

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. ⁷

C07C 233/62

(11) 공개번호 특2001-0024123

(43) 공개일자 2001년03월26일

(21) 출원번호	10-2000-7002880	(87) 국제공개번호	WO 1999/14185
(22) 출원일자	2000년03월17일	(87) 국제공개일자	1999년03월25일
번역문제출일자	2000년03월17일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/19355		
(86) 국제출원출원일자	1998년09월15일		
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드 사이프러스		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고		
	국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 가나 감비아 크로아티아 인도네시아 시에라리온 유고슬라비아 짐바브웨		

(30) 우선권주장	60/059,308 1997년09월17일 미국(US)
	60/060,195 1997년09월26일 미국(US)
	08/938,644 1997년09월26일 미국(US)
(71) 출원인	길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 헨슬레이 맥스 디. 미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자	비스코프베르거 노르베르트 베. 미국 캘리포니아 94070 산 카를로스 글래스고우 레인 105 달 테렌스 씨. 미국 캘리포니아 94087 씨니베일 케네웁 드라이브 1646 히치콕 마이클 제이., 엠. 미국 캘리포니아 94402 산 마테오 레이크우드 서클 50 김 초웅 유. 미국 캘리포니아 94070 산 카를로스 엘라자베스 스트리트 1750 류 윌라드 미국 캘리포니아 94402 산 마테오 길드포드 애비뉴 717 리우 흥타오 미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 말린 애비뉴 1354 밀즈 로저 지. 미국 캘리포니아 94025 멘로 파크 티오가 드라이브 2260 윌리엄즈 매튜 에이. 미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 포스터 시티 볼리바드 1 077 아파트먼트 #씨
(74) 대리인	박장원

심사청구 : 없음

(54) 6-원 고리를 갖는 화합물, 그의 제조 방법 및 의약품으로서의 용도

요약

신규한 화합물들이 설명된다. 이들 화합물을 인반적으로 산성기, 염기성기, 치환된 아미노 또는 N-아실기 및 임의로 하이드록실화된 알칸 부분을 갖는 기를 갖는다. 본 발명의 저해제를 함유하는 의약 조성물도 설명된다. 뉴라미니다제를 함유하는 것으로 추정되는 샘플 중의 뉴라미니다제를 억제하는 방법도 설명된다. 표지된 본 발명 화합물의 콘주게이트, 항체, 폴리머, 항원성 물질 및 뉴라미니다제 활성을 검색하기 위한 분석방법 역시 설명되어 있다.

명세서

기술분야

< 관련 특허 출원의 교차 기재 >

본 발명은 197년 9월 26일자로 출원된 미국 임시 특허 출원 제 60/060,195 호, 1997년 9월 26일자로 출원된 미국 특허출원 제 08/938,644 호 및 1997년 9월 17일자로 출원된 미국 임시 특허 출원 제 60/059,308 호에 기초한 것이다.

본 발명은 또한, 1996년 2월 24일자로 출원된 미국 특허 출원 제 08/653,034 호에 관련된 것인데, 상기 특허 출원은 1996년 2월 26일자로 출원된 미국 특허 출원 제 08/606,624 호의 일부 계속 출원이고, 상기 출원은 1995년 12월 29일자로 출원된 미국 특허 출원 제 08/580,567 호의 일부 계속 출원이고, 상기 출원은 1995년 6월 6일자로 출원된 미국 특허 출원 제 08/476,946 호의 일부 계속 출원이고, 상기 출원은 1995년 2월 27일자로 출원된 미국 특허 출원 제 08/395,245호의 일부 계속 출원이고, 상기 특허 출원 모두의 전문을 참고문헌으로 첨부하였다. 본 발명은 1997년 8월 22일자로 출원된 미국 특허 출원 제 08/917,640 호에 관한 것인데, 상기 출원에는 카보사이클릭 화합물류의 제조 방법, 특히 GS4104, 포스페이트염의 제조 방법이 개시되어 있으며, 상기 특허 출원의 전문을 참고문헌으로 첨부하였다.

< 발명의 기술 분야 >

뉴라미니다제(neuraminidase: 시알리다제, 아실뉴라미닐 하이드롤라제라고도 알려짐. EC 3.2.1.18)는 동물과 많은 미생물에 흔한 효소이다. 이 효소는 당단백질, 당지질 및 올리고당으로부터 알파-케토시드 연결된 시알산을 절단하는 글리코하이드롤라제이다. 뉴라미니다제를 함유하는 다수의 미생물들은 인간과 가금류, 말, 돼지 및 바다표범을 비롯한 기타 동물에 병을 일으킨다. 이러한 병원성 유기체에는 인플루엔자 바이러스가 포함된다.

뉴라미니다제는 인플루엔자 바이러스의 병원성에 연관되어 있다. 이것은 감염된 세포로부터 새로 합성된 비론(virions)을 용리시키는 것과 호흡관의 점막을 통해 바이러스의 이동(그의 하이드롤라제 활성을 통해)을 돕는 것으로 생각되고 있다.

배경기술

< 관련 기술 분야의 간단한 설명 >

von Itzstein, M. 등; "Nature", 363 (6428): 418-423 (1993)은 인플루엔자 바이러스 복제의 시알리다제-기초 저해제의 추론적인 모델을 설명하였다.

Colman, P.M. 등; 국제특허공개 제 WO 92/06691 (국제특허출원 PCT/AU90/00501, 1992. 4. 30. 공개), Itzstein, L. M. von 외; 유럽특허공개 제 0 539 204 A1 (EP 출원 제 92309684.6호, 1993. 4. 28 공개), 및 Itzstein, L.M. von. 외; 국제 공개 제 WO91/16320 (국제출원 제 PCT/AU91/00161, 국제공개일 1991. 10. 31)은 뉴라미니다제와 결합하는 화합들을 개시하고 생체내 항바이러스 활성을 나타내는 것이라 주장하고 있다.

< 발명의 목적 >

본 발명의 주요 목적은 바이러스, 특히 인플루엔자 바이러스를 저해하는 것이다. 특히, 본 발명의 한가지 목적은 특히 바이러스성 또는 세균성 뉴라미니다제를 선택적으로 억제하는 뉴라미니다제와 같은 해당 효소를 저해하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 배뇨 속도가 늦고, 전신 순환으로부터 코 또는 폐 분비물로 유입되며, 치료적으로 유효한 충분한 경구 생체적합성을 가지며, 효능이 강화되고, 임상적으로 허용가능한 독성 프로파일과 기타 바람직스런 약물 특성을 갖는 뉴라미니다제 저해제를 제공하는 것이다.

또 다른 목적은 뉴라미니다제 저해제를 보다 저렴하게 개선된 방식으로 합성하는 방법을 제공하는 데 있다.

또 다른 목적은 공지 또는 신규한 뉴라미니다제 저해제를 투여하기 위한 개선된 방법을 제공하는 것이다.

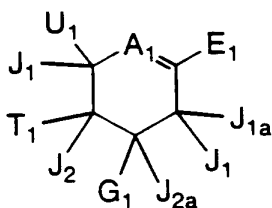
본 발명의 또 다른 목적은 폴리머, 계면활성제 또는 면역원 제조에 유용한 조성물 및 기타 산업 공정과 물품에 유용한 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명을 총체적으로 고려하면 이러한 목적과 기타 목적들은 당업자에게 쉽게 이해될 수 있을 것이다.

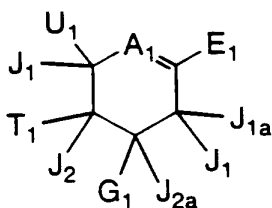
< 발명의 요약 >

본 발명에 따라 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 조성물, 및 그의 염, 용매화합물, 분해된 에난티오머 및 정제된 다이아스테레오머들이 제공된다:

화학식 I



화학식 II



식 중,

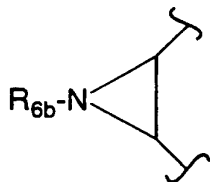
A_1 은 $-C(J_1)=$, $-N=$ 또는 $-N(O)=$;

A_2 는 $-C(J_1)_2-$, $-N(J_1)-$, $-N(O)(J_1)-$, $-S-$, $S(O)-$, $-S(O)_2-$ 또는 $-O-$;

E_1 은 $-(CR_1R_1)_mW_1$;

G_1 은 N_3 , $-CN$, $-OH$, $-OR_{6a}$, $-NO_2$, 또는 $-(CR_1R_1)_mW_2$;

T_1 은 $-NR_1W_3$, H , $-R_3$, $-R_5$, 헤테로사이클, 또는 U_1 또는 G_1 과 함께 다음 구조식을 갖는 기를 형성하고



U_1 은 H , R_3 또는 $-X_1W_6$;

J_1 과 J_{1a} 는 각각 R_1 , Br , Cl , F , I , CN , NO_2 또는 N_3 ;

J_2 와 J_{2a} 는 각각 H 또는 R_1 ;

R_1 은 독립적으로 H 또는 탄소 원자 1~12 개의 알킬;

R_2 는 독립적으로 R_6 또는 R_4 이고 여기서 각각의 R_4 는 독립적으로 0~3 개의 R_6 기로 치환되며;

R_3 는 독립적으로 F , Cl , Br , I , $-CN$, N_3 , $-NO_2$, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$, $-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)OR_1$, $-S(O)OR_{6a}$, $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2OR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$, $-N(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$, $-N(R_1)(C(O)OR_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$, $-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_{6b})(N(R_1)_2))$, $-C(N(R_1)(N(R_1)(R_{6b})))$, $-C(N(R_{6b})(N(R_1)(R_{6b})))$, $-C(N(R_1)(N(R_{6b})_2))$, $-C(N(R_{6b})(N(R_{6b})_2))$, $-N(R_1)C(N(R_1)(N(R_1)_2))$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $=O$, $=S$, $N(R_1)$, $N(R_{6b})$ 또는 W_5 ;

R_4 는 탄소원자 1~12 개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐, 또는 탄소원자 2 내지 12개의 알키닐이고;

R_5 는 독립적으로 R_4 이고 여기서 각각의 R_4 는 0 내지 3개의 R_3 기로 치환되며;

R_{5a} 는 탄소원자 1 내지 12 개의 알킬렌, 탄소원자 2 내지 12 개의 알케닐렌, 또는 탄소원자 2~12 개의 알키닐렌이고 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌은 0~3 개의 R_3 기로 치환되며;

R_{6a} 는 독립적으로 H 또는 에테르- 또는 에스테르-형성기;

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

R_{6c} 는 독립적으로 H, 또는 아미노-함유 화합물의 잔기;

W_1 은 산성 수소, 보호된 산기, 또는 산성 수소를 함유하는 기의 R_{6c} 아미드 기;

W_2 는 염기성 헤테로 원자 또는 보호된 염기성 헤테로 원자, 또는 염기성 헤테로 원자 R_{6b} 아미드 또는 염기성 헤테로 원자로 유도될 수 있는 작용기;

W_3 은 W_4 또는 W_5 ;

W_4 는 R_5 또는 $-C(O)R_5$, $-C(O)W_5$, $-SO_2R_5$, 또는 $-SO_2W_5$;

W_5 는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고 여기서 W_6 는 독립적으로 0 내지 3개의 R_2 기로 치환되며;

W_6 는 $-R_5$, $-W_5$, $R_{5a}W_5$, $-C(O)OR_{6a}$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_{6b})(NR_{6b})_2$, $-C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b}))$, $-C(N(H)(N(R_{6b})_2))$, $-C(S)N(R_{6b})_2$, 또는 $-C(O)R_2$;

X_1 은 결합, $-O-$, $-N(H)-$, $-N(W_6)-$, $-N(OH)-$, $-N(OW_6)-$, $-N(NH_2)-$, $-N(N(H)(W_6))-$, $-N(N(W_6)_2)-$, $-N(H)N(W_6)-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$; 이고

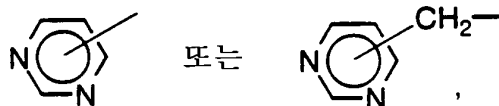
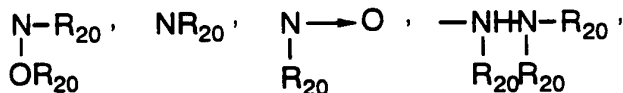
각각 m_1 은 독립적으로 0 내지 2의 정수;

단, 다음 화합물들 및, 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매 화합물, 및 그의 염, 용매 화합물, 분해된 에난티오머 및 정제된 다이아스테레오머를 포함하는 것으로 나타나는, PCT 공보 제 W091/16320 호의 제 3 쪽, 23 행 내지 제 5 쪽, 6행에 개시된 화합물들은 제외된다:

(a) A_1 이 $-CH=$ 또는 $-N-$ 이고 A_2 는 $-CH_2-$;

(b) E_1 이 $COOH$, $P(O)(OH)_2$, SO_3H , SO_3H 또는 테트라졸;

(c) G_1 이 CN , $N(H)R_{20}$, N_3 , SR_{20} , OR_{20} , 구아니디노, $-N(H)CN$



(d) T_1 이 $-NHR_{20}$;

(e) R_{20} 이 H; 탄소원자 1-4개의 아실기; 탄소원자 1-6개의 직선 또는 고리형 알킬기, 또는 할로겐 치환된 그의 동족체; 알릴기 또는 비치환 아릴기 또는 할로겐, OH기, NO_2 기, NH_2 기 또는 $COOH$ 기에 의해 치환된 아릴기;

(f) J_1 이 H이고 J_{1a} 가 H, F, Cl, Br 또는 CN;

(g) J_2 가 H이고 J_{2a} 가 H, CN, 또는 N_3 ;

(h) U_1 이 CH_2YR_{20a} , $CHYR_{20a}CH_2YR_{20a}$ 또는 $CHYR_{20a}CH_2YR_{20a}CH_2YR_{20a}$;

(i) R_{20a} 가 H 또는 탄소원자 1-4개의 아실;

(j) Y가 O, S, H 또는 NH;

(k) 0 내지 2개의 YR_{20a} 이 H이고

(l) U_1 기 내의 연속적인 Y 부분이 동일하거나 다르고, Y가 H이면 R_{20a} 가 공유결합인 경우, 단, 만약 G_1 이 N_3 이면 U_1 은 $-CH_2OCH_2Ph$ 가 아님.

또한, 상기 화학식 2를 갖는 다음 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 유도체를 포함하는 것으로 나타나는, PCT 공보 제 W092/06691 호의 제 9 쪽, 26 행 내지 제 11 쪽, 5 행에 기재된 화합물들

제외된다:

(a) A_1 이 0;

(b) E_1 이 COOH , P(O)(OH)_2 , NO_2 , SOOH , SO_3H , 테트라졸, CH_2CHO , CHO , $\text{CH}(\text{CHO})_2$ 또는 E_1 이 COOH , P(O)(OH)_2 , SOOH 또는 SO_3H , 그의 에틸, 메틸 또는 피발로일 에스테르;

(c) G_1 이 수소, $\text{N(R}^{20a})_2$, SR^{20a} 또는 OR^{20a} ;

(d) T_1 이 $-\text{NHC(O)R}^{20b}$ (여기서, R^{20b} 은 탄소 원자 1~6 개의, 할로겐-치환 또는 비치환된 직선 또는 고리형 알킬기임), 또는 SR^{20a} , OR^{20a} , COOH 또는 그의 알킬/아릴 에스테르, NO_2 , $\text{C(R}^{20a})_3$, CH_2COOH 또는 그의 알킬/아릴 에스테르, CH_2NO_2 또는 $\text{CH}_2\text{NHR}^{20b}$;

(e) R^{20a} 이 H; 탄소 원자 1~4 개의 아실기; 탄소 원자 1~6 개의 직선 또는 고리형 알킬기, 또는 할로겐 치환된 그의 동족체; 아릴기, 즉, 비치환 아릴기 또는 할로겐, OH, NO_2 , NH_2 또는 COOH 에 의해 치환된 아릴기;

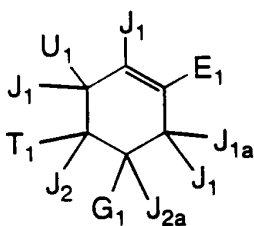
(f) J_1 이 H이고 J_{1a} 가 H, OR^{20a} , F, Cl, Br, CN, NHR^{20a} , SR^{20a} 또는 CH_2X (여기서, X는 NHR^{20a} , 할로겐 또는 OR^{20a});

(g) J_2 가 H, 또는 J_{2a} 가 H, $\text{N(R}^{20a})_2$, SR^{20a} 또는 OR^{20a} ;

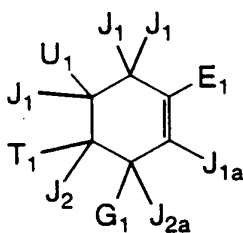
(h) U_1 이 $\text{CH}_2\text{YR}^{20a}$, $\text{CHYR}^{20a}\text{CH}_2\text{YR}^{20a}$ 또는 $\text{CHYR}^{20a}\text{CHYR}^{20a}\text{CH}_2\text{YR}^{20a}$ (여기서, Y는 O, S 또는 H이고, U_1 기 내의 연속적인 Y 부분이 동일하거나 다르고, Y가 H이면 R^{20a} 가 공유결합을 나타냄).

본 발명의 또 다른 구체에는 다음 화학식 III 및 IV를 갖는 화합물 및 그의 염, 용매화합물, 분해된 에난티오머(enantiomer) 및 정제된 다이아스테레오머(diastereomer)에 관한 것이다:

화학식 III



화학식 IV

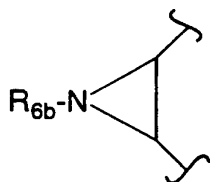


식 중,

E_1 은 $-(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m_1}\text{W}_1$;

G_1 은 N_3 , $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_{6a}$, $-\text{NO}_2$, 또는 $-(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m_1}\text{W}_2$;

T₁은 -NR₁W₃, 헤테로사이클, 또는 U₁ 또는 G₁과 함께 다음 구조식을 갖는 기를 형성하고



U₁은 H 또는 -X₁W₆이고, -X₁W₆일 경우, U₁은 가지달린 사슬이며;

J₁과 J_{1a}는 각각 R₁, Br, Cl, F, I, CN, NO₂ 또는 N₃;

J₂와 J_{2a}는 각각 H 또는 R₁;

R₁은 독립적으로 H 또는 탄소 원자 1~12 개의 알킬;

R₂는 독립적으로 R₃ 또는 R₄이고, 각각의 R₄는 독립적으로 0 내지 3개의 R₆기로 치환되며;

R₃는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, N₃, -NO₂, -OR_{6a}, -OR₁, -N(R₁)₂, -N(R₁)(R_{6b}), -N(R_{6b})₂, -SR₁, -SR_{6a}, -S(O)R₁, -S(O)₂R₁, -S(O)OR₁, -S(O)OR_{6a}, -S(O)₂OR₁, -S(O)₂OR_{6a}, -C(O)OR₁, -C(O)R_{6c}, -C(O)OR_{6a}, -OC(O)R₁, -N(R₁)(C(O)R₁), -N(R_{6b})(C(O)R₁), -N(R₁)(C(O)OR₁), -N(R_{6b})(C(O)OR₁), -C(O)N(R₁)₂, -C(O)N(R_{6b})(R₁), -C(O)N(R_{6b})₂, -C(NR₁)(N(R₁)₂), -C(N(R_{6b})(N(R₁)₂), -C(N(R₁)(N(R₁)(R_{6b}))), -C(N(R_{6b})(N(R₁)(R_{6b}))), -C(N(R₁)(N(R_{6b})₂), -C(N(R_{6b})(N(R_{6b})₂), -N(R₁)C(N(R₁)(N(R₁)₂), -N(R₁)C(N(R₁))(N(R₁)(R_{6b}))), -N(R₁)C(N(R_{6b}))(N(R₁)₂), -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R₁)₂), -N(R_{6b})C(N(R₁))(N(R₁)(R_{6b}))), -N(R₁)C(N(R_{6b}))(N(R₁)(R_{6b}))), -N(R₁)C(N(R₁))(N(R_{6b})₂), -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R₁)(R_{6b}))), -N(R_{6b})C(N(R₁))(N(R_{6b})₂), -N(R₁)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})₂), -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})₂), =O, =S, N(R₁) 또는 =N(R_{6b});

R₄는 탄소원자 1 - 12개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12개의 알케닐, 또는 탄소원자 2 내지 12개의 알킬닐이고;

R₅는 독립적으로 R₄이며 여기서 각각의 R₄는 0 내지 3개의 R₃기로 치환되고;

R_{5a}는 독립적으로 탄소 원자 1~12 개의 알킬렌, 탄소 원자 2~12 개의 알케닐렌, 또는 탄소 원자 2~12 개의 알킬닐렌이고, 알킬렌, 알케닐렌 또는 알킬닐렌 중 어떠한 것이라도 0~3 개의 R₃기로 치환되며;

R_{6a}는 독립적으로 H 또는 에테르- 또는 에스테르-형성기;

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

R_{6c}는 독립적으로 H, 또는 아미노-함유 화합물의 잔기;

W₁은 산성 수소, 보호된 산기, 또는 산성 수소를 함유하는 기의 R_{6c} 아마이드 기;

W₂는 염기성 헤테로 원자 또는 보호된 염기성 헤테로 원자 또는 염기성 헤테로 원자의 R_{6b} 아마이드;

W₃은 W₄ 또는 W₅;

W₄는 R₅ 또는 -C(O)R₅, -C(O)W₅, -SO₂R₅, 또는 -SO₂W₅;

W₅는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고 여기서 W₆는 독립적으로 0 내지 3개의 R₂기로 치환되며;

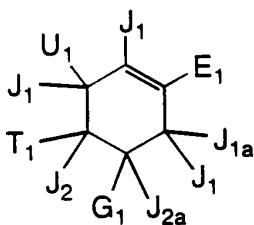
W₆는 -R₅, -W₅, R_{5a}W₅, -C(O)OR_{6a}, -C(O)R_{6c}, -C(O)N(R_{6b})₂, -C(NR_{6b})(N(R_{6b})₂), -C(S)N(R_{6b})₂, 또는 -C(O)R₂;

X₁은 결합, -O-, -N(H)-, -N(W₆)-, -N(OH)-, -N(OW₆)-, -N(NH₂)-, -N(N(H)(W₆))-, -N(N(W₆)₂)-, -N(H)N(W₆)-, -S-, -SO-, 또는 -SO₂-; 이고

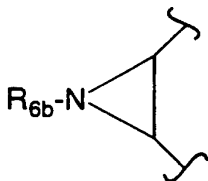
각각 m₁은 독립적으로 0 내지 2의 정수임.

본 발명의 또 다른 구체예는 다음 화학식 III을 갖는 화합물, 및 그의 염, 용매화합물, 분해된 에난티오머 및 정제된 다이아스테레오머에 관한 것이다:

[화학식 III]



식 중,

 E_1 은 $-(CR_1R_1)_mW_1$; G_1 은 N_3 , $-CN$, $-OH$, $-OR_{6a}$, $-NO_2$, 또는 $-(CR_1R_1)_mW_2$; T_1 은 $-NR_1W_3$, 헤테로사이클, 또는 U_1 또는 G_1 과 함께 다음 구조식을 갖는 기를 형성하고 U_1 은 H 또는 $-X_1W_6$ 이고; J_1 과 J_{1a} 는 각각 R_1 , Br, Cl, F, I, CN, NO_2 또는 N_3 ; J_2 와 J_{2a} 는 각각 H 또는 R_1 ; R_1 은 독립적으로 H 또는 탄소 원자 1 - 12개의 알킬; R_2 는 독립적으로 R_3 또는 R_4 이고 여기서 각각의 R_4 는 독립적으로 0 내지 3개의 R_3 기로 치환되며;

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

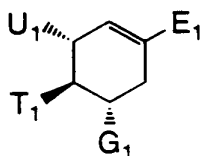
 R_4 는 탄소원자 1~12 개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12 개의 알케닐, 또는 탄소원자 2 내지 12 개의 알키닐이고; R_5 는 독립적으로 R_4 이며, 각각의 R_4 는 0 내지 3 개의 R_3 기로 치환되고; R_{5a} 는 독립적으로 탄소원자 1 내지 12 개의 알킬렌, 탄소원자 2 내지 12 개의 알케닐렌, 또는 탄소원자 2~12 개의 알키닐렌이고, 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 중 어떠한 것이라도 0~3 개의 R_3 기로 치환되며; R_{6a} 는 독립적으로 H 또는 에테르- 또는 에스테르-형성기; R_{6b} 는 독립적으로 H, 카르복실-함유 화합물의 잔기 또는 아미노 보호기; R_{6c} 는 독립적으로 H, 또는 아미노-함유 화합물의 잔기; W_1 은 산성 수소, 보호된 산기, 또는 산성 수소를 함유하는 기의 R_{6c} 아마이드 기; W_2 는 염기성 헤테로 원자 또는 보호된 염기성 헤테로 원자 또는 염기성 헤테로 원자의 R_{6b} 아마이드; W_3 은 W_4 또는 W_5 ; W_4 는 R_5 또는 $-C(O)R_5$, $-C(O)W_5$, $-SO_2R_5$, 또는 $-SO_2W_5$; W_5 는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고 여기서 W_6 는 독립적으로 0 내지 3개의 R_2 기로 치환되며;

W_6 는 $-R_5$, $-W_5$, $R_{5a}W_5$, $-C(O)OR_{6a}$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_{6b})(N(R_{6b})_2)$, $-C(S)N(R_{6b})_2$, 또는 $-C(O)R_2$;

X_1 은 $-O-$, $-N(H)-$, $-N(W_6)-$, $-N(OH)-$, $-N(OW_6)-$, $-N(NH_2)-$, $-N(N(H)(W_6))-$, $-N(N(W_6)_2)-$, $-N(H)N(W_6)-$, $-S-$, $-SO-$, 또는 $-SO_2-$; 이고

각각 m_1 은 독립적으로 0 내지 2의 정수임.

본 발명의 또 다른 구체예는 다음 식을 갖는 화합물 및 그의 염, 용매화합물, 분해된 에난티오머 및 정제된 다이아스테레오머들에 관한 것이다:



식 중,

E_1 은 $-CO_2R_1$;

G_1 은 $-NH_2$, $-N(H)(R_5)$ 또는 $-N(H)(C(N(H))(NH_2))$;

T_1 은 $-N(H)(C(O)CH_3)$;

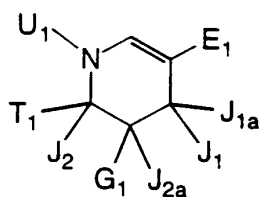
U_1 은 $-OR_{60}$;

R_1 은 H 또는 탄소원자 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 알킬이고;

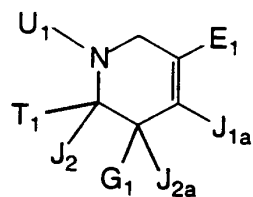
R_{60} 은 탄소원자 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개의 가지달린 알킬임.

본 발명의 또 다른 구체예는 다음 화학식 VII 또는 VIII을 갖는 화합물, 그의 염, 용매 화합물, 분해된 에난티오머 및 정제된 다이아스테레오머에 관한 것이다:

화학식 VII



화학식 VIII

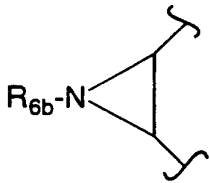


식 중,

E_1 은 $-(CR_1R_1)_{m_1}W_1$;

G_1 은 N_3 , $-CN$, $-OH$, $-OR_{6a}$, $-NO_2$, 또는 $-(CR_1R_1)_{m_1}W_2$;

T₁은 -NR₁W₃, 헤테로사이클, 또는 U₁ 또는 G₁과 함께 다음 구조식을 갖는 기를 형성하고



U₁은 H 또는 -X₁W₆이고;

J₁과 J_{1a}는 각각 R₁, Br, Cl, F, I, CN, NO₂ 또는 N₃;

J₂와 J_{2a}는 각각 H 또는 R₁;

R₁은 독립적으로 H 또는 탄소 원자 1~12 개의 알킬;

R₂는 독립적으로 R₃ 또는 R₄이고, 각각의 R₄는 독립적으로 0 내지 3 개의 R₃기로 치환되며;

R₃는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, N₃, -NO₂, -OR_{6a}, -OR₁, -N(R₁)₂, -N(R₁)(R_{6b}), -N(R_{6b})₂, -SR₁, -SR_{6a}, -S(O)R₁, -S(O)₂R₁, -S(O)OR₁, -S(O)OR_{6a}, -S(O)₂OR₁, -S(O)₂OR_{6a}, -C(O)OR₁, -C(O)R_{6c}, -C(O)OR_{6a}, -OC(O)R₁, -N(R₁)(C(O)R₁), -N(R_{6b})(C(O)R₁), -N(R₁)(C(O)OR₁), -N(R_{6b})(C(O)OR₁), -C(O)N(R₁)₂, -C(O)N(R_{6b})(R₁), -C(O)N(R_{6b})₂, -C(NR₁)(N(R₁)₂), -C(N(R_{6b})(N(R₁)₂), -C(N(R₁)(N(R₁)(R_{6b}))), -C(N(R_{6b})(N(R₁)(R_{6b}))), -C(N(R₁)(N(R_{6b})₂), -C(N(R_{6b})(N(R_{6b})₂), -N(R₁)C(N(R₁)(N(R₁)₂), -N(R₁)C(N(R₁)(N(R₁)(R_{6b}))), -N(R₁)C(N(R_{6b})(N(R₁)₂), -N(R_{6b})C(N(R_{6b})(N(R₁)₂), -N(R_{6b})C(N(R₁)(N(R₁)(R_{6b}))), -N(R₁)C(N(R_{6b})(N(R₁)(R_{6b}))), -N(R₁)C(N(R₁)(N(R_{6b})₂), -N(R_{6b})C(N(R_{6b})(N(R₁)(R_{6b}))), -N(R_{6b})C(N(R₁)(N(R_{6b})₂), -N(R₁)C(N(R_{6b})(N(R_{6b})₂), -N(R_{6b})C(N(R_{6b})(N(R_{6b})₂), =O, =S, N(R₁) 또는 =N(R_{6b});

R₄는 탄소원자 1~12 개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12 개의 알케닐, 또는 탄소원자 2 내지 12 개의 알키닐이고;

R₅는 독립적으로 R₄이며, 각각의 R₄는 0 내지 3 개의 R₃기로 치환되고;

R_{5a}는 독립적으로 탄소원자 1 내지 12 개의 알킬렌, 탄소원자 2 내지 12 개의 알케닐렌, 또는 탄소원자 2~12 개의 알키닐렌이고, 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 중 어떠한 것이라도 0~3 개의 R₃기로 치환되며;

R_{6a}는 독립적으로 H 또는 에테르- 또는 에스테르-형성기;

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

R_{6c}는 독립적으로 H, 또는 아미노-함유 화합물의 잔기;

W₁은 산성 수소, 보호된 산기, 또는 산성 수소를 함유하는 기의 R_{6c} 아마이드 기;

W₂는 염기성 헤테로 원자 또는 보호된 염기성 헤테로 원자, 또는 염기성 헤테로 원자의 R_{6b} 아마이드;

W₃은 W₄ 또는 W₅;

W₄는 R₅ 또는 -C(O)R₅, -C(O)W₅, -SO₂R₅, 또는 -SO₂W₅;

W₅는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 W₆는 독립적으로 0 내지 3개의 R₂기로 치환되며;

W₆는 -R₅, -W₅, R_{5a}W₅, -C(O)OR_{6a}, -C(O)R_{6c}, -C(O)N(R_{6b})₂, -C(NR_{6b})(N(R_{6b})₂), -C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b})), -C(N(H)(N(R_{6b})₂), -C(S)N(R_{6b})₂, 또는 -C(O)R₂;

X₁은 결합, -O-, -N(H)-, -N(W₆)-, -S-, -SO-, 또는 -SO₂-; 이고

각각 m₁은 독립적으로 0 내지 2의 정수임;

단, U₁이 H이거나 -CH₂CH(OH)CH₂(OH)인 화합물은 제외됨.

본 발명의 또다른 구체예에서 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 함유하는 조성물 또는 화합물이 제공된다.

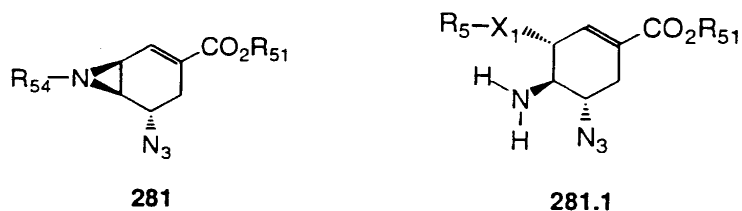
본 발명의 또다른 구체예에서는 뉴라미니다제를 함유하는 것으로 추정되는 샘플을 본 발명의 화합물 또는 조성물로 처리하는 단계를 포함하는 방법에 의해 뉴라미니다제의 활성을 억제한다.

본 발명의 또다른 구체예에서는 뉴라미니다제를 함유하는 것으로 추정되는 샘플을 본 발명의 조성물 구체예와 접촉시키는 단계를 포함하는, 뉴라미니다제 활성의 저해 방법이 제공된다.

본 발명의 또다른 구체예는 WO 91/16320, WO 92/06691 또는 미국 특허 제 5,360,817호에 개시된 항바이러스

스 활성 화합물의 치료적 유효량을 호흡관으로 국소 투여 이외의 경로에 의해 숙주에게 투여하는 것으로 이루어지는, 어떤 숙주에 있어서 바이러스, 특히 인플루엔자 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

또다른 구체예에서, 본 발명의 화합물의 신규한 합성방법이 제공된다. 이러한 한가지 구체예에서, 화합물 281을 일반식 R_5-X_1-H 의 화합물로 처리함으로써 화합물 281.1을 형성하는 것으로 이루어지는, 화합물 281을 이용하는 방법이 제공된다.



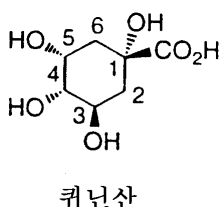
식 중:

X_1 과 R_5 는 상기 정의한 바와 같고;

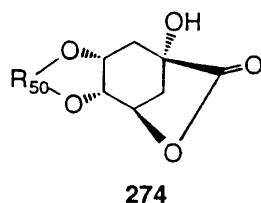
R_{51} 은 카르복실산에 대한 산 안정 보호기이며;

R_{54} 는 아지리딘 활성화기임.

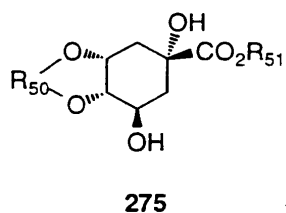
또다른 구체예에서, 다음 식을 갖는 화합물을 이용하는 방법이 제공된다:



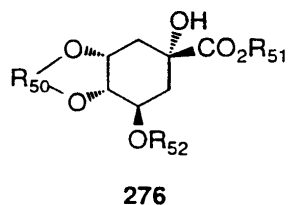
이 방법은 퀴닌산을 제미날(geminal) 디알콕시알칸 또는 제미날 디알콕시 사이클로알칸 및 산으로 처리하여 다음 식을 갖는 화합물을 형성하고:



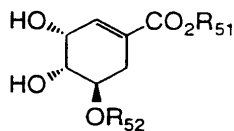
상기 화합물 274을 금속 알콕사이드 및 알칸올로 처리하여 다음 식을 갖는 화합물을 형성한 다음:



상기 화합물 275를 설폰산 할라이드 및 아민으로 처리하여 다음 식을 갖는 화합물을 생성시키고:



상기 화합물 276을 탈수제로 처리한 다음 산 및 알칸올로 처리하여 다음 식을 갖는 화합물을 형성하는 것으로 이루어진다:



272

식 중:

R₅₀은 1,2 디올 보호기;

R₅₁은 산 안정성 카르복실산 보호기이고;

R₅₂는 하이드록시 활성화기이다.

도면의 간단한 설명

도 1 및 도 2는 공지의 항 인플루엔자 화합물인 GG 167 (4-구아니디노-2,4-디데옥시-2,3-데하이드로-N-아세틸뉴라미닌산: 도 1)과 본 발명의 화합물(도 2)을 여러 농도로 복강 주사하여 처리한 인플루엔자-A-감염 마우스에 있어서의 동맥중 산소 포화 (SaO₂) 농도를 도시한 도면이다: 사각형, 색칠된 원, 삼각형, 및 다이아몬드 및 색칠되지 않은 원은 각각 테스트 화합물과 염수 대조군 50, 10, 2 및 0.5 mpk (mg/kg/day)를 나타낸다. 모든 도면에서, *P<0.05, **P<0.01은 염수 대조군에 대한 것이다.

도 3~5는 리바비린(삼각형), 화합물 203(사각형) 및 GG167(색칠된 원); 염수 대조군(색칠되지 않은 원)을 여러 농도로 p.o. 투여한 인플루엔자 A 감염된 마우스에 있어서의 SaO₂ 농도를 비교한 도면이다: 도 3: 화합물 203과 GG167 각 150 mgk, 리바비린 100 mpk; 도 4: 화합물 203과 GG167 각 50 mpk, 리바비린 32 mpk; 도 5: 화합물 203과 GG167 각 10 mpk, 리바비린 10 mpk.

도 6~8은 화합물 262(원)과 260(색칠된 사각형) 및 GG167(삼각형)을 소량 p.o. 투여하여 처리한 인플루엔자 A 감염된 마우스에 있어서의 SaO₂ 농도를 도시한 도면이다; 염수 대조군은 색칠되지 않은 원이고 비감염 대조군은 색칠되지 않은 사각형이다: 도 6: 각 테스트 화합물의 mpk; 도 7: 각 테스트 화합물 1 mpk; 도 8: 각 테스트 화합물 0.1 mpk.

발명의 상세한 설명

<상세한 설명>

<본 발명의 조성물들>

본 발명의 화합물로는 이제까지 알려진 화합물은 포함되지 않는다. 그러나, 후술되는 실시예로부터 명확히 드러나게 되는 바와 같이, 지금까지 단지 항바이러스 화합물의 제조시 중간체로서만 생산 및 사용되어 온 공지 화합물의 항바이러스 목적의 용도는 본 발명의 범위내에 속한다. 미국에 있어서는, 35 USC § 102 또는 35 USC § 103에 의해 예상되는 화합물들은 본 발명에서 배제된다. 특히, 본 발명의 청구범위는 WO 91/16320, WO 92/06691, 미국 특허 제 5,360,817 호 또는 Chandler M. 등 "J. Chem. Soc. Perkin Trans. I", 1995, 1189-1197에 의해 예상되거나 이들 문헌에 의해 신규성을 갖지 않는 화합물들은 배제하는 것으로 해석되어야 한다.

그러나, 본 발명의 구체예에서는, WO 91/16320, WO 92/06691, 또는 미국 특허 제 5,360,817 호의 일반 범위에 속하면서 (a) '320 출원의 일반식 Ia, (b) '320 출원 중 그룹 "A" 탄소 및 (c) '320 및 '691 출원의 R⁵가 "CH₂YR⁶, CHYR⁶CH₂YR⁶ 또는 -CHYR⁶CHYR⁶CH₂YR⁶" (여기서, YR⁶은 OH 또는 보호된 OH가 될 수 없고 보호기는 인체의 위장계 조건 하에서 가수분해되어 유리 OH기를 생산할 수 있는 것이어서, 위장관에서의 가수분해에 안정한 화합물들임)인 화합물이 발견될 것이다. 따라서, 본 발명 구체예로부터 일반적으로 배제되는 화합물들은 '320 출원과 '691 출원 화합물 중 R⁵가 1~4개의 탄소 원자를 갖는 카르바실 또는 아세틸인 화합물들이다.

대용 위장계 분비에 있어서 화합물들의 안정성을 결정하는 방법 및 식이법은 잘 알려져 있다. 37 °C에서 1 시간 동안 인큐베이션시 대용 장액 또는 위액에서 탈보호되는 보호기가 약 50 mole 퍼센트 미만인 경우 그 화합물을 위장관에서 안정한 것으로 정의한다. 이러한 화합물들은 본 발명 구체예에서 사용하기에 적당하다. 어떤 화합물들이 단순히 위장계에서 안정하다 하여 그것이 곧 생체내에서 가수분해되지 못한다는 뜻은 아니다. 전구 약물들은 일반적으로 소화계에서 안정할 것이지만 결국에는 소화관, 간 또는 기타 대사기관이나 세포 내에서 모약물로 가수분해된다.

그러나, 본 발명의 다른 구체예들은 YR⁶이 유리 하이드록실, 또는 아세틸과 같이 쉽게 가수분해되는 기에 의해 보호된 하이드록실기인 것을 비롯, WO 91/16320, WO 92/06691, 또는 미국 특허 제 5,360,817 호에 특정하게 개시된 화합물들의 용도를 모두 상세히 개시하여 줄 것이다. 그러나, 이 경우, 이 화합물들은 신규한 투여 경로로 전달되게 된다.

다른 구체예에서, 본문의 화합물들에는 다음의 것이 포함되지 않는다:

(a) E₁이 -CO₂H, -P(O)(OH)₂, -NO₂, -SO₂H, -SO₃H, 테트라졸릴, -CH₂CHO, -CHO, 또는 CH(CHO)₂;

(b) G₁이 -CN, N₃, -NHR₂₀, NR₂₀, -OR₂₀, 구아니디노, SR₂₀, -N(R₂₀)→O, -N(R₂₀)(OR₂₀), -N(H)(R₂₀)N(R₂₀)₂,

비치환 피리미디닐, 또는 비치환 (피리미디닐)메틸;

(c) T_1 이 $-NHR_{20}$, $-NO_2$;이고 R_{20} 이 H; 탄소 원자 1 - 4개의 아실기; 탄소 원자 1~6 개의 직선 또는 고리형 알킬기, 또는 그의 할로겐-치환 동족체; 알릴기 또는 비치환 아릴기 또는 할로겐 치환 아릴기, OH기, NO_2 기, NH_2 기 또는 $COOH$ 기;

(d) 각 J_1 은 H;이고

(e) X_1 은 결합, $-CH_2$ 또는 $-CH_2CH_2-$;

여기서, W_6 은 $-CH_2$, W_7 또는 $-CH_2W_7$ 이 아니고, 여기서 W_7 은 H, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$, $-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$ 또는 $-SR_{6a}$ 임.

또한, 상기 화학식 II를 갖는 다음의 화합물을 포함하는 것으로 나타나는, WO 92/06691의 제 9 쪽, 26 행 내지 제 11 쪽 5 행에 개시된 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체는 제외된다:

(a) A_1 O;

(b) E_1 이 $COOH$, $P(O)(OH)_2$, NO_2 , $SOOH$, SO_3H , 테트라졸릴, CH_2CHO , CHO , 또는 $CH(CHO)_2$ 또는 E_1 이 $COOH$, $P(O)(OH)_2$, $SOOH$, SO_3H , 그의 에틸, 메틸 또는 피바로일 에스테르;

(c) G_1 이 수소, $N(R^{20a})$, SR^{20a} , $-OR^{20a}$;

(d) T_1 이 $-NHC(O)R^{20b}$, 여기서, R^{20b} 이 탄소 원자 1~6 개의 직선 또는 고리형 알킬기, 또는 그의 할로겐-치환 동족체, 또는 SR^{20a} , OR^{20a} , $COOH$ 또는 그의 알킬/아릴 에스테르, NO_2 기, $C(R^{20a})_3$, CH_2COOH , 또는 그의 알킬/아릴 에스테르, CH_2NO_2 또는 CH_2NHR^{20b} ;

(e) R^{20} 이 수소; 탄소 원자 1~4 개의 아실기; 탄소 원자 1~6 개의 직선 또는 고리형 알킬기, 또는 그의 할로겐-치환 동족체, 또는 할로겐 치환된 또는 비치환된 아릴기, 알릴기, OH, NQ , NH_2 또는 $COOH$ 기;

(f) J_1 이 H이고 J_{1a} 는 H, OR^{20a} , F, Cl, Br, CN, NHR^{20a} , SR^{20a} 또는 CH_2X 이고, X는 NHR^{20a} , 할로겐 또는 OR^{20a} ;

(g) J_2 이 H이거나, J_2 는 수소, $N(R^{20a})_2$, SR^{20a} 또는 OR^{20a} ;

(h) U_1 이 CH_2YR^{20a} , $CHYR^{20a}CH_2YR^{20a}$ 또는 $CHYR^{20a}CHYR^{20a}CH_2YR^{20a}$, 여기서 Y는 O, S 또는 H이고, U_1 기 내의 연속적인 Y 부분이 동일하거나 다르고, Y가 H이면 R^{20a} 가 공유결합인 경우임.

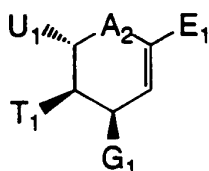
또다른 구체예에서, 본 발명의 화합물들은 U_1 이 $-CH_2OH$, $-CH_2OAc$, 또는 OCH_2OCH_2Ph 가 아닌 화합물들이다.

또다른 구체예에서, 본 발명의 화합물들은 E_1 이 $-CH_2OH$, $-CH_2OTMS$, 또는 $-CHO$ 가 아닌 화합물들이다.

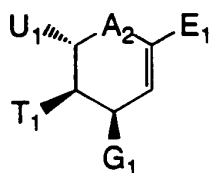
또다른 구체예에서, 본 발명의 화합물들은 U_1 이 탄소 원자에 의해 핵 고리에 직접 결합되지 않은 것이거나 U_1 이 하이드록실이나 하이드록시에테르로 치환되지 않은 것, 특히 U_1 이 폴리하이드록시알칸, 특히 $-CH(OH)CH(OH)CH_2OH$ 가 아닌 화합물이다. 또 다른 구체예에서, U_1 은 후술하는 가지달린 사슬기 R_6 또는 적어도 하나의 R_6 기로 치환된 카르보사이클이다.

또다른 구체예에서, 본 발명의 화합물에는 다음 화학식 V 또는 VI을 갖는 화합물들이 배제된다:

화학식 V



화학식 VI



식 중:

1. 화학식 V에서:

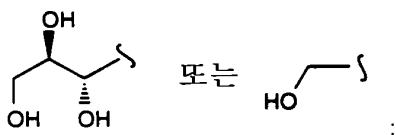
A_2 는 $-O-$ 또는 $-\text{CH}_2-$;

E_1 은 $-\text{CO}_2\text{H}$;

G_1 은 $-\text{N}(\text{H})(\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2))$;

T_1 은 $-\text{N}(\text{H})(\text{Ac})$; 이고

U_1 은 다음 식을 가지며:



2. 화학식 V에서:

A_2 는 $-O-$ 또는 $-\text{CH}_2-$;

E_1 은 $-\text{CO}_2\text{H}$;

G_1 은 $-\text{NH}_2$;

T_1 은 $-\text{N}(\text{H})(\text{Ac})$; 이고

U_1 은 $-\text{CH}_2\text{OH}$;

3. 화학식 V에서:

A_2 는 $-\text{CH}_2-$;

E_1 은 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{OTMS}$;

G_1 은 $-\text{N}_3$;

T_1 은 $-\text{N}(\text{H})(\text{Ac})$; 이고

U_1 은 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$;

4. 화학식 V에서:

A_2 는 $-\text{CH}_2-$;

E_1 은 $-\text{CO}_2\text{H}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;

G_1 은 $-\text{N}_3$;

T_1 은 $-\text{N}(\text{H})(\text{Ac})$; 이고

U_1 은 $-\text{CH}_2\text{OH}$;

5. 화학식 V에서:

A_2 는 $-\text{CH}_2-$;

E_1 은 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$;

G_1 은 $-\text{N}_3$;

T_1 은 $-\text{N}(\text{H})(\text{Ac})$; 이고

U₁은 -CH₂OCH₂Ph;

6. 화학식 VI에서:

A₂는 -CH₂-;

E₁은 -CO₂H;

G₁은 -OCH₃;

T₁은 -NH₂;이고

U₁은 -CH₂OH;이며

7. 화학식 VI에서:

A₂는 -CH₂-;

E₁은 -CO₂H;

G₁은 -OCH₃;

T₁은 -N(H)(Ac);이고

U₁은 -CH₂OAc임.

본 발명에서 설명된 화합물이 하나 이상의 동일하게 표시된 기 예컨대, "R₁" 또는 "R_{6a}"기로 치환된 경우, 이들 기는 같거나 다른 것으로 해석되어야 한다. 즉, 각각의 기가 독립적으로 선택되는 것으로 해석되어야 한다.

본문에서 "헤테로사이클"은 예로서 제시된 것이고 Paquette, Leo A.: "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 제 1,3,4,6,7, 및 9장; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950부터 현재까지), 특히 제 13, 14, 16, 19 및 28권; 및 "J. Am. Chem. Soc.", 82:5566 (1960)에 개시된 것들로 한정되지 않는다.

헤테로사이클의 예로는 피리딘, 티아졸릴, 테트라하이드로티오펜, 황 산화된 테트라하이드로티오펜, 피리미디닐, 퓨라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조퓨라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 티에닐, 티안트레닐, 피라닐, 이소벤조퓨라닐, 크로메닐, 잔테닐, 페녹사티에닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 시놀리닐, 프테레디닐, 4aH-카르바졸릴, 카르바졸릴, ??-카르보리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 퓨라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤조이속사졸릴, 옥시인돌릴, 벤족사졸리닐, 및 이사티노일을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

탄소 결합된 헤테로사이클의 예로는 피리딘의 2,3,4,5, 또는 6 위치, 피리다진의 3,4,5 또는 6 위치, 또는 피리미딘의 2,4,5 또는 6 위치, 피라진의 2,3,5 또는 6 위치, 퓨란, 테트라하이드로퓨란, 티오퍼란, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤의 2,3,4 또는 5 위치, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 2,4, 또는 5 위치, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 3,4, 또는 5 위치, 아지리딘의 2 또는 3 위치, 아제티딘의 2,3 또는 4 위치, 퀴놀린의 2,3,4,5,6,7 또는 8 위치, 이소퀴놀린의 1,3,4,5,6,7, 또는 8 위치에 결합된 것들을 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 더욱 일반적으로는, 탄소 결합된 헤테로사이클에는 2-피리딘, 3-피리딘, 4-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-티아졸릴이 포함된다.

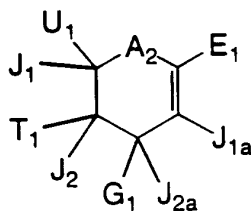
질소 결합된 헤테로사이클로는 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 1 위치, 이소인돌, 또는 이소인돌린의 2 위치, 모르폴린의 4 위치, 및 카르바졸 또는 β-카르볼린의 9 위치에 결합된 것들을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 더욱 구체적으로, 질소 결합된 헤테로사이클에는 1-아지리딘, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴, 및 1-피페리디닐이 포함된다.

본 발명에서 "알킬"이란 반대로 언급되지 않는 한, C₁-C₁₂ 탄화수소로서 노말, 2차, 3차, 또는 고리형 탄소 원자들이 포함된다. 예로서 메틸 (Me, -CH₃), 에틸 (Et, -CH₂CH₃), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸 (n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸 (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실 (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃),

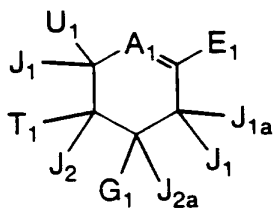
4-메틸-2-펜틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸 ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-디메틸-2-부틸 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-디메틸-2-부틸 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)을 들 수 있다. 알킬기의 예는 표 2에 그룹 2-5, 7, 9 및 100-399로 나타내었다.

본 발명의 조성물들은 다음 화학식 I 및 II의 화합물들을 함유한다:

[화학식 I]



[화학식 II]



전형적인 구체예에서, 화학식 I의 화합물이 선택된다.

J_1 과 J_{1a} 는 독립적으로 R_1 , Br, Cl, F, I, CN, NO_2 또는 N_3 이고, 일반적으로 R_1 또는 F이며, 더욱 전형적으로는 H, 또는 F, 더욱 일반적으로는 H이다.

J_2 와 J_{2a} 는 독립적으로 H 또는 R_1 , 일반적으로 H이다.

A_1 은 $-\text{C}(J_1)=$, 또는 $-\text{N}=\text{I}$ 이고, 일반적으로 $-\text{C}(J_1)=$, 더욱 일반적으로는 $-\text{CH}=\text{}$;

A_2 는 $-\text{C}(J_1)_2-$, $-\text{N}(J_1)-$, $-\text{N}(\text{O})(J_1)-$, $-\text{N}(\text{O})=$, $-\text{S}-$, $\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ 또는 $-\text{O}-$ 이고, 일반적으로 $-\text{C}(J_1)_2-$, $-\text{N}(J_1)-$, $-\text{S}-$, 또는 $-\text{O}-$, 더욱 일반적으로는 $-\text{C}(J_1)_2-$, 또는 $-\text{O}-$, 더욱 일반적으로는 $-\text{CH}_2$ 또는 $-\text{O}-$, 더욱 일반적으로는 $-\text{CH}_2$ 이다.

E_1 은 $-(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m_1}\text{W}_1$ 이다.

일반적으로, R_1 은 H 또는 탄소원자 1 내지 12개의 알킬, 일반적으로는 H 또는 탄소원자 1 내지 4개, 또는 5 내지 10개의 알킬, 더욱 일반적으로는 H, 또는 탄소원자 1,2,3,4,5,6,8,9,10, 11 또는 12개의 알킬, 더욱 일반적으로는 H 또는 메틸, 에틸, n-프로필, 및 i-프로필 중에서 선택된 탄소 원자 1 내지 3개의 알킬이다. 가장 일반적인 경우는 R_1 이 H인 경우이다.

m_1 은 0 내지 2의 정수, 일반적으로 0, 또는 1, 가장 일반적으로는 0이다.

m_2 는 0 내지 1의 정수이다.

m_3 은 1 내지 3의 정수이다.

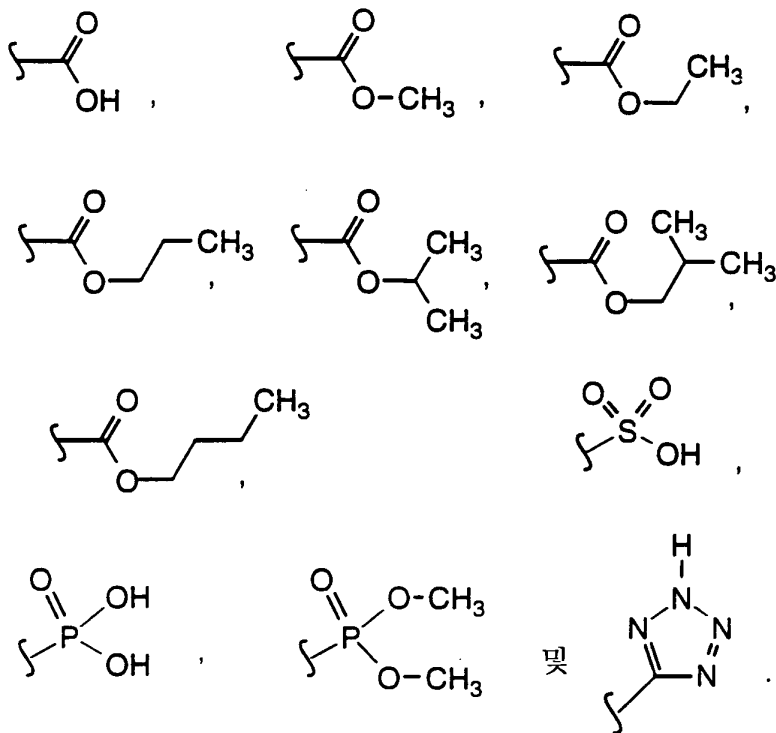
W_1 은 산성 수소, 보호된 산기 또는 산성 수소를 포함하는 기의 R_{6c} 아마이드로 된 기로서, 본문에서는, 음이온을 생산하는 염기 또는 그에 상응하는 염이나 용매화합물에 의해 제거될 수 있는 수소 원자를 갖는 기를 의미한다. 유기물질의 산도와 염기도의 일반적인 정의는 잘 이해되고 있으며 W_1 정의로서 이해된다. 본문에서는 자세히 설명하지 않는다. 그러나, Streitwieser, A.; 및 Heathcock, C.H.; "Introduction to Organic Chemistry, Second Edition" (Macmillan, New York, 1981), pages 60-64에 설명되어 있다.

일반적으로, 본 발명의 산 기는 물보다 pK 값이 작으며, 대개 $\text{pK}=10$ 인, 더욱 일반적으로 $\text{pK}=8$ 미만, 더욱 일반적으로 $\text{pK}=6$ 미만이다. 이들에는 테트라졸과 탄소, 황, 인 및 질소의 산들, 일반적으로 카르복실산, 황산, 설폰산, 설피닌산, 인산 및 포스포산이 포함되며, 이들 산의 R_{6c} 아마이드와 R_{6b} 에스테르도 포함된다 (R_{6a} 와 R_{6c} 는 다음에 정의된다). W_1 의 예로는 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2R_{6a}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{OP}_3\text{H}_2$, $-\text{PO}_3(\text{R}_{6a})_2$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{PO}_3(\text{H})(\text{R}_{6a})_2$ 를 들 수 있다. W_1 은 일반적으로 E_1 이고, E_1 은 일반적으로 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2R_{6a}$, $-\text{CO}_2R_4$ 또는 CO_2R_4 또는 CO_2R_1 이며, 가장 일반적으로는 CO_2R_{14} 로서 여기서 R_{14} 는 노말 또는 말단 2차 C_{1-6} 알킬이다.

W_1 은 또한 보호된 산 기일 수 있으며 본문 내용에서는 이러한 기에 대해 기술분야에서 흔히 사용되는 기들 중 하나에 의해 보호된 상술한 산성 기들일 수 있거나 또는 후술되는 R_{6a} 란에 설명된다. 보다 일반적으로, 보호된 W_1 은 $-\text{CO}_2R_1$, $-\text{SO}_3R_1$, $-\text{S}(\text{O})\text{OR}_1$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_1)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2R_4$, 또는 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{O})-R_4$ 이며 여기서 R_1 은 상기 정의된 바와 같다.

더욱 일반적으로 E_1 은 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{CH}((\text{CH}_2)_c\text{CH}_3)_2$ 이거나 (여기서 $b=0$ 내지 4, $c=0$ 내지 4이며, $b+c$ 는 1 내

지 4임), 또는 다음 기 중에서 선택된다:



예시적인 E_1 기를 표 3a 내지 표 3b에 나타내었다.

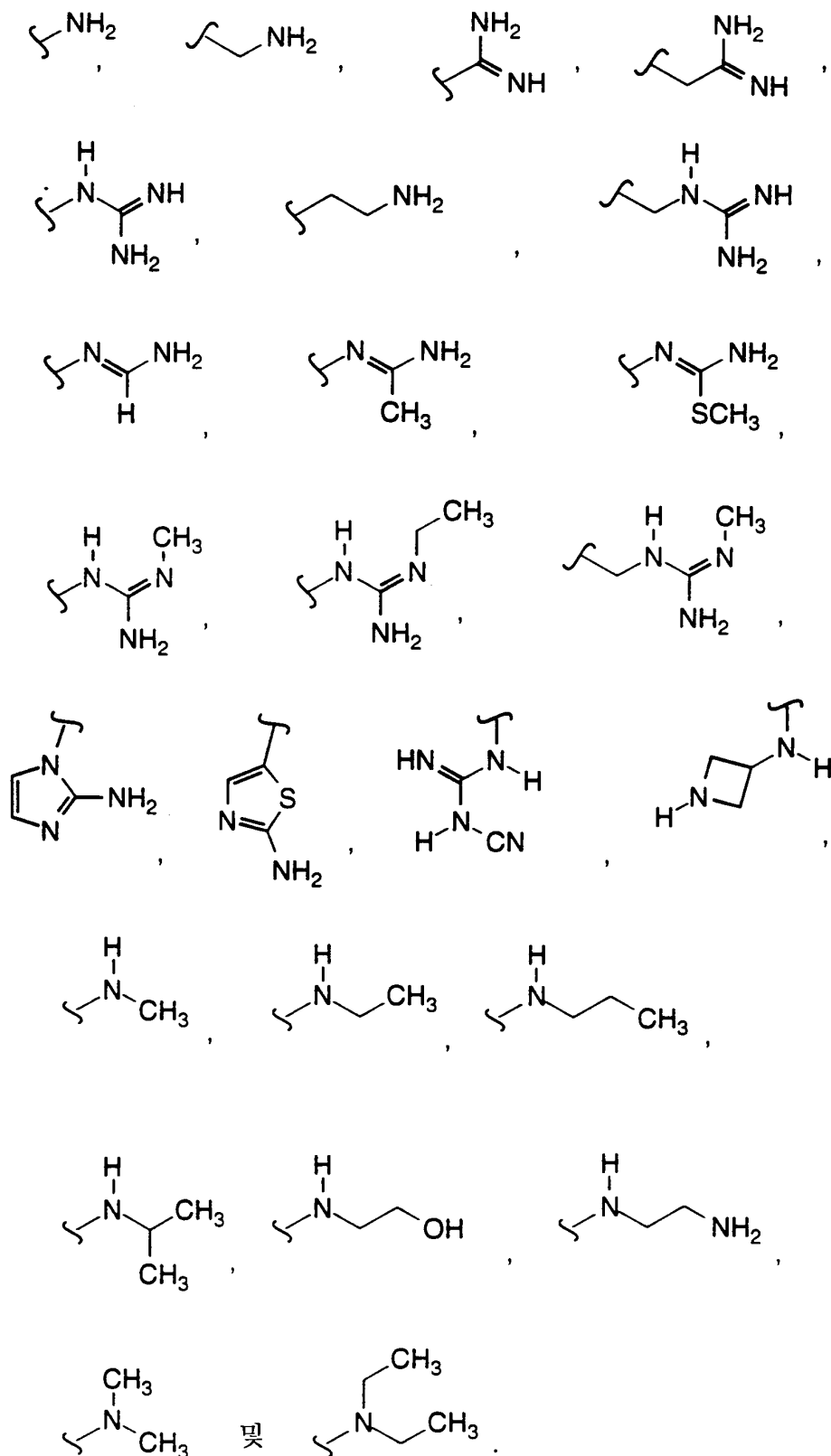
G_1 은 N_3 , $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_{6a}$, $-\text{NO}_2$ 또는 $-(\text{CR}_1\text{R}_1)_m\text{W}_2$ 이고, 여기서 R_1 과 m 은 상기 정의한 바와 같다. 일반적으로, G_1 은 $-(\text{CR}_1\text{R}_1)_m\text{W}_2$ 이다.

W_2 는 염기성 헤테로원자, 보호된 염기성 헤테로 원자 또는 염기성 헤테로 원자의 R_{6b} 아미드를 포함하는 기이다. 일반적으로 W_2 는 염기성 원자로 이루어지며, 본문 내용에서는 프로토네이션(protonation)이 가능한 탄소 이외의 원자, 일반적으로는 상기 W_1 에 대해 언급한 범위의 산도를 갖는 산성 수소를 의미한다. 염기도의 기본 원리는 Streitwieser 및 Heathcock 앞에 인용한 문헌에 설명되어 있으며 당업자라면 염기성 헤테로 원자라는 용어의 뜻을 잘 알 것이다. 일반적으로, 본 발명 화합물에 사용된 염기성 헤테로 원자는 상응하는 포로톤화된 형태에 있어 상기 W_1 정의에 주어진 범위의 pK 값을 갖는다. 염기성 헤테로 원자에는 비-공유(non-shared), 비-결합, n-형 등 전자쌍을 갖는 유기 화합물에 흔한 헤테로 원자들이 포함된다. 예컨대, 전형적인 염기성 헤테로 원자는 알콜, 아민, 아미딘, 구아니딘, 설파이드 등, 흔히 아민, 아미딘 및 구아니딘과 같은 기의 산소, 질소, 및 황 원자이다. 보통, W_2 는 아미노 또는 아미노메틸, 아미노에틸 또는 아미노프로필과 같은 아미노알킬 (일반적으로 저급 알킬)기; 아미디닐, 또는 아미디노메틸, 아미디노에틸, 또는 아미디노프로필과 같은 아미디노알킬기; 구아니딜, 또는 구아니디노메틸, 구아니디노에틸, 또는 구아니디노프로필과 같은 구아니디노알킬기이다 (각 경우 알킬기는 염기성 치환기를 카르보사이클 고리에 연결시키는 역할을 한다). 더욱 일반적으로, W_2 는 아미노, 아미디노, 구아니디노, 헤테로사이클, 1 또는 2개의 아미노 또는 구아니디노기 (대개 1개)로 치환된 헤테로사이클, 또는 아미노 또는 구아니디노로 치환된 2 내지 3개의 탄소 원자의 알킬, 또는 아미노와 하이드록시 및 아미노 중에서 선택된 두 번째 기로 치환된 그러한 알킬이다. W_2 로서 유용한 헤테로사이클에는 일반적으로 N 또는 S-함유 5 또는 6원환을 포함하며, 여기서 고리는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한다. 이러한 헤테로사이클은 일반적으로 고리 탄소 원자에 치환기를 갖는다. 이들은 포화 또는 불포화될 수 있으며 저급 알킬 ($m=1$ 또는 2) 또는 $-\text{NR}_1$ -에 의해 중심 사이클로hex센에 연결될 수 있다.

더욱 일반적으로 W_2 는 $-\text{NHR}_1$, $-\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$, $-\text{NR}_1-\text{C}(\text{NR}_1)(\text{NR}_1\text{R}_3)$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})(\text{NR}_3)$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})(\text{NHR}_1)$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NHR}_1)(\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NHR}_1)(\text{CH}_2\text{NHR}_1)$, $-\text{CH}(\text{NHR}_1)$, $-(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m2}-\text{CH}(\text{NHR}_1)\text{R}_1$, $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m2}-\text{CH}(\text{NHR}_1)\text{R}_1$, 또는 $-\text{CH}(\text{NHR}_1)-(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m2}-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_1$, $-(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m2}-\text{S}-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{N}=\text{C}(\text{NHR}_1)(\text{R}_3)$, $-\text{N}=\text{C}(\text{SR}_1)\text{N}(\text{R}_1)_2$, $-\text{N}(\text{R}_1)\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{R}_1)\text{C}=\text{N}$, 또는 $-\text{N}=\text{C}(\text{NHR}_1)(\text{R}_1)$; 여기서 각각 $m2$ 는 일반적으로 0이고, 보통 R_1 은 H 이며 R_3 는 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)_2$ 이다.

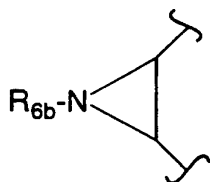
W_2 는 임의로 보호된 염기성 헤테로원자이며 본문에서 기술분야에 흔한 기와 같은 R_{6b} 에 의해 보호된 상기한 바와 같은 염기성 헤테로원자를 의미한다. 이러한 기는 Greene (상기 문헌 참조)에 상세히 설명되어 있으며 후술되는 바와 같다. 이러한 기는 예컨대 아미드, 카바메이트, 아미노 아세탈, 이민, 에나민, N-알킬 또는 N-아릴 포스피닐, N-알킬 또는 N-아릴 설페닐 또는 설포닐, N-알킬 또는 N-아릴 실릴, 티오에테르, 티오에스테르, 디설파이드, 설페닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 어떤 구체예에서, 보호기 R_{6b} 는 생리 조건 하에서 절단가능할 것이며, 일반적으로 생체내에서 절단가능할 것이다. 예컨대, 염기성 헤테로원자는 R_{6a} 기에 대해 후술되는 바와 같이 자연발생적인 아미노산 또는 폴리펩티드와 같이 유기산 또는 아미노산과 함께 아미드를 형성한다.

일반적으로 G_1 은 다음과 같이 이루어진 군 중에서 선택된다:

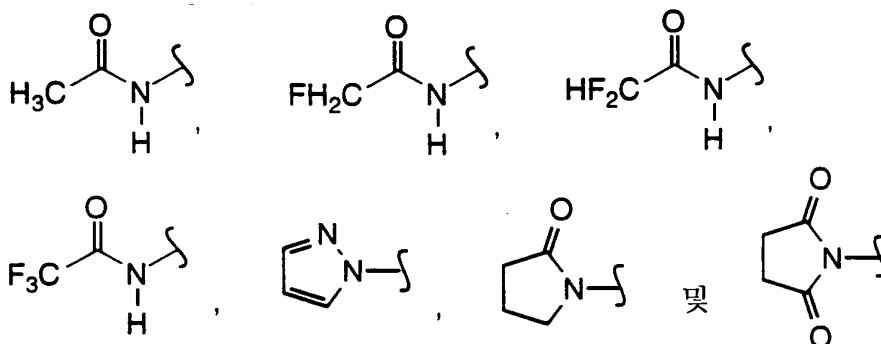


또한 G_1 기의 예를 표 4에 수록하였다.

T₁은 -NR₁W₃, -R₃, -R₅ 또는 헤테로사이클 또는 U₁ 또는 G₁과 함께 다음 구조식을 갖는 기를 형성하고;



여기서 R_{6b}는 하기 정의되는 바와 같으며, R₁과 W₃은 상기 정의한 바와 같다. 전형적인 T₁은 -NR₁, W₃ 또는 헤테로사이클이다. 일반적으로 T₁은 다음과 같이 이루어진 군 중에서 선택된다:



T₁기의 예를 표 5에 나타내었다.

W₃은 W₄ 또는 W₅이고, 여기서 W₄는 R₁ 또는 -C(O)R₅, -C(O)W₅, -SO₂R₅, 또는 -SO₂W₅이다. 일반적으로 W₃은 -C(O)R₅ 또는 W₅이다.

R₂는 독립적으로 하기 정의되는 바와 같은 R₃ 또는 R₄이며, 단, 각각의 R₄는 독립적으로 0 내지 3개의 R₃기로 치환된다;

R₃는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, N₃, -NO₂, -OR_{6a}, -OR₁, -N(R₁)₂, -N(R₁)(R_{6b}), -N(R_{6b})₂, -SR₁, -SR_{6a}, -S(O)R₁, -S(O)₂R₁, -S(O)OR₁, -S(O)OR_{6a}, -S(O)₂OR₁, -S(O)₂OR_{6a}, -C(O)OR₁, -C(O)R_{6c}, -C(O)OR_{6a}, -OC(O)R₁, -N(R₁)(C(O)R₁), -N(R_{6b})(C(O)R₁), -N(R₁)(C(O)OR₁), -N(R_{6b})(C(O)OR₁), -C(O)N(R₁)₂, -C(O)N(R_{6b})(R₁), -C(O)N(R_{6b})₂, -C(NR₁)(N(R₁)₂), -C(N(R_{6b})(N(R₁)₂), -C(N(R₁)(N(R₁)(R_{6b})), -C(N(R_{6b})(N(R₁)(R_{6b})), -C(N(R₁)(N(R_{6b})₂), -C(N(R_{6b})(N(R_{6b})₂), -N(R₁)C(N(R₁)(N(R₁)₂), -N(R₁)C(N(R₁))(N(R₁)(R_{6b})), -N(R₁)C(N(R_{6b}))(N(R₁)₂), -N(R_{6b})C(N(R₁))(N(R₁)₂), -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R₁)₂), -N(R_{6b})C(N(R₁))(N(R₁)(R_{6b})), -N(R₁)C(N(R_{6b}))(N(R₁)(R_{6b})), -N(R₁)C(N(R₁))(N(R_{6b})₂), -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R₁)(R_{6b})), -N(R_{6b})C(N(R₁))(N(R_{6b})₂), -N(R₁)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})₂), -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})₂), =O, =S, =N(R₁), =N(R_{6b}) 또는 W₅이다. 전형적으로, R₃는 F, Cl, -CN, N₃, NO₂, -OR_{6a}, -OR₁, -N(R₁)₂, -N(R₁)(R_{6b}), -N(R_{6b})₂, -SR₁, -SR_{6a}, -C(O)OR₁, -C(O)R_{6c}, -C(O)OR_{6a}, -OC(O)R₁, -NR₁C(O)R₁, -N(R_{6b})C(O)R₁, -C(O)N(R₁)₂, -C(O)N(R_{6b})(R₁), -C(O)N(R_{6b})₂, 또는 =O이다. 더욱 구체적으로 R_{6b}를 함유하는 R₃ 기에는 -C(O)N(R_{6b})₂ 또는 -C(O)N(R_{6b})(R₁)가 포함된다. 더욱 일반적으로 R₃는 F, Cl, -CN, N₃, -OR₁, -N(R₁)₂, -SR₁, -C(O)OR₁, -OC(O)R₁, 또는 =O이다. 더욱 일반적으로는, R₃는 F, -OR₁, -N(R₁)₂ 또는 =O이다. 본문에서, "=O"는 이중 결합된 산소 원자 (옥소)이고, "=S", =N(R_{6b}) 및 "=N(R₁)"은 황 및 질소 동족체이다.

R₄는 탄소 원자 1 내지 12 개의 알킬 및 탄소 원자 2 내지 12 개의 알킬닐 또는 알케닐이다. 알킬 R₄는 일반적으로 탄소 원자 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11 또는 12 개의 것이고 알케닐 및 알킬닐 R₄는 일반적으로 탄소 원자 2,3,4,5,6,7,8,9,10, 11 또는 12 개의 것이다. R₄는 보통 알킬(상기 정의한 바와 같다)이다. R₄가 알케닐이면 이것은 전형적으로 에테닐(-CH=CH₂), 1-프로프-1-에닐(-CH=CHCH₃), 1-프로프-2-에닐(-CH₂CH=CH₂), 2-프로프-1-에닐(-C(=CH₂)(CH₃)), 1-부트-1-에닐(-CH=CHCH₂CH₃), 1-부트-2-에닐(-CH₂CH=CHCH₃), 1-부트-3-에닐(-CH₂CH₂CH=CH₂), 2-메틸-1-프로프-1-에닐(-CH=C(CH₃)₂), 2-메틸-1-프로프-2-에닐(-CH₂C(=CH₂)(CH₃)), 2-부트-1-에닐(-C(=CH₂)CH₂CH₃), 2-부트-2-에닐(-C(CH₃)=CHCH₃), 2-부트-3-에닐(-CH(CH₃)CH=CH₂), 1-펜트-1-에닐(-C=CHCH₂CH₂CH₃), 1-펜트-2-에닐(-CHCH=CHCH₂CH₃), 1-펜트-3-에닐(-CHCH₂CH=CHCH₃), 1-펜트-4-에닐(-CHCH₂CH₂CH=CH₂), 2-펜트-1-에닐(-C(=CH₂)CH₂CH₂CH₃), 2-펜트-2-에닐(-C(CH₃)=CH₂CH₂CH₃), 2-펜트-3-에닐(-CH(CH₃)CH=CHCH₃), 2-펜트-4-에닐(-CH(CH₃)CH₂CH=CH₂) 또는 3-메틸-1-부트-2-에닐(-CH₂CH=C(CH₃)₂)이다. 좀더 전형적으로, R₄는 탄소 원자 2, 3 또는 4 개의 알케닐이다. R₄가 알킬닐인 경우, 일반적으로 에틸닐(-C≡CH), 1-프로프-1-이닐(-C≡CCH₃), 1-프로프-2-이닐(-CH₂C≡CH), 1-부트-1-이닐(-C≡CCCH₃), 1-부트-2-이닐(-CH₂C≡CCH₃), 1-부트-3-이닐(-CH₂CH₂C≡CH), 2-부트-3-이닐(-CH(CH₃)C≡CH), 1-펜트-1-이닐(-C≡CCCH₂CH₃), 1-펜트-2-이닐(-CH₂C≡CCCH₃), 1-펜트-3-이닐(-CH₂CH₂C≡CCCH₃), 1-펜트-4-이닐(-CH₂CH₂C≡CCCH₃)이다.

$\equiv \text{CCH}_3$) 또는 1-펜트-4-이닐 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)이다. 더욱 일반적으로, R_4 는 탄소원자 2, 3, 또는 4 개의 알킬기이다.

R_5 는 상기 정의한 바와 같은 R_4 이거나, 또는 0 내지 3 개의 R_3 기로 치환된 R_4 이다. 일반적으로, R_5 는 0 내지 3 개의 불소 원자로 치환된 탄소 원자 1 내지 4 개의 알킬이다.

R_{5a} 는 각각, 탄소 원자 1 내지 12 개의 알킬렌, 탄소 원자 2 내지 12 개의 알케닐렌, 또는 탄소 원자 2 내지 12 개의 알킬닐렌인데, 상기 알킬렌, 알케닐렌 또는 알킬닐렌 중 어떠한 것이라도 0 내지 3 개의 R_3 기로 치환된다. R_4 의 정의와 마찬가지로, R_{5a} 는 탄소원자 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12 개의 알킬렌, 탄소원자 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12 개의 알케닐렌 또는 알킬닐렌이다. 일반적인 R_4 기 각각은, 상기한 바와 같은 R_4 기의 수소 원자 중 하나가 제거되어 R_{5a} 로의 두 번째 결합이 부착되는 탄소 원자에 열린 원자가를 형성하는 것을 전제로 하는 일반적인 R_a 기이다.

R_{14} 는 노말 또는 말단 2차 C_{1-6} 알킬이다.

W_5 는 카르보사이클 또는 헤테로사이클로서 단, 각각의 W_5 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R_2 기로 치환되어 있다. W_5 카르보사이클과 T_1 및 W_5 헤테로사이클은 안정한 화학 구조이다. 이러한 구조는 -78°C 내지 200°C 의 온도에서 반응 혼합물로부터 측정가능한 수율로, 측정가능한 순도로 분리할 수 있다. 각각의 W_5 는 독립적으로 0 내지 3 개의 R_2 기로 치환되어 있다. 대개, T_1 과 W_5 는 모노- 또는 바이사이클릭 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 갖는 포화, 불포화 또는 방향족 고리이다. 더욱 일반적으로는, T_1 이나 W_5 는 3 내지 10 개의 고리 원자, 더욱 일반적으로는 3 내지 7개의 고리 원자, 전형적으로 3 내지 6 개의 고리 원자를 갖는다. T_1 과 W_5 고리는 3 개의 고리 원자를 함유하는 경우 포화되고, 4 개의 고리 원자를 함유하면 포화 또는 모노불포화되며, 5 개의 고리 원자를 가지면 포화 또는, 모노- 또는 디불포화되고, 6 개의 고리 원자를 함유하면 포화, 모노- 또는 디불포화되거나 또는 방향족 고리가 된다. W_5 고리의 불포화에는 내부의 불포화 및, 고리에 연결된 외부 부분이 있는 경우에 외부의 불포화가 포함된다.

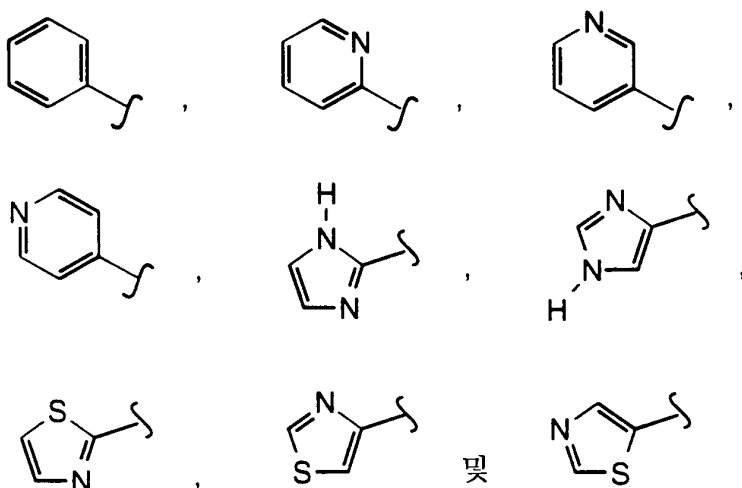
W_5 가 카르보사이클릭이면, 대개 3 내지 7개의 탄소 모노사이클이거나 또는 7 내지 12개의 탄소원자 바이사이클이다. 더욱 일반적으로는, W_5 모노사이클계 카르보사이클은 3 내지 6개의 고리 원자를 갖고, 더욱 일반적으로 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. W_5 바이사이클계 카르보사이클은 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6], 또는 [6,6] 시스템으로 배치된 7 내지 12개의 고리 원자, 더욱 일반적으로는 바이사이클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열된 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는다. 예로서 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-에닐, 1-사이클로헥스-2-에닐, 1-새클로헥스-3-에닐, 페닐, 스피릴 및 나프틸이 포함된다.

T_1 또는 W_5 헤테로사이클은 일반적으로 3 내지 7원계 모노사이클 (2 내지 6개의 탄소 원자와 N, O, P, 및 S 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자) 또는 7 내지 10원계 바이사이클 (4 내지 9개의 탄소원자와 N, O, P 및 S 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자)이다. 더욱 일반적으로, T_1 과 W_5 는 3 내지 6원계 모노사이클 (2 내지 5개의 탄소 원자와 N, O, 및 S 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자), 더욱 일반적으로는, 5 또는 6 원계 고리 원자 (3 내지 5개의 탄소 원자와 N 및 S 중에서 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자)를 갖는다. T_1 과 W_5 헤테로사이클계 바이사이클은 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열된 7 내지 10개의 고리 원자 (6 내지 9개의 탄소 원자와 N, O, 및 S 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자), 더욱 일반적으로는 바이사이클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열된 9 내지 10개의 고리 원자 (8 내지 9개의 탄소 원자와 N 및 S 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자)를 갖는다.

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

더욱 일반적으로, T_1 과 W_5 의 헤테로사이클은 그의 탄소 원자나 질소 원자를 통해 결합되어 있다. 더욱 일반적으로 T_1 헤테로사이클은 그의 질소 원자를 통해 안정한 공유결합에 의해 본 발명 조성물의 사이클로헥센에 결합되고 W_5 헤테로사이클은 그의 탄소 또는 질소 원자를 통한 안정한 공유결합에 의해 본 발명 조성물의 사이클로헥센 고리에 결합되어 있다. 안정한 공유 결합은 상술한 바와 같이 화학적으로 안정한 구조이다.

W₅는 임의로 다음과 같이 이루어진 군 중에서 선택된다:



U₁은 H 또는 -X₁W₆이지만 후자가 일반적이다.

X₁은 결합, -O-, -N(H)-, -N(W₆)-, -N(OH)-, -N(OW₆)-, -N(NH₂)-, -N(N(H)(W₆))-, -N(N(W₆)₂)-, -N(H)N(W₆)-, -S-, -SO-, 또는 -SO₂-; 일반적으로 X₁은 결합, -O-, -N(H)-, -N(R₅)-, -N(OH)-, -N(OR₅)-, -N(NH₂)-, -N(N(H)(R₅))-, -N(N(R₅)₂)-, -N(H)N(R₅)-, -S-, -SO-, 또는 -SO₂-; 더욱 일반적으로는 X₁은 결합, -O-, -NR₁-, -N(OR₁)-, -N(NR₁R₁)-, -S-, -SO-, 또는 -SO₂-이다. 일반적으로 X₁은 -O-, -NH-, -S-, SO-, 또는 -SO₂-이고;

W₆은 -R₅, -W₅-, -R₅W₅, -R_{5a}W₅, -C(O)OR_{6a}, -C(O)R_{6c}, -C(O)N(R_{6b})₂, -C(NR_{6b})(NR_{6b})₂, -C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b})), -C(N(H)(N(R_{6b})₂)), -C(S)N(R_{6b})₂, 또는 -C(O)R₂, 일반적으로는 W₆는 -R₅, -W₅-, -R_{5a}W₅; 몇몇 구체예에서 W₆은 R₁, -C(O)-R₁, -CHR₁W₇, -CH(R₁)_aW₇, -CH(W₇)₂, (여기서, W₇는 1가이고, a는 0 또는 1이지만, W₇이 2가이면 0임), 또는 -C(O)W₇이다. 몇몇 구체예에서, W₆은 -CHR₁W₇ 또는 -C(O)W₇, 또는 W₆는 -(CH₂)_{m1}CH((CH₂)_{m3}R₃)₂, -(CH₂)_{m1}C((CH₂)_{m3}R₃)₃; -(CH₂)_{m1}CH((CH₂)_{m3}R_{5a}W₅)₂; -(CH₂)_{m1}CH((CH₂)_{m3}R₃)((CH₂)_{m3}R_{5a}W₅); -(CH₂)_{m1}C((CH₂)_{m3}R₃)₂(CH₂)_{m3}R_{5a}W₅, (CH₂)_{m1}C((CH₂)_{m3}R_{5a}W₅)₃ 또는 -(CH₂)_{m1}C((CH₂)_{m3}R₃)((CH₂)_{m3}R_{5a}W₅)₂이고; m₃는 1 내지 3의 정수이다.

W₇은 R₃ 또는 R₅이지만 일반적으로는 0 내지 3개의 R₃기로 치환된 탄소 원자 1 내지 12 개의 알킬기이고, 후자는 일반적으로 -R₁(R_{6b}), -N(R_{6b})₂, -OR_{6a}, 또는 SR_{6a} 중에서 선택된다. 보다 일반적으로는 W₇은 -OR₁ 또는 OR₁으로 치환된 탄소원자 3 내지 12개의 알킬이다.

일반적으로 U₁은 R₁O-, -OCHR₁W₇, 또는 다음 중에서 선택된다.

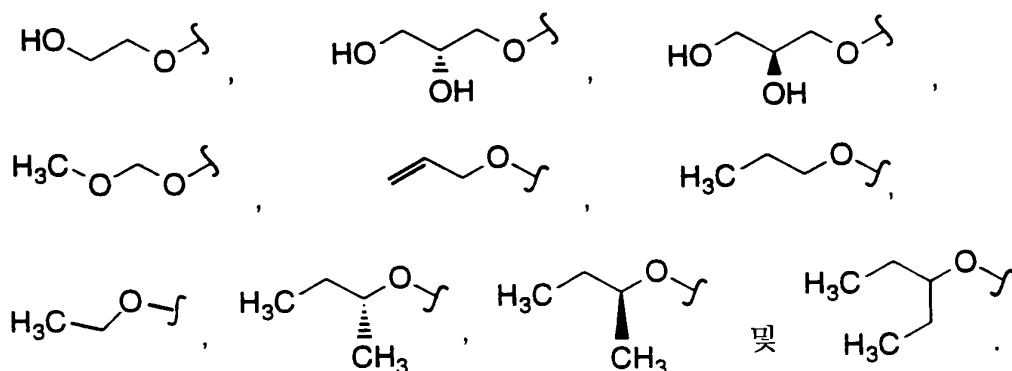
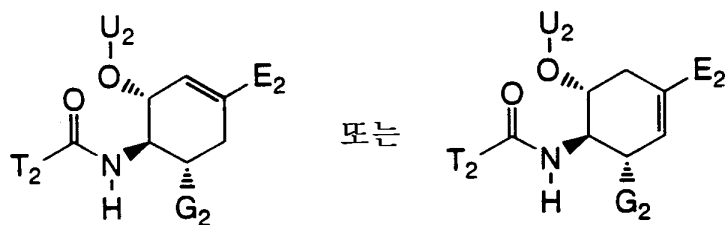
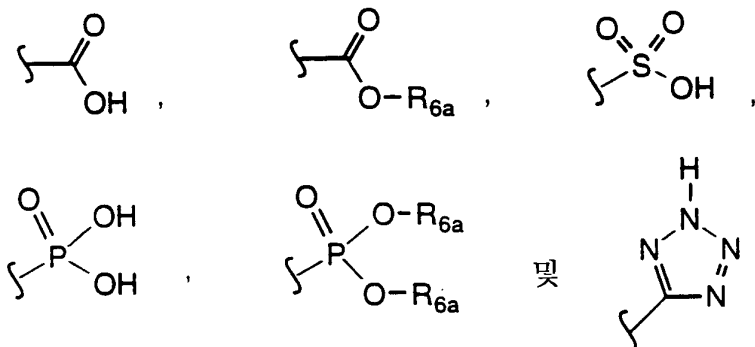


표 2에 U₁기를 예시하였다.

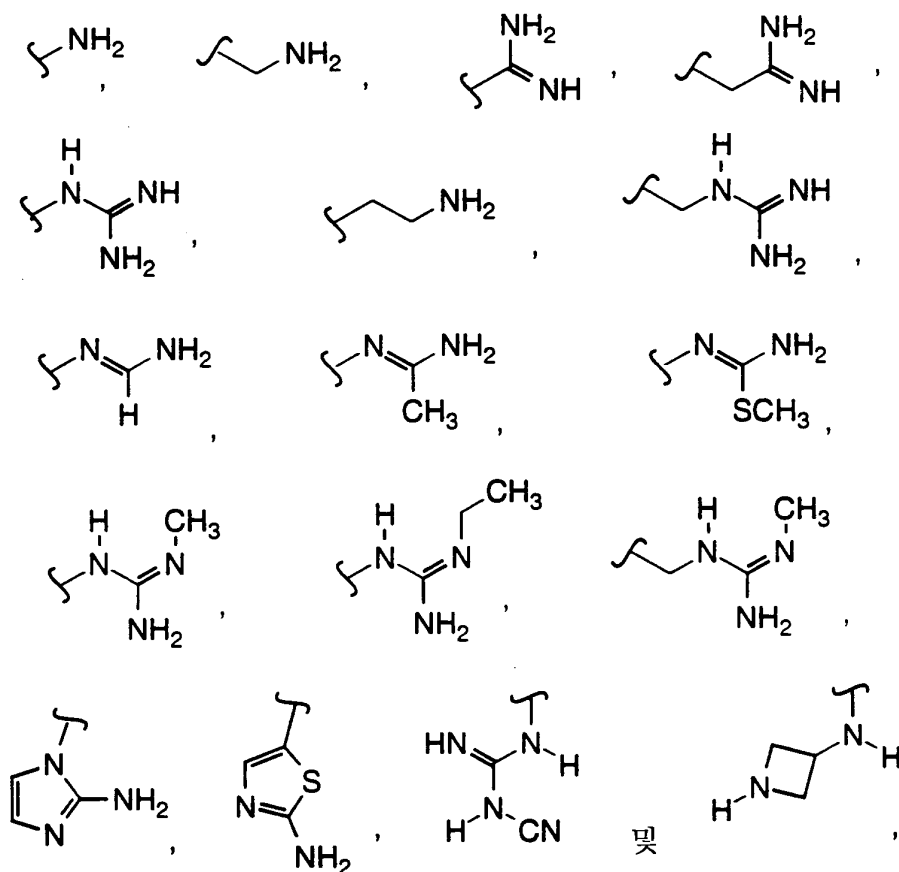
본 발명의 한가지 구체예는 다음 식을 갖는 화합물이다:



식 중, E₂는 E₁이지만 일반적으로 다음과 같이 이루어진 군 중에서 선택되고:

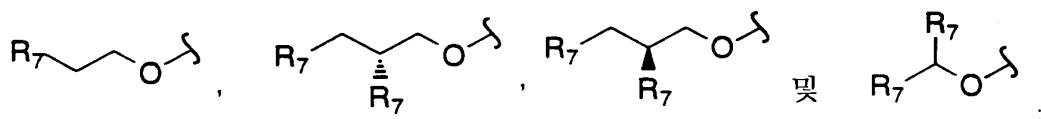


여기서 G₂는 G₁이며, 전형적으로 다음과 같이 이루어진 군 중에서 선택된다:



여기서, T₂는 R₄ 또는 R₅이다. 일반적으로 T₂는 0 내지 3 개의 불소 원자로 치환된 탄소 원자 1 내지 2 개의 알킬이다.

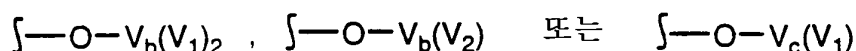
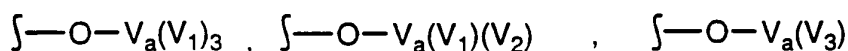
U₂는 다음 중 하나이다:



여기서, R_7 은 H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OAc}(-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, 또는 $-\text{SH}$, 일반적으로 H, $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이다.

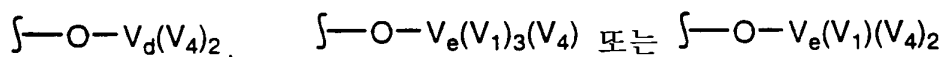
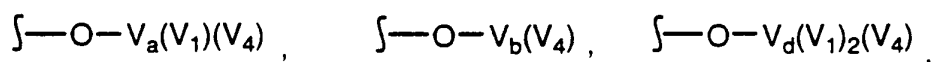
R_{6a} 기와 R_{6b} 기는 그다지 중요한 기는 아니며 광범위하게 변할 수 있다. H가 아닌 경우, 이들의 기능은 모약물 물질의 중간체 역할을 하는 것이다. 이것은 이들이 생물학적으로 불활성이라는 것을 의미하는 것은 아니다. 이와 반대로, 이들 기의 중요 기능은 모약물을 전구약물로 변환시킴으로써, 모약물이 생체내에서 전구약물의 전환시 방출한다는 것이다. 활성 전구약물은 모약물보다 더 효과적으로 흡수되기 때문에 이들은 실제로 모약물보다 생체내에서 더 큰 효능을 갖는다. 수소가 아닌 경우에, R_{6a} 와 R_{6b} 는 화학적 중간체인 경우 생체외에서, 또는 전구약물인 경우 생체내에서 제거된다. 화학적 중간체의 경우, 결과적인 전구-관능성 생성물, 예컨대 알콜은 약리적으로 유독하지 않은 것인 한, 이것의 생리적 허용가능성이 특히 중요하지는 않다(하지만 일반적으로는 생리적으로 허용가능하면 더욱 바람직하다).

R_{6a} 는 H 또는 에테르- 또는 에스테르-형성기이다. "에테르-형성기"는 모분자와 다음 식을 갖는 기 사이에 안정한 공유 결합을 형성할 수 있는 기를 의미한다:



식 중, V_a 는 일반적으로 C와 Si 중에서 선택된 4가 원자이고; V_b 는 B, Al, N, 및 P, 더욱 일반적으로는 N과 P 중에서 선택된 3가 원자이며; V_c 는 O, S, 및 Se 중에서 선택된 2가 원자, 더욱 일반적으로는 S이며; V_1 은 안정한 단일 공유결합에 의해 V_a , V_b 또는 V_c 에 결합된 기로서, 일반적으로 V_1 은 W_6 기이고, 더욱 일반적으로는 V_1 은 H, R_2 , W_5 , 또는 $-\text{R}_{5a}W_5$, 더욱 일반적으로는 H 또는 R_2 이며; V_2 는 안정한 이중 공유결합에 의해 V_a 또는 V_b 에 결합된 기이고, 단, V_2 는 $=\text{O}$, $=\text{S}$, 또는 $=\text{N}-$ 이 아니고, 일반적으로 V_2 는 $=\text{C}(\text{V}_1)_2$ 이며 여기서 V_1 은 상기 정의한 바와 같고; V_3 는 안정한 삼중 공유결합에 의해 V_a 에; 결합된 기이며, 일반적으로 V_3 은 $\equiv\text{C}(\text{V}_1)$ 이고, 여기서 V_1 은 상기 정의한 바와 같다.

"에스테르-형성기"는 모분자와 다음 식을 갖는 기 사이에 안정한 공유 결합을 형성할 수 있는 기를 의미한다:



식 중, V_a , V_b 및 V_1 은 상기 정의한 바와 같고; V_d 는 P와 N 중에서 선택된 5가 원자; V_e 는 6가 원자로서 일반적으로 S; V_4 는 안정한 이중 공유결합에 의해 V_a , V_b , V_d 또는 V_e 에 결합된 기로서, 단, 적어도 하나의 V_4 는 $=\text{O}$, $=\text{S}$ 또는 $=\text{N}-\text{V}_1$ 이며, 일반적으로 V_4 는 $=\text{O}$, $=\text{S}$ 또는 $=\text{N}-$ 이 아닌 경우 $=\text{C}(\text{V}_1)_2$ 이고, 여기서 V_1 은 상기 정의한 바와 같다.

-OH 작용기(하이드록시, 산 또는 기타 작용기)의 보호기는 "에테르- 또는 에스테르-형성기"의 구체예이다.

특히 관심을 끄는 것은 본문의 합성 반응식에서 보호기로서 작용할 수 있는 에테르-또는 에스테르-형성기이다. 그러나, 어떤 하이드록실 및 티오 보호기는 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이 에테르- 또는 에스테르-형성기가 아니며, 후술하는 R_{6c} 란에 아미드에 포함되어 있는 것들이다. R_{6c} 는 하이드록실 또는 티오기를 보호할 수 있어 모약물로부터의 가수분해는 하이드록실 또는 티오를 생산한다.

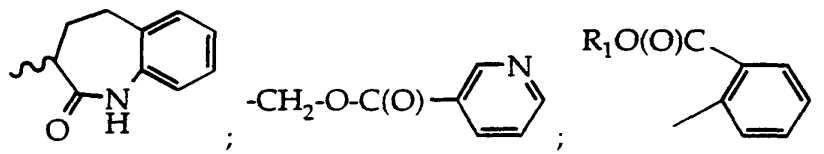
에스테르-형성 역할에 있어서, R_{6a} 는 일반적으로 $-\text{CO}_2\text{H}$ 또는 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 기와 같은 산성기(그러나 이들에 한정하지 않음)에 결합함으로써, $-\text{CO}_2\text{R}_{6a}$ 를 결과시킨다. R_{6a} 는 예컨대 W095/07920에서 열거된 에스테르기로부터 유래한다.

R_{6a} 의 예로는:

C_{3-12} 헤테로사이클(상술한 바와 같음) 또는 C_{6-12} 아릴. 이들 방향족기들은 임의로 폴리사이클릭 또는 모노사이클릭이다. 예컨대 페닐, 스피릴, 2- 및 3-피롤릴, 2- 및 3-티에닐, 2- 및 4-이미다졸릴, 2-, 4- 및 5-옥사졸릴, 3- 및 4-이소옥사졸릴, 2-, 4- 및 5-티아졸릴, 3-, 4- 및 5-이소티아졸릴, 3- 및 4-피라졸릴, 1-, 2-, 3- 및 4-피리디닐, 및 1-, 2-, 4- 및 5-피리미디닐,

R_1 , $\text{R}_1-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ 알킬렌, C_1-C_{12} 알콕시, CN, NO_2 , OH, 카르복시, 카르복시에스테르, 티올, 티오에스테르, C_1-C_{12} 할로알킬(1-6 할로겐 원자), C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐 또는 할로 치환된 C_{6-12} 아릴 또는 C_{3-12} 헤테로사이클. 이러한 기의 예로는 2-, 3- 및 4-알콕시페닐(C_1-C_{12} 알킬), 2-, 3- 및 4-메톡시페닐, 2-, 3- 및 4-에톡시페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 및 3,5-디에톡시페닐, 2- 및 3-카르보에톡시-4-하이드록시페닐, 2- 및 3-에톡시-4-하이드록시페닐, 2- 및 3-에톡시-5-하이드록시페닐, 2- 및 3-에톡시-6-하이드록시페

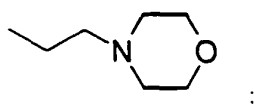
닐, 2,3- 및 4-O-아세틸페닐, 2-,3-, 및 4-디메틸아미노페닐, 2-,3- 및 4-메틸머캅토편, 2-,3- 및 4-할로페닐(2-,3- 및 4-플루오로페닐 및 2-,3- 및 4-클로로페닐 포함), 2,3- 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 및 3,5-디메틸페닐 2,3-, 2,4-, 2,5- 2,6- 3,4- 및 3,5-비스카르복시에틸페닐, 2,3-, 2,4-, 2,6-, 3,4- 및 3,5-디메톡시페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6- 3,4- 및 3,5-디할로페닐(2,4-디플루오로페닐 및 3,5-디플루오로페닐 포함), 2-, 3-, 및 4-할로알킬페닐(1 내지 5 개의 할로겐 원자, C₁₋₁₂ 알킬, 4-트리플루오로메틸페닐을 비롯), 2-, 3- 및 4-시아노페닐, 2-, 3- 및 4-니트로페닐, 2-, 3- 및 4-할로알킬벤질(1 내지 5 개의 할로겐 원자, C₁₋₁₂ 알킬, 4-트리플루오로메틸벤질 및 2-, 3- 및 4-트리클로로메틸벤질 및 2-, 3- 및 4-트리클로로메틸페닐 포함), 4-N-메틸피페리디닐, 3-N-메틸피페리디닐, 1-에틸피페라지닐, 벤질, 알킬살리실페닐(C₁₋₄ 알킬, 2-, 3- 및 4-에틸살리실페닐 포함), 2-, 3- 및 4-아세틸페닐, 1,8-디하이드록시나프틸(-C₁₀H₆-OH) 및 아릴옥시 에틸[C₆₋₉ 아릴(페녹시에틸 포함)], 2,2'-디하이드록시바이페닐, 2-, 3- 및 4-N,N-디알킬아미노페놀, -C₆H₄CH₂-N(CH₃)₂, 트리메톡시벤질, 트리에톡시벤질, 2-알킬 피리디닐(C₄-알킬);



2-카르복시페닐의 C₄₋₈ 에스테르; 및 할로겐, C₁₋₁₂ 알콕시(메톡시 및 에톡시 포함), 시아노, 니트로, OH, C₁₋₁₂ 할로알킬(1 내지 6 개의 할로겐 원자; -CH₂-CCl₃ 포함), C₁₋₁₂ 알킬(메틸 및 에틸 포함), C₂₋₁₂ 알케닐 또는 C₂₋₁₂ 알킬닐 중에서 선택된 기 또는 원자 1 내지 2 개, 또는 3 내지 5 개의 할로겐 원자에 의해 아릴 부분이 치환된 C₁₋₄ 알킬렌-C₃₋₆ 아릴(벤질, -CH₂-피롤릴, -CH₂-티에닐, -CH₂-이미다졸릴, -CH₂-옥사졸릴, -CH₂-이소옥사졸릴, -CH₂-티아졸릴, -CH₂-이소티아졸릴, -CH₂-피라졸릴, -CH₂-피리디닐 및 -CH₂-피리미디닐);

알콕시 에틸[-CH₂-CH₂-O-CH₃ (메톡시 에틸)을 비롯한 C₁₋₆ 알킬];

상기 아릴 항에서 나열된 기들, 특히 OH 또는 1 내지 3 개의 할로 원자에 의해 치환된 알킬(-CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₄CH₃, -(CH₂)₅CH₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CF₃, 및 -CH₂CCl₃ 포함);



-N-2-프로필모르폴리노, 2-3-,디하이드로-6-하이드록시인데, 세사몰, 카테올 모노에스테르, -CH₂-C(O)-N(R¹)₂, -CH₂-S(O)(R¹), -CH₂-S(O)₂(R¹), -CH₂-CH(OC(O)CH₂R¹)-CH₂(OC(O)CH₂R¹), 콜레스테릴, 에놀피루베이트(HOOC-C(=CH₂)-), 글리세롤;

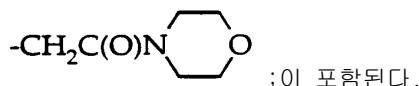
5 또는 6 개의 탄소 모노사카라이드, 디사카라이드 또는 올리고사카라이드 (3 내지 9 개의 모노사카라이드 잔기);

트리글리세라이드의 글리세릴 산소를 통해 본 발명 모하함물의 아실에 연결된 α-D-β-디글리세라이드와 같은 트리글리세라이드(여기서, 지방산 구성 글리세라이드 지질은 일반적으로 자연발생적인 포화 또는 불포화 C₆₋₂₆, C₆₋₁₈, 또는 C₆₋₁₀ 지방산으로 예컨대 리놀레인, 라우린, 미리스틴, 팔미틴, 스테아린, 올레인, 팔미톨레인, 리놀레닌, 등의 지방산임);

인지질의 포스페이트를 통해 카르복실기에 연결된 인지질;

프탈리딜(Clayton 외., Antimicrob. Agents Chemo. 5(6):670-671 [1974]에 예시됨);

(5-R_d-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸 에스테르와 같은 고리형 카르보네이트 (Sakamoto 외., "Chem. Pharm. Bull." 32(6) 2241-2248 [1984] 참조) 여기서 R_d는 R₁, R₄ 또는 아릴; 및



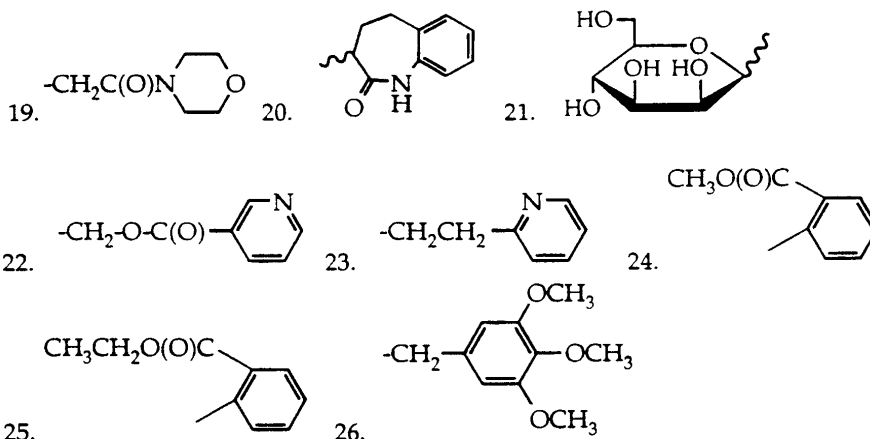
;이 포함된다.

본 발명 화합물의 하이드록실기들은 임의로 W094/21604호에 개시된 III, IV 또는 V 기들에 의해 치환되거나, 또는 이소프로필로 치환될 수 있다.

추가로 구체예로서, 표 A에 예컨대 산소를 통해 -C(O)O- 및 -P(O)(O-)₂기에 결합할 수 있는 R_{6a} 에스테르 부분을 수록하였다. -C(O)- 또는 -P(O)₂에 직접 결합하는 몇몇 R_{6c} 아미데이트 역시 알려져 있다. 1-5, 8-10 및 16, 17, 19-22의 에스테르 구조는 유리 하이드록실을 갖는 화합물을 DMF (또는 아세트니트릴이나 N-메틸피롤리돈과 같은 기타 용매) 중에서 상응하는 할라이드 (클로라이드 또는 아실 클로라이드 등) 및 N,N-디사이클로헥실-N-모르폴린 카르복사미딘 (또는 DBU, 트리메틸아민, CsCO₃, N,N-디메틸아닐린 등)과 반응하여 합성한다. W₁이 포스포네이트인 경우, 5-7, 11, 12, 21 및 23-26번 구조를 갖는 에스테르들은 알콜이나 알콕사이드 염 (또는 화합물 13, 14 및 15인 경우 상응하는 아민)을 모노클로로포스포네이트나 디클로로포스포네이트 (또는 기타 활성화된 포스포네이트)와 반응시켜 합성한다.

[표 A]

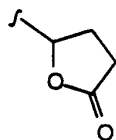
- | | |
|--|---|
| 1. $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_1)_2$ | 10. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ |
| 2. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})(\text{R}_1)$ | 11. $-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$ |
| 3. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2(\text{R}_1)$ | 12. $-\text{C}_6\text{H}_5$ |
| 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-cholesteryl | 14. $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| 6. 3-pyridyl | 15. $-\text{NHR}_1$ |
| 7. N-ethylmorpholino | 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. $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{H}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)-\text{CH}_2-$
$-(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)$ |



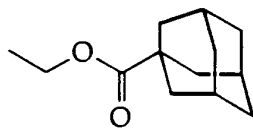
#-키랄 중심은 (R), (S) 또는 라세메이트.

본 발명에서 사용가능한 기타 에스테르는 EP 632,048에 설명되어 있다.

R_{6a} 는 또한 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$,



$-\text{CH}_2\text{SCOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{R}_1 \text{ 또는 } \text{W}_5)\text{O}((\text{CO})\text{R}_{37})$ 또는 $-\text{CH}(\text{R}_1 \text{ 또는 } \text{W}_5)((\text{CO})\text{OR}_{38})$ (산 작용기의 산소에 결합됨) 구조식을 갖는 알킬- 또는 아릴-아실옥시알킬기와 같은 "이중 에스테르" 형성 전구 작용기를 포함한다(여기서, R_{37} 과 R_{38} 은 알킬, 아릴 또는 알킬아릴기임: 미국 특허 제 4,968,788호 참조). 종종, R_{37} 과 R_{38} 은 1-6 탄소 원자의 노말, 2차, 이소- 및 3차 알킬을 비롯한, 가지달린 알킬, 오르토-치환된 아릴, 메타-치환된 아릴, 또는 이들의 조합과 같은 부피가 큰 기이다. 그 한 예로 피발로일옥시메틸기를 들 수 있다. 이들은 경구 투여용 전구약물에 특히 유용하다. 이러한 유용한 R_{6a} 기의 예로는 알킬아실옥시메틸 에스테르 및 이들의 유도체를 들 수 있으며 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$,



; $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{10}\text{H}_{15}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$,
 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{10}\text{H}_{15}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ and $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

가 포함된다.

전구약물 목적을 위해, 선택된 에스테르는 일반적으로 항생물질에 사용된 것들이며 특히, 고리형 카르보네이트, 이중 에스테르 또는 프탈리드, 아릴 또는 알킬 에스테르이다.

전술한 바와 같이 R_{6a} , R_{6c} , 및 R_{6b} 는 합성 공정시 보호기와의 부반응을 방지하기 위해 임의로 사용되므로, 이들은 합성 중 보호기 (PRT)로서 작용한다. 대부분의 경우, 어느 기를 보호할 것인가를 결정하는 것과, PRT의 특성은 합성의 의도된 방향과 방지하고자 하는 반응 (예컨대 산성, 염기성, 산화성, 환원성 또는 기타 다른 조건들)의 화학 특성에 따라 달라진다. 여러개의 PRT로 치환되어 있는 경우 PRT 기들은 동일할 필요가 없고 일반적으로 동일하지도 않다. 유리기를 생산하는 탈보호의 순서는 의도된 합성 방향과 마주치게 될 반응 조건에 따라 달라지며, 당업자에 의해 결정된 어떠한 순서로든 일어날 수 있다.

다수의 R_{6a} 하이드록시 보호기와 R_{6c} 아미드-형성기 및 상응하는 화학 분해 반응이 "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991 ISBN 0-471-62301-6) ("Greene")에 설명되어 있다. 또한 본문에 참조된Kociensky, Philip J.; "Protecting Groups" (Gerog Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)도 참조할 것. 특히 제 1장, protectin Groups: An Overview, pages 1-20 제 2장, Hydroxyl Protecting Groups, pages 21-94, wp 3장, Diol Protecting Groups, pages 95-117, 제 4장, Carboxyl Protecting Grups, pges 118-154, 제 5장, Carbonyl Protecting Groups, pages 155-184 참조. R_{6a} 카르복실산, 포스포산, 포스포네이트, 설폰산 및 기타 W_1 산 보호기에 대해서는 후술하는 Greene을 참조할 것. 이러한 기들에는 에스테르, 아미드, 하이드라지드, 등이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

일부 구체예에서 R_{6a} 보호된 산 기는 상기 산 기의 에스테르이고, R_{6a} 는 하이드록실-함유 작용기의 잔기이다. 다른 구체예에서, R_{6c} 아미노 화합물은 산 작용기를 보호하는 데 이용된다. 적절한 하이드록실 또는 아미노-함유 작용기의 잔기는 상술한 바 있고, WO 95/07920에 개시되어 있다. 특히 관심을 끄는 것은 아미노산, 아미노산 에스테르, 폴리펩티드 또는 아릴 알콜의 잔기들이다. 전형적인 아미노산, 폴리펩티드 및 카르복실-에스테르화 아미노산 잔기들이 WO 95/07920의 제 11-18 쪽 및 관련 텍스트에 L1 또는 L2 기로서 설명되어 있다. WO 95/07920는 명확히 포스포산의 아미데이트를 개시하고 있으나 이러한 아미데이트는 본문에 예시된 산 기와 WO 95/07920에 제시된 아미노산 잔기들과 형성될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

W_1 산성 작용기를 보호하기 위한 일반적인 R_{6a} 에스테르들 역시 WO 95/07920에 예시되어 있으며, '920문헌의 포스포네이트의 경우에서처럼 이 경우도 산성기와 함께 동일한 에스테르가 형성될 수 있음으로 이해될 수 있다. 전형적인 에스테르기는 WO 95/07920, 89-93면 (R^{31} 또는 R^{35}), 105면 표, 21-23 (R)에 정의되어 있다. 특히 관심을 끄는 것들은 페닐과 같은 비치환 아릴, 벤질과 같은 아릴알킬, 또는 하이드록시-, 할로-, 알콕시-, 카르복시- 및/또는 알킬에스테르카르복시-치환된 아릴 또는 알킬아릴, 특히 페닐, 오르토-에톡시페닐, 또는 C_{1-4} 알킬에스테르카르복시페닐 (살리실레이트 Q_{1-12} 알킬에스테르)이다.

보호된 산성기 W_1 , 특히 WO 95/07920의 에스테르 또는 아미드를 이용할 경우 경구 투여용 전구약물로서 유용하다. 그러나, 본 발명의 화합물이 효과적으로 경구투여되도록 하기 위해 W_1 산성기를 보호하는 것이 필수적인 것은 아니다. 보호기, 특히 아미노산 아미데이트나 치환 및 비치환 아릴 에스테르를 갖는 본 발명의 화합물들을 전신 또는 경구 투여하는 경우 이들은 생체내에서 가수분해적으로 절단되어 유리산을 생산할 수 있다.

한가지 또는 그 이상의 산성 하이드록실이 보호된다. 두가지 이상의 산성 하이드록실이 보호되면 동일 또는 상이한 보호기가 사용되면, 예컨대 에스테르가 동일 또는 상이할 수 있거나 또는 혼합된 아미데이트 또는 에스테르가 이용될 수 있다.

Greene(제 14-118 쪽)에 설명된 일반적인 R_{6a} 하이드록시 보호기에는 에테르(메틸); 치환된 메틸 에테르(메톡시메틸, 메틸티오메틸, t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸, 벤질옥시메틸, p-메톡시벤질옥시메틸, (4-메톡시페녹시)메틸, 구아이어콜메틸, t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸, 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 테트라하이드로피라닐, 3-브로모테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피티오피라닐, 1-메톡시사이클로헥실, 4-메톡시테트라하이드로피라닐, 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐, 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐 S,S-디옥시도, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일, 35, 1,4-디옥산-2-일, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오프라닐, 2,3,3a,4,5,6,6,7a-옥타하이드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메탄노벤조플란-2-일); 치환된 에테르(1-에톡시메틸, 1-(2-클로로에톡시)메틸, 1-메틸-1-메톡시메틸, 1-메틸-1-벤질옥시메틸, 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); 치환된 벤질 에테르(p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2- 및 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥사이드, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤질하이드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, α -나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모펜아실록시)페닐디페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈리미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레불리도일록시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일록시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)메틸)비스(4,4',4"-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피렌닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티올란-2-일, 벤조이소티아졸릴 S,S-디옥시도); 실릴 에테르(트리메틸실릴, 트리메틸실릴, 트리이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸테실실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-p-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, t-부틸메톡시페닐실릴); 에스테르(포메이트, 벤조일포메이트, 아세테이트, 크로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페록시아세테이트, p-크로로페록시아세테이트, p-폴리-페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트(레불린네이트), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트, 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트(메시

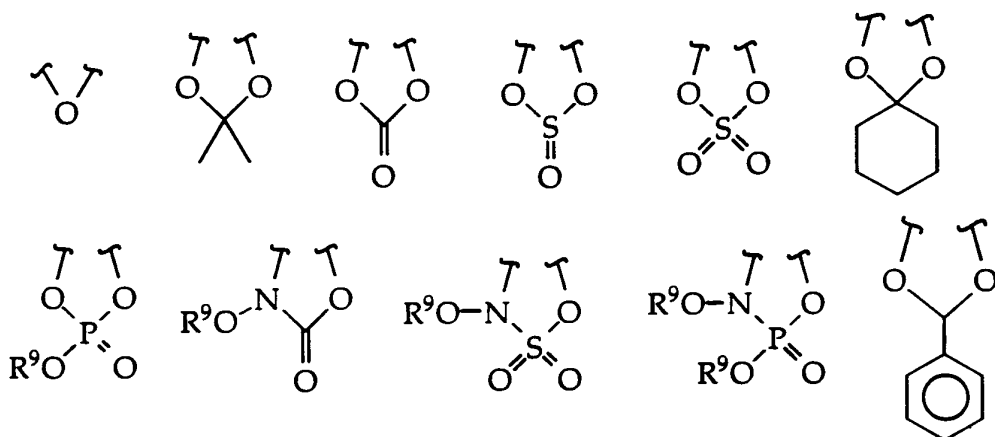
토에이트)); 카보네이트(메틸, 9-플루오레닐메틸, 에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(페닐설폰)에틸, 2-(트리페닐포스포니오)에틸, 이소부틸, 비닐, 알릴, p-니트로페닐, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, S-벤질 티오카보네이트, 4-메톡시-1-나프틸, 메틸 디티오카보네이트); 보조 절단된 작용기(2-요오드벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포일벤젠설포네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸카보네이트, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오티오메톡시메틸)벤조에이트); 각종 에스테르(2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 크로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙신노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트(티글로에이트), o-(메톡시카르보닐)벤조에이트, p-폴리-벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N'-테트라메틸포스포로디아미데이트, N-페닐카바메이트, 보레이트, 디메틸포스포노티오일, 2,4-디니트로페닐설포페네이트); 및 설포네이트(설포에이트, 메탄설포네이트(메실레이트), 벤질설포네이트, 토실레이트)가 포함된다.

좀더 전형적으로, R_{6a} 하이드록시 보호기에는 치환된 메틸 에테르, 치환 벤질 에테르, 실릴 에테르, 및 설포산 에스테르 포함 에스테르, 더욱 일반적으로는, 트리알킬실릴 에테르, 토실레이트 및 아세테이트가 포함된다.

일반적인 1,2-디올 보호기(따라서, 일반적으로 두 개의 R_{6a} 보호 작용기를 형성함)가 Greene의 제 118-142 쪽에 설명되어 있고, 여기에는 사이클릭 아세탈과 케탈(메틸렌, 에틸리덴, 1-t-부틸에틸리덴, 1-페닐에틸리덴, (4-메톡시페닐)에틸리덴, 2,2,2-트리클로로에틸리덴, 아세토나이드(이소프로필리덴), 사이클로펜틸리덴, 사이클로헥실리덴, 사이클로헵틸리덴, 벤질리덴, p-메톡시벤질리덴, 2,4-디메톡시벤질리덴, 3,4-디메톡시벤질리덴, 2-니트로벤질리덴); 사이클릭 오르토 에스테르(메톡시메틸렌, 에톡시메틸렌, 디메톡시메틸렌, 1-메톡시에틸리덴, 1-에톡시에틸리덴, 1,2-디메톡시에틸리덴, α-메톡시벤질리덴, 1-(N,N-디메틸아미노)에틸리덴 유도체, α-(N,N-디메틸아미노)벤질리덴 유도체, 2-옥사사이클로펜틸리덴); 실릴 유도체(디-t-부틸실릴렌기, 1,3-(1,1,3,3-테트라이소프로필디실록산일리덴), 및 테트라-t-부톡시디실록산-1,3-디일리덴), 사이클릭 카보네이트, 사이클릭 보로네이트, 에틸 보로네이트 및 페닐 보로네이트가 포함된다.

좀더 전형적으로, 1,2-디올 보호기에는 표 B에 나타난 것들이 포함되며, 더욱 일반적으로는 에폭사이드, 아세토나이드, 사이클릭 케탈 및 아릴 아세탈이 포함된다.

[표 B]



식 중, R⁹는 C₁-C₆ 알킬이다.

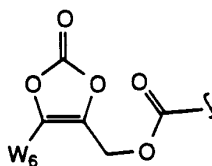
R_{6b}는 H, 카르복실 함유 화합물의 잔기 또는 아미노 보호기로서, 특히, H, -C(O)R₄, 아미노산, 폴리펩티드 또는 보호기 -C(O)R₄ 아님, 아미노산 또는 폴리펩티드이다. 아미드-형성 R_{6b}는 예컨대 G₁기에서 발견된다. R_{6b}가 아미노산이거나 폴리펩티드이면 R₁₅NHCH(R₁₆)C(O)-의 구조를 가지며, 여기서 R₁₅는 H, 아미노산 또는 폴리펩티드 잔기, 또는 R₆이고, R₁₆는 다음에 정의된다.

R₁₆은 저급 알킬 또는 아미노, 카르복실, 아미드, 카르복실 에스테르, 하이드록실, C₆₋₇ 아릴, 구아니디닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 설프하이드릴, 설포사이드 및/또는 알킬포스포네이트로 치환된 저급 알킬 (C₁₋₆)이다 R₁₀은 또한 아미노산 αN과 함께 프롤린 잔기 (R₁₀=-CH₂)₃-)를 형성한다. 그러나, R₁₀은 일반적으로 자연발생적인 아미노산의 부기(side group)로서 예컨대, H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CHCH₃-CH₂-CH₃, -CH₂C₆H₅, -CH₂CH₂-S-CH₃, -CH₂ OH, -CH(OH)-CH₃, -CH₂ -SH, -CH₂C₆H₄ OH, -CH₂-CO-NH₂, -CH₂CH₂-CO-NH₂, -CH₂ -COOH, -CH₂-CH₂-COOH, -(CH₂)₄-NH₂ 및 -(CH₂)₃-NH-C(NH₂)-NH₂가 포함된다. R₁₀은 또한 1-구아니디노프로프-3-일, 벤질, 4-하이드록시벤질, 이미다졸-4-일, 인돌-3-일, 메톡시페닐 및 에톡시페닐을 포함한다.

