



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 207/08 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07F 9/141 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0034119

(43) 공개일자 2007년03월27일

(21) 출원번호 10-2007-7003918

(22) 출원일자 2007년02월16일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년02월16일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/025503

(87) 국제공개번호 WO 2006/020276

국제출원일자 2005년07월18일

국제공개일자 2006년02월23일

(30) 우선권주장 60/588,633 2004년07월16일 미국(US)
60/591,635 2004년07월27일 미국(US)

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

(72) 발명자 차우드헤리 크렌
미국 캘리포니아 94544 헤이워드 샤우트워 드라이브 #109 25410
플레이어리 맬리사
미국 캘리포니아 94065 레이우드 시티 카누 코트 310
김 정 우.
미국 캘리포니아 94070 샌 카를로스 엘리자벳 스트리트 1750
맥머트리에 다렌 제이.
미국 캘리포니아 94401 샌 마테오 에이퍼티. 2508 퍼드 애비뉴1600
생 샤오닝 씨.
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 에이퍼티. #3 메리턴 애비뉴722

(74) 대리인 박장원

전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 항바이러스 화합물

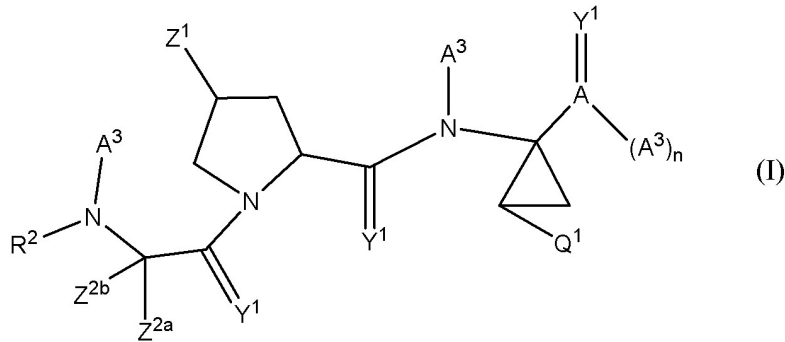
(57) 요약

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

특허청구의 범위

청구항 1.

다음 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:



식 중,

R¹은 독립적으로 임의로 1개 이상의 A³으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, -C(O)NHS(O)₂-, 또는 -S(O)₂- 중에서 선택되고;

R^2 는 다음 중에서 선택되며,

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

여기서, 상기 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬에 의하여 모노치환, 디치환 또는 트리치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬 중에서 선택된 치환기에 의하여 모노치환 또는 디치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠에 의하여 모노치환, 디치환 또는 트리치환될 수 있으며, 또는 5원, 6원 또는 7원으로서, 1개 또는 2개의 CH₂기가 서로 직접 연결되지 아니한 상기 시클로알킬기 각각은 -O-에 의하여 임의로 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R²가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고,

- c) 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴,

여기서, 헤테로아릴기는 N, O 및 S 중에서 선택된 헤테로 원자가 1 내지 3개인 5원 또는 6원일 수 있는데; 여기서, 상기 페닐기와 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (Cl-4)알킬, O-(Cl-4)알킬, S-(Cl-4)알킬, -NH₂, -NH((Cl-4)알킬) 및 -N((Cl-4)알킬)₂, -CONH₂ 및 -CONH-(Cl-4)알킬 중에서 선택된 치환기에 의하여 모노치환, 디치환 또는 트리치환될 수 있고;

R³은 PRT, H 또는 (C1-6)알킬이며;

Y^1 은 독립적으로 $O, S, N(A^3), N(O)(A^3), N(OA^3), N(O)(OA^3)$ 또는 $N(N(A^3)(A^3))$ 이고;

Z^1 은 $-Y^{1-A^3}$ 또는 $-(C(A^2))_{\eta_m} - A^3$ 이며, 다만 Z^1 의 A^3 기들은 다른 A^3 기와 함께 고리를 형성하지 아니하고;

Z^{2a}는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N 중에서 선택된 헤테로원자에 의하여 치환될 수 있거나, 또는 Z^{2a}는 임의로 R¹, R², Q¹ 또는 A³을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

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

Q¹은 (C1-8)알킬, (C2-8)알케닐 또는 (C2-8)알키닐이고;

A는 C 또는 P이며;

n은 1 또는 2이고;

A³은 독립적으로 PRT, H, -OH, -C(O), -C(O)OH, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF₃, CH₂CF₃, 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, -C(A²)₂, C(O)A², -C(O)OA², -O(A²), -N(A²)₂, -S(A²), -CH₂P(O)(A²)(OA²), -CH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_mC(O)O알킬, -O(CH₂)_m-O-C(O)-O알킬, -O-(CH₂)_f-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, (CH₂)_mO-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드 중에서 선택되는데, 여기서, 각각의 A³은 임의로 R¹로 치환될 수 있는, 임의의 1 내지 4개의 -R¹, -P(O)(OA²)(OA²), -P(O)(OA²)(N(A²)₂), -P(O)(A²)(OA²), -P(O)(A²)(N(A²)₂), 또는 -P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH₂)_m헤테로사이클, -(CH₂)_m-C(O)O-알킬, -O(CH₂)_mOC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드에 의하여 치환될 수 있으며;

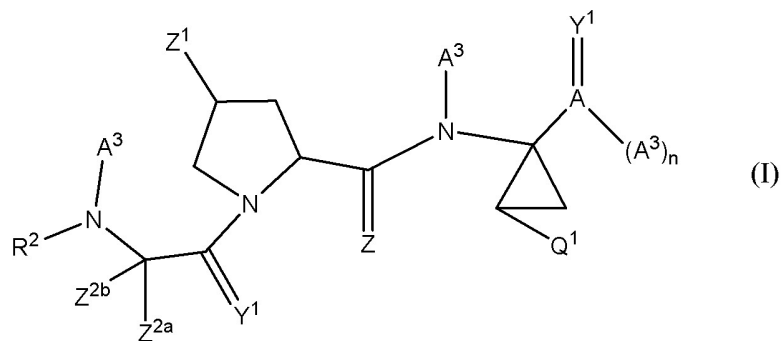
임의로 A³ 및 Q¹의 각 경우는 하나 이상의 A³ 및 Q¹ 기와 함께 고리를 형성할 수 있으며;

A²는 독립적으로, 임의로 A³으로 치환될 수 있는 PRT, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드 중에서 선택되고; 및

m은 0 내지 6이다.

청구항 2.

다음 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:



식 중,

R^1 은 독립적으로, 임의로 1개 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, $-C(O)NHS(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2-$ 중에서 선택되고;

R^2 는 다음 중에서 선택되고,

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

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

여기서, 상기 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬에 의하여 모노치환, 디치환 또는 트리치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬 중에서 선택된 치환기에 의하여 모노치환 또는 디치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠에 의하여 모노치환, 디치환 또는 트리치환될 수 있으며, 또는 5원, 6원 또는 7원으로서, 1개 또는 2개의 CH_2 기가 서로에게 직접 연결되지 아니한 상기 시클로알킬기 각각은 -O-에 의하여 임의로 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고,

c) 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴,

여기서, 헤테로아릴기는 N, O 및 S 중에서 선택된 헤테로 원자가 1 내지 3개인 5원 또는 6원일 수 있는데; 여기서, 상기 페닐기와 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, $-NH_2$, $-NH((C1-4)알킬)$ 및 $-N((C1-4)알킬)_2$, $-CONH_2$ 및 $-CONH-(C1-4)알킬$ 중에서 선택된 치환기에 의하여 모노치환, 디치환 또는 트리치환될 수 있고;

R^3 은 PRT, H 또는 (C1-6)알킬이며;

Y^1 은 독립적으로 O, S, $N(A^3)$, $N(O)(A^3)$, $N(OA^3)$, $N(O)(OA^3)$ 또는 $N(N(A^3)(A^3))$ 이고;

Z는 O, S 또는 N이며;

Z^1 은 $-Z-A^3$ 또는 $-(C(A^2)_2)_m-A^3$ 이고;

Z^{2a} 는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N 중에서 선택된 헤테로원자에 의하여 치환될 수 있거나 또는 Z^{2a} 는 임의로 Q^1 또는 A^3 을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하며;

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

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

A는 C 또는 P이고;

n은 1 또는 2이며;

A^3 은 독립적으로 PRT, H, -OH, $-C(O)$, $-C(O)OH$, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, $-C(A^2)_2$, $C(O)A^2$, $-C(O)OA^2$, $-O(A^2)$, $-N(A^2)_2$, $-S(A^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(N$

$(A^2)_2$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$, $-(\text{CH}_2)_m$ -헤테로사이클, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}$ 알킬, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 알킬, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_f-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m$ -알킬, $(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 알킬, $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -시클로알킬, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{O}$ -알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드 중에서 선택되는데, 여기서, 각각의 A^3 은 임의로 R^1 로 치환될 수 있는, 임의의 1 내지 4개의 $-\text{R}^1$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$, 또는 $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, $-(\text{CH}_2)_m$ -헤테로사이클, $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -알킬, $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 알킬, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m$ -알킬, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -알킬, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -시클로알킬, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}$ -알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드에 의하여 치환될 수 있고;

임의로 A^3 및 Q^1 의 각 경우는 하나 이상의 A^3 및 Q^1 기와 함께 고리를 형성할 수 있고;

A^2 는 독립적으로, 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 PRT, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드 중에서 선택되며; 및

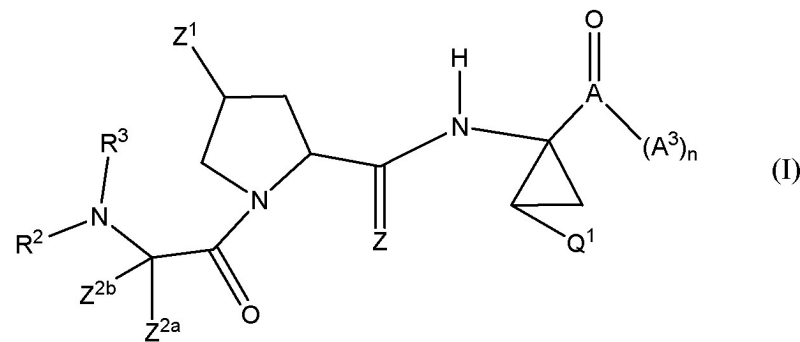
m 은 0 내지 6이다.

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 화합물은 거울상 이성질체인 것인 화합물.

청구항 4.

다음 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:



식 중,

그러하지 않다고 정의되지 않는다면, R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^{2a} , Z^{2b} , Q^1 , A , m , A^3 , 및 A^2 각각은 제2항에서 정의된 것과 같고, Z^1 은 제7항에서 정의된 것과 같으며;

Z^1 은 $-\text{Y}^1-\text{A}^3$ 또는 $-(\text{C}(\text{A}^2)_2)_m-\text{A}^3$ 이고;

n is 1 또는 2이다.

청구항 5.

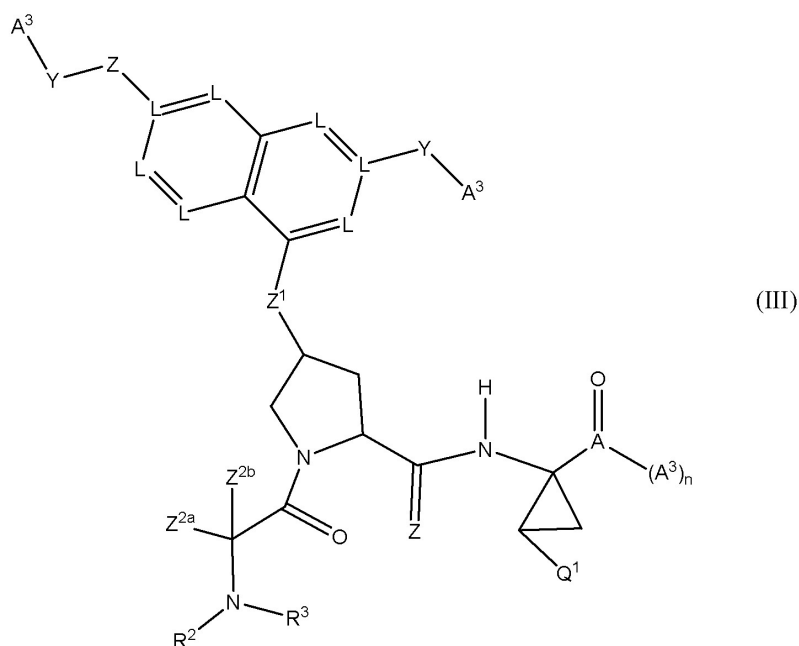
제1항에 있어서, A는 C이고, n은 1인 것인 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서, A는 P이고, n은 2인 것인 화합물.

청구항 7.

다음 화학식 III의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:



식 중,

그러하지 아니하다고 정의되지 않는다면, $R^1, R^2, R^3, Z, Z^{2a}, Z^{2b}, Q^1, A, m, A^3$, 및 A^2 각각은 제2항에서 정의된 것과 같고, Z^1 은 제7항에서 정의된 것과 같으며;

n 은 1 또는 2이고;

L은 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되며, 여기서, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되며;

Y는 하나의 결합, N, 또는 C이고, 각각은 R^1 또는 R^2 로 임의로 치환되며;

Z^1 은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환될 수 있는 O, N, C, 또는 S이다.

청구항 8.

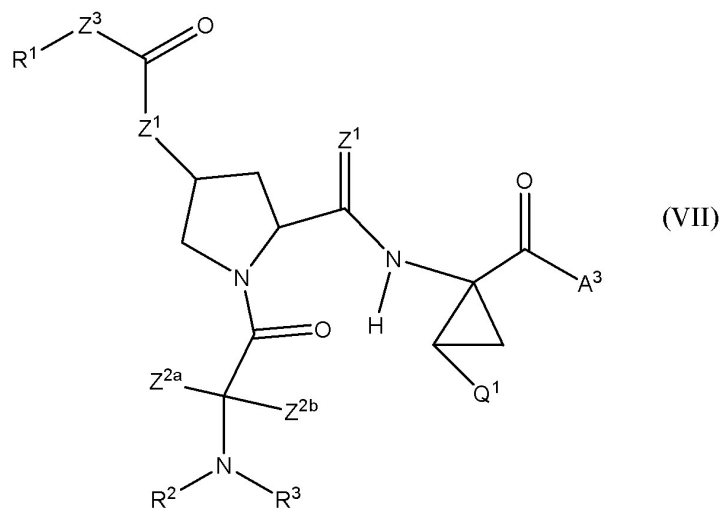
제7항에 있어서, A는 C이고, n은 1인 것인 화합물.

청구항 9.

제7항에 있어서, A는 P이고, n은 2인 것인 화합물.

청구항 10.

다음 화학식 VII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매:



식 중,

그러하지 아니하다고 정의되지 않는다면, $R^1, R^2, R^3, Z, Z^{2a}, Z^{2b}, Q^1, A, m, A^3$, 및 A^2 각각은 제2항에서 정의된 바와 같고, Z^1 은 제7항에서 정의된 바와 같다.

청구항 11.

제10항에 있어서, Z^3 은 N인 것인 화합물.

청구항 12.

제11항에 있어서, 상기 N은 A³으로 치환된 것인 화합물.

청구항 13.

제11항에 있어서, Z^1 은 N인 것인 화합물.

청구항 14.

제10항에 있어서, Z^3 은 0인 것인 화합물.

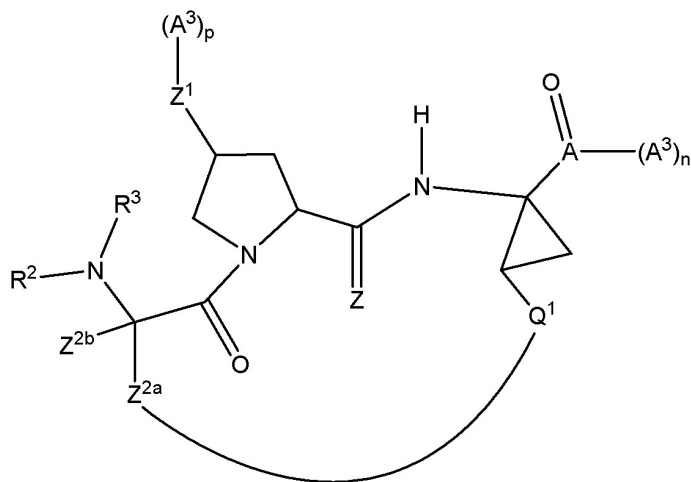
청구항 15.

제14항에 있어서, Z^1 은 N인 것인 화합물.

청구항 16.

화학식 XI의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:

(XI)



식 중,

그러하지 아니하다고 정의되지 않는다면, R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^{2a} , Z^{2b} , Q^1 , A , m , A^3 , 및 A^2 각각은 제2항에 정의된 바와 같고, Z^1 은 제7항에 정의된 바와 같으며;

n 은 1 또는 2이고;

Y 는 하나의 결합, N, 또는 C이고, 각각은 R^1 또는 R^2 로 임의로 치환되며;

Z^1 은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환될 수 있는 O, N, C, 또는 S이다.

청구항 17.

제16항에 있어서, A 는 C이고, n 은 1인 것인 화합물.

청구항 18.

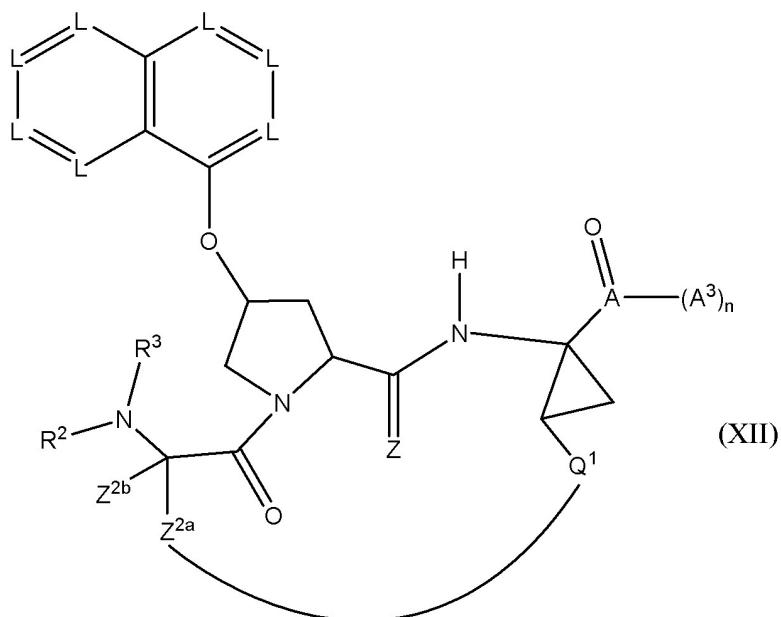
제16항에 있어서, A 는 P이고, n 은 2인 것인 화합물.

청구항 19.

제16항에 있어서, Z^1 은 O인 것인 화합물.

청구항 20.

다음 화학식 XII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:



식 중,

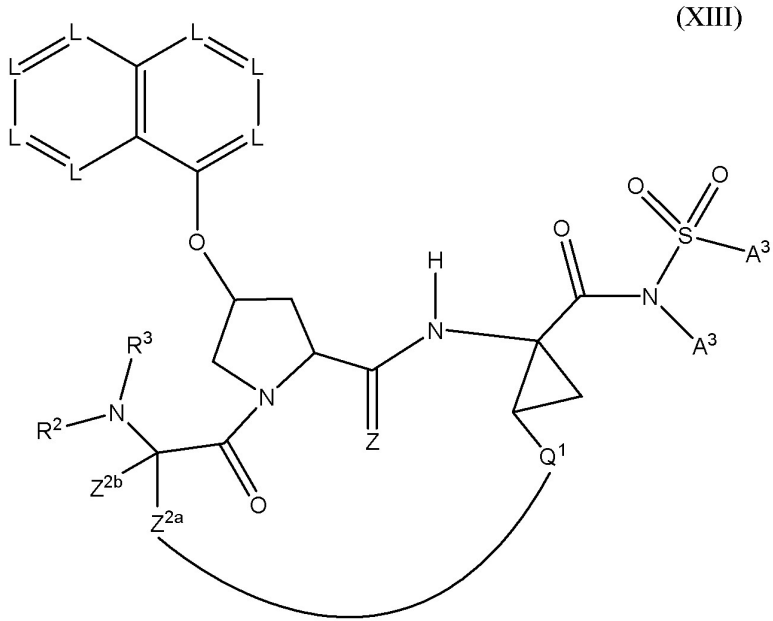
그러하지 아니하다고 정의되지 않는다면, R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^{2a} , Z^{2b} , Q^1 , A , m , A^3 , 및 A^2 각각은 제2항에 정의된 바와 같고, Z^1 은 제7항에 정의된 바와 같으며;

n 은 1 또는 2이고;

L 은 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되며, 여기서, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환된다.

청구항 21.

다음 화학식 XIII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:



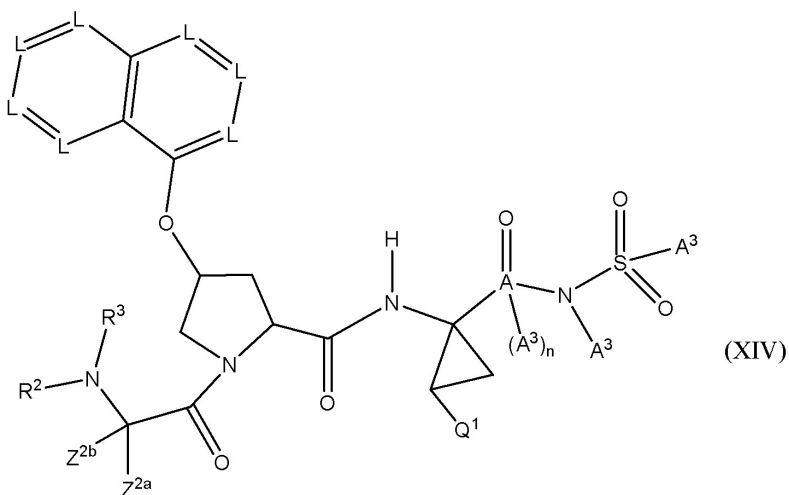
식 중,

그러하지 아니하다고 정의되지 않는다면, R¹, R², R³, Z, Z^{2a}, Z^{2b}, Q¹, A, m, A³, 및 A² 각각은 제2항에 정의된 바와 같고, Z¹은 제7항에 정의된 바와 같으며;

L은 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되며, 여기서, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하며, 각각은 하나 이상의 A³으로 임의로 치환된다.

청구항 22.

다음 화학식 XIV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:



식 중,

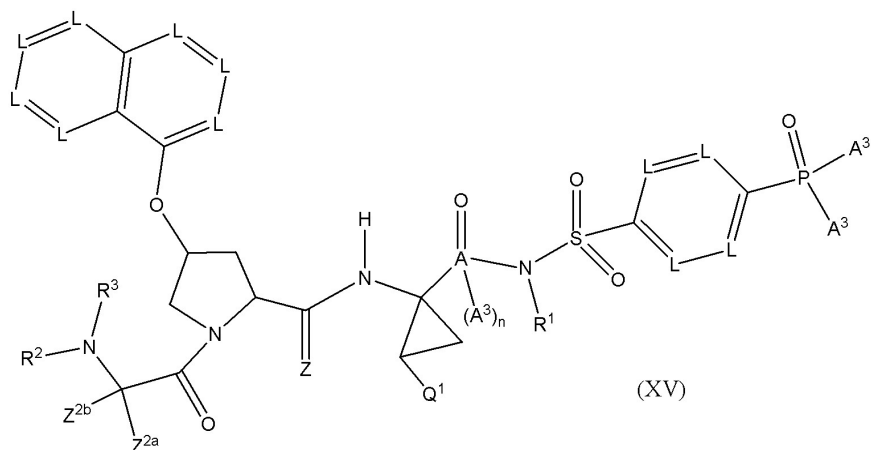
그러하지 아니하다고 정의되지 않는다면, R¹, R², R³, Z, Z^{2a}, Z^{2b}, Q¹, A, m, A³, 및 A² 각각은 제2항에서 정의된 바와 같고, Z¹은 제7항에서 정의된 바와 같으며;

n은 0, 1 또는 2이고;

L은 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되며, 여기서, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하며, 각각은 하나 이상의 A³으로 임의로 치환된다.

청구항 23.

다음 화학식 XV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:



식 중,

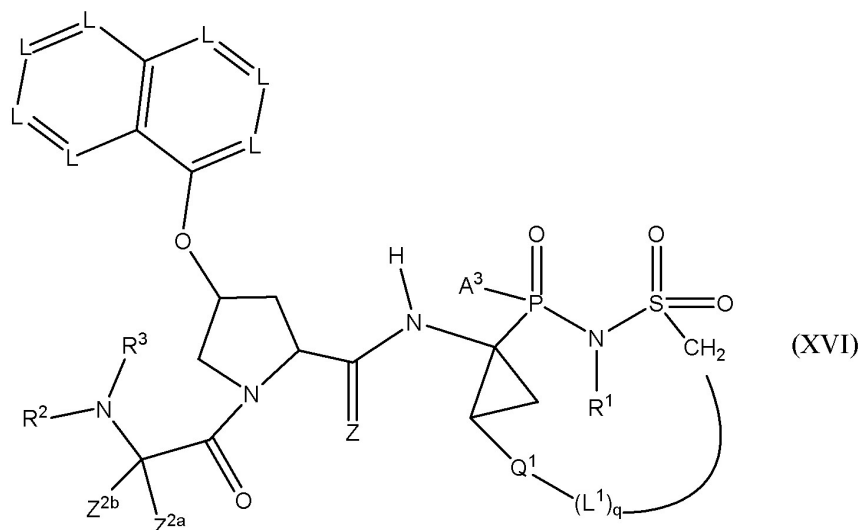
그러하지 아니하다고 정의되지 않는다면, R¹, R², R³, Z, Z^{2a}, Z^{2b}, Q¹, A, m, A³, 및 A² 각각은 제2항에서 정의된 바와 같고, Z¹은 제7항에서 정의된 바와 같으며;

n은 0, 1 또는 2이고;

L은 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되며, 여기서, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하며, 각각은 하나 이상의 A³으로 임의로 치환된다.

청구항 24.

다음 화학식 XVI의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매:



식 중,

그러하지 아니하다고 정의되지 않는다면, R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^{2a} , Z^{2b} , Q^1 , A , m , A^3 , 및 A^2 각각은 제2항에서 정의된 바와 같고, Z^1 은 제7항에서 정의된 바와 같으며;

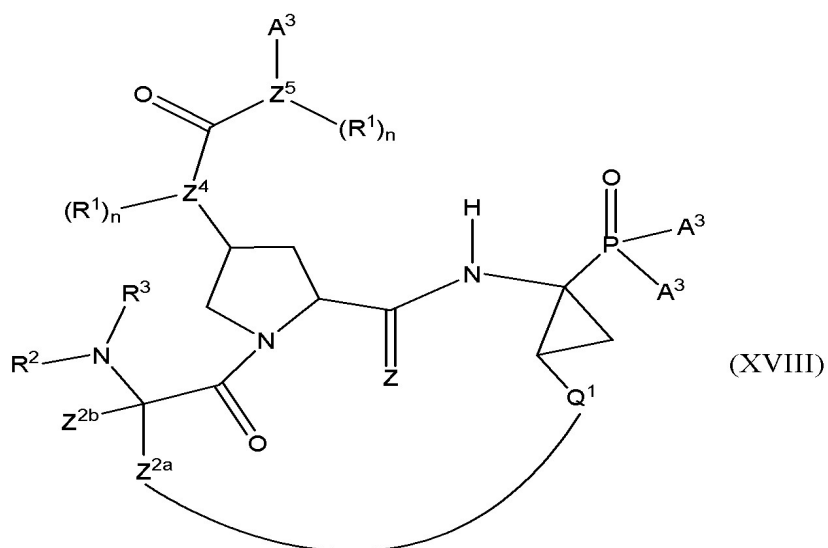
L 은 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되는데, 여기서, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하며, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되고;

L^1 은 독립적으로 C, O, S, 또는 N 중에서 선택되며, 여기서, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하며, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되고; 및

q 는 1 내지 10이다.

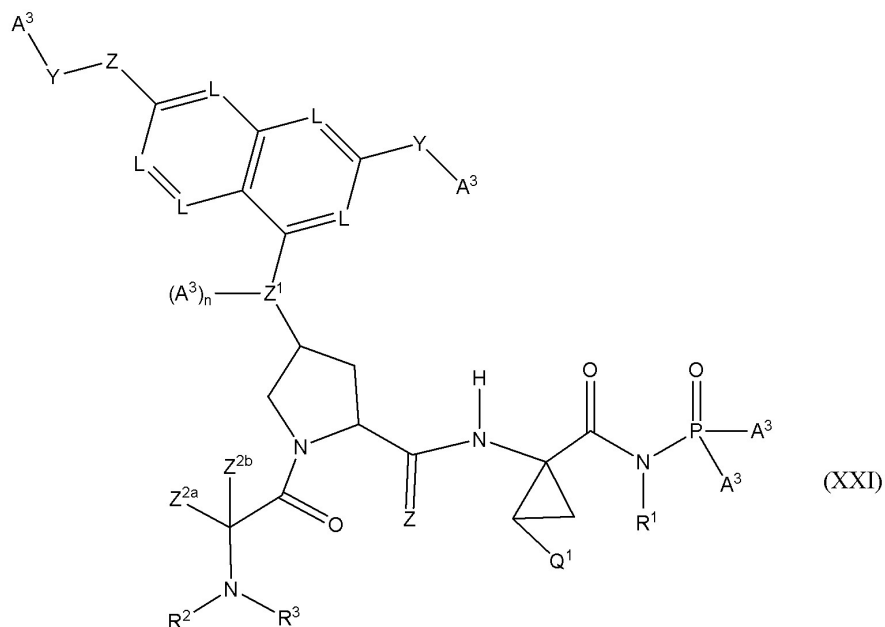
청구항 25.

다음 화학식 XVIII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:



청구항 27.

다음 화학식 XXI에서 보이는 일반 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매 화물:



식 중,

그러하지 아니하다고 정의되지 않는다면, R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^{2a} , Z^{2b} , Q^1 , A , m , A^3 , 및 A^2 각각은 제2항에서 정의된 바와 같고, Z^1 은 제7항에서 정의된 바와 같으며;

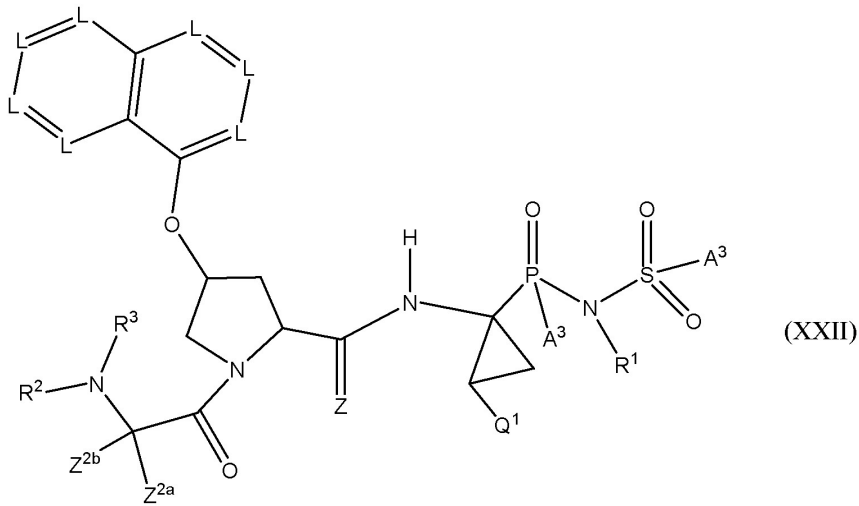
n 은 0, 1, 또는 2이고;

L 은 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되며, 여기서, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되며; 및

Y 는 하나의 결합 N, 또는 C이고, 각각은 임의로 R^1 또는 R^2 로 치환된다.

청구항 28.

다음 화학식 XXII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매 화물:



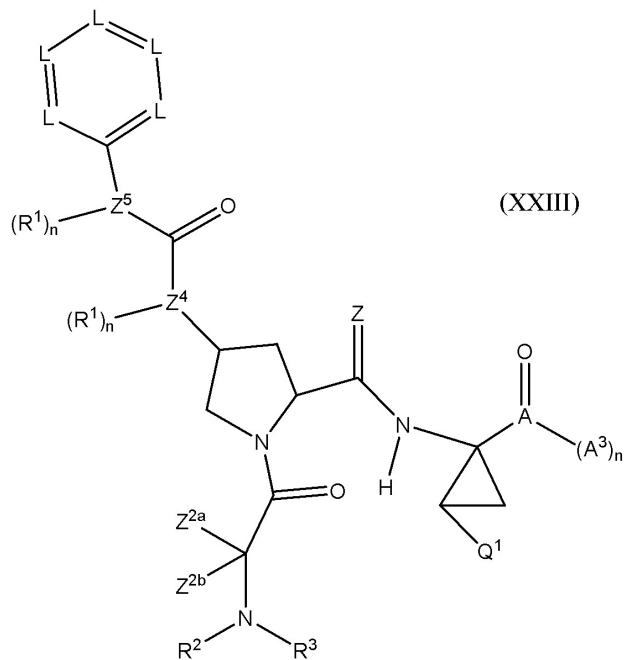
식 중,

그러하지 아니하다고 정의되지 않는다면, R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^{2a} , Z^{2b} , Q^1 , A , m , A^3 , 및 A^2 각각은 제2항에서 정의된 바와 같고, Z^1 은 제7항에서 정의된 바와 같으며;

L 은 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되며, 여기서, 단지 3개의 연속 N 이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환된다.

청구항 29.

다음 화학식 XXIII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:



식 중,

그러하지 아니하다고 정의되지 않는다면, R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^{2a} , Z^{2b} , Q^1 , A , m , A^3 , 및 A^2 각각은 제2항에서 정의된 바와 같고, Z^1 은 제7항에서 정의된 바와 같으며;

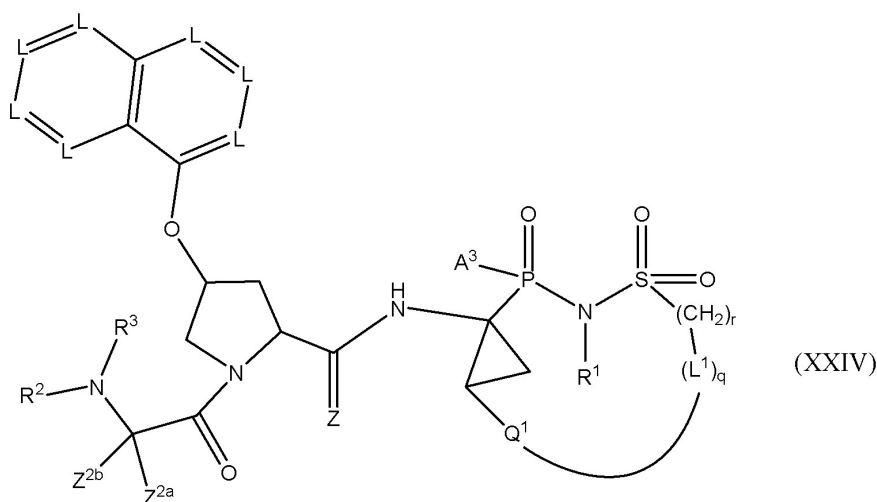
n 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

L 은 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되며, 여기서, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되며; 및

Z^4 및 Z^5 는 독립적으로 하나의 결합 O 또는 N이다.

청구항 30.

다음 화학식 XXIV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:



식 중,

그러하지 아니하다고 정의되지 않는다면, R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^{2a} , Z^{2b} , Q^1 , A , m , A^3 , 및 A^2 각각은 제2항에서 정의된 바와 같고, Z^1 은 제7항에서 정의된 바와 같으며;

L 은 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되는데, 여기서, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하며, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되고;

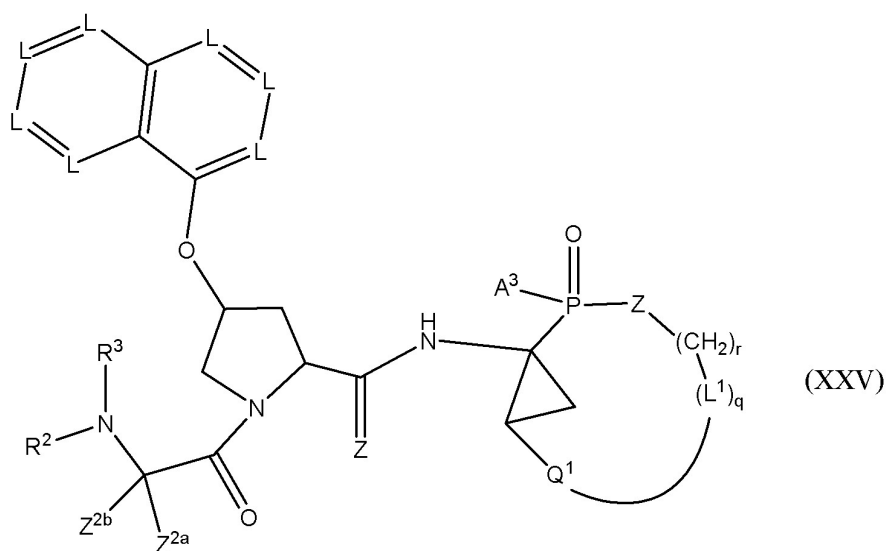
L^1 은 독립적으로 C, O, S, 또는 N 중에서 선택되며, 여기서, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되며;

q 는 1 내지 10이고; 및

r 은 1 내지 2이다.

청구항 31.

다음 화학식 XXV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:



식 중,

그러하지 아니하다고 정의되지 않는다면, R¹, R², R³, Z, Z^{2a}, Z^{2b}, Q¹, A, m, A³, 및 A² 각각은 제2항에서 정의된 바와 같고, Z¹은 제7항에서 정의된 바와 같으며;

L은 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되는데, 여기서, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하며, 각각은 하나 이상의 A³으로 임의로 치환되고;

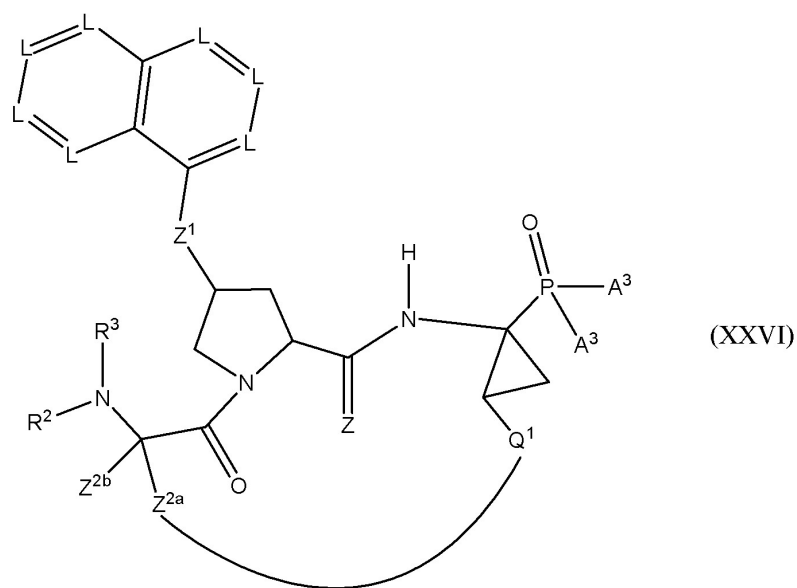
L¹은 독립적으로 C, O, S, 또는 N 중에서 선택되며, 여기서, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A³으로 임의로 치환되며;

q는 1 내지 10이고; 및

r은 1 내지 2이다.

청구항 32.

다음 화학식 XXVI의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:



식 중,

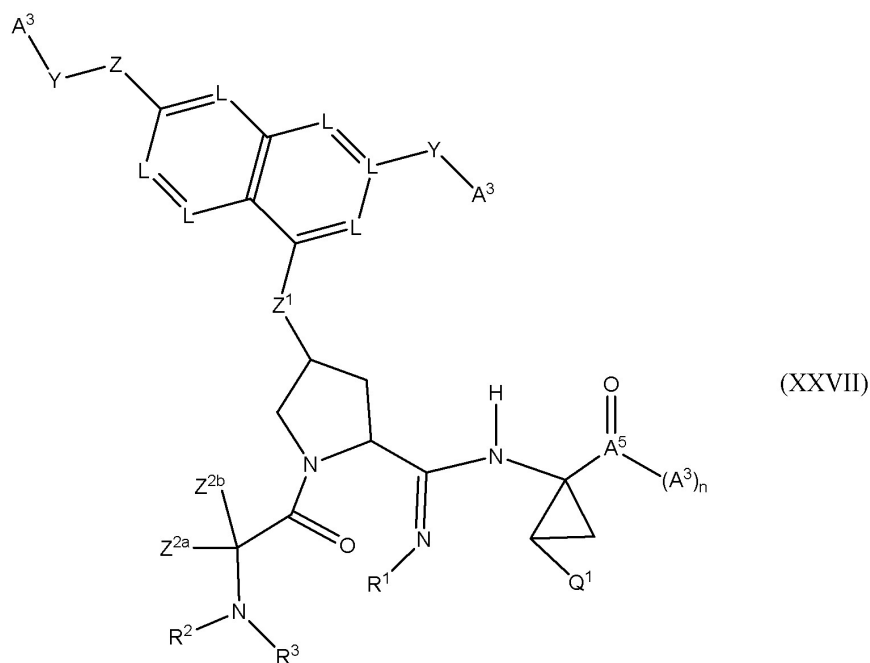
그러하지 아니하다고 정의되지 않는다면, R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^{2a} , Z^{2b} , Q^1 , A , m , A^3 , 및 A^2 각각은 제2항에서 정의된 바와 같고, Z^1 은 제7항에서 정의된 바와 같으며;

L 은 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되는데, 여기서, 단지 3개의 연속 N 이 존재하도록 하며, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되고;

Z^1 은 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 O , N , C 또는 S 이다.

청구항 33.

다음 화학식 XXVII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:



식 중,

그러하지 아니하다고 인정되지 않는다면, R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^{2a} , Z^{2b} , Q^1 , A , m , A^3 , 및 A^2 각각은 제2항에서 정의된 바와 같고, Z^1 은 제7항에서 정의된 바와 같으며;

n 은 1 또는 2이고;

L 은 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되며, 여기서, 단지 3개의 연속 N 이 존재하도록 하며, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되고;

Y 는 하나의 결합, N 또는 C 이며, 각각은 임의로 R^1 또는 R^2 로 치환되고;

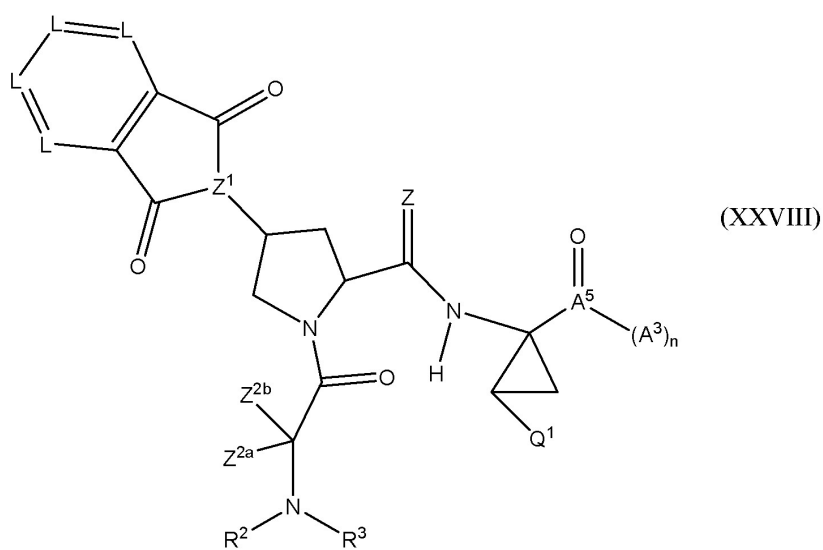
Z^1 은 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 O , N , C 또는 S 이며;

A^5 는 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 C 또는 P 이고;

n 은 1 또는 2이다.

청구항 34.

다음 화학식 XXVIII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:



식 중,

그러하지 아니하다고 정의되지 않는다면, R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^{2a} , Z^{2b} , Q^1 , A , m , A^3 , 및 A^2 각각은 제2항에서 정의된 바와 같고, Z^1 은 제7항에서 정의된 바와 같으며;

L 은 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되는데, 여기서, 단지 3개의 연속 N 이 존재하도록 하며, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되고;

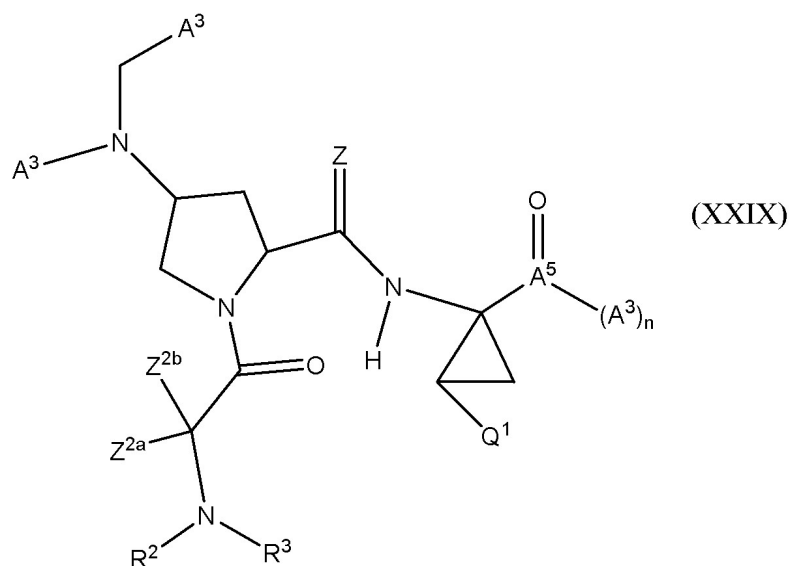
n 은 1 또는 2이고;

Z^1 은 N 또는 C 이며; 및

A^5 는 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 C 또는 P이다.

청구항 35.

다음 화학식 XXIX의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:



식 중,

그러하지 아니하다고 정의되지 않는다면, $R^1, R^2, R^3, Z, Z^{2a}, Z^{2b}, Q^1, A, m, A^3$, 및 A^2 각각은 제2항에서 정의되고, Z^1 은 제7항에서 정의되며;

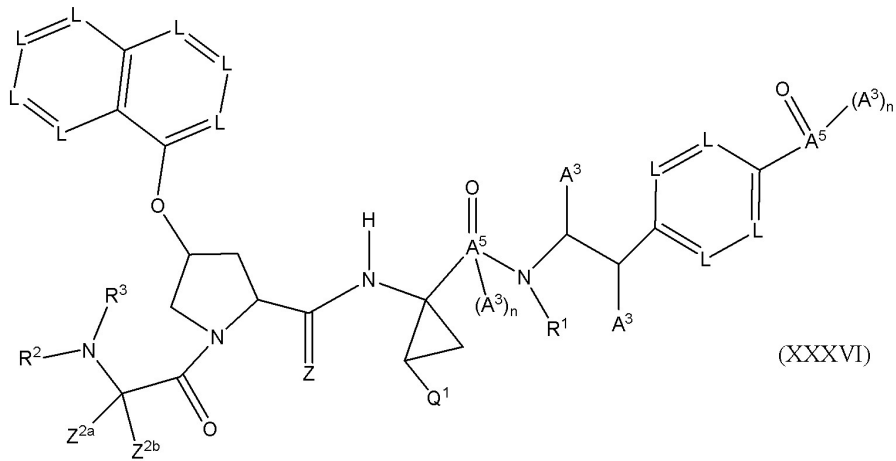
n 은 1 또는 2이고;

L은 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되는데, 여기서, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하며, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되고; 및

A^5 는 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 C 또는 P이다.

청구항 36.

다음 화학식 XXXVI의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체 또는 용매화물:



식 중,

그러하지 아니하다고 정의되지 않는다면, R^1 , R^2 , R^3 , Z , Z^{2a} , Z^{2b} , Q^1 , A , m , A^3 , 및 A^2 각각은 제2항에서 정의된 바와 같고, Z^1 은 제7항에서 정의된 바와 같으며;

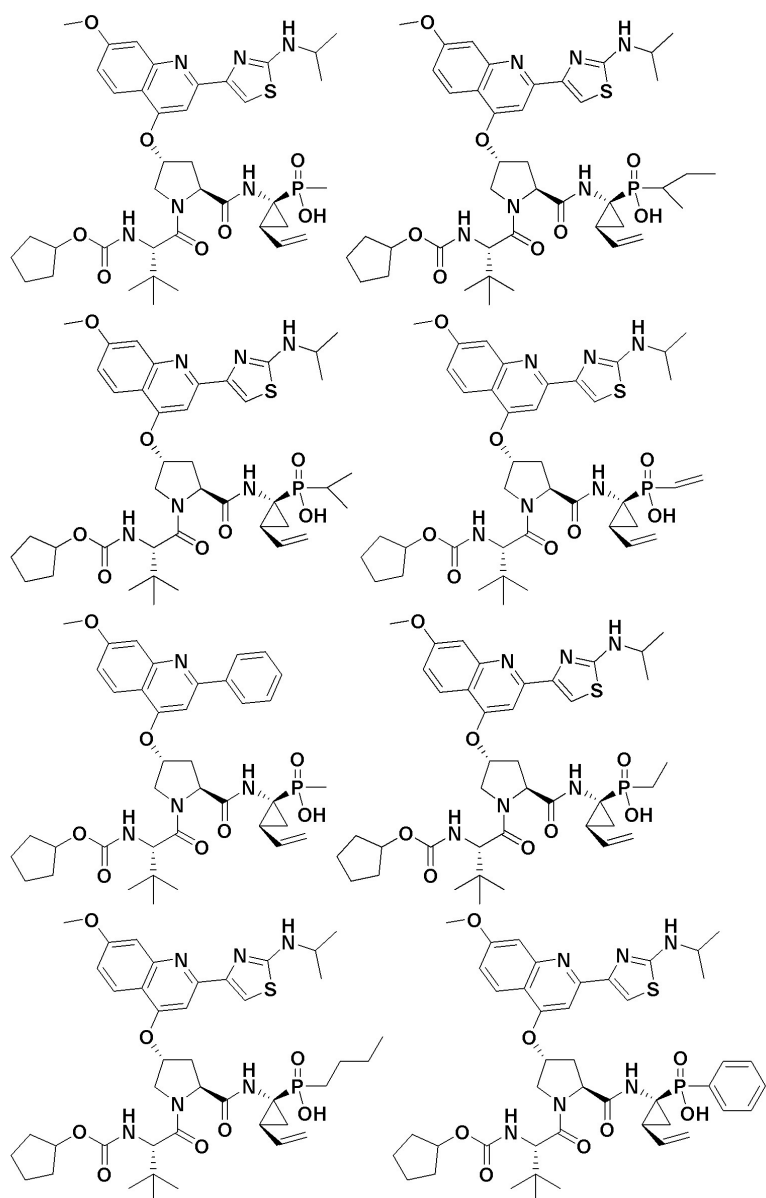
L 은 독립적으로 C 또는 N 중에서 선택되는데, 여기서, 단지 3개의 연속 N 이 존재하도록 하며, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되고;

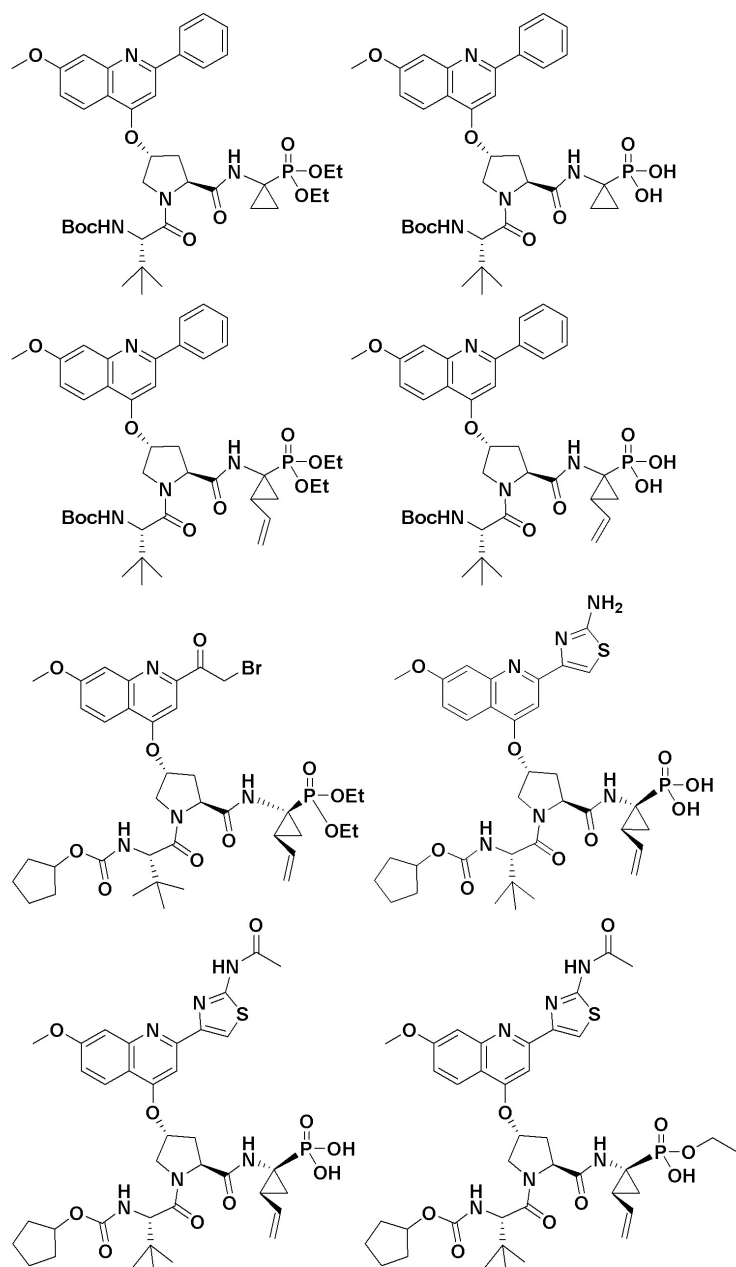
A^5 는 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 C 또는 P 이고; 및

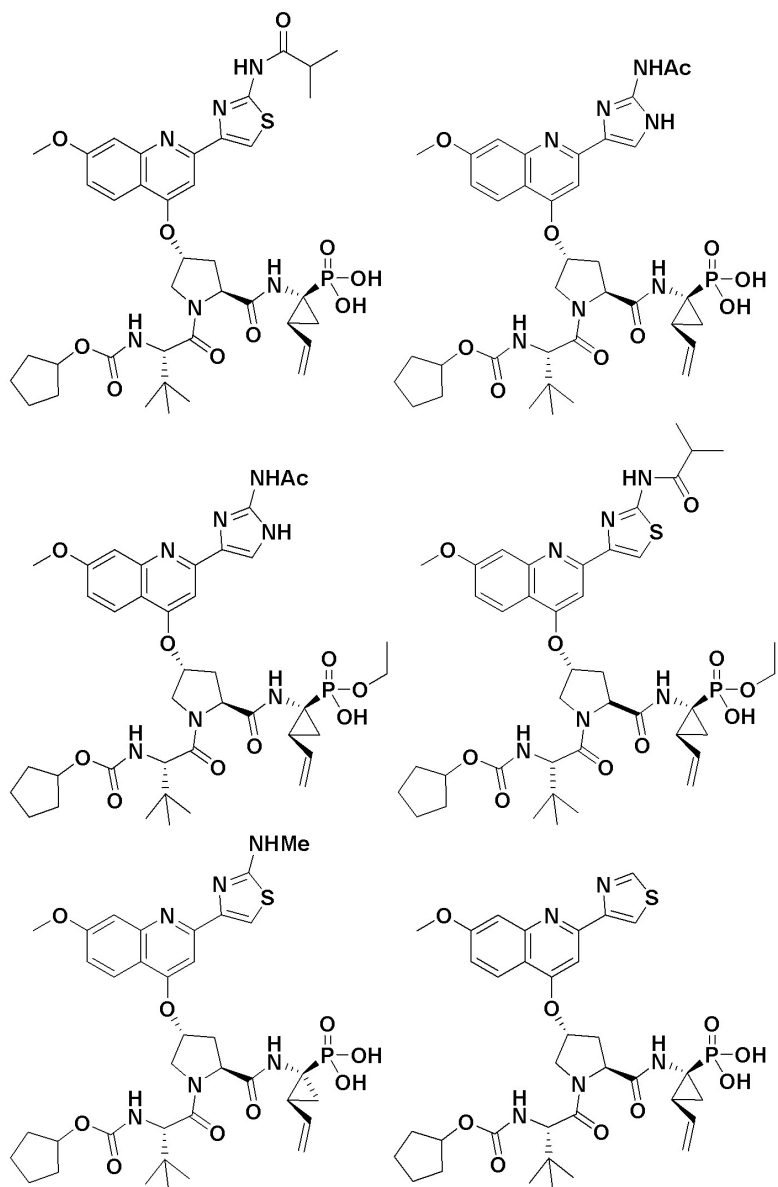
n 은 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

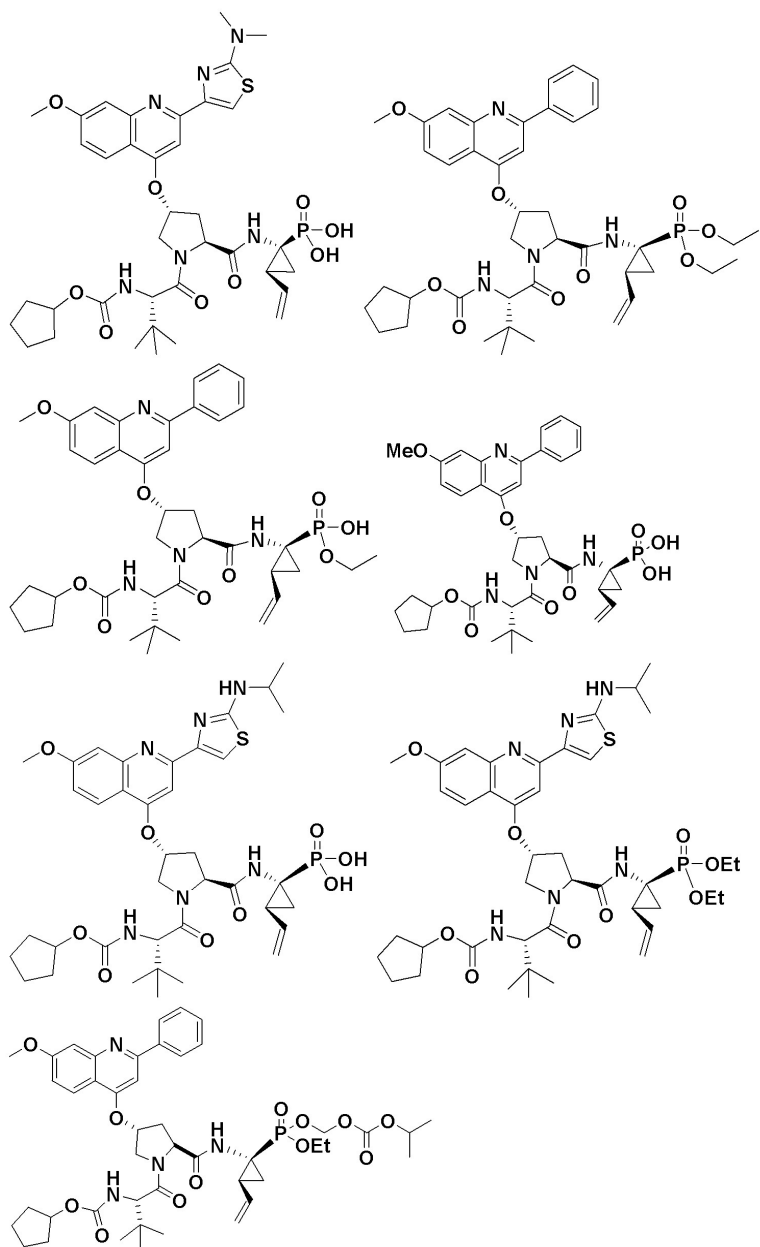
청구항 37.

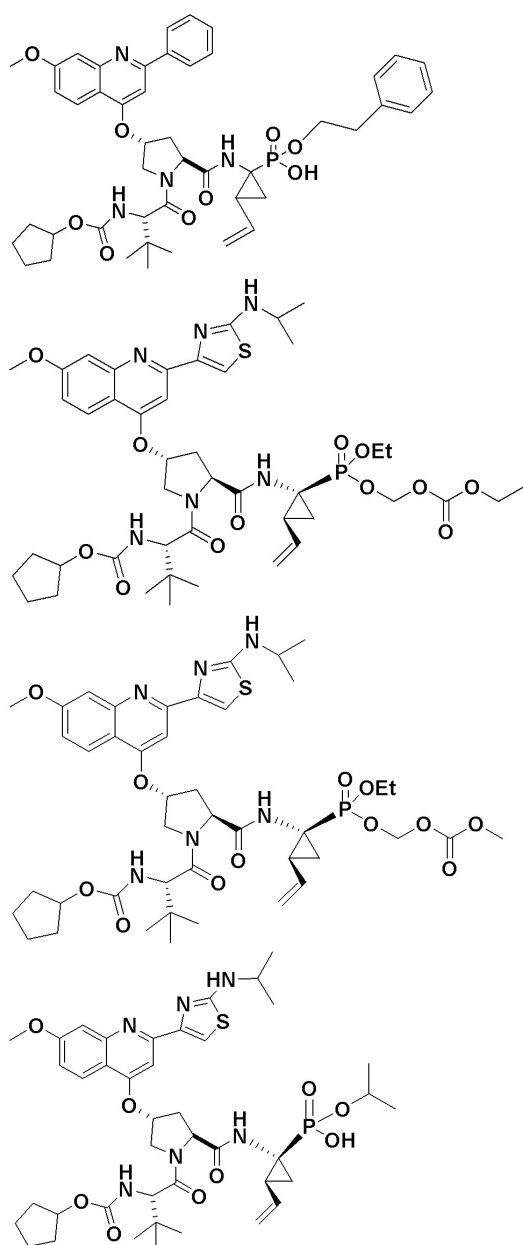
다음으로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물:

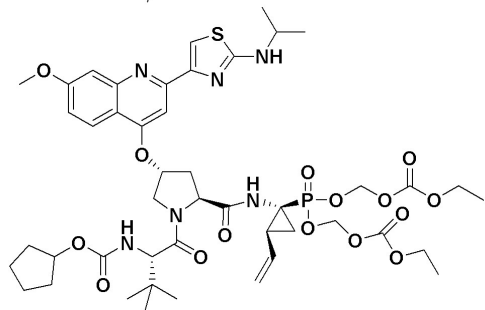
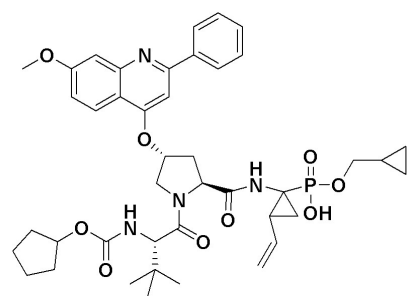
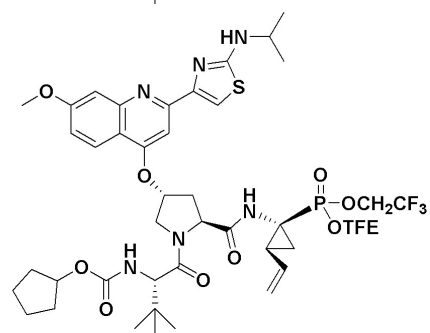
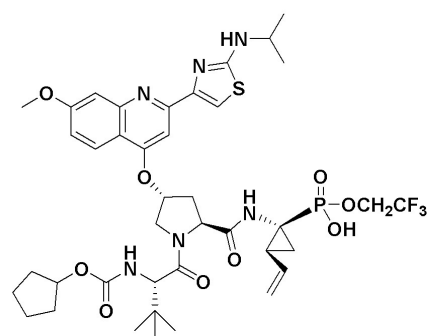


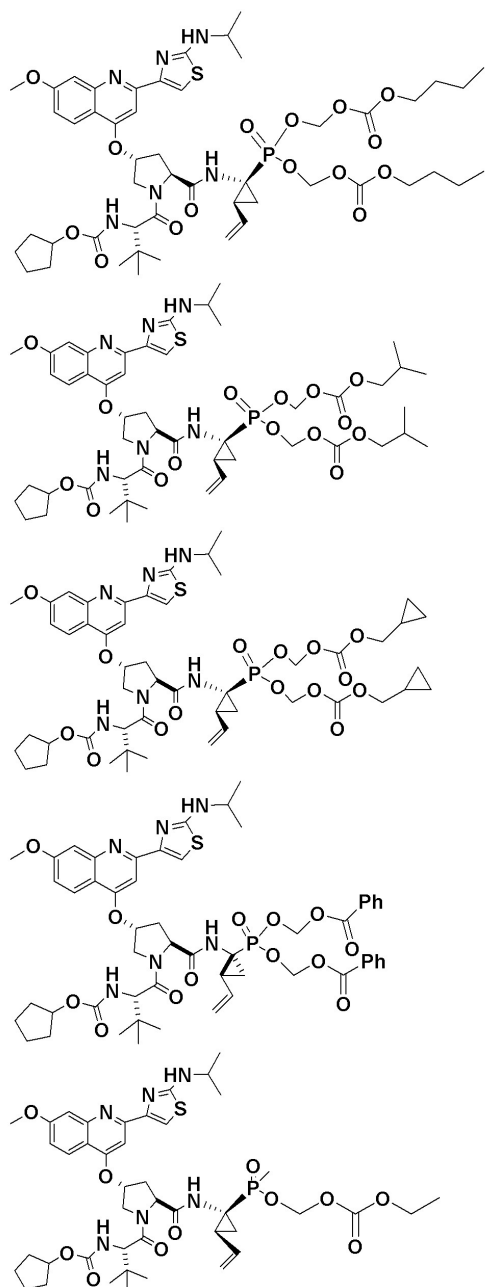


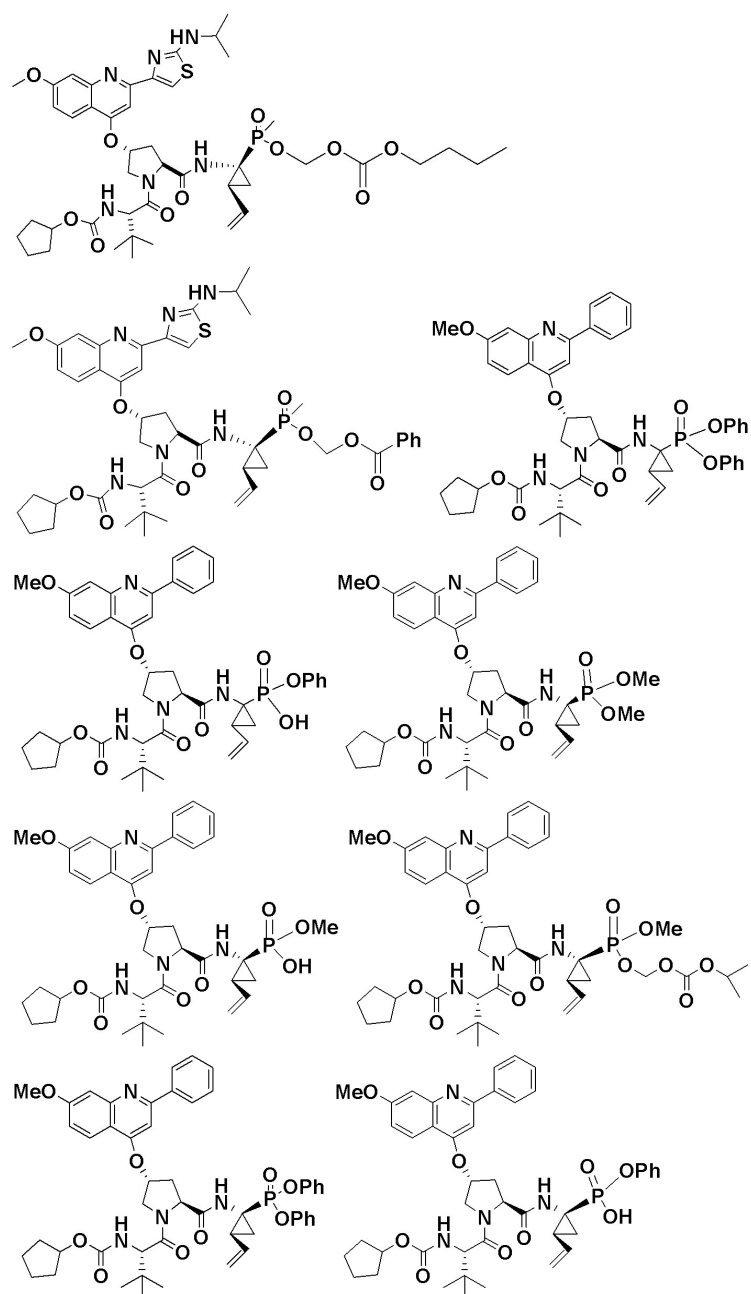


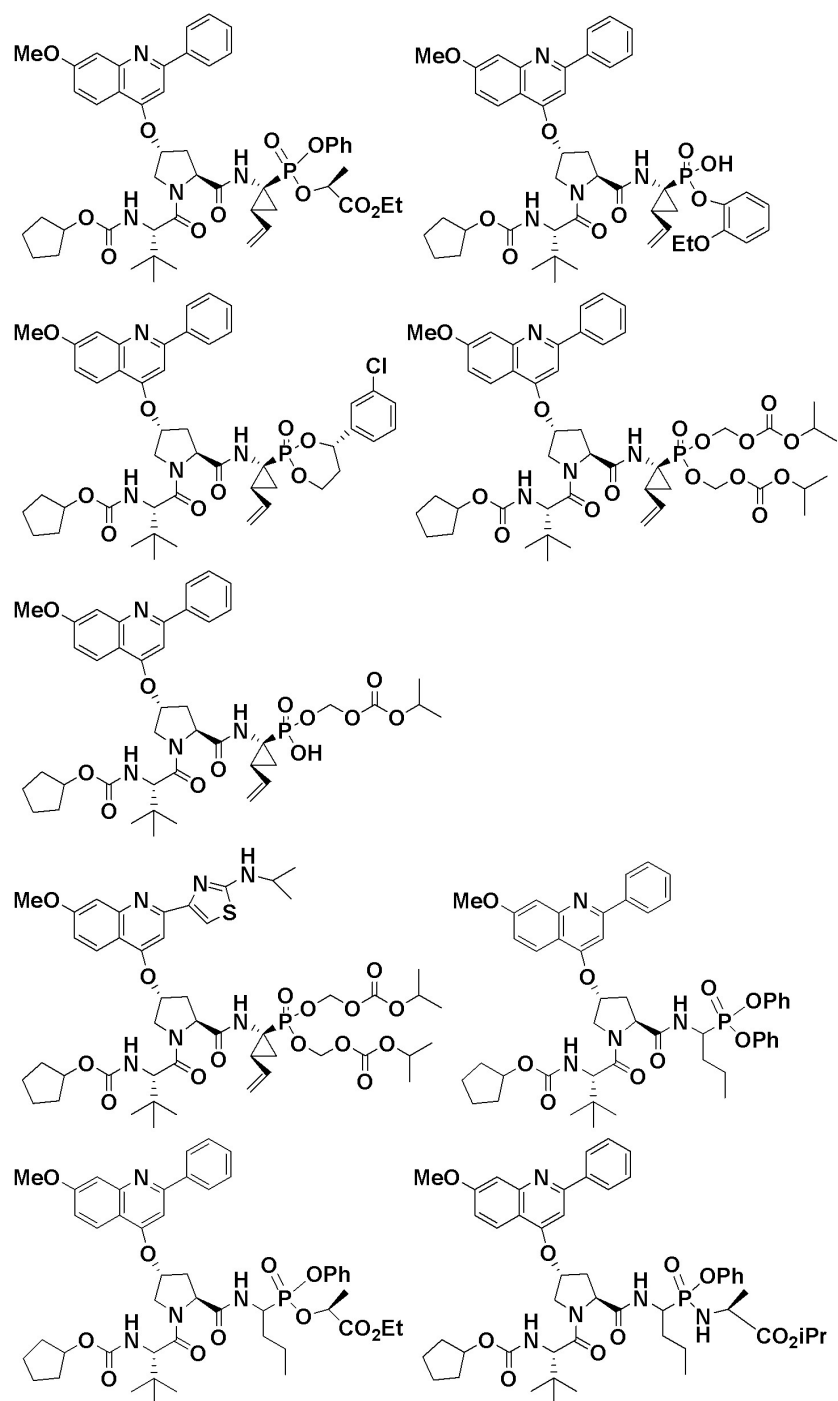


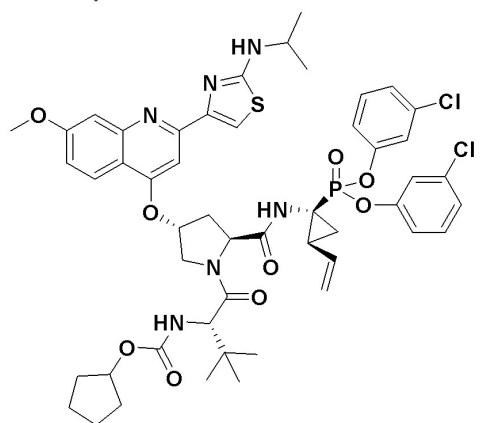
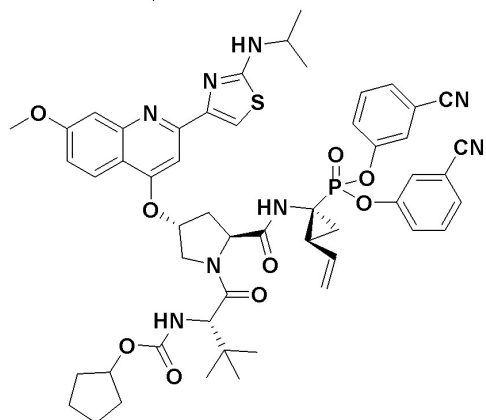
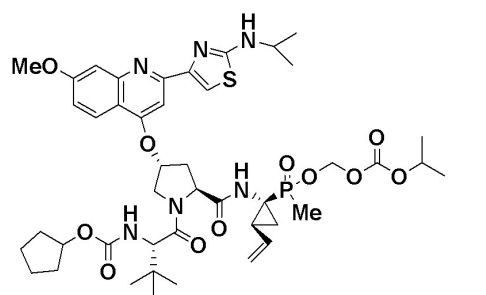


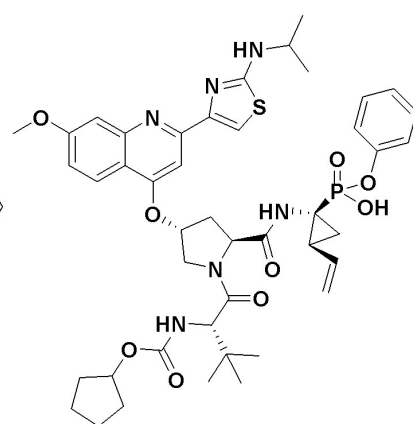
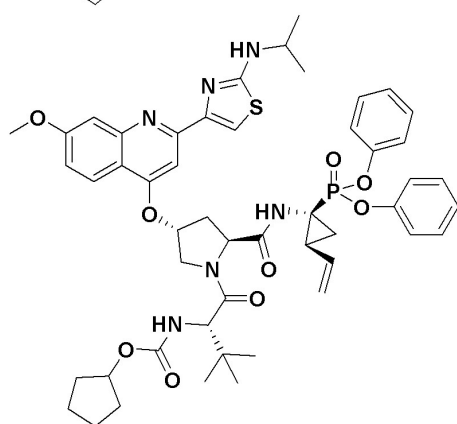
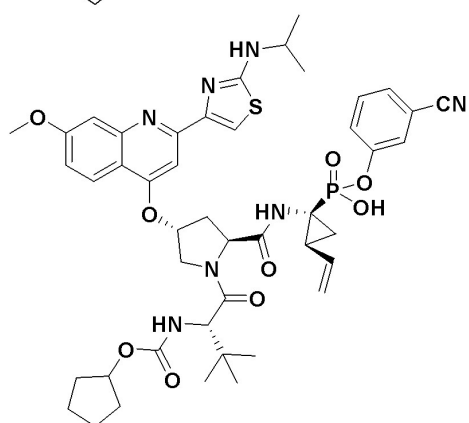
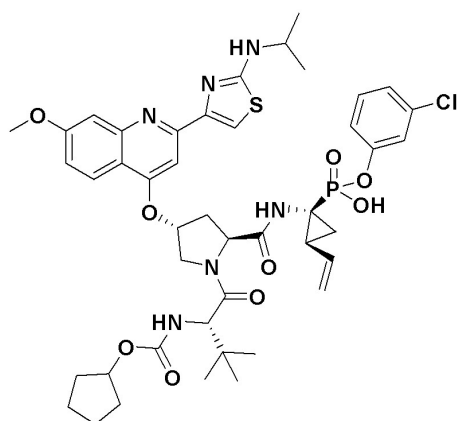


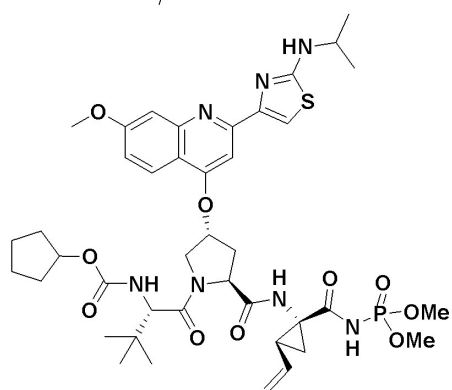
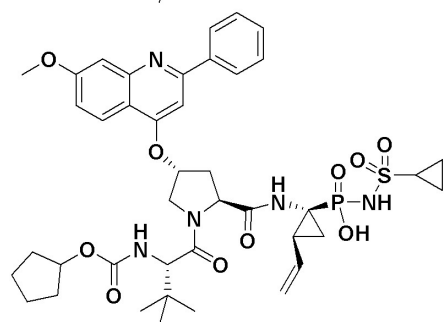
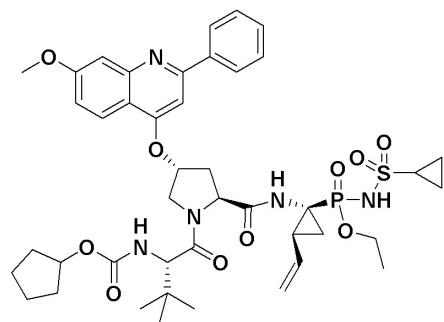
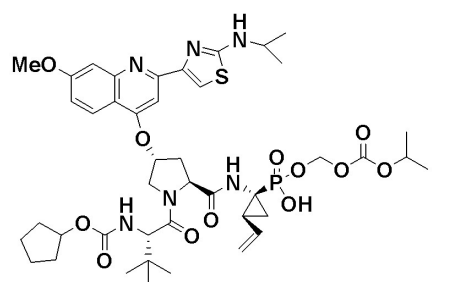


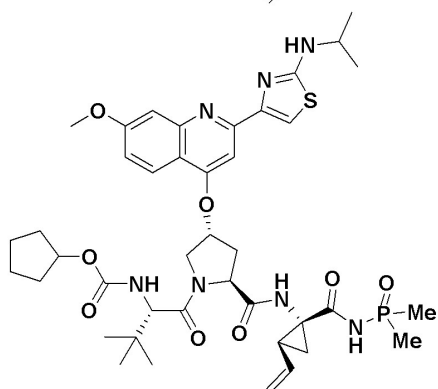
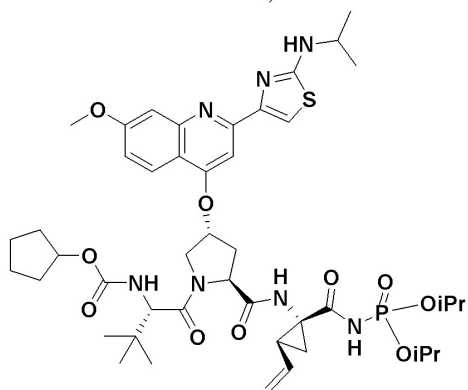
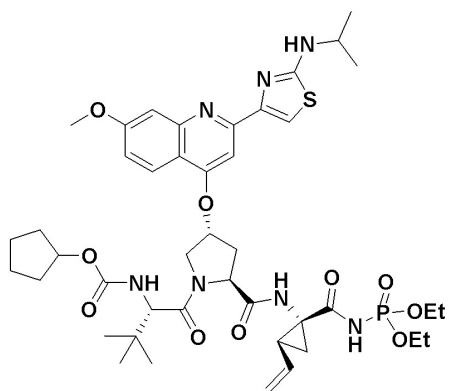


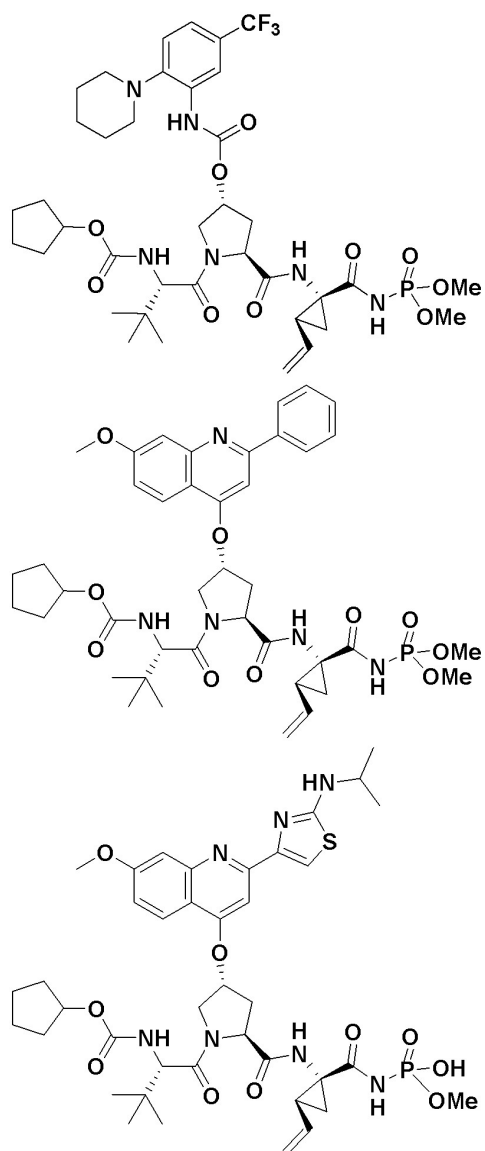


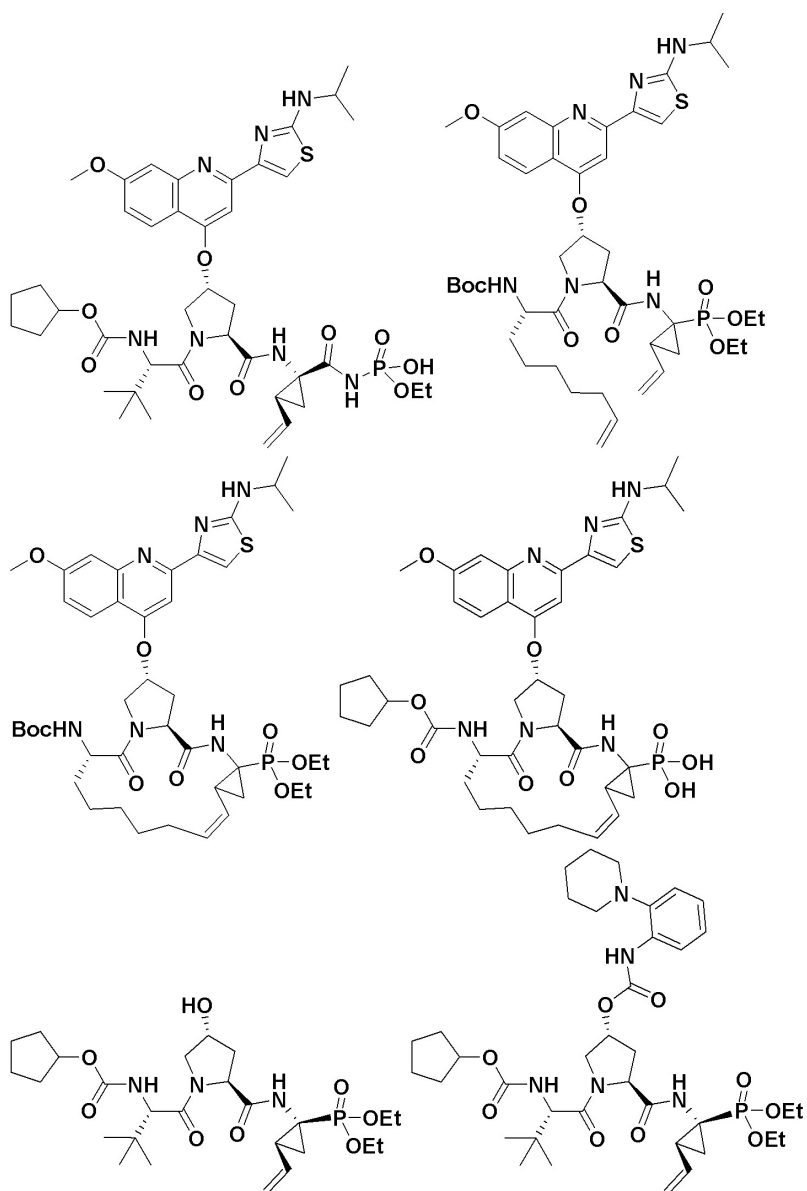


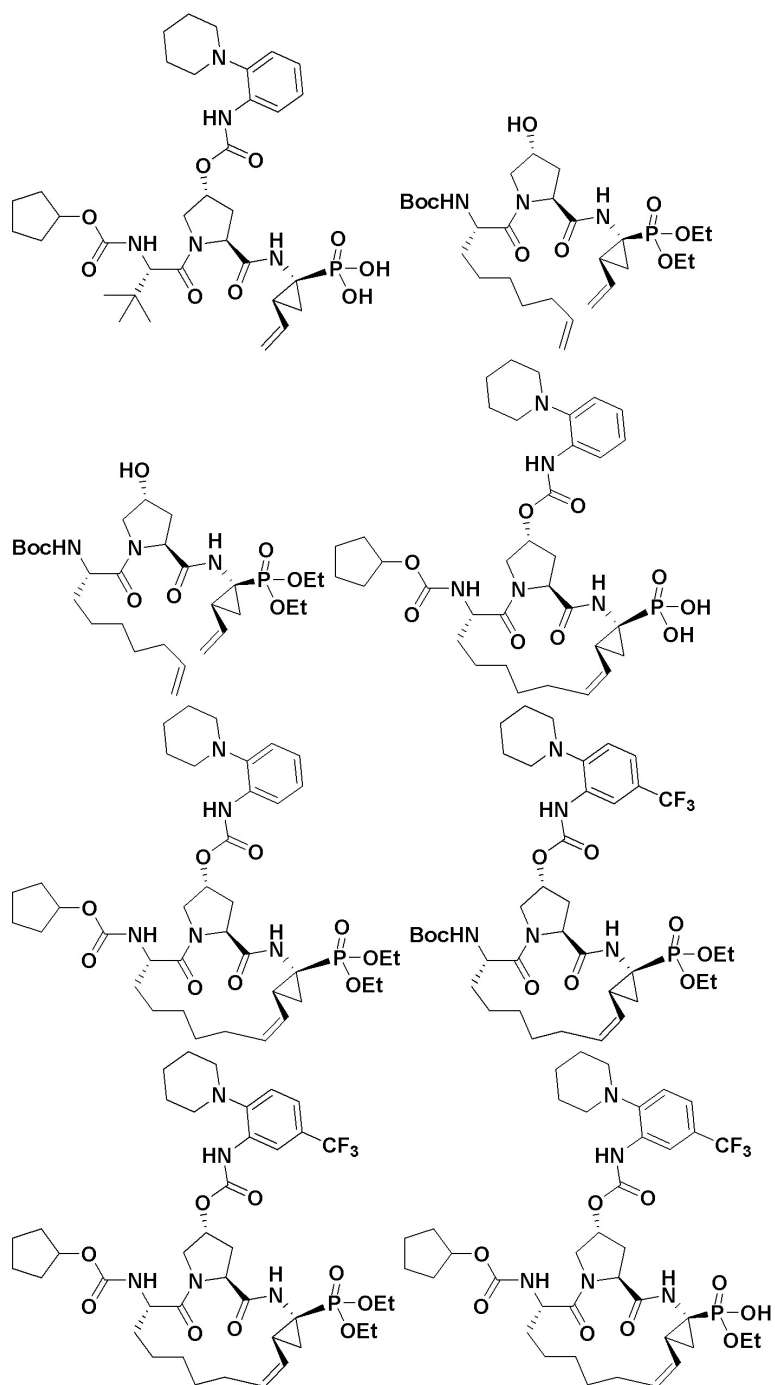


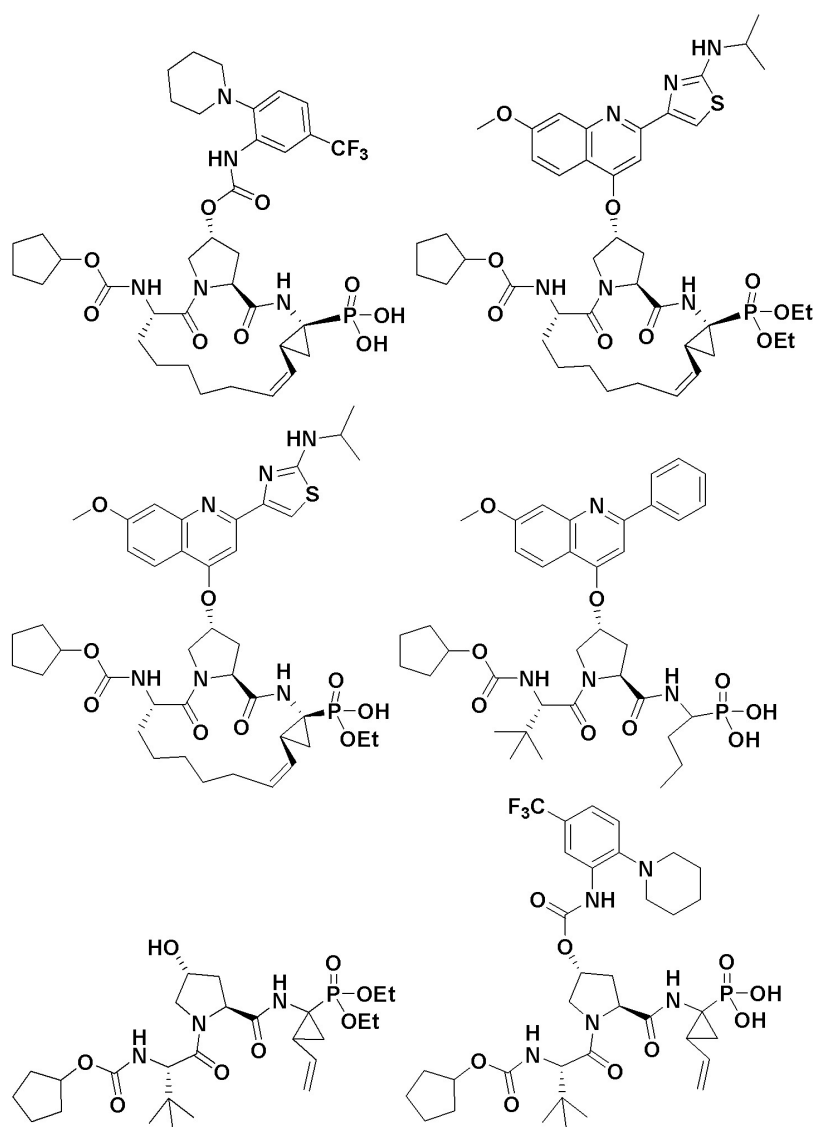


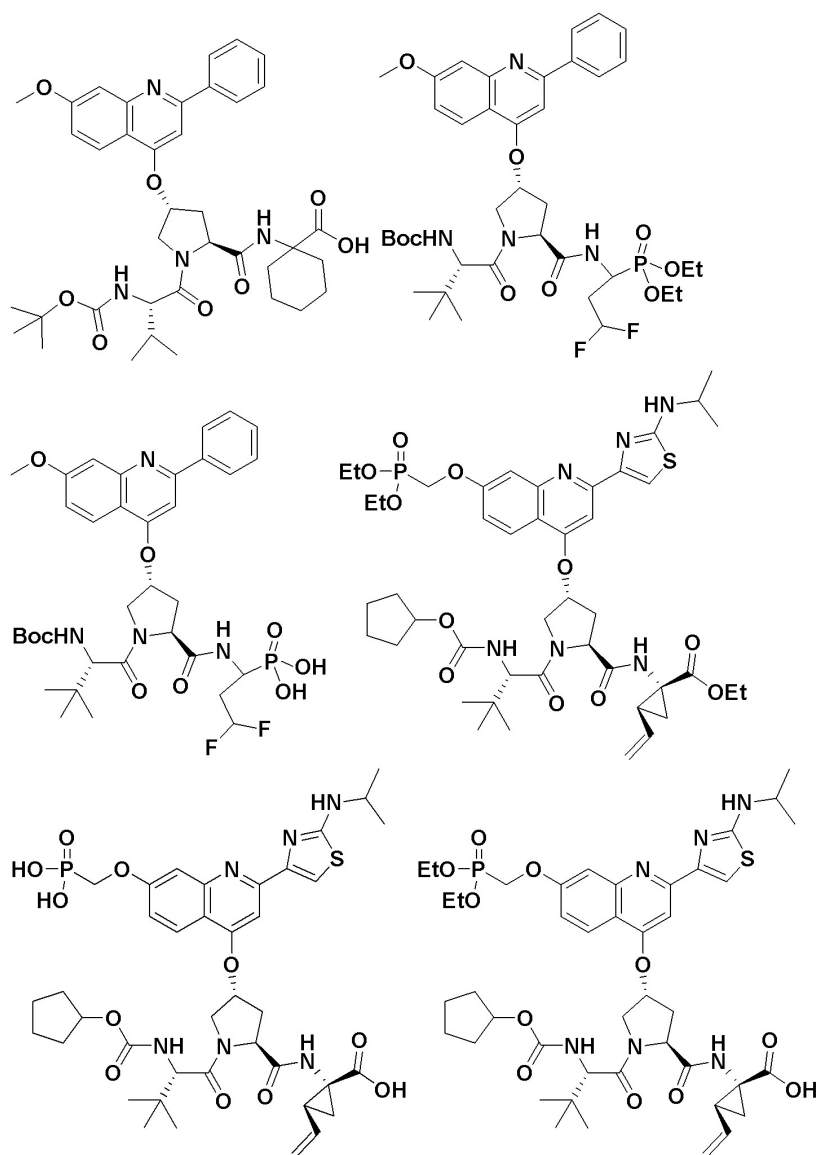


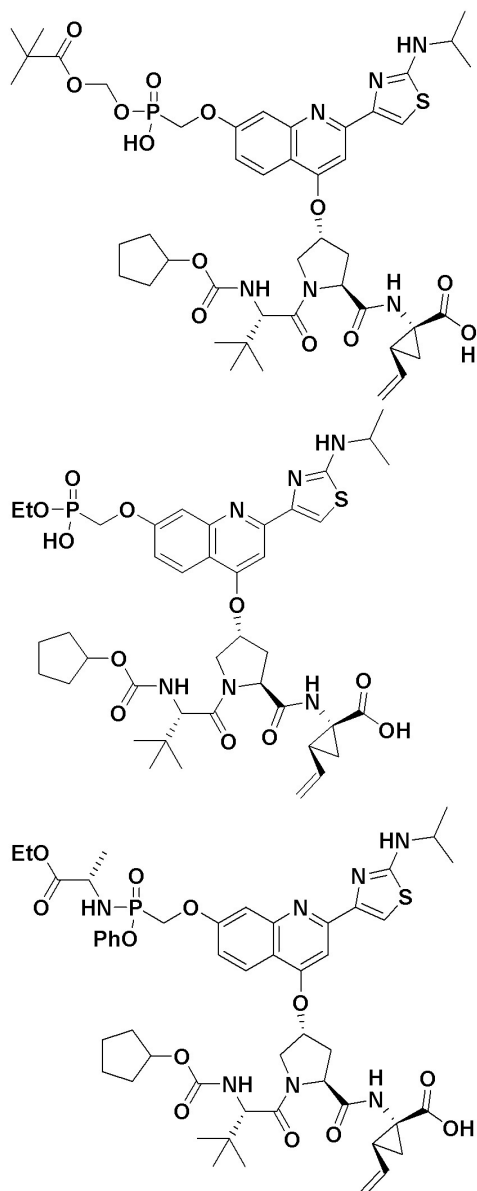


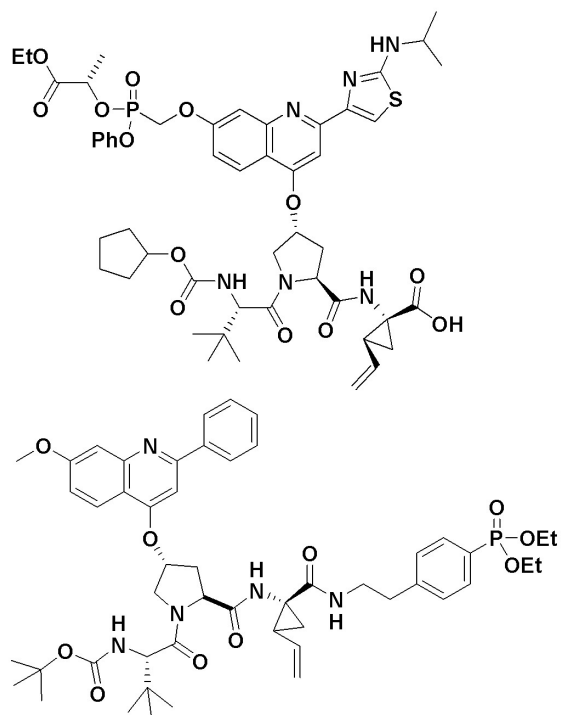






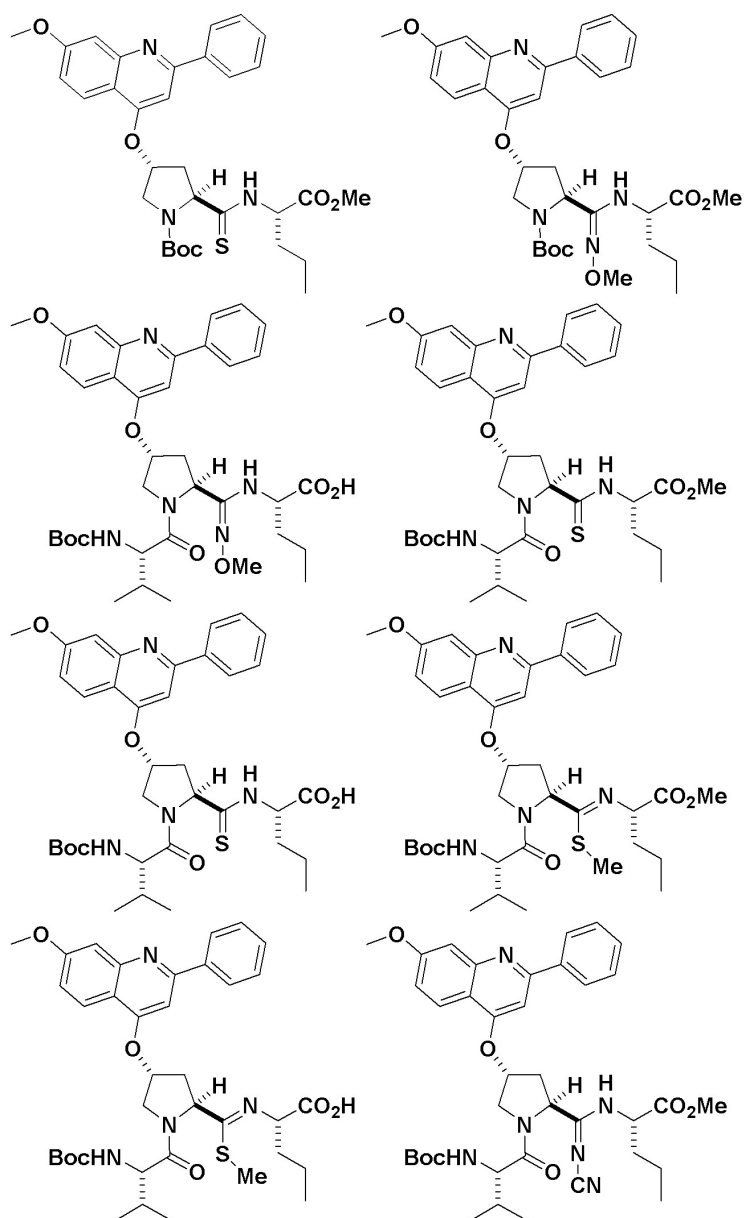


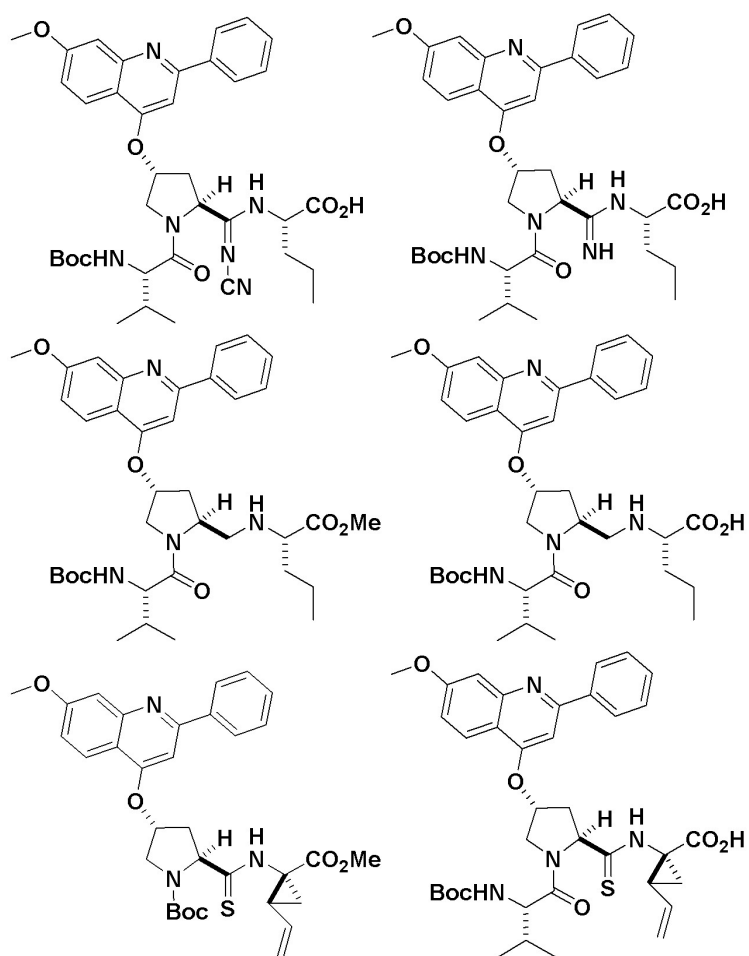




청구항 38.

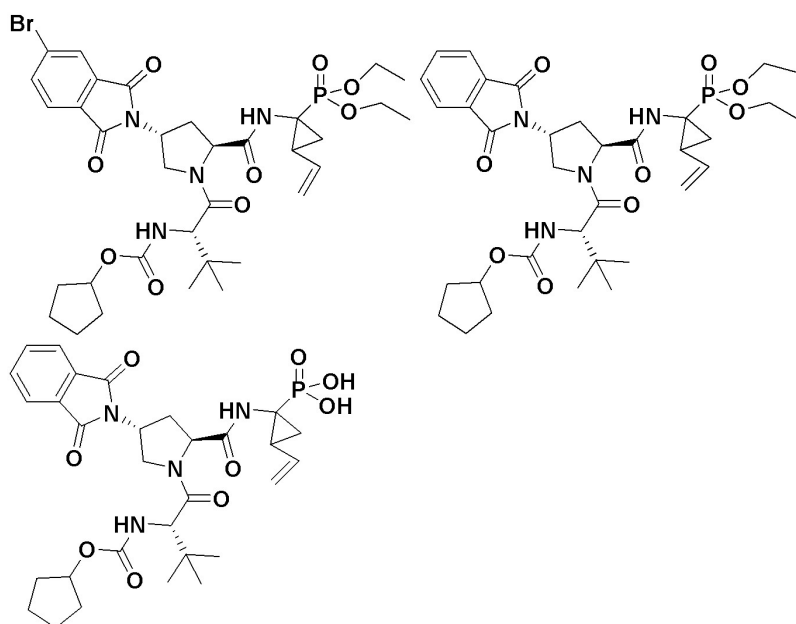
다음의 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물:





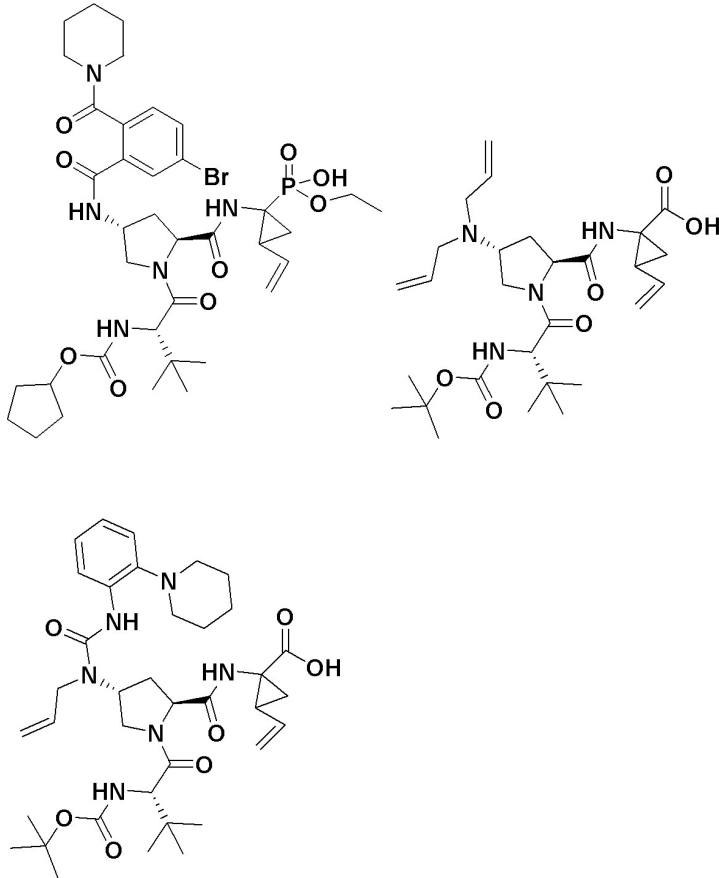
청구항 39.

다음으로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물:



청구항 40.

다음으로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물:



청구항 41.

제1항 내지 제40항 중 어느 하나의 항의 화합물과 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약학적 조성물.

청구항 42.

제41항에 있어서, HCV와 관련된 질환을 치료하는데 사용하는 것인 약학적 조성물.

청구항 43.

제41항에 있어서, 뉴클레오시드 유사체를 더 함유하는 것인 약학적 조성물.

청구항 44.

제41항에 있어서, 인터페론 또는 페기레이트된(pegylated) 인터페론을 더 함유하는 것인 약학적 조성물.

청구항 45.

제41항에 있어서, 상기 뉴클레오시드 유사체는 리바비린, 비라미딘, 레보비린, L-뉴클레오시드 및 이사토리비딘 중에서 선택되고, 상기 인터페론은 α -인터페론 또는 페기레이트된 인터페론인 것인 약학적 조성물.

청구항 46.

헤파티티스 C와 관련된 질환을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제40항 중 어느 하나의 항의 화합물의 약학적 유효량을 함유하는 약학적 조성물을 각 개인에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 47.

화합물 또는 본 명세서에 개시된 방법.

청구항 48.

표 Y의 화합물.

청구항 49.

제1항 내지 제40항 중 어느 하나의 항의 화합물의 헤파티티스 C 또는 헤파티티스 C 관련 질환 치료용 약물 제조용 용도.

명세서**기술분야**

본 발명은 일반적으로 HCV 억제 활성을 가진 화합물에 관한 것이다.

배경기술

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

현재 환자에게 비경구 투여되는 대부분의 약제는 표적화되지 않았기 때문에 불필요하거나 때로는 바람직스럽지 않은 환자의 세포 및 조직에 약제를 전달하게 된다. 이는 도리어 약물 부작용을 초래하며, 때로는 투여 가능 약물(예를 들어, 글루코코르티코이드 및 여타의 소염제)의 복용량을 제한하게 한다. 이에 비하여, 약물의 경구투여는 일반적으로 편리하고 경제적인 투여 방법으로 인식되고 있음에도, 이러한 경구투여는 (a) 바람직스럽지 않은 전신 분포를 초래하는 세포 및 조직 장벽, 예를 들어, 혈액/뇌, 상피, 세포막 등을 통한 약물의 흡수, 또는 (b) 약물의 위장관 내의 일시적인 체재 등의 문제를 초래한다. 따라서, 세포 및 조직에 약제를 특정하게 표적화하는 것이 주요 과제가 되어 왔다. 이러한 표적화 처리로 인한 이익은 그러한 약제를 감염되지 않은 세포와 같은 여타 세포 및 조직에 부적절하게 전달하기 때문에 발생하는 일반 생리학적 효과를 피하는 것을 포함한다.

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

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

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

HCV 치료제, 즉 바이러스 저항성을 개발하고, 경구 생물학적 이용 가능성을 향상시키며, 효능을 증대시키고 생체내 효율적인 반감기를 연장시키는 것에 대항하는 활성의 증대를 포함하여 억제 및 약물동력학적 성질을 향상시키는 약이 필요하다. 새로운 HCV 억제제는 부작용이 적어야 하고, 투여 일정성이 덜 복잡하여야 하며, 경구 활성이어야 한다. 특히, 하루에 한번, 알약 하나와 같이, 덜 성가신 투여 처방이 필요하다.

