(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 211/72

(11) 공개번호 특2000-0052702
(43) 공개일자 2000년08월25일

(21) 출원번호 10-1999-7003496
(22) 출원일자 1999년04월21일
번역문제출일자 1999년04월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US1997/18193 (87) 국제공개번호 WO 1998/17647
(86) 국제출원출원일자 1997년10월17일 (87) 국제공개일자 1998년04월30일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄

EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴 핀랜드

OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고

국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀랜드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투칼 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르

(30) 우선권주장 60/028,901 1996년10월21일 미국(US)
(71) 출원인 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 헨슬레이 맥스 디.
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자 김종유
미국캘리포니아94070산카를로스엘리자베쓰스트릿1750
윌리암스매튜에이.
미국캘리포니아94404포스터시티포스터시티불리바드1077아파트먼트#씨
(74) 대리인 박장원

심사청구 : 없음

(54) 피페리딘 화합물

요약

신규한 화합물들이 제공된다. 본 발명의 화합물들은 일반적으로 산성기, 염기성기, 치환된 아미노 또는 N-아실 및 임의로 수산화된 알칼리 부분을 갖는 기를 함유한다. 본 발명의 억제제를 포함하는 약학적 조성물도 제공된다. 뉴라미니데이즈를 함유하는 것으로 추정되는 샘플 중에서 뉴라미니데이즈를 억제하는 방법도 설명된다. 표지된 본 발명의 항원물질, 폴리머, 항체, 콘쥬게이트, 및 뉴라미니데이즈 활성을 검색하는 분석방법도 설명된다.

명세서

발명의 배경

기술분야

뉴라미니데이즈(neuraminidase: 시알리데이즈, 아실뉴라미닐 하이드롤레이즈 및 EC 3.2.1.18이라고도 알려져 있음)는 동물과 몇몇 미생물에 흔한 효소이다. 당단백질, 당지질 및 올리고당으로부터 말단 알파-케토시딕적으로 연결된 시알산을 절단하는 것은 글리코하이드롤레이즈이다. 뉴라미니데니즈를 함유하는 많은 미생물이 인간과 가금류, 말, 돼지, 및 바다표범을 비롯한 다른 동물에게 병을 일으킨다. N-아세틸뉴

라미니다제를 갖는 생명체로는 비브리오 콜레라 (Vibrio cholerae), 씨. 퍼프린겐스 (C. perfringens) 및 스트렙토코커스 sp. (Streptococcus sp.)와 같은 세균 및 인플루엔자 바이러스와 파라인플루엔자 바이러스와 같은 바이러스를 들 수 있다.

인플루엔자 뉴라미니데이즈는 인플루엔자 바이러스의 병원성과 연루되어 왔다. 이것은 감염된 세포로부터 새로 합성된 바이리온을 방출시키는 것을 도와주고 호흡기의 점막을 통해 바이러스가 이동하는 것을 (그의 하이드롤레이즈 활성을 통해) 도와주는 것으로 여겨지고 있다.

배경기술

von Itzstein, L.M. 외 'Nature', 363 (6428):418-423 (1993)은 인플루엔자 바이러스 복제의 시알리데이즈-기초 억제제의 합리적인 모형을 제시하였다.

Colman, P.M. 등의 국제특허공개 No. WO92/06691 (국제출원번호 PCT/AU90/00501, 1992. 4. 30 공개), von Itzstein, L.M. 등의 유럽특허공개 No. 0 539. 204 A1 (유럽 특허출원 92309684.6, 1993. 4. 28 공개) 및 von Itzstien, L.M. 등의 국제특허공개 No. WO91/16320 (국제출원번호 PCT/AU91/00161, 1991. 10. 31. 공개)은 뉴라미니데이즈에 결합하는 화합물을 개시하고 있는데 이들은 생체내에서 항바이러스 활성을 발휘한다고 되어 있다.

Umezawa, H. 등의 'J. Antibiotics' 27: 963-969 (1974)는 시아스타틴 B (Siastatin B)의 분리를 개시하고 있다. Nishimura, Y 등은 'J. Am. Chem. Soc.' 110:7249-7250 (1988) 및 'Bull. Chem. Soc. Jpn.' 65:978-986 (1992)에서 시아스타틴 B의 전체적인 합성을 개시하고 있다. Nishimura Y. 등은 'J. Antibiotics' 45(10:1662-1668 (1992); 46(2); 300-309 (1993); 46 (12): 1883-1889 (1993); 47(1):101-107 (1994); 및 'Nat. Prod. Lett.' 1(1):39-44 (1992)와 일본특허출원 92-287381 (1992. 10. 26); 90-201437 (1990 7. 31); 88-125020 (1988. 5. 24) 및 50046895 (1975. 4. 25)에서 어떤 데히드로시아스타틴 B 동족체를 비롯한 시아스타틴 B의 합성적인 전환을 개시하고 있다. Zbiral, E. 등 'Liebigs Ann. Chem.' 129-134 (1991)과 von Itzstein. L.M. 등 'Carbohydrate Res.' 244:181-185 (1993) 은 시알산의 C4위치에서 히드록시기가 아미노기로 합성적으로 전환되는 것을 개시하고 있다.

발명의 목적

본 발명의 선택된 구체예는 다음에 제시된 목적들 중 하나기 이상을 만족한다:

본 발명의 주요 목적은 세균과 바이러스, 특히 인플루엔자 바이러스를 억제하는 데 있다. 특히, 본 발명의 목적은 뉴라미니데이즈와 같은 해당효소 (glycolytic enzymes)의 억제, 특히, 바이러스성 또는 세균성 뉴라미니데이즈를 선택적으로 억제하는 데 있다.

본 발명의 또 다른 목적은 배뇨속도가 느리고, 전신 순환기를 통해 코 또는 폐 분비물로 유입하며, 치료학적으로 유효할 정도로 충분히 경구적 생체이용성이 있고, 강력한 활성을 가질 뿐만 아니라, 임상적으로 허용가능한 독성 프로필과 기타 바람직한 약학적 특성을 갖는 뉴라미니데이즈 억제제를 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 뉴라미니데이즈 억제제의 저렴하고 개선된 합성법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 공지의 뉴라미니데이즈 및 신규한 뉴라미니데이즈의 개선된 투여방법을 제공하는 데 있다.

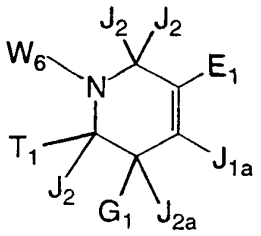
본 발명의 또 다른 목적은 폴리머, 계면활성제, 면역원의 제조 및 기타 산업적 공정과 물품에 유용한 조성물을 제공하는 것이다.

상기한 목적과 그 외의 목적들은 본 발명의 내용에 비추어 볼 때 당업자에게 쉽게 이해될 수 있을 것이다.

발명의 요약

본 발명에 따라 다음 화학식 (IX)을 갖는 화합물, 또는 조성물 및 그의 염, 용매화합물, 분해된 에난시오머 및 정제된 부분입체이성체가 제공된다:

[화학식 IX]



식 중,

E_1은 $-(CR_1R_1)_{m1}W_1$;

G_1은 N_3, -CN, -OH, $-OR_{6a}$, $-NO_2$ 또는 $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$;

T_1은 $-NR_1W_3$, 또는 헤테로사이클;

J_{1a}는 독립적으로 R_1, Br, Cl, F, I, CN, NO_2 또는 N_3;

J_2와 J_{2a}는 독립적으로 H 또는 R_1;

R_1은 독립적으로 H 또는 탄소원자 1 내지 12개의 알킬;

R_2는 독립적으로 R_3 또는 R_4이고 여기서 각각의 R_4는 독립적으로 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_3은 독립적으로

F, Cl, Br, I, -CN, N_3, -NO_2, -OR_{6a}, -OR_1, -$N(R_1)_2$,
-$N(R_1)(R_{6b})$, -$N(R_{6b})_2$, -SR_1, -SR_{6a}, -$S(O)R_1$, -$S(O)_2R_1$, -$S(O)OR_1$, -$S(O)OR_{6a}$,
-$S(O)_2OR_1$, -$S(O)_2OR_{6a}$, -$C(O)OR_1$, -$C(O)R_{6c}$, -$C(O)OR_{6a}$, -$OC(O)R_1$,
-$N(R_1)(C(O)R_1)$, -$N(R_{6b})(C(O)R_1)$, -$N(R_1)(C(O)OR_1)$, -$N(R_{6b})(C(O)OR_1)$,
-$C(O)N(R_1)_2$, -$C(O)N(R_{6b})(R_1)$, -$C(O)N(R_{6b})_2$, -$C(NR_1)(N(R_1)_2)$,
-$C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, -$C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, -$C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
-$C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, -$C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, -$N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$,
-$N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, -$N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$,
-$N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, -$N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$,
-$N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, -$N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
-$N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, -$N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
-$N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, -$N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$,
-$N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, =O, =S, =$N(R_1)$또는=$N(R_{6b})$;

R_4은 독립적으로 탄소원자 1 내지 12개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐, 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐;

R_5는 독립적으로 R_4이고 여기서 각각의 R_4는 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_{5a}는 독립적으로 탄소원자 1 내지 12개의 알킬렌, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐렌, 또는 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐렌으로서 이들 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌은 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_{6a}는 독립적으로 H 또는 에테르- 또는 에스테르-형성기;

R_{6b}는 독립적으로 H, 아미노 보호기 또는 카르복실-함유 화합물의 잔기;

R_{6c}는 독립적으로 H 또는 아미노-함유 화합물의 잔기;

W_1은 산성 수소, 보호된 산성기, 또는 산성 수소를 함유하는 기의 R_{6c} 아미드를 함유하는 기;

W_2는 염기성 헤테로원자 또는 보호된 염기성 헤테로원자, 또는 염기성 헤테로원자의 R_{6b} 아미드를 함유하는 기;

W_3은 W_4 또는 W_5;

W_4는 R_5 또는 -C(O)R_5, -C(O)W_5, -SO_2R_5, -SO_2W_5;

W_5는 카르보사이클 또는 헤테로사이클로서 여기서 W_5는 독립적으로 0 내지 3개의 R $_2$기로 치환되고;

W_6은

-R5, -W5, -R_{5a}W5, -$C(O)OR_{6a}$, -$C(O)R_{6c}$, -$C(O)N(R_{6b})_2$,
-$C(NR_{6b})(N(R_{6b})_2)$, -$C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b}))$, -$C(N(H)(N(R_{6b})_2)$, -$C(S)N(R_{6b})_2$,또는
-$C(O)R_2$;

이고

각각의 m_1은 독립적으로 0 내지 2의 정수임;

(단, 그러나 J_{1a}가 H, 각각의 J_2가 H, J_{2a}가 H이고 T_1이 -N(H)(Ac)이며;

E_1이 -CO_2H 또는 -CO_2CH_3,

G_1이 -OBoc,

W_6이 Boc,

E_1이 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2CH_3$,

G_1이 -OH, 및

W_6이 H;

E_1이 $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$ 또는 $-CO_2Bn$

G_1이 -OH이고,

W_6이 Boc;

E_1이 $-CONH_2$,

G_1이 -OH 이며,

W_6이 Boc 또는 H;

E_1이 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2CH_3$,

G_1이 OH이고

W_6이 Bn; 또는

O_2H 또는 $-CO_2CH_3$,

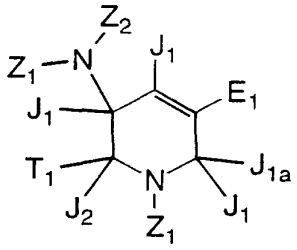
G_1이 -OH이고

W_6이 $-CH_2CH(OH)CH_2(OH)$;

(상기 중 Bn은 벤질이고 Boc는 $-CO_2C(CH_3)_3$임)인 화합물은 제외됨)

또 다른 구체예에서, 다음 화학식 (X)의 화합물, 조성물 및 그의 염, 용매화합물, 분해된 에난시오머 및 정제된 부분입체이성체가 제공된다

[화학식 X]



식 중,

하나의 Z_1은 W_6이고 다른 Z_1은 G_1;

Z_2는 H 또는 W_6;

E_1은 $-(CR_1R_1)_{m1}W_1$;

G_1은 -OH, $-OR_{6a}$, 또는 $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$;

T_1은 $-NR_1W_3$ 또는 헤테로사이클;

J_1과 J_{1a}는 독립적으로 R_1, Br, Cl, F, I, CN, NO_2 또는 N_3;

J_2는 H 또는 R_1;

R_1은 독립적으로 H 또는 탄소원자 1 내지 12개의 알킬;

R_2는 독립적으로 R_3 또는 R_4이고 여기서 각각의 R_4는 독립적으로 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_3은 독립적으로

F, Cl, Br, I, -CN, N_3, $-NO_2$, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$,
$-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)OR_1$, $-S(O)OR_{6a}$,
$-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2OR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$,
$-N(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$, $-N(R_1)(C(O)OR_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$,
$-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$,
$-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
$-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$,
$-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$,
$-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$,
$-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
$-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
$-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$,
$-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, =O, =S, $=N(R_1)$또는$=N(R_{6b})$;

R_4는 독립적으로 탄소원자 1 내지 12개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐, 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐;

R_5는 독립적으로 R_4이고 여기서 각각의 R_4는 0 내지 3개의 R_3기로 치환되고;

R_{5a}는 독립적으로 탄소원자 1 내지 12개의 알킬렌, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐렌, 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐렌이고 이들 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌은 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_{6a}는 독립적으로 H, 또는 에테르- 또는 에스테르-형성기;

R_{6b}는 독립적으로 H, 아미노 보호기 또는 카르보실-함유 화합물;

R_{6c}는 독립적으로 H, 또는 아미노-함유 화합물의 잔기;

W_1은 산성 수소, 보호된 산성기, 또는 산성 수소를 함유하는 기의 R_{6c} 아미드를 함유하는 기이고;

W_2는 H 또는 염기성 헤테로원자 또는 보호된 염기성 헤네로원자, 또는 염기성 헤테로원자의 R_{6b} 아미드를 함유하는 기이며;

W_3은 W_4 또는 W_5;

W_4는 R_5 또는 $-C(O)R_5$, $-C(O)W_5$, $-SO_2R_5$, 또는 $-SO_2W_5$;

W_5는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고 W_5는 독립적으로 0 내지 3개의 R_2기로 치환될 수 있으며;

W_6은

$-R5$, $-W5$, $-R5aW5$, $-C(O)OR_{6a}$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)N(R6b)2$,
$-C(NR6b)(N(R6b)2)$, $-C(NR6b)(N(H)(R6b))$, $-C(N(H)(N(R6b)2)$, $-C(S)N(R6b)2$, 또는
$-C(O)R2$;

각각의 m_1은 독립적으로 0 내지 2의 정수이다.

본 발명의 또 다른 구체예에서 약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 본 발명의 화합물 또는 조성물이 제공된다.

본 발명의 또 다른 구체예에서, 뉴라미니데이즈의 활성은 뉴라미니데이즈를 함유하는 것으로 추정되는 샘플을 본 발명의 화합물 또는 조성물로 처리하는 단계를 포함하는 방법에 의해 억제된다.

본 발명의 또 다른 구체예에서 뉴라미니데이즈를 함유하는 것으로 추정되는 샘플을 본 발명의 구체예의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 뉴라미니데이즈 활성의 억제 방법이 제공된다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 조성물

이제까지 알려진 화합물들은 본 발명의 화합물로부터 제외된다. 그러나, 다음 설명으로부터 명확히 알 수 있는 바와 같이, 다른 구체예에서, 이제까지는 항바이러스 화합물의 제조를 위한 중간체로서만 생산 및 사용된 공지 화합물을 항바이러스 목적으로 사용하는 것은 본 발명의 범위에 속하는 것이다. 미국에서는,

본 발명의 화합물 또는 조성물로부터 35 USC §102 또는 35 USC §103 규정에 따라 예상되거나 자명한 화합물들은 제외된다. 특히, 본 발명의 청구범위는 Nishimura, Y 등 'J. Am. Chem. Soc.' 110:7249-7250 (1988) 및 'Bull. Chem. Soc. Jpn.' 65:978-986 (1992)(시아스타틴 B의 전체적인 합성을 개시하고 있다), Nishimura Y. 등은 'J. Antibiotics' 45(10:1662-1668 (1992); 46(2); 300-309 (1993); 46 (12): 1883-1889 (1993); 47(1):101-107 (1994); 및 'Nat. Prod. Lett.' 1(1):39-44 (1992)와 일본특허출원 92-287381 (1992. 10. 26); 90-201437 (1990 7. 31); 88-125020 (1988. 5. 24) 및 50046895 (1975. 4. 25)에 의해 진보성이나 신규성이 의심되는 화합물들은 배제되도록 잡혀져 있다.

또 다른 구체예로, 본 발명의 화합물에서 W_6은 $-CH_2Oh$, $-CH_2OAc$ 또는 $-CH_2OCH_2Ph$이 아니다.

또 다른 구체예로, 본 발명의 화합물에서, E_1은 $-CH_2OH$, $-CH_2OTMS$ 또는 -CHO가 아니다.

또 다른 구체예로, 본 발명의 화합물에서, W_6는 폴리히드록시알칸, 특히 $-CH(OH)CH(OH)CH_2OH$가 아니다.

또 다른 구체예로, 본 발명의 화합물에서 W_6은 후술하는 바와 같은 가지달린 사슬기 R_5이거나 또는 적어도 하나의 R_5기로 치환된 카르보사이클이다.

본 발명에서 설명된 화합물이 하나 이상의 동일한 치환기, 예컨대 'R_1' 또는 'R_{6a}'로 치환된 경우에는, 그 치환기는 같거나 다를 수 있다. 즉, 그 각각의 치환기는 독립적으로 선택되는 것으로 이해하여야 한다.

본 발명에서 '헤테로사이클'로는 Paquette, Leo A., 'Principles of Modern Heterocyclic Chemistry' (W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 제 1, 3, 4, 6, 7, 및 9장; 'The Chemistry of Heterocyclic COmpounds, A series of Monographs' (John Wiley & Sons, New York, 1950년부터 현재), 특히 Volumes 13, 14, 16, 19 및 28; 및 'J. Am. Soc.' 82:5566 (1960)에 설명된 것들을 들 수 있으나 이들로 한정되는 것은 아니다.

헤테로사이클의 예로는 피리딜, 티아졸릴, 테트라히드로티오페닐, 황 산화된 테트라히드로티오페닐, 피리미디닐, 퓨라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조퓨라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라히드로퓨라닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 티에닐, 티안트레닐, 피라닐, 이소벤조퓨라닐, 크로메닐, 잔테닐, 페녹사티이닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신노리닐, 프테리디닐, 4aH-카르바졸릴, 카르바졸릴, β-카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 퓨라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴뉴클리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 옥신돌릴, 벤족사졸리닐 및 이사티노일을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

탄소 결합된 헤테로사이클은 피리딘의 2,3,4,5 또는 6 위치, 피리다진의 3,4,5, 또는 6 위치, 피리미딘의 2,4,5, 또는 6 위치, 피라진의 2, 3, 5 또는 6 위치, 퓨란, 테트라히드로퓨란, 티오퓨란, 티오펜, 피롤 또는 테트라히드로피롤의 2, 3, 4, 또는 5 위치, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 2, 4, 또는 5 위치, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 3, 4, 또는 5 위치, 아지리딘의 2 또는 3 위치, 아제티딘의 2, 3, 또는 4 위치, 퀴놀린의 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 위치, 또는 이소퀴놀린의 1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 위치에 결합된다. 보다 전형적으로는, 탄소 결합된 헤테로사이클에는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 5-피리딜, 6-피리딜, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 또는 5-티아졸릴이 포함된다.

질소 결합된 헤테로사이클들은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 1 위치, 이소인돌, 또는 이소인돌린의 2 위치, 모르폴린의 4 위치, 및 카르바졸, 또는 β-카르볼린의 9 위치에 결합된다. 더욱 일반적으로, 질소 결합된 헤테로사이클로는 1-아지리딜, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴 및 1-피페리디닐을 들 수 있다.

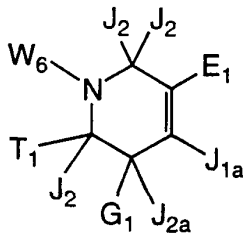
본문에서 '알킬'이라 함은 달리 언급하지 않는 한, 노말, 2차, 3차 또는 시클릭 탄소 원자를 함유하는 C_{1-12} 탄화수소이다. 예로는 다음을 들 수 있다;

메틸(Me, -CH_3), 에틸 (Et, -CH_2CH_3), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, -$CH_2CH_2CH_3$), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필 -$CH(CH_3)_2$), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸 l-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, -$CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸 -2-프로필 (t-Bu, t-부틸, -$C(CH_3)_3$), 1-펜틸 (n-펜틸, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-펜틸 (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸 (-$CH(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸 -2-부틸 (-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸 -2-부틸 (-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-메틸 -1-부틸 (-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸 -1-부틸 (-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실 (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-헥실 (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-헥실 (-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-메틸 -2-펜틸 (-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸 -2-펜틸 (-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-메틸 -2-펜틸 (-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-메틸 -3-펜틸 (-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸 -3-펜틸 (-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-디메틸 -2-부틸 (-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-디메틸 -2-부틸 (-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$)

알킬기의 예는 표 2에서 그룹 2-5, 7, 9 및 100-399로 표시된 것이다:

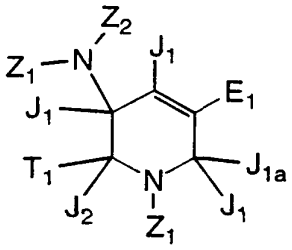
본 발명의 조성물은 다음의 화학식을 갖는 화합물들을 포함한다:

화학식 IX



또는

화학식 X



전형적인 구체예에서는, 화학식 IX의 화합물이 선택된다.

J_1과 R_{1a}는 독립적으로 R_1, Br, Cl, F, I, CN, NO_2 또는 N_3으로서, 일반적으로는 R_1 또는 F이고, 더욱 일반적으로는 H 또는 F, 더욱 일반적으로는 H이다.

J_2와 J_{2a}는 독립적으로 H, 또는 R_1, 일반적으로는 H이다.

화학식 X의 Z_1 중 하나는 H, 다른 하나는 G_1이다.

화학식 X의 Z_2는 H 또는 W_6, 일반적으로는 H이다.

E_1은 $-(CR_1R_1)_{m1}W_1$이다.

일반적으로, R_1은 H 또는 탄소원자 1 내지 12개의 알킬, 일반적으로 H 또는 탄소원자 1 내지 4개 또는 탄소원자 5 내지 10개의 알킬, 더욱 일반적으로는 H, 또는 탄소원자 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개의 알킬, 더욱 일반적으로는 H, 메틸, 에틸, n-프로필 및 i-프로필 중에서 선택된 탄소원자 1 내지 3개의 알킬이다. 가장 전형적인 경우는 R_1이 H인 경우이다.

m_1은 0 내지 2개의 정수, 일반적으로는 0 또는 1, 가장 바람직하게는 0이다.

m_2는 0 내지 1의 정수이다.

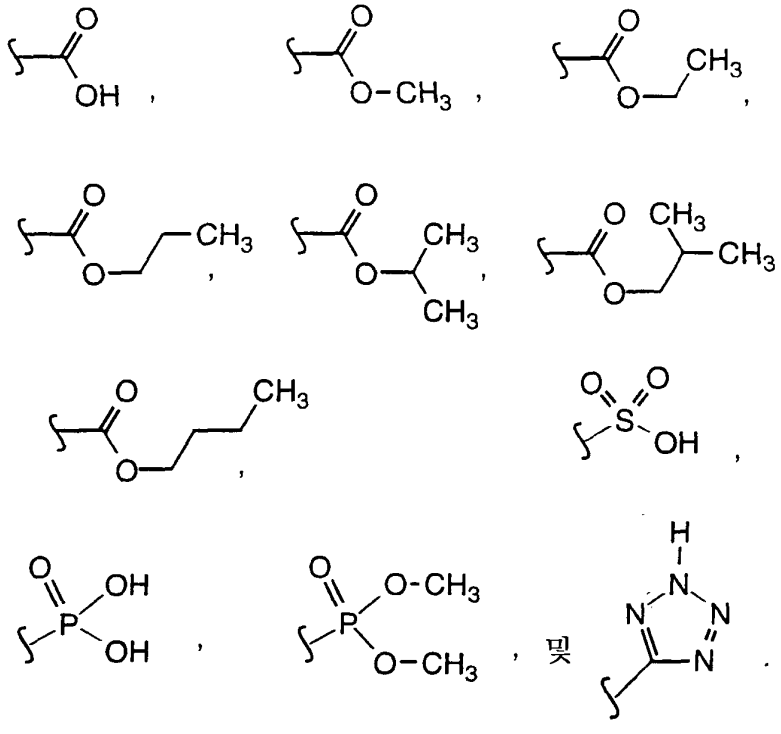
m_3은 1 내지 3의 정수이다.

W_1은 산성 수소, 보호된 산성기 또는 산성 수소를 함유하는 R_{6c} 아미드기를 함유하는 기로서, 본문 범위에서, 음이온을 생산하는 염기 또는 그의 상응하는 염 또는 용매화합물에 의해 제거될 수 있는 수소 원자를 갖는 기를 의미한다.

유기물질의 산성도와 염기성도의 일반적인 원리는 잘 알려져 있으며 W_1을 정의하는데 이해될 것이다. 이에 관해서는 상술하지 않는다. 그러나, Streiwieser, A. 및 Heathcock, C.H. 'Introduction to Organic Chemistry, 제 2판' (Macmillan, New York, 1981) 제 60-64면에 상세한 설명이 제시되어 있다. 일반적으로, 본 발명의 산성기는 pK 값이 물의 pK 값보다 작은, 대개는 pK=10, 일반적으로는 pK=8, 더욱 일반적으로는 pK=6이다. 이들은 테트라졸을 포함하며 탄소, 황, 인 및 질소의산, 일반적으로는 탄산, 황산, 설폰산, 아황산, 인산 및 포스폰산을 포함하며, 이들 산의 R_{6c} 아미드와 R_{6b} 에스테르도 포함된다 (R_{6c}와 R_{6b}는 다음에 정의된다). W_1의 예로는 $-CO_2H$, $-CO_2R_{6a}$, $-OCO_3H$, $-SO_3H$, $-SO_2H$, $-OPO_3H_2$, $-PO_3(R_{6a})_2$, $-PO_3H_2$, $-PO_3(H)(R_{6a})_2$를 들 수 있다. E_1은 일반적으로 W_1이고, W_1은 일반적으로 $-CO_2H$, $-CO_2R_{6a}$, $-CO_2R_4$ 또는 CO_2R_1으로서, 가장 바람직하게는 CO_2R_{14}이다 (여기서 R_{14}는 노말 또는 말단 2차 C_1-C_5 알킬임).

W_1은 또한 보호된 산기일 수 있으며, 본 발명 범위 내에서 후술하는 바와 같이 R_{6a}로서 정의된 기에 대해 기술분야에 흔히 이용되는 기들에 의해 보호된 산성기를 의미한다. 더욱 일반적으로, 보호된 W_1은 $-CO_2R_1$, $-SO_3R_1$, $-S(O)OR_1$, $-P(O)(OR_1)_2$, $-C(O)NHSO_2R_4$, 또는 $-SO_2NHC(O)-R_4$이고 여기서 R_1과 R_4는 상기 정의된 바와 같다.

더욱 일반적으로, E_1은 $-C(O)O(CH_2)_bCH((CH_2)_cCH_3)_2$이거나 (여기서 b=0 내지 4, c=0 내지 4, b+c=1 내지 4임), 또는 다음과 같다:



E_1기를 표 3a 내지 3b에 예시하였다.

화학식 X의 G_1은 -OH, OR_{6a} 또는 $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$, 화학식 IX의 G_1은 $-N_3$, -CN, -OH, OR_{6a}, $-NO_2$ 또는 $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$이고, 여기서 R_1과 m1은 상기 정의한 바와 같다. 일반적으로 화학식 IX의 G_1은 $-(CR_1R_1)_{m1}$이고 화학식 X의 G_1은 H이다.

화학식 X의 W_2는 H 또는 염기성 헤테로원자, 보호된 염기성 헤테로원자 또는 염기성 헤테로원자의 R_{6b} 아

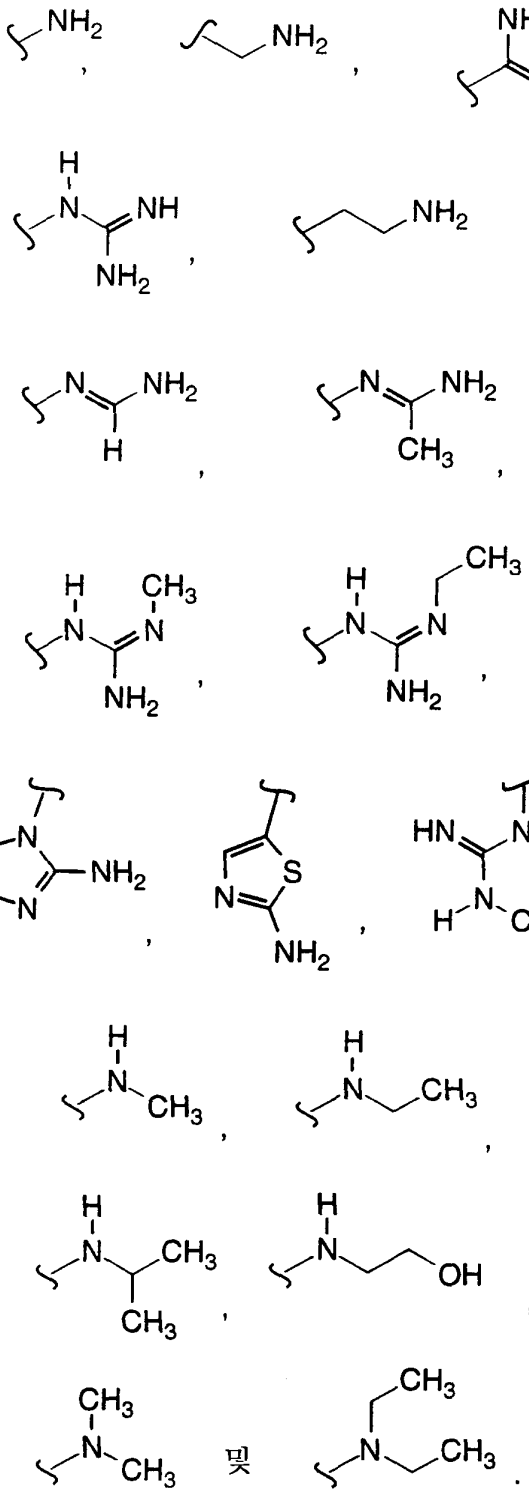
미드를 함유하는 기이다. 화학식 IX의 W_2는 염기성 헤테로원자,보호된 염기성 헤테로원자 또는 염기성 헤테로 원자의 R_{6b} 아미드를 함유하는 기이다. W_2는 일반적으로 염기성 헤테로원자를 포함하며 본 발명의 범위에서 일반적으로는 상기 W_1에 대해 설명된 범위에서 산성을 갖는 산성 수소에 의해 로톤화가 가능한 탄소 이외의 원자를 의미한다. 염기성의 염기성 원리는 Streitwieser 및 Heathcock (앞에 든 저서에서)에 설명되어 있고 당업자가 이해하는 바와 같이 염기성 헤테로원자라는 용어에 대한 의미를 제공해준다. 일반적으로, 본 발명의 화합물에서 사용된 염기성 헤테로원자는 W_1에 대해 상술한 값 범위에 속하는 상응하는 프로톤화된 형태에 대한 pK 값을 갖는다. 염기성 헤테로원자에는 비-공유, 비-결합, n-타잎 등, 전자쌍을 갖는 유기 화합물에 공통적인 헤테로원자가 포함된다. 예컨대, 전형적인 염기성 헤테로원자에는 알코올, 아민, 아미딘, 구아니딘, 설파이드 등, 종종, 아민, 아미딘 및 구아니딘과 같은 기의 산소, 질소 및 황 원자가 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 일반적으로,W_2는 아미노 또는 아미노메틸, 아미노에틸 또는 아미노프로필과 같은 아미노 알킬 (일반적으로 저급 알킬 C_{1-6}); 아미디닐, 또는 아미디노메틸, 아미디노에틸 또는 아미디노프로필과 같은 아미디노알킬기; 또는 구아니디닐, 또는 구아니디노메틸, 구아니디노에틸, 또는 구아니디노프로필과 같은 구아니디노알킬기이다 (각각의 경우에서 알킬기는 카르보사이클릭 고리에 대한 염기성 치환기를 결합시키는 역할을 한다). 보다 일반적으로 W_2는 아미노, 아미디노, 구아니디노, 헤테로사이클, 1 또는 2개의 아미노 또는 구아니디노기 (대개는 1개)로 치환된 헤테로사이클, 또는 아미노 또는 구아니디노로 치환된 탄소원자 2 내지 3개의 알킬, 또는 히드록시와 아미노 중에서 선택된 제 2의 기로 치환된 이러한 알킬기이다. W_2로서 유용한 헤테로사이클은 일반적으로 N 또는 S를 함유하는 5 또는 6원 고리로서, 여기서 이 고리는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한다. 이러한 헤테로사이클은 일반적으로 고리 탄소 원자에 치환되어 있다. 이들은 포화 또는 불포화될 수 있고 저급 알킬 (m1= 1 또는 2) 또는 $-NR_1-$에 의해 중심 시클로헥센에 결합될 수 있다. 더욱 일반적으로 W_2는 다음과 같을 수 있다:

$-NHR_1$, $-C(NH)(NH_2)$, $-NR_1-C(NR_1)(NR_1R_3)$, $-NH-C(NH)(NHR_3)$, $-NH-C(NH)(NHR_1)$,
$-NH-C(NH)NH_2$, $-CH(CH_2NHR_1)(CH_2OH)$, $-CH(CH_2NHR_1)(CH_2NHR_1)$,
$-CH(NHR_1)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(NHR_1)R_1$, $-CH(OH)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(NHR_1)R_1$,
or $-CH(NHR_1)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(OH)R_1$, $-(CR_1R_1)_{m2}-S-C(NH)NH_2$,
$-N=C(NHR_1)(R_3)$, $-N=C(SR_1)N(R_1)_2$, $-N(R_1)C(NH)N(R_1)C=N$, 또는
$-N=C(NHR_1)(R_1)$;

식 중, 각각의 m2는 일반적으로 0이고, 일반적으로 R_1은 H이며 R_3는 $C(O)N(R_1)_2$이다.

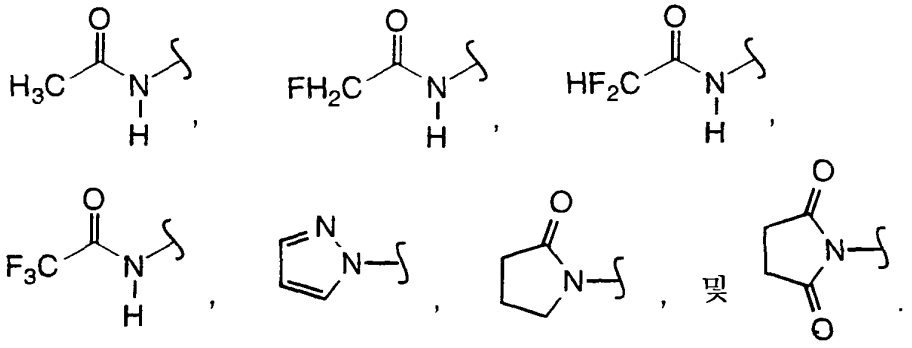
W_2는 임의로 본 발명에서 기술분야 흔한 기와 같은 R_{6b}에 의해 보호된 상술한 바와 같은 염기성 헤테로원자를 의미하는 보호된 염기성 헤테로원자이다. 이러한 기는 Greene (전술한 문헌)에 상세히 설명되어 있다. 이러한 기로는 예컨대 아미드, 카르바메이트, 아미노 아세탈, 이민, 에나민, N-알킬 또는 N-아릴 포스피닐, N-알킬 또는 N-아릴 설페닐 또는 설포닐, N-알킬 또는 N-아릴 실릴, 티오에테르, 티오에스테르, 디설파이드, 설페닐 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 몇가지 구체예에서, 보호기 R_{6b}는 생리적 조건 하에서 절단되며, 일반적으로는 예컨대, 염기성 헤테로원자가 유기산과 함께 아미드를 형성하거나 또는 자연발생적인 아미노산과 같은 아미노산 또는 R_{6a} 기와 관련하여 후술될 폴리펩티드를 형성하는 생체 내에서 절단가능할 것이다.

일반적으로 화학식 X의 G_1은 H이고 화학식 IX의 G_1은 다음 중에서 선택된다:



추가적인 G_1기는 표 4에 나타내었다.

T_1은 $-NR_1W_3$, $-R_3$, $-R_5$ 또는 헤테로사이클이다. 일반적으로 T_1은 $-NR_1W_3$ 또는 헤테로사이클이다. 일반적으로 T_1은 다음 중에서 선택된다:



T_1기의 예는 표 5에 나타내었다.

W_3은 W_4 또는 W_5이고, 여기서 W_4는 R_5 또는 $-C(O)R_5$, $-C(O)W_5$, $-SO_2R_5$, 또는 $-SO_2W_5$이다. 일반적으로 W_3은 $-C(O)R_5$ 또는 W_5이다.

R_2는 독립적으로 하기 정의되는 바와 같은 R_3 또는 R_4이고, 단, 각각의 R_4는 독립적으로 0 내지 3개의 R_3기로 치환된다;

R_3는 독립적으로

F, Cl, Br, I, -CN, N_3, $-NO_2$, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$, $-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)OR_1$, $-S(O)OR_{6a}$, $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2OR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$, $-N(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$, $-N(R_1)(C(O)OR_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$, $-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, =O, =S, $=N(R_1)$, $=N(R_{6b})$또는W5. Typically R_3 is F, Cl, -CN, N_3, NO_2, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$, $-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$, $-NR_1C(O)R_1$, $-N(R_{6b})C(O)R_1$, $-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, 또는 =O.

이다. 더욱 일반적인 R_{6b}를 함유하는 R_3기에는 $-C(O)N(R_{6b})_2$ 또는 $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$이 포함된다. 더욱 일반적으로는 R_3은 F, Cl, -CN, N_3, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$, $-SR_1$, $-C(O)OR_1$, $-OC(O)R_1$, 또는 =O이다. 더욱 일반적으로, R_3는 F, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$, 또는 =O이다. 본 발명에서, '=O'는 이중결합된 산소 원자 (옥소)이고, '=S'=$N(R_{6b})$와 '=$N(R_1)$'은 황 및 질소 동족체를 의미한다.

R_4는 탄소원자 1 내지 12개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐 또는 알키닐이다. 알킬 R_4는 일반적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 탄소원자이고 알케닐 및 알키닐 R_4는 일반적으로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개의 탄소원자이다. R_4는 일반적으로 알킬 (상기 정의된 바와 같음)이다. R_4가 알케닐이면 이것은 일반적으로 에테닐 ($-CH=CH_2$), 1-프로-1-페닐 ($-CH=CHCH_3$), 1-프로-2-페닐 ($-CH_2CH=CH_2$), 2-프로-1-페닐 ($-C(=CH_2)(CH_3)$), 1-부-1-테닐 ($-CH=CHCH_2CH_3$), 1-부-2-테닐 ($-CH_2CH=CHCH_3$), 1-부-3-테닐 ($-CH_2CH=CH_2$), 2-메틸-1-프로-1-페닐 ($-CH=C(CH_3)_2$), 2-메틸-1-프로-2-페닐 ($-CH_2C(=CH_2)(CH_3)$), 2-부-1-테닐 ($-(C(=CH_2)CH_2CH_3$), 2-부-2-테닐 ($-C(CH_3)=CHCH_3$), 2-부-3-테닐 ($-CH(CH_3)CH=CH_2$), 1-펜-1-테닐 ($-C=CHCH_2CH_2CH_3$), 1-펜-2-테닐 ($-CHCH=CHCH_2CH_3$), 1-펜-3-테닐 ($-CHCH_2CH=CHCH_3$), 1-펜-4-테닐 ($-CHCH_2CH_2CH=CH_2$), 2-펜-1-테닐 ($-C(=CH_2)CH_2CH_2CH_3$), 2-펜-2-테닐 ($-C(CH_3)=CH_2CH_2CH_3$), 2-펜-3-테닐 ($-CH(CH_3)CH=CHCh_3$), 2-펜-4-테닐 ($-CH(CH_3)CH_2CH=CH_2$) 또는 3-메틸-1-부-2-테닐 ($-CH_2CH=C(CH_3)_2$)이다. 더욱 일반적으로, R_4 알케닐기는 탄소원자수가 2, 3, 또는 4개이다. R_4가 알키닐이면 이것은 일반적으로 에티닐 ($-C\equiv CH$), 1-프로-1-피닐 ($-C\equiv CCH_3$), 1-프로-2-피닐 ($-CH_2C\equiv CH$), 1-

부-1-티닐 (-C≡CCH$_2$CH$_3$), 1-부-2-티닐 (-CH$_2$C≡CCH$_3$), 1-부-3-티닐 (-CH$_2$CH$_2$C≡CH), 2-부-3-티닐 (CH(CH$_3$)C≡CH), 1-펜-1-티닐 (-C≡CCH$_2$CH$_2$CH$_3$), 1-펜-2-티닐 (-CH$_2$C≡CCH$_2$CH$_3$), 1-펜-3-티닐 (-CH$_2$CH$_2$C≡CCH $_3$) 또는 1-펜-4-티닐 (-CH$_2$CH$_2$CH$_2$≡CH)이다. 더욱 일반적으로, R_4는 알키닐기이고 2, 3 또는 4개의 탄소원자이다.

R_5는 상기 정의한 바와 같이, R_4 또는 0 내지 3개의 R_3기로 치환된 R_4 이다. 일반적으로 R_5는 0 내지 3개의 불소 원자로 치환된1 내지 4개의 알킬이다.

R_{5a}는 독립적으로 탄소원자 1 내지 12개의 알킬렌, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐렌, 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐렌이고 이들 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌등은 0 내지 3개의 R_3기로 치환되어 있다. R_4 에 대해 상기 정의된 바와 같이, R_{5a}는 알케닐렌 또는 알키닐렌인 경우 탄소원자 수가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ,9, 10, 11 또는 12개이다. 일반적인 R_4기는 각각 일반적인 R_{5a}기이고 단 설명된 R_4기의 수소원자들 중 하나가 제거되어 탄소원자에 대해 오픈 밸런스 (open valence)를 형성하고 그를 통해 R_{5a}에 대한 제 2의 결합이 부착된다.

R_{14}는 노말 또는 말단에서 이차적인 C_{1-6} 알킬이다.

W_5는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고, 단, 각각의 W_5는 독립적으로 0 내지 3개의 R_2기로 치환된다. W_5는 카르보사이클이고 T_1과 W_5 헤테로사이클은 안정한 화학 구조이다. 이러한 구조는 -78 내지 200℃에서 반응혼합물로부터 측정가능한 수율, 측정가능한 순도로 격리시킬 수 있다. 각각의 W_5는 독립적으로 0 내지 3개의 R_2기로 치환된다. 일반적으로 T_1과 W_5는 모노- 또는 바이시클릭 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 포함하는 포화, 불포화 또는 방향족 고리이다. 더욱 일반적으로, T_1 또는 W_5는 3 내지 10개의 고리 원자, 더욱 일반적으로는 3 내지 7개의 고리 원자, 더욱 일반적으로는 3 내지 6개의 고리 원자를 갖는다. T_1과 W_5 고리는 3개의 고리 원자를 함유하는 경우 포화되며, 4개의 고리 원자를 함유하는 경우 포화 또는 모노 불포화되고, 5개의 고리 원자를 함유하는 경우 포화, 모노- 또는 디불포화, 또는 6개의 고리 원자를 함유하는 경우 방향족이다. W_5 고리의 불포화는 외부가 고리 원자를 인내부 및 외부 불포화 외부가 고리 원자를 인코포레이션

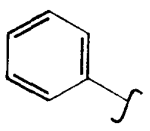
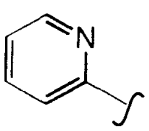
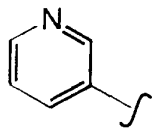
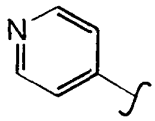
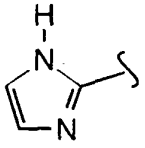
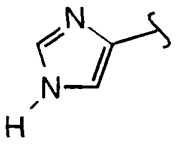
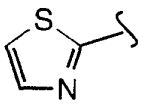
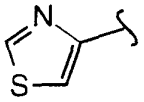
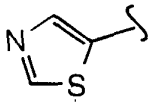
W_5가 카르보사이클릭일 때는, 3 내지 7개 탄소 모노사이클 또는 7 내지 12개 탄소원자 바이사이클이다. 보다 일반적으로, W_5 모노시클릭 카보사이클은 3 내지 6개의 고리 원자, 더욱 일반적으로는 5 또는 6개의 고리 원자이다. W_5 바이시클릭 카보사이클은 일반적으로 비시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열된 7 내지 12개의 고리 원자, 더욱 일반적으로는 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열된 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는다. 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜-1-테닐, 1-시클로펜-2-테닐, 1-시클로펜-3-테닐, 시클로헥실, 1-시클로헥-1-세닐, 1-시클로헥-2-세닐, 1-시클로헥-3-세닐, 페닐, 스피릴 및 나프틸을 들 수 있다.

T_1 또는 W_5 헤테로사이클은 일반적으로 3 내지 7개의 고리 원소 (2 내지 6개의 탄소원자와 N, O, P 및 S 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자)를 갖는 모노사이클 또는 7 내지 10개의 고리 원소 (4 내지 9개의 탄소 원자와 N, O, P 및 S 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자)를 함유하는 바이사이클이다. 더욱 일반적으로, T_1과 W_5 헤테로사이클계 모노사이클은 3 내지 6개의 고리 원자 (2 내지 5개의 탄소원자 및 N, O 및 S 중에서 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자), 더욱 일반적으로는 5 또는 6개의 고리 원자 (3 내지 5개의 탄소원자 및 N과 S 중에서 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자)를 갖는다. T_1과 W_5 헤테로사이클계 바이사이클은 비시클로 [4,5], [5,5], [5,6], 또는 [6,6] 시스템로서 배열된 7 내지 10개의 고리 원자 (6 내지 9개의 탄소원자 및 N, O, 및 S 중에서 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자)를 가지며, 더욱 일반적으로는 비시클로 [5,6], 또는 [6,6] 시스템으로 배열된 9 또는 10개의 고리 원자 (8 내지 9개의 탄소원자와 N 및 S 중에서 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자)를 갖는다.

일반적으로 T_1 및 W_5 헤테로사이클은 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, s-트리아지닐, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 퓨라닐, 티오퓨라닐, 티에닐 또는 피롤릴 중에서 선택된다.

더욱 일반적으로, T_1과 W_5의 헤테로사이클은 그의 탄소원자 또는 질소 원자를 통해 결합된다. 더욱 일반적으로 T_1 헤테로사이클은 안정한 공유 결합에 의해 그의 질소원자를 통해 본 발명 조성물의 시클로헥센 고리에 결합하고 W_5는 안정한 공유결합에 의해 그의 탄소 또는 질소원자를 통해 본 발명 조성물의 시클로헥센 고리에 결합된다. 안정한 공유 결합은 상술한 바와 같이 화학적으로 안정한 구조이다.

W_5는 임의로 다음 기들 중에서 선택된다:


,

,

,

,

,

,

,

, 및


W_6은

$$-R5, -W5, -R5aW5, -C(O)OR6a, -C(O)R6c, -C(O)N(R6b)2,$$
$$-C(NR6b)(N(R6b)2), -C(NR6b)(N(H)(R6b)), -C(N(H)(N(R6b)2), -C(S)N(R6b)2,$$

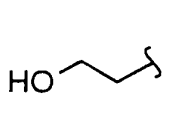
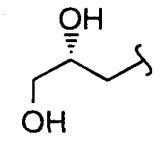
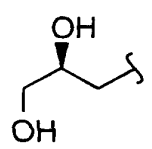
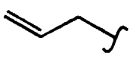
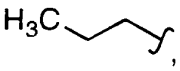
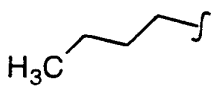
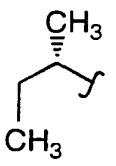
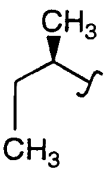
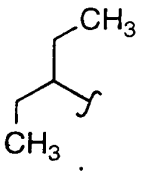
이거나, 또는 $-C(O)R_2$, 일반적으로 W_6는 $-R_5$, $-W_5$ 또는 $-R_{5a}W_5$이고; 몇몇 구체예에서 R_6는 R_1, $-C(O)-R_1$, $-CHR_1W_7$, $-CH(R_1)\ {}_aW_7$, $-CH(W_7)_2$, (여기서 W_7은 일가 0 또는 1, W_7이 2가이면 0), 또는 $-C(O)W_7$이다. 몇몇 구체예에서, W_6은 $-CHR_1W_7$ 또는 $-C(O)W_7$이거나 또는 W_6은

$$-(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_3)_2;$$
$$-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)_3; -(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_2;$$
$$-(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_3)((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5);$$
$$-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)_2(CH_2)_{m3}R_{5a}W_5); -(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_3 \text{ 또는}$$
$$-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_2;$$

이고; 여기서 m_3은 1 내지 3의 정수이다.

W_7은 R_3 또는 R_5이지만, 일반적으로는 0 내지 3개의 R_3기로 치환된 탄소원자 1 내지 12개의 알킬이 일반적이고, 여기서 후자는 $-NR_1(R_{6b})_2$, $-N(R_{6b})\ {}_2$, $-OR_{6a}$, 또는 SR_{6a} 중에서 선택된다. 더욱 일반적으로, W_7은 $-OR_1$ 또는 OR_1으로 치환된 3 내지 12개 탄소원자의 알킬이다.

일반적으로, W_6은 R_1-, $-CHR_1W_7$,

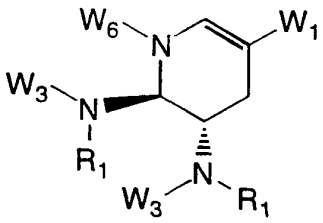

,

,

,

,

,

,

,

, 및

.

이다.

예시적인 W_6기는 표 2에 나타내었다.

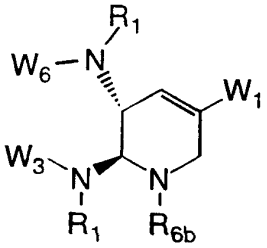
본 발명의 한 구체예는 다음 화학식의 화합물을 포함한다:

화학식 XI

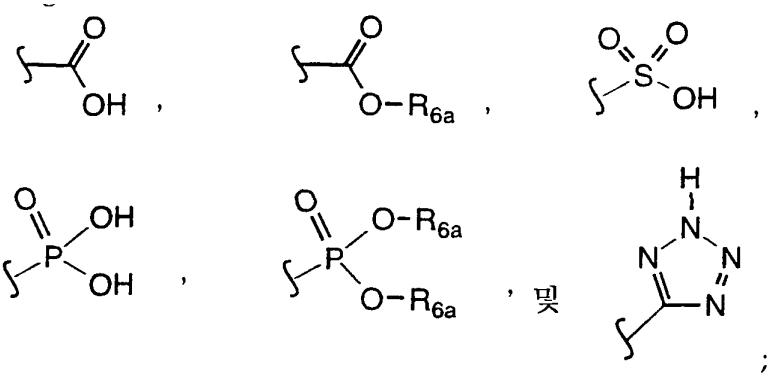


또는

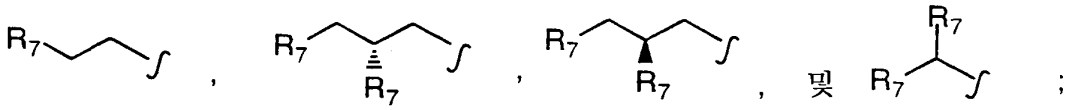
화학식 XIII



식 중, 각각의 R_1과 R_{6b}는 일반적으로 H이고, W_2는 일반적으로 다음 중에서 선택되고;



W_6은 다음 중 하나이고;



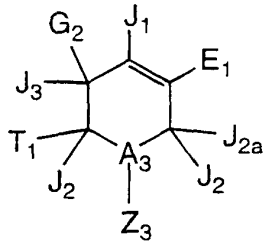
식 중, R_7은

H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_3$, -OAc (-O-C(O)CH_3), -OH, $-NH_2$, 또는 -SH

일반적으로는 H, CH_3 또는 $-CH_2CH_3$이다.

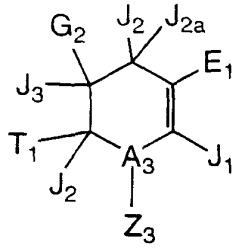
본 발명의 또 다른 구체예는 화학식 (XX) 또는 (XXa)의 화합물, 그의 염, 용매화합물, 분해된 난시오머 및 정제된 부분입체이성체에 관한 것이다:

화학식 XX



또는

화학식 XXa



식 중, A_3는 N, N(O) 또는 N(S);

Z_3은 H, W_6, G_1 또는 R_{3a};

E_1은 $-(CR_1R_1)_{m1}W_1$;

G_1은 N_3, -CN, -OH, $-OR_{6a}$, $-NO_2$ 또는 $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$;

G_2는 G_1 또는 $-X_1W_6$;

T_1은 $-NR_1W_3$ 또는 헤테로사이클;

J_1은 R_1, Br, Cl, F, I. CN, NO_2 또는 N_3;

J_2는 H 또는 R_1;

J_3은 X_1이 결합이면 J_1; X_1이

-O-, -N(H)-, $-N(W_6)$-, -N(OH)-, $-N(OW_6)$-, $-N(NH_2)$-, $-N(N(H)(W_6))$-, $-N(N(W_6)2)$-, $-N(H)N(W_6)$-, -S-, -SO-, 또는 $-SO_2$-;

이면 J_2;

R_1은 독립적으로 H 또는 탄소원자 1 내지 12개의 알킬;

R_2는 독립적으로 R_3 또는 R_4이고 여기서 각각의 R_4는 독립적으로 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_3은 독립적으로

F, Cl, Br, I, -CN, N_3, $-NO_2$, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$,
$-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)OR_1$, $-S(O)OR_{6a}$,
$-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2OR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$,
$-N(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$, $-N(R_1)(C(O)OR_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$,
$-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$,
$-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
$-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$,
$-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$,
$-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$,
$-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
$-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
$-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$,
$-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, =O, =S, $=N(R_1)$, $=N(R_{6b})$또는 W_5;

R_{3a}는 독립적으로

-CN, N_3, -NO, $-NO_2$, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$,
$-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)OR_1$, $-S(O)OR_{6a}$,
$-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2OR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$,
$-N(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$, $-N(R_1)(C(O)OR_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$,
$-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$,
$-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
$-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$,
$-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$,
$-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$,
$-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
$-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
$-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$ 또는
$-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$;

R_4는 독립적으로 탄소원자 1 내지 12개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐, 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐;

R_5는 독립적으로 R_4이고 여기서 R_4는 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_{5a}는 독립적으로 탄소 워낮 1 내지 12개의 알킬렌, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐렌, 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐렌이고 이들 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌은 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_{6a}는 독립적으로 H, 에테르- 또는 에스테르-형성기;

R_{6b}는 독립적으로 H, 아미노보호기 또는 카르복실-함유 화합물 잔기;

R_{6c}는 독립적으로 H 또는 아미노-함유 화합물의 잔기;

W_1은 산성 수소, 보호된 산성기, 또는 산성 수소를 함유하는 기의 R_{6c} 아미드;

W_2는 염기성 헤테로원자 또는 보호된 염기성 헤테로원자 또는 염기성 헤테로원자의 R_{6b} 아미드;

W_3은 W_4 또는 W_5;

W_4는 R_5 또는 $-C(O)R_5$, $-C(O)W_5$, $-SO_2R_5$, 또는 $-SO_2W_5$;

W_5는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고 여기서 W_5는 독립적으로 0 내지 3개의 $R_{\ 2}$기로 치환되며;

W_6은

$-R_5$, $-W_5$, $-R_{5a}W_5$, $-C(O)OR_{6a}$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_{6b})(N(R_{6b})_2)$, $-C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b}))$, $-C(N(H)(N(R_{6b})_2)$, $-C(S)N(R_{6b})_2$, 또는 $-C(O)R_2$;

X_1은 결합,

$-O-$, $-N(H)-$, $-N(W_6)-$, $-N(OH)-$, $-N(OW_6)-$, $-N(NH_2)-$, $-N(N(H)(W_6))-$, $-N(N(W_6)_2)-$, $-N(H)N(W_6)-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$;

이며

각각의 m_1은 독립적으로 0 내지 2의 정수임

(단, 그러나 A_3가 N이고 각각의 J_1, J_2, J_{2a} 및 J_3이 H이며 T_1이 -N(H)(Ac)이고;

E_1이 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2CH_3$,

G_2이 -OBoc이고

Z_3이 Boc,

E_1이 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2CH_3$,

G_2이 -OH이며

Z_3이 H;

E_1이 $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$ 또는 $-CO_2Bn$

G_2이 -OH이고,

Z_3이 Boc;

E_1이 $-CONH_2$,

G_2이 -OH 이며,

Z_3이 Boc 또는 H;

E_1이 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2CH_3$,

G_2이 OH이고

Z_3이 Bn; 또는

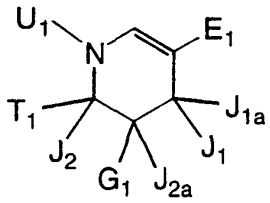
O_2H 또는 $-CO_2CH_3$,

G_1이 -OH이고

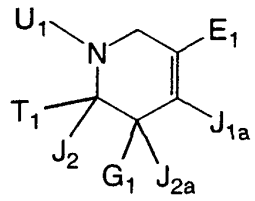
W_6이 $-CH_2CH(OH)CH_2(OH)$;

(상기 중 Bn은 벤질이고 Boc는 $-CO_2C(CH_3)_3$임)인 화합물은 제외되며; 또한 다음 화학식 (VII) 또는 (VIII)의 화합물도 제외된다:

화학식 VII



화학식 VIII

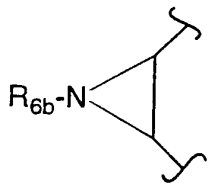


식 중, E_1은 $-(CR_1R_1)_{m1}W^1$;

G_1은 N_3, -CN, -OH, $-OR_{6a}$, -NO, 또는 $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$;

T_1은 $-NR_1W_3$, 헤테로사이클, 또는 G_1과 함께 다음 구조식을 갖는 기를 형성하고

~



U_1은 $-X_1W_6$;

J_1과 J_{1a}는 독립적으로 R_1, Br, Cl, F, I, CN, NO_2 또는 N_3;

J_2와 J_{2a}는 독립적으로 H 또는 R_1;

R_1은 독립적으로 H 또는 탄소원자 1 내지 12개의 알킬;

R_2는 독립적으로 R_3 또는 R_4이고 여기서 R_4는 독립적으로 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_3은 독립적으로

F, Cl, Br, I, -CN, N_3, $-NO_2$, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$, $-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)OR_1$, $-S(O)OR_{6a}$, $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2OR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$, $-N(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$, $-N(R_1)(C(O)OR_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$, $-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, =O, =S, $=N(R_1)$또는$=N(R_{6b})$;

;

R_4은 독립적으로 탄소원자 1 내지 12개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐, 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐;

R_5는 독립적으로 R_4이고 여기서 각각의 R_4는 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_{5a}는 독립적으로 탄소원자 1 내지 12개의 알킬렌, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐렌, 또는 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐렌으로서 이들 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌은 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_{6a}는 독립적으로 H 또는 에테르- 또는 에스테르-형성기;

R_{6b}는 독립적으로 H, 아미노 보호기 또는 카르복실-함유 화합물의 잔기;

R_{6c}는 독립적으로 H 또는 아미노-함유 화합물의 잔기;

W_1은 산성 수소, 보호된 산성기, 또는 산성 수소를 함유하는 기의 R_{6c} 아미드를 함유하는 기;

W_2는 염기성 헤테로원자 또는 보호된 염기성 헤테로원자, 또는 염기성 헤테로원자의 R_{6b} 아미드를 함유하는 기;

W_3은 W_4 또는 W_5;

W_4는 R_5 또는 $-C(O)R_5$, $-C(O)W_5$, $-SO_2R_5$, $-SO_2W_5$;

W_5는 카르보사이클 또는 헤테로사이클로서 여기서 W_5는 독립적으로 0 내지 3개의 R_2기로 치환되고;

W_6은

$$-R5, -W5, -R5aW5, -C(O)OR6a, -C(O)R6c, -C(O)N(R6b)2,$$
$$-C(NR6b)(N(R6b)2), -C(NR6b)(N(H)(R6b)), -C(N(H)(N(R6b)2), -C(S)N(R6b)2, \text{ 또는}$$
$$-C(O)R2;$$

이고

X_1은 결합, -O-, -N(H)-, $-N(W_6)$-, -S-, -SO-, 또는 $-SO_2$-이며;

각각의 m_1은 독립적으로 0 내지 2의 정수임;

일반적으로 A_3은 N 또는 N(O), 보다 일반적으로는 A_3는 NO이다.

전형적인 구체예에서, Z_3 중 하나와 G_2는 G_1 또는 R_{3a}이고 다른 하나는 W_6 또는 $-X_1W_6$이다. 더욱 일반적으로, Z_3는 W_6 또는 R_{3a}이고 G_2는 G_1 또는 $-X_1W_6$이다. 더욱 일반적으로, Z_3은 W_6이고 G_2는 G_1이며; 또는 Z_3은 R_{3a}이고 G_2는 $-X_1W_6$이다.

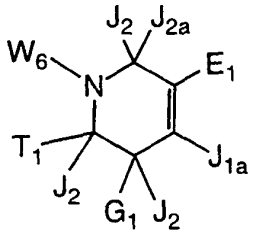
J_3은 X_1이 결합이면 J_1이고; J_3은 X_1이

$$-O-, -N(H)-, -N(W_6)-, -N(OH)-,$$
$$-N(OW_6)-, -N(NH_2)-, -N(N(H)(W_6))-, -N(N(W_6)_2)-, -N(H)N(W_6)-, -S-, -SO-, \text{ 또는}$$
$$-SO_2-.$$

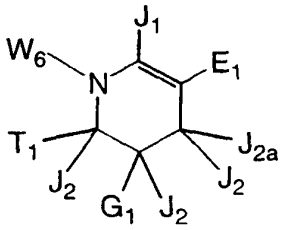
이면 J_2이다. 상술한 J_1과 J_2의 전형적인 구체예는 J_3의 전형적인 구체예이다.

본 발명의 구체예는 화학식 (XXI) 또는 (XXIa)의 화합물로 이루어진다:

화학식 XXI

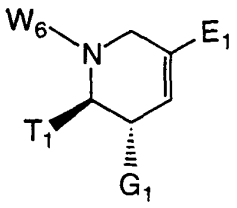


화학식 XXIa

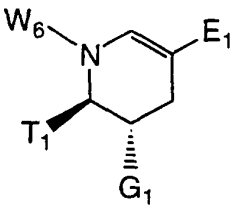


본 발명의 한가지 구체예는 다음 화학식 (XXII) 또는 (XXIIa)의 화합물을 함유한다:

화학식 XXII

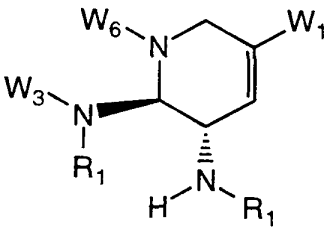


화학식 XXIIa

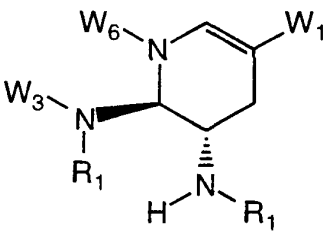


본 발명의 한가지 구체예는 다음 화학식 (XXIII) 또는 (XXIIIa)의 화합물을 함유한다.

화학식 XXIII

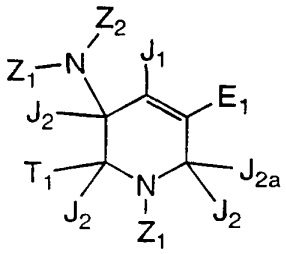


화학식 XXIIIa

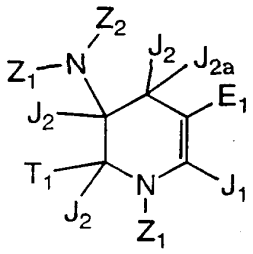


본 발명의 한가지 구체예는 다음 화학식 (XXIV) 또는 (XXIVa)의 화합물을 함유한다.

화학식 XXIV



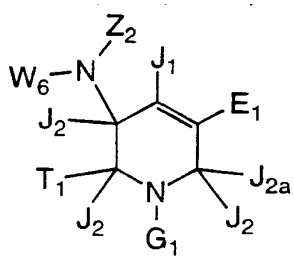
화학식 XXIVa



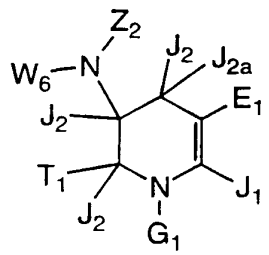
식 중, Z_1 중 하나는 W_6이고, 다른 하나의 Z_1은 G_1이며; Z_2는 H 또는 W_6이다. 일반적으로 Z_2는 H이다.