R_{6b}는 대부분 카르복실산의 잔기지만, Greene 제 315-385 쪽에 설명된 일반적이 아미노 보호기이면 이용가능하다. 이들에는 카바메이트(메틸 및 에틸, 9-플루오레닐메틸, 9-(2-설포)플루오레닐메틸, 9-(2,7-디브로모)플루오레닐메틸, 2,7-디-t-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라하이드로티옥산틸)]메틸, 4-메톡시페난틸); 치환된 에틸(2,2,2-트리클로레틸, 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-바

이페닐일)에틸, 1-(3,5-디-*t*-부틸페닐)-1-메틸에틸, 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸, 2-(*N,N*-디사이클로헥실카르복스아미도)에틸, *t*-부틸, 1-아다만틸, 비닐, 알릴, 1-이소프로필알릴, 신나릴, 4-니트로신나릴, 8-퀴놀릴, *N*-하이드록시피페리딘, 알킬디티오, 벤질, *p*-메톡시벤질, *p*-니트로벤질, *p*-브로모벤질, *p*-클로로벤질, 2,4-디클로로벤질, 4-메틸설퍼닐벤질, 9-안트릴메틸, 디페닐메틸); 보조 절단된 작용기들(2-메틸티오에틸, 2-메틸설퍼닐에틸, 2-(*p*-톨루엔설퍼닐)에틸, [2-(1,3-디아닐)]에틸, 4-메틸티오페닐, 2,4-디메틸티오페닐, 2-포스포니오에틸, 2-트리페닐포스포니오이소프로필, 1,1-디메틸-2-시아노에틸, *m*-클로로-*p*-아실옥시벤질, *p*-(디하이드록시보릴)벤질, 5-벤즈이소옥사졸릴메틸, 2-(트리플루오로에틸)-6-크로모닐메틸); 광분해성 절단 가능한 기들(*m*-니트로페닐, 3,5-디메톡시벤질, *o*-니트로벤질, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질, 페닐(*o*-니트로페닐)메틸); 우레아-타입 유도체(페노티아지닐-(10)-카르보닐, *N'*-*p*-톨루엔설퍼닐아미노카르보닐, *N'*-페닐아미노티오카르보닐); 각종 카바메이트류(*t*-아밀, *S*-벤질 티오카바메이트, *p*-시아노벤질, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 사이클로프로필메틸 *p*-데실록벤질, 디이소프로필메틸, 2,2-디메톡시카르보닐비닐, *o*-(*N,N*-디메틸카르복사미도)벤질, 1,1-디메틸-3-(*N,N*-디메틸카르복사미도)프로필, 1,1-디메틸프로필, 디(2-피리딜)메틸, 2-푸라닐메틸, 2-요오도메틸, 이소보닐, 이소부틸, 이소니코티닐, *p*-(*p'*-메톡시페닐아조)벤질, 1-메틸사이클로부틸, 1-메틸사이클로헥실, 1-메틸-1-사이클로프로필메틸, 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); 아미드류(*N*-포르밀, *N*-아세틸, *N*-크로로아세틸, *N*-트리크로로아세틸, *N*-트리플루오로아세틸, *N*-페닐아세틸, *N*-3-페닐프로피오닐, *N*-피콜리노일, *N*-3-피리딜카르복사미드, *N*-벤조일페닐알라일, *N*-벤조일, *N*-*p*-페닐벤조일); 보조 절단된 아미드류(*N*-*o*-니트로페닐아세틸, *N*-*o*-니트로페닐시아세틸, *N*-아세트아세틸, *N'*-디티오벤질옥시카르보닐아미도)아세틸, *N*-3-(*p*-하이드록시페닐)프로피오닐, *N*-3-(*o*-니트로페닐)프로피오닐, *N*-2-메틸-2-(*o*-니트로페녹시)프로피오닐, *N*-2-메틸-2-(*o*-페닐아조페녹시)프로피오닐, *N*-4-클로로부틸릴, *N*-3-메틸-3-니트로부틸릴, *N*-*o*-니트로신나미드, *N*-아세틸메티오닌, *N*-*o*-니트로벤조일, *N*-*o*-(벤조일옥시메틸)벤조일, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온); 사이클릭 이미드 유도체(*N*-프탈이미드, *N*-디티아숙신노일, *N*-2,3-디페닐말레오일, *N*-2,5-디메틸피롤릴, *N*-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자사이클로펜탄 첨가물, 5-치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자사이클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자사이클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리도닐); *N*-알킬 및 *N*-아릴 아민(*N*-에틸, *N*-알릴, *N*-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸, *N*-3-아세톡시프로필, *N*-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일), 4차 암모늄염, *N*-벤질, *N*-디(4-메톡시페닐)메틸, *N*-5-디벤조수베릴, *N*-트리페닐메틸, *N*-(4-메톡시페닐)디페닐메틸, *N*-9-페닐프루오레닐, *N*-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌, *N*-페로세닐메틸, *N*-2-피콜릴아민, *N'*-옥사이드), 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-하이드록시페닐)페닐메틸렌, *N*-사이클로헥실리덴); 에나민 유도체(*N*-(5,5-디메틸-3-옥소-1-사이클로헥세닐)); *N*-금속 유도체(*N*-보란 유도체, *N*-디페닐보린산 유도체, *N*-[페닐(펜타카르보닐크롬- 또는 -텅스텐)]카베닐, *N*-구리 또는 *N*-아연 칼레이트); *N*-*N*-유도체 (*N*-티오, *N*-니트로소, *N*-옥사이드); *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*-설퍼닐 유도체(*N*-벤젠설퍼닐, *N*-*o*-니트로벤젠설퍼닐, *N*-2,4-디니트로벤젠설퍼닐, *N*-펜타클로로벤젠설퍼닐, *N*-2-니트로-4-메톡시벤젠설퍼닐, *N*-트리페닐메틸설퍼닐, *N*-3-니트로피리딘설퍼닐); 및 *N*-설퍼닐 유도체 (*N*-*p*-톨루엔설퍼닐, *N*-벤젠설퍼닐, *N*-2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠설퍼닐, *N*-2,4,6-트리메톡시벤젠설퍼닐, *N*-2,6-디메틸-4-메톡시벤젠설퍼닐, *N*-펜타메틸벤젠설퍼닐, *N*-2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠설퍼닐, *N*-4-메톡시벤젠설퍼닐, *N*-2,4,6-트리메틸벤젠설퍼닐, *N*-2,6-디메톡시-4-메틸벤젠설퍼닐, *N*-2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-설퍼닐, *N*-메탄설퍼닐, *N*-β-트리메틸실릴에탄설퍼닐, *N*-9-안트라센설퍼닐, *N*-4-(4'8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠설퍼닐, *N*-벤질설퍼닐, *N*-트리플루오로메틸설퍼닐, *N*-페나실설퍼닐)이 포함된다.

더욱 일반적으로, 보호된 아미노기에는 카바메이트와 아미드, 더욱 일반적으로는 -NHC(O)R_1 , 또는 $\text{-N=CR}_1\text{N(R}_1)_2$ 가 포함된다. G_1 부분에서 전 구약물로서도 유용한 또다른 보호기, 특히 아미노 또는 $\text{-NH(R}_5)_2$ 에 대한 보호기로는 다음을 들 수 있다:



예컨대, Alexander, J. 외; "J. Med. Chem.", 39, 480-486(1996)를 참조할 수 있다.

R_{6c} 는 H 또는 아미노-함유 화합물의 잔기, 특히 아미노산, 폴리펩티드, 보호기, $\text{-NHSO}_2\text{R}_4$, NHC(O)R_4 , $\text{-N(R}_4)_2$, NH_2 또는 $\text{-NH(R}_4)_2$ (H)의 잔기이고, 예컨대 W_1 의 카르복실 또는 포스포산기를 아민과 반응시켜 -C(O)R_{6c} , $\text{-P(O)(R}_{6c})_2$ 또는 $\text{P(O)(OH)(R}_{6c})$ 에서처럼 아미드를 형성시킨다. 일반적으로, R_{6c} 는 $\text{R}_{17}\text{C(O)CH(R}_{16})\text{NH-}$ 의 구조를 가지며, 이 때 R_{17} 은 OH, OR_{6a} , OR_5 , 아미노산 또는 폴리펩티드 잔기이다.

아미노산은 대략 1,000 MW 미만의 저분자 화합물로서, 적어도 하나의 아미노 또는 이미노기와 적어도 하나의 카르복실기를 함유한다. 일반적으로 아미노산은 자연에서 발견되며, 즉, 세균이나 기타 미생물, 식물, 동물 또는 인간과 같은 생물체에서 검색될 수 있다. 적절한 아미노산은 일반적으로 알파 아미노산, 즉 단일 치환되거나 치환되지 않은 알파 탄소원자에 의해 하나의 카르복실기의 탄소원자로부터 분리된 하나의 아미노 또는 이미노 질소원자에 의해 특징지어지는 화합물들이다. 특히 흥미로운 것은 모노-또는 디-알킬 또는 아미노산, 사이클로알킬아미노산 등과 같은 수소성 잔기들이다. 이러한 잔기들은 모약물의 분배계수를 증가시킴으로써 세포 투과성에 기여한다. 일반적으로, 이 잔기는 설프하이드릴 또는 구아니디노 치환기를 함유하지 않는다.

자연발생적인 아미노산 잔기들은 식물, 동물 또는 미생물에서 자연적으로 발견되는 것들, 특히 이들의 단백질이다. 폴리펩티드는 실질적으로 대개 이러한 자연발생적인 아미노산 잔기들로 이루어져 있다. 이러한 아미노산

은 글라이신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 세린, 쓰레오닌, 시스테인, 메티오닌, 글루탐산, 아스파르트산, 라이신, 하이드록시라이신, 아르기닌, 히스티딘, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 프롤린, 아스파라긴, 글루타민 및 하이드록시프롤린이다.

R_{6b} 와 R_{6c} 가 단일 아미노산 잔기 또는 폴리펩티드이면, 이들은 대개 R_3 , W_6 , W_1 및/또는 W_2 에서 치환되며, 일반적으로는, 오직 W_1 이나 W_2 에서만 치환된다. 이들 콘주게이트들은 아미노산의 카르복실기 (또는 예컨대 폴리펩티드의 C-말단 아미노산)와 W_2 사이에서의 아마이드 결합 형성에 의해 생산된다. 마찬가지로, W_1 과 아미노산 또는 폴리펩티드의 아미노기 사이에 콘주게이트들이 형성된다. 일반적으로, 허락된 한가지 이상의 부위에 아미노산을 도입하는 것도 본 발명의 범위에 들긴 하지만, 일반적으로는, 모분자 중 오직 한 부분만 본문에서 설명된 바와 같이 아미노산으로 아마이드화된다. 대개, W_1 의 카르복실기는 아미노산으로 아마이드화된다. 일반적으로, 아미노산 또는 폴리펩티드의 말단 아미노 또는 카르복실기의 α -아미노 또는 α -카르복실기는 모작용기에 결합된다. 즉, 아미노산 부사슬 중의 카르복실 또는 아미노기는 일반적으로 모화합물과 아마이드 결합을 형성하는데 이용되지 않는다 (비록 이들 기들이 이하 설명되는 바와 같이 콘주게이트의 합성시 보호될 필요가 있다 하더라도).

아미노산 또는 폴리펩티드의 카르복실-함유 부사슬과 관련하여, 카르복실기는 임의로 예컨대 R_{6a} 에 의해 블록되고, R_5 에 의해 에스테르화되거나 또는 R_{6c} 로 아마이드화될 것이다. 마찬가지로, 아미노 부사슬 R_{16} 은 임의로 R_{6b} 에 의해 블록킹되거나 또는 R_5 로 치환될 것이다.

부사슬 아미노 또는 카르복실기와 이러한 에스테르 또는 아마이드 결합은 모분자와의 에스테르 또는 아마이드와 마찬가지로, 임의로 생체내 또는 생체외에서 산성 ($pH < 3$) 또는 염기성 ($pH > 10$) 조건하에서 가수분해될 수 있다. 다른 한편, 이들은 실제로 인간의 위장관에서 안정하지만 혈액이나 세포내 환경에서는 효소적으로 가수분해된다. 에스테르 또는 아미노산 또는 폴리펩티드 아마이드이트는 또한 유리 아미노 또는 카르복실기를 함유하는 모분자의 제조에 유용한 중간체들이다. 모화합물의 유리산 또는 유리염기는 예컨대 통상적인 가수분해 공정 에 의해 본 발명의 에스테르 또는 아미노산이나 폴리펩티드 콘주게이트로부터 쉽게 제조된다.

아미노산 잔기가 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 경우, D, L, 메조, 쓰레오 또는 에리스로 (적절한대로) 라세메이트, 스케일메이트 또는 이들의 혼합물을 이용할 수 있다. 일반적으로, 중간체를 비효소적으로 가수분해하고자 하는 경우 (아미드가 유리산이나 유리 아민의 화학적 중간체로서 유리한 경우가 될 것임), D 이성체가 유용하다. 이와 반대로, L 이성체는 비-효소적 가수분해와 효소적 가수분해의 두가지 모두에 대해 민감할 수 있기 때문에 더 용도가 다양하고, 위장관 내에서 아미노산이나 디펩티드 전달계에 의해 효과적으로 전달될 수 있다.

그의 잔기가 R_{6b} 및 R_{6c} 로 표시되는 적절한 아미노산 의 예에는 다음이 포함된다:

글라이신;

아미노폴리카르복실산, 예컨대 아스파르트산, β -하이드록시아스파르트산, 글루탐산, β -하이드록시글루탐산, β -메틸아스파르트산, β -메틸글루탐산, β , β -디메틸아스파르트산, γ -하이드록시글루탐산, β , γ -디하이드록시글루탐산, β -페닐글루탐산, γ -메틸렌글루탐산, 3-아미노아디프산, 2-아미노피멜린산, 2-아미노수베린산 및 2-아미노세바신산;

글루타민 및 아스파라긴과 같은 아미노산 아마이드;

아르기닌, 라이신, β -아미노알라닌, γ -아미노부티린, 오르니틴, 시트룰린, 호모아르기닌, 호모시트룰린, 하이드록시라이신, 알로하이드록실린 및 디아미노부티린산;

히스티딘과 같은 기타 염기성 아미노산 잔기;

α , α' -디아미노숙신산, α , α' -디아미노글루타르산, α , α' -디아모니아디프산, α , α' -디아미노피멜린산, α , α' -디아미노- β -하이드록시피멜린산, α , α' -디아미노수베린산, α , α' -디아미노아젤라린산, α , α' -디아미노세바신산과 같은 디아미노디카르복실산;

프롤린, 하이드록시프롤린, 알로하이드록시프롤린, α - γ -메틸프롤린, 피페콜린산, 5-하이드록시피페콜린산, 및 아제티딘-2-카르복실산과 같은 이미노산;

모노- 또는 디-알킬(일반적으로 C_{1-8} 가지달린 또는 정상)아미노산, 예컨대 알라닌, 발린, 류신, 알릴글라이신, 부티린, 노르발린, 노르류신, 헵틸린, α -메틸세린, α -아미노- α -메틸- γ -하이드록시발레린산, α -아미노- α -메틸- δ -하이드록시발레린산, α -아미노- α -메틸- ε -하이드록시카프로인산, 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-아미노사이클로프로판-1-카르복실산, 이소류신, 알로이소류신, 3차-류신, β -메틸트립토판 및 α -아미노- β -에틸- β -페닐프로피오닌산;

β -페닐세리닐;

지방족 α -아미노- β -하이드록시산, 예컨대, 세린, β -하이드록시류신, β -하이드록시노르류신, β -하이드록시노르발린, 및 α -아미노- β -하이드록시스테아린산;

α -아미노, α -, γ -, δ - 또는 ε -하이드록시산, 예컨대 호모세린, γ -하이드록시노르발린, δ -하이드록시노르발린 및 엡실론-하이드록시노르류신 잔기; 카나빈 및 카날린; γ -하이드록시오르니틴;

2-헥소소아민산, 예컨대, D-글루코사민산 또는 D-갈락토사민산;

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

시스테인을 비롯한 기타 황 함유 아미노산 잔기; 호모시스틴, β -페닐메티오닌, 메티오닌, S-알릴-L-시스테인

설펍사이드, 2-티올히스티딘, 시스타티오닌, 및 시스테이나 호모시스테인의 티올 에스테르;

페닐알라닌, 트립토판 및 고리-치환된 α -아미노산, 예컨대 페닐-또는 사이클로헥실아미노산 α -아미노페닐아세트산, α -아미노사이클로헥실아세트산 및 α -아미노- β -사이클로헥실프로피온산; 페닐알라닌 동족체 및 아릴, 저급 알킬, 하이드록시, 구아니디노, 옥시알킬에테르, 니트로, 황, 또는 할로-치환 페닐로 된 유도체들 (예컨대 티로신, 메틸티로신 및 *o*-클로로-, *p*-클로로-, 3,4-디클로로-, *o*-, *m*- 또는 *p*-메틸, 2,4,6-트리메틸, 2-에톡시-5-니트로, 2-하이드록시-5-니트로 및 *p*- 니트로-페닐알라닌); 퓨릴-, 티에닐-, 피리딜-, 피리미딜-, 퓨리닐- 또는 나프틸-알라닌; 및 트립토판 동족체 및 키누레닌, 3-하이드록시키누레닌, 2-하이드록시트립토판 및 4-카르복시트립토판을 비롯한 유도체들;

사르코신 (N-메틸글라이신), N-벤질글라이신, N-메틸알라닌, N-벤질알라닌, N-메틸페닐알라닌, N-벤질페닐알라닌, N-메틸발린 및 N-벤질발린을 비롯한 α -아미노 치환 아미노산; 및

α -하이드록시 및 치환된 α -하이드록시아미노산, 예컨대 세린, 스레오닌, 알로스레오닌, 포스포세린 및 포스포스레오닌.

폴리펩티드는 어떤 아미노산 모노머의 카르복실기가 아미드 결합에 의해 다음 아미노산 모노머의 아미노 또는 이미노기에 결합되어 있는, 아미노산의 폴리머이다. 폴리펩티드에는 디펩티드, 저분자 폴리펩티드 (약 1500 - 5000 MW) 및 단백질이 포함된다. 단백질은 임의로 3, 5, 10, 50 75, 100 또는 그 이상의 잔기를 함유하며 인간, 동물, 식물 또는 미생물 단백질과 실질적으로 그 서열-동종적이다. 이들에는 효소 (예컨대, 수소 퍼옥시다제) 뿐 아니라 KHL와 같은 면역원, 또는, 그에 대하여 면역응답을 일으키고자 하는 여하한 형태의 항체나 단백질이 포함된다. 폴리펩티드의 특성과 본질은 크게 변할 수 있다.

폴리펩티드 아미데이트는 본 발명 화합물의 나머지에 대한 에피토프에 대해 또는 폴리펩티드에 대해 (이것이 투여된 동물에 있어서 면역원성이 아닐 경우) 항체를 일으키는데 있어 면역원으로서 유용하다.

예컨대, 모화합물의 진단 또는 제조시, 비-펩티드성 모화합물에 결합할 수 있는 항체들을 이용하여 혼합물로부터 모화합물을 분리한다. 일반적으로 모화합물과 폴리펩티드의 콘주게이트들은 밀접한 동족성을 갖는 동물들에 있어서 폴리펩티드보다 훨씬 더 면역원적이기 때문에, 그에 대한 항체유발을 촉진하는데 있어 폴리펩티드를 더 면역원성으로 만든다. 따라서, 폴리펩티드나 단백질은 예컨대 토끼, 마우스, 말, 또는 래트와 같이, 항체를 유발하는데 흔히 이용되는 동물들에 있어서 면역원성일 필요는 없지만, 최종 생성물 콘주게이트는 이러한 동물들 중 적어도 하나에서 면역원성이어야 한다. 폴리펩티드는 임의로 산성 헤테로원자에 인접한 제 1 및 제 2 잔기 사이의 펩티드 결합에 펩티드분해 효소 절단 부위를 함유한다. 이러한 절단 부위 뒤에는 효소 인식 구조, 예컨대, 펩티드 분해효소에 의해 인식되는 잔기의 특정 서열이 뒤따른다.

본 발명의 폴리펩티드 콘주게이트를 절단하는 펩티드분해 효소들은 익히 알려져 있으며 특히 카르복시펩티다제가 이에 속한다. 카르복시펩티다제는 C-말단 잔기를 제거함으로써 폴리펩티드를 절단하며, 특정 C-말단 서열에 대해 많은 경우에 있어서 특이적이다. 이러한 효소와 그들의 기질 요구성은 일반적으로 잘 알려져 있다. 예컨대, 디펩티드 (주어진 잔기쌍과 유리 카르복실 말단을 갖는)는 α -아미노기를 통해 화합물의 인 또는 탄소 원자에 공유적으로 결합한다. W_i 이 포스포네이트인 구체예에 있어서는 이 펩티드가 적절한 펩티드분해 효소에 의해 절단되어, 중앙부 아미노산 잔기의 카르복실기를 이탈시켜, 포스포노아미데이트 결합을 자가촉매적으로 절단시킬 것으로 예상된다.

적절한 디펩티달기(단일 문자 코드로 표시함)로는 다음을 들 수 있다:

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

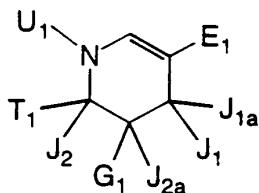
트리펩티드 잔기들 역시 R_{6b} 및 R_{6c} 로서 유용하다. W_i 이 포스포네이트인 경우, -X4-프로-X5-(여기서 X4는 어떤 아미노산 잔기이든 무방하고 X5는 프롤린의 카르복실 에스테르, 아미노산 잔기, 또는 수소이다)는 루미날 카르복시펩티다제에 의해 절단되어 유리 카르복실을 갖는 X4를 생산하고, 이는 다시 자가촉매적으로 포스포노아미데이트 결합을 절단할 것으로 예상된다. X5의 카르복시기는 벤질로 에스테르화된다.

디펩티드 또는 트리펩티드류는 공지 전달 특성 및/또는 소장 점막이나 기타 세포들로의 전달에 영향을 미칠 수 있는 펩티다제에 대한 민감성에 기초하여 선택할 수 있다. α -아미노기가 결여된 디펩티드와 트리펩티드는 소장 점막 세포의 브러쉬 장벽막에서 발견되는 펩티드 운반체의 전달 기질이다 (Bai, J.P.E., "Pharm Res." 9:969-978 (1992)). 따라서 전달 경쟁 펩티드를 이용하여 아미데이트 화합물의 생물이용성을 증진시킬 수 있다. D 배열 중 한가지 이상의 아미노산을 갖는 디- 또는 트리펩티드 역시 펩티드 전달체와 양립가능하며 본 발명의 아미데이트 화합물에서 이용될 수 있다. D 배열의 아미노산을 이용함으로써 아미노펩티다제 N (EC

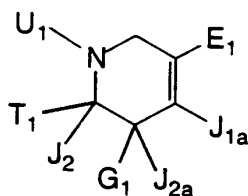
3.4.11.2)과 같은 브러쉬 장벽에 혼한 프로테아제에 의한 디-또는 트리펩티드의 가수분해에 대한 민감성을 감소시킬 수 있다. 또한, 장의 내강에서 발견되는 프로테아제에 의한 가수분해에 대한 디-또는 트리펩티드의 상대적 저항성에 기초해서 이들을 선택한다. 예컨대, asp 및/또는 glu가 결합된 트리펩티드나 폴리펩티드는 아미노펩티다제 A (EC 3.4.11.7)에 대한 불충분한 기질이며, 소수성 아미노산 (leu, tyr, phe, val, trp)의 N-말단 상의 아미노산 잔기를 결합하는 디-또는 트리펩티드들은 엔도펩티다제 24.11 (EC 3.4.24.11)에 대한 불충분한 기질이고, 유리 카르복실 말단에서의 끝에서 두 번째 위치의 pro 잔기를 결합하는 펩티드들은 카르복시펩티다제 P (EC 3.4.17)에 대한 불충분한 기질이다. 세포질, 신장, 간장, 혈청 또는 기타 펩티다제에 의한 가수분해에 대해 비교적 저항성이거나 또는 비교적 민감한 펩티드를 선택하는데 있어서도 이와 유사한 고려를 할 수 있다. 이러한 불충분하게 절단되는 폴리펩티드 아미데이트는 면역원이거나 또는 면역원을 제조하기 위한 단백질에 결합시키는데 유용하다.

본 발명의 또 다른 구체에는 화학식 VII 또는 VIII의 조성물 및 그의 염, 용매화합물, 분해된 에난티오머 및 정제된 입체다이아스테레오머에 관한 것이다:

[화학식 VII]

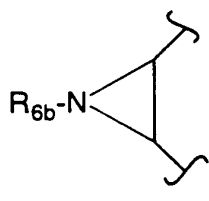


[화학식 VIII]



식 중, E₁, G₁, T₁, U₁, J₁, J_{1a}, J₂ 및 J_{2a}는 다음을 제외하고 상기 정의한 바와 같다:

T₁은 -NR₁W₃, 헤테로사이클, 또는 G₁과 함께 다음 구조를 갖는 기를 형성하고;



X₁은 결합, -O-, -N(H)-, -N(R₅)-, -S-, -SO-, 또는 -SO₂임;

그러나, 단, U₁이 H이거나 -CH₂CH(OH)CH₂(OH)인 화합물은 제외됨.

상술한 화학식 I~VI의 전형적인 또는 일상적인 각 구체에는, 화학식 VII 및 VIII의 전형적인 구체에이기도 하다.

U₁이 H 또는 -CH₂CH(OH)CH₂(OH)인 화학식 VII 및 VIII의 몇 가지 화합물의 합성법이, Nishimura, Y 등; "J. Antibiotics", 46(2): 300; 46(12): 1883(1993); 및 "Nat. Prod. Lett.", 1(1): 39(1992)에 개시되어 있다. 본 발명의 U₁기의 부착은 설명된 바와 같이 진행된다.

< 입체이성질체 >

본 발명의 화합물은 여하한 또는 모든 비대칭 원자들에 있어 분해된 광학 이성질체이거나 또는 이들이 풍부하다. 예컨대, 설명한 바로부터 명백한 키랄 중심들이 키랄 이성질체 또는 라세미 혼합물로서 제공된다. 라세미 혼합물과 다이아스테레오머 혼합물 뿐 아니라, 그들의 에난티오머 또는 다이아스테레오머 파트너가 실제로 없는 분리 또는 합성된 별도의 광학 이성질체들 모두가 본 발명의 범위에 든다.

후술되는 방법 중 한 가지 이상이 에난티오머적으로 풍부한, 또는 순수한 이성질체를 제조하는 데 사용된다. 상기 방법들은 대략 바람직한 순서대로 나열되는데, 즉, 자발적인 결정화 이전의 크로마토그래피 정제 이전에 키랄 전구체로부터 입체특이성을 갖는 합성법이 먼저 이용되어야만 한다.

입체특이성을 갖는 합성법은 다음 실시예에 기술되어 있다. 이러한 타입의 방법들은 알맞은 키랄 출발 물질이 이용될 수 있으며, 선택되는 반응 단계가 바람직한 결과를 야기시키지 않는다면 편리하게 이용될 수 있다. 입체특이성을 갖는 합성법의 한 가지 장점으로, 최종 생성물로부터 제거되어야만 하는 바람직하지 못한 에난티오머를 생성시키지 않으므로, 전체 합성 수율을 저하시키지 않는다는 것을 들 수 있다. 일반적으로, 이 분야의 당업자라면, 입체특이성을 갖는 합성법에 의해 바람직한 에난티오머를 주로하여 이루어진, 또는 순수한 이성질체를 얻을 수 있도록 하기 위해 이용해야 하는 출발 물질 및 반응 조건들을 잘 알 수 있을 것이다. 바람직하지 못한 라세미화 현상이 입체특이성을 갖는다고 여겨지는 방법에서 발생되었다고 하면, 바람직한 생성물을 얻을

수 있도록 다음과 같은 분리 방법 중의 한 가지를 이용해야만 한다.

입체특이성을 갖는 적절한 합성법이 통상의 실험 방법으로는 측정되지 못하거나, 경험상으로 고안되기 어렵게 된다면, 이 분야의 당업자로서 다른 방법으로 선회할 수 있을 것이다. 일반적으로 이용되는 한 가지 방법은 키랄 크로마토그래피 수지상에서의 에난티오머의 크로마토그래피적 분리법이다. 소위 Pirkle 컬럼이라고 하여 상용되는 컬럼에 상기 수지를 패킹한다. 상기 컬럼은 키랄 정지상을 포함한다. 상기 라세메이트는 용액으로 장착되어, 컬럼상에 로딩된 후에, HPLC로 분리된다. 예컨대, Proceedings Chromatographic Society - International Symposium on Chiral Separations, Sep. 3-4, 1987을 참조할 수 있다. 광학 분리 기법을 위한 스크린에 사용될 수 있는 키랄 컬럼의 예에는, Diacel Chriacel OD, Regis Pirkle Covalent Dphenylglycine, Regis Pirkle Type 1A, Astec Cyclobond II, Astec Cyclobond III, Serva Chiral D-DL-Dallosil 100, Bakerbond DNBLeu, Sumipax OA-1000, Merk Cellulose Triacetate column, Astec Cyclobond I-Beta, 또는 Regis Pirkle Covalent D-Naphthylalanine이 포함될 수 있다. 상기 컬럼들 중 어떠한 것도 모든 라세믹 혼합물에 유효한 것으로 보이는 것은 없다. 그러나, 이 분야의 당업자라면, 소정량의 통상적인 스크리닝이 가장 효과적인 정지상을 동정하는 데 필요할 것이라는 것을 알 수 있다. 이러한 컬럼들을 사용하는 경우, 전하가 중화되지 않은, 예컨대, 카르복실기와 같은 산성 작용기들이 에테르화 또는 아미드화되지 않은, 본 발명의 화합물의 구체적인 예를 이용하는 것이 바람직하다. 또다른 방법은 혼합물내의 에난티오머를, 키랄 보조부(auxiliaries)를 갖는 다이아스테레오머로 전환시킨 후에 통상의 컬럼 크로마토그래피로 상기 콘주게이트를 분리시키는 방법에 대해 상세히 기술되었다. 이는 매우 적절한 방법으로, 특히, 키랄 보조부로 염 또는 공유 결합을 형성하는 유리 카르복실기, 아미노기 또는 하이드록시기를 갖는 구체예의 경우 적절한 방법이 된다. 키랄성 측면에서 순수한 아미노산, 유기산 또는 유기 설폰산이 모두가, 키랄 보조부로서 훌륭한 것으로 연구되어 있다. 이러한 보조부와 염이 형성될 수 있거나, 이들은 상기 작용기로 공유 결합(하지만, 가역적임)될 수 있다. 예컨대, 순수한 D 또는 L 아미노산을 사용하여 본 발명의 구체예의 카르복실기를 아미드화한 후에, 크로마토그래피법에 의해 분리할 수 있다.

효소 분리법은 매우 중요한 방법 중의 하나이다. 이러한 방법에서는, 라세믹 혼합물내의 에난티오머의 공유 결합 유도체, 일반적으로 저급 알킬 에스테르(예컨대, 카르복실기의)를 생성시킨 후에, 상기 유도체를 효소 분해 반응, 일반적으로 가수분해시킨다. 이 방법이 성공하기 위해서는, 입체특이성을 갖는 분해 반응이 이루어질 수 있도록 효소를 선택하여야 하기 때문에, 종종 여러 효소들을 통상적인 방법으로 스크리닝할 필요가 있다. 에스테르를 분해한다면, 에스테라제, 포스페이타제 및 리파제로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있으며, 상기 유도체에 대한 활성이 측정된다. 전형적인 에스테라제는 간, 췌장 또는 기타 동물 기관들로부터 구할 수 있으며, 돼지 간 에스테라제를 예로 들 수 있다.

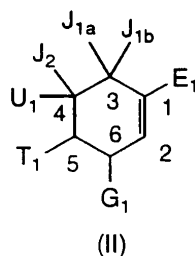
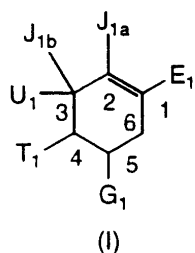
에난티오머 혼합물을 용액 또는 용융물로부터 응집체, 즉 에난티오머적으로 순수한 결정들의 혼합물로 분리한 후에, 상기 결정들을 물리적으로 분리하여, 에난티오머적으로 우세한 조제물을 생성시킬 수 있다. 그러나, 이 방법은 대량 제조용으로는 실체적인지 못하여, 진짜 라세믹 화합물에 대해서는 그리 유효한 것이 못된다.

비대칭 합성법(asymmetric synthesis)은 에난티오머적 우세성을 달성할 수 있는 또다른 방법이다. 예를 들어, 키랄 보호기를 보호되는 작용기와 반응시키고, 상기 반응 혼합물이 평형을 유지하도록 한다. 상기 반응이 에난티오머 특이성을 갖는다면, 생성물은 해당 에난티오머가 우세하게 될 것이다.

에난티오머 혼합물의 분리에서 있어 추가 지침은 "Enantiomers, Racemates, and resolutions", Jean Jacques, Andre Collet, and Samuel H. Wilen(Krieger Publishing Company, Malaba, FL, 1991, ISBN 0-89464-618-4)에 개시되어 있는데, 이는 예시의 수단으로서 인식되어야 할 것이지만 이에 국한되는 것으로 인식되어서는 안 될 것이다. 특히, 제 2 부, Resolution of Enantiomer Mixture, 제 217-435 쪽, 좀더 구체적으로는, 섹션 4, Resolution by Direct Crystallization, 제 217-251쪽, 섹션 5, Formation and Separation of Diastereomers, 제 251-369 쪽, 섹션 6, Crystallization-Induces Asymmetric Transformations, 제 369-378 쪽, 및 섹션 7, Experimental Aspects and Art of Resolutions, 제 378-435 쪽; 좀더 상세하게는, 섹션 5.1.4, Resolution of Alcohols, Transformation of Alcohols into Salt-Forming Derivatives, 제 263-266 쪽, 섹션 5.2.3, Covalent Derivatives of Alcohols, Thiols, and Phenols, 제 332-335 쪽, 섹션 5.1.1, Resolution of Acids, 제 257-259 쪽, 섹션 5.1.2, Resolution of Bases, 제 259-260 쪽, 섹션 5.1.3, Resolution of Amino Acids, 제 261-263 쪽, 섹션 5.2.1, Covalent Derivatives of Acids, 제 335-339 쪽, 및 섹션 5.2.7, Chromatographic Behavior of Covalent Diastereomers, 제 348-354 쪽을 이 분야의 기술의 예로서 인용할 수 있다.

본 발명 화합물의 예시적인 입체화학을 다음 표 C에 나타내었다.

[H C]



Formula (I)

E ₁	J _{1a}	J _{1b}	U ₁	T ₁	G ₁
-	-	α	β	α	α
-	-	β	α	α	α
-	-	α	β	β	α
-	-	α	β	α	β
-	-	β	α	β	α
-	-	β	α	α	β
-	-	α	β	β	β
-	-	β	α	β	β

Formula (I)

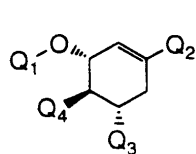
E ₁	J _{1a}	J _{1b}	J ₂	U ₁	T ₁	G ₁
-	α	β	α	β	α	α
-	β	α	α	β	α	α
-	α	β	β	α	α	α
-	α	β	α	β	β	α
-	α	β	α	β	α	β
-	β	α	β	α	α	α
-	β	α	α	β	β	α
-	β	α	α	β	α	β
-	α	β	β	α	β	α
-	α	β	β	α	α	β
-	α	β	α	β	β	β
-	β	α	β	α	β	α
-	β	α	β	β	α	β
-	β	α	α	β	β	β
-	α	β	β	α	β	β
-	β	α	β	α	β	β

본 발명의 화합물들은 또한 어떤 경우에는 토오토머 이성질체로서도 존재할 수 있다. 예컨대, 이미다졸, 구아니딘, 아미딘 및 테트라졸 계의 경우 엔-아민 토오토머들이 존재할 수 있으며 이들의 가능한 모든 토오토머 형태가 본 발명의 범위에 속한다.

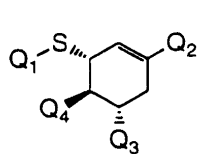
< 예시적으로 열거되는 화합물들. >

구체적인 화합물들의 예를 다음에 표 형식으로 나타내었다 (표 6). 일반적으로, 대문자로 핵을 나타내고 각 치환기들은 소문자 또는 숫자로 순서대로 표시하는 방식으로 각 화합물들을 치환된 핵으로 나타내었다. 표 1a와 1b는 주로 고리 불포화 위치 및 고리 치환기들의 특성에 따라 차이가 나는 핵들의 일람표이다. 각각의 핵들을 표 1a와 1b로부터 알파벳 순서로 매김하고, 이 표시는 각 화합물 명칭의 첫부분에 나타내기로 한다. 마찬가지로, 표 2a-av, 3a-b, 4a-c, 및 5a-d에는 선택된 Q₁, Q₂, Q₃ 및 Q₄ 치환기들을 수록하였으며, 여기서도 동일한 문자나 숫자 시스템을 이용하였다. 따라서, 명명된 각 화합물들은 표 1a-1b로부터 핵을 나타내는 대문자, 이어서, Q₁ 치환기를 표시하는 숫자, Q₂ 치환기를 표시하는 소문자, Q₃ 치환기를 표시하는 숫자, 및 Q₄ 치환기를 표시하는 소문자에 의해 표시한다. 따라서, 구조식 8, 반응식 1,은 A.49.a.4.i로 표시된다. Q₁-Q₄는 기 또는 원자를 표시하는 것이 아니라 단지 연결적인 표시인 것으로 이해되어야 한다.

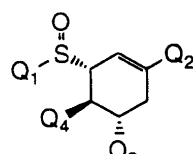
[H 1a]



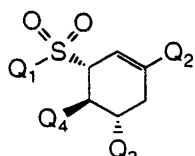
A



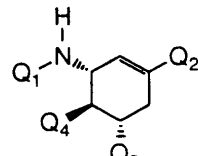
B



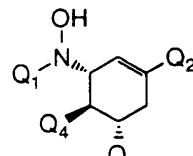
C



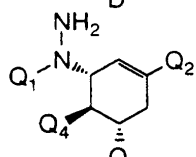
D



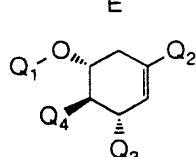
E



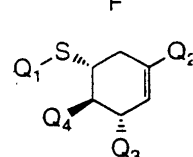
F



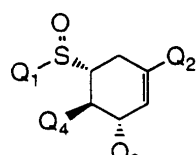
G



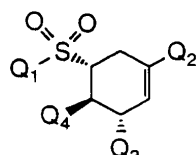
H



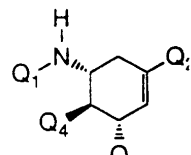
I



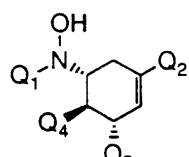
J



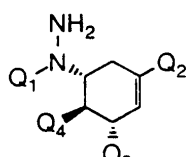
K



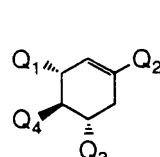
L



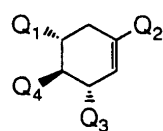
M



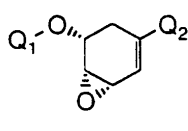
N



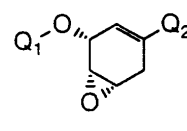
O



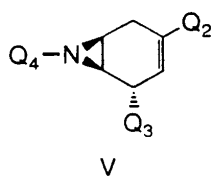
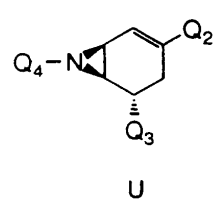
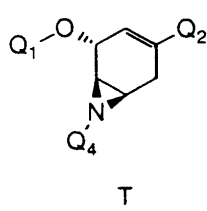
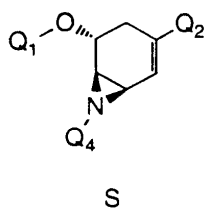
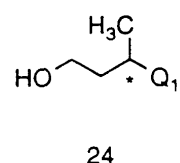
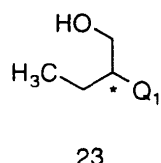
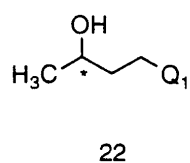
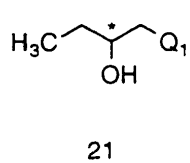
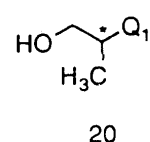
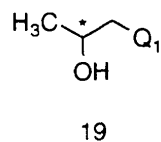
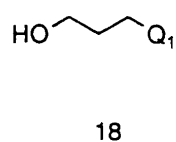
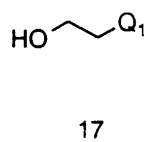
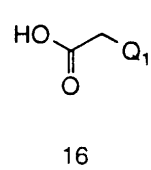
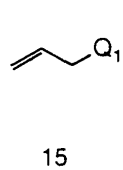
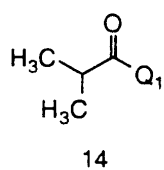
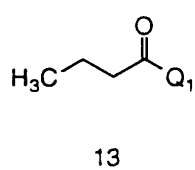
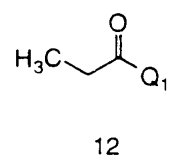
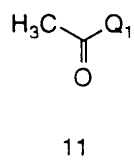
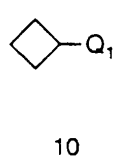
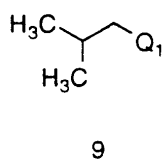
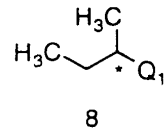
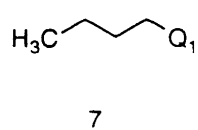
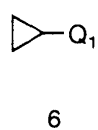
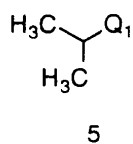
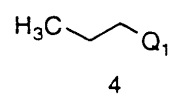
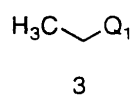
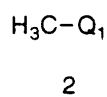
P



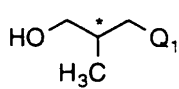
Q



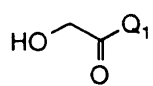
R

[Ξ 1b][Ξ 2a]

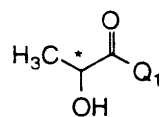
[II 2b]



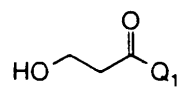
25



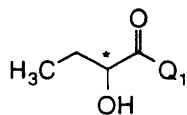
26



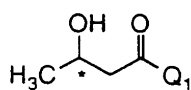
27



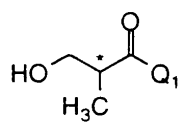
28



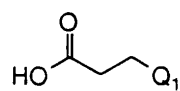
29



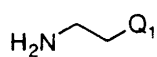
30



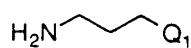
31



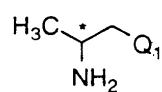
32



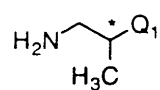
33



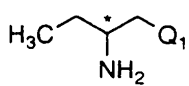
34



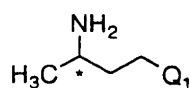
35



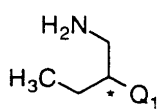
36



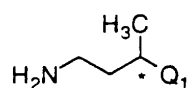
37



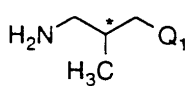
38



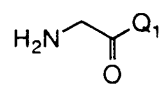
39



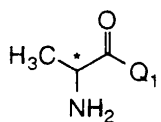
40



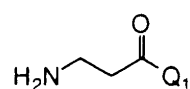
41



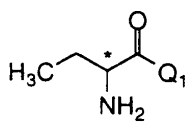
42



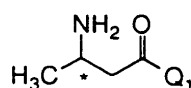
43



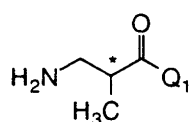
44



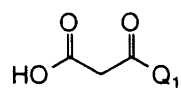
45



46

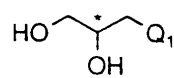


47

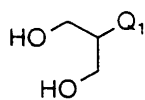


48

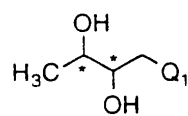
[H 2c]



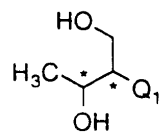
49



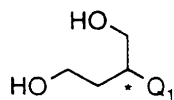
50



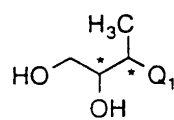
51



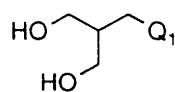
52



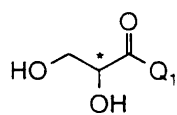
53



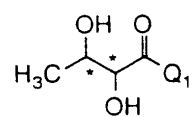
54



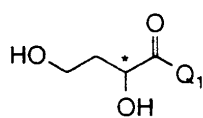
55



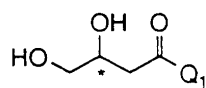
56



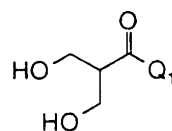
57



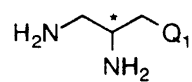
58



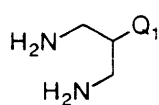
59



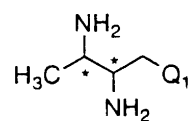
60



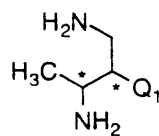
61



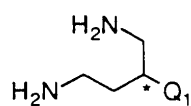
62



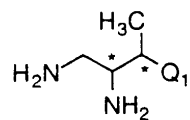
63



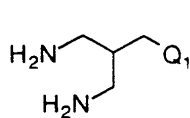
64



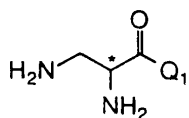
65



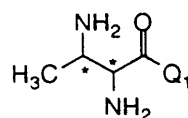
66

[$\pm$ 2d]

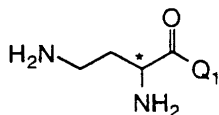
67



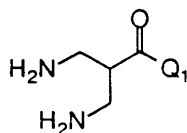
68



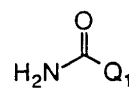
69



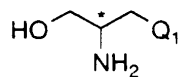
70



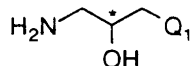
71



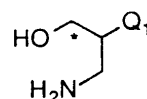
72



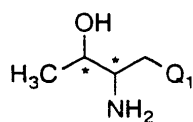
73



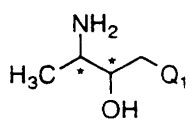
74



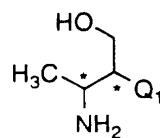
75



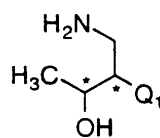
76



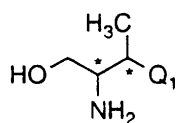
77



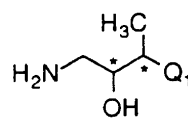
78



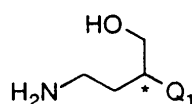
79



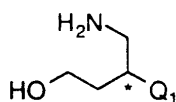
80



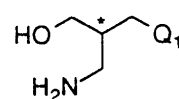
81



82

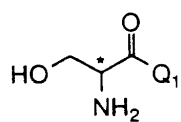


83

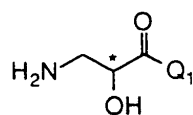


84

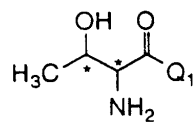
[H 2e]



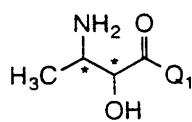
85



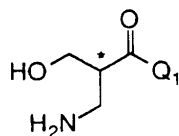
86



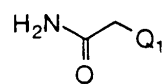
87



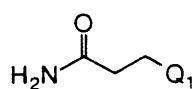
88



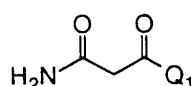
89



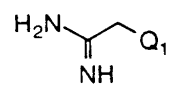
90



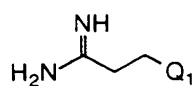
91



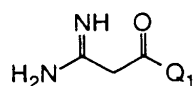
92



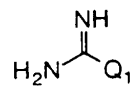
93



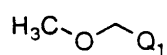
94



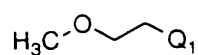
95



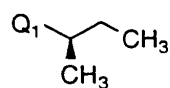
96



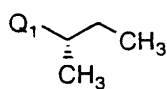
97



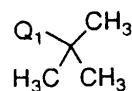
98



100

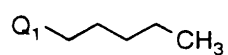


101

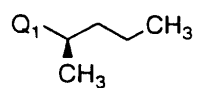


102

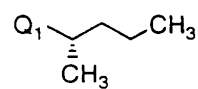
[H 2f]



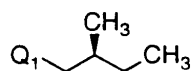
103



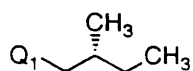
104



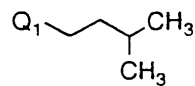
105



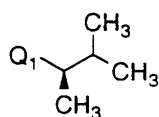
106



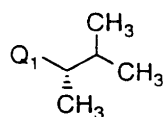
107



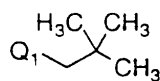
108



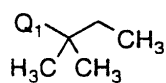
109



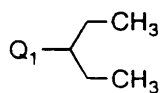
110



111



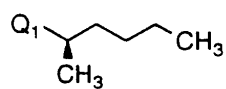
112



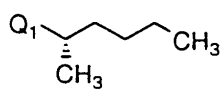
113



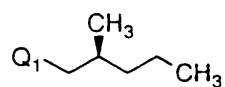
114



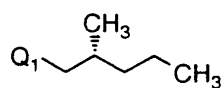
115



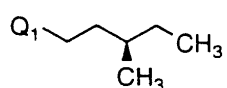
116



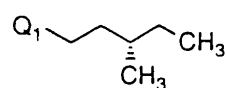
117



118

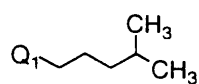


119

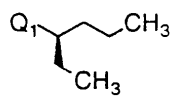


120

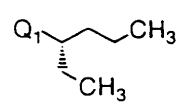
[H 2g]



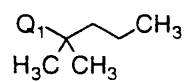
121



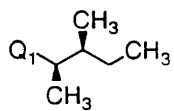
122



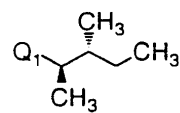
123



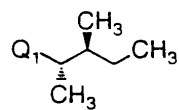
124



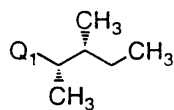
125



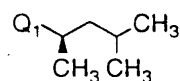
126



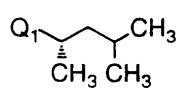
127



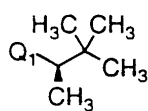
128



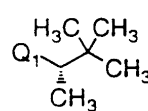
129



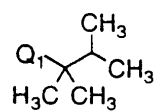
130



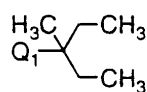
131



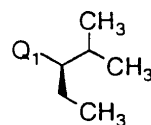
132



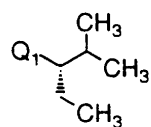
133



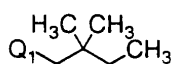
134



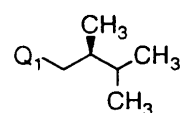
135



136

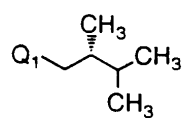


137

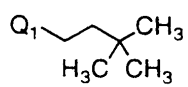


138

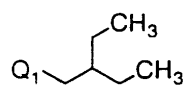
[H 2h]



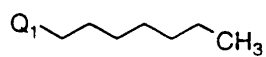
139



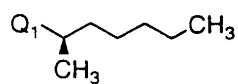
140



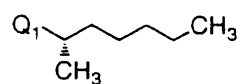
141



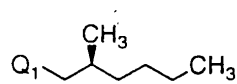
142



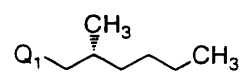
143



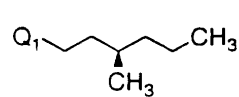
144



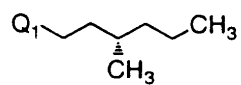
145



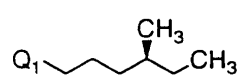
146



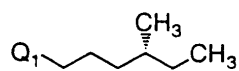
147



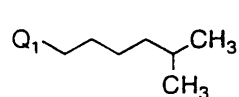
148



149

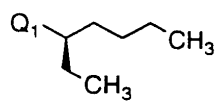


150

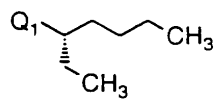


151

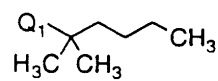
[H 21]



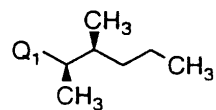
152



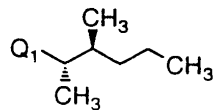
153



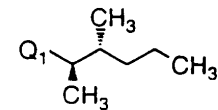
154



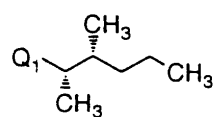
155



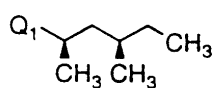
156



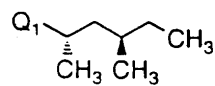
157



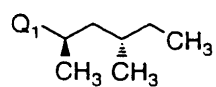
158



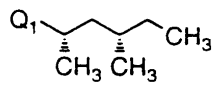
159



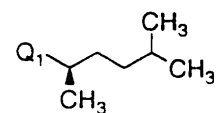
160



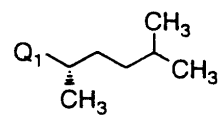
161



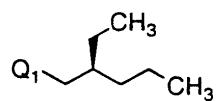
162



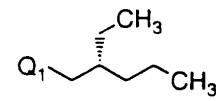
163



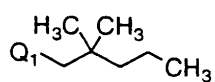
164



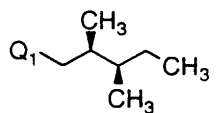
165



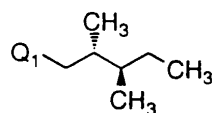
166



167

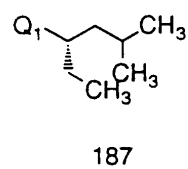
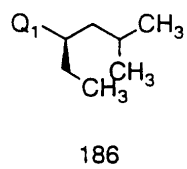
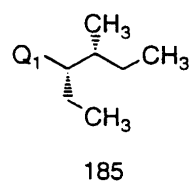
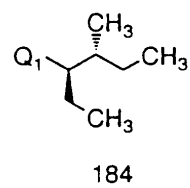
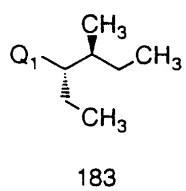
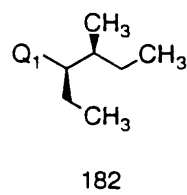
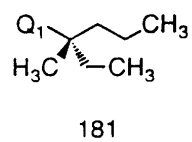
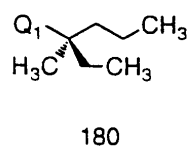
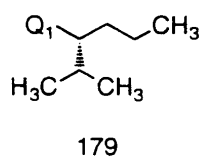
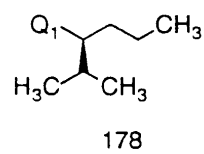
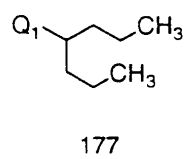
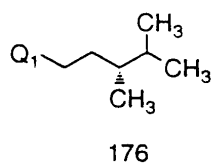
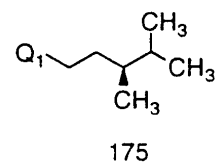
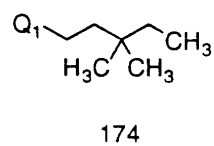
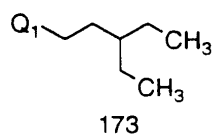
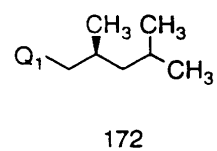
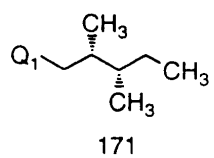
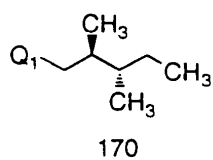


168

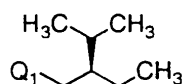


169

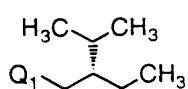
[H 2/]



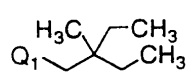
[H 2k]



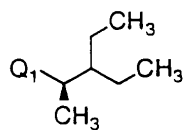
188



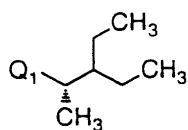
189



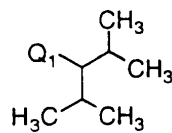
190



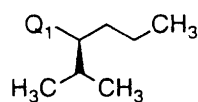
191



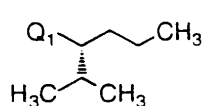
192



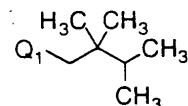
193



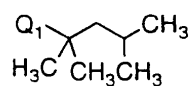
194



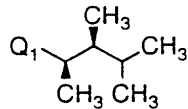
195



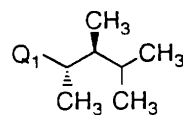
196



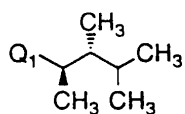
197



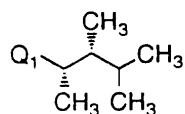
198



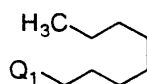
199



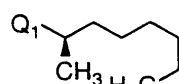
200



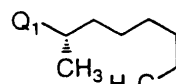
201



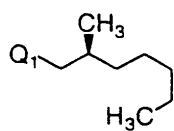
202



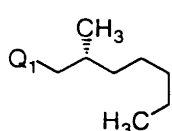
203



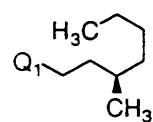
204

[~~II~~ 21]

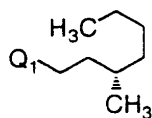
205



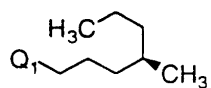
206



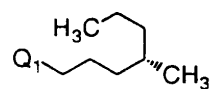
207



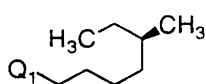
208



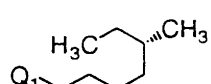
209



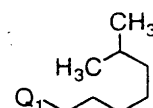
210



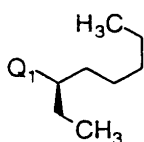
211



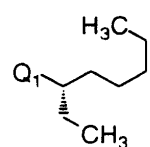
212



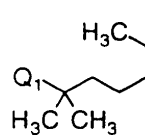
213



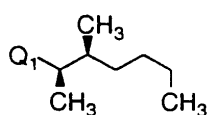
214



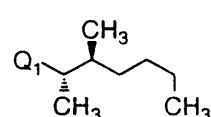
215



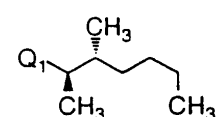
216



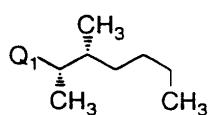
217



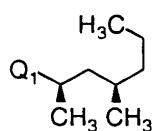
218



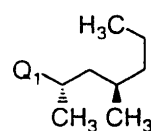
219



220

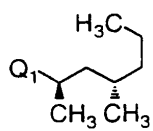


221

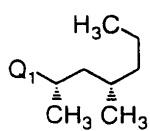


222

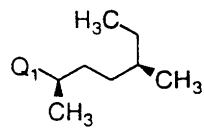
[H 2m]



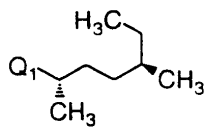
223



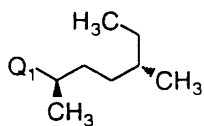
224



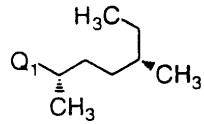
225



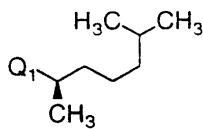
226



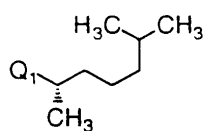
227



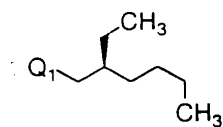
228



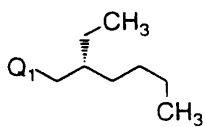
229



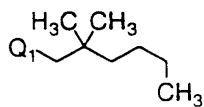
230



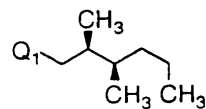
231



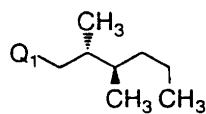
232



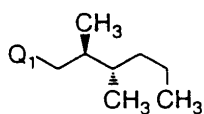
233



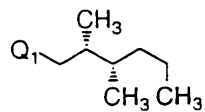
234



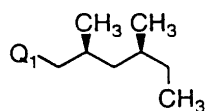
235



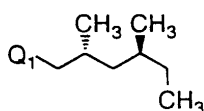
236



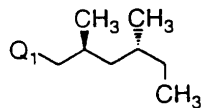
237



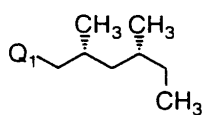
238



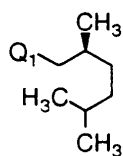
239



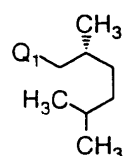
240

[$\pm$ 2n]

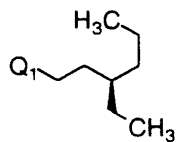
241



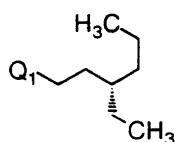
242



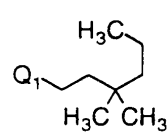
243



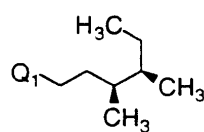
244



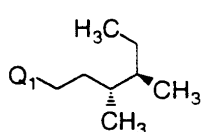
245



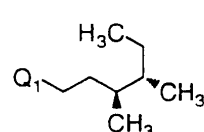
246



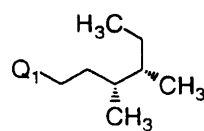
247



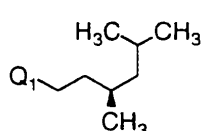
248



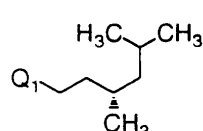
249



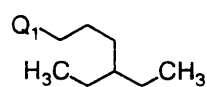
250



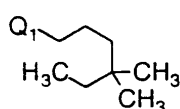
251



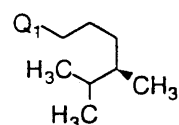
252



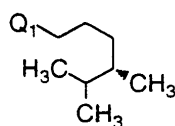
253



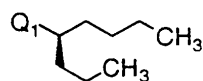
254



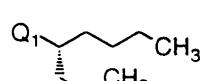
255



256

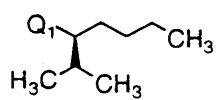


257

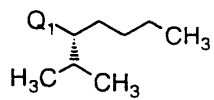


258

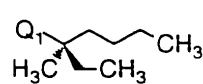
[H 2o]



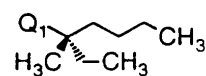
259



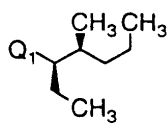
260



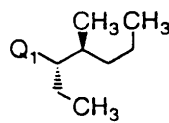
261



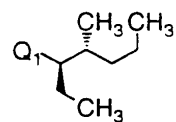
262



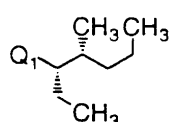
263



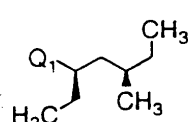
264



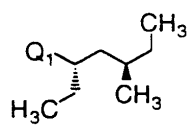
265



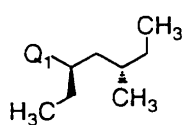
266



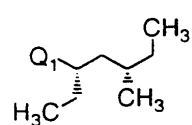
267



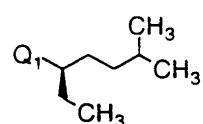
268



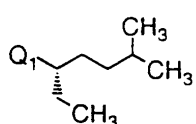
269



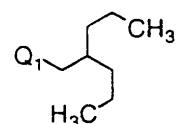
270



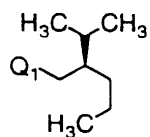
271



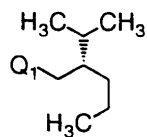
272



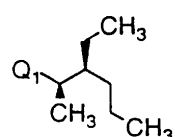
273



274

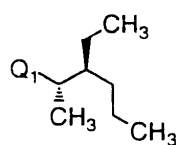


275

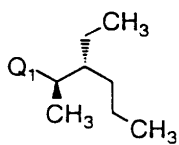


276

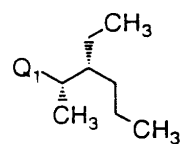
[H 2p]



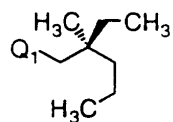
277



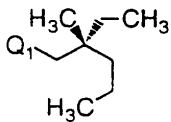
278



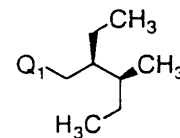
279



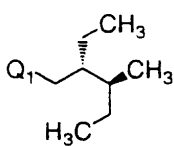
280



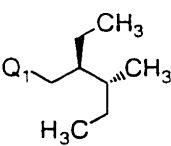
281



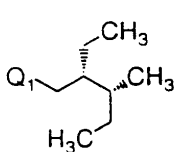
282



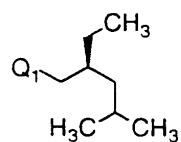
283



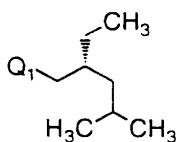
284



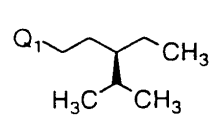
285



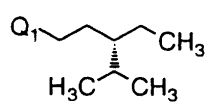
286



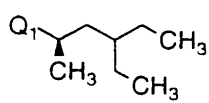
287



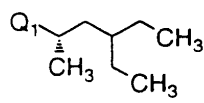
288



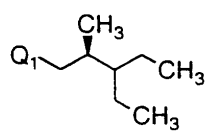
289



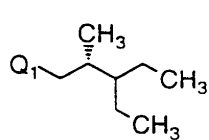
290



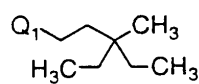
291



292

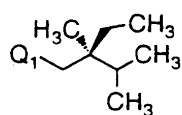


293

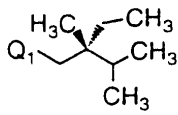


294

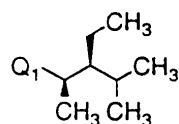
[H 2q]



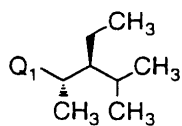
295



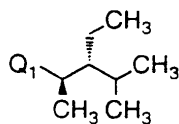
296



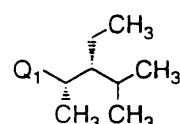
297



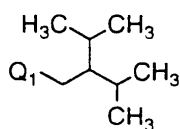
298



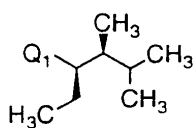
299



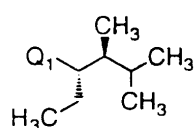
300



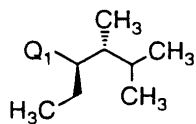
301



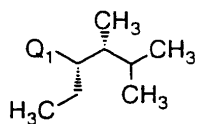
302



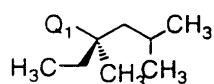
303



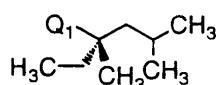
304



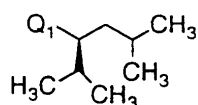
305



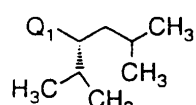
306



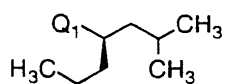
307



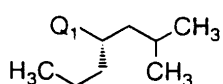
308



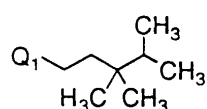
309



310

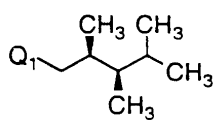


311

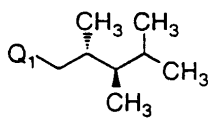


312

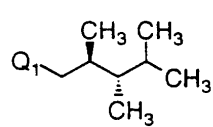
[H 2r]



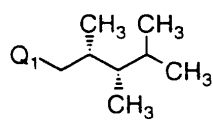
313



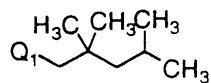
314



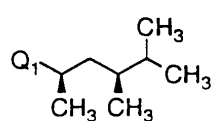
315



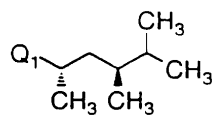
316



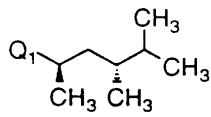
317



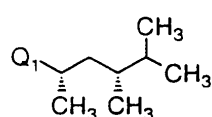
318



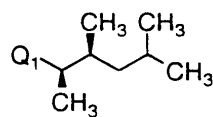
319



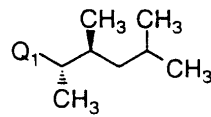
320



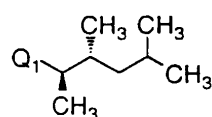
321



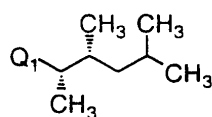
322



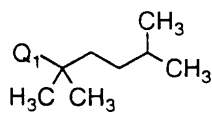
323



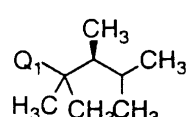
324



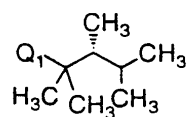
325



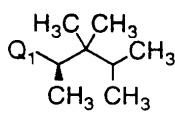
326



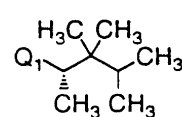
327



328

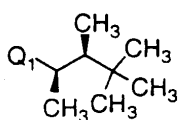


329

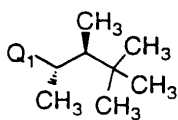


330

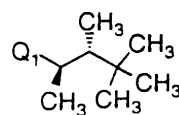
[H 2s]



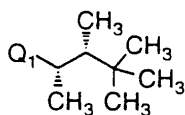
331



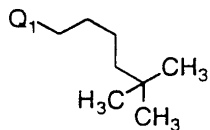
332



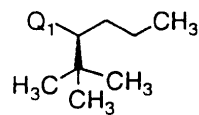
333



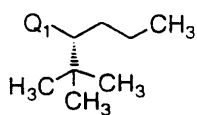
334



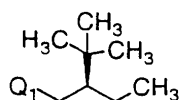
335



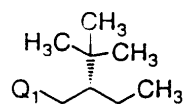
336



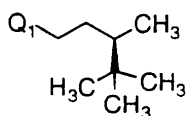
337



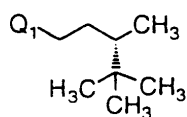
338



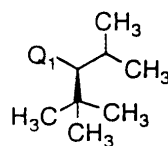
339



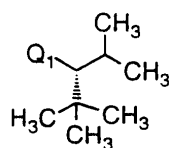
340



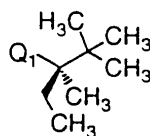
341



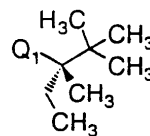
342



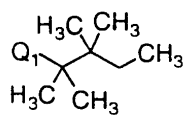
343



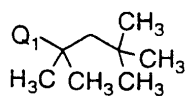
344



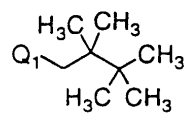
345



346

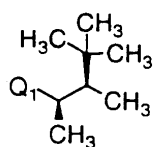


347

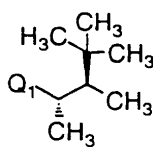


348

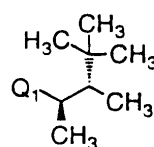
[H 2t]



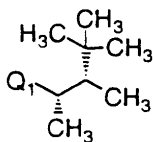
349



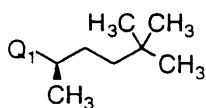
350



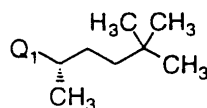
351



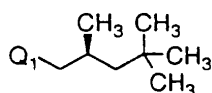
352



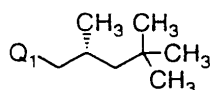
353



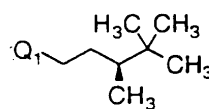
354



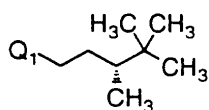
355



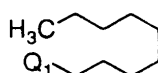
356



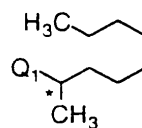
357



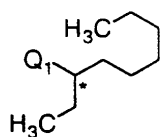
358



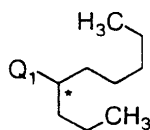
359



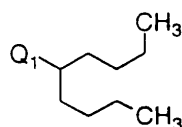
360



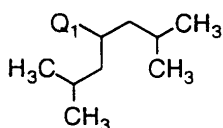
361



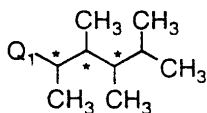
362



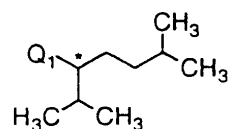
363



364

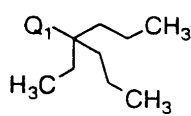


365

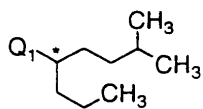


366

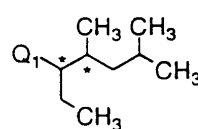
[H 2u]



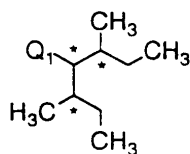
367



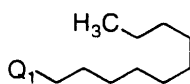
368



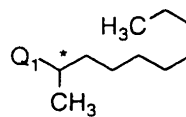
369



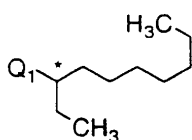
370



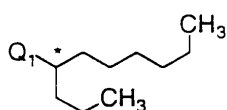
371



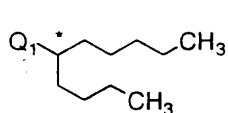
372



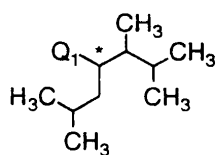
373



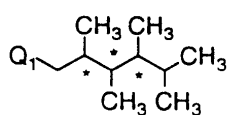
374



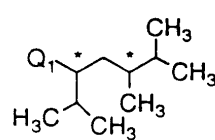
375



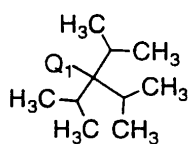
376



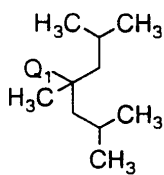
377



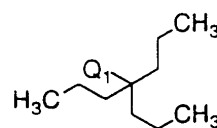
378



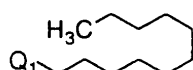
379



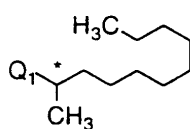
380



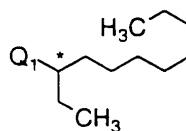
381



382

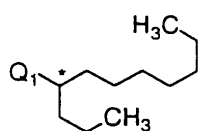


383

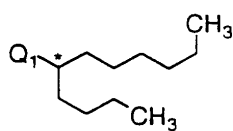


384

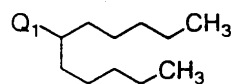
[H 2v]



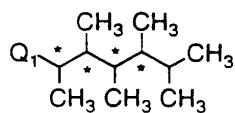
385



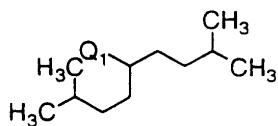
386



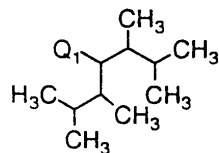
387



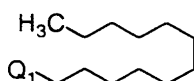
388



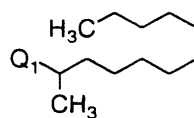
389



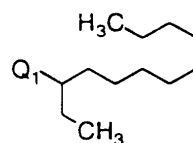
390



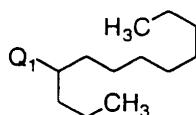
391



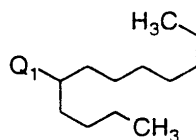
392



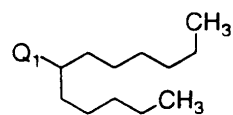
393



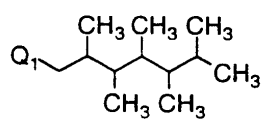
394



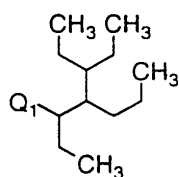
395



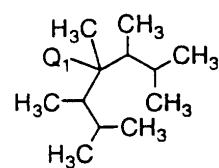
396



397



398

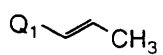


399

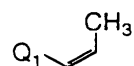
[표 2w]



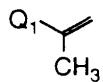
400



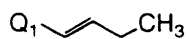
401



402



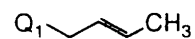
403



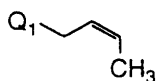
404



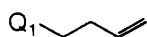
405



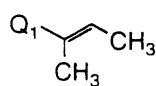
406



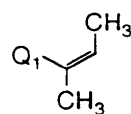
407



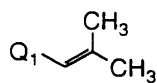
408



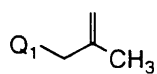
409



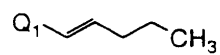
410



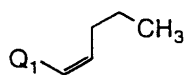
411



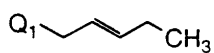
412



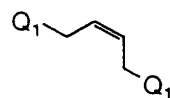
413



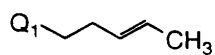
414



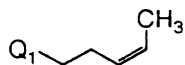
415



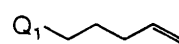
416



417

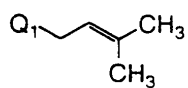


418

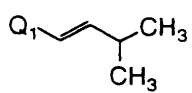


419

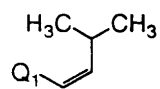
[H 2x]



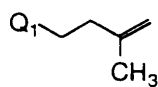
420



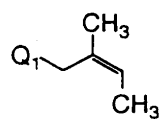
421



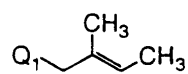
422



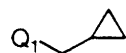
423



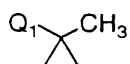
424



425



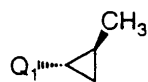
426



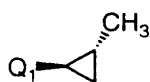
427



428



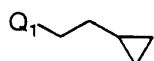
429



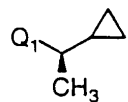
430



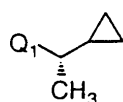
431



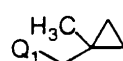
432



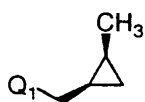
433



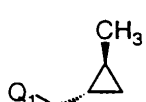
434



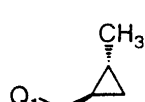
435



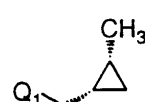
436



437

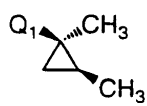


438

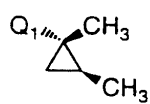


439

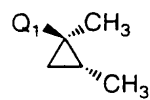
[H 2y]



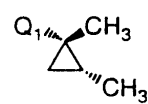
440



441



442



443



444



445



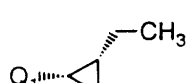
446



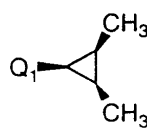
447



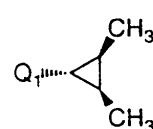
448



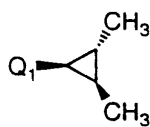
449



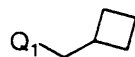
450



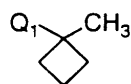
451



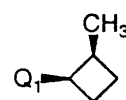
452



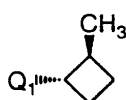
453



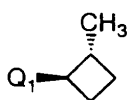
454



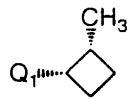
455



456



457



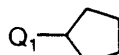
458



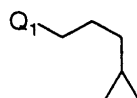
459



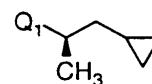
460



461

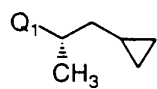


462

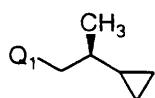


666

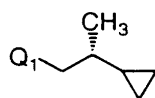
[H 22]



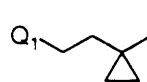
463



464



465



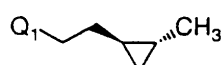
466



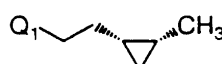
467



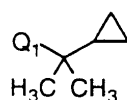
468



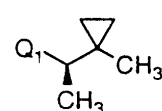
469



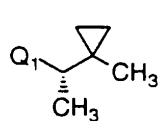
470



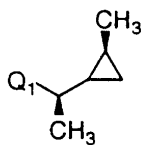
471



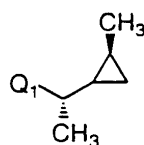
472



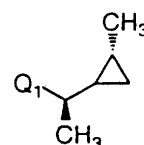
473



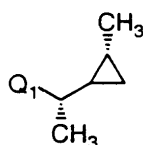
474



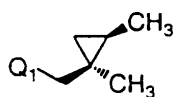
475



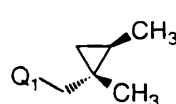
476



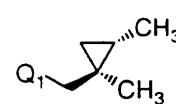
477



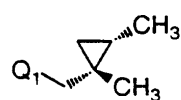
478



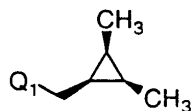
479



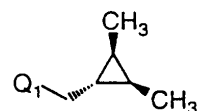
480



481

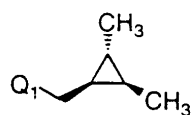


482

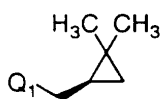


483

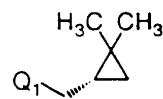
[H 2aa]



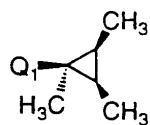
484



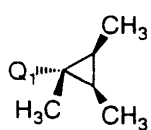
485



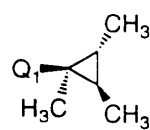
486



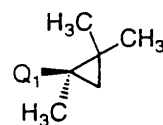
487



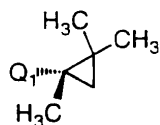
488



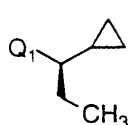
489



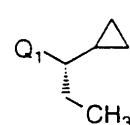
490



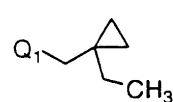
491



492



493



494



495



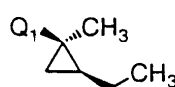
496



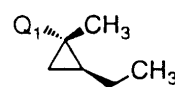
497



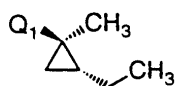
498



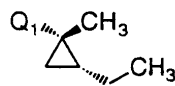
499



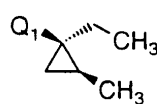
500



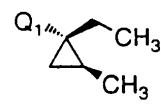
501



502

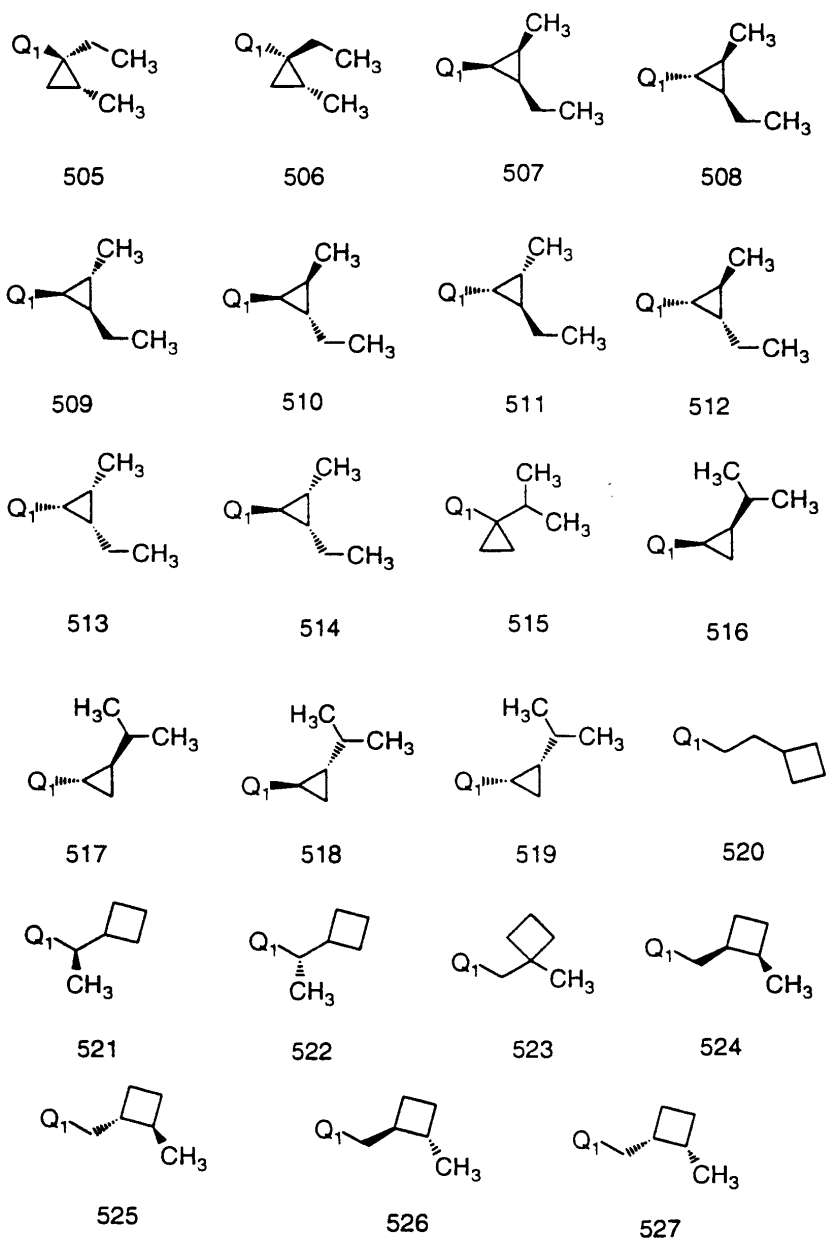


503

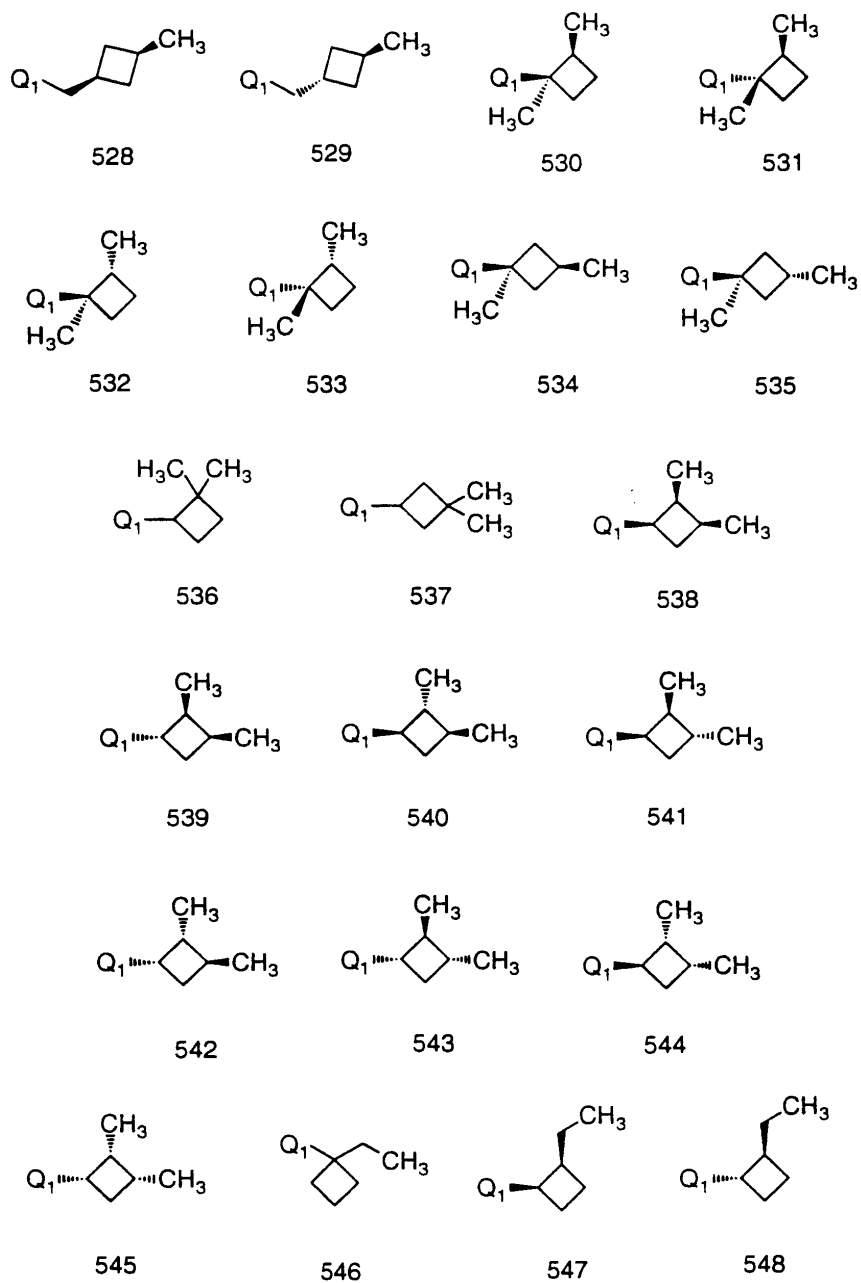


504

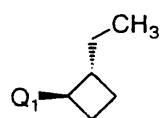
[H 2ab]



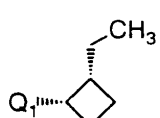
[H 2ac]



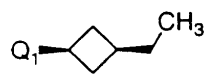
[H 2ad]



549



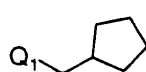
550



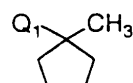
551



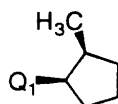
552



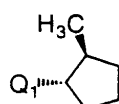
553



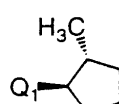
554



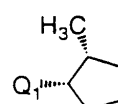
555



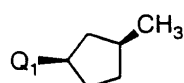
556



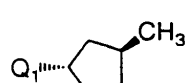
557



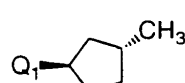
558



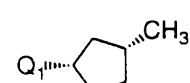
559



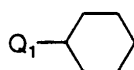
560



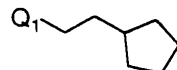
561



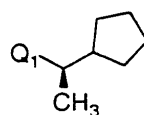
562



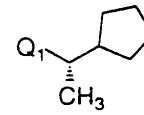
563



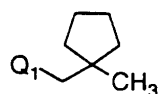
564



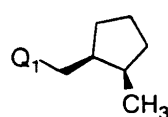
565



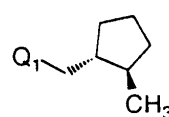
566



567

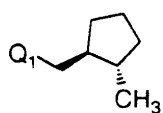


568

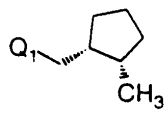


569

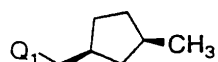
[H 2ae]



570



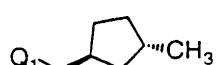
571



572



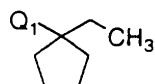
573



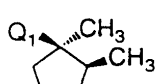
574



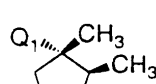
575



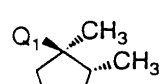
576



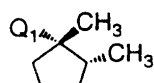
577



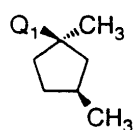
578



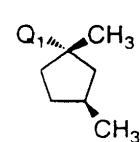
579



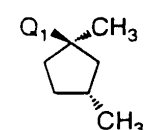
580



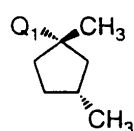
581



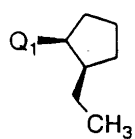
582



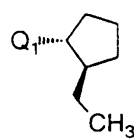
583



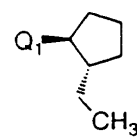
584



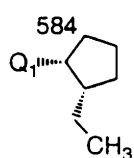
585



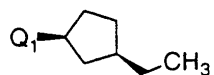
586



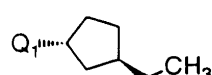
587



588

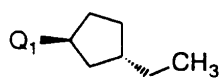


589

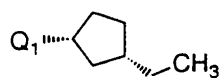


590

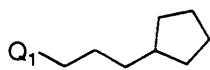
[H 2af]



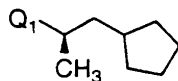
591



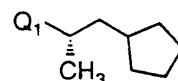
592



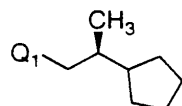
593



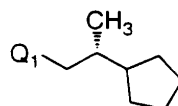
594



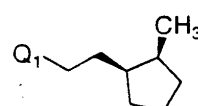
595



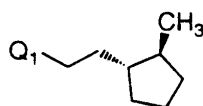
596



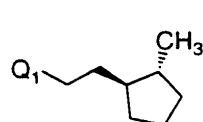
597



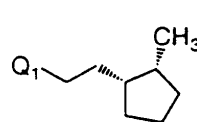
598



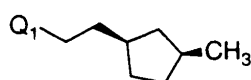
599



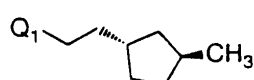
600



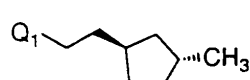
601



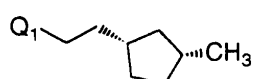
602



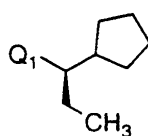
603



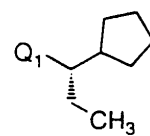
604



605

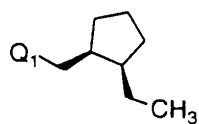


606

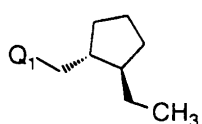


607

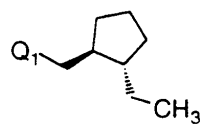
[H 2ag]



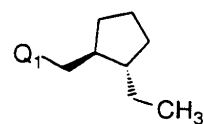
608



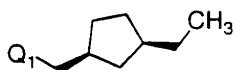
609



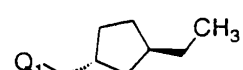
610



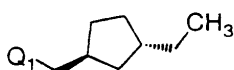
611



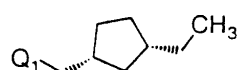
612



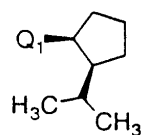
613



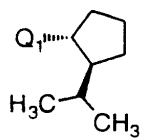
614



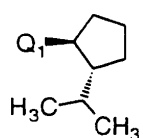
615



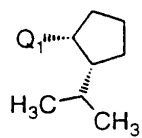
616



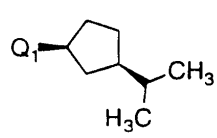
617



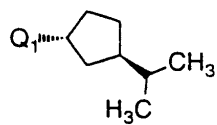
618



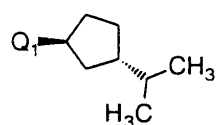
619



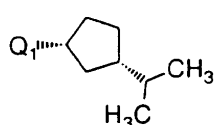
620



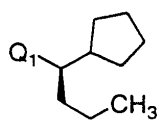
621



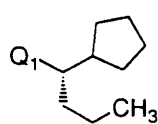
622



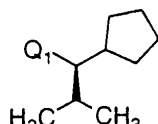
623



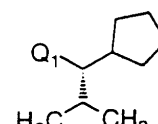
624



625

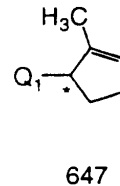
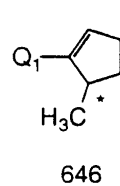
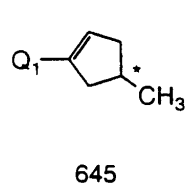
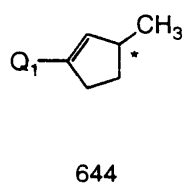
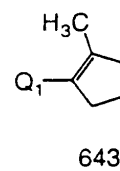
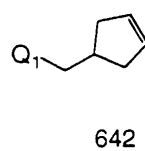
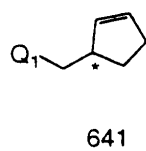
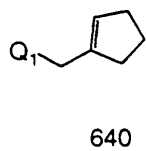
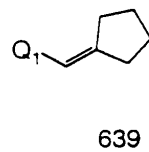
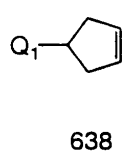
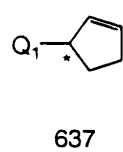
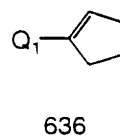
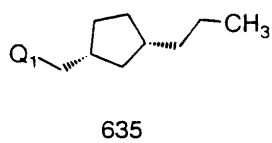
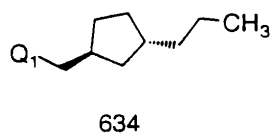
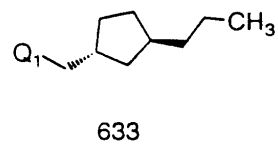
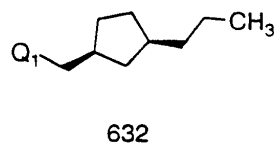
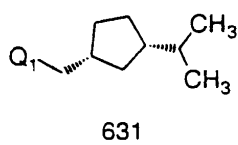
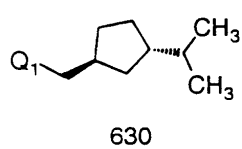
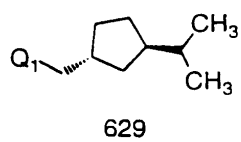
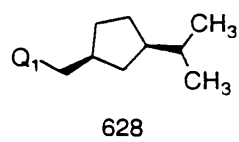


626

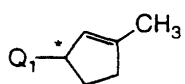


627

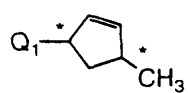
[H 2ah]



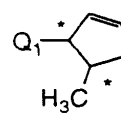
[H 2a]



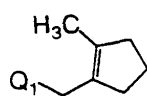
648



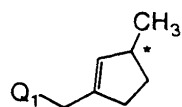
649



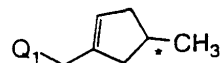
650



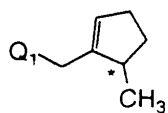
651



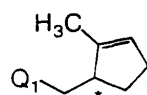
652



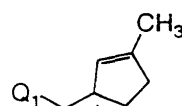
653



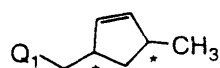
654



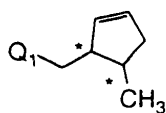
655



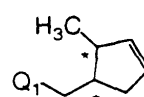
656



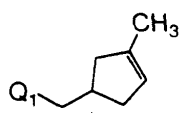
657



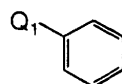
658



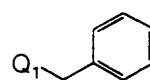
659



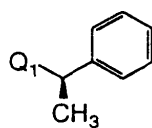
660



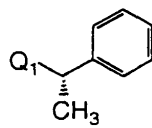
661



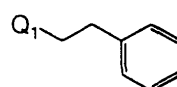
662



663

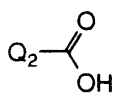


664

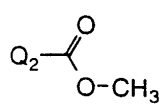


665

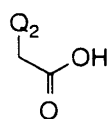
[H 3a]



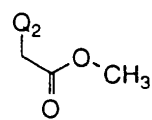
a



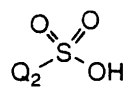
b



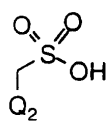
c



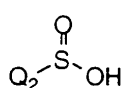
d



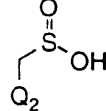
e



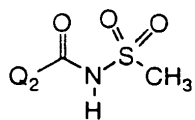
f



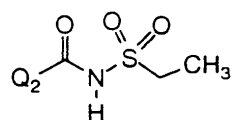
g



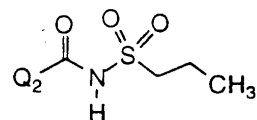
h



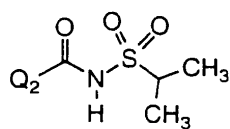
i



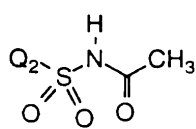
j



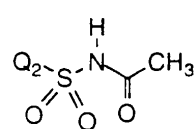
k



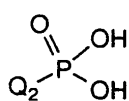
l



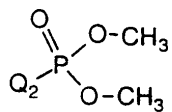
m



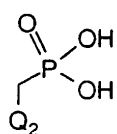
n



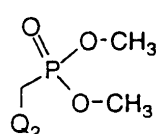
o



p

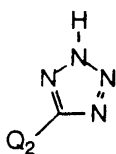


q

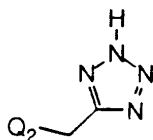


r

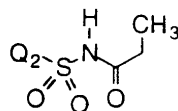
[H 3b]



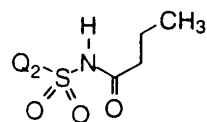
s



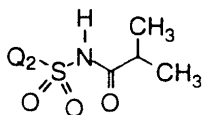
t



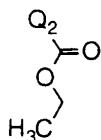
u



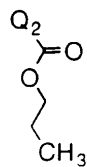
v



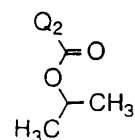
w



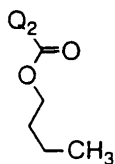
x



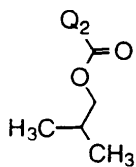
y



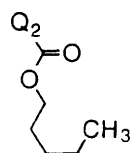
z



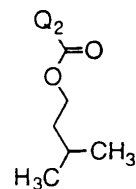
A



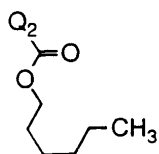
B



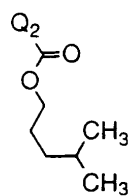
C



D

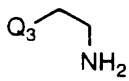
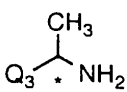
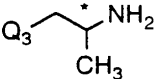
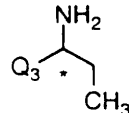
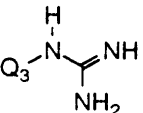
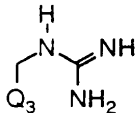
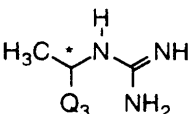
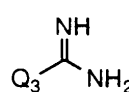
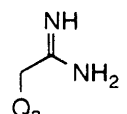
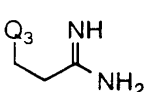
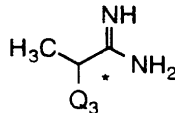
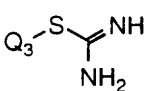
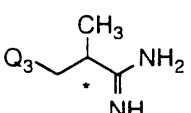
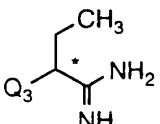
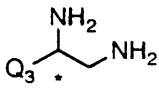
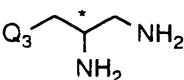
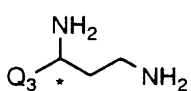
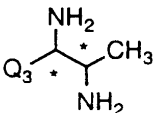


E

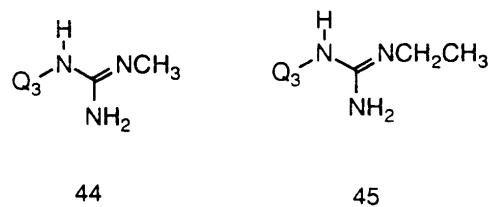
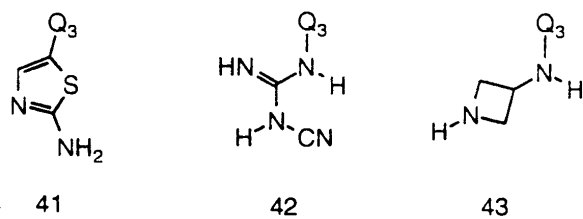
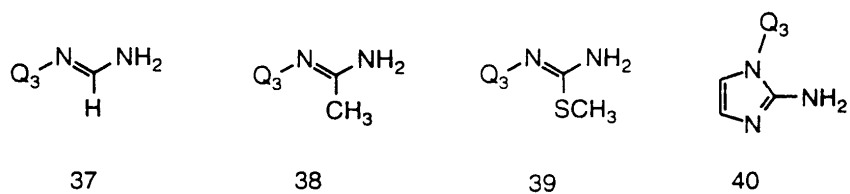
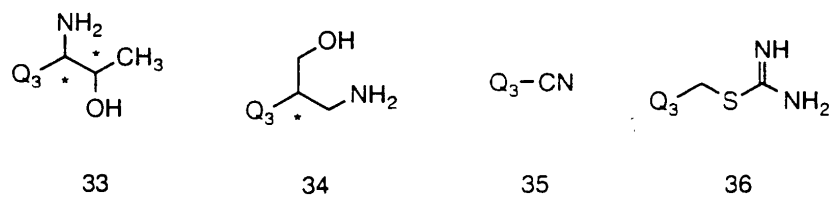
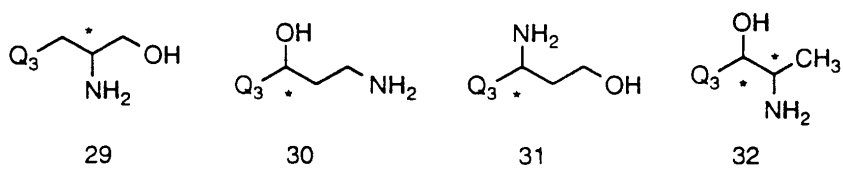
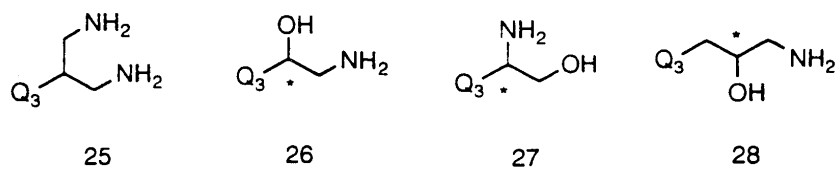


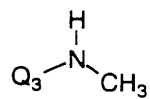
F

[表 4a]

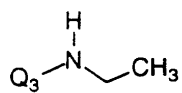
Q_3-OH	Q_3-N_3	Q_3-NO_2	Q_3-NH_2
1	2	3	4
			
5	6	7	8
			
9	10	11	12
			
13	14	15	16
			
17	18	19	20
			
21	22	23	24

[표 4b]

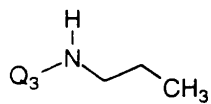


[~~II~~ 4c]

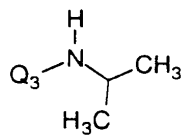
46



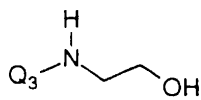
47



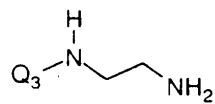
48



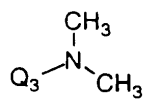
49



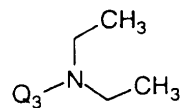
50



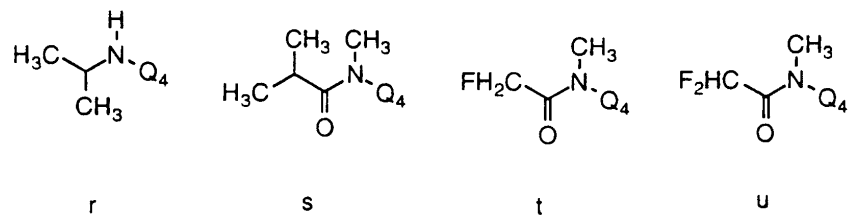
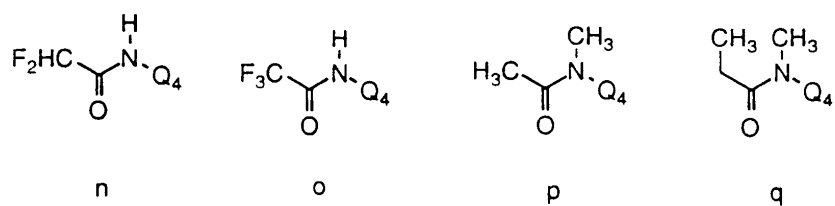
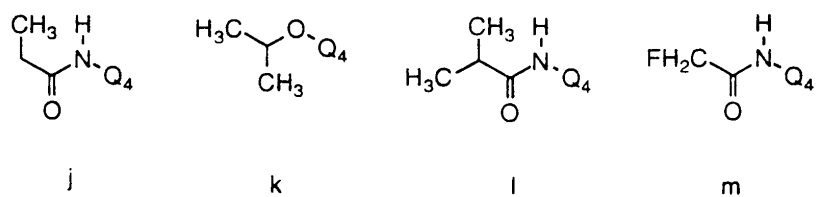
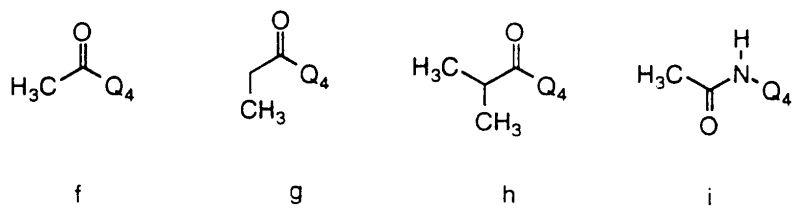
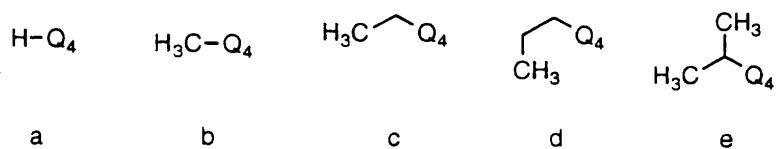
51

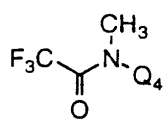


52

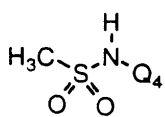


53

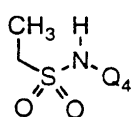
[H 5a]

[~~II~~ 5b]

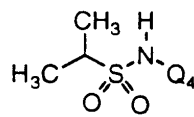
v



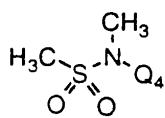
w



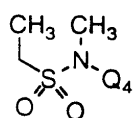
x



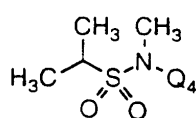
y



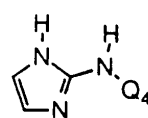
z



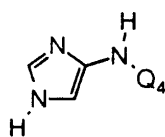
aa



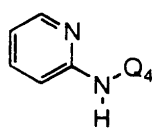
ab



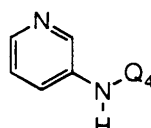
ac



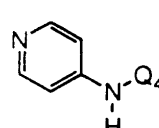
ad



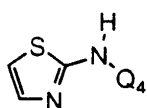
ae



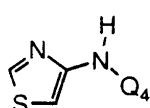
af



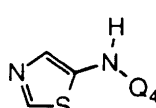
ag



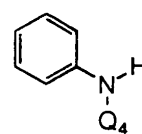
ah



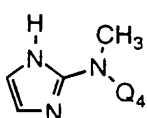
ai



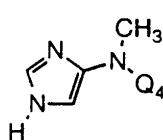
aj



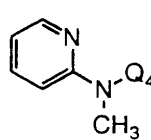
ak



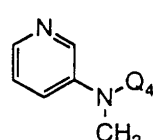
al



am

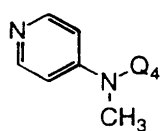


an

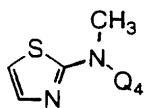


ao

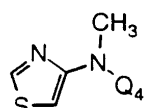
[H 5c]



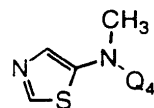
ap



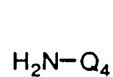
aq



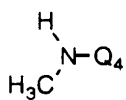
ar



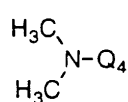
as



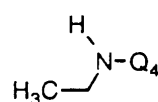
at



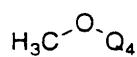
au



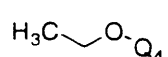
av



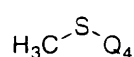
aw



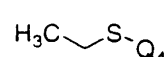
ax



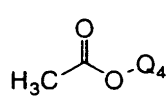
ay



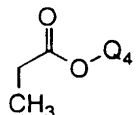
az



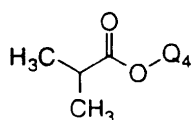
ba



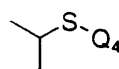
bb



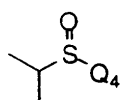
bc



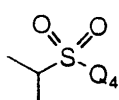
bd



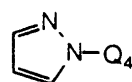
be



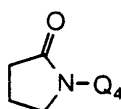
bf



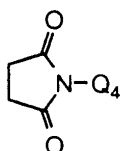
bg



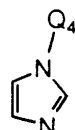
bh



bi



bj



bk

[표 6a]

전형적으로 예시되는 화합물

A.17.a.4.i; A.17.a.4.v; A.17.a.6.i; A.17.a.6.v; A.17.a.11.i; A.17.a.11.v; A.17.a.14.i;
 A.17.a.14.v; A.17.a.15.i; A.17.a.15.v; A.17.a.18.i; A.17.a.18.v; A.17.a.25.i;
 A.17.a.25.v; A.17.e.4.i; A.17.e.4.v; A.17.e.6.i; A.17.e.6.v; A.17.e.11.i; A.17.e.11.v;
 A.17.e.14.i; A.17.e.14.v; A.17.e.15.i; A.17.e.15.v; A.17.e.18.i; A.17.e.18.v;
 A.17.e.25.i; A.17.e.25.v; A.17.g.4.i; A.17.g.4.v; A.17.g.6.i; A.17.g.6.v; A.17.g.11.i;
 A.17.g.11.v; A.17.g.14.i; A.17.g.14.v; A.17.g.15.i; A.17.g.15.v; A.17.g.18.i;
 A.17.g.18.v; A.17.g.25.i; A.17.g.25.v; A.17.l.4.i; A.17.l.4.v; A.17.l.6.i; A.17.l.6.v;
 A.17.l.11.i; A.17.l.11.v; A.17.l.14.i; A.17.l.14.v; A.17.l.15.i; A.17.l.15.v;
 A.17.l.18.i; A.17.l.18.v; A.17.l.25.i; A.17.l.25.v; A.17.m.4.i; A.17.m.4.v;
 A.17.m.6.i; A.17.m.6.v; A.17.m.11.i; A.17.m.11.v; A.17.m.14.i; A.17.m.14.v;
 A.17.m.15.i; A.17.m.15.v; A.17.m.18.i; A.17.m.18.v; A.17.m.25.i; A.17.m.25.v;
 A.17.o.4.i; A.17.o.4.v; A.17.o.6.i; A.17.o.6.v; A.17.o.11.i; A.17.o.11.v;
 A.17.o.14.i; A.17.o.14.v; A.17.o.15.i; A.17.o.15.v; A.17.o.18.i; A.17.o.18.v;
 A.17.o.25.i; A.17.o.25.v; A.33.a.4.i; A.33.a.4.v; A.33.a.6.i; A.33.a.6.v; A.33.a.11.i;
 A.33.a.11.v; A.33.a.14.i; A.33.a.14.v; A.33.a.15.i; A.33.a.15.v; A.33.a.18.i;
 A.33.a.18.v; A.33.a.25.i; A.33.a.25.v; A.33.e.4.i; A.33.e.4.v; A.33.e.6.i; A.33.e.6.v;
 A.33.e.11.i; A.33.e.11.v; A.33.e.14.i; A.33.e.14.v; A.33.e.15.i; A.33.e.15.v;
 A.33.e.18.i; A.33.e.18.v; A.33.e.25.i; A.33.e.25.v; A.33.g.4.i; A.33.g.4.v; A.33.g.6.i;
 A.33.g.6.v; A.33.g.11.i; A.33.g.11.v; A.33.g.14.i; A.33.g.14.v; A.33.g.15.i;
 A.33.g.15.v; A.33.g.18.i; A.33.g.18.v; A.33.g.25.i; A.33.g.25.v; A.33.l.4.i;
 A.33.l.4.v; A.33.l.6.i; A.33.l.6.v; A.33.l.11.i; A.33.l.11.v; A.33.l.14.i; A.33.l.14.v;
 A.33.l.15.i; A.33.l.15.v; A.33.l.18.i; A.33.l.18.v; A.33.l.25.i; A.33.l.25.v;
 A.33.m.4.i; A.33.m.4.v; A.33.m.6.i; A.33.m.6.v; A.33.m.11.i; A.33.m.11.v;
 A.33.m.14.i; A.33.m.14.v; A.33.m.15.i; A.33.m.15.v; A.33.m.18.i; A.33.m.18.v;
 A.33.m.25.i; A.33.m.25.v; A.33.o.4.i; A.33.o.4.v; A.33.o.6.i; A.33.o.6.v;
 A.33.o.11.i; A.33.o.11.v; A.33.o.14.i; A.33.o.14.v; A.33.o.15.i; A.33.o.15.v;
 A.33.o.18.i; A.33.o.18.v; A.33.o.25.i; A.33.o.25.v; A.49.a.4.i; A.49.a.4.v;
 A.49.a.6.i; A.49.a.6.v; A.49.a.11.i; A.49.a.11.v; A.49.a.14.i; A.49.a.14.v;
 A.49.a.15.i; A.49.a.15.v; A.49.a.18.i; A.49.a.18.v; A.49.a.25.i; A.49.a.25.v;
 A.49.e.4.i; A.49.e.4.v; A.49.e.6.i; A.49.e.6.v; A.49.e.11.i; A.49.e.11.v; A.49.e.14.i;
 A.49.e.14.v; A.49.e.15.i; A.49.e.15.v; A.49.e.18.i; A.49.e.18.v; A.49.e.25.i;
 A.49.e.25.v; A.49.g.4.i; A.49.g.4.v; A.49.g.6.i; A.49.g.6.v; A.49.g.11.i; A.49.g.11.v;
 A.49.g.14.i; A.49.g.14.v; A.49.g.15.i; A.49.g.15.v; A.49.g.18.i; A.49.g.18.v;
 A.49.g.25.i; A.49.g.25.v; A.49.l.4.i; A.49.l.4.v; A.49.l.6.i; A.49.l.6.v; A.49.l.11.i;
 A.49.l.11.v; A.49.l.14.i; A.49.l.14.v; A.49.l.15.i; A.49.l.15.v; A.49.l.18.i;
 A.49.l.18.v; A.49.l.25.i; A.49.l.25.v; A.49.m.4.i; A.49.m.4.v; A.49.m.6.i;
 A.49.m.6.v; A.49.m.11.i; A.49.m.11.v; A.49.m.14.i; A.49.m.14.v; A.49.m.15.i;
 A.49.m.15.v; A.49.m.18.i; A.49.m.18.v; A.49.m.25.i; A.49.m.25.v; A.49.o.4.i;
 A.49.o.4.v; A.49.o.6.i; A.49.o.6.v; A.49.o.11.i; A.49.o.11.v; A.49.o.14.i;
 A.49.o.14.v; A.49.o.15.i; A.49.o.15.v; A.49.o.18.i; A.49.o.18.v; A.49.o.25.i;
 A.49.o.25.v; B.17.a.4.i; B.17.a.4.v; B.17.a.6.i; B.17.a.6.v; B.17.a.11.i; B.17.a.11.v;
 B.17.a.14.i; B.17.a.14.v; B.17.a.15.i; B.17.a.15.v; B.17.a.18.i; B.17.a.18.v;
 B.17.a.25.i; B.17.a.25.v; B.17.e.4.i; B.17.e.4.v; B.17.e.6.i; B.17.e.6.v; B.17.e.11.i;
 B.17.e.11.v; B.17.e.14.i; B.17.e.14.v; B.17.e.15.i; B.17.e.15.v; B.17.e.18.i;

[H 6b]

B.17.e.18.v; B.17.e.25.i; B.17.e.25.v; B.17.g.4.i; B.17.g.4.v; B.17.g.6.i; B.17.g.6.v;
 B.17.g.11.i; B.17.g.11.v; B.17.g.14.i; B.17.g.14.v; B.17.g.15.i; B.17.g.15.v;
 B.17.g.18.i; B.17.g.18.v; B.17.g.25.i; B.17.g.25.v; B.17.l.4.i; B.17.l.4.v; B.17.l.6.i;
 B.17.l.6.v; B.17.l.11.i; B.17.l.11.v; B.17.l.14.i; B.17.l.14.v; B.17.l.15.i; B.17.l.15.v;
 B.17.l.18.i; B.17.l.18.v; B.17.l.25.i; B.17.l.25.v; B.17.m.4.i; B.17.m.4.v; B.17.m.6.i;
 B.17.m.6.v; B.17.m.11.i; B.17.m.11.v; B.17.m.14.i; B.17.m.14.v; B.17.m.15.i;
 B.17.m.15.v; B.17.m.18.i; B.17.m.18.v; B.17.m.25.i; B.17.m.25.v; B.17.o.4.i;
 B.17.o.4.v; B.17.o.6.i; B.17.o.6.v; B.17.o.11.i; B.17.o.11.v; B.17.o.14.i; B.17.o.14.v;
 B.17.o.15.i; B.17.o.15.v; B.17.o.18.i; B.17.o.18.v; B.17.o.25.i; B.17.o.25.v;
 B.33.a.4.i; B.33.a.4.v; B.33.a.6.i; B.33.a.6.v; B.33.a.11.i; B.33.a.11.v; B.33.a.14.i;
 B.33.a.14.v; B.33.a.15.i; B.33.a.15.v; B.33.a.18.i; B.33.a.18.v; B.33.a.25.i;
 B.33.a.25.v; B.33.e.4.i; B.33.e.4.v; B.33.e.6.i; B.33.e.6.v; B.33.e.11.i; B.33.e.11.v;
 B.33.e.14.i; B.33.e.14.v; B.33.e.15.i; B.33.e.15.v; B.33.e.18.i; B.33.e.18.v;
 B.33.e.25.i; B.33.e.25.v; B.33.g.4.i; B.33.g.4.v; B.33.g.6.i; B.33.g.6.v; B.33.g.11.i;
 B.33.g.11.v; B.33.g.14.i; B.33.g.14.v; B.33.g.15.i; B.33.g.15.v; B.33.g.18.i;
 B.33.g.18.v; B.33.g.25.i; B.33.g.25.v; B.33.l.4.i; B.33.l.4.v; B.33.l.6.i; B.33.l.6.v;
 B.33.l.11.i; B.33.l.11.v; B.33.l.14.i; B.33.l.14.v; B.33.l.15.i; B.33.l.15.v; B.33.l.18.i;
 B.33.l.18.v; B.33.l.25.i; B.33.l.25.v; B.33.m.4.i; B.33.m.4.v; B.33.m.6.i;
 B.33.m.6.v; B.33.m.11.i; B.33.m.11.v; B.33.m.14.i; B.33.m.14.v; B.33.m.15.i;
 B.33.m.15.v; B.33.m.18.i; B.33.m.18.v; B.33.m.25.i; B.33.m.25.v; B.33.o.4.i;
 B.33.o.4.v; B.33.o.6.i; B.33.o.6.v; B.33.o.11.i; B.33.o.11.v; B.33.o.14.i; B.33.o.14.v;
 B.33.o.15.i; B.33.o.15.v; B.33.o.18.i; B.33.o.18.v; B.33.o.25.i; B.33.o.25.v;
 B.49.a.4.i; B.49.a.4.v; B.49.a.6.i; B.49.a.6.v; B.49.a.11.i; B.49.a.11.v; B.49.a.14.i;
 B.49.a.14.v; B.49.a.15.i; B.49.a.15.v; B.49.a.18.i; B.49.a.18.v; B.49.a.25.i;
 B.49.a.25.v; B.49.e.4.i; B.49.e.4.v; B.49.e.6.i; B.49.e.6.v; B.49.e.11.i; B.49.e.11.v;
 B.49.e.14.i; B.49.e.14.v; B.49.e.15.i; B.49.e.15.v; B.49.e.18.i; B.49.e.18.v;
 B.49.e.25.i; B.49.e.25.v; B.49.g.4.i; B.49.g.4.v; B.49.g.6.i; B.49.g.6.v; B.49.g.11.i;
 B.49.g.11.v; B.49.g.14.i; B.49.g.14.v; B.49.g.15.i; B.49.g.15.v; B.49.g.18.i;
 B.49.g.18.v; B.49.g.25.i; B.49.g.25.v; B.49.l.4.i; B.49.l.4.v; B.49.l.6.i; B.49.l.6.v;
 B.49.l.11.i; B.49.l.11.v; B.49.l.14.i; B.49.l.14.v; B.49.l.15.i; B.49.l.15.v; B.49.l.18.i;
 B.49.l.18.v; B.49.l.25.i; B.49.l.25.v; B.49.m.4.i; B.49.m.4.v; B.49.m.6.i;
 B.49.m.6.v; B.49.m.11.i; B.49.m.11.v; B.49.m.14.i; B.49.m.14.v; B.49.m.15.i;
 B.49.m.15.v; B.49.m.18.i; B.49.m.18.v; B.49.m.25.i; B.49.m.25.v; B.49.o.4.i;
 B.49.o.4.v; B.49.o.6.i; B.49.o.6.v; B.49.o.11.i; B.49.o.11.v; B.49.o.14.i; B.49.o.14.v;
 B.49.o.15.i; B.49.o.15.v; B.49.o.18.i; B.49.o.18.v; B.49.o.25.i; B.49.o.25.v;
 E.17.a.4.i; E.17.a.4.v; E.17.a.6.i; E.17.a.6.v; E.17.a.11.i; E.17.a.11.v; E.17.a.14.i;
 E.17.a.14.v; E.17.a.15.i; E.17.a.15.v; E.17.a.18.i; E.17.a.18.v; E.17.a.25.i;
 E.17.a.25.v; E.17.e.4.i; E.17.e.4.v; E.17.e.6.i; E.17.e.6.v; E.17.e.11.i; E.17.e.11.v;
 E.17.e.14.i; E.17.e.14.v; E.17.e.15.i; E.17.e.15.v; E.17.e.18.i; E.17.e.18.v; E.17.e.25.i;
 E.17.e.25.v; E.17.g.4.i; E.17.g.4.v; E.17.g.6.i; E.17.g.6.v; E.17.g.11.i; E.17.g.11.v;
 E.17.g.14.i; E.17.g.14.v; E.17.g.15.i; E.17.g.15.v; E.17.g.18.i; E.17.g.18.v; E.17.g.25.i;
 E.17.g.25.v; E.17.l.4.i; E.17.l.4.v; E.17.l.6.i; E.17.l.6.v; E.17.l.11.i; E.17.l.11.v;
 E.17.l.14.i; E.17.l.14.v; E.17.l.15.i; E.17.l.15.v; E.17.l.18.i; E.17.l.18.v; E.17.l.25.i;
 E.17.l.25.v; E.17.m.4.i; E.17.m.4.v; E.17.m.6.i; E.17.m.6.v; E.17.m.11.i;
 E.17.m.11.v; E.17.m.14.i; E.17.m.14.v; E.17.m.15.i; E.17.m.15.v; E.17.m.18.i;
 E.17.m.18.v; E.17.m.25.i; E.17.m.25.v; E.17.o.4.i; E.17.o.4.v; E.17.o.6.i; E.17.o.6.v;
 E.17.o.11.i; E.17.o.11.v; E.17.o.14.i; E.17.o.14.v; E.17.o.15.i; E.17.o.15.v;

