9065
6004 : 9063	6044 : 9063	6004 : 9064	6044 : 9064	6004 : 9065	6044 : 9065
6005 : 9063	6045 : 9063	6005 : 9064	6045 : 9064	6005 : 9065	6045 : 9065
6006 : 9063	6046 : 9063	6006 : 9064	6046 : 9064	6006 : 9065	6046 : 9065
6007 : 9063	6047 : 9063	6007 : 9064	6047 : 9064	6007 : 9065	6047 : 9065
6008 : 9063	6048 : 9063	6008 : 9064	6048 : 9064	6008 : 9065	6048 : 9065
6009 : 9063	6049 : 9063	6009 : 9064	6049 : 9064	6009 : 9065	6049 : 9065
6010 : 9063	6050 : 9063	6010 : 9064	6050 : 9064	6010 : 9065	6050 : 9065
6011 : 9063	6051 : 9063	6011 : 9064	6051 : 9064	6011 : 9065	6051 : 9065
6012 : 9063	6052 : 9063	6012 : 9064	6052 : 9064	6012 : 9065	6052 : 9065
6013 : 9063	6053 : 9063	6013 : 9064	6053 : 9064	6013 : 9065	6053 : 9065
6014 : 9063	6054 : 9063	6014 : 9064	6054 : 9064	6014 : 9065	6054 : 9065
6015 : 9063	6055 : 9063	6015 : 9064	6055 : 9064	6015 : 9065	6055 : 9065
6016 : 9063	6056 : 9063	6016 : 9064	6056 : 9064	6016 : 9065	6056 : 9065
6017 : 9063	6057 : 9063	6017 : 9064	6057 : 9064	6017 : 9065	6057 : 9065
6018 : 9063	6058 : 9063	6018 : 9064	6058 : 9064	6018 : 9065	6058 : 9065
6019 : 9063	6059 : 9063	6019 : 9064	6059 : 9064	6019 : 9065	6059 : 9065
6020 : 9063	6060 : 9063	6020 : 9064	6060 : 9064	6020 : 9065	6060 : 9065
6021 : 9063	6061 : 9063	6021 : 9064	6061 : 9064	6021 : 9065	6061 : 9065
6022 : 9063	6062 : 9063	6022 : 9064	6062 : 9064	6022 : 9065	6062 : 9065
6023 : 9063	6063 : 9063	6023 : 9064	6063 : 9064	6023 : 9065	6063 : 9065
6024 : 9063	6064 : 9063	6024 : 9064	6064 : 9064	6024 : 9065	6064 : 9065
6025 : 9063	6065 : 9063	6025 : 9064	6065 : 9064	6025 : 9065	6065 : 9065
6026 : 9063	6066 : 9063	6026 : 9064	6066 : 9064	6026 : 9065	6066 : 9065
6027 : 9063	6067 : 9063	6027 : 9064	6067 : 9064	6027 : 9065	6067 : 9065
6028 : 9063	6068 : 9063	6028 : 9064	6068 : 9064	6028 : 9065	6068 : 9065
6029 : 9063	6069 : 9063	6029 : 9064	6069 : 9064	6029 : 9065	6069 : 9065
6030 : 9063	6070 : 9063	6030 : 9064	6070 : 9064	6030 : 9065	6070 : 9065
6031 : 9063	6071 : 9063	6031 : 9064	6071 : 9064	6031 : 9065	6071 : 9065
6032 : 9063	6072 : 9063	6032 : 9064	6072 : 9064	6032 : 9065	6072 : 9065
6033 : 9063	6073 : 9063	6033 : 9064	6073 : 9064	6033 : 9065	6073 : 9065
6034 : 9063	6074 : 9063	6034 : 9064	6074 : 9064	6034 : 9065	6074 : 9065
6035 : 9063	6075 : 9063	6035 : 9064	6075 : 9064	6035 : 9065	6075 : 9065
6036 : 9063	6076 : 9063	6036 : 9064	6076 : 9064	6036 : 9065	6076 : 9065
6037 : 9063	6077 : 9063	6037 : 9064	6077 : 9064	6037 : 9065	6077 : 9065
6038 : 9063	6078 : 9063	6038 : 9064	6078 : 9064	6038 : 9065	6078 : 9065
6039 : 9063		6039 : 9064		6039 : 9065	

[0341]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9066	6040 : 9066	6000 : 9067	6040 : 9067	6000 : 9068	6040 : 9068
6001 : 9066	6041 : 9066	6001 : 9067	6041 : 9067	6001 : 9068	6041 : 9068
6002 : 9066	6042 : 9066	6002 : 9067	6042 : 9067	6002 : 9068	6042 : 9068
6003 : 9066	6043 : 9066	6003 : 9067	6043 : 9067	6003 : 9068	6043 : 9068
6004 : 9066	6044 : 9066	6004 : 9067	6044 : 9067	6004 : 9068	6044 : 9068
6005 : 9066	6045 : 9066	6005 : 9067	6045 : 9067	6005 : 9068	6045 : 9068
6006 : 9066	6046 : 9066	6006 : 9067	6046 : 9067	6006 : 9068	6046 : 9068
6007 : 9066	6047 : 9066	6007 : 9067	6047 : 9067	6007 : 9068	6047 : 9068
6008 : 9066	6048 : 9066	6008 : 9067	6048 : 9067	6008 : 9068	6048 : 9068
6009 : 9066	6049 : 9066	6009 : 9067	6049 : 9067	6009 : 9068	6049 : 9068
6010 : 9066	6050 : 9066	6010 : 9067	6050 : 9067	6010 : 9068	6050 : 9068
6011 : 9066	6051 : 9066	6011 : 9067	6051 : 9067	6011 : 9068	6051 : 9068
6012 : 9066	6052 : 9066	6012 : 9067	6052 : 9067	6012 : 9068	6052 : 9068
6013 : 9066	6053 : 9066	6013 : 9067	6053 : 9067	6013 : 9068	6053 : 9068
6014 : 9066	6054 : 9066	6014 : 9067	6054 : 9067	6014 : 9068	6054 : 9068
6015 : 9066	6055 : 9066	6015 : 9067	6055 : 9067	6015 : 9068	6055 : 9068
6016 : 9066	6056 : 9066	6016 : 9067	6056 : 9067	6016 : 9068	6056 : 9068
6017 : 9066	6057 : 9066	6017 : 9067	6057 : 9067	6017 : 9068	6057 : 9068
6018 : 9066	6058 : 9066	6018 : 9067	6058 : 9067	6018 : 9068	6058 : 9068
6019 : 9066	6059 : 9066	6019 : 9067	6059 : 9067	6019 : 9068	6059 : 9068
6020 : 9066	6060 : 9066	6020 : 9067	6060 : 9067	6020 : 9068	6060 : 9068
6021 : 9066	6061 : 9066	6021 : 9067	6061 : 9067	6021 : 9068	6061 : 9068
6022 : 9066	6062 : 9066	6022 : 9067	6062 : 9067	6022 : 9068	6062 : 9068
6023 : 9066	6063 : 9066	6023 : 9067	6063 : 9067	6023 : 9068	6063 : 9068
6024 : 9066	6064 : 9066	6024 : 9067	6064 : 9067	6024 : 9068	6064 : 9068
6025 : 9066	6065 : 9066	6025 : 9067	6065 : 9067	6025 : 9068	6065 : 9068
6026 : 9066	6066 : 9066	6026 : 9067	6066 : 9067	6026 : 9068	6066 : 9068
6027 : 9066	6067 : 9066	6027 : 9067	6067 : 9067	6027 : 9068	6067 : 9068
6028 : 9066	6068 : 9066	6028 : 9067	6068 : 9067	6028 : 9068	6068 : 9068
6029 : 9066	6069 : 9066	6029 : 9067	6069 : 9067	6029 : 9068	6069 : 9068
6030 : 9066	6070 : 9066	6030 : 9067	6070 : 9067	6030 : 9068	6070 : 9068
6031 : 9066	6071 : 9066	6031 : 9067	6071 : 9067	6031 : 9068	6071 : 9068
6032 : 9066	6072 : 9066	6032 : 9067	6072 : 9067	6032 : 9068	6072 : 9068
6033 : 9066	6073 : 9066	6033 : 9067	6073 : 9067	6033 : 9068	6073 : 9068
6034 : 9066	6074 : 9066	6034 : 9067	6074 : 9067	6034 : 9068	6074 : 9068
6035 : 9066	6075 : 9066	6035 : 9067	6075 : 9067	6035 : 9068	6075 : 9068
6036 : 9066	6076 : 9066	6036 : 9067	6076 : 9067	6036 : 9068	6076 : 9068
6037 : 9066	6077 : 9066	6037 : 9067	6077 : 9067	6037 : 9068	6077 : 9068
6038 : 9066	6078 : 9066	6038 : 9067	6078 : 9067	6038 : 9068	6078 : 9068
6039 : 9066		6039 : 9067		6039 : 9068	

[0342]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9069	6040 : 9069	6000 : 9070	6040 : 9070	6000 : 9071	6040 : 9071
6001 : 9069	6041 : 9069	6001 : 9070	6041 : 9070	6001 : 9071	6041 : 9071
6002 : 9069	6042 : 9069	6002 : 9070	6042 : 9070	6002 : 9071	6042 : 9071
6003 : 9069	6043 : 9069	6003 : 9070	6043 : 9070	6003 : 9071	6043 : 9071
6004 : 9069	6044 : 9069	6004 : 9070	6044 : 9070	6004 : 9071	6044 : 9071
6005 : 9069	6045 : 9069	6005 : 9070	6045 : 9070	6005 : 9071	6045 : 9071
6006 : 9069	6046 : 9069	6006 : 9070	6046 : 9070	6006 : 9071	6046 : 9071
6007 : 9069	6047 : 9069	6007 : 9070	6047 : 9070	6007 : 9071	6047 : 9071
6008 : 9069	6048 : 9069	6008 : 9070	6048 : 9070	6008 : 9071	6048 : 9071
6009 : 9069	6049 : 9069	6009 : 9070	6049 : 9070	6009 : 9071	6049 : 9071
6010 : 9069	6050 : 9069	6010 : 9070	6050 : 9070	6010 : 9071	6050 : 9071
6011 : 9069	6051 : 9069	6011 : 9070	6051 : 9070	6011 : 9071	6051 : 9071
6012 : 9069	6052 : 9069	6012 : 9070	6052 : 9070	6012 : 9071	6052 : 9071
6013 : 9069	6053 : 9069	6013 : 9070	6053 : 9070	6013 : 9071	6053 : 9071
6014 : 9069	6054 : 9069	6014 : 9070	6054 : 9070	6014 : 9071	6054 : 9071
6015 : 9069	6055 : 9069	6015 : 9070	6055 : 9070	6015 : 9071	6055 : 9071
6016 : 9069	6056 : 9069	6016 : 9070	6056 : 9070	6016 : 9071	6056 : 9071
6017 : 9069	6057 : 9069	6017 : 9070	6057 : 9070	6017 : 9071	6057 : 9071
6018 : 9069	6058 : 9069	6018 : 9070	6058 : 9070	6018 : 9071	6058 : 9071
6019 : 9069	6059 : 9069	6019 : 9070	6059 : 9070	6019 : 9071	6059 : 9071
6020 : 9069	6060 : 9069	6020 : 9070	6060 : 9070	6020 : 9071	6060 : 9071
6021 : 9069	6061 : 9069	6021 : 9070	6061 : 9070	6021 : 9071	6061 : 9071
6022 : 9069	6062 : 9069	6022 : 9070	6062 : 9070	6022 : 9071	6062 : 9071
6023 : 9069	6063 : 9069	6023 : 9070	6063 : 9070	6023 : 9071	6063 : 9071
6024 : 9069	6064 : 9069	6024 : 9070	6064 : 9070	6024 : 9071	6064 : 9071
6025 : 9069	6065 : 9069	6025 : 9070	6065 : 9070	6025 : 9071	6065 : 9071
6026 : 9069	6066 : 9069	6026 : 9070	6066 : 9070	6026 : 9071	6066 : 9071
6027 : 9069	6067 : 9069	6027 : 9070	6067 : 9070	6027 : 9071	6067 : 9071
6028 : 9069	6068 : 9069	6028 : 9070	6068 : 9070	6028 : 9071	6068 : 9071
6029 : 9069	6069 : 9069	6029 : 9070	6069 : 9070	6029 : 9071	6069 : 9071
6030 : 9069	6070 : 9069	6030 : 9070	6070 : 9070	6030 : 9071	6070 : 9071
6031 : 9069	6071 : 9069	6031 : 9070	6071 : 9070	6031 : 9071	6071 : 9071
6032 : 9069	6072 : 9069	6032 : 9070	6072 : 9070	6032 : 9071	6072 : 9071
6033 : 9069	6073 : 9069	6033 : 9070	6073 : 9070	6033 : 9071	6073 : 9071
6034 : 9069	6074 : 9069	6034 : 9070	6074 : 9070	6034 : 9071	6074 : 9071
6035 : 9069	6075 : 9069	6035 : 9070	6075 : 9070	6035 : 9071	6075 : 9071
6036 : 9069	6076 : 9069	6036 : 9070	6076 : 9070	6036 : 9071	6076 : 9071
6037 : 9069	6077 : 9069	6037 : 9070	6077 : 9070	6037 : 9071	6077 : 9071
6038 : 9069	6078 : 9069	6038 : 9070	6078 : 9070	6038 : 9071	6078 : 9071
6039 : 9069		6039 : 9070		6039 : 9071	

[0343]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9072	6040 : 9072	6000 : 9073	6040 : 9073	6000 : 9074	6040 : 9074
6001 : 9072	6041 : 9072	6001 : 9073	6041 : 9073	6001 : 9074	6041 : 9074
6002 : 9072	6042 : 9072	6002 : 9073	6042 : 9073	6002 : 9074	6042 : 9074
6003 : 9072	6043 : 9072	6003 : 9073	6043 : 9073	6003 : 9074	6043 : 9074
6004 : 9072	6044 : 9072	6004 : 9073	6044 : 9073	6004 : 9074	6044 : 9074
6005 : 9072	6045 : 9072	6005 : 9073	6045 : 9073	6005 : 9074	6045 : 9074
6006 : 9072	6046 : 9072	6006 : 9073	6046 : 9073	6006 : 9074	6046 : 9074
6007 : 9072	6047 : 9072	6007 : 9073	6047 : 9073	6007 : 9074	6047 : 9074
6008 : 9072	6048 : 9072	6008 : 9073	6048 : 9073	6008 : 9074	6048 : 9074
6009 : 9072	6049 : 9072	6009 : 9073	6049 : 9073	6009 : 9074	6049 : 9074
6010 : 9072	6050 : 9072	6010 : 9073	6050 : 9073	6010 : 9074	6050 : 9074
6011 : 9072	6051 : 9072	6011 : 9073	6051 : 9073	6011 : 9074	6051 : 9074
6012 : 9072	6052 : 9072	6012 : 9073	6052 : 9073	6012 : 9074	6052 : 9074
6013 : 9072	6053 : 9072	6013 : 9073	6053 : 9073	6013 : 9074	6053 : 9074
6014 : 9072	6054 : 9072	6014 : 9073	6054 : 9073	6014 : 9074	6054 : 9074
6015 : 9072	6055 : 9072	6015 : 9073	6055 : 9073	6015 : 9074	6055 : 9074
6016 : 9072	6056 : 9072	6016 : 9073	6056 : 9073	6016 : 9074	6056 : 9074
6017 : 9072	6057 : 9072	6017 : 9073	6057 : 9073	6017 : 9074	6057 : 9074
6018 : 9072	6058 : 9072	6018 : 9073	6058 : 9073	6018 : 9074	6058 : 9074
6019 : 9072	6059 : 9072	6019 : 9073	6059 : 9073	6019 : 9074	6059 : 9074
6020 : 9072	6060 : 9072	6020 : 9073	6060 : 9073	6020 : 9074	6060 : 9074
6021 : 9072	6061 : 9072	6021 : 9073	6061 : 9073	6021 : 9074	6061 : 9074
6022 : 9072	6062 : 9072	6022 : 9073	6062 : 9073	6022 : 9074	6062 : 9074
6023 : 9072	6063 : 9072	6023 : 9073	6063 : 9073	6023 : 9074	6063 : 9074
6024 : 9072	6064 : 9072	6024 : 9073	6064 : 9073	6024 : 9074	6064 : 9074
6025 : 9072	6065 : 9072	6025 : 9073	6065 : 9073	6025 : 9074	6065 : 9074
6026 : 9072	6066 : 9072	6026 : 9073	6066 : 9073	6026 : 9074	6066 : 9074
6027 : 9072	6067 : 9072	6027 : 9073	6067 : 9073	6027 : 9074	6067 : 9074
6028 : 9072	6068 : 9072	6028 : 9073	6068 : 9073	6028 : 9074	6068 : 9074
6029 : 9072	6069 : 9072	6029 : 9073	6069 : 9073	6029 : 9074	6069 : 9074
6030 : 9072	6070 : 9072	6030 : 9073	6070 : 9073	6030 : 9074	6070 : 9074
6031 : 9072	6071 : 9072	6031 : 9073	6071 : 9073	6031 : 9074	6071 : 9074
6032 : 9072	6072 : 9072	6032 : 9073	6072 : 9073	6032 : 9074	6072 : 9074
6033 : 9072	6073 : 9072	6033 : 9073	6073 : 9073	6033 : 9074	6073 : 9074
6034 : 9072	6074 : 9072	6034 : 9073	6074 : 9073	6034 : 9074	6074 : 9074
6035 : 9072	6075 : 9072	6035 : 9073	6075 : 9073	6035 : 9074	6075 : 9074
6036 : 9072	6076 : 9072	6036 : 9073	6076 : 9073	6036 : 9074	6076 : 9074
6037 : 9072	6077 : 9072	6037 : 9073	6077 : 9073	6037 : 9074	6077 : 9074
6038 : 9072	6078 : 9072	6038 : 9073	6078 : 9073	6038 : 9074	6078 : 9074
6039 : 9072		6039 : 9073		6039 : 9074	

[0344]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9075	6040 : 9075	6000 : 9076	6040 : 9076	6000 : 9077	6040 : 9077
6001 : 9075	6041 : 9075	6001 : 9076	6041 : 9076	6001 : 9077	6041 : 9077
6002 : 9075	6042 : 9075	6002 : 9076	6042 : 9076	6002 : 9077	6042 : 9077
6003 : 9075	6043 : 9075	6003 : 9076	6043 : 9076	6003 : 9077	6043 : 9077
6004 : 9075	6044 : 9075	6004 : 9076	6044 : 9076	6004 : 9077	6044 : 9077
6005 : 9075	6045 : 9075	6005 : 9076	6045 : 9076	6005 : 9077	6045 : 9077
6006 : 9075	6046 : 9075	6006 : 9076	6046 : 9076	6006 : 9077	6046 : 9077
6007 : 9075	6047 : 9075	6007 : 9076	6047 : 9076	6007 : 9077	6047 : 9077
6008 : 9075	6048 : 9075	6008 : 9076	6048 : 9076	6008 : 9077	6048 : 9077
6009 : 9075	6049 : 9075	6009 : 9076	6049 : 9076	6009 : 9077	6049 : 9077
6010 : 9075	6050 : 9075	6010 : 9076	6050 : 9076	6010 : 9077	6050 : 9077
6011 : 9075	6051 : 9075	6011 : 9076	6051 : 9076	6011 : 9077	6051 : 9077
6012 : 9075	6052 : 9075	6012 : 9076	6052 : 9076	6012 : 9077	6052 : 9077
6013 : 9075	6053 : 9075	6013 : 9076	6053 : 9076	6013 : 9077	6053 : 9077
6014 : 9075	6054 : 9075	6014 : 9076	6054 : 9076	6014 : 9077	6054 : 9077
6015 : 9075	6055 : 9075	6015 : 9076	6055 : 9076	6015 : 9077	6055 : 9077
6016 : 9075	6056 : 9075	6016 : 9076	6056 : 9076	6016 : 9077	6056 : 9077
6017 : 9075	6057 : 9075	6017 : 9076	6057 : 9076	6017 : 9077	6057 : 9077
6018 : 9075	6058 : 9075	6018 : 9076	6058 : 9076	6018 : 9077	6058 : 9077
6019 : 9075	6059 : 9075	6019 : 9076	6059 : 9076	6019 : 9077	6059 : 9077
6020 : 9075	6060 : 9075	6020 : 9076	6060 : 9076	6020 : 9077	6060 : 9077
6021 : 9075	6061 : 9075	6021 : 9076	6061 : 9076	6021 : 9077	6061 : 9077
6022 : 9075	6062 : 9075	6022 : 9076	6062 : 9076	6022 : 9077	6062 : 9077
6023 : 9075	6063 : 9075	6023 : 9076	6063 : 9076	6023 : 9077	6063 : 9077
6024 : 9075	6064 : 9075	6024 : 9076	6064 : 9076	6024 : 9077	6064 : 9077
6025 : 9075	6065 : 9075	6025 : 9076	6065 : 9076	6025 : 9077	6065 : 9077
6026 : 9075	6066 : 9075	6026 : 9076	6066 : 9076	6026 : 9077	6066 : 9077
6027 : 9075	6067 : 9075	6027 : 9076	6067 : 9076	6027 : 9077	6067 : 9077
6028 : 9075	6068 : 9075	6028 : 9076	6068 : 9076	6028 : 9077	6068 : 9077
6029 : 9075	6069 : 9075	6029 : 9076	6069 : 9076	6029 : 9077	6069 : 9077
6030 : 9075	6070 : 9075	6030 : 9076	6070 : 9076	6030 : 9077	6070 : 9077
6031 : 9075	6071 : 9075	6031 : 9076	6071 : 9076	6031 : 9077	6071 : 9077
6032 : 9075	6072 : 9075	6032 : 9076	6072 : 9076	6032 : 9077	6072 : 9077
6033 : 9075	6073 : 9075	6033 : 9076	6073 : 9076	6033 : 9077	6073 : 9077
6034 : 9075	6074 : 9075	6034 : 9076	6074 : 9076	6034 : 9077	6074 : 9077
6035 : 9075	6075 : 9075	6035 : 9076	6075 : 9076	6035 : 9077	6075 : 9077
6036 : 9075	6076 : 9075	6036 : 9076	6076 : 9076	6036 : 9077	6076 : 9077
6037 : 9075	6077 : 9075	6037 : 9076	6077 : 9076	6037 : 9077	6077 : 9077
6038 : 9075	6078 : 9075	6038 : 9076	6078 : 9076	6038 : 9077	6078 : 9077
6039 : 9075		6039 : 9076		6039 : 9077	

[0345]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9078	6040 : 9078	6000 : 9079	6040 : 9079	6000 : 9080	6040 : 9080
6001 : 9078	6041 : 9078	6001 : 9079	6041 : 9079	6001 : 9080	6041 : 9080
6002 : 9078	6042 : 9078	6002 : 9079	6042 : 9079	6002 : 9080	6042 : 9080
6003 : 9078	6043 : 9078	6003 : 9079	6043 : 9079	6003 : 9080	6043 : 9080
6004 : 9078	6044 : 9078	6004 : 9079	6044 : 9079	6004 : 9080	6044 : 9080
6005 : 9078	6045 : 9078	6005 : 9079	6045 : 9079	6005 : 9080	6045 : 9080
6006 : 9078	6046 : 9078	6006 : 9079	6046 : 9079	6006 : 9080	6046 : 9080
6007 : 9078	6047 : 9078	6007 : 9079	6047 : 9079	6007 : 9080	6047 : 9080
6008 : 9078	6048 : 9078	6008 : 9079	6048 : 9079	6008 : 9080	6048 : 9080
6009 : 9078	6049 : 9078	6009 : 9079	6049 : 9079	6009 : 9080	6049 : 9080
6010 : 9078	6050 : 9078	6010 : 9079	6050 : 9079	6010 : 9080	6050 : 9080
6011 : 9078	6051 : 9078	6011 : 9079	6051 : 9079	6011 : 9080	6051 : 9080
6012 : 9078	6052 : 9078	6012 : 9079	6052 : 9079	6012 : 9080	6052 : 9080
6013 : 9078	6053 : 9078	6013 : 9079	6053 : 9079	6013 : 9080	6053 : 9080
6014 : 9078	6054 : 9078	6014 : 9079	6054 : 9079	6014 : 9080	6054 : 9080
6015 : 9078	6055 : 9078	6015 : 9079	6055 : 9079	6015 : 9080	6055 : 9080
6016 : 9078	6056 : 9078	6016 : 9079	6056 : 9079	6016 : 9080	6056 : 9080
6017 : 9078	6057 : 9078	6017 : 9079	6057 : 9079	6017 : 9080	6057 : 9080
6018 : 9078	6058 : 9078	6018 : 9079	6058 : 9079	6018 : 9080	6058 : 9080
6019 : 9078	6059 : 9078	6019 : 9079	6059 : 9079	6019 : 9080	6059 : 9080
6020 : 9078	6060 : 9078	6020 : 9079	6060 : 9079	6020 : 9080	6060 : 9080
6021 : 9078	6061 : 9078	6021 : 9079	6061 : 9079	6021 : 9080	6061 : 9080
6022 : 9078	6062 : 9078	6022 : 9079	6062 : 9079	6022 : 9080	6062 : 9080
6023 : 9078	6063 : 9078	6023 : 9079	6063 : 9079	6023 : 9080	6063 : 9080
6024 : 9078	6064 : 9078	6024 : 9079	6064 : 9079	6024 : 9080	6064 : 9080
6025 : 9078	6065 : 9078	6025 : 9079	6065 : 9079	6025 : 9080	6065 : 9080
6026 : 9078	6066 : 9078	6026 : 9079	6066 : 9079	6026 : 9080	6066 : 9080
6027 : 9078	6067 : 9078	6027 : 9079	6067 : 9079	6027 : 9080	6067 : 9080
6028 : 9078	6068 : 9078	6028 : 9079	6068 : 9079	6028 : 9080	6068 : 9080
6029 : 9078	6069 : 9078	6029 : 9079	6069 : 9079	6029 : 9080	6069 : 9080
6030 : 9078	6070 : 9078	6030 : 9079	6070 : 9079	6030 : 9080	6070 : 9080
6031 : 9078	6071 : 9078	6031 : 9079	6071 : 9079	6031 : 9080	6071 : 9080
6032 : 9078	6072 : 9078	6032 : 9079	6072 : 9079	6032 : 9080	6072 : 9080
6033 : 9078	6073 : 9078	6033 : 9079	6073 : 9079	6033 : 9080	6073 : 9080
6034 : 9078	6074 : 9078	6034 : 9079	6074 : 9079	6034 : 9080	6074 : 9080
6035 : 9078	6075 : 9078	6035 : 9079	6075 : 9079	6035 : 9080	6075 : 9080
6036 : 9078	6076 : 9078	6036 : 9079	6076 : 9079	6036 : 9080	6076 : 9080
6037 : 9078	6077 : 9078	6037 : 9079	6077 : 9079	6037 : 9080	6077 : 9080
6038 : 9078	6078 : 9078	6038 : 9079	6078 : 9079	6038 : 9080	6078 : 9080
6039 : 9078		6039 : 9079		6039 : 9080	

[0346]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9081	6040 : 9081	6000 : 9082	6040 : 9082	6000 : 9083	6040 : 9083
6001 : 9081	6041 : 9081	6001 : 9082	6041 : 9082	6001 : 9083	6041 : 9083
6002 : 9081	6042 : 9081	6002 : 9082	6042 : 9082	6002 : 9083	6042 : 9083
6003 : 9081	6043 : 9081	6003 : 9082	6043 : 9082	6003 : 9083	6043 : 9083
6004 : 9081	6044 : 9081	6004 : 9082	6044 : 9082	6004 : 9083	6044 : 9083
6005 : 9081	6045 : 9081	6005 : 9082	6045 : 9082	6005 : 9083	6045 : 9083
6006 : 9081	6046 : 9081	6006 : 9082	6046 : 9082	6006 : 9083	6046 : 9083
6007 : 9081	6047 : 9081	6007 : 9082	6047 : 9082	6007 : 9083	6047 : 9083
6008 : 9081	6048 : 9081	6008 : 9082	6048 : 9082	6008 : 9083	6048 : 9083
6009 : 9081	6049 : 9081	6009 : 9082	6049 : 9082	6009 : 9083	6049 : 9083
6010 : 9081	6050 : 9081	6010 : 9082	6050 : 9082	6010 : 9083	6050 : 9083
6011 : 9081	6051 : 9081	6011 : 9082	6051 : 9082	6011 : 9083	6051 : 9083
6012 : 9081	6052 : 9081	6012 : 9082	6052 : 9082	6012 : 9083	6052 : 9083
6013 : 9081	6053 : 9081	6013 : 9082	6053 : 9082	6013 : 9083	6053 : 9083
6014 : 9081	6054 : 9081	6014 : 9082	6054 : 9082	6014 : 9083	6054 : 9083
6015 : 9081	6055 : 9081	6015 : 9082	6055 : 9082	6015 : 9083	6055 : 9083
6016 : 9081	6056 : 9081	6016 : 9082	6056 : 9082	6016 : 9083	6056 : 9083
6017 : 9081	6057 : 9081	6017 : 9082	6057 : 9082	6017 : 9083	6057 : 9083
6018 : 9081	6058 : 9081	6018 : 9082	6058 : 9082	6018 : 9083	6058 : 9083
6019 : 9081	6059 : 9081	6019 : 9082	6059 : 9082	6019 : 9083	6059 : 9083
6020 : 9081	6060 : 9081	6020 : 9082	6060 : 9082	6020 : 9083	6060 : 9083
6021 : 9081	6061 : 9081	6021 : 9082	6061 : 9082	6021 : 9083	6061 : 9083
6022 : 9081	6062 : 9081	6022 : 9082	6062 : 9082	6022 : 9083	6062 : 9083
6023 : 9081	6063 : 9081	6023 : 9082	6063 : 9082	6023 : 9083	6063 : 9083
6024 : 9081	6064 : 9081	6024 : 9082	6064 : 9082	6024 : 9083	6064 : 9083
6025 : 9081	6065 : 9081	6025 : 9082	6065 : 9082	6025 : 9083	6065 : 9083
6026 : 9081	6066 : 9081	6026 : 9082	6066 : 9082	6026 : 9083	6066 : 9083
6027 : 9081	6067 : 9081	6027 : 9082	6067 : 9082	6027 : 9083	6067 : 9083
6028 : 9081	6068 : 9081	6028 : 9082	6068 : 9082	6028 : 9083	6068 : 9083
6029 : 9081	6069 : 9081	6029 : 9082	6069 : 9082	6029 : 9083	6069 : 9083
6030 : 9081	6070 : 9081	6030 : 9082	6070 : 9082	6030 : 9083	6070 : 9083
6031 : 9081	6071 : 9081	6031 : 9082	6071 : 9082	6031 : 9083	6071 : 9083
6032 : 9081	6072 : 9081	6032 : 9082	6072 : 9082	6032 : 9083	6072 : 9083
6033 : 9081	6073 : 9081	6033 : 9082	6073 : 9082	6033 : 9083	6073 : 9083
6034 : 9081	6074 : 9081	6034 : 9082	6074 : 9082	6034 : 9083	6074 : 9083
6035 : 9081	6075 : 9081	6035 : 9082	6075 : 9082	6035 : 9083	6075 : 9083
6036 : 9081	6076 : 9081	6036 : 9082	6076 : 9082	6036 : 9083	6076 : 9083
6037 : 9081	6077 : 9081	6037 : 9082	6077 : 9082	6037 : 9083	6077 : 9083
6038 : 9081	6078 : 9081	6038 : 9082	6078 : 9082	6038 : 9083	6078 : 9083
6039 : 9081		6039 : 9082		6039 : 9083	

[0347]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9084	6040 : 9084	6000 : 9085	6040 : 9085	6000 : 9086	6040 : 9086
6001 : 9084	6041 : 9084	6001 : 9085	6041 : 9085	6001 : 9086	6041 : 9086
6002 : 9084	6042 : 9084	6002 : 9085	6042 : 9085	6002 : 9086	6042 : 9086
6003 : 9084	6043 : 9084	6003 : 9085	6043 : 9085	6003 : 9086	6043 : 9086
6004 : 9084	6044 : 9084	6004 : 9085	6044 : 9085	6004 : 9086	6044 : 9086
6005 : 9084	6045 : 9084	6005 : 9085	6045 : 9085	6005 : 9086	6045 : 9086
6006 : 9084	6046 : 9084	6006 : 9085	6046 : 9085	6006 : 9086	6046 : 9086
6007 : 9084	6047 : 9084	6007 : 9085	6047 : 9085	6007 : 9086	6047 : 9086
6008 : 9084	6048 : 9084	6008 : 9085	6048 : 9085	6008 : 9086	6048 : 9086
6009 : 9084	6049 : 9084	6009 : 9085	6049 : 9085	6009 : 9086	6049 : 9086
6010 : 9084	6050 : 9084	6010 : 9085	6050 : 9085	6010 : 9086	6050 : 9086
6011 : 9084	6051 : 9084	6011 : 9085	6051 : 9085	6011 : 9086	6051 : 9086
6012 : 9084	6052 : 9084	6012 : 9085	6052 : 9085	6012 : 9086	6052 : 9086
6013 : 9084	6053 : 9084	6013 : 9085	6053 : 9085	6013 : 9086	6053 : 9086
6014 : 9084	6054 : 9084	6014 : 9085	6054 : 9085	6014 : 9086	6054 : 9086
6015 : 9084	6055 : 9084	6015 : 9085	6055 : 9085	6015 : 9086	6055 : 9086
6016 : 9084	6056 : 9084	6016 : 9085	6056 : 9085	6016 : 9086	6056 : 9086
6017 : 9084	6057 : 9084	6017 : 9085	6057 : 9085	6017 : 9086	6057 : 9086
6018 : 9084	6058 : 9084	6018 : 9085	6058 : 9085	6018 : 9086	6058 : 9086
6019 : 9084	6059 : 9084	6019 : 9085	6059 : 9085	6019 : 9086	6059 : 9086
6020 : 9084	6060 : 9084	6020 : 9085	6060 : 9085	6020 : 9086	6060 : 9086
6021 : 9084	6061 : 9084	6021 : 9085	6061 : 9085	6021 : 9086	6061 : 9086
6022 : 9084	6062 : 9084	6022 : 9085	6062 : 9085	6022 : 9086	6062 : 9086
6023 : 9084	6063 : 9084	6023 : 9085	6063 : 9085	6023 : 9086	6063 : 9086
6024 : 9084	6064 : 9084	6024 : 9085	6064 : 9085	6024 : 9086	6064 : 9086
6025 : 9084	6065 : 9084	6025 : 9085	6065 : 9085	6025 : 9086	6065 : 9086
6026 : 9084	6066 : 9084	6026 : 9085	6066 : 9085	6026 : 9086	6066 : 9086
6027 : 9084	6067 : 9084	6027 : 9085	6067 : 9085	6027 : 9086	6067 : 9086
6028 : 9084	6068 : 9084	6028 : 9085	6068 : 9085	6028 : 9086	6068 : 9086
6029 : 9084	6069 : 9084	6029 : 9085	6069 : 9085	6029 : 9086	6069 : 9086
6030 : 9084	6070 : 9084	6030 : 9085	6070 : 9085	6030 : 9086	6070 : 9086
6031 : 9084	6071 : 9084	6031 : 9085	6071 : 9085	6031 : 9086	6071 : 9086
6032 : 9084	6072 : 9084	6032 : 9085	6072 : 9085	6032 : 9086	6072 : 9086
6033 : 9084	6073 : 9084	6033 : 9085	6073 : 9085	6033 : 9086	6073 : 9086
6034 : 9084	6074 : 9084	6034 : 9085	6074 : 9085	6034 : 9086	6074 : 9086
6035 : 9084	6075 : 9084	6035 : 9085	6075 : 9085	6035 : 9086	6075 : 9086
6036 : 9084	6076 : 9084	6036 : 9085	6076 : 9085	6036 : 9086	6076 : 9086
6037 : 9084	6077 : 9084	6037 : 9085	6077 : 9085	6037 : 9086	6077 : 9086
6038 : 9084	6078 : 9084	6038 : 9085	6078 : 9085	6038 : 9086	6078 : 9086
6039 : 9084		6039 : 9085		6039 : 9086	

[0348]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9087	6040 : 9087	6000 : 9088	6040 : 9088	6000 : 9089	6040 : 9089
6001 : 9087	6041 : 9087	6001 : 9088	6041 : 9088	6001 : 9089	6041 : 9089
6002 : 9087	6042 : 9087	6002 : 9088	6042 : 9088	6002 : 9089	6042 : 9089
6003 : 9087	6043 : 9087	6003 : 9088	6043 : 9088	6003 : 9089	6043 : 9089
6004 : 9087	6044 : 9087	6004 : 9088	6044 : 9088	6004 : 9089	6044 : 9089
6005 : 9087	6045 : 9087	6005 : 9088	6045 : 9088	6005 : 9089	6045 : 9089
6006 : 9087	6046 : 9087	6006 : 9088	6046 : 9088	6006 : 9089	6046 : 9089
6007 : 9087	6047 : 9087	6007 : 9088	6047 : 9088	6007 : 9089	6047 : 9089
6008 : 9087	6048 : 9087	6008 : 9088	6048 : 9088	6008 : 9089	6048 : 9089
6009 : 9087	6049 : 9087	6009 : 9088	6049 : 9088	6009 : 9089	6049 : 9089
6010 : 9087	6050 : 9087	6010 : 9088	6050 : 9088	6010 : 9089	6050 : 9089
6011 : 9087	6051 : 9087	6011 : 9088	6051 : 9088	6011 : 9089	6051 : 9089
6012 : 9087	6052 : 9087	6012 : 9088	6052 : 9088	6012 : 9089	6052 : 9089
6013 : 9087	6053 : 9087	6013 : 9088	6053 : 9088	6013 : 9089	6053 : 9089
6014 : 9087	6054 : 9087	6014 : 9088	6054 : 9088	6014 : 9089	6054 : 9089
6015 : 9087	6055 : 9087	6015 : 9088	6055 : 9088	6015 : 9089	6055 : 9089
6016 : 9087	6056 : 9087	6016 : 9088	6056 : 9088	6016 : 9089	6056 : 9089
6017 : 9087	6057 : 9087	6017 : 9088	6057 : 9088	6017 : 9089	6057 : 9089
6018 : 9087	6058 : 9087	6018 : 9088	6058 : 9088	6018 : 9089	6058 : 9089
6019 : 9087	6059 : 9087	6019 : 9088	6059 : 9088	6019 : 9089	6059 : 9089
6020 : 9087	6060 : 9087	6020 : 9088	6060 : 9088	6020 : 9089	6060 : 9089
6021 : 9087	6061 : 9087	6021 : 9088	6061 : 9088	6021 : 9089	6061 : 9089
6022 : 9087	6062 : 9087	6022 : 9088	6062 : 9088	6022 : 9089	6062 : 9089
6023 : 9087	6063 : 9087	6023 : 9088	6063 : 9088	6023 : 9089	6063 : 9089
6024 : 9087	6064 : 9087	6024 : 9088	6064 : 9088	6024 : 9089	6064 : 9089
6025 : 9087	6065 : 9087	6025 : 9088	6065 : 9088	6025 : 9089	6065 : 9089
6026 : 9087	6066 : 9087	6026 : 9088	6066 : 9088	6026 : 9089	6066 : 9089
6027 : 9087	6067 : 9087	6027 : 9088	6067 : 9088	6027 : 9089	6067 : 9089
6028 : 9087	6068 : 9087	6028 : 9088	6068 : 9088	6028 : 9089	6068 : 9089
6029 : 9087	6069 : 9087	6029 : 9088	6069 : 9088	6029 : 9089	6069 : 9089
6030 : 9087	6070 : 9087	6030 : 9088	6070 : 9088	6030 : 9089	6070 : 9089
6031 : 9087	6071 : 9087	6031 : 9088	6071 : 9088	6031 : 9089	6071 : 9089
6032 : 9087	6072 : 9087	6032 : 9088	6072 : 9088	6032 : 9089	6072 : 9089
6033 : 9087	6073 : 9087	6033 : 9088	6073 : 9088	6033 : 9089	6073 : 9089
6034 : 9087	6074 : 9087	6034 : 9088	6074 : 9088	6034 : 9089	6074 : 9089
6035 : 9087	6075 : 9087	6035 : 9088	6075 : 9088	6035 : 9089	6075 : 9089
6036 : 9087	6076 : 9087	6036 : 9088	6076 : 9088	6036 : 9089	6076 : 9089
6037 : 9087	6077 : 9087	6037 : 9088	6077 : 9088	6037 : 9089	6077 : 9089
6038 : 9087	6078 : 9087	6038 : 9088	6078 : 9088	6038 : 9089	6078 : 9089
6039 : 9087		6039 : 9088		6039 : 9089	

[0349]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9090	6040 : 9090	6000 : 9091	6040 : 9091	6000 : 9092	6040 : 9092
6001 : 9090	6041 : 9090	6001 : 9091	6041 : 9091	6001 : 9092	6041 : 9092
6002 : 9090	6042 : 9090	6002 : 9091	6042 : 9091	6002 : 9092	6042 : 9092
6003 : 9090	6043 : 9090	6003 : 9091	6043 : 9091	6003 : 9092	6043 : 9092
6004 : 9090	6044 : 9090	6004 : 9091	6044 : 9091	6004 : 9092	6044 : 9092
6005 : 9090	6045 : 9090	6005 : 9091	6045 : 9091	6005 : 9092	6045 : 9092
6006 : 9090	6046 : 9090	6006 : 9091	6046 : 9091	6006 : 9092	6046 : 9092
6007 : 9090	6047 : 9090	6007 : 9091	6047 : 9091	6007 : 9092	6047 : 9092
6008 : 9090	6048 : 9090	6008 : 9091	6048 : 9091	6008 : 9092	6048 : 9092
6009 : 9090	6049 : 9090	6009 : 9091	6049 : 9091	6009 : 9092	6049 : 9092
6010 : 9090	6050 : 9090	6010 : 9091	6050 : 9091	6010 : 9092	6050 : 9092
6011 : 9090	6051 : 9090	6011 : 9091	6051 : 9091	6011 : 9092	6051 : 9092
6012 : 9090	6052 : 9090	6012 : 9091	6052 : 9091	6012 : 9092	6052 : 9092
6013 : 9090	6053 : 9090	6013 : 9091	6053 : 9091	6013 : 9092	6053 : 9092
6014 : 9090	6054 : 9090	6014 : 9091	6054 : 9091	6014 : 9092	6054 : 9092
6015 : 9090	6055 : 9090	6015 : 9091	6055 : 9091	6015 : 9092	6055 : 9092
6016 : 9090	6056 : 9090	6016 : 9091	6056 : 9091	6016 : 9092	6056 : 9092
6017 : 9090	6057 : 9090	6017 : 9091	6057 : 9091	6017 : 9092	6057 : 9092
6018 : 9090	6058 : 9090	6018 : 9091	6058 : 9091	6018 : 9092	6058 : 9092
6019 : 9090	6059 : 9090	6019 : 9091	6059 : 9091	6019 : 9092	6059 : 9092
6020 : 9090	6060 : 9090	6020 : 9091	6060 : 9091	6020 : 9092	6060 : 9092
6021 : 9090	6061 : 9090	6021 : 9091	6061 : 9091	6021 : 9092	6061 : 9092
6022 : 9090	6062 : 9090	6022 : 9091	6062 : 9091	6022 : 9092	6062 : 9092
6023 : 9090	6063 : 9090	6023 : 9091	6063 : 9091	6023 : 9092	6063 : 9092
6024 : 9090	6064 : 9090	6024 : 9091	6064 : 9091	6024 : 9092	6064 : 9092
6025 : 9090	6065 : 9090	6025 : 9091	6065 : 9091	6025 : 9092	6065 : 9092
6026 : 9090	6066 : 9090	6026 : 9091	6066 : 9091	6026 : 9092	6066 : 9092
6027 : 9090	6067 : 9090	6027 : 9091	6067 : 9091	6027 : 9092	6067 : 9092
6028 : 9090	6068 : 9090	6028 : 9091	6068 : 9091	6028 : 9092	6068 : 9092
6029 : 9090	6069 : 9090	6029 : 9091	6069 : 9091	6029 : 9092	6069 : 9092
6030 : 9090	6070 : 9090	6030 : 9091	6070 : 9091	6030 : 9092	6070 : 9092
6031 : 9090	6071 : 9090	6031 : 9091	6071 : 9091	6031 : 9092	6071 : 9092
6032 : 9090	6072 : 9090	6032 : 9091	6072 : 9091	6032 : 9092	6072 : 9092
6033 : 9090	6073 : 9090	6033 : 9091	6073 : 9091	6033 : 9092	6073 : 9092
6034 : 9090	6074 : 9090	6034 : 9091	6074 : 9091	6034 : 9092	6074 : 9092
6035 : 9090	6075 : 9090	6035 : 9091	6075 : 9091	6035 : 9092	6075 : 9092
6036 : 9090	6076 : 9090	6036 : 9091	6076 : 9091	6036 : 9092	6076 : 9092
6037 : 9090	6077 : 9090	6037 : 9091	6077 : 9091	6037 : 9092	6077 : 9092
6038 : 9090	6078 : 9090	6038 : 9091	6078 : 9091	6038 : 9092	6078 : 9092
6039 : 9090		6039 : 9091		6039 : 9092	

[0350]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9093	6040 : 9093	6000 : 9094	6040 : 9094	6000 : 9095	6040 : 9095
6001 : 9093	6041 : 9093	6001 : 9094	6041 : 9094	6001 : 9095	6041 : 9095
6002 : 9093	6042 : 9093	6002 : 9094	6042 : 9094	6002 : 9095	6042 : 9095
6003 : 9093	6043 : 9093	6003 : 9094	6043 : 9094	6003 : 9095	6043 : 9095
6004 : 9093	6044 : 9093	6004 : 9094	6044 : 9094	6004 : 9095	6044 : 9095
6005 : 9093	6045 : 9093	6005 : 9094	6045 : 9094	6005 : 9095	6045 : 9095
6006 : 9093	6046 : 9093	6006 : 9094	6046 : 9094	6006 : 9095	6046 : 9095
6007 : 9093	6047 : 9093	6007 : 9094	6047 : 9094	6007 : 9095	6047 : 9095
6008 : 9093	6048 : 9093	6008 : 9094	6048 : 9094	6008 : 9095	6048 : 9095
6009 : 9093	6049 : 9093	6009 : 9094	6049 : 9094	6009 : 9095	6049 : 9095
6010 : 9093	6050 : 9093	6010 : 9094	6050 : 9094	6010 : 9095	6050 : 9095
6011 : 9093	6051 : 9093	6011 : 9094	6051 : 9094	6011 : 9095	6051 : 9095
6012 : 9093	6052 : 9093	6012 : 9094	6052 : 9094	6012 : 9095	6052 : 9095
6013 : 9093	6053 : 9093	6013 : 9094	6053 : 9094	6013 : 9095	6053 : 9095
6014 : 9093	6054 : 9093	6014 : 9094	6054 : 9094	6014 : 9095	6054 : 9095
6015 : 9093	6055 : 9093	6015 : 9094	6055 : 9094	6015 : 9095	6055 : 9095
6016 : 9093	6056 : 9093	6016 : 9094	6056 : 9094	6016 : 9095	6056 : 9095
6017 : 9093	6057 : 9093	6017 : 9094	6057 : 9094	6017 : 9095	6057 : 9095
6018 : 9093	6058 : 9093	6018 : 9094	6058 : 9094	6018 : 9095	6058 : 9095
6019 : 9093	6059 : 9093	6019 : 9094	6059 : 9094	6019 : 9095	6059 : 9095
6020 : 9093	6060 : 9093	6020 : 9094	6060 : 9094	6020 : 9095	6060 : 9095
6021 : 9093	6061 : 9093	6021 : 9094	6061 : 9094	6021 : 9095	6061 : 9095
6022 : 9093	6062 : 9093	6022 : 9094	6062 : 9094	6022 : 9095	6062 : 9095
6023 : 9093	6063 : 9093	6023 : 9094	6063 : 9094	6023 : 9095	6063 : 9095
6024 : 9093	6064 : 9093	6024 : 9094	6064 : 9094	6024 : 9095	6064 : 9095
6025 : 9093	6065 : 9093	6025 : 9094	6065 : 9094	6025 : 9095	6065 : 9095
6026 : 9093	6066 : 9093	6026 : 9094	6066 : 9094	6026 : 9095	6066 : 9095
6027 : 9093	6067 : 9093	6027 : 9094	6067 : 9094	6027 : 9095	6067 : 9095
6028 : 9093	6068 : 9093	6028 : 9094	6068 : 9094	6028 : 9095	6068 : 9095
6029 : 9093	6069 : 9093	6029 : 9094	6069 : 9094	6029 : 9095	6069 : 9095
6030 : 9093	6070 : 9093	6030 : 9094	6070 : 9094	6030 : 9095	6070 : 9095
6031 : 9093	6071 : 9093	6031 : 9094	6071 : 9094	6031 : 9095	6071 : 9095
6032 : 9093	6072 : 9093	6032 : 9094	6072 : 9094	6032 : 9095	6072 : 9095
6033 : 9093	6073 : 9093	6033 : 9094	6073 : 9094	6033 : 9095	6073 : 9095
6034 : 9093	6074 : 9093	6034 : 9094	6074 : 9094	6034 : 9095	6074 : 9095
6035 : 9093	6075 : 9093	6035 : 9094	6075 : 9094	6035 : 9095	6075 : 9095
6036 : 9093	6076 : 9093	6036 : 9094	6076 : 9094	6036 : 9095	6076 : 9095
6037 : 9093	6077 : 9093	6037 : 9094	6077 : 9094	6037 : 9095	6077 : 9095
6038 : 9093	6078 : 9093	6038 : 9094	6078 : 9094	6038 : 9095	6078 : 9095
6039 : 9093		6039 : 9094		6039 : 9095	

[0351]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9096	6040 : 9096	6000 : 9097	6040 : 9097	6000 : 9098	6040 : 9098
6001 : 9096	6041 : 9096	6001 : 9097	6041 : 9097	6001 : 9098	6041 : 9098
6002 : 9096	6042 : 9096	6002 : 9097	6042 : 9097	6002 : 9098	6042 : 9098
6003 : 9096	6043 : 9096	6003 : 9097	6043 : 9097	6003 : 9098	6043 : 9098
6004 : 9096	6044 : 9096	6004 : 9097	6044 : 9097	6004 : 9098	6044 : 9098
6005 : 9096	6045 : 9096	6005 : 9097	6045 : 9097	6005 : 9098	6045 : 9098
6006 : 9096	6046 : 9096	6006 : 9097	6046 : 9097	6006 : 9098	6046 : 9098
6007 : 9096	6047 : 9096	6007 : 9097	6047 : 9097	6007 : 9098	6047 : 9098
6008 : 9096	6048 : 9096	6008 : 9097	6048 : 9097	6008 : 9098	6048 : 9098
6009 : 9096	6049 : 9096	6009 : 9097	6049 : 9097	6009 : 9098	6049 : 9098
6010 : 9096	6050 : 9096	6010 : 9097	6050 : 9097	6010 : 9098	6050 : 9098
6011 : 9096	6051 : 9096	6011 : 9097	6051 : 9097	6011 : 9098	6051 : 9098
6012 : 9096	6052 : 9096	6012 : 9097	6052 : 9097	6012 : 9098	6052 : 9098
6013 : 9096	6053 : 9096	6013 : 9097	6053 : 9097	6013 : 9098	6053 : 9098
6014 : 9096	6054 : 9096	6014 : 9097	6054 : 9097	6014 : 9098	6054 : 9098
6015 : 9096	6055 : 9096	6015 : 9097	6055 : 9097	6015 : 9098	6055 : 9098
6016 : 9096	6056 : 9096	6016 : 9097	6056 : 9097	6016 : 9098	6056 : 9098
6017 : 9096	6057 : 9096	6017 : 9097	6057 : 9097	6017 : 9098	6057 : 9098
6018 : 9096	6058 : 9096	6018 : 9097	6058 : 9097	6018 : 9098	6058 : 9098
6019 : 9096	6059 : 9096	6019 : 9097	6059 : 9097	6019 : 9098	6059 : 9098
6020 : 9096	6060 : 9096	6020 : 9097	6060 : 9097	6020 : 9098	6060 : 9098
6021 : 9096	6061 : 9096	6021 : 9097	6061 : 9097	6021 : 9098	6061 : 9098
6022 : 9096	6062 : 9096	6022 : 9097	6062 : 9097	6022 : 9098	6062 : 9098
6023 : 9096	6063 : 9096	6023 : 9097	6063 : 9097	6023 : 9098	6063 : 9098
6024 : 9096	6064 : 9096	6024 : 9097	6064 : 9097	6024 : 9098	6064 : 9098
6025 : 9096	6065 : 9096	6025 : 9097	6065 : 9097	6025 : 9098	6065 : 9098
6026 : 9096	6066 : 9096	6026 : 9097	6066 : 9097	6026 : 9098	6066 : 9098
6027 : 9096	6067 : 9096	6027 : 9097	6067 : 9097	6027 : 9098	6067 : 9098
6028 : 9096	6068 : 9096	6028 : 9097	6068 : 9097	6028 : 9098	6068 : 9098
6029 : 9096	6069 : 9096	6029 : 9097	6069 : 9097	6029 : 9098	6069 : 9098
6030 : 9096	6070 : 9096	6030 : 9097	6070 : 9097	6030 : 9098	6070 : 9098
6031 : 9096	6071 : 9096	6031 : 9097	6071 : 9097	6031 : 9098	6071 : 9098
6032 : 9096	6072 : 9096	6032 : 9097	6072 : 9097	6032 : 9098	6072 : 9098
6033 : 9096	6073 : 9096	6033 : 9097	6073 : 9097	6033 : 9098	6073 : 9098
6034 : 9096	6074 : 9096	6034 : 9097	6074 : 9097	6034 : 9098	6074 : 9098
6035 : 9096	6075 : 9096	6035 : 9097	6075 : 9097	6035 : 9098	6075 : 9098
6036 : 9096	6076 : 9096	6036 : 9097	6076 : 9097	6036 : 9098	6076 : 9098
6037 : 9096	6077 : 9096	6037 : 9097	6077 : 9097	6037 : 9098	6077 : 9098
6038 : 9096	6078 : 9096	6038 : 9097	6078 : 9097	6038 : 9098	6078 : 9098
6039 : 9096		6039 : 9097		6039 : 9098	