본 발명의 구체예는 다음 화학식 (XXV) 또는 (XXVa)의 화합물을 포함한다:

화학식 XXV

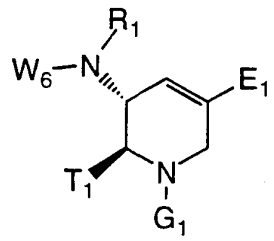


화학식 XXVa

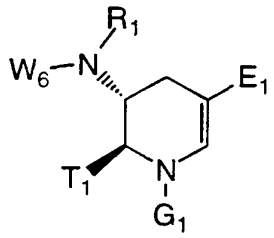


본 발명의 한가지 구체예는 다음 화학식 (XXVI) 또는 (XXVIa)의 화합물을 포함한다:

화학식 XXVI

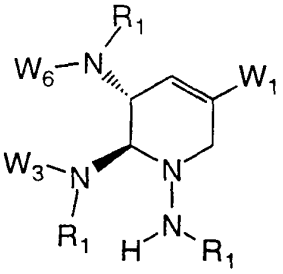


화학식 XXVIa

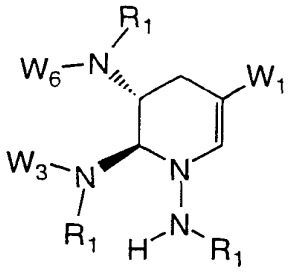


본 발명의 한가지 구체예는 다음 화학식 (XXVII) 또는 (XXVIIa)의 화합물을 포함한다:

화학식 XXVII

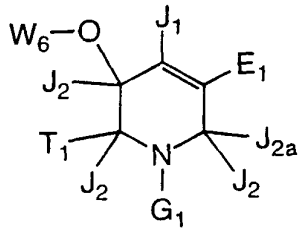


화학식 XXVIIa

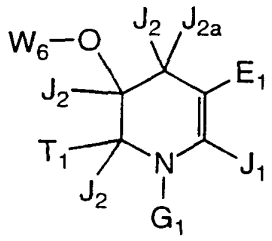


본 발명의 한가지 구체예는 다음 화학식 (XXVIII) 또는 (XXVIIIa)의 화합물을 포함한다:

화학식 XXVIII

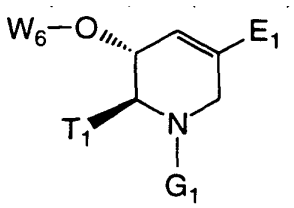


화학식 XXVIIIa

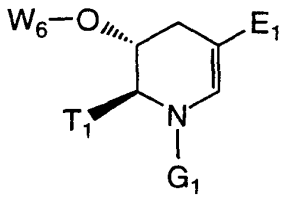


본 발명의 한가지 구체예는 다음 화학식 (XXIX) 또는 (XXIXa)의 화합물을 포함한다:

화학식 XXIX

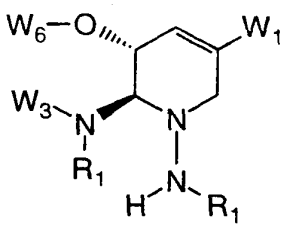


화학식 XXIXa

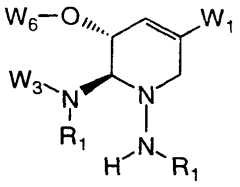


본 발명의 한가지 구체예는 다음 화학식 (XXX) 또는 (XXXa)의 화합물을 포함한다:

화학식 XXX



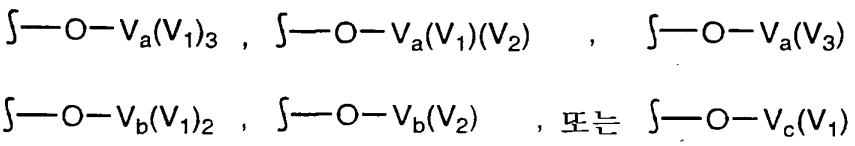
화학식 XXXa



상기 제시되고 청구범위에 기재된 화학식 (XXX) 및 (XXXa)의 각각의 전형적인 구체예는 바로 위에 제시된 화학식 (XXI) - (XXX) 및 (XXIa)-(XXXa)의 구체예이기도 함을 이해하는 것이 중요하다.

R_{6a} 및 R_{6b}기는 중요한 관능기는 아니며 광범위하게 변할 수 있다. H가 아니면, 이들의 기능은 모약물 물질에 대한 중간체 역할을 하는 것이다. 이것은 이들이 생물학적으로 불활성임을 의미하는 것은 아니다. 이와 반대로, 이들 기의 주요기능은 모약물을 전구약물로 전환시킴으로써, 생체내에서 전구약물의 전환시 모약물이 방출되게 하는 것이다. 활성적인 전구약물은 모약물보다 더 효과적으로 흡수되기 때문에, 이들은 실제로 모약물보다 생체내에서 더욱 큰 활성을 갖는다. R_{6a}와 R_{6b}는 수소가 아닐 경우, 화학 중간체인 경우 생체외에서, 또는 전구약물의 경우 생체내에서 제거된다. 일반적으로 생성물이 약학적으로 무해하다면 일반적으로 더욱 바람직하기는 하지만, 화학적 중간체와 함께, 결과적인 프로-관능기 생성물, 예컨대 알코올이 생리적으로 허용가능할 것이 특히 중요한 것은 아니다.

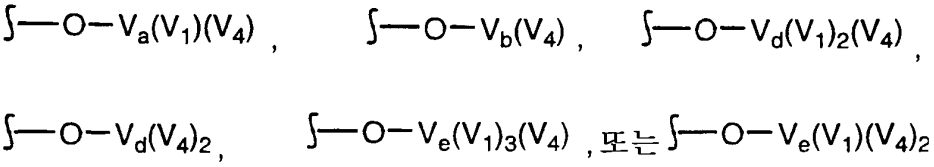
R_{6a}는 H 또는 에테르- 또는 에스테르-형성기이다. '에테르-형성기'라 함은 모분자와 다음 화학식을 갖는 기



사이에, 안정한 공유결합을 형성할 수 있는 기를 의미한다.

식 중, V_a는 전형적으로는 C와 Si 중에서 선택되는 4가 원자; V_b는 전형적으로 B, Al, N, 및 P, 더욱 일반적으로는 N과 P 중에서 선택되는 3가 원자; V_c는 O, S 및 Se 중에서 선택되는 2가 원자, 더욱 일반적으로는 S이고; V_1은 안정한 단일 공유결합에 의해 V_a, V_b, 또는 V_c에 결합하는 기로서, 일반적으로 V_1은 W_6기이고, 더욱 일반적으로는 V_1은 H, R_2, W_5 또는 $-R_{5a}W_5$이고, 더욱 일반적으로는 H 또는 R_2이며; V_2는 V_2가 =O, =S, 또는 =N이 아니라는 가정 하에, 안정한 이중 공유결합에 의해 V_a 또는 V_b에 결합되는 기로서, 일반적으로 V_2는 $=C(V_1)_2$이고, 여기서 V_1은 상기한 바와 같고; V_3은 안정한 삼중 공유결합에 의해 V_a에 결합된 기로서, 일반적으로 V_3은 $\equiv C(V_1)$이고, 여기서 V_1은 상기 정의한 바와 같다.

'에스테르-형성기'는 모분자와 다음 구조를 갖는 기



사이에 안정한 공유결합을 형성할 수 있는 기를 의미한다:

식 중, V_a, V_b, 및 V_1은 상기 정의한 바와 같고; V_d는 일반적으로 P와 N 중에서 선택되는 5가 원자; V_e는 6가 원자, 일반적으로는 S이며; V_4는 적어도 하나의 V_4가 =O, =S, 또는 $=N-V_1$이라면, 안정한 이중 공유결합에 의해 V_a, V_b, V_d, 또는 V_e에 결합되는 기이고, =O, =S, 또는 =N- 이외의 것일 경우에는 $=C(V_1)_2$이고,

여기서 V_1은 상기 정의한 바와 같다.

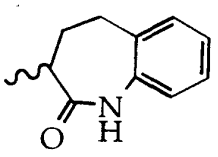
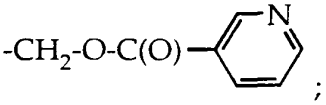
-OH 관능기에 대한 보호기 (히드록시, 산 또는 기타 관능기)는 '에테르- 또는 에스테르-형성기'의 구체예이다.

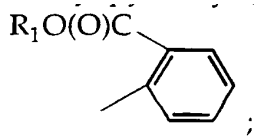
특히 흥미로운 것은 본 발명에 제시된 합성계획에서 보호기로서 기능할 수 있는 에테르- 또는 에스테르-형성기이다. 그러나, 몇몇 히드록실 및 티오 보호기는 당업자에게 이해되는 바와 같이 에테르-형성기도, 에스테르-형성기도 아니며, 후술하는 R_{6c} 하에서 논의될 아미드에 포함된다. R_{6c}는 히드록실 또는 티오기를 보호할 수 있으므로 모분자로부터의 가수분해에 의해 히드록실 또는 티오가 생성된다.

에스테르-형성 역할을 함에 있어서, R_{6a}는 일반적으로 $-CO_2H$ 또는 -C(S)OH기와 같은 산성기 (이들로 한정되지 않음)에 결합됨으로써 $-CO_2R_{6a}$가 얻어진다. R_{6a}는 예컨대 WO95/07920에 설명된 에스테르로부터 연역될 수 있다.

R_{6a}의 예로는 C_{3-12} 헤테로사이클 (상기한 바 있음) 또는 C_{6-12} 아릴을 들 수 있다. 이들 방향족기는 임의로 폴리시클릭 또는 모노시클릭일 수 있다. 예로는 페닐, 스피릴, 2- 및 3-피롤릴, 2- 및 3-티에닐, 2- 및 4-이미다졸릴, 2-, 4- 및 5-옥사졸릴, 3- 및 4-이속사졸릴, 2-, 4- 및 5-티아졸릴, 3-, 4- 및 5-이소티아졸릴, 3- 및 4-피라졸릴, 1-, 2-, 3- 및 4-피리디닐, 및 1-, 2- 4- 및 5-피리미디닐,

C_{3-12} 헤테로사이클 또는 할로 치환된 C_{6-12} 아릴, R_1, R_1-O-C $_{1-12}$ 알킬렌, C_{1-12} 알콕시, CN, NO_2, OH, 카르복시, 카르복시에스테르, 티올, 티오에스테르, C_{1-12} 할로알킬 (1-6 할로겐 원자), C_{2-12} 알케닐 또는 C_{2-23} 알키닐을 들 수 있다. 이러한 기는 2-, 3- 및 4-알콕시페닐 (C_{1-12} 알킬), 2-, 3- 및 4-메톡시페닐, 2-, 3- 및 4-에톡시페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 및 3,5-디에톡시페닐, 2- 및 3-카르보에톡시-4-히드록시페닐, 2- 및 3-에톡시-4-히드록시페닐, 2- 및 3-에톡시-5-히드록시페닐, 2- 및 3-에톡시-6-히드록시페닐, 2-, 3- 및 4-O-아세틸페닐, 2-, 3- 및 4-디메틸아미노페닐, 2-, 3- 및 4-메틸머캅토페닐, 2-, 3- 및 4-할로페닐 (2-, 3- 및 4-플루오로페닐 및 2-, 3-, 및 4-클로로페닐 포함), 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 및, 3,5-디메틸페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 및 3,5-비스카르복시에틸페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 및 3,5-디메톡시페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 및 3,5-디팔로페닐 (2,4-디플루오로페닐 및 3,5-디플루오로페닐), 2-, 3- 및 4-할로알킬페닐 (4-트리플루오로메틸페닐을 비롯, 1 내지 5 할로겐 원자, C_{1-12} 알킬), 2-, 3- 및 4-시아노페닐, 2-, 3- 및 4-니트로페닐, 2-, 3- 및 4-할로알킬벤질 (1 내지 5 할로겐 원자, C_{1-12} 알킬, 4-트리플루오로메틸벤질 및 2,3- 및 4-트리클로로메틸페닐과 2- 3-, 및 4-트리클로로메틸페닐 포함), 4-N-메틸피페리딘, 3-N-메틸피페리디닐, 1-에틸피페라지닐, 벤질, 알킬살리실페닐 (C_{1-4}알킬, 2-, 3- 및 4-에틸살리실페닐), 2-, 3- 및 4-아세틸페닐, 1,8-디히드록시나프틸 ($-C_{10}H_6$-OH) 및 아릴옥시 에틸 [C_{6-9} 아릴 (페녹시 에틸 포함)], 2,2'-디히드록시비페닐, 2-, 3- 및 4-N,N-디알킬아미노페놀, $-C_6H_4CH_2-N(CH_3)_2$, 트리메톡시벤질, 트리에톡시벤질, 2-알킬 피리디닐 (C_{1-4} 알킬);


;

;


;

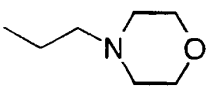
2-카르복시페닐의 C_{4-8} 에스테르; 및 할로겐, C_{1-12} 알콕시 (메톡시와 에톡시 포함), 시아노, 니트로, OH, C_{1-12} 할로알킬 (1 내지 6개 할로겐 원자; $-CH_2-CCl_3$ 포함), C_{1-12} 알킬 (메틸과 에틸 포함), C_{2-12} 알케닐 또는 C_{2-12} 알키닐 중에서 선택된 1 내지 2개의 원자나 기 또는 3 내지 5개의 할로겐 원자에 의해 아릴 부분에 치환된 C_{1-4} 알킬렌-C_{3-6} 아릴 (벤질, $-CH_2$-피롤릴, $-CH_2$-티에닐, $-CH_2$-이미다졸릴, $-CH_2$-옥사졸릴, $-CH_2$-이속사졸릴, $-CH_2$-티아졸릴, $-CH_2$-이소티아졸릴, $-CH_2$-피라졸릴, $-CH_2$-피리디닐 및 $-CH_2$-피리미디닐);

알콕시에틸 [C_{1-6} 알킬, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ (메톡시 에틸)];

상기 아릴에 대해 제시된 기, 특히 OH 또는 1 내지 3개의 할로 원자에 의해 치환된 알킬 (

$-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_5CH_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, and $-CH_2CCl_3$

포함);


;

N-2-프로필모르폴리노, 2,3-디히드로-6-히드록시인덴, 세사몰, 카테콜 모노에스테르, $-CH_2-C(O)-N(R^1)_2$, $-CH_2-S(O)(R)$, $-CH_2S(O)_2(R^1)$, $-CH_2-CH(OC(O)CH_2R^1)-CH_2(OC(O)CH_2R^1)$, 콜레스테릴, 에톨피루베이트 (HOOC-C(=CH_2)-), 글리세롤;

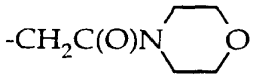
5 또는 6 탄소 모노사카라이드, 디사카라이드 또는 올리고사카라이드 (3 내지 9개의 모노사카라이드 잔기);

트리글리세라이드의 글리세릴 산소를 통해 모 화합물의 아실에 연결된 α-D-β-디글리세라이드와 같은 트리글리세라이드 (여기서 글리세라이드 지질로 된 지방산은 일반적으로 자연적으로 발생하는 포화 또는 불포화 C_{6-26}, C_{6-18} 또는 C_{6-10} 지방산으로 예컨대 리놀레산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 팔미톨레산, 리놀렌산 등의 지방산이다);

인지질의 포스페이트를 통해 카르복실기에 연결된 인지질;

프탈리딜 (Clyton 등의 'Antimicrob. Agents Chemo.' 5(6):670-671 [1974]의 도 1에 도시되어 있음);

(5-R_d -2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸 에스테르 (Sakamoto외, 'Chem. Pharm. Bull.' 32(60:2241-2248 [1984] (여기서 R_d는 R_1, R_4 또는 아릴임)와 같은 사이클릭 카르보네이트: 및



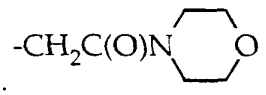
을 들 수 있다.

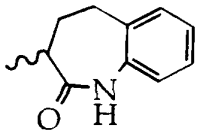
본 발명 화합물의 히드록실기는 WO94/21604에 개시된 III, IV 또는 V족 기 또는 이소프로필로 임의로 치환될 수 있다.

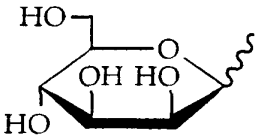
추가의 구체예로서, 표 A에 예컨대 산소를 통해 -C(O))- 및 $-P(O)(O-)_2$기에 결합될 수 있는 R_{6a} 에스테르 부분의 예를 제시하였다. -C(O)- 또는 $-P(O)_2$에 직접 결합된 몇몇 R_{6c} 아미데이트 역시 제시되어 있다. 구조식 1-5, 8-10, 및 16, 17, 19-22의 에스테르들은 유리 히들고실을 갖는 본 발명 화합물들은 상응하는 할라이드 (클로라이드 또는 아실 클로라이드 등) 및 N,N-디시클로헥실-N-모르폴린 카르복사미딘 (또는 DBU, 트리에틸아민, $CsCO_3$, N,N-디메틸아닐린 등과 같은 염기)을 DMF (또는 아세토니트릴 또는 N-메틸피롤리돈과 같은 용매) 중에서 반응시킴으로써 합성한다. W_1이 포스포네이트이면, 구조식 5-7, 11, 12, 21 및 23-26의 에스테르들은 알코올 또는 알콕사이드 염 (또는 화합물 13, 14 및 15와 같은 화합물의 경우 상응하는 아민)을 모노클로로포스포네이트 또는 디클로로포스포네이트 (또는 다른 활성화 포스포네이트)와 반응시켜 합성한다.

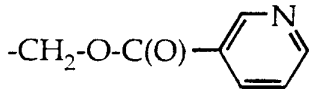
[표 A]

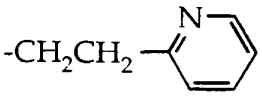
1. $-CH_2-C(O)-N(R_1)_2$
2. $-CH_2-S(O)(R_1)$
3. $-CH_2-S(O)_2(R_1)$
4. $-CH_2-O-C(O)-CH_2-C_6H_5$
5. 3-콜레스테릴
6. 3-피리딜
7. N-에틸모르폴리노
8. $-CH_2-O-C(O)-C_6H_5$
9. $-CH_2-O-C(O)-CH_2CH_3$
10. $-CH_2-O-C(O)-C(CH_3)_3$
11. $-CH_2-CCl_3$
12. $-C_6H_5$
13. $-NH-CH_2-C(O)O-CH_2CH_3$
14. $-N(CH_3)-CH_2-C(O)O-CH_2CH_3$
15. $-NHR_1$
16. $-CH_2-O-C(O)-C_{10}H_{15}$
17. $-CH_2-O-C(O)-CH(CH_3)_2$
18. $-CH_2-C\#H(OC(O)CH_2R_1)-CH_2-$ $-(OC(O)CH_2R_1)$

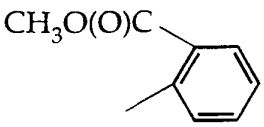
19. 

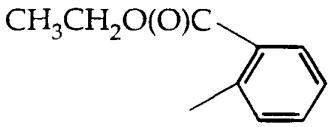
20. 

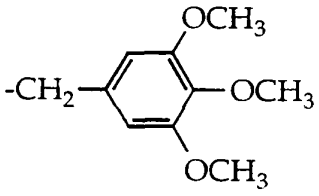
21. 

22. 

23. 

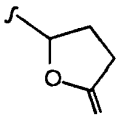
24. 

25. 

26. 

- 키랄 중심은 (R), (S) 또는 라세메이트임.

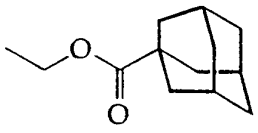
본 발명에서 사용하기에 적합한 기타 에스테르류는 EP 632,048에 설명되어 있다. R_{6a} 역시 '이중 에스테르' 형성 프로관능기를 포함하며 예컨대



$-CH_2OC(O)OCH_3$, , $-CH_2SCOCH_3$, $-CH_2OCON(CH_3)_2$,

또는 구조-CH(R_1 또는 W_5)O((CO)R_{37}) 또는 -CH(R_1 또는 W_5)((CO)OR_{38}) (산성기의 산소에 연결됨) (여기서 R_{37}과 R_{38}은 알킬, 아릴 또는 알킬아릴기임, 미국특허 4,968,788 참조)의 알킬-또는 아릴-아실옥시알킬기일 수 있다. 종종, R_{37}과 R_{38}은 가지달린 알킬, 오르토-치환된 아릴, 메타-치환된 아릴, 또는 이들의 조합과 같은 부피가 큰 기인데, 예컨대 C_{1-6}의 노말, 2차, 이소- 및 3차 알킬을 들 수 있다. 예로서 피발로일옥시메틸기를 들 수 있다. 이들은 특히 경구 투여용 전구약물로서 유용하다. 이러한 유용한 R_{6a}기의 예로는 알킬아실옥시메틸 에스테르와 이들의 유도체로서 예컨대 다음을 들 수 있다:

$-CH(CH_2CH_2OCH_3)OC(O)C(CH_3)_3$,



; $-CH_2OC(O)C_{10}H_{15}$, $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$,
$-CH(CH_2OCH_3)OC(O)C(CH_3)_3$, $-CH(CH(CH_3)_2)OC(O)C(CH_3)_3$,
$-CH_2OC(O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)C_6H_{11}$, $-CH_2OC(O)C_6H_5$,
$-CH_2OC(O)C_{10}H_{15}$, $-CH_2OC(O)CH_2CH_3$, $-CH_2OC(O)CH(CH_3)_2$,
$-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ 및 $-CH_2OC(O)CH_2C_6H_5$

전구약물 목적으로서, 일반적으로 선택되는 에스테르는 항생제 약물, 특히 시클릭 카보네이트, 이중 에스테르 또는 프탈리딜, 아릴 또는 알킬 에스테르이다.

인식되는 바와 같이, R_{6a}, R_{6c} 및 R_{6b}기는 임의로 합성공정이 진행되는 동안 보호기와의 부반응을 방지하기 위해 이용되리 수 있기 때문에 합성시 보호기 (PRT) 역할을 한다. 대부분 어떤기를 보호할 것인가의 결정과, PRT의 특성은 방어하고자 하는 (예컨대 산성, 염기성, 산화적, 환원적 또는 기타 조건) 반응의 화학론과 의도된 합성 방향에 의존할 것이다. 만약 그 화합물이 복수개의 PRT로 치환된 경우에는, PRT기가 서로 동일할 필요는 없고 일반적으로 동일하지도 않다. 일반적으로, PRT는 카르복실, 히드록실 또는 아미노기를 보호하는데 이용될 것이다. 유리기를 생산하기위한 탈보호의 순서는 의도된 합성방향과 처해질 반응 조건에 의존할 것이며, 당업자가 결정한 임의의 순서로 일으킬 수 있을 것이다.

'Protective Groups in Organic Chemistry', Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ('Greene')와 Kocienski, Philip J. 'Protecting Groups' (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)에는 수많은 R_{6a} 히드록시 보호기와 R_{6c} 아미드-형성기 및 상응하는 화학적 절단반응이 설명되어 있으며 이들 전부가 본 발명에 참조된다. 특히 Chapter 1, Protecting Groups; An Overview, 1-20면, Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, Pages 21-94, Chapter 3, Diol

Protecting Groups, Pages 95-117, Chapter 4, Carboxyl Protecting Goroups, 118-154면, Chapter 5, Carbonyl Protecting Group 155-184면 참조. W_1 산에 대해 R_{6a} 카르복실산, 포스폰산, 포스포네이트, 설폰산 및 기타 보호기에 대해서는 후술되는 Greene을 참조하면 된다. 이러한 기들에는 에스테르, 아미드, 하이드라지드 등이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

몇몇 구체예에서 R_{6a} 보호된 산성기는 산성기의 에스테르이고 R_{6a}는 히드록실-함유 관능기의 잔기이다. 다른 구체예에서, R_{6c} 아미노 화합물은 산 관능기를 보호하는데 사용된다. 적절한 히드록실 또는 아미노-함유 관능기의 잔기는 상술한 바 있으며 WO95/07920에도 개시되어 있다. 특히 흥미로운 것은 아미노산, 아미노산 에스테르, 폴리펩티드 또는 아릴 알코올 잔기이다. 전형적인 아미노산, 폴리펩티드 및 카르복실-에스테르화 아미노산 잔기가 WO95/07920 제 11-18면 및 관련 부분에 L_1 또는 L_2로서 설명되어 있다. WO95/07920은 인산의 아미데이트는 명확하게 개시하고 있지만, 이러한 아미데이트는 본 발명에 제시된 여하한 산기와 WO95/07920에 제시된 아미노산 잔기 이용하여 생성시킬 수 있음을 이해하여야 한다.

W_1 산성 관능기를 보호하기 위한 전형적인 R_{6a} 에스테르 역시 WO95/07920에 제시되어 있으며, '920 공보의 포스포네이트와 동일한 산성기를 이용하여 동일한 에스테르가 형성될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 일반적인 에스테르기는 적어도 WO95/07920 제 89-93 (R^{31} 또는 R^{35} 정의하에), 105면 표, 21-23면 (R로서)에 정의되어 있다. 특히 흥미로운 것은 페닐과 같은 비치환된 아릴 또는 예컨대, 벤질, 또는 히드록시-할로-, 알콕시-, 카르복시- 및/또는 알킬에스테르카르복시-치환된 아릴 또는 알킬아릴, 아릴알킬, 특히 페닐, 오르토-에톡시페닐, 또는 C_{1-4} 알킬에스테르카르복시페닐 (살리실레이트 C_{1-12} 알킬에스테르)의 에스테르이다.

보호된 산성기 W_1, 특히 WO95/07920의 에스테르 또는 아미드를 사용한 경우의 W_1은 경구 투여용 전구약물로서 유용하다. 그러나, W_1 산성기가 경구 경로에 의해 본 발명 화합물을 효과적으로 투여하기 위해 반드시 보호되어야만 하는 것은 아니다. 보호기, 특히 아미노산 아미데이트 또는 치환 및 비치환 아릴 에스테르를 갖는 본 발명의 화합물을 전신적으로 또는 경구적으로 투여할 경우 이들은 생체내에서 가수분해적으로 절단되어 유리산을 생성할 수 있다.

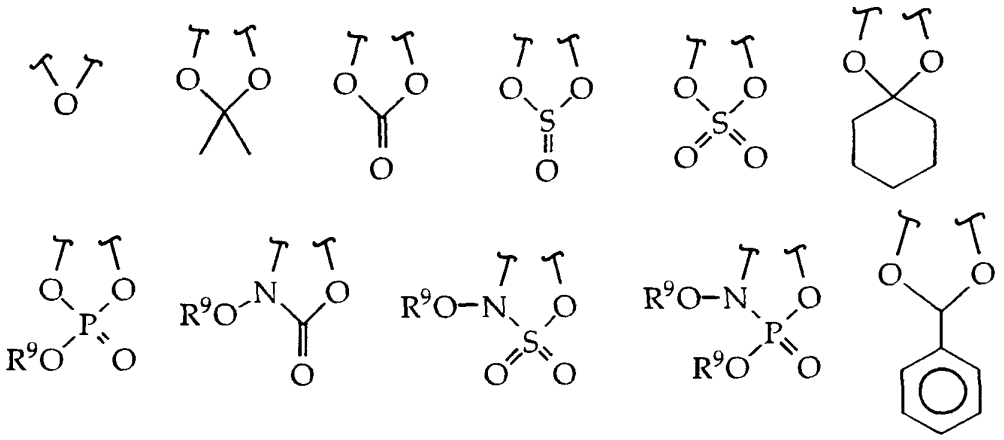
한가지 이상의 산성 가수분해가 보호된다. 한가지 이상의 산성 히드록실이 보호되면 동일 또는 상이한 보호기가 사용되며, 예컨대, 에스테르는 같거나 다를 수 있고 혼합 아미데이트와 에스테르가 사용될 수 있다.

Greene (14-118면)에 설명된 전형적인 R_{6a} 히드록시 보호기로는 에테르(메틸); 치환 메틸 에테르 (메톡시메틸, 메틸티오메틸, t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸, 벤질옥시메틸, p-메톡시벤질옥시메틸, (4-메톡시페녹시)메틸, 구아이아콜메틸, t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸, 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 테트라히드로피라닐, 3-브로모테트라히드로피라닐, 테트라히드로프티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라히드로피라닐, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐, 4-메톡시테트라히드프티오피라닐, S,S-디옥시도, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일, 35, 1,4-디옥산-2-일, 테트라히드로퓨라닐, 테트라히드로티오퓨라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메탄벤조퓨란-2-일)); 치환된 에틸 에테르 (1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질); 치호나된 벤질 에테르 (p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, 니- 시아노벤질, p-페닐벤질, 2- 및 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜리 N-옥시도, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메ㅌㄹ p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나실옥시)페닐디페닐메틸, 4,4',4''-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4''-트리스(레불리노일옥시페닐)메틸, 4, 4',4''-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸릴-1-일메틸)비스(4',4''-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-A-안트릴, 9-(9-페닐)잔테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티올란-2-일, 벤즈이소티아졸릴, S,S-디옥시도); 실릴 에테르 (트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸텍실실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-p-자일릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, t-부틸메톡시페닐실릴); 에스테르 (포르메이트, 벤조일포르메이트 아세테이트, 디클로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, p-폴리-페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트 (레불린이트), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트, 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트 (메시토에이트)); 카르보네이트 (메틸, 9-플루오레닐메틸, 에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(페닐설포닐)에틸, 2-(트리페닐포스포니오)에틸, 이소부틸, 비닐, 알릴, p-니트로페닐, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, S-벤질 티오카르보네이트, 4-에톡시-1-나프틸, 메틸 디티오카르보네이트); Groups With Assisted Cleavage (2-요오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠설포네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸 카르보네이트, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸 카르보네이트, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트); 기타 에스테르 (2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노석시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트 (Tigoloate), o-(메톡시카르보닐)벤조에이트, p-폴리-벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N'N'-테트라메틸포스포로디아미데이트, N-페닐카르바메이트, 보레이트, 디메틸포스피노티올일, 2,4-디니트로페닐설페네이트); 및 설포네이트 (설페이트, 메탄설포네이트 (메실레이트), 벤질설포네이트, 토실레이트).

더욱 전형적으로, R_{6a} 히드록시 보호기는 치환된 메틸 에테르, 치환된 벤젤 에테르, 실릴 에테르, 및 에스테르를 포함하며 예컨대 설폰산 에스테르, 더욱 일반적으로는 트리알킬실릴 에테르, 토실레이트 및 아세테이트를 들 수 있다.

전형적인, 1,2-디올 보호기 (따라서 일반적으로 2개의 OH기가 R_{6a} 보호기와 함께 취해짐)가 Greene 118-142면에 설명되어 있고 예로서 시클릭 아세탈과 케탈 (메틸렌, 에틸리덴, 1-t-부틸에틸리덴, 1-페닐에틸리덴, (4-메톡시페닐)에틸리덴, 2,2,2-트리클로로에틸리덴, 아세토나이드 (이소프로필리덴), 시클로펜틸리덴, 시클로헥실리덴, 시클로헵틸리덴, 벤질리덴, p-메톡시벤질리덴, 2,4-디메톡시벤질리덴, 3,4-디메톡시벤질리덴, 2-니트로벤질리덴); 시클릭 오르토 에스테르 (메톡시메틸렌, 에톡시메틸렌, 디메톡시메틸렌, 1-메톡시에틸리덴, 1-에톡시에틸리덴, 1,2-디메톡시에틸리덴, α-메톡시벤질리덴, 1-(N,N-디메틸아미노)에틸리덴 유도체, α-(N,N-디메틸아미노)벤질리덴 유도체, 2-옥사시클로펜틸리덴); 실릴 유도체 (디-t-부틸실릴렌기, 1,3-(1,1,3,3-테트라이소프로필디실록사닐리덴), 및 테트라-t-부톡시디실록산-1,3-디일리덴), 시클릭 카르보네이트, 시클릭 모로네이트, 에틸 보로네이트 및 페닐 보로네이트를 들 수 있다.

보다 일반적으로 1,2-디올 보호기로는 표 B에 설명된 것, 더욱 일반적으로는 에폭사이드, 아세토나이트, 시클릭 케탈과 아릴 아세탈을 들 수 있다.



상기 식 중, R^9은 C_{1-6} 알킬이다.

R_{6b}는 H, 아미노 또는 카르복실-함유 화합물 잔기의 보호기, 특히, H, $-C(O)R_4$, 아미노산, 폴리펩티드 보호기 또는 $-C(O)R_4$, 아미노산 또는 폴리펩티드가 아닌 보호기이다. 아미드-형성 R_{6b}는 예컨대 G_1기에서 발견된다. R_{6b}가 아미노산 또는 폴리펩티드이면 $R_{15}NHCH(R_{16})C(O)-$ (여기서 R_{15}는 H, 아미노산 또는 폴리펩티드 잔기이거나 또는 R_5이고, R_{16}은 하기 정의되는 바와 같음)이다.

R_{16}은 저급 알킬 또는 아미노, 카르복실, 아미드, 카르복실 에스테르, 히드록실,

C_{6-7} 아릴, 구아니디닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 설프히드릴, 설폭사이드 및/또는 알킬포스페이트로 치환된 저급 알킬 (C_{1-6})이다. R_{16}은 또한 아미노산 αN과 함께 프롤린 잔기 (R_{16}=$-CH_2)_3-$)을 형성한다. 그러나, R_{16}은 일반적으로 자연발생적인 아미노산의 측쇄기로서 예컨대,

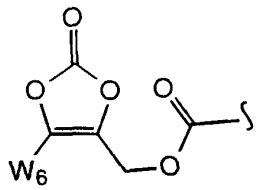
H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CHCH_3-CH_2-CH_3$, $-CH_2-C_6H_5$, $-CH_2CH_2-S-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)-CH_3$, $-CH_2-SH$, $-CH_2-C_6H_4OH$, $-CH_2-CO-NH_2$, $-CH_2-CH_2-CO-NH_2$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-(CH_2)_4-NH_2$ 및 $-(CH_2)_3-NH-C(NH_2)-NH_2$.

이다. R_{16}은 또한 1-구아니디노프로-3-필, 벤질, 4-히드록시벤질, 이미다졸-4-일, 인돌-3-일, 메톡시페닐 및 에톡시페닐이다.

R_{6b}는 대부분의 경우, 카르복실산의 잔기이지만, Greene의 315-385면에 설명된 전형적인 아미노보호기가 유용하다. 이들은 카바메이트 (메틸 및 에틸, 9-플루오레닐메틸, 9(2-설포)플루오레닐메틸, 9-(2,7-디브로모)플루오레닐메틸, 2,7-디-t-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라하이드로티옥산틸)]메틸, 4-메톡시페나실); 치환된 에틸 (2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-페닐에틸, 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸, 1,1-디메틸-2-할로에틸, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸, 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸, 1-메틸-1-(4-비페닐일)에틸, 1-(3,5-디-t-부틸페닐)-1-메틸에틸, 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸, 2-(N,N-디시클로헥실카르복사미도)에틸, t-부틸, 1-아다만틸, 비닐, 알릴, 1-이소프로필알릴, 신나밀, 4-니트로신나밀, 8-퀴놀릴, N-히드록시피페리디닐, 알킬디티오, 벤질, p-메톡시벤질, p-니트로벤질, p-브로모벤질, p-클로로벤질, 2,4-디클로로벤질, 4-메틸설피닐벤질, 9-안트릴메틸, 디페닐메틸); Groups With Assisted Cleavage (2-메틸티오에틸, 2-메틸설포닐에틸, 2-(p-톨루엔설포닐)에틸, [2-(1,3-디티아닐)]메틸, 4-메틸티오페닐, 2,4-디메틸티오페닐, 2-포스포니오에틸, 2-트리페닐포스포니오이소프로필, 1,1-디메틸-2-시아노에틸, m-클로로-p-아실옥시벤질, p-(디히드록시보릴)벤질, 5-벤즈이속사졸릴메틸, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸); Groups Capable of Photolytic Cleavage (m-니트로벤질, 3,5-디

메톡시벤질, o-니트로벤질, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질, 페닐(o-니트로페닐0메틸); 우레아-형 유도체 (페노티아지닐-(10)-카르보닐, N'-톨루엔설포닐아미노카르보닐, N'-페닐아미노티오카르보닐); 기타 카르바메이트 (t-아밀, S-벤질 티오카르바메이트 p-시아노벤질, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로프로필메틸, p-데실옥시벤질, 디이소프로필메틸, 2,2-디메톡시카르보닐비닐, o-(N,N-디메틸카르복사미도)벤질, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카르복사미도)프로필, 1,1-디메틸프로피닐, 디(2-피리딜)메틸, 2-퓨라닐메틸, 2-요오도에틸, 이소포닐, 이소부틸, 이소니코티닐, p-(p'-메톡시페닐아조)벤질, 1-메틸시클로부틸, 1-메틸시클로헥실, 1-메틸-1-시클로프로필메틸, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸, 1-메틸-1-(p-페닐아조페닐)에틸, 1-메틸-1-페닐에틸, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸, 페닐, p-(페닐아조)벤질, 2,4,6-트리-t-부틸페닐, 4-(트리메틸암모늄)벤질, 2,4,6-트리메틸벤질); 아미드(N-포르밀, N-아세틸, N-코로아세틸, N-트리코로아세틸, N-트리플루오로아세틸, N-페닐아세틸, N-3-페닐프로피오닐, N-트리코로아세틸, N-트리플루오로아세틸, N-페닐아세틸, N-3-페닐프로피오닐, N-피콜리노일, N-3-피리딜카르복사미드, N-벤조일페닐알라닐, N-벤조일, N-p-페닐벤조일); Amide With Assisted Cleavage (N-o-니트로페닐아세틸, N-o-니트로페녹시아세틸, N-아세토아세틸, (N'-디티오벤질옥시카르보닐아미노)아세틸, N-3-(p-히드록시페닐)프로피오닐, N-3-(o-니트로페닐)프로피오닐, N-2-메틸-2-(o-니트로페녹시)프로피오닐, N-2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로피오닐, N-4-클로로부티릴, N-3-메틸-3-니트로부티릴, N-o-니트로신나모일, N-아세틸메티오닌, N-o-니트로벤조일, N-o-(벤조일옥시메틸)벤조일, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온); 시클릭 이미드 유도체 (N-프탈이미드, N-디티아석시노일, N-2,3-디페닐말레오일, N- 2,5-디메틸피롤릴, N-1,1,4,4-테트라메틸디실라자시클로펜탄 첨가물, 5-치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리도닐); N-알킬 및 N-아릴 아민 (N-메틸, N-알릴, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸, N-3-아세톡시프로필, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일), 4급 암모늄염, N-벤질, N-디(4-메톡시페닐)메틸, N-5-디벤조수베릴, N-트리페닐메틸, N-(4-메톡시페닐)디페닐메틸, N-9-페닐플루오레닐, N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌, N-페로세닐메틸, N-2-피콜릴아민 N'-옥사이드), 이민 유도체 (ㅜ-1,1-디메틸티오메틸렌, N-벤질리덴, N-p-메톡시벤질리덴, N-디페닐메틸렌, N-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌, N,(N',N'-디메틸아미노메틸렌, N,N'-이소프로필리덴, N-p-니트로벤질리덴, N-살리실리덴, N-5-클로로살리실리덴, N-(5-클로로-2-히드록시페닐)페닐메틸렌, N-시클로헥실리덴); 에나민 유도체 (N-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)); N-금속 유도체 (N-보란 유도체, N-디페닐보린산 유도체, N-[페닐(펜타카르보닐크로뮴- 또는 -텅스텐)]카르베닐, N-구리 또는 N-아연 킬레이트); N-N 유도체 (N-니트로, N-니트로소, N-옥사이드); N-P 유도체 (N-디페닐포스피닐, N-디메틸티오포스피닐, N-디페닐티오포스피닐, N-디알킬 포스포릴, N-디벤질 포스포릴, N-디페닐 포스포릴); N-Si 유도체; N-S 유도체; N-설페닐 유도체 (N-벤젠설페닐, N-o-니트로벤젠설페닐, N-2,4-디니트로벤젠설페닐, N-펜타클로로벤젠설페닐, N-2-니트로-4-메톡시벤젠설페닐, N-트리페닐메틸설페닐, N-3-니트로피리딘설페닐); 및 N-설포닐 유도체 (N-p-톨루엔설포닐, N-벤젠설포닐, N-2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠설포닐, N-2,4,6-트리메톡시벤젠설포닐, N-2,6-디메틸-4-메톡시벤젠설포닐, N-펜타메틸벤젠설포닐, N-2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠설포닐, N-4-메톡시벤젠설포닐, N-2,4,6-트리메틸벤젠설포닐, N-2,6-디메톡시-4-메틸벤젠설포닐, N-2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-설포닐, N-메탄설포닐, N-β-트리메틸실릴에탄설포닐, N-9-안트라센설포닐, N-4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠설포닐, N-벤질설포닐, N-트리플루오로메틸설포닐, N-페나실설포닐).

더욱 일반적으로, 보호된 아미노기에는 카바메이트와 아미드, 더욱 일반적으로는 $-NHC(O)R_1$ 또는 $-N=CR_1N(R_1)_2$가 포함된다. G_1 위치에서, 특히 아미노 또느 ㄴ-$NH(R_5)$에 대해 전구약물로서 유용하게 사용될 수 있는 또 다른 보호기는 다음과 같다:



예컨대 Alexander, J. 외, 'J. Med. Chem.' 39:480-486 (1996).

R_{6c}는 H 또는 아미노-함유 화합물, 특히 아미노산, 폴리펩티드, 보호기, $-NHSO_2R_4$, $NHC(O)R_4$, $-N(R_4)_2$, NH_2 또는 $-NH(R_4)(H)$의 잔기로서, 예컨대, W_1 의 카르복실 또는 포스폰산기가 아민과 반응하여 $-C(O)R_{6c}$, $-P(O)(R_{6c})_2$ 또는 $-P(O)(OH)(R_{6c})$에서처럼 아미드를 형성한다. 일반적으로, R_{6c}는 $R_{17}C(O)CH(R_{16})NH-$의 구조를 갖고 여기서 R_{17}은 OH, OR_{6a}, OR_5, 아미노산 또는 폴리펩티드 잔기이다.

아미노산은 대략 1,000 MW 미만의 저급 분자량 화합물로서, 적어도 하나의 아미노 또는 이미노기와 적어도 하나의 카르복실기를 함유한다. 일반적으로 아미노산은 자연에서, 즉, 세균이나 기타 미생물, 식물, 동물 또는 인간과 같은 생물학적 물질 중에서 발견 또는 검색될 수 있다. 적절한 아미노산은 알파 아미노산으로서, 즉, 단일 치환되거나 또는 비치환된 알파 탄소 원자에 의해 하나의 카르복실기의 탄소원자로부터 분리된 하나의 아미노 또는 이미노 질소 원자에 의해 특징되는 화합물이다. 특히 흥미로운 것은 모노- 또는 디-알킬 또는 아릴 아미노산, 시클로알킬아미노산 등과 같은 소수성 잔기이다. 이 잔기들은 모약물의 분별계슈를 증가시킴으로써 세포 투과성에 기여한다. 일반적으로, 잔기는 설프히드릴 또는 구아니디노 치환기를 함유한다.

자연-발생적인 아미노산 잔기는 식물, 동물 또는 미생물, 특히 그의 단백질에서 발견된다. 폴리펩티드는 이러한 자연발생적인 아미노산 잔기로 구성된 가장 대표적인 예이다 이러한 아미노산은 글라이신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 세린, 쓰레오닌, 시스틴, 메티오닌, 글루탐산, 아스파르트산, 라이신, 히드록시라이신, 아르기닌, 히스티딘, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 프롤린, 아스파라진, 글루타민 및 히드록시프롤린이다.

R_{6b}와 R_{6c}가 단일 아미노산 잔기 또는 폴리펩티드일 때 이들은 대개 R_3, W_6, W_1 및/또는 W_2에 치환되고, 일반적으로는 오직 W_1 또는 W_2에서만 치환된다. 이들 콘쥬게이트들은 아미노산의 카르복실기 (또는 예컨대 폴리펩티드의 C-말단 아미노산)과 W_2 사이에 아미드 결합을 형성함으로써 생산된다. 마찬가지로, 아미노산 또는 폴리펩티드의 아미노기와 W_1 사이에 콘쥬게이트가 형성된다. 비록 허용된 1개 이상의 부위에 아미노산을 도입하는 것이 본 발명 범위에 속하기는 하지만, 대개는, 모분자 중의 오직 한 부위만이 상술한 아미노산으로 아미드화된다. 일반적으로, 폴리펩티드의 말단 아미노기 또는 카르복실기 또는 아미노산의 α-아미노기 또는 α-카르복실기는 모 관능기에 결합되고, 즉 아미노산 측쇄 중의 카르복실 또는 아미노기는 일반적으로 모화합물과 아미드 결합을 형성하는데 이용되지 않는다 (비록 이 기들이 후술하는 바와 같이 콘쥬게이트의 합성시 보호될 필요가 있기는 하지만).

아미노산 또는 폴리펩티드의 카르복실-함유 측쇄와 관련하여, 카르복실기는 임의로 예컨대 R_{6a}에 의해 블로킹 되고, R_5에 의해 에스테르화 또는 R_{6c}에 의해 아미드화됨을 이해할 수 있을 것이다. 마찬가지로, 아미노 측쇄 R_{16}은 임의로 R_{6b}로 블로킹되거나 또는 R_5로 치환될 것이다.

에스테르 또는 아미드와 모분자처럼, 측쇄 아미노 또는 카르복실기와 이러한 에스테르 또는 아미드 결합은 임의로 생체내 또는 생체외에서 산성 (pH<3) 또는 염기성 (>pH 10) 조건 하에서 가수분해가능하다. 한편, 이들은 인간의 위장관에서 실제로 안정하지만 혈액 또는 세포내 환경에서는 효소적으로 가수분해된다. 에스테르 또는 아미노산 또는 폴리펩티드 아미데이트 역시 유리 아미노 또는 카르복실기를 함유하는 경구용 분자의 제조시 중간체로서 유용하다. 모 화합물의 유리산 또는 유리 염기는 예컨대 통상적인 가수분해 공정에 의해 본 발명의 에스테르 또는 아미노산 또는 폴리펩티드 콘쥬게이트로부터 쉽게 생성시킬 수 있다.

아미노산 잔기가 하나 이상의 키랄 중심을 함유하는 경우, 이들의 D, L, 메조, 쓰레오 또는 에리쓰로 (적절하게) 라세메이트, 스케일메이트 또는 이들의 혼합물을 이용할 수 있다. 일반적으로, 중간체가 비효소적으로 가수분해되면 (유리산 또는 유리 아민에서 화학적 중간체로서 아미드를 사용하는 경우에서 그런 것처럼), D 이성체가 유용하다. 반대로, L 이성체는 비-효소적 가수분해와 효소적 가수분해 두가지 모두에 대해 민감하기 때문에 보다 기능이 다양한데, 위장관 중 아미노산이나 디펩티딜 전달계에 의해 보다 효과적으로 전달된다.

R_{6b} 및 R_{6c}로 대표되는 잔기를 갖는 적절한 아미노산의 예로는 다음을 드 ㄹ수 있다:

글라이신;

아미노폴리카르복실산, 예컨대, 아스파르트산, β-히드록시아스파르트산, 글루탐산, β-히드록시글루탐산, β-메틸아스파르트산, β-메틸글루탐산, β,β-디메틸아스파르트산, γ-히드록시글루탐산, β,γ-디히드록시글루탐산, β-페닐글루탐산, γ-메틸렌글루탐산, 3-아미노아디프산, 2-아미노피멜산, 2-아미노수베르산 및 2-아미노세바신산;

예컨대 글루타민 및 아스파라긴과 같은 아미노산 아미드;

아르기닌, 라이신, β-아미노알라닌, γ-아미노부티린, 오르니틴, 시트룰린, 호모아르기닌, 호모시트룰린, 히드록시라이신, 아로히드록실신 및 디아미노부티르산과 같은 폴리아미노- 또는 폴리베이직-모노카르복실산;

히스티딘과 같은 기타 염기성 아미노산 잔기;

α,α'-디아미노석신산, α,α'-디아미노글루타르산, α,α'-디아미노아디프산, α,α'-디아미노피멜산, α,α'-디아미노-β-히드록시피멜산, α,α'-디아미노수베르산, α,α'-디아미노아젤라산, 및 α,α'-디아미노세바신산과 같은 디아미노디카르복실산;

프롤린, 히드록시프롤린, 알로히드록시프롤린, γ-메틸프롤린, 피페콜산, 5-히드록시피페콜산, 및 아제티딘-2-카르복실산과 같은 이미노산;

알라닌, 발린, 류신, 알릴글라이신, 부티린, 노르발린, 노르류신, 헵티린, α-메틸세린, α-아미노-α-메틸-γ-히드록시발레린산, α-아미노-α-메틸-δ-히드록시발레린산, α-아미노-α-메틸-ε-히드록시카프로인산, 이소발린, α-메틸글루탐산, α-아미노이소부티르산, α- 아미노디에틸아세트산, α-아미노디이소프로필아세트산, α-아미노디-n-부틸아세트산, α-아미노에틸이소프로필아세트산, α-아미노-n-프로필아세트산, α-아미노디이소아밀아세트산, α-메틸아스파르트산, α-메틸글루탐산, 1-아미노시클로프로판-1-카르복실산, 이소류신, 알로이소류신, 3차-류신, β-메틸트립토판 및 α-아미노-β-에틸-β-페닐프로피온산과 같은 모노- 또는 디-알킬 (일반적으로 C_{1-8} 가지달린 또는 노말) 아미노산;

β-페닐세리닐;

세린, β-히드록시류신, β-히드록시노르발린, 및 모노- 또는 디-알킬 (일반적으로 C_{1-8} 가지달린 또는 노말) 아미노산-아미노-β-히드록시스테아르산과 같은 지방족 α-아미노-β-히드록시산;

호모세린, γ-히드록시노르발린, δ-히드록시노르발린 및 엡실론-히드록시노르류신 잔기와 같은 α-아미노, α-, γ-, δ- 또는 ε-히드록시산; 카나빈 및 카날린; γ-히드록시오르니틴;

D-글루코사민산 또는 D-갈락토사민산과 같은 2-헥소스아민산;

페니실아민, β-티올노르발린 또는 β-티올부티린과 같은 α-아미노-β-티올;

시스틴을 비롯한 기타 황 암유 아미노산 잔기; 호모시스틴, β-페닐메티오닌, 메티오닌, S-알릴-L-시스틴 설폭사이드, 2-티올히스티딘, 시스타티오닌, 및 시스틴 또는 호모시스틴의 티올 에스테르;

페닐알라닌, 트립토판 및 고리-치환된 α아미노산, 예컨대 페닐- 또는 시클로헥실아미노산 α-아미노페닐아세트산, α-아미노시클로헥실아세트산 및 α-아미노-β-히클로헥실프로피온산; 아릴, 저급 알킬, 히드록시, 구아니디노, 옥시알킬에테르, 니트로, 황 또는 할로-치환된 페닐을 함유하는 페닐알라닌 동족체 및 유도체 (예컨대 티로신, 메틸티로신 및 o-클로로-, p-클로로-, 3,4-디클로로, o-, m- 또는 p-메틸-, 2,4,6-트리메틸-, 2-에톡시-54-니트로-, 2-히드록시-5-니트로- 및 p-니트로페닐알라닌); 퓨릴-, 티에닐-, 피리딜-, 피리미디닐-, 퓨리닐- 또는 나프틸-알라닌; 및 트립토판 동족체 및 키누레닌 (kynurenine), 3-히드록시키누레닌, 2-히드록시트립토판 및 4-카르복시트립토판을 비롯한 트립토판 동족체 및 유도체;

사르코신 (N-메틸글라이신), N-벤질글라이신, N-메틸알라닌, N-벤질알라닌, N-메틸페닐알라닌, N-벤질페닐알라닌, N-메틸발린 및 N-벤질발린과 같은 α-아미노 치환된 아미노산;

세린, 쓰레오닌, 알로쓰레오닌, 포스포세린 및 포스포쓰레오닌과 같은 α-히드록시 및 치환된 α-히드록시 아미노산.

폴리펩티드란 아미노산의 폴리머로서 한 아미노산 모노머의 카르복실기가 다음 아미노산 모노머의 아미노 또는 이미노기에 아미드 결합에 의해 결합되어 있는 것이다. 폴리펩티드에는 디펩티드, 저분자량 폴리펩티드 (약 1500-5000 MW) 및 단백질이 포함된다. 단백질은 임의로 3, 5, 10, 50, 75, 100 또는 그 이상의 잔기를 함유하며 바람직하게는 실제로 인간, 동물, 식물 또는 미생물 단백질과 서열-동종적인 것이 적합하다. 이들은 효소 (예컨대 과산화수소효소) 뿐만 아니라 KLH와 같은 면역원, 또는 면역응답을 일으키고자 하는 대상에 대한 항체 또는 단백질을 포함한다. 폴리펩티드의 특성과 정체는 크게 변화할 수 있다.

폴리펩티드 아미데이트는 폴리펩티드 (그것을 복용한 동물에 있어서 면역원성을 일으키지 않을 경우) 또는 본 발명의 나머지 화합물의 에피토프에 대한 항체를 일으키는 면역원으로서 유용하다.

비-펩티드성 모화합물에 결합할 수 있는 항체들은 모화합물의 진단 또는 제조시 혼합물로부터 모화합물을 분리시키는데 이용될 수 있다. 모화합물의 콘쥬게이트와 폴리펩티드는 일반적으로 밀접하게 동종적인 동물의 폴리펩티드보다 더 면역원적이기 때문에, 폴리펩티드로 하여금 그에 대한 항체를 쉽게 일으키도록 보다 면역원적이다. 따라서, 폴리펩티드 또는 단백질은 예컨대 토끼, 마우스, 말 또는 래트와 같이 항체를 일으키는데 흔히 이용되는 동물에서는 면역원성일 필요는 없을지 모르나, 최종산물 콘쥬게이트는 이러한 동물 중 적어도 한가지에서는 면역원성을 지녀야 한다. 폴리펩티드는 산성 헤테로원자에 인접한 제 1 잔기와 제 2 잔기 사이에서 임의로 펩티드분해 효소 절단 부위를 함유할 수 있다. 이러한 절단부위는 예컨대 펩티드분해효소에 의해 인식되는 특정 잔기서열과 같은 효소적 인식 구조에 의해 플랭킹된다.

본 발명의 폴리펩티드 콘쥬게이트를 절단하기 위한 펩티드분해 효소는 잘 알려져 있는 것들이며 특히 카르복시펩티데이즈가 포함된다. 카르복시펩티데이즈는 C-말단 잔기를 제거함으로써 폴리펩티드를 분해하며 특정 C-말단 서열에 대해 여러경우에 있어서 특이적이다. 이러한 효소와 이들의 일반적인 기질 요건은 잘 알려져 있다. 예컨대, 디펩티드 (주어진 잔기쌍과 유리 마르복실말단을 갖는)는 그의 α-아미노기를 통해 본 발명 화합물의 인 또는 탄소 원자에 공유적으로 결합한다. W_1이 포스포네이트인 구체예에서 이 펩티드는 적절한 펩티드분해 효소에 의해 절단되어, 말단쪽 아미노산 잔기의 카르복실을 포스포노아미데이트 결합을 자동촉매적으로 절단하게 될 것으로 기대된다.

적절한 디펩티딜기 (이들의 단일문자 코드로 표시함)는 다음과 같다:

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

트리펩티드 잔기 역시 R_{6b} 또는 R_{6c}로서 유용하다. W_1이 포스포네이트이면, $-X_4$-pro-X_5- (여기서 X_4는 아미노산 잔기이고 X_5는 아미노산 잔기, 프롤린의 카르복실 에스테르, 또는 수소임)는 루미널 카르복ㅅ펩티데이즈에 의해 절단되어 유리 카르복실을 갖는 X_4를 생산하고 이는 다시 자동촉매적으로 포스포노아미데이트 결합을 분해시킬 것으로 예상된다. X_5의 카르복시기는 벤질로 에스테르화된다.

디펩티드 또는 트리펩티드 종은 내장 점막 또는 기타의 세포 유형에 대한 전달에 영향을 미칠 수 있는 펩티데이즈에 대한 민감성 및/또는 공지의 전달특성에 기초하여 선택할 수 있다. α-아미노기가 결여된 디펩티드와 트리펩티드는 소장 점막 세포의 브러쉬 경계막에서 발견되는 펩티드 전달체에 대한 전달 기질이다 (Bai, J.P.F., 'Pharm Res.' 9:969-978 (1991). 전달 경쟁적 펩티드는 따라서 아미데이트 화합물의 생체이용성을 증가시키는데 이용될 수 있다. 하나 이상의 아미노산을 D 배열로 갖는 디- 또는 트리펩티드 역시 펩티드 전달에 겸용할 수 있으며 본 발명의 아미데이트 화합물에 이용될 수 있다. D 배열의 아미노산은 아미노펩티데이즈 N (EC 3.4.11.2)와 같은 브러쉬 경계에 일반적인 프로테아제에 의한 가수분해에대한 디- 또는 트리펩티드의 민감성을 감소시키는데 이용될 수 있다. 이에 더하여, 디- 또는 트리펩티드는 다른 한편으로 내장강내에서 발견되는 프로테아제에 의한 가수분해에 대한 이들의 상대적인 내성에 기초해서도 선택된다. 예컨대, asp 및/또는 glu를 결하는 폴리펩티드나 트리펩티드는 아미노펩티데이즈 A (EC 3.4.11.7)에 대해 불량한 기질이고, 소수성 아미노산 (leu, tyr, phe, val, trp)의 N-말단 쪽에서 아미노산 잔기를 결여하는 디- 또는 트리펩티드는 엔도펩티데이즈 24.11 (EC 3.4.17)에 대해 불량한 기질이다. 세포질, 신장, 간, 혈청 또는 기타의 펩티데이즈에 의한 가수분해에 비교적 내성이거나 또는 비교적 민감한 펩티드을 선택하는데도 유사한 기준을 적용할 수 있다. 이러한 불량하게 절단된 폴리펩티드 아미데이트는 면역원을 제조하기 위한 단백질에 대한 결합에 유용하거나 또는 면역원이다.

입체이성체

본 발명의 화합물은 여하한 또는 모든 비대칭 원자에서 풍부한 (enriched) 광학 이성체이거나 또는 분해된 광학 이성체이다. 예컨대, 설명으로부터 명백한 키랄 중심이 키랄 이성체 또는 라세믹 혼합물로서 제공된다. 라세믹 혼합물과 부분입체이성체 혼합물의 두가지 모두 뿐만 아니라, 분리 또는 합성된 실제로 이들의 에난시오머 또는 부분입체이성체 파트너가 없는 개개의 광학이성체도 본 발명의 범위에 속한다.

다음에 예시된 방법들 중 한가지 이상은 에난시오머적으로 풍부하거나 순수한 이성체를 제조하는데 사용된다. 이 방법은 대략적인 선호도순서에 따라 리스팅되는데, 즉, 당업자는 보통 자연발생적인 결정화에 앞서, 크로마토그래피적 분해에 앞서 키랄 전구체로부터 입체특이적 합성법을 이용하여야만 한다.

입체특이적 합성법을 이하에 설명한다. 이러한 유형의 방법은 적절한 키랄 출발물질이 이용가능하고 선택된 반응 단계가 키랄 위치에서 바람직하지 못한 라세미화를 초래하지 않을 때 흔히 이용된다. 입체특이적 합성법의 한가지 장점은 이 방법이 최종 산물로부터 제거시켜야만 하는, 즉 전체적인 합성 수율을 낮추는 바람직하지 못한 에난시오머를 생산하지 않는다는 것이다. 일반적으로, 당업자라면 입체적 합성에 의해 목적하는 에난시오머적으로 풍부하거나 또는 순수한 이성체를 생산하기 위해 어떤 출발물질과 반응조건을 이용하여야 하느지를 이해할 수 있을 것이다. 예상치 않은 라세미화가 입체특이적으로 여겨진 방법에서 일어날 경우에는 소망생성물을 얻기 위해 다음 분리방법을 이용해야만 한다.

통상적인 실험화에 의해서는 적절한 입체특이적 합성법이 실험적으로 고안 또는 결정되지 않을 경우, 당업자는 다른 방법을 택할 것이다. 일반적으로 이용되는 방법은 키랄 크로마토그래피 수지 상에서 에난시오머를 크로마토그래피 분해하는 것이다. 이러한 수지는 흔히 Pirkle 컬럼이라 불리우는 컬럼에 충전되어 있고 시판된다. 이 컬럼은 키랄 정상상을 함유한다. 라세메이트는 용액중에 위치하고 컬럼상에 로딩시킨 후 HPLC에 의해 분리한다. 예컨대, Proceedings Chromatographic Society-International Symposium on Chiral Separations, 1987. 9. 3-4. 최적의 분리 기술을 동정해내기 위해 사용될 수 있는 키랄 컬럼의 예로는 Diacel Chriacel OD, Regis Pirkle Covalend Dphenylglycine, Regis Pirkle Type 1A, Astec Cyclobond II, Astec Cyclobond III, Serva Chiral DDL=Daltosil 100, Bakerbond DNBLeu, Sumipax OA-1000, Merck Cellulose Triacetate 컬럼, Astec Cyclobond I-Beta 또는 Regis Pirkle Covalent D-Naphthylalanine을 들 수 있다. 이들 컬럼 모두가 모든 라세믹 혼합물에 대해 효과적인 것은 아니다. 그러나, 당업자라면 가장 효과적인 정상상을 동정하기 위해서는 특정량의 스크리닝이 요구됨을 이해할 것이다. 이러한 컬럼을 이용할 때는, 전하가 중화되지 않은, 예컨대, 카르복실과 같은 산성 관능기가 에스테르화 또는 아미드화되지 않은 본 발명 화합물의 구체예를 사용하는 것이 바람직하다.

또 다른 방법은 혼합물 중의 에난시오머를 키랄 보조자 (chiral auxiliaries)를 이용하여 부분입체이성체로 전환시킨 다음 콘쥬게이트를 통상적인 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리시키는 것이다. 이것은 특히 구체예가 키랄 보조자에 대한 공유결합이나 염을 형성할 유리 카르복실, 아미노 또는 히드록실을 함유하는 경우 매우 적합한 방법이다. 키랄적으로 순수한 아미노산, 유기산 또는 유기설폰산은 키랄 보조자로서 모두 가치있는 것들이고 이들은 모두 기술분야에 잘 알려져 있다. 이러한 보조자와의 염도 생성가능하며 또는 이들은 관능기에 공유적으로 (그러나 가역적으로) 결합될 수 있다. 예컨대, 순수한 D 또는 L 아미노산은 본 발명의 구체예의 카르복실기를 아미드화시키는데 사용될 수 있으며 이어서 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다.

효소적 분해는 또 다른 잠재적인 가치가 있는 방법이다. 이러한 방법에서는 라세믹 혼합물, 일반적으로 저급 알킬 에스테르 (예컨대 카르복실의)에서 에난시오머의 공유 유도체를 제조한 다음 유도체를 효소적 절단, 일반적으로 가수분해시킨다. 이 방법이 성공할 수 있기 위해서는 입체특이적으로 절단될 수 있는 효소를 선택하여야만 하므로, 몇몇 효소를 정기적으로 스크리닝할 것이 종종 필요하다. 에스테르를 절단하고자 하는 경우에는 에스터레이즈, 포스파테이즈 및 라이페이즈 등을 선택하고 이들의 유도체에 대한 활성을 측정한다. 전형적인 에스터레이즈는 간, 췌장 또는 기타 동물의 장기로부터 유래되며, 돼지 간의 에스터레이즈도 포함된다.

에난시오머 혼합물이 용액이나 용융물로부터 응집체, 즉, 에난시오머적으로-순수한 결정 혼합물,로서 분리되는 경우, 기계적으로 결정을 분리함으로써 에난시오머적으로 풍부한 제제를 생산할 수 있다. 그러나 이 방법은 대규모 생산에는 적합치 않고 진정한 라세미 화합물에 대해서는 가치가 없다.

비대칭적 합성은 에난시오머 엔리취먼트를 생산하기 위한 또 다른 기술이다. 예컨대, 키랄 보호기를 보호하고자 하는 기와 반응시키고 반응 혼합물을 평형화시킨다. 반응이 에난시오머적으로 특이적이라면 생성물은 그 에난시오머에 대해 풍부하게 될 것이다.

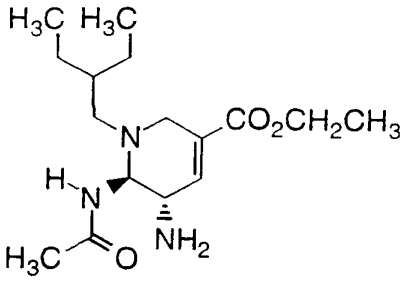
에난시오머 혼합물의 분리에 대한 추가적인 정보가 'Enantiomers, Racemates,and Resolutions', Jean Jacques, Andre Collet, 및 Samuel H. Wilen (Krieger Publishing Company, Malabar, FL, 1991, ISBN 0-89464-618-4)에 제시되어 있으나 이에 한정되지 않는다. 특히, Part 2, Resolution of Enantiomer Mixture, 217-435aus; 더욱 구체적으로는 섹션 4, Resolution by Direct Crystallization, 217-251면, 섹션 5, Formation and Separation of Diastereomers, 251-369면, 섹션 6, Crystallization-Induced Asymmetric Transformations, 369-378면, 및 섹션 7, Experimental Aspects and Art of Resolutions, 378-435면; 더욱 구체적으로는 섹션 5.1.4, Resolution of Alcohols, Transformation of Alcohols into Salt=Forming Derivatives, 263-266면, 섹션 5.2.3, Covalent Derivatives of Alcohols, Thiols, and Phenols, 332-335면, 섹션 5.1.1, Resolution of Acids, 257-259면, tprtus 5.1.2, Resolution of Bases, 259-260면, 섹션 5.1.3, Resolution of Amino Acids, 261-263면, 섹션 5.2.1, Covalent Derivaties of Acids, 329면, 섹션 5.2.2, Covalent derivatives of Amines, 330-331면, 섹션 5.2.4, Covalent Derivatives of Aldehydes, Ketones, and Sulfoxides, 335-339면, 및 섹션 5.2.7, Chromatographic Behavior of covalent Diastereomers, 348-354면이 관련기술 예로서 인용된다.

본 발명의 화합물은 또한 몇몇 경우 호변이성체로서도 존재할 수 있다. 예컨대, 이미다졸, 구아니딘, 아미딘 및 테트라졸 시스템의 경우 엔-아민 토오토머가 존재할 수 있으며 이들의 가능한 모든 토오토머 형태가 본 발명의 범위에 속한다.

예시적인 화합물.

한정목적이 아니라 예시를 위해, 구체적인 화합물의 이름을 다음에 표 형식으로 제시한다 (표 6). 일반적으로 각 화합물을 핵은 대문자로, 각 치환기는 순서대로 소문자 또는 숫자로 표시된 치환된 핵으로서 표시하였다. 표 1은 주로 고리 불포화 위치 및 고리 치환기의 특성에 의해 상이한 핵 스케쥴을 제시한다. 각각의 핵은 표 1로부터 알파벳 표시로 나타내지며, 이 표시는 각 화합물 명칭에서 제일 먼저 나타난다. 마찬가지로, 표 2, 3, 4 및 5는 선택된 Q_1, Q_2, Q_3 및 Q_4 치환기를 문자와 숫자 표시로서 나타낸다. 따라서, 각각의 명명된 화합물은 표 1로부터 핵을 표시하는 대문자, 이어서 Q_1 치환기를 나타내는 숫자, Q_2 치환기를 나타내는 소문자, Q_3 치환기를 나타내는 숫자 및 Q_4 치환기를 나타내는 소문자로 표시된다.

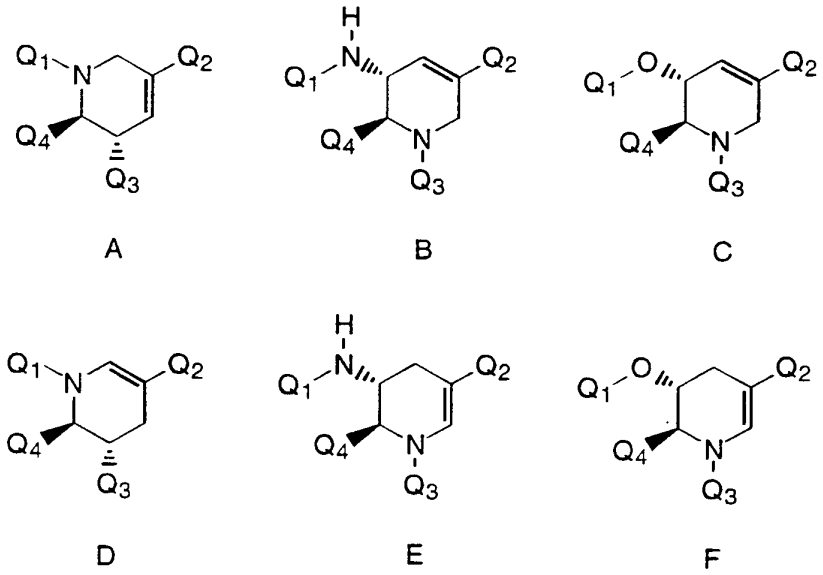
따라서, 다음의 구조를 갖는 화합물은 다음과 같이 명명된다.