[H 6c]

E.17.o.18.i; E.17.o.18.v; E.17.o.25.i; E.17.o.25.v; E.33.a.4.i; E.33.a.4.v; E.33.a.6.i;
 E.33.a.6.v; E.33.a.11.i; E.33.a.11.v; E.33.a.14.i; E.33.a.14.v; E.33.a.15.i; E.33.a.15.v;
 E.33.a.18.i; E.33.a.18.v; E.33.a.25.i; E.33.a.25.v; E.33.e.4.i; E.33.e.4.v; E.33.e.6.i;
 E.33.e.6.v; E.33.e.11.i; E.33.e.11.v; E.33.e.14.i; E.33.e.14.v; E.33.e.15.i; E.33.e.15.v;
 E.33.e.18.i; E.33.e.18.v; E.33.e.25.i; E.33.e.25.v; E.33.g.4.i; E.33.g.4.v; E.33.g.6.i;
 E.33.g.6.v; E.33.g.11.i; E.33.g.11.v; E.33.g.14.i; E.33.g.14.v; E.33.g.15.i; E.33.g.15.v;
 E.33.g.18.i; E.33.g.18.v; E.33.g.25.i; E.33.g.25.v; E.33.l.4.i; E.33.l.4.v; E.33.l.6.i;
 E.33.l.6.v; E.33.l.11.i; E.33.l.11.v; E.33.l.14.i; E.33.l.14.v; E.33.l.15.i; E.33.l.15.v;
 E.33.l.18.i; E.33.l.18.v; E.33.l.25.i; E.33.l.25.v; E.33.m.4.i; E.33.m.4.v; E.33.m.6.i;
 E.33.m.6.v; E.33.m.11.i; E.33.m.11.v; E.33.m.14.i; E.33.m.14.v; E.33.m.15.i;
 E.33.m.15.v; E.33.m.18.i; E.33.m.18.v; E.33.m.25.i; E.33.m.25.v; E.33.o.4.i;
 E.33.o.4.v; E.33.o.6.i; E.33.o.6.v; E.33.o.11.i; E.33.o.11.v; E.33.o.14.i; E.33.o.14.v;
 E.33.o.15.i; E.33.o.15.v; E.33.o.18.i; E.33.o.18.v; E.33.o.25.i; E.33.o.25.v; E.49.a.4.i;
 E.49.a.4.v; E.49.a.6.i; E.49.a.6.v; E.49.a.11.i; E.49.a.11.v; E.49.a.14.i; E.49.a.14.v;
 E.49.a.15.i; E.49.a.15.v; E.49.a.18.i; E.49.a.18.v; E.49.a.25.i; E.49.a.25.v; E.49.e.4.i;
 E.49.e.4.v; E.49.e.6.i; E.49.e.6.v; E.49.e.11.i; E.49.e.11.v; E.49.e.14.i; E.49.e.14.v;
 E.49.e.15.i; E.49.e.15.v; E.49.e.18.i; E.49.e.18.v; E.49.e.25.i; E.49.e.25.v; E.49.g.4.i;
 E.49.g.4.v; E.49.g.6.i; E.49.g.6.v; E.49.g.11.i; E.49.g.11.v; E.49.g.14.i; E.49.g.14.v;
 E.49.g.15.i; E.49.g.15.v; E.49.g.18.i; E.49.g.18.v; E.49.g.25.i; E.49.g.25.v; E.49.l.4.i;
 E.49.l.4.v; E.49.l.6.i; E.49.l.6.v; E.49.l.11.i; E.49.l.11.v; E.49.l.14.i; E.49.l.14.v;
 E.49.l.15.i; E.49.l.15.v; E.49.l.18.i; E.49.l.18.v; E.49.l.25.i; E.49.l.25.v; E.49.m.4.i;
 E.49.m.4.v; E.49.m.6.i; E.49.m.6.v; E.49.m.11.i; E.49.m.11.v; E.49.m.14.i;
 E.49.m.14.v; E.49.m.15.i; E.49.m.15.v; E.49.m.18.i; E.49.m.18.v; E.49.m.25.i;
 E.49.m.25.v; E.49.o.4.i; E.49.o.4.v; E.49.o.6.i; E.49.o.6.v; E.49.o.11.i; E.49.o.11.v;
 E.49.o.14.i; E.49.o.14.v; E.49.o.15.i; E.49.o.15.v; E.49.o.18.i; E.49.o.18.v;
 E.49.o.25.i; E.49.o.25.v; H.17.a.4.i; H.17.a.4.v; H.17.a.6.i; H.17.a.6.v; H.17.a.11.i;
 H.17.a.11.v; H.17.a.14.i; H.17.a.14.v; H.17.a.15.i; H.17.a.15.v; H.17.a.18.i;
 H.17.a.18.v; H.17.a.25.i; H.17.a.25.v; H.17.e.4.i; H.17.e.4.v; H.17.e.6.i; H.17.e.6.v;
 H.17.e.11.i; H.17.e.11.v; H.17.e.14.i; H.17.e.14.v; H.17.e.15.i; H.17.e.15.v;
 H.17.e.18.i; H.17.e.18.v; H.17.e.25.i; H.17.e.25.v; H.17.g.4.i; H.17.g.4.v; H.17.g.6.i;
 H.17.g.6.v; H.17.g.11.i; H.17.g.11.v; H.17.g.14.i; H.17.g.14.v; H.17.g.15.i;
 H.17.g.15.v; H.17.g.18.i; H.17.g.18.v; H.17.g.25.i; H.17.g.25.v; H.17.l.4.i;
 H.17.l.4.v; H.17.l.6.i; H.17.l.6.v; H.17.l.11.i; H.17.l.11.v; H.17.l.14.i; H.17.l.14.v;
 H.17.l.15.i; H.17.l.15.v; H.17.l.18.i; H.17.l.18.v; H.17.l.25.i; H.17.l.25.v;
 H.17.m.4.i; H.17.m.4.v; H.17.m.6.i; H.17.m.6.v; H.17.m.11.i; H.17.m.11.v;
 H.17.m.14.i; H.17.m.14.v; H.17.m.15.i; H.17.m.15.v; H.17.m.18.i; H.17.m.18.v;
 H.17.m.25.i; H.17.m.25.v; H.17.o.4.i; H.17.o.4.v; H.17.o.6.i; H.17.o.6.v;
 H.17.o.11.i; H.17.o.11.v; H.17.o.14.i; H.17.o.14.v; H.17.o.15.i; H.17.o.15.v;
 H.17.o.18.i; H.17.o.18.v; H.17.o.25.i; H.17.o.25.v; H.33.a.4.i; H.33.a.4.v;
 H.33.a.6.i; H.33.a.6.v; H.33.a.11.i; H.33.a.11.v; H.33.a.14.i; H.33.a.14.v;
 H.33.a.15.i; H.33.a.15.v; H.33.a.18.i; H.33.a.18.v; H.33.a.25.i; H.33.a.25.v;
 H.33.e.4.i; H.33.e.4.v; H.33.e.6.i; H.33.e.6.v; H.33.e.11.i; H.33.e.11.v; H.33.e.14.i;
 H.33.e.14.v; H.33.e.15.i; H.33.e.15.v; H.33.e.18.i; H.33.e.18.v; H.33.e.25.i;
 H.33.e.25.v; H.33.g.4.i; H.33.g.4.v; H.33.g.6.i; H.33.g.6.v; H.33.g.11.i; H.33.g.11.v;
 H.33.g.14.i; H.33.g.14.v; H.33.g.15.i; H.33.g.15.v; H.33.g.18.i; H.33.g.18.v;
 H.33.g.25.i; H.33.g.25.v; H.33.l.4.i; H.33.l.4.v; H.33.l.6.i; H.33.l.6.v; H.33.l.11.i;
 H.33.l.11.v; H.33.l.14.i; H.33.l.14.v; H.33.l.15.i; H.33.l.15.v; H.33.l.18.i;

[H 6d]

H.33.l.18.v; H.33.l.25.i; H.33.l.25.v; H.33.m.4.i; H.33.m.4.v; H.33.m.6.i;
 H.33.m.6.v; H.33.m.11.i; H.33.m.11.v; H.33.m.14.i; H.33.m.14.v; H.33.m.15.i;
 H.33.m.15.v; H.33.m.18.i; H.33.m.18.v; H.33.m.25.i; H.33.m.25.v; H.33.o.4.i;
 H.33.o.4.v; H.33.o.6.i; H.33.o.6.v; H.33.o.11.i; H.33.o.11.v; H.33.o.14.i;
 H.33.o.14.v; H.33.o.15.i; H.33.o.15.v; H.33.o.18.i; H.33.o.18.v; H.33.o.25.i;
 H.33.o.25.v; H.49.a.4.i; H.49.a.4.v; H.49.a.6.i; H.49.a.6.v; H.49.a.11.i; H.49.a.11.v;
 H.49.a.14.i; H.49.a.14.v; H.49.a.15.i; H.49.a.15.v; H.49.a.18.i; H.49.a.18.v;
 H.49.a.25.i; H.49.a.25.v; H.49.e.4.i; H.49.e.4.v; H.49.e.6.i; H.49.e.6.v; H.49.e.11.i;
 H.49.e.11.v; H.49.e.14.i; H.49.e.14.v; H.49.e.15.i; H.49.e.15.v; H.49.e.18.i;
 H.49.e.18.v; H.49.e.25.i; H.49.e.25.v; H.49.g.4.i; H.49.g.4.v; H.49.g.6.i; H.49.g.6.v;
 H.49.g.11.i; H.49.g.11.v; H.49.g.14.i; H.49.g.14.v; H.49.g.15.i; H.49.g.15.v;
 H.49.g.18.i; H.49.g.18.v; H.49.g.25.i; H.49.g.25.v; H.49.l.4.i; H.49.l.4.v; H.49.l.6.i;
 H.49.l.6.v; H.49.l.11.i; H.49.l.11.v; H.49.l.14.i; H.49.l.14.v; H.49.l.15.i;
 H.49.l.15.v; H.49.l.18.i; H.49.l.18.v; H.49.l.25.i; H.49.l.25.v; H.49.m.4.i;
 H.49.m.4.v; H.49.m.6.i; H.49.m.6.v; H.49.m.11.i; H.49.m.11.v; H.49.m.14.i;
 H.49.m.14.v; H.49.m.15.i; H.49.m.15.v; H.49.m.18.i; H.49.m.18.v; H.49.m.25.i;
 H.49.m.25.v; H.49.o.4.i; H.49.o.4.v; H.49.o.6.i; H.49.o.6.v; H.49.o.11.i;
 H.49.o.11.v; H.49.o.14.i; H.49.o.14.v; H.49.o.15.i; H.49.o.15.v; H.49.o.18.i;
 H.49.o.18.v; H.49.o.25.i; H.49.o.25.v; I.17.a.4.i; I.17.a.4.v; I.17.a.6.i; I.17.a.6.v;
 I.17.a.11.i; I.17.a.11.v; I.17.a.14.i; I.17.a.14.v; I.17.a.15.i; I.17.a.15.v; I.17.a.18.i;
 I.17.a.18.v; I.17.a.25.i; I.17.a.25.v; I.17.e.4.i; I.17.e.4.v; I.17.e.6.i; I.17.e.6.v;
 I.17.e.11.i; I.17.e.11.v; I.17.e.14.i; I.17.e.14.v; I.17.e.15.i; I.17.e.15.v; I.17.e.18.i;
 I.17.e.18.v; I.17.e.25.i; I.17.e.25.v; I.17.g.4.i; I.17.g.4.v; I.17.g.6.i; I.17.g.6.v;
 I.17.g.11.i; I.17.g.11.v; I.17.g.14.i; I.17.g.14.v; I.17.g.15.i; I.17.g.15.v; I.17.g.18.i;
 I.17.g.18.v; I.17.g.25.i; I.17.g.25.v; I.17.l.4.i; I.17.l.4.v; I.17.l.6.i; I.17.l.6.v;
 I.17.l.11.i; I.17.l.11.v; I.17.l.14.i; I.17.l.14.v; I.17.l.15.i; I.17.l.15.v; I.17.l.18.i;
 I.17.l.18.v; I.17.l.25.i; I.17.l.25.v; I.17.m.4.i; I.17.m.4.v; I.17.m.6.i; I.17.m.6.v;
 I.17.m.11.i; I.17.m.11.v; I.17.m.14.i; I.17.m.14.v; I.17.m.15.i; I.17.m.15.v;
 I.17.m.18.i; I.17.m.18.v; I.17.m.25.i; I.17.m.25.v; I.17.o.4.i; I.17.o.4.v; I.17.o.6.i;
 I.17.o.6.v; I.17.o.11.i; I.17.o.11.v; I.17.o.14.i; I.17.o.14.v; I.17.o.15.i; I.17.o.15.v;
 I.17.o.18.i; I.17.o.18.v; I.17.o.25.i; I.17.o.25.v; I.33.a.4.i; I.33.a.4.v; I.33.a.6.i;
 I.33.a.6.v; I.33.a.11.i; I.33.a.11.v; I.33.a.14.i; I.33.a.14.v; I.33.a.15.i; I.33.a.15.v;
 I.33.a.18.i; I.33.a.18.v; I.33.a.25.i; I.33.a.25.v; I.33.e.4.i; I.33.e.4.v; I.33.e.6.i;
 I.33.e.6.v; I.33.e.11.i; I.33.e.11.v; I.33.e.14.i; I.33.e.14.v; I.33.e.15.i; I.33.e.15.v;
 I.33.e.18.i; I.33.e.18.v; I.33.e.25.i; I.33.e.25.v; I.33.g.4.i; I.33.g.4.v; I.33.g.6.i;
 I.33.g.6.v; I.33.g.11.i; I.33.g.11.v; I.33.g.14.i; I.33.g.14.v; I.33.g.15.i; I.33.g.15.v;
 I.33.g.18.i; I.33.g.18.v; I.33.g.25.i; I.33.g.25.v; I.33.l.4.i; I.33.l.4.v; I.33.l.6.i;
 I.33.l.6.v; I.33.l.11.i; I.33.l.11.v; I.33.l.14.i; I.33.l.14.v; I.33.l.15.i; I.33.l.15.v;
 I.33.l.18.i; I.33.l.18.v; I.33.l.25.i; I.33.l.25.v; I.33.m.4.i; I.33.m.4.v; I.33.m.6.i;
 I.33.m.6.v; I.33.m.11.i; I.33.m.11.v; I.33.m.14.i; I.33.m.14.v; I.33.m.15.i;
 I.33.m.15.v; I.33.m.18.i; I.33.m.18.v; I.33.m.25.i; I.33.m.25.v; I.33.o.4.i; I.33.o.4.v;
 I.33.o.6.i; I.33.o.6.v; I.33.o.11.i; I.33.o.11.v; I.33.o.14.i; I.33.o.14.v; I.33.o.15.i;
 I.33.o.15.v; I.33.o.18.i; I.33.o.18.v; I.33.o.25.i; I.33.o.25.v; I.49.a.4.i; I.49.a.4.v;
 I.49.a.6.i; I.49.a.6.v; I.49.a.11.i; I.49.a.11.v; I.49.a.14.i; I.49.a.14.v; I.49.a.15.i;
 I.49.a.15.v; I.49.a.18.i; I.49.a.18.v; I.49.a.25.i; I.49.a.25.v; I.49.e.4.i; I.49.e.4.v;
 I.49.e.6.i; I.49.e.6.v; I.49.e.11.i; I.49.e.11.v; I.49.e.14.i; I.49.e.14.v; I.49.e.15.i;
 I.49.e.15.v; I.49.e.18.i; I.49.e.18.v; I.49.e.25.i; I.49.e.25.v; I.49.g.4.i; I.49.g.4.v;

[H 6e]

I.49.g.6.i; I.49.g.6.v; I.49.g.11.i; I.49.g.11.v; I.49.g.14.i; I.49.g.14.v; I.49.g.15.i;
 I.49.g.15.v; I.49.g.18.i; I.49.g.18.v; I.49.g.25.i; I.49.g.25.v; I.49.l.4.i; I.49.l.4.v;
 I.49.l.6.i; I.49.l.6.v; I.49.l.11.i; I.49.l.11.v; I.49.l.14.i; I.49.l.14.v; I.49.l.15.i;
 I.49.l.15.v; I.49.l.18.i; I.49.l.18.v; I.49.l.25.i; I.49.l.25.v; I.49.m.4.i; I.49.m.4.v;
 I.49.m.6.i; I.49.m.6.v; I.49.m.11.i; I.49.m.11.v; I.49.m.14.i; I.49.m.14.v;
 I.49.m.15.i; I.49.m.15.v; I.49.m.18.i; I.49.m.18.v; I.49.m.25.i; I.49.m.25.v;
 I.49.o.4.i; I.49.o.4.v; I.49.o.6.i; I.49.o.6.v; I.49.o.11.i; I.49.o.11.v; I.49.o.14.i;
 I.49.o.14.v; I.49.o.15.i; I.49.o.15.v; I.49.o.18.i; I.49.o.18.v; I.49.o.25.i; I.49.o.25.v;
 L.17.a.4.i; L.17.a.4.v; L.17.a.6.i; L.17.a.6.v; L.17.a.11.i; L.17.a.11.v; L.17.a.14.i;
 L.17.a.14.v; L.17.a.15.i; L.17.a.15.v; L.17.a.18.i; L.17.a.18.v; L.17.a.25.i;
 L.17.a.25.v; L.17.e.4.i; L.17.e.4.v; L.17.e.6.i; L.17.e.6.v; L.17.e.11.i; L.17.e.11.v;
 L.17.e.14.i; L.17.e.14.v; L.17.e.15.i; L.17.e.15.v; L.17.e.18.i; L.17.e.18.v; L.17.e.25.i;
 L.17.e.25.v; L.17.g.4.i; L.17.g.4.v; L.17.g.6.i; L.17.g.6.v; L.17.g.11.i; L.17.g.11.v;
 L.17.g.14.i; L.17.g.14.v; L.17.g.15.i; L.17.g.15.v; L.17.g.18.i; L.17.g.18.v; L.17.g.25.i;
 L.17.g.25.v; L.17.l.4.i; L.17.l.4.v; L.17.l.6.i; L.17.l.6.v; L.17.l.11.i; L.17.l.11.v;
 L.17.l.14.i; L.17.l.14.v; L.17.l.15.i; L.17.l.15.v; L.17.l.18.i; L.17.l.18.v; L.17.l.25.i;
 L.17.l.25.v; L.17.m.4.i; L.17.m.4.v; L.17.m.6.i; L.17.m.6.v; L.17.m.11.i;
 L.17.m.11.v; L.17.m.14.i; L.17.m.14.v; L.17.m.15.i; L.17.m.15.v; L.17.m.18.i;
 L.17.m.18.v; L.17.m.25.i; L.17.m.25.v; L.17.o.4.i; L.17.o.4.v; L.17.o.6.i; L.17.o.6.v;
 L.17.o.11.i; L.17.o.11.v; L.17.o.14.i; L.17.o.14.v; L.17.o.15.i; L.17.o.15.v;
 L.17.o.18.i; L.17.o.18.v; L.17.o.25.i; L.17.o.25.v; L.33.a.4.i; L.33.a.4.v; L.33.a.6.i;
 L.33.a.6.v; L.33.a.11.i; L.33.a.11.v; L.33.a.14.i; L.33.a.14.v; L.33.a.15.i; L.33.a.15.v;
 L.33.a.18.i; L.33.a.18.v; L.33.a.25.i; L.33.a.25.v; L.33.e.4.i; L.33.e.4.v; L.33.e.6.i;
 L.33.e.6.v; L.33.e.11.i; L.33.e.11.v; L.33.e.14.i; L.33.e.14.v; L.33.e.15.i; L.33.e.15.v;
 L.33.e.18.i; L.33.e.18.v; L.33.e.25.i; L.33.e.25.v; L.33.g.4.i; L.33.g.4.v; L.33.g.6.i;
 L.33.g.6.v; L.33.g.11.i; L.33.g.11.v; L.33.g.14.i; L.33.g.14.v; L.33.g.15.i; L.33.g.15.v;
 L.33.g.18.i; L.33.g.18.v; L.33.g.25.i; L.33.g.25.v; L.33.l.4.i; L.33.l.4.v; L.33.l.6.i;
 L.33.l.6.v; L.33.l.11.i; L.33.l.11.v; L.33.l.14.i; L.33.l.14.v; L.33.l.15.i; L.33.l.15.v;
 L.33.l.18.i; L.33.l.18.v; L.33.l.25.i; L.33.l.25.v; L.33.m.4.i; L.33.m.4.v; L.33.m.6.i;
 L.33.m.6.v; L.33.m.11.i; L.33.m.11.v; L.33.m.14.i; L.33.m.14.v; L.33.m.15.i;
 L.33.m.15.v; L.33.m.18.i; L.33.m.18.v; L.33.m.25.i; L.33.m.25.v; L.33.o.4.i;
 L.33.o.4.v; L.33.o.6.i; L.33.o.6.v; L.33.o.11.i; L.33.o.11.v; L.33.o.14.i; L.33.o.14.v;
 L.33.o.15.i; L.33.o.15.v; L.33.o.18.i; L.33.o.18.v; L.33.o.25.i; L.33.o.25.v; L.49.a.4.i;
 L.49.a.4.v; L.49.a.6.i; L.49.a.6.v; L.49.a.11.i; L.49.a.11.v; L.49.a.14.i; L.49.a.14.v;
 L.49.a.15.i; L.49.a.15.v; L.49.a.18.i; L.49.a.18.v; L.49.a.25.i; L.49.a.25.v; L.49.e.4.i;
 L.49.e.4.v; L.49.e.6.i; L.49.e.6.v; L.49.e.11.i; L.49.e.11.v; L.49.e.14.i; L.49.e.14.v;
 L.49.e.15.i; L.49.e.15.v; L.49.e.18.i; L.49.e.18.v; L.49.e.25.i; L.49.e.25.v; L.49.g.4.i;
 L.49.g.4.v; L.49.g.6.i; L.49.g.6.v; L.49.g.11.i; L.49.g.11.v; L.49.g.14.i; L.49.g.14.v;
 L.49.g.15.i; L.49.g.15.v; L.49.g.18.i; L.49.g.18.v; L.49.g.25.i; L.49.g.25.v; L.49.l.4.i;
 L.49.l.4.v; L.49.l.6.i; L.49.l.6.v; L.49.l.11.i; L.49.l.11.v; L.49.l.14.i; L.49.l.14.v;
 L.49.l.15.i; L.49.l.15.v; L.49.l.18.i; L.49.l.18.v; L.49.l.25.i; L.49.l.25.v; L.49.m.4.i;
 L.49.m.4.v; L.49.m.6.i; L.49.m.6.v; L.49.m.11.i; L.49.m.11.v; L.49.m.14.i;
 L.49.m.14.v; L.49.m.15.i; L.49.m.15.v; L.49.m.18.i; L.49.m.18.v; L.49.m.25.i;
 L.49.m.25.v; L.49.o.4.i; L.49.o.4.v; L.49.o.6.i; L.49.o.6.v; L.49.o.11.i; L.49.o.11.v;
 L.49.o.14.i; L.49.o.14.v; L.49.o.15.i; L.49.o.15.v; L.49.o.18.i; L.49.o.18.v;
 L.49.o.25.i; L.49.o.25.v; B.93.a.4.i; B.93.a.4.v; B.93.a.6.i; B.93.a.6.v; B.93.a.11.i;
 B.93.a.11.v; B.93.a.14.i; B.93.a.14.v; B.93.a.15.i; B.93.a.15.v; B.93.a.18.i;

[H 6f]

B.93.a.18.v; B.93.a.25.i; B.93.a.25.v; B.93.e.4.i; B.93.e.4.v; B.93.e.6.i; B.93.e.6.v;
 B.93.e.11.i; B.93.e.11.v; B.93.e.14.i; B.93.e.14.v; B.93.e.15.i; B.93.e.15.v;
 B.93.e.18.i; B.93.e.18.v; B.93.e.25.i; B.93.e.25.v; B.93.g.4.i; B.93.g.4.v; B.93.g.6.i;
 B.93.g.6.v; B.93.g.11.i; B.93.g.11.v; B.93.g.14.i; B.93.g.14.v; B.93.g.15.i;
 B.93.g.15.v; B.93.g.18.i; B.93.g.18.v; B.93.g.25.i; B.93.g.25.v; B.93.l.4.i; B.93.l.4.v;
 B.93.l.6.i; B.93.l.6.v; B.93.l.11.i; B.93.l.11.v; B.93.l.14.i; B.93.l.14.v; B.93.l.15.i;
 B.93.l.15.v; B.93.l.18.i; B.93.l.18.v; B.93.l.25.i; B.93.l.25.v; B.93.m.4.i; B.93.m.4.v;
 B.93.m.6.i; B.93.m.6.v; B.93.m.11.i; B.93.m.11.v; B.93.m.14.i; B.93.m.14.v;
 B.93.m.15.i; B.93.m.15.v; B.93.m.18.i; B.93.m.18.v; B.93.m.25.i; B.93.m.25.v;
 B.93.o.4.i; B.93.o.4.v; B.93.o.6.i; B.93.o.6.v; B.93.o.11.i; B.93.o.11.v; B.93.o.14.i;
 B.93.o.14.v; B.93.o.15.i; B.93.o.15.v; B.93.o.18.i; B.93.o.18.v; B.93.o.25.i;
 B.93.o.25.v; B.94.a.4.i; B.94.a.4.v; B.94.a.6.i; B.94.a.6.v; B.94.a.11.i; B.94.a.11.v;
 B.94.a.14.i; B.94.a.14.v; B.94.a.15.i; B.94.a.15.v; B.94.a.18.i; B.94.a.18.v;
 B.94.a.25.i; B.94.a.25.v; B.94.e.4.i; B.94.e.4.v; B.94.e.6.i; B.94.e.6.v; B.94.e.11.i;
 B.94.e.11.v; B.94.e.14.i; B.94.e.14.v; B.94.e.15.i; B.94.e.15.v; B.94.e.18.i;
 B.94.e.18.v; B.94.e.25.i; B.94.e.25.v; B.94.g.4.i; B.94.g.4.v; B.94.g.6.i; B.94.g.6.v;
 B.94.g.11.i; B.94.g.11.v; B.94.g.14.i; B.94.g.14.v; B.94.g.15.i; B.94.g.15.v;
 B.94.g.18.i; B.94.g.18.v; B.94.g.25.i; B.94.g.25.v; B.94.l.4.i; B.94.l.4.v; B.94.l.6.i;
 B.94.l.6.v; B.94.l.11.i; B.94.l.11.v; B.94.l.14.i; B.94.l.14.v; B.94.l.15.i; B.94.l.15.v;
 B.94.l.18.i; B.94.l.18.v; B.94.l.25.i; B.94.l.25.v; B.94.m.4.i; B.94.m.4.v; B.94.m.6.i;
 B.94.m.6.v; B.94.m.11.i; B.94.m.11.v; B.94.m.14.i; B.94.m.14.v; B.94.m.15.i;
 B.94.m.15.v; B.94.m.18.i; B.94.m.18.v; B.94.m.25.i; B.94.m.25.v; B.94.o.4.i;
 B.94.o.4.v; B.94.o.6.i; B.94.o.6.v; B.94.o.11.i; B.94.o.11.v; B.94.o.14.i; B.94.o.14.v;
 B.94.o.15.i; B.94.o.15.v; B.94.o.18.i; B.94.o.18.v; B.94.o.25.i; B.94.o.25.v;
 E.93.a.4.i; E.93.a.4.v; E.93.a.6.i; E.93.a.6.v; E.93.a.11.i; E.93.a.11.v; E.93.a.14.i;
 E.93.a.14.v; E.93.a.15.i; E.93.a.15.v; E.93.a.18.i; E.93.a.18.v; E.93.a.25.i;
 E.93.a.25.v; E.93.e.4.i; E.93.e.4.v; E.93.e.6.i; E.93.e.6.v; E.93.e.11.i; E.93.e.11.v;
 E.93.e.14.i; E.93.e.14.v; E.93.e.15.i; E.93.e.15.v; E.93.e.18.i; E.93.e.18.v; E.93.e.25.i;
 E.93.e.25.v; E.93.g.4.i; E.93.g.4.v; E.93.g.6.i; E.93.g.6.v; E.93.g.11.i; E.93.g.11.v;
 E.93.g.14.i; E.93.g.14.v; E.93.g.15.i; E.93.g.15.v; E.93.g.18.i; E.93.g.18.v; E.93.g.25.i;
 E.93.g.25.v; E.93.l.4.i; E.93.l.4.v; E.93.l.6.i; E.93.l.6.v; E.93.l.11.i; E.93.l.11.v;
 E.93.l.14.i; E.93.l.14.v; E.93.l.15.i; E.93.l.15.v; E.93.l.18.i; E.93.l.18.v; E.93.l.25.i;
 E.93.l.25.v; E.93.m.4.i; E.93.m.4.v; E.93.m.6.i; E.93.m.6.v; E.93.m.11.i;
 E.93.m.11.v; E.93.m.14.i; E.93.m.14.v; E.93.m.15.i; E.93.m.15.v; E.93.m.18.i;
 E.93.m.18.v; E.93.m.25.i; E.93.m.25.v; E.93.o.4.i; E.93.o.4.v; E.93.o.6.i; E.93.o.6.v;
 E.93.o.11.i; E.93.o.11.v; E.93.o.14.i; E.93.o.14.v; E.93.o.15.i; E.93.o.15.v;
 E.93.o.18.i; E.93.o.18.v; E.93.o.25.i; E.93.o.25.v; E.94.a.4.i; E.94.a.4.v; E.94.a.6.i;
 E.94.a.6.v; E.94.a.11.i; E.94.a.11.v; E.94.a.14.i; E.94.a.14.v; E.94.a.15.i; E.94.a.15.v;
 E.94.a.18.i; E.94.a.18.v; E.94.a.25.i; E.94.a.25.v; E.94.e.4.i; E.94.e.4.v; E.94.e.6.i;
 E.94.e.6.v; E.94.e.11.i; E.94.e.11.v; E.94.e.14.i; E.94.e.14.v; E.94.e.15.i; E.94.e.15.v;
 E.94.e.18.i; E.94.e.18.v; E.94.e.25.i; E.94.e.25.v; E.94.g.4.i; E.94.g.4.v; E.94.g.6.i;
 E.94.g.6.v; E.94.g.11.i; E.94.g.11.v; E.94.g.14.i; E.94.g.14.v; E.94.g.15.i; E.94.g.15.v;
 E.94.g.18.i; E.94.g.18.v; E.94.g.25.i; E.94.g.25.v; E.94.l.4.i; E.94.l.4.v; E.94.l.6.i;
 E.94.l.6.v; E.94.l.11.i; E.94.l.11.v; E.94.l.14.i; E.94.l.14.v; E.94.l.15.i; E.94.l.15.v;
 E.94.l.18.i; E.94.l.18.v; E.94.l.25.i; E.94.l.25.v; E.94.m.4.i; E.94.m.4.v; E.94.m.6.i;
 E.94.m.6.v; E.94.m.11.i; E.94.m.11.v; E.94.m.14.i; E.94.m.14.v; E.94.m.15.i;
 E.94.m.15.v; E.94.m.18.i; E.94.m.18.v; E.94.m.25.i; E.94.m.25.v; E.94.o.4.i;

[표 6h]

L.94.m.6.v; L.94.m.11.i; L.94.m.11.v; L.94.m.14.i; L.94.m.14.v; L.94.m.15.i;
 L.94.m.15.v; L.94.m.18.i; L.94.m.18.v; L.94.m.25.i; L.94.m.25.v; L.94.o.4.i;
 L.94.o.4.v; L.94.o.6.i; L.94.o.6.v; L.94.o.11.i; L.94.o.11.v; L.94.o.14.i; L.94.o.14.v;
 L.94.o.15.i; L.94.o.15.v; L.94.o.18.i; L.94.o.18.v; L.94.o.25.i; L.94.o.25.v; O.93.a.4.i;
 O.93.a.4.v; O.93.a.6.i; O.93.a.6.v; O.93.a.11.i; O.93.a.11.v; O.93.a.14.i; O.93.a.14.v;
 O.93.a.15.i; O.93.a.15.v; O.93.a.18.i; O.93.a.18.v; O.93.a.25.i; O.93.a.25.v;
 O.93.e.4.i; O.93.e.4.v; O.93.e.6.i; O.93.e.6.v; O.93.e.11.i; O.93.e.11.v; O.93.e.14.i;
 O.93.e.14.v; O.93.e.15.i; O.93.e.15.v; O.93.e.18.i; O.93.e.18.v; O.93.e.25.i;
 O.93.e.25.v; O.93.g.4.i; O.93.g.4.v; O.93.g.6.i; O.93.g.6.v; O.93.g.11.i; O.93.g.11.v;
 O.93.g.14.i; O.93.g.14.v; O.93.g.15.i; O.93.g.15.v; O.93.g.18.i; O.93.g.18.v;
 O.93.g.25.i; O.93.g.25.v; O.93.l.4.i; O.93.l.4.v; O.93.l.6.i; O.93.l.6.v; O.93.l.11.i;
 O.93.l.11.v; O.93.l.14.i; O.93.l.14.v; O.93.l.15.i; O.93.l.15.v; O.93.l.18.i;
 O.93.l.18.v; O.93.l.25.i; O.93.l.25.v; O.93.m.4.i; O.93.m.4.v; O.93.m.6.i;
 O.93.m.6.v; O.93.m.11.i; O.93.m.11.v; O.93.m.14.i; O.93.m.14.v; O.93.m.15.i;
 O.93.m.15.v; O.93.m.18.i; O.93.m.18.v; O.93.m.25.i; O.93.m.25.v; O.93.o.4.i;
 O.93.o.4.v; O.93.o.6.i; O.93.o.6.v; O.93.o.11.i; O.93.o.11.v; O.93.o.14.i;
 O.93.o.14.v; O.93.o.15.i; O.93.o.15.v; O.93.o.18.i; O.93.o.18.v; O.93.o.25.i;
 O.93.o.25.v; O.94.a.4.i; O.94.a.4.v; O.94.a.6.i; O.94.a.6.v; O.94.a.11.i; O.94.a.11.v;
 O.94.a.14.i; O.94.a.14.v; O.94.a.15.i; O.94.a.15.v; O.94.a.18.i; O.94.a.18.v;
 O.94.a.25.i; O.94.a.25.v; O.94.e.4.i; O.94.e.4.v; O.94.e.6.i; O.94.e.6.v; O.94.e.11.i;
 O.94.e.11.v; O.94.e.14.i; O.94.e.14.v; O.94.e.15.i; O.94.e.15.v; O.94.e.18.i;
 O.94.e.18.v; O.94.e.25.i; O.94.e.25.v; O.94.g.4.i; O.94.g.4.v; O.94.g.6.i; O.94.g.6.v;
 O.94.g.11.i; O.94.g.11.v; O.94.g.14.i; O.94.g.14.v; O.94.g.15.i; O.94.g.15.v;
 O.94.g.18.i; O.94.g.18.v; O.94.g.25.i; O.94.g.25.v; O.94.l.4.i; O.94.l.4.v; O.94.l.6.i;
 O.94.l.6.v; O.94.l.11.i; O.94.l.11.v; O.94.l.14.i; O.94.l.14.v; O.94.l.15.i; O.94.l.15.v;
 O.94.l.18.i; O.94.l.18.v; O.94.l.25.i; O.94.l.25.v; O.94.m.4.i; O.94.m.4.v;
 O.94.m.6.i; O.94.m.6.v; O.94.m.11.i; O.94.m.11.v; O.94.m.14.i; O.94.m.14.v;
 O.94.m.15.i; O.94.m.15.v; O.94.m.18.i; O.94.m.18.v; O.94.m.25.i; O.94.m.25.v;
 O.94.o.4.i; O.94.o.4.v; O.94.o.6.i; O.94.o.6.v; O.94.o.11.i; O.94.o.11.v; O.94.o.14.i;
 O.94.o.14.v; O.94.o.15.i; O.94.o.15.v; O.94.o.18.i; O.94.o.18.v; O.94.o.25.i;
 O.94.o.25.v; P.93.a.4.i; P.93.a.4.v; P.93.a.6.i; P.93.a.6.v; P.93.a.11.i; P.93.a.11.v;
 P.93.a.14.i; P.93.a.14.v; P.93.a.15.i; P.93.a.15.v; P.93.a.18.i; P.93.a.18.v; P.93.a.25.i;
 P.93.a.25.v; P.93.e.4.i; P.93.e.4.v; P.93.e.6.i; P.93.e.6.v; P.93.e.11.i; P.93.e.11.v;
 P.93.e.14.i; P.93.e.14.v; P.93.e.15.i; P.93.e.15.v; P.93.e.18.i; P.93.e.18.v; P.93.e.25.i;
 P.93.e.25.v; P.93.g.4.i; P.93.g.4.v; P.93.g.6.i; P.93.g.6.v; P.93.g.11.i; P.93.g.11.v;
 P.93.g.14.i; P.93.g.14.v; P.93.g.15.i; P.93.g.15.v; P.93.g.18.i; P.93.g.18.v; P.93.g.25.i;
 P.93.g.25.v; P.93.l.4.i; P.93.l.4.v; P.93.l.6.i; P.93.l.6.v; P.93.l.11.i; P.93.l.11.v;
 P.93.l.14.i; P.93.l.14.v; P.93.l.15.i; P.93.l.15.v; P.93.l.18.i; P.93.l.18.v; P.93.l.25.i;
 P.93.l.25.v; P.93.m.4.i; P.93.m.4.v; P.93.m.6.i; P.93.m.6.v; P.93.m.11.i;
 P.93.m.11.v; P.93.m.14.i; P.93.m.14.v; P.93.m.15.i; P.93.m.15.v; P.93.m.18.i;
 P.93.m.18.v; P.93.m.25.i; P.93.m.25.v; P.93.o.4.i; P.93.o.4.v; P.93.o.6.i; P.93.o.6.v;
 P.93.o.11.i; P.93.o.11.v; P.93.o.14.i; P.93.o.14.v; P.93.o.15.i; P.93.o.15.v;
 P.93.o.18.i; P.93.o.18.v; P.93.o.25.i; P.93.o.25.v; P.94.a.4.i; P.94.a.4.v; P.94.a.6.i;
 P.94.a.6.v; P.94.a.11.i; P.94.a.11.v; P.94.a.14.i; P.94.a.14.v; P.94.a.15.i; P.94.a.15.v;
 P.94.a.18.i; P.94.a.18.v; P.94.a.25.i; P.94.a.25.v; P.94.e.4.i; P.94.e.4.v; P.94.e.6.i;
 P.94.e.6.v; P.94.e.11.i; P.94.e.11.v; P.94.e.14.i; P.94.e.14.v; P.94.e.15.i; P.94.e.15.v;
 P.94.e.18.i; P.94.e.18.v; P.94.e.25.i; P.94.e.25.v; P.94.g.4.i; P.94.g.4.v; P.94.g.6.i;

[H 61]

P.94.g.6.v; P.94.g.11.i; P.94.g.11.v; P.94.g.14.i; P.94.g.14.v; P.94.g.15.i; P.94.g.15.v;
 P.94.g.18.i; P.94.g.18.v; P.94.g.25.i; P.94.g.25.v; P.94.l.4.i; P.94.l.4.v; P.94.l.6.i;
 P.94.l.6.v; P.94.l.11.i; P.94.l.11.v; P.94.l.14.i; P.94.l.14.v; P.94.l.15.i; P.94.l.15.v;
 P.94.l.18.i; P.94.l.18.v; P.94.l.25.i; P.94.l.25.v; P.94.m.4.i; P.94.m.4.v; P.94.m.6.i;
 P.94.m.6.v; P.94.m.11.i; P.94.m.11.v; P.94.m.14.i; P.94.m.14.v; P.94.m.15.i;
 P.94.m.15.v; P.94.m.18.i; P.94.m.18.v; P.94.m.25.i; P.94.m.25.v; P.94.o.4.i;
 P.94.o.4.v; P.94.o.6.i; P.94.o.6.v; P.94.o.11.i; P.94.o.11.v; P.94.o.14.i; P.94.o.14.v;
 P.94.o.15.i; P.94.o.15.v; P.94.o.18.i; P.94.o.18.v; P.94.o.25.i; P.94.o.25.v; A.2.a.4.o;
 A.2.a.4.bh; A.2.a.4.bi; A.2.a.4.bj; A.2.a.4.bk; A.2.a.11.o; A.2.a.11.bh; A.2.a.11.bi;
 A.2.a.11.bj; A.2.a.11.bk; A.2.a.15.i; A.2.a.15.o; A.2.a.15.bh; A.2.a.15.bi;
 A.2.a.15.bj; A.2.a.15.bk; A.2.a.37.i; A.2.a.37.o; A.2.a.37.bh; A.2.a.37.bi;
 A.2.a.37.bj; A.2.a.37.bk; A.2.a.38.i; A.2.a.38.o; A.2.a.38.bh; A.2.a.38.bi;
 A.2.a.38.bj; A.2.a.38.bk; A.2.a.39.i; A.2.a.39.o; A.2.a.39.bh; A.2.a.39.bi;
 A.2.a.39.bj; A.2.a.39.bk; A.2.a.40.i; A.2.a.40.o; A.2.a.40.bh; A.2.a.40.bi;
 A.2.a.40.bj; A.2.a.40.bk; A.2.a.41.i; A.2.a.41.o; A.2.a.41.bh; A.2.a.41.bi;
 A.2.a.41.bj; A.2.a.41.bk; A.2.a.42.i; A.2.a.42.o; A.2.a.42.bh; A.2.a.42.bi;
 A.2.a.42.bj; A.2.a.42.bk; A.2.a.43.i; A.2.a.43.o; A.2.a.43.bh; A.2.a.43.bi;
 A.2.a.43.bj; A.2.a.43.bk;
 A.3.a.4.o; A.3.a.4.bh; A.3.a.4.bi; A.3.a.4.bj; A.3.a.4.bk; A.3.a.11.o; A.3.a.11.bh;
 A.3.a.11.bi; A.3.a.11.bj; A.3.a.11.bk; A.3.a.15.i; A.3.a.15.o; A.3.a.15.bh;
 A.3.a.15.bi; A.3.a.15.bj; A.3.a.15.bk; A.3.a.37.i; A.3.a.37.o; A.3.a.37.bh;
 A.3.a.37.bi; A.3.a.37.bj; A.3.a.37.bk; A.3.a.38.i; A.3.a.38.o; A.3.a.38.bh;
 A.3.a.38.bi; A.3.a.38.bj; A.3.a.38.bk; A.3.a.39.i; A.3.a.39.o; A.3.a.39.bh;
 A.3.a.39.bi; A.3.a.39.bj; A.3.a.39.bk; A.3.a.40.i; A.3.a.40.o; A.3.a.40.bh;
 A.3.a.40.bi; A.3.a.40.bj; A.3.a.40.bk; A.3.a.41.i; A.3.a.41.o; A.3.a.41.bh;
 A.3.a.41.bi; A.3.a.41.bj; A.3.a.41.bk; A.3.a.42.i; A.3.a.42.o; A.3.a.42.bh;
 A.3.a.42.bi; A.3.a.42.bj; A.3.a.42.bk; A.3.a.43.i; A.3.a.43.o; A.3.a.43.bh;
 A.3.a.43.bi; A.3.a.43.bj; A.3.a.43.bk; A.4.a.4.o; A.4.a.4.bh; A.4.a.4.bi; A.4.a.4.bj;
 A.4.a.4.bk; A.4.a.11.o; A.4.a.11.bh; A.4.a.11.bi; A.4.a.11.bj; A.4.a.11.bk;
 A.4.a.15.i; A.4.a.15.o; A.4.a.15.bh; A.4.a.15.bi; A.4.a.15.bj; A.4.a.15.bk; A.4.a.37.i;
 A.4.a.37.o; A.4.a.37.bh; A.4.a.37.bi; A.4.a.37.bj; A.4.a.37.bk; A.4.a.38.i;
 A.4.a.38.o; A.4.a.38.bh; A.4.a.38.bi; A.4.a.38.bj; A.4.a.38.bk; A.4.a.39.i;
 A.4.a.39.o; A.4.a.39.bh; A.4.a.39.bi; A.4.a.39.bj; A.4.a.39.bk; A.4.a.40.i;
 A.4.a.40.o; A.4.a.40.bh; A.4.a.40.bi; A.4.a.40.bj; A.4.a.40.bk; A.4.a.41.i;
 A.4.a.41.o; A.4.a.41.bh; A.4.a.41.bi; A.4.a.41.bj; A.4.a.41.bk; A.4.a.42.i;
 A.4.a.42.o; A.4.a.42.bh; A.4.a.42.bi; A.4.a.42.bj; A.4.a.42.bk; A.4.a.43.i;
 A.4.a.43.o; A.4.a.43.bh; A.4.a.43.bi; A.4.a.43.bj; A.4.a.43.bk; A.7.a.4.o; A.7.a.4.bh;
 A.7.a.4.bi; A.7.a.4.bj; A.7.a.4.bk; A.7.a.11.o; A.7.a.11.bh; A.7.a.11.bi; A.7.a.11.bj;
 A.7.a.11.bk; A.7.a.15.i; A.7.a.15.o; A.7.a.15.bh; A.7.a.15.bi; A.7.a.15.bj;
 A.7.a.15.bk; A.7.a.37.i; A.7.a.37.o; A.7.a.37.bh; A.7.a.37.bi; A.7.a.37.bj;
 A.7.a.37.bk; A.7.a.38.i; A.7.a.38.o; A.7.a.38.bh; A.7.a.38.bi; A.7.a.38.bj;
 A.7.a.38.bk; A.7.a.39.i; A.7.a.39.o; A.7.a.39.bh; A.7.a.39.bi; A.7.a.39.bj;
 A.7.a.39.bk; A.7.a.40.i; A.7.a.40.o; A.7.a.40.bh; A.7.a.40.bi; A.7.a.40.bj;
 A.7.a.40.bk; A.7.a.41.i; A.7.a.41.o; A.7.a.41.bh; A.7.a.41.bi; A.7.a.41.bj;
 A.7.a.41.bk; A.7.a.42.i; A.7.a.42.o; A.7.a.42.bh; A.7.a.42.bi; A.7.a.42.bj;
 A.7.a.42.bk; A.7.a.43.i; A.7.a.43.o; A.7.a.43.bh; A.7.a.43.bi; A.7.a.43.bj;
 A.7.a.43.bk; A.17.a.4.i; A.17.a.4.o; A.17.a.4.bh; A.17.a.4.bi; A.17.a.4.bj;

[표 6/]

A.17.a.4.bk; A.17.a.11.i; A.17.a.11.o; A.17.a.11.bh; A.17.a.11.bi; A.17.a.11.bj;
 A.17.a.11.bk; A.17.a.15.i; A.17.a.15.o; A.17.a.15.bh; A.17.a.15.bi; A.17.a.15.bj;
 A.17.a.15.bk; A.17.a.37.i; A.17.a.37.o; A.17.a.37.bh; A.17.a.37.bi; A.17.a.37.bj;
 A.17.a.37.bk; A.17.a.38.i; A.17.a.38.o; A.17.a.38.bh; A.17.a.38.bi; A.17.a.38.bj;
 A.17.a.38.bk; A.17.a.39.i; A.17.a.39.o; A.17.a.39.bh; A.17.a.39.bi; A.17.a.39.bj;
 A.17.a.39.bk; A.17.a.40.i; A.17.a.40.o; A.17.a.40.bh; A.17.a.40.bi; A.17.a.40.bj;
 A.17.a.40.bk; A.17.a.41.i; A.17.a.41.o; A.17.a.41.bh; A.17.a.41.bi; A.17.a.41.bj;
 A.17.a.41.bk; A.17.a.42.i; A.17.a.42.o; A.17.a.42.bh; A.17.a.42.bi; A.17.a.42.bj;
 A.17.a.42.bk; A.17.a.43.i; A.17.a.43.o; A.17.a.43.bh; A.17.a.43.bi; A.17.a.43.bj;
 A.17.a.43.bk; A.18.a.4.i; A.18.a.4.o; A.18.a.4.bh; A.18.a.4.bi; A.18.a.4.bj;
 A.18.a.4.bk; A.18.a.11.i; A.18.a.11.o; A.18.a.11.bh; A.18.a.11.bi; A.18.a.11.bj;
 A.18.a.11.bk; A.18.a.15.i; A.18.a.15.o; A.18.a.15.bh; A.18.a.15.bi; A.18.a.15.bj;
 A.18.a.15.bk; A.18.a.37.i; A.18.a.37.o; A.18.a.37.bh; A.18.a.37.bi; A.18.a.37.bj;
 A.18.a.37.bk; A.18.a.38.i; A.18.a.38.o; A.18.a.38.bh; A.18.a.38.bi; A.18.a.38.bj;
 A.18.a.38.bk; A.18.a.39.i; A.18.a.39.o; A.18.a.39.bh; A.18.a.39.bi; A.18.a.39.bj;
 A.18.a.39.bk; A.18.a.40.i; A.18.a.40.o; A.18.a.40.bh; A.18.a.40.bi; A.18.a.40.bj;
 A.18.a.40.bk; A.18.a.41.i; A.18.a.41.o; A.18.a.41.bh; A.18.a.41.bi; A.18.a.41.bj;
 A.18.a.41.bk; A.18.a.42.i; A.18.a.42.o; A.18.a.42.bh; A.18.a.42.bi; A.18.a.42.bj;
 A.18.a.42.bk; A.18.a.43.i; A.18.a.43.o; A.18.a.43.bh; A.18.a.43.bi; A.18.a.43.bj;
 A.18.a.43.bk; A.19.a.4.i; A.19.a.4.o; A.19.a.4.bh; A.19.a.4.bi; A.19.a.4.bj;
 A.19.a.4.bk; A.19.a.11.i; A.19.a.11.o; A.19.a.11.bh; A.19.a.11.bi; A.19.a.11.bj;
 A.19.a.11.bk; A.19.a.15.i; A.19.a.15.o; A.19.a.15.bh; A.19.a.15.bi; A.19.a.15.bj;
 A.19.a.15.bk; A.19.a.37.i; A.19.a.37.o; A.19.a.37.bh; A.19.a.37.bi; A.19.a.37.bj;
 A.19.a.37.bk; A.19.a.38.i; A.19.a.38.o; A.19.a.38.bh; A.19.a.38.bi; A.19.a.38.bj;
 A.19.a.38.bk; A.19.a.39.i; A.19.a.39.o; A.19.a.39.bh; A.19.a.39.bi; A.19.a.39.bj;
 A.19.a.39.bk; A.19.a.40.i; A.19.a.40.o; A.19.a.40.bh; A.19.a.40.bi; A.19.a.40.bj;
 A.19.a.40.bk; A.19.a.41.i; A.19.a.41.o; A.19.a.41.bh; A.19.a.41.bi; A.19.a.41.bj;
 A.19.a.41.bk; A.19.a.42.i; A.19.a.42.o; A.19.a.42.bh; A.19.a.42.bi; A.19.a.42.bj;
 A.19.a.42.bk; A.19.a.43.i; A.19.a.43.o; A.19.a.43.bh; A.19.a.43.bi; A.19.a.43.bj;
 A.19.a.43.bk; A.97.a.4.i; A.97.a.4.o; A.97.a.4.bh; A.97.a.4.bi; A.97.a.4.bj;
 A.97.a.4.bk; A.97.a.11.i; A.97.a.11.o; A.97.a.11.bh; A.97.a.11.bi; A.97.a.11.bj;
 A.97.a.11.bk; A.97.a.15.i; A.97.a.15.o; A.97.a.15.bh; A.97.a.15.bi; A.97.a.15.bj;
 A.97.a.15.bk; A.97.a.37.i; A.97.a.37.o; A.97.a.37.bh; A.97.a.37.bi; A.97.a.37.bj;
 A.97.a.37.bk; A.97.a.38.i; A.97.a.38.o; A.97.a.38.bh; A.97.a.38.bi; A.97.a.38.bj;
 A.97.a.38.bk; A.97.a.39.i; A.97.a.39.o; A.97.a.39.bh; A.97.a.39.bi; A.97.a.39.bj;
 A.97.a.39.bk; A.97.a.40.i; A.97.a.40.o; A.97.a.40.bh; A.97.a.40.bi; A.97.a.40.bj;
 A.97.a.40.bk; A.97.a.41.i; A.97.a.41.o; A.97.a.41.bh; A.97.a.41.bi; A.97.a.41.bj;
 A.97.a.41.bk; A.97.a.42.i; A.97.a.42.o; A.97.a.42.bh; A.97.a.42.bi; A.97.a.42.bj;
 A.97.a.42.bk; A.97.a.43.i; A.97.a.43.o; A.97.a.43.bh; A.97.a.43.bi; A.97.a.43.bj;
 A.97.a.43.bk; A.98.a.4.i; A.98.a.4.o; A.98.a.4.bh; A.98.a.4.bi; A.98.a.4.bj;
 A.98.a.4.bk; A.98.a.11.i; A.98.a.11.o; A.98.a.11.bh; A.98.a.11.bi; A.98.a.11.bj;
 A.98.a.11.bk; A.98.a.15.i; A.98.a.15.o; A.98.a.15.bh; A.98.a.15.bi; A.98.a.15.bj;
 A.98.a.15.bk; A.98.a.37.i; A.98.a.37.o; A.98.a.37.bh; A.98.a.37.bi; A.98.a.37.bj;
 A.98.a.37.bk; A.98.a.38.i; A.98.a.38.o; A.98.a.38.bh; A.98.a.38.bi; A.98.a.38.bj;
 A.98.a.38.bk; A.98.a.39.i; A.98.a.39.o; A.98.a.39.bh; A.98.a.39.bi; A.98.a.39.bj;
 A.98.a.39.bk; A.98.a.40.i; A.98.a.40.o; A.98.a.40.bh; A.98.a.40.bi; A.98.a.40.bj;
 A.98.a.40.bk; A.98.a.41.i; A.98.a.41.o; A.98.a.41.bh; A.98.a.41.bi; A.98.a.41.bj;

[표 6k]

A.98.a.41.bk; A.98.a.42.i; A.98.a.42.o; A.98.a.42.bh; A.98.a.42.bi; A.98.a.42.bj;
 A.98.a.42.bk; A.98.a.43.i; A.98.a.43.o; A.98.a.43.bh; A.98.a.43.bi; A.98.a.43.bj;
 A.98.a.43.bk; A.2.a.4.i; A.3.a.4.i; A.4.a.4.i; A.5.a.4.i; A.6.a.4.i; A.7.a.4.i; A.9.a.4.i;
 A.10.a.4.i; A.15.a.4.i; A.100.a.4.i; A.101.a.4.i; A.102.a.4.i; A.103.a.4.i; A.104.a.4.i;
 A.105.a.4.i; A.106.a.4.i; A.107.a.4.i; A.108.a.4.i; A.109.a.4.i; A.110.a.4.i;
 A.111.a.4.i; A.112.a.4.i; A.113.a.4.i; A.114.a.4.i; A.115.a.4.i; A.116.a.4.i;
 A.117.a.4.i; A.118.a.4.i; A.119.a.4.i; A.120.a.4.i; A.121.a.4.i; A.122.a.4.i;
 A.123.a.4.i; A.124.a.4.i; A.125.a.4.i; A.126.a.4.i; A.127.a.4.i; A.128.a.4.i;
 A.129.a.4.i; A.130.a.4.i; A.131.a.4.i; A.132.a.4.i; A.133.a.4.i; A.134.a.4.i;
 A.135.a.4.i; A.136.a.4.i; A.137.a.4.i; A.138.a.4.i; A.139.a.4.i; A.140.a.4.i;
 A.141.a.4.i; A.142.a.4.i; A.143.a.4.i; A.144.a.4.i; A.145.a.4.i; A.146.a.4.i;
 A.147.a.4.i; A.148.a.4.i; A.149.a.4.i; A.150.a.4.i; A.151.a.4.i; A.152.a.4.i;
 A.153.a.4.i; A.154.a.4.i; A.155.a.4.i; A.156.a.4.i; A.157.a.4.i; A.158.a.4.i;
 A.159.a.4.i; A.160.a.4.i; A.161.a.4.i; A.162.a.4.i; A.163.a.4.i; A.164.a.4.i;
 A.165.a.4.i; A.166.a.4.i; A.167.a.4.i; A.168.a.4.i; A.169.a.4.i; A.170.a.4.i;
 A.171.a.4.i; A.172.a.4.i; A.173.a.4.i; A.174.a.4.i; A.175.a.4.i; A.176.a.4.i;
 A.177.a.4.i; A.178.a.4.i; A.179.a.4.i; A.180.a.4.i; A.181.a.4.i; A.182.a.4.i;
 A.183.a.4.i; A.184.a.4.i; A.185.a.4.i; A.186.a.4.i; A.187.a.4.i; A.188.a.4.i;
 A.189.a.4.i; A.190.a.4.i; A.191.a.4.i; A.192.a.4.i; A.193.a.4.i; A.194.a.4.i;
 A.195.a.4.i; A.196.a.4.i; A.197.a.4.i; A.198.a.4.i; A.199.a.4.i; A.200.a.4.i;
 A.201.a.4.i; A.202.a.4.i; A.203.a.4.i; A.204.a.4.i; A.205.a.4.i; A.206.a.4.i;
 A.207.a.4.i; A.208.a.4.i; A.209.a.4.i; A.210.a.4.i; A.211.a.4.i; A.212.a.4.i;
 A.213.a.4.i; A.214.a.4.i; A.215.a.4.i; A.216.a.4.i; A.217.a.4.i; A.218.a.4.i;
 A.219.a.4.i; A.220.a.4.i; A.221.a.4.i; A.222.a.4.i; A.223.a.4.i; A.224.a.4.i;
 A.225.a.4.i; A.226.a.4.i; A.227.a.4.i; A.228.a.4.i; A.229.a.4.i; A.230.a.4.i;
 A.231.a.4.i; A.232.a.4.i; A.233.a.4.i; A.234.a.4.i; A.235.a.4.i; A.236.a.4.i;
 A.237.a.4.i; A.238.a.4.i; A.239.a.4.i; A.240.a.4.i; A.241.a.4.i; A.242.a.4.i;
 A.243.a.4.i; A.244.a.4.i; A.245.a.4.i; A.246.a.4.i; A.247.a.4.i; A.248.a.4.i;
 A.249.a.4.i; A.250.a.4.i; A.251.a.4.i; A.252.a.4.i; A.253.a.4.i; A.254.a.4.i;
 A.255.a.4.i; A.256.a.4.i; A.257.a.4.i; A.258.a.4.i; A.259.a.4.i; A.260.a.4.i;
 A.261.a.4.i; A.262.a.4.i; A.263.a.4.i; A.264.a.4.i; A.265.a.4.i; A.266.a.4.i;
 A.267.a.4.i; A.268.a.4.i; A.269.a.4.i; A.270.a.4.i; A.271.a.4.i; A.272.a.4.i;
 A.273.a.4.i; A.274.a.4.i; A.275.a.4.i; A.276.a.4.i; A.277.a.4.i; A.278.a.4.i;
 A.279.a.4.i; A.280.a.4.i; A.281.a.4.i; A.282.a.4.i; A.283.a.4.i; A.284.a.4.i;
 A.285.a.4.i; A.286.a.4.i; A.287.a.4.i; A.288.a.4.i; A.289.a.4.i; A.290.a.4.i;
 A.291.a.4.i; A.292.a.4.i; A.293.a.4.i; A.294.a.4.i; A.295.a.4.i; A.296.a.4.i;
 A.297.a.4.i; A.298.a.4.i; A.299.a.4.i; A.300.a.4.i; A.301.a.4.i; A.302.a.4.i;
 A.303.a.4.i; A.304.a.4.i; A.305.a.4.i; A.306.a.4.i; A.307.a.4.i; A.308.a.4.i;
 A.309.a.4.i; A.310.a.4.i; A.311.a.4.i; A.312.a.4.i; A.313.a.4.i; A.314.a.4.i;
 A.315.a.4.i; A.316.a.4.i; A.317.a.4.i; A.318.a.4.i; A.319.a.4.i; A.320.a.4.i;
 A.321.a.4.i; A.323.a.4.i; A.324.a.4.i; A.325.a.4.i; A.326.a.4.i; A.327.a.4.i;
 A.328.a.4.i; A.329.a.4.i; A.330.a.4.i; A.331.a.4.i; A.332.a.4.i; A.333.a.4.i;
 A.334.a.4.i; A.335.a.4.i; A.336.a.4.i; A.337.a.4.i; A.338.a.4.i; A.339.a.4.i;
 A.340.a.4.i; A.341.a.4.i; A.342.a.4.i; A.343.a.4.i; A.344.a.4.i; A.345.a.4.i;
 A.346.a.4.i; A.347.a.4.i; A.348.a.4.i; A.349.a.4.i; A.350.a.4.i; A.351.a.4.i;
 A.352.a.4.i; A.353.a.4.i; A.354.a.4.i; A.355.a.4.i; A.356.a.4.i; A.357.a.4.i;
 A.358.a.4.i; A.359.a.4.i; A.360.a.4.i; A.361.a.4.i; A.362.a.4.i; A.363.a.4.i;

[표 61]

A.364.a.4.i; A.365.a.4.i; A.366.a.4.i; A.367.a.4.i; A.368.a.4.i; A.369.a.4.i;
 A.370.a.4.i; A.371.a.4.i; A.372.a.4.i; A.373.a.4.i; A.374.a.4.i; A.375.a.4.i;
 A.376.a.4.i; A.377.a.4.i; A.378.a.4.i; A.379.a.4.i; A.380.a.4.i; A.381.a.4.i;
 A.382.a.4.i; A.383.a.4.i; A.384.a.4.i; A.385.a.4.i; A.386.a.4.i; A.387.a.4.i;
 A.388.a.4.i; A.389.a.4.i; A.390.a.4.i; A.391.a.4.i; A.392.a.4.i; A.393.a.4.i;
 A.394.a.4.i; A.395.a.4.i; A.396.a.4.i; A.397.a.4.i; A.398.a.4.i; A.399.a.4.i;
 A.400.a.4.i; A.401.a.4.i; A.402.a.4.i; A.403.a.4.i; A.404.a.4.i; A.405.a.4.i;
 A.406.a.4.i; A.407.a.4.i; A.408.a.4.i; A.409.a.4.i; A.410.a.4.i; A.411.a.4.i;
 A.412.a.4.i; A.413.a.4.i; A.414.a.4.i; A.415.a.4.i; A.416.a.4.i; A.417.a.4.i;
 A.418.a.4.i; A.419.a.4.i; A.420.a.4.i; A.421.a.4.i; A.422.a.4.i; A.423.a.4.i;
 A.424.a.4.i; A.425.a.4.i; A.426.a.4.i; A.427.a.4.i; A.428.a.4.i; A.429.a.4.i;
 A.430.a.4.i; A.431.a.4.i; A.432.a.4.i; A.433.a.4.i; A.434.a.4.i; A.435.a.4.i;
 A.436.a.4.i; A.437.a.4.i; A.438.a.4.i; A.439.a.4.i; A.440.a.4.i; A.441.a.4.i;
 A.442.a.4.i; A.443.a.4.i; A.444.a.4.i; A.445.a.4.i; A.446.a.4.i; A.447.a.4.i;
 A.448.a.4.i; A.449.a.4.i; A.450.a.4.i; A.451.a.4.i; A.452.a.4.i; A.453.a.4.i;
 A.454.a.4.i; A.455.a.4.i; A.456.a.4.i; A.457.a.4.i; A.458.a.4.i; A.459.a.4.i;
 A.460.a.4.i; A.461.a.4.i; A.462.a.4.i; A.463.a.4.i; A.464.a.4.i; A.465.a.4.i;
 A.466.a.4.i; A.467.a.4.i; A.468.a.4.i; A.469.a.4.i; A.470.a.4.i; A.471.a.4.i;
 A.472.a.4.i; A.473.a.4.i; A.474.a.4.i; A.475.a.4.i; A.476.a.4.i; A.477.a.4.i;
 A.478.a.4.i; A.479.a.4.i; A.480.a.4.i; A.481.a.4.i; A.482.a.4.i; A.483.a.4.i;
 A.484.a.4.i; A.485.a.4.i; A.486.a.4.i; A.487.a.4.i; A.488.a.4.i; A.489.a.4.i;
 A.490.a.4.i; A.491.a.4.i; A.492.a.4.i; A.493.a.4.i; A.494.a.4.i; A.495.a.4.i;
 A.496.a.4.i; A.497.a.4.i; A.498.a.4.i; A.499.a.4.i; A.500.a.4.i; A.501.a.4.i;
 A.502.a.4.i; A.503.a.4.i; A.504.a.4.i; A.505.a.4.i; A.506.a.4.i; A.507.a.4.i;
 A.508.a.4.i; A.509.a.4.i; A.510.a.4.i; A.511.a.4.i; A.512.a.4.i; A.512.a.4.i;
 A.513.a.4.i; A.514.a.4.i; A.515.a.4.i; A.516.a.4.i; A.517.a.4.i; A.518.a.4.i;
 A.519.a.4.i; A.520.a.4.i; A.521.a.4.i; A.522.a.4.i; A.523.a.4.i; A.524.a.4.i;
 A.525.a.4.i; A.526.a.4.i; A.527.a.4.i; A.528.a.4.i; A.529.a.4.i; A.530.a.4.i;
 A.531.a.4.i; A.532.a.4.i; A.533.a.4.i; A.534.a.4.i; A.535.a.4.i; A.536.a.4.i;
 A.537.a.4.i; A.538.a.4.i; A.539.a.4.i; A.540.a.4.i; A.541.a.4.i; A.542.a.4.i;
 A.543.a.4.i; A.544.a.4.i; A.545.a.4.i; A.546.a.4.i; A.547.a.4.i; A.548.a.4.i;
 A.549.a.4.i; A.550.a.4.i; A.551.a.4.i; A.552.a.4.i; A.553.a.4.i; A.554.a.4.i;
 A.555.a.4.i; A.556.a.4.i; A.557.a.4.i; A.558.a.4.i; A.559.a.4.i; A.560.a.4.i;
 A.561.a.4.i; A.562.a.4.i; A.563.a.4.i; A.564.a.4.i; A.565.a.4.i; A.566.a.4.i;
 A.567.a.4.i; A.568.a.4.i; A.569.a.4.i; A.570.a.4.i; A.571.a.4.i; A.572.a.4.i;
 A.573.a.4.i; A.574.a.4.i; A.575.a.4.i; A.576.a.4.i; A.577.a.4.i; A.578.a.4.i;
 A.579.a.4.i; A.580.a.4.i; A.581.a.4.i; A.582.a.4.i; A.583.a.4.i; A.584.a.4.i;
 A.585.a.4.i; A.586.a.4.i; A.587.a.4.i; A.588.a.4.i; A.589.a.4.i; A.590.a.4.i;
 A.591.a.4.i; A.592.a.4.i; A.593.a.4.i; A.594.a.4.i; A.595.a.4.i; A.596.a.4.i;
 A.597.a.4.i; A.598.a.4.i; A.599.a.4.i; A.600.a.4.i; A.601.a.4.i; A.602.a.4.i;
 A.603.a.4.i; A.604.a.4.i; A.605.a.4.i; A.606.a.4.i; A.607.a.4.i; A.608.a.4.i;
 A.609.a.4.i; A.610.a.4.i; A.611.a.4.i; A.612.a.4.i; A.613.a.4.i; A.614.a.4.i;
 A.615.a.4.i; A.616.a.4.i; A.617.a.4.i; A.618.a.4.i; A.619.a.4.i; A.620.a.4.i;
 A.621.a.4.i; A.622.a.4.i; A.623.a.4.i; A.624.a.4.i; A.625.a.4.i; A.626.a.4.i;
 A.627.a.4.i; A.628.a.4.i; A.629.a.4.i; A.630.a.4.i; A.631.a.4.i; A.632.a.4.i;
 A.633.a.4.i; A.634.a.4.i; A.635.a.4.i; A.636.a.4.i; A.637.a.4.i; A.638.a.4.i;
 A.639.a.4.i; A.640.a.4.i; A.641.a.4.i; A.642.a.4.i; A.643.a.4.i; A.644.a.4.i;

[H 6m]

[illegible]

[H 6n]

[illegible]

[II 6p]

A.356.b.4.i; A.357.b.4.i; A.358.b.4.i; A.359.b.4.i; A.360.b.4.i; A.361.b.4.i;
 A.362.b.4.i; A.363.b.4.i; A.364.b.4.i; A.365.b.4.i; A.366.b.4.i; A.367.b.4.i;
 A.368.b.4.i; A.369.b.4.i; A.370.b.4.i; A.371.b.4.i; A.372.b.4.i; A.373.b.4.i;
 A.374.b.4.i; A.375.b.4.i; A.376.b.4.i; A.377.b.4.i; A.378.b.4.i; A.379.b.4.i;
 A.380.b.4.i; A.381.b.4.i; A.382.b.4.i; A.383.b.4.i; A.384.b.4.i; A.385.b.4.i;
 A.386.b.4.i; A.387.b.4.i; A.388.b.4.i; A.389.b.4.i; A.390.b.4.i; A.391.b.4.i;
 A.392.b.4.i; A.393.b.4.i; A.394.b.4.i; A.395.b.4.i; A.396.b.4.i; A.397.b.4.i;
 A.398.b.4.i; A.399.b.4.i; A.400.b.4.i; A.401.b.4.i; A.402.b.4.i; A.403.b.4.i;
 A.404.b.4.i; A.405.b.4.i; A.406.b.4.i; A.407.b.4.i; A.408.b.4.i; A.409.b.4.i;
 A.410.b.4.i; A.411.b.4.i; A.412.b.4.i; A.413.b.4.i; A.414.b.4.i; A.415.b.4.i;
 A.416.b.4.i; A.417.b.4.i; A.418.b.4.i; A.419.b.4.i; A.420.b.4.i; A.421.b.4.i;
 A.422.b.4.i; A.423.b.4.i; A.424.b.4.i; A.425.b.4.i; A.426.b.4.i; A.427.b.4.i;
 A.428.b.4.i; A.429.b.4.i; A.430.b.4.i; A.431.b.4.i; A.432.b.4.i; A.433.b.4.i;
 A.434.b.4.i; A.435.b.4.i; A.436.b.4.i; A.437.b.4.i; A.438.b.4.i; A.439.b.4.i;
 A.440.b.4.i; A.441.b.4.i; A.442.b.4.i; A.443.b.4.i; A.444.b.4.i; A.445.b.4.i;
 A.446.b.4.i; A.447.b.4.i; A.448.b.4.i; A.449.b.4.i; A.450.b.4.i; A.451.b.4.i;
 A.452.b.4.i; A.453.b.4.i; A.454.b.4.i; A.455.b.4.i; A.456.b.4.i; A.457.b.4.i;
 A.458.b.4.i; A.459.b.4.i; A.460.b.4.i; A.461.b.4.i; A.462.b.4.i; A.463.b.4.i;
 A.464.b.4.i; A.465.b.4.i; A.466.b.4.i; A.467.b.4.i; A.468.b.4.i; A.469.b.4.i;
 A.470.b.4.i; A.471.b.4.i; A.472.b.4.i; A.473.b.4.i; A.474.b.4.i; A.475.b.4.i;
 A.476.b.4.i; A.477.b.4.i; A.478.b.4.i; A.479.b.4.i; A.480.b.4.i; A.481.b.4.i;
 A.482.b.4.i; A.483.b.4.i; A.484.b.4.i; A.485.b.4.i; A.486.b.4.i; A.487.b.4.i;
 A.488.b.4.i; A.489.b.4.i; A.490.b.4.i; A.491.b.4.i; A.492.b.4.i; A.493.b.4.i;
 A.494.b.4.i; A.495.b.4.i; A.496.b.4.i; A.497.b.4.i; A.498.b.4.i; A.499.b.4.i;
 A.500.b.4.i; A.501.b.4.i; A.502.b.4.i; A.503.b.4.i; A.504.b.4.i; A.505.b.4.i;
 A.506.b.4.i; A.507.b.4.i; A.508.b.4.i; A.509.b.4.i; A.510.b.4.i; A.511.b.4.i;
 A.512.b.4.i; A.513.b.4.i; A.514.b.4.i; A.515.b.4.i; A.516.b.4.i;
 A.517.b.4.i; A.518.b.4.i; A.519.b.4.i; A.520.b.4.i; A.521.b.4.i; A.522.b.4.i;
 A.523.b.4.i; A.524.b.4.i; A.525.b.4.i; A.526.b.4.i; A.527.b.4.i; A.528.b.4.i;
 A.529.b.4.i; A.530.b.4.i; A.531.b.4.i; A.532.b.4.i; A.533.b.4.i; A.534.b.4.i;
 A.535.b.4.i; A.536.b.4.i; A.537.b.4.i; A.538.b.4.i; A.539.b.4.i; A.540.b.4.i;
 A.541.b.4.i; A.542.b.4.i; A.543.b.4.i; A.544.b.4.i; A.545.b.4.i; A.546.b.4.i;
 A.547.b.4.i; A.548.b.4.i; A.549.b.4.i; A.550.b.4.i; A.551.b.4.i; A.552.b.4.i;
 A.553.b.4.i; A.554.b.4.i; A.555.b.4.i; A.556.b.4.i; A.557.b.4.i; A.558.b.4.i;
 A.559.b.4.i; A.560.b.4.i; A.561.b.4.i; A.562.b.4.i; A.563.b.4.i; A.564.b.4.i;
 A.565.b.4.i; A.566.b.4.i; A.567.b.4.i; A.568.b.4.i; A.569.b.4.i; A.570.b.4.i;
 A.571.b.4.i; A.572.b.4.i; A.573.b.4.i; A.574.b.4.i; A.575.b.4.i; A.576.b.4.i;
 A.577.b.4.i; A.578.b.4.i; A.579.b.4.i; A.580.b.4.i; A.581.b.4.i; A.582.b.4.i;
 A.583.b.4.i; A.584.b.4.i; A.585.b.4.i; A.586.b.4.i; A.587.b.4.i; A.588.b.4.i;
 A.589.b.4.i; A.590.b.4.i; A.591.b.4.i; A.592.b.4.i; A.593.b.4.i; A.594.b.4.i;
 A.595.b.4.i; A.596.b.4.i; A.597.b.4.i; A.598.b.4.i; A.599.b.4.i; A.600.b.4.i;
 A.601.b.4.i; A.602.b.4.i; A.603.b.4.i; A.604.b.4.i; A.605.b.4.i; A.606.b.4.i;
 A.607.b.4.i; A.608.b.4.i; A.609.b.4.i; A.610.b.4.i; A.611.b.4.i; A.612.b.4.i;
 A.613.b.4.i; A.614.b.4.i; A.615.b.4.i; A.616.b.4.i; A.617.b.4.i; A.618.b.4.i;
 A.619.b.4.i; A.620.b.4.i; A.621.b.4.i; A.622.b.4.i; A.623.b.4.i; A.624.b.4.i;
 A.625.b.4.i; A.626.b.4.i; A.627.b.4.i; A.628.b.4.i; A.629.b.4.i; A.630.b.4.i;
 A.631.b.4.i; A.632.b.4.i; A.633.b.4.i; A.634.b.4.i; A.635.b.4.i; A.636.b.4.i;

[H 6s]

[illegible]

[illegible]

[丑 6u]

A.629.x.4.i; A.630.x.4.i; A.631.x.4.i; A.632.x.4.i; A.633.x.4.i; A.634.x.4.i;
 A.635.x.4.i; A.636.x.4.i; A.637.x.4.i; A.638.x.4.i; A.639.x.4.i; A.640.x.4.i;
 A.641.x.4.i; A.642.x.4.i; A.643.x.4.i; A.644.x.4.i; A.645.x.4.i; A.646.x.4.i;
 A.647.x.4.i; A.648.x.4.i; A.649.x.4.i; A.650.x.4.i; A.651.x.4.i; A.652.x.4.i;
 A.653.x.4.i; A.654.x.4.i; A.655.x.4.i; A.656.x.4.i; A.657.x.4.i; A.658.x.4.i;
 A.659.x.4.i; A.660.x.4.i; A.2.x.11.i; A.3.x.11.i; A.4.x.11.i; A.5.x.11.i; A.6.x.11.i;
 A.7.x.11.i; A.9.x.11.i; A.10.x.11.i; A.15.x.11.i; A.100.x.11.i; A.101.x.11.i;
 A.102.x.11.i; A.103.x.11.i; A.104.x.11.i; A.105.x.11.i; A.106.x.11.i; A.107.x.11.i;
 A.108.x.11.i; A.109.x.11.i; A.110.x.11.i; A.111.x.11.i; A.112.x.11.i; A.113.x.11.i;
 A.114.x.11.i; A.115.x.11.i; A.116.x.11.i; A.117.x.11.i; A.118.x.11.i; A.119.x.11.i;
 A.120.x.11.i; A.121.x.11.i; A.122.x.11.i; A.123.x.11.i; A.124.x.11.i; A.125.x.11.i;
 A.126.x.11.i; A.127.x.11.i; A.128.x.11.i; A.129.x.11.i; A.130.x.11.i; A.131.x.11.i;
 A.132.x.11.i; A.133.x.11.i; A.134.x.11.i; A.135.x.11.i; A.136.x.11.i; A.137.x.11.i;
 A.138.x.11.i; A.139.x.11.i; A.140.x.11.i; A.141.x.11.i; A.142.x.11.i; A.143.x.11.i;
 A.144.x.11.i; A.145.x.11.i; A.146.x.11.i; A.147.x.11.i; A.148.x.11.i; A.149.x.11.i;
 A.150.x.11.i; A.151.x.11.i; A.152.x.11.i; A.153.x.11.i; A.154.x.11.i; A.155.x.11.i;
 A.156.x.11.i; A.157.x.11.i; A.158.x.11.i; A.159.x.11.i; A.160.x.11.i; A.161.x.11.i;
 A.162.x.11.i; A.163.x.11.i; A.164.x.11.i; A.165.x.11.i; A.166.x.11.i; A.167.x.11.i;
 A.168.x.11.i; A.169.x.11.i; A.170.x.11.i; A.171.x.11.i; A.172.x.11.i; A.173.x.11.i;
 A.174.x.11.i; A.175.x.11.i; A.176.x.11.i; A.177.x.11.i; A.178.x.11.i; A.179.x.11.i;
 A.180.x.11.i; A.181.x.11.i; A.182.x.11.i; A.183.x.11.i; A.184.x.11.i; A.185.x.11.i;
 A.186.x.11.i; A.187.x.11.i; A.188.x.11.i; A.189.x.11.i; A.190.x.11.i; A.191.x.11.i;
 A.192.x.11.i; A.193.x.11.i; A.194.x.11.i; A.195.x.11.i; A.196.x.11.i; A.197.x.11.i;
 A.198.x.11.i; A.199.x.11.i; A.200.x.11.i; A.201.x.11.i; A.202.x.11.i; A.203.x.11.i;
 A.204.x.11.i; A.205.x.11.i; A.206.x.11.i; A.207.x.11.i; A.208.x.11.i; A.209.x.11.i;
 A.210.x.11.i; A.211.x.11.i; A.212.x.11.i; A.213.x.11.i; A.214.x.11.i; A.215.x.11.i;
 A.216.x.11.i; A.217.x.11.i; A.218.x.11.i; A.219.x.11.i; A.220.x.11.i; A.221.x.11.i;
 A.222.x.11.i; A.223.x.11.i; A.224.x.11.i; A.225.x.11.i; A.226.x.11.i; A.227.x.11.i;
 A.228.x.11.i; A.229.x.11.i; A.230.x.11.i; A.231.x.11.i; A.232.x.11.i; A.233.x.11.i;
 A.234.x.11.i; A.235.x.11.i; A.236.x.11.i; A.237.x.11.i; A.238.x.11.i; A.239.x.11.i;
 A.240.x.11.i; A.241.x.11.i; A.242.x.11.i; A.243.x.11.i; A.244.x.11.i; A.245.x.11.i;
 A.246.x.11.i; A.247.x.11.i; A.248.x.11.i; A.249.x.11.i; A.250.x.11.i; A.251.x.11.i;
 A.252.x.11.i; A.253.x.11.i; A.254.x.11.i; A.255.x.11.i; A.256.x.11.i; A.257.x.11.i;
 A.258.x.11.i; A.259.x.11.i; A.260.x.11.i; A.261.x.11.i; A.262.x.11.i; A.263.x.11.i;
 A.264.x.11.i; A.265.x.11.i; A.266.x.11.i; A.267.x.11.i; A.268.x.11.i; A.269.x.11.i;
 A.270.x.11.i; A.271.x.11.i; A.272.x.11.i; A.273.x.11.i; A.274.x.11.i; A.275.x.11.i;
 A.276.x.11.i; A.277.x.11.i; A.278.x.11.i; A.279.x.11.i; A.280.x.11.i; A.281.x.11.i;
 A.282.x.11.i; A.283.x.11.i; A.284.x.11.i; A.285.x.11.i; A.286.x.11.i; A.287.x.11.i;
 A.288.x.11.i; A.289.x.11.i; A.290.x.11.i; A.291.x.11.i; A.292.x.11.i; A.293.x.11.i;
 A.294.x.11.i; A.295.x.11.i; A.296.x.11.i; A.297.x.11.i; A.298.x.11.i; A.299.x.11.i;
 A.300.x.11.i; A.301.x.11.i; A.302.x.11.i; A.303.x.11.i; A.304.x.11.i; A.305.x.11.i;
 A.306.x.11.i; A.307.x.11.i; A.308.x.11.i; A.309.x.11.i; A.310.x.11.i; A.311.x.11.i;
 A.312.x.11.i; A.313.x.11.i; A.314.x.11.i; A.315.x.11.i; A.316.x.11.i; A.317.x.11.i;
 A.318.x.11.i; A.319.x.11.i; A.320.x.11.i; A.321.x.11.i; A.323.x.11.i; A.324.x.11.i;
 A.325.x.11.i; A.326.x.11.i; A.327.x.11.i; A.328.x.11.i; A.329.x.11.i; A.330.x.11.i;
 A.331.x.11.i; A.332.x.11.i; A.333.x.11.i; A.334.x.11.i; A.335.x.11.i; A.336.x.11.i;
 A.337.x.11.i; A.338.x.11.i; A.339.x.11.i; A.340.x.11.i; A.341.x.11.i; A.342.x.11.i;

[H 6v]

[illegible]

[H 6w]

A.624.x.11.i; A.625.x.11.i; A.626.x.11.i; A.627.x.11.i; A.628.x.11.i; A.629.x.11.i;
A.630.x.11.i; A.631.x.11.i; A.632.x.11.i; A.633.x.11.i; A.634.x.11.i; A.635.x.11.i;
A.636.x.11.i; A.637.x.11.i; A.638.x.11.i; A.639.x.11.i; A.640.x.11.i; A.641.x.11.i;
A.642.x.11.i; A.643.x.11.i; A.644.x.11.i; A.645.x.11.i; A.646.x.11.i; A.647.x.11.i;
A.648.x.11.i; A.649.x.11.i; A.650.x.11.i; A.651.x.11.i; A.652.x.11.i; A.653.x.11.i;
A.654.x.11.i; A.655.x.11.i; A.656.x.11.i; A.657.x.11.i; A.658.x.11.i; A.659.x.11.i;
A.660.x.11.i; A.2.y.4.i; A.3.y.4.i; A.4.y.4.i; A.5.y.4.i; A.6.y.4.i; A.7.y.4.i; A.9.y.4.i;
A.10.y.4.i; A.15.y.4.i; A.100.y.4.i; A.101.y.4.i; A.102.y.4.i; A.103.y.4.i; A.104.y.4.i;
A.105.y.4.i; A.106.y.4.i; A.107.y.4.i; A.108.y.4.i; A.109.y.4.i; A.110.y.4.i;
A.111.y.4.i; A.112.y.4.i; A.113.y.4.i; A.114.y.4.i; A.115.y.4.i; A.116.y.4.i;
A.117.y.4.i; A.118.y.4.i; A.119.y.4.i; A.120.y.4.i; A.121.y.4.i; A.122.y.4.i;
A.123.y.4.i; A.124.y.4.i; A.125.y.4.i; A.126.y.4.i; A.127.y.4.i; A.128.y.4.i;
A.129.y.4.i; A.130.y.4.i; A.131.y.4.i; A.132.y.4.i; A.133.y.4.i; A.134.y.4.i;
A.135.y.4.i; A.136.y.4.i; A.137.y.4.i; A.138.y.4.i; A.139.y.4.i; A.140.y.4.i;
A.141.y.4.i; A.142.y.4.i; A.143.y.4.i; A.144.y.4.i; A.145.y.4.i; A.146.y.4.i;
A.147.y.4.i; A.148.y.4.i; A.149.y.4.i; A.150.y.4.i; A.151.y.4.i; A.152.y.4.i;
A.153.y.4.i; A.154.y.4.i; A.155.y.4.i; A.156.y.4.i; A.157.y.4.i; A.158.y.4.i;
A.159.y.4.i; A.160.y.4.i; A.161.y.4.i; A.162.y.4.i; A.163.y.4.i; A.164.y.4.i;
A.165.y.4.i; A.166.y.4.i; A.167.y.4.i; A.168.y.4.i; A.169.y.4.i; A.170.y.4.i;
A.171.y.4.i; A.172.y.4.i; A.173.y.4.i; A.174.y.4.i; A.175.y.4.i; A.176.y.4.i;
A.177.y.4.i; A.178.y.4.i; A.179.y.4.i; A.180.y.4.i; A.181.y.4.i; A.182.y.4.i;
A.183.y.4.i; A.184.y.4.i; A.185.y.4.i; A.186.y.4.i; A.187.y.4.i; A.188.y.4.i;
A.189.y.4.i; A.190.y.4.i; A.191.y.4.i; A.192.y.4.i; A.193.y.4.i; A.194.y.4.i;
A.195.y.4.i; A.196.y.4.i; A.197.y.4.i; A.198.y.4.i; A.199.y.4.i; A.200.y.4.i;
A.201.y.4.i; A.202.y.4.i; A.203.y.4.i; A.204.y.4.i; A.205.y.4.i; A.206.y.4.i;
A.207.y.4.i; A.208.y.4.i; A.209.y.4.i; A.210.y.4.i; A.211.y.4.i; A.212.y.4.i;
A.213.y.4.i; A.214.y.4.i; A.215.y.4.i; A.216.y.4.i; A.217.y.4.i; A.218.y.4.i;
A.219.y.4.i; A.220.y.4.i; A.221.y.4.i; A.222.y.4.i; A.223.y.4.i; A.224.y.4.i;
A.225.y.4.i; A.226.y.4.i; A.227.y.4.i; A.228.y.4.i; A.229.y.4.i; A.230.y.4.i;
A.231.y.4.i; A.232.y.4.i; A.233.y.4.i; A.234.y.4.i; A.235.y.4.i; A.236.y.4.i;
A.237.y.4.i; A.238.y.4.i; A.239.y.4.i; A.240.y.4.i; A.241.y.4.i; A.242.y.4.i;
A.243.y.4.i; A.244.y.4.i; A.245.y.4.i; A.246.y.4.i; A.247.y.4.i; A.248.y.4.i;
A.249.y.4.i; A.250.y.4.i; A.251.y.4.i; A.252.y.4.i; A.253.y.4.i; A.254.y.4.i;
A.255.y.4.i; A.256.y.4.i; A.257.y.4.i; A.258.y.4.i; A.259.y.4.i; A.260.y.4.i;
A.261.y.4.i; A.262.y.4.i; A.263.y.4.i; A.264.y.4.i; A.265.y.4.i; A.266.y.4.i;
A.267.y.4.i; A.268.y.4.i; A.269.y.4.i; A.270.y.4.i; A.271.y.4.i; A.272.y.4.i;
A.273.y.4.i; A.274.y.4.i; A.275.y.4.i; A.276.y.4.i; A.277.y.4.i; A.278.y.4.i;
A.279.y.4.i; A.280.y.4.i; A.281.y.4.i; A.282.y.4.i; A.283.y.4.i; A.284.y.4.i;
A.285.y.4.i; A.286.y.4.i; A.287.y.4.i; A.288.y.4.i; A.289.y.4.i; A.290.y.4.i;
A.291.y.4.i; A.292.y.4.i; A.293.y.4.i; A.294.y.4.i; A.295.y.4.i; A.296.y.4.i;
A.297.y.4.i; A.298.y.4.i; A.299.y.4.i; A.300.y.4.i; A.301.y.4.i; A.302.y.4.i;
A.303.y.4.i; A.304.y.4.i; A.305.y.4.i; A.306.y.4.i; A.307.y.4.i; A.308.y.4.i;
A.309.y.4.i; A.310.y.4.i; A.311.y.4.i; A.312.y.4.i; A.313.y.4.i; A.314.y.4.i;
A.315.y.4.i; A.316.y.4.i; A.317.y.4.i; A.318.y.4.i; A.319.y.4.i; A.320.y.4.i;
A.321.y.4.i; A.323.y.4.i; A.324.y.4.i; A.325.y.4.i; A.326.y.4.i; A.327.y.4.i;
A.328.y.4.i; A.329.y.4.i; A.330.y.4.i; A.331.y.4.i; A.332.y.4.i; A.333.y.4.i;
A.334.y.4.i; A.335.y.4.i; A.336.y.4.i; A.337.y.4.i; A.338.y.4.i; A.339.y.4.i;

[illegible]

[H 6y]

[illegible]

[H 6z]

[illegible]

[H 6a1]

A.617.y.11.i; A.618.y.11.i; A.619.y.11.i; A.620.y.11.i; A.621.y.11.i; A.622.y.11.i;
 A.623.y.11.i; A.624.y.11.i; A.625.y.11.i; A.626.y.11.i; A.627.y.11.i; A.628.y.11.i;
 A.629.y.11.i; A.630.y.11.i; A.631.y.11.i; A.632.y.11.i; A.633.y.11.i; A.634.y.11.i;
 A.635.y.11.i; A.636.y.11.i; A.637.y.11.i; A.638.y.11.i; A.639.y.11.i; A.640.y.11.i;
 A.641.y.11.i; A.642.y.11.i; A.643.y.11.i; A.644.y.11.i; A.645.y.11.i; A.646.y.11.i;
 A.647.y.11.i; A.648.y.11.i; A.649.y.11.i; A.650.y.11.i; A.651.y.11.i; A.652.y.11.i;
 A.653.y.11.i; A.654.y.11.i; A.655.y.11.i; A.656.y.11.i; A.657.y.11.i; A.658.y.11.i;
 A.659.y.11.i; A.660.y.11.i; A.2.z.4.i; A.3.z.4.i; A.4.z.4.i; A.5.z.4.i; A.6.z.4.i;
 A.7.z.4.i; A.9.z.4.i; A.10.z.4.i; A.15.z.4.i; A.100.z.4.i; A.101.z.4.i; A.102.z.4.i;
 A.103.z.4.i; A.104.z.4.i; A.105.z.4.i; A.106.z.4.i; A.107.z.4.i; A.108.z.4.i;
 A.109.z.4.i; A.110.z.4.i; A.111.z.4.i; A.112.z.4.i; A.113.z.4.i; A.114.z.4.i;
 A.115.z.4.i; A.116.z.4.i; A.117.z.4.i; A.118.z.4.i; A.119.z.4.i; A.120.z.4.i;
 A.121.z.4.i; A.122.z.4.i; A.123.z.4.i; A.124.z.4.i; A.125.z.4.i; A.126.z.4.i;
 A.127.z.4.i; A.128.z.4.i; A.129.z.4.i; A.130.z.4.i; A.131.z.4.i; A.132.z.4.i;
 A.133.z.4.i; A.134.z.4.i; A.135.z.4.i; A.136.z.4.i; A.137.z.4.i; A.138.z.4.i;
 A.139.z.4.i; A.140.z.4.i; A.141.z.4.i; A.142.z.4.i; A.143.z.4.i; A.144.z.4.i;
 A.145.z.4.i; A.146.z.4.i; A.147.z.4.i; A.148.z.4.i; A.149.z.4.i; A.150.z.4.i;
 A.151.z.4.i; A.152.z.4.i; A.153.z.4.i; A.154.z.4.i; A.155.z.4.i; A.156.z.4.i;
 A.157.z.4.i; A.158.z.4.i; A.159.z.4.i; A.160.z.4.i; A.161.z.4.i; A.162.z.4.i;
 A.163.z.4.i; A.164.z.4.i; A.165.z.4.i; A.166.z.4.i; A.167.z.4.i; A.168.z.4.i;
 A.169.z.4.i; A.170.z.4.i; A.171.z.4.i; A.172.z.4.i; A.173.z.4.i; A.174.z.4.i;
 A.175.z.4.i; A.176.z.4.i; A.177.z.4.i; A.178.z.4.i; A.179.z.4.i; A.180.z.4.i;
 A.181.z.4.i; A.182.z.4.i; A.183.z.4.i; A.184.z.4.i; A.185.z.4.i; A.186.z.4.i;
 A.187.z.4.i; A.188.z.4.i; A.189.z.4.i; A.190.z.4.i; A.191.z.4.i; A.192.z.4.i;
 A.193.z.4.i; A.194.z.4.i; A.195.z.4.i; A.196.z.4.i; A.197.z.4.i; A.198.z.4.i;
 A.199.z.4.i; A.200.z.4.i; A.201.z.4.i; A.202.z.4.i; A.203.z.4.i; A.204.z.4.i;
 A.205.z.4.i; A.206.z.4.i; A.207.z.4.i; A.208.z.4.i; A.209.z.4.i; A.210.z.4.i;
 A.211.z.4.i; A.212.z.4.i; A.213.z.4.i; A.214.z.4.i; A.215.z.4.i; A.216.z.4.i;
 A.217.z.4.i; A.218.z.4.i; A.219.z.4.i; A.220.z.4.i; A.221.z.4.i; A.222.z.4.i;
 A.223.z.4.i; A.224.z.4.i; A.225.z.4.i; A.226.z.4.i; A.227.z.4.i; A.228.z.4.i;
 A.229.z.4.i; A.230.z.4.i; A.231.z.4.i; A.232.z.4.i; A.233.z.4.i; A.234.z.4.i;
 A.235.z.4.i; A.236.z.4.i; A.237.z.4.i; A.238.z.4.i; A.239.z.4.i; A.240.z.4.i;
 A.241.z.4.i; A.242.z.4.i; A.243.z.4.i; A.244.z.4.i; A.245.z.4.i; A.246.z.4.i;
 A.247.z.4.i; A.248.z.4.i; A.249.z.4.i; A.250.z.4.i; A.251.z.4.i; A.252.z.4.i;
 A.253.z.4.i; A.254.z.4.i; A.255.z.4.i; A.256.z.4.i; A.257.z.4.i; A.258.z.4.i;
 A.259.z.4.i; A.260.z.4.i; A.261.z.4.i; A.262.z.4.i; A.263.z.4.i; A.264.z.4.i;
 A.265.z.4.i; A.266.z.4.i; A.267.z.4.i; A.268.z.4.i; A.269.z.4.i; A.270.z.4.i;
 A.271.z.4.i; A.272.z.4.i; A.273.z.4.i; A.274.z.4.i; A.275.z.4.i; A.276.z.4.i;
 A.277.z.4.i; A.278.z.4.i; A.279.z.4.i; A.280.z.4.i; A.281.z.4.i; A.282.z.4.i;
 A.283.z.4.i; A.284.z.4.i; A.285.z.4.i; A.286.z.4.i; A.287.z.4.i; A.288.z.4.i;
 A.289.z.4.i; A.290.z.4.i; A.291.z.4.i; A.292.z.4.i; A.293.z.4.i; A.294.z.4.i;
 A.295.z.4.i; A.296.z.4.i; A.297.z.4.i; A.298.z.4.i; A.299.z.4.i; A.300.z.4.i;
 A.301.z.4.i; A.302.z.4.i; A.303.z.4.i; A.304.z.4.i; A.305.z.4.i; A.306.z.4.i;
 A.307.z.4.i; A.308.z.4.i; A.309.z.4.i; A.310.z.4.i; A.311.z.4.i; A.312.z.4.i;
 A.313.z.4.i; A.314.z.4.i; A.315.z.4.i; A.316.z.4.i; A.317.z.4.i; A.318.z.4.i;
 A.319.z.4.i; A.320.z.4.i; A.321.z.4.i; A.323.z.4.i; A.324.z.4.i; A.325.z.4.i;
 A.326.z.4.i; A.327.z.4.i; A.328.z.4.i; A.329.z.4.i; A.330.z.4.i; A.331.z.4.i;

[illegible]

[illegible]

[И 6a5]

A.609.z.11.i; A.610.z.11.i; A.611.z.11.i; A.612.z.11.i; A.613.z.11.i; A.614.z.11.i;
 A.615.z.11.i; A.616.z.11.i; A.617.z.11.i; A.618.z.11.i; A.619.z.11.i; A.620.z.11.i;
 A.621.z.11.i; A.622.z.11.i; A.623.z.11.i; A.624.z.11.i; A.625.z.11.i; A.626.z.11.i;
 A.627.z.11.i; A.628.z.11.i; A.629.z.11.i; A.630.z.11.i; A.631.z.11.i; A.632.z.11.i;
 A.633.z.11.i; A.634.z.11.i; A.635.z.11.i; A.636.z.11.i; A.637.z.11.i; A.638.z.11.i;
 A.639.z.11.i; A.640.z.11.i; A.641.z.11.i; A.642.z.11.i; A.643.z.11.i; A.644.z.11.i;
 A.645.z.11.i; A.646.z.11.i; A.647.z.11.i; A.648.z.11.i; A.649.z.11.i; A.650.z.11.i;
 A.651.z.11.i; A.652.z.11.i; A.653.z.11.i; A.654.z.11.i; A.655.z.11.i; A.656.z.11.i;
 A.657.z.11.i; A.658.z.11.i; A.659.z.11.i; A.660.z.11.i; A.2.A.4.i; A.3.A.4.i;
 A.4.A.4.i; A.5.A.4.i; A.6.A.4.i; A.7.A.4.i; A.9.A.4.i; A.10.A.4.i; A.15.A.4.i;
 A.100.A.4.i; A.101.A.4.i; A.102.A.4.i; A.103.A.4.i; A.104.A.4.i; A.105.A.4.i;
 A.106.A.4.i; A.107.A.4.i; A.108.A.4.i; A.109.A.4.i; A.110.A.4.i; A.111.A.4.i;
 A.112.A.4.i; A.113.A.4.i; A.114.A.4.i; A.115.A.4.i; A.116.A.4.i; A.117.A.4.i;
 A.118.A.4.i; A.119.A.4.i; A.120.A.4.i; A.121.A.4.i; A.122.A.4.i; A.123.A.4.i;
 A.124.A.4.i; A.125.A.4.i; A.126.A.4.i; A.127.A.4.i; A.128.A.4.i; A.129.A.4.i;
 A.130.A.4.i; A.131.A.4.i; A.132.A.4.i; A.133.A.4.i; A.134.A.4.i; A.135.A.4.i;
 A.136.A.4.i; A.137.A.4.i; A.138.A.4.i; A.139.A.4.i; A.140.A.4.i; A.141.A.4.i;
 A.142.A.4.i; A.143.A.4.i; A.144.A.4.i; A.145.A.4.i; A.146.A.4.i; A.147.A.4.i;
 A.148.A.4.i; A.149.A.4.i; A.150.A.4.i; A.151.A.4.i; A.152.A.4.i; A.153.A.4.i;
 A.154.A.4.i; A.155.A.4.i; A.156.A.4.i; A.157.A.4.i; A.158.A.4.i; A.159.A.4.i;
 A.160.A.4.i; A.161.A.4.i; A.162.A.4.i; A.163.A.4.i; A.164.A.4.i; A.165.A.4.i;
 A.166.A.4.i; A.167.A.4.i; A.168.A.4.i; A.169.A.4.i; A.170.A.4.i; A.171.A.4.i;
 A.172.A.4.i; A.173.A.4.i; A.174.A.4.i; A.175.A.4.i; A.176.A.4.i; A.177.A.4.i;
 A.178.A.4.i; A.179.A.4.i; A.180.A.4.i; A.181.A.4.i; A.182.A.4.i; A.183.A.4.i;
 A.184.A.4.i; A.185.A.4.i; A.186.A.4.i; A.187.A.4.i; A.188.A.4.i; A.189.A.4.i;
 A.190.A.4.i; A.191.A.4.i; A.192.A.4.i; A.193.A.4.i; A.194.A.4.i; A.195.A.4.i;
 A.196.A.4.i; A.197.A.4.i; A.198.A.4.i; A.199.A.4.i; A.200.A.4.i; A.201.A.4.i;
 A.202.A.4.i; A.203.A.4.i; A.204.A.4.i; A.205.A.4.i; A.206.A.4.i; A.207.A.4.i;
 A.208.A.4.i; A.209.A.4.i; A.210.A.4.i; A.211.A.4.i; A.212.A.4.i; A.213.A.4.i;
 A.214.A.4.i; A.215.A.4.i; A.216.A.4.i; A.217.A.4.i; A.218.A.4.i; A.219.A.4.i;
 A.220.A.4.i; A.221.A.4.i; A.222.A.4.i; A.223.A.4.i; A.224.A.4.i; A.225.A.4.i;
 A.226.A.4.i; A.227.A.4.i; A.228.A.4.i; A.229.A.4.i; A.230.A.4.i; A.231.A.4.i;
 A.232.A.4.i; A.233.A.4.i; A.234.A.4.i; A.235.A.4.i; A.236.A.4.i; A.237.A.4.i;
 A.238.A.4.i; A.239.A.4.i; A.240.A.4.i; A.241.A.4.i; A.242.A.4.i; A.243.A.4.i;
 A.244.A.4.i; A.245.A.4.i; A.246.A.4.i; A.247.A.4.i; A.248.A.4.i; A.249.A.4.i;
 A.250.A.4.i; A.251.A.4.i; A.252.A.4.i; A.253.A.4.i; A.254.A.4.i; A.255.A.4.i;
 A.256.A.4.i; A.257.A.4.i; A.258.A.4.i; A.259.A.4.i; A.260.A.4.i; A.261.A.4.i;
 A.262.A.4.i; A.263.A.4.i; A.264.A.4.i; A.265.A.4.i; A.266.A.4.i; A.267.A.4.i;
 A.268.A.4.i; A.269.A.4.i; A.270.A.4.i; A.271.A.4.i; A.272.A.4.i; A.273.A.4.i;
 A.274.A.4.i; A.275.A.4.i; A.276.A.4.i; A.277.A.4.i; A.278.A.4.i; A.279.A.4.i;
 A.280.A.4.i; A.281.A.4.i; A.282.A.4.i; A.283.A.4.i; A.284.A.4.i; A.285.A.4.i;
 A.286.A.4.i; A.287.A.4.i; A.288.A.4.i; A.289.A.4.i; A.290.A.4.i; A.291.A.4.i;
 A.292.A.4.i; A.293.A.4.i; A.294.A.4.i; A.295.A.4.i; A.296.A.4.i; A.297.A.4.i;
 A.298.A.4.i; A.299.A.4.i; A.300.A.4.i; A.301.A.4.i; A.302.A.4.i; A.303.A.4.i;
 A.304.A.4.i; A.305.A.4.i; A.306.A.4.i; A.307.A.4.i; A.308.A.4.i; A.309.A.4.i;
 A.310.A.4.i; A.311.A.4.i; A.312.A.4.i; A.313.A.4.i; A.314.A.4.i; A.315.A.4.i;
 A.316.A.4.i; A.317.A.4.i; A.318.A.4.i; A.319.A.4.i; A.320.A.4.i; A.321.A.4.i;

[illegible]

[II 6a7]

A.604.A.4.i; A.605.A.4.i; A.606.A.4.i; A.607.A.4.i; A.608.A.4.i; A.609.A.4.i;
 A.610.A.4.i; A.611.A.4.i; A.612.A.4.i; A.613.A.4.i; A.614.A.4.i; A.615.A.4.i;
 A.616.A.4.i; A.617.A.4.i; A.618.A.4.i; A.619.A.4.i; A.620.A.4.i; A.621.A.4.i;
 A.622.A.4.i; A.623.A.4.i; A.624.A.4.i; A.625.A.4.i; A.626.A.4.i; A.627.A.4.i;
 A.628.A.4.i; A.629.A.4.i; A.630.A.4.i; A.631.A.4.i; A.632.A.4.i; A.633.A.4.i;
 A.634.A.4.i; A.635.A.4.i; A.636.A.4.i; A.637.A.4.i; A.638.A.4.i; A.639.A.4.i;
 A.640.A.4.i; A.641.A.4.i; A.642.A.4.i; A.643.A.4.i; A.644.A.4.i; A.645.A.4.i;
 A.646.A.4.i; A.647.A.4.i; A.648.A.4.i; A.649.A.4.i; A.650.A.4.i; A.651.A.4.i;
 A.652.A.4.i; A.653.A.4.i; A.654.A.4.i; A.655.A.4.i; A.656.A.4.i; A.657.A.4.i;
 A.658.A.4.i; A.659.A.4.i; A.660.A.4.i; A.2.A.11.i; A.3.A.11.i; A.4.A.11.i;
 A.5.A.11.i; A.6.A.11.i; A.7.A.11.i; A.9.A.11.i; A.10.A.11.i; A.15.A.11.i;
 A.100.A.11.i; A.101.A.11.i; A.102.A.11.i; A.103.A.11.i; A.104.A.11.i;
 A.105.A.11.i; A.106.A.11.i; A.107.A.11.i; A.108.A.11.i; A.109.A.11.i;
 A.110.A.11.i; A.111.A.11.i; A.112.A.11.i; A.113.A.11.i; A.114.A.11.i;
 A.115.A.11.i; A.116.A.11.i; A.117.A.11.i; A.118.A.11.i; A.119.A.11.i;
 A.120.A.11.i; A.121.A.11.i; A.122.A.11.i; A.123.A.11.i; A.124.A.11.i;
 A.125.A.11.i; A.126.A.11.i; A.127.A.11.i; A.128.A.11.i; A.129.A.11.i;
 A.130.A.11.i; A.131.A.11.i; A.132.A.11.i; A.133.A.11.i; A.134.A.11.i;
 A.135.A.11.i; A.136.A.11.i; A.137.A.11.i; A.138.A.11.i; A.139.A.11.i;
 A.140.A.11.i; A.141.A.11.i; A.142.A.11.i; A.143.A.11.i; A.144.A.11.i;
 A.145.A.11.i; A.146.A.11.i; A.147.A.11.i; A.148.A.11.i; A.149.A.11.i;
 A.150.A.11.i; A.151.A.11.i; A.152.A.11.i; A.153.A.11.i; A.154.A.11.i;
 A.155.A.11.i; A.156.A.11.i; A.157.A.11.i; A.158.A.11.i; A.159.A.11.i;
 A.160.A.11.i; A.161.A.11.i; A.162.A.11.i; A.163.A.11.i; A.164.A.11.i;
 A.165.A.11.i; A.166.A.11.i; A.167.A.11.i; A.168.A.11.i; A.169.A.11.i;
 A.170.A.11.i; A.171.A.11.i; A.172.A.11.i; A.173.A.11.i; A.174.A.11.i;
 A.175.A.11.i; A.176.A.11.i; A.177.A.11.i; A.178.A.11.i; A.179.A.11.i;
 A.180.A.11.i; A.181.A.11.i; A.182.A.11.i; A.183.A.11.i; A.184.A.11.i;
 A.185.A.11.i; A.186.A.11.i; A.187.A.11.i; A.188.A.11.i; A.189.A.11.i;
 A.190.A.11.i; A.191.A.11.i; A.192.A.11.i; A.193.A.11.i; A.194.A.11.i;
 A.195.A.11.i; A.196.A.11.i; A.197.A.11.i; A.198.A.11.i; A.199.A.11.i;
 A.200.A.11.i; A.201.A.11.i; A.202.A.11.i; A.203.A.11.i; A.204.A.11.i;
 A.205.A.11.i; A.206.A.11.i; A.207.A.11.i; A.208.A.11.i; A.209.A.11.i;
 A.210.A.11.i; A.211.A.11.i; A.212.A.11.i; A.213.A.11.i; A.214.A.11.i;
 A.215.A.11.i; A.216.A.11.i; A.217.A.11.i; A.218.A.11.i; A.219.A.11.i;
 A.220.A.11.i; A.221.A.11.i; A.222.A.11.i; A.223.A.11.i; A.224.A.11.i;
 A.225.A.11.i; A.226.A.11.i; A.227.A.11.i; A.228.A.11.i; A.229.A.11.i;
 A.230.A.11.i; A.231.A.11.i; A.232.A.11.i; A.233.A.11.i; A.234.A.11.i;
 A.235.A.11.i; A.236.A.11.i; A.237.A.11.i; A.238.A.11.i; A.239.A.11.i;
 A.240.A.11.i; A.241.A.11.i; A.242.A.11.i; A.243.A.11.i; A.244.A.11.i;
 A.245.A.11.i; A.246.A.11.i; A.247.A.11.i; A.248.A.11.i; A.249.A.11.i;
 A.250.A.11.i; A.251.A.11.i; A.252.A.11.i; A.253.A.11.i; A.254.A.11.i;
 A.255.A.11.i; A.256.A.11.i; A.257.A.11.i; A.258.A.11.i; A.259.A.11.i;
 A.260.A.11.i; A.261.A.11.i; A.262.A.11.i; A.263.A.11.i; A.264.A.11.i;
 A.265.A.11.i; A.266.A.11.i; A.267.A.11.i; A.268.A.11.i; A.269.A.11.i;
 A.270.A.11.i; A.271.A.11.i; A.272.A.11.i; A.273.A.11.i; A.274.A.11.i;
 A.275.A.11.i; A.276.A.11.i; A.277.A.11.i; A.278.A.11.i; A.279.A.11.i;

[illegible]

[И 6a9]

A.515.A.11.i; A.516.A.11.i; A.517.A.11.i; A.518.A.11.i; A.519.A.11.i;
 A.520.A.11.i; A.521.A.11.i; A.522.A.11.i; A.523.A.11.i; A.524.A.11.i;
 A.525.A.11.i; A.526.A.11.i; A.527.A.11.i; A.528.A.11.i; A.529.A.11.i;
 A.530.A.11.i; A.531.A.11.i; A.532.A.11.i; A.533.A.11.i; A.534.A.11.i;
 A.535.A.11.i; A.536.A.11.i; A.537.A.11.i; A.538.A.11.i; A.539.A.11.i;
 A.540.A.11.i; A.541.A.11.i; A.542.A.11.i; A.543.A.11.i; A.544.A.11.i;
 A.545.A.11.i; A.546.A.11.i; A.547.A.11.i; A.548.A.11.i; A.549.A.11.i;
 A.550.A.11.i; A.551.A.11.i; A.552.A.11.i; A.553.A.11.i; A.554.A.11.i;
 A.555.A.11.i; A.556.A.11.i; A.557.A.11.i; A.558.A.11.i; A.559.A.11.i;
 A.560.A.11.i; A.561.A.11.i; A.562.A.11.i; A.563.A.11.i; A.564.A.11.i;
 A.565.A.11.i; A.566.A.11.i; A.567.A.11.i; A.568.A.11.i; A.569.A.11.i;
 A.570.A.11.i; A.571.A.11.i; A.572.A.11.i; A.573.A.11.i; A.574.A.11.i;
 A.575.A.11.i; A.576.A.11.i; A.577.A.11.i; A.578.A.11.i; A.579.A.11.i;
 A.580.A.11.i; A.581.A.11.i; A.582.A.11.i; A.583.A.11.i; A.584.A.11.i;
 A.585.A.11.i; A.586.A.11.i; A.587.A.11.i; A.588.A.11.i; A.589.A.11.i;
 A.590.A.11.i; A.591.A.11.i; A.592.A.11.i; A.593.A.11.i; A.594.A.11.i;
 A.595.A.11.i; A.596.A.11.i; A.597.A.11.i; A.598.A.11.i; A.599.A.11.i;
 A.600.A.11.i; A.601.A.11.i; A.602.A.11.i; A.603.A.11.i; A.604.A.11.i;
 A.605.A.11.i; A.606.A.11.i; A.607.A.11.i; A.608.A.11.i; A.609.A.11.i;
 A.610.A.11.i; A.611.A.11.i; A.612.A.11.i; A.613.A.11.i; A.614.A.11.i;
 A.615.A.11.i; A.616.A.11.i; A.617.A.11.i; A.618.A.11.i; A.619.A.11.i;
 A.620.A.11.i; A.621.A.11.i; A.622.A.11.i; A.623.A.11.i; A.624.A.11.i;
 A.625.A.11.i; A.626.A.11.i; A.627.A.11.i; A.628.A.11.i; A.629.A.11.i;
 A.630.A.11.i; A.631.A.11.i; A.632.A.11.i; A.633.A.11.i; A.634.A.11.i;
 A.635.A.11.i; A.636.A.11.i; A.637.A.11.i; A.638.A.11.i; A.639.A.11.i;
 A.640.A.11.i; A.641.A.11.i; A.642.A.11.i; A.643.A.11.i; A.644.A.11.i;
 A.645.A.11.i; A.646.A.11.i; A.647.A.11.i; A.648.A.11.i; A.649.A.11.i;
 A.650.A.11.i; A.651.A.11.i; A.652.A.11.i; A.653.A.11.i; A.654.A.11.i;
 A.655.A.11.i; A.656.A.11.i; A.657.A.11.i; A.658.A.11.i; A.659.A.11.i;
 A.660.A.11.i; A.2.B.4.i; A.3.B.4.i; A.4.B.4.i; A.5.B.4.i; A.6.B.4.i; A.7.B.4.i;
 A.9.B.4.i; A.10.B.4.i; A.15.B.4.i; A.100.B.4.i; A.101.B.4.i; A.102.B.4.i; A.103.B.4.i;
 A.104.B.4.i; A.105.B.4.i; A.106.B.4.i; A.107.B.4.i; A.108.B.4.i; A.109.B.4.i;
 A.110.B.4.i; A.111.B.4.i; A.112.B.4.i; A.113.B.4.i; A.114.B.4.i; A.115.B.4.i;
 A.116.B.4.i; A.117.B.4.i; A.118.B.4.i; A.119.B.4.i; A.120.B.4.i; A.121.B.4.i;
 A.122.B.4.i; A.123.B.4.i; A.124.B.4.i; A.125.B.4.i; A.126.B.4.i; A.127.B.4.i;
 A.128.B.4.i; A.129.B.4.i; A.130.B.4.i; A.131.B.4.i; A.132.B.4.i; A.133.B.4.i;
 A.134.B.4.i; A.135.B.4.i; A.136.B.4.i; A.137.B.4.i; A.138.B.4.i; A.139.B.4.i;
 A.140.B.4.i; A.141.B.4.i; A.142.B.4.i; A.143.B.4.i; A.144.B.4.i; A.145.B.4.i;
 A.146.B.4.i; A.147.B.4.i; A.148.B.4.i; A.149.B.4.i; A.150.B.4.i; A.151.B.4.i;
 A.152.B.4.i; A.153.B.4.i; A.154.B.4.i; A.155.B.4.i; A.156.B.4.i; A.157.B.4.i;
 A.158.B.4.i; A.159.B.4.i; A.160.B.4.i; A.161.B.4.i; A.162.B.4.i; A.163.B.4.i;
 A.164.B.4.i; A.165.B.4.i; A.166.B.4.i; A.167.B.4.i; A.168.B.4.i; A.169.B.4.i;
 A.170.B.4.i; A.171.B.4.i; A.172.B.4.i; A.173.B.4.i; A.174.B.4.i; A.175.B.4.i;
 A.176.B.4.i; A.177.B.4.i; A.178.B.4.i; A.179.B.4.i; A.180.B.4.i; A.181.B.4.i;
 A.182.B.4.i; A.183.B.4.i; A.184.B.4.i; A.185.B.4.i; A.186.B.4.i; A.187.B.4.i;
 A.188.B.4.i; A.189.B.4.i; A.190.B.4.i; A.191.B.4.i; A.192.B.4.i; A.193.B.4.i;
 A.194.B.4.i; A.195.B.4.i; A.196.B.4.i; A.197.B.4.i; A.198.B.4.i; A.199.B.4.i;

[illegible]

266-113

[II 6a12]

A.195.B.11.i; A.196.B.11.i; A.197.B.11.i; A.198.B.11.i; A.199.B.11.i; A.200.B.11.i;
 A.201.B.11.i; A.202.B.11.i; A.203.B.11.i; A.204.B.11.i; A.205.B.11.i; A.206.B.11.i;
 A.207.B.11.i; A.208.B.11.i; A.209.B.11.i; A.210.B.11.i; A.211.B.11.i; A.212.B.11.i;
 A.213.B.11.i; A.214.B.11.i; A.215.B.11.i; A.216.B.11.i; A.217.B.11.i; A.218.B.11.i;
 A.219.B.11.i; A.220.B.11.i; A.221.B.11.i; A.222.B.11.i; A.223.B.11.i; A.224.B.11.i;
 A.225.B.11.i; A.226.B.11.i; A.227.B.11.i; A.228.B.11.i; A.229.B.11.i; A.230.B.11.i;
 A.231.B.11.i; A.232.B.11.i; A.233.B.11.i; A.234.B.11.i; A.235.B.11.i; A.236.B.11.i;
 A.237.B.11.i; A.238.B.11.i; A.239.B.11.i; A.240.B.11.i; A.241.B.11.i; A.242.B.11.i;
 A.243.B.11.i; A.244.B.11.i; A.245.B.11.i; A.246.B.11.i; A.247.B.11.i; A.248.B.11.i;
 A.249.B.11.i; A.250.B.11.i; A.251.B.11.i; A.252.B.11.i; A.253.B.11.i; A.254.B.11.i;
 A.255.B.11.i; A.256.B.11.i; A.257.B.11.i; A.258.B.11.i; A.259.B.11.i; A.260.B.11.i;
 A.261.B.11.i; A.262.B.11.i; A.263.B.11.i; A.264.B.11.i; A.265.B.11.i; A.266.B.11.i;
 A.267.B.11.i; A.268.B.11.i; A.269.B.11.i; A.270.B.11.i; A.271.B.11.i; A.272.B.11.i;
 A.273.B.11.i; A.274.B.11.i; A.275.B.11.i; A.276.B.11.i; A.277.B.11.i; A.278.B.11.i;
 A.279.B.11.i; A.280.B.11.i; A.281.B.11.i; A.282.B.11.i; A.283.B.11.i; A.284.B.11.i;
 A.285.B.11.i; A.286.B.11.i; A.287.B.11.i; A.288.B.11.i; A.289.B.11.i; A.290.B.11.i;
 A.291.B.11.i; A.292.B.11.i; A.293.B.11.i; A.294.B.11.i; A.295.B.11.i; A.296.B.11.i;
 A.297.B.11.i; A.298.B.11.i; A.299.B.11.i; A.300.B.11.i; A.301.B.11.i; A.302.B.11.i;
 A.303.B.11.i; A.304.B.11.i; A.305.B.11.i; A.306.B.11.i; A.307.B.11.i; A.308.B.11.i;
 A.309.B.11.i; A.310.B.11.i; A.311.B.11.i; A.312.B.11.i; A.313.B.11.i; A.314.B.11.i;
 A.315.B.11.i; A.316.B.11.i; A.317.B.11.i; A.318.B.11.i; A.319.B.11.i; A.320.B.11.i;
 A.321.B.11.i; A.323.B.11.i; A.324.B.11.i; A.325.B.11.i; A.326.B.11.i; A.327.B.11.i;
 A.328.B.11.i; A.329.B.11.i; A.330.B.11.i; A.331.B.11.i; A.332.B.11.i; A.333.B.11.i;
 A.334.B.11.i; A.335.B.11.i; A.336.B.11.i; A.337.B.11.i; A.338.B.11.i; A.339.B.11.i;
 A.340.B.11.i; A.341.B.11.i; A.342.B.11.i; A.343.B.11.i; A.344.B.11.i; A.345.B.11.i;
 A.346.B.11.i; A.347.B.11.i; A.348.B.11.i; A.349.B.11.i; A.350.B.11.i; A.351.B.11.i;
 A.352.B.11.i; A.353.B.11.i; A.354.B.11.i; A.355.B.11.i; A.356.B.11.i; A.357.B.11.i;
 A.358.B.11.i; A.359.B.11.i; A.360.B.11.i; A.361.B.11.i; A.362.B.11.i; A.363.B.11.i;
 A.364.B.11.i; A.365.B.11.i; A.366.B.11.i; A.367.B.11.i; A.368.B.11.i; A.369.B.11.i;
 A.370.B.11.i; A.371.B.11.i; A.372.B.11.i; A.373.B.11.i; A.374.B.11.i; A.375.B.11.i;
 A.376.B.11.i; A.377.B.11.i; A.378.B.11.i; A.379.B.11.i; A.380.B.11.i; A.381.B.11.i;
 A.382.B.11.i; A.383.B.11.i; A.384.B.11.i; A.385.B.11.i; A.386.B.11.i; A.387.B.11.i;
 A.388.B.11.i; A.389.B.11.i; A.390.B.11.i; A.391.B.11.i; A.392.B.11.i; A.393.B.11.i;
 A.394.B.11.i; A.395.B.11.i; A.396.B.11.i; A.397.B.11.i; A.398.B.11.i; A.399.B.11.i;
 A.400.B.11.i; A.401.B.11.i; A.402.B.11.i; A.403.B.11.i; A.404.B.11.i; A.405.B.11.i;
 A.406.B.11.i; A.407.B.11.i; A.408.B.11.i; A.409.B.11.i; A.410.B.11.i; A.411.B.11.i;
 A.412.B.11.i; A.413.B.11.i; A.414.B.11.i; A.415.B.11.i; A.416.B.11.i; A.417.B.11.i;
 A.418.B.11.i; A.419.B.11.i; A.420.B.11.i; A.421.B.11.i; A.422.B.11.i; A.423.B.11.i;
 A.424.B.11.i; A.425.B.11.i; A.426.B.11.i; A.427.B.11.i; A.428.B.11.i; A.429.B.11.i;
 A.430.B.11.i; A.431.B.11.i; A.432.B.11.i; A.433.B.11.i; A.434.B.11.i; A.435.B.11.i;
 A.436.B.11.i; A.437.B.11.i; A.438.B.11.i; A.439.B.11.i; A.440.B.11.i; A.441.B.11.i;
 A.442.B.11.i; A.443.B.11.i; A.444.B.11.i; A.445.B.11.i; A.446.B.11.i; A.447.B.11.i;
 A.448.B.11.i; A.449.B.11.i; A.450.B.11.i; A.451.B.11.i; A.452.B.11.i; A.453.B.11.i;
 A.454.B.11.i; A.455.B.11.i; A.456.B.11.i; A.457.B.11.i; A.458.B.11.i; A.459.B.11.i;
 A.460.B.11.i; A.461.B.11.i; A.462.B.11.i; A.463.B.11.i; A.464.B.11.i; A.465.B.11.i;
 A.466.B.11.i; A.467.B.11.i; A.468.B.11.i; A.469.B.11.i; A.470.B.11.i; A.471.B.11.i;
 A.472.B.11.i; A.473.B.11.i; A.474.B.11.i; A.475.B.11.i; A.476.B.11.i; A.477.B.11.i;