[0352]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9099	6040 : 9099	6000 : 9100	6040 : 9100	6000 : 9101	6040 : 9101
6001 : 9099	6041 : 9099	6001 : 9100	6041 : 9100	6001 : 9101	6041 : 9101
6002 : 9099	6042 : 9099	6002 : 9100	6042 : 9100	6002 : 9101	6042 : 9101
6003 : 9099	6043 : 9099	6003 : 9100	6043 : 9100	6003 : 9101	6043 : 9101
6004 : 9099	6044 : 9099	6004 : 9100	6044 : 9100	6004 : 9101	6044 : 9101
6005 : 9099	6045 : 9099	6005 : 9100	6045 : 9100	6005 : 9101	6045 : 9101
6006 : 9099	6046 : 9099	6006 : 9100	6046 : 9100	6006 : 9101	6046 : 9101
6007 : 9099	6047 : 9099	6007 : 9100	6047 : 9100	6007 : 9101	6047 : 9101
6008 : 9099	6048 : 9099	6008 : 9100	6048 : 9100	6008 : 9101	6048 : 9101
6009 : 9099	6049 : 9099	6009 : 9100	6049 : 9100	6009 : 9101	6049 : 9101
6010 : 9099	6050 : 9099	6010 : 9100	6050 : 9100	6010 : 9101	6050 : 9101
6011 : 9099	6051 : 9099	6011 : 9100	6051 : 9100	6011 : 9101	6051 : 9101
6012 : 9099	6052 : 9099	6012 : 9100	6052 : 9100	6012 : 9101	6052 : 9101
6013 : 9099	6053 : 9099	6013 : 9100	6053 : 9100	6013 : 9101	6053 : 9101
6014 : 9099	6054 : 9099	6014 : 9100	6054 : 9100	6014 : 9101	6054 : 9101
6015 : 9099	6055 : 9099	6015 : 9100	6055 : 9100	6015 : 9101	6055 : 9101
6016 : 9099	6056 : 9099	6016 : 9100	6056 : 9100	6016 : 9101	6056 : 9101
6017 : 9099	6057 : 9099	6017 : 9100	6057 : 9100	6017 : 9101	6057 : 9101
6018 : 9099	6058 : 9099	6018 : 9100	6058 : 9100	6018 : 9101	6058 : 9101
6019 : 9099	6059 : 9099	6019 : 9100	6059 : 9100	6019 : 9101	6059 : 9101
6020 : 9099	6060 : 9099	6020 : 9100	6060 : 9100	6020 : 9101	6060 : 9101
6021 : 9099	6061 : 9099	6021 : 9100	6061 : 9100	6021 : 9101	6061 : 9101
6022 : 9099	6062 : 9099	6022 : 9100	6062 : 9100	6022 : 9101	6062 : 9101
6023 : 9099	6063 : 9099	6023 : 9100	6063 : 9100	6023 : 9101	6063 : 9101
6024 : 9099	6064 : 9099	6024 : 9100	6064 : 9100	6024 : 9101	6064 : 9101
6025 : 9099	6065 : 9099	6025 : 9100	6065 : 9100	6025 : 9101	6065 : 9101
6026 : 9099	6066 : 9099	6026 : 9100	6066 : 9100	6026 : 9101	6066 : 9101
6027 : 9099	6067 : 9099	6027 : 9100	6067 : 9100	6027 : 9101	6067 : 9101
6028 : 9099	6068 : 9099	6028 : 9100	6068 : 9100	6028 : 9101	6068 : 9101
6029 : 9099	6069 : 9099	6029 : 9100	6069 : 9100	6029 : 9101	6069 : 9101
6030 : 9099	6070 : 9099	6030 : 9100	6070 : 9100	6030 : 9101	6070 : 9101
6031 : 9099	6071 : 9099	6031 : 9100	6071 : 9100	6031 : 9101	6071 : 9101
6032 : 9099	6072 : 9099	6032 : 9100	6072 : 9100	6032 : 9101	6072 : 9101
6033 : 9099	6073 : 9099	6033 : 9100	6073 : 9100	6033 : 9101	6073 : 9101
6034 : 9099	6074 : 9099	6034 : 9100	6074 : 9100	6034 : 9101	6074 : 9101
6035 : 9099	6075 : 9099	6035 : 9100	6075 : 9100	6035 : 9101	6075 : 9101
6036 : 9099	6076 : 9099	6036 : 9100	6076 : 9100	6036 : 9101	6076 : 9101
6037 : 9099	6077 : 9099	6037 : 9100	6077 : 9100	6037 : 9101	6077 : 9101
6038 : 9099	6078 : 9099	6038 : 9100	6078 : 9100	6038 : 9101	6078 : 9101
6039 : 9099		6039 : 9100		6039 : 9101	

[0353]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9102	6040 : 9102	6000 : 9103	6040 : 9103	6000 : 9104	6040 : 9104
6001 : 9102	6041 : 9102	6001 : 9103	6041 : 9103	6001 : 9104	6041 : 9104
6002 : 9102	6042 : 9102	6002 : 9103	6042 : 9103	6002 : 9104	6042 : 9104
6003 : 9102	6043 : 9102	6003 : 9103	6043 : 9103	6003 : 9104	6043 : 9104
6004 : 9102	6044 : 9102	6004 : 9103	6044 : 9103	6004 : 9104	6044 : 9104
6005 : 9102	6045 : 9102	6005 : 9103	6045 : 9103	6005 : 9104	6045 : 9104
6006 : 9102	6046 : 9102	6006 : 9103	6046 : 9103	6006 : 9104	6046 : 9104
6007 : 9102	6047 : 9102	6007 : 9103	6047 : 9103	6007 : 9104	6047 : 9104
6008 : 9102	6048 : 9102	6008 : 9103	6048 : 9103	6008 : 9104	6048 : 9104
6009 : 9102	6049 : 9102	6009 : 9103	6049 : 9103	6009 : 9104	6049 : 9104
6010 : 9102	6050 : 9102	6010 : 9103	6050 : 9103	6010 : 9104	6050 : 9104
6011 : 9102	6051 : 9102	6011 : 9103	6051 : 9103	6011 : 9104	6051 : 9104
6012 : 9102	6052 : 9102	6012 : 9103	6052 : 9103	6012 : 9104	6052 : 9104
6013 : 9102	6053 : 9102	6013 : 9103	6053 : 9103	6013 : 9104	6053 : 9104
6014 : 9102	6054 : 9102	6014 : 9103	6054 : 9103	6014 : 9104	6054 : 9104
6015 : 9102	6055 : 9102	6015 : 9103	6055 : 9103	6015 : 9104	6055 : 9104
6016 : 9102	6056 : 9102	6016 : 9103	6056 : 9103	6016 : 9104	6056 : 9104
6017 : 9102	6057 : 9102	6017 : 9103	6057 : 9103	6017 : 9104	6057 : 9104
6018 : 9102	6058 : 9102	6018 : 9103	6058 : 9103	6018 : 9104	6058 : 9104
6019 : 9102	6059 : 9102	6019 : 9103	6059 : 9103	6019 : 9104	6059 : 9104
6020 : 9102	6060 : 9102	6020 : 9103	6060 : 9103	6020 : 9104	6060 : 9104
6021 : 9102	6061 : 9102	6021 : 9103	6061 : 9103	6021 : 9104	6061 : 9104
6022 : 9102	6062 : 9102	6022 : 9103	6062 : 9103	6022 : 9104	6062 : 9104
6023 : 9102	6063 : 9102	6023 : 9103	6063 : 9103	6023 : 9104	6063 : 9104
6024 : 9102	6064 : 9102	6024 : 9103	6064 : 9103	6024 : 9104	6064 : 9104
6025 : 9102	6065 : 9102	6025 : 9103	6065 : 9103	6025 : 9104	6065 : 9104
6026 : 9102	6066 : 9102	6026 : 9103	6066 : 9103	6026 : 9104	6066 : 9104
6027 : 9102	6067 : 9102	6027 : 9103	6067 : 9103	6027 : 9104	6067 : 9104
6028 : 9102	6068 : 9102	6028 : 9103	6068 : 9103	6028 : 9104	6068 : 9104
6029 : 9102	6069 : 9102	6029 : 9103	6069 : 9103	6029 : 9104	6069 : 9104
6030 : 9102	6070 : 9102	6030 : 9103	6070 : 9103	6030 : 9104	6070 : 9104
6031 : 9102	6071 : 9102	6031 : 9103	6071 : 9103	6031 : 9104	6071 : 9104
6032 : 9102	6072 : 9102	6032 : 9103	6072 : 9103	6032 : 9104	6072 : 9104
6033 : 9102	6073 : 9102	6033 : 9103	6073 : 9103	6033 : 9104	6073 : 9104
6034 : 9102	6074 : 9102	6034 : 9103	6074 : 9103	6034 : 9104	6074 : 9104
6035 : 9102	6075 : 9102	6035 : 9103	6075 : 9103	6035 : 9104	6075 : 9104
6036 : 9102	6076 : 9102	6036 : 9103	6076 : 9103	6036 : 9104	6076 : 9104
6037 : 9102	6077 : 9102	6037 : 9103	6077 : 9103	6037 : 9104	6077 : 9104
6038 : 9102	6078 : 9102	6038 : 9103	6078 : 9103	6038 : 9104	6078 : 9104
6039 : 9102		6039 : 9103		6039 : 9104	

[0354]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9105	6040 : 9105				
6001 : 9105	6041 : 9105				
6002 : 9105	6042 : 9105				
6003 : 9105	6043 : 9105				
6004 : 9105	6044 : 9105				
6005 : 9105	6045 : 9105				
6006 : 9105	6046 : 9105				
6007 : 9105	6047 : 9105				
6008 : 9105	6048 : 9105				
6009 : 9105	6049 : 9105				
6010 : 9105	6050 : 9105				
6011 : 9105	6051 : 9105				
6012 : 9105	6052 : 9105				
6013 : 9105	6053 : 9105				
6014 : 9105	6054 : 9105				
6015 : 9105	6055 : 9105				
6016 : 9105	6056 : 9105	--	--	--	--
6017 : 9105	6057 : 9105				
6018 : 9105	6058 : 9105				
6019 : 9105	6059 : 9105				
6020 : 9105	6060 : 9105				
6021 : 9105	6061 : 9105				
6022 : 9105	6062 : 9105				
6023 : 9105	6063 : 9105				
6024 : 9105	6064 : 9105				
6025 : 9105	6065 : 9105				
6026 : 9105	6066 : 9105				
6027 : 9105	6067 : 9105				
6028 : 9105	6068 : 9105				
6029 : 9105	6069 : 9105				
6030 : 9105	6070 : 9105				
6031 : 9105	6071 : 9105				
6032 : 9105	6072 : 9105				
6033 : 9105	6073 : 9105				
6034 : 9105	6074 : 9105				
6035 : 9105	6075 : 9105				
6036 : 9105	6076 : 9105				
6037 : 9105	6077 : 9105				
6038 : 9105	6078 : 9105				
6039 : 9105					

[0355]

[0356]

표 E: 화합물 X와 화합물 Y와의 예시적인 조합.

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9000	8000 : 9001	8000 : 9002	8000 : 9003	8000 : 9004	8000 : 9005
8001 : 9000	8001 : 9001	8001 : 9002	8001 : 9003	8001 : 9004	8001 : 9005
8002 : 9000	8002 : 9001	8002 : 9002	8002 : 9003	8002 : 9004	8002 : 9005
8003 : 9000	8003 : 9001	8003 : 9002	8003 : 9003	8003 : 9004	8003 : 9005
8004 : 9000	8004 : 9001	8004 : 9002	8004 : 9003	8004 : 9004	8004 : 9005
8005 : 9000	8005 : 9001	8005 : 9002	8005 : 9003	8005 : 9004	8005 : 9005
8006 : 9000	8006 : 9001	8006 : 9002	8006 : 9003	8006 : 9004	8006 : 9005
8007 : 9000	8007 : 9001	8007 : 9002	8007 : 9003	8007 : 9004	8007 : 9005
8008 : 9000	8008 : 9001	8008 : 9002	8008 : 9003	8008 : 9004	8008 : 9005
8009 : 9000	8009 : 9001	8009 : 9002	8009 : 9003	8009 : 9004	8009 : 9005
8010 : 9000	8010 : 9001	8010 : 9002	8010 : 9003	8010 : 9004	8010 : 9005
8011 : 9000	8011 : 9001	8011 : 9002	8011 : 9003	8011 : 9004	8011 : 9005
8012 : 9000	8012 : 9001	8012 : 9002	8012 : 9003	8012 : 9004	8012 : 9005
8013 : 9000	8013 : 9001	8013 : 9002	8013 : 9003	8013 : 9004	8013 : 9005
8014 : 9000	8014 : 9001	8014 : 9002	8014 : 9003	8014 : 9004	8014 : 9005
8015 : 9000	8015 : 9001	8015 : 9002	8015 : 9003	8015 : 9004	8015 : 9005
8016 : 9000	8016 : 9001	8016 : 9002	8016 : 9003	8016 : 9004	8016 : 9005
8000 : 9006	8000 : 9007	8000 : 9008	8000 : 9009	8000 : 9010	8000 : 9011
8001 : 9006	8001 : 9007	8001 : 9008	8001 : 9009	8001 : 9010	8001 : 9011
8002 : 9006	8002 : 9007	8002 : 9008	8002 : 9009	8002 : 9010	8002 : 9011
8003 : 9006	8003 : 9007	8003 : 9008	8003 : 9009	8003 : 9010	8003 : 9011
8004 : 9006	8004 : 9007	8004 : 9008	8004 : 9009	8004 : 9010	8004 : 9011
8005 : 9006	8005 : 9007	8005 : 9008	8005 : 9009	8005 : 9010	8005 : 9011
8006 : 9006	8006 : 9007	8006 : 9008	8006 : 9009	8006 : 9010	8006 : 9011
8007 : 9006	8007 : 9007	8007 : 9008	8007 : 9009	8007 : 9010	8007 : 9011
8008 : 9006	8008 : 9007	8008 : 9008	8008 : 9009	8008 : 9010	8008 : 9011
8009 : 9006	8009 : 9007	8009 : 9008	8009 : 9009	8009 : 9010	8009 : 9011
8010 : 9006	8010 : 9007	8010 : 9008	8010 : 9009	8010 : 9010	8010 : 9011
8011 : 9006	8011 : 9007	8011 : 9008	8011 : 9009	8011 : 9010	8011 : 9011
8012 : 9006	8012 : 9007	8012 : 9008	8012 : 9009	8012 : 9010	8012 : 9011
8013 : 9006	8013 : 9007	8013 : 9008	8013 : 9009	8013 : 9010	8013 : 9011
8014 : 9006	8014 : 9007	8014 : 9008	8014 : 9009	8014 : 9010	8014 : 9011
8015 : 9006	8015 : 9007	8015 : 9008	8015 : 9009	8015 : 9010	8015 : 9011
8016 : 9006	8016 : 9007	8016 : 9008	8016 : 9009	8016 : 9010	8016 : 9011

[0357]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9012	8000 : 9013	8000 : 9014	8000 : 9015	8000 : 9016	8000 : 9017
8001 : 9012	8001 : 9013	8001 : 9014	8001 : 9015	8001 : 9016	8001 : 9017
8002 : 9012	8002 : 9013	8002 : 9014	8002 : 9015	8002 : 9016	8002 : 9017
8003 : 9012	8003 : 9013	8003 : 9014	8003 : 9015	8003 : 9016	8003 : 9017
8004 : 9012	8004 : 9013	8004 : 9014	8004 : 9015	8004 : 9016	8004 : 9017
8005 : 9012	8005 : 9013	8005 : 9014	8005 : 9015	8005 : 9016	8005 : 9017
8006 : 9012	8006 : 9013	8006 : 9014	8006 : 9015	8006 : 9016	8006 : 9017
8007 : 9012	8007 : 9013	8007 : 9014	8007 : 9015	8007 : 9016	8007 : 9017
8008 : 9012	8008 : 9013	8008 : 9014	8008 : 9015	8008 : 9016	8008 : 9017
8009 : 9012	8009 : 9013	8009 : 9014	8009 : 9015	8009 : 9016	8009 : 9017
8010 : 9012	8010 : 9013	8010 : 9014	8010 : 9015	8010 : 9016	8010 : 9017
8011 : 9012	8011 : 9013	8011 : 9014	8011 : 9015	8011 : 9016	8011 : 9017
8012 : 9012	8012 : 9013	8012 : 9014	8012 : 9015	8012 : 9016	8012 : 9017
8013 : 9012	8013 : 9013	8013 : 9014	8013 : 9015	8013 : 9016	8013 : 9017
8014 : 9012	8014 : 9013	8014 : 9014	8014 : 9015	8014 : 9016	8014 : 9017
8015 : 9012	8015 : 9013	8015 : 9014	8015 : 9015	8015 : 9016	8015 : 9017
8016 : 9012	8016 : 9013	8016 : 9014	8016 : 9015	8016 : 9016	8016 : 9017
8000 : 9018	8000 : 9019	8000 : 9020	8000 : 9021	8000 : 9022	8000 : 9023
8001 : 9018	8001 : 9019	8001 : 9020	8001 : 9021	8001 : 9022	8001 : 9023
8002 : 9018	8002 : 9019	8002 : 9020	8002 : 9021	8002 : 9022	8002 : 9023
8003 : 9018	8003 : 9019	8003 : 9020	8003 : 9021	8003 : 9022	8003 : 9023
8004 : 9018	8004 : 9019	8004 : 9020	8004 : 9021	8004 : 9022	8004 : 9023
8005 : 9018	8005 : 9019	8005 : 9020	8005 : 9021	8005 : 9022	8005 : 9023
8006 : 9018	8006 : 9019	8006 : 9020	8006 : 9021	8006 : 9022	8006 : 9023
8007 : 9018	8007 : 9019	8007 : 9020	8007 : 9021	8007 : 9022	8007 : 9023
8008 : 9018	8008 : 9019	8008 : 9020	8008 : 9021	8008 : 9022	8008 : 9023
8009 : 9018	8009 : 9019	8009 : 9020	8009 : 9021	8009 : 9022	8009 : 9023
8010 : 9018	8010 : 9019	8010 : 9020	8010 : 9021	8010 : 9022	8010 : 9023
8011 : 9018	8011 : 9019	8011 : 9020	8011 : 9021	8011 : 9022	8011 : 9023
8012 : 9018	8012 : 9019	8012 : 9020	8012 : 9021	8012 : 9022	8012 : 9023
8013 : 9018	8013 : 9019	8013 : 9020	8013 : 9021	8013 : 9022	8013 : 9023
8014 : 9018	8014 : 9019	8014 : 9020	8014 : 9021	8014 : 9022	8014 : 9023
8015 : 9018	8015 : 9019	8015 : 9020	8015 : 9021	8015 : 9022	8015 : 9023
8016 : 9018	8016 : 9019	8016 : 9020	8016 : 9021	8016 : 9022	8016 : 9023

[0358]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9024	8000 : 9025	8000 : 9026	8000 : 9027	8000 : 9028	8000 : 9029
8001 : 9024	8001 : 9025	8001 : 9026	8001 : 9027	8001 : 9028	8001 : 9029
8002 : 9024	8002 : 9025	8002 : 9026	8002 : 9027	8002 : 9028	8002 : 9029
8003 : 9024	8003 : 9025	8003 : 9026	8003 : 9027	8003 : 9028	8003 : 9029
8004 : 9024	8004 : 9025	8004 : 9026	8004 : 9027	8004 : 9028	8004 : 9029
8005 : 9024	8005 : 9025	8005 : 9026	8005 : 9027	8005 : 9028	8005 : 9029
8006 : 9024	8006 : 9025	8006 : 9026	8006 : 9027	8006 : 9028	8006 : 9029
8007 : 9024	8007 : 9025	8007 : 9026	8007 : 9027	8007 : 9028	8007 : 9029
8008 : 9024	8008 : 9025	8008 : 9026	8008 : 9027	8008 : 9028	8008 : 9029
8009 : 9024	8009 : 9025	8009 : 9026	8009 : 9027	8009 : 9028	8009 : 9029
8010 : 9024	8010 : 9025	8010 : 9026	8010 : 9027	8010 : 9028	8010 : 9029
8011 : 9024	8011 : 9025	8011 : 9026	8011 : 9027	8011 : 9028	8011 : 9029
8012 : 9024	8012 : 9025	8012 : 9026	8012 : 9027	8012 : 9028	8012 : 9029
8013 : 9024	8013 : 9025	8013 : 9026	8013 : 9027	8013 : 9028	8013 : 9029
8014 : 9024	8014 : 9025	8014 : 9026	8014 : 9027	8014 : 9028	8014 : 9029
8015 : 9024	8015 : 9025	8015 : 9026	8015 : 9027	8015 : 9028	8015 : 9029
8016 : 9024	8016 : 9025	8016 : 9026	8016 : 9027	8016 : 9028	8016 : 9029
8000 : 9030	8000 : 9031	8000 : 9032	8000 : 9033	8000 : 9034	8000 : 9035
8001 : 9030	8001 : 9031	8001 : 9032	8001 : 9033	8001 : 9034	8001 : 9035
8002 : 9030	8002 : 9031	8002 : 9032	8002 : 9033	8002 : 9034	8002 : 9035
8003 : 9030	8003 : 9031	8003 : 9032	8003 : 9033	8003 : 9034	8003 : 9035
8004 : 9030	8004 : 9031	8004 : 9032	8004 : 9033	8004 : 9034	8004 : 9035
8005 : 9030	8005 : 9031	8005 : 9032	8005 : 9033	8005 : 9034	8005 : 9035
8006 : 9030	8006 : 9031	8006 : 9032	8006 : 9033	8006 : 9034	8006 : 9035
8007 : 9030	8007 : 9031	8007 : 9032	8007 : 9033	8007 : 9034	8007 : 9035
8008 : 9030	8008 : 9031	8008 : 9032	8008 : 9033	8008 : 9034	8008 : 9035
8009 : 9030	8009 : 9031	8009 : 9032	8009 : 9033	8009 : 9034	8009 : 9035
8010 : 9030	8010 : 9031	8010 : 9032	8010 : 9033	8010 : 9034	8010 : 9035
8011 : 9030	8011 : 9031	8011 : 9032	8011 : 9033	8011 : 9034	8011 : 9035
8012 : 9030	8012 : 9031	8012 : 9032	8012 : 9033	8012 : 9034	8012 : 9035
8013 : 9030	8013 : 9031	8013 : 9032	8013 : 9033	8013 : 9034	8013 : 9035
8014 : 9030	8014 : 9031	8014 : 9032	8014 : 9033	8014 : 9034	8014 : 9035
8015 : 9030	8015 : 9031	8015 : 9032	8015 : 9033	8015 : 9034	8015 : 9035
8016 : 9030	8016 : 9031	8016 : 9032	8016 : 9033	8016 : 9034	8016 : 9035

[0359]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9036	8000 : 9037	8000 : 9038	8000 : 9039	8000 : 9040	8000 : 9041
8001 : 9036	8001 : 9037	8001 : 9038	8001 : 9039	8001 : 9040	8001 : 9041
8002 : 9036	8002 : 9037	8002 : 9038	8002 : 9039	8002 : 9040	8002 : 9041
8003 : 9036	8003 : 9037	8003 : 9038	8003 : 9039	8003 : 9040	8003 : 9041
8004 : 9036	8004 : 9037	8004 : 9038	8004 : 9039	8004 : 9040	8004 : 9041
8005 : 9036	8005 : 9037	8005 : 9038	8005 : 9039	8005 : 9040	8005 : 9041
8006 : 9036	8006 : 9037	8006 : 9038	8006 : 9039	8006 : 9040	8006 : 9041
8007 : 9036	8007 : 9037	8007 : 9038	8007 : 9039	8007 : 9040	8007 : 9041
8008 : 9036	8008 : 9037	8008 : 9038	8008 : 9039	8008 : 9040	8008 : 9041
8009 : 9036	8009 : 9037	8009 : 9038	8009 : 9039	8009 : 9040	8009 : 9041
8010 : 9036	8010 : 9037	8010 : 9038	8010 : 9039	8010 : 9040	8010 : 9041
8011 : 9036	8011 : 9037	8011 : 9038	8011 : 9039	8011 : 9040	8011 : 9041
8012 : 9036	8012 : 9037	8012 : 9038	8012 : 9039	8012 : 9040	8012 : 9041
8013 : 9036	8013 : 9037	8013 : 9038	8013 : 9039	8013 : 9040	8013 : 9041
8014 : 9036	8014 : 9037	8014 : 9038	8014 : 9039	8014 : 9040	8014 : 9041
8015 : 9036	8015 : 9037	8015 : 9038	8015 : 9039	8015 : 9040	8015 : 9041
8016 : 9036	8016 : 9037	8016 : 9038	8016 : 9039	8016 : 9040	8016 : 9041
8000 : 9042	8000 : 9043	8000 : 9044	8000 : 9045	8000 : 9046	8000 : 9047
8001 : 9042	8001 : 9043	8001 : 9044	8001 : 9045	8001 : 9046	8001 : 9047
8002 : 9042	8002 : 9043	8002 : 9044	8002 : 9045	8002 : 9046	8002 : 9047
8003 : 9042	8003 : 9043	8003 : 9044	8003 : 9045	8003 : 9046	8003 : 9047
8004 : 9042	8004 : 9043	8004 : 9044	8004 : 9045	8004 : 9046	8004 : 9047
8005 : 9042	8005 : 9043	8005 : 9044	8005 : 9045	8005 : 9046	8005 : 9047
8006 : 9042	8006 : 9043	8006 : 9044	8006 : 9045	8006 : 9046	8006 : 9047
8007 : 9042	8007 : 9043	8007 : 9044	8007 : 9045	8007 : 9046	8007 : 9047
8008 : 9042	8008 : 9043	8008 : 9044	8008 : 9045	8008 : 9046	8008 : 9047
8009 : 9042	8009 : 9043	8009 : 9044	8009 : 9045	8009 : 9046	8009 : 9047
8010 : 9042	8010 : 9043	8010 : 9044	8010 : 9045	8010 : 9046	8010 : 9047
8011 : 9042	8011 : 9043	8011 : 9044	8011 : 9045	8011 : 9046	8011 : 9047
8012 : 9042	8012 : 9043	8012 : 9044	8012 : 9045	8012 : 9046	8012 : 9047
8013 : 9042	8013 : 9043	8013 : 9044	8013 : 9045	8013 : 9046	8013 : 9047
8014 : 9042	8014 : 9043	8014 : 9044	8014 : 9045	8014 : 9046	8014 : 9047
8015 : 9042	8015 : 9043	8015 : 9044	8015 : 9045	8015 : 9046	8015 : 9047
8016 : 9042	8016 : 9043	8016 : 9044	8016 : 9045	8016 : 9046	8016 : 9047

[0360]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9048	8000 : 9049	8000 : 9050	8000 : 9051	8000 : 9052	8000 : 9053
8001 : 9048	8001 : 9049	8001 : 9050	8001 : 9051	8001 : 9052	8001 : 9053
8002 : 9048	8002 : 9049	8002 : 9050	8002 : 9051	8002 : 9052	8002 : 9053
8003 : 9048	8003 : 9049	8003 : 9050	8003 : 9051	8003 : 9052	8003 : 9053
8004 : 9048	8004 : 9049	8004 : 9050	8004 : 9051	8004 : 9052	8004 : 9053
8005 : 9048	8005 : 9049	8005 : 9050	8005 : 9051	8005 : 9052	8005 : 9053
8006 : 9048	8006 : 9049	8006 : 9050	8006 : 9051	8006 : 9052	8006 : 9053
8007 : 9048	8007 : 9049	8007 : 9050	8007 : 9051	8007 : 9052	8007 : 9053
8008 : 9048	8008 : 9049	8008 : 9050	8008 : 9051	8008 : 9052	8008 : 9053
8009 : 9048	8009 : 9049	8009 : 9050	8009 : 9051	8009 : 9052	8009 : 9053
8010 : 9048	8010 : 9049	8010 : 9050	8010 : 9051	8010 : 9052	8010 : 9053
8011 : 9048	8011 : 9049	8011 : 9050	8011 : 9051	8011 : 9052	8011 : 9053
8012 : 9048	8012 : 9049	8012 : 9050	8012 : 9051	8012 : 9052	8012 : 9053
8013 : 9048	8013 : 9049	8013 : 9050	8013 : 9051	8013 : 9052	8013 : 9053
8014 : 9048	8014 : 9049	8014 : 9050	8014 : 9051	8014 : 9052	8014 : 9053
8015 : 9048	8015 : 9049	8015 : 9050	8015 : 9051	8015 : 9052	8015 : 9053
8016 : 9048	8016 : 9049	8016 : 9050	8016 : 9051	8016 : 9052	8016 : 9053
8000 : 9054	8000 : 9055	8000 : 9056	8000 : 9057	8000 : 9058	8000 : 9059
8001 : 9054	8001 : 9055	8001 : 9056	8001 : 9057	8001 : 9058	8001 : 9059
8002 : 9054	8002 : 9055	8002 : 9056	8002 : 9057	8002 : 9058	8002 : 9059
8003 : 9054	8003 : 9055	8003 : 9056	8003 : 9057	8003 : 9058	8003 : 9059
8004 : 9054	8004 : 9055	8004 : 9056	8004 : 9057	8004 : 9058	8004 : 9059
8005 : 9054	8005 : 9055	8005 : 9056	8005 : 9057	8005 : 9058	8005 : 9059
8006 : 9054	8006 : 9055	8006 : 9056	8006 : 9057	8006 : 9058	8006 : 9059
8007 : 9054	8007 : 9055	8007 : 9056	8007 : 9057	8007 : 9058	8007 : 9059
8008 : 9054	8008 : 9055	8008 : 9056	8008 : 9057	8008 : 9058	8008 : 9059
8009 : 9054	8009 : 9055	8009 : 9056	8009 : 9057	8009 : 9058	8009 : 9059
8010 : 9054	8010 : 9055	8010 : 9056	8010 : 9057	8010 : 9058	8010 : 9059
8011 : 9054	8011 : 9055	8011 : 9056	8011 : 9057	8011 : 9058	8011 : 9059
8012 : 9054	8012 : 9055	8012 : 9056	8012 : 9057	8012 : 9058	8012 : 9059
8013 : 9054	8013 : 9055	8013 : 9056	8013 : 9057	8013 : 9058	8013 : 9059
8014 : 9054	8014 : 9055	8014 : 9056	8014 : 9057	8014 : 9058	8014 : 9059
8015 : 9054	8015 : 9055	8015 : 9056	8015 : 9057	8015 : 9058	8015 : 9059
8016 : 9054	8016 : 9055	8016 : 9056	8016 : 9057	8016 : 9058	8016 : 9059

[0361]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9060	8000 : 9061	8000 : 9062	8000 : 9063	8000 : 9064	8000 : 9065
8001 : 9060	8001 : 9061	8001 : 9062	8001 : 9063	8001 : 9064	8001 : 9065
8002 : 9060	8002 : 9061	8002 : 9062	8002 : 9063	8002 : 9064	8002 : 9065
8003 : 9060	8003 : 9061	8003 : 9062	8003 : 9063	8003 : 9064	8003 : 9065
8004 : 9060	8004 : 9061	8004 : 9062	8004 : 9063	8004 : 9064	8004 : 9065
8005 : 9060	8005 : 9061	8005 : 9062	8005 : 9063	8005 : 9064	8005 : 9065
8006 : 9060	8006 : 9061	8006 : 9062	8006 : 9063	8006 : 9064	8006 : 9065
8007 : 9060	8007 : 9061	8007 : 9062	8007 : 9063	8007 : 9064	8007 : 9065
8008 : 9060	8008 : 9061	8008 : 9062	8008 : 9063	8008 : 9064	8008 : 9065
8009 : 9060	8009 : 9061	8009 : 9062	8009 : 9063	8009 : 9064	8009 : 9065
8010 : 9060	8010 : 9061	8010 : 9062	8010 : 9063	8010 : 9064	8010 : 9065
8011 : 9060	8011 : 9061	8011 : 9062	8011 : 9063	8011 : 9064	8011 : 9065
8012 : 9060	8012 : 9061	8012 : 9062	8012 : 9063	8012 : 9064	8012 : 9065
8013 : 9060	8013 : 9061	8013 : 9062	8013 : 9063	8013 : 9064	8013 : 9065
8014 : 9060	8014 : 9061	8014 : 9062	8014 : 9063	8014 : 9064	8014 : 9065
8015 : 9060	8015 : 9061	8015 : 9062	8015 : 9063	8015 : 9064	8015 : 9065
8016 : 9060	8016 : 9061	8016 : 9062	8016 : 9063	8016 : 9064	8016 : 9065
8000 : 9066	8000 : 9067	8000 : 9068	8000 : 9069	8000 : 9070	8000 : 9071
8001 : 9066	8001 : 9067	8001 : 9068	8001 : 9069	8001 : 9070	8001 : 9071
8002 : 9066	8002 : 9067	8002 : 9068	8002 : 9069	8002 : 9070	8002 : 9071
8003 : 9066	8003 : 9067	8003 : 9068	8003 : 9069	8003 : 9070	8003 : 9071
8004 : 9066	8004 : 9067	8004 : 9068	8004 : 9069	8004 : 9070	8004 : 9071
8005 : 9066	8005 : 9067	8005 : 9068	8005 : 9069	8005 : 9070	8005 : 9071
8006 : 9066	8006 : 9067	8006 : 9068	8006 : 9069	8006 : 9070	8006 : 9071
8007 : 9066	8007 : 9067	8007 : 9068	8007 : 9069	8007 : 9070	8007 : 9071
8008 : 9066	8008 : 9067	8008 : 9068	8008 : 9069	8008 : 9070	8008 : 9071
8009 : 9066	8009 : 9067	8009 : 9068	8009 : 9069	8009 : 9070	8009 : 9071
8010 : 9066	8010 : 9067	8010 : 9068	8010 : 9069	8010 : 9070	8010 : 9071
8011 : 9066	8011 : 9067	8011 : 9068	8011 : 9069	8011 : 9070	8011 : 9071
8012 : 9066	8012 : 9067	8012 : 9068	8012 : 9069	8012 : 9070	8012 : 9071
8013 : 9066	8013 : 9067	8013 : 9068	8013 : 9069	8013 : 9070	8013 : 9071
8014 : 9066	8014 : 9067	8014 : 9068	8014 : 9069	8014 : 9070	8014 : 9071
8015 : 9066	8015 : 9067	8015 : 9068	8015 : 9069	8015 : 9070	8015 : 9071
8016 : 9066	8016 : 9067	8016 : 9068	8016 : 9069	8016 : 9070	8016 : 9071

[0362]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9072	8000 : 9073	8000 : 9074	8000 : 9075	8000 : 9076	8000 : 9077
8001 : 9072	8001 : 9073	8001 : 9074	8001 : 9075	8001 : 9076	8001 : 9077
8002 : 9072	8002 : 9073	8002 : 9074	8002 : 9075	8002 : 9076	8002 : 9077
8003 : 9072	8003 : 9073	8003 : 9074	8003 : 9075	8003 : 9076	8003 : 9077
8004 : 9072	8004 : 9073	8004 : 9074	8004 : 9075	8004 : 9076	8004 : 9077
8005 : 9072	8005 : 9073	8005 : 9074	8005 : 9075	8005 : 9076	8005 : 9077
8006 : 9072	8006 : 9073	8006 : 9074	8006 : 9075	8006 : 9076	8006 : 9077
8007 : 9072	8007 : 9073	8007 : 9074	8007 : 9075	8007 : 9076	8007 : 9077
8008 : 9072	8008 : 9073	8008 : 9074	8008 : 9075	8008 : 9076	8008 : 9077
8009 : 9072	8009 : 9073	8009 : 9074	8009 : 9075	8009 : 9076	8009 : 9077
8010 : 9072	8010 : 9073	8010 : 9074	8010 : 9075	8010 : 9076	8010 : 9077
8011 : 9072	8011 : 9073	8011 : 9074	8011 : 9075	8011 : 9076	8011 : 9077
8012 : 9072	8012 : 9073	8012 : 9074	8012 : 9075	8012 : 9076	8012 : 9077
8013 : 9072	8013 : 9073	8013 : 9074	8013 : 9075	8013 : 9076	8013 : 9077
8014 : 9072	8014 : 9073	8014 : 9074	8014 : 9075	8014 : 9076	8014 : 9077
8015 : 9072	8015 : 9073	8015 : 9074	8015 : 9075	8015 : 9076	8015 : 9077
8016 : 9072	8016 : 9073	8016 : 9074	8016 : 9075	8016 : 9076	8016 : 9077
8000 : 9078	8000 : 9079	8000 : 9080	8000 : 9081	8000 : 9082	8000 : 9083
8001 : 9078	8001 : 9079	8001 : 9080	8001 : 9081	8001 : 9082	8001 : 9083
8002 : 9078	8002 : 9079	8002 : 9080	8002 : 9081	8002 : 9082	8002 : 9083
8003 : 9078	8003 : 9079	8003 : 9080	8003 : 9081	8003 : 9082	8003 : 9083
8004 : 9078	8004 : 9079	8004 : 9080	8004 : 9081	8004 : 9082	8004 : 9083
8005 : 9078	8005 : 9079	8005 : 9080	8005 : 9081	8005 : 9082	8005 : 9083
8006 : 9078	8006 : 9079	8006 : 9080	8006 : 9081	8006 : 9082	8006 : 9083
8007 : 9078	8007 : 9079	8007 : 9080	8007 : 9081	8007 : 9082	8007 : 9083
8008 : 9078	8008 : 9079	8008 : 9080	8008 : 9081	8008 : 9082	8008 : 9083
8009 : 9078	8009 : 9079	8009 : 9080	8009 : 9081	8009 : 9082	8009 : 9083
8010 : 9078	8010 : 9079	8010 : 9080	8010 : 9081	8010 : 9082	8010 : 9083
8011 : 9078	8011 : 9079	8011 : 9080	8011 : 9081	8011 : 9082	8011 : 9083
8012 : 9078	8012 : 9079	8012 : 9080	8012 : 9081	8012 : 9082	8012 : 9083
8013 : 9078	8013 : 9079	8013 : 9080	8013 : 9081	8013 : 9082	8013 : 9083
8014 : 9078	8014 : 9079	8014 : 9080	8014 : 9081	8014 : 9082	8014 : 9083
8015 : 9078	8015 : 9079	8015 : 9080	8015 : 9081	8015 : 9082	8015 : 9083
8016 : 9078	8016 : 9079	8016 : 9080	8016 : 9081	8016 : 9082	8016 : 9083

[0363]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9084	8000 : 9085	8000 : 9086	8000 : 9087	8000 : 9088	8000 : 9089
8001 : 9084	8001 : 9085	8001 : 9086	8001 : 9087	8001 : 9088	8001 : 9089
8002 : 9084	8002 : 9085	8002 : 9086	8002 : 9087	8002 : 9088	8002 : 9089
8003 : 9084	8003 : 9085	8003 : 9086	8003 : 9087	8003 : 9088	8003 : 9089
8004 : 9084	8004 : 9085	8004 : 9086	8004 : 9087	8004 : 9088	8004 : 9089
8005 : 9084	8005 : 9085	8005 : 9086	8005 : 9087	8005 : 9088	8005 : 9089
8006 : 9084	8006 : 9085	8006 : 9086	8006 : 9087	8006 : 9088	8006 : 9089
8007 : 9084	8007 : 9085	8007 : 9086	8007 : 9087	8007 : 9088	8007 : 9089
8008 : 9084	8008 : 9085	8008 : 9086	8008 : 9087	8008 : 9088	8008 : 9089
8009 : 9084	8009 : 9085	8009 : 9086	8009 : 9087	8009 : 9088	8009 : 9089
8010 : 9084	8010 : 9085	8010 : 9086	8010 : 9087	8010 : 9088	8010 : 9089
8011 : 9084	8011 : 9085	8011 : 9086	8011 : 9087	8011 : 9088	8011 : 9089
8012 : 9084	8012 : 9085	8012 : 9086	8012 : 9087	8012 : 9088	8012 : 9089
8013 : 9084	8013 : 9085	8013 : 9086	8013 : 9087	8013 : 9088	8013 : 9089
8014 : 9084	8014 : 9085	8014 : 9086	8014 : 9087	8014 : 9088	8014 : 9089
8015 : 9084	8015 : 9085	8015 : 9086	8015 : 9087	8015 : 9088	8015 : 9089
8016 : 9084	8016 : 9085	8016 : 9086	8016 : 9087	8016 : 9088	8016 : 9089
8000 : 9090	8000 : 9091	8000 : 9092	8000 : 9093	8000 : 9094	8000 : 9095
8001 : 9090	8001 : 9091	8001 : 9092	8001 : 9093	8001 : 9094	8001 : 9095
8002 : 9090	8002 : 9091	8002 : 9092	8002 : 9093	8002 : 9094	8002 : 9095
8003 : 9090	8003 : 9091	8003 : 9092	8003 : 9093	8003 : 9094	8003 : 9095
8004 : 9090	8004 : 9091	8004 : 9092	8004 : 9093	8004 : 9094	8004 : 9095
8005 : 9090	8005 : 9091	8005 : 9092	8005 : 9093	8005 : 9094	8005 : 9095
8006 : 9090	8006 : 9091	8006 : 9092	8006 : 9093	8006 : 9094	8006 : 9095
8007 : 9090	8007 : 9091	8007 : 9092	8007 : 9093	8007 : 9094	8007 : 9095
8008 : 9090	8008 : 9091	8008 : 9092	8008 : 9093	8008 : 9094	8008 : 9095
8009 : 9090	8009 : 9091	8009 : 9092	8009 : 9093	8009 : 9094	8009 : 9095
8010 : 9090	8010 : 9091	8010 : 9092	8010 : 9093	8010 : 9094	8010 : 9095
8011 : 9090	8011 : 9091	8011 : 9092	8011 : 9093	8011 : 9094	8011 : 9095
8012 : 9090	8012 : 9091	8012 : 9092	8012 : 9093	8012 : 9094	8012 : 9095
8013 : 9090	8013 : 9091	8013 : 9092	8013 : 9093	8013 : 9094	8013 : 9095
8014 : 9090	8014 : 9091	8014 : 9092	8014 : 9093	8014 : 9094	8014 : 9095
8015 : 9090	8015 : 9091	8015 : 9092	8015 : 9093	8015 : 9094	8015 : 9095
8016 : 9090	8016 : 9091	8016 : 9092	8016 : 9093	8016 : 9094	8016 : 9095

[0364]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9096	8000 : 9097	8000 : 9098	8000 : 9099	8000 : 9100	8000 : 9101
8001 : 9096	8001 : 9097	8001 : 9098	8001 : 9099	8001 : 9100	8001 : 9101
8002 : 9096	8002 : 9097	8002 : 9098	8002 : 9099	8002 : 9100	8002 : 9101
8003 : 9096	8003 : 9097	8003 : 9098	8003 : 9099	8003 : 9100	8003 : 9101
8004 : 9096	8004 : 9097	8004 : 9098	8004 : 9099	8004 : 9100	8004 : 9101
8005 : 9096	8005 : 9097	8005 : 9098	8005 : 9099	8005 : 9100	8005 : 9101
8006 : 9096	8006 : 9097	8006 : 9098	8006 : 9099	8006 : 9100	8006 : 9101
8007 : 9096	8007 : 9097	8007 : 9098	8007 : 9099	8007 : 9100	8007 : 9101
8008 : 9096	8008 : 9097	8008 : 9098	8008 : 9099	8008 : 9100	8008 : 9101
8009 : 9096	8009 : 9097	8009 : 9098	8009 : 9099	8009 : 9100	8009 : 9101
8010 : 9096	8010 : 9097	8010 : 9098	8010 : 9099	8010 : 9100	8010 : 9101
8011 : 9096	8011 : 9097	8011 : 9098	8011 : 9099	8011 : 9100	8011 : 9101
8012 : 9096	8012 : 9097	8012 : 9098	8012 : 9099	8012 : 9100	8012 : 9101
8013 : 9096	8013 : 9097	8013 : 9098	8013 : 9099	8013 : 9100	8013 : 9101
8014 : 9096	8014 : 9097	8014 : 9098	8014 : 9099	8014 : 9100	8014 : 9101
8015 : 9096	8015 : 9097	8015 : 9098	8015 : 9099	8015 : 9100	8015 : 9101
8016 : 9096	8016 : 9097	8016 : 9098	8016 : 9099	8016 : 9100	8016 : 9101
8000 : 9102	8000 : 9103	8000 : 9104	8000 : 9105		
8001 : 9102	8001 : 9103	8001 : 9104	8001 : 9105		
8002 : 9102	8002 : 9103	8002 : 9104	8002 : 9105		
8003 : 9102	8003 : 9103	8003 : 9104	8003 : 9105		
8004 : 9102	8004 : 9103	8004 : 9104	8004 : 9105		
8005 : 9102	8005 : 9103	8005 : 9104	8005 : 9105		
8006 : 9102	8006 : 9103	8006 : 9104	8006 : 9105		
8007 : 9102	8007 : 9103	8007 : 9104	8007 : 9105	--	--
8008 : 9102	8008 : 9103	8008 : 9104	8008 : 9105	--	--
8009 : 9102	8009 : 9103	8009 : 9104	8009 : 9105		
8010 : 9102	8010 : 9103	8010 : 9104	8010 : 9105		
8011 : 9102	8011 : 9103	8011 : 9104	8011 : 9105		
8012 : 9102	8012 : 9103	8012 : 9104	8012 : 9105		
8013 : 9102	8013 : 9103	8013 : 9104	8013 : 9105		
8014 : 9102	8014 : 9103	8014 : 9104	8014 : 9105		
8015 : 9102	8015 : 9103	8015 : 9104	8015 : 9105		
8016 : 9102	8016 : 9103	8016 : 9104	8016 : 9105		

[0365]

실시예

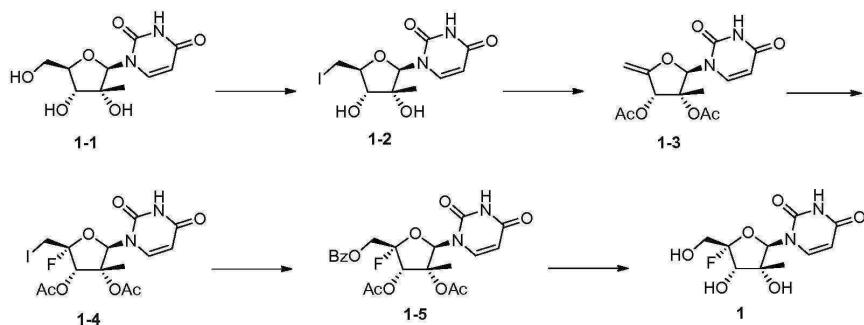
[0367]

추가의 구현예는 청구항들의 범위를 어떤 식으로든 제한하는 것으로 의도되지 않는 하기 실시예에서 추가로 상세히 개시된다

[0368]

실시예 1

[0369]

2'-C-메틸-4'-플루오로우리딘 1

[0370]

[0371]

무수 THF (300 mL) 중 1-1 (20 g, 77.5 mmol), PPh₃ (30 g, 114.5 mmol), 이미다졸 (10 g, 147 mmol) 및 페리딘 (90 mL)의 교반된 서스펜션에 THF (300 mL) 중 I₂ (25 g, 98.4 mmol)의 용액을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 실온 (R.T.)으로 따뜻하게 하고 실온에서 10 시간 동안 교반했다. 반응을 MeOH (100 mL)로 켄칭했다. 용매를 제

거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (EA) 및 THF (2 L, 10:1)의 혼합물에서 재용해시켰다. 유기 상을 포화된 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 로 세정하고, 수성 상을 EA 및 THF (2 L, 10:1)의 혼합물로 추출했다. 유기 층을 조합하고 농축하여 잔여물을 얻고, 이것을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 0~10% MeOH) 상에서 정제하여 **1-2** (22.5 g, 78.9%)을 백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR: ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.42 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.77~3.79 (m, 1H), 3.40~3.62 (m, 3H), 0.97 (s, 3H).

[0372] 무수 MeOH (240 mL) 중 **1-2** (24.3 g, 66.03 mmol)의 교반된 용액에 NaOMe (10.69 g, 198.09 mmol)을 실온에서 N_2 하에서 부가했다. 혼합물을 3 시간 동안 환류했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 무수 피리딘 (200 mL)에서 재용해시켰다. 혼합물에 Ac_2O (84.9 g, 833.3 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 60 °C로 따뜻하게 하고 10 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, 잔류물을 DCM로 희석하고, 높게 포화된 NaHCO_3 및 염수로 세정했다. 유기 층을 농축하고 실리카겔 칼럼 (10-PE 중 50% EA) 상에서 정제하여 **1-3** (15 g, 70.1%)을 백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR: (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.82 (s, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.77 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 1.45 (s, 3H).

[0373] 무수 DCM (300 mL) 중 **1-3** (15 g, 46.29 mmol)의 빙랭된 용액에 AgF (29.39 g, 231.4 mmol)을 부가했다. 무수 DCM (1.0 L) 중 I_2 (23.51 g, 92.58 mmol)을 용액에 적가했다. 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반했다. 반응을 포화된 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 및 NaHCO_3 으로 켄칭하고, DCM로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 증발 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 10~30% EA) 상에서 정제하여 **1-4** (9.5 g, 43.6%)을 백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR: (메탄올- d_4 , 400 MHz) δ 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.80 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).

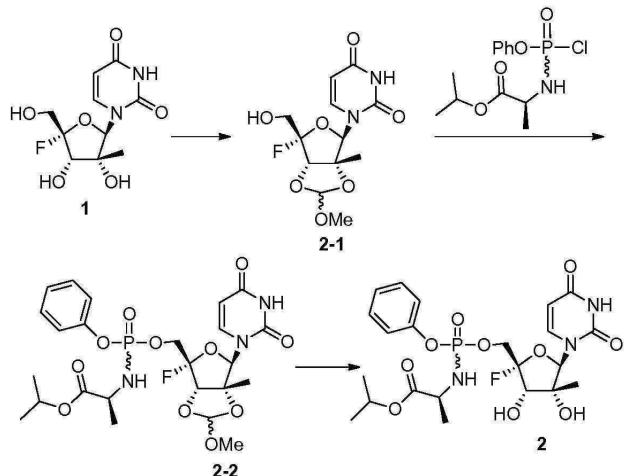
[0374] 무수 DMF (400 mL) 중 **1-4** (7.0 g, 14.89 mmol)의 용액에 NaOBz (21.44 g, 148.9 mmol) 및 15-크라운-5 (32.75 g, 148.9 mmol)을 부가했다. 반응 혼합물을 130 °C에서 6 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고, EA로 희석하고 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 증발시키고 실리카겔 칼럼 (PE 중 10~30% EA) 상에서 정제하여 **1-5** (2.8 g, 40.5%)을 얻었다. ^1H NMR: (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.84 (s, 1H), 8.04~8.06 (m, 2H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44~7.47 (m, 2H), 7.21~7.26 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.85 (d, J = 18 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.59~4.72 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.64 (d, J = 6.0 Hz, 3H). ESI-MS: m/z 444.9 [M-F+H]⁺.

[0375] **1-5** (4.0 g; 8.6 mmol) 및 액체 암모니아의 혼합물을 밤새 실온(R.T.)에서 고압 스테인레스-강철 용기에서 유지했다. 그 다음 암모니아를 증발시키고, 잔여물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 용매 혼합물 (4~12% 구배)로 실리카 (50g 칼럼) 상에서 정제하여 화합물 **1**을 무색 폼으로서 얻었다 (2.0 g; 84% 수율). ESI-MS: m/z 275.1 [M-H]⁻.

[0376] 실시예 2

[0377]

화합물 2



[0378]

[0379] 디옥산 (30 mL) 중 1 (1.2 g; 4.3 mmol)의 용액에 p-톨루엔설판산 1수화물 (820 mg; 1 당량) 및 트리메틸 오르토포르메이트 (14 mL; 30 당량)을 부가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 그 다음 혼합물을 메탄올성 암모니아로 중화하고 용매를 증발했다. CH_2Cl_2 -MeOH 용매계 (4-10% 구배)를 갖는 칼리카겔 칼럼으로 정제하여 2-1 (1.18 g, 87%)을 얻었다.

[0380] 무수 THF (20 mL) 중 **2-1** (0.91 g; 2.9 mmol)의 빙랭된 용액에 이소-프로필마그네슘 클로라이드 (2.1 mL; THF 중 2 M)을 부가했다. 혼합물을 0 °C에서 20 분 동안 교반했다. THF (2 mL) 중 포스포로클로리데이트 시약 (2.2 g; 2.5 당량)의 용액을 적가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 반응을 포화된 수성 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고 실온에서 10 분 동안 교반했다. 그 다음 혼합물을 물 및 CH₂Cl₂로 희석하고, 2 개의 총들을 분리했다. 유기 층을 물, 반 포화된 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 증발된 잔류물을 CH₂Cl₂-iPrOH 용매 계 (4-10% 구배)를 갖는 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 **2-2**의 Rp/S_p-혼합물을 얻었다 (1.59 g; 93%).

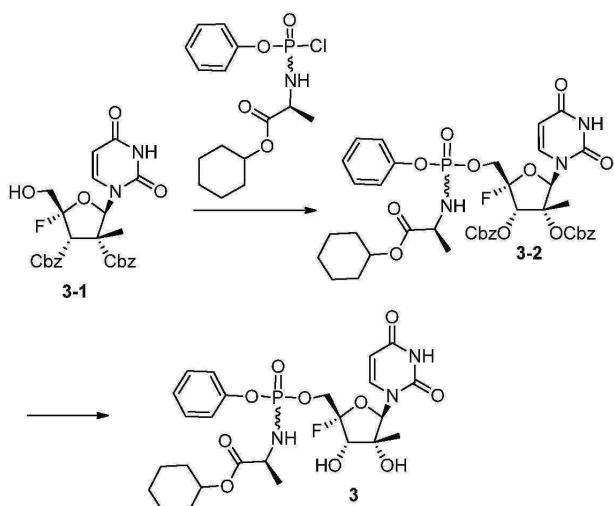
[0381] 2-2 (1.45 g; 2.45 mmol) 및 80% 수성 HCOOH (7 mL)의 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반했다. 용매를 증발시키고 틀루엔과 함께 공중발시켰다. 수득된 잔류물을 MeOH에서 용해시키고, Et₃N (3 액적)으로 처리하고 용매를 증발했다. CH₂Cl₂-MeOH 용매계 (4-10% 구배)를 갖는 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 화합물 2의 Rp/Sp-혼합물을 얻었다 (950 mg; 70%). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ 3.52, 3.47. MS: m/z = 544 [M-1]⁻.

[0382]

실시예 3

[0383]

화합물 3



[0384]

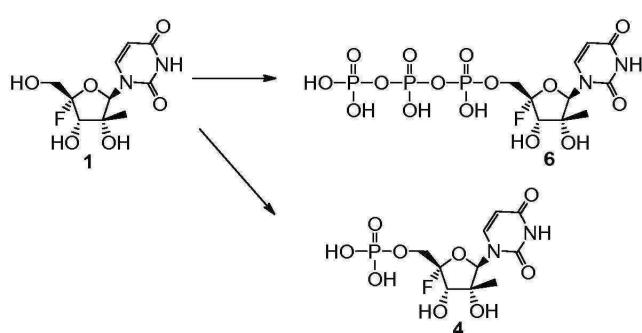
[0385] 무수 THF (2 mL) 중 3-1 (80 mg; 015 mmol)의 빙 랜된 용액에 이소프로필마그네슘 클로라이드 (0.22 mL; THF 중

2 M)을 부가했다. 혼합물을 0 °C에서 20 분 동안 교반했다. THF (0.5 mL) 중 포스포로클로리데이트 시약 (0.16 g; 0.45 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 반응을 포화된 수성 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고 실온에서 10 분 동안 교반했다. 혼합물을 물 및 CH₂Cl₂로 희석하고, 2 개의 충들을 분리했다. 유기 충을 물, 반 포화된 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세정하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 증발된 잔류물을 CH₂Cl₂-MeOH 용매계 (2-10% 구배)를 갖는 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 3-2의 Rp/Sp-혼합물을 얻었다 (102 mg; 80%).

[0386] EtOH (3 mL) 중 3-2 (100 mg; 0.12 mmol) 및 10% Pd/C (10 mg)의 혼합물을 H₂ 분위기 하에서 1.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 증발시키고 CH₂Cl₂-MeOH 용매계 (4-10% 구배)를 갖는 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 화합물 3의 Rp/Sp-혼합물을 얻었다 (52 mg, 74%). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ 3.51, 3.48. MS: m/z = 584 [M-1]⁻.

실시예 4

화합물 4 및 6



[0389]

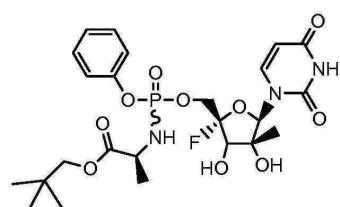
[0390] 건조 1 (14 mg, 0.05 mmol)을 PO(OMe)₃ (0.750 mL) 및 피리딘 (0.5 mL)의 혼합물에서 용해시켰다. 혼합물을 진공에서 15 분 동안 배쓰 온도 42 °C에서 증발시키고, 그 다음 실온(R.T.)으로 냉각했다. N-메틸이미다졸 (0.009 mL, 0.11 mmol) 그 다음 POCl₃ (0.009 mL, 0.1 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 45 분 동안 유지했다. 트리부틸아민 (0.065 mL, 0.3 mmol) 및 파이로포스페이트 (100 mg)의 N-테트라부틸 암모늄 염을 부가했다. 약 1 mL의 건조 DMF를 부가하여 균질 용액을 얻었다. 1 시간 내에, 반응을 2M 암모늄 아세테이트 버퍼 (1 mL, pH = 7.5), 희석된 물 (10 mL)로 켄칭하고 Q Sepharose High Performance을 갖는 칼럼 HiLoad 16/10 상에 로딩했다. 분리를 50mM 트리스-버퍼 (pH 7.5)에서 NaCl 0 내지 1N의 선형 구배로 수행했다. 분획을, 화합물 4 함유 60% 버퍼 B 및 화합물 6 함유 80% 버퍼 B에서 용출했다. 상용하는 분획을 농축하고, 잔여물을 Synergy 4 마이크론 Hydro-RP 칼럼 (Phenomenex) 상 RP HPLC로 정제했다. 50mM 트리에틸암모늄 아세테이트 버퍼 (pH 7.5) 중 메탄올 0 내지 30%의 선형 구배를 용출용으로 사용했다. 상용하는 분획을 조합하고, 농축하고 3회 동결건조하여 과잉의 버퍼를 제거했다. 화합물 4: ³¹P-NMR (D₂O): -3.76 (s); MS: m/z 355.3 [M-H]⁻. 화합물 6: ³¹P-NMR (D₂O): -9.28(d, 1H, P_α), -12.31(d, 1H, P_γ), -22.95(t, 1H, P_β); MS: m/z 515.0 [M-1]⁻.

