



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년12월22일  
(11) 등록번호 10-0875335  
(24) 등록일자 2008년12월15일

(51) Int. Cl.

C07F 9/655 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7008017

(22) 출원일자 2002년06월21일

심사청구일자 2005년12월19일

번역문제출일자 2002년06월21일

(65) 공개번호 10-2002-0063248

(43) 공개일자 2002년08월01일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2000/002071

국제출원일자 2000년12월22일

(87) 국제공개번호 WO 2001/47935

국제공개일자 2001년07월05일

(30) 우선권주장

60/171,862 1999년12월22일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO199839342 A1

WO199507920 A1

전체 청구항 수 : 총 123 항

(73) 특허권자

메타베이스 테라퓨틱스, 인크.

미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노쓰 토레이 핀  
즈 로드 11119

(72) 발명자

자잉, 타오

미국92121캘리포니아주샌디에이고제네시애브뉴#케이-29545

카시바틀라,스리니바스,라오

미국92126

캘리포니아주샌디에이고글렌도버레인10788

래디,라자,케이.

미국92130캘리포니아주샌디에이고페더만레인4146

(74) 대리인

김영, 장수길

심사관 : 김용

(54) 신규 비스아미데이트 포스포네이트 프로드러그

(57) 요약

화학식 IA의 FBPase 억제제의 신규한 비스아미데이트 포스포네이트 프로드러그, 및 당뇨병 및 혈당 상승과 관련된 기타 증상들의 치료에 있어서 이들의 용도.

(81) 지정국

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, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 인도, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키

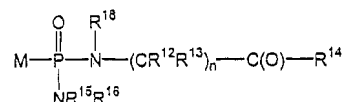
OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 IA의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

<화학식 IA>



화학식 IA의 화합물은 생체내 또는 생체외로 프록토스-1,6-비스포스파타제의 억제제인 M-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>로 전환되며,

식 중, n은 1 내지 3의 정수이고;

R<sup>2</sup>는 -H 및 -R<sup>3</sup>의 군으로부터 선택되고;

R<sup>3</sup>는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌으로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나, R<sup>12</sup>와 R<sup>13</sup>이 연결되어 (R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup>이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 함유한 고리형 기를 형성하며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 이종원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

각 R<sup>14</sup>는 -OR<sup>17</sup>, -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, -NHR<sup>17</sup>, -NR<sup>2</sup>OR<sup>19</sup> 및 -SR<sup>17</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>15</sup>는 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R<sup>15</sup>와 R<sup>16</sup>이 (R<sup>15</sup>와 R<sup>16</sup>이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이종원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

R<sup>16</sup>은 -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>n</sub>-C(O)-R<sup>14</sup>, -H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R<sup>15</sup>와 R<sup>16</sup>이 (R<sup>15</sup>와 R<sup>16</sup>이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이종원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

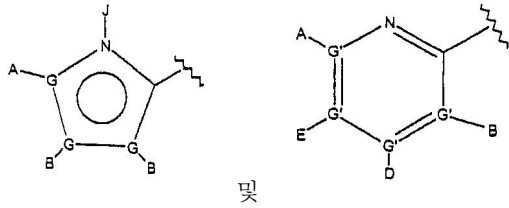
각 R<sup>17</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴 및 C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌으로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나, N 상의 R<sup>17</sup>과 R<sup>17</sup>이 (N 상의 R<sup>17</sup>과 R<sup>17</sup>이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이종원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

R<sup>18</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 아릴, 아르알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, R<sup>12</sup>와 함께 1 내지 4개의 탄소원자를 경유하여 연결되어 고리형 기를 형성하고;

각 R<sup>19</sup>는 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알리시클릭, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌 및 COR<sup>3</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

M은 R<sup>5</sup>-X-이고;

이 때, R<sup>5</sup>는 하기 구조를 갖는 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;



및

식 중,

각 G는 C, N, O, S 및 Se로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는데, 여기서, 단지 1개의 G만이 O, S 또는 Se이고, 0 또는 1개의 G는 N이고;

각 G'은 C 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는데, 여기서, 2개 이하의 G'기가 N이고;

A는 -H,  $-NR^4_2$ ,  $-CONR^4_2$ ,  $-CO_2R^3$ , 할로,  $-S(O)R^3$ ,  $-SO_2R^3$ , 알킬, 알케닐, 알키닐, 퍼할로알킬, 할로알킬, 아릴,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2NR^4_2$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CN$ ,  $-C(S)NH_2$ ,  $-OR^2$ ,  $-SR^2$ ,  $-N_3$ ,  $-NHC(S)NR^4_2$ ,  $-NHAc$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 존재하지 않고;

각 B 및 D는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 알콕시알킬,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)SR^3$ ,  $-SO_2R^{11}$ ,  $-S(O)R^3$ ,  $-CN$ ,  $NR^9_2$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ , 퍼할로알킬, 할로,  $-NO_2$ 로 이루어진 군(-H,  $-CN$ , 퍼할로알킬,  $-NO_2$  및 할로를 제외한 모두가 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나, 존재하지 아니하고;

E는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 알콕시알킬,  $-C(O)OR^3$ ,  $-CONR^4_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^9_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ , 퍼할로알킬, 할로로 이루어진 군(-H,  $-CN$ , 퍼할로알킬 및 할로를 제외한 모두가 임의치환됨)으로부터 선택되거나, 존재하지 아니하고;

J는 -H이거나, 존재하지 아니하고;

X는  $R^5$ 를 2 내지 4개의 원자( $R^5$ 와 화학식 IA의 인 원자 사이의 최단 경로에 의해 측정시, 상기 2 내지 4개의 원자는 1 내지 4개의 탄소원자, 및 N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 1개의 이종원자를 포함하며, X가 우레아 또는 카르바메이트인 경우에 상기 2 내지 4개의 원자는 0 내지 4개의 탄소원자, 및 N, O 및 S로부터 선택된 2개의 이종원자를 포함함)를 경유하여 화학식 IA의 인 원자에 연결시키는 임의치환된 연결기이며, 이 때, 화학식 IA의 인 원자에 부착된 원자는 탄소원자이고, X는 -알킬(히드록시)-, -알키닐-, -헤테로아릴-, -카르보닐알킬-, -1,1-디할로알킬-, -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -알콕시카르보닐-, -카르보닐옥시알킬-, -알콕시카르보닐아미노- 및 -알킬아미노카르보닐아미노-로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 선택되고, 단, X는  $-COOR^2$ ,  $-SO_3H$  또는  $-PO_3R^2_2$ 로는 치환되지 않으며;

$R^2$  및  $R^3$ 은 상기 정의된 바와 같고;

각  $R^4$ 는 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $R^4$ 와  $R^4$ 가 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

각  $R^9$ 는 -H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^9$ 와  $R^9$ 가 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

$R^{11}$ 은 알킬, 아릴,  $-NR^2_2$  및  $-OR^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

단, 1) G'이 N인 경우에, G'에 부착된 기는 존재하지 않으며;

2) A 및 B 중 적어도 하나 또는 A, B, D 및 E 중 적어도 하나는 -H가 아니거나 존재하며;

3) G가 N인 경우에, G에 부착된 기는 할로젠이 아니거나 1개의 이종원자를 경유하여 G에 직접 결합되는 기가 아니고;

여기서, 용어 "임의치환"은 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알리시클릭, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, 퍼할로알콕시, 아르알콕시, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아르알콕시, 아지도, 아미도, 구아니디노, 아미디노, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬티오, 옥소, 아실 알킬, 카르복시 에스테르, 카르복실, -카르복사미도, 니트로, 아실옥시, 아미노알킬, 알킬아미노아릴, 알킬아릴, 알킬아미노알킬, 알콕시아릴, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 포스포노, 술폰, -카르복사미도알킬아릴, -카르복사미도아릴, 히드록시아릴, 할로알킬, 알킬아모니알킬카르복시-, 아미노카르복사미도알킬-, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 퍼할로알킬 및 아릴알킬옥시아릴로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체에 의해 치환된 기를 포함함을 나타낸다.

## 청구항 2

삭제

## 청구항 3

삭제

## 청구항 4

삭제

## 청구항 5

제1항에 있어서, R<sup>5</sup>가 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 피라졸릴, 이소옥사졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 및 1,3-셀레나졸릴로 이루어진 군(모두 1개 이상의 치환체를 함유함)으로부터 선택된 것인 화합물.

## 청구항 6

제1항에 있어서,

A는 -H, -NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CONR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 퍼할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 아릴, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CN, -C(S)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -N<sub>3</sub>, -NHC(S)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -NHAc로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 존재하지 않고;

각 B 및 D는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 알콕시아릴, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)SR<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -S(O)R<sup>3</sup>, -CN, NR<sup>9</sup><sub>2</sub>, -OR<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, 퍼할로알킬, 할로로 이루어진 군(-H, -CN, 퍼할로알킬 및 할로를 제외한 모두가 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나, 존재하지 아니하고;

E는 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, 아릴, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> 알리시클릭, 알콕시아릴, -C(O)OR<sup>3</sup>, -CONR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>9</sup><sub>2</sub>, -OR<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 퍼할로알킬, 할로로 이루어진 군(-H, -CN, 퍼할로알킬 및 할로를 제외한 모두가 임의치환됨)으로부터 선택되거나, 존재하지 아니하고;

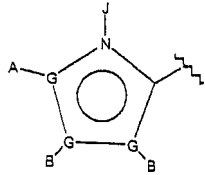
각 R<sup>4</sup>는 -H 및 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

여기서, 용어 "임의치환"은 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알리시클릭, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, 퍼할로알콕시, 아르알콕시, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아르알콕시, 아지도, 아미도, 구아니디노, 아미디노, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬티오, 옥소, 아실 알킬, 카르복시 에스테르, 카르복실, -카르복사미도, 니트로, 아실옥시, 아미노알킬, 알킬아미노아릴, 알킬아릴, 알킬아미노알킬, 알콕시아릴, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 포스포노, 술폰, -카르복사미도알킬아릴, -카르복사미도아릴, 히드록시아릴, 할로알킬, 알킬아모니알킬카르복시-, 아미노카르복사미도알킬-, 시아노,

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 퍼할로알킬 및 아릴알킬옥시알킬로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체에 의해 치환된 기를 포함함을 나타내는 것인 화합물.

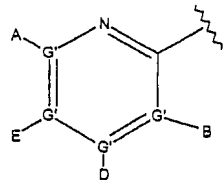
### 청구항 7

제1항에 있어서, R<sup>5</sup>가 하기 구조를 갖는 것인 화합물.



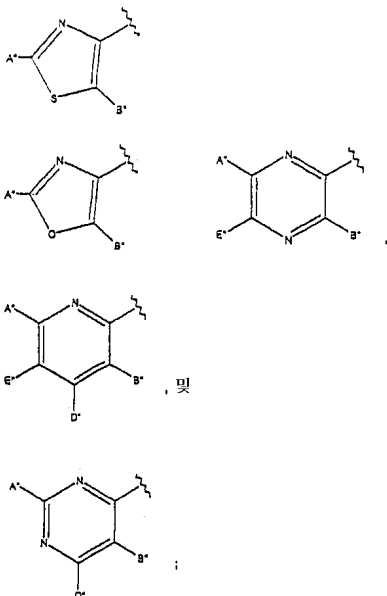
### 청구항 8

제1항에 있어서, R<sup>5</sup>가 하기 구조를 갖는 것인 화합물.



### 청구항 9

제1항에 있어서, R<sup>5</sup>가 하기 구조식으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.



식 중,

A''은 -H, -NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CONR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 퍼할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 아릴, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CN, -C(S)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -N<sub>3</sub>, -NHC(S)NR<sup>4</sup><sub>2</sub> 및 -NHAc로 이루어진 군으로부터 선택되고;

B'' 및 D''은 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 알콕시알킬, -C(O)R<sup>11</sup>,

$-C(O)SR^3$ ,  $-SO_2R^{11}$ ,  $-S(O)R^3$ ,  $-CN$ ,  $NR^9_2$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ , 퍼할로알킬 및 할로로 이루어진 군( $-H$ ,  $-CN$ , 퍼할로알킬 및 할로를 제외한 모두가 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되고;

$E''$ 은  $-H$ ,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐, 아릴,  $C_4-C_6$  알리시클릭, 알콕시알킬,  $-C(O)OR^3$ ,  $-CONR^4_2$ ,  $-CN$ ,  $-NR^9_2$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ ,  $C_1-C_6$  퍼할로알킬 및 할로로 이루어진 군( $H$ ,  $-CN$ , 퍼할로알킬 및 할로를 제외한 모두가 임의치환됨)으로부터 선택되고;

각  $R^4$ 는  $-H$  및  $C_1-C_2$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

여기서, 용어 "임의치환"은  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌,  $C_1-C_{10}$  알리시클릭, 히드록시,  $C_1-C_{10}$  알콕시,  $C_1-C_{10}$  아릴옥시, 퍼할로알콕시, 아르알콕시, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아르알콕시, 아지도, 아미도, 구아니디노, 아미디노, 할로,  $C_1-C_{10}$  알킬티오, 옥소, 아실 알킬, 카르복시 에스테르, 카르복실, -카르복사미도, 니트로, 아실옥시, 아미노알킬, 알킬아미노아릴, 알킬아릴, 알킬아미노알킬, 알콕시아릴, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 포스포노, 술포닐, -카르복사미도알킬아릴, -카르복사미도아릴, 히드록시알킬, 할로알킬, 알킬아모니알킬카르복시-, 아미노카르복사미도알킬-, 시아노,  $C_1-C_{10}$  알콕시알킬,  $C_1-C_{10}$  퍼할로알킬 및 아릴알킬옥시알킬로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체에 의해 치환된 기를 포함함을 나타낸다.

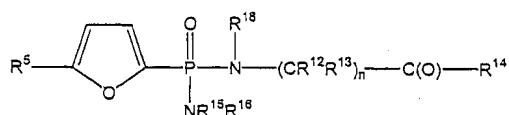
#### 청구항 10

제1항에 있어서, X가 -헤테로아릴-, -알킬카르보닐아미노-, -알킬아미노카르보닐-, 및 -알콕시카르보닐-로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

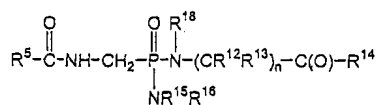
#### 청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 II, III 또는 IV를 갖는 화합물.

<화학식 II>

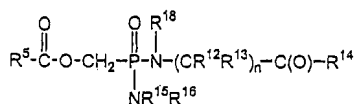


<화학식 III>



, 및

<화학식 IV>



#### 청구항 12

제9항에 있어서, X가 -헤테로아릴-, -알콕시알킬-, -알킬카르보닐아미노-, -알킬아미노카르보닐-, 및 -알콕시카르보닐-로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 13

제1항에 있어서,

$n$ 은 1이고;

$R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 -H,  $C_1$ - $C_{10}$  알킬,  $C_1$ - $C_{10}$  퍼할로알킬 및  $C_5$ - $C_{14}$  아틸로 이루어진 군( $-OR^{19}$ ,  $-NR^{19}_2$ ,  $-SR^{19}$ ,  $-C(O)NR^{2,3}_2$ , 할로,  $-CO_2R^2$ , 3-인돌릴, 4-이미다졸릴 또는 구아니디닐로 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{12}$ 와  $R^{13}$ 이 2 내지 5개의 탄소원자를 공유하여 연결되어 시클로알킬기를 형성하고;

$R^{14}$ 는  $-OR^{17}$ ,  $-SR^{17}$  및  $-NR^{2,19}OR^{19}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 -H,  $C_1$ - $C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 ( $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 공유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이종원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

$R^{17}$ 은  $C_1$ - $C_7$  알킬, 페닐, 인돌릴, 세시몰 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되고(여기서, 상기 페닐, 인돌릴, 세시몰 및 벤질은  $-CO_2R^2$ ,  $-OR^2$ ,  $-NHC(O)R^3$ , 할로 및  $C_1$ - $C_{10}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의치환될 수 있음);

$R^{18}$ 은 -H,  $C_1$ - $C_6$  알킬 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 14

제1항에 있어서,  $R^{18}$ 이 -H 및  $C_1$ - $C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 15

제14항에 있어서,  $R^{18}$ 이 -H 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 16

제15항에 있어서,  $R^{18}$ 이 -H인 화합물.

#### 청구항 17

제1항에 있어서, 각  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 이 -H,  $C_1$ - $C_{10}$  알킬,  $C_1$ - $C_{10}$  퍼할로알킬,  $C_5$ - $C_{14}$  아틸- $C_1$ - $C_{20}$  알킬렌,  $C_5$ - $C_{14}$  아틸로 이루어진 군( $-OR^{19}$ ,  $-NR^{19}_2$ ,  $-SR^{19}$ ,  $-C(O)NR^{2,3}_2$ , 할로,  $-CO_2R^2$ , 3-인돌릴, 4-이미다졸릴 또는 구아니디닐로 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{12}$ 와  $R^{13}$ 이 함께 2 내지 5개의 탄소원자를 공유하여 연결되어 시클로알킬기를 형성하는 것인 화합물.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 각  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 이 -H,  $C_1$ - $C_4$  알킬,  $-CH_2-O-C(CH_3)_3$ , 페닐 및 벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{12}$ 와  $R^{13}$ 이 함께 2 또는 4개의 탄소원자를 공유하여 연결되어 시클로프로필 또는 시클로펜틸기를 형성하는 것인 화합물.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 각  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 이 독립적으로 -H 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $R^{12}$ 와  $R^{13}$ 이 함께 4개의 탄소원자를 공유하여 연결되어 시클로펜틸기를 이루는 것인 화합물.

#### 청구항 20



제18항에 있어서,  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 이 둘 다 -H 또는 둘 다 메틸이거나,  $R^{12}$ 가 H이고  $R^{13}$ 이 메틸, i-프로필 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, n이 1이고,  $R^{12}$ 가 -H이고,  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 에 부착된 탄소가 S 입체화학을 갖는 것인 화합물.

#### 청구항 22

제1항에 있어서, n이 1 또는 2인 화합물.

#### 청구항 23

제22항에 있어서, n이 1인 화합물.

#### 청구항 24

제1항에 있어서, 각  $R^{14}$ 가  $-OR^{17}$ ,  $-SR^{17}$  및  $-NR^2OR^{19}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,  $R^{17}$ 이 C1-C7 알킬, 페닐, 인돌릴, 세시몰 및 벤질로 이루어진 군(여기서, 상기 페닐, 인돌릴, 세시몰 및 벤질은  $-CO_2R^2$ ,  $-OR^2$ ,  $-NHC(O)R^3$ , 할로 및 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의치환될 수 있음)으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 25

제24항에 있어서,  $R^{14}$ 가  $-OR^{17}$ 인 화합물.

#### 청구항 26

제25항에 있어서,  $R^{17}$ 이 메틸, 에틸, i-프로필, n-프로필, t-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 시클로펜틸 및 비치환 벤질로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 27

제1항에 있어서,  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 이 -H 및 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 ( $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 공유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이종원자, 및 탄소원자로부터 선택되는 것인 화합물.

#### 청구항 28

제27항에 있어서,  $-NR^{15}R^{16}$ 이 모르폴리닐 및 피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 29

제1항에 있어서,  $R^{16}$ 이  $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 이고, 각각의 n이 1인 화합물.

#### 청구항 30

제1항에 있어서,

n이 1이고;

$R^{12}$  및  $R^{13}$ 이 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 퍼할로알킬 및 C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴로 이루어진 군( $-OR^{19}$ ,  $-NR^{19}_2$ ,  $-SR^{19}$ ,  $-C(O)NR^2R^3$ , 할로,  $-CO_2R^2$ , 3-인돌릴, 4-이미다졸릴 또는 구아니디닐로 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{12}$ 와  $R^{13}$ 이 2 내지 5개의 탄소원자를 공유하여 연결되어 시클로알킬기를 형성하고;

$R^{14}$ 가  $-OR^{17}$ ,  $-SR^{17}$  및  $-NR^2OR^{19}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^{15}$ 가  $-H$ , C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

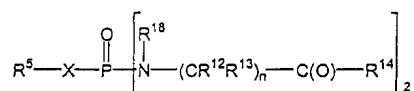
$R^{16}$ 이  $-H$ , C1-C6 알킬 및  $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는,  $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 ( $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

$R^{17}$ 이 C1-C7 알킬, 페닐, 인돌릴, 세시몰 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되고(여기서, 상기 페닐, 인돌릴, 세시몰 및 벤질은  $-CO_2R^2$ ,  $-OR^3$ ,  $-NHC(O)R^3$ , 할로 및 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의치환될 수 있음);

$R^{18}$ 은  $-H$ , C1-C6 알킬 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

### 청구항 31

제30항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물.



### 청구항 32

제31항에 있어서, n이 1인 화합물.

### 청구항 33

제32항에 있어서,  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 이 동일하지 않은 경우,  $R^{18}HN-CR^{12}R^{13}-C(O)-R^{14}$ 가 천연 아미노산의 에스테르 또는 티오에스테르이고;  $R^{14}$ 가  $-OR^{17}$  및  $-SR^{17}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

### 청구항 34

제9항에 있어서,

A"이  $-NH_2$ ,  $-CONH_2$ , 할로,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2$ -할로,  $-CN$ ,  $-OCH_3$ ,  $-SCH_3$  및  $-H$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

B"이  $-H$ ,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)SR^3$ , 알킬, 아릴, 알리시클릭, 할로,  $-CN$ ,  $-SR^3$ ,  $OR^3$  및  $-NR^9_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

D"이  $-H$ ,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)SR^3$ ,  $-NR^9_2$ , 알킬, 아릴, 알리시클릭, 할로 및  $SR^3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

E"이  $-H$ , C1-C6 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알리시클릭, 할로,  $-CN$ ,  $-C(O)OR^3$  및  $-SR^3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X가 -헤테로아릴-, -알콕시카르보닐- 및 -알킬아미노카르보닐-로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 선택되고;

$R^2$ 가  $R^3$  및  $-H$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^3$ 이 C1-C4 알킬, C4-C6 아릴, C2-C7 알리시클릭 및 C5-C7 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고(상기 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬은 1 내지 2개의 이중원자로 임의치환될 수 있음);

각  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 이  $-H$ , C1-C4 알킬,  $-CH_2-O-C(CH_3)_3$ , 페닐 및 벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

$R^{12}$ 와  $R^{13}$ 이 함께 2 또는 4개의 탄소원자를 경유하여 연결되어 시클로프로필 또는 시클로펜틸기를 형성하고;

n이 1이고;

각 R<sup>14</sup>가 -OR<sup>17</sup>, -SR<sup>17</sup> 및 -NR<sup>2</sup>OR<sup>19</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>15</sup>가 -H, 메틸, 에틸, 프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sup>16</sup>이 -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>n</sub>-C(O)-R<sup>14</sup>이고;

R<sup>17</sup>이 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> 알킬, 페닐, 인돌릴 및 벤질로 이루어진 군(상기 페닐, 인돌릴 및 벤질은 -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -OR<sup>3</sup>, -NHC(O)R<sup>3</sup>, 할로 및 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의치환될 수 있음)으로부터 선택되고;

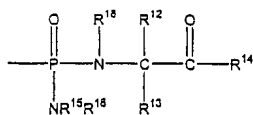
R<sup>18</sup>은 -H 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sup>19</sup>는 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> 아릴, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 알리시클릭, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 아르알킬 및 -COR<sup>3</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되고;

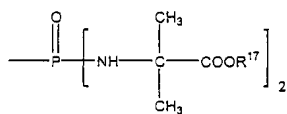
여기서, 용어 "임의치환"은 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알리시클릭, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, 퍼할로알콕시, 아르알콕시, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아르알콕시, 아지도, 아미도, 구아니디노, 아미디노, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬티오, 옥소, 아실 알킬, 카르복시 에스테르, 카르복실, -카르복사미도, 니트로, 아실옥시, 아미노알킬, 알킬아미노아릴, 알킬아릴, 알킬아미노알킬, 알콕시아릴, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 포스포노, 술포닐, -카르복사미도알킬아릴, -카르복사미도아릴, 히드록시아릴, 할로알킬, 알킬아모니알킬카르복시-, 아미노카르복사미도알킬-, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 퍼할로알킬 및 아릴알킬옥시아릴로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체에 의해 치환된 기를 포함함을 나타내는 것인 화합물.

### 청구항 35

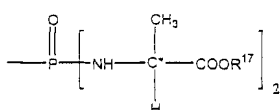
제34항에 있어서,



이



및



으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 식 중,

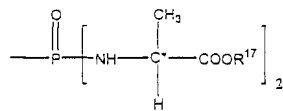
R<sup>17</sup>은 에틸, i-프로필, n-프로필 및 네오펜틸로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

### 청구항 36

제35항에 있어서, C\*이 S 입체화학을 갖는 화합물.



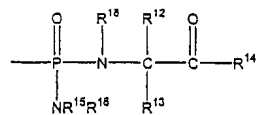
이



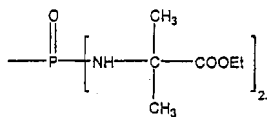
이고, 식 중, C\*은 S 입체화학을 가지며, R<sup>17</sup>은 에틸, i-프로필, n-프로필 및 네오펜틸로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 45

제39항에 있어서,



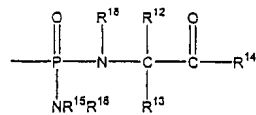
이



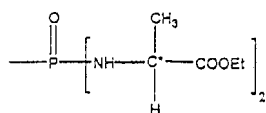
인 화합물.

#### 청구항 46

제39항에 있어서,



이



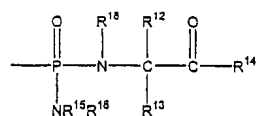
이고, 식 중, C\*은 S 입체화학을 갖는 화합물.

#### 청구항 47

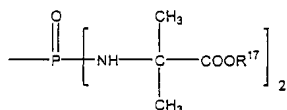
제46항에 있어서, 염산염, 브롬화수소산염, 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 메탄술폰산염, p-톨루엔술폰산염 및 말레산염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

#### 청구항 48

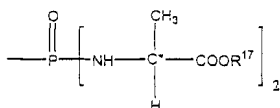
제39항에 있어서,



이



및



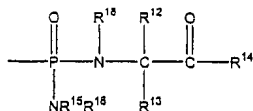
으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 식 중, R<sup>17</sup>은 에틸, n-프로필, i-프로필 및 네오펜틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, C\*은 S 입체화학을 갖는 것인 화합물.

#### 청구항 49

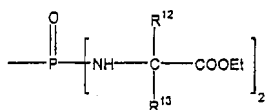
제48항에 있어서, 염산염, 브롬화수소산염, 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 메탄술폰산염, p-톨루엔술폰산염 및 말레산염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

#### 청구항 50

제39항에 있어서,



이



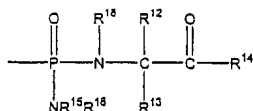
이고, 식 중, R<sup>12</sup>와 R<sup>13</sup>이 함께 시클로펜틸기를 형성하는 화합물.

#### 청구항 51

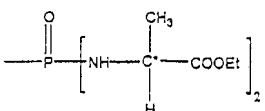
제50항에 있어서, 염산염, 브롬화수소산염, 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 메탄술폰산염, p-톨루엔술폰산염 및 말레산염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

#### 청구항 52

제41항에 있어서,



이



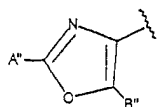
이고, 식 중, C\*은 S 입체화학을 갖는 화합물.

### 청구항 53

제52항에 있어서, 염산염, 브롬화수소산염, 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 메탄술폰산염, p-톨루엔술폰산염 및 말레산염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

### 청구항 54

제34항에 있어서, R<sup>5</sup>가 하기 구조를 가지며,



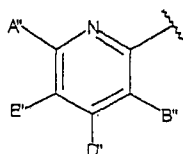
X가 푸란-2,5-디일 및 메틸렌옥시카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 식 중 A''이 -NH<sub>2</sub>인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

### 청구항 55

제54항에 있어서, X가 푸란-2,5-디일이고, B''이 -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>인 화합물.

### 청구항 56

제34항에 있어서, R<sup>5</sup>가 하기 구조를 가지며,

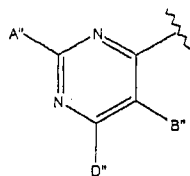


[식 중, A''은 -NH<sub>2</sub>이고, E'' 및 D''은 -H이고, B''은 시클로프로필 및 n-프로필로 이루어진 군으로부터 선택됨]

X가 메틸렌옥시카르보닐 및 푸란-2,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

### 청구항 57

제34항에 있어서, R<sup>5</sup>가 하기 구조를 가지며,



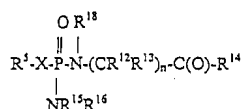
[식 중, A''은 -NH<sub>2</sub>이고, D''은 -H이고, B''은 시클로프로필 및 n-프로필로 이루어진 군으로부터 선택됨]

X가 메틸렌옥시카르보닐 및 푸란-2,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

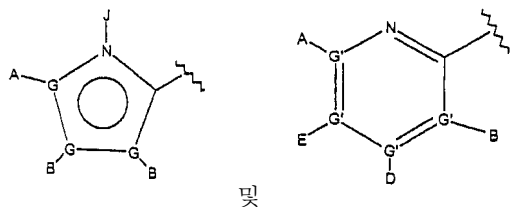
### 청구항 58

약학적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 당뇨병을 치료하기 위한 제약 조성물.

<화학식 I>



식 중, R<sup>5</sup>는 하기 구조를 갖는 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;



식 중,

각 G는 C, N, O, S 및 Se로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는데, 여기서, 단지 1개의 G만이 O, S 또는 Se이고, 0 또는 1개의 G는 N이고;

각 G'은 C 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는데, 여기서, 2개 이하의 G'기가 N이고;

A는 -H, -NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CONR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, 할로, -S(O)R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, 알킬, 알케닐, 알키닐, 퍼할로알킬, 할로알킬, 아릴, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CN, -C(S)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -N<sub>3</sub>, -NHC(S)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -NHAc로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 존재하지 않고;

각 B 및 D는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 알콕시알킬, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)SR<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -S(O)R<sup>3</sup>, -CN, NR<sup>9</sup><sub>2</sub>, -OR<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, 퍼할로알킬, 할로, -NO<sub>2</sub>로 이루어진 군(-H, -CN, 퍼할로알킬, -NO<sub>2</sub> 및 할로를 제외한 모두가 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나, 존재하지 아니하고;

E는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 알콕시알킬, -C(O)OR<sup>3</sup>, -CONR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>9</sup><sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, 퍼할로알킬, 할로로 이루어진 군(-H, -CN, 퍼할로알킬 및 할로를 제외한 모두가 임의치환됨)으로부터 선택되거나, 존재하지 아니하고;

J는 -H이거나, 존재하지 아니하고;

X는 R<sup>5</sup>를 2 내지 4개의 원자(R<sup>5</sup>와 화학식 I의 인 원자 사이의 최단 경로에 의해 측정시, 상기 2 내지 4개의 원자는 1 내지 4개의 탄소원자, 및 N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 1개의 이종원자를 포함하며, X가 우레아 또는 카르바메이트인 경우에 상기 2 내지 4개의 원자는 0 내지 4개의 탄소원자, 및 N, O 및 S로부터 선택된 2개의 이종원자를 포함함)를 경유하여 화학식 I의 인 원자에 연결시키는 임의치환된 연결기이며, 이 때, 화학식 I의 인 원자에 부착된 원자는 탄소원자이고, X는 -알킬(히드록시)-, -알키닐-, -헤테로아릴-, -카르보닐알킬-, -1,1-디할로알킬-, -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -알콕시카르보닐-, -카르보닐옥시알킬-, -알콕시카르보닐아미노- 및 -알킬아미노카르보닐아미노-로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 선택되고, 단, X는 -COOR<sup>2</sup>, -SO<sub>3</sub>H 또는 -PO<sub>3</sub>R<sup>2</sup><sub>2</sub>로는 치환되지 않으며;

n은 1 내지 3의 정수이고;

R<sup>2</sup>는 R<sup>3</sup> 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sup>3</sup>는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R<sup>4</sup>는 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, R<sup>4</sup>와 R<sup>4</sup>가 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;



각  $R^9$ 는 -H, 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^9$ 와  $R^9$ 가 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

$R^{11}$ 은 알킬, 아릴,  $-NR_2^2$  및  $-OR_2^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 H,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{12}$ 와  $R^{13}$ 이 연결되어 ( $R^{12}$  및  $R^{13}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 함유한 고리형 기를 형성하며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

각  $R^{14}$ 는  $-OR^{17}$ ,  $-N(R^{17})_2$ ,  $-NHR^{17}$ ,  $-NR_2^{17}OR^{19}$  및  $-SR^{17}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{15}$ 는 -H,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 ( $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

$R^{16}$ 은  $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ , -H,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 ( $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

각  $R^{17}$ 은  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴 및  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나, N 상의  $R^{17}$ 과  $R^{17}$ 이 (N 상의  $R^{17}$ 과  $R^{17}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

$R^{18}$ 은 H,  $C_1-C_{10}$  알킬, 아릴, 아르알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{12}$ 와 함께 1 내지 4개의 탄소원자를 경유하여 연결되어 고리형 기를 형성하고;

각  $R^{19}$ 는 -H,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴,  $C_1-C_{10}$  알리시클릭,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌 및  $COR^3$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

단, 1) G'이 N인 경우에, G'에 부착된 기는 존재하지 않으며;

2) A 및 B 중 적어도 하나 또는 A, B, D 및 E 중 적어도 하나는 -H가 아니거나 존재하며;

3) G가 N인 경우에, G에 부착된 기는 할로젠이 아니거나 1개의 이중원자를 경유하여 G에 직접 결합되는 기가 아니고;

여기서, 용어 "임의치환"은  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌,  $C_1-C_{10}$  알리시클릭, 히드록시,  $C_1-C_{10}$  알콕시,  $C_1-C_{10}$  아릴옥시, 퍼할로알콕시, 아르알콕시, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아르알콕시, 아지도, 아미도, 구아니디노, 아미디노, 할로,  $C_1-C_{10}$  알킬티오, 옥소, 아실 알킬, 카르복시 에스테르, 카르복실, -카르복사미도, 니트로, 아실옥시, 아미노알킬, 알킬아미노아릴, 알킬아릴, 알킬아미노알킬, 알콕시아릴, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 포스포노, 술폰, -카르복사미도알킬아릴, -카르복사미도아릴, 히드록시아릴, 할로알킬, 알킬아모니알킬카르복시-, 아미노카르복사미도알킬-, 시아노,  $C_1-C_{10}$  알콕시아릴,  $C_1-C_{10}$  퍼할로알킬 및 아릴알킬옥시아릴로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체에 의해 치환된 기를 포함함을 나타낸다.

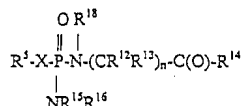
## 청구항 59

삭제

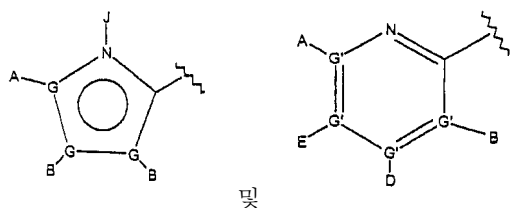
# 청구항 60

약학적 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 죽상경화증, 심근허혈 손상, 고콜레스테롤혈증 및 고지혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 증상을 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물.

<화학식 I>



식 중, R<sup>5</sup>는 하기 구조를 갖는 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;



식 중,

각 G는 C, N, O, S 및 Se로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는데, 여기서, 단지 1개의 G만이 O, S 또는 Se일 수 있고, 0 또는 1개의 G는 N이고;

각 G'은 C 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는데, 여기서, 2개 이하의 G'기가 N이고;

A는 -H, -NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CONR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, 할로, -S(O)R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, 알킬, 알케닐, 알키닐, 퍼할로알킬, 할로알킬, 아릴, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CN, -C(S)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -N<sub>3</sub>, -NHC(S)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -NHAc로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 존재하지 않고;

각 B 및 D는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 알콕시알킬, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)SR<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -S(O)R<sup>3</sup>, -CN, NR<sup>9</sup><sub>2</sub>, -OR<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, 퍼할로알킬, 할로, -NO<sub>2</sub>로 이루어진 군(-H, -CN, 퍼할로알킬, -NO<sub>2</sub> 및 할로를 제외한 모두가 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나, 존재하지 아니하고;

E는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 알콕시알킬, -C(O)OR<sup>3</sup>, -CONR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CN, -NR<sup>9</sup><sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, 퍼할로알킬, 할로로 이루어진 군(-H, -CN, 퍼할로알킬 및 할로를 제외한 모두가 임의치환됨)으로부터 선택되거나, 존재하지 아니하고;

J는 -H이거나, 존재하지 아니하고;

X는 R<sup>5</sup>를 2 내지 4개의 원자(R<sup>5</sup>와 화학식 I의 인 원자 사이의 최단 경로에 의해 측정시, 상기 2 내지 4개의 원자는 1 내지 4개의 탄소원자, 및 N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 1개의 이종원자를 포함하며, X가 우레아 또는 카르바메이트인 경우에 상기 2 내지 4개의 원자는 0 내지 4개의 탄소원자, 및 N, O 및 S로부터 선택된 2개의 이종원자를 포함함)를 경유하여 화학식 I의 인 원자에 연결시키는 임의치환된 연결기이며, 이 때, 화학식 I의 인 원자에 부착된 원자는 탄소원자이고, X는 -알킬(히드록시)-, -알키닐-, -헤테로아릴-, -카르보닐알킬-, -1,1-디할로알킬-, -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -알콕시카르보닐-, -카르보닐옥시알킬-, -알콕시카르보닐아미노- 및 -알킬아미노카르보닐아미노-로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 선택되고, 단, X는 -COOR<sup>2</sup>, -SO<sub>3</sub>H 또는 -PO<sub>3</sub>R<sup>2</sup><sub>2</sub>로는 치환되지 않으며;

n은 1 내지 3의 정수이고;

$R^2$ 는  $R^3$  및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^3$ 는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각  $R^4$ 는 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^4$ 와  $R^4$ 가 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

각  $R^9$ 는 -H, 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^9$ 와  $R^9$ 가 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

$R^{11}$ 은 알킬, 아릴,  $-NR^2$  및  $-OR^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 H,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{12}$ 와  $R^{13}$ 이 연결되어 ( $R^{12}$  및  $R^{13}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 함유한 고리형 기를 형성하며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 이종원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

각  $R^{14}$ 는  $-OR^{17}$ ,  $-N(R^{17})_2$ ,  $-NHR^{17}$ ,  $-NR^2OR^{19}$  및  $-SR^{17}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{15}$ 는 -H,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 ( $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이종원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

$R^{16}$ 은  $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ , -H,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 ( $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이종원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

각  $R^{17}$ 은  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴 및  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나, N 상의  $R^{17}$ 과  $R^{17}$ 이 (N 상의  $R^{17}$ 과  $R^{17}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이종원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

$R^{18}$ 은 H,  $C_1-C_{10}$  알킬, 아릴, 아르알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{12}$ 와 함께 1 내지 4개의 탄소원자를 경유하여 연결되어 고리형 기를 형성하고;

각  $R^{19}$ 는 -H,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴,  $C_1-C_{10}$  알리시클릭,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌 및  $COR^3$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

단, 1) G'이 N인 경우에, G'에 부착된 기는 존재하지 않으며;

2) A 및 B 중 적어도 하나 또는 A, B, D 및 E 중 적어도 하나는 -H가 아니거나 존재하며;

3) G가 N인 경우에, G에 부착된 기는 할로젠이 아니거나 1개의 이종원자를 경유하여 G에 직접 결합되는 기가 아니고;

여기서, 용어 "임의치환"은  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌,  $C_1-C_{10}$  알리시클릭, 히드록시,  $C_1-C_{10}$  알콕시,  $C_1-C_{10}$  아릴옥시, 퍼할로알콕시, 아르알콕시, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아르알콕시, 아지도, 아미도, 구아니디노, 아미디노, 할로,  $C_1-C_{10}$  알킬티오, 옥소, 아실 알킬, 카르복시 에스테르, 카르복실, -카르복사미도, 니트로, 아실옥시, 아미노알킬, 알킬아미노아릴, 알킬아릴, 알킬아미노알킬, 알콕시아릴, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 포스포노, 술폰, -카르복사미도알킬아릴, -카르복사미도아릴, 히드록시아릴, 할로알킬, 알킬아모니아알킬카르복시-, 아미노카르복사미도알킬-, 시아노,

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 퍼할로알킬 및 아릴알킬옥시알킬로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체에 의해 치환된 기를 포함함을 나타낸다.

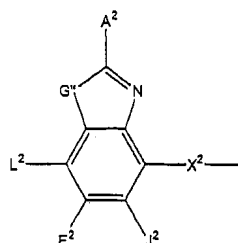
### 청구항 61

삭제

### 청구항 62

제1항에 있어서,

M이



이고, 식 중,

G<sup>"</sup>은 -O- 및 -S-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A<sup>2</sup>는 -H, -NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -NHAc, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, 할로, -COR<sup>11</sup>, -CN, 퍼할로알킬, C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐 및 C2-C6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L<sup>2</sup>, E<sup>2</sup> 및 J<sup>2</sup>는 -NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -NHAc, -NO<sub>2</sub>, -H, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, 할로, -COR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, 구아니디닐, 아미디닐, 아릴, 아르알킬, 알킬옥시알킬, -SCN, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CN, -S(O)R<sup>3</sup>, 퍼할로아실, 퍼할로알킬, 퍼할로알콕시, C1-C6 알킬(OH), C1-C6 알킬(SH), C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, 헤테로아릴 및 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, L<sup>2</sup> 및 E<sup>2</sup> 또는 E<sup>2</sup> 및 J<sup>2</sup>가 함께 고리짓기된 고리형 기를 형성하고;

X<sup>2</sup>는 -CR<sup>2</sup><sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>, -CR<sup>2</sup><sub>2</sub>-O-, -CR<sup>2</sup><sub>2</sub>-S-, -C(O)-O-, -C(O)-S-, -C(S)-O-, -CH<sub>2</sub>-C(O)-O- 및 -CR<sup>2</sup><sub>2</sub>-NR<sup>20</sup>로 이루어진 군(여기서, 인에 부착된 원자는 탄소원자임)으로부터 선택되고; 단, X<sup>2</sup>는 -COOR<sup>2</sup>, -SO<sub>3</sub>H 또는 PO<sub>3</sub>R<sup>2</sup><sub>2</sub>로는 치환되지 않고;

R<sup>2</sup>는 R<sup>3</sup> 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sup>3</sup>는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R<sup>4</sup>는 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, R<sup>4</sup>와 R<sup>4</sup>가 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

R<sup>11</sup>은 알킬, 아릴, -NR<sup>2</sup><sub>2</sub> 및 -OR<sup>2</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sup>20</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, -H 및 -COR<sup>2</sup>로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

### 청구항 63

제62항에 있어서,

G<sup>"</sup>은 -S-이고;

$A^2$ 는 -H,  $-NR^4_2$ , -NHAc, -CN, 할로젠,  $-OR^3$ ,  $-C(O)NR^4_2$ , C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐 및 C2-C6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$L^2$ ,  $E^2$  및  $J^2$ 는 -H,  $-NR^4_2$ , -NHAc,  $-NO_2$ ,  $-S-C\equiv N$ , -CN, 할로젠,  $-OR^3$ , 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시메틸렌, -알킬(OH), 아릴, 아릴옥시카르보닐,  $-CO(OH)$ ,  $-SR^3$ , -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 퍼할로알킬, 헤테로아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알리시클릭 및 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $L^2$ 와  $E^2$ 가 함께 고리짓기된 고리형 기를 형성하는 것인 화합물.

#### 청구항 64

제63항에 있어서,

$A^2$ 는 -H,  $-NR^4_2$ , 할로젠, C1-C5 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$L^2$ ,  $E^2$  및  $J^2$ 는 -H,  $-NR^4_2$ ,  $-S-C\equiv N$ , -CN,  $-CO(OH)$ , 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬티오, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬(히드록시), C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시메틸렌, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로아릴 및 C1-C5 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $L^2$ 와  $E^2$ 가 함께 고리짓기된 고리형 기를 형성하고;  $R^4$ 는 -H 및 C1-C4 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^4$ 와  $R^4$ 가 4 또는 5개의 원자에 의해 연결되어 고리형 기를 형성하는 것인 화합물.

#### 청구항 65

제64항에 있어서,  $A^2$ 가  $-NH_2$ , -H, -Cl, -Br 및  $-CH_3$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 66

제64항에 있어서,  $L^2$  및  $E^2$ 가 -H,  $-NR^4_2$ ,  $-S-C\equiv N$ , -CN,  $-C(O)OH$ , C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬티오, C1-C5 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬(히드록시), C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $L^2$ 와  $E^2$ 가 함께 추가의 탄소원자 4개를 함유하는 고리짓기된 고리형 기를 형성하는 것인 화합물.

#### 청구항 67

제64항에 있어서,  $J^2$ 가 -H, 할로 및 C1-C5 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 68

제62항에 있어서,  $X^2$ 가  $-CF_2-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-CH_2-S-$ ,  $-CH_2-NH-$  및  $-CH_2-N(C(O)CH_3)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 69

제68항에 있어서,  $X^2$ 가  $-CH_2-O-$ 인 화합물.

#### 청구항 70

제62항에 있어서,

$A^2$ 가 -H,  $-NH_2$ ,  $-CH_3$ , Cl 및 Br로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$L^2$ 가 -H, -CN, 알리시클릭, 아릴, -SCN, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬옥시, 히드록시 또는 -알케닐렌-OH이거

나,  $E^2$ 와 함께 아릴, 시클릭 알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 알킬을 포함하는 고리형 기를 형성하고;

$E^2$ 가 H, -CN,  $C_1-C_{10}$  알킬티오,  $C_1-C_{10}$  알킬, 할로젠, -SCN,  $-OR^3$ ,  $C_1-C_{10}$  알킬옥시카르보닐,  $C_1-C_{10}$  알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $L^2$ 와 함께 아릴, 시클릭 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 알킬을 포함하는 고리형 기를 형성하고;

$J^2$ 가 -H, 할로 및  $C_1-C_5$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

G"이 -S-이고;

$X^2$ 가  $-CH_2-O-$ 인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 71

제62항에 있어서, 각각의  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 이 -H,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_1-C_{10}$  퍼할로알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌,  $C_5-C_{14}$  아릴로 이루어진 군( $-OR^{19}$ ,  $-NR^{19}_2$ ,  $-SR^{19}$ ,  $-C(O)NR^2R^3$ , 할로,  $-CO_2R^2$ , 3-인돌릴, 4-이미다졸릴 또는 구아니디닐로 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{12}$ 와  $R^{13}$ 이 함께 2 내지 5개의 탄소원자를 공유해 연결되어 시클로 알킬기를 형성하는 화합물.

#### 청구항 72

제71항에 있어서, 각각의  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 이 -H,  $C_1-C_4$  알킬,  $-CH_2-O-C(CH_3)_3$ , 페닐 및 벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{12}$ 와  $R^{13}$ 이 함께 2 또는 4개의 탄소원자를 공유해 연결되어 시클로프로필 또는 시클로펜틸기를 형성하는 화합물.

#### 청구항 73

제72항에 있어서, 각각의  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 이 -H 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $R^{12}$ 와  $R^{13}$ 이 함께 4개의 탄소원자를 공유해 연결되어 시클로펜틸기를 형성하는 화합물.

#### 청구항 74

제72항에 있어서,  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 이 둘 다 -H 또는 둘 다 메틸이거나,  $R^{12}$ 는 H이고,  $R^{13}$ 은 메틸, i-프로필 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 75

제74항에 있어서, n이 1이고,  $R^{12}$ 가 -H이고,  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 에 부착된 탄소가 S 입체화학을 갖는 것인 화합물.

#### 청구항 76

제62항에 있어서, n이 1 또는 2인 화합물.

#### 청구항 77

제76항에 있어서, n이 1인 화합물.

#### 청구항 78

제62항에 있어서, 각  $R^{14}$ 가  $-OR^{17}$ ,  $-SR^{17}$  및  $-NR^2OR^{19}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,  $R^{17}$ 이  $C_1-C_7$  알킬, 페닐, 인돌릴, 세시몰 및 벤질로 이루어진 군(여기서, 상기 페닐, 인돌릴, 세시몰 및 벤질은  $-CO_2R^2$ ,  $-OR^2$ ,  $-NHC(O)R^3$ , 할로 및  $C_1-C_{10}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의치환될 수 있음)으로부터

선택된 것인 화합물.

#### 청구항 79

제78항에 있어서,  $R^{14}$ 가  $-OR^{17}$ 인 화합물.

#### 청구항 80

제79항에 있어서,  $R^{17}$ 이 메틸, 에틸, i-프로필, n-프로필, t-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 시클로펜틸 및 비치환 벤질로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 81

제62항에 있어서,  $R^{15}$  및  $R^{16}$ 이 -H 및 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 ( $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되는 것인 화합물.

#### 청구항 82

제81항에 있어서,  $-NR^{15}R^{16}$ 이 모르폴리닐 및 피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 83

제62항에 있어서,  $R^{16}$ 이  $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 이고, 각각의 n이 1인 화합물.