A.141.x.4.i

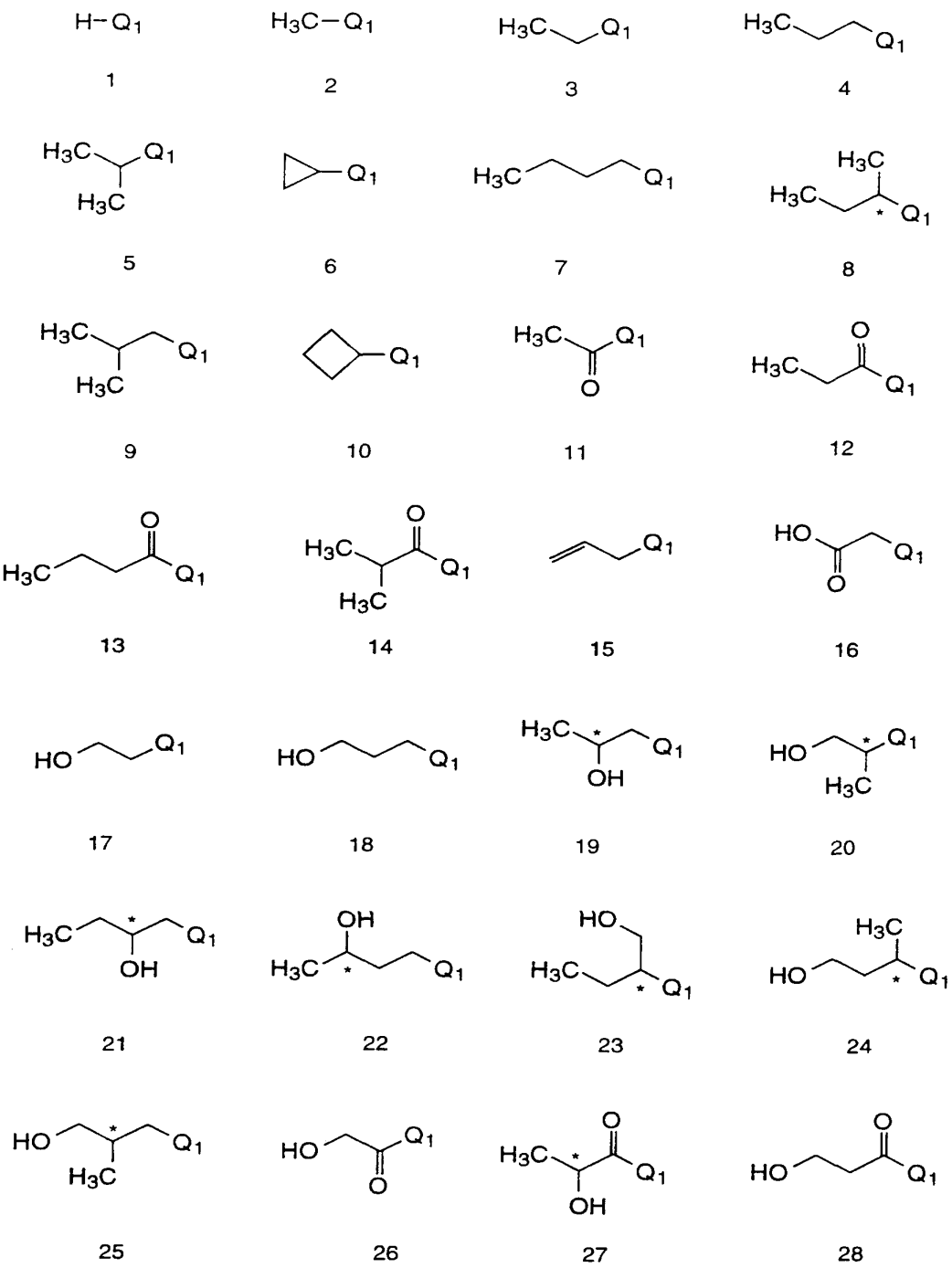
[표 1]

표 1



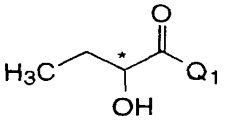
[표 2a]

표 2a

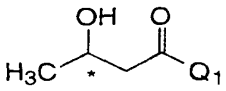

H-Q1
1
H3C-Q1
2
H3C Q1
3
H3C Q1
4
H3C Q1 H3C
5
Q1
6
H3C Q1
7
H3C H3C Q1 *
8
H3C Q1 H3C
9
Q1
10
H3C Q1 O
11
O H3C Q1
12
H3C O Q1
13
O H3C Q1 H3C
14
Q1
15
HO Q1 O
16
HO Q1
17
HO Q1
18
H3C * Q1 OH
19
HO * Q1 H3C
20
H3C * Q1 OH
21
OH H3C * Q1
22
HO H3C * Q1
23
H3C HO * Q1
24
HO * Q1 H3C
25
HO Q1 O
26
H3C * O Q1 OH
27
O HO Q1
28

[표 2b]

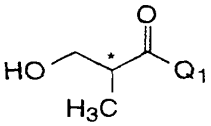
표 2b



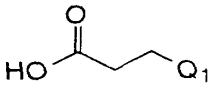
29



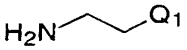
30



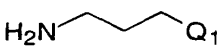
31



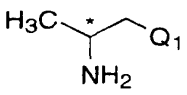
32



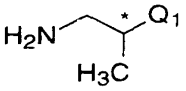
33



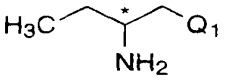
34



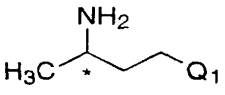
35



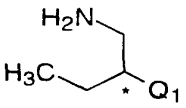
36



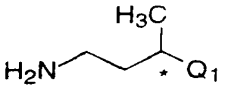
37



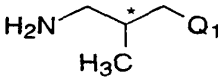
38



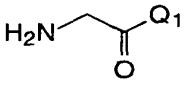
39



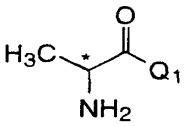
40



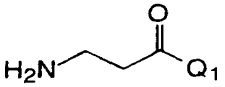
41



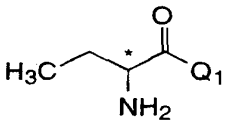
42



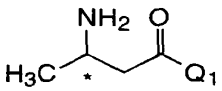
43



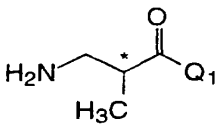
44



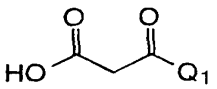
45



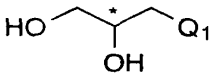
46



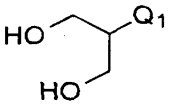
47



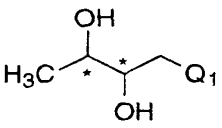
48



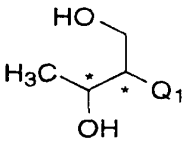
49



50



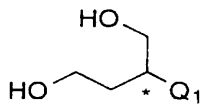
51



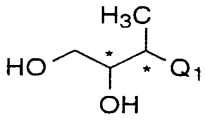
52

[표 2c]

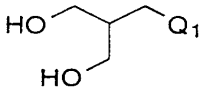
표 2c



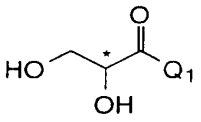
53



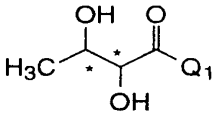
54



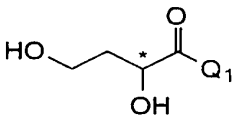
55



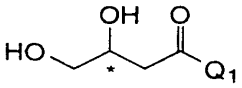
56



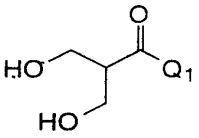
57



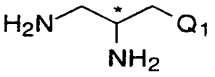
58



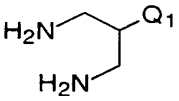
59



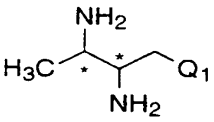
60



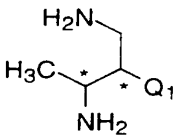
61



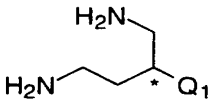
62



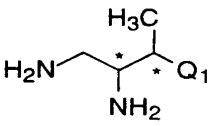
63



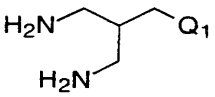
64



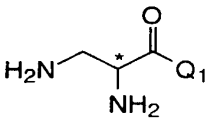
65



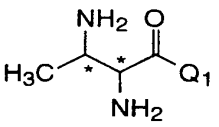
66



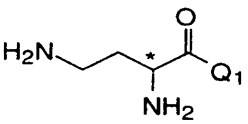
67



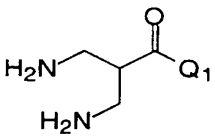
68



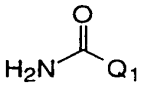
69



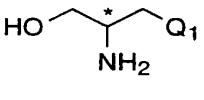
70



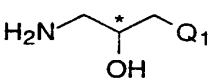
71



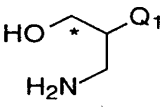
72



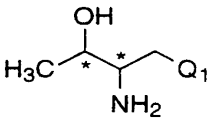
73



74



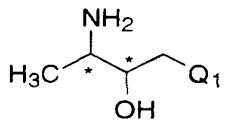
75



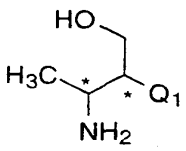
76

[표 2d]

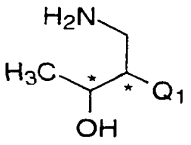
표 2d



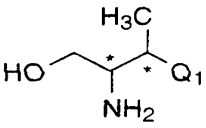
77



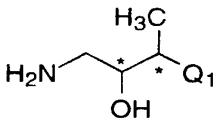
78



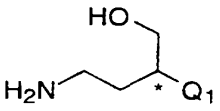
79



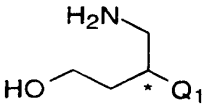
80



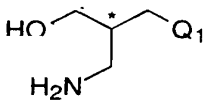
81



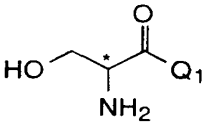
82



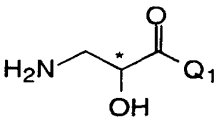
83



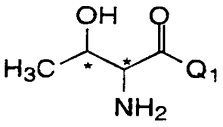
84



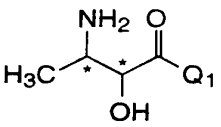
85



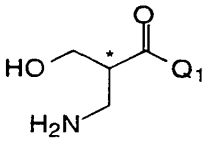
86



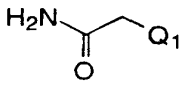
87



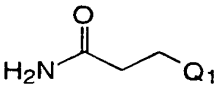
88



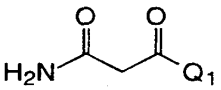
89



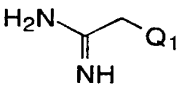
90



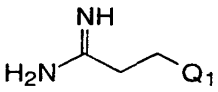
91



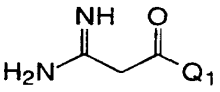
92



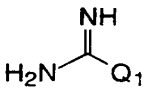
93



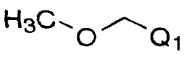
94



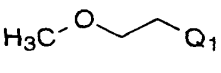
95



96



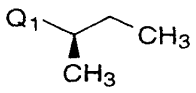
97



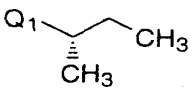
98

[표 2e]

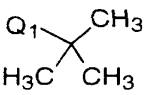
표 2e



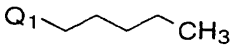
100



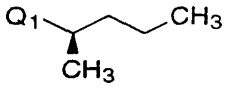
101



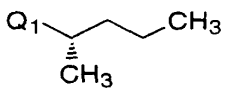
102



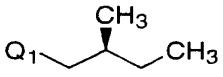
103



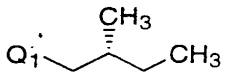
104



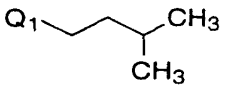
105



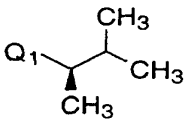
106



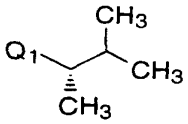
107



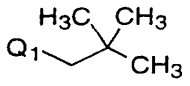
108



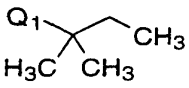
109



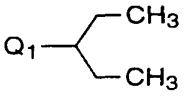
110



111



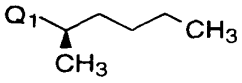
112



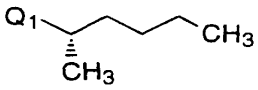
113



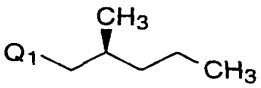
114



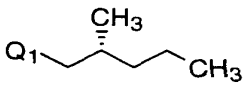
115



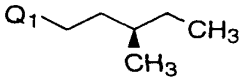
116



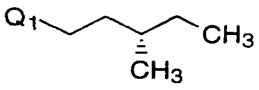
117



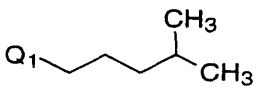
118



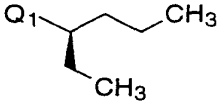
119



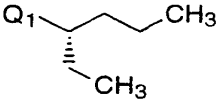
120



121



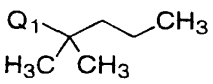
122



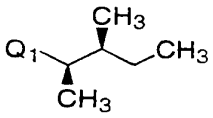
123

[표 2f]

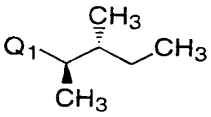
표 2f



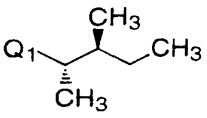
124



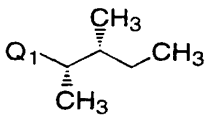
125



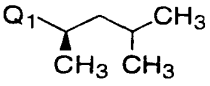
126



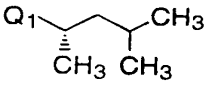
127



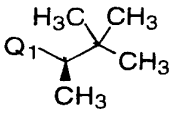
128



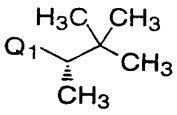
129



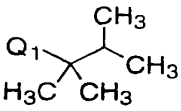
130



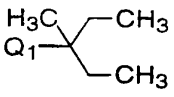
131



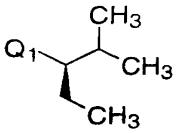
132



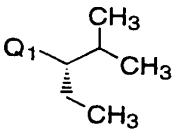
133



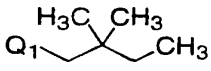
134



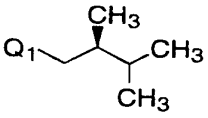
135



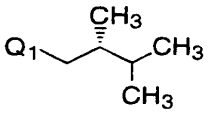
136



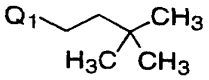
137



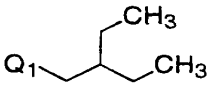
138



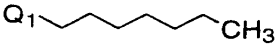
139



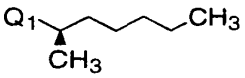
140



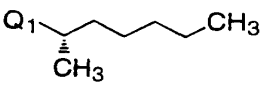
141



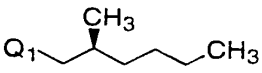
142



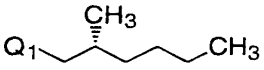
143



144



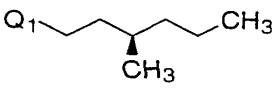
145



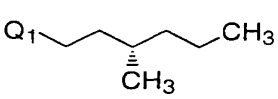
146

[표 2g]

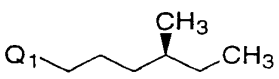
표 2g



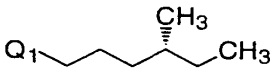
147



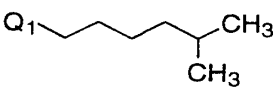
148



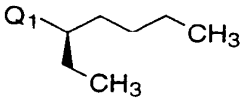
149



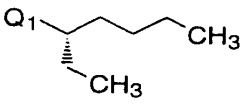
150



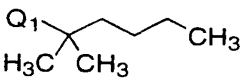
151



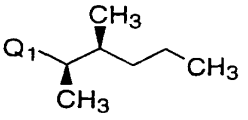
152



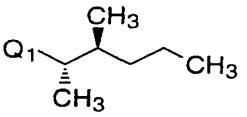
153



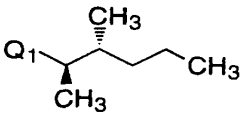
154



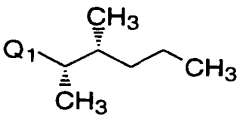
155



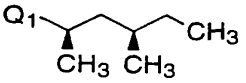
156



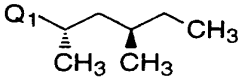
157



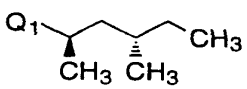
158



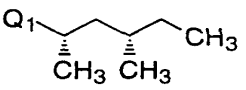
159



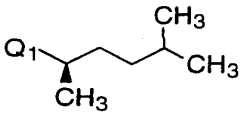
160



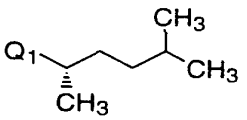
161



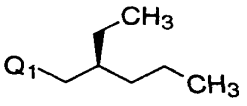
162



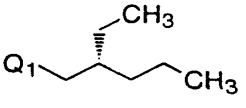
163



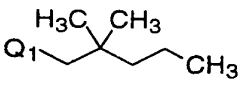
164



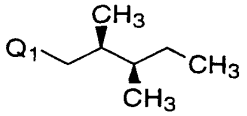
165



166



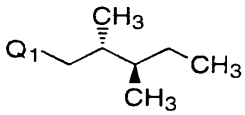
167



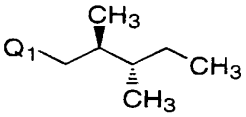
168

[표 2h]

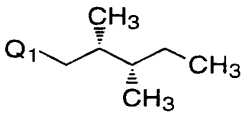
표 2h



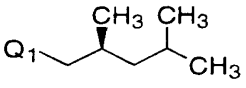
169



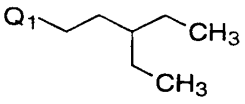
170



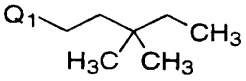
171



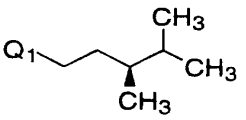
172



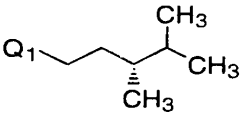
173



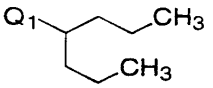
174



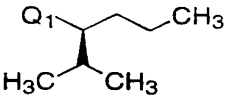
175



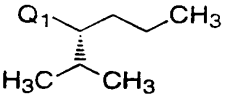
176



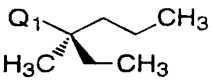
177



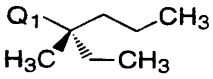
178



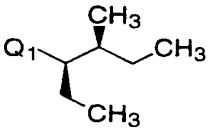
179



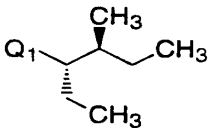
180



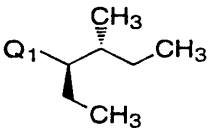
181



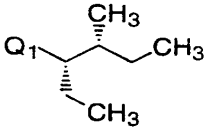
182



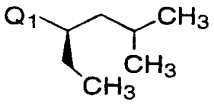
183



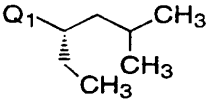
184



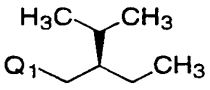
185



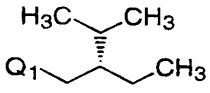
186



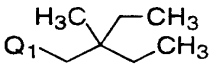
187



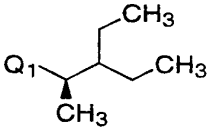
188



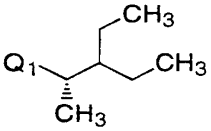
189



190



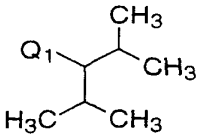
191



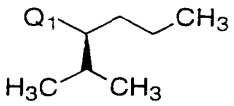
192

[표 2i]

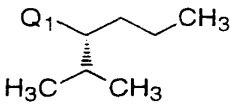
표 2i



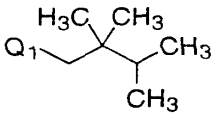
193



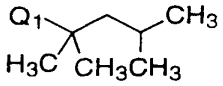
194



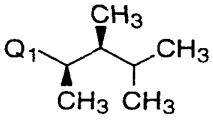
195



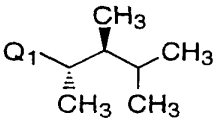
196



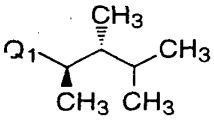
197



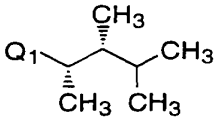
198



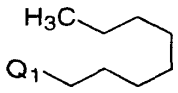
199



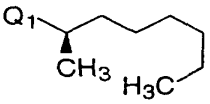
200



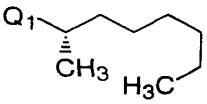
201



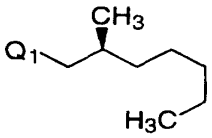
202



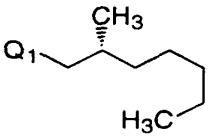
203



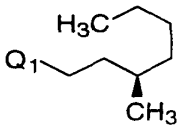
204



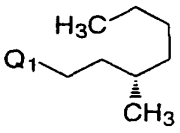
205



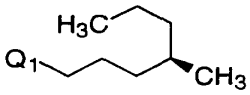
206



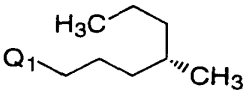
207



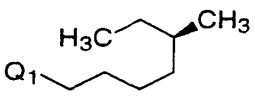
208



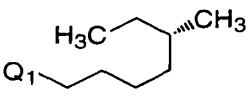
209



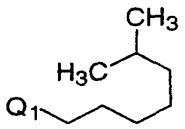
210



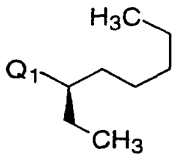
211



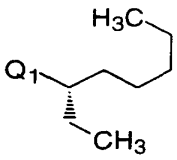
212



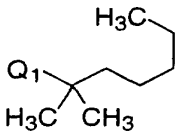
213



214



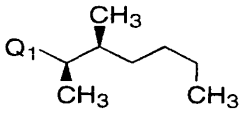
215

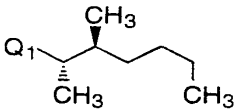


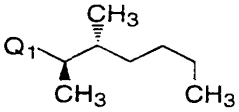
216

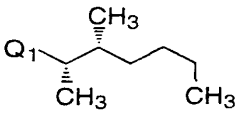
[표 2j]

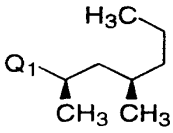
표 2j

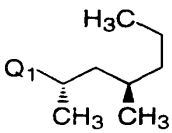

217

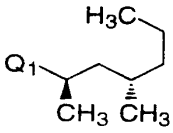

218

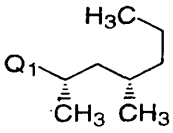

219

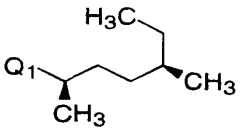

220

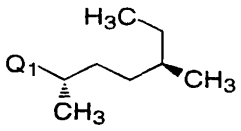

221

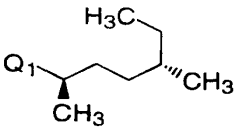

222

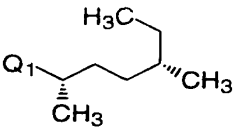

223

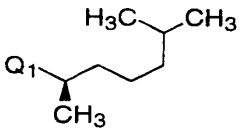

224

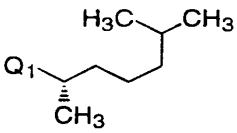

225

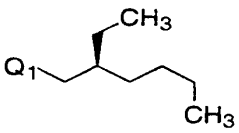

226

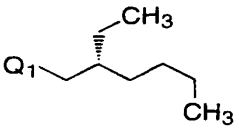

227

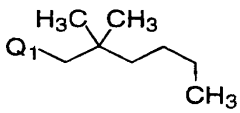

228

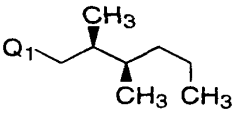

229

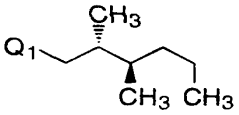

230

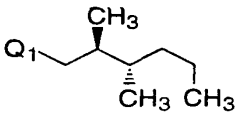

231

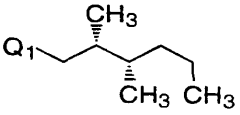

232

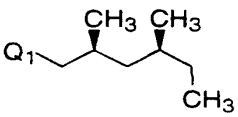

233

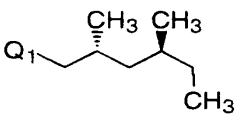

234

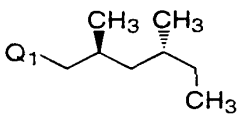

235


236


237

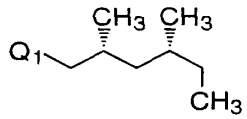

238


239

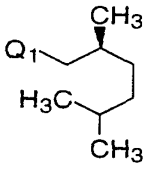

240

[표 2k]

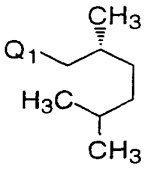
표 2k



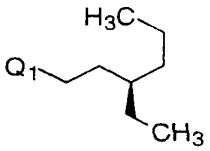
241



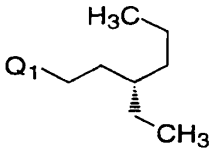
242



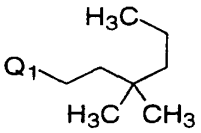
243



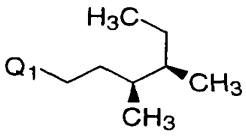
244



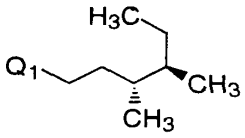
245



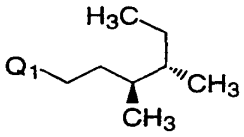
246



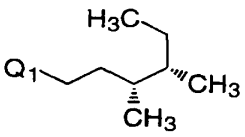
247



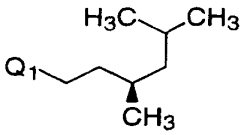
248



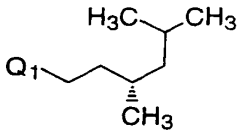
249



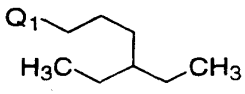
250



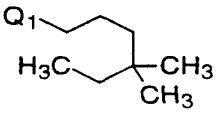
251



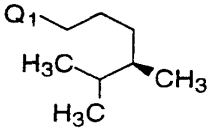
252



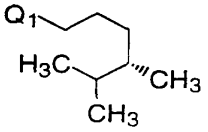
253



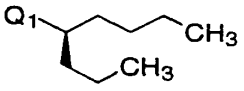
254



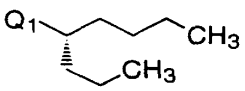
255



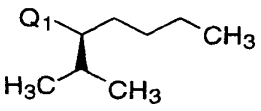
256



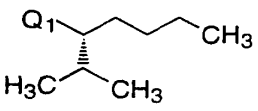
257



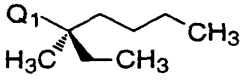
258



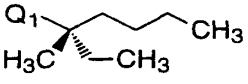
259



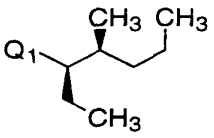
260



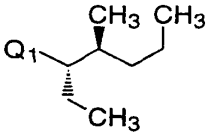
261



262



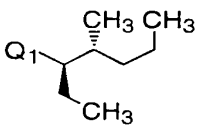
263



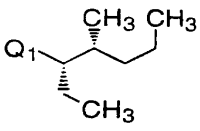
264

[표 21]

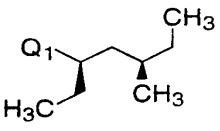
표 21



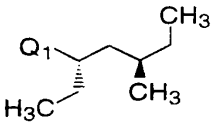
265



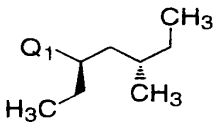
266



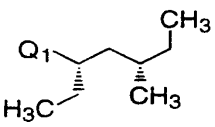
267



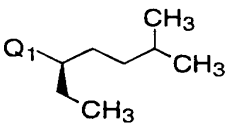
268



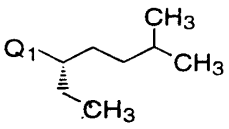
269



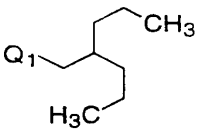
270



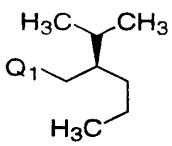
271



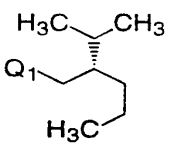
272



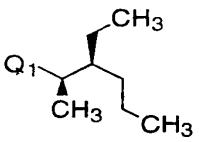
273



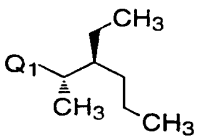
274



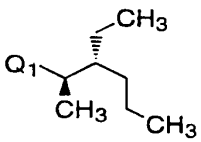
275



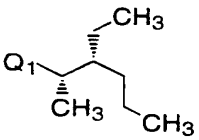
276



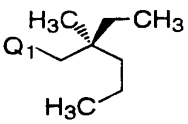
277



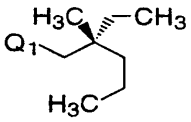
278



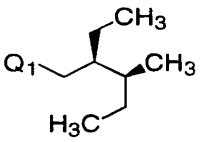
279



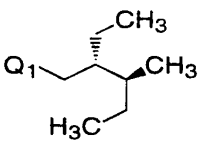
280



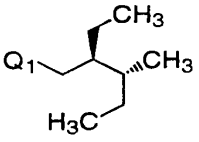
281



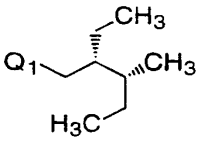
282



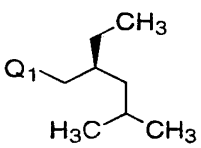
283



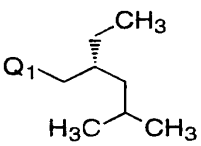
284



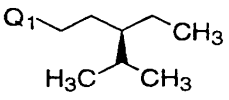
285



286



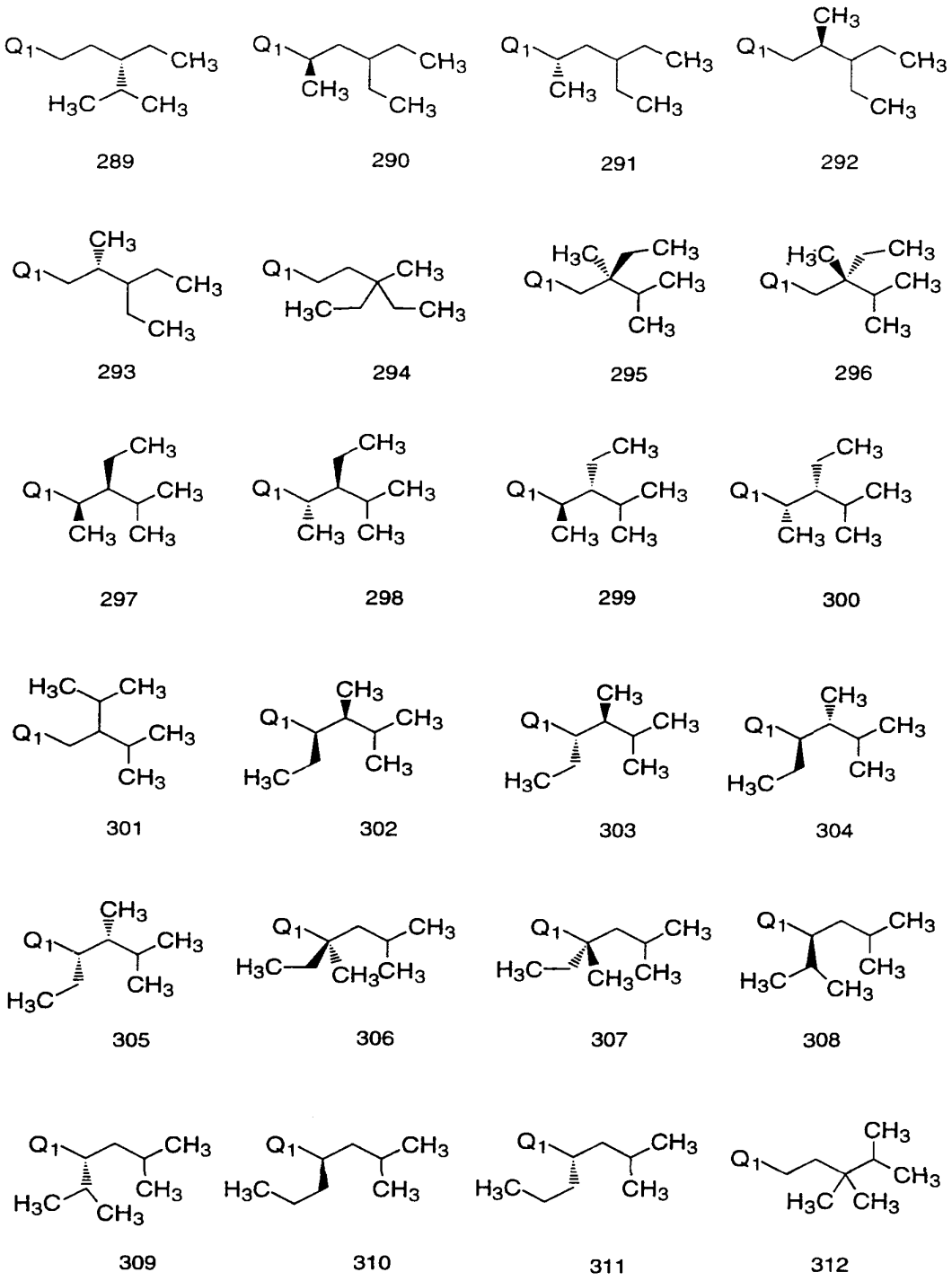
287



288

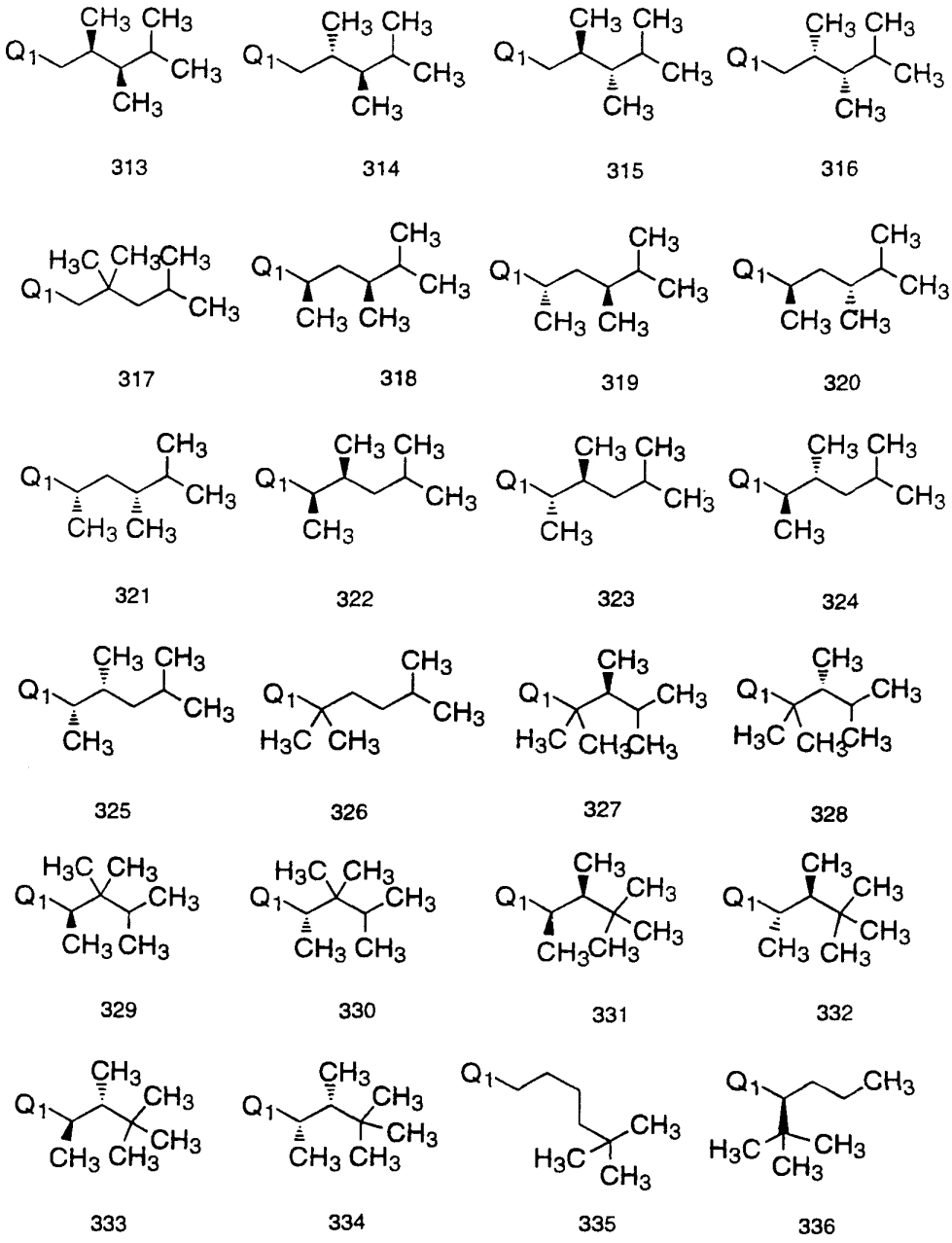
[표 2m]

표 2m


289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312

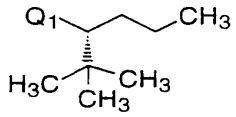
[표 2n]

표 2n

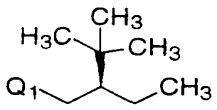

313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336

[표 2o]

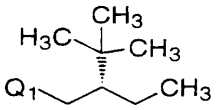
표 2o



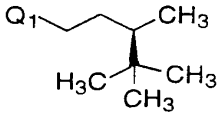
337



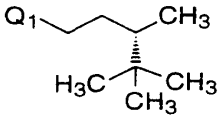
338



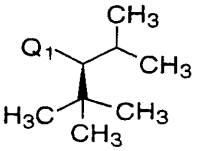
339



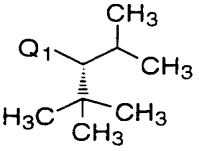
340



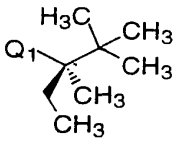
341



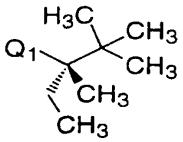
342



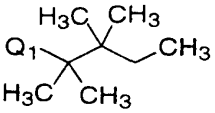
343



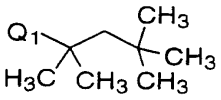
344



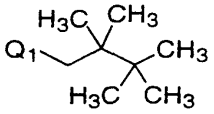
345



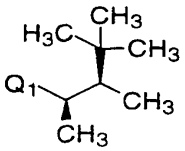
346



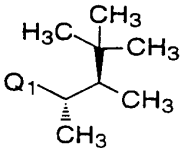
347



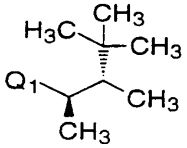
348



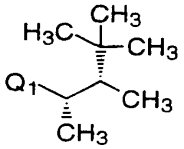
349



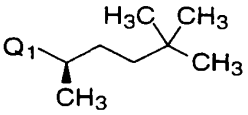
350



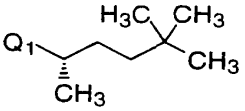
351



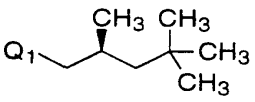
352



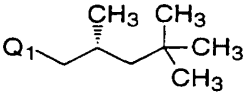
353



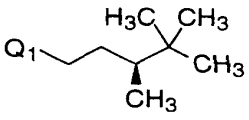
354



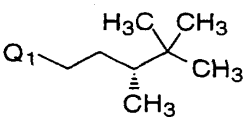
355



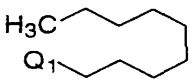
356



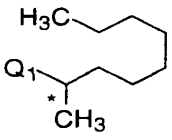
357



358



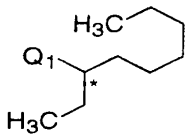
359



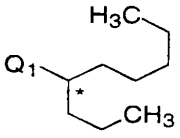
360

[표 2p]

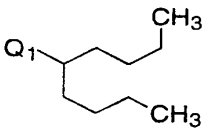
표 2p



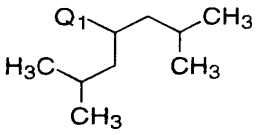
361



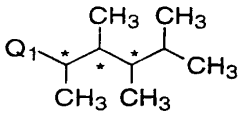
362



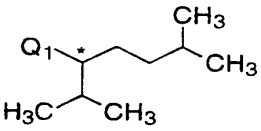
363



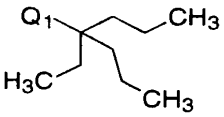
364



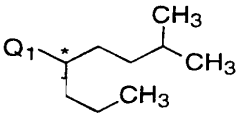
365



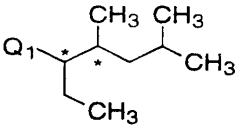
366



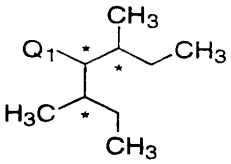
367



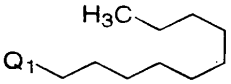
368



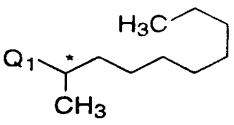
369



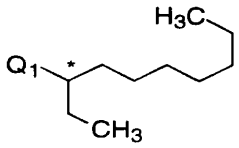
370



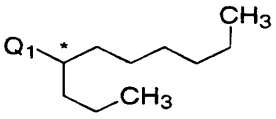
371



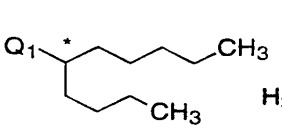
372



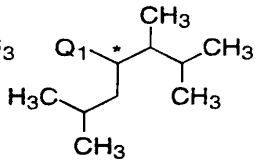
373



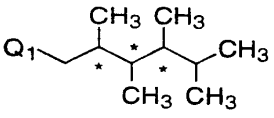
374



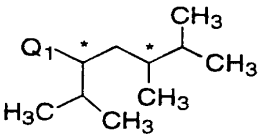
375



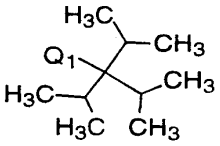
376



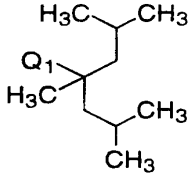
377



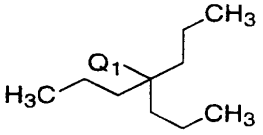
378



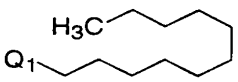
379



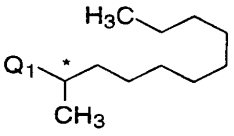
380



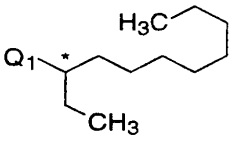
381



382



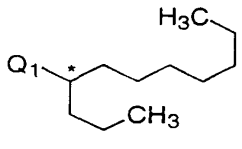
383



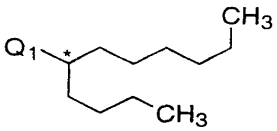
384

[표 2q]

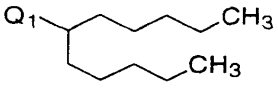
표 2q



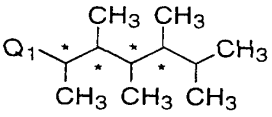
385



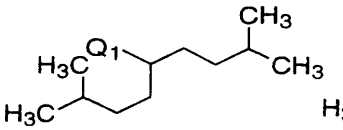
386



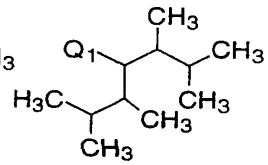
387



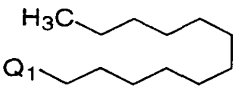
388



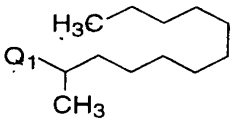
389



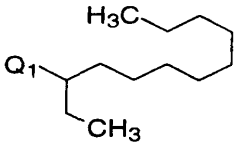
390



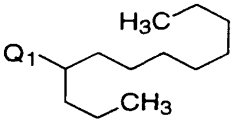
391



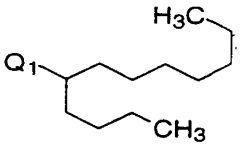
392



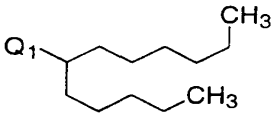
393



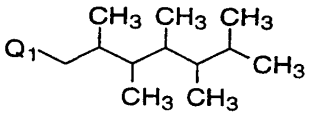
394



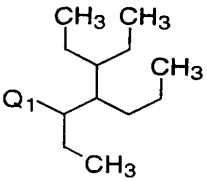
395



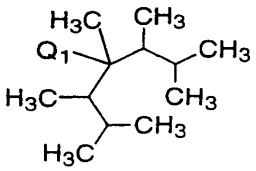
396



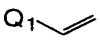
397



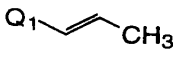
398



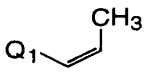
399



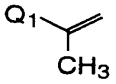
400



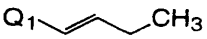
401



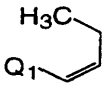
402



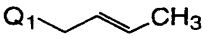
403



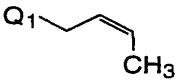
404



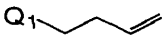
405



406



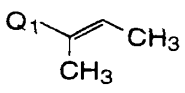
407



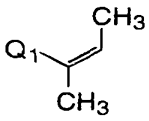
408

[표 2r]

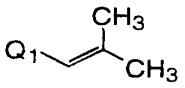
표 2r



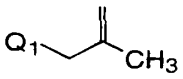
409



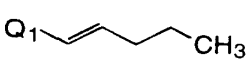
410



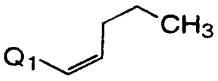
411



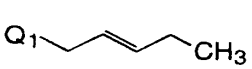
412



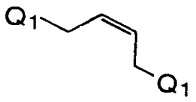
413



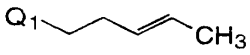
414



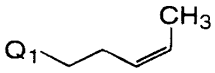
415



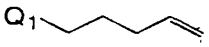
416



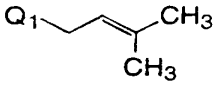
417



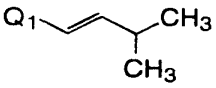
418



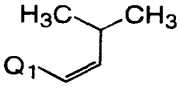
419



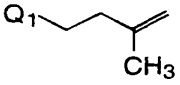
420



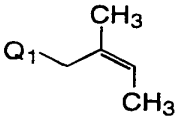
421



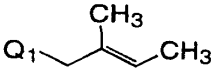
422



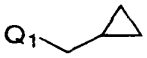
423



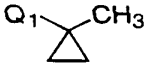
424



425



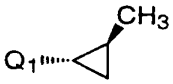
426



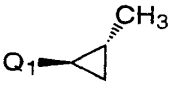
427



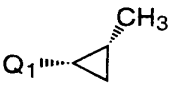
428



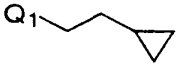
429



430



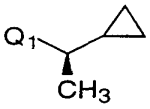
431



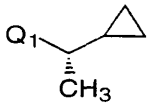
432

[표 2s]

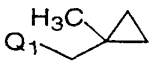
표 2s



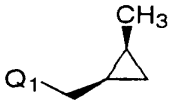
433



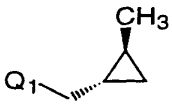
434



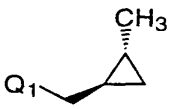
435



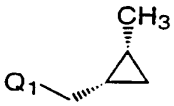
436



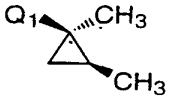
437



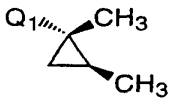
438



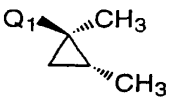
439



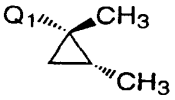
440



441



442



443



444



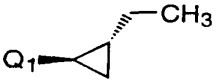
445



446



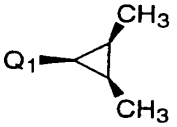
447



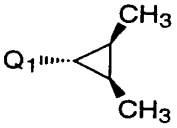
448



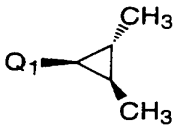
449



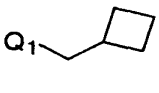
450



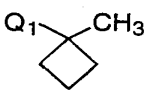
451



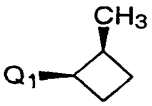
452



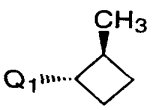
453



454



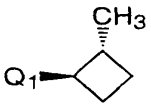
455



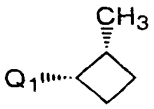
456

[표 2t]

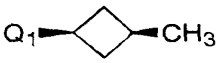
표 2t



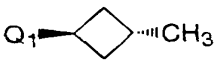
457



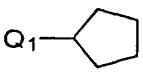
458



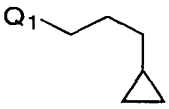
459



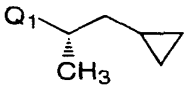
460



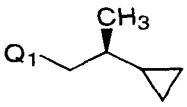
461



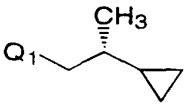
462



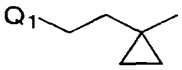
463



464



465



466



467



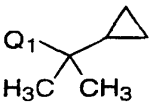
468



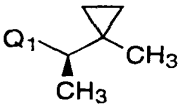
469



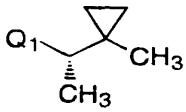
470



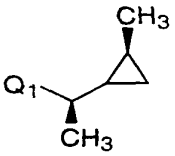
471



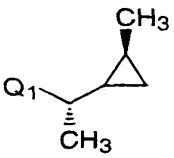
472



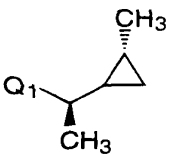
473



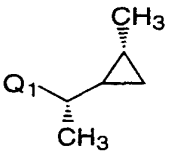
474



475



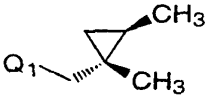
476



477



478



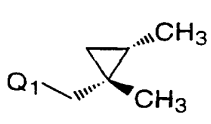
479

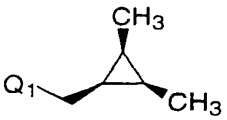


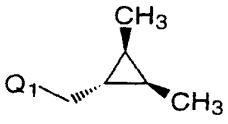
480

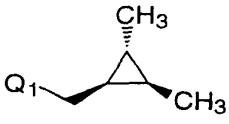
[표 2u]

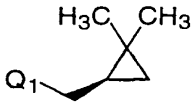
표 2u

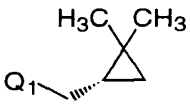

481

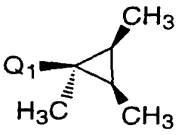

482

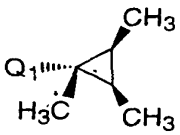

483

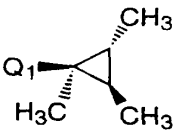

484

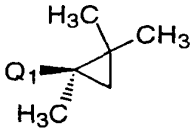

485

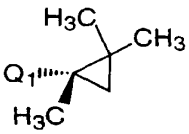

486

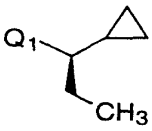

487

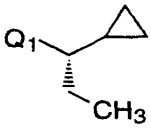

488

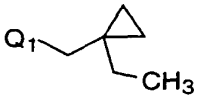

489


490

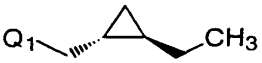

491


492


493

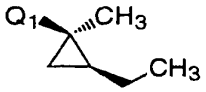

494

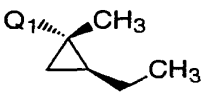

495

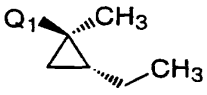

496

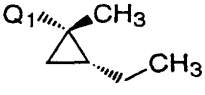

497

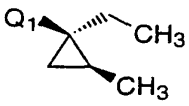

498

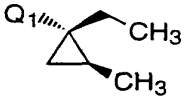

499


500


501

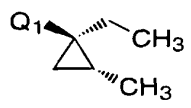

502

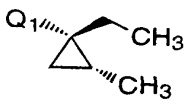

503

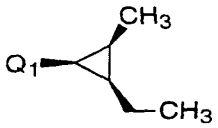

504

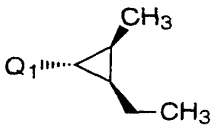
[표 2v]

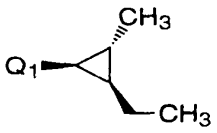
표 2v

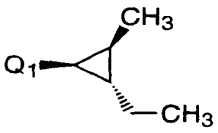

505

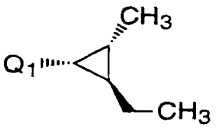

506

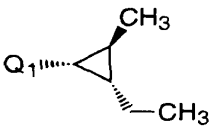

507

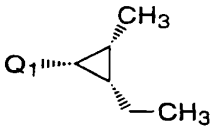

508

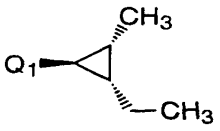

509

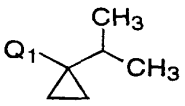

510

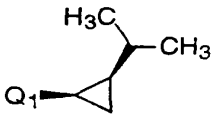

511

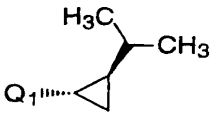

512

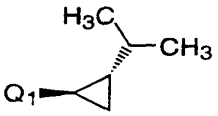

513

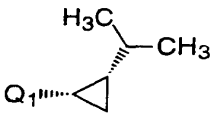

514

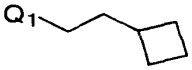

515

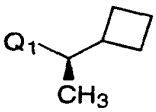

516

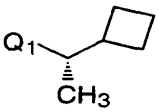

517

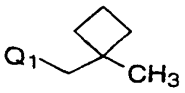

518

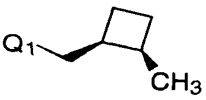

519


520

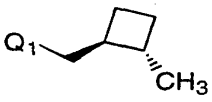

521


522

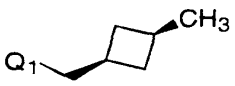

523


524


525

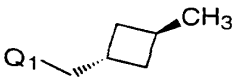

526


527

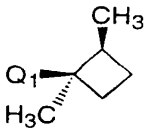

528

[표 2w]

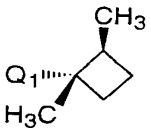
표 2w



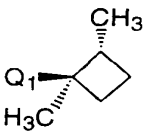
529



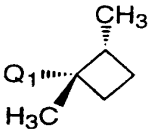
530



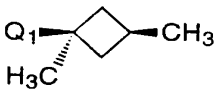
531



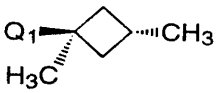
532



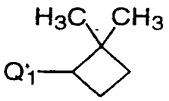
533



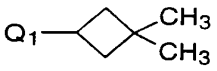
534



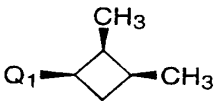
535



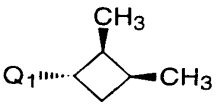
536



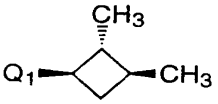
537



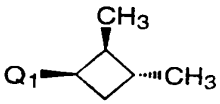
538



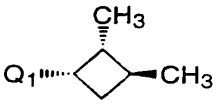
539



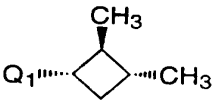
540



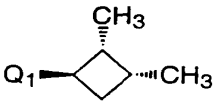
541



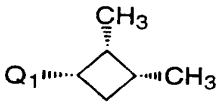
542



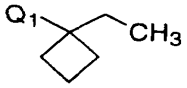
543



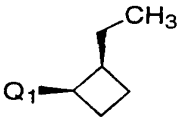
544



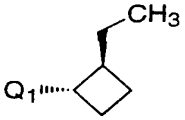
545



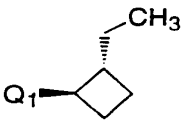
546



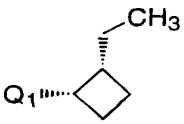
547



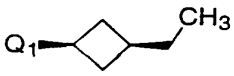
548



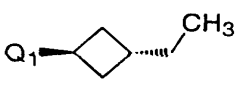
549



550



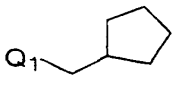
551



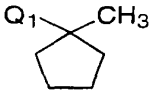
552

[표 2x]

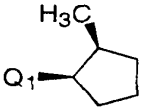
표 2x



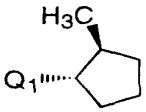
553



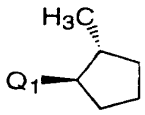
554



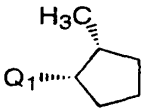
555



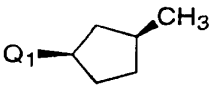
556



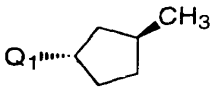
557



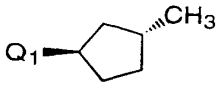
558



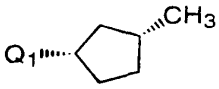
559



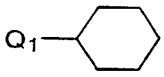
560



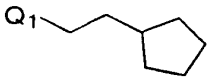
561



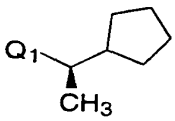
562



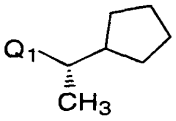
563



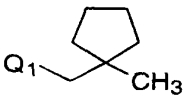
564



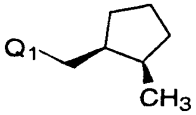
565



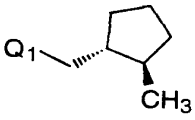
566



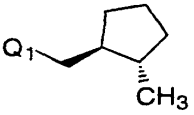
567



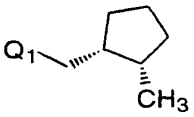
568



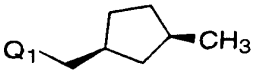
569



570



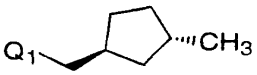
571



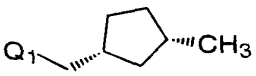
572



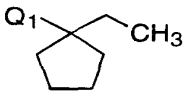
573



574



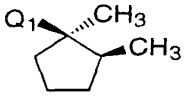
575



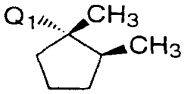
576

[표 2y]

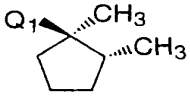
표 2y



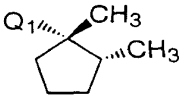
577



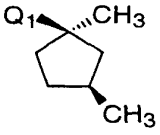
578



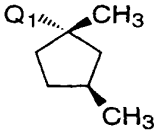
579



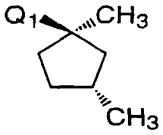
580



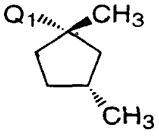
581



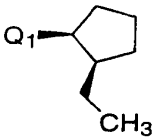
582



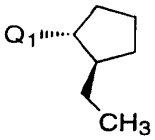
583



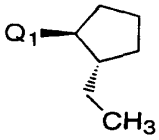
584



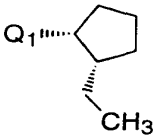
585



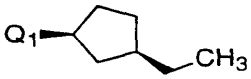
586



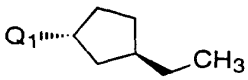
587



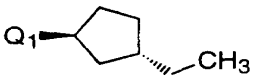
588



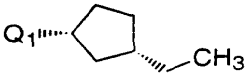
589



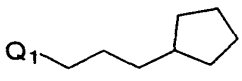
590



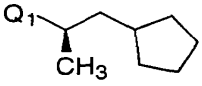
591



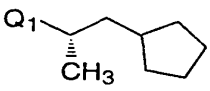
592



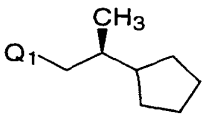
593



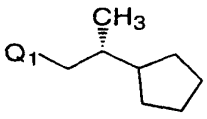
594



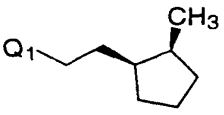
595



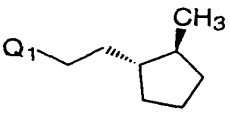
596



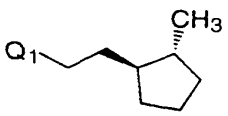
597



598



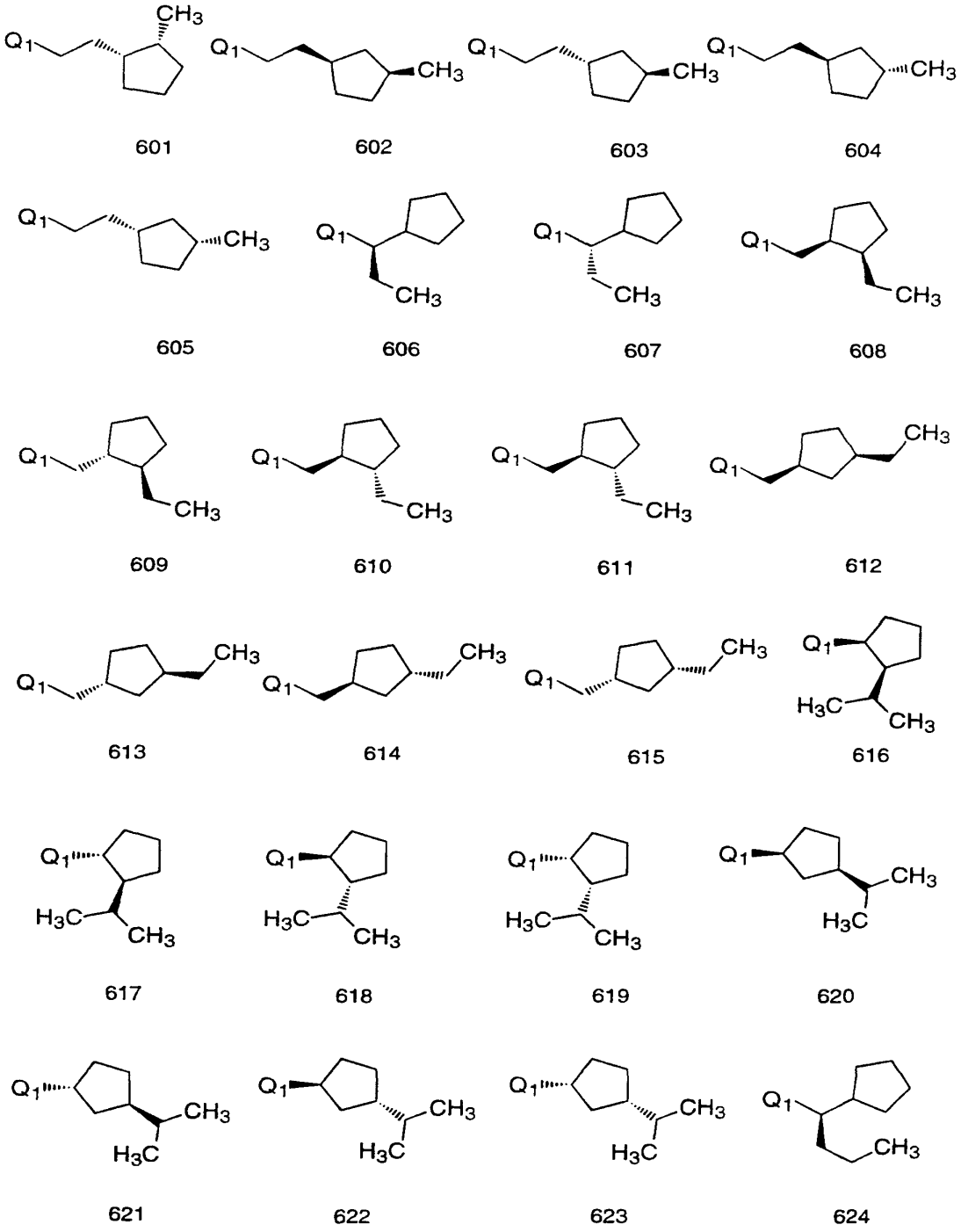
599



600

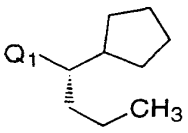
[표 2z]

표 2z

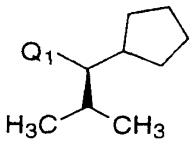

601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624

[표 aa]

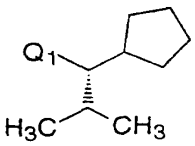
표 aa



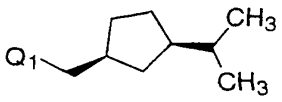
625



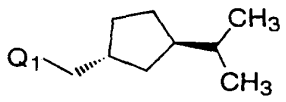
626



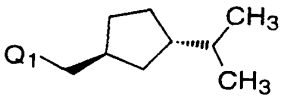
627



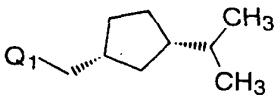
628



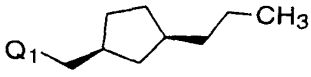
629



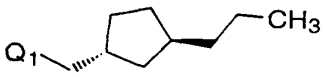
630



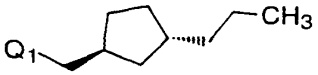
631



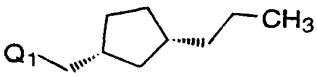
632



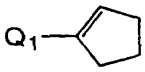
633



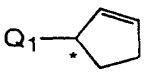
634



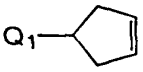
635



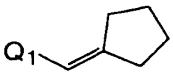
636



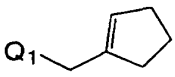
637



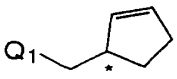
638



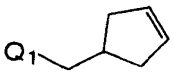
639



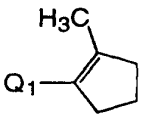
640



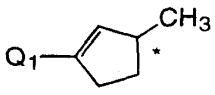
641



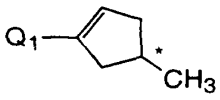
642



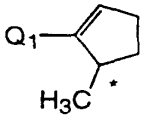
643



644



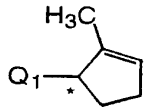
645



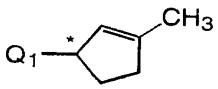
646

[표 2ab]