[0391]

실시예 5

[0392]

화합물 5



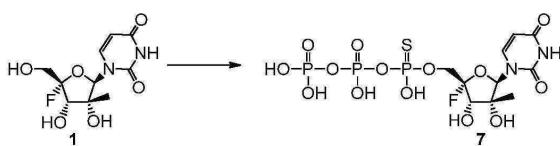
[0393]

[0394] 화합물 5를, 0.1 mmol 규모로 그리고 포스포로클로리데이트 시약의 네오펜틸 에스테르로 2에 대해 기재된 바와 같이 합성했다. 수율은 36 mg (63%)였다. ³¹P-NMR (CDCl₃): δ 2.57 (s), 2.43 (s). MS: 572.6 [M-1]⁻.

[0395]

실시예 6

[0396]

화합물 7

[0397]

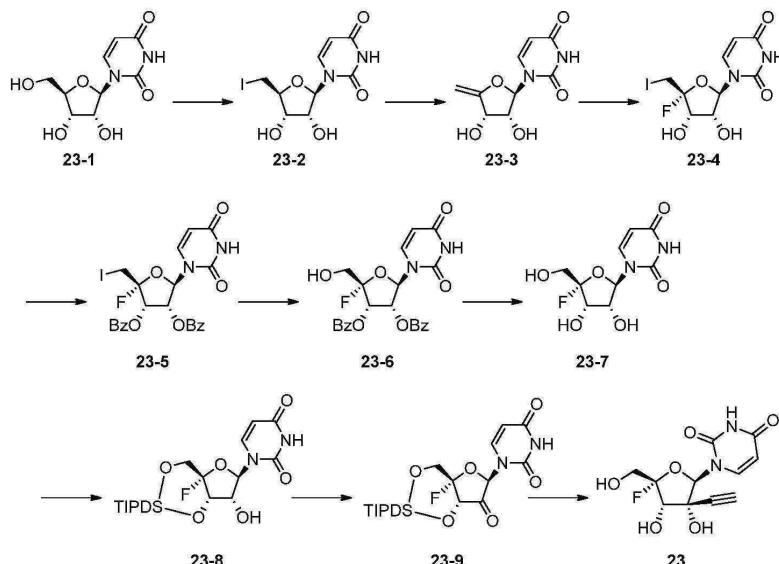
[0398]

건조 1 (14 mg, 0.05 mmol)을 $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (0.750 mL) 및 피리딘 (0.5 mL)의 혼합물에서 용해시켰다. 혼합물을 진공에서 15 분 동안 배쓰 온도 42 °C에서 증발시키고, 그 다음 실온(R.T.)으로 냉각했다. N-메틸이미다졸 (0.009 mL, 0.11 mmol) 그 다음 PSCl_3 (0.01 mL, 0.1 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 유지했다. 트리부틸아민 (0.065 mL, 0.3 mmol) 및 파이로포스페이트 (200 mg)의 N-테트라부틸 암모늄 염을 부가했다. 약 1 mL의 건조 DMF를 부가하여 균질 용액을 얻었다. 2 시간 내에, 반응을 2M 암모늄 아세테이트 버퍼 (1 mL, pH = 7.5)으로 켄칭하고, 물 (10 mL)로 희석하고 Q Sepharose High Performance을 갖는 칼럼 HiLoad 16/10 상에 로딩했다. 분리를 50mM 트리스-버퍼 (pH7.5)에서 NaCl 0 내지 1N의 선형 구배로 수행했다. 분획을, 80% 버퍼 B 함유 7에서 용출했다 (화합물 7a 및 7b). 상응하는 분획을 농축하고, 잔여물을 Synergy 4 마이크론 Hydro-RP 칼럼 (Phenominex) 상 RP HPLC로 정제했다. 50mM 트리에틸암모늄 아세테이트 버퍼 (pH 7.5) 중 메탄올 0 내지 20%의 선형 구배를 용출용으로 사용했다. 2 개의 피크를 수집했다. 상응하는 분획을 조합하고, 농축하고 3회 동결건조하여 과잉의 버퍼를 제거했다. 피크 1 (더 극성): ${}^{31}\text{P-NMR}$ (D_2O): +42.68(d, 1H, P α), -9.05(d, 1H, P γ), -22.95(t, 1H, P β); MS 530.90 [M-1] $^-$. 피크 2 (덜 극성): ${}^{31}\text{P-NMR}$ (D_2O): +42.78(d, 1H, P α), -10.12(bs, 1H, P γ), -23.94(t, 1H, P β); 및 MS 530.90 [M-1] $^-$.

[0399]

실시예 7

[0400]

화합물 23

[0401]

[0402]

무수 THF (100 mL) 중 23-1 (20.0 g, 81.3 mmol), 이미다졸 (15.9 g, 234.0 mmol), PPh_3 (53.5 g, 203.3 mmol) 및 피리딘 (90 mL)의 교반된 서스펜션에 THF (100 mL) 중 I_2 (41.3 g, 162.6 mmol)의 용액을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 서서히 실온으로 따뜻하게 하고 14 시간 동안 교반했다. 반응을 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (150 mL)으로 켄칭하고 THF/EA (1/1) (100 mL x 3)로 추출했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 EtOH로부터 재결정화하여 순수한 23-2 (23 g, 79%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0403]

무수 MeOH (200 mL) 중 23-2 (23 g, 65 mmol)의 교반된 용액에 MeOH (50 mL) 중 NaOCH_3 (10.5 g, 195 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 60 °C에서 3 시간 동안 교반하고, 드라이아이스로 켄칭했다. 고형물을 침전시키고

여과로 제거했다. 여과물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 실리카겔 칼럼 (1% 내지 10%의 DCM 중 MeOH) 상에서 정제하여 **23-3** (13.1 g, 92.5%)을 백색 품 고형물로서 제공했다.

[0404] 무수 CH₃CN 중 **23-3** (12.0 g, 53 mmol)의 교반된 용액에 TEA·3HF (8.5 g, 53 mmol) 및 NIS (10.2 g, 63.6 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 서서히 실온으로 따뜻하게 했다. 혼합물을 추가 30 분 동안 교반했다. 고형물을 여과로 제거하고, DCM으로 세정하여 **23-4** (14 g, 73%)을 황색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 373.0 [M+H]⁺.

[0405] 피리딘 (100 mL) 중 **23-4** (12.0 g, 32 mmol) 및 DMAP (1.2 g, 9.6 mmol)의 교반된 용액에 Bz₂O (21.7 g, 96 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 50 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 수득한 용액을 물로 켄칭하고, 저압에서 농축 건조했다. 조 물질을 실리카겔 칼럼 (PE 중 50% EA) 상에서 정제하여 **23-5** (15 g, 81%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-TOF-MS: m/z 581.0 [M+H]⁺.

[0406] 테트라-부틸암모늄 하이드록사이드 (54–56% 수용액으로서 288 mL, 576 mmol)을 TFA (48 mL)의 부가로 pH~4로 조정했다. 수득한 용액을 DCM (200 mL) 중 **23-5** (14 g, 24 mmol)의 용액으로 처리했다. m-클로로페벤조산 (30 g, 60–70%, 120 mmol)을 격렬한 교반과 함께 나누어서 부가하고, 혼합물을 밤새 교반했다. 유기 층을 분리하고 염수로 세정했다. 수득한 용액을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 **23-6** (7.5 g, 68%)을 얻었다.

[0407] 화합물 **23-6** (5.0 g, 10.6 mmol)을 7N NH₃·MeOH (100 mL)으로 처리하고, 혼합물을 5 시간 동안 교반했다. 그 다음 혼합물을 저압에서 농축 건조했다. 잔류물을 DCM로 세정하고, 고형물을 여과하여 **23-7** (2.1 g, 75%)을 백색 품으로서 얻었다. ESI-MS: m/z 263.0 [M+H]⁺.

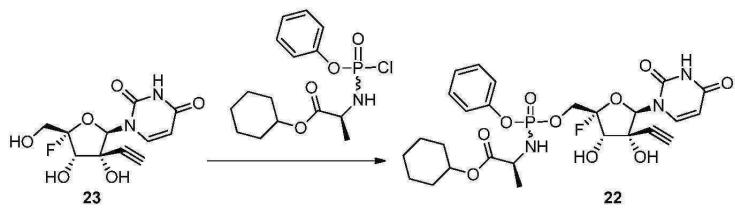
[0408] 피리딘 중 **23-7** (2.1 g, 8.0 mmol)의 용액에 TiDPSCl (2.5 g, 8.0 mmol)을 0 °C에서 적가하고, 12 시간 동안 실온에서 교반했다. 용액을 물로 켄칭하고, 저압에서 농축 건조했다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (10% 내지 50%의 PE 중 EA)로 정제하여 순수한 **23-8** (1.6 g, 40%)을 백색 품으로서 얻었다.

[0409] 무수 CH₃CN (10 mL) 중 **23-8** (1.5 g, 3.0 mmol) 및 IBX (1.69 g, 6.0 mmol)의 용액을 80 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온(R.T.)으로 냉각하고, 여과했다. 여과물을 저압에서 농축 건조했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (2% 내지 50%의 PE 중 EA)로 정제하여 순수한 **23-9** (1.2 g, 80%)을 백색 품으로서 얻었다. ESI-MS: m/z 503.0 [M+H]⁺

[0410] 화합물 **23-9** (500 mg, 1 mmol)을 건조 THF (8 mL)에서 용해시켰다. 에티닐 마그네슘 브로마이드 (사이클로헥산 중 8 mL의 0.5M 용액)을 실온에서 부가했다. 30 분 후, 추가의 에티닐 마그네슘 브로마이드 (8 mL)을 부가했다. 혼합물을 30 분 동안 정지하고, 그 다음 염화암모늄의 포화 용액으로 켄칭했다. 생성물을 EA로 추출했다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 EA 중 실리카겔상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 흑색을 제거했다. 황색 화합물을 THF (3 mL)에서 용해시키고 TBAF (1mL, THF 중 2M 용액)으로 30 분 동안 처리했다. 용매를 증발시키고, 잔류물에 대해 바이오티지 카트리지 (25g) 상 실리카겔 크로마토그래피를 수행했다. 물로 포화된 EA을 등용매 용출률 위해 사용했다. 각 분획을 DCM-MeOH (9:1 v/v)에서 TLC로 분석했다. 고 R_f로 이성질체만을 함유하는 분획을 농축하여 순수한 화합물 **23** (110 mg)을 얻었다. MS: 285.1 [M-1]⁻.

실시예 8

화합물 22



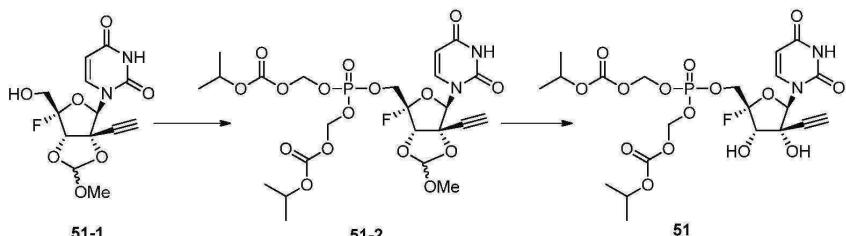
[0413]

[0414] 화합물 **23** (57 mg, 0.2 mmol)을, N-메틸이미다졸 (40 uL)을 함유하는 CH₃CN (2 mL)에서 용해시켰다. 포스포로콜

로리데이트 (207 mg, 0.6 mmol)을 부가하고, 혼합물을 밤새 40 °C에서 유지했다. 혼합물을 물과 EA 사이에서 분배했다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세정하고, 건조시키고 증발했다. 생성물을 0% 내지 15%의 DCM 중 메탄올의 구배에서 실리카겔 크로마토그래피로 단리했다. 화합물 22를 수득했다 (46 mg, 39%)을 얻었다. MS: m/z 593.9 [M-1]⁻.

[0415] 실시예 9

[0416] 화합물 51



[0417]

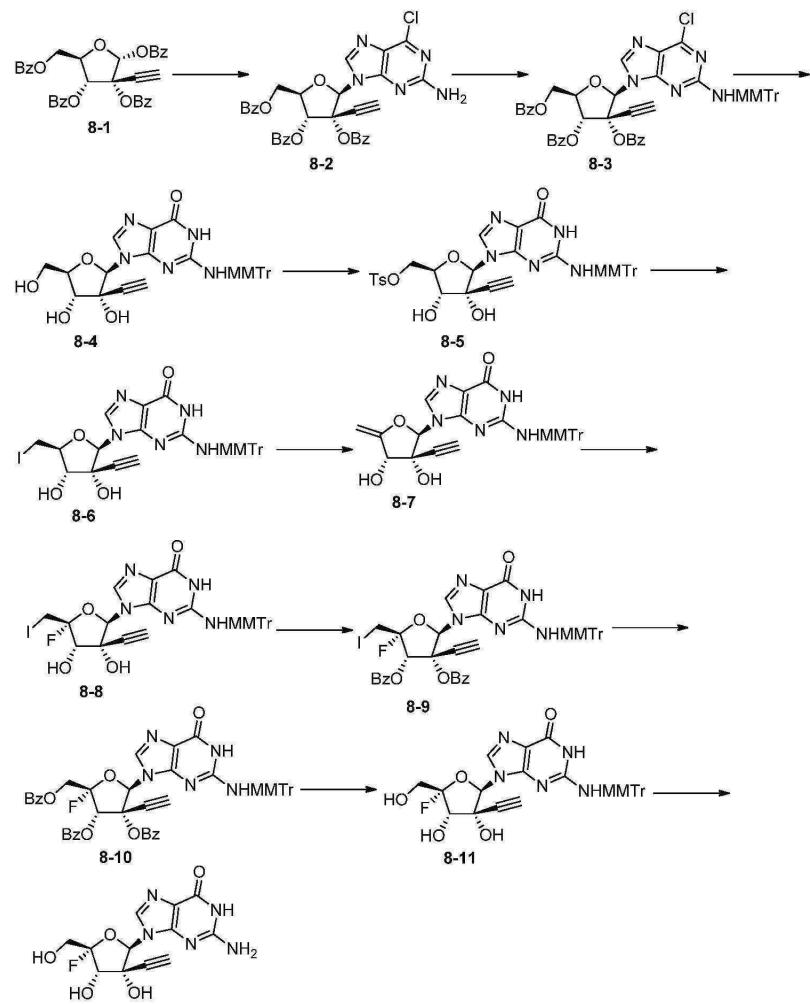
[0418] THF 중 트리에틸암모늄 비스(이소프로필옥시카보닐옥시메틸)포스페이트 (0.74 mmol)의 용액에 **51-1** (0.16gg; 0.49 mmol)을 부가했다. 혼합물을 증발시키고 피리딘으로, 그 다음 톨루엔과 함께 공증발시켜 무수가 되도록 했다. 잔류물을 무수 THF에서 용해시키고 빙욕에서 냉각했다. 디이소프로필에틸 아민 (0.34 mL)을 부가하고, 그 다음 THF (5 mL) 중 BOP-Cl (250 mg) 및 3-니트로-1,2,4-트리아졸 (112 mg)을 부가했다. 혼합물을 0 °C에서 90 분 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세정하고, 건조했다 (Na₂SO₄). 잔류물을 DCM 중 3-10% i-PrOH를 갖는 실리카 칼럼 상에서 정제하여 **51-2** (0.2 g, 64%)를 얻었다.

[0419] 80% 수성 HCOOH 중 **51-2** (0.20 g; 0.31 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 톨루엔으로 그리고 그 다음 소량의 Et₃N (2 액적)을 함유하는 MeOH로 공증발했다. CH₂Cl₂/MeOH (4-10% 구배)를 갖는 실리카겔 (10 g 칼럼) 상에서 정제하고 그 다음 H₂O 및 ACN 둘 모두 50mM TEAA를 사용하여 Syngi Hydro RP 칼럼 250 x 30 mm (Phenomenex P/N 00G-4375-U0-AX) 상에서 5 회 RP-HPLC 정제를 수행했다. 구배는 24mL/분, 254nm 검출에서 20 분 내에서 25-75% ACN였다. 화합물을 16.0 분에서 용출시키고; 그리고 순수한 분획을 풀링하고 동결건조했다. TEAA를, 화합물을 DMSO (2 mL)에서 용해시키고 H₂O 및 ACN만을 사용하는 동일한 칼럼 및 동일한 구배를 사용하여 제거했다. 순수한 분획을 풀링하고 동결건조하여 화합물 **51** (18 mg)을 얻었다. MS: m/z = 1197 [2M+1]⁺.

[0420]

실시예 10

[0421]

화합물 8

[0422]

[0423]

화합물 8-1 (5.0 g, 8.5 mmol) 및 2-아미노-6-클로로嘌린 (3.0 g, 17.7 mmol)을 무수 톨루엔으로 3 회 공농축 했다. 무수 MeCN (50 mL) 중 상기 혼합물의 교반된 서스펜션에 DBU (7.5 g, 49 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 0 °C에서 15 분 동안 교반하고, 그 다음 TMSOTf (15 g, 67.6 mmol)을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 0 °C에서 15 분 동안 교반했다. 혼합물을 70 °C에서 밤새 가열했다. 혼합물을 실온(R.T.)으로 냉각하고, EA (100 mL)로 희석했다. 용액을 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 (PE/EA: 15/1 내지 3/1)로 정제하여 8-2 (2.5 g, 46.3%)을 백색 품으로서 얻었다.

[0424]

무수 DCM (20 mL) 중 8-2 (10 g, 15.7 mmol), AgNO₃ (8.0g, 47 mmol) 및 콜리딘 (10 mL)의 용액에 MMTrCl (14.5 g, 47 mmol)을 소량씩 N₂ 하에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/ME = 20/1 내지 8/1)로 정제하여 8-3 (10 g, 70 %)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0425]

무수 THF (100 mL) 중 3-하이드록시-프로파이오니트릴 (3.51 g, 49.4 mmol)의 용액에 부 NaH (2.8 g, 70 mmol)을 0 °C에서 부가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반했다. 무수 THF (100 mL) 중 8-3 (8.5 g, 9.35 mmol)의 용액을 0 °C에서 부가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고, EA (100 mL)로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 100/1 내지 20/1)로 정제하여 8-4 (4.5 g, 83%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0426]

화합물 8-4 (1.5g, 2.6 mmol)을 무수 피리딘으로 3 회 공농축했다. 무수 피리딘 (30 mL) 중 8-4의 냉랭된 용액에 TsCl (1.086 g, 5.7 mmol)을 부가하고, 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고, EA

(80 mL)로 추출했다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 100/1 내지 15/1)로 정제하여 **8-5** (1.4 g, 73%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0427] 아세톤 (60 mL) 중 **8-5** (4.22 g, 5.7 mmol)의 용액에 NaI (3.45 g, 23 mmol)을 부가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응을 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 으로 켄칭하고 EA (100 mL)로 추출했다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 100/1 내지 15/1)로 정제하여 **8-6** (4 g, 73%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0428] 무수 THF (60 mL) 중 **8-6** (4.0 g, 5.8 mmol)의 용액에 DBU (3.67 g, 24 mmol)을 부가하고, 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반했다. 혼합물을 EA (80 mL)로 희석하고, 용액을 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 100/1 내지 20/1)로 정제하여 **8-7** (2 g, 61%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0429] 무수 DCM (20 mL) 중 **8-7** (500 mg, 0.89 mmol)의 빙랭된 용액에 AgF (618 mg, 4.9 mmol) 및 무수 DCM (20 mL) 중 I_2 (500 mg, 1.97 mmol)의 용액을 부가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 반응을 수성 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 및 NaHCO_3 으로 켄칭하고, 혼합물을 DCM (50 mL)로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 조 **8-8** (250 mg)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0430] 무수 DCM (50 mL) 중 조 **8-8** (900 mg, 1.28 mmol)의 용액에 DMAP (1.0g, 8.2 mmol) 및 BzCl (795 mg, 5.66 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 분취-TLC (DCM/MeOH = 15:1)로 정제하여 **8-9** (300 mg, 26%)을 백색 고형물로서 얻었다.

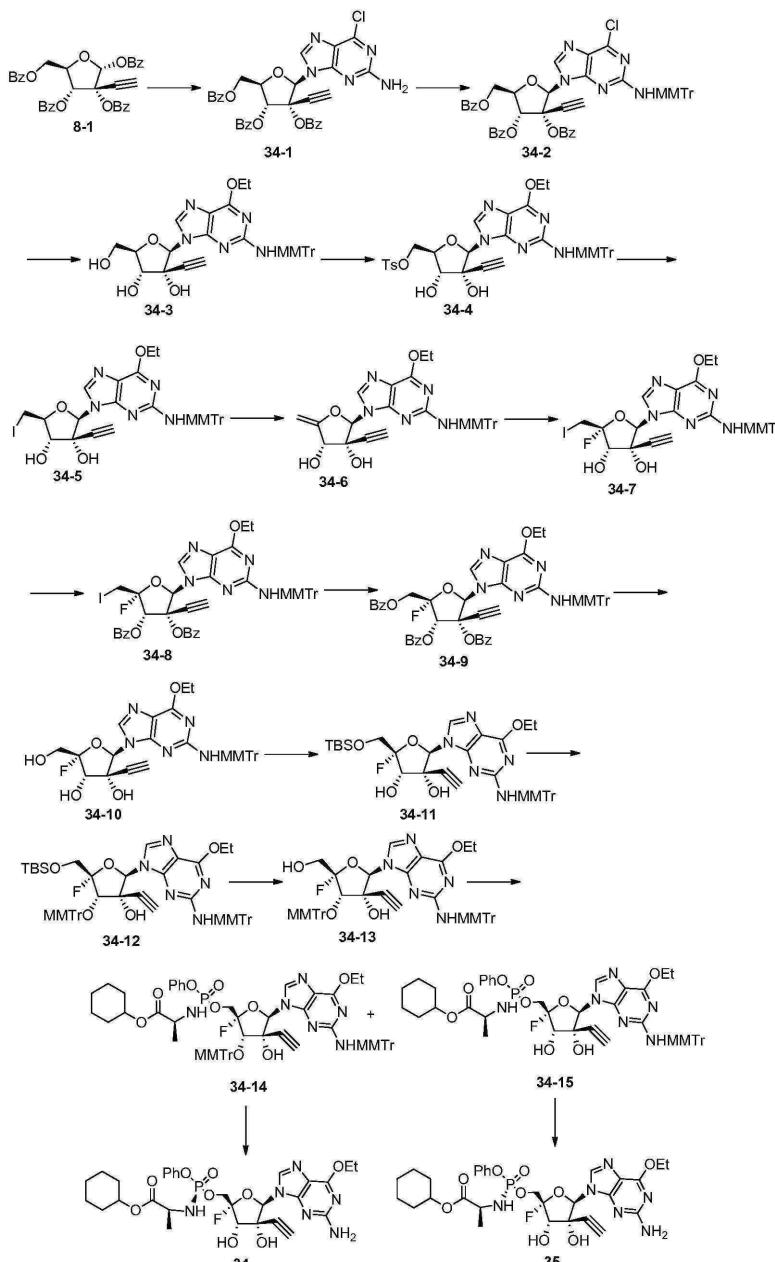
[0431] 무수 HMPA (20 mL) 중 조 **8-9** (750 mg, 0.82 mmol)의 용액에 NaOBz (1.2 g, 8.3 mmol) 및 15-크라운-5 (1.8 g, 8.3 mmol)을 부가했다. 혼합물을 60 °C에서 2 일 동안 교반했다. 혼합물을 EA로 희석하고, 용액을 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 분취-TLC (PE/EA = 1:1)로 정제하여 조 **8-10** (550 mg, 73%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0432] 조 **8-10** (550 mg, 0.6 mmol)을 NH_3/MeOH (7N, 50 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (100/1 내지 20/1의 DCM/MeOH)로 정제하여 **8-11** (62 mg, 17%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 598.0 [M+H]⁺

[0433] 80% 포름산 (0.5 mL) 중 **8-11** (12 mg)의 용액을 실온에서 3.5 시간 동안 정지하고 그 다음 농축했다. 잔류물을 바이알에서 $\text{MeOH}/\text{톨루엔}$ 으로 4 회 공-증발시키고, EtOAc 로 40 °C에서 분쇄했다. EtOAc 용액을 피펫으로 제거했다. 분쇄 단계를 몇 번 반복하고, 잔여 고형물을 용해시키고 MeOH 에서 용해시켰다. 용액을 농축하고 건조하여 화합물 **8**을 황백색 고형물로서 얻었다 (4.7 mg). ESI-MS: m/z 326.6 [M+H]⁺.

[0434] 실시예 11

[0435]

화합물 34 및 35

[0436]

[0437]

무수 MeCN (500 mL) 중 8-1 (50 g, 84.8 mmol) 및 2-아미노-6-클로로퓨린 (28.6 g, 169.2 mmol)의 교반된 서스 웬션에 DBU (77.8 g, 508 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고, TMSOTf (150.5 g, 678 mmol)을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 맑은 용액이 형성될 때까지 실온에서 20 분 동안 교반했다. 혼합물을 90–110 °C에서 밤새 교반했다. 혼합물을 실온(R.T.)으로 냉각하고, EA로 회석했다. 용액을 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 2/1)로 정제하여 34-1 (30 g, 55.5%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0438]

무수 DCM (300 mL) 중 34-1 (30 g, 47.1 mmol)의 용액에 콜리딘 (30 mL), AgNO₃ (24 g, 141.4 mmol) 및 MMTrCl (43.6 g, 141.4 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA= 4/1)로 정제하여 34-2 (35 g, 82%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0439]

무수 EtOH (150 mL) 중 34-2 (35 g, 38.5 mmol)의 교반된 용액에 EtOH (2N, 150 mL) 중 EtONa의 용액을 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 EA (200 mL)에서 용해시키고 용액

을 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 100/2)로 정제하여 34-3 (19 g, 81%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0440] 화합물 34-3 (19 g, 31.3 mmol)을 무수 피리딘으로 3 회 공-농축했다. 무수 피리딘 (120 mL) 중 34-3의 빙랭된 용액에 피리딘 (40 mL) 중 TsCl (6.6 g, 34.6 mmol)의 용액을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 0 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 물로 켄칭하고, 반응 혼합물을 농축했다. 잔류물을 EA (200 mL)에서 재용해시켰다. 용액을 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 100/1)로 정제하여 34-4 (16 g, 67 %)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0441] 아세톤 (100 mL) 중 34-4 (15 g, 19.7 mmol)의 용액에 NaI (30 g, 197 mmol)을 부가했다. 혼합물을 환류된 밤새 교반하고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 100/1)로 정제하여 34-5 (9 g, 63.7%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0442] 무수 THF (60 mL) 중 34-5 (8 g, 11.2 mmol)의 용액에 DBU (5.12 g, 33.5 mmol)을 부가하고, 혼합물을 60 °C에서 밤새 가열했다. 혼합물을 EA로 희석하고, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고, 여과물을 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/아세톤 = 4/1)로 정제하여 34-6 (5.7 g, 86%)을 백색 고형물로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OH , 400MHz) δ = 8.18 (s, 1H), 7.17–7.33 (m, 12H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.87 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 2.69 (s, 1H), 1.05 (s, 3H).

[0443] 무수 MeCN (45 mL) 중 34-6 (4.44 g, 7.5 mmol)의 빙랭된 용액에 TEA · 3HF (1.23 g, 7.6 mmol) 및 NIS (2.16 g, 9.5 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 2-3 시간 동안 교반했다. 반응을 포화 Na_2SO_3 및 NaHCO_3 용액으로 켄칭했다. 혼합물을 EA (3 x 100 mL)로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 및 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/아세톤 = 100/2)로 정제하여 34-7 (4.4 g, 79.8%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0444] 무수 DCM (50 mL) 중 34-7 (5.36 g, 7.3 mmol)의 용액에 DMAP (3.6 g, 29.8 mmol) 및 BzCl (3.1 g, 22.1 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세정했다. 유기 층을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 5/1)로 정제하여 34-8 (5.6 g, 81.3%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0445] 무수 DMF (150 mL) 중 34-8 (5.0 g, 5.3 mmol)의 용액에 NaOBz (7.64 g, 53 mmol) 및 15-크라운-5 (14 g, 68 mmol)을 부가했다. 혼합물을 90–100 °C에서 48 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EA로 희석하고, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 5/1)로 정제하여 34-9 (3.9 g, 78.5%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0446] MeOH (7N, 60 mL) 중 NH_3 중 화합물 34-9를 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 혼합물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/아세톤 = 50/1)로 정제하여 34-10 (500 mg, 74.7%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 626.3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

[0447] 무수 피리딘 (4 mL) 중 34-10 (350 mg, 0.56 mmol)의 용액에 이미다졸 (50 mg, 0.72 mmol) 및 TBSCl (108 mg, 0.72 mmol)을 0 내지 5 °C에서 부가하고, 실온에서 15 시간 동안 교반했다. 반응을 무수 EtOH (0.5 mL)로 켄칭했다. 용액을 감압 하에서 농축 건조했다. 잔류물을 EA (150 mL)에서 용해시키고, 물, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세정했다. 조합된 유기 층들을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (헥산 중 10–30% EA)로 정제하여 34-11 (338 mg, 81.8%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0448] 무수 DCM (4 mL) 중 화합물 34-11 (328 mg, 0.44 mmol), AgNO_3 (226 mg, 1.33 mmol) 및 콜리딘 (0.59 mL, 4.84 mmol)의 용액에 MMTrCl (410 mg, 1.33 mmol)을 N_2 하에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 N_2 하에서 교반하고, TLC로 완료를 모니터링했다. 혼합물을 미리 충전된 셀라이트 필터를 통해 여과하고, 여과물을 물, 50% 수성 시트르산, 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (0% 내지 30% 중 헥산 중 EA)로 정제하여 34-12 (337 mg)를 얻었다.

[0449] 무수 THF (4 mL) 중 34-12 (337 mg, 0.33 mmol)의 용액에 TBAF (0.66 mL, 0.66 mmol)의 1.0 M 용액을 0 내지 5

℃에서 부가했다. 반응을 서서히 실온으로 따뜻하게 하고, 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실리카겔로 켄칭하고, 여과했다. 용매를 증발시켜 조생성물을 얻었고, 이것을 실리카겔 칼럼 (0% 내지 50% 중 헥산 중 EA)로 정제하여 **34-13** (188 mg)을 얻었다.

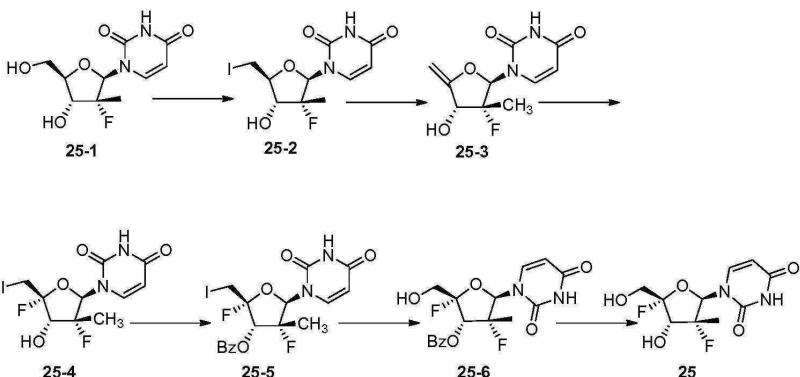
[0450] 무수 CH₃CN (2.5 mL) 중 **34-13** (180 mg, 0.16 mmol)의 교반된 용액에 N-메틸이미다졸 (132 μL, 1.6 mmol)을 0~5 °C (얼음/물 배쓰)에서 부가하고 그 다음 페닐 (사이클로헥사녹시-L-알라니닐) 포스포로글로리데이트 (207 mg, 0.6 mmol, 2mL의 CH₃CN에서 용해됨)의 용액을 부가했다. 용액을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하고, 혼합물을 EA로 희석하고 그 다음 물 (15 mL)의 부가했다. 용액을 H₂O, 50 % 수성 시트르산 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔류물을 얻고, 이것을 0 내지 40% EA/헥산을 갖는 실리카겔 상에서 정제하여 **34-14** (75.8 mg) 및 **34-15** (108 mg)을 더 느린 용출 이성질체로서 얻었다.

[0451] 화합물 **34-14** (76 mg, 0.063 mmol)을 무수 CH₃CN (0.5 mL)에서 용해시키고, 디옥산 (47 μL) 중 4N HCl을 0 내지 5 °C에서 (얼음/수조)에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반하고, 무수 EtOH (200 μL)을 부가했다. 용매를 실온에서 증발시키고 톨루엔으로 3 회 공-증발시켰다. 잔류물을 50% CH₃CN/ H₂O에서 용해시키고, 아세토니트릴 및 물을 사용하는 역상 HPLC (C18) 상에서 정제하고, 동결건조하여 화합물 **34** (26.6 mg)을 얻었다. ESI-LCMS: m/z = 663.3 [M+H]⁺.

[0452] 화합물 **34-15** (108 mg, 0.089 mmol)을 무수 CH₃CN (0.7 mL)에서 용해시키고, 디옥산 (67 μL) 중 4N HCl을 0 내지 5 °C에서 (얼음/수조)에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 60 분 동안 교반하고, 무수 EtOH (200 μL)을 부가했다. 용매를 실온에서 증발시키고 톨루엔으로 3 회 공-증발시켰다. 잔류물을 50% CH₃CN/ H₂O에서 용해시키고, 아세토니트릴 및 물을 사용하는 역상 HPLC (C18) 상에서 정제하고, 동결건조하여 화합물 **35** (40.3 mg)을 얻었다. ESI-LCMS: m/z = 663.2 [M+H]⁺.

실시예 12

화합물 25



[0455]

[0456] 무수 THF (8 mL) 중 **25-1** (260 mg, 1 mmol), PPh₃ (780 mg, 3 mmol) 및 피리딘 (0.5 mL)의 용액에 I₂ (504 mg, 2 mmol)을 실온에서 부가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 1M HCl 용액으로 세정했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 **25-2** (190 mg, 85%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0457]

THF (4 mL) 중 **25-2** (190 mg, 0.52 mmol)의 용액에 DBU (760 mg, 5 mmol)을 실온에서 부가하고, 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 30% EA)로 정제하여 **25-3** (75 mg, 52%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0458]

MeCN (무수, 4 mL) 중 **25-3** (200 mg, 0.82 mmol)의 용액에 NIS (337 mg, 1.5 mmol) 및 TEA · 3HF (213 mg, 1.25 mmol)을 실온에서 부가하고, 혼합물을 실온에서 7 시간 동안 교반했다. 반응을 포화 Na₂SO₃ 용액 및 포화

수성 NaHCO_3 용액으로 켄칭했다. 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20% EA)로 정제하여 **25-4** (300 mg, 62%)을 백색 고형물로서 얻었다.

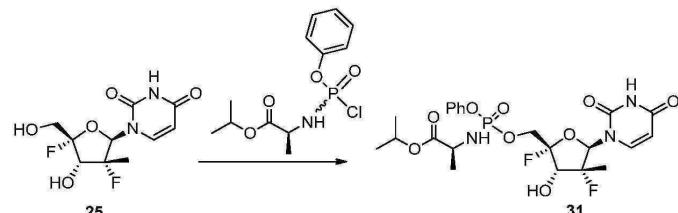
[0459] 피리딘 (5 mL) 중 **25-4** (194 mg, 0.5 mmol)의 용액에 BzCl (92 mg, 0.55 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하고, 반응을 물로 켄칭했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20% EA)로 정제하여 **25-5** (397 mg, 81%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0460] DCM (12 mL) 중 **25-5** (1.05 g, 2.13 mmol)의 용액에 TFA (0.5 mL) 및 Bu_4NOH (1 mL)의 혼합물을 부가하고, 그 다음 *m*-CPBA (1.3 g, 6 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화 Na_2SO_3 용액 및 수성 NaHCO_3 용액으로 세정했다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 30% EA)로 정제하여 **25-6** (450 mg, 63%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0461] 화합물 **25-6** (250 mg, 0.65 mmol)을 NH_3/MeOH (5 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 화합물 **25** (120 mg, 66%)을 백색 분말로서 얻었다. ESI-MS: m/z 279.0 [M+H]⁺.

실시예 13

화합물 31



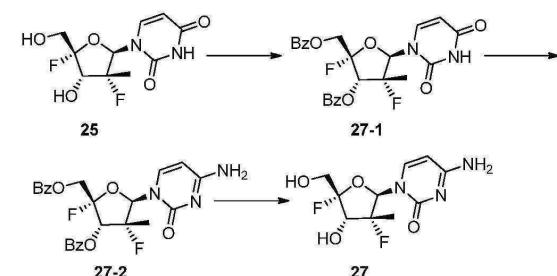
[0464]

[0465] 무수 THF (3.0 mL) 중 화합물 **25** (100 mg, 0.36 mmol)의 교반된 용액에 N-메틸이미다졸 (236 μL , 2.87 mmol)을 0 °C에서 (드라이아이스/아세톤 배쓰), 그 다음 포스포로클로리데이트 (329 mg, 1.08 mmol, 2 mL의 THF에서 용해됨)의 용액을 부가했다. 용액을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 반응 온도는 다음 1 시간 동안 10 °C까지 상승되었고, 용액을 10 °C에서 다음 4 시간 동안 정지했다. 혼합물을 0 내지 5 °C로 냉각하고, EA로 희석하고, 물을 부가했다 (15 mL). 용액을 H_2O , 50 % 수성 시트르산 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔여물을 얻었고, 이것을 25% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 에서 용해시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 및 물을 사용하는 역상 HPLC (C18) 상에서 정제하고, 그 다음 동결건조하여 화합물 **31** (17.5 mg)의 2 개의 이성질체의 혼합물을 얻었다. MS: m/z 546.05 [M-H]⁻.

[0466]

실시예 14

화합물 27



[0468]

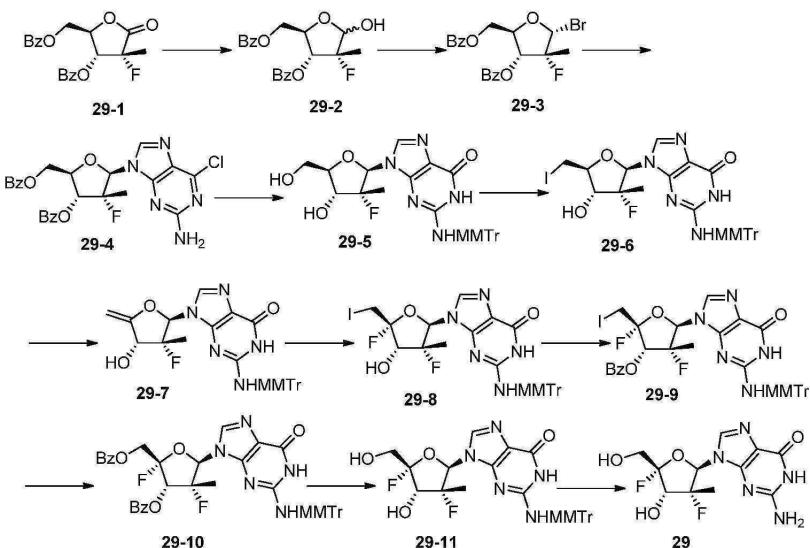
[0469] 피리딘 (5 mL) 중 화합물 **25** (139 mg, 0.5 mmol)의 용액에 BzCl (92 mg, 0.55 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고 1N HCl 용액으로 세정했다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20% EA)로 정제하여 **27-1** (274 mg, 79%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0470] MeCN (10 mL) 중 **27-1** (490 mg, 1 mmol), DMAP (244 mg, 2 mmol) 및 TEA (205 mg, 2.1 mmol)의 용액에 TPSCl (604 mg, 2 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 수성 NH₄OH를 실온에서 부가했다. 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 30% EA)로 정제하여 **27-2** (250 mg, 41%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0471] 화합물 **27-2** (250 mg, 0.51 mmol)을 NH₃/MeOH (15 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 5% DCM)로 정제하여 화합물 **27** (95 mg, 66%)을 백색 분말로서 얻었다. ESI-MS: m/z 278.1 [M+H]⁺.

실시예 15

화합물 29



[0474]

[0475] 무수 THF (300 mL) 중 화합물 **29-1** (30 g, 0.08 mol)의 용액에 리튬 트리-tert-부톡시알루미노하이드라이드 (120 mL, 0.12 mol)의 용액을 -78 °C에서 N₂ 하에서 적가했다. 혼합물을 -20 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화 수성 NH₄Cl으로 켄칭하고 그 다음 여과했다. 여과물을 EA (3 x 300 mL)로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 10% EA)로 정제하여 **29-2** (26 g, 86%)을 무색 오일로서 얻었다.

[0476]

DCM (100 mL) 중 PPh₃ (37.7 g, 0.144 mol)의 교반된 용액에 화합물 **29-2** (27 g, 0.072 mol)을 -20 °C에서 N₂ 하에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한 후, CBr₄ (42 g, 0.129 mol)을, -25 내지 -20 °C의 반응 온도를 유지하면서 N₂ 하에서 부가했다. 그 다음 혼합물을 -17 °C 미만에서 20 분 동안 교반했다. 실리카겔을 용액에 부가하고, 그 다음 플래시 실리카겔 칼럼 분리로 정제하여 원유 생성물을 얻었다. 조 물질을 실리카겔 칼럼 (2% 내지 20%의 PE 중 EA)로 정제하여 **29-3** (α -아이소질체, 17 g, 55%)을 무색 오일로서 얻었다.

[0477]

t-BuOH (200 mL) 및 MeCN (150 mL) 중 6-Cl-구아닌 (11.6 g, 68.8 mmol) 및 t-BuOK (8.2 g, 73 mmol)의 혼합물을 35 °C에서 30 분 동안 교반하고, 그 다음 MeCN (100 mL) 중 **29-3** (10 g, 22.9 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열했다. 반응을 물 (40 mL) 중 NH₄Cl (5 g)의 용액으로 켄칭하고, 혼합물을 여과했다. 여과물을 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20% EA)로 정제하여 **29-4** (6 g, 42%)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0478]

DCM (50 mL) 중 **29-4** (12.5 g, 23.8 mol)의 용액에 AgNO₃ (8.1 g, 47.6 mmol), 콜리딘 (5.77 g, 47.6 mmol) 및 MMTrCl (11 g, 35.7 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응을 MeOH (5 mL)로 켄칭하고, 여과하고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 중간체 (16 g, 86%)을 황색

고형물로서 얻었다. THF (200 mL) 중 HOCH₂CH₂CN (4.7 g, 66 mmol)의 용액에 NaH (3.7 g, 92 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반했다. THF (50 mL) 중 중간체 (10.5 g, 13 mmol)의 용액을 부가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 반응을 MeOH (2 mL)로 켄칭하고, EA (100 mL)로 희석하고, 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 29-5 (5.8 g, 77%)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0479] 무수 피리딘 (100 mL) 중 PPh₃ (7.0 g, 26.6 mmol)의 용액에 I₂ (6.3 g, 24.9 mmol)을 부가하고, 실온에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 피리딘 (40 mL) 중 29-5 (9.5 g, 16.6 mmol)의 용액으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응을 포화 Na₂S₂O₃ 용액으로 켄칭하고, 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 30% EA)로 정제하여 29-6 (7 g, 66%)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0480] 건조 THF (50 mL) 중 29-6 (7.5 g, 11 mmol)의 용액에 DBU (5.4 g, 33 mmol)을 부가하고, 혼합물을 4 시간 동안 가열 환류했다. 혼합물을 EA (3 x 100 mL)로 희석하고, 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 30% EA)로 정제하여 29-7 (4.0 g, 67%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0481] 무수 MeCN (20 mL) 중 29-7 (3.0 g, 5.4 mmol)의 빙랭된 용액에 TEA · 3HF (0.65 g, 4.1 mmol) 및 NIS (1.53 g, 6.78 mmol)을 실온에서 부가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EA (50 mL)로 희석하고, 수성 포화 Na₂S₂O₃ 용액 및 NaHCO₃로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 농축 건조했다. 잔류물을 분취-HPLC (물 및 MeCN 중 0.1% HCOOH)로 정제하여 2 개의 이성질체 (약 1:1)를 분리했다. NOE는, 극성의 것이 백색 고형물로서 29-8 (0.6 g, 16%)라는 것을 보여주었다.

[0482] 건조 피리딘 (10 mL) 중 29-8 (0.7 g, 1 mmol)의 용액에 BzCl (147 mg, 1.05 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 그 다음 혼합물을 EA로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 수성 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20% EA)로 정제하여 29-9 (0.65 g, 81%)을 백색 고형물로서 얻었다.

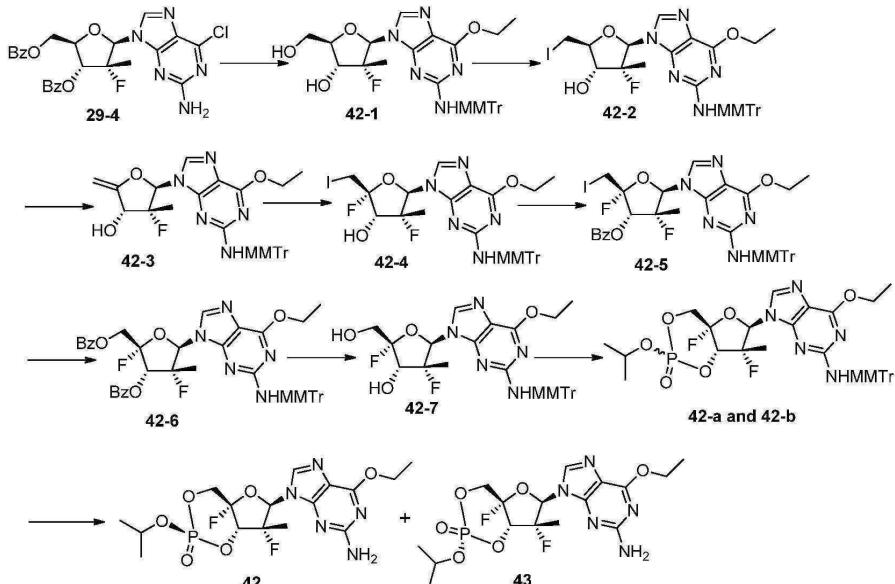
[0483] 건조 DMF (40 mL) 중 29-9 (0.65 g, 0.8 mmol)의 용액에 NaOBz (1.15 g, 8 mmol) 및 15-크라운-5 (1.77 g, 8 mmol)을 부가했다. 혼합물을 100 °C에서 48 시간 동안 교반했다. 용매를 저압에서 증발시키고, 잔류물을 EA (30 mL)에서 용해시키고, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20% EA)로 정제하여 29-10 (500 mg, 78%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0484] NH₃/MeOH (7N, 100 mL) 중 화합물 29-10 (400 mg, 0.5 mmol)을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 29-11 (220 mg, 63%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 590.3 [M+H]⁺.

[0485] 화합물 29-11 (59 mg, 0.1 mmol)을 메탄올 (10 mL) 중 50% TFA에서 용해시키고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 유지했다. 용매를 증발시키고 메탄올/톨루엔 혼합물로 공-증발시켜 미량의 산을 제거했다. 잔류물을 CH₃CN (1 mL)에서 혼탁시키고 원심분리했다. 침전물을 CH₃CN (1mL)로 세정하고 건조했다. 화합물 29를 무색 고형물 (21 mg, 65%)로서 수득했다. MS: m/z 316.2 [M-1]⁻.

[0486] 실시예 16

[0487]

화합물 42 및 43

[0488]

[0489] 건조 EtOH (2N, 150 mL) 중 새로 제조된 EtONa를 EtOH (50 mL) 중 29-4 (13.67 g, 17.15 mmol)의 용액에 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 42-1 (10 g, 98%)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0490]

[0490] 무수 피리딘 (60 mL) 중 PPh₃ (2.73 g, 10.4 mol)의 용액에 I₂ (2.48 g, 9.76 mmol)을 실온에서 부가하고, 반응 혼합물을 실온(R.T.)에서 30 분 동안 교반했다. 피리딘 (10 mL) 중 42-1 (3.9 g, 6.51 mmol)의 용액을 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응을 수성 포화 Na₂S₂O₃ 용액 및 NaHCO₃으로 켄칭하고, 그 다음 EA (100 mL)로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 2% MeOH)로 정제하여 42-2 (3.0 g, 75%)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0491]

[0491] 건조 THF (300 mL) 중 42-2의 용액에 DBU (14.0 g, 91.8 mmol)을 부가하고, 혼합물을 3 시간 동안 가열 환류했다. 혼합물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 EA (100 mL)에서 용해시키고, 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20% EA)로 정제하여 42-3 (0.6 g, 37.5%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0492]

[0492] 무수 MeCN (20 mL) 중 42-3 (2.0 g, 3.44 mmol)의 빙랭된 용액에 NIS (0.975 g, 4.3 mmol) 및 TEA · 3HF (0.82 g, 5.16 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 반응을 포화 Na₂SO₃ 및 NaHCO₃ 수용액으로 켄칭하고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 EA (50 mL)에서 용해시키고, 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20% EA)로 정제하여 42-4 (1.5 g, 60%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0493]

[0493] 건조 피리딘 (100 mL) 중 42-4 (1 g, 1.37 mmol)의 용액에 BzCl (0.23 g, 1.65 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 반응을 30 분 동안 교반하고 LCMS로 확인했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 EA (50 mL)에서 용해시켰다. 용액을 염수로 세정했다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 10% EA)로 정제하여 42-5 (0.9 g, 78%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0494]

[0494] 건조 DMF (40 mL) 중 42-5 (2 g, 2.4 mmol)의 용액에 NaOBz (3.46 g, 24 mmol) 및 15-크라운-5 (4.5 mL)을 부가했다. 혼합물을 95 °C에서 72 시간 동안 교반했다. 그 다음 혼합물을 EA (100 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 15% EA)로 정제하여 42-6 (1.5 g, 75%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0495]

[0495] NH₃/MeOH (150 mL) 중 화합물 42-6 (1.35 g, 1.64 mmol)을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 42-7 (0.9 g, 90%)을 백색 고형물로서 얻었다.

ESI-MS: m/z 618.3 [M+H]⁺.

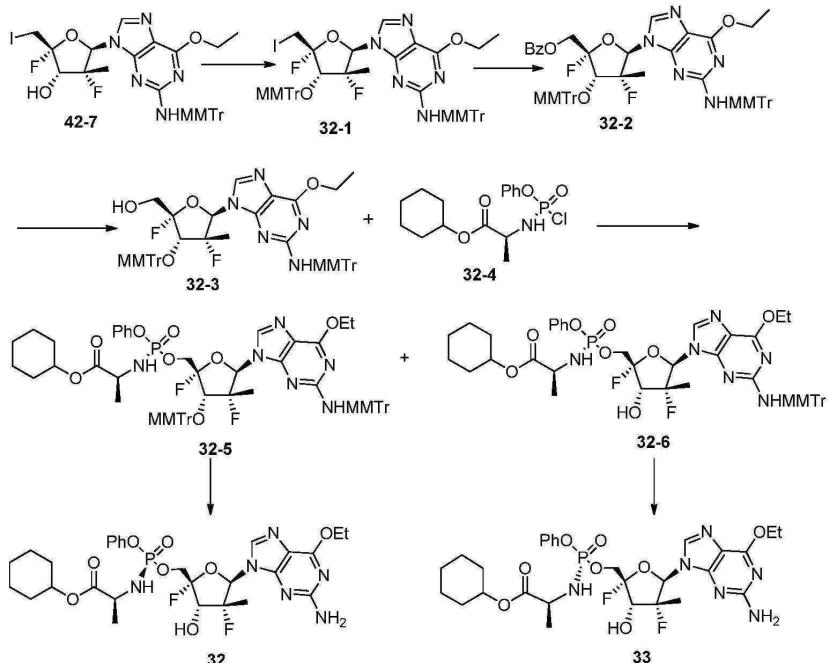
[0496] DCM (1.0 mL) 중 42-7 (99 mg, 0.16 mmol)의 용액에, 트리에틸아민 (92.7 μL, 0.64 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 0 내지 5 °C (얼음/물 배쓰)로 냉각하고, 새로 제조된 및 증류된 이소프로필 포스포로디클로리데이트 (36.6 μL, 0.2 mmol, Reddy *et al.* *J. Org. Chem.* 2011, 76 (10), 3782-3790의 절차에 따라 제조됨)을 혼합물에 부가했다. 혼합물을 0 내지 5 °C (얼음/ 수조)에서 15 분 동안 교반하고, 그 다음 N-메틸이미다졸 (26.3 μL, 0.32 mmol)의 부가했다. 그 다음 혼합물을 1 시간 동안 0 내지 5 °C에서 교반했다. TLC는 42-7의 부재를 보여주었다. EA (100 mL), 그 다음 물을 부가했다. 유기 층을 H₂O, 포화된 수성 NH₄Cl 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔여물을 얻고, 이것을 0 내지 10% iPrOH/ DCM를 갖는 실리카겔 상에서 정제하여 42-a 및 42-b (61.5 mg)의 혼합물을 얻었다.

[0497] 42-a 및 42-b (61.5mg, 0.085 mmol)의 혼합물을 무수 CH₃CN (0.5 mL)에서 용해시키고, 디옥산 (64 μL) 중 4N HCl을 0 내지 5 °C에서 (얼음/수조)에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반하고, 무수 EtOH (200 μL)을 부가했다. 용매를 실온에서 증발시키고 틀루엔으로 3 회 공-증발시켰다. 잔류물을 50% CH₃CN/H₂O에서 용해시키고, 아세토니트릴 및 물을 사용하는 역상 HPLC (C18) 상에서 정제하고, 그 다음 동결건조하여 화합물 42 (1.8 mg) 및 화합물 43 (14.5 mg)을 얻었다.

[0498] 화합물 42: ¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz) δ 8.0 (s, 1H), 6.69 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.9-5.6 (br s, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.68-4.52 (m, 3H), 1.49-1.3 (m, 12H); ¹⁹F NMR (CD₃OD-d₄) δ -122.8 (s), -160.06 (s); ³¹P NMR (CD₃OD-d₄) δ -7.97 (s). ESI-LCMS: m/z = 450.1 [M+H]⁺; 화합물 43: ¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz) δ 7.96 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.69 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.28-6.1 (br s, 1H), 4.81-4.5 (m, 4H), 1.45-1.39 (m, 12H); ³¹P NMR (CD₃OD-d₄) δ -5.84 (s). ESI-LCMS: m/z = 450.0 [M+H]⁺.

0499] 실시예 17

0500] 화합물 32 및 33



[0501]

[0502] DCM (3 mL) 중 42-7 (0.47 g, 0.65 mol)의 용액에 AgNO₃ (0.22 g, 1.29 mmol), 콜리딘 (0.15 g, 1.29 mmol) 및 MMTrCl (0.3 g, 0.974 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 여과하고, 필터를 포화 수성 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 저압에서

농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼으로 정제하여 **32-1** (0.55, 85%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0503] 건조 DMF (10 mL) 중 **32-1** (0.5 g, 0.5 mmol)의 용액에 NaOBz (0.72 g, 5 mmol) 및 15-크라운-5 (0.9 mL)을 부가했다. 혼합물을 95 °C에서 72 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EA로 희석하고, 물 및 염수로 세정했다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 10% EA)로 정제하여 **32-2** (0.3 g, 60%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0504] NH₃/MeOH (30 mL) 중 화합물 **32-2** (0.3 g, 0.3 mmol)을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20% EA)로 정제하여 **32-3** (145 mg, 56%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-LCMS: m/z 890.5 [M+H]⁺.