#### 청구항 84

제62항에 있어서,

n이 1이고;

$R^{12}$  및  $R^{13}$ 이 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 퍼할로알킬 및 C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴로 이루어진 군( $-OR^{19}$ ,  $-NR^{19}_2$ ,  $-SR^{19}$ ,  $-C(O)NR^{2}_3$ , 할로,  $-CO_2R^2$ , 3-인돌릴, 4-이미다졸릴 또는 구아니디닐로 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{12}$ 와  $R^{13}$ 이 2 내지 5개의 탄소원자를 경유하여 연결되어 시클로알킬기를 형성하고;

$R^{14}$ 가  $-OR^{17}$ ,  $-SR^{17}$  및  $-NR^2OR^{19}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^{15}$ 가 -H, C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

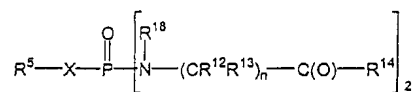
$R^{16}$ 이 -H, C1-C6 알킬 및  $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는,  $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 ( $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

$R^{17}$ 이 C1-C7 알킬, 페닐, 인돌릴, 세시몰 및 벤질로 이루어진 군(여기서, 상기 페닐, 인돌릴, 세시몰 및 벤질은  $-CO_2R^2$ ,  $-OR^3$ ,  $-NHC(O)R^3$ , 할로 및 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의치환될 수 있음)으로부터 선택되고;

$R^{18}$ 이 -H, C1-C6 알킬 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

# 청구항 85

제84항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물.



# 청구항 86

제85항에 있어서, n이 1인 화합물.

# 청구항 87

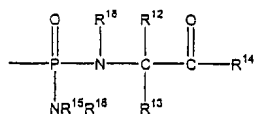
제86항에 있어서, R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup>이 동일하지 않은 경우, R<sup>18</sup>HN-CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>-C(O)-R<sup>14</sup>가 천연 아미노산의 에스테르 또는 티오에스테르이고; R<sup>14</sup>가 -OR<sup>17</sup> 및 -SR<sup>17</sup>로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

# 청구항 88

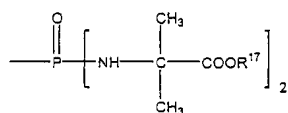
제70항에 있어서, A<sup>2</sup>가 NH<sub>2</sub>이고, L<sup>2</sup>가 -H, 메틸, 에틸, 프로필, -SCN 및 -Cl로 이루어진 군으로부터 선택되고, E<sup>2</sup>가 -SCN, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, C1-C6 알킬티오 및 -Br로 이루어진 군으로부터 선택되고, J<sup>2</sup>가 -H인 화합물.

# 청구항 89

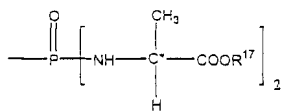
제88항에 있어서,



이



및



으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 식 중,

R<sup>17</sup>은 에틸, i-프로필, n-프로필, n-부틸 및 네오펜틸로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

# 청구항 90

제89항에 있어서, C\*이 S 입체화학을 갖는 화합물.

# 청구항 91

제62항에 있어서,



A<sup>2</sup>가 -H, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -Cl 및 -Br로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L<sup>2</sup>가 -H, -CN, -SCN, C1-C6 알킬, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, E<sup>2</sup>와 함께 아릴, 시클릭 알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 알킬을 포함하는 고리형 기를 형성하고;

E<sup>2</sup>가 -H, -SCN, 할로젠, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, L<sup>2</sup>와 함께 아릴, 시클릭 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 알킬을 포함하는 고리형 기를 형성하고;

J<sup>2</sup>가 -H, -Cl 및 -CH<sub>3</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되고;

n이 1이고;

각 R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup>이 -H, C1-C4 알킬, -CH<sub>2</sub>-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 페닐 및 벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, R<sup>12</sup>와 R<sup>13</sup>이 함께 2 또는 4개의 탄소원자를 공유하여 연결되어 시클로프로필 또는 시클로펜틸기를 형성하고;

R<sup>14</sup>가 -OR<sup>17</sup>, -SR<sup>17</sup> 및 -NR<sup>2</sup>OR<sup>19</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sup>15</sup>가 -H, 메틸, 에틸, 프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sup>16</sup>이 -(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>n</sub>-C(O)-R<sup>14</sup>이고;

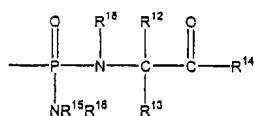
R<sup>17</sup>이 C1-C7 알킬, 페닐, 인돌릴, 세시몰 및 벤질로 이루어진 군(여기서, 상기 페닐, 인돌릴, 세시몰 및 벤질은 -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -OR<sup>3</sup>, -NHC(O)R<sup>3</sup>, 할로 및 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의치환될 수 있음)으로부터 선택되고;

R<sup>18</sup>이 -H 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

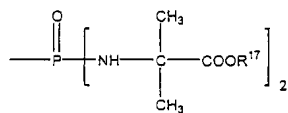
R<sup>19</sup>가 -H, C1-C4 알킬, C4-C6 아릴, C2-C7 알리시클릭, C5-C7 아르알킬 및 -COR<sup>3</sup>로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

## 청구항 92

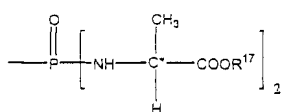
제91항에 있어서,



이



및



으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 식 중,

$R^{17}$ 은 에틸, i-프로필, n-프로필 및 네오펜틸로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 93

제92항에 있어서, C\*이 S 입체화학을 갖는 화합물.

#### 청구항 94

제91항에 있어서,  $A^2$ 가  $-NH_2$ 이고,  $L^2$ 가  $-H$ 이고,  $E^2$ 가 메틸이고,  $J^2$ 가  $-H$ 인 화합물.

#### 청구항 95

제91항에 있어서,  $A^2$ 가  $-NH_2$ 이고,  $L^2$ 가  $-H$ 이고,  $E^2$ 가 메톡시이고,  $J^2$ 가  $-H$ 인 화합물.

#### 청구항 96

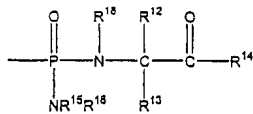
제91항에 있어서,  $A^2$ 가  $-NH_2$ 이고,  $L^2$ 가 메틸이고,  $E^2$ 가 에톡시이고,  $J^2$ 가  $-H$ 인 화합물.

#### 청구항 97

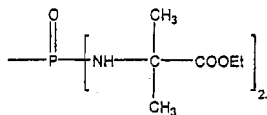
제91항에 있어서,  $A^2$ 가  $-NH_2$ 이고,  $L^2$ 가 메틸이고,  $E^2$ 가  $-(O)-CH_2-CH-(CH_3)_2$ 이고,  $J^2$ 가  $-H$ 인 화합물.

#### 청구항 98

제94항에 있어서,



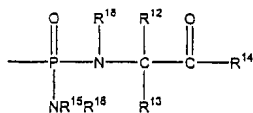
이



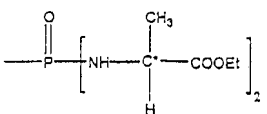
인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 99

제94항에 있어서,



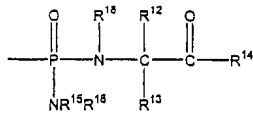
이



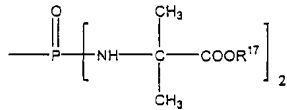
이고, 식 중, C\*은 S 입체화학을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 100

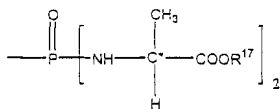
제95항에 있어서,



이



및



으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 식 중,

R<sup>17</sup>은 에틸, i-프로필, n-프로필 및 네오펜틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, C\*은 S 입체화학을 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

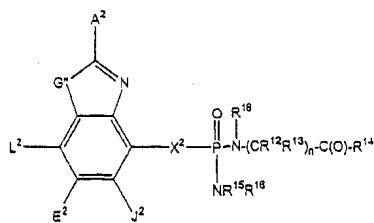
#### 청구항 101

삭제

#### 청구항 102

약학적 유효량의 하기 화학식 X의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 당뇨병, 죽상경화증, 심근허혈 손상, 고콜레스테롤혈증 및 고지혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 증상을 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물.

<화학식 X>



식 중,

G<sup>1</sup>은 -O- 및 -S-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A<sup>2</sup>는 -H, -NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -NHAc, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, 할로, -COR<sup>11</sup>, -CN, 퍼할로알킬, C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐 및 C2-C6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L<sup>2</sup>, E<sup>2</sup> 및 J<sup>2</sup>는 -NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -NHAc, -NO<sub>2</sub>, -H, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, 할로, -COR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, 구아니디닐, 아미디닐, 아릴, 아르알킬, 알킬옥시알킬, -SCN, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CN, -S(O)R<sup>3</sup>, 퍼할로아실, 퍼할로알킬, 퍼할로알콕시, C1-C6 알킬(OH), C1-C6 알킬(SH), C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, 헤테로아릴 및 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알리시클릭

으로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $L^2$  및  $E^2$  또는  $E^2$  및  $J^2$ 가 함께 고리짓기된 고리형 기를 형성하고;

$X^2$ 는  $-\text{CR}_2^2$ -,  $-\text{CF}_2$ -,  $-\text{CR}_2^2\text{-O-}$ -,  $-\text{CR}_2^2\text{-S-}$ -,  $-\text{C(O)-O-}$ -,  $-\text{C(O)-S-}$ -,  $-\text{C(S)-O-}$ -,  $-\text{CH}_2\text{-C(O)-O-}$  및  $-\text{CR}_2^2\text{-NR}^{20}$ -로 이루어진 군(여기서, 인에 부착된 원자는 탄소원자임)으로부터 선택되고; 단,  $X^2$ 는  $-\text{COOR}^2$ -,  $-\text{SO}_3\text{H}$  또는  $-\text{PO}_3\text{R}_2^2$ 로 치환되지 않으며;

$n$ 은 1 내지 3의 정수이고;

$R^2$ 는  $R^3$  및  $-\text{H}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^3$ 는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각  $R^4$ 는  $-\text{H}$  및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^4$ 와  $R^4$ 가 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

$R^{11}$ 은 알킬, 아릴,  $-\text{NR}_2^2$  및  $-\text{OR}^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은  $\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{12}$ 와  $R^{13}$ 이 연결되어 ( $R^{12}$  및  $R^{13}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 함유한 고리형 기를 형성하며, 여기서 상기 원자는  $\text{O}$ ,  $\text{N}$  및  $\text{S}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

각  $R^{14}$ 는  $-\text{OR}^{17}$ -,  $-\text{N(R}^{17})_2$ -,  $-\text{NHR}^{17}$ -,  $-\text{NR}^2\text{OR}^{19}$  및  $-\text{SR}^{17}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{15}$ 는  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 ( $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는  $\text{O}$ ,  $\text{N}$  및  $\text{S}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

$R^{16}$ 은  $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_n\text{-C(O)-R}^{14}$ -,  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 ( $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는  $\text{O}$ ,  $\text{N}$  및  $\text{S}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

각  $R^{17}$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴 및  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나,  $\text{N}$  상의  $R^{17}$ 과  $R^{17}$ 이 ( $\text{N}$  상의  $R^{17}$ 과  $R^{17}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는  $\text{O}$ ,  $\text{N}$  및  $\text{S}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

$R^{18}$ 은  $\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬, 아릴, 아르알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{12}$ 와 함께 1 내지 4개의 탄소원자를 경유하여 연결되어 고리형 기를 형성하고;

각  $R^{19}$ 는  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알리시클릭,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌 및  $\text{COR}^3$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

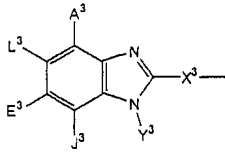
$R^{20}$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $-\text{H}$  및  $-\text{COR}^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서, 용어 "임의치환"은  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알리시클릭, 히드록시,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알콕시,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  아릴옥시, 페할로알콕시, 아르알콕시, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아르알콕시, 아지도, 아미도, 구아니디노, 아미디노, 할로,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬티오, 옥소, 아실알킬, 카르복시 에스테르, 카르복실, -카르복사미도, 니트로, 아실옥시, 아미도알킬, 알킬아미노아릴, 알킬아릴, 알킬아미노알킬, 알콕시아릴, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 포스포노, 술폰, -카르복사미도알킬아

릴, -카르복사미도아릴, 히드록시알킬, 할로알킬, 알킬아모니알킬카르복시-, 아미노카르복사미도알킬-, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 퍼할로알킬 및 아릴알킬옥시알킬로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체에 의해 치환된 기를 포함함을 나타낸다.

### 청구항 103

제1항에 있어서, M이



이고, 식 중,

A<sup>3</sup>, E<sup>3</sup> 및 L<sup>3</sup>는 -NR<sup>8</sup><sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -H, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, 할로, -COR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, 구아니딘, 아미딘, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CN, 숯폭시드, 퍼할로아실, 퍼할로알킬, 퍼할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 알키닐 및 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, A<sup>3</sup>과 L<sup>3</sup>이 함께 고리형 기를 형성하거나, L<sup>3</sup>과 E<sup>3</sup>이 함께 고리형 기를 형성하거나, E<sup>3</sup>과 J<sup>3</sup>이 함께 고리형 기를 형성하고(상기 고리형 기는 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭을 포함함);

J<sup>3</sup>는 -NR<sup>8</sup><sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -H, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, 할로, -C(O)R<sup>11</sup>, -CN, 숯포닐, 숯폭시드, 퍼할로알킬, 히드록시알킬, 퍼할로알콕시, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, 알케닐, 알키닐, 알리시클릭, 아릴 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, Y<sup>3</sup>와 함께 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭 알킬을 포함하는 고리형 기를 형성하고;

X<sup>3</sup>는 -알킬(히드록시)-, -알킬-, -알키닐-, -아릴-, -카르보닐알킬-, -1,1-디할로알킬-, -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -알리시클릭-, -아르알킬-, -알킬아릴-, -알콕시카르보닐-, -카르보닐옥시알킬-, -알콕시카르보닐아미노- 및 -알킬아미노카르보닐아미노-로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 선택되며, 단, X<sup>3</sup>는 -COOR<sup>2</sup>, -SO<sub>3</sub>H 또는 -PO<sub>3</sub>R<sup>2</sup>로 치환되지는 않고;

Y<sup>3</sup>는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, -C(O)R<sup>3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -C(O)-R<sup>11</sup>, -CONHR<sup>3</sup>, -NR<sup>2</sup><sub>2</sub> 및 -OR<sup>3</sup>로 이루어진 군(H를 제외한 모두가 임의치환됨)으로부터 선택되고;

R<sup>2</sup>는 R<sup>3</sup> 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sup>3</sup>는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R<sup>4</sup>는 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, R<sup>4</sup>와 R<sup>4</sup>가 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

R<sup>7</sup>은 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알리시클릭, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴 및 -C(O)R<sup>10</sup>으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sup>8</sup>은 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알리시클릭, -C(O)R<sup>10</sup>으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 함께 두자리 알킬을 형성하고;

각 R<sup>9</sup>는 -H, 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, R<sup>9</sup>와 R<sup>9</sup>가 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

R<sup>10</sup>은 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, -NH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴 및 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 퍼할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^{11}$ 은 알킬, 아릴,  $-NR_2^2$  및  $-OR^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서, 용어 "임의치환"은  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌,  $C_1-C_{10}$  알리시클릭, 히드록시,  $C_1-C_{10}$  알콕시,  $C_1-C_{10}$  아릴옥시, 퍼할로알콕시, 아르알콕시, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아르알콕시, 아지도, 아미도, 구아니디노, 아미디노, 할로,  $C_1-C_{10}$  알킬티오, 옥소, 아실 알킬, 카르복시 에스테르, 카르복실, -카르복사미도, 니트로, 아실옥시, 아미노알킬, 알킬아미노아릴, 알킬아릴, 알킬아미노알킬, 알콕시아릴, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 포스포노, 술폰, -카르복사미도알킬아릴, -카르복사미도아릴, 히드록시아릴, 할로알킬, 알킬아모니알킬카르복시-, 아미노카르복사미도알킬-, 시아노,  $C_1-C_{10}$  알콕시아릴,  $C_1-C_{10}$  퍼할로알킬 및 아릴알킬옥시아릴로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체에 의해 치환된 기를 포함함을 나타내는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

#### 청구항 104

제103항에 있어서,

$A^3$ ,  $E^3$  및  $L^3$ 는 -H,  $-NR_2^8$ ,  $-NO_2$ , 히드록시, 할로젠,  $-OR^7$ , 알킬아미노카르보닐,  $-SR^7$ ,  $C_1-C_{10}$  퍼할로알킬 및  $C_1-C_5$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $E^3$ 과  $J^3$ 이 함께 고리형 기를 형성하고;

$J^3$ 은 -H, 할로젠,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_1-C_{10}$  히드록시아릴,  $-NR_2^8$ ,  $C_1-C_{10}$   $R_2^8N$ -알킬,  $C_1-C_{10}$  할로알킬,  $C_1-C_{10}$  퍼할로알킬,  $C_1-C_{10}$  알케닐,  $C_1-C_{10}$  알키닐,  $C_5-C_{14}$  아릴, 헤테로시클릭 및 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$Y^3$ 은 알리시클릭 및  $C_1-C_{10}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$X^3$ 은 -헤테로아릴-, -알킬카르보닐아미노-, -알킬아미노카르보닐- 및 -알콕시카르보닐-로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 105

제104항에 있어서,

$n$ 은 1이고;

$R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 -H,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_1-C_{10}$  퍼할로알킬 및  $C_5-C_{14}$  아릴로 이루어진 군( $-OR^{19}$ ,  $-NR_2^{19}$ ,  $-SR^{19}$ ,  $-C(O)NR_2^3$ , 할로,  $-CO_2R^2$ , 3-인돌릴, 4-이미다졸릴 및 구아니디닐로 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{12}$ 와  $R^{13}$ 이 함께 2 내지 5개의 탄소원자를 경유하여 연결되어 시클로알킬기를 형성하고;

$R^{14}$ 는  $-OR^{17}$ ,  $-SR^{17}$  및  $-NR_2^{19}OR^{19}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{15}$ 는 -H 및  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^{16}$ 은 -H,  $C_1-C_6$  알킬 및  $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나;  $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 ( $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이종원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

$R^{17}$ 은  $C_1-C_7$  알킬, 페닐, 인돌릴, 세시플 및 벤질로 이루어진 군(상기 페닐, 인돌릴, 세시플 및 벤질은  $-CO_2R^2$ ,  $-OR^3$ ,  $-NHC(O)R^3$ , 할로 및  $C_1-C_{10}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의치환될 수 있음)으로부터 선택되고;

$R^{18}$ 은 -H,  $C_1-C_6$  알킬 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

### 청구항 106

제105항에 있어서,

A<sup>3</sup>이 -H, -NH<sub>2</sub>, -F 및 -CH<sub>3</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L<sup>3</sup>이 -H, -F, -OCH<sub>3</sub>, Cl 및 -CH<sub>3</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되고;

E<sup>3</sup>이 -H 및 -Cl로 이루어진 군으로부터 선택되고;

J<sup>3</sup>이 -H, 할로, C1-C5 히드록시알킬, C1-C5 할로알킬, R<sup>8</sup><sub>2</sub>N-C1-C5 알킬, C1-C5 알리시클릭 및 C1-C5 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X<sup>3</sup>이 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -메틸렌옥시카르보닐- 및 -푸란-2,5-디일-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y<sup>3</sup>이 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬인 화합물.

### 청구항 107

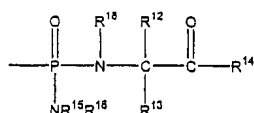
제106항에 있어서, A<sup>3</sup>이 -NH<sub>2</sub>이고, L<sup>3</sup>이 -F이고, E<sup>3</sup>이 -H이고, J<sup>3</sup>이 에틸이고, Y<sup>3</sup>이 이소부틸이고, X<sup>3</sup>이 -푸란-2,5-디일-인 화합물.

### 청구항 108

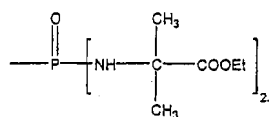
제106항에 있어서, A<sup>3</sup>이 -NH<sub>2</sub>이고, L<sup>3</sup>이 -F이고, E<sup>3</sup>이 -H이고, J<sup>3</sup>이 N,N-디메틸아미노프로필이고, Y<sup>3</sup>이 이소부틸이고, X<sup>3</sup>이 -푸란-2,5-디일-인 화합물.

### 청구항 109

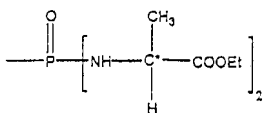
제107항에 있어서,



이



및

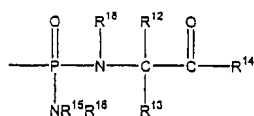


으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

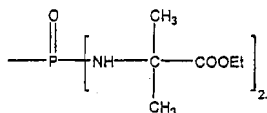
상기 식 중, C\*은 S 입체화학을 갖는 것인 화합물.

# 청구항 110

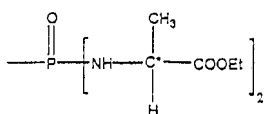
제108항에 있어서,



이



및



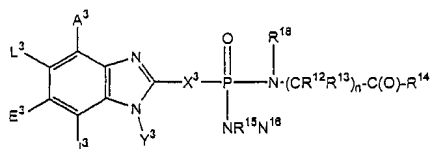
으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 식 중, C\*은 S 입체화학을 갖는 것인 화합물.

# 청구항 111

약학적 유효량의 하기 화학식 XI의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 당뇨병, 죽상경화증, 심근허혈 손상, 고콜레스테롤혈증 및 고지혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 증상을 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물.

<화학식 XI>



식 중,

A<sup>3</sup>, E<sup>3</sup> 및 L<sup>3</sup>은 -NR<sup>8</sup><sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -H, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, 할로, -COR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, 구아니딘, 아미딘, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CN, 술폭시드, 퍼할로아실, 퍼할로알킬, 퍼할로알콕시, C1-C5 알킬, C2-C5 알케닐, C2-C5 알키닐 및 C1-C10 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, A<sup>3</sup>과 L<sup>3</sup>이 함께 고리형 기를 형성하거나, L<sup>3</sup>과 E<sup>3</sup>이 함께 고리형 기를 형성하거나, E<sup>3</sup>과 J<sup>3</sup>이 함께 고리형 기를 형성하고(상기 고리형 기는 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭을 포함함);

J<sup>3</sup>은 -NR<sup>8</sup><sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -H, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, 할로, -C(O)R<sup>11</sup>, -CN, 술포닐, 술폭시드, 퍼할로알킬, 히드록시알킬, 퍼할로알콕시, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, 알케닐, 알키닐, 알리시클릭, 아릴 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, Y<sup>3</sup>과 함께 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭 알킬을 포함하는 고리형 기를 형성하고;

X<sup>3</sup>은 -알킬(히드록시)-, -알킬-, -알키닐-, -아릴-, -카르보닐알킬-, -1,1-디할로알킬-, -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -알리시클릭-, -아르알킬-, -알킬아릴-, -알콕시카르보닐-, -카르보닐옥시알킬-, -알콕시카르보닐아미노- 및 -알킬아미노카르보닐아미노-



이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 선택되며, 단,  $X^3$ 은  $-\text{COOR}^2$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$  또는  $-\text{PO}_3\text{R}^2$ 로 치환되지는 않고;

$Y^3$ 은  $-\text{H}$ , 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$ ,  $-\text{CONHR}^3$ ,  $-\text{NR}^2$  및  $-\text{OR}^3$ 로 이루어진 군( $\text{H}$ 를 제외한 모두가 임의치환됨)으로부터 선택되고;

$n$ 은 1 내지 3의 정수이고;

$\text{R}^2$ 는  $\text{R}^3$  및  $-\text{H}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$\text{R}^3$ 은 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각  $\text{R}^4$ 는  $-\text{H}$  및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $\text{R}^4$ 와  $\text{R}^4$ 가 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

$\text{R}^7$ 은  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알리시클릭,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴 및  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$\text{R}^8$ 은  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알리시클릭,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 함께 두자리 알킬을 형성하고;

각  $\text{R}^9$ 는  $-\text{H}$ , 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $\text{R}^9$ 와  $\text{R}^9$ 가 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

$\text{R}^{10}$ 은  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴 및  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  퍼할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$\text{R}^{11}$ 은 알킬, 아릴,  $-\text{NR}^2$  및  $-\text{OR}^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각  $\text{R}^{12}$  및  $\text{R}^{13}$ 은  $\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나,  $\text{R}^{12}$ 와  $\text{R}^{13}$ 이 연결되어 ( $\text{R}^{12}$  및  $\text{R}^{13}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 함유한 고리형 기를 형성하며, 여기서 상기 원자는  $\text{O}$ ,  $\text{N}$  및  $\text{S}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 이종원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

각  $\text{R}^{14}$ 는  $-\text{OR}^{17}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ ,  $-\text{NHR}^{17}$ ,  $-\text{NR}^2\text{OR}^{19}$  및  $-\text{SR}^{17}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$\text{R}^{15}$ 는  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $\text{R}^{15}$ 와  $\text{R}^{16}$ 이 ( $\text{R}^{15}$ 와  $\text{R}^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 공유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는  $\text{O}$ ,  $\text{N}$  및  $\text{S}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이종원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

$\text{R}^{16}$ 은  $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_n-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{14}$ ,  $-\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $\text{R}^{15}$ 와  $\text{R}^{16}$ 이 ( $\text{R}^{15}$ 와  $\text{R}^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 공유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는  $\text{O}$ ,  $\text{N}$  및  $\text{S}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이종원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

각  $\text{R}^{17}$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴 및  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나,  $\text{N}$  상의  $\text{R}^{17}$ 과  $\text{R}^{17}$ 이 ( $\text{N}$  상의  $\text{R}^{17}$ 과  $\text{R}^{17}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 공유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는  $\text{O}$ ,  $\text{N}$  및  $\text{S}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이종원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

$\text{R}^{18}$ 은  $\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬, 아릴, 아르알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $\text{R}^{12}$ 와 함께 1 내지 4개의 탄소원자를 공유하여 연결되어 고리형 기를 형성하고;

각 R<sup>19</sup>는 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알리시클릭, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌 및 COR<sup>3</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

여기서, 용어 "임의치환"은 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알리시클릭, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, 퍼할로알콕시, 아르알콕시, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아르알콕시, 아지도, 아미도, 구아니디노, 아미디노, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬티오, 옥소, 아실 알킬, 카르복시 에스테르, 카르복실, -카르복사미도, 니트로, 아실옥시, 아미노알킬, 알킬아미노아릴, 알킬아릴, 알킬아미노알킬, 알콕시아릴, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 포스포노, 술폰, -카르복사미도알킬아릴, -카르복사미도아릴, 히드록시아릴, 할로알킬, 알킬아모니알킬카르복시-, 아미노카르복사미도알킬-, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시아릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 퍼할로알킬 및 아릴알킬옥시아릴로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체에 의해 치환된 기를 포함함을 나타낸다.

#### 청구항 112

약학적 유효량의 제103항에 따른 화합물을 포함하는, 당뇨병, 죽상경화증, 심근허혈 손상, 고콜레스테롤혈증 및 고지혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 증상을 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물

#### 청구항 113

삭제

#### 청구항 114

삭제

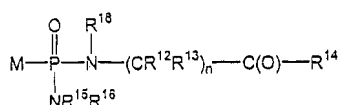
#### 청구항 115

약학적 유효량의 제62항에 따른 화합물을 포함하는, 당뇨병, 죽상경화증, 심근허혈 손상, 고콜레스테롤혈증 및 고지혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 증상을 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 116

약학적 유효량의 하기 화학식 IA의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 당뇨병 발병 위험이 있는 동물에서 당뇨병을 예방하기 위한 제약 조성물.

<화학식 IA>



화학식 IA의 화합물은 생체내 또는 생체외로 프록토스-1,6-비스포스파타제의 억제제인 M-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>로 전환되며,

식 중, n은 1 내지 3의 정수이고;

R<sup>2</sup>는 -H 및 -R<sup>3</sup>의 군으로부터 선택되고;

R<sup>3</sup>는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴, C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> 아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌으로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나, R<sup>12</sup>와 R<sup>13</sup>이 연결되어 (R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup>이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 함유한 고리형 기를 형성하며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

각 R<sup>14</sup>는 -OR<sup>17</sup>, -N(R<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, -NHR<sup>17</sup>, -NR<sup>2</sup>OR<sup>19</sup> 및 -SR<sup>17</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{15}$ 는 -H,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 ( $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

$R^{16}$ 은  $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ , -H,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 ( $R^{15}$ 와  $R^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

각  $R^{17}$ 은  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴 및  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나, N 상의  $R^{17}$ 과  $R^{17}$ 이 (N 상의  $R^{17}$ 과  $R^{17}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

$R^{18}$ 은 H,  $C_1-C_{10}$  알킬, 아릴, 아르알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{12}$ 와 함께 1 내지 4개의 탄소원자를 경유하여 연결되어 고리형 기를 형성하고;

각  $R^{19}$ 는 -H,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴,  $C_1-C_{10}$  알리시클릭,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌 및  $COR^3$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

여기서, 용어 "임의치환"은  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌,  $C_1-C_{10}$  알리시클릭, 히드록시,  $C_1-C_{10}$  알콕시,  $C_1-C_{10}$  아릴옥시, 퍼할로알콕시, 아르알콕시, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아르알콕시, 아지도, 아미도, 구아니디노, 아미디노, 할로,  $C_1-C_{10}$  알킬티오, 옥소, 아실 알킬, 카르복시 에스테르, 카르복실, -카르복사미도, 니트로, 아실옥시, 아미노알킬, 알킬아미노아릴, 알킬아릴, 알킬아미노알킬, 알콕시아릴, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 포스포노, 술폰, -카르복사미도알킬아릴, -카르복사미도아릴, 히드록시아릴, 할로알킬, 알킬아모니아알킬카르복시-, 아미노카르복사미도알킬-, 시아노,  $C_1-C_{10}$  알콕시아릴,  $C_1-C_{10}$  퍼할로알킬 및 아릴알킬옥시아릴로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체에 의해 치환된 기를 포함함을 나타낸다.

#### 청구항 117

삭제

#### 청구항 118

삭제

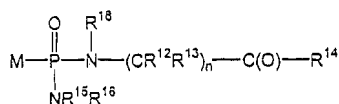
#### 청구항 119

제116항에 있어서, 상기 당뇨병 발병 위험이 있는 동물이 손상된 내당력, 인슐린 내성, 고혈당, 비만, 촉진된 글루코스신합성, 증가된 간의 당생성으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 증상을 앓고 있는 것인 조성물.

#### 청구항 120

약학적 유효량의 하기 화학식 IA의 FBPase 억제제 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 당뇨병, 죽상경화증, 심근허혈 손상, 고콜레스테롤혈증 및 고지혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 증상을 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물.

<화학식 IA>



화학식 IA의 화합물은 생체내 또는 생체외로 프록토스-1,6-비스포스파타제의 억제제인  $\text{M-PO}_3\text{H}_2$ 로 전환되며,

식 중, n은 1 내지 3의 정수이고;

$\text{R}^2$ 는 -H 및  $-\text{R}^3$ 의 군으로부터 선택되고;

$\text{R}^3$ 는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각  $\text{R}^{12}$  및  $\text{R}^{13}$ 은 H,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나,  $\text{R}^{12}$ 와  $\text{R}^{13}$ 이 연결되어 ( $\text{R}^{12}$  및  $\text{R}^{13}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 함유한 고리형 기를 형성하며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 2개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

각  $\text{R}^{14}$ 는  $-\text{OR}^{17}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ ,  $-\text{NHR}^{17}$ ,  $-\text{NR}^2\text{OR}^{19}$  및  $-\text{SR}^{17}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$\text{R}^{15}$ 는 -H,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $\text{R}^{15}$ 와  $\text{R}^{16}$ 이 ( $\text{R}^{15}$ 와  $\text{R}^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

$\text{R}^{16}$ 은  $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_n-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{14}$ , -H,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $\text{R}^{15}$ 와  $\text{R}^{16}$ 이 ( $\text{R}^{15}$ 와  $\text{R}^{16}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

각  $\text{R}^{17}$ 은  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴 및  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌으로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나, N 상의  $\text{R}^{17}$ 과  $\text{R}^{17}$ 이 (N 상의  $\text{R}^{17}$ 과  $\text{R}^{17}$ 이 부착된 탄소를 비롯한) 8개 이하의 원자를 경유하여 연결되며, 여기서 상기 원자는 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 0 또는 1개의 이중원자, 및 탄소원자로부터 선택되고;

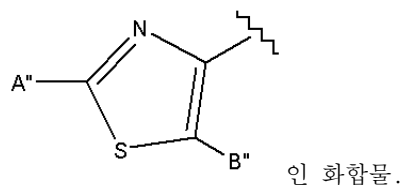
$\text{R}^{18}$ 은 H,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬, 아릴, 아르알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $\text{R}^{12}$ 와 함께 1 내지 4개의 탄소원자를 경유하여 연결되어 고리형 기를 형성하고;

각  $\text{R}^{19}$ 는 -H,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알리시클릭,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌 및  $\text{COR}^3$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

여기서, 용어 "임의치환"은  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴,  $\text{C}_5\text{-C}_{14}$  아릴- $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  알킬렌,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알리시클릭, 히드록시,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알콕시,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  아릴옥시, 퍼할로알콕시, 아르알콕시, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아르알콕시, 아지도, 아미도, 구아니디노, 아미디노, 할로,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬티오, 옥소, 아실 알킬, 카르복시 에스테르, 카르복실, -카르복사미도, 니트로, 아실옥시, 아미노알킬, 알킬아미노아릴, 알킬아릴, 알킬아미노알킬, 알콕시아릴, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 포스포노, 술폰, -카르복사미도알킬아릴, -카르복사미도아릴, 히드록시아릴, 할로알킬, 알킬아모니아알킬카르복시-, 아미노카르복사미도알킬-, 시아노,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알콕시아릴,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  퍼할로알킬 및 아릴알킬옥시아릴로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체에 의해 치환된 기를 포함함을 나타낸다.

청구항 121

제9항에 있어서, R<sup>5</sup>가



식 중,

A''는 -H, -NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CONR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 퍼할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, 아틸, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CN, -C(S)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -N<sub>3</sub>, -NHC(S)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, 및 -NHAc로 이루어진 군으로부터 선택되고;

B''는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아틸, 지환족, 아르알킬, 알콕시알킬, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)SR<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -S(O)R<sup>3</sup>, -CN, -NR<sup>9</sup><sub>2</sub>, -OR<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, 퍼할로알킬, 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 중 -H, -CN, 퍼할로알킬, 및 할로를 제외한 나머지는 치환될 수 있다.

#### 청구항 122

제121항에 있어서, A''가 -NH<sub>2</sub>, -Cl, -Br, 또는 -CH<sub>3</sub>이고; B''가 -H, -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)SR<sup>3</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C(O)R<sup>11</sup>, 지환족, 할로, 헤테로아틸, 또는 -SR<sup>3</sup>이며, 이들 중 -H, 및 할로를 제외한 나머지가 치환될 수 있는 것인 화합물.

#### 청구항 123

제122항에 있어서, A''가 -NH<sub>2</sub>이고; B''가 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 C(O)R<sup>11</sup>이며, 여기서 R<sup>11</sup>은 알킬인 화합물.

#### 청구항 124

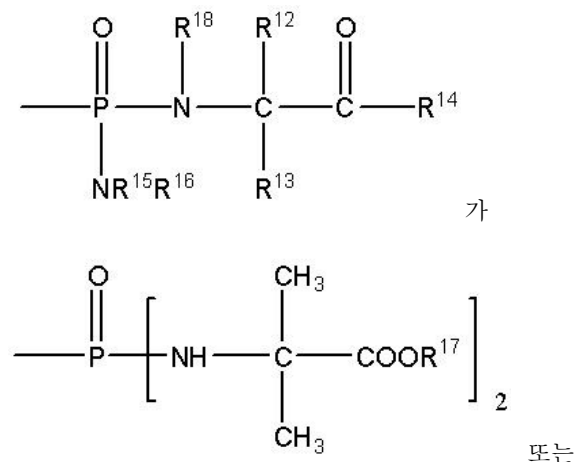
제1항에 있어서, X가 메틸렌옥시카르보닐 및 푸란-2,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

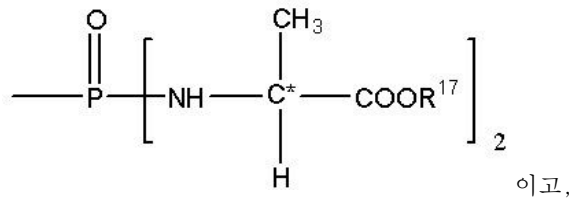
#### 청구항 125

제124항에 있어서, X가 푸란-2,5-디일인 화합물.

#### 청구항 126

제1항에 있어서,

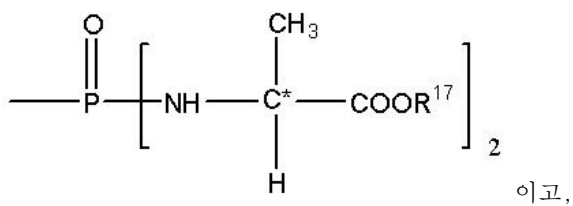
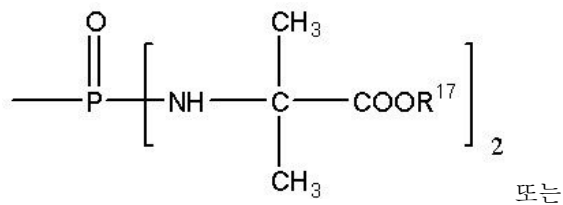
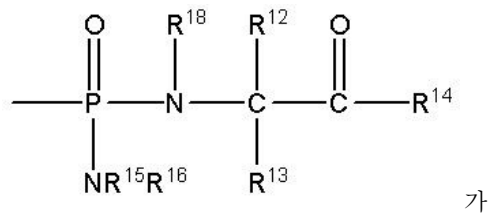




R<sup>17</sup>이 에틸, i-프로필, n-프로필 및 네오펜틸로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 C\*가 S 입체화학을 갖는 것인 화합물.

#### 청구항 127

제121항에 있어서,



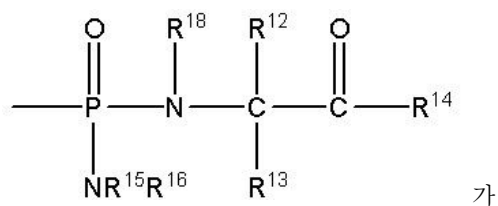
R<sup>17</sup>이 에틸, i-프로필, n-프로필 및 네오펜틸로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 C\*는 S 입체화학을 갖는 것인 화합물.

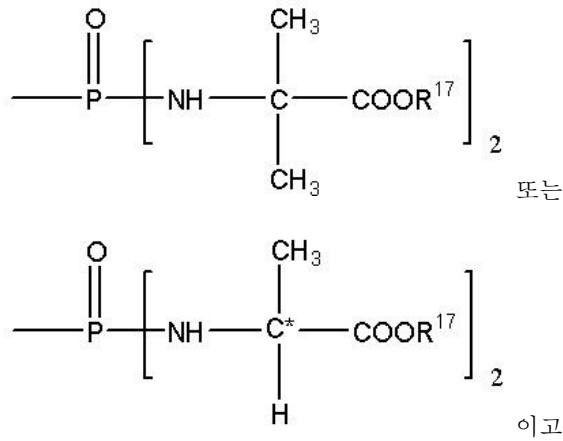
#### 청구항 128

제121항에 있어서, A"가 -NH<sub>2</sub>이고; B"가 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 C(O)R<sup>11</sup>이며, 여기서 R<sup>11</sup>은 알킬이고; X가 메틸렌옥시카르보닐 및 푸란-2,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

#### 청구항 129

제128항에 있어서,





R<sup>17</sup>이 에틸, i-프로필, n-프로필 및 네오펜틸로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 C\*은 S 입체화학을 갖는 것인 화합물.

### 청구항 130

제1항, 제5항 내지 제57항, 제62항 내지 제99항, 제103항 내지 제110항 및 제121항 내지 제129항 중 어느 한 항에 기재한 화합물을 포함하는, 당뇨병, 죽상경화증, 심근허혈 손상, 고콜레스테롤혈증 및 고지혈증으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병 또는 증상을 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물.

### 청구항 131

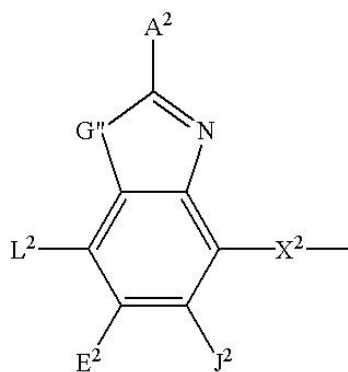
삭제

### 청구항 132

삭제

### 청구항 133

제1항에 있어서, M이



및 그의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

식 중,

G''는 -O- 및 -S-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A<sup>2</sup>는 -H, -NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -NHAc, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, C(O)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, 할로, -COR<sup>11</sup>, -CN, 퍼할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L<sup>2</sup>, E<sup>2</sup> 및 J<sup>2</sup>는 -NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -NHAc, -NO<sub>2</sub>, -H, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, 할로, -COR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, 구아니디닐, 아미디닐, 아릴, 아르알킬, 알킬옥시알킬, -SCN, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CN, -S(O)R<sup>3</sup>, 퍼할로아실, 퍼할로알킬, 퍼할로알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(OH), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(SH), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬닐, 헤테로아릴 및 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 지

환족으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는  $L^2$  및  $E^2$  또는  $E^2$  및  $J^2$ 는 함께 고리화된 시클릭기를 형성하고;

$X^2$ 는  $-CR_2^2-$ ,  $-CF_2-$ ,  $-CR_2^2-O-$ ,  $-CR_2^2-S-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-C(O)-S-$ ,  $-C(S)-O-$ ,  $-CH_2-C(O)-O-$ , 및  $-CR_2^2-NR^{20}-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 인에 부착된 원자가 탄소 원자이되; 단  $X^2$ 는  $-COOR^2$ ,  $-SO_3H$  또는  $-PO_3R_2^2$ 로 치환되지 않고;

$R^2$ 는  $R^3$  및  $-H$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^3$ 은 알킬, 아릴 지환족, 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

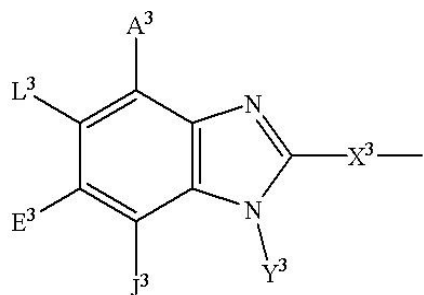
각  $R^4$ 는  $-H$ , 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R^4$  및  $R^4$ 는 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

$R^{11}$ 은 알킬, 아릴,  $-NR^2$  및  $-OR^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^{20}$ 은  $C_1-C_{10}$  알킬,  $-H$  및  $-COR^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

### 청구항 134

제1항에 있어서, M이



및 그의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

식 중,

$A^3$ ,  $E^3$  및  $L^3$ 은  $-NR_2^8$ ,  $-NO_2$ ,  $-H$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-C(O)NR_2^4$ , 할로,  $-COR^{11}$ ,  $-SO_2R^3$ , 구아니딘, 아미딘,  $-NHSO_2R^3$ ,  $-SO_2NR_2^4$ ,  $-CN$ , 술폭시드, 퍼할로아실, 퍼할로알킬, 퍼할로알콕시,  $C_1-C_5$  알킬,  $C_2-C_5$  알케닐,  $C_2-C_5$  알킬닐 및  $C_1-C_{10}$  지환족으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는  $A^3$  및  $L^3$ 은 함께 시클릭기를 형성하거나, 또는  $L^3$  및  $E^3$ 은 함께 시클릭기를 형성하거나, 또는  $E^3$  및  $J^3$ 은 함께 시클릭기를 형성하며, 이 시클릭기는 아릴, 시클릭 알킬, 및 헤테로시클릭을 포함하고;

$J^3$ 은  $-NR_2^8$ ,  $-NO_2$ ,  $-H$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-C(O)NR_2^4$ , 할로,  $-COR^{11}$ ,  $-CN$ , 술폰닐, 술폭시드, 퍼할로알킬, 히드록시알킬, 퍼할로알콕시, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, 알케닐, 알킬닐, 지환족, 아릴, 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는  $Y^3$ 과 함께 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭 알킬을 포함하는 시클릭기를 형성하고;

$X^3$ 은  $-알킬(히드록시)-$ ,  $-알킬-$ ,  $-알킬닐-$ ,  $-아릴-$ ,  $-카르보닐알킬-$ ,  $-1,1-디할로알킬-$ ,  $-알콕시알킬-$ ,  $-알킬옥시-$ ,  $-알킬티오알킬-$ ,  $-알킬티오-$ ,  $-알킬아미노카르보닐-$ ,  $-알킬카르보닐아미노-$ ,  $-지환족-$ ,  $-아르알킬-$ ,  $-알킬아릴-$ ,  $-알콕시카르보닐-$ ,  $-카르보닐옥시알킬-$ ,  $-알콕시카르보닐아미노-$ , 및  $-알킬아미노카르보닐아미노-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 모두는 치환될 수 있되; 단  $X^3$ 은  $-COOR^2$ ,  $-SO_3H$  또는  $-PO_3R_2^2$ 로 치환되지 않고;

$Y^3$ 은  $-H$ , 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 지환족, 아르알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬,  $-C(O)R^3$ ,  $-S(O)_2R^3$ ,



$-C(O)-R^{11}$ ,  $-CONHR^3$ ,  $-NR^2_2$  및  $-OR^3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 중 H를 제외한 나머지는 치환될 수 있고;

$R^2$ 는  $R^3$  및  $-H$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^3$ 은 알킬, 아릴, 지환족 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각  $R^4$ 는  $-H$ , 및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R^4$  및  $R^4$ 는 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

$R^7$ 은  $-H$ ,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_1-C_{10}$  지환족,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌,  $C_5-C_{14}$  아릴 및  $-C(O)R^{10}$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$R^8$ 은  $-H$ ,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_5-C_{14}$  아릴- $C_1-C_{20}$  알킬렌,  $C_5-C_{14}$  아릴,  $C_1-C_{10}$  지환족,  $-C(O)R^{10}$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 이들은 함께 비텐테이트 알킬을 형성하고;

각  $R^9$ 는  $-H$ ,  $-$ 알킬, 아르알킬 및 지환족으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R^9$  및  $R^9$ 는 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

$R^{10}$ 은  $-H$ ,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $-NH_2$ ,  $C_5-C_{14}$  아릴 및  $C_1-C_{10}$  퍼할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^{11}$ 은 알킬, 아릴,  $NR^2_2$  및  $-OR^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

#### 청구항 135

삭제

#### 청구항 136

삭제

#### 청구항 137

삭제

#### 청구항 138

삭제

#### 청구항 139

제1항, 제5항 내지 제57항, 제62항 내지 제99항, 제103항 내지 제110항 및 제121항 내지 제129항 중 어느 한 항에 기재한 화합물을 포함하는, 저혈당증을 치료하기 위한 제약 조성물.

### 명세서

### 기술분야

- <1> <관련 출원>
- <2> 본 출원은 그 전문이 참고로 인용되어 있는 미국 특허출원 제60/171,862호(1999. 12. 22.자로 출원)에 대한 우선권을 주장한다.
- <3> 본 발명은 신규한 프로드러그, 그의 제조, 프룩토스-1,6-비스포스파타제 억제제(FBPase)의 경구 전달을 위한 그의 용도, 및 글루코스신합성의 억제, 혈당 농도의 조절, 글리코겐 저장의 감소 또는 인슐린 농도의 감소가 유의한 당뇨 또는 기타 질병의 치료에 있어서의 그의 용도에 관한 것이다.