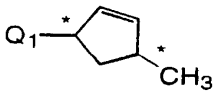
표 2ab



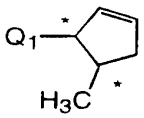
647



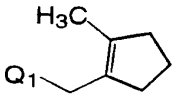
648



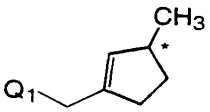
649



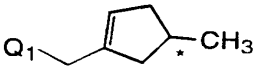
650



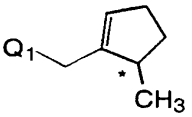
651



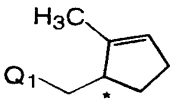
652



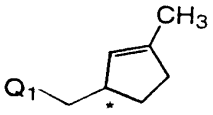
653



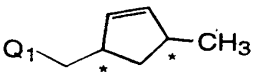
654



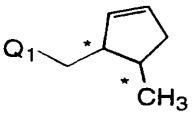
655



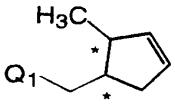
656



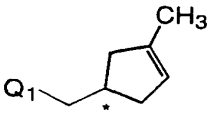
657



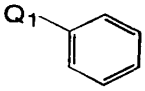
658



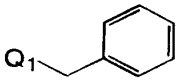
659



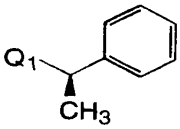
660



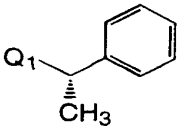
661



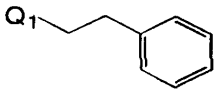
662



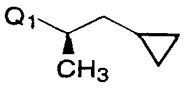
663



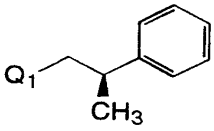
664



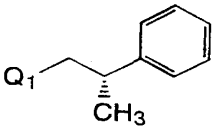
665



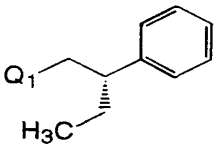
666



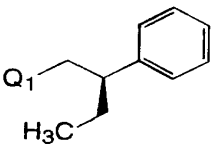
700



701



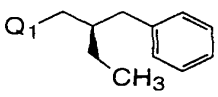
702



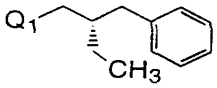
703

[표 2ac]

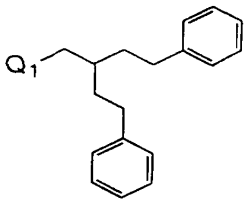
표 2ac



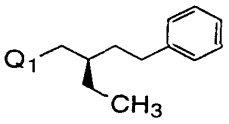
704



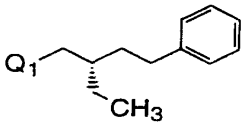
705



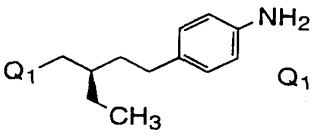
706



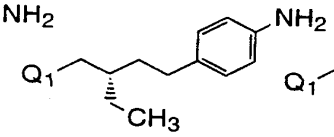
707



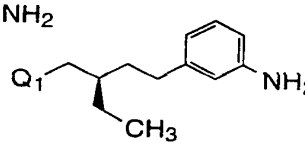
708



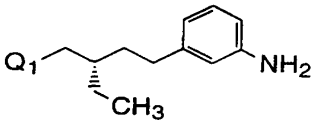
709



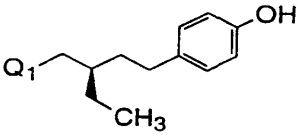
710



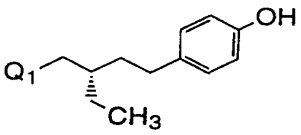
711



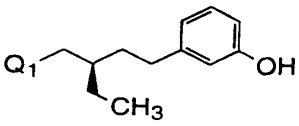
712



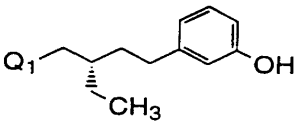
713



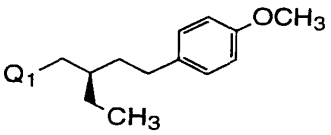
714



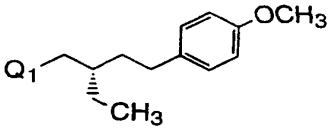
715



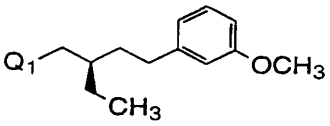
716



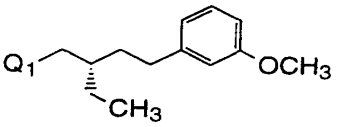
717



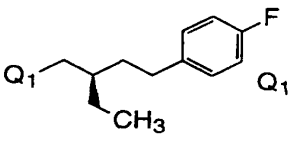
718



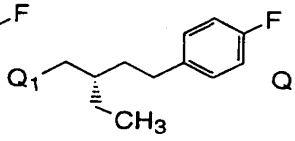
719



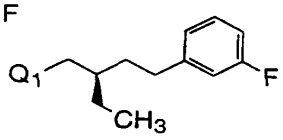
720



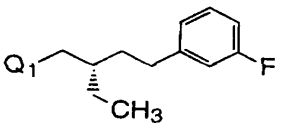
721



722



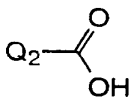
723



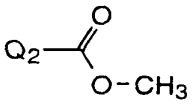
724

[표 3a]

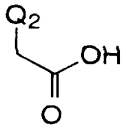
표 3a



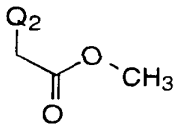
a



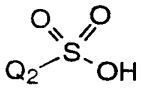
b



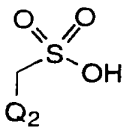
c



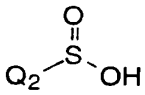
d



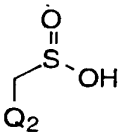
e



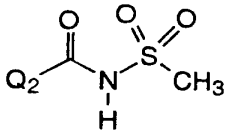
f



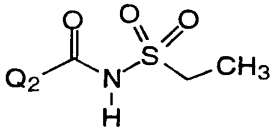
g



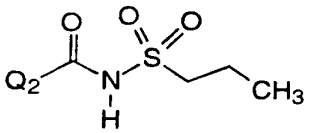
h



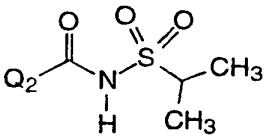
i



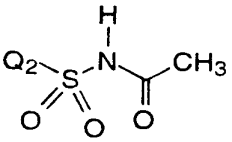
j



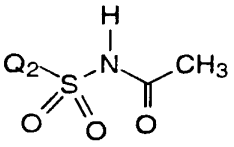
k



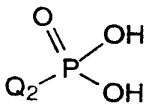
l



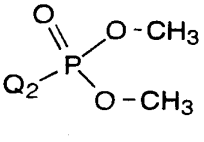
m



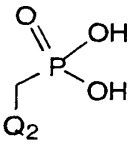
n



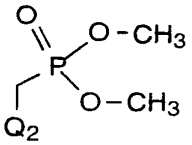
o



p



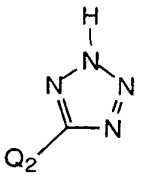
q



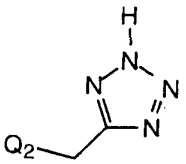
r

[표 3b]

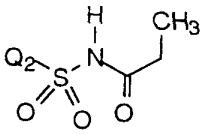
표 3b



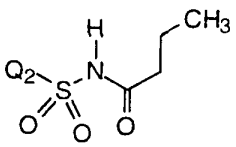
s



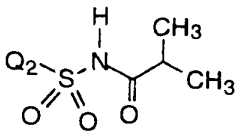
t



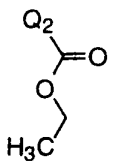
u



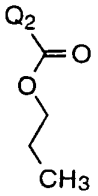
v



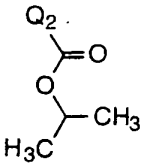
w



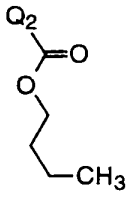
x



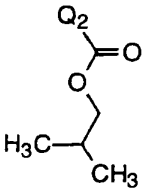
y



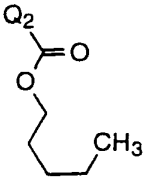
z



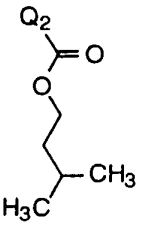
A



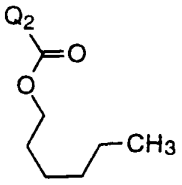
B



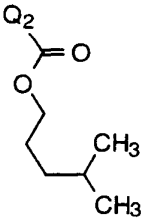
C



D



E



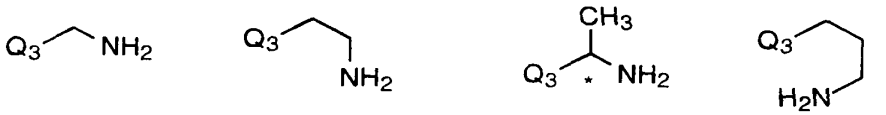
F

[표 4a]

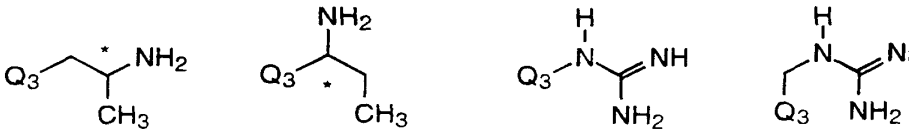
표 4a



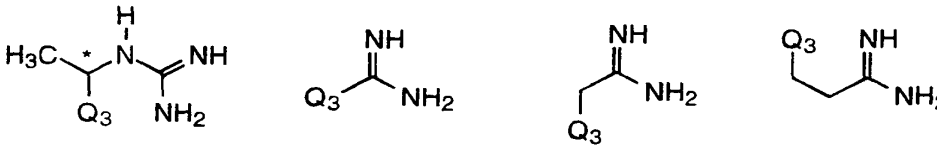
1 2 3 4



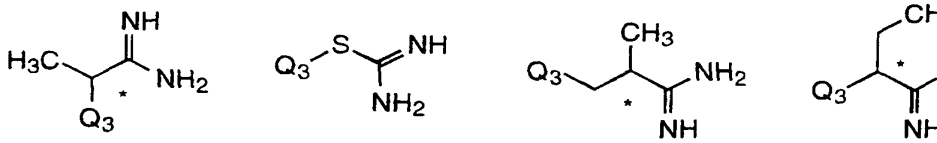
5 6 7 8



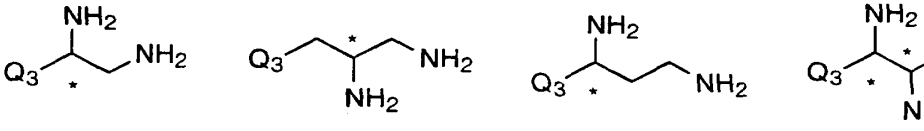
9 10 11 12



13 14 15 16



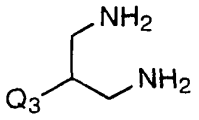
17 18 19 20



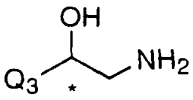
21 22 23 24

[표 4b]

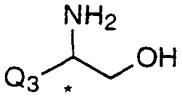
표 4b



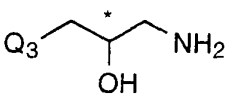
25



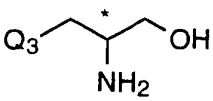
26



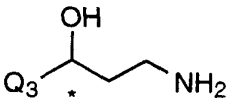
27



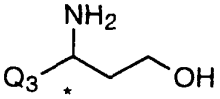
28



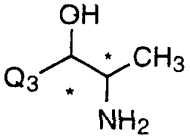
29



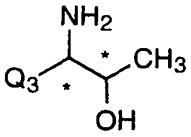
30



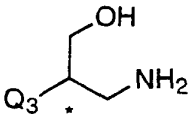
31



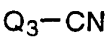
32



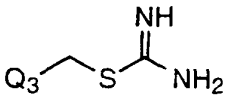
33



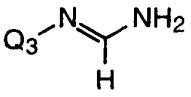
34



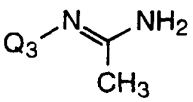
35



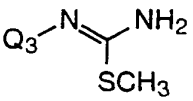
36



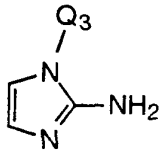
37



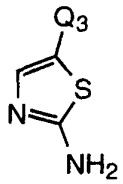
38



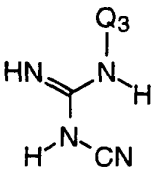
39



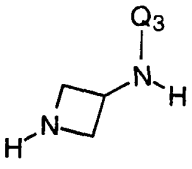
40



41



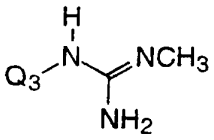
42



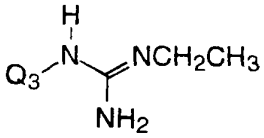
43

[표 4c]

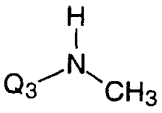
표 4c



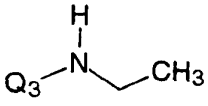
44



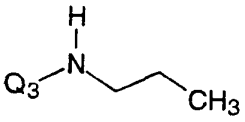
45



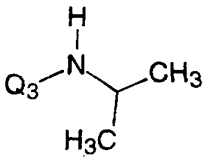
46



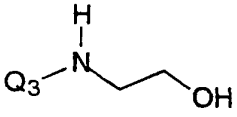
47



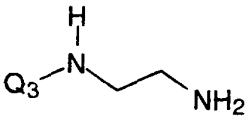
48



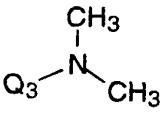
49



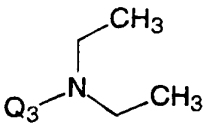
50



51



52



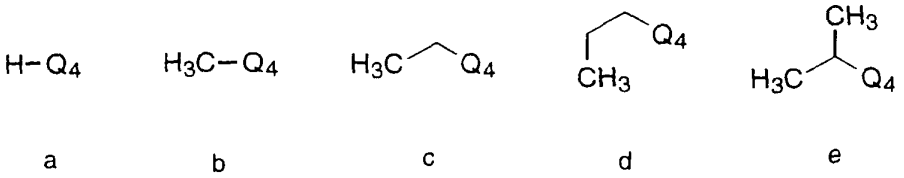
53



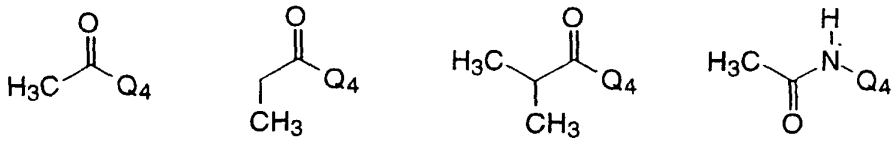
54

[표 5a]

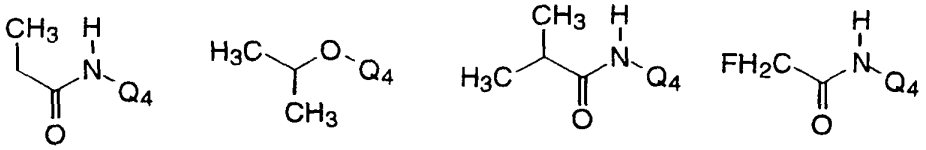
표 5a



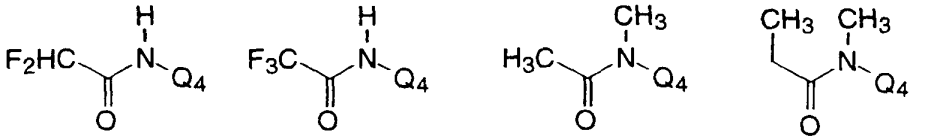
a b c d e



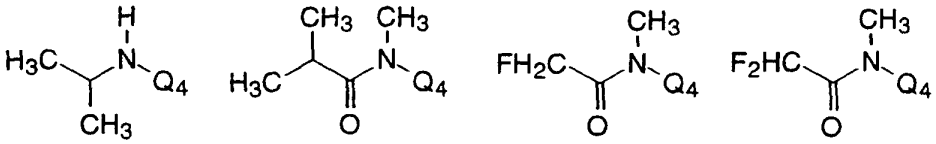
f g h i



j k l m



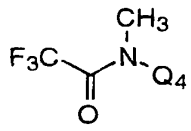
n o p q



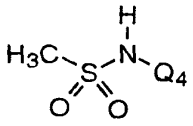
r s t u

[표 5b]

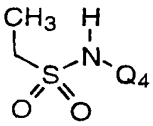
표 5b



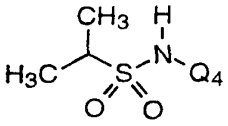
v



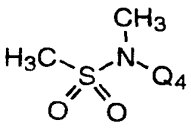
w



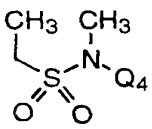
x



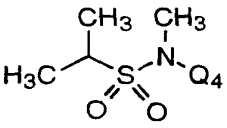
y



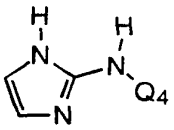
z



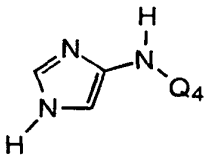
aa



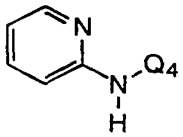
ab



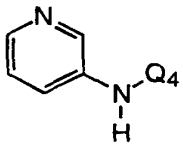
ac



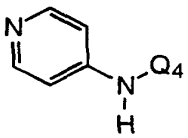
ad



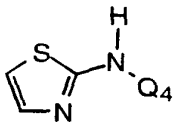
ae



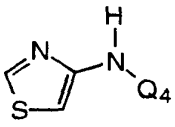
af



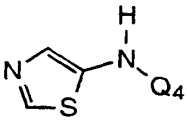
ag



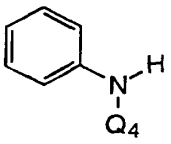
ah



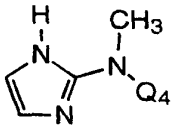
ai



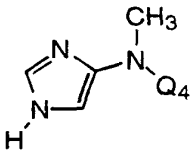
aj



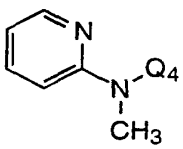
ak



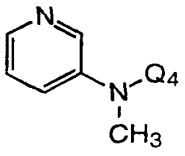
al



am



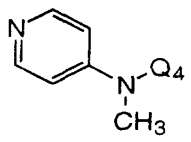
an



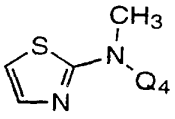
ao

[표 5c]

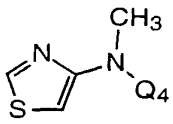
표 5c



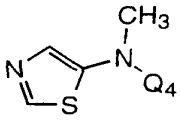
ap



aq

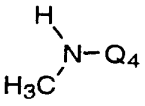


ar

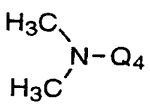


as

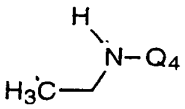
at



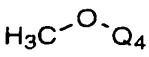
au



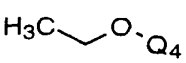
av



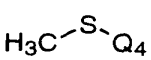
aw



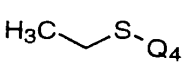
ax



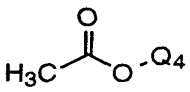
ay



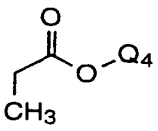
az



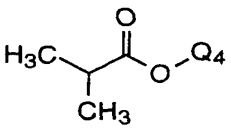
ba



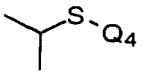
bb



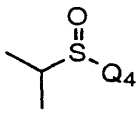
bc



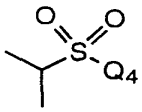
bd



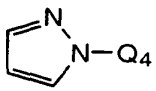
be



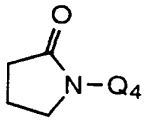
bf



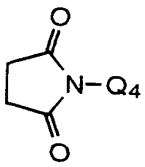
bg



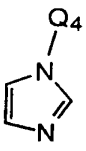
bh



bi



bj



bk

[표 6]

예시적으로 열거하는 화합물

A.3.a.4.i; A.4.a.4.i; A.7.a.4.i; A.9.a.4.i; A.103.a.4.i; A.106.a.4.i; A.107.a.4.i; A.108.a.4.i;
A.111.a.4.i; A.114.a.4.i; A.117.a.4.i; A.118.a.4.i; A.119.a.4.i; A.120.a.4.i; A.121.a.4.i;
A.137.a.4.i; A.138.a.4.i; A.139.a.4.i; A.140.a.4.i; A.141.a.4.i; A.142.a.4.i; A.145.a.4.i;
A.146.a.4.i; A.147.a.4.i; A.148.a.4.i; A.149.a.4.i; A.150.a.4.i; A.151.a.4.i; A.165.a.4.i;
A.166.a.4.i; A.167.a.4.i; A.168.a.4.i; A.169.a.4.i; A.170.a.4.i; A.171.a.4.i; A.172.a.4.i;
A.173.a.4.i; A.174.a.4.i; A.175.a.4.i; A.176.a.4.i; A.188.a.4.i; A.189.a.4.i; A.190.a.4.i;
A.196.a.4.i; A.202.a.4.i; A.205.a.4.i; A.206.a.4.i; A.207.a.4.i; A.208.a.4.i; A.209.a.4.i;
A.210.a.4.i; A.211.a.4.i; A.212.a.4.i; A.213.a.4.i; A.700.a.4.i; A.701.a.4.i; A.702.a.4.i;
A.703.a.4.i; A.704.a.4.i; A.705.a.4.i; A.706.a.4.i; A.707.a.4.i; A.708.a.4.i; A.709.a.4.i;
A.710.a.4.i; A.711.a.4.i; A.712.a.4.i; A.713.a.4.i; A.714.a.4.i; A.715.a.4.i; A.716.a.4.i;
A.717.a.4.i; A.718.a.4.i; A.719.a.4.i; A.720.a.4.i; A.721.a.4.i; A.722.a.4.i; A.723.a.4.i;
A.724.a.4.i; A.3.a.4.o; A.4.a.4.o; A.7.a.4.o; A.9.a.4.o; A.103.a.4.o; A.106.a.4.o;
A.107.a.4.o; A.108.a.4.o; A.111.a.4.o; A.114.a.4.o; A.117.a.4.o; A.118.a.4.o;
A.119.a.4.o; A.120.a.4.o; A.121.a.4.o; A.137.a.4.o; A.138.a.4.o; A.139.a.4.o;
A.140.a.4.o; A.141.a.4.o; A.142.a.4.o; A.145.a.4.o; A.146.a.4.o; A.147.a.4.o;
A.148.a.4.o; A.149.a.4.o; A.150.a.4.o; A.151.a.4.o; A.165.a.4.o; A.166.a.4.o;
A.167.a.4.o; A.168.a.4.o; A.169.a.4.o; A.170.a.4.o; A.171.a.4.o; A.172.a.4.o;
A.173.a.4.o; A.174.a.4.o; A.175.a.4.o; A.176.a.4.o; A.188.a.4.o; A.189.a.4.o;
A.190.a.4.o; A.196.a.4.o; A.202.a.4.o; A.205.a.4.o; A.206.a.4.o; A.207.a.4.o;
A.208.a.4.o; A.209.a.4.o; A.210.a.4.o; A.211.a.4.o; A.212.a.4.o; A.213.a.4.o;
A.700.a.4.o; A.701.a.4.o; A.702.a.4.o; A.703.a.4.o; A.704.a.4.o; A.705.a.4.o;
A.706.a.4.o; A.707.a.4.o; A.708.a.4.o; A.709.a.4.o; A.710.a.4.o; A.711.a.4.o;
A.712.a.4.o; A.713.a.4.o; A.714.a.4.o; A.715.a.4.o; A.716.a.4.o; A.717.a.4.o;
A.718.a.4.o; A.719.a.4.o; A.720.a.4.o; A.721.a.4.o; A.722.a.4.o; A.723.a.4.o;
A.724.a.4.o; A.172.b.4.i; A.173.b.4.i; A.174.b.4.i; A.175.b.4.i; A.176.b.4.i; A.188.b.4.i;
A.189.b.4.i; A.190.b.4.i; A.196.b.4.i; A.202.b.4.i; A.205.b.4.i; A.206.b.4.i; A.207.b.4.i;
A.208.b.4.i; A.209.b.4.i; A.210.b.4.i; A.211.b.4.i; A.212.b.4.i; A.213.b.4.i; A.700.b.4.i;
A.701.b.4.i; A.702.b.4.i; A.703.b.4.i; A.704.b.4.i; A.705.b.4.i; A.706.b.4.i; A.707.b.4.i;
A.708.b.4.i; A.709.b.4.i; A.710.b.4.i; A.711.b.4.i; A.712.b.4.i; A.713.b.4.i; A.714.b.4.i;
A.715.b.4.i; A.716.b.4.i; A.717.b.4.i; A.718.b.4.i; A.719.b.4.i; A.720.b.4.i; A.721.b.4.i;
A.722.b.4.i; A.723.b.4.i; A.724.b.4.i; A.3.b.4.o; A.4.b.4.o; A.7.b.4.o; A.9.b.4.o;
A.103.b.4.o; A.106.b.4.o; A.107.b.4.o; A.108.b.4.o; A.111.b.4.o; A.114.b.4.o;
A.117.b.4.o; A.118.b.4.o; A.119.b.4.o; A.120.b.4.o; A.121.b.4.o; A.137.b.4.o;
A.138.b.4.o; A.139.b.4.o; A.140.b.4.o; A.141.b.4.o; A.142.b.4.o; A.145.b.4.o;
A.146.b.4.o; A.147.b.4.o; A.148.b.4.o; A.149.b.4.o; A.150.b.4.o; A.151.b.4.o;
A.165.b.4.o; A.166.b.4.o; A.167.b.4.o; A.168.b.4.o; A.169.b.4.o; A.170.b.4.o;
A.171.b.4.o; A.172.b.4.o; A.173.b.4.o; A.174.b.4.o; A.175.b.4.o; A.176.b.4.o;
A.188.b.4.o; A.189.b.4.o; A.190.b.4.o; A.196.b.4.o; A.202.b.4.o; A.205.b.4.o;
A.206.b.4.o; A.207.b.4.o; A.208.b.4.o; A.209.b.4.o; A.210.b.4.o; A.211.b.4.o;
A.212.b.4.o; A.213.b.4.o; A.700.b.4.o; A.701.b.4.o; A.702.b.4.o; A.703.b.4.o;
A.704.b.4.o; A.705.b.4.o; A.706.b.4.o; A.707.b.4.o; A.708.b.4.o; A.709.b.4.o;
A.710.b.4.o; A.711.b.4.o; A.712.b.4.o; A.713.b.4.o; A.714.b.4.o; A.715.b.4.o;
A.716.b.4.o; A.717.b.4.o; A.718.b.4.o; A.719.b.4.o; A.720.b.4.o; A.721.b.4.o;
A.722.b.4.o; A.723.b.4.o; A.724.b.4.o; A.172.x.4.i; A.173.x.4.i; A.174.x.4.i; A.175.x.4.i;
A.176.x.4.i; A.188.x.4.i; A.189.x.4.i; A.190.x.4.i; A.196.x.4.i; A.202.x.4.i; A.205.x.4.i;
A.206.x.4.i; A.207.x.4.i; A.208.x.4.i; A.209.x.4.i; A.210.x.4.i; A.211.x.4.i; A.212.x.4.i;
A.213.x.4.i; A.700.x.4.i; A.701.x.4.i; A.702.x.4.i; A.703.x.4.i; A.704.x.4.i; A.705.x.4.i;
A.706.x.4.i; A.707.x.4.i; A.708.x.4.i; A.709.x.4.i; A.710.x.4.i; A.711.x.4.i; A.712.x.4.i;
A.713.x.4.i; A.714.x.4.i; A.715.x.4.i; A.716.x.4.i; A.717.x.4.i; A.718.x.4.i; A.719.x.4.i;
A.720.x.4.i; A.721.x.4.i; A.722.x.4.i; A.723.x.4.i; A.724.x.4.i; A.3.x.4.o; A.4.x.4.o;
A.7.x.4.o; A.9.x.4.o; A.103.x.4.o; A.106.x.4.o; A.107.x.4.o; A.108.x.4.o; A.111.x.4.o;
A.114.x.4.o; A.117.x.4.o; A.118.x.4.o; A.119.x.4.o; A.120.x.4.o; A.121.x.4.o;
A.137.x.4.o; A.138.x.4.o; A.139.x.4.o; A.140.x.4.o; A.141.x.4.o; A.142.x.4.o;
A.145.x.4.o; A.146.x.4.o; A.147.x.4.o; A.148.x.4.o; A.149.x.4.o; A.150.x.4.o;

A.151.x.4.o; A.165.x.4.o; A.166.x.4.o; A.167.x.4.o; A.168.x.4.o; A.169.x.4.o;
A.170.x.4.o; A.171.x.4.o; A.172.x.4.o; A.173.x.4.o; A.174.x.4.o; A.175.x.4.o;
A.176.x.4.o; A.188.x.4.o; A.189.x.4.o; A.190.x.4.o; A.196.x.4.o; A.202.x.4.o;
A.205.x.4.o; A.206.x.4.o; A.207.x.4.o; A.208.x.4.o; A.209.x.4.o; A.210.x.4.o;
A.211.x.4.o; A.212.x.4.o; A.213.x.4.o; A.700.x.4.o; A.701.x.4.o; A.702.x.4.o;
A.703.x.4.o; A.704.x.4.o; A.705.x.4.o; A.706.x.4.o; A.707.x.4.o; A.708.x.4.o;
A.709.x.4.o; A.710.x.4.o; A.711.x.4.o; A.712.x.4.o; A.713.x.4.o; A.714.x.4.o;
A.715.x.4.o; A.716.x.4.o; A.717.x.4.o; A.718.x.4.o; A.719.x.4.o; A.720.x.4.o;
A.721.x.4.o; A.722.x.4.o; A.723.x.4.o; A.724.x.4.o; A.172.y.4.i; A.173.y.4.i; A.174.y.4.i;
A.175.y.4.i; A.176.y.4.i; A.188.y.4.i; A.189.y.4.i; A.190.y.4.i; A.196.y.4.i; A.202.y.4.i;
A.205.y.4.i; A.206.y.4.i; A.207.y.4.i; A.208.y.4.i; A.209.y.4.i; A.210.y.4.i; A.211.y.4.i;
A.212.y.4.i; A.213.y.4.i; A.700.y.4.i; A.701.y.4.i; A.702.y.4.i; A.703.y.4.i; A.704.y.4.i;
A.705.y.4.i; A.706.y.4.i; A.707.y.4.i; A.708.y.4.i; A.709.y.4.i; A.710.y.4.i; A.711.y.4.i;
A.712.y.4.i; A.713.y.4.i; A.714.y.4.i; A.715.y.4.i; A.716.y.4.i; A.717.y.4.i; A.718.y.4.i;
A.719.y.4.i; A.720.y.4.i; A.721.y.4.i; A.722.y.4.i; A.723.y.4.i; A.724.y.4.i; A.3.y.4.o;
A.4.y.4.o; A.7.y.4.o; A.9.y.4.o; A.103.y.4.o; A.106.y.4.o; A.107.y.4.o; A.108.y.4.o;
A.111.y.4.o; A.114.y.4.o; A.117.y.4.o; A.118.y.4.o; A.119.y.4.o; A.120.y.4.o;
A.121.y.4.o; A.137.y.4.o; A.138.y.4.o; A.139.y.4.o; A.140.y.4.o; A.141.y.4.o;
A.142.y.4.o; A.145.y.4.o; A.146.y.4.o; A.147.y.4.o; A.148.y.4.o; A.149.y.4.o;
A.150.y.4.o; A.151.y.4.o; A.165.y.4.o; A.166.y.4.o; A.167.y.4.o; A.168.y.4.o;
A.169.y.4.o; A.170.y.4.o; A.171.y.4.o; A.172.y.4.o; A.173.y.4.o; A.174.y.4.o;
A.175.y.4.o; A.176.y.4.o; A.188.y.4.o; A.189.y.4.o; A.190.y.4.o; A.196.y.4.o;
A.202.y.4.o; A.205.y.4.o; A.206.y.4.o; A.207.y.4.o; A.208.y.4.o; A.209.y.4.o;
A.210.y.4.o; A.211.y.4.o; A.212.y.4.o; A.213.y.4.o; A.700.y.4.o; A.701.y.4.o;
A.702.y.4.o; A.703.y.4.o; A.704.y.4.o; A.705.y.4.o; A.706.y.4.o; A.707.y.4.o;
A.708.y.4.o; A.709.y.4.o; A.710.y.4.o; A.711.y.4.o; A.712.y.4.o; A.713.y.4.o;
A.714.y.4.o; A.715.y.4.o; A.716.y.4.o; A.717.y.4.o; A.718.y.4.o; A.719.y.4.o;
A.720.y.4.o; A.721.y.4.o; A.722.y.4.o; A.723.y.4.o; A.724.y.4.o; A.172.z.4.i; A.173.z.4.i;
A.174.z.4.i; A.175.z.4.i; A.176.z.4.i; A.188.z.4.i; A.189.z.4.i; A.190.z.4.i; A.196.z.4.i;
A.202.z.4.i; A.205.z.4.i; A.206.z.4.i; A.207.z.4.i; A.208.z.4.i; A.209.z.4.i; A.210.z.4.i;
A.211.z.4.i; A.212.z.4.i; A.213.z.4.i; A.700.z.4.i; A.701.z.4.i; A.702.z.4.i; A.703.z.4.i;
A.704.z.4.i; A.705.z.4.i; A.706.z.4.i; A.707.z.4.i; A.708.z.4.i; A.709.z.4.i; A.710.z.4.i;
A.711.z.4.i; A.712.z.4.i; A.713.z.4.i; A.714.z.4.i; A.715.z.4.i; A.716.z.4.i; A.717.z.4.i;
A.718.z.4.i; A.719.z.4.i; A.720.z.4.i; A.721.z.4.i; A.722.z.4.i; A.723.z.4.i; A.724.z.4.i;
A.3.z.4.o; A.4.z.4.o; A.7.z.4.o; A.9.z.4.o; A.103.z.4.o; A.106.z.4.o; A.107.z.4.o;
A.108.z.4.o; A.111.z.4.o; A.114.z.4.o; A.117.z.4.o; A.118.z.4.o; A.119.z.4.o;
A.120.z.4.o; A.121.z.4.o; A.137.z.4.o; A.138.z.4.o; A.139.z.4.o; A.140.z.4.o;
A.141.z.4.o; A.142.z.4.o; A.145.z.4.o; A.146.z.4.o; A.147.z.4.o; A.148.z.4.o;
A.149.z.4.o; A.150.z.4.o; A.151.z.4.o; A.165.z.4.o; A.166.z.4.o; A.167.z.4.o;
A.168.z.4.o; A.169.z.4.o; A.170.z.4.o; A.171.z.4.o; A.172.z.4.o; A.173.z.4.o;
A.174.z.4.o; A.175.z.4.o; A.176.z.4.o; A.188.z.4.o; A.189.z.4.o; A.190.z.4.o;
A.196.z.4.o; A.202.z.4.o; A.205.z.4.o; A.206.z.4.o; A.207.z.4.o; A.208.z.4.o;
A.209.z.4.o; A.210.z.4.o; A.211.z.4.o; A.212.z.4.o; A.213.z.4.o; A.700.z.4.o;
A.701.z.4.o; A.702.z.4.o; A.703.z.4.o; A.704.z.4.o; A.705.z.4.o; A.706.z.4.o;
A.707.z.4.o; A.708.z.4.o; A.709.z.4.o; A.710.z.4.o; A.711.z.4.o; A.712.z.4.o;
A.713.z.4.o; A.714.z.4.o; A.715.z.4.o; A.716.z.4.o; A.717.z.4.o; A.718.z.4.o;
A.719.z.4.o; A.720.z.4.o; A.721.z.4.o; A.722.z.4.o; A.723.z.4.o; A.724.z.4.o;
A.172.A.4.i; A.173.A.4.i; A.174.A.4.i; A.175.A.4.i; A.176.A.4.i; A.188.A.4.i;
A.189.A.4.i; A.190.A.4.i; A.196.A.4.i; A.202.A.4.i; A.205.A.4.i; A.206.A.4.i;
A.207.A.4.i; A.208.A.4.i; A.209.A.4.i; A.210.A.4.i; A.211.A.4.i; A.212.A.4.i;
A.213.A.4.i; A.700.A.4.i; A.701.A.4.i; A.702.A.4.i; A.703.A.4.i; A.704.A.4.i;
A.705.A.4.i; A.706.A.4.i; A.707.A.4.i; A.708.A.4.i; A.709.A.4.i; A.710.A.4.i;
A.711.A.4.i; A.712.A.4.i; A.713.A.4.i; A.714.A.4.i; A.715.A.4.i; A.716.A.4.i;
A.717.A.4.i; A.718.A.4.i; A.719.A.4.i; A.720.A.4.i; A.721.A.4.i; A.722.A.4.i;
A.723.A.4.i; A.724.A.4.i; A.3.A.4.o; A.4.A.4.o; A.7.A.4.o; A.9.A.4.o; A.103.A.4.o;
A.106.A.4.o; A.107.A.4.o; A.108.A.4.o; A.111.A.4.o; A.114.A.4.o; A.117.A.4.o;

A.118.A.4.o; A.119.A.4.o; A.120.A.4.o; A.121.A.4.o; A.137.A.4.o; A.138.A.4.o;
A.139.A.4.o; A.140.A.4.o; A.141.A.4.o; A.142.A.4.o; A.145.A.4.o; A.146.A.4.o;
A.147.A.4.o; A.148.A.4.o; A.149.A.4.o; A.150.A.4.o; A.151.A.4.o; A.165.A.4.o;
A.166.A.4.o; A.167.A.4.o; A.168.A.4.o; A.169.A.4.o; A.170.A.4.o; A.171.A.4.o;
A.172.A.4.o; A.173.A.4.o; A.174.A.4.o; A.175.A.4.o; A.176.A.4.o; A.188.A.4.o;
A.189.A.4.o; A.190.A.4.o; A.196.A.4.o; A.202.A.4.o; A.205.A.4.o; A.206.A.4.o;
A.207.A.4.o; A.208.A.4.o; A.209.A.4.o; A.210.A.4.o; A.211.A.4.o; A.212.A.4.o;
A.213.A.4.o; A.700.A.4.o; A.701.A.4.o; A.702.A.4.o; A.703.A.4.o; A.704.A.4.o;
A.705.A.4.o; A.706.A.4.o; A.707.A.4.o; A.708.A.4.o; A.709.A.4.o; A.710.A.4.o;
A.711.A.4.o; A.712.A.4.o; A.713.A.4.o; A.714.A.4.o; A.715.A.4.o; A.716.A.4.o;
A.717.A.4.o; A.718.A.4.o; A.719.A.4.o; A.720.A.4.o; A.721.A.4.o; A.722.A.4.o;
A.723.A.4.o; A.724.A.4.o; A.172.B.4.i; A.173.B.4.i; A.174.B.4.i; A.175.B.4.i; A.176.B.4.i;
A.188.B.4.i; A.189.B.4.i; A.190.B.4.i; A.196.B.4.i; A.202.B.4.i; A.205.B.4.i; A.206.B.4.i;
A.207.B.4.i; A.208.B.4.i; A.209.B.4.i; A.210.B.4.i; A.211.B.4.i; A.212.B.4.i; A.213.B.4.i;
A.700.B.4.i; A.701.B.4.i; A.702.B.4.i; A.703.B.4.i; A.704.B.4.i; A.705.B.4.i; A.706.B.4.i;
A.707.B.4.i; A.708.B.4.i; A.709.B.4.i; A.710.B.4.i; A.711.B.4.i; A.712.B.4.i; A.713.B.4.i;
A.714.B.4.i; A.715.B.4.i; A.716.B.4.i; A.717.B.4.i; A.718.B.4.i; A.719.B.4.i; A.720.B.4.i;
A.721.B.4.i; A.722.B.4.i; A.723.B.4.i; A.724.B.4.i; A.3.B.4.o; A.4.B.4.o; A.7.B.4.o;
A.9.B.4.o; A.103.B.4.o; A.106.B.4.o; A.107.B.4.o; A.108.B.4.o; A.111.B.4.o; A.114.B.4.o;
A.117.B.4.o; A.118.B.4.o; A.119.B.4.o; A.120.B.4.o; A.121.B.4.o; A.137.B.4.o;
A.138.B.4.o; A.139.B.4.o; A.140.B.4.o; A.141.B.4.o; A.142.B.4.o; A.145.B.4.o;
A.146.B.4.o; A.147.B.4.o; A.148.B.4.o; A.149.B.4.o; A.150.B.4.o; A.151.B.4.o;
A.165.B.4.o; A.166.B.4.o; A.167.B.4.o; A.168.B.4.o; A.169.B.4.o; A.170.B.4.o;
A.171.B.4.o; A.172.B.4.o; A.173.B.4.o; A.174.B.4.o; A.175.B.4.o; A.176.B.4.o;
A.188.B.4.o; A.189.B.4.o; A.190.B.4.o; A.196.B.4.o; A.202.B.4.o; A.205.B.4.o;
A.206.B.4.o; A.207.B.4.o; A.208.B.4.o; A.209.B.4.o; A.210.B.4.o; A.211.B.4.o;
A.212.B.4.o; A.213.B.4.o; A.700.B.4.o; A.701.B.4.o; A.702.B.4.o; A.703.B.4.o;
A.704.B.4.o; A.705.B.4.o; A.706.B.4.o; A.707.B.4.o; A.708.B.4.o; A.709.B.4.o;
A.710.B.4.o; A.711.B.4.o; A.712.B.4.o; A.713.B.4.o; A.714.B.4.o; A.715.B.4.o;
A.716.B.4.o; A.717.B.4.o; A.718.B.4.o; A.719.B.4.o; A.720.B.4.o; A.721.B.4.o;
A.722.B.4.o; A.723.B.4.o; A.724.B.4.o; B.3.a.54.i; B.4.a.54.i; B.7.a.54.i; B.9.a.54.i;
B.103.a.54.i; B.106.a.54.i; B.107.a.54.i; B.108.a.54.i; B.111.a.54.i; B.114.a.54.i;
B.117.a.54.i; B.118.a.54.i; B.119.a.54.i; B.120.a.54.i; B.121.a.54.i; B.137.a.54.i;
B.138.a.54.i; B.139.a.54.i; B.140.a.54.i; B.141.a.54.i; B.142.a.54.i; B.145.a.54.i;
B.146.a.54.i; B.147.a.54.i; B.148.a.54.i; B.149.a.54.i; B.150.a.54.i; B.151.a.54.i;
B.165.a.54.i; B.166.a.54.i; B.167.a.54.i; B.168.a.54.i; B.169.a.54.i; B.170.a.54.i;
B.171.a.54.i; B.172.a.54.i; B.173.a.54.i; B.174.a.54.i; B.175.a.54.i; B.176.a.54.i;
B.188.a.54.i; B.189.a.54.i; B.190.a.54.i; B.196.a.54.i; B.202.a.54.i; B.205.a.54.i;
B.206.a.54.i; B.207.a.54.i; B.208.a.54.i; B.209.a.54.i; B.210.a.54.i; B.211.a.54.i;
B.212.a.54.i; B.213.a.54.i; B.700.a.54.i; B.701.a.54.i; B.702.a.54.i; B.703.a.54.i;
B.704.a.54.i; B.705.a.54.i; B.706.a.54.i; B.707.a.54.i; B.708.a.54.i; B.709.a.54.i;
B.710.a.54.i; B.711.a.54.i; B.712.a.54.i; B.713.a.54.i; B.714.a.54.i; B.715.a.54.i;
B.716.a.54.i; B.717.a.54.i; B.718.a.54.i; B.719.a.54.i; B.720.a.54.i; B.721.a.54.i;
B.722.a.54.i; B.723.a.54.i; B.724.a.54.i; B.3.a.54.o; B.4.a.54.o; B.7.a.54.o; B.9.a.54.o;
B.103.a.54.o; B.106.a.54.o; B.107.a.54.o; B.108.a.54.o; B.111.a.54.o; B.114.a.54.o;
B.117.a.54.o; B.118.a.54.o; B.119.a.54.o; B.120.a.54.o; B.121.a.54.o; B.137.a.54.o;
B.138.a.54.o; B.139.a.54.o; B.140.a.54.o; B.141.a.54.o; B.142.a.54.o; B.145.a.54.o;
B.146.a.54.o; B.147.a.54.o; B.148.a.54.o; B.149.a.54.o; B.150.a.54.o; B.151.a.54.o;
B.165.a.54.o; B.166.a.54.o; B.167.a.54.o; B.168.a.54.o; B.169.a.54.o; B.170.a.54.o;
B.171.a.54.o; B.172.a.54.o; B.173.a.54.o; B.174.a.54.o; B.175.a.54.o; B.176.a.54.o;
B.188.a.54.o; B.189.a.54.o; B.190.a.54.o; B.196.a.54.o; B.202.a.54.o; B.205.a.54.o;
B.206.a.54.o; B.207.a.54.o; B.208.a.54.o; B.209.a.54.o; B.210.a.54.o; B.211.a.54.o;
B.212.a.54.o; B.213.a.54.o; B.700.a.54.o; B.701.a.54.o; B.702.a.54.o; B.703.a.54.o;
B.704.a.54.o; B.705.a.54.o; B.706.a.54.o; B.707.a.54.o; B.708.a.54.o; B.709.a.54.o;
B.710.a.54.o; B.711.a.54.o; B.712.a.54.o; B.713.a.54.o; B.714.a.54.o; B.715.a.54.o;
B.716.a.54.o; B.717.a.54.o; B.718.a.54.o; B.719.a.54.o; B.720.a.54.o; B.721.a.54.o;

B.722.a.54.o; B.723.a.54.o; B.724.a.54.o; B.172.b.54.i; B.173.b.54.i; B.174.b.54.i;
B.175.b.54.i; B.176.b.54.i; B.188.b.54.i; B.189.b.54.i; B.190.b.54.i; B.196.b.54.i;
B.202.b.54.i; B.205.b.54.i; B.206.b.54.i; B.207.b.54.i; B.208.b.54.i; B.209.b.54.i;
B.210.b.54.i; B.211.b.54.i; B.212.b.54.i; B.213.b.54.i; B.700.b.54.i; B.701.b.54.i;
B.702.b.54.i; B.703.b.54.i; B.704.b.54.i; B.705.b.54.i; B.706.b.54.i; B.707.b.54.i;
B.708.b.54.i; B.709.b.54.i; B.710.b.54.i; B.711.b.54.i; B.712.b.54.i; B.713.b.54.i;
B.714.b.54.i; B.715.b.54.i; B.716.b.54.i; B.717.b.54.i; B.718.b.54.i; B.719.b.54.i;
B.720.b.54.i; B.721.b.54.i; B.722.b.54.i; B.723.b.54.i; B.724.b.54.i; B.3.b.54.o; B.4.b.54.o;
B.7.b.54.o; B.9.b.54.o; B.103.b.54.o; B.106.b.54.o; B.107.b.54.o; B.108.b.54.o;
B.111.b.54.o; B.114.b.54.o; B.117.b.54.o; B.118.b.54.o; B.119.b.54.o; B.120.b.54.o;
B.121.b.54.o; B.137.b.54.o; B.138.b.54.o; B.139.b.54.o; B.140.b.54.o; B.141.b.54.o;
B.142.b.54.o; B.145.b.54.o; B.146.b.54.o; B.147.b.54.o; B.148.b.54.o; B.149.b.54.o;
B.150.b.54.o; B.151.b.54.o; B.165.b.54.o; B.166.b.54.o; B.167.b.54.o; B.168.b.54.o;
B.169.b.54.o; B.170.b.54.o; B.171.b.54.o; B.172.b.54.o; B.173.b.54.o; B.174.b.54.o;
B.175.b.54.o; B.176.b.54.o; B.188.b.54.o; B.189.b.54.o; B.190.b.54.o; B.196.b.54.o;
B.202.b.54.o; B.205.b.54.o; B.206.b.54.o; B.207.b.54.o; B.208.b.54.o; B.209.b.54.o;
B.210.b.54.o; B.211.b.54.o; B.212.b.54.o; B.213.b.54.o; B.700.b.54.o; B.701.b.54.o;
B.702.b.54.o; B.703.b.54.o; B.704.b.54.o; B.705.b.54.o; B.706.b.54.o; B.707.b.54.o;
B.708.b.54.o; B.709.b.54.o; B.710.b.54.o; B.711.b.54.o; B.712.b.54.o; B.713.b.54.o;
B.714.b.54.o; B.715.b.54.o; B.716.b.54.o; B.717.b.54.o; B.718.b.54.o; B.719.b.54.o;
B.720.b.54.o; B.721.b.54.o; B.722.b.54.o; B.723.b.54.o; B.724.b.54.o; B.172.x.54.i;
B.173.x.54.i; B.174.x.54.i; B.175.x.54.i; B.176.x.54.i; B.188.x.54.i; B.189.x.54.i;
B.190.x.54.i; B.196.x.54.i; B.202.x.54.i; B.205.x.54.i; B.206.x.54.i; B.207.x.54.i;
B.208.x.54.i; B.209.x.54.i; B.210.x.54.i; B.211.x.54.i; B.212.x.54.i; B.213.x.54.i;
B.700.x.54.i; B.701.x.54.i; B.702.x.54.i; B.703.x.54.i; B.704.x.54.i; B.705.x.54.i;
B.706.x.54.i; B.707.x.54.i; B.708.x.54.i; B.709.x.54.i; B.710.x.54.i; B.711.x.54.i;
B.712.x.54.i; B.713.x.54.i; B.714.x.54.i; B.715.x.54.i; B.716.x.54.i; B.717.x.54.i;
B.718.x.54.i; B.719.x.54.i; B.720.x.54.i; B.721.x.54.i; B.722.x.54.i; B.723.x.54.i;
B.724.x.54.i; B.3.x.54.o; B.4.x.54.o; B.7.x.54.o; B.9.x.54.o; B.103.x.54.o; B.106.x.54.o;
B.107.x.54.o; B.108.x.54.o; B.111.x.54.o; B.114.x.54.o; B.117.x.54.o; B.118.x.54.o;
B.119.x.54.o; B.120.x.54.o; B.121.x.54.o; B.137.x.54.o; B.138.x.54.o; B.139.x.54.o;
B.140.x.54.o; B.141.x.54.o; B.142.x.54.o; B.145.x.54.o; B.146.x.54.o; B.147.x.54.o;
B.148.x.54.o; B.149.x.54.o; B.150.x.54.o; B.151.x.54.o; B.165.x.54.o; B.166.x.54.o;
B.167.x.54.o; B.168.x.54.o; B.169.x.54.o; B.170.x.54.o; B.171.x.54.o; B.172.x.54.o;
B.173.x.54.o; B.174.x.54.o; B.175.x.54.o; B.176.x.54.o; B.188.x.54.o; B.189.x.54.o;
B.190.x.54.o; B.196.x.54.o; B.202.x.54.o; B.205.x.54.o; B.206.x.54.o; B.207.x.54.o;
B.208.x.54.o; B.209.x.54.o; B.210.x.54.o; B.211.x.54.o; B.212.x.54.o; B.213.x.54.o;
B.700.x.54.o; B.701.x.54.o; B.702.x.54.o; B.703.x.54.o; B.704.x.54.o; B.705.x.54.o;
B.706.x.54.o; B.707.x.54.o; B.708.x.54.o; B.709.x.54.o; B.710.x.54.o; B.711.x.54.o;
B.712.x.54.o; B.713.x.54.o; B.714.x.54.o; B.715.x.54.o; B.716.x.54.o; B.717.x.54.o;
B.718.x.54.o; B.719.x.54.o; B.720.x.54.o; B.721.x.54.o; B.722.x.54.o; B.723.x.54.o;
B.724.x.54.o; B.172.y.54.i; B.173.y.54.i; B.174.y.54.i; B.175.y.54.i; B.176.y.54.i;
B.188.y.54.i; B.189.y.54.i; B.190.y.54.i; B.196.y.54.i; B.202.y.54.i; B.205.y.54.i;
B.206.y.54.i; B.207.y.54.i; B.208.y.54.i; B.209.y.54.i; B.210.y.54.i; B.211.y.54.i;
B.212.y.54.i; B.213.y.54.i; B.700.y.54.i; B.701.y.54.i; B.702.y.54.i; B.703.y.54.i;
B.704.y.54.i; B.705.y.54.i; B.706.y.54.i; B.707.y.54.i; B.708.y.54.i; B.709.y.54.i;
B.710.y.54.i; B.711.y.54.i; B.712.y.54.i; B.713.y.54.i; B.714.y.54.i; B.715.y.54.i;
B.716.y.54.i; B.717.y.54.i; B.718.y.54.i; B.719.y.54.i; B.720.y.54.i; B.721.y.54.i;
B.722.y.54.i; B.723.y.54.i; B.724.y.54.i; B.3.y.54.o; B.4.y.54.o; B.7.y.54.o; B.9.y.54.o;
B.103.y.54.o; B.106.y.54.o; B.107.y.54.o; B.108.y.54.o; B.111.y.54.o; B.114.y.54.o;
B.117.y.54.o; B.118.y.54.o; B.119.y.54.o; B.120.y.54.o; B.121.y.54.o; B.137.y.54.o;
B.138.y.54.o; B.139.y.54.o; B.140.y.54.o; B.141.y.54.o; B.142.y.54.o; B.145.y.54.o;
B.146.y.54.o; B.147.y.54.o; B.148.y.54.o; B.149.y.54.o; B.150.y.54.o; B.151.y.54.o;
B.165.y.54.o; B.166.y.54.o; B.167.y.54.o; B.168.y.54.o; B.169.y.54.o; B.170.y.54.o;
B.171.y.54.o; B.172.y.54.o; B.173.y.54.o; B.174.y.54.o; B.175.y.54.o; B.176.y.54.o;
B.188.y.54.o; B.189.y.54.o; B.190.y.54.o; B.196.y.54.o; B.202.y.54.o; B.205.y.54.o;

B.206.y.54.o; B.207.y.54.o; B.208.y.54.o; B.209.y.54.o; B.210.y.54.o; B.211.y.54.o;
B.212.y.54.o; B.213.y.54.o; B.700.y.54.o; B.701.y.54.o; B.702.y.54.o; B.703.y.54.o;
B.704.y.54.o; B.705.y.54.o; B.706.y.54.o; B.707.y.54.o; B.708.y.54.o; B.709.y.54.o;
B.710.y.54.o; B.711.y.54.o; B.712.y.54.o; B.713.y.54.o; B.714.y.54.o; B.715.y.54.o;
B.716.y.54.o; B.717.y.54.o; B.718.y.54.o; B.719.y.54.o; B.720.y.54.o; B.721.y.54.o;
B.722.y.54.o; B.723.y.54.o; B.724.y.54.o; B.172.z.54.i; B.173.z.54.i; B.174.z.54.i;
B.175.z.54.i; B.176.z.54.i; B.188.z.54.i; B.189.z.54.i; B.190.z.54.i; B.196.z.54.i;
B.202.z.54.i; B.205.z.54.i; B.206.z.54.i; B.207.z.54.i; B.208.z.54.i; B.209.z.54.i;
B.210.z.54.i; B.211.z.54.i; B.212.z.54.i; B.213.z.54.i; B.700.z.54.i; B.701.z.54.i;
B.702.z.54.i; B.703.z.54.i; B.704.z.54.i; B.705.z.54.i; B.706.z.54.i; B.707.z.54.i;
B.708.z.54.i; B.709.z.54.i; B.710.z.54.i; B.711.z.54.i; B.712.z.54.i; B.713.z.54.i;
B.714.z.54.i; B.715.z.54.i; B.716.z.54.i; B.717.z.54.i; B.718.z.54.i; B.719.z.54.i;
B.720.z.54.i; B.721.z.54.i; B.722.z.54.i; B.723.z.54.i; B.724.z.54.i; B.3.z.54.o; B.4.z.54.o;
B.7.z.54.o; B.9.z.54.o; B.103.z.54.o; B.106.z.54.o; B.107.z.54.o; B.108.z.54.o;
B.111.z.54.o; B.114.z.54.o; B.117.z.54.o; B.118.z.54.o; B.119.z.54.o; B.120.z.54.o;
B.121.z.54.o; B.137.z.54.o; B.138.z.54.o; B.139.z.54.o; B.140.z.54.o; B.141.z.54.o;
B.142.z.54.o; B.145.z.54.o; B.146.z.54.o; B.147.z.54.o; B.148.z.54.o; B.149.z.54.o;
B.150.z.54.o; B.151.z.54.o; B.165.z.54.o; B.166.z.54.o; B.167.z.54.o; B.168.z.54.o;
B.169.z.54.o; B.170.z.54.o; B.171.z.54.o; B.172.z.54.o; B.173.z.54.o; B.174.z.54.o;
B.175.z.54.o; B.176.z.54.o; B.188.z.54.o; B.189.z.54.o; B.190.z.54.o; B.196.z.54.o;
B.202.z.54.o; B.205.z.54.o; B.206.z.54.o; B.207.z.54.o; B.208.z.54.o; B.209.z.54.o;
B.210.z.54.o; B.211.z.54.o; B.212.z.54.o; B.213.z.54.o; B.700.z.54.o; B.701.z.54.o;
B.702.z.54.o; B.703.z.54.o; B.704.z.54.o; B.705.z.54.o; B.706.z.54.o; B.707.z.54.o;
B.708.z.54.o; B.709.z.54.o; B.710.z.54.o; B.711.z.54.o; B.712.z.54.o; B.713.z.54.o;
B.714.z.54.o; B.715.z.54.o; B.716.z.54.o; B.717.z.54.o; B.718.z.54.o; B.719.z.54.o;
B.720.z.54.o; B.721.z.54.o; B.722.z.54.o; B.723.z.54.o; B.724.z.54.o; B.172.A.54.i;
B.173.A.54.i; B.174.A.54.i; B.175.A.54.i; B.176.A.54.i; B.188.A.54.i; B.189.A.54.i;
B.190.A.54.i; B.196.A.54.i; B.202.A.54.i; B.205.A.54.i; B.206.A.54.i; B.207.A.54.i;
B.208.A.54.i; B.209.A.54.i; B.210.A.54.i; B.211.A.54.i; B.212.A.54.i; B.213.A.54.i;
B.700.A.54.i; B.701.A.54.i; B.702.A.54.i; B.703.A.54.i; B.704.A.54.i; B.705.A.54.i;
B.706.A.54.i; B.707.A.54.i; B.708.A.54.i; B.709.A.54.i; B.710.A.54.i; B.711.A.54.i;
B.712.A.54.i; B.713.A.54.i; B.714.A.54.i; B.715.A.54.i; B.716.A.54.i; B.717.A.54.i;
B.718.A.54.i; B.719.A.54.i; B.720.A.54.i; B.721.A.54.i; B.722.A.54.i; B.723.A.54.i;
B.724.A.54.i; B.3.A.54.o; B.4.A.54.o; B.7.A.54.o; B.9.A.54.o; B.103.A.54.o; B.106.A.54.o;
B.107.A.54.o; B.108.A.54.o; B.111.A.54.o; B.114.A.54.o; B.117.A.54.o; B.118.A.54.o;
B.119.A.54.o; B.120.A.54.o; B.121.A.54.o; B.137.A.54.o; B.138.A.54.o; B.139.A.54.o;
B.140.A.54.o; B.141.A.54.o; B.142.A.54.o; B.145.A.54.o; B.146.A.54.o; B.147.A.54.o;
B.148.A.54.o; B.149.A.54.o; B.150.A.54.o; B.151.A.54.o; B.165.A.54.o; B.166.A.54.o;
B.167.A.54.o; B.168.A.54.o; B.169.A.54.o; B.170.A.54.o; B.171.A.54.o; B.172.A.54.o;
B.173.A.54.o; B.174.A.54.o; B.175.A.54.o; B.176.A.54.o; B.188.A.54.o; B.189.A.54.o;
B.190.A.54.o; B.196.A.54.o; B.202.A.54.o; B.205.A.54.o; B.206.A.54.o; B.207.A.54.o;
B.208.A.54.o; B.209.A.54.o; B.210.A.54.o; B.211.A.54.o; B.212.A.54.o; B.213.A.54.o;
B.700.A.54.o; B.701.A.54.o; B.702.A.54.o; B.703.A.54.o; B.704.A.54.o; B.705.A.54.o;
B.706.A.54.o; B.707.A.54.o; B.708.A.54.o; B.709.A.54.o; B.710.A.54.o; B.711.A.54.o;
B.712.A.54.o; B.713.A.54.o; B.714.A.54.o; B.715.A.54.o; B.716.A.54.o; B.717.A.54.o;
B.718.A.54.o; B.719.A.54.o; B.720.A.54.o; B.721.A.54.o; B.722.A.54.o; B.723.A.54.o;
B.724.A.54.o; B.172.B.54.i; B.173.B.54.i; B.174.B.54.i; B.175.B.54.i; B.176.B.54.i;
B.188.B.54.i; B.189.B.54.i; B.190.B.54.i; B.196.B.54.i; B.202.B.54.i; B.205.B.54.i;
B.206.B.54.i; B.207.B.54.i; B.208.B.54.i; B.209.B.54.i; B.210.B.54.i; B.211.B.54.i;
B.212.B.54.i; B.213.B.54.i; B.700.B.54.i; B.701.B.54.i; B.702.B.54.i; B.703.B.54.i;
B.704.B.54.i; B.705.B.54.i; B.706.B.54.i; B.707.B.54.i; B.708.B.54.i; B.709.B.54.i;
B.710.B.54.i; B.711.B.54.i; B.712.B.54.i; B.713.B.54.i; B.714.B.54.i; B.715.B.54.i;
B.716.B.54.i; B.717.B.54.i; B.718.B.54.i; B.719.B.54.i; B.720.B.54.i; B.721.B.54.i;
B.722.B.54.i; B.723.B.54.i; B.724.B.54.i; B.3.B.54.o; B.4.B.54.o; B.7.B.54.o; B.9.B.54.o;
B.103.B.54.o; B.106.B.54.o; B.107.B.54.o; B.108.B.54.o; B.111.B.54.o; B.114.B.54.o;
B.117.B.54.o; B.118.B.54.o; B.119.B.54.o; B.120.B.54.o; B.121.B.54.o; B.137.B.54.o;