발명의 상세한 설명

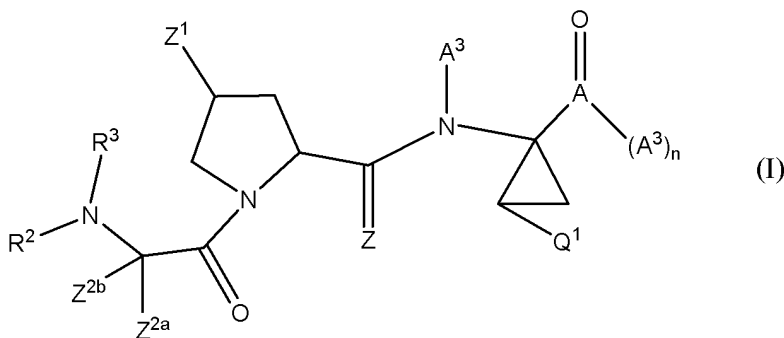
세포 내 표적화는 세포 내에서 생물학적 활성제를 추적 또는 보유하도록 하는 방법 및 조성물에 의하여 달성된다. 본 발명은 HCV를 억제하는 조성물 및 방법 또는 HCV에 대항하는 치료 활성을 제공한다.

본 발명은 일반적으로 세포 내 치료 화합물의 추적 또는 보유에 관한 것이다. 본 발명은 보다 상세하게는 간세포 내에 포스포네이트 분자의 고농도를 달성하는 것에 관한 것이다. 그러한 효율적인 표적화는 다양한 치료학적 제형 및 방법에 적용될 수 있다.

본 발명의 조성물은 일반적으로 적어도 하나의 포스포네이트기를 가진 항바이러스 화합물을 함유한다. 따라서, 하나의 실시 상태에서, 본 발명은 1개 이상의 포스포네이트에 연결된 본 발명의 화합물을 제공한다.

또 다른 실시 상태에서, 본 발명은 복합체(복합체), 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 용매화물을 제공한다.

본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공한다:



식 중,

R¹은 임의로 1개 이상의 A³으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, -C(O)NHS(O)₂- 또는 -S(O)₂-으로부터 독립적으로 선택되고;

R²는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 상기 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 임의로 모노-(C1-3)알킬, 디-(C1-3)알킬, 트리-(C1-3)알킬로 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬과 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노치환되거나 디치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 할로젠으로 모노치환되거나 디치환되거나 또는 트리치환될 수 있으며, 또는 5원, 6원 또는 7원이고, 1개 또는 2개의 CH₂기가 서로에게 직접 연결되지 아니한 상기 시클로알킬기 각각은 -O-에 의하여 임의로 치환되어 적어도 2개의

C-원자를 거쳐 R²가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 여기서, 헤테로아릴기는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 가진 5원 또는 6원일 수 있고; 여기서, 상기 페닐기와 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, -NH₂, -NH(C1-4)알킬 및 -N((C1-4)알킬)₂, -CONH₂ 및 -CONH-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노치환, 디치환 또는 트리치환될 수 있고;

R³은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

Z는 O, S, 또는 N이고;

Z¹은 임의로 1개 이상의 A³으로 치환될 수 있는 O, N, C, 또는 S이고;

Z^{2a}는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있거나 또는 Z^{2a}는 임의로 R¹, R², Q¹ 또는 A³을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

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

Q¹은 (C1-8)알킬, (C2-8)알케닐 또는 (C2-8)알키닐이다.

본 발명의 하나의 실시 상태에서, A는 C 또는 P이다.

본 발명의 다른 실시 상태에서, A는 P이다.

본 발명의 다른 실시 상태에서, A는 P 또는 C이고 임의로 1개 이상의 A³으로 치환되며, 다만 A가 C일 때, A³은 -P(Y¹)(A²)(A²), -P(Y¹)(Y¹A²)(Y¹A²), -P(Y¹)(Y¹A²)(A²), -P(Y¹)(NA²)(A²), -P(Y¹)(NA²)(NA²), -P(Y¹)(Y¹A²)(NA²), -N-P(Y¹)(A²)(A²), -NS(O)₂A²Y¹(CH₂)_rP(Y¹)(A²)₂, 또는 -NS(O)₂(A²)으로부터 선택되거나, 또는 Z^{2a} 또는 Z^{2b}이 Q¹과 7원 사슬을 형성할 때, Z^{2a} 및 Z^{2b} 중 하나는 H이고 R²는 -C(O)OCH₃, -C(O)O^tBu, 또는 -C(O)O-시클로펜틸이 아니거나, 적어도 하나의 A³는 P(Y¹)(A²)(A²), -P(Y¹)(Y¹A²)(Y¹A²), -P(Y¹)(Y¹A²)(A²), -P(Y¹)(NA²)(A²), -P(Y¹)(NA²)(NA²), -P(Y¹)(Y¹A²)(NA²) 또는 -N-P(Y¹)(A²)(A²)이고;

n은 1 또는 2이며;

A³은 독립적으로, 임의로 R¹로 치환될 수 있는 H, -OH, -C(O), -C(O)OH, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF₃, CH₂CF₃, 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, -C(A²)₂, C(O)A², -C(O)OA², -O(A²), -N(A²)₂, -S(A²), -CH₂P(O)(A²)(OA²), -CH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_mC(O)O알킬, -O(CH₂)_m-O-C(O)-O알킬, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, (CH₂)_mO-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 -R¹, -P(O)(OA²)(OA²), -P(O)(OA²)(N(A²)₂), -P(O)(A²)(OA²), -P(O)(A²)(N(A²)₂), 또는 -P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_m-C(O)O-알킬, -O(CH₂)_mOC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

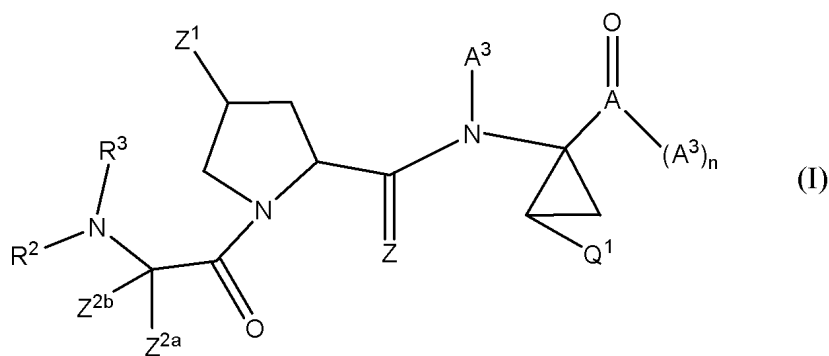
A³은 독립적으로 -(CH₂)_m-, -C(O)O-, -NH-, -C(A²)₂-로부터 선택되고, 기타의 A³ 또는 Q¹과 함께 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

A²는 독립적으로, 임의로 A³로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고; 및

m 은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 1의 화합물을 제공하는데, 여기서, 화합물은 거울상 이성질체이다.

본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공한다:



식 중,

R¹은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A³으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, -C(O)NHS(O)₂-, 또는 -S(O)₂-로부터 선택되고;

R²는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 1개 또는 2개의 -CH₂-기가 서로에게 직접 결합되지 아니하는 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R²가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 여기서, 헤테로아릴기는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, -NH₂, -NH((C1-4)알킬) 및 -N((C1-4)알킬)₂, -CONH₂ 및 -CONH-(C1-4)알킬로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R³은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

Z 는 O , S , 또는 N 이고;

Z^1 은 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 O, N, C, 또는 S이며;

Z^{2a}는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이며, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 대체될 수 있거나, 또는 Z^{2a}는 임의로 R¹, R², Q¹, 또는 A³을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하며;

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

Q¹은 (C1-8)알킬, (C2-8)알케닐, 또는 (C2-8)알키닐이며;

A는 C 또는 P이고;

n은 1 또는 2이며;

A^3 은 독립적으로, 임의로 R^1 로 치환될 수 있는 H, -OH, -C(O), -C(O)OH, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, -C(A^2)₂, -C(O) A^2 , -C(O)O A^2 , -O(A^2), -N(A^2)₂, -S(A^2), -CH₂P(O)(A^2)(O A^2), -CH₂P(O)(A^2)(N(A^2)₂), -CH₂P(O)(O A^2)(O A^2), -OCH₂P(O)(O A^2)(O A^2), -OCH₂P(O)(A^2)(O A^2), -OCH₂P(O)(A^2)(N(A^2)₂), -C(O)OCH₂P(O)(O A^2)(O A^2), -C(O)OCH₂P(O)(A^2)(O A^2), -C(O)OCH₂P(O)(A^2)(N(A^2)₂), -CH₂P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -OCH₂P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -C(O)OCH₂P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -CH₂P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), -OCH₂P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_mC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-O알킬, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-시클로알킬, N(H)C(Me)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 -R¹, -P(O)(O A^2)(O A^2), -P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -P(O)(A^2)(O A^2), -P(O)(A^2)(N(A^2)₂), 또는 P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH₂)_m 헤테로사이클, -(CH₂)_m-C(O)O-알킬, -O(CH₂)_mOC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환되며; 또는

A^3 은 독립적으로 -(CH₂)_m-, -C(O)O-, -NH-, -C(A^2)₂-으로부터 선택되어 기타의 A^3 또는 Q^1 를 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

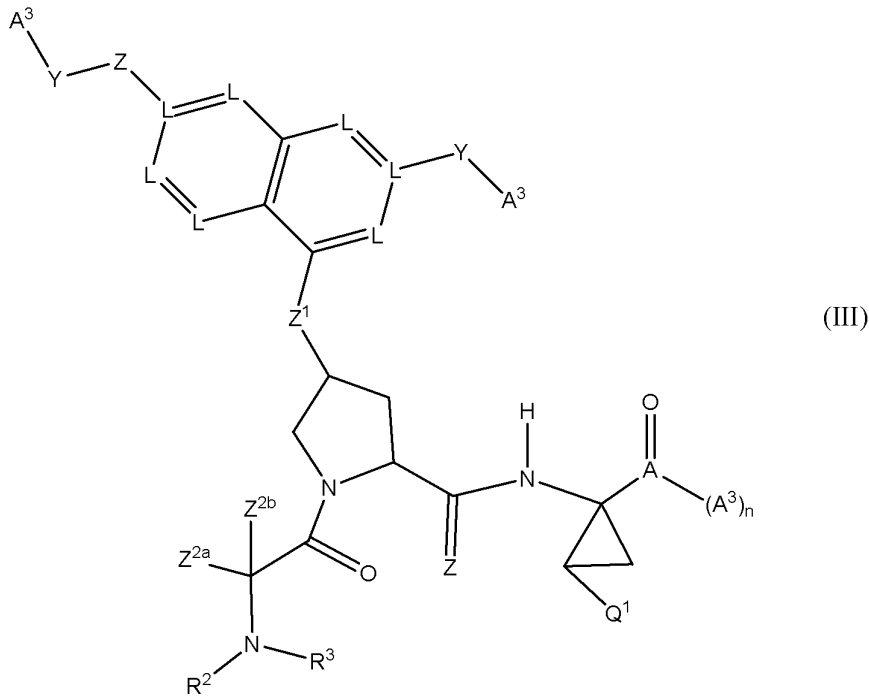
A^2 는 독립적으로, 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고; 및

m은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 1의 화합물을 제공하는데, 식 중, A는 C이고, n은 1이다.

본 발명은 화학식 1의 화합물을 제공하는데, 식 중, A는 P이고, n은 2이다.

본 발명은 화학식 III의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공한다:



식 중,

R^1 은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, $-C(O)NHS(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2-$ 으로부터 선택되고;

R^2 는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 $-CH_2-$ 기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S으로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, $-NH_2$, $-NH((C1-4)알킬)$ 및 $-N((C1-4)알킬)_2$, $-CONH_2$ 및 $-CONH-(C1-4)알킬$ 로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R^3 은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

A는 C 또는 P이고;

n은 1 또는 2이며;

L은 독립적으로 C 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되며;

Y는 하나의 결합, N, 또는 C이고, 각각은 R^1 또는 R^2 로 임의로 치환되며;

Z는 O, N 또는 S이고;

Z^1 은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환될 수 있는 O, N, C, 또는 S이며;

Z^{2a} 는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N로부터 선택된 헤테로원자에 의하여 대체될 수 있거나, 또는 Z^{2a} 는 임의로 R^1 , R^2 , Q^1 , 또는 A^3 을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

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

Q^1 은 (C1-8)알킬, (C2-8)알케닐, 또는 (C2-8)알키닐이고;

A^3 은 독립적으로, 임의로 R^1 로 치환될 수 있는 H, -OH, -C(O), -C(O)OH, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, -C(A^2)₂, -C(O) A^2 , -C(O)O A^2 , -O(A^2), -N(A^2)₂, -S(A^2), -CH₂P(O)(A^2)(O A^2), -CH₂P(O)(A^2)(N(A^2)₂), -CH₂P(O)(O A^2)(O A^2), -OCH₂P(O)(O A^2)(O A^2), -OCH₂P(O)(A^2)(O A^2), -OCH₂P(O)(A^2)(N(A^2)₂), -C(O)OCH₂P(O)(O A^2)(O A^2), -C(O)OCH₂P(O)(A^2)(N(A^2)₂), -CH₂P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -OCH₂P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -C(O)OCH₂P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -C(O)OCH₂P(O)(A^2)(N(A^2)₂), -CH₂P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), -OCH₂P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_mC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-O알킬, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 - R^1 , -P(O)(O A^2)(O A^2), -P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -P(O)(A^2)(O A^2), -P(O)(A^2)(N(A^2)₂), 또는 P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_m-C(O)O-알킬, -O(CH₂)_mOC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

A^3 은 독립적으로 -(CH₂)_m-, -C(O)O-, -NH-, -C(A^2)₂-로부터 선택되며, 기타의 A^3 또는 Q^1 을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

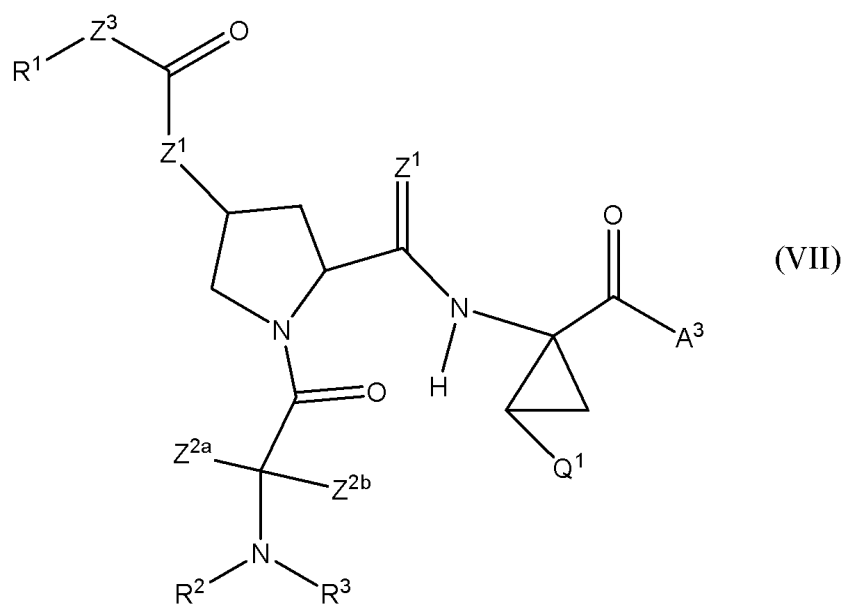
A^2 는 독립적으로, 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고; 및

m은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 III의 화합물을 제공하는데, 여기서, A는 C이고, n은 1이다.

본 발명은 화학식 III의 화합물을 제공하는데, 여기서, A는 P이고, n은 2이다.

본 발명은 화학식 VII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공하는데,



식 중,

R¹은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A³으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, -C(O)NHS(O)₂-, 또는 -S(O)₂-로부터 선택되고;

R²는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 -CH₂-기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R²가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S으로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, -NH₂, -NH((C1-4)알킬) 및 -N((C1-4)알킬)₂, -CONH₂ 및 -CONH-(C1-4)알킬로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R³은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

Z¹은 임의로 하나 이상의 A³으로 치환될 수 있는 O, N, C, 또는 S이고;

Z^{2a}는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자에 의하여 대체될 수 있거나, 또는 Z^{2a}는 임의로 R¹, R², Q¹, 또는 A³을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

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

Z³은 O 또는 N이고, 여기서, 상기 N은 임의로 A³로 치환될 수 있으며;

Q¹은 (C1-8)알킬, (C2-8)알케닐, 또는 (C2-8)알키닐이고;

A^3 은 독립적으로, 임의로 R^1 로 치환될 수 있는 H, -OH, -C(O), -C(O)OH, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, -C(A^2)₂, -C(O) A^2 , -C(O)O A^2 , -O(A^2), -N(A^2)₂, -S(A^2), -CH₂P(O)(A^2)(O A^2), -CH₂P(O)(A^2)(N(A^2)₂), -CH₂P(O)(O A^2)(O A^2), -OCH₂P(O)(O A^2)(O A^2), -OCH₂P(O)(A^2)(O A^2), -OCH₂P(O)(A^2)(N(A^2)₂), -C(O)OCH₂P(O)(O A^2)(O A^2), -C(O)OCH₂P(O)(A^2)(N(A^2)₂), -CH₂P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -OCH₂P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -C(O)OCH₂P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -CH₂P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), -OCH₂P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_mC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-O알킬, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 - R^1 , -P(O)(O A^2)(O A^2), -P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -P(O)(A^2)(O A^2), -P(O)(A^2)(N(A^2)₂), 또는 P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH₂)_m헤테로사이클, -(CH₂)_m-C(O)O-알킬, -O(CH₂)_mOC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

A^3 은 독립적으로 -(CH₂)_m-, -C(O)O-, -NH-, -C(A^2)₂-으로부터 선택되어, 기타의 A^3 또는 Q^1 을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

A^2 는 독립적으로, 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되며; 및

m은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 VII의 화합물을 제공하는데, 여기서, Z^3 은 N이다.

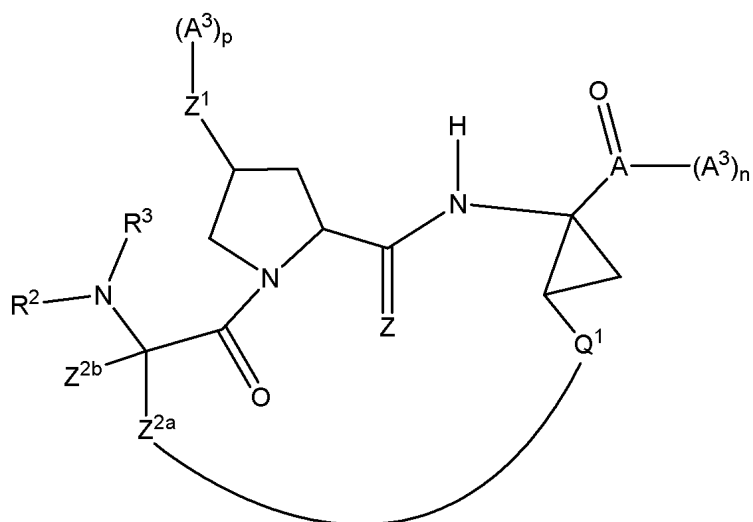
본 발명은 화학식 VII의 화합물을 제공하는데, 여기서, 상기 N은 A^3 으로 더 치환된다.

본 발명은 화학식 VII의 화합물을 제공하는데, 여기서, Z^1 은 N이다.

본 발명은 화학식 VII의 화합물을 제공하는데, 여기서, Z^3 은 O이다.

본 발명은 화학식 XI의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공하는 데,

(XI)



식 중,

R¹은 독립적으로, 임의로 치환 하나 이상의 A³으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, -C(O)NHS(O)₂⁻, 또는 S(O)₂⁻으로부터 선택되고;

R²는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 -CH₂-기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R²가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S으로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, -NH₂, -NH((C1-4)알킬) 및 -N((C1-4)알킬)₂, -CONH₂ 및 -CONH-(C1-4)알킬로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R³은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

A는 C 또는 P이고;

n은 1 또는 2이며;

Y는 하나의 결합, N, 또는 C이고, 각각은 임의로 R¹ 또는 R²로 치환되며;

Z는 O, N 또는 S이고;

Z¹은 임의로 하나 이상의 A³으로 치환될 수 있는 O, N, C, 또는 S이고;

Z^{2a}는 Q¹을 가진 (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐 카르보사이클을 형성하고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 대체되어 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 각각의 원자는 A³으로 더 치환될 수 있으며;

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

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

A^3 은 독립적으로, 임의로 R^1 로 치환될 수 있는 H, -OH, -C(O), -C(O)OH, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이민노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, -C(A^2)₂, -C(O) A^2 , -C(O)O A^2 , -O(A^2), -N(A^2)₂, -S(A^2), -CH₂P(O)(A^2)(O A^2), -CH₂P(O)(A^2)(N(A^2)₂), -CH₂P(O)(O A^2)(O A^2), -OCH₂P(O)(O A^2)(O A^2), -OCH₂P(O)(A^2)(O A^2), -OCH₂P(O)(A^2)(N(A^2)₂), -C(O)OCH₂P(O)(O A^2)(O A^2), -C(O)OCH₂P(O)(A^2)(O A^2), -C(O)OCH₂P(O)(A^2)(N(A^2)₂), -CH₂P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -OCH₂P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -C(O)OCH₂P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -CH₂P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), -OCH₂P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_mC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-O알킬, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 - R^1 , -P(O)(O A^2)(O A^2), -P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -P(O)(A^2)(O A^2), -P(O)(A^2)(N(A^2)₂), 또는 P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH₂)_m 헤테로사이클, -(CH₂)_m-C(O)O-알킬, -O(CH₂)_mOC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

A^3 은 독립적으로 -(CH₂)_m-, -C(O)O-, -NH-, -C(A^2)₂-으로부터 선택되어, 기타의 A^3 또는 Q^1 을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

p는 0 내지 3이며;

A^2 는 독립적으로, 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고; 및

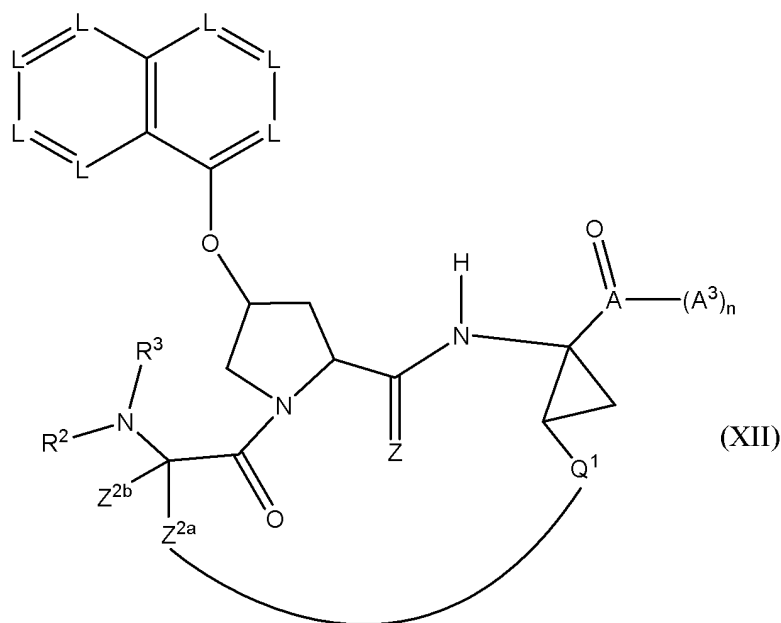
m은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 XI의 화합물을 제공하는데, 여기서, A는 C이고, n은 1이다.

본 발명은 화학식 XI의 화합물을 제공하는데, 여기서, A는 P이고, n은 2이다.

본 발명은 화학식 XI의 화합물을 제공하는데, 여기서, Z^1 은 O이다.

본 발명은 화학식 XII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공하는데,



식 중,

R^1 은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, $-C(O)NHS(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2-$ 로부터 선택되고;

R^2 는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 $-CH_2-$ 기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S으로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, $-NH_2$, $-NH((C1-4)알킬)$ 및 $-N((C1-4)알킬)_2$, $-CONH_2$ 및 $-CONH-(C1-4)알킬$ 로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R^3 은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

A는 C 또는 P이고;

n은 1 또는 2이며;

L은 독립적으로 C 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되며;

Z는 O, N 또는 S이고;

Z^{2a} 는 Q^1 을 가진 (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐 카르보사이클을 형성하고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 대체되어 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 각각의 원자는 A^3 으로 더 치환될 수 있으며;

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

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

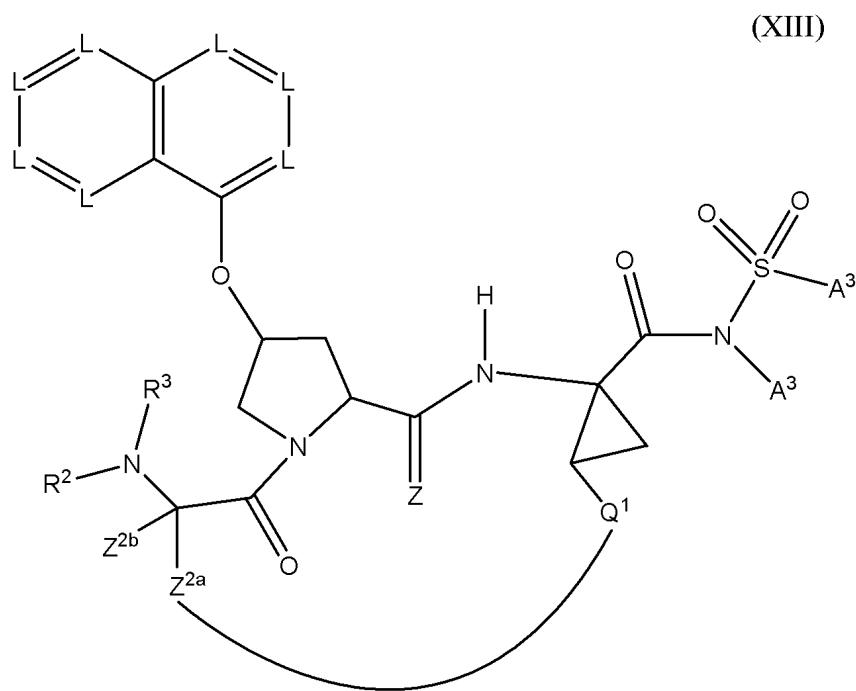
A^3 은 독립적으로, 임의로 R^1 로 치환될 수 있는 H, -OH, -C(O), -C(O)OH, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, - $C(A^2)_2$, -C(O) A^2 , -C(O)O A^2 , -O(A^2), -N(A^2) $_2$, -S(A^2), - $CH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, - $CH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, - $CH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, - $OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, - $OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, - $OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, -C(O) $OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, -C(O) $OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, -C(O) $OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, - $CH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, - $OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, -C(O) $OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, - $CH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, -C(O) $OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, - $OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, -(CH_2) $_m$ -헤테로사이클, -(CH_2) $_m$ -C(O)O알킬, -O-(CH_2) $_m$ -O-C(O)-O알킬, -O-(CH_2) $_r$ -O-C(O)-(CH $_2$) $_m$ -알킬, -(CH $_2$) $_m$ O-C(O)-O-알킬, -(CH $_2$) $_m$ O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 - R^1 , -P(O)(O A^2)(O A^2), -P(O)(O A^2)(N(A^2) $_2$), -P(O)(A^2)(O A^2), -P(O)(A^2)(N(A^2) $_2$), 또는 P(O)(N(A^2) $_2$)(N(A^2) $_2$), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH $_2$) $_m$ -헤테로사이클, -(CH $_2$) $_m$ -C(O)O-알킬, -O(CH $_2$) $_m$ OC(O)O알킬, -O-(CH $_2$) $_m$ -O-C(O)-(CH $_2$) $_m$ -알킬, -(CH $_2$) $_m$ -O-C(O)-O-알킬, -(CH $_2$) $_m$ -O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH $_3$)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

A^3 은 독립적으로 -(CH $_2$) $_m$ -, -C(O)O-, -NH-, -C(A^2) $_2$ -으로부터 선택되어, 기타의 A^3 또는 Q^1 을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

A^2 는 독립적으로, 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고; 및

m 은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 XIII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공하는데,



식 중,

R¹은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A³으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, -C(O)NHS(O)₂-, 또는 -S(O)₂-으로부터 선택되고;

R²는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 -CH₂-기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R²가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, -NH₂, -NH((C1-4)알킬) 및 -N((C1-4)알킬)₂, -CONH₂ 및 -CONH-(C1-4)알킬로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R³은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

L은 독립적으로 C 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A³으로 임의로 치환되며;

Z는 O, N 또는 S이고;

Z^{2a}는 Q¹을 가진 (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐 카르보사이클을 형성하고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 대체되어 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 각각의 원자는 A³으로 더 치환될 수 있으며;

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

Q¹은 (C1-8)알킬, (C2-8)알케닐, 또는 (C2-8)알키닐이며;

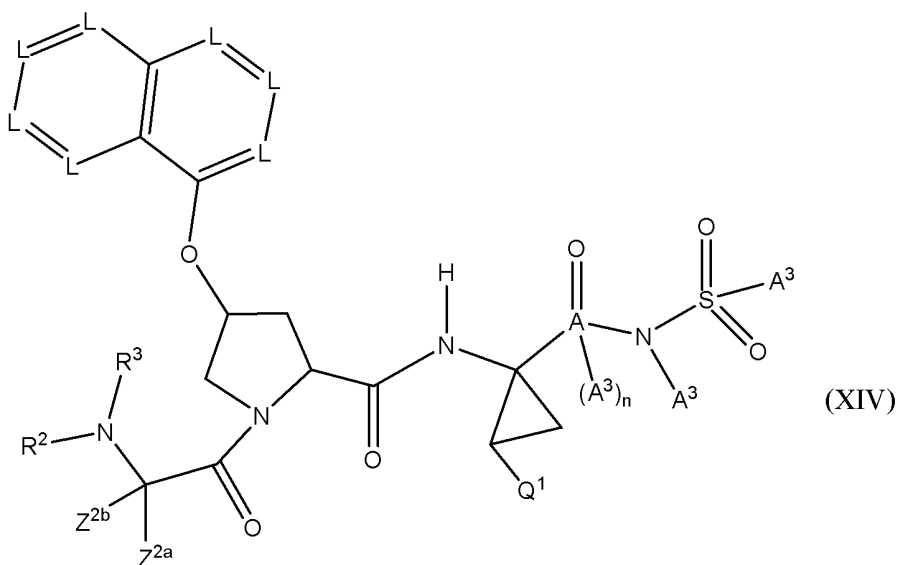
A³은 독립적으로, 임의로 R¹로 치환될 수 있는 H, -OH, -C(O), -C(O)OH, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF₃, CH₂CF₃, 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, -C(A²)₂, -C(O)A², -C(O)OA², -O(A²), -N(A²)₂, -S(A²), -CH₂P(O)(A²)(OA²), -CH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_mC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-O알킬, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 -R¹, -P(O)(OA²)(OA²), -P(O)(OA²)(N(A²)₂), -P(O)(A²)(OA²), -P(O)(A²)(N(A²)₂), 또는 P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH₂)_m 헤테로사이클, -(CH₂)_m-C(O)O-알킬, -O(CH₂)_mOC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

A³은 독립적으로 -(CH₂)_m-, -C(O)O-, -NH-, -C(A²)₂-으로부터 선택되어, 기타의 A³ 또는 Q¹을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

A²는 독립적으로, 임의로 A³으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고; 및

m은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 XIV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공하는데,



식 중,

R^1 은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, $-C(O)NHS(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2-$ 으로부터 선택되고;

R^2 는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 $-CH_2-$ 기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S으로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, $-NH_2$, $-NH((C1-4)알킬)$ 및 $-N((C1-4)알킬)_2$, $-CONH_2$ 및 $-CONH-(C1-4)알킬$ 로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R^3 은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

A는 C 또는 P이고;

n은 1 또는 2이며;

L은 독립적으로 C 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되며;

Z는 O, N 또는 S이고;

Z^{2a} 는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있거나 또는 Z^{2a} 는 임의로 R^1 , R^2 , Q^1 또는 A^3 을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하며;

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

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

A^3 은 독립적으로, 임의로 R^1 로 치환될 수 있는 H, -OH, $-C(O)$, $-C(O)OH$, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, $-C(A^2)_2$, $-C(O)A^2$, $-C(O)OA^2$, $-O(A^2)$, $-N(A^2)_2$, $-S(A^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-(CH_2)_m$ -헤테로사이클, $-(CH_2)_mC(O)O알킬$, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-O알킬$, $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-(CH_2)_m-알킬$, $-(CH_2)_mO-C(O)-O-알킬$, $-(CH_2)_mO-C(O)-O-시클로알킬$, $-N(H)C(Me)C(O)O-알킬$, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 $-R^1$, $-P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-P(O)(A^2)(OA^2)$, $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, 또는 $P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미

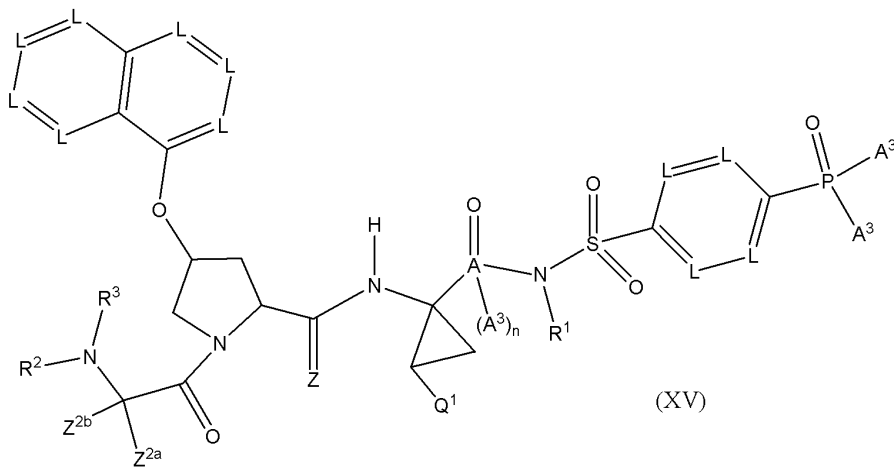
드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, $-(CH_2)_m$ 헤테로사이클, $-(CH_2)_m-C(O)O$ -알킬, $-O(CH_2)_mOC(O)O$ 알킬, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -알킬, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -알킬, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -시클로알킬, $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

A^3 은 독립적으로 $-(CH_2)_m$ -, $-C(O)O$ -, $-NH$ -, $-C(A^2)_2$ -으로부터 선택되어, 기타의 A^3 또는 Q^1 을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

A^2 는 독립적으로, 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고; 및

m 은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 XV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공하는 데,



식 중,

R^1 은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, $-C(O)NHS(O)_2$ -, 또는 $-S(O)_2$ -으로부터 선택되고;

R^2 는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 $O-(C1-4)$ 알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 $-CH_2$ -기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 $-O$ -에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S으로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, $-OH$, (C1-4)알킬, $O-(C1-4)$ 알킬, $S-(C1-4)$ 알킬, $-NH_2$, $-NH((C1-4)알킬)$ 및 $-N((C1-4)알킬)_2$, $-CONH_2$ 및 $-CONH-(C1-4)알킬$ 로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R^3 은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

A는 C 또는 P이고;

n 은 1 또는 2이며;

L은 독립적으로 C 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A³으로 임의로 치환되며;

Z는 O, N 또는 S이고;

Z^{2a}는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있거나 또는 Z^{2a}는 임의로 R¹, R², Q¹ 또는 A³을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하며;

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

Q¹은 (C1-8)알킬, (C2-8)알케닐, 또는 (C2-8)알키닐이며;

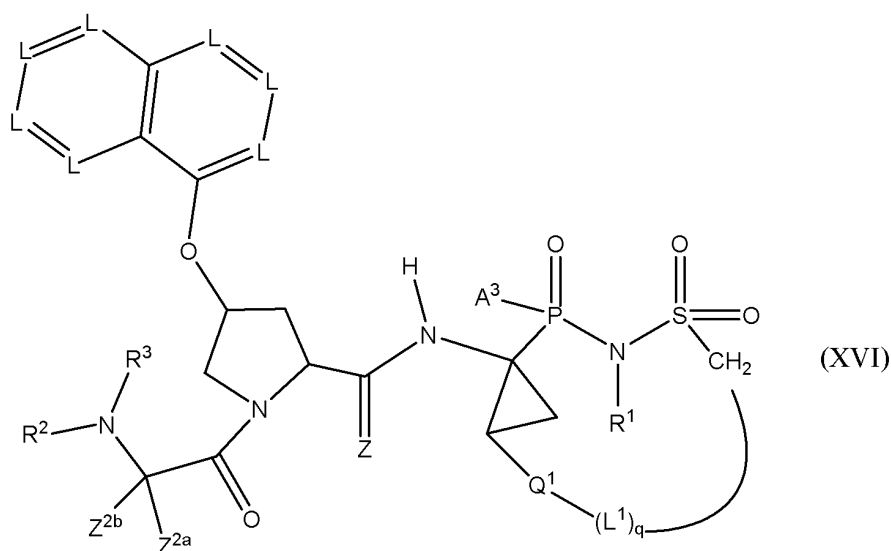
A³은 독립적으로, 임의로 R¹로 치환될 수 있는 H, -OH, -C(O), -C(O)OH, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF₃, CH₂CF₃, 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, -C(A²)₂, -C(O)A², -C(O)OA², -O(A²), -N(A²)₂, -S(A²), -CH₂P(O)(A²)(OA²), -CH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_m-C(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-O알킬, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 -R¹, -P(O)(OA²)(OA²), -P(O)(OA²)(N(A²)₂), -P(O)(A²)(OA²), -P(O)(A²)(N(A²)₂), 또는 P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_m-C(O)O-알킬, -O(CH₂)_mOC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

A³은 독립적으로 -(CH₂)_m-, -C(O)O-, -NH-, -C(A²)₂-으로부터 선택되어, 기타의 A³ 또는 Q¹을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

A²는 독립적으로, 임의로 A³으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고; 및

m은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 XVI의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공하는데,



식 중,

R¹은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A³으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, -C(O)NHS(O)₂-, 또는 -S(O)₂-으로부터 선택되고;

R²는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 -CH₂-기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R²가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S으로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, -NH₂, -NH((C1-4)알킬) 및 -N((C1-4)알킬)₂, -CONH₂ 및 -CONH-(C1-4)알킬로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R³은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

L은 독립적으로 C 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되며;

L^1 은 독립적으로 C, O, S, 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환되며;

Z 는 O , N 또는 S 이고;

Z^{2a}는 H, (Cl-I0)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있거나 또는 Z^{2a}는 임의로 R¹, R², Q¹ 또는 A³을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하며;

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

Q¹은 (C1-8)알킬, (C2-8)알케닐, 또는 (C2-8)알키닐이며;

R^1 은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, $-C(O)NHS(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2-$ 으로부터 선택되고;

R^2 는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 $-CH_2-$ 기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, $-NH_2$, $-NH((C1-4)알킬)$ 및 $-N((C1-4)알킬)_2$, $-CONH_2$ 및 $-CONH-(C1-4)알킬$ 로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R^3 은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

n은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

Y는 하나의 결합, N, 또는 C이고, 각각은 임의로 R^1 또는 R^2 로 치환되며;

Z는 O, N 또는 S이고;

Z^{2a} 는 Q^1 을 가진 (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐 카르보사이클을 형성하며, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자에 의하여 대체될 수 있고, 각각의 원자는 A^3 에 의하여 치환될 수 있으며;

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

Z^4 및 Z^5 는 독립적으로 하나의 결합, O 또는 N이며;

Q^1 은 (C1-8)알킬, (C2-8)알케닐, 또는 (C2-8)알키닐이고;

A^3 은 독립적으로, 임의로 R^1 로 치환될 수 있는 H, -OH, $-C(O)$, $-C(O)OH$, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, $-C(A^2)_2$, $-C(O)A^2$, $-C(O)OA^2$, $-O(A^2)$, $-N(A^2)_2$, $-S(A^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-(CH_2)_m$ -헤테로사이클, $-(CH_2)_mC(O)O$ 알킬, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ 알킬, $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-(CH_2)_m$ -알킬, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -알킬, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -시클로알킬, $-N(H)C(Me)C(O)O$ -알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 $-R^1$, $-P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-P(O)(A^2)(OA^2)$, $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, 또는 $P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미

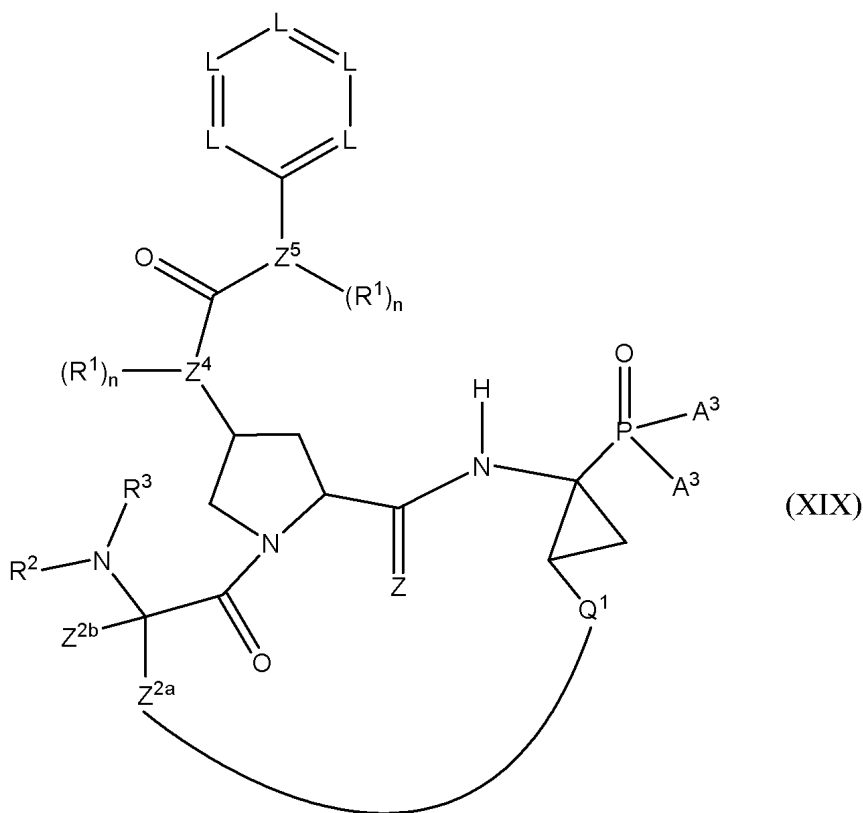
드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, $-(CH_2)_m$ 헤테로사이클, $-(CH_2)_m-C(O)O$ -알킬, $-O(CH_2)_mOC(O)O$ -알킬, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -알킬, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -알킬, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -시클로알킬, $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

A³은 독립적으로 -(CH₂)_m-, -C(O)O-, -NH-, -C(A²)₂-으로부터 선택되어, 기타의 A³ 또는 Q¹을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

A²는 독립적으로, 임의로 A³으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고; 및

m 은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 XIX의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공하는데,



식 중,

R¹은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A³으로 치환되며 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, -C(O)NHS(O)₀₋₁, 또는 -S(O)₀₋₁-으로부터 선택되고;

R²는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로겐으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 -CH₂-기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R²가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴

이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, -NH₂, -NH((C1-4)알킬) 및 -N((C1-4)알킬)₂, -CONH₂ 및 -CONH-(C1-4)알킬로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R³은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

n은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

L은 독립적으로 C 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A³으로 임의로 치환되며;

Z는 O, N 또는 S이고;

Z^{2a}는 Q¹을 가진 (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐 카르보사이클을 형성하며, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자에 의하여 대체될 수 있고, 각각의 원자는 A³에 의하여 치환될 수 있으며;

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

Z⁴ 및 Z⁵는 독립적으로 하나의 결합, O 또는 N이며;

Q¹은 (C1-8)알킬, (C2-8)알케닐, 또는 (C2-8)알키닐이고;

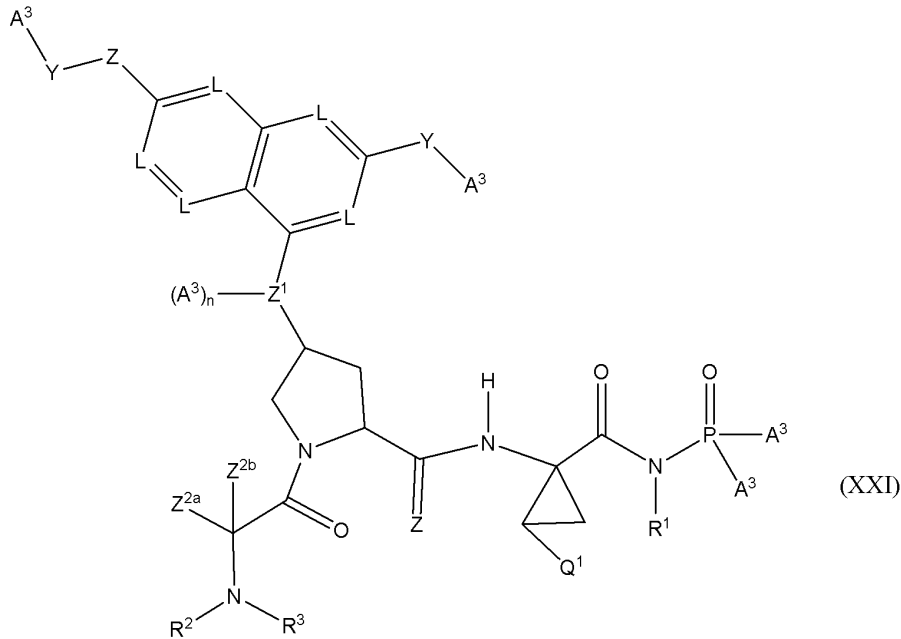
A³은 독립적으로, 임의로 R¹로 치환될 수 있는 H, -OH, -C(O), -C(O)OH, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF₃, CH₂CF₃, 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, -C(A²)₂, -C(O)A², -C(O)OA², -O(A²), -N(A²)₂, -S(A²), -CH₂P(O)(A²)(OA²), -CH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_mC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-O알킬, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 -R¹, -P(O)(OA²)(OA²), -P(O)(OA²)(N(A²)₂), -P(O)(A²)(OA²), -P(O)(A²)(N(A²)₂), 또는 P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH₂)_m 헤테로사이클, -(CH₂)_m-C(O)O-알킬, -O(CH₂)_mOC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

A³은 독립적으로 -(CH₂)_m-, -C(O)O-, -NH-, -C(A²)₂-으로부터 선택되어, 기타의 A³ 또는 Q¹을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

A²는 독립적으로, 임의로 A³으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고; 및

m은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 XXI에서 보이는 일반식을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공하는데,



식 중,

R¹은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A³으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, -C(O)NHS(O)₂-, 또는 -S(O)₂-으로부터 선택되고;

R²는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 -CH₂-기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R²가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, -NH₂, -NH((C1-4)알킬) 및 -N((C1-4)알킬)₂, -CONH₂ 및 -CONH-(C1-4)알킬로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R³은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

n은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

L은 독립적으로 C 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A³으로 임의로 치환되며;

Y는 하나의 결합, N, 또는 C이고, 각각은 임의로 R¹ 또는 R²로 치환되며;

Z는 독립적으로 O, N 또는 S이고;

Z^{2a} 는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있거나 또는 Z^{2a} 는 임의로 R^1 , R^2 , Q^1 또는 A^3 을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

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

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

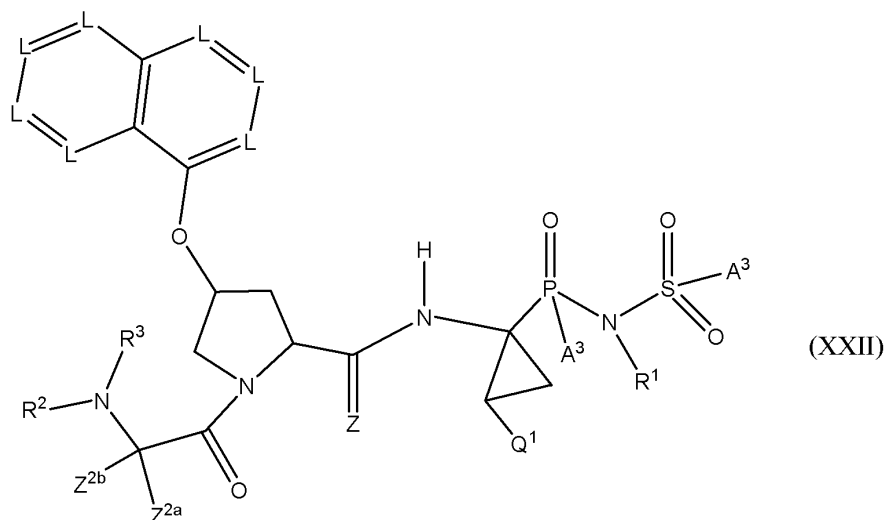
A^3 은 독립적으로, 임의로 R^1 로 치환될 수 있는 H, -OH, -C(O), -C(O)OH, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, -C(A^2)₂, -C(O) A^2 , -C(O)O A^2 , -O(A^2), -N(A^2)₂, -S(A^2), -CH₂P(O)(A^2)(O A^2), -CH₂P(O)(A^2)(N(A^2)₂), -CH₂P(O)(O A^2)(O A^2), -OCH₂P(O)(O A^2)(O A^2), -OCH₂P(O)(A^2)(O A^2), -OCH₂P(O)(A^2)(N(A^2)₂), -C(O)OCH₂P(O)(O A^2)(O A^2), -C(O)OCH₂P(O)(A^2)(N(A^2)₂), -CH₂P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -OCH₂P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -C(O)OCH₂P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -CH₂P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), -OCH₂P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_mC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-O알킬, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 - R^1 , -P(O)(O A^2)(O A^2), -P(O)(O A^2)(N(A^2)₂), -P(O)(A^2)(O A^2), -P(O)(A^2)(N(A^2)₂), 또는 P(O)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_m-C(O)O-알킬, -O(CH₂)_mOC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

A^3 은 독립적으로 -(CH₂)_m-, -C(O)O-, -NH-, -C(A^2)₂-으로부터 선택되어, 기타의 A^3 또는 Q^1 을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

A^2 는 독립적으로, 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고; 및

m은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 XXII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공하는데,



식 중,

R^1 은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, $-C(O)NHS(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2-$ 으로부터 선택되고;

R^2 는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 $-CH_2-$ 기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S으로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, $-NH_2$, $-NH((C1-4)알킬)$ 및 $-N((C1-4)알킬)_2$, $-CONH_2$ 및 $-CONH-(C1-4)알킬$ 로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R^3 은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

L은 독립적으로 C 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되며;

Z는 독립적으로 O, N 또는 S이고;

Z^{2a} 는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있거나 또는 Z^{2a} 는 임의로 R^1 , R^2 , Q^1 또는 A^3 을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

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

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

A^3 은 독립적으로, 임의로 R^1 로 치환될 수 있는 H, -OH, $-C(O)$, $-C(O)OH$, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, $-C(A^2)_2$, $-C(O)A^2$, $-C(O)OA^2$, $-O(A^2)$, $-N(A^2)_2$, $-S(A^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)$

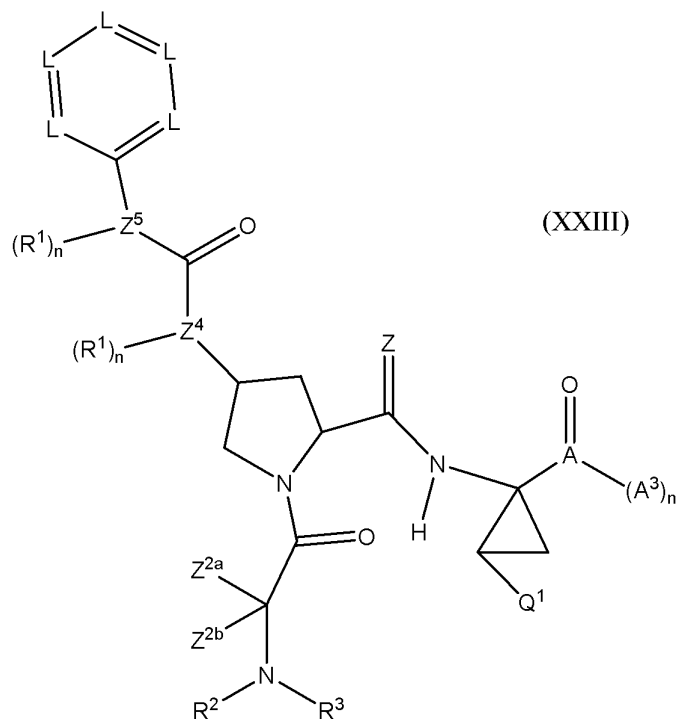
(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_mC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-O알킬, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 -R¹, -P(O)(OA²)(OA²), -P(O)(OA²)(N(A²)₂), -P(O)(A²)(OA²), -P(O)(A²)(N(A²)₂), 또는 P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아탈킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_m-C(O)O-알킬, -O(CH₂)_mOC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

A³은 독립적으로 -(CH₂)_m-, -C(O)O-, -NH-, -C(A²)₂-으로부터 선택되어, 기타의 A³ 또는 Q¹을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

A²는 독립적으로, 임의로 A³으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고; 및

m은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 XXIII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공하는데,



식 중,

R^1 은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, $-C(O)NHS(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2-$ 으로부터 선택되고;

R^2 는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 $-CH_2-$ 기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S으로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, $-NH_2$, $-NH((C1-4)알킬)$ 및 $-N((C1-4)알킬)_2$, $-CONH_2$ 및 $-CONH-(C1-4)알킬$ 로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R^3 은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

A는 C 또는 P이고;

n은 독립적으로 0, 1 또는 2이며;

L은 독립적으로 C 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되며;

Z는 O, N 또는 S이고;

Z^{2a} 는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있거나 또는 Z^{2a} 는 임의로 R^1 , R^2 , Q^1 또는 A^3 을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

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

Z^4 및 Z^5 는 독립적으로 하나의 결합, O 또는 N이며;

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

A^3 은 독립적으로, 임의로 R^1 로 치환될 수 있는 H, -OH, $-C(O)$, $-C(O)OH$, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, $-C(A^2)_2$, $-C(O)A^2$, $-C(O)OA^2$, $-O(A^2)$, $-N(A^2)_2$, $-S(A^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-(CH_2)_m$ -헤테로사이클, $-(CH_2)_mC(O)O$ 알킬, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ 알킬, $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-(CH_2)_m$ -알킬, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -알킬, $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -시클로알킬, $-N(H)C(Me)C(O)O$ -알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 $-R^1$, $-P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-P(O)(A^2)(OA^2)$, $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, 또는 $P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미

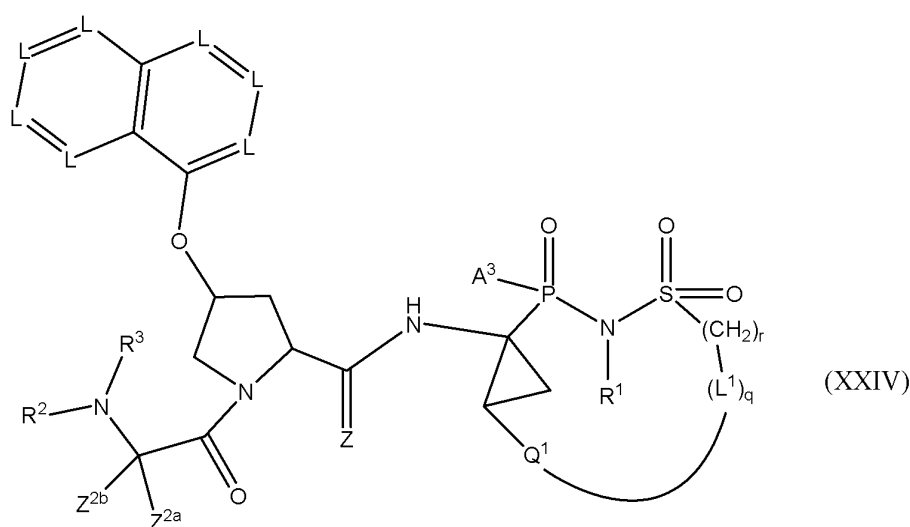
드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, $-(CH_2)_m$ 헤테로사이클, $-(CH_2)_m-C(O)O$ -알킬, $-O(CH_2)_mOC(O)O$ 알킬, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -알킬, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -알킬, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -시클로알킬, $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

A³은 독립적으로 -(CH₂)_m-, -C(O)O-, -NH-, -C(A²)₂-으로부터 선택되어, 기타의 A³ 또는 Q¹을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

A²는 독립적으로, 임의로 A³로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고; 및

m 은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 XXIV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공하는데,



식 중,

R¹은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A³으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, -C(O)NHS(O)₂-, 또는 -S(O)₂-으로부터 선택되고;

R²는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 -CH₂-기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R²가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S으로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, -NH₂, -NH((C1-4)알킬) 및 -N((C1-4)알킬)₂, -CONH₂ 및 -CONH-(C1-4)알킬로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R³은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

L은 독립적으로 C 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A³으로 임의로 치환되며;

L¹은 독립적으로 C, O, S, 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 임의로 하나 이상의 A³으로 치환되며;

Z는 O, N 또는 S이고;

Z^{2a}는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있거나 또는 Z^{2a}는 임의로 R¹, R², Q¹ 또는 A³을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

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

Q¹은 (C1-8)알킬, (C2-8)알케닐, 또는 (C2-8)알키닐이며;

A³은 독립적으로, 임의로 R¹로 치환될 수 있는 H, -OH, -C(O), -C(O)OH, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF₃, CH₂CF₃, 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, -C(A²)₂, -C(O)A², -C(O)OA², -O(A²), -N(A²)₂, -S(A²), -CH₂P(O)(A²)(OA²), -CH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_mC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-O알킬, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 -R¹, -P(O)(OA²)(OA²), -P(O)(OA²)(N(A²)₂), -P(O)(A²)(OA²), -P(O)(A²)(N(A²)₂), 또는 P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH₂)_m 헤테로사이클, -(CH₂)_m-C(O)O-알킬, -O(CH₂)_mOC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

A³은 독립적으로 -(CH₂)_m-, -C(O)O-, -NH-, -C(A²)₂-으로부터 선택되어, 기타의 A³ 또는 Q¹을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

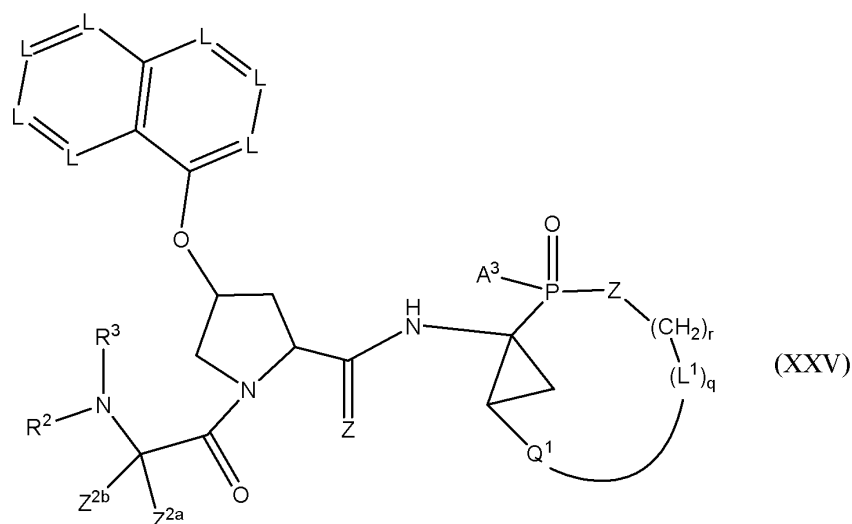
A²는 독립적으로, 임의로 A³으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고;

q는 1 내지 10이고;

r은 1 내지 2이며; 및

m은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 XXV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공하는데,



식 중,

R^1 은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, $-C(O)NHS(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2-$ 으로부터 선택되고;

R^2 는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 $-CH_2-$ 기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S으로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, $-NH_2$, $-NH((C1-4)알킬)$ 및 $-N((C1-4)알킬)_2$, $-CONH_2$ 및 $-CONH-(C1-4)알킬$ 로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R^3 은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

L 은 독립적으로 C 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되며;

L^1 은 독립적으로 C, O, S, 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환되며;

Z 는 O, N 또는 S이고;

Z^{2a} 는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있거나 또는 Z^{2a} 는 임의로 R^1 , R^2 , Q^1 또는 A^3 을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

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

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

A^3 은 독립적으로, 임의로 R^1 로 치환될 수 있는 H, -OH, -C(O), -C(O)OH, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이민노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, - $C(A^2)_2$, -C(O) A^2 , -C(O)O A^2 , -O(A^2), -N(A^2) $_2$, -S(A^2), -CH $_2$ P(O)(A^2)(O A^2), -CH $_2$ P(O)(A^2)(N(A^2) $_2$), -CH $_2$ P(O)(O A^2)(O A^2), -OCH $_2$ P(O)(O A^2)(O A^2), -OCH $_2$ P(O)(A^2)(O A^2), -OCH $_2$ P(O)(A^2)(N(A^2) $_2$), -C(O)OCH $_2$ P(O)(O A^2)(O A^2), -C(O)OCH $_2$ P(O)(A^2)(N(A^2) $_2$), -CH $_2$ P(O)(O A^2)(N(A^2) $_2$), -OCH $_2$ P(O)(O A^2)(N(A^2) $_2$), -C(O)OCH $_2$ P(O)(O A^2)(N(A^2) $_2$), -CH $_2$ P(O)(N(A^2) $_2$)(N(A^2) $_2$), -C(O)OCH $_2$ P(O)(N(A^2) $_2$)(N(A^2) $_2$), -OCH $_2$ P(O)(N(A^2) $_2$)(N(A^2) $_2$), -(CH $_2$) $_m$ -헤테로사이클, -(CH $_2$) $_m$ C(O)O알킬, -O-(CH $_2$) $_m$ -O-C(O)-O알킬, -O-(CH $_2$) $_r$ -O-C(O)-(CH $_2$) $_m$ -알킬, -(CH $_2$) $_m$ O-C(O)-O-알킬, -(CH $_2$) $_m$ O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 - R^1 , -P(O)(O A^2)(O A^2), -P(O)(O A^2)(N(A^2) $_2$), -P(O)(A^2)(O A^2), -P(O)(A^2)(N(A^2) $_2$), 또는 P(O)(N(A^2) $_2$)(N(A^2) $_2$), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH $_2$) $_m$ 헤테로사이클, -(CH $_2$) $_m$ -C(O)O-알킬, -O(CH $_2$) $_m$ OC(O)O알킬, -O-(CH $_2$) $_m$ -O-C(O)-(CH $_2$) $_m$ -알킬, -(CH $_2$) $_m$ -O-C(O)-O-알킬, -(CH $_2$) $_m$ -O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH $_3$)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

A^3 은 독립적으로 -(CH $_2$) $_m$ -, -C(O)O-, -NH-, -C(A^2) $_2$ -으로부터 선택되어, 기타의 A^3 또는 Q^1 을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

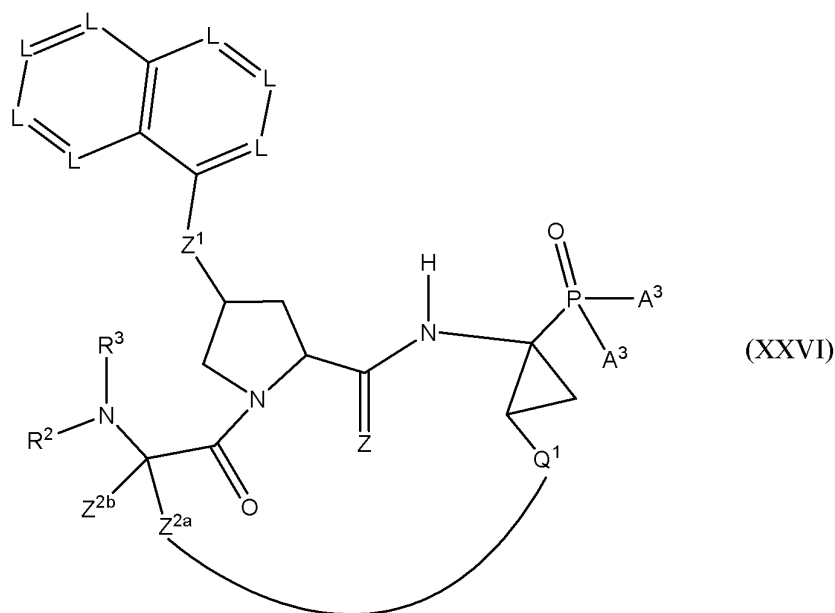
A^2 는 독립적으로, 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고;

q는 1 내지 10이고;

r은 1 내지 2이며; 및

m은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 XXVI의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공하는데,



식 중,

R^1 은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, $-C(O)NHS(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2-$ 으로부터 선택되고;

R^2 는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 $-CH_2-$ 기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, $-NH_2$, $-NH((C1-4)알킬)$ 및 $-N((C1-4)알킬)_2$, $-CONH_2$ 및 $-CONH-(C1-4)알킬$ 로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R^3 은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

L은 독립적으로 C 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되며;

Z는 O, N 또는 S이고;

Z^1 은 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 O, N, C, 또는 S이며;

Z^{2a} 는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있거나 또는 Z^{2a} 는 임의로 R^1 , R^2 , Q^1 또는 A^3 을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

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

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

식 중,

R^1 은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, $-C(O)NHS(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2-$ 으로부터 선택되고;

R^2 는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 $-CH_2-$ 기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S으로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, $-NH_2$, $-NH((C1-4)알킬)$ 및 $-N((C1-4)알킬)_2$, $-CONH_2$ 및 $-CONH-(C1-4)알킬$ 로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R^3 은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

n은 1 또는 2 이고;

L은 독립적으로 C 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되며;

Y는 하나의 결합, N 또는 C이고, 각각은 임의로 R^1 또는 R^2 로 치환되며;

Z는 O, N 또는 S이고;

Z^1 은 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 O, N, C, 또는 S이며;

Z^{2a} 는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있거나 또는 Z^{2a} 는 임의로 R^1 , R^2 , Q^1 또는 A^3 을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

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

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

A^3 은 독립적으로, 임의로 R^1 로 치환될 수 있는 H, -OH, $-C(O)$, $-C(O)OH$, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, $-C(A^2)_2$, $-C(O)A^2$, $-C(O)OA^2$, $-O(A^2)$, $-N(A^2)_2$, $-S(A^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-(CH_2)_m$ -헤테로사이클, $-(CH_2)_mC(O)O알킬$, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-O알킬$, $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-(CH_2)_m-알킬$, $-(CH_2)_mO-C(O)-O-알킬$, $-(CH_2)_mO-C(O)-O-시클로알킬$, $-N(H)C(Me)C(O)O-알킬$, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 $-R^1$, $-P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-P(O)(A^2)(OA^2)$, $-P(O)(A^2)(N$

$(A^2)_2$, 또는 $P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, $-(CH_2)_m$ 헤테로사이클, $-(CH_2)_m-C(O)O$ -알킬, $-O(CH_2)_mOC(O)O$ 알킬, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -알킬, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -알킬, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -시클로알킬, $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

A^3 은 독립적으로 $-(CH_2)_m$ -, $-C(O)O$ -, $-NH$ -, $-C(A^2)_2$ -으로부터 선택되어, 기타의 A^3 또는 Q^1 을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

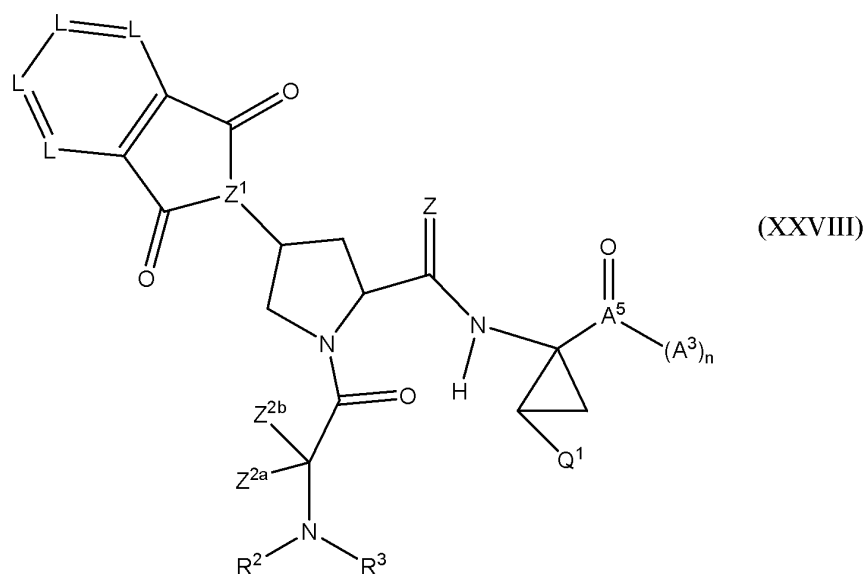
A^2 는 독립적으로, 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고;

A^5 는 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 C 또는 P이고;

n은 1 또는 2이고; 및

m은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 XXVIII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공하는데,



식 중,

R^1 은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미드, 아릴술폰아미드, $-C(O)NHS(O)_2$ -, 또는 $-S(O)_2$ -으로부터 선택되고;

R^2 는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O -(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 $-CH_2$ -기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 $-O$ -에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴

이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, -NH₂, -NH((C1-4)알킬) 및 -N((C1-4)알킬)₂, -CONH₂ 및 -CONH-(C1-4)알킬로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R³은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

L은 독립적으로 C 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A³으로 임의로 치환되며;

n은 1 또는 2 이고;

Z는 O, N 또는 S이고;

Z¹은 N 또는 C이며;

Z^{2a}는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있거나 또는 Z^{2a}는 임의로 R¹, R², Q¹ 또는 A³을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

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

Q¹은 (C1-8)알킬, (C2-8)알케닐, 또는 (C2-8)알키닐이며;

A³은 독립적으로, 임의로 R¹로 치환될 수 있는 H, -OH, -C(O), -C(O)OH, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF₃, CH₂CF₃, 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, -C(A²)₂, -C(O)A², -C(O)OA², -O(A²), -N(A²)₂, -S(A²), -CH₂P(O)(A²)(OA²), -CH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(OA²), -OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(OA²), -C(O)OCH₂P(O)(A²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(OA²)(N(A²)₂), -CH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -OCH₂P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), -(CH₂)_m-헤테로사이클, -(CH₂)_mC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-O알킬, -O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_mO-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 -R¹, -P(O)(OA²)(OA²), -P(O)(OA²)(N(A²)₂), -P(O)(A²)(OA²), -P(O)(A²)(N(A²)₂), 또는 P(O)(N(A²)₂)(N(A²)₂), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH₂)_m 헤테로사이클, -(CH₂)_m-C(O)O-알킬, -O(CH₂)_mOC(O)O알킬, -O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-알킬, -(CH₂)_m-O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH₃)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

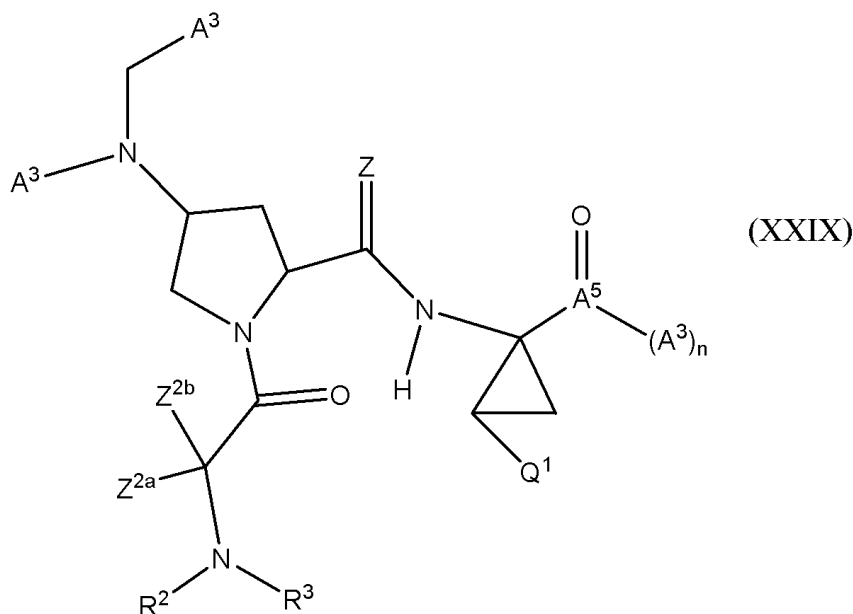
A³은 독립적으로 -(CH₂)_m-, -C(O)O-, -NH-, -C(A²)₂-으로부터 선택되어, 기타의 A³ 또는 Q¹을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

A²는 독립적으로, 임의로 A³으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고;

A⁵는 임의로 A³으로 치환될 수 있는 C 또는 P이고; 및

m은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 XXIX의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공하는데,



식 중,

R¹은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A³으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, -C(O)NHS(O)₂-, 또는 -S(O)₂-으로부터 선택되고;

R²는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 -CH₂-기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R²가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S으로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, -NH₂, -NH((C1-4)알킬) 및 -N((C1-4)알킬)₂, -CONH₂ 및 -CONH-(C1-4)알킬로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R³은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

n은 1 또는 2 이고;

L은 독립적으로 C 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A³으로 임의로 치환되며;

Z는 O, N 또는 S이고;

Z²ᵃ는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있거나 또는 Z²ᵃ는 임의로 R¹, R², Q¹ 또는 A³을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

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

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

A^3 은 독립적으로, 임의로 R^1 로 치환될 수 있는 H, -OH, -C(O), -C(O)OH, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, - $C(A^2)_2$, -C(O) A^2 , -C(O)O A^2 , -O(A^2), -N(A^2) $_2$, -S(A^2), -CH $_2$ P(O)(A^2)(O A^2), -CH $_2$ P(O)(A^2)(N(A^2) $_2$), -CH $_2$ P(O)(O A^2)(O A^2), -OCH $_2$ P(O)(O A^2)(O A^2), -OCH $_2$ P(O)(A^2)(O A^2), -OCH $_2$ P(O)(A^2)(N(A^2) $_2$), -C(O)OCH $_2$ P(O)(O A^2)(O A^2), -C(O)OCH $_2$ P(O)(A^2)(N(A^2) $_2$), -CH $_2$ P(O)(O A^2)(N(A^2) $_2$), -OCH $_2$ P(O)(O A^2)(N(A^2) $_2$), -C(O)OCH $_2$ P(O)(O A^2)(N(A^2) $_2$), -CH $_2$ P(O)(N(A^2) $_2$)(N(A^2) $_2$), -C(O)OCH $_2$ P(O)(N(A^2) $_2$)(N(A^2) $_2$), -OCH $_2$ P(O)(N(A^2) $_2$)(N(A^2) $_2$), -(CH $_2$) $_m$ -헤테로사이클, -(CH $_2$) $_m$ C(O)O알킬, -O-(CH $_2$) $_m$ -O-C(O)-O알킬, -O-(CH $_2$) $_r$ -O-C(O)-(CH $_2$) $_m$ -알킬, -(CH $_2$) $_m$ O-C(O)-O-알킬, -(CH $_2$) $_m$ O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(Me)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 - R^1 , -P(O)(O A^2)(O A^2), -P(O)(O A^2)(N(A^2) $_2$), -P(O)(A^2)(O A^2), -P(O)(A^2)(N(A^2) $_2$), 또는 P(O)(N(A^2) $_2$)(N(A^2) $_2$), 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, -(CH $_2$) $_m$ 헤테로사이클, -(CH $_2$) $_m$ -C(O)O-알킬, -O(CH $_2$) $_m$ OC(O)O알킬, -O-(CH $_2$) $_m$ -O-C(O)-(CH $_2$) $_m$ -알킬, -(CH $_2$) $_m$ -O-C(O)-O-알킬, -(CH $_2$) $_m$ -O-C(O)-O-시클로알킬, -N(H)C(CH $_3$)C(O)O-알킬, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

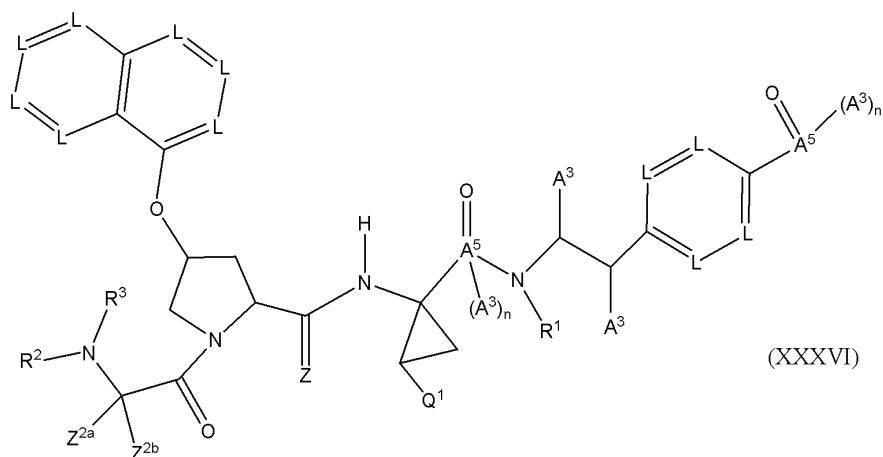
A^3 은 독립적으로 -(CH $_2$) $_m$ -, -C(O)O-, -NH-, -C(A^2) $_2$ -으로부터 선택되어, 기타의 A^3 또는 Q^1 을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

A^2 는 독립적으로, 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고;

A^5 는 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 C 또는 P이고; 및

m 은 0 내지 6이다.

본 발명은 화학식 XXXVI의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물 또는 전구체를 제공하는데,



식 중,

R^1 은 독립적으로, 임의로 하나 이상의 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로사이클, 할로젠, 할로알킬, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, $-C(O)NHS(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2-$ 으로부터 선택되고;

R^2 는 (C2-10)알킬, (C3-7)시클로알킬 또는 (C1-4)알킬-(C3-7)시클로알킬이고, 여기서, 상기 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 (C1-3)알킬로 모노-, 디- 또는 트리 치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬, 시클로알킬 및 알킬-시클로알킬은 임의로 히드록시 및 O-(C1-4)알킬로부터 선택된 치환기로 모노- 또는 디-치환될 수 있거나, 또는 상기 알킬기 각각은 임의로 할로젠으로 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있거나, 또는 상기 5-, 6- 또는 7-원이고, 하나 또는 둘의 $-CH_2-$ 기가 서로에게 직접 결합되지 아니한 시클로알킬기 각각은 임의로 -O-에 의하여 대체 치환되어 적어도 2개의 C-원자를 거쳐 R^2 가 결합되어 있는 N 원자에 O-원자가 결합되고, 페닐, (C1-3)알킬-페닐, 헤테로아릴 또는 (C1-3)알킬-헤테로아릴이고, 헤테로아릴기는 N, O 및 S으로부터 선택된 1 내지 3의 헤테로원자를 가진 5- 또는 6원일 수 있고; 상기 페닐 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, -OH, (C1-4)알킬, O-(C1-4)알킬, S-(C1-4)알킬, $-NH_2$, $-NH((C1-4)알킬)$ 및 $-N((C1-4)알킬)_2$, $-CONH_2$ 및 $-CONH-(C1-4)알킬$ 로부터 선택되는 치환기로 모노-, 디- 또는 트리치환될 수 있고;

R^3 은 H 또는 (C1-6)알킬이며;

L은 독립적으로 C 또는 N으로부터 선택되어, 단지 3개의 연속 N이 존재하도록 하고, 각각은 하나 이상의 A^3 으로 임의로 치환되며;

Z는 O, N 또는 S이고;

Z^{2a} 는 H, (C1-10)알킬, (C2-10)알케닐, (C2-10)알키닐이고, 여기서, 탄소 원자는 O, S 또는 N으로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있거나 또는 Z^{2a} 는 임의로 R^1 , R^2 , Q^1 또는 A^3 을 가진 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

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

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

A^3 은 독립적으로, 임의로 R^1 로 치환될 수 있는 H, -OH, $-C(O)$, $-C(O)OH$, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 니트로, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로사이클, 헤테로아릴, $-C(A^2)_2$, $-C(O)A^2$, $-C(O)OA^2$, $-O(A^2)$, $-N(A^2)_2$, $-S(A^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-CH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(OA^2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-CH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-OCH_2P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, $-(CH_2)_m$ -헤테로사이클, $-(CH_2)_mC(O)O알킬$, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-O알킬$, $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-(CH_2)_m-알킬$, $-(CH_2)_mO-C(O)-O-알킬$, $-(CH_2)_mO-C(O)-O-시클로알킬$, $-N(H)C(Me)C(O)O-알킬$, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로부터 선택되는데, 여기서, 각각은 임의로 $-R^1$, $-P(O)(OA^2)(OA^2)$, $-P(O)(OA^2)(N(A^2)_2)$, $-P(O)(A^2)(OA^2)$, $-P(O)(A^2)(N(A^2)_2)$, 또는 $P(O)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, $-(CH_2)_m$ -헤테로사이클, $-(CH_2)_mC(O)O-알킬$, $-O(CH_2)_mOC(O)O알킬$, $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m-알킬$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O-알킬$, $-(CH_2)_m-O-C(O)-O-시클로알킬$, $-N(H)C(CH_3)C(O)O-알킬$, 또는 알콕시 아릴술폰아미드로 치환될 수 있으며; 또는

A^3 은 독립적으로 $-(CH_2)_m-$, $-C(O)O-$, $-NH-$, $-C(A^2)_2-$ 으로부터 선택되어, 기타의 A^3 또는 Q^1 을 가진 카르보고리 또는 헤테로고리 환을 형성하고;

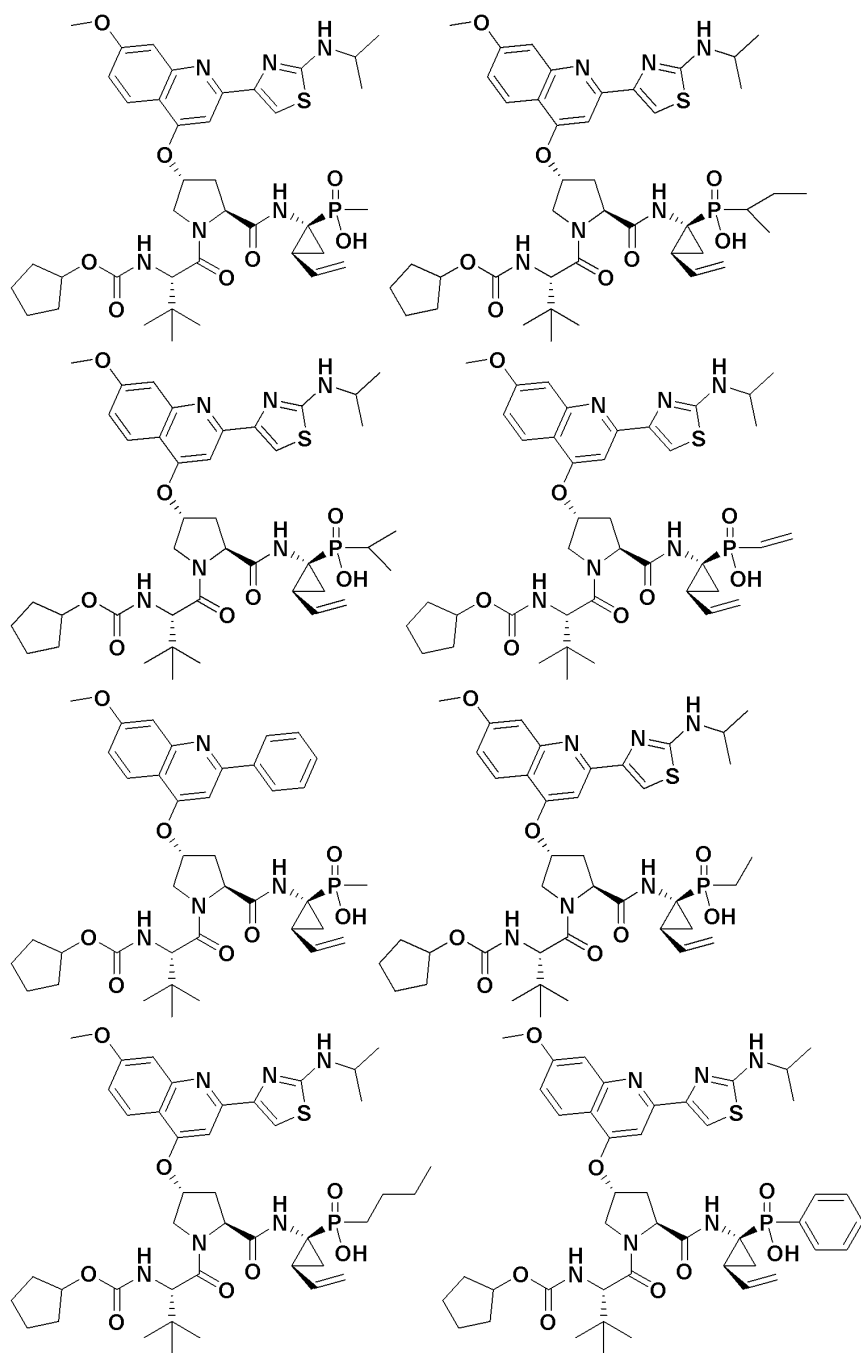
A^2 는 독립적으로, 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노산, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬술폰아미드, 또는 아릴술폰아미드로부터 선택되고;

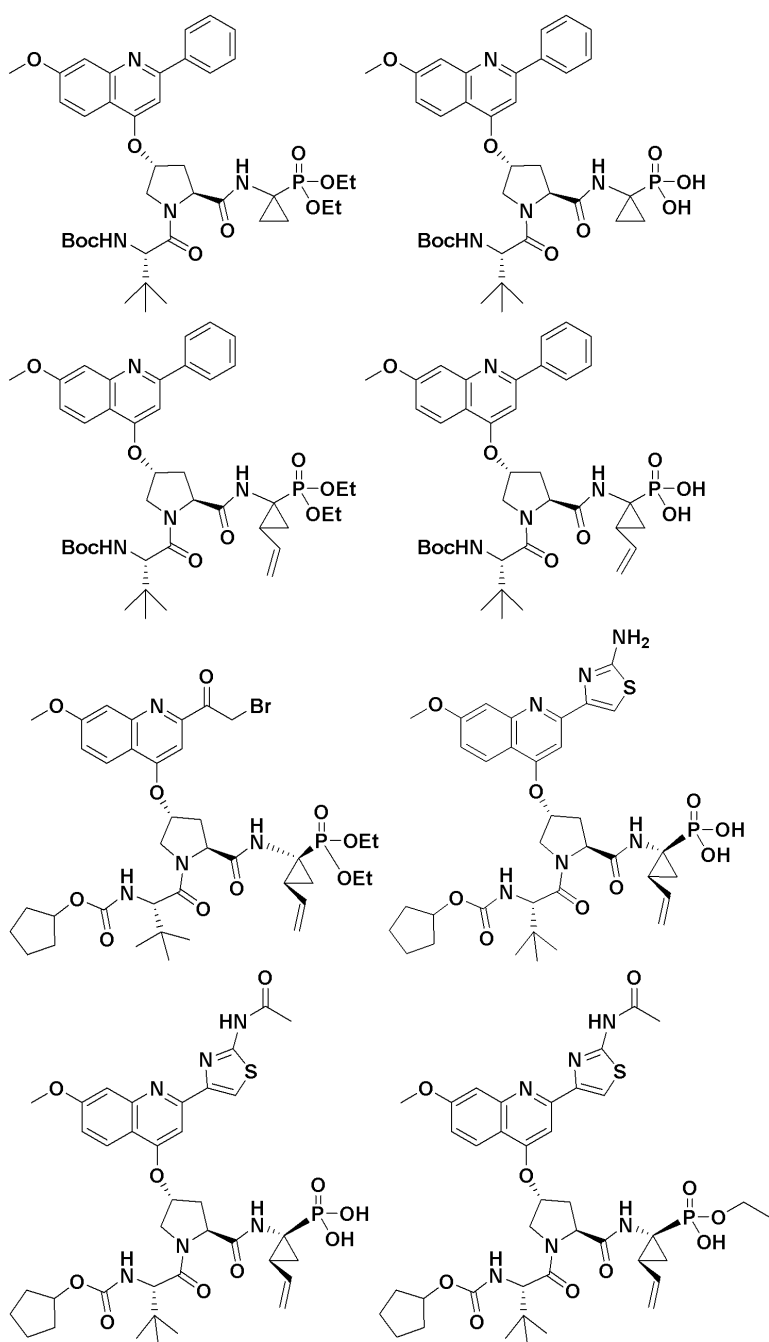
A^5 는 임의로 A^3 으로 치환될 수 있는 C 또는 P이고;

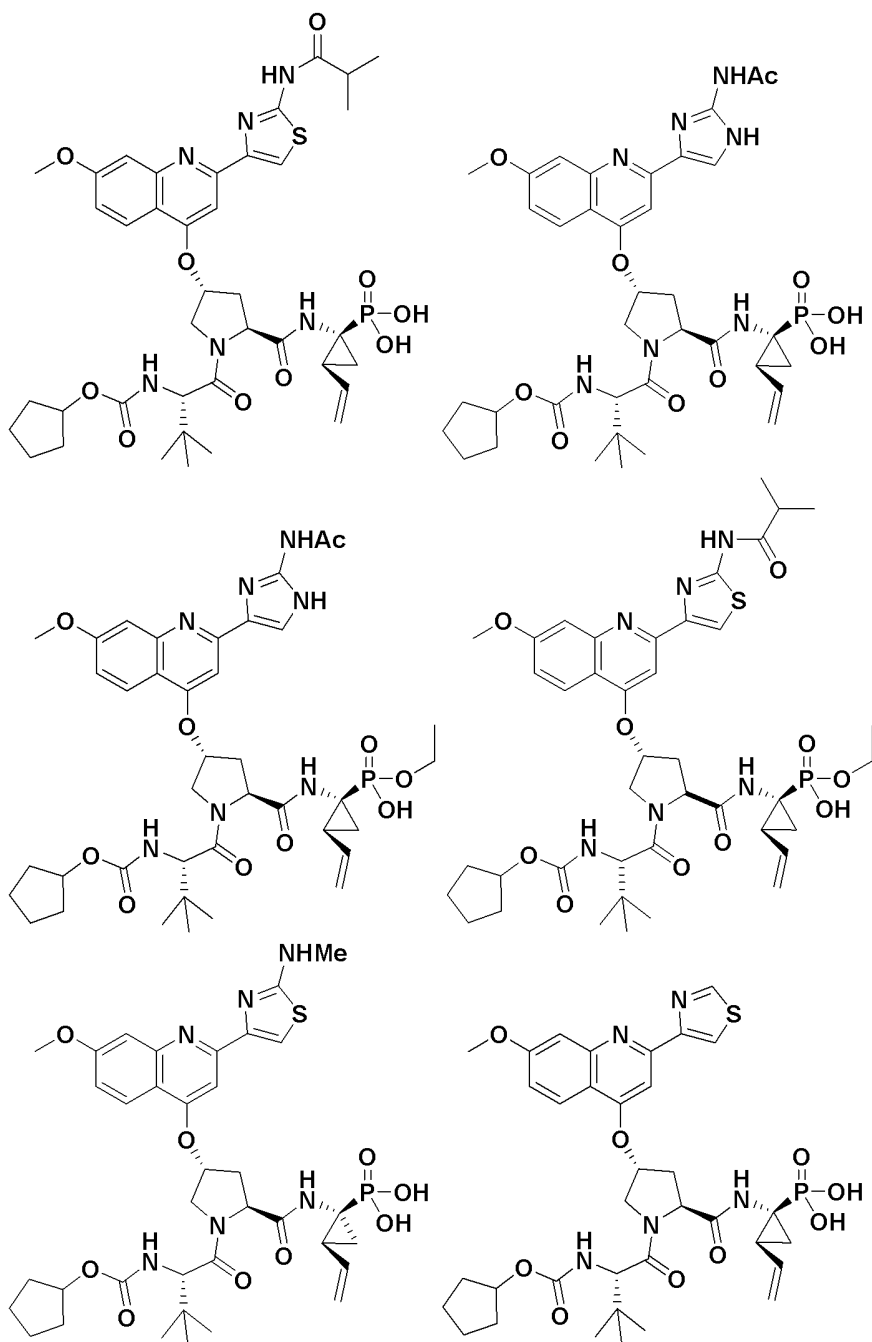
n 은 독립적으로 0, 1 또는 2이고; 및

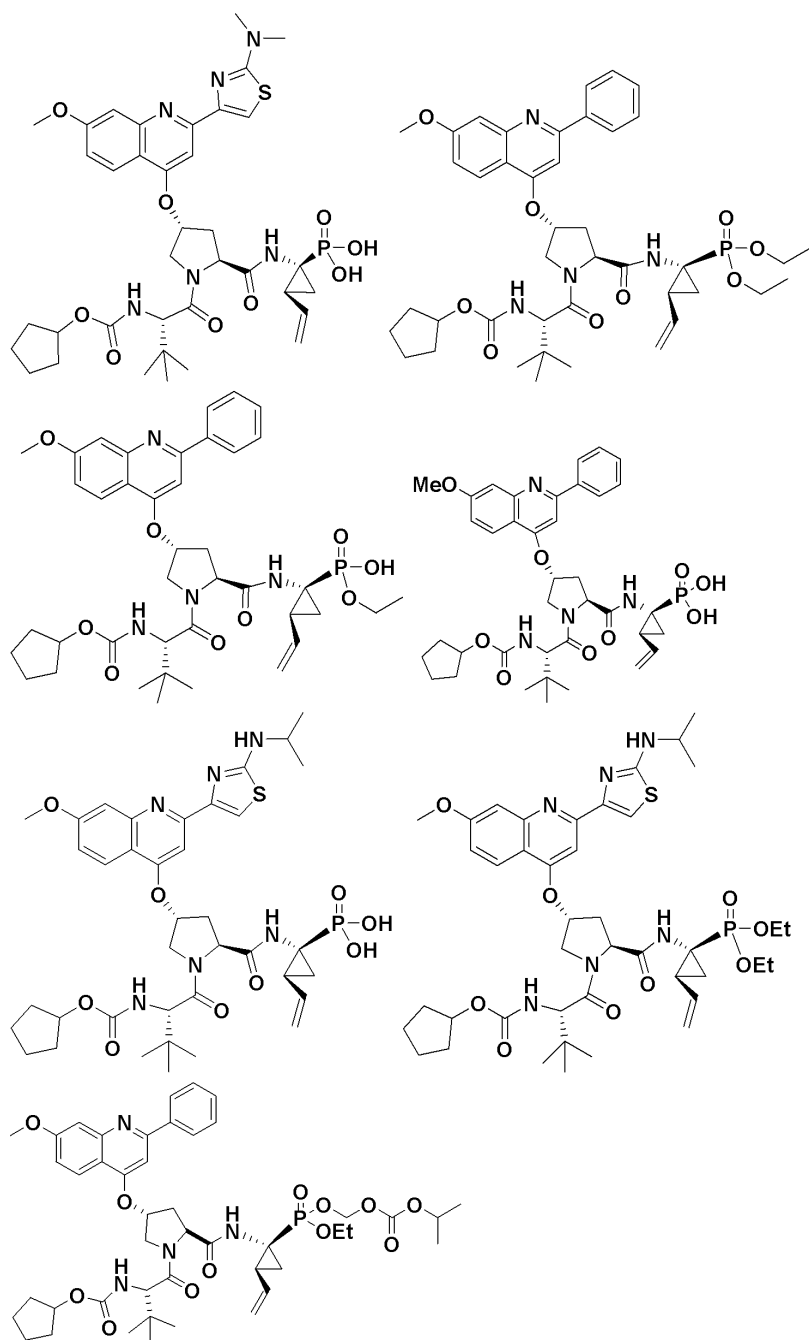
m 은 0 내지 6이다.