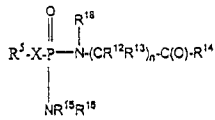
## 배경 기술

- <4> 생리학적 pH에서 전하를 띠는 유기 화합물들은 종종 제한된 경구 생체허용성, 세포 침투 및 조직 분포(예; CN S)를 보인다. 이러한 특성들은 수동적 확산에 의한 세포막 통과에 대한 이온성 화합물의 실패에 기인한다. 이러한 문제를 회피하는 전략중 하나는 세포막을 통과한 다음 변형이 되어 대전된 화합물을 생성시킬 수 있는 친유성 프로드러그를 제조하는 것이다. 상기 변형은 화학적 불안정성 또는 효소-촉매된 반응 중 어느 하나로부터 일어날 수 있다.
- <5> 다수의 구조적-다양성 프로드러그가 포스폰산으로 기술되어 있다(문헌[Freeman and Ross in *Progress in Medicinal Chemistry* 34: 112-147 (1997)]. 가장 통상적으로 사용되는 프로드러그 부류는 아실옥시알킬 에스테르인데, 이것은 우선 카르복실산에 대한 프로드러그 전략으로서 사용된 다음 인산염에 적용되었다(문헌[J. Pharm. Sci. 72:324 (1983)](Farquhar 등)). 이어서, 상기 아실옥시알킬 에스테르를 사용하여 세포막을 가로질러 포스폰산을 전달하고 경구 생체허용성을 향상시켰다. 아실옥시알킬 에스테르 전략의 유사한 변형인 알콕시카르보닐옥시알킬 에스테르도 경구 생체허용성을 개선시키는 것으로 보고되고 있다.
- <6> 다른 부류의 포스폰산염 프로드러그의 경우 훨씬 더 적게 성공하였다. 아릴 에스테르, 특히 페닐 에스테르들이 몇몇 경우에 경구 생체허용성을 향상시키는 것으로 보고되고 있다(문헌 [J. Med. Chem. 37:498 (1994)](DeLambert 등)). 인산염의 오르토 위치에 카르복실산 에스테르를 함유하는 페닐 에스테르도 기술되어 있다(문헌 [J. Med. Chem. 39:4109-4115 (1996)](Khamnei 및 Torrence)). 벤질 에스테르가 그 모체(parent) 포스폰산을 생성하는 것으로 보고되어 있다. 일부 경우, 오르토- 또는 파라-위치에서 치환체를 사용하면 가수분해를 촉진시킬 수 있다. 아실화 페놀 또는 알킬화 페놀과의 벤질 유사체는 벤질계 C-O 결합이 분열되어 인산 및 퀴논 메타이드(methide) 중간체를 생성하는 효소(예; 에스테라제, 산화효소 등)의 작용을 통하여 페놀계 화합물을 생성할 수 있다. 이러한 부류의 프로드러그의 예는 문헌[J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345 (1992)](Mitchell 등), WO 91/19721(Brook 등)에 기술되어 있다. 벤질계 메틸렌에 부착된 카르복실산 에스테르-함유기를 함유하는 또 다른 벤질계 프로드러그들이 기술되어 있다(WO 91/19721(Glazier 등)). 티오-함유 프로드러그들은 포스폰산염 약물의 세포간 전달에 유용한 것으로 보고되고 있다. 이들 프로에스테르는 티올기가 아실기로 에스테르화되거나 또 다른 티올기와 결합하여 이황화물을 형성하는, 에틸 티오기를 함유한다. 상기 이황화물의 탈에스테르화 또는 환원반응은 유리 티오 중간체를 생성시키는데, 이것은 이어서 분열되어 인산 및 에피소파이드로 된다(문헌 [Antiviral Res., 22: 155-174 (1993)](Puech 등); [J. Med. Chem. 39: 4958 (1996)](Benzaria 등). 고리 인산 에스테르도 인-함유 화합물의 프로드러그로서 기술되어 있다.
- <7> 일부 포스포라미데이트도 공지된 포스폰산염의 프로드러그이지만, 이들은 불량한 경구 생체허용성을 나타내었다. 일부 경우에, 상기 포스포라미데이트들은 산성 조건하에서 매우 불안정하였으며, 이것은 이들의 불량한 경구 생체허용성에 대한 가능한 설명으로서 보고되었다(J. Med. Chem., 37: 1857-1864 (1994)). 유사하게, PMEAs 유사체의 비스아미데이트에 대하여 불량한 경구 생체허용성이 보고되었다(J. Med. Chem., 38: 1372-1379 (1995)). 또 다른 PMEA 프로드러그는 모노 글리신 에스테르 및 페닐 에스테르로 이루어진다(WO 95/07920).
- <8> 비록 수많은 인산 프로드러그 전략이 인간의 높은 세포간 전달을 이루는 것으로 보고되고 있지만, 우수한 경구 생체허용성을 가져오는 것으로 알려진 것이 거의 없다. 일부 경우, 상기 프로드러그들은 위장관계 환경(낮은 pH, 에스테라제 활성)에 대해 불안정하다. 다른 경우에, 상기 프로드러그들은 너무 안정하여 생체내에서 모약제(parent drug)로 잘 변형되지 않는다.
- <9> WO 98/39344, WO 98/39343, WO 98/39342 및 WO 00/14095는 프록토스-1,6-비스포스파타제를 억제하는 인산 및 에스테르를 함유하는 화합물을 기술한다.
- <10> 본 명세서에서 상기 참조되고 이하 기술하는 공보 및 참고문헌의 전문이 참고로 본 명세서에 인용되며 선행기술로 인정되지 않는다.
- <11> <발명의 요약>
- <12> 본 발명은 강력한 FBPase 억제제인 신규 비스아미데이트 포스포네이트에 관한 것이다. 한 양태에서, 이 화합물들은 상응하는 포스폰산에 비유되는 우수한 경구 생체허용성을 지닌다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 이 화합물들의 생체외 및 생체내 FBPase 억제 활성에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 양태는 글루코스신합성의 억제에 반응하는 질병 및 저하된 혈중 글루코스 농도에 반응하는 질병의 치료 또는 예방 방법으로서 이들 FBPase 억제제의 임상적 용도에 관한 것이다.

<13> 또 다른 양태에서, 상기 화합물들은 또한 과량의 글리코겐 저장 질병 및 죽상경화증, 심근허혈 손상을 포함하는 심혈관 질병, 및 고인슐린혈증 및 고혈당증에 의해 악화되는 고콜레스테롤혈증, 고지혈증 등의 대사 질병과 같은 질병을 치료 또는 예방하는데 유용하다.

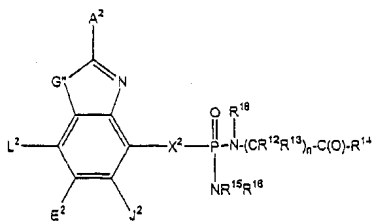
<14> 본 발명은 또한 하기 화학식 I, X 및 XI에 특정된 바오 1 같은 것들을 사용하는 신규한 화합물 및 방법을 포함한다. 본 발명의 범위에는 화학식 I, X 및 XI의 화합물의 표준 염 및 프로드러그도 포함된다.

### 화학식 I



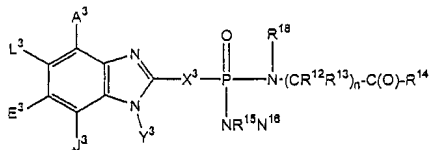
<15>

### 화학식 X



<16>

### 화학식 XI



<17>

<18> 이 화합물들이 비대칭 중심을 가질 수 있기 때문에, 본 발명은 이 화합물들의 라세미 혼합물뿐만 아니라 개별 입체이성질체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 산부가염을 포함하는, 화학식 I, X 및 XI의 화합물의 약학적으로 허용가능하고(하거나) 유용한 염을 포함한다. 본 발명은 또한 화학식 I, X 및 XI의 화합물의 표준 프로드러그를 포함한다.

### 발명의 상세한 설명

<19> 정의

<20> 본 발명에 따른, 본 명세서에서 사용된, 하기 용어들은 명시적으로 달리 언급하지 않는다면 하기 의미로 정의된다.

<21> 본 명세서에서 사용된 X, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 및 X<sup>3</sup> 기는 화학식 I 및 XI에서 포스폰산염에 부착되고 헤테로방향족 고리에 부착된 기로 종결되는 기를 의미한다. 예를 들어, X는 알킬아미노이며, 하기 구조를 목적으로 한다:

<22> (헤테로방향족 고리)-NR-알킬-P(O)(NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>)(NR<sup>18</sup>-(CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)<sub>n</sub>-(C(O)-R<sup>14</sup>))

<23> 마찬가지로, A, B, C, D, E, A<sup>2</sup>, B<sup>2</sup>, C<sup>2</sup>, D<sup>2</sup>, E<sup>2</sup>, J<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, L<sup>3</sup>, E<sup>3</sup> 및 J<sup>3</sup> 기 및 기타 상기 헤테로방향족 고리의 치환체들은 헤테로방향족 고리에 부착된 기로 종결되는 기로 기술된다. 일반적으로, 치환체들은 상기 용어가 부착 지점에서 기로 종결되는 것으로 명명된다. 이것의 전후에 있는 하이픈(-)은 부착 지점을 가리킨다. 예를 들어, "-알킬-"은 2가 알킬 또는 알킬렌을 말한다.

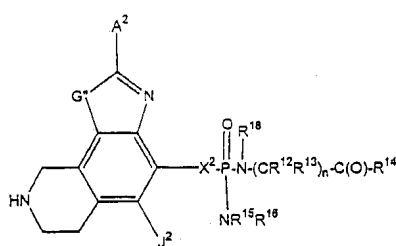
<24> 용어 "아릴"은 5 내지 14개의 고리 원자 및 파이(pi) 전자 공액계를 갖는 1개 이상의 고리를 갖는 방향족기를 말하며 카르보시클릭 아릴, 헤테로시클릭 아릴 및 비아릴기들을 포함하는데, 이들 모두는 임의치환될 수 있다.

적합한 아릴기로는 페닐 및 푸란-2,5-디일이 있다.

<25> 카르보시클릭 아릴기는 방향족 고리 상의 고리 원자들이 탄소원자인 기이다. 카르보시클릭 아릴기로는 모노시클릭 카르보시클릭 아릴기 및 임의치환 나프틸기와 같은 폴리시클릭 또는 융합된 화합물이 있다.

<26> 헤테로시클릭 아릴 또는 헤테로아릴기는 방향족 고리 중의 고리 원자로서 1 내지 4개의 이종원자를 지니고 나머지 고리 원자는 탄소원자인 기이다. 적합한 이종원자로는 산소, 황, 질소 및 셀레늄이 있다. 적합한 헤테로아릴기로는 푸라닐, 티에닐, 피리딜, 피롤릴, N-저급 알킬 피롤릴, 피리딜-N-옥사이드, 피리미딜, 피라지닐, 이미다졸릴 등이 있으며, 모두 임의치환될 수 있다.

<27> 용어 "고리짓기(annulation)" 또는 "고리짓기된(annulated)"은 존재하는 아릴 또는 헤테로아릴기 상에 추가의 고리형 잔기의 형성을 의미한다. 이것은 아릴 또는 헤테로아릴기 상의 선택적 치환의 한 형태이다. 새로이 형성된 고리는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭, 포화 또는 불포화될 수 있으며, 그 중 0 내지 3개의 원자가 N, O 및 S의 군으로부터 취한 이종원자일 수 있는 새로운 원자 2 내지 9개를 함유한다. 고리짓기는 새로 형성된 고리의 일부로서 X기로부터의 원자들을 포함할 수 있다. 예를 들어, "L<sup>2</sup> 및 E<sup>2</sup> 가 함께 고리짓기된 시클릭기를 형성"이라는 구절은 다음 구조를 포함한다.



<28>

<29> 용어 "비아릴"은 융합된 고리계 및 다른 아릴기로 치환된 아릴기 둘 다를 포함하는 1 이상의 방향족 고리를 함유하는 아릴기를 나타낸다. 상기 기들은 임의치환될 수 있다. 적합한 비아릴기로는 나프틸 및 비페닐이 있다.

<30> 용어 "알리시클릭"은 지방족 및 고리 화합물의 특성을 결합시킨 화합물을 의미한다. 상기 고리 화합물로는 방향족, 시클로알킬 및 가교된 시클로알킬 화합물이 있지만, 이에 한하지 않는다. 상기 고리 화합물은 헤테로사이클을 포함한다. 시클로헥세닐에틸 및 시클로헥실에틸은 적합한 알리시클릭기이다. 상기 기들은 임의치환될 수 있다.

<31> 용어 "임의치환" 또는 "치환"은 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬, 저급 알리시클릭, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 아릴옥시, 퍼할로알콕시, 아르알콕시, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아르알콕시, 아지도, 아미도, 구아니디노, 아미디노, 할로, 저급 알킬티오, 옥소, 아실알킬, 카르복시 에스테르, 카르복실, -카르복사미도, 니트로, 아실옥시, 아미노알킬, 알킬아미노아릴, 알킬아릴, 알킬아미노알킬, 알콕시아릴, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 포스포노, 술포닐, -카르복사미도알킬아릴, -카르복사미도아릴, 히드록시알킬, 할로알킬, 알킬아모니알킬카르복시-, 아미노카르복사미도알킬-, 시아노, 저급 알콕시알킬, 저급 퍼할로알킬 및 아릴알킬옥시알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 치환된 기를 포함한다. "치환 아릴" 및 "치환 헤테로아릴"은 1 내지 2, 1 내지 3 또는 1 내지 4개의 치환체로 치환된 아릴 및 헤테로아릴기를 말한다. 한 양태에서, 아릴기의 적합한 치환체로는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노가 있다. R<sup>5</sup>기를 기술할 때의 "치환"은 고리짓기를 포함하지 않는다.

<32> 용어 "아르알킬"은 아릴기로 치환된 알킬기를 말한다. 적합한 아르알킬기로는 벤질, 피롤릴 등이 있으며, 임의치환될 수 있다. 용어 "-아르알킬-"은 2가 기 -아릴-알킬렌-을 말한다. "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴기로 치환된 알킬렌기를 말한다.

<33> 용어 "-알킬아릴-"은 기 -알크-아릴-을 말하는데, 여기서, "알크"는 알킬렌기이다. "저급-알킬아릴-"은 알킬렌이 저급 알킬렌인 기를 말한다.

<34> 용어 "저급"은 본 명세서에서 각각 10개 이하 또는 6개 이하, 또는 1 내지 4개의 탄소원자와 같이 한정된 유기 라디칼 또는 화합물과 관련되어 언급된다. 상기 기들은 직쇄, 분지쇄 또는 고리일 수 있다.

<35> 용어 "아릴아미노" (a) 및 "아르알킬아미노" (b)는 각각, (a) R이 아릴이고 R'이 수소, 알킬, 아르알킬 또는 아

릴이고, (b) R이 아르알킬이고 R'이 수소 또는 아르알킬, 아릴, 알킬인 기 -NRR'을 말한다.

- <36> 용어 "아실"은 -C(O)R을 말하며, 여기서, R은 알킬 및 아릴이다.
- <37> 용어 "카르복시 에스테르"는 -C(O)OR을 말하며, 여기서, R은 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭(모두 임의치환됨)이다.
- <38> 용어 "카르복실"은 -C(O)OH를 말한다.
- <39> 용어 "옥소"는 알킬기 중의 =O를 말한다.
- <40> 용어 "아미노"는 -NRR<sup>1</sup>을 말하며, 여기서, R 및 R<sup>1</sup>은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭(H를 제외하고는 모두 임의치환됨)으로부터 선택되고, R 및 R<sup>1</sup>이 고리계를 형성할 수 있다.
- <41> 용어 "카르보닐아미노" 및 "-카르보닐아미노-"는 각각 RCONR- 및 -CONR-을 말하며, 여기서, 각 R은 독립적으로 수소 또는 알킬이다.
- <42> 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 -F, -Cl, -Br 및 -I를 말한다.
- <43> 용어 "-옥시알킬아미노-"는 -O-알크-NR-을 말하며, 여기서, "알크"는 알킬렌기이고, R은 H 또는 알킬이다.
- <44> 용어 "-알킬아미노알킬카르복시-"는 -알크-NR-알크-C(O)-O 기를 말하며, 여기서, "알크"는 알킬렌기이고, R은 H 또는 저급 알킬이다.
- <45> 용어 "-알킬아미노카르보닐-"은 -알크-NR-C(O)- 기를 말하며, 여기서, "알크"는 알킬렌기이고, R은 H 또는 저급 알킬이다.
- <46> 용어 "-옥시알킬-"은 -O-알크- 기를 말하며, 여기서, "알크"는 알킬렌기이다.
- <47> 용어 "-알킬카르복시알킬-"은 -알크-C(O)-O-알크-를 말하며, 각 알크는 독립적으로 알킬렌기이다.
- <48> 용어 "알킬"은 직쇄, 분지쇄 및 고리형 기를 포함하는 포화 지방족 기를 말한다. 알킬기는 임의치환될 수 있다. 적합한 알킬기로는 메틸, 이소프로필 및 시클로프로필이 있다.
- <49> 용어 "시클릭 알킬" 또는 "시클로알킬"은 3 내지 6 또는 3 내지 10개의 원자로 된 고리형 기인 알킬기를 말한다. 적합한 고리형 기로는 노르보르닐 및 시클로프로필이 있다. 상기 기들은 치환될 수 있다.
- <50> 용어 "헤테로시클릭" 및 "헤테로시클릭 알킬"은 1개 이상의 이종원자를 함유하는, 3 내지 6, 또는 3 내지 10개의 원자로 된 고리형 기를 말한다. 한 양태에서, 이 기들은 1 내지 3개의 이종원자를 함유한다. 적합한 이종원자로는 산소, 황 및 질소가 있다. 헤테로시클릭 기들은 고리중의 탄소원자 또는 질소원자를 경유하여 부착될 수 있다. 적합한 헤테로시클릭 기들은 피롤리딘, 모르폴리노, 포르폴리노에틸 및 피리딘이 있다. 상기 기들은 치환될 수 있다.
- <51> 용어 "포스포노"는 -PO<sub>3</sub>R<sub>2</sub>를 말하며, 여기서, R은 -H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <52> 용어 "술포닐(sulphonyl)" 또는 "술포닐(sulfonyl)"은 -SO<sub>3</sub>R을 말하며, 여기서, R은 H, 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 알리시클릭이다.
- <53> 용어 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중결합을 함유하는 불포화 기를 말하며, 직쇄, 분지쇄 및 고리형 기를 포함한다. 알케닐기들은 임의치환될 수 있다. 적합한 알케닐기로는 알릴이 있다. "1-알케닐"은 이중결합이 첫번째 및 두번째 탄소원자 사이에 있는 알케닐기를 말한다.
- <54> 1-알케닐기가 또 다른 기에 부착된다면, 예를 들어, 그것이 고리형 포스프(오라미드)에이트에 부착된 W 치환체라면, 첫번째 탄소에 부착된다.
- <55> 용어 "알키닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 함유하는 불포화 기를 말하며, 직쇄, 분지쇄 및 고리형 기를 포함한다. 알키닐기들은 임의치환될 수 있다. 적합한 알키닐기로는 에티닐이 있다. "1-알키닐"은 삼중결합이 첫번째와 두번째 탄소원자 사이에 있는 알키닐기를 말한다. 1-알키닐기가 또 다른 기에 부착된다면, 이것은 첫번째 탄소원자에 부착된다.

- <56> 용어 "알킬렌"은 2가 직쇄, 분지쇄 또는 고리형 포화 지방족 기를 말한다.
- <57> 용어 "-시클로알킬렌-COOR<sup>3</sup>"은 O, N 및 S로부터 선택된 0 내지 1개의 이종원자를 갖는, 고리 중에 4 내지 6개의 원자를 함유하는 2가 시클릭 알킬기 또는 헤테로시클릭기를 말한다. 상기 시클릭 알킬 또는 헤테로시클릭기는 -COOR<sup>3</sup>로 치환된 것이다.
- <58> 용어 "아실옥시"는 에스테르기 -O-C(O)R을 말하며, 여기서, R은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬 또는 알리시클릭이다.
- <59> 용어 "아미노알킬-"은 NR<sub>2</sub>-알크- 기를 말하며, 여기서, "알크"는 알킬렌기이고, R은 H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭으로부터 선택된다.
- <60> 용어 "-알킬(히드록시)-"는 -OH가 떨어져있는 알킬쇄를 말한다. 이 용어가 X기일 경우, -OH는 인 원자에 대하여 α우치에 있다.
- <61> 용어 "알킬아미노알킬-"은 알킬-NR-알크- 기를 말하며, 여기서, 각 "알크"는 독립적으로 선택된 알킬렌기이고, R은 H 또는 저급 알킬이다. "저급 알킬아미노알킬-"은 각 알킬렌기가 저급 알킬렌인 기를 말한다.
- <62> 용어 "아릴아미노알킬-"은 아릴-NR-알크- 기를 말하며, 여기서, "알크"는 알킬렌기이고, R은 H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭이다. "저급 아릴아미노알킬-"에서, 알킬렌기는 저급 알킬렌이다.
- <63> 용어 "알킬아미노아릴-"은 알킬-NR-아릴- 기를 말하며, 여기서, "아릴"은 2가 기이고, R은 H, 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭이다. "저급 알킬아미노아릴-"에서, 알킬렌기는 저급 알킬이다.
- <64> 용어 "알킬옥시아릴-"은 알킬옥시기로 치환된 아릴기를 말한다. "저급 알킬옥시아릴-"에서, 알킬기는 저급 알킬이다.
- <65> 용어 "아릴옥시알킬-"은 아릴옥시기로 치환된 알킬기를 말한다.
- <66> 용어 "아르알킬옥시알킬-"은 아릴-알크-O-알크- 기를 말하며, 여기서, "알크"는 알킬렌기이다. "저급 아르알킬옥시알킬-"은 알킬렌기가 저급 알킬렌인 기를 말한다.
- <67> 용어 "-알콕시-" 또는 "-알킬옥시-"는 -알크-O- 기를 말하며, 여기서, "알크"는 알킬렌기이다. 용어 "알콕시-"는 알킬-O- 기를 말한다.
- <68> 용어 "-알콕시알킬-" 또는 "-알킬옥시알킬-"은 -알크-O-알크- 기를 말하며, 여기서, 각 "알크"는 독립적으로 선택된 알킬렌기이다. "저급 -알콕시알킬-"에서, 각 알킬렌은 저급 알킬렌이다.
- <69> 용어 "알킬티오-" 및 "-알킬티오-"는 각각 알킬-S- 및 -알크-S- 기를 말하며, 여기서, "알크"는 알킬렌기이다.
- <70> 용어 "-알킬티오알킬-"은 -알크-S-알크- 기를 말하며, 여기서, 각 "알크"는 독립적으로 선택된 알킬렌기이다. "저급 -알킬티오알킬"에서, 각 알킬렌은 저급 알킬렌이다.
- <71> 용어 "알콕시카르보닐옥시-"는 알킬-O-C(O)-O-를 말한다.
- <72> 용어 "아릴옥시카르보닐옥시-"는 아릴-O-C(O)-O-를 말한다.
- <73> 용어 "알킬티오카르보닐옥시-"는 알킬-S-C(O)-O-를 말한다.
- <74> 용어 "-알콕시카르보닐아미노-"는 -알크-O-C(O)-NR<sup>1</sup>을 말하며, 여기서 "알크"는 알킬렌기이고, R<sup>1</sup>은 H, 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬을 포함한다.
- <75> 용어 "-알킬카르보닐아미노"는 -알크-NR<sup>1</sup>-C(O)-NR<sup>1</sup>-을 말하며, 여기서 "알크"는 알킬렌기이고, R<sup>1</sup>은 H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭으로부터 독립적으로 선택된다.
- <76> 용어 "아미도" 또는 "카르복사미도"는 NR<sub>2</sub>-C(O)- 및 RC(O)-NR<sup>1</sup>-을 말하며, 여기서 R 및 R<sup>1</sup>은 H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭을 포함한다. 상기 용어는 우레아, -NR-C(O)-NR-을 포함하지 않는다.
- <77> 용어 "카르복사미도알킬아릴" 및 "카르복사미도아릴"은 각각 아릴-알크-NR<sup>1</sup>-C(O)- 및 아르-NR<sup>1</sup>-C(O)-알크-를 말하는데, 여기서, "아르"는 아릴이며, "알크"는 알킬렌기이고, R<sup>1</sup> 및 R은 H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭

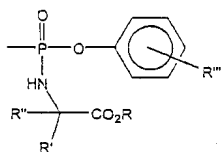


을 포함한다.

- <78> 용어 "-알킬카르복사미도-" 또는 "-알킬카르보닐아미노-"는  $-알크-C(O)N(R)-$  기를 말하는데, 여기서 "알크"는 알킬렌기이고 R은 H 또는 저급 알킬이다.
- <79> 용어 "-알킬아미노카르보닐-"은  $-알크-NR-C(O)-$  기를 말하는데, 여기서 "알크"는 알킬렌기이고 R은 H 또는 저급 알킬이다.
- <80> 용어 "아미노카르복사미도알킬-"은  $NR_2-C(O)-N(R)-알크-$ 를 말하고, 여기서 R은 알킬기 또는 H이고, "알크"는 알킬렌기이다. "저급 아미노카르복사미도알킬-"은 "알크"가 저급 알킬렌인 기를 말한다.
- <81> 용어 "티오카르보네이트"는 사슬 중에 있거나 고리형 기 중에 있는  $-O-C(S)-O-$ 를 말한다.
- <82> 용어 "히드록시알킬"은 하나의  $-OH$ 로 치환된 알킬기를 말한다.
- <83> 용어 "할로알킬"은 I, Cl, Br, F로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 할로로 치환된 알킬기를 말한다.
- <84> 용어 "시아노"는  $-C\equiv N$ 을 말한다.
- <85> 용어 "니트로"는  $-NO_2$ 를 말한다.
- <86> 용어 "아실알킬"은 알킬- $C(O)-알크-$ 를 말하는데, 여기서 "알크"는 알킬렌이다.
- <87> 용어 "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴기로 치환된 알킬기를 말한다.
- <88> 용어 "-1,1-디할로알킬-"는 1 위치에 있어서 할로젠들이 인 원자에 대하여 α인 X기를 말한다.
- <89> 용어 "퍼할로"는 지방족 또는 아릴기 상의 모든 C-H 결합이 C-할로 결합으로 치환된 기들을 말한다. 적합한 퍼할로알킬기로는  $-CF_3$  및  $-CFCF_2$ 가 있다.
- <90> 용어 "구아니디노"는  $-N=C(NR_2)_2$  뿐만 아니라  $-NR-C(NR)-NR_2$ 를 말하는데, 여기서, 각 R기는  $-H$ , 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 알리시클릭의 군(H를 제외한 모두가 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택된다.
- <91> 용어 "두자리"는 동일한 원자에 대한 그 말단이 고리형 기를 형성하여 부착되는 알킬기를 말한다. 예를 들어, 프로필렌 아민은 두자리 프로필렌기를 함유한다.
- <92> 용어 "천연아미노산"은 알파 탄소에 1개 이상의 수소를 함유하는 알파 아미노산을 말하는데, 알파 탄소가 키랄인 경우, 이것은 S 절대 배열을 갖는다.
- <93> 용어 "아미디노"는  $-C(NR)-NR_2$ 를 말하는데, 여기서, 각 R기는  $-H$ , 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 알리시클릭의 군(H를 제외한 모두가 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택된다.
- <94> 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물 및 유기 또는 무기산 또는 염기의 조합으로부터 유도된 화학식 IA의 화합물 및 그의 프로드러그의 염을 포함한다. 적합한 산으로는 염산, 브롬화수소산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산 및 말레산이 있다.
- <95> 본 명세서에서 사용된 용어 "프로드러그"는 생물학적 계에 투여시 자발적인 화학반응(들), 효소 촉매된 화학반응(들) 및(또는) 대사적 화학반응(들)의 결과로 "약물" (생물학적 활성 화합물)을 생성시키는 임의의 화합물을 말한다. 표준 프로드러그는 FBPase 억제제와 관련되어, 생체내에서 분열되는 관능기, 예를 들어  $HO-$ ,  $HS-$ ,  $HOOC-$ ,  $R_2N-$ 에 부착된 기들을 이용하여 형성된다. 표준 프로드러그로는 그 기가 알킬, 아릴, 아르알킬, 아실옥시알킬, 알콕시카르보닐옥시알킬 및 히드록실의 에스테르인 카르복실레이트 에스테르들, 부착된 기가 아실기, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 포스페이트 또는 술페이트인 티올 및 아민들이 있지만, 이에 한하지 않는다. 예시된 기들은 예일 뿐이며, 전체를 말한 것이 아니며, 당업계의 숙련자라면 프로드러그의 기타 공지된 기들을 제조할 수 있을 것이다. 화학식 I, X 및 XI의 화합물의 그러한 프로드러그들이 본 발명의 범위에 속한다. 프로드러그들은 일정 형태의 화학적 변형을 겪어 생물학적으로 활성인 화합물 또는 생물학적으로 하인 화합물의 전구체를 생성한다. 일부 경우, 프로드러그는 약물 자체보다는 일반적으로 덜 생물학적 활성이며, 개선된 경구 생체허용성, 약력학(pharmacodynamic)적 반감기 등을 통하여 효능 또는 안정성을 개선하는 작용을 한다.
- <96> 포스포라미데이트 유도체들이 하가 화학식 G 및 H로 나타낸 바와 같은, 인산염 프로드러그(예; 문헌[J. Med. Chem., 1999, 42: 393](McGuigan 등) 및 여기에 인용된 참고문헌들) 및 포스포산염 프로드러그(미국특허 제

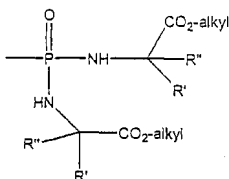
5,798,340호(Bischofberger 등) 및 여기에 인용된 참고문헌들)로서 연구된 적이 있다.

### 화학식 G



<97>

### 화학식 H



<98>

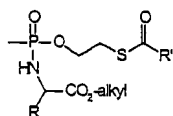
<99>

고리 포스포라미데이트도 비고리(non-cyclic) 포스포라미데이트에 비하여 더 높은 안정성이 추측되기 때문에 인산염 프로드러그로서 연구되었다(예; 문헌[J. Med. Chem., 1994, 37:1857](Starrett 등)).

<100>

또 다른 형태의 뉴클레오타이드 프로드러그가 하기 화학식 J로 나타낸 바와 같은, S-아실-2-티오에틸 에스테르 및 포스포라미데이트의 합성물로서 보고되었다(문헌 [Nucleosides & Nucleotides, 1999, 18, 981](Egdon 등)).

### 화학식 J



<101>

<102>

용어 "개선"은 특정 특성을 증가 또는 향상시키는 것을 말한다.

<103>

용어 "개선된 경구 생체허용성"은 위장관계로부터 모약제 또는 프로드러그(본 발명의 것이 아닌)의 복용량 흡수의 50% 이상의 증가를 말한다. 한 양태에서, 이러한 증가는 100% 이상이다. 경구 생체허용성의 측정은 통상적으로 전신성 투여 후의 측정과 비교되는, 경구 투여 후의 혈액, 조직 또는 뇨 중의 프로드러그, 약물 또는 약물 대사산물의 측정을 말한다.

<104>

용어 "모약제"는 동일한 생물학적 활성 화합물을 전달하는 임의의 화합물을 말한다. 모약제 형태는 에스테르와 같은, M-P(O)(OH)<sub>2</sub> 및 표준 프로드러그이다.

<105>

용어 "약물 대사산물"은 모약제로부터 생체내 또는 생체외로 생성된 임의의 화합물을 말하는데, 이것은 생물학적 활성 약물을 포함할 수 있다.

<106>

용어 "약력학적 반감기"는 약물 또는 프로드러그의 투여 후 측정된 약리학적 반응의 절반의 감소가 관찰되는 시간을 말한다. 한 양태에서, 반감기가 50% 이상 증가한 경우 상기 반감기는 개선된다.

<107>

용어 "생물학적 활성 약물 또는 제제"는 생물학적 효과를 발생시키는 화학적 실체를 말한다. 따라서, 활성 약물 또는 제제는 M-P(O)(OH)<sub>2</sub>가 생물학적으로 활성이듯이 그러한 화합물을 포함한다.

<108>

용어 "프록토스-1,6-비스포스파타제 억제제"는 인간 간 FBPase 상에서 IC<sub>50</sub> 이 50 μM 이하인 화학적 실체 M-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> 를 말한다.

<109>

용어 "치료적 유효량"은 질병 또는 증상 치료에 임의의 유리한 효과를 갖는 양을 말한다.

<110>

### 화합물

<111>

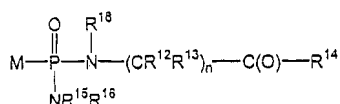
적합한 알킬기는 1 내지 약 20개의 탄소원자를 지니는 기들을 포함한다. 적합한 아릴기는 1 내지 약 20개의 탄



소원자를 지니는 기들을 포함한다. 적합한 아르알킬기는 2 내지 약 21개의 탄소원자를 지니는 기들을 포함한다. 적합한 아실옥시기는 1 내지 약 20개의 탄소원자를 지니는 기들을 포함한다. 적합한 알킬렌기는 1 내지 약 20개의 탄소원자를 지니는 기들을 포함한다. 적합한 알리시클릭기는 3 내지 약 20개의 탄소원자를 지니는 기들을 포함한다. 적합한 헤테로아틸기는 1 내지 약 20개의 탄소원자 및 1 내지 4개의 이중원자(질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택됨)를 지니는 기들을 포함한다. 적합한 헤테로알리시클릭기는 2 내지 약 20개의 탄소원자 및 1 내지 5개의 이중원자(질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택됨)를 지니는 기들을 포함한다.

<112> 본 발명의 한 양태는 하기 화학식 IA의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다

### 화학식 IA



<113>

<114> 화학식 IA의 화합물은 생체내 또는 생체외로 프록토스-1,6-비스포스파타제의 억제제인  $\text{M-PO}_3\text{H}_2$ 로 전환된다.

<115> 식 중, n은 1 내지 3의 정수이고;

<116>  $\text{R}^2$ 는 -H 및  $-\text{R}^3$ 의 군으로부터 선택되고;

<117>  $\text{R}^3$ 는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<118> 각  $\text{R}^{12}$  및  $\text{R}^{13}$ 은 H, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나, 함께 2 내지 6개의 원자(O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 이중원자를 임의로 포함함)를 경유하여 연결되어 고리형 기를 형성하고;

<119> 각  $\text{R}^{14}$ 는  $-\text{OR}^{17}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ ,  $-\text{NHR}^{17}$ ,  $-\text{NR}^2\text{OR}^{19}$  및  $-\text{SR}^{17}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

<120>  $\text{R}^{15}$ 는 -H, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $\text{R}^{16}$ 과 함께 2 내지 6개의 원자(O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 이중원자를 임의로 포함함)를 경유하여 연결되고;

<121>  $\text{R}^{16}$ 은  $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_n-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{14}$ , -H, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $\text{R}^{15}$ 와 함께 2 내지 6개의 원자(O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 이중원자를 임의로 포함함)를 경유하여 연결되고;

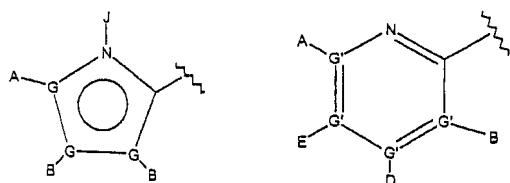
<122> 각  $\text{R}^{17}$ 은 저급 알킬, 저급 아릴 및 저급 아르알킬로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나, N 상의  $\text{R}^{17}$ 과  $\text{R}^{17}$ 이 함께 2 내지 6개의 원자(O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개의 이중원자를 임의로 포함함)를 경유하여 연결되고;

<123>  $\text{R}^{18}$ 은 H, 저급 알킬, 아릴, 아르알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $\text{R}^{12}$ 와 함께 1 내지 4개의 탄소원자를 경유하여 연결되어 고리형 기를 형성하고;

<124> 각  $\text{R}^{19}$ 는 -H, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 알리시클릭, 저급 아르알킬 및  $\text{COR}^3$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

<125>  $\text{M-PO}_3\text{H}_2$ 로 전환되는 화합물들은 단리시킨 인간 간 FBPase 효소에 대한  $\text{IC}_{50}$ 이  $10\mu\text{M}$  이하인 화합물을 포함한다. 별법으로는,  $\text{IC}_{50}$ 이  $1\mu\text{M}$  이하이다. 상기 화합물들은 또한 FBPase의 AMP 자리에 결합될 수 있다.

<126> 한 양태에서는, M이  $\text{R}^5\text{-X}$ -인 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염인데, 여기서,  $\text{R}^5$ 는 하기 구조를 갖는 기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



및

<127>

<128>

식 중,

<129>

각 G는 C, N, O, S 및 Se로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는데, 여기서, 단지 1개의 G만이 O, S 또는 Se이고, O 또는 1개의 G는 N이고;

<130>

각 G'은 C 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는데, 여기서, 2개 이하의 G'기가 N이고;

<131>

A는 -H,  $-NR^4_2$ ,  $-CONR^4_2$ ,  $-CO_2R^3$ , 할로,  $-S(O)R^3$ ,  $-SO_2R^3$ , 알킬, 알케닐, 알키닐, 퍼할로알킬, 할로알킬, 아릴,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2NR^4_2$ ,  $-CH_2CN$ , -CN,  $-C(S)NH_2$ ,  $-OR^2$ ,  $-SR^2$ ,  $-N_3$ ,  $-NHC(S)NR^4_2$ , -NHAc로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 존재하지 않고;

<132>

각 B 및 D는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 알콕시알킬,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)SR^3$ ,  $-SO_2R^{11}$ ,  $-S(O)R^3$ , -CN,  $NR^9_2$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ , 퍼할로알킬, 할로,  $-NO_2$ 로 이루어진 군(-H, -CN, 퍼할로알킬,  $-NO_2$  및 할로를 제외한 모두가 임의치환됨)으로부터 독립적으로 선택되거나, 존재하지 아니하고;

<133>

E는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 알콕시알킬,  $-C(O)OR^3$ ,  $-CONR^4_2$ , -CN,  $-NR^9_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^3$ ,  $-SR^3$ , 퍼할로알킬, 할로로 이루어진 군(-H, -CN, 퍼할로알킬 및 할로를 제외한 모두가 임의치환됨)으로부터 선택되거나, 존재하지 아니하고;

<134>

J는 -H이거나, 존재하지 아니하고;

<135>

X는  $R^5$ 를 2 내지 4개의 원자( $R^5$ 와 인 원자 사이의 최단 경로에 의해 측정시, N, O 및 S로부터 선택된 0 내지 1개의 이중원자를 포함하며, X가 우레아 또는 카르바메이트인 경우는 2개의 이중원자가 존재함)를 경유하여 인 원자에 연결시키는 임의치환된 연결기이며, 이 때, 인 원자에 부착된 원자는 탄소원자이고, X는 -알킬(히드록시)-, -알키닐-, -헤테로아릴-, -카르보닐알킬-, -1,1-디할로알킬-, -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -알콕시카르보닐-, -카르보닐옥시알킬-, -알콕시카르보닐아미노- 및 -알킬아미노카르보닐아미노-로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 선택되고, 단, X는  $-COOR^2$ ,  $-SO_3H$  또는  $-PO_3R^2_2$ 로는 치환되지 않으며;

<136>

$R^2$ 는  $R^3$  및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<137>

$R^3$ 는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<138>

각  $R^4$ 는 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $R^4$ 와  $R^4$ 가 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

<139>

각  $R^9$ 는 -H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^9$  및  $R^9$ 가 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

<140>

$R^{11}$ 은 알킬, 아릴,  $-NR^2_2$  및  $-OR^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<141>

단, 1) G'이 N일 경우, 각 A, B, D 또는 E는 존재하지 않으며;

<142>

2) A 및 B, 또는 A, B, D 및 E 중 적어도 하나는 -H가 아니거나, 존재하며;

<143>

3) G가 N일 경우, 각 A 또는 B는 할로젠이 아니거나, 이중원자를 경유하여 G에 직접 결합되는 기가 아니다.

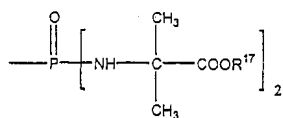
<144> 한 양태에서는, 하기의 추가적 조건이 적용될 수 있다:

<145> 4)  $R^5$ 가 6원 고리일 경우, X는 임의의 2원자 연결기, 임의치환-알킬옥시- 또는 임의치환-알킬티오-가 아니고;

<146> 5) X가 -헤테로아릴- 기가 아닐 경우,  $R^5$ 는 2개 이상의 아릴기로 치환되지 않는다.

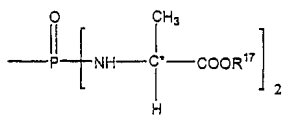
<147> 본 발명의 한 양태에서는, 화학식 IA의 화합물들은 단리시킨 쥐(rat) 간세포 중의 글루코스 생성에 대한  $IC_{50}$ 이  $50 \mu M$  이하이다.

<148> 한 양태에서는, 화학식 IA의 화합물은 M이 하기 화학식의 구조에 부착되는 화합물들로부터 선택될 수 있다:



<149>

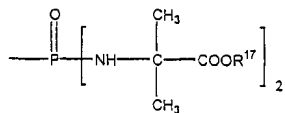
<150> 또는



<151>

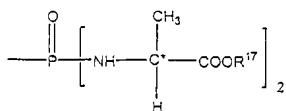
<152> 식 중,  $R^{17}$ 은 에틸, i-프로필, n-프로필 및 네오펜틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서  $C^*$ 은 S 입체화학을 갖는다.

<153> A"이  $-\text{NH}_2$ 이고, X가 푸란-2,5-디일이고, B"이  $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 인 티아졸 또는 A"이  $-\text{NH}_2$ 이고, D가 푸란-2,5-디일이고, B"이  $-\text{CH}_2\text{---CH}(\text{CH}_3)_2$ 인 티아졸에서는, M은 하기 화학식의 구조에 부착될 수 있다:



<154>

<155> 또는

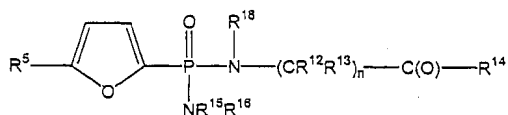


<156>

<157> 식 중,  $R^{17}$ 은 에틸, i-프로필, n-프로필 및 네오펜틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서  $C^*$ 은 S 입체화학을 갖는다.

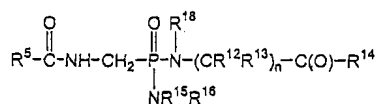
<158> 한 양태에서는, 화학식 IA의 화합물은 하기 화학식으로부터 선택될 수 있다.

## 화학식 II



<159>

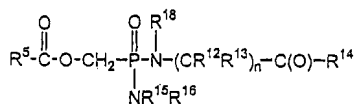
### 화학식 III



<160>

<161> , 및

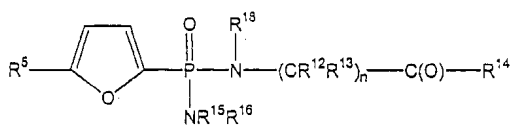
### 화학식 IV



<162>

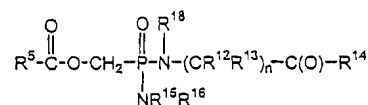
<163> 상기 기 내에서, 화학식 IA의 화합물은 화학식 II 또는 IV의 화합물일 수 있다:

<164> <화학식 II>



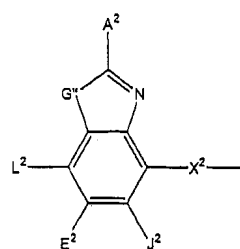
<165>

<166> <화학식 IV>



<167>

<168> 한 양태에서는, 화학식 IA의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 M이 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물이다:



<169>

<170> 식 중,

<171> G''은 -O- 및 -S-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<172> A<sup>2</sup>는 -H, -NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -NHAc, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, 할로, -COR<sup>11</sup>, -CN, 퍼할로알킬, C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐 및 C2-C6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<173> L<sup>2</sup>, E<sup>2</sup> 및 J<sup>2</sup>는 -NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -NHAc, -NO<sub>2</sub>, -H, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, 할로, -COR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, 구아니디닐, 아미디닐, 아릴, 아르알킬, 알킬옥시알킬, -SCN, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -CN, -S(O)R<sup>3</sup>, 퍼할로아실, 퍼할로알킬, 퍼할로알콕시, C1-C6 알킬(OH), C1-C6 알킬(SH), C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, 헤테로아릴 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, L<sup>2</sup> 및 E<sup>2</sup> 또는 E<sup>2</sup> 및 J<sup>2</sup>가 함께 고리짓기된 고리형 기를 형성하고;

<174> X<sup>2</sup>는 -CR<sup>2</sup><sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>, -CR<sup>2</sup><sub>2</sub>-O-, -CR<sup>2</sup><sub>2</sub>-S-, -C(O)-O-, -C(O)-S-, -C(S)-O-, -CH<sub>2</sub>-C(O)-O- 및 -CR<sup>2</sup><sub>2</sub>-NR<sup>20</sup>-로 이루어진

군(여기서, 인에 부착된 원자는 탄소원자임)으로부터 선택되고; 단,  $X^2$ 는  $-\text{COOR}^2$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$  또는  $\text{PO}_3\text{R}_2$ 로 치환되지 않고;

<175>  $\text{R}^2$ 는  $\text{R}^3$  및  $-\text{H}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

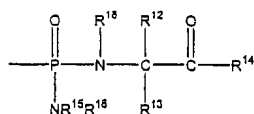
<176>  $\text{R}^3$ 는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<177> 각  $\text{R}^4$ 는  $-\text{H}$  및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^4$ 가 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

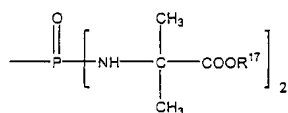
<178>  $\text{R}^{11}$ 은 알킬, 아릴,  $-\text{NR}_2$  및  $-\text{OR}^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<179>  $\text{R}^{20}$ 은 저급 알킬,  $-\text{H}$  및  $-\text{COR}^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

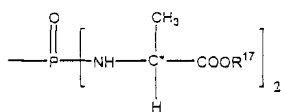
<180> 한 양태에서는, 본 발명의 화합물의 비스포스포라미데이트 부분인



<182> 은 하기 화학식의 구조로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

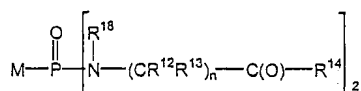


<184> 및

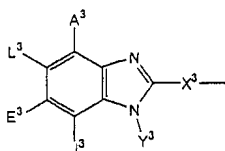


<186> 식 중,  $\text{R}^{17}$ 은 에틸, i-프로필, n-프로필, n-부틸 및 네오펜틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서  $\text{C}^*$ 은 S 입체화학을 갖는다.

<187> 별법으로는, 상기 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 화학식을 가질 수 있다:



<189> 본 발명의 한 양태에서는, M은



<191> 이다.

<192> 식 중,

<193>  $\text{A}^3$ ,  $\text{E}^3$  및  $\text{L}^3$ 는  $-\text{NR}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{H}$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{SR}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ , 할로,  $-\text{COR}^{11}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^3$ , 구아니딘, 아미딘,  $-\text{NHSO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ ,  $-\text{CN}$ , 술폰사이드, 퍼할로아실, 퍼할로알킬, 퍼할로알콕시, C1-C5 알킬, C2-C5 알케닐, C2-C5 알키닐 및

저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $A^3$ 과  $L^3$ 이 함께 고리형 기를 형성하거나,  $L^3$ 과  $E^3$ 이 함께 고리형 기를 형성하거나,  $E^3$ 과  $J^3$ 이 함께 고리형 기를 형성하고(고리형 기는 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭을 포함함);

<194>  $J^3$ 는  $-NR_2^8$ ,  $-NO_2$ ,  $-H$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-C(O)NR_2^4$ , 할로,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-CN$ , 술폰닐, 술폭시드, 퍼할로알킬, 히드록시알킬, 퍼할로알콕시, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, 알케닐, 알키닐, 알리시클릭, 아릴 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $Y^3$ 와 함께 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭 알킬을 포함하는 고리형 기를 형성하고;

<195>  $X^3$ 는 -알킬(히드록시)-, -알킬-, -알키닐-, -아릴-, -카르보닐알킬-, -1,1-디할로알킬-, -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -알리시클릭-, -아르알킬-, -알킬아릴-, -알콕시카르보닐-, -카르보닐옥시알킬-, -알콕시카르보닐아미노- 및 -알킬아미노카르보닐아미노-로 이루어진 군(모두 임의치환됨)으로부터 선택되며, 단,  $-COOR^2$ ,  $-SO_3H$  또는  $-PO_3R_2^2$ 로 치환되지는 않고;

<196>  $Y^3$ 는  $-H$ , 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬,  $-C(O)R^3$ ,  $-S(O)_2R^3$ ,  $-C(O)-R^{11}$ ,  $-CONHR^3$ ,  $-NR_2^2$  및  $-OR^3$ 로 이루어진 군( $H$ 를 제외한 모두가 임의치환됨)으로부터 선택되고;

<197>  $R^2$ 는  $R^3$  및  $-H$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<198>  $R^3$ 는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<199> 각  $R^4$ 는  $-H$  및 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^4$  및  $R^4$ 가 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

<200>  $R^7$ 은  $-H$ , 저급 알킬, 저급 아르알킬, 저급 아릴, 저급 알리시클릭 및  $-C(O)R^{10}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<201>  $R^8$ 은  $-H$ , 저급 알킬, 저급 아르알킬, 저급 아릴, 저급 알리시클릭,  $-C(O)R^{10}$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 함께 두자리 알킬을 형성하고;

<202> 각  $R^9$ 는  $-H$ , 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되거나,  $R^9$  및  $R^9$ 가 함께 시클릭 알킬기를 형성하고;

<203>  $R^{10}$ 은  $-H$ , 저급 알킬,  $-NH_2$ , 저급 아릴 및 저급 퍼할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

<204>  $R^{11}$ 은 알킬, 아릴,  $-NR_2^2$  및  $-OR^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<205> 한 양태에서는, 하기 조건을 적용할 수 있다:

<206> a)  $X^3$ 가 알킬 또는 알켄일 경우,  $A^3$ 는  $-N(R_2^8)$ 이고;

<207> b)  $X^3$ 가 포스폰산 에스테르 및 산들로 치환된 알킬아민 및 알킬아미노알킬이 아니고;

<208> c)  $A^3$ ,  $L^3$ ,  $E^3$ ,  $J^3$  및  $Y^3$ 가 함께 0 내지 2개의 고리형 기를 형성할 뿐이다.

<209> 하기 표에서, 본 발명자들은 하기 마쿠쉬형식으로 기재된 기들과 다양한 기들에 대하여 상기한 기들의 임의의 조합을 고려한다.