266-115

[H 6a14]

[illegible]

266-117

[illegible]

[II 6a17]

A.468.C.11.i; A.469.C.11.i; A.470.C.11.i; A.471.C.11.i; A.472.C.11.i; A.473.C.11.i;
 A.474.C.11.i; A.475.C.11.i; A.476.C.11.i; A.477.C.11.i; A.478.C.11.i; A.479.C.11.i;
 A.480.C.11.i; A.481.C.11.i; A.482.C.11.i; A.483.C.11.i; A.484.C.11.i; A.485.C.11.i;
 A.486.C.11.i; A.487.C.11.i; A.488.C.11.i; A.489.C.11.i; A.490.C.11.i; A.491.C.11.i;
 A.492.C.11.i; A.493.C.11.i; A.494.C.11.i; A.495.C.11.i; A.496.C.11.i; A.497.C.11.i;
 A.498.C.11.i; A.499.C.11.i; A.500.C.11.i; A.501.C.11.i; A.502.C.11.i; A.503.C.11.i;
 A.504.C.11.i; A.505.C.11.i; A.506.C.11.i; A.507.C.11.i; A.508.C.11.i; A.509.C.11.i;
 A.510.C.11.i; A.511.C.11.i; A.512.C.11.i; A.512.C.11.i; A.513.C.11.i; A.514.C.11.i;
 A.515.C.11.i; A.516.C.11.i; A.517.C.11.i; A.518.C.11.i; A.519.C.11.i; A.520.C.11.i;
 A.521.C.11.i; A.522.C.11.i; A.523.C.11.i; A.524.C.11.i; A.525.C.11.i; A.526.C.11.i;
 A.527.C.11.i; A.528.C.11.i; A.529.C.11.i; A.530.C.11.i; A.531.C.11.i; A.532.C.11.i;
 A.533.C.11.i; A.534.C.11.i; A.535.C.11.i; A.536.C.11.i; A.537.C.11.i; A.538.C.11.i;
 A.539.C.11.i; A.540.C.11.i; A.541.C.11.i; A.542.C.11.i; A.543.C.11.i; A.544.C.11.i;
 A.545.C.11.i; A.546.C.11.i; A.547.C.11.i; A.548.C.11.i; A.549.C.11.i; A.550.C.11.i;
 A.551.C.11.i; A.552.C.11.i; A.553.C.11.i; A.554.C.11.i; A.555.C.11.i; A.556.C.11.i;
 A.557.C.11.i; A.558.C.11.i; A.559.C.11.i; A.560.C.11.i; A.561.C.11.i; A.562.C.11.i;
 A.563.C.11.i; A.564.C.11.i; A.565.C.11.i; A.566.C.11.i; A.567.C.11.i; A.568.C.11.i;
 A.569.C.11.i; A.570.C.11.i; A.571.C.11.i; A.572.C.11.i; A.573.C.11.i; A.574.C.11.i;
 A.575.C.11.i; A.576.C.11.i; A.577.C.11.i; A.578.C.11.i; A.579.C.11.i; A.580.C.11.i;
 A.581.C.11.i; A.582.C.11.i; A.583.C.11.i; A.584.C.11.i; A.585.C.11.i; A.586.C.11.i;
 A.587.C.11.i; A.588.C.11.i; A.589.C.11.i; A.590.C.11.i; A.591.C.11.i; A.592.C.11.i;
 A.593.C.11.i; A.594.C.11.i; A.595.C.11.i; A.596.C.11.i; A.597.C.11.i; A.598.C.11.i;
 A.599.C.11.i; A.600.C.11.i; A.601.C.11.i; A.602.C.11.i; A.603.C.11.i; A.604.C.11.i;
 A.605.C.11.i; A.606.C.11.i; A.607.C.11.i; A.608.C.11.i; A.609.C.11.i; A.610.C.11.i;
 A.611.C.11.i; A.612.C.11.i; A.613.C.11.i; A.614.C.11.i; A.615.C.11.i; A.616.C.11.i;
 A.617.C.11.i; A.618.C.11.i; A.619.C.11.i; A.620.C.11.i; A.621.C.11.i; A.622.C.11.i;
 A.623.C.11.i; A.624.C.11.i; A.625.C.11.i; A.626.C.11.i; A.627.C.11.i; A.628.C.11.i;
 A.629.C.11.i; A.630.C.11.i; A.631.C.11.i; A.632.C.11.i; A.633.C.11.i; A.634.C.11.i;
 A.635.C.11.i; A.636.C.11.i; A.637.C.11.i; A.638.C.11.i; A.639.C.11.i; A.640.C.11.i;
 A.641.C.11.i; A.642.C.11.i; A.643.C.11.i; A.644.C.11.i; A.645.C.11.i; A.646.C.11.i;
 A.647.C.11.i; A.648.C.11.i; A.649.C.11.i; A.650.C.11.i; A.651.C.11.i; A.652.C.11.i;
 A.653.C.11.i; A.654.C.11.i; A.655.C.11.i; A.656.C.11.i; A.657.C.11.i; A.658.C.11.i;
 A.659.C.11.i; A.660.C.11.i; A.2.D.4.i; A.3.D.4.i; A.4.D.4.i; A.5.D.4.i; A.6.D.4.i;
 A.7.D.4.i; A.9.D.4.i; A.10.D.4.i; A.15.D.4.i; A.100.D.4.i; A.101.D.4.i; A.102.D.4.i;
 A.103.D.4.i; A.104.D.4.i; A.105.D.4.i; A.106.D.4.i; A.107.D.4.i; A.108.D.4.i;
 A.109.D.4.i; A.110.D.4.i; A.111.D.4.i; A.112.D.4.i; A.113.D.4.i; A.114.D.4.i;
 A.115.D.4.i; A.116.D.4.i; A.117.D.4.i; A.118.D.4.i; A.119.D.4.i; A.120.D.4.i;
 A.121.D.4.i; A.122.D.4.i; A.123.D.4.i; A.124.D.4.i; A.125.D.4.i; A.126.D.4.i;
 A.127.D.4.i; A.128.D.4.i; A.129.D.4.i; A.130.D.4.i; A.131.D.4.i; A.132.D.4.i;
 A.133.D.4.i; A.134.D.4.i; A.135.D.4.i; A.136.D.4.i; A.137.D.4.i; A.138.D.4.i;
 A.139.D.4.i; A.140.D.4.i; A.141.D.4.i; A.142.D.4.i; A.143.D.4.i; A.144.D.4.i;
 A.145.D.4.i; A.146.D.4.i; A.147.D.4.i; A.148.D.4.i; A.149.D.4.i; A.150.D.4.i;
 A.151.D.4.i; A.152.D.4.i; A.153.D.4.i; A.154.D.4.i; A.155.D.4.i; A.156.D.4.i;
 A.157.D.4.i; A.158.D.4.i; A.159.D.4.i; A.160.D.4.i; A.161.D.4.i; A.162.D.4.i;
 A.163.D.4.i; A.164.D.4.i; A.165.D.4.i; A.166.D.4.i; A.167.D.4.i; A.168.D.4.i;
 A.169.D.4.i; A.170.D.4.i; A.171.D.4.i; A.172.D.4.i; A.173.D.4.i; A.174.D.4.i;
 A.175.D.4.i; A.176.D.4.i; A.177.D.4.i; A.178.D.4.i; A.179.D.4.i; A.180.D.4.i;

[II 6a19]

A.464.D.4.i; A.465.D.4.i; A.466.D.4.i; A.467.D.4.i; A.468.D.4.i; A.469.D.4.i;
 A.470.D.4.i; A.471.D.4.i; A.472.D.4.i; A.473.D.4.i; A.474.D.4.i; A.475.D.4.i;
 A.476.D.4.i; A.477.D.4.i; A.478.D.4.i; A.479.D.4.i; A.480.D.4.i; A.481.D.4.i;
 A.482.D.4.i; A.483.D.4.i; A.484.D.4.i; A.485.D.4.i; A.486.D.4.i; A.487.D.4.i;
 A.488.D.4.i; A.489.D.4.i; A.490.D.4.i; A.491.D.4.i; A.492.D.4.i; A.493.D.4.i;
 A.494.D.4.i; A.495.D.4.i; A.496.D.4.i; A.497.D.4.i; A.498.D.4.i; A.499.D.4.i;
 A.500.D.4.i; A.501.D.4.i; A.502.D.4.i; A.503.D.4.i; A.504.D.4.i; A.505.D.4.i;
 A.506.D.4.i; A.507.D.4.i; A.508.D.4.i; A.509.D.4.i; A.510.D.4.i; A.511.D.4.i;
 A.512.D.4.i; A.512.D.4.i; A.513.D.4.i; A.514.D.4.i; A.515.D.4.i; A.516.D.4.i;
 A.517.D.4.i; A.518.D.4.i; A.519.D.4.i; A.520.D.4.i; A.521.D.4.i; A.522.D.4.i;
 A.523.D.4.i; A.524.D.4.i; A.525.D.4.i; A.526.D.4.i; A.527.D.4.i; A.528.D.4.i;
 A.529.D.4.i; A.530.D.4.i; A.531.D.4.i; A.532.D.4.i; A.533.D.4.i; A.534.D.4.i;
 A.535.D.4.i; A.536.D.4.i; A.537.D.4.i; A.538.D.4.i; A.539.D.4.i; A.540.D.4.i;
 A.541.D.4.i; A.542.D.4.i; A.543.D.4.i; A.544.D.4.i; A.545.D.4.i; A.546.D.4.i;
 A.547.D.4.i; A.548.D.4.i; A.549.D.4.i; A.550.D.4.i; A.551.D.4.i; A.552.D.4.i;
 A.553.D.4.i; A.554.D.4.i; A.555.D.4.i; A.556.D.4.i; A.557.D.4.i; A.558.D.4.i;
 A.559.D.4.i; A.560.D.4.i; A.561.D.4.i; A.562.D.4.i; A.563.D.4.i; A.564.D.4.i;
 A.565.D.4.i; A.566.D.4.i; A.567.D.4.i; A.568.D.4.i; A.569.D.4.i; A.570.D.4.i;
 A.571.D.4.i; A.572.D.4.i; A.573.D.4.i; A.574.D.4.i; A.575.D.4.i; A.576.D.4.i;
 A.577.D.4.i; A.578.D.4.i; A.579.D.4.i; A.580.D.4.i; A.581.D.4.i; A.582.D.4.i;
 A.583.D.4.i; A.584.D.4.i; A.585.D.4.i; A.586.D.4.i; A.587.D.4.i; A.588.D.4.i;
 A.589.D.4.i; A.590.D.4.i; A.591.D.4.i; A.592.D.4.i; A.593.D.4.i; A.594.D.4.i;
 A.595.D.4.i; A.596.D.4.i; A.597.D.4.i; A.598.D.4.i; A.599.D.4.i; A.600.D.4.i;
 A.601.D.4.i; A.602.D.4.i; A.603.D.4.i; A.604.D.4.i; A.605.D.4.i; A.606.D.4.i;
 A.607.D.4.i; A.608.D.4.i; A.609.D.4.i; A.610.D.4.i; A.611.D.4.i; A.612.D.4.i;
 A.613.D.4.i; A.614.D.4.i; A.615.D.4.i; A.616.D.4.i; A.617.D.4.i; A.618.D.4.i;
 A.619.D.4.i; A.620.D.4.i; A.621.D.4.i; A.622.D.4.i; A.623.D.4.i; A.624.D.4.i;
 A.625.D.4.i; A.626.D.4.i; A.627.D.4.i; A.628.D.4.i; A.629.D.4.i; A.630.D.4.i;
 A.631.D.4.i; A.632.D.4.i; A.633.D.4.i; A.634.D.4.i; A.635.D.4.i; A.636.D.4.i;
 A.637.D.4.i; A.638.D.4.i; A.639.D.4.i; A.640.D.4.i; A.641.D.4.i; A.642.D.4.i;
 A.643.D.4.i; A.644.D.4.i; A.645.D.4.i; A.646.D.4.i; A.647.D.4.i; A.648.D.4.i;
 A.649.D.4.i; A.650.D.4.i; A.651.D.4.i; A.652.D.4.i; A.653.D.4.i; A.654.D.4.i;
 A.655.D.4.i; A.656.D.4.i; A.657.D.4.i; A.658.D.4.i; A.659.D.4.i; A.660.D.4.i;
 A.2.D.11.i; A.3.D.11.i; A.4.D.11.i; A.5.D.11.i; A.6.D.11.i; A.7.D.11.i; A.9.D.11.i;
 A.10.D.11.i; A.15.D.11.i; A.100.D.11.i; A.101.D.11.i; A.102.D.11.i; A.103.D.11.i;
 A.104.D.11.i; A.105.D.11.i; A.106.D.11.i; A.107.D.11.i; A.108.D.11.i; A.109.D.11.i;
 A.110.D.11.i; A.111.D.11.i; A.112.D.11.i; A.113.D.11.i; A.114.D.11.i; A.115.D.11.i;
 A.116.D.11.i; A.117.D.11.i; A.118.D.11.i; A.119.D.11.i; A.120.D.11.i; A.121.D.11.i;
 A.122.D.11.i; A.123.D.11.i; A.124.D.11.i; A.125.D.11.i; A.126.D.11.i; A.127.D.11.i;
 A.128.D.11.i; A.129.D.11.i; A.130.D.11.i; A.131.D.11.i; A.132.D.11.i; A.133.D.11.i;
 A.134.D.11.i; A.135.D.11.i; A.136.D.11.i; A.137.D.11.i; A.138.D.11.i; A.139.D.11.i;
 A.140.D.11.i; A.141.D.11.i; A.142.D.11.i; A.143.D.11.i; A.144.D.11.i; A.145.D.11.i;
 A.146.D.11.i; A.147.D.11.i; A.148.D.11.i; A.149.D.11.i; A.150.D.11.i; A.151.D.11.i;
 A.152.D.11.i; A.153.D.11.i; A.154.D.11.i; A.155.D.11.i; A.156.D.11.i; A.157.D.11.i;
 A.158.D.11.i; A.159.D.11.i; A.160.D.11.i; A.161.D.11.i; A.162.D.11.i; A.163.D.11.i;
 A.164.D.11.i; A.165.D.11.i; A.166.D.11.i; A.167.D.11.i; A.168.D.11.i; A.169.D.11.i;
 A.170.D.11.i; A.171.D.11.i; A.172.D.11.i; A.173.D.11.i; A.174.D.11.i; A.175.D.11.i;

[illegible]

[II 6a21]

A.459.D.11.i; A.460.D.11.i; A.461.D.11.i; A.462.D.11.i; A.463.D.11.i; A.464.D.11.i;
 A.465.D.11.i; A.466.D.11.i; A.467.D.11.i; A.468.D.11.i; A.469.D.11.i; A.470.D.11.i;
 A.471.D.11.i; A.472.D.11.i; A.473.D.11.i; A.474.D.11.i; A.475.D.11.i; A.476.D.11.i;
 A.477.D.11.i; A.478.D.11.i; A.479.D.11.i; A.480.D.11.i; A.481.D.11.i; A.482.D.11.i;
 A.483.D.11.i; A.484.D.11.i; A.485.D.11.i; A.486.D.11.i; A.487.D.11.i; A.488.D.11.i;
 A.489.D.11.i; A.490.D.11.i; A.491.D.11.i; A.492.D.11.i; A.493.D.11.i; A.494.D.11.i;
 A.495.D.11.i; A.496.D.11.i; A.497.D.11.i; A.498.D.11.i; A.499.D.11.i; A.500.D.11.i;
 A.501.D.11.i; A.502.D.11.i; A.503.D.11.i; A.504.D.11.i; A.505.D.11.i; A.506.D.11.i;
 A.507.D.11.i; A.508.D.11.i; A.509.D.11.i; A.510.D.11.i; A.511.D.11.i; A.512.D.11.i;
 A.513.D.11.i; A.514.D.11.i; A.515.D.11.i; A.516.D.11.i; A.517.D.11.i;
 A.518.D.11.i; A.519.D.11.i; A.520.D.11.i; A.521.D.11.i; A.522.D.11.i; A.523.D.11.i;
 A.524.D.11.i; A.525.D.11.i; A.526.D.11.i; A.527.D.11.i; A.528.D.11.i; A.529.D.11.i;
 A.530.D.11.i; A.531.D.11.i; A.532.D.11.i; A.533.D.11.i; A.534.D.11.i; A.535.D.11.i;
 A.536.D.11.i; A.537.D.11.i; A.538.D.11.i; A.539.D.11.i; A.540.D.11.i; A.541.D.11.i;
 A.542.D.11.i; A.543.D.11.i; A.544.D.11.i; A.545.D.11.i; A.546.D.11.i; A.547.D.11.i;
 A.548.D.11.i; A.549.D.11.i; A.550.D.11.i; A.551.D.11.i; A.552.D.11.i; A.553.D.11.i;
 A.554.D.11.i; A.555.D.11.i; A.556.D.11.i; A.557.D.11.i; A.558.D.11.i; A.559.D.11.i;
 A.560.D.11.i; A.561.D.11.i; A.562.D.11.i; A.563.D.11.i; A.564.D.11.i; A.565.D.11.i;
 A.566.D.11.i; A.567.D.11.i; A.568.D.11.i; A.569.D.11.i; A.570.D.11.i; A.571.D.11.i;
 A.572.D.11.i; A.573.D.11.i; A.574.D.11.i; A.575.D.11.i; A.576.D.11.i; A.577.D.11.i;
 A.578.D.11.i; A.579.D.11.i; A.580.D.11.i; A.581.D.11.i; A.582.D.11.i; A.583.D.11.i;
 A.584.D.11.i; A.585.D.11.i; A.586.D.11.i; A.587.D.11.i; A.588.D.11.i; A.589.D.11.i;
 A.590.D.11.i; A.591.D.11.i; A.592.D.11.i; A.593.D.11.i; A.594.D.11.i; A.595.D.11.i;
 A.596.D.11.i; A.597.D.11.i; A.598.D.11.i; A.599.D.11.i; A.600.D.11.i; A.601.D.11.i;
 A.602.D.11.i; A.603.D.11.i; A.604.D.11.i; A.605.D.11.i; A.606.D.11.i; A.607.D.11.i;
 A.608.D.11.i; A.609.D.11.i; A.610.D.11.i; A.611.D.11.i; A.612.D.11.i; A.613.D.11.i;
 A.614.D.11.i; A.615.D.11.i; A.616.D.11.i; A.617.D.11.i; A.618.D.11.i; A.619.D.11.i;
 A.620.D.11.i; A.621.D.11.i; A.622.D.11.i; A.623.D.11.i; A.624.D.11.i; A.625.D.11.i;
 A.626.D.11.i; A.627.D.11.i; A.628.D.11.i; A.629.D.11.i; A.630.D.11.i; A.631.D.11.i;
 A.632.D.11.i; A.633.D.11.i; A.634.D.11.i; A.635.D.11.i; A.636.D.11.i; A.637.D.11.i;
 A.638.D.11.i; A.639.D.11.i; A.640.D.11.i; A.641.D.11.i; A.642.D.11.i; A.643.D.11.i;
 A.644.D.11.i; A.645.D.11.i; A.646.D.11.i; A.647.D.11.i; A.648.D.11.i; A.649.D.11.i;
 A.650.D.11.i; A.651.D.11.i; A.652.D.11.i; A.653.D.11.i; A.654.D.11.i; A.655.D.11.i;
 A.656.D.11.i; A.657.D.11.i; A.658.D.11.i; A.659.D.11.i; A.660.D.11.i; A.2.E.4.i;
 A.3.E.4.i; A.4.E.4.i; A.5.E.4.i; A.6.E.4.i; A.7.E.4.i; A.9.E.4.i; A.10.E.4.i; A.15.E.4.i;
 A.100.E.4.i; A.101.E.4.i; A.102.E.4.i; A.103.E.4.i; A.104.E.4.i; A.105.E.4.i;
 A.106.E.4.i; A.107.E.4.i; A.108.E.4.i; A.109.E.4.i; A.110.E.4.i; A.111.E.4.i;
 A.112.E.4.i; A.113.E.4.i; A.114.E.4.i; A.115.E.4.i; A.116.E.4.i; A.117.E.4.i;
 A.118.E.4.i; A.119.E.4.i; A.120.E.4.i; A.121.E.4.i; A.122.E.4.i; A.123.E.4.i;
 A.124.E.4.i; A.125.E.4.i; A.126.E.4.i; A.127.E.4.i; A.128.E.4.i; A.129.E.4.i;
 A.130.E.4.i; A.131.E.4.i; A.132.E.4.i; A.133.E.4.i; A.134.E.4.i; A.135.E.4.i;
 A.136.E.4.i; A.137.E.4.i; A.138.E.4.i; A.139.E.4.i; A.140.E.4.i; A.141.E.4.i;
 A.142.E.4.i; A.143.E.4.i; A.144.E.4.i; A.145.E.4.i; A.146.E.4.i; A.147.E.4.i;
 A.148.E.4.i; A.149.E.4.i; A.150.E.4.i; A.151.E.4.i; A.152.E.4.i; A.153.E.4.i;
 A.154.E.4.i; A.155.E.4.i; A.156.E.4.i; A.157.E.4.i; A.158.E.4.i; A.159.E.4.i;
 A.160.E.4.i; A.161.E.4.i; A.162.E.4.i; A.163.E.4.i; A.164.E.4.i; A.165.E.4.i;
 A.166.E.4.i; A.167.E.4.i; A.168.E.4.i; A.169.E.4.i; A.170.E.4.i; A.171.E.4.i;

[illegible]

[II 6a23]

A.455.E.4.i; A.456.E.4.i; A.457.E.4.i; A.458.E.4.i; A.459.E.4.i; A.460.E.4.i;
 A.461.E.4.i; A.462.E.4.i; A.463.E.4.i; A.464.E.4.i; A.465.E.4.i; A.466.E.4.i;
 A.467.E.4.i; A.468.E.4.i; A.469.E.4.i; A.470.E.4.i; A.471.E.4.i; A.472.E.4.i;
 A.473.E.4.i; A.474.E.4.i; A.475.E.4.i; A.476.E.4.i; A.477.E.4.i; A.478.E.4.i;
 A.479.E.4.i; A.480.E.4.i; A.481.E.4.i; A.482.E.4.i; A.483.E.4.i; A.484.E.4.i;
 A.485.E.4.i; A.486.E.4.i; A.487.E.4.i; A.488.E.4.i; A.489.E.4.i; A.490.E.4.i;
 A.491.E.4.i; A.492.E.4.i; A.493.E.4.i; A.494.E.4.i; A.495.E.4.i; A.496.E.4.i;
 A.497.E.4.i; A.498.E.4.i; A.499.E.4.i; A.500.E.4.i; A.501.E.4.i; A.502.E.4.i;
 A.503.E.4.i; A.504.E.4.i; A.505.E.4.i; A.506.E.4.i; A.507.E.4.i; A.508.E.4.i;
 A.509.E.4.i; A.510.E.4.i; A.511.E.4.i; A.512.E.4.i; A.512.E.4.i; A.513.E.4.i;
 A.514.E.4.i; A.515.E.4.i; A.516.E.4.i; A.517.E.4.i; A.518.E.4.i; A.519.E.4.i;
 A.520.E.4.i; A.521.E.4.i; A.522.E.4.i; A.523.E.4.i; A.524.E.4.i; A.525.E.4.i;
 A.526.E.4.i; A.527.E.4.i; A.528.E.4.i; A.529.E.4.i; A.530.E.4.i; A.531.E.4.i;
 A.532.E.4.i; A.533.E.4.i; A.534.E.4.i; A.535.E.4.i; A.536.E.4.i; A.537.E.4.i;
 A.538.E.4.i; A.539.E.4.i; A.540.E.4.i; A.541.E.4.i; A.542.E.4.i; A.543.E.4.i;
 A.544.E.4.i; A.545.E.4.i; A.546.E.4.i; A.547.E.4.i; A.548.E.4.i; A.549.E.4.i;
 A.550.E.4.i; A.551.E.4.i; A.552.E.4.i; A.553.E.4.i; A.554.E.4.i; A.555.E.4.i;
 A.556.E.4.i; A.557.E.4.i; A.558.E.4.i; A.559.E.4.i; A.560.E.4.i; A.561.E.4.i;
 A.562.E.4.i; A.563.E.4.i; A.564.E.4.i; A.565.E.4.i; A.566.E.4.i; A.567.E.4.i;
 A.568.E.4.i; A.569.E.4.i; A.570.E.4.i; A.571.E.4.i; A.572.E.4.i; A.573.E.4.i;
 A.574.E.4.i; A.575.E.4.i; A.576.E.4.i; A.577.E.4.i; A.578.E.4.i; A.579.E.4.i;
 A.580.E.4.i; A.581.E.4.i; A.582.E.4.i; A.583.E.4.i; A.584.E.4.i; A.585.E.4.i;
 A.586.E.4.i; A.587.E.4.i; A.588.E.4.i; A.589.E.4.i; A.590.E.4.i; A.591.E.4.i;
 A.592.E.4.i; A.593.E.4.i; A.594.E.4.i; A.595.E.4.i; A.596.E.4.i; A.597.E.4.i;
 A.598.E.4.i; A.599.E.4.i; A.600.E.4.i; A.601.E.4.i; A.602.E.4.i; A.603.E.4.i;
 A.604.E.4.i; A.605.E.4.i; A.606.E.4.i; A.607.E.4.i; A.608.E.4.i; A.609.E.4.i;
 A.610.E.4.i; A.611.E.4.i; A.612.E.4.i; A.613.E.4.i; A.614.E.4.i; A.615.E.4.i;
 A.616.E.4.i; A.617.E.4.i; A.618.E.4.i; A.619.E.4.i; A.620.E.4.i; A.621.E.4.i;
 A.622.E.4.i; A.623.E.4.i; A.624.E.4.i; A.625.E.4.i; A.626.E.4.i; A.627.E.4.i;
 A.628.E.4.i; A.629.E.4.i; A.630.E.4.i; A.631.E.4.i; A.632.E.4.i; A.633.E.4.i;
 A.634.E.4.i; A.635.E.4.i; A.636.E.4.i; A.637.E.4.i; A.638.E.4.i; A.639.E.4.i;
 A.640.E.4.i; A.641.E.4.i; A.642.E.4.i; A.643.E.4.i; A.644.E.4.i; A.645.E.4.i;
 A.646.E.4.i; A.647.E.4.i; A.648.E.4.i; A.649.E.4.i; A.650.E.4.i; A.651.E.4.i;
 A.652.E.4.i; A.653.E.4.i; A.654.E.4.i; A.655.E.4.i; A.656.E.4.i; A.657.E.4.i;
 A.658.E.4.i; A.659.E.4.i; A.660.E.4.i; A.2.E.11.i; A.3.E.11.i; A.4.E.11.i; A.5.E.11.i;
 A.6.E.11.i; A.7.E.11.i; A.9.E.11.i; A.10.E.11.i; A.15.E.11.i; A.100.E.11.i;
 A.101.E.11.i; A.102.E.11.i; A.103.E.11.i; A.104.E.11.i; A.105.E.11.i; A.106.E.11.i;
 A.107.E.11.i; A.108.E.11.i; A.109.E.11.i; A.110.E.11.i; A.111.E.11.i; A.112.E.11.i;
 A.113.E.11.i; A.114.E.11.i; A.115.E.11.i; A.116.E.11.i; A.117.E.11.i; A.118.E.11.i;
 A.119.E.11.i; A.120.E.11.i; A.121.E.11.i; A.122.E.11.i; A.123.E.11.i; A.124.E.11.i;
 A.125.E.11.i; A.126.E.11.i; A.127.E.11.i; A.128.E.11.i; A.129.E.11.i; A.130.E.11.i;
 A.131.E.11.i; A.132.E.11.i; A.133.E.11.i; A.134.E.11.i; A.135.E.11.i; A.136.E.11.i;
 A.137.E.11.i; A.138.E.11.i; A.139.E.11.i; A.140.E.11.i; A.141.E.11.i; A.142.E.11.i;
 A.143.E.11.i; A.144.E.11.i; A.145.E.11.i; A.146.E.11.i; A.147.E.11.i; A.148.E.11.i;
 A.149.E.11.i; A.150.E.11.i; A.151.E.11.i; A.152.E.11.i; A.153.E.11.i; A.154.E.11.i;
 A.155.E.11.i; A.156.E.11.i; A.157.E.11.i; A.158.E.11.i; A.159.E.11.i; A.160.E.11.i;
 A.161.E.11.i; A.162.E.11.i; A.163.E.11.i; A.164.E.11.i; A.165.E.11.i; A.166.E.11.i;

[illegible]

266-127

[illegible]

[II 6a27]

A.446.F.4.i; A.447.F.4.i; A.448.F.4.i; A.449.F.4.i; A.450.F.4.i; A.451.F.4.i;
 A.452.F.4.i; A.453.F.4.i; A.454.F.4.i; A.455.F.4.i; A.456.F.4.i; A.457.F.4.i;
 A.458.F.4.i; A.459.F.4.i; A.460.F.4.i; A.461.F.4.i; A.462.F.4.i; A.463.F.4.i;
 A.464.F.4.i; A.465.F.4.i; A.466.F.4.i; A.467.F.4.i; A.468.F.4.i; A.469.F.4.i;
 A.470.F.4.i; A.471.F.4.i; A.472.F.4.i; A.473.F.4.i; A.474.F.4.i; A.475.F.4.i;
 A.476.F.4.i; A.477.F.4.i; A.478.F.4.i; A.479.F.4.i; A.480.F.4.i; A.481.F.4.i;
 A.482.F.4.i; A.483.F.4.i; A.484.F.4.i; A.485.F.4.i; A.486.F.4.i; A.487.F.4.i;
 A.488.F.4.i; A.489.F.4.i; A.490.F.4.i; A.491.F.4.i; A.492.F.4.i; A.493.F.4.i;
 A.494.F.4.i; A.495.F.4.i; A.496.F.4.i; A.497.F.4.i; A.498.F.4.i; A.499.F.4.i;
 A.500.F.4.i; A.501.F.4.i; A.502.F.4.i; A.503.F.4.i; A.504.F.4.i; A.505.F.4.i;
 A.506.F.4.i; A.507.F.4.i; A.508.F.4.i; A.509.F.4.i; A.510.F.4.i; A.511.F.4.i;
 A.512.F.4.i; A.512.F.4.i; A.513.F.4.i; A.514.F.4.i; A.515.F.4.i; A.516.F.4.i;
 A.517.F.4.i; A.518.F.4.i; A.519.F.4.i; A.520.F.4.i; A.521.F.4.i; A.522.F.4.i;
 A.523.F.4.i; A.524.F.4.i; A.525.F.4.i; A.526.F.4.i; A.527.F.4.i; A.528.F.4.i;
 A.529.F.4.i; A.530.F.4.i; A.531.F.4.i; A.532.F.4.i; A.533.F.4.i; A.534.F.4.i;
 A.535.F.4.i; A.536.F.4.i; A.537.F.4.i; A.538.F.4.i; A.539.F.4.i; A.540.F.4.i;
 A.541.F.4.i; A.542.F.4.i; A.543.F.4.i; A.544.F.4.i; A.545.F.4.i; A.546.F.4.i;
 A.547.F.4.i; A.548.F.4.i; A.549.F.4.i; A.550.F.4.i; A.551.F.4.i; A.552.F.4.i;
 A.553.F.4.i; A.554.F.4.i; A.555.F.4.i; A.556.F.4.i; A.557.F.4.i; A.558.F.4.i;
 A.559.F.4.i; A.560.F.4.i; A.561.F.4.i; A.562.F.4.i; A.563.F.4.i; A.564.F.4.i;
 A.565.F.4.i; A.566.F.4.i; A.567.F.4.i; A.568.F.4.i; A.569.F.4.i; A.570.F.4.i;
 A.571.F.4.i; A.572.F.4.i; A.573.F.4.i; A.574.F.4.i; A.575.F.4.i; A.576.F.4.i;
 A.577.F.4.i; A.578.F.4.i; A.579.F.4.i; A.580.F.4.i; A.581.F.4.i; A.582.F.4.i;
 A.583.F.4.i; A.584.F.4.i; A.585.F.4.i; A.586.F.4.i; A.587.F.4.i; A.588.F.4.i;
 A.589.F.4.i; A.590.F.4.i; A.591.F.4.i; A.592.F.4.i; A.593.F.4.i; A.594.F.4.i;
 A.595.F.4.i; A.596.F.4.i; A.597.F.4.i; A.598.F.4.i; A.599.F.4.i; A.600.F.4.i;
 A.601.F.4.i; A.602.F.4.i; A.603.F.4.i; A.604.F.4.i; A.605.F.4.i; A.606.F.4.i;
 A.607.F.4.i; A.608.F.4.i; A.609.F.4.i; A.610.F.4.i; A.611.F.4.i; A.612.F.4.i;
 A.613.F.4.i; A.614.F.4.i; A.615.F.4.i; A.616.F.4.i; A.617.F.4.i; A.618.F.4.i;
 A.619.F.4.i; A.620.F.4.i; A.621.F.4.i; A.622.F.4.i; A.623.F.4.i; A.624.F.4.i;
 A.625.F.4.i; A.626.F.4.i; A.627.F.4.i; A.628.F.4.i; A.629.F.4.i; A.630.F.4.i;
 A.631.F.4.i; A.632.F.4.i; A.633.F.4.i; A.634.F.4.i; A.635.F.4.i; A.636.F.4.i;
 A.637.F.4.i; A.638.F.4.i; A.639.F.4.i; A.640.F.4.i; A.641.F.4.i; A.642.F.4.i;
 A.643.F.4.i; A.644.F.4.i; A.645.F.4.i; A.646.F.4.i; A.647.F.4.i; A.648.F.4.i;
 A.649.F.4.i; A.650.F.4.i; A.651.F.4.i; A.652.F.4.i; A.653.F.4.i; A.654.F.4.i;
 A.655.F.4.i; A.656.F.4.i; A.657.F.4.i; A.658.F.4.i; A.659.F.4.i; A.660.F.4.i;
 A.2.F.11.i; A.3.F.11.i; A.4.F.11.i; A.5.F.11.i; A.6.F.11.i; A.7.F.11.i; A.9.F.11.i;
 A.10.F.11.i; A.15.F.11.i; A.100.F.11.i; A.101.F.11.i; A.102.F.11.i; A.103.F.11.i;
 A.104.F.11.i; A.105.F.11.i; A.106.F.11.i; A.107.F.11.i; A.108.F.11.i; A.109.F.11.i;
 A.110.F.11.i; A.111.F.11.i; A.112.F.11.i; A.113.F.11.i; A.114.F.11.i; A.115.F.11.i;
 A.116.F.11.i; A.117.F.11.i; A.118.F.11.i; A.119.F.11.i; A.120.F.11.i; A.121.F.11.i;
 A.122.F.11.i; A.123.F.11.i; A.124.F.11.i; A.125.F.11.i; A.126.F.11.i; A.127.F.11.i;
 A.128.F.11.i; A.129.F.11.i; A.130.F.11.i; A.131.F.11.i; A.132.F.11.i; A.133.F.11.i;
 A.134.F.11.i; A.135.F.11.i; A.136.F.11.i; A.137.F.11.i; A.138.F.11.i; A.139.F.11.i;
 A.140.F.11.i; A.141.F.11.i; A.142.F.11.i; A.143.F.11.i; A.144.F.11.i; A.145.F.11.i;
 A.146.F.11.i; A.147.F.11.i; A.148.F.11.i; A.149.F.11.i; A.150.F.11.i; A.151.F.11.i;
 A.152.F.11.i; A.153.F.11.i; A.154.F.11.i; A.155.F.11.i; A.156.F.11.i; A.157.F.11.i;

[illegible]

266-131

[illegible]

[illegible]

[II 6a32]

E.195.a.44.i; E.196.a.44.i; E.197.a.44.i; E.198.a.44.i; E.199.a.44.i; E.200.a.44.i;
 E.201.a.44.i; E.202.a.44.i; E.203.a.44.i; E.204.a.44.i; E.205.a.44.i; E.206.a.44.i;
 E.207.a.44.i; E.208.a.44.i; E.209.a.44.i; E.210.a.44.i; E.211.a.44.i; E.212.a.44.i;
 E.213.a.44.i; E.214.a.44.i; E.215.a.44.i; E.216.a.44.i; E.217.a.44.i; E.218.a.44.i;
 E.219.a.44.i; E.220.a.44.i; E.221.a.44.i; E.222.a.44.i; E.223.a.44.i; E.224.a.44.i;
 E.225.a.44.i; E.226.a.44.i; E.227.a.44.i; E.228.a.44.i; E.229.a.44.i; E.230.a.44.i;
 E.231.a.44.i; E.232.a.44.i; E.233.a.44.i; E.234.a.44.i; E.235.a.44.i; E.236.a.44.i;
 E.237.a.44.i; E.238.a.44.i; E.239.a.44.i; E.240.a.44.i; E.241.a.44.i; E.242.a.44.i;
 E.243.a.44.i; E.244.a.44.i; E.245.a.44.i; E.246.a.44.i; E.247.a.44.i; E.248.a.44.i;
 E.249.a.44.i; E.250.a.44.i; E.251.a.44.i; E.252.a.44.i; E.253.a.44.i; E.254.a.44.i;
 E.255.a.44.i; E.256.a.44.i; E.257.a.44.i; E.258.a.44.i; E.259.a.44.i; E.260.a.44.i;
 E.261.a.44.i; E.262.a.44.i; E.263.a.44.i; E.264.a.44.i; E.265.a.44.i; E.266.a.44.i;
 E.267.a.44.i; E.268.a.44.i; E.269.a.44.i; E.270.a.44.i; E.271.a.44.i; E.272.a.44.i;
 E.273.a.44.i; E.274.a.44.i; E.275.a.44.i; E.276.a.44.i; E.277.a.44.i; E.278.a.44.i;
 E.279.a.44.i; E.280.a.44.i; E.281.a.44.i; E.282.a.44.i; E.283.a.44.i; E.284.a.44.i;
 E.285.a.44.i; E.286.a.44.i; E.287.a.44.i; E.288.a.44.i; E.289.a.44.i; E.290.a.44.i;
 E.291.a.44.i; E.292.a.44.i; E.293.a.44.i; E.294.a.44.i; E.295.a.44.i; E.296.a.44.i;
 E.297.a.44.i; E.298.a.44.i; E.299.a.44.i; E.300.a.44.i; E.301.a.44.i; E.302.a.44.i;
 E.303.a.44.i; E.304.a.44.i; E.305.a.44.i; E.306.a.44.i; E.307.a.44.i; E.308.a.44.i;
 E.309.a.44.i; E.310.a.44.i; E.311.a.44.i; E.312.a.44.i; E.313.a.44.i; E.314.a.44.i;
 E.315.a.44.i; E.316.a.44.i; E.317.a.44.i; E.318.a.44.i; E.319.a.44.i; E.320.a.44.i;
 E.321.a.44.i; E.322.a.44.i; E.323.a.44.i; E.324.a.44.i; E.325.a.44.i; E.326.a.44.i;
 E.327.a.44.i; E.328.a.44.i; E.329.a.44.i; E.330.a.44.i; E.331.a.44.i; E.332.a.44.i;
 E.333.a.44.i; E.334.a.44.i; E.335.a.44.i; E.336.a.44.i; E.337.a.44.i; E.338.a.44.i;
 E.339.a.44.i; E.340.a.44.i; E.341.a.44.i; E.342.a.44.i; E.343.a.44.i; E.344.a.44.i;
 E.345.a.44.i; E.346.a.44.i; E.347.a.44.i; E.348.a.44.i; E.349.a.44.i; E.350.a.44.i;
 E.351.a.44.i; E.352.a.44.i; E.353.a.44.i; E.354.a.44.i; E.355.a.44.i; E.356.a.44.i;
 E.357.a.44.i; E.358.a.44.i; B.2.a.4.i; B.3.a.4.i; B.4.a.4.i; B.5.a.4.i; B.9.a.4.i;
 B.100.a.4.i; B.101.a.4.i; B.102.a.4.i; B.103.a.4.i; B.104.a.4.i; B.105.a.4.i; B.106.a.4.i;
 B.107.a.4.i; B.108.a.4.i; B.109.a.4.i; B.110.a.4.i; B.111.a.4.i; B.112.a.4.i; B.113.a.4.i;
 B.114.a.4.i; B.115.a.4.i; B.116.a.4.i; B.117.a.4.i; B.118.a.4.i; B.119.a.4.i; B.120.a.4.i;
 B.121.a.4.i; B.122.a.4.i; B.123.a.4.i; B.124.a.4.i; B.125.a.4.i; B.126.a.4.i; B.127.a.4.i;
 B.128.a.4.i; B.129.a.4.i; B.130.a.4.i; B.131.a.4.i; B.132.a.4.i; B.133.a.4.i; B.134.a.4.i;
 B.135.a.4.i; B.136.a.4.i; B.137.a.4.i; B.138.a.4.i; B.139.a.4.i; B.140.a.4.i; B.141.a.4.i;
 B.142.a.4.i; B.143.a.4.i; B.144.a.4.i; B.145.a.4.i; B.146.a.4.i; B.147.a.4.i; B.148.a.4.i;
 B.149.a.4.i; B.150.a.4.i; B.151.a.4.i; B.152.a.4.i; B.153.a.4.i; B.154.a.4.i; B.155.a.4.i;
 B.156.a.4.i; B.157.a.4.i; B.158.a.4.i; B.159.a.4.i; B.160.a.4.i; B.161.a.4.i; B.162.a.4.i;
 B.163.a.4.i; B.164.a.4.i; B.165.a.4.i; B.166.a.4.i; B.167.a.4.i; B.168.a.4.i; B.169.a.4.i;
 B.170.a.4.i; B.171.a.4.i; B.172.a.4.i; B.173.a.4.i; B.174.a.4.i; B.175.a.4.i; B.176.a.4.i;
 B.177.a.4.i; B.178.a.4.i; B.179.a.4.i; B.180.a.4.i; B.181.a.4.i; B.182.a.4.i; B.183.a.4.i;
 B.184.a.4.i; B.185.a.4.i; B.186.a.4.i; B.187.a.4.i; B.188.a.4.i; B.189.a.4.i; B.190.a.4.i;
 B.191.a.4.i; B.192.a.4.i; B.193.a.4.i; B.194.a.4.i; B.195.a.4.i; B.196.a.4.i; B.197.a.4.i;
 B.198.a.4.i; B.199.a.4.i; B.200.a.4.i; B.201.a.4.i; B.202.a.4.i; B.203.a.4.i; B.204.a.4.i;
 B.205.a.4.i; B.206.a.4.i; B.207.a.4.i; B.208.a.4.i; B.209.a.4.i; B.210.a.4.i; B.211.a.4.i;
 B.212.a.4.i; B.213.a.4.i; B.214.a.4.i; B.215.a.4.i; B.216.a.4.i; B.217.a.4.i; B.218.a.4.i;
 B.219.a.4.i; B.220.a.4.i; B.221.a.4.i; B.222.a.4.i; B.223.a.4.i; B.224.a.4.i; B.225.a.4.i;
 B.226.a.4.i; B.227.a.4.i; B.228.a.4.i; B.229.a.4.i; B.230.a.4.i; B.231.a.4.i; B.232.a.4.i;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[II 6a36]

E.345.a.11.i; E.346.a.11.i; E.347.a.11.i; E.348.a.11.i; E.349.a.11.i; E.350.a.11.i;
 E.351.a.11.i; E.352.a.11.i; E.353.a.11.i; E.354.a.11.i; E.355.a.11.i; E.356.a.11.i;
 E.357.a.11.i; E.358.a.11.i; A.661.a.4.i; A.662.a.4.i; A.663.a.4.i; A.664.a.4.i;
 A.665.a.4.i; B.661.a.4.i; B.662.a.4.i; B.663.a.4.i; B.664.a.4.i; B.665.a.4.i; C.661.a.4.i;
 C.662.a.4.i; C.663.a.4.i; C.664.a.4.i; C.665.a.4.i; A.661.a.11.i; A.662.a.11.i;
 A.663.a.11.i; A.664.a.11.i; A.665.a.11.i; B.661.a.11.i; B.662.a.11.i; B.663.a.11.i;
 B.664.a.11.i; B.665.a.11.i; C.661.a.11.i; C.662.a.11.i; C.663.a.11.i; C.664.a.11.i;
 C.665.a.11.i; A.661.a.44.i; A.662.a.44.i; A.663.a.44.i; A.664.a.44.i; A.665.a.44.i;
 B.661.a.44.i; B.662.a.44.i; B.663.a.44.i; B.664.a.44.i; B.665.a.44.i; C.661.a.44.i;
 C.662.a.44.i; C.663.a.44.i; C.664.a.44.i; C.665.a.44.i; A.666.a.4.i; A.666.a.11.i;
 A.666.a.44.i; A.666.b.4.i; A.666.b.11.i; A.666.b.44.i; A.666.x.4.i; A.666.x.11.i;
 A.666.x.44.i; A.666.y.4.i; A.666.y.11.i; A.666.y.44.i; A.666.z.4.i; A.666.z.11.i;
 A.666.z.44.i; A.666.A.4.i; A.666.A.11.i; A.666.A.44.i; A.666.B.4.i; A.666.B.11.i;
 A.666.B.44.i; A.666.C.4.i; A.666.C.11.i; A.666.C.44.i; A.666.D.4.i; A.666.D.11.i;
 A.666.D.44.i; A.666.E.4.i; A.666.E.11.i; A.666.E.44.i; A.666.F.4.i; A.666.F.11.i;
 A.666.F.44.i; B.666.a.4.i; B.666.a.11.i; B.666.a.44.i; B.666.b.4.i; B.666.b.11.i;
 B.666.b.44.i; B.666.x.4.i; B.666.x.11.i; B.666.x.44.i; B.666.y.4.i; B.666.y.11.i;
 B.666.y.44.i; B.666.z.4.i; B.666.z.11.i; B.666.z.44.i; B.666.B.4.i; B.666.B.11.i;
 B.666.B.44.i; B.666.B.4.i; B.666.B.11.i; B.666.B.44.i; B.666.C.4.i; B.666.C.11.i;
 B.666.C.44.i; B.666.D.4.i; B.666.D.11.i; B.666.D.44.i; B.666.E.4.i; B.666.E.11.i;
 B.666.E.44.i; B.666.F.4.i; B.666.F.11.i; B.666.F.44.i; E.666.a.4.i; E.666.a.11.i;
 E.666.a.44.i; E.666.b.4.i; E.666.b.11.i; E.666.b.44.i; E.666.x.4.i; E.666.x.11.i;
 E.666.x.44.i; E.666.y.4.i; E.666.y.11.i; E.666.y.44.i; E.666.z.4.i; E.666.z.11.i;
 E.666.z.44.i; E.666.E.4.i; E.666.E.11.i; E.666.E.44.i; E.666.B.4.i; E.666.B.11.i;
 E.666.B.44.i; E.666.C.4.i; E.666.C.11.i; E.666.C.44.i; E.666.D.4.i; E.666.D.11.i;
 E.666.D.44.i; E.666.E.4.i; E.666.E.11.i; E.666.E.44.i; E.666.F.4.i; E.666.F.11.i;
 E.666.F.44.i; A.2.a.46.i; A.3.a.46.i; A.4.a.46.i; A.5.a.46.i; A.7.a.46.i; A.9.a.46.i;
 A.100.a.46.i; A.101.a.46.i; A.102.a.46.i; A.103.a.46.i; A.104.a.46.i; A.105.a.46.i;
 A.106.a.46.i; A.107.a.46.i; A.108.a.46.i; A.109.a.46.i; A.110.a.46.i; A.111.a.46.i;
 A.112.a.46.i; A.113.a.46.i; A.114.a.46.i; A.115.a.46.i; A.116.a.46.i; A.117.a.46.i;
 A.118.a.46.i; A.119.a.46.i; A.120.a.46.i; A.121.a.46.i; A.122.a.46.i; A.123.a.46.i;
 A.124.a.46.i; A.125.a.46.i; A.126.a.46.i; A.127.a.46.i; A.128.a.46.i; A.129.a.46.i;
 A.130.a.46.i; A.131.a.46.i; A.132.a.46.i; A.133.a.46.i; A.134.a.46.i; A.135.a.46.i;
 A.136.a.46.i; A.137.a.46.i; A.138.a.46.i; A.139.a.46.i; A.140.a.46.i; A.141.a.46.i;
 A.2.a.47.i; A.3.a.47.i; A.4.a.47.i; A.5.a.47.i; A.7.a.47.i; A.9.a.47.i; A.100.a.47.i;
 A.101.a.47.i; A.102.a.47.i; A.103.a.47.i; A.104.a.47.i; A.105.a.47.i; A.106.a.47.i;
 A.107.a.47.i; A.108.a.47.i; A.109.a.47.i; A.110.a.47.i; A.111.a.47.i; A.112.a.47.i;
 A.113.a.47.i; A.114.a.47.i; A.115.a.47.i; A.116.a.47.i; A.117.a.47.i; A.118.a.47.i;
 A.119.a.47.i; A.120.a.47.i; A.121.a.47.i; A.122.a.47.i; A.123.a.47.i; A.124.a.47.i;
 A.125.a.47.i; A.126.a.47.i; A.127.a.47.i; A.128.a.47.i; A.129.a.47.i; A.130.a.47.i;
 A.131.a.47.i; A.132.a.47.i; A.133.a.47.i; A.134.a.47.i; A.135.a.47.i; A.136.a.47.i;
 A.137.a.47.i; A.138.a.47.i; A.139.a.47.i; A.140.a.47.i; A.141.a.47.i; A.2.a.48.i;
 A.3.a.48.i; A.4.a.48.i; A.5.a.48.i; A.7.a.48.i; A.9.a.48.i; A.100.a.48.i; A.101.a.48.i;
 A.102.a.48.i; A.103.a.48.i; A.104.a.48.i; A.105.a.48.i; A.106.a.48.i; A.107.a.48.i;
 A.108.a.48.i; A.109.a.48.i; A.110.a.48.i; A.111.a.48.i; A.112.a.48.i; A.113.a.48.i;
 A.114.a.48.i; A.115.a.48.i; A.116.a.48.i; A.117.a.48.i; A.118.a.48.i; A.119.a.48.i;
 A.120.a.48.i; A.121.a.48.i; A.122.a.48.i; A.123.a.48.i; A.124.a.48.i; A.125.a.48.i;

[H 6a37]

[illegible]

266-141

[H 6a40]

[illegible]

[II 6a42]

A.108.A.48.i; A.109.A.48.i; A.110.A.48.i; A.111.A.48.i; A.112.A.48.i;
 A.113.A.48.i; A.114.A.48.i; A.115.A.48.i; A.116.A.48.i; A.117.A.48.i;
 A.118.A.48.i; A.119.A.48.i; A.120.A.48.i; A.121.A.48.i; A.122.A.48.i;
 A.123.A.48.i; A.124.A.48.i; A.125.A.48.i; A.126.A.48.i; A.127.A.48.i;
 A.128.A.48.i; A.129.A.48.i; A.130.A.48.i; A.131.A.48.i; A.132.A.48.i;
 A.133.A.48.i; A.134.A.48.i; A.135.A.48.i; A.136.A.48.i; A.137.A.48.i;
 A.138.A.48.i; A.139.A.48.i; A.140.A.48.i; A.141.A.48.i; A.2.A.49.i; A.3.A.49.i;
 A.4.A.49.i; A.5.A.49.i; A.7.A.49.i; A.9.A.49.i; A.100.A.49.i; A.101.A.49.i;
 A.102.A.49.i; A.103.A.49.i; A.104.A.49.i; A.105.A.49.i; A.106.A.49.i;
 A.107.A.49.i; A.108.A.49.i; A.109.A.49.i; A.110.A.49.i; A.111.A.49.i;
 A.112.A.49.i; A.113.A.49.i; A.114.A.49.i; A.115.A.49.i; A.116.A.49.i;
 A.117.A.49.i; A.118.A.49.i; A.119.A.49.i; A.120.A.49.i; A.121.A.49.i;
 A.122.A.49.i; A.123.A.49.i; A.124.A.49.i; A.125.A.49.i; A.126.A.49.i;
 A.127.A.49.i; A.128.A.49.i; A.129.A.49.i; A.130.A.49.i; A.131.A.49.i;
 A.132.A.49.i; A.133.A.49.i; A.134.A.49.i; A.135.A.49.i; A.136.A.49.i;
 A.137.A.49.i; A.138.A.49.i; A.139.A.49.i; A.140.A.49.i; A.141.A.49.i; A.2.A.50.i;
 A.3.A.50.i; A.4.A.50.i; A.5.A.50.i; A.7.A.50.i; A.9.A.50.i; A.100.A.50.i;
 A.101.A.50.i; A.102.A.50.i; A.103.A.50.i; A.104.A.50.i; A.105.A.50.i;
 A.106.A.50.i; A.107.A.50.i; A.108.A.50.i; A.109.A.50.i; A.110.A.50.i;
 A.111.A.50.i; A.112.A.50.i; A.113.A.50.i; A.114.A.50.i; A.115.A.50.i;
 A.116.A.50.i; A.117.A.50.i; A.118.A.50.i; A.119.A.50.i; A.120.A.50.i;
 A.121.A.50.i; A.122.A.50.i; A.123.A.50.i; A.124.A.50.i; A.125.A.50.i;
 A.126.A.50.i; A.127.A.50.i; A.128.A.50.i; A.129.A.50.i; A.130.A.50.i;
 A.131.A.50.i; A.132.A.50.i; A.133.A.50.i; A.134.A.50.i; A.135.A.50.i;
 A.136.A.50.i; A.137.A.50.i; A.138.A.50.i; A.139.A.50.i; A.140.A.50.i;
 A.141.A.50.i; A.2.A.51.i; A.3.A.51.i; A.4.A.51.i; A.5.A.51.i; A.7.A.51.i;
 A.9.A.51.i; A.100.A.51.i; A.101.A.51.i; A.102.A.51.i; A.103.A.51.i; A.104.A.51.i;
 A.105.A.51.i; A.106.A.51.i; A.107.A.51.i; A.108.A.51.i; A.109.A.51.i;
 A.110.A.51.i; A.111.A.51.i; A.112.A.51.i; A.113.A.51.i; A.114.A.51.i;
 A.115.A.51.i; A.116.A.51.i; A.117.A.51.i; A.118.A.51.i; A.119.A.51.i;
 A.120.A.51.i; A.121.A.51.i; A.122.A.51.i; A.123.A.51.i; A.124.A.51.i;
 A.125.A.51.i; A.126.A.51.i; A.127.A.51.i; A.128.A.51.i; A.129.A.51.i;
 A.130.A.51.i; A.131.A.51.i; A.132.A.51.i; A.133.A.51.i; A.134.A.51.i;
 A.135.A.51.i; A.136.A.51.i; A.137.A.51.i; A.138.A.51.i; A.139.A.51.i;
 A.140.A.51.i; A.141.A.51.i; A.2.B.46.i; A.3.B.46.i; A.4.B.46.i; A.5.B.46.i;
 A.7.B.46.i; A.9.B.46.i; A.100.B.46.i; A.101.B.46.i; A.102.B.46.i; A.103.B.46.i;
 A.104.B.46.i; A.105.B.46.i; A.106.B.46.i; A.107.B.46.i; A.108.B.46.i; A.109.B.46.i;
 A.110.B.46.i; A.111.B.46.i; A.112.B.46.i; A.113.B.46.i; A.114.B.46.i; A.115.B.46.i;
 A.116.B.46.i; A.117.B.46.i; A.118.B.46.i; A.119.B.46.i; A.120.B.46.i; A.121.B.46.i;
 A.122.B.46.i; A.123.B.46.i; A.124.B.46.i; A.125.B.46.i; A.126.B.46.i; A.127.B.46.i;
 A.128.B.46.i; A.129.B.46.i; A.130.B.46.i; A.131.B.46.i; A.132.B.46.i; A.133.B.46.i;
 A.134.B.46.i; A.135.B.46.i; A.136.B.46.i; A.137.B.46.i; A.138.B.46.i; A.139.B.46.i;
 A.140.B.46.i; A.141.B.46.i; A.2.B.47.i; A.3.B.47.i; A.4.B.47.i; A.5.B.47.i;
 A.7.B.47.i; A.9.B.47.i; A.100.B.47.i; A.101.B.47.i; A.102.B.47.i; A.103.B.47.i;
 A.104.B.47.i; A.105.B.47.i; A.106.B.47.i; A.107.B.47.i; A.108.B.47.i; A.109.B.47.i;
 A.110.B.47.i; A.111.B.47.i; A.112.B.47.i; A.113.B.47.i; A.114.B.47.i; A.115.B.47.i;
 A.116.B.47.i; A.117.B.47.i; A.118.B.47.i; A.119.B.47.i; A.120.B.47.i; A.121.B.47.i;

[H 6a43]

[illegible]

[illegible]

[H 6a46]

[illegible]

[표 6a47]

A.102.F.47.i; A.103.F.47.i; A.104.F.47.i; A.105.F.47.i; A.106.F.47.i; A.107.F.47.i;
 A.108.F.47.i; A.109.F.47.i; A.110.F.47.i; A.111.F.47.i; A.112.F.47.i; A.113.F.47.i;
 A.114.F.47.i; A.115.F.47.i; A.116.F.47.i; A.117.F.47.i; A.118.F.47.i; A.119.F.47.i;
 A.120.F.47.i; A.121.F.47.i; A.122.F.47.i; A.123.F.47.i; A.124.F.47.i; A.125.F.47.i;
 A.126.F.47.i; A.127.F.47.i; A.128.F.47.i; A.129.F.47.i; A.130.F.47.i; A.131.F.47.i;
 A.132.F.47.i; A.133.F.47.i; A.134.F.47.i; A.135.F.47.i; A.136.F.47.i; A.137.F.47.i;
 A.138.F.47.i; A.139.F.47.i; A.140.F.47.i; A.141.F.47.i; A.2.F.48.i; A.3.F.48.i;
 A.4.F.48.i; A.5.F.48.i; A.7.F.48.i; A.9.F.48.i; A.100.F.48.i; A.101.F.48.i;
 A.102.F.48.i; A.103.F.48.i; A.104.F.48.i; A.105.F.48.i; A.106.F.48.i; A.107.F.48.i;
 A.108.F.48.i; A.109.F.48.i; A.110.F.48.i; A.111.F.48.i; A.112.F.48.i; A.113.F.48.i;
 A.114.F.48.i; A.115.F.48.i; A.116.F.48.i; A.117.F.48.i; A.118.F.48.i; A.119.F.48.i;
 A.120.F.48.i; A.121.F.48.i; A.122.F.48.i; A.123.F.48.i; A.124.F.48.i; A.125.F.48.i;
 A.126.F.48.i; A.127.F.48.i; A.128.F.48.i; A.129.F.48.i; A.130.F.48.i; A.131.F.48.i;
 A.132.F.48.i; A.133.F.48.i; A.134.F.48.i; A.135.F.48.i; A.136.F.48.i; A.137.F.48.i;
 A.138.F.48.i; A.139.F.48.i; A.140.F.48.i; A.141.F.48.i; A.2.F.49.i; A.3.F.49.i;
 A.4.F.49.i; A.5.F.49.i; A.7.F.49.i; A.9.F.49.i; A.100.F.49.i; A.101.F.49.i;
 A.102.F.49.i; A.103.F.49.i; A.104.F.49.i; A.105.F.49.i; A.106.F.49.i; A.107.F.49.i;
 A.108.F.49.i; A.109.F.49.i; A.110.F.49.i; A.111.F.49.i; A.112.F.49.i; A.113.F.49.i;
 A.114.F.49.i; A.115.F.49.i; A.116.F.49.i; A.117.F.49.i; A.118.F.49.i; A.119.F.49.i;
 A.120.F.49.i; A.121.F.49.i; A.122.F.49.i; A.123.F.49.i; A.124.F.49.i; A.125.F.49.i;
 A.126.F.49.i; A.127.F.49.i; A.128.F.49.i; A.129.F.49.i; A.130.F.49.i; A.131.F.49.i;
 A.132.F.49.i; A.133.F.49.i; A.134.F.49.i; A.135.F.49.i; A.136.F.49.i; A.137.F.49.i;
 A.138.F.49.i; A.139.F.49.i; A.140.F.49.i; A.141.F.49.i; A.2.F.50.i; A.3.F.50.i;
 A.4.F.50.i; A.5.F.50.i; A.7.F.50.i; A.9.F.50.i; A.100.F.50.i; A.101.F.50.i;
 A.102.F.50.i; A.103.F.50.i; A.104.F.50.i; A.105.F.50.i; A.106.F.50.i; A.107.F.50.i;
 A.108.F.50.i; A.109.F.50.i; A.110.F.50.i; A.111.F.50.i; A.112.F.50.i; A.113.F.50.i;
 A.114.F.50.i; A.115.F.50.i; A.116.F.50.i; A.117.F.50.i; A.118.F.50.i; A.119.F.50.i;
 A.120.F.50.i; A.121.F.50.i; A.122.F.50.i; A.123.F.50.i; A.124.F.50.i; A.125.F.50.i;
 A.126.F.50.i; A.127.F.50.i; A.128.F.50.i; A.129.F.50.i; A.130.F.50.i; A.131.F.50.i;
 A.132.F.50.i; A.133.F.50.i; A.134.F.50.i; A.135.F.50.i; A.136.F.50.i; A.137.F.50.i;
 A.138.F.50.i; A.139.F.50.i; A.140.F.50.i; A.141.F.50.i; A.2.F.51.i; A.3.F.51.i;
 A.4.F.51.i; A.5.F.51.i; A.7.F.51.i; A.9.F.51.i; A.100.F.51.i; A.101.F.51.i;
 A.102.F.51.i; A.103.F.51.i; A.104.F.51.i; A.105.F.51.i; A.106.F.51.i; A.107.F.51.i;
 A.108.F.51.i; A.109.F.51.i; A.110.F.51.i; A.111.F.51.i; A.112.F.51.i; A.113.F.51.i;
 A.114.F.51.i; A.115.F.51.i; A.116.F.51.i; A.117.F.51.i; A.118.F.51.i; A.119.F.51.i;
 A.120.F.51.i; A.121.F.51.i; A.122.F.51.i; A.123.F.51.i; A.124.F.51.i; A.125.F.51.i;
 A.126.F.51.i; A.127.F.51.i; A.128.F.51.i; A.129.F.51.i; A.130.F.51.i; A.131.F.51.i;
 A.132.F.51.i; A.133.F.51.i; A.134.F.51.i; A.135.F.51.i; A.136.F.51.i; A.137.F.51.i;
 A.138.F.51.i; A.139.F.51.i; A.140.F.51.i; A.141.F.51.i;

<염 및 수화물>

본 발명의 조성물들은 임의로 본 발명 화합물들의 염, 특히 Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{++} , 및 Mg^{++} 를 함유하는, 약학적으로 허용가능한 비-독성염으로 이루어진다. 이러한 염들은 알칼리 및 알칼리토금속 이온 또는 암모늄 및 4급 아미노 이온과 같은 적절한 양이온과 산 음이온 부분, 일반적으로는 W_1 기 카르복실산을 결합시킴으로써 유도되는 것들을 포함할 수 있다. 수용성 염이 소망되는 경우에는 일가 염들이 바람직하다.

금속염들은 일반적으로 금속 수산화물과 본 발명의 화합물을 반응시켜 제조한다. 이러한 방식으로 제조되는 금속염들의 예로는 Li^+ , Na^+ , 및 K^+ 를 함유하는 염을 들 수 있다. 용해도가 낮은 금속염은 적절한 금속 화합물을 부가함으로써 보다 잘 녹은 염의 용액으로부터 석출시킬 수 있다.

또한, 예컨대 HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 또는 유기 설폰산과 같은 특정 유기산 및 무기산을 염기성 중심, 일반적으로 G_1 기의 아민, 또는 E_1 과 같은 산성기에 부가함으로써 염을 형성할 수도 있다. 마지막으로, 본 발명의 조성물은 이온화되지 않은 형태 뿐 아니라 켈터이온 형태, 및 수화물의 경우에서처럼 화학량론적인 양의 물과의 결합물 형태의 화합물들도 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

본 발명의 범위에는 한가지 이상의 아미노산과의 모화합물의 염들도 포함된다. 상술한 아미노산들은 모두 적합하며, 비록 아미노산들은 전형적으로 예컨대 라이신, 아르기닌 또는 글루탐산과 같은 염기성 또는 산성기, 또는 글라이신, 세린, 스레오닌, 알라닌, 이소류신, 또는 류신과 같은 중성기를 갖는 부사슬을 생산하지만, 특히 단백질 성분들로서 발견되는 자연발생적인 아미노산들이 적합하다.

<뉴라미니다제의 저해 방법>

본 발명의 또다른 측면은 뉴라미니다제를 함유하는 것으로 추정되는 샘플을 발명 화합물을 처리하는 단계를 포함하는, 뉴라미니다제 활성을 저해하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 조성물들은 뉴라미니다제의 저해제로서, 그러한 저해제의 중간체로서 작용하거나 또는 후술되는 다른 용도를 갖는다. 이 저해제들은 뉴라미니다제만의 독특한 기하학을 갖는 뉴라미니다제의 표면 상의 어떤 지점 또는 그의 빈 공간에 결합할 것이다. 뉴라미니다제와 결합하는 조성물들은 다양한 가역성을 가지면서 결합할 수 있다. 실제로 비가역적으로 결합하는 이들 화합물들은 본 발명의 방법에 사용하기에 이상적인 후보감들이다. 일반적인 구체예에서, 상기 조성물들은 뉴라미니다제와 10^{-4} M 미만의 결합상수로, 좀더 일반적으로는 10^{-6} M 미만, 더욱더 일반적으로는 10^{-8} M의 결합 상수로 결합한다. 일단 표지되면, 실질적으로 비가역적으로 결합하는 조성물들은 뉴라미니다제를 검색하는 프로브로서 유용하다. 따라서, 본 발명은 뉴라미니다제를 함유하는 것으로 의심되는 샘플을 표지와 결합된 본 발명 화합물을 함유하는 조성물로 처리하고; 표지 활성에 미치는 샘플의 효과를 관찰하는 것으로 이루어지는, 뉴라미니다제를 함유하는 것으로 의심되는 샘플에 있어서의 뉴라미니다제의 검색방법에 관한 것이기도 하다. 적절한 표지는 진단학 분야에서 잘 알려져 있으며 안전한 유리 래디칼, 플루오로포어, 방사능동소체, 효소, 화학발광단 및 크로모겐 등이 이에 포함된다. 본 발명의 화합물은 하이드록실 또는 아미노와 같은 관능기를 이용하여 통상적인 방식으로 표지시킨다.

본 발명의 범위에서 뉴라미니다제를 함유하는 것으로 의심되는 샘플에는 살아있는 생명체와 같은 천연 또는 인공 물질; 조직 또는 세포 배양체; 생물학적 물질 샘플과 같은 생물학적 샘플 (혈액, 혈청, 뇨, 뇌척수액, 눈물, 가래, 타액, 조직 샘플 등); 실험실 샘플; 음식물, 물, 또는 공기 샘플; 세포 배출물과 같은 생물체 생성물 샘플, 특히 소망되는 당단백질을 합성하는 재조합 세포; 등이 포함된다. 일반적으로 뉴라미니다제를 생산하는 유기체를 함유하는 것으로 의심되는 샘플은 바이러스와 같은 병원성 유기체이다. 샘플은 물과 유기 용매/물 혼합물을 비롯한 어떠한 매질 중에 함유시킬 수 있다. 샘플에는 인간과 같은 살아있는 생명체와 세포 배양체와 같은 인공 물질이 포함된다.

본 발명의 처리 단계는 샘플에 본 발명의 조성물을 첨가하거나 또는 조성물의 전구체를 샘플에 첨가하는 것을 포함한다. 첨가 단계는 상술한 여하한 투여 방법으로 이루어진다.

소망되는 경우, 조성물 적용 후 뉴라미니다제의 활성은 뉴라미니다제 활성을 직접 및 간접 검색 방법에 의해 관찰될 수 있다. 뉴라미니다제의 활성을 측정하기 위한 정량적, 정성적 및 반정량적 방법은 잘 알려져 있다. 일반적으로 상술한 스크리닝 방법의 한가지를 적용하지만, 살아있는 유기체의 생리적 특성을 관찰하는 것과 같은 다른 방식도 적용가능하다.

뉴라미니다제를 함유하는 유기체에는 세균(비브리오 콜레라, 클로스트리듐 퍼프린겐스, 스트렙토코커스 뉴모니아에, 및 아르스트로박터 시알로필러스) 및 바이러스(특히, 오르토믹소바이러스나 또는 인플루엔자 바이러스 A 및 B와 같은 파라믹소바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 뎀프스 바이러스, 뉴캐슬병 바이러스, 가금류 플라그 바이러스, 및 센다이 바이러스)가 있다. 이러한 유기체로부터 얻어지거나 이들 유기체에서 발견되는 뉴라미니다제 활성의 저해는 본 발명의 목적에 속한다. 인플루엔자 바이러스의 바이러스학은 "Fundamental Virology" (Raven Press, New York, 1986) 제 24장에 설명되어 있다. 본 발명의 화합물은 예컨대 오리, 설치류 또는 돼지나 인간에 있어서 이러한 감염을 치료 또는 예방하는데 유용하다.

그러나, 인플루엔자 바이러스를 저해할 수 있는 화합물들을 스크리닝하는데 있어, 효소분석의 결과와 Chandler 등의 상기 문헌에 나타난 바와 같이 세포 배양 분석 결과와 일치하지 않을수도 있음을 명심하여야 한다. 따라서, 플라크 감소 분석이 일차 스크리닝 도구가 되어야만 한다.

< 뉴라미니다제 저해제의 스크린 >

본 발명의 조성물들 통상적인 효소 활성 평가 기술을 이용함으로써 뉴라미니다제에 대한 그의 저해 활성에 대해 스크리닝한다. 본 발명에 있어서, 일반적인 조성물들을 먼저 생체외에서 뉴라미니다제의 저해에 대해 스크리닝한 다음 저해 활성을 나타내는 조성물들을 생체내 활성에 대해 스크리닝한다. 생체외 K_i (저해 상수)가 5×10^{-6} M 미만, 전형적으로 약 1×10^{-7} M 미만, 바람직하게는 약 5×10^{-8} M 미만인 조성물이 생체내 용도에 바람직하다.

생체외 스크리닝에 효과적인 것을 자세히 설명하였으나 이에 한정되지 않는다. 그러나, von Itzstein, M. 등, "Nature", 363 (6428): 418-423 (1993), 특히 제 420면, 칼럼 2, 단락 3 전체, 내지 421면, 칼럼 2, 첫 번째 단락의 일부에는 Potier, M.의 적절한 생체외 분석이 설명되어 있고; Chong, A.K.J. 등에 의해 변형된 "Analyt. Biochem." 94:287-296 (1979); "Biochem. Biophys. Acta", 1077:65-71 (1991); 및 Colman, P.M. 등; 국제공개 제 W092/06691 (국제출원 제 PCT/AU90/00501, 1992. 4. 30일 공개), 34면, 13행 내지 35면 16행에는 다른 유용한 생체외 스크리닝법이 설명되어 있다.

생체내 스크리닝은 또한 von Itzstein, M. 외, ;상기문헌, 특히 421면 2 칼럼, 첫 번째 단락 내지 423면, 2 칼럼, 첫 번째 단락 일부, 및 Colman, P. M. 외; 상기 문헌, 36면, 1-38행에도 설명되어 있다.

< 제약 조성물 및 투여 경로 >

본 발명의 화합물들은 일상적인 관례에 따라 선택되는 통상적인 담체 및 부형제와 함께 배합된다. 정제에는 부형제, 활택제, 충전제, 결합제 등이 함유된다. 수성 조제물은 무균 형태로 제조되며, 경구 투여 이외의 경로로 전달하고자 할 경우에는 일반적으로 등장성을 갖는다. 모든 조제물은 임의로 "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986)에 제시된 바와 같은 부형제를 임의로 함유할 것이다. 부형제에는 아스코르브산과 기타 항산화제, EDTA와 같은 킬레이트화제, 하이드록시알킬셀룰로스, 하이드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산, 덱스트린과 같은 탄수화물, 등이 포함된다. 조제물의 pH는 약 3 내지 11범위이지만, 약 7 내지 10이 일반적인 범위이다.

본 발명의 한가지 이상의 화합물 (본문에서 활성 성분이라 칭함)은 처리하고자 하는 증상에 적합한 경로로 투여한다. 적절한 경로에는 경구, 직장, 코, 국소 (볼, 설하), 질, 및 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 내피, 척추강내, 및 경막외) 등이 포함된다. 물론 예컨대, 대상자의 증상에 따라 바람직한 경로는 달라질 수 있다. 본 발명 화합물의 장점 중 하나는 이들이 경구적으로 생물이용가능하고 경구복용이 가능하다는 데 있다; 따라서 이들을 폐내 또는 코속 경로로 투여할 필요가 없다. 놀랍게도(특히, Bamford, M.J., "J. Enzyme Inhibition" 10:1-6(1995) 및 특히 제 15 쪽의 첫 번째 단락 전문을 고려하여), WO 91/16320, WO

92/06691 및 미국 특허 제 5,360,817 호의 항-인플루엔자 화합물들은 경구 또는 복강내 경로로 성공적으로 투여된다. 후술하는 실시예 161 참조할 수 있다.

활성성분은 단독으로 투여할 수 있지만 약학적 조제물로서 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 본 발명의 조제물은 수의용과 인체용 두가지 모두 한가지 이상의 상술한 바와 같은 활성성분과 함께 한가지 이상의 허용가능한 담체 및 임의로 기타 치료 성분을 함유한다. 담체(들)은 조제물 내의 다른 성분들과의 혼용성 측면에서 "허용가능"하여야 하며 대상자에게 생리적으로 무독하여야 한다.

조제물에는 전술한 투여경로에 적합한 것들이 포함된다. 조제물은 단위 투여 형태로 간편하게 제공될 수도 있고 조제학 분야에서 잘 알려진 방법으로 제조할 수 있다. 일반적으로 관련 기술 및 조제물은 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)에 설명되어 있다. 이러한 방법에는 활성성분을 한가지 이상의 보조 성분으로 이루어진 담체와 결합시키는 단계가 포함된다. 일반적으로 조제물은 활성성분을 액상 담체 또는 미세하게 분할된 고상 담체 또는 두가지 모두와 균질하게 잘 결합시킨 다음, 필요한 경우 이것을 성형함으로써 조제한다.

경구 투여에 적합한 본 발명의 조제물은 활성성분을 소정량 함유하는 캡슐, 카세 또는 정제와 같은 분리형 단위체; 분말이나 과립; 수성 액체나 비수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액상 유제 또는 유중수 액상 유제로서 조제될 수 있다. 활성성분은 또한 커다란 환약, 연약 또는 페이스트 형태로 제조될 수도 있다.

정제는 한가지 이상의 보조 성분과 압착 또는 성형에 의해 만든다. 압착된 정제는 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 계면활성제 또는 분산제와 함께 혼합된 활성성분을 적절한 기계 내에서, 분말이나 과립과 같은 자유-유동 형태로 압착시켜 만들 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액상 희석제로 축축하게 만든 분말화된 활성성분의 혼합물을 적절한 기계에서 성형함으로써 만든다. 정제는 임의로 피복하거나, 금을 긋거나 임의로 활성 성분을 서서히 또는 조절적으로 방출하도록 조제할 수 있다. 한 가지 구체예에서, 약제의 산가수분해는 장 코팅(enteric coating)을 이용하여 방지할 수 있다.

눈 또는 기타 외부 조직, 예컨대 입과 피부의 감염에 대해서는, 활성성분(들)을 예컨대 0.075 내지 20% w/w (0.6% w/w, 0.7% w/w 등과 같이 0.1% w/w의 증가분으로 0.1% 내지 20% 범위로 활성 성분(들)을 포함시킴), 바람직하게는 0.2 내지 15% w/w, 가장 바람직하게는 0.5 내지 10% w/w의 양으로 함유하는 국소용 연고 또는 크림으로 적용하는 것이 바람직하다. 연고로 조제되는 경우, 활성성분들은 파라핀이나 물과 섞일 수 있는 연고 기재와 함께 사용된다. 다른 한편, 활성성분들은 수중유 크림 기재와 함께 크림으로 조제할 수도 있다.

소망되는 경우, 크림 기재의 수성상은 예컨대, 폴리하이드릭 알코올, 즉, 프로필렌 글라이콜, 부탄 1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글라이세롤 및 폴리에틸렌 글라이콜 (PEG 400 포함) 및 이들의 혼합물과 같은 3 가지 이상의 하이드록실기를 갖는 알코올을 30% w/w 이상 함유할 수 있다. 국소용 조제물은 피부나 기타 치료를 요하는 부위를 통한 활성성분의 흡수 또는 침투를 촉진시키는 화합물을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 피부 침투 촉진제의 예로는 디메틸 설펍사이드와 관련 동족체가 있다.

본 발명 유제의 유상은 공지 방식으로 공지 성분들로부터 조성할 수 있다. 이 상은 유화제 (달리 에멀전트라고도 알려져 있음)만으로 이루어질 수도 있지만, 하나 또는 그 이상의 유화제와 지방(fat) 또는 오일(oil) 또는 지방과 오일 두가지 모두와의 혼합물로 이루어지는 것이 좋다. 바람직하게는 안정화제로서 작용하는 지성 유화제와 함께 친수성 유화제가 포함되는 것이 좋다. 이와 함께, 안정화제(들)의 존재 또는 부재 하에 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 만들고, 왁는 오일 및 지방과 함께 소위 유화 연고 기제를 만드는데 이는 크림 조제물의 유성 분산상을 형성한다.

본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 에멀전트 및 유화 안정화제에는 Tween[®] 60, Span[®] 80, 세토스테아릴 알코올, 벤질 알코올, 미리스틸 알코올, 글라이세릴 모노-스테아레이트 및 소듐 라우릴 설페이트가 포함된다.

소망되는 화장 특성을 달성하는 데 기초하여 조제물에 적합한 오일 또는 지방을 선택한다. 크림은 번들거리거나 얼룩지지 않고, 튜브나 기타 용기로부터 새지 않도록 적절한 정도를 갖는 씻어낼 수 있는 제품인 것이 바람직하다. 직쇄 또는 가지달린 사슬, 일- 또는 이염기성 알킬 에스테르, 예컨대 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글라이콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올리에이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 Crodamol CAP로 알려진 가지달린 사슬 에스테르의 혼합물이 사용가능하며, 마지막 세가지가 바람직한 에스테르이다. 이들은 요구되는 특성에 따라 단독으로 또는 배합 사용될 수 있다. 다른 한편, 백색 연성 파라핀 및/또는 액상 파라핀 또는 기타 미네랄 오일과 같은 고융점 지질이 사용된다.

눈에 국소 적용하기에 적합한 조제물에는 활성성분을 적절한 담체, 특히 활성성분용 수성 용매에 용해 또는 현탁시킨 점적제도 포함된다. 활성성분은 바람직하게는 이러한 조제물 중 0.5 내지 20%, 바람직하게는 0.5 내지 10, 특히 약 1.5% w/w의 농도로 존재하는 것이 좋다. 입 안에 국소 투여하기에 적당한 조제물에는 가미된 기재, 대개 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 활성 성분이 포함된 로젠지; 젤라틴과 글라이세린, 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 불활성 기재 중에 활성 성분이 함유된 패스틸(pastilles); 및 적절한 액상 담체 중에 활성성분이 함유된 구강정정제가 포함된다.

직장투여용 조제물은 예컨대 코코아 버터나 살리실레이트와 같은 적절한 기재와 함께 좌제로서 조제될 수 있다.

폐내 또는 코속으로 투여하기에 적합한 조제물은 예컨대 입도가 0.1 내지 500 마이크로(0.5, 1, 30 마이크로, 35 마이크로 등 점증하는 크기로 0.1 내지 500 마이크로 범위의 입도 포함)이며, 이들은 코속 통로를 통해 신속히 흡입하거나 또는 폐포(alveolar sac)에 도달하도록 입을 통해 흡입하는 방식으로 투여된다. 적절한 조제물에는 활성성분의 수성 또는 유성 용액이 포함된다. 에어로졸 또는 건조 분말 투여에 적합한 조제물은 상법에 따라 제조될 수 있으며 후술하는 바와 같은 인플루엔자 A 또는 B 감염의 치료 또는 예방에 이제까지 사용된 화합물과 같은 기타 치료제와 함께 전달될 수 있다.

질내 투여에 적합한 조제물은 활성성분에 더해 기술 분야에서 적절한 것으로 알려진 담체를 함유하는 패사리,

탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 기포제 또는 분무형 조제물 형태로 제공될 수 있다.

비경구 투여에 적합한 조제물에는 항산화제, 완충액, 정균제 및 조제물을 목적 대상자의 혈액과 등장성으로 만들어주는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사용액; 및 현탁제 및 농후제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액이 포함된다.

조제물은 단위-투여 또는 다중-투여 용기, 예컨대, 밀봉된 앰플 및 바이알 내에 제공되어, 동결-건조 (lyophilized) 상태로 저장할 수 있으며 사용 직전에, 예컨대, 주사용수와 같은 멸균 액상 담체를 첨가하기만 하면 된다. 즉석 주사용 용액과 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 전술한 유형의 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 복용 조제물은 활성성분의 상술한 바와 같은 일일 복용량 또는 단위 일일 분할-복용량을 함유하거나, 또는 이들의 적절한 분획인 것이 좋다.

특별히 언급한 상기 본 발명의 조성물에 더해, 무제의 조제물 형태와 관련하여 기술 분야에서 통상적인 기타 제제들도 포함될 수 있으며, 예컨대 경구 투여에 적합한 것들로 품미제를 들 수 있다.

본 발명은 또한 수의용 담체와 함께 상기 정의된 한가지 이상의 활성성분으로 이루어진 수의용 조성물도 제공한다.

수의용 담체는 조성물 투여 목적에 유용한 물질로서 수의학 분야에서 허용가능하거나 불활성이고, 활성성분과 혼용가능한 고상, 액상, 또는 기상 물질일 수 있다. 이들 수의용 조성물은 경구, 비경구 또는 기타 소망되는 경로로 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물들은 활성성분으로서 본 발명의 화합물을 한가지 이상 함유하는 조절 방출형 약리적 조제물 ("조절 방출형 조제물": controlled release formulations)을 제공하는데 이용되는데, 여기서 활성성분은 자주 복용하지 않아도 되도록, 또는 주어진 활성성분의 약동학 또는 독성 프로필을 개선시킬 수 있도록 조절 및 제어된다.

활성성분의 유효 복용량은 적어도 치료하고자 하는 증상의 특성, 독성, 활성 인플루엔자 감염을 예방하고자 하는 것인지(적은 복용량) 또는 치료하고자 함인지, 또는 전달 방법, 및 약리적 조제물에 따라 달라지며, 통상적인 복용량 단계적 확대 연구를 이용함으로써 임상가가 결정할 수 있다. 그러나 그 양은 1일 약 0.0001~100 mg/(체중 kg)의 범위가 될 것으로 기대된다. 일반적으로는 1일 약 0.01 mg/(체중 kg) 내지 10 mg/(체중 kg) 체중, 더욱 일반적으로는, 1일 약 0.1~5 mg/(체중 kg), 더욱 일반적으로는 1일 약 0.05~0.5 mg/(체중 kg)의 범위가 될 것이다. 예컨대, 체중 70 kg의 성인의 경우 1일 후보 복용량 범위는 1~1000 mg, 바람직하게는 5~500 mg으로서, 이를 한 번 또는 여러번으로 나누어 복용할 수 있다.

전형적인 투여량에는, 1일 1회 또는 2회 투여로, GS 4104, 포스페이트염, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 157, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 및 1000 mg이 포함되고; 좀더 전형적으로는, 1일 1회 또는 2회 투여로, GS 4104, 포스페이트염, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 157, 200 mg이 포함되고; 더욱 전형적으로는, 1일 1회 또는 2회 투여로, GS 4104, 포스페이트염, 20, 50, 75, 100, 150 및 200 mg이 포함되고; 더욱더 전형적으로는, 1일 1회 또는 2회 투여로, GS 4104, 포스페이트염, 75 또는 150 mg이 포함된다.

본 발명의 활성성분은 또한 기타 활성성분과 배합 사용된다. 이러한 배합은 치료하고자 하는 증상, 배합물의 약리학 및 성분들의 교차반응성에 기초하여 선택한다. 예컨대, 호흡계의 바이러스 감염, 특히 인플루엔자 감염을 치료할 경우, 본 발명의 조성물을 항바이러스제 (예컨대 아만티딘, 리만타딘, 및 리바비린), 점막분해제, 거담제, 기관지확장제, 항생제, 해열제, 또는 진통제와 배합시킨다. 일상적으로는, 항생제, 해열제 및 진통제를 본 발명 화합물과 함께 투여한다.

< 본 발명 화합물들의 대사산물 >

또한 본 발명에 설명된 화합물의 생체내 대사산물 역시 이러한 대사산물이 신규하고, 종래기술에 비해 자명하지 않은 한도 내에서 본 발명의 범위에 속한다. 이러한 대사산물은 투여된 화합물의 예컨대, 산화, 환원, 가수분해, 아마이드화, 에스테르화 등에 의해 결과되며, 주로 효소 반응에 의해 초래된다. 따라서, 본 발명은 그의 대사산물이 생산되기에 충분한 시간동안 본 발명의 화합물을 포유동물과 접촉시키는 방법에 의해 생산된 신규하고 명백하지 않은 화합물들을 포함한다. 이러한 산물은 일반적으로 본 발명의 방사능표지(예컨대, C^{14} 또는 H^3) 화합물을 제조한 다음, 이를 검색가능한 양(예컨대, 약 0.5 mg/kg 초과)으로 래트, 마우스, 기니 피크, 원숭이 또는 인간 등의 동물에게 비경구적으로 투여하여, 충분한 시간(일반적으로 30초 내지 30시간)동안 대사가 진행되도록 한 다음, 그의 전환 생성물을 뇨, 혈액 또는 기타 생물학적 샘플로부터 분리함으로써 동정한다. 이들 산물들은 표지되어 있기 때문에 쉽게 분리된다(다른 것들은 대사산물 내에서 유지되는 에피토프와 결합가능한 항체를 이용함으로써 분리한다). 대사산물의 구조는 예컨대 MS 또는 NMR 분석과 같은 통상적인 방식으로 결정한다. 일반적으로, 대사산물의 분석은 당업자에게 잘 알려진 통상적인 약물 대사연구와 동일한 방식으로 수행한다. 전환 산물은 생체내에서 달리 발견되지 않는 한, 그 자신 뉴라미니다제 저해활성을 지니지 않는다 해도, 본 발명 화합물의 치료적 투여를 위한 진단 분석에 유용하다.

< 본 발명 화합물의 부가적인 용도 >

본 발명의 화합물, 생체 내에서의 대사 또는 가수분해에 의해 이들 화합물로부터 생산된 생물학적 활성 물질들은 면역원 또는 단백질에의 공유결합에 이용되며, 따라서, 이들은 그 단백질, 그 화합물 또는 면역학적으로 인식된 에피토프 (항체 결합 부위)를 담지하는 그들의 대사산물에 특이적으로 결합할 수 있는 항체를 제조하기 위한 면역원 조성물의 성분들로서 작용한다. 따라서 면역원성 조성물은 진단, 품질 조절 등, 그 화합물 또는 그들의 신규한 대사산물의 분석에 사용되는 항체 제조시 중간체로서 유용하다. 이들 화합물들은 비면역원성 폴리펩티드에 대한 항체를 유발시키는데 유용하다.

관심 대상의 가수분해 산물에는 상기 논의한 보호된 산 및 염기성 기들의 가수분해 산물이 포함된다. 상기한

바와 같이, 일반적으로 알부민 또는 키홀 림펫 헤모시아닌과 같은 면역원성 폴리펩티드를 포함하는 산성 또는 염기성 아미드는 면역원으로 유용하다. 상술한 대사산물은 본 발명 화합물과의 면역학적 교차반응성을 실질적인 정도로 보유할 수 있다. 따라서, 본 발명의 항체들은 보호된 화합물과 결합하지 않고, 보호되지 않은 본 발명 화합물과 결합할 수 있으며; 다른 한편 대사산물은, 본 발명의 보호된 화합물과 결합하지 않고, 보호된 화합물 및/또는 대사산물과 결합할 수 있을 것이며, 또는 이들 세가지 중 어느 하나 또는 세가지 모두에 특이적으로 결합할 수 있을 것이다. 항체는 자연발생적인 물질들과 실질적으로 교차반응하지 않을 것이 요구된다. 실질적인 교차-반응성은 분석 결과를 간섭하는데 충분히 특이적인 애널리이트(analytes)에 대한 특정 분석 조건 하에서의 반응성이다.

본 발명의 면역원은 면역원성 물질과 결합된 소망되는 에피토프를 산생하는 본 발명의 화합물을 함유한다. 본 발명의 내용에서 이러한 결합은 면역원성 콘주게이트 (적용가능한 경우) 또는 비-공유 결합 물질 또는 이들의 배합물을 형성하는 공유 결합을 의미한다. 면역원성 물질에는 Freund's 보조제, 바이러스, 세균, 효모, 식물 및 동물성 폴리펩티드, 특히 키홀 림펫 헤모시아닌, 혈청 알부민, 소의 싸이로글로불린 또는 대두 트립신 저해제, 및 면역원성 다당류와 같은 보조제가 포함된다. 일반적으로, 소망되는 에피토프 구조를 갖는 화합물은 다관능기 (대개 이관능기) 가교제를 이용함으로써 면역원성 폴리펩티드 또는 다당류에 공유적으로 결합된다. 합텐 면역원의 제조방법은 익히 알려져 있으며, 이제까지 합텐을 면역원성 폴리펩티드 등에 콘주게이트시키는 데 사용된 모든 방법을 역시 교차결합에 이용가능한 가수분해 산물 또는 전구체 상의 관능기 및 면역원성 물질에 반대되는 문제의 에피토프에 특이적인 항체의 생산 가능성을 고려하여 적절히 이용할 수 있다.

일반적으로 폴리펩티드는 인식되리 에피노프로부터 멀리 떨어진 본 발명 화합물 상의 부위에 콘주게이트된다. 이 콘주게이트들은 통상적인 방식으로 제조된다. 예컨대, 본 발명의 콘주게이트를 제조하는데 있어서, 가교제인 N-하이드록시석신이미드, 석신 무수물 또는 $\alpha\text{KN}=\text{C}=\text{NaK}$ 가 유용하다. 이 콘주게이트들에는 면역원성 물질에 1-100개, 일반적으로 1-25개, 더욱 일반적으로 1-10개의 탄소 원자로 된 연결기 또는 결합에 의해 부착된 화합물이 포함된다. 크로마토그래피 등에 의해 콘주게이트들을 출발물질과 부산물로부터 분리한 다음 멸균 여과하여 바이알에 저장한다.

본 발명의 화합물들은 예컨대 다음의 한가지 이상의 기를 통해 가교된다: U_1 의 하이드록실기; E_1 의 카르복실기; U_1 , E_1 , G_1 또는 T_1 의 H 대신 탄소 원자; 및 G_1 의 아민기. 이러한 화합물에는 폴리펩티드의 아미드가 포함되며 이 경우 폴리펩티드는 상술한 R_{6c} 또는 R_{6b} 기로서 작용한다.

동물들을 통상적인 방식으로 제조한 면역원성 콘주게이트 또는 유도체 및 항혈청이나 모노클로날 항체에 대해 면역화시킨다. 본 발명의 화합물은 재조합 세포 배양체 중 당단백질의 구조적 통합성을 유지시키는데 유용하다. 즉, 이들을 발효물에 첨가하여 당단백질을 회수함으로써 소망되는 당단백질의 뉴라미니다제-촉매된 절단반응을 저해시킨다. 이것은 합성되는 단백질의 탄수화물 부분을 물리하게 분해시킬 수 있는 이질적인 숙주 세포 중 단백질의 재조합 합성시 특히 가치가 있다. 본 발명의 화합물들은 다관능성이다. 따라서 이들은 폴리머 합성을 위한 독특한 부류의 모노머를 나타낸다. 예컨대, 본 발명 화합물로부터 제조된 폴리머들에는 폴리아미드와 폴리에스테르가 있다.

본 발명 화합물들은 독특한 부속 관능기를 갖는 폴리머에의 접근수단을 제공하기 위한 모노머로서 이용된다. 본 발명의 화합물들은 호모폴리머, 또는 본 발명 범위에 속하지 않는 모노머와의 코모노머로서 유용하다. 본 발명 화합물의 호모폴리머는 산 관능기 E_1 이 예컨대 U_1 중의 하이드록실기로 에스테르화됨으로써, 부속 염기성기 G_1 이 정제될 것이 요구되는 폴리펩티드에서 발견되는 바와 같이, 산성 관능기에 결합할 수 있게 되는, 분자체 (폴리아미드), 직물, 섬유, 필름, 성형품 등의 제조시 양이온 교환제제 (폴리에스테르 또는 폴리아미드)로서의 용도를 가질 것이다. 폴리아미드는 E_1 과 G_1 을 U_1 및 U_1 기의 선택에 따라 친수성 또는 소수성 친화기로서 작용하는 비어있는 고리 인접부분과 가교시킴으로써 제조한다. 본 발명 화합물로부터 이들 폴리머를 제조하는 것은 익히 알려져 있다.

본 발명의 화합물들은 다관능성 계면활성제의 독특한 부류로서도 유용하다. 특히 U_1 이 친수성 치환기를 함유하지 않고, 예컨대 알킬 또는 알콕시인 경우, 이들 화합물들은 이관능성 계면활성제의 특성을 갖는다. 따라서 이들은 유용한 계면활성제, 계면피복, 유제변형, 물성변형 및 표면 보습 특성을 갖는다. 정의된 기하학을 가지며 극성 및 비극성 부분을 동시에 갖는 다관능성 화합물로서, 본 발명의 화합물들은 독특한 부류의 상전이제로서 유용하다. 예컨대, 본 발명의 화합물들은 상전이 촉매 및 액체/액체 이온 추출 (LIX)에 유용하다.

본 발명의 화합물들은 임의로 U_1 , E_1 , G_1 및 T_1 기 중의 비대칭 탄소 원자를 함유한다. 따라서, 이들은 기타 광학활성 물질의 합성 또는 분해에 이용하기 위한 독특한 부류의 키랄 보조물이다. 예컨대, 카르복실산의 라세미 혼합물은 1) U_1 이 비대칭 하이드록시알칸 또는 아미노알칸기인 본 발명 화합물과 부분입체이성질체 에스테르 또는 아미드와의 혼합물 형성; 2) 부분입체이성질체 분리; 및 3) 에스테르 구조의 가수분해에 의해 그의 성분 에난티오머로 분해될 수 있다. 라세미 알코올은 E_1 의 산기와 에스테르 형성에 의해 분리된다. 또한, 이러한 방법은 라세미 출발물질 대신 광학활성적인 산 또는 알코올이 이용된 경우 본 발명 화합물 자체를 분해하는데 이용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 친화 흡수 매트리스, 공정 조절용 고정 효소, 또는 면역분석제제의 제조시 링커 또는 스페이서로서 유용하다. 본 발명의 화합물은 소망하는 물질에 가교시키기 위한 부위로서 유용한 관능기를 여러개 함유한다. 예컨대, 호르몬, 펩티드, 항체, 약물 등과 같은 친화 시약을 불용성 기질에 연결시키는 것은 통상적이다. 이러한 불용화된 시약들을 공지 방식으로 이용하여 제조된 조제물, 진단용 샘플 및 기타 불순한 혼합물로부터 친화 시약에 대한 결합 파트너는 흡수시킨다. 마찬가지로, 고정 효소를 이용하여 효소를 쉽게 회수하면서 촉매 전환을 수행한다. 보통 이관능기 화합물을 이용하여 진단 시약 제조시 검색가능한 기에 애널리이트를 연결시킨다.

본 발명 화합물들의 많은 관능기들은 가교 용도에 적합하다. 예컨대, E_1 기의 카르복실산 또는 포스포산을 이용하여 가교될 시약의 아민과 함께 아미드를 형성하거나 알코올과 함께 에스테르를 형성한다. OH, NHR_1 , SH, 아지도 (요구되는 경우, 가교 전에 아미노로 환원시킴), CN, NO_2 , 아미노, 구아니디노, 할로 등으로 치환된

G₁ 부위가 적합한 부위이다. 필요한 경우 본 발명의 이관능기 화합물의 중합을 방지하기 위해 가교제를 어셈블리하는 한편 반응기를 적절히 보호한다. 일반적으로, 본 발명 화합물은 카르복실산 또는 포스포산을 통해 제 1 연결 파트너의 하이드록실 또는 아미노기에 이들을 연결한 다음 T₁ 또는 G₁기를 통해 다른 결합 파트너에 공유 결합시킴으로써 사용한다. 예컨대 스테로이드 호르몬과 같은 첫 번째 결합 파트너를 본 발명 화합물의 카르복실산으로 에스테르화시킨 다음 이 콘쥬게이트를 G₁ 하이드록실을 통해 시아노겐 브로마이드 활성화 Sepharose 에 가교시킴으로써 고정화된 스테로이드를 얻는다. 다른 콘쥬게이션 화학도 잘 알려져 있다. 예컨대 Maggio "Enzyme-Immunoassay" (CRC, 1988, pp 71-135) 및 그에 인용된 문헌 참고.

상술한 바와 같이, W₁ 또는 G₁ 카르복실, 하이드록실 또는 아미노기가 보호되어 있는 본 발명의 치료적으로 유효한 화합물은 경구형 또는 서방형으로 이용가능하다. 이러한 용도에 있어서 보호기를 예컨대 가수분해 또는 산화에 의해 생체내 제거하여 유라 카르복실, 아미노 또는 하이드록실을 생산하도록 한다. 이러한 효용을 위한 적당한 에스테르나 아미드는 전구체 가수분해가 요구되는 세포내에서 발견될 것으로 기대되는 에스테라제 및/또는 카르복시펩티다제의 기질 특이성에 기초하여 선택된다. 이들 효소의 특이성이 미지인 범위 내에서, 소망되는 기질 특이성이 발견될 때까지 여러 가지의 본 발명의 화합물을 스크리닝해야 할 것이다. 이것은 유리 화합물 또는 항바이러스 활성의 출현으로부터도 자명할 것이다. 일반적으로 (i) 상부 장에서 가수분해되지 않거나 또는 비교적 느리게 가수분해되고, (ii) 장 및 세포 침투성이며 (iii) 세포의 세포질 및/또는 전신 순환시 가수분해되는 본 발명 화합물의 아미드 또는 에스테르가 선택된다. 스크리닝 분석은 바람직하게는 예컨대 기관지폐도관의 점막과 같은 인플루엔자에 감염되기 쉬운 특정 조직으로부터의 세포를 이용하는 것이 좋다. 장 내강 안정성, 세포 침투, 간 균질물 안정성 및 혈장 안정성 분석을 비롯한 기술분야에 알려진 분석법들은 생체내 생체이용성을 측정하는데 적합하다. 그러나, 에스테르, 아미드 또는 기타 보호된 유도체들이 생체내에서 유리 카르복실, 아미노 또는 하이드록실기로 전환되더라도, 이들은 화학적 중간체로서 여전히 유용하다.

< 본 발명 화합물을 제조하는 전형적인 방법 >

본 발명은 또한 본 발명의 조성물의 제조방법에도 관계된다. 이들 조성물들은 적용가능한 유기합성 기술에 의해 제조한다. 이러한 많은 기술이 관련 분야에 알려져 있다. 그러나, 많은 공지 기술들이 "Compendium of Organic Synthetic Methods" (John Wiley & Sons, New York), Vol. 1, Ian T. Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr. 1984; 및 Vol. 6, Michael B. Smith; 및 March, J., "Advanced Organic Chemistry, Third Edition", (John Wiley & Sons, New York, 1985), "Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes". Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, 1993 인쇄)에 설명되어 있다.

본 발명의 조성물의 몇가지 전형적인 제조예를 다음에 설명하였다. 이 방법들은 이러한 제법의 특성을 설명하기 위한 것일 뿐 적용가능한 방법의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

일반적으로, 온도, 반응 시간, 용매, 워크업 공정 등과 같은 반응 조건들은 수행하고자 하는 특정 반응의 기술 분야에서 일반적인 사항에 해당할 것이다. 인용된 참조 문헌과 그에 인용된 문헌들은 이러한 조건을 상세히 설명하고 있다. 일반적으로 온도는 -100 °C 내지 200 °C, 용매는 비양성자성 또는 양성자성일 것이고, 반응시간은 10 초 내지 10 일이 될 것이다. 워크업은 일반적으로 모든 미반응 시약을 급냉시킨 다음 물/유기층 계 사이를 분배시키고(추출) 생성물을 함유하는 층을 분리하는 단계로 이루어진다.

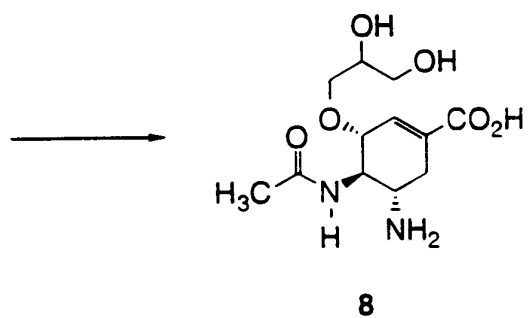
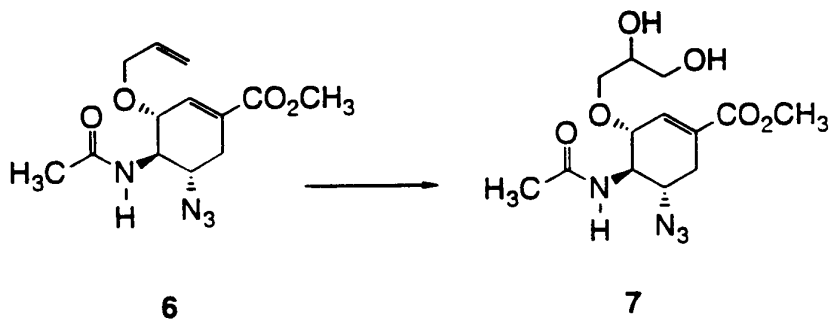
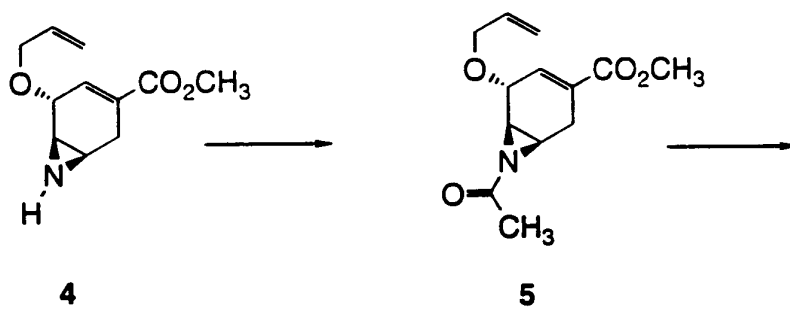
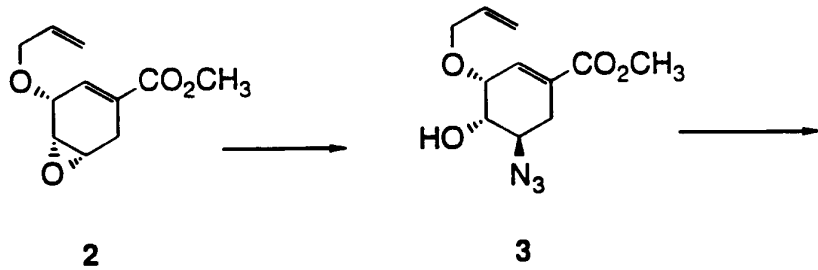
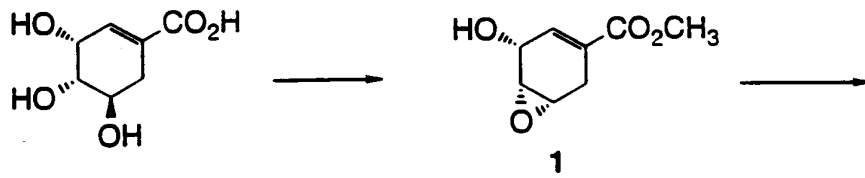
비록, 금속 수소화물은 0 °C 내지 -100 °C의 온도에서 자주 환원되고, 용매는 일반적으로 환원반응에 대해 비양성자성이며, 산화에 대해서는 양성자성 또는 비양성자성일 수 있지만, 산화 및 환원 반응은 일반적으로 실온(약 20 °C) 근방에서 수행된다. 반응시간은 소망되는 전환반응을 달성하는데 적합하게 조정한다.

비록 비-평형, 동력학적으로 조절된 축합반응의 경우 낮은 온도(0 °C 내지 -100 °C)도 일반적이긴 하지만, 축합반응은 일반적으로 실온 근방에서 수행된다. 용매는 양성자성(평형 반응에서 혼함) 또는 비양성자성(동력학적으로 조절된 반응에서 혼함)일 수 있다.

반응 부산물의 공비 제거와 같은 표준적인 합성기술과 무수 반응 조건(예컨대 불활성 가스 분위기)은 기술분야에서 흔히 이용되며 적용가능하면 이용할 수 있다.

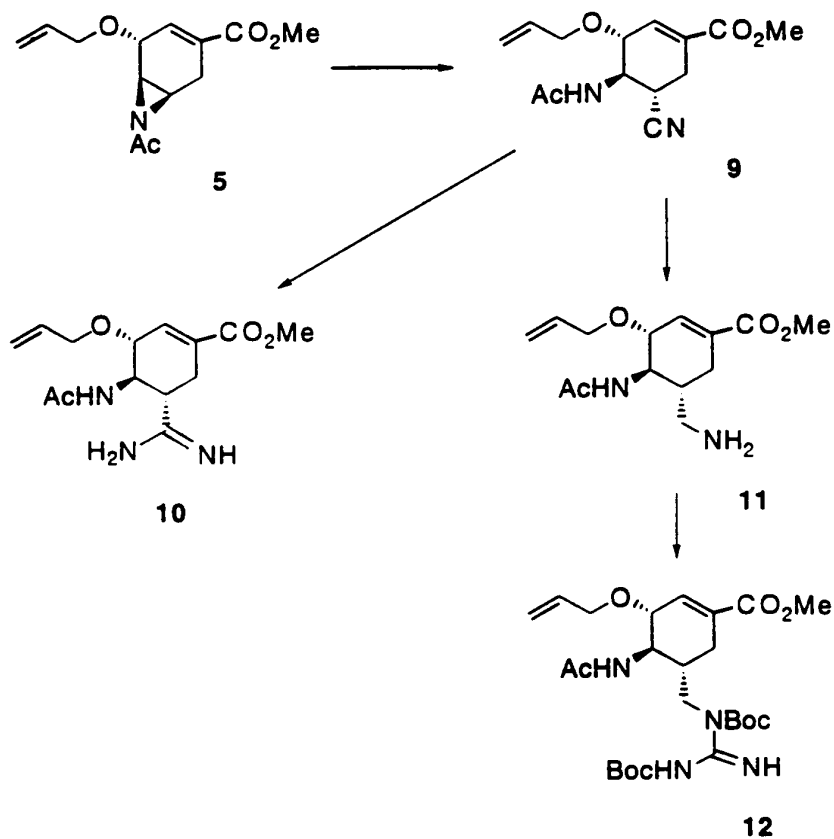
본 발명 화합물을 제조하는 대표적인 방법의 예를 다음 반응식 1에 나타내었다. 이들 방법은 후술하는 실험란에서 상세히 설명하였다.

반응식 1



반응식 1을 추가적인 구체예를 만들도록 변형시켜 다음 반응식 2-4에 나타내었다.

반응식 2



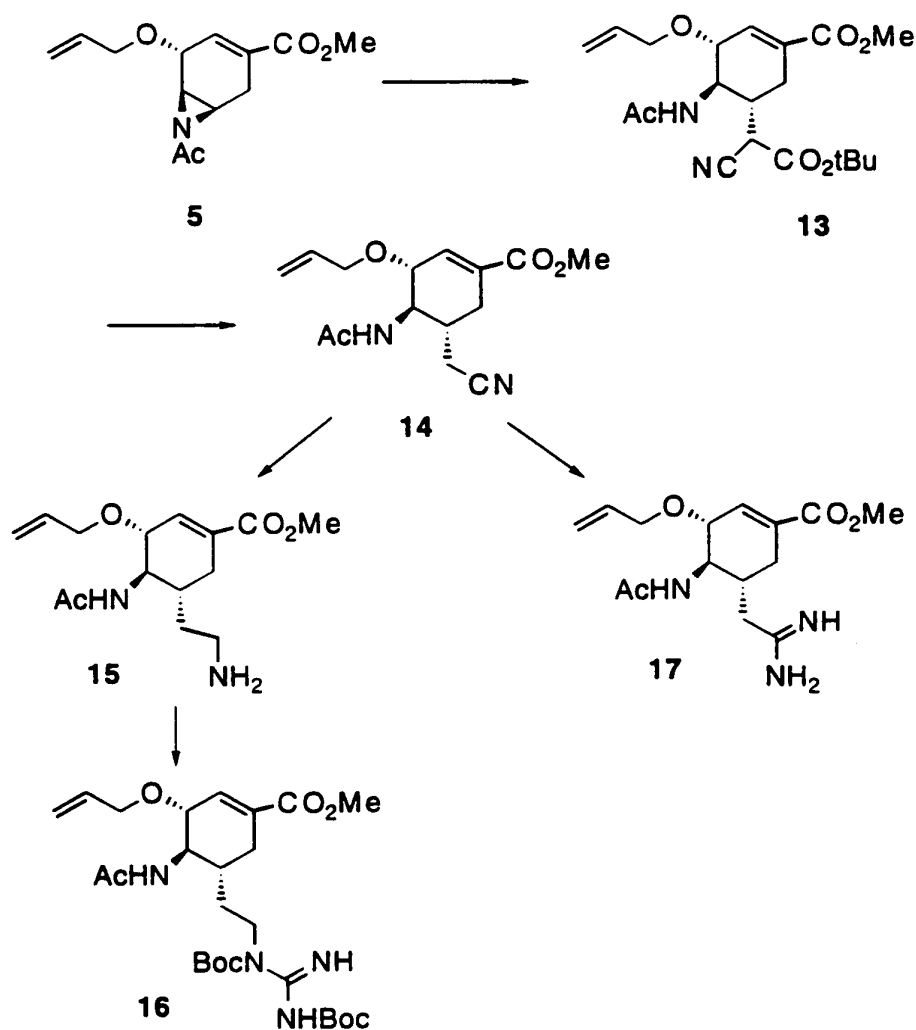
<반응식 2>

Utimoto와 공동연구자 "Tetrahedron Lett.", 31:6379 (1990)의 방법에 따라 $\text{Yb}(\text{CN})_3$ 촉매된 TMSCN 첨가에 의해 아지리딘 5를 아미노 니트릴 9로 전환시킨다. 표준 3단계 i) H_2S ; ii) CH_3I ; iii) NH_4OAc 를 순서대로 사용하여 니트릴 9를 상응하는 아미딘 10으로 전환시킨다. 대표적인 전환예가 "J. Med. Chem.", 36:1811 (1993)에 설명되어 있다.

"Modern Synthetic Reactions" 2판, H.O. House, Benjamin/Cummings Publishing Co., 1972에 설명된 방법을 이용하여 환원시킴으로써 니트릴 9를 아미노 메틸 화합물 11로 전환시킨다.

"Tetrahedron Lett.", 36:299 (1995)에 설명된 방법에 따라 11을 N,N'-비스-Boc-1H-피라졸-1-카르복사미딘으로 처리함으로써 아미노 메틸 화합물 11을 비스-Boc-보호된 구아니디노 화합물 12로 전환시킨다.

반응식 3



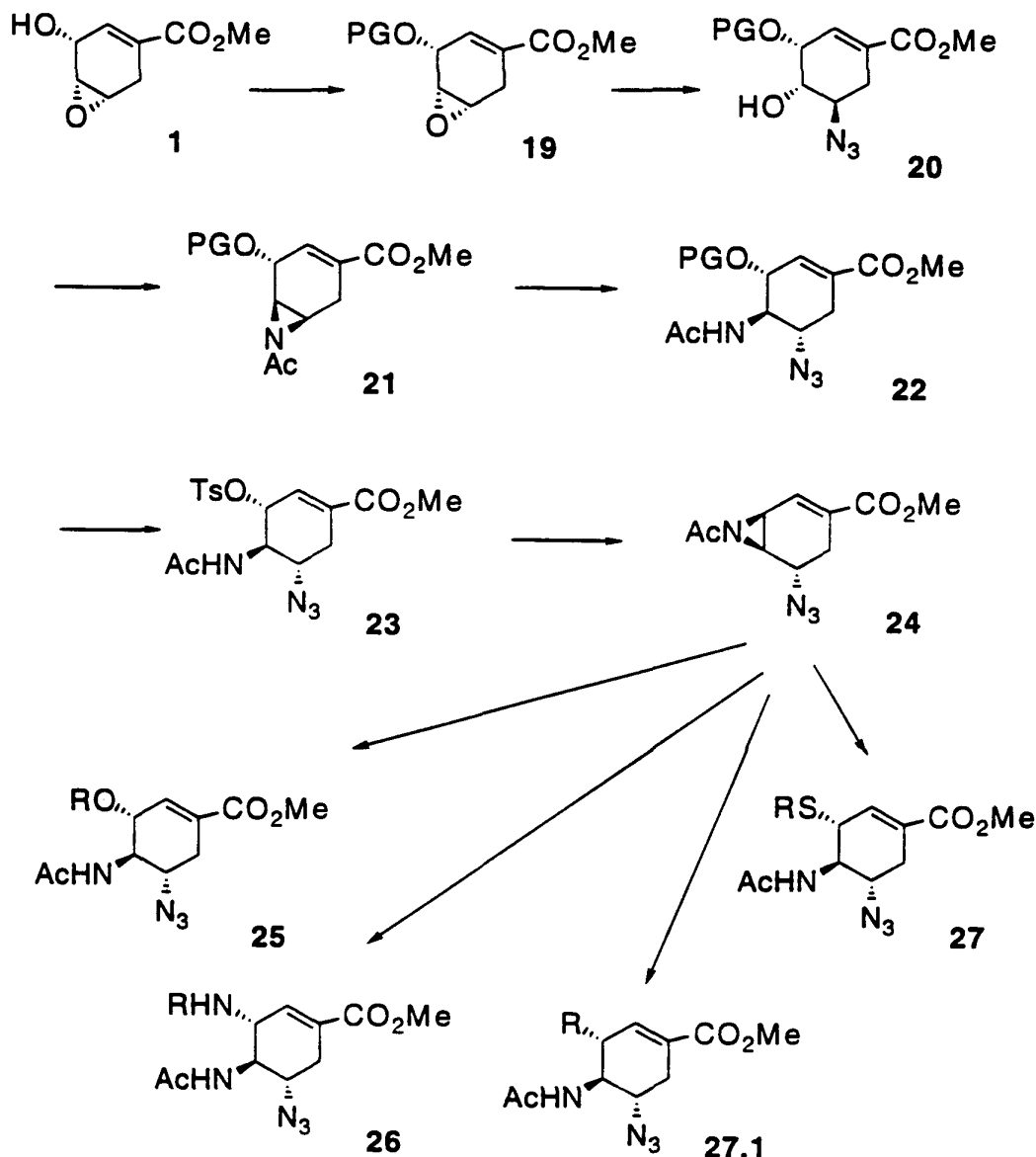
<반응식 3>

α -시아노아세트산 t-부틸 에스테르로 아지리딘 **5**를 개환시켜 **13**을 얻는다. 이러한 유형의 아지리딘 개환은 "Tetrahedron Lett", 23:5021 (1982)에 설명되어 있다. 산성 조건 하에서 t-부틸 에스테르 부분을 선택적으로 가수분해시킨 다음 데카르복실화하면 니트릴 **14**가 얻어진다.

14를 아미노 에틸 유도체 **15**로 환원시키는 것은 **9**를 **11**로 전환시키는 것과 동일한 방식으로 수행한다. 이어서 "Tetrahedron Lett", 36:299 (1995)에 설명된 방법에 따라 N,N'-비스-Boc-1H-피라졸-1-카르복사미드를 이용하여 **15**를 구아니디노 유도체 **16**로 전환시킨다.

상기 **9**에서 **10**으로의 전환과 동일한 순서를 이용하여 니트릴 **14**를 상응하는 아미딘 **17**로 전환시킨다.

반응식 4



<반응식 4>

에폭시 알코올 1을 예컨대 MOMCl을 이용하여 보호시킨다 (PG=보호기). 일반적인 조건은 "Protective Groups in Organic Synthesis" 2판, T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY 1991. Sharpless와 공동연구자 "J. Org. Chem.", 50:1577 (1985)의 방법에 따라 NaN₃/NH₄Cl을 이용하여 에폭사이드 19를 아미노 알코올 20으로 개환시킨다.

20을 N-아세틸 아지리딘 21로 환원시키는 것은 3단계로 수행한다: 1) MsCl/트리에틸 아민; 2) H₂/Pd; 3) AcCl/피리딘. 이러한 변환은 "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 33:599 (1994)에 설명되어 있다.

"J. Chem. Soc. Perkin Trans I", 801 (1976)에 설명된 바와 같이 DMF중, 65°C에서 NaN₃/NH₄Cl을 이용하여 개환시킴으로써 아지리딘 21을 아지도 아마이드 22로 전환시킨다.

"Protective Groups in Organic Synthesis" 2판, T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY 1991에 설명된 방법을 이용하여 22의 MOM 보호기를 제거한다. 얻어진 알코올을 피리딘 중 TsCl을 이용하여 아지리딘 24로 직접 변환시킨다. 이러한 변환은 "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 33:599(1994)에 설명되어 있다.

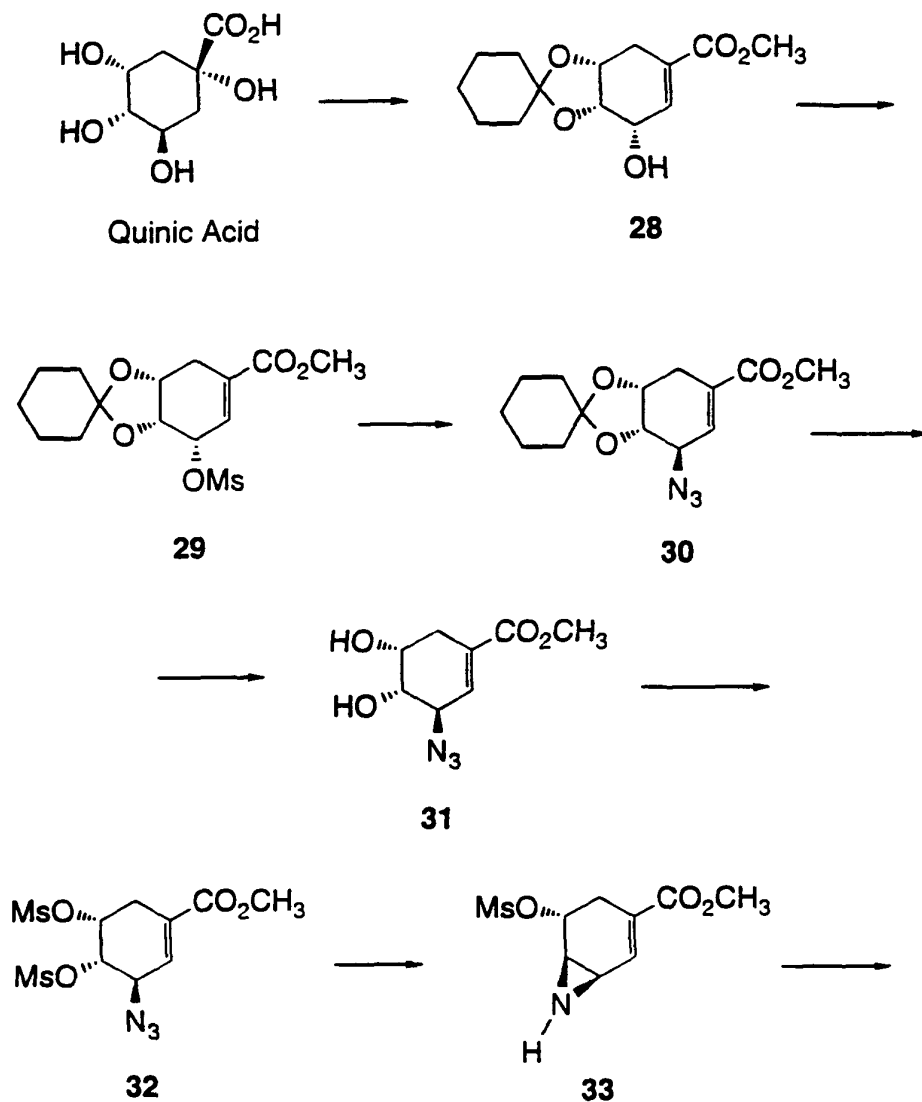
아지리딘 24를 이어서 ROH, RNH₂, RSH 또는 유기 금속 (금속-R)과 반응시켜 각각 상응하는 개환 유도체 25, 26, 27 및 27.1을 얻는다. 이러한 유형의 아지리딘 개환은 "Tetrahedron Lett.", 23:5021 (1982) 및 "Angew. Chem. Int. Ed. Engl." 33, 599 (1994)에 설명되어 있다.