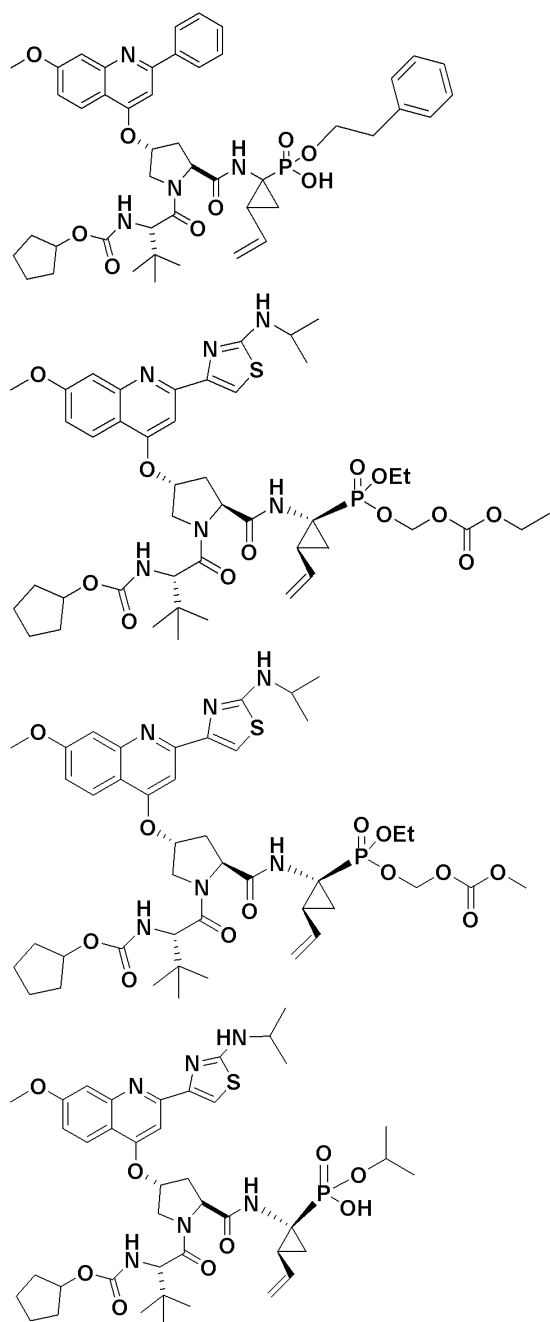
본 발명은 다음의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 제공한다:

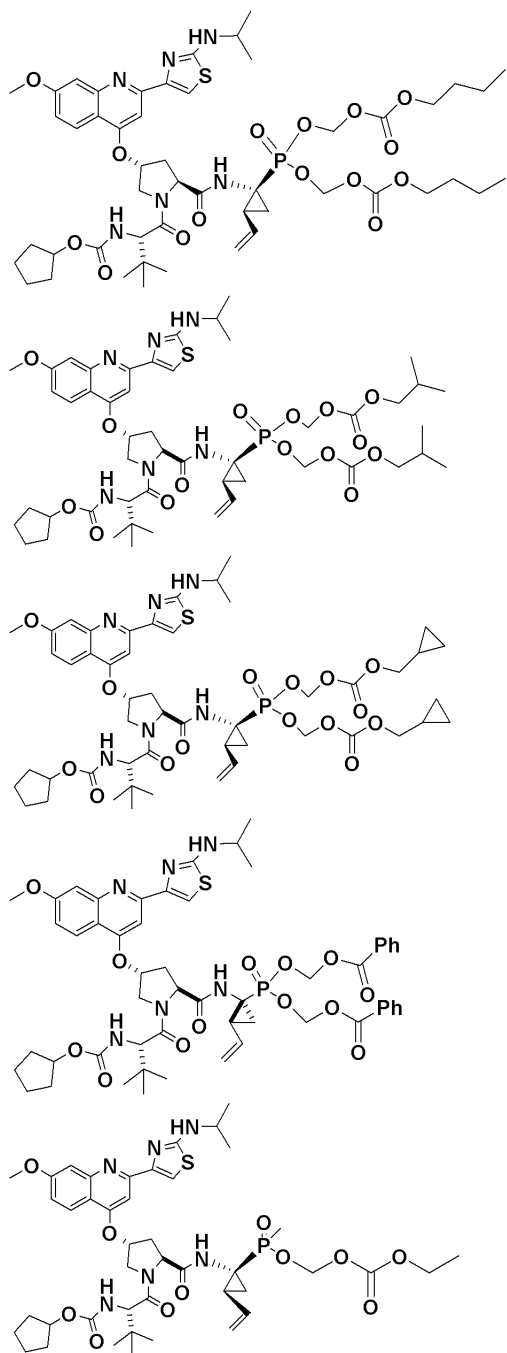


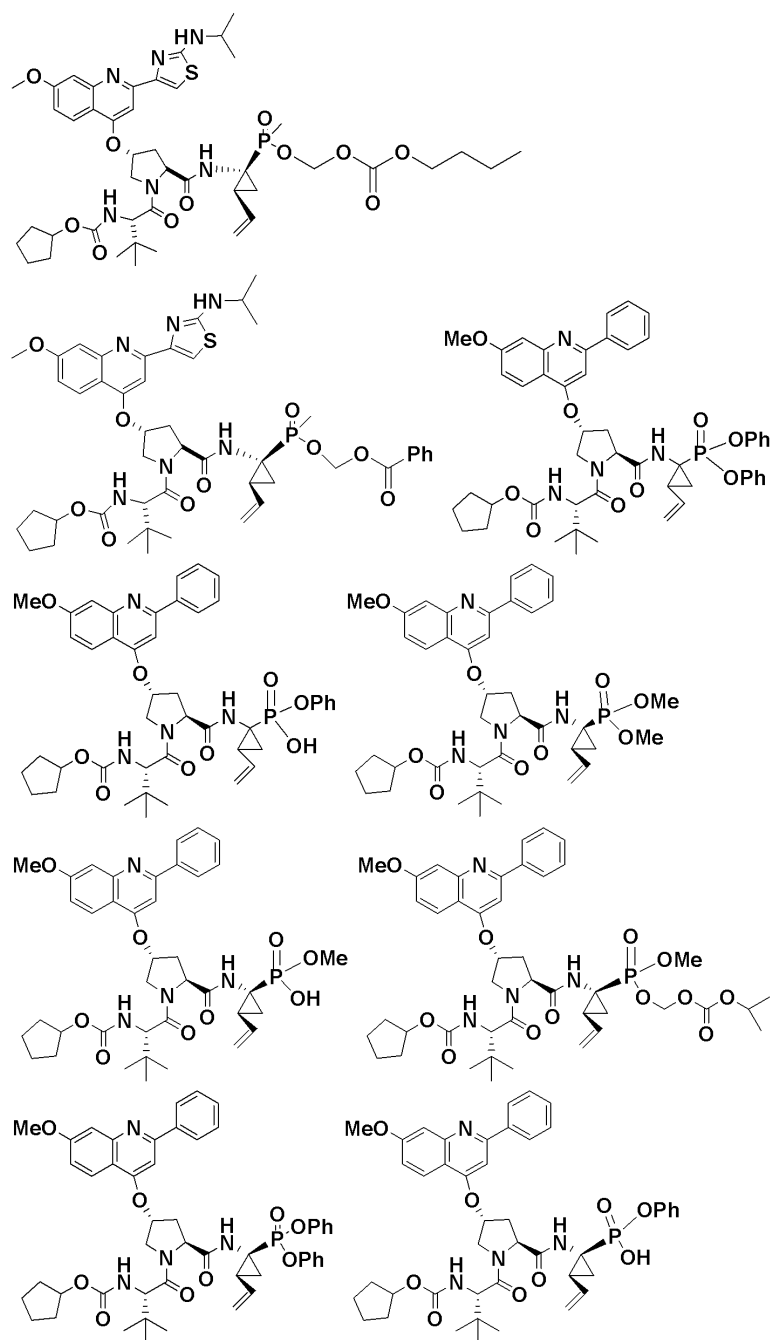


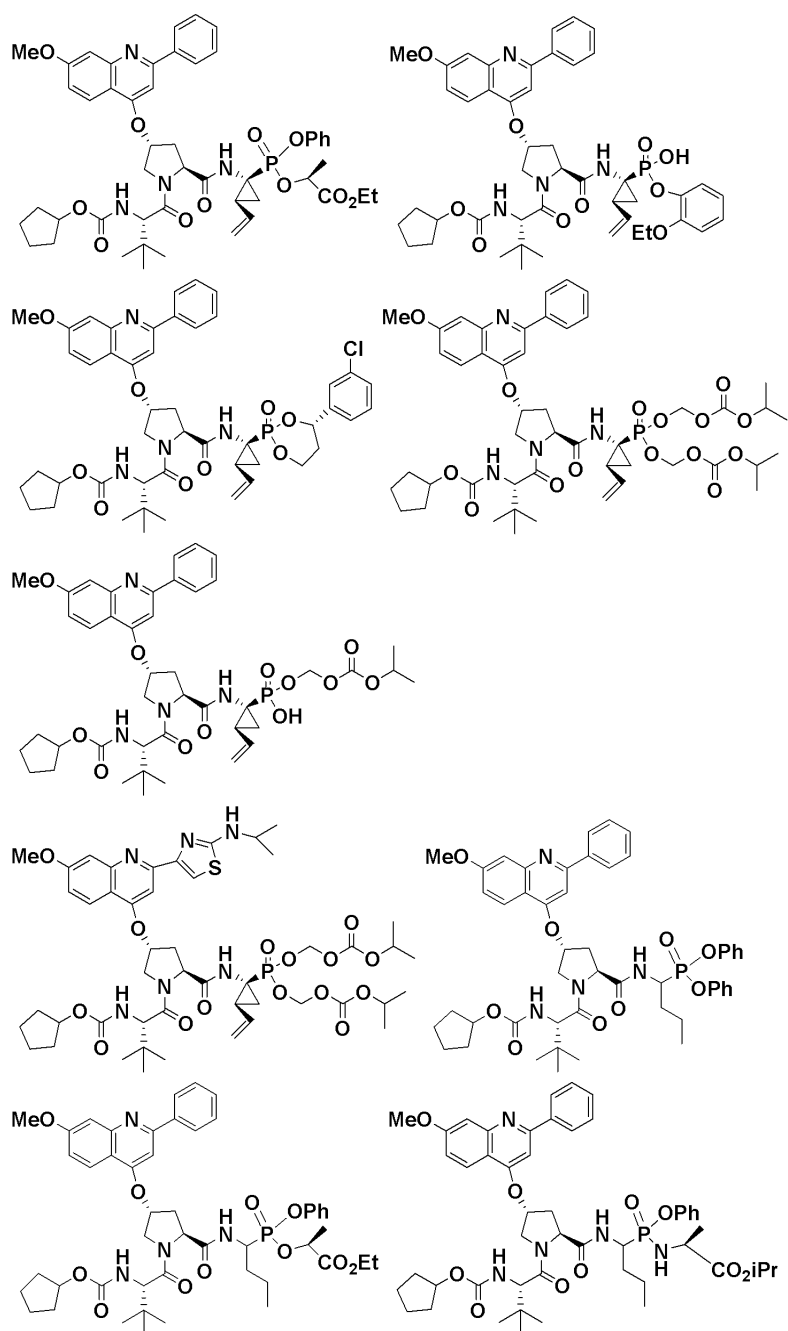


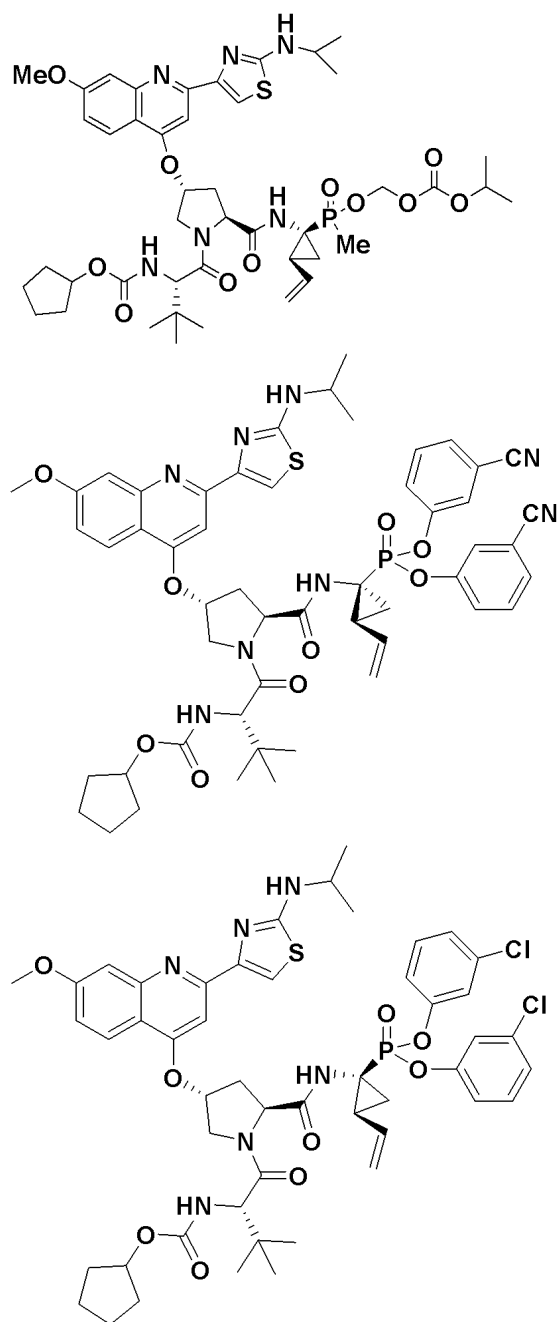


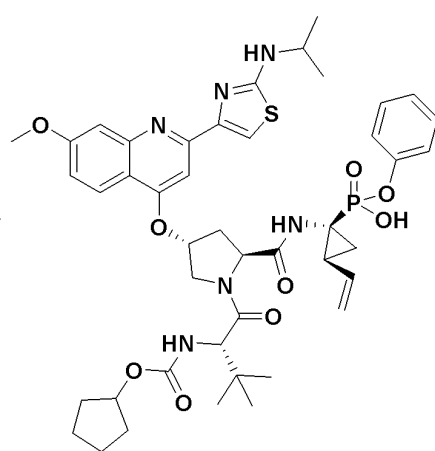
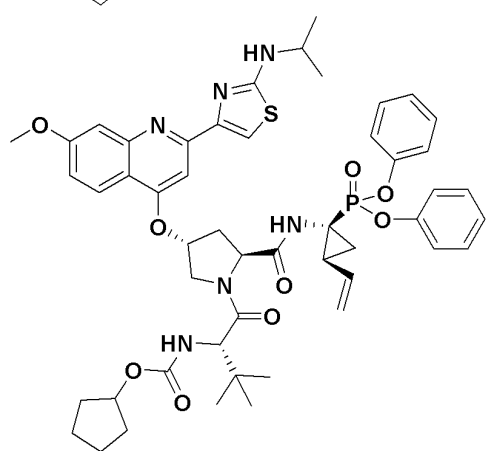
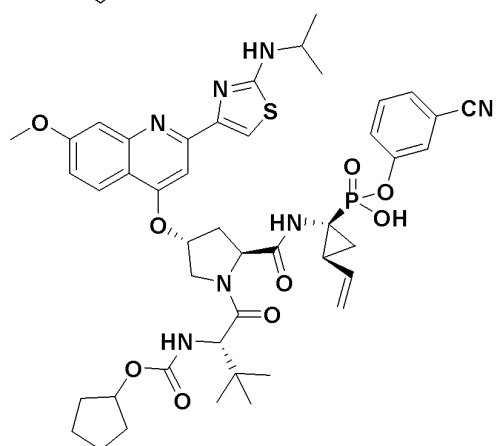
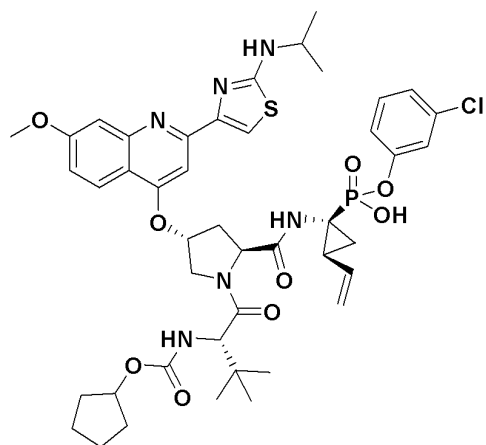


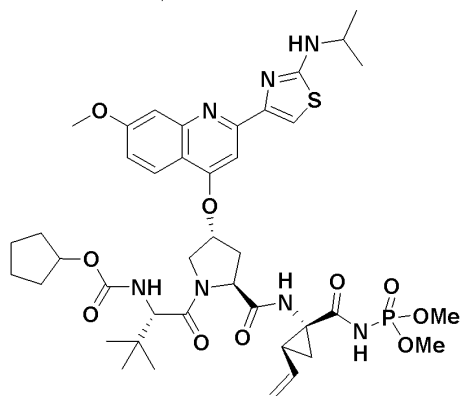
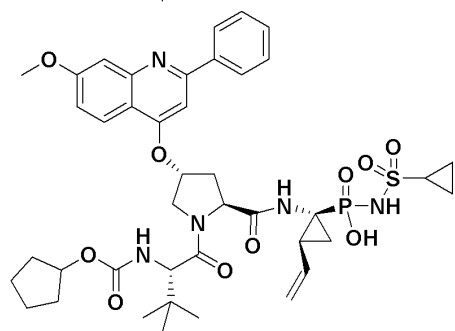
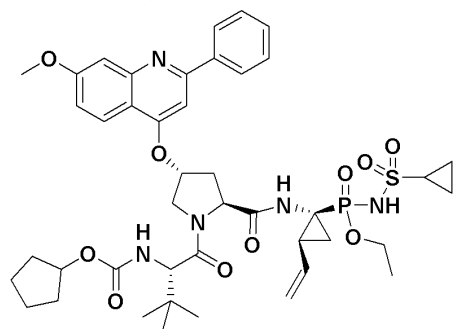
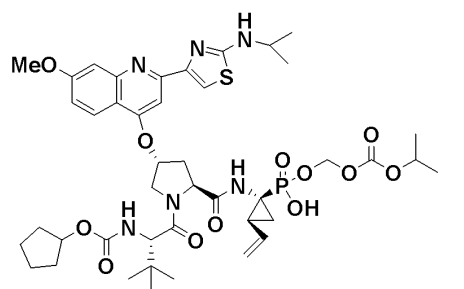


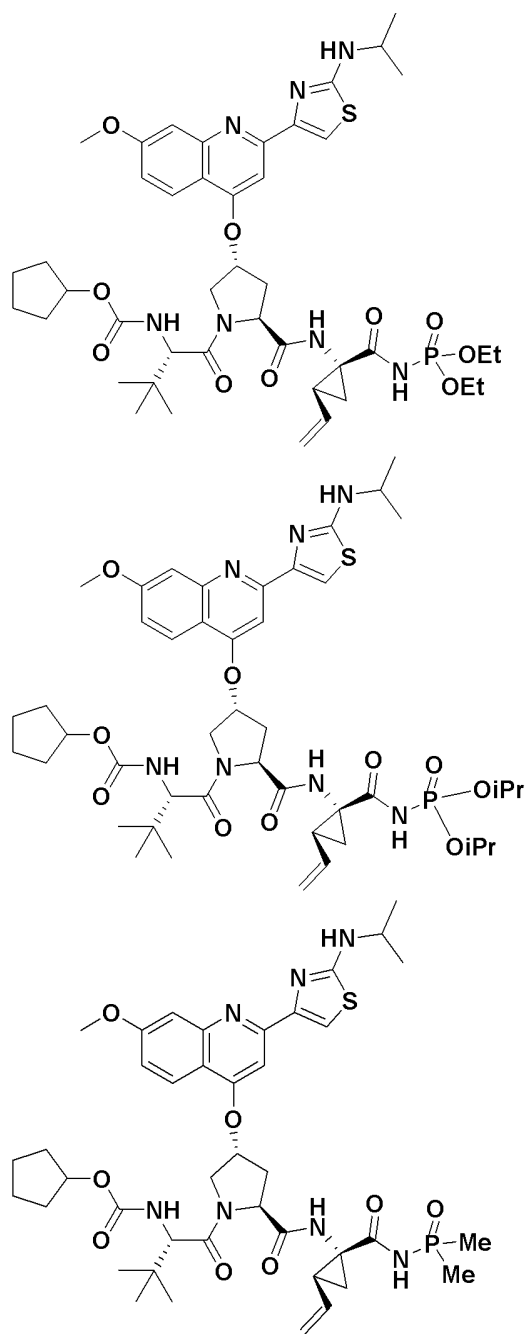


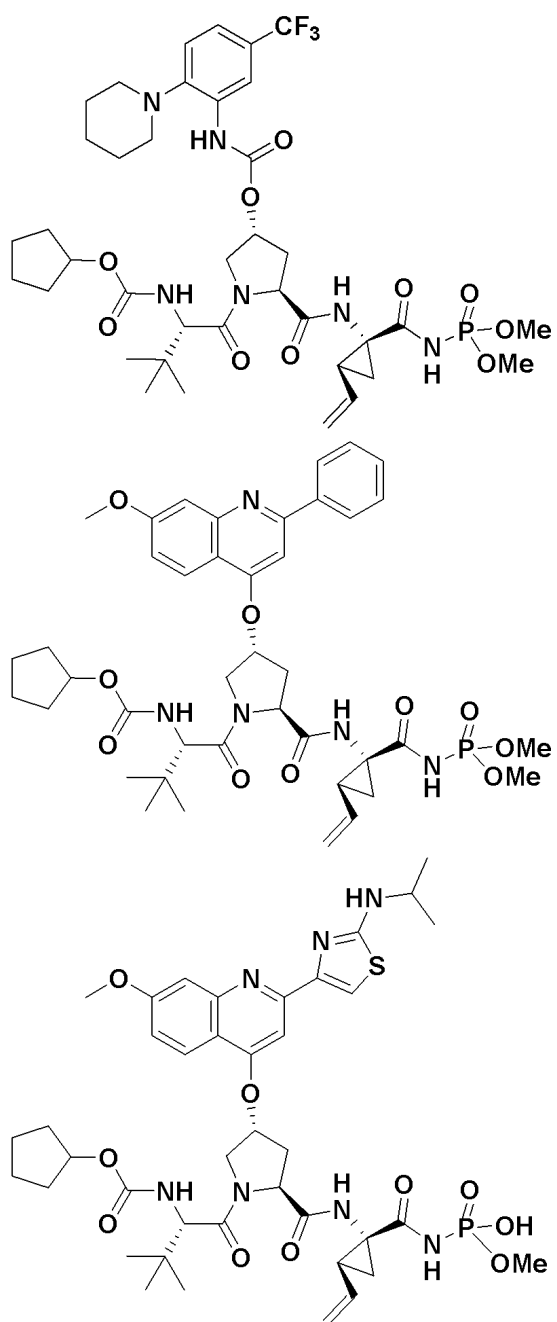


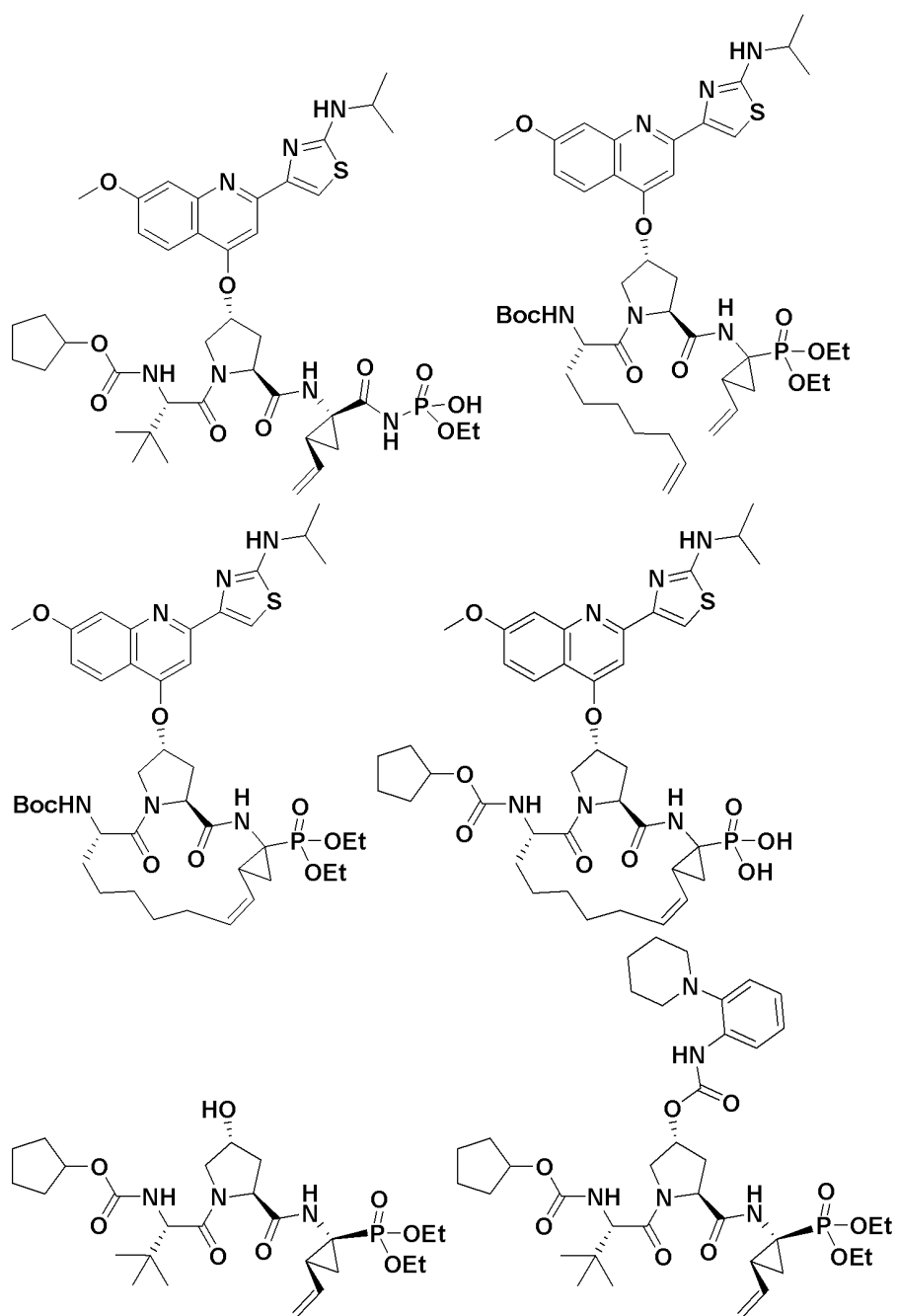


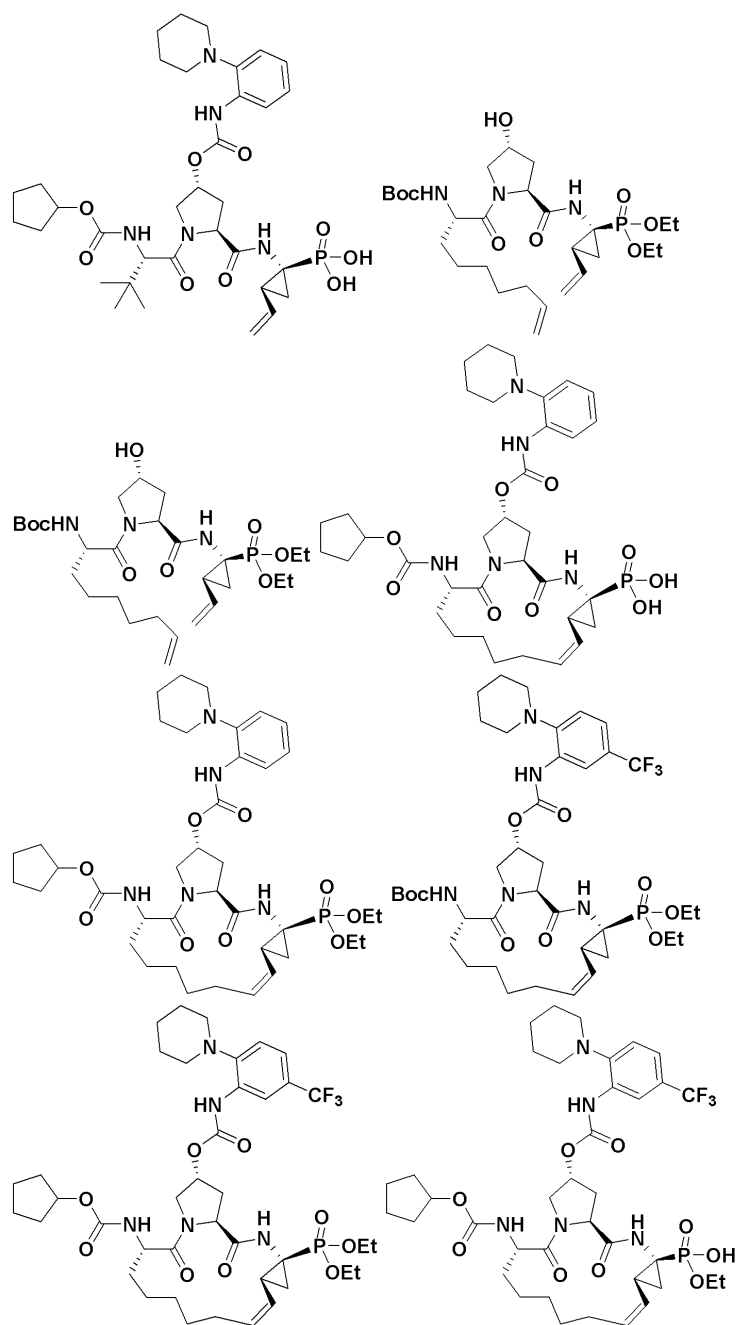


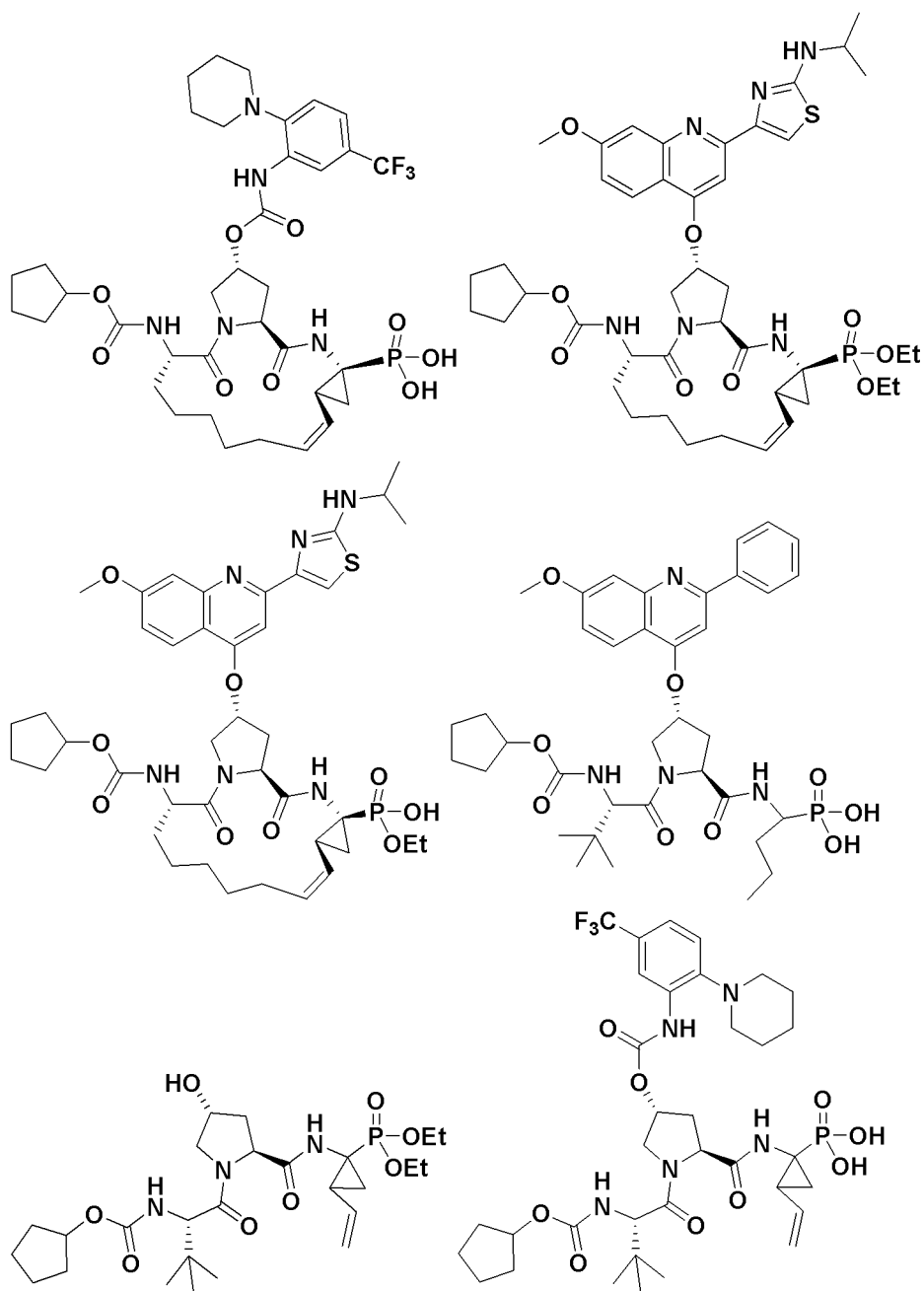


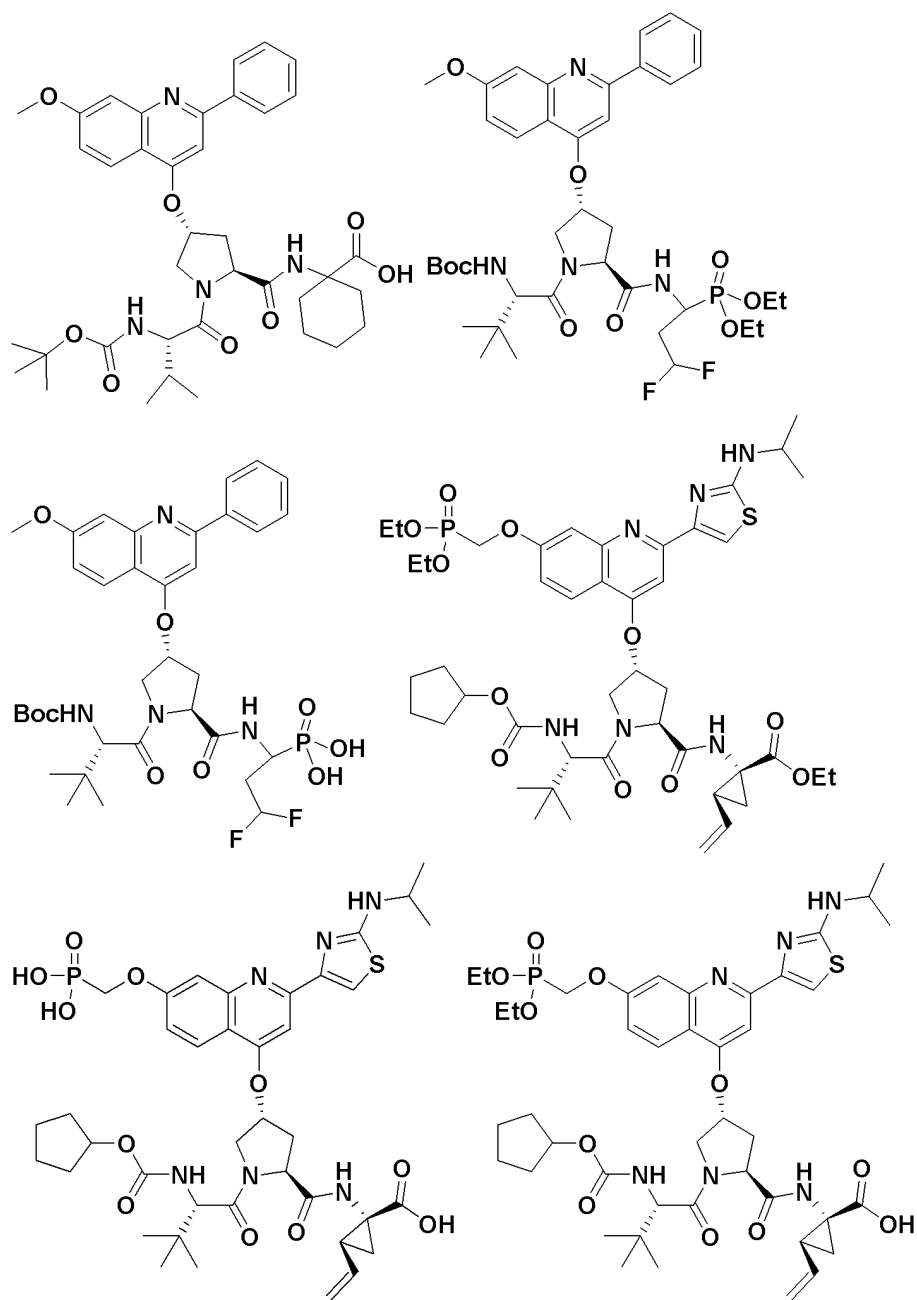


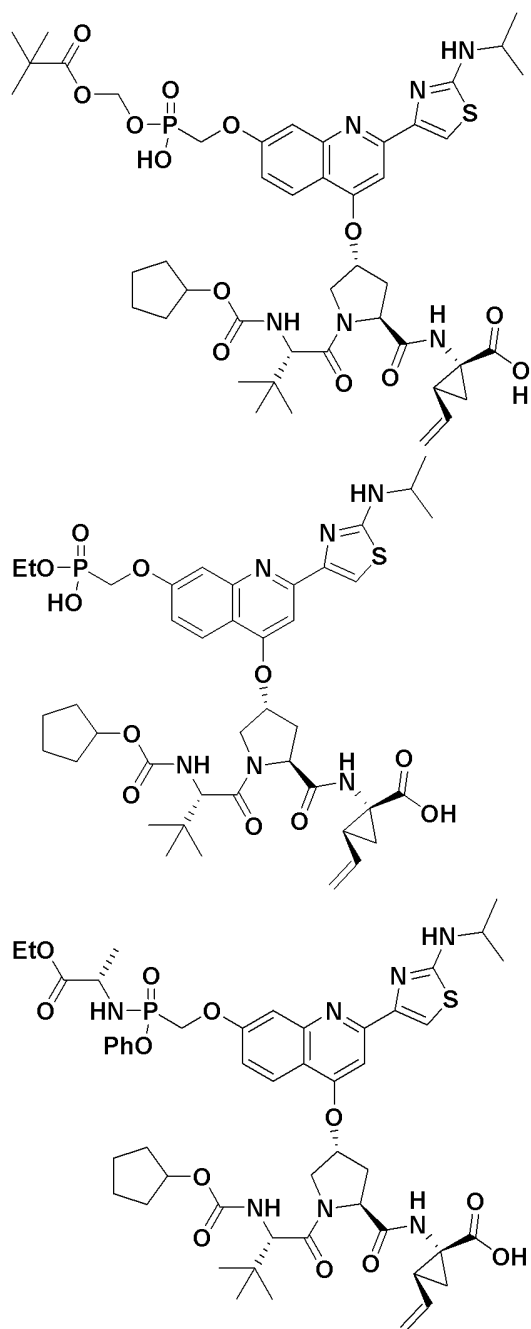


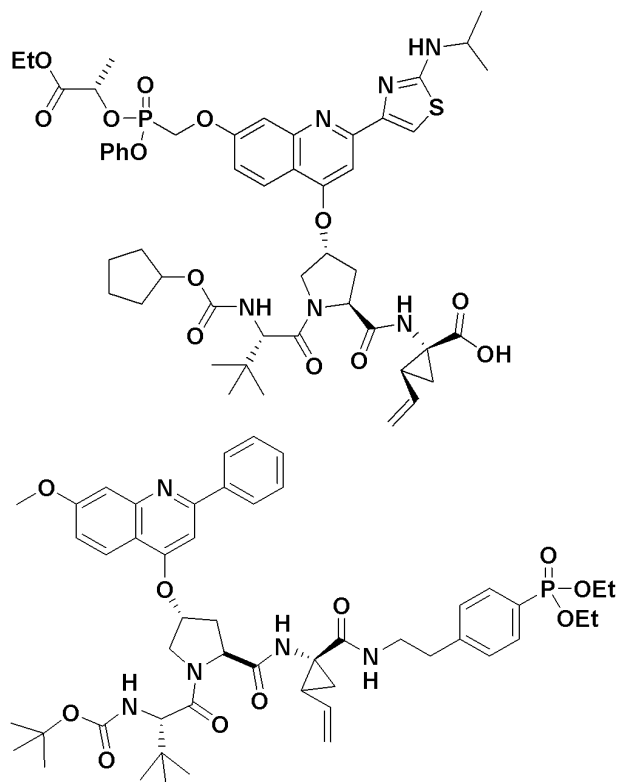




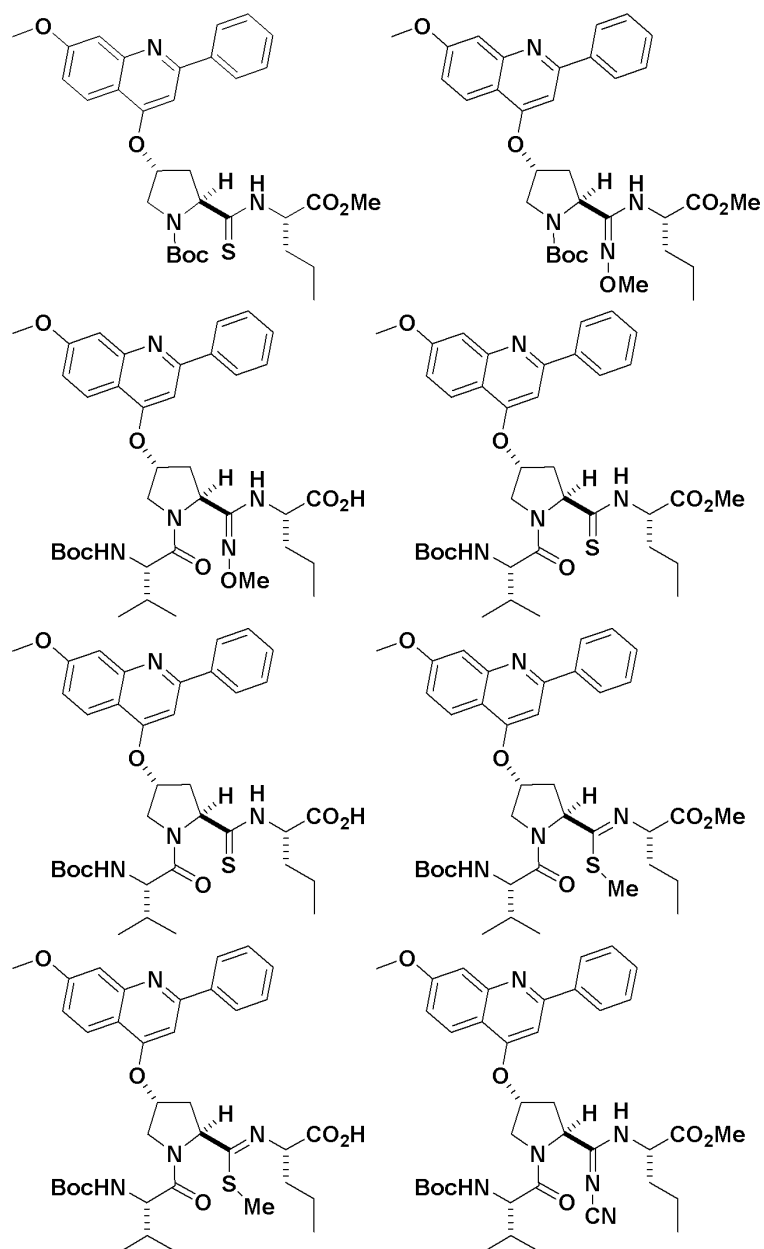


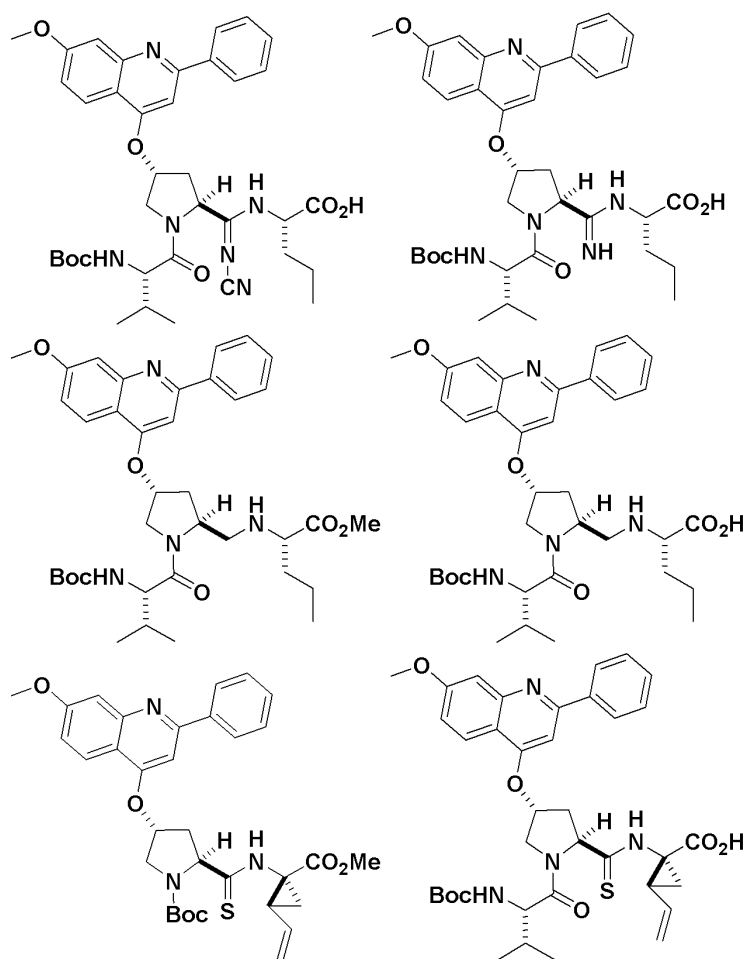




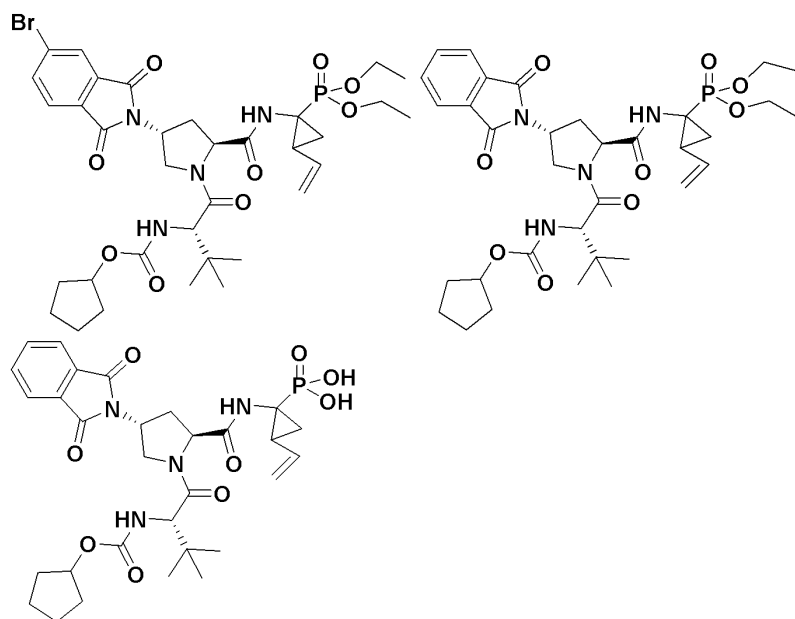


본 발명은 다음의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 제공한다:

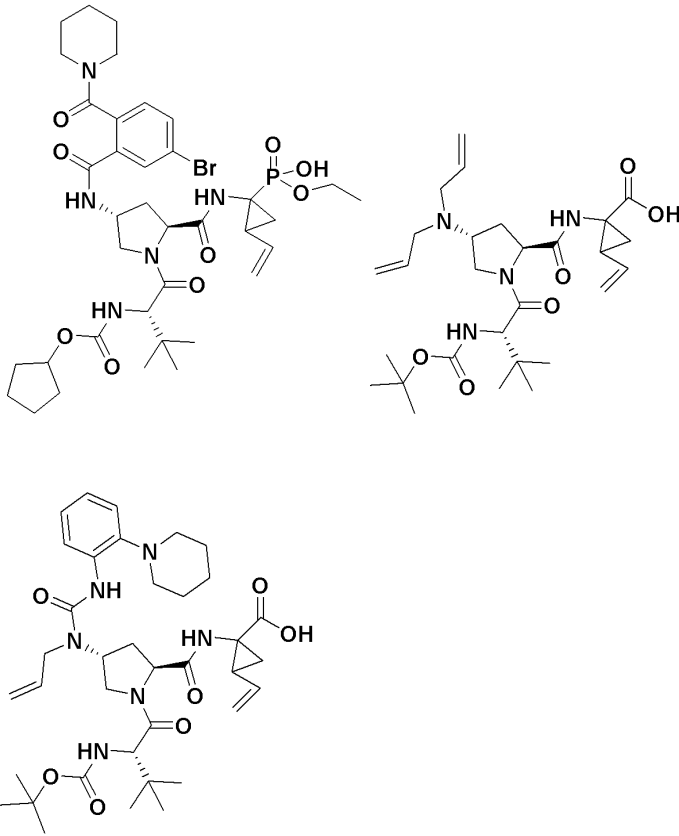




본 발명은 다음의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 제공한다:



본 발명은 다음의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 제공한다:



본 발명은 또한 상기한 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 역학적 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 HCV와 관련된 질환을 치료하는데 사용하는 약학적 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 뉴클레오시드 유사체를 더 함유하는 약학적 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 인터페론 또는 페기레이티드(pegylated) 인터페론을 더 함유하는 약학적 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 상기 뉴클레오시드 유사체는 리바비린, 비라미딘 레보비린, L-뉴클레오시드, 및 이사토리비딘으로부터 선택되고, 상기 인터페론은 α -인터페론 또는 페기레이티드 인터페론인 약학적 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 헤파티티스 C와 관련된 질환을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 화합물의 약학적 유효량(상기한 그 거울상 이성질체를 포함함)을 함유하는 약학적 조성물을 개인에게 투여하는 것을 포함한다.

본 발명은 또한 본 발명의 화합물이나 복합체의 유효량 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이나 용매화물을 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 함유하는 약학적 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 약물 화합물의 세포 축적 및 보유를 증가시켜 하나 이상의 포스포네이트기에 화합물을 링크시키는 것을 포함하여 그 치료학적 및 진단적인 가치를 향상시키는 방법을 포함한다.

본 발명은 또한 HCV를 억제하는데 유효한 양의 본 발명의 화합물을 HCV 활성과 관련한 이상으로 병을 앓는 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는 HCV 억제 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 HCV를 억제하는데 유용한 의약품을 제조하는데 또는 포유 동물에서의 HCV 활성과 관련된 이상을 치료하는데 본 발명의 화합물을 사용할 뿐만 아니라 의학적인 치료에 사용하는 본 발명의 화합물(아마도 HCV를 억제하는데 사용하거나 HCV 활성과 관련된 이상을 치료하는데 사용)을 제공한다.

본 발명은 또한 여기에 개시된 방법 및 새로운 중간체를 제공하는데, 이들은 본 발명의 화합물(그 거울상 이성질체를 포함)을 제조하는데 유용하다. 본 발명의 화합물 중 일부는 본 발명의 다른 화합물을 제조하는데 유용하다.

다른 관점에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 복합체를 시료에 처리하는 것을 포함하여 시료에서의 HCV 활성을 억제시키는 방법을 제공한다.

본 발명의 상세한 설명

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

본 발명의 조성물

본 발명의 화합물은 이전에 공지된 화합물을 배제한다. 그러나, 이하의 기타 실시 상태에서 더 분명해지지만, 항바이러스 화합물을 제조하고 또한 제조시 중간체로서 사용되는 이전의 공지 화합물의 항바이러스 목적의 용도는 본 발명의 범위 내이다. 미국에 있어서는, 본 명세서의 화합물 또는 조성물은 35 USC §102에 의하여 예상되거나 또는 35 USC §103에 의하여 진보성이 인정되지 아니하는 화합물은 배제한다.


본 명세서에 개시된 화합물은 하나 이상의 동일하게 지정된 기, 예컨대, "R¹" 또는 "A³"로 치환되는데, 기는 동일하거나 상이, 즉, 각각의 기는 독립적으로 선택되는 것이 이해될 것이다.

본 명세서에 사용되는 "헤테로사이클"은 다음의 예들을 포함하는데, Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benja분, New York, 1968), 특히 Chapters 1, 3, 4, 6, 7, 및 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), 특히 Volumes 13, 14, 16, 19, 및 28; 및 "J. Am. Chem. SOC.", 82:5566 (1960)에 개시된 헤테로사이클에 한정되는 것은 아니다.

헤테로사이클의 예는 다음의 예들을 포함하는데 이들에 한정되는 것은 아니다: 피리딘, 티아졸릴, 테트라히드로티오펜, 황 옥사디제드 테트라히드로티오펜, 피리미딘, 퓨라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조퓨라닐, 티아나프탈에닐, 인돌릴, 인돌닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리딘, 4-피페리도닐, 피롤리딘, 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, 크롬에닐, 크산테닐, 페녹사티이닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이소옥사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸리, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈아지닐, 나프티리디닐, 퀴녹사리닐, 퀴나조리닐, 시노리닐, 프테리디닐, 4aH-카르바졸릴, 카르바졸릴, ?-카르보리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트로리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 피아자닐, 페녹사지닐, 이소크로만일, 크로만일, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라조리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모르포리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 옥스인돌릴, 벤족스아조리닐, 및 이사티노일.

다음의 예들을 포함하며 이에 한정되는 것은 아니다: 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, 티오펜, 티오펜, 피롤 또는 테트라히드로피롤의 2, 3, 4, 또는 5 위치, 옥사졸, 이미다졸, 또는 티아졸의 2, 4, 또는 5 위치, 이소옥사졸, 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. 더 전형적으로, 탄소 결합된 헤테로사이클은 2-피리딘, 3-피리딘, 4-피리딘, 5-피리딘, 6-피리딘, 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-티아졸릴을 포함한다.

다음의 예들을 포함하며 이에 한정되는 것은 아니다: 질소 결합된 헤테로사이클은 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 위치에, 이소인돌, 또는 이소인돌린의 2 위치에, 모르포린의 4 위치에 및 카르바졸, 또는 -카르보린의 9 위치에 결합된다. 더 전형적으로, 질소 결합된 헤테로사이클은 1-아지리딘, 1-아제테딘, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴, 및 1-피페리디닐을 포함한다.

A³ 및 A² 기는 결정적인 기능을 하는 것은 아니지만 다양하게 변한다. H가 아닐 때, 그들의 기능은 모 약물에 대한 중간체로서 그 역할을 한다. 이것은 그들이 생물학적으로 불활성이라는 것을 의미하는 것은 아니다. 반대로, 이들 기들의 주요한 기능은 모약물을 전구체로 바꾸는 것으로서, 여기서, 모 약물은 생체 내에서 전구체로 바뀐다. 활성 전구체는 모 약물보다 더 효율적으로 흡수되기 때문에, 그들은 사실상 종종 모 약물 보다 생체 내에서 더 큰 효능을 가진다. A³ 또는 A²는 화학 중간체의 경우에는 시험관 내에서, 또는 전구체인 경우에는 생체 내에서 제거된다. 화학 중간체에 있어서, 생성물이 약리학적으로 무해하다면 일반적으로 바람직하지만, 생성되는 프로-평서닐리티 생성물, 예컨대 알코올이 생리학적으로 허용 가능하다는 것은 특히 중요한 것은 아니다.

“PRT”라는 용어는 본 명세서에서 정의된 용어인 “전구체” 및 “보호기”로부터 선택된다.

본 명세서에서 사용되는 "전구체"라는 용어는 효소 촉매 화학 반응(S), 광분해 및/또는 대사 화학 반응(S) 등의 자발적 화학 반응(S)의 결과로서 생물학적 계에 투여되는 경우, 약물, 다시 말해, 활성 성분을 생성하는 모든 화합물을 말한다. 전구체는, 그러므로, 공유결합으로 변형된 유사체 또는 치료적 활성 화합물의 잠재형이다.

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

대표적인 전구체 부분은 가수분해에 민감한 또는 불안정한 아실옥시메틸에스테르-CH₂OC(=O)R⁹ 및 아실옥시메틸카르보네이트-CH₂OC(=O)OR⁹를 포함한다. 여기서, R⁹은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 치환 알킬, C₆-C₂₀ 아릴 또는 C₆-C₂₀ 치환 아릴이다. 아실옥시알킬에스테르는 카르복실산을 위한 전구체 전략으로 처음 사용되었으며, 그 뒤, Farquhar 외. (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324; 또한 미국 특허 제4816570호, 제4968788호, 제5663159호 및 제5792756호에 의해 포스포이트 및 포스포네이트에 적용되었다. 이어서, 아실옥시알킬에스테르는 포스폰산을 세포막을 지나 전달하여 경구 생체이용율을 향상시키기 위해 이용되었다. 아실옥시 알킬 에스테르의 유사한 변형체인, 알콕시카르보닐옥시알킬에스테르(카르보네이트)는 또한, 본 발명에서 조합된 화합물 내에서 전구체 부분으로서 경구 생체이용율을 증진시킨다. 대표적인 아실옥시메틸에스테르는 피발로일옥시메톡시 (POM)-CH₂OC(=O)C(CH₃)₃이다. 대표적인 아실옥시메틸카르보네이트 전구체 부분은 피발로일옥시메틸카르보네이트 (POC)-CH₂OC(=O)OC(CH₃)₃이다.

포스포네이트기는 포스포네이트 전구체 부분일 수 있다. 전구체 부분은 피발로일옥시메틸 카르보네이트 (POC) 또는 POM 기와 같이 가수분해에 민감하나, 이에 제한되지 않는다. 임의로, 전구체 부분은 락테이트 에스테르 또는 포스폰아미드산-에스테르기와 같이 효소 잠재적 분해에 민감할 수 있다.

인(phosphorus)기의 아릴 에스테르, 특히 페닐 에스테르는 경구 생체이용율을 증진시키는 것으로 보고 되었다 (De Lombaert 외. (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). 포스포이트에 대해 오르쏘 위치에 카르복실 에스테르를 함유하는 페닐 에스테르 역시 보고된 바 있다 (Khamnei 및 Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115). 벤질 에스테르는 모체 포스폰산을 생성하는 것으로 보고되었다. 어떤 경우에 있어서는, 오르쏘 또는 파라 위치의 치환기는 가수분해를 촉진시킬 수 있다. 아실화된 페놀 또는 알킬화 페놀을 갖는 벤질 유사체는, 예를 들어, 에스테라아제, 옥시다아제 등의 효소작용에 의해 폐놀계 화합물을 생성시킬 수 있다. 이는 차례로 벤질계 C-O 결합을 분해하여 인산 및 쿼논 메티드 중간체를 생성한다. 이러한 부류의 전구체의 실시예가 Mitchell 외. (1992) *J. Chem. SOC. Perkin Trans. II* 2345; Glazier WO 91/19721에 설명되어 있다. 벤질계 메틸렌에 카르복실산 에스테르를 함유한 기를 포함하는 또 다른 벤질계 전구체가 설명되어 있다 (Glazier WO 91/19721). 이들은 티오기를 함유한 세포 내의 포스포네이트 약물의 전달에 유용하다고 알려졌다. 이러한 프로에스테르는 티올기가 아실 기로 에스테르화되거나 또는 다른 티올기와 결합되어 디설피드를 형성하는 에틸티오 기를

포함한다. 디술피드의 에스테르 제거 반응 또는 환원에 의해 유리 티오 중간체가 생성된다. 이는 분해되어 인산 및 에피술피드로 된다 (Puech 외. (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria 외. (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958). 고리형 포스포네이트 에스테르는 또한 인을 함유한 화합물의 전구체로서 설명되어 왔다 (Er이온 외, 미국 특허 제 6312662).

"보호기"는 어떤 관능기의 특성이나 그 화합물 전체의 특성을 차단하거나 변경시키는 화합물 부분을 가리킨다. 보호기의 화학적 서브구조는 매우 다양하다. 보호기의 일 기능은 모약물 물질의 합성시 중간체 역할을 하는 것이다. 화학적 보호기와 보호/탈보호를 위한 전략은 기술분야에 잘 알려져 있다. Protective group in 유기 Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991 참조. 보호기는 특정 관능기의 반응성을 차단하여, 소망하는 화학 반응의 효율을 증대시키는데, 예컨대, 화학적 결합을 계획된 방식에 따라 순차적으로 형성 및 파괴하는데 종종 이용된다. 어떤 화합물의 관능기를 보호할 경우, 보호된 관능기의 반응성 외에도, 극성, 친지성(소수성) 및 일반적인 분석 기구에 의해 측정될 수 있는 기타 특성과 같은 여타의 물리적 특성들도 변경된다. 화학적으로 보호된 중간체들은 그 자체가 생물학적으로 활성이거나 또는 불활성이다.

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

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

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

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

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

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

"알킬렌"이라는 용어는 1-18개의 탄소원자의 포화, 분지쇄 또는 직쇄 또는 고리형 탄화수소 라디칼을 지칭하는 것으로서, 모알칸의 같거나 다른 두 개의 탄소원자로부터 두 개의 수소 원자를 제거함으로써 유도되는, 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 기이다. 전형적인 알킬렌 라디칼에는 메틸렌($-CH_2-$), 1,2-에틸 ($-CH_2CH_2-$), 1,3-프로필 ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-부틸 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 및 이와 동종의 것 등을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

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

"알킬닐렌"이라 함은 2-18개의 탄소원자로 된 불포화된, 분지상 또는 직쇄상 또는 고리형 탄화수소 라디칼로서, 모알킨의 같거나 다른 두 개의 탄소원자로부터 두 개의 수소 원자를 제거함으로써 파생된 2개의 1가 라디칼 중심, 즉 삼중 탄소-탄소 결합 부분을 갖는 기이다. 전형적인 알킬닐렌 라디칼로는 아세틸렌 ($-C\equiv C-$), 프로파르길 ($-CH_2C\equiv C-$), 및 4-펜틸 ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$)을 들 수 있으나 이에 한정되지는 않는다.

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

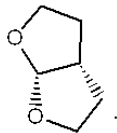
"아릴알킬"이라 함은 탄소원자, 전형적으로는 말단 또는 sp^3 탄소원자에 결합된 수소 원자 중의 하나가 아릴 라디칼로 대체된 것인 비고리형 알킬 라디칼을 가리킨다. 전형적인 아릴알킬기로는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토펜질, 2-나프토펜일에탄-1-일 등을 들 수 있으나 이에 한정되지는 않는다. 아릴알킬기는 6 내지 20개의 탄소원자를 포함하며, 예컨대 아릴알킬기의 알킬 부분은 알카닐, 알케닐 또는 알킬닐기를 비롯하여 1 내지 6개의 탄소원자이고, 아릴 부분은 5 내지 14개의 탄소원자이다.

"치환된 알킬", "치환된 아릴" 및 "치환된 아릴알킬" 과 같은 치환된 치환기란 하나 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 비수소 치환기로 대체된 알킬, 아릴 및 아릴알킬을 각각 가리킨다. 전형적인 치환기에는 다음이 포함되나 이들로 한정되지는 않는다. $-X$, $-R$, $-O-$, $-OR$, $-SR$, $-S$, $-NR_2$, $-NR_3$, $=NR$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $NC(=O)R$, $-C(=O)R$, $-C(=O)NRR-S(=O)_2O-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NR$, $-S(=O)R$, $-OP(=O)O_2RR$, $-P(=O)O_2RR$, $-P(=O)(O-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-C(=O)R$, $-C(=O)X$, $-C(S)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)O-$, $-C(S)OR$, $-C(O)SR$, $-C(S)SR$, $-C(O)NRR$, $-C(S)NRR$, $-C(NR)NRR$, 여기서, 각 X 는 독립적으로 할로젠이다. F , Cl , Br , 또는 I ; 및 각 R 은 독립적으로 $-H$, 알킬, 아릴, 헤테로사이클, 보호기 또는 전구 약물 부분이다. 알킬렌, 알케닐렌, 및 알킬닐렌기 또한 이와 유사하게 치환될 수 있다.

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

헤테로사이클에는 이하를 포함하나 이는 예시이며 이에 한정되지는 않는다: 피리딘, 디하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘 (피페리딘), 티아졸릴, 테트라하이드로티오펜, 황 산화 테트라하이드로티오펜, 피리미디닐, 퓨라닐, 티엔일, 피롤릴, 파이라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조퓨라닐, 시아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리돈일, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 아조씨닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 티엔일, 티안드레닐, 피란일, 이소벤조퓨라닐, 크로메닐, 크산테닐, 페녹

사티닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이소옥사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프틸리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 시놀리닐, 프테리디닐, 4aH-카바졸릴, 카바졸릴, -카볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노시아지닐, 퓨라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴뉴클리디닐, 몰포리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 옥신돌릴, 벤조자졸리닐, 이사티노일, 및 비스-테트라하이드로푸라닐:



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

보호기

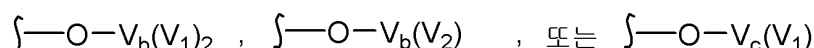
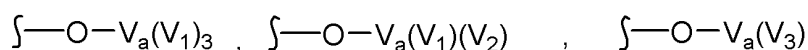
본 명세서의 내용상 보호기에는 전구 약물 부분 및 화학적 보호기를 포함한다.

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

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

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

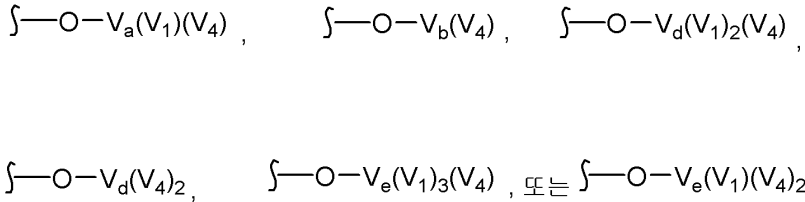
A^3 및 A^2 는 H, 알킬, 또는 에테르- 또는 에스테르-형성 기일 수 있다. "에테르-형성 기"는 모 분자와 다음의 화학식을 갖는 기 간에 안정한, 공유 결합을 형성할 수 있는 기를 의미한다:



식 중, V_a 가 일반적으로 C 및 Si로부터 선택된 4가 원자이고; V_b 가 일반적으로 B, Al, N, 및 P로부터, 더 일반적으로는 N 및 P로부터 선택된 3가 원자이며; V_c 가 일반적으로 O, S, 및 Se으로부터, 더 일반적으로 S로부터 선택된 2가 원자이고; V_1 이 안정한, 단일 공유 결합에 의하여 V_a , V_b 또는 V_c 에 결합된 기, 일반적으로 V_1 이 A^2 기이며; V_2 가 안정한, 이중 공

유 결합에 의하여 V_a 또는 V_b 에 결합된 기, 여기서, V_2 는 $=O$, $=S$ 또는 $=N$ -가 아니고, 일반적으로 V_2 는 $=C(V_1)_2$ (V_1 은 상기한 바와 같음)이고; 및 V_3 은 안정한, 삼중 공유 결합에 의하여 V_a 에 결합된 기, 일반적으로 V_3 은 $\text{fC}(V_1)$ 이다 (V_1 은 상기한 바와 같음).

"에스테르-형성 기"는 모 분자와 다음의 화학식을 갖는 기 간의 안정한 공유 결합을 형성할 수 있는 기를 의미한다:



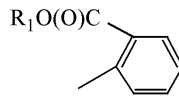
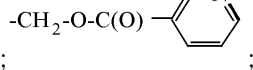
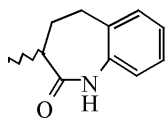
식 중, V_a , V_b , 및 V_1 은 상기한 바와 같고; V_d 는 일반적으로 P 및 N으로부터 선택된 5가 원자이며; V_e 는 일반적으로 S로부터 선택된 6가 원자이고; 및 V_4 는 안정한, 이중 공유 결합에 의하여 V_a , V_b , V_d 또는 V_e 에 결합된 기이며, 여기서, 적어도 하나의 V_4 는 $=O$, $=S$ 또는 $=N-V_1$ 이고, 일반적으로 V_4 가, $=O$, $=S$ 또는 $=N$ -가 아닌 다른 것인 때에는, $=C(V_1)_2$ 이다 (V_1 은 상기한 바와 같음).

-OH 작용기 (히드록시, 산 또는 기타 작용기)용 보호기는 "에테르- 또는 에스테르-형성 기"의 구체예이다. 특히 관심을 모으는 것은 에테르- 또는 에스테르-형성 기인데, 이는 본 명세서에 개시된 합성계에서 보호기로서 기능할 수 있다. 그러나, 어떤 히드록실 및 티오 보호기는 당해 기술 분야의 통상의 지식을 가진에 의하여 이해되듯이, 에테르-노르 에스테르-형성 기 였는 것도 아니고, 이하에서 설명되는 바와 같이 아미드를 포함하고, 모 분자로부터의 가수분해로 히드록실 또는 티오를 얻을 수 있는 것과 같이 히드록실 또는 티오 기를 보호할 수 있다.

이들의 에스테르를 형성하는 역할에 있어서, 보호기는 전형적으로 예를 들어, $-\text{CO}_2\text{H}$ 또는 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 기와 같은 어떠한 산 성기와도 결합함으로써 CO_2A^2 또는 CO_2A^3 을 형성하는데, 여기서, A^2 는 예컨대, WO 95/07920에 열거된 에스테르기로부터 유추된다.

A^2 의 예로는

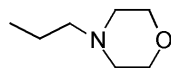
C_3 - C_{12} 헤테로사이클 (상기한 것) 또는 아릴을 포함한다. 이러한 방향족 기는, 임의로, 다중고리형 또는 단일고리형이다. 이러한 예에는 페닐, 스피릴, 2- 및 3-피롤릴, 2- 및 3-티엔일, 2- 및 4-이미다졸릴, 2-, 4- 및 5-옥사졸릴, 3- 및 4-이소옥사졸릴, 2-, 4- 및 5-티아졸릴, 3-, 4- 및 5-이소티아졸릴, 3- 및 4-파이라졸릴, 1-, 2-, 3- 및 4-피리디닐, 및 1-, 2-, 4- 및 5-피리미디닐, 할로, R^1 , $\text{R}^1\text{-O-C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬렌, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알콕시, CN, NO_2 , OH, 카르복실, 카르복실에스테르, 티올, 티오에스테르, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 할로젠화 알킬 (1 내지 6개의 할로젠 원자), $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알케닐 또는 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알키닐 등으로 치환된 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 헤테로사이클 또는 아릴이 있다. 이러한 기에는 2-, 3- 및 4-알콕시페닐 ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬), 2-, 3- 및 4-메톡시페닐, 2-, 3- 및 4-에톡시페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 및 3,5-디에톡시페닐, 2- 및 3-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-할로젠화 페닐 (2-, 3- 및 4-플루오로페닐 및 2-, 3- 및 4-클로로페닐을 포함), 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 및 3,5-디메틸페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 및 3,5-비스카르복실에틸페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 및 3,5-디메톡시페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 및 3,5-디할로젠화페닐 (2,4-디플루오로페닐 및 3,5-디플루오로페닐을 포함), 2-, 3- 및 4-할로젠화알킬페닐 (1 내지 5개의 할로젠 원자, 4-트리플루오로메틸페닐을 포함하는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬), 2-, 3- 및 4-시아노페닐, 2-, 3- 및 4-니트로페닐, 2-, 3- 및 4-할로젠화알킬벤질 (1 내지 5개의 할로젠 원자, 4-트리플루오로메틸벤질 및 2-, 3- 및 4-트리클로로메틸페닐 및 2-, 3- 및 4-트리클로로메틸페닐을 포함하는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬), 4-N-메틸피페리디닐, 3-N-메틸피페리디닐, 1-에틸피페라지닐, 벤질, 알킬살리실페닐 (2-, 3- 및 4-에틸살리실페닐을 포함하는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬), 2-, 3- 및 4-아세틸페닐, 1,8-디히드록시나프틸 ($-\text{C}_{10}\text{H}_6\text{-OH}$) 및 아릴옥시 에틸 [$\text{C}_6\text{-C}_9$ 아릴 (페녹시 에틸을 포함)], 2,2'-디히드록시바이페닐, 2-, 3- 및 4-N,N-디알킬아미노페놀, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, 트리메톡시벤질, 트리에톡시벤질, 2-알킬 피리



틸 (C_{1-4} 알킬)이고; ; ; $\text{C}_4\text{-C}_8$ 2-카르복실페닐의 에스테르; 및 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알콕시 (메톡시 및 에톡시를 포함), 시아노, 니트로, OH, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 할로젠화알킬 (1 내지 6개의 할로젠 원자; $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 을 포함), $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬 (메틸 및 에틸을 포함), $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알케닐 또는 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알키닐이고;

알콕시 에틸 [$\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ (메톡시 에틸)을 포함];

아릴기에서 설명된 기, 특히 OH에 의해서 또는 1 내지 3 개의 할로젠화 원자에 의해서 치환된 알킬($-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 을 포함)이고;



$-\text{N-2-프로필모르폴리노}$, 2,3-디하이드로-6-히드록시인텐, 세사몰, 카테콜 모노에스테르, $-\text{CH}_2\text{-(O-N(R}^1\text{))}_2$, $-\text{CH}_2\text{-S(O)(R}^1\text{)}$, $-\text{CH}_2\text{-S(O)}_2\text{(R}^1\text{)}$, $-\text{CH}_2\text{-CH(OC(O)CH}_2\text{R}^1\text{)-CH}_2\text{(OC(O)CH}_2\text{R}^1\text{)}$, 콜레스테릴, 엔올피루베이트 ($\text{HOOC-C(=CH}_2\text{)-}$), 글리세롤 중에서 선택된 기, 3 내지 5개의 할로젠 원자 또는 1 내지 2개의 원자가 아릴부분에 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌- $\text{C}_3\text{-C}_6$ 아릴(벤질, $-\text{CH}_2\text{-피롤릴}$, $-\text{CH}_2\text{-티엔일}$, $-\text{CH}_2\text{-이미다졸릴}$, $-\text{CH}_2\text{-옥사졸릴}$, $-\text{CH}_2\text{-이소옥사졸릴}$, $-\text{CH}_2\text{-티아졸릴}$, $-\text{CH}_2\text{-이소티아졸릴}$, $-\text{CH}_2\text{-피라졸릴}$, $-\text{CH}_2\text{-피리딜}$ 및 $-\text{CH}_2\text{-피리미디닐}$ 을 포함)이고;

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

트리글리세라이드 예컨대, 트리글리세라이드의 글리세릴 산소를 통해 모화합물의 아실에 결합된 $\alpha\text{-D-}\beta$ 디글리세라이드 (여기서, 글리세라이드 지질을 구성하는 지방산은 일반적으로 천연 포화 또는 불포화 C_{6-26} , C_{6-18} 또는 C_{6-10} 지방산, 예컨대, 리놀레산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 팔미톨레산, 리놀렌산 및 이와 동종의 지방산)이고;

인지질의 포스페이트를 통해 카르복실기에 링크된 인지질;

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

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



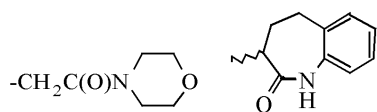
(1984) 32(6)2241-2248) 여기서, R_d 은 R_1 , R_4 또는 아릴; 및 를 포함한다.

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

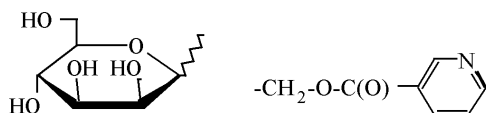
추가 실시 상태로서, 표 A에서는 예컨대, 산소를 통해 $-\text{C(O)O-}$ 및 $-\text{P(O)(O-)}_2$ 기와 결합할 수 있는 A^2 에스테르 부분의 예를 열거한다. 또한 $-\text{C(O)-}$ 또는 $-\text{P(O)}_2$ 에 직접 결합된 여러 개의 아미테이트를 나타내었다. 구조 1-5, 8-10 및 16, 17, 19-22의 에스테르는 유리 하이드록실을 갖는 본 발명의 화합물과 대응하는 할로젠화물(염화물 또는 아실 염화물 등) 및 N,N-디시클로헥실-N-모르폴린 카복사미딘 (또는 다른 염기 예컨대, DBU, 트리에틸아민, CsCO_3 , N,N-디메틸아닐린 등)의 DMF(또는 다른 용매, 예컨대, 아세토니트릴 또는 N-메틸 피롤리돈)내에서 반응시켜 합성된다. 보호된 화합물이 포스포네이트인 경우, 구조 5-7, 11, 12, 21, 및 23-26의 에스테르는 알콜 또는 알콕사이드염 (또는 13, 14 및 15 등의 화합물의 경우 대응하는 아민)을 모노클로로포스포네이트 또는 디클로로포스포네이트 (또는 또 다른 활성화된 포스포네이트)와 반응시켜 합성된다.

[표 A]

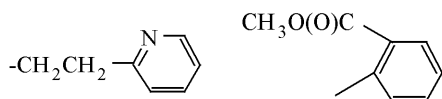
1. $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_1)_2$ * 10. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
2. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})(\text{R}_1)$ 11. $-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$
3. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2(\text{R}_1)$ 12. $-\text{C}_6\text{H}_5$
4. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 13. $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$
5. 3-콜레스테릴 14. $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$
6. 3-피리딜 15. $-\text{NHR}_1$
7. N-에틸모르폴리노 16. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{10}\text{H}_{15}$
8. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$ 17. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
9. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 18. $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{H}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)-$
 $\text{CH}_2-(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)^*$
19. 20.



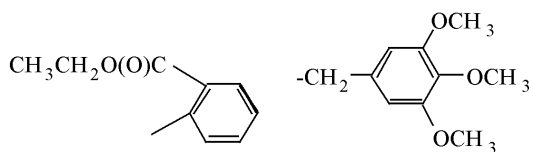
21. 22.



23. 24.



25. 26.



#-키랄 중심은 (R), (S) 또는 라세메이트이다.

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

CCOC(=O)C12CC3CC4C1(C2)CC5C3C(C4)CC6C5C(C2)CC12

되어 있다. 치환되지 않은 아릴의 에스테르, 예컨대 페닐 또는 벤질과 같은 아릴 알킬 또는 히드록시-, 할로-, 알콕시-, 카르복시- 및/또는 알킬에스테르카르복시 치환 아릴 또는 알킬 아릴, 특히 페닐, 오르소-에톡시페닐, 또는 C₁-C₄ 알킬에스테르 카르복실페닐 (살리실산 C₁-C₁₂ 알킬에스테르)가 특히 관심의 대상이다.



특히 WO 95/07920의 에스테르 또는 아마이드를 사용하는 경우, 보호된 산성기 A³은 경구투여용 전구 약물로서 유용하다. 그러나, 본 발명의 화합물이 효과적으로 경구투여되기 위하여 A³ 산성기로 보호하는 것이 필수적인 것은 아니다. 보호된 기, 특히 아미노산 아마이드이트 또는 치환 및 비치환 아릴 에스테르 등의 보호기를 가진 본 발명의 화합물을 전신 또는 경구 투여하는 경우, 이들은 생체 내에서 가수분해 되어 유리산을 생성할 수 있다.

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

Greene (페이지 14-118)에 개시된 전형적인 A² 히드록시 보호기는 에테르 (메틸); 치환 메틸 에테르 (메톡시메틸, 메틸티오메틸, t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸, 벤질옥시메틸, p-메톡시벤질옥시메틸, (4-메톡시페녹시)메틸, 구아이아쿨메틸, t-부톡시메틸, 4-펜데닐옥시메틸, 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 테트라히드로피라닐, 3-브로모테트라히드로피라닐, 테트라히드로피티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라히드로피라닐, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐, 4-메톡시테트라히드로피티오피라닐 S,S-디옥시도, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시페페리딘-4-일, 35, 1,4-디옥산-2-일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오프라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일)); 치환 에틸 에테르 (1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질); 치환 벤질 에테르 (p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2- 및 4-피코릴, 3-메틸-2-피코릴 N-옥시도, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, ②-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페닐옥시)페닐디페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레부리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일메틸)비스(4,4"-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티올란-2-일, 벤즈이소티아졸릴 S,S-디옥시도); 실릴 에테르s (트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리아이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸t헥실릴실, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-p-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, t-부틸메톡시페닐실릴); 에스테르s (포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, p-폴리-페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트 (레부리네이트), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트, 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트 (메시토에이트)); 카르보네이트s (메틸, 9-플루오레닐메틸, 에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(페닐술포닐)에틸, 2-(트리페닐포스포니오)에틸, 이소부틸, 비닐, 알릴, p-니트로페닐, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, S-벤질 티오키르보네이트, 4-에톡시-1-나프틸, 메틸 디티오키르보네이트); 보조 분해 기 (2-아이오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니오토-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠술포네이트, 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, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트 (티글로에이트), o-(메톡시카르보닐)벤조에이트, p-폴리-벤조에이트, ②-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포로디아미데이트, N-페닐카르바메이트, 보레이트, 디메틸포스피노티오일, 2,4-디니트로페닐술포네이트); 및 술포네이트s (술포에이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 벤질술포네이트, 토실레이트).

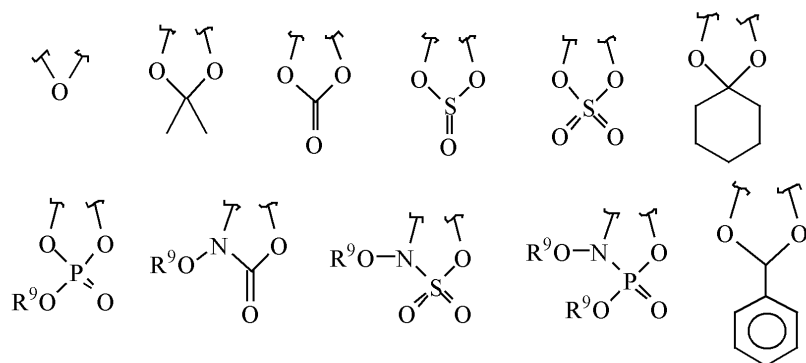
더 전형적으로, A² 히드록시 보호기는 치환 메틸 에테르, 치환 벤질 에테르, 실릴 에테르, 및 술포산 에스테르를 포함하는 에스테르를, 더욱 전형적으로는, 트리알킬실릴 에테르, 토실레이트 및 아세테이트를 포함한다.

전형적인 1,2-디올보호기 (그러므로, 일반적으로 두 개의 OH기가 보호작용기에 함께 결합됨)가 Greene 의 118-142쪽에 설명되었으며, 여기에는 고리형 아세탈 및 케탈 (메틸렌, 에틸리덴, 1-t-부틸에틸리덴, 1-페닐에틸리덴, (4-메톡시페닐)

에틸리덴, 2,2,2-트리클로로에틸리덴, 아세토나이드 (이소프로필리덴), 시클로펜틸리덴, 시클로헥실리덴, 시클로헵틸리덴, 벤질리덴, *p*-메톡시벤질리덴, 2,4-디메톡시벤질리덴, 3,4-디메톡시벤질리덴, 2-니트로벤질리덴)이고; 고리형 오르토 에스테르 (메톡시메틸렌, 에톡시메틸렌, 디메톡시메틸렌, 1-메톡시에틸리덴, 1-에톡시에틸리딘, 1,2-디메톡시에틸리덴, -메톡시벤질리덴, 1-(*N,N*-디메틸아미노)에틸리덴 유도체, -(*N,N*-디메틸아미노)벤질리덴 유도체, 2-옥사시클로펜틸리덴)이고; 실릴 그 유도체 (디-*t*-부틸실릴렌 기, 1,3-(1,1,3,3-테트라이소프로필디실록사닐리덴), 및 테트라-*t*-부트옥시디실록산-1,3-디일리덴), 고리형 카르보네이트, 고리형 보로네이트, 에틸 보로네이트 및 페닐 보로네이트가 포함된다.


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

[丑 B]



여기서, R⁹ 은 C₁-C₆ 알킬이다.

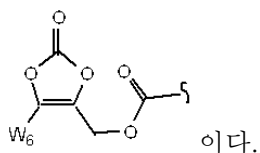
A²는 또한 H, 아미노 또는 카르복실 함유 화합물의 잔기, 특히 H, -C(O)R₄, 아미노산, 폴리펩티드를 위한 보호기 또는 -C(O)R₄, 아미노산 또는 폴리펩티드가 아닌 것에 대한 보호기이다. 아미드-형성 A²는 예컨대, A³ 기에서 발견된다. A²는 아미노산 또는 폴리펩티드일 때, 이는 R₁₅NHCH(R₁₆)C(O)-의 구조를 가지는데, 여기서, R₁₅는 H, 아미노산 또는 폴리펩티드 잔기이거나, R₁₅ 및 R₁₆은 이하에서 정의된다.

R₁₆은 아미노, 카르복실, 아마이드, 카르복실 에스테르, 히드록실, C6-C7 아릴, 구아니디닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 술포히드릴, 술폭시드, 및/또는 알킬포스페이트로 치환된 저급 알킬 또는 저급 알킬 (C1-C6)이다. R₁₀은 또한 아미노산 N과 함께 프롤린 잔기 (R₁₀ = -CH₂)₃-)을 형성한다. 그러나, R₁₀은 일반적으로 H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CHCH₃-CH₂-CH₃, -CH₂-C₆H₅, -CH₂CH₂-S-CH₃, -CH₂OH, -CH(OH)-CH₃, -CH₂-SH, -CH₂-C₆H₄OH, -CH₂-CO-NH₂, -CH₂-CH₂-CO-NH₂, -CH₂-COOH, -CH₂-CH₂-COOH, -(CH₂)₄-NH₂ 및 -(CH₂)₃-NH-C(NH₂)-NH₂와 같은 자연 발생 아미노산의 사이드 기이다. R₁₀은 또한 1-구아니디노프로프-3-일, 벤질, 4-히드록시벤질, 이미다졸-4-일,

인돌-3-일, 메톡시페닐 및 에톡시페닐을 포함한다. A²는 대부분의 카르복실산 잔기이지만, Greene 페이지 315-385에 개시된 전형적인 아미노 보호기 어떠한 것이라도 유용하다. 그들은 카르바메이트 (메틸 및 에틸, 9-플루오레닐메틸, 9(2-술포)플루오레닐메틸, 9-(2,7-디브로모)플루오레닐메틸, 2,7-디-t-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라히드로티오키산틸)]메틸, 4-메톡시페닐아실); 치환 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-디시클로헥실카르복시아미도)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-메틸술포닐벤질, 9-안트릴메틸, 디페닐메틸); 보조 분해 기 (2-메틸티오에틸, 2-메틸술포닐에틸, 2-(p-톨루엔술포닐)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-벤즈이소옥사졸릴메틸, 2-(트리플

루오로메틸)-6-크로모닐메틸); 광 분해 가능 기 (m-니트로페닐, 3,5-디메톡시벤질, o-니트로벤질, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질, 페닐(o-니트로페닐)메틸); 우레아 형 유도체 (페노티아지닐-(10)-카르보닐, N'-p-톨루엔술폰닐아미노카르보닐, N'-페닐아미노티오카르보닐); 기타 카르바메이트 (t-아밀, S-벤질 티오카르바메이트, p-시아노벤질, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로프로필메틸, p-데실록시벤질, 디이소프로필메틸, 2,2-디메톡시카르보닐비닐, o-(N,N-디메틸카르복시아미도)벤질, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카르복시아미도)프로필, 1,1-디메틸프로피닐, 디(2-피리딜)메틸, 2-퓨라닐메틸, 2-아이오도에틸, 이소보르닐, 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); 아마이드 (N-포르밀, N-아세틸, N-클로로아세틸, N-트리클로로아세틸, N-트리플루오로아세틸, N-페닐아세틸, N-3-페닐프로피오닐, N-피콜리노일, N-3-피리딜카르복시아미드, N-벤조일페닐알라닐, N-벤조일, N-p-페닐벤조일); 보조 분해 아마이드 (N-o-니트로페닐아세틸, N-o-니트로페녹시아세틸, N-아세토아세틸, (N'-디티오벤질옥시카르보닐아미도)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-클로로부틸, N-3-메틸-3-니트로부틸, N-o-니트로신나모일, N-아세틸메티오닐, N-o-니트로벤조일, N-o-(벤조일옥시메틸)벤조일, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온); 고리 이미드 유도체 (N-프탈이미드, N-디티아숙시노일, N-2,3-디페닐말레노일, N-2,5-디메틸피롤, N-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로펜탄 부가물, 5-치환 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환 3,5-디니트로-4-피리돈일); N-알킬 및 N-아릴 아민 (N-메틸, N-알릴, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸, N-3-아세톡시프로필, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일), 4차 암모늄 염, N-벤질, N-디(4-메톡시페닐)메틸, N-5-디벤조수베릴, N-트리페닐메틸, N-(4-메톡시페닐)디페닐메틸, N-9-페닐플루오레닐, N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌, N-페로세닐메틸, N-2-피코릴아민 N'-옥시드), 이민 유도체 (N-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); 엔아민 유도체 (N-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)); N-금속 유도체 (N-보란 유도체, N-디페닐보란산 유도체, N-[페닐(펜타카르보닐크로뮴- 또는 -텅스텐)]카르베닐, N-구리 또는 N-아연 킬레이트); N-N 유도체 (N-니트로, N-니트로소, N-옥시드); N-P 유도체 (N-디페닐포스포닐, N-디메틸티오포스포닐, N-디페닐티오포스포닐, N-디알킬 포스포릴, N-디벤질 포스포릴, N-디페닐 포스포릴); N-Si 유도체; N-S 유도체; N-술폰 유도체 (N-벤젠술폰, N-o-니트로벤젠술폰, N-2,4-디니트로벤젠술폰, N-펜타클로로벤젠술폰, N-2-니트로-4-메톡시벤젠술폰, N-트리페닐메틸술폰, N-3-니트로피리딘술폰); 및 N-술폰 유도체 (N-p-톨루엔술폰, N-벤젠술폰, N-2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠술폰, N-2,4,6-트리메톡시벤젠술폰, N-2,6-디메틸-4-메톡시벤젠술폰, N-펜타메틸벤젠술폰, N-2,3,5,6, -테트라메틸-4-메톡시벤젠술폰, N-4-메톡시벤젠술폰, N-2,4,6-트리메틸벤젠술폰, N-2,6-디메톡시-4-메틸벤젠술폰, N-2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-술폰, N-메탄술폰, N-⊙-트리메틸실릴에탄술폰, N-9-안트라센술폰, N-4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠술폰, N-벤질술폰, N-트리플루오로메틸술폰, N-벤아실술폰)을 포함한다.

더 전형적인 보호된 아미노기는 카바메이트 및 아마이드를 포함하며, 더욱 더 전형적인 것으로는 -NHC(O)R₁ 또는 -N=CR₁N(R₁)₂가 포함된다. 아미노 또는 -NH(R₅)의 A³ 부위의 전구 약물로 유용한 또 다른 보호기는:



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

A²는 또한 H 또는 아미노 함유 화합물의 잔기, 특히 아미노산, 폴리펩티드, 보호기, -NHSO₂R₄, NHC(O)R₄, -N(R₄)₂, NH₂ 또는 -NH(R₄)(H)인데, 여기서, 예컨대 A³의 카르복실 또는 포스포 산 기는 -C(O)A², -P(O)(A²)₂ 또는 -P(O)(OH)(A²)에서와 같이 아민과 반응하여 아마이드를 형성한다. 일반적으로, A²는 R₁₇C(O)CH(R₁₆)NH-의 구조를 가지는데, 여기서, R₁₇은 OH, OA², OR₅, 아미노산 또는 폴리펩티드 잔기이다.

아미노산은 저분자량 화합물로서, 약 1000 MW 미만이며, 이들은 적어도 하나의 아미노 또는 이미노기 및 적어도 하나의 카르복실기를 포함한다. 일반적으로 아미노산은 자연에서 찾을 수 있다. 다시 말해, 생체물질 예컨대, 박테리아 또는 다른 미생물, 식물, 동물 또는 인간에서 검출될 수 있다. 적합한 아미노산은 전형적으로 α 아미노산, 다시 말해, 하나의 카르복실기의 탄소원자로부터 단일 치환 또는 비치환된 α 탄소원자에 의해 분리된 하나의 아미노 또는 이미노 질소 원자를 특징으로 하는 화합물이다. 소수성 잔기, 예컨대, 모노- 또는 디-알킬 또는 아릴 아미노산, 시클로알킬아미노산 등이 특히 관심의 대상이 된다. 이러한 잔기는 모약물의 분배 계수를 증가시켜 세포 투과성에 기여한다. 전형적으로, 이러한 잔기는 술포히드릴 또는 구아니디노 치환기를 함유하지 않는다.

천연 아미노산 잔기는 식물, 동물 또는 미생물, 특히 이들의 단백질 내에서 생체적으로 존재하는 잔기이다. 가장 전형적으로, 폴리펩티드는 실질적으로 이러한 천연아미노산 잔기로 구성되어 있다. 이러한 아미노산에는 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 메티오닌, 글루탐산, 아스파르트산, 리신, 히드록시리신, 아르기닌, 히스티딘, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 프롤린, 아스파라긴, 글루타민 및 히드록시프롤린이 있다.

A^2 가 단일 아미노산 잔기 또는 폴리펩티드인 경우, 이들은 일반적으로, A^3 에서 치환된다. 이러한 복합체는 아미노산의 카르복실기 (또는 예컨대, 폴리펩티드의 C-말단 아미노산)간의 아미드 결합의 형성에 의해 생성된다. 이와 유사하게, 복합체는 아미노산 또는 폴리펩티드의 A^3 및 아미노기 사이에서 형성된다. 일반적으로, 하나 이상의 가능한 위치에 아미노산을 도입하는 것은 본 발명의 범위 내이지만, 모 분자 내의 임의의 부위 중에서 단 하나만이 전술한 아미노산으로 아미드화된다. 일반적으로, A^3 의 카르복실기는 아미노산으로 아미드화된다. 일반적으로, 아미노산의 α -아미노 또는 ω -카르복실기 또는 폴리펩티드의 말단 아미노 또는 카르복실기는 모 작용기에 결합되어 있다, 다시 말해, 아미노산 측쇄 내의 카르복실 또는 아미노기는, 일반적으로, (이하에 추가로 설명될 복합체의 합성 과정에서 이러한 기가 보호될 필요가 있더라도) 모화합물과 아미드 결합을 형성하는데 사용되지 않는다.

아미노산 또는 폴리펩티드의 카르복실기 함유 측쇄에 관해서는, 카르복실기는 임의로, 예컨대, A^2 에 의해 차단되거나, A^2 로 에스테르화 또는 A^2 로 아미드화된다. 이와 유사하게, 아미노 측쇄 R_{16} 은 임의로, A^2 에 의해 차단되거나 또는 R_5 로 치환된다.

모분자에 결합하는 에스테르 또는 아미드와 같이, 측쇄 아미노기 또는 카르복실기와 결합한 이러한 에스테르 또는 아미드는, 임의로, 생체 내 또는 시험관 내에서 산성 ($pH < 3$) 또는 염기성 ($pH > 10$) 조건 하에서 가수분해될 수 있다. 임의로, 이들은 인간의 위장관 내에서 실질적으로 안정하나, 혈액 또는 세포 내의 환경에서 효소적으로 가수분해된다. 에스테르 또는 아미노산 또는 폴리펩티드 아미데이트는 또한 유리 아미노 또는 카르복실기를 함유하는 모분자의 제조를 위한 중간체로서 유용하다. 모화합물의 유리산 또는 염기는, 예컨대, 공지의 가수분해 방법에 의해, 본 발명의 에스테르 또는 아미노산 또는 폴리펩티드 복합체로부터 손쉽게 형성된다.

아미노산 잔기에 하나 이상의 키랄 중심이 있다면, D, L, 메소, 트레오 또는 에리스로(적절하다면) 라세메이트, 스케일메이트 또는 이들의 혼합물 등의 어느 것도 사용될 수 있다. 일반적으로, 중간체가 비효소적으로 가수분해된다면 (아미드가 유리산 또는 유리된 아민을 위해 화학 중간체로 사용되는 경우와 마찬가지로), D 이성질체가 유용하다. 다른 한편으로, L 이성질체는 더욱 범용인 바, 이는 비효소적 및 효소적 가수분해 모두에 영향을 받기 쉽기 때문이며, 위장관 내의 아미노산 또는 디펩티딜 수송계에 의해 더 효율적으로 수송되기 때문이다.

잔기가 A^2 로 표시된 적합한 아미노산의 예에는 다음이 포함된다:

글리신;

아미노폴리카르복실산, 예를 들어, 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-아미노스베린산 및 2-아미노세바신산;

글루타민 및 아스파라긴 등의 아미노산 아미드;

아르기닌, 리신, β -아미노알라닌, γ -아미노부티린, 오르니틴, 시트룰린, 호모아르기닌, 호모시트룰린, 히드록시리신, 알로하이드록실신 및 디아미노부티르산 등의 폴리아미노- 또는 폴리염기-모노카르복실산;

히스티딘 등의 다른 염기 아미노산 잔기;

디아미노 디카복실산, 예컨대, α, α -디아미노 숙신산, α, α -디아미노글루타르산, α, α -디아미노아디프산, α, α -디아미노피렐산, α, α -디아미노- β -히드록시피렐산, α, α -디아미노스베린산, α, α -디아미노아젤라산, 및 α, α -디아미노 세바신산;

이미노산, 예컨대, 프롤린, 히드록시프롤린, 알로히드록시프롤린, γ -메틸프롤린, 피페콜산, 5-히드록시피페콜산, 및 아제티딘-2-카복실산;

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

β -페닐세리날;

지방족 α -아미노- β -히드록시 산, 예를 들어, 세린, β -히드록시류신, β -히드록시노르류신, β -히드록시노르발린, 및 α -아미노- β -히드록시스테아르산;

α -아미노, α -, γ -, δ - 또는 ϵ -히드록시 산, 예컨대, 호모세린, δ -히드록시노르발린, γ -히드록시노르발린 및 ϵ -히드록시노르류신 잔기; 카나빈 및 카나린; γ -히드록시오르니틴;

2-헥소사민산 등의 D-글루코사민산 또는 D-갈락토사민산;

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

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

페닐알라닌, 트립토판 및 고리로 치환된 α -아미노산 예컨대 페닐- 또는 시클로헥실아미노산 α -아미노페닐아세트산, α -아미노시클로헥실 아세트산 및 α -아미노- β -시클로헥실프로피온산; 아릴, 저급 알킬, 히드록시, 구아니디노, 옥시알킬에테르, 니트로, 황 또는 할로젠으로 치환된 페닐 (예를 들어, 티로신, 메틸티로신 및 o-클로로-, p-클로로-, 3,4-디클로로-, o-, m- 또는 p-메틸-, 2,4,6-트리메틸-, 2-에톡시-5-니트로-, 2-히드록시-5-니트로- 및 p-니트로-페닐알라닌)을 포함하는 페닐알라닌 유사체 및 그 유도체; 퓨릴-, 티엔일-, 피리딜-, 피리미디닐-, 퓨리닐- 또는 나프틸-알라닌; 및 키누레닌, 3-히드록시키누레닌, 2-히드록시트립토판 및 4-카복실트립토판을 포함하는 트립토판 유사체 및 그 유도체;

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

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

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

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

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

본 발명의 폴리펩티드 복합체의 분해를 위한 펩티드 분해 효소가 잘 알려졌으며, 특히, 카르복실 펩티다아제를 포함한다. 카복시펩티다아제는 C-말단 잔기를 제거함으로써 폴리펩티드를 분해하며, 특정 C-종결 서열의 많은 경우에 있어서 특이적이다. 이러한 효소 및 이들의 기질에 대한 조건이 일반적으로 알려져 있다. 예컨대, (잔기 및 유리 카르복실 종단의 주어진 한쌍을 가진) 디펩티드는 이들의 α -아미노기와 본 발명의 화합물의 인 또는 탄소원자와 공유 결합되어 있다. 실시 상태에서, A^3 이 포스포네이트라면, 펩티드는 적절한 펩티드 분해 효소에 의해 인접 아미노산 잔기의 카르복실을 이탈시켜 자동적 촉매반응으로 포스포노아미데이트 결합을 절단시킬 것으로 기대된다.

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

트리펩티드 잔기도 역시 A^2 로서 유용하다. A^3 이 포스포네이트인 경우, 그 서열- X^4 -pro- X^5 -(여기서, X^4 는 아미노산 잔기이고, X^5 는 아미노산 잔기, 프롤린의 카르복실 에스테르, 또는 수소)은 루미날 카르복실펩티다아제에 의해 절단되어 유리 카르복실기를 가진 X^4 가 된다, 이는 차례로 자동적인 촉매 반응에 의해 포스포노아미데이트 결합을 절단하게 된다. X^5 의 카르복실기는, 임의로, 벤질에 의하여 에스테르화된다.

디펩티드 또는 트리펩티드 류는 알려진 수송 특성 및/또는 장 점막 또는 다른 세포 유형으로의 전달에 영향을 미칠 수 있는 펩티다아제에 대한 감수성에 기초하여 선택될 수 있다. α -아미노기가 없는 디펩티드 및 트리펩티드는 장 점막 세포의 용모 경계막에서 발견되는 펩티드 전달체를 위한 수송기질이 된다(Bai, J.P.F., (1992) *Pharm Res.* 9:969-978). 수송 능력이 있는 펩티드는 그러므로 아미데이트 화합물의 생체이용율을 증진시키는데 이용될 수 있다. D 배열 상태의 하나 이상의 아미노산을 가지는 디- 또는 트리펩티드는 또한 펩티드 전달과 양립성이며, 본 발명의 아미데이트 화합물에서 활용될 수 있다. D 배열의 아미노산은 디- 또는 트리펩티드의 아미노펩티다아제 N(EC 3.4.11.2)과 같은 용모 경계에 통상적인 프로테아제에 의한 가수분해에 대한 감수성을 저하시키기 위해 사용될 수 있다. 또한, 디- 또는 트리펩티드는, 임의로, 장 내막에서 발견되는 프로테아제에 의한 가수분해에 대한 이들의 상대적 내성에 기초하여 선택된다. 예컨대, asp 및/또는 glu가 부족한 트리펩티드 또는 폴리펩티드는 아미노펩티다아제 A(EC 3.4.11.7)에 있어서 불량한 기질이며, 소수성 아미노산 (leu, tyr, phe, val, trp)의 N-말단 부위의 아미노산 잔기가 없는 디- 또는 트리펩티드는 엔도펩티다아제에 대하여 불량한 기질이며, 유리 카르복실 말단의 끝에서 두번째 위치에 있는 전구 잔기가 없는 펩티드는 카르복실펩티다아제 P에 대하여 불량

한 기질이다. 이와 유사한 고려사항들이 세포질, 신장, 간, 혈청 또는 다른 펩티다아제에 의한 가수분해에 상대적으로 내성이 강한 또는 상대적으로 민감한 펩티드를 선택하기 위하여 적용될 수 있다. 이러한 잘절단되지 않는 폴리펩티드 아미데이트는 면역원이 되거나, 면역원을 생성하기 위하여 단백질에 결합하기에 유용하다.

HCV-억제 화합물

본 발명의 화합물은 HCV-억제 활성을 갖는 것들을 포함한다. 본 발명의 화합물은 임의로 하나 이상의 (예컨대 1, 2, 3, 또는 4) 포스포네이트 기를 가지는데, 이는 전구체 부분일 수 있다.

용어 "HCV-억제 화합물"은 HCV 억제 화합물을 포함한다.

전형적으로, 본 발명의 화합물은 대략 400 amu 내지 대략 10,000 amu의 분자량을 가지고; 본 발명의 특정한 실시 상태에서, 화합물은 대략 5000 amu 미만의 분자량을 가지며; 본 발명의 다른 특정 실시 상태에서, 화합물은 대략 2500 amu 미만의 분자량을 가지고; 본 발명의 다른 특정 실시 상태에서, 화합물은 대략 1000 amu 미만의 분자량을 가지며; 본 발명의 다른 특정 실시 상태에서, 화합물은 대략 800 amu 미만의 분자량을 가지고; 본 발명의 다른 특정 실시 상태에서, 화합물은 대략 600 amu의 분자량을 가지며; 본 발명의 다른 특정 실시 상태에서, 화합물은 대략 600 amu 미만 및 대략 400 amu을 초과하는 분자량을 가진다.

본 발명의 화합물은 또한 전형적으로 대략 5 미만의 logD(극성)를 가진다. 본 발명의 하나의 실시 상태에서 대략 4 미만의 logD를 갖는 화합물을 제공하고; 본 발명의 다른 하나의 실시 상태에서 대략 3 미만의 logD를 갖는 화합물을 제공하며; 본 발명의 다른 하나의 실시 상태에서 대략 -5 초과 logD를 갖는 화합물을 제공하고; 본 발명의 다른 하나의 실시 상태에서 대략 -3 초과 logD를 갖는 화합물을 제공하며; 본 발명의 다른 하나의 실시 상태에서 대략 0 초과 logD 및 대략 3 미만의 logD를 갖는 화합물을 제공한다.

본 발명의 화합물의 범위에서 선택된 치환기는 순환계로 제공된다. 본 명세서에서, "순환 치환기"는 치환기가 그 자체를 다시 반복할 수 있다는 것을 의미한다. 이러한 치환기의 순환 특성 때문에, 이론적으로, 주어진 청구항의 많은 수가 제공될 수 있다. 예를 들면, R^x 는 R^y 치환기를 포함한다. R^y 는 R^2 일 수 있으며, 차례로 R^3 일 수 있다. R^3 는 R^3c 로 선택될 수 있으며 두 번째로 R^x 가 선택될 수 있다. 의료 화학계의 일반적인 당업자들은 이러한 치환기의 총 수는 의도하는 화합물의 목적 특성에 의하여 적절하게 제한된다고 이해한다. 이러한 특성에는 분자량, 용해도 또는 log P 등의 물리적 특성, 의도된 목적에 대한 활성 등의 응용 특성, 및 합성의 편의 등의 실질 특성을 포함한다. 이는 예시일 뿐이고 한정을 위한 것이 아니다.

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

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

본 명세서의 화합물이 하나 이상의 동일하게 지정된 기, 예를 들어, R^1 또는 A^3 으로 치환되는 경우, 상기 기는 동일한 것이거나 또는 다른 것으로 이해할 수 있다. 다시 말해, 각 기는 독립적으로 선택된다. 파선은 인접한 기, 부분, 또는 원자에 공유 결합하는 위치를 지시한다.

본 발명의 하나의 실시 상태에서, 화합물은 분리되고 정제된 형태이다. 일반적으로, 용어 "분리 및 정제"는 생물학적 물질 (예컨대 혈액, 조직, 세포, 등)로부터 실질적으로 자유로운 화합물을 의미한다. 본 발명의 하나의 특정한 실시 상태에서, 용어는

본 발명의 화합물 또는 복합체는 생물학적 물질로부터 적어도 대략 50 중량 % 자유로운 것을 의미하고; 다른 특정 실시 상태, 용어는 본 발명의 화합물 또는 복합체는 생물학적 물질로부터 대략 75 중량 % 자유로운 것을 의미하며; 다른 특정 실시 상태에서, 용어는 본 발명의 화합물 또는 복합체는 생물학적 물질로부터 적어도 대략 90 중량 % 자유로운 것을 의미하

고; 다른 특정 실시 상태에서 용어는 본 발명의 화합물 또는 복합체는 생물학적 물질로부터 적어도 대략 98 중량 % 자유로운 것을 의미하며; 다른 특정 실시 상태에서, 용어는 본 발명의 화합물 또는 복합체는 생물학적 물질로부터 적어도 대략 99 중량 % 자유로운 것을 의미한다. 다른 특정 실시 상태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 복합체를 제공하는데, 이는 합성적으로 제조될 수 있는 것이다 (예컨대, 생체외).

세포 축적

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

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

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

구조이성질체

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

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

염 및 수화물

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

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

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

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

HCV의 억제 방법

본 발명의 다른 관점은 HCV를 포함하는 것으로 의심되는 시료를 본 발명의 조성물로 처리하는 공정을 포함하는 HCV 활성을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 조성물은 HCV 억제제, 그러한 억제제를 위한 중간체로 활동하거나 또는 아래에서 설명되는 기타 유용성을 가질 수 있다. 억제제는 일반적으로 간의 표면 또는 공동의 위치에 결합한다. 간에 결합되는 조성물은 가역성의 정도를 변화시켜 결합시킬 수 있다. 이러한 결합 화합물은 실질적으로 비가역적으로 본 발명의 이러한 방법에서 사용될 수 있는 이상적인 후보이다. 일단 라벨화되면, 실질적으로 비가역적으로 결합하는 조성물은 HCV를 찾는 탐침으로서 유용하다. 따라서, 본 발명은 다음의 공정을 포함하는 것으로서, HCV를 함유하는 것으로 의심되는 시료 내의 NS3를 찾는 방법에 관한 것이다: HCV를 함유하는 것으로 의심되는 시료를 라벨로서 결합되는 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물로 처리하고; 및 라벨의 활성화에 대한 시료의 효과를 관찰한다. 적절한 라벨은 진단 분야에 잘 알려져 있으며, 안정한 자유 라디칼, 플루오로포어, 레디오이소톱, 효소, 케미루미네센트 기 및 크로모젠을 포함한다. 본 명세서의 화합물은 히드록실 또는 아미노 같은 작용기를 사용하는 종래의 방법으로 라벨화된다.

본 발명의 범위 내에서 HCV를 함유하는 것으로 의심되는 시료는 천연 또는 인공의 물질, 예컨대 살아있는 유기체를 함유한다; 배양 또는 세포 배양; 생물학적 시료, 예컨대 생물학적 물질 시료 (혈액, 혈청, 오줌, 뇌척수 유체, 눈물, 가래, 침, 조직 시료, 및 유사체); 실험실 시료; 식품, 물, 또는 공기 시료; 바이오생성물 시료, 예컨대 세포 추출물, 특히 목적하는 글리코단백질을 합성하는 재조합 세포; 및 유사체. 전형적으로 시료는 HCV를 함유하는 것으로 의심될 것이다. 시료는 물 및 유기 용매/물 혼합물을 포함하는 어떠한 매체 내에 포함될 수 있다. 시료는 인간과 같은 살아있는 유기체 및 세포 배양과 같이 인간이 만들어낸 물질을 포함한다.

본 발명의 처리 공정은 본 발명의 조성물을 시료에 첨가하는 것을 포함하거나 또는 이는 조성물의 전구체를 시료에 첨가하는 것을 포함한다. 첨가 공정은 위에서 설명한 바와 같은 투여 방법을 포함한다.

소망한다면, 조성물을 적용한 후의 HCV의 활성화는 HCV의 활성을 탐지하는 직간접적인 방법을 포함하는 방법에 의하여 관찰될 수 있다. HCV 활성을 결정하기 위한 정량, 정성, 및 반정성 방법은 모두 고려된다. 전형적으로 상기한 방법을 스크린하는 방법 중의 하나를 적용시킨다. 그러나, 살아있는 유기체의 생리적인 성질을 관찰하는 것과 같은 다른 방법도 역시 적용할 수 있다.

많은 유기체는 HCV를 포함한다. 본 발명의 화합물은 동물 또는 인간의 HCV 활성화와 관련된 증상을 치료하거나 또는 예방하는데 유용하다.

그러나, HCV를 억제할 수 있는 화합물을 스크린하면서, 효소 분석 결과가 세포 배양 분석과 연관되지 않는다는 것을 염두에 두어야 한다.

HCV 활성화의 스크린

본 발명의 조성물은 효소 활성을 평가하는 종래의 기술에 의하여 HCV에 대항하는 억제 활성을 스크린한다. 본 발명의 범위 내에서, 전형적으로 조성물은 우선 시험관 내에서 HCV 억제를 스크린하고, 그런 후에 억제 활성을 보이는 조성물은 생체 내 활성을 스크린한다. 시험관 내에서 K_i (억제 상수)가 대략 5×10^{-6} M 미만, 전형적으로 대략 1×10^{-7} M 미만 및 더 바람직하게는 대략 5×10^{-8} M 미만인 조성물이 생체 내에서 사용하기에 적합하다.

시험관 내에서 유용한 스크린은 자세히 설명되어 왔다.

약학적 제형

상기 본 발명의 화합물은 종래의 담체 및 부형제로 제형화되어 있다. 이들은 일반적인 용례에 맞추어 선택되었다. 타블렛에는 부형제, 활택제, 충전제, 결합제 및 이와 동종의 것 등을 포함한다. 수성 제형은 스테릴형으로 제조되며, 경구투여 이외의 전달 방법을 의도하는 경우, 일반적으로 등장성(isotonic)이 될 것이다. 모든 제형은 대안적으로, Hand book of Pharmaceutical Excipients (1986)에서 설명된 것과 같은 부형제를 포함한다. 부형제에는 아스코르브산 및 다른 항산화제, EDTA 등의 킬레이트제, 텍스트린 등의 카르보하이드레이트, 하이드록시알킬셀룰로오스, 하이드록시알킬메틸셀룰로오스, 스테아르산 및 이와 동종의 것 등을 포함한다. 상기 제형의 pH 범위는 약 3 내지 약 11, 그러나, 일반적으로 약 7 내지 10 이다.

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

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

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

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

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

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

본 발명의 상기 에멀전의 오일 페이즈는 알려진 방법으로 알려진 성분으로 구성되어 있다. 상기 페이즈가 단순히 에멀전화제(아니면, 에멀전제로 알려진)로 구성되어 있다면, 이들은 지방 또는 오일, 또는 지방 및 오일 양자를 적어도 하나의 에멀

전제와 혼합한 것으로 구성되는 것이 좋다. 좋기로는, 안정제로 사용되는 친지성 에멀전화제와 함께 친수성 에멀전화제가 포함된다. 이는 또한 오일 및 지방 양자를 포함하는 것이 좋다. 안정제(들)을 포함하거나 포함하지 않은 상기 에멀전화제(들)은 모두 소위 에멀전화 왁스를 구성한다. 상기 왁스는 지방 또는 오일과 함께 소위 에멀전화 연고제를 구성한다. 이들은 크림 제형의 오일 분산 페이저를 형성한다.

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

상기 제형을 위한 적합한 오일 또는 지방을 선택하는 것은 소망하는 성형적 특성을 달성하는가에 따른다. 상기 크림은 튜브 또는 다른 용기로부터 누출되지 않도록 하기 위해서 적합한 경도를 가지고 번들거리지 않고, 얼룩이 없어야하며, 잘 닦이는 제품이 좋다. 직쇄 또는 분지형, 모노- 또는 디염기 알킬 에스테르, 예컨대, 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 Crodamol CAP으로 알려진 분지형 에스테르가 사용될 수 있다. 마지막 3개가 선호되는 에스테르이다. 이러한 것들은 단독으로 사용되거나 또는 필요로 하는 특성에 따라 조합하여 사용될 수 있다. 대안적으로, 백색 연성 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 다른 광유 등의 고 용융점 지질이 사용된다.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

활성 성분의 효과적인 복용량은 치료할 증상, 독성, 상기 성분이 예방적으로 사용되는지 여부(적게 복용), 전달 방법, 약학적 제형에 의존하며, 종래 복용량의 단계적 증가 방법을 사용하여 임상시에 의해 결정된다. 약 0.0001 내지 약 100 mg/kg 체중/일로 기대할 수 있으며, 전형적으로는, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg 체중/일. 더 전형적으로는, 약 0.01 내지 약 5 mg/kg 체중/일이다. 더 전형적으로는, 약 0.05 내지 약 0.5 mg/kg 체중/일이다. 예를 들면, 체중이 약 70 kg인 성인의 일일 희망 복용량은 1 mg 내지 1000 mg, 종기로는 5 mg 내지 500 mg 이며 단일 또는 다중 복용량의 형태로 섭취가 가능하다.

투여 경로

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

복합 치료

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

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

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

본 발명의 화합물의 대사산물

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

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

본 발명의 화합물을 제조하는 대표적인 방법.

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

본 발명의 조성물을 제조하기 위한 몇몇 대표적인 방법이 이하에 제공되었다. 이러한 방법들은 제조 방법의 특성을 예시하고자 하는 것이고, 적용가능한 방법의 범위를 제한하는 것은 아니다.

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

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

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

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

화학 합성 작업과 결부되어 사용하는 경우 "처리된", "처리하는", "처리" 등의 용어는 접촉, 혼합, 반응시켜 접촉을 일으키는 반응을 의미하며, 다른 용어는 하나 이상의 화학 물질이 그러한 방법으로 처리되어 하나 이상의 다른 화학 물질로 전환되는 것을 지칭하는 것으로 업계에 통용된다. "화합물 1을 화합물 2로 처리한다"는 것은 "화합물 1을 화합물 2와 반응시킨다"는 의미와 같은 의미이고, "화합물 1을 화합물 2와 접촉시킨다"는 의미는, "화합물 1을 화합물 2와 반응시킨다"는 의미이며, 화합물 1을 화합물 2로 "처리", "반응", "반응을 허용하는 것" 등을 지칭하는 다른 표현은 유기 합성 업계에서 통용된다. 예를 들면, 처리라는 용어는 유기 화학물질을 반응시키는 적절한, 일반적인 방법을 지칭한다. 달리 지정하지 않았다면, 정상 농도 (0.01 M 내지 10 M, 전형적으로, 0.1 M 내지 1 M), 온도 (-100℃ 내지 250℃, 전형적으로, -78℃ 내지 150℃, 더 전형적으로, -78℃ 내지 100℃, 좀더 전형적으로, 0℃ 내지 100℃), 반응 용기 (전형적으로는 유리, 플라스틱, 금속), 용매, 압력, 분위기(전형적으로, 산소 및 물과 반응하지 않은 반응을 위한 공기, 또는 산소 또는 물과 반응하는 반응을 위한 질소 또는 아르곤) 등을 의도한 것이다. 유기 합성 업계에 알려진 유사 반응에 대한 상기 지식은 주어진 반응 내에서 "처리"를 위한 반응 조건 및 기구를 선택하기 위하여 사용된다. 특히, 유기 합성 업계의 일반 기술에 의해 전술한 화학 반응을 성공적으로 수행할 반응 조건 및 기구를 선택하게 된다.

각각의 대표적인 반응식 및 실시예 (이하, "대표적인 반응식"이라 함)를 변형하여 특정 예시 물질의 다양한 유사체를 생산한다. 유기 합성을 위한 적합한 방법을 설명하는 상기 언급된 인용문헌은 이러한 변형을 위하여 적용이 가능하다.

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

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

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

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

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

대안적으로, 방법 (2)에 의하여, 용해된 상기 기질을 키랄 화합물의 거울상 이성질체 하나와 반응시켜 부분 입체 이성질체 짝을 형성한다 (Eliel, E. 및 Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). 부분 입체 이성질체 화합물은 비대칭 화합물을 멘틸유도체와 같은 거울상 이성질체적인 순수 키랄 유도 반응물과 반응시켜 형성할 수 있다. 이어서, 부분 입체 이성질체의 분리 및 가수분해에 의해 유리된, 거울상 이성질체로 농축된 잔탄을 얻었다. 광학 순도를 결정하는 방법은 염기의 존재 하에 라세미 혼합물의 멘틸 에스테르 등의 키랄 에스테르 예를 들어, (-) 멘틸 클로로포에이트 또는 모셔 에스테르, α-메톡시-α-(트리플루오로메틸)페닐 아세테이트(Jacob III. (1982) *J. org. Chem.* 47:4165)를 만드는 것 및 두 개의 회전장애이성질체적 부분 입체 이성질체의 존재에 대한 NMR 스펙트럼 분석과 관련되어 있다. 회전장애이성질체 화합물의 안정한 부분 입체 이성질체는 회전장애이성질체에 의한 나프틸-이소퀴놀린의 분리 방법에 의하여 순상- 및 역상 크로마토그래피에 의하여 분리 또는 단리될 수 있다 (Hoye, T., WO 96/15111). 방법 (3)에 의하여, 두 개의 거울상 이성질체의 라세미 혼합물은 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피에 의하여 분리될 수 있다 (Chiral Liquid Chromatography(1989) W. J. Lough, Ed. Chapman 및 Hall, New York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378). 농축 또는 정제된 거울상 이성질체는 다른 키랄 분자를 광회전 및 원 편광이색성 등에 의하여 비대칭 탄소원자와 구별하는 방법에 의하여 판별할 수 있다.

반응식 및 실시예

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

본 발명의 화합물을 제조하는 많은 대표적인 방법을 본 명세서, 예컨대, 이하의 실시예에서 제공한다. 이러한 방법은 그러한 제조 성질을 설명하려는 의도일 뿐이고, 적용할 수 있는 방법의 범위를 한정하려는 의도가 아니다. 본 발명의 화합물은 본 발명의 다른 화합물을 제조하는데 중간체로서 사용될 수 있다. 예컨대, 본 발명의 여러 다양한 포스포네이트 화합물의 상호 전환은 이하에서 설명된다.

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

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

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

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

할로젠화 아릴은 포스파이트 유도체와 Ni²⁺ 촉매 반응을 거쳐 아릴 포스포네이트 함유 화합물을 얻었다 (Balthazar, 외 (1980) *J. org. Chem.* 45:5425). 또한 포스포네이트는 팔라듐 촉매의 존재 하에, 방향족 트리플레이트를 이용하여 클로로포스포네이트로부터 얻을 수 있다 (Petrakis 외 (1987) *J. Am. Chem. Soc.* 109:2831; Lu 외 (1987) *Synthesis* 726). 또 다른 방법으로, 아릴 포스포네이트 에스테르가 음이온 재배열 반응 조건 하에 아릴 포스페이트로부터 제조될 수 있다 (Melvin (1981) *Tetrahedron Lett.* 22:3375; Casteel 외 (1991) *Synthesis*, 691). 고리형 알킬 포스포네이트의 알칼리 금속 유도체를 갖는 N-알콕시 아릴 염은 헤테로아릴-2-포스포네이트 연결체의 일반 합성방법을 제공한다 (Redmore (1970) *J. org. Chem.* 35:4114). 이러한 상기 언급된 이러한 방법은 W⁵기가 헤테로사이클인 화합물에 확장 적용될 수 있다. 포스포네이트의 고리형-1,3-프로판디올 전구 약물은 또한 염기 (예를 들어, 피리딘)의 존재 하에 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC)등의 커플링제를 사용하여, 2가 아인산 및 치환된 프로판-1,3-디올로부터 제조된다. 1,3-디이소프로필카르보디이미드 또는 수용성 시약, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI)와 같은 커플링제에 기초한 다른 카르보디이미드도 또한 고리형 포스포네이트 전구 약물의 합성에 활용될 수 있다.

포스포네이트 디에스테르 **S32.1**을 대응하는 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2** (반응식 **32**, 반응 **1**)로 전환하는 것은 몇 가지 방법에 의해 수행된다. 예를 들면, 벤질 등의 R¹이 아르알킬기인 에스테르 **S32.1**은 *J. org. Chem.* (1995) 60:2946에 설명된 바와 같이 3차 유기 염기, 예컨대, 디아자바이시클로옥탄 (DABCO) 또는 퀴누클리딘 등과의 반응에 의해, 모노

에스테르 화합물 **S32.2**로 전환된다. 상기 반응은 약 110 °C에서 톨루엔 또는 크실렌과 같은 불활성 탄화수소 용매 내에서 수행된다. 상기 R¹이 아릴기, 예컨대, 페닐, 또는 알릴과 같은 알케닐기인 디에스테르 **S32.1**은 에스테르 **S32.1**을 수산화 나트륨 수용액과 아세트니트릴 내에서 또는 테트라하이드로퓨란 내에서 수산화리튬 등의 염기로 처리하여 모노에스테르 **S32.2**로 전환 된다. R¹ 기 중의 하나는 벤질과 같은 아르알킬이고 다른 하나는 알킬인 포스포네이트 디에스테르 **S32.1**은 탄소상 팔라듐 촉매 등을 사용하는 수소첨가에 의하여 R¹이 알킬인 모노에스테르 **S32.2**로 전환된다. 두 개의 R¹기가 알릴 등의 알케닐인 포스포네이트 디에스테르는 알릴 카복실레이트의 분해를 위하여, 예를 들어, *J. org. Chem.* (1973) 38:3224에 설명된 절차를 이용하여, 대안적으로, 디아자바이시클로옥탄의 존재 하에 클로로트리스(트리페닐포스핀)로듐 (윌킨슨 촉매)의 수성 에탄올용액으로 환류 처리하여 R¹이 알케닐인 모노에스테르 **S32.2**로 전환된다.