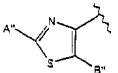
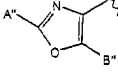
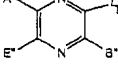
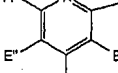
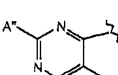

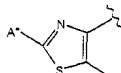
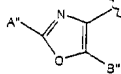
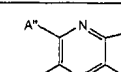
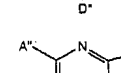
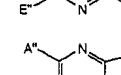
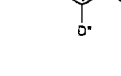
$\underline{A}$ 

	마쿠쉬 A군	마쿠쉬 B군	마쿠쉬 C군	마쿠쉬 D군
R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> 및 -H	-H, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 알리시클릭, 및 저급 아르알킬	-H, C1-C4 알킬, C2-C7 알리시클릭, C4-C6 아릴, 및 C5-C7 아르알킬, 여기서, 상기 알리시클릭, 아릴, 아르알킬은 1-2개의 이중원자로 임의 치환될 수 있음	
R <sup>3</sup>	알킬, 아릴, 알리시클릭, 및 아르알킬	저급 알킬, 저급 아릴, 저급 알리시클릭, 및 저급 아르알킬	C1-C4 알킬, C2-C7 알리시클릭, C4-C6 아릴, 및 C5-C7 아르알킬, 여기서, 상기 알리시클릭, 아릴, 아르알킬은 1-2개의 이중원자로 임의 치환될 수 있음	
R <sup>4</sup>	-H, 및 C1-C4 알킬, 또는 R <sup>4</sup> 및 R <sup>4</sup> 이 4-5개의 원자 들에 의해 연결 되어 시클릭기 를 형성함	-H, 및 C1-C2 알킬		

 $\langle 210 \rangle$ 

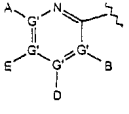
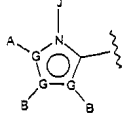
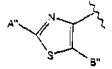
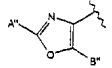
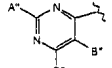
$\langle 211 \rangle$

<표 A의 계속>

	마쿠쉬 A군	마쿠쉬 B군	마쿠쉬 C군	마쿠쉬 D군
R <sup>3</sup>	<p>피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,4- 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3- 옥사디아졸릴, 1,2,4- 옥사디아졸릴, 1,2,4- 옥사디아졸릴, 1,2,5- 옥사디아졸릴, 1,3,4- 옥사디아졸릴, 1,2,4- 티아디아졸릴, 1,3,4- 티아디아졸릴, 피라디닐, 피라미디닐, 피라지닐, 피라다지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 및 1,3- 셀레나졸릴. (모두 1개 이상의 치환제를 함유)</p>	<p>피롤릴, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,4- 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3- 옥사디아졸릴, 1,2,4- 옥사디아졸릴, 1,2,5- 옥사디아졸릴, 1,3,4- 옥사디아졸릴, 1,2,4- 티아디아졸릴, 1,3,4- 티아디아졸릴, 피리디닐, 피라미디닐, 피라지닐, 피라다지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 및 1,3- 셀레나졸릴. (모두 1개 이상의 치환제를 함유)</p>	<p>     </p>	<p>     </p>

<212>

<213> <표 A의 계속>

	마쿠쉬 A군	마쿠쉬 B군	마쿠쉬 C군	마쿠쉬 D군
		티아졸릴, 옥사졸릴, 및 셀레나졸릴	 	  
R <sup>7</sup>	-H, 저급 알킬, 저급 알리시클릭, 저급 아르알킬, 저급 아릴 및 C(O)R <sup>10</sup>	H, C(O)R <sup>10</sup> , C1- C4 알킬, C2-C7 알리시클릭, C4-C6 아릴 및 C5-C7 아르알킬, 여기서 상기 알리시클릭, 아릴, 아르알킬은 1-2개 의 이종원자로 임의 치환될 수 있음		
R <sup>8</sup>	-H, 저급 알킬, 저급 알리시클릭, 저급 아르알킬, 저급 아릴 및 C(O)R <sup>10</sup> ; 또는	H, C(O)R <sup>10</sup> , C1- C4 알킬, C2-C7 알리시클릭, C4-C6 아릴 및 C5-C7 아르알킬, 여기서 상기 알리시클릭, 아릴, 아르알킬은 1-2개 의 이종원자로 임의 치환될 수 있음 ; 또는		
	R <sup>8</sup> 및 R <sup>8</sup> 이 함께 두자리 알킬을 형성	R <sup>8</sup> 및 R <sup>8</sup> 이 함께 C2-C5 두자리 알킬을 형성		

<214>

<215> <표 A의 계속>

	마쿠쉬 A군	마쿠쉬 B군	마쿠쉬 C군	마쿠쉬 D군
R <sup>9</sup>	-H, 저급 알킬, 저급 아르알킬, 및 저급 알리시클릭 ; 또는	-H, C1-C4 알킬, C5-C7 아르알킬, 및 C2-C7 알리시클릭, 여기서, 상기 알리시클릭 및 아르알킬은 1-2개의 이종원자로 임의 치환될 수 있음 ; 또는		
	R <sup>9</sup> 및 R <sup>9</sup> 이 함께 시클릭 알킬기를 형성	R <sup>9</sup> 및 R <sup>9</sup> 이 함께 C2-C6 시클릭 알킬을 형성		
R <sup>10</sup>	-H, -NH <sub>2</sub> , 저급 알킬, 저급 아릴 및 저급 퍼할로알킬	-H, -NH <sub>2</sub> , C1-C4 알킬, C4-C6 아릴 및 C1-C4 퍼할로알킬, 여기서, 상기 아릴은 1-2개의 이종원자로 임의 치환될 수 있음		
R <sup>11</sup>	-NR <sup>2</sup> <sub>2</sub> , -OR <sup>2</sup> , 저급 알킬 및 저급 아릴	-NR <sup>2</sup> <sub>2</sub> , -OR <sup>2</sup> , C1- C4 알킬 및 C4-C6 아릴, 여기서, 상기 아릴은 1-2개의 이종원자로 임의 치환될 수 있음		

<216>



<217>

<표 A의 계속>

	마쿠쉬 A군	마쿠쉬 B군	마쿠쉬 C군	마쿠쉬 D군
R <sup>12</sup>	-H, 저급 알킬, 저급 페할로알킬, 저급 아르알킬, 저급 아릴, (-OR <sup>19</sup> , -NR <sup>19</sup> , -SR <sup>19</sup> , -C(O)- NR <sup>2</sup> R <sup>1</sup> , 할로, -CO <sub>2</sub> R <sup>2</sup> , 3-인돌릴, 4-이미다졸릴, 또는 구아니디닐로 임의 치환됨) ; 또는	-H, C1-C6 알킬, -저급 알콕시알킬, 저급 알킬티오알킬, 페닐, 및 벤질, 또는	-H, C1-C4 알킬, 페닐, 및 벤질; 또는  -H, 저급 알킬, 저급 페할로알킬 및 저급 아릴, (-OR <sup>19</sup> , -NR <sup>19</sup> , -SR <sup>19</sup> , -C(O)- NR <sup>2</sup> R <sup>1</sup> , 할로겐, -CO <sub>2</sub> R <sup>2</sup> , 3-인돌릴, 4- 이미다졸릴, 또는 구아니디닐로 임의 치환됨) ; 또는	-H, C1-C4 알킬, -CH <sub>2</sub> -O- C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , 페닐, 및 벤질; 또는  -H 및 메틸,  메틸,  H
	R <sup>12</sup> 및 R <sup>13</sup> 이 함께 2-5개의 탄소 원자를 통해 연결 되어 시클로 알킬기를 형성	R <sup>12</sup> 및 R <sup>13</sup> 이 2-5개의 탄소 원자를 통해 연결 되어 시클로 알킬기를 형성	R <sup>12</sup> 및 R <sup>13</sup> 이 2-5개의 탄소 원자를 통해 연결 되어 시클로 알킬기를 형성	R <sup>12</sup> 및 R <sup>13</sup> 이 2 또는 4개 의 탄소 원자를 통해 연결되어 시클로프로필 또는 시클로헥틸기 를 형성
	R <sup>12</sup> 및 R <sup>13</sup> 이 함께 2-5개의 탄소 원자를 통해 연결 되어 시클로 알킬기를 형성	R <sup>12</sup> 및 R <sup>13</sup> 이 2-5개의 탄소 원자를 통해 연결 되어 시클로 알킬기를 형성	R <sup>12</sup> 및 R <sup>13</sup> 이 2-5개의 탄소 원자를 통해 연결 되어 시클로 알킬기를 형성	R <sup>12</sup> 및 R <sup>13</sup> 이 2 또는 4개 의 탄소 원자를 통해 연결되어 시클로- 헥틸기 를 형성

<218>

<219>

<표 A의 계속>

	마쿠쉬 A군	마쿠쉬 B군	마쿠쉬 C군	마쿠쉬 D군
R <sup>13</sup>	-H, 저급 알킬, 저급 페할로알킬, 저급 아르알킬, 저급 아릴, (-OR <sup>19</sup> , -NR <sup>19</sup> , -SR <sup>19</sup> , -C(O)- NR <sup>2</sup> R <sup>1</sup> , 할로, -CO <sub>2</sub> R <sup>2</sup> , 3-인돌릴, 4-이미다졸릴, 또는 구아니디닐로 임의 치환됨) ; 또는	-H, C1-C6 알킬, -저급 알콕시알킬, 저급 알킬티오알킬, 페닐, 및 벤질, 또는	-H, C1-C4 알킬, 페닐, 및 벤질; 또는  -H, 저급 알킬, 저급 페할로알킬 및 저급 아릴, (-OR <sup>19</sup> , NR <sup>19</sup> , SR <sup>19</sup> , C(O)NR <sup>2</sup> R <sup>1</sup> , 할로겐, -CO <sub>2</sub> R <sup>2</sup> , 3- 인돌릴, 4- 이미다졸릴, 또는 구아니디닐로 임의 치환됨) ; 또는	-H, C1-C4 알킬, -CH <sub>2</sub> -O- C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , 페닐, 및 벤질; 또는  -H, 메틸, i-프로필, 및 벤질,
	R <sup>12</sup> 및 R <sup>13</sup> 이 함께 2-5개의 탄소 원자를 통해 연결 되어 시클로 알킬기를 형성	R <sup>12</sup> 및 R <sup>13</sup> 이 2-5개의 탄소 원자를 통해 연결 되어 시클로 알킬기를 형성	R <sup>12</sup> 및 R <sup>13</sup> 이 2-5개의 탄소 원자를 통해 연결 되어 시클로 알킬기를 형성	R <sup>12</sup> 및 R <sup>13</sup> 이 2 또는 4개 의 탄소 원자를 통해 연결되어 시클로프로필 또는 시클로헥틸기 를 형성
	R <sup>12</sup> 및 R <sup>13</sup> 이 함께 2-5개의 탄소 원자를 통해 연결 되어 시클로 알킬기를 형성	R <sup>12</sup> 및 R <sup>13</sup> 이 2-5개의 탄소 원자를 통해 연결 되어 시클로 알킬기를 형성	R <sup>12</sup> 및 R <sup>13</sup> 이 2-5개의 탄소 원자를 통해 연결 되어 시클로 알킬기를 형성	R <sup>12</sup> 및 R <sup>13</sup> 이 4개 의 탄소 원자를 통해 연결되어 시클로- 헥틸기 를 형성
R <sup>14</sup>	-OR <sup>17</sup> , -SR <sup>17</sup> 및 -NR <sup>2</sup> OR <sup>19</sup>	-OR <sup>17</sup>		
R <sup>15</sup>	-H, 저급 알킬, 저급 아릴, 및 저급 아르알킬, 또는	-H, 및 C1-C6 알킬, 또는	-H 및 C1-C3 알킬	-H, 메틸, 에틸, 및 프로필

<220>

<221> <표 A의 계속>

	마쿠쉬 A군	마쿠쉬 B군	마쿠쉬 C군	마쿠쉬 D군
	R <sup>15</sup> 및 R <sup>16</sup> 이 함께 2-6개의 원자 (O, N 및 S로 이루어진 군 으로부터 선택된 1개의 이중 원자 를 임의로 포함함) 를 통해 연결됨	R <sup>15</sup> 및 R <sup>16</sup> 이 함께 2-6개의 원자 (O, N 및 S로 이루어진 군 으로부터 선택된 1개의 이중 원자 를 임의로 포함함) 를 통해 연결됨	-NR <sup>15</sup> R <sup>16</sup> 은 시클릭아민임	NR <sup>15</sup> R <sup>16</sup> 은 모르폴리닐 및 피롤리디닐임
R <sup>16</sup>	-H, 저급 알킬, 저급 알릴, 및 저급 아르알킬, 또는	-H, 및 C1-C6 알킬, 또는	-H 및 C1-C3 알킬	-(CR <sup>12</sup> R <sup>13</sup> ) <sub>n</sub> -C(O)-R <sup>14</sup>
	R <sup>15</sup> 및 R <sup>16</sup> 이 함께 2-6개의 원자 (O, N 및 S로 이루어진 군 으로부터 선택된 1개의 이중 원자 를 임의로 포함함) 를 통해 연결됨	R <sup>15</sup> 및 R <sup>16</sup> 이 함께 2-6개의 원자 (O, N 및 S로 이루어진 군 으로부터 선택된 1개의 이중 원자 를 임의로 포함함) 를 통해 연결됨	-NR <sup>15</sup> R <sup>16</sup> 은 시클릭아민임  -H, C1-C6 알킬 및 -(CR <sup>12</sup> R <sup>13</sup> ) <sub>n</sub> -C(O)-R <sup>14</sup> 또는  R <sup>15</sup> 및 R <sup>16</sup> 과 함께 2-6개의 원자 (O, N 및 S로 이루어진 군 으로부터 선택된 1개의 이중 원자 를 임의로 포함함) 를 통해 연결됨	NR <sup>15</sup> R <sup>16</sup> 은 모르폴리닐 및 피롤리디닐임

<222>

<223> <표 A의 계속>

	마쿠쉬 A군	마쿠쉬 B군	마쿠쉬 C군	마쿠쉬 D군
R <sup>17</sup>	C1-C7 알킬, 페닐, 인돌릴, 세시올 및 벤질 여기서 상기 페닐, 인돌릴, 세시올 및 벤질은 -CO <sub>2</sub> R <sup>2</sup> , -OR <sup>3</sup> , 할로, -NHC(O)R <sup>3</sup> , 및 저급 알킬, 로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 기로 임의 치환 될 수 있음	메틸, 에틸, i-프로필, n-프로필, t-부틸, 이소부틸, 네오펜틸, 시클로펜틸 및 비지환 벤질	메틸, 에틸, i-프로필, n-프로필, t-부틸, 시클로펜틸, 네오펜틸, 페닐 및 벤질	에틸, n-프로필, i-프로필 및 네오펜틸  에틸, i-프로필, n-프로필, n-부틸, 및 네오펜틸  에틸
R <sup>18</sup>	-H, C1-C6 알킬 및 벤질	-H 및 C1-C6 알킬	-H 및 메틸	-H
R <sup>19</sup>	-H, -COR <sup>3</sup> , 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 알리시클릭, 및 저급 아르알킬	-H, -COR <sup>3</sup> , C1-C4 알킬, C4- C6 아릴, C2-C7 알리시클릭, 및 C5-C7 아르알킬		
R <sup>20</sup>	-H, -COR <sup>2</sup> , 및 저급 알킬	-H, -COR <sup>2</sup> , 및 C1-C4 알킬		
A	-H, -NR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , -CONR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , -CO <sub>2</sub> R <sup>3</sup> , 할로, C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2-C6 알케닐, C1-C6 피알로알킬, C1-C6 할로알킬, 아릴, -CH <sub>2</sub> OH, -CH <sub>2</sub> NR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> CN, -CN, -C(S)NH <sub>2</sub> , -OR <sup>2</sup> , -SR <sup>2</sup> , -N <sub>3</sub> , -NHC(S)NR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , -NHAc, 이거나, 존재하지 않음			

<224>

<225>

<표 A의 계속>

	마쿠쉬 A군	마쿠쉬 B군	마쿠쉬 C군	마쿠쉬 D군
B	-H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 알콕시알킬, -C(O)R <sup>11</sup> , -C(O)SR <sup>3</sup> , SO <sub>2</sub> R <sup>11</sup> , -S(O)R <sup>2</sup> , -CN, -NR <sup>2</sup> <sub>2</sub> , -OR <sup>3</sup> , -SR <sup>3</sup> , 피할로알킬, 할로이거나, 존재 하지 않음 (-H, -CN, 피할로알킬, 및 할로를 제외하고는 모두 임의 치환됨)			
D	-H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 알콕시알킬, -C(O)R <sup>11</sup> , -C(O)SR <sup>3</sup> , SO <sub>2</sub> R <sup>11</sup> , -S(O)R <sup>2</sup> , -CN, -NR <sup>2</sup> <sub>2</sub> , -OR <sup>3</sup> , -SR <sup>3</sup> , 피할로알킬, 할로이거나, 존재 하지 않음 (-H, -CN, 피할로알킬, 및 할로를 제외하고는 모두 임의 치환됨)			
E	-H, C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2- C6 알키닐, 알릴, C4-C6 알리시클릭, 알콕시알킬, -C(O)OR <sup>3</sup> , -CONR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , -CN, -NR <sup>2</sup> <sub>2</sub> , -OR <sup>3</sup> , -SR <sup>3</sup> , C1-C6 피할로알킬, 할로이거나, 존재하지 않음 (-H, -CN, 피할로알킬, 및 할로를 제외하고는 모두 임의 치환됨)			
X	-헤테로아릴-, -알킬카르보닐-, -아미노-, -알킬-, -아미노카르보닐-, 및 -알콕시- 카르보닐-	-헤테로아릴-, -알킬아미노-, -카르보닐-, 및 -알콕시- 카르보닐- (모두 임의 치환됨)	메틸렌옥시카르보닐 및 푸란-2,5- 디일	푸란-2,5- 디일
	-헤테로아릴-, -알콕시알킬-, -알킬카르보닐-, -아미노-, -알킬-, -아미노카르보닐-, -알콕시알킬 및 -알콕시카르보닐-	-헤테로아릴- 및 -알콕시카르보닐-		메틸에톡시카르보닐

<226>

<227>

<표 A의 계속>

	마쿠쉬 A군	마쿠쉬 B군	마쿠쉬 C군	마쿠쉬 D군
G'	C, 및 N			
A''	-H, -NR <sup>2</sup> <sub>2</sub> , -CONR <sup>2</sup> <sub>2</sub> , -CO <sub>2</sub> R <sup>3</sup> , 할로, C1-C6 알킬, C2- C6 알케닐, C2- C6 알키닐, C1- C6 피할로알킬, C1-C6 할로알킬, 아릴, -CH <sub>2</sub> OH, -CH <sub>2</sub> NR <sup>2</sup> <sub>2</sub> , -CH <sub>2</sub> CN, -CN, -C(S)NH <sub>2</sub> , -OR <sup>2</sup> , -SR <sup>2</sup> , -N <sub>3</sub> , -NHC(S)NR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , 및 -NHAc	-NH <sub>2</sub> , -CONH <sub>2</sub> , 할로, -CH <sub>3</sub> , -CF <sub>3</sub> , -CH <sub>2</sub> -할로, -CN, -OCH <sub>3</sub> , -SCH <sub>3</sub> , 및 -H	-H, -NH <sub>2</sub> , -Cl, -Br, 및 -CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
B''	-H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 알콕시알킬, -C(O)R <sup>11</sup> , -C(O)SR <sup>3</sup> , -SO <sub>2</sub> R <sup>11</sup> , -S(O)R <sup>2</sup> , -CN, -NR <sup>2</sup> <sub>2</sub> , -OR <sup>3</sup> , -SR <sup>3</sup> , 피할로알킬, 및 할로 (-H, -CN, 피할로알킬, 및 할로를 제외하고는 모두 임의 치환됨)	-H, -C(O)R <sup>11</sup> , -C(O)SR <sup>3</sup> , 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알리시클릭, 할로, -CN, -SR <sup>3</sup> , OR <sup>3</sup> 및 -NR <sup>2</sup> <sub>2</sub>	-H, -C(O)OR <sup>3</sup> , -C(O)SR <sup>3</sup> , C1-C6 알킬, 알리시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 및 -SR <sup>3</sup>	-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
				-SMe
			-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , -CH <sub>2</sub> - CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , -COOEt, -SMe, -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
			시클로프로필 및 n-프로필	-COOEt

<228>

<229>

<표 A의 계속>

	마쿠쉬 A군	마쿠쉬 B군	마쿠쉬 C군	마쿠쉬 D군
D"	-H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알릴, 헤테로아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 알콕시알킬, -C(O)R <sup>11</sup> , -C(O)SR <sup>3</sup> , -SO <sub>2</sub> R <sup>11</sup> , -CN, -S(O)R <sup>3</sup> , -NR <sup>3</sup> <sub>2</sub> , -OR <sup>3</sup> , -SR <sup>3</sup> , 퍼할로알킬, 및 할로 (-H, -CN, 퍼할로알킬, 및 할로를 제외하고는 모두 임의 치환됨)	-H, -C(O)R <sup>11</sup> , -C(O)SR <sup>3</sup> , 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알리시클릭, 할로, -NR <sup>3</sup> <sub>2</sub> , 및 -SR <sup>3</sup>	-H, -C(O)OR <sup>3</sup> , 저급 알킬, 알리시클릭, 및 할로	-H
E"	-H, C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, 아릴, C4-C6 알리시클릭, 알콕시알킬, -C(O)OR <sup>3</sup> , -CONR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , -CN, -NR <sup>2</sup> , -OR <sup>2</sup> , -SR <sup>2</sup> , C1-C6 퍼할로알킬, 및 할로 (-H, -CN, 퍼할로알킬, 및 할로를 제외하고는 모두 임의 치환됨)	-H, C1-C6 알킬, 저급 알리시클릭, 할로, -CN, -C(O)OR <sup>2</sup> , -SR <sup>2</sup> , 및 -CONR <sup>4</sup> <sub>2</sub>	-H, C1-C6 알킬, 저급 알리시클릭, 할로, -CN, -C(O)OR <sup>3</sup> , 및 -SR <sup>3</sup>  H, -Br, 및 -Cl	-H
G"	-S-			

<230>

<231>

<표 A의 계속>

	마쿠쉬 A군	마쿠쉬 B군	마쿠쉬 C군	마쿠쉬 D군
A <sup>2</sup>	-H, -NR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , -CN, -NHAc, 할로겐, -OR <sup>3</sup> , 퍼할로- 알킬, -C(O)- NR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐,	-H, -NR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , 할로겐, 및 C1- C5 알킬,	-NH <sub>2</sub> , -H, 할로, 및 C1-C5 알킬	-H, -NH <sub>2</sub> , -Cl, -Br, 및 -CH <sub>3</sub>
E <sup>2</sup>	-H, -NR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , -NO <sub>2</sub> , -NHAc, -S-C≡N, -CN, 할로겐, -OR <sup>3</sup> , 히드록시, 저급 알콕시- 메틸렌, -알킬(OH), 이릴, 알킬옥시- 카르보닐, -CO(OH), -SR <sup>3</sup> , -SH, 저급 퍼할로알킬, 헤테로아릴, 저급 알리시클릭 및 C1- C6 알킬, 또는	-H, -NR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , -S-C≡N, -C(O)OH, 할로겐, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 히드록시, 저급 알킬 (히드록시), 저급 알콕시메틸렌, 저급 이릴, 저급 헤테로아릴, 및 C1-C5 알킬, 또는	-H, -NR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , -S-C≡N, -CN, -C(O)OH, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, C1-C5 알킬, 저급 알킬 (히드록시), 저급 이릴, 및 할로겐, 또는	-H, -SCN, 할로겐, -CN, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시- 카르보닐, 저급 알킬옥시, 또는 저급 알킬옥시, -CN, 저급 알킬티오, 또는 -SCN, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, C1-C6 알킬티오, 및 -Br  Me OMe OEt -(O)- CH <sub>2</sub> -CH- CH- (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

<232>

<233>

<표 A의 계속>

	마쿠쉬 A군	마쿠쉬 B군	마쿠쉬 C군	마쿠쉬 D군	
	L <sup>2</sup> 및 E <sup>2</sup> 이 함께 고리짓기된 고리형 기를 형성함	L <sup>2</sup> 및 E <sup>2</sup> 이 함께 고리짓기된 고리형 기를 형성함	L <sup>2</sup> 및 E <sup>2</sup> 이 함께 추가로 4개의 탄소 원자를 함유 하는 고리짓기된 고리형 기를 형성함	L <sup>2</sup> 및 E <sup>2</sup> 이 함께 아릴, 시클릭알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로 시클릭 알킬을 포함하는 고리형기를 형성함	
J <sup>2</sup>	-H, -NR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , -NO <sub>2</sub> , -NHAc, -S-C≡N, -CN, 할로겐, -OR <sup>3</sup> , 히드록시, 저급 알콕시- 메틸렌, -알킬(OH), 아릴, 알킬옥시- 카르보닐, -CO(OH), -SR <sup>3</sup> , -SH, 저급 피할로알킬, 헤테로아릴, 저급 알리시클릭 및 C1- C6 알킬	-H, -NR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , -S-C≡N, - C(O)OH, 할로겐, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 히드록시, 저급 알킬 (히드록시), 저급 알콕시메틸렌, 저급 아릴, 저급 헤테로아릴, 및 C1-C5 알킬	-H, 할로, 및 C1-C5 알킬	H, Cl, 및 -CH <sub>3</sub>	-H

<234>

<235>

<표 A의 계속>

	마쿠쉬 A군	마쿠쉬 B군	마쿠쉬 C군		마쿠쉬 D군	
L <sup>2</sup>	-H, -NR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , -NO <sub>2</sub> , -NHAc, -S-C≡N, -CN, 할로겐, -OR <sup>3</sup> , 히드록시, 저급 알콕시- 메틸렌, -알킬(OH), 아릴, 알킬옥시- 카르보닐, -CO(OH), -SR <sup>3</sup> , -SH, 저급 피할로알킬, 헤테로아릴, 저급 알리시클릭 및 C1- C6 알킬, 또는	-H, -NR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , -S-C≡N, -C(O)OH, 할로겐, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 히드록시, 저급 알킬 (히드록시), 저급 알콕시메틸렌, 저급 아릴, 저급 헤테로아릴, 및 C1-C5 알킬, 또는	-H, -NR <sup>4</sup> <sub>2</sub> , -S-C≡N, -CN, -C(O)OH, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, C1-C5 알킬, 저급 알킬- (히드록시), 저급 아릴, 및 할로겐, 또는	-H, -CN, -SCN, C1-C6 알킬, 알킬, 할로겐, 및 저급 알콕시, 또는	-H, -CN, -SCN, 저급 알킬, 알리시클릭 아릴, 할로겐, 저급 알콕시, 히드록시 및 알케닐렌 OH, 또는	-H, 메틸, 에틸, 프로필, -SCN 및 -Cl
	L <sup>2</sup> 및 E <sup>2</sup> 이 함께 고리짓기된 고리형 기를 형성함	L <sup>2</sup> 및 E <sup>2</sup> 이 함께 고리짓기된 고리형 기를 형성함	L <sup>2</sup> 및 E <sup>2</sup> 이 함께 추가로 4개의 탄소 원자를 함유 하는 고리짓기된 고리형 기를 형성함		L <sup>2</sup> 및 E <sup>2</sup> 이 함께 아릴, 시클릭알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릭 알킬을 포함 하는 고리형 기를 형성함	
X <sup>2</sup>	-CR <sup>2</sup> <sub>2</sub> - <sub>2</sub> , -CF <sub>2</sub> - <sub>2</sub> , -CR <sup>2</sup> <sub>2</sub> -O-, -CR <sup>2</sup> <sub>2</sub> -S-, -C(O)-O-, -C(O)-S-, -C(S)-O-, -CH <sub>2</sub> -C(O)-O- 및 -CR <sup>2</sup> <sub>2</sub> -NR <sup>20</sup> -	-CH <sub>2</sub> -O- 및 -CH <sub>2</sub> -S-	-CH <sub>2</sub> -O-			

<236>

<237> <표 A의 계속>

	마쿠쉬 A군	마쿠쉬 B군	마쿠쉬 C군	마쿠쉬 D군
A <sup>3</sup>	-H, -NR <sup>3</sup> <sub>2</sub> , -NO <sub>2</sub> , 히드록시, 할로겐, -OR <sup>7</sup> , 알킬아미노- 카르보닐, -SR <sup>7</sup> , 저급 퍼할로알킬, 및 C1-C5 알킬	-H, -NH <sub>2</sub> , -F, 및 -CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>	
E <sup>3</sup>	-H, -NR <sup>3</sup> <sub>2</sub> , -NO <sub>2</sub> , 히드록시, 할로겐, -OR <sup>7</sup> , 알킬아미노- 카르보닐, -SR <sup>7</sup> , 저급 퍼할로알킬, 및 C1-C5 알킬, 또는 E <sup>3</sup> 및 I <sup>3</sup> 이 함께 고리형 기를 형성함	-H 및 -Cl	-H	
J <sup>3</sup>	-H, 할로겐, 저급 알킬, 저급 히드록시- 알킬, -NR <sup>3</sup> <sub>2</sub> , 저급 R <sup>3</sup> <sub>2</sub> N- 알킬, 저급 할로알킬, 저급 퍼할로알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 이릴, 헤테로시클릭, 및 알리시클릭 또는 E <sup>3</sup> 및 I <sup>3</sup> 이 함께 고리형 기를 형성함	-H, 할로, C1-C5 히드록시알킬, C1-C5 할로알킬, R <sup>3</sup> <sub>2</sub> N-C1-C5 알킬, C1-C5 알리시클릭, 및 C1-C5 알킬	-에틸  -N,N- 디메틸아미노프로필	

<238>

<239> <표 A의 계속>

	마쿠쉬 A군	마쿠쉬 B군	마쿠쉬 C군	마쿠쉬 D군
L <sup>3</sup>	-H, -NR <sup>3</sup> <sub>2</sub> , -NO <sub>2</sub> , 히드록시, 할로겐, -OR <sup>7</sup> , 알킬아미노- 카르보닐, -SR <sup>7</sup> , 저급 퍼할로알킬, 및 C1-C5 알킬	-H, -F, -OCH <sub>3</sub> , -Cl, 및 -CH <sub>3</sub>	-F	
V <sup>3</sup>	알리시클릭 및 저급 알킬	저급 알킬	-i- 부틸	
X <sup>3</sup>	-헤테로아릴- -알킬카르보닐- 아미노-, -알킬아미노- 카르보닐-, 및 -알콕시카르보닐-	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -, -메틸렌옥시- 카르보닐- 및 -푸란-2,5-디일	-푸란-2,5-디일	
n	1, 2	1		

<240>

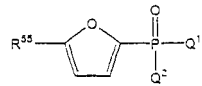
<241> 화학식 IA의 화합물들은 5% 이상의 경구 생체허용성을 가질 수 있으며, 일부는 10% 이상의 경구 생체허용성을 가질 수 있다.

<242> 본 발명의 프로드러그는 인 둘레에서 두 개의 이성질 형태를 가질 수 있다. 한 양태에서는, 본 발명의 화합물은 인에 대하여 키랄이 아니다. 또 다른 양태에서는, 인에 부착된 아미노기 중에 키랄 중심이 존재하지 않는다. 본 발명의 프로드러그는 R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup>으로 치환된 탄소에서 이성질체를 가질 수 있다. 본 발명은 개별적 입체이성질체뿐만 아니라 이성질체의 혼합물도 고려한다. 예를 들어, n이 1이고, R<sup>12</sup>가 H일 경우, R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup>에

부착된 탄소는 R 입체화학을 가질 수 있다. 또 다른 양태에서,  $R^{12}$ 가 -H일 경우,  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 이 부착된 탄소는 S 입체화학을 가질 수 있다.

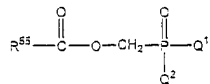
<243> 본 발명은 하기 화학식 i, 화학식 ii 및 화학식 iii으로 정의된 바와 같이, 하기 표 1에 표시된 화합물들을 포함한다.

화학식 i



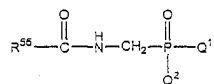
<244>

화학식 ii



<245>

화학식 iii



<246>

<247> 상기 화학식 i, ii 및 iii에서,  $R^{55}$ 는 A 및 B에 의해 치환될 수 있다. 화학식 i, ii 및 iii의 화합물들은 하기 규약에 따라 상기 화학식 i, ii 및 iii 중의  $R^{55}$ , A, B,  $Q^1$  및  $Q^2$ 에 할당된 지정 숫자에 의해 표 1에 열거된다:

<248>  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $R^{55}$ , B, A. 각 잔기에 대하여, 하기 표 중에  $R^{55}$ , A, B,  $Q^1$  및  $Q^2$ 에 대하여 나타난 숫자에 각 구조가 할당된다.

<249> 가변기  $R^{55}$ 는 두 개의 군으로 나뉘는데, 각각이 4개의 상이한 구조를 열거한다.

<250>  $R^{55}$  잔기가 하기 숫자로 지정된, 화학식 i, ii 및 iii의 표 1 중의 명명된 화합물:

<251> 군 1:

	1	2	3	4
$R^{55} =$				

<252>

<253> 군 2:

	1	2	3	4
$R^{55} =$				

<254>

<255> 가변적인 A 잔기는 하기 숫자로 할당된다:

	1	2	3	4
A =	NH <sub>2</sub>	H	Me	Cl

<256>

<257> 가변적인 B 잔기는 하기 숫자로 할당된다:

	1	2	3	4	5	6	7	8
B =	-SCH <sub>3</sub>	-iBu	-cPr	-S-nPr	-SEt	-iPr	-nPr	-CH <sub>2</sub> cPr

<258>

<259> 변수 Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup>는 세 개의 군으로 나뉘며, 각각이 8개의 상이한 치환체를 열거한다.

<260> Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup> 잔기는 하기 숫자로 할당된다:

<261> 군 1:

<262> Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup>

<263> 1. -NH-CH<sub>2</sub>-C(O)R<sup>14</sup>

<264> 2. -NH-CH(CH<sub>3</sub>)-C(O)R<sup>14</sup>

<265> 3. -NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(O)R<sup>14</sup>

<266> 4. -NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)R<sup>14</sup>

<267> 5. -NH-CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>))-C(O)R<sup>14</sup>

<268> 6. -NH-CH(CH<sub>2</sub>(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)))-C(O)R<sup>14</sup>

<269> 7. -NH-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>))-C(O)R<sup>14</sup>

<270> 8. -NH-CH(CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>Ph))-C(O)R<sup>14</sup>

<271> 군 2:

<272> Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup>

<273> 1. -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)R<sup>14</sup>

<274> 2. -NH-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COR<sup>14</sup>))-C(O)R<sup>14</sup>

<275> 3. -NH-CH(CH<sub>2</sub>COR<sup>14</sup>))-C(O)R<sup>14</sup>

<276> 4. -NH-CH(CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>))-C(O)R<sup>14</sup>

<277> 5. -NH-CH(COR<sup>14</sup>)CH<sub>2</sub>-C(O)R<sup>14</sup>

<278> 6. -NH-CH(CH<sub>2</sub>OR<sup>21</sup>))-C(O)R<sup>14</sup>

<279> 7. -NH-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COR<sup>14</sup>))-C(O)R<sup>14</sup>

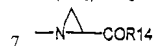
<280> 8. -NH-CH(CH<sub>2</sub>OH))-C(O)R<sup>14</sup>



<281> **군 3:**

$Q^1$  및  $Q^2$

1.  $-NH-CH(CH_2-C_6H_5OH)-C(O)R^{14}$
2.  $-NH-C(o-propyl)-C(O)R^{14}$
3.  $-NH-C(o-pentyl)-C(O)R^{14}$
4.  $-NH-C(o-hexyl)-C(O)R^{14}$
5.  $-NH-CH(CH_2Ph)-C(O)R^{14}$
6.  $-N(CH_3)-CH_2-C(O)R^{14}$

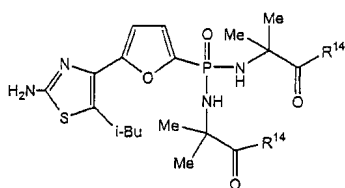


8.  $-NR^{22}R^{23}$

<282>

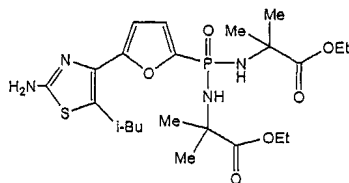
<283> 식 중,  $R^{14}$ 는 OMe, OEt, OBn, O-iPr, O-네오펜틸, O-tBu, O-nPr, OPh,  $-N(Me)_2$ , 옥시에틸렌-N-모르폴리노, SMe, SEt로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $R^{21}$ 은 메틸, 에틸, 벤질 및 프로필이고;  $R^{22}$ 는 H, Me, Et, Bn, Pr 및 Ph이고;  $R^{23}$ 은 Me, Et, Bn, Pr 및 Ph이고; 또는  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 이 모르폴리닐 및 피롤리디닐이다.

<284> 따라서, 군 1 중의 화합물 3.3.1.2.1은 화학식 i에 대하여 하기 구조에 해당하고:



<285>

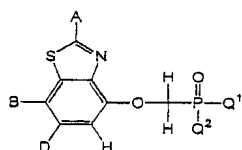
<286>  $R^{14}$ 가 에톡시일 경우 다음과 같은 구조일 것이다:



<287>

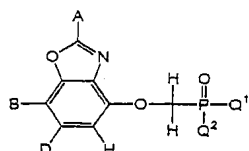
<288> 표 1에 표시된 숫자들은 또한 화학식 X의 벤조티아졸 및 벤조옥사졸 화합물을 말한다. 이 화합물들은 하기 화학식 iv 및 v로 나타낸다.

**화학식 iv**



<289>

**화학식 v**



<290>

<291> 화학식 iv 및 v의 화합물들은 하기 규약에 따라 상기 화학식 iv 및 v에서 A, B, D,  $Q^1$  및  $Q^2$ 에 할당된 지정 숫자에 의해 표 1에 열거된다:  $Q^1.Q^2.A.B.D$ . 각 잔기에 대하여, A, B, D,  $Q^1$  및  $Q^2$ 에 대한 하기 표에 나타난 숫자에 구조가 할당된다.

<292> **군 1:**

<293> Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup> 잔기에는 하기 숫자가 할당된다:

<294> Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup>

<295> 1. -NH-CH<sub>2</sub>-C(O)R<sup>14</sup>

<296> 2. -NH-CH(CH<sub>3</sub>)-C(O)R<sup>14</sup>

<297> 3. -NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(O)R<sup>14</sup>

<298> 4. -NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)R<sup>14</sup>

<299> 5. -NH-CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-C(O)R<sup>14</sup>

<300> 6. -NH-CH(CH<sub>2</sub>(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>))-C(O)R<sup>14</sup>

<301> 7. -NH-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>)-C(O)R<sup>14</sup>

<302> 8. -NH-CH(CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>Ph)-C(O)R<sup>14</sup>

<303> 균 2:

<304> Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup>

<305> 1. -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)R<sup>14</sup>

<306> 2. -NH-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COR<sup>14</sup>)-C(O)R<sup>14</sup>

<307> 3. -NH-CH(CH<sub>2</sub>COR<sup>14</sup>)-C(O)R<sup>14</sup>

<308> 4. -NH-CH(CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>)-C(O)R<sup>14</sup>

<309> 5. -NH-CH(COR<sup>14</sup>)CH<sub>2</sub>-C(O)R<sup>14</sup>

<310> 6. -NH-CH(CH<sub>2</sub>OR<sup>21</sup>)-C(O)R<sup>14</sup>

<311> 7. -NH-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COR<sup>14</sup>)-C(O)R<sup>14</sup>

<312> 8. -NH-CH(CH<sub>2</sub>OH)-C(O)R<sup>14</sup>

<313> 균 3:

Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup>

1. -NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH)-C(O)R<sup>14</sup>

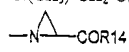
2. -NH-C(*n*-propyl)-C(O)R<sup>14</sup>

3. -NH-C(*n*-pentyl)-C(O)R<sup>14</sup>

4. -NH-C(*n*-hexyl)-C(O)R<sup>14</sup>

5. -NH-CH(CH<sub>2</sub>Ph)-C(O)R<sup>14</sup>

6. -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(O)R<sup>14</sup>

7.  COR<sup>14</sup>

8. -NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>

<314>

<315> 변수 B는 세 개의 군으로 나뉘며, 각각이 8개의 상이한 치환체를 열거한다.

<316> 군 1:

<317> B 잔기는 하기 숫자가 할당된다:

	1	2	3	4	5	6	7	8
B =	H	Me	Et	nPr	Br	iPr	SCN	cPr

<318>

<319> 군 2:

	1	2	3	4	5	6	7	8
B =	CN	F	OMe	OEt	SMe	SEt	2-푸라닐	C(O)OEt

<320>

<321> 군 3:

<322>

	1	2	3	4	5	6	7	8
B=	B&D가 연결되어 시클로헥실고리를 형성한다	B&D가 연결되어 페닐고리를 형성한다	B&D가 연결되어 푸라닐고리(D에 0 부작)를 형성한다	B&D가 연결되어 푸라닐고리(D에 0 부작)를 형성한다	B&D가 연결되어 시클로헥실고리를 형성한다	B&D가 연결되어 페닐고리를 형성한다	B&D가 연결되어 푸라닐고리(D에 0 부작)를 형성한다	B&D가 연결되어 푸라닐고리(D에 0 부작)를 형성한다

<323> 변수 B에 대한 군 3은 D에 대한 가변적인 군 3과만 조합될 수 있다.

<324> 변수 D는 9개의 군으로 나뉘며, 각각이 4개의 상이한 치환체를 열거한다.

<325> 군 1:

	1	2	3	4
D =	H	Me	Et	SCN

<326>

<327> 군 2:

<328> 변수 D는 하기 숫자로 할당된 잔기로 치환된다:

	1	2	3	4
D =	SMe	SEt	CH <sub>2</sub> OMe	OMe

<329>

<330> 군 3:

	1	2	3	4
D =	없음	없음	없음	없음

<331>

<332> 군 4:

	1	2	3	4
D =	Pr	O-Et	O-Pr	O-이소프로필

<333>

<334> 군 5:

	1	2	3	4
D =	O-Bu	O-이소부틸	O-시클로프로필	O-펜틸

<335>

균 6:

	1	2	3	4
D =	O- 네오펜틸	O- 시클로펜틸	O- 시클로헥실	O- 벤질

균 7:

	1	2	3	4
D =	S-Pr	S-이소프로필	S-Bu	S-이소부틸

균 8:

	1	2	3	4
D =	S-시클로프로필	S-펜틸	S- 네오펜틸	S- 시클로펜틸

균 9:

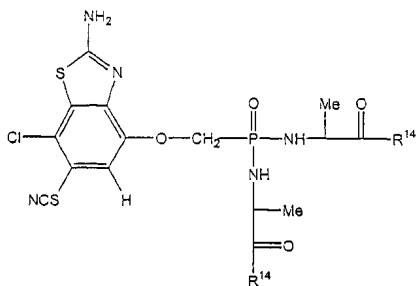
	1	2	3	4
D =	시클로헥실	S- 벤질	OCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>

A 잔기에 하기 숫자가 할당된, 화학식 iv 및 v의 표 1에 명명된 화합물:

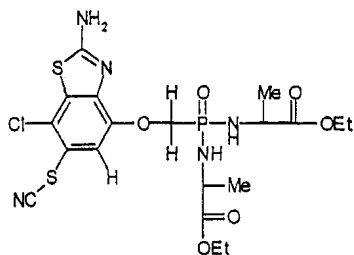
	1	2	3	4
A =	NH <sub>2</sub>	H	Me	Cl

여기서, R<sup>14</sup>는 OMe, OEt, OBn, O-tBu, O-nPr, OPh, O-네오펜틸, -N(Me)<sub>2</sub>, 옥시에틸렌-N-모르폴리노, SMe, SEt로 이루어진 군으로부터 선택되고; R<sup>21</sup>은 메틸, 에틸, 벤질 및 프로필이고; R<sup>22</sup>는 H, Me, Et, Bn, Pr 및 Ph이고; R<sup>23</sup>은 Me, Et, Bn, Pr 및 Ph이고; 또는 R<sup>22</sup> 및 R<sup>23</sup>이 모르폴리닐 및 피롤리디닐이다.