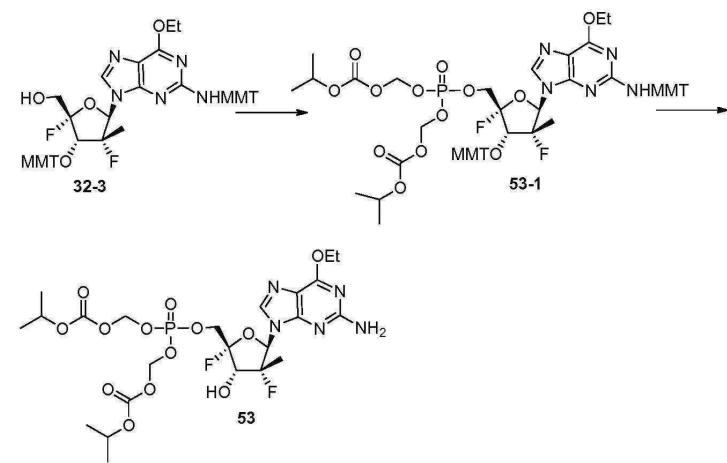
[0505] 무수 CH₃CN (2.0 mL) 중 **32-3** (161 mg, 0.16 mmol)의 교반된 용액에 N-메틸이미다졸 (118 μL, 2.87 mmol)을 0 내지 5 °C (얼음/물 배쓰)에서 그 다음 **32-4** (186 mg, 0.54 mmol, 2mL의 CH₃CN에서 용해됨)의 용액을 부가했다. 용액을 0 내지 5 °C에서 4 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EA로 희석하고, 물을 부가했다 (15 mL). 용액을 H₂O, 50 % 수성 시트르산 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔여물을 얻고, 이것을 0 내지 40% EA/헥산을 갖는 실리카겔 상에서 정제하여 **32-5** (82.6 mg)을 더 빠른 용출 이성질체로서 그리고 **32-6** (106 mg)을 더 느린 용출 이성질체로서 얻었다.

[0506] 화합물 **32-5** (82.6 mg, 0.07 mmol)을 무수 CH₃CN (0.5 mL)에서 용해시키고, 디옥산 (35 μL) 중 4N HCl을 0 내지 5 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 무수 EtOH (100 μL)을 부가했다. 용매를 실온에서 증발시키고 톨루엔으로 3 회 공-증발시켰다. 잔류물을 50% CH₃CN/H₂O에서 용해시키고, 아세토니트릴 및 물을 사용하는 역상 HPLC (C18) 상에서 정제하고, 그 다음 동결건조하여 화합물 **32** (19.4 mg)을 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz) δ 7.9 (s, 1H), 7.32–7.28 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.2–7.12 (m, 3H), 6.43 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.70–4.63 (m, 2H), 4.55–4.4 (m, 3H), 3.94–3.9 (m, 1H), 1.79–1.67 (m, 4H), 1.53–1.49 (m, 1H), 1.45–1.22 (m, 15H); ³¹P NMR (CD₃OD-d₄) δ 4.06 (s); ESI-LCMS: m/z = 655.2 [M+H]⁺, 653.15 [M-H]⁻.

[0507] 화합물 **32-6** (100 mg, 0.083 mmol)을 무수 CH₃CN (0.5 mL)에서 용해시키고, 디옥산 (50 μL) 중 4N HCl을 0 내지 5 °C에서 부가했다. 화합물 **32**를 얻는 절차에 따라, 화합물 **33** (31.8 mg)을 수득했다. ¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.33–7.29 (m, 2H), 7.24–7.14 (m, 3H), 6.41 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.70–4.60 (m, 2H), 4.54–4.49 (m, 2H), 4.44–4.39 (m, 1H), 3.92–3.89 (m, 1H), 1.77–1.66 (m, 4H), 1.54–1.24 (m, 16H); ³¹P NMR (CD₃OD-d₄) δ 3.91 (s); ESI-LCMS: m/z = 655.2 [M+H]⁺, 653.1 [M-H]⁻.

실시예 18

화합물 53



[0510]

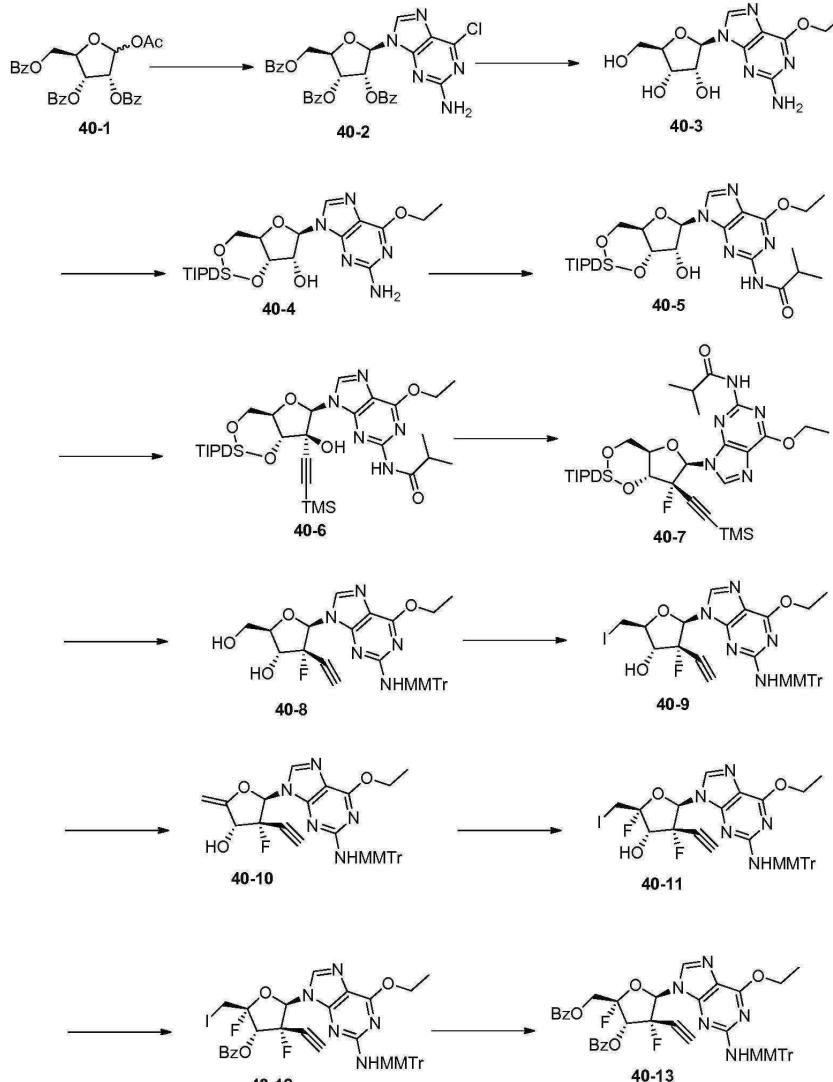
[0511] 화합물 **53-1** (70 mg, 58%)을, 화합물 51-2에 대해 기재된 방법에 따라 THF (2 mL) 중 DIPEA (87 μL), BopCl

(44 mg), 및 3-니트로-1,2,4-트리아졸 (29 mg)와 함께 **32-3** (90 mg; 0.1 mmol) 및 트리에틸암모늄 비스(이소프로필옥시카보닐옥시메틸)포스페이트 (0.2 mmol)로부터 제조했다. 정제를 헥산/EtOAc 용매계, 20-80% 구배로 수행했다.

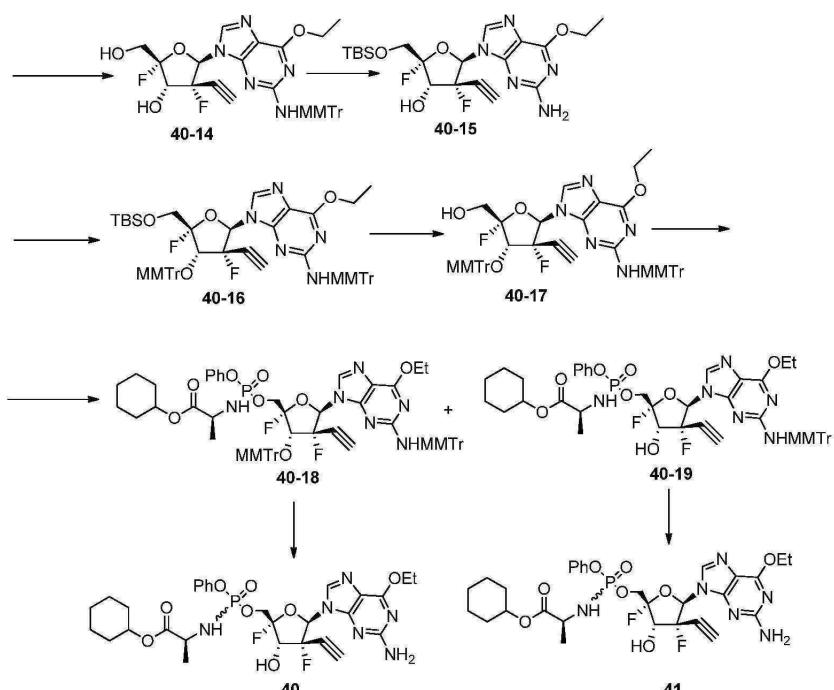
[0512] 화합물 **53** (25 mg, 64%)을, 화합물 **51**에 대해 기재된 방법에 따라, 아세토니트릴 (0.6 mL) 및 4 N HCl/디옥сан (50 μL) 중 **53-1** (70 mg)로부터 제조했다. MS: m/z = 658 [M+1]⁺.

실시예 19

화합물 **40** 및 **41**



[0515]



[0516]

[0517] DCE (300 mL) 중 전-실릴화된 6-Cl-구아닌 (HMDS 및 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 를 사용) (25.2 g, 150 mmol)의 혼합물에 **40-1** (50 g, 100 mmol) 및 TMSOTf (33.3 g, 150 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 70 °C에서 16 시간 동안 교반하고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 EA에서 재용해시키고, 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 2/1)로 정제하여 순수한 **40-2** (45 g, 73%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0518]

[0518] EtOH (73 mL) 중 **40-2** (45 g, 73.4 mmol)의 용액에 EtONa (EtOH 중 1N, 360 mL)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 그 다음 혼합물을 농축하여 잔여물을 얻고, 이것을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 순수한 **40-3** (19 g, 83%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0519]

[0519] 피리딘 (120 mL) 중 **40-3** (19 g, 61.1 mmol)의 용액에 TIPDSCl₂ (19.2 g, 61 mmol)을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 EA에서 재용해시키고, 포화 수성 NaHCO_3 로 세정했다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 순수한 **40-4** (22 g, 65%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0520]

[0520] DMF/피리딘 (5/1, 100 mL) 중 **40-4** (22 g, 39.8 mmol)의 용액에 TMSCl (12.9 g, 119 mmol)을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 이소부티릴 클로라이드 (5.4 g, 50 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 그 다음 NH_3OH 로 켄칭했다. 혼합물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 EA (200 mL)에서 용해시켰다. 용액을 포화 수성 NaHCO_3 로 세정하고, 그 다음 유기 층을 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 50/1)로 정제하여 순수한 **40-5** (15 g, 60%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0521]

[0521] DCM (100 mL) 중 **40-5** (15 g, 24.1 mmol)의 용액에 PDC (13.5 g, 26 mmol) 및 Ac_2O (9.8 g, 96 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 반응을 포화 수성 NaHCO_3 로 켄칭하고, 그 다음 EA로 추출했다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 무수 THF (100 mL)에서 용해시켰다. THF (200 mL) 중 TMSCCH (12 g, 112 mmol)의 용액에 $n\text{-BuLi}$ (2.5 N, 44 mL)을 -78 °C에서 부가했다. 혼합물을 -78 °C에서 15 분 동안 교반하고 0 °C 15 분 동안 교반했다. 혼합물을 THF 중 조 케톤의 용액으로 -78 °C에서 처리하고 -30 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응을 포화 수성 NH_4Cl 으로 켄칭하고, 그 다음 EA로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA= 10/1)로 정제하여 순수한 **40-6** (3.1 g, 18%)을 백색 고형물로서 얻었다.

- [0522] DCM (35 mL) 중 **40-6** (7 g, 7.5 mmol) 및 피리딘 (1.4 g, 17 mmol)의 용액에 DAST (5.6 g, 35 mmol)을 -78 °C에서 부가했다. 혼합물을 -78 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 반응을 포화 수성 NaHCO₃으로 켄칭하고, 그 다음 EA로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA= 10/1)로 정제하여 순수한 **40-7** (3.1 g, 18%)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0523] 포화 NH₃/MeOH (100 mL) 중 화합물 **40-7** (4.1 g, 5.7 mmol)을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 무수 DCM (300 mL)에서 재용해시키고, AgNO₃ (27.0 g, 160 mmol), 콜리딘 (22 mL) 및 MMTrCl (23.0 g, 75.9 mmol)으로 소량씩 N₂ 하에서 처리했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안을 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA = 10/1)로 정제하여 순수한 중간체를 얻었다. 중간체를 TBAF/THF (1N, 20 mL)의 용액에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM/MeOH = 50/1)로 정제하여 순수한 **40-8** (3.0 g, 86%)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0524] THF (50 mL) 중 **40-8** (3.0 g, 4.9 mmol)의 용액에 이미다졸 (840 mg, 12 mmol), PPh₃ (3.2 g, 12 mmol), 및 I₂ (2.4 g, 9.2 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안을 교반했다. 반응을 포화 수성 Na₂S₂O₃으로 켄칭하고, 그 다음 EA로 추출했다. 조합된 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA= 2/1)로 정제하여 조 **40-9** (4.2 g, >100%, TPPO 함유)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0525] 무수 THF (30 mL) 중 조 **40-9**의 용액에 DBU (2.7 g, 18 mmol)을 부가하고, 80 °C로 가열했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 LCMS로 확인했다. 혼합물을 물로 켄칭하고, EA로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고, 여과물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA= 2/1)로 정제하여 **40-10** (2.0 g, 69%)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0526] 무수 MeCN (15 mL) 중 **40-10** (2.0 g, 3.38 mmol)의 빙랭된 용액에 NIS (777 mg, 3.5 mmol) 및 NET₃ · 3HF (536 g, 3.3 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고 LCMS로 확인했다. 완료 후, 혼합물을 포화 Na₂SO₃ 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, EA로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 및 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA=10/1 내지 3/1)로 정제하여 **40-11** (2.1 g, 84.0%)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0527] 무수 DCM (100 mL) 중 조 **40-11** (2.1 g, 2.85 mmol)의 용액에 DMAP (490 mg, 4 mmol), 및 BzCl (580 mg, 4 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 밤새 교반하고 LCMS로 확인했다. 반응을 포화 NaHCO₃ 용액으로 세정했다. 유기 층을 키고 무수 Na₂SO₄상에서 건조시, 및 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 8/1 내지 3/1)로 정제하여 **40-12** (2.0 g, 83.4%)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0528] 무수 DMF (60 mL) 중 **40-12** (2.0 g, 2.4 mmol)의 용액에 NaOBz (3.3 g, 23.0 mmol) 및 15-크라운-5 (5.11 g, 23 mmol)을 부가했다. 혼합물을 110 °C에서 36 시간 동안 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고, 혼합물을 EA로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE/EA= 5/1 내지 3/1)로 정제하여 **40-13** (830 mg, 42.0%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 836.11 [M+H]⁺.
- [0529] 무수 n-부틸아민 (4 mL) 중 **40-13** (831mg, 1.0 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 N₂ 분위기 하에서 교반했다. 반응을 TLC로 모니터링했다. 용매를 진공에서 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (0% 내지 10%의 DCM 중 MeOH)로 정제하여 조 생성물을 얻었고, 이것을 실리카겔 칼럼을 사용하여 재정제하여 **40-14**를 밝은 핑크색 고형물 (563 mg)로서 얻었다.
- [0530] 무수 피리딘 (5 mL) 중 **40-14** (560 mg, 0.89 mmol)의 용액에 이미다졸 (78.6 mg, 1.16 mmol) 및 TBSCl (202 mg, 1.34 mmol)을 0 내지 5 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. 반응을 무수 EtOH (0.3 mL)의 부가로 켄칭했다. 용액을 감압 하에서 농축 건조하고, 톨루엔으로 3 회 공-증발시켰다. 잔류물을 EA (150 mL)에서 용해시키고, 물, 포화 NaHCO₃, 및 염수로 세정했다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (헥산 중 0-20% EA)로 정제하여 **40-15** (303 mg)을 백색

고형물로서 얻었다.

[0531] 무수 DCM (4 mL) 중 **40-15** (303 mg, 0.41 mmol), AgNO₃ (208 mg, 1.23 mmol) 및 콜리딘 (0.55 mL, 4.51 mmol)의 용액에 MMTrCl (378 mg, 1.3 mmol)을 N₂ 하에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 N₂ 하에서 교반하고 TLC로 모니터링했다. 혼합물을 미리 충전된 셀라이트 필터를 통해 여과하고, 여과물을 물, 50% 수성 시트르산, 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (0% 내지 30% 중 헥산 중 EA)로 정제하여 **40-16** (374 mg, 90%)을 얻었다.

[0532] 무수 THF (4 mL) 중 **40-16** (374 mg, 0.37 mmol)의 용액에 TBAF (0.74 mL, 0.74 mmol)의 1.0 M 용액을 0 내지 5 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실리카겔로 켄칭하고, 여과했다. 용매를 증발시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 실리카겔 칼럼 (0% 내지 50% 중 헥산 중 EA)로 정제하여 **40-17** (265 mg).

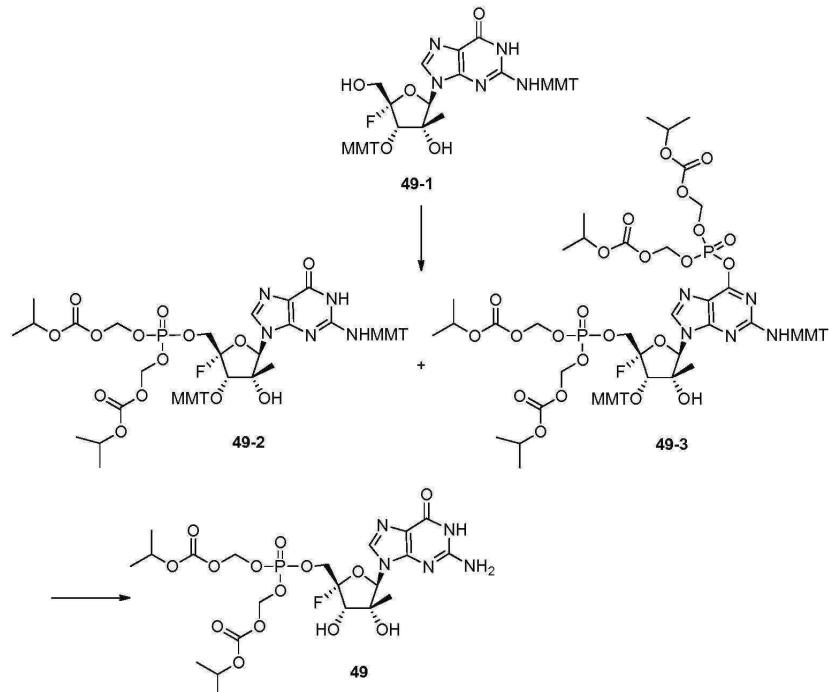
[0533] 무수 CH₃CN (2.5 mL) 중 **40-17** (187.5 mg, 0.16 mmol)의 교반된 용액에 N-메틸이미다졸 (136 μL, 1.66 mmol)을 0-5 °C (얼음/물 배쓰)에서 그 다음 폐닐 (사이클로헥사녹시-L-알라니닐) 포스포로클로리데이트 (214 mg, 0.62 mmol, 0.5 mL의 CH₃CN에서 용해됨)의 용액을 부가했다. 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 그 다음 EA로 회석하고 그 다음 물 (15 mL)을 부가했다. 용액을 H₂O, 50% 수성 시트르산 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔여물을 얻고, 이것을 0 내지 40% EA/헥산을 갖는 실리카겔 상에서 정제하여 **40-18** (108 mg)의(단일 이성질체)을 얻었다. 후자 분획의 용출로 **40-19** (120 mg)의(단일 이성질체)을 유리질 고형물로서 얻었다.

[0534] 화합물 **40-18** (108mg, 0.089 mmol)을 무수 CH₃CN (0.5 mL)에서 용해시키고, 디옥산 (67 μL) 중 4N HCl을 0 내지 5 °C에서 (얼음/수조)에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반하고, 무수 EtOH (200 μL)을 부가했다. 용매를 실온에서 증발시키고 틀루엔으로 3 회 공-증발시켰다. 잔류물을 50% CH₃CN/H₂O에서 용해시키고, 아세토니트릴 및 물을 사용하는 역상 HPLC (C18) 상에서 정제하고, 그 다음 동결건조하여 화합물 **40** (26.6 mg)을 백색 품으로서 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 6.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 25.2 Hz, 1H), 4.75-4.42 (m, 6H), 3.92 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.76-1.51 (m, 5H), 1.45-1.25 (m, 12H); ³¹P NMR (CD₃OD-d₄) δ 4.04 (s); ESI-LCMS: m/z = 665.2 [M+H]⁺.

[0535] 화합물 **41** (44.4 mg, 단일 이성질체)을, **40-19**를 사용하여 화합물 **40**에 대해 기재된 절차에 따라 수득했다. ¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.68-4.60 (m, 2H), 4.54-4.39 (m, 3H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.75-1.5 (m, 5H), 1.48-1.23 (m, 12H); ¹⁹F NMR (CD₃OD-d₄) δ -122.95 (s), -155.84-155.99 (m); ³¹P NMR (CD₃OD-d₄) δ 3.94 (s); ESI-LCMS: m/z = 665.15 [M+H]⁺.

[0536] 실시예 20

[0537]

화합물 49

[0538]

[0539]

THF 중 트리에틸암모늄 비스(이소프로필옥시카보닐옥시메틸)포스페이트 (0.33 mmol, 110 mg의 비스(POC)포스페이트 및 46 μ L의 Et_3N 로부터 제조됨)의 용액에 49-1 (91 mg, 0.11 mmol)을 부가했다. 혼합물을 증발시키고 피리딘 그 다음 톨루엔과 함께 공-증발시켜 무수로 만들었다. 잔류물을 무수 THF (1.5 mL)에서 용해시키고 빙욕에서 냉각했다. 디이소프로필에틸 아민 (0.19 mL, 10 당량)을 부가하고, 그 다음 BOP-Cl (0.14 g, 5 당량), 및 3-나트로-1,2,4-트리아졸 (63 mg, 5 당량)을 부가했다. 혼합물을 0 °C에서 90 분 동안 교반하고, EtOAc (30 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 , 염수로 세정하고, 건조했다 (Na_2SO_4). 잔류물을 CH_2Cl_2 /i-PrOH 용매계 (2-10% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 49-2 (13 mg, 10%) 및 49-3 (95 mg, 58%)을 얻었다.

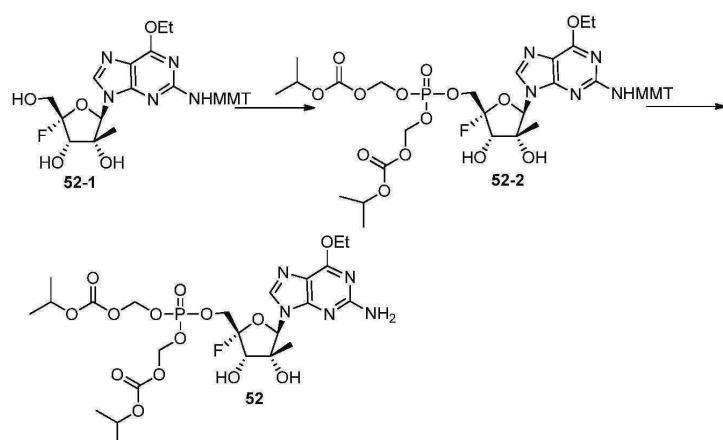
[0540]

80% 수성 HCOOH (3 mL) 중 49-2 및 49-3 (13 mg 및 95 mg, 각각)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 그 다음 증발시키고 톨루엔과 함께 공-증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 /MeOH (4-10% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 화합물 49를 (42 mg, 94%) 수율로 얻었다. MS: $m/z=628$ [$\text{M}+1$]⁺.

[0541]

실시예 21

[0542]

화합물 52

[0543]

[0544]

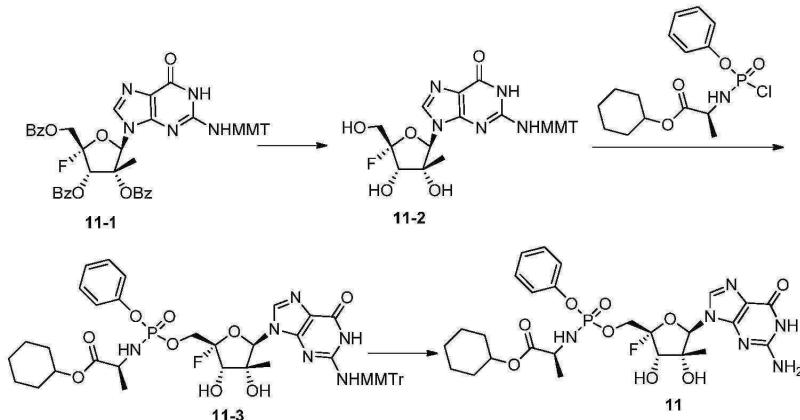
화합물 52-2 (158 mg, 50%)을, THF (4 mL) 중 DIPEA (0.18 mL), BopCl (178 mg), 및 3-나트로-1,2,4-트리아졸 (80 mg)와 함께 52-1 (0.21 g; 0.35 mmol) 및 트리에틸암모늄 비스(이소프로필옥시카보닐옥시메틸)포스페이트

(0.54 mmol)로부터 제조했다.

[0545] 아세토니트릴 (1 mL) 및 HCl (4 N/디옥산; 85 μ L) 중 52-2 (158 mg)의 용액을 실온에서 30 분 동안 교반했다. 반응을 MeOH로 켄칭하고 농축했다. 잔류물을 CH_2Cl_2 / i-PrOH (3-10% 구배)를 갖는 실리카겔 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 화합물 52 (85 mg, 76%)을 얻었다. MS: m/z = 656 [M+1]⁺.

실시예 22

화합물 11



[0548]

[0549] 11-1 (170 mg, 0.19 mmol) 및 메탄올성 암모니아 (7 N; 3 mL)의 혼합물을 실온에서 8 시간 동안 교반하고, 농축하고 CH_2Cl_2 /MeOH (4-11% 구배)를 갖는 실리카겔 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 11-2 (100 mg, 90%)를 얻었다.

[0550]

화합물 11-2를 피리딘, 그 다음 톨루엔과 함께 공-증발시켜서 무수가 되도록 했다. 아세토니트릴 (1 mL) 중 11-2 (24 mg, 0.04 mmol), 및 N-메틸이미다졸 (17 μ L, 5 당량)의 용액에 6 시간 간격으로 2 번에 걸쳐 포스포로 클로리데이트 (50 mg, 3.5 당량)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 일 동안 교반하고 증발했다. CH_2Cl_2 /MeOH (4-12% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 11-3 (10 mg, 28%)을 얻었다.

[0551]

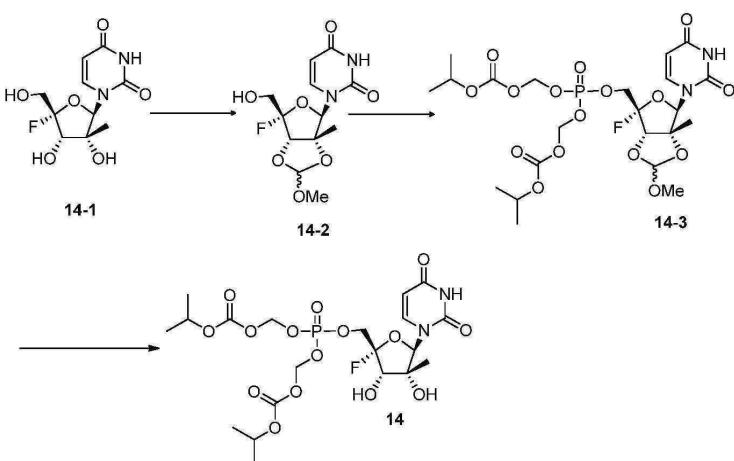
80% 포름산 중 11-3 (9 mg, 0.01 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발시키고 CH_2Cl_2 /MeOH (5-15% 구배)를 갖는 실리카 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 화합물 11 (3 mg, 50%)을 얻었다. MS: m/z = 624 [M-1]⁻.

[0552]

실시예 23

[0553]

화합물 14



[0554]

[0555] 디옥산 (30 mL) 중 14-1 (1.2 g, 4.3 mmol), PTSA 1수화물 (0.82 g, 1 당량), 및 트리메틸 오르토포르메이트 (14 mL, 30 당량)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 반응을 7 N NH_3 /MeOH으로 중화하고 백색 고형물 여과로

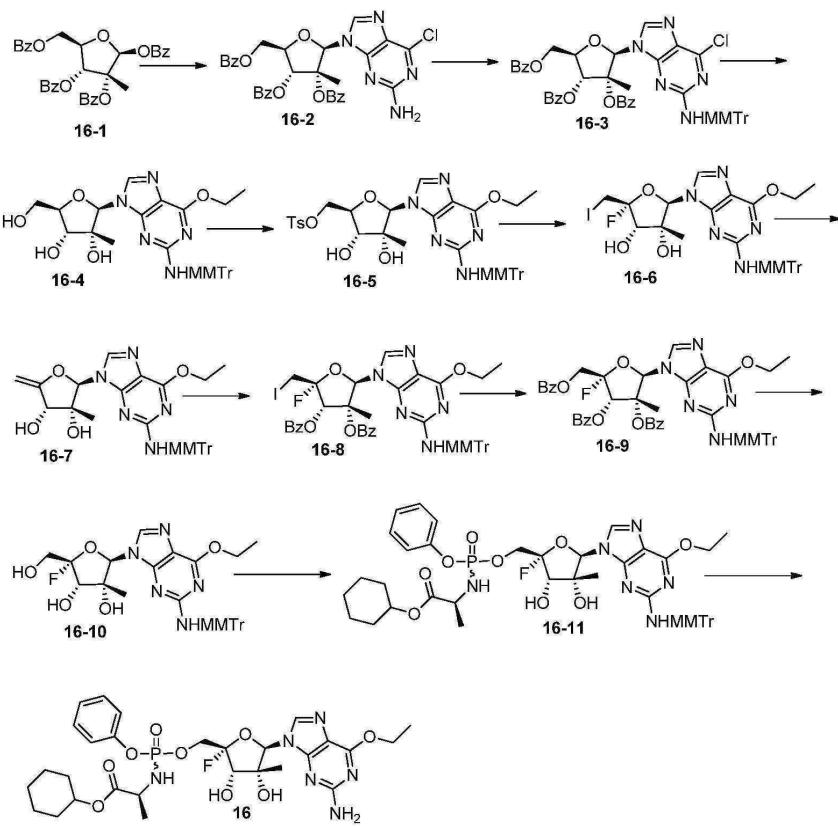
제거했다. 잔류물을 THF (10 mL)에서 용해시키고 80% 수성 AcOH (5 mL)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 45 분 동안 유지하고 그 다음 증발했다. 잔류물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4-10% 구배)를 갖는 실리카겔 (25 g 칼럼) 상에서 정제하여 **14-2** (1.18 g, 87%)을 얻었다.

[0556] 화합물 **14-3** (137 mg, 75%)을, THF (3 mL) 중 DIPEA (0.2 mL), BopCl (147 mg), 및 3-니트로-1,2,4-트리아졸 (66 mg)와 함께 **14-2** (93 mg, 0.29 mmol) 및 트리에틸암모늄 비스(이소프로필옥시카보닐옥시메틸)포스페이트 (0.44 mmol)로부터 제조했다. 정제를 CH_2Cl_2 / i-PrOH 용매계 (3-10% 구배)로 수행했다.

[0557] 80% 수성 HCOOH 중 **14-3** (137 mg)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 농축했다. 잔류물을 툴루엔 및 그 다음 소량의 Et₃N (2 액적)을 함유하는 MeOH과 함께 공-증발시켰다. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4-10% 구배)를 갖는 실리카 (25 g 칼럼) 상에서 정제하여 화합물 **14** (100 mg, 77%)을 얻었다. MS: m/z = 1175 [2M-1]⁻.

실시예 24

화합물 16



[0560]

[0561] 화합물 **16-1** (50 g, 86.0 mmol) 및 6-C1-구아닌 (16.1 g, 98.2 mmol)을 무수 툴루엔으로 3 회 공-증발시켰다. MeCN (200 mL) 중 **10-1**의 용액에 DBU (39.5 g, 258.0 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고, 그 다음 TMSOTf (95.5 g, 430.0 mmol)을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 70 °C로 가열하고, 밤새 교반했다. 용액을 실온(R.T.)으로 냉각하고, EA (100 mL)로 희석했다. 용액을 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 (10% 내지 40%의 PE 중 EA)로 정제하여 **16-2** (48.0 g, 수율: 88.7%)을 황색 품으로서 얻었다. ESI-MS: m/z 628 [M+H]⁺.

[0562] 무수 DCM (200 mL) 중 **16-2** (48.0 g, 76.4 mol), AgNO₃ (50.0 g, 294.1 mmol) 및 콜리딘 (40 mL)의 용액에 MMTrCl (46.0 g, 149.2 mmol)을 소량씩 N₂ 하에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 N₂ 하에서 교반했다. 반응을 TLC로 모니터링했다. 혼합물을 여과하고, 필터를 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (5% 내지 50%의 PE 중 EA)로 정제

하여 조 **16-3** (68 g, 98%)을 얻었다. ESI-MS: m/z 900.1 [M+H]⁺.

[0563] 나트륨 (8.7 g, 378.0 mmol)을 건조 EtOH (100 mL)에서 0 °C에서 용해시키고, 서서히 실온으로 따뜻하게 했다. 화합물 **16-3** (68.0 g, 75.6 mmol)을 새로 제조된 NaOEt 용액으로 처리하고, 밤새 실온에서 교반했다. 반응을 TLC로 모니터링하고, 혼합물을 저압에서 농축했다. 혼합물을 H₂O (100 mL)로 희석하고, EA (3 x 100 mL)로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 내지 5%의 DCM 중 MeOH)로 정제하여 **16-4** (34.0 g, 75.2%)을 황색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 598 [M+H]⁺.

[0564] 화합물 **16-4** (32.0 g, 53.5 mmol)을 무수 피리딘으로 3 회 공-증발시켰다. 무수 피리딘 (100 mL) 중 **16-4**의 빙랭된 용액에 피리딘 (50 mL) 중 TsCl (11.2 g, 58.9 mmol)을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 18 시간 동안 0 °C에서 교반했다. 반응을 LCMS로 확인했다 (약 70%는 원하는 생성물이었다). 반응을 H₂O으로 켄칭하고, 용액을 저압에서 농축했다. 잔류물을 EA (100 mL)에서 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 내지 5%의 DCM 중 MeOH)로 정제하여 조 **16-5** (25.0 g, 62.2%)을 황색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 752 [M+H]⁺.

[0565] 아세톤 (150 mL) 중 **16-5** (23.0 g, 30.6 mmol)의 용액에 NaI (45.9 g, 306.0 mmol) 및 TBAI (2.0 g)을 부가하고, 밤새 환류시켰다. 반응을 LCMS로 모니터링했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 EA (100 mL)에서 용해시키고, 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 유기 용액을 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH=100:1 내지 20:1)로 정제하여 조 생성물을 얻었다. 건조 THF (200 mL) 중 조 생성물의 용액에 DBU (14.0 g, 91.8 mmol)을 부가하고, 60 °C로 가열했다. 혼합물을 밤새 교반하고, LCMS로 확인했다. 반응을 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고, 용액을 EA (100 mL)로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 내지 5%의 DCM 중 MeOH)로 정제하여 **16-6** (12.0 g, 67.4%)을 황색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 580 [M+H]⁺.

[0566] 건조 MeCN (100mL) 중 **16-6** (8.0 g, 13.8 mmol)의 빙랭된 용액에 NIS (3.9 g, 17.2 mmol) 및 TEA · 3HF (3.3 g, 20.7 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고 LCMS로 확인했다. 반응이 완료된 후, 반응을 포화 Na₂SO₃ 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭했다. 용액을 EA로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 및 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (10% 내지 50%의 PE 중 EA)로 정제하여 **16-7** (7.2 g, 72.0%)을 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 726 [M+H]⁺.

[0567] 건조 DCM (100 mL) 중 조 **16-7** (7.2 g, 9.9 mmol)의 용액에 DMAP (3.6 g, 29.8 mmol), 및 BzCl (2.8 g, 19.8 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 밤새 교반하고, LCMS로 확인했다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (10% 내지 30%의 PE 중 EA)로 정제하여 **16-8** (8.0 g, 86.4%)을 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 934 [M+H]⁺.

[0568] 건조 DMF (100 mL) 중 **16-8** (7.5 g, 8.0 mmol)의 용액에 NaOBz (11.5 g, 80.0 mmol) 및 15-크라운-5 (15.6 mL)을 부가했다. 혼합물을 36 시간 동안 교반했다. 90 °C에서 교반했다. 혼합물을 H₂O (100 mL)로 희석하고, EA (3x150 mL)로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (10% 내지 30%의 PE 중 EA)로 정제하여 조 **16-9** (6.0 g, 80.0%)을 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 928 [M+H]⁺.

[0569] 화합물 **16-9** (4.0 g, 4.3 mmol)을 무수 톨루엔으로 3 회 공-증발시키고, NH₃/MeOH (50 mL, 4N)으로 실온에서 처리했다. 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 LCMS로 모니터링하고, 혼합물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (30% 내지 50%의 PE 중 EA)로 정제하여 **16-10** (1.9 g, 71.7%)을 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 616 [M+H]⁺.

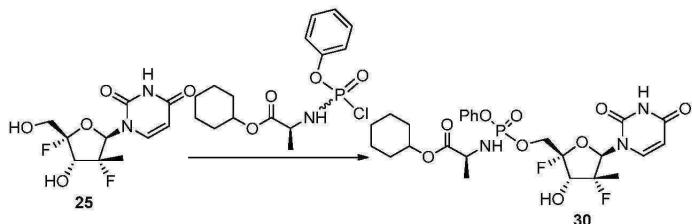
[0570] 화합물 **16-10** (300.0 mg, 0.49 mmol)을 무수 톨루엔으로 3 회 공-증발시키고, MeCN (2 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 MeCN (1 mL)NMI (120.5 mg, 1.47 mmol) 및 포스포로클로리데이트 시약 (338.1 mg, 0.98 mmol)으로 0 °C

에서 처리했다. 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 LCMS로 모니터링했다. 혼합물을 10% NaHCO₃ 용액으로 희석하고, EA로 추출했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (30% 내지 50%의 PE 중 EA)로 정제하여 **16-11** (240 mg, 53.3%)을 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 925 [M+H]⁺.

[0571] 화합물 **16-11** (240.0 mg, 0.26 mmol)을 80% AcOH (10 mL)으로 처리하고, 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 LCMS로 모니터링했다. 혼합물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 내지 3%의 DCM 중 MeOH)로 정제하여 화합물 **16** (87.6 mg, 51.7%)을 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 653 [M+H]⁺.

실시예 25

화합물 30

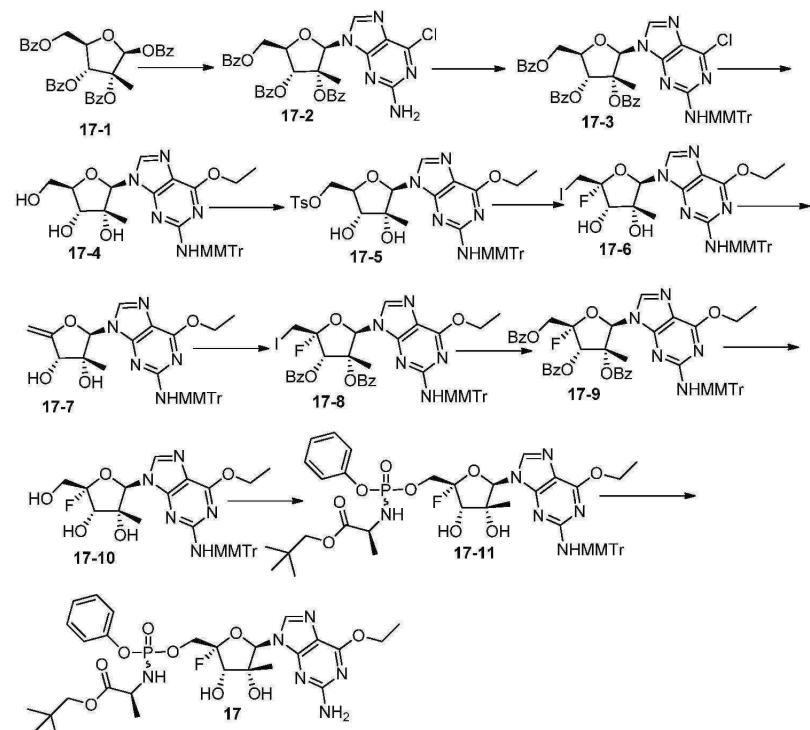


[0574]

[0575] 무수 THF (2.0 mL) 중 화합물 **25** (60 mg, 0.22 mmol)의 교반된 용액에 N-메틸이미다졸 (0.142 mL, 1.73 mmol) 0 °C에서 (드라이아이스/아세톤 배쓰) 그 다음 페닐 (사이클로헥사노시-L-알라니닐) 포스포로클로리데이트 (235 mg, 0.68 mmol, THF (2 mL)에서 용해됨)의 용액을 부가했다. 수득한 용액을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 온도는 추가 1 시간에 걸쳐 10 °C까지 상승되었다. 반응을 10 °C에서 3 시간 동안 정지했다. 혼합물을 0 내지 5 °C로 냉각하고, EA로 희석하고, 물 (5 mL)을 부가했다. 용액을 H₂O 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔여물을 얻었고, 이것을 25% CH₃CN/H₂O에서 용해시켰다. 화합물을 아세토니트릴 및 물을 사용하는 역상 HPLC (C18) 상에서 정제하고, 그 다음 동결건조하여 백색 품을 얻었다. 생성물을 EtOAc에서 재용해시키고, 50 % 수성 시트르산 용액으로 세정하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하고, 동결건조하여 화합물 **30** (6.3 mg)의 2 개의 이성질체 (*R*_p/*S*_p)를 얻었다. MS: m/z 586.05 [M-H]⁻.

실시예 26

[0577]

화합물 17

[0578]

[0579]

화합물 17-1 (50 g, 86.0 mmol) 및 6-Cl-구아닌 (16.1 g, 98.2 mmol)을 무수 틀루엔으로 3 회 공-증발시켰다. MeCN (200 mL) 중 17-1 (50 g, 86.0 mmol) 및 6-Cl-구아닌 (16.1 g, 98.2 mmol)의 용액에 DBU (39.5 g, 258.0 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고, TMSOTf (95.5 g, 430.0 mmol)을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을, 맑은 용액이 관찰될 때까지 0 °C에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 70 °C로 가열하고, 밤새 교반했다. 용액을 실온(R.T.)으로 냉각하고, EA (100 mL)로 희석했다. 용액을 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔상 칼럼 (10% 내지 40%의 PE 중 EA)로 정제하여 17-2 (48.0 g, 88.7%)을 황색 품으로서 얻었다. ESI-MS: m/z 628 [M+H]⁺.

[0580]

무수 DCM (200 mL) 중 17-2 (48.0 g, 76.4 mol), AgNO₃ (50.0 g, 294.1 mmol) 및 콜리딘 (40 mL)의 용액에 MMTrCl (46.0 g, 149.2 mmol)을 소량씩 N₂ 하에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 N₂ 하에서 교반했다. 반응의 완료를 TLC로 측정했다. 여과 후, 여과물을 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (5% 내지 50%의 PE 중 EA)로 정제하여 조 17-3 (68 g, 98%)을 얻었다. ESI-MS: m/z 900.1 [M+H]⁺.

[0581]

나트륨 (8.7 g, 378.0 mmol)을 건조 EtOH (100 mL)에서 0 °C에서 용해시키고, 서서히 실온으로 따뜻하게 했다. 화합물 17-3 (68.0 g, 75.6 mmol)을 새로 제조된 NaOEt 용액으로 처리하고, 밤새 실온에서 교반했다. 반응의 완료를 TLC 및 LCMS로 측정했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, H₂O (100 mL)로 희석하고, EA (3 x 100 mL)로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 내지 5%의 DCM 중 MeOH)로 정제하여 17-4 (34.0 g, 75.2%)을 황색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 598 [M+H]⁺.

[0582]

화합물 17-4 (32.0 g, 53.5 mmol)을 무수 피리딘으로 3 회 공-증발시켰다. 무수 피리딘 (100 mL) 중 17-4 (32.0 g, 53.5 mmol)의 냉랭된 용액에 피리딘 (50 mL) 중 TsCl (11.2 g, 58.9 mmol)의 용액 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 18 시간 동안 0 °C에서 교반했다. 반응을 LCMS로 모니터링하고, H₂O으로 켄칭했다. 용액을 저압에서 농축하고, 잔류물을 EA (100 mL)에서 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 내지 5%의 DCM 중

MeOH)로 정제하여 조 **17-5** (25.0 g, 62.2%)을 황색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 752 [M+H]⁺.

[0583] 아세톤 (150 mL) 중 **17-5** (23.0 g, 30.6 mmol)의 용액에 NaI (45.9 g, 306.0 mmol) 및 TBAI (2.0 g)을 부가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응의 완료를 LCMS로 측정했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 EA (100 mL)에서 용해시켰다. 용액을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 유기 용액을 저압에서 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH=100:1 내지 20:1)로 정제하여 조 생성물을 얻었다. 건조 THF (200 mL) 중 조 생성물의 용액에 DBU (14.0 g, 91.8 mmol)을 부가하고, 혼합물을 60 °C로 가열하고, 밤새 교반했다. 반응을 LCMS로 모니터링했다. 반응을 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, 용액을 EA (100 mL)로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 내지 5%의 DCM 중 MeOH)로 정제하여 **17-6** (12.0 g, 67.4%)을 황색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 580 [M+H]⁺.

[0584] 무수 MeCN (100mL) 중 **17-6** (8.0 g, 13.8 mmol)의 빙랭된 용액에 NIS (3.9 g, 17.2 mmol) 및 TEA · 3HF (3.3 g, 20.7 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 반응을 LCMS로 확인했다. 반응이 완료된 후, 반응을 포화 Na₂SO₃ 용액 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭했다. 용액을 EA (3 x 100 mL)로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 및 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (10% 내지 50%의 PE 중 EA)로 정제하여 **17-7** (7.2 g, 72.0%)을 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 726 [M+H]⁺.

[0585] 건조 DCM (100 mL) 중 **17-7** (7.2 g, 9.9 mmol)의 용액에 DMAP (3.6 g, 29.8 mmol), 및 BzCl (2.8 g, 19.8 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 밤새 교반하고, LCMS로 확인했다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (10% 내지 30%의 PE 중 EA)로 정제하여 **17-8** (8.0 g, 86.4%)을 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 934 [M+H]⁺.

[0586] 건조 DMF (100 mL) 중 **17-8** (7.5 g, 8.0 mmol)의 용액에 NaOBz (11.5 g, 80.0 mmol) 및 15-크라운-5 (15.6 mL)을 부가했다. 혼합물을 36 시간 동안 교반했다 90 °C에서 교반했다. 혼합물을 H₂O (100 mL)로 회석하고, EA (3 x 150 mL)로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (10% 내지 30%의 PE 중 EA)로 정제하여 조 **17-9** (6.0 g, 80.0%)을 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 928 [M+H]⁺.

[0587] 화합물 **17-9** (4.0 g, 4.3 mmol)을 무수 틀루엔으로 3 회 공-증발시키고, NH₃/MeOH (50 mL, 4N)으로 실온에서 처리했다. 혼합물을 18 시간 동안 교반했다 실온에서 반응의 완료를 LCMS로 측정했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (30% 내지 50%의 PE 중 EA)로 정제하여 생성물 **17-10** (1.9 g, 71.7%)을 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 616 [M+H]⁺.

[0588] 화합물 **17-10** (300.0 mg, 0.49 mmol)을 무수 틀루엔으로 3 회 공-증발시키고, MeCN (2 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 MeCN (1 mL) 중 NMI (120.5 mg, 1.47 mmol) 및 포스포로글로리테이트 시약 (326.3 mg, 0.98 mmol)으로 0 °C에서 처리했다. 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반하고, LCMS로 모니터링했다. 혼합물을 10% NaHCO₃ 용액으로 회석하고, EA (3 x 30 mL)로 추출했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (30% 내지 50%의 PE 중 EA)로 정제하여 **17-11** (210 mg, 47.5%)을 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 913.0 [M+H]⁺.

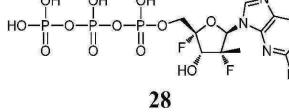
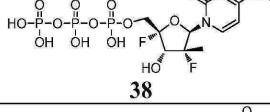
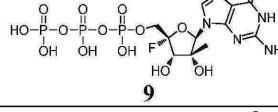
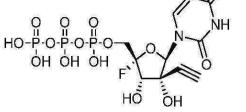
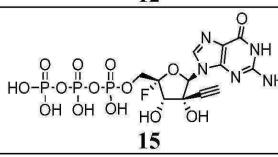
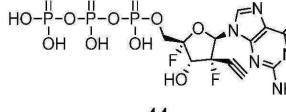
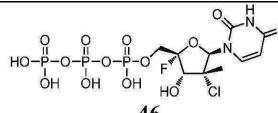
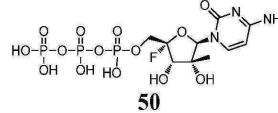
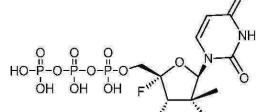
[0589] 화합물 **17-11** (210 mg, 0.26 mmol)을 AcOH (15 mL)의 80%로 처리하고, 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응의 완료를 LCMS로 측정했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 내지 3%의 DCM 중 MeOH)로 정제하여 화합물 **17** (71.8 mg, 48.7%)을 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 641.3 [M+H]⁺.

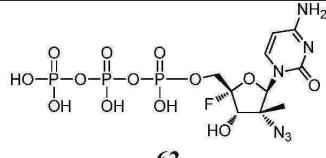
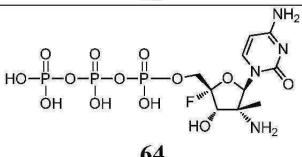
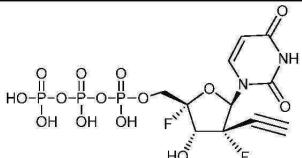
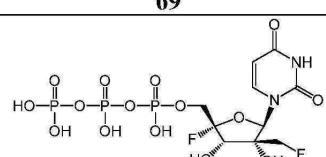
실시예 27

화합물 9, 12, 15, 26, 28, 38, 44, 46, 50, 63, 64, 69 및 76

화합물 9, 12, 15, 26, 28, 38, 44, 46, 50, 63, 64, 69 및 76을, 화합물 6을 제조하는 방법과 유사한 방식으

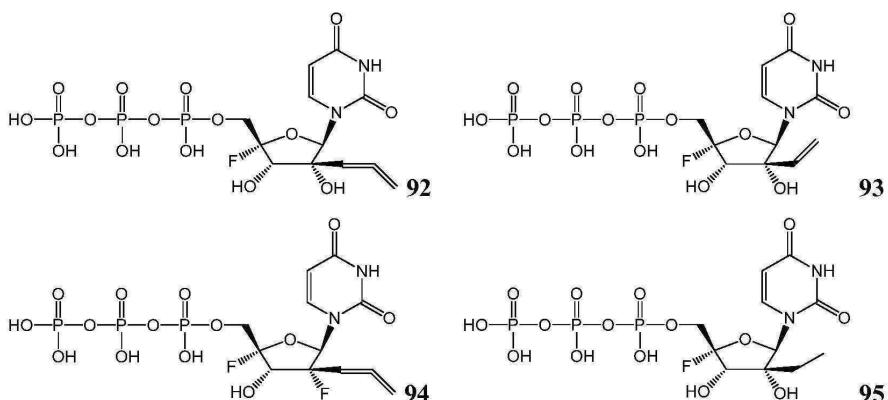
로 제조했다. POCl_3 의 부가 후, 혼합물을 실온에서 20~40 분 동안 유지했다. 반응을 LCMS로 조절하고 상응하는 뉴클레오사이드 5'-일인산의 외관으로 모니터링했다. 반응의 완료 후, 파이로포스페이트 (150 mg)의 테트라부틸 암모늄 염, 그 다음 DMF (0.5 mL)을 부가하여 균질 용액을 얻었다. 주위 온도에서 1.5 시간 후, 반응을 물 (10 mL)로 희석했다. 삼인산 (75~80% B에서 용출됨)을 화합물 6에 대해 기재된 바와 같이 수득했다.

구조	MS [M-1] ⁻	³¹ P NMR		
		P(α)	P(β)	P(γ)
	556.2	-10.92 -11.03(d)	- 23.18(t)	-11.86 -11.98(d)
	516.1	-7.49 -7.61(d)	- 22.42(t)	-12.17 -12.30(d)
	554.0	-10.94 -11.06(d)	- 23.25(t)	-11.85 -11.97(d)
	525.2	-8.53(bs)	-22.61 (bs)	-12.17 -12.29(d)
	564.4	-11.05 (bs)	-23.25 (bs)	-11.96 -12.08(d)
	566.0	-10.92 -11.04(d)	- 23.18(t)	-11.93 -1(d)
	533.3	-10.89 -11.01(d)	- 23.31(t)	-12.49 -1(d)
	513.8	-8.66(bs)	- 22.80(t)	-12.17 -12.29(d)
	517.7	-13.73 -13.60(d)	- 25.98(t)	-15.18 -15.06(d)

구조	MS [M-1] ⁻	³¹ P NMR		
		P(α)	P(β)	P(γ)
	539.5	-7.42 (br.s)	- 22.57(t)	-12.23 -12.34(d)
	513.1	-6.36 -6.49(d)	- 22.49(t)	-12.20 -12.33(d)
	526.8	-10.96 -11.08(d)	- 23.33(t)	-12.41 -12.53(d)
	533.4	-10.78 (br.s)	- 23.22(t)	-12.24 -12.36(d)

[0594]

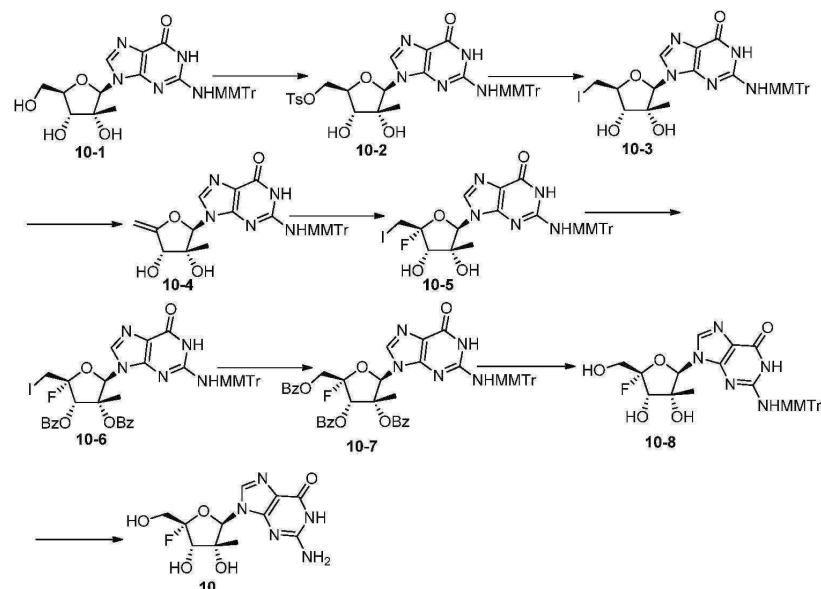
[0595] 하기 화합물은 실시예 27에서 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 또한 제조될 수 있다:



[0596]

[0597] 실시예 28

[0598]

화합물 10

[0599]

[0600] 화합물 10-1 (5 g, 8.79 mmol)을 무수 피리딘과 함께 공-증발시켰다. 무수 피리딘 (15 mL) 중 10-1의 빙랭된 용액에 TsCl (3.43 g, 17.58 mmol)을 부가하고, 1 시간 동안 0 °C에서 교반했다. 반응을 LCMS 및 TLC로 확인했다. 반응을 H₂O으로 켄칭하고, EA로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 화합물 10-2 (6.35 g, 100%)을 다음 단계에서 직접적으로 사용했다.