<반응식 5>

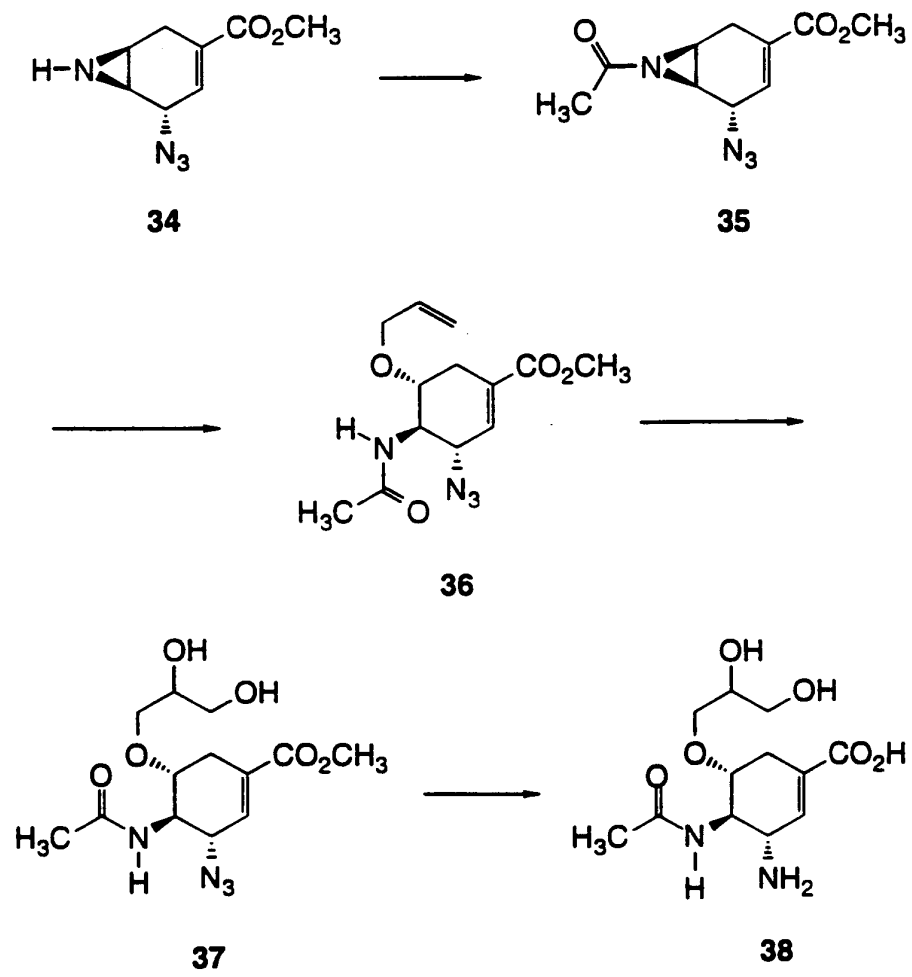
본 발명의 또 다른 부류의 화합물들은 반응식 5a와 5b의 방법에 따 제조한다. Shing, T.K.M. 등의 방법

"Tetrahedron", 47 (26):4571 (1991)의 방법에 의해 퀴닌산을 28로 전환시킨다. TEA/CH₂Cl 중에서 MsCl을 이용하여 메실화시켜 29를 얻고 이것을 DMF 중에서 NaN₃과 반응시켜 30을 얻는다. CH₂Cl₂ 중 TFA로 30을 반응시켜 31을 얻고 이를 TEA/CH₂Cl₂ 중 MsCl을 이용하여 메실화시켜 32를 얻는다. 물 중에서 트리페닐포스핀과 반응시켜 33을 얻고 이를 1) 피리딘 중 CH₃C(=O)Cl, 2) DMF 중 NaN₃; 및 3) THF 중 NaH를 순서대로 적용시킴으로써 35로 전환시킨다. 35를 기술분야에 흔한 여러 가지 친핵체와 반응시켜 36과 같은 여러 가지 화합물을 제조한다. 36과 같은 화합물을 본 발명의 기타 구체예로 만드는 것은 상술한 바와 유사하다.

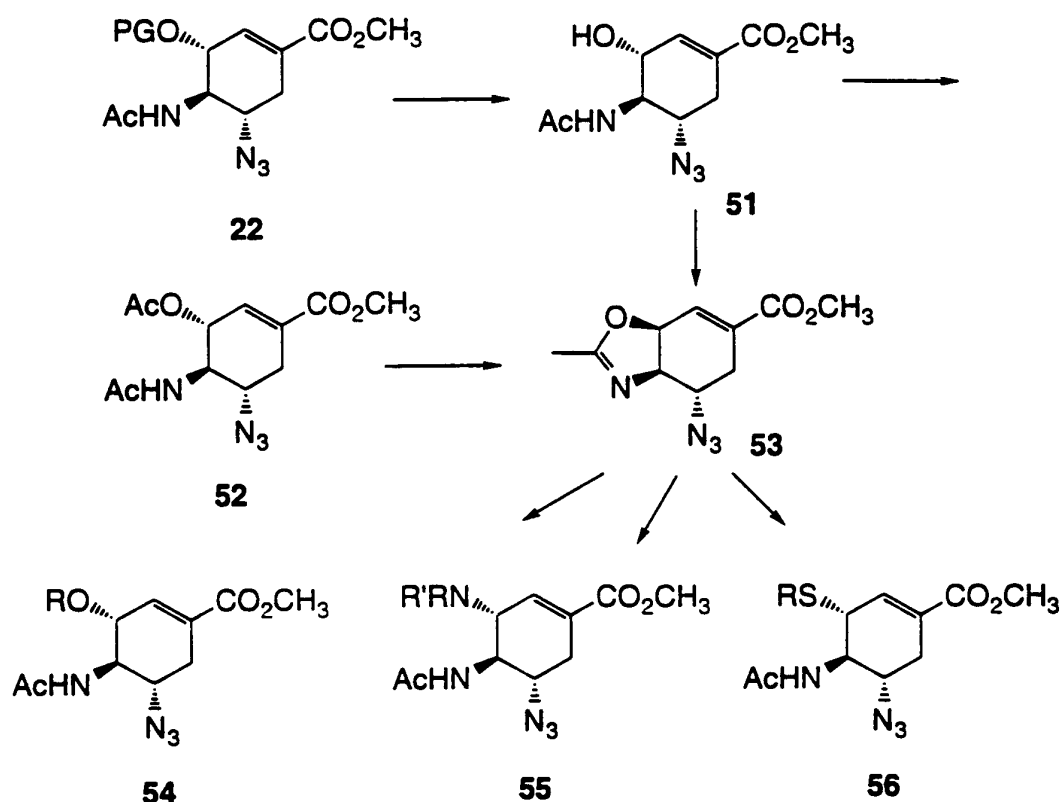
반응식 5a



반응식 5b



반응식 6



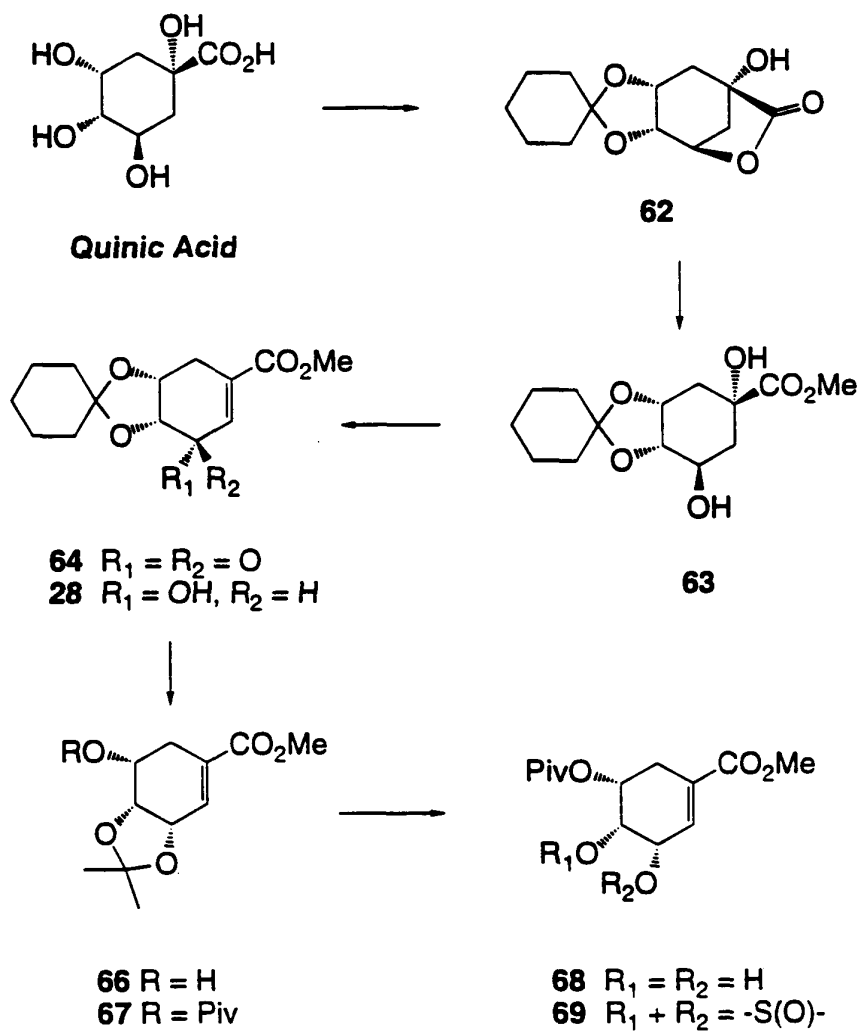
<반응식 6>

본 발명 화합물의 또다른 부류는 상기 반응식 6의 방법에 의해 제조된다. "Protected Groups in Organic Synthesis" 2판, T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY, 1991에 설명된 표준 조건 하에서 보호된 알코올 22 (PG=메톡시메틸 에테르)을 탈보호시킨다. 알코올 51을 무수 아세트산과 피리딘을 이용하여 표준 조건 하에서 아세테이트 52로 전환시킨다. 아세테이트 52를 TMSOTf 또는 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 로 처리하여 옥사졸린 53을 얻는다. 이러한 전환은 "Liebigs Ann. Chem.", 129 (1991)과 "Carbohydrate Research", 181 (1993)에 각각 설명되어 있다. 다른 한편, "J. Org. Chem.", 50:1126 (1985) 및 "J. Chem. Soc." 1385, (1970)에 설명된 바와 같이, 알코올 51을 상응하는 메실레이트 또는 토실레이트 23으로의 전환에 의해 옥사졸린 53으로 변환시키고 이어서 표준 조건 하에서, 옥사졸린으로 고리화시킨다. 옥사졸린 53을 ROH, $\text{RR}'\text{NH}$, 또는 RSH (식 중, R 및 R'은 상기 W₆의 정의와 일치되도록 선택된다)와 반응시켜 상응하는 개환 유도체 54, 55 및 56을 각각 얻는다. 이러한 전환은 "J. Org. Chem.", 48:4889 (1984) 및 "Chem. Rev.", 71:483 (1971)에 설명되어 있다.

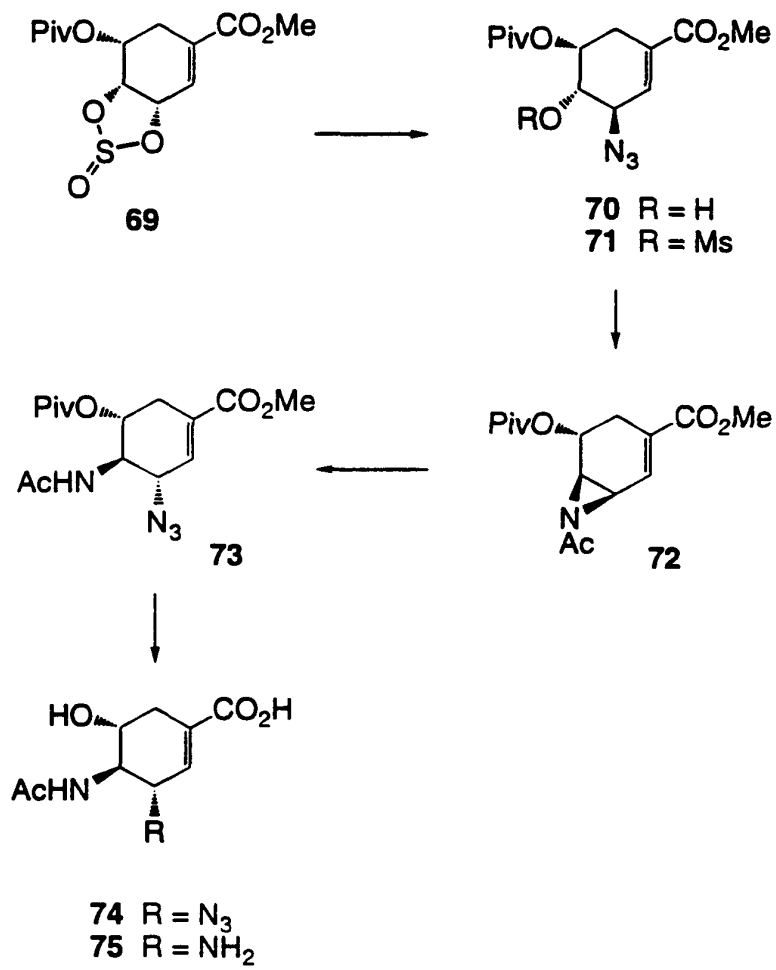
<반응식 7-63>

본 발명 화합물을 제조하는 기타 대표적인 방법을 다음 반응식 7-63에 도시하였다. 후술되는 실험란에 이 방법들을 상세히 설명하였다.

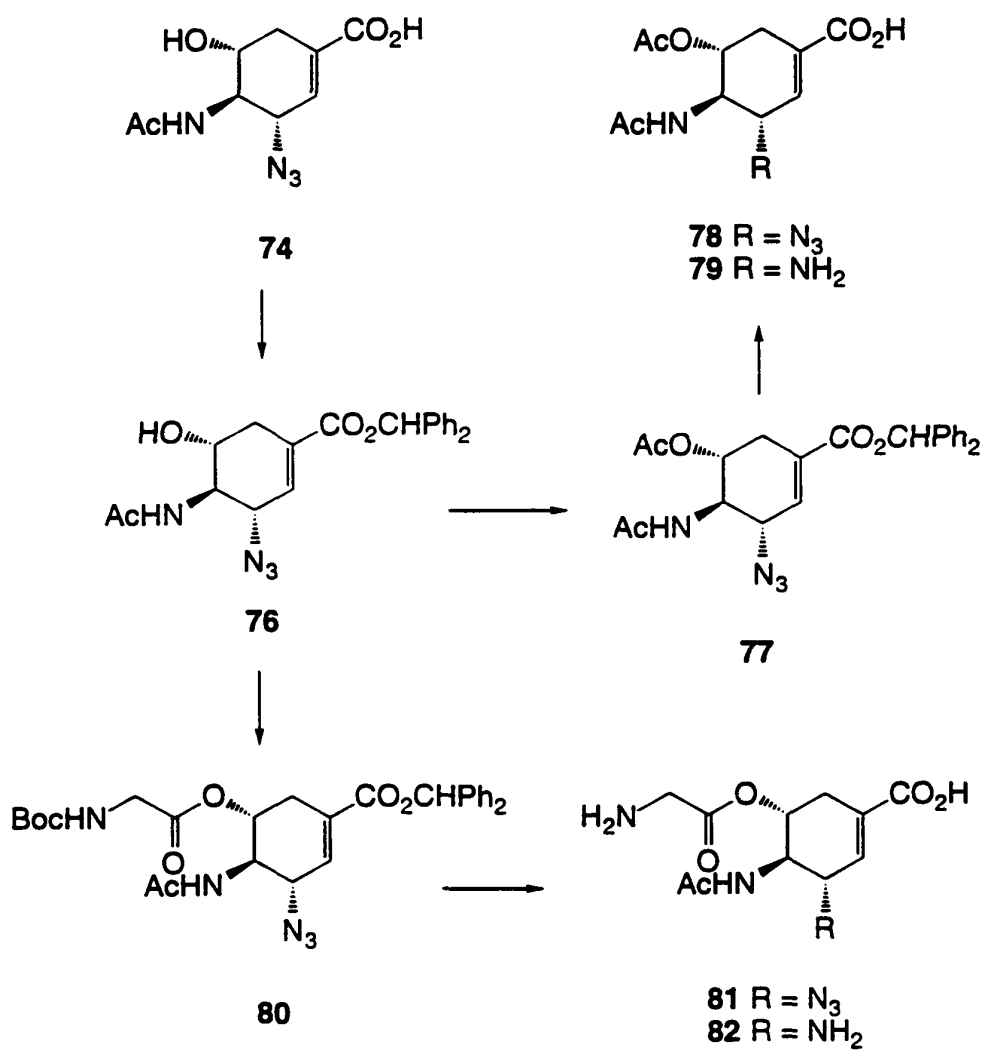
반응식 7a



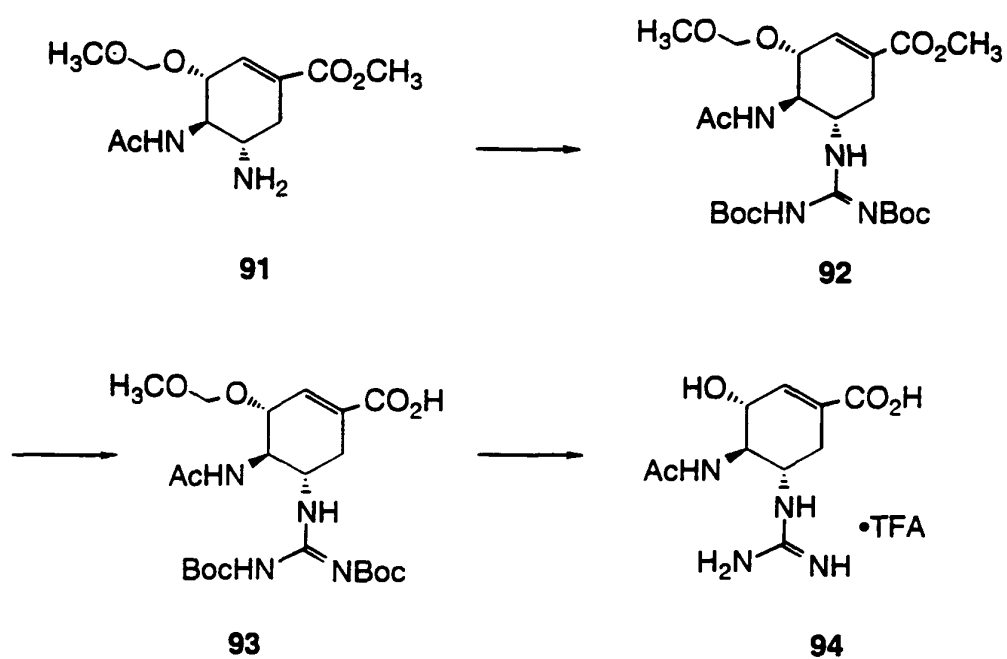
반응식 7b



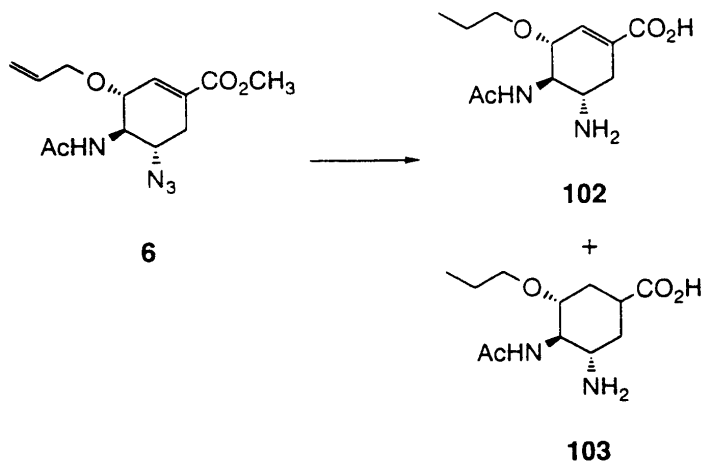
반응식 7c



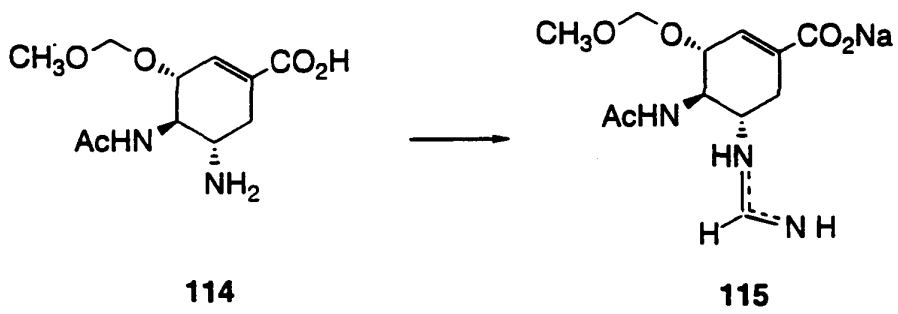
반응식 8



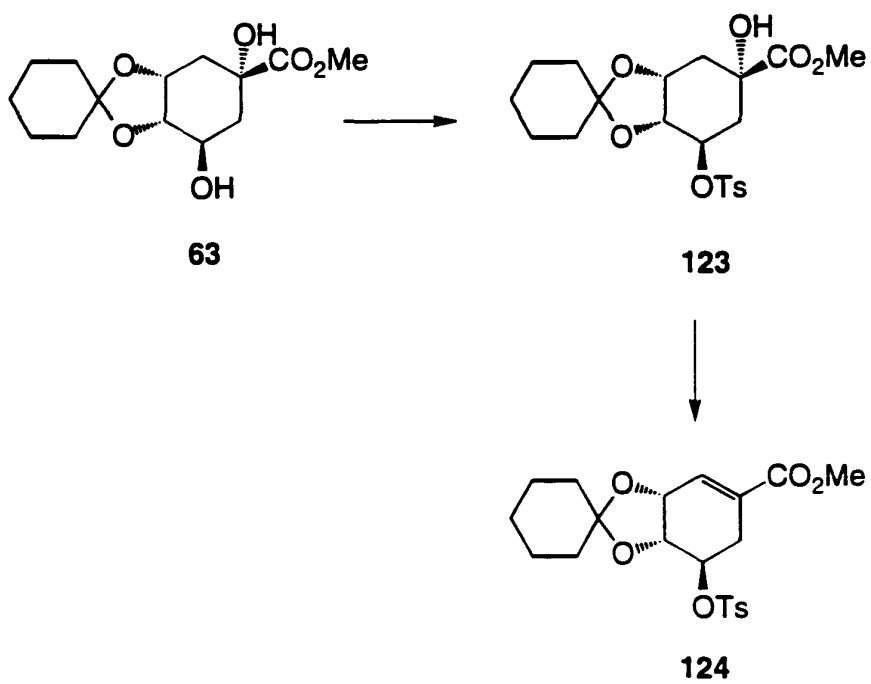
반응식 9



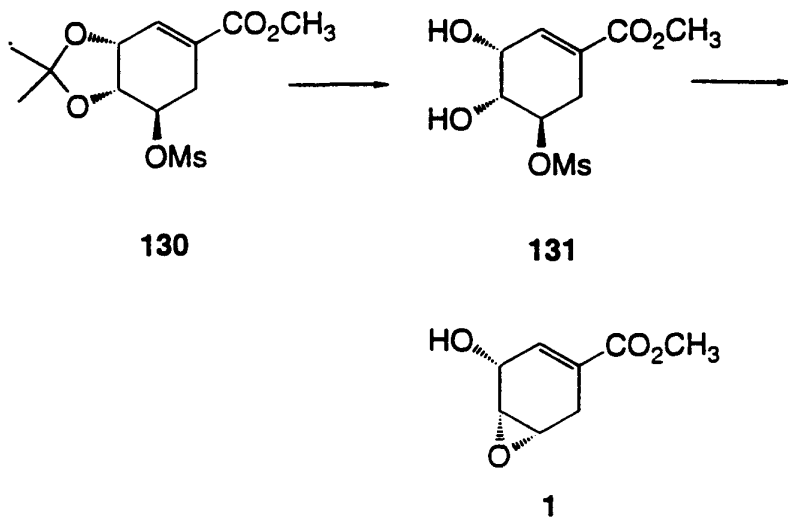
반응식 10



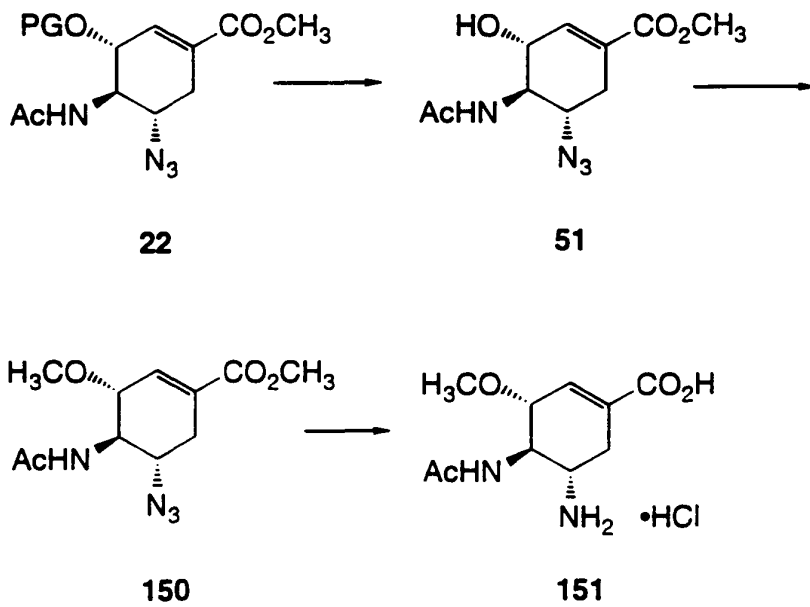
반응식 11



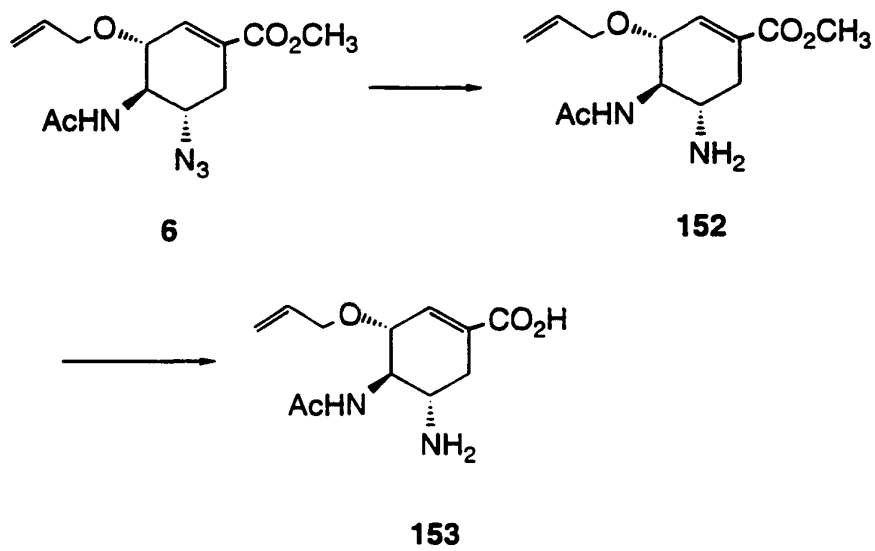
반응식 12



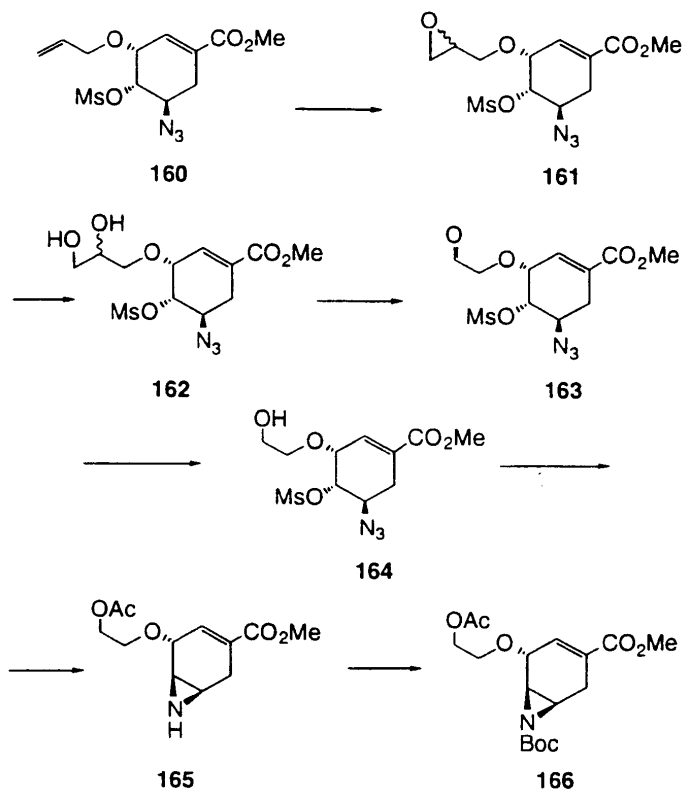
반응식 13



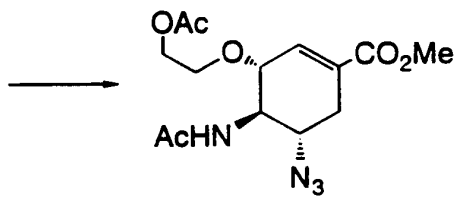
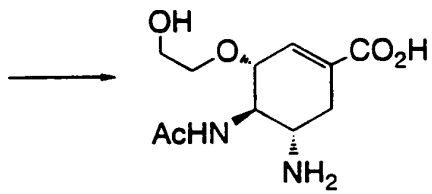
반응식 14



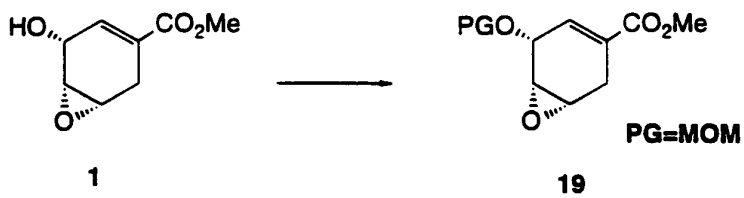
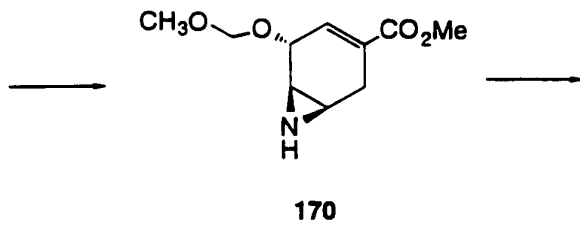
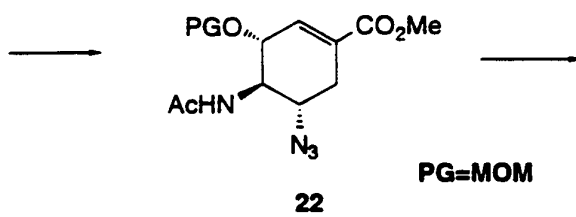
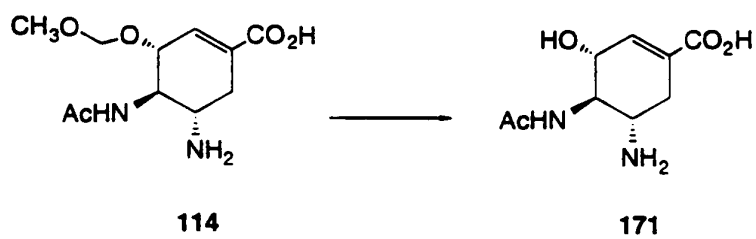
반응식 15a



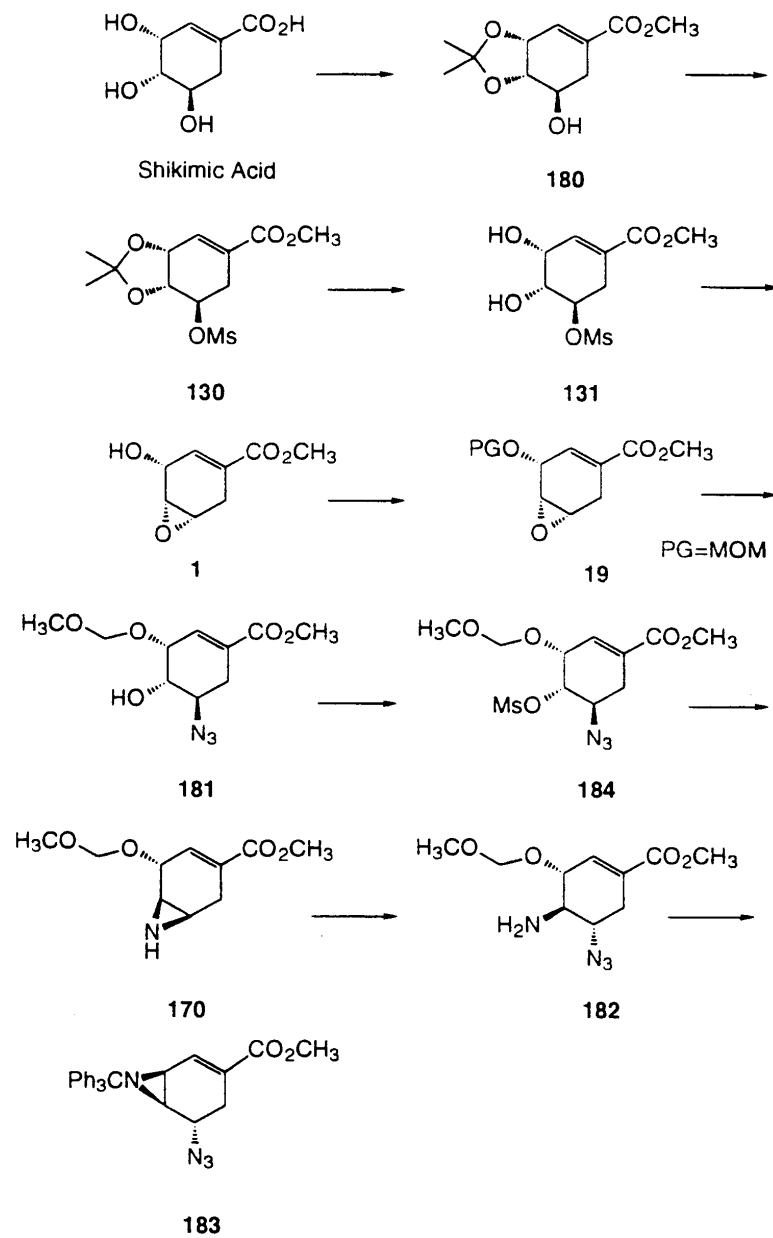
반응식 15b

**167****168**

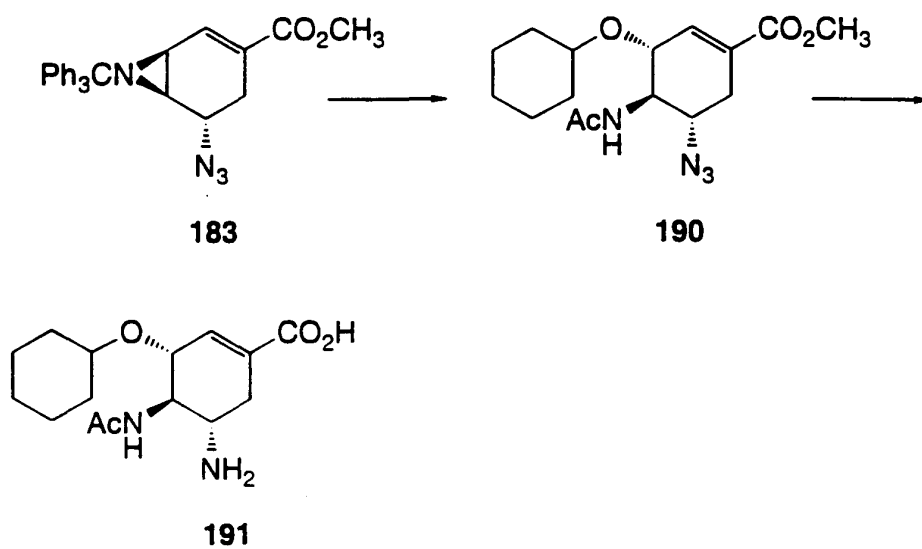
반응식 16

**19****170****22****PG=MOM****114****171**

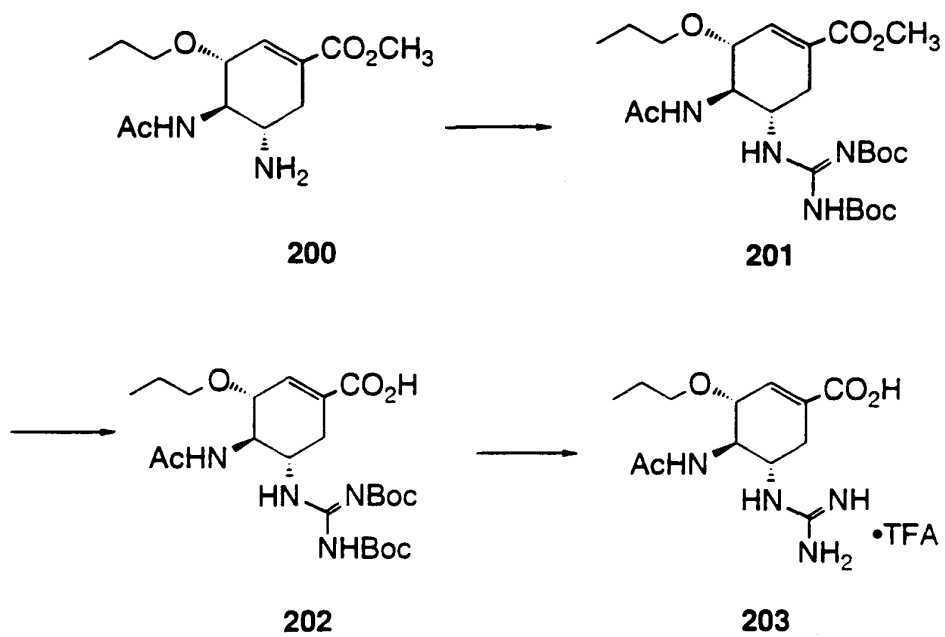
반응식 17



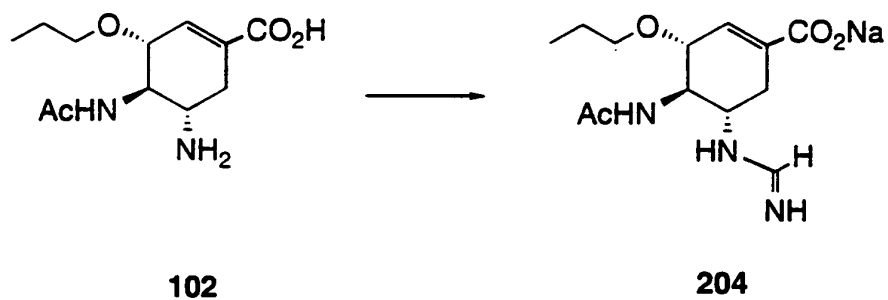
반응식 18



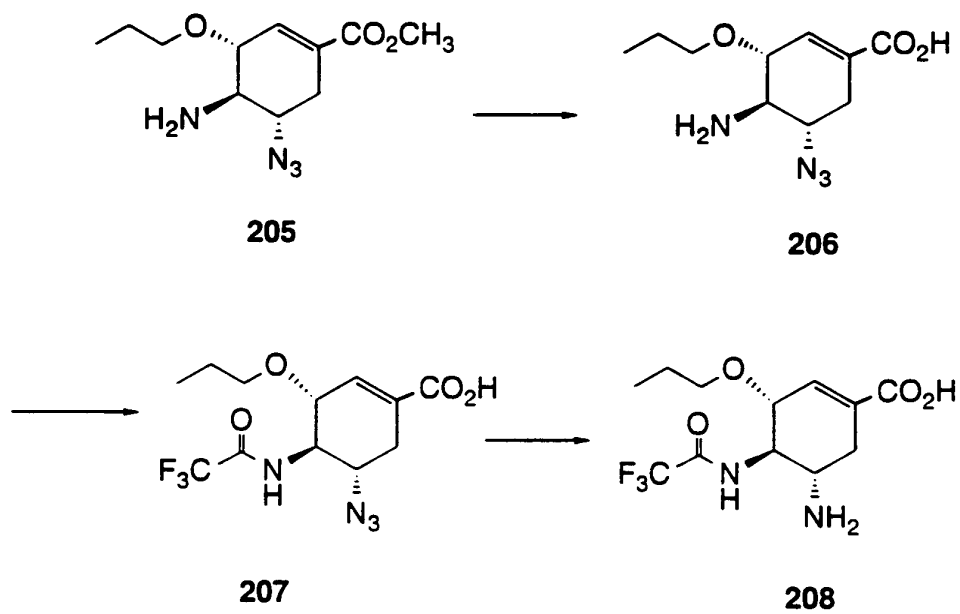
반응식 19



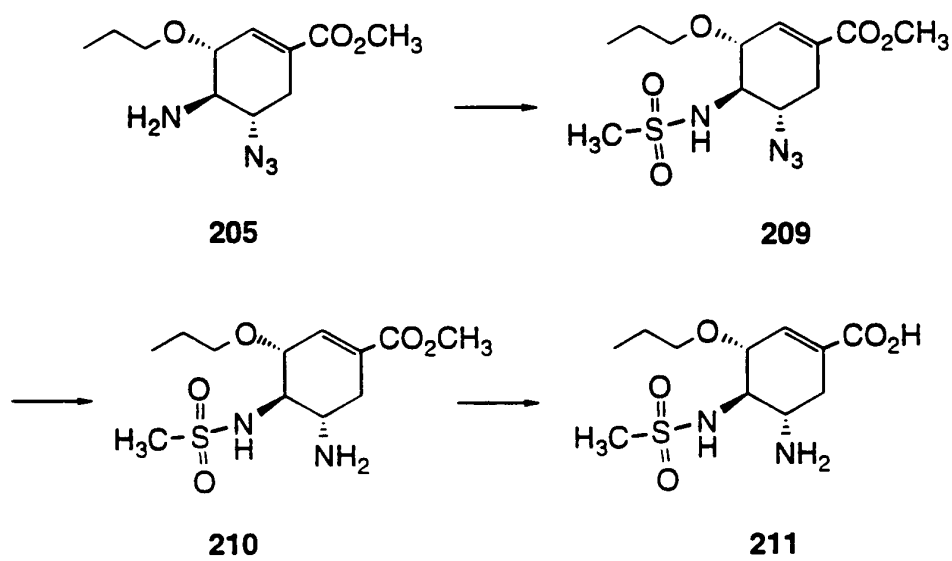
반응식 20



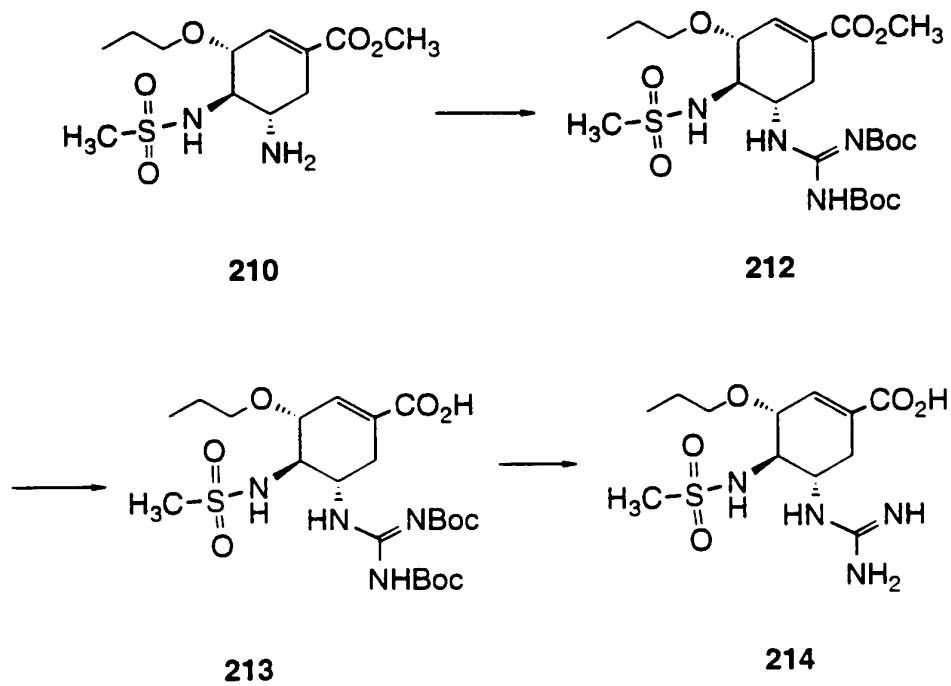
반응식 21



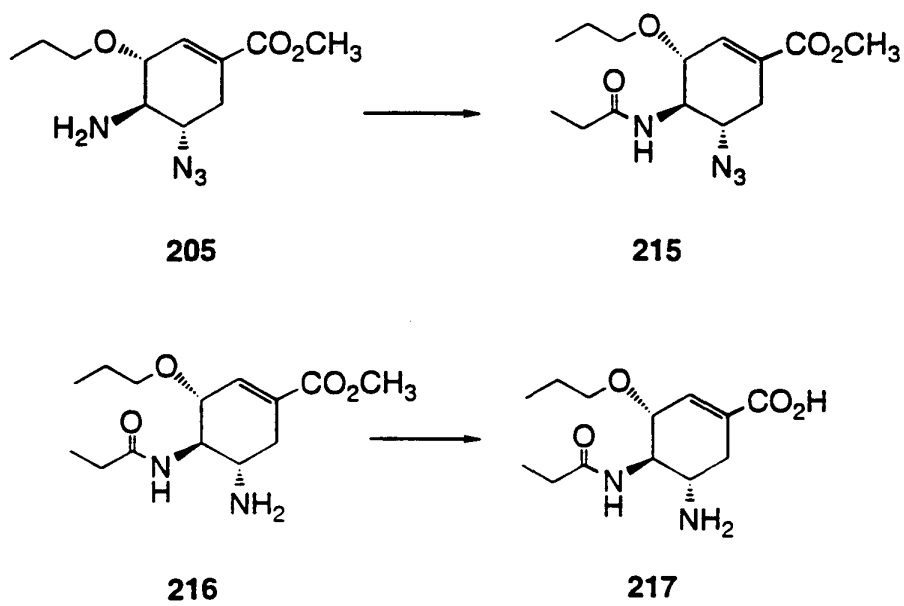
반응식 22



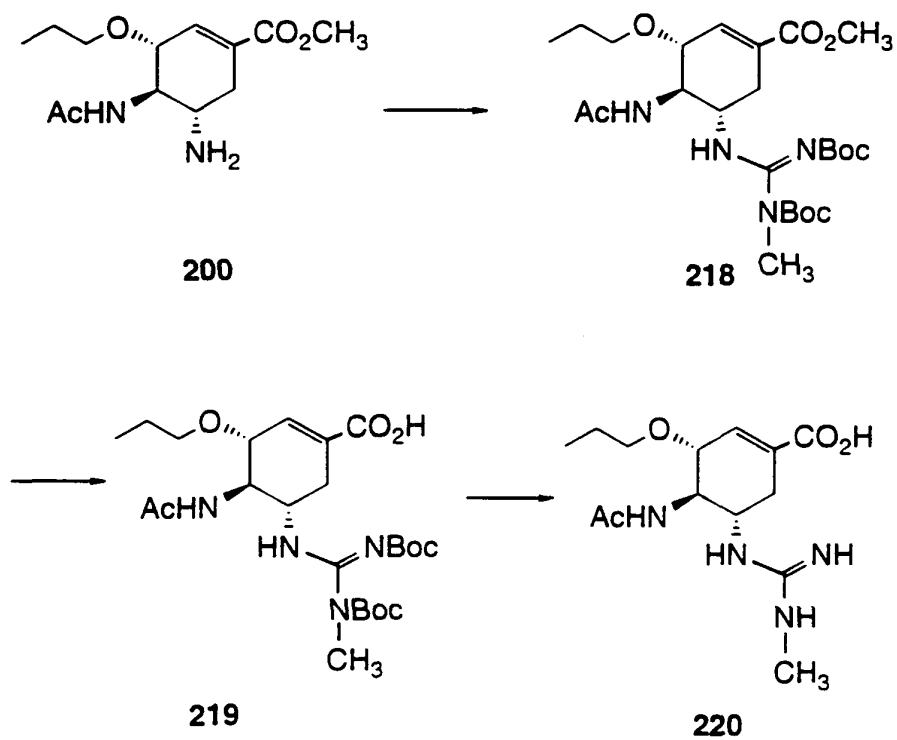
반응식 23



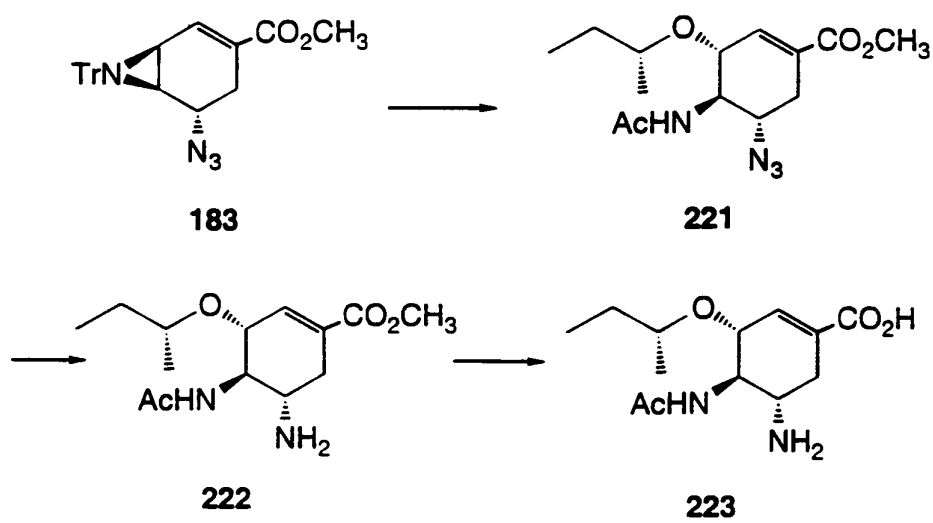
반응식 24



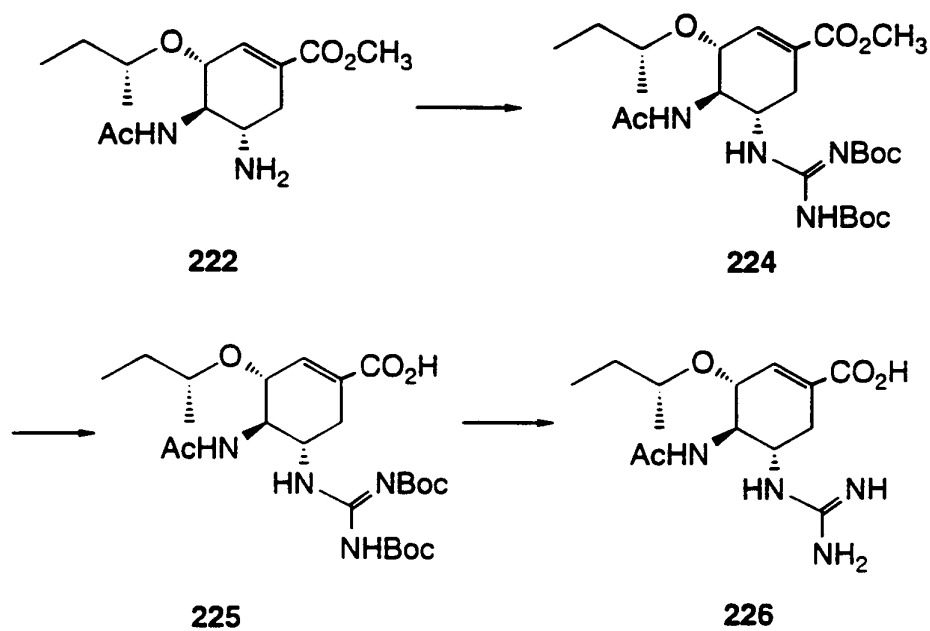
반응식 25



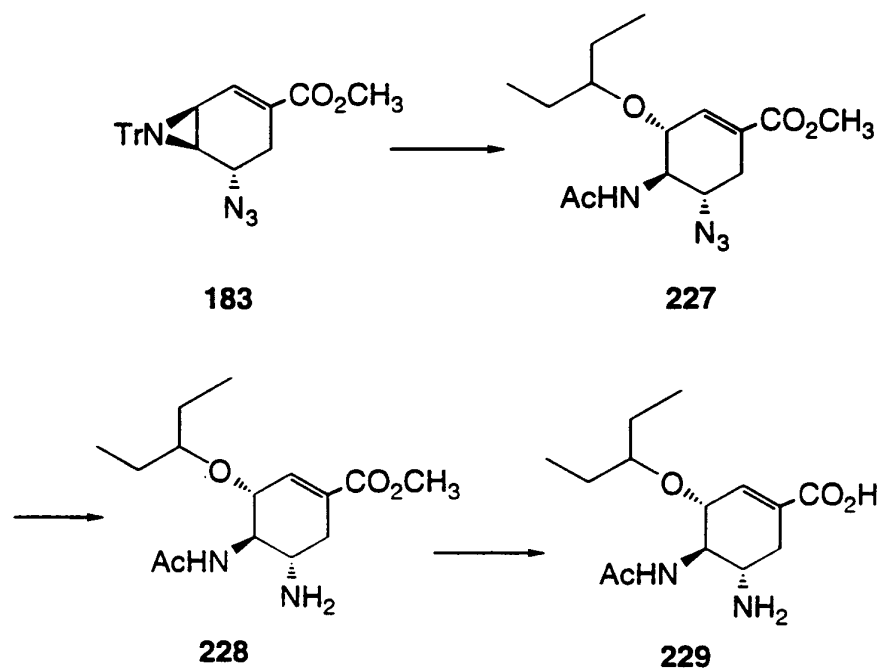
반응식 26



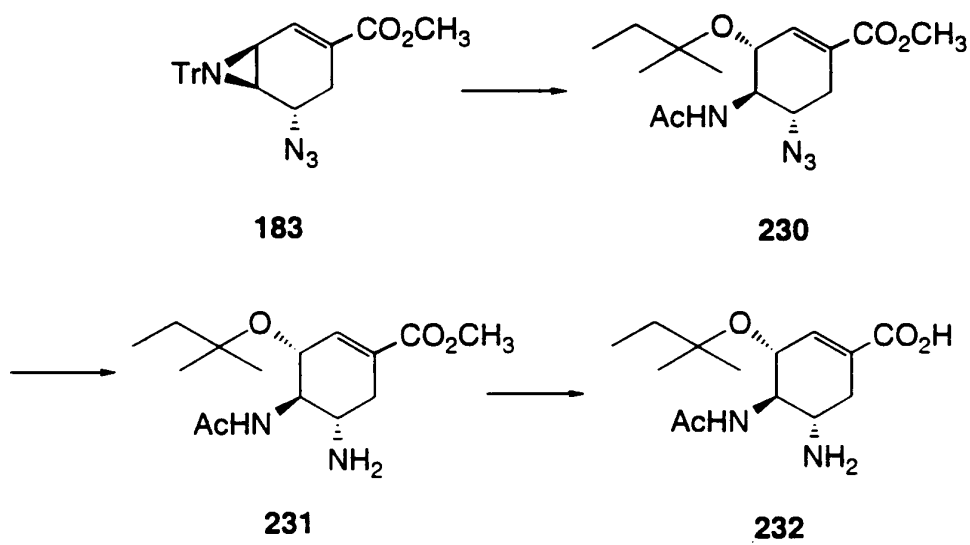
반응식 27



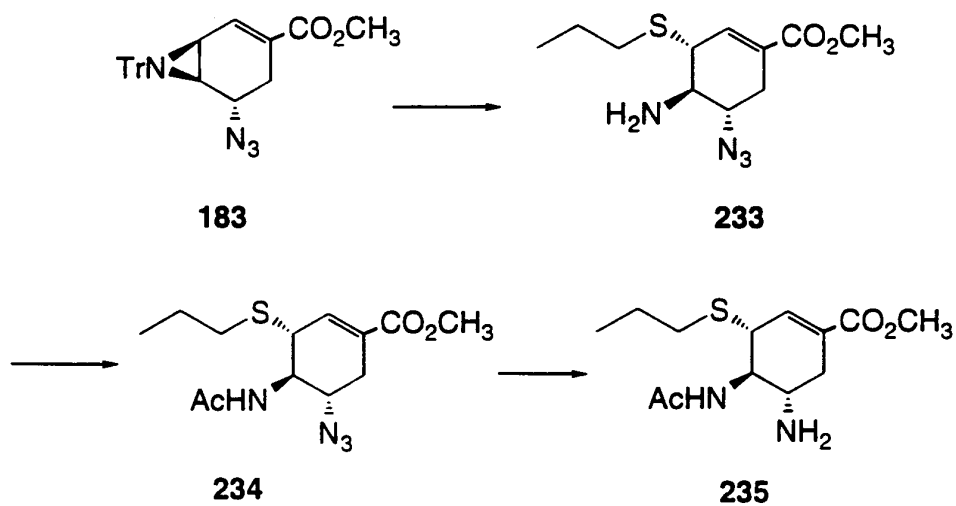
반응식 28



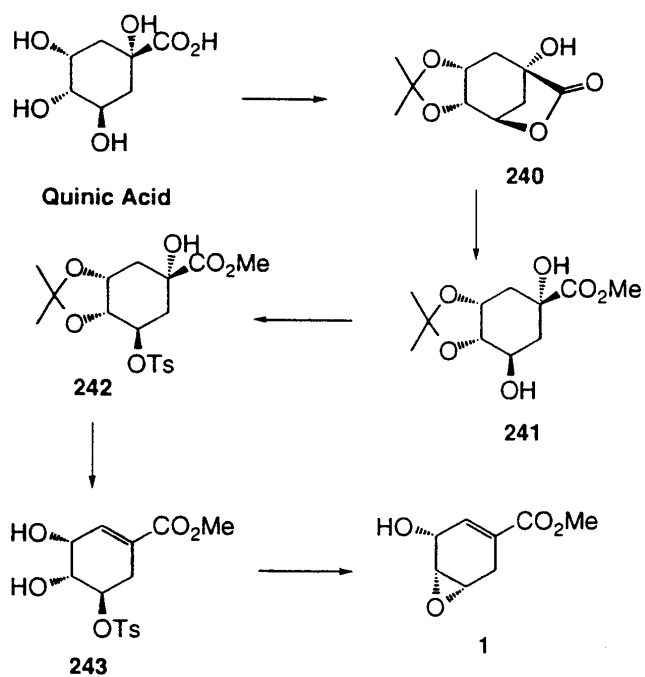
반응식 29



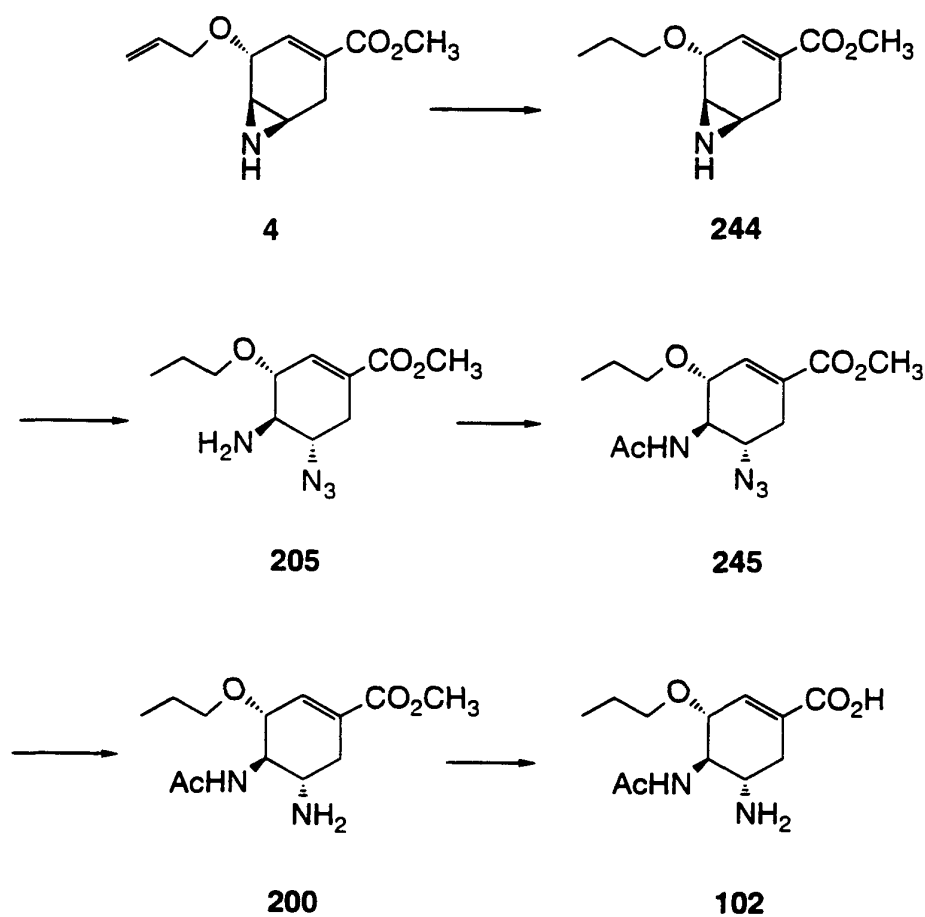
반응식 30



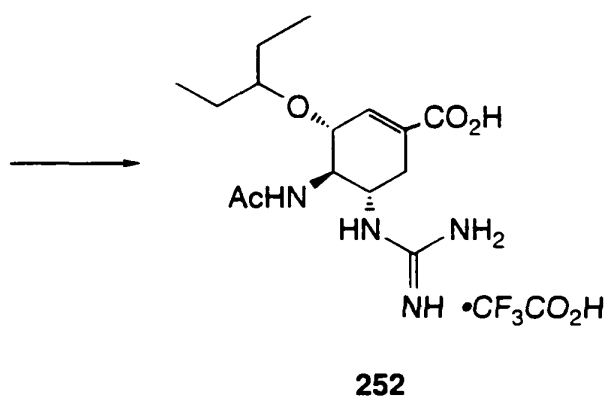
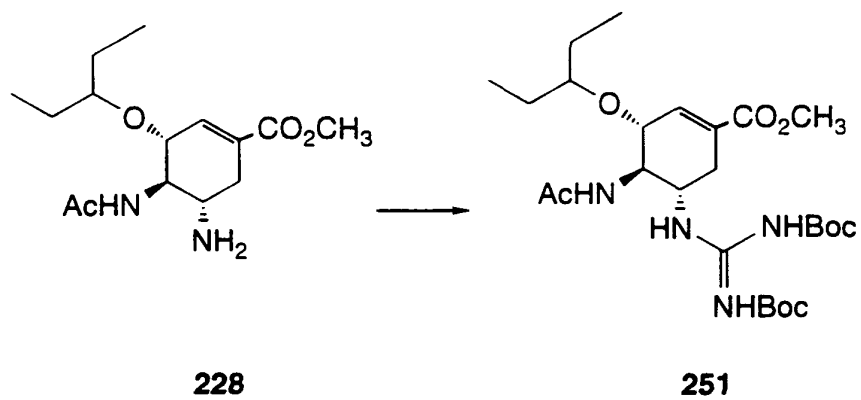
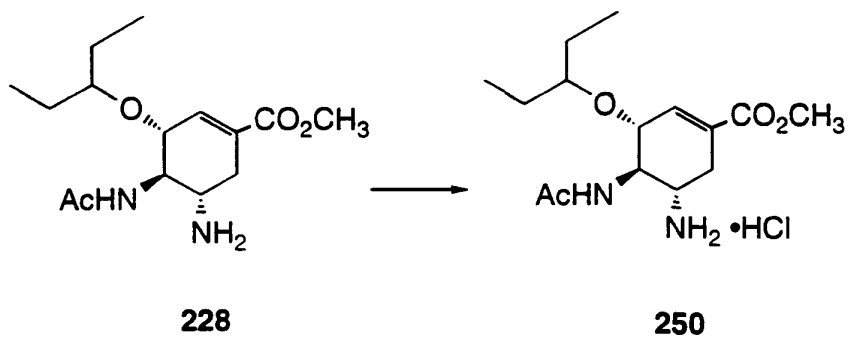
반응식 31



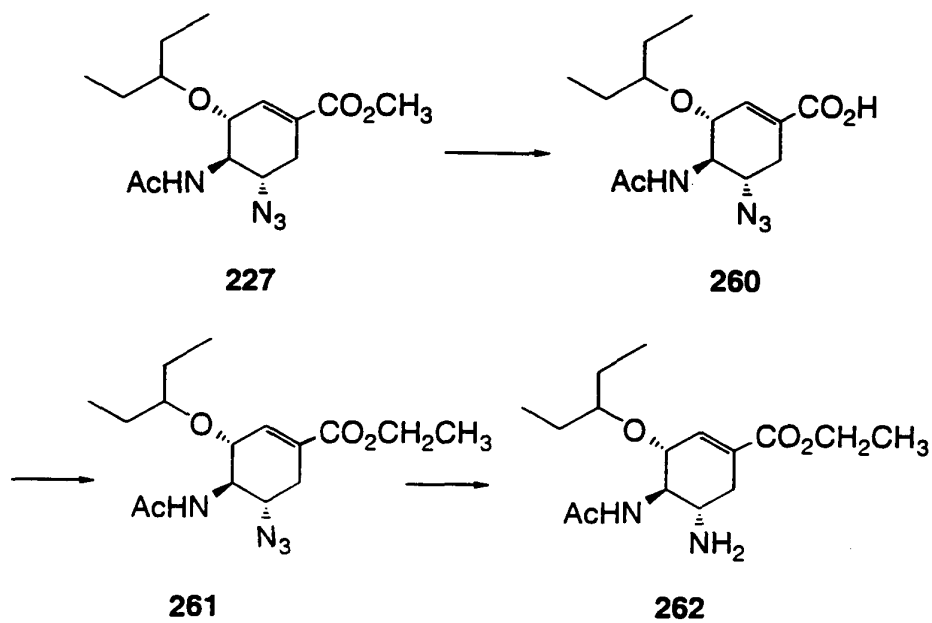
반응식 32



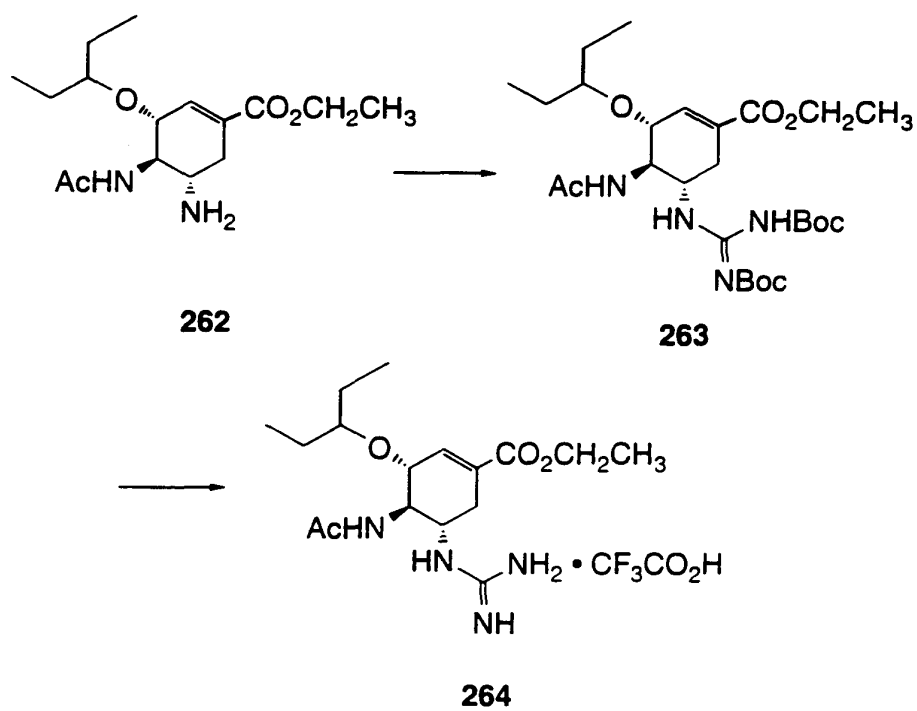
반응식 33



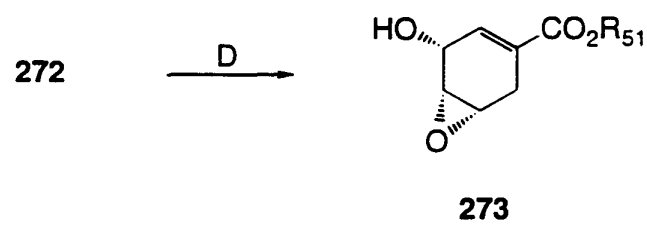
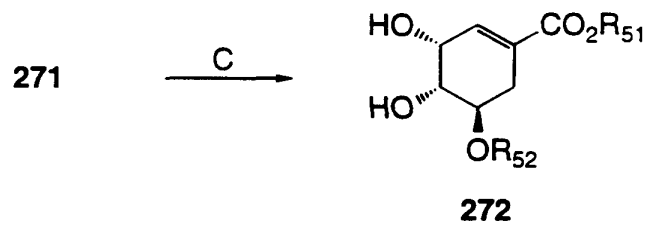
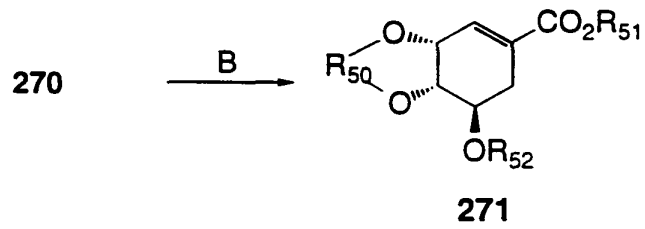
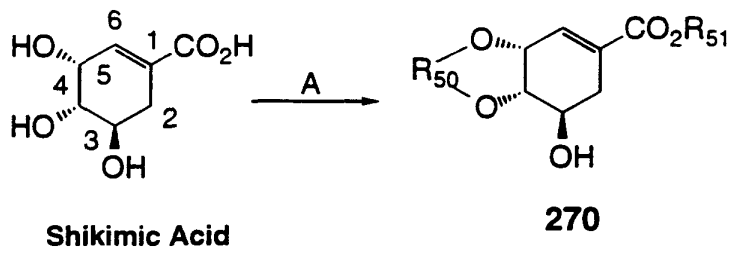
반응식 34



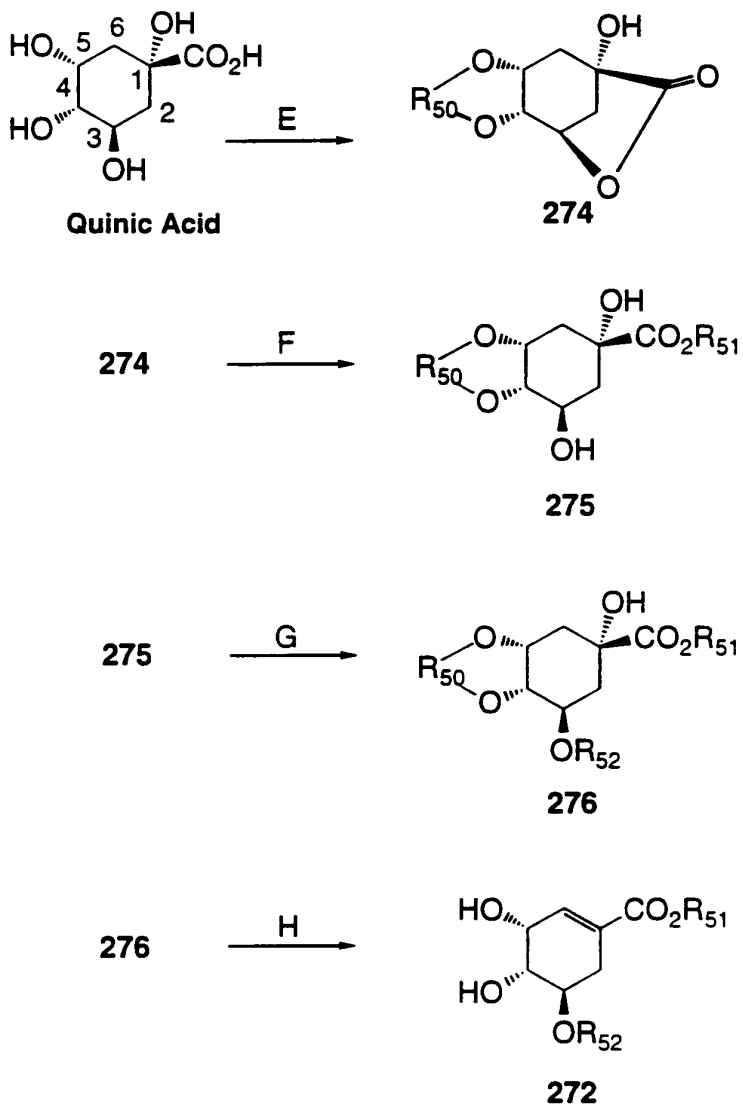
반응식 35



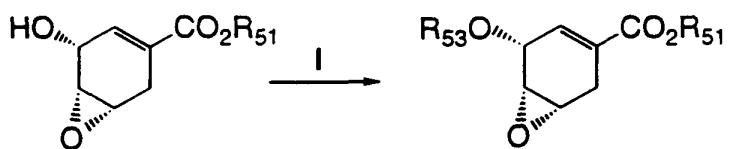
반응식 36



반응식 37

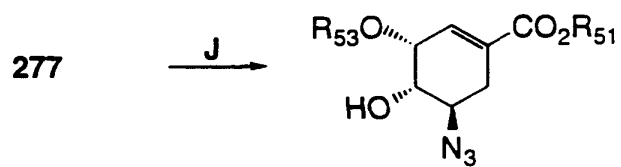


반응식 38



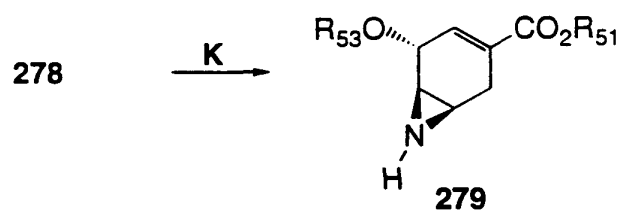
273

277



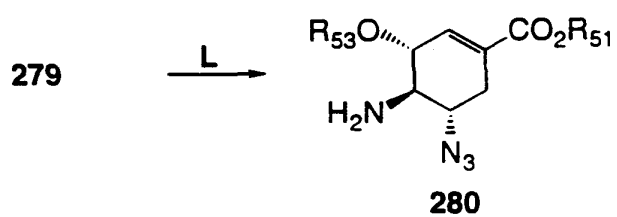
277

278



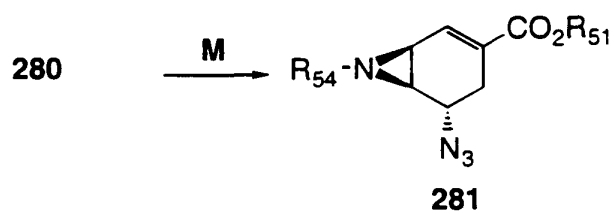
278

279



279

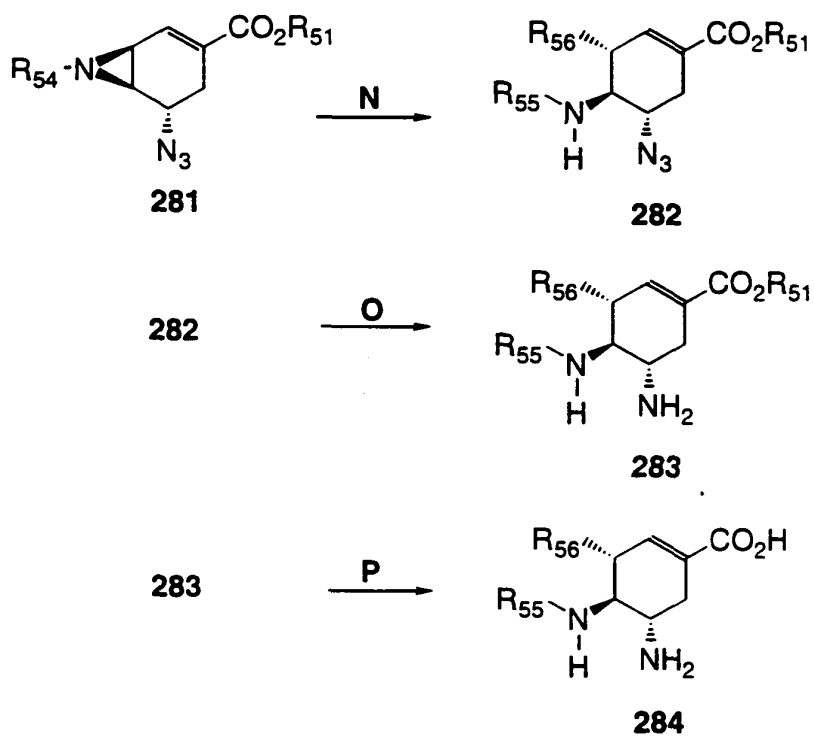
280



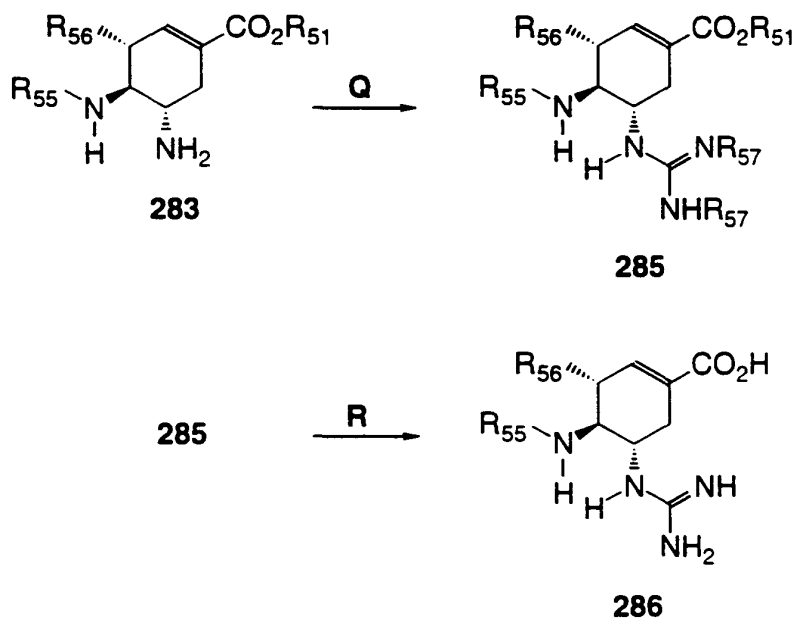
280

281

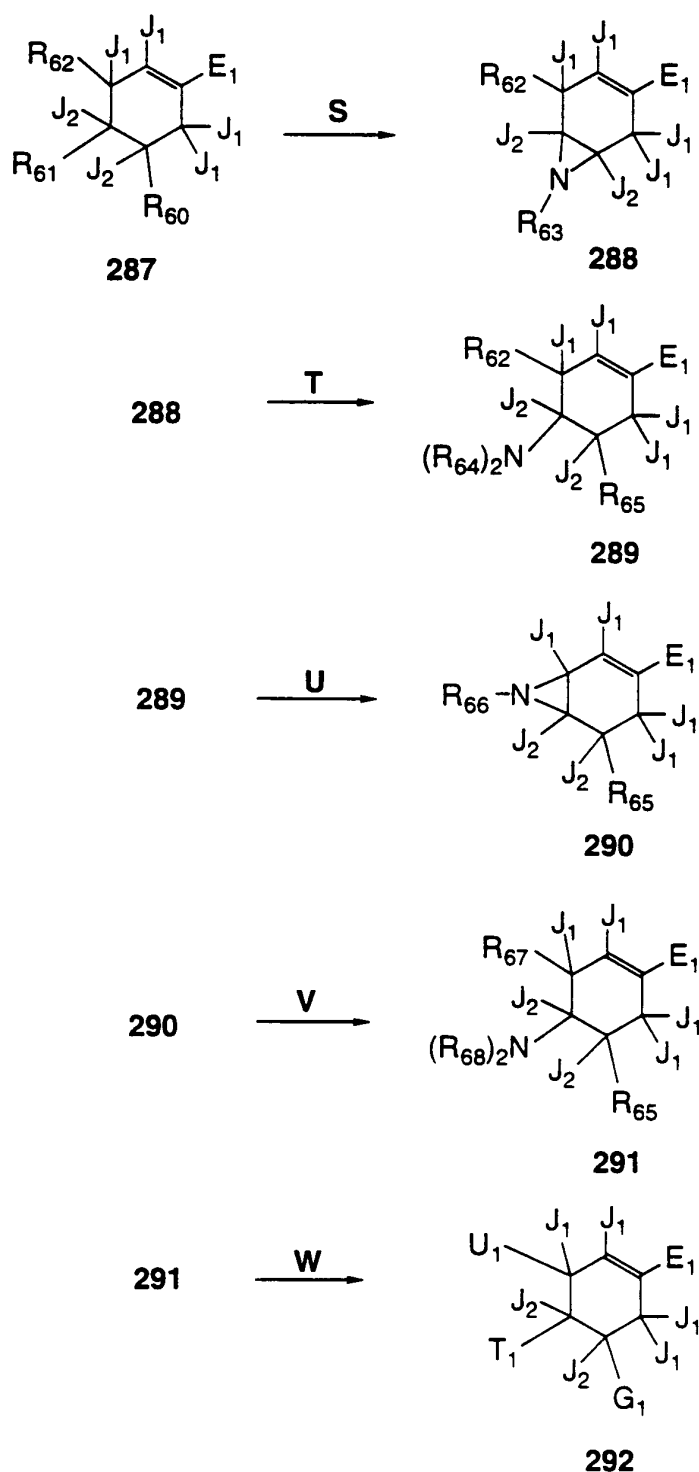
반응식 39



반응식 40



반응식 40.1



본 발명의 조성물을 제조 및 이용하는 방법의 추가적인 구체예를 반응식 36 - 40.1에 나타내었다. 본 발명의 한가지 측면은 반응식 36 - 40.1의 공정 A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, 또는 W 단독 또는 조합으로 이루어진 본 발명 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 표 27에는 공정 A - W의 전형적인 방법의 구체예가 설명되어 있다. 각각의 구체예는 단위 공정 A - W를 단독으로 또는 병용하는 개별적인 방법이다. 표 27의 각 방법 구체예는 ";"에 의해 분리해 놓았다. 구체예가 단일 문자이면 그것은 A-W 공정 중 어느 하나에 해당한다. 만일 한 문자를 초과하면 이것은 지정된 순서대로 수행되는 각 공정들에 해당한다.

본 발명의 또 다른 측면은 반응식 36에 A로 나타낸 바와 같이 쉬킴산을 이용하여 화합물 270을 제조하는 방법, 반응식 36에 B로 나타낸 바와 같이 화합물 270을 이용하여 화합물 271을 제조하는 방법, 반응식 36에 C로 나타낸 바와 같이 화합물 271을 이용하여 화합물 272를 제조하는 방법, 반응식 36에 D로 도시된 바와 같이 화합물 272를 이용하여 화합물 273을 제조하는 방법, 반응식 37에 E로 도시된 바와 같이 퀴닌산을 이용하여 화합물 274를 제조하는 방법, 반응식 37에 F로 도시된 바와 같이 화합물 274를 이용하여 화합물 275를 제

조하는 방법, 반응식 37에 G로 도시된 바와 같이 화합물 275을 이용하여 화합물 276을 제조하는 방법, 반응식 37에 H로 도시된 바와 같이 화합물 276을 이용하여 화합물 272를 제조하는 방법, 반응식 38에 I로 도시된 바와 같이 화합물 273을 이용하여 화합물 277을 제조하는 방법, 반응식 38에 J로 도시된 바와 같이 화합물 277을 이용하여 화합물 278을 제조하는 방법, 반응식 38에 K로 도시된 바와 같이 화합물 278을 이용하여 화합물 279를 제조하는 방법, 반응식 38에 L로 도시된 바와 같이 화합물 279를 이용하여 화합물 280을 제조하는 방법, 반응식 38에 M으로 도시된 바와 같이 화합물 280을 이용하여 화합물 281을 제조하는 방법, 반응식 39에 N으로 도시된 바와 같이 화합물 281을 이용하여 화합물 282를 제조하는 방법, 반응식 39에 O로 도시된 바와 같이 화합물 282를 이용하여 화합물 283을 제조하는 방법, 반응식 39에 P로 도시된 바와 같이 화합물 283을 이용하여 화합물 284를 제조하는 방법, 반응식 40에 Q로 도시된 바와 같이 화합물 283을 이용하여 화합물 285를 제조하는 방법, 반응식 40에 R로 도시된 바와 같이 화합물 285을 이용하여 화합물 286을 제조하는 방법, 반응식 40.1에 S로 도시된 바와 같이 화합물 287을 이용하여 화합물 288을 제조하는 방법, 반응식 40.1에 T로 도시된 바와 같이 화합물 288을 이용하여 화합물 289를 제조하는 방법, 반응식 40.1에 U로 도시된 바와 같이 화합물 289를 이용하여 화합물 290을 제조하는 방법, 반응식 40.1에 V로 도시된 바와 같이 화합물 290을 이용하여 화합물 291을 제조하는 방법, 및 반응식 40.1에 W로 도시된 바와 같이 화합물 291을 이용하여 화합물 292를 제조하는 방법에 관한 것이다.

이러한 전형적인 방법의 일반적인 측면을 후술하였으며 실시예에 나타내었다. 다음 공정의 각 생성물들을 후술적인 공정에서 사용하기에 앞서 임의로 분리, 격리 및/또는 정제한다.

"처리된", "처리하는", "처리" 등의 용어는 접촉, 혼합, 반응, 반응하게 하기, 접촉하도록 하기 등을 비롯하여 기타 한가지 이상의 화학적 실체를 한가지 이상의 다른 화학적 실체로 변환시키도록 처리하는 것을 가리키는, 기술분야에 널리 쓰이는 용어이다. 이것은 "화합물 1을 화합물 2로 처리한다"라는 표현이 "화합물 1이 화합물 2와 반응하도록 한다", "화합물 1을 화합물 2와 접촉시킨다", "화합물 1을 화합물 2와 반응시킨다", 및 화합물 1일 "처리"되었음을 함당하게 가리키는 유기합성 분야에서 널리 쓰이는 기타 표현과 같은 뜻을 의미한다.

"처리"란 유기 화합물질이 반응을 일으키도록 하는 적당하고 일반적인 방식을 가리킨다. 달리 지시되지 않는 한, 정상적인 조건 (0.01 내지 10M, 일반적으로 0.1 내지 1M), 온도 (-100 °C 내지 250 °C, 일반적으로 -78 °C 내지 150 °C, 더욱 일반적으로는 -78 °C 내지 100 °C, 더욱 일반적으로는 0 °C 내지 100 °C), 반응 용기 (일반적으로 유리제, 플라스틱제, 금속제), 용매, 압력, 분위기 (대개 산소 및 물에 민감하지 않은 반응에는 공기, 산소 또는 물에 민감한 반응에는 질소 또는 아르곤), 등이 의도된다. 유기합성 기술분야에 알려진 유사한 반응을 이용하여 주어진 공정에서의 "처리"를 위한 조건과 장치를 선택한다. 특히, 유기합성분야의 당업자라면 해당 분야의 지식을 근거로 목적하는 공정의 화학적 반응을 성공적으로 수행할 수 있으리라고 합당하게 예상되는 조건과 장치를 선택할 것이다.

<공정 A, 반응식 36>

쉬림산을 이용하여 다음 공정에 따라 화합물 270을 제조한다.

쉬림산의 시스-4,5-디올 관능기를 이들 두 관능기를 선택적으로 보호함으로써 탄소 1에서 카르복실산으로부터 구별한다. 일반적으로 시스-4,5-디올 관능기는 고리형 케탈로서 보호되고 카르복실산 관능기는 에스테르로서 보호된다.

R₅₀은 상술한 Greene의 문헌에 설명된 것들과 같이 산에 불안정한 1,2-디올 보호기, 일반적으로는 고리형 케탈 또는 아세탈, 더욱 일반적으로는 사이클로헥사논의 케탈 또는 아세톤이다. R₅₁은 상술한 Greene의 문헌에 설명된 것들과 같은 산에 안정한 카르복실산 보호기로서, 대개 표 2에 기 2-7, 9-10, 15 또는 100-660으로 나타난 바와 같은 탄소 원자 1-12개의 직선, 가지달리거나 고리형인 알킬, 알케닐, 또는 알키닐, 더욱 일반적으로는 표 2의 기 2-5, 9, 또는 100-358에 나타난 바와 같이 탄소 원자 1 내지 8개의 직선 또는 가지달린 알킬, 더욱 일반적으로는 표 2의 기 2-5, 9, 또는 100-141에 나타난 바와 같은 탄소 원자 1 내지 6개의 직선 또는 가지달린 표 2이며, 더욱 일반적으로는 R₅₁은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-프로필, sec-부틸, i-부틸, 또는 t-부틸이다.

카르복실산을 R₅₁ 기로, 시스-4,5-디올을 R₅₀ 기로 보호하도록 쉬림산을 반응시킨다. 일반적으로 쉬림산을 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 또는 i-프로판올과 같은 알코올, 및 미네랄산과 같은 산 촉매, 또는 메탄, 벤젠 또는 톨루엔 설펡산과 같은 설펡산으로 처리한 다음 디알킬 케탈이나 알데하이드 또는 케톤의 아세탈, 예컨대 2,2-디메톡시-프로판, 또는 1,1-디메톡시-사이클로헥산으로 상응하는 케톤 또는 알데하이드, 예컨대 아세톤이나 사이클로헥사논의 존재 하에 반응시킨다. 임의로, 알코올과 산 촉매 처리 생성물을 디알킬 케탈 또는 아세탈을 이용하여 처리하기 전에 분리 및/또는 정제한다. 그렇지 않으면 쉬림산을 CH₂N₂로 처리한다.

대개, 이 공정은 쉬림산을 알칸올과 설펡산으로 처리한 다음 제미날-디알콕시알칸이나 제미날 디알콕시사이클로알칸 및 알칸온 또는 사이클로알칸온으로 처리하여 화합물 270을 형성하는 것으로 이루어진다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 쉬림산을 알칸올과 설펡산으로 처리하고; 과량의 알칸올을 증발시켜 잔사를 형성하고; 잔사를 제미날-디알콕시알칸 또는 제미날-디알콕시사이클로알칸 및 알칸온 또는 사이클로알칸온으로 처리하여 화합물 270을 형성하는 것으로 이루어진다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 쉬림산을 메탄올과 파라-톨루엔설펡산으로 처리하고; 과량의 메탄올을 증발시켜 잔사를 형성한 다음; 잔사를 2,2-디메톡시프로판과 아세톤으로 처리하여 화합물 270을 형성하는 것으로 이루어진다.

이 공정의 전형적인 구체예를 다음 실시예 55에 설명한다.

<공정 B, 반응식 36>

다음 공정에 따라 화합물 270을 이용하여 화합물 271을 제조한다.

3 위치의 하이드록시기를 활성화, 일반적으로 전치 (displacement) 반응, 더욱 일반적으로는 4 위치에서 알코올로 전치시켜 에폭사이드 고리가 형성되는 방향으로 활성화시킨다.

R₅₂는 알코올 활성화기, 일반적으로 전치 반응에 지향된 활성화기, 더욱 일반적으로는 4 위치에서 알코올로 전치시켜 에폭사이드 고리가 형성되도록 하는 활성화기이다. 이러한 기에는 설폰산 에스테르, 더욱 일반적으로는 메탄, 벤젠 또는 톨루엔 설폰산 에스테르와 같이 기술분야에 일반적인 기들이 포함된다. 한가지 구체예에서, R₅₂는 O와 함께 (즉, -OR₅₂), 기술 분야에 흔한 이탈기를 형성한다.

전형적으로 이 공정은 화합물 270을 산 할라이드로 처리하여 화합물 271을 형성하는 것으로 된다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 화합물 270을 적절한 용매 중에서 설폰산 할라이드로 처리하여 화합물 271을 형성하는 것으로 된다. 더욱 전형적으로는, 이 공정은 화합물 270을 아민과 같은 적절한 용매 중에서 또는 임의로 할로알칸과 같은 공용매 존재하에 설폰산 할라이드로 처리하여, 화합물 271을 얻는 것으로 된다. 더욱 일반적으로는, 이 공정은 트리에틸아민/디클로로메탄 중에서 화합물 270을 메탄 설폰일 클로라이드로 처리하여 화합물 271을 형성하는 것으로 된다.

이 공정의 전형적인 구체예를 실시예 56에 설명하였다.

<공정 C, 반응식 36>

다음 공정에 의해 화합물 271을 이용하여 화합물 272를 생산한다.

4 위치와 5 위치에서 하이드록시기에 대한 산에 불안정한 보호기 (R₅₀)를 제거한다. 일반적으로, 염기에 불안정한 카르복실산 보호기 (예컨대 R₅₁)이나 하이드록시 활성화기 (예컨대 R₅₂)를 실질적으로 제거하지 않고 R₅₀을 제거한다. 더욱 일반적으로는, R₅₀을 산성 조건하에서 절단한다.

전형적으로, 이 공정은 화합물 271을 양성자성 용매로 처리하는 것으로 되며, 더욱 일반적으로는 상술한 산 촉매의 존재 하에서 처리한다. 더욱 일반적으로는 이 공정은 화합물 271을 상술한 알칸올과 상술한 산 촉매로 처리하는 것을 포함한다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 화합물 271을 메탄올과 파라-톨루엔 설폰산으로 처리하여 화합물 272를 생산하는 것으로 된다.

이 공정의 대표적인 구체예를 다음 실시예 57에 설명하였다.

<공정 D, 반응식 36>

다음 공정에 의해 화합물 272를 이용하여 화합물 273을 제조한다.

화합물 272의 3 위치에서 활성화된 하이드록시기를 화합물 272의 4 위치의 하이드록시기로 치환시켜 에폭사이드 화합물 273을 얻는다. 일반적으로 이러한 전치는 적절한 염기, 더욱 일반적으로는 DBU나 DBN과 같은 아민 염기에 의해 촉매된다.

일반적으로 이 공정은 화합물 272를 염기성 촉매로 처리하는 것으로 되며, 임의로 적절한 용매 존재 하에 진행시킨다. 더욱 일반적으로는, 이 공정은 화합물 272를 디에틸 에테르나 THF와 같은 극성, 비-양성자성 용매 중에서 아민 염기로 처리하는 것으로 된다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 화합물 272를 THF 중에서 DBU로 처리하여 화합물 273을 얻는 것으로 된다.

이 공정의 전형적인 구체예를 실시예 58에 설명하였다.

<공정 E, 반응식 37>

다음 방법에 따라 퀴닌산을 이용하여 화합물 274를 제조한다.

퀴닌산의 시스-4,5-디올 관능기를 이들 두 관능기를 선택적으로 보호시킴으로써 탄소 1에서 카르복실산으로부터 차별화시킨다. 일반적으로, 시스-4,5-디올 관능기를 고리형 케탈로서 보호하고 카르복실산 관능기는 3 위치에서 하이드록시기와 락톤으로서 보호된다.

R₅₀은 상술한 바와 같다.

일반적으로, 이 공정은 상술한 바와 같이 퀴닌산을 제미날-디알콕시알칸이나 제미날 디알콕시사이클로알칸, 및 알칸온 또는 사이클로알칸온으로 처리하고 상술한 바와 같이 임의로 산 촉매 존재하에 반응을 진행시켜 화합물 274를 얻는 것으로 된다. 더욱 전형적으로는, 이 공정은 퀴닌산을 제미날-디알콕시알칸이나 제미날 디알콕시사이클로알칸, 및 알칸온 또는 사이클로알칸온 및 산 촉매로 처리하여 화합물 270을 형성하는 것으로 된다. 더욱 구체적으로는, 이 방법은 퀴닌산을 2,2-디메톡시프로판, 아세톤, 및 파라톨루엔설폰산으로 처리하여 화합물 274를 형성하는 것으로 된다.

이 공정의 전형적인 구체예를 실시예 101에 나타내었다.

<공정 F, 반응식 37>

다음 공정에 따라 화합물로부터 화합물 275를 제조한다.

락톤을 개환시켜 화합물 275를 형성한다. 대체로, 락톤을 개환시켜 1 위치에 보호된 카르복실산과 3 위치에 유리 하이드록실산을 생산한다. 더욱 전형적으로는, 염기성 조건 하에서 락톤을 개방시켜 1 위치에서 R₆₁ 보호된 카르복실산과 3 위치에서 유리 하이드록시기를 생산한다.

R₅₁은 전기한 바와 같다.

일반적으로 화합물 274를 적절한 양성자성 용매에서 적당한 염기로 처리한다. 더욱 일반적으로, 화합물 275를 상술한 바와 같이, 알칸올 중에서, 소듐, 포타슘, 또는 리튬 알콕사이드와 같은 금속 알콕사이드 염기로 처리한다. 더욱 일반적으로, 화합물 274를 MeOH 중에서 NaOMe로 처리하여 화합물 275를 얻는다.

이 공정의 전형적인 예를 다음 실시예 102에 설명하여다.

< 공정 G, 반응식 37 >

다음과 같이 화합물 275로부터 화합물 276을 제조한다.

3 위치의 하이드록시기를 활성화, 일반적으로 전치 반응으로 활성화시키고, 더욱 일반적으로는 4 위치의 알코올 전치를 형성하는 에폭사이드 고리에 지향되도록 활성화시킨다.

R_{52} 는 알코올 활성화기로서, 일반적으로는, 전치 반응에 지향된 활성화기, 더욱 일반적으로는 4 위치의 알코올 전치를 형성하는 에폭사이드 고리에 지향된 활성화기이다. 이러한 기에는 설폰산 에스테르, 더욱 일반적으로는 메탄, 벤젠 또는 톨루엔 설폰산 에스테르가 포함된다. 한가지 구체예에서, R_{52} 는 O (즉, $-OR_{52}$)와 함께, 기술분야에 일반적인 이탈기를 형성한다.

일반적으로, 이 공정은 화합물 275를 산 할라이드로 처리하여 화합물 276을 형성하는 것으로 된다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 화합물 275를 적절한 용매 중에서 설폰산 할라이드로 처리하여 화합물 276을 형성한다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 화합물 275를 아민과 같은 적절한 용매 중에서, 임의로 할로알칸과 같은 공용매 존재 하에, 설폰산 할라이드로 처리하여 화합물 276을 제조한다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 화합물 275를 피리딘 디클로로메탄 중에서 *p*-톨루엔 설폰닐 클로라이드로 처리하여 화합물 276을 형성하는 것으로 된다.

이 공정의 전형적인 구체예를 다음 실시예 103에 설명하였다.

< 공정 H, 반응식 37 >

다음 공정에 따라 화합물 276을 화합물 272로부터 제조한다.

1 위치의 하이드록시기를 제거하고 시스-4,5-디올 보호기를 제거한다. 1 위치의 하이드록시기를 제거하여 1 위치와 6 위치 사이에 올레핀 결합을 만들고 시스-4,5-디올 보호기를 제거하여 시스 4,5-디올을 재생시킨다.

대체로 이 공정은 무기산 (HCl , H_2SO_4) 또는 SO_2Cl_2 와 같은 적절한 탈수제로 화합물 276을 처리하는 것으로 된다. 더욱 일반적으로는 임의로 산 촉매 존재 하에 화합물 276을 SO_2Cl_2 로 처리한 다음, 알칸올로 처리하는 것으로 된다. 더욱 구체적으로는, 화합물 276을 아민과 같은 적절한 극성, 비양성자성 용매 중에서 SO_2Cl_2 로 처리하여 올레핀을 형성하고; 이 올레핀을 상술한 바와 같이 알칸올과 산 촉매로 처리하여 화합물 272를 형성한다. 더욱 일반적으로는, $-100^\circ C$ 내지 $0^\circ C$, 더욱 일반적으로는 $-100^\circ C$ 내지 $-10^\circ C$, 더욱 일반적으로는 $-78^\circ C$ 에서 피리딘/ CH_2Cl_2 중 화합물 276을 SO_2Cl_2 로 처리하여 올레핀을 얻고; 올레핀을 메탄올과 파라-톨루엔 설폰산으로 처리하여 화합물 272를 얻는다.

이 공정의 전형적인 구체예를 다음 실시예 104에 설명하였다.

< 공정 I, 반응식 38 >

다음 공정에 따라, 화합물 273으로부터 화합물 277을 제조한다.

5 위치의 하이드록시기를 보호한다. 대체로, 보호기는 산에 불안정한 하이드록시 보호기이다. 보다 일반적으로, 보호기는 인접한 하이드록시기로의 전이를 거부한다.

R_{53} 는 상술한 Greene의 문헌에 인용된 바와 같은 산에 불안정한 하이드록시 보호기이다. 보다 일반적으로는, R_{53} 는 산 절단가능한 에테르, 더욱 일반적으로는 R_3 는 메톡시메틸 (MOM , CH_3-O-CH_2-)이다.

일반적으로, 이 공정은 화합물 273을 Greene에 설명된 하이드록시 보호기 시약으로 처리하는 것으로 된다. 더욱 일반적으로 이 공정은 극성, 비양성자성 용매와 같은 적절한 용매 중에서 화합물 273을 메톡시메틸 클로라이드 (MOM 클로라이드, CH_3-O-CH_2-Cl)와 같은 치환 또는 비치환 할로알칸 또는 알켄으로 처리하는 것으로 된다. 더욱 구체적으로는, 이 공정은 아민 용매 중에서 화합물 273을 MOM 클로라이드로 처리하는 것으로 된다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 화합물 273을 디이소프로필 에틸 아민 중에서 MOM 클로라이드로 처리하는 것으로 된다.

이 공정의 전형적인 구체예를 실시예 59에 나타내었다.

< 공정 I, 반응식 38 >

다음 공정에 따라 화합물 277을 이용하여 화합물 278을 제조한다.

3 및 4 위치의 에폭사이드를 개방시켜 아지드를 형성한다. 더욱 일반적으로, 3 및 4 위치의 에폭사이드를 개방시켜 3-아지도-4-하이드록시 화합물 278을 형성한다.

일반적으로 이공정은 적절한 용매 중에서 화합물 277을 아지드 염으로 처리하는 것으로 된다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 알칸올 또는 물과 같은 극성, 양성자성 용매 중에서 암모늄 할라이드와 같은 소듐 아지드 및 온화한 염기로 화합물 277을 처리하는 것으로 이루어진다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 물/메탄올 용액 중에서 화합물 277을 소듐 아지드 및 암모늄 클로라이드로 처리하여 화합물 278을 형성하는 것으로 된다.

이 공정의 전형적인 구체예를 다음 실시예 60에 나타내었다.

< 공정 K, 반응식 38 >

다음 공정에 따라, 화합물 278을 이용하여 화합물 279를 제조한다.

화합물 278의 4 위치의 하이드록시기를 3-아지도기에 의해 전치시켜 아지리딘 화합물 279를 생산한다.

일반적으로 이 공정은 상술한 바와 같은 하이드록시 활성화기, 오르가노포스핀 및 염기로 화합물 278을 처리하는 것으로 된다. 더욱 구체적으로 이 공정은 화합물 278을 상술한 바와 같은 설폰산 할라이드로 처리하여 활성화된 하이드록시 화합물을 얻고, 활성화된 이 하이드록시 화합물을 트리알킬 또는 트리아릴포스핀, 예컨대 트

리페틸포스핀으로 처리하여, 포스포늄염을 얻은 다음 이 포스포늄염을 아민과 같은 염기로 처리하여 화합물 279를 얻는 것으로 된다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 화합물 278을 메실 클로라이드로 처리하여 활성화된 하이드록시 화합물을 형성하고, 활성화된 이 하이드록시 화합물을 트리페닐포스핀으로 처리하여 포스포늄염을 얻은 다음, 이 포스포늄염을 트리에틸아민과 H_2O 로 처리하여 화합물 279를 얻는 것으로 된다.

이 공정의 전형적인 구체예를 다음 실시예 61과 62에 나타내었다.

<공정 L, 반응식 38>

다음 공정에 따라 화합물 279를 이용하여 화합물 280을 얻는다.

아지리딘 화합물 279를 아지드로 개방하여 아지도 아민 280을 형성한다.

일반적으로 이 공정은 화합물 279를 적절한 용매에서 아지드염으로 처리하는 것으로 된다. 더욱 전형적으로, 이 공정은 에테르, 아민 또는 아마이드와 같은 극성, 비양성자성 용매 중에서 화합물 279를 소듐 아지드와 온화한 염기, 예컨대 암모늄 할라이드로 처리하는 것으로 된다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 DMF 용액 중에서 화합물 279를 소듐 아지드로 암모늄 클로라이드로 처리하여 화합물 280을 생산하는 것으로 된다.

이 공정의 전형적인 구체예를 다음 실시예 63에 나타내었다.

<공정 M, 반응식 38>

다음 공정에 따라, 화합물 280을 이용하여 화합물 281을 제조한다.

5 위치의 보호된 하이드록시기를 4위치의 아민에 의해 전치시켜 아지리딘 281을 형성한다. 일반적으로, 아지리딘 281을 산에 불안정한기, 더욱 일반적으로는 아지리딘 활성화기로 치환시킨다.

R_{54} 는 산에 불안정한기, 전형적으로는 Greene의 상기 문헌에 설명된 바와 같은 산에 불안정한 아민 보호기이다. 더욱 전형적으로, R_{54} 는 아지리딘 활성화기이고, 더욱 일반적으로는 아지리딘을 활성화시켜 산 촉매된 개환을 가능하게 하는 기이다. 전형적인 R_{54} 기에는 예컨대 탄소 원자 1 내지 12개의 직쇄 또는 가지달린 1-옥소-알-1-킬기(여기서, 알킨 부분은 탄소 원자 1 내지 11개의 직쇄 또는 가지달린 사슬 알킬기, 예컨대, $CH_3(CH_2)_zC(O)-$, z 는 0 내지 10의 정수, 즉 아세틸 $CH_3(O)-$ 등), 치환 메틸(예컨대, 트리페닐메틸, Ph_3C- , 트리틸, Tr), 또는 BOC 또는 Cbz와 같은 카르바메이트, 또는 설포네이트(예컨대, 메틸 설포네이트와 같은 설포네이트)이다. 더욱 일반적으로 R_{54} 기는 탄소 원자를 1 내지 8개, 더욱 일반적으로는 1, 2, 3, 4, 5, 6개, 더욱 일반적으로는 2 또는 3개 갖는 1-옥소-알-1-킬기와 트리페닐메틸을 포함한다.

일반적으로 이 공정은 화합물 280을 탈보호제로 처리하여 R_{53} 기, Greene에 설명된 것과 같은 R_{54} 생산시약(R_{54} -할라이드, 예컨대 아세틸클로라이드, 또는 Tr-Cl, 또는 $R_{54}-O-R_{54}$, 예컨대 무수 아세트산), 및 공정, B, 반응식 36에 설명된 것과 같은 하이드록시 활성화기를 제거하는 것으로 된다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 화합물 280을 임의 상술한 산 촉매 존재 하에서 극성, 양성자성 용매로 처리하여 1차 중간체를 제조하고; 1차 중간체를 아민과 같은 극성, 비양성자성 용매 중에서 Tr-Cl로 처리하여 2차 중간체를 얻은 다음; 2차 중간체를 아민과 같은 극성 비양성자성 용매 중에서 메실 클로라이드 또는 파라 톨루엔 설포닐 클로라이드와 같은 설포산 할라이드로 처리하여 화합물 281을 얻는 것으로 된다. 더욱 전형적으로, 이 공정은, 화합물 280을 메탄올과 HCl로 처리하여 1차 중간체를 형성하고; 2차 중간체를 Ti-Cl과 트리에틸아민으로 처리하여 2차 중간체를 얻고; 2차 중간체를 메실 클로라이드와 트리에틸아민으로 처리하여 화합물 281을 얻는 것으로 된다.

이 공정의 전형적인 구체예를 실시예 64에 나타내었다.

<공정 N, 반응식 39>

다음 공정에 따라 화합물 281을 이용하여 화합물 282를 생산한다.

화합물 281을 개방시켜 결과적인 아민을 R_{55} 기로 치환시켜 화합물 282를 형성한다. 일반적으로 아지리딘 281을 산 촉매된 개환에 의해 개방시켜 얻어진 아민을 아실화한다.

R_{55} 는 상술한 W_3 이다. 일반적으로 R_{55} 는 $-C(O)R_5$ 이다. 더욱 일반적으로, R_{55} 는 $-C(O)R_1$ 이다. 더욱 일반적으로, R_{55} 는 $-C(O)CH_3$ 이다.

R_{56} 는 상술한 U_1 이다. 일반적으로 R_{56} 은 W_6-O- , W_6-S- , 또는 $W_6-N(H)-$ 이다. 더욱 일반적으로 R_{56} 은 R_5-O- , R_5-S- , 또는 $R_5-N(H)-$, 더욱 일반적으로 R_{56} 은 R_5-O- , 더욱 일반적으로 R_{56} 은 R_1-O- 이다.

전형적으로 이 공정은 화합물 281을 산 촉매 및 식 W_6-X_1-H (여기서 X_1 은 상기 정의한 바와 같다)의 화합물로 처리하여 아민 중간체를 얻고; 아민 중간체를 식 $W_3-X_1-X_3$, W_3-X_{10} (여기서 X_{10} 은 이탈기임)의 화합물로 처리하여 화합물 282를 얻는 것으로 된다. 산 촉매는 일반적으로 기술분야에 흔한, $BF_3 \cdot Et_2O$, $TiCl_3$, $TMSOTf$, $SmI_2(THF)_2$, $LiClO_4$, $Mg(ClO_4)_2$, $Ln(OTf)_3$ (식 중 $Ln=Yb, Gd, Nd$), $Ti(Oi-Pr)_4$, $AlCl_3$, $AlBr_3$, $BeCl_2$, $CdCl_2$, $ZnCl_2$, BF_3 , Bcl_3 , BBr_3 , $GaCl_3$, $GaBr_3$, $TiCl_4$, $TiBr_4$, $ZrCl_4$, $SnCl_4$, $SnBr_4$, $SbCl_5$, $SbCl_3$, $BiCl_3$, $FeCl_3$, UCl_4 , $ScCl_3$, YCl_3 , $LaCl_3$, $CeCl_3$, $PrCl_3$, $NdCl_3$, $SmCl_3$, $EuCl_3$, $GdCl_3$, $TbCl_3$, $LuCl_3$, $DyCl_3$, $HoCl_3$, $ErCl_3$, $TmCl_3$, $YbCl_3$, ZnI_2 , $Al(OPr^i)_3$, $Al(acac)_3$, $ZnBr_2$, $SnCl_4$ 와 같은 루이스 산 촉매이다. X_1 은 일반적으로 $-O-$, $-S-$, 또는 $-N(H)-$ 이다. X_{10} 은 일반적으로 Cl, Br, 또는 I와 같은 할라이드이다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 화합물 281을 일반식 R_5-OH , R_5-SH , 또는 R_5-NH_2 및 $BF_3 \cdot Et_2O$ 의 화합물로 처리하여 중간체를 형성하고; 중간체를 알칸노인산 무수물로 처리하여 화합물 282를 얻는 것으로 된다. 더욱 전형적으로, 이 공정은 화합물 281을 식 R_5-OH 및 $BF_3 \cdot Et_2O$ 의 화합물로 처리하여 중간체를 얻고; 중간체를 치환

또는 비치환 무수 아세트산으로 처리하여 화합물 282를 얻는 것으로 된다. 식 R_5-OH 의 화합물의 예로는 표 2에 설명된 기 2-7, 9-10, 15 및 100-660을 들 수 있으며 여기서 Q_1 은 $-OH$ 이다. 식 R_5-OH 의 추가의 전형적인 화합물에는 다음 표 25에 설명된 것(그들의 Chemical Abstracts Service Registry Numbers와 함께)과 다음 표 26 (그들의 Chemical Abstracts Service Registry Numbers, 및 Aldrich Chemical Company Product Numbers와 함께)에 나타난 것들이 포함된다. 더욱 전형적으로는 식 R_5-OH 의 추가의 전형적인 화합물은 표 2, 기 2-5, 9 및 100-141 (여기서 Q_1 은 $-OH$ 임)에 의해 설명되는 것들이다.

공정 N, 반응식 39의 또 다른 구체예에서, R_{55} 는 H 이다.

일반적으로 이 공정의 구체예는 화합물 281을 산 촉매 및 식 $R_{56}-X_1-H$ (여기서 X_1 은 상기 정의한 바와 같음)의 화합물로 처리하여 아민 중간체를 얻고 이로부터 화합물 282를 얻는 것으로 된다. 산 촉매와 X_1 은 상기 정의한 바와 같다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 화합물 281을 식 R_5-OH 의, R_5-SH , 또는 R_5-NH_2 , 및 $BF_3 \cdot Et_2O$ 의 화합물로 처리하여 화합물 282를 얻는 것으로 된다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 화합물 281을 식 R_5-OH 및 $BF_3 \cdot Et_2O$ 의 화합물로 처리하여 화합물 282를 얻는 것으로 된다. 식 R_5-OH 의 전형적인 화합물은 상술한 바와 같다.

이 공정의 전형적인 구체예를 실시예 65, 86, 92 및 95에 나타내었다.

<공정 O, 반응식 39>

다음 공정에 따라 화합물 282를 이용하여 화합물 283을 제조한다.

화합물 282의 아지드를 환원시켜 아미노 화합물 283을 제조한다.

일반적으로 이 공정은 화합물 282를 환원제로 처리하여 화합물 283을 얻는 것으로 된다. 더욱 일반적으로 이 공정은 화합물 282를 수소 gas와 촉매 (예컨대 탄소상 백금 또는 Lindlar's 촉매), 또는 환원제 (예컨대 상술한 트리알킬 또는 트리알릴 포스핀)로 처리하는 것으로 된다. 더욱 구체적으로, 이 공정은 화합물 282를 물/THF 중에서 트리페닐포스핀으로 처리하여 화합물 283을 얻는 것으로 된다.

이 공정의 전형적인 구체예를 다음 실시예 87, 93, 및 96에 나타내었다.

<공정 P, 반응식 39>

다음 공정에 따라 화합물 283을 이용하여 화합물 284를 제조한다.

카르복실산 보호기를 제거한다.

일반적으로 이 공정을 화합물 283을 염기로 처리하는 것으로 된다. 더욱 구체적으로, 이 공정은 비양성자성, 극성 용매와 같은 적절한 용매 중에서 화합물 283을 금속 하이드록사이드로 처리하는 것으로 된다. 더욱 일반적으로 이 공정은, THF 중에서 화합물 283을 수성 포타슘 하이드록사이드로 처리하여 화합물 284를 얻는 것으로 된다.

이 공정의 전형적인 구체예를 다음 실시예 88, 94, 및 97에 나타내었다.

<공정 Q, 반응식 40>

다음 공정에 따라 화합물 283을 이용하여 화합물 285를 제조한다.

아민을 보호된 구아니딘으로 전환시킨다.

R_{57} 은 BOC 또는 Me와 같이 기술분야에 흔한 구아니딘 보호기이다.

일반적으로 이 공정은 화합물 283을 기술분야에 흔한 구아니딜화 시약으로 처리하는 것으로 된다. 전형적인 시약의 예로는 Bis-BOC 티오-우레아 아미노이미노메탄설폰산을 들 수 있다 (Kim 외; "Tet. Lett." 29 (26):3183-3186, 91988) 및 1-구아닐피라졸 (Bernatowicz, 외; "Tet. Lett." 34 (21): 3389-3392 (1993)). 보다 일반적으로, 이 공정은 화합물 283을 Bis-BOC 티오-우레아산으로 처리하는 것으로 된다. 더욱 구체적으로, 이 공정은 화합물 283을 Bis-BOC 티오-우레아산과 $HgCl_2$ 로 처리하여 화합물 285를 얻는 것으로 된다.

이 공정의 전형적인 구체예를 다음 실시예 67에 나타내었다.

<공정 R, 반응식 40>

다음 공정에 따라 화합물 285를 이용하여 화합물 286을 제조한다.

카르복실산과 구아니딘 보호기를 제거한다.

일반적으로 이 공정은 화합물 285를 염기로 처리하고; 이어서 상기한 바와 같이 산으로 처리하는 것으로 이루어진다. 더욱 구체적으로 이 공정은 화합물 285를 상술한 바와 같이 금속 하이드록사이드 염기로 처리하여 중간체를 만들고; 중간체를 산으로 처리하여 화합물 286을 얻는 것으로 된다. 더욱 일반적으로, 이 공정은 화합물 285를 수성 포타슘 하이드록사이드와 THF로 처리하여, 중간체를 제조하고; 중간체를 TFA로 처리하여 화합물 286을 얻는 것으로 된다.

<공정 S, 반응식 40.1>

다음 공정에 따라 화합물 287을 이용하여 화합물 288을 제조한다.

화합물 287 및 288의 E_1 , J_1 및 J_2 는 상술한 바와 같다. 일반적으로 E_1 은 상술한 바와 같은 $-CO_2R_{51}$ 이다. 일반적으로, J_1 은 H, F 또는 메틸, 더욱 일반적으로는 H이다. 일반적으로, J_2 는 H 또는 탄소 원자 1 내지 6개의

직쇄 또는 가지달린 알킬, 더욱 일반적으로는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 i-프로필, 더욱 일반적으로는 H 이다.

R_{60} 과 R_{61} 은 화합물 288의 R_{63} (후술하는 바와 같음) 치환된 아지리딘 고리를 형성하도록 반응할 수 있는 기들이다. 일반적으로 R_{60} 과 R_{61} 중 하나는 1차 또는 2차 아민이거나 또는 1차 또는 2차 아민으로 전환될 수 있는 기이다. 이러한 R_{60} 과 R_{61} 기에는 예컨대, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})(\text{R}_{6b})$, $-\text{N}(\text{R}_{6b})_2$, $-\text{N}(\text{H})(\text{R}_1)$, $-\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_{6b})$ 및 $-\text{N}_3$ 가 포함된다. R_{60} 과 R_{61} 의 다른 예로는 일반적으로 1차 또는 2차 아민에 의해 전치되어 아지리딘을 형성할 수 있는 기를 들 수 있다. 이러한 기들에는 예컨대 $-\text{OH}$, $-\text{OR}_{6a}$, Br, Cl, 및 I를 들 수 있다. 일반적으로 R_{60} 과 R_{61} 은 트랜스 배열이다. 더욱 일반적으로 R_{60} 은 1차 또는 2차 아민이거나, 1차 또는 2차 아민으로 전환될 수 있는 기이고 R_{61} 은 1차 또는 2차 아민에 의해 전치되어 아지리딘을 형성할 수 있는 기이다. 더욱 일반적으로, R_{60} 은 β - NH_2 이고 R_{61} 은 α -OH, α -O메실, 또는 α -O토실이다.

R_{62} 는 공정 U, 반응식 40.1에 설명되어 있다.

이 공정은 화합물 287을 처리하여 화합물 288을 생성하는 것으로 되어 있다. 이것은 일반적으로 화합물 287을 처리하여 R_{61} 을 R_{60} 으로 전치시킴으로써 이루어진다. 보다 일반적으로, 화합물 287을 처리하여 R_{61} 이 R_{60} 에 의해 전치되는 방향으로 활성화시킨다. 보다 구체적으로는, 화합물 287을 처리하여 R_{61} 이 R_{60} 에 의해 전치되는 방향으로 활성화시키고, R_{60} 은 R_{61} 을 전치하도록 활성화시킨다. R_{60} 과 R_{61} 두가지가 모두 활성화되면, 활성화는 동시에 또는 순차적으로 수행할 수 있다. 순서적으로 활성화를 수행하는 경우, 이들은 어느 순서로도 수행이 가능하지만, 일반적으로 R_{61} 의 활성화를 R_{60} 의 활성화에 선행하는 방식으로 수행한다.

R_{61} 의 R_{60} 에 의한 전치 활성화는 일반적으로 화합물 287을 메실 또는 토실 클로라이드와 같은 하이드록시 활성화 시약으로 처리함으로써 수행한다. R_{61} 전치를 위한 R_{60} 의 활성화는 일반적으로 화합물 287을 1차 또는 2차 아민이 형성되도록 처리한 다음 아민을 염기로 처리함으로써 수행한다. 예컨대 화합물 287을 아지드가 아민 및 염기로 환원시킬 수 있는 환원제로 처리한다.

이 공정의 한 구체예에서, 화합물 287을 R_{61} 활성화 시약과 R_{60} 활성화 시약으로 처리하여 화합물 288을 생산한다. 다른 구체예에서는, 화합물 287을 적절한 용매 중에서 R_{60} 활성화 시약과 R_{61} 활성화 시약으로 처리하여 화합물 288을 형성한다. 또 다른 구체예에서는 화합물 287을 R_{60} 활성화 시약과 R_{61} 활성화 시약 및 염기로 처리하여 화합물 288을 생산한다. 또 다른 구체예에서 화합물 287을 적절한 용매 중에서 R_{61} 활성화 시약과 R_{60} 활성화 시약, 그리고 염기로 처리하여 화합물 288을 얻는다. 또 다른 구체예에서는, R_{60} 이 아지드인 화합물 287을 R_{61} 활성화 시약과 아지드 환원제로 처리하여 화합물 288을 얻는다. 또 다른 구체예에서는, R_{60} 이 아지드인 화합물 287을 적절한 용매 중에서 R_{61} 활성화 시약과 아지드 환원제로 처리하여 화합물 288을 얻는다. 또 다른 구체예에서는, R_{60} 이 아지드인 화합물 287을 적절한 용매 중에서 R_{61} 활성화 시약과 아지드 환원제 및 염기로 처리하여 화합물 288을 얻는다. 또 다른 구체예에서는, R_{60} 이 아지드이고 R_{61} 이 하이드록시인 화합물 287을 하이드록시 활성화제와 아지드 환원제로 처리하여 화합물 288을 얻는다. 또 다른 구체예에서는, R_{60} 이 아지드이고 R_{61} 이 하이드록시인 화합물 287을 적절한 용매에서 하이드록시 활성화제와 아지드 환원제로 처리하여 화합물 288을 얻는다. 또 다른 구체예에서는, R_{60} 이 아지드이고 R_{61} 이 하이드록시인 화합물 287을 하이드록시 활성화제와 아지드 환원제, 및 염기로 처리하여 화합물 288을 얻는다. 또 다른 구체예에서는, R_{60} 이 아지드이고 R_{61} 이 하이드록시인 화합물 287을 적절한 용매에서 하이드록시 활성화제와 아지드 환원제로 처리하여 화합물 288을 얻는다.