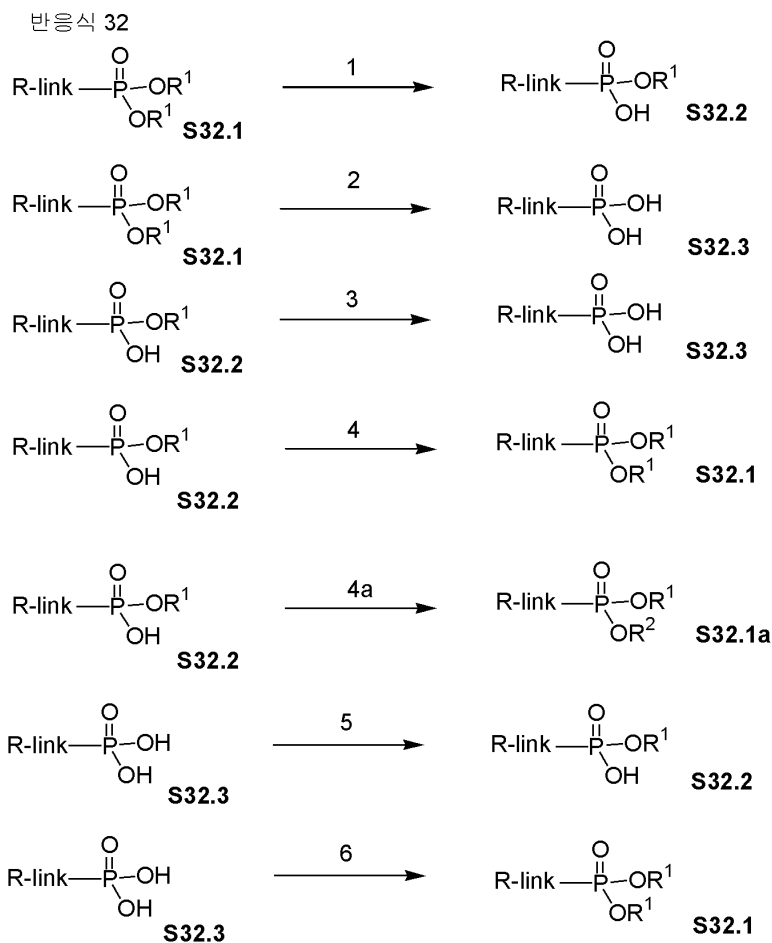
포스포네이트 디에스테르 **S32.1** 또는 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**가 대응하는 포스포산 **S32.3** (반응식 32, 반응 2 및 3)의 전환은 *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, (1979) 739에 설명된 바와 같이, 디에스테르 또는 모노에스테르를 트리 메틸실릴 브로마이드와 반응시킴으로써 이루어 질 수 있다. 상기 반응은 상온에서 대안적으로, 실릴화제, 예컨대, 비스(트리 메틸실릴)트리플루오로아세트아미드의 존재 하에, 예를 들면, 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 내에서 수행된다. R¹이 벤질 등의 아르알킬인 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**는 팔라듐 촉매에 의한 수소화 반응을 함으로써 또는 다이옥산 등의 에테르성 용매 내에서 염화수소로 처리함으로써 대응하는 포스포산 **S32.3**으로 전환된다. R¹이 알케닐, 예를 들면, 알릴인 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**는, 예를 들면, *Helv. Chim. Acta.* (1985) 68:618에 설명된 반응 절차를 이용하여, 15% 아세트니트릴용액 수용액, 또는 에탄올 수용액과 같은 유기 용매 수용액 내에서 윌킨슨 촉매로 반응시켜 포스포산 **S32.3**으로 전환된다. R¹이 벤질인 포스포네이트 에스테르 **S32.1**의 팔라듐촉매에 의한 가수소분해는 *J. org. Chem.* (1959) 24:434에 설명되어 있다. R¹이 페닐인 포스포네이트 에스테르 **S32.1**의 팔라듐 촉매에 의한 가수소분해는 *J. Am. Chem. Soc.* (1956) 78:2336에 설명되어 있다.

기질 **S32.2**를 커플링제의 존재 하에 하이드록시 화합물 R¹OH와 반응시키는 많은 수의 반응에 의해 상기 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**는 새로 도입되는 R¹기가 알킬, 아르알킬, 클로로에틸 등의 할로젠화알킬 또는 아르알킬인 포스포네이트 디에스테르 **S32.1** (반응식 32, 반응 4)로 전환된다. 전형적으로, 두 번째 포스포네이트 에스테르기는 첫번째 도입되는 포스포네이트 에스테르기와는 다르다. 즉, R¹은 R²의 도입 이후에 도입되는데, 여기서, R¹ 및 R²은 각각 알킬, 아르알킬, 클로로에틸 등의 할로알킬, 또는 아르알킬 (반응식 32, 반응 4a)이고, 이에 따라, **S32.2**은 **S32.1a**로 전환된다. 카복실레이트 에스테르의 제조에 사용되는 적합한 커플링제에는, 반응이 피리딘 등의 염기성 유기 용매에서 수행되는 경우에 디시클로헥실카르보디이미드와 같은 카르보디이미드, 또는 반응이 디이소프로필에틸아민 등의 3차 유기 염기의 존재 하에, 디메틸포름아미드 등의 극성 용매 용액에서 수행되는 경우에 (벤조트리아졸-1-옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PYBOP, Sigma) 또는 또한 반응이 트리페닐포스핀 등의 트리아릴 포스핀의 존재 하에, 피리딘 등의 염기성 용매용액에 의해 수행되는 경우 알드리티올-2 (Aldrich) 등을 포함한다. 대안적으로, 상기한 (반응식 7)에 의해 미츠노부 반응을 이용하여 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**가 디에스테르 **S32.1**로 전환될 수 있다. 상기 기질을 디에틸아조디카복실레이트 및 트리페닐 포스핀 등의 트리아릴포스핀의 존재 하에 하이드록시 화합물 R¹OH와 반응시킬 수 있다. 대안으로서, 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**는 모노에스테르를 할로젠화물 R¹Br(R¹은 알케닐 또는 아르알킬)과 반응시켜 도입되는 R¹기가 알케닐 또는 아르알킬인 포스포네이트 디에스테르 **S32.1**로 전환될 수 있다. 상기 알킬화 반응은 탄산세슘 등의 염기의 존재 하에, 디메틸포름아미드 또는 아세트니트릴 등의 극성 유기 용매 내에서, 대안으로서, 포스포네이트 모노에스테르는 두 단계 절차에 의해 포스포네이트 디에스테르로 전환된다. 제1단계에서, 포스포네이트 모노에스테르 **S32.2**는, Organic Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17, 에 설명된 바와 같이, 염화티오닐 또는 염화옥살릴 등과 반응하여 클로로 유사체 RP(O)(OR¹)Cl로 전환된다. 이렇게 얻어진 생성물 RP(O)(OR¹)Cl을 트리에틸아민 등 염기의 존재 하에 하이드록시 화합물 R¹OH와 반응시켜, 포스포네이트 디에스테르 **S32.1**을 얻는다.

포스포산 R-링크-P(O)(OH)₂는 성분 R¹OH 또는 R¹Br이 1몰만 사용되는 경우를 제외하고는, 상기한 포스포네이트 디에스테르 R-링크-P(O)(OR¹)₂ **S32.1**의 제조방법에서 설명된 방법에 의하여 포스포네이트 모노에스테르 RP(O)(OR¹)(OH) (반응식 32, 반응 5)로 전환된다. 디알킬 포스포네이트는 Quast 외 (1974) *Synthesis* 490; Stowell 외 (1990) *Tetrahedron Lett.* 3261; US 5663159의 방법에 따라 제조될 수 있다.

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

반응식 32



포스포네이트 카바메이트의 제조

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

반응식 33은 카바메이트 결합이 합성되는 다양한 방법을 예시한다. 반응식 33에 의하면, 카바메이트를 생성하는 일반적인 반응에서, 본 명세서에서 설명된 바와 같이 알콜 **S33.1**은 Lv가 할로젠, 이미다졸릴, 벤즈트리아졸릴 등의 이탈기인 활성화 유도체 **S33.2**로 전환된다. 그 다음 상기 활성화 유도체 **S33.2**를 아민 **S33.3**과 반응시켜 카바메이트 생성물 **S33.4**를 얻는다. 반응식 33의 실시예 1 내지 7에서는 일반적인 반응을 일으키는 방법을 설명한다. 실시예 8 내지 10에서는 카바메이트를 제조하는 대체적인 방법을 예시한다.

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

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

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

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

반응식 33, 실시예 5에서는 중간체 알콕시카르보닐벤즈트리아졸 S33.13에 의한 카바메이트 제조 방법을 예시한다. 이 반응 절차에서, 알콜 ROH는 상온에서 동일한 몰수의 벤즈트리아졸 카르보닐 클로라이드 S33.12와 반응하여 알콕시카르보닐 생성물 S33.13을 얻는다. 상기 반응은 *Synthesis.*, 1977, 704에 설명된 바와 같이, 트리에틸아민 등의 3차 유기 아민의 존재 하에 벤젠 또는 톨루엔 등의 유기 용매 내에서 수행된다. 생성물을 아민 R'NH₂과 반응시켜 카바메이트 S33.7을 얻는다. 상기 반응은 *Synthesis.*, 1977, 704에 설명된 바와 같이, 상온에서 약 80℃에서 톨루엔 또는 에탄올 내에서 수행된다.

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

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

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

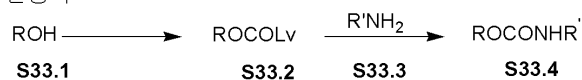
반응식 33, 실시예 9에서는 알콜 ROH 및 이소시아네이트 S33.18 간의 반응에 의한 카바메이트의 제조 방법을 예시한다. Synthetic Organic Chemistry, R. B. Wagner, H. D. Zook, Wiley, 1953, p. 645에 설명된 이 반응 절차에서, 반응물을 상온에서 에테르 또는 디클로로메탄 등의 비양자성 용매 내에서 결합되어 카바메이트 S33.7을 얻는다.

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

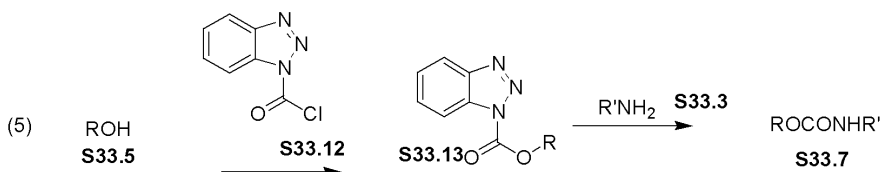
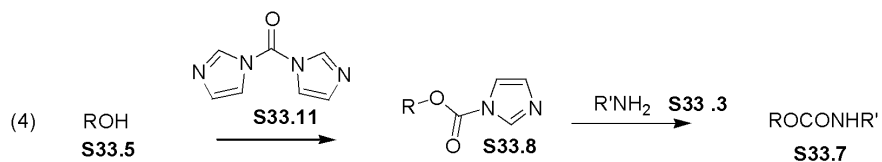
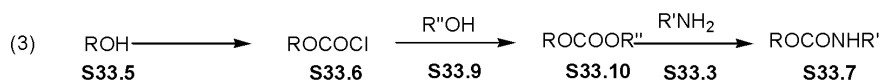
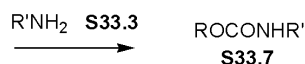
반응식 33

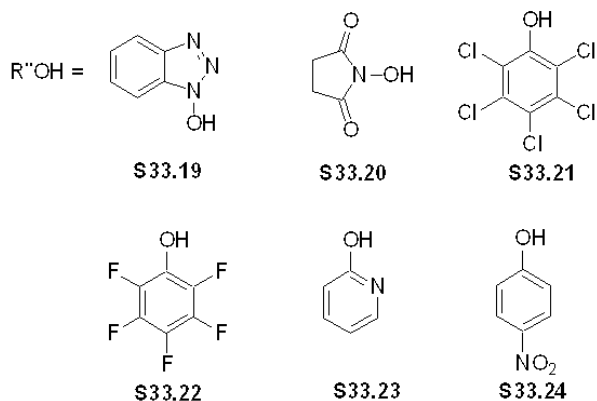
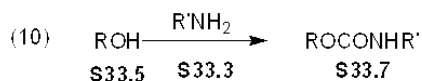
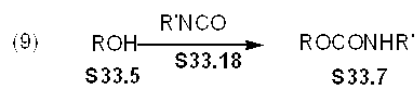
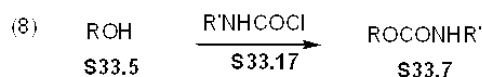
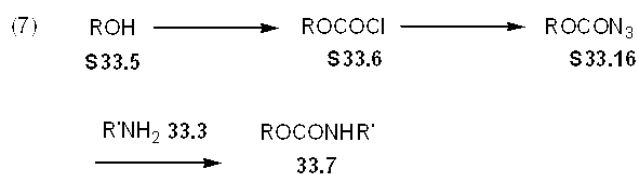
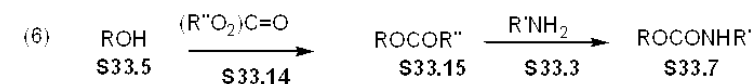
반응식 33 카바메이트의 제조

일반 반응식



예





카르보알콕시 치환 포스포네이트 비스아미데이트, 모노아미데이트, 디에스테르 및 모노에스테르의 제조

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

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

포스폰산은 *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1991) 312, 또는 *Nucleosides & Nucleotides* (2000) 19:1885에 설명된 바와 같이, 카르보닐 디이미다졸과 반응시켜 활성 이미다졸릴 유도체로 전환된다. 활성 설포닐옥시 유도체는 *Tet. Lett.* (1996) 7857 또는 *BioOrg. Med. Chem. Lett.* (1998) 8:663에 설명된 바와 같이, 포스폰산을 염화 트리클로로메틸설포닐 또는 염화 트리이소프로필벤젠설포닐로 반응하여 얻는다. 상기 활성 설포닐옥시 유도체는 아민 또는 하이드록시 화합물과 반응시켜 아미데이트 또는 에스테르를 얻는다.

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

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

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

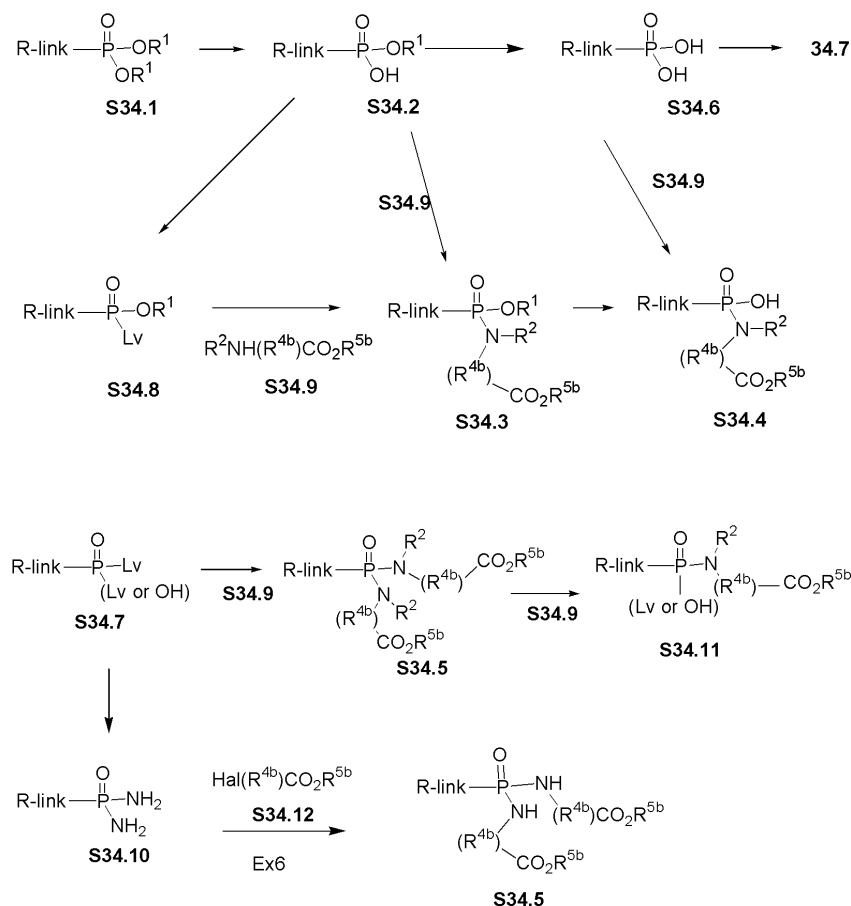
아인산 에스테르는 또한 적합한 염기의 존재 하에 포스폰산 및 할로젠화 화합물 간의 반응에 의하여 얻는다. 상기 방법은, 예를 들면, *Anal. Chem.*, 1987, 59, 1056, 또는 *J. Chem. Soc. Perkin Trans., I*, 1993, 19, 2303, 또는 *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1372, 또는 *Tet. Lett.*, 2002, 43, 1161에 설명되어 있다.

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

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

반응식 34a

반응식 34



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

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

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

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

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

추가적인 방법에 의하여, 포스포산 **S34.6**은 모노 또는 비스-활성 유도체 **S34.7**로 전환된다. 여기서, Lv는 이탈기, 예컨대, 클로로, 이미다졸릴, 트라이소프로필벤젠설포닐옥시 등이다. 염화포스포산 **S34.7** (Lv = Cl)의 전환은, Organic

Phosphorus Compounds, G. M. Kosolapoff, L. Maeir, eds, Wiley, 1976, p. 17에 설명된 바와 같이 염화티오닐 또는 염화옥살릴 및 이와 동종의 것 등과의 반응에 의하여 일어난다. 상기 포스폰산의 모노이미다졸라이드 **S34.7** (Lv = 이미다졸릴)의 전환은 *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1284 및 *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 312에 설명되었다. 대안적으로, 포스폰산을 *Nucleosides and Nucleotides*, 2000, 10, 1885에 설명된 바와 같이 염화트리소프로필벤젠설폰으로 반응시킨다. 상기 활성 생성물을 염기의 존재 하에 아미노에스테르 **S34.9**와 반응시켜 비스아미데이트 **S34.5**를 얻었다. 상기 반응은 생성물 **S34.5**의 질소 치환기가 동일한 한 단계, 또는 질소 치환기가 서로 다르며, 중간체 **S34.11**을 거치는 두 단계로 수행될 수 있다.

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

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

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

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

상기 중간체 모노아미데이트 **S34.3**은 또한 전술한 반응 절차를 이용하여 1차로 모노에스테르를 Lv가 이탈기 예컨대, 할로, 이미다졸릴 등인 활성 유도체 **S34.8**로 전환시켜 모노에스테르 **S34.2**에 의하여 제조되었다. 생성물 **S34.8**을 피리딘 등의 염기의 존재 하에 아미노에스테르 **S34.9**와 반응시켜 중간체 모노아미데이트 생성물 **S34.3**을 얻었다. 상기 후자의 화합물은 전술한 바와 같이 R¹기의 제거 및 생성물과 아미노에스테르 **S34.9**의 커플링에 의하여 비스아미데이트 **S34.5**로 전환되었다.

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

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

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

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

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

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

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

반응식 35는 포스포네이트 모노아미데이트의 제조 방법을 예시한다.

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

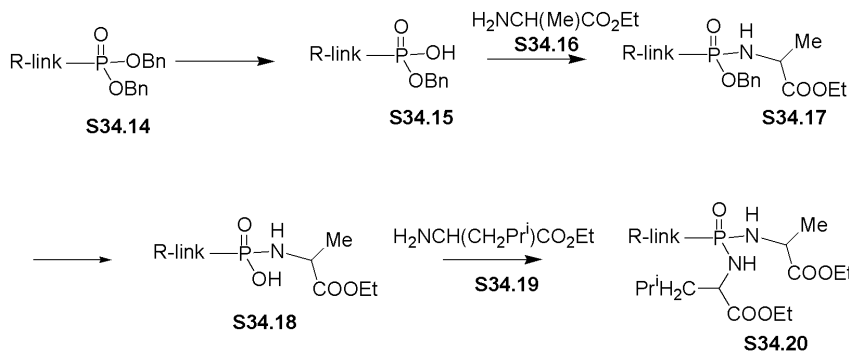
상기 반응 절차를 반응식 35, 실시예 1에 예시하였다. 이러한 방법에 의해서, 모노페닐 포스포네이트 **S35.7**을 *J. Gen. Chem. USSR.*, 1983, 32, 367에 설명된 바와 같이, 예를 들면, 염화 티오닐과 반응시켜, 염화 생성물 **S35.8**을 얻었다. 상기 생성물을, 반응식 34에 설명된 바와 같이, 에틸 알라니네이트와 반응시켜 아미데이트 **S35.10**를 얻었다.

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

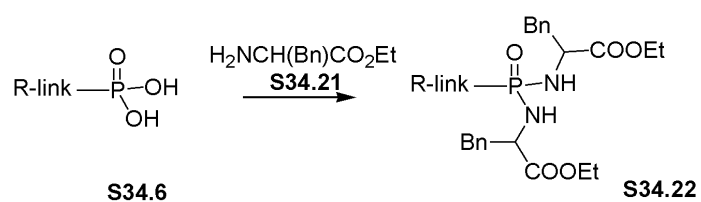
대안적으로, 포스포네이트 모노에스테르 **S34.1**은 반응식 34에 설명된 바와 같이, 아미노에스테르 **S34.9**와 커플링되어 아미데이트 **S35.1**을 만들어 내었다. 필요한 경우, 상기 R¹ 치환기는 초기 분해에 의해 변경되어 포스포산 **S35.2**를 얻는다. 이러한 치환을 위한 상기 반응 절차는 R¹ 기 및 전술한 것 등의 특성에 따른다. 상기 포스포산은 아민 및 포스포산의 커플링을 위한 반응식 34에 설명된 동일한 커플링 반응 절차(카르보디이미드, 알드리티올-2, PYBOP, 미츠노부 반응 등)를 이용하여 R³기가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

반응식 34b

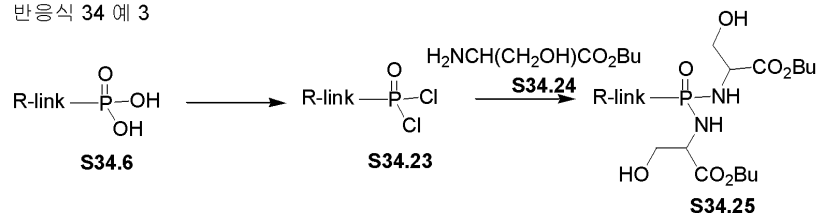
반응식 34 예 1



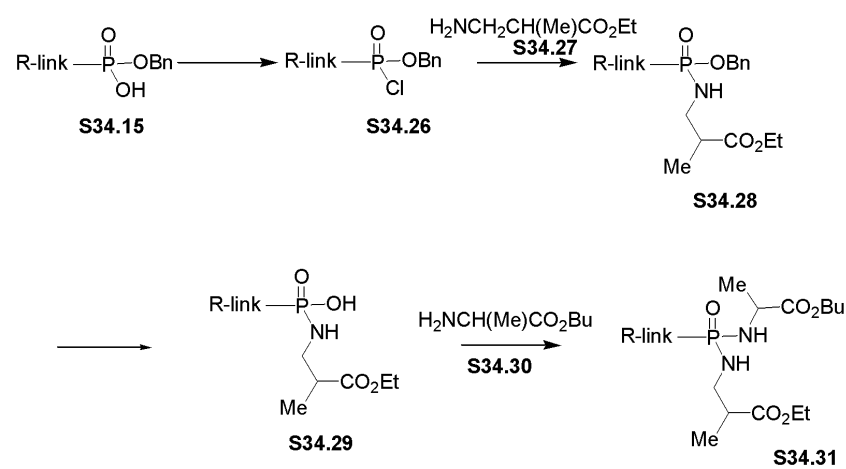
반응식 34 예 2



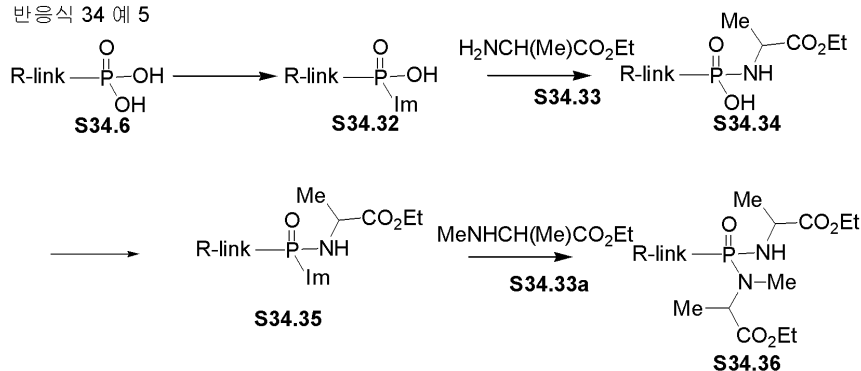
반응식 34 예 3



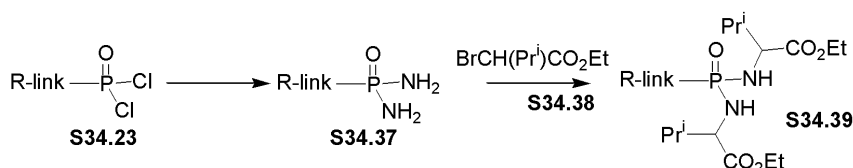
반응식 34 예 4



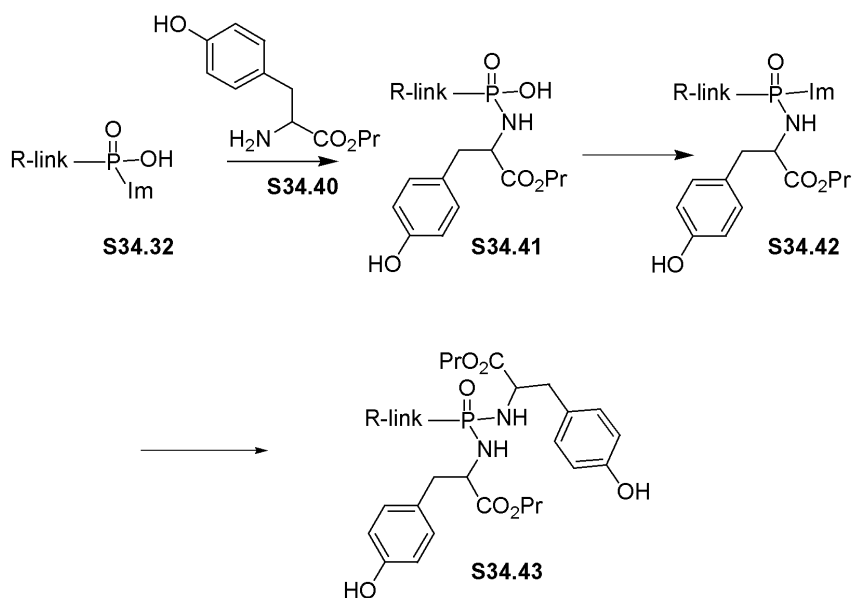
반응식 34 예 5



반응식 34 예 6



반응식 34 예 7



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

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

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

대안적으로, 상기 활성 포스포네이트 에스테르 **S34.8**을 아미데이트 **S35.4**와 반응시켜 암모니아를 얻었다. 상기 생성물을 반응식 34에 설명된 바와 같이, 염기의 존재 하에, 할로젠화에스테르 **S35.5**와 반응시켜 아미데이트 생성물 **S35.6**을 만들어내었다. 필요하다면, R^1 기의 특성을 상기한 반응 절차를 사용하여 변화시켜 생성물 **S35.3**을 얻었다. 상기 방법은 반응식 35, 실시예 4에 예시되었다. 이러한 반응 순서에서, 상기 모노페닐 염화 포스포릴 **S35.18**을 반응식 34에 설명된 바와 같이, 암모니아와 반응시켜 아미노 생성물 **S35.19**를 얻었다. 이 물질을 N-메틸피롤리딘은 용액 내에서 부틸2-브로모-3-페닐프로피오네이트 **S35.20** 및 탄산칼륨과 170°C에서 반응시켜 아미데이트 생성물 **S35.21**을 얻는다.

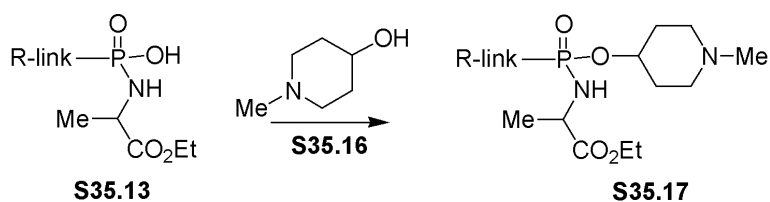
부틸2-브로모-3-페닐프로피오네이트 **S35.20** 대신에, 다른 할로젠화에스테르 **S35.5**를 사용한 이러한 반응절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S35.6**을 얻었다.

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

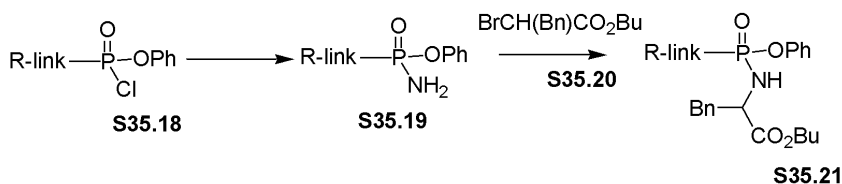
상기 방법을 반응식 35, 실시예 5에 예시하였다. 이 방법에서는, 상기 포스포릴 디클로라이드 **S35.22**를 디클로로메탄 용액 내에서 1 몰 당량의 에틸 N-메틸 타이로시네이트 **S35.23** 및 디메틸아미노피리딘로 반응시켜 모노아미데이트 **S35.24**를 생성시켰다. 상기 생성물을 탄산칼륨을 함유한 페놀 **S35.25**의 디메틸포름아미드 용액과 반응시켜 에스테르 아미데이트 생성물 **S35.26**을 얻었다.

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

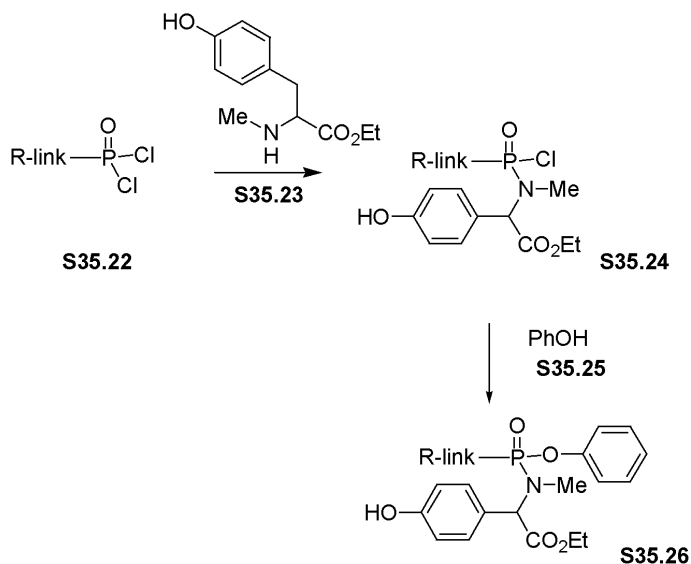
반응식 35 예 3



반응식 35 예 4



반응식 35 예 5



반응식 36은 에스테르 기의 하나가 카르보알콕시 치환기에 포함된 카르보알콕시로 치환된 포스포네이트 디에스테르의 제조 방법을 예시한다.

하나의 반응 절차에서, 상기한 바와 같이 제조된 포스포네이트 모노에스테르 **S34.1**을 전술한 방법에 의하여 R^{4b} 및 R^{5b} 가 반응식 34에 설명된 바와 같은 하이드록시에스테르 **S36.1**와 커플링시킨다. 예를 들면, 당량물 양의 반응물을 *Aust. J. Chem.*, 1963, 609에 설명된 바와 같이, 디시클로헥실 카르보다이미드 등의 카르보다이미드의 존재 하에, 대안적으로, *Tet.*, 1999, 55, 12997에 설명된 바와 같이, 디메틸아미노피리딘의 존재 하에 커플링시킨다. 상기 반응은 상온에서 불활성 용매 내에서 수행된다.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

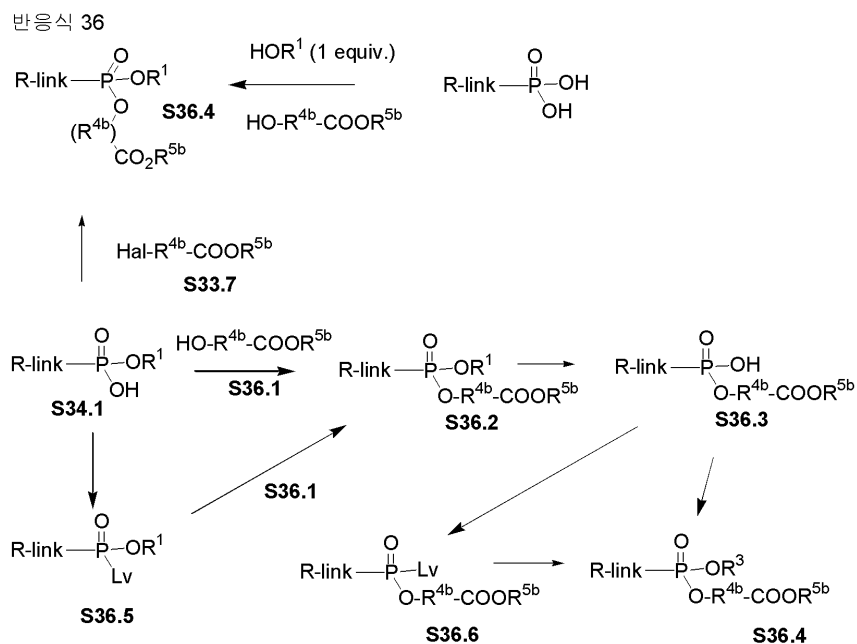
3-(모르폴리노메틸)페놀 **S36.24** 대신에, 다른 알콜 R^3OH 을 사용하는 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S36.4**를 얻었다.

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

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

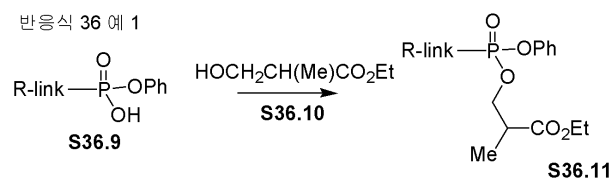
에틸 2-브로모-3-페닐프로피오네이트 **S36.27** 대신에, 다른 할로겐화에스테르 **S36.7**을 사용한 상기 반응절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S36.4**를 얻었다.

반응식 36a

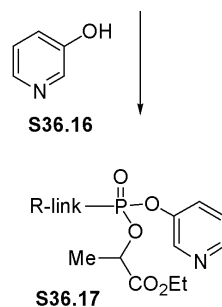
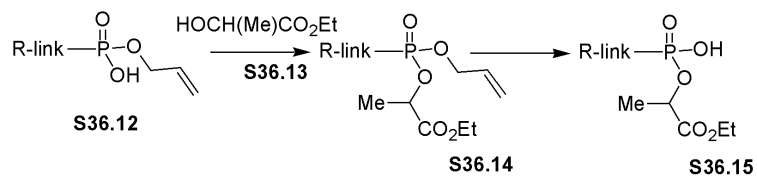


반응식 36b

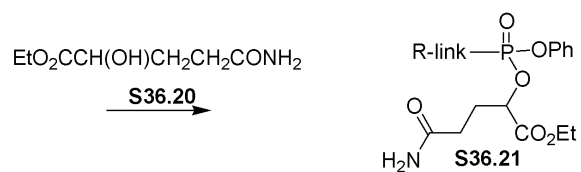
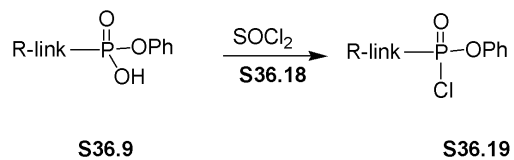
반응식 36 예 1



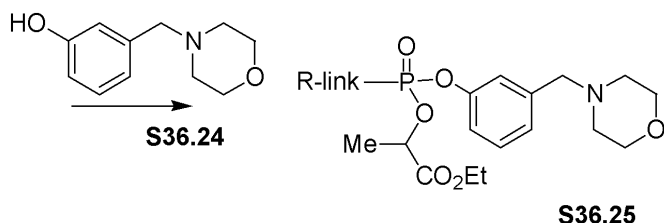
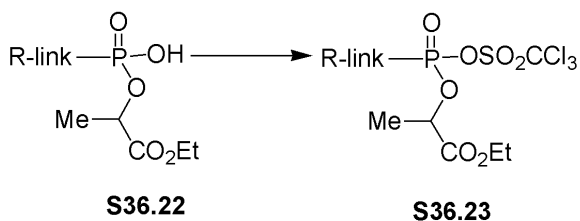
반응식 36 예 2



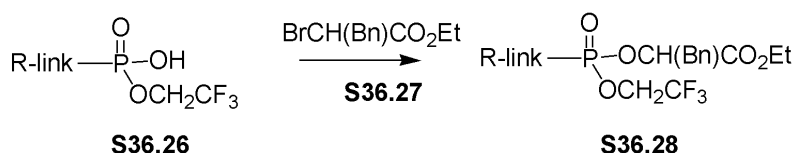
반응식 36 예 3



반응식 36 예 4



반응식 36 예 5



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

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

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

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

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

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

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

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

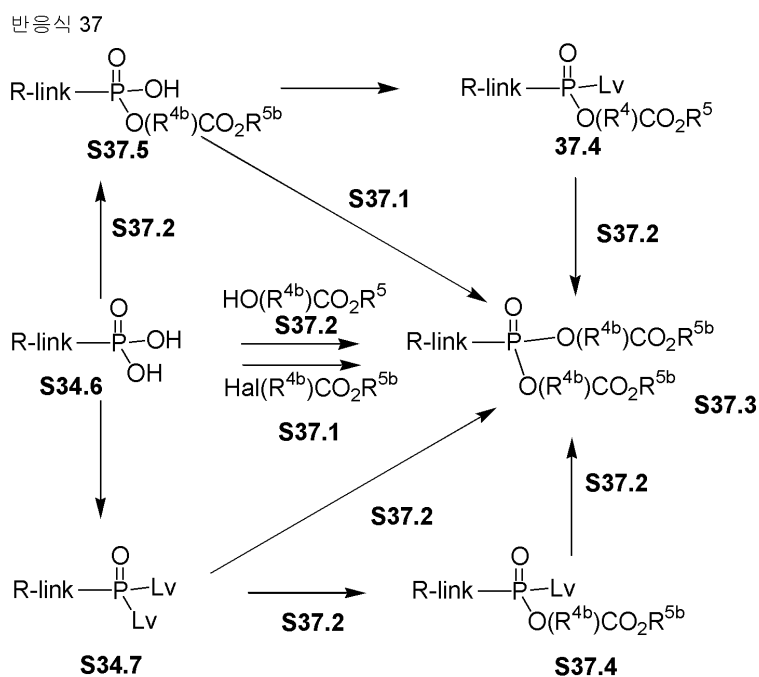
상기 방법은 반응식 37, 실시예 3 및 4에 예시되었다. 실시예 3에서 본 바와 같이, 상기 포스포릴 디클로라이드 **S35.22**를 탄산칼륨을 함유한 테트라하이드로퓨란 용액 내에서, 3 당량물의 에틸 3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로피오네이트 **S37.9**와 반응시켜 디에스테르 생성물 **S37.10**을 얻었다

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

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

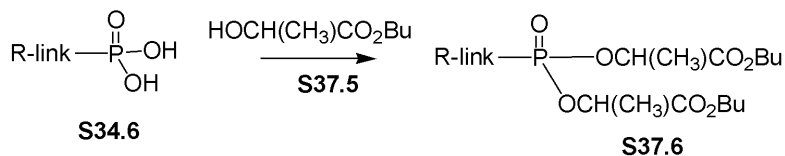
에틸 2-메틸-3-하이드록시프로피오네이트 **S37.11** 및 에틸 락테이트 **S37.13** 대신에, 다른 하이드록시에스테르 **S37.2**와 순차 반응하는 상기 반응 절차를 이용하여, 대응하는 생성물 **S37.3**을 얻었다.

반응식 37a

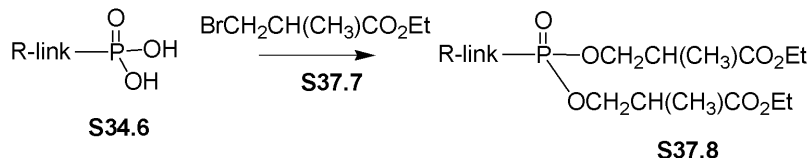


반응식 37b

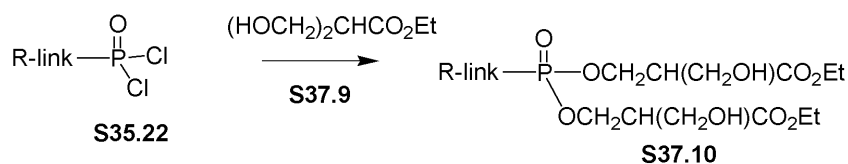
반응식 37 예 1



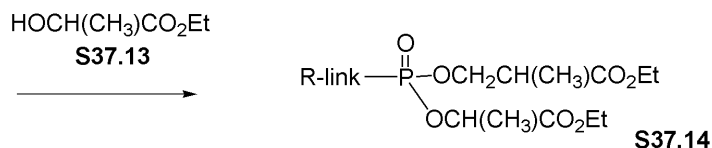
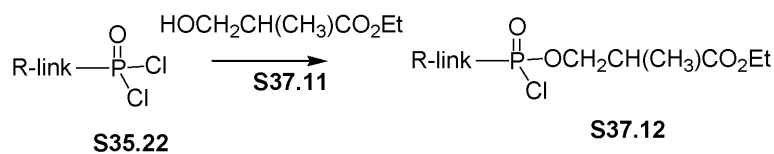
반응식 37 예 2



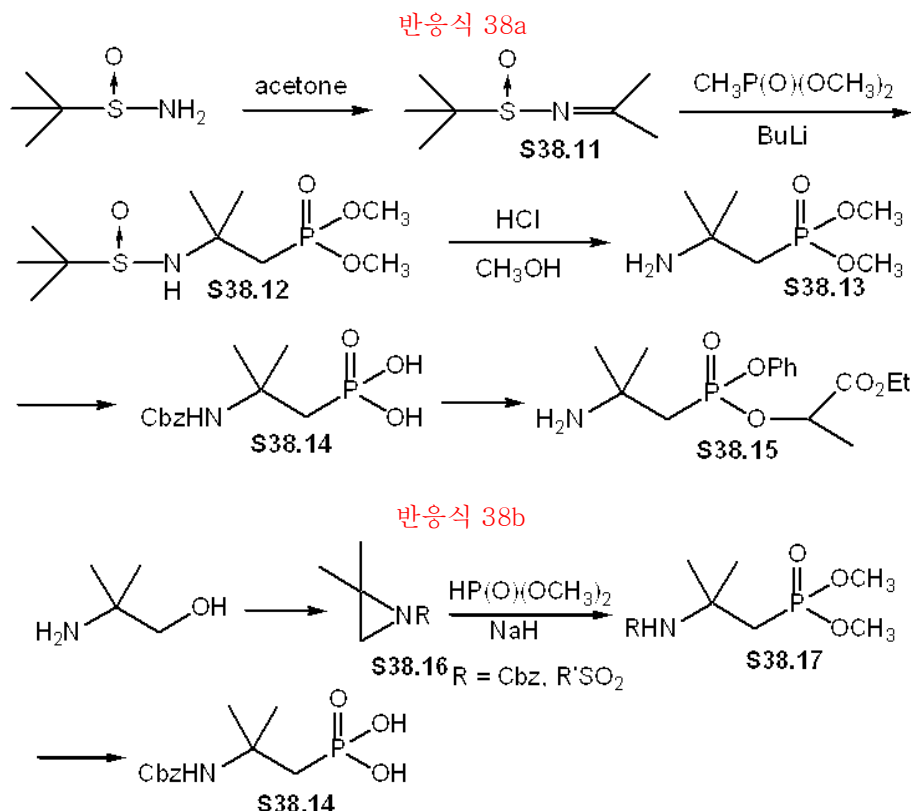
반응식 37 예 3



반응식 37 예 4



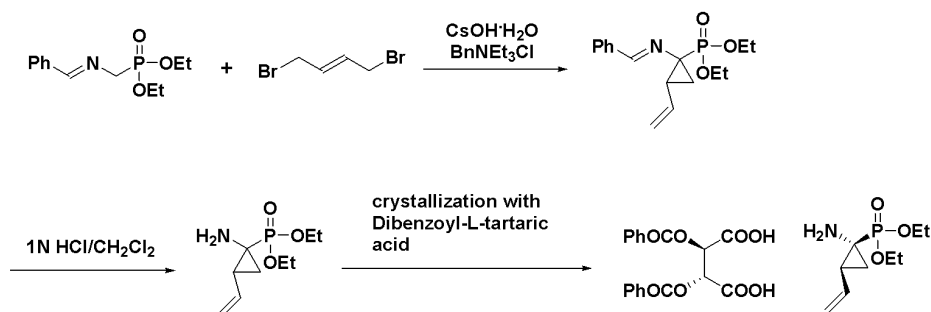
2,2-디메틸-2-아미노에틸포스포산 중간체는 반응식 5의 경로에 의해 제조될 수 있다. 2-메틸-2-프로판설파아미드 및 아세톤을 축합하여 설피닐 이민 S38.11 (*J. org. Chem.* 1999, 64, 12)을 디메틸 메틸포스포네이트 리튬에 S38.11을 첨가하여 S38.12를 얻었다. S38.12를 산성 메탄분해하여 아민 S38.13을 얻었다. 아민을 Cbz기로 보호하고, 메틸기를 제거하여 포스포산을 얻었다. S38.14는 이미 알려진 방법에 의해 목적 S38.15 (반응식 38a)로 전환될 수 있다. 화합물 S38.14의 대체 합성 방법을 또한 반응식 38b에 나타내었다. 시판 제품 2-아미노-2-메틸-1-프로판올은 문헌적인 방법에 의해 아지리딘 S38.16으로 전환되었다 (*J. org. Chem.* 1992, 57, 5813; *Syn. Lett.* 1997, 8, 893). 상기 아지리딘은 포스파이트에 의해 개환되어 S38.17을 얻는다 (*Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 1623). S38.17을 재보호하여 S38.14를 얻는다.



실시예

P1 중간체의 제조:

1. 디에틸 (1S, 2R)-1-아미노-2-에테닐시클로프로판-1-포스포네이트 디벤조일-L-타르타르산 염의 합성 및 반응



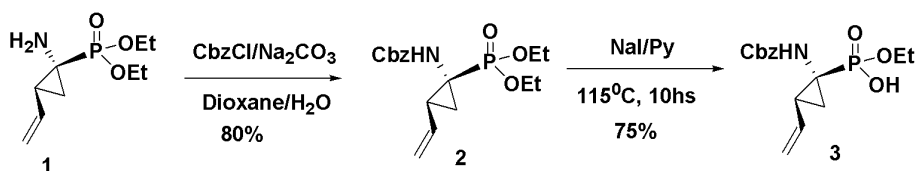
세슘 히드록시드 모노하이드레이트 (82g, 490 mmole)를 가할 때, 디클로로메탄 (1.0L) 중의 디에틸-(N-벤질리텐아미노 메틸)포스포네이트 (50g, 196 mmole), trans-1,4-디브로모-2-부텐 (50g, 235 mmole), 및 벤질트리에틸암모늄 염화물 (4.5g, 19.6 mmole) 용액을 실온에서 기계식 교반기를 사용하여 교반시켰다. 세슘 히드록시드 모노하이드레이트 (82g, 490 mmole)의 다른 부분을 가한 후, 생성되는 혼합물을 18 시간 동안 교반시켰다. 생성되는 혼합물을 24 시간 동안 교반 시켰다. 그런 후에 염을 셀리트 521 패드로 여과시키고, 여과물을 실온에서 3 시간 동안 1 N 수용성 HCl과 교반시키고, 여과물의 2 상을 분리시켰다. 유기 부분을 1 N 수용성 HCl (250 mL x 1)으로 추출하였다. 수용성 부분을 디클로로메탄 (250 mL x 1)으로 세척시키고, 수용성 부분과 혼합하여, 이를 에틸 아세테이트 (500 mL)와 교반시키고, 이때 NaHCO_3 84 g (1 mol) 및 과량의 NaCl을 포화될 때까지 차례로 조심스럽게 가하였다. 과량의 NaCl 및 일부 검은색 타르를 제거하기 위하여 생성되는 혼합물을 여과시킨 후, 2개 층을 분리시키고, 수용성 부분을 에틸 아세테이트 (250 mL x 2)로 더 추출하였다. 유기 추출물을 포화 NaCl 용액 (250 mL x 1)으로 세척하고, 혼합, 건조 (MgSO_4) 및 농축시켜 ~ 16.5-17 g의 아민을 얻었다.

얻어진 아민을 에틸 아세테이트 (100 %, ~ 500 mL), 뒤이어 에틸 아세테이트 (~1200 mL) 중의 5 % 메탄올로 용리하는 실리카겔 165-170 g을 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 부분적으로 정제시켰다. 부분을 함유하는 생성물을 붓고 농축시켜 부분적으로 정제된 아민 11.5-12 g을 얻었다.

이 아민에 아세토니트릴 (염의 양의 5배) 151.5 - 158 mL 중의 디벤조일-L-타르타르산 18.8-19.6 g (1 mole 당량)의 용액을 가하였다. 혼합물이 용액이 될 때까지 가열시키고, 고체를 얻기 위하여 실온에서 천천히 냉각시켰다. 하룻밤이 지난 후, 여과시켜 고체를 얻고, 이를 아세토니트릴로 세척하였다. 고체를 실온에서 다시 동량의 아세토니트릴로부터 재결정시켜 임의의 순수 염 10.5 - 11.5 g을 얻었다: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (br, 2H), 8.11 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.64 (tt, $J = 7.5$ 및 1.2 Hz, 2H), 7.51 (br t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 5.94 (s, 2H), 5.82 (dt, $J = 17.1$ 및 9.9 Hz, 1H), 5.32 (dd, $J = 17.1$ 및 1.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 10.5$ 및 1.2 Hz, 1H), 4.11-4.26 (m, 4H), 2.11 (m, 1H), 1.33-1.47 (m, 2H), 1.37 (dt, $J = 10.2$ 및 7.2 Hz, 6H); ^{31}P NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 22.55.

분석: 아민의 광학 순도는 DMSO- d_6 중의 모셔(Mosher)의 아미드의 ^{31}P NMR로 결정될 수 있다. 재결정 물질 (25 mg)을 포화 수용성 NaHCO_3 (5 mL) 및 포화 수용성 NaCl (5 mL)의 혼합물에 용해시키고, 해리 아민을 디클로로메탄 (10 mL x 2)으로 추출시켰다. 추출물을 1회 포화 수용성 NaHCO_3 (5 mL) 및 포화 수용성 NaCl (5 mL)의 혼합물로 세척, 건조 (MgSO_4) 및 농축시켰다. 실온에서 피리딘 (0.1 mL) 중의 잔류물 및 N,N-디메틸아미노피리딘 (~ 3.5 mg) 용액에 (R)-(-)- α -메톡시- α -(트리플루오로메틸)페닐아세틸 염화물을 가하였다. 1.5 시간 동안 교반시킨 후, 피리딘을 증발시키고, 잔류물을 0.5 N HCl (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL)에 용해시켰다. 2개 부분을 분리시킨 후, 유기 부분을 물 (10 mL x 1) 및 포화 수용성 NaHCO_3 (10 mL x 1)으로 세척, 건조 (MgSO_4) 및 농축시켰다. DMSO- d_6 중의 잔류물의 ^{31}P NMR에서, 목적하는 아미드는 23.00 ppm 에서 보이고, 반면, 목적하지 않은 아미드는 22.79 ppm 에서 보였다.

2. P1 포스폰산 중간체의 제조:



아민 1 (9.0 g, 41.1 mmol)을 디옥산 (100 mL)에 용해시켰다. H_2O (50 mL) 중의 Na_2CO_3 (13.1 g, 123.3 mmol) 용액을 반응 혼합물에 가하고, 실온에서 5 분간 교반시켰다. 벤질 클로로포르메이트 (8.4 g, 49.3 mmol)를 가한 후, 반응 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 유기 상을 EtOAc으로 희석시키고, H_2O 및 소금물로 추출하였다. 유기 상을 MgSO_4 으로 건조시켰다. MgSO_4 을 진공 여과 제거한 여과물을 농축시켜 2로부터 오일을 얻었으며, 2를 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산 중의 20 % EtOAc)를 이용하여 깨끗한 오일 (11.6 g, 80 %)로 분리시켰다.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.33 (s, 5H), 6.05 (dt, $J = 9.9, 17.1$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 23.7$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.06 (m, 3H), 4.06 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.15 (dt, $J = 8.1, 26.4$ Hz, 6H) ^{31}P NMR (121.4 MHz, CDCl_3) δ 23.7

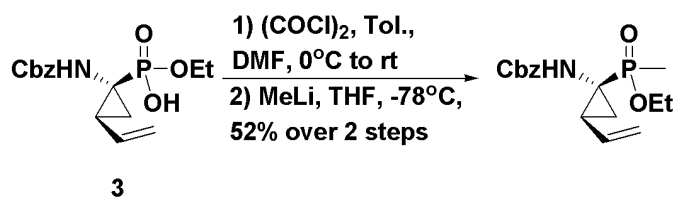
중간체 2 (11.6 g, 32.9 mmol) 및 NaI (24.5 g, 164.3 mmol)을 피리딘 (110 mL)에 용해시켰다. 반응 용액을 10 시간 동안 115 $^\circ\text{C}$ 로 가열시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 용액을 농축시켜 피리딘을 제거시켰다. 이에 H_2O (50 mL)을 가하였다. 수용액을 디에틸 에테르 (2 x 100 mL)로 세척하였다. 그런 후에, 수용성 상에 1 M HCl (수용성)을 가하여 pH = 2로 맞추었다. 디클로로메탄으로 추출하여 생성물 3 (7.5 g, 23.0 mmol)을 분리시키고, 추가 정제 없이 다음 공정에서 이를 사용하였다.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.63 (br, 1H), 7.33 (s, 5H), 5.95 (dt, J = 9.9, 17.1 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 23.7 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.06 (m, 3H), 4.06 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.23 (dt, J = 8.1, 26.4 Hz, 3H)
 ^{31}P NMR (121.4 MHz, CDCl_3) δ 24.6

LC/MS = 326 ($\text{M}^+ + 1$), 348 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

3. P1 포스핀산 중간체의 제조:

A. (1-벤질옥시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로필)-메틸-포스핀산 에틸 에스테르의 제조:



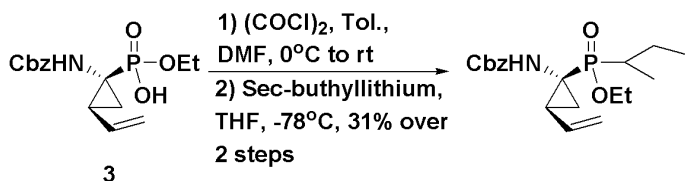
포스폰산 중간체 (1-벤질옥시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로필)-포스폰산 모노에틸 에스테르 (415 mg, 1.28 mmol)를 톨루엔 (8 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 0 °C까지 냉각시키고, $(\text{COCl})_2$ (222 μL , 2.56 mmol)를 적가하였다. 그런 후에 DMF (44 μL , 0.56 mmol)를 가하였다. 반응을 0 °C에서 2 시간 동안 진행시키고, ^{31}P NMR를 이용하여 완료를 결정하였다.

^{31}P NMR (121.4 MHz, CDCl_3) δ = 39.0, 38.5, 37.4, 36.5, 17.0, 16.2, 16.0, 15.4.

반응을 오렌지-노랑색 오일로 농축시키고, 그런 후에 1 시간 동안 고 진공 하에 두었다. 생성되는 잔류물을 THF (6.4 mL)에 용해시키고, 이 용액을 -78 °C까지 냉각시켰다. 디에틸 에테르 (1.37 mL, 1.92 mmol) 중의 메틸리튬 1.4M 용액을 적가하였다. 40분이 지난 후, 더 많은 메틸리튬 (456 μL , 0.64 mmol)을 적가하였다. 10 분 후, 반응에 포화 NH_4Cl (수용성)를 첨가시켜 -78 °C에서 퀴청시켰다. 유기 상을 EtOAc 으로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (수용성) 및 소금물로 추출하였다. 유기 상을 MgSO_4 로 건조시켰다. MgSO_4 을 진공 여과 제거한 여과물을 농축시켜 오렌지색 오일을 얻었으며, 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 100 % EtOAc)를 이용하여 생성물을 깨끗한 오일 (214 mg, 2 공정에 대하여 52 %)로 분리시켰다.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.33 (s, 5H), 6.09 (dt, J = 9.9, 17.1 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 23.7 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.06 (m, 3H), 4.06 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.40 (d, 3H), 1.13 (dt, J = 8.1, 26.4 Hz, 3H)
 ^{31}P NMR (121.4 MHz, CDCl_3) δ 53.7, 50.8 LC/MS = 324 ($\text{M}^+ + 1$), 346 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

B. (1-벤질옥시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로필)-sec-부틸-포스핀산 에틸 에스테르의 제조:



포스폰산 중간체 3 (415 mg, 1.28 mmol)를 톨루엔 (8 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 0 °C까지 냉각시키고, $(\text{COCl})_2$ (222 μL , 2.56 mmol)을 적가시켰다. 그런 후에 DMF (44 μL , 0.56 mmol)를 가하였다. 반응을 0 °C에서 2 시간 동안 진행시키고, ^{31}P NMR으로 완료를 결정하였다.

^{31}P NMR (121.4 MHz, CDCl_3) δ = 39.0, 38.5, 37.4, 36.5, 17.0, 16.2, 16.0, 15.4.

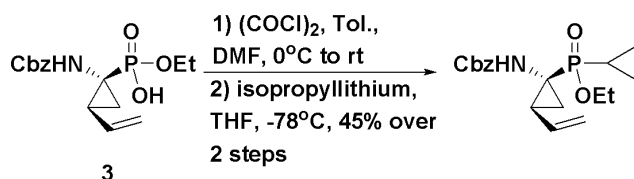
반응을 오렌지-노랑색 오일로 농축시키고, 그런 후에 고 진공 하에서 1 시간 동안 두었다. 생성되는 잔류물을 THF (6.4 mL)에 용해시키고, 이 용액을 -78°C 로 냉각시켰다. 시클로헥산 (1.37 mL, 1.92 mmol) 중의 Sec-부틸리튬 1.4M 용액을 적가시켰다. 40 분 이상이 지난 후, 시클로헥산 (456 μL , 0.64 mmol) 중의 Sec-부틸리튬을 적가시켰다. 10 분 후, 반응에 포화 NH_4Cl (수용성)를 첨가시켜 -78°C 에서 쿨링시켰다. 유기 상을 EtOAc으로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (수용성) 및 소금물로 추출하였다. 유기 상을 MgSO_4 으로 건조시켰다. MgSO_4 을 진공 여과 제거한 여과물을 농축시켜 오렌지색 오일을 얻었으며, 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 헥산 중의 60 % EtOAc)를 이용하여 생성물을 깨끗한 오일 (146 mg, 2 공정에 대하여 31 %)로 분리시켰다.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.33 (s, 5H), 6.07 (dt, J = 9.9, 17.1 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 23.7 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.06 (m, 3H), 4.06 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.65-1.83 (m, 3H), 1.58 (m, 1H) 1.41 (m, 1H), 1.03-1.32 (m, 6H), 0.97 (dt, J = 8.1, 26.4 Hz, 3H)

^{31}P NMR (121.4 MHz, CDCl_3) δ 54.9, 54.3, 50.8, 50.0

LC/MS = 366 ($\text{M}^+ + 1$), 388 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

C. (1-벤질옥시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로필)-이소프로필-포스핀산 에틸 에스테르의 제조:



포스폰산 중간체 3 (415 mg, 1.28 mmol)를 톨루엔 (8 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 0°C 까지 냉각시키고, $(\text{COCl})_2$ (222 μL , 2.56 mmol)을 적가시켰다. 그런 후에 DMF (44 μL , 0.56 mmol)를 가하였다. 반응을 0°C 에서 2 시간 동안 진행시키고, ^{31}P NMR으로 완료를 결정하였다.

^{31}P NMR (121.4 MHz, CDCl_3) δ = 39.0, 38.5, 37.4, 36.5, 17.0, 16.2, 16.0, 15.4.

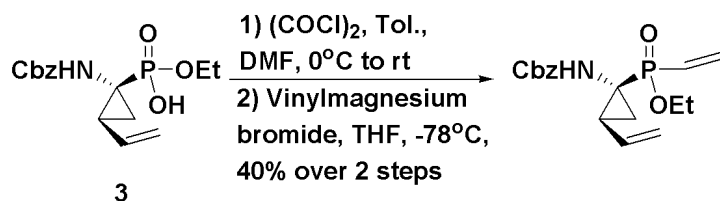
반응을 오렌지-노랑색 오일로 농축시키고, 그런 후에 고 진공 하에서 1 시간 동안 두었다. 생성되는 잔류물을 THF (6.4 mL)에 용해시키고, 이 용액을 -78°C 로 냉각시켰다. 펜탄 (2.74 mL, 1.92 mmol) 중의 이소프로필리튬 0.7M 용액을 적가시켰다. 40 분 이상이 지난 후, 이소프로필리튬 (912 μL , 0.64 mmol)을 적가시켰다. 10 분 후, 반응에 포화 NH_4Cl (수용성)를 첨가시켜 -78°C 에서 쿨링시켰다. 유기 상을 EtOAc으로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (수용성) 및 소금물로 추출하였다. 유기 상을 MgSO_4 으로 건조시켰다. MgSO_4 을 진공 여과 제거한 여과물을 농축시켜 오렌지색 오일을 얻었으며, 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 100 % EtOAc)를 이용하여 생성물을 깨끗한 오일 (200 mg, 2 공정에 대하여 45 %)로 분리시켰다.

^1H NMR (300MHz, CD_3CN) δ = 7.38 (s, 5H), 6.69 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.06 (m, 4H), 4.06 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.55 (m, 1H) 1.41 (m, 1H), 1.02-1.35 (m, 9H)

^{31}P NMR (121.4 MHz, CD_3CN) δ 56.0, 53.8

LC/MS = 352 ($\text{M}^+ + 1$), 374 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

D. (1-벤질옥시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로필)-비닐-포스핀산 에틸 에스테르의 제조



포스폰산 중간체 3 (415 mg, 1.28 mmol)를 톨루엔 (8 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 0 °C까지 냉각시키고, (COCl)₂ (222 μ L, 2.56 mmol)를 적가시켰다. 그런 후에 DMF (44 μ L, 0.56 mmol)를 가하였다. 반응을 0 °C에서 2 시간 동안 진행시키고, ³¹P NMR으로 완료를 결정하였다.

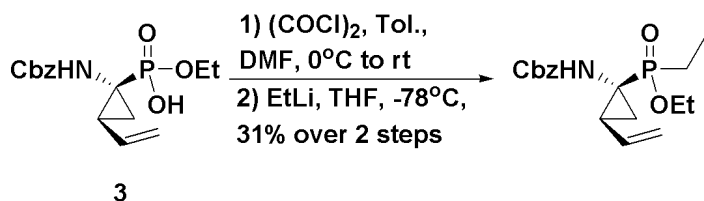
³¹P NMR (121.4 MHz, CDCl₃) δ = 39.0, 38.5, 37.4, 36.5, 17.0, 16.2, 16.0, 15.4.

반응을 오렌지-노랑색 오일로 농축시키고, 그런 후에 고 진공 하에서 1 시간 동안 두었다. 생성되는 잔류물을 THF (6.4 mL)에 용해시키고, 이 용액을 -78 °C로 냉각시켰다. 테트라히드로퓨란 (2.6 mL, 2.6 mmol) 중의 비닐마그네슘 브로마이드 1.0M 용액을 적가시켰다. 40 분 이상이 지난 후, 비닐마그네슘 브로마이드 (2.6 mL, 2.6 mmol)를 적가시켰다. 10 분 후, 반응에 포화 NH₄Cl (수용성)를 첨가시켜 -78 °C에서 퀀칭시켰다. 유기 상을 EtOAc으로 희석시키고, 포화 NH₄Cl (수용성) 및 소금물로 추출하였다. 유기 상을 MgSO₄으로 건조시켰다. MgSO₄을 진공 여과 제거한 여과물을 농축시켜 오렌지색 오일을 얻었으며, 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 100 % EtOAc)를 이용하여 생성물을 깨끗한 오일 (214 mg, 2 공정에 대하여 40 %)로 분리시켰다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.33 (s, 5H), 6.09–6.15 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.05 (m, 4H), 4.06 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.13 (dt, J = 8.1, 26, 4 Hz, 3H) ³¹P NMR (121.4 MHz, CDCl₃) δ 36.5, 34.6

LC/MS = 336 (M⁺ + 1), 358 (M⁺ + Na)

E. (1-벤질옥시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로필)-에틸 포스핀산 에틸 에스테르의 제조



포스폰산 중간체 3 (208 mg, 0.64 mmol)를 톨루엔 (8 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 0 °C까지 냉각시키고, (COCl)₂ (111 μ L, 1.28 mmol)를 적가시켰다. 그런 후에 DMF (22 μ L, 0.28 mmol)를 가하였다. 반응을 0 °C에서 2 시간 동안 진행시키고, ³¹P NMR으로 완료를 결정하였다.

³¹P NMR (121.4 MHz, CDCl₃) δ = 39.0, 38.5, 37.4, 36.5, 17.0, 16.2, 16.0, 15.4.

반응을 오렌지-노랑색 오일로 농축시키고, 그런 후에 고 진공 하에서 1 시간 동안 두었다. 생성되는 잔류물을 THF (6.4 mL)에 용해시키고, 이 용액을 -78 °C로 냉각시켰다. 디부틸에테르 (566 μ L, 0.96 mmol) 중의 EtLi 1.7M 용액을 적가시켰다. 40 분 이상이 지난 후, EtLi (189 μ L, 0.32 mmol)를 적가시켰다. 10 분 후, 반응에 포화 NH₄Cl (수용성)를 첨가시켜

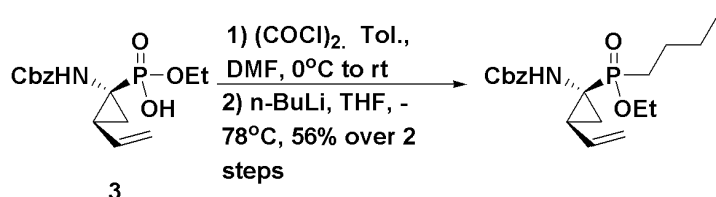
-78 °C에서 퀀칭시켰다. 유기 상을 EtOAc으로 희석시키고, 포화 NH₄Cl (수용성) 및 소금물로 추출하였다. 유기 상을 MgSO₄으로 건조시켰다. MgSO₄을 진공 여과 제거한 여과물을 농축시켜 오렌지색 오일을 얻었으며, 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 100 % EtOAc)를 이용하여 생성물을 깨끗한 오일 (67 mg, 2 공정에 대하여 31 %)로 분리시켰다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.33 (s, 5H), 6.09 (dt, J = 9.9, 17.1 Hz, 1H 부분 입체 이성질체 1), 5.94 (dt, J = 9.9, 17.1 Hz, 1H 부분 입체 이성질체 2), 5.65 (d, J = 23.7 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.06 (m, 3H), 4.06 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 1.13 (dt, J = 8.1, 26.4 Hz, 3H)

³¹P NMR (121.4 MHz, CDCl₃) δ 54.0, 53.6, 51.3, 50.8

LC/MS = 338 (M⁺ + 1), 360 (M⁺ + Na)

F. (1-벤질옥시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로필)-부틸-포스핀산 에틸 에스테르의 제조:



포스폰산 중간체 3 (386 mg, 1.19 mmol)를 톨루엔 (14.9 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 0 °C까지 냉각시키고, (COCl)₂ (155 μL, 1.78 mmol)을 적가시켰다. 그런 후에 DMF (20 μL, 0.26 mmol)를 가하였다. 반응을 0 °C에서 2 시간 동안 진행시키고, ³¹P NMR으로 완료를 결정하였다.

³¹P NMR (121.4 MHz, CDCl₃) δ = 39.0, 38.5, 37.4, 36.6, 17.0, 16.2, 16.1, 15.4.

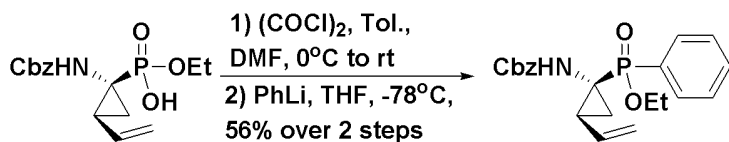
반응을 오렌지-노랑색 오일로 농축시키고, 그런 후에 고 진공 하에서 1 시간 동안 두었다. 생성되는 잔류물을 THF (11.9 mL)에 용해시키고, 이 용액을 -78 °C로 냉각시켰다. 펜탄 (595 μL, 1.19 mmol) 중의 n-BuLi 2M 용액을 적가시켰다. 40 분 이상이 지난 후, n-BuLi (520 μL, 1.04 mmol)을 적가시켰다. 10 분 후, 반응에 포화 NH₄Cl (수용성)를 첨가시켜 -78 °C에서 퀀칭시켰다. 유기 상을 EtOAc으로 희석시키고, 포화 NH₄Cl (수용성) 및 소금물로 추출하였다. 유기 상을 MgSO₄으로 건조시켰다. MgSO₄을 진공 여과 제거한 여과물을 농축시켜 오렌지색 오일을 얻었으며, 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 7/3 EtOAc:헥산)를 이용하여 생성물을 깨끗한 오일 (243 mg, 2 공정에 대하여 56 %)로 분리시켰다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s, 5H), 6.12 (dt, J = 9.9, 16.8 Hz, 1H 부분 입체 이성질체 1), 5.96 (dt, J = 10.2, 16.8 Hz, 1H 부분 입체 이성질체 2), 5.33 (m, 2H), 5.09 (m, 3H), 4.11 (m, 2H), 2.01 (brd, J = 6.6 Hz, 1H), 1.50-1.90 (m, 6H), 1.37 (brd, J = 5.1 Hz, 2H), 1.26 (quart., J = 6.2 Hz, 3H), 0.9 (m, 3H)

³¹P NMR (121.4 MHz, CDCl₃) δ 52.8, 52.4, 50.2, 49.7

LC/MS = 366 (M⁺ + 1), 388 (M⁺ + Na)

G. (1-벤질옥시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로필)-페닐-포스핀산 에틸 에스테르의 제조:



포스포산 중간체 3 (451 mg, 1.39 mmol)를 톨루엔 (17.4 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 0 °C까지 냉각시키고, (COCl)₂ (1.21 μ L, 13.87 mmol)를 적가시켰다. 그런 후에 DMF (24 μ L, 0.306 mmol)를 가하였다. 반응을 0 °C에서 2 시간 동안, 그 후 실온에서 18 시간 동안 진행시키고, ³¹P NMR으로 완료를 결정하였다.

³¹P NMR (121.4 MHz, CDCl₃) δ = 39.3, 38.8, 37.6, 36.8, 17.2, 16.4, 16.3, 15.6.

반응을 오렌지-노랑색 오일로 농축시키고, 그런 후에 고 진공 하에서 1 시간 동안 두었다. 생성되는 잔류물을 THF (13.9 mL)에 용해시키고, 이 용액을 -78 °C로 냉각시켰다. Et₂O (1.2 mL, 2.17 mmol) 중의 PhLi 1.8M 용액을 적가시켰다. 30 분 후, n-BuLi (520 μ L, 1.04 mmol)를 적가시켰다. 10 분 후, 반응에 포화 NH₄Cl (수용성)를 첨가시켜 -78 °C에서 퀀칭시켰다. 유기 상을 EtOAc으로 희석시키고, 포화 NH₄Cl (수용성) 및 소금물로 추출하였다. 유기 상을 MgSO₄으로 건조시켰다. MgSO₄을 진공 여과 제거한 여과물을 농축시켜 오렌지색 오일을 얻었으며, 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 7/3 EtOAc:헥산)를 이용하여 목적하는 생성물을 깨끗한 오일 (243 mg, 2 공정에 대하여 56 %)로서 ³¹P NMR에 의한 73 % 순도로 분리시켰다.

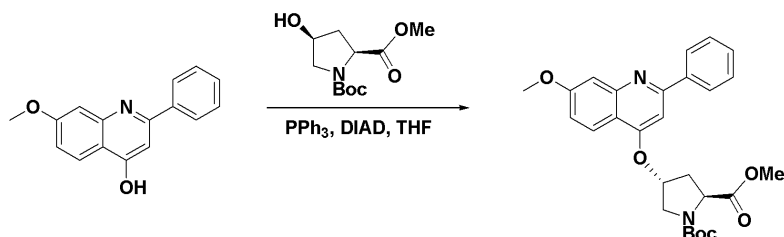
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ = 7.75 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.20-7.44 (m, 7H), 6.18 (m, 1H), 5.39 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.80-5.30 (m, 4H), 4.0-4.3 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.2-1.4 (m, 4H)

³¹P NMR (121.4 MHz, CDCl₃) δ 37.8, 37.4, 36.2, 36.0, 35.0, 34.7, 33.4, 33.3

LC/MS = 386 (M⁺ + 1), 408 (M⁺ + Na)

4. 디펩티드 중간체의 제조:

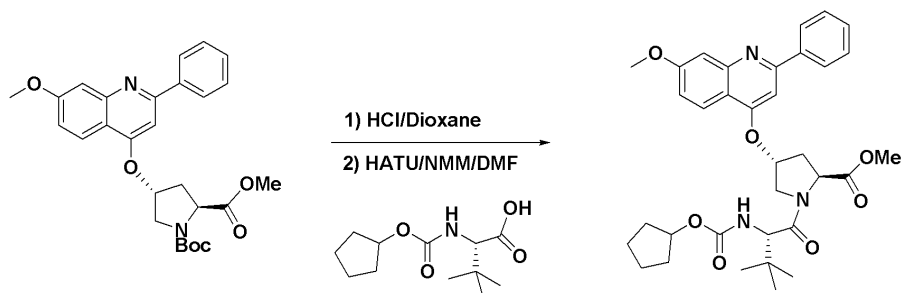
A. 페닐 퀴놀린 디펩티드 중간체의 합성:



공정 1. 퀴놀린 (7.6 g, 30.1 mmol), N-t-Boc-cis-4-히드록시-L-프롤린 메틸 에스테르 (8.9 g, 36.3 mmol) 및 트리페닐 포스핀 (17.4 g, 66.3 mmol)을 THF (250 mL)에 용해시켰다. 반응 용액을 0°C까지 냉각시킨 후, DIAD (13.4 g, 66.3 mmol)을 15 분 동안 가하였다. 반응 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반시키고, EtOAc (700 mL)으로 희석시키며, NaHCO₃ (수용성), H₂O 및 소금물로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄으로 건조시켰다. 농축 후, 얻어진 것을 재결정시키고, EtOAc (100 mL) 및 헥산 (50 mL)을 사용하여 트리페닐포스핀 옥사이드 대부분을 제거시켰으며, 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산 중의 70 % EtOAc)를 이용하여 오일 (11.9 g, 85 %)로서 목적하는 생성물을 분리시켰다.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.03 (m, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.18 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.79 (dd, J = 8.7, 14.3 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J = 3.5, 10.7, 13.8 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H)

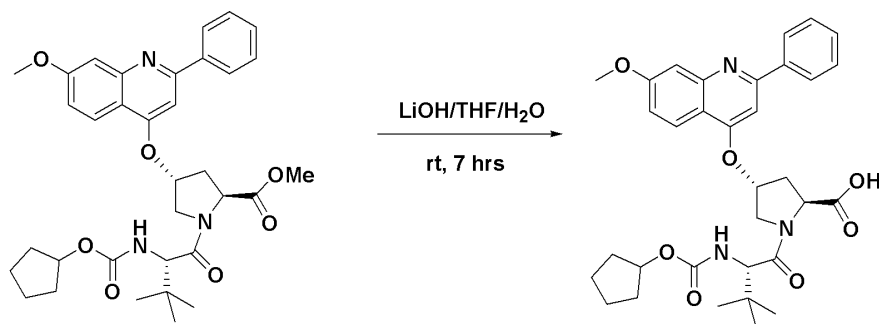
LC/MS = 479 ($\text{M}^+ + 1$), 501 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)



공정 2. 상기 반응으로부터의 생성물 (9.6 g, 20.8 mmol)을 디클로로메탄 (20 mL)에 용해시켰다. 디옥산 (50 mL) 중의 4.0 M HCl을 반응 용액에 천천히 가하고, 반응 용액 실온에서 5 시간 동안 교반시켰다. 고 진공 하에서 30 분 간 농축시킨 후, 얻어진 것을 DMF (70 mL)에 용해시켰다. 3 (6.1 g, 25.0 mmol), HATU (11.9 g, 31.2 mmol) 및 N-메틸모르피린 (10.5 g, 104.0 mmol)을 반응 용액에 가하였다. 반응 용액 실온에서 밤새 교반시키고, EtOAc (500 mL)으로 희석시키며, NH_4Cl (수용성), NaHCO_3 (수용성) 및 소금물로 세척하였다. 유기 상을 MgSO_4 로 건조시켰다. 농축 후, 칼럼 크로마토 그래피 (SiO_2 , 헥산 중의 90 % EtOAc)를 사용하여 목적하는 생성물 (10.0 g, 80 %)을 분리시켰다.

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.74 (m, 3H), 7.65 (m 1H), 7.52 (m 1H), 7.24 (dd, J = 2.1, 9.6 Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.99 (dd, J = 9.0, 14.7 Hz, 1H), 2.53 (ddd, J = 3.3, 10.5, 13.8 Hz, 1H), 1.42-1.78(m, 8H), 1.05 (s, 9H)

LC/MS = 604 ($\text{M}^+ + 1$), 626($\text{M}^+ + \text{Na}$)

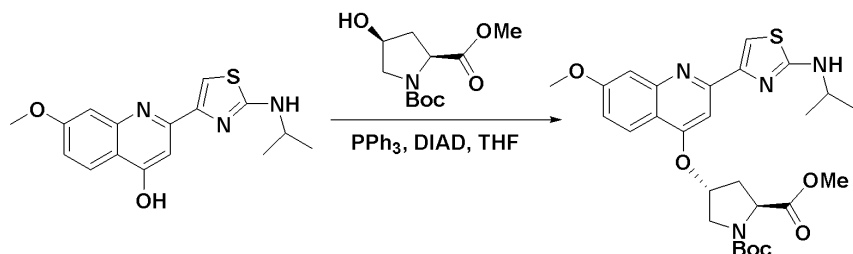


공정 3. 메틸 에스테르 (9.2 g, 15.3 mmol)를 THF (30 mL), MeOH (10 mL) 및 H_2O (10 mL)에 용해시켰다. LiOH (1.8 g, 76.5 mmol)를 반응 용액에 가하고, 반응 용액을 실온에서 7 시간 동안 교반시켰다. EtOAc (150 mL)를 끓은 반응 용액에 가하고, 1 M HCl(수용성)를 가하여 수용성 상을 pH = 2로 맞추었다. EtOAc (2 x 100 mL)으로 추출하여 디펩티드 산 (8.6 g, 95 %)을 분리시키고, 추가 정제 없이 다음 공정에서 사용하였다.

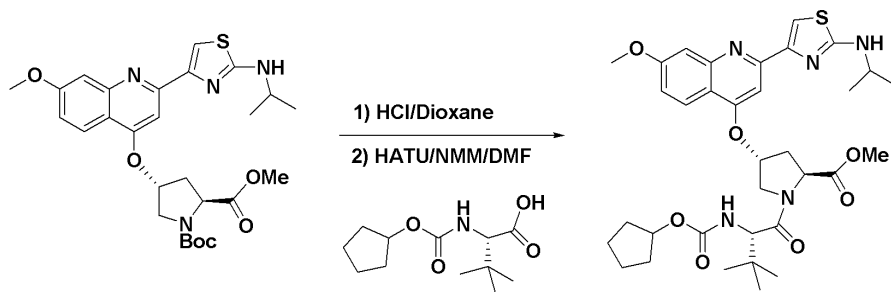
^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.76 (m, 3H), 7.65 (m 1H), 7.55 (m 1H), 7.24 (dd, J = 2.1, 9.6 Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 9.0, 14.7 Hz, 1H), 2.53 (ddd, J = 3.3, 10.5, 13.8 Hz, 1H), 1.42-1.78(m, 8H), 1.05 (s, 9H)

LC/MS = 590 ($M^+ + 1$), 612 ($M^+ + Na$)

B. 1-(2-시클로펜틸옥시카르보닐아미노-3,3-디메틸-부티릴)-4-[2-(2-이소프로필아미노-티아졸-4-일)-7-메톡시-퀴놀린-4-일옥시]-피롤리딘-2-카르복실산의 합성:



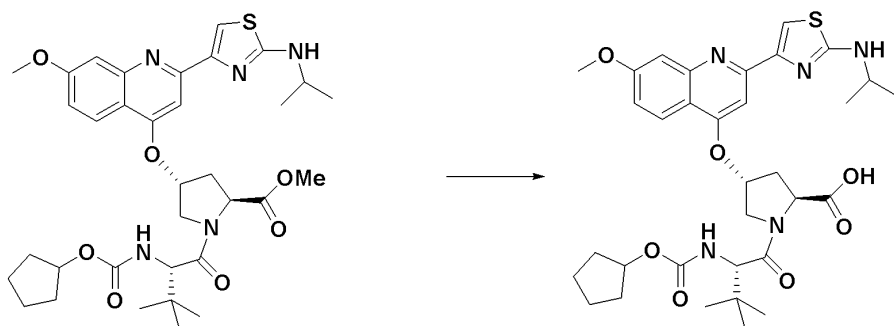
공정 1. THF (400 mL) 중의 히드록시티아졸 퀴놀린 (20.0 g, 63.5 mmol) 용액에 cis-Boc-히드록시프롤린 메틸 에스테르 (18.7g, 76.2 mmol) 및 트리페닐 포스핀 (36.6g, 139.7 mmol)을 가하였다. 용액을 0 °C로 냉각시키고, DIAD (27 mL, 139.7 mmol)을 천천히 가하였다. 용액을 1 시간에 걸쳐 실온으로 가온시키고, 밤새 교반시켰다. 용매를 감압 하에 제거시킨 후, 얻어진 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물 및 소금물로 차례로 추출하였다. 유기물을 $MgSO_4$ 로 건조, 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 얻어진 물질을 (25 %-100 %) 에틸 아세테이트/헥산의 빠른 성분을 사용한 실리카 플러그를 통하여 용리시켜 목적하는 생성물 32.5g을 노랑색 고체로서 얻었으며, 이는 10 %-15 % 트리페닐포스핀 옥시드 농도이었다. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98, (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.62 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.57 (t, J = 15 Hz, 1H), 3.97-3.84 (bs, 5H), 3.76-3.66 (bs, 5H), 2.77 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC/MS: 543 ($M^+ + 1$).



공정 2. 0 °C에서 메틸렌 염화물 (150 mL) 중의 메틸 에스테르 (30.0g, 55 mmol) 용액에 디옥산 (150 mL) 중의 4 N HCl을 가하였다. 1시간에 걸쳐 교반시켜 실온으로 냉각시켰다. 반응이 진행되면서, 생성물이 용액으로부터 침전되었다. 고체를 여과, 디에틸 에테르로 반복 세척시켜 결정성 노랑색 고체로서의 아민의 HCl 염 (20.67g, 78 %)을 얻었다. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.02 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.66 (s, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC/MS: 443 ($M^+ + 1$).

실온에서 DMF (300 mL) 중의 HCl 아민 염 (20.96g, 43.8 mmol) 용액에 시클로펜틸카르바메이트-tert-류신 카르복실산 (13.0g, 52.6 mmol) 및 HATU (25.0g, 65.7 mmol)를 가하였다. 반응을 10 분 간 실온에서 교반시킨 후, 휴니그(Hunig) 염기 (45 mL, 262 mmol)를 5 분에 걸쳐 가하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하면서 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 감압 하에 용매를 제거하고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 포화 $NaHCO_3$, 물 및 소금물로 차례로 반응 혼합물을 추출하였다. $MgSO_4$ 로 유기물을 건조, 고체 여과 및 감압 하에 용매를 제거하였다. 실리카 플러그를 통하여 생성물을 용리시켜 과량의 염을 용리시키고, 용매를 제거하며, 에틸 아세테이트 및 헥산으로 생성물을 재결정시켜 디펩티드 메틸 에스테르 (23.5g, 81 %)를 노랑색 결정성 고체로서 얻었다. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98, (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (s,

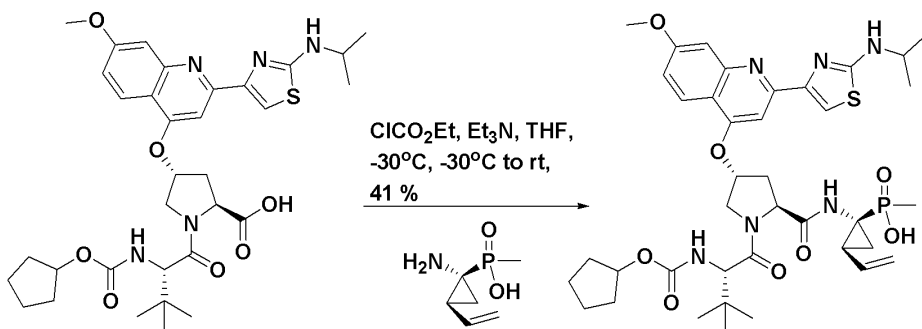
1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.27 (d, J= 9.7 Hz, 1H), 4.81-4.71 (bs, 2H), 4.49 (d, J= 12.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J= 10 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.51 (m, 2H) 1.63-1.50 (m, 10H) 1.26 (d, J= 6.4 Hz, 6H), 1.07 (s, 9H). LC/MS: 668 ($M^+ + 1$).



공정 3. THF (300 mL) 및 메탄올 (15 mL) 중의 메틸 에스테르 (21.0g, 31.5 mmol) 용액에 물 (150 mL) 중의 리튬 히드록시드 분말 (4.5g, 187 mmol)을 가하였다. 반응을 실온에서 밤새 교반시켰다. 감압 하에 유기 용매를 제거하고, 물 중의 10 % HCl로 pH를 2-3으로 맞추었다. 에틸 아세테이트, 2 X 250 mL로 용액을 추출하였다. 유기물을 혼합하고, $MgSO_4$ 로 건조시키며, 여과 및 감압 하에 용매를 제거하여 디펩티드 카르복실산 (19.3g, 94 %)을 노랑색 고체로서 얻었다. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD : δ 8.29 (d, J= 9.5Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.33 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.80 (t, J= 9.1 Hz, 1H), 4.77 (d, J= 12 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.19-4.04 (bs, 6H), 2.96 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.62-1.50 (bs, 8H), 1.35 (d, J= 6.7 Hz, 6H), 1.05 (s, 9H). LC/MS: 655 ($M^+ + 1$).

섹션 B:

실시예 1: 화합물 1의 제조.



공정 1. ACN (7.7 mL) 중의 (1-벤질옥시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로필)-메틸-포스핀산 에틸 에스테르 (100 mg, 0.308 mmol) 용액을 $0^\circ C$ 까지 냉각시키고 TMSI (220 μ L, 1.54 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 한 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 $0^\circ C$ 까지 냉각시키고 추가 TMSI (110 μ L, 0.77 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 30 분 동안 교반시켰다. 반응을 다시 $0^\circ C$ 까지 냉각시키고 2,6-루티딘 (360 μ L, 3.1 mmol)을 적가하였다. 그 후, Et_3N (1mL, 7.2 mmol) 및 MeOH (4 mL)을 첨가시켰다. 그런 후에 반응을 진공에서 농축시키고 얻어진 중간체를 직접 다음 반응에 사용하였다.

공정 2. THF (2 mL) 중의 디펩티드 (81 mg, 0.123 mmol) 용액을 $-30^\circ C$ 까지 냉각시켰다. Et_3N (34 μ L, 0.246 mmol)을 이 용액에 가한 후 $ClCO_2Et$ (18 μ L, 0.185 mmol)을 가하였다. 반응을 $-20^\circ C$ 내지 $-30^\circ C$ 의 온도에서 30 분 동안 교반시켰다. 추가 Et_3N (34 μ L, 0.246 mmol) 및 $ClCO_2Et$ (18 μ L, 0.185 mmol)을 반응에 첨가하였다. 반응을 $-20^\circ C$ 내지 $-30^\circ C$ 의 온도에서 추가 30분 동안 교반시켰다. CH_2Cl_2 (2 mL) 중에 공정 1로부터 얻어진 반응 생성물 용액을 $-30^\circ C$

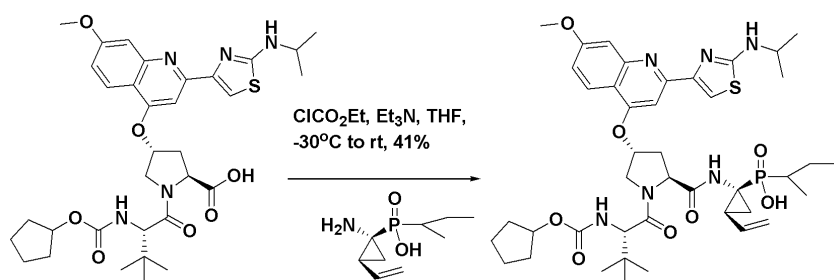
에서 적가시키고 반응을 실온까지 가온시키며 2 시간 동안 교반시켰다. 반응을 포화 NH_4Cl (수용성)을 첨가시켜 퀀칭시켰다. 유기 상을 EtOAc 로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (수용성), H_2O 및 소금물로 추출하였다. 그런 후에 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 진공 여과로 제거시켰다. 여과물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 MeOH (1.5 mL)에 용해시켰다. 용액으로부터 역-상 HPLC을 이용하여 화합물 1을 노랑색 고체 (37 mg, 37 %)로 분리시켰다.

¹H NMR (300MHz, CD₃CN) δ = 8.50 (m, 1H), 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 2.1, 9.3 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.97 (dt, J = 6.9, 17.1 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.14 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.74 (dd, J = 7.2, 14.1 Hz, 1H), 2.43 (ddd, J = 3.3, 10.5, 13.8 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.24–1.75 (m, 19H), 1.15 (m, 1H), 1.04 (s, 9H)

 ^{31}P NMR (121.4 MHz, CD_3CN) δ 46.6
$$\text{LC/MS} = 797 (\text{M}^+ + 1), 819 (\text{M}^+ + \text{Na})$$

실시예 2: 화합물 2의 제조.

공정 1.



공정 1. ACN (7.7 mL) 중의 (1-벤질옥시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로필)-sec-부틸-포스핀산 에틸 에스테르 (112 mg, 0.308 mmol) 용액을 0 °C 까지 냉각시키고 TMSI (220 μ L, 1.54 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 한 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 0 °C 까지 냉각시키고, 추가 TMSI (110 μ L, 0.77 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 30 분 동안 교반시켰다. 반응을 다시 0 °C 까지 냉각시키고 2,6-루티딘 (360 μ L, 3.1 mmol)을 적가하였다. 그 후, Et₃N (1mL, 7.2 mmol) 및 MeOH (4 mL)을 첨가시켰다. 그런 후에 반응을 진공에서 농축시키고 얻어진 중간체를 직접 다음 반응에 사용하였다.

공정 2. THF (2 mL) 중의 디펩티드 (81 mg, 0.123 mmol) 용액을 -30 °C 까지 냉각시켰다. Et₃N (34 mL , 0.246 mmol) 을 이 용액에 가한 후 ClCO₂Et (18 mL , 0.185 mmol)을 가하였다. 반응을 -20 °C 내지 -30 °C 의 온도에서 30 분 동안 교 반시켰다. 추가 Et₃N (34 mL , 0.246 mmol) 및 ClCO₂Et (18 mL , 0.185 mmol)을 반응에 첨가하였다. 반응을 -20 °C 내 지 -30 °C 의 온도에서 추가 30분 동안 교반시켰다. CH₂Cl₂ (2 mL) 중에 공정 1로부터 얻어진 반응 생성물 용액을 -30 °C 에서 적가시키고 반응을 실온까지 가온시키며 2 시간 동안 교반시켰다. 반응을 포화 NH₄Cl(수용성)을 첨가시켜 퀀칭시켰 다. 유기 상을 EtOAc로 희석시키고, 포화 NH₄Cl(수용성), H₂O 및 소금물로 추출하였다. 그런 후에 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 진공 여과로 제거시켰다. 여과물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 MeOH (1.5 mL)에 용해시켰다. 용액으로 부터 역-상 HPLC을 이용하여 화합물 2를 노랑색 고체 (42 mg, 41 %)로 분리시켰다.

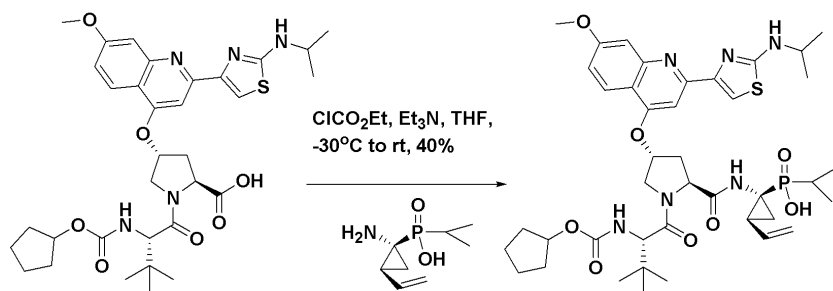
¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.1, 9.3 Hz, 1H), 6.01 (dt, J = 6.9, 17.1 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.26 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.08 (d,

$J = 11.4$ Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.76 (dd, $J = 7.2, 14.1$ Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J = 3.3, 10.5, 13.8$ Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.60–1.82 (m, 9H), 1.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.22 (m, 6H), 1.04 (s, 9H), 0.99 (m, 3H)

^{31}P NMR (121.4 MHz, CD_3OD) δ 52.4, 52.2

LC/MS = 839 ($\text{M}^+ + 1$), 861 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

실시예 3: 화합물 3의 제조.



공정 1. ACN (7.7 mL) 중의 (1-벤질옥시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로필)-이소프로필-포스핀산 에틸 에스테르 (108 mg, 0.308 mmol) 용액을 0 °C 까지 냉각시키고 TMSI (220 μL , 1.54 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 한 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 0 °C 까지 냉각시키고, 추가 TMSI (110 μL , 0.77 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 30 분 동안 교반시켰다. 반응을 다시 0 °C 까지 냉각시키고 2,6-루티딘 (360 μL , 3.1 mmol)을 적가하였다. 그 후, Et_3N (1mL, 7.2 mmol) 및 MeOH (4 mL)을 첨가시켰다. 그런 후에 반응을 진공에서 농축시키고 얻어진 중간체를 직접 다음 반응에 사용하였다.

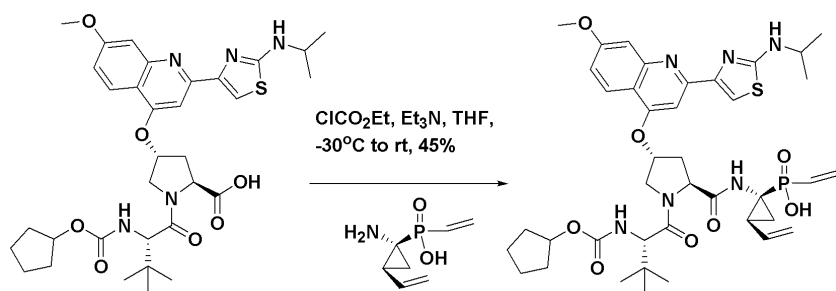
공정 2. THF (2 mL) 중의 6 (81 mg, 0.123 mmol) 용액을 -30 °C 까지 냉각시켰다. Et_3N (34 μL , 0.246 mmol)을 이 용액에 가한 후 ClCO_2Et (18 μL , 0.185 mmol)을 가하였다. 반응을 -20 °C 내지 -30 °C의 온도에서 30 분 동안 교반시켰다. 추가 Et_3N (34 μL , 0.246 mmol) 및 ClCO_2Et (18 μL , 0.185 mmol)을 반응에 첨가하였다. 반응을 -20 °C 내지 -30 °C의 온도에서 추가 30분 동안 교반시켰다. CH_2Cl_2 (2 mL) 중에 공정 1로부터 얻어진 반응 생성물 용액을 -30 °C에서 적가시키고 반응을 실온까지 가온시키며 2 시간 동안 교반시켰다. 반응을 포화 NH_4Cl (수용성)을 첨가시켜 퀀칭시켰다. 유기 상을 EtOAc 로 희석시키고, 포화 NH_4Cl (수용성), H_2O 및 소금물로 추출하였다. 그런 후에 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 진공 여과로 제거시켰다. 여과물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 MeOH (1.5 mL)에 용해시켰다. 용액으로부터 역-상 HPLC을 이용하여 화합물 3을 노랑색 고체 (40 mg, 40 %)로 분리시켰다.

^1H NMR (300MHz, CD_3CN) δ 8.27 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 2.1, 9.3$ Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.06 (dt, $J = 6.9, 17.1$ Hz, 1H), 5.77 (m, 2H), 5.26 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.74 (dd, $J = 7.2, 14.1$ Hz, 1H), 2.53 (ddd, $J = 3.3, 10.5, 13.8$ Hz, 1H), 2.21(m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.42–1.78 (m, 8H), 1.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.34 (m, 2H) 1.15 (m, 5H), 1.04 (s, 9H), 0.99–1.03 (m, 3H)

^{31}P NMR (121.4 MHz, CD_3CN) δ 50.6

LC/MS = 825 ($\text{M}^+ + 1$), 847 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

실시예 4: 화합물 4의 제조.



공정 1. ACN (7.7 mL) 중의 (1-벤질옥시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로필)-비닐-포스핀산 에틸 에스테르 (103 mg, 0.308 mmol) 용액을 0 °C 까지 냉각시키고 TMSI (220 μ L, 1.54 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 한 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 0 °C 까지 냉각시키고, 추가 TMSI (110 μ L, 0.77 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 30 분 동안 교반시켰다. 반응을 다시 0 °C 까지 냉각시키고 2,6-루티딘 (360 μ L, 3.1 mmol)을 적가하였다. 그 후, Et₃N (1mL, 7.2 mmol) 및 MeOH (4 mL)을 첨가시켰다. 그런 후에 반응을 진공에서 농축시키고 얻어진 중간체를 직접 다음 반응에 사용하였다.

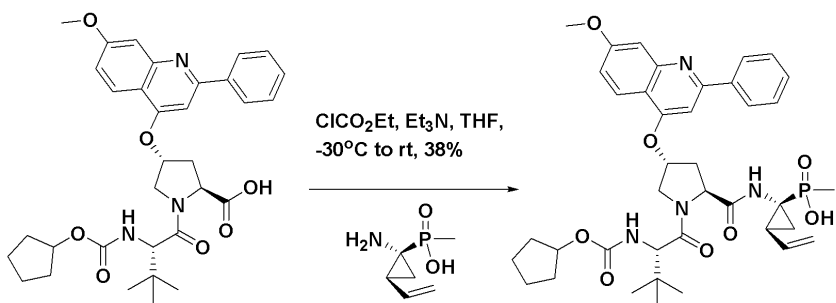
공정 2. THF (2 mL) 중의 디펩티드 (81 mg, 0.123 mmol) 용액을 -30 °C 까지 냉각시켰다. Et₃N (34 μ L, 0.246 mmol)을 이 용액에 가한 후 CICO₂Et (18 μ L, 0.185 mmol)을 가하였다. 반응을 -20 °C 내지 -30 °C의 온도에서 30 분 동안 교반시켰다. 추가 Et₃N (34 μ L, 0.246 mmol) 및 CICO₂Et (18 μ L, 0.185 mmol)을 반응에 첨가하였다. 반응을 -20 °C 내지 -30 °C의 온도에서 추가 30분 동안 교반시켰다. CH₂Cl₂ (2 mL) 중에 공정 1로부터 얻어진 반응 생성물 용액을 -30 °C에서 적가시키고 반응을 실온까지 가온시키며 2 시간 동안 교반시켰다. 반응을 포화 NH₄Cl(수용성)을 첨가시켜 퀀칭시켰다. 유기 상을 EtOAc로 희석시키고, 포화 NH₄Cl(수용성), H₂O 및 소금물로 추출하였다. 그런 후에 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 진공 여과로 제거시켰다. 여과물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 MeOH (1.5 mL)에 용해시켰다. 용액으로부터 역-상 HPLC을 이용하여 화합물 4를 노랑색 고체 (45 mg, 45 %)로 분리시켰다.

¹H NMR (300MHz, CD₃CN) δ 8.25 (br, 1H), 8.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 2.1, 9.3 Hz, 1H), 6.84 (br, 1H), 6.35 (m, 2H), 5.97 (m, 3H), 5.77 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.26 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.74 (dd, J = 7.2, 14.1 Hz, 1H), 2.43 (ddd, J = 3.3, 10.5, 13.8 Hz, 1H), 1.41-1.78(m, 8H), 1.34 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.34 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 1.04 (s, 9H)

³¹P NMR (121.4 MHz, CD₃CN) δ 30.2

LC/MS = 809 (M⁺ + 1), 831 (M⁺ + Na)

실시예 5: 화합물 5의 제조.



공정 1. ACN (7.7 mL) 중의 (1-벤질옥시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로필)-메틸-포스핀산 에틸 에스테르 (100 mg, 0.308 mmol) 용액을 0 °C 까지 냉각시키고 TMSI (220 μ L, 1.54 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 한 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 0 °C 까지 냉각시키고, 추가 TMSI (110 μ L, 0.77 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 30 분 동안 교반시켰다. 반응을 다시 0 °C 까지 냉각시키고 2,6-루티딘 (360 μ L, 3.1 mmol)을 적가하였다. 그 후, Et₃N (1mL, 7.2 mmol) 및 MeOH (4 mL)을 첨가시켰다. 그런 후에 반응을 진공에서 농축시키고 얻어진 중간체를 직접 다음 반응에 사용하였다.

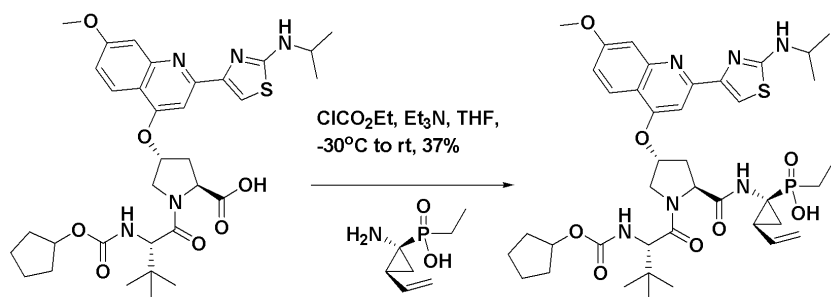
공정 2. THF (2 mL) 중의 15 (72 mg, 0.123 mmol) 용액을 -30 °C 까지 냉각시켰다. Et₃N (34 μ L, 0.246 mmol)을 이 용액에 가한 후 ClCO₂Et (18 μ L, 0.185 mmol)을 가하였다. 반응을 -20 °C 내지 -30 °C의 온도에서 30 분 동안 교반시켰다. 추가 Et₃N (34 μ L, 0.246 mmol) 및 ClCO₂Et (18 μ L, 0.185 mmol)을 반응에 첨가하였다. 반응을 -20 °C 내지 -30 °C의 온도에서 추가 30분 동안 교반시켰다. CH₂Cl₂ (2 mL) 중에 공정 1로부터 얻어진 반응 생성물 용액을 -30 °C에서 적가시키고 반응을 실온까지 가온시키며 2 시간 동안 교반시켰다. 반응을 포화 NH₄Cl(수용성)을 첨가시켜 퀀칭시켰다. 유기 상을 EtOAc로 희석시키고, 포화 NH₄Cl(수용성), H₂O 및 소금물로 추출하였다. 그런 후에 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 진공 여과로 제거시켰다. 여과물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 MeOH (1.5 mL)에 용해시켰다. 용액으로부터 역-상 HPLC을 이용하여 화합물 5를 노랑색 고체 (35 mg, 38 %)로 분리시켰다.

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.25 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.49 (m 1H), 7.39 (m 1H), 7.24 (dd, J = 2.1, 9.3 Hz, 1H), 6.45 (m, 1H), 5.97 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.26 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.76 (dd, J = 7.2, 14.1 Hz, 1H), 2.43 (ddd, J = 3.3, 10.5, 13.8 Hz, 1H), 1.42-1.78(m, 8H), 1.34 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.04 (s, 9H)

³¹P NMR (121.4 MHz, CD₃OD) δ 41.2

LC/MS = 733 (M⁺ + 1), 755 (M⁺ + Na)

실시예 6: 화합물 6의 제조.



공정 1. ACN (7.7 mL) 중의 (1-벤질옥시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로필)-에틸-포스핀산 에틸 에스테르 (104 mg, 0.308 mmol) 용액을 0 °C 까지 냉각시키고 TMSI (220 μ L, 1.54 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 한 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 0 °C 까지 냉각시키고, 추가 TMSI (110 μ L, 0.77 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 30 분 동안 교반시켰다. 반응을 다시 0 °C 까지 냉각시키고 2,6-루티딘 (360 μ L, 3.1 mmol)을 적가하였다. 그 후, Et₃N (1mL, 7.2 mmol) 및 MeOH (4 mL)을 첨가시켰다. 그런 후에 반응을 진공에서 농축시키고 얻어진 중간체를 직접 다음 반응에 사용하였다.

공정 2. THF (2 mL) 중의 디펩티드 (81 mg, 0.123 mmol) 용액을 -30 °C 까지 냉각시켰다. Et₃N (34 μ L, 0.246 mmol)을 이 용액에 가한 후 ClCO₂Et (18 μ L, 0.185 mmol)을 가하였다. 반응을 -20 °C 내지 -30 °C의 온도에서 30 분 동안 교

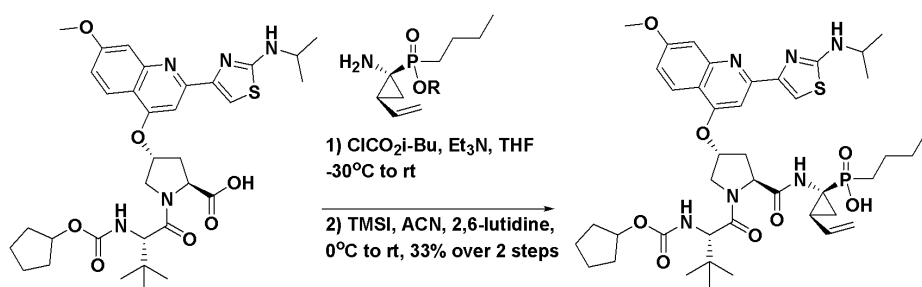
반시켰다. 추가 Et₃N (34 ㉮L, 0.246 mmol) 및 ClCO₂Et (18 ㉮L, 0.185 mmol)을 반응에 첨가하였다. 반응을 -20 °C 내지 -30 °C의 온도에서 추가 30분 동안 교반시켰다. CH₂Cl₂ (2 mL) 중에 공정 1로부터 얻어진 반응 생성물 용액을 -30 °C에서 적가시키고 반응을 실온까지 가온시켰다. 반응을 포화 NH₄Cl(수용성)을 첨가시켜 퀀칭시켰다. 유기 상을 EtOAc로 회석시키고, 포화 NH₄Cl(수용성), H₂O 및 소금물로 추출하였다. 그런 후에 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 진공 여과로 제거시켰다. 여과물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 MeOH (1.5 mL)에 용해시켰다. 용액으로부터 역-상 HPLC을 이용하여 화합물 6을 노랑색 고체 (37 mg, 37 %)로 분리시켰다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.1, 9.3 Hz, 1H), 5.97 (dt, J = 6.9, 17.1 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.26 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.74 (dd, J = 7.2, 14.1 Hz, 1H), 2.43 (ddd, J = 3.3, 10.5, 13.8 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.54 (m, 8H), 1.34 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.34 (m, 2H), 1.15 (dt, J = 7.8, 18.3 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H)

³¹P NMR (121.4 MHz, CDCl₃) δ 50.6

LC/MS = 811 (M⁺ + 1), 834 (M⁺ + Na)

실시예 7: 화합물 7의 제조.



공정 1. ACN (25 mL) 중의 (1-벤질옥시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로필)-부틸-포스핀산 에틸 에스테르 (364 mg, 0.996 mmol) 용액을 0 °C까지 냉각시키고 TMSI (220 ㉮L, 1.54 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 한 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 0 °C까지 냉각시키고, 추가 TMSI (711 ㉮L, 4.98 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 1 시간 동안 교반시켰다. 반응을 다시 0 °C까지 냉각시키고 2,6-루티딘 (1 mL, 10.1 mmol)을 적가하였다. 그 후, Et₃N (1mL, 7.2 mmol) 및 MeOH (4 mL)을 첨가시켰다. 그런 후에 반응을 진공에서 농축시켰다. 얻어진 중간체를 직접 다음 반응에 사용하였다.