[0601]

아세톤 (300 mL) 중 10-2 (31.77g, 43.94 mmol)의 용액에 NaI (65.86 g, 439.4 mmol)을 부가하고, 밤새 가열 환류했다. 반응을 LCMS로 확인했다. 반응을 포화 Na₂S₂O₃ 용액으로 켄칭하고, EA로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 내지 6%의 DCM 중 MeOH)로 정제하여 10-3 (11.5g, 38%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0602]

건조 THF (120 mL) 중 10-3 (11.5 g, 16.94 mmol)의 용액에 DBU (12.87 g, 84.68 mmol)을 부가하고, 60 °C로 가열했다. 반응을 밤새 교반하고 LCMS로 확인했다. 반응을 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, EA로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (1% 내지 5%의 DCM 중 MeOH)로 정제하여 10-4 (5.5 g, 54%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0603]

건조 DCM (20mL) 중 10-4 (500 mg, 0.90 mmol)의 빙랭된 용액에 AgF (618 mg, 4.9 mmol) 및 건조 DCM (20 mL) I₂ (500 mg, 1.97 mmol)의 용액을 부가했다. 반응을 3 시간 동안 교반하고, LCMS로 확인했다. 반응을 포화 Na₂S₂O₃ 용액 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, 혼합물을 DCM로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 으로 건조하고, 및 저압에서 증발시켜 조 10-5 (420 mg, 66%)을 얻었다.

[0604]

건조 DCM (8 mL) 중 조 10-5 (250 mg, 0.36 mmol)의 용액에 DCM (2 mL)의 용액 중 DMAP (0.28 g, 2.33 mmol), TEA (145 mg, 1.44mmol) 및 BzCl (230 mg, 1.62 mmol)을 부가했다. 반응을 밤새 교반하고, LCMS로 확인했다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 조 10-6 (150 mg, 46%)을 얻었다.

[0605]

건조 HMPA (20 mL) 중 조 10-6 (650 mg, 0.72 mmol)의 용액에 NaOBz (1.03 g, 7.2 mmol) 및 15-크라운-5 (1.59 g, 7.2 mmol)을 부가했다. 반응을 2 일 동안 60 °C에서 교반했다. 혼합물을 H₂O로 희석하고, EA로 추출했다. 유기 층을 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 분취-TLC로 정제하여 10-7 (210 mg, 32.4%)을 얻었다. ESI-MS: m/z: 900.4 [M+H]⁺.

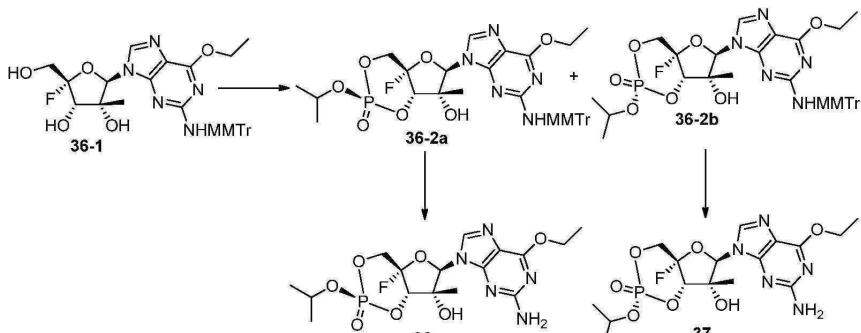
[0606]

10-7 (25 mg) 및 BuNH₂ (0.8 mL)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 혼합물을 증발시키고 CH₂Cl₂/MeOH (4-15% 구배)를 갖는 실리카겔 (10 g 칼럼) 상에서 정제하여 10-8 (15 mg, 91%)를 얻었다.

[0607] ACN (0.25 mL) 중 **10-8** (15 mg, 0.02 mmol) 및 4 N HCl/디옥산 (19 uL)의 혼합물을 실온에서 45 분 동안 교반했다. 혼합물을 MeOH로 희석하고 증발했다. 조 잔류물을 MeCN으로 처리하고, 고형물을 여과하여 화합물 **10** (7 mg)을 얻었다. MS: m/z = 314 [M-1]⁻.

[0608] 실시예 29

[0609] 화합물 36 및 37



[0610]

[0611] DCM (2.0 mL) 중 **36-1** (150 mg, 0.24 mmol)의 용액에, 트리에틸아민 (141 μ L, 2.0 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 0 내지 5 °C (얼음/물 배쓰)로 냉각하고, 새로 제조된 및 중류된 이소프로필 포스포로디클로리데이트 (45 μ L, 0.26 mmol, 절차, Reddy et al. J. Org. Chem. 2011, 76 (10), 3782-3790에 따라 제조됨)을 부가했다. 혼합물을 0 내지 5 °C에서 (얼음/물 배쓰)에서 15 분 동안 교반하고, 그 다음 N-메틸이미다졸 (40 μ L, 0.49 mmol)을 교반했다. 혼합물을 1 시간 동안 0 내지 5 °C에서 교반했다. TLC는 개시 물질 **36-1**의 부재를 보여주었다. EA (100 mL), 그 다음 물을 부가했다. 유기 층을 H_2O , 포화 수성 NH_4Cl 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 진공에서 농축하여 잔여물을 얻고, 이것을 0 내지 10% iPrOH/ DCM를 갖는 실리카겔 상에서 정제하여 **36-2a** (16.9 mg, 더 빠른 용출 이성질체) 및 **36-2b** (72.7 mg, 더 느린 용출 이성질체)를 얻었다.

[0612]

화합물 **36-2a** 및 **36-2b**를 본원에서 기재된 절차를 사용하여 탈보호했다. 화합물 **36** (7.3 mg, **36-2a** (16.5 mg, 0.0235 mmol)로부터 단일 이성질체) 및 화합물 **37** (29.0 mg, **36-2b** (72.7 mg, 0.1 mmol)로부터 단일 이성질체)을 수득했다.

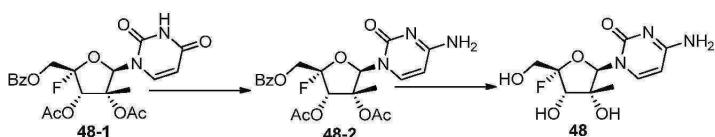
[0613]

화합물 **36**: ¹H NMR (CD_3OD-d_4 , 400 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.00–5.9 (br s, 1H), 4.9–4.487 (m, 1H), 4.83–4.77 (m, 1H), 4.65–4.50 (m, 3H), 1.45–1.39 (s, 9H), 1.2 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CD_3OD-d_4) δ -120.3 (s); ³¹P NMR (CD_3OD-d_4) δ -5.19 (s); ESI-LCMS: m/z = 448.05 [M+H]⁺. 화합물 **37**: ¹H NMR (CD_3OD-d_4 , 400 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.78–5.64 (br s, 1H), 4.95–4.48 (m, 2H), 4.62–4.52 (m, 3H), 1.48–1.42 (s, 9H), 1.1 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CD_3OD-d_4) δ -121.3 (s); ³¹P NMR (CD_3OD-d_4) δ -7.38 (s); ESI-LCMS: m/z = 448.05 [M+H]⁺.

[0614]

실시예 30

[0615] 화합물 48



[0616]

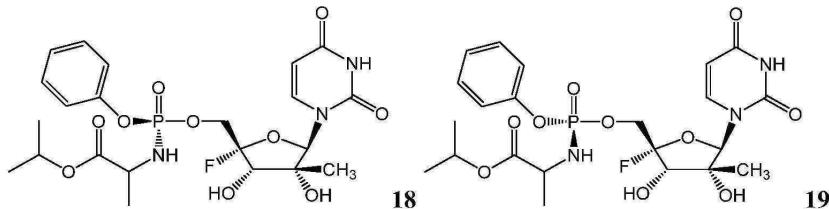
[0617] 무수 CH_3CN (4 mL) 중 **48-1** (600 mg, 1.29 mmol)의 용액에 DMAP (315 mg, 2.59 mmol), TEA (391 mg, 3.87 mmol) 및 TPSCl (782 mg, 2.58 mmol)을 부가했다. 혼합물을 3 시간 동안 N_2 하에서 교반했다. THF (2 mL) 중 NH_3 의 용액을 부가하고, 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, EA로 추출했다. 유기 층

을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 저압에서 농축 건조했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 48-2 (370 mg, 62%)을 백색 품 고형물로서 제공했다.

[0618] 메탄올성 암모늄 중 화합물 48-2 (370 mg, 1.48 mmol)을 실온에서 4 시간 동안 교반했다. 용액을 농축 건조하여 화합물 48 (200 mg, 91%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 275.9 [M+H]⁺.

실시예 31

화합물 18 및 19



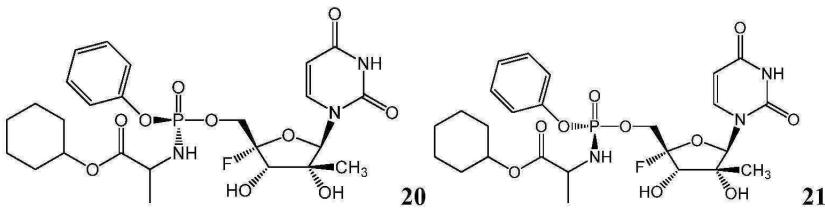
[0621]

[0622] 화합물 2의 부분입체이성질체를 RP-HPLC로 분리했다. Synergi Hydro RP 30 x 250 m 4u 입자 칼럼 (Phenomenex PN 00G-4375-U0-AX) 상의 26 분에 걸쳐 H_2O 중 10-43%ACN의 구배로 화합물 19 (29.5 분) 및 화합물 18 (30.1 분)을 용출했다. 순수한 분획을 동결건조하여 백색 분말을 생산했다. 화합물 19: ^{31}P -NMR (DMSO-d6) 3.448 ppm; MS: m/z: 544 [M-1]⁻; 화합물 18: ^{31}P -NMR (DMSO-d6) 3.538 ppm; MS: m/z: 544 [M-1]⁻.

[0623]

실시예 32

화합물 20 및 21



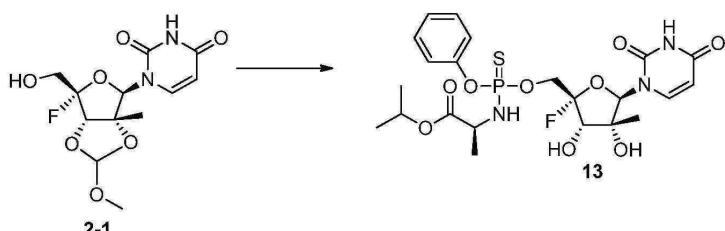
[0625]

[0626] 화합물 3의 부분입체이성질체를 RP-HPLC로 분리했다. Synergi Hydro RP 30 x 250 m 4u 입자 칼럼 (Phenomenex PN 00G-4375-U0-AX) 상의 26 분에 걸쳐 H_2O 중 25-52%ACN의 구배로 화합물 21 (24.8 분) 및 화합물 20 (25.3 분)을 용출했다. 순수한 분획을 동결건조하여 백색 분말을 생산했다. 화합물 21: ^{31}P -NMR (DMSO-d6) 3.492 ppm; MS: m/z: 584 [M-1]⁻. 화합물 20: ^{31}P -NMR (DMSO-d6) 3.528 ppm; MS: m/z: 584 [M-1]⁻.

[0627]

실시예 33

화합물 13



[0629]

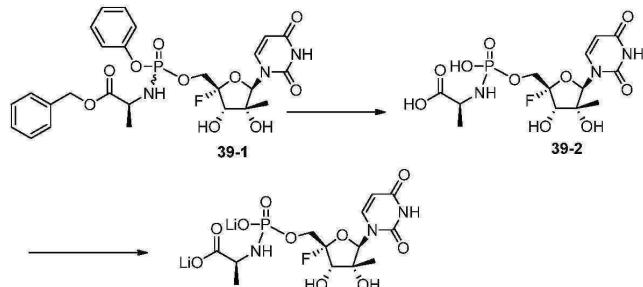
[0630] 화합물 2-1 (32 mg, 0.1 mmol)을 건조 THF (3 mL)에서 용해시키고, THF (0.1 mL) 중 이소프로필마그네슘 브로마이드의 2M 용액을 0 °C에서 부가했다. 반응을 1 시간 동안 실온에서 정지하고, 페닐(이소프로필-L-알라니닐)티오포스포로클로리데이트를 부가했다 (0.3 mmol). 혼합물을 밤새 실온에서 정지했다. LSMS 분석은 약 20%의 미 반응된 개시 물질을 보여주었다. 동일한 양의 그리나드 시약 및 티오포스포로클로리데이트를 부가하고, 혼합물을 37 °C에서 4 시간 동안 가열했다. 반응을 NH_4Cl 으로 켄칭했다. 생성물을 EA로 추출하고, 염수로 세정하고,

Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발했다. 수득한 오일을 80% 포름산 (4 mL)에서 용해시키고, 1 시간 내로 증발했다. 화합물 13을 Synergy 4u Hydro-RP 칼럼 (Phenominex) 상에서 30% 내지 95%의 물 중 메탄올의 구배로 RP HPLC로 정제하여 무색 고형물을 얻었다. 화합물 13 (7 mg, 수율 12.5%)을 얻었다. MS: m/z: 560.0 [M-1]⁻.

[0631]

실시예 34

[0632]

화합물 39, 비스-리튬 염

[0633]

[0634]

화합물 39-1을, 알라닌 벤질 에스테르 하이드로클로라이드를 사용하여 화합물 2을 제조하는 유사한 절차를 사용하여 합성했다. LCMS: m/z 592 [M-1]⁻.

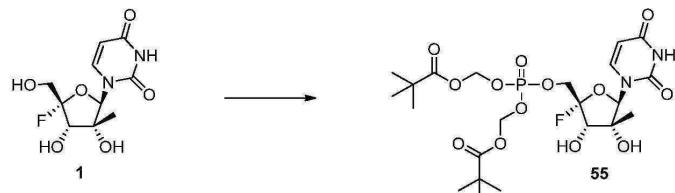
[0635]

디옥산 (15 mL) 및 물 (3 mL) 중 39-1 (1.1 g, 1.85 mmol)의 용액에 수성 트리에틸암모늄 아세테이트 (2M, 2 mL, 4 mmol) 그 다음 Pd-C (10%, 100 mg)을 부가했다. 혼합물을 (밸룬) 2 시간 동안 수소화하고, HPLC로 모니터링했다. 촉매를 여과 제거하고, 여과물을 농축 건조했다. 잔류물을 아세톤 (25 mL) 중 리튬 피클로레이트의 3% 용액에서 혼탁시켰다. 고형물을 여과로 단리하고, 아세톤으로 헹구고 진공하에서 건조하여 화합물 39 (비스-리튬 염) (731 mg, 90%)을 얻었다. LCMS: m/z 426 [M-1]⁻.

[0636]

실시예 35

[0637]

화합물 55

[0638]

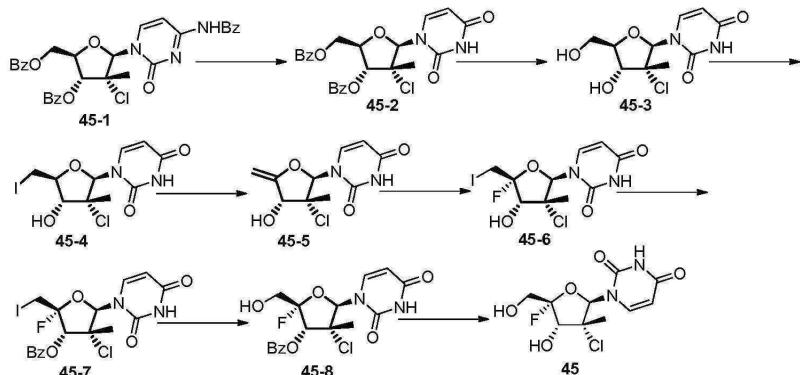
[0639]

화합물 1 (40 mg, 0.14 mmol) 및 트리에틸암모늄 비스(피발로일옥시메틸)포스페이트 (0.21 mmol, 80 mg의 비스(피발로일옥시메틸)포스페이트 및 30 μ L의 Et_3N 로부터 제조됨)을 피리딘, 그 다음 톨루엔과 함께 공증발시켜 무수로 만들었다. 증발된 잔류물을 무수 THF (2 mL)에서 용해시키고, 냉동에서 냉각했다. 디이소프로필에틸 아민 (73 μ L, 3 당량), BopCl (71 mg, 2 당량), 및 3-나트로-1,2,4-트리아졸 (32 mg, 2 당량)을 부가했다. 혼합물을 0 °C에서 90 분 동안 교반했다. 그 다음 혼합물을 EtOAc 로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 및 염수로 세정하고, 건조했다 (Na_2SO_4). $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{i-PrOH}$ 용매계 (4-10% 구배) 그 다음 RP-HPLC 정제 (A: 물, B: MeCN)를 갖는 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 화합물 55 (13 mg, 16%)을 얻었다. MS: m/z = 1167 [2M-1].

[0640]

실시예 36

[0641]

화합물 45

[0642]

화합물 **45-1** (15.0 g, 25.55 mmol)을 90% HOAc (150 mL)로 실온에서 처리했다. 혼합물을 110 °C에서 12 시간 동안 교반하고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 DCM에서 용해시키고, 용액을 염수로 세정했다. 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 **45-2** (11.0 g, 88.9%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0644]

화합물 **45-2** (12.0 g, 24.79 mmol)을 MeOH (200 mL, 7 M) 중 NH_3 으로 실온에서 처리했다. 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반하고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 10% MeOH)로 정제하여 **45-3** (6.5 g, 95.0%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0645]

무수 THF (45 mL) 중 **45-3** (4.3 g, 15.58 mmol), PPh_3 (8.16 g, 31.15 mmol), 이미다졸 (2.11 g, 31.15 mmol) 및 피리딘 (15 mL)의 교반된 서스펜션에 THF (100 mL) 중 I_2 (7.91 g, 31.15 mmol)의 용액을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 서서히 실온으로 따뜻하게 하고 밤새 교반했다. 혼합물을 MeOH (100 mL)으로 켄칭했다. 용매를 저압에서 제거하고, 잔류물을 EA 및 THF (0.2 L, 10:1)의 혼합물에서 재용해시켰다. 유기 상을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수성 (2x)로 세정했다. 수성 상을 EA 및 THF (0.2 L, 10:1, 2x)의 혼합물로 추출했다. 농축된 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 0-10% MeOH)로 정제하여 **45-4** (5.1 g, 85.0 %)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0646]

화합물 **45-4** (800 mg, 2.07 mmol)을 DBU (4 mL) 및 THF (4 mL)의 혼합물에서 실온에서 N_2 하에서 용해시켰다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 HOAc로 중화하고, EA 및 THF (10:1, 40 mL)의 혼합물로 추출했다. 유기 상을 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 농축된 유기 상을 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-10% MeOH)로 정제하여 **45-5** (240 mg, 44.9%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0647]

무수 MeCN (12 mL) 중 **45-5** (1.20 g, 4.65 mmol)의 빙랭된 용액에 NIS (1.57 g, 6.97 mmol) 및 TEA · 3HF (1.12 g, 6.97 mmol)을 N_2 하에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반했다. 반응을 포화 NaHCO_3 용액으로 켄칭하고, EA (3 x 100 mL)로 추출했다. 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 저압에서 증발 조졌다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (0-DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 **45-6** (0.91 g, 48.6%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0648]

무수 DCM (12 mL) 중 **45-6** (1.2 g, 2.97 mmol)의 교반된 용액에 BzCl (0.83 g, 5.94 mmol), TEA (0.6 g, 5.94 mmol) 및 DMAP (0.72 g, 5.94 mmol)을 연속하여 실온에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고, EA (3 x 60 mL)로 추출했다. 유기 상을 저압에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (0-DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 **45-7** (1.2 g, 66.2%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0649]

테트라-부틸 암모늄 하이드록사이드 (25.78 mL, 51.78 mmol)을 TFA (4.3 mL)로 중화하여 pH=4를 얻고, 용액을 DCM (30 mL) 중 **45-7** (1.09 g, 2.14 mmol)의 용액에 부가했다. $m\text{-CPBA}$ (1.85 g, 10.74 mmol)을 나누어서 격렬한 교반 하에서 부가하고, 혼합물을 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EA (100 mL)로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 세정했다. 유기 상을 저압에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 50% EA)로 정제하여 **45-8** (350 mg, 41.1%)을 백색 고형물로서 얻었다.

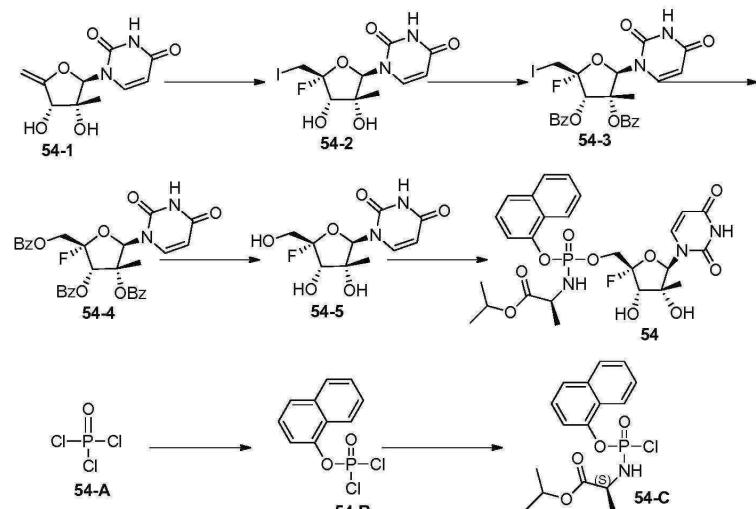
[0650]

화합물 **45-8** (280 mg, 0.704 mmol)을 MeOH (10 mL, 7 M) 중 NH_3 으로 실온에서 처리했다. 혼합물을 실온에서 2

시간 동안 교반했다. 혼합물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-10% MeOH)로 정제하여 화합물 **45** (110 mg, 53.1%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-LCMS: m/z 295.1 [M+H]⁺.

[0651] 실시예 37

[0652] 화합물 54



[0653]

[0654] 무수 MeCN (200 mL) 중 **54-1** (10 g, 42 mmol)의 빙랭된 용액에 TEA · 3HF (10 g, 62.5 mmol) 및 NIS (28 g, 126 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고, LCMS로 모니터링했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 15% MeCN)로 정제하여 **54-2** (12 g, 74%)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0655] 무수 DCM (200 mL) 중 **54-2** (22 g, 57 mmol)의 용액에 DMAP (21 g, 171 mmol) 및 BzCl (17.6 g, 125 mol)을 부가했다. 혼합물을 5 시간 동안 실온에서 교반하고, LCMS로 모니터링했다. 용액을 포화 NaHCO₃ 용액, 염수로 세정하고 EA로 추출했다. 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과했다. 여과물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 20% EA)로 정제하여 **54-3** (30 g, 88%)을 백색 품으로서 얻었다.

[0656] 무수 DMF (270 mL) 중 **54-3** (6.5 g, 11 mmol)의 용액에 NaOBz (15.8 g, 110 mmol) 및 15-크라운-5 (29 g, 132 mmol)을 부가했다. 혼합물을 95 °C에서 48 시간 동안 교반했다. 침전물을 여과로 제거하고, 유기 용매를 저압에서 제거했다. 잔류물을 EA (200 mL)에서 용해시키고, 용액을 포화 NaHCO₃ 용액, 및 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과했다. 여과물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 20% EA)로 정제하여 **54-4** (3 g 조, 46.1%)을 오일로서 얻었다.

[0657] 화합물 **54-4** (3 g, 조물질)을 MeOH (120 mL, 7 M) 중 NH₃을 처리했다. 혼합물을 3 시간 동안 교반하고, TLC로 모니터링했다. 용액을 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 10% 이소프로판올)로 정제하여 **54-5** (1.0 g, 67%)을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ = 1.19(s, 3H), 3.76-3.82 (m, 2H), 4.02 (d, J = 19.8 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.07 Hz, 1H).

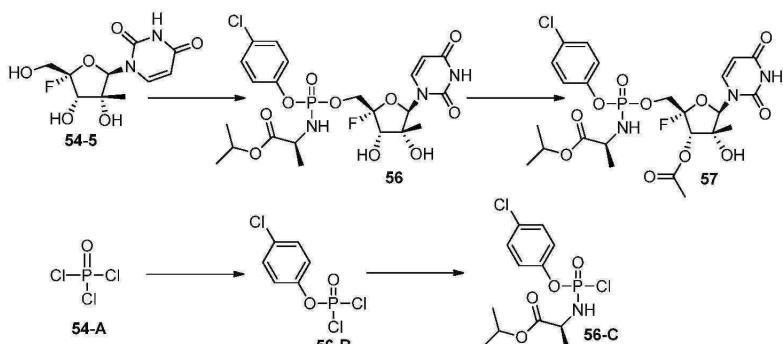
[0658] 화합물 **54-5** (100 mg, 0.36 mmol)을 툴루엔으로 3 회 공-증발시켰다. MeCN (1.0 mL) 및 NMI (295 mg, 3.6 mmol)의 혼합물 중 **54-5** (100 mg, 0.36 mmol)의 교반된 용액에 MeCN (0.5 mL) 중 **54-C** (255.6 mg, 0.72 mmol, 아래에서 기재된 제조)의 용액에 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고, EA (20 mL)로 희석했다. 유기 층을 물 및 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 유기 상을 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 5% i-PrOH)로 정제하여 조 생성물을 얻었다. 생성물을 분취-HPLC (물 및 MeCN 중 0.1% HCOOH)로 정제하여 화합물 **54** (46.7 mg, 23.3%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-LCMS: m/z 618 [M+Na]⁺.

[0659] 무수 DCM (100 mL) 중 **54-A** (2.0 g, 13.16 mmol) 및 나프탈렌-1-올 (1.89 g, 13.16 mmol)의 교반된 용액에 DCM

(20 mL) 중 TEA (1.33 g, 13.16 mmol)의 용액을 -78 °C에서 적가했다. 부가 후, 혼합물을 서서히 실온으로 따뜻하게 하고, 2 시간 동안 교반했다. 용액을 -78 °C로 냉각하고, DCM (20 mL) 중 (S)-이소프로필 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드 (2.20 g, 13.16 mmol)을 부가하고, 그 다음 DCM (20 mL) 중 TEA (2.66 g, 26.29 mmol)을 적가했다. 혼합물을 서서히 실온으로 따뜻하게 하고, 2 시간 동안 교반했다. 유기 용매를 저압에서 제거했다. 잔류물을 메틸-부틸 에테르에서 용해시켰다. 침전물을 여과하고, 여과물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (무수 DCM) 상에서 정제하여 **54-C** (1.0 g, 24.8%)을 무색 오일로서 얻었다.

[0660] 실시예 38

[0661] 화합물 56 및 57



[0662]

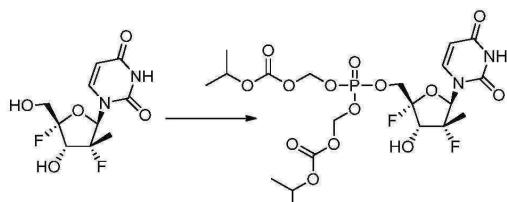
무수 MeCN (4 mL) 중 **54-5** (300 mg, 1.08 mmol) 및 NMI (892 mg, 10 mmol)의 용액에 무수 MeCN (1 mL) 중 **57-C** (736 mg, 2 .17 mmol, 아래에서 기재된 제조)의 용액을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고, EA(30 mL)로 희석했다. 유기 층을 물 및 염수로 세정했다. 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (1% 내지 5%의 DCM 중 iPrOH)로 정제하여 조 화합물 **56** (276 mg, 조물질)을 얻었다. 조 화합물 **56** (96 mg)을 분취-HPLC (물 및 MeCN 중 0.1% HCOOH)로 정제하여 순수한 화합물 **56** (46 mg, 47.9%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-LCMS: m/z 560 [M - F]⁺.

[0664] 무수 피리딘 (6 mL) 중 화합물 **56** (180 mg, 0.31 mmol)의 용액에 아세트산 무수물 (158 mg, 1.54 mmol)을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 용액을 물로 켄칭하고 저압에서 농축했다. 잔류물을 EA (10 mL)에서 용해시키고, 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 유기 상을 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (1% 내지 3%의 DCM 중 i-PrOH)로 정제하여 조 화합물 **57** (172 mg). 조 화합물 **57**을 분취-HPLC (물 및 MeCN 중 0.1% HCOOH)로 정제하여 순수한 화합물 **57** (46 mg, 23.8%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-LCMS: m/z 602.3 [M-F]⁺.

[0665] 화합물 **56-C** (1.02 g, 23%, 무색 오일)을, **54-A** (2.00 g, 13.16 mmol) 및 4-클로로페놀 (1.68 g, 13.16 mmol)을 사용하여 **54-C**의 제조와 유사한 절차를 사용하여 제조했다.

[0666] 실시예 39

[0667] 화합물 61



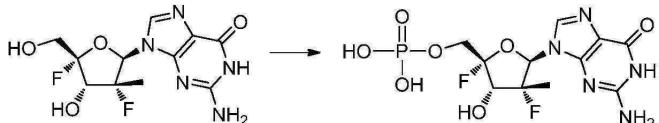
[0668]

[0669] 화합물 **25** (109 mg, 0.39 mmol) 및 트리에틸암모늄 비스(이소프로필옥시카보닐옥시메틸)포스페이트 (0.6 mmol, 195 mg의 비스(이소프로필옥시카보닐옥시메틸)포스페이트 및 85 μL의 Et₃N로부터 제조됨)을 피리딘, 그 다음 톨루엔과 함께 공중발시켜 무수로 만들었다. 잔류물을 무수 THF (3 mL)에서 용해시키고 빙욕에서 냉각했다. 디이소프로필 에틸 아민 (0.2 mL, 3 당량), BopCl (190 mg, 2 당량), 및 3-니트로-1,2,4-트리아졸 (81 mg, 2 당량)을 부가하고, 혼합물을 0 °C에서 90 분 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 및

염수로 세정하고, 건조했다 (Na_2SO_4). $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{i-PrOH}$ (4-10% 구배) 그 다음 RP-HPLC 정제 (A: 물 중 0.1% HCOOH , B: MeCN 중 0.1% HCOOH)를 갖는 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 화합물 **61** (28 mg, 12%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.24 (d, 1H), 6.6 (br, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.65-5.73 (m, 4H), 4.94 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.1 (b, 1H), 2.88 (d, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.33 (m, 12H).

[0670] 실시예 40

[0671] 화합물 74

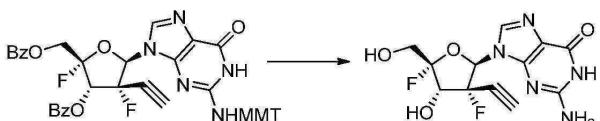


[0672]

건조 뉴클레오사이드 (0.05 mmol)을 $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (0.7 mL) 및 피리딘 (0.3 mL)의 혼합물에서 용해시켰다. 혼합물을 진공에서 15 분 동안 42 °C에서 증발시키고, 그 다음 실온(R.T.)으로 냉각했다. N-메틸이미다졸 (0.009 mL, 0.11 mmol) 그 다음 POCl_3 (0.009 mL, 0.11 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 20-40 분 동안 유지하고 LCMS로 화합물 **74**의 형성을 모니터링했다. 반응을 물로 켓칭하고 Synergy 4 마이크론 Hydro-RP 칼럼 (Phenominex) 상에서 RP HPLC로 단리했다. 50mM 트리에틸암모늄 아세테이트 버퍼 (pH 7.5) 중 메탄올 0 내지 30%의 선형 구배를 용출용으로 사용했다. 상응하는 분획을 조합하고, 농축하고 3회 동결건조하여 과잉의 버퍼를 제거했다. MS: m/z 396.5 [M-1]⁻.

[0674] 실시예 41

[0675] 화합물 68

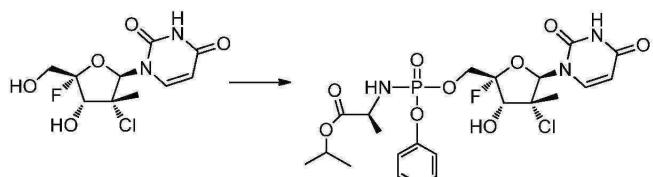


[0676]

뉴클레오사이드 (140 mg, 0.42 mmol)을 n-부틸아민 (0.5 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 유지하고, 그 다음 아민을 증발했다. 잔류물을 EtOAc 에서 용해시키고, 유기 층을 10% 시트르산으로 2회 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발했다. 잔여물을 10 칼럼 용적 상에서 0% 내지 12%의 DCM 중 메탄올의 선형 구배로 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 농축하고 80% HCOOH 으로 1 시간 동안 실온에서 처리했다. 혼합물을 증발 건조하고, CH_3CN 에서 혼탁시켰다. 침전물을 분리하고, CH_3CN (1 mL)로 세정하고 건조하여 화합물 **68** (27 mg, 50%)을 얻었다. MS: m/z 326.5 [M-1]⁻.

[0678] 실시예 42

[0679] 화합물 62



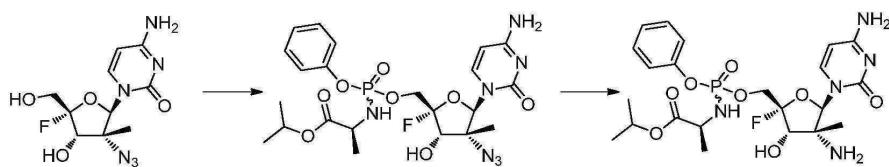
[0680]

화합물 **45** (30 mg, 0.1 mmol)을 CH_3CN (2 mL) 및 N-메틸이미다졸 (200 uL)의 혼합물에서 용해시켰다. 포스포로 클로리黛이트 (100 mg, 0.3 mmol)을 부가하고, 혼합물을 5 일 동안 실온에서 유지했다. 혼합물을 물과 EA 사이에서 분배했다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세정하고, 건조시키고 증발했다. 포스포로아미黛이트를 3% 내지 10%의 DCM 중 메탄올의 구배로 실리카겔 크로마토그래피로 단리했다. 상응하는 분획을 농축하고 Synergy 4 마이크론 Hydro-RP 칼럼 (Phenominex) 상에서 RP HPLC로 재정제했다. 0.1% 포름산을 함유하는 3% 내지 95%의 DCM 중 메탄올의 선형 구배를 용출용으로 사용했다. 화합물 **62**를 혼합물 Rp 및 Rs 이성질체 (9 mg, 16%)로서 수득했다.

다. MS: m/z 562.1[M-1]⁻.

[0682] 실시예 43

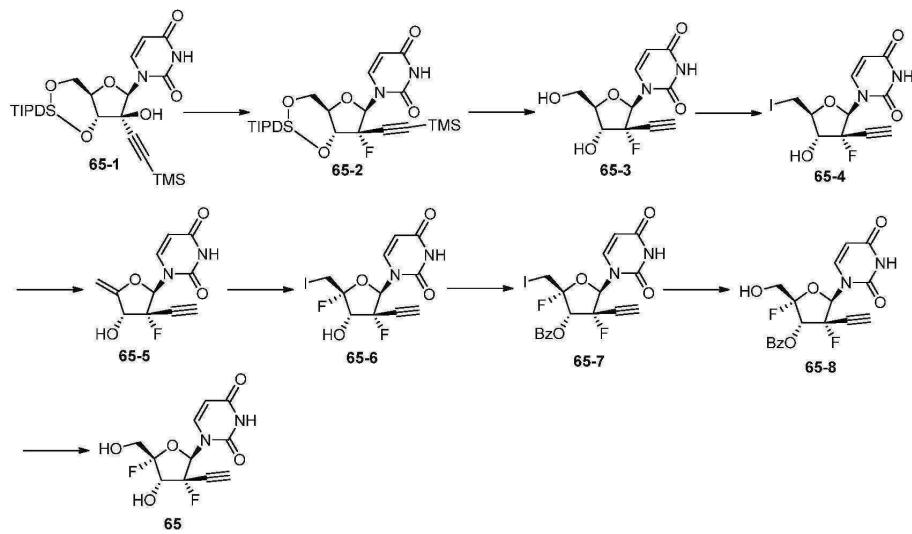
[0683] 화합물 72



[0684] [0685] 화합물 47 (30 mg, 0.1 mmol)을 CH₃CN (2 mL) 및 N-메틸이미다졸 (200 μL)의 혼합물에서 용해시켰다. 포스포로 클로리데이트 (100 mg, 0.3 mmol)을 부가하고, 혼합물을 밤새 40 °C에서 유지했다. 온도를 65 °C로 증가시키고 1 시간 동안 가열했다. 혼합물을 물과 EA 사이에서 분배했다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세정하고, 건조시키고 증발했다. 아지도-포스포르아미데이트를 Synergy 4 마이크론 Hydro-RP 칼럼 (Phenominex) 상에서 RP HPLC로 정제했다. 50mM 트리에틸암모늄 아세테이트 버퍼 (pH 7.5) 중 30% 내지 100%의 메탄올의 선형 구배를 용출용으로 사용했다. 아지도-포스포르아미데이트 (8 mg)을 피리딘/Et₃N (3 mL, 8:1 v/v)에서 용해시키고 0 °C로 냉각했다. H₂S 가스로 용액에 10 분 동안 거품을 일으키고, 반응을 1 시간 동안 실온에서 유지했다. 용매를 증발시키고, 잔여물을 RP HPLC로 단리했다. 상응하는 분획을 조합하고, 농축하고 3회 동결건조하여 과잉의 버퍼를 제거하여, 화합물 72 (1.2 mg)을 혼합물 Rp 및 Rs 이성질체로서 제공했다. MS: m/z 544.1 [M+1]⁺.

[0686] 실시예 44

[0687] 화합물 65



[0688]

[0689] 무수 톨루엔 (200 mL) 중 65-1 (23.0 g, 39.5 mmol)의 용액에 DAST (31.9 g, 198 mmol)을 -78 °C에서 적가하고, 용액을 -78 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고, EA (2 x 200 mL)로 추출하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용액을 저압 하에서 농축 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 50% EA)로 정제하여 65-2 (16.5 g, 71%)을 황색 품으로서 얻었다.

[0690]

메탄올 (100 mL) 중 65-2 (16.0 g, 27.4 mmol) 및 NH₄F (3.0 g, 82.2 mmol)의 혼합물을 70 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 반응을 냉각하고, 염을 여과로 제거했다. 여과물을 저압에서 농축 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 3% MeOH)로 정제하여 65-3 (5.1 g, 69.0%)을 백색 품으로서 얻었다.

[0691]

무수 THF (40 mL) 중 65-3 (4.1 g, 15.2 mmol), PPh₃ (8.0 g, 30.4 mmol), 이미다졸 (2.1 g, 30.4 mmol) 및 피리딘 (18.2 mL)의 교반된 서스펜션에 THF (20 mL) 중 I₂ (5.8 g, 22.8 mmol)의 용액을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 반응을 MeOH (100 mL)으로 켄칭하고, 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔

류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 4% MeOH)로 정제하여 순수한 **65-4** (4.4 g, 77%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 381.1 [M+1]⁺.

[0692] 무수 THF (3 mL) 중 **65-4** (2.5 g, 0.7 mmol)의 교반된 용액에 DBU (2.1 g, 14 mmol)을 실온에서 부가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 HOAc으로 켄칭하고, 2-Me-테트라하이드로푸란으로 희석했다. 용액을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 농축 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 MeOH 5%) 상에서 정제하여 **65-5** (1.1 g, 68.9%)을 백색 폼으로서 얻었다.

[0693] 무수 CH₃CN (10 mL) 중 **65-5** (800 mg, 3.17 mmol)의 교반된 용액에 TEA · 3HF (510 mg, 3.17 mmol) 및 NIS (785 mg, 3.49 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 서서히 실온으로 따뜻하게 하고, 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액 및 Na₂S₂O₃ 용액으로 켄칭하고, EA (2 x 20 mL)으로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 순수한 **65-6** (695 mg, 57.9%)을 황색 고형물로서 얻었다.

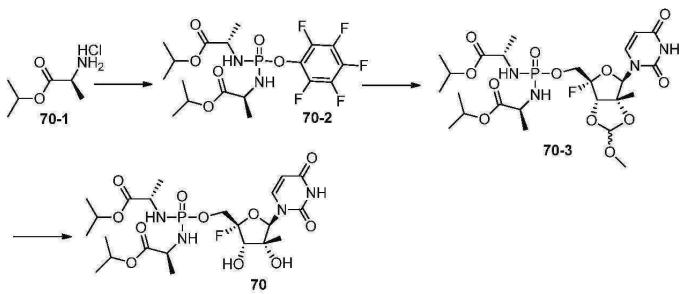
[0694] 피리딘 (3 mL) 중 **65-6** (650 mg, 1.63 mmol)의 교반된 용액에 BzCl (507 mg, 3.59 mmol)을 0 °C에서 부가하고, 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 물로 켄칭하고, 감압 하에서 농축 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 EA 50%) 상에서 정제하여 **65-7** (550 mg, 67%)을 백색 폼으로서 얻었다.

[0695] 테트라-부틸암모늄 하이드록사이드 (54–56% 수용액으로서 9 mL, 72 mmol)을 TFA로 pH~4 (1.5 mL)로 중화시키고, 혼합물을 DCM (9 mL) 중 **65-7** (375 mg, 0.75 mmol)의 용액에 부가했다. m-클로로페벤조산 (924 mg, 60–70%, 3.75 mmol)을 나누어서 격렬한 교반과 함께 부가하고, 혼합물을 밤새 교반했다. 혼합물을 염수로 세정하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축 했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 EA 50%)로 정제하여 **65-8** (230 mg, 78.8%)을 백색 폼으로서 얻었다. ESI-MS: m/z 393.1 [M+1]⁺.

[0696] 화합물 **65-8** (120 mg, 0.24 mmol)을 7N NH₃ · MeOH (20 mL)으로 처리하고, 5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 저압에서 농축 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 프로판-2-올 15%) 상에서 정제하여 화합물 **65** (53 mg, 60.2%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 288.8 [M+1]⁺.

0697] 실시예 45

0698] 화합물 70



[0699]

[0700] DCM (80 mL) 중 **70-1** (3.0 g, 18.0 mmol) 및 POCl₃ (1.35 g, 9.0 mmol)의 용액에 DCM (20 mL) 중 TEA (3.6 g, 36.0 mmol)을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반했다. DCM (20 mL) 중 웬타플루오로페놀 (1.65 g, 9.0 mmol) 및 TEA (0.9 g, 9.0 mmol)의 용액을 0 °C에서 적가하고, 혼합물을 0 °C에서 15 시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 감압 하에서 농축 했다. 잔류물을 TBME로 세정하고 여과했다. 여과물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (PE 중 20% EA)로 정제하여 **70-2** (2.7 g, 62.7%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 491.1 [M+1]⁺.

[0701]

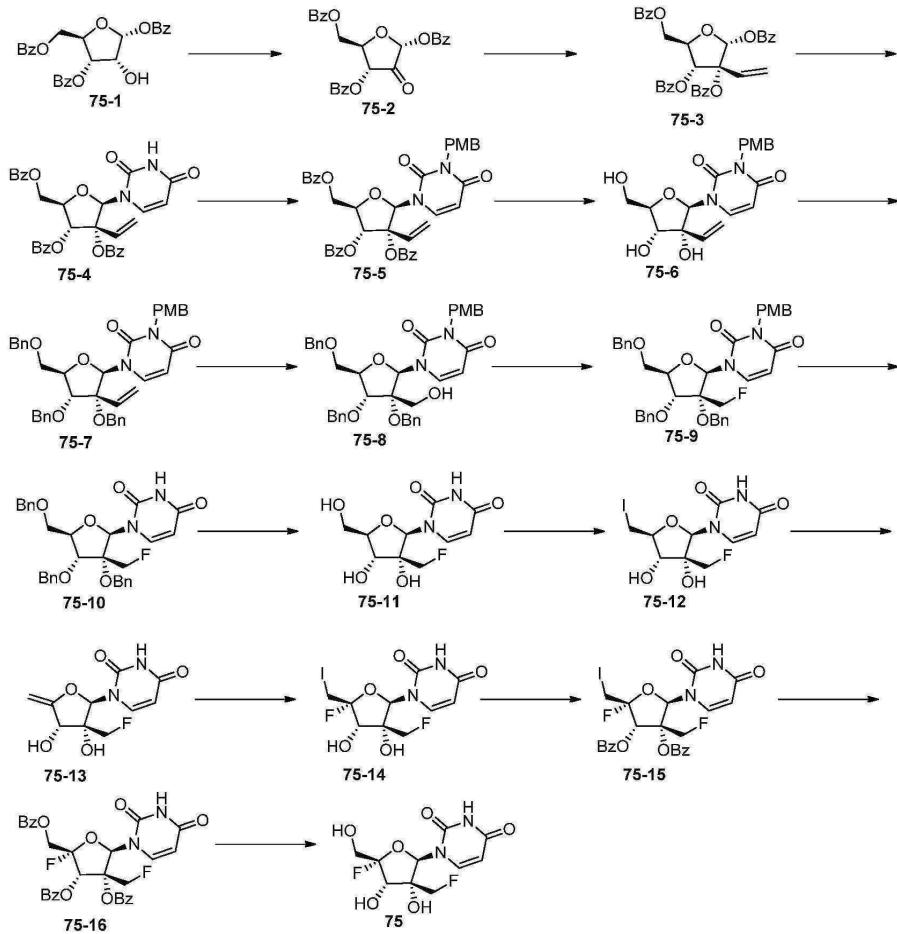
무수 THF (2 mL) 중 1-((3aR,4R,6S,6aS)-6-플루오로-6-(하이드록시메틸)-2-메톡시-3a-메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)페리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (150 mg, 0.47 mmol)의 교반된 용액에 t-BuMgCl (0.46 mL, THF 중 1M)의 용액을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반하고, 0 °C로 재냉각했다. **70-2** (462 mg, 0.94 mmol)의 용액을 부가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반했다. 혼합물을 H₂O으로 켄칭하고, EA로 추출했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축 했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼

(PE 중 50% EA)로 정제하여 **70-3**을 백색 폼 (230 mg, 78%)으로서 얻었다.

[0702] 화합물 **70-3** (230 mg, 0.37 mmol)을 80% HCOOH 수용액 (20 mL)에서 용해시키고, 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반했다. 용매를 저압에서 제거했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 상에서 정제하여 조 생성물을 얻었고, 이것을 RP HPLC (HCOOH 시스템)로 정제하여 화합물 **70**을 2 개의 P-이성질체의 혼합물 (75 mg, 33%)로서 얻었다. ESI-TOF-MS: m/z 583.0 [M+H]⁺.

실시예 46

화합물 75



[0705]

CH₃CN (2.0 L) 중 **75-1** (120 g, 0.26 mol)의 용액에 IBX (109 g, 0.39 mol)을 부가하고, 12 시간 동안 환류했다. 반응을 TLC 및 LCMS로 모니터링했다. 실온(R.T.)으로 냉각한 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 저압에서 농축했다. 조 생성물을 다음 단계를 위해 직접적으로 사용했다.

[0707]

화합물 **75-2** (130 g, 0.26 mol)을 무수 툴루엔으로 3 회 공증발시켜 H₂O를 제거했다. THF (300 mL) 중 **75-2**의 용액에 비닐 마그네슘 브로마이드 (700 mL, 0.78 mol, THF 중 1N)을 30 분에 걸쳐 -78 °C에서 적가했다. 혼합물을 약 1 시간 동안 실온에서 교반했다. 개시 물질이 소비된 후, 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액에 부었다. 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과했다. 용액을 저압에서 농축하여 조 생성물을 얻었다. 무수 CH₂Cl₂ 중 이러한 조 생성물 (170 g, 0.346 mol)의 용액에 TEA (105 g, 1.04 mol) 및 DMAP (84 g, 0.69 mol)을 부가했다. 벤조일 클로라이드 (146 g, 1.04 mol)을 서서히 실온에서 12 시간 동안 부가했다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 회석하고 그 다음 포화 수성 NaHCO₃로 세정했다. 조합된 수성 상을 DCM (100 mL)로 추출하고, 조합된 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시켰다. 여과 후, 용액을 감압 하에서 증발 건조시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 **75-3** (107 g, 52%)를 얻었다.

[0708]

우라실 (44.8 g, 0.4 mol) (톨루엔과 함께 2 회 공증발됨) 및 NOBSA (81.4 g, 0.4 mol)을 CH₃CN (500 mL)에서

용해시켰다. 혼합물을 1.5 시간 동안 환류시키고 그 다음 서서히 실온(R.T.)으로 냉각했다. 혼합물을 75-3 (59 g, 0.1 mol) 및 TMSOTf (155 g, 0.7 mol)으로 처리하고, 그 다음 12 시간 동안 60–70 °C로 따뜻하게 했다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화하고, EA (3 x 1000 mL)로 추출했다. 용액을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼을 사용하여 정제하여 순수한 75-4 (40 g, 69%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0709] DMF 중 75-4 (50 g, 0.086 mol)의 용액에 PMBCl (16 g, 0.1 mol) 및 K₂CO₃ (17.8 g, 0.13 mol)을 0 °C에서 부가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 물 (100 mL)으로 켄칭하고, EA (3 x 200 mL)로 추출했다. 유기 상을 저압에서 농축하여 조 75-5 (65 g)을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

[0710] MeOH/DCM (4/1) (200 mL) 중 조 75-5 (65 g, 0.086 mol)의 용액에 NaOMe (16.8 g, 0.3 mol)을 부가하고, 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반했다. 반응을 드라이아이스로 켄칭하고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 EA (200 mL)에서 용해시키고 염수로 세정했다. 유기 층을 저압에서 농축하고, 잔류물을, CH₂Cl₂ 중 1% MeOH 을 사용하는 실리카겔 칼럼을 사용하여 정제하여 75-6을 황색 품 (25 g, 75%)으로서 얻었다.

[0711] DMF 중 75-6 (25.5 g, 0.065 mol)의 용액에 NaH (10.5 g, 0.26 mol)을 서서히 0 °C에서 부가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반했다. BnBr (36.3 g, 0.21 mol)을 부가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 반응을 포화 NH₄Cl (수성)으로 켄칭하고, 그 다음 EA (3 x 100 mL)로 추출했다. 용액을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 PE 중 10% EA를 사용하는 실리카겔 칼럼로 정제하여 75-7 (20 g, 46%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0712] THF:H₂O (5:1) (100 mL) 중 75-7 (20 g, 0.03 mol) 및 NMMO (7 g, 0.06 mol)의 용액에 OsO₄ (2.6 g, 0.01 mol)을 실온에서 부가하고, 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화 Na₂S₂O₃ 용액으로 켄칭하고, EA (3 x 100 mL)로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용액을 저압에서 증발시켜 조 화합물을 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

[0713] MeOH:H₂O:THF (170 mL:30 mL:50 mL) 중 조 디올 (0.03 mol)의 용액에 NaIO₄ (9.6 g, 0.045 mol)을 부가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 여과 후, 여과물을 직접적으로 다음 단계에서 사용했다. 이러한 용액을 NaBH₄ (1.8 g, 0.048 mol)으로 0 °C에서 처리하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 MeOH 으로 켄칭하고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 EA (100 mL)에서 용해시키고, 염수로 세정했다. 용액을 저압에서 증발시키고, 잔류물을 EA 중 20% EA를 사용하는 실리카겔 칼럼로 정제하여 75-8 (12 g, 61%, 3 단계에 걸쳐)을 얻었다.

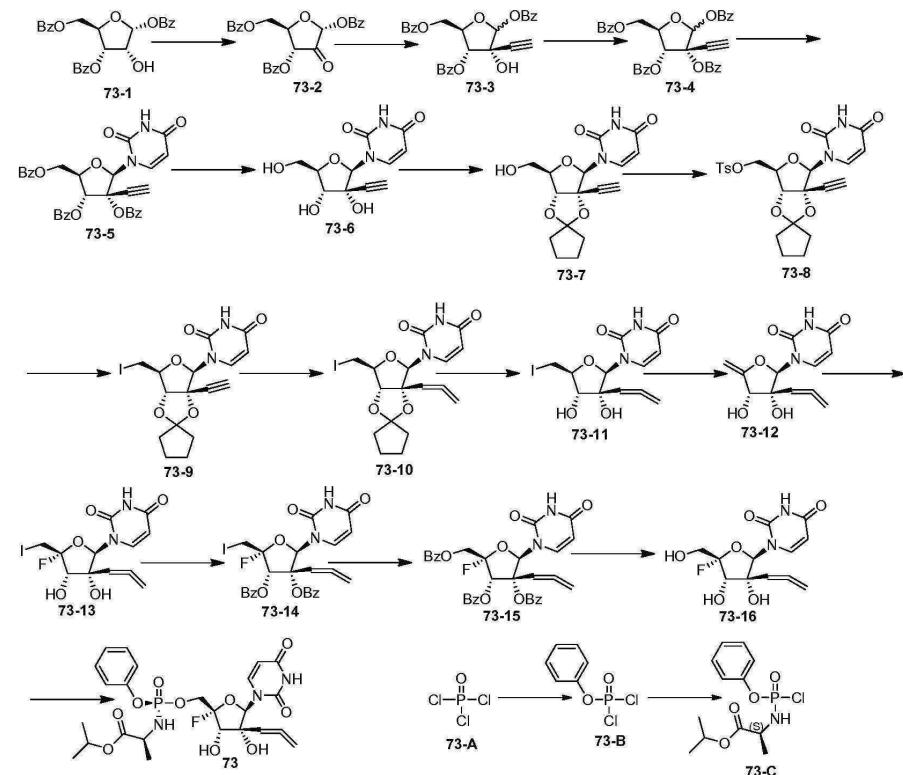
[0714] DCM (100 mL) 중 75-8 (14 g, 21 mmol) 및 DMAP (5.1 g, 42 mmol)의 용액에 MsCl (3.1 g, 27 mmol)을 0 °C에서 부가하고, 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반했다. 반응을 포화 NaHCO₃ (수성)으로 켄칭하고, HCl (0.2 N) 용액으로 세정했다. 유기 상을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 PE 중 5% EA를 사용하는 실리카겔 칼럼로 정제하여 마이솔레이트 생성물 (14 g, 90%)을 얻었다. MsO-생성물 (41 g, 55 mmol)을 TBAF (THF 중 1 N, 500 mL)으로 처리하고, 혼합물을 70–80 °C에서 3 일 동안 교반했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 EA (200 mL)에서 용해시켰다. 용액을 염수로 세정하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 PE 중 10% EA를 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 75-9 (9.9 g, 27%)를 얻었다.

[0715] CH₃CN:H₂O (3:1, 36 mL:12 mL) 중 75-9 (6.3 g, 9.45 mmol)의 용액에 (15.5 g, 28.3 mmol)을 부가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 EA (3 x 50 mL)로 추출했다. 용액을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 PE 중 20% EA를 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 75-10 (3.6 g, 71%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0716] 무수 DCM (10 mL) 중 75-10 (2.4 g, 4.4 mmol)의 용액에 BC₁₃ (1 N, 30 mL CH₂Cl₂)을 -70 °C에서 서서히 부가하고, 혼합물을 2 시간 동안 -70 °C에서 교반했다. 혼합물을 MeOH의 느린 부가로 -70 °C에서 켄칭하고, 혼합물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 PE 중 50% EA를 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 75-11 (1.2 g, 86%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 277.1 [M+H]⁺.