B.138.B.54.o; B.139.B.54.o; B.140.B.54.o; B.141.B.54.o; B.142.B.54.o; B.145.B.54.o;
B.146.B.54.o; B.147.B.54.o; B.148.B.54.o; B.149.B.54.o; B.150.B.54.o; B.151.B.54.o;
B.165.B.54.o; B.166.B.54.o; B.167.B.54.o; B.168.B.54.o; B.169.B.54.o; B.170.B.54.o;
B.171.B.54.o; B.172.B.54.o; B.173.B.54.o; B.174.B.54.o; B.175.B.54.o; B.176.B.54.o;
B.188.B.54.o; B.189.B.54.o; B.190.B.54.o; B.196.B.54.o; B.202.B.54.o; B.205.B.54.o;
B.206.B.54.o; B.207.B.54.o; B.208.B.54.o; B.209.B.54.o; B.210.B.54.o; B.211.B.54.o;
B.212.B.54.o; B.213.B.54.o; B.700.B.54.o; B.701.B.54.o; B.702.B.54.o; B.703.B.54.o;
B.704.B.54.o; B.705.B.54.o; B.706.B.54.o; B.707.B.54.o; B.708.B.54.o; B.709.B.54.o;
B.710.B.54.o; B.711.B.54.o; B.712.B.54.o; B.713.B.54.o; B.714.B.54.o; B.715.B.54.o;
B.716.B.54.o; B.717.B.54.o; B.718.B.54.o; B.719.B.54.o; B.720.B.54.o; B.721.B.54.o;
B.722.B.54.o; B.723.B.54.o; B.724.B.54.o C.3.a.54.i; C.4.a.54.i; C.7.a.54.i; C.9.a.54.i;
C.103.a.54.i; C.106.a.54.i; C.107.a.54.i; C.108.a.54.i; C.111.a.54.i; C.114.a.54.i;
C.117.a.54.i; C.118.a.54.i; C.119.a.54.i; C.120.a.54.i; C.121.a.54.i; C.137.a.54.i;
C.138.a.54.i; C.139.a.54.i; C.140.a.54.i; C.141.a.54.i; C.142.a.54.i; C.145.a.54.i;
C.146.a.54.i; C.147.a.54.i; C.148.a.54.i; C.149.a.54.i; C.150.a.54.i; C.151.a.54.i;
C.165.a.54.i; C.166.a.54.i; C.167.a.54.i; C.168.a.54.i; C.169.a.54.i; C.170.a.54.i;
C.171.a.54.i; C.172.a.54.i; C.173.a.54.i; C.174.a.54.i; C.175.a.54.i; C.176.a.54.i;
C.188.a.54.i; C.189.a.54.i; C.190.a.54.i; C.196.a.54.i; C.202.a.54.i; C.205.a.54.i;
C.206.a.54.i; C.207.a.54.i; C.208.a.54.i; C.209.a.54.i; C.210.a.54.i; C.211.a.54.i;
C.212.a.54.i; C.213.a.54.i; C.700.a.54.i; C.701.a.54.i; C.702.a.54.i; C.703.a.54.i;
C.704.a.54.i; C.705.a.54.i; C.706.a.54.i; C.707.a.54.i; C.708.a.54.i; C.709.a.54.i;
C.710.a.54.i; C.711.a.54.i; C.712.a.54.i; C.713.a.54.i; C.714.a.54.i; C.715.a.54.i;
C.716.a.54.i; C.717.a.54.i; C.718.a.54.i; C.719.a.54.i; C.720.a.54.i; C.721.a.54.i;
C.722.a.54.i; C.723.a.54.i; C.724.a.54.i; C.3.a.54.o; C.4.a.54.o; C.7.a.54.o; C.9.a.54.o;
C.103.a.54.o; C.106.a.54.o; C.107.a.54.o; C.108.a.54.o; C.111.a.54.o; C.114.a.54.o;
C.117.a.54.o; C.118.a.54.o; C.119.a.54.o; C.120.a.54.o; C.121.a.54.o; C.137.a.54.o;
C.138.a.54.o; C.139.a.54.o; C.140.a.54.o; C.141.a.54.o; C.142.a.54.o; C.145.a.54.o;
C.146.a.54.o; C.147.a.54.o; C.148.a.54.o; C.149.a.54.o; C.150.a.54.o; C.151.a.54.o;
C.165.a.54.o; C.166.a.54.o; C.167.a.54.o; C.168.a.54.o; C.169.a.54.o; C.170.a.54.o;
C.171.a.54.o; C.172.a.54.o; C.173.a.54.o; C.174.a.54.o; C.175.a.54.o; C.176.a.54.o;
C.188.a.54.o; C.189.a.54.o; C.190.a.54.o; C.196.a.54.o; C.202.a.54.o; C.205.a.54.o;
C.206.a.54.o; C.207.a.54.o; C.208.a.54.o; C.209.a.54.o; C.210.a.54.o; C.211.a.54.o;
C.212.a.54.o; C.213.a.54.o; C.700.a.54.o; C.701.a.54.o; C.702.a.54.o; C.703.a.54.o;
C.704.a.54.o; C.705.a.54.o; C.706.a.54.o; C.707.a.54.o; C.708.a.54.o; C.709.a.54.o;
C.710.a.54.o; C.711.a.54.o; C.712.a.54.o; C.713.a.54.o; C.714.a.54.o; C.715.a.54.o;
C.716.a.54.o; C.717.a.54.o; C.718.a.54.o; C.719.a.54.o; C.720.a.54.o; C.721.a.54.o;
C.722.a.54.o; C.723.a.54.o; C.724.a.54.o; C.172.b.54.i; C.173.b.54.i; C.174.b.54.i;
C.175.b.54.i; C.176.b.54.i; C.188.b.54.i; C.189.b.54.i; C.190.b.54.i; C.196.b.54.i;
C.202.b.54.i; C.205.b.54.i; C.206.b.54.i; C.207.b.54.i; C.208.b.54.i; C.209.b.54.i;
C.210.b.54.i; C.211.b.54.i; C.212.b.54.i; C.213.b.54.i; C.700.b.54.i; C.701.b.54.i;
C.702.b.54.i; C.703.b.54.i; C.704.b.54.i; C.705.b.54.i; C.706.b.54.i; C.707.b.54.i;
C.708.b.54.i; C.709.b.54.i; C.710.b.54.i; C.711.b.54.i; C.712.b.54.i; C.713.b.54.i;
C.714.b.54.i; C.715.b.54.i; C.716.b.54.i; C.717.b.54.i; C.718.b.54.i; C.719.b.54.i;
C.720.b.54.i; C.721.b.54.i; C.722.b.54.i; C.723.b.54.i; C.724.b.54.i; C.3.b.54.o; C.4.b.54.o;
C.7.b.54.o; C.9.b.54.o; C.103.b.54.o; C.106.b.54.o; C.107.b.54.o; C.108.b.54.o;
C.111.b.54.o; C.114.b.54.o; C.117.b.54.o; C.118.b.54.o; C.119.b.54.o; C.120.b.54.o;
C.121.b.54.o; C.137.b.54.o; C.138.b.54.o; C.139.b.54.o; C.140.b.54.o; C.141.b.54.o;
C.142.b.54.o; C.145.b.54.o; C.146.b.54.o; C.147.b.54.o; C.148.b.54.o; C.149.b.54.o;
C.150.b.54.o; C.151.b.54.o; C.165.b.54.o; C.166.b.54.o; C.167.b.54.o; C.168.b.54.o;
C.169.b.54.o; C.170.b.54.o; C.171.b.54.o; C.172.b.54.o; C.173.b.54.o; C.174.b.54.o;
C.175.b.54.o; C.176.b.54.o; C.188.b.54.o; C.189.b.54.o; C.190.b.54.o; C.196.b.54.o;
C.202.b.54.o; C.205.b.54.o; C.206.b.54.o; C.207.b.54.o; C.208.b.54.o; C.209.b.54.o;
C.210.b.54.o; C.211.b.54.o; C.212.b.54.o; C.213.b.54.o; C.700.b.54.o; C.701.b.54.o;
C.702.b.54.o; C.703.b.54.o; C.704.b.54.o; C.705.b.54.o; C.706.b.54.o; C.707.b.54.o;
C.708.b.54.o; C.709.b.54.o; C.710.b.54.o; C.711.b.54.o; C.712.b.54.o; C.713.b.54.o;
C.714.b.54.o; C.715.b.54.o; C.716.b.54.o; C.717.b.54.o; C.718.b.54.o; C.719.b.54.o;

C.720.b.54.o; C.721.b.54.o; C.722.b.54.o; C.723.b.54.o; C.724.b.54.o; C.172.x.54.i;
C.173.x.54.i; C.174.x.54.i; C.175.x.54.i; C.176.x.54.i; C.188.x.54.i; C.189.x.54.i;
C.190.x.54.i; C.196.x.54.i; C.202.x.54.i; C.205.x.54.i; C.206.x.54.i; C.207.x.54.i;
C.208.x.54.i; C.209.x.54.i; C.210.x.54.i; C.211.x.54.i; C.212.x.54.i; C.213.x.54.i;
C.700.x.54.i; C.701.x.54.i; C.702.x.54.i; C.703.x.54.i; C.704.x.54.i; C.705.x.54.i;
C.706.x.54.i; C.707.x.54.i; C.708.x.54.i; C.709.x.54.i; C.710.x.54.i; C.711.x.54.i;
C.712.x.54.i; C.713.x.54.i; C.714.x.54.i; C.715.x.54.i; C.716.x.54.i; C.717.x.54.i;
C.718.x.54.i; C.719.x.54.i; C.720.x.54.i; C.721.x.54.i; C.722.x.54.i; C.723.x.54.i;
C.724.x.54.i; C.3.x.54.o; C.4.x.54.o; C.7.x.54.o; C.9.x.54.o; C.103.x.54.o; C.106.x.54.o;
C.107.x.54.o; C.108.x.54.o; C.111.x.54.o; C.114.x.54.o; C.117.x.54.o; C.118.x.54.o;
C.119.x.54.o; C.120.x.54.o; C.121.x.54.o; C.137.x.54.o; C.138.x.54.o; C.139.x.54.o;
C.140.x.54.o; C.141.x.54.o; C.142.x.54.o; C.145.x.54.o; C.146.x.54.o; C.147.x.54.o;
C.148.x.54.o; C.149.x.54.o; C.150.x.54.o; C.151.x.54.o; C.165.x.54.o; C.166.x.54.o;
C.167.x.54.o; C.168.x.54.o; C.169.x.54.o; C.170.x.54.o; C.171.x.54.o; C.172.x.54.o;
C.173.x.54.o; C.174.x.54.o; C.175.x.54.o; C.176.x.54.o; C.188.x.54.o; C.189.x.54.o;
C.190.x.54.o; C.196.x.54.o; C.202.x.54.o; C.205.x.54.o; C.206.x.54.o; C.207.x.54.o;
C.208.x.54.o; C.209.x.54.o; C.210.x.54.o; C.211.x.54.o; C.212.x.54.o; C.213.x.54.o;
C.700.x.54.o; C.701.x.54.o; C.702.x.54.o; C.703.x.54.o; C.704.x.54.o; C.705.x.54.o;
C.706.x.54.o; C.707.x.54.o; C.708.x.54.o; C.709.x.54.o; C.710.x.54.o; C.711.x.54.o;
C.712.x.54.o; C.713.x.54.o; C.714.x.54.o; C.715.x.54.o; C.716.x.54.o; C.717.x.54.o;
C.718.x.54.o; C.719.x.54.o; C.720.x.54.o; C.721.x.54.o; C.722.x.54.o; C.723.x.54.o;
C.724.x.54.o; C.172.y.54.i; C.173.y.54.i; C.174.y.54.i; C.175.y.54.i; C.176.y.54.i;
C.188.y.54.i; C.189.y.54.i; C.190.y.54.i; C.196.y.54.i; C.202.y.54.i; C.205.y.54.i;
C.206.y.54.i; C.207.y.54.i; C.208.y.54.i; C.209.y.54.i; C.210.y.54.i; C.211.y.54.i;
C.212.y.54.i; C.213.y.54.i; C.700.y.54.i; C.701.y.54.i; C.702.y.54.i; C.703.y.54.i;
C.704.y.54.i; C.705.y.54.i; C.706.y.54.i; C.707.y.54.i; C.708.y.54.i; C.709.y.54.i;
C.710.y.54.i; C.711.y.54.i; C.712.y.54.i; C.713.y.54.i; C.714.y.54.i; C.715.y.54.i;
C.716.y.54.i; C.717.y.54.i; C.718.y.54.i; C.719.y.54.i; C.720.y.54.i; C.721.y.54.i;
C.722.y.54.i; C.723.y.54.i; C.724.y.54.i; C.3.y.54.o; C.4.y.54.o; C.7.y.54.o; C.9.y.54.o;
C.103.y.54.o; C.106.y.54.o; C.107.y.54.o; C.108.y.54.o; C.111.y.54.o; C.114.y.54.o;
C.117.y.54.o; C.118.y.54.o; C.119.y.54.o; C.120.y.54.o; C.121.y.54.o; C.137.y.54.o;
C.138.y.54.o; C.139.y.54.o; C.140.y.54.o; C.141.y.54.o; C.142.y.54.o; C.145.y.54.o;
C.146.y.54.o; C.147.y.54.o; C.148.y.54.o; C.149.y.54.o; C.150.y.54.o; C.151.y.54.o;
C.165.y.54.o; C.166.y.54.o; C.167.y.54.o; C.168.y.54.o; C.169.y.54.o; C.170.y.54.o;
C.171.y.54.o; C.172.y.54.o; C.173.y.54.o; C.174.y.54.o; C.175.y.54.o; C.176.y.54.o;
C.188.y.54.o; C.189.y.54.o; C.190.y.54.o; C.196.y.54.o; C.202.y.54.o; C.205.y.54.o;
C.206.y.54.o; C.207.y.54.o; C.208.y.54.o; C.209.y.54.o; C.210.y.54.o; C.211.y.54.o;
C.212.y.54.o; C.213.y.54.o; C.700.y.54.o; C.701.y.54.o; C.702.y.54.o; C.703.y.54.o;
C.704.y.54.o; C.705.y.54.o; C.706.y.54.o; C.707.y.54.o; C.708.y.54.o; C.709.y.54.o;
C.710.y.54.o; C.711.y.54.o; C.712.y.54.o; C.713.y.54.o; C.714.y.54.o; C.715.y.54.o;
C.716.y.54.o; C.717.y.54.o; C.718.y.54.o; C.719.y.54.o; C.720.y.54.o; C.721.y.54.o;
C.722.y.54.o; C.723.y.54.o; C.724.y.54.o; C.172.z.54.i; C.173.z.54.i; C.174.z.54.i;
C.175.z.54.i; C.176.z.54.i; C.188.z.54.i; C.189.z.54.i; C.190.z.54.i; C.196.z.54.i;
C.202.z.54.i; C.205.z.54.i; C.206.z.54.i; C.207.z.54.i; C.208.z.54.i; C.209.z.54.i;
C.210.z.54.i; C.211.z.54.i; C.212.z.54.i; C.213.z.54.i; C.700.z.54.i; C.701.z.54.i;
C.702.z.54.i; C.703.z.54.i; C.704.z.54.i; C.705.z.54.i; C.706.z.54.i; C.707.z.54.i;
C.708.z.54.i; C.709.z.54.i; C.710.z.54.i; C.711.z.54.i; C.712.z.54.i; C.713.z.54.i;
C.714.z.54.i; C.715.z.54.i; C.716.z.54.i; C.717.z.54.i; C.718.z.54.i; C.719.z.54.i;
C.720.z.54.i; C.721.z.54.i; C.722.z.54.i; C.723.z.54.i; C.724.z.54.i; C.3.z.54.o; C.4.z.54.o;
C.7.z.54.o; C.9.z.54.o; C.103.z.54.o; C.106.z.54.o; C.107.z.54.o; C.108.z.54.o;
C.111.z.54.o; C.114.z.54.o; C.117.z.54.o; C.118.z.54.o; C.119.z.54.o; C.120.z.54.o;
C.121.z.54.o; C.137.z.54.o; C.138.z.54.o; C.139.z.54.o; C.140.z.54.o; C.141.z.54.o;
C.142.z.54.o; C.145.z.54.o; C.146.z.54.o; C.147.z.54.o; C.148.z.54.o; C.149.z.54.o;
C.150.z.54.o; C.151.z.54.o; C.165.z.54.o; C.166.z.54.o; C.167.z.54.o; C.168.z.54.o;
C.169.z.54.o; C.170.z.54.o; C.171.z.54.o; C.172.z.54.o; C.173.z.54.o; C.174.z.54.o;
C.175.z.54.o; C.176.z.54.o; C.188.z.54.o; C.189.z.54.o; C.190.z.54.o; C.196.z.54.o;

C.202.z.54.o; C.205.z.54.o; C.206.z.54.o; C.207.z.54.o; C.208.z.54.o; C.209.z.54.o; C.210.z.54.o; C.211.z.54.o; C.212.z.54.o; C.213.z.54.o; C.700.z.54.o; C.701.z.54.o; C.702.z.54.o; C.703.z.54.o; C.704.z.54.o; C.705.z.54.o; C.706.z.54.o; C.707.z.54.o; C.708.z.54.o; C.709.z.54.o; C.710.z.54.o; C.711.z.54.o; C.712.z.54.o; C.713.z.54.o; C.714.z.54.o; C.715.z.54.o; C.716.z.54.o; C.717.z.54.o; C.718.z.54.o; C.719.z.54.o; C.720.z.54.o; C.721.z.54.o; C.722.z.54.o; C.723.z.54.o; C.724.z.54.o; C.172.A.54.i; C.173.A.54.i; C.174.A.54.i; C.175.A.54.i; C.176.A.54.i; C.188.A.54.i; C.189.A.54.i; C.190.A.54.i; C.196.A.54.i; C.202.A.54.i; C.205.A.54.i; C.206.A.54.i; C.207.A.54.i; C.208.A.54.i; C.209.A.54.i; C.210.A.54.i; C.211.A.54.i; C.212.A.54.i; C.213.A.54.i; C.700.A.54.i; C.701.A.54.i; C.702.A.54.i; C.703.A.54.i; C.704.A.54.i; C.705.A.54.i; C.706.A.54.i; C.707.A.54.i; C.708.A.54.i; C.709.A.54.i; C.710.A.54.i; C.711.A.54.i; C.712.A.54.i; C.713.A.54.i; C.714.A.54.i; C.715.A.54.i; C.716.A.54.i; C.717.A.54.i; C.718.A.54.i; C.719.A.54.i; C.720.A.54.i; C.721.A.54.i; C.722.A.54.i; C.723.A.54.i; C.724.A.54.i; C.3.A.54.o; C.4.A.54.o; C.7.A.54.o; C.9.A.54.o; C.103.A.54.o; C.106.A.54.o; C.107.A.54.o; C.108.A.54.o; C.111.A.54.o; C.114.A.54.o; C.117.A.54.o; C.118.A.54.o; C.119.A.54.o; C.120.A.54.o; C.121.A.54.o; C.137.A.54.o; C.138.A.54.o; C.139.A.54.o; C.140.A.54.o; C.141.A.54.o; C.142.A.54.o; C.145.A.54.o; C.146.A.54.o; C.147.A.54.o; C.148.A.54.o; C.149.A.54.o; C.150.A.54.o; C.151.A.54.o; C.165.A.54.o; C.166.A.54.o; C.167.A.54.o; C.168.A.54.o; C.169.A.54.o; C.170.A.54.o; C.171.A.54.o; C.172.A.54.o; C.173.A.54.o; C.174.A.54.o; C.175.A.54.o; C.176.A.54.o; C.188.A.54.o; C.189.A.54.o; C.190.A.54.o; C.196.A.54.o; C.202.A.54.o; C.205.A.54.o; C.206.A.54.o; C.207.A.54.o; C.208.A.54.o; C.209.A.54.o; C.210.A.54.o; C.211.A.54.o; C.212.A.54.o; C.213.A.54.o; C.700.A.54.o; C.701.A.54.o; C.702.A.54.o; C.703.A.54.o; C.704.A.54.o; C.705.A.54.o; C.706.A.54.o; C.707.A.54.o; C.708.A.54.o; C.709.A.54.o; C.710.A.54.o; C.711.A.54.o; C.712.A.54.o; C.713.A.54.o; C.714.A.54.o; C.715.A.54.o; C.716.A.54.o; C.717.A.54.o; C.718.A.54.o; C.719.A.54.o; C.720.A.54.o; C.721.A.54.o; C.722.A.54.o; C.723.A.54.o; C.724.A.54.o; C.172.B.54.i; C.173.B.54.i; C.174.B.54.i; C.175.B.54.i; C.176.B.54.i; C.188.B.54.i; C.189.B.54.i; C.190.B.54.i; C.196.B.54.i; C.202.B.54.i; C.205.B.54.i; C.206.B.54.i; C.207.B.54.i; C.208.B.54.i; C.209.B.54.i; C.210.B.54.i; C.211.B.54.i; C.212.B.54.i; C.213.B.54.i; C.700.B.54.i; C.701.B.54.i; C.702.B.54.i; C.703.B.54.i; C.704.B.54.i; C.705.B.54.i; C.706.B.54.i; C.707.B.54.i; C.708.B.54.i; C.709.B.54.i; C.710.B.54.i; C.711.B.54.i; C.712.B.54.i; C.713.B.54.i; C.714.B.54.i; C.715.B.54.i; C.716.B.54.i; C.717.B.54.i; C.718.B.54.i; C.719.B.54.i; C.720.B.54.i; C.721.B.54.i; C.722.B.54.i; C.723.B.54.i; C.724.B.54.i; C.3.B.54.o; C.4.B.54.o; C.7.B.54.o; C.9.B.54.o; C.103.B.54.o; C.106.B.54.o; C.107.B.54.o; C.108.B.54.o; C.111.B.54.o; C.114.B.54.o; C.117.B.54.o; C.118.B.54.o; C.119.B.54.o; C.120.B.54.o; C.121.B.54.o; C.137.B.54.o; C.138.B.54.o; C.139.B.54.o; C.140.B.54.o; C.141.B.54.o; C.142.B.54.o; C.145.B.54.o; C.146.B.54.o; C.147.B.54.o; C.148.B.54.o; C.149.B.54.o; C.150.B.54.o; C.151.B.54.o; C.165.B.54.o; C.166.B.54.o; C.167.B.54.o; C.168.B.54.o; C.169.B.54.o; C.170.B.54.o; C.171.B.54.o; C.172.B.54.o; C.173.B.54.o; C.174.B.54.o; C.175.B.54.o; C.176.B.54.o; C.188.B.54.o; C.189.B.54.o; C.190.B.54.o; C.196.B.54.o; C.202.B.54.o; C.205.B.54.o; C.206.B.54.o; C.207.B.54.o; C.208.B.54.o; C.209.B.54.o; C.210.B.54.o; C.211.B.54.o; C.212.B.54.o; C.213.B.54.o; C.700.B.54.o; C.701.B.54.o; C.702.B.54.o; C.703.B.54.o; C.704.B.54.o; C.705.B.54.o; C.706.B.54.o; C.707.B.54.o; C.708.B.54.o; C.709.B.54.o; C.710.B.54.o; C.711.B.54.o; C.712.B.54.o; C.713.B.54.o; C.714.B.54.o; C.715.B.54.o; C.716.B.54.o; C.717.B.54.o; C.718.B.54.o; C.719.B.54.o; C.720.B.54.o; C.721.B.54.o; C.722.B.54.o; C.723.B.54.o; C.724.B.54.o; D.3.a.4.i; D.4.a.4.i; D.7.a.4.i; D.9.a.4.i; D.103.a.4.i; D.106.a.4.i; D.107.a.4.i; D.108.a.4.i; D.111.a.4.i; D.114.a.4.i; D.117.a.4.i; D.118.a.4.i; D.119.a.4.i; D.120.a.4.i; D.121.a.4.i; D.137.a.4.i; D.138.a.4.i; D.139.a.4.i; D.140.a.4.i; D.141.a.4.i; D.142.a.4.i; D.145.a.4.i; D.146.a.4.i; D.147.a.4.i; D.148.a.4.i; D.149.a.4.i; D.150.a.4.i; D.151.a.4.i; D.165.a.4.i; D.166.a.4.i; D.167.a.4.i; D.168.a.4.i; D.169.a.4.i; D.170.a.4.i; D.171.a.4.i; D.172.a.4.i; D.173.a.4.i; D.174.a.4.i; D.175.a.4.i; D.176.a.4.i; D.188.a.4.i; D.189.a.4.i; D.190.a.4.i; D.196.a.4.i; D.202.a.4.i; D.205.a.4.i; D.206.a.4.i; D.207.a.4.i; D.208.a.4.i; D.209.a.4.i; D.210.a.4.i; D.211.a.4.i; D.212.a.4.i; D.213.a.4.i; D.700.a.4.i; D.701.a.4.i; D.702.a.4.i; D.703.a.4.i; D.704.a.4.i;

D.705.a.4.i; D.706.a.4.i; D.707.a.4.i; D.708.a.4.i; D.709.a.4.i; D.710.a.4.i; D.711.a.4.i;
D.712.a.4.i; D.713.a.4.i; D.714.a.4.i; D.715.a.4.i; D.716.a.4.i; D.717.a.4.i; D.718.a.4.i;
D.719.a.4.i; D.720.a.4.i; D.721.a.4.i; D.722.a.4.i; D.723.a.4.i; D.724.a.4.i; D.3.a.4.o;
D.4.a.4.o; D.7.a.4.o; D.9.a.4.o; D.103.a.4.o; D.106.a.4.o; D.107.a.4.o; D.108.a.4.o;
D.111.a.4.o; D.114.a.4.o; D.117.a.4.o; D.118.a.4.o; D.119.a.4.o; D.120.a.4.o;
D.121.a.4.o; D.137.a.4.o; D.138.a.4.o; D.139.a.4.o; D.140.a.4.o; D.141.a.4.o;
D.142.a.4.o; D.145.a.4.o; D.146.a.4.o; D.147.a.4.o; D.148.a.4.o; D.149.a.4.o;
D.150.a.4.o; D.151.a.4.o; D.165.a.4.o; D.166.a.4.o; D.167.a.4.o; D.168.a.4.o;
D.169.a.4.o; D.170.a.4.o; D.171.a.4.o; D.172.a.4.o; D.173.a.4.o; D.174.a.4.o;
D.175.a.4.o; D.176.a.4.o; D.188.a.4.o; D.189.a.4.o; D.190.a.4.o; D.196.a.4.o;
D.202.a.4.o; D.205.a.4.o; D.206.a.4.o; D.207.a.4.o; D.208.a.4.o; D.209.a.4.o;
D.210.a.4.o; D.211.a.4.o; D.212.a.4.o; D.213.a.4.o; D.700.a.4.o; D.701.a.4.o;
D.702.a.4.o; D.703.a.4.o; D.704.a.4.o; D.705.a.4.o; D.706.a.4.o; D.707.a.4.o;
D.708.a.4.o; D.709.a.4.o; D.710.a.4.o; D.711.a.4.o; D.712.a.4.o; D.713.a.4.o;
D.714.a.4.o; D.715.a.4.o; D.716.a.4.o; D.717.a.4.o; D.718.a.4.o; D.719.a.4.o;
D.720.a.4.o; D.721.a.4.o; D.722.a.4.o; D.723.a.4.o; D.724.a.4.o; D.172.b.4.i; D.173.b.4.i;
D.174.b.4.i; D.175.b.4.i; D.176.b.4.i; D.188.b.4.i; D.189.b.4.i; D.190.b.4.i; D.196.b.4.i;
D.202.b.4.i; D.205.b.4.i; D.206.b.4.i; D.207.b.4.i; D.208.b.4.i; D.209.b.4.i; D.210.b.4.i;
D.211.b.4.i; D.212.b.4.i; D.213.b.4.i; D.700.b.4.i; D.701.b.4.i; D.702.b.4.i; D.703.b.4.i;
D.704.b.4.i; D.705.b.4.i; D.706.b.4.i; D.707.b.4.i; D.708.b.4.i; D.709.b.4.i; D.710.b.4.i;
D.711.b.4.i; D.712.b.4.i; D.713.b.4.i; D.714.b.4.i; D.715.b.4.i; D.716.b.4.i; D.717.b.4.i;
D.718.b.4.i; D.719.b.4.i; D.720.b.4.i; D.721.b.4.i; D.722.b.4.i; D.723.b.4.i; D.724.b.4.i;
D.3.b.4.o; D.4.b.4.o; D.7.b.4.o; D.9.b.4.o; D.103.b.4.o; D.106.b.4.o; D.107.b.4.o;
D.108.b.4.o; D.111.b.4.o; D.114.b.4.o; D.117.b.4.o; D.118.b.4.o; D.119.b.4.o;
D.120.b.4.o; D.121.b.4.o; D.137.b.4.o; D.138.b.4.o; D.139.b.4.o; D.140.b.4.o;
D.141.b.4.o; D.142.b.4.o; D.145.b.4.o; D.146.b.4.o; D.147.b.4.o; D.148.b.4.o;
D.149.b.4.o; D.150.b.4.o; D.151.b.4.o; D.165.b.4.o; D.166.b.4.o; D.167.b.4.o;
D.168.b.4.o; D.169.b.4.o; D.170.b.4.o; D.171.b.4.o; D.172.b.4.o; D.173.b.4.o;
D.174.b.4.o; D.175.b.4.o; D.176.b.4.o; D.188.b.4.o; D.189.b.4.o; D.190.b.4.o;
D.196.b.4.o; D.202.b.4.o; D.205.b.4.o; D.206.b.4.o; D.207.b.4.o; D.208.b.4.o;
D.209.b.4.o; D.210.b.4.o; D.211.b.4.o; D.212.b.4.o; D.213.b.4.o; D.700.b.4.o;
D.701.b.4.o; D.702.b.4.o; D.703.b.4.o; D.704.b.4.o; D.705.b.4.o; D.706.b.4.o;
D.707.b.4.o; D.708.b.4.o; D.709.b.4.o; D.710.b.4.o; D.711.b.4.o; D.712.b.4.o;
D.713.b.4.o; D.714.b.4.o; D.715.b.4.o; D.716.b.4.o; D.717.b.4.o; D.718.b.4.o;
D.719.b.4.o; D.720.b.4.o; D.721.b.4.o; D.722.b.4.o; D.723.b.4.o; D.724.b.4.o; D.172.x.4.i;
D.173.x.4.i; D.174.x.4.i; D.175.x.4.i; D.176.x.4.i; D.188.x.4.i; D.189.x.4.i; D.190.x.4.i;
D.196.x.4.i; D.202.x.4.i; D.205.x.4.i; D.206.x.4.i; D.207.x.4.i; D.208.x.4.i; D.209.x.4.i;
D.210.x.4.i; D.211.x.4.i; D.212.x.4.i; D.213.x.4.i; D.700.x.4.i; D.701.x.4.i; D.702.x.4.i;
D.703.x.4.i; D.704.x.4.i; D.705.x.4.i; D.706.x.4.i; D.707.x.4.i; D.708.x.4.i; D.709.x.4.i;
D.710.x.4.i; D.711.x.4.i; D.712.x.4.i; D.713.x.4.i; D.714.x.4.i; D.715.x.4.i; D.716.x.4.i;
D.717.x.4.i; D.718.x.4.i; D.719.x.4.i; D.720.x.4.i; D.721.x.4.i; D.722.x.4.i; D.723.x.4.i;
D.724.x.4.i; D.3.x.4.o; D.4.x.4.o; D.7.x.4.o; D.9.x.4.o; D.103.x.4.o; D.106.x.4.o;
D.107.x.4.o; D.108.x.4.o; D.111.x.4.o; D.114.x.4.o; D.117.x.4.o; D.118.x.4.o;
D.119.x.4.o; D.120.x.4.o; D.121.x.4.o; D.137.x.4.o; D.138.x.4.o; D.139.x.4.o;
D.140.x.4.o; D.141.x.4.o; D.142.x.4.o; D.145.x.4.o; D.146.x.4.o; D.147.x.4.o;
D.148.x.4.o; D.149.x.4.o; D.150.x.4.o; D.151.x.4.o; D.165.x.4.o; D.166.x.4.o;
D.167.x.4.o; D.168.x.4.o; D.169.x.4.o; D.170.x.4.o; D.171.x.4.o; D.172.x.4.o;
D.173.x.4.o; D.174.x.4.o; D.175.x.4.o; D.176.x.4.o; D.188.x.4.o; D.189.x.4.o;
D.190.x.4.o; D.196.x.4.o; D.202.x.4.o; D.205.x.4.o; D.206.x.4.o; D.207.x.4.o;
D.208.x.4.o; D.209.x.4.o; D.210.x.4.o; D.211.x.4.o; D.212.x.4.o; D.213.x.4.o;
D.700.x.4.o; D.701.x.4.o; D.702.x.4.o; D.703.x.4.o; D.704.x.4.o; D.705.x.4.o;
D.706.x.4.o; D.707.x.4.o; D.708.x.4.o; D.709.x.4.o; D.710.x.4.o; D.711.x.4.o;
D.712.x.4.o; D.713.x.4.o; D.714.x.4.o; D.715.x.4.o; D.716.x.4.o; D.717.x.4.o;
D.718.x.4.o; D.719.x.4.o; D.720.x.4.o; D.721.x.4.o; D.722.x.4.o; D.723.x.4.o;
D.724.x.4.o; D.172.y.4.i; D.173.y.4.i; D.174.y.4.i; D.175.y.4.i; D.176.y.4.i; D.188.y.4.i;
D.189.y.4.i; D.190.y.4.i; D.196.y.4.i; D.202.y.4.i; D.205.y.4.i; D.206.y.4.i; D.207.y.4.i;

D.208.y.4.i; D.209.y.4.i; D.210.y.4.i; D.211.y.4.i; D.212.y.4.i; D.213.y.4.i; D.700.y.4.i;
D.701.y.4.i; D.702.y.4.i; D.703.y.4.i; D.704.y.4.i; D.705.y.4.i; D.706.y.4.i; D.707.y.4.i;
D.708.y.4.i; D.709.y.4.i; D.710.y.4.i; D.711.y.4.i; D.712.y.4.i; D.713.y.4.i; D.714.y.4.i;
D.715.y.4.i; D.716.y.4.i; D.717.y.4.i; D.718.y.4.i; D.719.y.4.i; D.720.y.4.i; D.721.y.4.i;
D.722.y.4.i; D.723.y.4.i; D.724.y.4.i; D.3.y.4.o; D.4.y.4.o; D.7.y.4.o; D.9.y.4.o;
D.103.y.4.o; D.106.y.4.o; D.107.y.4.o; D.108.y.4.o; D.111.y.4.o; D.114.y.4.o;
D.117.y.4.o; D.118.y.4.o; D.119.y.4.o; D.120.y.4.o; D.121.y.4.o; D.137.y.4.o;
D.138.y.4.o; D.139.y.4.o; D.140.y.4.o; D.141.y.4.o; D.142.y.4.o; D.145.y.4.o;
D.146.y.4.o; D.147.y.4.o; D.148.y.4.o; D.149.y.4.o; D.150.y.4.o; D.151.y.4.o;
D.165.y.4.o; D.166.y.4.o; D.167.y.4.o; D.168.y.4.o; D.169.y.4.o; D.170.y.4.o;
D.171.y.4.o; D.172.y.4.o; D.173.y.4.o; D.174.y.4.o; D.175.y.4.o; D.176.y.4.o;
D.188.y.4.o; D.189.y.4.o; D.190.y.4.o; D.196.y.4.o; D.202.y.4.o; D.205.y.4.o;
D.206.y.4.o; D.207.y.4.o; D.208.y.4.o; D.209.y.4.o; D.210.y.4.o; D.211.y.4.o;
D.212.y.4.o; D.213.y.4.o; D.700.y.4.o; D.701.y.4.o; D.702.y.4.o; D.703.y.4.o;
D.704.y.4.o; D.705.y.4.o; D.706.y.4.o; D.707.y.4.o; D.708.y.4.o; D.709.y.4.o;
D.710.y.4.o; D.711.y.4.o; D.712.y.4.o; D.713.y.4.o; D.714.y.4.o; D.715.y.4.o;
D.716.y.4.o; D.717.y.4.o; D.718.y.4.o; D.719.y.4.o; D.720.y.4.o; D.721.y.4.o;
D.722.y.4.o; D.723.y.4.o; D.724.y.4.o; D.172.z.4.i; D.173.z.4.i; D.174.z.4.i; D.175.z.4.i;
D.176.z.4.i; D.188.z.4.i; D.189.z.4.i; D.190.z.4.i; D.196.z.4.i; D.202.z.4.i; D.205.z.4.i;
D.206.z.4.i; D.207.z.4.i; D.208.z.4.i; D.209.z.4.i; D.210.z.4.i; D.211.z.4.i; D.212.z.4.i;
D.213.z.4.i; D.700.z.4.i; D.701.z.4.i; D.702.z.4.i; D.703.z.4.i; D.704.z.4.i; D.705.z.4.i;
D.706.z.4.i; D.707.z.4.i; D.708.z.4.i; D.709.z.4.i; D.710.z.4.i; D.711.z.4.i; D.712.z.4.i;
D.713.z.4.i; D.714.z.4.i; D.715.z.4.i; D.716.z.4.i; D.717.z.4.i; D.718.z.4.i; D.719.z.4.i;
D.720.z.4.i; D.721.z.4.i; D.722.z.4.i; D.723.z.4.i; D.724.z.4.i; D.3.z.4.o; D.4.z.4.o;
D.7.z.4.o; D.9.z.4.o; D.103.z.4.o; D.106.z.4.o; D.107.z.4.o; D.108.z.4.o; D.111.z.4.o;
D.114.z.4.o; D.117.z.4.o; D.118.z.4.o; D.119.z.4.o; D.120.z.4.o; D.121.z.4.o;
D.137.z.4.o; D.138.z.4.o; D.139.z.4.o; D.140.z.4.o; D.141.z.4.o; D.142.z.4.o;
D.145.z.4.o; D.146.z.4.o; D.147.z.4.o; D.148.z.4.o; D.149.z.4.o; D.150.z.4.o;
D.151.z.4.o; D.165.z.4.o; D.166.z.4.o; D.167.z.4.o; D.168.z.4.o; D.169.z.4.o;
D.170.z.4.o; D.171.z.4.o; D.172.z.4.o; D.173.z.4.o; D.174.z.4.o; D.175.z.4.o;
D.176.z.4.o; D.188.z.4.o; D.189.z.4.o; D.190.z.4.o; D.196.z.4.o; D.202.z.4.o;
D.205.z.4.o; D.206.z.4.o; D.207.z.4.o; D.208.z.4.o; D.209.z.4.o; D.210.z.4.o;
D.211.z.4.o; D.212.z.4.o; D.213.z.4.o; D.700.z.4.o; D.701.z.4.o; D.702.z.4.o;
D.703.z.4.o; D.704.z.4.o; D.705.z.4.o; D.706.z.4.o; D.707.z.4.o; D.708.z.4.o;
D.709.z.4.o; D.710.z.4.o; D.711.z.4.o; D.712.z.4.o; D.713.z.4.o; D.714.z.4.o;
D.715.z.4.o; D.716.z.4.o; D.717.z.4.o; D.718.z.4.o; D.719.z.4.o; D.720.z.4.o;
D.721.z.4.o; D.722.z.4.o; D.723.z.4.o; D.724.z.4.o; D.172.A.4.i; D.173.A.4.i;
D.174.A.4.i; D.175.A.4.i; D.176.A.4.i; D.188.A.4.i; D.189.A.4.i; D.190.A.4.i;
D.196.A.4.i; D.202.A.4.i; D.205.A.4.i; D.206.A.4.i; D.207.A.4.i; D.208.A.4.i;
D.209.A.4.i; D.210.A.4.i; D.211.A.4.i; D.212.A.4.i; D.213.A.4.i; D.700.A.4.i;
D.701.A.4.i; D.702.A.4.i; D.703.A.4.i; D.704.A.4.i; D.705.A.4.i; D.706.A.4.i;
D.707.A.4.i; D.708.A.4.i; D.709.A.4.i; D.710.A.4.i; D.711.A.4.i; D.712.A.4.i;
D.713.A.4.i; D.714.A.4.i; D.715.A.4.i; D.716.A.4.i; D.717.A.4.i; D.718.A.4.i;
D.719.A.4.i; D.720.A.4.i; D.721.A.4.i; D.722.A.4.i; D.723.A.4.i; D.724.A.4.i; D.3.A.4.o;
D.4.A.4.o; D.7.A.4.o; D.9.A.4.o; D.103.A.4.o; D.106.A.4.o; D.107.A.4.o; D.108.A.4.o;
D.111.A.4.o; D.114.A.4.o; D.117.A.4.o; D.118.A.4.o; D.119.A.4.o; D.120.A.4.o;
D.121.A.4.o; D.137.A.4.o; D.138.A.4.o; D.139.A.4.o; D.140.A.4.o; D.141.A.4.o;
D.142.A.4.o; D.145.A.4.o; D.146.A.4.o; D.147.A.4.o; D.148.A.4.o; D.149.A.4.o;
D.150.A.4.o; D.151.A.4.o; D.165.A.4.o; D.166.A.4.o; D.167.A.4.o; D.168.A.4.o;
D.169.A.4.o; D.170.A.4.o; D.171.A.4.o; D.172.A.4.o; D.173.A.4.o; D.174.A.4.o;
D.175.A.4.o; D.176.A.4.o; D.188.A.4.o; D.189.A.4.o; D.190.A.4.o; D.196.A.4.o;
D.202.A.4.o; D.205.A.4.o; D.206.A.4.o; D.207.A.4.o; D.208.A.4.o; D.209.A.4.o;
D.210.A.4.o; D.211.A.4.o; D.212.A.4.o; D.213.A.4.o; D.700.A.4.o; D.701.A.4.o;
D.702.A.4.o; D.703.A.4.o; D.704.A.4.o; D.705.A.4.o; D.706.A.4.o; D.707.A.4.o;
D.708.A.4.o; D.709.A.4.o; D.710.A.4.o; D.711.A.4.o; D.712.A.4.o; D.713.A.4.o;
D.714.A.4.o; D.715.A.4.o; D.716.A.4.o; D.717.A.4.o; D.718.A.4.o; D.719.A.4.o;

D.720.A.4.o; D.721.A.4.o; D.722.A.4.o; D.723.A.4.o; D.724.A.4.o; D.172.B.4.i;
D.173.B.4.i; D.174.B.4.i; D.175.B.4.i; D.176.B.4.i; D.188.B.4.i; D.189.B.4.i; D.190.B.4.i;
D.196.B.4.i; D.202.B.4.i; D.205.B.4.i; D.206.B.4.i; D.207.B.4.i; D.208.B.4.i; D.209.B.4.i;
D.210.B.4.i; D.211.B.4.i; D.212.B.4.i; D.213.B.4.i; D.700.B.4.i; D.701.B.4.i; D.702.B.4.i;
D.703.B.4.i; D.704.B.4.i; D.705.B.4.i; D.706.B.4.i; D.707.B.4.i; D.708.B.4.i; D.709.B.4.i;
D.710.B.4.i; D.711.B.4.i; D.712.B.4.i; D.713.B.4.i; D.714.B.4.i; D.715.B.4.i; D.716.B.4.i;
D.717.B.4.i; D.718.B.4.i; D.719.B.4.i; D.720.B.4.i; D.721.B.4.i; D.722.B.4.i; D.723.B.4.i;
D.724.B.4.i; D.3.B.4.o; D.4.B.4.o; D.7.B.4.o; D.9.B.4.o; D.103.B.4.o; D.106.B.4.o;
D.107.B.4.o; D.108.B.4.o; D.111.B.4.o; D.114.B.4.o; D.117.B.4.o; D.118.B.4.o;
D.119.B.4.o; D.120.B.4.o; D.121.B.4.o; D.137.B.4.o; D.138.B.4.o; D.139.B.4.o;
D.140.B.4.o; D.141.B.4.o; D.142.B.4.o; D.145.B.4.o; D.146.B.4.o; D.147.B.4.o;
D.148.B.4.o; D.149.B.4.o; D.150.B.4.o; D.151.B.4.o; D.165.B.4.o; D.166.B.4.o;
D.167.B.4.o; D.168.B.4.o; D.169.B.4.o; D.170.B.4.o; D.171.B.4.o; D.172.B.4.o;
D.173.B.4.o; D.174.B.4.o; D.175.B.4.o; D.176.B.4.o; D.188.B.4.o; D.189.B.4.o;
D.190.B.4.o; D.196.B.4.o; D.202.B.4.o; D.205.B.4.o; D.206.B.4.o; D.207.B.4.o;
D.208.B.4.o; D.209.B.4.o; D.210.B.4.o; D.211.B.4.o; D.212.B.4.o; D.213.B.4.o;
D.700.B.4.o; D.701.B.4.o; D.702.B.4.o; D.703.B.4.o; D.704.B.4.o; D.705.B.4.o;
D.706.B.4.o; D.707.B.4.o; D.708.B.4.o; D.709.B.4.o; D.710.B.4.o; D.711.B.4.o;
D.712.B.4.o; D.713.B.4.o; D.714.B.4.o; D.715.B.4.o; D.716.B.4.o; D.717.B.4.o;
D.718.B.4.o; D.719.B.4.o; D.720.B.4.o; D.721.B.4.o; D.722.B.4.o; D.723.B.4.o;
D.724.B.4.o; E.3.a.54.i; E.4.a.54.i; E.7.a.54.i; E.9.a.54.i; E.103.a.54.i; E.106.a.54.i;
E.107.a.54.i; E.108.a.54.i; E.111.a.54.i; E.114.a.54.i; E.117.a.54.i; E.118.a.54.i;
E.119.a.54.i; E.120.a.54.i; E.121.a.54.i; E.137.a.54.i; E.138.a.54.i; E.139.a.54.i;
E.140.a.54.i; E.141.a.54.i; E.142.a.54.i; E.145.a.54.i; E.146.a.54.i; E.147.a.54.i;
E.148.a.54.i; E.149.a.54.i; E.150.a.54.i; E.151.a.54.i; E.165.a.54.i; E.166.a.54.i;
E.167.a.54.i; E.168.a.54.i; E.169.a.54.i; E.170.a.54.i; E.171.a.54.i; E.172.a.54.i;
E.173.a.54.i; E.174.a.54.i; E.175.a.54.i; E.176.a.54.i; E.188.a.54.i; E.189.a.54.i;
E.190.a.54.i; E.196.a.54.i; E.202.a.54.i; E.205.a.54.i; E.206.a.54.i; E.207.a.54.i;
E.208.a.54.i; E.209.a.54.i; E.210.a.54.i; E.211.a.54.i; E.212.a.54.i; E.213.a.54.i;
E.700.a.54.i; E.701.a.54.i; E.702.a.54.i; E.703.a.54.i; E.704.a.54.i; E.705.a.54.i;
E.706.a.54.i; E.707.a.54.i; E.708.a.54.i; E.709.a.54.i; E.710.a.54.i; E.711.a.54.i;
E.712.a.54.i; E.713.a.54.i; E.714.a.54.i; E.715.a.54.i; E.716.a.54.i; E.717.a.54.i;
E.718.a.54.i; E.719.a.54.i; E.720.a.54.i; E.721.a.54.i; E.722.a.54.i; E.723.a.54.i;
E.724.a.54.i; E.3.a.54.o; E.4.a.54.o; E.7.a.54.o; E.9.a.54.o; E.103.a.54.o; E.106.a.54.o;
E.107.a.54.o; E.108.a.54.o; E.111.a.54.o; E.114.a.54.o; E.117.a.54.o; E.118.a.54.o;
E.119.a.54.o; E.120.a.54.o; E.121.a.54.o; E.137.a.54.o; E.138.a.54.o; E.139.a.54.o;
E.140.a.54.o; E.141.a.54.o; E.142.a.54.o; E.145.a.54.o; E.146.a.54.o; E.147.a.54.o;
E.148.a.54.o; E.149.a.54.o; E.150.a.54.o; E.151.a.54.o; E.165.a.54.o; E.166.a.54.o;
E.167.a.54.o; E.168.a.54.o; E.169.a.54.o; E.170.a.54.o; E.171.a.54.o; E.172.a.54.o;
E.173.a.54.o; E.174.a.54.o; E.175.a.54.o; E.176.a.54.o; E.188.a.54.o; E.189.a.54.o;
E.190.a.54.o; E.196.a.54.o; E.202.a.54.o; E.205.a.54.o; E.206.a.54.o; E.207.a.54.o;
E.208.a.54.o; E.209.a.54.o; E.210.a.54.o; E.211.a.54.o; E.212.a.54.o; E.213.a.54.o;
E.700.a.54.o; E.701.a.54.o; E.702.a.54.o; E.703.a.54.o; E.704.a.54.o; E.705.a.54.o;
E.706.a.54.o; E.707.a.54.o; E.708.a.54.o; E.709.a.54.o; E.710.a.54.o; E.711.a.54.o;
E.712.a.54.o; E.713.a.54.o; E.714.a.54.o; E.715.a.54.o; E.716.a.54.o; E.717.a.54.o;
E.718.a.54.o; E.719.a.54.o; E.720.a.54.o; E.721.a.54.o; E.722.a.54.o; E.723.a.54.o;
E.724.a.54.o; E.172.b.54.i; E.173.b.54.i; E.174.b.54.i; E.175.b.54.i; E.176.b.54.i;
E.188.b.54.i; E.189.b.54.i; E.190.b.54.i; E.196.b.54.i; E.202.b.54.i; E.205.b.54.i;
E.206.b.54.i; E.207.b.54.i; E.208.b.54.i; E.209.b.54.i; E.210.b.54.i; E.211.b.54.i;
E.212.b.54.i; E.213.b.54.i; E.700.b.54.i; E.701.b.54.i; E.702.b.54.i; E.703.b.54.i;
E.704.b.54.i; E.705.b.54.i; E.706.b.54.i; E.707.b.54.i; E.708.b.54.i; E.709.b.54.i;
E.710.b.54.i; E.711.b.54.i; E.712.b.54.i; E.713.b.54.i; E.714.b.54.i; E.715.b.54.i;
E.716.b.54.i; E.717.b.54.i; E.718.b.54.i; E.719.b.54.i; E.720.b.54.i; E.721.b.54.i;
E.722.b.54.i; E.723.b.54.i; E.724.b.54.i; E.3.b.54.o; E.4.b.54.o; E.7.b.54.o; E.9.b.54.o;
E.103.b.54.o; E.106.b.54.o; E.107.b.54.o; E.108.b.54.o; E.111.b.54.o; E.114.b.54.o;
E.117.b.54.o; E.118.b.54.o; E.119.b.54.o; E.120.b.54.o; E.121.b.54.o; E.137.b.54.o;

E.138.b.54.o; E.139.b.54.o; E.140.b.54.o; E.141.b.54.o; E.142.b.54.o; E.145.b.54.o;
E.146.b.54.o; E.147.b.54.o; E.148.b.54.o; E.149.b.54.o; E.150.b.54.o; E.151.b.54.o;
E.165.b.54.o; E.166.b.54.o; E.167.b.54.o; E.168.b.54.o; E.169.b.54.o; E.170.b.54.o;
E.171.b.54.o; E.172.b.54.o; E.173.b.54.o; E.174.b.54.o; E.175.b.54.o; E.176.b.54.o;
E.188.b.54.o; E.189.b.54.o; E.190.b.54.o; E.196.b.54.o; E.202.b.54.o; E.205.b.54.o;
E.206.b.54.o; E.207.b.54.o; E.208.b.54.o; E.209.b.54.o; E.210.b.54.o; E.211.b.54.o;
E.212.b.54.o; E.213.b.54.o; E.700.b.54.o; E.701.b.54.o; E.702.b.54.o; E.703.b.54.o;
E.704.b.54.o; E.705.b.54.o; E.706.b.54.o; E.707.b.54.o; E.708.b.54.o; E.709.b.54.o;
E.710.b.54.o; E.711.b.54.o; E.712.b.54.o; E.713.b.54.o; E.714.b.54.o; E.715.b.54.o;
E.716.b.54.o; E.717.b.54.o; E.718.b.54.o; E.719.b.54.o; E.720.b.54.o; E.721.b.54.o;
E.722.b.54.o; E.723.b.54.o; E.724.b.54.o; E.172.x.54.i; E.173.x.54.i; E.174.x.54.i;
E.175.x.54.i; E.176.x.54.i; E.188.x.54.i; E.189.x.54.i; E.190.x.54.i; E.196.x.54.i;
E.202.x.54.i; E.205.x.54.i; E.206.x.54.i; E.207.x.54.i; E.208.x.54.i; E.209.x.54.i;
E.210.x.54.i; E.211.x.54.i; E.212.x.54.i; E.213.x.54.i; E.700.x.54.i; E.701.x.54.i;
E.702.x.54.i; E.703.x.54.i; E.704.x.54.i; E.705.x.54.i; E.706.x.54.i; E.707.x.54.i;
E.708.x.54.i; E.709.x.54.i; E.710.x.54.i; E.711.x.54.i; E.712.x.54.i; E.713.x.54.i;
E.714.x.54.i; E.715.x.54.i; E.716.x.54.i; E.717.x.54.i; E.718.x.54.i; E.719.x.54.i;
E.720.x.54.i; E.721.x.54.i; E.722.x.54.i; E.723.x.54.i; E.724.x.54.i; E.3.x.54.o; E.4.x.54.o;
E.7.x.54.o; E.9.x.54.o; E.103.x.54.o; E.106.x.54.o; E.107.x.54.o; E.108.x.54.o;
E.111.x.54.o; E.114.x.54.o; E.117.x.54.o; E.118.x.54.o; E.119.x.54.o; E.120.x.54.o;
E.121.x.54.o; E.137.x.54.o; E.138.x.54.o; E.139.x.54.o; E.140.x.54.o; E.141.x.54.o;
E.142.x.54.o; E.145.x.54.o; E.146.x.54.o; E.147.x.54.o; E.148.x.54.o; E.149.x.54.o;
E.150.x.54.o; E.151.x.54.o; E.165.x.54.o; E.166.x.54.o; E.167.x.54.o; E.168.x.54.o;
E.169.x.54.o; E.170.x.54.o; E.171.x.54.o; E.172.x.54.o; E.173.x.54.o; E.174.x.54.o;
E.175.x.54.o; E.176.x.54.o; E.188.x.54.o; E.189.x.54.o; E.190.x.54.o; E.196.x.54.o;
E.202.x.54.o; E.205.x.54.o; E.206.x.54.o; E.207.x.54.o; E.208.x.54.o; E.209.x.54.o;
E.210.x.54.o; E.211.x.54.o; E.212.x.54.o; E.213.x.54.o; E.700.x.54.o; E.701.x.54.o;
E.702.x.54.o; E.703.x.54.o; E.704.x.54.o; E.705.x.54.o; E.706.x.54.o; E.707.x.54.o;
E.708.x.54.o; E.709.x.54.o; E.710.x.54.o; E.711.x.54.o; E.712.x.54.o; E.713.x.54.o;
E.714.x.54.o; E.715.x.54.o; E.716.x.54.o; E.717.x.54.o; E.718.x.54.o; E.719.x.54.o;
E.720.x.54.o; E.721.x.54.o; E.722.x.54.o; E.723.x.54.o; E.724.x.54.o; E.172.y.54.i;
E.173.y.54.i; E.174.y.54.i; E.175.y.54.i; E.176.y.54.i; E.188.y.54.i; E.189.y.54.i;
E.190.y.54.i; E.196.y.54.i; E.202.y.54.i; E.205.y.54.i; E.206.y.54.i; E.207.y.54.i;
E.208.y.54.i; E.209.y.54.i; E.210.y.54.i; E.211.y.54.i; E.212.y.54.i; E.213.y.54.i;
E.700.y.54.i; E.701.y.54.i; E.702.y.54.i; E.703.y.54.i; E.704.y.54.i; E.705.y.54.i;
E.706.y.54.i; E.707.y.54.i; E.708.y.54.i; E.709.y.54.i; E.710.y.54.i; E.711.y.54.i;
E.712.y.54.i; E.713.y.54.i; E.714.y.54.i; E.715.y.54.i; E.716.y.54.i; E.717.y.54.i;
E.718.y.54.i; E.719.y.54.i; E.720.y.54.i; E.721.y.54.i; E.722.y.54.i; E.723.y.54.i;
E.724.y.54.i; E.3.y.54.o; E.4.y.54.o; E.7.y.54.o; E.9.y.54.o; E.103.y.54.o; E.106.y.54.o;
E.107.y.54.o; E.108.y.54.o; E.111.y.54.o; E.114.y.54.o; E.117.y.54.o; E.118.y.54.o;
E.119.y.54.o; E.120.y.54.o; E.121.y.54.o; E.137.y.54.o; E.138.y.54.o; E.139.y.54.o;
E.140.y.54.o; E.141.y.54.o; E.142.y.54.o; E.145.y.54.o; E.146.y.54.o; E.147.y.54.o;
E.148.y.54.o; E.149.y.54.o; E.150.y.54.o; E.151.y.54.o; E.165.y.54.o; E.166.y.54.o;
E.167.y.54.o; E.168.y.54.o; E.169.y.54.o; E.170.y.54.o; E.171.y.54.o; E.172.y.54.o;
E.173.y.54.o; E.174.y.54.o; E.175.y.54.o; E.176.y.54.o; E.188.y.54.o; E.189.y.54.o;
E.190.y.54.o; E.196.y.54.o; E.202.y.54.o; E.205.y.54.o; E.206.y.54.o; E.207.y.54.o;
E.208.y.54.o; E.209.y.54.o; E.210.y.54.o; E.211.y.54.o; E.212.y.54.o; E.213.y.54.o;
E.700.y.54.o; E.701.y.54.o; E.702.y.54.o; E.703.y.54.o; E.704.y.54.o; E.705.y.54.o;
E.706.y.54.o; E.707.y.54.o; E.708.y.54.o; E.709.y.54.o; E.710.y.54.o; E.711.y.54.o;
E.712.y.54.o; E.713.y.54.o; E.714.y.54.o; E.715.y.54.o; E.716.y.54.o; E.717.y.54.o;
E.718.y.54.o; E.719.y.54.o; E.720.y.54.o; E.721.y.54.o; E.722.y.54.o; E.723.y.54.o;
E.724.y.54.o; E.172.z.54.i; E.173.z.54.i; E.174.z.54.i; E.175.z.54.i; E.176.z.54.i;
E.188.z.54.i; E.189.z.54.i; E.190.z.54.i; E.196.z.54.i; E.202.z.54.i; E.205.z.54.i;
E.206.z.54.i; E.207.z.54.i; E.208.z.54.i; E.209.z.54.i; E.210.z.54.i; E.211.z.54.i;
E.212.z.54.i; E.213.z.54.i; E.700.z.54.i; E.701.z.54.i; E.702.z.54.i; E.703.z.54.i;
E.704.z.54.i; E.705.z.54.i; E.706.z.54.i; E.707.z.54.i; E.708.z.54.i; E.709.z.54.i;

E.710.z.54.i; E.711.z.54.i; E.712.z.54.i; E.713.z.54.i; E.714.z.54.i; E.715.z.54.i;
E.716.z.54.i; E.717.z.54.i; E.718.z.54.i; E.719.z.54.i; E.720.z.54.i; E.721.z.54.i;
E.722.z.54.i; E.723.z.54.i; E.724.z.54.i; E.3.z.54.o; E.4.z.54.o; E.7.z.54.o; E.9.z.54.o;
E.103.z.54.o; E.106.z.54.o; E.107.z.54.o; E.108.z.54.o; E.111.z.54.o; E.114.z.54.o;
E.117.z.54.o; E.118.z.54.o; E.119.z.54.o; E.120.z.54.o; E.121.z.54.o; E.137.z.54.o;
E.138.z.54.o; E.139.z.54.o; E.140.z.54.o; E.141.z.54.o; E.142.z.54.o; E.145.z.54.o;
E.146.z.54.o; E.147.z.54.o; E.148.z.54.o; E.149.z.54.o; E.150.z.54.o; E.151.z.54.o;
E.165.z.54.o; E.166.z.54.o; E.167.z.54.o; E.168.z.54.o; E.169.z.54.o; E.170.z.54.o;
E.171.z.54.o; E.172.z.54.o; E.173.z.54.o; E.174.z.54.o; E.175.z.54.o; E.176.z.54.o;
E.188.z.54.o; E.189.z.54.o; E.190.z.54.o; E.196.z.54.o; E.202.z.54.o; E.205.z.54.o;
E.206.z.54.o; E.207.z.54.o; E.208.z.54.o; E.209.z.54.o; E.210.z.54.o; E.211.z.54.o;
E.212.z.54.o; E.213.z.54.o; E.700.z.54.o; E.701.z.54.o; E.702.z.54.o; E.703.z.54.o;
E.704.z.54.o; E.705.z.54.o; E.706.z.54.o; E.707.z.54.o; E.708.z.54.o; E.709.z.54.o;
E.710.z.54.o; E.711.z.54.o; E.712.z.54.o; E.713.z.54.o; E.714.z.54.o; E.715.z.54.o;
E.716.z.54.o; E.717.z.54.o; E.718.z.54.o; E.719.z.54.o; E.720.z.54.o; E.721.z.54.o;
E.722.z.54.o; E.723.z.54.o; E.724.z.54.o; E.172.A.54.i; E.173.A.54.i; E.174.A.54.i;
E.175.A.54.i; E.176.A.54.i; E.188.A.54.i; E.189.A.54.i; E.190.A.54.i; E.196.A.54.i;
E.202.A.54.i; E.205.A.54.i; E.206.A.54.i; E.207.A.54.i; E.208.A.54.i; E.209.A.54.i;
E.210.A.54.i; E.211.A.54.i; E.212.A.54.i; E.213.A.54.i; E.700.A.54.i; E.701.A.54.i;
E.702.A.54.i; E.703.A.54.i; E.704.A.54.i; E.705.A.54.i; E.706.A.54.i; E.707.A.54.i;
E.708.A.54.i; E.709.A.54.i; E.710.A.54.i; E.711.A.54.i; E.712.A.54.i; E.713.A.54.i;
E.714.A.54.i; E.715.A.54.i; E.716.A.54.i; E.717.A.54.i; E.718.A.54.i; E.719.A.54.i;
E.720.A.54.i; E.721.A.54.i; E.722.A.54.i; E.723.A.54.i; E.724.A.54.i; E.3.A.54.o;
E.4.A.54.o; E.7.A.54.o; E.9.A.54.o; E.103.A.54.o; E.106.A.54.o; E.107.A.54.o;
E.108.A.54.o; E.111.A.54.o; E.114.A.54.o; E.117.A.54.o; E.118.A.54.o; E.119.A.54.o;
E.120.A.54.o; E.121.A.54.o; E.137.A.54.o; E.138.A.54.o; E.139.A.54.o; E.140.A.54.o;
E.141.A.54.o; E.142.A.54.o; E.145.A.54.o; E.146.A.54.o; E.147.A.54.o; E.148.A.54.o;
E.149.A.54.o; E.150.A.54.o; E.151.A.54.o; E.165.A.54.o; E.166.A.54.o; E.167.A.54.o;
E.168.A.54.o; E.169.A.54.o; E.170.A.54.o; E.171.A.54.o; E.172.A.54.o; E.173.A.54.o;
E.174.A.54.o; E.175.A.54.o; E.176.A.54.o; E.188.A.54.o; E.189.A.54.o; E.190.A.54.o;
E.196.A.54.o; E.202.A.54.o; E.205.A.54.o; E.206.A.54.o; E.207.A.54.o; E.208.A.54.o;
E.209.A.54.o; E.210.A.54.o; E.211.A.54.o; E.212.A.54.o; E.213.A.54.o; E.700.A.54.o;
E.701.A.54.o; E.702.A.54.o; E.703.A.54.o; E.704.A.54.o; E.705.A.54.o; E.706.A.54.o;
E.707.A.54.o; E.708.A.54.o; E.709.A.54.o; E.710.A.54.o; E.711.A.54.o; E.712.A.54.o;
E.713.A.54.o; E.714.A.54.o; E.715.A.54.o; E.716.A.54.o; E.717.A.54.o; E.718.A.54.o;
E.719.A.54.o; E.720.A.54.o; E.721.A.54.o; E.722.A.54.o; E.723.A.54.o; E.724.A.54.o;
E.172.B.54.i; E.173.B.54.i; E.174.B.54.i; E.175.B.54.i; E.176.B.54.i; E.188.B.54.i;
E.189.B.54.i; E.190.B.54.i; E.196.B.54.i; E.202.B.54.i; E.205.B.54.i; E.206.B.54.i;
E.207.B.54.i; E.208.B.54.i; E.209.B.54.i; E.210.B.54.i; E.211.B.54.i; E.212.B.54.i;
E.213.B.54.i; E.700.B.54.i; E.701.B.54.i; E.702.B.54.i; E.703.B.54.i; E.704.B.54.i;
E.705.B.54.i; E.706.B.54.i; E.707.B.54.i; E.708.B.54.i; E.709.B.54.i; E.710.B.54.i;
E.711.B.54.i; E.712.B.54.i; E.713.B.54.i; E.714.B.54.i; E.715.B.54.i; E.716.B.54.i;
E.717.B.54.i; E.718.B.54.i; E.719.B.54.i; E.720.B.54.i; E.721.B.54.i; E.722.B.54.i;
E.723.B.54.i; E.724.B.54.i; E.3.B.54.o; E.4.B.54.o; E.7.B.54.o; E.9.B.54.o; E.103.B.54.o;
E.106.B.54.o; E.107.B.54.o; E.108.B.54.o; E.111.B.54.o; E.114.B.54.o; E.117.B.54.o;
E.118.B.54.o; E.119.B.54.o; E.120.B.54.o; E.121.B.54.o; E.137.B.54.o; E.138.B.54.o;
E.139.B.54.o; E.140.B.54.o; E.141.B.54.o; E.142.B.54.o; E.145.B.54.o; E.146.B.54.o;
E.147.B.54.o; E.148.B.54.o; E.149.B.54.o; E.150.B.54.o; E.151.B.54.o; E.165.B.54.o;
E.166.B.54.o; E.167.B.54.o; E.168.B.54.o; E.169.B.54.o; E.170.B.54.o; E.171.B.54.o;
E.172.B.54.o; E.173.B.54.o; E.174.B.54.o; E.175.B.54.o; E.176.B.54.o; E.188.B.54.o;
E.189.B.54.o; E.190.B.54.o; E.196.B.54.o; E.202.B.54.o; E.205.B.54.o; E.206.B.54.o;
E.207.B.54.o; E.208.B.54.o; E.209.B.54.o; E.210.B.54.o; E.211.B.54.o; E.212.B.54.o;
E.213.B.54.o; E.700.B.54.o; E.701.B.54.o; E.702.B.54.o; E.703.B.54.o; E.704.B.54.o;
E.705.B.54.o; E.706.B.54.o; E.707.B.54.o; E.708.B.54.o; E.709.B.54.o; E.710.B.54.o;
E.711.B.54.o; E.712.B.54.o; E.713.B.54.o; E.714.B.54.o; E.715.B.54.o; E.716.B.54.o;
E.717.B.54.o; E.718.B.54.o; E.719.B.54.o; E.720.B.54.o; E.721.B.54.o; E.722.B.54.o;