이 공정의 전형적인 구체예는 상기 공정 K, 반응식 38에 나타나 있다.

<공정 T, 반응식 40.1>

다음 공정에 따라 화합물 288을 이용하여 화합물 289를 제조한다.

R_{64} 는 일반적으로 H, R_{6b} 또는 H나 R_{6b} 로 전환가능한 기이다. 보다 일반적으로는 R_{64} 는 H이다. R_{65} 는 일반적으로 G_1 또는 G_1 으로 전환가능한 기이다. 보다 일반적으로 R_{65} 는 $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, 또는 $-(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m_1}\text{W}_2$ 이다. 보다 일반적으로, R_{65} 는 $-\text{N}_3$, $-\text{NH}_2$, 또는 $-\text{N}(\text{H})(\text{R}_{6b})_2$, $-\text{CH}_2\text{N}_3$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 이다.

일반적으로, 아민 289가 생산되도록 화합물 288을 처리한다. 보다 전형적으로는 화합물 288을 친핵체, 예컨대 R_{65} 와 같은 질소 친핵체, R_{65} 의 양이온염, 또는 R_{65} 의 양성자화된 동족체, 예컨대 NH_3 , 아지드염 (NaN_3 , KN_3 등), HCN , 시아나이드염 (NaCN , KCN , 등), 시아노알킬의 염 (예컨대 $(\text{CH}_2\text{CN})^-$) (예컨대 NaCH_2CN , KCH_2CN 등)로 처리한다. 보다 전형적으로는, 화합물 288을 아지드염으로 처리한다. 임의로 염기, 전형적으로는 암모늄 할라이드와 같은 온화한 염기와 용매, 전형적으로는 에테르, 아민 또는 아마이드와 같은 극성, 비양성자성 용매를 이용한다.

한가지 구체예에서, 화합물 288을 친핵체로 처리한다. 또 다른 구체예에서, 화합물 288을 적절한 용매 중에서 친핵체로 처리하여 화합물 289를 생산한다. 또 다른 구체예에서는, 화합물 288을 친핵체와 염기로 처리하여 화합물 289를 얻는다. 또 다른 구체예에서는, 화합물 288을 적절한 용매 중에서 친핵체와 염기로 처리하여 화합물 289를 얻는다. 또 다른 구체예에서는, 화합물 288을 질소 친핵체로 처리하여 화합물 289를 얻는다. 또 다른 구체예에서는, 화합물 288을 적절한 용매 중에서 질소 친핵체로 처리하여 화합물 289를 얻는다. 또 다른 구체예에서는, 화합물 288을 질소 친핵체와 염기로 처리하여 화합물 289를 얻는다. 또 다른 구체예에서는, 화합물 288을 적절한 용매에서 질소 친핵체와 염기로 처리하여 화합물 289를 얻는다. 또 다른 구체예에서는, 화합물 288을 아

지드염으로 처리하여 화합물 289를 얻는다. 또 다른 구체에서는, 화합물 288을 적절한 용매 중에서 아지드염으로 처리하여 화합물 289를 얻는다. 또 다른 구체에서는, 화합물 288을 아지드염과 염기로 처리하여 화합물 289를 얻는다. 또 다른 구체에서는, 화합물 288을 적절한 용매에서 아지드염과 염기로 처리하여 화합물 289를 얻는다.

이 공정의 전형적인 구체에는 상술한 공정 L, 반응식 38에 나타나 있다.

<공정 U, 반응식 40.1>

다음 공정에 따라 화합물 289를 이용하여 화합물 290을 생산한다.

R_{62} 는 아민과 반응하여 화합물 290의 R_{66} (하기 정의됨) 치환된 아지리딘 고리를 형성할 수 있는 기이다. 일반적으로 R_{62} 는 1차 또는 2차 아민에 의해 전치되어 아지리딘을 형성할 수 있는 기이다. 이러한 기에는 $-OR_{53}$, $-OH$, $-OR_{6a}$, Br , Cl 및 I 가 포함된다. 일반적으로, R_{62} 는 4 위치에서 질소에 대해 트랜스 배열을 갖는다. 보다 일반적으로, R_{62} 는 $-OR_{53}$ 이다.

R_{64} 는 H , 또는 R_{6b} , 일반적으로 R_{54} 와 같은 산에 불안정한 보호기이다.

R_{66} 은 H , R_{6b} 또는 R_{54} 이다.

이 공정은 화합물 290이 생성되도록 화합물 289를 처리하는 것으로 된다. 이것은 일반적으로 R_{62} 가 4 위치의 아민에 의해 전치되도록 화합물 289를 처리함으로써 수행한다. 보다 일반적으로, 화합물 289는 R_{62} 가 전치되도록 4 위치의 아민을 활성화시키도록 처리한다. 보다 구체적으로, 화합물 289는 R_{62} 가 전치되도록 4 위치의 아민을 활성화되도록, 그리고 R_{62} 는 4 위치의 아민에 의해 전치되도록 활성화되도록 처리된다. R_{62} 와 4 위치의 아민 두가지 모두를 활성화시키고자 할 경우, 이들은 동시에 또는 순차적으로 수행할 수 있다. 순차적으로 활성화시킬 경우, 어떠한 순서로도 무방하나, 일반적으로 R_{62} 의 활성화를 4 위치의 아민 활성화보다 먼저 수행한다.

4 위치의 아민에 의한 R_{62} 전치를 위한 활성화는 일반적으로 화합물 289를 공정 B, 반응식 36에 설명된 하이드록시 활성화제로 처리함으로써 수행한다. 임의로, R_{62} 는 활성화하기에 앞서 탈보호시킨다. 4 위치의 아민을 R_{62} 전치시키기 위해 활성화시키는 것은 대체로 1차 또는 2차 아민이 형성되도록 화합물 289를 처리한 다음 아민을 공정 N, 반응식 39에 설명된 산 촉매로 처리함으로써 수행한다.

일반적으로 R_{62} 는 $-OR_{53}$ 이고 R_{66} 은 R_{56} 이며, 이 공정은 R_{53} 기 제거를 위해, 화합물 289를 탈보호제, Greene에 설명된 것과 같은 R_{54} 생산 시약 (R_{54} -할라이드, 예컨대 아세틸클로라이드, 또는 $Tr-Cl$, 또는 $R_{54}-O-R_{54}$, 예컨대 무수 아세트산) 및 공정 B, 반응식 36에 설명된 것과 같은 하이드록시 활성화기로 처리하는 것으로 된다. 보다 일반적으로 이 공정은 화합물 289를 임의로 상술한 산 촉매 존재 하에서 극성, 양성자성 용매로 처리하여 1차 중간체를 얻고; 1차 중간체를 아민과 같은 극성, 비양성자성 용매 중에서 $Tr-Cl$ 로 처리하여 2차 중간체를 형성한 다음; 2차 중간체를 아민과 같은 극성 비양성자성 용매 중에서 메실 클로라이드나 파라 톨루엔 설폰일 클로라이드와 같은 설폰산 할라이드로 처리하여 화합물 290을 형성하는 것으로 된다. 보다 전형적으로, 이 공정은 화합물 289를 메탄올과 HCl 로 처리하여 12차 중간체를 얻고; 1차 중간체를 $Tr-Cl$ 및 트리에틸아민으로 처리하여 2차 중간체를 형성한 다음; 2차 중간체를 메실 클로라이드 및 트리에틸아민으로 처리하여 화합물 290을 얻는 것으로 이루어진다.

한가지 구체에서 화합물 289를 산 촉매로 처리하여 화합물 290을 얻는다. 또 다른 구체에서 화합물 289를 적절한 용매 중에서 산 촉매로 처리하여 화합물 290을 얻는다. 또 다른 구체에서는 화합물 289를 하이드록시 활성화제와 산 촉매로 처리하여 화합물 290을 얻는다. 또 다른 구체에서는 화합물 289를 적절한 용매에서 하이드록시 탈보호제, 하이드록시 활성화제 및 산 촉매로 처리하여 화합물 290을 제조한다. 또 다른 구체에서는 화합물 289를 적절한 용매 중에서 하이드록시 활성화제 및 산 촉매로 처리하여 화합물 290을 얻는다.

이 공정의 전형적인 구체에는 상기 공정 M, 반응식 38에 나타나 있다.

<공정 V, 반응식 40.1>

다음 공정에 따라 화합물 290을 이용하여 화합물 291을 제조한다.

화합물 291이 형성되도록 아지리딘 290을 처리한다. 일반적으로, 아지리딘 290을 산 촉매화된 개환반응에 의해 개방시키고 얻어진 아민을 아실화시킨다.

R_{68} 은 상기 정의한 바와 같이 독립적으로 H , R_{6b} , R_1 또는 R_{55} 이다. 일반적으로, R_{55} 는 $-C(O)R_5$ 이다. 대체로 하나의 R_{68} 은 H 또는 R_{6b} 이고 다른 것은 W_3 이다.

R_{67} 은 상기한 바와 같이 U_1 이다. 일반적으로 R_{67} 은 W_6-O- , W_6-S- , 또는 $W_6-N(H)-$ 이다. 더욱 일반적으로는 R_{67} 은 R_5-O- , R_5-S- , 또는 $R_5-N(H)-$ 이다.

일반적으로 이 공정은 화합물 290을 산 촉매 및 식 W_6-X_1-H (여기서 X_1 은 상기 정의한 바와 같음)의 화합물로 처리하여 아민 중간체를 만들고; 이 아민 중간체를 식 $W_3-X_1-W_3$ 또는 W_3-X_{10} (여기서 X_{10} 은 이탈기임)의 화합물로 처리하여 화합물 291을 제조하는 것으로 이루어진다. 식 W_6-X_1-H 의 화합물과 산 촉매 처리는 식 $W_3-X_1-W_3$ 또는 W_3-X_{10} 화합물 처리와 동시에 또는 그보다 먼저 수행할 수 있다. 산 촉매는 일반적으로 상술한 공정 N, 반응식 39에 설명된 것이다. 보다 구체적으로는, 이 공정은 화합물 290을 식 R_5-OH , R_5-SH 또는 R_5-NH_2 의 화합

물 및 산 촉매로 처리하고; 중간체를 무수 알카노인산으로 처리하여 화합물 291을 얻는 것으로 이루어진다. 한가지 구체예는 화합물 290을 식 W_6-X_1-H 의 화합물과 산 촉매로 처리하여 화합물 291을 만드는 것으로 이루어진다. 또 다른 구체예는 화합물 290을 적절한 용매 중에서 식 W_6-X_1-H 의 화합물과 산 촉매로 처리하여 화합물 291을 만드는 것으로 이루어진다. 또 다른 구체예는 화합물 290을 식 W_6-X_1-H 의 화합물, 산 촉매 및 식 $W_3-X_1-W_3$ 또는 W_3-X_{10} 의 화합물로 처리하여 화합물 291을 만드는 것으로 이루어진다. 또 다른 구체예는 적절한 용매 중에서 화합물 290을 식 W_6-X_1-H 의 화합물, 산 촉매 및 식 $W_3-X_1-W_3$ 또는 W_3-X_{10} 의 화합물로 처리하여 화합물 291을 만드는 것으로 이루어진다.

이 공정의 전형적인 구체예는 상기 공정 N, 반응식 39에 나타나있다.

<공정 W, 반응식 40.1>

다음 공정에 따라 화합물 291을 이용하여 화합물 292를 제조한다.

화합물 292가 얻어지도록 화합물 291을 처리한다. 일반적으로 R_{65} 는 G_1 을 형성하도록 전환한다. T_1 은 상기 공정 V, 반응식 40.1에서 제조된 $-N(R_{68})_2$ 의 한가지 예이고 U_1 은 R_{67} 의 한가지 예이다.

한 예로, R_{65} 를 탈보호, 알킬화, 구아니딜화, 산화 또는 환원시켜 G_1 을 형성한다. 이러한 처리는 몇차례고 동시에 또는 아무 순서로든 수행할 수 있다. R_{65} 가 아지도이면, 이 공정의 구체예에는 공정 O, OQ, OQR 및 OP가 포함되나, 이에 한정되지 않는다. 전형적인 알킬화제는 기술분야에 익히 알려진 것들로서 예컨대, 메틸 요오다이드, 메틸 브로마이드, 에틸 요오다이드, 에틸 브로마이드, n-프로필 요오다이드, n-프로필 브로마이드, i-프로필 요오다이드, i-프로필 브로마이드와 같은 알킬 할라이드; 및 에틸렌 옥사이드 또는 프로필렌 옥사이드와 같은 올레핀 옥사이드를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 본문에 설명된 염기 촉매를 임의로 알킬화 단계에서 사용할 수 있다.

한가지 구체예는 R_{65} 가 아지도인 화합물 291을 환원제로 처리하여 화합물 292를 제조하는 것이다. 또 다른 구체예는 R_{65} 가 아지도인 화합물 291을 적절한 용매 중에서 환원제로 처리하여 화합물 292를 제조하는 것이다. 또 다른 구체예는 R_{65} 가 아지도인 화합물 291을 알킬화제로 처리하여 화합물 292를 제조하는 것이다. 또 다른 구체예는 R_{65} 가 아지도인 화합물 291을 적절한 용매 중에서 알킬화제로 처리하여 화합물 292를 제조하는 것이다. 또 다른 구체예는 R_{65} 가 아지도인 화합물 291을 환원제와 알킬화제로 처리하여 화합물 292를 제조하는 것이다. 또 다른 구체예는 R_{65} 가 아미노인 화합물 291을 알킬화제와 염기성 촉매로 처리하여 화합물 292를 제조하는 것이다. 또 다른 구체예는 R_{65} 가 아지도인 화합물 291을 환원제, 알킬화제 및 염기성 촉매로 처리하여 화합물 292를 제조하는 것이다. 또 다른 구체예는 R_{65} 가 아지도인 화합물 291을 적절한 용매 중에서 환원제, 알킬화제 및 염기성 촉매로 처리하여 화합물 292를 제조하는 것이다.

이 공정의 전형적인 구체예를 상기 공정 O, 반응식 39에 나타내었다.

이 공정의 전형적인 구체예를 후술하는 실시예 68 및 69에 나타내었다.

[표 25]

화학식 R_5-OH (CAS No.)의 전형적인 화합물

C4 플루오로 알콜류
$(R^*, R^*)-(\pm)$ -3-플루오로-2-부탄올 (139755-61-6)
1-플루오로-2-부탄올 (124536-12-5)
(R) -3-플루오로-1-부탄올 (120406-57-7)
3-플루오로-1-부탄올 (19808-95-8)
4-플루오로-2-부탄올 (18804-31-4)
(R^*, S^*) -3-플루오로-2-부탄올 (6228-94-0)
(R^*, R^*) -3-플루오로-2-부탄올 (6133-82-0)
2-플루오로-1-부탄올 (4459-24-9)
2-플루오로-2-메틸-1-프로판올 (3109-99-7)
3-플루오로-2-부탄올 (1813-13-4)
4-플루오로-1-부탄올 (372-93-0)
1-플루오로-2-메틸-2-프로판올 (353-80-0)

C5 플루오로 알콜류
2-플루오로-1-펜탄올 (123650-81-7)
(R) -2-플루오로-3-메틸-1-부탄올 (113943-11-6)

(S)-2-플루오로-3-메틸-1-부탄올 (113942-98-6)
4-플루오로-3-메틸-1-부탄올 (104715-25-5)
1-플루오로-3-펜탄올 (30390-84-2)
4-플루오로-2-펜탄올 (19808-94-7)
5-플루오로-2-펜탄올 (18804-35-8)
3-플루오로-2-메틸-2-부탄올 (7284-96-0)
2-플루오로-2-메틸-1-부탄올 (4456-02-4)
3-플루오로-3-메틸-2-부탄올 (1998-77-2)
5-플루오로-1-펜탄올 (592-80-3)

C6 플루오로 알콜류
(R-(R*,S*))-2-플루오로-3-메틸-1-펜탄올 (168749-88-0)
1-플루오로-2,3-디메틸-2-부탄올 (161082-90-2)
2-플루오로-2,3-디메틸-1-부탄올 (161082-89-9)
(R)-2-플루오로-4-메틸-1-펜탄올 (157988-30-2)
(S-(R*,R*))-2-플루오로-3-메틸-1-펜탄올 (151717-18-9)
(R*,S*)-2-플루오로-3-메틸-1-펜탄올 (151657-14-6)
(S)-2-플루오로-3,3-디메틸-1-부탄올 (141022-94-8)
(M)-2-플루오로-2-메틸-1-펜탄올 (137505-57-8)
(S)-2-플루오로-1-헥산올 (127608-47-3)
3-플루오로-3-메틸-1-펜탄올 (112754-22-0)
3-플루오로-2-메틸-2-펜탄올 (69429-54-5)
2-플루오로-2-메틸-3-펜탄올 (69429-53-4)
1-플루오로-3-헥산올 (30390-85-3)
5-플루오로-2-메틸-2-펜탄올 (21871-78-3)
5-플루오로-3-헥산올 (19808-92-5)
4-플루오로-3-메틸-2-펜탄올 (19808-90-3)
4-플루오로-4-메틸-2-펜탄올 (19031-69-7)
1-플루오로-3,3-디메틸-2-부탄올 (4604-66-4)
2-플루오로-2-메틸-1-펜탄올 (4456-03-5)
2-플루오로-4-메틸-1-펜탄올 (4455-95-2)
2-플루오로-1-헥산올 (1786-48-7)
3-플루오로-2,3-디메틸-2-부탄올 (661-63-2)
6-플루오로-1-헥산올 (373-32-0)

C7 플루오로 알콜류
5-플루오로-5-메틸-1-헥산올 (168268-63-1)
(R)-1-플루오로-2-메틸-2-헥산올 (153683-63-7)
(S)-3-플루오로-1-헵탄올 (141716-56-5)
(S)-2-플루오로-2-메틸-1-헥산올 (132354-09-7)
(R)-3-플루오로-1-헵탄올 (120406-54-4)
(S)-2-플루오로-1-헵탄올 (110500-31-7)
1-플루오로-3-헵탄올 (30390-86-4)
7-플루오로-2-헵탄올 (18804-38-1)
2-메틸-2-(플루오로메틸)-1-부탄올 (14800-35-2)
2-(플루오로메틸)-2-메틸-1-펜탄올 (13674-80-1)
2-플루오로-5-메틸-1-헥산올 (4455-97-4)
2-플루오로-1-헵탄올 (1786-49-8)
7-플루오로-1-헵탄올 (408-16-2)

C8 플루오로 알콜류
(M)-2-플루오로-2-메틸-1-헵탄올 (137505-55-6)
6-플루오로-6-메틸-1-헵탄올 (135124-57-1)
1-플루오로-2-옥탄올 (127296-11-1)
(R)-2-플루오로-1-옥탄올 (118205-91-7)
(±)-2-플루오로-2-메틸-1-헵탄올 (117169-40-1)
(S)-2-플루오로-1-옥탄올 (110500-32-8)
(S)-1-플루오로-1-옥탄올 (110270-44-5)
(R)-1-플루오로-2-옥탄올 (110270-42-3)
(±)-1-플루오로-2-옥탄올 (110229-70-4)
2-플루오로-4-메틸-3-헵탄올 (87777-41-1)
2-플루오로-6-메틸-1-헵탄올 (4455-99-6)
2-플루오로-1-옥탄올 (4455-93-0)
8-플루오로-1-옥탄올 (408-27-5)

C9 플루오로 알콜류
6-플루오로-2,6-디메틸-2-헵탄올 (160981-64-6)
(S)-3-플루오로-1-노난올 (160706-24-1)
(R-(R*,R*))-3-플루오로-2-노난올 (137909-46-7)
(R-(R*,S*))-3-플루오로-2-노난올 (137909-45-6)
3-플루오로-2-노난올 (137639-20-4)
(S-(R*,R*))-3-플루오로-2-노난올 (137639-19-1)
(S-(R*,S*))-3-플루오로-2-노난올 (137639-18-0)
(±)-3-플루오로-1-노난올 (134056-76-1)
2-플루오로-1-노난올 (123650-79-3)
2-플루오로-2-메틸-1-옥탄올 (120400-89-7)
(R)-2-플루오로-1-노난올 (118243-18-8)
(S)-1-플루오로-2-노난올 (111423-41-7)
(S)-2-플루오로-1-노난올 (110500-33-9)
1-플루오로-3-노난올 (30390-87-5)
2-플루오로-2,6-디메틸-3-헵탄올 (684-74-2)
9-플루오로-1-노난올 (463-24-1)

C10 플루오로 알콜류
4-플루오로-1-데칸올 (167686-45-5)
(P)-10-플루오로-3-데칸올 (145438-91-1)
(R-(R*,R*))-3-플루오로-5-메틸-1-노난올 (144088-79-9)
(P)-10-플루오로-2-데칸올 (139750-57-5)
1-플루오로-2-데칸올 (130876-22-1)
(S)-2-플루오로-1-데칸올 (127608-48-4)
(R)-1-플루오로-2-데칸올 (119105-16-7)
(S)-1-플루오로-2-데칸올 (119105-15-6)
2-플루오로-1-데칸올 (110500-35-1)
1-플루오로-5-데칸올 (106533-31-7)
4-플루오로-2,2,5,5-테트라메틸-3-헥산올 (24212-87-1)
10-플루오로-1-데칸올 (334-64-5)

C11 플루오로 알콜류
10-플루오로-2-메틸-1-데칸올 (139750-53-1)
2-플루오로-1-운데칸올 (110500-34-0)

8-플루오로-5,8-디메틸-5-노난올 (110318-90-6)
11-플루오로-2-운데칸올 (101803-63-8)
11-플루오로-1-운데칸올 (463-36-5)

C12 플루오로 알콜류
11-플루오로-2-메틸-1-운데칸올 (139750-52-0)
1-플루오로-2-도데칸올 (132547-33-2)
(R*,S*)-7-플루오로-6-도데칸올 (130888-52-7)
(R*,R*)-7-플루오로-6-도데칸올 (130876-18-5)
(S)-2-플루오로-1-도데칸올 (127608-49-5)
12-플루오로-2-펜탈-헵탄올 (120400-91-1)
(R*,S*)-(±)-7-플루오로-6-도데칸올 (119174-39-9)
(R*,R*)-(±)-7-플루오로-6-도데칸올 (119174-38-8)
2-플루오로-1-도데칸올 (110500-36-2)
11-플루오로-2-메틸-2-운데칸올 (101803-67-2)
1-플루오로-1-도데칸올 (100278-87-3)
12-플루오로-1-도데칸올 (353-31-1)

C4 니트로 알콜류
(R)-4-니트로-2-부탄올 (129520-34-9)
(R)-4-니트로-2-부탄올 (120293-74-5)
4-니트로-1-부탄올 라디칼 이온(1-) (83051-13-2)
(R*,S*)-3-니트로-2-부탄올 (82978-02-7)
(R*,R*)-3-니트로-2-부탄올 (82978-01-6)
4-니트로-1-부탄올 (75694-90-5)
(±)-4-니트로-2-부탄올 (72959-86-5)
4-니트로-2-부탄올 (55265-82-2)
1-aci-니트로-2-부탄올 (22916-75-2)
3-aci-니트로-2-부탄올 (22916-74-1)
2-메틸-3-니트로-1-프로판올 (21527-52-6)
3-니트로-2-부탄올 (6270-16-2)
2-메틸-1-니트로-2-프로판올 (5447-98-3)
2-aci-니트로-1-부탄올 (4167-97-9)
1-니트로-2-부탄올 (3156-74-9)
1-니트로-1-부탄올 (609-31-4)
2-메틸-2-니트로-1-프로판올 (76-39-1)

C5 니트로 알콜류
(R)-3-메틸-3-니트로-2-부탄올 (154278-27-0)
3-메틸-1-니트로-1-부탄올 (153977-20-9)
(±)-1-니트로-3-펜탄올 (144179-64-6)
(S)-1-니트로-3-펜탄올 (144139-35-5)
(R)-1-니트로-3-펜탄올 (144139-34-4)
(R)-3-메틸-1-니트로-2-부탄올 (141434-98-2)
(±)-3-메틸-1-니트로-2-부탄올 (141377-55-1)
(R*,R*)-3-니트로-2-펜탄올 (138751-72-1)
(R*,S*)-3-니트로-2-펜탄올 (138751-71-0)
(R*,R*)-2-니트로-3-펜탄올 (138668-26-5)

(R*,S*)-2-니트로-3-펜탄올 (138668-19-6)
3-니트로-1-펜탄올 (135462-98-5)
(R)-5-니트로-2-펜탄올 (129520-35-0)
(S)-5-니트로-2-펜탄올 (120293-75-6)
4-니트로-1-펜탄올 (116435-64-4)
(±)-3-메틸-3-니트로-2-부탄올 (114613-30-8)
(S)-3-메틸-3-니트로-2-부탄올 (109849-50-5)
3-메틸-4-니트로-2-부탄올 (96597-30-7)
(±)-5-니트로-2-펜탄올 (78174-81-9)
2-메틸-2-니트로-1-부탄올 (77392-55-3)
3-메틸-2-니트로-1-부탄올 (77392-54-2)
3-메틸-4-니트로-1-부탄올 (75694-89-2)
2-메틸-4-니트로-2-부탄올 (72183-50-7)
3-메틸-3-니트로-1-부탄올 (65102-50-3)
5-니트로-2-펜탄올 (54045-33-9)
2-메틸-3-aci-니트로-2-부탄올 (22916-79-6)
2-메틸-1-aci-니트로-2-부탄올 (22916-78-5)
2-메틸-3-니트로-2-부탄올 (22916-77-4)
2-메틸-1-니트로-2-부탄올 (22916-76-3)
5-니트로-1-펜탄올 (21823-27-8)
2-메틸-3-니트로-1-부탄올 (21527-53-7)
2-니트로-3-펜탄올 (20575-40-0)
3-메틸-3-니트로-2-부탄올 (20575-38-6)
3-니트로-2-펜탄올 (5447-99-4)
2-니트로-1-펜탄올 (2899-90-3)
3-메틸-1-니트로-2-부탄올 (2224-38-6)
1-니트로-2-펜탄올 (2224-37-5)

C6 니트로 알콜류
(-)-4-메틸-1-니트로-2-펜탄올 (158072-33-4)
3-(니트로메틸)-3-펜탄올 (156544-56-8)
(R*,R*)-3-메틸-2-니트로-3-펜탄올 (148319-17-9)
(R*,S*)-3-메틸-2-니트로-3-펜탄올 (148319-16-8)
6-니트로-2-헥산올 (146353-95-9)
(±)-6-니트로-3-헥산올 (144179-63-5)
(S)-6-니트로-3-헥산올 (144139-33-3)
(R)-6-니트로-3-헥산올 (144139-32-2)
3-니트로-2-헥산올 (127143-52-6)
5-니트로-2-헥산올 (110364-37-9)
4-메틸-1-니트로-2-펜탄올 (102014-44-8)
(R*,S*)-2-메틸-4-니트로-3-펜탄올 (82945-29-7)
(R*,R*)-2-메틸-4-니트로-3-펜탄올 (82945-20-8)
2-메틸-5-니트로-2-펜탄올 (79928-61-3)
2,3-디메틸-1-니트로-2-부탄올 (68454-59-1)
2-메틸-3-니트로-2-펜탄올 (59906-62-6)
3,3-디메틸-1-니트로-2-부탄올 (58054-88-9)
2,3-디메틸-3-니트로-2-부탄올 (51483-61-5)
2-메틸-1-니트로-2-펜탄올 (49746-26-1)
3,3-디메틸-2-니트로-1-부탄올 (37477-66-0)
6-니트로-1-헥산올 (31968-54-4)
2-메틸-3-니트로-1-펜탄올 (21527-55-9)
2,3-디메틸-3-니트로-1-부탄올 (21527-54-8)
2-메틸-4-니트로-3-펜탄올 (20570-70-1)

2-메틸-2-니트로-3-펜탄올 (20570-67-6)
2-니트로-3-헥산올 (5548-00-0)
4-니트로-3-헥산올 (5342-71-2)
4-메틸-4-니트로-1-펜탄올 (5215-92-9)
1-니트로-2-헥산올 (2224-40-0)

C7 니트로 알콜류
1-니트로-4-헵탄올 (167696-66-4)
(R)-1-니트로-2-헵탄올 (146608-19-7)
7-니트로-1-헵탄올 (133088-94-5)
(R*,S*)-3-니트로-2-헵탄올 (127143-73-1)
(R*,R*)-3-니트로-2-헵탄올 (127143-72-0)
(R*,S*)-2-니트로-3-헵탄올 (127143-71-9)
(R*,R*)-2-니트로-3-헵탄올 (127143-70-8)
(R*,S*)-2-메틸-5-니트로-3-헥산올 (103077-95-8)
(R*,R*)-2-메틸-5-니트로-3-헥산올 (103077-87-8)
3-에틸-4-니트로-1-펜탄올 (92454-38-1)
3-에틸-2-니트로-3-펜탄올 (77922-54-4)
2-니트로-3-헵탄올 (61097-77-6)
2-메틸-1-니트로-3-헥산올 (35469-17-1)
2-메틸-4-니트로-3-헥산올 (20570-71-2)
2-메틸-2-니트로-3-헥산올 (20570-69-8)
5-메틸-5-니트로-2-헥산올 (7251-87-8)
1-니트로-2-헵탄올 (6302-74-5)
3-니트로-4-헵탄올 (5462-04-4)
4-니트로-3-헵탄올 (5342-70-1)

C8 니트로 알콜류
(±)-1-니트로-3-옥탄올 (141956-93-6)
1-니트로-4-옥탄올 (167642-45-7)
(S)-1-니트로-4-옥탄올 (167642-18-4)
6-메틸-6-니트로-2-헵탄올 (142991-77-3)
(R*,S*)-2-니트로-3-옥탄올 (135764-74-8)
(R*,R*)-2-니트로-3-옥탄올 (135764-73-7)
5-니트로-4-옥탄올 (132272-46-9)
(R*,R*)-3-니트로-4-옥탄올 (130711-79-4)
(R*,S*)-3-니트로-4-옥탄올 (130711-78-3)
4-에틸-2-니트로-3-헥산올 (126939-74-0)
2-니트로-3-옥탄올 (126939-73-9)
1-니트로-3-옥탄올 (126495-48-5)
(R*,R*)-(±)-3-니트로-4-옥탄올 (118869-22-0)
(R*,S*)-(±)-3-니트로-4-옥탄올 (118869-21-9)
3-니트로-2-옥탄올 (127143-53-7)
(R*,S*)-2-메틸-5-니트로-3-헵탄올 (103078-03-1)
(R*,R*)-2-메틸-5-니트로-3-헵탄올 (103077-90-3)
8-니트로-1-옥탄올 (101972-90-1)
(±)-2-니트로-1-옥탄올 (96039-95-1)
3,4-디메틸-1-니트로-2-헥산올 (64592-02-5)
3-(니트로메틸)-4-헵탄올 (35469-20-6)

2,5-디메틸-1-니트로-3-헥산올 (35469-19-3)
2-메틸-1-니트로-3-헵탄올 (35469-18-2)
2,4,4-트리메틸-1-니트로-2-펜탄올 (35223-67-7)
2,5-디메틸-4-니트로-3-헥산올 (22482-65-1)
2-니트로-1-옥탄올 (2882-67-9)
1-니트로-2-옥탄올 (2224-39-7)

C9 니트로 알콜류
4-니트로-3-노난올 (160487-89-8)
(R*,R*)-3-에틸-2-니트로-3-헵탄올 (148319-18-0)
2,6-디메틸-6-니트로-2-헵탄올 (117030-50-9)
(R*,S*)-2-니트로-4-노난올 (103077-93-6)
(R*,R*)-2-니트로-4-노난올 (103077-85-6)
2-니트로-3-노난올 (99706-65-7)
9-니트로-1-노난올 (81541-84-6)
2-메틸-1-니트로-3-옥탄올 (53711-06-1)
4-니트로-5-노난올 (34566-13-7)
2-메틸-3-(니트로메틸)-3-헵탄올 (5582-88-7)
1-니트로-2-노난올 (4013-87-0)

C10 니트로 알콜류
2-니트로-4-데칸올 (141956-94-7)
(R*,S*)-3-니트로-4-데칸올 (135764-76-0)
(R*,R*)-3-니트로-4-데칸올 (135764-75-9)
5,5-디메틸-4-(2-니트로에틸)-1-헥산올 (133088-96-7)
(R*,R*)-(±)-3-니트로-4-데칸올 (118869-20-8)
(R*,S*)-(±)-3-니트로-4-데칸올 (118869-19-5)
5-니트로-2-데칸올 (112882-29-8)
3-니트로-4-데칸올 (93297-82-6)
4,6,6-트리메틸-1-니트로-2-헵탄올 (85996-72-1)
2-메틸-2-니트로-3-노난올 (80379-17-5)
1-니트로-2-데칸올 (65299-35-6)
2,4,4,4-테트라메틸-3-(니트로메틸)-3-펜탄올 (58293-26-8)

C11 니트로 알콜류
11-니트로-5-운데칸올 (167696-69-7)
(R*,R*)-2-니트로-3-운데칸올 (144434-56-0)
(R*,S*)-2-니트로-3-운데칸올 (144434-55-9)
2-니트로-3-운데칸올 (143464-92-0)
2,2-디메틸-4-니트로-3-노난올 (126939-76-2)
4,8-디메틸-2-니트로-1-노난올 (118304-30-6)
11-니트로-1-운데칸올 (81541-83-5)

C12 니트로 알콜류
2-메틸-2-니트로-3-운데칸올 (126939-75-1)
2-니트로-1-도데칸올 (62322-32-1)
1-니트로-2-도데칸올 (62322-31-0)

2-니트로-3-도데칸올 (82981-40-6)
12-니트로-1-도데칸올 (81541-78-8)

[표 26a]

화학식 R_5-OH (CAS No./Aldrich No.)의 전형적인 화합물

3-브로모 1-프로판올	627189	167169
1,3-디클로로-2-프로판올	96231	184489
3-클로로-2,2-디메틸-1-프로판올	13401564	189316
2,2-비스(클로로메틸)-1-프로판올	5355544	207691
1,3-디플루오르-2-프로판올	453134	176923
2-(메틸티오)에탄올	5271385	226424
2-(디부틸아미노)에탄올	102818	168491
2-(디이소프로필아미노)에탄올	96800	168726
3-메틸-3-부텐-1-올	763326	129402
2-메틸-3-부텐-2-올	115184	136816
3-메틸-2-부텐-1-올	556821	162353
4-헥센-1-올	928927	237604
5-헥센-1-올	821410	230324
cis-2-헥센-1-올	928949	224707
trans-3-헥센-1-올	928972	224715
trans-2-헥센-1-올	928950	132667
(±)-6-메틸-5-헵텐-2-올	4630062	195871
디하이드로마어센올	18479588	196428
trans,trans-2,4-헥사디엔-1-올	17102646	183059
2,4-디메틸-2,6-헵타디엔-1-올	80192569	238767
게라니올	106241	163333
3-부틴-1-올	927742	130850
3-펜틴-1-올	1029104	208698
아이세티온산, 나트륨염	1562001	220078
(4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진-프로판술폰산	16052065	163740
헤페스, 나트륨염	75277393	233889
1-메틸시클로프로판에탄올	2746147	236594
2-메틸시클로프로판에탄올	6077721	233811
(±)-크리산테밀 알콜	18383590	194654
시클로부탄에탄올	4415821	187917
3-시클로펜틸-1-프로판올	767055	187275
1-에틸시클로펜탄올	17356193	130869
3-메틸시클로헥산올	591231	139734

[표 26b]

3,3,5,5-테트라메틸시클로헥산올	2650400	190624
4-시클로헥실-1-부탄올	4441570	197408
디하이드로카르베올	619012	218421
(1S,2R,5S)-(+)-멘톨	15356704	224464
(1S,2S,5R)-(+)-네오멘톨	2216526	235180
(1S,2R,5R)-(+)-이소멘톨	23283978	242195
(±)-3-시클로헥센-1-메탄올	72581329	162167
(+)-P-멘트-1-엔-9-올	13835308	183741
(S)-(-)-페릴릴 알콜	536594	218391
테르피넨-4-올	562743	218383
α-테르피네올	98555	218375
(±)-trans-P-멘트-6-엔-2,8-디올	32226543	247774
시클로헵탄에탄올	4448753	138657

테트라하이드로퍼퓨릴 알콜	97994	185396
(S)-(+)-2-피롤리딘에탄올	23356969	186511
1-메틸-2-피롤리딘에탄올	67004642	139513
1-에틸-4-하이드록시피페리딘	3518830	224634
3-하이드록시피페리딘 하이드로클로라이드	64051792	174416
(±)-2-피페리딘에탄올	3433372	155225
3-피페리딘에탄올	4606659	155233
1-메틸-2-피페리딘에탄올	20845345	155241
1-메틸-3-피페리딘에탄올	7583531	146145
2-피페리딘에탄올	1484840	131520
4-하이드록시피페리딘	5382161	128775
4-메틸-1-피페라진프로판올	5317339	238716
exo-노르보네올	497370	179590
endo-노르보네올	497369	186457
5-노르보넨-2-메탄올	95125	248533
(±)-3-메틸-2-노르보난메탄올	6968758	130575
((1S)-엔도)-(-)-보르네올	464459	139114
(1R)-엔도-(+)-펜칠 알콜	2217029	196444
9-에틸비사이클로(3.3.1)노난-9-올	21951333	193895
(±)-이소피노캄펜올	51152115	183229
(S)-cis-베르벤올	18881044	247065
(1R,2R,3R,5S)-(-)-이소피노캄펜올	25465650	221902
(1R)-(-)-마이어텐올	515004	188417

[표 26c]

1-아담antan올	768956	130346
3,5-디메틸-1-아담antan올	707379	231290
2-아담antan올	700572	153826
1-아담antan메탄올	770718	184209
1-아담antan에탄올	6240115	188115
3-퓨란메탄올	4412913	196398
퍼퓨릴 알콜	98000	185930
2-(3-티에닐)에탄올	13781674	228796
4-메틸-5-이미다졸메탄올 하이드로클로라이드	38585625	227420
메트로니다졸	443481	226742
4-(하이드록시메틸)이미다졸 하이드로클로라이드	32673419	219908
4-메틸-5-티아졸메탄올	137008	190675
2-(2-하이드록시메틸)피리딘	103742	128643
2-하이드록시-6-메틸피리딘	3279763	128740
4-피리달카빈올	586958	151629
3-피리달카비놀 N-옥사이드	6968725	184446
1-벤질-4-하이드록시피페리딘	4727724	152986
1-(4-클로로페닐)-1-시클로펜탄메탄올	80866791	188697
(4S,5S)-(-)-2-메틸-5-페닐-2-옥사졸린-4-메탄올	53732415	187666
6-(4-클로로페닐)-4,5-디하이드로-2-(2-하이드록시부틸)-3(2H)-피리다진	38958826	243728
N-(2-하이드록시메틸)프탈리미드	3891074	138339
2-나프탈렌에탄올	1485070	188107
1-나프탈렌에탄올	773999	183458
2-이소프로필페놀	88697	129526
4-클로로- α , α -디메틸페닐 알콜	5468973	130559
4-플루오르- α -메틸벤질 알콜	403418	132705
3-페닐-1-프로판올	122974	140856
3-(4-메톡시페닐)-1-프로판올	5406188	142328
4-플루오르펜에틸 알콜	7589277	154172
4-메톡시펜에틸 알콜	702238	154180

[표 26d]

trans-2-메틸-3-페닐-2-프로펜-1-올	1504558	155888
2-아닐리노에탄올	122985	156876
3-플루오르벤질 알콜	456473	162507
2-플루오르벤질 알콜	446515	162515
2-메틸-1-페닐-2-프로판올	100867	170275
α -(클로로메틸)-2,4-디클로로벤질 알콜	13692143	178403
2-페닐-1-프로판올	1123859	179817
4-클로로펜에틸 알콜	1875883	183423
4-브로모펜에틸 알콜	4654391	183431
4-니트로펜에틸 알콜	100276	183466
2-니트로펜에틸 알콜	15121843	183474
β -에틸펜에틸 알콜	2035941	183482
4-페닐-1-부탄올	3360416	184756
2-메톡시펜에틸 알콜	7417187	187925
3-메톡시펜에틸 알콜	5020417	187933
3-페닐-1-부탄올	2722363	187976
2-메틸펜에틸 알콜	19819988	188123
3-메틸펜에틸 알콜	1875894	188131
4-메틸펜에틸 알콜	699025	188158
5-페닐-1-펜탄올	10521912	188220
4-(4-메톡시페닐)-1-부탄올	22135508	188239
4-(4-니트로페닐)-1-부탄올	79524202	188751
3,3-디페닐-1-프로판올	20017678	188972
1-페닐-2-프로판올	14898874	189235
($\pm$)- α -에틸펜에틸 알콜	701702	190136
1,1-디페닐-2-프로판올	29338496	190756
3-클로로펜에틸 알콜	5182445	193518
2-클로로펜에틸 알콜	19819955	193844
($\pm$)-1-페닐-2-펜탄올	705737	195286
2,2-디페닐에탄올	1883325	196568
4-에톡시-3-메톡시펜에틸 알콜	77891293	197599

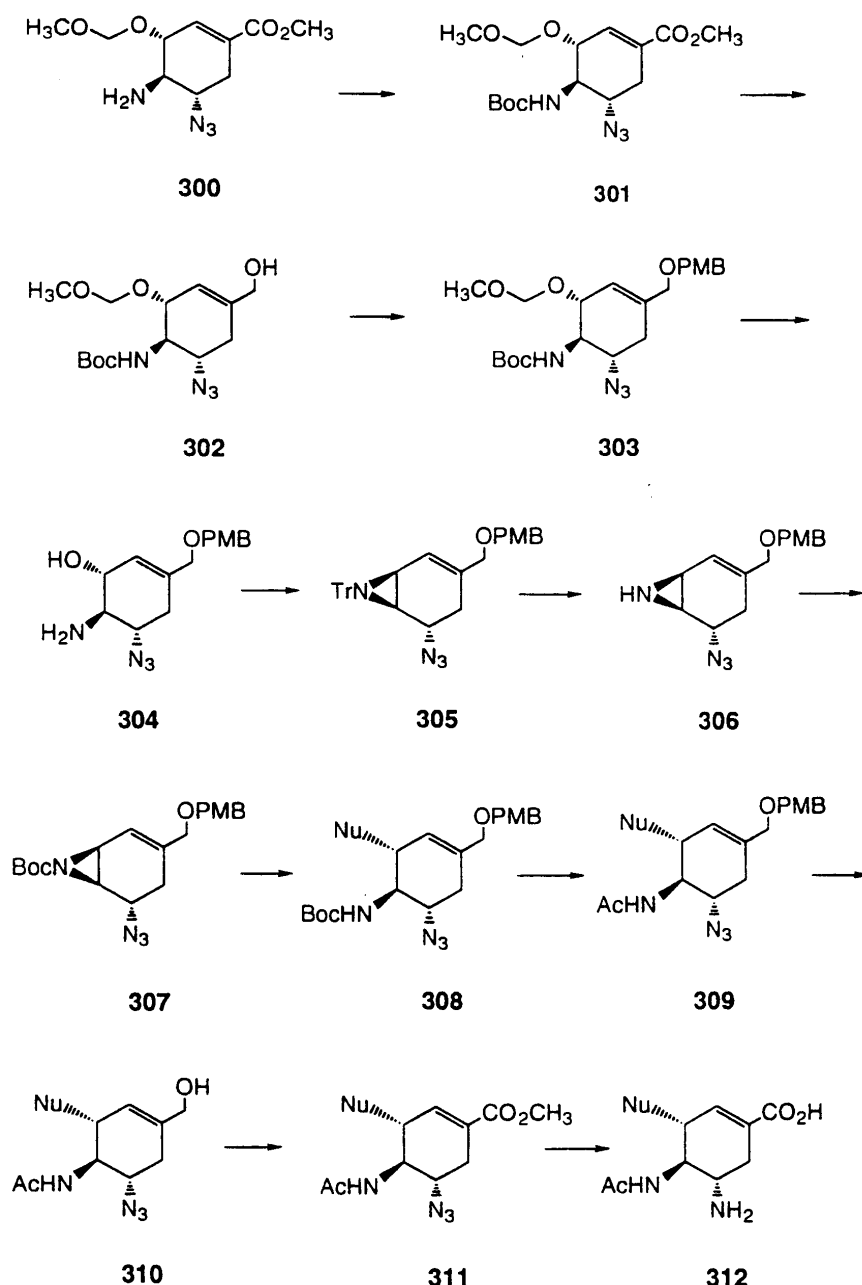
[표 26e]

3,4-디메톡시펜에틸 알콜	7417212	197653
3-(3,4-디메톡시페닐)-1-프로판올	3929473	197688
2-(4-브로모페녹시)에탄올	34743889	198765
2-플루오로펜에틸 알콜	50919067	228788
3-(트리플루오로메틸)펜에틸 알콜	455016	230359
2-(페닐티오)에탄올	699127	232777
1-(2-메톡시페닐)-2-프로판올	15541261	233773

[Æ 27]

A; B; C; D; I; J; K; L; M; N; O; P; Q; R; E; F; G; H; AB; BC; CD; DI; IJ; JK; KL; LM;
 MN; NO; OP; OQ; QR; EF; FG; GH; HI; ABC; BCD; CDI; DIJ; IJK; JKL; KLM;
 LMN; MNO; NOP; NOQ; OQR; EFG; FGH; GHI; HIJ; ABDC; BCDI; CDIJ; DIJK;
 IJKL; JKLM; KLMN; LMNO; MNOP; MNOQ; NOQR; EFHG; FGHI; GHIJ; HIJK;
 ABCDI; BCDIJ; CDIJK; DIJKL; IJKLM; JKLMN; KLMNO; LMNOP; LMNOQ;
 MNOQR; EFGHI; FGHIJ; GHIJK; HIJKL; ABCDIJ; BCDIJK; CDIJKL; DIJKLM;
 IJKLMN; JKLMNO; KLMNOP; KLMNOQ; LMNOQR; EFGHIJ; FGHIJK;
 GHIJKL; HIJKLM; ABCDIJK; BCDIJKL; CDIJKLM; DIJKLMN; IJKLMNO;
 JKLMNOP; JKLMNOQ; KLMNOQR; EFGHIJK; FGHIJKL; GHIJKLM;
 HIJKLMN; ABCDIJKL; BCDIJKLM; CDIJKLMN; DIJKLMNO; IJKLMNOP;
 IJKLMNOQ; JKLMNOQR; EFGHIJKL; FGHIJKLM; GHIJKLMN; HIJKLMNO;
 ABCDIJKLM; BCDIJKLMN; CDIJKLMNO; DIJKLMNOP; DIJKLMNOQ;
 IJKLMNOQR; EFGHIJKLM; FGHIJKLMN; GHIJKLMNO; HIJKLMNOP;
 HIJKLMNOQ; ABCDIJKLMN; BCDIJKLMNO; CDIJKLMNOP; CDIJKLMNOQ;
 DIJKLMNOQR; EFGHIJKLMN; FGHIJKLMNO; GHIJKLMNOP;
 GHIJKLMNOQ; HIJKLMNOQR; ABCDIJKLMNO; BCDIJKLMNOP;
 BCDIJKLMNOQ; CDIJKLMNOQR; EFGHIJKLMNO; FGHIJKLMNOP;
 FGHIJKLMNOQ; GHIJKLMNOQR; ABCDIJKLMNOP; ABCDIJKLMNOQ;
 BCDIJKLMNOQR; EFGHIJKLMNOP; EFGHIJKLMNOQ; FGHIJKLMNOQR;
 ABCDIJKLMNOQR; EFGHIJKLMNOQR; S; T; U; V; W; ST; TU; UV; VW;
 STU; TUV; UVW; STUV; TUVW; STUVW.

반응식 41



<반응식 41>

아민 300 (실시에 52의 중간체, 사용전 임의로 정제함)을 Boc 무수물로 처리하여 모노 Boc 보호된 아민 301을 얻는다. 이러한 전환은 Greene, T.W. "Protective Groups in Organic Synthesis" 2판, (John Wiley & Sons, New York, 1991) pp. 327-328에서 찾아볼 수 있다.

저온에서 DIBAL을 이용하여 메틸 에스테르 301을 상응하는 일차 알릴 알코올로 환원시킨다. 이러한 전환은 Garner, P. 및 Park, J.M., "J. Org. Chem.", 52:2361 91987)에서 찾아볼 수 있다.

일차 알콜 302를 염기성 조건 하에서 4-메톡시벤질 클로라이드로 처리함으로써 그의 p-메톡시 벤질 에테르 유도체 303으로서 보호한다. 이러한 전환은 Horita, K. 외 "Tetrahedron", 42:3021 (1986)에 설명되어 있다.

303의 MOM 및 303 보호기를 TFA/CH₂Cl₂ 처리에 의해 제거하여 아미노 알코올 304를 얻는다. 이러한 변환은 Greene, T.W. "Protective Groups in Organic Synthesis" 2판, (John Wiley & Sons, New York, 1991)에서 찾아볼 수 있다.

304를 상응하는 트리틸 보호된 아지리딘 305로 전환시키는 것은 한 반응기에서 다음의 2단계 반응에 의해 수행한다: 1) TrCl/TEA, 2) MsCl/TEA. 이러한 변환은 이미 설명한 바 있다.

이어서 HCl/아세톤으로 트리틸기를 먼저 제거함으로써 아지리딘 305를 상응하는 Boc 보호된 유도체 307로 변

환시킨 후 306을 얻는다. 이러한 변환은 Hanson, R.W. 및 Law, H.D. "J. Chem. Soc.", 7285 (1965)에 설명되어 있다. 이어서 아지리딘 306을 Boc 무수물 처리에 의해 상응하는 Boc 유도체 307로 변형시키나이다. 이러한 변환은 Fitremann, J. 외 "Tetrahedron Lett", 35:1201 (1994)에서 찾아볼 수 있다.

알릴 아지리딘 307을 저온에서 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 의 존재 하에 고차 유기-큐프레이트를 이용하여 알릴 위치에서 선택적으로 개방시켜 개방된 첨가물 308을 얻는다. 이러한 개방은 Hudlicky, T.외 "Synlett.", 1125 (1995)에 설명되어 있다.

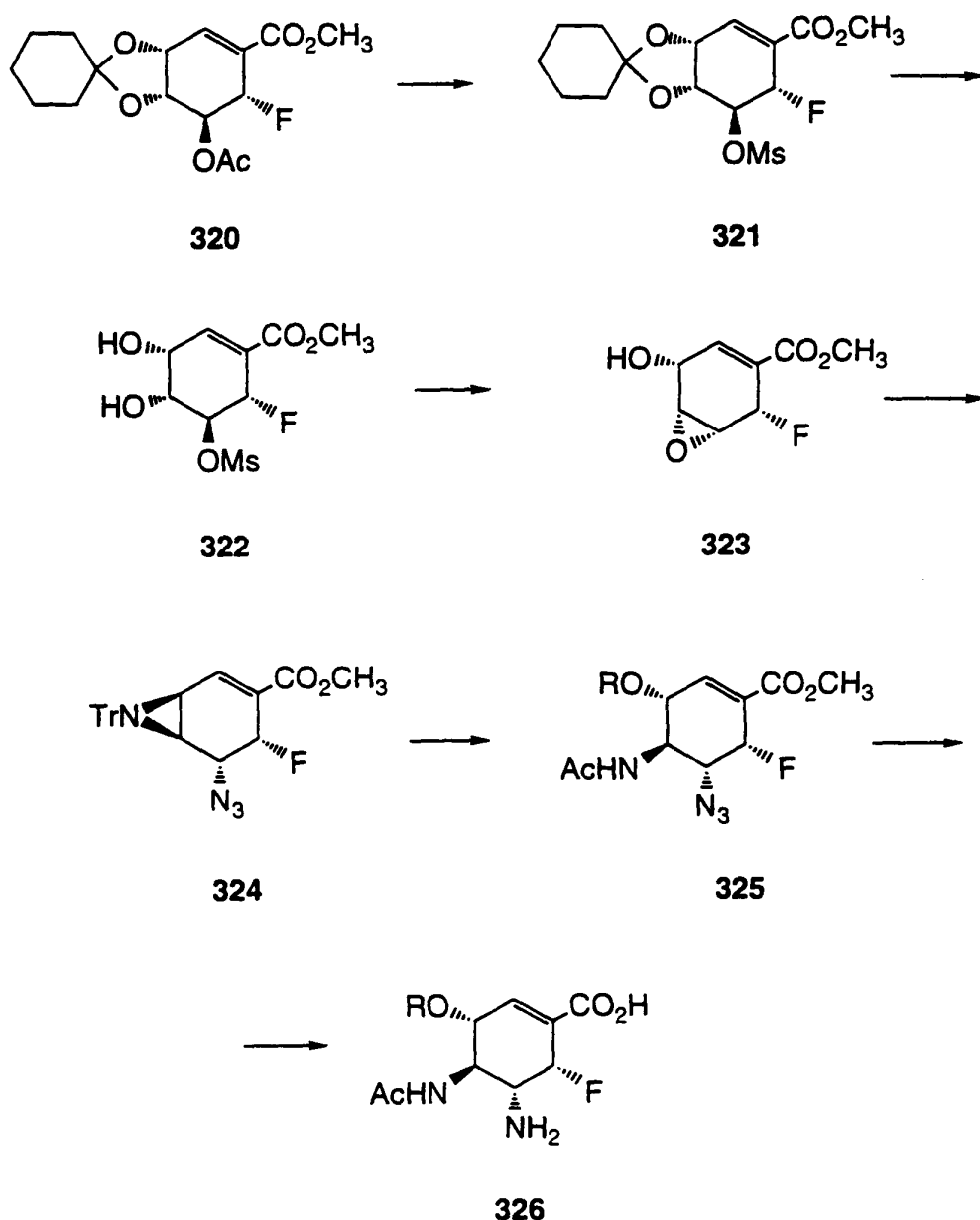
Boc 보호된 아민 308은 2단계 순서로 N-아세틸 유도체 309로 전환시킨다: 1)TFA/ CH_2Cl_2 ; 2)Ac₂O/피리딘. 이러한 전환은 Greene,T.W. "Protective Groups in Organic Synthesis" 2판, (John Wiley & Sons, New York, 1991)pp 327-328 및 pp.351-352에서 찾아볼 수 있다.

벤질 에테르 309를 실온에서 DDQ로 탈보호시켜 일차 알릴 알코올 310을 얻는다. 이러한 변환은 Horita, K., 등 "Tetrahedron" 42:3021 (1986)에서 찾아볼 수 있다.

알코올 310을 $\text{MnO}_2/\text{AcOH}/\text{MeOH}/\text{NaCN}$ 을 이용하여 Corey 산화를 통해 메틸 에스테르로 한 반응으로 산화 및 전환시킨다. 이러한 전환은 Corey, E.J.,외, "J. Am. Chem. Soc.", 90:5616 (1968)에서 찾아볼 수 있다.

아지도 에스테르 311을 2단계 반응 1) $\text{Ph}_3\text{P}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$; 2)KOH/THF에 의해 아미노산 312로 전환시킨다. 이러한 전환은 전술한 바 있다.

반응식 42



< 반응식 42 >

공지의 플루오로 아세테이트 320(Sutherland, J.K.외, "J. Chem. Soc. Chem. Commun." 464 (1993))을 유리 알콜로부터 탈보호시킨 다음 2 단계 즉 1) NaOMe; 2) MsCl/TEA에 의해 상응하는 메실레이트 321로 전환시킨다. 이러한 전환은 Green, T.W. "Protective Groups in Organic Synthesis", 2판, (John Wiley & Sons, New York, 1991)에 설명되어 있다. 산성 조건 하에서 321을 탈보호시켜 디올 322를 얻고 이를 염기성 조건 하에서 에폭시 알콜 323으로 고리화시킨다. 이러한 전환은 전술한 바 있다.

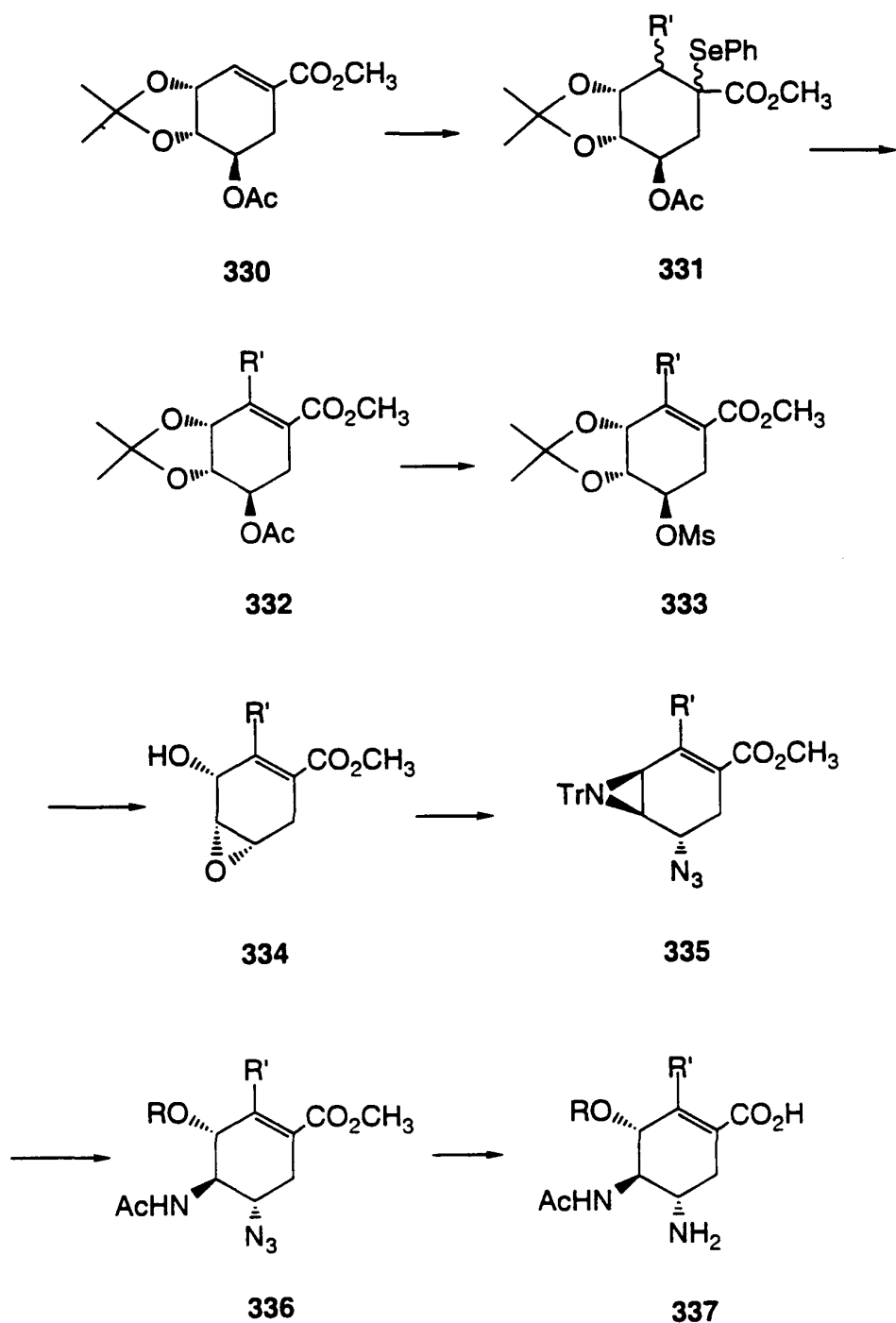
다음 순서: 즉 1) MOMCl/TEA; 2) NaN₃/NH₄ Cl; 3) MsCl/TEA; 4) PPh₃/TEA/H₂O; 5) NaN₃/NH₄ Cl; 6) HCl/MeOH; 7) i)TrCl, ii)MsCl/TEA로 323을 N-트리틸 보호 아지리딘 324로 전환시킨다. 이러한 순서는 전술한 바 있다.

이어서 루이스산 조건 하에 적절한 알콜을 이용하여 아지리딘 324를 개방시킨 다음 Ac₂O/피리딘 처리하여 아실화 생성물 325를 얻는다. 이러한 변환은 전술한 바 있다.

에스테르 325를 2 단계 즉: 1) PPh₃/H₂O/THF; 2) KOH/THF에 따라 상응하는 아미노산 326으로 전환시킨다. 이러한 전환은 전술한 바 있다.

미국특허 제 5,214,165호, 특히 9 컬럼, 61 행 내지 18 컬럼 26 행의 "상세한 설명 및 실시예" 란에는 6 α 및 6 β 플루오로 쉬킴산의 제조방법이 설명되어 있다(숫자 매기는 방법이 본문에서와 같음). 이들 플루오로 화합물들은 쉬킴산을 이용하는 본 발명 화합물의 제조방법에 있어서 적절한 출발물질이 된다.

반응식 43



<반응식 43>

불포화 에스테르 330 (Campbell, M.M.외, "Synthesis" 179 (1993)의 표준 아세틸화 방법에 따라 아세트나이드 알콜로부터 얻을 수 있음)을 그의 R'이 유기-큐프레이트로부터 전환될 리간드인 적절한 유기-큐프레이트 (R'가 J_{1a}임)와 반응시킨다. 이어서 얻어진 중간체를 PhSeCl로 트래핑시켜 331을 얻고 이를 30% H₂O₂로 처리하여 α, β-불포화 에스테르 332를 얻는다. 이러한 변환은 Hayashi, Y.등 "J. Org. Chem." 47:3428 (1982)에 설명되어 있다.

이어서 아세테이트 332를 2단계 반응 즉: 1)NaOMe/MeOH; 2)MsCl/TEA에 의해 상응하는 메실레이트 333으로 전환시킨다. 이러한 변환은 전술한 바 있으며 Greene, T.W., "Protective Groups in Organic Synthesis", 2판 (John Wiley & Sons, New York, 1991)에서도 찾아볼 수 있다.

다음, 아세트나이드 333을 2단계 반응 즉: 1)p-TsOH/MeOH/Δ; 2) DBU/THF에 의해 에폭시 알콜 334로 전환시킨다. 이러한 변환은 전술한 바 있다.

에폭사이드 334를 N-트리틸 아지리딘 335로 전환시키는 것은 다음 단계에 의해 수행한다: 1)MOMCl/TEA;

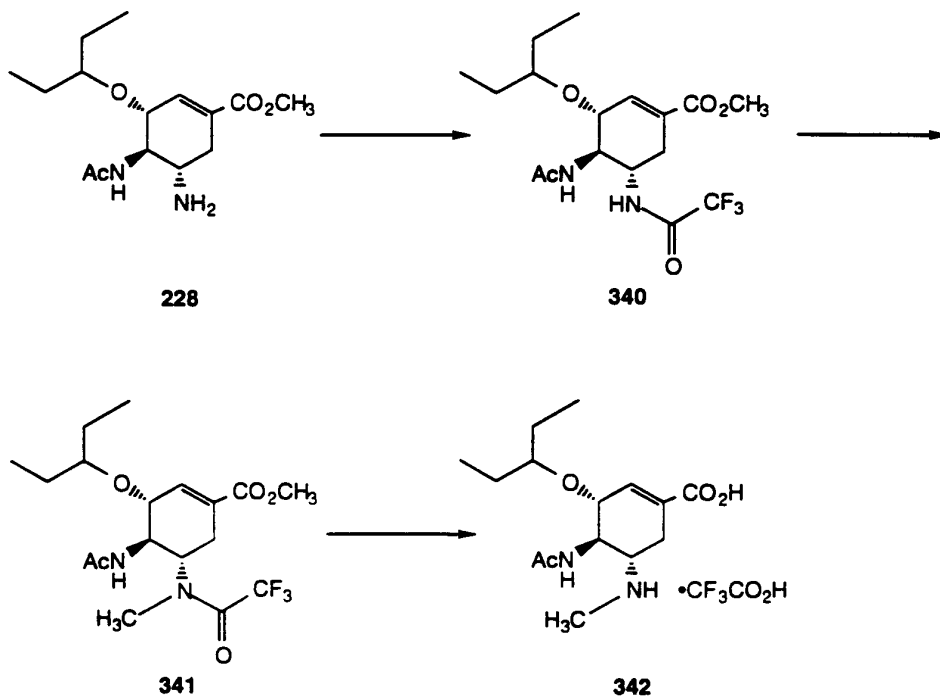
2) $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$; 3) MsCl/TEA ; 4) $\text{PPh}_3/\text{TEA}/\text{H}_2\text{O}$; 5) $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$; 6) HCl/MeOH ; 7) i) TrCl , ii) MsCl/TEA . 이러한 반응순서는 전술한 바 있다.

다음, 아지리딘 335를 류이스산 조건 하에서 적절한 알콜을 이용하여 개방시킨 후 Ac_2O /피리딘으로 처리하여 아실화된 생성물 336을 얻는다. 이러한 전환은 전술한 바 있다.

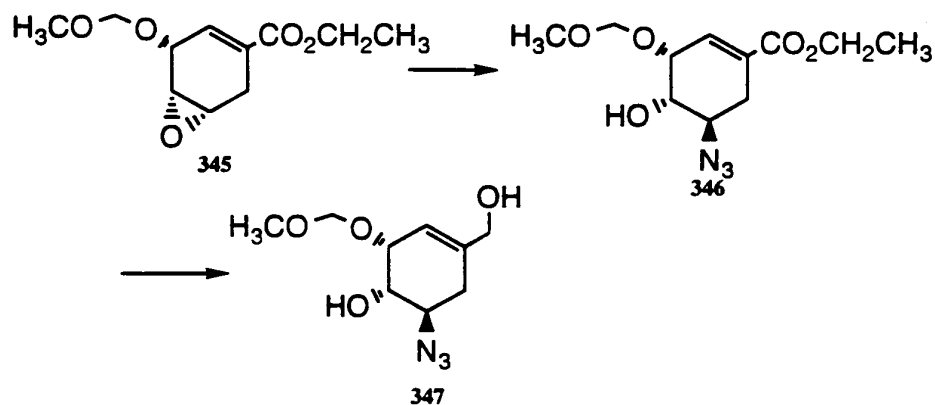
아지도 에스테르 336를 다음 2단계 반응에 따라 상응하는 아미노산 337로 전환시킨다: 1) $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$; 2) KOH/THF . 이러한 전환은 전술한 바 있다.

반응식 44 및 45를 실시예를 통해 설명한다.

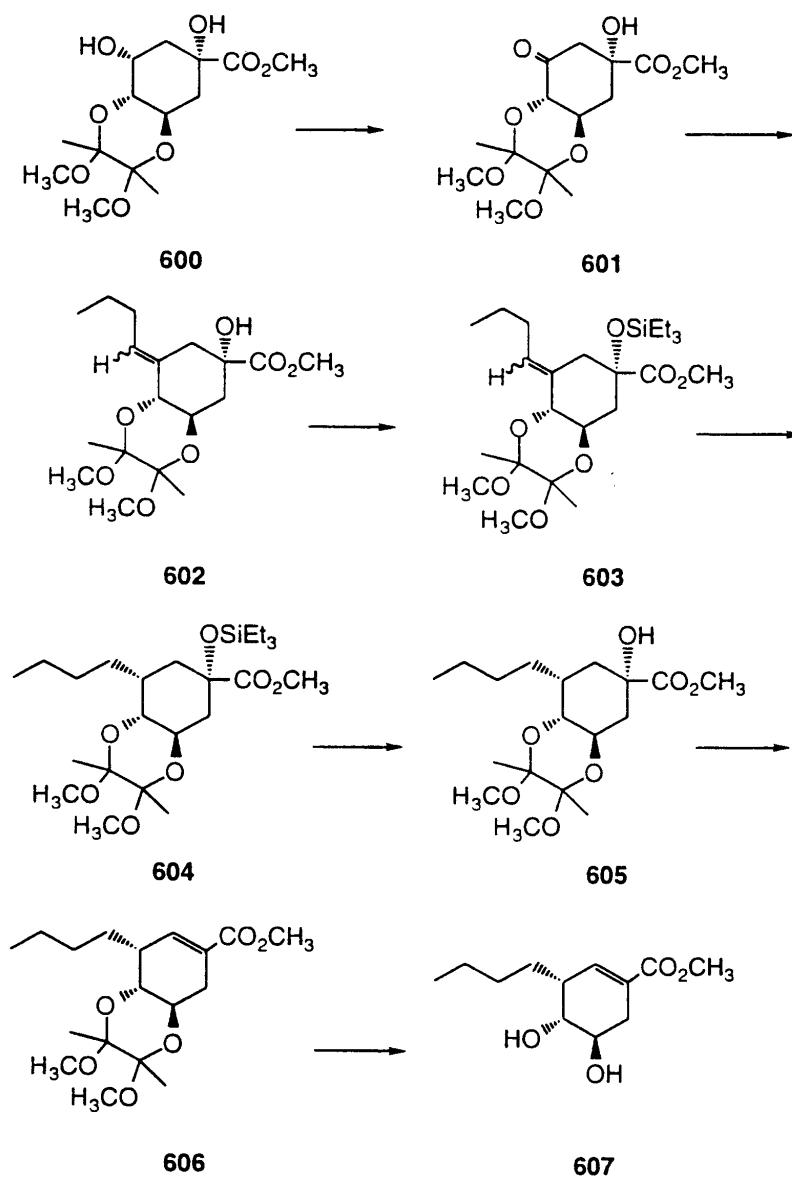
반응식 44



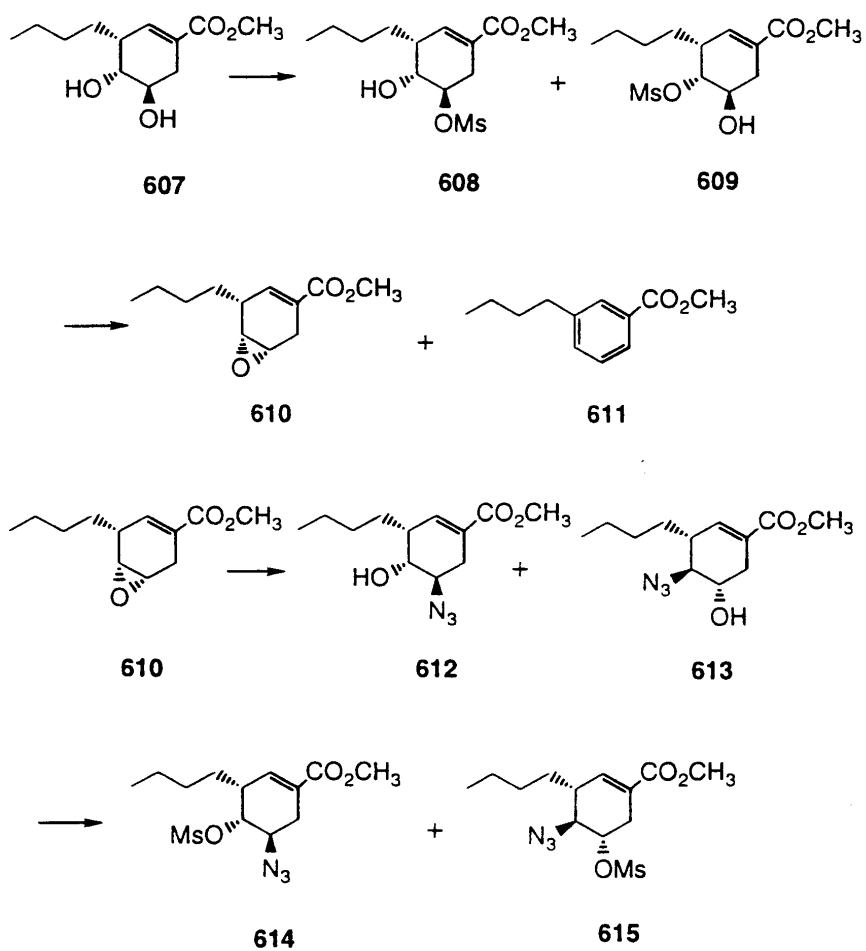
반응식 45



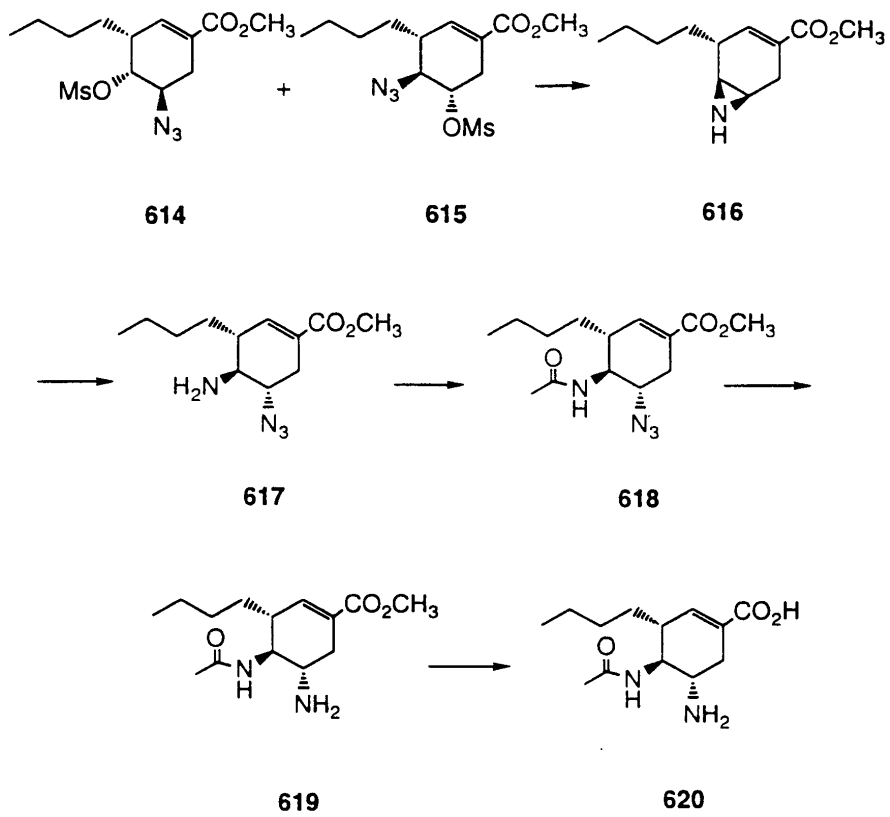
반응식 46



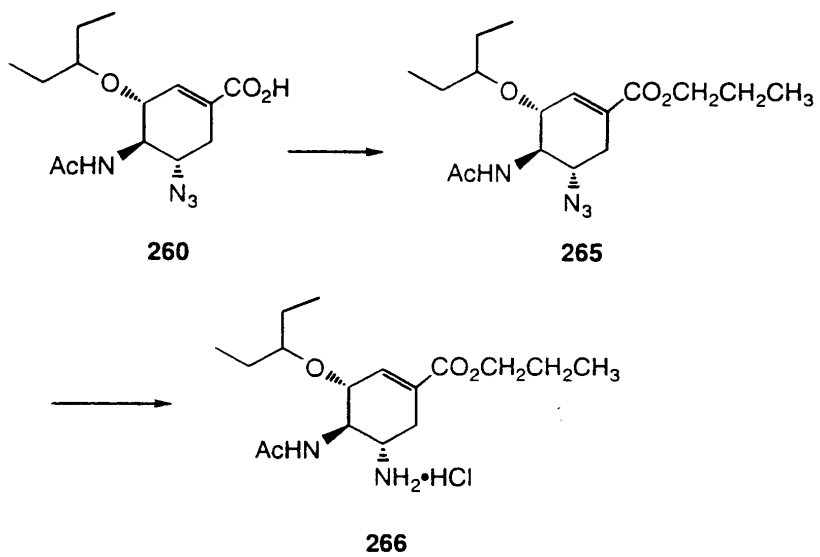
반응식 47



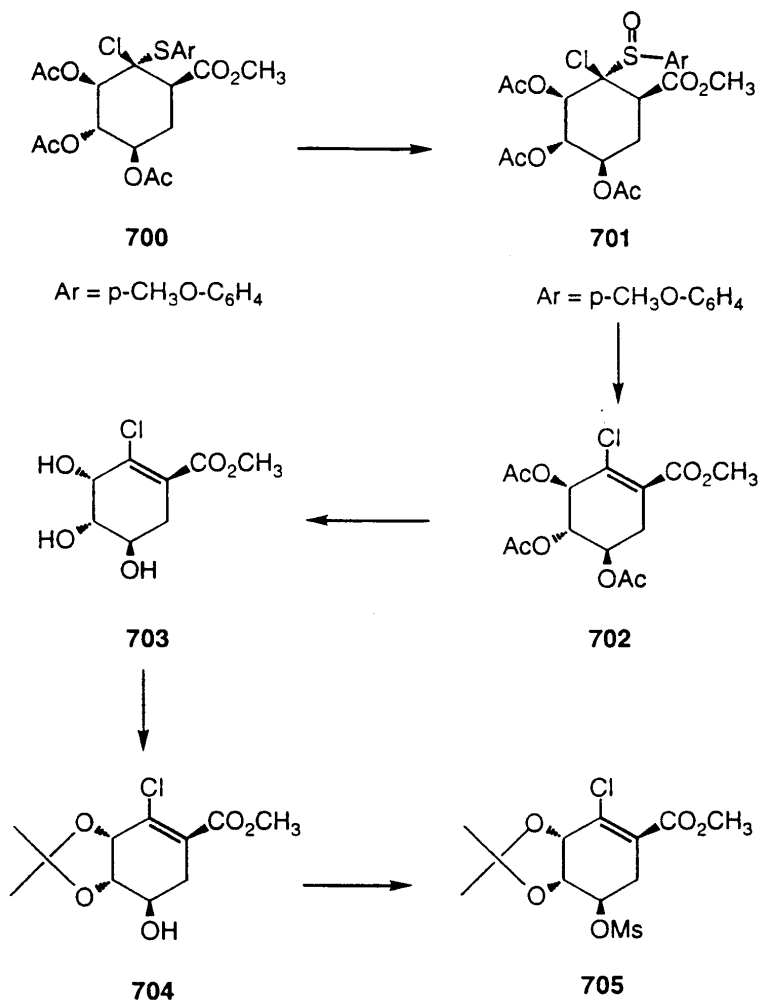
반응식 48



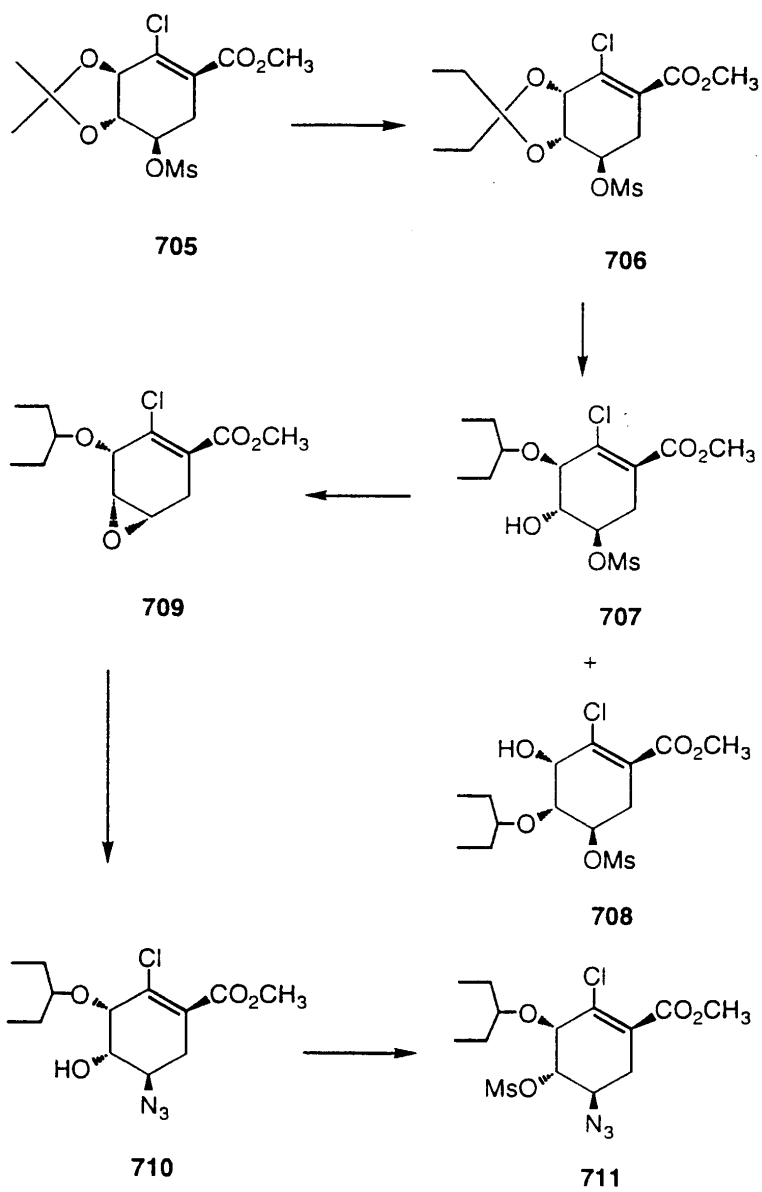
반응식 49



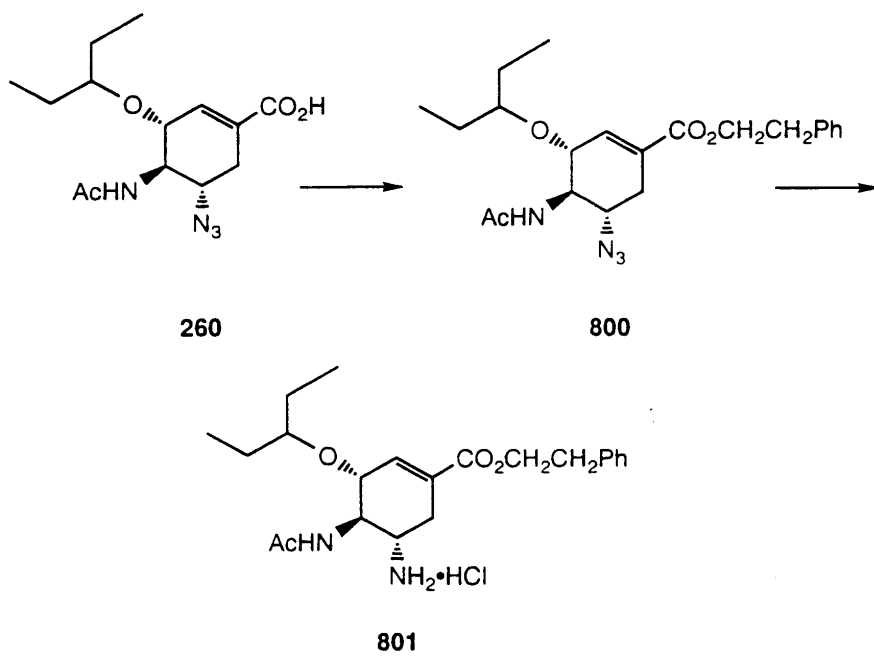
반응식 50



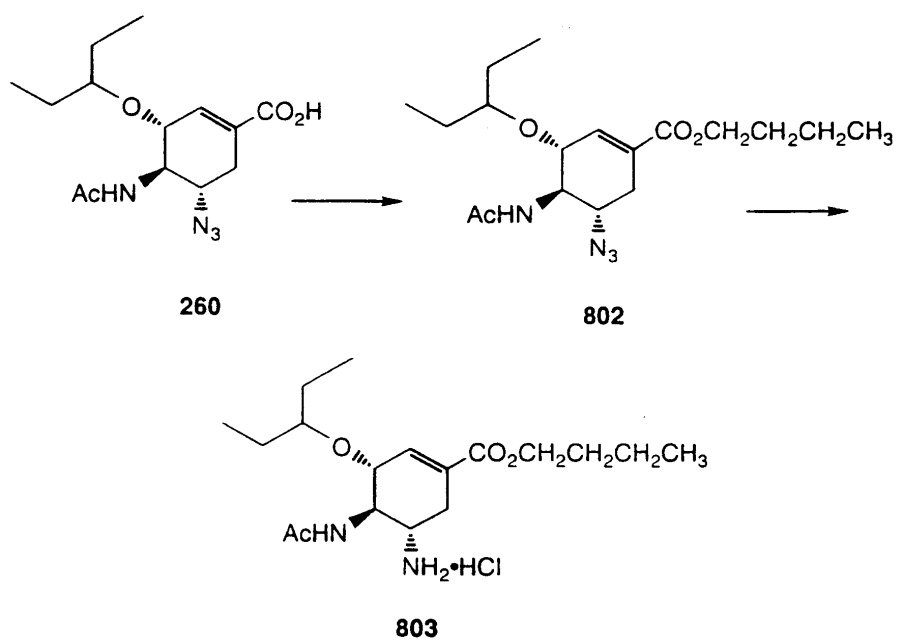
반응식 51



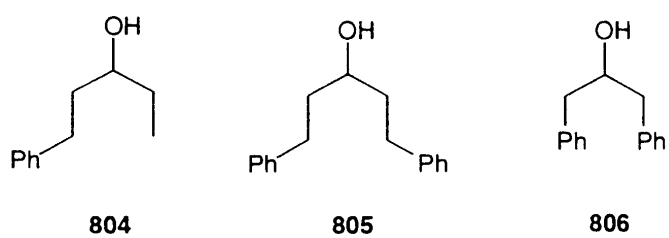
반응식 52



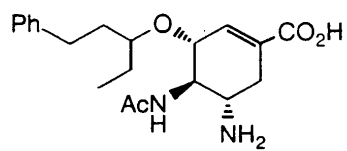
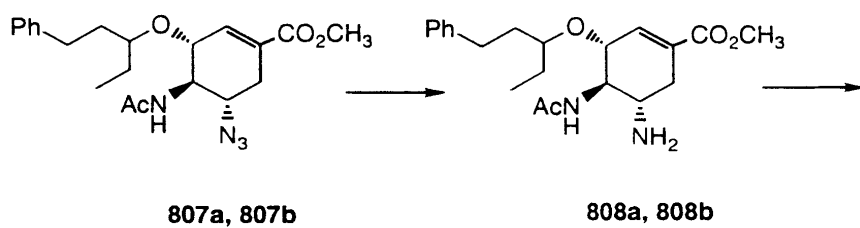
반응식 53



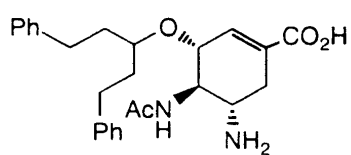
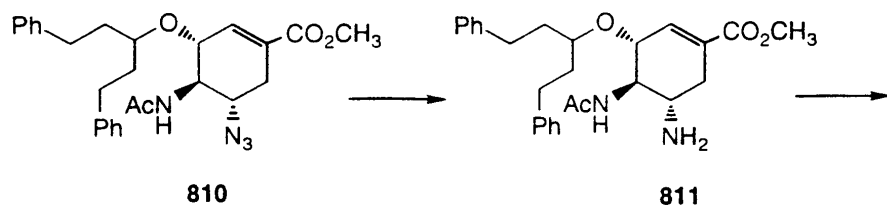
반응식 54



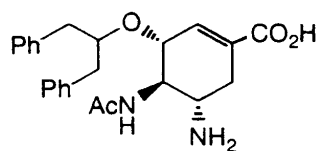
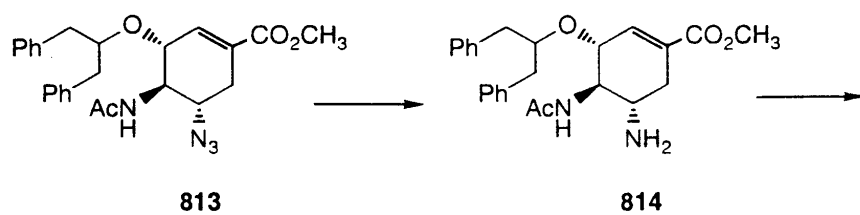
반응식 55

**809a, 809b**

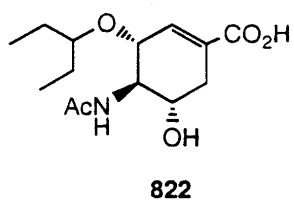
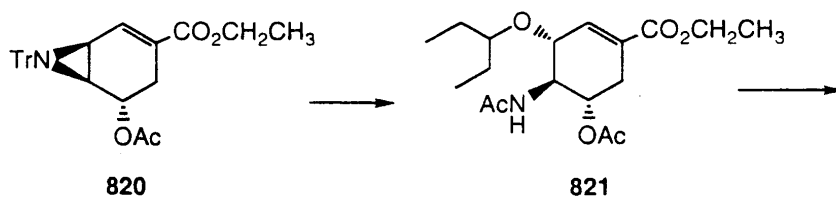
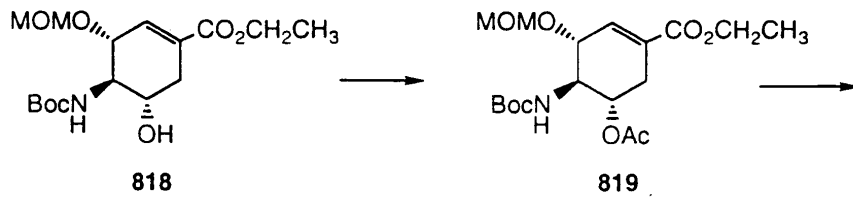
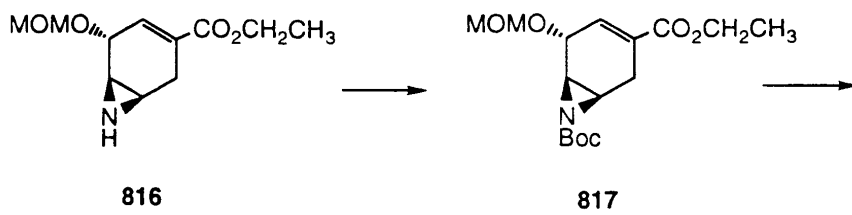
반응식 56

**812**

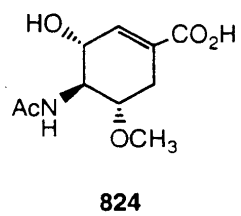
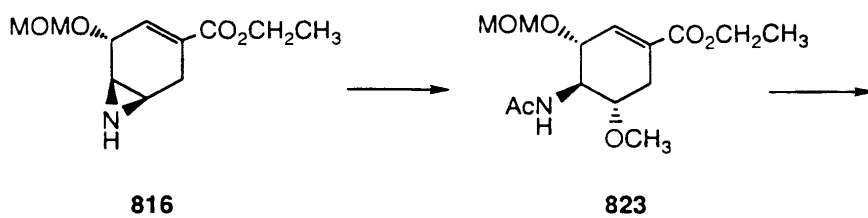
반응식 57

**815**

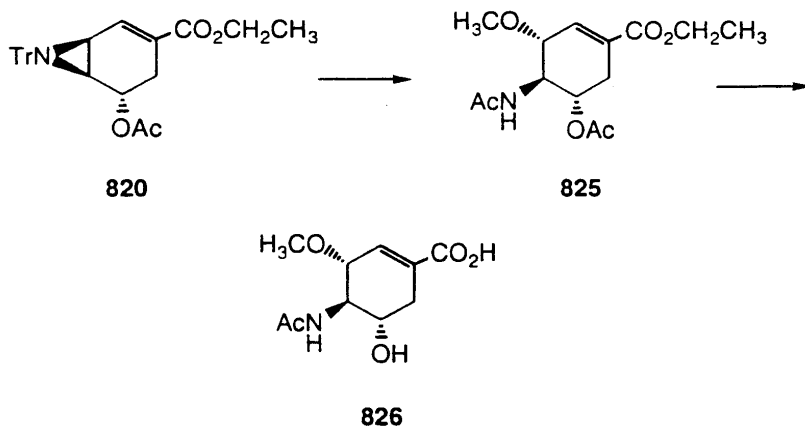
반응식 58



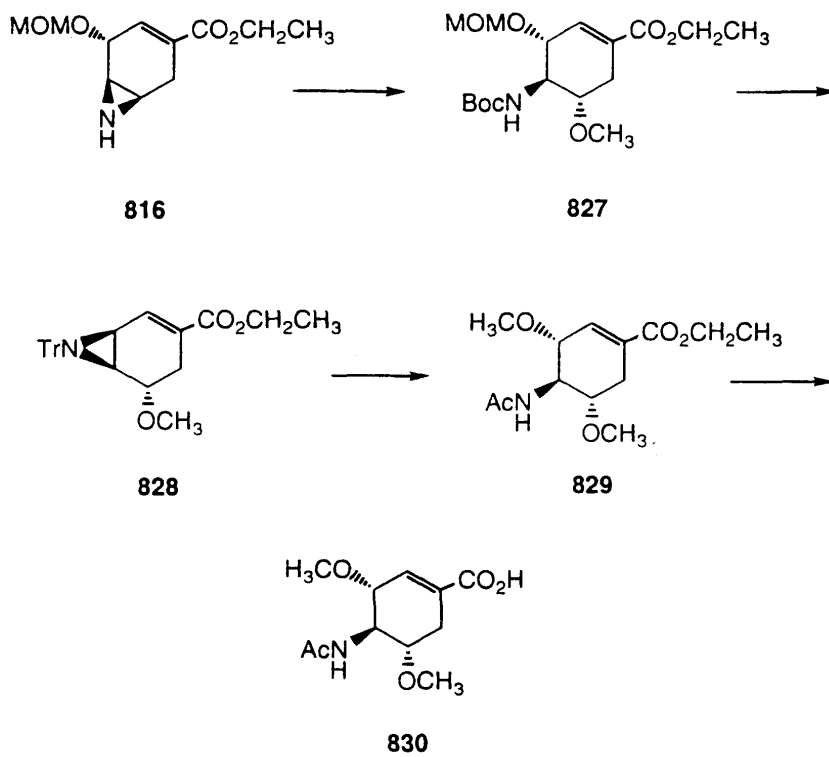
반응식 59



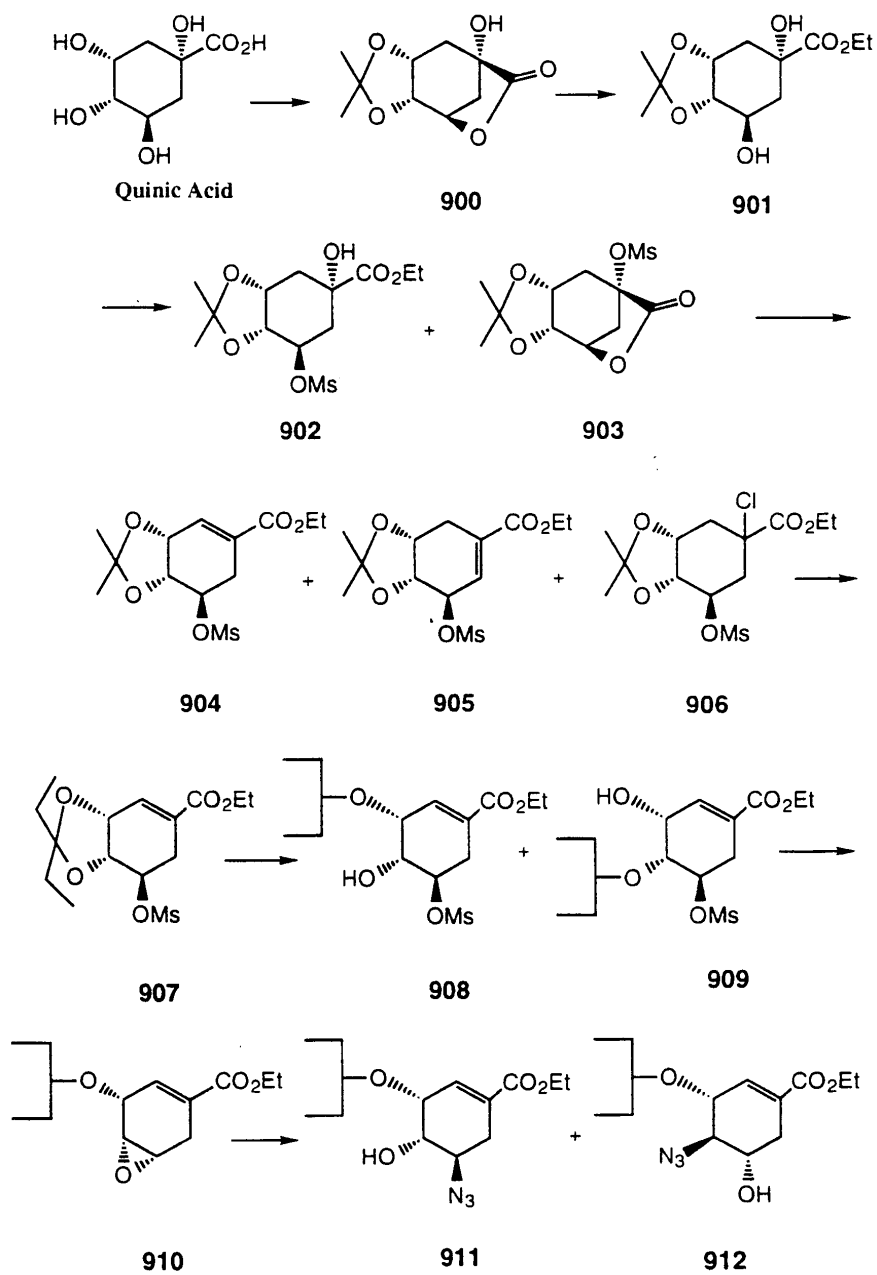
반응식 60



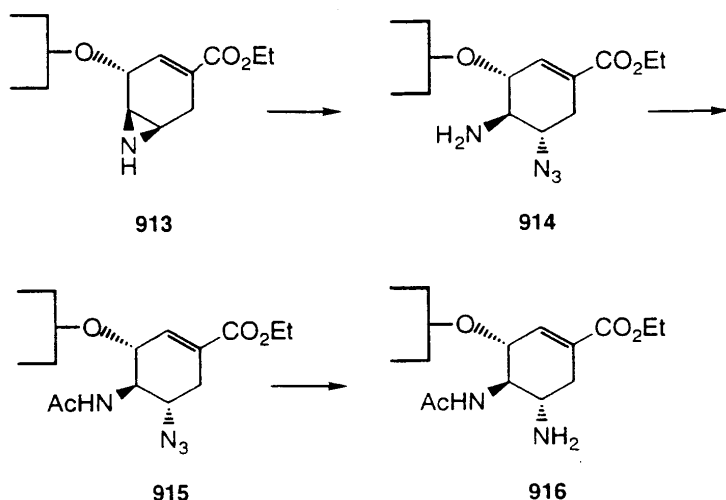
반응식 61



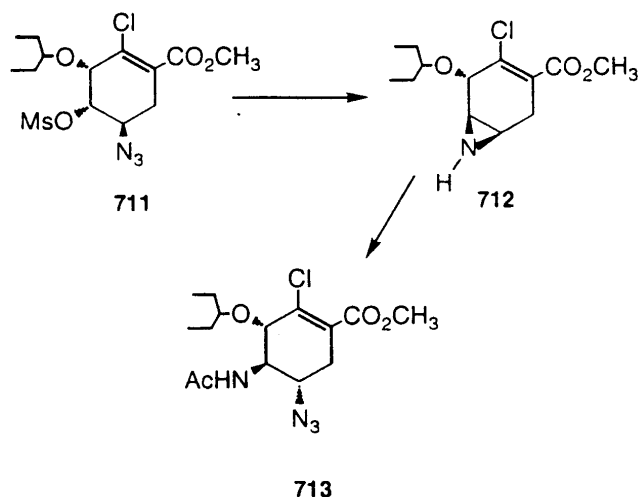
반응식 62



반응식 63



반응식 64



전형적인 출발물질을 상이한 E₁기로 변형시키는 것은 상세히 설명한 바 있으므로 여기선 그 설명을 생략한다. Fleet, G.W.J.외, "J. Chem. Soc. Perkin Trans. I", 905-908 (1984), Fleet, G.W.J.외; "J. Chem. Soc. Chem. Commun.", 849-850 (1983), Yee, Ying K. 외; "J. Med. Chem.", 33:2437-2451 (1990); Olson, R.E.외; "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 4(18):2229-2234 (1994); Santella, J.B. III외, "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 4(18):2235-2240 (1994); Judd, D.B.외; "J. Med. Chem." 37:3108-3120 (1994) 및 Lombaert, S.De외, "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 5(2):151-154 (1994) 참조.

본 발명의 카르복실산 화합물의 E₁형 동족체는 표준기술로 제조한다. 예컨대 이들 카르복실산들을 표준 방법에 따라 알콜로 환원시키는 방법을 들 수 있으나 이에 한정하지 않는다. 즉 표준 방법에 따라 알콜을 할라이드 또는 설폰산으로 변환시키고 얻어진 화합물을 NaSH와 반응시켜 설파이드 생성물을 생산한다. 이러한 반응은 Patai, "The Chemistry of the Thiol Group" (John Wiley, New York, 1974) pp. 2, 및 pp. 721-735에 설명되어 있다.

각 반응식을 변형시켜 상기 생산된 특성의 전형적인 물질의 다양한 동족체를 얻는다. 적절한 유기 합성법을 설명해 놓은 상기 인용문헌을 참조하여 이러한 변형을 유도할 수 있다.

상기 전형적인 각 반응식에서는 반응 산물을 서로 분리하고/또는 출발물질로부터 분리하는 것이 유리할 수 있다. 각 단계 또는 일련의 단계들의 소망되는 생성물을 통상적인 기술을 이용하여 소망되는 균질도가 얻어질 때까지 분리 및/또는 정제 (이하, 분리라 함)한다. 이러한 분리는 일반적으로 복물층 추출, 용매 또는 용매 혼합물로부터의 결정화, 증류, 승화, 또는 크로마토그래피를 통해 이루어진다. 크로마토그래피는 예컨대 크기 배제 또는 이온 교환 크로마토그래피, 고압, 상압 또는 저압 액상 크로마토그래피, 소규모 및 예비상 박층 또는 후층 크로마토그래피, 뿐 아니라 소규모 박층 및 플래쉬 크로마토그래피를 포함, 여러 가지 방법으로 행할 수 있다.

분리 방법의 또 다른 부류는 소망되는 생성물, 미반응 출발물질, 반응 부산물 등에 결합하거나 또는 이들을 분리가능하게 만드는 시약으로 혼합물을 처리하는 것이다. 이러한 시약에는 활성탄, 몰리콜라 시이브, 이온교환 매질 등과 같은 흡수제 또는 흡착제가 포함된다. 다른 한편, 이러한 시약은 염기성 물질의 경우 산, 산성 물질의 경우에는 염기, 항체, 결합 단백질과 같은 결합 시약, 크라운 에테르와같은 선택성 킬레이터, 액상/액상 이온 교환 시약 (LIX)일 수 있다.

관련된 물질의 특성에 따라 적절한 분리방법을 선택한다. 예컨대, 증류 및 승화시 분자량, 비점, 크로마토그래피시 극성 관능기의 존재 유무, 복구상 추출시 산성 및 염기성 매질 중 물질의 안정성 등이 그것이다. 당업자라면 소망되는 분리결과를 얻을 수 있을 가능성이 높은 기술을 응용할 수 있을 것이다.

상술한 모든 문헌과 특허 문헌은 그 인용문헌의 출전과 함께 본문에 참조하였음을 명백히 밝혀둔다. 특히 상기 문헌들의 인용된 부분 또는 인용된 페이지를 명확히 표시하였다. 이제까지 당업자가 다음의 청구범위에 청구된 사항을 실시 및 사용하는 데 충분하도록 본 발명을 상세히 설명하였다. 첨부된 청구범위의 방법과 조성물의 일정 변형도 본 발명의 범위와 정신에 속하는 것임은 물론이다.

< 장 보호 >

본 발명의 또다른 구체예로는 본 발명 화합물의 장 보호(enteric protection) 형태를 들 수 있다. 본문에서 "장 보호"라 함은 위장관, 특히 상부 위장관, 좀더 구체적으로는 위와 식도 부분이 본 발명의 화합물에 대해 노출되는 것을 피할 수 있도록 본 발명의 화합물을 보호화하는(protecting) 것을 의미하는 것이다. 이러한 방법으로는, 위 점막 조직이 메스꺼움 등의 부작용을 야기시킬 수 있는 본 발명의 화합물에 노출되는 비율에 대해 보호되거나; 본 발명의 화합물이 위장관, 전형적으로 상부 위장관의 하나 이상의 부분들에 존재하는 조건들로부터 보호될 수 있다.

이와 같이 장 보호화된 형태의 예로는, 장 코팅(enteric coated) 정제, 장 코팅 과립(granule), 장 코팅 비즈(beads), 장 코팅 분립체(particles), 장 코팅 미소분립체(microparticles) 및 장 코팅 캡슐 등의 장 코팅 부형제를 들 수 있는데, 단지 예시일 뿐, 이에 국한되는 것은 아니다. 바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 정제, 과립상 또는 캡슐과 같은 적절한 부형제에 담지될 수 있으며, 상기 부형제는 의약적으로 허용되는 코팅제로 피복될 수 있다. 또다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 장 보호된 과립상, 분립체, 미소분립체, 스피어(spheres), 마이크로스피어 또는 콜로이드로서 제조될 수 있으며, 이 장 보호된 과립상, 분립체, 미소분립체, 스피어, 마이크로스피어 또는 콜로이드는 정제, 과립, 캡슐 또는 현탁액 등의 의약적으로 허용되는 투여 형태로서 제조된다.

한편으로 본 발명은, 약 0.1~1000 mg 정도 치료 유효량의 활성 성분과 의약적으로 허용 가능한 임의의 담체(excipients)를 함유하는 의약 조성물을 인간 또는 다른 포유류의 장, 특히 소장내 효과적으로 전달하는, 본 발명 화합물의 장 코팅 투여 형태에 관한 것이기도 하다.

본문에서 "부형제"라 함은 의약적으로 허용되는 투여 부형제를 포함한다. 다수의 부형제들이 이 분야에서 공지되어 있는데, 정제, 코팅 정제, 캡슐, 하드 캡슐, 소프트 젤라틴 캡슐, 분립체, 미소분립체, 콜로이드, 미소캡슐(micro-encapsulated), 방출 지연성, 세미-고체, 좌약 또는 과립 부형제 등과 같이 본문에 인용되어 있다.

본문에서 "의약적으로 허용되는 담체"라 함은 이 분야의 당업자에게 공지된 생리학적으로 안정하고, 의약적으로도 비활성인 물질 모두를 포함하는 것으로, 용도에 따라 선택된 본 발명의 특정 화합물의 물리적 및 화학적 특성을 갖는 것을 지칭하는 것이다. 이같은 부형제들은 본문 중에서 따로 기술되어 있다. 담체가 언제나 아니지만 장 보호 기능을 제공할 수도 있다.

본문에서 "단위 투여량"이라 함은 통상적인 의미로, 후술되는 바와 같이 본 발명 화합물을 치료 대상에 단일 적용 또는 투여하는 양을 의미하는 것이다. 1 회의 단일 투여량으로, 또는 주어진 시간 기간 동안 화합물의 목적량까지 총투여하는 이러한 투여 단위의 2 회 이상의 다중 투여로, 치료적 또는 예방적 투여량이 주어질 수 있다는 것으로 이해되어야 한다.

일반적으로, 본 발명의 경구 단위 투여 형태 조성물은 각 단위 투여에 대해 바람직하게는 약 1~1000 밀리그램(mg), 전형적으로는 10~500 mg, 좀더 전형적으로는 약 50~300 mg, 더욱더 전형적으로는 75 mg의 화합물을 이용한다. 실제량은 선택된 활성 화합물에 따라 크게 달라질 수 있다.

전형적인 구체예에서, 장 보호제(enteric protectant)는 화합물을 함유하는 부형제에 적용되거나, 부형제 없이 화합물 자체에 적용되고, 상기 보호제는 본 발명 화합물에 대한 입, 식도 또는 위의 노출, 접촉 또는 노출 비율 등을 포함하여 메스꺼움을 방지하지만, 상기 투여체가 하부 위장관의 가까운 부분으로 경유할 때, 또는 일부 경우, 실질적으로 결장에서만 흡수될 수 있도록 상기 화합물을 방출시킨다.

본 발명의 화합물과 보호제와의 상대 비율은 선택된 화합물에 따라 좌우되는 적절한 흡수 범위를 달성할 수 있도록 달라진다. 장 보호제의 최소량 또는 최대량의 중량%가 엄밀히 적용되지는 않지만, 전형적인 장 보호된 구체예들에 있어서는 약 50 중량% 미만의 장 코팅이 포함된다. 좀더 전형적으로는 약 1% 내지 약 25%, 좀더 전형적으로는 약 1% 내지 약 15%, 더욱더 전형적으로는 약 1% 내지 약 10%(모두 중량%임)가 포함된다.

다수의 모노그래프들이 장 보호 및 관련 기술을 개시하고 있어, 본 발명이 장 보호된 조성물을 제조하는 데 유용하게 이용할 수 있다. 이같은 모노그래프의 예는 다음과 같이 들 수 있다: "Theory and Practice of Industrial Pharmacy," 3rd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986 (ISBN 0-8121-0977-5); Lihmann, K.; "Practical Course in Laquer Coating," Eudragit, 1989; Lieberman; Lachman, L.; Schwartz, "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", 1990, Dekker (ISBN: 0-8247-8289-5); Lee, Ping I. Editor Good, William R. Editor, "Controlled-Release Technology: Pharmaceutical Applications", ACS Symposium Ser. Vol.348 (ISBN: 0-608-03871-7); Wilson, Billie E.; Shannon, Margret T., "Dosage Calculation: A Simplified Approach," 1996, Appleton & Lange (ISBN: 0-8385-9297-X); Lieberman, Herbert A. Editor Rieger, Martin M., "pharmaceutical Dosage Forms-Disperse Systems," 1996, Dekker (ISBN: 0-8247-9387-0); "Basic Tests for Pharmaceutical Dosage Forms," 1995, World Health (ISBN: 91-4-154418-X); Harsa, D. R., Editor; Stephenson,

R. A., Editor, "Excipients & Delivery Systems for Pharmaceutical Formulations: Proceedings of the "Formulate '94" British Association for Chemical Specialities Symposium", 1995, CRC Pr (ISBN: 0-85404-715-8); Ansel, Howard C.; Popovich, Nicholas G.; Allen, Lloyd V., "Pharmaceutical Dosage Forms & Drug Delivery Systems, 6th ed.", 1994, Williams & Wilkins (ISBN: 0-683-01930-9); "The Sourcebook for Innovative Drug Delivery: Manufacturers of Devices & Pharmaceuticals, Suppliers of Products & Services, Sources of Information," 1987, Canon Comms (ISBN: 0-9618649-0-7); Chiellini, E., Editor; Giusti, G., Editor; Migliaresi, C., Editor; Nicolais, L., Editor, "Polymers in Medicine II: Biomedical & Pharmaceutical Applications", 1986, Plenum (ISBN: 0-306-42390-1); "Pharmaceutical Aerosol: A Drug Delivery System in Transition", 1994, Technomic (ISBN: 0-87762-971-4); Laffer, U., Editor; Bachmann, I., Editor; Metzger, U., Editor, "Implantable Drug Delivery Systems", 1991, S Karger (ISBN: 3-805-5434-6); Borchardt, Ronald T., Editor; Repta, Arnold J., Editor; Stella, Valentino J., Editor (ISBN: 0-89603-089-X); Anderson, James M., Editor, "Advances in Drug Delivery Systems 5: Proceedings of the Fifth International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems, Salt Lake City, UT, U.S.A., February 25-28, 1991", Elsevier (ISBN: 0-444-88664-8); Turco, Salvatore J.; King, Robert E., "Sterile Dosage Forms: Their Preparation & Clinical Application", 1987, Williams & Wilkins (ISBN: 0-8121-1067-6); Tomlinson, E., Editor; Davis, S.S., Editor, "Site-Specific Drug Delivery: Cell Biology, Medical & Pharmaceutical Aspects", 1986, Wiley (ISBN: 0-471-91236-0); Hess, H., Editor, "Pharmaceutical Dosage Forms & Their Use", 1986, Hogrefe & Huber Pubs (ISBN: 3-456-81422-4); Avis, Lieberman; Iachman, "Pharmaceutical Dosage Forms, Vol. 2", 1986, Dekker (ISBN: 0-8247-7085-4); Carstensen, Jens T., "Pharmaceutics of Solid Dosage Forms", 1977, Wiley (ISBN: 0-471-13726-X); Robinson, Joseph R., Editor, "Ophthalmic Drug Delivery Systems", 1980, Am Pharm Assn (ISBN: 0-917330-32-3); Ansel, Howard C., "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed.", 1985, Williams & Wilkins (ISBN: 0-8121-0956-2); "High Tech Drug Delivery Systems", 1984, Intl Res Dev (ISBN: 0-88694-622-0); Swarbrick, James, "Current Concepts in Pharmaceutical Science: Dosage Form Design & Bioavailability", 1985, Lea & Febiger (ISBN: 0-318-79917-0); Sprowls, Joseph B., Editor, "Prescription Pharmacy: Dosage Forms: Proceedings of the 37th International Congress of Pharmaceutical Sciences of F.I.P., The Hague, Netherlands, September, 1977", Elsevier (ISBN: 0-444-80033-6).

특정 구체예:

또다른 구체예에 있어서, 본 발명의 조성물은 장 코팅 정제 투여체 형태를 갖는다. 이 구체예에서, 본 발명의 배합물은 통상적인 방법에 의해 하드 정제로 성형되고, 이 정제는 통상적인 기술 방법에 따라 장 코팅제로 피복된다.

바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 장코팅 분말 투여체 형태를 갖는다. 이 구체예에서, 본 발명의 배합물은 하드 또는 소프트-셸 캡슐 또는 그의 등가물에 채워지고, 이 캡슐은 통상적인 기술 방법에 따라 장 코팅제로 피복된다.

또다른 구체예에 있어서, 본 발명의 조성물은 본 발명 화합물의 장 코팅 분립체의 액체 현탁액 형태를 갖는다. 이 구체예에서 액상의 액체제 현탁액을 하드 또는 소프트-셸 캡슐 또는 그의 등가물에 채우고, 이 캡슐은 통상적인 기술 방법에 따라 장 코팅제로 피복된다.

상기 구체예들에 대한 다른 방안으로, 캡슐 또는 그외의 투여 컨테이너 자체가 장 보호 시약 또는 성분으로 제조되거나, 그렇지 않다면 상기 컨테이너에 필수 성분으로서 결합되어 있기도 하다.

다른 구체예에 있어서, 장 보호제가 본 발명의 화합물을 결장에 투여하는 데 사용된다. 이 전달 시스템은 다음의 세 층으로 이루어진 정제가 된다: 1) 본 발명의 활성 화합물을 함유하는 코어; 2) 코어를 둘러싸고 있는 비팽창성의 침식성 폴리머층(코어와 침식성 폴리머층을 배합한 것으로 "듀알 매트릭스 정제(dual matrix tablet)"라고 하기도 함); 및 3) 상기 듀알 매트릭스 정제에 적용된 장 코팅. 이같은 결장 표적화 전달 시스템의 성분들의 조성물 및 기능은 미국 특허 5,482,718 호에 상세히 기재되어 있으며, 상기 공보는 출원 전문이 참고문헌으로서 첨부되어 있다. 특히 상기 공보 중 컬럼 2, 라인 29 내지 컬럼 4, 라인 12에 명확히 기재되어 있다.

본 발명의 또다른 구체예는 본 발명 화합물의 장 보호 에멀전, 현탁액, 정제, 코팅 정제, 하드 캡슐, 소프트 젤라틴 캡슐, 미소캡슐, 지발성 방출형, 액상, 세미고체형, 좌약 및 에어로졸 투여 형태에 관한 것이다. "Theory and Practice of Industrial Pharmacy," 3rd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986 (ISBN 0-8121-0977-5)에는 이같은 표준 투여 형태 각각이 다음과 같은 부분에 상세히 기재되어 있다: 에멀전 및 현탁액 투여 형태(pp. 100-122), 정제(pp. 293-345), 코팅 정제(pp. 346-373), 하드 캡슐(pp. 374-393), 소프트 젤라틴 캡슐(pp. 398-411), 미소캡슐(pp. 412-430), 지발성 방출형(pp. 430-456), 액상(pp. 457-478), 세미고체형(pp. 534-563), 좌약(pp. 564-587) 및 에어로졸(pp. 589-618).

다른 구체예에는 본 발명 화합물의 지발성 방출형, 조정된 방출형, 분립체, 미소캡슐, 다중 분립체, 미소분립체, 콜로이드형, 비형(nasal), 흡입형, 경구 점막형, 결장형, 피부 적용형, 경피형, 경구용, 국소용 및 수의용 투여 형태가 포함된다. 각 투여 형태의 기술 방법들은 James Swarbrick, Marcel Dekker, New York에 의해 편집된 "Drugs and the Pharmaceutical Sciences"에 상세히 기재되어 있다.

물질들:

본문에서 사용 가능한 통상적인 장 보호제 폴리머 및 폴리머들의 혼합물에는 pH 약 5.5 이하, 즉, 일반적으로 위에서 발견되는 범위에서 불용성이나, pH 약 5.5 이상, 즉, 소장 및 대장에 존재하는 범위에서는 가용성인 것이 포함된다. 특정 장 보호제 물질의 유효성은 공지의 USP 방법을 이용하여 측정할 수 있다.

이같은 구체예에서 이용될 수 있는 장 보호제 폴리머의 예로는 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 메틸 아크리

레이트-메타아크릴산 코폴리머, 셀룰로스 아세테이트 숙신네이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 및 메틸 메타아크릴레이트-메타아크릴산 코폴리머를 들 수 있다. 다른 예로는 메타아크릴산 및 메타아크릴레이트에 기초한 음이온성 카르복실릭 코폴리머를 들 수 있으며, 이는 Eudragit(r)로서 상용 구입 가능하다. 전형적인 예로는 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트("CAP"), 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트("HPMCP"), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 숙신네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트("PVAP"), 메타아크릴산 및 메타아크릴산 에스테르를 들 수 있다.

장 보호제 물질은 이 분야의 당업자에게 공지된 방법들을 이용하여, 아세틸화된 모노 글리세라이드, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 글리세릴 트리아세테이트, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 디에틸 프탈레이트, 또는 디부틸 프탈레이트와 같은 통상의 가소제로 또는 가소제를 사용하지 않고 부형제에 적용할 수 있다.

장 보호의 전형적인 구체예:

<구체예 1: 장 보호된 GS 4104 캡슐>

본 전형적인 구체예에서, GS 4104 (화합물 262, 실시예 116, 포스페이트염 형태, 131.4 mg/캡슐, 100 mg 유리 염기 당량)을 크로스카르멜로스 소듐(Croscarmellose Sodium, 2.6 mg/캡슐)와, 사이즈 4 백색 불투명 하드 젤라틴 캡슐 쉘(캡슐 조성물: 젤라틴 NF, 티타늄 디옥사이드 USP)내에서 혼합하고, 이 캡슐이 장 코팅된다.

다음의 장 코팅 배합물이 상기 캡슐에 이 분야에서 공지된 통상적인 방법으로 적용된다.

성분	% w/w
조제물 A:	
하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트("HPMCP")	5.0
트리아세틴	0.5
알콜 USP	7.9
물	15.5
조제물 B:	
HPMCP	10.0
티타늄 디옥사이드	0.2
디메틸 폴리실록산	0.05
트리에틸 시트레이트	1.0
알콜 USP	72.75
물	16.00
조제물 C:	
셀룰로스 아세테이트 프탈레이트("CAP")	8.5
디에틸 프탈레이트	1.5
티타늄 디옥사이드	0.2
아세톤	44.9
변성 알콜	44.9
조제물 D:	
폴리비닐 아세테이트 프탈레이트("PVAP")	5.0
아세틸레이티드 글리세라이드	0.8
메틸렌 클로라이드	47.1
변성 알콜	47.1
조제물 E:	
메타아크릴산 또는 메타아크릴산 에스테르 (Eudragit(r) S 또는 L, Rohm Pharma. GMBH, Wetterstadt, West Germany)	8.0
아세톤	46.0
무수 알콜	46.0
가소제	q.s.

전형적으로는, 장 폴리머(가소제 포함하거나 포함하지 않음)를 각 배합물 다음에 기재된 용매에 용해시켜, 현탁액/용액을 생성시킨다. 임의로, 티타늄 디옥사이드와 같은 불투명화제를 첨가하였다. 상기 부형제는 장 보호된 코팅제가 상기 부형제를 용해시키거나 저해하지 않고 상기 부형제 상에서 흘러내리도록 하는 조건 하의 적절한 용기내에서 코팅 현탁액/용액으로 스프레이된다. 장 폴리머 코팅제의 최종 코팅된 부형제의 약 1-50 중량%, 전형적으로 1-15 중량%, 좀더 전형적으로 5-10 중량%가 적당한 장 보호에 유용하게 이용될 것이다.

<구체예 2: 장 보호된 정제>

또다른 전형적인 구체예에서, 코어 정제가 장 코팅내로 싸여진다. 임의로, 서브 코팅이 사용되기도 한다.

코어 정제:

본 발명의 코어 정제는 다음과 같은 물질을 포함한 혼합물로 (a) 활성 성분과 의약적으로 허용되는 담체를 배합하고; 예컨대, 희석제, 바인더, 붕해제 및 다음과 같은 군 중에서 선택된 한 가지 이상의 임의 성분: 함축 보조제, 향료, 향증진제, 감미제, 염료, 안료, 완충제, 및 방부제; (b) 상기 혼합물을 윤활제를 사용하여 매끄럽게 하고; (c) 생성된 윤활된 혼합물을 이 분야의 당업자에게 잘 알려진 다양한 정제 기술을 사용하여 목적하는 정제 형태로 압축시킴으로써 제조할 수 있다. 본문에서 "정제"라고 함은 모든 형태 및 크기의 압축되거나 압축되지 않고 성형된 의약적 투여 배합물을 포함한다.

본 구체예에서 사용 가능한 전형적인 희석제로는 락토스 또는 미정질 셀룰로스를 들 수 있다.

본 구체예에서 사용 가능한 전형적인 바인더로는 포비돈을 들 수 있는데, 이에 국한되는 것은 아니다. 포비돈은 ICP 코포레이션의 "Avicel"이라는 상표명으로 구입 가능하다.

붕해제는 몇몇 변성 스타치, 또는 변성 셀룰로스 폴리머 중의 한 가지가 될 수 있다. 전형적으로, 크로스카르멜로스 소듐이 사용된다. 크로스카르멜로스 소듐 NF 타입 A는 상표명 "Ac-di-sol"로 상용된다.

전형적인 윤활제로는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 수소 치환된 식물성 오일 또는 탈크(talc)를 들 수 있다.

향료제에는 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, 1990, pp. 1288-1300에 개시된 바가 포함된다.

전형적인 감미제로는 사카린, 아스파탐, 또는 식용 가능한 모노- 또는 디사카라이드, 글루코스 또는 슈크로스 등을 들 수 있다.