공정 2. THF (2 mL) 중의 출발 디펩티드 (100 mg, 0.153 mmol) 용액을 -30 °C까지 냉각시켰다. Et₃N (32 ㉮L, 0.230 mmol)을 이 용액에 가한 후 ClCO₂Et (22 ㉮L, 0.23 mmol)을 가하였다. 반응을 -20 °C 내지 -30 °C의 온도에서 30 분 동안 교반시켰다. 추가 Et₃N (32 ㉮L, 0.23 mmol) 및 ClCO₂Et (22 ㉮L, 0.23 mmol)을 반응에 첨가하였다. 반응을 -20 °C 내지 -30 °C의 온도에서 추가 30분 동안 교반시켰다. CH₂Cl₂ (2 mL) 중에 공정 1로부터 얻어진 반응 생성물 용액을 -30 °C에서 적가시키고 반응을 실온까지 가온시켰다. 반응을 포화 NH₄Cl(수용성)을 첨가시켜 퀀칭시켰다. 유기 상을 EtOAc로 회석시키고, 포화 NH₄Cl(수용성), H₂O 및 소금물로 추출하였다. 그런 후에 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 진공 여과로 제거시켰다. 여과물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 MeOH (1.5 mL)에 용해시켰다. 커플링으로부터 생성물 혼합물을 역-상 HPLC를 이용하여 분리시켰다. 이러한 커플링 반응을 같은 규모로 한번 이상 반복하였고, 양 반응으로부터 분리시킨 혼합물을 혼합시켰다.

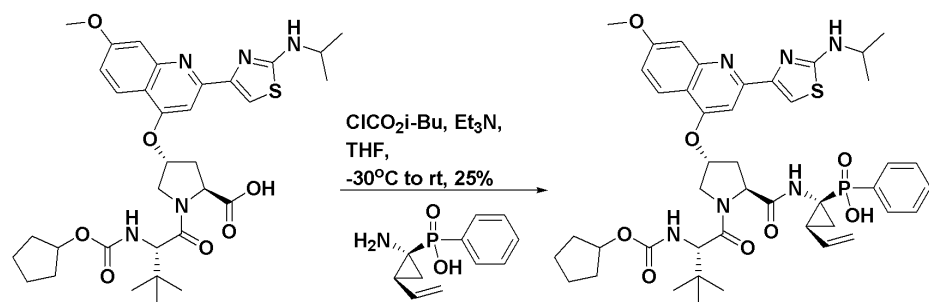
커플링으로부터의 생성물 혼합물을 ACN (5.4 mL)에 용해시키고, 그런 후에 2,6-루티딘 (149 μ L, 1.29 mmol)을 첨가시켰다. 이 용액을 0 $^{\circ}$ C까지 냉각시키고, TMSI (184 μ L, 1.29 mmol)을 적가시켰다. 반응을 1 시간 동안 실온에서 교반시키고, 그런 후에 0 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. 추가 2,6-루티딘 (125 μ L, 0.645 mmol) 및 TMSI (92 μ L, 0.645 mmol)을 가하고, 반응을 실온까지 가온시켰다. 그런 후에 반응을 0 $^{\circ}$ C까지 냉각시키고, Et₃N (1.5 mL, 20.4 mmol)을 적가시킨 후, MeOH (5 mL)을 적가시켰다. 반응을 진공 중에 증발시킨 후, MeOH (1.5 mL)에 용해시켰다. 이 용액으로부터 역-상 HPLC을 이용하여 화합물 7을 노랑색 고체 (86 mg, 공정 2에 대하여 33 %)로 분리시켰다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 2.1, 9 Hz, 1H), 5.93 (dt, J = 9.6, 19.5 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.11 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 7.2, 9.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.14 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.82 (dd, J = 7.5, 14.4 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J = 3.9, 10.2, 14.1 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.40-1.80 (m, 13H), 1.34 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.14-1.32 (m, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H),

³¹P NMR (121.4 MHz, CDCl₃) δ 43.1

LC/MS = 839 (M⁺ + 1), 861 (M⁺ + Na)

실시예 8: 화합물 8의 제조.



공정 1. ACN (10 mL) 중의 (1-벤질옥시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로필)-페닐-포스핀산 에틸 에스테르 (150 mg, 0.389 mmol) 용액을 0 $^{\circ}$ C까지 냉각시키고 TMSI (278 μ L, 1.95 mmol)를 적가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고 한 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 0 $^{\circ}$ C까지 냉각시키고, Et₃N (1.5 mL, 20.4 mmol) 및 MeOH (5 mL)을 첨가시켰다. 그런 후에 반응을 진공에서 농축시키고 얻어진 중간체를 직접 다음 반응에 사용하였다.

공정 2. THF (2 mL) 중의 디펩티드 (50 mg, 0.076 mmol) 용액을 -30 $^{\circ}$ C까지 냉각시켰다. Et₃N (16 μ L, 0.114 mmol)을 이 용액에 가한 후 ClCO₂Et (15 μ L, 0.114 mmol)을 가하였다. 반응을 -20 $^{\circ}$ C 내지 -30 $^{\circ}$ C의 온도에서 30 분 동안 교반시켰다. 추가 Et₃N (16 μ L, 0.114 mmol) 및 ClCO₂Et (15 μ L, 0.114 mmol)을 반응에 첨가하였다. 반응을 -20 $^{\circ}$ C 내지 -30 $^{\circ}$ C의 온도에서 추가 30분 동안 교반시켰다. CH₂Cl₂ (2 mL) 중에 공정 1로부터 얻어진 반응 생성물 용액을 -30 $^{\circ}$ C에서 적가시키고 반응을 실온까지 가온시켰다. 반응을 포화 NH₄Cl(수용성)을 첨가시켜 퀀칭시켰다. 유기 상을 EtOAc로 희석시키고, 포화 NH₄Cl(수용성), H₂O 및 소금물로 추출하였다. 그런 후에 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 진공 여과로 제거시켰다. 여과물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 MeOH (1.5 mL)에 용해시켰다. 이 용액으로부터 역-상 HPLC을 이용하여 화합물 8을 노랑색 고체 (17 mg, 25 %)로 분리시켰다.

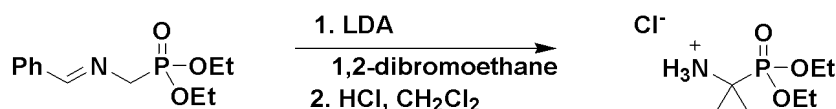
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 6.9, 11.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 2.1, 9 Hz, 1H), 6.14 (dt, J = 10.2, 19.5 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), ,

5.22 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.18 (quint., J = 6.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (m, 4H), 5.60 (dd, J = 6.9, 14.1 Hz, 1H), 2.23 (ddd, J = 3.6, 10.2, 13.8 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.40-1.66 (m, 9H), 1.34 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.03 (s, 9H)

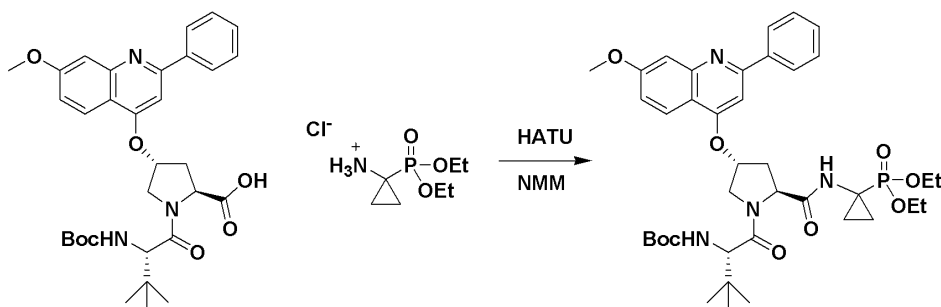
^{31}P NMR (121.4 MHz, CDCl_3) δ 34.0

LC/MS = 859 ($\text{M}^+ + 1$), 881 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

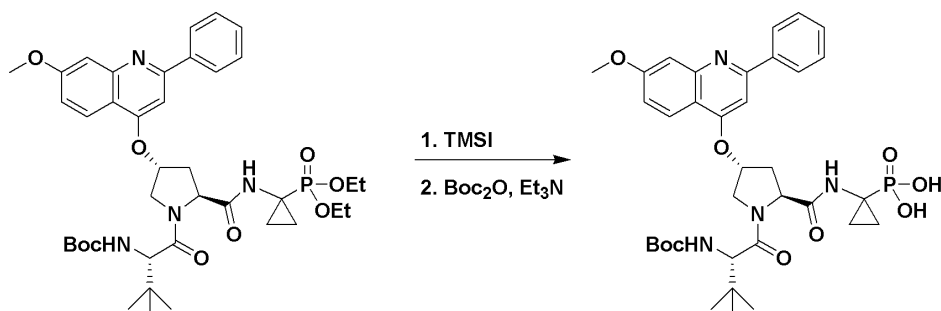
실시예 9: 화합물 9의 제조.



공정 1. 아르곤 분위기 하에서 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 THF (35mL) 중의 LDA (1.8M 용액 8.5mL, 15.3 mmol)을 충전시켰다. 플라스크를 -78°C 까지 냉각시키고, 이미노포스포네이트 (1.96g, 7.67 mmol)를 가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반시켰고, 그런 후에 1,2-디브로모에탄 (3.95mL, 46 mmol)을 가하였다. 반응을 6 시간 동안 -78°C 에서 교반시킨 후, 실온까지 가온시키고 12 시간 교반시켰다. 그런 후에 혼합물을 농축시키고 포화 암모늄 염화물 용액으로 킨칭시켰다. 혼합물을 에테르로 추출하고, 물로 세척시킨 후, 농축시켜 대략 50 %의 미반응 이미노포스포네이트 불순물을 함유하는 알킬레이트 생성물 1.86 g을 얻었다. 그런 후에 이민을 디클로로메탄 (25mL) 및 1M HCl (25mL)에서 취하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 층을 분리시키고, 유기 층을 물로 세척시켰다. 수용성 층을 넣고 농축시켜 물을 제거하고 목적하는 HCl 염 (1.27g, 대략 50 %의 비치환 아미노포스포네이트를 함유함)을 얻었다.

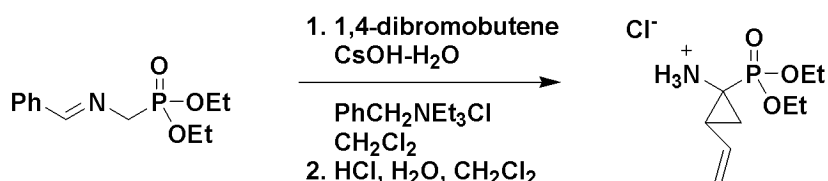


공정 2. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄 (20mL) 중의 디펩티드 카르복실산 (1.13g, 1.96 mmol), 공정 1로부터의 아미노포스포네이트 (0.436g, 1.90 mmol), 및 HATU (1.04g, 2.74 mmol)을 넣었다. 반응을 실온에서 교반시키고, NMM (0.65mL, 5.88 mmol)을 가하였다. 혼합물을 12 시간 동안 교반시킨 후, 물을 가하였다. 층을 분리시키고, 유기 층을 포화 소듐 비카르보네이트 용액으로 세척한 후, 건조 및 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)를 이용하여 정제시켜 목적 생성물을 얻는데, 이는 또한 비치환 아미노포스포네이트 생성물의 불순물을 함유하고 있다. 이러한 불순물은 용리액으로서 24% CH_2Cl_2 / 38% EtOAc/ 38% 아세톤을 사용한 플래쉬 크로마토그래피를 수행함으로써 제거시켜 목적 생성물을 30 % 수득률로 얻었다.

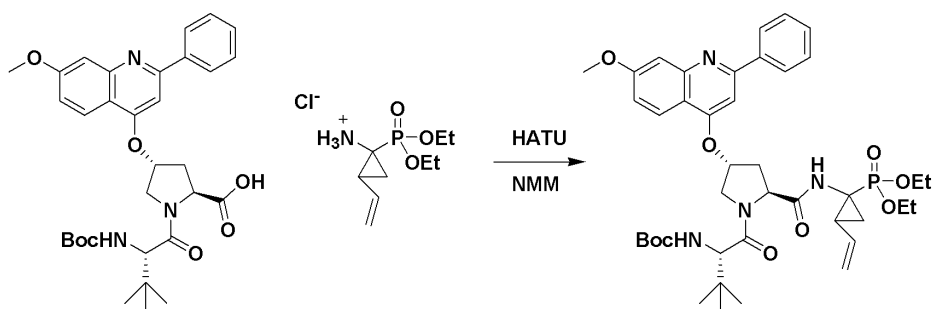


공정 3. 공정 2로부터의 디에틸 포스포네이트 (27mg, 0.036 mmol)를 3차례 톨루엔으로 공비시키고, 그런 후에 아세트니트릴 (2 mL) 중에서 취하였다. 그런 후에 SI (0.02mL, 0.144 mmol)를 가하고, 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 기타 TMSI 0.02mL을 가하고, 반응을 추가 1 시간 교반시켰다. 그런 후에 혼합물을 농축시키고 3번 톨루엔으로 공비시켰다. 그런 후에 얻어진 반응 혼합물을 디클로로메탄 (1mL) 및 Boc 무수물 (40mg, 0.180 mmol) 중에서 취하였고, 트리에틸아민 (0.035mL, 0.252 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고 그런 후에 농축시켰다. 반응을 HPLC를 이용하여 정제시켜 목적하는 화합물 9 (8mg, 31 %)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.05 (s, 9H), 1.19 (s, 9H), 1.28 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.12 (m, 2H), 4.7 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 8.08 (m, 2H), 8.38 (d, 1H).

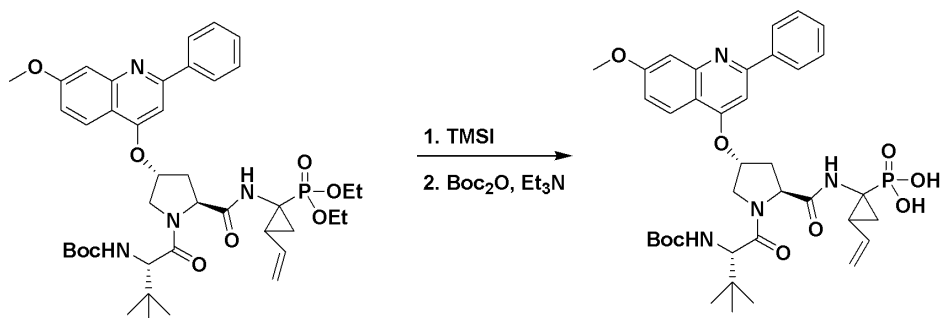
실시예 10: 화합물 10의 제조.



공정 1. 1L 2-목 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄 (400mL) 중의 이미노포스포네이트 (10g, 39.2 mmol), 1,4-디브로모부텐 (20g, 96 mmol) 및 벤질 트리에틸 암모늄 염화물 (892 mg, 3.92 mmol)을 넣었다. 반응을 기계식 교반기를 사용하여 교반시키고, CsOH-H₂O (33g, 196 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 2 일 동안 TLC를 사용하여 관찰하여 반응이 완료될 때까지 교반시켰다. 그런 후에 반응을 여과시키고, 농축시키며 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 정제시켜 목적하는 알킬레이트 생성물 (5.4g, 17.6 mmol)을 얻었다. 그런 후에 이러한 알킬레이트 생성물 (1.50g, 4.88 mmol)을 디클로로메탄 (30mL) 중에서 취하였고, 1M HCl (30mL)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 에테르 (60mL)를 가하고, 층을 분리시켰다. 유기 층을 물로 추출하고, 수용성 추출물을 혼합시키고 농축시켜 목적하는 이미노포스포네이트 염 (1.07g, 4.46 mmol)을 얻었다.

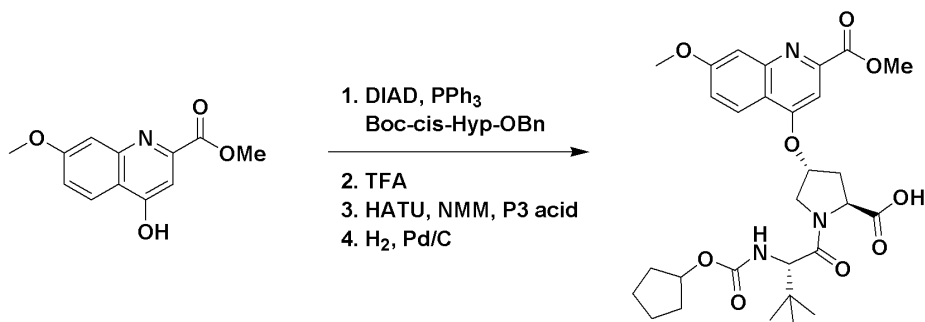


공정 2. 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 디클로로메탄 (30mL) 중의 디펩티드 카르복실산 (1.2g, 2.08 mmol), 이미노포스포네이트 (0.455g, 2.08 mmol) 및 HATU (1.011g, 2.91 mmol)를 넣었다. 반응을 실온에서 교반시키고 NMM (1.2mL, 10.4 mmol)을 첨가시켰다. 혼합물을 12 시간 교반시킨 후 물을 가하였다. 층을 분리시키고 유기 층을 포화 소듐 비카르보네이트 용액으로 세척한 후 건조 및 농축시켰다. 얻어진 혼합물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)를 이용하여 정제시키고 목적 생성물을 얻었다.

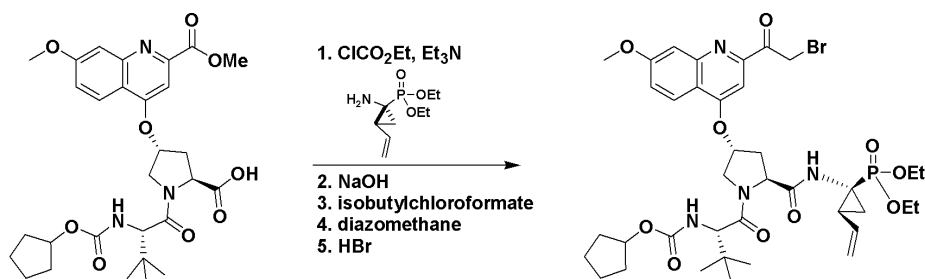


공정 3. 디에틸 포스포네이트 (41mg, 0.052 mmol)를 3 차례 톨루엔으로 공비시킨 후, 아세트니트릴 (2 mL) 중에서 취하였다. 그런 후에 TMSI (0.03mL, 0.21 mmol)을 가하고, 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 혼합물을 농축시키고, 3 차례 톨루엔으로 공비시켰다. 그런 후에 얻어진 반응 혼합물을 디클로로메탄 (1mL) 및 Boc 무수물 (57mg, 0.26 mmol) 중에서 취하고, 트리에틸아민 (0.050mL, 0.37 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시킨 후, 농축시켰다. 반응을 HPLC을 이용하여 정제시켜 목적하는 화합물 10 (14mg, 0.019 mmol)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.94 (s, 9H), 1.08 (m, 9H), 2.42 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.03 (m, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.98 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 5.74 (br s, 1H), 5.9 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.98 (m, 2H), 8.28 (d, 1H).

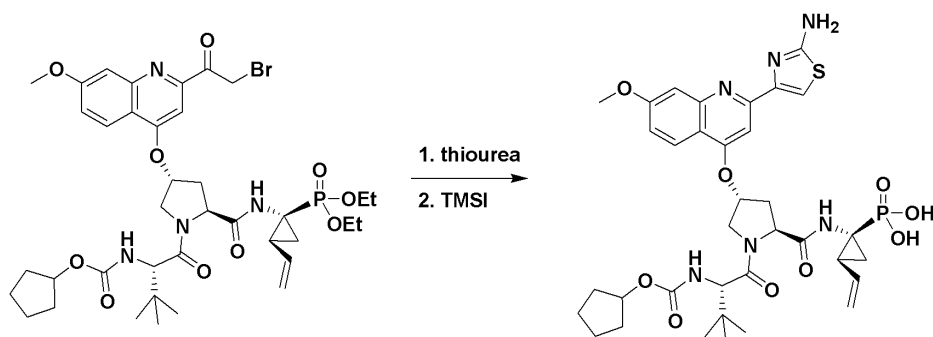
실시예 11: 화합물 11의 제조.



공정 1. 퀴놀린 (2.33g, 10 mmol) 및 Boc-cis-히드록시프롤린 벤질 에스테르 (3.6g, 11 mmol)을 THF (100mL) 중에서 취하였다. 이 혼합물에 DIAD (4.3mL, 22 mmol) 및 트리페닐포스핀 (5.8g, 22 mmol)을 가하였다. 반응을 실온에서 밤새도록 교반시킨 후 농축시키고 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 정제시켜 미츠노부 (미츠노부) 생성물 (1.66g, 30 %)을 얻었다. 이러한 Boc-아민 (3.1 mmol)을 DCM (30mL) 중에서 취하고 TFA (30mL)을 처리하였다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, 농축시키며, 톨루엔 (3 x 50mL)으로 공비시켰다. 그런 후에 잔류물을 DCM 중에서 취하였다. HATU (1.65g, 4.35 mmol), NMM (1.02 mL, 9.3 mmol) 및 P3 카르복실산 (0.83g, 3.41 mmol)을 가하고, 반응을 실온에서 15 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 정제시켜 디펩티드 (1.71g, 83 %)를 얻었다. 그런 후에 이 벤질 에스테르를 메탄올 및 에틸 아세테이트 (각각 10mL) 중에서 취하였다. 탄소 (250mg) 위의 팔라듐을 가하고, 혼합물을 수소 풍선(balloon) 하에서 1.5 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 혼합물을 여과시키고, 농축시켜 목적하는 카르복실산 32 (1.2g, 81 %)를 얻었다.

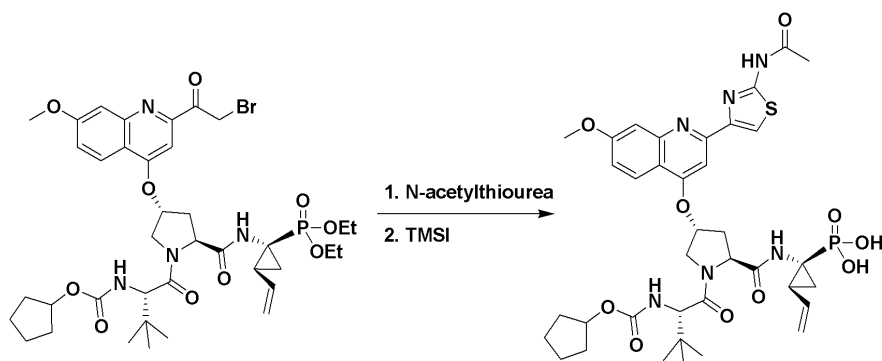


공정 2. 디펩티드 카르복실산 32 (2g, 3.5 mmol)를 THF (35 mL) 중에서 취하고, -40으로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (0.98mL, 7.0 mmol) 및 에틸클로로포르메이트 (0.67mL, 7.0 mmol)를 가하였다. 반응을 LC/MS으로 모니터하여 출발 물질이 사라지는 것을 관찰하였다. 그런 후에 아미노포스포네이트 33 (844mg, 3.85 mmol)을 THF (10mL) 중에 가하고, 반응을 실온까지 가온시켰다. 반응을 포화 NH_4Cl 로 퀀칭시키고 EtOAc으로 추출시켰다. 유기 층을 건조시키고, 농축시키며, 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 정제시켜 트리펩티드 (2.1g, 78 %)를 얻었다. 이 메틸 에스테르를 THF (30mL), MeOH (10mL) 및 물 (10mL) 중에서 취하고, 0 °C로 냉각시켰다. NaOH (54 mL of 1M 용액)를 가하고, 혼합물을 모니터하여 출발 물질이 사라지는 것을 관찰하였다. 그런 후에 반응을 물로 희석시키고, 1N HCl를 사용하여 pH를 2로 맞추었다. 그런 후에 혼합물을 EtOAc으로 추출하고, 농축시켜 카르복실산 (2.0g, 98 %)을 얻었다. 카르복실산 (2g, 2.6 mmol)을 0 °C에서 THF 중에서 취하고, 트리에틸아민 (0.4mL, 2.9 mmol) 및 이소부틸클로로포르메이트 (0.38mL, 2.9 mmol)를 가하였다. 반응을 40 분 간 교반시켰다. 디아존메탄 (5.2mmol)을 가하고, 반응을 실온까지 가온시키며, 2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 EtOAc으로 추출하고, NaHCO_3 및 소금물로 세척한 후, 건조, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 정제시켜 디아조케톤 (1.12g, 43 %)을 얻었다. 디아조케톤 (500mg, 0.64 mmol)을 THF (10mL) 중에서 취하고, 0 °C로 냉각시켰다. HBr (48% HBr 0.41mL)을 가하고, 반응을 LC/MS을 이용하여 모니터하였다. 1 시간 후, 혼합물을 EtOAc로 추출시키고, NaHCO_3 으로 세척, 건조 및 농축시켜 α -브로모케톤 중간체 (490mg, 92 %)를 얻었다.



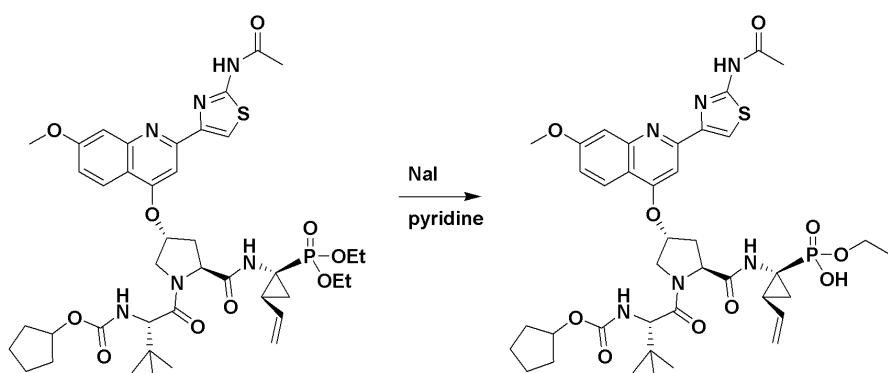
공정 3. α -브로모케톤 (173mg, 0.2 mmol)을 이소프로판올 (3 mL) 중에서 취하고, 티오우레아 (32mg, 0.42 mmol)를 가하였다. 반응을 1시간 동안 75 °C로 가열시키고, 냉각 및 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에서 취하고, 포화 NaHCO_3 및 소금물로 세척하며, 그런 후에 농축시켜 아미노티아졸 (141mg, 84 %)을 얻었다. 그런 후에 이 디에틸포스포네이트를 CH_3CN (5mL) 중에서 취하고, 2,6-루티딘 (58mg, 0.55mmol)을 가하였다. TMSI (0.078mL, 0.55mmol)을 가하고, 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 TEA 및메탄올로 차례로 퀀칭시켰다. 그런 후에 혼합물을 농축시키고, HPLC을 이용하여 정제시켜 화합물 11 (48.8 mg, 71 %)을 얻었다. ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 1.02 (s, 9H), 1.26–1.48 (m, 15H), 2.06 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.91 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 6.72 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.30 (d, 1H, $J=9.3\text{Hz}$), 7.61 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, $J=9.6\text{Hz}$). ^{31}P NMR (300MHz) δ 20.42. LC/MS: 757 ($M+1$).

실시예 12: 화합물 12의 제조.



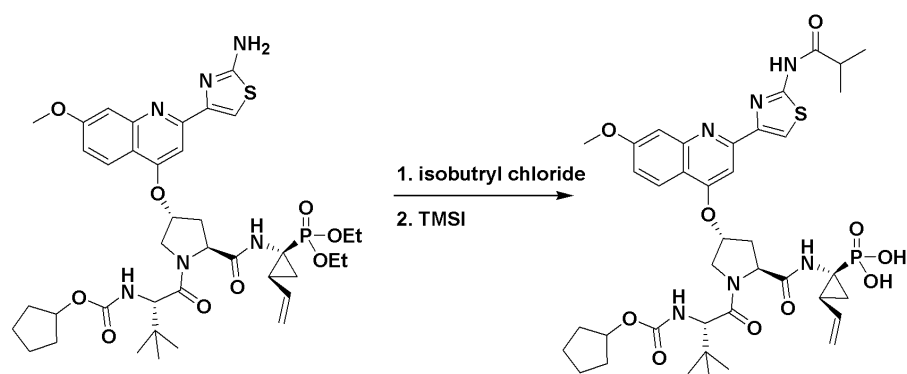
실시예 11로부터의 ②-브로모케톤 중간체(173mg, 0.2 mmol)를 이소프로판올 (3 mL) 중에서 취하고, 엑테일티오우레아 (49mg, 0.42 mmol)를 가하였다. 반응을 1 시간 동안 75 °C로 가열시키고, 냉각시킨 후 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에서 취하고, 포화 NaHCO₃ 및 소금물로 세척한 후, 농축시켜 아세틸아미노티아졸 (160mg, 90 %)을 얻었다. 그런 후에 이 디에틸포스포네이트 중간체 (80mg)를 CH₃CN (5mL) 중에서 취하고, 2,6-루티딘 (58mg, 0.55mmol)을 가하였다. TMSI (0.078mL, 0.55mmol)을 가하고, 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후후에 반응을 TEA 및 메탄올로 차례로 퀀칭시켰다. 그런 후에 혼합물을 농축시키고 HPLC을 이용하여 화합물 12 (45.9mg, 64 %)를 얻었다. ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.02 (m, 11H), 1.25-1.72 (m, 15H), 2.08 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.2 (m, 4H), 4.15 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 5.08 (d, 1H J=9.9Hz), 5.23 (d, 1H, J=17Hz), 5.81 (s, 1H), 5.98 (m, 1H), 7.33 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.64 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J= 9.4Hz), 8.63 (s, 1H). ³¹P NMR (300MHz) δ 20.30. LC/MS: 799 (M+ 1).

실시예 13: 화합물 13의 제조.



실시예 12로부터의 디에틸포스포네이트 중간체(80mg, 0.09 mmol)를 피리딘 (5mL) 중에서 취하고, NaI (67mg, 0.45 mmol)을 가하였다. 반응을 8시간 후에 반응이 완결될 때까지 95 °C로 가열시켰다. 그런 후에 반응을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc 중에서 취하였다. 유기물을 1M HCl로 세척하고, 건조, 농축시키며, HPLC로 정제시켜 화합물 13 (36mg, 48 %)을 얻었다. ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.05 (m, 9H), 1.26-1.61 (m, 14H), 2.11 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 3.98-4.18 (m, 6H), 4.41 (s, 1H), 4.66 (m, 2H), 5.08 (d, 1H, J=11.7Hz), 5.26 (d, 1H, J=17.4Hz), 5.80 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H, J = 9.6 Hz, 2 Hz), 7.64 (d, 1H, J=2 Hz), 7.86 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, 9.3Hz), 8.63 (s, 1H). ³¹P NMR (300 MHz) δ 21.54. LC/MS: 827 (M+ 1).

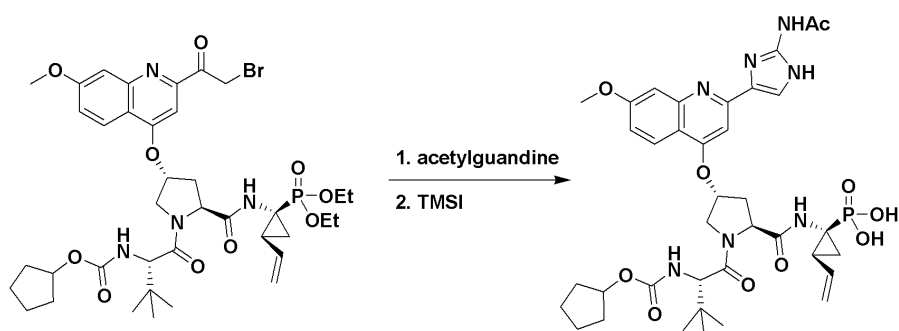
실시예 14: 화합물 14의 제조.



실시예 11로부터의 아미노티아졸 중간체 (152mg, 0.19 mmol)를 DCM (3 mL) 중에서 취하고, 0 °C로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (21mg, 0.21 mmol) 및 이소부틸 염화물 (22mg, 0.21 mmol)을 가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고, 1시간

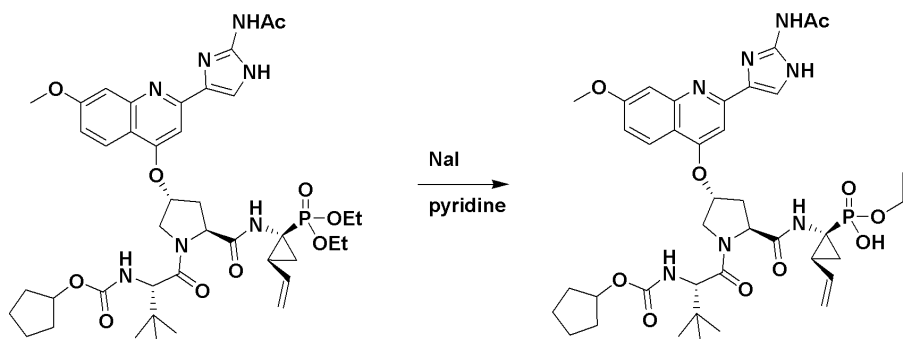
동안 교반시켰다. 반응을 DCM으로 희석시키고, NaHCO_3 및 소금물로 세척, 농축시키며, 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 정제시켜 목적 생성물 (87mg, 52 %)을 얻었다. 디에틸 포스포네이트 77mg, 0.087 mmol)을 CH_3CN 중에서 취하였다. 2,6-루티딘 (56mg, 0.52 mmol) 및 TMSI (105mg, 0.52 mmol)을 가하였다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, 그런 후에 트리에틸아민 및 메탄올로 킁칭시켰다. 그런 후에 혼합물을 농축시키고 HPLC를 이용하여 정제시켜 목적하는 화합물 14 (38.9mg, 54 %)를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.02 (s, 11H), 1.20–1.73 (m, 16H), 2.08 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.67 (m, 2H), 5.07 (d, 1H, $J=9.9\text{Hz}$), 5.23 (d, 1H, $J=18.2\text{Hz}$), 5.81 (s, 1H), 5.99 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H, $J=9.4\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.64 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 7.85 (s, 1H), 8.3 (d, 1H, $J=9.5\text{Hz}$), 8.63 (s, 1H). ^{31}P NMR (300MHz) δ 20.39. LC/MS: 827 (M+ 1).

실시예 15: 화합물 15의 제조.



1-아세틸구아니딘 (92mg, 0.91 mmol)을 DMF (1mL) 중에서 취하였다. 실시예 11로부터의 브로모케톤 (254mg, 0.30 mmol)을 DMF (1mL) 중에 가하였다. 그런 후에 이 반응을 실온에서 5 일 동안 교반시킨 후, 농축, 플래쉬 크로마토그래피 (MeOH: EtOAc)을 이용하여 정제시켜 아세틸아미노이미다졸 (146mg, 57 %)을 얻었다. 그런 후에 이러한 디에틸포스포네이트 (131 mg, 0.16 mmol)를 CH₃CN (9mL) 중에서 취하였다. 2,6-루티딘 (0.1mL, 0.94 mmol) 및 TMSI (0.13 mL, 0.94 mmol)를 가하고, 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 트리에틸아민 및 메탄올로 차례로 퀀칭시킨 후, 농축, HPLC을 이용하여 정제시켜 목적하는 이산 (diacid) 15 (19.5mg, 16 %)를 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.02 (s, 12H), 1.22-1.78 (m, 14H), 2.08 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 6H), 4.45 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 5.07 (d, 1H, J=10.6Hz), 5.25 (d, 1H, J=17.2Hz), 5.5.72 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, J=9.3Hz), 7.49 (d, 1H, J=1.9Hz), 7.65 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J=9.2Hz), 8.29 (s, 1H). ³¹P NMR δ 20.67. LC/MS: 782 (M+ 1).

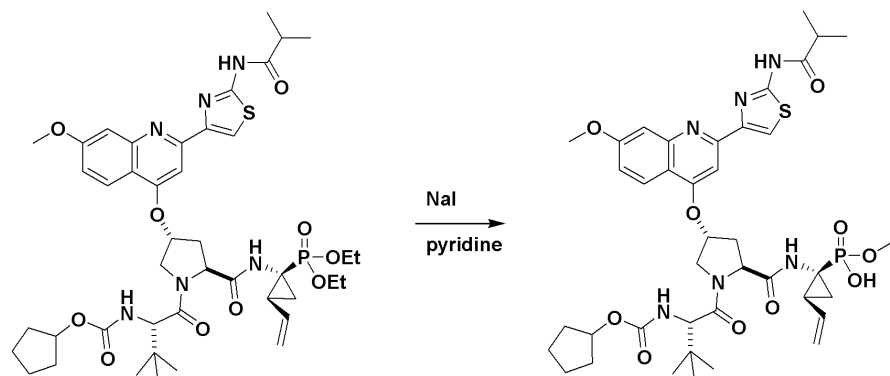
실시예 16: 화합물 16의 제조.



실시에 15로부터의 디에틸포스포네이트 (95mg, 0.11mmol)를 피리딘 (5mL) 중에서 취하고, NaI (85mg, 0.57 mmol)를 가하였다. 반응을 8 시간 후 반응이 완결될 때까지 95 °C로 가열시켰다. 그런 후에 반응을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc 중에서 취하였다. 유기물을 1M HCl로 세척, 건조, 농축, 및 HPLC를 이용하여 정제시켜 모노산 16 (17.5mg, 19 %)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.05 (s, 12H), 1.26–1.62 (m, 15H), 2.11 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.43 (m, 1H),

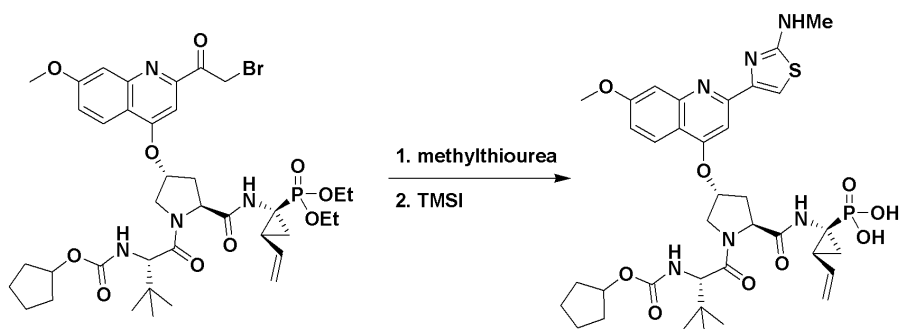
2.74 (m, 1H), 3.98-4.19 (m, 8H), 4.45 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 5.09 (d, 1H, J=11.7Hz), 5.26 (d, 1H, J=16Hz), 5.71 (s, 1H), 5.98 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H, J=9.3Hz, 2.4Hz), 7.49 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.66 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J=9Hz), 8.32 (s, 1H). ^{31}P NMR (300 MHz) δ 21.66. LC/MS: 810 (M+ 1).

실시예 17: 화합물 17의 제조.



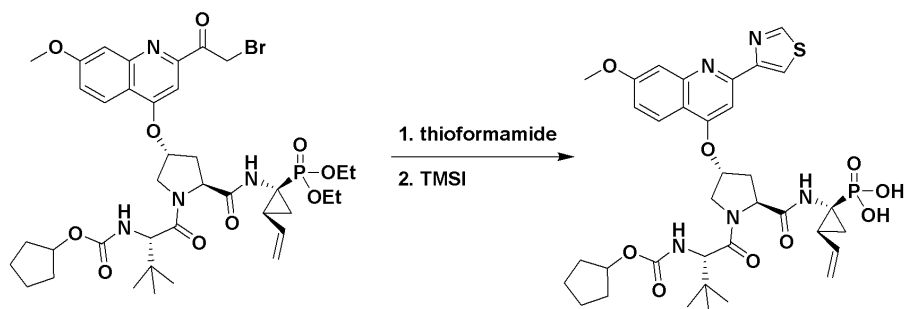
실시예 14로부터의 디에틸포스포네이트(100mg, 0.11mmol)를 피리딘 (5mL) 중에서 취하고, NaI (85mg, 0.57 mmol)을 가하였다. 반응을 8 시간 후 반응이 완결될 때까지 95 °C로 가열시켰다. 그런 후에 반응을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc 중에서 취하였다. 유기물을 1M HCl로 세척하고, 건조, 농축 및 HPLC을 이용하여 정제시켜 모노산 17 (28mg, 29 %)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.05 (m, 12H), 1.15-1.61 (m, 17H), 2.11 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 4.06-4.17 (m, 7H), 4.41 (s, 1H), 4.64 (m, 2H), 5.09 (d, 1H, J=9.9Hz), 5.25 (d, 1H, J=17Hz), 5.8 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H, J=9.3Hz, 2.1Hz), 7.63 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.87 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J=9.3Hz), 8.63 (s, 1H). ^{31}P δ 21.58. LC/MS: 855 (M+ 1).

실시예 18: 화합물 18의 제조.



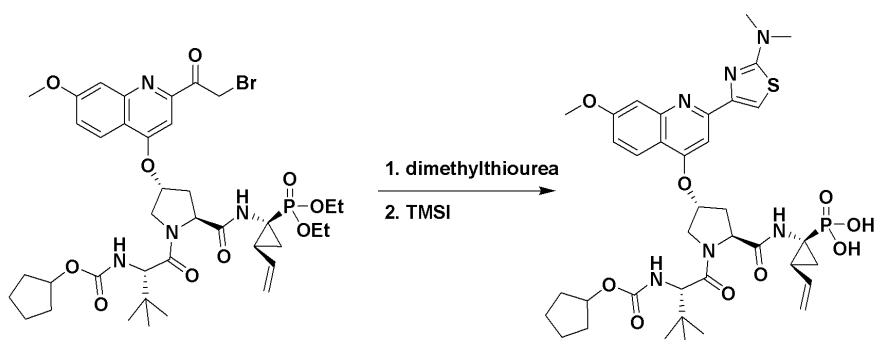
실시예 11로부터의 α -브로모케톤 (135mg, 0.16 mmol)을 이소프로판올 (3 mL) 중에서 취하고, 메틸티오우레아 (29mg, 0.32 mmol)를 가하였다. 반응을 1 시간 동안 75 °C로 가열하고, 냉각 및 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에서 취하고, 포화 NaHCO_3 및 소금물로 세척한 후, 농축시켜 메틸아미노티아졸 (121 mg, 90 %)을 얻었다. 그런 후에 이 디에틸 포스포네이트 (100 mg)를 CH_3CN (5mL) 중에서 취하고, 2,6-루티딘 (78mg, 0.73 mmol)을 가하였다. TMSI (0.1 mL, 0.73 mmol)를 가하고, 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 TEA 및 메탄올로 차례로 퀀칭시켰다. 그런 후에 혼합물을 농축, HPLC를 이용하여 정제시켜 이산 18 (60.5mg, 65 %)을 얻었다. ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 1.02 (s, 9H), 1.29-1.65 (m, 10H), 2.08 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 4.08-4.16 (m, 5H), 4.45 (s, 1H), 4.67 (m, 2H), 5.08 (d, 1H, J=10.4Hz), 5.25 (d, 1H, J=17Hz), 5.78 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 7.32 (dd, 1H, J=9.2Hz, 2.4Hz), 7.75 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J=9.2Hz). ^{31}P NMR (300 MHz) δ 20.65. LC/MS: 771 (M+ 1).

실시예 19: 화합물 19의 제조.



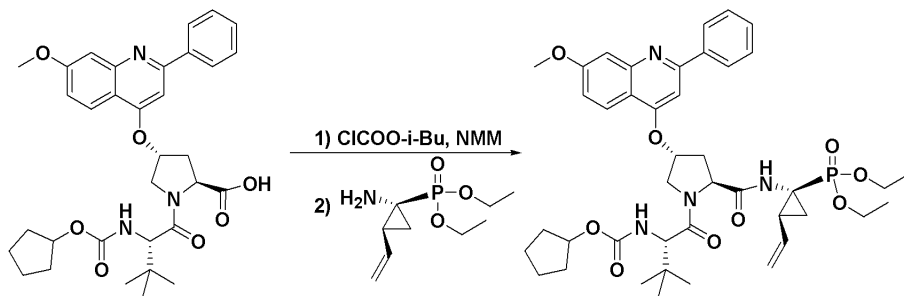
α -브로모케톤 (135mg, 0.16 mmol)을 이소프로판올 (3 mL) 중에서 취하고, 티오포름아미드 (20mg, 0.32 mmol)를 가하였다. 반응을 1 시간 동안 75 °C로 가열하고, 냉각 및 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에서 취하고, 포화 NaHCO_3 및 소금물로 세척한 후, 농축시켜 티아졸 (115 mg, 89 %)을 얻었다. 그런 후에 이 디에틸포스포네이트 (100 mg)를 CH_3CN (5mL) 중에서 취하고, 2,6-루티딘 (80mg, 0.75 mmol)을 가하였다. TMSI (0.1 mL, 0.75 mmol)를 가하고, 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 TEA 및 메탄올로 차례로 퀀칭시켰다. 그런 후에 혼합물을 농축, HPLC를 이용하여 정제시켜 이산 19 (42mg, 45 %)을 얻었다. ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 1.02 (s, 10H), 1.04–1.61 (m, 10H), 2.07 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 4.06–4.15 (m, 6H), 4.40 (s, 1H), 4.70 (m, 2H), 5.08 (d, 1h, $J=11.9\text{Hz}$), 5.25 (d, 1H, $J=17.2\text{ Hz}$), 5.84 (m, 1H), 5.97 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H, $J=9.3\text{Hz}$, 2.3 Hz), 7.73 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.97 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, $J=9.3\text{Hz}$), 9.13 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 9.36 (d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$). ^{31}P NMR (300 MHz) δ 20.66. LC/MS: 742 ($\text{M}+1$).

실시예 20: 화합물 20의 제조.



α -브로모케톤 (149mg, 0.18 mmol)을 이소프로판올 (3 mL) 중에서 취하고, N,N-디메틸티오우레아 (37mg, 0.36 mmol)를 가하였다. 반응을 1 시간 동안 75 °C로 가열하고, 냉각 및 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에서 취하고, 포화 NaHCO_3 및 소금물로 세척한 후, 농축시켜 디메틸아미노티아졸 (135 mg, 90 %)을 얻었다. 그런 후에 이 디에틸포스포네이트 (115 mg)를 CH_3CN (5mL) 중에서 취하고, 2,6-루티딘 (88mg, 0.82 mmol)을 가하였다. TMSI (0.12 mL, 0.82 mmol)를 가하고, 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 TEA 및 메탄올로 차례로 퀀칭시켰다. 그런 후에 혼합물을 농축, HPLC를 이용하여 정제시켜 이산 20 (53mg, 49 %)을 얻었다. ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 1.03 (s, 9H), 1.32–1.60 (m, 9H), 2.07 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 4.11–4.17 (m, 5H), 4.60 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 5.06–5.31 (m, 2H), 5.80 (m, 1H), 5.97 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H, $J=9\text{Hz}$, 2.2 Hz), 7.74 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.24 (s, 1H). ^{31}P NMR (300MHz) δ 20.49. LC/MS: 785 ($\text{M}+1$).

실시예 21: 화합물 21의 제조.

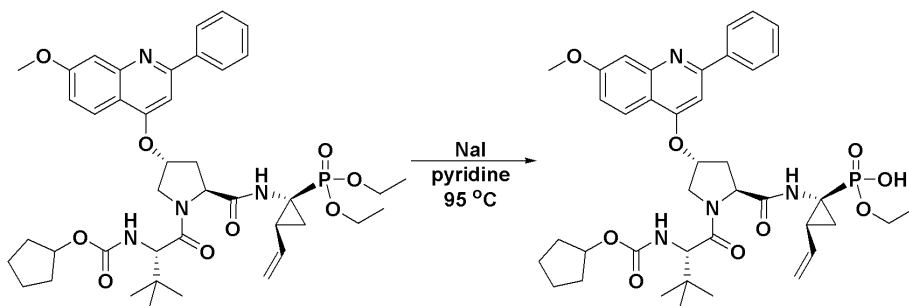


아미노 포스포네이트의 디벤조일타르테이트 염 (4.053 g, 7.80 mmol)을 포화 수용성 소듐 비카르보네이트 용액 (45 mL) 및 소금물 (45 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 해리 아민을 디클로로메탄 (45 mL x 2)으로 추출시킨 후, 추출물을 포화 수용성 소듐 비카르보네이트 용액 (45 mL) 및 소금물 (45 mL)의 혼합물로 세척, 뒤이어 소금물 (30 mL)로 세척, 건조 (MgSO_4), 농축시켜 해리 아민 1.63 g (95 % 회수)을 얻었다.

THF (50 mL) 중의 반응물 디펩티드 2.80 g (4.75 mmol) 및 N-메틸모르포린 0.65 mL (5.91 mmol) 용액에 이소부틸 클로로포르메이트를 적가시키는 동안 아이스-염 중탕에서 교반시켰다. 30 분 후, THF (5 mL) 중의 해리 아민 1.25 g (5.70 mmol)의 용액을 카놀라를 이용하여 가하였다. 얻어지는 혼합물을 1 시간 동안 아이스-염 중탕에서 교반시키고, 밤새 냉장고에 저장시켰다. 얻어지는 혼합물을 농축시키고, 생성물을 에틸 아세테이트 (70 mL x 2)로 추출하기 전에, 잔류물을 5 % 시트르산 (50 mL)에 용해시켰다. 추출물을 포화 수용성 소듐 비카르보네이트 용액 (50 mL)으로 세척시키고, 건조 (MgSO_4) 및 농축시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트-헥산 (1:1) 내지 에틸 아세테이트 (100 %)의 구배 용매 조성에 의한

콤비-플래쉬를 사용하는 120g 실리카겔 칼럼 크로마토 그래피를 이용하여 정제시켜 2.08 g (56 %)을 얻었다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.01-8.09 (m, 3H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (br, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.99 (dt, J = 16.8 및 9.9 Hz, 1H), 5.26-5.42 (m, 2H), 5.08-5.15 (m, 1H), 4.88-5.03 (m, 2H), 4.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.47 (br d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.00-4.21 (m, 5H), 3.96 (s, 3H), 2.94 (dt, J = 14.1 및 5.7 Hz, 1H), 2.37-2.47 (m, 1H), 1.50-2.10 (m, 5H), 1.34-1.44 (m, 1H), 1.20-1.34 (m, 10H), 0.98-1.07 (m, 1H), 1.04 (s, 9H); ^{31}P NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 22.74; LC/MS: 791 ($\text{M}^+ + 1$).

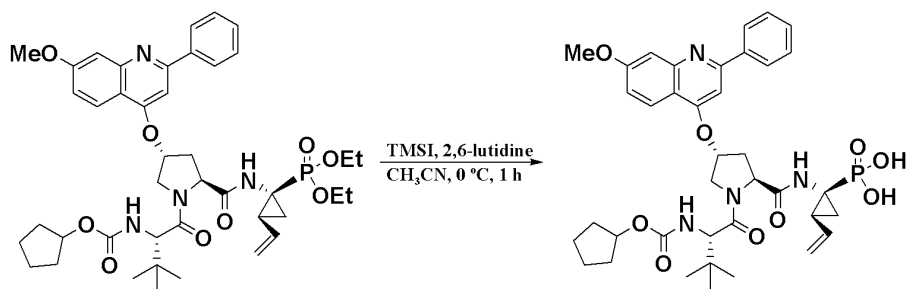
실시예 22: 화합물 22의 제조.



실시예 17 참조.

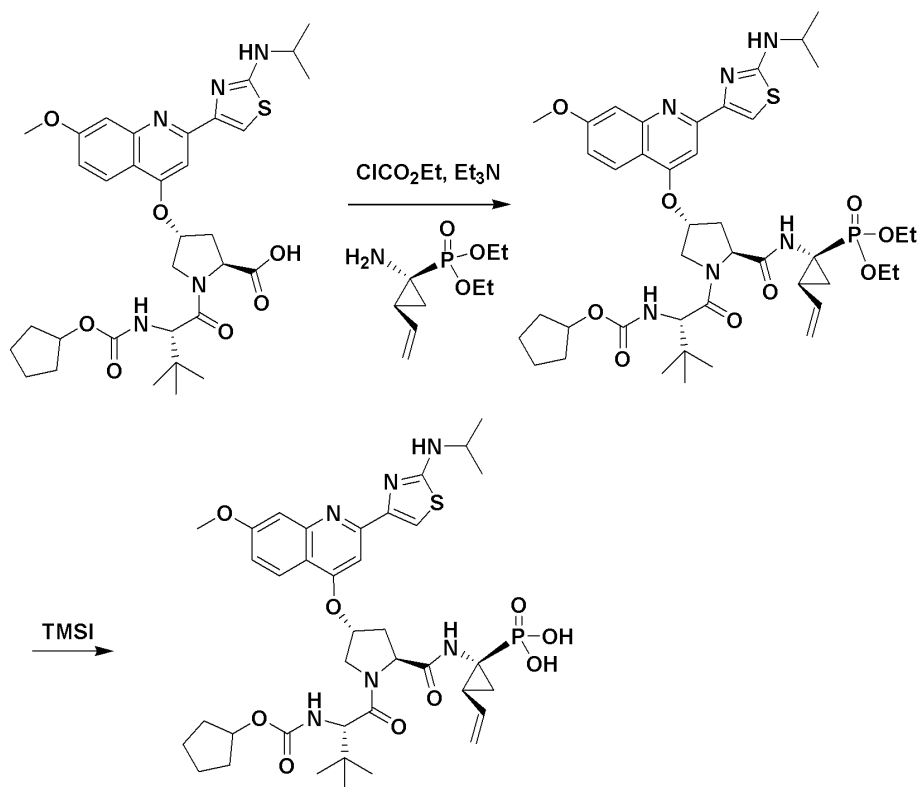
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 7.70-7.82 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.3 및 2.1 Hz, 1H), 5.98 (dt, J = 17.1 및 9.9 Hz, 1H), 5.83 (br, 1H), 5.25 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.62-4.72 (m, 2H), 4.45 (br, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.06-4.20 (m, 3H), 4.06 (s, 3H), 2.73-2.83 (m, 1H), 2.43-2.54 (m, 1H), 2.05-2.17 (m, 1H), 1.31-1.70 (m, 12H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01-1.08 (m, 2H), 1.05 (s, 9H); ^{31}P NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 21.30; LC/MS: 763 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 23: 화합물 23의 제조.



0 °C에서 CH₃CN 30 mL 중의 디에틸 포스포네이트 (3.60 g, 4.55 mmol) 용액에 아이오도트리메틸실란 (3.24 mL, 22.78 mmol) 및 2, 6-루티딘을 가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반, 농축 및 톨루엔으로 함께 증발시켰다. 잔류물을 메탄올로 처리하고, 증발시켰다. 얻어진 생성물을 Gilson (0.1 % TFA / CH₃CN / H₂O)으로 정제시켜 the 포스폰산 23 (1.68 g, 50 %)을 흰색 고체로 얻었다: ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.80 (s, broad, 1H), 5.25 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.50 (s, broad, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.80-1.40 (m, 12H), 1.00 (m, 9H); ³¹P NMR (CD₃OD) δ 20.10.

실시예 24: 화합물 24의 제조.



카르복실산 (2.24g, 3.42 mmol)을 둥근 바닥 플라스크에서 무수 THF (30 mL) 중에서 취하고, -30 °C로 냉각시켰다. 에틸 클로로포르메이트 (0.65mL, 6.84 mmol) 및 트리에틸아민 (1.4mL, 10.26 mmol)을 가하고, 반응을 -20 내지 -30의 온도에서 30분간 교반시켰다. 출발 물질이 사라지는 것을 LC/MS를 이용하여 모니터링하였다. 아미노포스포네이트 B (0.93g, 4.25 mmol)를 THF (5mL) 중에 가하고, 반응을 실온으로 가온시키고, 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 포화 NH₄Cl 용액을 사용하여 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 건조, 농축 및 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 정제시켜 트리펩티드 (1.4g, 48 %)를 얻었다. ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.05 (s, 9H), 1.33 (m, 15H), 1.50-1.62 (m, 8H), 2.15 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 4.04-4.24 (m, 10H), 4.42 (m, 1H), 4.63 (m, 2H),

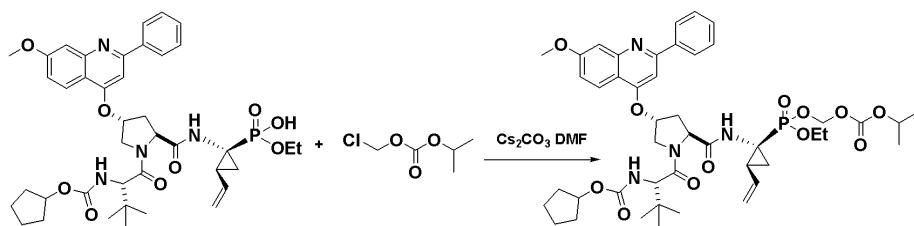
5.13 (dd, 1H, J=10.5Hz, 1.5Hz), 5.30 (dd, 1H, J=17Hz, 1.5Hz), 5.77 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H, J=9Hz, 2.2Hz), 7.75 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J=9.3Hz), 8.54 (s, 1H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 23.39. LC/MS: 856 ($\text{M}+1$).

피리딘 1 mL 중의 트리펩티드 (50 mg, 0.059 mmol) 용액을 NaI (45 mg, 0.029mmol) 첫 부분에 가하였다. 용액 혼합물을 95 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 NaI (45 mg, 0.029mmol)의 2번째 부분을 가하고, 반응 혼합물을 6 시간 동안 95 °C에서 교반시켰다. 혼합물을 진공에서 고진공 펌프를 사용하여 40 °C에서 농축시키고 HCl 1M 용액 3방울을 가하였다. 여기서, 얻어진 혼합물을 MeOH 1 mL에 용해시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, MeOH 1 mL에 용해시켰으며, 역상 HPLC을 이용하여 정제시켜 (10% 내지 75% H_2O / CH_3CN 로 용리시킴) 24를 노랑색 고체 (18 mg, 37 %)로 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.27 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.33 (dd, J=9.2, 2.7 Hz, 1H), 6.05–5.90 (m, 1H), 5.76 (bs, 1H), 5.25 (d, J=18 Hz, 1H), 5.08 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.73–4.60 (m, 2H), 4.50–4.40 (m, 1H), 4.25–4.05 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 2.82–2.75 (m, 1H), 2.58–2.40 (m, 1H), 2.20–2.00 (m, 1H), 1.70–1.40 (m, 9H), 1.34 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.97 (s, 1H). ^{31}P NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 21.3. LC/MS: 827 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 25: 화합물 25의 제조.

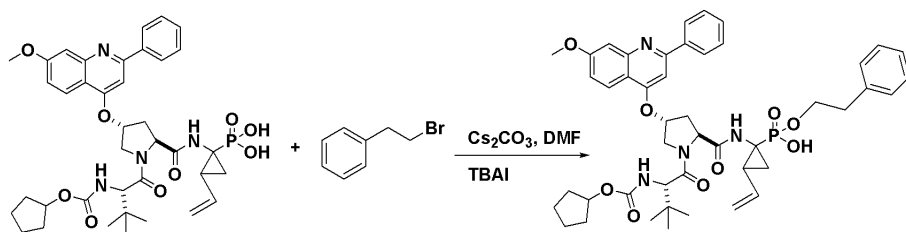
실시에 24로부터의 디에틸 포스포네이트 (380mg, 0.45 mmol)를 아세토니트릴 (5mL) 중에서 취하고, TMSI (0.32mL, 2.23 mmol)로 처리하였다. 반응을 실온에서 20 분 동안 교반시키고, LC/MS를 이용하여 모니터하였다. 그런 후에 2, 6-루티딘 (1.5 mL)을 가하고, 그 후 메탄올 (2mL)을 가하였다. 혼합물을 농축 및 톨루엔 (3 x 20mL)으로 증발시켰다. 그런 후에 잔류물을 HPLC을 이용하여 정제시켜 이산 25 (240mg, 67 %)를 얻었다. ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 1.04 (s, 9H), 1.34 (d, 6H, J= 6.3Hz), 1.37–1.62 (m, 11H), 2.05 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.09–4.19 (m, 3H), 4.46 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 5.05 (dd, 1H, J= 10.2Hz, 1.5Hz), 5.21 (dd, 1H, J=17Hz, J=1.5Hz), 5.76 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H, J=9Hz, 2.2Hz), 7.74 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J=9.6Hz). ^{31}P NMR (300MHz, CD_3OD) δ 20.03. LC/MS: 799 ($\text{M}+1$).

실시예 26: 화합물 26의 제조.



화합물 22의 모노 산 전구체 (200mg, 0.262mmol)를 N_2 분위기하에서 6mL의 DMF에 부유시켰다. Cs_2CO_3 (427mg, 1.31mmol) 후에 클로로메틸 이소프로필 카르보네이트 (199mg, 1.31mmol) 및 테트라부틸 암모늄 아이오다이드 (TBAI) (9.6mg, 0.026mmol)을 가하였다. 용액을 2 시간 동안 55 °C에서 가열시켰다. 용액을 농축시키고, 역 상 Gilson HPLC를 이용하여 정제시켜 화합물 26 (30mg, 13 %)을 밝은 노랑색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.10 (m, 3H), 7.59 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.60 (m, 3H), 5.30 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J=9.0 Hz, 1H) 4.78 (m, 3H), 4.58 (m, 2H), 4.30 (m, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.62 (m, 2H,) 1.50 (m, 2H) 1.40 (t, 3H), 1.3–1.2 (m, 6H), 1.05 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 22.843, 22.717 (부분 입체 이성질체)

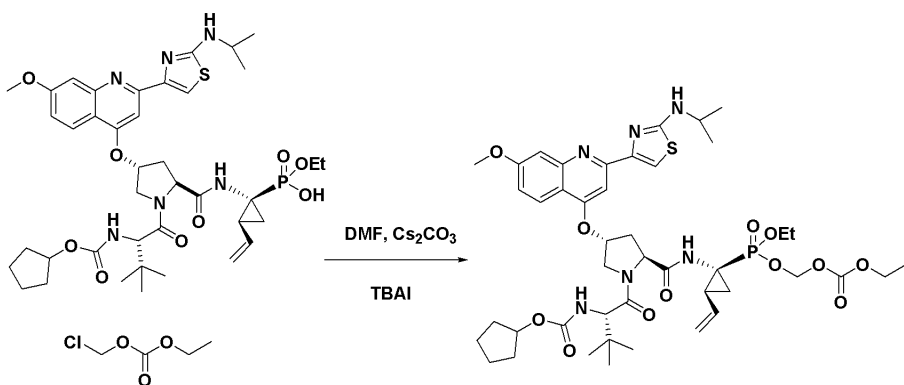
실시예 27: 화합물 27의 제조.



화합물 23 (22.8mg, 0.03mmol)의 이산을 N₂ 분위기하에서 1 mL의 DMF에 부유시켰다. Cs₂CO₃ (17mg, 0.05mmol), 테트라부틸 암모늄 아이오다이드 (TBAI) (5mg, 0.015 mmol) 및 (2-브로모-에틸)-벤젠 (7μl, 0.05mmol)을 가하고, 용액을 주위 온도에서 교반시켰다. 1 시간 후에, (2-브로모-에틸)-벤젠 (35μl, 0.25mmol)을 가하고, 용액을 8 시간 동안 70 °C로 가열시켰다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 역 상 Gilson HPLC를 사용하여 정제시켜, 화합물 27 (2.2mg, 8 %)을 얻었다.

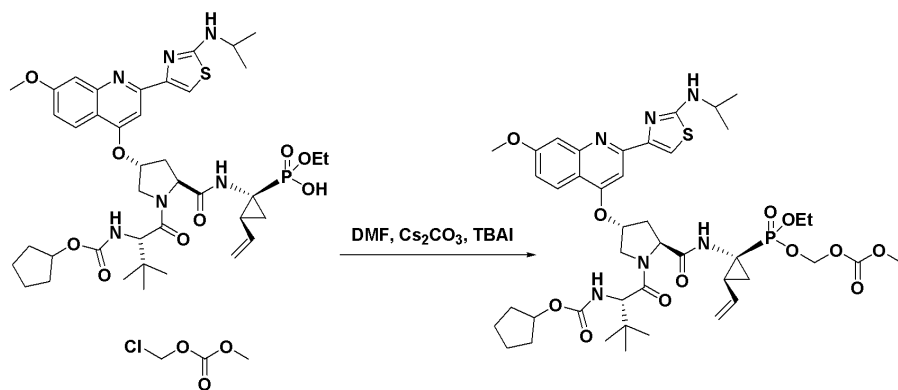
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.40 (d, J=9.0 Hz, 1H) 8.10 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.78 (m, 3H) 7.62 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, J=9.0 Hz, 1H) 7.23 (s, 1H), 7.20 (m 1H), 5.90 (m, 1H), 5.80 (s, 1H) 5.60 (m, 3H), 5.30 (t, 1H), 5.18 (d, J=9.0 Hz, 1H) 4.78 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.30 (m, 3H), 4.20 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.92 (q, 2H), 2.70-2.6 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.18-2.05(m, 1H), 1.62 (m, 2H, 1.50 (m, 2H)m 1.40 (t, 3H), 1.3-1.2 (m, 6H), 1.05 (s, 9H). 31P (75 MHz, CD₃OD): δ 20.702 (s, 1P)

실시예 28: 화합물 28의 제조.



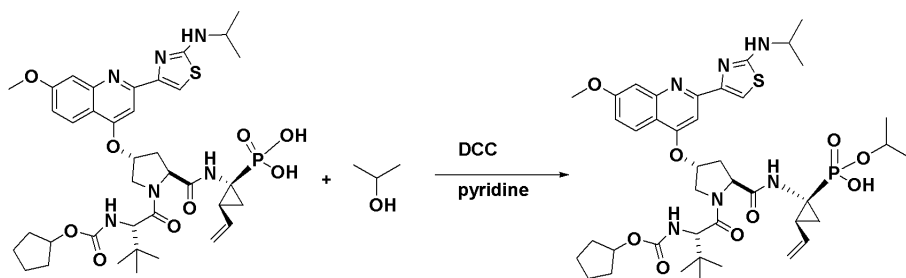
모노 산 (200mg, 0.24mmol)을 N₂ 분위기하에서 8 mL의 DMF에 부유시켰다. Cs₂CO₃ (394mg, 1.21mmol), 그 후 클로로메틸 에틸 클로로포스페이트 (8) (167mg, 1.21mmol) 및 테트라부틸 암모늄 아이오다이드 (TBAI) (8.8mg, 0.024mmol)을 가하였다. 용액을 2 시간 동안 55 °C에서 가열시켰다. 용액을 농축시키고, 역 상 Gilson HPLC를 이용하여 정제시켜, 화합물 28 (32.5mg, 15 %)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.10 (d, J=9.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.60 (m, 2H), 5.45 (s, 1H) 5.30 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J=9.0 Hz, 1H) 4.78 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.50 (m, 2H) 1.40 (t, 3H), 1.3-1.2 (m, 9H), 1.05 (s, 9H). 31P (75 MHz, CD₃OD): δ 22.813, 22.697 (부분 입체 이성질체)

실시예 29: 화합물 29의 제조.



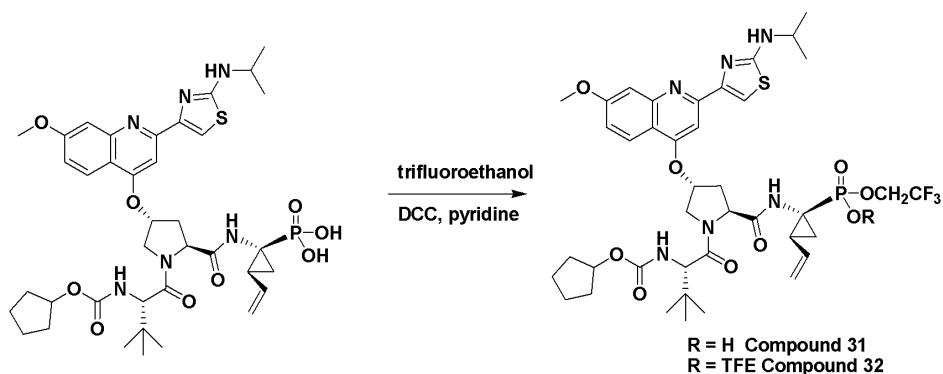
모노 산 (220mg, 0.26mmol)을 7mL의 DMF에 부유시켰다. Cs_2CO_3 (433mg, 1.33mmol), 그 후 카본산 클로로메틸 에스테르 메틸 에스테르 (184mg, 1.33mmol) 및 테트라부틸 암모늄 아이오다이드 (TBAI) (9.6mg, 0.026mmol)을 가하였다. 용액을 2 시간 동안 55℃에서 가열시키고, 8 시간 동안 주위 온도에서 교반시켰다. 용액을 역 상 Gilson HPLC을 이용하여 정제시켜 화합물 29 (9mg, 4 %)를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.8$ Hz, 3H), 7.10 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.10–5.82 (m, 1H), 5.63 (t, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.30 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.39 (d, $J=8.8$ Hz, 6H), 1.30 (t, 3H), 1.05 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 22.466, 22.059 (부분 입체 이성질체).

실시예 30: 화합물 30의 제조.



이산 (220mg, 0.27mmol)을 6mL의 피리딘에 부유시키고, 이소프로판올 (49mg, 0.83mmol)을 가하였다. 용액을 55℃에서 가열시키고, DCC (11mg, 0.54mmol)를 가하였다. 2 시간 후, 생성물 생성이 없고, 용액을 80℃에서 가열시켰다. 1 시간 후, 80℃에서 계속 교반시키면서 DCC (28mg, 0.13mmol)를 가하였다. 10 시간 후, DCC (28mg, 0.13mmol)를 가하였다. 3 시간 후, 용액을 농축시키고, 역 상 Gilson HPLC을 이용하여 정제시켜, 화합물 30 (60mg, 27 %)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.21 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.21 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.20–6.10 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.20 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.61–4.25 (m, 3H), 4.20 (d, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.39 (d, $J=8.8$ Hz, 6H), 1.30 (t, 3H), 1.05 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 15.575.

실시예 31 및 32: 화합물 31 및 32의 제조.

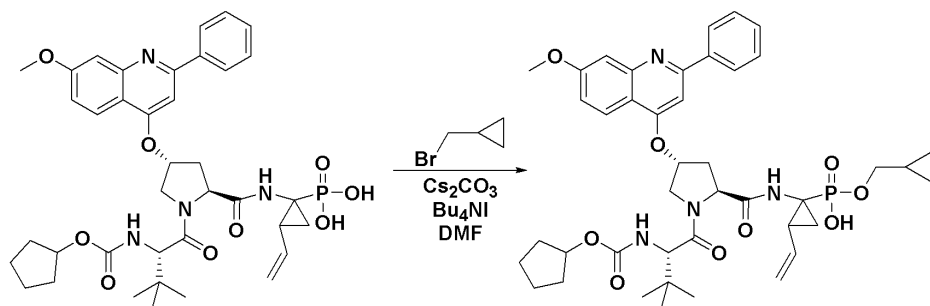


등근 바닥 플라스크에 피리딘 (2mL) 중의 이산 (112mg, 0.14 mmol)을 가하였다. 트리플루오로에탄올 (0.081mL, 1.12 mmol) 및 DCC (0.7mL, 0.7 mmol)를 가하고, 반응을 70 °C로 가열시켰다. 반응을 LC/MS로 모니터하고, 모노-트리플루오로에틸 대 비스-트리플루오로에틸의 비율이 대략 1:1인 때에 멈추었다. 반응을 문호 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출시키며, 0.5M HCl, 포화 소듐 비카르보네이트 용액으로 세척하였다. 그런 후에 유기 층을 건조, 농축 및 HPLC를 이용하여 정제시켜 모노 TFE 생성물 31 (16.5mg, 12 % 수득률) 및 비스-TFE 생성물 32 (20mg, 16 % 수득률)을 얻었다.

31: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.97–1.83 (m, 22H), 1.83–1.87 (m, 4H), 2.06 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 4.04–4.19 (m, 7H), 4.29 (m, 1H), 4.50 (br s, 2H), 4.67 (m, 2H), 5.03 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 5.18 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz), 5.75 (s, 1H), 5.99 (m, 1H), 7.31 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7.73 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz). ^{31}P NMR (300MHz) δ 18.89.

32: ^1H NMR (300MHz) δ 1.03 (s, 9H), 1.48 (d, 9H, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.47–1.80 (m, 17H), 2.14 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.94 (s, 4H), 4.24–4.45 (m, 7H), 4.71 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.09 (d, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 5.20–5.41 (m, 5H), 5.85 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H, $J = 9\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.38 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$). ^{31}P NMR δ 26.07.

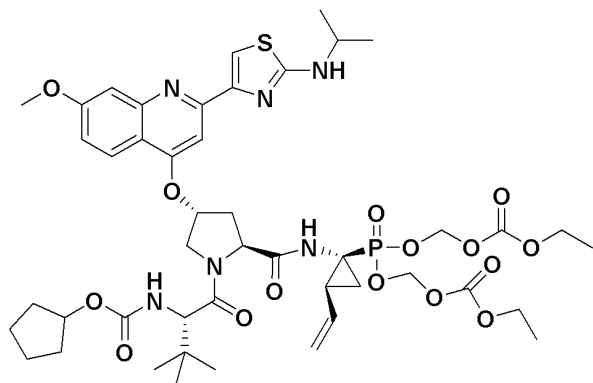
실시예 33: 화합물 33의 제조.



시클로프로필메틸 브로마이드 5 μL (51.6 μmol)를 가할 때, DMF 1 mL 중에 이산의 부분 입체 이성질체 혼합물 24.5 mg (33.3 μmol), 테트라-*n*-부틸암모늄 아이오다이드 6.1 mg (16.5 μmol), 세슘 카르보네이트 16.2 mg (49.7 μmol)를 실온에서 교반시켰다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안, 70 °C에서 4 시간 동안 교반시킨 후, 브로마이드 5 μL (51.6 μmol)를 더 가하고, 혼합물을 70 °C에서 20 시간 동안 교반시켰다. 브로마이드 12 μL (123.7 μmol)를 가하고 70 °C에서 1.5 시간 동안 교반시키기 전에 세슘 카르보네이트를 추가로 12.0 mg (36.8 μmol)을 가하고, 혼합물을 70 °C에서 3.5 시간 동안 교반시켰다. 브로마이드 10 μL (103.1 μmol)를 더 첨가하고, 혼합물을 70 °C에서 1.5 시간 동안 교반시킨 후, 혼합물을 여과시켰다. 여과물 중의 생성물을 HPLC를 이용하여 정제시키고, 동결 건조 시킨 후 2개의 부분 입체 이성질체의 혼합물로서 화합물 33을 6.2 mg (24 %) 얻었다: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.37 (br d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.08–8.11 (m, 2H), 7.71–7.81 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (br d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.40 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.90–6.04 (m, 1H), 5.83 (br, 1H), 5.27 (t, $J = 17.5$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.62–4.71 (m, 2H), 4.46 (br, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.04–

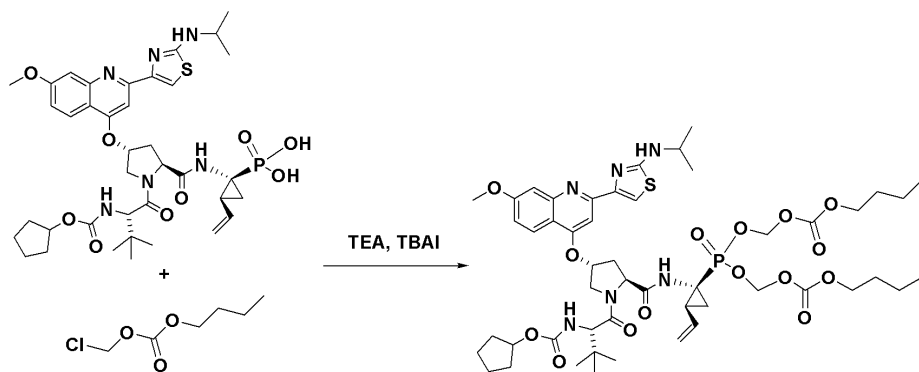
4.12 (br, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.78-3.95 (m, 2H), 2.75-2.83 (m, 1H), 2.46-2.57 (m, 1H), 1.98-2.15 (m, 1H), 1.28-1.68 (m, 10H), 1.05-1.20 (m, 1H), 1.05 및 1.03 (2개 s, 9H), 0.46-0.55 (m, 2H), 0.26-0.32 (m, 2H); ^{31}P NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 20.41, 20.55; LC/MS: 789 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 34: 화합물 34의 제조.



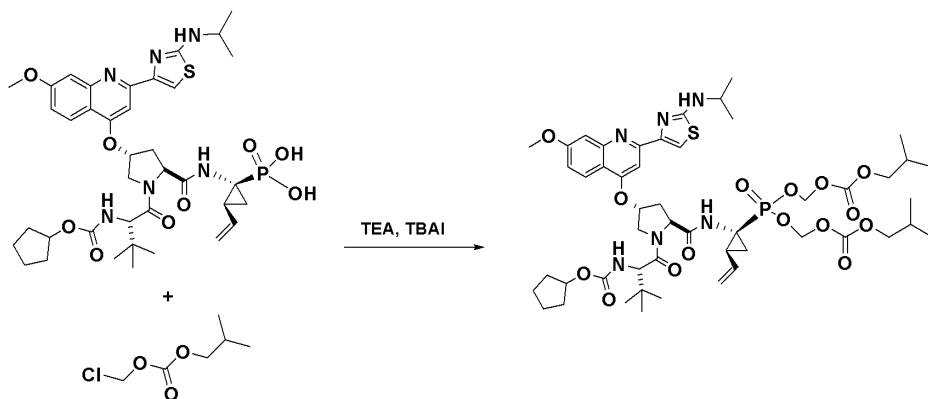
카본산 클로로메틸 에스테르 에틸 에스테르 2.054 g (14.8 mmol)을 가할 때, 20 mL N-메틸피롤리돈 (20 mL) 중의 이산 1.028 g (1.29 mmol), 118.2 mg (0.32 mmol) 및 트리에틸아민 2.7 mL (19.4 mmol) 용액을 실온에서 교반시켰다. 혼합물을 50 °C에서 22 시간 동안 교반시키고, 막 필터에 의하여 여과시키기 전에 실온으로 냉각시켰다. 여과물을 예비의 HPLC로 정제시키고, 부분을 함유하는 순수한 생성물을 동결 건조시켜 화합물 34 284 mg (22 %)을 얻었다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.31 (br, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (dt, J = 17.1 및 9.7 Hz, 1H), 5.60-5.74 (m, 4H), 5.15-5.44 (m, 5H), 5.00 (br, 1H), 4.65 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.35-4.44 (m, 2H), 4.13-4.26 (m, 4H), 3.96-4.05 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.66-3.77 (m, 1H), 2.81-2.90 (m, 1H), 2.40-2.49 (m, 1H), 2.00-2.21 (m, 1H), 1.47-1.88 (m, 10H), 1.35 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.20-1.38 (m, 6H), 1.04 (s, 9H); ^{31}P NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 22.32 (~0.1P), 21.78 (~0.9P); LC/MS: 1003 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 35: 화합물 35의 제조.



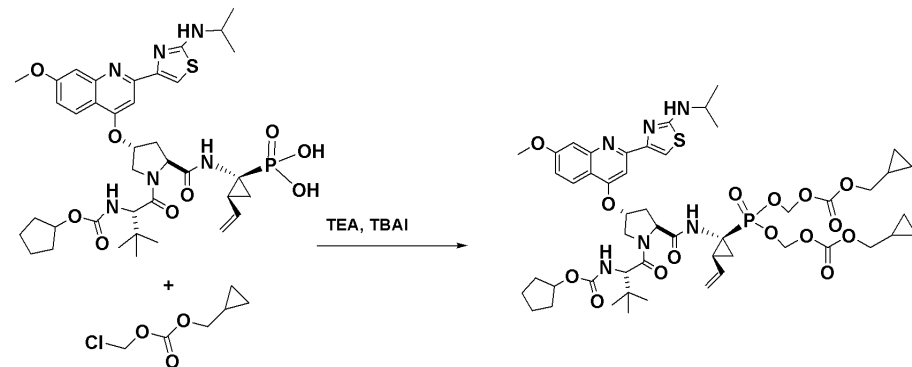
이산 (150mg, 0.187mmol)을 3mL의 DMF에 부유시켰다. 부틸 클로로메틸 카르보네이트 (311mg, 1.87mmol), 트리에틸아민 (390 μL , 2.80mmol) 및 테트라부틸 암모늄 아이오다이드 (TBAI) (17mg, 0.05mmol)을 가하였다. 용액을 50 °C에서 6 시간, 70 °C에서 3 시간 동안 가열시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 역 상 Gilson HPLC를 이용하여 정제시켜 화합물 35를 밝은 노랑색 고체 (45mg, 23 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.06(d, J =9.5 Hz, 1H), 6.00-5.84 (m, 1H), 5.68 (dd, 4H), 5.5(s, 1H), 5.36 (d, J =9.8 Hz, 1H), 5.18 (d, J =10 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.56-4.47(m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.15-4.13 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.71-2.66(m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.25-2.20(m, 1H), 1.64-1.54(m, 7H), 1.33-1.31 (m, 8H), 1.06 (s, 9H), 0.93-0.87 (m, 6H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 23.245, 22.280

실시예 36: 화합물 36의 제조.



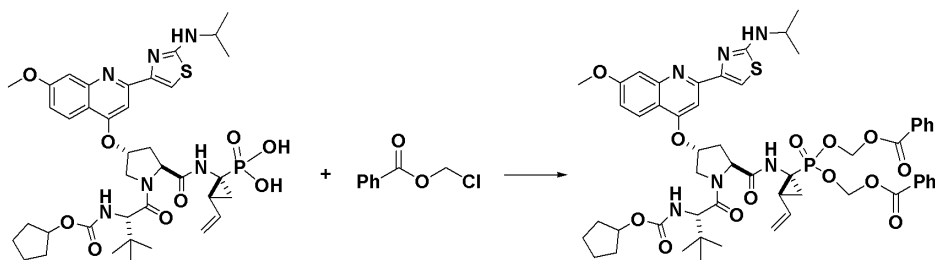
이산 (150mg, 0.187mmol)을 3 mL의 DMF에 부유시켰다. 클로로메틸 이소부틸 카르보네이트 (311mg, 1.87mmol), 트리 에틸아민 (390 μ l, 2.80mmol) 및 테트라부틸 암모늄 아이오다이드 (TBAI) (17mg, 0.05mmol)을 가하였다. 용액을 70 $^{\circ}$ C에서 5 시간 동안 가열시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 역 상 Gilson HPLC을 사용하여 정제시켜 화합물 36 (30mg, 15 %)을 밝은 노랑색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.06(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 5.97–5.88 (m, 1H), 5.70–5.62 (m, 4H), 5.5(s, 1H), 5.39 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (m, 2H) 2.90 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.18(m, 1H), 1.64 (m, 7H), 1.33 (m, 8H), (1.06) (s, 9H), 0.88 (m, 6H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 22.406, 21.777.

실시예 37: 화합물 37의 제조.



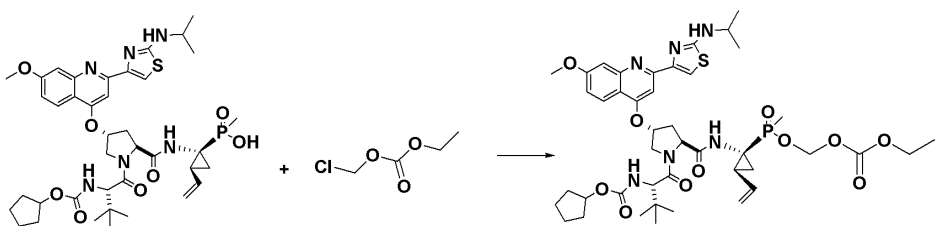
이산 (150mg, 0.187mmol)을 3 mL의 DMF에 부유시켰다. 클로로메틸 시클로프로필 메틸 카르보네이트 (307mg, 1.87mmol), 트리 에틸아민 (390 μ l, 2.80mmol) 및 테트라부틸 암모늄 아이오다이드 (TBAI) (17mg, 0.05mmol)을 가하였다. 용액을 70 $^{\circ}$ C에서 5 시간 동안 가열시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 역 상 Gilson HPLC을 사용하여 정제시켜 화합물 37 (35mg, 18 %)을 밝은 노랑색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.06(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 5.97–5.88 (m, 1H), 5.70–5.62 (m, 4H), 5.50(s, 1H), 5.26 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.18(m, 1H), 1.64 (m, 7H), 1.35 (d, 6H), 1.09 (s, 9H), 0.59 (t, 2H). 0.29 (m, 2H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 21.772.

실시예 38: 화합물 38의 제조.



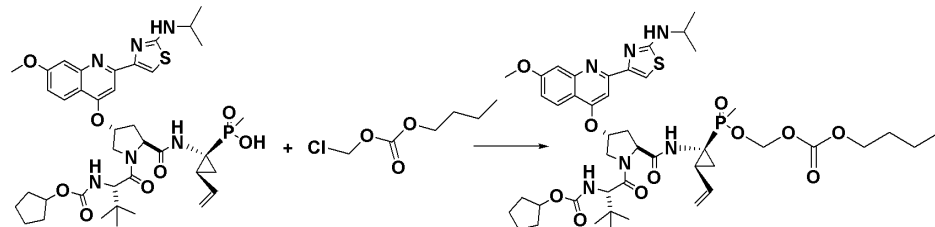
이산 (150mg, 0.187mmol)을 3 mL의 DMF에 부유시켰다. 클로로메틸 벤조에이트 (319mg, 1.87mmol), 트리에틸아민 (390 μ L, 2.80mmol) 및 테트라부틸 암모늄 아이오다이드 (TBAI) (17mg, 0.05mmol)을 가하였다. 용액을 70 $^{\circ}$ C에서 5 시간 동안 가열시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 역 상 Gilson HPLC를 사용하여 정제시켜 화합물 38 (60mg, 30 %)을 밝은 노랑색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.2$ Hz, 2H) 7.48 (dd, 2H), 7.06(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 5.99 (m, 3H), 5.40(s, 1H), 5.15 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.47 (d, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.64 (m, 6H), 1.29 (d, 6H), 1.04 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 23.662, 22.873.

실시예 39: 화합물 39의 제조.



포스핀산 (83mg, 0.102)을 1.5mL의 DMF에 부유시켰다. 클로로메틸 에틸 클로로포르메이트 (142mg, 1.02mmol), 트리에틸아민 (213 μ L, 1.53mmol) 및 테트라부틸 암모늄 아이오다이드 (TBAI) (9mg, 0.02mmol)을 가하였다. 용액을 70 $^{\circ}$ C에서 2 시간 동안 가열시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 역 상 Gilson HPLC를 사용하여 정제시켜 화합물 39를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.43 (s, 2H) 7.33 (s, 1H), 7.03 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.60 (d, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.33 (dd, 1H), 5.17 (t, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.52 (d, $J=9.4$, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.47 (d, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.24 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.64 (m, 6H), 1.33 (d, 6H), 1.20 (t, 3H), 1.29 (d, 6H), 1.04 (s, 9H). ^{31}P (75 MHz, CD_3OD): δ 53.082, 57.428.

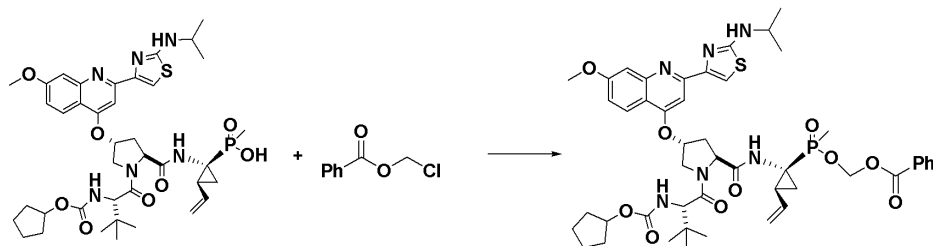
실시예 40: 화합물 40의 제조.



포스핀산 (63mg, 0.079mmol)을 1mL의 DMF에 부유시켰다. 부틸 클로로메틸 카르보네이트 (131mg, 0.79mmol), 트리에틸아민 (165 μ L, 1.18mmol) 및 테트라부틸 암모늄 아이오다이드 (TBAI) (7mg, 0.01mmol)을 가하였다. 용액을 70 $^{\circ}$ C에서 2 시간 동안 가열시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 역 상 Gilson HPLC를 이용하여 정제시켜 화합물 40을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.06 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=6.4$ Hz, 1H) 7.43 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.04

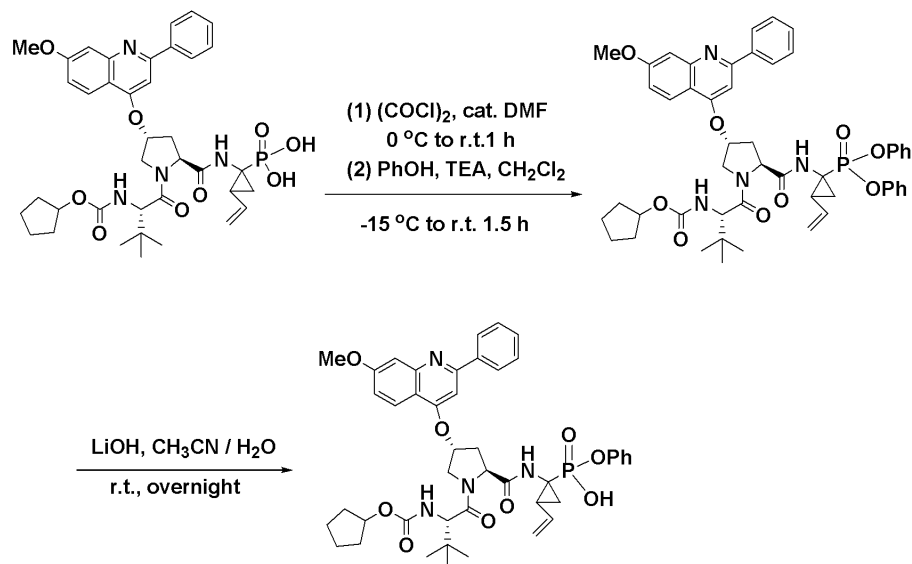
(d, J=8.5 Hz, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.60 (d, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.33 (dd, 1H), 5.17 (t, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.52 (d, J=9.4, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.47 (d, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.24 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.64 (m, 6H), 1.33 (d, 6H), 1.20 (t, 3H), 1.29 (d, 6H), 1.04 (s, 9H). ³¹P (75 MHz, CD₃OD): δ 53.060, 57.414.

실시예 41: 화합물 41의 제조.



포스핀산 (65mg, 0.08mmol)을 1.5mL의 DMF 중에 부유시켰다. 클로로메틸 벤조에이트 (113mg, 0.81mmol), 트리에틸아민 (167 μ l, 1.20mmol) 및 테트라부틸 암모늄 아이오다이드 (TBAI) (7mg, 0.02mmol)를 가하였다. 용액을 70 °C에서 3 시간 동안 가열시켰다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 역 상 Gilson HPLC를 사용하여 정제시켜 화합물 41 (20mg, 27 %)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.08 (dd, 2H), 7.63 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J=6.4 Hz, 1H) 7.42 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.04 (d, J=9.1 Hz, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.60 (d, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.33 (d, 1H), 5.18 (d, J=9.1 Hz, 1H), 5.14 (d, J=9.1, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.52 (d, J=9.4, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.64 (m, 6H), 1.33 (d, 6H), 1.04 (s, 9H). ³¹P (75 MHz, CD₃OD): δ 52.994, 57.542.

실시예 42: 화합물 42의 제조.



0 °C에서 CH₂Cl₂ 6 mL 중의 이산 (0.448 g, 6.10 mmol) 용액에 옥살릴 염화물 (0.55 mL, 0.122 mol) 및 촉매량의 DMF (150 μ L)를 가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반시키고, 1 시간 동안 실온으로 가온시켰다. 용매를 rotavap에서 제거시키고, 톨루엔으로 함께 증발시키며 진공 하에서 건조시켜 창백한 노랑색 고체를 얻었는데, 이를 8 mL의 CH₂Cl₂에 용해시키고 -15 °C로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (0.43 mL, 30.50 mmol) 및 페놀 (0.574 g, 61.00 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 -15 °C에서 1 시간 동안 교반시키고 밤새 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 수용성 NH₄Cl에 붓고, CH₂Cl₂ (3 x)로 추출시켰다. 유기 층을 H₂O로 세척시키고, Na₂SO₄로 건조시키며, 여과 및 농축시켰다. 얻어진 생성물을 실리카겔 (3 % MeOH/CH₂Cl₂) 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 디페닐 포스포네이트 42 (0.360 g, 67 %, 1:1 부

분 입체 이성질체 혼합물)를 회색이 도는 흰색 고체로서 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.06 (m, 3H), 7.50 (m, 5H), 7.30–7.03(m, 11H), 5.93 (m, 1H), 5.36 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.50–4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.82–1.50 (m, 12H), 1.00 (s, 9H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 16.18, 15.49.

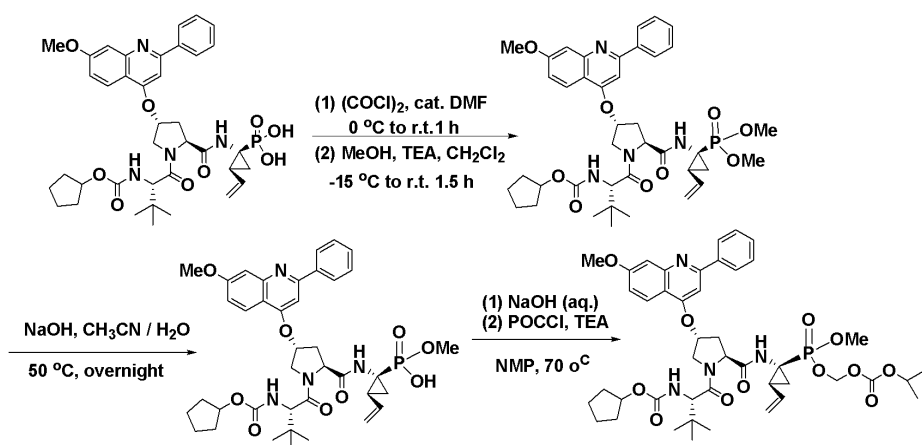
LC/MS: 888 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 43: 화합물 43의 제조.

실온에서 3 mL 용매 (1:1 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 중의 디페닐 포스포네이트 42 (25 mg, 0.028 mmol) 용액에 LiOH (10 mg, 0.42 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 6N HCl로 산성화시키고, 농축시켰다. 얻어진 생성물을 Gilson HPLC (0.1 % TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)를 사용하여 정제시켜 모노페닐 포스포네이트 43 (13 mg, 60 %)를 흰색 고체로서 얻었다: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.37 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.78 (m, 3H), 7.63 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.05 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.05 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.70–1.30 (m, 12H), 1.00 (m, 9H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 16.69.

LC/MS: 811 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 44: 화합물 44의 제조.



0 °C에서 CH_2Cl_2 2 mL 중의 이산 (0.15 g, 0.20 mmol) 용액에 옥살릴 염화물 (0.36 mL, 4.00 mmol) 및 촉매량의 DMF (70 μL)를 가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반시키고, 실온에서 1 시간 동안 가온시켰다. 용매를 rotavap에서 제거시키고, 톨루엔으로 함께 증발시키고, 진공 하에서 건조시켜 창백한 노랑색 고체를 얻었으며, 이를 8 mL의 CH_2Cl_2 에 용해시키고 -15 °C로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (0.14 mL, 1.00 mmol) 및 메탄올 (1.00 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 -15 °C에서 0.5 시간 동안 교반시키고 실온으로 1 시간 동안 가온시켰다. 반응 혼합물을 수용성 NH_4Cl 에 붓고, EtOAc (3 x)로 추출하였다. 유기 층을 H_2O 로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키며, 여과 및 농축시켰다. 얻어진 생성물을 실리카겔 (3 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 디메틸 포스포네이트 44 (0.132 g, 85 %)를 흰색 고체로서 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.05 (m, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.02 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 5.36 (m, 2H), 5.10–4.90 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.50–4.30 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.70 (m, 6H), 3.00 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.80–1.40 (m, 12H), 1.00 (s, 9H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 25.67.

LC/MS: 863 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 45: 화합물 45의 제조.

실온에서 3 mL 용매 (1:1 CH₃CN/H₂O) 중의 디메틸 포스포네이트 44 (0.11g, 0.14 mmol) 용액을 NaOH (0.11g, 2.80 mmol)에 가하였다. 반응 혼합물을 50 °C로 가열시키고, 밤새 교반시키며, 6N HCl로 산성화 및 농축시켰다. 얻어진 생성물을 Gilson HPLC (0.1 % TFA/CH₃CN/H₂O)을 이용하여 정제시켜 모노메틸 포스포네이트 45 (70 mg, 68 %)를 흰색 고체로 얻었다: ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.78 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.80 (s, broad, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.70 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.60–1.30 (m, 12 H), 1.00 (s, 9H); ³¹P NMR (CD₃OD) δ 22.49.

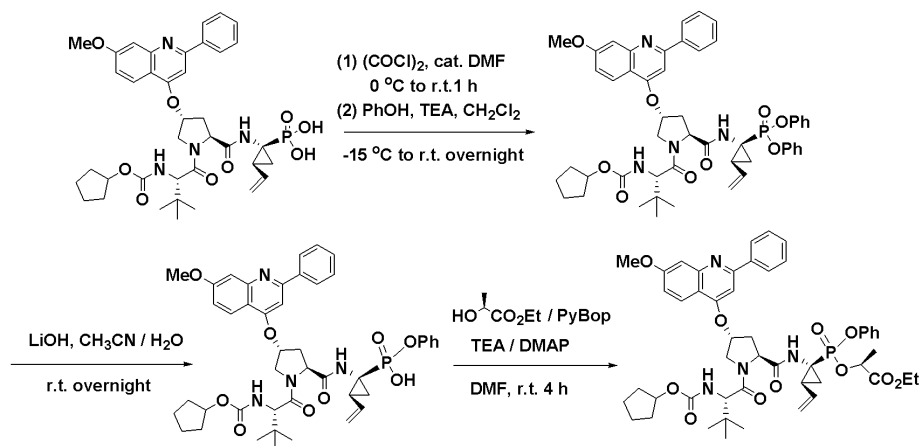
LC/MS: 749 (M⁺ + 1).

실시예 46: 화합물 46의 제조.

0.3 mL of CH₃CN 중의 모노메틸 포스포네이트 45 (50 mg, 0.07 mmol) 용액을 1.0 N NaOH (0.14 mL, 0.14 mmol)로 처리시키고, 실온에서 0.5 시간 동안 교반시키고 동결 건조시켰다. 소듐 염을 1.0 mL N-메틸 피롤리딘에 중에 부유시키고, 70 °C로 가열시켰다. 트리에틸아민 (37 μL, 0.27 mmol) 및 POCCl을 가하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 2 시간 동안 교반시키고, 실온으로 냉각, 농축시켰다. 얻어진 생성물을 Gilson (CH₃CN/H₂O)를 이용하여 정제시켜 모노메틸 모노 POC 포스포네이트 46 (8 mg, 13 %, 1:1 부분 입체 이성질체 혼합물)를 흰색 고체로 얻었다: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.10 (m, 2H), 7.58–7.23 (m, 5H), 7.06 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 5.65 (m, 2H), 5.30 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 5.00 (s, broad, 1H), 4.90–4.60 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.80 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.80–1.40 (m, 12H), 1.20 (m, 6H), 1.00 (s, 9H); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 23.83, 23.23.

LC/MS: 865 (M⁺ + 1).

실시예 47: 화합물 47의 제조.



0 °C에서 10 mL의 CH₂Cl₂ 중의 이산 (0.50 g, 0.68 mmol) 용액에 옥살릴 염화물 (1.22 mL, 13.60 mmol) 및 촉매량의 DMF (180 μL)를 가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반시키고, 실온으로 0.5 시간 동안 가온시켰다. 용매를 rotavap으로 제거시키고, 톨루엔으로 함께 증발시키며, 진공 하에서 건조시켜 디클로리데이트를 창백한 노랑색 고체로 얻었으며, 이를 5 mL의 CH₂Cl₂에 용해시키고 -15 °C로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (0.47 mL, 3.40 mmol) 및 페놀 (0.64 g, 6.80 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 -15 °C에서 0.5 시간 동안 교반시키고, 실온에서 밤새 가온시켰다. 반응 혼합물을 수용성 NH₄Cl에 붓고, EtOAc (3 x)으로 추출하였다. 유기 층을 H₂O로 세척시키고, Na₂SO₄로 건조시키며, 여과 및 농축시켰다. 얻어진 생성물을 실리카겔 (3 % MeOH/CH₂Cl₂) 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 디페닐 포스포네이트

트 47 (0.392 g, 65 %)을 흰색 고체로서 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.06 (m, 3H), 7.50 (m, 3H), 7.30–7.03 (m, 13H), 5.93 (m, 1H), 5.36 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.50–4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.82–1.50 (m, 12H), 1.00 (s, 9H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 16.10. LC/MS: 888 ($\text{M}^+ + 1$).

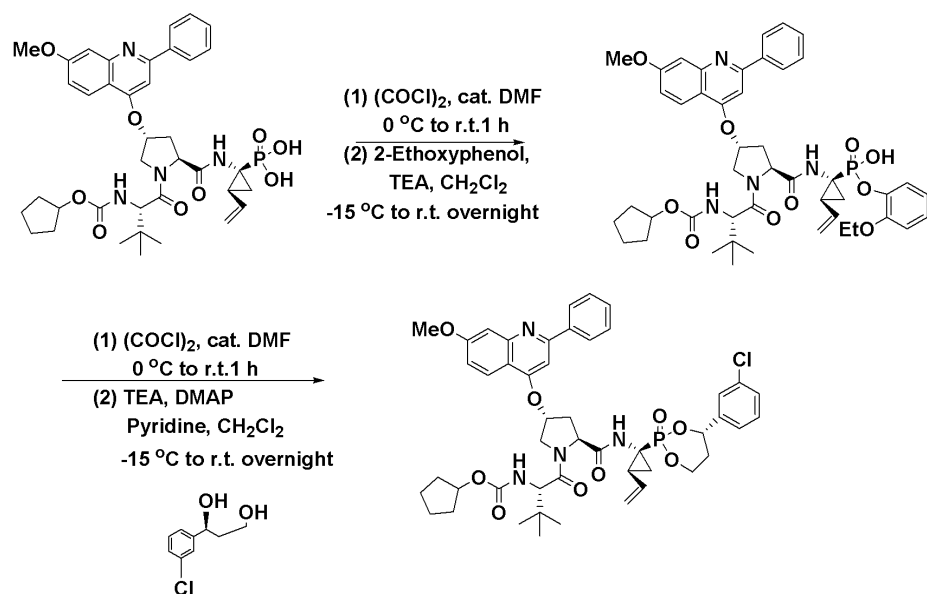
실시예 48: 화합물 48의 제조.

실온에서 6 mL 용매 (1:1 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 중의 디페닐 포스포네이트 (0.392g, 0.44 mmol) 용액에 LiOH (0.11g, 4.40 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 6N HCl으로 산성화시키며, 농축시켰다. 얻어진 생성물을 Gilson HPLC (0.1 % TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)으로 정제시켜 모노페닐 포스포네이트 48 (0.197 g, 55 %)를 흰색 고체로서 얻었다: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.37 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.78 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.05 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.70–1.30 (m, 12H), 1.00 (s, 9H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 17.08. LC/MS: 811 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 49: 화합물 49의 제조.

DMF 1 mL 중의 모노페닐 포스포네이트 48 (85 mg, 0.10 mmol) 및 에틸 (S)-(-)-락테이트 용액에 PyBop (0.273 g, 0.52 mmol), 트리에틸아민 (73 μL , 0.52 mmol), 및 DMAP (3 mg)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반시키고, 용매를 rotavap으로 제거시켰다. 반응 혼합물을 수용성 NH_4Cl 에 붓고, EtOAc (3 x)으로 추출하였다. 생성물은 EtOAc (3 x)과 소금물 사이에 분배되고, 유기 층을 농축시켰다. 얻어진 생성물을 Gilson ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)으로 정제시켜 모노락테이트 49 (60 mg, 63 %, 1:4 부분 입체 이성질체 혼합물, GS 331031)를 회색이 도는 흰색 고체로서 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.06 (m, 3H), 7.50 (m, 4H), 7.30 (m, 4H), 7.06 (m, 3H), 5.93 (m, 1H), 5.36 (m, 2H), 5.02 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.50–4.30 (m, 2H), 4.08–3.95 (m, 5H), 2.98 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.82–1.50 (m, 15H), 1.30–1.00 (m, 12H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 19.72, 19.48. LC/MS: 911 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 50: 화합물 50의 제조.



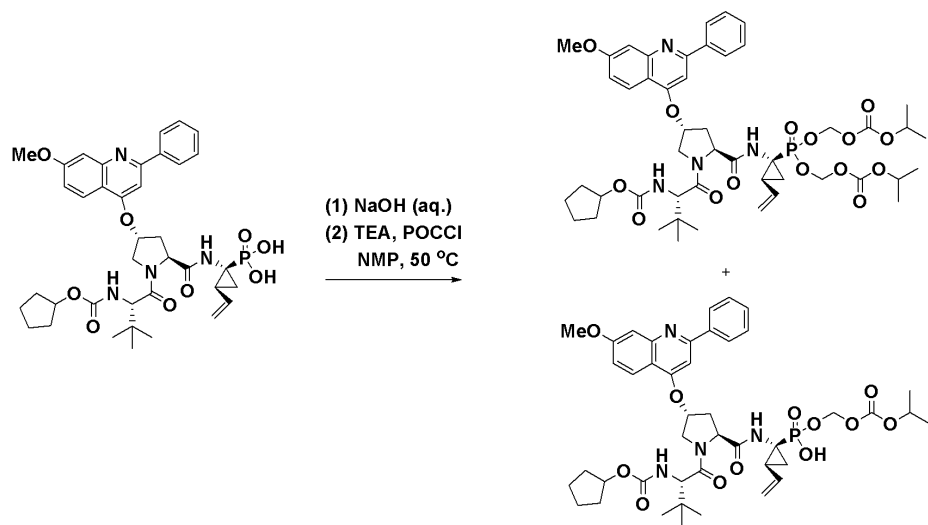
0 °C에서 1 mL의 CH_2Cl_2 중의 이산 (0.10 g, 0.14 mmol) 용액에 옥살릴 염화물 (0.25 mL, 2.80 mmol) 및 촉매량의 DMF (50 μL)을 가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반시키고 실온으로 0.5 시간 동안 가온시켰다. 용매는 rotavap로 제거하고, 톨루엔으로 함께 증발시키며, 진공 하에서 건조시켜 디클로리데이트를 창백한 노랑색 고체로서 얻었다.

으며, 이를 1.0 mL의 CH_2Cl_2 에 용해시키고 -15°C 로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (95 μL , 0.40 mmol) 및 2-에톡시페놀 (0.188 g, 1.40 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 -15°C 에서 0.5 시간 동안 교반시키고, 실온으로 밤새 가온시켰다. 반응 혼합물을 수용성 NH_4Cl 에 붓고, 15 % $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3 x)로 추출하였다. 유기 층을 H_2O 로 세척시키고, 농축시켰다. 얻어진 생성물을 Gilson (0.1 % $\text{TFA} / \text{MeCN} / \text{H}_2\text{O}$)으로 정제시켜 2-에톡시페닐 모노산 50 (23 mg, 20 %)을 흰색 고체로서 얻었다: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.37 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.00–6.75 (m, 4H), 6.00 (m, 1H), 5.80 (s, broad, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.05 (m, 5H), 2.70 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.70–1.30 (m, 15H), 1.00 (s, 9H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 16.68. LC/MS: 855 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 51 및 52: 화합물 51 및 52의 제조.

0°C 에서 3 mL의 CH_2Cl_2 중의 이산 (0.30 g, 0.41 mmol) 용액에 옥살릴 염화물 (0.74 mL, 8.20 mmol) 및 촉매량의 DMF (100 μL)를 가하였다. 반응 혼합물을 0°C 에서 0.5 시간 동안 교반시키고, 실온으로 0.5 시간 동안 가온시켰다. 용매를 rotavap으로 제거시키고, 톨루엔으로 함께 증발시키며, 진공 하에서 건조시켜 디클로리다이트를 창백한 노랑색 고체로서 얻었으며, 이를 2.0 mL의 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 0°C 으로 냉각시키며, 천천히 피리딘 (67 μL , 0.82 mmol)으로 처리하였다. 그런 후에 상기의 차가운 용액에 천천히 -78°C 의, CH_2Cl_2 1.0 mL 중의 디올 (0.23 g, 1.23 mmol) 및 트리에틸아민 (0.40 mL, 2.87 mmol) 용액을 가하고, 그 뒤 DMAP (10 mg)을 가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 0.5 시간 동안 교반시키고, 0°C 에서 1 시간 동안 가온시킨 후, 실온으로 가온하고 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 수용성 NH_4Cl 에 붓고, CH_2Cl_2 (3 x)로 추출시켰다. 유기 층을 소금물로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키며, 여과 및 농축시켰다. 얻어진 생성물을 실리카겔 (2 % $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 이성질체 A, 화합물 51 (50 mg, 14 %) 및 이성질체 B, 화합물 52 (50 mg, 14 %)를 얻었다. 화합물 51에 대한 ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.10 (m, 3H), 7.57 (m, 4H), 7.38 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.95 (m, 2H), 5.57 (s, broad, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.00 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.60 (m, 12H), 1.00 (s, 9H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 15.98. LC/MS: 885 ($\text{M}^+ + 1$). 화합물 52에 대한 ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.10 (m, 3H), 7.57 (m, 4H), 7.38 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.58 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.00 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 2.50 ? 2.08 (m, 3H), 1.60 (m, 12H), 1.00 (s, 9H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 23.19. LC/MS: 885 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 53: 화합물 53의 제조.