E.723.B.54.o; E.724.B.54.o; F.3.a.54.i; F.4.a.54.i; F.7.a.54.i; F.9.a.54.i; F.103.a.54.i;
F.106.a.54.i; F.107.a.54.i; F.108.a.54.i; F.111.a.54.i; F.114.a.54.i; F.117.a.54.i;
F.118.a.54.i; F.119.a.54.i; F.120.a.54.i; F.121.a.54.i; F.137.a.54.i; F.138.a.54.i;
F.139.a.54.i; F.140.a.54.i; F.141.a.54.i; F.142.a.54.i; F.145.a.54.i; F.146.a.54.i;
F.147.a.54.i; F.148.a.54.i; F.149.a.54.i; F.150.a.54.i; F.151.a.54.i; F.165.a.54.i;
F.166.a.54.i; F.167.a.54.i; F.168.a.54.i; F.169.a.54.i; F.170.a.54.i; F.171.a.54.i;
F.172.a.54.i; F.173.a.54.i; F.174.a.54.i; F.175.a.54.i; F.176.a.54.i; F.188.a.54.i;
F.189.a.54.i; F.190.a.54.i; F.196.a.54.i; F.202.a.54.i; F.205.a.54.i; F.206.a.54.i;
F.207.a.54.i; F.208.a.54.i; F.209.a.54.i; F.210.a.54.i; F.211.a.54.i; F.212.a.54.i;
F.213.a.54.i; F.700.a.54.i; F.701.a.54.i; F.702.a.54.i; F.703.a.54.i; F.704.a.54.i;
F.705.a.54.i; F.706.a.54.i; F.707.a.54.i; F.708.a.54.i; F.709.a.54.i; F.710.a.54.i;
F.711.a.54.i; F.712.a.54.i; F.713.a.54.i; F.714.a.54.i; F.715.a.54.i; F.716.a.54.i;
F.717.a.54.i; F.718.a.54.i; F.719.a.54.i; F.720.a.54.i; F.721.a.54.i; F.722.a.54.i;
F.723.a.54.i; F.724.a.54.i; F.3.a.54.o; F.4.a.54.o; F.7.a.54.o; F.9.a.54.o; F.103.a.54.o;
F.106.a.54.o; F.107.a.54.o; F.108.a.54.o; F.111.a.54.o; F.114.a.54.o; F.117.a.54.o;
F.118.a.54.o; F.119.a.54.o; F.120.a.54.o; F.121.a.54.o; F.137.a.54.o; F.138.a.54.o;
F.139.a.54.o; F.140.a.54.o; F.141.a.54.o; F.142.a.54.o; F.145.a.54.o; F.146.a.54.o;
F.147.a.54.o; F.148.a.54.o; F.149.a.54.o; F.150.a.54.o; F.151.a.54.o; F.165.a.54.o;
F.166.a.54.o; F.167.a.54.o; F.168.a.54.o; F.169.a.54.o; F.170.a.54.o; F.171.a.54.o;
F.172.a.54.o; F.173.a.54.o; F.174.a.54.o; F.175.a.54.o; F.176.a.54.o; F.188.a.54.o;
F.189.a.54.o; F.190.a.54.o; F.196.a.54.o; F.202.a.54.o; F.205.a.54.o; F.206.a.54.o;
F.207.a.54.o; F.208.a.54.o; F.209.a.54.o; F.210.a.54.o; F.211.a.54.o; F.212.a.54.o;
F.213.a.54.o; F.700.a.54.o; F.701.a.54.o; F.702.a.54.o; F.703.a.54.o; F.704.a.54.o;
F.705.a.54.o; F.706.a.54.o; F.707.a.54.o; F.708.a.54.o; F.709.a.54.o; F.710.a.54.o;
F.711.a.54.o; F.712.a.54.o; F.713.a.54.o; F.714.a.54.o; F.715.a.54.o; F.716.a.54.o;
F.717.a.54.o; F.718.a.54.o; F.719.a.54.o; F.720.a.54.o; F.721.a.54.o; F.722.a.54.o;
F.723.a.54.o; F.724.a.54.o; F.172.b.54.i; F.173.b.54.i; F.174.b.54.i; F.175.b.54.i;
F.176.b.54.i; F.188.b.54.i; F.189.b.54.i; F.190.b.54.i; F.196.b.54.i; F.202.b.54.i;
F.205.b.54.i; F.206.b.54.i; F.207.b.54.i; F.208.b.54.i; F.209.b.54.i; F.210.b.54.i;
F.211.b.54.i; F.212.b.54.i; F.213.b.54.i; F.700.b.54.i; F.701.b.54.i; F.702.b.54.i;
F.703.b.54.i; F.704.b.54.i; F.705.b.54.i; F.706.b.54.i; F.707.b.54.i; F.708.b.54.i;
F.709.b.54.i; F.710.b.54.i; F.711.b.54.i; F.712.b.54.i; F.713.b.54.i; F.714.b.54.i;
F.715.b.54.i; F.716.b.54.i; F.717.b.54.i; F.718.b.54.i; F.719.b.54.i; F.720.b.54.i;
F.721.b.54.i; F.722.b.54.i; F.723.b.54.i; F.724.b.54.i; F.3.b.54.o; F.4.b.54.o; F.7.b.54.o;
F.9.b.54.o; F.103.b.54.o; F.106.b.54.o; F.107.b.54.o; F.108.b.54.o; F.111.b.54.o;
F.114.b.54.o; F.117.b.54.o; F.118.b.54.o; F.119.b.54.o; F.120.b.54.o; F.121.b.54.o;
F.137.b.54.o; F.138.b.54.o; F.139.b.54.o; F.140.b.54.o; F.141.b.54.o; F.142.b.54.o;
F.145.b.54.o; F.146.b.54.o; F.147.b.54.o; F.148.b.54.o; F.149.b.54.o; F.150.b.54.o;
F.151.b.54.o; F.165.b.54.o; F.166.b.54.o; F.167.b.54.o; F.168.b.54.o; F.169.b.54.o;
F.170.b.54.o; F.171.b.54.o; F.172.b.54.o; F.173.b.54.o; F.174.b.54.o; F.175.b.54.o;
F.176.b.54.o; F.188.b.54.o; F.189.b.54.o; F.190.b.54.o; F.196.b.54.o; F.202.b.54.o;
F.205.b.54.o; F.206.b.54.o; F.207.b.54.o; F.208.b.54.o; F.209.b.54.o; F.210.b.54.o;
F.211.b.54.o; F.212.b.54.o; F.213.b.54.o; F.700.b.54.o; F.701.b.54.o; F.702.b.54.o;
F.703.b.54.o; F.704.b.54.o; F.705.b.54.o; F.706.b.54.o; F.707.b.54.o; F.708.b.54.o;
F.709.b.54.o; F.710.b.54.o; F.711.b.54.o; F.712.b.54.o; F.713.b.54.o; F.714.b.54.o;
F.715.b.54.o; F.716.b.54.o; F.717.b.54.o; F.718.b.54.o; F.719.b.54.o; F.720.b.54.o;
F.721.b.54.o; F.722.b.54.o; F.723.b.54.o; F.724.b.54.o; F.172.x.54.i; F.173.x.54.i;
F.174.x.54.i; F.175.x.54.i; F.176.x.54.i; F.188.x.54.i; F.189.x.54.i; F.190.x.54.i;
F.196.x.54.i; F.202.x.54.i; F.205.x.54.i; F.206.x.54.i; F.207.x.54.i; F.208.x.54.i;
F.209.x.54.i; F.210.x.54.i; F.211.x.54.i; F.212.x.54.i; F.213.x.54.i; F.700.x.54.i;
F.701.x.54.i; F.702.x.54.i; F.703.x.54.i; F.704.x.54.i; F.705.x.54.i; F.706.x.54.i;
F.707.x.54.i; F.708.x.54.i; F.709.x.54.i; F.710.x.54.i; F.711.x.54.i; F.712.x.54.i;
F.713.x.54.i; F.714.x.54.i; F.715.x.54.i; F.716.x.54.i; F.717.x.54.i; F.718.x.54.i;
F.719.x.54.i; F.720.x.54.i; F.721.x.54.i; F.722.x.54.i; F.723.x.54.i; F.724.x.54.i; F.3.x.54.o;
F.4.x.54.o; F.7.x.54.o; F.9.x.54.o; F.103.x.54.o; F.106.x.54.o; F.107.x.54.o; F.108.x.54.o;
F.111.x.54.o; F.114.x.54.o; F.117.x.54.o; F.118.x.54.o; F.119.x.54.o; F.120.x.54.o;

F.121.x.54.o; F.137.x.54.o; F.138.x.54.o; F.139.x.54.o; F.140.x.54.o; F.141.x.54.o;
F.142.x.54.o; F.145.x.54.o; F.146.x.54.o; F.147.x.54.o; F.148.x.54.o; F.149.x.54.o;
F.150.x.54.o; F.151.x.54.o; F.165.x.54.o; F.166.x.54.o; F.167.x.54.o; F.168.x.54.o;
F.169.x.54.o; F.170.x.54.o; F.171.x.54.o; F.172.x.54.o; F.173.x.54.o; F.174.x.54.o;
F.175.x.54.o; F.176.x.54.o; F.188.x.54.o; F.189.x.54.o; F.190.x.54.o; F.196.x.54.o;
F.202.x.54.o; F.205.x.54.o; F.206.x.54.o; F.207.x.54.o; F.208.x.54.o; F.209.x.54.o;
F.210.x.54.o; F.211.x.54.o; F.212.x.54.o; F.213.x.54.o; F.700.x.54.o; F.701.x.54.o;
F.702.x.54.o; F.703.x.54.o; F.704.x.54.o; F.705.x.54.o; F.706.x.54.o; F.707.x.54.o;
F.708.x.54.o; F.709.x.54.o; F.710.x.54.o; F.711.x.54.o; F.712.x.54.o; F.713.x.54.o;
F.714.x.54.o; F.715.x.54.o; F.716.x.54.o; F.717.x.54.o; F.718.x.54.o; F.719.x.54.o;
F.720.x.54.o; F.721.x.54.o; F.722.x.54.o; F.723.x.54.o; F.724.x.54.o; F.172.y.54.i;
F.173.y.54.i; F.174.y.54.i; F.175.y.54.i; F.176.y.54.i; F.188.y.54.i; F.189.y.54.i;
F.190.y.54.i; F.196.y.54.i; F.202.y.54.i; F.205.y.54.i; F.206.y.54.i; F.207.y.54.i;
F.208.y.54.i; F.209.y.54.i; F.210.y.54.i; F.211.y.54.i; F.212.y.54.i; F.213.y.54.i;
F.700.y.54.i; F.701.y.54.i; F.702.y.54.i; F.703.y.54.i; F.704.y.54.i; F.705.y.54.i;
F.706.y.54.i; F.707.y.54.i; F.708.y.54.i; F.709.y.54.i; F.710.y.54.i; F.711.y.54.i;
F.712.y.54.i; F.713.y.54.i; F.714.y.54.i; F.715.y.54.i; F.716.y.54.i; F.717.y.54.i;
F.718.y.54.i; F.719.y.54.i; F.720.y.54.i; F.721.y.54.i; F.722.y.54.i; F.723.y.54.i;
F.724.y.54.i; F.3.y.54.o; F.4.y.54.o; F.7.y.54.o; F.9.y.54.o; F.103.y.54.o; F.106.y.54.o;
F.107.y.54.o; F.108.y.54.o; F.111.y.54.o; F.114.y.54.o; F.117.y.54.o; F.118.y.54.o;
F.119.y.54.o; F.120.y.54.o; F.121.y.54.o; F.137.y.54.o; F.138.y.54.o; F.139.y.54.o;
F.140.y.54.o; F.141.y.54.o; F.142.y.54.o; F.145.y.54.o; F.146.y.54.o; F.147.y.54.o;
F.148.y.54.o; F.149.y.54.o; F.150.y.54.o; F.151.y.54.o; F.165.y.54.o; F.166.y.54.o;
F.167.y.54.o; F.168.y.54.o; F.169.y.54.o; F.170.y.54.o; F.171.y.54.o; F.172.y.54.o;
F.173.y.54.o; F.174.y.54.o; F.175.y.54.o; F.176.y.54.o; F.188.y.54.o; F.189.y.54.o;
F.190.y.54.o; F.196.y.54.o; F.202.y.54.o; F.205.y.54.o; F.206.y.54.o; F.207.y.54.o;
F.208.y.54.o; F.209.y.54.o; F.210.y.54.o; F.211.y.54.o; F.212.y.54.o; F.213.y.54.o;
F.700.y.54.o; F.701.y.54.o; F.702.y.54.o; F.703.y.54.o; F.704.y.54.o; F.705.y.54.o;
F.706.y.54.o; F.707.y.54.o; F.708.y.54.o; F.709.y.54.o; F.710.y.54.o; F.711.y.54.o;
F.712.y.54.o; F.713.y.54.o; F.714.y.54.o; F.715.y.54.o; F.716.y.54.o; F.717.y.54.o;
F.718.y.54.o; F.719.y.54.o; F.720.y.54.o; F.721.y.54.o; F.722.y.54.o; F.723.y.54.o;
F.724.y.54.o; F.172.z.54.i; F.173.z.54.i; F.174.z.54.i; F.175.z.54.i; F.176.z.54.i;
F.188.z.54.i; F.189.z.54.i; F.190.z.54.i; F.196.z.54.i; F.202.z.54.i; F.205.z.54.i;
F.206.z.54.i; F.207.z.54.i; F.208.z.54.i; F.209.z.54.i; F.210.z.54.i; F.211.z.54.i;
F.212.z.54.i; F.213.z.54.i; F.700.z.54.i; F.701.z.54.i; F.702.z.54.i; F.703.z.54.i;
F.704.z.54.i; F.705.z.54.i; F.706.z.54.i; F.707.z.54.i; F.708.z.54.i; F.709.z.54.i;
F.710.z.54.i; F.711.z.54.i; F.712.z.54.i; F.713.z.54.i; F.714.z.54.i; F.715.z.54.i;
F.716.z.54.i; F.717.z.54.i; F.718.z.54.i; F.719.z.54.i; F.720.z.54.i; F.721.z.54.i;
F.722.z.54.i; F.723.z.54.i; F.724.z.54.i; F.3.z.54.o; F.4.z.54.o; F.7.z.54.o; F.9.z.54.o;
F.103.z.54.o; F.106.z.54.o; F.107.z.54.o; F.108.z.54.o; F.111.z.54.o; F.114.z.54.o;
F.117.z.54.o; F.118.z.54.o; F.119.z.54.o; F.120.z.54.o; F.121.z.54.o; F.137.z.54.o;
F.138.z.54.o; F.139.z.54.o; F.140.z.54.o; F.141.z.54.o; F.142.z.54.o; F.145.z.54.o;
F.146.z.54.o; F.147.z.54.o; F.148.z.54.o; F.149.z.54.o; F.150.z.54.o; F.151.z.54.o;
F.165.z.54.o; F.166.z.54.o; F.167.z.54.o; F.168.z.54.o; F.169.z.54.o; F.170.z.54.o;
F.171.z.54.o; F.172.z.54.o; F.173.z.54.o; F.174.z.54.o; F.175.z.54.o; F.176.z.54.o;
F.188.z.54.o; F.189.z.54.o; F.190.z.54.o; F.196.z.54.o; F.202.z.54.o; F.205.z.54.o;
F.206.z.54.o; F.207.z.54.o; F.208.z.54.o; F.209.z.54.o; F.210.z.54.o; F.211.z.54.o;
F.212.z.54.o; F.213.z.54.o; F.700.z.54.o; F.701.z.54.o; F.702.z.54.o; F.703.z.54.o;
F.704.z.54.o; F.705.z.54.o; F.706.z.54.o; F.707.z.54.o; F.708.z.54.o; F.709.z.54.o;
F.710.z.54.o; F.711.z.54.o; F.712.z.54.o; F.713.z.54.o; F.714.z.54.o; F.715.z.54.o;
F.716.z.54.o; F.717.z.54.o; F.718.z.54.o; F.719.z.54.o; F.720.z.54.o; F.721.z.54.o;
F.722.z.54.o; F.723.z.54.o; F.724.z.54.o; F.172.A.54.i; F.173.A.54.i; F.174.A.54.i;
F.175.A.54.i; F.176.A.54.i; F.188.A.54.i; F.189.A.54.i; F.190.A.54.i; F.196.A.54.i;
F.202.A.54.i; F.205.A.54.i; F.206.A.54.i; F.207.A.54.i; F.208.A.54.i; F.209.A.54.i;
F.210.A.54.i; F.211.A.54.i; F.212.A.54.i; F.213.A.54.i; F.700.A.54.i; F.701.A.54.i;
F.702.A.54.i; F.703.A.54.i; F.704.A.54.i; F.705.A.54.i; F.706.A.54.i; F.707.A.54.i;

F.708.A.54.i; F.709.A.54.i; F.710.A.54.i; F.711.A.54.i; F.712.A.54.i; F.713.A.54.i; F.714.A.54.i; F.715.A.54.i; F.716.A.54.i; F.717.A.54.i; F.718.A.54.i; F.719.A.54.i; F.720.A.54.i; F.721.A.54.i; F.722.A.54.i; F.723.A.54.i; F.724.A.54.i; F.3.A.54.o; F.4.A.54.o; F.7.A.54.o; F.9.A.54.o; F.103.A.54.o; F.106.A.54.o; F.107.A.54.o; F.108.A.54.o; F.111.A.54.o; F.114.A.54.o; F.117.A.54.o; F.118.A.54.o; F.119.A.54.o; F.120.A.54.o; F.121.A.54.o; F.137.A.54.o; F.138.A.54.o; F.139.A.54.o; F.140.A.54.o; F.141.A.54.o; F.142.A.54.o; F.145.A.54.o; F.146.A.54.o; F.147.A.54.o; F.148.A.54.o; F.149.A.54.o; F.150.A.54.o; F.151.A.54.o; F.165.A.54.o; F.166.A.54.o; F.167.A.54.o; F.168.A.54.o; F.169.A.54.o; F.170.A.54.o; F.171.A.54.o; F.172.A.54.o; F.173.A.54.o; F.174.A.54.o; F.175.A.54.o; F.176.A.54.o; F.188.A.54.o; F.189.A.54.o; F.190.A.54.o; F.196.A.54.o; F.202.A.54.o; F.205.A.54.o; F.206.A.54.o; F.207.A.54.o; F.208.A.54.o; F.209.A.54.o; F.210.A.54.o; F.211.A.54.o; F.212.A.54.o; F.213.A.54.o; F.700.A.54.o; F.701.A.54.o; F.702.A.54.o; F.703.A.54.o; F.704.A.54.o; F.705.A.54.o; F.706.A.54.o; F.707.A.54.o; F.708.A.54.o; F.709.A.54.o; F.710.A.54.o; F.711.A.54.o; F.712.A.54.o; F.713.A.54.o; F.714.A.54.o; F.715.A.54.o; F.716.A.54.o; F.717.A.54.o; F.718.A.54.o; F.719.A.54.o; F.720.A.54.o; F.721.A.54.o; F.722.A.54.o; F.723.A.54.o; F.724.A.54.o; F.172.B.54.i; F.173.B.54.i; F.174.B.54.i; F.175.B.54.i; F.176.B.54.i; F.188.B.54.i; F.189.B.54.i; F.190.B.54.i; F.196.B.54.i; F.202.B.54.i; F.205.B.54.i; F.206.B.54.i; F.207.B.54.i; F.208.B.54.i; F.209.B.54.i; F.210.B.54.i; F.211.B.54.i; F.212.B.54.i; F.213.B.54.i; F.700.B.54.i; F.701.B.54.i; F.702.B.54.i; F.703.B.54.i; F.704.B.54.i; F.705.B.54.i; F.706.B.54.i; F.707.B.54.i; F.708.B.54.i; F.709.B.54.i; F.710.B.54.i; F.711.B.54.i; F.712.B.54.i; F.713.B.54.i; F.714.B.54.i; F.715.B.54.i; F.716.B.54.i; F.717.B.54.i; F.718.B.54.i; F.719.B.54.i; F.720.B.54.i; F.721.B.54.i; F.722.B.54.i; F.723.B.54.i; F.724.B.54.i; F.3.B.54.o; F.4.B.54.o; F.7.B.54.o; F.9.B.54.o; F.103.B.54.o; F.106.B.54.o; F.107.B.54.o; F.108.B.54.o; F.111.B.54.o; F.114.B.54.o; F.117.B.54.o; F.118.B.54.o; F.119.B.54.o; F.120.B.54.o; F.121.B.54.o; F.137.B.54.o; F.138.B.54.o; F.139.B.54.o; F.140.B.54.o; F.141.B.54.o; F.142.B.54.o; F.145.B.54.o; F.146.B.54.o; F.147.B.54.o; F.148.B.54.o; F.149.B.54.o; F.150.B.54.o; F.151.B.54.o; F.165.B.54.o; F.166.B.54.o; F.167.B.54.o; F.168.B.54.o; F.169.B.54.o; F.170.B.54.o; F.171.B.54.o; F.172.B.54.o; F.173.B.54.o; F.174.B.54.o; F.175.B.54.o; F.176.B.54.o; F.188.B.54.o; F.189.B.54.o; F.190.B.54.o; F.196.B.54.o; F.202.B.54.o; F.205.B.54.o; F.206.B.54.o; F.207.B.54.o; F.208.B.54.o; F.209.B.54.o; F.210.B.54.o; F.211.B.54.o; F.212.B.54.o; F.213.B.54.o; F.700.B.54.o; F.701.B.54.o; F.702.B.54.o; F.703.B.54.o; F.704.B.54.o; F.705.B.54.o; F.706.B.54.o; F.707.B.54.o; F.708.B.54.o; F.709.B.54.o; F.710.B.54.o; F.711.B.54.o; F.712.B.54.o; F.713.B.54.o; F.714.B.54.o; F.715.B.54.o; F.716.B.54.o; F.717.B.54.o; F.718.B.54.o; F.719.B.54.o; F.720.B.54.o; F.721.B.54.o; F.722.B.54.o; F.723.B.54.o; F.724.B.54.o.

염 및 수화물

본 발명의 조성물은 임의로 여기에 화합물의 염, 특히 Na^+, Li^+, K^+, Ca^{++} 및 Mg^{++} 등을 함유하는 약학적으로 허용되는 비독성 염으로 이루어진다. 이러한 염들은 알카리 금속 또는 알카리토금속 이온 또는 암모늄 및 4차 아미노 이온과 같은 적절한 양이온을 산, 전형적으로 W_1 군의 카르복실산의 음이온부와 결합시킴으로써 유도되는 것이 포함될 수도 있다. 수용성염이 바람직하다면, 일가염이 바람직하다.

금속염은 전형적으로 금속 수산화물을 본 발명의 화합물과 반응시킴으로써 제조된다. 이같은 방법으로 제조되는 금속염의 예로서는 Li^+, Na^+ 및 K^+를 함유하는 염들을 들 수 있다. 적절한 금속 화합물의 첨가시킴으로써, 가용성염 용액으로부터 비가용성염을 침전시킬 수 있다.

추가로, 염들은 어떠한 유기산 및 무기산, 예컨대 HCl, HBr, HSO, HPO 또는 유기 술폰산의 염기성 센터, 전형적으로 G_1 군의 아민에, 또는 E_1과 같은 산성 군에 대한 산 첨가 반응으로부터 제조할 수도 있다. 최종적으로, 본문에서 조성물은 그의 비이온화된 형태를 포함하여, 쯔비터 이온 형태 및 수화물로서 정량의 물과의 배합물 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

또한, 모 화합물과 한 가지 이상의 아미노산과의 염도 본 발명의 범주에 포함된다. 상기 아미노산 중 어떠한 것이 적절한데, 아미노산이 전형적으로 리신, 아르기닌 또는 글루타민산과 같은 염기성기 또는 산성기, 또는 글리신, 세린, 트레오닌, 알라닌, 이소로이신 또는 로이신과 같은 중성기로의 부사슬을 갖는 것이긴 하지만, 특히 단백질 성분으로서 발견된 천연 아미노산이 적절하다.

뉴라미니데이즈의 억제 방법

본 발명은 또한, 뉴라미니데이즈 활성을 억제하는 방법에 관한 것인데, 이 방법은 본 발명의 화합물과 뉴라미니데이즈를 함유한 것으로 추정되는 샘플을 반응시키는 단계로 이루어진다.

본 발명의 조성물은 뉴라미니데이즈의 억제 인자로서, 이러한 억제 인자의 중간체로서 작용하거나 하기한 바와 같은 기타 효용을 갖는다. 이 억제 인자는 뉴라미니데이즈에 고유한 형태를 갖는 뉴라미니데이즈의 표면상이나 강내 위치에 결합될 것이다. 뉴라미니데이즈 결합 조성물은 가역성의 변화되는 단계로 결합될 수 있다. 실질적으로 비가역적으로 결합된 화합물들이 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 이상적인 후보 물질이다. 전형적인 일례에서, 이 조성물들은 10^{-4} M 미만, 전형적으로는 10^{-6} M 미만, 좀더 전형적으로는

10^{-8} M 미만의 결합 지수로 뉴라미니데이즈와 결합한다. 표지만 되면, 실질적으로 비가역적 결합 조성물들은 뉴라미니데이즈의 진단용 프로브로서 유용하다. 따라서, 본 발명은 뉴라미니데이즈를 함유한다고 추정되는 샘플을 표지제(a label)와 결합된 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물과 반응시키고, 이 표지제의 활성에 대한 샘플의 효과를 관찰하는 것으로 이루어진, 뉴라미니데이즈를 함유한다고 추정되는 샘플에서 뉴라미니데이즈를 진단하는 방법에 관한 것이다. 적절한 표지로서는 이 진단 분야에 공지된 바인데, 안정한 유리 치환기, 플루오로포어, 방사선 동위 원소, 효소, 화학 발광기 및 크로모겐(chromogens) 등이 포함된다. 본 발명의 화합물은 하이드록시기 또는 아미노기와 같은 치환기를 사용한 통상적인 방법으로 표지된다.

본 발명의 범주에서, 뉴라미니데이즈를 함유한다고 추정되는 샘플에는 살아있는 유기체, 조직 또는 세포 배양체, 생물학적 물질 샘플(혈액, 혈청, 뇨, 뇌척수액, 눈물, 가래, 타액, 조직 샘플 등)과 생물학적 샘플, 실험실 샘플, 음식, 물 또는 공기 샘플, 세포(특히, 바람지한 글리코프로테인을 합성하는 재조합 세포) 추출물과 같은 생물-생산 샘플 등과 같은 천연 물질 또는 인조 물질이 포함된다. 전형적으로 이 샘플은 뉴라미니데이즈를 생성시키는 유기체, 대개 바이러스와 같은 병인성 유기체를 함유하는 것으로 추정될 것이다. 샘플들은 물 및 유기 용매/물 혼합물을 호함한느 어떠한 배지내에 담길 수 있다. 샘플에는 인간 등의 살아 있는 유기체 및 세포 배양액 등의 인조 물질들이 포함된다.

본 발명의 반응 단계는, 본 발명의 조성물을 샘플에 첨가하는 것으로 이루어지거나, 이 조성물의 전구물질을 이 샘플에 첨가하는 것으로 이루어진다. 첨가 단계는 전술한 바와 같은 투여 방법 중 어떠한 것으로 이루어져도 좋다.

가능한 경우, 이 조성물을 투여한 후에 뉴라미니데이즈의 활성은 뉴라미니데이즈 활성을 진단하는 직접 또는 간접 방법을 포함한 어떠한 방법에 의해서도 관찰될 수 있다. 뉴라미니데이즈 활성을 진단하는 정량적인, 정성적인 또는 세미-정량적인 방법들 모두가 사용가능하다. 전형적으로, 전술한 바와 같은 스크린 방법 중 한 가지가 적용되지만, 살아있는 유기체의 생리학적인 특성을 관찰하는 등의 다른 어떠한 방법 또한 적용될 수 있다.

뉴라미니데이즈를 함유하는 유기체에는, 박테리아(콜레라균, 웰치균, 폐염성 연쇄상구균 및 아트로백터 사이알로필러스(Athrobacter sialophilus)) 및 바이러스(특히, 인플루엔자 바이러스 A 및 B와 같은 오르토믹소바이러스 또는 파라믹소바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 유행성 이하선염 바이러스, 뉴캐슬 질환 바이러스, 가금 페스트 및 센다이 바이러스)가 포함된다. 어떠한 이들 유기체들로부터 얻어지거나 이들내에서 발견되는 뉴라미니데이즈 활성을 억제하는 것이 본 발명의 목적에 포함된다. 인플루엔자 바이러스의 바이러스학은 'Fundamental Virology'(Raven Press, New York, 1986) Chapter 24에 기재되어 있다. 본 발명의 화합물은 예컨대 오리, 설치 동물, 또는 백조와 같은 동물들이나 사람에게서의 이러한 감염 질환의 치료 또는 예방에 유용하다.

하지만, 인플루엔자 바이러스를 억제할 수 있는 화합물의 스크린닝에 있어서, 효소 분석의 결과들은 상기 Chandler 등의 표 1에 기재한 바와 같이, 세포 배양 분석과 상관관계를 갖지 않을 수도 있다. 따라서, 혈소판 환원 분석(a plaque reduction assays)이 일차 스크린닝 기술이 되어야만 한다.

뉴라미니데이즈 억제자의 스크린

본 발명의 화합물 중 일부는 인플루엔자 댄 파라인플루엔자로부터의 뉴라미니데이즈 또는 박테리아 대 바이러스 뉴라미니데이즈와 같은 특정 유기체에 대해 특정될 것이다. 이같은 조성물들은 통상의 스크린닝에 의해 동정된다.

본 발명의 조성물들은 효소 활성을 측정하는 어떠한 통상 기법에 의해 뉴라미니데이즈에 대한 억제 활성에 대해 스크린된다. 본 발명의 범주내에서, 전형적으로 조성물들은 시험관내에서 뉴라미니데이즈의 억제에 대해 일차 스크린된 후에, 억제 활성을 나타내는 조성물들은 생체내 활성에 대해 스크린된다. 약 5 × 10^{-6} M 미만, 전형적으로 약 1 × 10^{-7} M 미만 및 바람직하게는 약 5 × 10^{-8} M 미만의 시험관내 K_i(억제 상수)를 갖는 조성물들이 생체내 용도에 바람직하다.

시험관내에서 유용한 스크린들이 공지된 바이므로, 이에 대한 부연 설명은 생략한다. 하지만, von Itzstein, M.등의 'Nature', 363(6428): 418-423(1993), 특히 420 쪽, 컬럼 2, 단란 전문 3 내지 421 쪽, 컬럼 2, 첫째 부분 단란에 Chong, A.K.J.등의 'Biochem. Biophys. Acta', 1077:65-71(1991)에 의해 변형된 바와 같이, Potier, M. 등의 'Anlyt. Biochem.', 94:287-296(1979)의 시험관내 적합한 분석이 기재되어 있으며; Colman, P.M. 등의 국제특허공개공보 No. WO 92/06691(Int. App. No. PCT/AU90/00501, 공개일자: 1992년 4월 30일) 제34쪽 제13행 내지 제35쪽 제16행에 또다른 유용한 시험관내 스크린이 기재되어 있다.

생체내 스크린 또한, 상세히 공지된 바이며, von Itzstein, M.등의 상기 참고문헌의 421 쪽, 컬럼 2, 첫번째 단란 내지 423 쪽, 컬럼 2, 첫째 부분 단란을 참조할 수 있으며, Colman, P.M. 등의 상기 참고문헌의 제36쪽 제1-38행에 적절한 생체내 스크린이 기재되어 있다.

여기에서 사용되는 스크린닝 분석에서, 1 μM(마이크로몰)를 초과하는 IC 지수를 갖는 조성물들이 인플루엔자 뉴라미니데이즈에 대해 비활성인 것으로서 여겨진다.

의약 배합물 및 투여 경로

본 발명의 화합물은 통상의 담체 및 부형제와 함께 배합되는데, 이들은 일반적인 방법에 따라 선택될 것이다. 정제에는 부형제, 윤활제, 충진제, 결합제 등이 함유될 것이다. 수용성 배합물은 멸균 형태로 제조되며, 경구 투여 이외의 방법으로 투여되는 경우에, 등장액으로 이루어질 것이다. 모든 배합물들은 임의로, 'Handbook of Pharmaceutical Excipients'(1986)에 개시된 바와 같은 부형제를 함유할 수 있다. 부형제에는 아스코르브산 및 기타 산화제, EDTA와 같은 킬레이트제, 덱스트린과 같은 탄수화물, 하이드록시알킬셀룰로오스, 하이드록시알킬메틸셀룰로오스, 스테아르산 등이 포함된다. 배합물의 pH는 약 3-11 정도의

범위에 속하지만, 통상적으로 약 7-10 정도가 된다.

본 발명 화합물 한 가지 이상을 치료할 증상에 알맞은 어떠한 경로에 의해 투여된다. 적합한 경로에는, 경구투여, 직장투여, 비내투여, 국부투여(구강 및 설하를 포함), 질내 및 비경구 투여(피하주사, 근육주사, 정맥주사, 경피주사, 포막주사(intrathecal) 및 진통주사 포함) 등이 포함된다. 바람직한 경로는 환자의 증상 등에 따라 달라질 수 있다는 것을 알 수 있다. 본 발명 화합물의 장점이, 이들이 경구적 생체이용성을 갖고, 경구 투여 가능하다는 것이지만, 이들을 반드시 폐내 또는 비내 경로로 투여해야만 하는 것은 아니다.

활성 성분을 단독으로 투여할 수 있긴 하지만, 이들을 약학적 배합물로서 투여하는 것이 바람직하다. 수의학용 및 인체용 모두에서 본 발명의 배합물은, 전술한 바와 같이, 한 가지 이상의 활성 성분을 한 가지 이상의 허용 가능한 담체 및 임의의 다른 치료 성분과 함께 함유한다. 담체는 배합물의 다른 성분들과 배합되며, 그의 수여자(환자)에게 생리학적으로 무해하다는 견지에서 '허용가능'해야만 한다.

배합물에는 상기 투여 경로에 적합한 것들이 포함된다. 배합물은 편리하게 단위 투여 형태로 제공될 수 있으며, 약학 분야에서 공지된 그어떤 방법에 의해서도 제조될 수도 있다. 그 방법 및 배합물은 일반적으로, Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co., Easton, PA)에 개시되어 있다. 이같은 방법들에는 활성 성분과 한 가지 이상의 보조 성분으로 이루어진 담체를 결합시키는 단계가 포함된다. 일반적으로, 배합물은 활성 성분과 액체 담체나 미분화된 고체 담체 또는 양자 모두를 균일하고 결속력있게 결합시키고, 경우에 따라 제품으로 성형하여 제조된다.

경구 투여에 적합한 본 발명의 배합물은 소정량의 활성 성분을 각각 함유하는 캡슐, 교갑 또는 정제 등의 개별 단위로서, 분말이나 과립으로서, 수용액 또는 비수용액의 용액이나 현탁액으로서, 오일-인-워터 액상 에멀젼 또는 워터-인-오일 액상 에멀젼으로서 제조된다. 활성 성분은 또한 환약, 연약 또는 페이스트로서 제공될 수 있다.

정제는 임의로 한 가지 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조된다. 압축 정제는 분말이나 과립과 같은 유리-유동성(free-flowing) 형태의 활성성분을 임의로 결합제, 윤활제, 비활성 희석제, 방부제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합하여 적절한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 분말화된 활성 성분을 비활성 액체 희석제로 적셔 적절한 기계에서 성형함으로써 제조할 수 있다. 정제들은 임의로, 코팅하거나 눈금을 새길 수 있으며, 임의로 정제로부터 활성 성분이 서서히 또는 일정 시간으로 조정된 형태로 방출될 수 있도록 배합된다. 한 일례에서는, 약제의 산 가수분해는 내복용 코팅(enteric coating)을 사용하여 방지된다.

눈이나 다른 외부 조직, 예컨대 입이나 피부의 감염 질환의 경우, 배합물은 바람직하게는, 활성 성분(들)을 예컨대 0.075-20%w/w(0.6%w/w, 0.7%w/w 등과 같이 0.1%w/ww의 증가분으로 0.1%와 20% 사이의 범위에 활성 성분(들)이 포함됨), 바람직하게는 0.2-15%w/w, 가장 바람직하게는 0.5-10%w/w의 양으로 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 투여된다. 연고로 배합되는 경우, 활성 성분은 파라핀성 또는 물과 혼화가능한 연고 기재와 함께 사용될 수 도 잇다. 또한, 활성 성분(들)은 오일-인-워터 크림 기재와 함께 크림으로 배합될 수도 잇다.

가능한 경우, 크림 기쟁의 수용성 상에는 예컨대, 30%w/w 이상의 다가 알콜, 즉, 프로필렌글리콜, 부탄1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400 포함) 및 그의 혼합물들과 같은 둘 이상의 하이드록시기를 갖는 알콜이 포함될 수 있다. 이러한 피부 투입 증진제로는 디메틸설폭사이드 및 관련 동족체들을 예로 들 수 있다.

본 발명의 에멀젼의 오일상은 기지의 성분으로 기지의 방식으로 구성될 수도 있다. 이 상이 단지 유화제(emulsfier: 혹은 유상액(emulgent)으로 공지됨)만을 함유할 수도 있긴 하지만, 바람직하게는 적어도 한 가지 이상의 에멀젼화제와 지방 또는 오일과의 혼합물 또는 지방 및 오일 양자와의 혼합물을 함유한다. 친수성 유화제가 안정화제로서 작용하는 친지성(lipophilic) 유화제와 함께 포함되는 것이 바람직하다. 또한, 오일 및 지방을 모두 함유하는 것이 바람직하다. 한편, 안정화제와 배합되거나 배합되지 않은 유화제는 소위 에멀젼 왁스로 제조되고, 이 왁스는 오일 및 지방과 함께 소위 에멀젼 연고 기재로 제조되는데, 이는 크림 배합물의 오일 분산상을 형성한다.

본 발명의 배합물에 사용하기에 적합한 유상액 및 에멀젼 안정화제에는 Tween® 60, Span® 80, 세토스테아릴 알콜, 벤질 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 소듐 라우릴 설페이트가 포함된다.

배합물에 사용하기에 적합한 오일이나 지방을 선택하는 데에는, 소망하는 미용 특성을 달성하는 것을 기준으로 한다. 크림은 바람직하게는, 지나치게 번들거리지 않아야 하며, 얼룩지지 않아야 하고, 튜부나 다른 용기로부터 새는 것을 방지할 수 있도록 적절한 밀도를 갖는 수용성 제품이어야만 한다. 직쇄형 또는 분지상의 사스, 일가- 또는 이가 알킬 에스테르, 예컨대 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올리에이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 Crodamol CAP로 공지된 분지상 사슬 에스테르의 혼합물 등이 사용될 수 있는데, 마지막 세 가지가 바람직한 에스테르이다. 이들은 소망되는 특성에 따라 단독으로 또는 배합물 형태로 사용될 수 있다. 또는, 백색 파라핀 및/또는 유동 파라핀이나 기타 미네랄 오일과 같은 고융점의 리피드가 사용된다.

눈의 국소 투여에 적합한 배합물에는 또한, 활성 성분이 적절한 담체에 용해되거나 현탁액화된, 특히 활성 성분의 수용액의 드롭제 안약이 포함된다. 활성 성분은 바람직하게는 이같은 배합물에 0.5-20%w/w, 바람직하게는 0.5-10%w/w, 특히 약 1.5%w/w 농도로 함유된다.

입의 국소 투여에 적합한 배합물로는 달콤한 기재, 대개 슈크로오스와 아라비아 고무 또는 트래거캔스에 활성성분으로 구성된 로젠지; 젤라틴과 글리세린, 또는 슈크로오스와 아라비아 고무카시아과 같은 비활성 기재에 활성 성분으로 구성된 향정; 및 적절한 액체 담체내에 활성 성분으로 구성된 치약을 들 수 있다.

직장 투여용 배합물은 코코아 버터 또는 살리실산염과 같은 것으로 이루어진 적절한 기재와 함께 좌약으

로서 공급될 수 있다.

폐내 또는 비내 투여용에 적합한 배합물은 입자 크기가 예컨대, 0.1-500 미크론(입자 크기는 0.5, 1, 30 미크론, 35 미크론 등과 같은 미크론 증가분으로, 0.1-500 미크론 사이 범위에 포함됨) 범위내에 속하는 것으로, 입을 통한 흡입이나 코의 경로를 통한 신속한 흡입에 의해 투여되어 폐포 주머니에 다다를 수 있게 된다. 에어로졸 이나 건조 분말 투여용으로 적합한 배합물은 기지의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 하기한 바와 같은 인플루엔자 A 또는 B 감염증의 예방 또는 치료에 사용된 종래의 화합물과 같은 다른 치료제와 함께 전달될 수 있다.

질내 투여용으로 적합한 배합물은 이 분야에서 공지된 바와 같은 담체들을 활성 성분에 알맞게 적절히 배합한 것으로 이루어지는 패서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 폼(foams) 또는 스프레이 배합물로서 제공될 수 있다.

비경구 투여용으로 적합한 배합물에는 치료하고자 하는 환자의 혈액에 등장액인 배합물을 제공하는 용질 및 세균발육저지제, 완충제, 항산화제를 함유하는 수용성 및 비수용성 멸균 주사액, 및 현탁제 및 부형제를 포함하는 수용성 및 비수용성 멸균 현탁액이 포함된다.

이 배합물은 단위 투여 용량 또는 다중 투여 용량, 예컨대 밀봉 앰플 및 바이알(vial) 등으로 제공되며, 멸균 액체 담체, 예컨대 주사용수를 사용하기 직전에 첨가하기만 하는 냉동-건조(동결건조) 상태로서 보관될 수도 있다. 전술한 바와 같은 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 즉석 주사액 및 현탁액이 제조된다. 바람직한 단위 투여량 배합물은 전술한 바와 같이, 활성 성분의 하루 투여량 또는 단위 일간 서브-투여량, 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것이다.

본 발명의 배합물에는 특히 상기한 바와 같은 성분들 외에도, 문제의 배합물의 타입에 대해 이 분야에서 통상적인 기타 작용제들을 포함할 수 있다는 것, 예를 들어경구 투영에 적합한 것들에는 조미 제제가 포함될 수 있다는 것으로 이해되어야 할 것이다.

본 발명은 또한, 전술한 바와 같은 활성 성분 한 가지 이상과 함께 그의 수의학용 담체로 이루어진 수의학용 조성물을 제공한다.

수의학용 담체는 이 조성물을 투여하기 위한 목적에 유용한 물질이며, 이 수의학 분야에서 비활성이거나 허용가능하며, 활성 성분에 부합되는 고체, 액체 또는 기체상의 물질이 될 수 있다. 이러한 수의학용 조성물은 경구, 비경구 또는 그어떠한 바람직한 경로로 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 활성 성분으로서 본 발며으이 화합물을 한 가지 이상 함유하는 조정된 방출량의 의약 배합물('조정 방출 배합물: controlled release formulations')을 제공하기도 하는데, 활성 성분의 방출은 주어진 활성 성분의 약물 역학적 또는 독성 프로필을 개선시키거나 좀더 횟수를 줄인 투여가 가능하도록 조정 및 조절된다.

활성 성분의 유효 투여량은 적어도 치료하고자 하는 증상, 독성, 및 이 화합물이 예방적 차원(적은 투여량)에서 사용되는 것인지 활성 인플루엔자 감염증을 치료하고자 하는 것인지 여부, 전달 방법 및 약학적 배합물 등의 특성에 좌우되며, 통상의 투여량 단계적 확대 연구를 사용하여 담당의에 의해 결정될 것이다. 이는 약 0.0001-100 mg/체중(kg)/day이 될 것이라고 추정될 수 있다. 전형적으로, 0.01-10 mg/체중(kg)/day이 될 것이다. 좀더 전형적으로, 0.01-5 mg/체중(kg)/day이 될 것이다. 예를 들어, 흡입의 경우, 체중 70 kg의 성인의 일일 권장 투여량은 약 1-1000 mg, 바람직하게는 5-500 mg 범위가 될 것이며, 단일 투여 또는 다중 투여의 형태로 투여될 수 있다.

본 발명의 활성 성분들은 또한, 다른 활성 성분 들과 배합하여 사용될 수도 있다. 이러한 배합물은 치료하고자 하는 증상, 성분들간의 교차 반응성 및 배합물의 약물 특성에 기초하여 선택된다. 예를 들여, 호흡계의 바이러스 감염증, 특히 인플루엔자 감염증을 치료하는 경우, 본 발명의 조성물은 항바이러스제(아만티딘, 리만타딘, 및 리바비린 등), 점액 용해제(mucolytics), 거담제, 기관지 확장제, 항균제, 해열제 또는 진통제와 배합된다. 통상적으로, 항균제, 해열제 및 진통제는 본 발명의 화합물과 함께 투여된다.

내복용 보호

본 발명은 또한, 본 발명의 화합물의 내복용의 보호된 형태에 관한 것이다. 본문에서 사용되는 '내복용 보호(enteric protection)'란 위장계의 일부, 전형적으로 상부 위장계, 특히 위와 식도가 본 발명의 화합물에 노출되지 않도록, 본 발명의 화합물을 보호화하는(차폐시키는) 것을 의미한다. 이러한 방법으로, 위점막 조직은 메스꺼움과 같은 부작용을 야기시키는 본 발명의 화합물과의 노출의 속도에 대해 보장되며, 본 발명의 화합물은 또한, 위장계, 특히 상부 위장계의 하나 이상의 부분들에 존재하는 상태들로부터 보호된다.

이러한 내복용 보호된 형태들로는 내복용 코팅 피복 정제, 내복용 코팅 피복 과립, 내복용 코팅 피복 비즈, 내복용 코팅 피복 입자, 내복용 코팅 피복 미세립 및 내복용 코팅 피복 캡슐과 같은 내복용 코팅 피복 부형제를 예로 들 수 있는데, 이에 국한되는 것은 아니다. 바람직한 일례에서, 본 발명의 화합물은 정제, 과립 또는 캡슐과 같은 적절한 부형제에 담기며,I 이 부형제는 약학적으로 허용되는 내복용 코팅에 의해 피복된다. 다른 바람직한 일례에서, 본 발명의 화합물은 내복용 보호된 과립, 입자, 미세립, 환, 미세환 또는 콜로이드로서 제조되고, 이 내복용 보호된 과립, 입자, 미세립, 환, 미세환 또는 콜로이드는 정제, 과립, 정제 또는 현탁액과 같은 약학적으로 허용되는 투여 형태로서 제조된다.

본 발명의 특징 중 하나로서, 약 0.1-1000 mg의 치료 유효량의 활성 성분과 임의의 약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 약학 조성물을 인체 또는 기타 포유류의 장, 바람직하게는 소장에 효과적으로 전달하기 위한, 본 발명 화합물의 내복용 코팅 피복된 투여 형태에 관한 것이다.

본문에서 사용되는 '부형제(vehicle)'에는 약학적으로 허용되는 투여 부형제가 포함된다. 다수의 부형제가 이 분야에서 공지된 바이며, 정제, 당의정, 캡슐, 하드 캡슐(hard capsule), 소프트 젤라틴 캡슐, 입자, 미세립, 환, 미세환, 콜로이드, 마이크로캡슐화된, 지속성 방출형, 반고체, 좌약 또는 과립 부형제

등이 본문에 인용되어 있다.

본문에서 사용되는 '약학적으로 허용되는 부형제'에는 당업자에게 공지된 생리학적으로 안정한, 약물학적으로 비활성 물질 중 어느 것이라도 포함되는데, 사용되기 위해 선택된 본 발명의 특정 화합물의 생리학적 및 화학적 특성에 잘 부합되어야 한다. 이같은 부형제는 여기 이외에서도 기재된다. 부형제는 반드시는 그런 것은 아니지만, 내복용 보호화를 제공할 수도 있다.

'단위 투여'라 함은 통상적인 관점에서, 본 발명 화합물을 치료하고자 하는 대상에게 하기한 바와 같은 양으로 1 회 투여 또는 적용함을 의미한다. 이는, 치료적 또는 예방적 복용량이 1 회 단위 투여량으로 제공되거나, 소정의 기간 동안에 화합물의 소망되는 양까지의 총투여량으로 이러한 투여 단위체 둘 이상을 중복하여서도 제공될 수 있다는 것으로 이해되어야 할 것이다.

일반적으로, 본 발명의 경구 단위 투여량 형태 조성물에는 각 단위 투여량에 대한 화합물을 바람직하게는 약 1-1000 밀리그램(mg), 전형적으로 약 10-500 mg, 좀더 바람직하게는 약 50-300 mg, 좀더 전형적으로 약 75 mg을 이용한다. 실제 사용량은 선택된 활성 화합물에 따라 달라질 것이다.

전형적인 일례에서, 내복용 보호제는 화합물을 함유하는 부형제에 적용되거나, 부형제가 없는 화합물에 적용되며, 이 보호제는 메스꺼움 유발성 노출, 구강, 식도 또는 위 내에서 노출 속도나 접촉을 억제하지만, 투여 형태가 하부 위장계에 인접부로 통과하는 경우, 또는 일부 일례에서, 실질적으로 결장에서만 흡수하고자 하는 화합물을 방출시킨다.

본 발명의 화합물과 보호제와의 상대적 특성은 선택된 화합물에 따른 적정 흡수 작용을 달성할 수 있도록 변화된다. 내복용 보호제의 중량% 단위의 최소량 또는 최대량은 중요하지 않다. 전형적으로, 내복용 보호화된 일례에서는 약 50 중량% 미만의 내복용 코팅제를 함유한다. 좀더 전형적으로 약 1-25%, 더욱 전형적으로는, 약 1-15%, 한층더 전형화하면 약 1-10%를 함유한다(모두 wt%임).

관련 분야:

다수의 모노그래프가 내복용 보호 및 관련 기술을 개시한다. 이러한 모노그래프로에는 다음과 같은 것들이 포함된다: 'Theory and Practice of Industrial Pharmacy, '3rd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986(ISBN 0-8121-0977-5); Lehmann, K.; 'Practical Course in Laquer Coating,:, Eudragit, 1989; Lieberman; Lachman, L.; Schwartz, 'Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets', 1990, Dekker(ISBN: 0-8247-8289-5); Lee, Ping I. Editor Good, William R. Editor, 'Controlled-Release Technology: Pharmaceutical Applications', ACS Symposium Ser. Vol. 348(ISBN: 0-608-03871-7); Wilson, Billie E., Shannon, Margaret T., 'Dosage Calculation: A Simplified Approach', 1996, Appleton & Lange(ISBN: 0-8385-9297-X); Lieberman, Herbert A. Editor Rieger, Martin M., 'Pharmaceutical Dosage Forms-Disperse Systems', 1996, Dekker(ISBN:0-8247-9387-0); 'Basic Tests for Pharmaceutical Dosage Forms', 1995, World Health(ISBN: 92-4-154418-X); Karsa, D.R., Editor; Stephenson, R.A., Editor, 'Excipients & Delivery Systems for Pharmaceutical Formulations: Proceedings of the 'Formulate '94' British Association for Chemical Specialties Symposium', 1995, CRC Pr(ISBN: 0-85404-715-8); Ansel, Howard C.; Popovich, Nicholas G.; Allen, Lioyd V., 'Pharmaceutical Dosage Forms & Drug Delivery Systems, 6th ed.', 1994, Williams & Wilkins(ISBN: 0-683-01930-9); 'The Sourcebok for Innovative Drug Delivery: Manufacturers of Devices & Pharmaceuticals, Suppliers of Products & Services, Sources of Information', 1987, Canon Comns(ISBN: 0-9618649-0-7); Chiellini, E., Editor; Giusti, G., Editor; Migliaresi, C., Editor; Nicolais, L., Editor, 'Polymers in Medicine II: Biomedical & Pharmaceutical Applications', 1986, Plenum(ISBN: 0-306-42390-1); 'Pharmaceutical Aerosol: A Drug Delivery System in Transition', 1994, Technomic(ISBN: 0-87762-971-4); Avid; Lieberman, L.; Lachman, 'Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medication, 2nd Expanded; Revised ed.', 1992, Dekker(ISBN: 0-8247-9020-0); Laffer, U., Editor; Bachmann, I., Editor; Metzger, U., Editor, 'Implantable Drug Delivery Systems', 1991, S Karger(ISBN: 3-8055-5434-6); Borchardt, Ronald T., Editor; Repta, Arnold J., Editor; Stella, Valentino J., Editor, 'Directed Drug Delivery: A Multidisciplinary Approach', 1985, Humana(ISBN: 0-89603-089-X); Anderson, James M., Editor, 'Advances in Drug Delivery Systems 5: Proceedings of the Fifth International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems, Salt Lake City, UT, U.S.A., February 25-28, 1991', Elsevier(ISBN: 0-444-88664-8); Turco, Salvatore J.; King, Robert E., 'Sterile Dosage Forms: Their Preparation & Clinical Application', 1987, Williams & Wikins(ISBN: 0-8121-1067-6); Tomlinson, E., Editor; Davis, S. S., Editor, 'Site-Specific Drug Delivery: Cell Biology, Medical & Pharmaceutical Aspects', 1986, Wiley(ISBN: 0-471-91236-0); Hess, H., Editor, 'Pharmaceutical Dosage forms & Their Use', 1986, Hogrefe & Huber Pubs(ISBN: 3-456-81422-4); Avis; Lieberman; Lachman, 'pharmaceutical Dosage Forms, Vol. 2', 1986, Dekker(ISBN: 0-8247-7085-4); Carstensen, Jens T., 'Pharmaceutics of Solids & Solid Dosage Forms', 1977, Wiley(ISBN: 0-471-13726-X); Robinson, Joseph R., Eidtor, 'Ophthalmic Drug Delivery Systems', 1980, Am Pharm Assn(ISBN: 0-917330-32-3); Ansel, Howard C., 'Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed.', 1985, Williams & Wilkins(ISBN: 0-8121-0956-2); 'High Tech Drug Delivery Systems', 1984, Intl Res Dev(ISBN: 0-88694-622-0) Swarbrick, James, 'Current Concepts in Pharmaceutical Sciences: Dosage Form Design & Bioavailability', 1985, Lea & Febiger(ISBN: 0-318-79917-0); Sprowls, Joseph B., Editor, 'Prescription Pharmacy: Dosage Formulation & Pharmaceutical Adjuncts, 2nd ed.', 1970, Lippincott(ISBN: 0-397-52050-6); and Polderman, J., Editor, 'Formulation & Preparation of Dosage Forms: Proceedings of the 37th International Congress of Pharmaceutical Sciences of F.I.P., The Hague, Netherlands, September, 1977', Elsevier(ISBN: 0-444-800033-6).

특정 일례:

다른 일례에서, 본 발명의 조성물은 내복용 코팅 피복된 정제 투여 형태를 갖는다. 이 일례에서, 배합물은 통상적인 방법에 의해 경정제(hard tablet)으로 성형되고, 정제는 통상의 방법에 따라 내복용 코팅으

로 피복된다.

바람직한 일례에서, 본 발명의 화합물은 내복용 코팅 피복된 분말 투여 형태를 갖는다. 이 일례에서, 배합물은 하드 또는 소프트-쉘 캡슐이나 그의 등가물에 충진되고, 이 캡슐은 통상의 방법에 따라 내복용 코팅으로 피복된다.

한 일례에서, 본 발명의 조성물은 본 발명 화합물의 내복용 코팅 피복된 입자의 현탁액 형태를 갖는다. 이 일례에서, 액상내의 억제제의 현탁액은 하드 또는 소프트-쉘 캡슐이나 그의 등가물에 충진되고, 캡슐은 통상의 방법에 따라 내복용 코팅물으로 피복된다.

상기 일례들의 대안으로서, 캡슐이나 기타 투여 용기는 그 자체로 내복용 보호제 또는 보호 성분을 구성하거나, 아니면 용기의 구성 요소가 된다.

또다른 일례에서, 내복용 보호제는 본 발명의 화합물을 결장에 투여하는 데 사용된다. 전달계는 다음의 3층으로 이루어진 정제인데: 1) 본 발명의 활성 성분을 함유한 코어층; 2) 코어층을 감싸는 비팽창성, 부식성 폴리머층('듀알 매트릭스 정제(dual matrix tablet)'로서 언급되는 부식성 폴리머층과 코어의 배합으로); 3) 듀알 매트릭스 정제에 적용된 내복용 코팅층. 이러한 결장 표적화된 전달계의 성분들의 조성물 및 기능은 또한, 참고문헌으로서 전문이 유첨된 U.S. 특허 제 5,482,718 호에 개시되어 있는데, 특히 컬럼 2, 라인 29에서부터 컬럼 4, 라인 12까지가 본문과 밀접한 관계를 갖는다.

본 발명의 다른 일례는, 본 발명 화합물의 내복용 보호화된 에멀젼, 현탁액, 정제, 당의정, 하드 캡슐, 소프트 젤라틴 캡슐, 마이크로 캡슐, 지속성 방출형, 액상형, 반고체형, 좌약 및 에어로졸 투여 형태에 관한 것이다. 'Theory and Practice of Industrial Pharmacy', 3rd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986(ISBN 0-8121-0977-5)에는 다음 부분에 각각의 이러한 표준 투여 형태가 상세히 기재되어 있다: 에멀젼 및 현탁액 형태(pp. 100-122), 정제(pp. 293-345), 당의정(pp. 346-373), 하드 캡슐(pp. 374-397), 소프트 젤라틴 캡슐(pp. 398-411), 마이크로 캡슐(pp. 412-430), 지속성 방출형(pp. 430-456), 액상형(pp. 457-478), 약학 현탁액(pp. 479-501), 에멀젼(pp. 502-533), 반고체형(pp. 534-563), 좌약(pp. 564-587) 및 약?? 에어로졸(pp. 589-618).

또다른 일례에는, 본 발명 화합물의 투여 형태로 내복용 보호된 지속성 방출형, 조정 방출형, 입자형, 마이크로 캡슐형, 다중 입자형, 미세립형, 콜로이드성, 비내성, 흡입성, 구강 점막성, 결장성, 피부형, 경피형, 안구형, 국부형 및 수의용 투여 형태가 포함된다. 각각의 이같은 투여 형태 기법은 'Drugs and the Pharmaceutical Sciences'(edited by James Swarbrick, Marcel Dekker, New York)에 상세히 기재되어 있다.

물질들:

본 발명에 사용 가능한 통상의 내복용 보호제 폴리머, 또는 폴리머들의 혼합물에는, 약 pH 5.5 이하, 즉 일반적으로 위내에서 발견되는 지수에서 불용성이지만, 약 pH 5.5 이상, 즉 소장 및 대장에 존재하는 지수에서는 가용성인 물질이 포함된다. 특정 내복용 보호제 물질의 효용성은 기지의 미국 특허 기술 방법을 이용하여 측정할 수 있다.

이 일례에 사용될 수 있는 대표적인 내복용 보호제 폴리머에는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 메틸 아크릴레이트-메틸아크릴산 코폴리머, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 및 메틸 메타아크릴레이트-메타아크릴산 코폴리머가 포함된다. 다른 예로서, Eudragit(r)로 상용되는 메타아크릴산 및 메타아크릴레이트를 기재로 한 음이온성 카르복실 코폴리머를 들 수 있다. 전형적인 예로서는, 셀루로오스 아세테이트 프탈레이트('CAP'), 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이드, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트('HPMCP'), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트('PVAP'), 메타아크릴산 및 메타아클리산 에스테르를 들 수 있다. 좀더 전형적으로, 이 보호제는 PVAP 및/또는 HPMCP, 특히 PVAP 중에서 선택된다. PVAP는 Colorcon, Inc.제 Sureteric(r)의 상표로 잘 알려져 있다.

이 내복용 보호제 물질은 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 통상의 가소제, 아세틸화 모노 글리세라이드, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 글리세릴 트리아세테이트, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 디에틸 프탈레이트 또는 디부틸 프탈레이트 등을 함유하거나 함유하지 않는 부형제에 적용할 수 있다.

내복용 보호를 예시하는 구체예들은 다음과 같다:

구체예 1: 내복용 보호화된 A.141.x.4.1 캡슐

예시적인 본 구체에서는, 화합물 A.141.x.4.i, 포스페이트 염 형태, 100 mg/캡슐이 크로스카르멜로스 소듐(Croscarmellose Sodium: 2.6 mg/캡슐)과 사이즈 4 백색 불투명 하드 젤라틴 캡슐 쉘(캡큘 조성물: 젤라틴 NF, 이산화티타늄 USP)내에 혼합하고, 이 캡슐을 내복용 코팅물로 피복하였다.

다음과 같은 내복용 코팅 배합물은 당업자에게 공지된 방법에 따라 캡슐에 적용된다:

조제물 A:

성분	% w/w
하이드로시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트 ('HPMCP')	5.0
트리아세틴	0.5
알콜 USP	7.9
물	15.5

조제물 B:

성분	% w/w
HPMCP	10.0
이산화티타늄	0.2
디메틸 폴리실록산	0.05
트리에틸 시트레이트	1.0
알콜 USP	72.75
물	16.00

조제물 C:

성분	% w/w
셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 ('CAP')	8.5
디에틸 프탈레이트	1.5
이산화티타늄	0.2
아세톤	44.9
변성 알콜	44.9

조제물 D:

성분	% w/w
폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 ('PVAP')	5.0
아세틸화된 글리세리드	0.8
메틸렌 클로라이드	47.1
변성 알콜	47.1

조제물 E:

성분	% w/w
메타아크릴산 또는 메타아클린산 에스테르 (Eudrgit(r) S 또는 L, Rohm Pharma, GMBH, Wetterstadt, West Germany)	8.0
아세톤	46.0
무수 알콜	46.0
가소제	q.s.

전형적으로 내복용 코팅 폴리머(가소제가 포함되거나 포함되지 않음)는 각 배합물 지칭 하에서 기재된 용매에 용해되어, 현탁액/용액을 생성시킨다. 선택적으로, 이산화티타늄과 같은 불투명화제가 첨가된다. 내복용 보호 코팅이 이 부형제를 용해시키거나 분쇄하지 않고 용기의 하단에 배치될 수 있도록 하는 조건하에서, 이 부형제는 적절한 용기내 코팅 현탁액/용액으로 분무된다. 내복용 폴리머 코팅의 최종 피복된 부형제의 약 1-50 wt%, 전형적으로 1-15 wt%, 좀더 전형적으로 5-10 wt%이 적절한 내복용 보호에 유용하게 될 것이다.

구체예 2: 내복용의 보호된 정제

또 다른 예시적인 구체예로서 피복 정제를 내복용 코팅으로 피복하였다. 임의로, 서브코팅 (subcoating)을 이용하기도 한다.

코어 정제 (Core Tablets):

본 발명의 코어 정제는 (a) 예컨대 희석제, 결합제, 붕괴제 및 임의로: 압착보조제, 풍미제, 풍미증진제, 감미료, 염료, 안료, 완충계 중에서 선택된 한가지 이상의 성분 및 방부제를 비롯한 혼합물 중에서 활성 성분을 약학적으로 허용되는 부형제와 결합시키고, (b) 상기 혼합물을 윤활제로 윤활처리한 다음 (c) 얻어진 윤활화된 혼합물을 당업자가 이용가능한 여러가지 정제화기술을 이용하여 소망하는 정제형태로 압착시킴으로써 제조할 수 있다. 본문에서 '정제 (tablet)'이라는 용어는 압착 또는 성형된 모든 형성과 크기의 약학적 투여형태를 포함하도록 의도된다.

본 구체예에서 사용가능한 일반적인 희석제로는 락토스 또는 미세결정성 셀룰로스를 들 수 있다.

본 구체예에서 사용가능한 전형적인 결합제로는 포비돈(povidone)을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

포비돈은 ISP Corporation사가 상표명 'Avicel'로 시판하고 있다.

붕괴제는 몇가지 변형된 전분, 또는 변형된 셀룰로스 폴리머 중 한가지일 수 있다. 일반적으로 크로스카멜로스 소듐 (croscarmellose sodium)이 사용된다.

크로스캄멜로스 소듐 NF Type A는 상표명 'Ac-di-sol'로서 시판되고 있다.

전형적인 윤활제로는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 수소첨가된 식물성 오일 또는 활석을 들 수 있다.

풍미제에는 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18판, Mack Publishing Company, 1990, pp. 1288-1300에 기재된 것들이 포함된다.

일반적인 감미료로는 사카린, 아스파탐, 또는 글루코스나 수크로스와 같이 식용가능한 모노- 또는 디사카라이드를 들 수 있다.

염료 및 안료에는 Handbook of Pharmaceutical Excipients, pp. 81-90, 1986 (American Pharmaceutical Associateion & the Pharmaceutical Society of Greaty Britain)에 설명된 것들이 포함된다.

전형적인 방부제로는 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 세틸피리디늄 클로라이드 및 그의 염, 소르브산 및 그의 염, 티메로살, 또는 벤잘코늄 클로라이드를 들 수 있다.

내복용 코팅:

Rohm Pharma GmbH (Weiterstad, 서독)사가 제조한 Eudragit L-30-D(r), 메타크릴산 코폴리머가 적절한 내복용 폴리머이다. Eudragit L-30-D(r)은 유리 카르복실기 대 에스테르기의 비율이 약 1:1이고 pH 5.5 이상에서 자유로이 용해가능하다. 일반적으로 내복용 코팅제에 함유된 Eudragit L-30-D(r)의 백분율이 높을수록, 하부 위장관에서의 활성약물의 방출이 더 프록시말 (proximal)하다. 코팅물이 본 발명의 화합물을 방출시키는 하부 위장관에서 위치는 사용된 내복용 코팅재의 두께와 조성물을 조절함으로써 조작가능하다.

일반적으로, 상술한 것과 같은 가소제가 포함된다. 활석 또는 실리카와 같은 기타 첨가제 역시 피복 공정을 개선시키기 위한 분리제도 사용가능하다.

서브코팅:

본 발명의 화합물과 내복용 코팅제 사이의 상호작용을 최소화하기 위해 임의로 코어 정제 상에 안정성을 개선시키는 서브코팅제를 사용한다. 이것은 또한 생산안정성에 악영향을 미침이 없이 단일의 10-300 마이크론 두께의 내복용 필름을 사용할 수 있게 해준다. 이러한 서브코팅은 코어 정제로부터 내복용 코팅내로 활성 성분의 이동을 억제하므로, 저장기간과 생산 안정성을 향상시키지만, 서브코닝재는 일단 장액 내에서 급속히 용해하여 외부 내복용 코팅제가 깨지게된다.

본 구체예에서 사용가능한 전형적인 폴리머로는 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 에틸셀룰로스, 또는 폴리비닐피롤리돈이 포함된다.

본 발명 화합물의 대사

본 발명에 설명된 화합물의 생체내 대사성 산물 역시 종래기술에 대해 신규하고 자명하지 않은 한, 본 발명의 범위에 속한다. 이러한 생성물은 주로 효소화 과정에 기인하는 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등으로부터 야기될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 그의 대사산물을 생산하는데 충분한 기간 동안 포유류와 접촉시키는 것으로 되는 공정에 의해 생산되는 신규하고, 자명하지 않은 화합물을 포함한다. 이러한 생성물은 본 발명의 방사능표지된 (예컨대 C^{14} 또는 H^{3}) 화합물을 제조하고, 이를 검색가능한 투여량 (예컨대 약 0.5 mg/kg보다 많은 양)으로 래트, 마우스, 기니픽, 원숭이 또는 인간과 같은 동물에게 투여한 다음 대사가 충분히 일어나도록 하고 (일반적으로 약 30초 내지 30시간), 소변, 혈액 또는 기타 체액으로부터 그의 전환산물을 분리함으로써 동정한다. 이들 생성물은 표지되어 있기 때문에 쉽게 분리된다 (다른 것들은 대사산물 중에 생존하는 에피토프와 결합가능한 항체를 사용함으로써 분리됨). 대사산물의 구조는 예컨대 MS 또는 NMR 분석과 같은 통상적인 방식으로 결정한다. 일반적으로, 대사산물의 분석은 본 발명의 기술분야의 당업자에게 잘알려진 통상적인 약물 대사연구에서와 동일한 방식으로 이루어진다. 전환산물은 생체내에서 달리 발견되지 않는 한, 그 자체로는 뉴라미니데이즈 억제 활성을 갖지 않는다 하더라도 본 발명 화합물의 치료적 투여량에 대한 진단 분석에 유용하다.

본 발명 화합물의 또 다른 용도

상기 본 발명의 대상이 되는 화합물 및 그 화합물의 가수분해 또는 생체 내에서의 물질대사에 의해서 제조된 생물학적 활성 물질은 면역원 또는 단백질의 콘쥬게이터 로 사용될 수 있다. 또한 단백질에 콘쥬게이션함에 의해, 면역학적으로 인식되어 있는 에피토프 (epitope - 항체결합장소)를 보유하는 단백질, 상기 화합물 또는 그 물질대사의 산물 등에만 특정적으로 결합하는 항체를 제조하는 면역원 조성물의 성분으로 제공될 수 있다. 따라서 면역원의 조성물은 진단, 품질관리 또는 이와 유사한 것에 사용되는 항체의 제조 또는 본 발명의 화합물 또는 그 대사산물을 분석하는 데 사용되는 중간체로 유용하다. 본 발명의 화합물은 미변형된 콘쥬게이티드 단백질과 교차반응하는 면역 반응을 자극하는 합텐 자리로 제공됨에 따라 다른 비면역원성 폴리펩타이드에 대한 항체을 유발하는 데 유용하다.

중요한 가수분해 산물은 전술한 보호된 산 및 염기의 가수분해 산물을 포함한다. 전술한 바와 같이, 알부민 또는 키홀 림펫 호모시아닌(keyhole limpet homocyannin)과 같은 면역원성 폴리펩티드로 이루어지는 산과 염기의 아미드는 면역원으로 유용하다. 전술한 대사산물은 본 발명의 화합물과 상당한 정도의 교차반응성을 가질 수 있다. 따라서 본 발명의 항체는 본 발명의 보호된 화합물과는 결합하지 않고 비보호된 화합물과 선택적으로 결합할 수 있으며, 반면에 대사산물은 비보호된 화합물과는 결합하지 않고 보호된 화합물 및/또는 대사산물과 선택적으로 결합할 수 있으며, 또는 그 중 어느 하나에만 결합하거나 셋 모두

에 결합할 수 있다.

본 발명의 면역원은 면역원성 물질과 결합하는 데 적합한 에피토프를 제공하는 본 발명의 화합물을 함유한다. 본 발명의 문맥 내에서, 결합이라는 것은 면역원성 콘쥬게이트를 형성하는 공유결합 또는 비공유적으로 결합된 물질이 혼합되어 있는 것, 또는 그 둘의 조합을 의미한다. 면역원성 물질은 프로인드 보조제(Freund's adjuvant)와 같은 보조제, 바이러스, 박테리아, 효모, 동식물의 폴리펩티드, 특히 키홀 림펫 호모시아닌, 세룸 알부민, 보빈 티로글로불린 또는 소이비안 트립신 방해제와 같은 면역원성 단백질 및 면역원성 폴리사카라이드를 함유한다. 적절한 에피토프 구조를 가진 화합물은 복수 작용기 (일반적으로는 2개의 작용기)의 교차결합시약을 사용하여 면역원성 폴리펩티드 또는 폴리사카라이드에 공유적으로 콘쥬게이션 된다. 합텐 면역원의 제조 방법은 진부하며, 이전에 사용된 합텐을 면역원성 폴리펩타이드 또는 이와 유사한 것에 콘쥬게이션시키는 어떠한 방법도 적절히 채용될 수 있다. 다만 전구체 또는 가수분해 산물이 보유하며 교차결합에 유용한 작용기 및 면역원성 물질에 대항하는 것처럼 문제의 에피토프에 특이한 항체를 생산할 수 있는 가능성 등이 고려될 수 있다.