염료 및 안료에는 Americal Pharmaceutical Association & the Pharmaceutical Society of Great Britain의 Pharmaceutical Excipients, pp.81-90, 1986 핸드북에 개시된 바가 포함된다.

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

장 코팅:

Rohm Pharma GmbH, Weiterstadt, West Germany 제의 Eudragit L-30-D(r), 메타아클리산 공중합체가 장의 폴리머로 적절하다. Eudragit L-30-D(r)은 유리 카르복실기 대 에스테르기의 비율이 대략 1:1 정도이며, pH 5.5 이상에서 대량으로 용해된다. 일반적으로 장코팅내에 함유된 Eudragit L-30-D(r)의 %함량이 좀더 커질수록, 하부 위장관에서 활성 성분의 방출이 좀더 가까운 데서 일어나게 된다. 이 분야의 당업자라면 적용되는 장 코팅의 조성 및 두께를 조정하여 상기 코팅으로부터 본 발명의 화합물이 방출되는 하부 위장관에서의 위치를 충분히 조정할 수 있을 것이다.

전형적으로, 전술한 바와 같은 가소제가 포함된다.

탈크 또는 실리카와 같은 기타 첨가제를 코팅 공정을 향상시키는 박리제(detackifiers)로서 사용할 수 있다.

서브-코팅:

코어 정제상에서의 광학적으로 안정성 증진 서브 코팅이 본 발명의 화합물과 장 코팅 사이의 상호 작용을 최소화하는 데 사용될 수 있다. 이는 또한, 생성물의 안정성에 영향을 미치지 않는 단일 10-300 마이크론 두께의 장 필름을 이용할 수도 있다. 이 서브-코팅은 코어 정제의 활성 성분이 장 코팅으로 이동하는 것으로 방지하여, 쉘 수명과 제조 안정성을 향상시킨다. 하지만, 이 서브-코팅은 외부 장 코팅이 갈라지기만 하면 장 유체 중에 신속하게 용해된다.

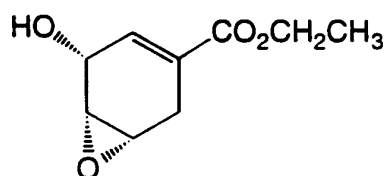
본 구체예에서 사용 가능한 전형적인 서브-코팅 폴리머로는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 에틸셀룰로스, 또는 폴리비닐피롤리돈을 들 수 있다.

실시예

<일반사항>

다음 실시예들 설명에 반응식들을 참조한다.

몇몇 실시예는 여러차례 수행하였다. 반복되는 실시예에서, 시간, 온도, 농도 등의 반응 조건과 수율은 일반적인 실험 범위에 속하였다. 유의적인 변형이 가해진 반복되는 실시예에서, 이러한 변형은 설명된 것들과 결과가 유의적으로 다를 경우 표시하였다. 상이한 출발물질을 사용한 경우에는 그 같은 사실을 명시하였다. 반복되는 실시예에 있어서 어떤 화합물의 "상응하는" 동족체, 예컨대 "상응하는 에틸 에스테르"라 함은, 달리 제시되는 기, 이 경우 전형적으로 메틸 에스테르를 지정된 대로 변형시킨 동일한 기로 삼을 것으로 의도한다. 예컨대, "일반식 1의 상응하는 에틸 에스테르"는 다음과 같다.



500

< 실시예 1 >

에폭시 알콜 1: McGowan 및 Berchtold, "J. Org. Chem.", 46:2381 (1981)의 방법에 따라 쉬킴산으로부터 제조함.

< 실시예 2 >

에폭시 알릴 에테르 2: 건조 벤젠(50 mL) 중 에폭시 알콜 1(2.37 g, 14.08 mmol)용액에 탈륨(I)에톡사이드(1.01 mL)를 한 번에 첨가하였다. 2 시간 경과후, 반응물은 진공 농축시키고 잔사를 아세트니트릴에 용해시켰다. 알릴 요오다이드 (3.0 mL)를 첨가하고 혼합물을 암실에서 16 시간 동안 교반하였다. 고체를 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 클로로포름으로 세척하였다. 진공 농축 후 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 40% EtOAc)시켜 열은색 점성 오일로서 2를 1.24 g(42%) 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 6.75(1H, m), 6.10–5.90(1H, m, $-\text{CH}=\text{}$, 알릴), 5.40–5.15(2H, m, $=\text{CH}_2$, 알릴), 4.47–4.43(1H, m), 4.30–4.15(2H, m, $-\text{CH}_2-$, 알릴), 3.73(3H, s), 3.55–3.50(1H, m), 3.45–3.40(1H, m), 3.15–3.00(1H, dm, $J = 19.5$ Hz), 2.50–2.35(1H, dm, $J = 2.7, 19.5$ Hz).

< 실시예 3 >

아지도 알콜 3: 에폭사이드 2(1.17 g, 5.57 mmol), 소듐 아지드(1.82 g) 및 암모늄 클로라이드(658 mg)을 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (8:1)(35 mL) 중에서 18 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 진공 농축시키고, 잔류물을 에틸 에테르와 물 사이에서 분리시켰다. 유기층을 염수로 세척하고 건조시켰다. 진공 농축시켜 3를 열은색 오일로서 1.3 g (92%) 얻었으며, 이는 사용할 때 추가로 정제하지 않았다: ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 6.95–6.85(1H, m), 6.00–5.85(1H, m, $-\text{CH}=\text{}$, 알릴), 5.35–5.25(2H, m, $=\text{CH}_2$, 알릴), 4.25–4.10(2H, m, $-\text{CH}_2-$, 알릴), 4.12(1H, bt, $J = 4.2$ Hz), 3.95–3.75(2H, m), 3.77(3H, s), 2.85(1H, dd, $J = 5.3, 18.3$ Hz), 2.71(1H, bs), 2.26(1H, dd, $J = 7.2, 18.3$ Hz).

< 실시예 4 >

아지리딘 4: 0 °C로 냉각시킨 CH_2Cl_2 (20 mL) 중 알콜 3(637 mg, 2.52 mmol)의 용액에 DMAP(결정 몇 개)와 트리에틸아민(442 μL)을 첨가하였다. MsCl (287 μL)을 첨가하고 반응물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고 잔사를 에틸 에테르와 물 사이에서 분별시켰다. 유기층을 포화 중탄산염, 염수로 세정한 다음 건조시켰다. 진공 농축시켜 조질의 메실레이트 881 mg을 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 6.87–6.84(1H, s), 6.00–5.85(1H, m, $-\text{CH}=\text{}$, 알릴), 5.40–5.25(2H, m, $=\text{CH}_2$, 알릴), 4.72(1H, dd, $J = 3.9, 8.5$ Hz), 4.32(1H, bt, $J = 3.9$ Hz), 4.30–4.15(2H, m, $-\text{CH}_2-$, 알릴), 3.77(3H, s), 3.14(3H, s), 2.95(1H, dd, $J = 5.7, 18.6$ Hz), 2.38(1H, dd, $J = 6.7, 18.6$ Hz).

상기 조질의 메실레이트를 건조 THF(20 mL) 중에서 용해키시고 Ph_3P (727 mg)로 처리하였다. 실온에서 3 시간 교반한 후, 물(15 mL)과 고체 NaHCO_3 (1.35 g)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서 반응물을 농축시키고 잔류물을 EtOAc, 포화 중탄산염 및 염수 사이에서 분리하였다. 유기층을 분리하고 MgSO_4 로 건조시켰다. 잔류물을 진공 농축하고 플래쉬 크로마토그래피 처리하여, 170 mg (33%)의 아지리딘 4를 담황색 오일로서 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 6.82–6.80(1H, m), 6.04–5.85(1H, m, $-\text{CH}=\text{}$, 알릴), 5.35–5.20(2H, m, $=\text{CH}_2$, 알릴), 4.39(1H, bd, $J = 2.4$ Hz), 4.20–4.05(2H, m, $-\text{CH}_2-$ 알릴), 3.73(3H, s), 2.90–2.80(1H, bd, $J = 18.9$ Hz), 2.65–2.40(2H, m).

< 실시예 5 >

N-아세틸 아지리딘 5: CH_2Cl_2 (2 mL)와 피리딘(4 mL)에 아지리딘 4(170 mg, 0.814 mmol)를 용해시켜 0 °C로 냉각하였다. 이어서 아세틸 클로라이드(87 μL)를 첨가하고 반응물을 0 °C에서 1 시간 교반하였다. 휘발 물질을 진공 하에서 제거하고, 잔류물을 에틸 에테르, 포화 중탄산염 및 염수 사이에서 분리시켰다. 유기층을 분리시키고 MgSO_4 로 건조하였다. 농축에 의해 화합물 5를 196 mg(96%) 얻고 사용할 때 더 이상 정제하지 않았다: ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 6.88–6.86(1H, m), 6.00–5.85(1H, m, $-\text{CH}=\text{}$, 알릴), 5.40–5.20(2H, m, $=\text{CH}_2$, 알릴), 4.45–4.40(1H, m), 4.16(2H, d, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}_2-$, 알릴), 3.76(3H, s), 3.00–2.95(2H, m), 2.65(1H, bd, $J = 18.5$ Hz), 2.14(3H, s).

< 실시예 6 >

아지도 알릴 에테르 6: 건조 DMF(7 mL) 중 아지리딘 5(219 mg, 0.873 mmol), 소듐 아지드(426 mg) 및 암모늄 클로라이드(444 mg)를 아르곤 하에서, 65 °C로 밤새 가열하였다. 반응물을 포화 중탄산염/염수에 붓고 에틸 에테르로 여러번 추출하였다. 모두 합친 에테르층을 염수로 세척하고 건조시켰다. 이를 농축한 후에 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc 단독) 처리하여 아지도 아마이드 77 mg(35%)를 얻고 이를 CH_2Cl_2 (1 mL)와 피리딘(1 mL)에 용해시킨 다음 0 °C로 냉각하였다. 아세틸 클로라이드(38 μL)를 첨가하고 45 분 후 고상 NaHCO_3 를 첨가한 다음 휘발물질을 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc와 염수 사이에서 분리하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고 진공 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc 단독) 처리하여 화합물 6을 90 mg(99%) 얻었다: ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 6.86(1H, bt, $J = 2.2$ Hz), 5.95–5.82(1H, m, $\text{CH}=\text{}$, 알릴), 5.68(1H, bd, $J = 7.3$ Hz), 5.35–5.20(2H, m, $=\text{CH}_2$, 알릴), 4.58–4.52(1H, m), 4.22–4.10(2H, m), 4.04(1H, dd, $J = 5.9, 12.5$ Hz), 3.77(3H, s), 3.54–3.53(1H, m), 2.89(1H, dd, $J = 5.9, 17.6$ Hz), 2.32–2.22(H, m), 2.06(3H, s).

< 실시예 7 >

아지도 디올 7: 아세톤(3 mL)과 물(258 μ L) 중 올레핀 6(90 mg, 0.306 mmol)의 용액에 N-메틸 모르폴린-N-옥사이드(39 mg)과 OsO_4 (t-부탄올 중 2.5 w/w: 73 μ L)를 첨가하였다. 이어서 실온에서 반응물을 3일간 교반하였다. 고체 소듐 하이드로설파이드를 첨가하고 20 분간 교반한 후에 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 대량의 아세톤으로 세정하였다. 플래쉬 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중 10% MeOH)에 의해 진공 농축시켜 디올 7을 50 mg(50%) 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, CD_3CN) δ 6.80–6.70(1H, m), 4.20–4.15(1H, bm), 3.95–3.80(1H, m), 3.80–3.25(6H, m), 3.70(3H, s), 3.10(1H, bs), 2.85(1H, bs), 2.85–2.75(1H, m), 2.30–2.15(1H, m), 2.16(1H, bs), 1.92(3H, s).

< 실시예 8 >

아미노산 디올 8: THF (1 mL) 중 디올 7(23 mg, 0.07 mmol) 용액을 실온에서 수성 KOH(223 μ L, 0.04 M 용액)로 처리하였다. 1.5 시간 교반한 후 반응물을 Amberlite IR-120 (plus) 이온교환 수지를 이용하여 pH=4로 산성화시켰다. 수지를 여과하고 MeOH로 세척하였다. 이를 진공 농축하여 조질의 카르복실산을 얻고 이것을 에탄올 (1.5 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 Lindlar 촉매 (20 mg)을 첨가하고 반응물을 수소 분위기(1 atm, 풍선을 통해)에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 뜨거운 에탄올과 물로 세정하였다. 에탄올을 감압 제거한 후에 얻어진 수성층을 동결건조하여 목적하는 아미노산 8과 출발 물질 7과의 혼합물을 백색 분말로서 얻었다. 화합물 8: ^1H NMR(500 MHz, D_2O) δ 6.5(1H, s), 4.24–4.30(2H, m), 4.25–4.18(1H, m), 3.90–3.55(5H, complex m), 2.96–2.90(1H, m), 2.58–2.50(1H, complex m), 2.12(3H, s).

< 실시예 9 >

화합물 62: 벤젠(450 mL) 중 퀴닌산(60 g), 시클로헥산온(160 mL) 및 톨루엔설폰산(600 mg)의 현탁액을 Dean-Stark 컬럼을 사용하여 14시간 환류시켰다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시키고 포화 NaHCO_3 용액(150 mL)에 부었다. 물층을 CH_2Cl_2 (3 $\times$)로 추출하였다. 함께 모은 유기층을 물(2 $\times$), 염수 (1 $\times$)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 이를 농축시켜 백색 고체를 얻고, 이를 에테르를 사용하여 재결정하였다(75 g, 95%) ^1H NMR(CDCl_3) δ 4.73(dd, J = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 4.47(ddd, J = 7.0, 7.0, 3.0 Hz, 1H), 4.30(ddd, J = 5.4, 2.6, 1.4 Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.66(d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.40–2.15(m, 3H), 1.72–1.40(m, 10H).

< 실시예 10 >

화합물 63: 메탄올(300 mL) 중 락톤 62(12.7 g, 50 mmol)의 용액에 소듐 메톡사이드(2.7 g, 50 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3 시간 교반하고, 아세트산(3 mL)로 급냉시킨 다음, 10 분간 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액(300 mL)에 붓고 CH_2Cl_2 (3 $\times$)로 추출하였다. 함께 모은 유기층을 염수(1 $\times$)로 세척하고 MgSO_4 로 건조시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc = 1/1 내지 1/2)처리하여 디올(11.5 g, 80%)과 출발물질(1.2 g, 10%)을 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 4.47(ddd, J = 7.4, 5.8, 3.5 Hz, 1H), 4.11(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.45(s, 1H), 2.47(d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.27(m, 2H), 2.10(dd, J = 11.8, 4.3 Hz, 1H), 1.92–1.26(m, 10H).

< 실시예 11 >

화합물 64: CH_2Cl_2 (15 mL) 중 디올 63(1.100 g, 3.9 mmol), 몰리클라 시이브 (molecule sieves: 3A, 2.2 g) 및 피리딘(1.1 g)의 혼합물에 PCC(3.3 g, 15.6 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 26 시간 동안 교반하고 에테르 (30 mL)로 희석하였다. 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 에테르(2 $\times$ 20 mL)로 세척하였다. 함께 모은 에테르를 염수(2 $\times$)로 세척하고 MgSO_4 로 건조시켰다. 이를 농축하고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc = 3/1)로 정제하여 케톤 (0.690 g, 67%)을 얻었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.84(d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.69(ddd, J = 6.4, 4.9, 1.6 Hz, 1H), 4.30(d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.45(d, J = 22.3 Hz, 1H), 2.86(m, 1H), 1.69–1.34(m, 10 H).

< 실시예 12 >

화합물 28: 0 $^\circ\text{C}$, MeOH(12 mL) 중 케톤 64(0.630 g, 2.4 mmol)의 용액에 NaBH_4 를 30 분간 첨가하였다. 이 혼합물을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 다시 1.5 시간 동안 교반하고 포화 NH_4Cl 용액 15 mL를 이용하여 급냉시켰다. 이 용액을 CH_2Cl_2 (3 $\times$)로 추출하고 결합된 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(헥산/EtOAc = 2/1)에 의해 정제하여 알콜(0.614 g, 97%)을 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.94(d, J = 0.5 Hz, 1H), 4.64(ddd, J = 9.8, 6.7, 3.2 Hz, 1H), 4.55(dd, J = 7.1, 4.2 Hz, 1H), 4.06(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.04(dd, J = 16.5, 2.1 Hz, 1H), 2.73(d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.94(m, 1H), 1.65–1.29(m, 10 H).

< 실시예 13 >

화합물 66: 아세톤(75 mL)에 알콜 28(2.93 g, 10.9 mmol)의 및 톨루엔설폰산 (1.5 g)을 용해시키고, 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (30 mL)로 급냉시키고 pH=9가 될 때까지 농축 $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ 를 이용하여 염기화하였다. 아세톤을 감압 제거하고, 물층을 CH_2Cl_2 (3 $\times$)로 추출하였다. 함께 모은 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조시켰다. 이를 농축시켜 목적하는 생성물을 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.01(m, 1H), 4.73(m,

1H), 4.42(m, 1H), 3.97(m, 1H), 3.76(s, 3H), 2.71-2.27(m, 2H), 2.02(s, 3H), 1.98(s, 3H).

<실시예 14>

화합물 67: 0 °C, CH₂Cl₂(60 mL) 중 알콜 66(10.9 mmol)의 용액에 피리딘 (4.4 mL, 54.5 mmol)과 이어서 트리메틸아세틸 클로라이드(2.7 mL, 21.8 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온으로 덤힌 다음 14 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고 물(2x), 염수(1x)로 세정한 다음, MgSO₄로 건조시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(헥산/EtOAc=9/1)에 의해 정제하여 디에스테르(2.320 g, 68%)을 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.72(m, 1H), 5.04(m, 1H), 4.76(m, 1H), 4.40(m, 1H), 3.77(s, 3H), 2.72-2.49(m, 2H), 1.37(s, 3H), 1.35(s, 3H), 1.23(s, 9H).

<실시예 15>

화합물 68: 아세톤/H₂O(1/1, 100 mL)에 디에스테르 67(2.32 g, 2.3 mmol)을 용해시키고 55 °C에서 16 시간 가열하였다. 용매를 제거하고, 물(2 x 50 mL)을 첨가한 다음 증발시켰다. 톨루엔 (2 x 50 mL)으로 농축하여 디올을 얻었으며, 이것은 사용할 때 추가 정제하지 않았다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.83(m, 1H), 5.06(m, 1H), 4.42(m, 1H), 4.09(m, 1H), 3.77(s, 3H), 2.68-2.41(m, 2H), 1.22(s, 9H).

<실시예 16>

화합물 69: THF(8 mL) 중 0 °C에서 디올 68(0.410 g, 1.5 mmol)의 용액에 트리메틸아민(0.83 mL, 6.0 mmol)을 첨가하고 이어서 티오닐 클로라이드(0.33 mL, 4.5 mmol)을 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 실온으로 승온시키고 3 시간 교반하였다. 혼합물을 CHCl₃로 희석하고 물(3x), 염수(1x)로 세정한 다음 MgSO₄로 건조하였다. 플래쉬 크로마토그래피(헥산/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하여 엑소/엔도 혼합물(0.430 g, 90%)을 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.89-6.85(m, 1H), 5.48-4.84(m, 3H), 3.80, 3.78(s, 3H), 2.90-2.60(m, 2H), 1.25, 1.19(s, 9H).

<실시예 17>

화합물 70: DMF(10 mL) 중 설폰 69(0.400 g, 1.3 mmol)와 소듐 아지드 (0.410 g, 6.29 mmol)의 혼합물을 20 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시켜, 포화 NH₄Cl 용액, 물, 염수로 세정한 다음, MgSO₄로 건조하였다. 이를 농축시켜 아지드 (0.338 g, 90%)를 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.78(m, 1H), 5.32(m, 1H), 4.20(m, 1H), 3.89(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.00-2.60(m, 2H), 1.21(s, 9H).

<실시예 18>

화합물 71: 0 °C, CH₂Cl₂(11 mL) 중 알콜 70(0.338 g, 1.1 mmol)의 용액에 트리메틸아민(0.4 mL, 2.9 mmol)을 첨가한 다음 메틸설폰산 클로라이드(0.18 mL, 2.9 mmol)을 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 0 °C에서 30 분간 교반하고, CH₂Cl₂로 희석하였다. 플래쉬 크로마토그래피(헥산/EtOAc=3/1)에 의해 정제하여 목적하는 화합물(0.380 g, 82%)을 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.82(m, 1H), 5.44(m, 1H), 4.76(dd, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 4.48(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.11(s, 3H), 2.82-2.61(m, 2H), 1.21(s, 9H).

<실시예 19>

화합물 72: THF(19 mL) 중 아지드 71(0.380 g, 0.94 mmol)과 트리페닐포스핀 (0.271 g, 1.04 mmol)의 혼합물을 2 시간 교반하였다. 이 혼합물을 물(1.9 mL)과 트리메틸아민(0.39 mL, 2.82 mmol)으로 급냉시킨 다음 혼합물을 14 시간 동안 교반하였다. 이 용매를 감압 제거하고, 혼합물을 다음 단계에 사용하였다. 0 °C, CH₂Cl₂ (20 mL) 중 상기 혼합물의 용액에 피리딘(0.68 mL, 8.4 mmol)을 첨가하고 이어서 아세틸 클로라이드(0.30 mL, 4.2 mmol)를 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 0 °C에서 5 분간 교반하고, 에틸아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 물(2x), 염수(1x)로 세척하고 MgSO₄로 건조하였다. 플래쉬 크로마토그래피(헥산/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하여 아지리딘(0.205 g, 83%)을 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.19(m, 1H), 5.58(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.14(m, 2H), 2.85(dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 2.34(m, 1H), 2.16(s, 3H), 1.14(s, 9H).

<실시예 20>

화합물 73: DMF(10 mL) 중 아지리딘 72(0.200 g, 0.68 mmol), 소듐 아지드 (0.221 g, 3.4 mmol) 및 암모늄 클로라이드(0.146 g, 2.7 mmol)의 혼합물을 실온에서 14 시간 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물(5x), 염수(1x)로 세정한 다음 MgSO₄로 건조하였다. 플래쉬 크로마토그래피(헥산/EtOAc = 2/1)에 의해 정제하여, 목적 생성물과 데아세틸 아민(0.139 g)을 얻었다. 이 혼합물을 아세트산 무수물(2 mL)에 용해시킨 다음 2 시간 교반하였다. 과량의 무수물을 감압 제거하여 목적하는 생성물(149 mg)을 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.76(m, 1H), 5.53(d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.05(m, 1H), 4.31(m, 1H), 4.08(m, 1H), 3.79(s, 3H), 2.91(m, 1H), 2.51(m, 1H), 1.99(s, 3H), 1.20(s, 9H).

<실시예 21>

화합물 74: MeOH/H₂O(0.5 M, 4.4 mL, 2.2 mmol) 중 수산화칼륨 용액에 에스테르 73(149 mg, 0.44 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 실온에서 3 시간 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 0°C로 냉각하고, Amberlite(상성)로 pH=3-4로 산성화시켰다. 이 혼합물을 여과하고 MeOH로 세정하였다. 이를 농축시켜 카르복실산을 백색 고체 (73 mg, 69%)로서 얻었다: ¹H NMR(CD₃OD) δ 6.62(m, 1H), 4.15(m, 1H), 3.95-3.72(m, 2H),

2.84(dd, $J = 6.7, 1.4$ Hz, 1H), 2.23(m, 1H), 1.99(s, 3H).

<실시예 22>

화합물 75: 에탄올(2 mL) 중 아지드 74(8 mg)과 Pd-C(Lindlar: 15 mg)의 혼합물을 수소 하에 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 뜨거운 MeOH-H₂O(1/1)로 세정하였다. 이를 농축시켜 고체로 만들었다. 고체를 물에 용해시켜, 짧은 C-8 컬럼을 통해 통과시킨 다음 물로 세정하였다. 이를 농축시켜 백색 고체(6mg)를 얻었다: ¹H NMR(D₂O) δ 6.28(m, 1H), 4.06-3.85(m, 3H), 2.83(dd, $J = 17.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.35(m, 1H), 2.06(s, 3H).

<실시예 23>

화합물 76: 에탄올(12mL)에 카르복실산 74(68 mg, 0.28 mmol)과 디페닐디아조메탄(61 mg, 0.31 mmol)을 용해시키고, 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 아세트산(0.5 mL)으로 급냉시키고, 혼합물을 10 분간 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc)에 의해 정제하여 에스테르(56 mg, 50%)를 얻었다: ¹H NMR(CD₃OD) δ 7.36-7.23(m, 10H), 6.88(s, 1H), 6.76(s, 1H), 4.21(m, 1H), 3.93-3.79(m, 2H), 2.89(dd, $J = 17.7, 5.0$ Hz, 1H), 2.34(m, 1H), 2.00(s, 3H).

<실시예 24>

화합물 77: CH₂Cl₂(1mL) 중 알콜 76(20 mg, 0.05 mmol)의 용액에 피리딘 (40 μ L, 0.5 mmol)을 넣고, 이어서 아세트산 무수물(40 μ L, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 24 시간 동안 교반하고, 용매와 시약을 감압 하에 제거하였다. 플래쉬 크로마토그래피(헥산/EtOAc = 1/2)에 의해 정제하여 디에스테르(20 mg, 91%)를 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.40-7.27(m, 10H), 6.95(s, 1H), 6.87(m, 1H), 5.60(m, 1H), 5.12(ddd, $J = 16.4, 10.2, 5.9$ Hz, 1H), 4.28(dd, $J = 20.0, 9.4$ Hz, 1H), 4.15(m, 1H), 2.93(dd, $J = 17.8, 5.2$ Hz, 1H), 2.57(m, 1H), 2.09(s, 3H), 2.01(s, 3H).

<실시예 25>

화합물 78: CH₂Cl₂(1 mL) 중 디에스테르 77(20 mg, 0.045 mmol), 아니솔 (50 μ L, 0.45 mmol) 및 TFA(1 mL)의 혼합물을 20 분간 교반하였다. 용매와 시약을 감압 제거하였다. 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc에서 EtOAc/AcOH = 100/1)에 의해 정제하여 카르복실산(6 mg)을 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.85(m, 1H), 5.54(m, 1H), 5.12(m, 1H), 4.31-4.03(m, 2H), 2.89(m, 1H), 2.60-2.41(m, 1H), 2.11(s, 3H), 2.03(s, 3H).

<실시예 26>

화합물 79: EtOH/H₂O(2.2 mL, 10/1) 중 아지드 78(6 mg, 0.02 mmol)과 Pd-C (Lindlar: 15 mg)의 혼합물을 수소 분위기 하에서 3 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 뜨거운 MeOH/H₂O(1/1)로 세정하였다. 증발에 의해 백색 고체를 얻었다. 이 고체를 물에 용해시켜 C-8 컬럼을 통해 통과시켰다. 물을 증발시켜 백색 분말 (3 mg)을 얻었다: ¹H NMR(D₂O) δ 6.32(m, 1H), 5.06(m, 1H), 4.06(t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.84(m, 1H), 2.83(m, 1H), 2.42(m, 1H), 2.06(s, 3H), 2.00(s, 3H).

<실시예 27>

화합물 80: CH₂Cl₂(1 mL) 중 알콜 76 (35 mg, 0.086 mmol), Boc-글리세린 (30mg, 0.172 mmol), 및 촉매량의 DMAP의 용액에 DCC(35 mg, 0.172 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 30 분간 교반하고 여과한 다음 CHCl₃로 세정하였다. CHCl₃ 용액을 물(2x)로 세정하였다. 이를 농축시켜 백색 고체를 얻었다. 플래쉬 크로마토그래피(헥산/EtOAc = 2/1)에 의해 정제하여 생성물(30 mg)을 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.39-7.26(m, 10H), 6.95(s, 1H), 6.86(m, 1H), 5.77(m, 1H), 5.27(m, 1H), 4.99(m, 1H), 4.18-4.01(m, 2H), 3.94-3.84(m, 2H), 2.96(dd, $J = 7.8, 5.9$ Hz, 1H), 2.57(m, 1H), 2.02(s, 3H), 1.45(s, 9H).

<실시예 28>

화합물 81: CH₂Cl₂(1 mL) 중 디에스테르 80(30 mg, 0.05 mmol), 아니솔 (150 μ L) 및 TFA(1mL)의 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 용매와 시약을 감압 제거하였다. 물층을 증발시켜 백색 고체(15 mg)을 얻었다: ¹H NMR(CD₃OD) δ 6.73(m, 1H), 5.25-5.15(m, 1H), 4.35(m, 1H), 4.17(m, 1H), 3.82(m, 2H), 2.93(dd, $J = 17.7, 5.6$ Hz, 1H), 2.42(m, 1H), 1.97(s, 3H).

<실시예 29>

화합물 82: EtOH/H₂O(4 mL, 1/1) 중 아지드 81(15 mg, 0.05 mmol)과 Pd-C (Lindlar: 30 mg)의 혼합물을 수소 분위기 하에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 뜨거운 MeOH/H₂O(1/1)로 세정하였다. 농축에 의해 유리상 고체를 얻었다. 이 고체를 물에 녹여 C-8 컬럼을 통해 통과시켰다. 물을 증발시켜 아미노산을 얻었다: ¹H NMR(D₂O) δ 6.68(m, 1H), 5.28(m, 1H), 4.29(m, 1H), 4.08-3.79(m, 3H), 2.85(m, 1H), 2.41(m, 1H), 2.04(s, 3H).

<실시예 30>

비스-Boc-구아니디닐 메틸 에스테르 92: Kim 및 Quian, "Tetrahedon Lett.", 34:7677 (1993)에 따라 처리하였다. 0 °C로 냉각한 건조 DMF(310 μ L) 중 아민 91 (42 mg, 0.154 mmol), 비스-Boc 티오우레아(43

mg, 0.155 mmol)과 트리에틸아민 (72 μ L)의 용액에 염화수은(46 mg, 0.170 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 30 분 경과후에 반응물을 실온으로 승온시키고 다시 2.5 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축시킨 다음 플래쉬 크로마토그래피(100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 70 mg(89%)의 화합물 92를 무색의 포말로서 얻었다: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 11.37 (s, 1H), 8.60(d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 6.83(t, 1H, $J = 2.1 \text{ Hz}$), 6.63(d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 4.76(d, 1H, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 4.71(d, 1H, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 4.45–4.10(complex m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.39(s, 3H), 2.84(dd, 1H, $J = 5.4, 17.4 \text{ Hz}$), 2.45–2.30(m, 1H), 1.92(s, 3H), 1.49(s, 18H).

<실시예 31>

비스-Boc-구아니디닐 카르복실산 93: 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨 THF(3 mL) 중 에스테르 92(70 mg, 0.136 mmol) 용액에 KOH 수용액(0.476 M 용액, 350 μ L)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 승온시키고 2 시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응물을 Amberlite IR-120(plus) 산성 수지를 이용하여 pH=4.5로 산성화시켰다. 이 수지를 여과시킨 다음 에탄올과 H_2O 로 세정하였다. 이를 진공농축시켜 66 mg(97%)의 카르복실산 93을 백색 고체로서 얻었다: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 11.40(br s, 1H), 8.67(d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 6.89(s, 1H), 6.69(br d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 4.77(d, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 4.70(d, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 4.40–4.15(m, 2H), 3.39(s, 3H), 2.84(dd, 1H, $J = 4.8, 17.1 \text{ Hz}$), 2.45–2.30(m, 1H), 1.95(s, 3H), 1.49(s, 9H), 1.48(s, 9H).

<실시예 32>

구아니디닐 카르복실산 TMA 염 94: 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨 CH_2Cl_2 (1 mL) 중 비스-Boc 구아니디닐 카르복실산 93(23 mg, 0.046 mmol)의 용액에 순수한 트리플루오로아세트산(500 μ L)을 첨가하였다. 30 분 경과후에 반응물을 실온으로 승온시키고, 다시 1.25 시간 동안 교반하였다. 휘발 물질을 진공 하에 제거하고 잔사를 H_2O 로 몇번 공-증발시켜 얻은 주황색의 고체를 얻었다. 잔사를 용리액으로서 H_2O 를 이용하여 역상 C_{18} 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획들을 모아 동결건조시켜 15 mg의 화합물 93을 백색 분말로 얻었다: $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}, 500 \text{ MHz}) \delta$ 6.82(t, 1H, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 4.51–4.47(m, 1H), 3.93(dd, 1H, $J = 9.0, 11.2 \text{ Hz}$), 3.87–3.80(apparent ddd, 1H), 2.88(m, 1H), 2.48–2.45(complex m), 2.07(s, 3H). $^{13}\text{C NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$ 176.1, 170.0, 157.1, 139.2, 129.5, 69.4, 56.2, 50.9, 30.3, 22.2.

<실시예 33>

102의 합성: 에탄올(1 mL) 중 아지도 알릴 에테르 6 (24 mg, 0.082 mmol)의 용액을 Lindlar 촉매(30 mg)으로 1.5 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 뜨거운 에탄올로 세정하였다. 진공 농축시켜 얻은색 고체를 얻고 이를 THF(1.5 mL)에 녹여 KOH 수용액(0.50 M, 246 μ L)로 처리하였다. 상온에서 2 시간 동안 교반한 후 반응물을 Amberlite IR-120(plus) 산성 수지를 이용하여 pH=4.0으로 산성화시킨 다음, 이를 여과하고 에탄올과 H_2O 로 세정하였다. 이를 진공 농축시켜 주황색 고체를 얻고 H_2O 로 용리시켜 C_{18} 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 모아 동결건조시켜 화합물 102 및 완전 포화 화합물 103과의 2:1 혼합물을 백색 분말로 얻었다: $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}, 500 \text{ MHz}) \delta$: 7.85(s, 1H), 4.29(br d, 1H, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 4.16(dd, 1H, $J = 11.6, 11.6 \text{ Hz}$), 3.78–3.72(m, 2H), 3.62(apparent ddd, 1H), 2.95(apparent dd, 1H), 2.58–2.52(m, 1H), 2.11(s, 3H), 1.58(q, 2H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 0.91(t, 3H, $J = 7.3 \text{ Hz}$).

<실시예 34>

115의 합성: 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각한 물(1.3 mL) 중, 아미노산 114(10.7 mg, 0.038 mmol)의 용액을 1.0 M NaOH를 이용하여 pH=9.0으로 조정하였다. 이어서 벤질 포름이미데이트 염산염(26 mg, 0.153 mmol)을 한 번에 첨가하고 0~5 $^{\circ}\text{C}$ 에서 3 시간 동안 반응물을 교반하는 한편, 1.0 M NaOH를 이용하여 pH를 8.5~9.0으로 유지하였다. 이어서 반응물을 진공 농축하고 잔사를 C_{18} 컬럼에 부가시켜 물로 용리시켰다. 생성물을 함유하는 분획들을 모아 동결건조시켜 포름아미딘 카르복실산 115(10 mg)를 백색 분말로 얻었다: $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}, 300 \text{ MHz}, \text{혼합물 이성체})$: δ 7.83(s, 1H); [6.46(s) & 6.43(s); 총 1H]; 4.83 (d, 1H, $J = 7.3 \text{ Hz}$); 4.73 (d, 1H, $J = 7.3 \text{ Hz}$); 4.50–4.35 (m, 1H); 4.10–4.05 (m, 1H); [4.05–3.95 (m) & 3.80–3.65 (m), 총 1H]; 3.39 (s, 3H); 2.90–2.75 (m, 1H); 2.55–2.30 (m, 1H); [2.03(s) & 2.01(s), 총 3H].

<실시예 35>

123의 합성: 피리딘(40 mL) 중 알콜 63(5.842 g, 20.5 mmol)과 DMAP(200 mg)용액에 토실클로라이드(4.3 g, 22.6 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 40시간 동안 교반하고, 피리딘을 감압 제거하였다. 반응물을 물로 냉각하고 EtOAc (3x)로 추출하였다. 함께 모은 유기층을 물, 염수로 세정하고 MgSO_4 로 건조시켰다.

플래쉬 크로마토그래피(헥산/EtOAc = 2/1)에 의해 정제하여 토실레이트(8.04 g, 89%)를 얻었다: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 7.84(d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.33(d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 4.78(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.06(m, 1H), 3.79(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.43–1.92(m, 4H), 1.61–1.22(m, 10 H).

<실시예 36>

124의 합성: 피리딘(3 mL) 중 알콜 123(440mg, 1.0 mmol)의 용액에 POCl_3 (100 μ L, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하고, 포화 NH_4Cl 용액으로 급냉시켰다. 물층을 에테르(3x)로 세정하였다. 함께 모은 에테르층을 물(2x), 2N HCl 용액(2x), 및 염수로 씻어낸 후에 MgSO_4 로 건조시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc = 2/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 124와 불순물의 혼합물을 얻었

다(350 mg, 83%, 2/1).

<실시예 37>

화합물 1: -10 °C, 디클로로메탄 (15 mL) 중 메틸 쉬키메이트(877 mg, 3.85 mmol, "Tetrahedron Lett.", 26:21 (1985))의 공지 아세트나이드 용액에 메탄설폰닐 클로라이드(330 μ L, 4.23 mmol)를 첨가하고 이어서 트리에틸아민(640 μ L, 4.62 mmol)을 적가하였다. -10 °C에서 1 시간, 이어서 0 °C에서 2 시간 동안, 상기 용액을 교반하면서 메탄설폰닐 클로라이드(30 μ L), 트리에틸아민(64 μ L)을 첨가하였다. 1 시간 경과후에 냉수를 첨가하고, 유기층을 분리한 다음 물로 세정하고 건조한(MgSO₄) 후에 증발시켰다. 상기 조질의 생성물을 실리카겔상에서 크로마토그래피 처리하여(헥산/에틸 아세테이트 = 1/1) 메실레이트 130(1.1 g, 93%)을 오일 상으로서 얻었다. 메실레이트 130(990 mg, 3.2 mmol)을 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중에서 용해시키고, 1 M HCl(5 mL)로 처리하였다. 이 용액을 실온에서 19 시간 동안 교반하고, 물(5 mL)로 희석한 다음, 다시 7 시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 증발시키자 오일상의 잔류물이 생성되었으며, 이를 에틸아세테이트로 추출하였다. 함께 모은 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시킨(MgSO₄) 다음 증발시켰다. CH₂Cl₂를 조질의 잔류물에 첨가하자 백색 고체가 침전되었으며, 이를 여과한 후에 CH₂Cl₂로 세정하여 디올 131(323 mg, 38%)을 얻었다. 0 °C, THF(5 mL) 중 디올 131(260 mg, 0.98 mmol)의 분배 현탁액에 DBU(154 μ L, 1.03 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 0 °C에서 3 시간 교반한 다음 실온으로 승온시켜 5 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 조질의 잔류물을 에틸아세테이트(40 mL)와 5% 시트르산(20 mL) 사이에서 분배시켜 분리하였다. 유기층을 염수로 세정하였다. 물층을 에틸아세테이트 (15 mL)로 역추출하고 결합된 유기 추출물을 건조한(MgSO₄) 다음 증발시켜 에폭사이드(117 mg, 70%)를 백색 고체로서 얻었다. 이것의 ¹H NMR 스펙트럼은 문헌에 기재된 방법으로 제조한 구조 1과 일치하였다.

<실시예 38>

알콜 51: 0 °C, CH₂Cl₂(10 mL) 중 보호된 알콜(PG-메톡시메틸: 342 mg, 1.15 mmol) 용액에 트리플루오로아세트산(8 mL)을 첨가하였다. 0 °C에서 5 분 경과후에, 용액을 실온에서 1 시간 교반하고 증발시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔상에서 정제하여(에틸 아세테이트), 알콜 51(237 mg, 82%)을 오일상으로서 얻었다: ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 2.11(s, 3H), 2.45(m, 1H), 2.97(dd, 1H, J = 3.8, 18.8 Hz), 3.66(m, 2H), 3.78(s, 3H), 4.40(br s, 1H), 5.22(br s, 1H), 6.19(br s, 1H), 6.82(m, 1H).

<실시예 39>

메틸 에테르 150: 0 °C에서, THF(0.7 mL) 중 알콜 51(46 mg, 0.18 mmol)과 요오드화메탄(56 μ L, 0.90 mmol) 용액을 60% 미네랄 오일 분산물(8 mg, 0.20 mmol)로서의 NaH에 첨가하였다. 이 용액을 0 °C에서 2.5 시간 동안 교반하고 추가 분량의 NaH (2 mg)을 첨가하였다. 0 °C에서 다시 1 시간, 실온에서 4시간 경과한 후에, 용액을 0 °C로 냉각하고 5% 시트르산(0.5 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 에틸아세테이트(4 x 2 mL)로 추출하고, 유기층을 함께 모은 후에 건조시켜(MgSO₄) 증발시켰다. 조질의 잔류물을 실리카겔상에서 정제하여(에틸아세테이트), 메틸에테르 150(12 mg, 25%)을 고체로서 얻었다: ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 2.07(s, 3H), 2.23-2.34(m, 1H), 2.89(app ddd, 1H), 3.43(s, 3H), 3.58(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.13(m, 1H), 4.40(m, 1H), 5.73(d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.89(m, 1H).

<실시예 40>

아미노산 151: THF(1 mL) 중 메틸에테르 150(12 mg, 0.45 mmol)의 용액에 폴리머 지지체 Ph₃P(75 mg, 3 mmol P/g 수지)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 19 시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고 THF로 몇 차례 씻어준 후에, 여과액과 세정액을 함께 모아서 증발시켜 조질의 잔류물 8 mg을 생성시켰다. 상기 잔류물을 THF (0.5 mL) 및 0.5 M KOH(132 μ L)/물(250 μ L)을 가하였다. 용액을 실온에서 1.25 시간 교반하고, pH를 IR-120 이온교환 수지 상에서 pH 3-4로 조정하였다. 수지를 여과하고 1M HCl로 교반하였다. 여과 후에, 산성 세척물이 아민과 닐하이드린(ninhydrine)에 대해 더 이상 양성으로 테스트되지 않을 때까지 수지를 1M HCl로 동일하게 처리하였다. 결합된 수지 세정물을 증발시키고 잔사를 물로 용리하여 C-18 역상 실리카 상에서 정제하여 동결건조 후, 아미노산 151(1.8 mg, 15%)을 백색 고체로서 얻었다: ¹H NMR(300 MHz, D₂O) δ 2.09(s, 3H), 2.48-2.59(app qt, 1H), 2.94(dd, 1H, J = 5.7, 17.4 Hz), 3.61(m, 1H), 4.14-4.26(m, 2H), 6.86(br s, 1H).

<실시예 41>

아미노산 알릴 에테르 153: THF(0.5 mL)와 H₂O(35 μ L) 중 아지드 6(16 mg, 0.054 mmol)의 용액에 폴리스티렌 지지된 PPh₃(50 mg)을 첨가하였다. 반응물을 상온에서 24 시간 동안 교반하고, 소결시킨 유리 깔때기를 통해 여과하고 뜨거운 메탄올로 세정하였다. 진공 농축하여 조질의 아미노 에스테르를 얻고 이를 THF(1.0 mL)에 용해시켜 KOH 수용액(0.5 M, 220 μ L)로 처리하였다. 상온에서 2 시간 교반한 다음, 용액의 pH=4.5가 될 때까지 Amberlite IR-120(plus) 산성 수지를 첨가하였다. 수지를 여과하고 에탄올과 H₂O로 세정한 후에, 진공 농축시켜 얻은 주황색 고체를 얻고, 이를 용리액으로서 H₂O를 이용하는 역상 C₁₈ 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획들을 모아 동결건조시켜 아미노산을 백색 분말로서 얻었다: ¹H NMR(D₂O, 300 MHz) δ 6.51(br t, 1H), 6.05-5.80(m, 1H, -CH=, 알릴), 5.36-5.24(m, 2H, =CH₂, 알릴), 4.35-4.25(m, 1H), 4.25-4.05(m, 2H, -CH₂-, allyl), 4.02-3.95(m, 1H), 3.81-3.70(m, 1H), 2.86-2.77(apparent dd, 1H), 2.35-2.24(complex m, 1H), 2.09(s, 3H).

<실시예 42>

에폭사이드 161: 0 °C로 냉각시킨 디클로로메탄(15 mL) 중 올레핀 160(532 mg, 1.61 mmol, 실시예 14로부

터 제조, 조질의 메실레이트를 30% EtOAc/헥산을 이용하여 사용전 여과함)의 용액에 MCPBA(690 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 승온시켜 밤새 교반하였다. 진공 하에 용매를 제거하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 황산수소나트륨 수용액, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 염수로 세정한 다음, MgSO₄로 건조시켰다. 생성된 잔류물을 진공 농축시킨 다음, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 처리하여(에틸 아세테이트 중 30% 헥산), 화합물 161을 옅은색 오일상으로서 437 mg (78%) 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz)[1:1 다이아스테레오머의 혼합물] δ [4.75(dd, J = 3.9, 8.2 Hz) & 4.71 (dd, J = 3.9, 8.4 Hz), 1H total], 4.37 (m, 1H), 4.25–4.00 (m, 2H), 3.78(s, 3H), [3.68(dd, J = 5.7, 11.7 Hz) & 3.51 (dd, J = 6.6, 11.7 Hz), 1H total], [3.17 (s) & 3.16 (s), 3H total], [2.99 (m) & 2.93 (m), 1H total], [2.83(t, J = 4.1 Hz) & 2.82(t, J = 4.5 Hz), 1H total], 2.70–2.60(m, 1H), 2.45–2.30(m, 1H).

<실시예 43>

디올 162: 에폭사이드 161(437 mg, 1.23 mmol)을 70% HClO₄ 5 drops을 함유하는 H₂O(10 mL)와 THF(20 mL) 중에서 1 시간 동안 가볍게 환류시켰다. 고체상의 NaHCO₃를 첨가하고 혼합물을 진공 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고 염수로 세정한 다음 건조시켰다. 진공 농축시켜 조질의 디올 162를 정량적인 수율로 얻었다. 이것은 다음 단계에서 정제하지 않고 곧바로 이용하였다.

<실시예 44>

알데하이드 163: Vo-Quang 및 공동연구자, "Synthesis", 68 (1988)의 방법에 따라 디올 162를 산화시켰다. 디클로로메탄(30 mL) 중 실리카겔 (4.3 g)의 슬러리에 NaIO₄ 용액 (0.65 M 수용액 4.4 mL)을 첨가하였다. 이 슬러리에 디클로로메탄 (15 mL)와 EtOAc (5 mL) 중 조질의 디올 162(520 mg)을 첨가하였다. 1 시간 경과후, 고체를 여과하고 20% 헥산/EtOAc로 세정하였다. 농축에 의해 오일상의 잔류물을 얻고 이를 EtOAc에 용해시켜 MgSO₄로 건조시켰다. 진공 농축시켜 알데하이드 163을 담색 오일로서 얻고 이를 다음 단계에 즉시 이용하였다: ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 9.69(s, 1H), 6.98(m, 1H), 4.72(dd, 1H, J = 3.7, 9.1 Hz), 4.53(d, 1H, J = 18.3 Hz), 4.45(d, 1H, J = 18.3 Hz), 4.31(m, 1H), 4.26–4.18(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.19(s, 3H), 3.05(dd, 1H, J = 5.7, 18.6 Hz), 2.20–2.45(m, 1H).

<실시예 45>

알콜 164: 조질의 알데하이드 163을 Borch 및 공동연구자 "J. Amer. Chem. Soc.", 93:2897 (1971)의 방법에 따라 NaCNBH₃으로 처리하고 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 중 40% 헥산) 처리하여 알콜 269 mg(65%)을 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.91(m, 1H), 4.75(dd, 1H, J = 3.9, 8.7 Hz), 4.34(br t, 1H, J = 4.1 Hz), 4.25–4.15(m, 1H), 3.85–3.70(m, 4H), 3.77(s, 3H), 3.16(s, 3H), 2.95(dd, 1H, J = 5.7, 18.6 Hz), 2.37(dd, 1H, J = 7.1, 18.6 Hz), 2.26(br s, 1H).

<실시예 46>

아지리딘 165: 통상의 방법에 따라(AcCl, 피리딘, 디클로로메탄, cat. DMAP) 알콜 164(208 mg, 0.62 mmol)을 아세틸화하여, 아세테이트(241 mg, 100%)를 얻었다. 조질의 아세테이트(202 mg, 0.54 mmol)을 실온에서 2 시간 동안, THF(12 mL) 용매 하에서 Ph₃P(155 mg)으로 처리하였다. H₂O(1.1 mL)와 트리에틸아민(224 μL)을 첨가하고 용액을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 후에, 에틸 아세테이트와 포화 탄산수소염/염수 사이에서 상기 잔류물을 분배 분리하였다. 유기층을 건조시키고, 진공 농축한 다음 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc 중 10% MeOH) 처리하여 아지리딘 165를 백색 고체로서 125 mg(90%) 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.80(m, 1H), 4.44(br s, 1H), 4.23(t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.82–3.65(m, 2H), 3.74(s, 3H), 2.85(br d, 1H, J = 19.2 Hz), 2.65–2.40(m, 3H), 2.09(s, 3H), 1.25(br s, 1H).

<실시예 47>

N-Boc 아지리딘 166: 디클로로메탄(7mL) 중 아지리딘 165(125 mg, 0.49 mmol), 트리에틸아민(70 μL), DMAP(cat. 양)의 용액에 Boc 무수물(113 mg, 0.52 mmol)을 첨가하였다. 1 시간 경과 후에 반응물을 농축시키고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 40% EtOAc) 처리하여 N Boc 아지리딘 166을 옅은 오일상으로서 154 mg(88%)얻었다: ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.82(m, 1H), 4.47(br m, 1H), t, 2H, J = 4.7 Hz), 3.81(t, 2H, J = 4.7 Hz), 3.75(s, 3H), 3.00(br d, 1H, J = 18.0 Hz), 2.90–2.85(m, 2H), 2.65–2.55(m, 1H), 2.10(s, 3H), 1.44(s, 9H).

<실시예 48>

아지리딘 166(154 mg, 0.43 mmol), 소듐 아지드(216 mg), 및 암모늄 클로라이드(223 mg)을 DMF(5 mL)에서 100 °C로 18 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 에틸 에테르와 염수 사이에서 분배하여 분리하였다. 에테르층을 H₂O, 염수로 세정하고 MgSO₄로 건조시켰다. 농축에 의해 조질의 잔사를 얻고 이를 실온에서 디클로로메탄 중 40% TFA로 처리하였다. 2 시간 경과후에 반응물을 진공 농축하여 옅은 오일상을 얻고 이를 EtOAc로 용리시키는 짧은 실리카겔 컬럼을 통과시켰다. 이어서 생성물을 통상의 방법에 따라 아실화시키고(AcCl, 피리딘, 디클로로메탄, cat. DMAP), 플래쉬 크로마토그래피(클로로포름 중 5% MeOH) 처리하여, 담황색 오일상의 아지도 에스테르 167을 16 mg 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.85(m, 1H), 5.80(br d, 1H, J = 7.8 Hz), 4.55(m, 1H), 4.25–4.10(m, 3H), 3.90–3.85(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.55(m, 1H), 2.90(dd, 1H, J = 5.4, 17.0 Hz), 2.45–2.25(m, 1H), 2.10(s, 3H), 2.05(s, 3H).

<실시예 49>

아미노산 168: THF(1mL) 중 에스테르 167(16 mg, 0.047 mmol)의 용액에 KOH 수용액(208 μL, 0.476 M

용액)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 승온시켜 2 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 Amberlite IR-120 (plus) 산성 수지로 산성화시켰다. 이어서 수지를 여과하고 에탄올과 H₂O로 세정하였다. 진공 농축에 의해 아지도 카르복실산 14 mg(100%)을 백색 고체로서 얻었다. 아지도산을 에탄올(2 mL)에 용해시키고 Corey 및 공동연구자의 방법, "Synthesis", 590 (1975)에 따라 Lindlar 촉매 (15 mg)로 16 시간 처리하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 이용하여 여과시키고, 뜨거운 에탄올과 H₂O로 세정하였다. 진공 농축시켜 얻은 오렌지색 고체를 얻고, 이를 H₂O로 용리시키는 C₁₈ 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 모아 동결건조시켜 168의 화합물 9.8 mg을 백색 분말로서 얻었다: ¹H NMR(D₂O, 500 MHz) δ: 6.53(br s, 1H), 4.28(br m, 1H), 4.08(dd, 1H, J = 11.0, 11.0 Hz), 3.80-3.65(complex m, 4H), 3.44(m, 1H), 2.84(apparent dd, 1H), 2.46-2.39(complex m, 1H), 2.08(s, 3H).

<실시에 50>

에폭시 MOM 에테르 19 (PG=메톡시메틸): Mordini 및 공동연구자들의 방법, "J. Org. Chem.", 59:4784 (1994)에 따라, 에폭시 알콜 1로부터 74%를 제조 준비하였다: ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.73(m, 1H), 4.87(s, 2H), 4.59(t, 1H, J = 2.4 Hz), 3.76(s, 3H), 3.57(m, 1H), 3.50-3.40(m, 1H), 3.48(s, 3H), 3.10(d, J = 19.5 Hz), 2.45(m, 1H).

<실시에 51>

아지리딘 170: 실시에 3 및 4에 설명된 일반적인 프로토콜에 따라 에폭사이드 19 (PG=메톡시메틸)로부터 총 77%를 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.85(m, 1H), 4.78(s, 2H), 4.54(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.41(s, 3H), 2.87(d, 1H, J = 18.9 Hz), 2.70-2.45(m, 3H).

<실시에 52>

아지도 에스테르 22 (PG=메톡시메틸): DMF(20 mL) 중 65 °C에서 아지리딘 170(329 mg, 1.54 mmol), NaN₃(446 mg) 및 NH₄Cl(151 mg)을 18 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 에틸에테르와 염수 사이에서 분배하였다. 에테르층을 H₂O, 염수로 세정하고 MgSO₄로 건조하였다. 진공 농축시켜 조질의 아지도 아민을 얻은색 오일상으로서 얻고 이를 CH₂Cl₂(15 mL) 용매 하에서 취하여 피리딘(4 mL)과 AcCl(150 μL)로 처리하였다. 수용액에 의한 워크-업(work up) 이후에, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 처리하여 아지도 에스테르 22(PG=메톡시메틸) 350 mg(76%)를 얻은색 오일상으로서 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.78(s, 1H), 6.39(br d, 1H, J = 7.8 Hz), 4.72(d, 1H, J = 6.9 Hz), 4.66(d, 1H, J = 6.9 Hz), 4.53(br d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.00-3.90(m, 1H), 3.80-3.65(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.37(s, 3H), 2.85(dd, 1H, J = 5.4, 17.7 Hz), 2.35-2.20(m, 1H), 2.04(s, 3H).

<실시에 53>

아미노산 114: Corey 및 공동연구자 "Synthesis", 590 (1975)의 방법에 따라 에탄올 중 아지도 22(PG=메톡시메틸)(39 mg, 0.131 mmol)을 1 기압 하의, Lindlar 촉매 (39 mg) 상에서 수소로 처리하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 뜨거운 에탄올로 세정한 다음 농축시켜 조질의 아민 33 mg(92%)을 얻은색 포말로서 얻었다. THF(1 mL) 중 아민을 KOH 수용액(0.476 M, 380 μL)로 처리하였다. 1 시간 경과 후에 반응물을 Amberlite IR-120(plus) 산성 수지를 이용하여 pH=4.0으로 산성화하였다. 이어서 수지를 여과하고 H₂O로 세정한 다음 농축시켜 얻은색 고체를 얻고 이를 H₂O로 용리하는 C₁₈ 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 모아 동결건조시켜 화합물 114를 백색 분말로서 20 mg 얻었다: ¹H NMR(D₂O, 300 MHz) δ 6.65(s, 1H), 4.87(d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.76(d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.47(br d, 1H, J = 8.7 Hz), 4.16(dd, 1H, J = 11.4, 11.4 Hz), 3.70-3.55(m, 1H), 3.43(s, 3H), 2.95(dd, 1H, J = 5.7, 7.4 Hz), 2.60-2.45(m, 1H), 2.11(s, 3H).

<실시에 54>

아미노산 171: 고체 아미노산 114(4 mg, 0.015 mmol)에 CH₂Cl₂(1 mL, 첨가하기 전 0 °C로 냉각함) 중 40% TFA를 첨가하였다. 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 후에 반응 혼합물을 농축시켜 백색 포말을 얻었다. H₂O로부터 몇 차례 공-증발시킨 다음, 동결 건조시켜 화합물 117를 TFA염의 백색 고체상으로 5.5 mg 얻었다: ¹H NMR(D₂O, 300 MHz) δ 6.85(m, 1H), 4.45(m, 1H), 4.05(dd, 1H, J = 11.4, 11.4 Hz), 3.65-3.55(m, 1H), 3.00-2.90(m, 1H), 2.60-2.45(m, 1H), 2.09(s, 3H).

<실시에 55>

아세트나이드 180: 메탄올 (300 mL) 중 쉬김산(25 g, 144 mmol, Aldrich)의 현탁액에 p-톨루엔설폰산(274 mg, 1.44 mmol, 1 mol%)을 첨가하고, 이 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. p-톨루엔설폰산(1 mol%)을 추가로 첨가하고 반응물을 26 시간 동안 환류시킨 다음 증발시켰다. 조질의 메틸에스테르(28.17 g)를 아세톤(300 mL)에 현탁시켜, 디메톡시프로판(35 mL, 288 mmol)으로 처리한 다음, 실온에서 6 시간 동안 교반한 다음 증발시켰다. 조질의 생성물을 에틸아세테이트(400 mL)로 용해시키고, NaHCO₃ 포화 수용액(3 x 125 mL) 및 NaCl 포화 수용액으로 세정하였다. 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 여과한 다음 증발시켜 조질의 아세트나이드

180 (~29.4 g)를 얻고 이를 직접 사용하였다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.91(t, 1H, J = 1.1 Hz), 4.74(t, 1H, J = 4.8 Hz), 4.11(t, 1H, J = 6.9 Hz), 3.90(m, 1H), 2.79(dd, 1H, J = 4.5, 17.4 Hz), 2.25(m, 2H), 1.44(s, 3H), 1.40(s, 3H).

<실시에 56>

메실레이트 130: 0 °C, CH₂Cl₂(250 mL)중 아세트나이드 180 (29.4 g, 141 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (29.5 mL, 212 mmol)을 첨가한 후에, 메탄설폰일 클로라이드(13.6 mL, 176 mmol)를 10 분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하고 얼음 냉수(250 mL)를 첨가하였다. 분별 깔때기로 옮겨담은 다음, 유기층을 물, 5% 시트르산(300 mL), NaHCO₃ 포화 수용액(300 mL)로 세정한 후에, 건조 (MgSO₄), 여과 및 증발시켰다. 조질의 생성물을 프리트화 유리 깔때기 상의 실리카겔 쇼트 플러그(short plug)를 통해 에틸아세테이트로 용리시키며 여과하였다. 여액을 증발시켜 메실레이트 130(39.5 g, 91%)를 점성 오일상으로서 얻고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.96(m, 1H), 4.80(m, 2H), 4.28(dd, 1H, J = 6.6, 7.5 Hz), 3.79(s, 3H), 3.12(s, 3H), 3.01(dd, 1H, J = 5, 17.7 Hz), 2.56–2.46(m, 1H).

<실시에 57>

디올 131: 메탄올(500 mL) 중 메실레이트 130(35.85 g, 117 mmol) 용액에 p-톨루엔설폰산(1.11 g, 5.85 mmol, 5 mol%)를 첨가하고, 상기 용액을 1.5 시간 동안 환류시킨 다음 증발시켰다. 잔류물을 메탄올(500 mL)에 재용해시키고, 다시 4 시간 동안 재환류시켰다. 용매를 증발시키고 조질의 오일을 디에틸에테르(250 mL)로 분쇄하였다. 0 °C에서 밤새 결정화를 완료한 다음, 고체를 여과하고 차가운 디에틸 에테르로 세정하고 건조시켜, 디올 131(24.76 g)을 백색 고체로서 얻었다. 여액을 증발시키고 잔류물을 메탄올/디에틸에테르로부터 결정화시켜, 다시 1.55 g을 추가로 얻었다. 최종적으로, 디올 131을 26.3 g(85%) 얻었다: ¹H NMR(CD₃OD) δ 6.83(m, 1H), 4.86(m, 1H), 4.37(t, 1H, J = 4.2 Hz), 3.87(dd, 1H, J = 4.2, 8.4 Hz), 3.75(s, 3H), 3.13(s, 3H), 2.98–2.90(m, 1H), 2.53–2.43(m, 1H).

<실시에 58>

에폭시 알콜 1: 0 °C, 테트라하이드로퓨란(400 mL) 용매 하에서의 디올 131 (20.78 g, 78 mmol)의 현탁액을 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데-7-센(11.7 mL, 78 mmol)으로 처리하고 실온에서 9 시간 동안 교반하여 반응을 완료시켰다. 반응물을 증발시키고 조질의 잔류물을 CH₂Cl₂ (200 mL)에 용해시킨 다음, 포화 NaCl(300 mL)로 씻어주었다. 물층을 CH₂Cl₂(2 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 추출물 함께 합친 후에, 건조 (MgSO₄), 여과, 및 증발시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔상에서 정제하여(에틸 아세테이트), 에폭시 알콜 1(12 g, 90%)을 백색 고체로서 얻었다. 이 화합물의 ¹H NMR 스펙트럼은 문헌: McGowan, D.A.; Berchtold, G.A., "J. Org. Chem.", 46:2381 (1981)에 보고된 것과 일치하였다.

<실시에 59>

메톡시메틸 에테르 19(PG=메톡시메틸): CH₂Cl₂(100 mL)를 용매 하에서 에폭시 알콜 1(4 g, 23.5 mmol)의 용액에 N,N'-디이소프로필에틸아민(12.3 mL, 70.5 mmol)을 첨가한 후에, 클로로메틸 메틸 에테르(3.6 mL, 47 mmol, 기술 등급(tech. grade)으로부터 증류함)를 첨가하였다. 용액을 3.5 시간 동안 환류하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트(200 mL)와 물(200 mL)을 이용하여 분배하여 분리시켰다. 물층을 에틸아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 모두 합쳐 NaCl 포화 수용액(100 mL)으로 세정한 후에, 건조 (MgSO₄), 여과 및 증발시켜 고체 잔류물 4.9 g을 얻었다. 이는 다음 단계에 직접 사용하기에 적당한 순도를 가졌다: mp 62–65 °C(조질); mp 64–66 °C(디에틸에테르/헥산); ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.73(m, 1H), 4.87(s, 2H), 4.59(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.57(m, 1H), 3.48(m overlapping s, 4H), 3.07(dd, 1H, J = 1.2, 19.8 Hz), 2.47(dq, 1H, J = 2.7, 19.5 Hz).

화합물 19의 에틸 에테르 동족체:

실온상에서, CH₂Cl₂(277 mL) 용매 하에서 화합물 1의 해당 에틸 에스테르(12.0 g, 0.065 mol)의 용액에 디이소프로필에틸 아민(34.0 mL, 0.13 mol)을 첨가한 후에, 클로로메틸 메틸 에테르(10.0 mL, 0.19 mol)를 첨가하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 2 시간 동안 가볍게 환류시키고, 냉각시켜 진공 농축한 다음 EtOAc와 물 사이에서 분리시켰다. 유기층을 따로 분리하여, 묽은 HCl 수용액, 탄산수소염 포화 수용액, 염수로 연속 세정한 다음, MgSO₄로 건조시켰다. 진공 농축시킨 후에 실리카겔(EtOAc 중 50% 헥산)상에서 플래쉬 크로마토그래피 처리하여, 화합물 19의 해당 에틸 에스테르 13.3 g(90%)를 무색 액체로서 얻었다: ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 6.73–6.71(m, 1H), 4.87(s, 2H), 4.61–4.57(m, 1H), 4.21(q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.60–3.55(m, 1H), 3.50–3.45(m, 1H), 3.48(s, 3H), 3.12–3.05(m, 1H), 2.52–2.42(m, 1H), 1.29(t, 3H, J = 7.2 Hz).

<실시에 60>

알콜 181: 8/1-MeOH/H₂O(175 mL, v/v) 중 메톡시메틸 에테르 19(PG=메톡시메틸)(4.9 g, 22.9 mmol) 용액에 소듐 아지드(7.44 g, 114.5 mmol)과 암모늄 클로라이드(2.69 g, 50.4 mmol)를 첨가하고 이 혼합물을 15 시간 환류시켰다. 반응물을 물(75 mL)로 희석하여 석출된 염을 용해시키고, 용액을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 석출된 오일상의 잔류물을 함유하는 최종 물층을 물로 200 mL까지 희석시키고, 에틸아세테이트로 추출하였다(3 x 100 mL). 유기 추출물을 모두 합쳐, NaCl 조화 수용액(100 mL)로 씻어준 후에 건조시킨 (MgSO₄) 다음, 여과 및 증발시켰다. 이 조질의 생성물을 실리카겔(헥산/에틸 아세테이트 = 1/1)상에서 정제하여 알콜 181 (5.09 g, 86%)을 담황색 오일로서 얻었다. 이후의 추가 알콜 181의 제조에 있어서, 상기 제조법이 다음 단계에서 추가 정제하지 않고 직접 사용해도 좋을 만큼의 충분히 높은 순도를 제공함을 알 수 있었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.86(m, 1H), 4.79(s, 2H), 4.31(br t, 1H, J = 4.2 Hz), 3.90–3.75, 3.77(m overlapping s, 5H), 3.43(s, 3H), 2.92(d, 1H, J = 6.6 Hz), 2.87(dd, 1H, J = 5.4, 18.6 Hz), 2.21–2.30(m, 1H).

<실시에 61>

메실레이트 184: 0 °C, CH₂Cl₂(100 mL) 중 알콜 181(6.47 g, 25.2 mmol)의 용액에 먼저 트리에틸아민(4.4 mL, 31.5 mmol)을 첨가한 후에, 메탄설폰닐 클로라이드(2.14 mL, 27.7 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0 °C에서 45 분간 교반한 다음, 실온으로 승온시켜 15 분간 교반하였다. 반응물을 증발시킨 후에, 잔류물을 에틸 아세테이트(200 mL)와 물(100 mL)을 사용하여 분리시켰다. 유기층을 물(100 mL), NaHCO₃ 포화 수용액(100 mL), NaCl 포화 수용액(100 mL)로 씻어주었다. 물층을 에틸 아세테이트로 한 번 추출하고, 이를 동일한 NaHCO₃/NaCl 용액으로 씻어주었다. 유기 추출물을 모두 합친 후에, 건조(MgSO₄), 여과 및 증발시켰다. 조질의 생성물도 다음 단계에 직접 사용하기에 충분한 순도를 가졌다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.85(m, 1H), 4.82(d, 1H, J = 6.9 Hz), 4.73(d, 1H, J = 6.9 Hz), 4.67(dd, 1H, J = 3.9, 9.0 Hz), 4.53(br t, 1H, J = 4.2 Hz), 3.78(s, 3H), 3.41(s, 3H), 3.15(s, 3H), 2.98(dd, 1H, J = 6.0, 18.6 Hz), 2.37(m, 1H), ¹³C NMR(CDCl₃) δ 165.6, 134.3, 129.6, 96.5, 78.4, 69.6, 55.8, 55.7, 52.1, 38.2, 29.1.

<실시예 62>

아지리딘 170: 0 °C, THF(150 mL) 중 메실레이트 184(8.56 g, 25 mmol)의 용액에 Ph₃P(8.2 g, 31 mmol)을 처음에는, 냉각시키면서 1/3의 양만큼만 첨가한 후에, 얼음 배쓰를 제거하고 10-15 분에 걸쳐 나머지 Ph₃P를 첨가하였다. Ph₃P를 모두 첨가한 후, 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하여 백색 침전물을 형성시켰다. 이 현탁액에 트리에틸아민(5.2 mL, 37.5 mmol)과 물(10 mL)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 THF를 제거하고 잔사를 CH₂Cl₂ (200 mL)와 NaCl 포화 수용액(200 mL)으로 분배하여 분리시켰다. 물층을 CH₂Cl₂로 몇 차례 추출한 후에, 유기 추출물을 모두 모아 건조(Na₂SO₄), 여과 및 증발시켜, 조질의 생성물을 얻고 이를 실리카겔상에서 정제하여(10% MeOH/EtOAc) 아지리딘 170(4.18 g, 78%)을 오일상으로서 얻었다. 여기에는 일반적인, 미량의 트리페닐포스핀 옥사이드가 불순물로 포함되어 있었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.81(m, 1H), 4.78(s, 2H), 4.54(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.41(s, 3H), 2.87(app dd, 1H), 2.64(br s, 1H), 2.56-2.47(m, 2H), NH signal은 나타나지 않았음; ¹³C NMR(CDCl₃) δ 166.9, 132.5, 128.0, 95.9, 69.5, 55.2, 51.6, 31.1, 27.7, 24.1.

<실시예 63>

아민 182: DMF(30 mL) 중 아지리딘 170(3.2 g, 15 mmol)의 용액에 회전 증발기상(40 °C) 진공을 수 분간 걸어 용액을 탈기시켰다. 이 용액에 소듐 아지드 (4.9 g, 75 mmol)과 암모늄 클로라이드(1.6 g, 30mmol)를 첨가하고, 혼합물을 65-70 °C에서 21 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸아세테이트(~100 mL)로 희석한 다음 여과하였다. 여액을 증발시킨 후에 잔류물을 디에틸에테르(100 mL)와 NaCl 포화 수용액(100 mL) 사이에서 분배시켜 분리하였다. 유기층을 NaCl 포화 수용액(100 mL)으로 재차 씻어준 후에, 건조(MgSO₄), 여과 및 증발시켰다. 에틸아세테이트로 추출하여 상기 물층으로부터 조질의 생성물을 추가로 얻었으며, 상기한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 조질의 생성물을 실리카겔 (5% MeOH/CH₂Cl₂)상에서 정제하여 아민 182(2.95 g)을 오일상으로서 얻었다. 여기에는 소량의 트리페닐포스핀 옥사이드 불순물이 전단계로부터 포함되어 있었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.82(t, 1H, J = 2.3 Hz), 4.81(d, 1H, J = 7.2 Hz), 4.77(d, 1H, J = 6.9 Hz), 4.09-4.04(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.47 및 3.44(m overlapping s, 4H), 2.94-2.86(m, 2H), 2.36-2.24(m, 1H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 165.9, 137.3, 128.2, 96.5, 79.3, 61.5, 55.7, 55.6, 51.9, 29.5.

<실시예 64>

N-트리틸 아지리딘 183: 5% HCl/MeOH(30 mL)에 아민 182(2.59 g, 10.2 mmol)를 용해시키고, 이 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 5% HCl/MeOH (10 mL)를 추가로 첨가하고, 1 시간 동안 교반한 다음 용매를 증발시켜, HCl염 2.52 g을 고진공 하에서 황갈색 고체로서 얻었다. 0 °C, CH₂Cl₂(50 mL) 중 HCl염의 현탁액에 트리에틸아민(3.55 mL, 25.5 mmol)을 첨가한 후에, 고체상의 트리틸 클로라이드(5.55 g, 12.8 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 이 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반한 다음, 실온으로 승온시켜 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 0 °C로 냉각시켜 트리에틸아민(3.6 mL, 25.5 mmol)을 첨가하고, 메탄 설폰닐 클로라이드(0.97 mL, 12.5 mmol)를 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 0 °C에서 1 시간, 실온에서 22 시간 동안 교반하였다. 반응물을 증발시킨 후에 잔류물을 디에틸에테르(200 mL)와 물 (200 mL)을 사용하여 분리하였다. 유기층을 물(200 mL)로 씻어준 후에, 물층을 모아 디에틸에테르(200 mL)로 재차 추출하였다. 유기 추출물을 모두 모아합친 후에, 물(100 mL), NaCl 포화 수용액(200 mL)로 씻어주고, 건조시킨(Na₂SO₄) 다음 여과하여 증발시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔상에서 정제하여(헥산/CH₂Cl₂ = 1/1), N-트리틸 아지리딘 183(3.84 g, 86%)을 백색 포말로서 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.4-7.23(m, 16H), 4.32(m, H), 3.81(s, 3H), 3.06(dt, 1H, J = 1.8, 17.1 Hz), 2.94-2.86(m, 1H), 2.12(m, 1H), 1.85(t, 1H, J = 5.0).

<실시예 65>

화합물 190: N-트리틸 아지리딘 183(100 mg, 0.23 mmol) 및 사이클로헥산올(2 mL), 보론 트리플루오라이드 에테레이트(42 μL, 0.35 mmol)의 용액을 70 °C에서 1.25 시간 동안 가열한 다음 증발시켰다. 잔류물을 피리딘(2 mL)에 용해시키고 아세트산 무수물(110 μL, 1.15 mmol)과 촉매 DMAP로 처리하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후 반응물을 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트와 5% 시트르산을 사용하여 분리하였다. 물층을 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 모두 모아 합친후에, NaHCO₃ 및 NaCl 각각의 포화 수용액으로 씻어주었다. 유기층을 건조(MgSO₄)시키고, 여과 및 증발시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔상에서 정제하여(헥산/에틸 아세테이트 = 1/1), 화합물 190(53 mg, 69%)를 고체로서 얻었다: mp 105-107 °C(에틸 아세테이트/헥산): ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.78(m, 1H), 6.11(d, 1H, J = 7.4 Hz), 4.61(m, 1H), 4.32-4.23(m, 1H),

3.76(s, 3H), 3.44-3.28(m, 2H), 2.85(dd, 1H, J = 5.7, 17.6 Hz), 2.28-2.17(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.88-1.19(m, 10H).

<실시예 66>

화합물 191: THF를 용매로 한 화합물 190(49 mg, 0.15 mmol)의 용액에 트리페닐포르핀(57 mg, 0.22 mmol)과 물(270 μ L)을 첨가하고, 이 용액을 50 $^{\circ}$ C에서 10시간 동안 가열하였다. 반응물을 증발시킨 다음, 잔류물을 에틸아세테이트에 용해시켜, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 증발시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔상에서 정제하여(메탄올/에틸 아세테이트 = 1/1), 아민(46 mg)을 담착색 고체로서 얻었다. THF (1.5 mL) 용매의 아민 용액을 1.039 N KOH 용액(217 μ L)과 물(200 μ L)에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 0 $^{\circ}$ C로 냉각한 다음 IR-120 이온 교환 수지를 이용하여 pH 6-6.5로 산성화시켰다. 수지를 여과하고, 메탄올로 세척한 다음, 여액을 증발시켰다. 고체 잔류물을 물에 용해시키고, C-18 역상 실리카겔 컬러 (4x1 cm)을 통해 통과시키며 물로 용리시킨 후에, 2.5 % 아세트오니트릴/물로 용리시켰다. 생성물 분획들을 모두 모아 증발시킨 다음, 잔류물을 물에 용해시키고 동결건조시켜, 아미노산 191(28 mg)을 백색 고체로서 얻었다: ^1H NMR(D_2O) δ 6.47(br s, 1H), 4.80(br d, 1H), 4.00(dd, 1H, J = 8.9, 11.6 Hz), 3.59-3.50(m, 2H), 2.87(dd, 1H, J = 5.5, 17.2 Hz), 2.06(s, 3H), 1.90-1.15(series of m, 10H), 분석 결과 $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 에 대해 산축: C, 57.31, H, 8.34, N, 8.91. 실축치: C, 57.38, H, 8.09, N, 8.77.

<실시예 67>

비스-Boc 구아니디노 에스테르 201: Kim 및 Quian "Tetrahedron Lett.", 34:7677 (1993)의 방법에 따라 처리하였다. 0 $^{\circ}$ C로 냉각시킨 건조 DMF(5.0 mL)을 용매로 한, 아민 200(529 mg, 1.97 mmol, 실시예 109의 방법에 따라 제조), 비스-Boc 티오우레아(561 mg, 2.02 mmol) 및 Et_3N (930 μ L)의 용액에 HgCl_2 (593 mg, 2.18 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 상기 비균일상의 반응 혼합물을 0 $^{\circ}$ C에서 45 분간 교반한 후에 실온에서 15 분간 교반한 다음, 반응물을 EtOAc 로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 이를 진공 농축시킨 다음 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피 처리하여(에틸 아세테이트 중 10% 헥산), 화합물 201을 연한색 오일로서 904 mg(90%) 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 11.39(s, 1H), 8.63(d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.89(t, 1H, J = 2.4 Hz), 6.46(d, 1H, J = 8.7 Hz), 4.43-4.32(m, 1H), 4.27-4.17(m, 1H), 4.13-4.06(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.67-3.59(m, 1H), 2.83(dd, 1H, J = 5.1, 17.7 Hz), 2.45-2.33(m, 1H), 1.95(s, 3H), 1.65-1.50(m, 2H), 1.45(s, 18H), 0.90(t, 3H, J = 7.5 Hz).

<실시예 68>

카르복실산 202: THF (10 mL) 중 메틸 에스테르(904 mg, 1.77 mmol) 용액에 KOH 수용액(1.039 N, 3.45 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 17 시간 교반하고, 0 $^{\circ}$ C로 냉각한 다음 Amberlite IR-120(H^+) 산성 수지를 이용하여 pH 4.0으로 산성화시켰다. 수지를 여과하고, 물과 메탄올로 세척하였다. 진공 농축시켜 유리 산(free acid)을 연한색 포말로서 얻은 후에, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

<실시예 69>

구아니딘 카르복실산 203: 0 $^{\circ}$ C로 냉각시킨 CH_2Cl_2 (40 mL) 용매의 비스-Boc 구아니디닐산 202(앞의 반응으로 부터 얻은 조질물)의 용액에 순수한 트리플루오로아세트산(25 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 $^{\circ}$ C에서 1 시간, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이를 진공농축시켜 연한 주황색 고체를 얻고, 이를 C_{18} 역상 크로마토그래피에 의해 물로 용리시켜 정제하였다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획들을 모아 동결건조시켜 구아니딘 카르복실산 203을 트리플루오로아세트산염으로서 495 mg(68%, 2단계) 얻었다: ^1H NMR(D_2O , 300 MHz) δ 6.66(s, 1H), 4.29(bd, 1H, J = 9.0 Hz), 4.01(dd, 1H, J = 10.8, 10.8Hz), 3.87-3.79(m, 1H), 3.76-3.67(m, 1H), 3.60-3.50(m, 1H), 2.83(dd, 1H, J = 5.1, 17.4 Hz), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.06(s, 3H), 1.65-1.50(m, 2H), 0.90(t, 3H, J = 7.2 Hz). 분석 결과: $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}_4\text{F}_3$ 에 대해 산축: C, 43.69, H, 5.62, N, 13.59. 실축치: C, 43.29, H, 5.90, N, 13.78.

<실시예 70>

포름아미딘 카르복실산 204: 0-5 $^{\circ}$ C, 물(500 μ L) 중 아미노산 102(25 mg, 0.010 mmol, 실시예 110의 방법으로 제조함) 용액을 0.1 N NaOH를 이용하여 pH 8.5로 조정하였다. 벤질 포름이미데이트 하이드로클로라이드(45 mg, 0.26 mmol)을 한 번에 첨가하고 반응 혼합물을 이 온도에서 3시간 교반하면서 1.0 N NaOH를 이용하여 pH 8.5-9.0으로 유지하였다. 반응물을 진공 농축시킨 후에, C_{18} 역상 크로마토그래피에 의해 물로 용리시켜 정제하였다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획들을 모아 동결건조시켜 포름아미딘 카르복실산 204를 4.0 mg(13%) 얻었다: ^1H NMR(D_2O , 300 MHz) δ 7.85(s, 1H), 6.53(bd, 1H, J = 7.8 Hz), 4.32-4.25(bm, 1H), 4.10-3.97(m, 1H), 3.76-3.67(m, 2H), 3.57-3.49(m, 1H), 2.86-2.81(m, 1H), 2.55-2.40(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.65-1.50(m, 2H), 0.90(t, 3H, J = 7.4 Hz).

<실시예 71>

아미노산 206: THF(1.0 mL)를 용매로 한 아미노 메틸 에스테르 205(84 mg, 0.331 mmol, 실시예 107로부터 제조)의 용액에 KOH 수용액(1.039 N, 481 μ L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하고, Amberlite IR-120(H^+) 산성 수지를 이용하여 pH 6.5로 조정하였다. 수지를 여과하고, 물과 메탄올로 씻어주었다. 이를 진공 농축시켜 아미노산을 백색 고체로서 얻은 후에, 이를 C_{18} 역상 크로마토그래피에 의해 물로 용리시켜 정제하였다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획들을 모아 동결건조시켜, 아미노산 206을 59 mg(74%) 얻었다: ^1H NMR(CD_3OD , 300 MHz) δ 6.60(bd, 1H, J = 1.8 Hz), 4.01-3.95(m, 1H), 3.71-3.60(m, 2H), 3.50-3.42(m, 1H), 3.05-2.85(m, 2H), 2.39-2.28(m, 1H), 1.70-1.55(m, 2H), 0.95(t,

3H), $J = 7.5$ Hz).

<실시예 72>

트리플루오로아세트아미드 207: 아르곤 분위기 하에서, 건조 메탄올(1.0 mL)을 용매로 한 아미노산 206(59 mg, 0.246 mmol)의 탈기된 용액에 Et_3N (35 μL)과 메틸 트리플루오로아세테이트(35 μL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 주일간 교반한 다음 농축시켰다. 이를 ^1H NMR로 분석하자 반응이 40% 완결된 것으로 나타났다. 조질의 반응 생성물을 건조 메탄올(1.0 mL), 메틸 트리플루오로아세테이트(1.0 mL) 및 Et_3N (0.5 mL) 중에 재용해시키고 실온에서 5 일간 교반하였다. 그 후에, 반응물을 진공 농축하고 50% 수성 THF(2.0 mL)에 용해시킨 다음, Amberlite IR-120(H^+) 산성 수지를 이용하여 pH 4로 조정된 후에 여과하였다. 농축에 의해 조질의 트리플루오로아세트아미드 카르복실산을 얻고, 이를 추가정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

<실시예 73>

아미노산 208: 물(160 μL) 및 THF(2.0 mL)를 용매로 하는 아지드 207(앞 단계로부터 얻은 조질물)의 용액을 실온에서 폴리머 지지된 트리페닐 포스핀(225 mg)으로 처리하였다. 20 시간 동안 교반한 후, 폴리머를 여과한 다음 메탄올로 씻어주었다. 진공 농축에 의해 연한색 고체를 얻고, 이를 C_{18} 역상 크로마토그래피에 의해 물로 용리시켜 정제하였다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획들을 모아 동결건조시켜, 트리플루오로아세트아미드 아미노산 208을 6.5 mg(9%) 얻었다: ^1H NMR(D_2O , 300 MHz) δ 6.59(bs, 1H), 4.40–4.30(m, 1H), 4.26(t, 1H, $J = 10.1$ Hz), 3.80–3.66(m, 2H), 3.56–3.47(m, 1H), 2.96(bdd, 1H, $J = 5.4$, 17.7 Hz), 2.58–2.45(m, 1H), 1.62–1.50(m, 2H), 0.89(t, 3H, $J = 7.5$ Hz).

<실시예 74>

메틸설폰아미드 메틸 에스테르 209: 메탄설폰닐 클로라이드(19 μL)를 0 °C에서, CH_2Cl_2 (1.0 mL)를 용매로 한 아민 205(58 mg, 0.23 mmol, 실시예 107에 따라 제조), Et_3N (97 μL) 및 DMAP 촉매량(결정 몇 개)의 용액에 첨가하였다. 30 분 경과후에 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고, 다시 1 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 진공 농축시킨 다음, 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피 처리하여(에틸 아세테이트 중 50% 헥산), 설폰아미드 209를 61 mg(79%) 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.87(t, 1H, $J = 2.3$ Hz), 5.08(d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 4.03–3.90(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.75–3.45(m, 4H), 3.14(s, 3H), 2.95(dd, 1H, $J = 5.2$ 17.3 Hz), 2.42–2.30(m, 1H), 1.75–1.55(m, 2H), 0.95(t, 3H, $J = 7.5$ Hz).

<실시예 75>

아미노 에스테르 210: 물(118 μL) 및 THF(2.0 mL)을 용매로 한 아지드 209 (61 mg, 0.183 mmol)의 용액을 실온에서 폴리머 지지된 트리페닐 포스핀(170 mg)으로 처리하였다. 17.5 시간 동안 교반한 다음, 폴리머를 여과하고 메탄올로 씻어주었다. 상기 잔류물을 짧은 실리카겔 컬럼을 통해 플래쉬 크로마토그래피 처리하고(100% 메탄올), 진공 농축시켜 아미노 에스테르 210을 연한색 포말로서 45 mg(80%) 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.85(s, 1H), 3.94(bd, 1H, $J = 7.8$ Hz), 3.77(s, 3H), 3.74–3.60(m, 2H), 3.55–3.45(m, 1H), 3.25–3.15(m, 1H), 3.11(s, 3H), 2.94–2.85(m, 1H), 2.85(bs, 2H), 2.22–2.10(m, 1H), 1.70–1.56(m, 1H), 0.94(t, 3H, $J = 7.5$ Hz).

<실시예 76>

아미노산 211: THF(200 μL)을 용매로 한 메틸 에스테르(21 mg, 0.069 mmol) 용액을 KOH 수용액(1.039 N, 135 μL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40분간 교반하고, Amberlite IR-120 (H^+) 산성 수지를 이용하여 pH 7.0으로 중화시켰다. 이 수지를 여과하고 물과 메탄올로 씻어주었다. 이를 진공 농축시켜 아미노산을 연한색 고체로서 얻고, 이를 C_{18} 역상 크로마토그래피에 의해 물로 용리시켜 정제하였다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획들을 모아 동결건조시켜 아미노산 211을 3.5 mg(17%) 얻었다.

^1H NMR(D_2O , 300 MHz): δ 6.60(d, 1H, $J = 1.8$ Hz); 4.30–4.20 (m, 1H); 3.84–3.75(m, 1H); 3.68–3.58(m, 1H); 3.60–3.40(m, 2H); 3.20(s, 3H); 2.96–2.88 (m, 1H); 2.55–2.45(m, 1H); 1.72–1.59(m, 2H); 0.93(t, 3H, $J = 7.4$ Hz).

<실시예 77>

비스-Boc 구아니디노 에스테르 212: Kim 및 Qian, "Tetrahedron Lett." 34:7677 (1993)에 기재된 방법에 따라 처리하였다. 0 °C로 냉각시킨 건조 DMF 용매(203 μL)를 한, 아민 210(31 mg, 0.101mmol), 비스-Boc 티오우레아(28.5 mg, 0.103 mmol) 및 Et_3N (47 μL)의 용액에 HgCl_2 (30 mg, 0.11 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 비균일상의 상기 반응 혼합물을 0 °C에서 30 분간, 그 후에 실온에서 30 분간 교반한 다음, 반응물을 EtOAc로 희석시켜 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 진공 농축시킨 후에 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여(에틸 아세테이트 중 40% 헥산), 화합물 212를 연한색 오일상으로서 49 mg(89%) 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 11.47(s, 1H), 8.66(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.87(s, 1H), 6.01(bs, 1H), 4.50–4.35(m, 1H), 4.04(bd, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.76(s, 3H), 3.70–3.60(m, 1H), 3.53–3.45(m, 2H), 3.02(s, 3H), 2.85(dd, 1H, $J = 5.3$, 17.3 Hz), 2.42–2.30(m, 1H), 1.66–1.55(m, 2H), 1.49(s, 9H), 1.48(s, 9H), 0.93(t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

<실시예 78>

카르복실산 213: THF(1.0 mL) 용매의 메틸 에스테르 212(49 mg, 0.090 mmol)의 용액에 KOH 수용액(1.039 N, 260 μL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고 0 °C로 냉각한 다음 Amberlite

IR-120(H⁺) 산성 수지를 이용하여 pH 4.0으로 산성화시켰다. 수지를 여과한 다음 물과 메탄올로 씻어주었다. 진공 농축에 의해 유리 산을 연한색 포말로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

<실시예 79>

구아니딘 카르복실산 214: 0 °C로 냉각시킨 CH₂Cl₂(2.0 mL) 용매의 비스-Boc 구아니디닐산 213(전 단계 반응으로부터 얻은 조질물)의 용액에 순수한 트리플루오로아세트산(2.0 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 진공 농축에 의해 연한 주황색 고체를 얻고, 이를 C₁₈ 역상 크로마토그래피로 물로 용리시켜 정제하였다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획들을 모아 동결건조시켜, 구아니딘 카르복실산 214를 10 mg(25%, 2 단계) 얻었다. ¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 6.60(bs, 1H); 4.42(bd, 1H, J = 9.0 Hz); 3.82-3.66(m, 2H); 3.65-3.54(m, 1H); 3.43(bt, 1H, J = 9.9 Hz); 3.15(s, 3H); 2.82(dd, 1H, J = 5.0, 17.5 Hz); 2.48-2.30(m, 1H); 1.71-1.58(m, 2H); 0.93(t, 3H, J = 7.3 Hz).

<실시예 80>

프로피온아미드 메틸 에스테르 215: 0 °C로 냉각시킨 CH₂Cl₂(2.0 mL)를 용매로 한 아민 205(178 mg, 0.070 mmol, 실시예 107에 따라 제조함)과 피리딘(1.5 mL)의 용액에 프로피오닐 클로라이드(96 µL, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 0 °C에서 30 분이 경과한 후에, 반응물을 농축시켜 에틸아세테이트와 염수를 사용하여 분리시켰다. 유기층을 분리하여, 탄산수소나트륨 포화 수용액, 염수로 연속 세정한 다음, MgSO₄로 건조시켰다. 진공 농축시킨 후에, 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피 처리하여(에틸 아세테이트 중 40% 헥산), 프로피온아미드 메틸 에스테르 215를 담황색 고체로서 186 mg(86%) 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.86(t, 1H, J = 2.3 Hz), 5.72(bd, 1H, J = 7.8 Hz), 4.52-4.49(m, 1H), 4.25-4.15(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.65-3.37(complex m, 3H), 2.87(dd, 1H, J = 5.7, 17.7 Hz), 2.28(q, 2H, J = 7.5 Hz), 2.25-2.20(m, 1H), 1.65-1.50(m, 2H), 1.19(t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.92(t, 3H, J = 7.5 Hz)

<실시예 81>

아미노 메틸 에스테르 216: 물(400 µL) 및 THF(5.0 mL) 용매의 아지드 215 (186 mg, 0.60 mmol)의 용액을 폴리머 지지된 트리페닐 포스핀(560 mg)으로 실온에서 처리하였다. 21 시간 동안 교반한 후에, 폴리머를 여과하고 메탄올로 씻어주었다. 진공 농축에 의해 조질의 아미노 에스테르 216을 얻고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

<실시예 82>

아미노산 217: THF (500 µL) 용매의 메틸 에스테르 216(전단계 반응에서 얻은 조질물)의 용액을 KOH 수용액 (1.039 N, 866 µL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, Amberlite IR-120(H⁺) 산성 수지를 이용하여 pH 7.0으로 중화시켰다. 수지를 여과하고 물과 메탄올로 씻어주었다. 진공 농축에 의해 아미노산을 연한색 고체로 얻고, 이를 C₁₈ 역상 크로마토그래피에 의해 물로 용리시켜 정제하였다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획들을 모아 동결건조시켜 아미노산 217을 49 mg(31%, 2단계) 얻었다: ¹H NMR(D₂O, 300 MHz) δ 6.54(s, 1H), 4.25(bd, 1H, J = 8.7 Hz), 4.13(dd, 1H, J = 9.0, 11.3 Hz), 3.74-3.60(m, 1H), 3.61-3.40(m, 2H), 2.85(dd, 1H, J = 5.9, 17.1 Hz), 2.55-2.40(m, 1H), 2.35(q, 2H, J = 7.5 Hz), 1.65-1.45(m, 2H), 1.13(t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.88(t, 3H, J = 7.5 Hz).

<실시예 83>

(모노 메틸) 비스-Boc 구아니디노 에스테르 218: 건조 DMF(1.0 mL) 용매의 아민(51 mg, 0.19 mmol) 및 모노 메틸 비스-Boc 티오우레아(36 mg, 0.19 mmol)의 용액에, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(38 mg) 및 Et₃N(56 µL)을 실온에서 첨가하였다. 1.5 시간 경과 후에, 실온에서 HgCl₂ (~75 mg, 과량)를 한 번에 첨가하였다. 비균일상의 상기 반응 혼합물을 45 분간 교반하고, 에틸아세테이트로 희석한 다음 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 추가 에틸아세테이트로 희석하고, 묽은 HCl 수용액, 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 염수로 세정한 다음 MgSO₄로 건조하였다. 진공 농축한 후에 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피 처리하여(에틸 아세테이트 중 10% 메틸), (모노 메틸) 비스-Boc 구아니디노 에스테르 218를 무색 포말로서 13 mg(16%) 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.84(s, 1H), 6.20(bd, 1H, J = 5.1 Hz), 5.45(bs, 1H), 4.25-4.40(bm, 1H), 4.20-4.05(bm, 2H), 3.76(s, 3H), 3.60-3.50(m, 1H), 3.43-3.30(m, 1H), 2.90(dd, 1H, J = 5.4, 17.7 Hz), 2.77(d, 3H, J = 4.8 Hz), 2.35-2.25(m, 1H), 1.96(s, 3H), 1.60-1.50(m, 2H), 1.47(s, 9H), 0.91(t, 3H, J = 7.2 Hz).

<실시예 84>

(모노 메틸) 비스-Boc 구아니디노산 219: THF(500 µL) 용매의 메틸 에스테르 218(13 mg, 0.031 mmol)의 용액에 KOH 수용액(1.039 N, 60 µL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 교반한 후에, 1 시간 동안 가볍게 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 0 °C로 냉각하고, Amberlite IR-120 (H⁺) 산성 수지를 이용하여 pH 6.0으로 산성화시켰다. 수지를 여과하고 물과 메탄올로 세정하였다. 진공 농축에 의해 유리 산 219를 얻고 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

<실시예 85>

(모노 메틸)구아니디노 아미노산 220: 0°C로 냉각된 CH₂Cl₂ (1.0 mL) 용매의 (모노 메틸)비스-Boc 구아니디닐산 219(전단계 반응으로부터 얻은 조질물) 용액에 순수한 트리플루오로아세트산(1.0 mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 진공 농축에 의해 연한색 고체를 얻고, 이를 C₁₈ 역상 크로마토그래피에 의해 물로 용리하여 정제하였다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획들을 모아 동

결건조시켜, 4.4 mg(33%, 2 단계)의 구아니딘 카르복실산 220을 얻었다: ^1H NMR(D_2O , 300 MHz) δ 6.52(bs, 1H), 4.27(bd, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.01(dd, 1H, $J = 9.2, 10.3$ Hz), 3.86–3.75(m, 1H), 3.75–3.67(m, 1H), 3.60–3.49(m, 1H), 2.85(s, 3H), 2.80(dd, 1H, $J = 5.1, 17.7$ Hz), 2.47–2.37(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.64–1.50(m, 2H), 0.90(t, 3H, $J = 7.2$ Hz).

<실시예 86>

(R)-메틸 프로필 에스테르 221: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (63 μL , 0.51 mmol)을 아르곤 분위기 하에서 실온으로 교반하면 서, (R)-(-)-2-부탄올(1.2 mL) 용매의 N-트리틸 아지리딘 183(150 mg, 0.341 mmol) 용액에 첨가하였다. 이 연한색 용액을 70 $^\circ\text{C}$ 에서 2시간 가열한 다음, 진공 농축한 후에 갈색 잔류물을 건조 피리딘(2.0 mL)에 용해시킨 다음, 0 $^\circ\text{C}$ 에서 아세트산 무수물(225 μL)과 촉매량의 DMAP(결정 몇 개)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 승온시키고 2 시간 동안 교반한 다음, 진공 농축시켜 에틸아세테이트와 염수를 사용하여 분리하였다. 유기층을 분리한 다음, 묽은 HCl 수용액, 탄산수소나트륨 포화 수용액, 염수로 연속 세척한 후에 MgSO_4 로 건조시켰다. 진공 농축한 후에 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피 처리하여(에틸 아세테이트 중 50% 헥산), (R)-메틸 프로필 에스테르 221을 연한색 고체로서 75 mg (72%) 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.79(t, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.14(d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 4.55(bd, 1H, $J = 8.7$ Hz), 4.33–4.23(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.56–3.45(m, 1H), 3.40–3.27(m, 1H), 2.85(dd, 1H, $J = 5.5, 17.5$ Hz), 2.30–2.15(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.59–1.40(m, 2H), 1.10(d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 0.91(t, 3H, $J = 7.4$ Hz).

<실시예 87>

(R)-메틸 프로필 아미노 에스테르 222: THF(3.0 mL) 용매의 물(432 μL)와 아지드 221(75 mg, 0.24 mmol) 용액에 Ph_3P (95 mg, 0.36 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 담황색 용액을 50 $^\circ\text{C}$ 에서 10 시간 동안 가열하고, 냉각시킨 후에 진공 농축시켜 연한색 고체를 얻었다. 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(에틸 아세테이트 중 50% 메탄올), 아미노 에스테르 222를 연한색 고체로서 66 mg (97%) 얻었다.

<실시예 88>

아미노산 223: THF(1.0 mL) 용매의 메틸 에스테르 222(34 mg, 0.12 mmol) 용액을 KOH 수용액(1.039 N, 175 μL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 교반하고, Amberlite IR-120 (H^+) 산성 수지를 이용하여 pH 6.0으로 산성화시켰다. 이 수지를 여과하고 물과 메탄올로 세정하였다. 이를 진공 농축시켜 아미노산을 연한색 고체로서 얻고, 이를 C_{18} 역상 크로마토그래피에 의해 물로 용리시켜 정제하였다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획들을 모아 동결건조시켜, 아미노산 223을 11.5 mg (36%) 얻었다: ^1H NMR(D_2O , 300 MHz) δ 6.52(bs, 1H), 4.28(bd, 1H, $J = 8.7$ Hz), 4.04(dd, 1H, $J = 8.8, 11.5$ Hz), 3.74–3.65(m, 1H), 3.50–3.60(m, 1H), 2.90(dd, 1H, $J = 5.5, 17.2$ Hz), 2.50–2.40(m, 1H), 2.10(s, 3H), 1.60–1.45(m, 2H), 1.14(d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 0.91(t, 3H, $J = 7.4$ Hz).

<실시예 89>

비스-Boc 구아니디노 에스테르 224: Kim 및 Qian, "Tetrahedron Lett." 34:7677(1993)에서의 방법에 따라 처리하였다. 0 $^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 건조 DMF(350 μL) 용매의 아민 222(32 mg, 0.113 mmol), 비스-Boc 티오우레아(32 mg, 0.115 mmol) 및 Et_3N (53 μL) 용액에 HgCl_2 (34 mg, 0.125mmol)을 한 번에 첨가하였다. 비균일상의 상기 반응 혼합물을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 45 분간, 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 반응물을 EtOAc 로 희석시켜 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 진공 농축시킨 후에, 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여(에틸 아세테이트 중 20% 헥산), 화합물 224를 무색 포말로서 57 mg(96%) 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 11.40(s, 1H), 8.65(d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.82(s, 1H), 6.36(d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 4.46–4.34(m, 1H), 4.20–4.10(m, 1H), 4.10–3.95(m, 1H), 3.76(s, 3H), 2.79(dd, 1H, $J = 5.4, 17.7$ Hz), 2.47–2.35(m, 1H), 1.93(s, 3H), 1.60–1.45(m, 2H), 1.49(s, 18H), 1.13(d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 0.91(t, 3H, $J = 7.5$ Hz).

<실시예 90>

카르복실산 225: THF(1.5 mL) 용매의 메틸 에스테르 224(57 mg, 0.11 mmol)의 용액에 KOH 수용액(1.039 N, 212 μL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고 0 $^\circ\text{C}$ 로 냉각한 다음 Amberlite IR-120 (H^+) 산성 수지를 이용하여 pH 4.0으로 산성화시켰다. 수지를 여과한 다음 물과 메탄올로 세정하였다. 진공 농축에 의해 유리 산을 연한색 포말로서 얻고 이를 추가 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

<실시예 91>

구아니딘 카르복실산 226: 0 $^\circ\text{C}$ 로 냉각한 CH_2Cl_2 (4.0 mL) 용매의 비스-Boc 구아니디닐산 225(전단계 반응으로부터 얻은 조질물)의 용액에 순수한 트리플루오로아세트산(4.0 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 1 시간, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 진공 농축에 의해 연한 주황색 고체를 얻고, 이를 물로 용리시키며 C_{18} 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획들을 모아 동결건조시켜 구아니딘 카르복실산 225을 18.4 mg(40%, 2 단계) 얻었다: ^1H NMR(D_2O , 300 MHz) δ 6.47(s, 1H), 4.28(bd, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.93–3.74(m, 2H), 3.72–3.63(m, 1H), 2.78(dd, 1H, $J = 4.8, 17.4$ Hz), 2.43–2.32(m, 1H), 1.58–1.45(m, 2H), 1.13(d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 0.90(t, 3H, $J = 7.4$ Hz).

<실시예 92>

(디에틸)메틸 에테르 에스테르 227: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6.27 mL, 51 mmol)을 아르곤 분위기 하에서 실온으로 교반하

면서, 3-펜탄올(230 mL) 용매의 N-트리틸 아지리딘 183(15 g, 34 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 연한 용액을 70-75 °C에서 1.75 시간 동안 가열한 다음 진공 농축시켜 갈색 잔류물을 얻고, 이를 건조 피리딘(2.0 mL)에 용해시킨 다음, 아세트산 무수물(16 mL, 170 mmol) 및 촉매량의 DMAP 200 mg으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 진공 농축시킨 다음 에틸아세테이트와 1M HCl 수용액으로 추출 분리하였다. 유기층을 따로 분리하여, 탄산수소나트륨 포화 수용액과 염수로 연속 세척한 다음, MgSO₄로 건조하였다. 진공 농축한 후에 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피 처리하여(에틸 아세테이트 중 50% 헥산), (디에틸)메틸 에테르 에스테르 7.66 g을 얻고, 이를 에틸아세테이트/헥산으로부터 재결정하여, 화합물 277을 무색의 침상으로 얻었다(7.25 g, 66%): ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.79(t, 1H, J = 2.1 Hz), 5.92(d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.58(bd, 1H, J = 8.7 Hz), 4.35-4.25(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.36-3.25(m, 2H), 2.85(dd, 1H, J = 5.7, 17.4 Hz), 2.29-2.18(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.60-1.45(m, 4H), 0.91(t, 3H, J = 3.7 Hz), 0.90(t, 3H, J = 7.3 Hz).

<실시에 93>

(디에틸)메틸 에테르 아미노 에스테르 228: THF(30 mL)를 용매로 하는 물(5.6 mL) 및 아지드 227(1 g, 3.1 mmol)의 용액에 Ph₃P(1.21 g, 4.6 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 담황색 용액을 50 °C에서 10 시간 동안 가열한 다음, 냉각하고 진공 농축시켰다. 오일상의 수성 잔류물을 EtOAc와 NaCl 포화 수용액으로 추출하여 분리하였다. 유기층을 건조시킨 후에(MgSO₄), 여과 및 증발시켰다. 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해

정제하여(에틸 아세테이트 중 50% 메탄올), 아미노산 228을 830 mg(90%) 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 6.78(t, 1H, J = 2.1 Hz), 5.68(bd, 1H, J = 7.8 Hz), 4.21-4.18(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.54-3.45(m, 1H), 3.37-3.15(m, 2H), 2.74(dd, 1H, J = 5.1, 17.7 Hz), 2.20-2.07(m, 1H), 2.03(s, 3H), 1.69(bs, 2H, -NH₂), 1.57-1.44(m, 4H), 0.90(t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.89(t, 3H, J = 7.5 Hz).

<실시에 94>

아미노산 229: THF(15 mL) 용매의 메틸 에스테르 228(830 mg, 2.8 mmol)의 용액을 KOH 수용액(1.039 N, 4 mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40 분간 교반하고, Dowex 50WX8 산성 수지를 이용하여 pH 5.5-6.0으로 산성화시켰다. 수지를 여과하고 물과 메탄올로 씻어주었다. 진공 농축시킨 후에 아미노산을 연한색 고체로서 얻고, 이를 5% CH₃CN/물로 용리시키며 C₁₈ 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 목적 생성물을 함

유하는 분획들을 모아 동결건조시켜, 아미노산 229를 600 mg (75%) 얻었다: ¹H NMR(D₂O, 300 MHz) δ 6.50(t, 1H, J = 2.1 Hz), 4.30-4.26(m, 1H), 4.03(dd, 1H, J = 9.0, 11.7 Hz), 3.58-3.48(m, 2H), 2.88(dd, 1H, J = 5.4, 16.8 Hz), 2.53-2.41(m, 1H), 1.62-1.40(m, 4H), 0.90(t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.85(t, H, J = 7.5 Hz).

<실시에 95>

t-아밀 에테르 에스테르 230: 아르곤 분위기 하에서 BF₃·Et₂O(43 μL, 0.35 mmol)을 t-아밀 알콜(2.5 mL) 용매의 N-트리틸 아지리딘 183(104 mg, 0.24 mmol)의 용액에 첨가하여 실온으로 교반하였다. 이 연한색 용액을 75 °C에서 3 시간 동안 가열한 다음, 진공 농축하여 갈색 잔류물을 건조 피리딘(2.0 mL)에 용해시킨 다음, 아세트산 무수물(250 μL)과 촉매량의 DMAP(결정 몇 개)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 다음 진공 농축시킨 후에, 에틸 아세테이트와 염수로 추출하여 총분리하였다. 유기층을 따로 분리한 다음 묶은 HCl 수용액, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 연속 세척하고 MgSO₄로 건조시켰다. 이를 진공 농축한 후에, 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피 처리하여(에틸 아세테이트 중 50% 헥산), t-아밀 에테르 에스테르 230을 연한색 오일로서 27 mg(35%) 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.72(t, 1H, J = 2.1 Hz); 5.83(d, 1H, J = 7.2 Hz); 4.71(bd, 1H, J = 8.1 Hz); 4.45-4.35(m, 1H); 3.75(s, 3H); 3.27-3.17(m, 1H); 2.84(dd, 1H, J = 5.7, 17.4 Hz); 2.27-2.15(m, 1H); 2.05(s, 3H); 1.57-1.47(m, 2H); 1.19(s, 3H); 1.15(s, 3H); 0.90(t, 3H, J = 7.5 Hz).

<실시에 96>

t-아밀 에테르 아미노 에스테르 231: THF(1.5 mL)를 용매로 하는 물(160 μL) 및 아지드 230(27 mg, 0.083 mmol)의 용액에 Ph₃P(35 mg, 0.133 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 상기 담황색 용액을 50 °C에서 10 시간 동안 가열하고, 냉각시켜 진공 농축시킨 후에 연한색 고체를 얻었다. 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(에틸 아세테이트 중 50% 메탄올), 아미노 에스테르 231을 연한색 오일로서 20 mg(82%) 얻었다.

<실시에 97>

아미노산 232: THF(1.0 mL) 용매의 메틸 에스테르 231(20 mg, 0.068 mmol)의 용액을 KOH 수용액(1.039 N, 131 μL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5 시간 도안 교반하고 Amberlite IR-120 (H⁺) 산성 수지를 이용하여 pH 5.0으로 산성화시켰다. 수지를 여과하고 물과 메탄올로 세정하였다. 진공 농축시켜 아미노산을 연한색 고체로서 얻고, 이를 물로 용리하며 C₁₈ 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 목적하는 생성물을 함

유하는 분획들을 모아 동결건조시킴으로써, 아미노산 232를 8.6 mg(45%) 얻었다: ¹H NMR(D₂O, 300 MHz) δ 6.47(bs, 1H), 4.42(bd, 1H, J = 8.1 Hz), 3.97(dd, 1H, J = 8.4, 11.4 Hz), 3.65-3.54(m, 1H), 2.88(dd, 1H, J = 5.5, 17.3 Hz), 2.51-2.39(m, 1H), 2.08(s, 3H), 1.61-1.46(m, 2H), 1.23(s, 3H), 1.18(s, 3H), 0.86(t, 3H, J = 7.5 Hz).

<실시에 98>

n-프로필 티오 에테르 에스테르 233: BF₃·Et₂O(130 μL, 1.06 mmol)을 아르곤 분위기 하에서, 1-프로판티

올(8.0 mL) 용매의 N-트리틸 아지리딘 183(300 mg, 0.68 mmol)의 용액에 첨가하여 실온으로 교반하였다. 이 연한 용액을 65 °C에서 45분 동안 가열한 다음 농축시킨 후에, 에틸 아세테이트와 염수를 사용하여 층분리하였다. 유기층을 따로 분리한 다음 포화 탄산수소나트륨 수용액과 염수로 연속 세척한 다음 MgSO_4 로 건조하였다. 진공 농축시킨 후에 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피 처리하여(에틸 아세테이트 중 30% 헥산), n-프로필 티오 에테르 에스테르 233을 담색 오일로서 134 mg(73%) 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.87(t, 1H, J = 2.4 Hz), 3.77(s, 3H), 3.48-3.38(m, 1H), 3.22-3.18(m, 1H), 2.93(dd, 1H, J = 5.4, 17.4 Hz), 2.80(t, 1H, J = 9.9 Hz), 2.51(t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.32-2.20(m, 1H), 1.96(bs, 2H, $-\text{NH}_2$), 1.69-1.56(m, 2H), 1.00(t, 3H, J = 7.2 Hz).

<실시예 99>

n-프로필 티오 에테르 아지도 에스테르 234: 0 °C로 냉각된 피리딘(91.5 mL) 용매의 아민 233(134 mg, 0.50 mmol)의 용액에 순수한 아세틸 클로라이드(60 μL , 0.84 mmol)를 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고, 다시 15 분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시킨 후에, 에틸아세테이트와 염수로 추출하여 분리하고, 유기층을 묽은 HCl 수용액, 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 순차적으로 세정하고 MgSO_4 로 건조하였다. 진공 농축시킨 후에, 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(에틸 아세테이트 중 30% 헥산), n-프로필 티오 에테르 아지도 에스테르 234를 담황색 고체로 162 mg (100%) 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.90(t, 1H, J = 2.7 Hz), 5.87(bd, 1H, J = 7.8 Hz), 4.07-3.98(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.65-3.55(m, 1H), 2.95-2.85(m, 1H), 2.60-2.45(m, 2H), 2.30-2.18(m, 1H), 2.08(s, 3H), 1.65-1.53(m, 2H), 0.98(t, 3H, J = 7.2 Hz).

<실시예 100>

n-프로필 티오 에테르 아미노 에스테르 235: 에틸 아세테이트(10 mL) 용매의 아지드 234(130 mg, 0.416 mmol)를 Lindlar 촉매(150 mg)로 실온에서 18시간 동안 반응시켜 수소화시켰다(1 기압). 촉매를 셀라이트 패드를 통해 여과한 후에, 뜨거운 에틸아세테이트와 메탄올로 세척하였다. 진공 농축시켜 오렌지색 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 처리하여, n-프로필 티오 에테르 아미노 에스테르 235를 62 mg (53%) 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.88(t, 1H, J = 2.7 Hz), 5.67(bd, 1H, J = 8.7 Hz), 3.76(s, 3H), 3.75-3.65(m, 1H), 3.45-3.35(bm, 1H), 3.05-2.95(m, 1H), 2.87-2.78(m, 1H), 2.56-2.40(m, 2H), 2.18-2.05(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.65-1.50(m, 2H), 1.53(bs, 2H, $-\text{NH}_2$), 0.98(t, 3H, J = 7.2 Hz).

<실시예 101>

화합물 240: 아세톤(700 mL)을 용매로 하는 톨루엔설폰산(850 mg)과 2,2-디메톡시프로판(200 mL), 퀴닌산(103 g)의 현탁액을 실온에서 4 일간 교반하였다. 용매와 과량의 시약을 감압 제거하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산/ EtOAc = 2/1~1.5/1)에 의해 정제하여, 락톤 240(84 g, 73%)을 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 4.72(dd, J = 2.4, 6.1 Hz, 1H), 4.50(m, 1H), 4.31(m, 1H), 2.67(m, 2H), 2.4-2.2(m, 3H), 1.52(s, 3H), 1.33(s, 3H). 환류시키며 4 시간 동안 반응시키고, 수용액으로 워크-업(에틸아세테이트/물 층분리)하고 미정제 물질을 에틸아세테이트/헥산으로부터 재결정한 후에 락톤 240을 71% 수율로 얻었다.

<실시예 102>

화합물 241: 메탄올(1200 mL) 용매의 락톤 240(43.5 g, 203 mmol) 용액에 소듐 메톡사이드(4.37 M, 46.5 mL, 203 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 아세트산(11.62 mL)으로 퀸칭(quench)시켰다. 용매 메탄올을 감압 제거하였다. 혼합물을 물로 희석시킨 후에, EtOAc 로 추출하였다(3x). 유기층 함께 모아, 물(1x)과 염수(1x)로 세척한 후에 MgSO_4 로 건조시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(헥산/ EtOAc = 1/1에서 1/4)에 의해 정제하여 디올(43.4 g, 87%)을 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 4.48(m, 1H), 4.13(m, 1H), 3.99(t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.34(s, 1H), 2.26(d, J = 3.8 Hz, 2H), 2.08(m, 1H), 1.91(m, 1H), 1.54(s, 3H), 1.38(s, 3H). 다른 한편으로, 락톤 240을 메탄올 용매 하에서 소듐 메톡사이드(1 mol%) 촉매량으로 처리하고, 에틸아세테이트/헥산으로부터 조질의 생성물을 결정화시킨 후, 해당 에틸 에스테르 화합물을 67% 얻었다. 모액으로부터 얻은 잔류물(출발물질과 생성물로 이루어짐)을 다시 동일한 반응 조건으로 반응시킨 다음, 재결정화시켜 부가적인 생성물을 얻었다. 총수율은 83%였다.

<실시예 103>

화합물 242: 피리딘(230 mL) 용매의 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘(500 mg)과 디올 241(29.8 g, 121 mmol)의 용액에 토실 클로라이드(27.7 g, 145 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3 일간 교반하고 피리딘을 감압 제거하였다. 상기 혼합물을 물로 희석시켜, EtOAc (3x)로 추출하였다. 유기층을 함께 모아, 물(2 x)과 염수(1x)로 씻어준 후에 MgSO_4 로 건조시켰다. 농축 후에 플래쉬 크로마토그래피(헥산/ EtOAc = 2/1~1/1)에 의해 정제하여 토실레이트 242(44.6 g, 92%)를 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.84(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33(d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.76(m, 1H), 4.42(m, 1H), 4.05(dd, J = 5.5, 7.5 Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.35(m, 1H), 2.24(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.26(s, 3H), 1.13(s, 3H). 화합물 241의 해당 에틸 에스테르 화합물은 0 °C의 CH_2Cl_2 용매 하에서 메탄설폰일 클로라이드 및 트리에틸아민으로 처리하여, 수성 워크-업을 수행한 후에 정량의 메실레이트 유도체로 얻어졌다. 상기 메실레이트는 추가 정제 없이도 사용 가능하였다.

<실시예 104>

화합물 243: -78 °C에서, CH_2Cl_2 (450 mL) 용매의 토실레이트 242(44.6 g, 111.5 mmol) 용액에 피리딘(89 mL)을 첨가하고, 이어서 SO_2Cl_2 (26.7 mL, 335 mmol)를 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 -78 °C에서 5 시간

교반하고 메탄올(45 mL)을 적가하였다. 이 혼합물을 실온으로 승온시켜 12 시간 동안 교반하였다. 에틸 에테르를 첨가하고, 혼합물을 물(3x)과 염수(1x)로 세척한 다음 MgSO_4 로 건조시켰다. 농축시켜 중간체를 오일(44.8 g)로서 얻었다. MeOH (500 mL)를 용매로 하는 중간체(44.8 g, 111.5 mmol)의 용액에 TsOH (1.06 g, 5.6 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 4 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 메탄올을 감압 제거하였다. 새 메탄올(500 mL)을 첨가한 후에, 혼합물 전체를 다시 4 시간 동안 환류하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 메탄올을 감압 제거하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산/ EtOAc = 3/1~1/3)에 의해 정제하여, 두 가지 이성체의 혼합물을 얻었다(26.8 g). EtOAc /헥산으로부터 재결정시켜, 순수한 목적 생성물 243(20.5 g, 54%)을 얻었다: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37(d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.84(m, 1H), 4.82(dd, J = 5.8, 7.4 Hz, 1H), 4.50(m, 1H), 3.90(dd, J = 4.4, 8.2 Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 2.79(dd, J = 5.5, 18.2 Hz, 1H), 2.42(dd, J = 6.6, 18.2 Hz, 1H). 화합물 242의 해당 메실레이트-에틸 에스테르 유도체는 상기한 바와 같은 방식으로 처리하였다. 메탄올을 환류시키며 아세트산으로 아세토나이드 보호기를 제거하여, 조질의 반응 혼합물로부터 에테르에 의한 직접 침전 반응을 통해 디올을 39% 수율로 얻었다.

<실시예 105>

화합물 1: 0 °C, THF(300 mL) 용매의 디올 243(20.0 g, 58.5 mmol)의 용액에 DBU(8.75 mL, 58.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고, 12 시간 동안 교반하였다. 용매(THF)를 감압 하에서 제거하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산/ EtOAc = 1/3)에 의해 정제하여, 에폭사이드 1(9.72 g, 100%)을 얻었다: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 6.72(m, 1H), 4.56(td, J = 2.6, 10.7 Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.56(m, 2H), 3.0(d, J = 21 Hz, 1H), 2.50(d, J = 20 Hz, 1H), 2.11(d, 10.9 Hz, 1H). 화합물 243의 해당 메실레이트-에틸 에스테르 유도체를 설명된 것과 동일한 방식으로 처리하여 에폭사이드를 거의 정량적인 수율로 얻었다.

<실시예 106>

아지리딘 244: 무수 에탄올(8.0 mL)를 용매로 하는 Lindlar 촉매(200 mg)와 알릴 에테르 4(223 mg, 1.07 mmol)의 용액을 실온에서 수소 가스(1 기압)로 50 분간 처리하였다. 그 후에, 촉매를 셀라이트 패드를 통해 여과하고 뜨거운 메탄올로 세척하였다. 진공 농축시켜 담황색 오일로서 화합물 244을 ~230 mg 얻고 이를 추가 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

<실시예 107>

아지도 아민 205: 건조 DMF(10 mL) 용매 하에서 암모늄 클로라이드(105 mg, 1.96 mmol), 조질의 아지리딘 244 (230 mg), 소듐 아지드 (309 mg, 4.75 mmol)를 아르곤 분위기 및 70 °C의 조건으로 16 시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각하고 프리트 유리 깔때기를 통해 여과하여 고체를 제거하고, 에틸 아세테이트와 염수를 사용하여 층분리하였다. 유기층을 따로 분리하여 MgSO_4 로 건조시켰다. 진공 농축한 후에, 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피(에틸 아세테이트 중 10% 헥산) 처리하여, 다음 반응을 수행하기에 충분한 순도를 갖는 황색 점성오일로서 화합물 205를 154 mg(57%, 2 단계) 얻었다.

<실시예 108>

N-아세틸 아지드 245: 0 °C의 CH_2Cl_2 (4.0 mL)를 용매로 하는 피리딘(1.3 mL) 및 아민 205(154 mg, 0.61 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드(70 μL , 0.98 mmol)를 첨가하였다. 0 °C에서 1.5 시간 경과후, 반응물을 농축하고 에틸 아세테이트와 염수를 사용하여 층분리하였다. 유기층을 분리하여 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 연속 세척하고 MgSO_4 로 건조시켰다. 진공농축한 후 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피(에틸 아세테이트) 처리하여, 화합물 245를 담황색 고체로서 167 mg(93%) 얻었다.

<실시예 109>

아미노 에스테르 200: 물(1.5 mL)와 THF(40 mL)를 용매로 하는 화합물 245 (1.78 g, 6.01 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(1.7 g, 6.48 mmol)을 몇 번으로 나누어 첨가하였다. 이어서 반응물을 실온에서 42.5 시간 교반하였다. 휘발 물질을 진공 하에 제거하고 조질의 고체를 실리카겔상에 흡수시키고, 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피(100% 에틸 아세테이트, 이어서 100% 메탄올)에 의해 정제시켜, 화합물 200을 연한색 고체로서 1.24 g(77%) 얻었다.

<실시예 110>

아미노산 102: 0 °C로 냉각된 THF(4.0 mL)를 용매로 하는 메틸 에스테르 200 (368 mg, 1.37 mmol)의 용액에 NaOH 수용액(1.0 N, 1.37 mL)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0 °C에서 10 분간 교반하고, 실온에서 1.5 시간 교반한 다음 Amberlite IR-120 (H^+) 산성 수지를 이용하여 pH 7.0-7.5로 산성화시켰다. 수지를 여과하고 물과 메탄올로 세척하였다. 진공 농축하여 아미노산을 백색 고체로서 얻고, 이를 물로 용리하며 C_{18} 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획들을 모아 동결건조시켜 아미노산 102를 290 mg(83%) 얻었다.

<실시예 111>

아민 하이드로클로라이드 250: 아민 228(15.6 mg, 0.05 mmol)을 0.1 N HCl로 처리한 다음 증발시켰다. 잔류물을 물에 용해시켜 작은 C_{18} 역상 실리카겔 컬럼을 통해 여과하였다. 동결건조 후에 하이드로클로라이드 염 250(12 mg)을 고체로서 얻었다: $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ 6.86(s, 1H), 4.35(br d, J = 9.0 Hz), 4.06(dd, 1H, J = 9.0, 11.6 Hz), 3.79(s, 3H), 3.65-3.52(m, 2H), 2.97(dd, 1H, J = 5.5, 17.2 Hz), 2.58-2.47(m, 1H), 2.08(s, 3H), 1.61-1.41(m, 4H), 0.88(t, 3H, J = 7.4 Hz), 0.84(t, 3H, J = 7.4 Hz).

< 실시예 112 >

비스-Boc-구아니딘 251: 0 °C, DMF(4 mL) 용매 하에서의 아민 228(126 mg, 0.42 mmol), N,N'-비스-3차-부톡시카르보닐티오우레아(127 mg, 0.46 mmol), 및 트리에틸아민(123 μ L, 0.88 mmol)의 용액에 HgCl₂(125 mg, 0.46 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 0 °C에서 30 분간, 실온에서 1.5 시간 교반하였다. 반응물을 에틸아세테이트로 희석하여 셀라이트를 통해 여과하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 에틸아세테이트와 물로 추출하여 층분리하였다. 유기층을 포화 NaCl 수용액으로 씻어준 후에, 건조하고(MgSO₄) 여과한 다음 용매를 증발시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔 상에서 정제하여(헥산/에틸 아세테이트 = 2/1, 1/1), 비스-Boc-구아니딘 251(155 mg, 69%)을 고체로서 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 11.40(s, 1H), 8.66(d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.8(s, 1H), 6.22(d, 1H, J = 8.9 Hz), 4.43-4.34(m, 1H), 4.19-4.08(m, 1H), 4.03(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.35(m, 1H), 2.79(dd, 1H, J = 5.4, 17.7 Hz), 2.47-2.36(m, 1H), 1.92(s, 3H), 1.50, 1.49(2s, 18H), 0.89(m, 6H).