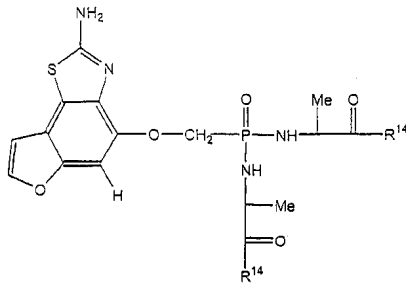
따라서, B, D, Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup>에 대한 균 1로부터의 화합물 2.2.1.7.4는 화학식 iv에 대하여 하기 구조에 해당하고:



R<sup>14</sup>가 에톡시일 경우, 다음 구조를 가질 것이다:

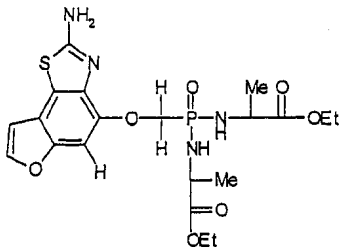


<351> 유사하게, 변수 B에 대한 군 3에서, 화합물 2.2.1.7.4는 화학식 iv에 대하여 하기 구조에 해당하고:



<352>

<353> R<sup>14</sup>가 에톡시일 경우, 다음 구조를 가질 것이다:



<354>

# 표 1

1.1.1.1.1	1.1.1.1.2	1.1.1.1.3	1.1.1.1.4	1.1.1.2.1	1.1.1.2.2	1.1.1.2.3	1.1.1.2.4
1.1.1.3.1	1.1.1.3.2	1.1.1.3.3	1.1.1.3.4	1.1.1.4.1	1.1.1.4.2	1.1.1.4.3	1.1.1.4.4
1.1.1.5.1	1.1.1.5.2	1.1.1.5.3	1.1.1.5.4	1.1.1.6.1	1.1.1.6.2	1.1.1.6.3	1.1.1.6.4
1.1.1.7.1	1.1.1.7.2	1.1.1.7.3	1.1.1.7.4	1.1.1.8.1	1.1.1.8.2	1.1.1.8.3	1.1.1.8.4
1.1.2.1.1	1.1.2.1.2	1.1.2.1.3	1.1.2.1.4	1.1.2.2.1	1.1.2.2.2	1.1.2.2.3	1.1.2.2.4
1.1.2.3.1	1.1.2.3.2	1.1.2.3.3	1.1.2.3.4	1.1.2.4.1	1.1.2.4.2	1.1.2.4.3	1.1.2.4.4
1.1.2.5.1	1.1.2.5.2	1.1.2.5.3	1.1.2.5.4	1.1.2.6.1	1.1.2.6.2	1.1.2.6.3	1.1.2.6.4
1.1.2.7.1	1.1.2.7.2	1.1.2.7.3	1.1.2.7.4	1.1.2.8.1	1.1.2.8.2	1.1.2.8.3	1.1.2.8.4
1.1.3.1.1	1.1.3.1.2	1.1.3.1.3	1.1.3.1.4	1.1.3.2.1	1.1.3.2.2	1.1.3.2.3	1.1.3.2.4
1.1.3.3.1	1.1.3.3.2	1.1.3.3.3	1.1.3.3.4	1.1.3.4.1	1.1.3.4.2	1.1.3.4.3	1.1.3.4.4
1.1.3.5.1	1.1.3.5.2	1.1.3.5.3	1.1.3.5.4	1.1.3.6.1	1.1.3.6.2	1.1.3.6.3	1.1.3.6.4
1.1.3.7.1	1.1.3.7.2	1.1.3.7.3	1.1.3.7.4	1.1.3.8.1	1.1.3.8.2	1.1.3.8.3	1.1.3.8.4
1.1.4.1.1	1.1.4.1.2	1.1.4.1.3	1.1.4.1.4	1.1.4.2.1	1.1.4.2.2	1.1.4.2.3	1.1.4.2.4
1.1.4.3.1	1.1.4.3.2	1.1.4.3.3	1.1.4.3.4	1.1.4.4.1	1.1.4.4.2	1.1.4.4.3	1.1.4.4.4
1.1.4.5.1	1.1.4.5.2	1.1.4.5.3	1.1.4.5.4	1.1.4.6.1	1.1.4.6.2	1.1.4.6.3	1.1.4.6.4
1.1.4.7.1	1.1.4.7.2	1.1.4.7.3	1.1.4.7.4	1.1.4.8.1	1.1.4.8.2	1.1.4.8.3	1.1.4.8.4
1.2.1.1.1	1.2.1.1.2	1.2.1.1.3	1.2.1.1.4	1.2.1.2.1	1.2.1.2.2	1.2.1.2.3	1.2.1.2.4
1.2.1.3.1	1.2.1.3.2	1.2.1.3.3	1.2.1.3.4	1.2.1.4.1	1.2.1.4.2	1.2.1.4.3	1.2.1.4.4
1.2.1.5.1	1.2.1.5.2	1.2.1.5.3	1.2.1.5.4	1.2.1.6.1	1.2.1.6.2	1.2.1.6.3	1.2.1.6.4
1.2.1.7.1	1.2.1.7.2	1.2.1.7.3	1.2.1.7.4	1.2.1.8.1	1.2.1.8.2	1.2.1.8.3	1.2.1.8.4
1.2.2.1.1	1.2.2.1.2	1.2.2.1.3	1.2.2.1.4	1.2.2.2.1	1.2.2.2.2	1.2.2.2.3	1.2.2.2.4
1.2.2.3.1	1.2.2.3.2	1.2.2.3.3	1.2.2.3.4	1.2.2.4.1	1.2.2.4.2	1.2.2.4.3	1.2.2.4.4
1.2.2.5.1	1.2.2.5.2	1.2.2.5.3	1.2.2.5.4	1.2.2.6.1	1.2.2.6.2	1.2.2.6.3	1.2.2.6.4
1.2.2.7.1	1.2.2.7.2	1.2.2.7.3	1.2.2.7.4	1.2.2.8.1	1.2.2.8.2	1.2.2.8.3	1.2.2.8.4
1.2.3.1.1	1.2.3.1.2	1.2.3.1.3	1.2.3.1.4	1.2.3.2.1	1.2.3.2.2	1.2.3.2.3	1.2.3.2.4
1.2.3.3.1	1.2.3.3.2	1.2.3.3.3	1.2.3.3.4	1.2.3.4.1	1.2.3.4.2	1.2.3.4.3	1.2.3.4.4
1.2.3.5.1	1.2.3.5.2	1.2.3.5.3	1.2.3.5.4	1.2.3.6.1	1.2.3.6.2	1.2.3.6.3	1.2.3.6.4
1.2.3.7.1	1.2.3.7.2	1.2.3.7.3	1.2.3.7.4	1.2.3.8.1	1.2.3.8.2	1.2.3.8.3	1.2.3.8.4
1.2.4.1.1	1.2.4.1.2	1.2.4.1.3	1.2.4.1.4	1.2.4.2.1	1.2.4.2.2	1.2.4.2.3	1.2.4.2.4
1.2.4.3.1	1.2.4.3.2	1.2.4.3.3	1.2.4.3.4	1.2.4.4.1	1.2.4.4.2	1.2.4.4.3	1.2.4.4.4
1.2.4.5.1	1.2.4.5.2	1.2.4.5.3	1.2.4.5.4	1.2.4.6.1	1.2.4.6.2	1.2.4.6.3	1.2.4.6.4
1.2.4.7.1	1.2.4.7.2	1.2.4.7.3	1.2.4.7.4	1.2.4.8.1	1.2.4.8.2	1.2.4.8.3	1.2.4.8.4
1.3.1.1.1	1.3.1.1.2	1.3.1.1.3	1.3.1.1.4	1.3.1.2.1	1.3.1.2.2	1.3.1.2.3	1.3.1.2.4
1.3.1.3.1	1.3.1.3.2	1.3.1.3.3	1.3.1.3.4	1.3.1.4.1	1.3.1.4.2	1.3.1.4.3	1.3.1.4.4
1.3.1.5.1	1.3.1.5.2	1.3.1.5.3	1.3.1.5.4	1.3.1.6.1	1.3.1.6.2	1.3.1.6.3	1.3.1.6.4
1.3.1.7.1	1.3.1.7.2	1.3.1.7.3	1.3.1.7.4	1.3.1.8.1	1.3.1.8.2	1.3.1.8.3	1.3.1.8.4
1.3.2.1.1	1.3.2.1.2	1.3.2.1.3	1.3.2.1.4	1.3.2.2.1	1.3.2.2.2	1.3.2.2.3	1.3.2.2.4
1.3.2.3.1	1.3.2.3.2	1.3.2.3.3	1.3.2.3.4	1.3.2.4.1	1.3.2.4.2	1.3.2.4.3	1.3.2.4.4
1.3.2.5.1	1.3.2.5.2	1.3.2.5.3	1.3.2.5.4	1.3.2.6.1	1.3.2.6.2	1.3.2.6.3	1.3.2.6.4
1.3.2.7.1	1.3.2.7.2	1.3.2.7.3	1.3.2.7.4	1.3.2.8.1	1.3.2.8.2	1.3.2.8.3	1.3.2.8.4
1.3.3.1.1	1.3.3.1.2	1.3.3.1.3	1.3.3.1.4	1.3.3.2.1	1.3.3.2.2	1.3.3.2.3	1.3.3.2.4

<355>

<356> <표 1의 계속>

1.3.3.3.1	1.3.3.3.2	1.3.3.3.3	1.3.3.3.4	1.3.3.4.1	1.3.3.4.2	1.3.3.4.3	1.3.3.4.4
1.3.3.5.1	1.3.3.5.2	1.3.3.5.3	1.3.3.5.4	1.3.3.6.1	1.3.3.6.2	1.3.3.6.3	1.3.3.6.4
1.3.3.7.1	1.3.3.7.2	1.3.3.7.3	1.3.3.7.4	1.3.3.8.1	1.3.3.8.2	1.3.3.8.3	1.3.3.8.4
1.3.4.1.1	1.3.4.1.2	1.3.4.1.3	1.3.4.1.4	1.3.4.2.1	1.3.4.2.2	1.3.4.2.3	1.3.4.2.4
1.3.4.3.1	1.3.4.3.2	1.3.4.3.3	1.3.4.3.4	1.3.4.4.1	1.3.4.4.2	1.3.4.4.3	1.3.4.4.4
1.3.4.5.1	1.3.4.5.2	1.3.4.5.3	1.3.4.5.4	1.3.4.6.1	1.3.4.6.2	1.3.4.6.3	1.3.4.6.4
1.3.4.7.1	1.3.4.7.2	1.3.4.7.3	1.3.4.7.4	1.3.4.8.1	1.3.4.8.2	1.3.4.8.3	1.3.4.8.4
1.4.1.1.1	1.4.1.1.2	1.4.1.1.3	1.4.1.1.4	1.4.1.2.1	1.4.1.2.2	1.4.1.2.3	1.4.1.2.4
1.4.1.3.1	1.4.1.3.2	1.4.1.3.3	1.4.1.3.4	1.4.1.4.1	1.4.1.4.2	1.4.1.4.3	1.4.1.4.4
1.4.1.5.1	1.4.1.5.2	1.4.1.5.3	1.4.1.5.4	1.4.1.6.1	1.4.1.6.2	1.4.1.6.3	1.4.1.6.4
1.4.1.7.1	1.4.1.7.2	1.4.1.7.3	1.4.1.7.4	1.4.1.8.1	1.4.1.8.2	1.4.1.8.3	1.4.1.8.4
1.4.2.1.1	1.4.2.1.2	1.4.2.1.3	1.4.2.1.4	1.4.2.2.1	1.4.2.2.2	1.4.2.2.3	1.4.2.2.4
1.4.2.3.1	1.4.2.3.2	1.4.2.3.3	1.4.2.3.4	1.4.2.4.1	1.4.2.4.2	1.4.2.4.3	1.4.2.4.4
1.4.2.5.1	1.4.2.5.2	1.4.2.5.3	1.4.2.5.4	1.4.2.6.1	1.4.2.6.2	1.4.2.6.3	1.4.2.6.4
1.4.2.7.1	1.4.2.7.2	1.4.2.7.3	1.4.2.7.4	1.4.2.8.1	1.4.2.8.2	1.4.2.8.3	1.4.2.8.4
1.4.3.1.1	1.4.3.1.2	1.4.3.1.3	1.4.3.1.4	1.4.3.2.1	1.4.3.2.2	1.4.3.2.3	1.4.3.2.4
1.4.3.3.1	1.4.3.3.2	1.4.3.3.3	1.4.3.3.4	1.4.3.4.1	1.4.3.4.2	1.4.3.4.3	1.4.3.4.4
1.4.3.5.1	1.4.3.5.2	1.4.3.5.3	1.4.3.5.4	1.4.3.6.1	1.4.3.6.2	1.4.3.6.3	1.4.3.6.4
1.4.3.7.1	1.4.3.7.2	1.4.3.7.3	1.4.3.7.4	1.4.3.8.1	1.4.3.8.2	1.4.3.8.3	1.4.3.8.4
1.4.4.1.1	1.4.4.1.2	1.4.4.1.3	1.4.4.1.4	1.4.4.2.1	1.4.4.2.2	1.4.4.2.3	1.4.4.2.4
1.4.4.3.1	1.4.4.3.2	1.4.4.3.3	1.4.4.3.4	1.4.4.4.1	1.4.4.4.2	1.4.4.4.3	1.4.4.4.4
1.4.4.5.1	1.4.4.5.2	1.4.4.5.3	1.4.4.5.4	1.4.4.6.1	1.4.4.6.2	1.4.4.6.3	1.4.4.6.4
1.4.4.7.1	1.4.4.7.2	1.4.4.7.3	1.4.4.7.4	1.4.4.8.1	1.4.4.8.2	1.4.4.8.3	1.4.4.8.4
1.5.1.1.1	1.5.1.1.2	1.5.1.1.3	1.5.1.1.4	1.5.1.2.1	1.5.1.2.2	1.5.1.2.3	1.5.1.2.4
1.5.1.3.1	1.5.1.3.2	1.5.1.3.3	1.5.1.3.4	1.5.1.4.1	1.5.1.4.2	1.5.1.4.3	1.5.1.4.4
1.5.1.5.1	1.5.1.5.2	1.5.1.5.3	1.5.1.5.4	1.5.1.6.1	1.5.1.6.2	1.5.1.6.3	1.5.1.6.4
1.5.1.7.1	1.5.1.7.2	1.5.1.7.3	1.5.1.7.4	1.5.1.8.1	1.5.1.8.2	1.5.1.8.3	1.5.1.8.4
1.5.2.1.1	1.5.2.1.2	1.5.2.1.3	1.5.2.1.4	1.5.2.2.1	1.5.2.2.2	1.5.2.2.3	1.5.2.2.4
1.5.2.3.1	1.5.2.3.2	1.5.2.3.3	1.5.2.3.4	1.5.2.4.1	1.5.2.4.2	1.5.2.4.3	1.5.2.4.4
1.5.2.5.1	1.5.2.5.2	1.5.2.5.3	1.5.2.5.4	1.5.2.6.1	1.5.2.6.2	1.5.2.6.3	1.5.2.6.4
1.5.2.7.1	1.5.2.7.2	1.5.2.7.3	1.5.2.7.4	1.5.2.8.1	1.5.2.8.2	1.5.2.8.3	1.5.2.8.4
1.5.3.1.1	1.5.3.1.2	1.5.3.1.3	1.5.3.1.4	1.5.3.2.1	1.5.3.2.2	1.5.3.2.3	1.5.3.2.4
1.5.3.3.1	1.5.3.3.2	1.5.3.3.3	1.5.3.3.4	1.5.3.4.1	1.5.3.4.2	1.5.3.4.3	1.5.3.4.4
1.5.3.5.1	1.5.3.5.2	1.5.3.5.3	1.5.3.5.4	1.5.3.6.1	1.5.3.6.2	1.5.3.6.3	1.5.3.6.4
1.5.3.7.1	1.5.3.7.2	1.5.3.7.3	1.5.3.7.4	1.5.3.8.1	1.5.3.8.2	1.5.3.8.3	1.5.3.8.4
1.5.4.1.1	1.5.4.1.2	1.5.4.1.3	1.5.4.1.4	1.5.4.2.1	1.5.4.2.2	1.5.4.2.3	1.5.4.2.4
1.5.4.3.1	1.5.4.3.2	1.5.4.3.3	1.5.4.3.4	1.5.4.4.1	1.5.4.4.2	1.5.4.4.3	1.5.4.4.4
1.5.4.5.1	1.5.4.5.2	1.5.4.5.3	1.5.4.5.4	1.5.4.6.1	1.5.4.6.2	1.5.4.6.3	1.5.4.6.4
1.5.4.7.1	1.5.4.7.2	1.5.4.7.3	1.5.4.7.4	1.5.4.8.1	1.5.4.8.2	1.5.4.8.3	1.5.4.8.4
1.6.1.1.1	1.6.1.1.2	1.6.1.1.3	1.6.1.1.4	1.6.1.2.1	1.6.1.2.2	1.6.1.2.3	1.6.1.2.4
1.6.1.3.1	1.6.1.3.2	1.6.1.3.3	1.6.1.3.4	1.6.1.4.1	1.6.1.4.2	1.6.1.4.3	1.6.1.4.4

<357>

<358> <표 1의 계속>

1.6.1.5.1	1.6.1.5.2	1.6.1.5.3	1.6.1.5.4	1.6.1.6.1	1.6.1.6.2	1.6.1.6.3	1.6.1.6.4
1.6.1.7.1	1.6.1.7.2	1.6.1.7.3	1.6.1.7.4	1.6.1.8.1	1.6.1.8.2	1.6.1.8.3	1.6.1.8.4
1.6.2.1.1	1.6.2.1.2	1.6.2.1.3	1.6.2.1.4	1.6.2.2.1	1.6.2.2.2	1.6.2.2.3	1.6.2.2.4
1.6.2.3.1	1.6.2.3.2	1.6.2.3.3	1.6.2.3.4	1.6.2.4.1	1.6.2.4.2	1.6.2.4.3	1.6.2.4.4
1.6.2.5.1	1.6.2.5.2	1.6.2.5.3	1.6.2.5.4	1.6.2.6.1	1.6.2.6.2	1.6.2.6.3	1.6.2.6.4
1.6.2.7.1	1.6.2.7.2	1.6.2.7.3	1.6.2.7.4	1.6.2.8.1	1.6.2.8.2	1.6.2.8.3	1.6.2.8.4
1.6.3.1.1	1.6.3.1.2	1.6.3.1.3	1.6.3.1.4	1.6.3.2.1	1.6.3.2.2	1.6.3.2.3	1.6.3.2.4
1.6.3.3.1	1.6.3.3.2	1.6.3.3.3	1.6.3.3.4	1.6.3.4.1	1.6.3.4.2	1.6.3.4.3	1.6.3.4.4
1.6.3.5.1	1.6.3.5.2	1.6.3.5.3	1.6.3.5.4	1.6.3.6.1	1.6.3.6.2	1.6.3.6.3	1.6.3.6.4
1.6.3.7.1	1.6.3.7.2	1.6.3.7.3	1.6.3.7.4	1.6.3.8.1	1.6.3.8.2	1.6.3.8.3	1.6.3.8.4
1.6.4.1.1	1.6.4.1.2	1.6.4.1.3	1.6.4.1.4	1.6.4.2.1	1.6.4.2.2	1.6.4.2.3	1.6.4.2.4
1.6.4.3.1	1.6.4.3.2	1.6.4.3.3	1.6.4.3.4	1.6.4.4.1	1.6.4.4.2	1.6.4.4.3	1.6.4.4.4
1.6.4.5.1	1.6.4.5.2	1.6.4.5.3	1.6.4.5.4	1.6.4.6.1	1.6.4.6.2	1.6.4.6.3	1.6.4.6.4
1.6.4.7.1	1.6.4.7.2	1.6.4.7.3	1.6.4.7.4	1.6.4.8.1	1.6.4.8.2	1.6.4.8.3	1.6.4.8.4
1.7.1.1.1	1.7.1.1.2	1.7.1.1.3	1.7.1.1.4	1.7.1.2.1	1.7.1.2.2	1.7.1.2.3	1.7.1.2.4
1.7.1.3.1	1.7.1.3.2	1.7.1.3.3	1.7.1.3.4	1.7.1.4.1	1.7.1.4.2	1.7.1.4.3	1.7.1.4.4
1.7.1.5.1	1.7.1.5.2	1.7.1.5.3	1.7.1.5.4	1.7.1.6.1	1.7.1.6.2	1.7.1.6.3	1.7.1.6.4
1.7.1.7.1	1.7.1.7.2	1.7.1.7.3	1.7.1.7.4	1.7.1.8.1	1.7.1.8.2	1.7.1.8.3	1.7.1.8.4
1.7.2.1.1	1.7.2.1.2	1.7.2.1.3	1.7.2.1.4	1.7.2.2.1	1.7.2.2.2	1.7.2.2.3	1.7.2.2.4
1.7.2.3.1	1.7.2.3.2	1.7.2.3.3	1.7.2.3.4	1.7.2.4.1	1.7.2.4.2	1.7.2.4.3	1.7.2.4.4
1.7.2.5.1	1.7.2.5.2	1.7.2.5.3	1.7.2.5.4	1.7.2.6.1	1.7.2.6.2	1.7.2.6.3	1.7.2.6.4
1.7.2.7.1	1.7.2.7.2	1.7.2.7.3	1.7.2.7.4	1.7.2.8.1	1.7.2.8.2	1.7.2.8.3	1.7.2.8.4
1.7.3.1.1	1.7.3.1.2	1.7.3.1.3	1.7.3.1.4	1.7.3.2.1	1.7.3.2.2	1.7.3.2.3	1.7.3.2.4
1.7.3.3.1	1.7.3.3.2	1.7.3.3.3	1.7.3.3.4	1.7.3.4.1	1.7.3.4.2	1.7.3.4.3	1.7.3.4.4
1.7.3.5.1	1.7.3.5.2	1.7.3.5.3	1.7.3.5.4	1.7.3.6.1	1.7.3.6.2	1.7.3.6.3	1.7.3.6.4
1.7.3.7.1	1.7.3.7.2	1.7.3.7.3	1.7.3.7.4	1.7.3.8.1	1.7.3.8.2	1.7.3.8.3	1.7.3.8.4
1.7.4.1.1	1.7.4.1.2	1.7.4.1.3	1.7.4.1.4	1.7.4.2.1	1.7.4.2.2	1.7.4.2.3	1.7.4.2.4
1.7.4.3.1	1.7.4.3.2	1.7.4.3.3	1.7.4.3.4	1.7.4.4.1	1.7.4.4.2	1.7.4.4.3	1.7.4.4.4
1.7.4.5.1	1.7.4.5.2	1.7.4.5.3	1.7.4.5.4	1.7.4.6.1	1.7.4.6.2	1.7.4.6.3	1.7.4.6.4
1.7.4.7.1	1.7.4.7.2	1.7.4.7.3	1.7.4.7.4	1.7.4.8.1	1.7.4.8.2	1.7.4.8.3	1.7.4.8.4
1.8.1.1.1	1.8.1.1.2	1.8.1.1.3	1.8.1.1.4	1.8.1.2.1	1.8.1.2.2	1.8.1.2.3	1.8.1.2.4
1.8.1.3.1	1.8.1.3.2	1.8.1.3.3	1.8.1.3.4	1.8.1.4.1	1.8.1.4.2	1.8.1.4.3	1.8.1.4.4
1.8.1.5.1	1.8.1.5.2	1.8.1.5.3	1.8.1.5.4	1.8.1.6.1	1.8.1.6.2	1.8.1.6.3	1.8.1.6.4
1.8.1.7.1	1.8.1.7.2	1.8.1.7.3	1.8.1.7.4	1.8.1.8.1	1.8.1.8.2	1.8.1.8.3	1.8.1.8.4
1.8.2.1.1	1.8.2.1.2	1.8.2.1.3	1.8.2.1.4	1.8.2.2.1	1.8.2.2.2	1.8.2.2.3	1.8.2.2.4
1.8.2.3.1	1.8.2.3.2	1.8.2.3.3	1.8.2.3.4	1.8.2.4.1	1.8.2.4.2	1.8.2.4.3	1.8.2.4.4
1.8.2.5.1	1.8.2.5.2	1.8.2.5.3	1.8.2.5.4	1.8.2.6.1	1.8.2.6.2	1.8.2.6.3	1.8.2.6.4
1.8.2.7.1	1.8.2.7.2	1.8.2.7.3	1.8.2.7.4	1.8.2.8.1	1.8.2.8.2	1.8.2.8.3	1.8.2.8.4
1.8.3.1.1	1.8.3.1.2	1.8.3.1.3	1.8.3.1.4	1.8.3.2.1	1.8.3.2.2	1.8.3.2.3	1.8.3.2.4
1.8.3.3.1	1.8.3.3.2	1.8.3.3.3	1.8.3.3.4	1.8.3.4.1	1.8.3.4.2	1.8.3.4.3	1.8.3.4.4
1.8.3.5.1	1.8.3.5.2	1.8.3.5.3	1.8.3.5.4	1.8.3.6.1	1.8.3.6.2	1.8.3.6.3	1.8.3.6.4

<359>

<360> <표 1의 계속>

1.8.3.7.1	1.8.3.7.2	1.8.3.7.3	1.8.3.7.4	1.8.3.8.1	1.8.3.8.2	1.8.3.8.3	1.8.3.8.4
1.8.4.1.1	1.8.4.1.2	1.8.4.1.3	1.8.4.1.4	1.8.4.2.1	1.8.4.2.2	1.8.4.2.3	1.8.4.2.4
1.8.4.3.1	1.8.4.3.2	1.8.4.3.3	1.8.4.3.4	1.8.4.4.1	1.8.4.4.2	1.8.4.4.3	1.8.4.4.4
1.8.4.5.1	1.8.4.5.2	1.8.4.5.3	1.8.4.5.4	1.8.4.6.1	1.8.4.6.2	1.8.4.6.3	1.8.4.6.4
1.8.4.7.1	1.8.4.7.2	1.8.4.7.3	1.8.4.7.4	1.8.4.8.1	1.8.4.8.2	1.8.4.8.3	1.8.4.8.4
2.1.1.1.1	2.1.1.1.2	2.1.1.1.3	2.1.1.1.4	2.1.1.2.1	2.1.1.2.2	2.1.1.2.3	2.1.1.2.4
2.1.1.3.1	2.1.1.3.2	2.1.1.3.3	2.1.1.3.4	2.1.1.4.1	2.1.1.4.2	2.1.1.4.3	2.1.1.4.4
2.1.1.5.1	2.1.1.5.2	2.1.1.5.3	2.1.1.5.4	2.1.1.6.1	2.1.1.6.2	2.1.1.6.3	2.1.1.6.4
2.1.1.7.1	2.1.1.7.2	2.1.1.7.3	2.1.1.7.4	2.1.1.8.1	2.1.1.8.2	2.1.1.8.3	2.1.1.8.4
2.1.2.1.1	2.1.2.1.2	2.1.2.1.3	2.1.2.1.4	2.1.2.2.1	2.1.2.2.2	2.1.2.2.3	2.1.2.2.4
2.1.2.3.1	2.1.2.3.2	2.1.2.3.3	2.1.2.3.4	2.1.2.4.1	2.1.2.4.2	2.1.2.4.3	2.1.2.4.4
2.1.2.5.1	2.1.2.5.2	2.1.2.5.3	2.1.2.5.4	2.1.2.6.1	2.1.2.6.2	2.1.2.6.3	2.1.2.6.4
2.1.2.7.1	2.1.2.7.2	2.1.2.7.3	2.1.2.7.4	2.1.2.8.1	2.1.2.8.2	2.1.2.8.3	2.1.2.8.4
2.1.3.1.1	2.1.3.1.2	2.1.3.1.3	2.1.3.1.4	2.1.3.2.1	2.1.3.2.2	2.1.3.2.3	2.1.3.2.4
2.1.3.3.1	2.1.3.3.2	2.1.3.3.3	2.1.3.3.4	2.1.3.4.1	2.1.3.4.2	2.1.3.4.3	2.1.3.4.4
2.1.3.5.1	2.1.3.5.2	2.1.3.5.3	2.1.3.5.4	2.1.3.6.1	2.1.3.6.2	2.1.3.6.3	2.1.3.6.4
2.1.3.7.1	2.1.3.7.2	2.1.3.7.3	2.1.3.7.4	2.1.3.8.1	2.1.3.8.2	2.1.3.8.3	2.1.3.8.4
2.1.4.1.1	2.1.4.1.2	2.1.4.1.3	2.1.4.1.4	2.1.4.2.1	2.1.4.2.2	2.1.4.2.3	2.1.4.2.4
2.1.4.3.1	2.1.4.3.2	2.1.4.3.3	2.1.4.3.4	2.1.4.4.1	2.1.4.4.2	2.1.4.4.3	2.1.4.4.4
2.1.4.5.1	2.1.4.5.2	2.1.4.5.3	2.1.4.5.4	2.1.4.6.1	2.1.4.6.2	2.1.4.6.3	2.1.4.6.4
2.1.4.7.1	2.1.4.7.2	2.1.4.7.3	2.1.4.7.4	2.1.4.8.1	2.1.4.8.2	2.1.4.8.3	2.1.4.8.4
2.2.1.1.1	2.2.1.1.2	2.2.1.1.3	2.2.1.1.4	2.2.1.2.1	2.2.1.2.2	2.2.1.2.3	2.2.1.2.4
2.2.1.3.1	2.2.1.3.2	2.2.1.3.3	2.2.1.3.4	2.2.1.4.1	2.2.1.4.2	2.2.1.4.3	2.2.1.4.4
2.2.1.5.1	2.2.1.5.2	2.2.1.5.3	2.2.1.5.4	2.2.1.6.1	2.2.1.6.2	2.2.1.6.3	2.2.1.6.4
2.2.1.7.1	2.2.1.7.2	2.2.1.7.3	2.2.1.7.4	2.2.1.8.1	2.2.1.8.2	2.2.1.8.3	2.2.1.8.4
2.2.2.1.1	2.2.2.1.2	2.2.2.1.3	2.2.2.1.4	2.2.2.2.1	2.2.2.2.2	2.2.2.2.3	2.2.2.2.4
2.2.2.3.1	2.2.2.3.2	2.2.2.3.3	2.2.2.3.4	2.2.2.4.1	2.2.2.4.2	2.2.2.4.3	2.2.2.4.4
2.2.2.5.1	2.2.2.5.2	2.2.2.5.3	2.2.2.5.4	2.2.2.6.1	2.2.2.6.2	2.2.2.6.3	2.2.2.6.4
2.2.2.7.1	2.2.2.7.2	2.2.2.7.3	2.2.2.7.4	2.2.2.8.1	2.2.2.8.2	2.2.2.8.3	2.2.2.8.4
2.2.3.1.1	2.2.3.1.2	2.2.3.1.3	2.2.3.1.4	2.2.3.2.1	2.2.3.2.2	2.2.3.2.3	2.2.3.2.4
2.2.3.3.1	2.2.3.3.2	2.2.3.3.3	2.2.3.3.4	2.2.3.4.1	2.2.3.4.2	2.2.3.4.3	2.2.3.4.4
2.2.3.5.1	2.2.3.5.2	2.2.3.5.3	2.2.3.5.4	2.2.3.6.1	2.2.3.6.2	2.2.3.6.3	2.2.3.6.4
2.2.3.7.1	2.2.3.7.2	2.2.3.7.3	2.2.3.7.4	2.2.3.8.1	2.2.3.8.2	2.2.3.8.3	2.2.3.8.4
2.2.4.1.1	2.2.4.1.2	2.2.4.1.3	2.2.4.1.4	2.2.4.2.1	2.2.4.2.2	2.2.4.2.3	2.2.4.2.4
2.2.4.3.1	2.2.4.3.2	2.2.4.3.3	2.2.4.3.4	2.2.4.4.1	2.2.4.4.2	2.2.4.4.3	2.2.4.4.4
2.2.4.5.1	2.2.4.5.2	2.2.4.5.3	2.2.4.5.4	2.2.4.6.1	2.2.4.6.2	2.2.4.6.3	2.2.4.6.4
2.2.4.7.1	2.2.4.7.2	2.2.4.7.3	2.2.4.7.4	2.2.4.8.1	2.2.4.8.2	2.2.4.8.3	2.2.4.8.4
2.3.1.1.1	2.3.1.1.2	2.3.1.1.3	2.3.1.1.4	2.3.1.2.1	2.3.1.2.2	2.3.1.2.3	2.3.1.2.4
2.3.1.3.1	2.3.1.3.2	2.3.1.3.3	2.3.1.3.4	2.3.1.4.1	2.3.1.4.2	2.3.1.4.3	2.3.1.4.4
2.3.1.5.1	2.3.1.5.2	2.3.1.5.3	2.3.1.5.4	2.3.1.6.1	2.3.1.6.2	2.3.1.6.3	2.3.1.6.4
2.3.1.7.1	2.3.1.7.2	2.3.1.7.3	2.3.1.7.4	2.3.1.8.1	2.3.1.8.2	2.3.1.8.3	2.3.1.8.4

<361>



<362> <표 1의 계속>

2.3.2.1.1	2.3.2.1.2	2.3.2.1.3	2.3.2.1.4	2.3.2.2.1	2.3.2.2.2	2.3.2.2.3	2.3.2.2.4
2.3.2.3.1	2.3.2.3.2	2.3.2.3.3	2.3.2.3.4	2.3.2.4.1	2.3.2.4.2	2.3.2.4.3	2.3.2.4.4
2.3.2.5.1	2.3.2.5.2	2.3.2.5.3	2.3.2.5.4	2.3.2.6.1	2.3.2.6.2	2.3.2.6.3	2.3.2.6.4
2.3.2.7.1	2.3.2.7.2	2.3.2.7.3	2.3.2.7.4	2.3.2.8.1	2.3.2.8.2	2.3.2.8.3	2.3.2.8.4
2.3.3.1.1	2.3.3.1.2	2.3.3.1.3	2.3.3.1.4	2.3.3.2.1	2.3.3.2.2	2.3.3.2.3	2.3.3.2.4
2.3.3.3.1	2.3.3.3.2	2.3.3.3.3	2.3.3.3.4	2.3.3.4.1	2.3.3.4.2	2.3.3.4.3	2.3.3.4.4
2.3.3.5.1	2.3.3.5.2	2.3.3.5.3	2.3.3.5.4	2.3.3.6.1	2.3.3.6.2	2.3.3.6.3	2.3.3.6.4
2.3.3.7.1	2.3.3.7.2	2.3.3.7.3	2.3.3.7.4	2.3.3.8.1	2.3.3.8.2	2.3.3.8.3	2.3.3.8.4
2.3.4.1.1	2.3.4.1.2	2.3.4.1.3	2.3.4.1.4	2.3.4.2.1	2.3.4.2.2	2.3.4.2.3	2.3.4.2.4
2.3.4.3.1	2.3.4.3.2	2.3.4.3.3	2.3.4.3.4	2.3.4.4.1	2.3.4.4.2	2.3.4.4.3	2.3.4.4.4
2.3.4.5.1	2.3.4.5.2	2.3.4.5.3	2.3.4.5.4	2.3.4.6.1	2.3.4.6.2	2.3.4.6.3	2.3.4.6.4
2.3.4.7.1	2.3.4.7.2	2.3.4.7.3	2.3.4.7.4	2.3.4.8.1	2.3.4.8.2	2.3.4.8.3	2.3.4.8.4
2.4.1.1.1	2.4.1.1.2	2.4.1.1.3	2.4.1.1.4	2.4.1.2.1	2.4.1.2.2	2.4.1.2.3	2.4.1.2.4
2.4.1.3.1	2.4.1.3.2	2.4.1.3.3	2.4.1.3.4	2.4.1.4.1	2.4.1.4.2	2.4.1.4.3	2.4.1.4.4
2.4.1.5.1	2.4.1.5.2	2.4.1.5.3	2.4.1.5.4	2.4.1.6.1	2.4.1.6.2	2.4.1.6.3	2.4.1.6.4
2.4.1.7.1	2.4.1.7.2	2.4.1.7.3	2.4.1.7.4	2.4.1.8.1	2.4.1.8.2	2.4.1.8.3	2.4.1.8.4
2.4.2.1.1	2.4.2.1.2	2.4.2.1.3	2.4.2.1.4	2.4.2.2.1	2.4.2.2.2	2.4.2.2.3	2.4.2.2.4
2.4.2.3.1	2.4.2.3.2	2.4.2.3.3	2.4.2.3.4	2.4.2.4.1	2.4.2.4.2	2.4.2.4.3	2.4.2.4.4
2.4.2.5.1	2.4.2.5.2	2.4.2.5.3	2.4.2.5.4	2.4.2.6.1	2.4.2.6.2	2.4.2.6.3	2.4.2.6.4
2.4.2.7.1	2.4.2.7.2	2.4.2.7.3	2.4.2.7.4	2.4.2.8.1	2.4.2.8.2	2.4.2.8.3	2.4.2.8.4
2.4.3.1.1	2.4.3.1.2	2.4.3.1.3	2.4.3.1.4	2.4.3.2.1	2.4.3.2.2	2.4.3.2.3	2.4.3.2.4
2.4.3.3.1	2.4.3.3.2	2.4.3.3.3	2.4.3.3.4	2.4.3.4.1	2.4.3.4.2	2.4.3.4.3	2.4.3.4.4
2.4.3.5.1	2.4.3.5.2	2.4.3.5.3	2.4.3.5.4	2.4.3.6.1	2.4.3.6.2	2.4.3.6.3	2.4.3.6.4
2.4.3.7.1	2.4.3.7.2	2.4.3.7.3	2.4.3.7.4	2.4.3.8.1	2.4.3.8.2	2.4.3.8.3	2.4.3.8.4
2.4.4.1.1	2.4.4.1.2	2.4.4.1.3	2.4.4.1.4	2.4.4.2.1	2.4.4.2.2	2.4.4.2.3	2.4.4.2.4
2.4.4.3.1	2.4.4.3.2	2.4.4.3.3	2.4.4.3.4	2.4.4.4.1	2.4.4.4.2	2.4.4.4.3	2.4.4.4.4
2.4.4.5.1	2.4.4.5.2	2.4.4.5.3	2.4.4.5.4	2.4.4.6.1	2.4.4.6.2	2.4.4.6.3	2.4.4.6.4
2.4.4.7.1	2.4.4.7.2	2.4.4.7.3	2.4.4.7.4	2.4.4.8.1	2.4.4.8.2	2.4.4.8.3	2.4.4.8.4
2.5.1.1.1	2.5.1.1.2	2.5.1.1.3	2.5.1.1.4	2.5.1.2.1	2.5.1.2.2	2.5.1.2.3	2.5.1.2.4
2.5.1.3.1	2.5.1.3.2	2.5.1.3.3	2.5.1.3.4	2.5.1.4.1	2.5.1.4.2	2.5.1.4.3	2.5.1.4.4
2.5.1.5.1	2.5.1.5.2	2.5.1.5.3	2.5.1.5.4	2.5.1.6.1	2.5.1.6.2	2.5.1.6.3	2.5.1.6.4
2.5.1.7.1	2.5.1.7.2	2.5.1.7.3	2.5.1.7.4	2.5.1.8.1	2.5.1.8.2	2.5.1.8.3	2.5.1.8.4
2.5.2.1.1	2.5.2.1.2	2.5.2.1.3	2.5.2.1.4	2.5.2.2.1	2.5.2.2.2	2.5.2.2.3	2.5.2.2.4
2.5.2.3.1	2.5.2.3.2	2.5.2.3.3	2.5.2.3.4	2.5.2.4.1	2.5.2.4.2	2.5.2.4.3	2.5.2.4.4
2.5.2.5.1	2.5.2.5.2	2.5.2.5.3	2.5.2.5.4	2.5.2.6.1	2.5.2.6.2	2.5.2.6.3	2.5.2.6.4
2.5.2.7.1	2.5.2.7.2	2.5.2.7.3	2.5.2.7.4	2.5.2.8.1	2.5.2.8.2	2.5.2.8.3	2.5.2.8.4
2.5.3.1.1	2.5.3.1.2	2.5.3.1.3	2.5.3.1.4	2.5.3.2.1	2.5.3.2.2	2.5.3.2.3	2.5.3.2.4
2.5.3.3.1	2.5.3.3.2	2.5.3.3.3	2.5.3.3.4	2.5.3.4.1	2.5.3.4.2	2.5.3.4.3	2.5.3.4.4
2.5.3.5.1	2.5.3.5.2	2.5.3.5.3	2.5.3.5.4	2.5.3.6.1	2.5.3.6.2	2.5.3.6.3	2.5.3.6.4
2.5.3.7.1	2.5.3.7.2	2.5.3.7.3	2.5.3.7.4	2.5.3.8.1	2.5.3.8.2	2.5.3.8.3	2.5.3.8.4
2.5.4.1.1	2.5.4.1.2	2.5.4.1.3	2.5.4.1.4	2.5.4.2.1	2.5.4.2.2	2.5.4.2.3	2.5.4.2.4

<363>

<364> <표 1의 계속>

2.5.4.3.1	2.5.4.3.2	2.5.4.3.3	2.5.4.3.4	2.5.4.4.1	2.5.4.4.2	2.5.4.4.3	2.5.4.4.4
2.5.4.5.1	2.5.4.5.2	2.5.4.5.3	2.5.4.5.4	2.5.4.6.1	2.5.4.6.2	2.5.4.6.3	2.5.4.6.4
2.5.4.7.1	2.5.4.7.2	2.5.4.7.3	2.5.4.7.4	2.5.4.8.1	2.5.4.8.2	2.5.4.8.3	2.5.4.8.4
2.6.1.1.1	2.6.1.1.2	2.6.1.1.3	2.6.1.1.4	2.6.1.2.1	2.6.1.2.2	2.6.1.2.3	2.6.1.2.4
2.6.1.3.1	2.6.1.3.2	2.6.1.3.3	2.6.1.3.4	2.6.1.4.1	2.6.1.4.2	2.6.1.4.3	2.6.1.4.4
2.6.1.5.1	2.6.1.5.2	2.6.1.5.3	2.6.1.5.4	2.6.1.6.1	2.6.1.6.2	2.6.1.6.3	2.6.1.6.4
2.6.1.7.1	2.6.1.7.2	2.6.1.7.3	2.6.1.7.4	2.6.1.8.1	2.6.1.8.2	2.6.1.8.3	2.6.1.8.4
2.6.2.1.1	2.6.2.1.2	2.6.2.1.3	2.6.2.1.4	2.6.2.2.1	2.6.2.2.2	2.6.2.2.3	2.6.2.2.4
2.6.2.3.1	2.6.2.3.2	2.6.2.3.3	2.6.2.3.4	2.6.2.4.1	2.6.2.4.2	2.6.2.4.3	2.6.2.4.4
2.6.2.5.1	2.6.2.5.2	2.6.2.5.3	2.6.2.5.4	2.6.2.6.1	2.6.2.6.2	2.6.2.6.3	2.6.2.6.4
2.6.2.7.1	2.6.2.7.2	2.6.2.7.3	2.6.2.7.4	2.6.2.8.1	2.6.2.8.2	2.6.2.8.3	2.6.2.8.4
2.6.3.1.1	2.6.3.1.2	2.6.3.1.3	2.6.3.1.4	2.6.3.2.1	2.6.3.2.2	2.6.3.2.3	2.6.3.2.4
2.6.3.3.1	2.6.3.3.2	2.6.3.3.3	2.6.3.3.4	2.6.3.4.1	2.6.3.4.2	2.6.3.4.3	2.6.3.4.4
2.6.3.5.1	2.6.3.5.2	2.6.3.5.3	2.6.3.5.4	2.6.3.6.1	2.6.3.6.2	2.6.3.6.3	2.6.3.6.4
2.6.3.7.1	2.6.3.7.2	2.6.3.7.3	2.6.3.7.4	2.6.3.8.1	2.6.3.8.2	2.6.3.8.3	2.6.3.8.4
2.6.4.1.1	2.6.4.1.2	2.6.4.1.3	2.6.4.1.4	2.6.4.2.1	2.6.4.2.2	2.6.4.2.3	2.6.4.2.4
2.6.4.3.1	2.6.4.3.2	2.6.4.3.3	2.6.4.3.4	2.6.4.4.1	2.6.4.4.2	2.6.4.4.3	2.6.4.4.4
2.6.4.5.1	2.6.4.5.2	2.6.4.5.3	2.6.4.5.4	2.6.4.6.1	2.6.4.6.2	2.6.4.6.3	2.6.4.6.4
2.6.4.7.1	2.6.4.7.2	2.6.4.7.3	2.6.4.7.4	2.6.4.8.1	2.6.4.8.2	2.6.4.8.3	2.6.4.8.4
2.7.1.1.1	2.7.1.1.2	2.7.1.1.3	2.7.1.1.4	2.7.1.2.1	2.7.1.2.2	2.7.1.2.3	2.7.1.2.4
2.7.1.3.1	2.7.1.3.2	2.7.1.3.3	2.7.1.3.4	2.7.1.4.1	2.7.1.4.2	2.7.1.4.3	2.7.1.4.4
2.7.1.5.1	2.7.1.5.2	2.7.1.5.3	2.7.1.5.4	2.7.1.6.1	2.7.1.6.2	2.7.1.6.3	2.7.1.6.4
2.7.1.7.1	2.7.1.7.2	2.7.1.7.3	2.7.1.7.4	2.7.1.8.1	2.7.1.8.2	2.7.1.8.3	2.7.1.8.4
2.7.2.1.1	2.7.2.1.2	2.7.2.1.3	2.7.2.1.4	2.7.2.2.1	2.7.2.2.2	2.7.2.2.3	2.7.2.2.4
2.7.2.3.1	2.7.2.3.2	2.7.2.3.3	2.7.2.3.4	2.7.2.4.1	2.7.2.4.2	2.7.2.4.3	2.7.2.4.4
2.7.2.5.1	2.7.2.5.2	2.7.2.5.3	2.7.2.5.4	2.7.2.6.1	2.7.2.6.2	2.7.2.6.3	2.7.2.6.4
2.7.2.7.1	2.7.2.7.2	2.7.2.7.3	2.7.2.7.4	2.7.2.8.1	2.7.2.8.2	2.7.2.8.3	2.7.2.8.4
2.7.3.1.1	2.7.3.1.2	2.7.3.1.3	2.7.3.1.4	2.7.3.2.1	2.7.3.2.2	2.7.3.2.3	2.7.3.2.4
2.7.3.3.1	2.7.3.3.2	2.7.3.3.3	2.7.3.3.4	2.7.3.4.1	2.7.3.4.2	2.7.3.4.3	2.7.3.4.4
2.7.3.5.1	2.7.3.5.2	2.7.3.5.3	2.7.3.5.4	2.7.3.6.1	2.7.3.6.2	2.7.3.6.3	2.7.3.6.4
2.7.3.7.1	2.7.3.7.2	2.7.3.7.3	2.7.3.7.4	2.7.3.8.1	2.7.3.8.2	2.7.3.8.3	2.7.3.8.4
2.7.4.1.1	2.7.4.1.2	2.7.4.1.3	2.7.4.1.4	2.7.4.2.1	2.7.4.2.2	2.7.4.2.3	2.7.4.2.4
2.7.4.3.1	2.7.4.3.2	2.7.4.3.3	2.7.4.3.4	2.7.4.4.1	2.7.4.4.2	2.7.4.4.3	2.7.4.4.4
2.7.4.5.1	2.7.4.5.2	2.7.4.5.3	2.7.4.5.4	2.7.4.6.1	2.7.4.6.2	2.7.4.6.3	2.7.4.6.4
2.7.4.7.1	2.7.4.7.2	2.7.4.7.3	2.7.4.7.4	2.7.4.8.1	2.7.4.8.2	2.7.4.8.3	2.7.4.8.4
2.8.1.1.1	2.8.1.1.2	2.8.1.1.3	2.8.1.1.4	2.8.1.2.1	2.8.1.2.2	2.8.1.2.3	2.8.1.2.4
2.8.1.3.1	2.8.1.3.2	2.8.1.3.3	2.8.1.3.4	2.8.1.4.1	2.8.1.4.2	2.8.1.4.3	2.8.1.4.4
2.8.1.5.1	2.8.1.5.2	2.8.1.5.3	2.8.1.5.4	2.8.1.6.1	2.8.1.6.2	2.8.1.6.3	2.8.1.6.4
2.8.1.7.1	2.8.1.7.2	2.8.1.7.3	2.8.1.7.4	2.8.1.8.1	2.8.1.8.2	2.8.1.8.3	2.8.1.8.4
2.8.2.1.1	2.8.2.1.2	2.8.2.1.3	2.8.2.1.4	2.8.2.2.1	2.8.2.2.2	2.8.2.2.3	2.8.2.2.4
2.8.2.3.1	2.8.2.3.2	2.8.2.3.3	2.8.2.3.4	2.8.2.4.1	2.8.2.4.2	2.8.2.4.3	2.8.2.4.4

<365>

<366> <표 1의 계속>

2.8.2.5.1	2.8.2.5.2	2.8.2.5.3	2.8.2.5.4	2.8.2.6.1	2.8.2.6.2	2.8.2.6.3	2.8.2.6.4
2.8.2.7.1	2.8.2.7.2	2.8.2.7.3	2.8.2.7.4	2.8.2.8.1	2.8.2.8.2	2.8.2.8.3	2.8.2.8.4
2.8.3.1.1	2.8.3.1.2	2.8.3.1.3	2.8.3.1.4	2.8.3.2.1	2.8.3.2.2	2.8.3.2.3	2.8.3.2.4
2.8.3.3.1	2.8.3.3.2	2.8.3.3.3	2.8.3.3.4	2.8.3.4.1	2.8.3.4.2	2.8.3.4.3	2.8.3.4.4
2.8.3.5.1	2.8.3.5.2	2.8.3.5.3	2.8.3.5.4	2.8.3.6.1	2.8.3.6.2	2.8.3.6.3	2.8.3.6.4
2.8.3.7.1	2.8.3.7.2	2.8.3.7.3	2.8.3.7.4	2.8.3.8.1	2.8.3.8.2	2.8.3.8.3	2.8.3.8.4
2.8.4.1.1	2.8.4.1.2	2.8.4.1.3	2.8.4.1.4	2.8.4.2.1	2.8.4.2.2	2.8.4.2.3	2.8.4.2.4
2.8.4.3.1	2.8.4.3.2	2.8.4.3.3	2.8.4.3.4	2.8.4.4.1	2.8.4.4.2	2.8.4.4.3	2.8.4.4.4
2.8.4.5.1	2.8.4.5.2	2.8.4.5.3	2.8.4.5.4	2.8.4.6.1	2.8.4.6.2	2.8.4.6.3	2.8.4.6.4
2.8.4.7.1	2.8.4.7.2	2.8.4.7.3	2.8.4.7.4	2.8.4.8.1	2.8.4.8.2	2.8.4.8.3	2.8.4.8.4
3.1.1.1.1	3.1.1.1.2	3.1.1.1.3	3.1.1.1.4	3.1.1.2.1	3.1.1.2.2	3.1.1.2.3	3.1.1.2.4
3.1.1.3.1	3.1.1.3.2	3.1.1.3.3	3.1.1.3.4	3.1.1.4.1	3.1.1.4.2	3.1.1.4.3	3.1.1.4.4
3.1.1.5.1	3.1.1.5.2	3.1.1.5.3	3.1.1.5.4	3.1.1.6.1	3.1.1.6.2	3.1.1.6.3	3.1.1.6.4
3.1.1.7.1	3.1.1.7.2	3.1.1.7.3	3.1.1.7.4	3.1.1.8.1	3.1.1.8.2	3.1.1.8.3	3.1.1.8.4
3.1.2.1.1	3.1.2.1.2	3.1.2.1.3	3.1.2.1.4	3.1.2.2.1	3.1.2.2.2	3.1.2.2.3	3.1.2.2.4
3.1.2.3.1	3.1.2.3.2	3.1.2.3.3	3.1.2.3.4	3.1.2.4.1	3.1.2.4.2	3.1.2.4.3	3.1.2.4.4
3.1.2.5.1	3.1.2.5.2	3.1.2.5.3	3.1.2.5.4	3.1.2.6.1	3.1.2.6.2	3.1.2.6.3	3.1.2.6.4
3.1.2.7.1	3.1.2.7.2	3.1.2.7.3	3.1.2.7.4	3.1.2.8.1	3.1.2.8.2	3.1.2.8.3	3.1.2.8.4
3.1.3.1.1	3.1.3.1.2	3.1.3.1.3	3.1.3.1.4	3.1.3.2.1	3.1.3.2.2	3.1.3.2.3	3.1.3.2.4
3.1.3.3.1	3.1.3.3.2	3.1.3.3.3	3.1.3.3.4	3.1.3.4.1	3.1.3.4.2	3.1.3.4.3	3.1.3.4.4
3.1.3.5.1	3.1.3.5.2	3.1.3.5.3	3.1.3.5.4	3.1.3.6.1	3.1.3.6.2	3.1.3.6.3	3.1.3.6.4
3.1.3.7.1	3.1.3.7.2	3.1.3.7.3	3.1.3.7.4	3.1.3.8.1	3.1.3.8.2	3.1.3.8.3	3.1.3.8.4
3.1.4.1.1	3.1.4.1.2	3.1.4.1.3	3.1.4.1.4	3.1.4.2.1	3.1.4.2.2	3.1.4.2.3	3.1.4.2.4
3.1.4.3.1	3.1.4.3.2	3.1.4.3.3	3.1.4.3.4	3.1.4.4.1	3.1.4.4.2	3.1.4.4.3	3.1.4.4.4
3.1.4.5.1	3.1.4.5.2	3.1.4.5.3	3.1.4.5.4	3.1.4.6.1	3.1.4.6.2	3.1.4.6.3	3.1.4.6.4
3.1.4.7.1	3.1.4.7.2	3.1.4.7.3	3.1.4.7.4	3.1.4.8.1	3.1.4.8.2	3.1.4.8.3	3.1.4.8.4
3.2.1.1.1	3.2.1.1.2	3.2.1.1.3	3.2.1.1.4	3.2.1.2.1	3.2.1.2.2	3.2.1.2.3	3.2.1.2.4
3.2.1.3.1	3.2.1.3.2	3.2.1.3.3	3.2.1.3.4	3.2.1.4.1	3.2.1.4.2	3.2.1.4.3	3.2.1.4.4
3.2.1.5.1	3.2.1.5.2	3.2.1.5.3	3.2.1.5.4	3.2.1.6.1	3.2.1.6.2	3.2.1.6.3	3.2.1.6.4
3.2.1.7.1	3.2.1.7.2	3.2.1.7.3	3.2.1.7.4	3.2.1.8.1	3.2.1.8.2	3.2.1.8.3	3.2.1.8.4
3.2.2.1.1	3.2.2.1.2	3.2.2.1.3	3.2.2.1.4	3.2.2.2.1	3.2.2.2.2	3.2.2.2.3	3.2.2.2.4
3.2.2.3.1	3.2.2.3.2	3.2.2.3.3	3.2.2.3.4	3.2.2.4.1	3.2.2.4.2	3.2.2.4.3	3.2.2.4.4
3.2.2.5.1	3.2.2.5.2	3.2.2.5.3	3.2.2.5.4	3.2.2.6.1	3.2.2.6.2	3.2.2.6.3	3.2.2.6.4
3.2.2.7.1	3.2.2.7.2	3.2.2.7.3	3.2.2.7.4	3.2.2.8.1	3.2.2.8.2	3.2.2.8.3	3.2.2.8.4
3.2.3.1.1	3.2.3.1.2	3.2.3.1.3	3.2.3.1.4	3.2.3.2.1	3.2.3.2.2	3.2.3.2.3	3.2.3.2.4
3.2.3.3.1	3.2.3.3.2	3.2.3.3.3	3.2.3.3.4	3.2.3.4.1	3.2.3.4.2	3.2.3.4.3	3.2.3.4.4
3.2.3.5.1	3.2.3.5.2	3.2.3.5.3	3.2.3.5.4	3.2.3.6.1	3.2.3.6.2	3.2.3.6.3	3.2.3.6.4
3.2.3.7.1	3.2.3.7.2	3.2.3.7.3	3.2.3.7.4	3.2.3.8.1	3.2.3.8.2	3.2.3.8.3	3.2.3.8.4
3.2.4.1.1	3.2.4.1.2	3.2.4.1.3	3.2.4.1.4	3.2.4.2.1	3.2.4.2.2	3.2.4.2.3	3.2.4.2.4
3.2.4.3.1	3.2.4.3.2	3.2.4.3.3	3.2.4.3.4	3.2.4.4.1	3.2.4.4.2	3.2.4.4.3	3.2.4.4.4
3.2.4.5.1	3.2.4.5.2	3.2.4.5.3	3.2.4.5.4	3.2.4.6.1	3.2.4.6.2	3.2.4.6.3	3.2.4.6.4