일반적으로 폴리펩티드는 본 발명 화합물에 존재하는 인식되어지는 에피토프에서 멀리 떨어진 자리에서 콘쥬게이션된다. 콘쥬게이트는 진부한 방법에 의해서 제조되었다. 예를 들면 교차 결합 시약인 N-하이드록시숙신이미드, 숙신닉 안하이드라이드 또는 alkN=C=Nalk 등이 본 발명의 콘쥬게이터를 제조하는 데 있어서 유용하다. 상기 콘쥬게이트는 결합 또는 1-100, 바람직하게는 1-25, 좀더 바람직하게는 1-10의 탄소수를 가진 연결기에 의해 면역원성 물질에 부착되는 본 발명의 화합물을 구성한다. 상기 콘쥬게이트는 크로마토그래피 또는 이와 유사한 것에 의해서 출발물질 및 부산물과 구별되며, 살균 여과된 후 바이알에 저장된다.

본 발명의 화합물은 예를 들면 W6의 하이드록시기, E1의 카복실기, W6, E1, G1, 또는 T1의 탄소원자(수소를 치환하여) 및 G1의 아민기 중 어느 하나 이상을 통해서 교차결합한다. 그러한 화합물에 포함되는 것은 전술한 R6c 또는 R6b 그룹으로 제공되는 폴리펩티드의 아미드이다.

동물들은 일반적으로 면역원성 콘쥬게이터 또는 그 유도체 및 전통적 방법에 의해서 생산된 면역 혈청 또는 세포인 항체에 대해서 면역성을 가지고 있다.

본 발명의 화합물은 재조합 세포 배양에 있어서 글리코프로틴의 구조적 완전성을 유지하는 데 유용하다. 즉 본 발명의 화합물은 네우라미니다아제에 의해 촉매되는 글리코프로틴의 파괴를 방해하기 위해, 회복을 위해 필요한 글리코프로틴이 제조되는 발효에 부가될 수 있다. 이것은 합성중인 단백질의 카르보하이드레이트 부분을 불이익하게도 감소시키는 이종성 숙주 세포에 있어서의 단백질의 재조합 합성에 매우 중요한 가치를 가진다.

본 발명의 화합물은 복수 작용기를 가지고 있다. 따라서 그들은 고분자 합성의 모노머로 작용할 수 있다. 실시예에 의해 또는 그에 한정하지 않고, 본 발명의 화합물로부터 합성된 고분자는 폴리아미드 및 폴리에스테르가 포함된다.

본 발명의 화합물은 독특하며 미정의 작용기를 가지는 고분자에 대한 접근을 용이하게 하는 모노머로 사용된다. 본 발명의 화합물은 단일성 고분자에 있어서 유용하며, 아울러 본 발명의 범위에 속하지 아니하는 모노머의 조모노머로서도 유용하다. 본 발명 화합물의 단일성 고분자는 분자체(폴리아미드), 직물, 섬유, 필름, 산의 작용기 E1이 하이드록시기 W6에 의해서 에스테르화되는 물품 및 이와 유사한 것의 제조에 있어서 양이온 교환체(폴리에스테르 또는 폴리아미드)로서의 유용성을 가진다. 예를 들면 폴리에스테르의 염기성 작용기인 G1이 폴리펩티드에서 발견되는 산성 작용기와 결합함에 의해 정제가 가능하다. 폴리아미드는 E1과 G1의 교차결합에 의해 제조되며, 이 때 W6 및 링에서 W6에 이웃한 부분은 친핵성 또는 친전자성 친화력을 가진다. 본 발명의 화합물로부터 이러한 고분자를 제조하는 방법은 널리 알려져 있다.

본 발명의 화합물은 계면 활성제로도 유용하다. 특히 W6가 친핵성 치환체를 가지고 있지 아니할 때, 예를 들면 알킬 또는 알콕시기일 때, 상기 화합물은 이중 작용성(bi-functional) 계면활성제로서의 특성을 가진다. 따라서 본 화합물은 계면 활성, 표면 코팅, 에멀젼 변형, 유동성 변형 및 표면 적심 성질을 가진다.

특정된 기하학적 구조 및 극성과 비극성 부분을 함께 가지고 있기 때문에, 본 발명의 화합물은 상이동시약으로 사용된다. 실시예에 의해 또는 이에 한정하지 않고, 본발명의 화합물은 상이동촉매 및 액체/액체 이온 추출(LIX)로서 유용하다.

본 발명의 화합물은 W6, E1, G1, 및 T1 군 중에서 비대칭 탄소를 선택적으로 가질 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 광학적 활성 물질의 합성 또는 분리용 키랄 보조제로 사용된다. 예를 들면, 카르복시산의 라세미체는

1) W6가 비대칭성 하이드록시알칸 또는 아미노알칸인 본 발명의 화합물과 부분입체 이성질체 에스테르 또는 아미드를 형성하고,

2) 부분입체 이성질체를 분리하고,

3) 에스테르를 가수분해하는 단계에 의해 각 성분 에난시오머로 분리될 수 있다. 알코올 라세미체도 산성기인 E1과의 에스테르의 형성에 의해서 분리될 수 있다. 더 나아가 이러한 방법은 출발물질이 라세미체가 아니라 광학활성 물질이 사용된다면, 본 발명의 화합물을 분리하는 용도로 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 친화 흡수 기질, 공정제어용 비유동성 효소 또는 면역검정에 있어서 링커(linker) 또는 스페이서(spacer)의 용도로 사용된다. 상기 화합물은 그 내부에 교차결합을 요하는 물질과의 결합을 하기에 적절한 복수개의 작용기를 함유하고 있다. 예를 들면, 호르몬, 펩티드, 항체, 의약 및 이와 유사한 친화성 시약을 비용해성 기질과 결합시키는 것이 일반적이다. 이 비용해성 기질은 공지의 방법에 의해 조제약, 진단용 샘플 및 불순물이 섞인 혼합물로부터 친화성 시약을 결합 파트너로 흡수하는 용도로 채용될 수 있다. 이와 유사하게 비유동성 효소는 자신을 손쉽게 원상회복시키면서 촉매적 전환을 수행하는 용도로 사용될 수 있다. 진단용 시약의 제조에 있어서, 이중 작용성 화합물은 분석제를 감지가능한 그룹에

연결시키는 용도로 일반적으로 사용된다.

본 발명의 화합물이 보유하고 있는 복수 작용기는 교차 결합하는 용도에 적합하다. 예를 들면, E1의 카르복시산 또는 포스폰산 작용기는 알코올과 에스테르 또는 아민과 아미드를 형성하는 데 적합하다. OH, NHR1,SH, 아지도(교차결합 이전에 아미노기로 전환됨), CN, NO2, 아미노, 구아니디노, 할로 및 이와 유사한 것에 의해 치환된 G1도 교차결합 가능하다. 본 발명 화합물간의 고분자화를 방지하기 위해 작용기의 적절한 보호가 행해질 수 있다. 일반적으로는 본 발명 화합물의 카르복시 또는 포소폰산 작용기와 첫번째 결합 파트너의 하이드록시 또는 아미노기를 결합시킨 후에 T1 또는 G1기를 이용하여 다른 파트너와 결합시킨다. 예를 들면 스테로이드와 같은 첫번째 결합 파트너를 본 발명의 카르복시산과 에스테르 결합시키고, G1 하이드록시기를 시아노젠브로마이드-활성된 세파아로제와 공유결합 시킴에 의해 비유동성 스테로이드가 얻어진다. 다른 콘쥬게이션에 대한 화학은 잘 알려져 있다. 예를 들면 막기오(Maggio)의 'Enzyme-immunoessay'(CRC, 1988, pp 71-135)와 그것에 인용되어 있는 참고문헌 등을 살펴보면 잘 알 수 있다. 전술한 바와 같이, W1 또는 G1 카복릴, 하이드록실 또는 아미노기가 보호되어 있는 임상학적으로 유용한 본 발명의 화합물은 경구 또는 서방형으로 사용된다. 이러한 사용에 있어서, 보호기는 생체내에서 가수 분해 또는 산화에 의해 제거되어 비보호된 카복실, 아미노 또는 하이드록시기가 생성된다. 이러한 용도로 적절한 에스테르 또는 아미드가 전구체의 가수분해가 필요한 세포 내에서 발견되는 에스테라아제 및/또는 카르복시펩티다아제의 기질 특이성에 기초하여 선택된다. 상기 효소의 기질 특이성이 알려지지 아니한 만큼, 바람직한 기질 특이성이 발견될 때까지 복수개의 본 발명 화합물에 대한 스크린(screen)이 필요하다. 기질 특이성은 비보호산 또는 반바이러스(antiviral) 활성의 출현에 의해 확인된다. 본 발명 화합물 중 에스테르 또는 아미드 형태를 일반적으로 선택하는 이유는 i) 상부 소화관 (upper gut)에서는 가수분해되지 않거나 매우 천천히 가수분해되며, ii) gut 및 세포에 침투가능하며, iii) 세포질 또는 전신 순환 중에는 가수분해가 이루어지기 때문이다. 스크린 분석(screen assay)은 인플루엔자에 감염되기 쉬운 조직(예를 들면 기관지 계통의 점막)의 세포를 사용한다. 당해 기술분야에서 공지의 분석법은 창자의 루멘 안정도, 세포 침투, 간균지화액 안정도 및 혈장 안정도 분석 등을 포함한 생체내에서의 생체유용도를 결정하는 데 유용하다. 그러나, 에스테르, 아미드 또는 다른 보호된 유도체가 생체내에서 카복실, 아미노 또는 하이드록시기로 변화되지 아니하더라도 화학적 중간체로서는 유용하다.

본 발명의 화합물을 제조하는 표본적 방법

본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 화합물은 유기합성에서 응용 가능한 어떠한 기술에 의해서도 제조될 수 있다. 많은 기술들이 당해 기술분야에서 알려져 있으며, 아래의 문헌에 기재되어 있다.

'Compendium of Organic Synthetic Method ' (John Wiley & Sons, New York), Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1971; Vol 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1974; Vol 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade, 1977; Vol 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; Vol 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; Vol 6, Michael B. Smith; as well as March, J., 'Advanced Organic Chemistry, Third Edition',(John Wiley & Sons, New York, 1985), 'Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes', Barry M. Trost, Editor-1n-chief(Pergamon Press, New York, 1993 Printing).

본 발명의 화합물을 제조하는 다양한 표본적 방법이 아래에 개시되어 있다. 이러한 방법들은 그러한 제조의 본질을 예시하기 위한 것이며 응용방법의 범위를 제한하는 것은 아니다.

일반적으로, 특정한 반응의 반응조건, 예를 들면 온도, 반응시간, 용매, 반응종결(workup) 절차 및 이와 유사한 것 등은 당해 기술분야에서 공통되는 것이다. 상기 인용된 참고 문헌에는 각 물질에 대한 반응 조건이 상세히 기술되어 있다.

일반적으로 반응온도는 -100 ~ 200℃이며, 용매는 양성자성 또는 비양성자성 용매가 될 수 있으며, 반응시간은 10초에서 10일 정도이다. 반응종결절차는 소광 및 추출과정으로 구성되는 것이 일반적이다.

산화 및 환원 반응은 메탈 하이드리드에 의한 경우에는 -100 ~ 0℃에서 행해지나 일반적으로는 상온 (약 20℃) 근처에서 행해지며, 용매는 환원반응의 경우 비양성자성 용매가 주이나, 산화반응에서는 양성자성 또는 비양성자성 용매가 사용될 수 있다. 반응 시간은 원하는 반응이 일어나는 데 적합한 시간으로 조절된다.

축합반응은 주로 상온 근처에서 행해지며, 비평형적이거나 운동학적으로 조절되는 축합은 낮은 온도 (-100 ~ 0℃)에서 주로 일어난다. 용매는 양성자성(주로 평형반응) 또는 비양성자성(주로 운동학적 조절 반응)일 수 있다.

반응 부산물의 아조트로픽 제거 및 무수 반응조건 (예를 들면 불활성기체 분위기)과 같은 기본적 합성 기술은 기술분야에서 일반적이며, 응용가능 시 적용될 수 있다.

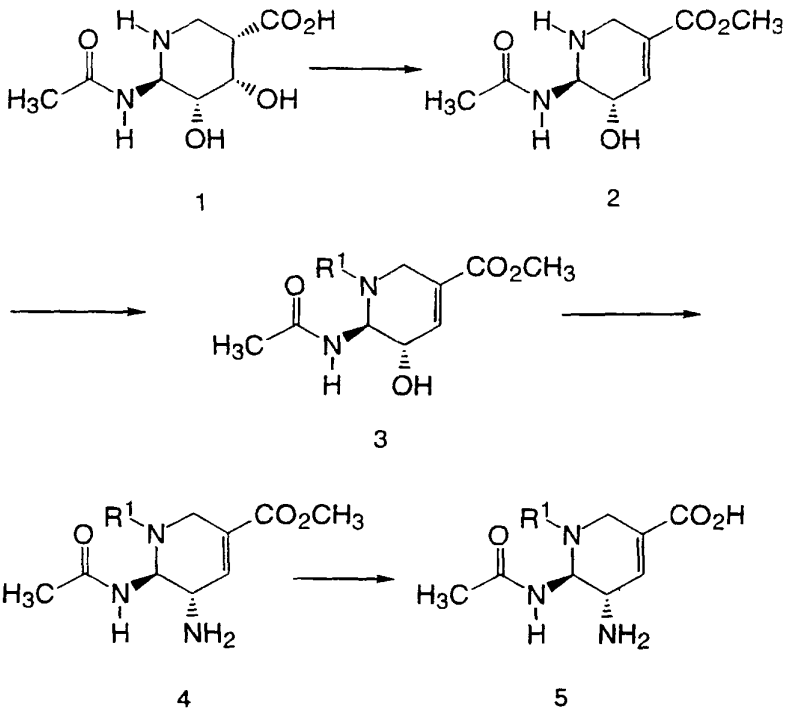
본 발명 화합물의 표본적 제조방법은 아래의 반응식에 나타나 있다. 표본적 방법에 대한 일반적 관점은 다음과 같다. 아래 과정의 각 생산물은 다음 과정으로 넘어가기 전에 임의로 분리(separation), 단리(isolation), 정제될 수 있다.

'처리된', '처리하는', '처리' 및 이와 유사한 단어는 접촉, 혼합, 반응, 반응시키는, 접촉케하는 및 하나의 화학적 실체를 다른 화학적 실체로 전환하는 것 등을 의미한다. 다시 말해 '화합물 1을 화합물 2로 처리한다'는 것은 화합물 1을 화합물 2와 반응할 수 있게 한다는 것, 화합물 1과 화합물 2를 접촉시킨다는 것, 화합물 1을 화합물 2와 반응시킨다는 것 및 유기합성 분야에서 화합물 1을 화합물 2로 '처리하는', '반응케하는', '반응시키는' 것 등을 의미하는 다른 표현과 동의어로 사용된다.

노르말 농도 (0.01 M 내지 10 M, 일반적으로 0.1 M 내지 1 M), 온도 (-100 내지 250℃, 일반적으로 -78 내지 150℃, 좀더 일반적으로는 0 내지 100℃), 반응용기(일반적으로 유리, 플라스틱, 금속), 용매,

압력, 분위기(산소 및 물에 비민감성 반응은 공기, 산소 및 물에 민감한 반응은 질소 또는 아르곤이 일반적임) 등등이 다른 언급이 없으면 적용된다. 유기합성의 기술분야에서 공지되어 있는 유사한 반응에 대한 지식을 토대로 반응을 성공적으로 성취하기 위한 반응조건과 장치를 결정했다. 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이러한 것을 할 수 있을 것이다.

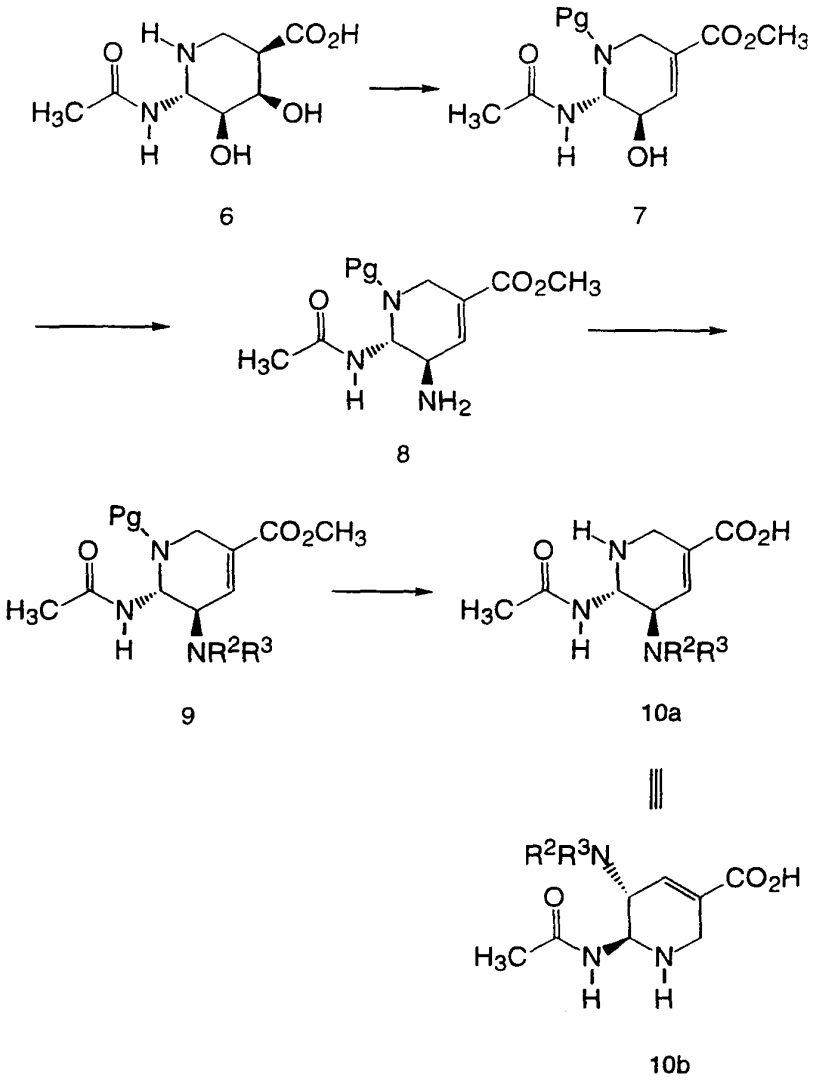
반응식 1



하나의 실시예로써, 반응식 1에 묘사된 바와 같이 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법이 개시되어 있다. 천연물질에서 얻어진 시아스타틴 B (1)[Umezawa, H, et al.'J. Am. Chem. Soc', 27:963-969, (1974) 또는 리보오스(Nishimura, Y. et al. 'J. Am. Chem. Soc', 110:7249-7250, 1988; 및 'Bull. Chem. Soc. Jpn.', 65:978-986, (1992)]는 어떠한 에난시오머라도 사용될 수 있다. 화합물 2로의 전환은 알려진 방법(Nishimura, Y. et al.'J. Antibiotics', 46(2):300-309, 1993)에 의해 이루어졌다. 화합물 3을 형성하기 위한 환원적 알킬화도 알려진 방법(Nishimura, Y. et al.'J. Antibiotics', 45(10):1662-1668, 1992)에 의해 이루어졌다. 화합물 3의 알코올기를 화합물 4인 아민기로의 전환은 Zbiral, E. et al. ['Liebigs Ann. Chem.', 129-134 (1991)] 및 von Itzstein, M. et al. ['Carbohydrate Res.', 244:181-185 (1993)]의 방법에 의해 이루어졌다. 보호기의 제거에 의해 화합물 5가 제조되었다.

실시예에 의해 또는 그에 한정하지 않고, R^1이 에틸(Et, $-CH_2CH_3$), 1-프로필(n-Pr, n-propyl, $-CH_2CH_2CH_3$), 1-부틸(n-Bu, n-butyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-1-프로필(i-Bu, i-butyl, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 1-펜틸(n-pentyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-1-부틸($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-1-부틸($CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-에틸-1-부틸($-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$), 2-에틸-4-페닐-1-부틸($-CH_2CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2Ph)$), 또는 2-(2-페닐에틸)-4-페닐-1-부틸($-CH_2CH(CH_2CH_2Ph)_2$)인 화합물 5가 반응식 1의 방법에 의해 제조되었다.

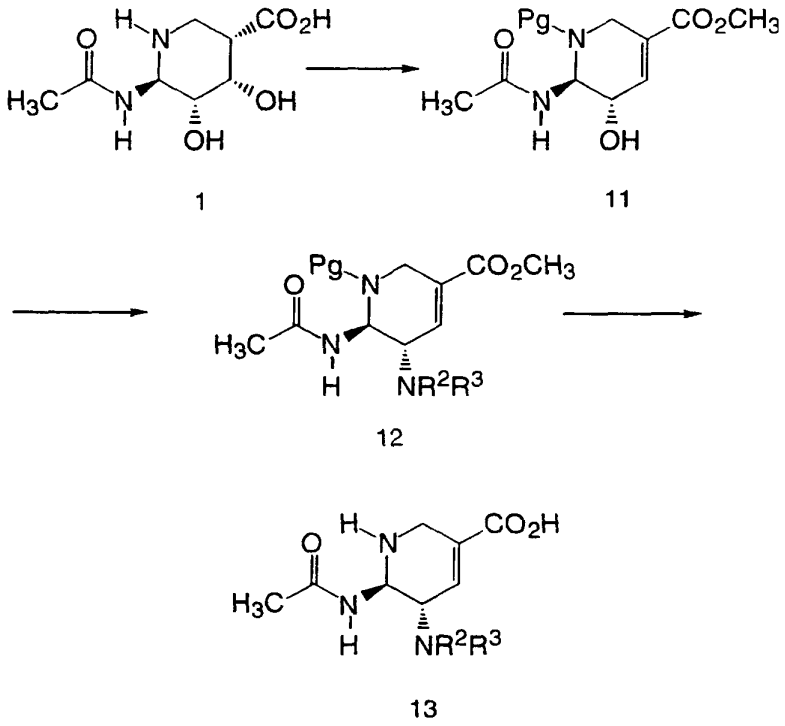
반응식 2



다른 실시예로써, 반응식 2에 묘사된 바와 같이 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법을 개시하였다. 시아스타틴 B의 에난시오머 (6)이 리보오스에 의해 제조되었다 (Nishimura, Y. et al. 'J. Am. Chem. Soc', 110;7249-7250, 1988; 및 'Bull. Chem. Soc. Jpn.', 65:978-986, 1992). 보호된 화합물 7로의 전환은 알려진 방법(예를 들면 Pg = Boc, Nishimura, Y. et al.'J. Antibiotics', 46(2):300-309, 1993)에 의해 이루어졌다. 화합물 7의 알코올기를 화합물 8인 아민기로의 전환은 Zbiral, E. et. al. ('Liebigs Ann. Chem.', 129-134 (1991)) 및 von Itzstein, M. et. al. ('Carbohydrate Res.', 244:181-185 (1993))의 방법에 의해 이루어졌다. 화합물 9를 형성하기 위한 환원적 알킬화도 알려진 방법(Nishimura, Y. et al. 'J. Antibiotics', 45(10):1662-1668, 1992)에 의해 이루어졌다. 보호기의 제거에 의해 화합물 10a를 제조했다. 화합물 10a는 화합물 10b와 동일한 물질이다.

실시예에 의해 또는 그에 한정하지 않고, R^2가 수소이고 R^3가 에틸(Et, $-CH_2CH_3$), 1-프로필(n-Pr, n-propyl, $-CH_2CH_2CH_3$), 1-부틸(n-Bu, n-butyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-1-프로필(i-Bu, i-butyl, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 1-펜틸(n-pentyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-1-부틸($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-1-부틸($CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-에틸-1-부틸($-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$), 2-에틸-4-페닐-1-부틸($-CH_2CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2Ph)$), 또는 2-(2-페닐에틸)-4-페닐-1-부틸($-CH_2CH(CH_2CH_2Ph)_2$)인 화합물 10b가 반응식 2의 방법에 의해 제조되었다.

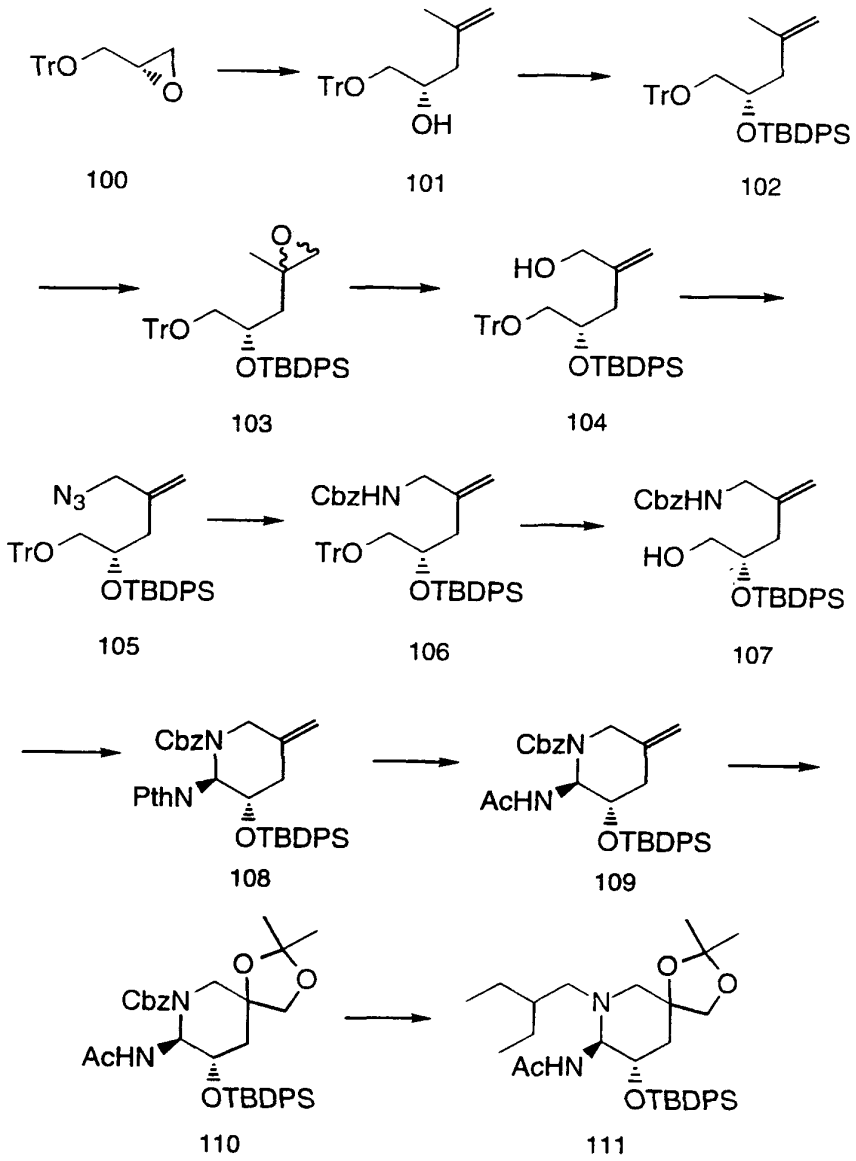
반응식 3



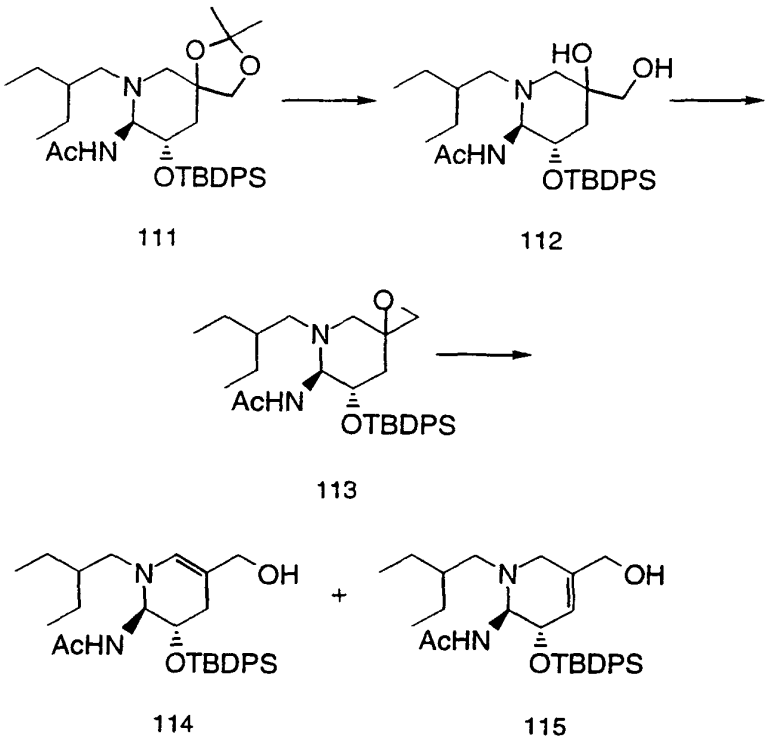
또 다른 실시예로써, 반응식 3에 묘사된 바와 같이 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법이 개시되어 있다. 천연물질에서 얻어진 시아스타틴 B (1)(Umezawa, H, et al. 'J. Am. Chem. Soc', 27;963-969, 1974 또는 리보오스(Nishimura, Y. et al. 'J. Am. Chem. Soc', 110;7249-7250, 1988; 및 'Bull. Chem. Soc. Jpn.', 65:978-986, 1992)는 어떠한 에난시오머라도 사용될 수 있다. 보호된 화합물 11로의 전환은 알려진 방법(예를 들면 Pg = Boc, Nishimura, Y. et al. 'J. Antibiotics', 46(2):300-309, 1993)에 의해 이루어졌다. 화합물 11의 알코올기를 아민기로의 전환[Zbiral, E. et. al. ('Liebigs Ann. Chem.', 129-134 (1991) 및 von Itzstein, M. et. al. ('Carbohydrate Res.', 244:181-185 (1993)] 및 환원적 알킬화 (Nishimura, Y. et al.'J. Antibiotics', 45(10):1662-1668, 1992)에 의해 화합물 12가 제조되었다. 보호기의 제거에 의해 화합물 13이 제조되었다..

실시예에 의해 또는 그에 한정하지 않고, R^2가 수소이고, R^3가 에틸(Et, $-CH_2CH_3$), 1-프로필(n-Pr, n-propyl, $-CH_2CH_2CH_3$), 1-부틸(n-Bu, n-butyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-메틸-1-프로필(i-Bu, i-butyl, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 1-펜틸(n-pentyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-1-부틸($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-1-부틸($CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-에틸-1-부틸($-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$), 2-에틸-4-페닐-1-부틸($-CH_2CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2Ph)$), 또는 2-(2-페닐에틸)-4-페닐-1-부틸($-CH_2CH(CH_2CH_2Ph)_2$)인 화합물 130이 반응식 3의 방법에 의해 제조되었다.

반응식 4

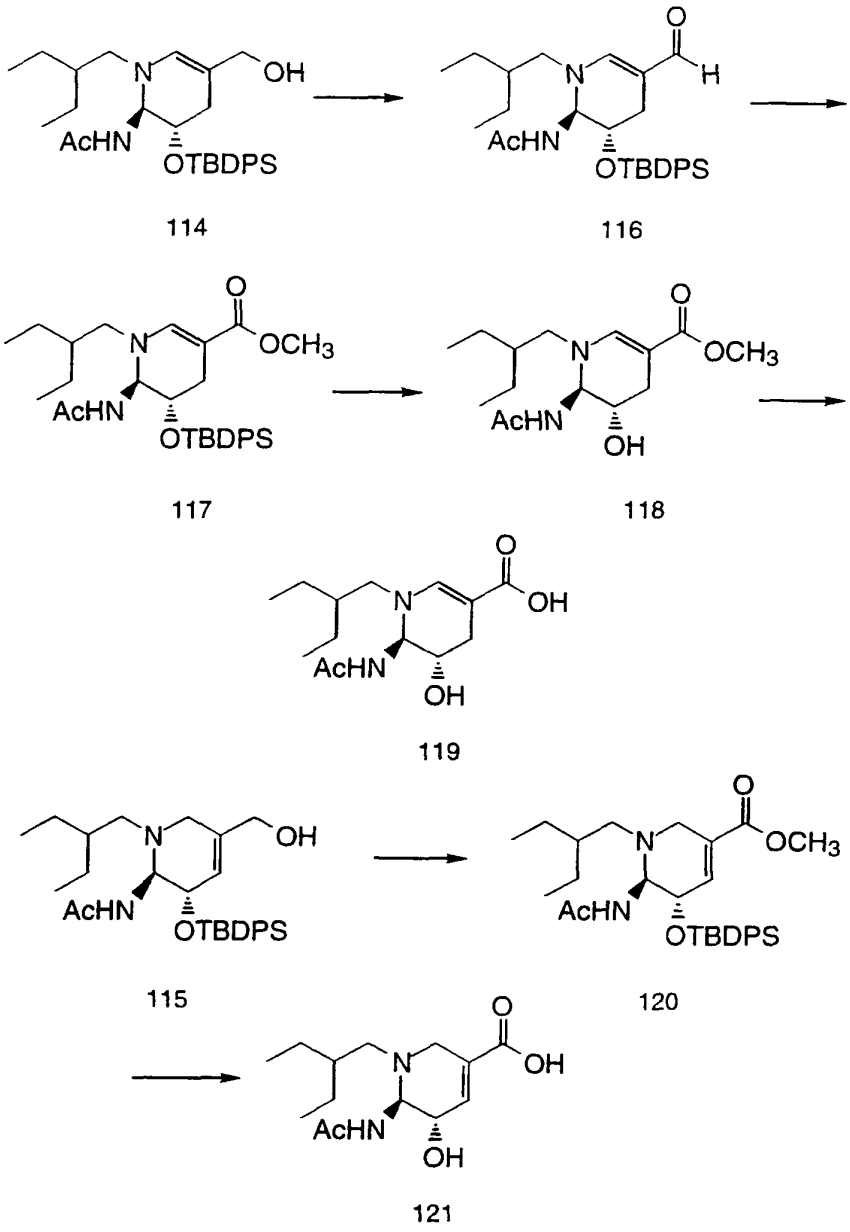

TrO
O
100
TrO
OH
101
TrO
OTBDPS
102
O
TrO
OTBDPS
103
HO
TrO
OTBDPS
104
N3
TrO
OTBDPS
105
CbzHN
TrO
OTBDPS
106
CbzHN
HO
OTBDPS
107
CbzN
PthN
OTBDPS
108
CbzN
AcHN
OTBDPS
109
O
O
CbzN
AcHN
OTBDPS
110
O
O
N
AcHN
OTBDPS
111

반응식 5

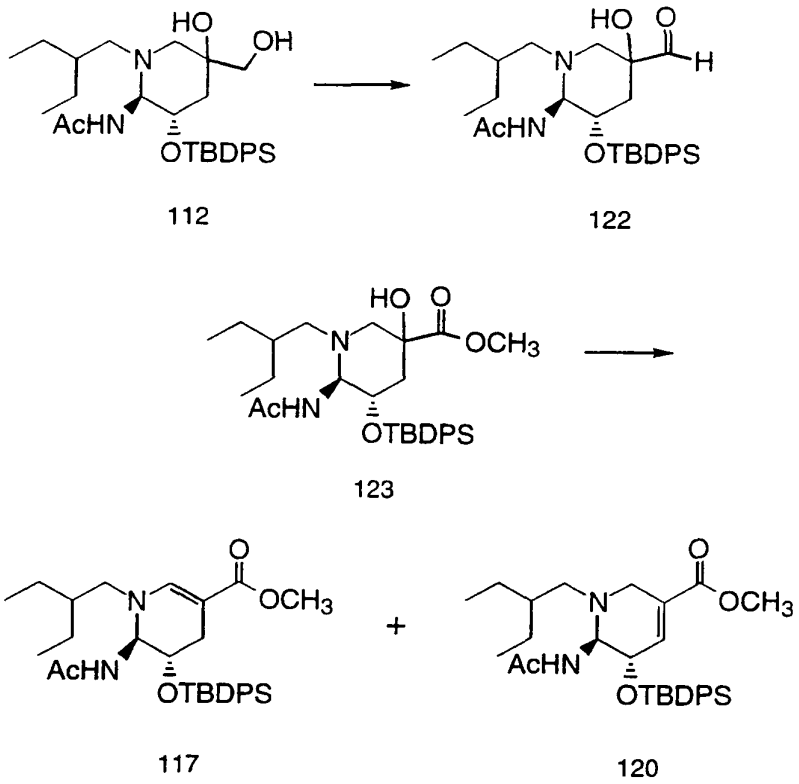


111 112 113 114 115

반응식 6



반응식 7



반응식 4는 아래의 실시예 단락에서 설명되어 있다.

반응식 5와 반응식 6에 대한 설명은 다음과 같다.

아세토니드 111은 'Protective Groups in Organic Chemistry' 2nd.(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY, 1991)에 서술된 바와 같이 메탄올 용매하에서 산 촉매로 처리함에 의해 다이올 112로 전환된다. 다이올 112는 피리딘 용매하에서 p-톨루엔설포닐 클로라이드로 처리하여 1차 토실레이트로 전환되며, 메탄올 용매하에서 포타슘 카보네이트로 처리함에 의해 에폭사이드 113으로 전환된다. 이러한 전환은 'J. Org. Chem.', 57:86 (1992)에 서술되어 있다.

에폭사이드 113은 염기의 처리에 의해 알릴릭 알코올 114 및 115로 전환된다. 에폭사이드의 알릴릭 알코올로의 이성질체화는 'Org. React.', 29:345 (1979)에 서술되어 있다. 상기 알릴릭 알코올 114 및 115는 크로마토그래피에 의해 분리된다. 한편 알릴릭 알코올의 합성은 'J. Am. Chem. Soc', 101;2738 (1979)에 서술된 바와 같이 트리메틸사일릴 트리플레이트 및 DBU로 처리하는 연속적 반응에 의해서 행해질 수도 있다.

알릴릭 알코올 114는 MnO_2 를 사용하여 대응되는 알데히드 116으로 전환된다. 이러한 산화반응은 'Synthesis', 601 (1986)에 서술되어 있다. 또한 위 산화반응은 피리딘·SO_3복합체/DMSO/Et_3N으로 처리함에 의해서 행해질 수도 있다. 이것은 'Synthesis', 274 (1988)에 서술되어 있다.

α,β-불포화 알데히드 116은 'J. Am. Chem. Soc', 90;5616 (1968)에 서술된 바와 같이 메탄올 용매하에서 소디움 시아나이드, MnO_2 및 아세트산으로 처리하여 카르복시산 메틸 에스테르 117로 산화된다.

사일릴 에테르의 보호기의 제거에 의한 알코올 118로의 전환은 테트라부틸암모늄 플로라이드의 사용에 의해 행해지고, 메틸 에스테르의 가수분해에 의한 카르복시산으로의 전환은 KOH에 의해 행해진다. 상기 두 방법은 'Protective Groups in Organic Chemistry' 2nd.(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY, 1991)에 서술되어 있다.

알릴릭 알코올 115도 114에서 행한 유사한 방법에 의해 카르복시산 121로 전환된다.

다이올 112는 'J. Chem. Soc. Chem. Commun.', 18:2197 (1994)에 서술된 바와 같이 피리딘·SO_3복합체/DMSO/Et_3 N에 의해 산화되어 α-하이드록시알데히드 122로 전환된다. α-하이드록시알데히드를 $NaClO_2$/NaH_2PO_4/2-메틸-2부텐으로 처리하여 대응되는 α-하이드록시카르복시산으로의 전환이 동일한 참고 문헌에 서술되어 있다. 카르복시산을 디아조메탄으로 처리함에 의해 카르복시산 에스테르 123이 제공된다. 이러한 에스테르화는 'tetrahedron lett.',1397 (1973)에 서술되어 있다.

α-하이드록시에스테르 123은 $SOCl_2$와 피리딘을 사용하여 탈수되어 불포화 에스테르 117 및 120으로 전환된다. 유사한 방법이 'J. Org. Chem.', 60:2753 (1995)에 서술되어 있다.

하이드록시 에스테르 117 및 120은 전술한 방법에 의해 보호기가 제거되어 119 및 121로 각각 전환된다.

또 다른 E1군을 제조하기 위한 표본적 출발물질의 변형은 아래의 문헌에 상세히 기재되어 있는 바, 여기서는 상술하지 않겠다.

G.W.J. et al., 'J. Chem. Soc. Perkin Trans. I', 905-908 (1984), Fleet, G. W. J. et al., 'J. Chem. Soc., Chem. Commun.', 849-850 (1983), Yee, Ying K. et al.,'J. Med. Chem.', 33:2437-2451 (1990); Olson, R. E. et al.,'Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters', 4(18):2229-2234 (1994);Santella, J. B. III et al.,'Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters', 4(18):2235-2240 (1994); Judd, D. B. et al.,'J. Med. Chem.', 37:3108-3102 (1994) and De Lombaert, S. et al.,'Bioorganic&Medicinal Chemisteu Letters', 5(2):151-154 (1994).

상기 본 발명의 카르복시산 화합물의 E1 황 유사체는 기본적 기술 중 어느 하나에 의해서 제조될 수 있다. 실험예에 의해 또는 그에 한정하지 않고, 카르복시산은 기본적 방법에 의해 알코올로 환원된다. 상기 알코올은 기본적 방법에 의해 할라이드 또는 설폰산으로 전환되고, 그 결과로 얻어진 화합물이 NaSH와 반응하여 설파이드 산물이 만들어진다. 이러한 반응은 'The Chemistry of the Thiol Group'(John Wiley, New York, 1974), pt.2, 721-735에 서술되어 있다.

전술한 반응식 각각에 대한 변형에 의해, 상기 생산된 특정된 표본적 물질에 대한 다양한 유사체가 제조될 수 있다. 아울러 적절한 유기합성 방법을 서술한 상기 인용된 참고 문헌이 그러한 변형에 응용될 수 있다.

전술한 반응식 각각에 있어서, 반응 산물은 서로서로 및/또는 출발물질과 분리되는 것이 바람직하다. 각 단계 또는 여러 단계를 거쳐 합성되는 산물은 기술분야에서 일반적인 기술에 의해 요구되는 동질성의 정도까지 분리되고 정제되었다. 전형적 분리 방법은 다중층 추출, 한 용매 또는 혼합 용매를 사용한 결정화, 증류, 승화 또는 크로마토그래피를 포함한다. 크로마토그래피는 크기별배제 크로마토그래피, 이온교환 크로마토그래피, 고압, 중압 또는 저압 크로마토그래피, 소규모의 제조용 얇은 또는 굵은막 크로마토그래피 및 소규모 얇은 막 속성크로마토그래피 등의 방법에 의해서 행해진다.

또 다른 분리 방법은 혼합물을 요구되는 산물에만 결합하거나 또는 그 역인 시약으로 처리하는 것이다. 이러한 시약으로는 흡수제 및 흡착제, 예를 들면, 활성 탄소, 분자체, 이온교환 매체, 또는 이와 유사한 것을 포함한다. 또한 이러한 시약은 염기성 물질의 경우 산, 산성 물질의 경우 염기가 될 수 있으며, 항체, 프로틴, 크라운 에테르와 같은 선택적 킬레이트, 액체/액체 이온 추출 시약(LIX) 또는 이와 유사한 것 등이 포함된다. 적절한 분리 방법의 선택은 관련된 물질의 성질에 의존한다. 예를 들면, 증류 및 승화에 있어서는 끓는 점 및 분자량, 크로마토그래피에 있어서는 극성 작용기의 존재 여부, 다중층 추출에 있어서는 산 및 염기 매체에 있어서의 물질의 안정성 및 이와 유사한 것 등이다. 당해 기술 분야의 기술자는 요구되는 분리를 성취하기 위한 가장 적당한 기술을 적용할 것이다.

실시예

실시예 1 : 알코올 101

THF (50 mL) 용매에 마그네슘조각 (0.9 g, 37.2 mmol)을 넣고, 1,2-디브로모에탄을 개시제로 몇 방울 떨어뜨린 후 2-브로모프로펜 (4.5 g, 37.2 mmol)을 1시간에 걸쳐 부가하였다. 2-브로모프로펜 (0.68 g, 5.6 mmol)을 부가적으로 부가한 후 1.5시간 동안 교반하였다. THF (30 mL)의 CuI (0.7 g, 3.7 mmol) 곤죽에 위 그리냐드 시약을 캐뉼러를 통해 -30℃를 유지하면서 15분 동안 교반한 후 20분 동안 부가하였다. THF(40 mL)에 녹아 있는 에폭사이드 100 (9.4 g, 29.8 mmol) 용액에 위 그리냐드/CuI 혼합물을 부가하고 -30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 0℃에서 NH_4Cl (100 mL) 부가하여 반응을 소광시키고, 1N NH_4OH를 부가하여 침전된 고체를 녹였다. 염수를 부가하고 에테르로 추출한다. 유기층을 염수 세척, 건조($MgSO_4$), 여과 및 증류에 의해 다음 단계에 적합한 알코올 101 (11.8 g)을 합성하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.51-7.27 (m, 15H), 4.84 (s, 1H), 4.77 (d, 1H, *J* = 0.9), 3.97 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.21 (d, 2H, *J* = 6.6), 1.76 (s, 3H).

실시예 2 : 사일릴 에테르 102

DMF (5 mL)에 알코올 101 (1.77 g, 4.9 mmol) 및 이미다졸 (1.5 g, 22 mmol)을 녹인 후, tert-부틸디페닐사일릴 클로라이드 (2.0 g, 7.4 mmol)을 부가하였다. 상온에서 1시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 에테르 2~3번 추출하였다. 병합된 유기추출물을 물 및 염수로 세척, 건조 (MgS04) 및 여과 후 증발시켰다. 잔류를 실리카겔 (20/1-헥산/에틸 아세테이트) 크로마토그래피에 적용시켜 사일릴 에테르 102 (2.85 g, 97%)를 오일 형태로 합성하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.73-7.65 (m, 4H), 7.49-7.20 (m, 21H), 4.56 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.45 (dd, 1H, *J* = 7.5, 13.5), 2.10 (dd, 1H, *J* = 5.4, 13.5), 1.35 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).

실시예 3 : 에폭사이드 103

CH_2Cl_2 (600 mL)에 사일릴 알콜 102 (44.3 g, 74.2 mmol)을 녹인 후, $NaHCO_3$ (31 g, 371 mmol) 및 MCPBA (32 g, 50-60% MCPBA w/w)를 0℃에서 부가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반 후, 물 (100 mL)을 부가하고, 혼합물을 다시 1시간 교반하였다. CH_2Cl_2를 증발시킨 후, 물을 부가하여 휘석시키고 에테르로 추출한다.

유기층을 0.5 M 소디움 티오설페이트, 포화된 $NaHCO_3$, 염수로 세척, 건조 ($MgSO_4$) 및 여과 후 증발시킨다. 잔류를 실리카겔 (2/CH_2Cl_2/헥산) 크로마토그래피에 적용시켜 에폭사이드 103 (35.2 g)을 1.5:1의 부분입체 이성질체의 혼합물로 합성하였다.

실시예 4 : 알릴릭 알코올 104

에테르 (400 mL)의 리튬 디에틸아미드 (11.5 mL의 디에틸아민 및 52 mL의 헥산에 있는 2.1 M 부틸리튬에 의해 제조됨) 용액에 에테르 (150 mL)의 에폭사이드 103 (33.5 g)을 0℃에서 부가하였다. 상기 반응을 상온으로 조절 후 17시간 동안 교반 하였다. 상기 반응을 0℃로 냉각시키고, 빙냉수(500 mL)에 부었다. 유기층을 물 및 염수로 세척, 건조 ($MgSO_4$) 및 여과 후 증발시킨다. 잔류를 실리카겔 (3/1-헥산/에틸 아세테이트) 크로마토그래피에 적용시켜 알릴릭 알코올 104 (15.4 g, 46%)를 오일 형태로 합성하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.75-7.65 (m, 4H), 7.53-7.22 (m, 21H), 4.90 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.73 (d, 2H, *J* = 5.1), 3.16 (d, 2H, *J* = 5.1), 2.53 (dd, 1H, *J* = 6.9, 13.8), 2.25 (dd, 1H, *J* = 5.1, 13.8), 1.54 (br t, 1H, *J* = 6), 1.12 (s, 9H).

실험예 5 : 알릭릭 아자이드 105

CH_2Cl_2 (100 mL)의 알코올 104 (13.1 g, 21.4 mmol) 용액에 트리에틸아민 (7.45 g, 53.5 mL)을 0℃에서 부가한 후, 다시 메탄설포닐 클로라이드 (1.82 g, 23.5 mmol)를 부가하였다. 30분 후 0℃에서 냉수를 부가 후, CH_2Cl_2를 증발시키고 잔류를 에테르와 물에 분배시켰다. 유기층을 물 및 염수로 세척, 건조 (MgS04) 및 여과 후 증발시켰다. 미정제 메실레이트를 DMF (100 mL)에 녹이고 소디움 아자이드 (2.8 g, 42.8 mmol)를 부가한 후, 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고 잔류를 에테르와 물에 분배시켰다.. 유기층을 물 및 염수로 세척, 건조 ($MgSO_4$) 및 여과 후 증발시켰다. 잔류를 실리카겔 (10/1-헥산/에틸 아세테이트) 크로마토그래피에 적용시켜 알릴릭 아자이드 105 (11.9 g, 87%)를 오일 형태로 합성하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.71-7.60 (m, 4H), 7.51-7.21 (m, 21H), 4.89 (d, 1H, *J* = 1.5), 4.78 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.10 (d, 2H, *J* = 5.1), 2.56 (dd, 1H, *J* = 6.3, 13.8), 2.20 (dd, 1H, *J* = 5.1, 13.8), 1.08 (s, 9H).

실시예 6 : 카바메이트 106

CH_3CN (100 mL) 및 물 (5 mL)의 아자이드 105 (9.3 g, 14.6 mmol) 용액에 트리메틸포스핀(2.3 mL, 22 mmol)을 부가하였다. 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 상온으로 조절하고 18시간 동안 재교반하였다. 상기 용액에 포타슘 카보네이트 (4.0 g, 29.2 mmol) 및 물 (20 mL)을 부가한 후, 다시 벤질클로로포르메이트 (3.1 mL, 95% 순도, ~21mmol)를 부가하였다. 물을 부가한 후 에테르로 유기물을 추출한다. 병합된 유기 추출물을 물 및 염수로 세척, 건조 (MgS04) 및 여과 후 증발시켰다. 잔류를 실리카겔 (3/1-헥산/에틸 아세테이트) 크로마토그래피에 적용시켜 카바메이트 106 (10.6 g, 97%)를 두꺼운 오일 형태로 합성하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.72-7.60 (m, 4H), 7.51-7.20 (m, 26H), 5.08 (br s, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.45 (dd, 1H, *J* = 5.7, 16), 3.33 (dd, 1H, *J* = 5.7, 16), 3.12 (d, 2H), 2.48 (dd, 1H, *J* = 6.6, 13.8), 2.16 (dd, 1H, *J* = 6, 13.8), 1.08 (s, 9H).

실시예 7 : 알코올 107

CH_2Cl_2 (20 mL) 및 메탄올 (20 mL)의 106 (10.6 g, 14.2 mmol) 용액에 포름산 (25 mL)를 0℃에서 부가하였다. 상기 용액을 0℃에서 2.5시간 동안 교반하고, 포화된 $NaHCO_3$ (600 mL)에 교반하면서 부었다. 수층을 NaCl로 포화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 병합된 유기 추출물을 건조 (MgS04) 및 여과 후 증발시켰다. 잔류를 실리카겔 (2/1-헥산/에틸 아세테이트) 크로마토그래피에 적용시켜 알코올 107 (10.6 g, 97%)을 오일 형태로 합성하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.73-7.68 (m, 4H), 7.50-7.34 (m, 11H), 5.09 (s, 2H), 4.92 (d, 1H, *J* = 1.2), 4.79 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.60-3.39 (m, 4H), 2.36 (dd, 1H, *J* = 8.4, 13.5), 2.15 (dd, 1H *J* = 4.8, 13.5), 1.94 (br t, 1H) 1.10 (s, 9H).

실시예 8 : 프탈이미드 부가물 108

CH_2Cl_2 (4 mL)의 DMSO (0.76 mL, 10.8 mmol) 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.39 mL)를 -78℃에서 부가하였다. 5분 동안 교반한 후, CH_2Cl_2 (5 mL)의 알코올 107 (2.19 g, 4.3 mmol) 용액을 부가하고, 25분 동안 교반, 트리에틸아민 (3 mL)를 부가, -78℃에서 30분 동안 교반한 후 상온으로 조절한다. 1시간 후 반응을 에테르로 희석, 여과 및 증발하였다. 잔류를 에틸아세테이트에 용해, 물 및 염수 세척, 건조 (MgSO4) 및 여과 후 증발시켰다. DMF (20 mL)의 잔류에 Ph_3P (2.2 g, 8.3 mmol) 및 프탈이미드 (1.22 g, 8.3 mmol)를 부가하고 0℃로 냉각 후 디에틸아조디카르복실레이트 (1.3 mL, 8.3 mmol)을 부가하였다. 위 반응을 0℃에서 1시간 동안 교반하고 상온으로 조절 후 3.5기간 동안 교반하였다. 물을 부가하여 소광시키고 여분의 디에틸아조디카르복실레이트 및 DMF를 증발시켰다. 잔류를 실리카겔 (CH2Cl2의 2%에틸 아세테이트) 크로마토그래피에 적용시킨 후, 다시 실리카겔 (CH2Cl2의 1%에틸 아세테이트) 크로마토그래피에 적용시켜 프탈이미드 부가물 108 (1.95 g, 72%)을 오일 형태로 합성하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.83-7.08 (m, 19H), 5.98 (br d, 1H, *J* = 6.9), 5.22 (d, 1H, *J* = 12.3), 4.97 (d, 1H, *J* = 12.3), 4.88 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 4.20 (br d, 1H, *J* = 16.2), 2.54 (dd, 1H, *J* = 4, 15.6), 2.41-2.33 (m, 1H), 0.98 (s, 9H).

실시예 9 : 아세트이미드 109

MeOH (100 mL)의 108 (4.2g, 6.7 mmol) 용액을 히드라진 모노하이드레이트 (1.6 mL, 33 mmol)로 40℃에서 5시간 동안 처리하였다. 용매를 증발시키고, 잔류를 에틸아세테이트로 처리한 후 여과에 의해 고체 잔류를 제거하였다. 거른액을 증발시키고 에틸아세테이트에 녹인 후 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조 ($MgSO_4$) 및 여과 후 증발시켰다. 잔류를 실리카겔 (1/1-헥산/에틸 아세테이트) 크로마토그래피에 적용시켜 정제된 산물 2.7 g을 얻었다. 에테르/헥산에 의한 재결정을 통해 아세트아미드 109 (1.89 g, 52%)를 흰색 고체 형태로 합성하였다.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.69-7.62 (m, 4H), 7.45-7.32 (m, 11H), 6.23 (d, 1H, *J* = 2.4), 5.22 (br d, 1H), 5.04 (br s, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.56 (d, 1H, *J* = 14.4), 4.03 (br s, 1H), 3.73 (br d, 1H), 2.43 (br d, 1H), 2.10 (br d, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.02 (s, 9H)

실시예 10 : 아세토나이드 110

에세톤 (3 mL)의 109 (478 mg, 0.88 mmol) 용액에 4-메틸 모르포린 N-옥사이드 (291 mg, 2.5 mmol) 및 물 (1 mL)의 0.04 M OsO_4 용액을 부가하였다. 반응을 상온에서 16시간 동안 교반, 0℃로 냉각 및 10 소디움 티오설페이트 용액 (10 mL)으로 처리하였다. 염수로 희석 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 병합된 유기 추출물을 건조 (MgSO4), 여과 및 증발 후 잔류를 에틸아세테이트로 녹이고 실리카겔 패드에 통과시켰다. 거른액을 증발시키고 잔류를 아세톤 (10 mL)에 녹인 후 디메톡시프로판 및 촉매량의 p-톨루엔설폰산으로 처리하였다. 상온에서 15분 동안 교반한 후 포화된 $NaHCO_3$를 부가하고 용매를 증발시켰다. 산물을 에틸아세테이트로 추출하고 병합된 유기추출물을 건조 ($MgSO_4$) 및 여과 후 증발시킨다. 잔류를 실리카겔 (1/1-헥산/에틸 아세테이트) 크로마토그래피에 적용시켜 아세토나이드 110(465 mg, 85%)을 흰색 고체 형태로 합성하였다.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.62 (br s, 4H), 7.51-7.23 (m, 11H), 6.05 (br s, 1H), 5.20 (br d, 1H), 5.05 (br d, 1H), 4.11 (m, 3H), 3.71 (br s, 1H), 2.85 (br d, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.18 (br s, 3H), 1.04 (s, 9H).

실시예 11 : N-알킬 유도체 111

110 (465 mg, 0.75 mmol)의 용액을 10% Pd/C (90 mg)으로 처리한 후 수소(풍선) 분위기 하에서 4시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트 여과에 의해 제거하고 거른액을 증발하여 얻은 잔류를 직접 사용하였다. 메탄올 (4 mL)의 아민 (324 mg, 0.67 mmol) 용액에 2-에틸부티르알데히드 (0.83 mg, 67 mmol)를 부가하고 0℃로 냉각시켰다. 메탄올 (10 mL)에 NaCNBH3 (314 mg, 5 mmol) 및 $ZnCl_2$ (340 mg, 2.5 mmol)를 가해 얻어지는 $NaCNBH_3/ZnCl_2$ 시약 1.34 mL을 상기 용액에 부가하였다. 상기 반응을 0℃에서 40분 동안 교반 후 증발시켰다. 잔류를 에테르 및 0.1N NaOH에 분배하고, 유기층을 건조 (MgSO4) 및 여과 후 증발시켰다. 잔류를 실리카겔 (2/1-헥산/에틸 아세테이트) 크로마토그래피에 적용시켜 N-알킬 유도체 111 (212 mg, 56%)을 얻었다. 분석용 샘플은 헥산에 의한 얇은 침상 형태로 재결정되었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.76-7.66 (m, 4H), 7.50-7.36 (m, 6H), 5.58 (d, 1H, *J* = 9), 4.84 (dd, 1H, *J* = 2.7, 9), 4.26 (d, 1H, *J* = 9), 4.01 (d, 1H, *J* =3.3), 3.74 (d, 1H, *J* = 8.7), 2.61 (d, 1H, *J* = 11.7), 2.37 (dd, 1H, *J* = 6, 12.3), 2.30 (d, 1H, *J* = 12), 2.20 (dd, 1H, *J* = 5.7, 12.6), 1.92 (s, 3H), 1.69 (dd, 1H, *J* = 3.3, 14.1), 1.54-1.28 (m, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (s, 9H), 0.96-0.82 (m, 6H)

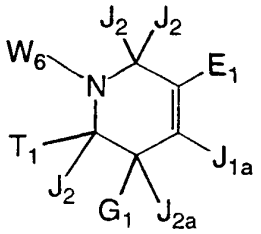
상기의 모든 문헌 및 특허 인용문은 그들이 인용되는 해당 개소에서 명백히 구체화되어 있다. 상기에 인용된 작업에서 특별히 인용된 단락 및 페이지는 구체적으로 특정되어 있다. 이제까지 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 본 발명의 물질을 이용하거나 제조할 수 있도록 본 발명을 상세히 서술하였다. 본 발명의 범위 및 정신내에서 아래 청구항의 방법 또는 조성물에 대한 변형이 행해질 수 있다는 것은 명백하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 화학식 (IX)을 갖는 조성물, 그의 염, 용매화합물, 분해된 에난시오머 및 정제된 부분입체이성질체:

화학식 IX



식 중,

E_1은 $-(CR_1R_1)_{m1}W_1$;

G_1은 N_3, -CN, -OH, $-OR_{6a}$, $-NO_2$ 또는 $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$;

T_1은 $-NR_1W_3$, 또는 헤테로사이클;

J_{1a}는 독립적으로 R_1, Br, Cl, F, I, CN, NO_2 또는 N_3;

J_2와 J_{2a}는 독립적으로 H 또는 R_1;

R_1은 독립적으로 H 또는 탄소원자 1 내지 12개의 알킬;

R_2는 독립적으로 R_3 또는 R_4이고 여기서 각각의 R_4는 독립적으로 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_3은 독립적으로

F, Cl, Br, I, -CN, N_3, $-NO_2$, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$, $-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)OR_1$, $-S(O)OR_{6a}$, $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2OR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$, $-N(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$, $-N(R_1)(C(O)OR_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$, $-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, =O, =S, $=N(R_1)$또는$=N(R_{6b})$;

R_4은 독립적으로 탄소원자 1 내지 12개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐, 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐;

R_5는 독립적으로 R_4이고 여기서 각각의 R_4는 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_{5a}는 독립적으로 탄소원자 1 내지 12개의 알킬렌, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐렌, 또는 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐렌으로서 이들 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌은 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_{6a}는 독립적으로 H 또는 에테르- 또는 에스테르-형성기;

R_{6b}는 독립적으로 H, 아미노 보호기 또는 카르복실-함유 화합물의 잔기;

R_{6c}는 독립적으로 H 또는 아미노-함유 화합물의 잔기;

W_1은 산성 수소, 보호된 산성기, 또는 산성 수소를 함유하는 기의 R_{6c} 아미드를 함유하는 기;

W_2는 염기성 헤테로원자 또는 보호된 염기성 헤테로원자, 또는 염기성 헤테로원자의 R_{6b} 아미드를 함유하는 기;

W_3은 W_4 또는 W_5;

W_4는 R_5 또는 $-C(O)R_5$, $-C(O)W_5$, $-SO_2R_5$, $-SO_2W_5$;

W_5는 카르보사이클 또는 헤테로사이클로서 여기서 W_5는 독립적으로 0 내지 3개의 $R_{\ 2}$기로 치환되고;

W_6은

$$-R5, -W5, -R5aW5, -C(O)OR6a, -C(O)R6c, -C(O)N(R6b)2,$$
$$-C(NR6b)(N(R6b)2), -C(NR6b)(N(H)(R6b)), -C(N(H)(N(R6b)2), -C(S)N(R6b)2 \text{또는}$$
$$-C(O)R2;$$

이고

각각의 m_1은 독립적으로 0 내지 2의 정수임;

(단, 그러나 J_{1a}가 H, 각각의 J_2가 H, J_{2a}가 H이고 T_1이 -N(H)(Ac)이며;

E_1이 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2CH_3$,

G_1이 -OBoc,

W_6이 Boc,

E_1이 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2CH_3$,

G_1이 -OH, 및

W_6이 H;

E_1이 $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$ 또는 $-CO_2Bn$

G_1이 -OH이고,

W_6이 Boc;

E_1이 $-CONH_2$,

G_1이 -OH 이며,

W_6이 Boc 또는 H;

E_1이 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2CH_3$,

G_1이 OH이고

W_6이 Bn; 또는

O_2H 또는 $-CO_2CH_3$,

G_1이 -OH이고

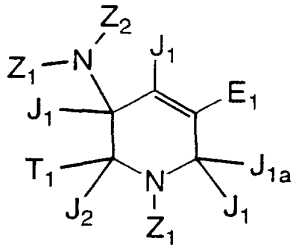
W_6이 $-CH_2CH(OH)CH_2(OH)$;

(상기 중 Bn은 벤질이고 Boc는 $-CO_2C(CH_3)_3$임)인 화합물은 제외됨)

청구항 2

다음 화학식 (X)을 갖는 조성물, 그의 염, 용매화합물, 분해된 에난시오머 및 정제된 부분입체이성질체:

화학식 X



식 중,

하나의 Z_1은 W_6이고 다른 Z_1은 G_1;

Z_2는 H 또는 W_6;

E_1은 $-(CR_1R_1)_{m1}W_1$;

G_1은 -OH, $-OR_{6a}$, 또는 $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$;

T_1은 $-NR_1W_3$ 또는 헤테로사이클;

J_1과 J_{1a}는 독립적으로 R_1, Br, Cl, F, I, CN, NO_2 또는 N_3;

J_2는 H 또는 R_1;

R_1은 독립적으로 H 또는 탄소원자 1 내지 12개의 알킬;

R_2는 독립적으로 R_3 또는 R_4이고 여기서 각각의 R_4는 독립적으로 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_3은 독립적으로

$$F, Cl, Br, I, -CN, N_3, -NO_2, -OR_{6a}, -OR_1, -N(R_1)_2,$$
$$-N(R_1)(R_{6b}), -N(R_{6b})_2, -SR_1, -SR_{6a}, -S(O)R_1, -S(O)_2R_1, -S(O)OR_1, -S(O)OR_{6a},$$
$$-S(O)_2OR_1, -S(O)_2OR_{6a}, -C(O)OR_1, -C(O)R_{6c}, -C(O)OR_{6a}, -OC(O)R_1,$$
$$-N(R_1)(C(O)R_1), -N(R_{6b})(C(O)R_1), -N(R_1)(C(O)OR_1), -N(R_{6b})(C(O)OR_1),$$
$$-C(O)N(R_1)_2, -C(O)N(R_{6b})(R_1), -C(O)N(R_{6b})_2, -C(NR_1)(N(R_1)_2),$$
$$-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2), -C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b})), -C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b})),$$
$$-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2), -C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2), -N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2),$$
$$-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b})), -N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2),$$
$$-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2), -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2),$$
$$-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b})), -N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b})),$$
$$-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2), -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b})),$$
$$-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2), -N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2),$$
$$-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2), =O, =S, =N(R_1)또는=N(R_{6b});$$

R_4는 독립적으로 탄소원자 1 내지 12개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐, 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐;

R_5는 독립적으로 R_4이고 여기서 각각의 R_4는 0 내지 3개의 R_3기로 치환되고;

R_{5a}는 독립적으로 탄소원자 1 내지 12개의 알킬렌, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐렌, 탄소원자 2 내지 12

개의 알키닐렌이고 이들 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌은 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_{6a}는 독립적으로 H, 또는 에테르- 또는 에스테르-형성기;

R_{6b}는 독립적으로 H, 아미노 보호기 또는 카르보실-함유 화합물;

R_{6c}는 독립적으로 H, 또는 아미노-함유 화합물의 잔기;

W_1은 산성 수소, 보호된 산성기, 또는 산성 수소를 함유하는 기의 R_{6c} 아미드를 함유하는 기이고;

W_2는 H 또는 염기성 헤테로원자 또는 보호된 염기성 헤네로원자, 또는 염기성 헤테로원자의 R_{6b} 아미드를 함유하는 기이며;

W_3은 W_4 또는 W_5;

W_4는 R_5 또는 $-C(O)R_5$, $-C(O)W_5$, $-SO_2R_5$, 또는 $-SO_2W_5$;

W_5는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고 W_5는 독립적으로 0 내지 3개의 R_2기로 치환될 수 있으며;

W_6은

$$-R5, -W5, -R5aW5, -C(O)OR6a, -C(O)R6c, -C(O)N(R6b)2, -C(NR6b)(N(R6b)2), -C(NR6b)(N(H)(R6b)), -C(N(H)(N(R6b)2), -C(S)N(R6b)2,$$ 또는 $$-C(O)R2;$$

각각의 m_1은 독립적으로 0 내지 2의 정수이다.