< 실시예 113 >

구아니디노산 252: THF(3 mL)를 용매로 하는 비스-Boc-구아니딘 251(150 mg, 0.28 mmol)의 용액에 1.039 N KOH 용액(337 μ L)와 물(674 μ L)를 첨가하였다. 이 혼합물을 3 시간 동안 교반시키고, 추가분의 1.039 N KOH 용액(67 μ L)을 첨가하여 2 시간 동안 교반을 계속하였다. 반응물을 여과하여 소량의 짙은색 침전물을 제거하였다. 여액을 0 °C로 냉각하고 IR-120 이온 교환 수지로 pH 4.5-5.0으로 산성화시켰다. 수지를 여과하고 메탄올로 세척하였다. 여액을 증발시켜 잔사를 얻고 이를 CH₂Cl₂(3 mL)에 용해시켜 0 °C로 냉각한 다음 트리플루오로아세트산(3 mL)으로 처리하였다. 0 °C에서 10 분 동안 교반한 후, 반응물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 잔류물을 물에 용해시킨 후, 먼저 물로, 이어서 5% 아세트온이트릴/물로 용리시키며 C₁₈ 역상 실리카겔의 짧은 컬럼(3 x 1.5 cm)상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 분획들을 모아 증발시킨 후에, 잔류물을 물에 용해시켜 동결건조함으로써, 구아니디노산 252(97 mg, 79%)을 백색 고체로서 얻었다.

< 실시예 114 >

아지도산 260: THF(7.0 mL) 용매의 메틸 에스테르 227(268 mg, 0.83 mmol)의 용액에 KOH 수용액(1.039 N, 1.60 mL)을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 19 시간 동안 교반한 후에 반응물을 Amberlite IR-120 (H⁺) 산성 수지로 pH 4.0이 되도록 산성화시켰다. 수지를 여과하고 물과 메탄올로 세척하였다. 진공 농축시켜 조질의 아지도산 260을 얻은 오렌지색 포말로서 얻고 이를 다음 단계에 추가정제하지 않고 사용하였다.

< 실시예 115 >

아지도 에틸 에스테르 261: 실온에서, CH₂Cl₂(6.0 mL) 용매의 카르복실산 260 (전단계 반응으로부터 얻은 조질물, 약 0.83 mmol), 에틸 알콜(150 μ L), DMAP 촉매량의 용액에 DCC(172 mg, 0.83 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 수분이 경과하자 석출물이 형성되었으며 다시 1 시간 동안 교반한 후 반응물을 여과하고 CH₂Cl₂로 씻어주었다. 진공 농축시킨 후에 연한색 고체를 얻고 이를 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피(에틸 아세테이트 중 50% 헥산)에 의해 정제하여, 백색 고체로서 화합물 261을 272 mg(96%, DCU 불순물이 소량 존재) 얻었다. DCC를 디이소프로필 카보디이미드로 치환하면 화합물 261의 수율은 93%였으나, DCC가 사용될 경우 크로마토그래피 정제하여 존재하는 우레아 불순물을 제거하였다.

< 실시예 116 >

아미노 에틸 에스테르 262: 물(1.6 mL)과 THF(17 mL)를 용매로 하는 화합물 261(272 g, 0.80 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(342 mg, 1.30 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 이어서 반응물을 50 °C에서 10 시간 동안 가열한 후에, 냉각하고 진공 농축시켜 담백색 고체를 얻었다. 조질의 고체를 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피(에틸 아세테이트 중 50% 메탄올) 처리하여, 아미노 에틸 에스테르 262를 연한색 고체로서 242 mg(96%) 얻었다. 이 아미노 에틸 에스테르를 3N HCl 중에 용해시킨 다음 동결건조하여, 해당 수용성 HCl 염 형태로 얻었다: ¹H NMR(D₂O, 300 MHz) δ 6.84(s, 1H), 4.36-4.30(br m, 1H), 4.24(q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.05(dd, 1H, J = 9.0, 11.7 Hz), 3.63-3.50(m, 2H), 2.95(dd, 1H, J = 5.7, 17.1 Hz), 2.57-2.45(m, 1H), 1.60-1.39(m, 4H), 1.27(t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.89-0.80(m, 6H).

< 실시예 117 >

비스-Boc 구아니디노 에틸 에스테르 263: Kim 및 Quian "Tetrahedron Lett." 34: 7677 (1993)의 방법에 따라 처리하였다. 0 °C로 냉각시킨 건조 DMF(600 μ L) 용매의 아민 262(72 mg, 0.23 mmol), 비스-Boc-티오우레아(66 mg, 0.24 mmol) 및 Et₃N(108 μ L)의 용액에 HgCl₂(69 mg, 0.25 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 비균일상의 상기 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반한 다음, 실온에서 15 분간 교반한 후에, 반응물을 EtOAc로 희석시켜 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 진공 농축한 다음 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피(에틸 아세테이트 중 20% 헥산)로 정제하여, 무색 포말로서 화합물 263을 113 mg(89%) 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 11.41(s, 1H), 8.65(d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.83(s, 1H), 6.22(d, 1H, J = 9.0 Hz), 4.46-4.34(m, 1H), 4.21(q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.22-4.10(m, 1H), 4.04-4.00(m, 1H), 3.36(quintet, 1H, J = 5.7 Hz), 2.78(dd, 1H, J = 5.4, 17.7 Hz), 2.46-2.35(m, 1H), 1.94(s, 3H), 1.60-1.40(m, 4H), 1.49(s, 9H), 1.50(s, 9H), 1.30(t, 3H, J = 6.9 Hz), 0.93-0.84(m, 6H).

< 실시예 118 >

구아니디노 에틸 에스테르 264: 0 °C로 냉각시킨 CH₂Cl₂(5.0 mL) 용매의 비스-Boc 구아니디닐 에틸 에스테르 263(113 mg, 0.20 mmol)의 용액에 순수한 트리플루오로아세트산(5.0 mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0 °C에서 30 분간, 이어서 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응물을 진공 농축시켜 연한 오렌지

색 고체를 얻고, 이를 물로 용리시키며 C_{18} 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획들을 모아 동결건조시켜, 63 mg(66%)의 구아니딘 에틸 에스테르 264를 백색 고체로 얻었다: ^1H NMR(D_2O , 300 MHz) δ 6.82(s, 1H), 4.35–4.31(m, 1H), 4.24(q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.95–3.87(m, 1H), 3.85–3.76(m, 1H), 3.57–3.49(m, 1H), 2.87(dd, 1H, J = 5.1, 17.7 Hz), 2.46–2.34(m, 1H), 2.20(s, 3H), 1.60–1.38(m, 4H), 1.28(t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.90–0.80(m, 6H).

<실시예 119>

효소 저해: 상술한 생체외 활성 스크리닝법을 이용하여, 다음 활성을 관찰하였다(+ 10–100 μ m, ++ 1–10 μ m, +++ <1.0 μ m):

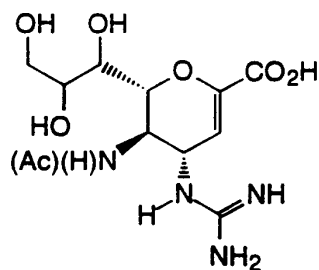
	IC ₅₀
102/103 (2:1)	+++
8	++
A.17.a.4.i	++
114	++
A.1.a.4.i	++
79	+
82/75 (1.2:1)	+
94	+++
A.100.a.11.i	+++
A.101.a.11.i	+++
A.113.a.4.i	+++

<실시예 120>

화합물 A.113.b.4.i와 A.113.x.4.i를 별도로 효소 분석 부폐이(buffey)에서 인큐베이션시킨 다음, 그 활성을 상기 실시예 119에 설명된 바와 같이 테스트하였다. 두 가지 활성 모두가 > 100 μ m였다.

<실시예 121>

Institute for antiviral Research of Utah State University의 Robert Sidwell 박사 감독 하에서, 화합물 203(실시예 69), GG167 및 리바비린이 갖는 마우스에 있어서의 생체내의 상대적인 항-인플루엔자 A 활성을 i.p. 또는 p.o. 투여 경로로 테스트하였다. GG167과 리바비린은 공지의 항-인플루엔자 화합물들이다.



GG167

마우스: Simonsen Laboratories(Gilroy, CA)로부터 특정-병원균이 없는 13–15 g의 암컷 BALB/c 마우스를 얻었다. 이들을 시험에 이용하기 24 시간 전에 무게를 달고 Wayne Lab Blox와 수돗물로 유지시켰다. 감염시킨 다음, 음용수에 0.006% 옥시테트라사이클린(Pfizer, New York, NY)을 함유시켜 가능한 2차 세균 감염을 통제하였다.

바이러스: K.W. Cochran, University of Michigan(Ann Arbor, MI)로부터 인플루엔자 A/NWS/33 (H1N1)을 얻었다. Madin Darby 개과 신장(MDCK) 세포의 융합성 단층을 감염시켜, 5% CO_2 중의 37 °C에서 이들을 인큐베이션한 다음 3–5일경 바이러스 세포병원성 효과가 90 내지 100%에 달할 즈음 세포를 수확함으로써 바이러스 풀(pool)을 만들었다. 바이러스 스톱을 앰플에 담고 사용할 때까지 –80 °C에서 저장하였다.

화합물: 이 연구를 위해 화합물 203과 GG167을 멸균 생리식염수에 용해시켰다.

동맥 산소 포화도 (SaO_2) 측정: Ohmeda Biox 플러스 옥시미터 (Ohmeda, Louisville, OH)를 이용하여 SaO_2 를 측정하였다. 느린 기구 모드를 선택하고, 동물의 넓적다리에 부착된 이어(ear) 프로브 부착물을 이용하였다. 각 동물에 있어서 30초간의 안정화기간 후에 판독하였다. 동맥 산소 포화도에 미치는 인플루엔자 바이러스의 영향을 측정하기 위해 이 장치를 사용하는 것은 Sidwell 등, "Antimicrob. Agents

Chemother." 36: 473-476 (1992)에 설명되어 있다.

복강내 투여 연구를 위한 실험 디자인: 대략 95% 치사량의 바이러스를 코 속으로 감염시킨 11 마리 마우스 그룹에게 각 테스트 화합물을 복용시켰다. 화합물 203과 GG167의 복용량은 50, 10, 2 및 0.5 mg/kg/day이었다. 바이러스에 노출시키기 4 시간 전부터 시작하여 5일간 하루 두 번씩 i.p.로 처리하였다. 각 투여량에 있어서 감염, 처리된 8 마리 마우스와 감염, 염수 처리된 16 마리의 대조군을 제 3 일 내지 제 10 일에 걸쳐 SaO_2 수준에 대해 분석하였다; 이 동물의 사망 기록을 21 일간 매일 작성하였다. 제 6 일에 각 그룹의 나머지 동물 세 마리와 6 마리의 염수-처리 대조군을 죽여, 그들의 폐를 제거하고, 칭량하여 폐의 자두색상의 정도에 기초하여 (0 = 정상, 4 = 100% 폐 감염) 통합 점수를 매겼다. 화합물 203의 경우 300 mg/kg/day의 복용량에서는 독성이 관찰되지 않았고, 문헌에 따르면 GG167 역시 마찬가지로 비독성인 것으로 나타나 있어, 독성 제어는 이 연구에 포함시키지 않았다.

경구 투여 연구를 위한 실험 디자인: 대략 95% 치사량의 바이러스를 코 속으로 감염시킨 11 마리 마우스 그룹에게 화합물 203 또는 GG167을 250, 50, 또는 10 mg/kg/day, 리바비린의 경우 100, 32, 또는 10 mg/kg/day로 처리하였다. 처리는 바이러스에 노출시키기 4 시간 전부터 시작하여 5 일간 하루 두 번씩 구강 위관영양법 (p.o.)으로 수행하였다. 각 그룹당 감염, 처리된 8 마리 마우스를 21 일간 유지시키고, 사망 기록을 매일 작성하였으며 제 3~10 일에 SaO_2 수준을 측정하였다. 각 그룹의 감염된 나머지 동물 세 마리를 제 6 일에 죽이고, 그들의 폐를 제거하고, 칭량하여 폐의 플럼(plum) 색상의 정도에 기초하여 (0 = 정상, 4 = 100% 폐 감염) 통합 점수를 매겼다. 감염된 마우스 15 마리를 염수로만 처리하고 21 일간 유지시키면서 상기와 같이 SaO_2 를 측정하고, 6 마리를 추가로 감염시키고, 염수 처리된 마우스를 제 6 일에 죽여 폐를 분석하였다. 세 마리 일반 대조군을 21일간 유지하고, 상기한 바와 같이 SaO_2 를 측정하고, 부가적으로 세 마리의 일반 대조군을 제 6 일에 죽여 폐의 중량을 측정하고 점수를 매겼다.

소량 복용 경구투여 연구를 위한 실험 디자인: 대략 90% 치사 농도의 바이러스를 코 속으로 감염시킨 8마리 마우스 그룹에게 화합물을 투여하였다. 각 화합물의 투여량은 10, 1 및 0.1 mg/kg/day이었다. 처리는 바이러스에 노출시키기 4 시간 전부터 시작하여 5 일간 하루 두 번씩 수행하였다. 각 그룹 당 감염, 처리된 8 마리 마우스와 16 마리의 감염, 염수-처리된 대조군을 제 3~11 일에 SaO_2 수준에 대해 측정하고; 이들 동물의 사망 기록을 21 일간 작성하였다.

통계적 평가: chi 평방 분석과 Yates 보정에 따라 생존수 증가에 대한 평가를 실시하였다. t-테스트에 의해 평균 생존시간 증가 및 SaO_2 의 차이, 폐의 중량과 폐 바이러스 적정을 분석하였다. 폐 점수 차이를 총 등급 분석에 의해 평가하였다. 모든 경우에 있어서, 약물 처리군과 염수-처리 대조군 사이의 차이를 연구하였다.

표 1 및 도 1과 도 2에 복강 투여 실험 결과를 요약하였다. 이 모델에 두 가지 화합물은 모두 높은 투여량에서 유의적인 저해 효과를 나타내었지만, 화합물 203 처리군 역시 10 mg/kg/day의 투여량에서 유의적인 생존자를 결과시켰다. SaO_2 저하는 50 mg/kg/day 투여량에서 두 가지 모두의 화합물의 경우 현저히 억제되었으며, GG167 역시 이러한 저하를 10, 심지어 2 mg/kg/day에서도 억제하는 것으로 나타났다. 폐 점수 데이터는 1 회 초과 복용시 GG 167이 마찬가지로 효과적인 것임을 보여준다. 염수-처리 대조군보다 평균 체중이 많이 나가는, GG167을 최대량으로 투여한 마우스로부터의 폐의 경우, 폐 중량에 약간의 변동이 있었다.

p.o. 복용 연구를 표 11에 요약하였다. 일일 SaO_2 값은 도 3~5에 나타내었다. 이 모델에 있어서, 세 가지 약물 모두를 경구 처리하면 인플루엔자 바이러스 감염을 현저하게 억제하였으며, 사멸을 방지하고, 폐 점수와 감염-관련 폐 중량을 저하시키고, SaO_2 의 일상적인 저하를 억제하였다.

저복용량 p.o. 연구 결과를 표 111과 도 6~8에 요약하였다. 이 실험에서는 염수-처리된 동물 16 마리 중 14 마리가 죽었고 평균 생존 시간은 이 그룹의 경우 9.6 일이었다. 세 가지 화합물이 모두 어느 정도는 바이러스 감염에 대해 억제 효과를 보였으나, 화합물 262 (에틸 에스테르 전구약물)은 생존수, 평균 생존 시간, 및 SaO_2 저하 방지 측면에서 입증되는 바와 같이 모든 복용량에서 가장 효과적이었다.

표 111은 모든 분석에 있어서 시간에 대한 평균 SaO_2 를 나타낸다. 도 6 내지 도 8에 각 화합물에 대한 일일 값을 도시하였다. 도 6은 각 화합물의 최고 농도에 따른 SaO_2 데이터를 도시하고 있고; 도 7은 각 화합물의 평균 투여량에 있어서의 값이 도시되어 있으며, 도 8에는 각 화합물의 적은 양으로 투여한 경우의 SaO_2 가 비교되어 있다.

표 111과 도 6~8에 따르면 세 가지 화합물이 모두 실험적으로 유도된 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 감염에 대해 경구적으로 활성적이지만, 그 중에서도 화합물 262가 가장 효과적인 것으로 여겨진다. 화합물의 262의 항바이러스 효능이 개선됨에 따라 동물 독성의 증가가 수반되었는지는 측정하지 않았지만, 이러한 효능 증가는 그의 향상된 경구 생물이용성의 결과인 것으로 판단되므로, 독성도 증가될 것 같지는 않다.

[표 I]

인플루엔자 A (H1N1) 바이러스에 감염된 마우스에 있어서
화합물 203과 GG 167을 i.p.^a 투여한 경우의 효과 비교

감염된, 처리된

화합물	투여량 (mg/kg/day)	생존수 / 총수	평균 생존 시간 ^b (days)	평균 SaO ₂ ^c %	평균 폐 변수 ^d	
					점수	중량 mg
203	50	8/8**	>21.0**	87.2**	0.7*	173*
	10	3/8*	10.8	84.7	2.5	217
	2	0/7	12.6	84.4	2.0	203
	0.5	0/8	11.1	85.2*	2.0	230
GG167	50	8/8**	>21.0**	87.6**	0.7*	230
	10	7/8**	15.0	87.5**	1.7	170*
	2	1/8	12.6	86.0**	1.3	213
	0.5	0/8	12.3	84.5	2.3	227
염수	-	0/16	11.0	82.9	2.0	220

[표 II]

인플루엔자 A (H1N1) 바이러스에 감염된 마우스에 있어서
화합물 203, GG 167 및 리바비린을 경구^a 투여한 경우의 효과 비교

감염된, 처리된

화합물	투여량 (mg/kg/day)	생존수 / 총수	평균 생존 ^b 시간 (days)	평균 SaO ₂ ^c %	평균 폐 변수 ^d	
					점수	중량 (mg)
203	250	8/8**	>21.0**	87.9*	0.8**	160**
	50	8/8**	>21.0**	87.9*	1.3*	200
	10	4/8*	12.8*	87.7*	1.3*	240
GG167	250	8/8**	>21.0**	88.6*	0.3**	163**
	50	8/8**	>21.0**	88.0*	1.5*	187*
	10	5/7*	10.5	85.2	1.5*	250
리바비린	100	8/8**	>21.0**	88.2*	0.3**	140**
	32	6/8*	13.0	88.0*	0.8**	163**
	10	3/8	11.0	86.4	2.2	267
염수	-	1/16	10.9	84.5	2.4	203

[표 III]

인플루엔자 A (H1N1) 바이러스에 감염된 마우스에 있어서
화합물 260, 262 및 GG167을 경구^a 투여한 경우의 효과 비교

화합물	투여량 (mg/kg/day)	생존수 / 총수	% 생존수	평균 생존 시간 ^b (days)	평균 SaO ₂ ^c (%)
260	10	6/8**	75**	13.5**	87.6*
	1	3/5	38	11.8	86.8
	0.1	0/8	0	10.0	84.3
262	10	8/8***	100***	>21.0**	88.1**
	1	7/8***	88***	14.0**	87.4*
	0.1	2/8	25	11.1**	85.7
GG167	10	5/8*	63*	12.3**	86.9
	1	2/8	25	11.7**	85.7
	0.1	0/8	0	9.8	83.5
염수	0	2/16	13	9.6	83.8

표 I-III의 각주

a: Bid x 5 노출 4 시간 전 개시.

b: 21일이나 그 이전에 죽은 동물

c: 제 3-10 일에 측정된 평균값

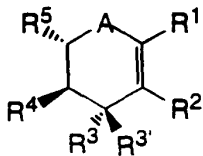
d: 제 6 일 측정

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, 염수-처리 대조군과 비교

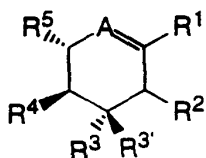
놀랍게도, Ryan 등 ("Antimicrob. Agents Chemother.", 38 (10):2270-2275 [1994])이 "GG167이 그의 생물이용성이 우수함에도 불구하고, 마우스에 복강 투여시 생체내 활성이 비교적 불량한 것은, 혈장으로부터 급속히 제거되어 호흡 분비물로의 침투가 저조한 것과 함께, 세포내로의 침투 및 세포내에서의 지속성이 없기 때문인 것으로 풀이된다. 마찬가지로, 경구 투여시 효능이 저조한 것 역시 아마도 이러한 다른 인자들에 더해 경구 생물이용성이 불량한 결과인 것 같다" (p.2274)라고 결론지은 바 있음에도 불구하고, 전술한 사실은 이 모델에 있어서 GG167의 경구 또는 복강 투여가 인플루엔자-감염된 마우스에 있어서 사망률을 감소시키는 데 있어 실제적인 치료 투여량으로 효과가 있음을 입증하는 것이다. 이러한 관찰은 GG167에 관하거나, 이를 다루고 있는 Von Izstein 등, W091/16320, W0 92/06691 및 미국특허 5,360,817호의 내용과 일치하는 것이다. 이들 특허문헌에는 GG167을 코 속으로 투여하는 것 이외의 어떠한 투여 경로도 개시되거나 제안되지 않았다. 그러나, 코 속 투여는 어떤 환경에서는 비용이 많이 들고 불편한 것으로 여겨진다. GG167과 W091/16320, W092/06691 및 미국특허 5,360,817호에 제시된 관련 화합물들을 보다 간편한 투여 경로로 제공할 수 있으면 훨씬 유리할 것이다.

따라서, 본 발명의 한가지 구체예는 숙주에게 국소투여를 제외한 경로로 호흡계에 다음 화학식 X 또는 Y를 갖는 항바이러스 활성 화합물 또는 약리적으로 허용되는 그의 염 또는 유도체의 치료학적 유효량을 투여하는 것으로 이루어지는, 숙주에 있어서의 인플루엔자 바이러스 감염의 치료 또는 예방법을 제시한다.

화학식 X



화학식 Y



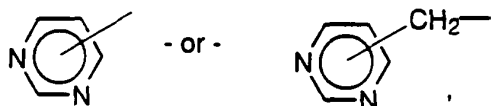
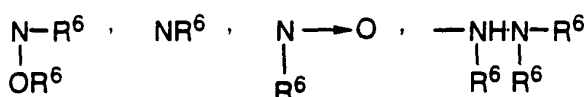
화학식 X에서, A는 일반적으로 산소, 탄소 또는 황이고 화학식 Y에서는 일반적으로 A는 질소 또는 탄소이며;

R^1 은 COOH , P(O)(OH)_2 , NO_2 , SOOH , SO_3H , 테트라졸, CH_2CHO , CHO 또는 CH(CHO)_2 이다.

R^2 는 H , OR^6 , F , Cl , Br , CN , NHR^6 , SR^6 , 또는 CH_2X 이며 여기서 X는 NHR^6 , 할로겐 또는 OR^6 이고

R^6 는 수소; 탄소 원자 1 내지 4개를 갖는 아실기; 탄소 원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 고리형 알킬기, 또는 할로겐-치환된 그의 동족체; 알릴기 또는 비치환 아릴기 또는 할로겐, 아르기, NO_2 기, NH_2 기 또는 COOH 기로 치환된 아릴기이며

R^3 과 $R^{3'}$ 은 같거나 다르고, 각각 수소, CN , NHR^6 , N_3 , SR^6 , OR^6 , 구아니디노, ^



R^4 는 NHR^6 , SR^6 , OR^6 , COOR^6 , NO_2 , $\text{C(R}^6)_3$, CH_2COOR^6 , CH_2NO_2 또는 CH_2NHR^6 이며

R^5 는 CH_2YR^6 , $\text{CHYR}^6\text{CH}_2\text{YR}^6$, 또는 $\text{CHYR}^6\text{CHYR}^6\text{CH}_2\text{YR}^6$ (여기서, Y는 O, S, NH 또는 H임)이고 R^5 기 중 연속적인 Y부분은 같거나 다르다; 단, 화학식 X에서

(i) R^3 또는 $R^{3'}$ 이 OR^6 또는 수소이면, A는 산소 또는 황이고, 상기 화합물은 (a) 수소인 R^2 와

(b) NH-아실인 R^4 를 동시에 가질 수 없으며,

(ii) Y가 수소이면, R^6 은 공유결합이고 화학식 Y에 있어서,

(i) R^3 또는 $R^{3'}$ 은 OR^6 또는 수소이면 A는 질소이고, 상기 화합물은

(a) 수소인 R^2 와

(b) NH-아실인 R^4 를 동시에 가질 수 없으며,

(ii) Y가 수소이면 R^6 은 공유결합이다.

화학식 x와 y의 화합물들은 WO 91/16320, 3면 23행 내지 8면 1행, WO 92/06691호 및 미국특허 5,360,817호에 상세히 설명되어 있으며, 여기서 x와 y는 각각 "1"와 "1a"로 표시되어 있다.

본 발명의 목적상, "호흡관 수단에 국소적으로 투여하는 것 이외의" 경로는 화합물을 볼 (buccal) 또는 혀 밑 (sublingual) 경로로 투여하는 것을 배제하지 않으며, 경구, 볼 또는 혀 밑 투여시 식도로의 부수적인 화합물의 흡착도 배제하지 않는다. 단, 이러한 볼, 경구, 혀 밑 또는 식도 흡착은 흡입기 등에 의한 폐나 코 경로로의 투여에는 부수되지 않는다. 대개는 화합물을 성형품, 슬러리 또는 용액상으로 투여한다.

본 발명의 전형적인 구체예에서, 화합물은 GG167, 숙주는 마우스 이외의 동물 (예컨대 흰쥐 또는 인간)이며, 투여경로는 경구, 치료 및 예방의 목적은 사망률의 감소이다. 상기한 바와 같이, 경구 투여에 의해 항바이러스 효과를 얻기 위해 반드시 필요하지는 않지만, 임의로, 화학식 X 또는 Y의 전구체를 사용하기도 한다. GG167과 그와 함께 개시된 화합물의 전구체로서, 본 발명 화합물에 설명된 여하한 에스테르, 아마이드 또는 기타 전구체들이 예컨대 카르복실 에스테르 또는 아마이드와 같이 화학식 X 및 Y의 화합물의 동족체로서 사용하기에 적합하다.

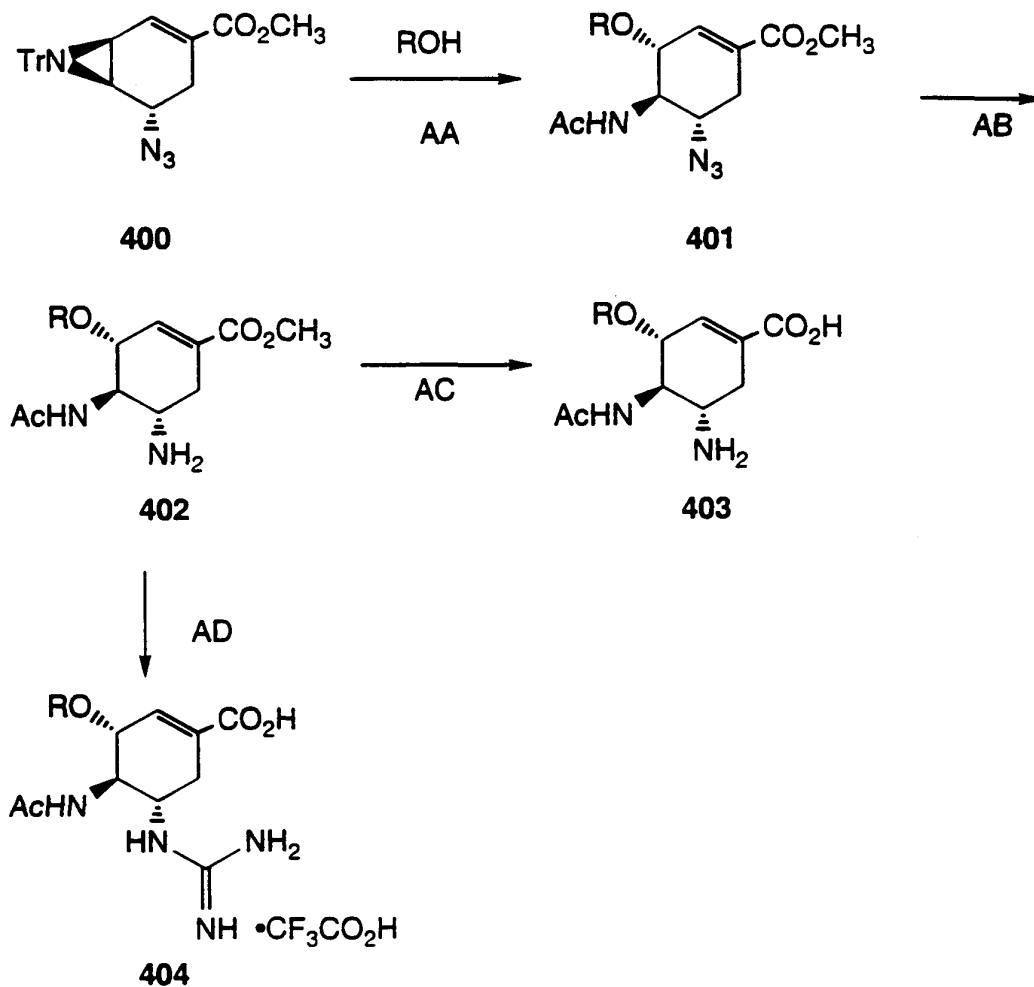
경구 또는 기타 비-코속 투여 경로에 의해 투여할 경우, GG167 및 그의 관련 화합물들의 치료적 유효 투여량은 본 발명 화합물들의 복용과 관련하여 제시된 사항들을 고려함으로써 숙련된 임상자에 의해 결정될 수 있다. 대부분 가장 중요한 고려사항은 투여 경로와 대상 숙주의 종류이다. 일반적으로, 정맥에서 피하로 그리고 경구 투여경로의 순으로 투여량이 더 많이 요구되며, 통상적인 약학적 비례 지침에 따라 크기가 큰 동물일수록 투여량이 더 많이 요구될 것이다. 치료학적 활성 투여량의 측정은 당업자의 기술범위에 속하며, 일반적으로는 투여

량은 본 발명 화합물에 사용된 투여량과 실질적으로 동일한 것이다.

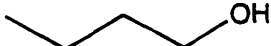
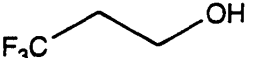
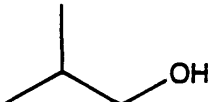
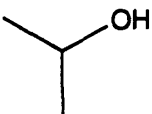
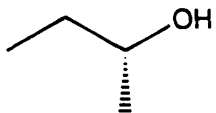
< 실시예 122 >

표 50에 나타낸 각 반응물을 반응식 50에 따라 미리 만들었다. 미리 형성된 반응물을 "√"로 표시하였다. 표 50에서 달리 표시하지 않는한, AA, AB 및 AC 단계는 각각 실시예 92, 93 및 94에 따라 미리 실시하였고, AD 단계는 실시예 112와 113의 조합에 따라 수행하였다.

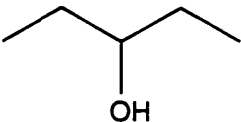
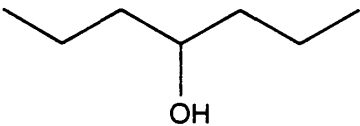
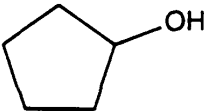
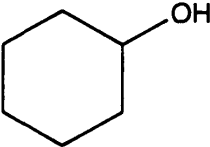
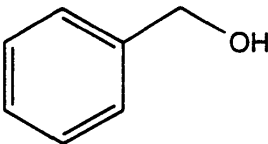
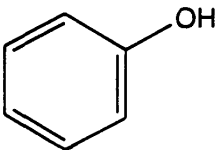
[반응식 50]



[H 50a]

ROH	AA	AB	AC	AD
	✓	✓ a,b	✓ c	
	✓	✓ a, d	✓ c, e	✓
	✓	✓	✓	
	✓	✓	✓	
	✓	✓ d	✓ c	✓
	✓	✓ f	✓	
	✓ g	✓	✓	✓
	✓ g	✓	✓	✓

[Æ 50b]

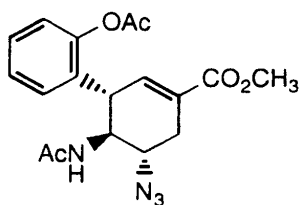
ROH	AA	AB	AC	AD
	✓	✓	✓	
	✓	✓	✓	✓
	✓	✓	✓	
	✓	✓ h	✓	✓
	✓	✓	✓	
	✓	✓ b, d	✓	✓
	✓ i, j	✓	✓	

[표 50c]

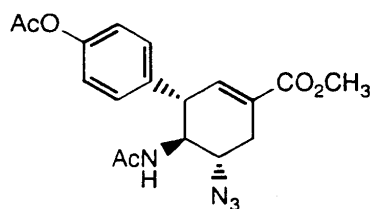
ROH	AA	AB	AC	AD
	✓ k,l	✓	✓	
	✓ k	✓	✓	
	✓ k	✓	✓	

표 50 (주)

- 에스테르 가수분해 후에 아지드 환원 반응
- 실온에서 Ph_3P 를 이용하여 아지드 환원
- 수용액 KOH/MeOH 를 이용하여 에스테르 가수분해
- 실온에서 폴리머-지지된 Ph_3P 를 이용하여 아지드 환원
- HCl 염으로서 분리
- $\text{MeOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 중 Ph_3P 를 이용하여 아지드 환원
- 다이하스테레오머 혼합물, 표시된 다이하스테레오머가 주가 됨
- Me_3P 를 이용하여서도 아지드 환원 수행
- 55°C 에서 아지리딘 고리 열림 반응 수행
- C-알킬화된 생성물을 분리하였음



405



406

- 아실화 반응 전에 알코올을 증발시키지 않음
- 다이하스테레오머 혼합물, 크로마토그래피/재결정을 통해 분리함

<실시에 123>

트리플루오로아세트아미드 340: 0°C 에서 CH_2Cl_2 (3.5 mL)를 용매로 하는 아민 288 (100 mg, 0.34 mmol)의 용액에 피리딘 (41 μL , 0.51 mmol)과 무수 트리플루오로아세트산 (TFAA, 52 μL , 0.37 mmol)을 첨가하고 용액을 45 분간 교반시키면서, TFAA (0.5 eq)를 추가로 첨가하였다. 15 분 후 반응물을 감압 하에서 증발시키고 잔사를 에틸아세테이트와 1M HCl 로 층 분리시켰다. 유기층을 포화 NaHCO_3 , 포화 NaCl 로 씻어주고 건조시킨 후 (MgSO_4) , 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔상에서 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 = 2/1) 처리하여 트리플루오로아세트아미드 340 (105 mg, 78%)을 얻었다: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.64(d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.81(s, 1H), 6.48(d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 4.25–4.07(m, 3H), 3.75(s, 3H), 3.37(m, 1H), 2.76(dd, 1H, $J = 4.5, 18.7$ Hz), 2.54(m, 1H), 1.93(s, 3H), 1.48(m, 4H), 0.86(m, 6H).

<실시에 124>

N-메틸 트리플루오로아세트아미드 341: 0°C 에서 DMF (2 mL) 중 트리플루오로아세트아미드 340 (90 mg, 0.23

mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드(10 mg, 미네랄 오일 중 60% 분산물, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 0 °C에서 15 분 경과 후에, 요오드화메탄(71 μ L, 1.15 mmol)를 첨가하고 반응물을 0 °C에서 2 시간, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 아세트산(28 μ L)을 첨가하고 용액을 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트와 물을 이용하여 충분히 분리시켰다. 유기층을 포화 NaCl로 씻어준 후에 건조 (MgSO_4)한 다음 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔상에서 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 = 1/1) 처리하여 N-메틸 트리플루오로아세트아미드 341 (81 mg, 87%)를 무색 글래스로서 얻었다: ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.80(s, 1H), 6.26(d, 1H, J = 9.9 Hz), 4.67(m, 1H), 4.32(m, 1H), 4.11(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.32(m, 1H), 3.07(brs, 3H), 2.60(m, 2H), 1.91(s, 3H), 1.48(m, 4H), 0.87(m, 6H).

<실시예 125>

N-메틸 아민 342: THF(3 mL)를 용매로 하는 N-메틸 트리플루오로아세트아미드 341(81 mg, 0.20mmol)의 용액에 1.04 N KOH(480 μ L, 0.50 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응물을 IR 120 이온 교환 수지를 이용하여 pH ~4로 산성화시켰다. 수지를 여과하고, THF로 세정한 다음, 여액을 증발시켰다. 잔류물을 10% TFA/물(5 mL)중에 용해시키고 증발시켰다. 잔류물을 물로 용리시키는 C-18 역상 실리카겔 컬럼(1.5 x 2.5 cm)을 통해 통과시켰다. 생성물 분획들을 모아 동결건조시켜 N-메틸 아민 342(46 mg, 56%)를 백색 고체로서 얻었다: ^1H NMR(D_2O) δ 6.80(s, 1H), 4.31(brd, 1H, J = 8.8 Hz), 4.09(dd, 1H, J = 8.9, 11.6 Hz), 3.53(m, 2H), 2.98(dd, 1H, J = 5.4, 16.9 Hz), 2.73(s, 3H), 2.52-2.41(m, 1H), 2.07(s, 3H), 1.61-1.39(m, 4H), 0.84(m, 6H).

<실시예 126>

화합물 346: 8/1-MeOH/ H_2O (440 mL, v/v)를 용매로 하는 에폭사이드 345(13.32 g, 58.4 mmol)의 용액에 소듐 아지드(19.0 g, 292.0 mmol)와 암모늄 클로라이드(2.69 g, 129.3 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 15 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 냉각시키고 감압 하에 농축한 다음 EtOAc와 H_2O 를 사용하여 충분히 분리하였다. 유기층을 포화 탄산수소염 수용액, 염수로 연속하여 씻어주고 MgSO_4 로 건조시켰다. 진공 농축한 후에 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피시켜(헥산 중 30% EtOAc) 아지도 알콜 346을 점성 오일로서 11.81 g(75%) 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 6.90-6.86(m, 1H), 4.80(s, 2H), 4.32(bt, 1H, J = 4.2 Hz), 4.22(q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.90-3.74(겹쳐진 m, 2H), 3.44(s, 3H), 2.90(d, 1H, J = 6.9 Hz), 2.94-2.82(m, 1H), 2.35-2.21(m, 1H), 1.30(t, 3H, J = 7.2 Hz).

<실시예 127>

화합물 347: -78 °C로 냉각시킨, 건조 THF(8.0 mL) 중 에틸에스테르 346 (420 mg, 1.55 mmol)의 용액에 DIBAL(톨루엔 중 1.0 M 용액 5.1 mL)을 실린지를 사용하여 적가하였다. 이 밝은 황색 반응 혼합물을 -78 °C에서 1.25 시간 동안 교반하고 이어서 MeOH(1.2 mL)를 서서히 가하면서 서서히 동결건조시켰다. 휘발물질을 감압 하에 제거하고 EtOAc와 차가운 HCl 묽은 수용액을 사용하여 잔류물을 충분히 분리시켰다. 유기층을 분리하고, 물층을 EtOAc로 다시 추출하였다. 유기층을 모두 모아 포화 탄산수소염 수용액, 염수로 연속하여 씻어주고 MgSO_4 로 건조시켰다. 진공 농축한 후에 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc 중 20% 헥산) 처리하여 디올 347을 무색의 점성 오일로서 127 mg(36%) 얻었다: ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 5.83-5.82(m, 1H), 4.78(s, 2H), 4.21(bt, 1H, J = 4.4 Hz), 4.06(bs, 2H), 3.85-3.65(겹쳐진 m, 2H), 3.43(s, 3H), 3.18(d, 1H, J = 8.1 Hz), 2.51(dd, 1H, J = 5.5, 17.7 Hz), 2.07-1.90(m, 1H), 1.92(bs, 1H).

<실시예 128>

메틸 에스테르 600: Frost., J.W., 등의 "J.Org.Chem." 61:3897 (1996)의 방법에 따라 D-(-)-퀴닌산으로부터 총수율 51%로 제조하였다.

<실시예 129>

케톤 601: 디클로로메탄(200 mL) 중의 디올 600(15.0 g, 46.9 mmol), 피리딘(13.7 mL) 및 셀라이트(celite; PCC와 동부피)의 슬러리에 PCC(40.5 g, 187.9 mmol)을 일부씩 나누어 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 21 시간 동안 교반시켰다. 과량의 PCC는 과량의 2-프로판올을 첨가하여 제거하였다. 추가로 30 분 동안 교반시킨 후에, 반응 혼합물에 에틸에테르를 첨가하여 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과한 후에, 에틸아세테이트로 씻어주었다. 그 후에, 유기층을 짧은 실리카겔 컬럼에 통과시키며, 에틸아세테이트로 용리시켰다. 감압 농축시킨 후에, 황색 고체를 얻었으며, 이를 메탄올/에틸아세테이트/헥산으로 재결정하여, 케톤 601 10.9 g(74%)를 결정성 분말로서 얻었다: HRMS (FAB): $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ 에 대해 산측 (MLi⁺) 325.1474, 실측치 325.1471.

<실시예 130>

올레핀 602: 0 °C로 냉각된 건조 THF(150 mL) 중 부틸트리페닐포스포늄 브로마이드(16.6 g, 41.6 mmol)의 슬러리에 n-BuLi(26.0 mL, 1.61 M 헥산 용액)를 적가하였다. 0 °C에서 20 분 동안 교반한 후에, 혼합물을 실온으로 승온시키고, 5 분 동안 교반한 다음, 0 °C로 냉각시켰다. 이 밝은 오렌지색 용액에 건조 THF 중 화합물 601(6.0 g, 18.9 mmol)의 용액을 캐눌라(cannula)를 사용하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온시킨 후에, 10 분 동안 교반시키고, 2.5 시간 동안 완만하게 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 포화 NaHCO_3 수용액을 첨가하였으며, 에틸아세테이트를 첨가하여 희석시켰다. 유기층을 분리한 후에, 브라인(brine)으로 씻어주고 MgSO_4 를 사용하여 건조시켰다. 감압 농축시킨 후에, 실리카겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트 중 30% 헥산) 처리하여 화합물 602, 5.5 g (81%)을 올레핀 이성질체의 4:1 혼합물로 이루어진 점착성의 옅은색 오일로서 얻었다.

<실시예 131>

트리에틸실릴 에테르 603: 0 °C로 냉각된 디클로로메탄(125 mL) 중 화합물 602(5.5 g, 15.37 mmol)의 용액에, 2,6-루티딘(3.6 mL)를 첨가한 후에, 트리에틸실리 트리플루오로메탄설포네이트(5.35 mL, 23.66 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 승온시킨 후에, 15 시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 감압 제거하고, 정제되지 않은 잔류물을 디에틸에테르와 물을 사용하여 층분리시켰다. 유기층을 묽은 HCl, NaHCO₃ 포화 수용액 및 브라인으로 씻어준 후에, MgSO₄로 건조시켰다. 감압 농축시킨 후에, 실리카겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 20% 에틸아세테이트) 처리하여 화합물 603, 6.78 g(93%)를 모빌 리퀴드(mobile liquid)로서 얻었다.

< 실시예 132 >

부틸 시클로헥실 에스테르 604: 에탄올(140 mL) 중 올레핀 603(6.78 g, 14.34 mmol)의 탈기 용액에 10% Pd/C (5.0 g)을 첨가하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 수소 가스 분위기(1 atm: 벌룬(ballon)을 사용하여) 하에서 실온으로 22 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 뜨거운 메탄올로 씻어주었다. 감압 농축시킨 후에, 실리카겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 10% 에틸아세테이트) 처리하여 화합물 604, 5.44 g(80%)를 무색 오일로서 얻었다.

< 실시예 133 >

알콜 605: 실온에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액(17.1 mL, 1M THF 용액)을 THF(50 mL) 중 화합물 604(5.44 g, 11.46 mmol)의 용액에 적가하였다. 45 분 경과 후에, 대부분의 THF를 감압 제거하고, 정제되지 않은 반응 혼합물을 디에틸에테르와 물을 사용하여 층분리시켰다. 유기층을 암모늄 클로라이드 포화 수용액, 물 및 브라인으로 씻어준 후에, MgSO₄로 건조시켰다. 감압 농축시킨 후에, 실리카겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 20% 에틸아세테이트) 처리하여, 화합물 605, 3.18 g(77%)를 무색의 점성 오일로서 얻었다.

< 실시예 134 >

올레핀 606: -78 °C로 냉각시킨, 건조 디클로로메탄(35 mL) 및 피리딘(39 mL)을 용매로 하는 알콜 605(3.18 g, 8.82 mmol)의 용액에, 설펜릴 클로라이드(1.07 mL, 13.32 mmol)를 실린지를 사용하여 적가하였다. 반응 혼합물을 30 분에 걸쳐 -40 °C까지 서서히 승온시킨 후에, -40~-30 °C에서 30 분 동안 유지시켰다. 반응을 -78 °C로 다시 냉각시킨 후에, 메탄올(1.0 mL)을 적가하였다. 그리고나서, 반응 혼합물을 3 시간에 걸쳐 실온으로 승온시킨 후에, 디에틸에테르로 희석시켰다. 유기층을 물, 묽은 HCl 수용액, NaHCO₃ 포화 수용액 및 브라인으로 연속하여 씻어준 후에, MgSO₄로 건조시켰다. 감압 농축시킨 후에, 실리카겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 25% 에틸아세테이트) 처리하여, 화합물 606, 2.73 g(90%)를 ~3%의 이성질체의 시클로헥산 카르복실레이트로 이루어진 무색 점성 오일로서 얻었다.

< 실시예 135 >

디올 607: 디클로로메탄(58 mL) 중 화합물 606 (2.73 g, 7.97 mmol)의 용액을 40% 트리플루오로아세트산 수용액(37 mL)으로 처리하여 실온에서 14 시간 동안 반응시켰다. 휘발성 물질을 감압 제거하고 잔류물을 디에틸에테르와 물을 사용하여 층분리시켰다. 유기층을 NaHCO₃ 포화 수용액, 물 및 브라인으로 조심스럽게 씻어주고, MgSO₄로 건조시켰다. 감압 농축시킨 후에, 실리카겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트 중 10% 헥산) 처리하여 화합물 607, 1.36 g(75%)를 점성 오일로서 얻었다.

< 실시예 136 >

메실레이트 608 및 609: -78 °C로 냉각시킨, 디클로로메탄(25 mL) 중 디올 607(1.06 g, 4.64 mmol) 및 트리에틸아민(1.31 mL)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드(360 µL, 4.64 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반시킨 후에, 1 시간 동안에 걸쳐 서서히 0 °C로 승온시켰다. 이 온도에서 다시 1 시간이 경과한 후에, 디에틸에테르를 첨가하여 반응을 종결시키고, 물, NaHCO₃ 포화 수용액 및 브라인으로 씻어주고, MgSO₄로 건조시켰다. 감압 농축시킨 후에, 실리카겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 20% 에틸아세테이트) 처리하여, 화합물 608 및 609, 1.23 g(87%)를 각각, 6:1 비율의 분리가 어려운 혼합물로서 얻었다.

< 실시예 137 >

에폭사이드 610: 0 °C로 냉각시킨, 건조 THF(20 mL) 중 화합물 608 및 609의 6:1 혼합물(1.23 g, 4.02 mmol)의 용액에, DBU(601 µL, 4.02 mmol)를 첨가하였다. 얼음 배스를 제거하고, 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반시켰다. 디에틸에테르를 첨가하여 반응을 종결시키고, 물과 브라인으로 씻어준 후에 MgSO₄로 건조시켰다. 감압 농축시킨 후에, 실리카겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 20% 에틸아세테이트) 처리하여 순수한 에폭사이드 610, 490 mg(58%)를 모빌 리퀴드로서 얻고, 메틸-3-부틸-벤조에이트 611, 100 mg(13%)를 오일로서 얻었다. 분석 결과: C₁₂H₁₈O₃ 에 대한 산측: C, 68.55; H, 8.63. 실측치 C, 68.29; H, 8.52.

< 실시예 138 >

아지도 알콜 612 및 613: 메탄올/물(8:1, 17.0 mL) 중 화합물 610(490 mg, 2.33 mmol), 소듐 아지도(764 mg, 11.75 mmol) 및 암모늄 클로라이드(281 mg, 5.25 mmol)의 용액을 15 시간 동안 온화하게 환류시켰다. 냉각시킨 반응 혼합물을 감압 농축시키고, 디에틸에테르 및 물을 사용하여 층분리시켰다. 유기층을 브라인으로 씻어준 후에, MgSO₄로 건조시켰다. 감압 농축시킨 후에, 실리카겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 20% 에틸아세테이트) 처리하여, 화합물 612 및 613, 562 mg(95%)를 각각, 2:1 비율의 분리가 어려운 혼합물로서 얻었다.

< 실시예 139 >

아지도 메실레이트 614 및 615: 0 °C로 냉각시킨, 디클로로메탄(15 mL) 중 화합물 612 및 613의 혼합물(642 mg, 2.54 mmol), 트리에틸아민(1.8 mL) 및 DMAP 촉매량의 용액에, 메탄설폰닐 클로라이드(232 μ L, 3.00 mmol)를 적가하였다. 반응물을 0 °C에서 15 시간 동안 교반한 후에, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 디에틸에테르를 첨가하여 반응을 종결시키고, 물, 묽은 HCl 수용액, NaHCO₃ 포화 수용액 및 브라인으로 씻어준 후에, MgSO₄로 건조시켰다. 감압 농축시켜 황색 액체를 얻었으며, 이를 실리카겔의 짧은 플러그(plug)를 통과시키며 헥산 중 25% 에틸아세테이트로 용리시켜, 화합물 614 및 615, 840 mg(100%)를 분리가 어려운 혼합물로서 얻었다.

<실시예 140>

아지리딘 616: 건조 THF(20 mL) 중 화합물 614 및 615(840 mg, 2.53 mmol)의 용액에, 트리페닐포스핀(750 mg)을 일부씩 나누어 실온에서 첨가하였다. 2.5 시간이 경과한 후에, 트리에틸아민(550 μ L) 및 물(5.50 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 16 시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 감압 제거한 후에, 잔류물을 에틸아세테이트에 희석시켰다. 유기층을 물, NaHCO₃ 포화 수용액 및 브라인으로 씻어준 후에, MgSO₄로 건조시켰다. 감압 농축시킨 후에, 실리카겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트 중 5% 메탄올) 처리하여 화합물 616, 375 mg(%)을 점성 오일로서 얻었다.

<실시예 141>

아지도 아민 617: 건조 DMF(8.0 mL) 중 화합물 616(354 mg, 1.70 mmol), 소듐 아지드(555 mg, 8.54 mmol) 및 암모늄 클로라이드(182 mg, 3.40 mmol)의 용액을 80 °C로 17 시간 동안 가열하였다. 대부분의 DMF를 감압 제거한 후에, 잔류물을 디에틸에테르와 물을 사용하여 충분히 분리하였다. 유기층을 물, 브라인으로 씻어준 후에, MgSO₄로 건조시켰다. 감압 농축시켜 황색 액상 물질을 얻었으며, 이를 실리카겔의 짧은 플러그를 통과시키며 에틸아세테이트로 용리시켜, 화합물 617, 380 mg(86%)을 황색 액상으로서 얻었으며, 이는 다음 반응에 즉시 이용되었다.

<실시예 142>

N-아세틸 아지드 618: 건조 피리딘(3.0 mL) 및 디클로로메탄(7.0 mL)을 용매로 하는 정제되지 않은 아민 617(380 mg, 1.51 mmol)의 용액을 0 °C에서 아세틸 클로라이드(173 μ L, 2.40 mmol)로 처리하였다. 40 분이 경과한 후에, 반응물을 실온으로 승온시킨 후에, 5 분 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 감압 제거하고, 잔류물을 디에틸에테르와 물을 사용하여 충분히 분리하였다. 유기층을 묽은 HCl 수용액, NaHCO₃ 포화 수용액 및 브라인으로 씻어준 후에, MgSO₄로 건조시켰다. 감압 농축시킨 후에, 실리카겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트 중 20% 헥산) 처리하여 회백색 고체 349 mg을 얻었으며, 이를 에틸아세테이트와 헥산으로 재결정하여 화합물 618, 304 mg(68%)을 무색의 니들상으로 얻었다.

<실시예 143>

N-아세틸 아미노 에스테르 619: 물(1.8 mL) 및 THF(15 mL) 중 화합물 618(292 mg, 0.99 mmol) 및 트리페닐 포스핀(393 mg, 1.50 mmol)의 용액을 50 °C에서 10 시간 동안 가열하였다. 반응물을 증발시켜 건조시키고, 실리카겔 컬럼에 로딩하여 에틸아세테이트 중 40% 메탄올로 용리시켜, 화합물 619, 250 mg(93%)를 옅은 색의 검상(gummy) 고체로서 얻었다.

<실시예 144>

아미노산 620: THF(2.0 mL) 중 화합물 619(142 mg, 0.53 mmol)의 용액을 실온에서 KOH 수용액(770 μ L, 1.039 M 용액)으로 처리하여 3.5 시간 동안 반응시킨 후에, Amberlite IR-120 (H⁺) 이온 교환 수지를 이용하여 pH = 3.0으로 산성화하였다. 반응물을 여과한 후에, 수지를 물과 메탄올로 씻어주었다. 감압 농축시켜 옅은색 고체를 얻었으며, 물로 용리시키며 C₁₈ 역상 컬럼 크로마토그래피로 처리하여 정제하였다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획들을 모아 증발시켜, 화합물 620, 87 mg(65%)을 무색 분말로서 얻었다.

<실시예 145>

아지도 프로필 에스테르 265: CH₂Cl₂(1.0 mL) 중 카르복실산 260(55 mg, 0.18 mmol), 1-프로판올(67 μ L, 0.89 mmol) 및 DMAP 촉매량의 용액에 디이소프로필 카르보디이미드(31 μ L, 0.19 mmol)를 실온에서 적가하였다. 1 시간 동안 교반한 후에, 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트 중 50% 헥산) 처리하여 화합물 265, 53 mg(85%)을 무색의 결정성 고체로서 얻었다.

<실시예 146>

아미노 프로필 에스테르 266: 트리페닐포스핀(65 mg, 0.25 mmol)을, THF(4.0 mL)와 물(300 μ L)를 용매로 하는, 화합물 265(53 mg, 0.15 mmol)의 용액에 한번에 첨가하였다. 그리고나서, 반응 혼합물을 50 °C에서 10 시간 동안 가열하고, 냉각시켜 감압 농축시켜 옅은 백색 고체를 얻었다. 미정제된 이 고체를 실리카겔상에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트 중 50% 메탄올)로 정제하여, 옅은색의 오일을 얻었으며, 이를 3N HCl로부터 증발시켜 고체 화합물을 생성시켜, 물로 용리하며 C₁₈ 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획들을 모아 동결건조시켜, 화합물 266, 41 mg(75%)을 무색 분말로서 얻었다.

<실시예 147>

설파이드 700을 공지의 방법(Rovert H. Rich, Brian M. Laerence, Paul A. Bartlett, "J. Org. Chem.", 59:693-694(1994))에 따라 쉬김산으로부터 제조하였다.

<실시예 148>

설펍사이드 701: -45 °C의 CH₂Cl₂(750 mL) 중 설파이드 700(16.0 g, 32.7 mmol)의 용액에, CH₂Cl₂(750

mL) 중 m-클로로퍼옥시벤조산(8.5 g, 57-86%) dyddordf 0.5 시간 동안에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40 °C에서 1 시간 동안 교반한 후에, 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고체로 증발시켜 고체로 석출시킨 후에, 헥산으로 희석시켰다. 고체를 여과를 통해 제거한 후에, 여액을 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트에 용해시키고, NaHCO₃ 포화 수용액으로 씻어준 후에, MgSO₄로 건조시켜 여과하고 증발시켰다. 미정제의 생성물을 실리카겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여, 화합물 701(14.2 g, 86%, 다이아스테레오머 혼합물, ratio = 2.2 : 1)을 무색 고체로서 얻었다.

<실시예 149>

비닐 클로라이드 702: 크실렌(180 mL) 중 설펡사이드 701(14.0 g, 27.7 mmol)을 50 분 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후에 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 처리하여 비닐 클로라이드 702(7.6 g, 79%)를 오일로서 얻었다.

<실시예 150>

트리올 703: 실온에서 무수 메탄올(80 mL) 중 비닐 클로라이드 702(7.3 g, 20.9 mmol)의 용액에 소듐 메톡사이드(0.3 mL, 25%, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 1 시간 동안 교반시킨 후에, HCl/CH₃OH(1.0 mL, 1.4 M, 1.4 mmol)을 사용하여 반응을 종결시켰다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸아세테이트/헥산으로 처리하여 트리올 703(4.6 g, 99%)을 무색의 고체로서 얻었다. 분석 결과: C₈H₁₁ClO₅ · 1/14NaCl에 대해 산측: C, 42.36; H, 4.89; Cl, 16.75. 실측치: C, 42.29; H, 4.90; Cl, 16.56.

<실시예 151>

아세트나이드 704: 트리올 703(4.6 g, 20.7 mmol), 2,2-디메톡시프로판(4.0 mL, 32.5 mmol) 및 아세톤(50 mL)을 실온에서 1.5 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 증발시키고, 2,2-디메톡시프로판(1.5 mL, 12.2 mmol) 및 아세톤(30 mL)을 새 것으로 첨가하였다. 반응물을 1.5 시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 미정제의 생성물을 실리카겔의 짧은 플러그를 통해 여과시켰다. 여과액을 증발시켜 아세트나이드 704(5.4 g, 99%)를 오일로서 얻었다. 분석 결과: C₁₁H₁₅ClO₅ · 1/4H₂O에 대해 산측: C, 49.45; H, 5.85; Cl, 13.27. 실측치: C, 49.67; H, 5.82; Cl, 13.60.

<실시예 152>

메실레이트 705: 0 °C의 CHCl₃(30 mL) 중 아세트나이드 704(2.63 g, 10.0 mmol)의 용액에 트리에틸아민(2.23 mL, 16 mmol)을 첨가하고, 메탄설폰닐 클로라이드(1.16 mL, 15 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반한 후에, 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트와 물을 사용하여 층분리하였다. 물층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모두 모아서 건조시키고(MgSO₄), 여과하여 증발시켰다. 미정제의 생성물을 짧은 실리카겔 플러그를 통과시켜 여과하였다. 여과액을 증발시켜 메실레이트 705(3.4 g, 100%)를 오일로서 얻었다.

<실시예 153>

3-펜틸 케탈 706: 3-펜탄온(40 mL) 중 메실레이트 705(3.4 g, 10.0 mmol) 및 퍼클로로산(30 mg, 70%, 0.2 mmol)의 혼합물을 45 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 증발시키고, 3-펜탄온(40 mL)을 새 것으로 첨가하였다. 반응물을 0.5 시간 동안 교반한 후에, 증발시켰다. 미정제의 생성물을 짧은 실리카겔 플러그를 통과시켜 여과하였다. 여과액을 증발시켜, 3-펜틸 케탈 706(3.7 g, 100%)을 오일로서 얻었다.

<실시예 154>

메실레이트 알콜 707: -5 °C의 CH₂Cl₂(20 mL) 중 케탈 706(1.68, 4.55 mmol)의 용액에 보레인-메틸 설파이드 착화합물(borane-methyl sulfide complex; 0.7 mL, 10M, 7.0 mmol)을 첨가한 후에, 트리에틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(0.82 mL, 4.6 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반한 후에, 매우 천천히 NaHCO₃ 포화 수용액(처음 5 drops 동안에 1 drop/10 min.로, 1 mL)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 짧은 실리카겔 플러그를 통과시켜 여과하였다. 여과액을 증발시킨 후에, 잔류물을 실리카겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 707 및 708의 위치-이성질체(regio-isomers)의 혼합물(1.2 g, 71%, 708/709 = 3/2)을 오일로서 얻었다.

<실시예 155>

에폭사이드 709: 화합물 707 및 708의 혼합물(1.95 g, 5.26 mmol)을 메탄올(15 mL)과 물(10 mL) 중 KHCO₃(1.0 g, 10 mmol)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 1 시간 동안 교반시킨 후에, 증발을 통해 메탄올을 제거하였다. 남은 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출액을 모아서 건조시키고(MgSO₄), 여과하여 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피로 처리하여 에폭사이드 709(0.88 g, 61%)를 오일로서 얻었다.

<실시예 156>

아지드 알콜 710: 메탄올(40 mL)과 물(10 mL)을 용매로 하는 에폭사이드 709(0.95g, 3.46 mmol), 소듐 아지드(0.65 g, 10 mmol) 및 암모늄 클로라이드(0.40 g, 7.5 mmol)의 혼합물을 65 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시킨 후에 증발시켜 메탄올을 제거한 다음, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시킨(MgSO₄) 후에 여과하고 증발시켰다. 미정제의 생성물을 헥산/에틸아세테이트를 사용하여 결정화시킴으로써, 아지드 알콜 710(0.8 g, 73%)를 무색 고체로서 얻었다. 분석 결과: C₁₃H₂₀ClN₃O₄에 대해 산측: C, 49.14; H, 6.34; N, 13.22; Cl, 11.16. 실측치: C, 49.14; H, 6.47; N, 13.21; Cl, 11.38.

<실시예 157>

아지드 메실레이트 711: 0 °C의 CH₂Cl₂(20 mL) 중 아지드 알콜 710(1.0 g, 3.15 mmol)의 용액에 트리에틸

아민(1.1 mL, 8.0 mmol)을 첨가한 후에, 메탄설폰일 클로라이드(0.5 mL, 6.5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반시킨 후에, 실온에서 추가로 0.5 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 물 2 drops를 첨가한 후에, 헥산으로 희석시켜 실리카겔의 짧은 플러그를 통과시켜 여과하였다. 여과액을 증발시켜 아지드 메실레이트 711(1.27 g, 100%)을 오일로서 얻었다.

<실시예 158>

아지도 펜에틸 에스테르 800: 1/1-CH₂Cl₂/THF를 용매로 하는 화합물 260(63 mg, 0.20 mmol), 펜에틸 알콜(26 µL, 0.22 mmol) 및 DMAP(7.8 mg)의 용액에, 디이소프로필카르보디이미드(34 µL, 0.22 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 4 시간 동안 교반한 후에, 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카겔상에서 크로마토그래피(1/1-헥산/에틸아세테이트) 처리하여 화합물 800(60 mg)을 미량의 펜에틸 알콜을 포함한 오일로서 얻었다. 이 물질을 추가 정제 과정 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

<실시예 159>

아미노 펜에틸 에스테르 801: 트리페닐포스핀(55 mg, 0.21 mmol)을 한꺼번에, THF(2 mL)와 물(252 µL)을 용매로 하는 화합물 800(60 mg, 0.14 mmol)의 용액에 첨가하였다. 그 후에, 반응물을 50 °C로 10 시간 동안 가열하고, 냉각시켜 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1/1-에틸아세테이트/메탄올)에 의해 정제하여, 오일상의 화합물 53 mg를 얻었으며, 이를 0.1 N HCl(1 mL)에 용해시켜 증발시켰다. 잔류물을 물에 용해시킨 후에, C₁₈ 역상 실리카겔 컬럼을 통과시켜 동결건조한 후에 화합물 801(41 mg, 69%)을 백색 고체로서 얻었다.

<실시예 160>

아지도 부틸 에스테르 802: 1/2-CH₂Cl₂/THF(3 mL)를 용매로 하는 화합물 260(60 mg, 0.19 mmol), n-부탄올(87 µL, 0.95 mmol) 및 DMAP(4 mg)의 용액에, 디이소프로필카르보디이미드(33 µL, 0.21 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 2 시간 동안 교반시킨 후에, 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카겔상에서 크로마토그래피(1/1-헥산/에틸아세테이트) 처리하여 화합물 802(48 mg, 68%)을 오일로서 얻었다.

<실시예 161>

아미노 부틸 에스테르 803: 트리페닐포스핀(51 mg, 0.19 mmol)을 한꺼번에, THF(1.5 mL) 및 물(234 µL)을 용매로 하는 화합물 802(48 mg, 0.13 mmol)의 용액에 첨가하였다. 그 후에, 반응물을 50 °C로 10 시간 동안 가열하고, 냉각시켜 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트에 용해시키고, 건조시켜(Na₂SO₄) 여과하고 증발시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(1/1-에틸아세테이트/메탄올)에 의해 잔류물을 정제하여 오일상의 화합물 38 mg를 얻었으며, 이를 0.1N HCl(2 mL)에 용해시켜 증발시켰다. 잔류물을 물에 용해시킨 후에 C₁₈ 역상 실리카겔을 통과시켜 동결 건조시킴으로써, 화합물 803(23 mg, 47%)을 백색 고체로서 얻었다.

<실시예 162>

1-페닐-3-펜탄올 804: 0 °C의 에테르(325 mL) 중 에틸마그네슘 브로마이드(75 mmol)의 용액에, 에테르(50 mL) 중 하이드로신남알데히드(6.71 g, 50 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 1 시간 동안 교반시킨 후에, 실온으로 승온시켰다. 반응 용액을 얼음-물(1000 mL)에 붓고, 혼합물을 진한 HCl 수용액을 사용하여 pH=3까지 산성화시켰다. 각 층을 분리하고, 물층을 에테르로 추출하였다. 유기층을 모두 모아 NaHCO₃ 포화 수용액 및 브라인으로 씻어준 후에 건조시켜(MgSO₄) 여과하고 증발시켰다. 미정제의 생성물을 고진공 하에서 증류함으로써(bp 90~93 °C) 화합물 804(5.3 g, 64%)을 무색 오일로서 얻었다.

<실시예 163>

1,5-디페닐-3-펜탄올 805: 0 °C의 에테르(100 mL) 중 펜에틸마그네슘 브로마이드(25 mL, 0.9 M THF 용액)의 용액에, 에테르(30 mL) 중 하이드로신남알데히드(3.0 g, 22.5 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 5 분 동안 교반한 후에, 실온으로 승온시켜 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 얼음-물(200 mL)에 붓고, 이 혼합물을 진한 HCl 수용액을 사용하여 pH=3까지 산성화시켰다. 각 층을 분리하고, 물층을 에테르로 추출하였다. 유기층을 모두 모아 NaHCO₃ 포화 수용액 및 브라인으로 씻어준 후에 건조시켜(MgSO₄) 여과하고 증발시켰다. 실리카겔상에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(4/1-헥산/에틸아세테이트) 처리하여 엷은색 오일상 화합물(3.74 g)을 얻었으며, 이 화합물을 냉각시키자 고체가 되었다. 헥산을 사용하여 재결정함으로써, 화합물 805(1.35 g, 25%)을 백색 니들상으로서 얻었다.

<실시예 164>

1,3-디페닐-2-프로판올 806: 0 °C의 에탄올(100 mL) 중 1,3-디페닐아세톤(17.08 g, 81.2 mmol)의 용액에, NaBH₄(3.07 g, 81.2 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 2 시간 동안 교반시켰다. 반응물을 물로 희석시키고, 물층을 에틸아세테이트로 여러번에 걸쳐 일부분씩 나눠 추출하였다. 유기 추출물을 모두 모아 NaHCO₃ 포화 수용액 및 브라인으로 씻어준 후에, 건조시켜(MgSO₄) 여과하고 증발시킴으로써, 황색 오일로서 화합물 806(17 g, 99%)를 얻었다.

<실시예 165>

에테르 807: 화합물 183(200 mg, 0.46 mmol) 및 804(1 mL)의 용액에 BF₃·OEt₂(85 µL, 0.69 mmol)을 첨가하고, 이 용액을 75~80 °C로 1.25 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후에, 반응물을 피리딘(5 mL)로 희석시키고 0 °C로 냉각시켜, 아세트산 무수물(1.25 mL) 및 DMAP(50 mg)와 반응시켰다. 이 반응 혼합물을 0 °C에서 15 분 동안 교반한 후에, 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 에틸아세테이트와 1N HCl을 사용하여 층분리하고, 유기층을 1N HCl로 다시 씻어주었다. 씻어준 물층을 모두 모아 에틸아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 한데 모아 NaHCO₃ 포화 수용액 및 브라인으로 씻어준 후에 건조시

켜(MgSO_4) 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔상에서 크로마토그래피(1/1-헥산/에틸아세테이트) 처리하여 화합물 807(116 mg, 63%)을 다이아스테레오머의 혼합물로서 얻었으며, 이를 다시 크로마토그래피(2/1-헥산/에틸아세테이트) 정제하였다. 먼저 용리된 다이아스테레오머를 함유하는 분획들을 모아 화합물 807a(44 mg)을 얻었는데, 재결정(헥산/에틸아세테이트)을 통해 고체가 생성되었다: mp 131-133 °C. 나중에 용리된 다이아스테레오머는 재결정(헥산/에틸아세테이트)을 통해 고체로서 얻어졌는데, 이로부터 화합물 807b(41 mg)을 니들상으로서 생성되었다: mp 111-112 °C.

< 실시예 166 >

아지도에스테르 807a 및 807b를 상기 실시예 93에 기재한 바와 같은 방법으로 트리페닐포스핀과 반응시켜, 아미노 에스테르 808a 및 808b를 얻었으며, 이를 상기 실시예 94에 기재한 바와 같이 수산화칼륨 수용액으로 처리하여 아미노산 809a 및 809b를 얻었다.

< 실시예 167 >

에테르 810: 화합물 183(200 mg, 0.46 mmol) 및 805(750 mg, 3.1 mmol, mp 43-45 °C)의 용액을 온화하게 가열함으로써 생성시켰다. 생성된 용액에 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (85 μL , 0.69 mmol)을 첨가하고, 이 용액을 70~75 °C로 1.25 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응물을 피리딘(2 mL)로 희석시키고 0 °C로 냉각시켜, 아세트산 무수물(660 μL , 7.0 mmol) 및 촉매량의 DMAP와 반응시켰다. 반응 혼합물을 0 °C에서 수분 동안 교반한 후에, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 에틸아세테이트와 1N HCl을 사용하여 충분히 분리하고, 유기층을 1N HCl로 다시 씻어주었다. 씻어준 물층을 모두 모아 에틸아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 한데 모아 NaHCO_3 포화 수용액 및 브라인으로 씻어준 후에 건조시켜(MgSO_4) 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔상에서 크로마토그래피(1/1-헥산/에틸아세테이트) 처리하여 고체 잔류물을 얻었으며, 이를 재결정하여(헥산/에틸아세테이트)을 화합물 810(63 mg, 28%)을 니들상으로서 얻었다: mp 139-140 °C.

< 실시예 168 >

아지도에스테르 810를 상기 실시예 93에 기재한 바와 같은 방법으로 트리페닐포스핀과 반응시켜, 아미노 에스테르 811을 얻었으며, 이를 상기 실시예 94에 기재한 바와 같이 수산화칼륨 수용액으로 처리하여 아미노산 812를 얻었다.

< 실시예 169 >

에테르 813: 화합물 183(100 mg, 0.23 mmol)와 806(1 mL)의 용액에 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (42 μL , 0.35 mmol)을 첨가하고, 이 용액을 70~75 °C로 1.25 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응물을 피리딘(5 mL)로 희석시키고 0 °C로 냉각시켜, 아세트산 무수물(680 μL , 7.2 mmol) 및 촉매량의 DMAP와 반응시켰다. 반응 혼합물을 0 °C에서 수 분 동안 교반한 후에, 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 에틸아세테이트와 1N HCl을 사용하여 충분히 분리하고, 유기층을 1N HCl로 다시 씻어주었다. 씻어준 물층을 모두 모아 에틸아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 한데 모아 NaHCO_3 포화 수용액 및 브라인으로 씻어준 후에 건조시켜(MgSO_4) 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(1/1-헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 화합물 813(57 mg, 55%)을 옅은 황색 고체로서 얻었다: mp 132-133 °C (헥산/에틸아세테이트로 재결정하여 니들상으로서).

< 실시예 170 >

아지도에스테르 813를 상기 실시예 93에 기재한 바와 같은 방법으로 트리페닐포스핀과 반응시켜, 아미노 에스테르 817를 얻었으며, 이를 상기 실시예 94에 기재한 바와 같이 수산화칼륨 수용액으로 처리하여 아미노산 815를 얻었다.

< 실시예 171 >

N-B0c 아지리딘 817: CH_2Cl_2 (10 mL) 중 화합물 816(700 mg, 3.1 mmol, 메틸 에스텔 유도체 170에 대해 기재한 바와 같은 방법으로 퀴닌산으로부터 제조)의 용액에, CH_2Cl_2 (5 mL) 중 디-(t-부틸)디카르보네이트(1.0 g, 4.6 mmol)와 DMAP 촉매량(10 mol%)을 첨가하였다. 실온에서 45 분 동안 교반시킨 후에, 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(3/1-헥산/에틸아세테이트)를 통해 정제하여 화합물 817(880 mg, 87%)을 오일로서 얻었다.

< 실시예 172 >

알콜 818: DMF(20 mL) 중 화합물 817(826 mg, 2.52 mmol)의 용액에 암모늄 포르메이트(1.59 g, 25.2 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 130 °C에서 1 시간 동안 가열하였다. 암모늄 포르메이트(1.59 g, 25.2 mmol)를 추가로 첨가한 후에, 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 가열하고 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트와 NaHCO_3 포화 수용액을 사용하여 충분히 분리시켰다. 유기층을 브라인으로 씻어준 후에, 건조시켜(MgSO_4) 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1/2-헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 화합물 818(556 mg, 94%)을 옅은 황색 고체로서 얻었다.

< 실시예 173 >

아세테이트 819: 피리딘(10 mL) 중 화합물 818(500 mg, 1.45 mmol)의 용액에 DMAP(20 mg, 0.16 mmol) 및 아세트산 무수물(216 μL , 2.3 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1/1-헥산/에틸아세테이트)로 정제하여, 화합물 819(557 mg, 94%)을 고체로서 얻었다.

< 실시예 174 >

N-트리틸 아지리딘 820: 에틸아세테이트(20 mL) 중 1.24M HCl을 용매로 하는 화합물 819(459 mg, 1.18

mmol)의 용액을 실온으로 2.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 백색 고체를 얻었는데, 이를 고진공 하에서 밤새 건조시켰다. CH_2Cl_2 (10 mL)를 용매로 한 상기 고체(315 mg)의 용액에 트리틸 클로라이드(346 mg, 1.24 mmol)과 Et_3N (354 μL , 2.54 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 이 온도에서 1.75 시간 동안 교반한 후에, Et_3N (354 μL , 2.54 mmol)과 메탄 설폰닐 클로라이드(105 μL , 1.36 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1.5 시간, 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후에 잔류물을 에테르와 물을 사용하여 충분히하였다. 유기층을 물로 씻어준 후에, 물층을 모아 에테르로 재차 추출하였다. 유기 추출물을 모두 모은 후에, 브라인으로 씻어주고, 건조시킨(MgSO_4) 다음 여과하여 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2)로 정제하여, 화합물 820 (440 mg, 83%)을 백색 포말로서 얻었다.

<실시예 175>

펜틸 에테르 821: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (39 μL , 0.21 mmol)을 3-펜탄올(2 mL) 중 화합물 820(100 g, 0.21 mmol)의 용액에 첨가하고, 이 용액을 75~80 °C 1.5 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시킨 후에, 잔류물을 피리딘(2 mL)에 용해시킨 다음, 아세트산 무수물(100 μL , 1.05 mmol) 및 DMAP로 처리하였다. 반응물을 실온에서 14 시간 동안 교반하고 증발시킨 다음 잔류물을 에틸아세테이트와 1M HCl 수용액으로 충분히시켰다. 물층을 에틸아세테이트로 추출하고 유기층 모두 모아, NaHCO_3 포화 수용액과 브라인으로 씻어준 다음 건조시켜(MgSO_4) 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔상에서 크로마토그래피(1/1-에틸 아세테이트/ CH_2Cl_2)로 정제하여 화합물 821 (46 mg, 62%)을 고체로서 얻었다.

<실시예 176>

하이드록시산 822: THF(2 mL) 중 화합물 821(42 mg, 0.12 mmol)의 용액에 1N KOH(260 μL , 0.27 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 5.5 시간 동안 교반하였다. 이 용액을 Amberlite IR120 이온 교환 수지로 산성화시킨(pH 3) 후에 수지를 여과하고 THF로 씻어주었다. 용매를 증발시켜 얻어진 잔류물을 물에 용해시킨 후에, C_{18} 역상 실리카겔상에서 물로 용리시키며 크로마토그래피 처리하였다. 물을 증발시키고 잔류물을 메탄올로부터 증발시켜 화합물 822(29 mg, 85%)를 고체로서 얻었다.

<실시예 177>

메틸 에테르 823: 메탄올(5 mL) 중 화합물 816(200 mg, 0.88 mmol)의 용액에 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (120 μL , 0.97 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 2 시간 동안 환류시켜 증발시킨 후에, 잔류물을 피리딘(4 mL)에 용해시켜 아세트산 무수물(415 μL , 4.4 mmol)로 처리하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후에, 용매를 증발시키고 잔류물을 에틸아세테이트와 5% 시트르산을 사용하여 충분히시켰다. 유기층을 NaHCO_3 포화 수용액 및 브라인으로 씻어준 후에, 건조시키고(MgSO_4) 여과하여 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중 10% 메탄올)로 정제하여 화합물 823(76 mg, 29%)을 백색 고체로서 얻었다.

<실시예 178>

하이드록시산 824: 에틸아세테이트(2 mL) 중 2.5M HCl을 용매로 하는 화합물 823(33 mg, 0.11 mmol)의 용액을 실온에서 2.5 시간 동안 교반시킨 후에 증발시켰다. 잔류물을 THF(2 mL)에 용해시키고, 1N KOH(154 μL , 0.16 mmol)과 물(300 μL)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 6 시간 동안 교반하고, Dowex 50WX8 이온 교환 수지로 산성화시켰다. 수지를 여과하고 여과액을 증발시켜 얻어진 잔류물을 물에 용해시킨 후에, C_{18} 역상 실리카겔상에서 크로마토그래피 처리하였다. 동결건조 후에 화합물 824(24 mg, 95%)를 백색 고체로서 정제하였다.

<실시예 179>

메틸 에테르 825: 메탄올(2 mL) 중 화합물 820(80 mg, 0.17 mmol)의 용액에 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (32 μL , 0.26 mmol)을 첨가하였다. 용액을 2 시간 동안 환류시키고 증발시킨 후에 잔류물을 피리딘(2 mL)에 용해시켰다. 용액에 아세트산 무수물(80 μL , 0.85 mmol)과 촉매량의 DMAP를 첨가하였다. 14 시간을 교반한 후에, 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카겔상에서 크로마토그래피(에틸아세테이트) 처리하여 화합물 825(46 mg, 90%)을 백색 고체로서 얻었다.

<실시예 180>

하이드록시산 826: THF(2 mL) 중 화합물 825(46 mg, 0.15 mmol)의 용액에 1N KOH(433 μL , 0.45 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 이 용액을 Dowex 50WX8 이온 교환 수지로 산성화시키고, 수지를 여과한 후에 메탄올로 씻어 주었다. 용매를 증발시켜 얻어진 잔류물을 물에 용해시킨 후에, C_{18} 역상 실리카 겔럼을 통과시키며 물로 용리시켰다. 용매를 증발시켜 화합물 826(33 mg, 96%)를 백색 고체로서 정제하였다.

<실시예 181>

메틸 에테르 827: 메탄올(25 mL) 중 화합물 816(612 mg, 0.27 mmol)의 용액에 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (370 μL , 3.0 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 2 시간 동안 환류시켜 증발시킨 후에, 잔류물을 CH_2Cl_2 (5 mL)에 용해시켜 CH_2Cl_2 (3 mL) 중 디-tert-부틸디카르보네이트(880 mg, 4.1 mmol)과 EtN (570 μL , 4.1 mmol)로 처리하였다. 실온에서 5 시간 동안 교반한 후에, 용매를 증발시키고 잔류물을 에틸아세테이트와 물을 사용하여 충분히시켰다. 유기층을 물 및 브라인으로 씻어준 후에, 건조시키고(MgSO_4) 여과하여 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(2/1-헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 화합물 827(630 mg, 65%)을 오일로서 얻었다.

<실시예 182>

N-트리틸 아지리딘 828: 에틸아세테이트(20 mL) 중 2.5 M HCl을 용매로 하는 화합물 827(574 mg, 1.6

mmol)의 용액을 실온으로 5 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 백색 고체(400 mg)를 얻었다. 0 °C에서 CH_2Cl_2 (5 mL)를 용매로 한 상기 고체의 현탁액에 트리틸 클로라이드(490 mg, 1.6 mmol)과 Et_3N (278 μL , 3.6 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 상기 온도로 2 시간 동안 교반하고 Et_3N (278 μL , 3.6 mmol)과 메탄 설풀 클로라이드(136 μL , 1.76 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반시킨 후에, 실온으로 승온시켜 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후에 잔류물을 에테르와 물을 사용하여 층 분리하였다. 유기층을 물로 씻어준 후에, 물층을 모아 에테르로 재차 추출하였다. 유기 추출물을 모두 모은 후에, 브라인으로 씻어주고 건조시킨(MgSO_4) 다음 여과하여 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2)로 정제하여, 화합물 828 (170 mg, 25%)을 백색 포말로서 얻었다.

<실시예 183>

비스-메틸 에테르 829: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (39 μL , 0.21 mmol)을 메탄올(2 mL) 중 화합물 828(60 mg, 0.14 mmol)의 용액에 첨가하고, 이 용액을 1 시간 동안 환류시키고 증발시킨 후에, 잔류물을 피리딘 (mL)에 용해시켜 아세트산 무수물(66 μL , 0.70 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 증발시킨 다음 잔류물을 에틸아세테이트와 1M HCl 수용액으로 층분리시켰다. 유기층 모두 모아, NaHCO_3 포화 수용액과 브라인으로 씻어준 다음 건조시켜(MgSO_4) 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중 10% 메탄올)로 정제하여 화합물 829 (13 mg, 34%)을 백색 고체로서 얻었다.

<실시예 184>

카르복실산 830: THF(1 mL) 중 화합물 829(13 mg, 0.048 mmol)의 용액에 1N KOH(69 μL , 0.072 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 이 용액을 Dowex 50WX8 이온 교환 수지로 산성화시킨 후에 수지를 여과하고 메탄올로 씻어주었다. 용매를 증발시켜 얻어진 잔류물을 물에 용해시킨 후에, C_{18} 역상 실리카 컬럼을 통과시켜 동결건조 후에 화합물 830(8 mg, 68%)를 백색 고체로서 얻었다.

<실시예 185>

락톤 900: 아세톤(80 kg)을 용매로 하는 퀴닌산(20 kg, 104 mol; $[\alpha]_D -43.7^\circ$ (c = 1.12, 물); Mw Data Index 11th ed, 8071: $[\alpha]_D -42^\circ$ 내지 -44° (물)), 2,2-디메톡시프로판(38.0 kg, 365 mol) 및 p-톨루엔 설폰산 모노하이드레이트(0.200 kg, 1.05 mol)를 가열하여 2 시간 동안 환류시켰다. 에탄올 중 21% 소듐 에톡사이드(0.340 kg, 1.05 mol)를 첨가하여 반응을 종결시키고 대부분의 용매를 감압 증류하였다. 잔류물을 에틸아세테이트(108 kg)과 물(30 kg)을 사용하여 층분리시켰다. 물층을 에틸아세테이트(13 kg)으로 역-추출하고 유기층을 모두 모아 5% 탄산수소나트륨 수용액(14 kg)으로 씻어주었다. 대부분의 에틸아세테이트를 감압 증류하여, 화합물 900의 엷은 황색 고체 잔류물을 얻었으며, 이를 바로 다음 단계에 이용하였다.

<실시예 186>

하이드록시 에스테르 901: 무수 에탄올(70 kg) 중 미정제의 락톤 900((-)-퀴닌산 104 몰로부터 생성됨)의 용액을 에탄올 중 20% 소듐 에톡사이드(0.340 kg, 1.05 mol)로 처리하였다. 실온에서 2 시간 경과 후에, 아세트산(0.072 kg, 1.2 mol)을 첨가하고 용매를 감압 증류하였다. 에틸 아세테이트(36 kg)을 첨가하고, 거의 건조할 때까지 증류를 계속 하였다. 901:900의 약 5:1 혼합물로 이루어진 황갈색의 고체 잔류물을 환류시키며 에틸 아세테이트(9 kg)에 용해시키고 헥산(9 kg)을 첨가하였다. 냉각시키자, 백색 결정성 고체가 생성되었으며, 여과를 통해 분리하여 화합물 901:900의 약 6.5:1 혼합물(19.0 kg, 70% 수율)을 얻었다.

<실시예 187>

메실에스테르 902: 디클로로메탄(77 kg) 중 하이드록시 에스테르 901과 락톤 900의 약 6.5:1 혼합물(18.7 kg, ca. 72 mol)의 용액을 0~-10 °C로 냉각시키고 메탄설폰일 클로라이드(8.23 kg, 71.8 mol)로 처리하고, 트리에틸아민(10.1 kg, 100 mol)을 서서히 첨가하였다. 추가분의 메탄설폰일 클로라이드(0.84 kg, 7.3 mol)를 첨가하였다. 1 시간 후에, 물(10 kg)과 3% 염산(11 kg)을 첨가하였다. 각 층을 분리한 후에, 유기층을 물(9 kg)로 씻어주고 감압 증류하여 메실에스테르 902와 메실락톤 903의 약 6.5:1 혼합물을 함유한 세미-고체를 얻었다. 이 잔류물을 에틸아세테이트(11 kg)에 용해시키고, -10~-20 °C로 2 시간 동안 냉각시켰다. 메실 락톤 903이 결정화되었으며, 여과하여 분리하고 차가운 에틸아세테이트(11 kg)으로 씻어주었다. 여과액을 농축시켜 메실 에스테르 902(20.5 kg, 수율 84.3%)를 오렌지색 레진으로서 얻었다.

<실시예 188>

메실 아세토나이드 904: 디클로로메탄(63 kg)을 용매로 한 메실 에스테르 902(10.3 kg, 30.4 mol)와 피리딘(10.4 kg, 183 mol)의 용액을 -20 °C~-30 °C로 냉각시키고, 설풀릴 클로라이드(6.22 kg, 46 mol)를 일 부씩 나눠 처리하였다. 발열 반응이 진정된 후에, 생성된 슬러리에 에탄올(2.4 kg)을 첨가하여 반응을 종결시키고, 0 °C로 승온시켜 16% 황산(35 kg), 물(15 kg) 및 5% 탄산수소나트륨 수용액(1 kg)으로 연속하여 씻어 주었다. 화합물 904:905:906의 약 4:1:1 혼합물을 함유한 유기층을 감압 농축시키고 에틸 아세테이트(14 kg)을 첨가하였다. 에틸알릴릭 메실레이트 905를 피롤리딘(2.27 kg, 31.9 mol)과 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.0704 kg, 0.061 mol)과 상온에서 5 시간 동안 처리하고, 16% 황산(48 kg)으로 씻어줌으로써 선택적으로 제거하였다. 유기층을 실리카겔 패드를 통과시키며 에틸아세테이트(42 kg)로 용리시켜 여과하였다. 여과액을 감압 농축하여 화합물 904:906의 약 4:1 혼합물로 이루어진 짙은 오렌 지색 오일을 얻었다. 이 잔류물을 에틸아세테이트(5.3 kg)에 환류시키며 용해시키고, 헥산(5.3 kg)을 첨가하 였다. 냉각시키자, 메실 아세토나이드 904가 결정화되었으며, 여과하여 분리하고 헥산 중 14% 에틸 아세테 이트(2.1 kg)으로 씻어주었다. 감압 건조한 후에, 화합물 904(4.28 kg, 수율 43.4%)를 엷은 노란색 니들상으 로서 얻었다: mp 102~103 °C.

<실시예 189>

펜틸 케탈 907: 아세토나이드 904(8.9 kg, 27.8 mol), 3-펜타논(24 kg, 279 mol) 및 70% 퍼클로로산 (0.056 kg, 0.39 mol)의 용액을 18 시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질은 상온에서 감압 증류하였으며, 증

류를 수행하면서 3-펜타논(30 kg, 348 mol) 새것을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 여과하여, 톨루엔(18 kg)을 첨가하고, 생성된 용액을 6% 탄산수소나트륨 수용액(19 kg), 물(18 kg) 및 브라인(24 kg)으로 씻어주었다. 유기층을 감압 농축하고, 증류 과정을 수행하면서 톨루엔(28 kg)을 서서히 첨가하였다. 추가 증류시, 펜틸 케탈 907(9.7 kg, 100% 수율)과 톨루엔(ca. 2 kg)으로 이루어진 오렌지색 오일이 얻어졌다.

<실시예 190>

펜틸 에테르 908: 디클로로메탄(90 kg) 중 케탈 907(8.6 kg, 25 mol) 용액을 -30 °C 내지 -20 °C로 냉각시키고, 보레인-메틸 설파이드 착화합물(2.1 kg, 27.5 mol)과 트리메틸실릴트리플루오로메탄설포네이트(7.2 kg, 32.5 mol)로 처리하였다. 1 시간 후에, 10% 탄산수소나트륨 수용액(40 kg)을 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 상온으로 승온시키고, 12 시간 동안 교반시켰다. 유기층을 여과하고 감압 농축시켜, 화합물 908:909의 약 8:1 혼합물(7.8 kg, 90% 수율)을 회색 왁스성 고체로서 얻었다.

<실시예 191>

에폭사이드 910: 에탄올(26 kg) 중 이성질체성 펜틸 에스테르 908:909의 약 8:1 혼합물(7.8 kg, 22.3 mol)을 물(22 kg) 중 탄산수소칼륨(3.52 kg, 35 mol) 수용액으로 처리하였다. 55~65 °C에서 2 시간 동안 가열한 후에, 용액을 냉각시키고 헥산(31 kg, 이후에 22 kg)으로 2 회 추출하였다. 미반응의 화합물 909가 에탄올 물층에 남게 되었다. 헥산층을 모두 모아 여과하고 감압 농축하여 솜털상의 백색 고체로서 에폭사이드 910(3.8 kg, 60% 수율)을 얻었다: mp 54~56 °C.

<실시예 192>

하이드록시 아지드 911: 물(0.265 L)와 에탄올(1.065 L)을 용매로 하는, 에폭사이드 910(548 g, 2.0 mol), 소듐 아지드(156 g, 2.4 mol) 및 암모늄 클로라이드(128.4 g, 2.4 mol)의 혼합물을 70~75 °C에서 8 시간 동안 가열하였다. 탄산수소나트륨 수용액(0.42 L, 8% 용액)을 첨가하고 에탄올을 감압 증류하였다. 수용성 잔류물을 에틸아세테이트(1 L)로 추출하고 추출물을 물(0.5 L)로 씻어주었다. 씻어준 물층을 에틸아세테이트(0.5 L)로 역추출하였다. 유기 추출물을 모두 모아 브라인(0.5 L)으로 씻어주고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 여과한 후에 감압 농축하여 이성질체성의 하이드록시 아지드 911:912의 약 10:1 혼합물(608 g, 102% 수율) 어두운 브라운색 오일로서 얻었다.

<실시예 193>

아지리딘 913: 하이드록시 아지드 911:912의 약 10:1 혼합물(608 g, 2.0 mol)을 무수 아세토니트릴로부터 3 회 감압 공-증발시킨 후에(3 x 0.3 L), 무수 아세토니트릴(1 L)에 용해시켰다. 무수 테트라하이드로퓨란(0.1 L)와 무수 아세토니트릴(0.92 L)을 용매로 하는 무수 트리페닐포스핀(483 g, 1.84 mol)의 용액을 2 시간 동안에 걸쳐 첨가하였다. 이 혼합물을 6 시간 동안 가열하여 환류시키고, 감압 농축하여 아지리딘 913, 트리페닐포스핀 옥사이드 및 미량의 트리페닐포스핀으로 이루어진 황금색 페이스트를 얻었다. 이 페이스트를 디에틸에테르(0.35 L)를 사용하여 분쇄하였다. 불용성의 트리페닐포스핀 옥사이드 대부분이 여과하여 제거되었으며, 디에틸에테르(1.5 L)로 씻어주었다. 여과액을 감압 농축시켜 어두운 브라운색 오일을 얻었으며, 이를 20% 메탄올 수용액에 용해시키고 헥산으로 3 회 추출하여(3 x 1 L) 트리페닐포스핀을 제거하였다. 상기 헥산 추출물을 20% 메탄올 수용액(0.5 L)로 역-추출한 후에, 메탄올 수용액층을 모두 모아 감압 농축하였다. 잔류물을 무수 아세토니트릴로부터 2 회 감압 공-증발시켜(2 x 0.5 L) 어두운 브라운색 오일로서 아지리딘 913(490 g, 96.8% 수율)과 트리페닐포스핀옥사이드(약 108 g)를 얻었으며, 이를 다음 단계에 바로 사용하였다.

<실시예 194>

아세트아미도 아지드 915: 디메틸클로로메탄(1.3 L)을 용매로 한 아지리딘 913(490 g, 1.93 mol), 트리페닐포스핀옥사이드(ca. 108 g), 소듐 아지드(151 g, 2.33 mol) 및 암모늄 클로라이드(125 g, 2.33 mol)의 혼합물을 80~85 °C에서 5 시간 동안 가열하였다. 탄산수소나트륨(32.8 g, 0.39 mol)과 물(0.66 L)을 얻었다. 아미노 아지드 914를 헥산으로 6 회 추출하여(6 x 1 L) 상기 반응 혼합물로부터 분리하였다. 헥산 추출물을 모두 모아 총부피 약 4.5 L 정도로 감압 농축시키고 디클로로메탄(1.04 L)을 첨가하였다. 탄산수소나트륨(4.2 L, 8% 수용액, 3.88 mol) 수용액을 첨가하고, 아세트산 무수물(198 g, 1.94 mol)을 첨가하였다. 상온에서 1 시간 동안 교반시킨 후에, 물층을 제거하였다. 유기층을 총중량 약 1.74 kg 정도로 감압 농축하고 에틸아세테이트(0.209 L)로 환류시키며 용해시켰다. 냉각시키자, 아세트아미도 아지드 915가 결정화되었으며 이를 여과하여 분리하였다. 차가운 헥산 중 15% 에틸아세테이트(1 L)로 씻어주고 상온에서 감압 건조시켜, 순수한 화합물 915를 회백색 결정으로서 얻었다(361 g, 55% 수율): mp 126~132 °C.

<실시예 195>

아세트아미도 아민 916: 무수 에탄올(3.25 L) 중 아지드 915(549 g, 1.62 mol)과 Lindlar 촉매(50 g)의 혼합물을 수소 분위기 하에서(1 atm) 18 시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 통과시켜 여과하고, 여과액을 감압 농축시켜 화합물 916을 포말로서 얻었으며, 이를 고정체(standing)상에서 고체화시켰다(496 g, 98% 수율).

<실시예 196>

화합물 916의 포스페이트염: 아세톤(75 mL) 중 아민 916(5.02 g, 16.1 mmol) 용액을 환류시키며, 무수 에탄올(25 mL) 중 85% 포스포르산(1.85 g, 16.1 mmol)으로 처리하였다. 즉시 결정화가 시작되었으며, 0 °C로 12 시간 동안 냉각시킨 후에 여과하여 석출물을 모아, 무색의 긴 니들상으로서 화합물 916 · H₃PO₄(4.94 g, 75% 수율; [α]_D -39.9° (c=1, 물))를 얻었다: mp 203~204 °C.

<실시예 197>

화합물 916의 염산염: 무수 에탄올(9 mL) 중 아세트아미도 아민 916(2.8 g, 8.96 mmol)의 용액을 에탄올 중 2.08 M 염화수소(8.6 mL, 17.9 mmol)로 처리하였다. 대부분의 에탄올이 감압 증류하여 제거하고, 오일상의 잔류물을 고체가 생성될 때까지 에틸아세테이트(20 mL)와 같이 교반시켰다. 헥산(20 mL)을 상기 교반 중인 혼합물에 서서히 첨가하였다. 상온에서 1 시간 경과 후에, 여과를 통해 고체를 모으고 디에틸에테르로 씻어준

후에 감압 건조시켰다. 화합물 916·HCl을 회백색 고체로서 얻었다(2.54 g, 81% 수율; $[\alpha]_D -43^\circ$ (c=0.4, 물)): mp 206 °C.

<실시예 198>

아지리딘 712: 실온에서 무수 THF(10 mL)를 용매로 한 아지드 메실레이트 711(1.27 g, 3.15 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(1.0g, 3.8 mmol)을 4 번에 걸쳐 나눠 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3.5 시간 동안 교반한 후에 0 °C로 냉각시키고, 트리에틸아민(0.53 mL, 3.8 mmol) 및 물(0.5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 후에, 45 °C에서 3 시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에틸아세테이트와 물을 사용하여 층분리하였다. 물층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모두 모아 브라인으로 씻어주고, 건조시킨(MgSO₄) 후에 여과하여 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 정제를 수행하고 에틸아세테이트/헥산로 처리하여(트리페닐포스핀 옥사이드 대부분이 제거될 때까지), 목적하는 아지리딘 712(0.56 g, 65%, ca. 15%의 트리페닐포스핀 옥사이드가 포함됨)을 얻었다.

<실시예 199>

N-아세틸 아지드 713: DMF(5.0 mL) 중 아지리딘 712(0.56 g, 17 mmol), 소듐 아지드(0.65 g, 0.0 mmol) 및 암모늄 클로라이드(0.4 g, 7.5 mmol)의 혼합물을 65 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 헥산(20 mL)으로 희석시키고 짧은 실리카겔 플러그를 통과시켜 여과하였다(에틸아세테이트/헥산으로 용리시킴). 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 피리딘(5.0 mL)에 용해시키고, 아세트산 무수물(1.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반한 후에 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트에 용해시키고 NaHCO₃ 포화 수용액과 브라인으로 씻어주었다. 유기층을 건조시키고(MgSO₄) 여과하여 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 처리하고 에틸아세테이트/헥산 용매 하에서 재결정하여, N-아세틸 아지드 713(20 mg, 3.3%)를 고체로서 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ 5.68(d, 1H, J = 7.9 Hz), 4.31(d, 1H, J = 5.2 Hz), 4.09(m, 1H), 3.94(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.65(m, 1H), 2.83(ddd, 1H, J = 1.5, 7.3, 17.7 Hz), 2.06(s, 3H), 1.62(m, 4H), 0.96(m, 6H).

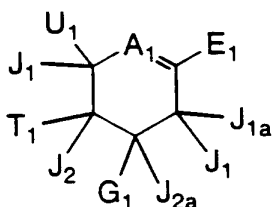
상술한 모든 문헌과 특히 문헌은 그 인용문헌의 출전과 함께 본문에 참조하였음을 명백히 밝혀둔다. 특히 상기 문헌들의 인용된 부분 또는 인용된 페이지를 명확히 표시하였다. 이제까지 당업자가 다음의 청구범위에 청구된 사항을 실시 및 사용하는 데 충분하도록 본 발명을 상세히 설명하였다. 첨부된 청구범위의 방법과 조성물의 일정 변형도 본 발명의 범위와 정신에 속하는 것임은 물론이다.

(57) 청구의 범위

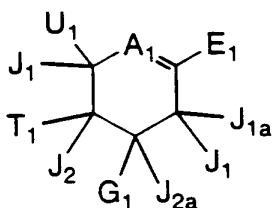
청구항 1

다음 화학식 I 또는 II의 화합물, 약학적으로 허용되는 그의 염이나 유도체; 그의 염, 용매 화합물, 분리된 에난티오머 및 정제된 다이아스테레오머를 함유하는 조성물:

[화학식 I]



[화학식 II]



식 중,

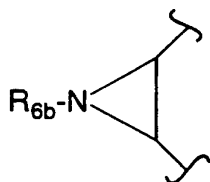
A₁은 -C(J₁)=, -N= 또는 -N(O)=;

A₂는 -C(J₁)₂-, -N(J₁)-, -N(O)(J₁)-, -S-, S(O)-, -S(O)₂- 또는 -O-;

E₁은 -(CR₁R₁)_mW₁;

G₁은 N₃, -CN, -OH, -OR_{6a}, -NO₂, 또는 -(CR₁R₁)_mW₂;

T₁은 -NR₁W₃, H, -R₃, -R₅, 헤테로사이클, 또는 U₁ 또는 G₁과 함께 다음 구조식을 갖는 작용기를 형성하고



U₁은 H, R₃ 또는 -X₁W₆;

J₁과 J_{1a}는 각각 R₁, Br, Cl, F, I, CN, NO₂ 또는 N₃;

J₂와 J_{2a}는 각각 H 또는 R₁;

R₁은 독립적으로 H 또는 탄소 원자 1~12 개의 알킬;

R₂는 독립적으로 R₃ 또는 R₄이고, 여기서 각각의 R₄는 독립적으로 0~3 개의 R₆기로 치환되며;

R₃는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, N₃, -NO₂, -OR_{6a}, -OR₁, -N(R₁)₂, -N(R₁)(R_{6b}), -N(R_{6b})₂, -SR₁, -SR_{6a}, -S(O)R₁, -S(O)₂R₁, -S(O)OR₁, -S(O)OR_{6a}, -S(O)₂OR₁, -S(O)₂OR_{6a}, -C(O)OR₁, -C(O)R_{6c}, -C(O)OR_{6a}, -OC(O)R₁, -N(R₁)(C(O)R₁), -N(R_{6b})(C(O)R₁), -N(R₁)(C(O)OR₁), -N(R_{6b})(C(O)OR₁), -C(O)N(R₁)₂, -C(O)N(R_{6b})(R₁), -C(O)N(R_{6b})₂, -C(NR₁)(N(R₁)₂), -C(N(R_{6b})(N(R₁)₂), -C(N(R₁)(N(R₁)(R_{6b})), -C(N(R_{6b})(N(R₁)(R_{6b})), -C(N(R₁)(N(R_{6b})₂), -C(N(R_{6b})(N(R_{6b})₂), -N(R₁)C(N(R₁)(N(R₁)₂), -N(R₁)C(N(R₁)(N(R₁)(R_{6b})), -N(R₁)C(N(R_{6b})(N(R₁)₂), -N(R_{6b})C(N(R₁)(N(R₁)₂), -N(R_{6b})C(N(R_{6b})(N(R₁)₂), -N(R_{6b})C(N(R₁)(N(R₁)(R_{6b})), -N(R₁)C(N(R_{6b})(N(R₁)(R_{6b})), -N(R₁)C(N(R₁)(N(R_{6b})₂), -N(R_{6b})C(N(R_{6b})(N(R₁)(R_{6b})), -N(R_{6b})C(N(R₁)(N(R_{6b})₂), -N(R₁)C(N(R_{6b})(N(R_{6b})₂), -N(R_{6b})C(N(R_{6b})(N(R_{6b})₂), =O, =S, N(R₁), =N(R_{6b}) 또는 W₅;

R₄는 독립적으로 탄소원자 1~12 개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12 개의 알케닐, 또는 탄소원자 2 내지 12 개의 알키닐이고;

R₅는 독립적으로 R₄이고 여기서 각각의 R₄는 0 내지 3 개의 R₃기로 치환되며;

R_{5a}는 탄소원자 1 내지 12 개의 알킬렌, 탄소원자 2 내지 12 개의 알케닐렌, 또는 탄소원자 2~12 개의 알키닐렌이고, 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌은 0~3개의 R₃기로 치환되며;

R_{6a}는 독립적으로 H 또는 에테르- 또는 에스테르-형성기;

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

R_{6c}는 독립적으로 H, 또는 아미노-함유 화합물의 잔기;

W₁은 산성 수소, 보호된 산기, 또는 산성 수소를 함유하는 기의 R_{6c} 아마이드 기;

W₂는 염기성 헤테로 원자 또는 보호된 염기성 헤테로 원자, 또는 염기성 헤테로 원자 R_{6b} 아마이드기;

W₃은 W₄ 또는 W₅;

W₄는 R₅ 또는 -C(O)R₅, -C(O)W₅, -SO₂R₅, 또는 -SO₂W₅;

W₅는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고 여기서 W₆는 독립적으로 0 내지 3개의 R₂기로 치환되며;

W₆는 -R₅, -W₅, R_{5a}W₅, -C(O)OR_{6a}, -C(O)R_{6c}, -C(O)N(R_{6b})₂, -C(NR_{6b})(NR_{6b})₂, -C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b})), -C(N(H)(N(R_{6b})₂), -C(S)N(R_{6b})₂, 또는 -C(O)R₂;

X₁은 결합, -O-, -N(H)-, -N(W₆)-, -N(OH)-, -N(OW₆)-, -N(NH₂)-, -N(N(H)(W₆))-, -N(N(W₆)₂)-, -N(H)N(W₆)-, -S-, -SO-, 또는 -SO₂-; 이고

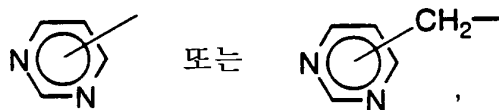
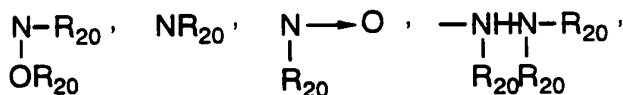
각각 m₁은 독립적으로 0 내지 2의 정수;

단, 다음 화합물 및, 그의 약학적으로 허용되는 염 및 용매 화합물, 및 그의 염 및 용매 화합물, 즉:

(a) A₁이 -CH= 또는 -N-이고 A₂는 -CH₂-;

(b) E₁이 COOH, P(O)(OH)₂, SOOH, SO₃H 또는 테트라졸;

(c) G_1 이 CN, $N(H)R_{20}$, N_3 , SR_{20} , OR_{20} , 구아니디노, $-N(H)CN$



(d) T_1 이 $-NHR_{20}$;

(e) R_{20} 이 H; 탄소원자 1~4 개의 아실기; 탄소원자 1~6 개의 직선 또는 고리형 알킬기, 또는 할로겐 치환된 그의 동족체; 알릴기 또는 비치환 아릴기 또는, 할로겐이나, 아르기, NO_2 기, NH_2 기 또는 $COOH$ 기에 의해 치환된 아릴기;

(f) J_1 이 H이고 J_{1a} 가 H, F, Cl, Br 또는 CN;

(g) J_2 가 H이고 J_{2a} 가 H, CN, 또는 N_3 ;

(h) U_1 이 CH_2YR_{20a} , $CHYR_{20a}CH_2YR_{20a}$ 또는 $CHYR_{20a}CH_2YR_{20a}CH_2YR_{20a}$;

(i) R_{20a} 가 H 또는 탄소원자 1~4개의 아실;

(j) Y가 O, S, H 또는 NH;

(k) O 내지 2 개의 YR_{20a} 이 H이고

(l) U_1 기 내의 연속적인 Y 부분이 동일하거나 다르고, Y가 H이면 R_{20a} 가 공유결합인 경우의 화합물은 제외되며, 만약 G_1 이 N_3 이면 U_1 은 $-CH_2OCH_2Ph$ 가 아니고,

또한, 상기 화학식 II를 갖는 화합물 중 다음 화합물, 즉:

(a) A_1 이 O;

(b) E_1 이 $COOH$, $P(O)(OH)_2$, NO_2 , $SOOH$, SO_3H , 테트라졸, CH_2CHO , CHO , $CH(CHO)_2$ 또는 E_1 이 $COOH$, $P(O)(OH)_2$, $SOOH$ 또는 SO_3H , 그의 에틸, 메틸 또는 피발로일 에스테르;

(c) G_1 이 수소, $N(R^{20a})_2$, SR^{20a} 또는 OR^{20a} ;

(d) T_1 이 $-NHC(O)R^{20b}$ (여기서, R^{20b} 은 탄소 원자 1~6 개의, 할로겐-치환 또는 비치환된 직선 또는 고리형 알킬기임), 또는 SR^{20a} , OR^{20a} , $COOH$ 또는 그의 알킬/아릴 에스테르, NO_2 , $C(R^{20a})_3$, CH_2COOH 또는 그의 알킬/아릴 에스테르, CH_2NO_2 또는 CH_2NHR^{20b} ;

(e) R^{20a} 이 H; 탄소 원자 1~4 개의 아실기; 탄소 원자 1~6 개의 직선 또는 고리형 알킬기, 또는 할로겐 치환된 그의 동족체; 아릴기, 즉, 비치환 아릴기 또는 할로겐, OH, NO_2 , NH_2 또는 $COOH$ 에 의해 치환된 아릴기;

(f) J_1 이 H이고 J_{1a} 가 H, OR^{20a} , F, Cl, Br, CN, NHR^{20a} , SR^{20a} 또는 CH_2X (여기서, X는 NHR^{20a} , 할로겐 또는 OR^{20a});

(g) J_2 가 H, 또는 J_{2a} 가 H, $N(R^{20a})_2$, SR^{20a} 또는 OR^{20a} ;

(h) U_1 이 CH_2YR^{20a} , $CHYR^{20a}CH_2YR^{20a}$ 또는 $CHYR^{20a}CHYR^{20a}CH_2YR^{20a}$ (여기서, Y는 O, S 또는 H이고, U_1 기 내의 연속적인 Y 부분이 동일하거나 다르고, Y가 H이면 R^{20a} 가 공유결합을 나타냄)인 경우의 화합물은 제외됨.

청구항 2

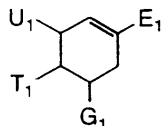
제 1 항에 따른 화합물과 장 보호제를 함유하는 조성물.

청구항 3

장 보호된, 제 1 항에 따른 화합물을 함유하는 조성물.

청구항 4

다음 식을 갖는 화합물과 장 보호제를 함유하는 조성물:



식 중,

E_1 은 $-CO_2H$, $-CO_2R_5$, $-CO_2R_{5a}W_5$ 또는 $-CO_2W_5$;

G_1 은 $N(R_{11})_2$, $N(R_{11})C(N(R_{11})_2)$, 또는 $-C(R_{11})_2-N(R_{11})_2$;

T_1 은 $-NH(C(O)CH_3)$, $-NH(C(O)CH_2F)$, $-NH(C(O)CHF_2)$ 또는 $-NH(C(O)CF_3)$;

U_1 은 $-OR_4$, $-SR_4$, $-NHR_4$ 또는 $N(R_4)_2$;

각각의 R_1 은 독립적으로 H 또는 탄소 원자 1~12 개의 알킬;

각각의 R_2 는 독립적으로 R_6 또는 R_4 이고, 여기서 각각의 R_4 는 독립적으로 0~3 개의 R_6 기로 치환되며;

각각의 R_3 는 독립적으로 F, Cl, Br, I, $-CN$, N_3 , $-NO_2$, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$, $-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)OR_1$, $-S(O)OR_{6a}$, $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2OR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$, $-N(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$, $-N(R_1)(C(O)OR_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$, $-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_1)(N(R_1)(R_{6b})))$, $-C(N(R_{6b})(N(R_1)(R_{6b})))$, $-C(N(R_1)(N(R_{6b})_2))$, $-C(N(R_{6b})(N(R_{6b})_2))$, $-N(R_1)C(N(R_1)(N(R_1)_2))$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $=O$, $=S$, $N(R_1)$, $=N(R_{6b})$ 또는 W_5 ;

R_4 는 독립적으로 탄소원자 1~12 개의 알킬, 탄소원자 2 내지 12 개의 알케닐, 또는 탄소원자 2 내지 12 개의 알키닐이고;

R_5 는 독립적으로 R_4 이고 여기서 각각의 R_4 는 0 내지 3 개의 R_6 기로 치환되며;

R_{5a} 는 탄소원자 1 내지 12 개의 알킬렌, 탄소원자 2 내지 12 개의 알케닐렌, 또는 탄소원자 2~12 개의 알키닐렌이고, 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌은 0~3개의 R_6 기로 치환되며;

R_{6a} 는 독립적으로 H 또는 에테르- 또는 에스테르-형성기;

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

R_{6c} 는 독립적으로 H, 또는 아미노-함유 화합물의 잔기;

W_5 는 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고, 여기서 W_5 는 독립적으로 0 내지 3개의 R_6 기로 치환되며;

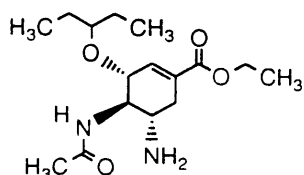
R_{11} 은 독립적으로 H 또는 R_6 임.

청구항 5

제 4 항에 있어서, E_1 이 $C(O)OCH_2CH_3$; G_1 이 NH_2 ; T_1 이 $NH(C(O)CH_3)$; 및 U_1 이 $OCH(CH_2CH_3)_2$ 인 화합물을 함유하는 조성물.

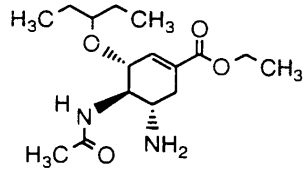
청구항 6

장 보호된, 다음 식을 갖는 화합물을 함유하는 조성물:



청구항 7

제 6 항에 있어서, 다음 식을 갖는 화합물 및 장 코팅제를 함유하는 조성물:



청구항 8

뉴라미니다제를 함유하는 것으로 추정되는 샘플을, 제 1 항에 따른 화합물을 함유하는 장 보호된 조성물과 접촉시키는 것으로 이루어지는, 뉴라미니다제의 활성 억제 방법.

청구항 9

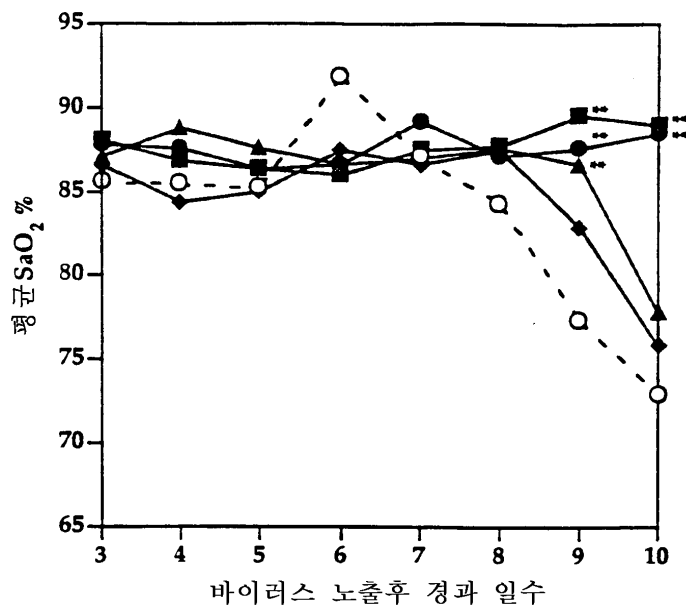
제 8 항에 있어서, 상기 뉴라미니다제가 생체내 인플루엔자 뉴라미니다제인 방법.

청구항 10

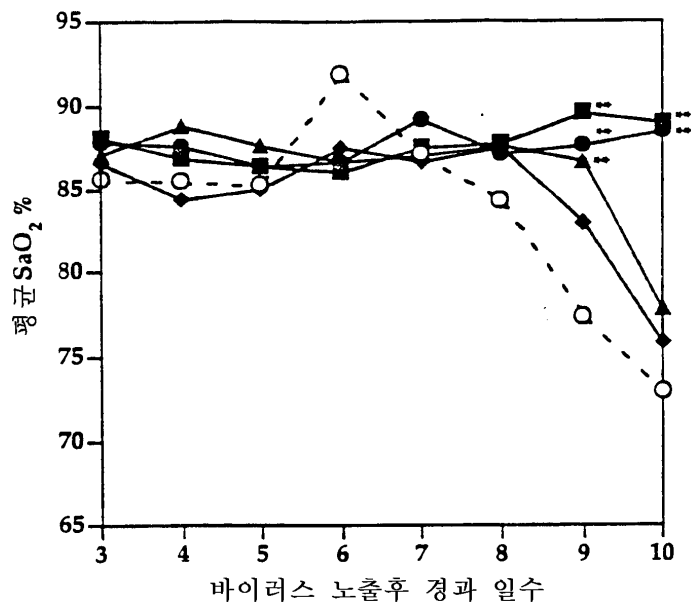
숙주에게 제 1 항에 따른 화합물을 함유하는 장 보호된 조성물의 치료 유효량을 투여하는 것으로 이루어지는, 숙주내 인플루엔자 감염 치료 및 예방 방법.

도면

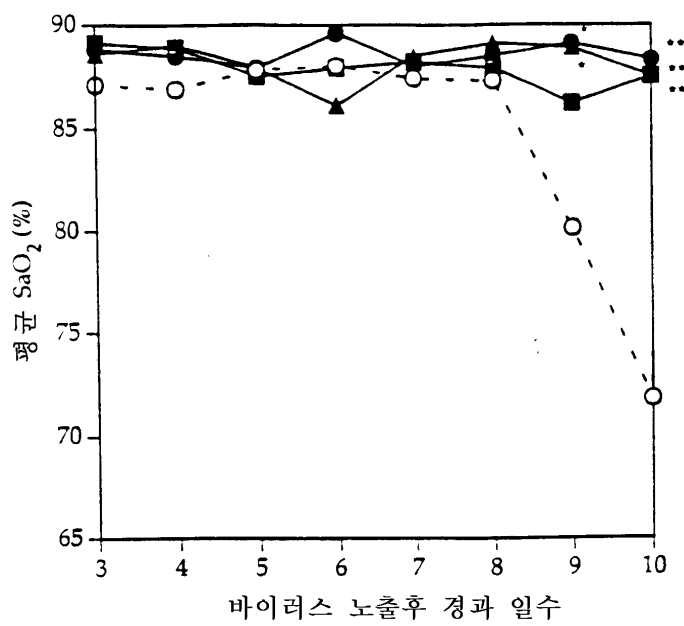
도면1



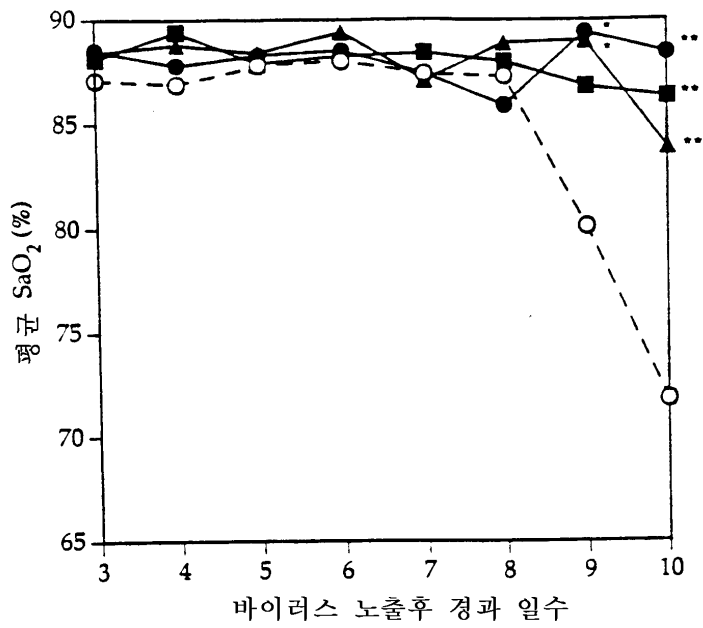
도면2



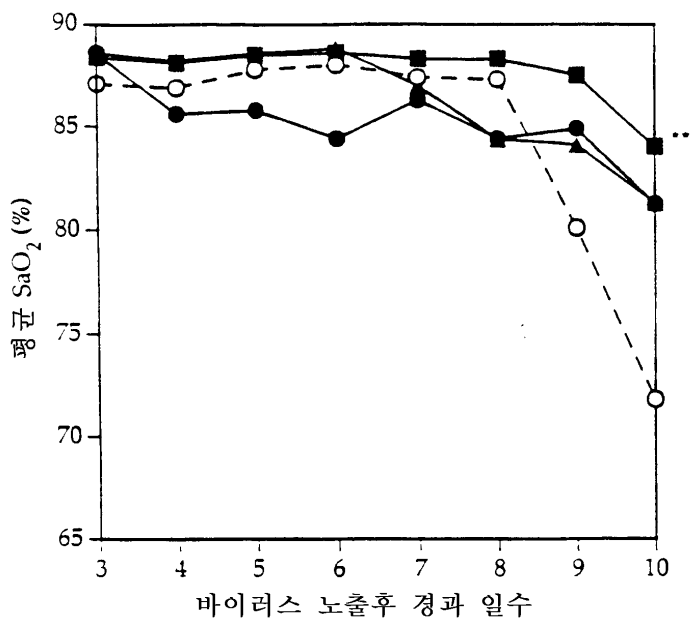
도면3



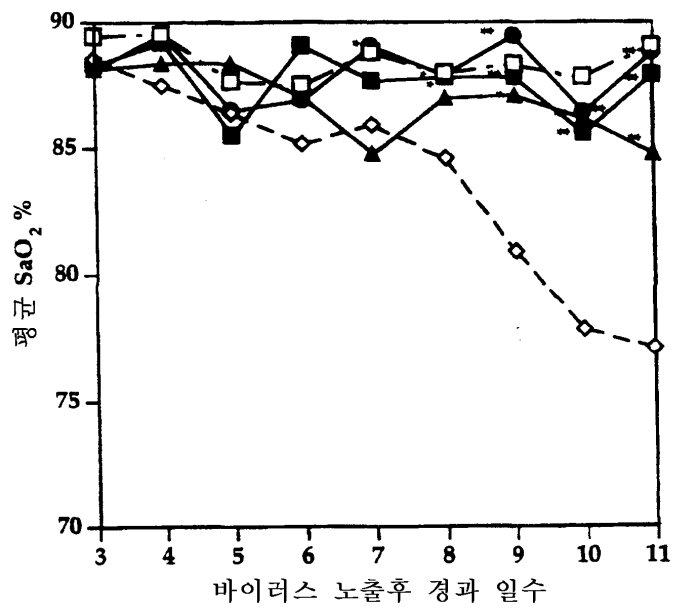
도면4



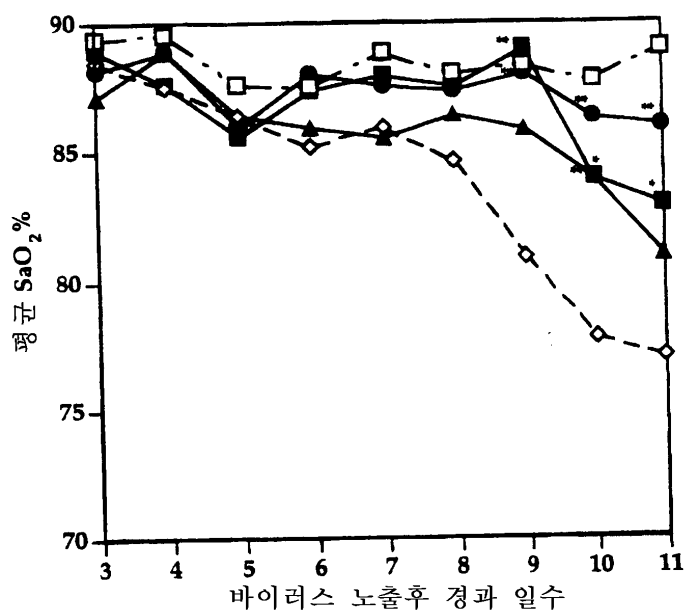
도면5



도면6



도면7



도면8