- [0717] 피리딘 (15 mL) 중 PPh₃ (3.37 g, 12.8 mmol)의 용액에 I₂ (3.06 g, 12 mmol)을 0 °C에서 부가하고, 혼합물을 실온에서 30~40 분 동안 교반했다. 혼합물을 0 °C로 냉각하고, 그 다음 Py. (5 mL) 중 75-11 (2.2 g, 8 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 N₂ 하에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화 Na₂S₂O₃ (수성)으로 켄칭하고 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)로 추출했다. 유기 상을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 중 1~2% MeOH를 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 75-12 (1.8 g, 58%)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0718] THF:CH₃CN (10 mL:5 mL) 중 75-12 (1.35 g, 3.5 mmol)의 용액에 DBU (1.06 g, 7 mmol)을 부가하고, 혼합물을 60~70 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 EA (20 mL)에서 용해시켰다. 용액을 10% HCl 용액 및 염수로 세정했다. 유기 상을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 PE 중 30% EA를 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 75-13 (0.5 g, 55%)를 얻었다.
- [0719] CH₃CN (6 mL) 중 75-13 (670 mg, 2.6 mmol)의 용액에 NIS (730 mg, 3.25 mmol) 및 3HF · TEA (335 mg, 2.1 mmol)을 0 °C에서 부가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ (수성) 및 Na₂S₂O₃ (수성) 용액으로 켄칭했다. 혼합물을 EA (3 x 20 mL)로 추출하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 중 1~2% MeOH를 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 75-14 (1.2 g, 80%)를 얻었다.
- [0720] DCM (10 mL) 중 75-14 (1.0 g, 2.47 mmol), DMAP (0.75 g, 6.2 mmol) 및 TEA (0.75 g, 7.42 mmol)의 용액에 DCM (1 mL) 중 BzCl (1.15 g, 8.16 mmol)을 0 °C에서 부가하고, 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 CH₂Cl₂ (10 mL)로 희석하고, 그 다음 HCl (0.1 N, 20 mL) 용액 및 염수로 세정했다. 유기 상을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 PE 중 20% EA를 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 75-15 (850 mg, 순도~80%)를 얻었다.
- [0721] DMF (25 mL) 중 75-15 (600 mg, 1 mmol)의 용액에 BzONa (1.45 g, 10 mmol), 15-크라운-5 (2.2 g, 10 mmol)을 부가하고, 혼합물을 90~100 °C에서 24 시간 동안 교반했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 EA (20 mL)에서 용해시키고, 염수로 세정했다. 유기 상을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 PE 중 15% EA를 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 75-16 (275 mg, 37%)을 밝은 황색 품으로서 얻었다.
- [0722] 화합물 75-16 (250 mg, 0.41 mmol)을 NH₃ · MeOH (7 N, 5 mL)으로 처리하고, 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 분취-HPLC로 정제하여 화합물 75 (33 mg, 25%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 295.1 [M+H]⁺.
- [0723] 실시예 47

[0724]

화합물 73

[0725]

[0726]

건조 CH₃CN (2 L) 중 IBX (133.33 g, 476 mmol)의 용액에 73-1 (100.0 g, 216 mol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 환류시키고 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 저압에서 농축하여 73-2를 황색 오일 (90.0 g, 90.4%)로서 얻었다.

[0727]

화합물 73-2 (50.0 g, 108.70 mmol)을 무수 톨루엔과 2 회 공증발시켜서 H₂O를 제거했다. 에티닐 마그네슘 브로마이드, (800 mL, 400.0 mmol)을 THF (500 mL) 중 73-2의 용액에 20 분에 걸쳐 -78 °C에서 적가했다. 혼합물을 약 10 분 동안 -78 °C에서 교반했다. 개시 물질이 소비되었을 때, 얼음-아세톤 냉각욕을 제거했다. 혼합물을 교반하면서 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭하고, 그 다음 실온으로 따뜻하게 했다. 혼합물을 EA로 추출하고, 셀라이트를 통해 여과하고 염수로 세정했다. 조합된 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 저압에서 농축하여 조 73-3을 짙은 황색 오일 (48.0g, 수율: 90.8%)로서 얻었다.

[0728]

화합물 73-3 (200.0 g, 411.52 mmol)을 무수 CH₂Cl₂ (2000 mL)에서 용해시키고 그 다음 DMAP (100.41 g, 823.05 mmol) 및 Et₃N (124.94 g, 1.23 mol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 벤조일 클로라이드 (173.46 g, 1.23 mol)으로 0 °C에서 처리했다. 12 시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응을 H₂O으로 켄칭했다. 조합된 수성 상을 DCM로 추출했다. 조합된 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 증발 건조시키고 흑색 오일을 얻었다. 오일을 7%-PE 중 20% EA를 용출물로서 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일을 얻었다. 잔여물을 CH₃OH로 분쇄하고 여과했다. 필터 케이크를 진공에서 농축하여 73-4를 백색 고형물 (30.0 g, 36.4%)로서 얻었다.

[0729]

우라실 (34.17 g, 305.08 mmol)을 무수 톨루엔과 2 회 공증발시켜서 H₂O를 제거했다. 무수 MeCN (150 mL) 중 우라실의 교반된 서스펜션에 N,O-BSA (123.86 g, 610.17 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 1.5 시간 동안 환류시키고 그 다음 실온(R.T.)으로 냉각했다. 화합물 73-4 (90 g, 152.54 mmol, 이것을 무수 톨루엔과 2 회 공증발시켜서 H₂O를 제거함)을 부가했다. 그 다음 TMSOTf (237.05 g, 1.07 mol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 70 °C로 가열하고, 그 다음 밤새 교반하고 그 다음 LCMS로 모니터링했다. 혼합물을 실온(R.T.)으로 냉각하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭했다. 용액을 EA로 추출했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 10%-PE 중 50% EA로 용출된 실리카겔 칼럼을 사용하여 정제하여 73-5를 백색 고형물 (45 g,

50.9%)로서 얻었다.

[0730] 화합물 **73-5** (50 g, 86.21 mmol)을 MeOH (1 L) 중 NH₃으로 실온에서 처리하고, 그 다음 48 시간 동안 교반했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 10% MeOH)로 정제하여 **73-6** (12.6 g, 54.55%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0731] MeOH (600 mL) 중 사이클로펜타논 (100 g, 1.189 mmol) 및 트리메틸 오르토포르메이트 (150 mL)의 용액에 TsOH · H₂O (1.13 g, 5.9 mmol)을 부가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반했다. 반응을 NaOMe (0.32 g, 5.9 mmol) 및 H₂O으로 켄칭하고, 용액을 n-헥산으로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 그 다음 저압에서 농축했다. 사이클로펜틸 디메톡시 아세탈 및 **73-6** (20 g, 74.63 mmol)을 DCE (200 mL)에서 용해시키고, 그 다음 TsOH · H₂O (0.71 g, 3.73 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 50 °C에서 12 시간 동안 교반하고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 1-10% MeOH)로 정제하여 **73-7** (15.4 g, 61.8%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0732] 화합물 **73-7** (20.0 g, 0.06 mol)을 무수 피리딘으로 3 회 공증발시켜서 H₂O를 제거했다. 무수 피리딘 (100 mL) 중 **73-7**의 빙랭 용액에 TsCl (22.8 g, 0.12 mol)을 0 °C에서 부가하고, 혼합물을 밤새 교반하고 LCMS 및 TLC로 모니터링했다. 반응을 H₂O으로 켄칭하고 EA로 추출했다. 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH=100:1 내지 15:1)로 정제하여 **78-8** (20.0 g, 69.0%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0733] 아세톤 (200 mL) 중 **73-8** (20.0 g, 0.04 mol)의 용액에 NaI (31.0 g, 0.2 mol)을 부가하고 밤새 가열 환류하고 LCMS로 모니터링했다. 혼합물을 포화 Na₂S₂O₃ 용액으로 켄칭하고, EA로 추출했다. 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH=100:1 내지 15:1)로 정제하여 **73-9** (15.0 g, 83.3%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0734] 밀봉된튜브 중 디옥산 (60 mL) 중 **73-9** (30.0 g, 0.068 mol)에 CuBr (4.9 g, 0.034 mol), *i*-Pr₂NH(13.6 g, 0.135 mol) 및 (CH₂O)_n(5.1 g, 0.17 mol)를 N₂ 하에서 부가했다. 혼합물을 환류에서 16 시간 동안 가열했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NH₄Cl 용액 및 염수로 세정했다. 용액을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH=100:1 내지 15:1)로 정제하여 **73-10** (10.0 g, 32.3%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0735] 화합물 **73-10** (10 g, 21.83 mmol)을 H₂O 중 HCOOH (80%)으로 실온에서 처리했다. 용액을 60 °C에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 1%-10% MeOH)로 정제하여 **73-11** (5.1 g, 58.55%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0736] 화합물 **73-11** (5 g, 12.79 mmol)을 무수 MeOH (100 mL)에서 용해시키고 NaOMe (4.83 g, 89.5 mmol)으로 실온에서 처리했다. 용액을 60 °C에서 36 시간 동안 교반했다. 혼합물을 CO₂으로 켄칭하고 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-10% MeOH)로 정제하여 **73-12** (2.3 g, 68.05%)을 황색 고형물로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.29 (d, *J* = 8 Hz 1H), 6.10 (s, 1H), 5.71 (d, *J* = 8 .0 Hz 1H), 5.18 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.79-4.84 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.45 (s, 1H).

[0737] MeCN (15 mL) 중 **73-12** (1.5 g, 5.68 mmol)의 빙랭 용액에 무수 NIS (1.66 g, 7.39 mmol) 및 TEA · 3HF (0.73 g, 4.55 mmol)를 N₂ 하에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화 NaHCO₃ 및 포화 Na₂SO₃ 용액으로 켄칭하고, EA (3 x 100 mL)로 추출했다. 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (0-DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 **73-13** (1.08 g, 46.2%)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0738] 무수 DCM (10 mL) 중 **73-13** (1 g, 2.44 mmol)의 교반된 용액에 DMAP (0.60 g, 4.88 mmol) 및 Et₃N (0.74g, 7.32 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 벤조일 클로라이드 (0.79 g, 5.61 mmol)으로 0 °C에서 처리하고 그 다음 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고, EA (3 x 60 mL)로 추출했다. 유기 상을 저압에서

농축하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 0-10% MeOH)로 정제하여 **73-14** (0.9 g, 59.6%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0739] Bu₄NOH (H₂O 중 55%, 13.74 mL)을 (pH=3-4로 조정하기 위해) TFA로 처리했다. 혼합물을 실온(R.T.)으로 냉각했다. DCM (9 mL) 중 **73-14** (0.9 g, 1.46 mmol)의 용액에 m-CPBA (80%, 1.57 g, 7.28 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 25 °C에서 48 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 으로 세정했다. 유기 층을 무수 Al₂O₃ 칼럼을 통해 여과하고, 용액을 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 30% EA)로 정제하여 **73-15** (0.26 g, 35.1%)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0740] 화합물 **73-15** (0.25 g, 0.49 mmol)을 NH₃/MeOH (5 mL, 7 M)에서 용해시키고, 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 N₂ 하에서 교반했다. 혼합물을 저압에서 실온에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 **73-16** (100 g, 67.75%)을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ = 7.83 (d, J = 8 Hz 1H), 6.29 (s, 1H), 5.67 (d, J = 6 .0 Hz 1H), 5.12 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.99-5.01 (m, 1H), 4.38 (d, J = 19.6 Hz 1H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.35 (s, 1H).

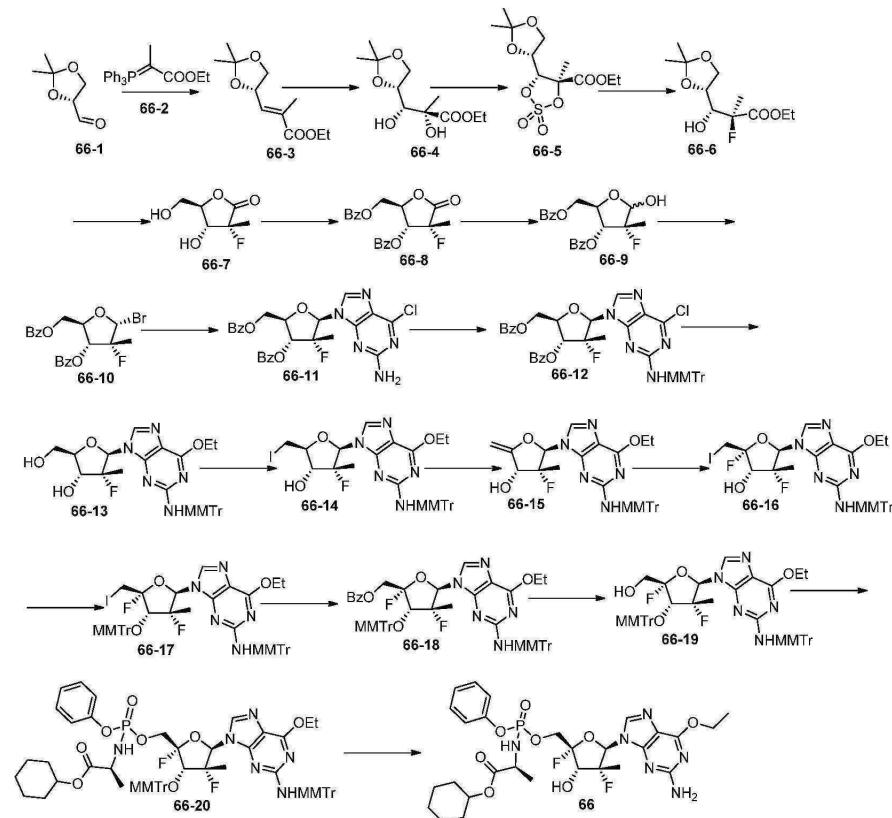
[0741] 화합물 **73-16** (100 mg, 0.33 mmol)을 툴루엔과 함께 3 회 공-증발시켜 H₂O를 제거했다. MeCN (1.0 mL) 및 NMI (271 mg, 3.3 mmol)의 혼합물 중 **73-16** (100 mg, 0.33 mmol)의 교반된 용액에 MeCN (0.5 mL) 중 **73-C** (216.5 mg, 0.66 mmol)의 용액을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 반응을 물로 켄칭했다. 혼합물을 EA(20 mL)로 희석하고, 유기 층을 물 및 염수로 세정하고, 키고 무수 Na₂SO₄상에서 건조시. 유기 상을 저압에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 5% i-PrOH)로 정제하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 분취-HPLC (물 및 MeCN 중 0.1% HCOOH)로 정제하여 화합물 **73** (35.6 mg, 19.0%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-LCMS: m/z 592 [M+Na]⁺.

[0742] 무수 DCM (100 mL) 중 **73-A** (2.0 g, 13.16 mmol) 및 폐놀 (1.22 g, 13.16 mmol)의 교반된 용액에 DCM (20 mL) 중 TEA (1.33 g, 13.16 mmol)의 용액을 -78 °C에서 적가했다. 혼합물을 실온(R.T.)으로 서서히 따뜻하게 하고, 그 다음 2 시간 동안 교반했다. 용액을 -78 °C로 재냉각하고, DCM (20 mL) 중 (S)-이소프로필 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드 (2.20 g, 13.16 mmol)을 부가하고, 그 다음 DCM (20 mL) 중 TEA (2.66 g, 26.29 mmol)을 적가했다. 혼합물을 실온(R.T.)으로 서서히 따뜻하게 하고, 그 다음 2 시간 동안 교반했다. 유기 용매를 저압에서 제거하고, 잔류물을 메틸-부틸 에테르에서 용해시켰다. 침전물을 여과하고, 여과물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (무수 DCM) 상에서 정제하여 **73-C** (0.9 g, 22.3%)을 무색 오일로서 얻었다.

실시예 48

[0744]

화합물 66



[0745]

[0746]

화합물 66-2 (2648 g, 7.3 mol)을 무수 디클로로메탄 (10 L)에서 용해시키고, 용액을 N_2 하에서 교반하면서 -40°C 로 냉각했다. 화합물 66-1 (1 kg, 7.69 mol)을 무수 CH_2Cl_2 (3 L)에서 용해시키고 66-2의 용액에 30 분에 걸쳐 -40°C 에서 부가했다. 교반된 혼합물을 밤새 실온(R.T.)으로 따뜻하게 했다. 혼합물을 감압 하에서 농축 건조하고, 잔류물을 TMBE (6 L)에서 혼탁시켰다. 서스펜션을 여과하여 Ph_3PO 를 제거하고, 여과물을 감압 하에서 농축하여 조 66-3 (1230 g, 78.6%)을 얻었다. ^1H NMR (400 Hz) (CDCl_3): δ 6.65 (dt, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 4.82 (dd, $J = 14.8, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 4.20–4.10 (m, 3H), 3.59 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 1.86 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H).

[0747]

조 66-3 (1230 g, 5.74 mol)을 아세톤 (30 L)에서 0–5 °C에서 용해시켰다. KMnO_4 (1107 g, 5.17 mol)을 한번에 부가했다. 0–5 °C에서 5 시간 동안 교반한 후, 반응을 포화 수성 아황산나트륨 (20 L)으로 켄칭했다. 30 분 후, 무색 서스펜션을 형성했다. 고형물을 여과로 제거하고 EA (6 L)로 세정했다. 여과물을 EA ($3 \times 2\text{ L}$)로 추출했다. 조합된 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 백색 고형 잔여물을 얻었다. 잔류물을 EA에서 용해시키고, PE를 부가하여 침전물을 얻었다. 고형물을 여과로 수집하고 3 회 재결정화하여 66-4 (770 g, 53.6%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0748]

무수 DCM (5 L) 및 트리에틸아민 (1.1 L, 8.05 mol) 중 66-4 (770 g, 3.1 mol)의 교반된 용액에 0 °C에서 설푸릴 클로라이드 (300 mL, 3.6 mmol)를 서서히 부가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, DCM (3 L)로 희석하고, 포화 NaHCO_3 수성 및 염수로 세정했다. 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 PE:EA = 1:0 내지 10:1을 용출물로서 사용하는 실리카겔 칼럼로 정제하여 66-5 (490 g, 50.6%)을 오일로서 얻었다.

[0749]

테트라에틸암모늄 플루오라이드 수화물 (650 g, 3.7 mol)을 무수 디옥산 (3 L) 중 66-5 (490 g, 1.6 mol)의 용액에 부가하고, 혼합물을 16 시간 동안 120°C 로 가열했다. 그 다음 혼합물을 주위 농도로 냉각했다. 2,2-디메톡시프로판 (3 L) 그 다음 농축 수성 염산 (200 mL)을 부가했다. 혼합물을 3 시간 동안 주위 온도에서 교반했다. 용매를 최초 용적의 $\frac{1}{3}$ 로 농축하고, 그 다음 EA (3 L)로 희석했다. 혼합물을 차가운 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세정했다. 조합된 수성 층을 EA (1 L)로 역-추출했다. 조합된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서

건조시키고, 여과하고, 저압에서 농축하여 조 **66-6** (220 g, 70.8%)을 얻었다.

[0750] 조 **66-6** (220 g, 0.89mol)을 에탄올 (2 L) 및 농축 수성 HCl (60 mL)에서 용해시켰다. 용액을 주위 온도에서 48 시간 동안 교반하고 그 다음 감압 하에서 농축하고 그 다음 톨루엔으로 3 회 공-증발시켜 **66-7**을 얇은 황색 고형물 (110 g)로서 얻었다.

[0751] 화합물 **66-7** (110 g)을 무수 피리딘 (1 L)에서 용해시켰다. 벤조일 클로라이드 (200 mL, 1.67 mol)을 0~5 °C에서 서서히 부가했다. 혼합물을 주위 온도에서 45 분 동안 교반했다. 반응을 얼음 및 MeOH으로 켄칭하여 침전물을 형성했다. 여과 후, 여과물을 MeOH로 세정하여 **66-8** (200 g, 61.2%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0752] 무수 THF (1000 mL) 중 **66-8** (100 g, 269 mmol)의 용액에 리튬 트리-tert-부톡시알루미노하이드라이드 (400 mL, 1M, 0.4 mol)의 용액을 -78 °C에서 N₂ 하에서 30 분 동안 적가했다. 용액을 -20 °C에서 1 시간 동안 교반하고, TLC (PE: EA= 3:1)는 반응의 완료를 보여주었다. 혼합물을 포화 NH₄Cl으로 켄칭하고, EA로 회석했다. 여과 후, 여과물을 EA로 추출했다. 조합된 충들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카 칼럼 젤 (PE: EA=20:1)로 정제하여 **66-9** (100 g, 100%)을 무색 오일로서 얻었다.

[0753] CH₂Cl₂ (1000 mL) 중 PPh₃ (140 g, 382 mol)의 교반된 용액에 **66-9** (100 g, 269 mmol)을 -20 °C에서 N₂ 하에서 부가했다. 15 분 동안 교반한 후, CBr₄ (177 g, 382 mol)을, N₂ 하에서 -25 내지 -20 °C의 온도를 유지하면서 적가했다. 혼합물을 -17 °C 미만에서 20 분 동안 교반했다. 실리카겔을 혼합물에 부가했다. 혼합물을 차가운 실리카 칼럼 젤을 통해 여과하고 PE: EA (50:1 내지 4:1)로 세정했다. 조합된 여과물을 감압 하에서 실온에서 농축하여 원유 생성물을 얻었다. 잔류물을 실리카 칼럼 젤 (PE: EA=50:1 내지 4:1)로 재차 정제하여 **66-10** (α-이성질체, 64 g, 수율: 55%)을 무색 오일로서 얻었다.

[0754] t-BuOH (500 mL) 및 MeCN (280 mL) 중 6-클로로-구아닌 (55.8 g, 316.5 mol) 및 t-BuOK (39.5 g, 352.7 mmol)의 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 화합물 **66-10** (48 g, 105.5 mmol)을 실온에서 부가하고, 혼합물을 50 °C로 가열하고 밤새 교반했다. 반응을 TLC (PE:EA=2:1)로 모니터링했다. 혼합물을 고형 NH₄Cl으로 켄칭했다. 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고 MeCN로 세정했다. 여과물을 저압에서 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼으로 정제하여 **66-11** (33 g, 57%)를 얻었다.

[0755] CH₂Cl₂ (200 mL) 중 **66-11** (49 g, 93.1 mol)의 용액에 AgNO₃ (31.7 g, 186 mmol), 콜리딘 (22.5 g, 186 mmol) 및 MMTrCl (43 g, 140 mmol)을 소량씩 N₂ 하에서 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 교반하고, TLC (PE:EA=4:1)로 모니터링했다. 여과 후, 유기 상을 NaHCO₃ 수성 및 염수로 세정했다. 유기 충을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE:ME= 20:1 내지 1:1)로 정제하여 **66-12** (70 g, 94.2%)를 얻었다.

[0756] 나트륨 (10.1 g, 439 mmol)을 건조 EtOH (600 mL)에서 70 °C에서 용해시키고 그 다음 0 °C로 냉각했다. **66-12** (70 g, 87.7 mmol)의 용액에 새로 제조된 NaOEt 용액을 나누어서 0 °C에서 부가하고, 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반했다. TLC 및 LCMS가 반응의 완료를 보여준 후, 반응을 이산화탄소로 켄칭했다. 혼합물을 저압에서 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH=100:1 내지 20:1)로 정제하여 **66-13** (50 g, 수율 5%)을 황색 고형물로서 얻었다.

[0757] 무수 피리딘 (600 mL) 중 PPh₃ (35 g, 133.5 mol) 및 I₂ (31.75 g, 125 mmol)의 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 그 다음 피리딘 (100 mL) 중 **66-13** (50 g, 83.3 mmol)의 용액을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고 TLC (DCM:MeOH=50:1)로 모니터링했다. 반응을 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, DCM (3 x 50 mL)로 추출했다. 유기 상을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH=200:1 내지 50:1)로 정제하여 **66-14** (50 g, 84.7%)을 얻었다.

[0758] 건조 THF (400 mL) 중 **66-14** (37 g, 52.1 mmol)의 용액에 DBU (16 g, 105 mmol)을 부가했다. 혼합물을 가열 환류하고 3 시간 동안 교반했다. 반응을 LCMS로 모니터링했다. 반응을 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, EA로 추출했다. 조합된 유기 충들을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE:EA=10:1 내지 5:1)로 정제하여 **66-15** (25 g, 61.1%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0759] 건조 MeCN (300 mL) 중 **66-15** (26 g, 44.6 mmol)의 빙랭 용액에 NIS (12.68 g, 56 mmol) 및 NEt₃ · 3HF (10.6

g, 67 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 LCMS로 모니터링했다. 반응이 완료된 후, 반응을 포화 Na₂SO₃ 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, EA로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 및 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE: EA=8:1 내지 1:1)로 정제하여 **66-16** (21 g, 64.4%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0760] CH₂Cl₂ (150 mL) 중 **66-16** (21 g, 28.8 mol)의 용액에 AgNO₃ (9.8 g, 59.6 mmol) 및 콜리딘 (7 g, 59.8 mmol) 및 MMTrCl (13.1 g, 42.5 mmol)을 소량씩 N₂ 하에서 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 교반하고, 반응을 TLC (PE:EA=2:1)로 모니터링했다. 여과 후, 용액을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼으로 정제하여 **66-17** (25 g, 수율 86.5%)를 얻었다.

[0761] 건조 DMF (500 mL) 중 **66-17** (22 g, 22 mmol)의 용액에 NaOBz (31.9 g, 220 mmol) 및 15-크라운-5 (48.4 g, 220 mmol)을 부가하고, 혼합물을 교반된 72 시간 동안 95 °C에서 교반했다. 혼합물을 EA로 희석하고, 물 및 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 유기 층을 저압에서 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 **66-18** (15 g, 68.8%)을 백색 고형물로서 얻었다.

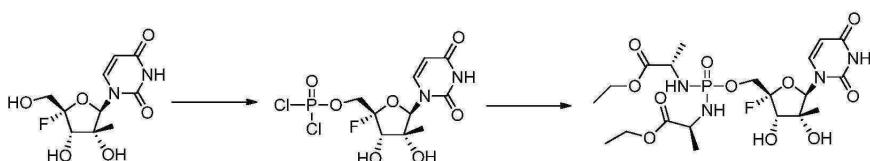
[0762] 화합물 **66-18** (15.2 g, 15.3 mmol)을 무수 톨루엔으로 3 회 공증발시켜 H₂O를 제거했다. 화합물을 MeOH (7 N, 200 mL) 중 NH₃으로 실온에서 처리했다. 혼합물을 18 시간 동안 실온에서 교반하고, 반응을 LCMS로 모니터링했다. 잔류물을 저압에서 농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 **66-19** (11 g, 81%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0763] 무수 CH₃CN (150 mL) 중 **66-20** (14 g, 15.73 mmol)의 교반된 용액에 N-메틸이미다졸 (23.5 g, 283.9 mmol)을 0 내지 5 °C에서 (열음/물 배쓰) 그 다음 폐닐(사이클로헥사녹시-L-알라니닐)포스포로클로리데이트 (16.33 g, 47.2 mmol, 50 mL의 CH₃CN에서 용해됨)의 용액을 부가했다. 용액을 0 내지 5 °C에서 12 시간 동안 교반하고 그 다음 EA로 희석했다. 용액을 50 % 수성 시트르산 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 분리하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과했다. 여과물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 PE: EA=5:1을 용출물로서 사용하는 실리카겔 상에서 정제하여 **66-20** (17.62 g, 93.4%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0764] 화합물 **66-20** (17.62 g, 14.7 mmol)을 80% AcOH (200 mL)에서 용해시키고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 용매의 제거 후, 잔여물을 PE:EA=2:1을 용출물로서 사용하여 실리카겔 상에서 정제하여 조 생성물을 얻었고, 이것을 아세토니트릴 및 물을 사용하는 역상 HPLC를 통해 정제하여 화합물 **66** (5.25 g, 수율 66%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-LCMS: m/z 655 [M+H]⁺.

실시예 49

화합물 67

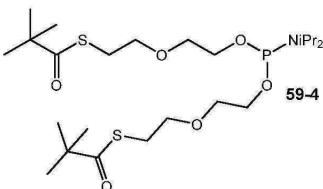
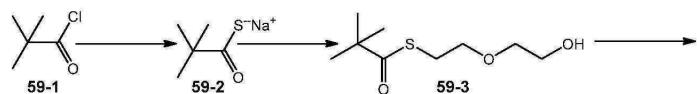


[0767]

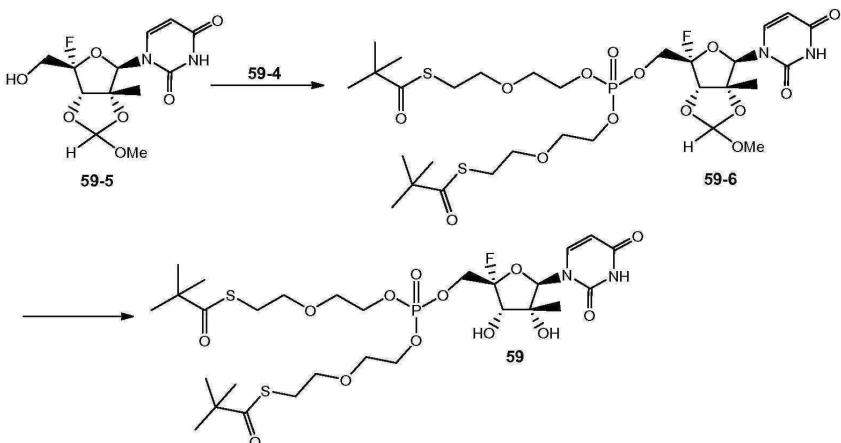
[0768] 무수 CH₃CN (5 mL) 중 뉴클레오사이드 (300 mg, 1.09 mmol) 및 양성자-스편지 (467 mg, 2.18 mmol)의 용액에 0 °C에서 N₂ 하에서 무수 CH₃CN (1 mL) 중 인 옥시클로라이드 (330 mg, 2.18 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반하고, (S)-에틸 2-아미노프로파노에이트 (998 mg, 6.52 mmol)의 염화수소 염 및 트리에틸아민 (1.5 mL, 10.87 mmol)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 밤새 교반하고 30 °C에서 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고, EA (3 x 20 mL)로 추출했다. 유기 층을 저압에서 농축하고, 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 화합물 **67** (20 mg, 3%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-LCMS: m/z 535 [M-F]⁺.

실시예 50

[0770]

화합물 59

[0771]



[0772]

[0773]

EtOH (100 mL) 중 나트륨 하이드로실파이드 (4.26 g, 76.0 mmol)의 용액에 t-부티릴 클로라이드 (76.2 mmol; 9.35 mL)을 0 °C에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 2-(2-클로로에톡시)에탄올 (57 mmol; 6.0 mL) 및 TEA (21 mL, 120 mmol)의 용액을 부가하고, 혼합물을 환류에서 60 시간 동안 가열했다. 혼합물을 여과하고, 그 다음 농축하여 작은 용적을 얻었다. 잔류물을 EA에서 용해시키고, 그 다음 물, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세정했다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 조 생성물 (10.0 g)을 단리하고 5 그램을 헥산 중 0 내지 100% EA의 구배를 사용하는 실리카겔 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 59-3 (4.5 g, 22 mmol)을 맑은, 무색 오일로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃): 3.70–3.74 (m, 2H), 3.5–3.65 (m, 4H), 3.1 (t, 2H), 1.25 (s, 9H).

[0774]

테트라하이드로포란 (50 mL) 중 59-3 (4.5 g; 21.8 mmol) 및 트리에틸아민 (6.7 mL, 87.2 mmol)의 용액을 THF (50 mL) 중 N,N-디이소프로필포스포로디클로리다이트 (2.0 mL, 10.9 mmol)의 교반된 용액에 1 시간에 걸쳐 아르곤 하에서 -78 °C에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 그 다음 EA (200 mL)로 희석했다. 혼합물을 포화 수성 NaCl로 세정하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 하에서 증발시켜 옅은 황색 오일을 얻었다. 5% 트리에틸아민을 함유하는 헥산 중 EA (0–5%)의 구배를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 59-4 (2.5 g, 4.25 mmol)을 맑은, 무색 오일로서 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃): 3.70–3.82 (m, 4H), 3.57–3.65 (m, 10H), 3.1 (t, 4H), 1.25 (s, 18H), 1.17 (t, 12H); ³¹P-NMR (CDCl₃): 148.0 ppm.

[0775]

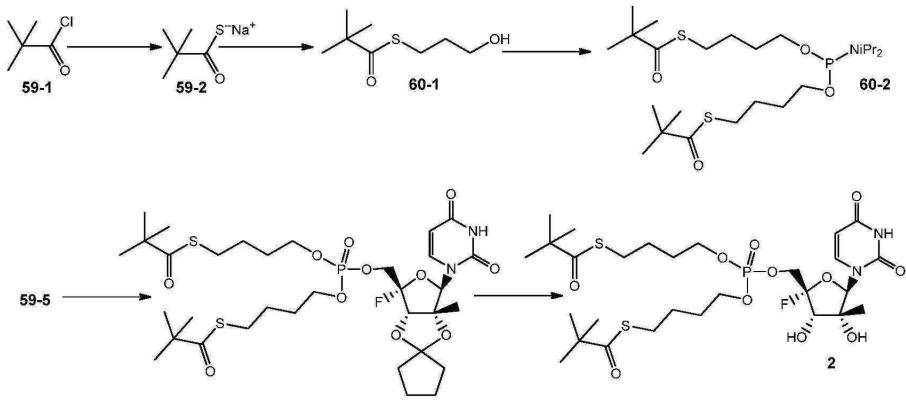
화합물 59-5 (285 mg, 0.9 mmol) 및 DCI (175 mg, 1.5 mmol)을 ACN으로 2 회 공증발시키고 그 다음 ACN (5 mL)에서 용해시켰다. ACN (4 mL) 중 화합물 59-4 (790 mg, 1.35 mmol)을 부가하고, 반응을 TLC로 모니터링했다. 15 분 후, tert-부틸하이드로페옥사이드 (데칸 중 0.5 mL의 5.5M 용액)을 부가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반했다. 혼합물을 EA (25 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 포화 수성 NaCl 용액으로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축했다. 헥산 중 EA (0–100%)의 구배를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 59-6 (0.17 g, 0.22 mmol)을 백색 고형물로서 얻었다. 화합물 59-6을 80% 수성 HCOOH (5 mL)에서 용해시켰다. 실온에서 30 분 후, 용매를 제거하고 툴루엔으로 2회 공증발시켰다. 잔류물을 메탄올 (10 mL)에서

용해시키고 TEA (0.2 mL)을 부가했다. 실온에서 2 분 후, 용매를 진공에서 제거했다. DCM 중 메탄올 (0-15%)의 구배를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **59** (90 mg)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.40 (d, 1H), 6.1 (s, 1H), 5.83 (d, 1H), 4.3 (t, 2H), 4.1-4.2 (m, 6H), 3.70-3.82 (m, 4H), 3.57-3.65 (m, 4H), 3.1 (t, 4H), 1.61 (s, 8H), 1.3 (s, 3H), 1.23 (s, 18H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): -1.55 ppm.

[0776]

실시예 51

[0777]

화합물 60

[0778]

[0779]

화합물 **60-1** (6.0 g, 31.6 mmol)을, 4-클로로부탄올을 사용하여 **59-3**을 제조하기 위해 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 화합물 **60-1**을 맑은, 무색 오일로서 수득했다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.67 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.25 (s, 9H).

[0780]

화합물 **60-2** (2.14 g, 4.0 mmol)을, **59-4**를 제조하기 위해 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 화합물 **60-2**를 맑은, 무색 오일로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.67 (m, 6H), 2.86 (t, 4H), 1.65 (m, 8H), 1.25 (s, 18H), 1.17 (t, 12H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): 143.7 ppm.

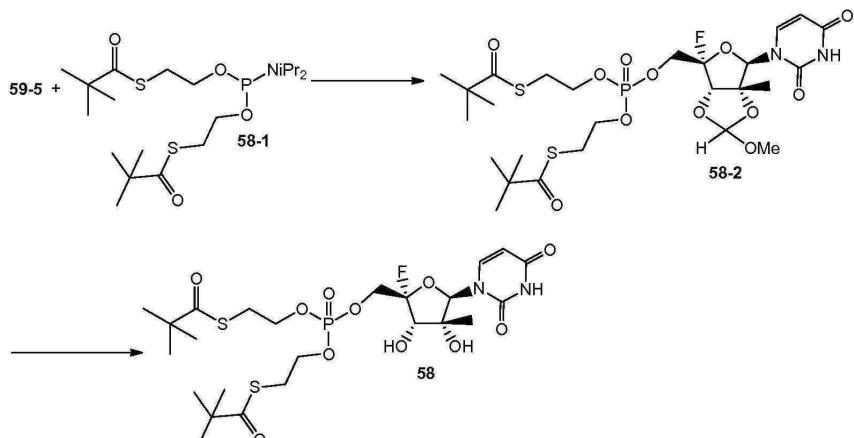
[0781]

화합물 **60-3** (0.23 g, 0.22 mmol)을, **59-5** 및 **60-2**를 사용하여 **59-6**을 제조하기 위해 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 화합물 **60-3**을 백색 고형물로서 얻었다. 화합물 **59**를 제조하기 위해 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여, **60-3**을 사용하여 화합물 **60** (170 mg)를 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.40 (d, 1H), 6.1 (s, 1H), 5.83 (d, 1H), 4.3 (t, 2H), 4.1-4.2 (m, 6H), 2.8 (t, 4H), 1.78 (m, 4H), 1.69 (s, 8H), 1.3 (s, 3H), 1.23 (s, 18H). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): -1.56 ppm.

[0782]

실시예 52

[0783]

화합물 58

[0784]

[0785]

화합물 58-1을, 58-1의 제조의 설명의 제한된 목적을 위한 참고로 편입되어 있는 Lefebre et al. J. Med. Chem. (1995) 38:3941-3950에서 기재된 절차에 따라 제조했다.

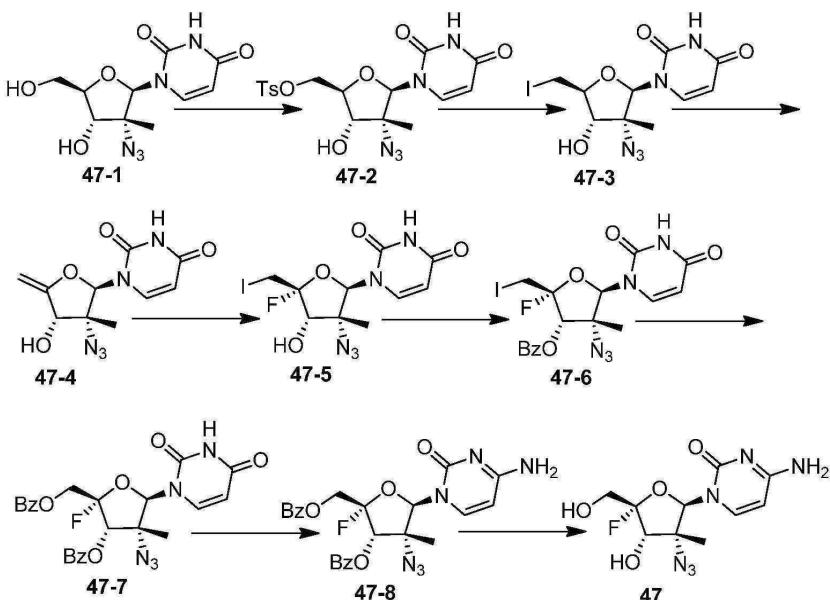
[0786]

화합물 58-2 (0.33 g, 0.5 mmol)을, 59-5 및 58-1을 사용하여 59-6을 제조하기 위해 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 화합물 58-2를 백색 고형물로서 얻었다. 화합물 59를 제조하기 위해 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여, 58-2를 사용하여 화합물 58 (130 mg)을 제조했다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.40 (d, 1H), 6.1 (s, 1H), 5.83 (d, 1H), 4.3 (t, 2H), 4.1-4.2 (m, 6H), 3.2 (t, 4H), 1.69 (s, 4H), 1.3 (s, 3H), 1.23 (s, 18H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): -2.4 ppm.

[0787]

실시예 53

[0788]

화합물 47

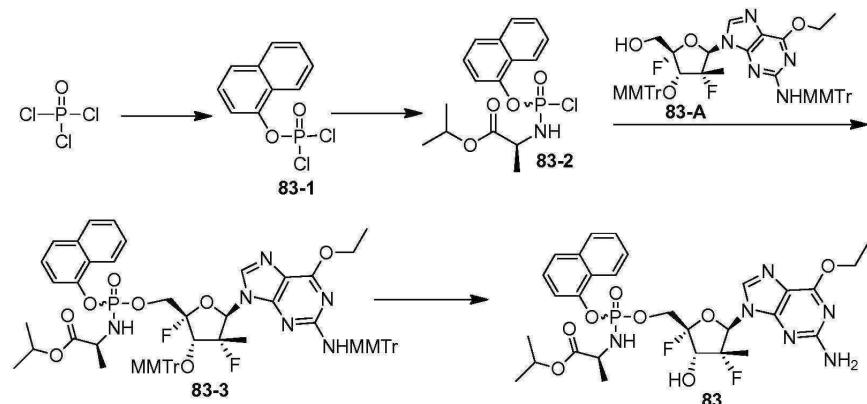
[0789]

[0790]

화합물 47-1 (1.0 g, 3.53 mmol)을 무수 피리딘으로 3 회 공증발시켜서 H_2O 를 제거했다. 무수 피리딘 (9 mL) 중 47-1의 냉장 용액에 피리딘 (3 mL) 중 TsCl (808 mg, 4.24 mmol)을 0 °C에서 적가하고, 혼합물을 18 시간 동안 0 °C에서 교반했다. 반응을 LCMS로 모니터링하고, 그 다음 H_2O 으로 켄칭했다. 농도 저압에서 농축한 후, 잔류물을 EA (50 mL)에서 용해시켰다. 용액을 포화 NaHCO_3 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과했다. 여과물을 저압에서 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 1% MeOH)로 정제하여 47-2 (980 mg, 63 %)을 백색 고형물로서 얻었다.

- [0791] 아세톤 (10 mL) 중 **47-2** (980 mg, 2.24 mmol)의 용액에 NaI (1.01 g, 6.73 mmol)을 부가하고, 혼합물을 밤새 가열 환류했다. 반응을 LCMS로 모니터링했다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 EA (50 mL)에서 용해시켰다. 용액을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용액을 저압에서 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 1% MeOH)로 정제하여 **47-3** (700 mg, 79 %)을 고형물로서 얻었다.
- [0792] 건조 THF (9 mL) 중 **47-3** (700 mg, 1.78 mmol)의 용액에 DBU (817 mg, 5.34 mmol)을 부가하고, 혼합물을 60 °C로 가열했다. 혼합물을 밤새 교반하고, LCMS로 모니터링했다. 반응을 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고 EA (3 x 50 mL)로 추출했다. 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 저압에서 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 1% MeOH)로 정제하여 **47-4** (250 mg, 53 %)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0793] 건조 MeCN (5mL) 중 **47-4** (250 mg, 0.94 mmol)의 빙랭 용액에 NEt₃ · 3HF (151 mg, 0.94 mmol) 및 NIS (255 mg, 1.13 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, LCMS로 확인했다. 반응을 포화 Na₂S₂O₃ 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, EA (3 x 50 mL)로 추출했다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 2% 아세톤)로 정제하여 **47-5** (170 mg, 44 %)을 얻었다.
- [0794] 건조 DCM (4 mL) 중 **47-5** (270 mg, 0.65 mmol)의 용액에 DMAP (158.6 mg, 1.3 mmol), 및 BzCl (137 mg, 0.98 mmol)을 부가했다. 혼합물을 4-5 시간 동안 실온에서 교반하고, LCMS로 확인했다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세정했다. 유기 층을 저압에서 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 20% EA)로 정제하여 **47-6** (290 mg, 86 %)을 고형물로서 얻었다.
- [0795] 건조 DMF (45 mL) 중 **47-6** (900 mg, 1.74 mmol)의 용액에 NaOBz (2.5 g, 17.4 mmol) 및 15-크라운-5 (4.5 g, 20.9 mmol)을 부가했다. 혼합물을 48 시간 동안 90-100 °C에서 교반했다. 혼합물을 EA (100 mL)로 희석하고, 염수로 세정했다. 유기 층을 저압에서 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 20% EA)로 정제하여 **47-7** (500 mg, 56 %)을 고형물로서 얻었다.
- [0796] 무수 CH₃CN (5 mL) 중 **47-7** (500 mg, 0.98 mmol)의 용액에 TPSCl (741 mg, 2.45 mmol), DMAP (299.6 mg, 2.45 mmol) 및 NEt₃ (248 mg, 2.45 mmol)을 실온에서 부가하고, 혼합물을 밤새 교반했다. 그 다음 혼합물을 THF (5 mL) 중 NH₃으로 처리하고 그 다음 추가 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 EA (100 mL)로 희석했다. 용액을 0.5% AcOH 용액으로 세정했다. 유기 용매를 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 2% 아세톤)로 정제하여 **47-8** (257 mg, 51.6 %)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 509 [M+H]⁺.
- [0797] 화합물 **47-8** (80 mg, 0.16 mmol)을 n-부틸아민 (3 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 밤새 실온에서 유지하고 증발 했다. 잔류물을 메탄올로부터 결정화하여 화합물 **47** (30 mg)를 얻었다. 모액을 Synergy 4 마이크론 Hydro-RP 칼럼 (Phenominex) 상에서 RP HPLC로 정제했다. 50mM 트리에틸암모늄 아세테이트 버퍼 (pH 7.5) 중 메탄올 0 내지 30%의 선형 구배를 용출용으로 사용했다. 상응하는 분획을 조합하고, 농축하고 3회 동결건조하여 과잉의 버퍼를 제거하여 추가의 화합물 **47** (13 mg)을 얻었다. 화합물 **47** (총 수율 43 mg, 73%)을 얻었다. MS: m/z 299.7 [M-1]⁻.
- [0798] 실시예 54

[0799]

화합물 83

[0800]

[0801]

무수 DCM (10 mL) 중 POCl_3 (2.0 g, 13 mmol)의 교반된 용액에 1-나프탈 (1.88 g, 13 mmol)을 -70°C 에서 부가하고, DCM (3 mL) 중 TEA (1.31 g, 13 mmol)을 -70°C 에서 적가했다. 혼합물을 서서히 실온으로 따뜻하게 하고 1 시간 동안 교반했다. 조 83-1을 수득했다.

[0802]

DCM (10 mL) 중 (S)-이소프로필 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드 (2.17 g, 13 mmol)의 교반된 용액에 조 83-1을 -70°C 에서 부가했다. TEA (2.63 g, 26 mmol)을 교반된 용액에 -70°C 에서 적가했다. 혼합물을 서서히 실온으로 따뜻하게 하고 2 시간 동안 교반했다. 반응을 LCMS로 모니터링하고 n-프로필아민으로 켄칭했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE:MTBE = 5:1~1:1)로 정제하여 순수한 83-2 (1.6 g, 35%)을 얻었다.

[0803]

무수 CH_3CN (4 mL) 중 83-(A) (300 mg, 0.337 mmol) 및 NMI (276 mg, 3.37 mmol)의 용액에 83-2 (240 mg, 0.674 mol, DCM (5 mL) 중)을 0°C 에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 10 시간 동안 교반했다. 반응을 LCMS로 모니터링했다. 반응을 물로 켄칭하고, CH_2Cl_2 (3×20 mL)로 추출했다. 유기 상을 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실-겔 (PE:EA = 5:1~2:1)로 정제하여 83-3 (380 mg, 93%)을 얻었다.

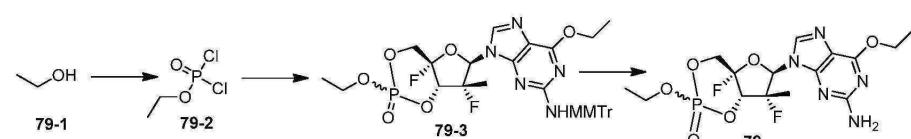
[0804]

화합물 83-3 (380 mg, 0.314 mmol)을 CH_3COOH (80%, 8 mL)에서 용해시키고, $40\text{--}50^\circ\text{C}$ 에서 2.5 시간 동안 교반했다. 반응을 LCMS로 모니터링했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피 (PE:EA = 1:1~EA)로 정제하여 조 화합물 83을 얻었다. 조 생성물을 분취-HPLC (중성 시스템, NH_4HCO_3)로 정제하여 순수한 화합물 83 (70 mg, 80%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 665.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

[0805]

실시예 55

[0806]

화합물 79

[0807]

[0808]

CH_2Cl_2 (150 mL) 중 79-1 (16.70 g, 0.363 mol) 및 TEA (36.66 g, 0.363 mol)의 용액을 DCM (100 mL) 중 POCl_3 (55.65 g, 0.363 mol)의 교반된 용액에 25 분에 걸쳐 -78°C 에서 적가했다. 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반한 후, 트리에틸아민 하이드로클로라이드 염을 여과하고, CH_2Cl_2 (100 mL)로 세정했다. 여과물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 카우-헤드 분획 콜렉터로 고진공 (~ 10 mm Hg) 하에서 증류했다. 생성물을 45°C 내지 (증류 헤드 온도)에서 무색 액체로서 수집했다 (30.5 g, 50% 수율). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.44 (dq, $J=10.85, 7.17$ Hz, 2 H), 1.44 – 1.57 (m, 3 H); $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ = 6.75 (br. s., 1 P).

[0809]

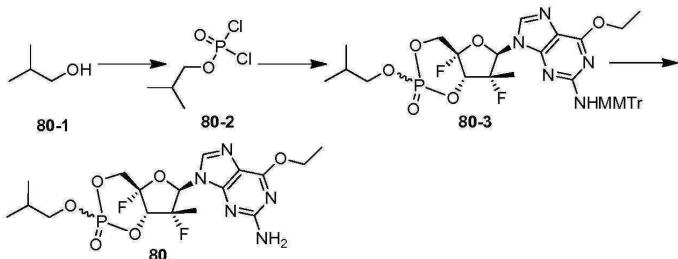
CH_2Cl_2 (1 mL) 중 83-A (93 mg, 0.15 mmol)의 교반된 서스펜션에 TEA (61 mg, 0.15 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 -20°C 로 냉각하고, 그 다음 79-2 (35 mg, 0.21 mmol) 용액을 10 분의 기간에 걸쳐 적가 처리했다. 혼

합물을 이 온도에서 15 분 동안 교반하고, 그 다음 NMI (27 mg, 0.33 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 -20 °C에서 교반하고, 그 다음 서서히 실온으로 따뜻하게 했다. 혼합물을 밤새 교반했다. 혼합물을 EA (15 mL)에서 혼탁시키고, 염수 (10 mL)로 세정하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 저압에서 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피 (DCM: MeOH=100:1)로 정제하여 79-3 (60 mg, 수율: 56%)을 고형물로서 얻었다.

[0810] 80% AcOH 수성 (2 mL) 중 79-3 (60 mg, 0.085 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 DCM/MeOH = 50/1 및 분취-HPLC로 용출하는 크로마토그래피로 정제하여 화합물 79 (23 mg, 62%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 436.3 [M+H]⁺.

실시예 56

화합물 80



[0813]

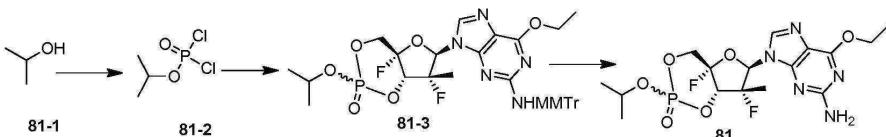
[0814] 화합물 80-2 을, 이소-부탄올 (23.9 g, 322.98 mmol) 및 POCl₃ (49.5 g, 322.98 mmol)의 용액을 사용하여 79-2의 제조와 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 화합물 80-2 (26 g, 42% 수율)을 무색 액체로서 수득했다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.10 (dd, J=9.04, 6.39 Hz, 2 H), 2.09 (dq, J=13.24, 6.67, 6.67, 6.67, 6.67 Hz, 1 H), 1.01 (d, J=6.62 Hz, 6 H); ³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃) δ = 7.06 (br. s., 1 P).

[0815] CH₂Cl₂ (3 mL) 중 83-A (310 mg, 0.5 mmol)의 교반된 서스펜션에 TEA (202 mg, 2 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 -20 °C로 냉각하고, 그 다음 80-2 (134 mg, 0.7 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 이 온도에서 15 분 동안 교반하고 그 다음 NMI (90 mg, 1.1 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 -20 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 서서히 실온으로 따뜻하게 했다. 밤새 교반했다. 혼합물을 EA (15 mL)에서 혼탁시키고, 염수 (10 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 상을 저압에서 농축하고, 잔류물을 실리카 칼럼 젤 (DCM: MeOH=100:1)로 정제하여 80-3 (310 mg, 수율: 84%)을 고형물로서 얻었다.

[0816] 80% AcOH 수성 (4 mL) 중 80-3 (310 mg, 0.43 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 DCM/MeOH = 50/1을 용출하는 실리카겔 칼럼 및 분취-HPLC로 정제하여 화합물 80 (79 mg, 50%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 464.0 [M+H]⁺.

실시예 57

화합물 81



[0819]

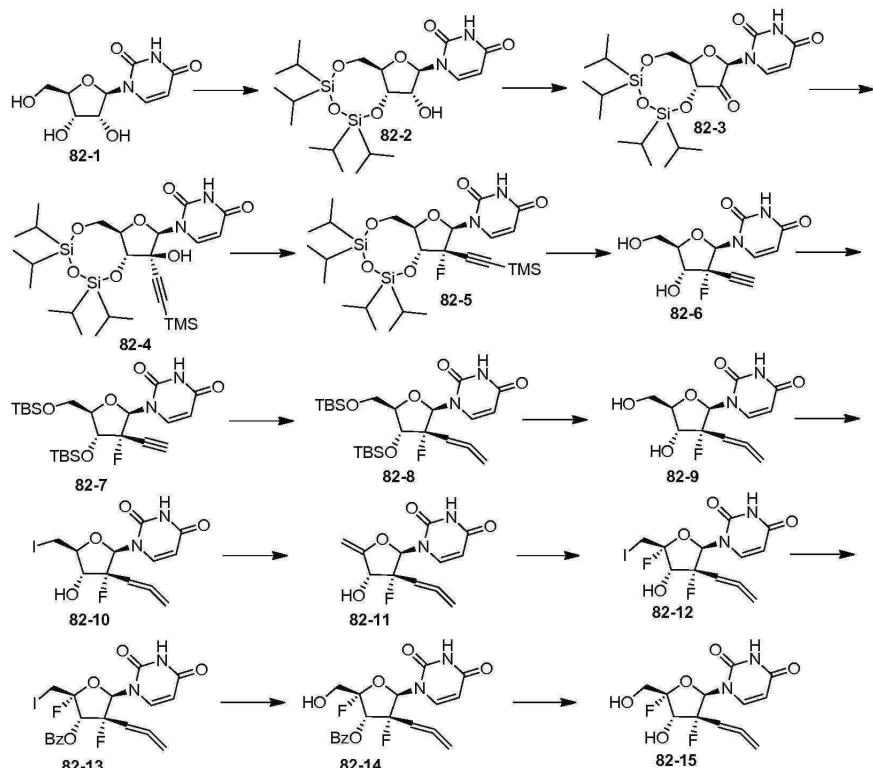
[0820] 화합물 81-2을, 이소프로필 알코올 (21 g, 350 mmol) 및 POCl₃ (53.6 g, 350 mmol)의 용액을 사용하여 79-2의 제조와 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 화합물 81-2 (40.5 g, 65% 수율)을 무색 액체로서 수득했다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.94 – 5.10 (m, 1 H), 1.48 (d, J=6.17 Hz, 6 H); ³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃) δ = 5.58 (br. s., 1 P).

[0821] 화합물 81-3을, 81-2 (124 mg, 0.7 mmol) 및 83-A (310 mg, 0.5 mmol)을 사용하여 80-3의 제조와 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 화합물 81-3 (300 mg, 83%)을 고형물로서 수득했다.