1.0 mL의 CH₃CN 중의 이산 (0.20 g, 0.27 mmol) 용액에 1.0 N NaOH (0.55 mL, 0.55 mmol)를 처리하고, 실온에서 0.5 시간 동안 교반시키며, 동결 건조시켰다. 소디움 염을 2.0 mL N-메틸 피롤리딘에 중에 부유시키고, 70 °C로 가열시켰다. 트리에틸아민 (0.15 mL, 1.08 mmol) 및 POCCl (0.415 g, 2.70 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 2 시간 동안 교반시키고, 실온으로 냉각, 및 농축시켰다. 얻어진 생성물을 Gilson (0.1 % TFA/CH₃CN/H₂O)으로 정제시켜 비스POC

포스포네이트 화합물 53 (50 mg, 19 %)을 얻었다. 비스POC 포스포네이트에 대한 ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.05 (m, 3H), 7.50 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.65 (m, 4H), 5.40-5.20 (m, 3H), 5.00 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.00 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.80 ? 1.50 (m, 12H), 1.25 (m, 12H), 1.03 (s, 9H); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 21.60.

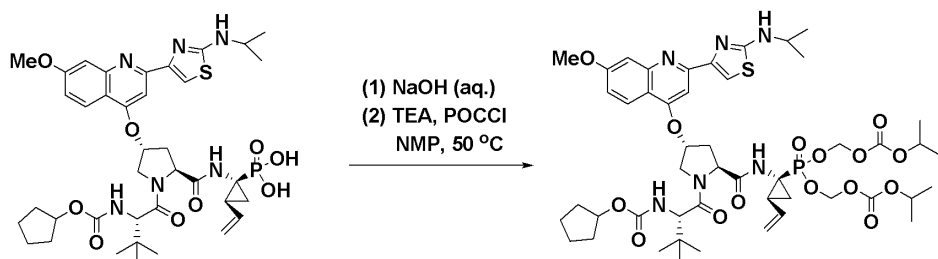
실시예 54: 화합물 54의 제조.

상기 언급된 반응 혼합물, 예컨대 53, 모노POC 포스포네이트를 Gilson (0.1 % TFA/CH₃CN/H₂O)로 분리시켜 54를 얻었다.

LC/MS: 967 (M⁺ + 1). 모노POC 포스포네이트에 대한 ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.40 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.82 (s, broad, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.20-5.00 (m, 2H), 4.95-4.50 (m, 4H), 4.20-4.00 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.65 (m, 12H), 1.2 (m, 6H), 1.00 (s, 9H); ³¹P NMR (CD₃OD) δ 17.59.

LC/MS: 851 (M⁺ + 1).

실시예 55: 화합물 55의 제조.

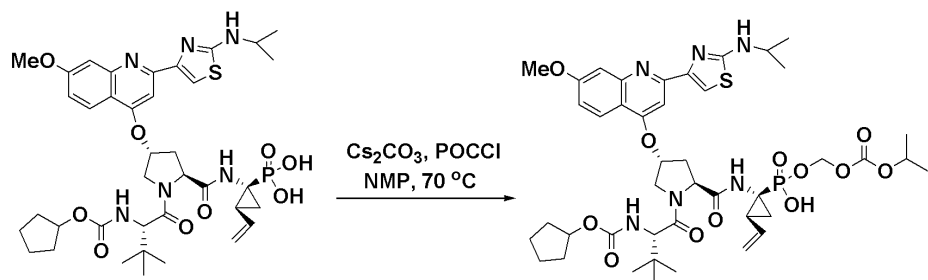


1.0 mL의 CH₃CN 중의 이산 (0.15 g, 0.19 mmol) 용액에 1.0 N NaOH (0.38 mL, 0.38 mmol)를 처리하고, 실온에서 0.5 시간 동안 교반시키며, 동결 건조시켰다. 소디움 염을 1.5 mL N-메틸 피롤리딘에 중에 부유시키고, 70 °C로 가열시켰다. 트리에틸아민 (0.10 mL, 0.76 mmol) 및 POCCl (0.286 g, 1.90 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 2 시간 동안 교반시키고, 실온으로 냉각, 및 농축시켰다. 얻어진 생성물을 Gilson (0.1 % TFA/CH₃CN/H₂O)으로 정제시켜 비스POC

포스포네이트 화합물 55 (35 mg, 18 %)을 창백한 노랑색 고체로서 얻었다: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.00 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.70 (m, 4H), 5.45-5.20 (m, 3H), 4.90 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.90 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.80 (m, 12H), 1.40 (m, 18H), 1.00 (s, 9H); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 21.55.

LC/MS: 1032 (M⁺ + 1).

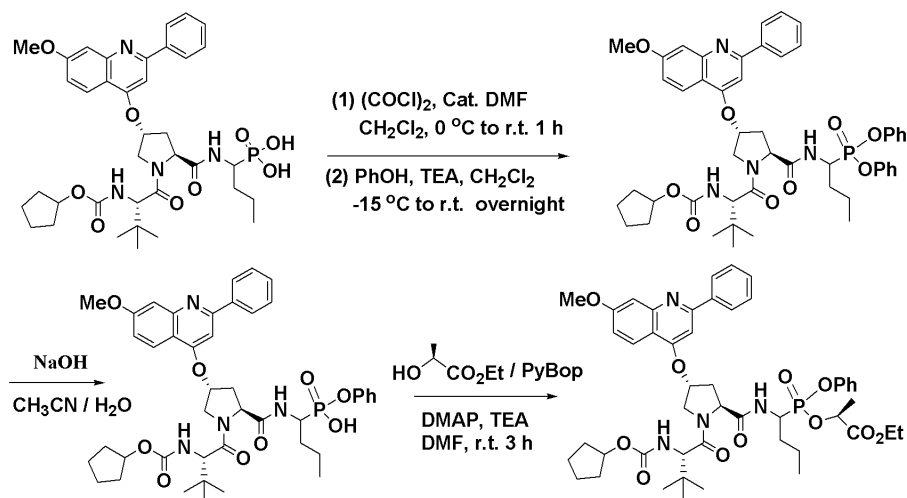
실시예 56: 화합물 56의 제조.



1.0 mL의 N-메틸 피롤리디논 중의 이산 (50 mg, 0.06 mmol) 용액에 세슘 카르보네이트 (82 mg, 0.25 mmol)를 처리하고, 70 °C까지 가열시켰다. POCCl (48 mg, 0.31 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 2 시간 동안 교반시키고, 실온으로 냉각시키며, 농축시켰다. 얻어진 생성물을 Gilson (0.1 % TFA/CH₃CN/H₂O)으로 정제시켜 모노POC 포스포네이트 56 (11 mg, 19 %, GS 330334)을 창백한 노랑색 고체로서 얻었다: ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.60 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.60 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.80–2.60 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.60 (m, 12H), 1.40–1.20 (m, 12H), 1.00 (s, 9H); ³¹P NMR (CD₃OD) δ 18.70.

LC/MS: 915 (M⁺ + 1).

실시예 57: 화합물 57의 제조.



0 °C에서 3 mL of CH₂Cl₂ 중의 이산 (0.26 g, 0.36 mmol) 용액에 옥살릴 염화물 (0.65 mL, 7.20 mmol) 및 촉매량의 DMF (100 μL)를 가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반시키고, 실온으로 0.5 시간 동안 가온시켰다. 용매를 rotavap으로 제거시키고, 톨루엔으로 함께 증발시키며, 진공 하에서 건조시켜 디클로리데이트를 창백한 노랑색 고체로서 얻었으며, 이를 3 mL of CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, -15 °C로 냉각시켰다. 트리에틸아민 (0.50 mL, 3.60 mmol) 및 페놀 (0.338 g, 3.60 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물 was stirred at -15 °C for 0.5 h 및 warmed to 실온 for 4 h. 반응 혼합물을 수용성 NH₄Cl에 붓고, EtOAc (3 x)으로 추출시키며, 농축시켜 디페닐 포스포네이트를 생성물로서 얻었으며, 이를 정제 없이 다음 공정에서 사용하였다.

실온에서 4 mL 용매s (1:1 CH₃CN/H₂O) 중의 디페닐 포스포네이트 용액에 NaOH (0.143 g, 3.60 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, 6N HCl로 산성화시키며, 농축시켰다. 얻어진 생성물을 Gilson HPLC (0.1 % TFA/ CH₃CN/H₂O)으로 정제시켜 모노페닐 포스포네이트 57 (0.129 g, 45 %)을 창백한 노랑색 고체로서 얻었다:

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.80 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, broad, 1H), 7.40

(m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.55 (s, broad, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 14H), 1.00 (s, 9H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 17.67.

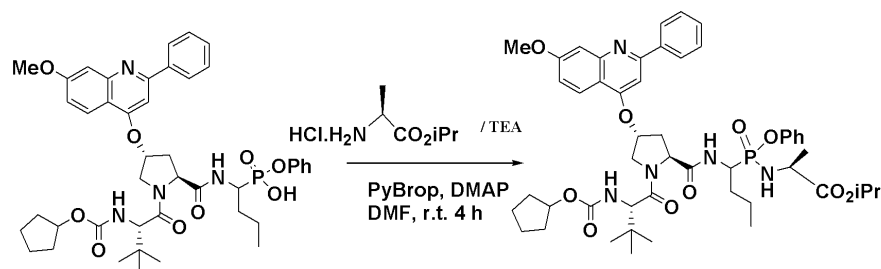
LC/MS: 801 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 58: 화합물 58의 제조.

1 mL DMF 중의 모노페닐 포스포네이트 (0.10 g, 0.12 mmol) 및 에틸 (S)-(-)-락테이트 (0.148 g, 1.20 mmol) 용액에 PyBop (0.325 g, 0.60 mmol), 트리에틸아민 (87 μL , 0.60 mmol), 및 DMAP (3 mg)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반시키고, 용매를 rotavap로 제거시켰다. 반응 혼합물을 수용성 NH_4Cl 에 붓고, EtOAc (3 x)으로 추출하였다. 유기 층을 소금물로 세척시키고, Na_2SO_4 로 건조시키며 농축시켰다. 얻어진 생성물을 실리카겔 (3 % MeOH/ CH_2Cl_2) 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 모노락테이트 58 (28 mg, 25 %)를 회색이 도는 흰색 고체로서 얻었다: ^1H NR (CDCl_3) δ 8.10 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.40 ? 7.00 (m, 9H), 5.40 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.00 (m, 4H), 2.65 - 2.40 (m, 2H), 2.00-1.50 (m, 14H), 1.30 (m, 4H), 1.10-0.97 (m, 12H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 22.38.

LC/MS: 901 ($\text{M}^+ + 1$).

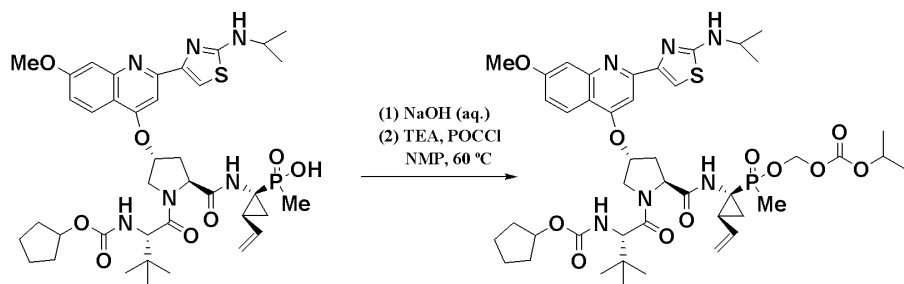
실시예 59: 화합물 59의 제조.



0.5 mL DMF 중의 실시예 57로부터의 모노페닐 포스포네이트 (30 mg, 0.04 mmol) 및 L-알라닌 이소프로필 에스테르 히드로염화물 (50 mg, 0.30 mmol) 용액에 PyBrop (84 mg, 0.19 mmol), 트리에틸아민 (52 μL , 0.37 mmol), 및 DMAP (3 mg)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반시키고, 용매를 rotavap로 제거시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 수용성 NH_4Cl 에 부었다. 생성물을 EtOAc (3 x)으로 추출하고, 농축시켰다. 얻어진 생성물을 Gilson ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)으로 정제시켜 모노포스포아미데이트 59 (5 mg, 15 %)를 흰색 고체로서 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.05 (m, 3H), 7.50 (m, 4H), 7.24 (m, 4H), 7.06 (m, 3H), 5.40 (m, 2H), 5.00-4.80 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.90-1.45 (m, 14H), 1.30 (m, 6H), 1.10 (m, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.96 (m, 3H); ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 25.48.

LC/MS: 914 ($\text{M}^+ + 1$).

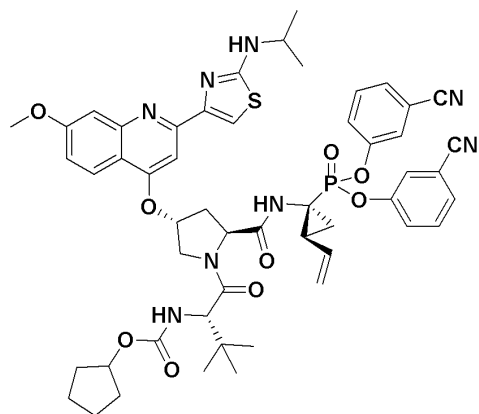
실시예 60: 화합물 60의 제조.



0.2 mL of CH₃CN 중의 포스핀산 (10 mg, 0.001 mmol) 용액에 1.0 N NaOH (50 μ L, 0.004 mmol)를 처리하고, 실온에서 0.5 시간 동안 교반시키며, 동결 건조시켰다. 소듐 염을 0.3 mL N-메틸 피롤리디논에 부유시키고, 70 °C까지 가열시켰다. 트리에틸아민 (7 μ L, 0.004 mmol) 및 POCCl (19 mg, 0.01 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 60 °C 1 시간 동안 교반시키고, 실온까지 냉각시키며, 농축시켰다. 얻어진 생성물을 Gilson (0.1 % TFA/CH₃CN/H₂O)으로 정제시켜 POC 포스피네이트 60 (4.5 mg, 39 %, 1:1 부분 입체 이성질체 혼합물)을 창백한 노랑색 고체로서 얻었다: ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.25 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.80 ? 5.60 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.60 (m, 12H), 1.30 (m, 14H), 1.02 (m, 12H); ³¹P NMR (CDCl₃) δ 57.17, 52.94.

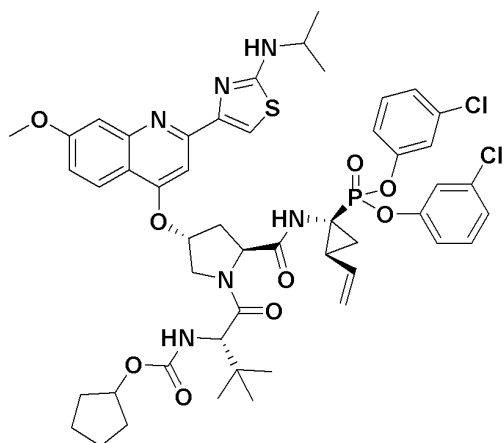
LC/MS: 913 (M⁺ + 1).

실시예 61: 화합물 61의 제조.



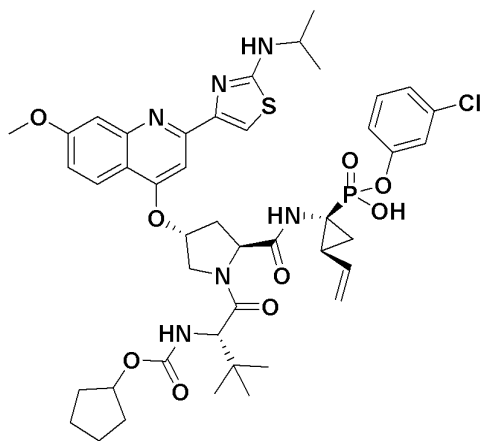
3 mL 피리딘 중의 포스포이산 전구체 (200 mg, 0.250 mmol) 용액에 메타-시아노페놀 (350 mg, 2.5 mmol)을 가하였다. 용액 혼합물을 60 °C에서 오일 중탕에서 10 분 동안 가열시켰다. 산 용액에 디시클로헥실카르보다이미드 (310 mg, 1.50 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 오일 베스를 이용하여 60 °C로 가열시켰다. 그런 후에 반응혼합물을 실온까지 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화 소듐 비카르보네이트 및 소금물로 차례로 추출하였다. 유기물을 분리시키고, MgSO₄으로 건조시키며, 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거시켰다. 얻어진 혼합물을 실리카겔 크로마토그래피 (0 % 내지 10 % 메탄올/디클로로메탄으로 용리시킴)으로 정제시켰다. 그런 후에 정제시킨 물질을 역 상 prep HPLC (ACN/물)로 재정제시켜 61을 노랑색 고체 (42 mg, 17 %)로서 얻었다.¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.28 (bs, 10H), 5.92 (m, 2H), 5.37 (d, J= 17.1, 1H), 5.13 (m, 2H), 4.85-4.40 (bs, 3H), 4.14 (d, J= 9.2 Hz 1H), 4.02 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.23 (q, J=8.7 Hz, 1H), 1.85-1.63 (bs, 7H), 1.48 (d, J= 6.4 Hz, 6H), 1.35 (m, 5H), 0.94 (s, 9H). ³¹P NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm:17.76 (s, 1P). LC/MS: 1001 (M⁺ + 1).

실시예 62: 화합물 62의 제조.



1.5 mL 피리딘 중의 포스폰이산 전구체 (100 mg, 0.125 mmol) 용액에 메타-클로로페놀 (160 mg, 1.25 mmol)을 가하였다. 용액 혼합물을 오일 중탕에서 10 분간 60 °C로 가열시켰다. 산 용액에 디시클로헥실카르보디이미드 (154 mg, 0.75 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 오일 중탕을 이용하여 2시간 동안 60 °C로 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화 소듐 비카르보네이트 및 소금물로 차례로 추출하였다. 유기물을 분리시키고, MgSO_4 로 건조시키며, 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거시켰다. 얻어진 혼합물을 실리카겔 크로마토그래피 (0 % 내지 10 % 메탄올/디클로로메탄으로 용리)으로 정제시켰다. 그런 후에 정제시킨 물질을 역 상 prep HPLC (ACN/물)에 의하여 재정제시켜 62를 노랑색 고체 (15 mg, 12 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.84 (s, 1H), 8.21 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 7.52–7.45 (bs, 10H), 7.23 (m, 1H), 5.78 (m, 2H), 5.37 (d, $J=16.8$, 1H), 5.19 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J=11$ Hz, 1H), 4.82 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (d, $J=11$ Hz), 3.58 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.22 (q, $J=8.3$ Hz, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.67–1.26 (bs, 13H), 0.94 (s, 9H). ^{31}P NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm:16.78 (s, 1P). LC/MS: 1019 ($\text{M}^+ + 1$).

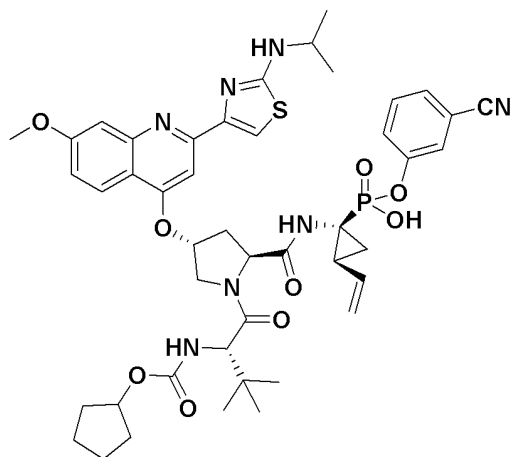
실시예 63: 화합물 63의 제조.



0 °C에서 3 mL ACN 중의 화합물 62 (50 mg, 0.049 mmol) 용액에 물 중의 1.0 M NaOH 1 mL를 가하였다. 용액 혼합물을 실온에 두고, 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 중의 10 % HCl로 pH = 2로 맞추었다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트 중에서 회석시키고, 물 중의 10 % HCl 및 소금물로 차례로 회석시켰다. 유기물을 분리시키고, MgSO_4 로 건조시키며, 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거시켰다. 얻어진 혼합물을 역 상 prep HPLC (ACN/물)로 정제시켜 63을 노랑색 고체 (13 mg, 30 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.12 (m, 2H), 7.58–7.36 (bs, 4H), 7.19–6.94 (bs,

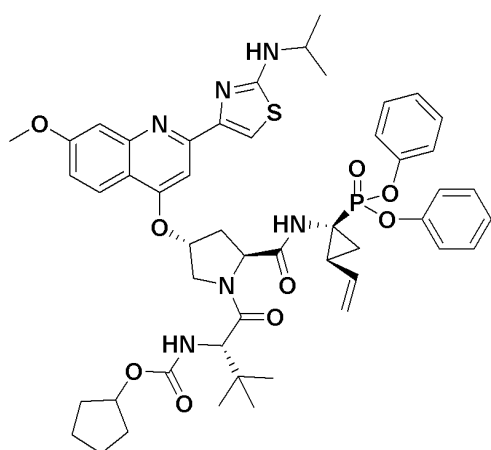
5H), 6.77 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.46 (m 1H), 5.22 (d, J=19 Hz, 1H), 4.99 (d, J= 11.9 Hz, 1H), 4.75-4.44 (bs, 3H), 4.28-3.92 (bs, 7H), 3.16 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.90-1.30 (bs, 21H), 1.04 (s, 9H), 0.97 (m, 2H). ^{31}P NMR (300 MHz, CD_3OD): δ ppm:13.75 (s, 1P). LC/MS: 909 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 64: 화합물 64의 제조.



0 °C에서 3 mL ACN 중의 화합물 61 (50 mg, 0.049 mmol) 용액에 물 중의 1.0 M NaOH 1 mL를 가하였다. 용액 혼합물을 실온에 두고, 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 중의 10 % HCl로 pH = 2로 맞추었다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트 중에서 회석시키고, 물 중의 10 % HCl 및 소금물로 차례로 회석시켰다. 유기물을 분리시키고, MgSO_4 로 건조시키며, 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거시켰다. 얻어진 혼합물을 역 상 prep HPLC (ACN/물)로 정제시켜 64를 노랑색 고체 (6 mg, 13 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.25 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.73-7.24 (bs, 5H), 6.77 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.20 (d, J=17.7 Hz, 1H), 4.94 (m, 2H), 4.63-4.23 (bs, 3H), 4.12-3.98 (bs, 7H), 3.64 (s, 1H), 2.65-2.12 (bs, 3H), 1.92-0.99(bs, 15H). ^{31}P NMR (300 MHz, CD_3OD): δ ppm:14.45 (s, 1P). LC/MS: 900 ($\text{M}^+ + 1$).

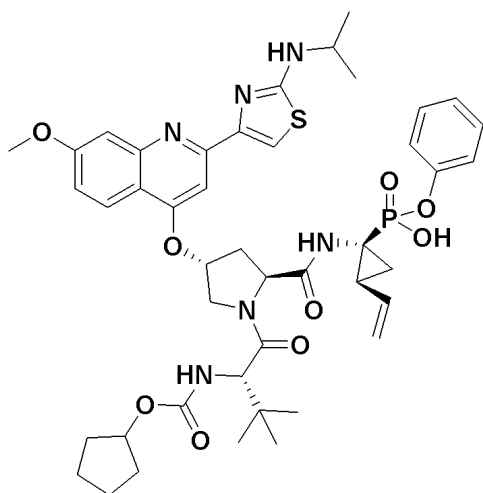
실시예 65: 화합물 65의 제조.



-50 °C에서 1 시간 동안 10 mL THF 중의 아미노티아졸퀴놀린 디펩티드 카르복실산 (150 mgs, 0.229 mmol) 용액에 TEA (81 μL , 0.572 mmol) 및 에틸클로로포르메이트 (32 μL , 0.240 mmol)를 차례로 가하였다. 1 시간 후, 아미노 비닐 시클로프로필 디페닐포스포네이트를 가하고, 반응을 실온까지 천천히 가온시키며, 밤새 교반시켰다. 용매를 감압 하에 제거시키고, 에틸 아세테이트로 용해시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트 및 10 % HCl 및 소금물로 차례로 추출하였다. 층을 분리시키고, 유기물을 MgSO_4 로 건조시키며, 여과 및 증발시켰다. 그런 후에 얻어진 물질을 역 상 prep HPLC

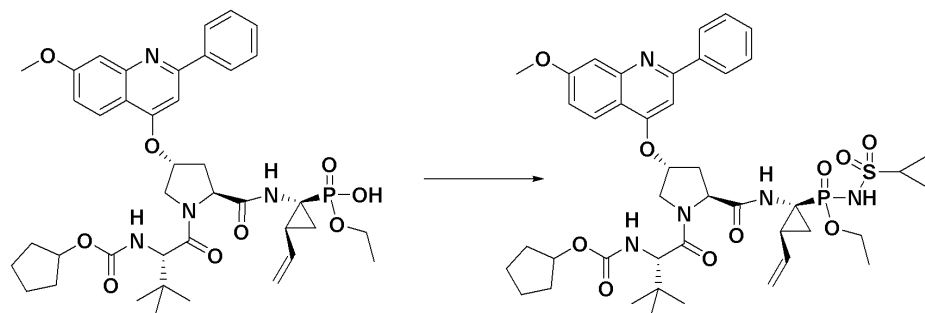
(ACN/물)로 정제시켜 65를 노랑색 고체 (65 mgs, 30 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.84 (s, 1H), 8.16 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H) 7.33-7.14 (bs, 10H), 5.95 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.35 (d, J= 16.4, 1H), 5.13 (m, 2H), 4.87 (t, J= 10.5Hz, 1H), 4.68 (d, J= 12.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.13 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (d, J= 10.1 Hz, 1H), 3.58 (t, J= 6.7 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.27 (q, J=8.7 Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.64-1.26 (bs, 8H), 0.93 (s, 9H). ^{31}P NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm:16.13 (s, 1P). LC/MS: 951 (M^+ + 1).

실시예 66: 화합물 66의 제조.



0 °C에서 5 mL ACN 중의 화합물 65 (36 mg, 0.038 mmol) 용액에 물 중의 1.0 M NaOH 0.54 mL를 가하였다. 용액 혼합물을 실온에 두고, 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 중의 10 % HCl로 pH = 2로 맞추었다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트 중에서 회석시키고, 물 중의 10 % HCl 및 소금물로 차례로 회석시켰다. 유기물을 분리시키고, MgSO₄로 건조시키며, 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거시켰다. 얻어진 혼합물을 역 상 prep HPLC (ACN/물)로 정제시켜 66를 노랑색 고체 (13 mg, 39 %)로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ ppm: 8.29 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.33–7.10 (bs, 8H), 6.01 (m, 1H) 5.74 (s, 1H), 5.29 (d, J= 17.4Hz, 1H), 5.07 (d, J= 10.4 Hz, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.17–4.04 (bs, 7H), 4.13 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.63–1.33 (bs, 13H), 1.03 (s, 9H), 0.99 (s, 1H). ³¹P NMR (300 MHz, CD₃OD): δ ppm: 17.57 (s, 1P). LC/MS: 875 (M⁺ + 1).

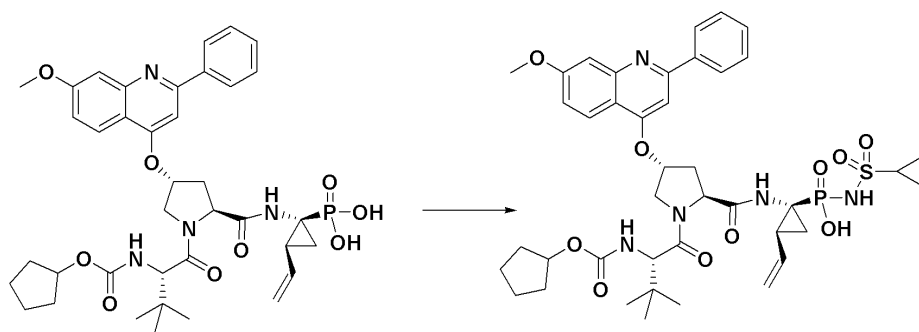
실시예 67: 화합물 67의 제조.



145 μL (1.66 mmol)의 옥살릴 염화물을 적가시키는 동안, 디클로로메탄 (1.5 mL) 중의 125.2 mg (164.1 μmol)의 모노산 및 20 μL (258.3 μmol)의 DMF 용액을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 중탕에서 교반시켰다. 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 30 분간 교반시킨 후, 용액을 톨루엔으로 희석시키고, 농축시켰다. 잔류물을 진공에서 30 분 동안 건조시키고, 아세트니트릴 (1.5 mL)에 용해시키며, 99.8 mg (823.7 μmol)의 시클로프로필술폰아미드 및 0.13 mL (869.3 μmol)의 DBU를 가하는 동안 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 교반시켰다. 1 시간 후, 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서, 67 μL (869.7 μmol)의 트리플루오로아세트산을 가하고, 혼합물을 막필터를 이용하여 여과시켰다. 여과물을

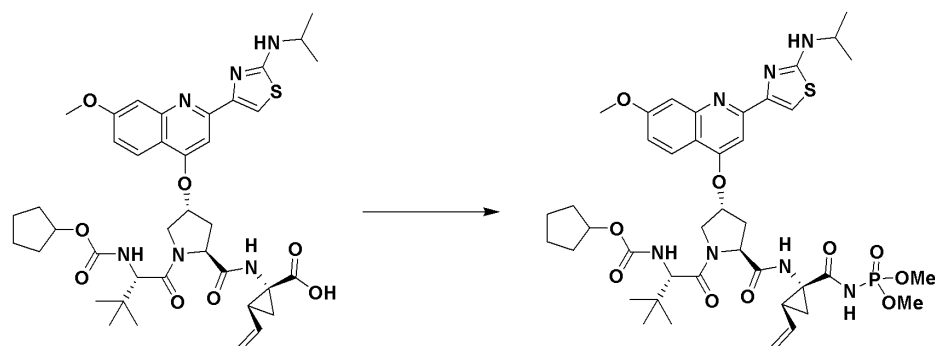
예비의 HPLC 및 12 g 칼럼을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 화합물 67을 64.8 mg (46 %) 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.19–8.26 (m, 1H), 8.05–8.12 (m, 2H), 7.59–7.67 (br, 3H), 7.42–7.48 (br, 2H), 7.23 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.95–6.15 (m, 1H), 5.71 (br, 1H), 5.49–5.33 (m, 2H), 4.53–4.67 (m, 2H), 4.25 (br, 1H), 4.02–4.21 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 2.7–2.9 (m, 1H), 2.45–2.7 (m, 2H), 1.27–2.04 (m, 13H), 1.24 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 1.5 (s, 9H), 0.94–1.00 (m, 1H), 0.79–0.89 (m, 2H); ^{31}P NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 17.21, 14.83 (~0.9P); LC/MS: 866 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 68: 화합물 68의 제조.



0.25 mL (2.87 mmol)의 옥살릴 염화물을 가하는 동안, 디클로로메탄 (1.5 mL) 중의 102.4 mg (139.4 μmol)의 이산 및 25 μL (323 μmol)의 DMF 현탁액을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 교반시켰다. 혼합물을 30 분 동안 0 $^\circ\text{C}$ 에서, 1 시간 동안 실온에서 교반시키고, 톨루엔 (1 mL)으로 용해 및 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 중에 용해시키고, 톨루엔으로 희석, 농축시켰다. 잔류물을 진공에서 30 분 간 건조시킨 후, 잔류물을 아세토니트릴 (1 mL) 중에 용해시키고, 17 mg (140.3 μmol)의 시클로프로필술폰아미드를 가하는 동안, 0 $^\circ\text{C}$ 에서 교반시켰다. 30 분 후, 0.1 mL (668.7 μmol)의 DBU를 가하였다. 0 $^\circ\text{C}$ 에서 1.5 시간 후, 몇 방울의 물을 혼합물에 가하고, 50 μL (649 μmol)의 트리플루오로아세트산을 가하였다. 혼합물을 막 필터를 이용하여 여과시키고, 여과물을 예비의 HPLC로 정제시켜 화합물 68을 15.0 mg (13 %) 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.07–8.12 (m, 2H), 7.71–7.82 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.3 및 2.1 Hz, 1H), 5.98 (dt, J = 17.1 및 10.0 Hz, 1H), 5.84 (br, 1H), 5.17 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.65–4.73 (m, 2H), 4.51 (br, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.07–4.18 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.39–3.52 (m, 1H), 2.77–3.03 (m, 2H), 2.46–2.70 (m, 1H), 1.98–2.13 (m, 1H), 1.32–1.98 (m, 10H), 0.96–1.26 (m, 3H), 1.05 (s, 9H); ^{31}P NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 12.81; LC/MS: 838 ($\text{M}^+ + 1$).

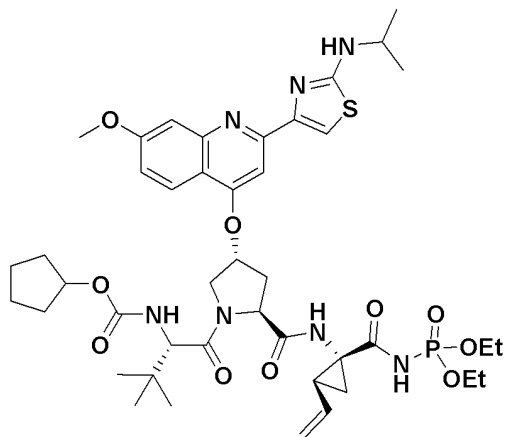
실시예 69: 화합물 69의 제조.



2 mL THF 중의 트리펩티드 산 (75 mg, 0.0983 mmol) 용액에 CDI (40 mg, 0.246 mmol)를 가하였다. 용액 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 혼합물에 포스포라미데이트 (49 mg, 0.392 mmol) 및 DBU (103 μL , 0.69 mmol)를 차례로 가하고, 2 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 1 mL의 MeOH에 용해시키며, 역 상 HPLC (10 % 내 75 % H_2O / CH_3CN 로 용리)로 정제시켜 69를 노랑색 고체 (24 mg, 28 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ

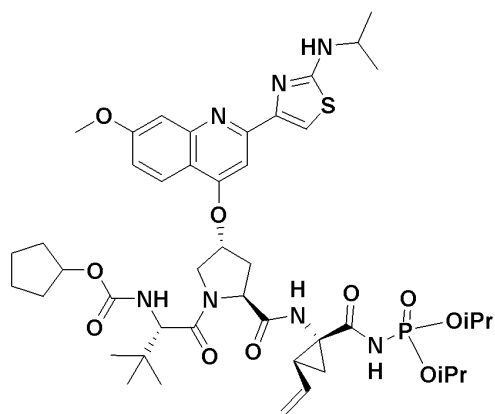
8.60–8.45 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60–7.45 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.85–5.70 (m, 2H), 5.55–5.30 (m, 2H), 5.25 (d, J=18 Hz, 1H), 5.11 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.73–4.50 (m, 3H), 4.22 (d, 1H), 4.10–4.00 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.85–3.70 (m, 6H), 3.60–3.50 (m, 1H), 2.78–2.58 (m, 2H), 2.15–2.05 (m, 1H), 2.00–1.85 (m, 1H), 1.80–1.40 (m, 9H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.05 (s, 9H). ^{31}P NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.44. LC/MS: 871 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 70: 화합물 70의 제조.



3 mL의 THF 중의 산 (150 mg, 0.197 mmol) 용액에 CDI (80 mg, 0.49 mmol)를 가하였다. 용액 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 혼합물에 포스포르아미데이트 (121 mg, 0.79 mmol) 및 DBU (200 μL , 1.38 mmol)를 차례로 가하고, 4 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 1 mL의 MeOH에 용해시키며, 역 상 HPLC (10 % 내지 75 % H_2O / CH_3CN 로 용리)로 정제시켜 70을 노랑색 고체 (60 mg, 34 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.70 (bs, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42–7.33 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.85–5.70 (m, 2H), 5.50–5.40 (d, 1H), 5.25 (d, J=18 Hz, 1H), 5.11 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.65–4.55 (m, 3H), 4.30–4.00 (m, 10H), 4.02 (s, 3H), 3.65–3.50 (m, 2H), 2.75–2.65 (m, 2H), 2.15–2.05 (m, 1H), 2.02–1.95 (m, 1H), 1.80–1.40 (m, 6H), 1.42 (d, 6H), 1.40–1.25 (m, 6H), 1.05 (s, 9H). ^{31}P NMR (300 MHz, CDCl_3): δ -2.7. LC/MS: 899 ($\text{M}^+ + 1$).

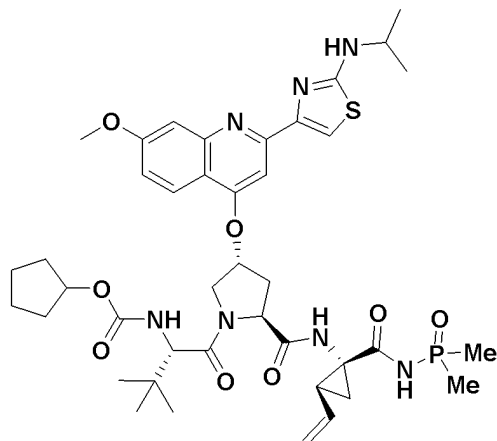
실시예 71: 화합물 71의 제조.



3 mL의 THF 중의 산 (200 mg, 0.262 mmol) 용액에 CDI (85 mg, 0.52 mmol)를 가하였다. 용액 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 혼합물에 포스포르아미데이트 (142 mg, 0.79 mmol) 및 DBU (275 μL , 1.83 mmol)를 차례로 가하고, 4 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 1 mL의 MeOH에 용해시키며, 역 상 HPLC (10 % 내지 95 % H_2O / CH_3CN 로 용리)로 정제시켜 71을 노랑색 고체 (100 mg, 41 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.48–8.27 (m, 1H), 8.20–8.00 (m, 1H), 7.70–7.60 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.90–5.70 (m, 1H), 5.60 (bs, 1H),

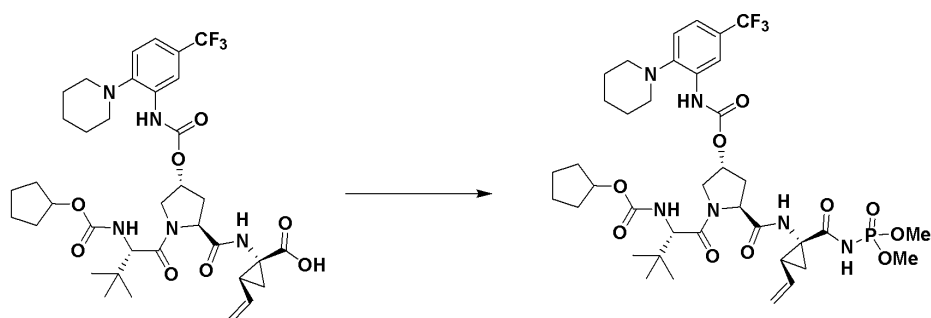
5.50-5.05 (m, 3H), 4.85-4.55 (m, 3H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.20-3.95 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.80-3.50 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 8H), 1.42 (d, 6H), 1.35-1.20 (m, 12H), 1.05 (s, 9H). ^{31}P NMR (300 MHz, CDCl_3): δ -4.9 및 -5.2. LC/MS: 926 (M^+).

실시예 72: 화합물 72의 제조.



2 mL의 DCM 중의 산 (200 mg, 0.262 mmol) 용액에 CDI (88 mg, 0.524 mmol)를 가하였다. 용액 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 혼합물에 새롭게 제조한 포스포르아미드 (2.62 mmol) 및 DBU (195 μL , 1.31 mmol)를 차례로 가하고, 2 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 1 mL의 MeOH에 용해시키며, 역 상 HPLC (10 % 내지 75 % H_2O / CH_3CN 로 용리)로 정제시켜 72를 노랑색 고체 (9 mg, 4 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 11.2 (bs, 1H), 8.62 (bs, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.90 (bs, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63-7.50 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.93-5.63 (m, 2H), 5.30 (d, $J=18$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.22 (d, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.60-3.00 (m, 8H), 2.78-2.58 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.65-1.15 (m, 4H), 1.43 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.05 (s, 9H). ^{31}P NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 49.8. LC/MS: 839 ($\text{M}^+ + 1$).

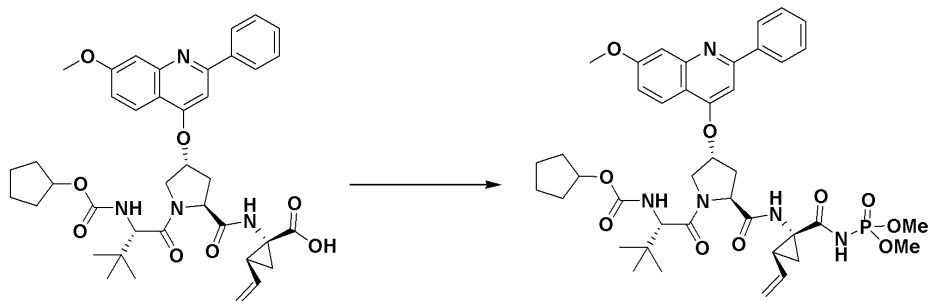
실시예 73: 화합물 73의 제조.



4 mL의 DCM 중의 산 (200 mg, 0.367 mmol) 용액에 CDI (120 mg, 0.734 mmol)를 가하였다. 용액 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 혼합물에 포스포르아미데이트드 (185 mg, 1.47 mmol) 및 DBU (385 μL , 2.57 mmol)를 차례로 가하고, 2 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 1 mL의 MeOH에 용해시키며, 역 상 HPLC (10 % 내지 95 % H_2O / CH_3CN 로 용리)로 정제시켜 73을 흰색 고체 (120 mg, 39 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.65 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 3H), 5.85-5.75 (m, 5H), 5.43 (bs, 2H), 5.28 (d, $J=17.1$ Hz,

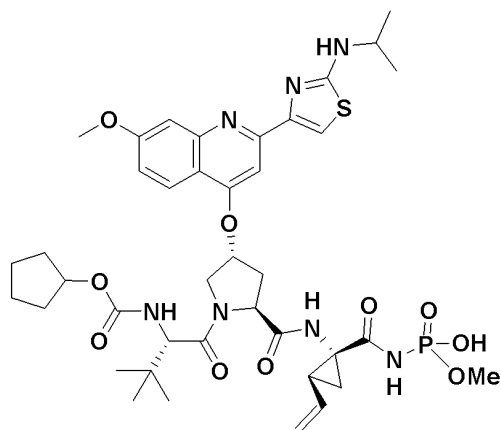
1H), 5.14 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.95-4.87 (m, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.35-4.18 (m, 2H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 6H), 2.95-2.80 (m, 6H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 6H), 1.75-1.55 (m, 8H), 1.55-1.43 (m, 3H), 1.02 (s, 9H). ³¹P NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.58. LC/MS: 844 (M⁺ + 1).

실시예 74: 화합물 74의 제조.



2 mL의 DCM 중의 산 (200 mg, 0.287 mmol) 용액에 CDI (93 mg, 0.574 mmol)를 가하였다. 용액 혼합물을 1 시간 30 분 동안 환류시켰다. 냉각시킨 혼합물에 포스포르아미테이트드 (72 mg, 0.392 mmol) 및 DBU (245 μ L, 1.43 mmol)를 차례로 가하고, 2 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 1 mL의 MeOH에 용해시키며, 역 상 HPLC (10 % 내지 75 % H₂O / CH₃CN로 용리)로 정제시켜 74를 흰색 고체 (103 mg, 45 %)로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.90 (bs, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.42 (bs, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.07 (bs, 1H), 5.74 (qu, 1H), 5.58 (bs, 1H), 5.45 (d, 1H), 5.25 (d, J=18 Hz, 1H), 5.15 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.75-4.60 (m, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95-3.75 (m, 6H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 8H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.05 (s, 9H). ³¹P NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.4. LC/MS: 807 (M⁺ + 1).

실시예 75: 화합물 75의 제조.

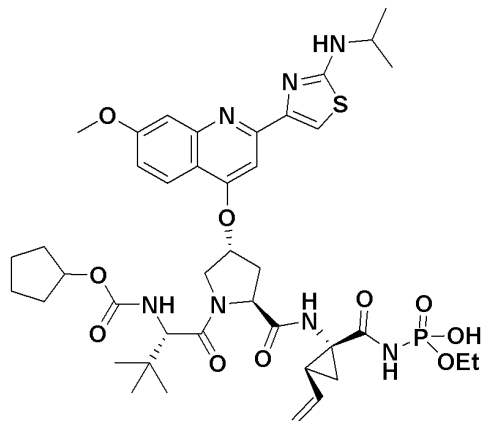


1 mL 피리딘 중의 69 (47 mg, 0.054 mmol) 용액에 NaI (40 mg, 0.270 mmol) 첫 부분을 가하였다. 용액 혼합물을 95 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 NaI (40 mg, 0.270 mmol)의 두번째 부분을 가하고, 용액 혼합물을 추가 1 시간 동안 95 °C에서 교반시켰다. 혼합물을 40 °C에서 고 진공 펌프를 사용하여 진공 중에 농축시키고, 3 방울의 1M 용액 HCl을 가하였다. 얻어진 혼합물을 1 mL의 MeOH에 용해시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 1 mL의 MeOH에 용해시키며, 역 상 HPLC (10 % 내지 75 % H₂O / CH₃CN으로 용리)으로 정제시켜 75를 노랑색 고체 (27 mg, 58 %)로서 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.23 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.35 (dd, 1H), 5.85-5.76 (m, 2H), 5.27 (d, J=18 Hz, 1H), 5.09 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.65-4.50 (m, 3H), 4.15-4.05 (m, 3H), 4.10-4.00 (m, 1H),

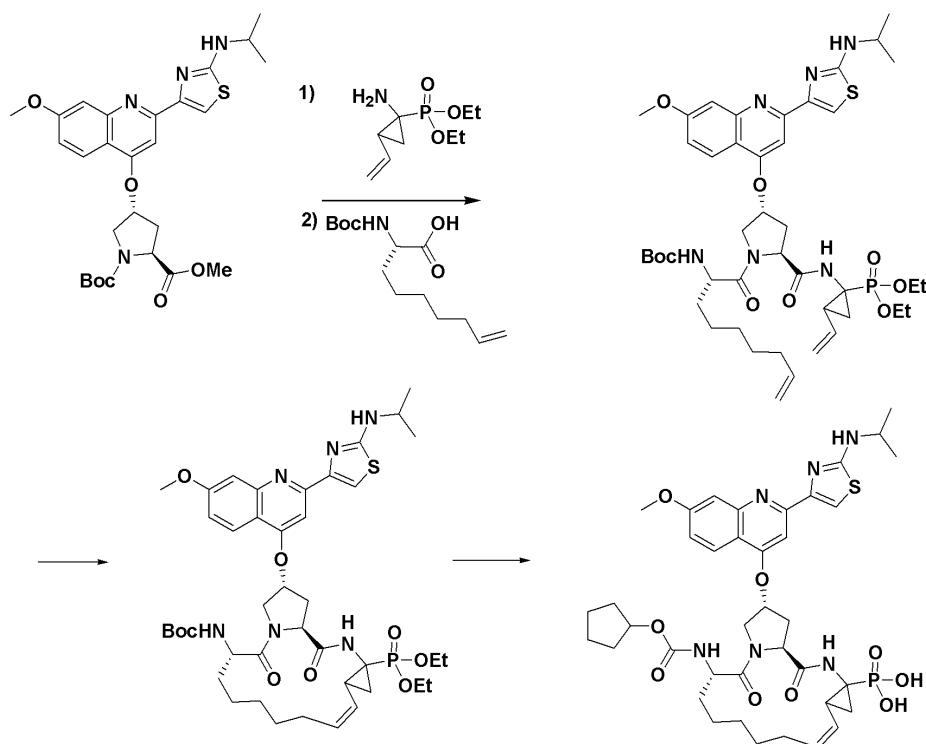
4.05 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.75-1.43 (m, 6H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.35 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.05 (s, 9H). ^{31}P NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.78. LC/MS: 856 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 76: 화합물 76의 제조.



0.5 mL 피리딘 중의 70 (7 mg, 0.008 mmol) 용액에 NaI (6 mg, 0.039 mmol) 첫 부분을 가하였다. 용액 혼합물을 95 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 NaI (6 mg, 0.039 mmol)의 두번째 부분을 가하고, 용액 혼합물을 95 °C에서 ON에 대하여 교반시켰다. 혼합물을 40 °C에서 고 진공 펌프를 사용하여 진공 중에 농축시키고, 3 방울의 1M 용액 HCl을 가하였다. 얻어진 혼합물을 1 mL의 MeOH에 용해시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 1 mL의 MeOH에 용해시키며, 역상 HPLC (10 % 내지 75 % H_2O / CH_3CN 으로 용리)으로 정제시켜 76을 노랑색 고체 (2 mg, 29 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.20 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 5.85-5.78 (m, 2H), 5.27 (d, J=18 Hz, 1H), 5.09 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.70-4.50 (m, 4H), 4.30-4.10 (m, 4H), 4.10-3.95 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.75-1.45 (m, 6H), 1.45-1.18 (m, 5H), 1.38 (d, 6H), 1.05 (s, 9H). ^{31}P NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.5. LC/MS: 871 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 77: 화합물 77의 제조.



공정 1. THF/MeOH/H₂O의 3/2/1 용액 혼합물 45 mL 중에 용해시킨 메틸 에스테르 (1.3 g, 2.39 mmol)에 LiOH (500 mg, 11.95 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 H₂O 중의 HCl을 사용하여 pH 4로 맞추고, DCM로 3 차례 추출하였다. 유기 상을 진공에서 증발시키고, 톨루엔으로 3 차례 공비시켜 산 중간체를 얻었다. 40 °C에서 40 mL의 THF 중의 산 (2.39 mmol)에 TEA (500 μ L, 3.58 mmol) 및 에틸클로로포르메이트 (345 μ L, 3.58 mmol)를 차례로 가하였다. 용액을 30 분 간 -40 °C에서 교반시키고, 및 1 당량 이상의 TEA (333 μ L, 2.39 mmol) 및 에틸클로로포르메이트 (228 μ L, 2.39 mmol)를 가하였다. 혼합물을 기타 30 분 간 교반시키고, 10 mL의 THF 중의 아미노 포스포네이트 (915 mg, 3.58 mmol)와 TEA (500 μ L, 3.58 mmol) 용액을 가하였다. 용매를 진공 하에서 증발시키고, 혼합물을 SiO₂ (0 % 내지 100 % EtOAc / 헥산으로 용리)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜, P1 포스포네이트

트 중간체를 어두운 오렌지색 고체 (870 mg, 50 %)로서 얻었다. LC/MS: 730 (M⁺ + 1). 공정 2. 10 mL DCM 중에 용해시킨 P1 포스포네이트 (450 mg, 0.617 mmol)에 5 mL의 TFA를 가하였다. 반응 혼합물을 30 분 간 교반시키고, 용매를 30 °C에서 고 진공 펌프를 사용하여 진공에서 농축시키고, 톨루엔으로 3 차례 공비시켜 해리 아민을 얻었다. 30 mL THF 중의 아민 (0.617)에 NMM (200 μ L, 1.85 mmol), HATU (350 mg, 0.92 mmol) 및 산 (200 mg, 0.74 mmol)을 차례로 가하였다. 용액을 6 시간 동안 교반시키고, H₂O 중의 NH₄Cl 포화 용액으로 퀀칭시키며, DCM으로 추출시키고, 진공 하에서 증발시킨다. 얻어진 생성물을 100 mL EtOAc에 용해시키고, H₂O 중의 NaHCO₃ 포화 용액으로 3 차례 세척시켰다.

EtOAc를 진공 하에서 제거시키고, 얻어진 생성물을 SiO₂ (0 % 내지 100 % EtOAc / 헥산으로 용리)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜, P3 포스포네이트 중간체를 어두운 오렌지색 고체 (510 mg, 94 %)로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.24 (d, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.65–7.58 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 6.00–5.90 (m, 2H), 5.67 (bs, 1H), 5.32 (dd, 1H), 5.15 (dd, 1H), 5.05–4.90 (m, 1H), 4.70–4.50 (m, 1H), 4.33–3.90 (m, 8H), 2.85–2.65 (m, 1H), 2.35–2.45 (m, 1H), 2.25–2.00 (m, 3H), 1.80–1.65 (m, 1H), 1.65–1.15 (m, 16H), 1.22 (s, 9H). ³¹P NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 23.5 및 23.2 (둘다 부분 입체 이성질체). LC/MS: 883 (M⁺ + 1).

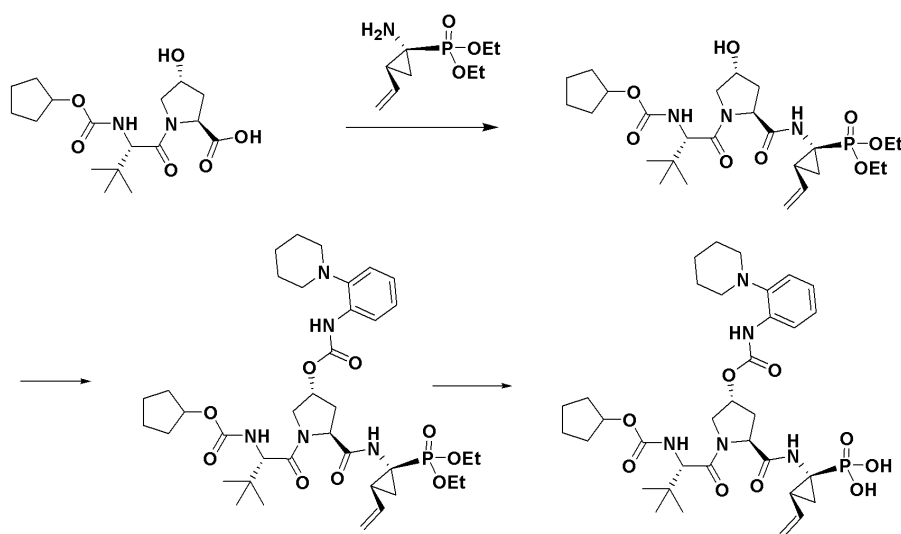
공정 3. 아르곤 분위기 하에서 P3 포스포네이트 중간체 (200 mg, 0.227 mmol) 및 G1 Grubb 촉매 (56 mg, 0.068 mmol)에 24 mL의 탈기체화된 DCM을 가하였다. 반응을 3 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, SiO₂로 건조시키며, SiO₂ (0 % 내지 100 % EtOAc / 헥산으로 용리)를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 고리화된 생성물을 어두운 오렌지색 고체 (64 mg, 32 %)로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.33 (d, 1H),

7.75 (s, 2H), 7.25 (dd, 1H), 5.82 (bs, 1H), 5.70 (q, 1H), 5.35 (t, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.38-4.03 (m, 7H), 4.04 (s, 3H), 3.00-2.82 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.62-1.38 (m, 8H), 1.40-1.25 (m, 16H), 1.08 (s, 9H). LC/MS: 855 ($M^+ + 1$).

공정 4. 10 mL THF 중의 시클로펜탄올 (3 eq.) 용액에 톨루엔 (5 eq.) 중의 20 % 포스젠 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 혼합물의 2/3을 40 °C, 진공에서 농축시키고, 2 mL의 DCM에 용해시켰다. 이러한 프로세스를 3 차례 반복하였다.

0 °C에서 2 mL DCM 중의 고리화된 생성물 (120 mg, 0.140 mmol) 용액을 TMSI (160 μ L, 1.12 mmol)에 첨가시켰다. 용액 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 30 °C에서 고 진공 펌프를 사용한 진공에서 농축시키고, 톨루엔으로 3 차례 공비시켰다. 얻어진 혼합물을 1 mL의 DCM 중에 용해시켰다. TEA (52 μ L, 0.373 mmol)의 1/3을 가하고, 뒤 이어 상기 제조된 클로로포르메이트를 천천히 가하였다. 그런 후에 잔여 TEA (104 μ L, 0.746 mmol)를 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물은 pH 3에 도달될 때까지 물 중의 HCl 1M 용액으로 퀀칭시켰다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 진공에서 농축시키며, 1 mL의 MeOH에 용해시키고, 역 상 HPLC (0 % 내지 60 % H_2O / CH_3CN 로 용리)로 정제시켜 디에틸 포스포네이트 77을 노랑색 고체 (3 mg, 3 %)로서 얻었다. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.31 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.33 (bdd, 1H), 5.84 (bs, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 5.38-5.25 (m, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 4.38-4.10 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.73-2.50 (m, 1H), 1.65-1.30 (m, 9H), 1.34 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). ^{31}P NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 21.2. LC/MS: 812 ($M^+ + 1$).

실시예 78: 화합물 78의 제조.



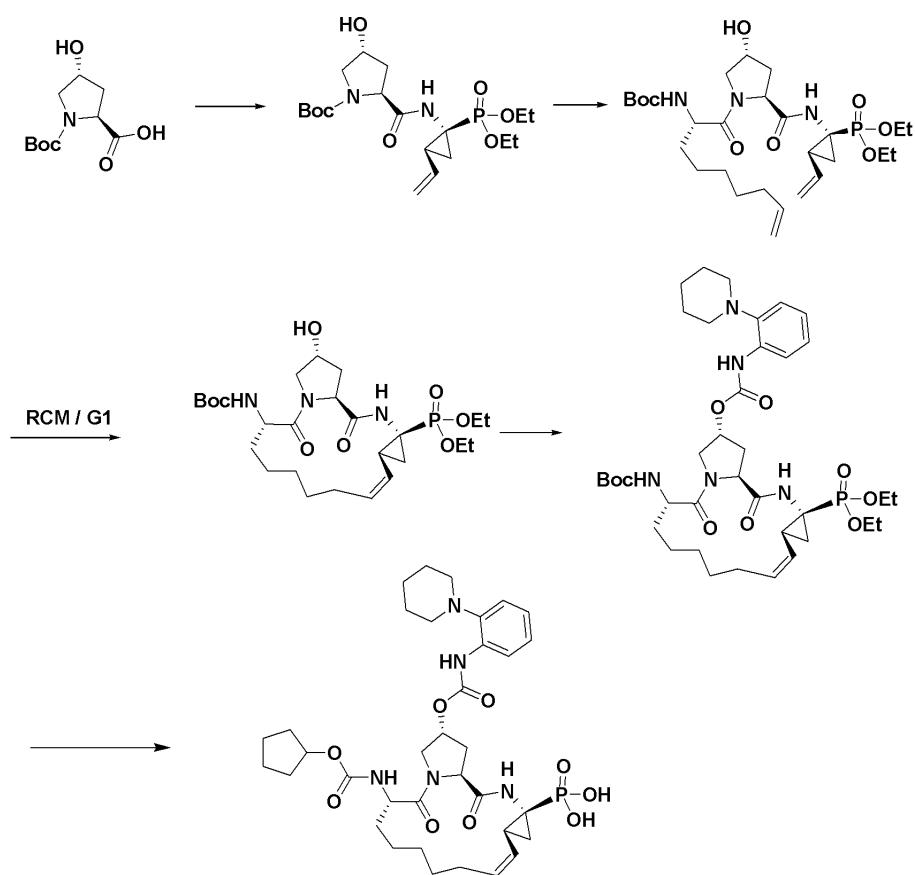
공정 1. DMF 30 mL 중에 용해시킨 출발 산 (1.2 g, 3.36 mmol)에 아민 (880 mg, 4.03 mmol), TBTU (2.16 g, 6.72 mmol) 및 DIPEA (1.14 mL, 10.08 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, H_2O 중의 NH_4Cl 포화 용액으로 퀀칭시키며, DCM으로 추출하며, 진공 하에서 증발시켰다. 얻어진 생성물을 100 mL EtOAc 중에 용해시키고, H_2O 중의 $NaHCO_3$ 으로 3 차례 세척하였다. EtOAc를 진공 하에서 제거시키고, 얻어진 생성물을 SiO_2 (0 % 내지 100 % EtOAc / 헥산으로 용리)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 생성물로서 노랑색 고체 (950 mg, 51 %)를 얻었다. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (s, 1H), 6.03-5.88 (m, 1H), 5.43 (t, 1H), 5.33-5.20 (m, 1H), 5.13-4.98 (m, 2H), 4.62-4.45 (m, 2H), 4.30-3.93 (m, 7H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 2H), 1.90-1.50 (m, 11H), 1.38-1.20 (m, 9H), 1.02 (s, 9H). LC/MS: 558 ($M^+ + 1$).

공정 2. 5 mL THF 중에 용해시킨 상기 생성물 (130 mg, 0.233 mmol)에 DSC (120 mg, 0.466 mmol) 및 NaH (미네랄 오일 중에 60 % 분산됨) (18 mg, 0.466 mmol)를 차례로 가하였다. 반응을 6 시간 동안 환류시키고, 물 중의 HCl 1M 30 mL로 퀀칭시키고, EtOAc로 추출, 무수 마그네슘 술페이트를 사용하여 건조시켰다. 유기 상을 진공에서 농축시키고, 1.5 mL의 DCM에 용해시키며, 마이크로웨이브 플라스크에 가하였다. 용액에 2-피페리딘-1-일-페닐아민 (82 mg, 0.466 mmol)

을 가하였다. 마이크로웨이브 플라스크를 봉하고, 마이크로웨이브 기구에 두었다. 반응을 1 시간 동안 65 °C로 가열시켰다. 반응을 SiO₂ (0 % 내지 100 % EtOAc / 헥산으로 용리)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 카르바메이트를 노랑색 고체 (146 mg, 83 %)로서 얻었다.

공정 3. 0 °C에서 5 mL of CH₃CN 중의 카르바메이트 (146 mg, 0.192 mmol) 용액에 TMSI (220 µL, 1.15 mmol) 및 2,6-루티딘 (178 µL, 1.53 mmol)을 차례로 가하였다. 용액 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 30 °C에서 고 진공 펌프를 사용하여 진공에서 농축시키고, 톨루엔으로 3 차례 공비시켰다. 그런 후에 반응 혼합물을 MeOH로 퀀칭시켰다. MeOH를 진공에서 증발시켰다. 얻어진 혼합물을 1 mL의 MeOH에 용해시키고, 역 상 HPLC (10 % 내지 75 % H₂O / CH₃CN으로 용리)로 정제시켜 78을 흰색 고체 (45 mg, 33 %)로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.62–7.58 (m, 2H), 7.40–7.22 (m, 3H), 6.05–5.90 (m, 1H), 5.43 (bs, 1H), 5.25 (dd, J=17, 1.5 Hz, 1H), 5.06 (dd, J=10.4, 1.8 Hz, 1H), 4.51 (bt, 1H), 4.35 (bd, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.00–3.95 (m, 1H), 2.55–2.43 (m, 1H), 2.38–2.24 (m, 1H), 2.10–2.00 (m, 1H), 1.99–1.83 (m, 5H), 1.80–1.60 (m, 9H), 1.60–1.40 (m, 5H), 1.06 (s, 9H), 1.05 (s, 9H). ³¹P NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 20.7. LC/MS: 704 (M⁺ + 1).

실시예 79: 화합물 79의 제조.



공정 1. 40 mL DMF 중에 용해시킨 프롤린 산 (905 mg, 3.92 mmol)에 디에틸 아미노포스포네이트 (1.03 g, 4.7 mmol), TBTU (2.2 g, 6.86 mmol) 및 DIPEA (1.8 mL, 15.68 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, H₂O 중의 NH₄Cl 포화 용액으로 퀀칭시키며, DCM으로 추출하고, 진공 하에서 증발시켰다. 얻어진 생성물을 100 mL EtOAc 중에 용해시키고, H₂O 중의 NaHCO₃ 포화 용액으로 3 차례 세척하였다. EtOAc를 진공 하에서 제거시키고, 얻어진 생성물을 SiO₂ (0 % 내지 100 % EtOAc / 헥산으로 용리)를 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 P1 중간체를 노랑색 고체 (470 mg, 28 %)로서 얻었다. 10 mL DCM에 용해시킨 P1 포스포네이트 (470 mg, 0.73 mmol)에 5 mL의 TFA를 가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반시키고, 용매를 30 °C에서 고 진공 펌프를 사용하여 진공에서 농축시키고, 톨루엔으로 3 차례 공비시켜 해리 아민을 얻었다. 30 mL의 THF 중의 아민 (0.73 mmol)에 NMM (240 µL, 2.19 mmol), HATU (415 mg, 1.095 mmol) 및 카르복실산 (275 mg, 1.22 mmol)을 차례로 가하였다. 용액을 6 시간 동안 교

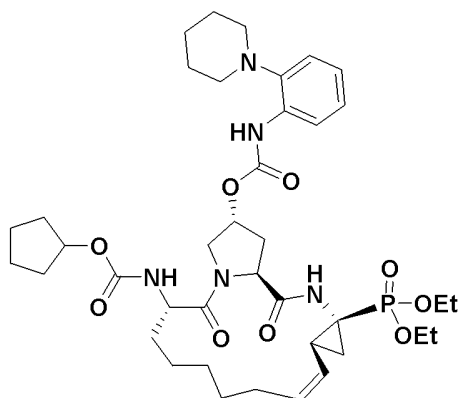
반시키고, H₂O 중의 NH₄Cl 포화 용액으로 퀀칭시키고, DCM으로 추출하며, 진공 하에서 증발시켰다. 얻어진 생성물을 100 mL EtOAc에 용해시키고, H₂O 중의 NaHCO₃ 포화 용액으로 3차례 세척하였다. EtOAc을 진공 하에서 제거하고, 얻어진 생성물을 SiO₂ (0 % 내지 100 % EtOAc / 헥산으로 용리)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 트리펩티드 중간체를 어두운 오렌지색 고체 (187 mg, 43 %)로 얻었다.

공정 2. 아르곤 분위기 하에서, 트리펩티드 중간체 (137 mg, 0.234 mmol) 및 G1 Grubb 촉매 (56 mg, 0.058 mmol)에 25 mL의 탈기체화된 DCM을 가하였다. 반응을 3 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, SiO₂로 건조시키며, SiO₂ (0 % 내지 100 % EtOAc / 헥산으로 용리)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 마크로고리 생성물을 노랑색 고체 (93 mg, 71 %)로서 얻었다.

공정 3. 5 mL THF 중에 용해시킨 마크로고리 생성물 (110 mg, 0.197mmol)에 DSC (101 mg, 0.394 mmol), NaH (미네랄 오일에 60 %로 분산됨) (15 mg, 0.394 mmol)을 차례로 가하였다. 반응을 6 시간 동안 환류시키고, 물 중의 HCl 1M 용액 30 mL로 퀀칭시키며, EtOAc으로 추출하고, 무수 마그네슘 술페이트를 사용하여 건조시켰다. 유기 상을 진공에서 농축시키고, 1.5 mL의 DCM에 용해시키고, 마이크로웨이브 플라스크에 가하였다. 용액에 2-피페리딘-1-일-페닐아민 (69 mg, 0.394 mmol)을 가하였다. 마이크로웨이브 플라스크를 봉하고, 마이크로웨이브 기구에 넣었다. 반응을 1 시간 동안 65 °C로 가열시켰다. 반응을 SiO₂ (0 % 내지 100 % EtOAc / 헥산으로 용리)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 카르바메이트를 노랑색 고체 (50 mg, 33 %)로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.10-7.90 (m, 2H), 7.18-7.06 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.80 (bs, 1H), 5.75-5.60 (m, 1H), 5.50-5.33 (m, 2H), 4.63-4.40 (m, 2H), 4.22-4.07 (m, 4H), 4.05-3.93 (m, 2H), 2.59-2.40 (m, 3H), 2.20-1.80 (m, 5H), 1.80-1.50 (m, 10H), 1.38 (s, 9H), 1.28 (t, 6H), 1.60-1.40 (m, 8H). LC/MS: 761 (M⁺ + 1).

공정 4. 0 °C에서 3 mL of CH₃CN 중의 카르바메이트 (70 mg, 0.092 mmol) 용액에 TMSI (105 μL, 0.736 mmol)를 가하였다. 용액 혼합물을 실온에서 3/4 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 30 °C에서 고 진공 펌프를 사용하여 진공에서 농축시키고, 톨루엔으로 3 차례 공비시켰다. 얻어진 혼합물을 1 mL의 DCM에 용해시켰다. TEA (38 μL, 0.276 mmol) 1/3을 가하고 뒤 이어 천천히 클로로포르메이트를 가하였다. 그런 후에 잔여 TEA (76 μL, 0.552 mmol)을 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물에 2 방울의 HCl 1M 용액을 첨가시켜 퀀칭시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 1 mL의 MeOH에 용해시키며, 역 상 HPLC (10 % 내지 75 % H₂O / CH₃CN으로 용리)로 정제시켜 79를 흰색 고체 (32 mg, 49 %)로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.73 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 3H), 5.65-5.58 (m, 1H), 5.51 (bs, 1H), 5.30 (bt, 1H), 4.85 (bs, 1H), 4.62-4.50 (m, 2H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 3H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 5H), 1.98-1.78 (m, 5H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.70-1.60 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 8H). ³¹P NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 21.3. LC/MS: 716 (M⁺ + 1).

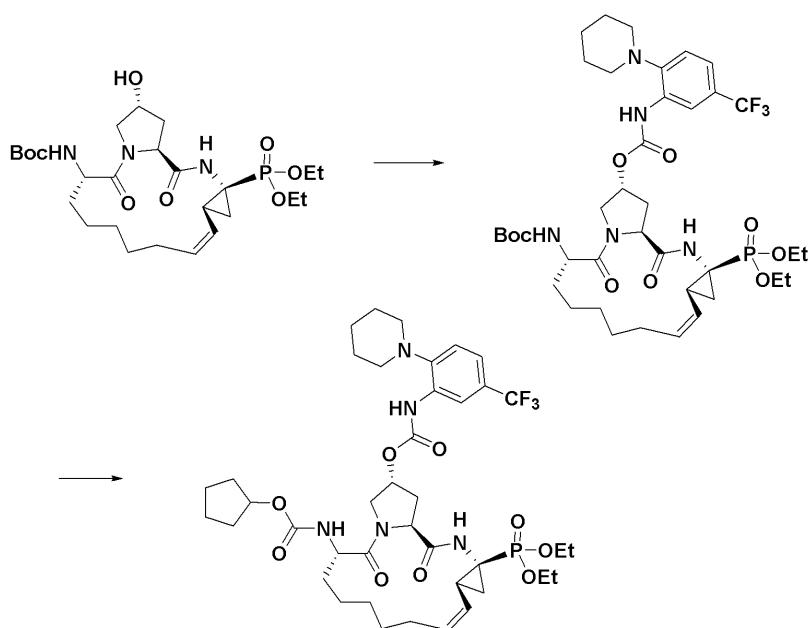
실시예 80: 화합물 80의 제조.



3 mL DCM 중의 실시예 79에서 얻은 N-Boc 트리펩티드 (125 mg, 0.164mmol) 용액에 3 mL의 TFA를 가하였다. 용액 혼합물을 실온에서 3/4 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 40 °C에서 고 진공 펌프를 사용하여 진공에서 농축시키고, 톨루엔

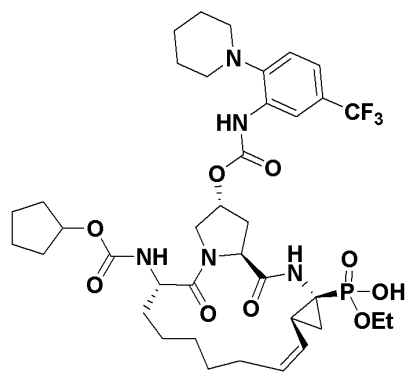
으로 3 차례 공비시켰다. 얻어진 혼합물을 1 mL의 DCM에 용해시켰다. TEA (38 μ L, 0.276 mmol) 1/3을 가하고, 뒤이어 클로로포르메이트를 천천히 가하였다. 그런 후에 나머지 TEA (76 μ L, 0.552 mmol)을 혼합물에 가하였다. HCl 1M 용액 2 방울을 가하여 반응 혼합물을 퀀칭시켰다. 혼합물을 진공에서 농축, 1 mL의 MeOH에 용해 및 역 상 HPLC (10 % 내지 95 % H_2O / CH_3CN 으로 용리)로 정제시켜 80을 흰색 고체 (42 mg, 33 %)로서 얻었다. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.66 (s, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.22 (bs, 2H), 5.67 (q, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.47 (bs, 1H), 5.37 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.30-4.00 (m, 5H), 3.95 (dd, $J=3.9$ Hz, 1H), 3.30-3.00 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 5H), 1.75-1.40 (m, 15H), 1.33 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). ^{31}P NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 23.8. LC/MS: 772 ($M^+ + 1$).

실시예 81: 화합물 81의 제조.



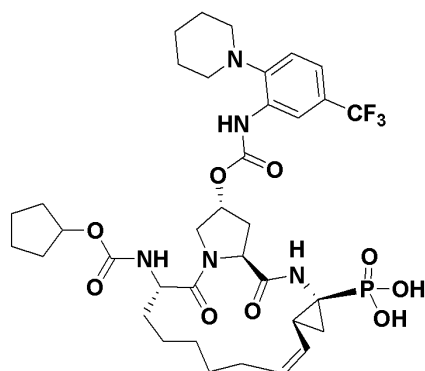
공정 1. 20 mL THF 중에 용해시킨 마크로고리 알코올 (300 mg, 0.538 mmol)에 DSC (275 mg, 1.076 mmol)와 뒤이어 NaH (미네랄 오일에 60 % 분산) (15 mg, 1.345 mmol)을 가하였다. 반응을 6 시간 동안 환류시키고, 물 중의 HCl 1M 용액 30 mL로 퀀칭시키며, EtOAc으로 추출시키고, 무수 마그네슘 술페이트를 사용하여 건조시켰다. 유기 상을 진공에서 농축시키고, 3 mL의 DCM에 용해시키며, 마이크로웨이브 플라스크에 가하였다. 용액에 2-피페리딘-1-일-5-트리플루오로 메틸-페닐아민 (394 mg, 1.61 mmol)을 가하였다. 마이크로웨이브 플라스크를 봉하고, 마이크로웨이브 기구에 넣었다. 반응을 7 시간 동안 65 $^{\circ}C$ 로 가열시켰다. 반응을 SiO_2 (0 % 내지 100 % EtOAc / 헥산으로 용리)를 사용하는 실리카겔로 정제시켜 목적하는 생성물을 노랑색 고체 (350 mg, 79 %)로서 얻었다.

공정 2. 3 mL DCM 중의 카르바메이트 (350 mg, 0.423 mmol) 용액에 3 mL의 TFA를 가하였다. 용액 혼합물을 실온에서 3/4 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 40 $^{\circ}C$ 에서 고 진공 펌프를 사용하여 진공에서 농축시키고, 톨루엔으로 3 차례 공비시켰다. 얻어진 혼합물을 1 mL의 DCM에 용해시켰다. TEA (200 μ L, 1.4 mmol) 1/3을 가하고 뒤이어 클로로포르메이트를 천천히 가하였다. 그런 후에 잔여 TEA (400 μ L, 2.8 mmol)을 혼합물에 가하였다. 물 중의 $NaHCO_3$ 포화용액을 가하여 2 시간 후에 반응 혼합물을 퀀칭시켰다. 혼합물을 DCM으로 추출, 농축 및 SiO_2 를 사용하는 노르말 상 크로마토그래피로 정제시켜 목적하는 생성물을 흰색 고체 (270 mg, 76 %)로서 얻었다. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.64 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 5.65 (q, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.44 (bs, 1H), 5.34 (t, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.77 (bs, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.30-4.00 (m, 5H), 3.93 (dd, $J=11.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.00-2.75 (m, 5H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 5H), 1.70-1.38 (m, 13H), 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). ^{31}P NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 23.7. LC/MS: 840 ($M^+ + 1$).



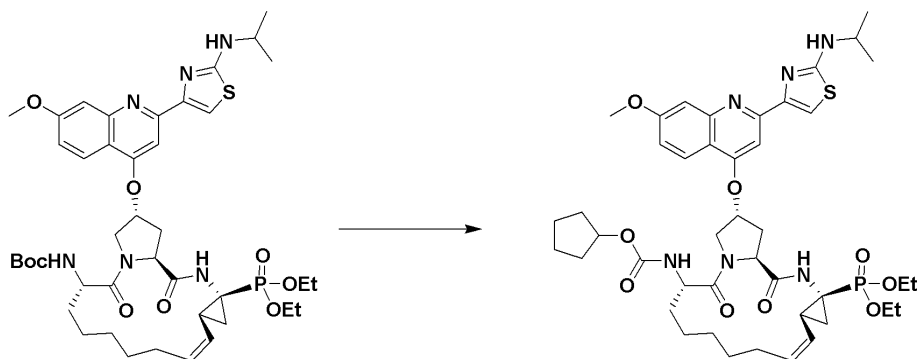
공정 3. 2 mL 피리딘 중의 카르바메이트 (120 mg, 0.143mmol) 용액에 NaI (110 mg, 0.71mmol) 첫번째 부분을 가하였다. 용액 혼합물을 95 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 NaI (110 mg, 0.71mmol)의 두번째 부분을 가하고, 반응 혼합물을 95 °C에서 6 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 40 °C에서 고 진공 펌프를 사용하여 진공에서 농축시키고, HCl 1M 용액 3 방울을 가하였다. 얻어진 혼합물을 1 mL의 MeOH에 용해시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 1 mL의 MeOH에 용해시키며, 역 상 HPLC (10 % 내지 95 % H₂O / CH₃CN으로 용리)으로 정제시켜 81을 흰색 고체 (20 mg, 17 %)로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.26 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 5.65 (q, J=9.5 Hz, 1H), 5.45 (bs, 1H), 5.34 (t, J=10.1 Hz, 1H), 4.76 (bs, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.92 (dd, J=11.9, 3.6 Hz, 1H), 2.95-2.80 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 5H), 1.65-1.30 (m, 16H), 1.27 (t, J=7.0 Hz, 3H). ³¹P NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 22.4. LC/MS: 812 (M⁺ + 1).

실시예 82: 화합물 82의 제조.

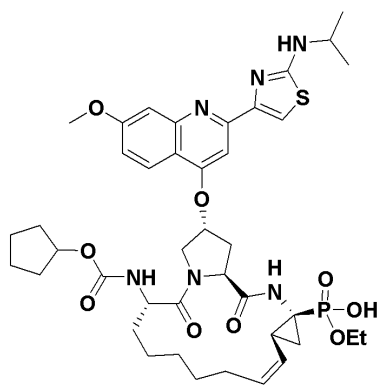


0 °C에서 3 mL CH₃CN 중의 디에틸 포스포네이트 (150 mg, 0.179 mmol) 용액에 TMSI (125 μL, 1.07 mmol)를 가하였다. 용액 혼합물을 실온에서 3/4 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 30 °C에서 고 진공 펌프를 사용하여 진공에서 농축시키고, 톨루엔으로 3 차례 공비시켰다. 얻어진 혼합물을 1 mL의 MeOH에 용해시키고, 증발 및 1 mL의 MeOH에 용해시키며, 역 상 HPLC (10 % 내지 95 % H₂O / CH₃CN으로 용리)으로 정제시켜 82를 흰색 고체 (20 mg, 14 %)로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.25 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 5.62 (q, J=9.8 Hz, 1H), 5.46 (bs, 1H), 5.30 (t, J=9.1 Hz, 1H), 4.76 (bs, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.25 (bd, J=8.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J=11.6, 3.1 Hz, 1H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.55-2.35 (m, 3H), 2.30-2.10 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 5H), 1.65-1.10 (m, 17H). ³¹P NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 21.5. LC/MS: 784 (M⁺ + 1).

실시예 83: 화합물 83의 제조.

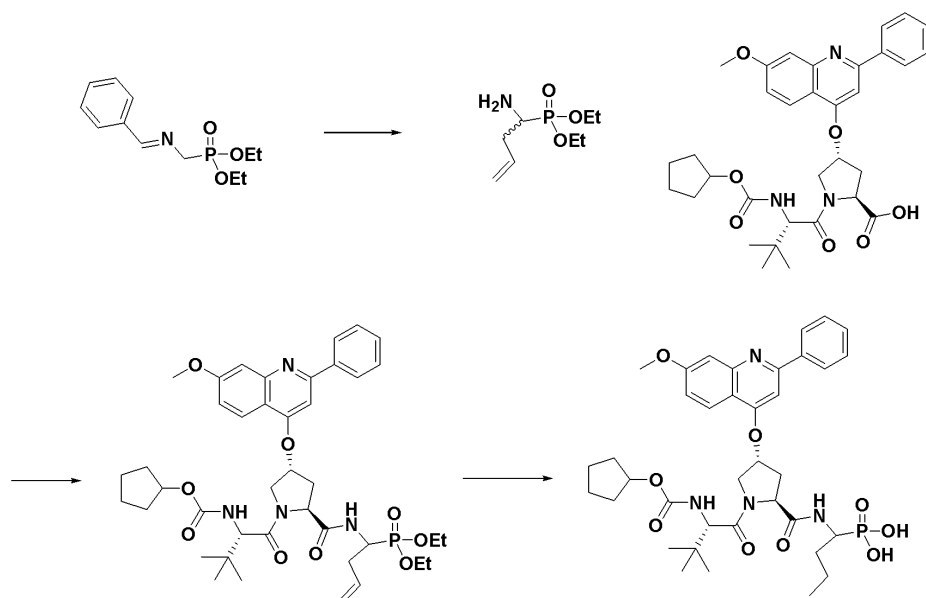


공정 1. 3 mL DCM 중의 마크로고리 디에틸 포스포네이트 (240 mg, 0.281 mmol) 용액에 3 mL의 TFA를 가하였다. 용액 혼합물을 실온에서 3/4 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 40 °C에서 고 진공 펌프를 사용하여 진공에서 농축시키고, 톨루엔으로 3 차례 공비시켰다. 얻어진 혼합물을 1 mL의 DCM에 용해시켰다. TEA (131 μ L, 0.94 mmol) 1/3을 가하고, 뒤이어 클로로포르메이트를 천천히 가하였다. 그런 후에 잔여 TEA (262 μ L, 1.87 mmol)을 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 물 중의 NaHCO_3 포화용액에 가하여 2 시간 후 퀀칭시켰다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 농축시키며, 1 mL의 MeOH에 용해시키고, 역 상 HPLC (10 % 내지 75 % H_2O / CH_3CN 으로 용리)로 정제시켜 목적하는 생성물을 노랑색 고체 (77 mg, 32 %)로서 얻었다. LC/MS: 840 ($\text{M}^+ - 1$).



공정 2. 1 mL 피리딘 중의 상기 얻어진 중간체 (62 mg, 0.072 mmol) 용액에 NaI (55 mg, 0.036 mmol) 첫번째 부분을 가하였다. 용액 혼합물을 95 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 NaI (55 mg, 0.036 mmol) 두번째 부분을 가하고, 반응 혼합물을 95 °C에서 6 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 40 °C에서 고 진공 펌프를 사용하여 진공에서 농축시키고, HCl 1M 용액 3 방울을 가하였다. 얻어진 혼합물을 1 mL의 MeOH에 용해시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 1 mL의 MeOH에 용해시키며, 역 상 HPLC (10 % 내지 75 % H_2O / CH_3CN 으로 용리)으로 정제시켜 83을 노랑색 고체 (33 mg, 55 %)로서 얻었다. LC/MS: 838 (M).

실시예 84: 화합물 84의 제조.



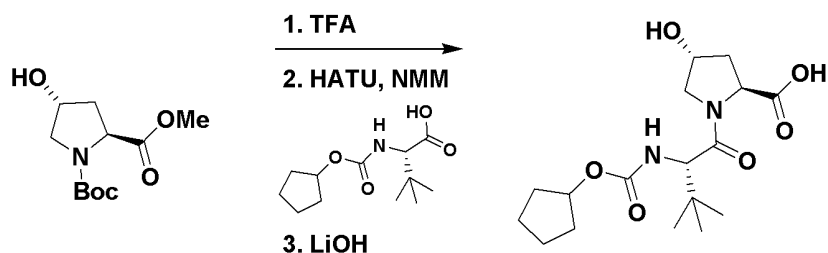
공정 1. 100 mL THF 중의 디에틸-(N-벤질리텐아미노메틸)포스포네이트 (12.9 g, 50.5 mmol)의 -78°C 용액에 LDA (30.8 mL, 55.6 mmol)를 가하였다. 혼합물을 -78°C 부터 실온까지 10 분 동안 교반시키고, 다시 -78°C 로 냉각시켰다. 혼합물에 20 mL의 THF 중의 알릴 브로마이드 (5.7 mL, 65.6 mmol)를 가하였다. 용액을 -78°C 부터 실온까지 ON에 대하여 교반시키고, EtOH로 퀀칭시키며, SiO_2 (2 % TEA / 헥산으로 전처리됨) (0 % 내지 60 % EtOAc / 헥산으로 용리)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 중간체를 창백한 노랑색 액체 (3.3 g, 32 %)로서 얻었다. 이민을 DCM 20 mL에 용해시키고, 물 중의 HCl 1M 용액 20 mL를 사용하여 가수분해시켜 아민을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5.91–5.75 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.23–4.10 (m, 4H), 3.12–2.99 (m, 1H), 2.70–2.53 (m, 1H), 2.33–2.18 (m, 1H), 1.62 (s, 2H), 1.36 (t, 6H). $^{19}\text{P NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 28.4.

공정 2. 커플링 반응 전에 개시된 것과 동일하게 행하였다.

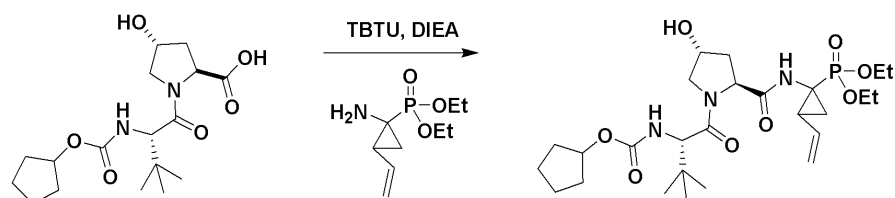
얻어진 생성물을 SiO_2 (0 % 내지 100 % EtOAc / 헥산으로 용리)를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 목적하는 생성물을 노랑색 고체 (1.14 g, 35 %)로서 얻었다. $^{31}\text{P NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 23.4, 23.6.

공정 3. 아르곤 분위기 하에서 깨끗하게 비운 플라스크에 상기 얻어진 생성물 (385 mg, 0.495 mmol) 및 Pd/C를 넣고 이에 4 mL의 MeOH를 가하였다. 반응을 40 분 후에 완료시켰다. 반응 혼합물을 셀리트로 여과시키고, 여과물을 진공 하에서 증발시켰다. 0°C 에서 3 mL의 CH_3CN 중의 생성물에 TMSI (425 μL , 2.97 mmol) 및 2,6-루티딘 (345 μL , 2.97 mmol)을 차례로 가하였다. 용액 혼합물을 실온에서 3/4 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 30°C 에서 고 진공 펌프를 사용하여 진공에서 농축시키고, 톨루엔으로 3 차례 공비시켰다. 얻어진 혼합물을 1 mL의 MeOH에 용해시키고, 증발 및 1 mL의 MeOH에 용해 및 역 상 HPLC (10 % 내지 95 % H_2O / CH_3CN 으로 용리)으로 정제시켜 84를 흰색 고체 (185 mg, 51 %)로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 8.25 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.25–8.15 (m, 2H), 7.75 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.70–7.60 (m, 3H), 7.55 (bs, 1H), 7.26 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.78 (bs, 1H), 4.66 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.55–4.45 (m, 1H), 4.10–4.05 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95–2.85 (m, 1H), 2.70–2.60 (m, 1H), 2.25–2.15 (m, 1H), 1.70–1.30 (m, 10H), 1.28–1.10 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.82 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). $^{31}\text{P NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 20.8. LC/MS: 725 ($\text{M}^+ + 1$).

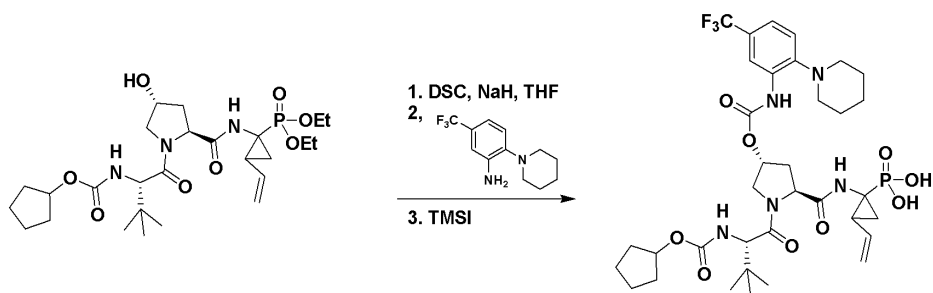
실시예 85: 화합물 85의 제조.



공정 1. Boc-아미노프롤린 메틸 에스테르 (20g, 81.5 mmol)을 둥근 바닥 플라스크 내에 있는 DCM (100mL)에 용해시켰다. TFA (200mL)를 가하고, 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 혼합물을 농축시키고, 톨루엔 (2x100mL)으로 공비시켰다. 그런 후에 얻어진 혼합물을 DCM (600mL) 중에서 취하였다. HATU (46.5g, 122 mmol), NMM (28.9g, 285 mmol) 및 산 (23.8g, 97.8 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 물로 퀀칭시키고, DCM으로 희석시키며, 포화 NaHCO_3 및 포화 NH_4Cl 로 세척하였다. 그런 후에 유기 층을 건조, 농축 및 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 커플링 생성물 (21.6g, 73 %)을 얻었다. 그런 후에 이 메틸 에스테르 (21.6g, 58.3 mmol)를 THF (100mL), MeOH (100mL) 및 물 (100mL) 중에서 취하였다. LiOH (12.2g, 292 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 물로 희석시키고, 1N HCl을 사용하여 pH를 3으로 맞추었다. 그런 후에 혼합물을 EtOAc으로 추출하고, 건조 및 농축시켜 카르복실산 (20.2g, 97 %)을 얻었다.



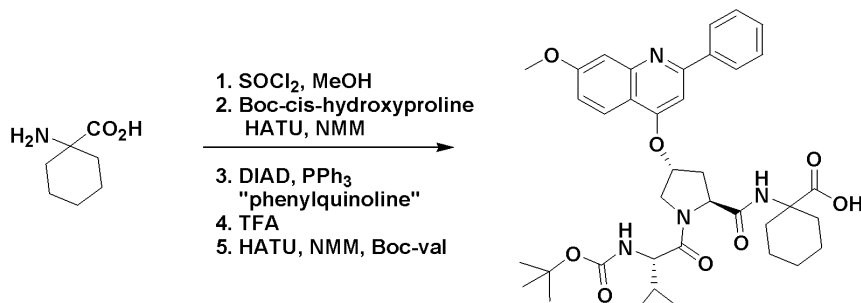
공정 2. 카르복실산 (7g, 19.6 mmol) 및 아미노포스포네이트 (5.6g, 25.5 mmol)를 DMF (200mL) 중에서 취하였다. TBTU (12.6g, 39 mmol) 및 DIEA (10.1g, 78.4 mmol)DMF 가하고, 반응을 실온에서 교반시키며, 완결될 때까지 LC/MS로 모니터링하였다. 그런 후에 혼합물을 물로 퀀칭시키고, DCM으로 희석시키며, NaHCO_3 으로 세척하였다. 유기 층을 추가로 NH_4Cl , 1M HCl 및 소금물로 세척한 후, 건조, 농축 및 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트/메탄올)로 정제시켜 트리펩티드 (4.3g, 39 %)를 얻었다.



공정 3. 알코올 (200mg, 0.36 mmol)을 THF (5mL) 중에서 취하였다. NaH (43mg, 1.08 mmol) 및 디숙신이미드카르보닐 (276mg, 1.08 mmol)을 가하였다. 반응을 LC/MS 분석으로 완결될 때까지 환류시켰다. 에틸 아세테이트 및 1M HCl을 가하였다. 유기 층을 분리시키고, 소금물로 세척, 건조 및 농축시켰다. 그런 후에, 잔류물을 DCM (1mL) 중에서 취하고, 아닐린 (175mg, 0.72 mmol)을 가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브에서 65 °C의 온도로 1 시간 동안 가열시켰다. 그런 후에 반응을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 목적하는 카르바메이트 (30mg)를 얻었다. 그런 후에 이 디에틸포스포네이트를 아세토니트릴 (1mL) 중에서 취하고, 2,6-루티딘 (11.6mg, 0.11 mmol)을 가하였다. 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 그런 후에 TMSI (22mg, 0.11 mmol)를 가하였다. 반응을 실온으로 가온시키고, 2 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 트리에틸아민, 메탄올로 퀀칭시키고, 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (아세토니트릴:물)으로 정제시켜 목적하는

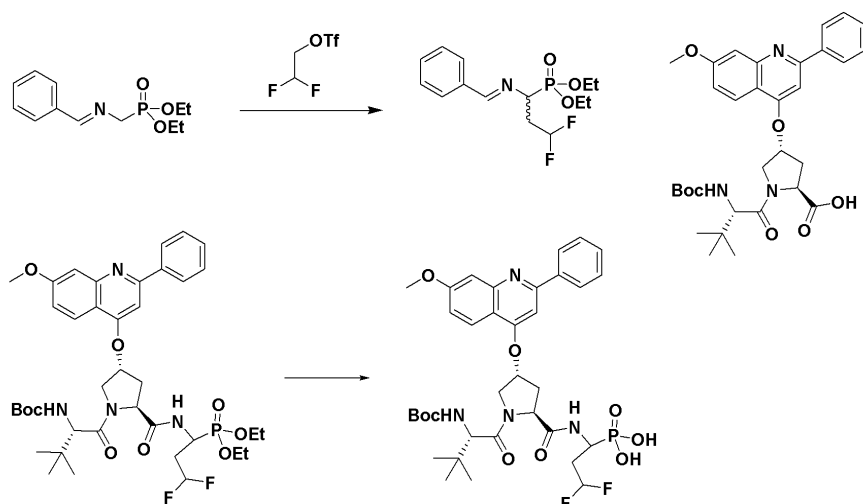
이산 85 (1.6mg)을 얻었다. ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 1.05 (m, 12H), 1.35-1.83 (m, 19H), 2.11 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 7.37 (s, 2H), 8.23 (s, 1H). ^{31}P NMR (300MHz) δ 20.08. LC/MS: 772 (M+ 1).

실시예 86: 화합물 86의 제조.



1-아미노시클로헥산카르복실산 (2.03g, 14 mmol)을 MeOH (50mL) 중에서 취하였다. 티오닐 염화물 (2.04mL)을 0 °C에서 적가하였다. 반응을 실온으로 가온시키고, 3 일 동안 교반시키며 후에 농축, 물로 희석시켰다. 포화 Na_2CO_3 를 사용하여 pH를 9로 맞추고, 그런 후에 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 건조, 농축시켜 메틸 에스테르를 얻었다. 이 아미노-에스테르 (0.56g, 3.6 mmol)를 둥근 바닥 플라스트 중의 DCM에서 취하였다. Boc-cis-히드록시프로린 (0.84g, 3.6 mmol), HATU (1.9g, 5.1 mmol) 및 NMM (1.2mL, 10.8 mmol)을 가하고, 반응을 실온에서 15 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 반응을 포화 NH_4Cl 로 퀀칭시켰다. 유기 층을 건조, 농축 및 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제시켜 디펩티드 (0.59g, 44 %)를 얻었다. 이 알코올 (1.6 mmol)을 THF (16mL)에서 취하였다. 페닐퀴놀린 (0.4g), DIAD (0.31g) 및 PPh_3 (0.42g)을 가하였다. 반응을 실온에서 15 시간 동안 교반시킨 후, 농축 및 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 목적하는 중간체 (200mg, 21 %)를 얻었다. 이 Boc-아민 (0.33 mmol)을 DCM (3mL) 중에서 취하고, TFA (6mL)을 가하였다. 반응이 완결될 때까지 LC/MS로 모니터하고, 그런 후에 농축 및 톨루엔 (2x15mL)으로 공비시켰다. 그런 후에 잔류물을 DCM 중에서 취하였다. HATU (189mg, 0.5 mmol), NMM (1.5mL) 및 Boc-발린 (86mg, 0.4 mmol)을 가하고, 반응을 실온에서 15 시간 동안 교반시켰다. 반응을 물로 퀀칭시키고, DCM으로 희석시켰다. 유기 층을 NaHCO_3 으로 세척, 건조, 농축 및 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 트리펩티드 (93mg, 40 %)를 얻었다. 이 메틸 에스테르 트리펩티드 (0.13 mmol)를 THF:물:메탄올 (각각 0.5mL) 중에서 취하고, LiOH (218mg, 5.2 mmol)을 가하였다. 반응을 실온에서 2 시간 동안 교반시킨 후, 물로 희석시켰다. 1N HCl를 사용하여 pH를 2로 맞추고, 그런 후에 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 건조, 농축, 및 HPLC으로 정제시켜 목적하는 산 86 (21mg, 23 % 수득률)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.97 (m, 7H), 1.08 (s, 9H), 1.25-1.99 (m, 10H), 2.06 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 5H), 4.76 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.75 (m, 4H), 8.03 (m, 1H), 8.38 (d, 1H). LC/MS: 689 (M+ 1).

실시예 87: 화합물 87의 제조.



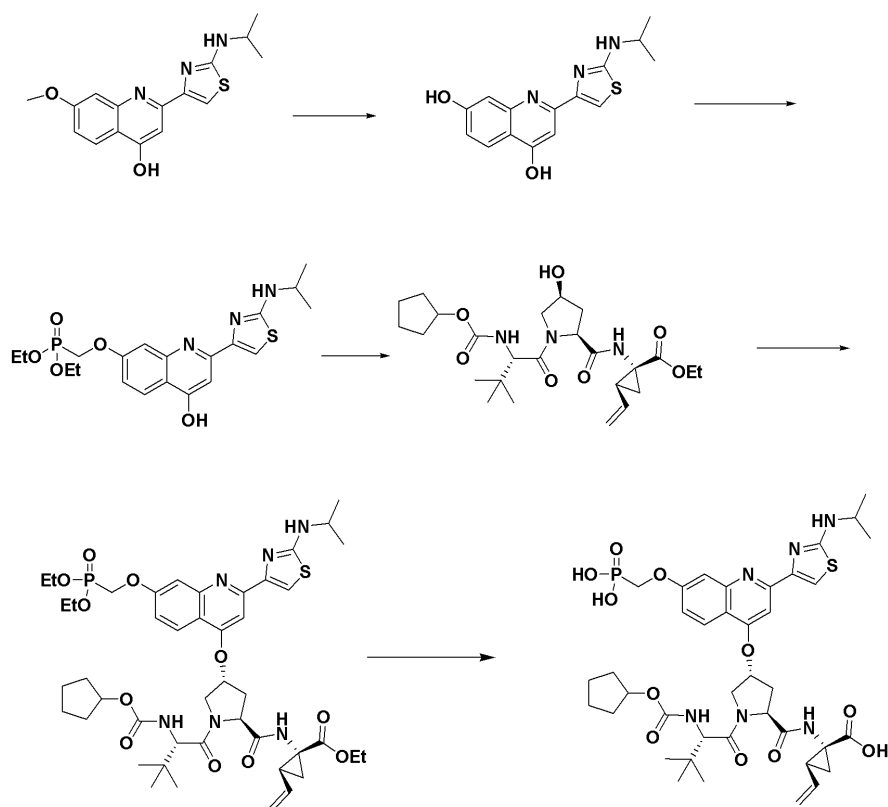
공정 1. 1 mL THF 중의 디에틸-(N-벤질리덴아미노메틸) 포스포네이트 (200 mg, 0.784 mmol)의 -78°C 용액을 LDA (480 μL , 0.863 mmol)에 가하였다. 혼합물을 -78°C 부터 실온까지 10 분 동안 교반시키고, 다시 -78°C 로 냉각시켰다. 혼합물에 THF 0.5 mL 중의 트리플레이트 (251 mg, 1.176 mmol)를 가하였다. 용액을 -78°C 로부터 실온까지 20 분간 교반시키고, EtOH로 킁칭시켰으며, SiO₂ (2 % TEA / 헥산으로 전처리) (20 % 내지 60 % EtOAc / 헥산으로 용리)를 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 알킬화된 생성물을 창백한 노랑색 액체 (150 mg, 60 %)로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (dd, 1H), 7.83–7.70 (m, 2H), 7.50–7.35 (m, 3H), 6.20–5.58 (m, 1H), 4.30–4.07 (m, 4H), 4.00–3.60 (m, 1H), 2.75–2.40 (m, 2H), 1.45–1.30 (m, 6H). LC/MS: 320 ($\text{M}^+ + 1$).

공정 2. 이민 가수분해 및 HATU / 커플링 실험을 이전에 개시하였다.

얻어진 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 using SiO₂ (20 % 내지 100 % EtOAc / Hex으로 용리)를 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 커플된 트리펩티드를 창백한 노랑색 고체 (310 mg, 45 %)로서 얻었다. 부분 입체 이성질체 둘 다 분리 및 단리시켰다. ³¹P NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 21.7 (A) 및 22.1 (B). LC/MS: 791 ($\text{M}^+ + 1$).

공정 3. 0°C 에서 2 mL CH₃CN 중의 건조 트리펩티드 (120 mg, 0.139 mmol) 용액에 TMSI (81 μL , 0.556 mmol)를 가하였다. 용액 혼합물을 실온에서 1/2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 30°C 에서 고 진공 펌프를 사용하여 진공에서 농축시키고, 톨루엔으로 3 차례 공비시켰다. 그런 후에 반응 혼합물을 3 mL의 DCM에 용해시키고, 뒤이어 Boc₂O (175 μL , 0.695 mmol)를 가하였다. 용액 혼합물을 10 분 간 교반시키고, TEA (148 μL , 0.973 mmol)를 20 분에 걸쳐 가하며, 혼합물을 30 분 동안 교반시켰다. 그런 후에 H₂O 중의 HCl 1M 용액을 사용하여 반응을 pH 3까지 산성화시키고, DCM 중의 10 % EtOH로 3 차례 추출하였다. 유기 상을 진공에서 증발시켰다. 얻어진 혼합물을 1 mL의 MeOH에 용해시키고, 역 상 HPLC (0 % 내지 100 % H₂O / CH₃CN)로 정제시켜 87을 흰색 고체 (30 mg, 29 %)로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.40 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J=6.5 Hz, 2H), 7.80–7.70 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=9.5, 2.1 Hz, 1H), 6.13 (td, 1H), 5.82 (bs, 1H), 4.80–4.70 (m, 2H), 4.50–4.35 (m, 1H), 4.20–4.05 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.90–2.77 (m, 1H), 2.65–2.10 (m, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.05 (s, 9H). LC/MS: 735 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 88: 화합물 88의 제조.



공정 1. 실온에서 100 mL DCM 중의 퀴놀린 (2 g, 6mmol) 용액에 DCM 중의 BBr_3 1M 용액 (30 mL, 30 mmol)을 가하였다. 용액 혼합물을 ON에 대하여 환류 교반시켰다. 혼합물을 얼음에 붓고, 그런 후에 H_2O 중의 NaOH 10M 용액을 사용하여 pH 14로 염기화시켰다. 생성물을 수용액에 용해시켰다. 수용성 층을 DCM으로 2 차례 추출한 후, H_2O 중의 HCl 37 % 용액을 사용하여 pH 5-6로 산성화시켰다. 생성물을 수용성 용액 밖으로 꺼내었다. 침전을 Buchner 편셀을 사용하여 여과시켰다. 고체를 500 mL 플라스크로 옮기고, 50 mL의 MeOH에 용해시키며, 40 °C에서 고 진공 펌프를 사용하여 진공에서 농축시키고 (이러한 과정을 3 차례 반복), 톨루엔으로 1 차례 공비시켜 디올 화합물을 어두운 오렌지색 고체 (1.7 g, 95 %)로 얻었다.

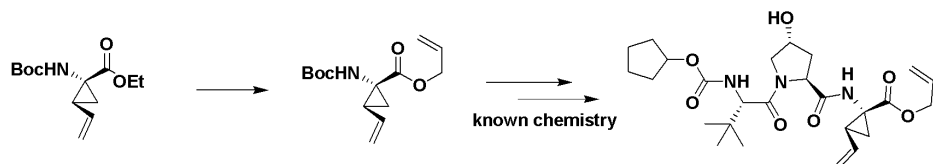
공정2. -5 °C에서 NaH (미네랄 오일 중에 60 % 분산) (146 mg, 3.65 mmol)에 4 mL의 DMF 중의 퀴놀린 (500 mg, 1.66 mmol)을 가하였다. 현탁액을 -5 °C에서 15 분 동안 교반시키고, 디에틸포스포네이트트리플레이트 (520 mg, 1.74 mmol)를 가하였다. 용액을 5 분 동안 실온에서 교반시키고, H_2O 로 퀴칭시키며, 물 중의 HCl 1M 용액을 사용하여 pH 3으로 산성화시켰다. 용액을 DCM으로 추출하고, 진공 하에서 증발시켰다. 얻어진 생성물을 SiO_2 (0 % 내지 10 % MeOH / DCM으로 용리)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 목적하는 생성물을 어두운 오렌지색 고체 (435 mg, 58 %)로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.24 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.85 (bs, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.22 (qu, 4H), 3.80-3.70 (m, 1H), 1.33 (t, 6H), 1.27 (d, 6H). LC/MS: 453 ($\text{M}^+ + 1$).

공정 3. 미즈노부 반응은 이전에 설명하였다. 얻어진 생성물을 SiO_2 (20 % 내지 100 % EtOAc / Hex으로 용리)를 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 중간체를 어두운 오렌지색 고체 (120 mg, 40 %)로서 얻었다.

공정 3. 0 °C에서 CH_3CN 3 mL 중의 건조 중간체 (110 mg, 0.119 mmol)의 용액에 TMSI (68 μL , 0.476 mmol)를 가하였다. 용액 혼합물을 실온에서 1/2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 30 °C에서 고 진공 펌프를 사용하여 진공에서 농축시키고, 톨루엔으로 3 차례 공비시켰다. 그런 후에 반응 혼합물을 THF/EtOH/ H_2O 3/2/1 용액 혼합물 6 mL에 용해시키고, 뒤이어 LiOH (50 mg, 1.12 mmol)를 가하였다. 반응을 실온에서 ON에 대하여 교반시켰다. 그런 후에 H_2O 중의 HCl 1M 용액을 사용하여 혼합물을 pH 4로 맞추고, DCM 중의 10 % EtOH로 3 차례 추출하였다. 유기 상을 진공에서 증발시켰다. 얻어진 혼합물을 1 mL의 MeOH에 용해시키고, 역 상 HPLC (0 % 내지 60 % H_2O / CH_3CN 로 용리)로 정제시켜 88을 노랑

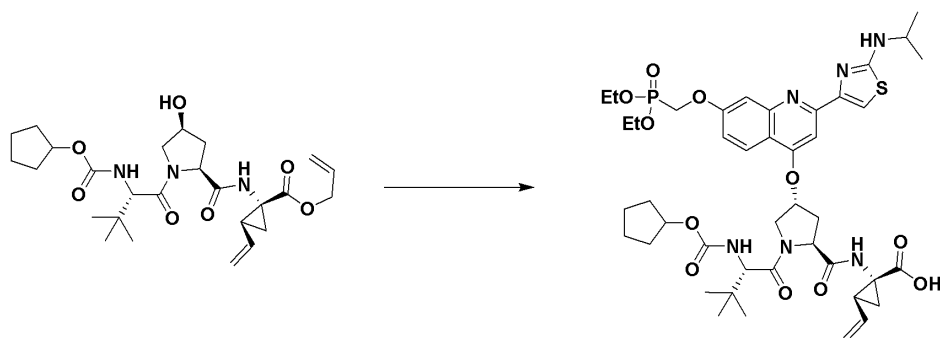
색 고체 (4 mg, 4 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.29 (bs, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (bs, 1H), 5.90–5.80 (m, 1H), 5.77 (bs, 1H), 5.27 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.78–4.60 (m, 2H), 4.53–4.35 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.07 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 2.82–2.73 (m, 1H), 2.62–2.55 (m, 1H), 2.25–2.15 (m, 1H), 1.80–1.60 (m, 11H), 1.40–1.30 (m, 2H), 1.37 (bs, 6H), 1.04 (s, 9H). LC/MS: 843 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 89: 화합물 89의 제조.



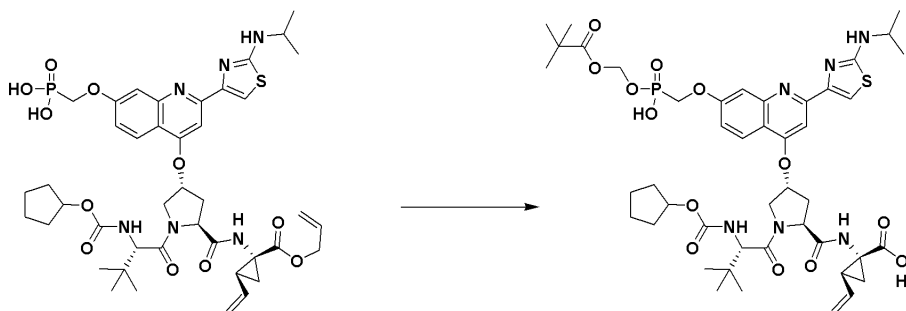
공정 1. 1-tert-부톡시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로판카르복실산 알릴 에스테르의 합성. 1-tert-부톡시카르보닐아미노-2-비닐-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르 (2.9 g, 11.3 mmol)를 THF/EtOH/ H_2O 3/2/1 용액 혼합물 120 mL에 용해시키고, 뒤이어 LiOH (2.4 g, 56.5 mmol)를 첨가시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 ON에 대하여 교반시켰다. 그런 후에 혼합물을 H_2O 중의 HCl 37 % 용액을 사용하여 pH 4로 맞추고, DCM 중의 10 % EtOH로 3차례 추출하였다. 유기 상을 진공에서 증발시켰다. 얻어진 중간체를 DCM/ H_2O 의 3/1 용액 혼합물 80 mL에 용해시켰다. 이 용액에 K_2CO_3 (15.6 g, 113 mmol), 알릴브로마이드 (5 mL, 56.5 mmol) 및 촉매량의 Aliquat 336을 가하였다. 반응 혼합물을 2 일 동안 교반시키고, DCM으로 추출 및 진공 하에서 증발시켰다. 얻어진 생성물을 SiO_2 (0 % 내지 60 % EtOAc / Hex으로 용리)을 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 생성물을 창백한 노랑색 고체 (3 g, 100 %)로 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.98–5.70 (m, 2H), 5.40–5.10 (m, 6H), 4.65–4.60 (m, 2H), 2.15 (q, 1H), 1.82 (bs, 1H), 1.44 (s, 9H).

공정 2. 디펩티드에 커플링을 이전에 설명하였다.