<367>

<368> <표 1의 계속>

3.2.4.7.1	3.2.4.7.2	3.2.4.7.3	3.2.4.7.4	3.2.4.8.1	3.2.4.8.2	3.2.4.8.3	3.2.4.8.4
3.3.1.1.1	3.3.1.1.2	3.3.1.1.3	3.3.1.1.4	3.3.1.2.1	3.3.1.2.2	3.3.1.2.3	3.3.1.2.4
3.3.1.3.1	3.3.1.3.2	3.3.1.3.3	3.3.1.3.4	3.3.1.4.1	3.3.1.4.2	3.3.1.4.3	3.3.1.4.4
3.3.1.5.1	3.3.1.5.2	3.3.1.5.3	3.3.1.5.4	3.3.1.6.1	3.3.1.6.2	3.3.1.6.3	3.3.1.6.4
3.3.1.7.1	3.3.1.7.2	3.3.1.7.3	3.3.1.7.4	3.3.1.8.1	3.3.1.8.2	3.3.1.8.3	3.3.1.8.4
3.3.2.1.1	3.3.2.1.2	3.3.2.1.3	3.3.2.1.4	3.3.2.2.1	3.3.2.2.2	3.3.2.2.3	3.3.2.2.4
3.3.2.3.1	3.3.2.3.2	3.3.2.3.3	3.3.2.3.4	3.3.2.4.1	3.3.2.4.2	3.3.2.4.3	3.3.2.4.4
3.3.2.5.1	3.3.2.5.2	3.3.2.5.3	3.3.2.5.4	3.3.2.6.1	3.3.2.6.2	3.3.2.6.3	3.3.2.6.4
3.3.2.7.1	3.3.2.7.2	3.3.2.7.3	3.3.2.7.4	3.3.2.8.1	3.3.2.8.2	3.3.2.8.3	3.3.2.8.4
3.3.3.1.1	3.3.3.1.2	3.3.3.1.3	3.3.3.1.4	3.3.3.2.1	3.3.3.2.2	3.3.3.2.3	3.3.3.2.4
3.3.3.3.1	3.3.3.3.2	3.3.3.3.3	3.3.3.3.4	3.3.3.4.1	3.3.3.4.2	3.3.3.4.3	3.3.3.4.4
3.3.3.5.1	3.3.3.5.2	3.3.3.5.3	3.3.3.5.4	3.3.3.6.1	3.3.3.6.2	3.3.3.6.3	3.3.3.6.4
3.3.3.7.1	3.3.3.7.2	3.3.3.7.3	3.3.3.7.4	3.3.3.8.1	3.3.3.8.2	3.3.3.8.3	3.3.3.8.4
3.3.4.1.1	3.3.4.1.2	3.3.4.1.3	3.3.4.1.4	3.3.4.2.1	3.3.4.2.2	3.3.4.2.3	3.3.4.2.4
3.3.4.3.1	3.3.4.3.2	3.3.4.3.3	3.3.4.3.4	3.3.4.4.1	3.3.4.4.2	3.3.4.4.3	3.3.4.4.4
3.3.4.5.1	3.3.4.5.2	3.3.4.5.3	3.3.4.5.4	3.3.4.6.1	3.3.4.6.2	3.3.4.6.3	3.3.4.6.4
3.3.4.7.1	3.3.4.7.2	3.3.4.7.3	3.3.4.7.4	3.3.4.8.1	3.3.4.8.2	3.3.4.8.3	3.3.4.8.4
3.4.1.1.1	3.4.1.1.2	3.4.1.1.3	3.4.1.1.4	3.4.1.2.1	3.4.1.2.2	3.4.1.2.3	3.4.1.2.4
3.4.1.3.1	3.4.1.3.2	3.4.1.3.3	3.4.1.3.4	3.4.1.4.1	3.4.1.4.2	3.4.1.4.3	3.4.1.4.4
3.4.1.5.1	3.4.1.5.2	3.4.1.5.3	3.4.1.5.4	3.4.1.6.1	3.4.1.6.2	3.4.1.6.3	3.4.1.6.4
3.4.1.7.1	3.4.1.7.2	3.4.1.7.3	3.4.1.7.4	3.4.1.8.1	3.4.1.8.2	3.4.1.8.3	3.4.1.8.4
3.4.2.1.1	3.4.2.1.2	3.4.2.1.3	3.4.2.1.4	3.4.2.2.1	3.4.2.2.2	3.4.2.2.3	3.4.2.2.4
3.4.2.3.1	3.4.2.3.2	3.4.2.3.3	3.4.2.3.4	3.4.2.4.1	3.4.2.4.2	3.4.2.4.3	3.4.2.4.4
3.4.2.5.1	3.4.2.5.2	3.4.2.5.3	3.4.2.5.4	3.4.2.6.1	3.4.2.6.2	3.4.2.6.3	3.4.2.6.4
3.4.2.7.1	3.4.2.7.2	3.4.2.7.3	3.4.2.7.4	3.4.2.8.1	3.4.2.8.2	3.4.2.8.3	3.4.2.8.4
3.4.3.1.1	3.4.3.1.2	3.4.3.1.3	3.4.3.1.4	3.4.3.2.1	3.4.3.2.2	3.4.3.2.3	3.4.3.2.4
3.4.3.3.1	3.4.3.3.2	3.4.3.3.3	3.4.3.3.4	3.4.3.4.1	3.4.3.4.2	3.4.3.4.3	3.4.3.4.4
3.4.3.5.1	3.4.3.5.2	3.4.3.5.3	3.4.3.5.4	3.4.3.6.1	3.4.3.6.2	3.4.3.6.3	3.4.3.6.4
3.4.3.7.1	3.4.3.7.2	3.4.3.7.3	3.4.3.7.4	3.4.3.8.1	3.4.3.8.2	3.4.3.8.3	3.4.3.8.4
3.4.4.1.1	3.4.4.1.2	3.4.4.1.3	3.4.4.1.4	3.4.4.2.1	3.4.4.2.2	3.4.4.2.3	3.4.4.2.4
3.4.4.3.1	3.4.4.3.2	3.4.4.3.3	3.4.4.3.4	3.4.4.4.1	3.4.4.4.2	3.4.4.4.3	3.4.4.4.4
3.4.4.5.1	3.4.4.5.2	3.4.4.5.3	3.4.4.5.4	3.4.4.6.1	3.4.4.6.2	3.4.4.6.3	3.4.4.6.4
3.4.4.7.1	3.4.4.7.2	3.4.4.7.3	3.4.4.7.4	3.4.4.8.1	3.4.4.8.2	3.4.4.8.3	3.4.4.8.4
3.5.1.1.1	3.5.1.1.2	3.5.1.1.3	3.5.1.1.4	3.5.1.2.1	3.5.1.2.2	3.5.1.2.3	3.5.1.2.4
3.5.1.3.1	3.5.1.3.2	3.5.1.3.3	3.5.1.3.4	3.5.1.4.1	3.5.1.4.2	3.5.1.4.3	3.5.1.4.4
3.5.1.5.1	3.5.1.5.2	3.5.1.5.3	3.5.1.5.4	3.5.1.6.1	3.5.1.6.2	3.5.1.6.3	3.5.1.6.4
3.5.1.7.1	3.5.1.7.2	3.5.1.7.3	3.5.1.7.4	3.5.1.8.1	3.5.1.8.2	3.5.1.8.3	3.5.1.8.4
3.5.2.1.1	3.5.2.1.2	3.5.2.1.3	3.5.2.1.4	3.5.2.2.1	3.5.2.2.2	3.5.2.2.3	3.5.2.2.4
3.5.2.3.1	3.5.2.3.2	3.5.2.3.3	3.5.2.3.4	3.5.2.4.1	3.5.2.4.2	3.5.2.4.3	3.5.2.4.4
3.5.2.5.1	3.5.2.5.2	3.5.2.5.3	3.5.2.5.4	3.5.2.6.1	3.5.2.6.2	3.5.2.6.3	3.5.2.6.4
3.5.2.7.1	3.5.2.7.2	3.5.2.7.3	3.5.2.7.4	3.5.2.8.1	3.5.2.8.2	3.5.2.8.3	3.5.2.8.4

<369>

<370> <표 1의 계속>

3.5.3.1.1	3.5.3.1.2	3.5.3.1.3	3.5.3.1.4	3.5.3.2.1	3.5.3.2.2	3.5.3.2.3	3.5.3.2.4
3.5.3.3.1	3.5.3.3.2	3.5.3.3.3	3.5.3.3.4	3.5.3.4.1	3.5.3.4.2	3.5.3.4.3	3.5.3.4.4
3.5.3.5.1	3.5.3.5.2	3.5.3.5.3	3.5.3.5.4	3.5.3.6.1	3.5.3.6.2	3.5.3.6.3	3.5.3.6.4
3.5.3.7.1	3.5.3.7.2	3.5.3.7.3	3.5.3.7.4	3.5.3.8.1	3.5.3.8.2	3.5.3.8.3	3.5.3.8.4
3.5.4.1.1	3.5.4.1.2	3.5.4.1.3	3.5.4.1.4	3.5.4.2.1	3.5.4.2.2	3.5.4.2.3	3.5.4.2.4
3.5.4.3.1	3.5.4.3.2	3.5.4.3.3	3.5.4.3.4	3.5.4.4.1	3.5.4.4.2	3.5.4.4.3	3.5.4.4.4
3.5.4.5.1	3.5.4.5.2	3.5.4.5.3	3.5.4.5.4	3.5.4.6.1	3.5.4.6.2	3.5.4.6.3	3.5.4.6.4
3.5.4.7.1	3.5.4.7.2	3.5.4.7.3	3.5.4.7.4	3.5.4.8.1	3.5.4.8.2	3.5.4.8.3	3.5.4.8.4
3.6.1.1.1	3.6.1.1.2	3.6.1.1.3	3.6.1.1.4	3.6.1.2.1	3.6.1.2.2	3.6.1.2.3	3.6.1.2.4
3.6.1.3.1	3.6.1.3.2	3.6.1.3.3	3.6.1.3.4	3.6.1.4.1	3.6.1.4.2	3.6.1.4.3	3.6.1.4.4
3.6.1.5.1	3.6.1.5.2	3.6.1.5.3	3.6.1.5.4	3.6.1.6.1	3.6.1.6.2	3.6.1.6.3	3.6.1.6.4
3.6.1.7.1	3.6.1.7.2	3.6.1.7.3	3.6.1.7.4	3.6.1.8.1	3.6.1.8.2	3.6.1.8.3	3.6.1.8.4
3.6.2.1.1	3.6.2.1.2	3.6.2.1.3	3.6.2.1.4	3.6.2.2.1	3.6.2.2.2	3.6.2.2.3	3.6.2.2.4
3.6.2.3.1	3.6.2.3.2	3.6.2.3.3	3.6.2.3.4	3.6.2.4.1	3.6.2.4.2	3.6.2.4.3	3.6.2.4.4
3.6.2.5.1	3.6.2.5.2	3.6.2.5.3	3.6.2.5.4	3.6.2.6.1	3.6.2.6.2	3.6.2.6.3	3.6.2.6.4
3.6.2.7.1	3.6.2.7.2	3.6.2.7.3	3.6.2.7.4	3.6.2.8.1	3.6.2.8.2	3.6.2.8.3	3.6.2.8.4
3.6.3.1.1	3.6.3.1.2	3.6.3.1.3	3.6.3.1.4	3.6.3.2.1	3.6.3.2.2	3.6.3.2.3	3.6.3.2.4
3.6.3.3.1	3.6.3.3.2	3.6.3.3.3	3.6.3.3.4	3.6.3.4.1	3.6.3.4.2	3.6.3.4.3	3.6.3.4.4
3.6.3.5.1	3.6.3.5.2	3.6.3.5.3	3.6.3.5.4	3.6.3.6.1	3.6.3.6.2	3.6.3.6.3	3.6.3.6.4
3.6.3.7.1	3.6.3.7.2	3.6.3.7.3	3.6.3.7.4	3.6.3.8.1	3.6.3.8.2	3.6.3.8.3	3.6.3.8.4
3.6.4.1.1	3.6.4.1.2	3.6.4.1.3	3.6.4.1.4	3.6.4.2.1	3.6.4.2.2	3.6.4.2.3	3.6.4.2.4
3.6.4.3.1	3.6.4.3.2	3.6.4.3.3	3.6.4.3.4	3.6.4.4.1	3.6.4.4.2	3.6.4.4.3	3.6.4.4.4
3.6.4.5.1	3.6.4.5.2	3.6.4.5.3	3.6.4.5.4	3.6.4.6.1	3.6.4.6.2	3.6.4.6.3	3.6.4.6.4
3.6.4.7.1	3.6.4.7.2	3.6.4.7.3	3.6.4.7.4	3.6.4.8.1	3.6.4.8.2	3.6.4.8.3	3.6.4.8.4
3.7.1.1.1	3.7.1.1.2	3.7.1.1.3	3.7.1.1.4	3.7.1.2.1	3.7.1.2.2	3.7.1.2.3	3.7.1.2.4
3.7.1.3.1	3.7.1.3.2	3.7.1.3.3	3.7.1.3.4	3.7.1.4.1	3.7.1.4.2	3.7.1.4.3	3.7.1.4.4
3.7.1.5.1	3.7.1.5.2	3.7.1.5.3	3.7.1.5.4	3.7.1.6.1	3.7.1.6.2	3.7.1.6.3	3.7.1.6.4
3.7.1.7.1	3.7.1.7.2	3.7.1.7.3	3.7.1.7.4	3.7.1.8.1	3.7.1.8.2	3.7.1.8.3	3.7.1.8.4
3.7.2.1.1	3.7.2.1.2	3.7.2.1.3	3.7.2.1.4	3.7.2.2.1	3.7.2.2.2	3.7.2.2.3	3.7.2.2.4
3.7.2.3.1	3.7.2.3.2	3.7.2.3.3	3.7.2.3.4	3.7.2.4.1	3.7.2.4.2	3.7.2.4.3	3.7.2.4.4
3.7.2.5.1	3.7.2.5.2	3.7.2.5.3	3.7.2.5.4	3.7.2.6.1	3.7.2.6.2	3.7.2.6.3	3.7.2.6.4
3.7.2.7.1	3.7.2.7.2	3.7.2.7.3	3.7.2.7.4	3.7.2.8.1	3.7.2.8.2	3.7.2.8.3	3.7.2.8.4
3.7.3.1.1	3.7.3.1.2	3.7.3.1.3	3.7.3.1.4	3.7.3.2.1	3.7.3.2.2	3.7.3.2.3	3.7.3.2.4
3.7.3.3.1	3.7.3.3.2	3.7.3.3.3	3.7.3.3.4	3.7.3.4.1	3.7.3.4.2	3.7.3.4.3	3.7.3.4.4
3.7.3.5.1	3.7.3.5.2	3.7.3.5.3	3.7.3.5.4	3.7.3.6.1	3.7.3.6.2	3.7.3.6.3	3.7.3.6.4
3.7.3.7.1	3.7.3.7.2	3.7.3.7.3	3.7.3.7.4	3.7.3.8.1	3.7.3.8.2	3.7.3.8.3	3.7.3.8.4
3.7.4.1.1	3.7.4.1.2	3.7.4.1.3	3.7.4.1.4	3.7.4.2.1	3.7.4.2.2	3.7.4.2.3	3.7.4.2.4
3.7.4.3.1	3.7.4.3.2	3.7.4.3.3	3.7.4.3.4	3.7.4.4.1	3.7.4.4.2	3.7.4.4.3	3.7.4.4.4
3.7.4.5.1	3.7.4.5.2	3.7.4.5.3	3.7.4.5.4	3.7.4.6.1	3.7.4.6.2	3.7.4.6.3	3.7.4.6.4
3.7.4.7.1	3.7.4.7.2	3.7.4.7.3	3.7.4.7.4	3.7.4.8.1	3.7.4.8.2	3.7.4.8.3	3.7.4.8.4
3.8.1.1.1	3.8.1.1.2	3.8.1.1.3	3.8.1.1.4	3.8.1.2.1	3.8.1.2.2	3.8.1.2.3	3.8.1.2.4

<371>

<372>

<표 1의 계속>

[illegible]

<373>

<374> <표 1의 계속>

4.2.3.5.1	4.2.3.5.2	4.2.3.5.3	4.2.3.5.4	4.2.3.6.1	4.2.3.6.2	4.2.3.6.3	4.2.3.6.4
4.2.3.7.1	4.2.3.7.2	4.2.3.7.3	4.2.3.7.4	4.2.3.8.1	4.2.3.8.2	4.2.3.8.3	4.2.3.8.4
4.2.4.1.1	4.2.4.1.2	4.2.4.1.3	4.2.4.1.4	4.2.4.2.1	4.2.4.2.2	4.2.4.2.3	4.2.4.2.4
4.2.4.3.1	4.2.4.3.2	4.2.4.3.3	4.2.4.3.4	4.2.4.4.1	4.2.4.4.2	4.2.4.4.3	4.2.4.4.4
4.2.4.5.1	4.2.4.5.2	4.2.4.5.3	4.2.4.5.4	4.2.4.6.1	4.2.4.6.2	4.2.4.6.3	4.2.4.6.4
4.2.4.7.1	4.2.4.7.2	4.2.4.7.3	4.2.4.7.4	4.2.4.8.1	4.2.4.8.2	4.2.4.8.3	4.2.4.8.4
4.3.1.1.1	4.3.1.1.2	4.3.1.1.3	4.3.1.1.4	4.3.1.2.1	4.3.1.2.2	4.3.1.2.3	4.3.1.2.4
4.3.1.3.1	4.3.1.3.2	4.3.1.3.3	4.3.1.3.4	4.3.1.4.1	4.3.1.4.2	4.3.1.4.3	4.3.1.4.4
4.3.1.5.1	4.3.1.5.2	4.3.1.5.3	4.3.1.5.4	4.3.1.6.1	4.3.1.6.2	4.3.1.6.3	4.3.1.6.4
4.3.1.7.1	4.3.1.7.2	4.3.1.7.3	4.3.1.7.4	4.3.1.8.1	4.3.1.8.2	4.3.1.8.3	4.3.1.8.4
4.3.2.1.1	4.3.2.1.2	4.3.2.1.3	4.3.2.1.4	4.3.2.2.1	4.3.2.2.2	4.3.2.2.3	4.3.2.2.4
4.3.2.3.1	4.3.2.3.2	4.3.2.3.3	4.3.2.3.4	4.3.2.4.1	4.3.2.4.2	4.3.2.4.3	4.3.2.4.4
4.3.2.5.1	4.3.2.5.2	4.3.2.5.3	4.3.2.5.4	4.3.2.6.1	4.3.2.6.2	4.3.2.6.3	4.3.2.6.4
4.3.2.7.1	4.3.2.7.2	4.3.2.7.3	4.3.2.7.4	4.3.2.8.1	4.3.2.8.2	4.3.2.8.3	4.3.2.8.4
4.3.3.1.1	4.3.3.1.2	4.3.3.1.3	4.3.3.1.4	4.3.3.2.1	4.3.3.2.2	4.3.3.2.3	4.3.3.2.4
4.3.3.3.1	4.3.3.3.2	4.3.3.3.3	4.3.3.3.4	4.3.3.4.1	4.3.3.4.2	4.3.3.4.3	4.3.3.4.4
4.3.3.5.1	4.3.3.5.2	4.3.3.5.3	4.3.3.5.4	4.3.3.6.1	4.3.3.6.2	4.3.3.6.3	4.3.3.6.4
4.3.3.7.1	4.3.3.7.2	4.3.3.7.3	4.3.3.7.4	4.3.3.8.1	4.3.3.8.2	4.3.3.8.3	4.3.3.8.4
4.3.4.1.1	4.3.4.1.2	4.3.4.1.3	4.3.4.1.4	4.3.4.2.1	4.3.4.2.2	4.3.4.2.3	4.3.4.2.4
4.3.4.3.1	4.3.4.3.2	4.3.4.3.3	4.3.4.3.4	4.3.4.4.1	4.3.4.4.2	4.3.4.4.3	4.3.4.4.4
4.3.4.5.1	4.3.4.5.2	4.3.4.5.3	4.3.4.5.4	4.3.4.6.1	4.3.4.6.2	4.3.4.6.3	4.3.4.6.4
4.3.4.7.1	4.3.4.7.2	4.3.4.7.3	4.3.4.7.4	4.3.4.8.1	4.3.4.8.2	4.3.4.8.3	4.3.4.8.4
4.4.1.1.1	4.4.1.1.2	4.4.1.1.3	4.4.1.1.4	4.4.1.2.1	4.4.1.2.2	4.4.1.2.3	4.4.1.2.4
4.4.1.3.1	4.4.1.3.2	4.4.1.3.3	4.4.1.3.4	4.4.1.4.1	4.4.1.4.2	4.4.1.4.3	4.4.1.4.4
4.4.1.5.1	4.4.1.5.2	4.4.1.5.3	4.4.1.5.4	4.4.1.6.1	4.4.1.6.2	4.4.1.6.3	4.4.1.6.4
4.4.1.7.1	4.4.1.7.2	4.4.1.7.3	4.4.1.7.4	4.4.1.8.1	4.4.1.8.2	4.4.1.8.3	4.4.1.8.4
4.4.2.1.1	4.4.2.1.2	4.4.2.1.3	4.4.2.1.4	4.4.2.2.1	4.4.2.2.2	4.4.2.2.3	4.4.2.2.4
4.4.2.3.1	4.4.2.3.2	4.4.2.3.3	4.4.2.3.4	4.4.2.4.1	4.4.2.4.2	4.4.2.4.3	4.4.2.4.4
4.4.2.5.1	4.4.2.5.2	4.4.2.5.3	4.4.2.5.4	4.4.2.6.1	4.4.2.6.2	4.4.2.6.3	4.4.2.6.4
4.4.2.7.1	4.4.2.7.2	4.4.2.7.3	4.4.2.7.4	4.4.2.8.1	4.4.2.8.2	4.4.2.8.3	4.4.2.8.4
4.4.3.1.1	4.4.3.1.2	4.4.3.1.3	4.4.3.1.4	4.4.3.2.1	4.4.3.2.2	4.4.3.2.3	4.4.3.2.4
4.4.3.3.1	4.4.3.3.2	4.4.3.3.3	4.4.3.3.4	4.4.3.4.1	4.4.3.4.2	4.4.3.4.3	4.4.3.4.4
4.4.3.5.1	4.4.3.5.2	4.4.3.5.3	4.4.3.5.4	4.4.3.6.1	4.4.3.6.2	4.4.3.6.3	4.4.3.6.4
4.4.3.7.1	4.4.3.7.2	4.4.3.7.3	4.4.3.7.4	4.4.3.8.1	4.4.3.8.2	4.4.3.8.3	4.4.3.8.4
4.4.4.1.1	4.4.4.1.2	4.4.4.1.3	4.4.4.1.4	4.4.4.2.1	4.4.4.2.2	4.4.4.2.3	4.4.4.2.4
4.4.4.3.1	4.4.4.3.2	4.4.4.3.3	4.4.4.3.4	4.4.4.4.1	4.4.4.4.2	4.4.4.4.3	4.4.4.4.4
4.4.4.5.1	4.4.4.5.2	4.4.4.5.3	4.4.4.5.4	4.4.4.6.1	4.4.4.6.2	4.4.4.6.3	4.4.4.6.4
4.4.4.7.1	4.4.4.7.2	4.4.4.7.3	4.4.4.7.4	4.4.4.8.1	4.4.4.8.2	4.4.4.8.3	4.4.4.8.4
4.5.1.1.1	4.5.1.1.2	4.5.1.1.3	4.5.1.1.4	4.5.1.2.1	4.5.1.2.2	4.5.1.2.3	4.5.1.2.4
4.5.1.3.1	4.5.1.3.2	4.5.1.3.3	4.5.1.3.4	4.5.1.4.1	4.5.1.4.2	4.5.1.4.3	4.5.1.4.4
4.5.1.5.1	4.5.1.5.2	4.5.1.5.3	4.5.1.5.4	4.5.1.6.1	4.5.1.6.2	4.5.1.6.3	4.5.1.6.4

<375>

<376> <표 1의 계속>

4.5.1.7.1	4.5.1.7.2	4.5.1.7.3	4.5.1.7.4	4.5.1.8.1	4.5.1.8.2	4.5.1.8.3	4.5.1.8.4
4.5.2.1.1	4.5.2.1.2	4.5.2.1.3	4.5.2.1.4	4.5.2.2.1	4.5.2.2.2	4.5.2.2.3	4.5.2.2.4
4.5.2.3.1	4.5.2.3.2	4.5.2.3.3	4.5.2.3.4	4.5.2.4.1	4.5.2.4.2	4.5.2.4.3	4.5.2.4.4
4.5.2.5.1	4.5.2.5.2	4.5.2.5.3	4.5.2.5.4	4.5.2.6.1	4.5.2.6.2	4.5.2.6.3	4.5.2.6.4
4.5.2.7.1	4.5.2.7.2	4.5.2.7.3	4.5.2.7.4	4.5.2.8.1	4.5.2.8.2	4.5.2.8.3	4.5.2.8.4
4.5.3.1.1	4.5.3.1.2	4.5.3.1.3	4.5.3.1.4	4.5.3.2.1	4.5.3.2.2	4.5.3.2.3	4.5.3.2.4
4.5.3.3.1	4.5.3.3.2	4.5.3.3.3	4.5.3.3.4	4.5.3.4.1	4.5.3.4.2	4.5.3.4.3	4.5.3.4.4
4.5.3.5.1	4.5.3.5.2	4.5.3.5.3	4.5.3.5.4	4.5.3.6.1	4.5.3.6.2	4.5.3.6.3	4.5.3.6.4
4.5.3.7.1	4.5.3.7.2	4.5.3.7.3	4.5.3.7.4	4.5.3.8.1	4.5.3.8.2	4.5.3.8.3	4.5.3.8.4
4.5.4.1.1	4.5.4.1.2	4.5.4.1.3	4.5.4.1.4	4.5.4.2.1	4.5.4.2.2	4.5.4.2.3	4.5.4.2.4
4.5.4.3.1	4.5.4.3.2	4.5.4.3.3	4.5.4.3.4	4.5.4.4.1	4.5.4.4.2	4.5.4.4.3	4.5.4.4.4
4.5.4.5.1	4.5.4.5.2	4.5.4.5.3	4.5.4.5.4	4.5.4.6.1	4.5.4.6.2	4.5.4.6.3	4.5.4.6.4
4.5.4.7.1	4.5.4.7.2	4.5.4.7.3	4.5.4.7.4	4.5.4.8.1	4.5.4.8.2	4.5.4.8.3	4.5.4.8.4
4.6.1.1.1	4.6.1.1.2	4.6.1.1.3	4.6.1.1.4	4.6.1.2.1	4.6.1.2.2	4.6.1.2.3	4.6.1.2.4
4.6.1.3.1	4.6.1.3.2	4.6.1.3.3	4.6.1.3.4	4.6.1.4.1	4.6.1.4.2	4.6.1.4.3	4.6.1.4.4
4.6.1.5.1	4.6.1.5.2	4.6.1.5.3	4.6.1.5.4	4.6.1.6.1	4.6.1.6.2	4.6.1.6.3	4.6.1.6.4
4.6.1.7.1	4.6.1.7.2	4.6.1.7.3	4.6.1.7.4	4.6.1.8.1	4.6.1.8.2	4.6.1.8.3	4.6.1.8.4
4.6.2.1.1	4.6.2.1.2	4.6.2.1.3	4.6.2.1.4	4.6.2.2.1	4.6.2.2.2	4.6.2.2.3	4.6.2.2.4
4.6.2.3.1	4.6.2.3.2	4.6.2.3.3	4.6.2.3.4	4.6.2.4.1	4.6.2.4.2	4.6.2.4.3	4.6.2.4.4
4.6.2.5.1	4.6.2.5.2	4.6.2.5.3	4.6.2.5.4	4.6.2.6.1	4.6.2.6.2	4.6.2.6.3	4.6.2.6.4
4.6.2.7.1	4.6.2.7.2	4.6.2.7.3	4.6.2.7.4	4.6.2.8.1	4.6.2.8.2	4.6.2.8.3	4.6.2.8.4
4.6.3.1.1	4.6.3.1.2	4.6.3.1.3	4.6.3.1.4	4.6.3.2.1	4.6.3.2.2	4.6.3.2.3	4.6.3.2.4
4.6.3.3.1	4.6.3.3.2	4.6.3.3.3	4.6.3.3.4	4.6.3.4.1	4.6.3.4.2	4.6.3.4.3	4.6.3.4.4
4.6.3.5.1	4.6.3.5.2	4.6.3.5.3	4.6.3.5.4	4.6.3.6.1	4.6.3.6.2	4.6.3.6.3	4.6.3.6.4
4.6.3.7.1	4.6.3.7.2	4.6.3.7.3	4.6.3.7.4	4.6.3.8.1	4.6.3.8.2	4.6.3.8.3	4.6.3.8.4
4.6.4.1.1	4.6.4.1.2	4.6.4.1.3	4.6.4.1.4	4.6.4.2.1	4.6.4.2.2	4.6.4.2.3	4.6.4.2.4
4.6.4.3.1	4.6.4.3.2	4.6.4.3.3	4.6.4.3.4	4.6.4.4.1	4.6.4.4.2	4.6.4.4.3	4.6.4.4.4
4.6.4.5.1	4.6.4.5.2	4.6.4.5.3	4.6.4.5.4	4.6.4.6.1	4.6.4.6.2	4.6.4.6.3	4.6.4.6.4
4.6.4.7.1	4.6.4.7.2	4.6.4.7.3	4.6.4.7.4	4.6.4.8.1	4.6.4.8.2	4.6.4.8.3	4.6.4.8.4
4.7.1.1.1	4.7.1.1.2	4.7.1.1.3	4.7.1.1.4	4.7.1.2.1	4.7.1.2.2	4.7.1.2.3	4.7.1.2.4
4.7.1.3.1	4.7.1.3.2	4.7.1.3.3	4.7.1.3.4	4.7.1.4.1	4.7.1.4.2	4.7.1.4.3	4.7.1.4.4
4.7.1.5.1	4.7.1.5.2	4.7.1.5.3	4.7.1.5.4	4.7.1.6.1	4.7.1.6.2	4.7.1.6.3	4.7.1.6.4
4.7.1.7.1	4.7.1.7.2	4.7.1.7.3	4.7.1.7.4	4.7.1.8.1	4.7.1.8.2	4.7.1.8.3	4.7.1.8.4
4.7.2.1.1	4.7.2.1.2	4.7.2.1.3	4.7.2.1.4	4.7.2.2.1	4.7.2.2.2	4.7.2.2.3	4.7.2.2.4
4.7.2.3.1	4.7.2.3.2	4.7.2.3.3	4.7.2.3.4	4.7.2.4.1	4.7.2.4.2	4.7.2.4.3	4.7.2.4.4
4.7.2.5.1	4.7.2.5.2	4.7.2.5.3	4.7.2.5.4	4.7.2.6.1	4.7.2.6.2	4.7.2.6.3	4.7.2.6.4
4.7.2.7.1	4.7.2.7.2	4.7.2.7.3	4.7.2.7.4	4.7.2.8.1	4.7.2.8.2	4.7.2.8.3	4.7.2.8.4
4.7.3.1.1	4.7.3.1.2	4.7.3.1.3	4.7.3.1.4	4.7.3.2.1	4.7.3.2.2	4.7.3.2.3	4.7.3.2.4
4.7.3.3.1	4.7.3.3.2	4.7.3.3.3	4.7.3.3.4	4.7.3.4.1	4.7.3.4.2	4.7.3.4.3	4.7.3.4.4
4.7.3.5.1	4.7.3.5.2	4.7.3.5.3	4.7.3.5.4	4.7.3.6.1	4.7.3.6.2	4.7.3.6.3	4.7.3.6.4
4.7.3.7.1	4.7.3.7.2	4.7.3.7.3	4.7.3.7.4	4.7.3.8.1	4.7.3.8.2	4.7.3.8.3	4.7.3.8.4

<377>



<378> <표 1의 계속>

4.7.4.1.1	4.7.4.1.2	4.7.4.1.3	4.7.4.1.4	4.7.4.2.1	4.7.4.2.2	4.7.4.2.3	4.7.4.2.4
4.7.4.3.1	4.7.4.3.2	4.7.4.3.3	4.7.4.3.4	4.7.4.4.1	4.7.4.4.2	4.7.4.4.3	4.7.4.4.4
4.7.4.5.1	4.7.4.5.2	4.7.4.5.3	4.7.4.5.4	4.7.4.6.1	4.7.4.6.2	4.7.4.6.3	4.7.4.6.4
4.7.4.7.1	4.7.4.7.2	4.7.4.7.3	4.7.4.7.4	4.7.4.8.1	4.7.4.8.2	4.7.4.8.3	4.7.4.8.4
4.8.1.1.1	4.8.1.1.2	4.8.1.1.3	4.8.1.1.4	4.8.1.2.1	4.8.1.2.2	4.8.1.2.3	4.8.1.2.4
4.8.1.3.1	4.8.1.3.2	4.8.1.3.3	4.8.1.3.4	4.8.1.4.1	4.8.1.4.2	4.8.1.4.3	4.8.1.4.4
4.8.1.5.1	4.8.1.5.2	4.8.1.5.3	4.8.1.5.4	4.8.1.6.1	4.8.1.6.2	4.8.1.6.3	4.8.1.6.4
4.8.1.7.1	4.8.1.7.2	4.8.1.7.3	4.8.1.7.4	4.8.1.8.1	4.8.1.8.2	4.8.1.8.3	4.8.1.8.4
4.8.2.1.1	4.8.2.1.2	4.8.2.1.3	4.8.2.1.4	4.8.2.2.1	4.8.2.2.2	4.8.2.2.3	4.8.2.2.4
4.8.2.3.1	4.8.2.3.2	4.8.2.3.3	4.8.2.3.4	4.8.2.4.1	4.8.2.4.2	4.8.2.4.3	4.8.2.4.4
4.8.2.5.1	4.8.2.5.2	4.8.2.5.3	4.8.2.5.4	4.8.2.6.1	4.8.2.6.2	4.8.2.6.3	4.8.2.6.4
4.8.2.7.1	4.8.2.7.2	4.8.2.7.3	4.8.2.7.4	4.8.2.8.1	4.8.2.8.2	4.8.2.8.3	4.8.2.8.4
4.8.3.1.1	4.8.3.1.2	4.8.3.1.3	4.8.3.1.4	4.8.3.2.1	4.8.3.2.2	4.8.3.2.3	4.8.3.2.4
4.8.3.3.1	4.8.3.3.2	4.8.3.3.3	4.8.3.3.4	4.8.3.4.1	4.8.3.4.2	4.8.3.4.3	4.8.3.4.4
4.8.3.5.1	4.8.3.5.2	4.8.3.5.3	4.8.3.5.4	4.8.3.6.1	4.8.3.6.2	4.8.3.6.3	4.8.3.6.4
4.8.3.7.1	4.8.3.7.2	4.8.3.7.3	4.8.3.7.4	4.8.3.8.1	4.8.3.8.2	4.8.3.8.3	4.8.3.8.4
4.8.4.1.1	4.8.4.1.2	4.8.4.1.3	4.8.4.1.4	4.8.4.2.1	4.8.4.2.2	4.8.4.2.3	4.8.4.2.4
4.8.4.3.1	4.8.4.3.2	4.8.4.3.3	4.8.4.3.4	4.8.4.4.1	4.8.4.4.2	4.8.4.4.3	4.8.4.4.4
4.8.4.5.1	4.8.4.5.2	4.8.4.5.3	4.8.4.5.4	4.8.4.6.1	4.8.4.6.2	4.8.4.6.3	4.8.4.6.4
4.8.4.7.1	4.8.4.7.2	4.8.4.7.3	4.8.4.7.4	4.8.4.8.1	4.8.4.8.2	4.8.4.8.3	4.8.4.8.4
5.1.1.1.1	5.1.1.1.2	5.1.1.1.3	5.1.1.1.4	5.1.1.2.1	5.1.1.2.2	5.1.1.2.3	5.1.1.2.4
5.1.1.3.1	5.1.1.3.2	5.1.1.3.3	5.1.1.3.4	5.1.1.4.1	5.1.1.4.2	5.1.1.4.3	5.1.1.4.4
5.1.1.5.1	5.1.1.5.2	5.1.1.5.3	5.1.1.5.4	5.1.1.6.1	5.1.1.6.2	5.1.1.6.3	5.1.1.6.4
5.1.1.7.1	5.1.1.7.2	5.1.1.7.3	5.1.1.7.4	5.1.1.8.1	5.1.1.8.2	5.1.1.8.3	5.1.1.8.4
5.1.2.1.1	5.1.2.1.2	5.1.2.1.3	5.1.2.1.4	5.1.2.2.1	5.1.2.2.2	5.1.2.2.3	5.1.2.2.4
5.1.2.3.1	5.1.2.3.2	5.1.2.3.3	5.1.2.3.4	5.1.2.4.1	5.1.2.4.2	5.1.2.4.3	5.1.2.4.4
5.1.2.5.1	5.1.2.5.2	5.1.2.5.3	5.1.2.5.4	5.1.2.6.1	5.1.2.6.2	5.1.2.6.3	5.1.2.6.4
5.1.2.7.1	5.1.2.7.2	5.1.2.7.3	5.1.2.7.4	5.1.2.8.1	5.1.2.8.2	5.1.2.8.3	5.1.2.8.4
5.1.3.1.1	5.1.3.1.2	5.1.3.1.3	5.1.3.1.4	5.1.3.2.1	5.1.3.2.2	5.1.3.2.3	5.1.3.2.4
5.1.3.3.1	5.1.3.3.2	5.1.3.3.3	5.1.3.3.4	5.1.3.4.1	5.1.3.4.2	5.1.3.4.3	5.1.3.4.4
5.1.3.5.1	5.1.3.5.2	5.1.3.5.3	5.1.3.5.4	5.1.3.6.1	5.1.3.6.2	5.1.3.6.3	5.1.3.6.4
5.1.3.7.1	5.1.3.7.2	5.1.3.7.3	5.1.3.7.4	5.1.3.8.1	5.1.3.8.2	5.1.3.8.3	5.1.3.8.4
5.1.4.1.1	5.1.4.1.2	5.1.4.1.3	5.1.4.1.4	5.1.4.2.1	5.1.4.2.2	5.1.4.2.3	5.1.4.2.4
5.1.4.3.1	5.1.4.3.2	5.1.4.3.3	5.1.4.3.4	5.1.4.4.1	5.1.4.4.2	5.1.4.4.3	5.1.4.4.4
5.1.4.5.1	5.1.4.5.2	5.1.4.5.3	5.1.4.5.4	5.1.4.6.1	5.1.4.6.2	5.1.4.6.3	5.1.4.6.4
5.1.4.7.1	5.1.4.7.2	5.1.4.7.3	5.1.4.7.4	5.1.4.8.1	5.1.4.8.2	5.1.4.8.3	5.1.4.8.4
5.2.1.1.1	5.2.1.1.2	5.2.1.1.3	5.2.1.1.4	5.2.1.2.1	5.2.1.2.2	5.2.1.2.3	5.2.1.2.4
5.2.1.3.1	5.2.1.3.2	5.2.1.3.3	5.2.1.3.4	5.2.1.4.1	5.2.1.4.2	5.2.1.4.3	5.2.1.4.4
5.2.1.5.1	5.2.1.5.2	5.2.1.5.3	5.2.1.5.4	5.2.1.6.1	5.2.1.6.2	5.2.1.6.3	5.2.1.6.4
5.2.1.7.1	5.2.1.7.2	5.2.1.7.3	5.2.1.7.4	5.2.1.8.1	5.2.1.8.2	5.2.1.8.3	5.2.1.8.4
5.2.2.1.1	5.2.2.1.2	5.2.2.1.3	5.2.2.1.4	5.2.2.2.1	5.2.2.2.2	5.2.2.2.3	5.2.2.2.4

<379>

<380> <표 1의 계속>

5.2.2.3.1	5.2.2.3.2	5.2.2.3.3	5.2.2.3.4	5.2.2.4.1	5.2.2.4.2	5.2.2.4.3	5.2.2.4.4
5.2.2.5.1	5.2.2.5.2	5.2.2.5.3	5.2.2.5.4	5.2.2.6.1	5.2.2.6.2	5.2.2.6.3	5.2.2.6.4
5.2.2.7.1	5.2.2.7.2	5.2.2.7.3	5.2.2.7.4	5.2.2.8.1	5.2.2.8.2	5.2.2.8.3	5.2.2.8.4
5.2.3.1.1	5.2.3.1.2	5.2.3.1.3	5.2.3.1.4	5.2.3.2.1	5.2.3.2.2	5.2.3.2.3	5.2.3.2.4
5.2.3.3.1	5.2.3.3.2	5.2.3.3.3	5.2.3.3.4	5.2.3.4.1	5.2.3.4.2	5.2.3.4.3	5.2.3.4.4
5.2.3.5.1	5.2.3.5.2	5.2.3.5.3	5.2.3.5.4	5.2.3.6.1	5.2.3.6.2	5.2.3.6.3	5.2.3.6.4
5.2.3.7.1	5.2.3.7.2	5.2.3.7.3	5.2.3.7.4	5.2.3.8.1	5.2.3.8.2	5.2.3.8.3	5.2.3.8.4
5.2.4.1.1	5.2.4.1.2	5.2.4.1.3	5.2.4.1.4	5.2.4.2.1	5.2.4.2.2	5.2.4.2.3	5.2.4.2.4
5.2.4.3.1	5.2.4.3.2	5.2.4.3.3	5.2.4.3.4	5.2.4.4.1	5.2.4.4.2	5.2.4.4.3	5.2.4.4.4
5.2.4.5.1	5.2.4.5.2	5.2.4.5.3	5.2.4.5.4	5.2.4.6.1	5.2.4.6.2	5.2.4.6.3	5.2.4.6.4
5.2.4.7.1	5.2.4.7.2	5.2.4.7.3	5.2.4.7.4	5.2.4.8.1	5.2.4.8.2	5.2.4.8.3	5.2.4.8.4
5.3.1.1.1	5.3.1.1.2	5.3.1.1.3	5.3.1.1.4	5.3.1.2.1	5.3.1.2.2	5.3.1.2.3	5.3.1.2.4
5.3.1.3.1	5.3.1.3.2	5.3.1.3.3	5.3.1.3.4	5.3.1.4.1	5.3.1.4.2	5.3.1.4.3	5.3.1.4.4
5.3.1.5.1	5.3.1.5.2	5.3.1.5.3	5.3.1.5.4	5.3.1.6.1	5.3.1.6.2	5.3.1.6.3	5.3.1.6.4
5.3.1.7.1	5.3.1.7.2	5.3.1.7.3	5.3.1.7.4	5.3.1.8.1	5.3.1.8.2	5.3.1.8.3	5.3.1.8.4
5.3.2.1.1	5.3.2.1.2	5.3.2.1.3	5.3.2.1.4	5.3.2.2.1	5.3.2.2.2	5.3.2.2.3	5.3.2.2.4
5.3.2.3.1	5.3.2.3.2	5.3.2.3.3	5.3.2.3.4	5.3.2.4.1	5.3.2.4.2	5.3.2.4.3	5.3.2.4.4
5.3.2.5.1	5.3.2.5.2	5.3.2.5.3	5.3.2.5.4	5.3.2.6.1	5.3.2.6.2	5.3.2.6.3	5.3.2.6.4
5.3.2.7.1	5.3.2.7.2	5.3.2.7.3	5.3.2.7.4	5.3.2.8.1	5.3.2.8.2	5.3.2.8.3	5.3.2.8.4
5.3.3.1.1	5.3.3.1.2	5.3.3.1.3	5.3.3.1.4	5.3.3.2.1	5.3.3.2.2	5.3.3.2.3	5.3.3.2.4
5.3.3.3.1	5.3.3.3.2	5.3.3.3.3	5.3.3.3.4	5.3.3.4.1	5.3.3.4.2	5.3.3.4.3	5.3.3.4.4
5.3.3.5.1	5.3.3.5.2	5.3.3.5.3	5.3.3.5.4	5.3.3.6.1	5.3.3.6.2	5.3.3.6.3	5.3.3.6.4
5.3.3.7.1	5.3.3.7.2	5.3.3.7.3	5.3.3.7.4	5.3.3.8.1	5.3.3.8.2	5.3.3.8.3	5.3.3.8.4
5.3.4.1.1	5.3.4.1.2	5.3.4.1.3	5.3.4.1.4	5.3.4.2.1	5.3.4.2.2	5.3.4.2.3	5.3.4.2.4
5.3.4.3.1	5.3.4.3.2	5.3.4.3.3	5.3.4.3.4	5.3.4.4.1	5.3.4.4.2	5.3.4.4.3	5.3.4.4.4
5.3.4.5.1	5.3.4.5.2	5.3.4.5.3	5.3.4.5.4	5.3.4.6.1	5.3.4.6.2	5.3.4.6.3	5.3.4.6.4
5.3.4.7.1	5.3.4.7.2	5.3.4.7.3	5.3.4.7.4	5.3.4.8.1	5.3.4.8.2	5.3.4.8.3	5.3.4.8.4
5.4.1.1.1	5.4.1.1.2	5.4.1.1.3	5.4.1.1.4	5.4.1.2.1	5.4.1.2.2	5.4.1.2.3	5.4.1.2.4
5.4.1.3.1	5.4.1.3.2	5.4.1.3.3	5.4.1.3.4	5.4.1.4.1	5.4.1.4.2	5.4.1.4.3	5.4.1.4.4
5.4.1.5.1	5.4.1.5.2	5.4.1.5.3	5.4.1.5.4	5.4.1.6.1	5.4.1.6.2	5.4.1.6.3	5.4.1.6.4
5.4.1.7.1	5.4.1.7.2	5.4.1.7.3	5.4.1.7.4	5.4.1.8.1	5.4.1.8.2	5.4.1.8.3	5.4.1.8.4
5.4.2.1.1	5.4.2.1.2	5.4.2.1.3	5.4.2.1.4	5.4.2.2.1	5.4.2.2.2	5.4.2.2.3	5.4.2.2.4
5.4.2.3.1	5.4.2.3.2	5.4.2.3.3	5.4.2.3.4	5.4.2.4.1	5.4.2.4.2	5.4.2.4.3	5.4.2.4.4
5.4.2.5.1	5.4.2.5.2	5.4.2.5.3	5.4.2.5.4	5.4.2.6.1	5.4.2.6.2	5.4.2.6.3	5.4.2.6.4
5.4.2.7.1	5.4.2.7.2	5.4.2.7.3	5.4.2.7.4	5.4.2.8.1	5.4.2.8.2	5.4.2.8.3	5.4.2.8.4
5.4.3.1.1	5.4.3.1.2	5.4.3.1.3	5.4.3.1.4	5.4.3.2.1	5.4.3.2.2	5.4.3.2.3	5.4.3.2.4
5.4.3.3.1	5.4.3.3.2	5.4.3.3.3	5.4.3.3.4	5.4.3.4.1	5.4.3.4.2	5.4.3.4.3	5.4.3.4.4
5.4.3.5.1	5.4.3.5.2	5.4.3.5.3	5.4.3.5.4	5.4.3.6.1	5.4.3.6.2	5.4.3.6.3	5.4.3.6.4
5.4.3.7.1	5.4.3.7.2	5.4.3.7.3	5.4.3.7.4	5.4.3.8.1	5.4.3.8.2	5.4.3.8.3	5.4.3.8.4
5.4.4.1.1	5.4.4.1.2	5.4.4.1.3	5.4.4.1.4	5.4.4.2.1	5.4.4.2.2	5.4.4.2.3	5.4.4.2.4
5.4.4.3.1	5.4.4.3.2	5.4.4.3.3	5.4.4.3.4	5.4.4.4.1	5.4.4.4.2	5.4.4.4.3	5.4.4.4.4