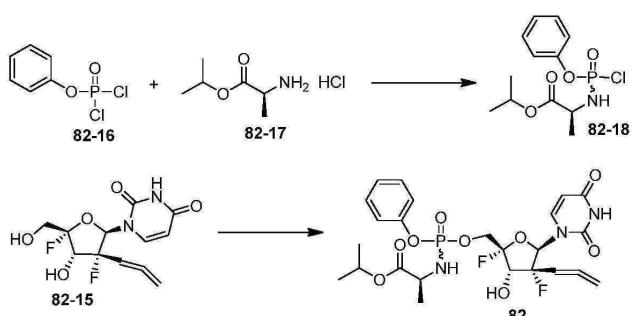
[0822] 화합물 81 을, 80% AcOH 수성 (4 mL) 중 81-3 (300 mg, 0.41 mmol)을 사용하여 화합물 80의 제조와 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 화합물 81 (80 mg, 43%)을 백색 고형물로서 수득했다. ESI-MS: m/z 450.0 [M+H]⁺.

[0823] 실시예 58

[0824] 화합물 82



[0825]



[0826]

[0827] 건조 Py (400 mL) 중 82-1 (50 g, 204.9 mmol)의 빙랭된 용액에 TIPDSCl (70.78 g, 225.4 mmol)을 적가했다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 PE 중 20% EA를 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 82-2 (111.5 g, 100%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0828]

무수 CH₃CN (400 mL) 중 82-2 (50 g, 103 mmol)의 용액에 IBX (43 g, 153 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 밤새 환류시키고 TLC (PE:EA=1:1)로 모니터링했다. 침전물을 여과 제거하고, 여과물을 농축하여 조 82-3 (50 g, 99%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0829]

무수 THF (400 mL) 중 트리메틸실릴아세틸렌 (20 g, 200 mmol)의 용액에 n-BuLi (80 mL, 200 mL)을 -78 °C에서 적가했다. 혼합물을 -78 °C에서 30 분 동안 교반하고, 그 다음 10 분 동안 R.T로 따뜻하게 했다. THF (100 mL) 중 화합물 82-3 (30 g, 60 mmol)의 용액을 -78 °C에서 혼합물에 적가했다. 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반하고 그 다음 서서히 실온으로 따뜻하게 했다. 혼합물을 20 분 동안 교반하고, 그 다음 반응을 포화 NH₄Cl 용액으로 -78 °C에서 켄칭했다. 혼합물을 EA로 희석했다. 유기 상을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 15% EA)로 정제하여 82-4를 백색 고

형물 (14 g, 50 %)로서 얻었다.

- [0830] 화합물 **82-4** (14 g, 24 mmol)을 무수 톨루엔 (100 mL)에서 N₂ 하에서 용해시키고 -78 °C로 냉각했다. DAST (19 g, 120 mmol)을 -78 °C에서 적가하고 교반을 1.5 시간 동안 계속했다. 혼합물을 EA로 회석하고 포화 NaHCO₃ 용액에 부었다. 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (PE 중 20% EA)로 정제하여 **82-5**를 백색 고형물 (12 g, 81 %)로서 얻었다.
- [0831] MeOH (150 mL) 중 **82-5** (12 g, 20 mmol) 및 NH₄F (11 g, 30 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 환류했다. R.T로 냉각한 후, 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 **82-6** (3.1 g, 58%)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0832] 건조 Py (50 mL) 중 **82-6** (3.1 g, 11.6 mmol)의 용액에 이미다졸 (3.1 g, 46.4 mmol) 및 TBSCl (5.2 g, 34.8 mmol)을 부가했다. 혼합물을 50-60 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 EA (100 mL)에서 용해시켰다. 용액을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (PE 중 20% EA)로 정제하여 **82-7**을 백색 고형물 (5 g, 86%)로서 얻었다.
- [0833] 1,4-디옥산 (45 mL) 중 **82-7** (4.5 g, 9 mmol)의 용액에 CuBr (643 mg, 4.5 mmol), 디사이클로헥실아민 (3.3 g, 18 mmol) 및 파라포름알데하이드 (675 mg, 22.5 mmol)을 부가했다. 혼합물을 24 시간 동안 환류하고 그 다음 실온(R.T.)으로 냉각했다. 반응을 포화 NH₄Cl 용액으로 켄칭했다. 혼합물을 EA (3 x 100 mL)로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 15% EA)로 정제하여 **82-8**을 백색 고형물 (2.0 g, 43%)로서 얻었다.
- [0834] MeOH (20 mL) 중 **82-8** (2 g, 4 mmol) 및 NH₄F (2.2 g, 60 mmol)의 혼합물을 밤새 환류시켰다. 실온(R.T.)으로 냉각한 후, 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 **82-9** (946 mg, 83%)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0835] 무수 THF (12 mL) 중 **82-9** (946 mg, 3.33 mmol), PPh₃ (1.3 g, 5 mmol), 이미다졸 (453 mg, 6.66 mmol) 및 피리딘 (3 mL)의 교반된 서스펜션에을 부 THF (4 mL) 중 I₂ (1 g, 4.33 mmol)의 용액을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고, 16 시간 동안 교반했다. 반응을 포화 Na₂S₂O₃ 수성 용액으로 켄칭하고 EA (3 x 60 mL)로 추출했다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 2% MeOH 내지 DCM 중 5% MeOH) 상에서 정제하여 **82-10** (2.1 g, 조물질)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0836] THF (15 mL) 중 **82-10** (2.1 g, 5.3 mmol)의 용액에 DBU (15 g, 100 mmol)을 부가하고 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 EA로 회석하고 아세트산으로 중화했다. 용액을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (1.DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 **82-11**을 백색 고형물 (800 mg, 90%)로서 얻었다.
- [0837] 건조 MeCN (1.5 mL) 중 **82-11** (800 mg, 3 mmol)의 빙랭된 용액에 NET₃ · 3HF (484 mg, 3 mmol) 및 NIS (1.68 g, 7.5 mmol)을 부가했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 반응을 LCMS로 모니터링했다. 반응을 포화 Na₂S₂O₃ 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, EA (3 x 50 mL)로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 25% EA)로 정제하여 **82-12** (850 mg, 68%)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0838] 건조 DCM (10 mL) 중 **82-12** (850 mg, 2 mmol)의 용액에 DMAP (488 mg, 4 mmol) 및 BzCl (422 mg, 3 mol)을 부가했다. 혼합물을 4-5 시간 동안 실온에서 교반하고, 반응을 LCMS로 모니터링했다. 혼합물을 CH₂Cl₂ (40 mL)로 회석하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 세정했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과했다. 여과물을 저압에서 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 20% EA)로 정제하여 **82-13** (900 mg, 87%)을 백색 품으로서 얻었다.
- [0839] 테트라-부틸암모늄 하이드록사이드 (54-56% 수용액으로서 21 mL, ~ 42 mmol, 24 당량)을 TFA로 pH ~ 4 (~ 3.5 mL)로 조정하고, 용액을 DCM (21 mL) 중 **82-13** (900 mg, 1.7 mmol)의 용액으로 처리했다. m-클로로페벤조산 (2.1 g, 60-70%, ~ 8.75 mmol, ~ 5 당량)을 격렬한 교반 하에서 나누어서 부가하고, 혼합물을 밤새 교반했다.

혼합물을 CH_2Cl_2 (30 mL)로 희석하고, 포화된 NaHCO_3 용액으로 세정했다. 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 40~70% EA)로 정제하여 82-14을 오일로서 얻었다. 잔류물을 TLC (PE 중 50% EA)로 정제하여 순수한 82-14 (350 mg 50%)을 얻었다.

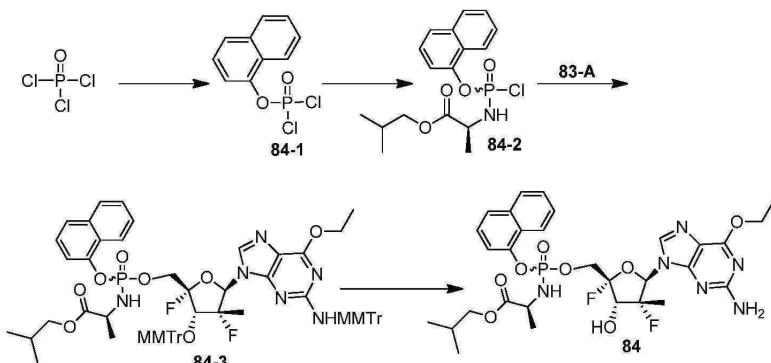
[0840] 화합물 82-14 (350 mg, 0.86 mg)을 MeOH (15 mL) 중 7N NH_3 으로 처리했다. 혼합물을 교반된 2~3 시간 동안 교반하고 TLC로 모니터링했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 5% 이소프로판올)로 정제하여 82-15 (250 mg, 96%)을 백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ = 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.60~6.35 (m, 1H), 5.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.37~5.25 (m, 1H), 5.17~5.06 (m, 1H), 5.04~4.94 (m, 1H), 4.59~4.29 (m, 1H), 3.87~3.70 (m, 2H).

[0841] 무수 DCM (60 mL) 중 82-16 (3.79 g, 18 mmol) 및 82-17 (3 g, 18 mmol)의 교반된 용액에 DCM (40 mL) 중 TEA (4 g, 39 mmol)의 용액을 -78°C 에서 적가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 메틸-부틸 에테르에서 용해시켰다. 침전물을 여과로 제거하고, 여과물을 농축하여 조 생성물을 얻었다. 잔류물을 건조 칼럼 크로마토그래피 (무수 DCM)로 정제하여 순수한 82-18을 무색 오일 (3 g, 54 %)로서 얻었다.

[0842] 화합물 82-15 (200 mg, 0.66 mmol)을 툴루엔으로 3 회 공중발시켜 H_2O 을 제거했다. 화합물 82-15를 MeCN (1.5 mL) 및 NMI (541 mg, 6.6 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 교반하고, 그 다음 MeCN (0.5 mL) 중 82-18 (403 mg, 1.32 mmol)을 부가했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 5% iPrOH)로 정제하여 조 생성물을 얻었고, 이것을 HPLC (물 및 MeCN 중 0.1% HCOOH)로 정제하여 화합물 82 (33 mg, 9%)을 얻었다. ESI-LCMS: m/z 594 [$\text{M}+\text{Na}]^+$.

실시예 59

화합물 84



[0845]

[0846] 무수 DCM (10 mL) 중 POCl_3 (2.0 g, 13 mmol)의 교반된 용액에 1-나프톨 (1.88 g, 13 mmol)을 -70°C 에서 부가하고 DCM (3 mL) 중 TEA (1.31 g, 13 mmol)을 -70°C 에서 적가했다. 혼합물을 서서히 실온으로 따뜻하게 하고, 1 시간 동안 교반했다. 84-1의 조 용액을 수득했다.

[0847]

DCM (20 mL) 중 (S)- α -소부틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드 (2.35 g, 13 mmol)의 교반된 용액을 TEA (2.63 g, 26 mmol) 및 84-1의 조 용액을 -70°C 에서 부가했다. 혼합물을 서서히 실온으로 따뜻하게 하고, 2 시간 동안 교반했다. 반응을 LCMS로 모니터링하고 n-프로필아민으로 켄칭했다. 용매를 저압에서 증발시키고, 잔류물을 크로마토그래피 (PE:MTBE = 5:1~1:1)로 정제하여 순수한 84-2 (1.8 g, 37%)을 얻었다.

[0848]

무수 CH_3CN (4 mL) 83-A (300 mg, 0.337 mmol) 및 NMI (276 mg, 3.37 mmol)의 용액에 84-2 (249 mg, 0.674 mol, DCM (5 mL) 중)을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 10 시간 동안 교반했다. 반응을 LCMS로 모니터링하고, 그 다음 H_2O 으로 켄칭했다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (3 x 20 mL)로 추출했다. 유기 층을 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 PE:EA = 5:1~2:1을 용출물로서 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 84-3 (360 mg, 87%)을 얻었다.

[0849]

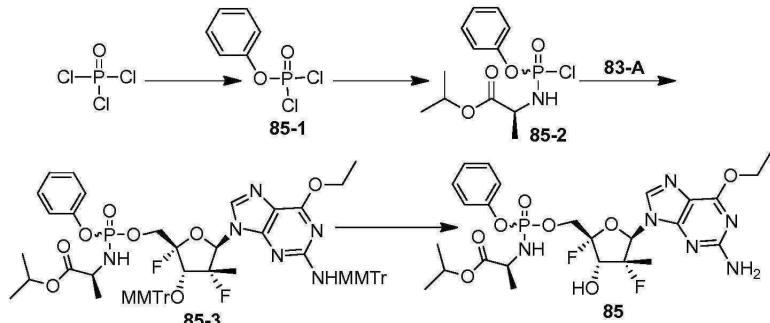
화합물 84-3 (360 mg, 0.294 mmol)을 CH_3COOH (80%, 8 mL)에서 용해시키고, 40~50 °C에서 2.5 시간 동안 교반

했다. 반응을 LCMS로 모니터링하고 그 다음 MeO로 켄칭했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을 PE:EA = 1:1을 용출물로서 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 조 화합물 84를 산출했다. 생성물 분취-HPLC (중성 시스템, NH₄HCO₃)로 정제하여 화합물 84 (70 mg, 75%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 679.2 [M+H]⁺.

[0850]

실시예 60

[0851]

화합물 85

[0852]

[0853]

무수 DCM (10 mL) 중 POC₃ (2.0 g, 13 mmol)의 교반된 용액에 폐놀 (1.22 g, 13 mmol)을 -70 °C에서 부가하고 DCM (3 mL) 중 TEA (1.31 g, 13 mmol)을 -70 °C에서 적가했다. 혼합물을 서서히 실온으로 따뜻하게 하고, 1 시간 동안 교반했다. 85-1의 조 용액을 수득했다.

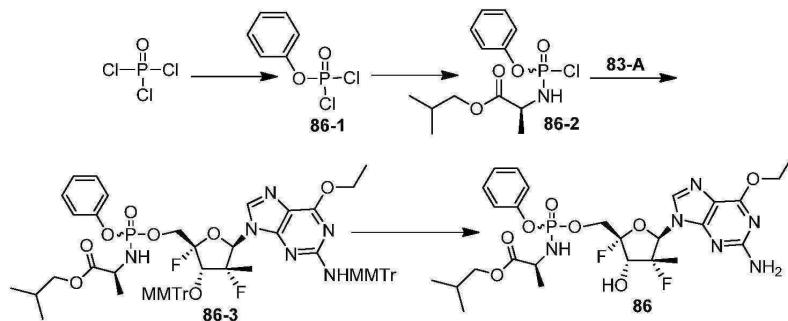
[0854]

화합물 85을, 85-2 (205 mg, 0.674 mol, (S)-*o*-소프로필 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드 및 85-1로부터 수득된 DCM (5 mL) 중) 및 83-A (300 mg, 0.337 mmol)을 사용하여 화합물 84의 제조와 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 화합물 85 (50 mg, 74%)을 백색 고형물로서 수득했다. ESI-MS: m/z 615.2 [M+H]⁺.

[0855]

실시예 61

[0856]

화합물 86

[0857]

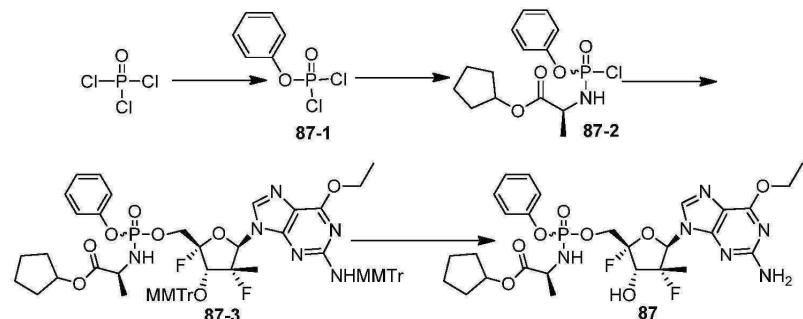
[0858]

화합물 86을, 86-2 (214 mg, 0.674 mol, (S)-이소부틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드 및 86-1로부터 수득된 DCM (5 mL) 중) 및 83-A (300 mg, 0.337 mmol)을 사용하여 화합물 84의 제조와 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 화합물 86 (70 mg, 87%)을 백색 고형물로서 수득했다. ESI-MS: m/z 629.2 [M+H]⁺.

[0859]

실시예 62

[0860]

화합물 87

[0861]

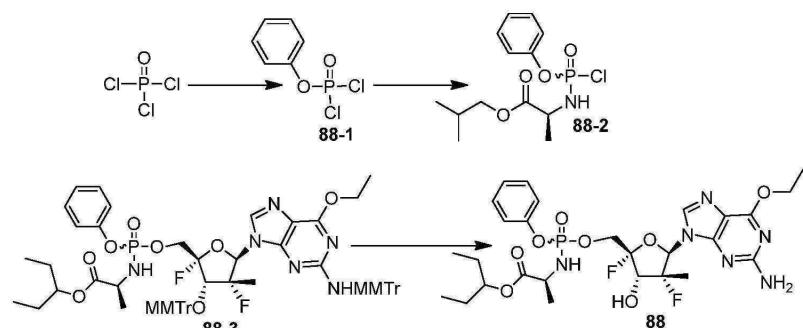
[0862]

화합물 87을, 87-2 (223 mg, 0.674 mol, (S)-사이클로펜틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드 및 87-1로부터 수득된 DCM (5 mL)) 및 83-A (300 mg, 0.337 mmol)을 사용하여 화합물 84의 제조와 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 화합물 87 (62 mg, 71%)을 백색 고형물로서 수득했다. ESI-MS: m/z 641.2 [M+H]⁺.

[0863]

실시예 63

[0864]

화합물 88

[0865]

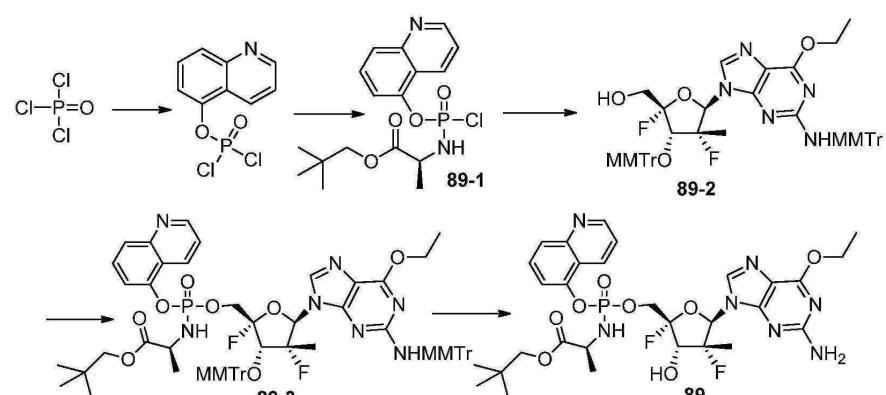
[0866]

화합물 88을, 88-2 (223 mg, 0.674 mol, DCM (5 mL), (S)-3-펜틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드 및 88-1)로부터 수득됨) 및 83-A (300 mg, 0.337 mmol)을 사용하여 화합물 84의 제조와 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 화합물 88 (42 mg, 60%)을 백색 고형물로서 수득했다. ESI-MS: m/z 643.2 [M+H]⁺.

[0867]

실시예 64

[0868]

화합물 89

[0869]

[0870]

무수 DCM (50 mL) 중 포스포릴 트리클로라이드 (1.00 g, 6.58 mmol) 및 5-퀴놀린 (955 mg, 6.58 mmol)의 교반된 용액을 DCM (10 mL) 중 TEA (665 mg, 6.58 mmol)의 용액으로 -78 °C에서 처리했다. 혼합물을 서서히 실온으로 따뜻하게 하고, 2 시간 동안 교반했다. 용액을 -78 °C로 냉각하고 그 다음 (S)-네오펜틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드 (1.28 g, 6.58 mmol)으로 처리했다. TEA (1.33 g, 13.16 mmol)을 -78 °C에서 적가했다. 혼합물을 서서히 실온으로 따뜻하게 하고, 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 저압에서 농축하고, 잔류물을

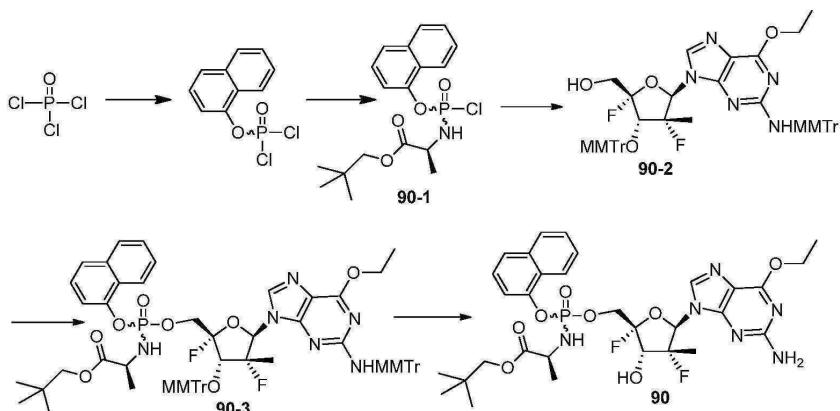
메틸-부틸 에테르에서 용해시켰다. 침전물을 여과 제거하고, 여과물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (순수한 AcOEt)로 정제하여 **89-1**을 무색 오일 (500 mg, 20%)로서 얻었다.

[0871] 무수 CH₃CN (0.9 mL) 중 **89-2** (300 mg, 0.337 mmol) 및 NMI (276.6 mg, 3.37 mmol)의 용액에 CH₃CN (0.3 mL) 중 **89-1** (388 mg, 1.011 mmol)을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고, AcOEt로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 33% EA)로 정제하여 **89-3**을 황색 분말 (300 mg, 71.9%)로서 얻었다.

[0872] 화합물 **89-3** (300 mg, 0.243 mmol)을 80% CH₃COOH (3 mL)에서 용해시키고, 혼합물을 60 °C에서 2.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 AcOEt 및 물 사이에서 분할했다. 유기 층 상을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 50% EA)로 정제하여 화합물 **89**를 황색 분말 (81 mg, 조 생성물)로서 얻었다. 조 생성물 (81 mg)을 RP HPLC로 정제하여 화합물 **89**을 백색 고형물로서 얻었다. (28.7 mg, 17.1%)을 얻었다. ESI-LCMS: m/z 694.1 [M+H]⁺.

실시예 65

화합물 90



[0875]

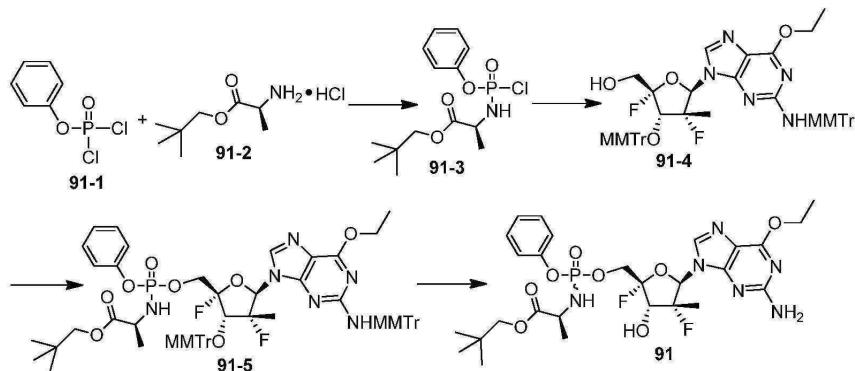
[0876] 화합물 **90-1** 을, 포스포릴 트리클로라이드 (2.00 g, 13.16 mmol), 1-나프탈 (1.882 g, 13.16 mmol) 및 (S)-네오펜틸 2-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드 (2.549 g, 13.16 mmol)을 사용하여 화합물 **89-1**의 제조와 유사한 절차를 사용하여 제조했다. 화합물 **90-1** (600 mg, 12%)을 무색 오일로서 얻었다.

[0877] 무수 CH₃CN (1 mL) 중 **90-2** (230 mg 0.26 mmol) 및 NMI (212 mg 2.60 mmol)의 용액을 무수 CH₃CN (0.5 mL) 중 **90-1** (300 mg 0.78 mmol)의 용액으로 실온에서 처리했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고, EA (3 x 20 mL)로 추출했다. 유기 층을 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (1% 내지 5%의 CH₂Cl₂ 중 CH₃OH)로 정제하여 **90-3** (300 mg, 93%)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0878] 화합물 **90-3** (300 mg, 0.24 mmol)을 CH₃COOH (80%, 5 mL)에서 용해시켰다. 혼합물을 60 °C에서 2.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EA(30 mL)로 흐석하고 염수로 세정했다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (1% 내지 5%의 CH₂Cl₂ 중 CH₃OH)로 정제하여 조 화합물 **90** (105 mg)을 얻었다. 조 생성물을 HPLC (물 및 CH₃CN 중 0.1% NH₄HCO₃)로 정제하여 화합물 **90** (45 mg, 26%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-LCMS: m/z 693.2 [M+H]⁺.

실시예 66

[0880]

화합물 91

[0881]

[0882] 무수 DCM (8 mL) 중 91-1 (2.00 g, 13.99 mmol) 및 91-2 (2.00 g, 13.99 mmol)의 교반된 용액을 DCM (20 mL) 중 TEA (3.11 g, 30.8 mmol)의 용액으로 -78 °C에서 처리했다. 혼합물을 2 시간 동안 -78 °C에서 교반하고 그 다음 서서히 실온으로 따뜻하게 했다. 유기 용매를 저압에서 제거하고, 잔류물을 메틸-부틸 에테르에서 용해시켰다. 침전물을 여과 제거하고, 여과물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (건조 DCM)로 정제하여 91-3을 무색 오일 (1 g, 20.96%)로서 얻었다.

[0883]

화합물 91-4 (260 mg, 0.29 mmol)을 톨루엔으로 3 회 공중발시켜 H₂O를 제거했다. 건조된 91-4를 MeCN (0.8 mL) 및 NMI (240 mg, 2.9 mmol)으로 처리하고 그 다음 10 분 동안 교반했다. 혼합물을 MeCN (0.4 mL) 중 91-3 (291 mg, 0.87 mmol)의 용액으로 처리하고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 75% EA) 상에서 정제하여 91-5 (300 mg, 86%)을 백색 고형물로서 얻었다.

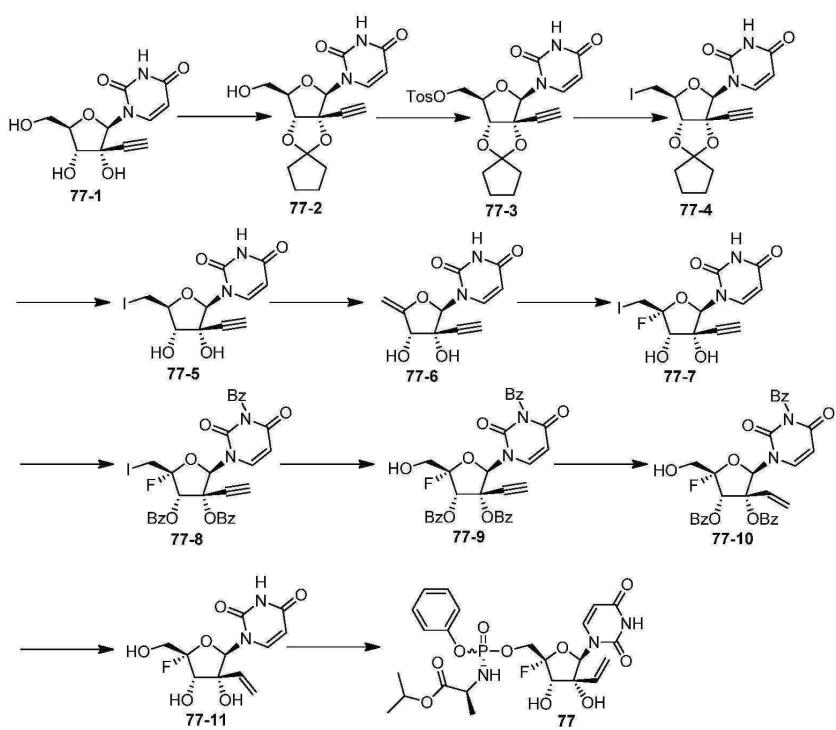
[0884]

화합물 91-5 (300 mg, 0.25 mmol)을 CH₃COOH (5 mL, 80%)으로 처리하고, 50 °C에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EA로 희석했다. 용액을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 67% EA)로 정제하여 조 화합물 91을 얻었고, 이것을 HPLC로 정제했다. 생성물을 동결건조로 건조하여 화합물 91 (30 mg, 18.5%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-LCMS: m/z 643 [M+H]⁺.

[0885]

실시예 67

[0886]

화합물 77

[0887]

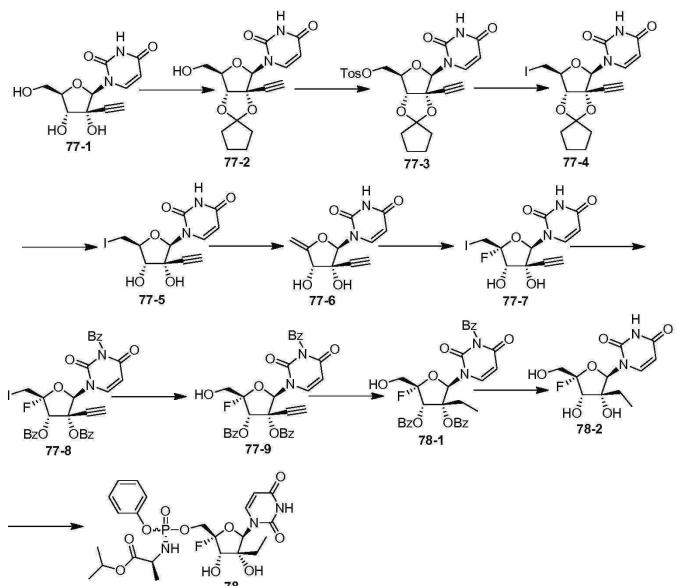
- [0888] DCE (100 mL) 중 1,1-디메톡시사이클로펜탄 (19.3 g, 148.52 mmol) 및 77-1 (10.0 g, 37.13 mmol)의 용액에 TsOH · H₂O (0.7 g, 3.71 mmol)을 부가했다. 혼합물을 50 °C에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 Et₃N로 중화하고, 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 1-10% MeOH)로 정제하여 77-2 (8.7 g, 70.1%)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0889] 화합물 77-2 (20.0 g, 0.06 mol)을 무수 피리딘으로 3 회 공증발시켜서 H₂O를 제거했다. 무수 피리딘 (100 mL) 중 77-2의 빙랭 용액에 TsCl (22.8 g, 0.12 mol)을 0 °C에서 부가하고, 혼합물을 밤새 교반했다. 반응을 LCMS 및 TLC로 모니터링했다. 반응을 H₂O으로 켄칭하고, 혼합물을 EA (3 x 200 mL)로 추출했다. 용액을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH=100:1 내지 15:1)로 정제하여 77-3 (20.0 g, 69.0%)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0890] 아세톤 (200 mL) 중 77-3 (20.0 g, 0.04 mol)의 용액에 NaI (31.0 g, 0.2 mol)을 부가하고, 혼합물을 밤새 가열 환류했다. 반응을 LCMS로 모니터링했다. 반응을 포화 Na₂S₂O₃ 용액으로 켄칭했다. 용액을 EA (3 x 200 mL)로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM: MeOH=100:1 내지 15:1)로 정제하여 77-4 (15.0 g, 83.3%)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0891] 화합물 77-4 (13.4 g, 30.16 mmol)을 H₂O 중 HCOOH (80%)으로 실온에서 처리했다. 용액을 60 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 저압에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 1%-10% MeOH)로 정제하여 77-5 (9.1 g, 80.0%)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0892] 무수 CH₃CN/THF (50 mL, 1:1, v:v) 중 77-5 (5.0 g, 13.22 mmol)의 용액에 DBU (6.0 g, 39.66 mmol)을 실온에서 부가했다. 용액을 50 °C에서 1.5 시간 동안 교반했다. 반응을 HCOOH으로 0 °C에서 켄칭하고, 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 50%-70% EA)로 정제하여 77-6 (3.3 g, 48.1%)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0893] 무수 MeCN (21 mL) 중 77-6 (2.1 g, 8.39 mmol)의 빙랭 용액에 NIS (2.4 g, 10.49 mmol) 및 TEA · 3HF (1.0 g, 6.29 mmol)를 N₂ 하에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응을 포화 NaHCO₃ 및 포화 Na₂SO₃ 용액으로 켄칭하고, EA (3 x 100 mL)로 추출했다. 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 저압에서 증발 건조했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (30%-PE 중 50% EA) 상에서 정제하여 77-7 (1.3 g, 39.3%)을 밝은 황색 고형물로서 얻었다.
- [0894] 무수 DCM (32 mL) 중 77-7 (3.2 g, 8.08 mmol)의 교반된 용액에 DMAP (2.5 g, 20.20 mmol) 및 Et₃N (2.5 g, 24.24 mmol)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 BzCl (3.7 g, 26.66 mmol)으로 0 °C에서 처리하고 그 다음 실온에서 밤새 교반했다. 반응을 물로 켄칭하고, EA (3 x 60 mL)로 추출했다. 유기 상을 저압에서 농축하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 20%-30% EA)로 정제하여 77-8 (1.8 g, 31.6 %)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0895] Bu₄NOH (8.0 g, 13.74 mL, H₂O 중 55%)을 TFA로 pH=3-4로 조정하고, 그 다음 실온(R.T.)으로 냉각했다. DCM (10 mL) 중 77-8 (600 mg, 0.85 mmol)의 용액에 Bu₄NOH 용액 및 m-CPBA (917 mg, 4.25 mmol, 80%)을 실온에서 부가했다. 혼합물을 25 °C에서 48 시간 동안 교반하고 그 다음 포화 NaHCO₃ 용액으로 세정했다. 유기 층을 염기성 Al₂O₃ 칼럼을 직접적으로 통과시키고, 용매를 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (PE 중 20%-30% EA)로 정제하여 77-9 (123 mg, 24.3%)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0896] EA/헥산 (20 mL, 1:1, v:v) 중 77-9 (300 mg, 0.50 mmol)의 용액에 린들러 촉매 (200 mg)를 N₂ 하에서 부가했다. 혼합물을 H₂ (40 Psi) 하에서 2 °C에서 1.5 시간 동안 교반했다. 서스펜션을 여과하고, 여과물을 린들러 촉매 (200 mg)으로 N₂ 하에서 처리하고, H₂ (40 Psi) 하에서 25 °C에서 1.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 저압에서 농축하여 조 77-10 (287 mg)을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0897] 화합물 77-10 (287 mg, 0.48 mmol)을 NH₃/MeOH (30 mL, 7 M)에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 N₂ 하에서 교반하고 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 분취-HPLC (물 및 MeCN 중 0.1% HCOOH)로 정제하여 77-11 (50 mg, 34.7%, 2 단계에 걸쳐)을 백색 고형물로서 얻었다. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ = 7.86 (d, J =

8.0 Hz 1H), 6.26 (s, 1H), 5.62–5.86 (m, 1H), 5.49 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 5.30 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 19.3 Hz, 1 H), 3.71–3.86 (m, 1H).

[0898] 화합물 77-11 (113 mg, 0.39 mmol)을 톨루엔과 함께 3 회 공-증발시켜 H_2O 를 제거했다. MeCN (0.5 mL) 및 NMI (320 mg, 3.90 mmol)의 혼합물 중 77-11 (113 mg, 0.39 mmol)의 교반된 용액에 MeCN (0.5 mL) 중 73-C (256 mg, 0.66 mmol)의 용액을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 5% MeOH) 상에서 정제하여 조 화합물 77을 얻었고, 이것을 분취-HPLC (물 및 MeCN 중 0.1% HCOOH)로 정제하여 화합물 77 (45 mg, 20.1%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 538.2 [M-F]⁺ ESI-MS: m/z 580.2 [M+Na]⁺.

실시예 68

[0899] 화합물 78



[0901]

[0902] MeOH (30 mL) 중 77-9 (300 mg, 0.50 mmol)의 용액에 습성 Pd/C (300 mg, 10%)를 N_2 하에서 부가했다. 혼합물을 H_2 (1 atm) 하에서 25 °C에서 1.5 시간 동안 교반했다. 서스펜션을 여과하고, 그 다음 저압에서 농축하여 조 78-1 (307 mg)을 백색 고형물로서 얻었다.

[0903]

화합물 78-1 (307 mg, 0.48 mmol)을 NH_3 /MeOH (30 mL, 7 M)에서 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 N_2 하에서 교반하고 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 분취-HPLC (물 및 MeCN 중 0.1% HCOOH)로 정제하여 78-2 (30 mg, 21%, 2 단계에 걸쳐)을 백색 고형물로서 얻었다.

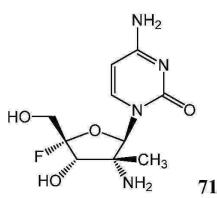
[0904]

화합물 78-2 (91 mg, 0.31 mmol)을 톨루엔과 함께 3 회 공-증발시켜 H_2O 를 제거했다. MeCN (0.5 mL) 및 NMI (254 mg, 3.90 mmol)의 혼합물 중 78-2 (91 mg, 0.31 mmol)의 교반된 용액에 MeCN (0.5 mL) 중 73-C (203 mg, 0.66 mmol)의 용액을 0 °C에서 부가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 그 다음 저압에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 (DCM 중 5% MeOH) 상에서 정제하여 조 화합물 78을 얻었고, 이것을 분취-HPLC (물 및 MeCN 중 0.1% HCOOH)로 정제하여 화합물 78 (30 mg, 17%)을 백색 고형물로서 얻었다. ESI-MS: m/z 540.1 [M-F]⁺.

[0905] 실시예 69

[0906] 식 (I)의 추가 화합물

[0907] 전술된 합성은 예시적이며 다수의 추가의 화합물을 제조하는데 개시점으로서 사용될 수 있다. 본원에서 나타내고 기재된 합성 도식을 포함하는, 다양한 방식으로 제조될 수 있는 식 (I)의 화합물의 예는 하기 제공된다. 당해분야의 숙련가는 개시된 합성의 변형을 인식할 수 있을 것이고 본원의 개시내용을 기반으로 한 경로를 고안할 수 있을 것이며; 모든 그와 같은 변형 및 대체 경로는 청구항들의 범위 내에 있다.



[0908]

실시예 70HCV 레플리콘 검정세포

안정한 루시퍼라아제 (LUC) 리포터를 갖는 자가-복제, 서브게놈 HCV 레플리콘을 함유하는 Huh-7 세포를, 2mM L-글루타민을 함유하고 10% 열-불활성화된 우태 혈청 (FBS), 1% 페니실린-스트렙토마이신, 1% 비필수 아미노산, 및 0.5 mg/mL G418로 보강된 둘베코 변형 이글 배지 (DMEM)에서 배양했다.

항-HCV 활성의 결정

HCV 레플리콘 세포에서 화합물의 50% 억제 농도 (EC_{50})의 결정을 하기 절차에 의해 수행했다. 제1 일에, 웨당 5,000 HCV 레플리콘 세포를 96-웰 플레이트에서 플레이팅했다. 다음날에, 시험 화합물을 100x 원하는 최종 시험 농도가 되도록 100% DMSO에 용해시켰다. 그 다음 각 화합물을 최대 9개의 상이한 농도로 연속으로 희석했다 (1:3). 100% DMSO 중 화합물을 세포 배양 배지에서 1:10으로 희석하여 10% DMSO가 되도록 감소시킨다. 화합물을 세포 배양 배지로 10% DMSO가 되도록 희석하고, 이것을 96-웰 포맷에서 HCV 레플리콘 세포를 투여하는데 사용했다. 최종 DMSO 농도는 1%였다. HCV 레플리콘 세포를 37°C에서 72시간 동안 인큐베이션했다. 72시간에, 세포가 여전히 하위융합성일 때 세포를 처리했다. LUC 신호를 감소시키는 화합물은 Bright-Glo 루시퍼라아제 검정 (Promega, Madison, WI)에 의해 결정된다. % 억제는 EC_{50} 을 계산하기 위해 대조군 세포 (미처리된 HCV 레플리콘)와 비교하여 각 화합물 농도에 대해 결정되었다.

식 (I)의 화합물은 레플리콘 검정에서 활성이다. 예시적인 화합물의 항바이러스 활성은 표 2에서 나타나며, 여기서 'A'는 $EC_{50} < 1 \mu M$ 을 나타내고, 'B'는 $EC_{50} \geq 1 \mu M$ 및 $< 10 \mu M$ 을 나타내고, 'C'는 $EC_{50} \geq 10 \mu M$ 및 $< 100 \mu M$ 을 나타낸다.

[0916]

표 2

화합물#	EC ₅₀
2	A
3	A
5	A
11	A
13	B
14	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
27	C
28	A
29	C
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
40	B
41	B
42	A
43	A
49	A
51	B
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	A
59	C
60	C
61	A
62	A
66	A
67	B
70	B
73	B
77	B
79	A
80	B
81	A
83	A
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A

[0917]

실시예 71

[0918]

NS5B 억제 검정

[0919]

NS5B570-Con1 (델타-21)의 효소 활성을 삼중화 NMP의 산-불용성 RNA 생성물로의 편입으로서 측정했다. 21% Ade, 23% Ura, 28% Cyt, 및 28% Gua의 염기 함량을 갖는, Con-1 균주의 HCV (-) 가닥 RNA의 3'-말단으로부터의 377 개의 뉴클레오타이드에 상응하는, 상보적 IRES (cIRES) RNA 서열을 템플레이트로서 사용했다. cIRES RNA를 T7 전사 키트 (Ambion, Inc.)를 사용하여 시험관내 전사시키고 Qiagen RNeasy maxi 키트를 사용하여 정제했다. HCV 중합효소 반응물은 50 nM NS5B570-Con1, 50 nM cIRES RNA, 약 0.5 μ Ci 삼중화 NTP, 1 μ M의 경쟁하는 차가운 NTP, 20 mM NaCl, 40 mM 트리스-HCl (pH 8.0), 4 mM 디티오프레이톨, 및 4 mM MgCl₂를 함유했다. 표준 반응물을, 증가 농도의 억제제의 존재하에 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션했다. 반응의 종료시, RNA를 10% TCA로 침전시키고, 산-불용성 RNA 생성물을 크기 배제 96-웰 플레이트 위에서 여과했다. 플레이트의 세정 후, 섬광 액체를 부가하고 방사능 라벨링된 RNA 생성물을 Trilux Topcount 섬광계수기에 의해 표준 절차에 따라서 검출했다. 효소-촉매된 속도가 50%만큼 감소될 때 화합물 농도 (IC₅₀)는, 데이터를 비-선형 회귀 (에스자형)에 풋팅하여 계산했다. IC₅₀ 값을 몇몇의 독립적인 실험의 평균으로부터 유도했고 표 3에서 나타낸다. 식 (I)의 화합물은 이 검정에서 활성을 나타냈다. 하기 표에서의 'A' 값은 < 1 μ M의 IC₅₀을 나타내고, 'B' 값은 IC₅₀ \geq 1

μM 및 $< 10 \mu\text{M}$ 을 나타내고, 'C' 값은 $\geq 10 \mu\text{M}$ 및 $< 100 \mu\text{M}$ 의 IC_{50} 값을 나타낸다.

[0921]

표 3

화합물#	IC_{50}
6	A
7a	A
7b	B
9	A
12	A
15	A
26	A
28	A
38	A
44	A
46	A
50	A
63	A
64	A
69	A
76	A

[0922]

실시예 72

[0924]

미토콘드리아 기능의 억제 평가

[0925]

미토콘드리아의 약물-연관된 기능이상은 항바이러스 뉴클레오사이드/뉴클레오타이드로 처리된 환자에서 일어나는 다양한 부정적인 증상의 병인에서 역할을 하는 것으로 여겨진다. 이러한 이유로, 화합물의, 미토콘드리아 기능을 억제하는 그것의 가능성에 대한 평가가 유용하다. 정상 미토콘드리아 기능을 방해하고 미토콘드리아 독성을 나타내는 뉴클레오타이드/뉴클레오사이드 유사체에 대한 가능성을 평가하기 위해, 하기를 측정했다: (1) 인간 미토콘드리아 RNA 중합효소에 의해 시험관내 편입되는 뉴클레오타이드의 능력 및 (2) HepG2 세포에서 핵 DNA (nDNA)-인코딩된 미토콘드리아 단백질 석시네이트 탈수소효소 서브유닛 A (SDH-A)에 대한, 미토콘드리아 DNA (mtDNA)-인코딩된 단백질, 사이토크롬 c 옥시다제 (COX-I)의 합성의 세포 억제. 대조군 화합물 및 식 (I)의 화합물을 이들 검정에서 연구했다.

[0926]

생화학적 검정

[0927]

Arnold et al. "미토콘드리아 전사의 민감도 및 항바이러스 리보뉴클레오사이드에 대한 RNA 중합효소 II 의존적 핵 전사의 저항성 (Sensitivity of Mitochondrial Transcription and Resistance of RNA Polymerase II Dependent Nuclear Transcription to Antiviral Ribonucleosides)" PLoS Pathog (2012) 8(11): e1003030. doi:10.1371/journal.ppat.1003030 (이것은 이로써 그 전체가 참고로 편입됨).

[0928]

인간 미토콘드리아 RNA 중합효소 (HMRP)에 의한 뉴클레오타이드의 편입의 평가

[0929]

인간 미토콘드리아 RNA 중합효소에 의한 DdRp 검정

[0930]

인간 미토콘드리아 RNA 중합효소에 의한 DdRp 검정을, 효소 농도가 프라이머/템플레이트보다 많은 단일 턴오버 조건하에서 수행했다. ^{33}P -RNA/DNA 프라이머/템플레이트를 320 nM 효소와 함께 100 nM의 농도로 사용했다. 표준 10- μL 반응을 100 μM 의 각 뉴클레오타이드 5'-트리포스페이트 (NTP), 10 mM MgCl₂, 50 mM NaCl, 40 mM 트리스, pH 7.5, 및 1 mM DTT와 함께 30°C에서 1분 동안 수행했다. 반응을 50 mM EDTA를 함유하는 20 μL 의 포름아미드 로딩 염료 (loading dye)를 부가하여 중지시켰다. RNA 생성물을 22.5% TBE 우레아 폴리아크릴아미드 서열분석 겔 위에서 전기영동하여 분해시키고 TYPHOON Phosphor Imager를 사용하여 스캐닝했다.

[0931]

결과

[0932]

도 10 및 11 모두에서 보여주는 바와 같이, 적절한 천연 뉴클레오타이드는 각 템플레이트에서 HMRP에 의한 편입을 위해 우수한 기질인 것으로 나타났다. 도 10에서의 템플레이트는 UTP 유사체의 편입을 측정하도록 설계되었다. 프라이머/템플레이트: (서열번호: 1) UUUUGCCGCC 및 (서열번호: 2) GGGATGCTAGCGCGC. 뉴클레오타이드가 부가되지 않았던 대조군 물 레인에서는, 생성물 밴드의 결핍으로 명시되는 바와 같이 편입이 관측되지 않았다. 도 10에서 보여주는 바와 같이, UTP 및 3'-데옥시-UTP는 두드러진 생성물 밴드로 명시된 바와 같이 편입을 위한 효율적인 기질이었다. 대조군 뉴클레오타이드 CTP를 사용하여 오픈입에 대한 가능성을 평가했다. 도 10에서 제공된 바와 같이, CTP는 UTP에 비해 보다 적게 편입되었다. UTP 및 3'-데옥시-UTP와 대조적으로, 식 (I)의

화합물 및 2'-Me-2'-F-UTP는 생성물 밴드의 결핍으로 실증된 바와 같이 HMRP의 편입을 위한 효율적인 기질이 아니었다.

[0933] 도 11에서 나타난 템플레이트 가닥은 GTP 유사체의 편입을 측정하도록 설계되었다. 프라이머/템플레이트: (서열 번호: 3) UUUUGCCGCGCC 및 (서열번호: 4) GGGAAATGCACGGCGCGGC. 대조군 물 레인에서, 생성물 밴드의 결핍으로 명시된 바와 같이 편입이 관측되지 않았다. GTP 및 3'-데옥시-GTP는 유의미한 생성물 밴드로 실증된 바와 같이 편입을 위한 효율적인 기질인 것으로 밝혀졌다. 대조군 뉴클레오타이드 ATP를 사용하여 오픈입에 대한 가능성을 평가했다. 도 11에서 생성물 밴드의 결핍으로 나타난 바와 같이, 대조군 ATP는 편입을 위해 좋지 못한 기질이었다. 뉴클레오타이드 유사체 2'-Me-GTP (모노포스페이트 전구약물 INX-0189/BMS-986094의 뉴클레오타이드 대사물)를 시험하고 생성물 밴드로 명시된 바와 같이 HMRP에 의한 편입을 위해 우수한 기질인 것으로 밝혀졌다. 뉴클레오타이드 유사체 2'-Me-2'-F-GTP (모노포스페이트 전구약물 GS-938의 뉴클레오타이드 대사물)를 시험하였고 그것도 또한 HMRP에 의해 편입되는 것으로 밝혀졌다. 그에 반해서, 식 (I)의 화합물은 도 11에서 생성물 밴드의 결핍으로 명시된 바와 같이 HMRP에 의한 템플레이트 가닥 내로의 편입을 위해 효율적인 기질이 아니었다.

미토콘드리아 단백질 합성의 억제 평가 - 세포 기반 검정

검정 원리

[0936] MitoBiogenesis™ In Cell ELISA 키트 (Cat. #MS643)를 Mitosciences, OR, USA로부터 입수했다. MitoBiogenesis™ In Cell ELISA 키트는, mtDNA 및 nDNA 모두의 비 인코딩된 미토콘드리아 단백질에 의한 이중화(duplexing) 96 웰 검정이다. 세포를 96 마이크로플레이트에 시팅하고 몇 회의 세포 배증 동안 화합물에 노출시킨 후, 2개의 미토콘드리아 단백질의 수준을 각 웰에서 동시에 측정했다. 검정된 2개의 단백질은 상이한 산화적 인산화 효소 복합체의 각각의 서브유닛이었고, 하나의 단백질은 mtDNA가 인코딩된 복합체 IV (사이토크롬 c 옥시다제; COX I)의 서브유닛 I이었고, 다른 단백질은 nDNA 인코딩된 복합체 II (석시네이트 털수소효소 서브유닛 A; SDH A)의 70 kDa 서브유닛이었다. 복합체 IV는 mtDNA로 인코딩된 몇몇의 단백질을 포함하며, 한편 복합체 II의 단백질은 nDNA로 완전히 인코딩된다. 배양 기간의 종료시에 존재하는 세포의 밀도를 조절하기 위해, 세포의 수를 Janus Green에 의한 염색으로 평가하고 COX I/SDH A의 수준을 최종 세포 밀도로 정규화하였다.

HepG2 세포를 위한 96 웰 플레이트 검정 포맷

[0938] 제 1 일에, 1000 HepG2 세포/웰을 96 웰 플레이트에서 풀레이팅했다. 다음날, 시험되는 화합물을 100 x 원하는 최종 시험 농도가 되도록 100% DMSO에 용해시켰다. 각 화합물을 최대 9개의 뚜렷이 다른 농도로 연속으로 희석했다 (1:3). 100% DMSO 중 화합물을 세포 배양 배지에서 1:10으로 희석하여 10% (v/v) DMSO가 되도록 감소시켰다. 세포 배양 배지에 의해 10% (v/v) DMSO가 되도록 희석된 10 μL 분취량의 화합물을 세포에 반복하여 투여하는데 사용했다. 최종 DMSO 농도는 1% (v/v)였다. 미처리된 세포 및 세포가 없는 웰들은 대조군의 역할을 위해 플레이트에 포함되었다. 그 다음 세포를 화합물로 인큐베이션하고 37°C 및 5% CO₂에서 8일 동안 관측했다. 플레이트를 검정 절차에서 아래에서 기재된 바와 같이 처리했다.

HepG2 세포에 대한 배치 검정 포맷

[0940] 대안적인 세포 배양 절차는 96 웰 플레이트 포맷에서 달성가능한 것보다 더 높은 농도에서 미토콘드리아 독성을 증재하는 가능성을 시험하는데 이용되었다. 매질/DMSO 단독에서 또는 일련의 화합물 농도에서 HepG2 세포를 15 cm² 디시 또는 6 웰 플레이트에서 각각 5 x 10⁶ 및 5 x 10⁴ 세포/mL의 초기 세포 시팅 밀도로 성장시켰다. 그 다음 세포를 인큐베이션하고 37°C 및 5% CO₂에서 8일 동안 관측했다. 8일 후, 세포를 트립신처리법으로 수확하고, 16개의 반복 웰들에서 25,000 세포/웰의 밀도로 96 웰 플레이트에 시팅했다. 세포를 밤새 부착시킨 후 플레이트를 아래에서 기재된 바와 같이 검정 절차에서 처리했다.

검정 절차

[0942] 검정을 제조자의 지침에 따라서 수행했다. 간단히, 배양 기간의 종료 후, 세포 배양 배지를 플레이트의 웰들로부터 부드럽게 흡인하고 포스페이트 완충된 염수 (PBS, Electron Microscopy Sciences Cat. #15713) 중 4% (v/v) 파라포름알데하이드 용액 100 μL로 대체했다. 실온에서 20분 인큐베이션 후, 용액을 제거하고 웰들을 300 μL의 PBS로 3 x 세정했다. 최종 세정 후, PBS를 제거하고 웰들을 100 μL PBS로 덮었다. 그 다음 플레이트를 밀봉하고 사용할 때까지 4°C에서 보관했다. 상기 검정을 수행하기 위해, 뒤덮은 PBS를 종이 타월에서 빨아들여 제거하고 100 μL의 0.5% (v/v) 아세트산을 각 웰에 부가하여 내인성 알칼리성 포스파타제 활성을 차단했다. 실온에서 5분 인큐베이션 후, 아세트산 용액을 제거하고 세포를 200 μL PBS로 1회 세정했다. 그 다음, 100 μL

의 침투성 베퍼 (0.1% (v/v) 트리톤 X 100)를 각 웰에 부가했다. 실온에서 30분 인큐베이션 후, 침투성 베퍼를 제거하고 각 웰을 200 μL 의 2 x 차단 용액으로 실온에서 2시간 동안 차단했다. 그 다음 2 x 차단 용액을 제거하고 1 × 차단 용액 중의 항 COX I 및 항 SDH A 항체를 함유하는 100 μL 의 일차 항체 용액을 각 웰에 부가했다. 그 다음 플레이트를 밀봉하고 4°C에서 밤새 인큐베이션했다. 일차 항체/차단 용액을 제거하고 플레이트를 PBS 중의 250 μL 0.05% (v/v) Tween 20으로 3 x 세정했다. 그 다음, 알칼리성 포스파타제 (AP) 라벨링된 항 SDH A 항체 및 홀스래디쉬 폐록시다아제 (HRP) 라벨링된 항 COX I 항체를 함유하는 100 μL 의 2차 항체 용액을 부가하고 실온에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 그 다음 플레이트를 PBS 중의 250 μL 0.05% (v/v) Tween 20으로 4 × 세정했다. 플레이트를 건조되게 빨아들인 후, 100 μL 의 AP 검출 시약을 각 웰에 부가하고, 플레이트를 실온에서 30분 동안 어둠속에서 인큐베이션했다. 그 다음 각 웰의 광학 밀도를 405 nm에서 측정했다. 그 다음 AP 검출 시약을 제거하고 100 μL 의 HRP 검출 시약으로 대체하고, 플레이트를 실온에서 추가로 30분 동안 어둠속에서 인큐베이션했다. 그 다음 각 웰의 광학 밀도를 600 nm에서 측정했다. 그 다음 HRP 검출 시약을 제거한 후 각 웰을 실온에서 5분 동안 50 μL 의 1 x Janus Green 염료로 염색했다. 상기 염료 제거 후, 플레이트를 초순수에서 5× 세정하여 임의의 남아있는 염료를 제거했다. 그 다음 Janus Green 염료를 100 μL 의 0.5 M HCl을 부가하여 용해시키고 10분 동안 인큐베이션했다. 그 다음 각 웰의 광학 밀도를 595 nm에서 측정했다.