청구항 3

제 1항에 있어서, G_1이 $-OH$, $-OR_{6a}$인 화합물은 배제되는 것이 특징인 조성물.

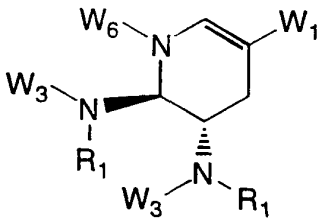
청구항 4

제 1항에 있어서, G_1이 $-NR_1W_3$인 것이 특징인 조성물.

청구항 5

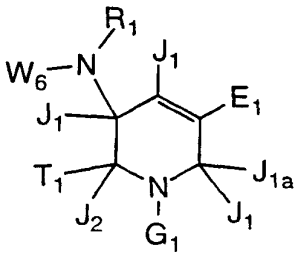
제 1항에 있어서, 다음 화학식 (XI)을 갖는 것이 특징인 조성물:

화학식 XI



청구항 6

제 2항에 있어서, 다음 화학식 (XII)을 갖는 것이 특징인 조성물.



청구항 7

제 6항에 있어서, G_1이 R_{6b}인 조성물.

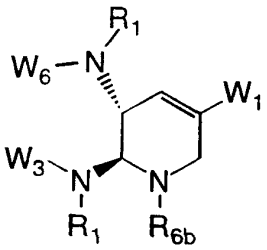
청구항 8

제 6항에 있어서, R_1이 H인 조성물.

청구항 9

제 2항에 있어서, 다음 화학식 (XIII)을 갖는 조성물:

화학식 XIII



청구항 10

제 1항 또는 제 2항에 있어서, R_{6a}가 H 또는 히드록실이나 티오의 보호기인 조성물.

청구항 11

제 1항 또는 제 2항에 있어서, W_6이 1 내지 3개의 OR_{6a} 또는 SR_{6a} (여기서 OR_{6a} 또는 SR_{6a}기는 위액 중 가수분해에 대해 안정함)로 치환된 C_{1-3} 알킬인 조성물.

청구항 12

제 1항 또는 제 2항에 있어서, W_6이

$-(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_3)_2$;
$-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)_3$; $-(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_2$;
$-(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_3)((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)$;
$-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)_2(CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)$; $-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_3$ 또는
$-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_2$;

이고;

m_3은 1 내지 3의 정수인 조성물.

청구항 13

제 1항 또는 제 2항에 있어서, W_6이 $-R_5$, $-W_5$, 또는 $-R_{5a}W_5$인 조성물.

청구항 14

제 1항 또는 제 2항에 있어서, W_6이 R_5인 조성물.

청구항 15

제 14항에 있어서, 상기 R_5가 0 내지 3개의 $-OR_1$으로 치환된 R_4인 조성물.

청구항 16

제 14항에 있어서, 상기 R_5가 0 내지 3개의 $-NO_2$ 또는 N_3기로 치환된 R_4인 조성물.

청구항 17

제 15항에 있어서, 상기 $-OR_1$이 존재하고 상기 R_1 중 적어도 하나는 C_{4-12}인 조성물.

청구항 18

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 W_6이 가지달린 R_5기인 조성물.

청구항 19

제 18항에 있어서, 상기 R_5가 가지달린 R_4기인 조성물.

청구항 20

제 1항 또는 제 2항에 있어서, W_6기 R_{5e}이고, 여기서 R_{5e}는 1 내지 3개의 OR_{1a} 또는 SR_{1a} (여기서 R_{1a}는 C_{1-4} 알킬임)로 치환된 탄소원자 1 내지 12개의 노말 또는 2차 알킬인 조성물.

청구항 21

제 20항에 있어서, W_6이 1 내지 3개의 R_3로 치환된 R_5이고 적어도 한개의 R_3기는

OH, COOH, NH_2, C(O)H,
$C(O)NH_2$, $S(O)_2OH$, S(O)OH, N(H)(C(O)OH), C(N(H))NH_2,
N(H)(C(NH_2)N(H)), =O또는=N(H)

이며,

상기 R_5는 하나의

OH, COOH, NH_2, C(O)H, $C(O)NH_2$, $S(O)_2OH$, S(O)OH, N(H)(C(O)OH),
C(N(H))NH_2, N(H)(C(NH_2)N(H)), =O또는=NH 기

으로 치환된 것이 특징인 조성물.

청구항 22

제 21항에 있어서, 상기 R_5가 0 내지 3개의 R_3기로 치환된 탄소원자 4 내지 8개의 알킬인 조성물.

청구항 23

제 21항에 있어서, 상기 R_5가 0 내지 2개의 R_3기로 치환된 것이 특징인 조성물.

청구항 24

제 23항에 있어서, 상기 R_5가 1 내지 2개의 R_3기로 치환되고, 적어도 한개의 상기 R_3기는 -OH, -COOH, $-NH_2$, -C(O)H,

-$C(O)NH_2$, -$S(O)_2OH$, -S(O)OH, -N(H)(C(O)OH), -C(N(H))NH_2,
-N(H)C((NH_2)N(H)), =O,또는=NH.

인 조성물.

청구항 25

제 1항 또는 제 2항에 있어서, W_6이 1 내지 7개의 탄소원자를 갖는 W_4인 조성물.

청구항 26

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 W_6이 OH 또는 아르알킬, 아실, 실리콘 보호기 또는 테트라히드로피란으로 보호된 OH로 치환된 C_{1-3} 알킬이 아닌 것이 특징인 조성물.

청구항 27

제 26항에 있어서, 아르알킬 보호기가 벤질, 트리페닐메틸 또는 디페닐메틸이고; 아실기가 아세틸이며; 실리콘 보호기가 트리메틸실릴인 조성물.

청구항 28

제 1항에 있어서, G_1이

-NHR_1, -N(R_{6b})(R_1),
-N(R_{6b})$_2$, -N(H)(R_5), -N(R_{6b})(R_5), -N(R_5)$_2$-C(NH)(NH_2),
-N(R_1)C(NR_1)(NR_1R_3), -NHC(NH)(NHR_3), -NHC(NH)(NHR_1),
-NHC(NH)NH_2), -CH(CH_2NHR_1)(CH_2OH), -CH(CH_2NHR_1)(CH_2NHR_1),
-CH(NHR_1)-(CR_1R_1)$_{m2}$-CH(NHR_1)R_1, -CH(OH)-(CR_1R_1)$_{m2}$-CH(NHR_1)R_1,
또는CH(NHR_1)-(CR_1R_1)$_{m2}$-CH(OH)R_1, -(CR_1R_1)$_{m2}$-S-C(NH)NH_2,
-N=C(NHR_1)(R_3)또는N=C(NHR_1)(R_1);

이고 m2는 독립적으로 0 내지 1의 정수인 조성물.

청구항 29

제 1항 또는 제 2항에 있어서, G_1은

H, $-NHR_1$, $-N(R_{6b})(R_1)$,
$-N(R_{6b})_2$, $-N(H)(R_5)$, $-N(R_{6b})(R_5)$, $-N(R_5)_2$, $-C(NH)(NH_2)$,
$-CH(CH_2NHR_1)(CH_2OH)$, $-CH(CH_2NHR_1)(CH_2NHR_1)$,
$-CH(NHR_1)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(NHR_1)R_1$, $-CH(OH)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(NHR_1)R_1$,
or $-CH(NHR_1)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(OH)R_1$, 또는 $-(CR_1R_1)_{m2}-S-C(NH)NH_2$;

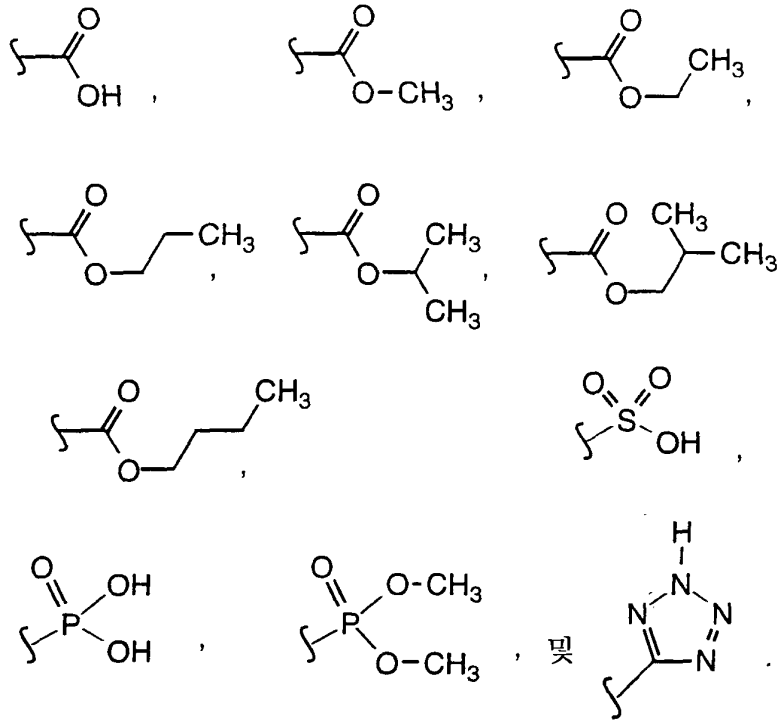
이고 m2는 독립적으로 0 내지 1의 정수인 조성물.

청구항 30

제 1항 또는 제 2항에 있어서, W_1이 $-CO_2R_1$인 조성물.

청구항 31

제 1항 또는 제 2항에 있어서, E_1이 카르복실의 페닐 에스테르,



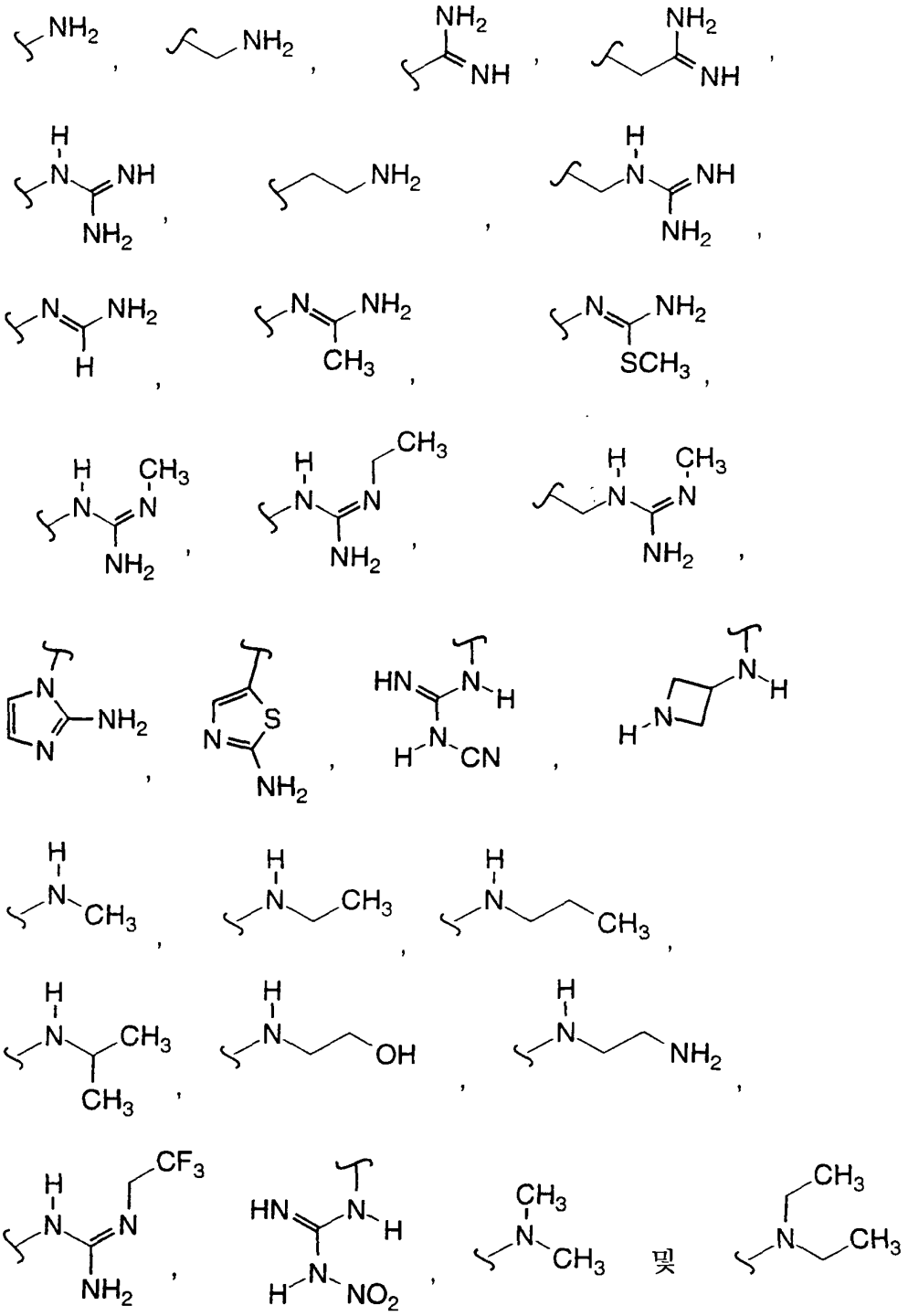
중에서 선택된 것이 특징인 조성물.

청구항 32

제 1항에 있어서, G_1이 아미노, 아미디노, 또는 구아니디노, 또는 아미노, 아미디노 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 구아니디노인 조성물.

청구항 33

제 1항에 있어서, G_1이 C_{1-6} 모노알킬아민,



중에서 선택된 기인 것이 특징인 조성물.

청구항 34

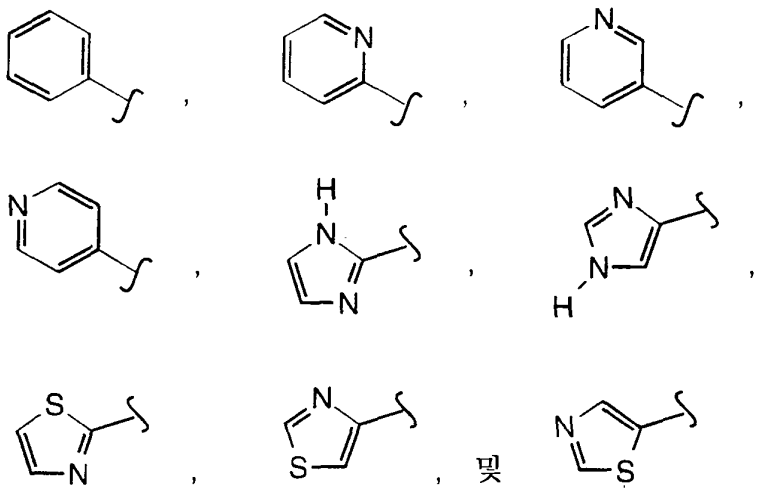
제 1항 또는 제 2항에 있어서, W_3이 $-(CO)-R_5$인 조성물.

청구항 35

제 1항 또는 제 2항에 있어서, W_6이 0 내지 3개의 F, Br, Cl, N_3, NO_2 또는 CN으로 치환된 탄소원자 1 내지 6개의 알킬인 조성물.

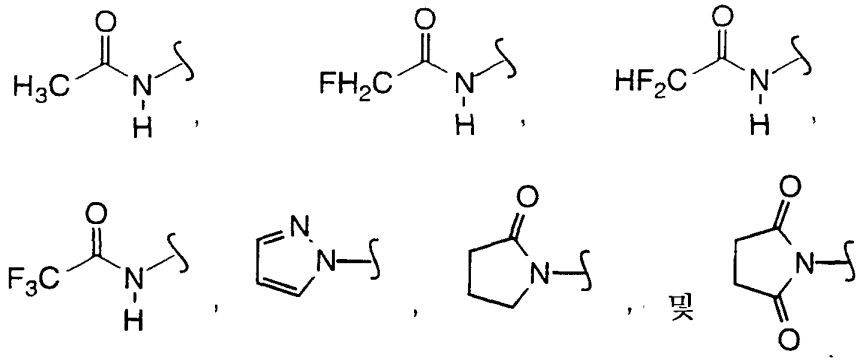
청구항 36

제 1항 또는 제 2항에 있어서, W_5가 다음 중에서 선택된 것이 특징인 조성물:



청구항 37

제 1항 또는 제 2항에 있어서, T_1이 다음 중에서 선택된 조성물:



청구항 38

제 2항에 있어서, J_1이 H, C_{1-2} 알킬 또는 F인 조성물.

청구항 39

제 1항 또는 제 2항에 있어서, J_{1a}가 H인 조성물.

청구항 40

제 1항에 있어서, J_{2a}가 H 또는 C_{1-2} 알킬인 조성물.

청구항 41

제 1항에 있어서, J_{2a}가 H인 조성물.

청구항 42

제 1항 또는 제 2항에 있어서, W_6이 4 내지 12개의 탄소원자를 함유하는 2차 또는 3차 알킬이고 상기 W_6은 NO_2, N_3, F, Br, Cl, OR_1 또는 SR_1으로 치환되거나 치환되지 않은 조성물.

청구항 43

제 42항에 있어서, 니트로, 아지도 또는 F로 치환된 조성물.

청구항 44

제 1항 또는 제 2항에 있어서, W_6이 $-(CH_2)_{m1}CH(R_1)_aW_7$이고 여기서 W_7은 0 내지 3개의 R_3으로 치환된 탄소원자 1 내지 4개의 알킬, a는 0 또는 1이고 a가 0이면 W_7은 이중결합에 의해 CH와 결합된 것이 특징인 조성물.

청구항 45

제 44항에 있어서, W_6이 $-CH_2CH(R_1)W_7$인 조성물.

청구항 46

제 45항에 있어서, W_7이 $-CH_2OR_1$이고 R_1은 C_{4-12} 알킬인 조성물.

청구항 47

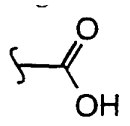
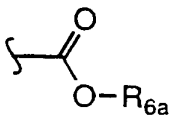
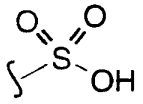
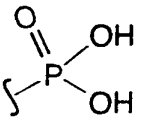
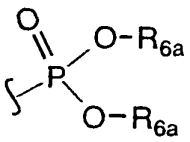
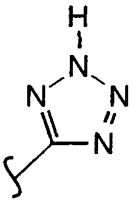
제 1항 또는 제 2항에 있어서, W_6이

$(CH_3CH_2)_2CH-$,
$(CH_3CH_2)(CH_3)(H)C-$, $(CH_3)_2(H)C-$, $(CH_3)_2CHCH_2-$, $CH_3(CH_2)_4-$, $CH_3(CH_2)_3-$,
$CH_3(CH_2)_2-$, $(CH_3CH_2)(CH_3)_2C-$, $(CH_3CH_2)(CH_3CH_2)(H)C-$,
$(CH_3CH_2CH_2)(CH_3CH_2)(H)C-$, $(CH_3CH_2CH_2)(CH_3CH_2CH_2)(H)C-$,
$(PhCH_2CH_2)(CH_3CH_2)(H)C-$, $(PhCH_2CH_2)(PhCH_2CH_2)(H)C-$,
$(PhCH_2)(CH_3CH_2)(H)C-$, $(PhCH_2)(PhCH_2)(H)C-$,

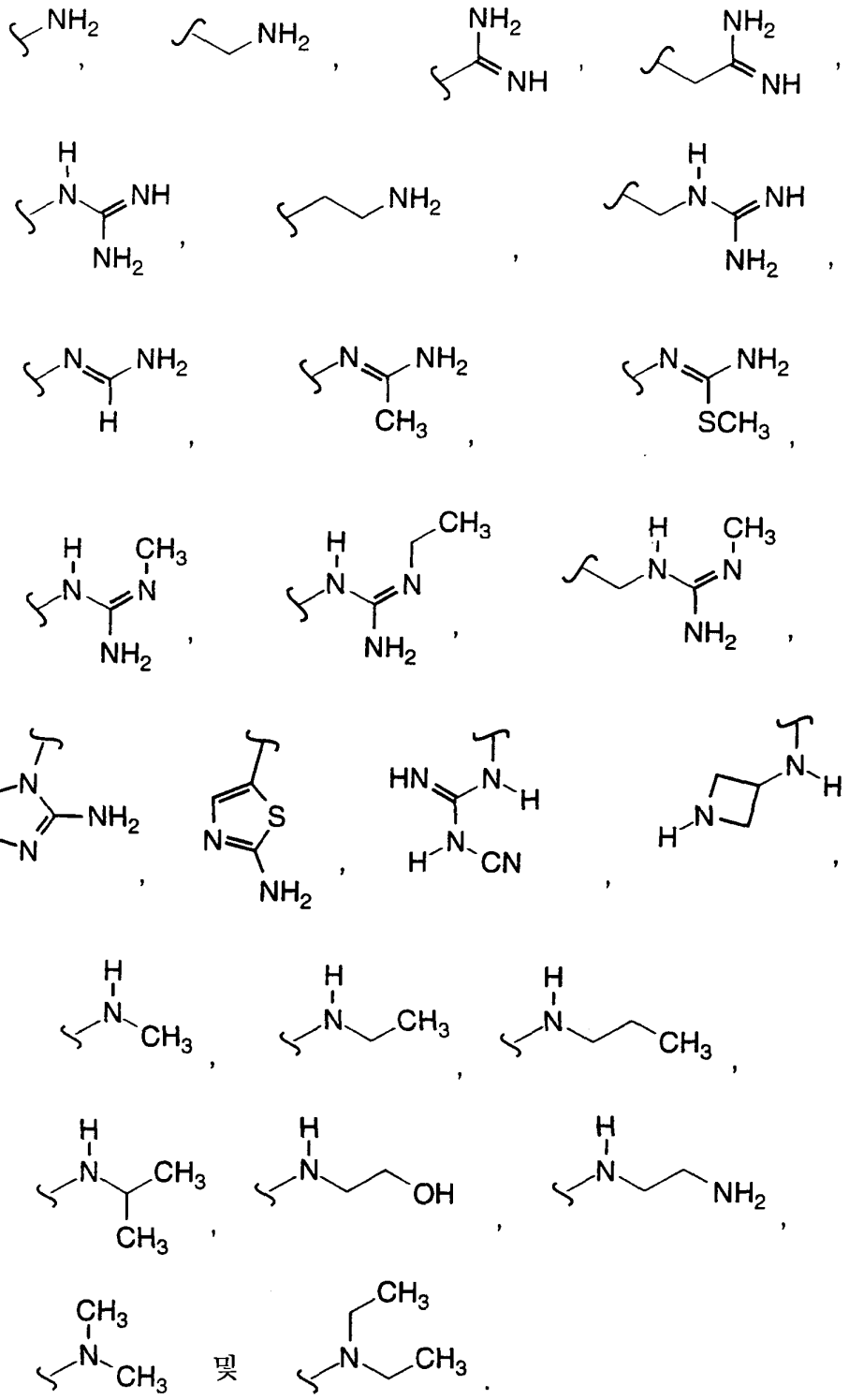
시클로헥실 또는 시클로펜틸인 조성물.

청구항 48

제 1항에 있어서, E_1이 $-COOR_5$,


,

,

,

,

, 및

;

G_1은 $-N(R_5)_2$, $-NH(R_5)_2$,



이고 W_6은 탄소원자 1 내지 12개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐 또는 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐이며 W_6은 F, Cl, Br, I, -CN, NO_2, N_3, $-OR_{6a}$, $-NR_{6b}R_{6b}$, $-SR_{6a}$, $-O-C(O)R_{6a}$, 또는 $-NR_{6b}-C(O)R_{6a}$ 중에서 선택된 0 내지 3개의 기로 치환된 것이 특징인 조성물.

청구항 49

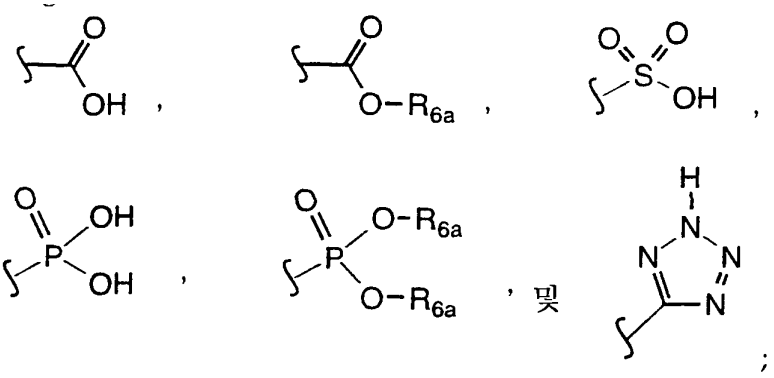
제 48항에 있어서, W_6이

$(CH_3CH_2)_2CH$-, $(CH_3CH_2)(CH_3)(H)C$-, $(CH_3)_2(H)C$-, $(CH_3)_2CHCH_2$-, $CH_3(CH_2)_4$-, $CH_3(CH_2)_3$-, $CH_3(CH_2)_2$-, $(CH_3CH_2)(CH_3)_2C$-, $(CH_3CH_2)(CH_3CH_2)(H)C$-, $(CH_3CH_2CH_2)(CH_3CH_2)(H)C$-, $(CH_3CH_2CH_2)(CH_3CH_2CH_2)(H)C$-, $(PhCH_2CH_2)(CH_3CH_2)(H)C$-, $(PhCH_2CH_2)(PhCH_2CH_2)(H)C$-, $(PhCH_2)(CH_3CH_2)(H)C$-, $(PhCH_2)(PhCH_2)(H)C$-

시클로헥실 또는 시클로펜틸 중에서 선택된 조성물.

청구항 50

제 2항에 있어서, E_1이



G_1이 H이고;

W_6은 탄소원자 1 내지 12개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐 또는 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐이며 W_6은 F, Cl, Br, I, -CN, NO_2, N_3, $-OR_{6a}$, $-NR_{6b}R_{6b}$, $-SR_{6a}$, $-O-C(O)R_{6a}$, 또는 $-NR_{6b}-C(O)R_{6a}$ 중에서 선택된 0 내지 3개의 기로 치환된 것이 특징인 조성물.

청구항 51

제 50항에 있어서, W_6이

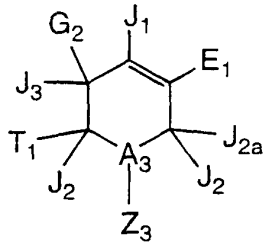
$(CH_3CH_2)_2CH$-, $(CH_3CH_2)(CH_3)(H)C$-, $(CH_3)_2(H)C$-, $(CH_3)_2CHCH_2$-, $CH_3(CH_2)_4$-, $CH_3(CH_2)_3$-, $CH_3(CH_2)_2$-, $(CH_3CH_2)(CH_3)_2C$-, $(CH_3CH_2)(CH_3CH_2)(H)C$-, $(CH_3CH_2CH_2)(CH_3CH_2)(H)C$-, $(CH_3CH_2CH_2)(CH_3CH_2CH_2)(H)C$-, $(PhCH_2CH_2)(CH_3CH_2)(H)C$-, $(PhCH_2CH_2)(PhCH_2CH_2)(H)C$-, $(PhCH_2)(CH_3CH_2)(H)C$-, $(PhCH_2)(PhCH_2)(H)C$-

시클로헥실 또는 시클로펜틸 중에서 선택된 조성물.

청구항 52

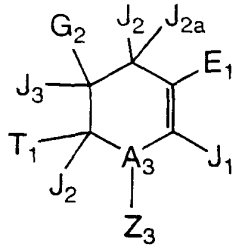
다음 화학식 (XX) 또는 (XXa)를 갖는 화합물 및 그의 염, 용매화합물, 분해된 에난시오머 및 정제된 부분 입체이성질체:

화학식 XX



또는

화학식 XXa



식 중, A_3는 N, N(O) 또는 N(S);

Z_3은 H, W_6, G_1 또는 R_{3a};

E_1은 $-(CR_1R_1)_{m1}W_1$;

G_1은 N_3, -CN, -OH, $-OR_{6a}$, $-NO_2$ 또는 $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$;

G_2는 G_1 또는 $-X_1W_6$;

T_1은 $-NR_1W_3$ 또는 헤테로사이클;

J_1은 R_1, Br, Cl, F, I. CN, NO_2 또는 N_3;

J_2는 H 또는 R_1;

J_3은 X_1이 결합이면 J_1; X_1이

-O-, -N(H)-, $-N(W_6)$-, -N(OH)-, $-N(OW_6)$-, $-N(NH_2)$-, $-N(N(H)(W_6))$-, $-N(N(W_6)_2)$-, $-N(H)N(W_6)$-, -S-, -SO-, 또는 $-SO_2$-;

이면 J_2;

R_1은 독립적으로 H 또는 탄소원자 1 내지 12개의 알킬;

R_2는 독립적으로 R_3 또는 R_4이고 여기서 각각의 R_4는 독립적으로 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_3은 독립적으로

F, Cl, Br, I, -CN, N_3, $-NO_2$, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$, $-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)OR_1$, $-S(O)OR_{6a}$, $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2OR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$, $-N(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$, $-N(R_1)(C(O)OR_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$, $-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, =O, =S, $=N(R_1)$, $=N(R_{6b})$또는 W5;

R_{3a}는 독립적으로

$$-CN, N_3, -NO, -NO_2, -OR_{6a}, -OR_1, -N(R_1)_2,$$
$$-N(R_1)(R_{6b}), -N(R_{6b})_2, -SR_1, -SR_{6a}, -S(O)R_1, -S(O)_2R_1, -S(O)OR_1, -S(O)OR_{6a},$$
$$-S(O)_2OR_1, -S(O)_2OR_{6a}, -C(O)OR_1, -C(O)R_{6c}, -C(O)OR_{6a}, -OC(O)R_1,$$
$$-N(R_1)(C(O)R_1), -N(R_{6b})(C(O)R_1), -N(R_1)(C(O)OR_1), -N(R_{6b})(C(O)OR_1),$$
$$-C(O)N(R_1)_2, -C(O)N(R_{6b})(R_1), -C(O)N(R_{6b})_2, -C(NR_1)(N(R_1)_2),$$
$$-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2), -C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b})), -C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b})),$$
$$-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2), -C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2), -N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2),$$
$$-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b})), -N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2),$$
$$-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2), -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2),$$
$$-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b})), -N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b})),$$
$$-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2), -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b})),$$
$$-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2), -N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$$ 또는
$$-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2);$$

R_4는 독립적으로 탄소원자 1 내지 12개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐, 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐;

R_5는 독립적으로 R_4이고 여기서 R_4는 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_{5a}는 독립적으로 탄소 워낮 1 내지 12개의 알킬렌, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐렌, 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐렌이고 이들 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌은 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_{6a}는 독립적으로 H, 에테르- 또는 에스테르-형성기;

R_{6b}는 독립적으로 H, 아미노보호기 또는 카르복실-함유 화합물 잔기;

R_{6c}는 독립적으로 H 또는 아미노-함유 화합물의 잔기;

W_1은 산성 수소, 보호된 산성기, 또는 산성 수소를 함유하는 기의 R_{6c} 아미드;

W_2는 염기성 헤테로원자 또는 보호된 염기성 헤테로원자 또는 염기성 헤테로원자의 R_{6b} 아미드;

W_3은 W_4 또는 W_5;

W_4는 R_5 또는 $-C(O)R_5$, $-C(O)W_5$, $-SO_2R_5$, 또는 $-SO_2W_5$;

W_5는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고 여기서 W_5는 독립적으로 0 내지 3개의 R $_2$기로 치환되며;

W_6은

$$-R5, -W5, -R5aW5, -C(O)OR_{6a}, -C(O)R_{6c}, -C(O)N(R_{6b})2,$$
$$-C(NR_{6b})(N(R_{6b})2), -C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b})), -C(N(H)(N(R_{6b})2), -C(S)N(R_{6b})2,$$ 또는
$$-C(O)R_2;$$

X_1은 결합,

$$-O-, -N(H)-, -N(W_6)-, -N(OH)-, -N(OW_6)-, -N(NH_2)-,$$
$$-N(N(H)(W_6))-, -N(N(W_6)2)-, -N(H)N(W_6)-, -S-, -SO-,$$ 또는 $$SO_2-;$$

이며

각각의 m_1은 독립적으로 0 내지 2의 정수임

(단, 그러나 A_3가 N이고 각각의 J_1, J_2, J_{2a} 및 J_3이 H이며 T_1이 $-N(H)(Ac)$이고;

E_1이 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2CH_3$,

G_2이 -OBoc이고

Z_3이 Boc,

E_1이 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2CH_3$,

G_2이 -OH이며

Z_3이 H;

E_1이 $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$ 또는 $-CO_2Bn$

G_2이 -OH이고,

Z_3이 Boc;

E_1이 $-CONH_2$,

G_2이 -OH 이며,

Z_3이 Boc 또는 H;

E_1이 $-CO_2H$ 또는 $-CO_2CH_3$,

G_2이 OH이고

Z_3이 Bn; 또는

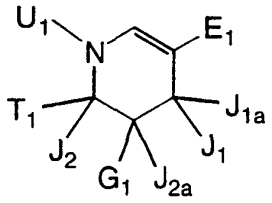
O_2H 또는 $-CO_2CH_3$,

G_1이 -OH이고

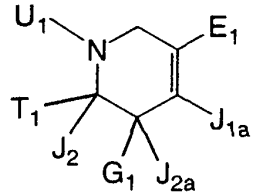
W_6이 $-CH_2CH(OH)CH_2(OH)$;

(상기 중 Bn은 벤질이고 Boc는 $-CO_2C(CH_3)_3$임)인 화합물은 제외되며; 또한 다음 화학식 (VII) 또는 (VIII)의 화합물도 제외된다:

화학식 VII



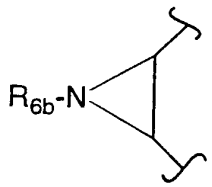
화학식 VIII



식 중, E_1은 $-(CR_1R_1)_{m1}W^1$;

G_1은 N_3, -CN, -OH, $-OR_{6a}$, -NO, 또는 $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$;

T_1은 $-NR_1W_3$, 헤테로사이클, 또는 G_1과 함께 다음 구조식을 갖는 기를 형성하고



U_1은 $-X_1W_6$;

J_1과 J_{1a}는 독립적으로 R_1, Br, Cl, F, I, CN, NO_2 또는 N_3;

J_2와 J_{2a}는 독립적으로 H 또는 R_1;

R_1은 독립적으로 H 또는 탄소원자 1 내지 12개의 알킬;

R_2는 독립적으로 R_3 또는 R_4이고 여기서 R_4는 독립적으로 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_3은 독립적으로

F, Cl, Br, I, -CN, N_3, $-NO_2$, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$, $-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)OR_1$, $-S(O)OR_{6a}$, $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2OR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$, $-N(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$, $-N(R_1)(C(O)OR_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$, $-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, =O, =S, $=N(R_1)$또는$=N(R_{6b})$;

;

R_4은 독립적으로 탄소원자 1 내지 12개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐, 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐;

R_5는 독립적으로 R_4이고 여기서 각각의 R_4는 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_{5a}는 독립적으로 탄소원자 1 내지 12개의 알킬렌, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐렌, 또는 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐렌으로서 이들 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌은 0 내지 3개의 R_3기로 치환되며;

R_{6a}는 독립적으로 H 또는 에테르- 또는 에스테르-형성기;

R_{6b}는 독립적으로 H, 아미노 보호기 또는 카르복실-함유 화합물의 잔기;

R_{6c}는 독립적으로 H 또는 아미노-함유 화합물의 잔기;

W_1은 산성 수소, 보호된 산성기, 또는 산성 수소를 함유하는 기의 R_{6c} 아미드를 함유하는 기;

W_2는 염기성 헤테로원자 또는 보호된 염기성 헤테로원자, 또는 염기성 헤테로원자의 R_{6b} 아미드를 함유하는 기;

W_3은 W_4 또는 W_5;

W_4는 R_5 또는 $-C(O)R_5$, $-C(O)W_5$, $-SO_2R_5$, $-SO_2W_5$;

W_5는 카르보사이클 또는 헤테로사이클로서 여기서 W_5는 독립적으로 0 내지 3개의 R_{2}기로 치환되고;

W_6은

$-R_5$, $-W_5$, $-R_{5a}W_5$, $-C(O)OR_{6a}$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_{6b})(N(R_{6b})_2)$, $-C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b}))$, $-C(N(H)(N(R_{6b})_2)$, $-C(S)N(R_{6b})_2$, 또는 $-C(O)R_2$;

이고

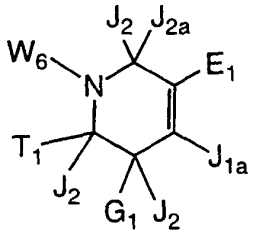
X_1은 결합, -O-, -N(H)-, $-N(W_6)$-, -S-, -SO-, 또는 $-SO_2$-이며;

각각의 m_1은 독립적으로 0 내지 2의 정수임

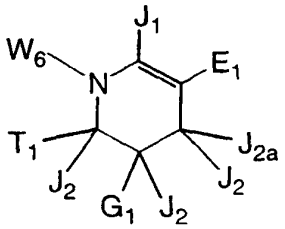
청구항 53

제 52항에 있어서, 다음 화학식 (XXI) 또는 (XXIa)를 갖는 화합물:

화학식 XXI



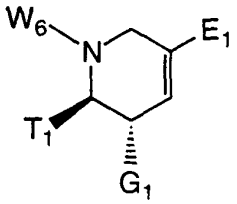
화학식 XXIa



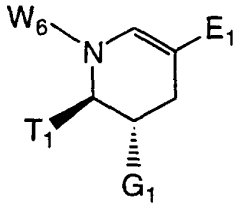
청구항 54

제 53항에 있어서, 다음 화학식 (XXII) 또는 (XXIIa)를 갖는 화합물:

화학식 XXII



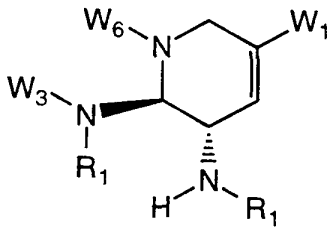
화학식 XXIIa



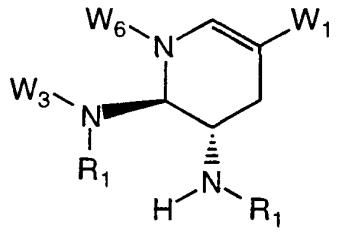
청구항 55

제 54항에 있어서, 다음 화학식 (XXIII) 또는 (XXIIIa)를 갖는 화합물:

화학식 XXIII



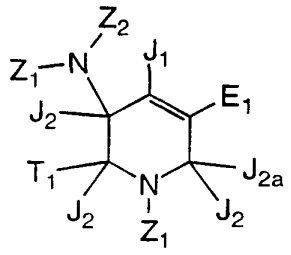
화학식 XXIIIa



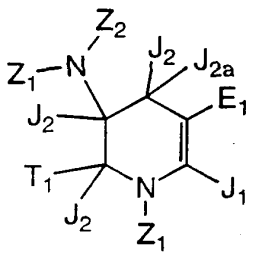
청구항 56

제 52항에 있어서, 다음 화학식 (XXIV) 또는 (XXIVa)를 갖는 화합물:

화학식 XXIV



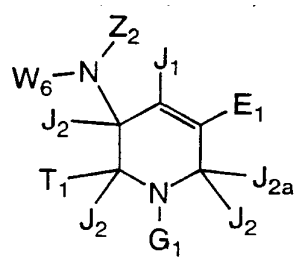
화학식 XXIVa



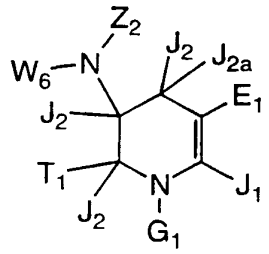
청구항 57

제 56항에 있어서, 다음 화학식 (XXV) 또는 (XXVa)를 갖는 화합물:

화학식 XXV



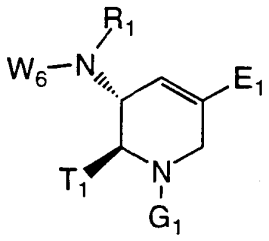
화학식 XXVa



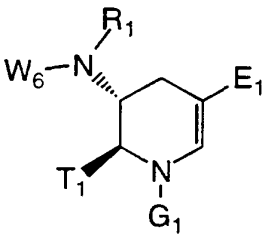
청구항 58

제 57항에 있어서, 다음 화학식 (XXVI) 또는 (XXVIa)를 갖는 화합물:

화학식 XXVI



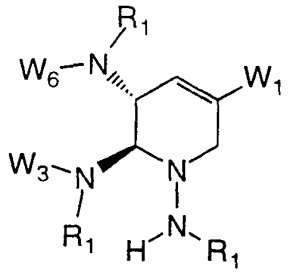
화학식 XXVIa



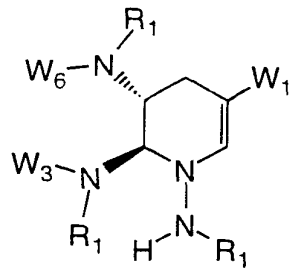
청구항 59

제 58항에 있어서, 다음 화학식 (XXVII) 또는 (XXVIIa)를 갖는 화합물:

화학식 XXVII



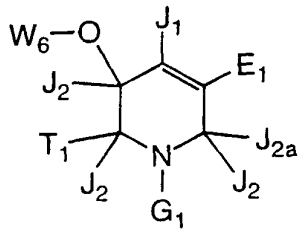
화학식 XXVIIa



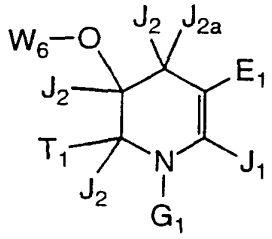
청구항 60

제 52항에 있어서, 다음 화학식 (XXVIII) 또는 (XXVIIIa)를 갖는 화합물:

화학식 XXVIII



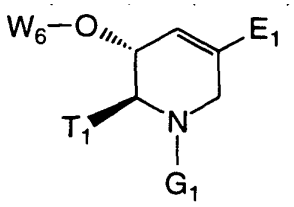
화학식 XXVIIIa



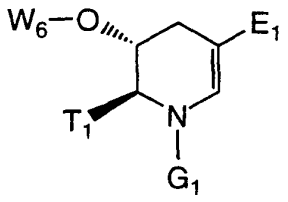
청구항 61

제 60항에 있어서, 다음 화학식 (XXIV) 또는 (XXIXa)를 갖는 화합물:

화학식 XXIX



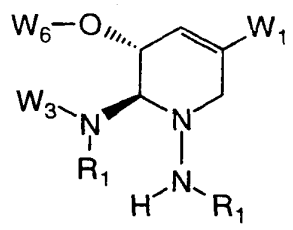
화학식 XXIXa



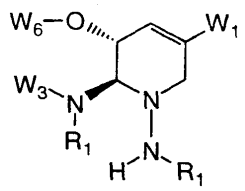
청구항 62

제 61항에 있어서, 다음 화학식 (XXX) 또는 (XXXa)를 갖는 화합물:

화학식 XXX



화학식 XXXa



청구항 63

제 52항에 있어서 G_2가 G_1인 화합물.

청구항 64

제 63항에 있어서, G_1이 N_3, -CN, $-NO_2$ 또는 $-(CR_1R_1)_{ma}W_2$인 화합물.

청구항 65

제 64항에 있어서, G_1이 N_3, -CN, 또는 $-NO_2$ 인 화합물.

청구항 66

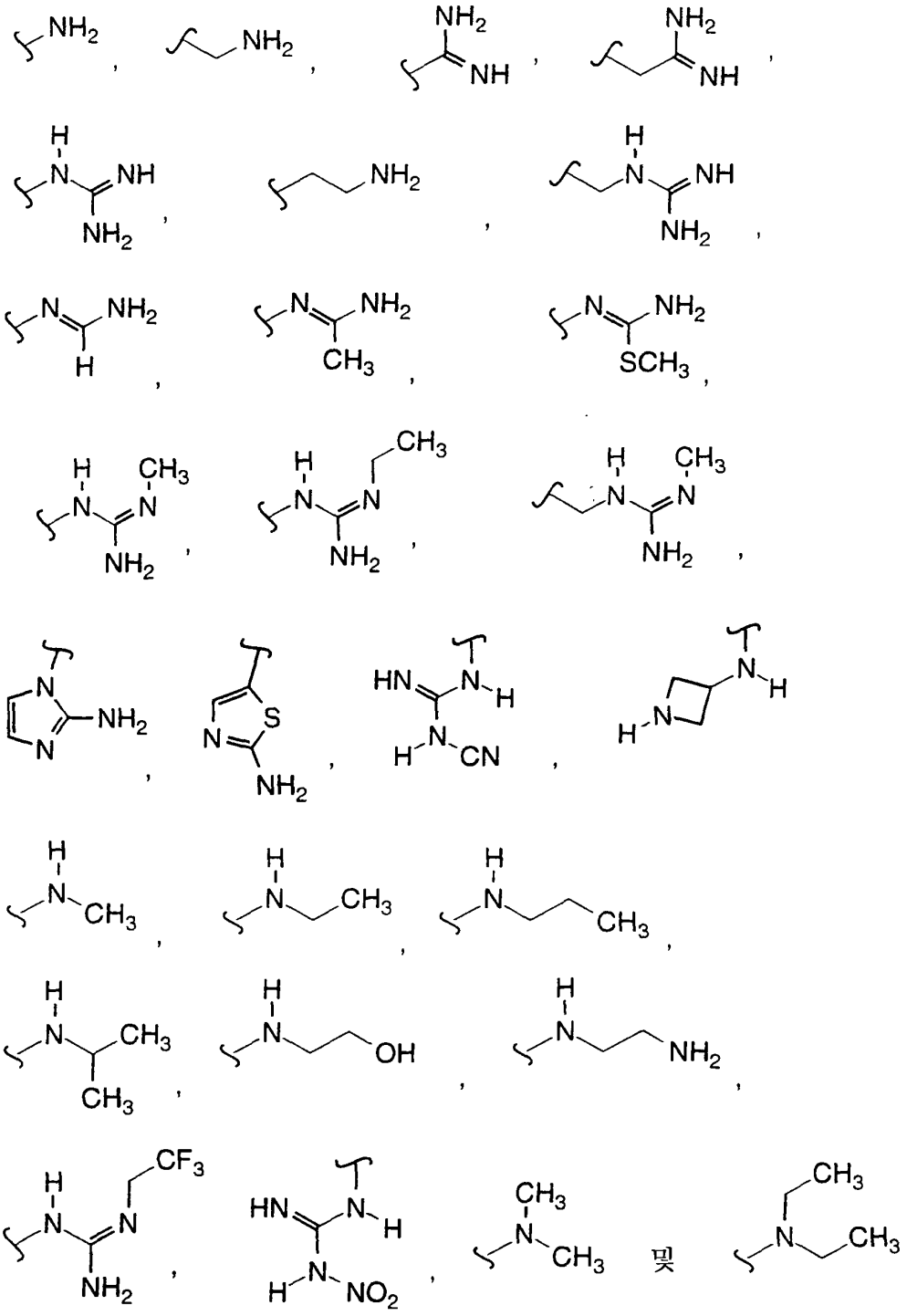
제 64항에 있어서, G_1이 $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$인 화합물.

청구항 67

제 66항에 있어서, G_1이 아미노, 아미디노 또는 구아니디노, 또는 C_{1-6} 알킬로 치환된 아미노, 아미디노 또는 구아니디노인 화합물.

청구항 68

제 66항에 있어서, G_1이 C_{1-6} 모노알킬아민,



중에서 선택된 기인 화합물.

청구항 69

제 52항에 있어서, G_2가 $-X_1W_6$인 화합물.

청구항 70

제 52항에 있어서, W_2가 아미노, 아미노알킬, 아미디닐, 아미디노알킬, 구아니디닐 또는 구아니디노알킬인 화합물.

청구항 71

제 52항에 있어서, W2가 아미노, 아미디노 또는 구아니디노, 헤테로사이클, 1 또는 2개의 아미노 또는 구아니디노기로 치환된 헤테로사이클, 또는 아미노 또는 구아니디노로 치환된 탄소원자 2 또는 3개의 알킬, 또는 아미노 및 히드록시 및 아미노 중에서 선택된 2번째 기로 치환된 이러한 알킬기인 화합물.

청구항 72

제 71항에 있어서, 상기 헤테로사이클이 N 또는 S 원자를 함유하는 5 또는 6원환 고리인 화합물.

청구항 73

제 52항에 있어서, G2가

$-NHR_1$, $-C(NH)(NH_2)$, $-NR_1-C(NR_1)(NR_1R_3)$, $-NH-C(NH)(NHR_3)$, $-NH-C(NH)(NHR_1)$, $-NH-C(NH)NH_2$, $-CH(CH_2NHR_1)(CH_2OH)$, $-CH(CH_2NHR_1)(CH_2NHR_1)$, $-CH(NHR_1)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(NHR_1)R_1$, $-CH(OH)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(NHR_1)R_1$, 또는 $-CH(NHR_1)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(OH)R_1$, $-(CR_1R_1)_{m2}-S-C(NH)NH_2$, $-N=C(NHR_1)(R_3)$, $-N=C(SR_1)N(R_1)_2$, $-N(R_1)C(NH)N(R_1)C=N$, 또는 $-N=C(NHR_1)(R_1)$.

인 화합물.

청구항 74

제 52항에 있어서, G_2가

$-NHR_1$, $-N(R_{6b})(R_1)$, $-N(R_{6b})_2$, $-N(H)(R_5)$, $-N(R_{6b})(R_5)$, $-N(R_5)_2$, $-C(NH)(NH_2)$, $-CH(CH_2NHR_1)(CH_2OH)$, $-CH(CH_2NHR_1)(CH_2NHR_1)$, $-CH(NHR_1)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(NHR_1)R_1$, $-CH(OH)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(NHR_1)R_1$, 또는 $-CH(NHR_1)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(OH)R_1$, 또는 $-(CR_1R_1)_{m2}-S-C(NH)NH_2$;

m_2가 독립적으로 0 내지 1의 정수인 화합물.

청구항 75

제 52항에 있어서, G_2가 $-NHR_1$인 화합물.

청구항 76

제 52항에 있어서, E_1이 W_1인 화합물.

청구항 77

제 76항에 있어서, W_1이 $-CO_2R_5$인 화합물.

청구항 78

제 77항에 있어서, R_5가 R_4인 화합물.

청구항 79

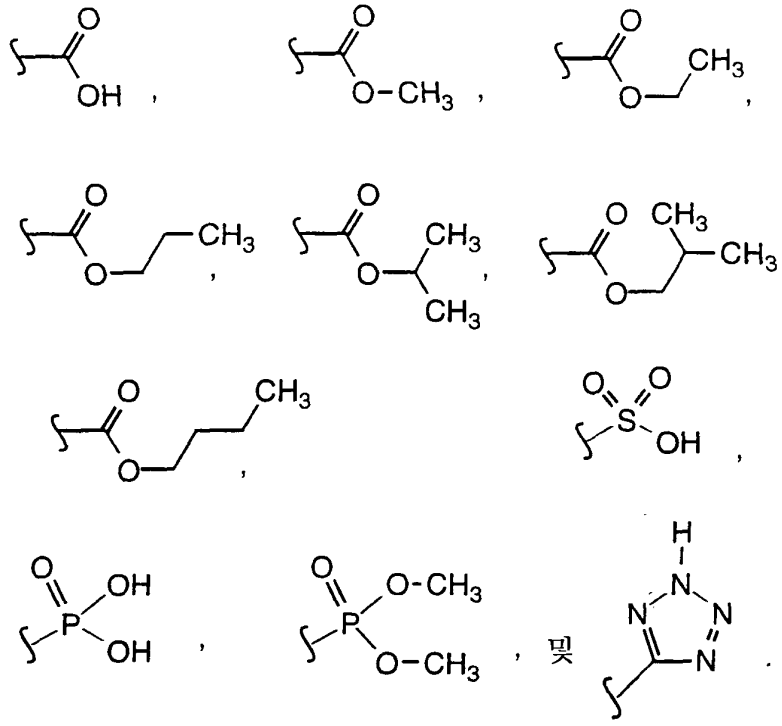
제 78항에 있어서, R_4가 R_1인 화합물.

청구항 80

제 1항, 제 2항 또는 제 52항에 있어서, E_1이 -COOH 또는 생체내에서 -COOH로 가수분해가능한 카르복실 에스테르 또는 카르복실아미드인 화합물.

청구항 81

제 52항에 있어서, E_1이 카르복실의 페네틸 에스테르,



중에서 선택된 화합물.

청구항 82

제 52항에 있어서, T_1이 $-N(R_1)(W_3)$인 화합물.

청구항 83

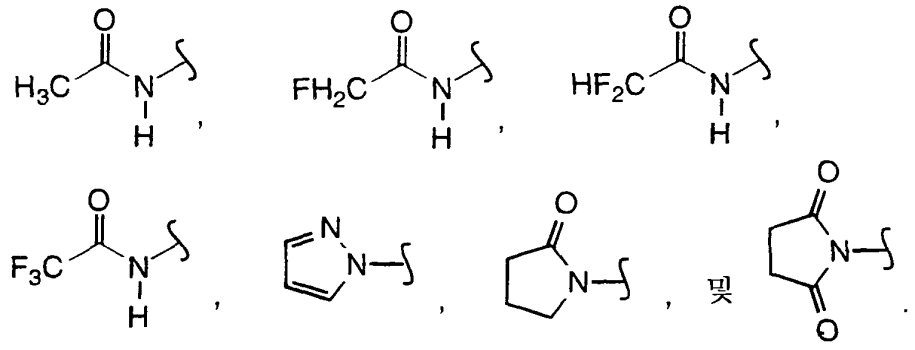
제 82항에 있어서, R_1이 H인 화합물.

청구항 84

제 83항에 있어서, W_3이 $-C(O)-R_5$인 화합물.

청구항 85

제 84항에 있어서, T_1이 다음 중에서 선택된 기인 화합물:



청구항 86

제 52항에 있어서, J_1이 H, C_{1-2} 알킬 또는 F인 화합물.

청구항 87

제 86항에 있어서, J_1이 H인 화합물.

청구항 88

제 52항에 있어서, J_2가 H 또는 C_{1-2} 알킬인 화합물.

청구항 89

제 88항에 있어서, J_2가 H인 화합물

청구항 90

제 52항에 있어서, J_{2a}가 H 또는 C_{1-2} 알킬인 화합물.

청구항 91

제 90항에 있어서, J_{2a}가 H인 화합물.

청구항 92

제 5항에 있어서, R_{6a}가 H 또는 히드록실 또는 티오의 보호기인 화합물.

청구항 93

제 52항에 있어서, A_3가 N인 화합물.

청구항 94

제 52항에 있어서, Z_3가 R_{3a}이고 G_2는 $-X_1W_6$인 화합물.

청구항 95

제 52항에 있어서, Z_3가 W_6이고 G_2는 G_1인 화합물.

청구항 96

제 94항 또는 제 95항에 있어서, W_6가 1 내지 3개의 OR_{6a} 또는 SR_{6a}로 치환된 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 97

제 96항에 있어서, 상기 OR_{6a} 또는 SR_{6a}가 위액 중 가수분해에 대해 안정한 화합물.

청구항 98

제 94항 또는 95항에 있어서, W_6이

$-(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_3)_2$, $-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)_3$;
$-(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_2$; $-(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_3)((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)$;
$-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)_2(CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)$, $(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_3$ 또는
$-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_2$

이고 m3은 1 내지 3의 정수인 화합물.

청구항 99

제 94항 또는 제 95항에 있어서, W_6이 $-R_5$, $-W_5$ 또는 $-R_{5a}W_5$인 화합물.

청구항 100

제 99항에 있어서, W_6이 R_5인 화합물.

청구항 101

제 100항에 있어서, 상기 R_5가 0 내지 3개의 $-OR_1$로 치환된 R_4인 화합물.

청구항 102

제 101항에 있어서, 상기 $-OR_1$이 존재하고 상기 R_1중 적어도 하나는 탄소원자 1 내지 12개의 알킬인 화합물.

청구항 103

제 100항에 있어서, 상기 R_5가 0 내지 3개의 $-NO_2$ 또는 N_3기로 치환된 R_4인 화합물.

청구항 104

제 94항 또는 제 95항에 있어서, W_6이 가지달린 사슬 R_5기인 화합물.

청구항 105

제 104항에 있어서, 상기 R_5가 가지달린 R_4기인 화합물.

청구항 106

제 94항 또는 제 95항에 있어서, 상기 W_6가 R_{5e}이고 여기서 R_{5e}는 1 내지 3개의 OR_{1a} 또는 SR_{1a} (여기서 R_{1a}는 C_{1-4} 알킬임)로 치환된 탄소원자 1 내지 12개의 노말 또는 2차 알킬인 화합물.

청구항 107

제 94항 또는 제 95항에 있어서, W_6이 1 내지 3개의 R_3기로 치환된 R_4이고 여기서 1개의 유일한 R_3기는

OH, COOH, NH_2, C(O)H, $C(O)NH_2$, $S(O)_2OH$, S(O)OH, N(H)(C(O)OH), $C(N(H))NH_2$, $N(H)(C(NH_2)N(H))$, =O, 또는=N(H).

인 화합물.

청구항 108

제 94항 또는 제 95항에 있어서, W_6이 0 내지 3개의 R_3기로 치환된 탄소원자 1 내지 10개의 알킬인 화합물.

청구항 109

제 108항에 있어서, W_6이 0 내지 3개의 R_3기로 치환된 탄소원자 2 내지 8개의 알킬인 화합물.

청구항 110

제 108항에 있어서, W_6이 0 내지 3개의 R_3기로 치환된 탄소원자 3 내지 8개의 알킬인 화합물.

청구항 111

제 108항에 있어서, W_6이 0 내지 2개의 R_3기로 치환된 탄소원자 4 내지 8개의 알킬인 화합물.

청구항 112

제 108항에 있어서, W_6이 0 내지 1개의 R_3기로 치환된 탄소원자 4 내지 6개의 알킬인 화합물.

청구항 113

제 108항에 있어서, W_6이 0 내지 2개의 R_3기로 치환된 것인 화합물.

청구항 114

제 113항에 있어서, R_3기가

F, Br, Cl, -OH, -COOH, $-NH_2$, -C(O)H, $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2OH$, -S(O)OH, -N(H)(C(O)OH), $-C(N(H))NH_2$, $-N(H)C((NH_2)N(H))$, =O,또는NH.

중에서 선택된 화합물.

청구항 115

제 94항 또는 제 95항에 있어서, 탄소원자 1 내지 12개를 함유하는 2차 또는 3차 알킬이고 상기 W_6은 NO_2, N_3, F, Br, Cl, OR_1 또는 SR_1으로 치환되거나 비치환된 것이 특징인 화합물.

청구항 116

제 115항에 있어서, 니트로, 아지도 또는 F로 치환된 화합물.

청구항 117

제 94항 또는 제 95항에 있어서, W_6가 $-(CH_2)_{m1}CH(R_1)_aW_7$이고 여기서 W_7은 0내지 3개의 R_3로 치환된 탄소원자 1 내지 4개의 알킬이고 a는 0 또는 1이며, 이때 a가 0이면, W_7은 이중결합에 의해 CH에 결합된 것이 특징인 화합물.

청구항 118

제 117항에 있어서, W_6가 $-CH_2CH(R_1)W_7$인 화합물.

청구항 119

제 118항에 있어서, W_7이 $-CH_2OR_1$이고 R_1은 C_{4-12} 알킬인 화합물.

청구항 120

제 94항 또는 제 95항에 있어서, W_6가

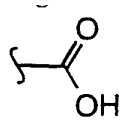
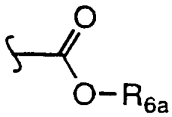
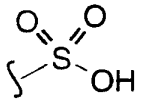
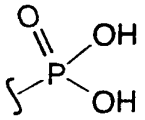
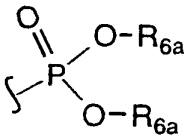
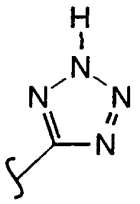
$(CH_3CH_2)_2CH$-,
$(CH_3CH_2)(CH_3)(H)C$-, $(CH_3)_2(H)C$-, $(CH_3)_2CHCH_2$-, $CH_3(CH_2)_4$-, $CH_3(CH_2)_3$-,
$CH_3(CH_2)_2$-, $(CH_3CH_2)(CH_3)_2C$-, $(CH_3CH_2)(CH_3CH_2)(H)C$-,
$(CH_3CH_2CH_2)(CH_3CH_2)(H)C$-, $(CH_3CH_2CH_2)(CH_3CH_2CH_2)(H)C$-,
$(PhCH_2CH_2)(CH_3CH_2)(H)C$-, $(PhCH_2CH_2)(PhCH_2CH_2)(H)C$-,
$(PhCH_2)(CH_3CH_2)(H)C$-, $(PhCH_2)(PhCH_2)(H)C$-,

-시클로헥실 또는 시클로펜틸인 화합물.

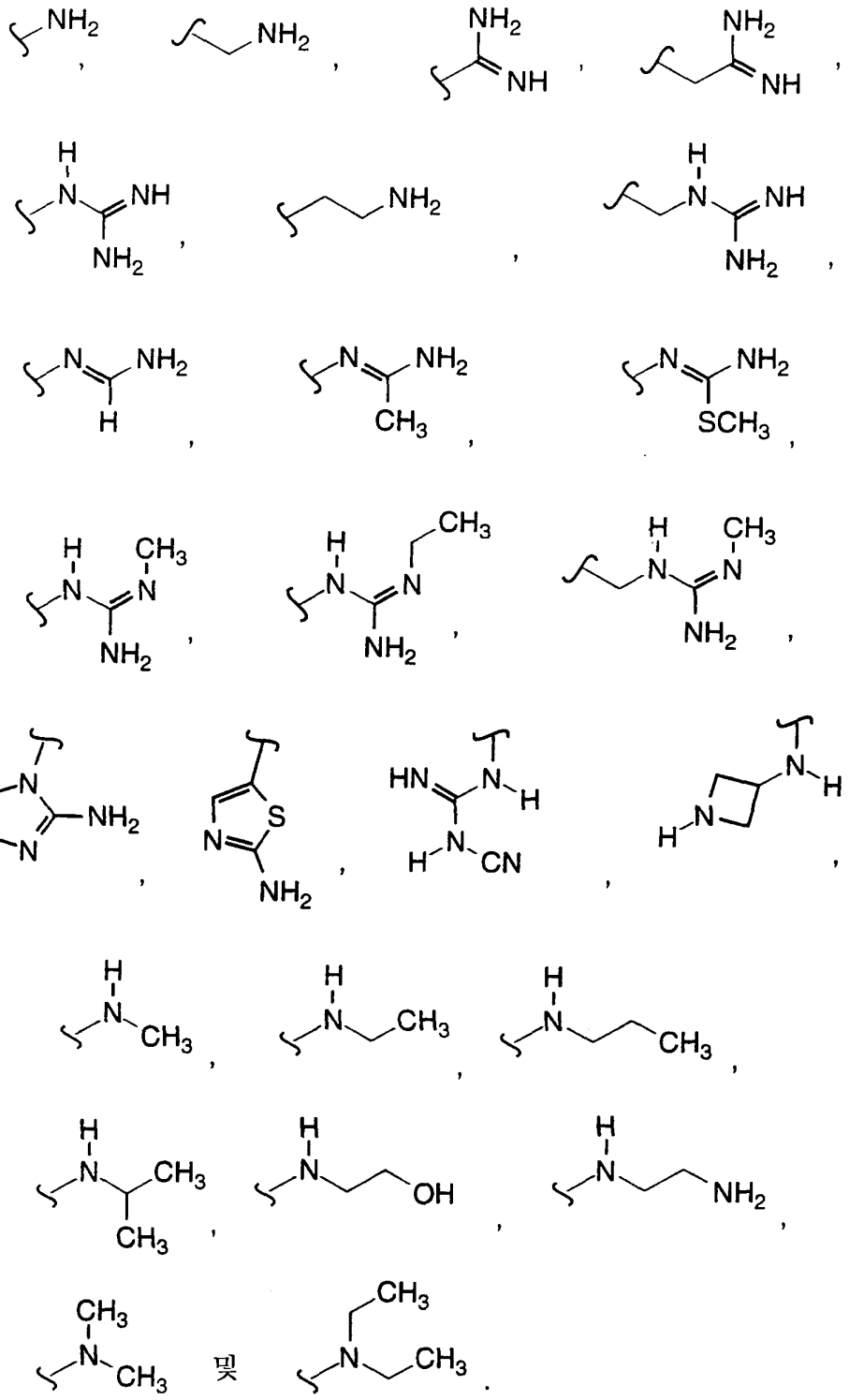
청구항 121

제 94항 또는 제 95항에 있어서,

E_1이 $-COOR_5$,


,

,

,

,

, 및

;

G_1은 $-N(R_5)_2$, $-NH(R_5)_2$,



이고 W_6은 탄소원자 1 내지 12개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐 또는 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐이며 W_6은 F, Cl, Br, I, -CN, NO_2, N_3, $-OR_{6a}$, $-NR_{6b}R_{6b}$, $-SR_{6a}$, $-O-C(O)R_{6a}$, 또는 $-NR_{6b}-C(O)R_{6a}$ 중에서 선택된 0 내지 3개의 기로 치환된 것이 특징인 조성물.

청구항 122

제 121항에 있어서, W_6가

$(CH_3CH_2)_2CH$-,
$(CH_3CH_2)(CH_3)(H)C$-, $(CH_3)_2(H)C$-, $(CH_3)_2CHCH_2$-, $CH_3(CH_2)_4$-, $CH_3(CH_2)_3$-,
$CH_3(CH_2)_2$-, $(CH_3CH_2)(CH_3)_2C$-, $(CH_3CH_2)(CH_3CH_2)(H)C$-,
$(CH_3CH_2CH_2)(CH_3CH_2)(H)C$-, $(CH_3CH_2CH_2)(CH_3CH_2CH_2)(H)C$-,
$(PhCH_2CH_2)(CH_3CH_2)(H)C$-, $(PhCH_2CH_2)(PhCH_2CH_2)(H)C$-,
$(PhCH_2)(CH_3CH_2)(H)C$-, $(PhCH_2)(PhCH_2)(H)C$-,

중에 선택된 기인 화합물.

청구항 123

제 1항, 제 2항 또는 제 52항에 있어서, 약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 화합물.

청구항 124

뉴라미니데이즈를 함유하는 것으로 추정되는 샘플을 제 1항, 제 2항 또는 제 52항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 뉴라미니데이즈의 활성을 억제하는 방법.

청구항 125

표 6에 실린 화합물.