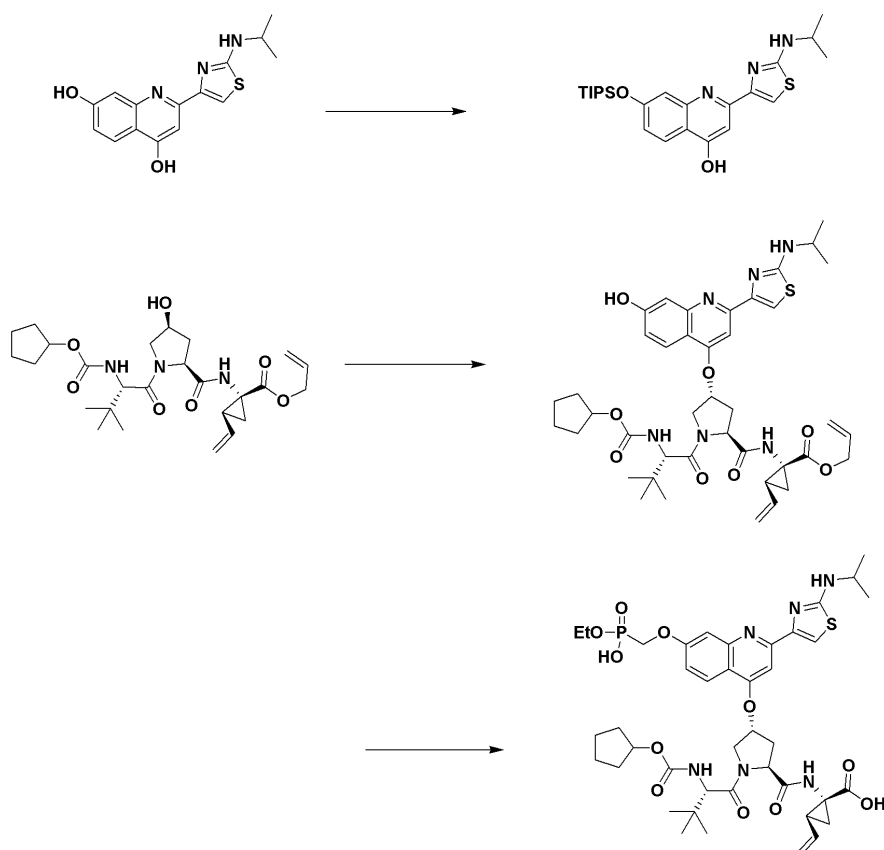
20 mL THF 중의 건조 트리펩티드 (153 mg, 0.302 mmol) 용액에 [4-히드록시-2-(2-이소프로필아미노-티아졸-4-일)-퀴놀린-7-일옥시메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르 (150 mg, 0.332 mmol), PPh_3 (174 mg, 0.664 mmol)을 가하고, 뒤 이어 DIAD (128 μL , 0.664 mmol)를 천천히 가하였다. 용액 혼합물을 실온에서 ON에 대하여 교반시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, SiO_2 (0 % 내지 20 % MeOH / EtOAc로 용리)를 사용하는 노르말 상 크로마토그래피로 정제시켜 중간체를 노랑색 고체 (25 mg, 10 %)로서 얻었다. 그런 후에 중간체 (25 mg, 0.0266 mmol)를 2 mL의 THF에 용해시키고, 피페리딘 (13 μL , 0.133 mmol)을 가한 후, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mg, 0.016 mmol)를 가하였다. 용액 혼합물을 20 분 동안 교반시키고, 여과 및 진공에서 증발시켰다. 얻어진 혼합물을 1 mL의 MeOH에 용해시키고, 물 중의 HCl 1M 용액을 사용하여 pH 4로 산성화시키고, 역 상 HPLC (10 % 내지 75 % H_2O / CH_3CN 으로 용리)로 정제시켜 89를 노랑색 고체 (2.7 mg, 11 %)로서 얻었다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.32 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 5.90–5.80 (m, 1H), 5.78 (bs, 1H), 5.27 (dd, $J=17.6$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.76–4.60 (m, 3H), 4.46 (bs, 1H), 4.27 (qu, 4H), 4.17 (s, 1H), 4.08 (dd, $J=12.1$ Hz, 1H), 2.82–2.74 (m, 1H), 2.65–2.56 (m, 1H), 2.20 (q, 1H), 1.76–1.42 (m, 8H), 1.40 (t, 6H), 1.30 (d, 6H), 1.44 (bs, 6H), 1.04 (s, 9H). LC/MS: 900 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 90: 화합물 90의 제조.



공정 1. TMSI 반응을 이전에 설명하였다. 0.5 mL DMF 중의 건조 포스포니산 (105 mg, 0.112 mmol) 용액에 CMIC (81 μ L, 0.560 mmol) 및 TEA (156 μ L, 1.11 mmol)를 차례로 가하였다. 용액 혼합물을 60 $^{\circ}$ C에서 ON에 대하여 교반시켰다. 혼합물을 1 mL의 MeOH에 용해시키고, 역 상 HPLC (10 % 내지 100 % H₂O / CH₃CN으로 용리)로 정제시켜 중간체를 노랑색 고체 (15 mg, 13 %)로서 얻었다. 그런 후에 중간체 (15 mg, 0.0151 mmol)를 1 mL의 THF에 용해시키고, 피페리딘 (8 μ L, 0.075 mmol)을 가하고 뒤이어 Pd(PPh₃)₄ (7 mg, 0.006 mmol)를 가하였다. 용액 혼합물 was stirred 20 분, 여과 및 증발 진공에서. 얻어진 혼합물을 1 mL의 MeOH에 용해시키고, 물 중의 HCl 1M 용액을 사용하여 pH 4로 산성화시키고, 역 상 HPLC (10 % 내지 75 % H₂O / CH₃CN로 용리)로 정제시켜 90을 노랑색 고체 (1.4 mg, 10 %)로서 얻었다. LC/MS: 958 (M⁺ + 1).

실시예 91: 화합물 91의 제조.



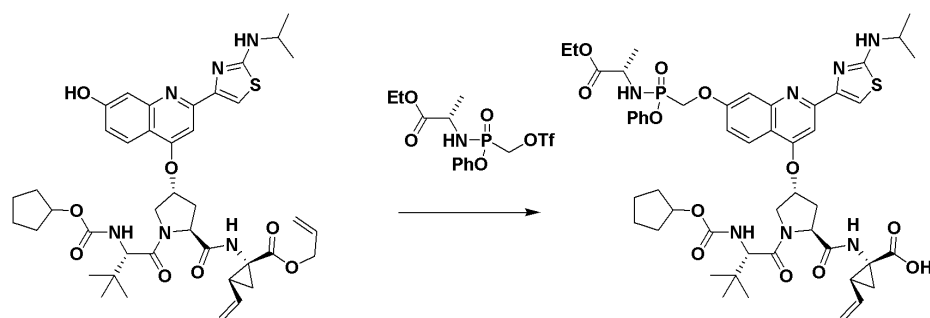
공정 1. 4 mL DMF 중의 2-(2-이소프로필아미노-티아졸-4-일)-퀴놀린-4,7-디올 (1.27 g, 4.2 mmol) 용액에 TIPSCl (2.67 mL, 12.6 mmol) 및 이미다졸 (2.86 g, 42 mmol)를 차례로 가하였다. 용액을 5 분 동안 실온에서 교반시키고, 20

mL EtOAc에 용해시키고, H₂O 중의 NH₄Cl 포화 용액으로 킁칭시켰다. 용액을 추출하고, 진공 하에서 증발시켰다. 얻어진 생성물을 SiO₂ (5 % 내지 20 % MeOH / DCM으로 용리)를 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 2-(2-이소프로필아미노-티아졸-4-일)-7-트라이소프로필실라닐옥시-퀴놀린-4-올을 어두운 오렌지색 고체 (1.9 g, 99 %)로서 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 11.0 (bs, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.97-3.87 (m, 1H), 1.38-1.25 (m, 1H), 1.22 (d, 6H), 1.07 (d, 6H).

공정 2. 미즈노부 반응은 이전에 설명하였다. 얻어진 생성물을 SiO₂ (헥산 중 2 % TEA으로 처리) (50 % 내지 100 % EtOAc / Hex로 용리)를 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 중간체를 어두운 오렌지색 고체로 얻었다. 이러한 중간체를 1 mL의 THF에 용해시키고, 1 mL의 TBAF를 가하였다. 반응을 2 분 후에 완결시켰다. 반응 혼합물에 MeOH을 가하고, 용매를 증발시켰다. 얻어진 혼합물을 SiO₂ (0 % 내지 20 % MeOH / DCM으로 용리)를 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 목적하는 생성물을 어두운 오렌지색 고체 (260 mg, 공정 2에 대하여 23 %)로 얻었다.

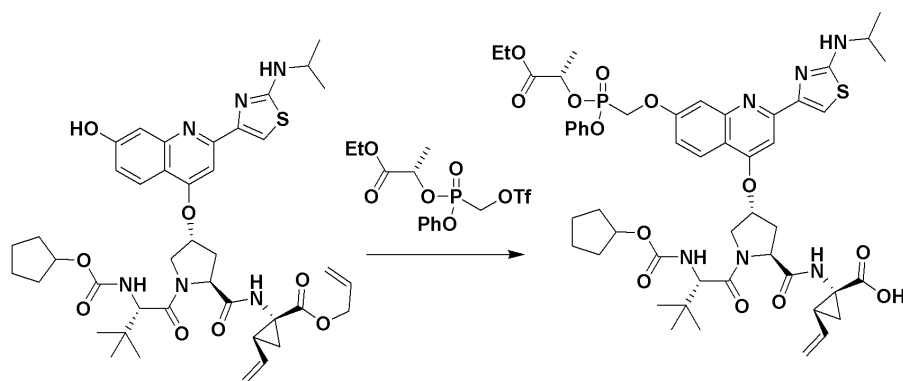
공정 3. 0.1 mL DMF 및 1 mL THF 중의 건조 중간체 (40 mg, 0.05 mmol) 용액에 CsCO₃ (83 mg, 0.25 mmol) 및 디에틸포스포네이트트리플레이트 (30 mg, 0.1 mmol)을 차례로 가하였다. 용액 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반시켰다. 혼합물을 물 중의 NaOH 1N 용액 1 mL에 가하였다. 물 중의 HCl 10M 용액을 사용하여 혼합물을 pH 4로 산성화시키고, 역상 HPLC (10 % 내지 75 % H₂O / CH₃CN으로 용리)로 정제시켜 91을 노랑색 고체 (5 mg, 11 %)로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.78 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 5.93-5.80 (m, 1H), 5.77 (bs, 1H), 5.25 (dd, 1H), 5.11 (dd, 1H), 4.78-4.60 (m, 2H), 4.49 (bs, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.20-4.00 (m, 4H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.20 (q, 1H), 1.80-1.40 (m, 8H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.37 (d, 6H), 1.04 (s, 9H). ³¹P NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 13.8. LC/MS: 871 (M⁺ + 1).

실시예 92: 화합물 92의 제조.



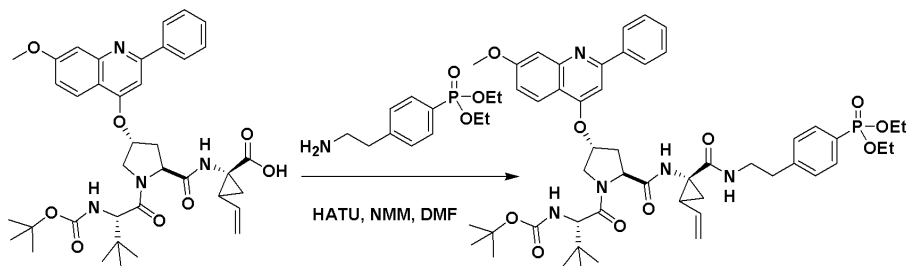
0.1 mL DMF 및 1 mL THF 중의 건조 출발 물질 (55 mg, 0.07 mmol)의 용액에 CsCO₃ (68 mg, 0.21 mmol) 및 트리플레이트 (45 mg, 0.1 mmol)를 차례로 가하였다. 용액 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반시켰다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 1 mL의 MeOH에 농축시키며, 역상 HPLC (10 % 내지 100 % H₂O / CH₃CN으로 용리)로 정제시켜 중간체를 노랑색 고체 (10 mg, 14 %)로서 얻었다. 그런 후에 중간체 (10 mg, 0.095 mmol)를 1 mL의 THF에 용해시키고, 피페리딘 (6 μL, 0.048 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (4 mg, 0.0004 mmol)을 차례로 가하였다. 용액 혼합물을 20 분 동안 교반시키고, 여과 및 진공에서 증발시켰다. 얻어진 혼합물을 1 mL의 MeOH에 용해시키고, 물 중의 HCl 1M 용액을 사용하여 pH 4로 산성화시키고, 역상 HPLC (10 % 내지 75 % H₂O / CH₃CN으로 용리)로 정제시켜 92를 노랑색 고체 (4 mg, 41 %)로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.78 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H), 7.38-7.20 (m, 2H), 5.93-5.80 (m, 1H), 5.79 (bs, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.78-4.60 (m, 2H), 4.50 (bs, 1H), 4.22-4.00 (m, 4H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.78-1.40 (m, 10H), 1.40-1.28 (m, 5H), 1.37 (d, 6H), 1.28-1.15 (m, 3H), 1.04 (s, 9H). ³¹P NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 20.9 및 19.5. LC/MS: 1019 (M⁺ + 1).

실시예 93: 화합물 93의 제조.



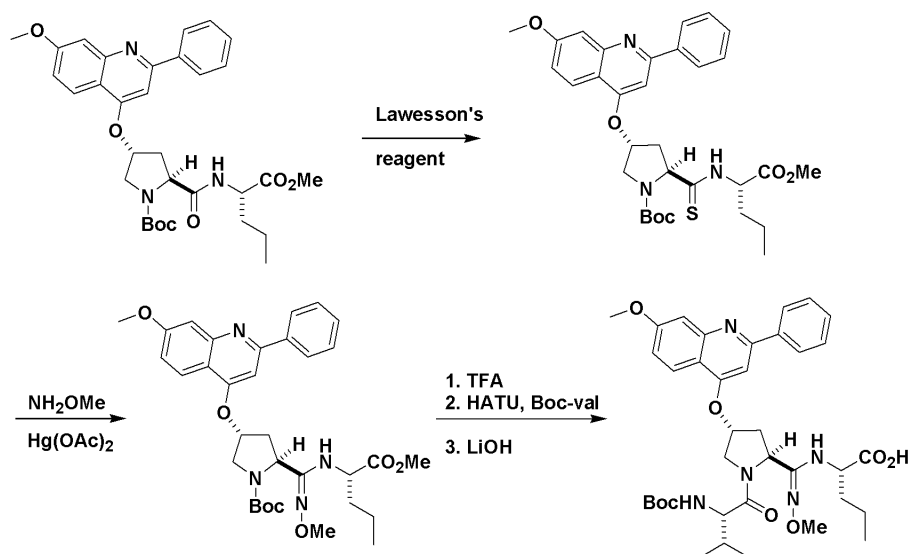
0.1 mL DMF 및 1 mL THF 중의 건조 출발 물질 (40 mg, 0.05 mmol) 용액에 CsCO_3 (83 mg, 0.25 mmol) 및 트리플레이트 (42 mg, 0.1 mmol)를 차례로 가하였다. 용액 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 1 mL의 MeOH에 용해시키며, 역 상 HPLC (10 % 내지 100 % H_2O / CH_3CN 로 용리)로 정제시켜 중간체를 노랑색 고체 (21 mg, 40 %)로서 얻었다. 그런 후에 중간체 (21 mg, 0.02 mmol)를 1 mL의 THF에 용해시키고, 피페리딘 (10 μL , 0.1 mmol) 및 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (9 mg, 0.008 mmol)을 차례로 가하였다. 용액 혼합물을 20 분 동안 교반, 여과 및 진공에서 증발시켰다. 얻어진 혼합물을 1 mL의 MeOH에 용해시키고, 물 중의 HCl 1M 용액을 사용하여 pH 4로 산성화시키고, 역 상 HPLC (10 % 내지 75 % H_2O / CH_3CN 으로 용리)로 정제시켜 93을 노랑색 고체 (6 mg, 49 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.78 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50–7.35 (m, 3H), 7.38–7.20 (m, 2H), 5.93–5.80 (m, 1H), 5.79 (bs, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.78–4.60 (m, 2H), 4.50 (bs, 1H), 4.22–4.00 (m, 4H), 2.83–2.76 (m, 1H), 2.64–2.57 (m, 1H), 2.22–2.15 (m, 1H), 1.78–1.40 (m, 10H), 1.40–1.28 (m, 5H), 1.37 (d, 6H), 1.28–1.15 (m, 3H), 1.04 (s, 9H). ^{31}P NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 20.9 및 19.5. LC/MS: 1019 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 94: 화합물 94의 제조.



카르복실산 (45mg, 0.068 mmol)을 DMF (0.8 mL) 중에서 취하였다. HATU, 38mg, 0.12 mmol), NMM (0.25mL, 0.92 mmol) 및 아민 (31 mg, 0.12 mmol)을 가하였다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, 물로 퀀칭시키며, DCM으로 희석시켰다. 유기 층을 포화 NaHCO_3 로 세척, 건조, 농축 및 HPLC로 정제시켜 94 (18mg, 29 %)를 얻었다. ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 0.98 m, 4H), 1.06 (s, 6H), 1.05 (m, 5H), 1.78 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.05 (m, 5H), 4.59 (m, 1H), 5.0 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 5.78 (m, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.65 (m, 6), 8.03 (m, 2H), 8.29 (m, 1H). ^{31}P NMR δ 19.98. LC/MS: 913, 935 ($\text{M}^+ + 1$, $\text{M}^+ + 23$).

실시예 95: 화합물 95의 제조.

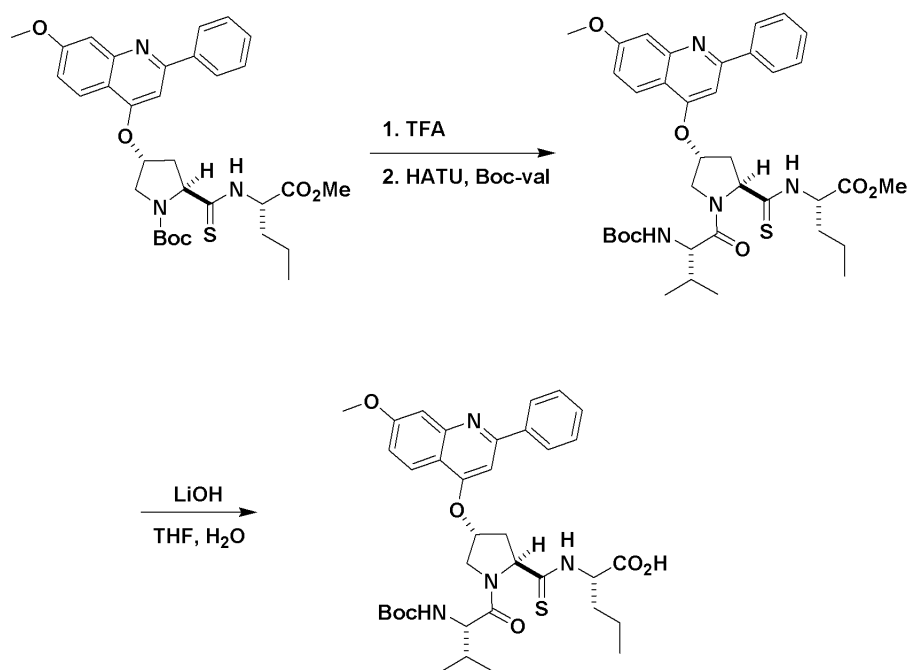


공정 1. 아릴 디펩티드 (0.599g, 1.04 mmol)를 환류 응축기가 부착된 둥근 바닥 플라스크 내의 톨루엔 (10 mL) 중에서 취하였다. 로에슨(Lawesson) 시약 (0.428g, 1.06 mmol)을 가하였다. 반응을 1.5 시간 동안 환류시키고, 그런 후에 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (10 % EtOAc/Hex)로 목적하는 티오아미드 (0.49g, 79 %)를 얻었다.

공정 2. 티오아미드 (0.114g, 0.192 mmol)를 마그네틱 교반 바를 가진 둥근 바닥 플라스크 내의 아세트니트릴 (10 mL) 중에서 취하였다. 트리에틸아민 (0.08 mL, 0.576 mmol) 및 메톡시아민 히드로염화물 (24mg, 0.288 mmol)을 차례로 가하였다. 그런 후에 구리 아세테이트 (67mg, 0.211 mmol)를 가하고, 아르곤 분위기 하에서 실온으로 밤새 교반시켰다. 그런 후에 반응 혼합물을 포화 수용성 암모늄 염화물 용액으로 퀴칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 소듐 술페이트로 건조, 농축 및 플래쉬 크로마토그래피 (15 % EtOAc/Hex)으로 정제시켜 목적하는 메톡시아미딘 (31.2mg, 27 %)을 얻었다.

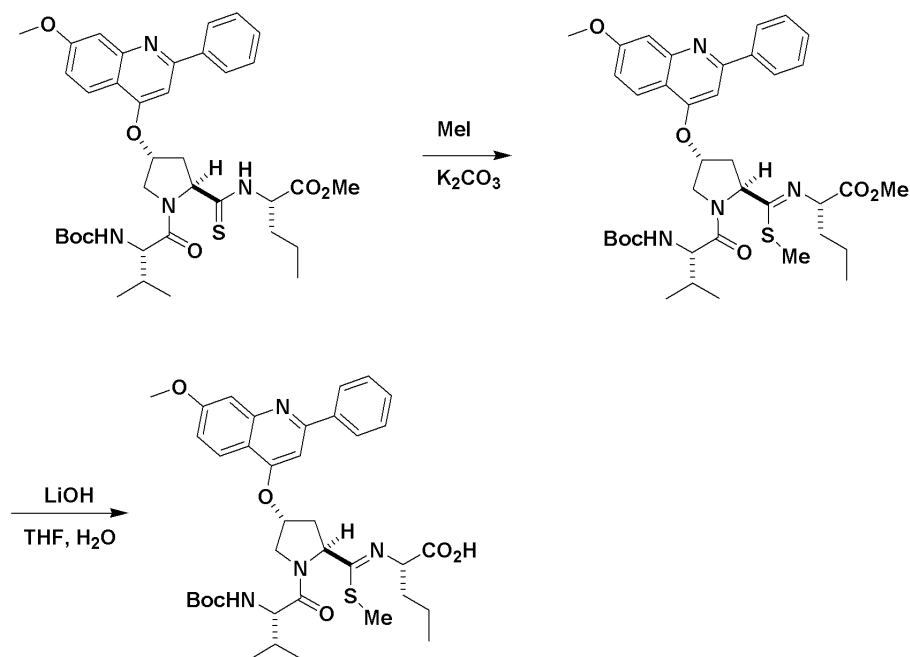
공정 3. Boc-아민 (9.3mg, 0.015 mmol)을 마그네틱 교반 바를 가진 둥근 바닥 플라스크 내의 디클로로메탄 (2mL)에 용해시켰다. TFA (1 mL)를 가하고, 반응을 실온에서 교반시켰다. LC/MS로 반응을 모니터링하면 30 분 후에 완전한 전환을 보였다. 그런 후에 반응을 농축시키고, 그 후 톨루엔 (4 mL)으로 2 차례 공비시켰다. 그런 후에 디클로로메탄 (2 mL)을 가하고, 혼합물을 실온에서 교반시켰다. HATU (8.7mg, 0.023 mmol), Boc-발린 (4mg, 0.018 mmol) 및 N-메틸모르포린 (0.05 mL)을 가하고, 반응을 45 분 동안 교반시켰다. 그런 후에 혼합물을 물로 퀴칭시키고, 다클로로메탄으로 회석시키며, 포화 소듐 비카르보네이트 용액으로 세척시켰다. 유기 층을 소듐 술페이트로 건조, 농축 및 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 트리펩티드 (7.7mg, 71 %)를 얻었다. 그런 후에 이 메틸 에스테르를 THF (0.25 mL) 및 물 (0.2 mL) 중에서 취하였다. 그런 후에 LiOH (10 당량)을 가하고, 반응을 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 물 (5mL)을 가하고, 아세트산을 사용하여 pH 4-5에 맞추었다. 그런 후에 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출, 농축 및 HPLC로 정제시켜 목적하는 카르복실산 96를 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.80-1.06 (m, 16H), 1.09-1.52 (m, 21H), 1.63 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.59 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.50 (m, 4H), 8.05 (m, 3H).

실시예 96: 화합물 96의 제조.



Boc 아민 2-(1-메톡시카르보닐-부틸티오카르바모일)-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (19mg, 0.032 mmol)를 디클로로메탄 (2mL)에 용해시키고, 마그네틱 교반 바를 가진 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. TFA (1 mL)를 가하고, 반응을 실온에서 교반시켰다. LC/MS로 반응을 모니터하면 30 분 후에 완전한 전화를 보였다. 그런 후에 반응을 농축시키고, 톨루엔 (4 mL)으로 2 차례 공비시켰다. 그런 후에 디클로로메탄 (4 mL)을 가하고, 혼합물을 실온에서 교반시켰다. HATU (18.2 mg, 0.048 mmol), Boc-발린 (7.6 mg, 0.035 mmol) 및 N-메틸모르포린 (0.05 mL)을 가하고, 반응을 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 혼합물을 물러 퀀칭시키고, 디클로로메탄으로 희석시키며, 포화 소듐 비카르보네이트 용액으로 세척시켰다. 유기 층을 소듐 술파이트로 건조, 농축 및 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 트리펩티드 (8 mg, 36 %)를 얻었다. 그런 후에 이 메틸 에스테르를 THF (0.25 mL) 및 물 (0.2 mL) 중에서 취하였다. 그런 후에 LiOH (10 당량)을 가하고, 반응을 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 물 (5mL)을 가하고, 아세트산을 사용하여 pH 4-5으로 맞추었다. 그런 후에 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출, 농축 및 HPLC으로 정제시켜 목적하는 카르복실산 96 (4 mg)을 얻었다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.86 (m, 3H), 0.96 (m, 6H), 1.33 (m, 2H), 1.38 (m, 9H), 1.63 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 8.03 (m, 1H). LC/MS: 663 (M+ 1).

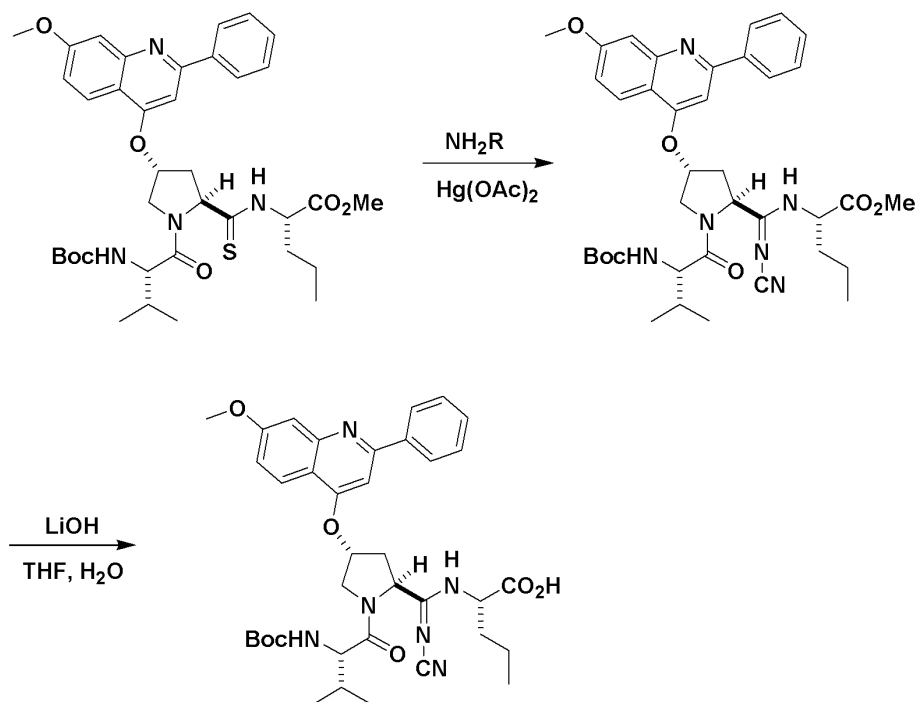
실시예 97: 화합물 97의 제조.



공정 1. 티오아미드 2-{{[1-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부틸)-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-피롤리딘-2-카르보티오일]-아미노}-펜타논산 메틸 에스테르 (28 mg, 0.041 mmol)를 환류 응축기가 부착된 둥근 바닥 플라스크 내 아세톤 (1.5 mL) 중에서 취하였다. 포타슘 카르보네이트 (11 mg, 0.082 mmol) 및 아이오도메탄 (1 mL)을 가하였다. 반응을 LC/MS로 완결될 때까지 2 시간 동안 환류시켰다. 그런 후에 혼합물을 농축 및 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 메틸 에스테르 (23 mg, 80 %)를 얻었다.

공정 2. 메틸 에스테르 (14.2 mg, 0.02 mmol)를 THF (0.5 mL) 및 물 (0.5 mL) 주에서 취하였다. 그런 후에 LiOH (10 당량)을 가하고, 반응을 30 분 동안 교반시켰다. 그런 후에 물 (5mL)을 가하고, 아세트산을 사용하여 pH 4-5로 맞추었다. 그런 후에 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출, 소듐 술페이트로 건조, 농축 및 HPLC로 정제시켜 목적하는 카르복실산 97을 얻었다. ¹H NMR δ 0.56-1.11 (m, 12H), 1.16-1.52 (m, 18H), 1.75-2.30 (m, 11H), 2.42 (m, 4H), 3.89 (m, 5H), 4.15 (m, 2H), 4.41-4.53 (m, 2H), 5.32 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 8.02 (m, 2H). LC/MS: 693 (M+ 1).

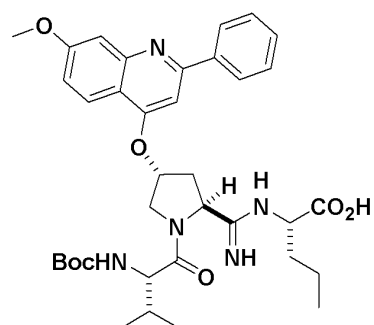
실시예 98: 화합물 98의 제조.



공정 1. 티오아미드 2-{{1-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-피롤리딘-2-카르보티오일}-아미노}-펜타논산 메틸 에스테르 (37 mg, 0.053 mmol)를 둥근 바닥 플라스크 내의 아세토니트릴 (4 mL) 중에서 취하였다. 시안아미드 (3.3 mg, 0.079 mmol) 및 구리 아세테이트 (18.5 mg, 0.058 mmol)를 가하였다. 반응을 50 °C까지 12 시간 동안 가열시켰다. 그런 후에 반응 혼합물을 포화 수용성 암모늄 염화물 용액으로 퀀칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 소듐 술페이트로 건조, 농축 및 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 목적하는 시아노아미딘 (14.1 mg, 38 %)을 얻었다.

공정 2. 메틸 에스테르 (14.1 mg, 0.02 mmol)를 THF (0.5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중에서 취하고, LiOH (8.4 mg, 0.2 mmol)를 가하였다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 물 (5mL)을 가하고, 아세트산을 이용하여 pH 4-5로 맞추었다. 그런 후에 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출, 소듐 술페이트로 건조, 농축 및 HPLC으로 정제시켜 목적하는 카복실산 98 (5mg, 36 %)을 얻었다. ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 0.96 (m, 12H), 1.11 (s, 10H), 1.55 (m, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 4.02 (m, 5H), 4.41 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.75 (m, 5H), 8.08 (d, 1H), 8.39 (d, 1H). LC/MS: 687 (M+ 1).

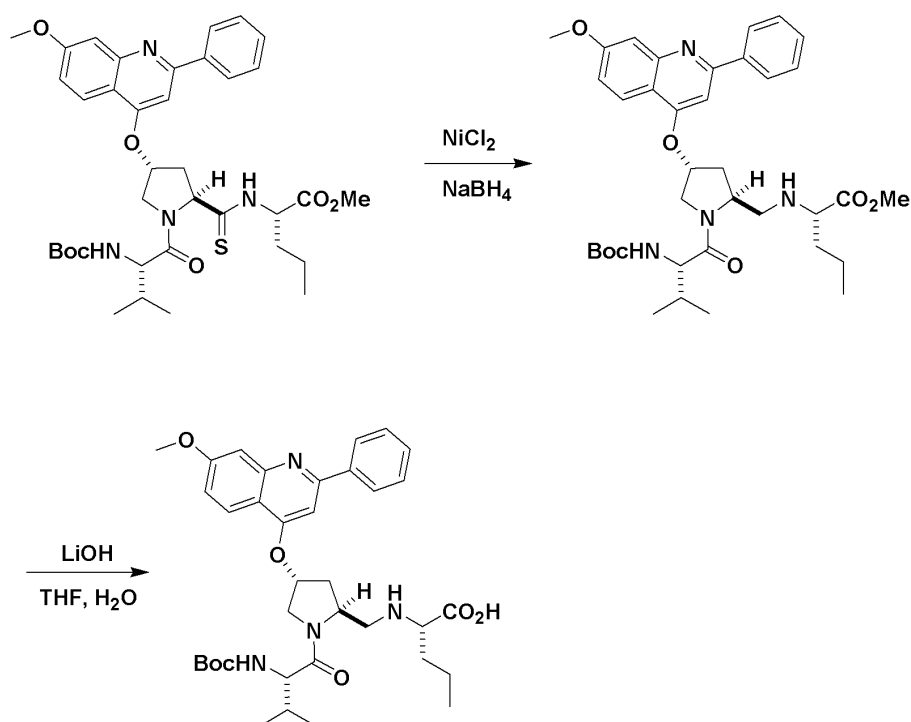
실시예 99: 화합물 99의 제조.



티오아미드 2-{{1-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-피롤리딘-2-카르보티오일}-아미노}-펜타논산 메틸 에스테르 (40 mg, 0.058 mmol)를 둥근 바닥 플라스크 내 아세토니트릴 (4

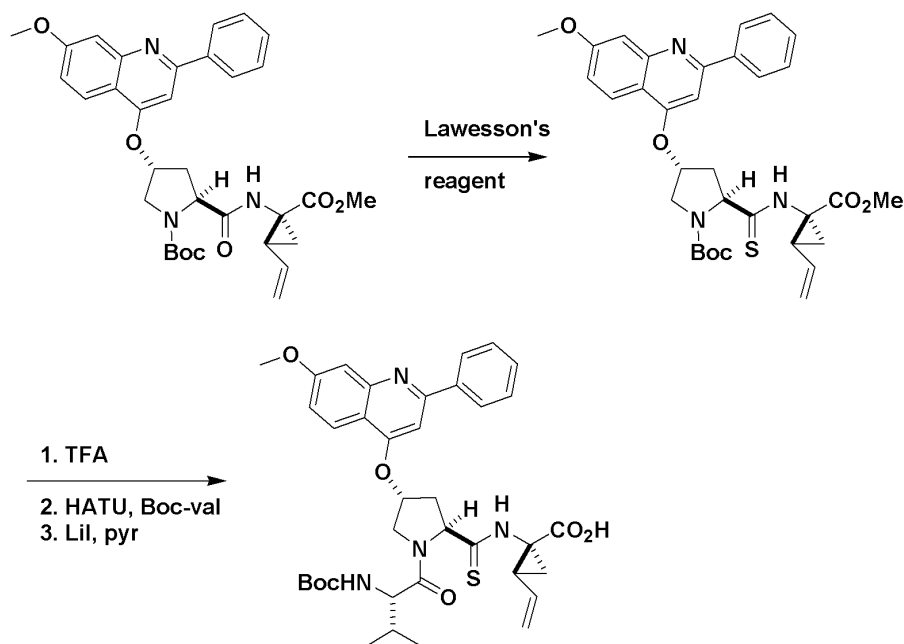
mL) 중에서 취하였다. 암모니아 (0.2 mL의 7N MeOH 용액) 및 구리 아세테이트 (20 mg, 0.064 mmol)를 가하였다. 반응을 80℃까지 12 시간 동안 가열시켰다. 그런 후에 반응 혼합물을 포화 수용성 암모늄 염화물 용액으로 퀀칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 sodium 수화물로 건조, 농축 및 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 목적하는 아미딘 (5 mg, 13 %)을 얻었다. 메틸 에스테르 (5 mg, 0.007 mmol)를 THF (0.5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중에서 취하고, LiOH (3.1 mg, 0.07 mmol)를 가하였다. 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 물 (5mL)을 가하고, 아세트산을 이용하여 pH 4-5로 맞추었다. 그런 후에 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출, sodium 수화물로 건조, 농축 및 HPLC로 정제시켜 목적하는 카르복실산 99 (3.5 mg, 70 %)을 얻었다. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 0.98 (m, 11H), 1.08 (s, 9H), 1.31 (m, 4H), 1.55 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.95 (d, 1H), 1.11 (m, 5H), 4.42 (m, 1H), 4.81 (d, 1H), 5.80 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.78 (m, 4H), 8.07 (d, 1H), 8.41 (m, 2H). LC/MS: 663 ($\text{M}+1$).

실시예 100: 화합물 100의 제조.



티오아미드 2-[[1-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-피롤리딘-2-카르보티오일]-아미노]-펜타논산 메틸 에스테르 (35 mg, 0.05 mmol)를 THF (1 mL) 및 메탄올 (1 mL)에서 취하였다. 반응을 0 ℃로 냉각시키고, 니켈 (II) 염화물 헥사하이드레이트 (96 mg, 0.4 mmol)를 가하며, 반응 혼합물은 녹색으로 변하였다. sodium 보로하이드라이드 (4.6 mg, 0.12 mmol)를 가하고, 반응 혼합물은 검은색으로 변하였다. 반응을 실온으로 가온시키고, 5 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 혼합물을 셀리트를 사용하여 여과, 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 목적하는 아민 (14.2 mg, 43 %)을 얻었다. 메틸 에스테르 (14.2 mg, 0.021 mmol)를 THF (1 mL) 및 물 (1 mL) 중에서 취하였다. LiOH (9 mg, 0.21 mmol)를 가하고, 반응을 1 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 물 (5mL)을 가하고, 아세트산을 이용하여 pH 4-5로 맞추었다. 그런 후에 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출, sodium 수화물로 건조, 농축 및 HPLC로 정제시켜 목적하는 카르복실산 100 (6.4 mg, 47 %)을 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.03 (m, 11H), 1.11 (m, 9H), 1.31 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 2.00 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 4.03 (m, 7H), 4.62 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.78 (m, 3H), 8.05 (m, 2H), 8.40 (d, 1H). LC/MS: 649 ($\text{M}+1$).

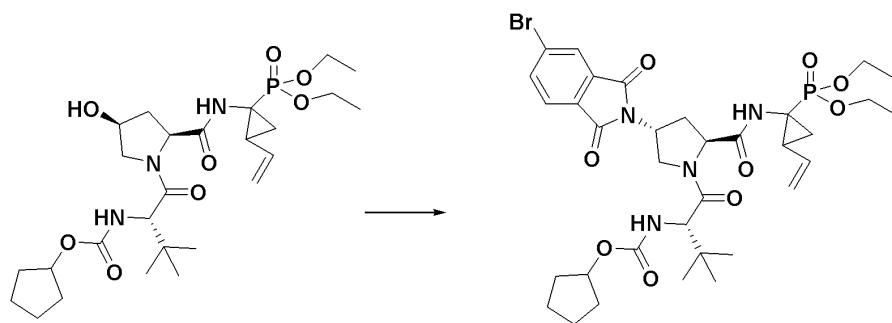
실시예 101: 화합물 101의 제조.



공정 1. 아미드 2-(1-메톡시카르보닐-2-비닐-시클로프로필카르바모일)-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (0.135g, 0.23 mmol)를 톨루엔 (6 mL) 중에서 취하고, 로에슨 시약 (94 mg, 0.23 mmol)을 가하였다. 반응을 30 분 동안 환류, 농축 및 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 티오아미드 (48 mg, 35 %)를 얻었다.

공정 2. Boc-아민 (36 mg, 0.043 mmol)을 디클로로메탄 (2mL) 중에서 취하고, 마그네틱 교반 바를 가진 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. TFA (1 mL)를 가하고, 반응을 실온에서 교반시켰다. LC/MS로 반응을 모니터하면 30분 후에 완전한 전환을 보였다. 그런 후에 반응을 농축시키고, 그 후 톨루엔 (4 mL)으로 2 차례 공비시켰다. 그런 후에 디클로로메탄 (4 mL)을 가하고, 혼합물을 실온에서 교반시켰다. HATU (23 mg, 0.060 mmol), Boc-발린 (11 mg, 0.056 mmol) 및 N-메틸모르포린 (0.01 mL)을 가하고, 반응을 2 시간 동안 교반시켰다. 그런 후에 혼합물을 물로 퀀칭시키고, 디클로로메탄으로 희석시키며, 포화 소듐 비카르보네이트 용액으로 세척시켰다. 유기 층을 소듐 술페이트로 건조, 농축 및 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 트리펩티드 (10 mg, 34 %)를 얻었다. 트리펩티드 (10 mg, 0.014 mmol)를 피리딘 (2 mL) 중에서 취하고, 리튬 아이오다이드 (10 당량)를 가하였다. 혼합물을 1.5 시간 동안 환류시킨 후, 농축시켰다. 그런 후에 물을 가하고, 아세트산을 이용하여 pH 4로 맞추었다. 그런 후에 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출, 농축 및 HPLC로 정제시켜 목적하는 카복실산 101 (2 mg)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.90 (m, 11H), 1.05 (m, 11H), 1.21 (m, 8H), 1.38 (s, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 3.99 (m, 6H), 4.15 (m, 1H), 4.68 (d, 1H), 5.03 (m, 2H), 5.22 (d, 1H), 5.78 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.99 (m, 2H), 8.29 (d, 1H). LC/MS: 689 (M+1).

실시예 102: 화합물 102의 제조.



공정 1. DCM (200 mL) 중의 cis-히드록시프롤린메틸 에스테르 (20 g, 81 mmol) 용액에 TFA (40 mL)를 가하였다. 반응을 LC/MS으로 모니터하면서 2 시간 동안 교반시켰다. 용매를 제거하고, 톨루엔으로 2 차례, 그런 후 클로로포름으로 3차례 공증발시켰다. 고 진공 하에 5 시간 동안 반응 혼합물을 두어 과량의 TFA를 제거하여 TFA 염 (~ 21g)을 오렌지색 비스코스 오일로서 얻었다. LC/MS: 260 ($M^+ + 1$).

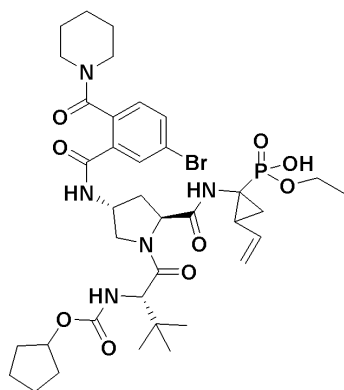
DMF (125 mL) 중의 TFA 염 (10.0 g, 40.7 mmol) 용액에 시클로헥틸옥시카르보닐-tert-류신카르복실산 (12g, 48 mmol) 및 HATU (23g, 61 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 휴니그(Hunig) 염기 (28 mL, 163 mmol)를 5 분간 천천히 가하였다. 반응을 실온으로 가온시키고, 1 시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에 제거시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기물을 포화 소듐 비카브, 물 및 소금물로 추출하였다. 실리카겔 (10-100 % 에틸 아세테이트/헥산)로 생성물을 정제시켜 디펩티드 (14.2g, 94 %)를 흰색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.51(d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.44 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.96-3.91 (bs, 4H), 3.83 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 1.89-1.47 (bs, 10H), 1.09 (s, 9H). LC/MS: 371 ($M^+ + 1$).

공정 2. 200 mL THF 및 20 mL 메탄올 중의 메틸 에스테르 (15.2g, 41 mmol) 용액에 리튬 히드록시드 (4g, 167 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 유기물을 감압 하에 제거시키고, 10 % HCl를 사용하여 pH를 2-3로 맞추었다. 에틸 아세테이트로 산성 용액을 추출하고, MgSO_4 로 건조, 여과 및 감압 하에 용매를 제거시켜 산 (14.6g, 100 %)을 흰색 고체로서 얻었다. 생성물을 다음 반응에서와 같이 사용하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.51(d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.44 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 1.89-1.47 (bs, 10H), 1.09 (s, 9H). LC/MS: 357 ($M^+ + 1$).

공정 3. DMF (20 mL) 중의 산 (2.0g, 5.61 mmol) 용액에 라세믹 비닐 시클로프로필아미노 디에틸포스포네이트 (1.20g, 5.1 mmol) 및 HATU (2.32g, 6.12 mmol)를 가하였다. 반응을 0 °C로 10 분 동안 냉각시킨 후, 휴니그 염기 (3.1 mL, 17.8 mmol)를 5 분 간 가하였다. 반응을 실온으로 가온시키고, 계속하여 1 시간 동안 교반시켰다. 감압 하에 용매를 제거하고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기층을 포화 비카브, 물 그후 소금물로 추출하였다. 유기물을 MgSO_4 으로 건조, 여과 및 감압 하에 용매를 제거하였다. 실리카 (0-5 % 메탄올/DCM)로 정제시켜 트리펩티드 (694 mgs, 23 %)를 흰색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.99 (m, 1H), 5.37-5.02 (bs, 5H), 4.66 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.36-4.01 (bs, 6H), 3.94 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.01-1.47 (bs, 10H), 1.36 (m, 7H), 1.04 (s, 9H). LC/MS: 558 ($M^+ + 1$).

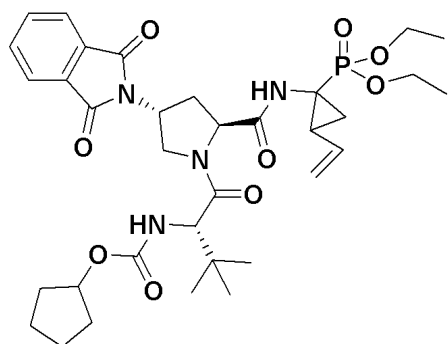
공정 4. 실온에서 4 mL DMF 중의 히드록시프롤린 트리펩티드 전구체 (200 mgs, 0.359 mmol) 용액에 4-브로모프탈이미드 (97 mgs, 0.430 mmol) 및 트리페닐 포스핀 (206 mgs, 0.789 mmol)을 가하였다. 용해될 때까지 초음파 처리하고, DIAD (152 μL , 0.789 mmol)를 가하였다. 실온에서 밤새 교반시켰다. 감압 하에 용매를 제거하고, 에틸 아세테이트 및 물로 추출하였다. 층을 분리, MgSO_4 으로 건조, 여과 및 스트립시켰다. (헥산 중의 10 - 100 % 에틸 아세테이트)를 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 사용하여 정제시켰다. 역 상 HPLC (ACN/물)로 추가 정제시켜 102를 흰색 고체 (98 mgs, 36 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, J =7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.31-5.07 (bs, 5H), 4.91 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.23-4.03 (bs, 7H), 3.81 (t, J = 7.9Hz, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.68-1.50 (bs, 8H), 1.30 (q, J = 7.0 Hz, 6H), 1.10 (s, 1H), 0.99 (s, 9H). ^{31}P NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 22.92 (s, 1P), 22.75 (s, 1P). LC/MS: 766 ($M^+ + 1$).

실시예 103: 화합물 103의 제조.



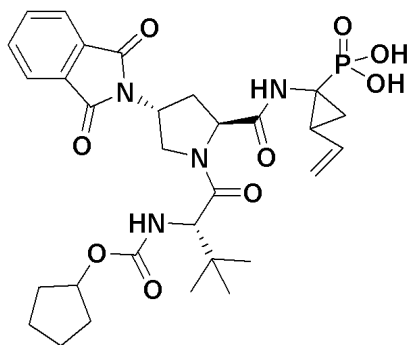
2 mL 피페리딘 중의 102 (85 mgs, 0.111 mmol) 용액을 압력 용기 내에서 80 °C로 밤새 가열시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 역 상 prep HPLC (ACN/물)로 정제시켜 103 (48.5 mgs, 53 %)을 흰색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.30–5.15 (bs, 2H), 4.97 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.98–3.71 (bs, 3H), 3.16–3.05 (bs, 3H), 2.40–2.20 (bs, 2H), 2.15–1.15 (bs, 8H), 1.02 (s, 9H), ^{31}P NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 15.86 (s, 1P), 14.91 (s, 1P). LC/MS: 824 (M^+ + 1).

실시예 104: 화합물 104의 제조.



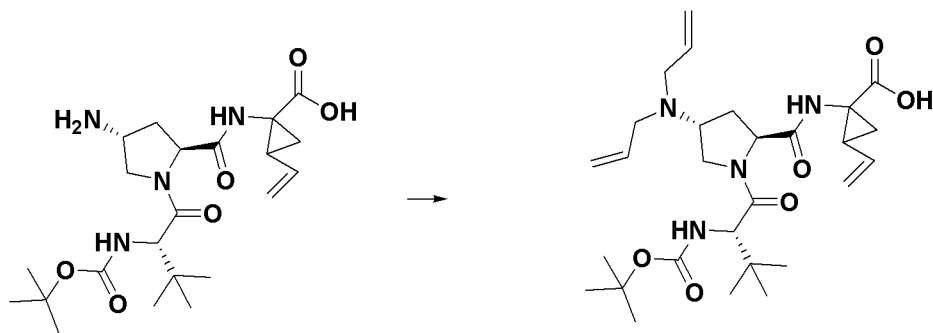
실온에서 1 mL DMF 중의 히드록시프롤린 트리펩티드 (50 mgs, 0.08 mmol) 용액에 프탈이미드 (16 mgs, 0.107 mmol) 및 트리페닐 포스핀 (46 mgs, 0.176 mmol)를 가하였다. 용해될 때까지 초음파 처리하고, DIAD (34 μL , 0.176 mmol)를 가하였다. 실온에서 밤새 교반시켰다. 감압 하에 용매를 제거시키고, 에틸 아세테이트 및 물로 추출하였다. 층을 분리시키고, MgSO_4 으로 건조시키며, 여과 및 스트림시켰다. (헥산 중의 10 – 100 % 에틸 아세테이트) 용리하는 실리카겔 크로마토그래피를 사용하여 정제시켰다. 역 상 HPLC (ACN/물)을 사용하여 추가 정제시켜 104를 흰색 고체 (37.4 mgs, 69 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.31–5.12 (bs, 3H), 4.89 (m, 1H), 4.26–4.08 (bs, 3H), 3.88 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.87–1.25 (bs, 10H), 1.10 (s, 1H), 1.00 (s, 9H). ^{31}P NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm: 22.95 (s, 1P), 22.76 (s, 1P). LC/MS: 687 (M^+ + 1).

실시예 105: 화합물 105의 제조.



1.0 mL 아세토니트릴 중의 104 (30 mgs, 0.04 mmol) 용액에 2,6-루티딘 (25 μ L, 7 당량)을 가하고, 용액을 교반시키면서 0 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. TMS-I (20 μ L, 5 당량)을 천천히 가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온으로 가온시켰다. 반응을 LCMS로 모니터하였다. 1.0 mL 메탄올로 킁칭시키고, 30 분 동안 교반시켰다. 용매를 스트립시키고, 아세토니트릴로 희석시켰다. 역 상 prep HPLC (ACN/물)으로 정제시켜 105를 흰색 고체 (6 mgs, 24 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.88 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, J = 5.5Hz, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.08 (m, 2H), 5.27-4.77 (bs, 5H), 4.28 (m, 2H), 4.07-3.89 (bs, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.68-1.24 (bs, 10H), 1.03 (s, 9H). ^{31}P NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm: 18.82 (s, 1P), 18.48 (s, 1P). LC/MS: 631 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 106: 화합물 106의 제조.



공정 1. 750 mL THF 및 63 mL 메탄올 중의 cis-Boc-아미노프롤린메틸 에스테르 (43.5g, 155 mmol) 용액에 500 mL 물 중의 리튬 히드록시드 (17.95 g, 750 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 유기물을 감압 하에 제거시키고, 10 % HCl을 사용하여 pH를 5-6에 맞추었다. 수용성 용액을 다음 공정에서와 같이 사용하였다. LC/MS: 231 ($\text{M}^+ + 1$).

이전 공정에서 얻은 반응 혼합물로서 cis-Boc-아미노프롤린카르복실산 (~ 40 g, 174 mmol)의 용액을 0 $^{\circ}$ C까지 냉각시키고, 소듐 카르보네이트 (32.76 g, 309 mmol)을 가하였다. 1,4-디옥산 (500 mL) 중의 Fmoc-Cl (46g, 178 mmol)을 용해시켰다. 디옥산 용액을 수용성 용액에 혼합시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반시켰다. 감압 하에 유기물을 제거하였다. 수용성 용액을 에테르로 추출하여 과량의 Fmoc-Cl을 제거하고, 유기 층을 버렸다. 진한 HCl을 사용하여 pH를 2-3에 맞추었다. 수용액을 에틸 아세테이트 3 X 400 mL로 추출하고, 부분을 혼합하며, MgSO_4 으로 건조, 여과 및 감압 하에 용매를 제거시켰다. 물질을 3 X 클로로포름으로 공증발시켜 목적하는 생성물 (78.8 g, 100 %)을 흰색 고체로서 얻고, 다음 공정에서와 같이 사용하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.45 (m, 4H), 5.11-4.92 (bs, 1H), 4.58-4.18 (bs, 6H), 3.81 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.50-2.15 (bs, 2H), 1.43 (s, 9H). LC/MS: 453 ($\text{M}^+ + 1$).

공정 2. DMF (100 mL) 중의 공정 1 (12.0 g, 26.5 mmol)로부터 얻은 생성물 용액에 라세믹 비닐시클로프로필아미노카르복실산에틸 에스테르 (4.93g, 31.8 mmol) 및 TBTU (15g, 46.7 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 0 $^{\circ}$ C로 냉각시키고, 휴

니그 염기 (18.6 mL, 106 mmol)를 5 분에 걸쳐 천천히 가하였다. 반응을 실온으로 가온시키고, 3 시간 동안 교반시켰다. 감압 하에 용매를 제거시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 포화 소듐 비카르브, 물 및 소금물로 유기물을 하출하였다. 실리카겔 (10-100 % 에틸 아세테이트/헥산)로 생성물을 정제시켜 디펩티드 중간체 (11.9g, 76 %)를 부분 입체 이성질체의 회색이 도는 흰색 고체 혼합물로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (m, 4H), 5.83 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.58-4.18 (bs, 8H), 3.78 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.13-1.82 (bs, 4H) 1.41 (s, 9H), 1.32 (m, 4H). LC/MS: 590 (M^+ + 1).

공정 3. DCM (200 mL) 중의 디펩티드 중간체 (24.2 g, 41.0 mmol) 용액에 TFA (40 mL)을 가하였다. LC/MS로 모니터하면서 반응을 2.5 시간 동안 교반시켰다. 용매를 스트립시키고, 톨루엔으로 2 차례, 그 후 클로로포름으로 3 차례 공증발시켰다. 반응 혼합물을 고 진공 하에 5 시간 동안 두어 과량의 TFA를 제거하여 TFA 염 (\sim 25g)을 오렌지색 비스코스 오일로서 얻었다. LC/MS: 490 (M^+ + 1).

공정 4. DCM (200 mL) 중의 TFA 염 (25g, 41 mmol) 용액에 Boc-tert-류신카르복실산 (11.5, 49 mmol) 및 TBTU (19.96g, 62 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 10 분 간 교반시킨 후, 휴니그 염기 (28.8 mL, 165 mmol)를 5 분에 걸쳐 가하였다. 반응을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에 제거시키고, 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 용액을 포화 비카르브, 물, 그후 소금물로 추출하였다. 그런 후에 유기물을 MgSO_4 로 건조시키며, 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거시켰다. 얻어진 물질을 실리카겔 (10-100 % 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제시켜 트리펩티드 (18g, 63 %)를 회색이 도는 흰색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.47 (m, 4H), 6.18 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.37-5.21(m, 1H), 5.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.62-4.09 (bs, 8H), 3.94 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.31-2.05 (bs, 2H), 1.89 (m, 2H) 1.41 (s, 9H), 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H). LC/MS: 703 (M^+ + 1).

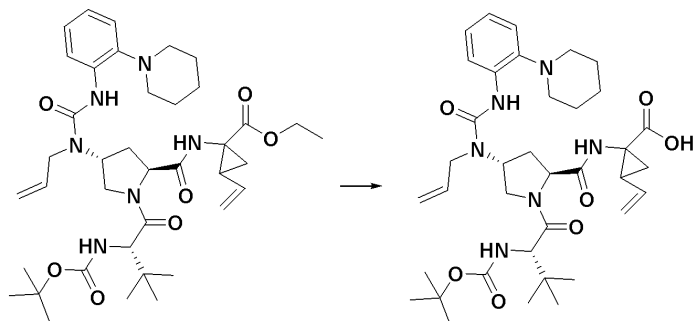
공정 5. DCM (250 mL) 중의 트리펩티드 (19g, 27 mmol) 용액에 피페리딘 (70 mL)을 가하였다. 반응을 실온에서 교반시키고, LC/MS로 모니터하였다. 2시간 후에 완전한 전환을 관찰하였다. 감압 하에 용매를 제거 및 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 포화 비카르브, 그 뒤 소금물로 유기 혼합물을 추출하였다. MgSO_4 으로 유기물을 건조시키고, 여과 및 감압 하에 용매를 제거시켰다. 생성물을 실리카 (10-100 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제시켜 아민 (9.0g, 70 %)을 흰색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.79(m, 1H), 5.32-5.18 (bs, 3H), 4.72 (m, 1H), 4.29-4.11 (bs, 3H), 3.83 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.89-1.47 (bs, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.24 (m, 3H), 1.03 (s, 9H). LC/MS: 481 (M^+ + 1).

DMF (10 mL) 중의 아민 (1.066g, 2.22 mmol) 용액에 포타슘 카르보네이트 (0.460g, 3.33 mmol) 및 알릴 브로마이드 (0.200 mL, 2.33 mmol)를 가하였다. 반응을 실온에서 밤새 교반시켰다. 감압 하에 용매를 제거시키고, 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 추출하였다. 유기물을 MgSO_4 로 건조시키며, 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거시켰다. 혼합물을 실리카 (10-100 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제시켜 모노 알릴 (250 mgs, 22 %) 및 비스알릴 아민 생성물 (200 mgs, 16 %)의 거의 1:1 혼합물을 둘다 흰색 고체로서 얻었다. 모노알릴 아민 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.93-5.72 (bs, 4H), 5.32-5.08 (bs, 5H), 4.72 (m, 1H), 4.29-4.11 (bs, 3H), 3.83 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.89-1.47 (bs, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.24 (m, 3H), 1.03 (s, 9H). LC/MS: 521 (M^+ + 1). 비스알릴 아민 생성물 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.96-5.72 (bs, 6H), 5.32-5.08 (bs, 7H), 4.72 (m, 1H), 4.29-4.11 (bs, 3H), 3.83 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.87-1.45 (bs, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.26 (m, 3H), 1.02 (s, 9H). LC/MS: 561 (M^+ + 1).

공정 6. 3.0 mL 물, 5.0 mL THF 및 0.5 mL 메탄올 중의 비스-알릴 트리펩티드 에틸 에스테르 전구체 (200 mgs, 0.357 mmol) 용액에 50 mgs 리튬 히드록시드를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 유기물을 감압 하에 제거시키고, 10 % HCl을 사용하여 pH를 2로 맞추었다. 수용성 용액을 3 X 50 mL 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 혼합시키고, MgSO_4 으로 건조시켰다. 고체를 여과시켜 제거하고, 유기물을 감압 하에 제거하였다. 얻어진 물질을 아세토니트릴로 희석시키고, 역 상 prep HPLC (ACN/물)으로 정제시켜 106을 흰색 고체 (71 mgs, 38 %)로서 얻었다. ^1H NMR

(300 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.90–5.70 (bs, 7H), 5.49–5.10 (bs, 8H), 4.64 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.88 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.21 (m, 4H) 2.50–2.39 (m, 2H), 2.09–1.80 (bs, 4H), 1.41 (s, 9H), 0.98 (s, 9H). LC/MS: 533 ($M^+ + 1$).

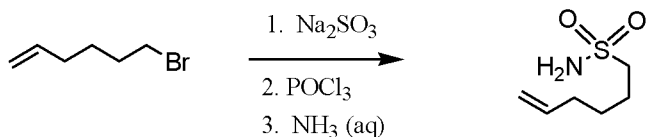
실시예 107: 화합물 107의 제조.



공정 1. o-피페리디노아닐린 (250 mgs, 1.41 mmol) 및 5.0 mL DMF의 용액에 카르보닐 디이미디아졸 (229 mgs, 1.41 mmol)을 가하였다. 용액을 80 °C로 1 시간 동안 가열시켰다. 그런 후에, 모노-알릴 아민 전구체를 (실시예 106) (110 mgs, 0.21 mmol)에 가하고, 계속하여 80 °C에서 밤새 가열시켰다. 유기물을 감압 하에 제거시키고, 얻어진 물질을 EtOAc 및 물, 그 뒤 소금물로 추출하였다. 유기물을 혼합시키고, MgSO_4 으로 건조시켰다. 고체를 여과시켜 제거하고, 유기물을 감압 하에 제거시켰다. 얻어진 물질을 디클로로메탄으로 희석시키고, 실리카 EtOAc / 헥산으로 정제시켜 에스테르를 흰색 고체 (90 mgs, 60 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.42–5.10 (bs, 8H), 4.73 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.28–3.80 (m, 8H), 2.73–2.59 (bs, 6H), 2.13–2.01 (m, 2H), 1.89–1.57 (bs, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.28 (m, 4H), 1.09 (d, J = 7.7, 9H). LC/MS: 723 ($M^+ + 1$).

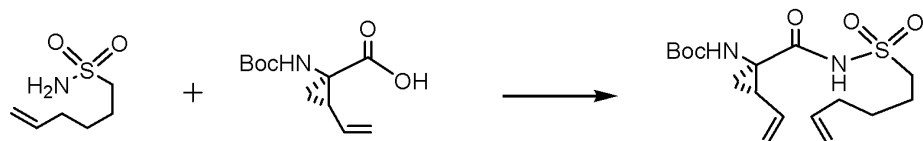
공정 2. 2.0 mL 물, 3.0 mL THF 및 1.0 mL 메탄올 중의 에스테르 (90 mgs, 0.125 mmol)용액에 50 mg의 리튬 히드록시드를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 유기물을 감압 하에 제거하고, 10 % HCl를 사용하여 pH를 2로 맞추었다. 수용성 용액을 3 X 50 mL 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 혼합시키고, MgSO_4 로 건조시켰다. 고체를 여과시켜 제거하고, 유기물을 감압 하에 제거하였다. 얻어진 물질을 아세트니트릴로 희석시키고, 역 상 prep HPLC (ACN/물)으로 정제시켜 107을 흰색 고체 (31 mgs, 36 %)로서 얻었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 5.97 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 5.42–5.13 (bs, 8H), 4.73 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.28–3.80 (m, 8H), 2.73–2.59 (bs, 6H), 2.13–2.01 (bs, 2H), 1.89–1.57 (bs, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.00 (s, 9H). LC/MS: 695 ($M^+ + 1$).

실시예 108: 화합물 108의 제조.

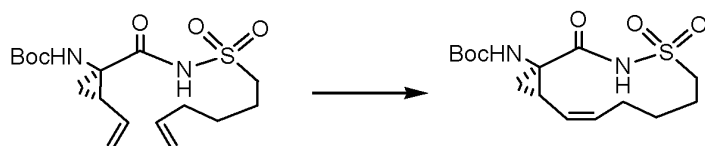


공정 1. H_2O (28 mL) 중의 Na_2SO_3 (6 g, 48 mmol) 용액에 6-브로모-1-헥센 (5.4 mL, 40 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Et_2O (20 mL)로 추출하였다. 수용성 상을 증발시켜 흰색 고체를 얻고, 진공 하에서 130 °C로 건조시켰다. 생성되는 흰색 고체를 130 °C에서 4 시간 동안 POCl_3 (40 mL)로 처리하였다. 용매를 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 CH_3CN (50 mL) 중에서 취하고, 0 °C로 냉각시켰다. 이 용액에

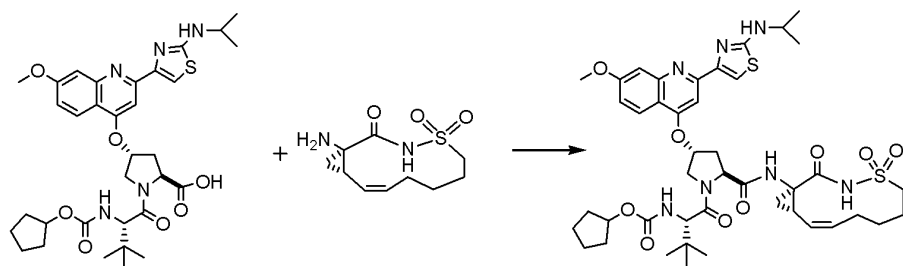
CH₃CN (40 mL) 중의 수용성 NH₃ (100 mL, 28 %)를 적가시켰다. 첨가 후, CH₂Cl₂ (100 mL)를 가하고, 2개 상을 분리시켰다. 유기 상을 H₂O (50 mL), 소금물 (50 mL)로 세척시키고, Na₂SO₄으로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후 생성물을 얻었다.



공정 2. 실온에서 교반시킨 THF (30 mL) 중의 산 (2.0 g, 8.8 mmol) 용액에 CDI (1.6 g, 9.7 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 65℃로 가열시켰다. THF (5.0 mL) 중의 술폰아미드 (2.6 g, 15.3 mmol)를 가하고, 그 뒤 DBU (2.0 mL)를 가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 14 시간 동안 65℃에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc으로 희석시키며, 포화 NH₄Cl, 소금물로 세척 및 Na₂SO₄으로 건조시켰다. 건조제를 여과 제거시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 SiO₂ 칼럼 (헥산 중의 10-20-35 % EtOAc)으로 정제시켜 목적 생성물 (1.1 g)을 얻었다. HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.44-5.76 (m, 2H), 5.21 (d, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.96-4.86 (m, 2H), 3.4-3.34 (m, 2H), 2.14-1.92 (m, 2H), 1.86-1.66 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

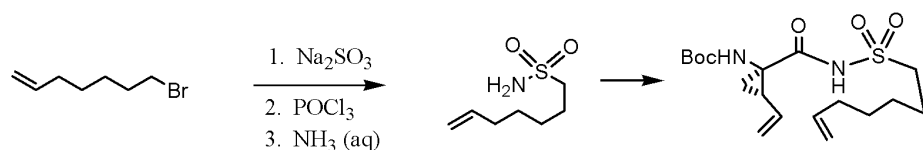


공정 3. CH₂Cl₂ (130 mL) 중의 출발 물질 (210 mg, 0.57 mmol) 용액을 40 분간 부드러운 N₂ 증기로 탈기체화시켰다. Grubbs 촉매 (G1, 93 mg, 0.11 mmol)를 가하고, 30 분 동안 탈기체화시켰다. 그런 후에 반응 혼합물을 65℃에서 6 시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발 제거시켰다. 잔류물을 SiO₂ 칼럼 (헥산 중의 20-35-45 % EtOAc)으로 정제시켜 목적 생성물 (40 mg, 19 %)을 얻었다. HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.2 (bs, 1H), 5.51-5.22 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.33-3.23 (t, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.28-1.7 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.4-1.15 (m, 2H).



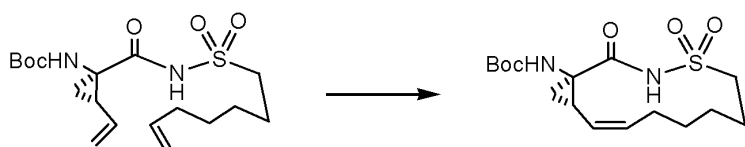
공정 4. CH₂Cl₂ (5 mL) 중의 고리 아실술폰아미드 (100 mg) 용액에 TFA (2.0 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공 하에서 제거시켰다. 잔류물을 PhMe로 3 차례 공비시켰다. 얻어진 TFA 염을 DMF (2.0 mL)으로 희석시키고, 이 용액에 산 (100 mg, 0.15 mmol), HATU (87 mg, 0.23 mmol) 및 NMM (62 mg, 0.61 mmol)을 가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반시켰다. EtOAc으로 희석시키고, 포화 NH₄Cl 및 소금물로 세척하며, Na₂SO₄으로 건조시켰다. 건조제를 여과 제거하고, 용매를 증발시켰다. 얻어진 생성물을 HPLC로 정제시켜 화합물 108을 노랑색 고체 (15 mg, 11 %)로서 얻었다. HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.02 (bs, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.82-7.52 (m, 5H), 5.74 (s, 1H), 5.6-5.5 (m, 1H), 5.24-5.02 (m, 2H), 4.73 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.6-3.5 (m, 1H), 3.2 (t, J = 12 Hz, 1H), 2.9-2.6 (m, 3H), 2.3-1.5 (m, 6H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.95 (s, 9H).

실시예 109: 화합물 109의 제조.



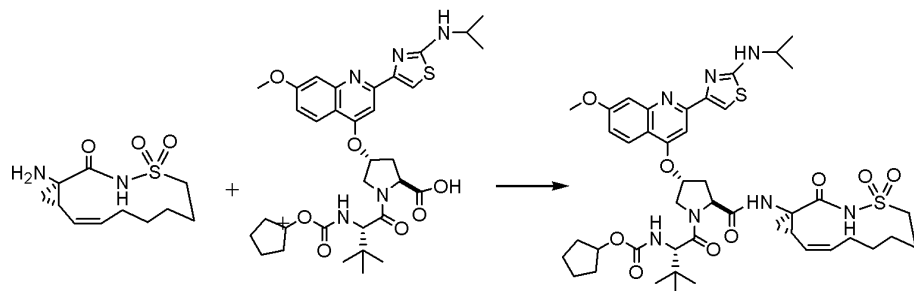
공정 1. 실시예 108 참조.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.8–5.48 (m, 2H), 5.3–4.9 (m, 5H), 3.4–3.2 (m, 2H), 2.18–1.58 (m, 7H), 1.44 (s, 9H).



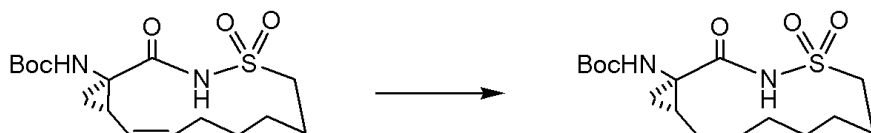
공정 2. CH₂Cl₂ (100 mL) 중의 출발 물질 (982 mg, 2.54 mmol) 용액을 40 분간 부드러운 N₂ 증기로 탈기체화시켰다.

Grubbs 촉매 (312 mg, 0.38 mmol)를 가하고, 30 분 동안 탈기체화시켰다. 그런 후에 반응 혼합물을 65°C에서 24 시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발 제거시켰다. 잔류물을 SiO₂ 칼럼 (헥산 중의 20–35–45 % EtOAc)으로 정제시켜 목적 생성물 (510mg, 56 %)을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.9 (s, 1H), 5.72–5.6 (m, 1H), 5.44–5.28 (m, 2H), 3.7–3.6 (m, 1H), 3.04–2.9 (m, 1H), 2.2–1.6 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.22–1.14 (m, 2H).

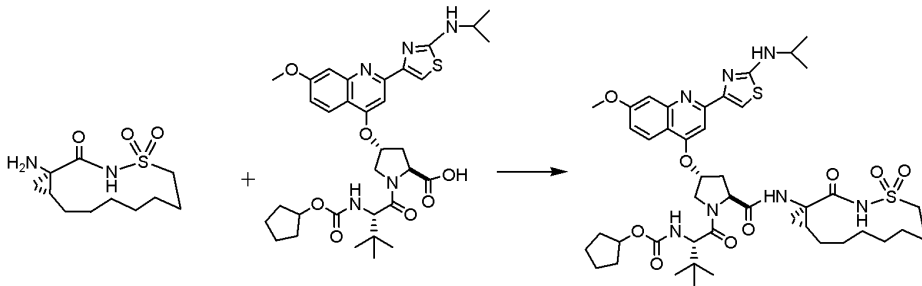


공정 3. CH₂Cl₂ (4 mL) 중의 고리 아실술폰아미드 (92 mg) 용액에 TFA (2.0 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공 하에서 제거시켰다. 잔류물을 PhMe로 3 차례 공비시켰다. 얻어진 TFA 염을 DMF (2.0 mL)으로 희석시키고, 이 용액에 산 (100 mg, 0.15 mmol), HATU (87 mg, 0.23 mmol) 및 NMM (62 mg, 0.61 mmol)을 가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반시켰다. EtOAc으로 희석시키고, 포화 NH₄Cl 및 소금물로 세척하며, Na₂SO₄으로 건조시켰다. 건조제를 여과 제거하고, 용매를 증발시켰다. 얻어진 생성물을 HPLC로 정제시켜 화합물 109를 노랑색 고체 (38 mg, 16 %)로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.8 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.76–7.7 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.7–5.62 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 16.5, 7.3 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.75–4.63 (m, 2H), 4.12–4.04 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.56–3.54 (m, 1H), 2.9–2.67 (m, 2H), 2.05–1.21 (m, 8H), 0.93 (s, 9H).

실시예 110: 화합물 110의 제조.



공정 1. THF (2.0 mL) 중의 고리 아실술포아미드 (230 mg, 0.64 mmol) 용액에 2,4,6-트라이소프로필벤젠술포닐 히드라이드 (1.1 g, 3.85 mmol)를 가하였다. 그런 후에 반응 플라스크를 미리 65°C로 가열된 오일 중탕에 넣었다. Et₃N (388 mg, 3.85 mmol)를 천천히 가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc으로 희석시키며, NH₄Cl, NaHCO₃, 소금물로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄으로 건조시켰다. 잔류물을 SiO₂ 칼럼 (핵산 중의 20-35-45 % EtOAc)으로 정제시켜 목적 생성물 (162mg, 70 %)을 얻었다. HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.8 (s, 1H), 4.1-3.84 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.86-2.74 (m, 1H), 1.75-1.22 (m, 8H), 1.21 (9s, 9H).



공정 2. CH₂Cl₂ (4.0 mL) 중의 고리 아실술포아미드 (80 mg, 0.22 mmol) 용액에 TFA 2.0 (mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공 하에서 제거시켰다. 잔류물을 PhMe로 3 차례 공비시켰다. 얻어진 TFA 염을 DMF (2.0 mL)으로 희석시키고, 이 용액에 산 (217 mg, 0.33 mmol), HATU (117 mg, 0.31 mmol) 및 NMM (89 mg, 0.88 mmol)을 가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반시켰다. EtOAc으로 희석시키고, 포화 NH₄Cl 및 소금물로 세척하며, Na₂SO₄으로 건조시켰다. 건조제를 여과 제거하고, 용매를 증발시켰다. 얻어진 생성물을 HPLC로 정제시켜 노랑색 고체 (39 mg, 16 %)를 얻었다. HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.82 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.4, 1H), 7.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.09-3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.02-2.63 (m, 3H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.71-1.08 (m, 8H), 0.97 (s, 9H). 메틸모르포린 (395μL, 3.59 mmol), 아미노 에스테르 (191 mg, 1.23 mmol)의 TFA 염 및 생성된 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석시키고, 물 (20 mL), 포화 소듐 비카르보네이트 (20 mL), 포화 암모늄 염화물 (20 mL)로 세척, 건조시키며 (Na₂SO₄), 실리카겔 크로마토그래피 (핵산 중의 50 % EtOAc로 용리)로 정제시켜 트리펩티드를 흰색 고체 (545 mg, 0.87 mmol, 85 %)로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 0.96-1.02 (m, 11H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.35-1.39 (m, 1H), 1.53-1.75 (m, 9H), 2.09-2.26 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 1H), 3.93-4.13 (m, 4H), 4.25-4.50 (m, 3H), 4.56-4.75 (m, 1H), 4.96-5.16 (m, 2H), 5.18-5.24 (m, 1H), 5.67-5.79 (m, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H). LC-MS 624 (M⁺ + 1).

공정 2. 실온에서 교반시킨, 3 mL THF, 3 mL 물 및 3 mL 메탄올 중의 트리펩티드 (150 mg, 0.24 mmol) 용액에 리튬 히드록시드 (51 mg, 21.2 mmol)를 가하였다. 생성되는 용액을 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 히드로클로릭산 1 M 용액을 사용하여 용액의 pH를 4로 맞추었다. 수용성 부분을 EtOAc (2 X 100 mL)으로 추출하고, 혼합시킨 유기 부분을 감압 하에 농축시킨 후, HPLC로 정제시켜 목적하는 화합물 112를 흰색 고체 (40 mg, 0.07 mmol, 29 %)로서 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 0.96-1.01 (m, 11H), 1.36-1.41 (m, 1H), 1.52-1.80 (m, 9H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.23-2.43 (m, 2H), 3.93-4.10 (m, 2H), 4.25-4.50 (m, 3H), 4.58-4.62 (m, 1H), 4.93-4.96 (m, 1H), 5.16-5.19 (m, 1H), 5.21-5.25 (m, 2H), 5.72-5.84 (m, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 2H). LC-MS 596 (M⁺ + 1).

생물학적 시험 설명

프로테아제 억제제 평가:


NS3 효소 효능:

정제된 NS3 프로테아제를 NS4A 펩티드와 착물을 형성시키고, 그런 후에 연속 희석 화합물 (용매로서 사용된 DMSO)로 배양시킨다. 반응은 이중 라벨화된 펩티드 물질을 가하여 시작하고, 루미네선스 중에서 얻어지는 키네틱 증가를 관찰한다. 비선형 감되는 IC_{50s}를 계산하여 수행한다. 활성은 초기에는 제노타입 1b 프로테아제에 대하여 테스트된다. 제노타입 1b, 다른 제노타입 (1a, 2a, 3) 및 또는 프로테아제 억제제 저항 효소 (D168Y, D168V, 또는 A156T 돌연변이)에 대하여 얻어지는 효능에 의존하여 테스트될 수 있다. BILN-2061를 모든 시험에서 조절제로서 사용한다.

레플리콘 효능 및 사이토독성:

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

레플리콘 효능에 대한 혈청 단백질의 효과:

레플리콘 시험은 인간 혈청 알부민 (40 mg/mL) 또는 -산 글리코단백질 (1 mg/mL)의 생리학적 농도를 보충시키는 노르말 세포 배양 매체 (DMEM + 10 %FBS)에서 행하여진다. 인간 혈청 단백질에 존재하는 EC_{50s}는 효능 상의 폴드 쉬프트를 결정하기 위하여 노르말 매체 중의 EC₅₀에 대비된다.

효소 선택성:

돼지 췌장 엘라스타아제, 인간 백혈구 엘라스타아제, 프로테아제 3, 및 카텝신 D을 포함하는 포유동물 프로테아제의 억제는 각 효소에 대한 각각의 물질의 K_m으로 측정된다. 각 효소에 대한 IC₅₀은 선택성을 계산하기 위하여 NS3 1b 프로테아제에 대하여 얻어지는 IC₅₀에 대비시킨다. 본 발명의 대표적인 화합물은 활성을 보인다.

MT-4 세포 사이토독성:

MT4 세포를 5 일의 기간 동안 연속 희석 화합물로 처리한다. 세포의 생존성은 처리 기간의 마지막에 Promega CellTiter-Glo 시험을 사용하여 측정하고, 비선형 되보는 CC₅₀을 계산하여 수행한다.

EC₅₀에서 세포와 관련된 화합물 농도:

Huh-luc 배양은 EC₅₀과 같은 농도의 화합물에서 배양시킨다. 수개의 시점에 (0 - 72 시간), 세포를 2차례 차가운 매체로 세척하고, 85 % 아세트니트릴로 세척하며; 각 시점에서의 매체의 시료를 또한 추출시킨다. 세포 및 매체 추출물을 LC/MS/MS로 분석하여 각 부분의 화합물의 몰 농도를 결정한다. 본 발명의 대표적인 화합물은 활성을 보인다.

용해도 및 안정도:

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

저온보존된 인간, 개 및 쥐 간세포에서의 안정도:

각각의 화합물을 37 °C에서 간세포 현탁액 (100 μ L, well 당 80,000 세포)을 최대 1 시간까지 배양시킨다. 저온보존된 간세포를 혈청이 없는 배양 매체로 구성시킨다. 현탁액을 96-well plates (50 μ L/well)로 옮긴다. 화합물을 배양 매체에서 2

μM까지 희석시키고, 그런 후에 간세포 현탁액에 가하여 배양을 시작한다. 시료를 배양을 시작한 후 0, 10, 30 및 60 분에 취하고, 반응을 90 % 아세토니트릴/10 % 물 중의 0.3 % 포름산으로 이루어진 혼합물로 퀵싱시킨다. 각 시료의 화합물의 농도는 LC/MS/MS를 사용하여 분석한다. 간세포 현탁액에서 화합물이 사라지는 반감기는 농도-시간 자료 및 단일상 지수 방정식을 맞추어 결정한다. 자료는 또한 원래의 간의 깨끗한 정도 및/또는 총 간의 깨끗한 정도를 나타내도록 증가시킨다.

인간, 개 및 쥐로부터의 간의 S9 부분에서의 안정도:

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

Caco-2 투과성:

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

플라즈마 단백질 결합:

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

$$\% \text{ 비결합} = 100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

식 중, C_f 및 C_b는 각각 독립적이고, 결합 농도는 각각 투석 후 버퍼 및 플라즈마 농도로서 결정된 농도이다.

CYP450 프로파일링:

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

쥐, 개, 원숭이 및 인간 플라즈마에서의 안정도:

화합물을 최대 2 시간까지 플라즈마(rat, dog, monkey, 또는 인간)로 37 °C에서 배양시킨다. 화합물을 1 및 10 μg/mL의 최종 농도에 가한다. 화합물을 가한 후, 약수는 0, 5, 15, 30, 60, 및 120 분에서 취하여진다. 각 시점의 화합물 및 주요한 대사 산물의 농도는 LC/MS/MS으로 측정한다.

대표적인 PRT

이에 제한되는 것은 아니지만, 실시예에 의하여, 본 발명의 실시 상태는 표의 형태로 아래에 설명된다. 이러한 섹션에서 사용되는 정의 ("대표적인 PRT")는 이 섹션의 구조에만 적용될 수 있다. 대표적인 PRT는 Rx를 포함한다.

이에 제한되는 것은 아니지만, 실시예에 의하여, 본 발명의 실시 상태는 표의 형태로 아래에 설명된다 (표 Y). 이들 실시 상태는 일반적인 화학식 "MBF3"이다.

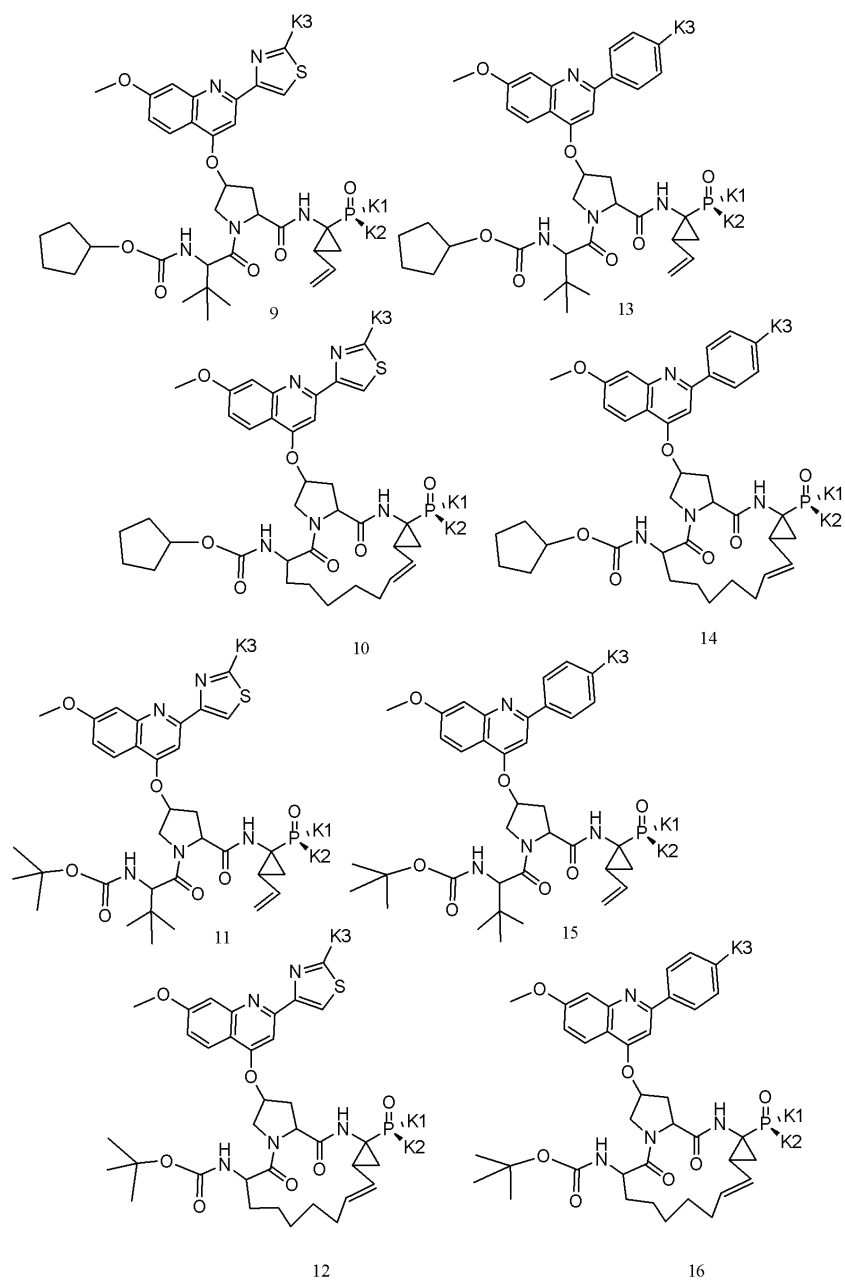
MBF3: Sc.K1.K2.K3

MBF3의 각각의 실시 상태는, 치환 핵 (Sc)으로서 기술된다. Sc는 이하의 표 1.3 내지 1.6에 설명된다. Sc는 또한 적어도 하나의 K1, K2, 및 K3를 가지는 본 명세서에 개시된 화학식에 의하여 설명되고, 이때 K1, K2, 및 K3 각각은 Sc에 공유 접촉점이다. 표 Y에 개시된 이들 실시 상태에 있어서, Sc는 수에 의하여 지정된 핵이고, 각각의 치환기는 수에 의하여 순서대로 지정된다. 표 1.3 내지 1.6는 표 Y의 실시 상태를 형성하는데 사용된 핵이다. 각각의 핵 (Sc)은 표 1.3 내지 1.6으로부터 지정된 수로 주어지고, 이러한 지정은 우선 각 실시 상태에서 수 9 내지 40으로 표현된다. 간단하게, 표 2a 내지 6k는 지정된 수에 의하여 선택된 치환기를 보이고, 목록화된 것과 같이 K1, K2, 또는 K3에서 Sc에 부착되는 것으로 이해된다. K1, K2, K3은 원자를 상징하는 것은 아니고, 주된 스캐폴드 Sc에의 접촉점을 상징하는 것으로 이해된다. 따라서, 화학식 MBF3의 화합물은 아래의 표 Y에 따른 화합물에 기초한 Sc 기를 가진 화합물을 포함한다. 모든 경우, 화학식 MBF3의 화합물은 핵 Sc에 기 K1, K2, 및 K3를 가지고, 대응 기 K1, K2, 및 K3는 아래의 표에 나타난 바와 같이 목록화되어 있다.

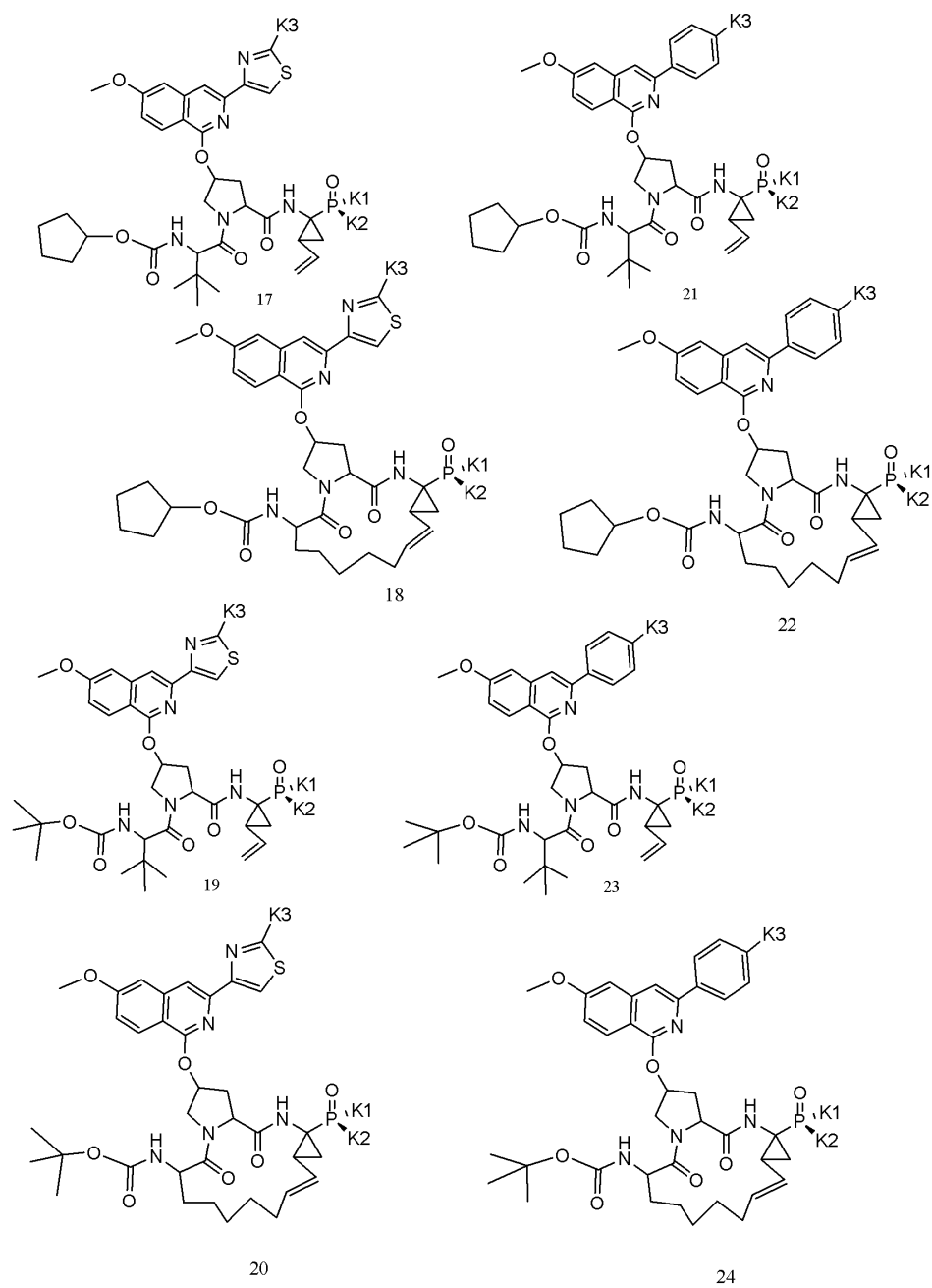
따라서, 표 Y의 명명된 실시 상태는 표 1.7에 병합된 바와 같이, 각각 표 1.3 내지 1.6으로부터 핵을 지정한 수, 그 뒤의 각 치환기 K1을 지정한 수, 그 뒤의 치환기 K2를 지정한 수, 그 뒤의 K3을 지정한 수에 의하여 기술된다. 도표 형태로서, 표 Y 각각의 실시 상태는 선택스를 가진 이름으로서 보인다:

각각의 Sc 기는 여러 다양한 치환기 K1, K2, 및 K3를 가진 것으로 보인다. 각각의 기 K1, K2, 및 K3은 표 Y에 목록화된 것과 같이, 목록에서와 같이 표 Y. K1, K2, 및 K3에 목록화된 Sc 핵의 치환기인데, 이는 기 또는 원자를 나타내는 것이 아니고, 단순히 연결 지정을 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 핵 (Sc)에의 공유 결합 부위는 화학식 MBF3의 K1, K2, 및 K3로서 지정된다. 표 1.7에는 K1, K2, 및 K3의 실시 상태를 1 내지 4의 수로 지정한다. 예컨대, 표 1.3 내지 1.6에는 Sc에 대한 시작으로서 9 내지 40의 32개가 있다. 각각은 Sc 식별자 (즉 9-40)로서 지정된다. 각 경우에, 표 1.7의 처음은 항상 수로 시작한다. 접촉점의 선택은 본 명세서에서 설명된다. 이에 제한되는 것은 아니지만, 실시예에 의하여, 접촉점은 반응식 및 실시예에서 기술된 것들로부터 선택된다.

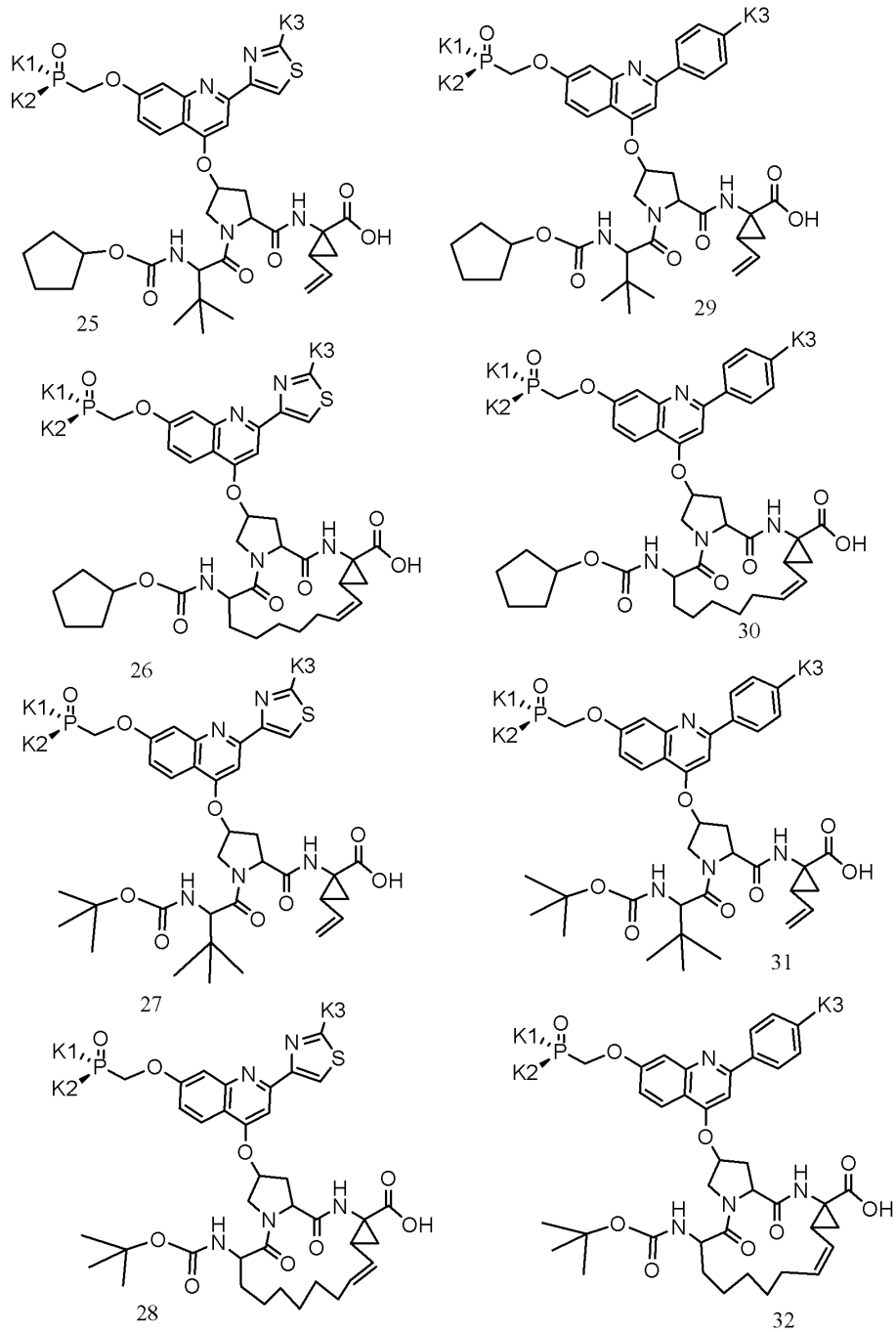
[표 1.3]



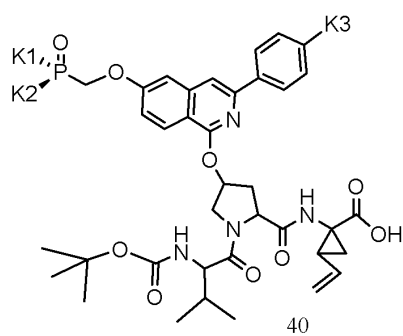
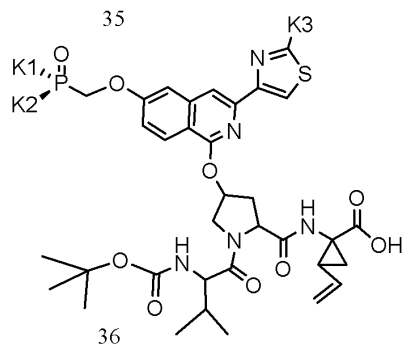
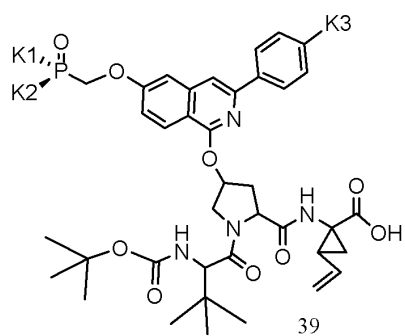
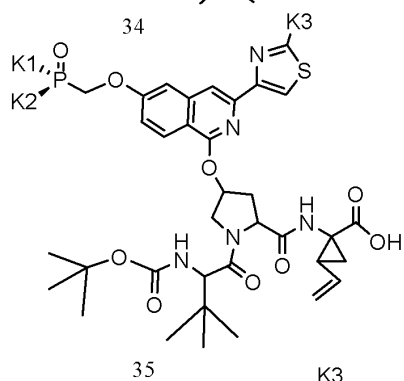
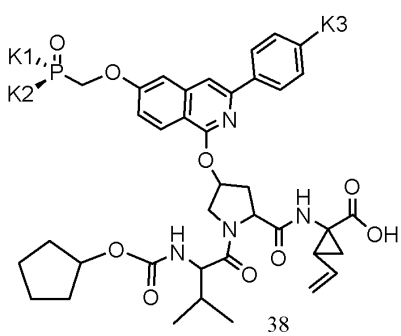
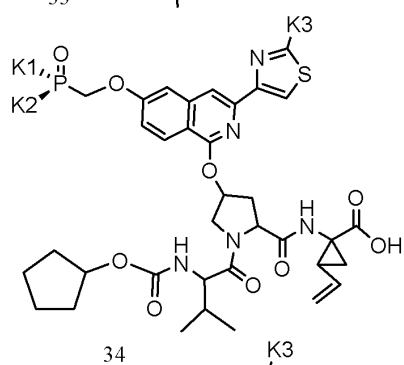
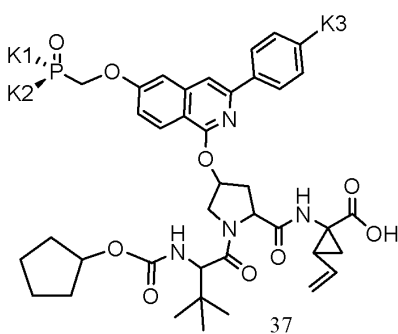
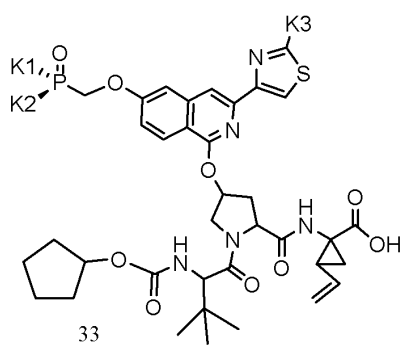
[표 1.4]



[표 1.5]



[표 1.6]



[표 1.7]

K1

1-OH

2-PRT

3-R^x

4-H

K2

1-OH

2-PRT

3-R^x

4-H

K3

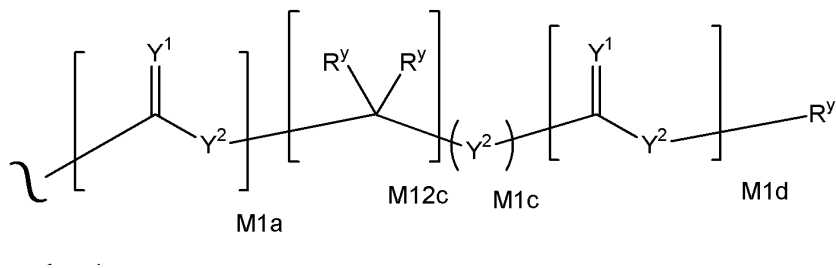
1-H

2-R³

3-R_x

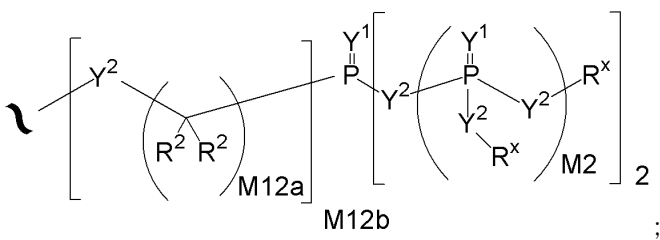
4-Y¹R²

R^x는 독립적으로 H, R¹, R², W³, 보호기 또는 다음의 화학식이다:



식 중,

A³은 다음과 같고:



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

Y²는 독립적으로 하나의 결합, O, N(R^x), N(O)(R^x), N(OR^x), N(O)(OR^x), N(N(R^x)(R^x)), -S(O)_{M2}-, 또는 -S(O)_{M2}-S(O)_{M2}-이고; 및 Y²가 2개의 인 원자와 결합할 때 Y²는 또한 C(R²)(R²)일 수 있으며;

R^Y는 독립적으로 H, W³, R² 또는 보호기이고;

R¹은 독립적으로 H 또는 탄소 원자가 1 내지 18인 알킬이며;

R^2 는 독립적으로 H, R^1 , R^3 또는 R^4 이고, 여기서, R^4 각각은 독립적으로 0 내지 3개의 R^3 기로 치환되거나 또는 탄소 원자를 가지며, 2개의 R^2 기는 3 내지 8개의 탄소 고리를 형성하고, 고리는 0 내지 3개의 R^3 기로 치환될 수 있으며;

R^3 은 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 또는 R^{3d} 이고, 여기서, R^3 이 헤테로원자에 결합될 때, R^3 은 R^{3c} 또는 R^{3d} 이며;

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

R^{3b} 는 Y^1 이며;

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

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

R^4 는 탄소 원자가 1 내지 18인 알킬, 탄소 원자가 2 내지 18인 알케닐 또는 탄소 원자가 2 내지 19인 알키닐이고;

R^5 는 R^4 이고, 여기서, R^4 각각은 0 내지 3개의 R^3 기로 치환되며;

W^3 은 W^4 또는 W^5 이고;

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

W^5 는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서, W^5 는 독립적으로 0 내지 3개의 R^2 기로 치환되며;

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

$M2$ 는 0, 1 또는 2이며;

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

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

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

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

[표 Y]

9.1.1.1	9.1.4.3	10.2.3.1	11.2.2.3
9.1.1.2	9.1.4.4	10.2.3.2	11.2.2.4
9.1.1.3	9.2.4.1	10.2.3.3	11.3.2.1
9.1.1.4	9.2.4.2	10.2.3.4	11.3.2.2
9.2.1.1	9.2.4.3	10.3.3.1	11.3.2.3
9.2.1.2	9.2.4.4	10.3.3.2	11.3.2.4
9.2.1.3	9.3.4.1	10.3.3.3	11.4.2.1
9.2.1.4	9.3.4.2	10.3.3.4	11.4.2.2
9.3.1.1	9.3.4.3	10.4.3.1	11.4.2.3
9.3.1.2	9.3.4.4	10.4.3.2	11.4.2.4
9.3.1.3	9.4.4.1	10.4.3.3	11.1.3.1
9.3.1.4	9.4.4.2	10.4.3.4	11.1.3.2
9.4.1.1	9.4.4.3	10.1.4.1	11.1.3.3
9.4.1.2	9.4.4.4	10.1.4.2	11.1.3.4
9.4.1.3	10.1.1.1	10.1.4.3	11.2.3.1
9.4.1.4	10.1.1.2	10.1.4.4	11.2.3.2
9.1.2.1	10.1.1.3	10.2.4.1	11.2.3.3
9.1.2.2	10.1.1.4	10.2.4.2	11.2.3.4
9.1.2.3	10.2.1.1	10.2.4.3	11.3.3.1
9.1.2.4	10.2.1.2	10.2.4.4	11.3.3.2
9.2.2.1	10.2.1.3	10.3.4.1	11.3.3.3
9.2.2.2	10.2.1.4	10.3.4.2	11.3.3.4
9.2.2.3	10.3.1.1	10.3.4.3	11.4.3.1
9.2.2.4	10.3.1.2	10.3.4.4	11.4.3.2
9.3.2.1	10.3.1.3	10.4.4.1	11.4.3.3
9.3.2.2	10.3.1.4	10.4.4.2	11.4.3.4
9.3.2.3	10.4.1.1	10.4.4.3	11.1.4.1
9.3.2.4	10.4.1.2	10.4.4.4	11.1.4.2
9.4.2.1	10.4.1.3	11.1.1.1	11.1.4.3
9.4.2.2	10.4.1.4	11.1.1.2	11.1.4.4
9.4.2.3	10.1.2.1	11.1.1.3	11.2.4.1
9.4.2.4	10.1.2.2	11.1.1.4	11.2.4.2
9.1.3.1	10.1.2.3	11.2.1.1	11.2.4.3
9.1.3.2	10.1.2.4	11.2.1.2	11.2.4.4
9.1.3.3	10.2.2.1	11.2.1.3	11.3.4.1
9.1.3.4	10.2.2.2	11.2.1.4	11.3.4.2
9.2.3.1	10.2.2.3	11.3.1.1	11.3.4.3
9.2.3.2	10.2.2.4	11.3.1.2	11.3.4.4
9.2.3.3	10.3.2.1	11.3.1.3	11.4.4.1
9.2.3.4	10.3.2.2	11.3.1.4	11.4.4.2
9.3.3.1	10.3.2.3	11.4.1.1	11.4.4.3
9.3.3.2	10.3.2.4	11.4.1.2	11.4.4.4
9.3.3.3	10.4.2.1	11.4.1.3	12.1.1.1
9.3.3.4	10.4.2.2	11.4.1.4	12.1.1.2
9.4.3.1	10.4.2.3	11.1.2.1	12.1.1.3
9.4.3.2	10.4.2.4	11.1.2.2	12.1.1.4
9.4.3.3	10.1.3.1	11.1.2.3	12.2.1.1
9.4.3.4	10.1.3.2	11.1.2.4	12.2.1.2
9.1.4.1	10.1.3.3	11.2.2.1	12.2.1.3
9.1.4.2	10.1.3.4	11.2.2.2	12.2.1.4

12.3.1.1	12.4.4.2	13.1.4.3	14.2.3.4
12.3.1.2	12.4.4.3	13.1.4.4	14.3.3.1
12.3.1.3	12.4.4.4	13.2.4.1	14.3.3.2
12.3.1.4	13.1.1.1	13.2.4.2	14.3.3.3
12.4.1.1	13.1.1.2	13.2.4.3	14.3.3.4
12.4.1.2	13.1.1.3	13.2.4.4	14.4.3.1
12.4.1.3	13.1.1.4	13.3.4.1	14.4.3.2
12.4.1.4	13.2.1.1	13.3.4.2	14.4.3.3
12.1.2.1	13.2.1.2	13.3.4.3	14.4.3.4
12.1.2.2	13.2.1.3	13.3.4.4	14.1.4.1
12.1.2.3	13.2.1.4	13.4.4.1	14.1.4.2
12.1.2.4	13.3.1.1	13.4.4.2	14.1.4.3
12.2.2.1	13.3.1.2	13.4.4.3	14.1.4.4
12.2.2.2	13.3.1.3	13.4.4.4	14.2.4.1
12.2.2.3	13.3.1.4	14.1.1.1	14.2.4.2
12.2.2.4	13.4.1.1	14.1.1.2	14.2.4.3
12.3.2.1	13.4.1.2	14.1.1.3	14.2.4.4
12.3.2.2	13.4.1.3	14.1.1.4	14.3.4.1
12.3.2.3	13.4.1.4	14.2.1.1	14.3.4.2
12.3.2.4	13.1.2.1	14.2.1.2	14.3.4.3
12.4.2.1	13.1.2.2	14.2.1.3	14.3.4.4
12.4.2.2	13.1.2.3	14.2.1.4	14.4.4.1
12.4.2.3	13.1.2.4	14.3.1.1	14.4.4.2
12.4.2.4	13.2.2.1	14.3.1.2	14.4.4.3
12.1.3.1	13.2.2.2	14.3.1.3	14.4.4.4
12.1.3.2	13.2.2.3	14.3.1.4	15.1.1.1
12.1.3.3	13.2.2.4	14.4.1.1	15.1.1.2
12.1.3.4	13.3.2.1	14.4.1.2	15.1.1.3
12.2.3.1	13.3.2.2	14.4.1.3	15.1.1.4
12.2.3.2	13.3.2.3	14.4.1.4	15.2.1.1
12.2.3.3	13.3.2.4	14.1.2.1	15.2.1.2
12.2.3.4	13.4.2.1	14.1.2.2	15.2.1.3
12.3.3.1	13.4.2.2	14.1.2.3	15.2.1.4
12.3.3.2	13.4.2.3	14.1.2.4	15.3.1.1
12.3.3.3	13.4.2.4	14.2.2.1	15.3.1.2
12.3.3.4	13.1.3.1	14.2.2.2	15.3.1.3
12.4.3.1	13.1.3.2	14.2.2.3	15.3.1.4
12.4.3.2	13.1.3.3	14.2.2.4	15.4.1.1
12.4.3.3	13.1.3.4	14.3.2.1	15.4.1.2
12.4.3.4	13.2.3.1	14.3.2.2	15.4.1.3
12.1.4.1	13.2.3.2	14.3.2.3	15.4.1.4
12.1.4.2	13.2.3.3	14.3.2.4	15.1.2.1
12.1.4.3	13.2.3.4	14.4.2.1	15.1.2.2
12.1.4.4	13.3.3.1	14.4.2.2	15.1.2.3
12.2.4.1	13.3.3.2	14.4.2.3	15.1.2.4
12.2.4.2	13.3.3.3	14.4.2.4	15.2.2.1
12.2.4.3	13.3.3.4	14.1.3.1	15.2.2.2
12.2.4.4	13.4.3.1	14.1.3.2	15.2.2.3
12.3.4.1	13.4.3.2	14.1.3.3	15.2.2.4
12.3.4.2	13.4.3.3	14.1.3.4	15.3.2.1
12.3.4.3	13.4.3.4	14.2.3.1	15.3.2.2
12.3.4.4	13.1.4.1	14.2.3.2	15.3.2.3
12.4.4.1	13.1.4.2	14.2.3.3	15.3.2.4