[0943] 데이터 분석

[0944] 각 실험 조건으로부터의 모든 반복 배경 측정치의 평균을 계산하고 동일한 조건의 실험값에서 공제했다. 그 다음 SDH A 및 COX I 신호를 비 (COX I/SDH A)로서 플롯팅하고 세포 밀도의 차이에 대해 보정하기 위해 Janus Green 염색 세기로 정규화했다.

[0945] 결과

[0946] 대조군 화합물 d4T를 시험했고 도 12a-d에서 나타낸 바와 같이 최대 100 μM 의 농도에서 미토콘드리아 단백질 합성을 억제하지 않는 것으로 밝혀졌다. 대조군 화합물 ddC를 시험하여 미토콘드리아 단백질 합성을 강하게 억제하는 것으로 밝혀졌다. 참고 도 12a-d. 도 12a에서 실증된 바와 같이, 뉴클레오사이드 모노포스페이트 전구약 물 INX-08189/BMS-986094 (이것은 2'-Me-GTP를 전달한다)를 상기 검정에서 시험했고 미토콘드리아 단백질 합성을 강하게 억제하는 것으로 밝혀졌다. 그에 반해서, 식 (I)의 화합물을 시험하여 도 12b-d에서 나타난 바와 같이, 최대 100 μM 의 농도에서 미토콘드리아 단백질 합성을 억제하지 않는 것으로 밝혀졌다.

[0947] 실시예 73

[0948] 화합물의 조합

[0949] 조합 시험

[0950] 2개 이상의 시험 화합물을 안정한 루시퍼라아제 (LUC) 리포터를 갖는 Huh7 세포에 존재하는 HCV 유전자형 1b HCV 레플리콘을 사용하여 서로 조합하여 시험했다. 세포를 10% 열-불활성화된 우태 혈청 (FBS; Mediatech Inc, Herndon, VA) 2mM L-글루타민, 및 비필수 아미노산 (JRH Biosciences)을 함유하는 둘째코 변형 이글 배지 (DMEM; Mediatech Inc, Herndon, VA)에서 표준 조건하에서 배양했다. HCV 레플리콘 세포를 10% FBS를 포함한 DMEM 중에서 10^4 세포/웰의 밀도로 96-웰 플레이트에 플레이팅했다. 다음날에, 배양 배지를 대조군으로서 모든 화합물이 없는 DMEM, 2% FBS 및 0.5% DMSO의 존재하에 연속으로 희석된 시험 화합물, 또는 화합물 18과 2% FBS 및 0.5% DMSO의 존재하에 연속으로 희석된 1 이상의 시험 화합물의 조합으로 대체되었다. 세포를 대조군으로서 화합물이 없이, 시험 화합물로 또는 화합물들의 조합으로 72시간 동안 인큐베이션했다. 상기 시험 화합물의 조합의 직접적인 효과가 Bright-Glo 루시퍼라아제 검정 (Promega, Madison, WI)에 의해 결정된 바와 같이 루시퍼라아제 (LUC) 기반 리포터를 사용하여 시험되었다. 용량-반응 곡선을 개별적인 화합물 및 2가지 이상의 시험 화합물의 고정된 비 조합에 대해 결정했다.

[0951] 조합 효과를 평가하는데 이용된 방법은 MacSynergy II로 불리는 프로그램을 사용했다. MacSynergy II 소프트웨어는 친절하게도 Dr. M. Prichard (University of Michigan)에 의해 제공되었다. Prichard 모델은 약물 상호작용의 3차원 시험, 및 2가지 이상의 억제제의 체커보드 조합을 사용한 레플리콘 검정을 실행함으로써 산출된 시너지효과 용량 (단위: $\mu\text{M}^2\%$)의 계산을 가능케 한다. 시너지효과 (양성 용량) 또는 길항작용 (음성 용량)의 용량은 2가지 약물의 농도의 변화에 대한 상승작용 또는 길항작용의 상대 양을 나타낸다. 시너지효과 및 길항작용 용량은 Bliss 독립 모델을 기반으로 규정된다. 이 모델에서, -25 미만의 시너지효과 용량은 길항적 상호작용을 나타내고, -25 내지 25 범위의 용량은 부가적 거동을 나타내고, 25 내지 100 범위의 용량은 상승작용 거동을 나

타내고 용량 >100은 강한 상승작용 거동을 나타낸다. 화합물의 조합물에 대한 시험관내 부가적, 상승작용 및 강하게 상승작용 거동의 결정은 감염된 환자에게 화합물의 조합물을 생체내 투여하는 것에 대한 치료적 이점을 예측하는데 유용할 수 있다.

[0952] 상기 조합물에 대한 시너지효과 용량 결과는 표 4에서 제공된다.

[0953] 표 4

조합 화합물	시너지(Synergy) 용적(μM ² %)	측정
ANA-598 (3002)	29.46	상승작용적
HCV-796 (3004)	81.72	상승작용적
리바비린 (5012)	6.77	부가적
필리부비르 (3007)	23.51	부가적
VX-222 (3003)	32.35	상승작용적
BMS-790052 (4001)	38.01	상승작용적
VX-950 (1001)	32.28	상승작용적
TMC-435 (1013)	97.17	상승작용적

[0954]

전술된 내용이 명쾌함과 이해를 위해 설명 및 예시로서 일부 상세하게 기재되더라도, 당해분야의 숙련가는 수많은 다양한 변형이 본 개시내용의 정신을 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본원에 개시된 형태가 단지 설명적이며 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않지만, 오히려 또한 본 발명의 실제 범위 및 정신이 따르는 모든 변형 및 대안을 포괄하는 것으로 의도됨이 명확히 이해되어야 한다.

도면

도면 1a

HCV 프로테아제 억제제		
#	명칭	구조
1001	텔리프레비르 (Telaprevir) VX-950	
1002	MK-5172	
1003	ABT-450	
#	명칭	구조
1004	BILN-2061	
1005	BL-201335 BL335	

도면 1b

#	명칭	구조
1006	BMS-650032 BM032 (Asunaprevir)	
1007	보세프레비르 (Boceprevir) SCH 503034	
1008	GS-9256	
1009	GS-9451	
1010	IDX-320	
1011	ACH-1625	
1012	ACH-2684	

(계속) HCV 프로테아제 억제제

#	명칭	구조
1013	TMC-435 TMC-435550	
1014	다노프레비르 (Danoprevir) ITMN-191 RG7227 RO5190591	

도면 1c

(계속) HCV 프로테아제 억제제

#	명칭	구조
1015	MK-7009 바니프레비르 (Vaniprevir)	
1016	PHX1766	

도면2a

#	명칭	구조	#	명칭	구조
2001	RG7128 메리시티빈 (Mercicitabine)		2004	PSL-352938 GS-938	
2002	PSI-7851		2005	^{4'} -이지도우리딘 및 그의 프로드리그	
2006	PSI-661		2007	GS-6620	
2008	TMC649128				
2003	PSI-7977 GS-7977, 소포스부비 (Sofosbuvir)				

HCV 폴리머라아제 억제제 – 뉴클레오시드, 뉴클레오티드 및 그의 유사체

도면2b

(계속) HCV 폴리머 라이제 억제제 - 뉴클레오시드, 뉴클레오티드 및 그의 유사체

#	명칭	구조
2009 NM283		
2010 BCX5191		
2011 IDX19368		
2012 IDX19370		

도면3a

HCV 폴리머 라이제 억제제 - 비-뉴클레오시드

#	별칭	구조
3001	ABT-333	
3002	ANA-598 (Setrobuvir)	
3003	VX-222 SI480 VCH-222	
3004	HCV-796	
3005	BI-207127	
3006	GS-9190	
3007	필리부비트 (Filibuvir) PF-00868554	

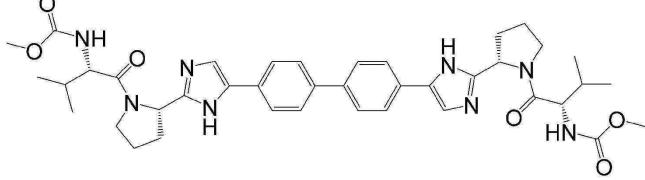
도면3b

#	명칭	구조	#	명칭	구조
3008	VX-497		3011	TMC647055	
3009	ABT-072		3012	BMS-791325	
3010	MK-3281		3013	PPI-383	
			3014	GS9669	

(계속) HCV 폴리머라이제 억제제 – 비–뉴클레오시드

도면4

NSSA 억제제

#	명칭	구조
4001	BMS-790052 BMS052 S1482 디클라타스비르 (Daclatasvir)	
4002	PPI-461	
4003	ACH-2928	
4004	GS-5885	
4005	BMS-824393	
4006	ABT 267	
4007	ACH-3102	
4008	AZD-7295	
4009	IDX719	
4010	PPI-668	
4011	MK8742	
4012	GSK805	

도면5

#	명칭	구조
5001	데비오(debio)-025 알리스포리비트(alisporvir)	
5002	MIR-122	
5003	클레미졸(clemizole)	
5004	ITX 5061	
5005	BIT225	
5006	NIM811	
5007	SCV-635	
5008	나타족사나이드 (Nitazoxanide)	
5009	미라비르센 (Miravirsen)	

다른 항바이러스제 및 리바비린(Rivavirin)

#	명칭	구조
5010	셀고시비르 (Celegosvir)	
5011	GS9620	
5012	리바비린 (Ribavirin)	

도면6a

화학식(CC)의 화합물 및 그의 알파-티오프로스페이트

#	고조	#	고조
6000		6001	
6002		6003	
6004			

도면6b

(계속) 화학식(CCC)의 화합물 및 그의 알파-티오프리포스페이트

#	고조
6006	
6005	

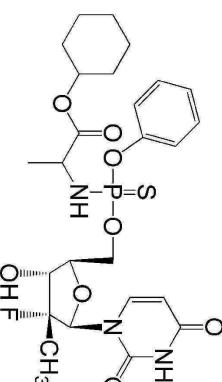
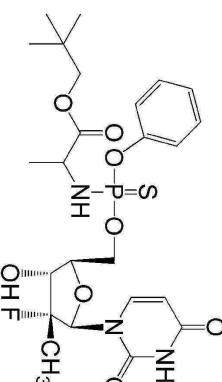
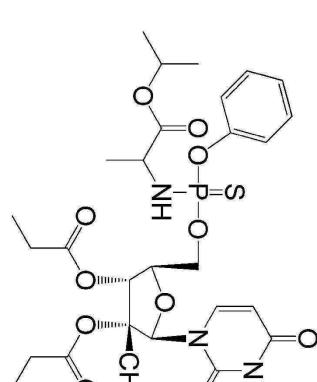
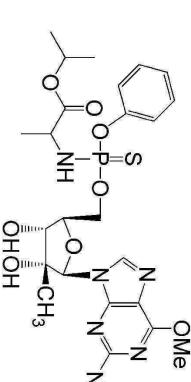
#	고조
6008	
6007	

도면6c

(계속) 화학식(CC)의 화합물 및 그의 알파-티오프리포스페이트

#	고조	고조	고조
6010			
6011			
6012			
6013			

도면6d

#	구조
6014	
6015	
6016	
6017	

(계속) 화학식(CC)의 화합물 및 그의 알파-티오프리포스페이트

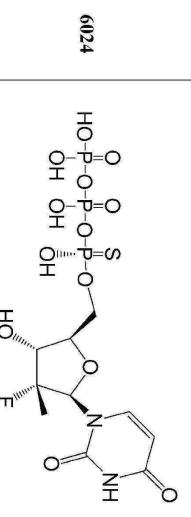
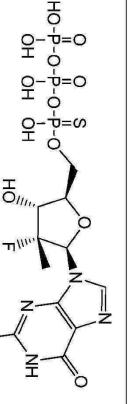
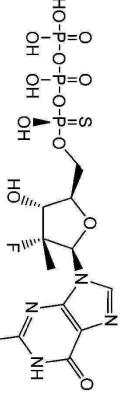
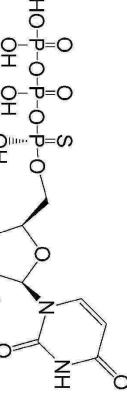
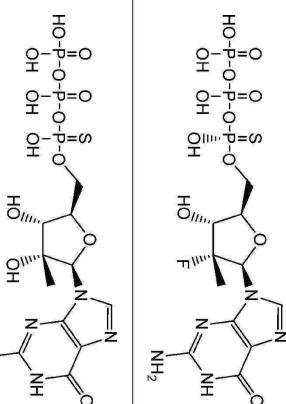
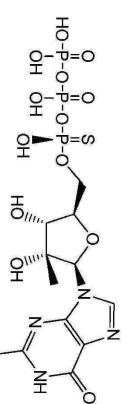
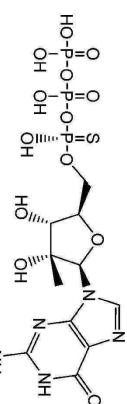
도면6e

(계속) 화학식(CC)의 화합물 및 그의 알파-티오프리포스페이트

#	구조
6018	
6019	
6020	
6021	
6022	
6023	

도면6f

(계속) 화학식(CCC)의 화합물 및 그의 알파-티오프리포스페이트

#	구조
6024	
6025	
6026	
6027	
6028	
6029	
6030	

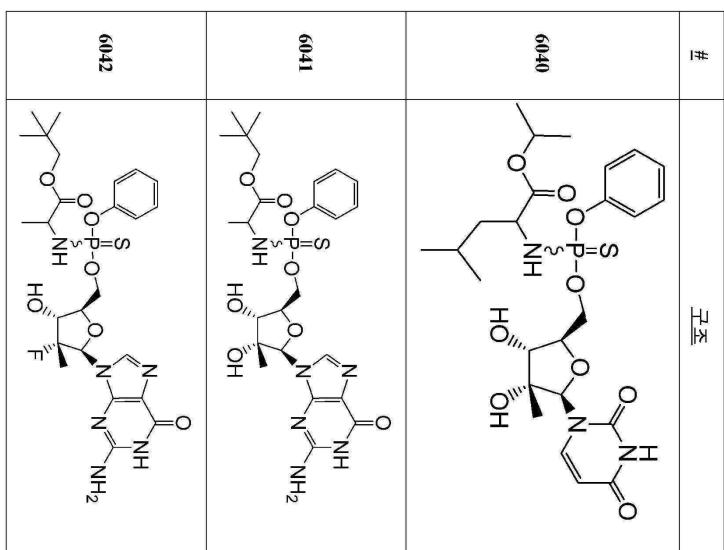
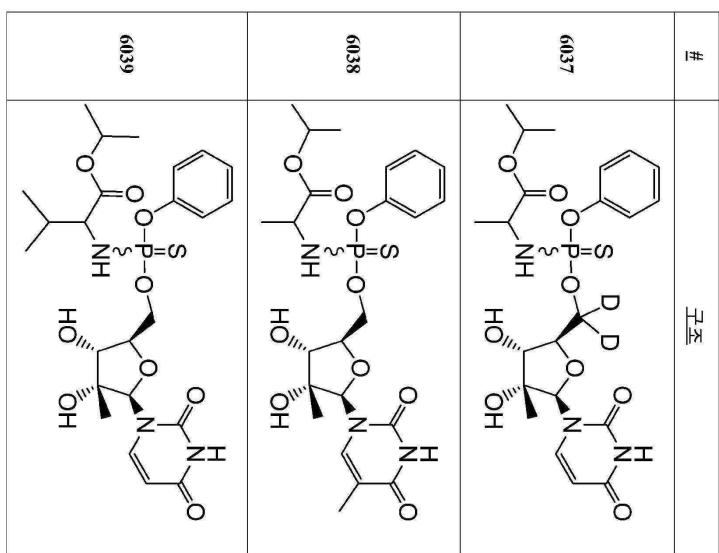
도면6g

(계속) 화학식(CC)의 화합물 및 그의 알파-티오프리포스페이트

#	고조
6031	
6032	
6033	
6034	
6035	
6036	

도면6h

(계속) 화학식(CC)의 화합물 및 그의 알파-티오프리포스페이트



도면6i

(계속) 화학식(CC)의 화합물 및 그의 알파-티오프리포스페이트

#	구조
6043	
6044	
6045	
6046	
6047	
6048	

도면6j

(계속) 화학식(CC)의 화합물 및 그의 알파-티오프리포스페이트

#	구조	구조
6050		
6052		

도면6k

(계속) 화학식(CCC)의 회합률 및 그의 알파-티오프리포스페이트

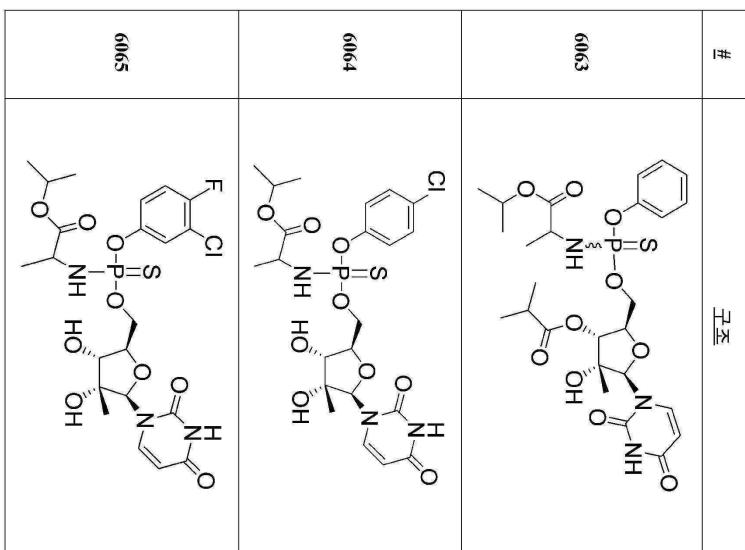
#	고조	고조	고조
6054			
6055			
6056			
6057			

도면61

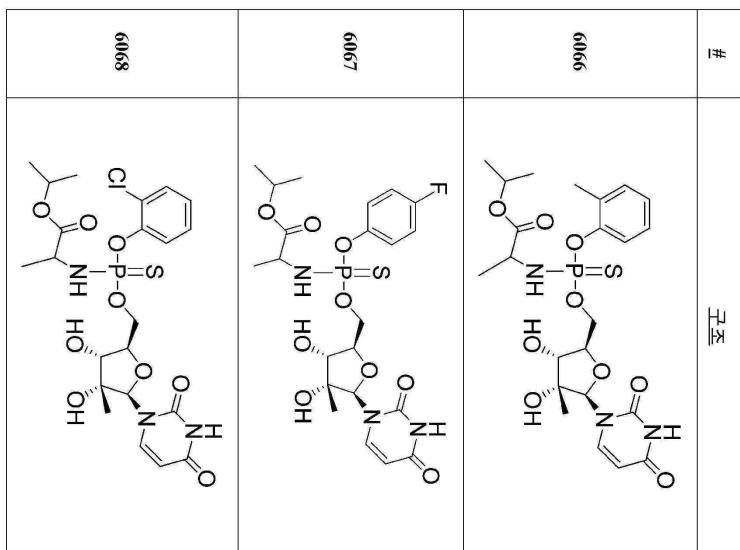
(계속) 화학식(Chemical Structure)의 화합물 및 그의 알파-티오프리포스페이트

#	고조	고조	고조
6059			
6060			
6061			

도면 6m



(계속) 화학식(CCC)의 회합물 및 그의 알파-티오프리포스페이트

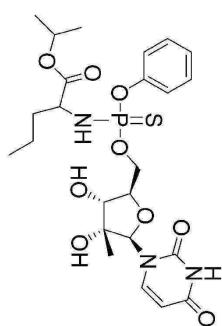
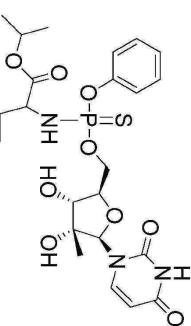
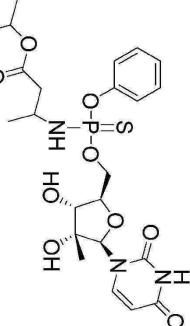
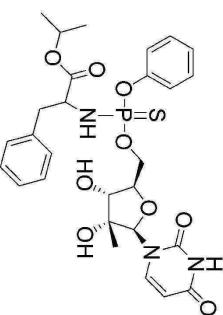


도면6n

#	구조	(계속) 화학식(CCC)의 화합물 및 그의 알파-티오프리포스페이트
6069		
6070		
6071		
6072		
6073		
6074		

도면60

(계속) 화학식(CCC)의 화합물 및 그의 알파-티오프리포스페이트

 6076	 6075
 6078	 6077

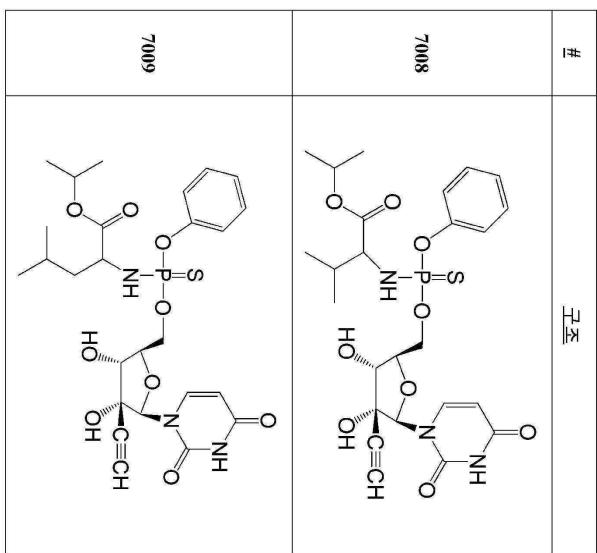
도면 7a

화학식(AA)의 화합물을 고조	
#	화학식(AA)
7000	
7001	
7002	
7003	

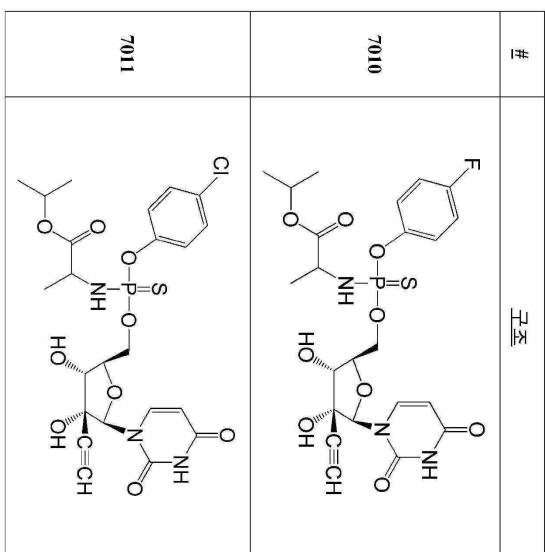
도면7b

#	구조	(계속) 화학식(AA)의 화합물
7005		
7007		

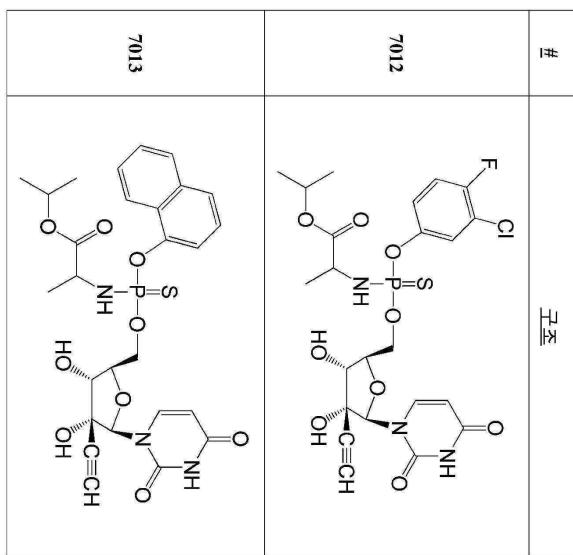
도면7c



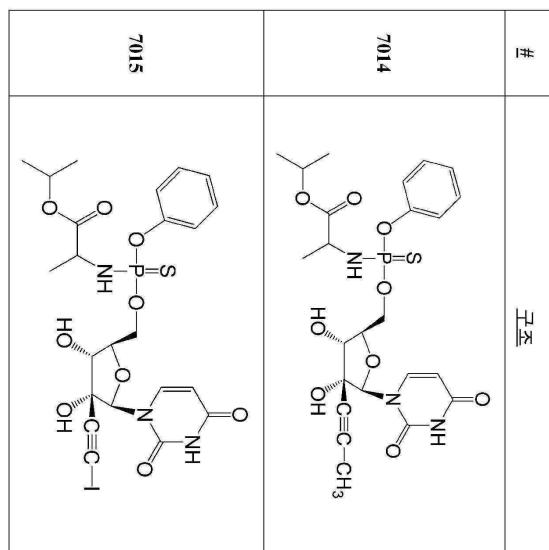
(계속) 화학식(AA)의 화합물



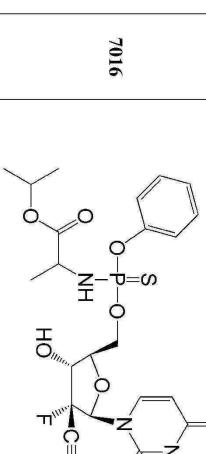
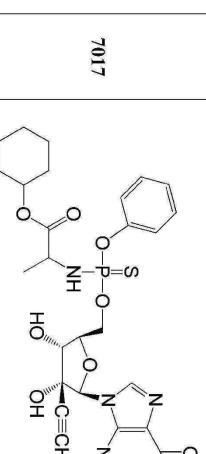
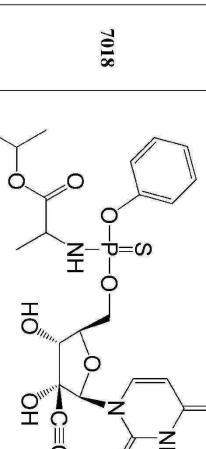
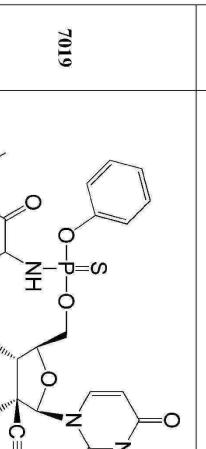
도면7d



(계속) 화학식(AA)의 화합물



도면7e

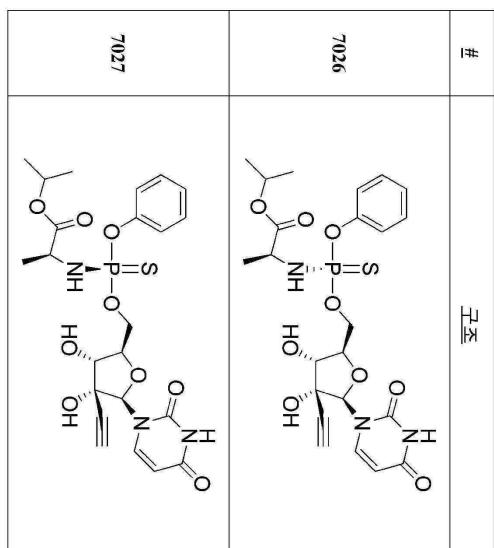
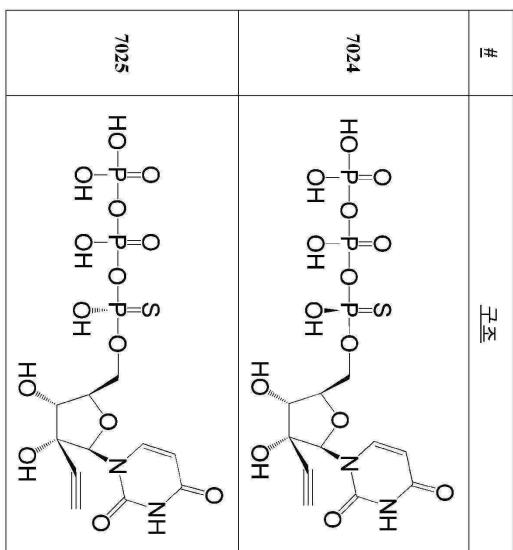
#	구조	(계속) 화학식(ΔA)의 화합물	#
7016			7017
7018			7019

도면7f

(계속) 화학식(AA)의 화합물

#	구조
7020	
7021	
7022	
7023	

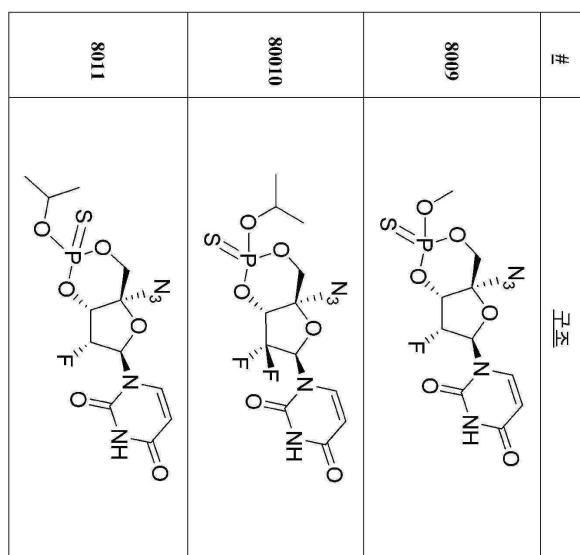
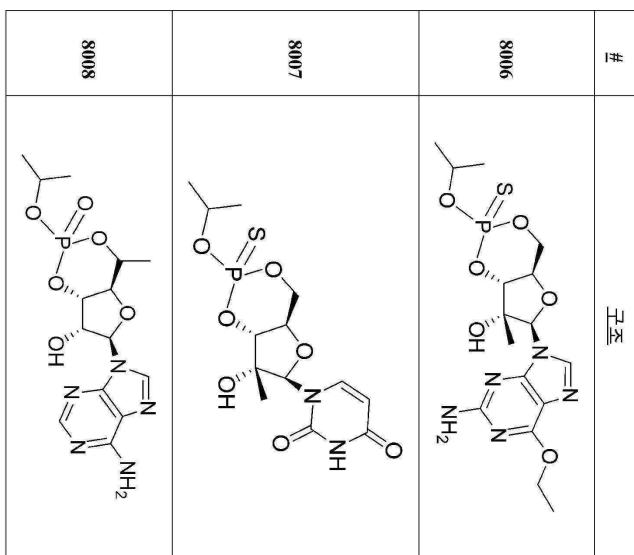
도면7g



도면8a

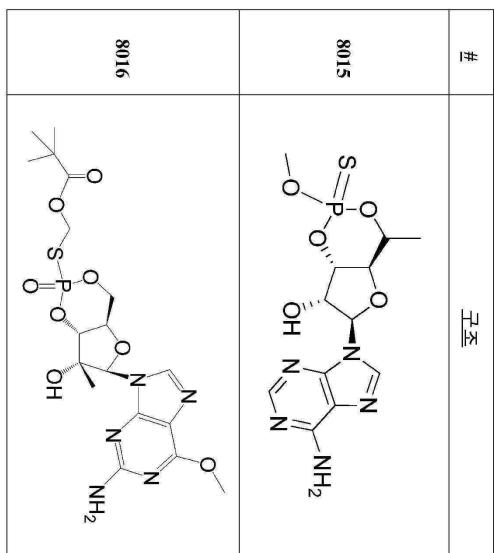
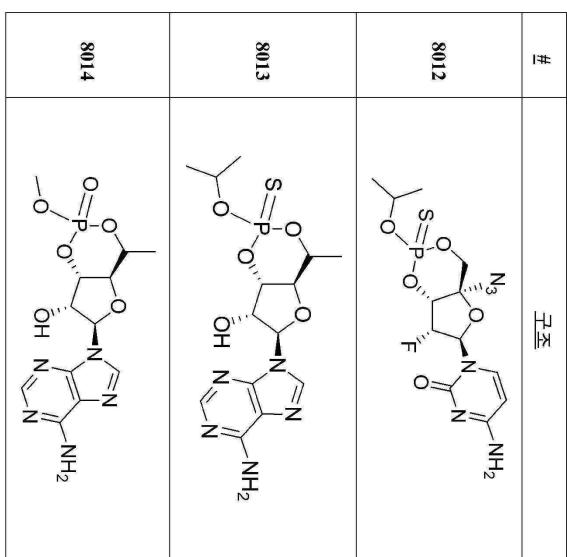
화학식(BB)의 화합물		#	구조
8000		#	구조
8001			
8002			
8003		#	구조
8004			
8005			

도면8b



도면8c

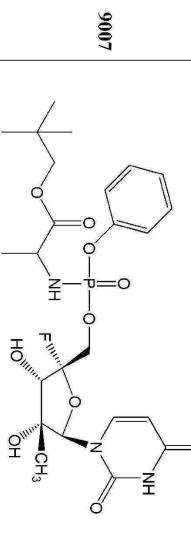
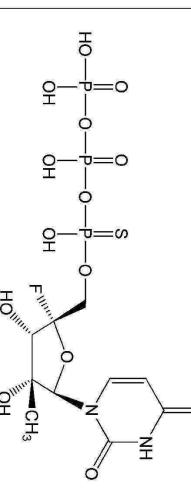
(계속) 화학식(BB)의 화합물을



도면 9a

화학식(I)의 화합물	
#	구조
9000	
9001	
9002	
9003	
9004	
9005	
9006	

도면9b

#	고조	(계속) 화학식(I)의 화합물	고조	#
9008			9007	
9010			9009	

도면9c

(계속) 화학식(I)의 화합물

#	고조
9011	
9012	
9013	
9014	
9015	
9016	

도면9d

(계속) 화학식(I)의 화합물

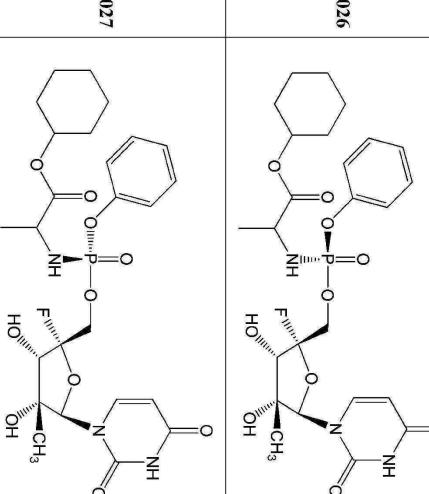
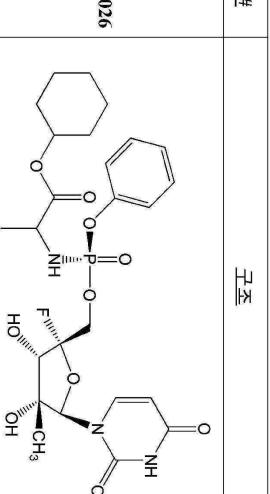
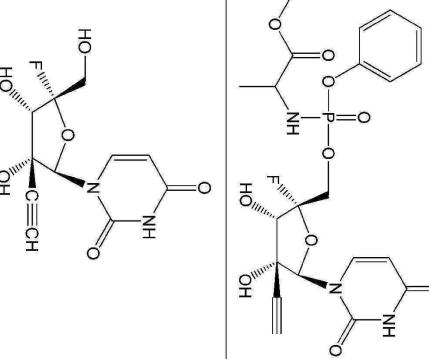
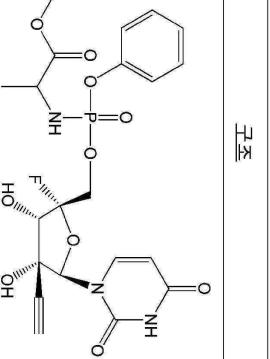
#	구조	화학식(I)의 화합물
9017		
9018		
9019		
9020		
9021		

도면 9e

(계속) 화학식(I)의 화합물

#	구조
9023	
9024	

도면9f

 <p>9027</p>	 <p>9026</p>	<p>#</p> <p>고조</p>
 <p>9029</p>	 <p>9028</p>	<p>#</p> <p>고조</p>

(계속) 화학식(I)의 화합물

도면 9g

(계속) 화학식(I)의 화합물

#	구조
9030	
9031	
9032	
9033	
9034	

도면 9h

(계속) 화학식(I)의 화합물		#	구조
#	구조	#	구조
9035		9036	
9037		9038	
9040		9039	

도면9i

(계속) 화학식()의 화합물

#	구조	#	구조
9042		9041	
9044		9043	

도면9j

(계속) 화학식(I)의 화합물

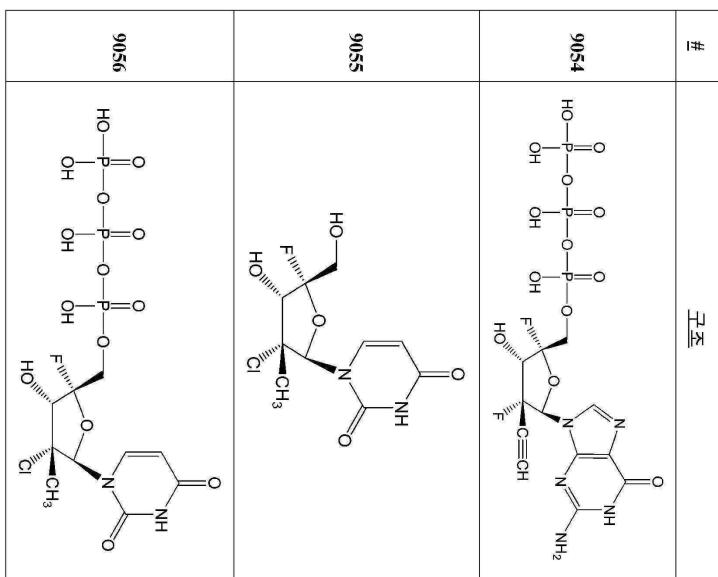
#	구조
9045	
9046	
9047	
9048	
9049	

도면 9k

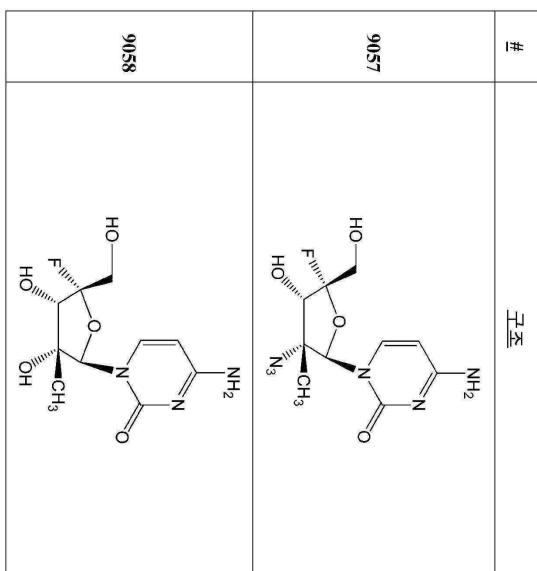
(계속) 화학식()의 화합물

#	구조
9051	
9050	
#	구조
9053	
9052	

도면91



(계속) 화학식(I)의 화합물



도면 9m

(계속) 화학식(I)의 화합물

#	구조
9059	
9060	
9061	
9062	

도면 $9n$

#	
9063	
9064	
9065	
9066	

(계속) 화학식(I)의 화합물

도면90

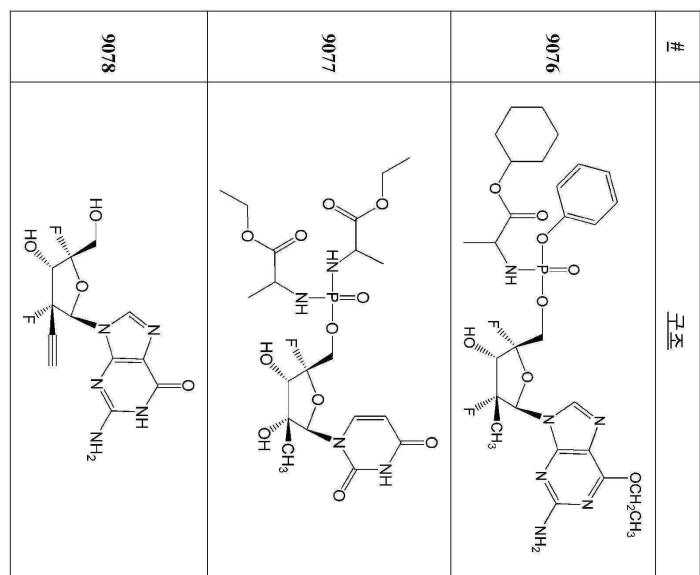
(계속) 화학식(I)의 화합물

#	구조	화학식(I)의 화합물	구조	화학식(I)의 화합물
9068			9067	
9070			9069	

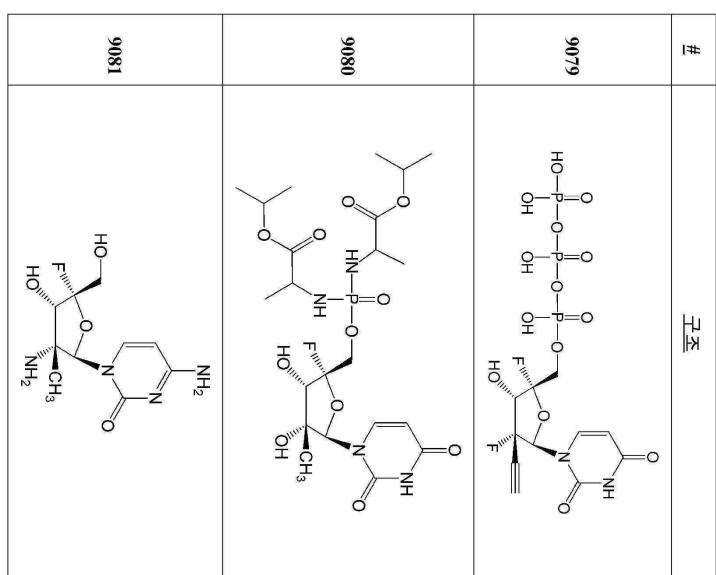
도면 9p

#	구조	(계속) 화학식(I)의 화합물	#	구조
9072			9071	
9075			9074	
9073			9076	

도면9q



(계속) 화학식(I)의 화합물



도면9r

#	구조
9082	
9083	
9084	

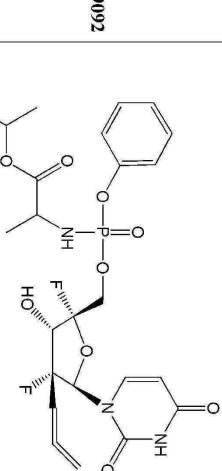
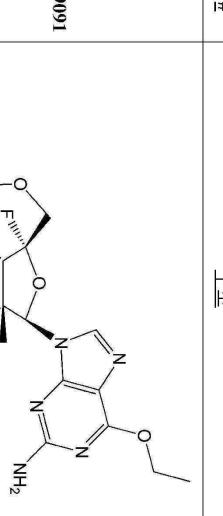
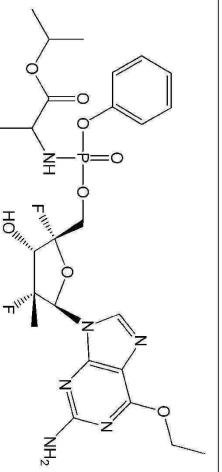
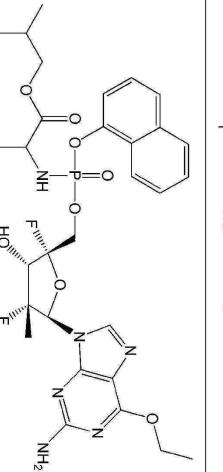
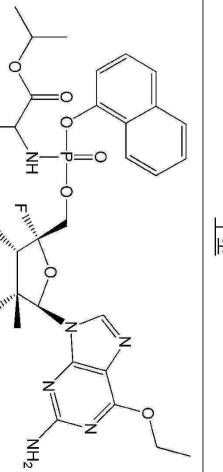
(계속) 화학식(I)의 화합물

#	구조
9085	
9086	

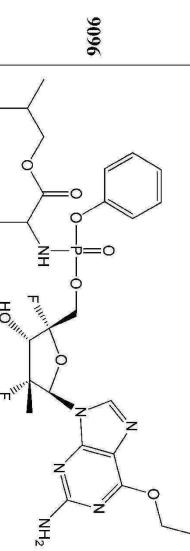
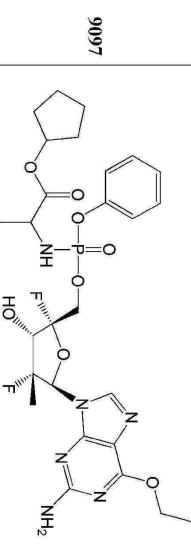
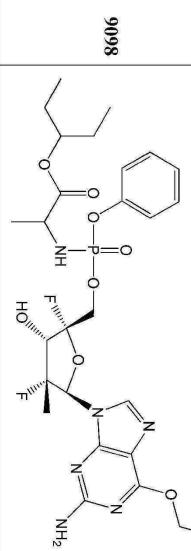
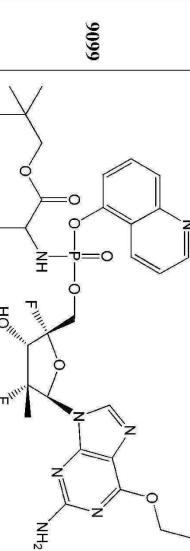
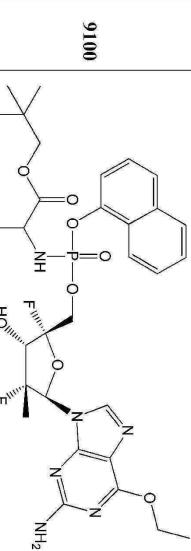
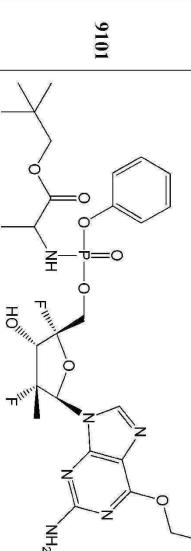
도면 9s

#	구조	(계속) 화학식(I)의 화합물
9088		
9090		

도면9t

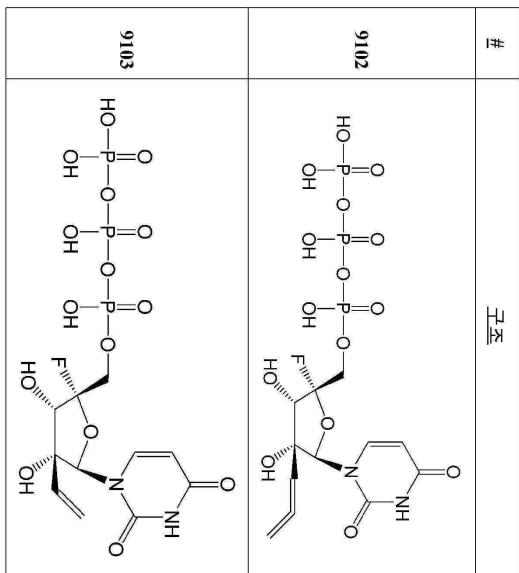
#	구조	(계속) 화학식(I)의 화합물	구조	#
9092				1696
9095				9093
9094				9094

도면9u

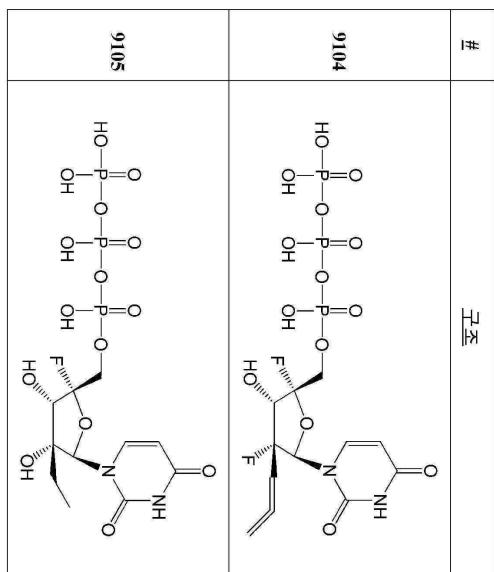
#	구조
9096	
9097	
9098	
9099	
9100	
9101	

(계속) 화학식(I)의 화합물

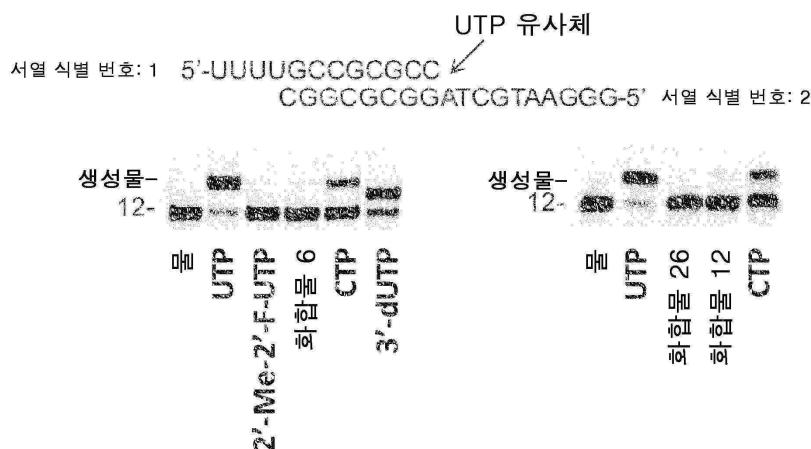
도면 9v



(계속) 화학식(I)의 화합물



도면10



UTP = 우리딘-5'-트리포스페이트

CTP = 시티딘-5'-트리포스페이트

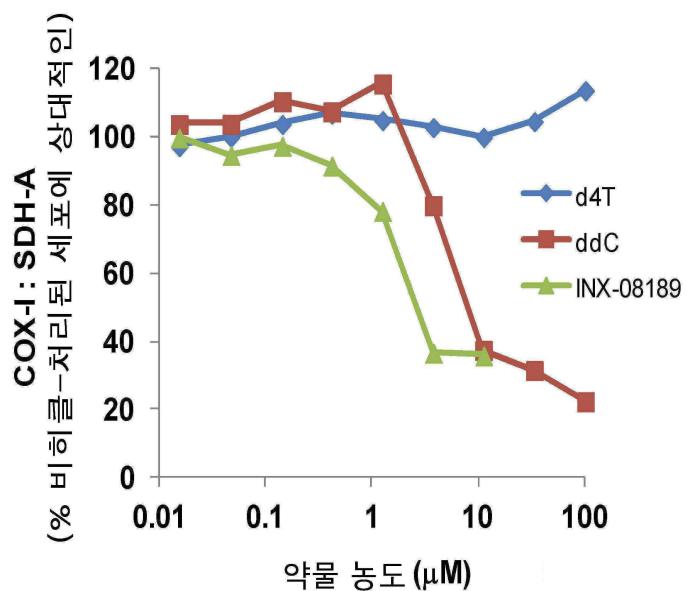
도면11



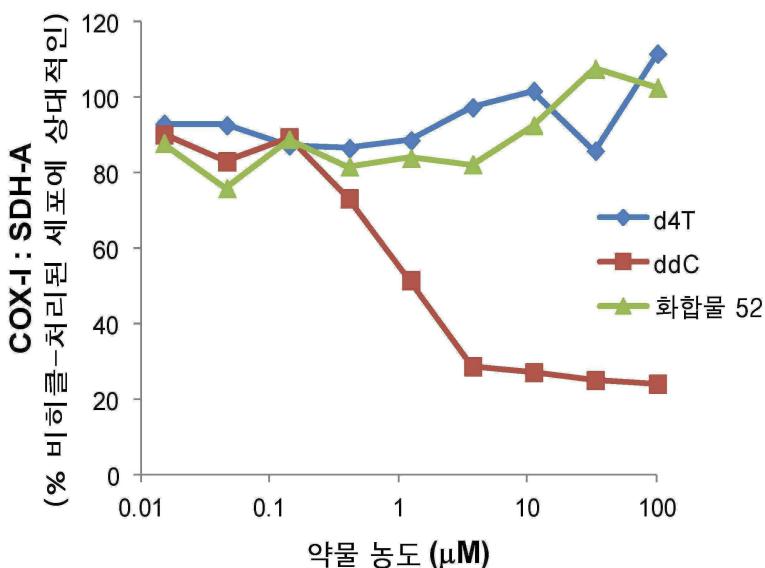
GTP = 구아노신-5'-트리포스페이트

ATP = 아데노신-5'-트리포스페이트

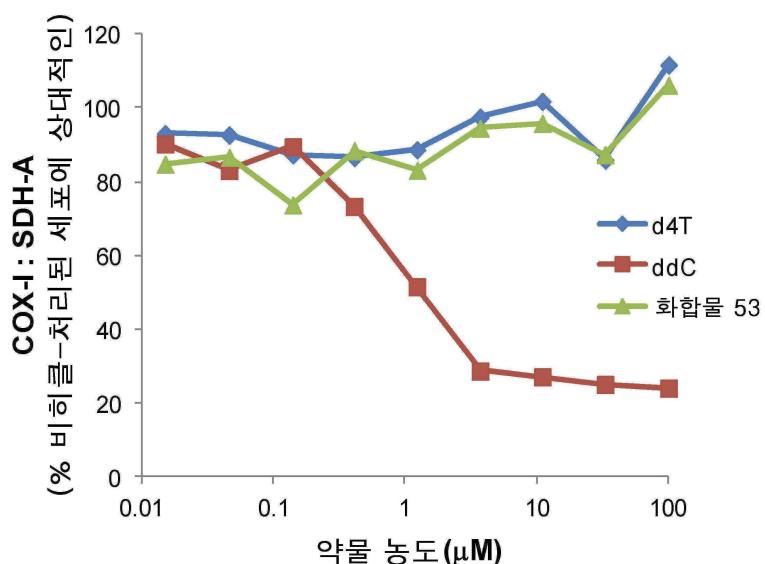
도면 12a



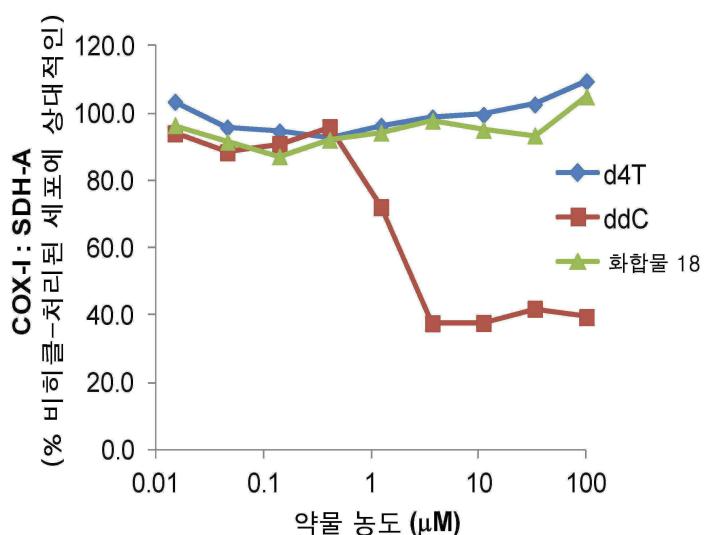
도면 12b



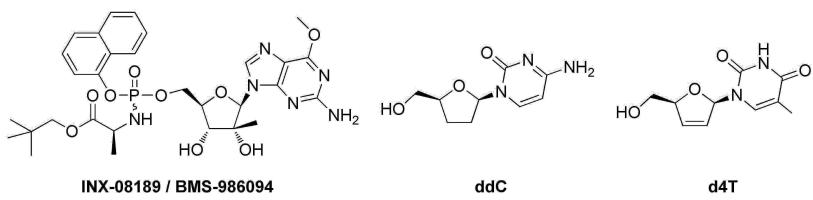
도면 12c



도면 12d



도면 12e



서 열 목록

<110> Alios BioPharma, Inc.

WANG, Guangyi

BEIGELMAN, Leonid

SMITH, David Bernard

<120> SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND ANALOGS THEREOF
<130> ALIOS.065WO
<150> US 61/745466
<151> 2012-12-21
<150> US 61/890125
<151> 2013-10-11
<160> 4
<170> Kopatent In 2.0
<210> 1
<211> 12
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polynucleotides
<400> 1

uuuugccgca cc 12

<210> 2
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polynucleotides
<400> 2

ggaatgcta ggcgcggc 18

<210> 3
<211> 12
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polynucleotides
<400> 3

uuuugccgca cc 12
<210> 4
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotides

<400> 4

gggaatgcac ggcgccgc

18