<381>

<382> <표 1의 계속>

5.4.4.5.1	5.4.4.5.2	5.4.4.5.3	5.4.4.5.4	5.4.4.6.1	5.4.4.6.2	5.4.4.6.3	5.4.4.6.4
5.4.4.7.1	5.4.4.7.2	5.4.4.7.3	5.4.4.7.4	5.4.4.8.1	5.4.4.8.2	5.4.4.8.3	5.4.4.8.4
5.5.1.1.1	5.5.1.1.2	5.5.1.1.3	5.5.1.1.4	5.5.1.2.1	5.5.1.2.2	5.5.1.2.3	5.5.1.2.4
5.5.1.3.1	5.5.1.3.2	5.5.1.3.3	5.5.1.3.4	5.5.1.4.1	5.5.1.4.2	5.5.1.4.3	5.5.1.4.4
5.5.1.5.1	5.5.1.5.2	5.5.1.5.3	5.5.1.5.4	5.5.1.6.1	5.5.1.6.2	5.5.1.6.3	5.5.1.6.4
5.5.1.7.1	5.5.1.7.2	5.5.1.7.3	5.5.1.7.4	5.5.1.8.1	5.5.1.8.2	5.5.1.8.3	5.5.1.8.4
5.5.2.1.1	5.5.2.1.2	5.5.2.1.3	5.5.2.1.4	5.5.2.2.1	5.5.2.2.2	5.5.2.2.3	5.5.2.2.4
5.5.2.3.1	5.5.2.3.2	5.5.2.3.3	5.5.2.3.4	5.5.2.4.1	5.5.2.4.2	5.5.2.4.3	5.5.2.4.4
5.5.2.5.1	5.5.2.5.2	5.5.2.5.3	5.5.2.5.4	5.5.2.6.1	5.5.2.6.2	5.5.2.6.3	5.5.2.6.4
5.5.2.7.1	5.5.2.7.2	5.5.2.7.3	5.5.2.7.4	5.5.2.8.1	5.5.2.8.2	5.5.2.8.3	5.5.2.8.4
5.5.3.1.1	5.5.3.1.2	5.5.3.1.3	5.5.3.1.4	5.5.3.2.1	5.5.3.2.2	5.5.3.2.3	5.5.3.2.4
5.5.3.3.1	5.5.3.3.2	5.5.3.3.3	5.5.3.3.4	5.5.3.4.1	5.5.3.4.2	5.5.3.4.3	5.5.3.4.4
5.5.3.5.1	5.5.3.5.2	5.5.3.5.3	5.5.3.5.4	5.5.3.6.1	5.5.3.6.2	5.5.3.6.3	5.5.3.6.4
5.5.3.7.1	5.5.3.7.2	5.5.3.7.3	5.5.3.7.4	5.5.3.8.1	5.5.3.8.2	5.5.3.8.3	5.5.3.8.4
5.5.4.1.1	5.5.4.1.2	5.5.4.1.3	5.5.4.1.4	5.5.4.2.1	5.5.4.2.2	5.5.4.2.3	5.5.4.2.4
5.5.4.3.1	5.5.4.3.2	5.5.4.3.3	5.5.4.3.4	5.5.4.4.1	5.5.4.4.2	5.5.4.4.3	5.5.4.4.4
5.5.4.5.1	5.5.4.5.2	5.5.4.5.3	5.5.4.5.4	5.5.4.6.1	5.5.4.6.2	5.5.4.6.3	5.5.4.6.4
5.5.4.7.1	5.5.4.7.2	5.5.4.7.3	5.5.4.7.4	5.5.4.8.1	5.5.4.8.2	5.5.4.8.3	5.5.4.8.4
5.6.1.1.1	5.6.1.1.2	5.6.1.1.3	5.6.1.1.4	5.6.1.2.1	5.6.1.2.2	5.6.1.2.3	5.6.1.2.4
5.6.1.3.1	5.6.1.3.2	5.6.1.3.3	5.6.1.3.4	5.6.1.4.1	5.6.1.4.2	5.6.1.4.3	5.6.1.4.4
5.6.1.5.1	5.6.1.5.2	5.6.1.5.3	5.6.1.5.4	5.6.1.6.1	5.6.1.6.2	5.6.1.6.3	5.6.1.6.4
5.6.1.7.1	5.6.1.7.2	5.6.1.7.3	5.6.1.7.4	5.6.1.8.1	5.6.1.8.2	5.6.1.8.3	5.6.1.8.4
5.6.2.1.1	5.6.2.1.2	5.6.2.1.3	5.6.2.1.4	5.6.2.2.1	5.6.2.2.2	5.6.2.2.3	5.6.2.2.4
5.6.2.3.1	5.6.2.3.2	5.6.2.3.3	5.6.2.3.4	5.6.2.4.1	5.6.2.4.2	5.6.2.4.3	5.6.2.4.4
5.6.2.5.1	5.6.2.5.2	5.6.2.5.3	5.6.2.5.4	5.6.2.6.1	5.6.2.6.2	5.6.2.6.3	5.6.2.6.4
5.6.2.7.1	5.6.2.7.2	5.6.2.7.3	5.6.2.7.4	5.6.2.8.1	5.6.2.8.2	5.6.2.8.3	5.6.2.8.4
5.6.3.1.1	5.6.3.1.2	5.6.3.1.3	5.6.3.1.4	5.6.3.2.1	5.6.3.2.2	5.6.3.2.3	5.6.3.2.4
5.6.3.3.1	5.6.3.3.2	5.6.3.3.3	5.6.3.3.4	5.6.3.4.1	5.6.3.4.2	5.6.3.4.3	5.6.3.4.4
5.6.3.5.1	5.6.3.5.2	5.6.3.5.3	5.6.3.5.4	5.6.3.6.1	5.6.3.6.2	5.6.3.6.3	5.6.3.6.4
5.6.3.7.1	5.6.3.7.2	5.6.3.7.3	5.6.3.7.4	5.6.3.8.1	5.6.3.8.2	5.6.3.8.3	5.6.3.8.4
5.6.4.1.1	5.6.4.1.2	5.6.4.1.3	5.6.4.1.4	5.6.4.2.1	5.6.4.2.2	5.6.4.2.3	5.6.4.2.4
5.6.4.3.1	5.6.4.3.2	5.6.4.3.3	5.6.4.3.4	5.6.4.4.1	5.6.4.4.2	5.6.4.4.3	5.6.4.4.4
5.6.4.5.1	5.6.4.5.2	5.6.4.5.3	5.6.4.5.4	5.6.4.6.1	5.6.4.6.2	5.6.4.6.3	5.6.4.6.4
5.6.4.7.1	5.6.4.7.2	5.6.4.7.3	5.6.4.7.4	5.6.4.8.1	5.6.4.8.2	5.6.4.8.3	5.6.4.8.4
5.7.1.1.1	5.7.1.1.2	5.7.1.1.3	5.7.1.1.4	5.7.1.2.1	5.7.1.2.2	5.7.1.2.3	5.7.1.2.4
5.7.1.3.1	5.7.1.3.2	5.7.1.3.3	5.7.1.3.4	5.7.1.4.1	5.7.1.4.2	5.7.1.4.3	5.7.1.4.4
5.7.1.5.1	5.7.1.5.2	5.7.1.5.3	5.7.1.5.4	5.7.1.6.1	5.7.1.6.2	5.7.1.6.3	5.7.1.6.4
5.7.1.7.1	5.7.1.7.2	5.7.1.7.3	5.7.1.7.4	5.7.1.8.1	5.7.1.8.2	5.7.1.8.3	5.7.1.8.4
5.7.2.1.1	5.7.2.1.2	5.7.2.1.3	5.7.2.1.4	5.7.2.2.1	5.7.2.2.2	5.7.2.2.3	5.7.2.2.4
5.7.2.3.1	5.7.2.3.2	5.7.2.3.3	5.7.2.3.4	5.7.2.4.1	5.7.2.4.2	5.7.2.4.3	5.7.2.4.4
5.7.2.5.1	5.7.2.5.2	5.7.2.5.3	5.7.2.5.4	5.7.2.6.1	5.7.2.6.2	5.7.2.6.3	5.7.2.6.4

<383>

<384> <표 1의 계속>

5.7.2.7.1	5.7.2.7.2	5.7.2.7.3	5.7.2.7.4	5.7.2.8.1	5.7.2.8.2	5.7.2.8.3	5.7.2.8.4
5.7.3.1.1	5.7.3.1.2	5.7.3.1.3	5.7.3.1.4	5.7.3.2.1	5.7.3.2.2	5.7.3.2.3	5.7.3.2.4
5.7.3.3.1	5.7.3.3.2	5.7.3.3.3	5.7.3.3.4	5.7.3.4.1	5.7.3.4.2	5.7.3.4.3	5.7.3.4.4
5.7.3.5.1	5.7.3.5.2	5.7.3.5.3	5.7.3.5.4	5.7.3.6.1	5.7.3.6.2	5.7.3.6.3	5.7.3.6.4
5.7.3.7.1	5.7.3.7.2	5.7.3.7.3	5.7.3.7.4	5.7.3.8.1	5.7.3.8.2	5.7.3.8.3	5.7.3.8.4
5.7.4.1.1	5.7.4.1.2	5.7.4.1.3	5.7.4.1.4	5.7.4.2.1	5.7.4.2.2	5.7.4.2.3	5.7.4.2.4
5.7.4.3.1	5.7.4.3.2	5.7.4.3.3	5.7.4.3.4	5.7.4.4.1	5.7.4.4.2	5.7.4.4.3	5.7.4.4.4
5.7.4.5.1	5.7.4.5.2	5.7.4.5.3	5.7.4.5.4	5.7.4.6.1	5.7.4.6.2	5.7.4.6.3	5.7.4.6.4
5.7.4.7.1	5.7.4.7.2	5.7.4.7.3	5.7.4.7.4	5.7.4.8.1	5.7.4.8.2	5.7.4.8.3	5.7.4.8.4
5.8.1.1.1	5.8.1.1.2	5.8.1.1.3	5.8.1.1.4	5.8.1.2.1	5.8.1.2.2	5.8.1.2.3	5.8.1.2.4
5.8.1.3.1	5.8.1.3.2	5.8.1.3.3	5.8.1.3.4	5.8.1.4.1	5.8.1.4.2	5.8.1.4.3	5.8.1.4.4
5.8.1.5.1	5.8.1.5.2	5.8.1.5.3	5.8.1.5.4	5.8.1.6.1	5.8.1.6.2	5.8.1.6.3	5.8.1.6.4
5.8.1.7.1	5.8.1.7.2	5.8.1.7.3	5.8.1.7.4	5.8.1.8.1	5.8.1.8.2	5.8.1.8.3	5.8.1.8.4
5.8.2.1.1	5.8.2.1.2	5.8.2.1.3	5.8.2.1.4	5.8.2.2.1	5.8.2.2.2	5.8.2.2.3	5.8.2.2.4
5.8.2.3.1	5.8.2.3.2	5.8.2.3.3	5.8.2.3.4	5.8.2.4.1	5.8.2.4.2	5.8.2.4.3	5.8.2.4.4
5.8.2.5.1	5.8.2.5.2	5.8.2.5.3	5.8.2.5.4	5.8.2.6.1	5.8.2.6.2	5.8.2.6.3	5.8.2.6.4
5.8.2.7.1	5.8.2.7.2	5.8.2.7.3	5.8.2.7.4	5.8.2.8.1	5.8.2.8.2	5.8.2.8.3	5.8.2.8.4
5.8.3.1.1	5.8.3.1.2	5.8.3.1.3	5.8.3.1.4	5.8.3.2.1	5.8.3.2.2	5.8.3.2.3	5.8.3.2.4
5.8.3.3.1	5.8.3.3.2	5.8.3.3.3	5.8.3.3.4	5.8.3.4.1	5.8.3.4.2	5.8.3.4.3	5.8.3.4.4
5.8.3.5.1	5.8.3.5.2	5.8.3.5.3	5.8.3.5.4	5.8.3.6.1	5.8.3.6.2	5.8.3.6.3	5.8.3.6.4
5.8.3.7.1	5.8.3.7.2	5.8.3.7.3	5.8.3.7.4	5.8.3.8.1	5.8.3.8.2	5.8.3.8.3	5.8.3.8.4
5.8.4.1.1	5.8.4.1.2	5.8.4.1.3	5.8.4.1.4	5.8.4.2.1	5.8.4.2.2	5.8.4.2.3	5.8.4.2.4
5.8.4.3.1	5.8.4.3.2	5.8.4.3.3	5.8.4.3.4	5.8.4.4.1	5.8.4.4.2	5.8.4.4.3	5.8.4.4.4
5.8.4.5.1	5.8.4.5.2	5.8.4.5.3	5.8.4.5.4	5.8.4.6.1	5.8.4.6.2	5.8.4.6.3	5.8.4.6.4
5.8.4.7.1	5.8.4.7.2	5.8.4.7.3	5.8.4.7.4	5.8.4.8.1	5.8.4.8.2	5.8.4.8.3	5.8.4.8.4
6.1.1.1.1	6.1.1.1.2	6.1.1.1.3	6.1.1.1.4	6.1.1.2.1	6.1.1.2.2	6.1.1.2.3	6.1.1.2.4
6.1.1.3.1	6.1.1.3.2	6.1.1.3.3	6.1.1.3.4	6.1.1.4.1	6.1.1.4.2	6.1.1.4.3	6.1.1.4.4
6.1.1.5.1	6.1.1.5.2	6.1.1.5.3	6.1.1.5.4	6.1.1.6.1	6.1.1.6.2	6.1.1.6.3	6.1.1.6.4
6.1.1.7.1	6.1.1.7.2	6.1.1.7.3	6.1.1.7.4	6.1.1.8.1	6.1.1.8.2	6.1.1.8.3	6.1.1.8.4
6.1.2.1.1	6.1.2.1.2	6.1.2.1.3	6.1.2.1.4	6.1.2.2.1	6.1.2.2.2	6.1.2.2.3	6.1.2.2.4
6.1.2.3.1	6.1.2.3.2	6.1.2.3.3	6.1.2.3.4	6.1.2.4.1	6.1.2.4.2	6.1.2.4.3	6.1.2.4.4
6.1.2.5.1	6.1.2.5.2	6.1.2.5.3	6.1.2.5.4	6.1.2.6.1	6.1.2.6.2	6.1.2.6.3	6.1.2.6.4
6.1.2.7.1	6.1.2.7.2	6.1.2.7.3	6.1.2.7.4	6.1.2.8.1	6.1.2.8.2	6.1.2.8.3	6.1.2.8.4
6.1.3.1.1	6.1.3.1.2	6.1.3.1.3	6.1.3.1.4	6.1.3.2.1	6.1.3.2.2	6.1.3.2.3	6.1.3.2.4
6.1.3.3.1	6.1.3.3.2	6.1.3.3.3	6.1.3.3.4	6.1.3.4.1	6.1.3.4.2	6.1.3.4.3	6.1.3.4.4
6.1.3.5.1	6.1.3.5.2	6.1.3.5.3	6.1.3.5.4	6.1.3.6.1	6.1.3.6.2	6.1.3.6.3	6.1.3.6.4
6.1.3.7.1	6.1.3.7.2	6.1.3.7.3	6.1.3.7.4	6.1.3.8.1	6.1.3.8.2	6.1.3.8.3	6.1.3.8.4
6.1.4.1.1	6.1.4.1.2	6.1.4.1.3	6.1.4.1.4	6.1.4.2.1	6.1.4.2.2	6.1.4.2.3	6.1.4.2.4
6.1.4.3.1	6.1.4.3.2	6.1.4.3.3	6.1.4.3.4	6.1.4.4.1	6.1.4.4.2	6.1.4.4.3	6.1.4.4.4
6.1.4.5.1	6.1.4.5.2	6.1.4.5.3	6.1.4.5.4	6.1.4.6.1	6.1.4.6.2	6.1.4.6.3	6.1.4.6.4
6.1.4.7.1	6.1.4.7.2	6.1.4.7.3	6.1.4.7.4	6.1.4.8.1	6.1.4.8.2	6.1.4.8.3	6.1.4.8.4

<385>

<386> <표 1의 계속>

6.2.1.1.1	6.2.1.1.2	6.2.1.1.3	6.2.1.1.4	6.2.1.2.1	6.2.1.2.2	6.2.1.2.3	6.2.1.2.4
6.2.1.3.1	6.2.1.3.2	6.2.1.3.3	6.2.1.3.4	6.2.1.4.1	6.2.1.4.2	6.2.1.4.3	6.2.1.4.4
6.2.1.5.1	6.2.1.5.2	6.2.1.5.3	6.2.1.5.4	6.2.1.6.1	6.2.1.6.2	6.2.1.6.3	6.2.1.6.4
6.2.1.7.1	6.2.1.7.2	6.2.1.7.3	6.2.1.7.4	6.2.1.8.1	6.2.1.8.2	6.2.1.8.3	6.2.1.8.4
6.2.2.1.1	6.2.2.1.2	6.2.2.1.3	6.2.2.1.4	6.2.2.2.1	6.2.2.2.2	6.2.2.2.3	6.2.2.2.4
6.2.2.3.1	6.2.2.3.2	6.2.2.3.3	6.2.2.3.4	6.2.2.4.1	6.2.2.4.2	6.2.2.4.3	6.2.2.4.4
6.2.2.5.1	6.2.2.5.2	6.2.2.5.3	6.2.2.5.4	6.2.2.6.1	6.2.2.6.2	6.2.2.6.3	6.2.2.6.4
6.2.2.7.1	6.2.2.7.2	6.2.2.7.3	6.2.2.7.4	6.2.2.8.1	6.2.2.8.2	6.2.2.8.3	6.2.2.8.4
6.2.3.1.1	6.2.3.1.2	6.2.3.1.3	6.2.3.1.4	6.2.3.2.1	6.2.3.2.2	6.2.3.2.3	6.2.3.2.4
6.2.3.3.1	6.2.3.3.2	6.2.3.3.3	6.2.3.3.4	6.2.3.4.1	6.2.3.4.2	6.2.3.4.3	6.2.3.4.4
6.2.3.5.1	6.2.3.5.2	6.2.3.5.3	6.2.3.5.4	6.2.3.6.1	6.2.3.6.2	6.2.3.6.3	6.2.3.6.4
6.2.3.7.1	6.2.3.7.2	6.2.3.7.3	6.2.3.7.4	6.2.3.8.1	6.2.3.8.2	6.2.3.8.3	6.2.3.8.4
6.2.4.1.1	6.2.4.1.2	6.2.4.1.3	6.2.4.1.4	6.2.4.2.1	6.2.4.2.2	6.2.4.2.3	6.2.4.2.4
6.2.4.3.1	6.2.4.3.2	6.2.4.3.3	6.2.4.3.4	6.2.4.4.1	6.2.4.4.2	6.2.4.4.3	6.2.4.4.4
6.2.4.5.1	6.2.4.5.2	6.2.4.5.3	6.2.4.5.4	6.2.4.6.1	6.2.4.6.2	6.2.4.6.3	6.2.4.6.4
6.2.4.7.1	6.2.4.7.2	6.2.4.7.3	6.2.4.7.4	6.2.4.8.1	6.2.4.8.2	6.2.4.8.3	6.2.4.8.4
6.3.1.1.1	6.3.1.1.2	6.3.1.1.3	6.3.1.1.4	6.3.1.2.1	6.3.1.2.2	6.3.1.2.3	6.3.1.2.4
6.3.1.3.1	6.3.1.3.2	6.3.1.3.3	6.3.1.3.4	6.3.1.4.1	6.3.1.4.2	6.3.1.4.3	6.3.1.4.4
6.3.1.5.1	6.3.1.5.2	6.3.1.5.3	6.3.1.5.4	6.3.1.6.1	6.3.1.6.2	6.3.1.6.3	6.3.1.6.4
6.3.1.7.1	6.3.1.7.2	6.3.1.7.3	6.3.1.7.4	6.3.1.8.1	6.3.1.8.2	6.3.1.8.3	6.3.1.8.4
6.3.2.1.1	6.3.2.1.2	6.3.2.1.3	6.3.2.1.4	6.3.2.2.1	6.3.2.2.2	6.3.2.2.3	6.3.2.2.4
6.3.2.3.1	6.3.2.3.2	6.3.2.3.3	6.3.2.3.4	6.3.2.4.1	6.3.2.4.2	6.3.2.4.3	6.3.2.4.4
6.3.2.5.1	6.3.2.5.2	6.3.2.5.3	6.3.2.5.4	6.3.2.6.1	6.3.2.6.2	6.3.2.6.3	6.3.2.6.4
6.3.2.7.1	6.3.2.7.2	6.3.2.7.3	6.3.2.7.4	6.3.2.8.1	6.3.2.8.2	6.3.2.8.3	6.3.2.8.4
6.3.3.1.1	6.3.3.1.2	6.3.3.1.3	6.3.3.1.4	6.3.3.2.1	6.3.3.2.2	6.3.3.2.3	6.3.3.2.4
6.3.3.3.1	6.3.3.3.2	6.3.3.3.3	6.3.3.3.4	6.3.3.4.1	6.3.3.4.2	6.3.3.4.3	6.3.3.4.4
6.3.3.5.1	6.3.3.5.2	6.3.3.5.3	6.3.3.5.4	6.3.3.6.1	6.3.3.6.2	6.3.3.6.3	6.3.3.6.4
6.3.3.7.1	6.3.3.7.2	6.3.3.7.3	6.3.3.7.4	6.3.3.8.1	6.3.3.8.2	6.3.3.8.3	6.3.3.8.4
6.3.4.1.1	6.3.4.1.2	6.3.4.1.3	6.3.4.1.4	6.3.4.2.1	6.3.4.2.2	6.3.4.2.3	6.3.4.2.4
6.3.4.3.1	6.3.4.3.2	6.3.4.3.3	6.3.4.3.4	6.3.4.4.1	6.3.4.4.2	6.3.4.4.3	6.3.4.4.4
6.3.4.5.1	6.3.4.5.2	6.3.4.5.3	6.3.4.5.4	6.3.4.6.1	6.3.4.6.2	6.3.4.6.3	6.3.4.6.4
6.3.4.7.1	6.3.4.7.2	6.3.4.7.3	6.3.4.7.4	6.3.4.8.1	6.3.4.8.2	6.3.4.8.3	6.3.4.8.4
6.4.1.1.1	6.4.1.1.2	6.4.1.1.3	6.4.1.1.4	6.4.1.2.1	6.4.1.2.2	6.4.1.2.3	6.4.1.2.4
6.4.1.3.1	6.4.1.3.2	6.4.1.3.3	6.4.1.3.4	6.4.1.4.1	6.4.1.4.2	6.4.1.4.3	6.4.1.4.4
6.4.1.5.1	6.4.1.5.2	6.4.1.5.3	6.4.1.5.4	6.4.1.6.1	6.4.1.6.2	6.4.1.6.3	6.4.1.6.4
6.4.1.7.1	6.4.1.7.2	6.4.1.7.3	6.4.1.7.4	6.4.1.8.1	6.4.1.8.2	6.4.1.8.3	6.4.1.8.4
6.4.2.1.1	6.4.2.1.2	6.4.2.1.3	6.4.2.1.4	6.4.2.2.1	6.4.2.2.2	6.4.2.2.3	6.4.2.2.4
6.4.2.3.1	6.4.2.3.2	6.4.2.3.3	6.4.2.3.4	6.4.2.4.1	6.4.2.4.2	6.4.2.4.3	6.4.2.4.4
6.4.2.5.1	6.4.2.5.2	6.4.2.5.3	6.4.2.5.4	6.4.2.6.1	6.4.2.6.2	6.4.2.6.3	6.4.2.6.4
6.4.2.7.1	6.4.2.7.2	6.4.2.7.3	6.4.2.7.4	6.4.2.8.1	6.4.2.8.2	6.4.2.8.3	6.4.2.8.4
6.4.3.1.1	6.4.3.1.2	6.4.3.1.3	6.4.3.1.4	6.4.3.2.1	6.4.3.2.2	6.4.3.2.3	6.4.3.2.4

<387>

<388> <표 1의 계속>

6.4.3.3.1	6.4.3.3.2	6.4.3.3.3	6.4.3.3.4	6.4.3.4.1	6.4.3.4.2	6.4.3.4.3	6.4.3.4.4
6.4.3.5.1	6.4.3.5.2	6.4.3.5.3	6.4.3.5.4	6.4.3.6.1	6.4.3.6.2	6.4.3.6.3	6.4.3.6.4
6.4.3.7.1	6.4.3.7.2	6.4.3.7.3	6.4.3.7.4	6.4.3.8.1	6.4.3.8.2	6.4.3.8.3	6.4.3.8.4
6.4.4.1.1	6.4.4.1.2	6.4.4.1.3	6.4.4.1.4	6.4.4.2.1	6.4.4.2.2	6.4.4.2.3	6.4.4.2.4
6.4.4.3.1	6.4.4.3.2	6.4.4.3.3	6.4.4.3.4	6.4.4.4.1	6.4.4.4.2	6.4.4.4.3	6.4.4.4.4
6.4.4.5.1	6.4.4.5.2	6.4.4.5.3	6.4.4.5.4	6.4.4.6.1	6.4.4.6.2	6.4.4.6.3	6.4.4.6.4
6.4.4.7.1	6.4.4.7.2	6.4.4.7.3	6.4.4.7.4	6.4.4.8.1	6.4.4.8.2	6.4.4.8.3	6.4.4.8.4
6.5.1.1.1	6.5.1.1.2	6.5.1.1.3	6.5.1.1.4	6.5.1.2.1	6.5.1.2.2	6.5.1.2.3	6.5.1.2.4
6.5.1.3.1	6.5.1.3.2	6.5.1.3.3	6.5.1.3.4	6.5.1.4.1	6.5.1.4.2	6.5.1.4.3	6.5.1.4.4
6.5.1.5.1	6.5.1.5.2	6.5.1.5.3	6.5.1.5.4	6.5.1.6.1	6.5.1.6.2	6.5.1.6.3	6.5.1.6.4
6.5.1.7.1	6.5.1.7.2	6.5.1.7.3	6.5.1.7.4	6.5.1.8.1	6.5.1.8.2	6.5.1.8.3	6.5.1.8.4
6.5.2.1.1	6.5.2.1.2	6.5.2.1.3	6.5.2.1.4	6.5.2.2.1	6.5.2.2.2	6.5.2.2.3	6.5.2.2.4
6.5.2.3.1	6.5.2.3.2	6.5.2.3.3	6.5.2.3.4	6.5.2.4.1	6.5.2.4.2	6.5.2.4.3	6.5.2.4.4
6.5.2.5.1	6.5.2.5.2	6.5.2.5.3	6.5.2.5.4	6.5.2.6.1	6.5.2.6.2	6.5.2.6.3	6.5.2.6.4
6.5.2.7.1	6.5.2.7.2	6.5.2.7.3	6.5.2.7.4	6.5.2.8.1	6.5.2.8.2	6.5.2.8.3	6.5.2.8.4
6.5.3.1.1	6.5.3.1.2	6.5.3.1.3	6.5.3.1.4	6.5.3.2.1	6.5.3.2.2	6.5.3.2.3	6.5.3.2.4
6.5.3.3.1	6.5.3.3.2	6.5.3.3.3	6.5.3.3.4	6.5.3.4.1	6.5.3.4.2	6.5.3.4.3	6.5.3.4.4
6.5.3.5.1	6.5.3.5.2	6.5.3.5.3	6.5.3.5.4	6.5.3.6.1	6.5.3.6.2	6.5.3.6.3	6.5.3.6.4
6.5.3.7.1	6.5.3.7.2	6.5.3.7.3	6.5.3.7.4	6.5.3.8.1	6.5.3.8.2	6.5.3.8.3	6.5.3.8.4
6.5.4.1.1	6.5.4.1.2	6.5.4.1.3	6.5.4.1.4	6.5.4.2.1	6.5.4.2.2	6.5.4.2.3	6.5.4.2.4
6.5.4.3.1	6.5.4.3.2	6.5.4.3.3	6.5.4.3.4	6.5.4.4.1	6.5.4.4.2	6.5.4.4.3	6.5.4.4.4
6.5.4.5.1	6.5.4.5.2	6.5.4.5.3	6.5.4.5.4	6.5.4.6.1	6.5.4.6.2	6.5.4.6.3	6.5.4.6.4
6.5.4.7.1	6.5.4.7.2	6.5.4.7.3	6.5.4.7.4	6.5.4.8.1	6.5.4.8.2	6.5.4.8.3	6.5.4.8.4
6.6.1.1.1	6.6.1.1.2	6.6.1.1.3	6.6.1.1.4	6.6.1.2.1	6.6.1.2.2	6.6.1.2.3	6.6.1.2.4
6.6.1.3.1	6.6.1.3.2	6.6.1.3.3	6.6.1.3.4	6.6.1.4.1	6.6.1.4.2	6.6.1.4.3	6.6.1.4.4
6.6.1.5.1	6.6.1.5.2	6.6.1.5.3	6.6.1.5.4	6.6.1.6.1	6.6.1.6.2	6.6.1.6.3	6.6.1.6.4
6.6.1.7.1	6.6.1.7.2	6.6.1.7.3	6.6.1.7.4	6.6.1.8.1	6.6.1.8.2	6.6.1.8.3	6.6.1.8.4
6.6.2.1.1	6.6.2.1.2	6.6.2.1.3	6.6.2.1.4	6.6.2.2.1	6.6.2.2.2	6.6.2.2.3	6.6.2.2.4
6.6.2.3.1	6.6.2.3.2	6.6.2.3.3	6.6.2.3.4	6.6.2.4.1	6.6.2.4.2	6.6.2.4.3	6.6.2.4.4
6.6.2.5.1	6.6.2.5.2	6.6.2.5.3	6.6.2.5.4	6.6.2.6.1	6.6.2.6.2	6.6.2.6.3	6.6.2.6.4
6.6.2.7.1	6.6.2.7.2	6.6.2.7.3	6.6.2.7.4	6.6.2.8.1	6.6.2.8.2	6.6.2.8.3	6.6.2.8.4
6.6.3.1.1	6.6.3.1.2	6.6.3.1.3	6.6.3.1.4	6.6.3.2.1	6.6.3.2.2	6.6.3.2.3	6.6.3.2.4
6.6.3.3.1	6.6.3.3.2	6.6.3.3.3	6.6.3.3.4	6.6.3.4.1	6.6.3.4.2	6.6.3.4.3	6.6.3.4.4
6.6.3.5.1	6.6.3.5.2	6.6.3.5.3	6.6.3.5.4	6.6.3.6.1	6.6.3.6.2	6.6.3.6.3	6.6.3.6.4
6.6.3.7.1	6.6.3.7.2	6.6.3.7.3	6.6.3.7.4	6.6.3.8.1	6.6.3.8.2	6.6.3.8.3	6.6.3.8.4
6.6.4.1.1	6.6.4.1.2	6.6.4.1.3	6.6.4.1.4	6.6.4.2.1	6.6.4.2.2	6.6.4.2.3	6.6.4.2.4
6.6.4.3.1	6.6.4.3.2	6.6.4.3.3	6.6.4.3.4	6.6.4.4.1	6.6.4.4.2	6.6.4.4.3	6.6.4.4.4
6.6.4.5.1	6.6.4.5.2	6.6.4.5.3	6.6.4.5.4	6.6.4.6.1	6.6.4.6.2	6.6.4.6.3	6.6.4.6.4
6.6.4.7.1	6.6.4.7.2	6.6.4.7.3	6.6.4.7.4	6.6.4.8.1	6.6.4.8.2	6.6.4.8.3	6.6.4.8.4
6.7.1.1.1	6.7.1.1.2	6.7.1.1.3	6.7.1.1.4	6.7.1.2.1	6.7.1.2.2	6.7.1.2.3	6.7.1.2.4
6.7.1.3.1	6.7.1.3.2	6.7.1.3.3	6.7.1.3.4	6.7.1.4.1	6.7.1.4.2	6.7.1.4.3	6.7.1.4.4

<389>

<390> <표 1의 계속>

6.7.1.5.1	6.7.1.5.2	6.7.1.5.3	6.7.1.5.4	6.7.1.6.1	6.7.1.6.2	6.7.1.6.3	6.7.1.6.4
6.7.1.7.1	6.7.1.7.2	6.7.1.7.3	6.7.1.7.4	6.7.1.8.1	6.7.1.8.2	6.7.1.8.3	6.7.1.8.4
6.7.2.1.1	6.7.2.1.2	6.7.2.1.3	6.7.2.1.4	6.7.2.2.1	6.7.2.2.2	6.7.2.2.3	6.7.2.2.4
6.7.2.3.1	6.7.2.3.2	6.7.2.3.3	6.7.2.3.4	6.7.2.4.1	6.7.2.4.2	6.7.2.4.3	6.7.2.4.4
6.7.2.5.1	6.7.2.5.2	6.7.2.5.3	6.7.2.5.4	6.7.2.6.1	6.7.2.6.2	6.7.2.6.3	6.7.2.6.4
6.7.2.7.1	6.7.2.7.2	6.7.2.7.3	6.7.2.7.4	6.7.2.8.1	6.7.2.8.2	6.7.2.8.3	6.7.2.8.4
6.7.3.1.1	6.7.3.1.2	6.7.3.1.3	6.7.3.1.4	6.7.3.2.1	6.7.3.2.2	6.7.3.2.3	6.7.3.2.4
6.7.3.3.1	6.7.3.3.2	6.7.3.3.3	6.7.3.3.4	6.7.3.4.1	6.7.3.4.2	6.7.3.4.3	6.7.3.4.4
6.7.3.5.1	6.7.3.5.2	6.7.3.5.3	6.7.3.5.4	6.7.3.6.1	6.7.3.6.2	6.7.3.6.3	6.7.3.6.4
6.7.3.7.1	6.7.3.7.2	6.7.3.7.3	6.7.3.7.4	6.7.3.8.1	6.7.3.8.2	6.7.3.8.3	6.7.3.8.4
6.7.4.1.1	6.7.4.1.2	6.7.4.1.3	6.7.4.1.4	6.7.4.2.1	6.7.4.2.2	6.7.4.2.3	6.7.4.2.4
6.7.4.3.1	6.7.4.3.2	6.7.4.3.3	6.7.4.3.4	6.7.4.4.1	6.7.4.4.2	6.7.4.4.3	6.7.4.4.4
6.7.4.5.1	6.7.4.5.2	6.7.4.5.3	6.7.4.5.4	6.7.4.6.1	6.7.4.6.2	6.7.4.6.3	6.7.4.6.4
6.7.4.7.1	6.7.4.7.2	6.7.4.7.3	6.7.4.7.4	6.7.4.8.1	6.7.4.8.2	6.7.4.8.3	6.7.4.8.4
6.8.1.1.1	6.8.1.1.2	6.8.1.1.3	6.8.1.1.4	6.8.1.2.1	6.8.1.2.2	6.8.1.2.3	6.8.1.2.4
6.8.1.3.1	6.8.1.3.2	6.8.1.3.3	6.8.1.3.4	6.8.1.4.1	6.8.1.4.2	6.8.1.4.3	6.8.1.4.4
6.8.1.5.1	6.8.1.5.2	6.8.1.5.3	6.8.1.5.4	6.8.1.6.1	6.8.1.6.2	6.8.1.6.3	6.8.1.6.4
6.8.1.7.1	6.8.1.7.2	6.8.1.7.3	6.8.1.7.4	6.8.1.8.1	6.8.1.8.2	6.8.1.8.3	6.8.1.8.4
6.8.2.1.1	6.8.2.1.2	6.8.2.1.3	6.8.2.1.4	6.8.2.2.1	6.8.2.2.2	6.8.2.2.3	6.8.2.2.4
6.8.2.3.1	6.8.2.3.2	6.8.2.3.3	6.8.2.3.4	6.8.2.4.1	6.8.2.4.2	6.8.2.4.3	6.8.2.4.4
6.8.2.5.1	6.8.2.5.2	6.8.2.5.3	6.8.2.5.4	6.8.2.6.1	6.8.2.6.2	6.8.2.6.3	6.8.2.6.4
6.8.2.7.1	6.8.2.7.2	6.8.2.7.3	6.8.2.7.4	6.8.2.8.1	6.8.2.8.2	6.8.2.8.3	6.8.2.8.4
6.8.3.1.1	6.8.3.1.2	6.8.3.1.3	6.8.3.1.4	6.8.3.2.1	6.8.3.2.2	6.8.3.2.3	6.8.3.2.4
6.8.3.3.1	6.8.3.3.2	6.8.3.3.3	6.8.3.3.4	6.8.3.4.1	6.8.3.4.2	6.8.3.4.3	6.8.3.4.4
6.8.3.5.1	6.8.3.5.2	6.8.3.5.3	6.8.3.5.4	6.8.3.6.1	6.8.3.6.2	6.8.3.6.3	6.8.3.6.4
6.8.3.7.1	6.8.3.7.2	6.8.3.7.3	6.8.3.7.4	6.8.3.8.1	6.8.3.8.2	6.8.3.8.3	6.8.3.8.4
6.8.4.1.1	6.8.4.1.2	6.8.4.1.3	6.8.4.1.4	6.8.4.2.1	6.8.4.2.2	6.8.4.2.3	6.8.4.2.4
6.8.4.3.1	6.8.4.3.2	6.8.4.3.3	6.8.4.3.4	6.8.4.4.1	6.8.4.4.2	6.8.4.4.3	6.8.4.4.4
6.8.4.5.1	6.8.4.5.2	6.8.4.5.3	6.8.4.5.4	6.8.4.6.1	6.8.4.6.2	6.8.4.6.3	6.8.4.6.4
6.8.4.7.1	6.8.4.7.2	6.8.4.7.3	6.8.4.7.4	6.8.4.8.1	6.8.4.8.2	6.8.4.8.3	6.8.4.8.4
7.1.1.1.1	7.1.1.1.2	7.1.1.1.3	7.1.1.1.4	7.1.1.2.1	7.1.1.2.2	7.1.1.2.3	7.1.1.2.4
7.1.1.3.1	7.1.1.3.2	7.1.1.3.3	7.1.1.3.4	7.1.1.4.1	7.1.1.4.2	7.1.1.4.3	7.1.1.4.4
7.1.1.5.1	7.1.1.5.2	7.1.1.5.3	7.1.1.5.4	7.1.1.6.1	7.1.1.6.2	7.1.1.6.3	7.1.1.6.4
7.1.1.7.1	7.1.1.7.2	7.1.1.7.3	7.1.1.7.4	7.1.1.8.1	7.1.1.8.2	7.1.1.8.3	7.1.1.8.4
7.1.2.1.1	7.1.2.1.2	7.1.2.1.3	7.1.2.1.4	7.1.2.2.1	7.1.2.2.2	7.1.2.2.3	7.1.2.2.4
7.1.2.3.1	7.1.2.3.2	7.1.2.3.3	7.1.2.3.4	7.1.2.4.1	7.1.2.4.2	7.1.2.4.3	7.1.2.4.4
7.1.2.5.1	7.1.2.5.2	7.1.2.5.3	7.1.2.5.4	7.1.2.6.1	7.1.2.6.2	7.1.2.6.3	7.1.2.6.4
7.1.2.7.1	7.1.2.7.2	7.1.2.7.3	7.1.2.7.4	7.1.2.8.1	7.1.2.8.2	7.1.2.8.3	7.1.2.8.4
7.1.3.1.1	7.1.3.1.2	7.1.3.1.3	7.1.3.1.4	7.1.3.2.1	7.1.3.2.2	7.1.3.2.3	7.1.3.2.4
7.1.3.3.1	7.1.3.3.2	7.1.3.3.3	7.1.3.3.4	7.1.3.4.1	7.1.3.4.2	7.1.3.4.3	7.1.3.4.4
7.1.3.5.1	7.1.3.5.2	7.1.3.5.3	7.1.3.5.4	7.1.3.6.1	7.1.3.6.2	7.1.3.6.3	7.1.3.6.4

<391>

<392> <표 1의 계속>

7.1.3.7.1	7.1.3.7.2	7.1.3.7.3	7.1.3.7.4	7.1.3.8.1	7.1.3.8.2	7.1.3.8.3	7.1.3.8.4
7.1.4.1.1	7.1.4.1.2	7.1.4.1.3	7.1.4.1.4	7.1.4.2.1	7.1.4.2.2	7.1.4.2.3	7.1.4.2.4
7.1.4.3.1	7.1.4.3.2	7.1.4.3.3	7.1.4.3.4	7.1.4.4.1	7.1.4.4.2	7.1.4.4.3	7.1.4.4.4
7.1.4.5.1	7.1.4.5.2	7.1.4.5.3	7.1.4.5.4	7.1.4.6.1	7.1.4.6.2	7.1.4.6.3	7.1.4.6.4
7.1.4.7.1	7.1.4.7.2	7.1.4.7.3	7.1.4.7.4	7.1.4.8.1	7.1.4.8.2	7.1.4.8.3	7.1.4.8.4
7.2.1.1.1	7.2.1.1.2	7.2.1.1.3	7.2.1.1.4	7.2.1.2.1	7.2.1.2.2	7.2.1.2.3	7.2.1.2.4
7.2.1.3.1	7.2.1.3.2	7.2.1.3.3	7.2.1.3.4	7.2.1.4.1	7.2.1.4.2	7.2.1.4.3	7.2.1.4.4
7.2.1.5.1	7.2.1.5.2	7.2.1.5.3	7.2.1.5.4	7.2.1.6.1	7.2.1.6.2	7.2.1.6.3	7.2.1.6.4
7.2.1.7.1	7.2.1.7.2	7.2.1.7.3	7.2.1.7.4	7.2.1.8.1	7.2.1.8.2	7.2.1.8.3	7.2.1.8.4
7.2.2.1.1	7.2.2.1.2	7.2.2.1.3	7.2.2.1.4	7.2.2.2.1	7.2.2.2.2	7.2.2.2.3	7.2.2.2.4
7.2.2.3.1	7.2.2.3.2	7.2.2.3.3	7.2.2.3.4	7.2.2.4.1	7.2.2.4.2	7.2.2.4.3	7.2.2.4.4
7.2.2.5.1	7.2.2.5.2	7.2.2.5.3	7.2.2.5.4	7.2.2.6.1	7.2.2.6.2	7.2.2.6.3	7.2.2.6.4
7.2.2.7.1	7.2.2.7.2	7.2.2.7.3	7.2.2.7.4	7.2.2.8.1	7.2.2.8.2	7.2.2.8.3	7.2.2.8.4
7.2.3.1.1	7.2.3.1.2	7.2.3.1.3	7.2.3.1.4	7.2.3.2.1	7.2.3.2.2	7.2.3.2.3	7.2.3.2.4
7.2.3.3.1	7.2.3.3.2	7.2.3.3.3	7.2.3.3.4	7.2.3.4.1	7.2.3.4.2	7.2.3.4.3	7.2.3.4.4
7.2.3.5.1	7.2.3.5.2	7.2.3.5.3	7.2.3.5.4	7.2.3.6.1	7.2.3.6.2	7.2.3.6.3	7.2.3.6.4
7.2.3.7.1	7.2.3.7.2	7.2.3.7.3	7.2.3.7.4	7.2.3.8.1	7.2.3.8.2	7.2.3.8.3	7.2.3.8.4
7.2.4.1.1	7.2.4.1.2	7.2.4.1.3	7.2.4.1.4	7.2.4.2.1	7.2.4.2.2	7.2.4.2.3	7.2.4.2.4
7.2.4.3.1	7.2.4.3.2	7.2.4.3.3	7.2.4.3.4	7.2.4.4.1	7.2.4.4.2	7.2.4.4.3	7.2.4.4.4
7.2.4.5.1	7.2.4.5.2	7.2.4.5.3	7.2.4.5.4	7.2.4.6.1	7.2.4.6.2	7.2.4.6.3	7.2.4.6.4
7.2.4.7.1	7.2.4.7.2	7.2.4.7.3	7.2.4.7.4	7.2.4.8.1	7.2.4.8.2	7.2.4.8.3	7.2.4.8.4
7.3.1.1.1	7.3.1.1.2	7.3.1.1.3	7.3.1.1.4	7.3.1.2.1	7.3.1.2.2	7.3.1.2.3	7.3.1.2.4
7.3.1.3.1	7.3.1.3.2	7.3.1.3.3	7.3.1.3.4	7.3.1.4.1	7.3.1.4.2	7.3.1.4.3	7.3.1.4.4
7.3.1.5.1	7.3.1.5.2	7.3.1.5.3	7.3.1.5.4	7.3.1.6.1	7.3.1.6.2	7.3.1.6.3	7.3.1.6.4
7.3.1.7.1	7.3.1.7.2	7.3.1.7.3	7.3.1.7.4	7.3.1.8.1	7.3.1.8.2	7.3.1.8.3	7.3.1.8.4
7.3.2.1.1	7.3.2.1.2	7.3.2.1.3	7.3.2.1.4	7.3.2.2.1	7.3.2.2.2	7.3.2.2.3	7.3.2.2.4
7.3.2.3.1	7.3.2.3.2	7.3.2.3.3	7.3.2.3.4	7.3.2.4.1	7.3.2.4.2	7.3.2.4.3	7.3.2.4.4
7.3.2.5.1	7.3.2.5.2	7.3.2.5.3	7.3.2.5.4	7.3.2.6.1	7.3.2.6.2	7.3.2.6.3	7.3.2.6.4
7.3.2.7.1	7.3.2.7.2	7.3.2.7.3	7.3.2.7.4	7.3.2.8.1	7.3.2.8.2	7.3.2.8.3	7.3.2.8.4
7.3.3.1.1	7.3.3.1.2	7.3.3.1.3	7.3.3.1.4	7.3.3.2.1	7.3.3.2.2	7.3.3.2.3	7.3.3.2.4
7.3.3.3.1	7.3.3.3.2	7.3.3.3.3	7.3.3.3.4	7.3.3.4.1	7.3.3.4.2	7.3.3.4.3	7.3.3.4.4
7.3.3.5.1	7.3.3.5.2	7.3.3.5.3	7.3.3.5.4	7.3.3.6.1	7.3.3.6.2	7.3.3.6.3	7.3.3.6.4
7.3.3.7.1	7.3.3.7.2	7.3.3.7.3	7.3.3.7.4	7.3.3.8.1	7.3.3.8.2	7.3.3.8.3	7.3.3.8.4
7.3.4.1.1	7.3.4.1.2	7.3.4.1.3	7.3.4.1.4	7.3.4.2.1	7.3.4.2.2	7.3.4.2.3	7.3.4.2.4
7.3.4.3.1	7.3.4.3.2	7.3.4.3.3	7.3.4.3.4	7.3.4.4.1	7.3.4.4.2	7.3.4.4.3	7.3.4.4.4
7.3.4.5.1	7.3.4.5.2	7.3.4.5.3	7.3.4.5.4	7.3.4.6.1	7.3.4.6.2	7.3.4.6.3	7.3.4.6.4
7.3.4.7.1	7.3.4.7.2	7.3.4.7.3	7.3.4.7.4	7.3.4.8.1	7.3.4.8.2	7.3.4.8.3	7.3.4.8.4
7.4.1.1.1	7.4.1.1.2	7.4.1.1.3	7.4.1.1.4	7.4.1.2.1	7.4.1.2.2	7.4.1.2.3	7.4.1.2.4
7.4.1.3.1	7.4.1.3.2	7.4.1.3.3	7.4.1.3.4	7.4.1.4.1	7.4.1.4.2	7.4.1.4.3	7.4.1.4.4
7.4.1.5.1	7.4.1.5.2	7.4.1.5.3	7.4.1.5.4	7.4.1.6.1	7.4.1.6.2	7.4.1.6.3	7.4.1.6.4
7.4.1.7.1	7.4.1.7.2	7.4.1.7.3	7.4.1.7.4	7.4.1.8.1	7.4.1.8.2	7.4.1.8.3	7.4.1.8.4