15.4.2.1	16.1.2.2	17.2.1.3	17.3.4.4
15.4.2.2	16.1.2.3	17.2.1.4	17.4.4.1
15.4.2.3	16.1.2.4	17.3.1.1	17.4.4.2
15.4.2.4	16.2.2.1	17.3.1.2	17.4.4.3
15.1.3.1	16.2.2.2	17.3.1.3	17.4.4.4
15.1.3.2	16.2.2.3	17.3.1.4	18.1.1.1
15.1.3.3	16.2.2.4	17.4.1.1	18.1.1.2
15.1.3.4	16.3.2.1	17.4.1.2	18.1.1.3
15.2.3.1	16.3.2.2	17.4.1.3	18.1.1.4
15.2.3.2	16.3.2.3	17.4.1.4	18.2.1.1
15.2.3.3	16.3.2.4	17.1.2.1	18.2.1.2
15.2.3.4	16.4.2.1	17.1.2.2	18.2.1.3
15.3.3.1	16.4.2.2	17.1.2.3	18.2.1.4
15.3.3.2	16.4.2.3	17.1.2.4	18.3.1.1
15.3.3.3	16.4.2.4	17.2.2.1	18.3.1.2
15.3.3.4	16.1.3.1	17.2.2.2	18.3.1.3
15.4.3.1	16.1.3.2	17.2.2.3	18.3.1.4
15.4.3.2	16.1.3.3	17.2.2.4	18.4.1.1
15.4.3.3	16.1.3.4	17.3.2.1	18.4.1.2
15.4.3.4	16.2.3.1	17.3.2.2	18.4.1.3
15.1.4.1	16.2.3.2	17.3.2.3	18.4.1.4
15.1.4.2	16.2.3.3	17.3.2.4	18.1.2.1
15.1.4.3	16.2.3.4	17.4.2.1	18.1.2.2
15.1.4.4	16.3.3.1	17.4.2.2	18.1.2.3
15.2.4.1	16.3.3.2	17.4.2.3	18.1.2.4
15.2.4.2	16.3.3.3	17.4.2.4	18.2.2.1
15.2.4.3	16.3.3.4	17.1.3.1	18.2.2.2
15.2.4.4	16.4.3.1	17.1.3.2	18.2.2.3
15.3.4.1	16.4.3.2	17.1.3.3	18.2.2.4
15.3.4.2	16.4.3.3	17.1.3.4	18.3.2.1
15.3.4.3	16.4.3.4	17.2.3.1	18.3.2.2
15.3.4.4	16.1.4.1	17.2.3.2	18.3.2.3
15.4.4.1	16.1.4.2	17.2.3.3	18.3.2.4
15.4.4.2	16.1.4.3	17.2.3.4	18.4.2.1
15.4.4.3	16.1.4.4	17.3.3.1	18.4.2.2
15.4.4.4	16.2.4.1	17.3.3.2	18.4.2.3
16.1.1.1	16.2.4.2	17.3.3.3	18.4.2.4
16.1.1.2	16.2.4.3	17.3.3.4	18.1.3.1
16.1.1.3	16.2.4.4	17.4.3.1	18.1.3.2
16.1.1.4	16.3.4.1	17.4.3.2	18.1.3.3
16.2.1.1	16.3.4.2	17.4.3.3	18.1.3.4
16.2.1.2	16.3.4.3	17.4.3.4	18.2.3.1
16.2.1.3	16.3.4.4	17.1.4.1	18.2.3.2
16.2.1.4	16.4.4.1	17.1.4.2	18.2.3.3
16.3.1.1	16.4.4.2	17.1.4.3	18.2.3.4
16.3.1.2	16.4.4.3	17.1.4.4	18.3.3.1
16.3.1.3	16.4.4.4	17.2.4.1	18.3.3.2
16.3.1.4	17.1.1.1	17.2.4.2	18.3.3.3
16.4.1.1	17.1.1.2	17.2.4.3	18.3.3.4
16.4.1.2	17.1.1.3	17.2.4.4	18.4.3.1
16.4.1.3	17.1.1.4	17.3.4.1	18.4.3.2
16.4.1.4	17.2.1.1	17.3.4.2	18.4.3.3
16.1.2.1	17.2.1.2	17.3.4.3	18.4.3.4

18.1.4.1	19.2.3.2	20.3.2.3	21.4.1.4
18.1.4.2	19.2.3.3	20.3.2.4	21.1.2.1
18.1.4.3	19.2.3.4	20.4.2.1	21.1.2.2
18.1.4.4	19.3.3.1	20.4.2.2	21.1.2.3
18.2.4.1	19.3.3.2	20.4.2.3	21.1.2.4
18.2.4.2	19.3.3.3	20.4.2.4	21.2.2.1
18.2.4.3	19.3.3.4	20.1.3.1	21.2.2.2
18.2.4.4	19.4.3.1	20.1.3.2	21.2.2.3
18.3.4.1	19.4.3.2	20.1.3.3	21.2.2.4
18.3.4.2	19.4.3.3	20.1.3.4	21.3.2.1
18.3.4.3	19.4.3.4	20.2.3.1	21.3.2.2
18.3.4.4	19.1.4.1	20.2.3.2	21.3.2.3
18.4.4.1	19.1.4.2	20.2.3.3	21.3.2.4
18.4.4.2	19.1.4.3	20.2.3.4	21.4.2.1
18.4.4.3	19.1.4.4	20.3.3.1	21.4.2.2
18.4.4.4	19.2.4.1	20.3.3.2	21.4.2.3
19.1.1.1	19.2.4.2	20.3.3.3	21.4.2.4
19.1.1.2	19.2.4.3	20.3.3.4	21.1.3.1
19.1.1.3	19.2.4.4	20.4.3.1	21.1.3.2
19.1.1.4	19.3.4.1	20.4.3.2	21.1.3.3
19.2.1.1	19.3.4.2	20.4.3.3	21.1.3.4
19.2.1.2	19.3.4.3	20.4.3.4	21.2.3.1
19.2.1.3	19.3.4.4	20.1.4.1	21.2.3.2
19.2.1.4	19.4.4.1	20.1.4.2	21.2.3.3
19.3.1.1	19.4.4.2	20.1.4.3	21.2.3.4
19.3.1.2	19.4.4.3	20.1.4.4	21.3.3.1
19.3.1.3	19.4.4.4	20.2.4.1	21.3.3.2
19.3.1.4	20.1.1.1	20.2.4.2	21.3.3.3
19.4.1.1	20.1.1.2	20.2.4.3	21.3.3.4
19.4.1.2	20.1.1.3	20.2.4.4	21.4.3.1
19.4.1.3	20.1.1.4	20.3.4.1	21.4.3.2
19.4.1.4	20.2.1.1	20.3.4.2	21.4.3.3
19.1.2.1	20.2.1.2	20.3.4.3	21.4.3.4
19.1.2.2	20.2.1.3	20.3.4.4	21.1.4.1
19.1.2.3	20.2.1.4	20.4.4.1	21.1.4.2
19.1.2.4	20.3.1.1	20.4.4.2	21.1.4.3
19.2.2.1	20.3.1.2	20.4.4.3	21.1.4.4
19.2.2.2	20.3.1.3	20.4.4.4	21.2.4.1
19.2.2.3	20.3.1.4	21.1.1.1	21.2.4.2
19.2.2.4	20.4.1.1	21.1.1.2	21.2.4.3
19.3.2.1	20.4.1.2	21.1.1.3	21.2.4.4
19.3.2.2	20.4.1.3	21.1.1.4	21.3.4.1
19.3.2.3	20.4.1.4	21.2.1.1	21.3.4.2
19.3.2.4	20.1.2.1	21.2.1.2	21.3.4.3
19.4.2.1	20.1.2.2	21.2.1.3	21.3.4.4
19.4.2.2	20.1.2.3	21.2.1.4	21.4.4.1
19.4.2.3	20.1.2.4	21.3.1.1	21.4.4.2
19.4.2.4	20.2.2.1	21.3.1.2	21.4.4.3
19.1.3.1	20.2.2.2	21.3.1.3	21.4.4.4
19.1.3.2	20.2.2.3	21.3.1.4	22.1.1.1
19.1.3.3	20.2.2.4	21.4.1.1	22.1.1.2
19.1.3.4	20.3.2.1	21.4.1.2	22.1.1.3
19.2.3.1	20.3.2.2	21.4.1.3	22.1.1.4

22.2.1.1	22.3.4.2	23.4.3.3	24.1.3.4
22.2.1.2	22.3.4.3	23.4.3.4	24.2.3.1
22.2.1.3	22.3.4.4	23.1.4.1	24.2.3.2
22.2.1.4	22.4.4.1	23.1.4.2	24.2.3.3
22.3.1.1	22.4.4.2	23.1.4.3	24.2.3.4
22.3.1.2	22.4.4.3	23.1.4.4	24.3.3.1
22.3.1.3	22.4.4.4	23.2.4.1	24.3.3.2
22.3.1.4	23.1.1.1	23.2.4.2	24.3.3.3
22.4.1.1	23.1.1.2	23.2.4.3	24.3.3.4
22.4.1.2	23.1.1.3	23.2.4.4	24.4.3.1
22.4.1.3	23.1.1.4	23.3.4.1	24.4.3.2
22.4.1.4	23.2.1.1	23.3.4.2	24.4.3.3
22.1.2.1	23.2.1.2	23.3.4.3	24.4.3.4
22.1.2.2	23.2.1.3	23.3.4.4	24.1.4.1
22.1.2.3	23.2.1.4	23.4.4.1	24.1.4.2
22.1.2.4	23.3.1.1	23.4.4.2	24.1.4.3
22.2.2.1	23.3.1.2	23.4.4.3	24.1.4.4
22.2.2.2	23.3.1.3	23.4.4.4	24.2.4.1
22.2.2.3	23.3.1.4	24.1.1.1	24.2.4.2
22.2.2.4	23.4.1.1	24.1.1.2	24.2.4.3
22.3.2.1	23.4.1.2	24.1.1.3	24.2.4.4
22.3.2.2	23.4.1.3	24.1.1.4	24.3.4.1
22.3.2.3	23.4.1.4	24.2.1.1	24.3.4.2
22.3.2.4	23.1.2.1	24.2.1.2	24.3.4.3
22.4.2.1	23.1.2.2	24.2.1.3	24.3.4.4
22.4.2.2	23.1.2.3	24.2.1.4	24.4.4.1
22.4.2.3	23.1.2.4	24.3.1.1	24.4.4.2
22.4.2.4	23.2.2.1	24.3.1.2	24.4.4.3
22.1.3.1	23.2.2.2	24.3.1.3	24.4.4.4
22.1.3.2	23.2.2.3	24.3.1.4	25.1.1.1
22.1.3.3	23.2.2.4	24.4.1.1	25.1.1.2
22.1.3.4	23.3.2.1	24.4.1.2	25.1.1.3
22.2.3.1	23.3.2.2	24.4.1.3	25.1.1.4
22.2.3.2	23.3.2.3	24.4.1.4	25.2.1.1
22.2.3.3	23.3.2.4	24.1.2.1	25.2.1.2
22.2.3.4	23.4.2.1	24.1.2.2	25.2.1.3
22.3.3.1	23.4.2.2	24.1.2.3	25.2.1.4
22.3.3.2	23.4.2.3	24.1.2.4	25.3.1.1
22.3.3.3	23.4.2.4	24.2.2.1	25.3.1.2
22.3.3.4	23.1.3.1	24.2.2.2	25.3.1.3
22.4.3.1	23.1.3.2	24.2.2.3	25.3.1.4
22.4.3.2	23.1.3.3	24.2.2.4	25.4.1.1
22.4.3.3	23.1.3.4	24.3.2.1	25.4.1.2
22.4.3.4	23.2.3.1	24.3.2.2	25.4.1.3
22.1.4.1	23.2.3.2	24.3.2.3	25.4.1.4
22.1.4.2	23.2.3.3	24.3.2.4	25.1.2.1
22.1.4.3	23.2.3.4	24.4.2.1	25.1.2.2
22.1.4.4	23.3.3.1	24.4.2.2	25.1.2.3
22.2.4.1	23.3.3.2	24.4.2.3	25.1.2.4
22.2.4.2	23.3.3.3	24.4.2.4	25.2.2.1
22.2.4.3	23.3.3.4	24.1.3.1	25.2.2.2
22.2.4.4	23.4.3.1	24.1.3.2	25.2.2.3
22.3.4.1	23.4.3.2	24.1.3.3	25.2.2.4

25.3.2.1	26.4.1.2	27.1.1.3	27.2.4.4
25.3.2.2	26.4.1.3	27.1.1.4	27.3.4.1
25.3.2.3	26.4.1.4	27.2.1.1	27.3.4.2
25.3.2.4	26.1.2.1	27.2.1.2	27.3.4.3
25.4.2.1	26.1.2.2	27.2.1.3	27.3.4.4
25.4.2.2	26.1.2.3	27.2.1.4	27.4.4.1
25.4.2.3	26.1.2.4	27.3.1.1	27.4.4.2
25.4.2.4	26.2.2.1	27.3.1.2	27.4.4.3
25.1.3.1	26.2.2.2	27.3.1.3	27.4.4.4
25.1.3.2	26.2.2.3	27.3.1.4	28.1.1.1
25.1.3.3	26.2.2.4	27.4.1.1	28.1.1.2
25.1.3.4	26.3.2.1	27.4.1.2	28.1.1.3
25.2.3.1	26.3.2.2	27.4.1.3	28.1.1.4
25.2.3.2	26.3.2.3	27.4.1.4	28.2.1.1
25.2.3.3	26.3.2.4	27.1.2.1	28.2.1.2
25.2.3.4	26.4.2.1	27.1.2.2	28.2.1.3
25.3.3.1	26.4.2.2	27.1.2.3	28.2.1.4
25.3.3.2	26.4.2.3	27.1.2.4	28.3.1.1
25.3.3.3	26.4.2.4	27.2.2.1	28.3.1.2
25.3.3.4	26.1.3.1	27.2.2.2	28.3.1.3
25.4.3.1	26.1.3.2	27.2.2.3	28.3.1.4
25.4.3.2	26.1.3.3	27.2.2.4	28.4.1.1
25.4.3.3	26.1.3.4	27.3.2.1	28.4.1.2
25.4.3.4	26.2.3.1	27.3.2.2	28.4.1.3
25.1.4.1	26.2.3.2	27.3.2.3	28.4.1.4
25.1.4.2	26.2.3.3	27.3.2.4	28.1.2.1
25.1.4.3	26.2.3.4	27.4.2.1	28.1.2.2
25.1.4.4	26.3.3.1	27.4.2.2	28.1.2.3
25.2.4.1	26.3.3.2	27.4.2.3	28.1.2.4
25.2.4.2	26.3.3.3	27.4.2.4	28.2.2.1
25.2.4.3	26.3.3.4	27.1.3.1	28.2.2.2
25.2.4.4	26.4.3.1	27.1.3.2	28.2.2.3
25.3.4.1	26.4.3.2	27.1.3.3	28.2.2.4
25.3.4.2	26.4.3.3	27.1.3.4	28.3.2.1
25.3.4.3	26.4.3.4	27.2.3.1	28.3.2.2
25.3.4.4	26.1.4.1	27.2.3.2	28.3.2.3
25.4.4.1	26.1.4.2	27.2.3.3	28.3.2.4
25.4.4.2	26.1.4.3	27.2.3.4	28.4.2.1
25.4.4.3	26.1.4.4	27.3.3.1	28.4.2.2
25.4.4.4	26.2.4.1	27.3.3.2	28.4.2.3
26.1.1.1	26.2.4.2	27.3.3.3	28.4.2.4
26.1.1.2	26.2.4.3	27.3.3.4	28.1.3.1
26.1.1.3	26.2.4.4	27.4.3.1	28.1.3.2
26.1.1.4	26.3.4.1	27.4.3.2	28.1.3.3
26.2.1.1	26.3.4.2	27.4.3.3	28.1.3.4
26.2.1.2	26.3.4.3	27.4.3.4	28.2.3.1
26.2.1.3	26.3.4.4	27.1.4.1	28.2.3.2
26.2.1.4	26.4.4.1	27.1.4.2	28.2.3.3
26.3.1.1	26.4.4.2	27.1.4.3	28.2.3.4
26.3.1.2	26.4.4.3	27.1.4.4	28.3.3.1
26.3.1.3	26.4.4.4	27.2.4.1	28.3.3.2
26.3.1.4	27.1.1.1	27.2.4.2	28.3.3.3
26.4.1.1	27.1.1.2	27.2.4.3	28.3.3.4

28.4.3.1	29.1.3.2	30.2.2.3	31.3.1.4
28.4.3.2	29.1.3.3	30.2.2.4	31.4.1.1
28.4.3.3	29.1.3.4	30.3.2.1	31.4.1.2
28.4.3.4	29.2.3.1	30.3.2.2	31.4.1.3
28.1.4.1	29.2.3.2	30.3.2.3	31.4.1.4
28.1.4.2	29.2.3.3	30.3.2.4	31.1.2.1
28.1.4.3	29.2.3.4	30.4.2.1	31.1.2.2
28.1.4.4	29.3.3.1	30.4.2.2	31.1.2.3
28.2.4.1	29.3.3.2	30.4.2.3	31.1.2.4
28.2.4.2	29.3.3.3	30.4.2.4	31.2.2.1
28.2.4.3	29.3.3.4	30.1.3.1	31.2.2.2
28.2.4.4	29.4.3.1	30.1.3.2	31.2.2.3
28.3.4.1	29.4.3.2	30.1.3.3	31.2.2.4
28.3.4.2	29.4.3.3	30.1.3.4	31.3.2.1
28.3.4.3	29.4.3.4	30.2.3.1	31.3.2.2
28.3.4.4	29.1.4.1	30.2.3.2	31.3.2.3
28.4.4.1	29.1.4.2	30.2.3.3	31.3.2.4
28.4.4.2	29.1.4.3	30.2.3.4	31.4.2.1
28.4.4.3	29.1.4.4	30.3.3.1	31.4.2.2
28.4.4.4	29.2.4.1	30.3.3.2	31.4.2.3
29.1.1.1	29.2.4.2	30.3.3.3	31.4.2.4
29.1.1.2	29.2.4.3	30.3.3.4	31.1.3.1
29.1.1.3	29.2.4.4	30.4.3.1	31.1.3.2
29.1.1.4	29.3.4.1	30.4.3.2	31.1.3.3
29.2.1.1	29.3.4.2	30.4.3.3	31.1.3.4
29.2.1.2	29.3.4.3	30.4.3.4	31.2.3.1
29.2.1.3	29.3.4.4	30.1.4.1	31.2.3.2
29.2.1.4	29.4.4.1	30.1.4.2	31.2.3.3
29.3.1.1	29.4.4.2	30.1.4.3	31.2.3.4
29.3.1.2	29.4.4.3	30.1.4.4	31.3.3.1
29.3.1.3	29.4.4.4	30.2.4.1	31.3.3.2
29.3.1.4	30.1.1.1	30.2.4.2	31.3.3.3
29.4.1.1	30.1.1.2	30.2.4.3	31.3.3.4
29.4.1.2	30.1.1.3	30.2.4.4	31.4.3.1
29.4.1.3	30.1.1.4	30.3.4.1	31.4.3.2
29.4.1.4	30.2.1.1	30.3.4.2	31.4.3.3
29.1.2.1	30.2.1.2	30.3.4.3	31.4.3.4
29.1.2.2	30.2.1.3	30.3.4.4	31.1.4.1
29.1.2.3	30.2.1.4	30.4.4.1	31.1.4.2
29.1.2.4	30.3.1.1	30.4.4.2	31.1.4.3
29.2.2.1	30.3.1.2	30.4.4.3	31.1.4.4
29.2.2.2	30.3.1.3	30.4.4.4	31.2.4.1
29.2.2.3	30.3.1.4	31.1.1.1	31.2.4.2
29.2.2.4	30.4.1.1	31.1.1.2	31.2.4.3
29.3.2.1	30.4.1.2	31.1.1.3	31.2.4.4
29.3.2.2	30.4.1.3	31.1.1.4	31.3.4.1
29.3.2.3	30.4.1.4	31.2.1.1	31.3.4.2
29.3.2.4	30.1.2.1	31.2.1.2	31.3.4.3
29.4.2.1	30.1.2.2	31.2.1.3	31.3.4.4
29.4.2.2	30.1.2.3	31.2.1.4	31.4.4.1
29.4.2.3	30.1.2.4	31.3.1.1	31.4.4.2
29.4.2.4	30.2.2.1	31.3.1.2	31.4.4.3
29.1.3.1	30.2.2.2	31.3.1.3	31.4.4.4

32.1.1.1	32.2.4.2	33.3.3.3	34.4.2.4
32.1.1.2	32.2.4.3	33.3.3.4	34.1.3.1
32.1.1.3	32.2.4.4	33.4.3.1	34.1.3.2
32.1.1.4	32.3.4.1	33.4.3.2	34.1.3.3
32.2.1.1	32.3.4.2	33.4.3.3	34.1.3.4
32.2.1.2	32.3.4.3	33.4.3.4	34.2.3.1
32.2.1.3	32.3.4.4	33.1.4.1	34.2.3.2
32.2.1.4	32.4.4.1	33.1.4.2	34.2.3.3
32.3.1.1	32.4.4.2	33.1.4.3	34.2.3.4
32.3.1.2	32.4.4.3	33.1.4.4	34.3.3.1
32.3.1.3	32.4.4.4	33.2.4.1	34.3.3.2
32.3.1.4	33.1.1.1	33.2.4.2	34.3.3.3
32.4.1.1	33.1.1.2	33.2.4.3	34.3.3.4
32.4.1.2	33.1.1.3	33.2.4.4	34.4.3.1
32.4.1.3	33.1.1.4	33.3.4.1	34.4.3.2
32.4.1.4	33.2.1.1	33.3.4.2	34.4.3.3
32.1.2.1	33.2.1.2	33.3.4.3	34.4.3.4
32.1.2.2	33.2.1.3	33.3.4.4	34.1.4.1
32.1.2.3	33.2.1.4	33.4.4.1	34.1.4.2
32.1.2.4	33.3.1.1	33.4.4.2	34.1.4.3
32.2.2.1	33.3.1.2	33.4.4.3	34.1.4.4
32.2.2.2	33.3.1.3	33.4.4.4	34.2.4.1
32.2.2.3	33.3.1.4	34.1.1.1	34.2.4.2
32.2.2.4	33.4.1.1	34.1.1.2	34.2.4.3
32.3.2.1	33.4.1.2	34.1.1.3	34.2.4.4
32.3.2.2	33.4.1.3	34.1.1.4	34.3.4.1
32.3.2.3	33.4.1.4	34.2.1.1	34.3.4.2
32.3.2.4	33.1.2.1	34.2.1.2	34.3.4.3
32.4.2.1	33.1.2.2	34.2.1.3	34.3.4.4
32.4.2.2	33.1.2.3	34.2.1.4	34.4.4.1
32.4.2.3	33.1.2.4	34.3.1.1	34.4.4.2
32.4.2.4	33.2.2.1	34.3.1.2	34.4.4.3
32.1.3.1	33.2.2.2	34.3.1.3	34.4.4.4
32.1.3.2	33.2.2.3	34.3.1.4	35.1.1.1
32.1.3.3	33.2.2.4	34.4.1.1	35.1.1.2
32.1.3.4	33.3.2.1	34.4.1.2	35.1.1.3
32.2.3.1	33.3.2.2	34.4.1.3	35.1.1.4
32.2.3.2	33.3.2.3	34.4.1.4	35.2.1.1
32.2.3.3	33.3.2.4	34.1.2.1	35.2.1.2
32.2.3.4	33.4.2.1	34.1.2.2	35.2.1.3
32.3.3.1	33.4.2.2	34.1.2.3	35.2.1.4
32.3.3.2	33.4.2.3	34.1.2.4	35.3.1.1
32.3.3.3	33.4.2.4	34.2.2.1	35.3.1.2
32.3.3.4	33.1.3.1	34.2.2.2	35.3.1.3
32.4.3.1	33.1.3.2	34.2.2.3	35.3.1.4
32.4.3.2	33.1.3.3	34.2.2.4	35.4.1.1
32.4.3.3	33.1.3.4	34.3.2.1	35.4.1.2
32.4.3.4	33.2.3.1	34.3.2.2	35.4.1.3
32.1.4.1	33.2.3.2	34.3.2.3	35.4.1.4
32.1.4.2	33.2.3.3	34.3.2.4	35.1.2.1
32.1.4.3	33.2.3.4	34.4.2.1	35.1.2.2
32.1.4.4	33.3.3.1	34.4.2.2	35.1.2.3
32.2.4.1	33.3.3.2	34.4.2.3	35.1.2.4

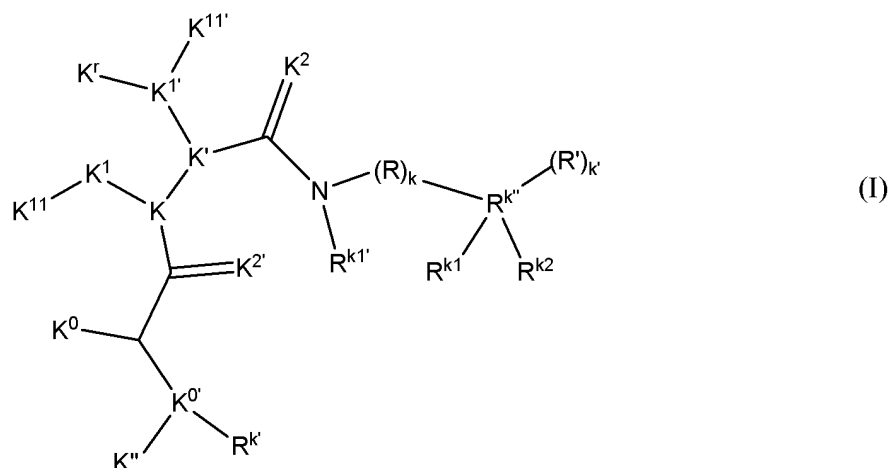
35.2.2.1	36.3.1.2	36.4.4.3	37.1.4.4
35.2.2.2	36.3.1.3	36.4.4.4	37.2.4.1
35.2.2.3	36.3.1.4	37.1.1.1	37.2.4.2
35.2.2.4	36.4.1.1	37.1.1.2	37.2.4.3
35.3.2.1	36.4.1.2	37.1.1.3	37.2.4.4
35.3.2.2	36.4.1.3	37.1.1.4	37.3.4.1
35.3.2.3	36.4.1.4	37.2.1.1	37.3.4.2
35.3.2.4	36.1.2.1	37.2.1.2	37.3.4.3
35.4.2.1	36.1.2.2	37.2.1.3	37.3.4.4
35.4.2.2	36.1.2.3	37.2.1.4	37.4.4.1
35.4.2.3	36.1.2.4	37.3.1.1	37.4.4.2
35.4.2.4	36.2.2.1	37.3.1.2	37.4.4.3
35.1.3.1	36.2.2.2	37.3.1.3	37.4.4.4
35.1.3.2	36.2.2.3	37.3.1.4	38.1.1.1
35.1.3.3	36.2.2.4	37.4.1.1	38.1.1.2
35.1.3.4	36.3.2.1	37.4.1.2	38.1.1.3
35.2.3.1	36.3.2.2	37.4.1.3	38.1.1.4
35.2.3.2	36.3.2.3	37.4.1.4	38.2.1.1
35.2.3.3	36.3.2.4	37.1.2.1	38.2.1.2
35.2.3.4	36.4.2.1	37.1.2.2	38.2.1.3
35.3.3.1	36.4.2.2	37.1.2.3	38.2.1.4
35.3.3.2	36.4.2.3	37.1.2.4	38.3.1.1
35.3.3.3	36.4.2.4	37.2.2.1	38.3.1.2
35.3.3.4	36.1.3.1	37.2.2.2	38.3.1.3
35.4.3.1	36.1.3.2	37.2.2.3	38.3.1.4
35.4.3.2	36.1.3.3	37.2.2.4	38.4.1.1
35.4.3.3	36.1.3.4	37.3.2.1	38.4.1.2
35.4.3.4	36.2.3.1	37.3.2.2	38.4.1.3
35.1.4.1	36.2.3.2	37.3.2.3	38.4.1.4
35.1.4.2	36.2.3.3	37.3.2.4	38.1.2.1
35.1.4.3	36.2.3.4	37.4.2.1	38.1.2.2
35.1.4.4	36.3.3.1	37.4.2.2	38.1.2.3
35.2.4.1	36.3.3.2	37.4.2.3	38.1.2.4
35.2.4.2	36.3.3.3	37.4.2.4	38.2.2.1
35.2.4.3	36.3.3.4	37.1.3.1	38.2.2.2
35.2.4.4	36.4.3.1	37.1.3.2	38.2.2.3
35.3.4.1	36.4.3.2	37.1.3.3	38.2.2.4
35.3.4.2	36.4.3.3	37.1.3.4	38.3.2.1
35.3.4.3	36.4.3.4	37.2.3.1	38.3.2.2
35.3.4.4	36.1.4.1	37.2.3.2	38.3.2.3
35.4.4.1	36.1.4.2	37.2.3.3	38.3.2.4
35.4.4.2	36.1.4.3	37.2.3.4	38.4.2.1
35.4.4.3	36.1.4.4	37.3.3.1	38.4.2.2
35.4.4.4	36.2.4.1	37.3.3.2	38.4.2.3
36.1.1.1	36.2.4.2	37.3.3.3	38.4.2.4
36.1.1.2	36.2.4.3	37.3.3.4	38.1.3.1
36.1.1.3	36.2.4.4	37.4.3.1	38.1.3.2
36.1.1.4	36.3.4.1	37.4.3.2	38.1.3.3
36.2.1.1	36.3.4.2	37.4.3.3	38.1.3.4
36.2.1.2	36.3.4.3	37.4.3.4	38.2.3.1
36.2.1.3	36.3.4.4	37.1.4.1	38.2.3.2
36.2.1.4	36.4.4.1	37.1.4.2	38.2.3.3
36.3.1.1	36.4.4.2	37.1.4.3	38.2.3.4

38.3.3.1	39.4.2.2	40.1.2.3
38.3.3.2	39.4.2.3	40.1.2.4
38.3.3.3	39.4.2.4	40.2.2.1
38.3.3.4	39.1.3.1	40.2.2.2
38.4.3.1	39.1.3.2	40.2.2.3
38.4.3.2	39.1.3.3	40.2.2.4
38.4.3.3	39.1.3.4	40.3.2.1
38.4.3.4	39.2.3.1	40.3.2.2
38.1.4.1	39.2.3.2	40.3.2.3
38.1.4.2	39.2.3.3	40.3.2.4
38.1.4.3	39.2.3.4	40.4.2.1
38.1.4.4	39.3.3.1	40.4.2.2
38.2.4.1	39.3.3.2	40.4.2.3
38.2.4.2	39.3.3.3	40.4.2.4
38.2.4.3	39.3.3.4	40.1.3.1
38.2.4.4	39.4.3.1	40.1.3.2
38.3.4.1	39.4.3.2	40.1.3.3
38.3.4.2	39.4.3.3	40.1.3.4
38.3.4.3	39.4.3.4	40.2.3.1
38.3.4.4	39.1.4.1	40.2.3.2
38.4.4.1	39.1.4.2	40.2.3.3
38.4.4.2	39.1.4.3	40.2.3.4
38.4.4.3	39.1.4.4	40.3.3.1
38.4.4.4	39.2.4.1	40.3.3.2
39.1.1.1	39.2.4.2	40.3.3.3
39.1.1.2	39.2.4.3	40.3.3.4
39.1.1.3	39.2.4.4	40.4.3.1
39.1.1.4	39.3.4.1	40.4.3.2
39.2.1.1	39.3.4.2	40.4.3.3
39.2.1.2	39.3.4.3	40.4.3.4
39.2.1.3	39.3.4.4	40.1.4.1
39.2.1.4	39.4.4.1	40.1.4.2
39.3.1.1	39.4.4.2	40.1.4.3
39.3.1.2	39.4.4.3	40.1.4.4
39.3.1.3	39.4.4.4	40.2.4.1
39.3.1.4	40.1.1.1	40.2.4.2
39.4.1.1	40.1.1.2	40.2.4.3
39.4.1.2	40.1.1.3	40.2.4.4
39.4.1.3	40.1.1.4	40.3.4.1
39.4.1.4	40.2.1.1	40.3.4.2
39.1.2.1	40.2.1.2	40.3.4.3
39.1.2.2	40.2.1.3	40.3.4.4
39.1.2.3	40.2.1.4	40.4.4.1
39.1.2.4	40.3.1.1	40.4.4.2
39.2.2.1	40.3.1.2	40.4.4.3
39.2.2.2	40.3.1.3	40.4.4.4
39.2.2.3	40.3.1.4	
39.2.2.4	40.4.1.1	
39.3.2.1	40.4.1.2	
39.3.2.2	40.4.1.3	
39.3.2.3	40.4.1.4	
39.3.2.4	40.1.2.1	
39.4.2.1	40.1.2.2	

“대표적인 PRT”에 대한 섹션은 여기서, 끝낸다.

본 발명의 대표적인 실시 상태

1. 화학식 I의 화합물의 대표적인 실시 상태:



식 중,

K" 및 R^{k'}는 독립적으로 부재이거나 또는 하나의 결합, H, -OH, 알킬, 아릴, 아랄킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, -C(W)₂, -C(O)W, -C(O)OW, -O(W), -N(W)₂, -S(W), CH₂P(O)(OW₁)(OW₂), -OCH₂P(O)(OW₁)(OW₂), -C(O)OCH₂P(O)(OW₁)(OW₂), CH₂P(O)(OW₁)(NW₂), -OCH₂P(O)(OW₁)(NW₂), -C(O)OCH₂P(O)(OW₁)(NW₂), CH₂P(O)(NW₁)(NW₂), -C(O)OCH₂P(O)(NW₁)(NW₂) 및 -OCH₂P(O)(NW₁)(NW₂)로부터 선택되고, 임의로 0-3개의 W, W₁ 또는 W₂로 치환되며, 임의로 그들 자신 또는 그들의 치환기를 거쳐, K^r, K¹, K^{1'}, K², R^{k1}, R^{k1'}, R, R', R^{k2} 또는 그들의 치환기에 결합을 형성하고, 다만 R^{k1} 또는 R^{k2}는 알킬, 알케닐 또는 알키닐이며, 기타의 R^{k1} 또는 R^{k2}는 H이고, 기타의 K" 또는 R^{k'}는 H 또는 C1-3 알킬이며, K² 및 K^{2'}는 둘다 산소이고, K^{0'}는 N일 때, 기타의 K" 또는 R^{k'}는 알킬이고, 임의로 0-3개의 W, W₁ 또는 W₂로 치환되며;

K^{O'}는 N, -CH, -S(O)₂, -C(O)NHS(O)₂K³W 또는 -P(O)이고;

K^0 은 하나의 결합, H, -OH, 알킬, 아릴, 아랄킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, -C(W)₂, -C(O)W, -C(O)OW, -O(W), -N(W)₂, -S(W), W, W₁, W₂, P(O)(OW₁)(OW₂), -P(O)(OW₁)(NW₂), -P(O)(NW₁)(NW₂), -OP(O)(OW₁)(OW₂), -OP(O)(OW₁)(NW₂), -OP(O)(NW₁)(NW₂), -OCH₂P(O)(OW₁)(OW₂), -C(O)OCH₂P(O)(OW₁)(OW₂), CH₂P(O)(OW₁)(NW₂), -OCH₂P(O)(OW₁)(NW₂), -C(O)OCH₂P(O)(OW₁)(NW₂), CH₂P(O)(NW₁)(NW₂), -C(O)OCH₂P(O)(NW₁)(NW₂) 및 -OCH₂P(O)(NW₁)(NW₂)로부터 선택되며, 임의로 0-3개의 W, W₁ 또는 W₂로 치환되고, 임의로 그 자신 또는 그의 치환기를 거쳐, K^r, K¹, K^{1'}, K², R^{k1}, R^{k1'}, R, R', R^{k2} 또는 그의 치환기에 결합을 형성하고, 다만 만약 K⁰이 R^k 또는 그 치환기에, 임의로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 사슬을 거쳐, 그 치환기 또는 그 조합을 거쳐 연결되고, R^k는 스피로고리계의 일부분이며, 여기서, 고리가 P(O)(OW₁)(OW₂), -P(O)(OW₁)(NW₂) 또는 -P(O)(NW₁)(NW₂)으로 치환되지 않는다면, 상기 사슬 내의 적어도 하나의 탄소는 P(O)(OW₁)(OW₂), P(O)(OW₁)(NW₂) 또는 -P(O)(NW₁)(NW₂)으로 치환되며;

$K^{2'}$ 는 산소, 황, -NW, $-C(W)_2$ 이고;

K 는 N 이 때;

K'는 CH이 고;

K¹¹ 및 K^{11'}는 독립적으로 부재, 하나의 결합, H이고, 함께 형성하거나 또는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴 옥시, 할로젠, CF₃, CH₂CF₃으로부터 선택되며;

$K^{1'}$ 는 CH이고, 임의로 0-3개의 W, W_1 , $-OR^k$ 또는 W_2 로 치환되며;

$K^{1'}$ 는 CH이고, 임의로 0-3개의 W, W_1 또는 W_2 로 치환되며, 임의로 그 자신 또는 그의 치환기를 거쳐 K'' , K^r , K^2 , R^{k1} 또는 $R^{k1'}$ 또는 그의 치환기에 결합을 형성하고;

$R^{k1'}$ 은 부재 또는 H, 알킬 또는 아릴이며, 임의로 0-3개의 W, W_1 또는 W_2 로 치환되고;

R^k 는 부재, 하나의 결합, H, C, CH, P(O), $-C(O)NHS(O)_2K^3W$ 또는 $C(O)NHS(O)_2K^3$ 이며, 여기서, K^3 은 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로고리, 스피로고리 또는 헤테로스피로고리 환이고, 임의로 하나 이상의 W로 치환되며, 임의로 임의로 치환된 하나 이상의 W로 치환되고, 다만, k가 1이고 R이 스피로카르보고리 또는 스피로헤테로고리 환의 한 성분인 때, R^k 는 $-P(O)$ 이고 2개의 R^{k1} , R^{k2} 및 R'은 독립적으로 $-OW_1$ 또는 $-NW_1$ 이며 3번째 R^{k1} , R^{k2} 및 R'는 부재이고, 또 다만 k가 2이고 2개의 연속 R은 C이며 치환되어 함께 고리를 형성하는 때, R^k 는 H가 아니고;

k는 0 내지 6이며, 다만 2개의 연속 R기가 함께 치환되어 고리를 형성할 때, k는 2가 아니고;

k'는 0 내지 6이며;

K^r 은 CH이고, 임의로 0-3개의 W, W_1 , $-OK^{1'}$ 또는 W^2 로 치환되고, 임의로 그 자신 또는 그 치환기를 거쳐 K'' , K^1 , K^2 , R^{k1} 또는 $R^{k1'}$ 또는 그 치환기에 추가 결합을 형성하고, 다만, K^1 , $K^{1'}$ 및 K^r 어느 것도 $-OR^k$, R^{k1} 및 R^{k2} 또는 R^{k1} 및 R', 또는 R' 및 R^{k2} 로 치환되지 않을 때, 이들은 함께 임의로 치환된 $-C(O)NHS(O)_2K^3W$, $-C(O)NHS(O)_2$, $-S(O)_2$ 또는 카르보고리 고리를 형성하며, 임의로 치환 with 0-3개의 W, W_1 , 또는 W_2 로, 또는 0-3개의 H, $-OH$, 알킬, 아릴, 아랄킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, $-C(W)_2$, $-C(O)W$, $-C(O)OW$, $-O(W)$, $-N(W)_2$, $-S(W)$, $(O)(OW_1)(OW_2)$, $P(O)(OW_1)(OW_2)$, $-P(O)(OW_1)(NW_2)$, $-P(O)(NW_1)(NW_2)$, $-OP(O)(OW_1)(OW_2)$, $-OP(O)(OW_1)(NW_2)$, $-OP(O)(NW_1)(NW_2)$, $-OCH_2P(O)(OW_1)(OW_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OW_1)(OW_2)$, $CH_2P(O)(OW_1)(NW_2)$, $-OCH_2P(O)(OW_1)(NW_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OW_1)(NW_2)$, $CH_2P(O)(NW_1)(NW_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(NW_1)(NW_2)$, 및 $-OCH_2P(O)(NW_1)(NW_2)$ 으로 치환되고, 여기서, 카르보고리 환의 한 성분이 아닌 R^{k2} , R^{k1} , 및 R'의 3번째 성분은 $P(O)(OW_1)(OW_2)$, $P(O)(OW_1)(NW_2)$, 또는 $-P(O)(NW_1)(NW_2)$ 이며;

R^{k1} , R^{k2} , 및 R'는 독립적으로 부재이거나, R^k 이 C일 때, 임의로 치환된 $C(O)NHS(O)_2K^3W$, $P(O)(OW_1)(OW_2)$, $-P(O)(OW_1)(NW_2)$, 및 $-P(O)(NW_1)(NW_2)$ 으로부터 선택되고, R^k 이 $-P(O)$ 일 때, R^{k1} , R^{k2} , 및 R'는 독립적으로 부재이거나 또는 $-OH$, $-OW_1$, $-NW_1$, 또는 $-W_1$ 으로부터 선택되며, 임의로 0-3개의 W, W_1 , 또는 W_2 로 치환되고 임의로 그 자신 또는 그 치환기를 거쳐 K'' , K^r , K^2 , 또는 기타의 R', R^{k1} , 또는 R^{k2} , 또는 그 치환기에 결합을 형성하며, R^k 가 $C(O)NHS(O)_2K^3W$ 일 때, R', R^{k1} , 및 R^{k2} 는 부재이거나 또는 W, W_1 , 또는 W_2 , $-OH$, 알킬, 아릴, 아랄킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, $-C(W)_2$, $-C(O)W$, $-C(O)OW$, $-O(W)$, $-N(W)_2$, $-S(W)$, $(O)(OW_1)(OW_2)$, $P(O)(OW_1)(OW_2)$, $-P(O)(OW_1)(NW_2)$, $-P(O)(NW_1)(NW_2)$, $-OP(O)(OW_1)(OW_2)$, $-OP(O)(OW_1)(NW_2)$, $-OP(O)(NW_1)(NW_2)$, $-OCH_2P(O)(OW_1)(OW_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OW_1)(OW_2)$, $CH_2P(O)(OW_1)(NW_2)$, $-OCH_2P(O)(OW_1)(NW_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OW_1)(NW_2)$, $CH_2P(O)(NW_1)(NW_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(NW_1)(NW_2)$, 및 $-OCH_2P(O)(NW_1)(NW_2)$ 으로부터 선택되고, 다만, K^0 가 N일 때, R^k 는 C이고, $R^{k'}$ 또는 K'' 는 치환 또는 비치환 $-C(O)CHNH-$ 의 하나 이상의 단위이며, R', R^{k1} , 및 R^{k2} 중 2개는 R^k 와 같이 스피로고리 환을 형성하고, 또한 다만, k가 0일 때 R^k 는 C이며, R', R^{k1} , 및 R^{k2} 중 어느 것도 $(C(O))_k$ 이 아니고, 여기서, k는 2-3이며, 또한 다만, 0-2개의 R, 0-1개의 R^k , 및 0-2개의 R', R^{k1} , 또는 $R^{k1'}$ 이 C이고 치환되어 함께 고리를 형성할 때,

R' , R^{k1} , 및 R^{k2} 는 H가 아니며, 또한 다만, K^r 이 CH이고, K^1 , 즉 CH_2 에 결합하며 $-OK^{1''}$ 으로 치환되지 않는 경우, k 는 0이고 R' , R^{k1} , 또는 R^{k2} 중 2개는 $R^{k''}$ 와 함께 잔여 R' , R^{k1} , 또는 R^{k2} 인 $P(O)(OW_1)(OW_2)$, $-P(O)(OW_1)(NW_2)$, 또는 $-P(O)(NW_1)(NW_2)$ 와 함께 스피로고리 환을 형성하며;

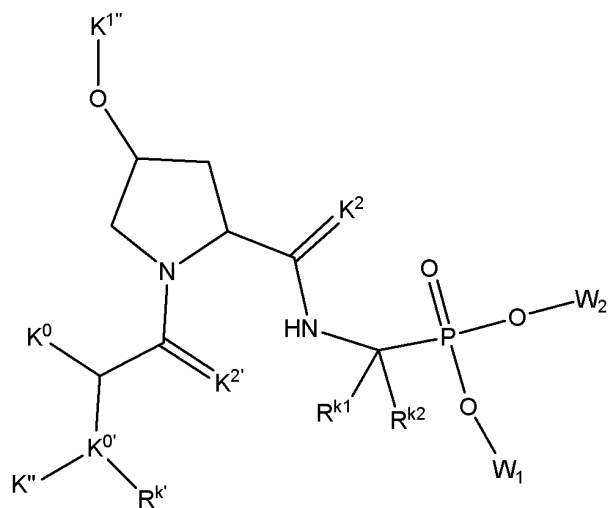
$R^{k''}$ 가 스피로고리 환의 부분이고 R , K'' , $R^{k1'}$, K^0 , K^r , K^1 , $K^{1'}$, K^2 , R^{k1} , R' , 또는 R^{k2} 중 어느 것이 $-P(O)(OW_1)(OW_2)$, $-P(O)(OW_1)(NW_2)$, 또는 $P(O)(NW_1)(NW_2)$ 으로 치환될 때, $K^{1''}$ 는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 헤테로고리 아릴, 헤테로고리 아랄킬, 알킬 헤테로고리 아릴, 알킬 헤테로고리 알킬, 알킬 헤테로고리 아릴옥시알킬, 알킬 헤테로고리 알킬옥시알키, 알킬 헤테로고리 알킬옥시아릴, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, 또는 알킬옥시 아릴술폰아미드이고, 임의로 및 임의로 다중, 및 임의로 부재, $-P(O)(OW_1)(OW_2)$, $-P(O)(OW_1)(NW_2)$, 또는 $P(O)(NW_1)(NW_2)$ 로 치환될 때, $K^{1''}$ 는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 헤테로고리 아릴, 헤테로고리 아랄킬, 알킬 헤테로고리 아릴, 알킬 헤테로고리 알킬, 알킬 헤테로고리 아릴옥시알킬, 알킬 헤테로고리 알킬옥시알키, 알킬 헤테로고리 알킬옥시아릴, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, 또는 알킬옥시 아릴술폰아미드이며;

R 은 C, $-C(O)NHS(O)_2K^3W$, 또는 $-S(O)_2-$ 이고, 임의로 하나 이상의 W , W_1 또는 W_2 로 치환되며;

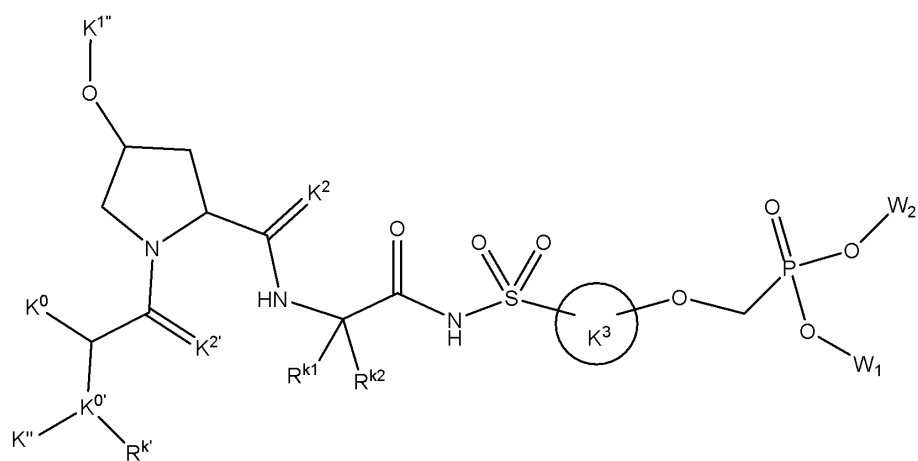
W 는 부재이거나 또는 0-3개의 W_1 또는 W_2 이고;

W_1 및 W_2 는 독립적으로 부재, 함께 형성, 또는 독립적으로 하나의 결합, H, $-OH$, $-C(O)$, $-C(O)O-$, 알킬, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 아릴, 아랄킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, $-C(W)_2$, $-C(O)W$, $-C(O)OW$, $-O(W)$, $-N(W)_2$, $-S(W)$, $CH_2P(O)(OW_1)(OW_2)$, $-OCH_2P(O)(OW_1)(OW_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OW_1)(OW_2)$, $CH_2P(O)(OW_1)(NW_2)$, $-OCH_2P(O)(OW_1)(NW_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OW_1)(NW_2)$, $CH_2P(O)(NW_1)(NW_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(NW_1)(NW_2)$, 및 $-OCH_2P(O)(NW_1)(NW_2)$, 헤테로아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 헤테로고리 아릴, 헤테로고리 아랄킬, 알킬 헤테로고리 아릴, 알킬 헤테로고리 알킬, 알킬 헤테로고리 아릴옥시알킬, 알킬 헤테로고리 알킬옥시알키, 알킬 헤테로고리 알킬옥시아릴, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, 또는 알킬옥시 아릴술폰아미드로부터 선택되고, 임의로 및 임의로 다중, 및 임의로 부재, $-P(O)(OW_1)(OW_2)$, $-P(O)(OW_1)(NW_2)$, 또는 $P(O)(NW_1)(NW_2)$, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 헤테로고리 아릴, 헤테로고리 아랄킬, 알킬 헤테로고리 아릴, 알킬 헤테로고리 알킬, 알킬 헤테로고리 아릴옥시알킬, 알킬 헤테로고리 알킬옥시알키, 알킬 헤테로고리 알킬옥시아릴, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드로 치환된다.

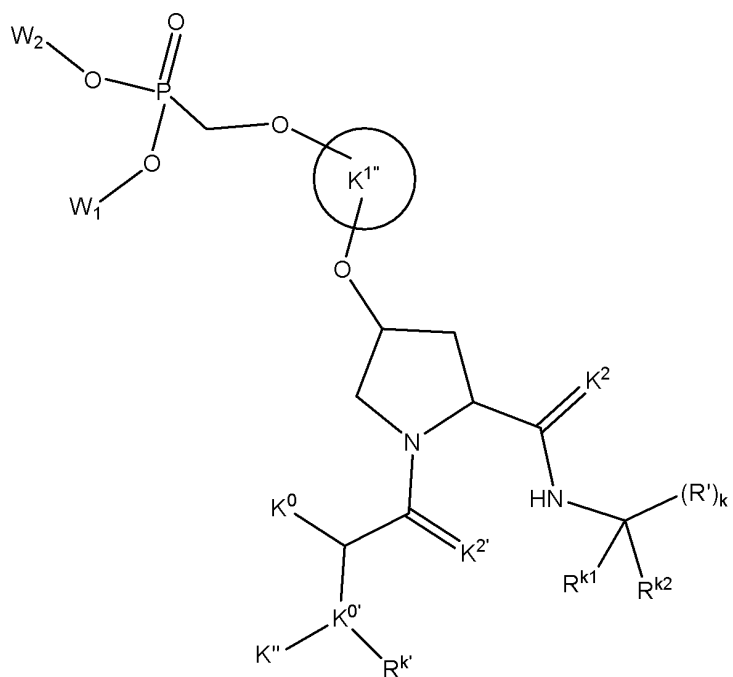
2. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



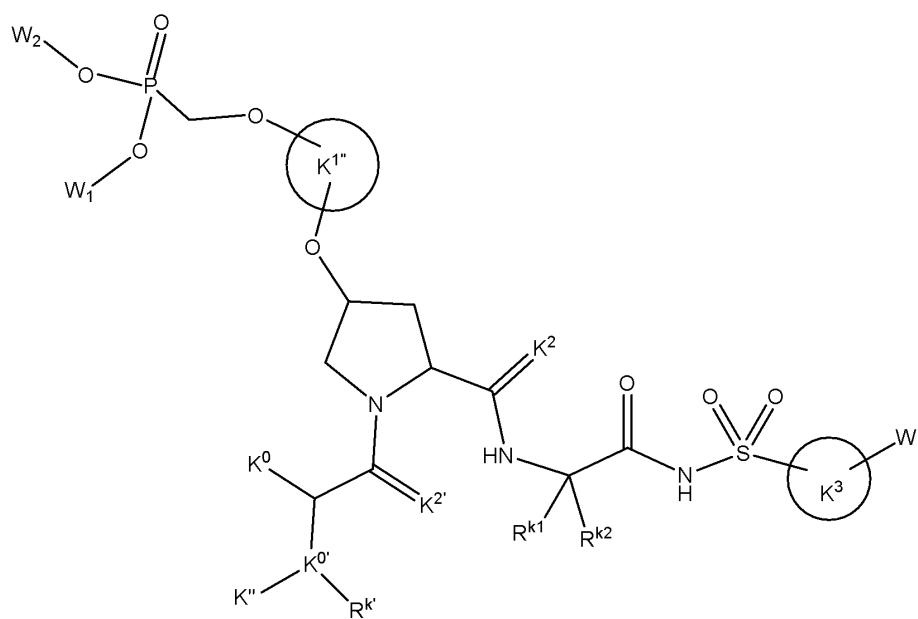
3. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



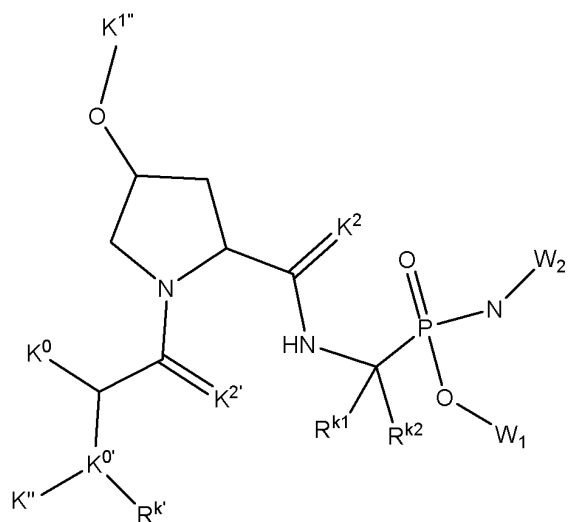
4. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



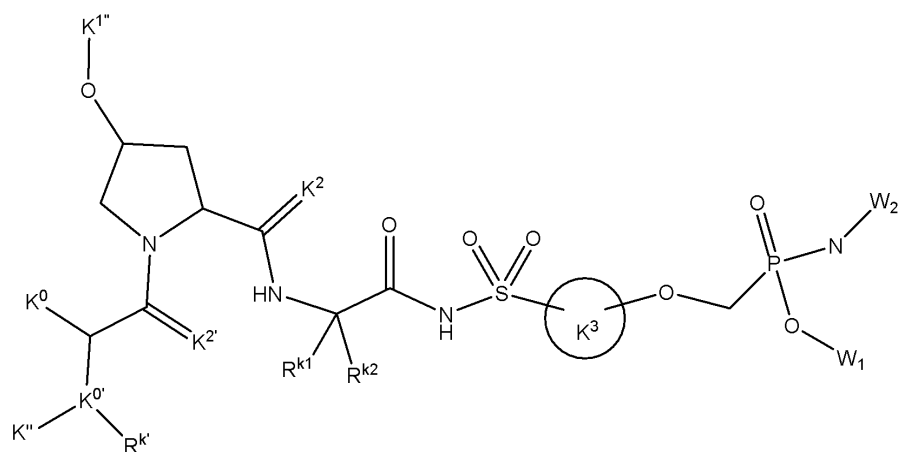
5. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



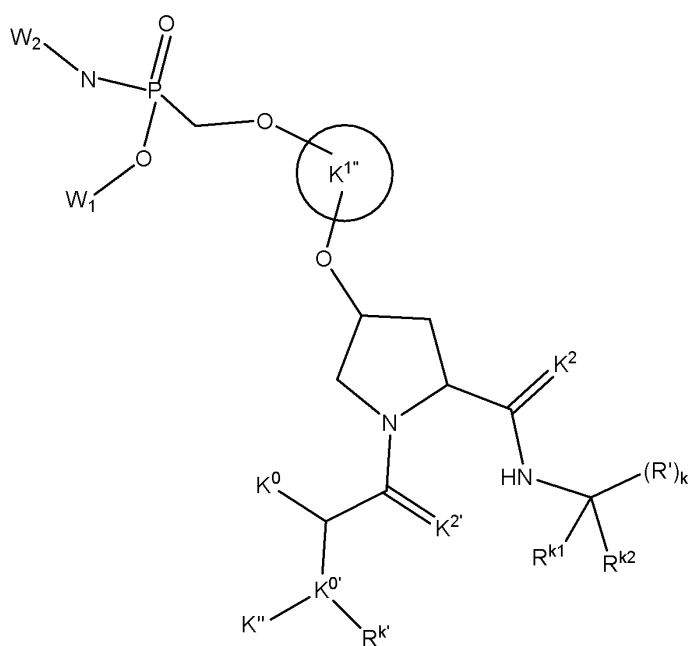
6. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



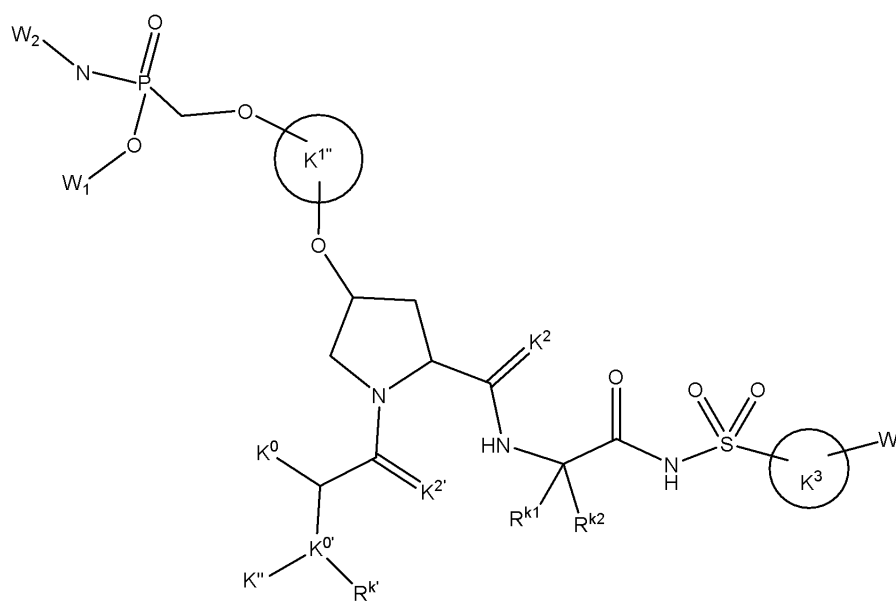
7. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



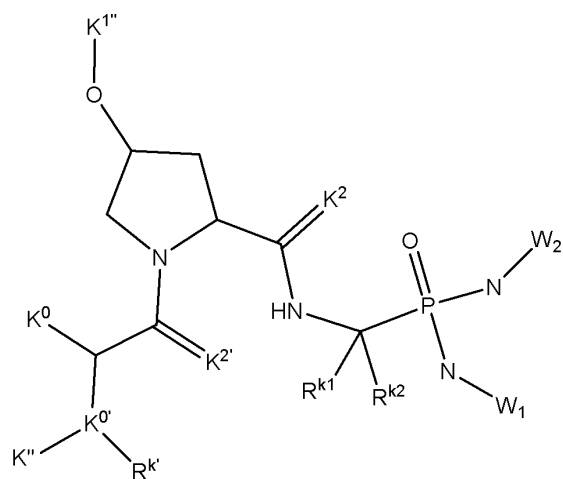
8. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



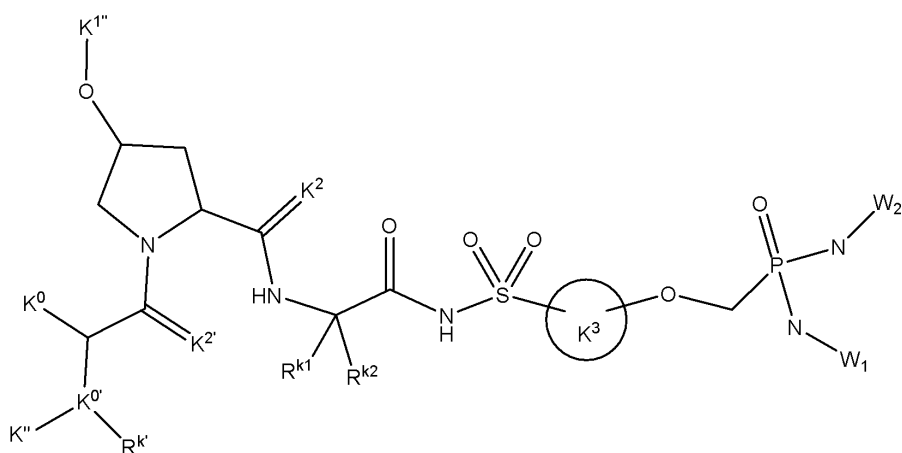
9. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



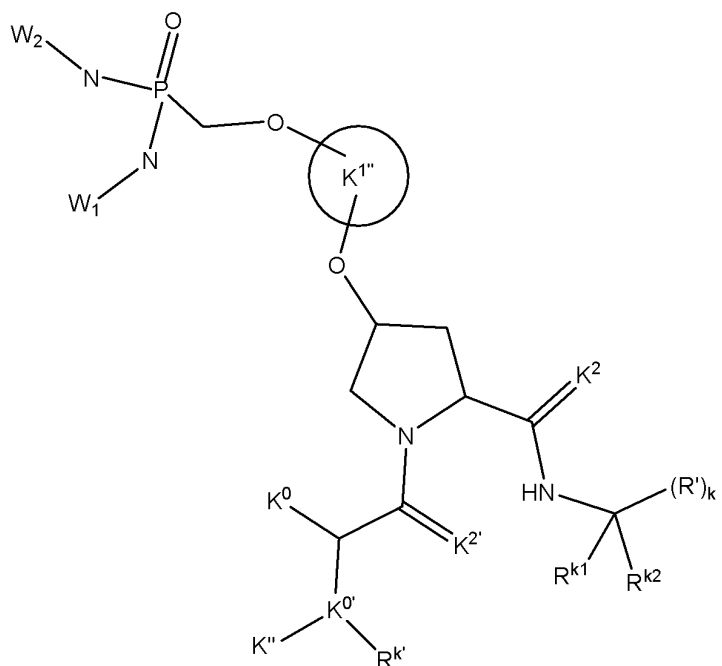
10. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



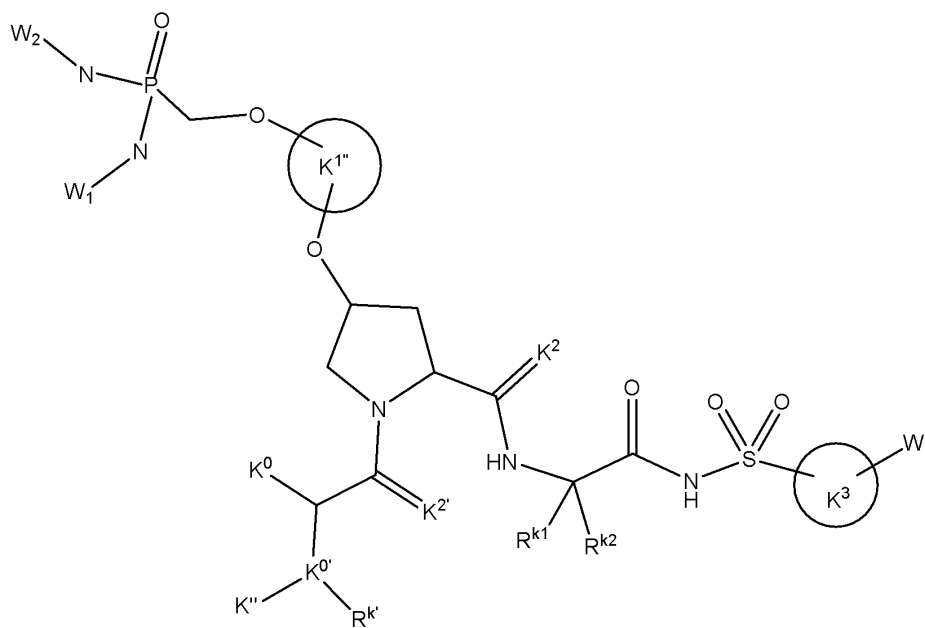
11. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



12. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.

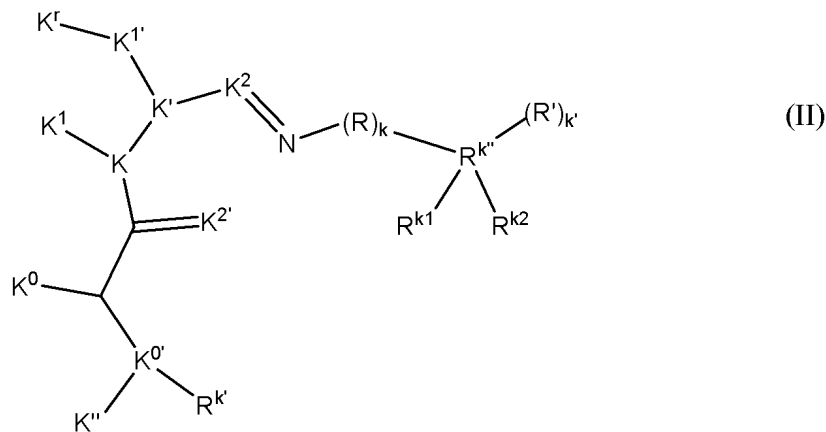
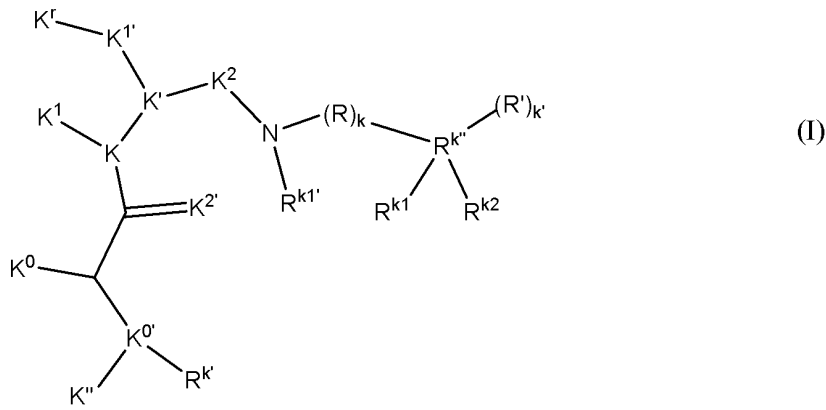


13. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



추가의 대표적인 실시 상태

1. 화학식 I 또는 II의 화합물:



식 중,

K'' 및 $R^{k'}$ 는 독립적으로 부재이거나 또는 하나의 결합, H, -OH, 알킬, 아릴, 아랄킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, -C(W)₂, -C(O)W, -C(O)OW, -O(W), -N(W)₂, -S(W), CH₂P(O)(OW₁)(OW₂), -OCH₂P(O)(OW₁)(OW₂), -C(O)OCH₂P(O)(OW₁)(OW₂), CH₂P(O)(OW₁)(NW₂), -OCH₂P(O)(OW₁)(NW₂), -C(O)OCH₂P(O)(OW₁)(NW₂), CH₂P(O)(NW₁)(NW₂), -C(O)OCH₂P(O)(NW₁)(NW₂) 및 -OCH₂P(O)(NW₁)(NW₂) 및 -P(O)(W)_k로부터 선택되고, 임의로 0-3개의 W, W₁ 또는 W₂로 치환되며, 임의로 그들 자신 또는 그들의 치환기를 거쳐, K^r , K^1 , $K^{1'}$, K^2 , R^{k1} , $R^{k1'}$, R, R', R^{k2} 또는 그들의 치환기에 결합을 형성하고, 다만 R^{k1} 또는 R^{k2} 는 알킬, 알케닐 또는 알키닐이며, 기타의 R^{k1} 또는 R^{k2} 는 H이고, 기타의 K'' 또는 $R^{k'}$ 는 H 또는 C1-3 알킬이며, K^2 및 $K^{2'}$ 는 둘다 산소이고, $K^{0'}$ 는 N일 때, 기타의 K'' 또는 $R^{k'}$ 는 알킬이고, 임의로 0-3개의 W, W₁ 또는 W₂로 치환되며;

$K^{0'}$ 는 N, -CH, -S(O)₂, -C(O)NHS(O)₂K³W 또는 -P(O)(W)_k이고;

K^0 은 하나의 결합, H, -OH, 알킬, 아릴, 아랄킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, -C(W)₂, -C(O)W, -C(O)OW, -O(W), -N(W)₂, -NC(O)OW, -S(W), W, W₁, W₂, P(O)(OW₁)(OW₂), -P(O)(OW₁)(NW₂), -P(O)(NW₁)(NW₂), -P(O)(W)_k, -OP(O)(OW₁)(OW₂), -OP(O)(OW₁)(NW₂), -OP(O)(NW₁)(NW₂), -OCH₂P(O)(OW₁)(OW₂), -C(O)OCH₂P(O)(OW₁)(OW₂), CH₂P(O)(OW₁)(NW₂), -OCH₂P(O)(OW₁)(NW₂), -C(O)OCH₂P(O)(OW₁)(NW₂), CH₂P(O)(NW₁)(NW₂), -C(O)OCH₂P(O)(NW₁)(NW₂) 및 -OCH₂P(O)(NW₁)(NW₂)로부터 선택되며, 임의로 0-3개의 W, W₁ 또는 W₂로 치환되고, 임의로 그 자신 또는 그의 치환기를 거쳐, K^r , K^1 , $K^{1'}$, K^2 , R^{k1} , $R^{k1'}$, R, R', R^{k2} 또는 그의 치환기에 결합을 형성하고, 다만 만약 K^0 이 $R^{k'}$ 또는 그 치환기에, 임의로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 사슬을 거쳐, 그 치환기 또는 그 조합을 거쳐 연결되고,

$R^{k''}$ 는 스피로고리계의 일부분이며, 여기서, 고리가 $P(O)(OW_1)(OW_2)$, $-P(O)(OW_1)(NW_2)$ 또는 $-P(O)(NW_1)(NW_2)$ 으로 치환되지 않는다면, 상기 사슬 내의 적어도 하나의 탄소는 $P(O)(OW_1)(OW_2)$, $P(O)(OW_1)(NW_2)$, $-P(O)(NW_1)(NW_2)$ 또는 $-P(O)(W)_k$ 으로 치환되며;

K^2 는 부재, 하나의 결합, $-C(O)-$, $-C(NW_2)-$, $-C(=NW)-$, $-C(S)-$, $-CH-$, $-CH_2-$, $-C(W)_k-$, $-O-$, $-S-$, W , $-NCN$, SMe , $C(SC(W)_2C(O)N(H)C(H)_2C(H)C(H)C(W)_2O-)-$, $-C(SC(W)_2C(O)N(W)C(W)_2C(W)C(W)C(W)_2O-)-$, 또는 $-CH_2-$ 이고, 여기서, K^2 는 임의로 0-3개의 W 로 치환되며, 임의로 K^2 또는 그 치환기를 거쳐 K'' , $R^{k'}$, 또는 $K^{0'}$ 에 결합되고;

$K^{2'}$ 는 산소, 황, $-NW$, $-C(W)_2$ 이고;

K 는 N 이며;

K' 는 CH 또는 $C(W)$ 이고;

K^{11} 및 $K^{11'}$ 는 독립적으로 부재, 하나의 결합, H 이고, 함께 형성하거나 또는 각각 독립적으로 H , 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 으로부터 선택되며;

$K^{1'}$ 는 CH 이고, 임의로 0-3개의 W , W_1 , $-OR^{k''}$ 또는 W_2 로 치환되며;

$K^{1'}$ 는 CH 이고, 임의로 0-3개의 W , W_1 또는 W_2 로 치환되며, 임의로 그 자신 또는 그의 치환기를 거쳐 K'' , K^r , K^2 , R^{k1} 또는 $R^{k1'}$ 또는 그의 치환기에 결합을 형성하고;

$R^{k1'}$ 은 부재 또는 H , 알킬 또는 아릴이며, 임의로 0-3개의 W , W_1 또는 W_2 로 치환되고;

$R^{k''}$ 는 부재, 하나의 결합, H , C , CH , $P(O)$, $-P(O)(W)_k$, $-C(O)NHS(O)_2K^3W$ 또는 $C(O)NHS(O)_2K^3$ 이며, 여기서, K^3 은 부재, 하나의 결합, H , $-OH$, $-C(O)OW$, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로고리, 스피로고리 또는 헤테로스피로고리 환이고, 임의로 하나 이상의 W 로 치환되며, 임의로 임의로 치환된 하나 이상의 W 로 치환되고, 다만, k 가 1이고 R 이 스피로카르보고리 또는 스피로헤테로고리 환의 한 성분인 때, $R^{k''}$ 는 $-P(O)$ 이고 2개의 R^{k1} , R^{k2} 및 R' 은 독립적으로 $-OW_1$ 또는 $-NW_1$ 이며 3번째 R^{k1} , R^{k2} 및 R' 는 부재이고, 또 다만 k 가 2이고 2개의 연속 R 은 C 이며 치환되어 함께 고리를 형성하는 때, $R^{k''}$ 는 H 가 아니고;

k 는 0 내지 6이며, 다만 2개의 연속 R 기가 함께 치환되어 고리를 형성할 때, k 는 2가 아니고;

k' 는 0 내지 6이며;

K^r 은 CH 이고, 임의로 0-3개의 W , W_1 , $-OK^{1''}$ 또는 W_2 로 치환되고, 임의로 그 자신 또는 그 치환기를 거쳐 K'' , K^1 , K^2 , R^{k1} 또는 $R^{k1'}$ 또는 그 치환기에 추가 결합을 형성하고, 다만, K^1 , $K^{1'}$ 및 K^r 어느 것도 $-OR^{k''}$, R^{k1} 및 R^{k2} 또는 R^{k1} 및 R' , 또는 R' 및 R^{k2} 로 치환되지 않을 때, 이들은 함께 임의로 치환된 $-C(O)NHS(O)_2K^3W$, $-C(O)NHS(O)_2$, $-S(O)_2$ 또는 카르보고리 고리를 형성하며, 임의로 0-3개의 W , W_1 , 또는 W_2 로, 또는 0-3개의 H , $-OH$, 알킬, 아릴, 아랄킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 아릴옥시, $-C(W)_2$, $-C(O)W$, $-C(O)OW$, $-O(W)$, $-N(W)_2$, $-S(W)$, $(O)(OW_1)(OW_2)$, $P(O)(OW_1)(OW_2)$, $-P(O)(OW_1)(NW_2)$, $-P(O)(NW_1)(NW_2)$, $-OP(O)(OW_1)(OW_2)$, $-OP(O)(OW_1)(NW_2)$, $-OP(O)(NW_1)(NW_2)$, $-OCH_2P(O)(OW_1)(OW_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OW_1)(OW_2)$, $CH_2P(O)(OW_1)(NW_2)$, $-OCH_2P(O)(OW_1)(NW_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(OW_1)(NW_2)$

, $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{NW}_1)(\text{NW}_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{NW}_1)(\text{NW}_2)$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{NW}_1)(\text{NW}_2)$ 및 $-\text{P}(\text{O})(\text{W})_k$ 로 치환되고, 여기서, 카르보고리 환의 한 성분이 아닌 R^{k2} , R^{k1} , 및 R' 의 3번째 성분은 $\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{OW}_2)$, $\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{NW}_2)$, 또는 $-\text{P}(\text{O})(\text{NW}_1)(\text{NW}_2)$ 이며;

R^{k1} , R^{k2} , 및 R' 는 독립적으로 부재이거나, $\text{R}^{k"}$ 이 C일 때, 임의로 치환된 $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{K}^3\text{W}$, $\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{OW}_2)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{NW}_2)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NW}_1)(\text{NW}_2)$ 및 $-\text{P}(\text{O})(\text{W})_k$ 로부터 선택되고, $\text{R}^{k"}$ 이 $-\text{P}(\text{O})$ 일 때, R^{k1} , R^{k2} , 및 R' 는 독립적으로 부재이거나 또는 $-\text{OH}$, $-\text{OW}_1$, $-\text{NW}_1$, 또는 $-\text{W}_1$ 으로부터 선택되며, 임의로 0-3개의 W , W_1 , 또는 W_2 로 치환되고 임의로 그 자신 또는 그 치환기를 거쳐 K^0 , K^1 , K^2 , 또는 기타의 R' , R^{k1} 또는 R^{k2} , 또는 그 치환기에 결합을 형성하며, $\text{R}^{k"}$ 가 $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{K}^3\text{W}$ 일 때, R' , R^{k1} , 및 R^{k2} 는 부재이거나 또는 W , W_1 , 또는 W_2 , $-\text{OH}$, 알킬, 아릴, 아랄킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, $-\text{C}(\text{W})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{W}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OW}$, $-\text{O}(\text{W})$, $-\text{N}(\text{W})_2$, $-\text{S}(\text{W})$, $(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{OW}_2)$, $\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{OW}_2)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{NW}_2)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NW}_1)(\text{NW}_2)$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{OW}_2)$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{NW}_2)$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{NW}_1)(\text{NW}_2)$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{OW}_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{OW}_2)$, $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{OW}_2)$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{NW}_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{NW}_2)$, $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{NW}_1)(\text{NW}_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{NW}_1)(\text{NW}_2)$, 및 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{NW}_1)(\text{NW}_2)$ 으로부터 선택되고, 다만, K^0 가 N일 때, $\text{R}^{k"}$ 는 C이고, $\text{R}^{k'}$ 또는 K^0 는 치환 또는 비치환 $-\text{C}(\text{O})\text{CHNH}-$ 의 하나 이상의 단위이며, R' , R^{k1} , 및 R^{k2} 중 2개는 $\text{R}^{k"}$ 와 같이 스피로고리 환을 형성하고, 또한 다만, k 가 0일 때 $\text{R}^{k"}$ 는 C이며, R' , R^{k1} , 및 R^{k2} 중 어느 것도 $(\text{C}(\text{O}))_k$ 이 아니고, 여기서, k 는 2-3이며, 또한 다만, 0-2개의 R , 0-1개의 $\text{R}^{k"}$, 및 0-2개의 R' , R^{k1} , 또는 $\text{R}^{k1'}$ 이 C이고 치환되어 함께 고리를 형성할 때, R' , R^{k1} , 및 R^{k2} 는 H가 아니며, 또한 다만, K^1 이 CH이고, K^1 , 즉 CH_2 에 결합하며 $-\text{OK}^1$ 으로 치환되지 않는 경우, k 는 0이고 R' , R^{k1} , 또는 R^{k2} 중 2개는 $\text{R}^{k"}$ 와 함께 잔여 R' , R^{k1} , 또는 R^{k2} 인 $\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{OW}_2)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{NW}_2)$, 또는 $-\text{P}(\text{O})(\text{NW}_1)(\text{NW}_2)$ 와 함께 스피로고리 환을 형성하며;

K^1 는 부재, $(\text{W})_k$, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 헤테로고리 아릴, 헤테로고리 아랄킬, 알킬 헤테로고리 아릴, 알킬 헤테로고리 알킬, 알킬 헤테로고리 아릴옥시알킬, 알킬 헤테로고리 알킬옥시알킬, 알킬 헤테로고리 알킬옥시아릴, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, 또는 알킬옥시 아릴술폰아미드이고, 임의로 및 임의로 다중, 및 임의로 부재, $-\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{OW}_2)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{NW}_2)$, 또는 $\text{P}(\text{O})(\text{NW}_1)(\text{NW}_2)$, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 헤테로고리 아릴, 헤테로고리 아랄킬, 알킬 헤테로고리 아릴, 알킬 헤테로고리 알킬, 알킬 헤테로고리 아릴옥시알킬, 알킬 헤테로고리 알킬옥시알킬, 알킬 헤테로고리 알킬옥시아릴, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, 또는 알킬옥시 아릴술폰아미드로 치환되며;

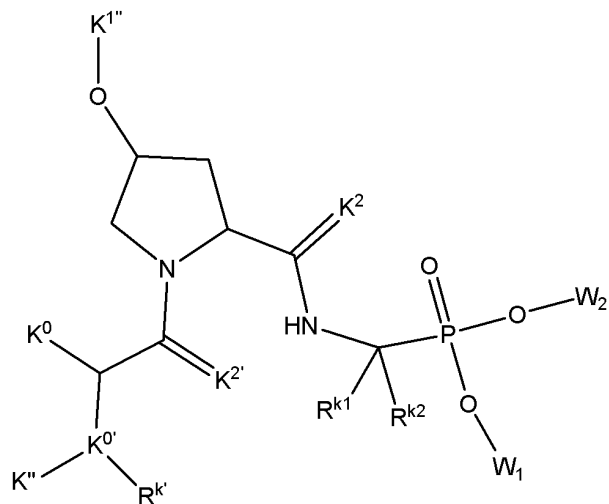
R 은 C, $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{K}^3\text{W}$, 또는 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 이고, 임의로 하나 이상의 W , W_1 또는 W_2 로 치환되며;

W 는 부재이거나 또는 0-3개의 W_1 또는 W_2 이고;

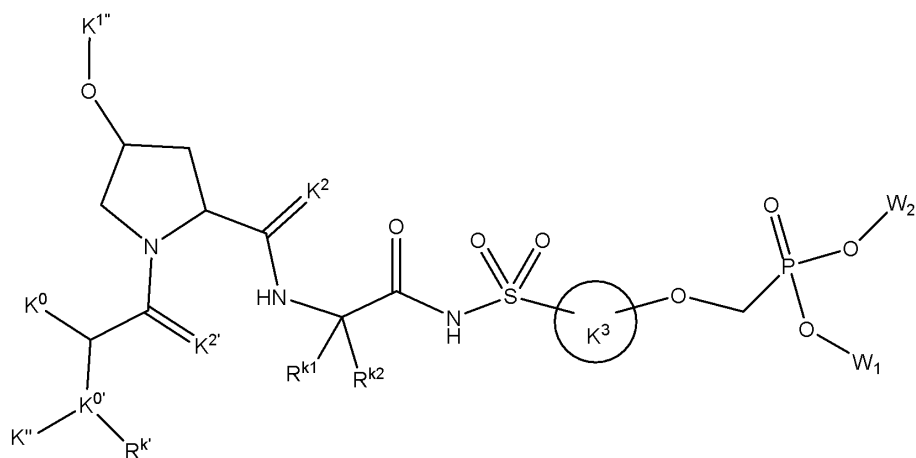
W_1 및 W_2 는 독립적으로 부재, 함께 형성, 또는 독립적으로 하나의 결합, H, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_k-$, $\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NH}-$ 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 이미도, 이미노, 할로젠, CF_3 , CH_2CF_3 , 시클로알킬, 스피로시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 알콕시, 아릴옥시, $-\text{C}(\text{W})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{W}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OW}$, $-\text{O}(\text{W})$, $-\text{N}(\text{W})_2$, $-\text{S}(\text{W})$, $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{OW}_2)$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{OW}_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{OW}_2)$, $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{NW}_2)$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{NW}_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OW}_1)(\text{NW}_2)$, $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{NW}_1)(\text{NW}_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{NW}_1)(\text{NW}_2)$, 및 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{NW}_1)(\text{NW}_2)$, 헤테로아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 헤테로고리 아릴, 헤테로고리 아랄킬, 알킬 헤테로고리 아릴, 알킬 헤테로고리 알킬, 알킬 헤테로고리 아릴옥시알킬, 알킬 헤테로고리 알킬옥시알킬, 알킬 헤테로고리 알킬옥시아릴, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, 또는 알킬옥시 아릴술폰아미드로부터 선택되고, 임의로 및 임의로 다중, 및 임의로 부재, $-\text{P}(\text{O})$

(OW₁)(OW₂), -P(O)(OW₁)(NW₂), 또는 P(O)(NW₁)(NW₂), 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클, 헤테로사이클, 아랄킬, 헤테로고리 아릴, 헤테로고리 아랄킬, 알킬 헤테로고리 아릴, 알킬 헤테로고리 알킬, 알킬 헤테로고리 아릴옥시알킬, 알킬 헤테로고리 알킬옥시알킬, 알킬 헤테로고리 알킬옥시아릴, 아릴 술폰아미드, 아릴 알킬술폰아미드, 아릴옥시 술폰아미드, 아릴옥시 알킬술폰아미드, 아릴옥시 아릴술폰아미드, 알킬 술폰아미드, 알킬옥시 술폰아미드, 알킬옥시 알킬술폰아미드, 또는 알킬옥시 아릴술폰아미드로 치환된다.

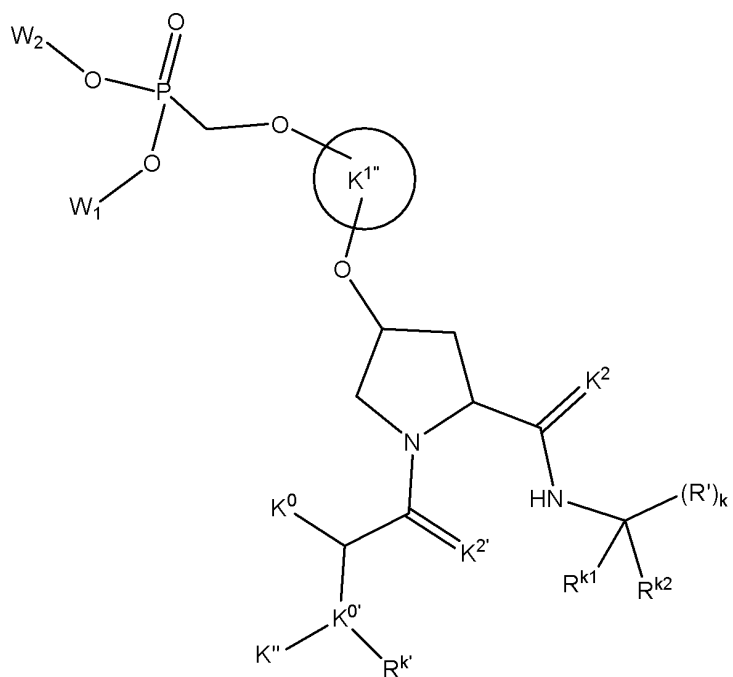
2. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



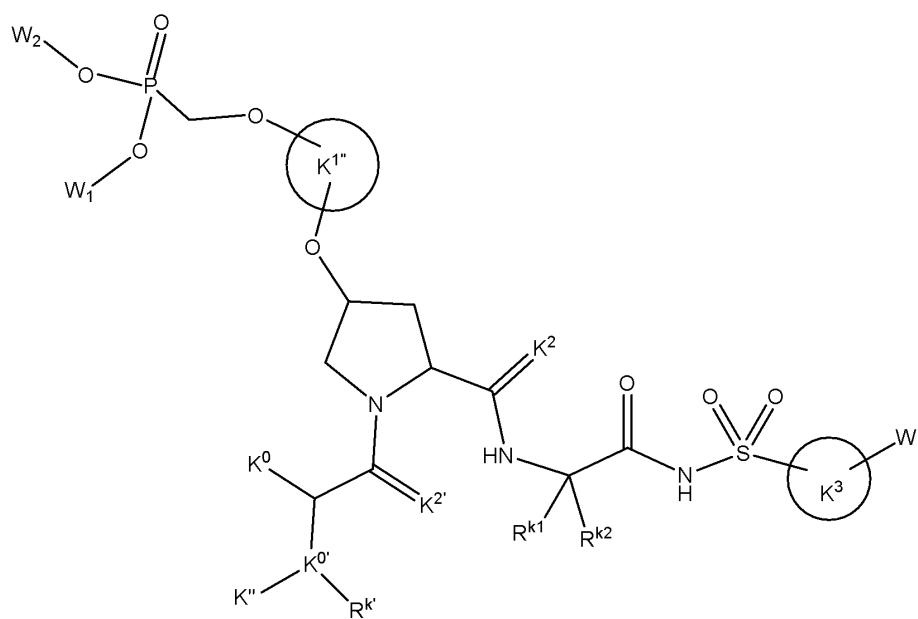
3. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



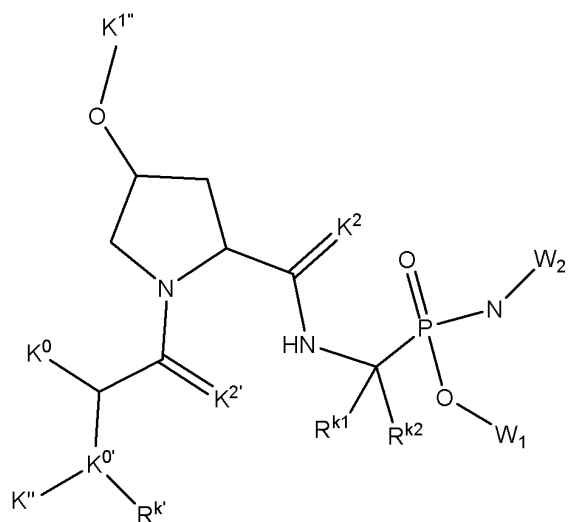
4. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



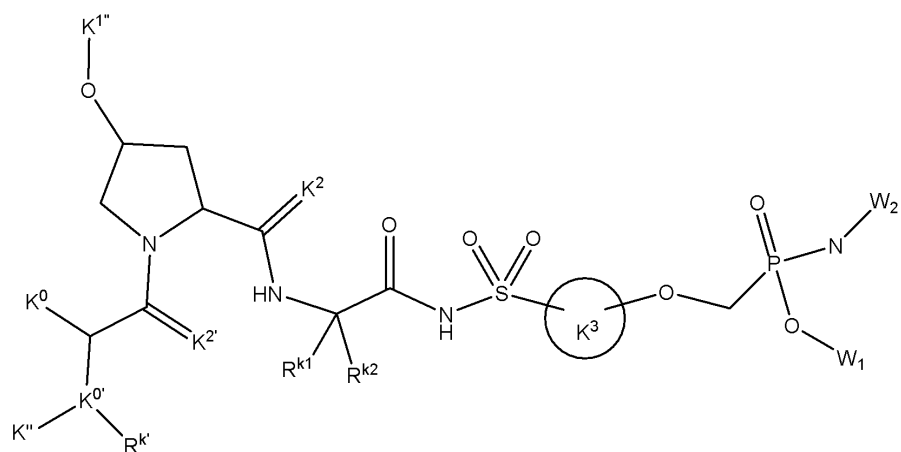
5. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



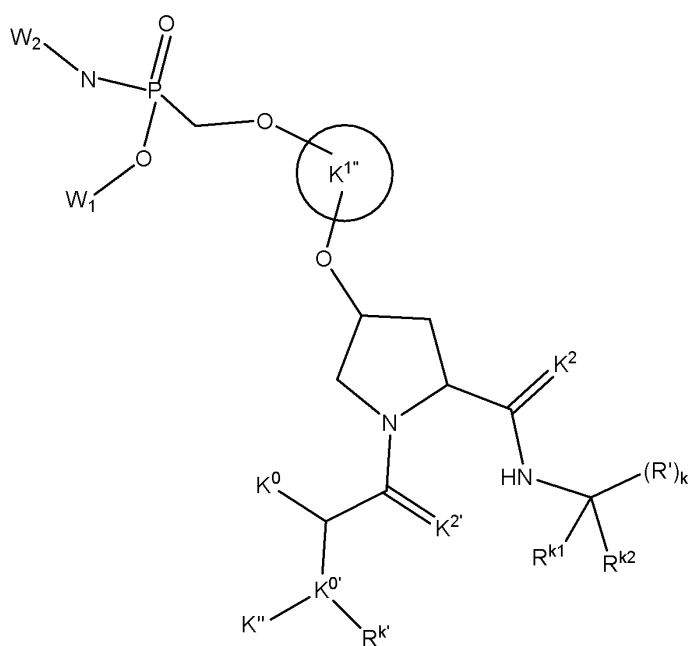
6. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



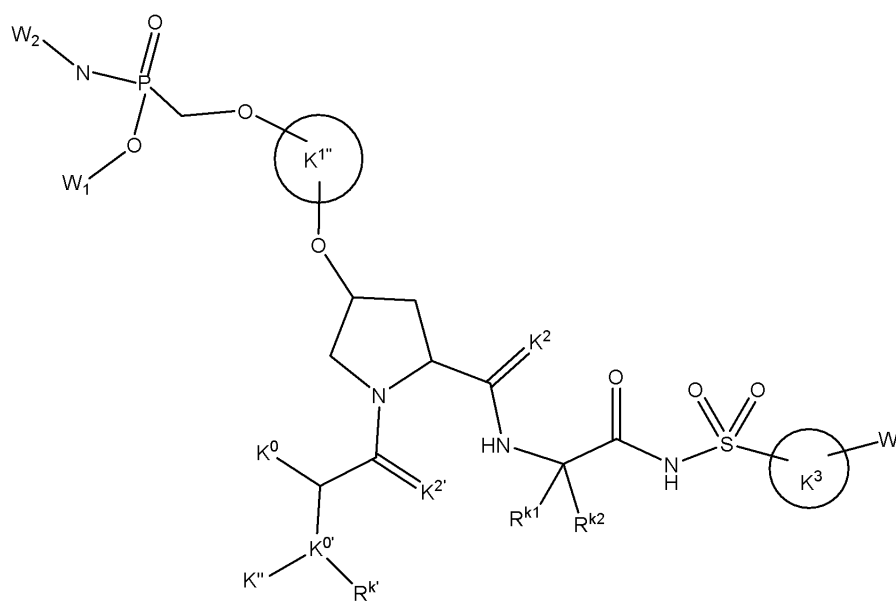
7. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



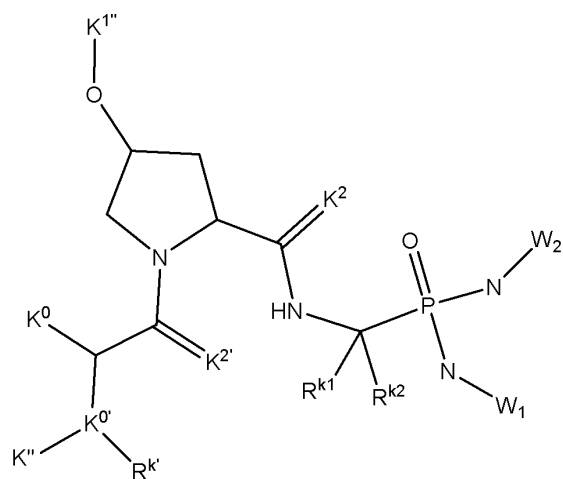
8. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



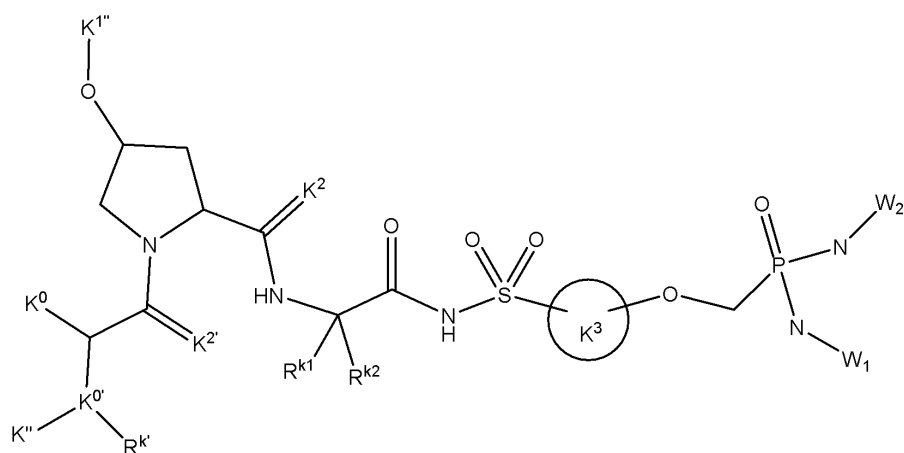
9. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



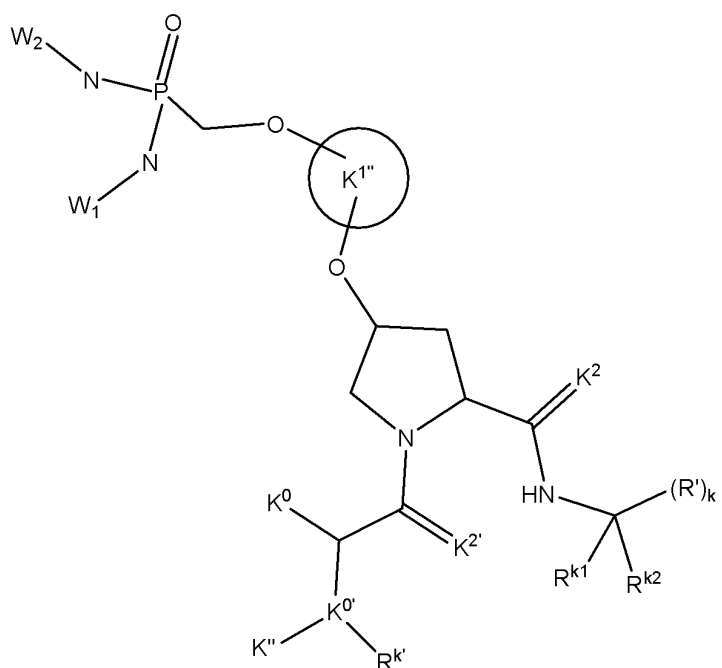
10. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



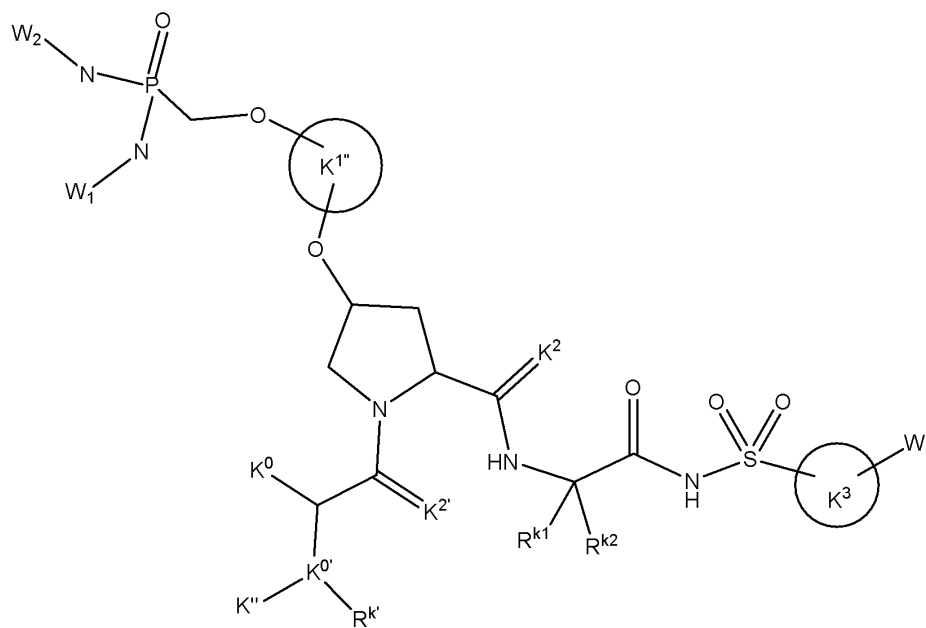
11. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



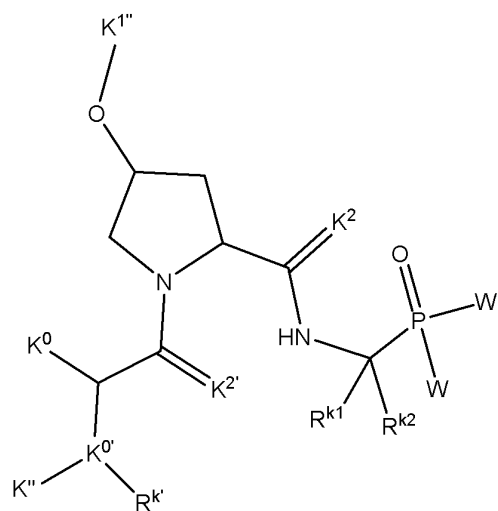
12. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



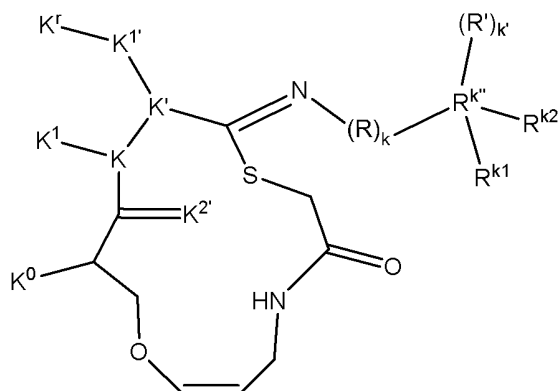
13. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



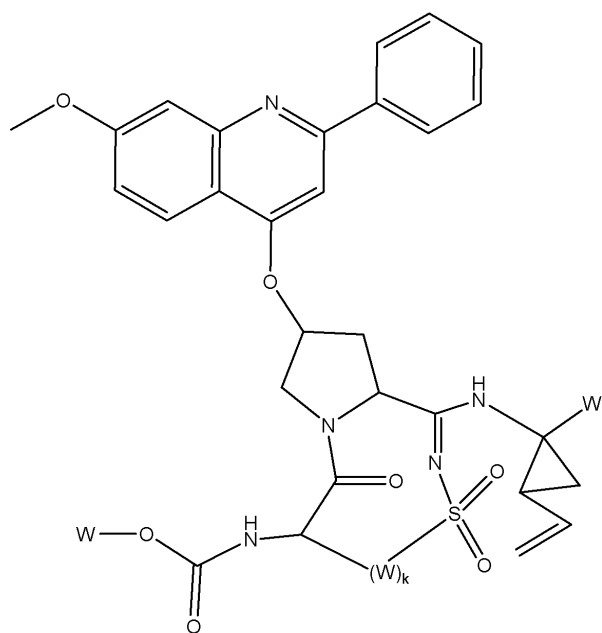
14. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



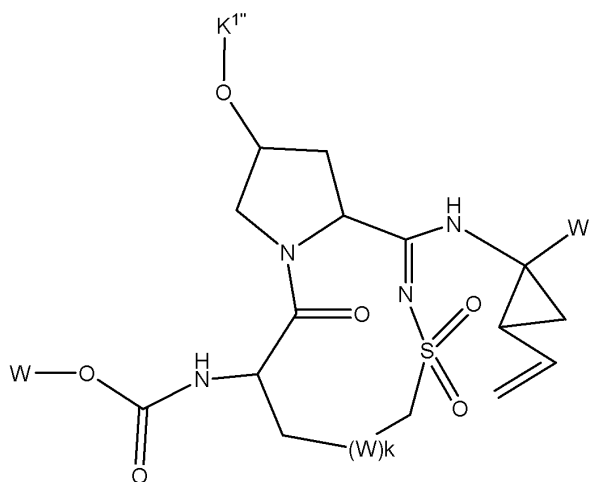
15. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 II는 다음과 같다.



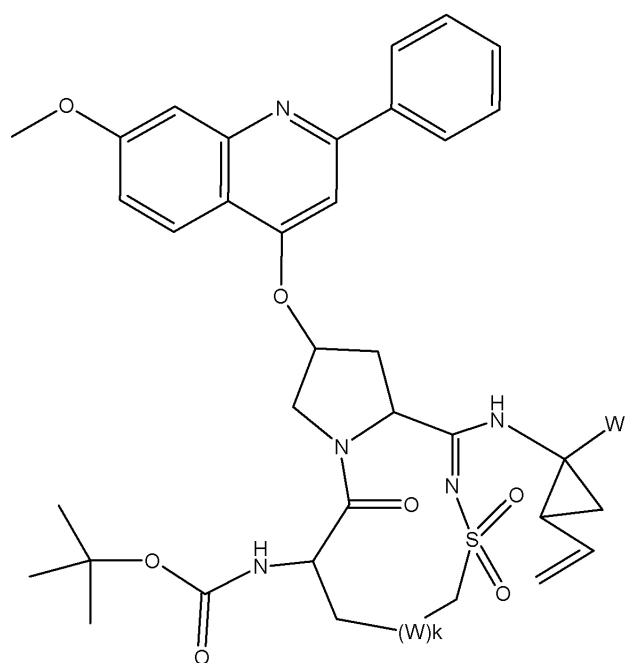
16. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



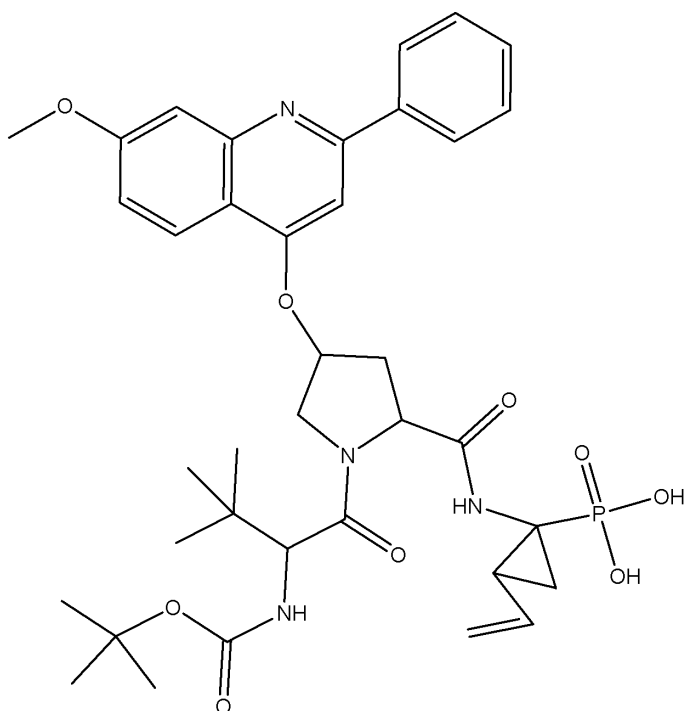
17. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



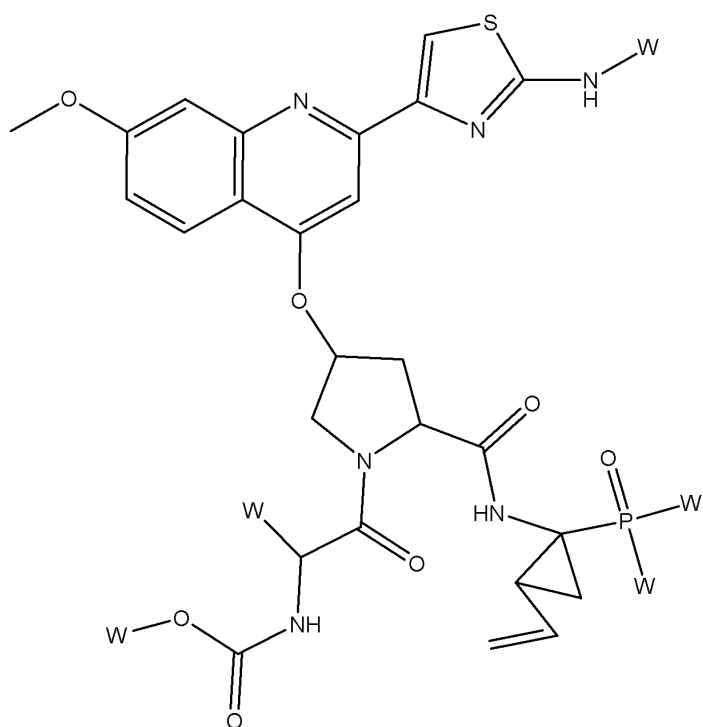
18. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



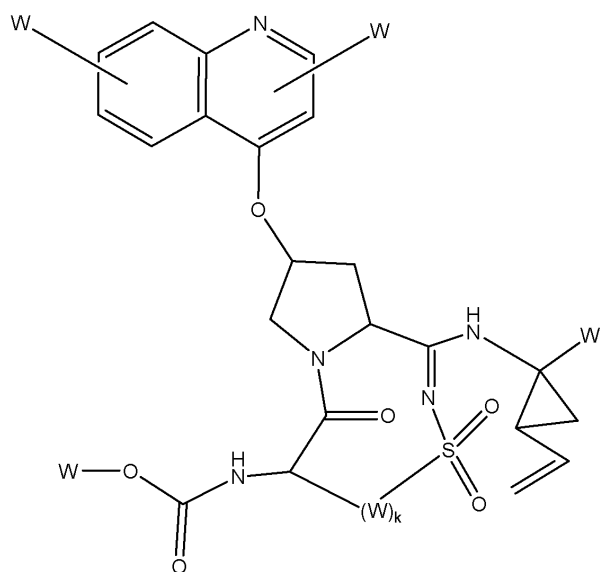
19. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



20. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



21. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.



22. 실시 상태 1의 화합물, 여기서, 화학식 I은 다음과 같다.