<393>



<394> <표 1의 계속>

7.4.2.1.1	7.4.2.1.2	7.4.2.1.3	7.4.2.1.4	7.4.2.2.1	7.4.2.2.2	7.4.2.2.3	7.4.2.2.4
7.4.2.3.1	7.4.2.3.2	7.4.2.3.3	7.4.2.3.4	7.4.2.4.1	7.4.2.4.2	7.4.2.4.3	7.4.2.4.4
7.4.2.5.1	7.4.2.5.2	7.4.2.5.3	7.4.2.5.4	7.4.2.6.1	7.4.2.6.2	7.4.2.6.3	7.4.2.6.4
7.4.2.7.1	7.4.2.7.2	7.4.2.7.3	7.4.2.7.4	7.4.2.8.1	7.4.2.8.2	7.4.2.8.3	7.4.2.8.4
7.4.3.1.1	7.4.3.1.2	7.4.3.1.3	7.4.3.1.4	7.4.3.2.1	7.4.3.2.2	7.4.3.2.3	7.4.3.2.4
7.4.3.3.1	7.4.3.3.2	7.4.3.3.3	7.4.3.3.4	7.4.3.4.1	7.4.3.4.2	7.4.3.4.3	7.4.3.4.4
7.4.3.5.1	7.4.3.5.2	7.4.3.5.3	7.4.3.5.4	7.4.3.6.1	7.4.3.6.2	7.4.3.6.3	7.4.3.6.4
7.4.3.7.1	7.4.3.7.2	7.4.3.7.3	7.4.3.7.4	7.4.3.8.1	7.4.3.8.2	7.4.3.8.3	7.4.3.8.4
7.4.4.1.1	7.4.4.1.2	7.4.4.1.3	7.4.4.1.4	7.4.4.2.1	7.4.4.2.2	7.4.4.2.3	7.4.4.2.4
7.4.4.3.1	7.4.4.3.2	7.4.4.3.3	7.4.4.3.4	7.4.4.4.1	7.4.4.4.2	7.4.4.4.3	7.4.4.4.4
7.4.4.5.1	7.4.4.5.2	7.4.4.5.3	7.4.4.5.4	7.4.4.6.1	7.4.4.6.2	7.4.4.6.3	7.4.4.6.4
7.4.4.7.1	7.4.4.7.2	7.4.4.7.3	7.4.4.7.4	7.4.4.8.1	7.4.4.8.2	7.4.4.8.3	7.4.4.8.4
7.5.1.1.1	7.5.1.1.2	7.5.1.1.3	7.5.1.1.4	7.5.1.2.1	7.5.1.2.2	7.5.1.2.3	7.5.1.2.4
7.5.1.3.1	7.5.1.3.2	7.5.1.3.3	7.5.1.3.4	7.5.1.4.1	7.5.1.4.2	7.5.1.4.3	7.5.1.4.4
7.5.1.5.1	7.5.1.5.2	7.5.1.5.3	7.5.1.5.4	7.5.1.6.1	7.5.1.6.2	7.5.1.6.3	7.5.1.6.4
7.5.1.7.1	7.5.1.7.2	7.5.1.7.3	7.5.1.7.4	7.5.1.8.1	7.5.1.8.2	7.5.1.8.3	7.5.1.8.4
7.5.2.1.1	7.5.2.1.2	7.5.2.1.3	7.5.2.1.4	7.5.2.2.1	7.5.2.2.2	7.5.2.2.3	7.5.2.2.4
7.5.2.3.1	7.5.2.3.2	7.5.2.3.3	7.5.2.3.4	7.5.2.4.1	7.5.2.4.2	7.5.2.4.3	7.5.2.4.4
7.5.2.5.1	7.5.2.5.2	7.5.2.5.3	7.5.2.5.4	7.5.2.6.1	7.5.2.6.2	7.5.2.6.3	7.5.2.6.4
7.5.2.7.1	7.5.2.7.2	7.5.2.7.3	7.5.2.7.4	7.5.2.8.1	7.5.2.8.2	7.5.2.8.3	7.5.2.8.4
7.5.3.1.1	7.5.3.1.2	7.5.3.1.3	7.5.3.1.4	7.5.3.2.1	7.5.3.2.2	7.5.3.2.3	7.5.3.2.4
7.5.3.3.1	7.5.3.3.2	7.5.3.3.3	7.5.3.3.4	7.5.3.4.1	7.5.3.4.2	7.5.3.4.3	7.5.3.4.4
7.5.3.5.1	7.5.3.5.2	7.5.3.5.3	7.5.3.5.4	7.5.3.6.1	7.5.3.6.2	7.5.3.6.3	7.5.3.6.4
7.5.3.7.1	7.5.3.7.2	7.5.3.7.3	7.5.3.7.4	7.5.3.8.1	7.5.3.8.2	7.5.3.8.3	7.5.3.8.4
7.5.4.1.1	7.5.4.1.2	7.5.4.1.3	7.5.4.1.4	7.5.4.2.1	7.5.4.2.2	7.5.4.2.3	7.5.4.2.4
7.5.4.3.1	7.5.4.3.2	7.5.4.3.3	7.5.4.3.4	7.5.4.4.1	7.5.4.4.2	7.5.4.4.3	7.5.4.4.4
7.5.4.5.1	7.5.4.5.2	7.5.4.5.3	7.5.4.5.4	7.5.4.6.1	7.5.4.6.2	7.5.4.6.3	7.5.4.6.4
7.5.4.7.1	7.5.4.7.2	7.5.4.7.3	7.5.4.7.4	7.5.4.8.1	7.5.4.8.2	7.5.4.8.3	7.5.4.8.4
7.6.1.1.1	7.6.1.1.2	7.6.1.1.3	7.6.1.1.4	7.6.1.2.1	7.6.1.2.2	7.6.1.2.3	7.6.1.2.4
7.6.1.3.1	7.6.1.3.2	7.6.1.3.3	7.6.1.3.4	7.6.1.4.1	7.6.1.4.2	7.6.1.4.3	7.6.1.4.4
7.6.1.5.1	7.6.1.5.2	7.6.1.5.3	7.6.1.5.4	7.6.1.6.1	7.6.1.6.2	7.6.1.6.3	7.6.1.6.4
7.6.1.7.1	7.6.1.7.2	7.6.1.7.3	7.6.1.7.4	7.6.1.8.1	7.6.1.8.2	7.6.1.8.3	7.6.1.8.4
7.6.2.1.1	7.6.2.1.2	7.6.2.1.3	7.6.2.1.4	7.6.2.2.1	7.6.2.2.2	7.6.2.2.3	7.6.2.2.4
7.6.2.3.1	7.6.2.3.2	7.6.2.3.3	7.6.2.3.4	7.6.2.4.1	7.6.2.4.2	7.6.2.4.3	7.6.2.4.4
7.6.2.5.1	7.6.2.5.2	7.6.2.5.3	7.6.2.5.4	7.6.2.6.1	7.6.2.6.2	7.6.2.6.3	7.6.2.6.4
7.6.2.7.1	7.6.2.7.2	7.6.2.7.3	7.6.2.7.4	7.6.2.8.1	7.6.2.8.2	7.6.2.8.3	7.6.2.8.4
7.6.3.1.1	7.6.3.1.2	7.6.3.1.3	7.6.3.1.4	7.6.3.2.1	7.6.3.2.2	7.6.3.2.3	7.6.3.2.4
7.6.3.3.1	7.6.3.3.2	7.6.3.3.3	7.6.3.3.4	7.6.3.4.1	7.6.3.4.2	7.6.3.4.3	7.6.3.4.4
7.6.3.5.1	7.6.3.5.2	7.6.3.5.3	7.6.3.5.4	7.6.3.6.1	7.6.3.6.2	7.6.3.6.3	7.6.3.6.4
7.6.3.7.1	7.6.3.7.2	7.6.3.7.3	7.6.3.7.4	7.6.3.8.1	7.6.3.8.2	7.6.3.8.3	7.6.3.8.4
7.6.4.1.1	7.6.4.1.2	7.6.4.1.3	7.6.4.1.4	7.6.4.2.1	7.6.4.2.2	7.6.4.2.3	7.6.4.2.4

<395>

<396>

<표 1의 계속>

7.6.4.3.1	7.6.4.3.2	7.6.4.3.3	7.6.4.3.4	7.6.4.4.1	7.6.4.4.2	7.6.4.4.3	7.6.4.4.4
7.6.4.5.1	7.6.4.5.2	7.6.4.5.3	7.6.4.5.4	7.6.4.6.1	7.6.4.6.2	7.6.4.6.3	7.6.4.6.4
7.6.4.7.1	7.6.4.7.2	7.6.4.7.3	7.6.4.7.4	7.6.4.8.1	7.6.4.8.2	7.6.4.8.3	7.6.4.8.4
7.7.1.1.1	7.7.1.1.2	7.7.1.1.3	7.7.1.1.4	7.7.1.2.1	7.7.1.2.2	7.7.1.2.3	7.7.1.2.4
7.7.1.3.1	7.7.1.3.2	7.7.1.3.3	7.7.1.3.4	7.7.1.4.1	7.7.1.4.2	7.7.1.4.3	7.7.1.4.4
7.7.1.5.1	7.7.1.5.2	7.7.1.5.3	7.7.1.5.4	7.7.1.6.1	7.7.1.6.2	7.7.1.6.3	7.7.1.6.4
7.7.1.7.1	7.7.1.7.2	7.7.1.7.3	7.7.1.7.4	7.7.1.8.1	7.7.1.8.2	7.7.1.8.3	7.7.1.8.4
7.7.2.1.1	7.7.2.1.2	7.7.2.1.3	7.7.2.1.4	7.7.2.2.1	7.7.2.2.2	7.7.2.2.3	7.7.2.2.4
7.7.2.3.1	7.7.2.3.2	7.7.2.3.3	7.7.2.3.4	7.7.2.4.1	7.7.2.4.2	7.7.2.4.3	7.7.2.4.4
7.7.2.5.1	7.7.2.5.2	7.7.2.5.3	7.7.2.5.4	7.7.2.6.1	7.7.2.6.2	7.7.2.6.3	7.7.2.6.4
7.7.2.7.1	7.7.2.7.2	7.7.2.7.3	7.7.2.7.4	7.7.2.8.1	7.7.2.8.2	7.7.2.8.3	7.7.2.8.4
7.7.3.1.1	7.7.3.1.2	7.7.3.1.3	7.7.3.1.4	7.7.3.2.1	7.7.3.2.2	7.7.3.2.3	7.7.3.2.4
7.7.3.3.1	7.7.3.3.2	7.7.3.3.3	7.7.3.3.4	7.7.3.4.1	7.7.3.4.2	7.7.3.4.3	7.7.3.4.4
7.7.3.5.1	7.7.3.5.2	7.7.3.5.3	7.7.3.5.4	7.7.3.6.1	7.7.3.6.2	7.7.3.6.3	7.7.3.6.4
7.7.3.7.1	7.7.3.7.2	7.7.3.7.3	7.7.3.7.4	7.7.3.8.1	7.7.3.8.2	7.7.3.8.3	7.7.3.8.4
7.7.4.1.1	7.7.4.1.2	7.7.4.1.3	7.7.4.1.4	7.7.4.2.1	7.7.4.2.2	7.7.4.2.3	7.7.4.2.4
7.7.4.3.1	7.7.4.3.2	7.7.4.3.3	7.7.4.3.4	7.7.4.4.1	7.7.4.4.2	7.7.4.4.3	7.7.4.4.4
7.7.4.5.1	7.7.4.5.2	7.7.4.5.3	7.7.4.5.4	7.7.4.6.1	7.7.4.6.2	7.7.4.6.3	7.7.4.6.4
7.7.4.7.1	7.7.4.7.2	7.7.4.7.3	7.7.4.7.4	7.7.4.8.1	7.7.4.8.2	7.7.4.8.3	7.7.4.8.4
7.8.1.1.1	7.8.1.1.2	7.8.1.1.3	7.8.1.1.4	7.8.1.2.1	7.8.1.2.2	7.8.1.2.3	7.8.1.2.4
7.8.1.3.1	7.8.1.3.2	7.8.1.3.3	7.8.1.3.4	7.8.1.4.1	7.8.1.4.2	7.8.1.4.3	7.8.1.4.4
7.8.1.5.1	7.8.1.5.2	7.8.1.5.3	7.8.1.5.4	7.8.1.6.1	7.8.1.6.2	7.8.1.6.3	7.8.1.6.4
7.8.1.7.1	7.8.1.7.2	7.8.1.7.3	7.8.1.7.4	7.8.1.8.1	7.8.1.8.2	7.8.1.8.3	7.8.1.8.4
7.8.2.1.1	7.8.2.1.2	7.8.2.1.3	7.8.2.1.4	7.8.2.2.1	7.8.2.2.2	7.8.2.2.3	7.8.2.2.4
7.8.2.3.1	7.8.2.3.2	7.8.2.3.3	7.8.2.3.4	7.8.2.4.1	7.8.2.4.2	7.8.2.4.3	7.8.2.4.4
7.8.2.5.1	7.8.2.5.2	7.8.2.5.3	7.8.2.5.4	7.8.2.6.1	7.8.2.6.2	7.8.2.6.3	7.8.2.6.4
7.8.2.7.1	7.8.2.7.2	7.8.2.7.3	7.8.2.7.4	7.8.2.8.1	7.8.2.8.2	7.8.2.8.3	7.8.2.8.4
7.8.3.1.1	7.8.3.1.2	7.8.3.1.3	7.8.3.1.4	7.8.3.2.1	7.8.3.2.2	7.8.3.2.3	7.8.3.2.4
7.8.3.3.1	7.8.3.3.2	7.8.3.3.3	7.8.3.3.4	7.8.3.4.1	7.8.3.4.2	7.8.3.4.3	7.8.3.4.4
7.8.3.5.1	7.8.3.5.2	7.8.3.5.3	7.8.3.5.4	7.8.3.6.1	7.8.3.6.2	7.8.3.6.3	7.8.3.6.4
7.8.3.7.1	7.8.3.7.2	7.8.3.7.3	7.8.3.7.4	7.8.3.8.1	7.8.3.8.2	7.8.3.8.3	7.8.3.8.4
7.8.4.1.1	7.8.4.1.2	7.8.4.1.3	7.8.4.1.4	7.8.4.2.1	7.8.4.2.2	7.8.4.2.3	7.8.4.2.4
7.8.4.3.1	7.8.4.3.2	7.8.4.3.3	7.8.4.3.4	7.8.4.4.1	7.8.4.4.2	7.8.4.4.3	7.8.4.4.4
7.8.4.5.1	7.8.4.5.2	7.8.4.5.3	7.8.4.5.4	7.8.4.6.1	7.8.4.6.2	7.8.4.6.3	7.8.4.6.4
7.8.4.7.1	7.8.4.7.2	7.8.4.7.3	7.8.4.7.4	7.8.4.8.1	7.8.4.8.2	7.8.4.8.3	7.8.4.8.4
8.1.1.1.1	8.1.1.1.2	8.1.1.1.3	8.1.1.1.4	8.1.1.2.1	8.1.1.2.2	8.1.1.2.3	8.1.1.2.4
8.1.1.3.1	8.1.1.3.2	8.1.1.3.3	8.1.1.3.4	8.1.1.4.1	8.1.1.4.2	8.1.1.4.3	8.1.1.4.4
8.1.1.5.1	8.1.1.5.2	8.1.1.5.3	8.1.1.5.4	8.1.1.6.1	8.1.1.6.2	8.1.1.6.3	8.1.1.6.4
8.1.1.7.1	8.1.1.7.2	8.1.1.7.3	8.1.1.7.4	8.1.1.8.1	8.1.1.8.2	8.1.1.8.3	8.1.1.8.4
8.1.2.1.1	8.1.2.1.2	8.1.2.1.3	8.1.2.1.4	8.1.2.2.1	8.1.2.2.2	8.1.2.2.3	8.1.2.2.4
8.1.2.3.1	8.1.2.3.2	8.1.2.3.3	8.1.2.3.4	8.1.2.4.1	8.1.2.4.2	8.1.2.4.3	8.1.2.4.4

<397>

<398> <표 1의 계속>

8.1.2.5.1	8.1.2.5.2	8.1.2.5.3	8.1.2.5.4	8.1.2.6.1	8.1.2.6.2	8.1.2.6.3	8.1.2.6.4
8.1.2.7.1	8.1.2.7.2	8.1.2.7.3	8.1.2.7.4	8.1.2.8.1	8.1.2.8.2	8.1.2.8.3	8.1.2.8.4
8.1.3.1.1	8.1.3.1.2	8.1.3.1.3	8.1.3.1.4	8.1.3.2.1	8.1.3.2.2	8.1.3.2.3	8.1.3.2.4
8.1.3.3.1	8.1.3.3.2	8.1.3.3.3	8.1.3.3.4	8.1.3.4.1	8.1.3.4.2	8.1.3.4.3	8.1.3.4.4
8.1.3.5.1	8.1.3.5.2	8.1.3.5.3	8.1.3.5.4	8.1.3.6.1	8.1.3.6.2	8.1.3.6.3	8.1.3.6.4
8.1.3.7.1	8.1.3.7.2	8.1.3.7.3	8.1.3.7.4	8.1.3.8.1	8.1.3.8.2	8.1.3.8.3	8.1.3.8.4
8.1.4.1.1	8.1.4.1.2	8.1.4.1.3	8.1.4.1.4	8.1.4.2.1	8.1.4.2.2	8.1.4.2.3	8.1.4.2.4
8.1.4.3.1	8.1.4.3.2	8.1.4.3.3	8.1.4.3.4	8.1.4.4.1	8.1.4.4.2	8.1.4.4.3	8.1.4.4.4
8.1.4.5.1	8.1.4.5.2	8.1.4.5.3	8.1.4.5.4	8.1.4.6.1	8.1.4.6.2	8.1.4.6.3	8.1.4.6.4
8.1.4.7.1	8.1.4.7.2	8.1.4.7.3	8.1.4.7.4	8.1.4.8.1	8.1.4.8.2	8.1.4.8.3	8.1.4.8.4
8.2.1.1.1	8.2.1.1.2	8.2.1.1.3	8.2.1.1.4	8.2.1.2.1	8.2.1.2.2	8.2.1.2.3	8.2.1.2.4
8.2.1.3.1	8.2.1.3.2	8.2.1.3.3	8.2.1.3.4	8.2.1.4.1	8.2.1.4.2	8.2.1.4.3	8.2.1.4.4
8.2.1.5.1	8.2.1.5.2	8.2.1.5.3	8.2.1.5.4	8.2.1.6.1	8.2.1.6.2	8.2.1.6.3	8.2.1.6.4
8.2.1.7.1	8.2.1.7.2	8.2.1.7.3	8.2.1.7.4	8.2.1.8.1	8.2.1.8.2	8.2.1.8.3	8.2.1.8.4
8.2.2.1.1	8.2.2.1.2	8.2.2.1.3	8.2.2.1.4	8.2.2.2.1	8.2.2.2.2	8.2.2.2.3	8.2.2.2.4
8.2.2.3.1	8.2.2.3.2	8.2.2.3.3	8.2.2.3.4	8.2.2.4.1	8.2.2.4.2	8.2.2.4.3	8.2.2.4.4
8.2.2.5.1	8.2.2.5.2	8.2.2.5.3	8.2.2.5.4	8.2.2.6.1	8.2.2.6.2	8.2.2.6.3	8.2.2.6.4
8.2.2.7.1	8.2.2.7.2	8.2.2.7.3	8.2.2.7.4	8.2.2.8.1	8.2.2.8.2	8.2.2.8.3	8.2.2.8.4
8.2.3.1.1	8.2.3.1.2	8.2.3.1.3	8.2.3.1.4	8.2.3.2.1	8.2.3.2.2	8.2.3.2.3	8.2.3.2.4
8.2.3.3.1	8.2.3.3.2	8.2.3.3.3	8.2.3.3.4	8.2.3.4.1	8.2.3.4.2	8.2.3.4.3	8.2.3.4.4
8.2.3.5.1	8.2.3.5.2	8.2.3.5.3	8.2.3.5.4	8.2.3.6.1	8.2.3.6.2	8.2.3.6.3	8.2.3.6.4
8.2.3.7.1	8.2.3.7.2	8.2.3.7.3	8.2.3.7.4	8.2.3.8.1	8.2.3.8.2	8.2.3.8.3	8.2.3.8.4
8.2.4.1.1	8.2.4.1.2	8.2.4.1.3	8.2.4.1.4	8.2.4.2.1	8.2.4.2.2	8.2.4.2.3	8.2.4.2.4
8.2.4.3.1	8.2.4.3.2	8.2.4.3.3	8.2.4.3.4	8.2.4.4.1	8.2.4.4.2	8.2.4.4.3	8.2.4.4.4
8.2.4.5.1	8.2.4.5.2	8.2.4.5.3	8.2.4.5.4	8.2.4.6.1	8.2.4.6.2	8.2.4.6.3	8.2.4.6.4
8.2.4.7.1	8.2.4.7.2	8.2.4.7.3	8.2.4.7.4	8.2.4.8.1	8.2.4.8.2	8.2.4.8.3	8.2.4.8.4
8.3.1.1.1	8.3.1.1.2	8.3.1.1.3	8.3.1.1.4	8.3.1.2.1	8.3.1.2.2	8.3.1.2.3	8.3.1.2.4
8.3.1.3.1	8.3.1.3.2	8.3.1.3.3	8.3.1.3.4	8.3.1.4.1	8.3.1.4.2	8.3.1.4.3	8.3.1.4.4
8.3.1.5.1	8.3.1.5.2	8.3.1.5.3	8.3.1.5.4	8.3.1.6.1	8.3.1.6.2	8.3.1.6.3	8.3.1.6.4
8.3.1.7.1	8.3.1.7.2	8.3.1.7.3	8.3.1.7.4	8.3.1.8.1	8.3.1.8.2	8.3.1.8.3	8.3.1.8.4
8.3.2.1.1	8.3.2.1.2	8.3.2.1.3	8.3.2.1.4	8.3.2.2.1	8.3.2.2.2	8.3.2.2.3	8.3.2.2.4
8.3.2.3.1	8.3.2.3.2	8.3.2.3.3	8.3.2.3.4	8.3.2.4.1	8.3.2.4.2	8.3.2.4.3	8.3.2.4.4
8.3.2.5.1	8.3.2.5.2	8.3.2.5.3	8.3.2.5.4	8.3.2.6.1	8.3.2.6.2	8.3.2.6.3	8.3.2.6.4
8.3.2.7.1	8.3.2.7.2	8.3.2.7.3	8.3.2.7.4	8.3.2.8.1	8.3.2.8.2	8.3.2.8.3	8.3.2.8.4
8.3.3.1.1	8.3.3.1.2	8.3.3.1.3	8.3.3.1.4	8.3.3.2.1	8.3.3.2.2	8.3.3.2.3	8.3.3.2.4
8.3.3.3.1	8.3.3.3.2	8.3.3.3.3	8.3.3.3.4	8.3.3.4.1	8.3.3.4.2	8.3.3.4.3	8.3.3.4.4
8.3.3.5.1	8.3.3.5.2	8.3.3.5.3	8.3.3.5.4	8.3.3.6.1	8.3.3.6.2	8.3.3.6.3	8.3.3.6.4
8.3.3.7.1	8.3.3.7.2	8.3.3.7.3	8.3.3.7.4	8.3.3.8.1	8.3.3.8.2	8.3.3.8.3	8.3.3.8.4
8.3.4.1.1	8.3.4.1.2	8.3.4.1.3	8.3.4.1.4	8.3.4.2.1	8.3.4.2.2	8.3.4.2.3	8.3.4.2.4
8.3.4.3.1	8.3.4.3.2	8.3.4.3.3	8.3.4.3.4	8.3.4.4.1	8.3.4.4.2	8.3.4.4.3	8.3.4.4.4
8.3.4.5.1	8.3.4.5.2	8.3.4.5.3	8.3.4.5.4	8.3.4.6.1	8.3.4.6.2	8.3.4.6.3	8.3.4.6.4

<399>

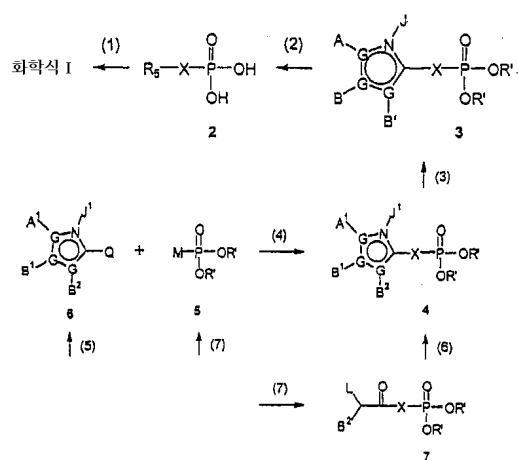


<404> 본 발명 실행의 최선의 형태는 실시예 번호 50.6, 50.9, 50.15 및 50.20의 화합물의 경우이다.

<405> **단원 1.**

<406> **화학식 I의 화합물의 합성**

<407> 본 발명에 의하여 포함되는 화합물의 합성은 대체로 하기 일반적 단계 전부 또는 일부를 포함한다: (1) 포스포네이트 프로드러그의 제조; (2) 포스포산 에스테르의 탈보호; (3) 헤테로사이클의 변형; (4) 포스포네이트 성분과의 헤테로사이클의 커플링; (5) 헤테로사이클의 구조; (6) 존재하는 포스포네이트 잔기로 헤테로사이클을 구성하기 위한 고리단합; (7) 유용한 중간체의 제조. 이 단계들은  $R^5$ 가 5-원 헤테로방향족 고리인 화학식 I의 화합물에 대한 하기 반응식으로 예시한다.  $R^5$ 가 6-원 헤테로방향족 고리이거나 기타 헤테로방향족 고리인 화학식 I의 화합물을 유사한 방식으로 제조한다.



<408>

<409> **(1) 비스아미데이트 포스포네이트의 제조**

<410> 비스-포스포라미데이트 프로드러그의 일반적 합성:

<411> 일반적으로,  $-NR^{15}R^{16}$  및  $-N(R^{18})-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$  둘 다 동일한 아미노산 잔기로부터 나왔을 경우의 화학식 I의 비스-포스포라미데이트는 염기(예; N-메틸이미다졸)의 존재 또는 부재하에 아미노산 에스테르(예; 글리신 에틸에스테르)와의 커플링에 의해 활성화 포스포네이트(예; 디클로로포스포네이트)로부터 제조할 수 있다. 반응성 디클로리데이트는 상응하는 포스포산 및 염소화제(chlorinating agent){예; 티오닐 클로라이드(문헌 [J. Med. Chem., 1994, 1857](Starrett 등)), 옥살릴 클로라이드(문헌 [Tetrahedron Lett., 1990, 31, 3261](Stowell 등)) 또는 오염화인(문헌 [Synthesis, 1974, 490](Quast 등))}로부터 제조할 수 있다. 이러한 디클로리데이트는 또한 그의 상응하는 디실릴 에스테르{문헌 [Synth. Commun., 1987, 17, 1071](Bhongle 등)} 및 디알킬 에스테르{문헌 [Tetrahedron Lett., 1983, 24, 4405](Still 등), [Bull. Soc., Chim. Fr., 1993, 130, 485](Patois 등)}로부터 제조할 수 있다.

<412> 별법으로는, 이러한 비스-포스포라미데이트는 상응하는 포스포산을 WO 95/07920 또는 문헌 [J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 8528](Mukaiyama, T. 등)에 기술된 바와 같이 피리딘 중의  $PPh_3$  및 2,2'-디피리딜 디술파이드의 존재하에 아미노산 에스테르(예; 글리신 에틸에스테르)와 반응시켜 제조할 수 있다.

<413>  $-NR^{15}R^{16}$  및  $-N(R^{18})-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 가 상이한 아미노산 에스테르들 또는 아미노산 에스테르와 치환 아민의 조합일 경우의 화학식 I의 혼합된 비스-포스포라미데이트의 합성은 상기한 바와 같은 디클로리데이트를 경유한 직접적 전환(연속적 첨가)에 이은 목적 생성물의 정제에 의해(예; 컬럼 크로마토그래피) 제조할 수 있다. 별법으로는, 이러한 비대칭적 비스-포스포라미데이트를 페닐 에스테르 또는 벤질 에스테르와 같은 적절한 포스포산 모노에스테르로부터 출발하여 클로리데이트를 경유하여 혼합된 포스포노에스테르아미드를 제공한 후, 아미드 결합이 안정한 조건 하에 에스테르 가수분해로 제조할 수 있다. 결과의 모노-아미드를 상기한 바와 같이, 클로리

테이트를 경유하여 치환 아민 또는 제2 아미노 에스테르와 축합시켜 혼합 비스아미드로 전환시킬 수 있다. 상기 모노에스테르의 합성은 공개된 절차(EP 481 214)를 이용하여 준비할 수 있다.

## <414> (2) 포스폰산 에스테르의 탈보호

<415> 화학식 2의 화합물을 공지된 인산 및 포스폰산 에스테르 분열 조건을 이용하여 포스폰산 에스테르로부터 제조할 수 있다. 실릴 할라이드는 일반적으로 다양한 포스폰산 에스테르를 분리하기 위해 사용되며, 생성된 실릴 포스폰산 에스테르의 후속 온화한 가수분해는 원하는 포스폰산을 제공한다. 필요한 경우, 산 제거제(acid scavenger)(예; 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔, 2,6-루티딘 등)를 산 불안정 화합물의 합성을 위해 사용할 수 있다. 그러한 실릴 할라이드로는 클로로트리메틸실란{문헌 [J. Org. Chem., 1963, 28:2975](Rabinowitz)} 및 브로모트리메틸실란{문헌 [Tetrahedron Lett., 1977, 155](McKenna 등)} 및 요오도트리메틸실란{문헌 [J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 870](Blackburn 등)}이 있다. 별법으로는, 포스폰산 에스테르를 강산성 조건하에서(예; HBr 또는 HCl: Moffatt 등의 미국특허 제3,524,846호(1970)) 분열시킬 수 있다. 이러한 에스테르들은 또한 상기 에스테르를 할로겐화제(예; 오염화인, 티오닐 클로라이드, BBr<sub>3</sub>: 문헌 [J. Chem. Soc., 1961](Pelchowicz 등))로 처리한 후, 수성 가수분해시켜 포스폰산을 제공하여 제조된 디클로로포스포네이트를 경유하여 분열시킬 수 있다. 아릴 및 벤질 포스폰산 에스테르는 가수소 분해 반응 조건{문헌 [Synthesis, 1982, 412](Lejczak 등), [J. Med. Chem., 1985, 28: 1208](Elliott 등), [Nature, 1953, 171: 76](Baddiley 등)} 또는 금속 환원 조건{문헌[J. Am. Chem. Soc., 1977, 99:5118](Shafer 등)}하에서 분열시킬 수 있다. 전기화학적(Shono 등, J. Org. Chem., 1979, 44: 4508) 및 열분해(Gupta 등, Synth. Commun., 1980, 10: 299) 조건들도 다양한 포스폰산 에스테르를 분열시키는데 이용되고 있다.

## <416> (3) 존재하는 헤테로사이클의 변형

<417> 개시된 화합물에 포함되는 헤테로사이클의 합성은 잘 연구되어 왔고 수많은 리뷰지에 기술되어 있다(단원 4 참조). 화학식 4의 화합물의 합성 전에 이러한 헤테로사이클에 존재하는 목적하는 치환체를 갖는 것이 유리하지만, 일부 경우에, 목적하는 치환체들은 후속 반응과 양립이 불가능하므로, 존재하는 헤테로사이클의 변형이 통상적인 화학을 사용하는 합성 반응식에서 뒤늦게 요구되고 있다(문헌 [Comprehensive organic transformations, VCH, New York, 1989](Larock); [Comprehensive organic synthesis, Pergamon press, New York, 1991](Trost)). 예를 들어, A, A" 또는 B가 할로 또는 시아노기인 화학식 I의 화합물들은 다이조늄기로의 전환 및 다양한 구리(I) 염(예; CuI, CuBr, CuCl, CuCN)과의 반응에 의해 상응하는 아민기로부터 제조할 수 있다. 할로젠들도 다양한 헤테로사이클의 직접적 할로겐화에 의해 도입할 수 있다. 예를 들어, 5-비치환-2-아미노티아졸은 다양한 반응시약(예; NIS, NBS, NCS)를 사용하여 2-아미노-5-할로티아졸로 전환시킬 수 있다. 헤테로아릴 할라이드도 유용한 중간체이며, 종종 스즈키(Suzuki), 헥크(Heck) 또는 스틸(Stille) 반응과 같은 전이금속 보조 커플링 반응을 통하여 다른 치환체(예; A, A", B, B", C", D, D", E 및 E")로 용이하게 전환된다(Farina 등, Organic Reactions, Vol. 50; Wiley, NewYork, 1997; Mitchell, Synthesis, 1992, 808; Suzuki, Pure App. Chem., 1991, 63, 419; Heck Palladium Reagents in Organic Synthesis; Academic Press: San Diego, 1985). A가 카르바모일기인 화학식 I의 화합물들은 다양한 아민으로의 가아민 분해를 통하여 그의 상응하는 알킬 카르복실산 에스테르로부터 제조할 수 있으며, 상기 알킬 카르복실산 에스테르의 통상적인 관능기 변형은 A가 -CH<sub>2</sub>OH기 또는 -CH<sub>2</sub>-할로기인 화학식 I의 화합물의 합성에 유용하다. 할로헤테로사이클(예; 2-브로모티아졸, 5-브로모티아졸)의 다양한 친핵체(예; HMe, HMe 등)과의 치환 반응은 A, A", B 및 B"과 같은 치환체를 도입하기 위한 또 다른 방법을 나타낸다. 예를 들어, 2-클로로티아졸의 메탄티올로의 치환은 상응하는 2-메틸티오티아졸을 제공한다.

<418> 헤테로사이클(예; 이미다졸, 1,2,4-트리아졸 및 1,2,3,4-테트라졸) 중의 질소원자들의 필요적 알킬화는 예를 들어 표준 알킬화 반응(알킬 할라이드, 아르알킬 할라이드, 알킬 술포네이트 또는 아르알킬 술포네이트과의 반응) 또는 미쯔노부(Mitsunobu) 반응(알코올과의 반응)을 이용하여 용이하게 행할 수 있다고 생각된다.

## <419> (4) 포스포네이트 성분과의 헤테로사이클의 커플링

<420> 본 발명에 개시된 가능한 화합물들은 포스폰산 디에스테르 성분과의 헤테로사이클의 커플링을 일으키는 전환 합성 경로를 통하여 제조된다.

<421> 스틸 또는 스즈키 반응과 같은 전이 금속 촉매를 이용한 커플링 반응은 특히 화학식 I의 화합물의 합성에 적합하다. 헤테로아릴 할라이드 또는 트리플레이트(triflate)(예; 2-브로모피리딘)과 M-PO<sub>2</sub>R' {여기서, M은 팔라듐 촉매 반응 조건하에서의 2-(5-트리부틸스탄닐)푸라닐 또는 2-(5-보로닐)푸라닐기임[Farina 등, Organic



Reactions, Vol. 50; Wiley, New York, 1997; Mitchell, Synthesis, 1992, 808; Suzuki, Pure App. Chem., 1991, 63, 419])사이의 커플링 반응은 X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 I의 화합물을 생성시킨다. 이러한 반응을 위한 커플링 짝 화합물들의 성질은 역전될 수도 있다고(예; 할로-X-P(O)(O-알킬)<sub>2</sub>)과의 트리알킬스탄닐 또는 보로닐 헤테로사이클의 커플링) 생각된다. 유기주석(organostanne)과 알케닐 할라이드 또는 알케닐 트리플레이트 사이의 기타 커플링 반응들도 X가 알케닐기인 화학식 I의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다고 보고되고 있다. Heck 반응을 이용하여 X가 알케닐기인 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다(문헌 [Heck Palladium Reagents in Organic Synthesis; Academic Press: San Diego, 1985]). 이 반응들은 특히 수많은 할로젠화 헤테로사이클의 이용가능성이 있는 화학식 I의 화합물에 대한 R<sup>5</sup>로서 다양한 헤테로방향족의 합성에 적합하며, 이 반응들은 특히 큰 조합적 라이브러리를 생성시키는 병렬합성(parallel synthesis)(예; 고체상에 대한 조합합성 [Bunin, B.A., The Combinatorial Index; Academic Press: San Diego, 1998] 또는 용액상 중의 조합합성 [Flynn, D.L. 등, Curr. Op. Drug. Disc. Dev., 1998, 1, 1367])에 적합하다. 예를 들어, 에틸 5-요오도-2-푸라닐포스포네이트를 적합한 커플링 반응 조건 하에 Wang 수지에 커플링시킬 수 있다. 이어서, 수지-커플링된 5-요오도-2-[5-(O-에틸-O-Wang 수지)포스포노]푸란에 유기보란 및 유기주석으로 병렬 방식으로 전이금속 촉매된 스즈키 및 스틸 반응(상기한 바와 같음)을 적용하여 X가 푸란-2,5-디일인 화학식 3의 화합물의 라이브러리를 제공할 수 있다.

<422>

치환 반응들은 포스포산 디에스테르 성분으로의 헤테로사이클의 커플링에 유용하다. 예를 들어, 시아누릴 클로라이드(cyanuric chloride)를 디알킬 메르캅토알킬포스포네이트 또는 디알킬 아미노알킬포스포네이트로 치환하여 R<sup>5</sup>가 1,3,5-트리아진이고, X가 알킬티오 또는 알킬아미노기인 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다. 알킬화 반응도 포스포산 디에스테르 성분과의 헤테로사이클의 커플링에 사용된다. 예를 들어, 헤테로방향족 티올(예; 1,3,4-티아디아졸-2-티올)을 디알킬 메틸포스포네이트 유도체(예; ICH<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>, TsOCH<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>, TfOCH<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>)로 알킬화하여, X가 알킬티오기인 화학식 I의 화합물에 이를 수 있다. 또 다른 양태에서, 디알킬 메틸포스포네이트 유도체(예; ICH<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>, TsOCH<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>, TfOCH<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>)로의 헤테로방향족 카르복실산(예; 티아졸-4-카르복실산)의 알킬화 반응은 X가 알콕시카르보닐기인 화학식 I의 화합물에 이르게 되지만, 디알킬 메틸포스포네이트 유도체(예; ICH<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>, TsOCH<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>, TfOCH<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>)로의 헤테로방향족 티오카르복실산(예; 티아졸-4-티오카르복실산)의 알킬화 반응은 X가 알킬티오카르보닐기인 화학식 I의 화합물에 이르게 된다. 할로알킬 헤테로사이클(예; 4-할로알킬티아졸)의 포스포네이트기(디에틸 히드록시메틸포스포네이트)를 함유하는 친핵체로의 치환은 X가 알콕시알킬 또는 알킬티오알킬기인 화학식 I의 화합물 제조에 유용하다. 예를 들어, X가 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-기인 화학식 I의 화합물은 디알킬 히드록시메틸포스포네이트 및 적합한 염기(예; 수소화나트륨)를 사용하여 2-클로로메틸피리딘 또는 4-클로로메틸티아졸로부터 제조할 수 있다. 치환 반응을 위한 친핵체 및 친전자체의 성질을 역전시키는 것은 가능하다. 즉, 할로알킬- 및(또는) 술폰알킬포스포산 에스테르를 친핵체를 함유하는 헤테로사이클(예; 2-히드록시알킬피리딘, 2-메르캅토알킬피리딘 또는 4-히드록시알킬옥사졸)로 치환할 수 있다.

<423>

공지된 amid 결합 형성 반응(예; 아실 할라이드 법, 혼합 무수물 법, 카르보디이미드 법)도 헤테로방향족 카르복실산을 포스포산 디에스테르 성분과 커플링시켜 X가 알킬아미노카르보닐 또는 알콕시카르보닐기인 화학식 I의 화합물에 이르게 사용될 수 있다. 예를 들어, 티아졸-4-카르복실산의 디알킬 아미노알킬포스포네이트 또는 디알킬 히드록시알킬포스포네이트와의 커플링은 R<sup>5</sup>가 티아졸이고 X가 알킬아미노카르보닐 또는 알콕시카르보닐기인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 별법으로는, 커플링 짝 화합물들의 성질을 역전시켜 X가 알킬카르보닐아미노기인 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다. 예를 들어, 2-아미노티아졸은 이러한 반응 조건들하에 (RO)<sub>2</sub>P(O)-알킬-CO<sub>2</sub>H(예; 디에틸포스포노아세트산)과 커플링시켜 R<sup>5</sup>가 티아졸이고 X가 알킬카르보닐아미노기인 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다. 이러한 조건들은 또한 고체상 또는 용액상으로 조합적 화학을 통한 화합물 라이브러리의 병렬합성에 유용하다. 예를 들어, HOCH<sub>2</sub>P(O)(OEt)(O-수지), H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>P(O)(OEt)(O-수지) 및 HOOCCH<sub>2</sub>P(O)(OEt)(O-수지)(공지된 방법으로 제조)를 상기 반응들을 이용하여 다양한 헤테로사이클들에 커플링시켜 X가 -C(O)OCH<sub>2</sub>- 또는 -C(O)NHCH<sub>2</sub>- 또는 NHC(O)CH<sub>2</sub>-인 화학식 3의 화합물의 라이브러리를 제공할 수 있다.

<424>

자리옮김반응도 본 발명에 포함되는 화합물들을 제조하기 위해 이용할 수 있다. 예를 들어, 디알킬 히드록시알킬포스포네이트 또는 디알킬 아미노알킬포스포네이트의 존재하에 티아졸-4-카르복실산의 쿨티우스 자리옮김

반응(Curtius' rearrangement)은 X가 알킬아미노카르보닐아미노 또는 알콕시카르보닐아미노기인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이러한 반응들은 또한 화학식 3의 화합물의 다양한 라이브러리의 조합합성을 위해 적용할 수 있다. 예를 들어, 헤테로시클릭 카르복실산과  $\text{HOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})(\text{O-수지})$  또는  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})(\text{O-수지})$  간의 쿠르티우스 자리옮김(Curtius' rearrangement) 반응은 X가  $\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2-$  또는  $\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2-$ 인 화학식 I의 화합물의 라이브러리가 될 수 있다.

<425> X가 알킬기인 화학식 I의 화합물에 대하여, 미하엘리스-아르부조프(Michaelis-Arbuzov) 반응(Bhattacharya 등, Chem. Rev., 1981, 81: 415), 미하엘리스-베커(Michaelis-Becker) 반응(Blackburn 등, J. Organomet. Chem., 1988, 348: 55) 및 인의 친전자체(예; 알데히드, 케톤, 아실 할라이드, 이민 및 기타 카르보닐 유도체)에 대한 첨가반응과 같은 기타 통상적인 포스포네이트 형성 방법을 이용하여 포스포네이트기를 도입시킬 수 있다.

<426> 포스포네이트 성분은 또한 리튬치환반응(lithiation)을 통하여 도입할 수 있다. 예를 들어, 적합한 염기를 이용한 2-에티닐피리딘의 리튬치환반응에 이어서 그렇게 생성된 음이온을 디알킬 클로로포스포네이트로 포획하여  $\text{R}^5$ 가 피리딜이고, X가 1-(2-포스포노)에티닐기인 화학식 I의 화합물을 얻는다.

#### <427> (5) 헤테로사이클의 구성

<428> 화학식 I의 화합물의 합성에 존재하는 헤테로사이클이 유용할 지라도, 필요한 경우, 헤테로사이클들을 만들어서 본 발명의 화합물에 이르도록 할 수도 있다. 헤테로사이클의 형성은 다양한 반응 조건들을 사용하며, 문헌들에 잘 기술되어 있다(Joule 등, *Heterocyclic Chemistry*, Chapman hall, London, 1995; Boger, Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology In organic Synthesis*, Accademic press, San Diego, 1987; Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley, New York, 1984; Katritzsky 등, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon press, Oxford; Newkome 등, *Contemporary Heterocyclic Chemistry: Syntheses, Reaction and Applications*, Wiley, New York, 1982; Syntheses of Heterocyclic Compounds, Consultants Bureau, New York). 본 발명의 화합물들을 제조하는데 유용한 일부 방법들을 하기 실시예로서 제공한다.

#### <429> (i) 티아졸 고리계의 구성

<430> 본 발명에 유용한 티아졸은 다양한 잘 기술된 고리-형성 반응(Metzger, Thiazole and its derivatives, part 1 and part 2, Wiley & Sons, New York, 1979)을 이용하여 용이하게 제조할 수 있다. 티오아미드(티오아세트아미드, 티오우레아) 및 알파-할로카르보닐 화합물(예; 알파-할로케톤, 알파-할로알데히드)의 고리화 반응은 티아졸 고리계의 구성에 특히 유용하다. 예를 들어, 티오우레아와 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-1-옥소)알킬]푸란 간의 고리화 반응은  $\text{R}^5$ 가 티아졸이고, A가 아미노기이고, X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 I의 화합물의 합성에 유용하며; 티오우레아와 브로모피루베이트 알킬 에스테르 간의 고리화 반응은  $\text{R}^5$ 가 티아졸이고, X가 알킬아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐아미노 또는 알콕사카르보닐아미노기인 화학식 I의 화합물의 제조에 유용한 2-아미노-4-알콕시카르보닐티아졸을 제공한다. 티오아미드는 문헌(Trost, Comprehensive organic synthesis, Vol. 6; Pergamon press, New York, 1991, pages 419-434)으로부터 보고된 반응들을 이용하여 제조할 수 있으며, 알파-할로카르보닐 화합물들은 통상적 반응들(Larock, Comprehensive organic transformations, VCH, New York, 1989)을 통하여 쉽게 접근할 수 있다. 예를 들어, 아미드는 라베슨 시약(Lawesson's reagent) 또는  $\text{P}_2\text{S}_5$ 를 사용하여 티오아니드로 전환시킬 수 있고, 케톤은 다양한 할로젠화 시약(예; NBS,  $\text{CuBr}_2$ )을 사용하여 할로젠화할 수 있다.

#### <431> (ii) 옥사졸 고리계의 구성

<432> 본 발명에 유용한 옥사졸은 문헌 상의 다양한 방법을 이용하여 제조할 수 있다(Turchi, Oxazoles, Wiley & Sons, New York, 1986). 이소시아니드(예; 토실메틸이소시아니드)와 카르보닐 화합물(예; 알데히드 및 아실 클로라이드) 간의 반응들을 이용하여 옥사졸 고리계를 구성할 수 있다(van Leusen 등, Tetrahedron Lett, 1972, 2369). 별법으로는, 통상적으로 옥사졸 고리계의 구성을 위해 아미드(예; 우레아, 카르복사미드) 및 알파-할로카르보닐 화합물들의 고리화 반응이 이용된다. 예를 들어, 우레아 및 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-1-옥소)알킬]푸란의 반응이  $\text{R}^5$ 가 옥사졸이고, A가 아미노기이고 X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 I의 화합물 합성에 유용하다. 아민과 이미데이트 간의 반응도 옥사졸 고리계를 구성하는데 이용된다(Meyers 등, J. Org. Chem., 1986, 51(26), 5111).



**<433> (iii) 피리딘 고리계의 구성**

**<434>** 화학식 I의 화합물의 합성에 유용한 피리딘은 다양한 공지 합성방법을 이용하여 제조할 수 있다(Klingsberg, Pyridine and Its Derivatives; Interscience Publishers, New York, 1960-1984). 1,5-디카르보닐 화합물 또는 그의 균등물을 암모니아 또는 암모니아를 생성시킬 수 있는 화합물과 반응시켜 1,4-디히드로피리딘을 얻을 수 있는데, 이것은 쉽게 탈수소화되어 피리딘으로 된다. 불포화 1,5-디카르보닐 화합물 또는 그의 등가물(예; 피릴륨 이온)을 사용하여 암모니아와 반응시킬 경우, 피리딘을 직접 얻을 수 있다. 1,5-디카르보닐 화합물 또는 그의 등가물은 통상적 화학을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 1,5-디케톤은 에놀레이트의 에논(또는 전구체 만니히 염기(Gill 등, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4923))으로의 마이클 첨가반응(Michael addition), 시클로펜텐 전구체의 가오존 분해, 또는 실릴 에놀 에테르의 3-메톡시알릴계 알코올과의 반응(Duhamel 등, Tetrahedron, 1986, 42, 4777)과 같은 다수의 경로를 통하여 접근가능하다. 상기 카르보닐 탄소 중 하나가 산 산화 상태에 있을 경우, 이러한 형태의 반응은 용이하게 2-할로피리딘(Isler 등, Helv. Chim. Acta, 1955, 38, 1033) 또는 2-아미노피리딘(Vorbruggen 등, Chem. Ber., 1984, 117, 1523)로 전환될 수 있는 2-피리돈을 생성시킨다. 별법으로는, 피리딘을 알데히드, 1,3-디카르보닐 화합물 및 암모니아로부터 고전적 한치(Hantzsch) 합성(Bossart 등, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1981, 20, 762)을 통하여 제조할 수 있다. 1,3-디카르보닐 화합물(또는 그의 등가물)의 3-아미노-에논 또는 3-아미노-니트릴과의 반응도 피리딘을 생성시키는데 사용할 수 있다(예; Guareschi Synthesis, [Mariella, Org. Synth., Coll. Vol. IV, 1963, 210]). 1,3-디카르보닐 화합물들은 상응하는 1,3-디올 또는 알돌 반응 생성물에 대한 산화 반응을 통하여 제조할 수 있다(Mukaiyama, Org. Reactions, 1982, 28, 203). 고리첨가 반응도 피리딘의 합성에 이용된다(예; 옥사졸과 알켄 간의 고리첨가 반응(Naito 등, Chem. Pharm. Bull., 1965, 13, 869) 및 1,2,4-트리아진과 엔아민 간의 디엘스-알더(Diels-Alder) 반응(Boger 등, J. Org. Chem., 1981, 46, 2179).

**<435> (iv) 피리미딘 고리계의 구성**

**<436>** 화학식 I의 화합물의 합성에 유용한 피리미딘 고리계는 쉽게 구할 수 있다(Brown, The pyrimidines, Wiley, New York, 1994). 피리미딘 합성을 위한 한 방법으로는 1,3-디카르보닐 성분(또는 그의 등가물)의 N-C-N 단편과의 커플링이 있다. N-C-N 성분 - 우레아(Sherrnan 등, Org. Synth., Coll. Vol. IV, 1963, 247), 아미딘(Kennar 등, J. Chem. Soc., 1943, 125) 또는 구아니딘(Burgess, J. Org. Chem., 1956, 21, 97; VanAllan, Org. Synth., Coll. Vol. IV, 1963, 245)의 선택은 피리미딘 생성물의 C-2에서의 치환을 좌우한다. 이 방법은 다양한 A기를 갖는 화학식 I의 화합물의 합성에 특히 유용하다. 또 다른 방법에서는, 1,3,5-트리아진과 엔아민 또는 인아민 간의 아자-디엘스-알더 반응과 같은 고리첨가 반응을 통하여 피리미딘을 제조할 수 있다(Boger 등, J. Org. Chem., 1992, 57, 4331 및 이 문헌에 인용된 참고문헌).

**<437> (v) 이미다졸 고리계의 구성**

**<438>** 화학식 I의 화합물의 합성에 유용한 이미다졸은 다양한 상이한 합성 방법론을 이용하여 용이하게 제조된다. 다양한 고리화 반응이 아미딘과 알파-할로케톤(Mallick 등, J. Am. Chem. Soc., 1984, 106(23), 7252) 또는 알파-히드록시케톤(Shi 등, Synthetic Comm., 1993, 23(18), 2623) 간의 반응, 우레아와 알파-할로케톤 간의 반응 및 알데히드와 1,2-디카르보닐 화합물 간의 아민 존재하의 반응과 같이 이미다졸 합성에 일반적으로 사용된다.

**<439> (vi) 이소옥사졸 고리계의 구성**

**<440>** 화학식 I의 화합물의 합성에 유용한 이소옥사졸은 이소옥사졸 고리계(Grunanger 등, Isoxazoles, Wiley & Sons, New York, 1991)의 합성에 이용될 수 있는 다양한 방법론(예; 니트릴 옥사이드와 알킨 또는 활성 메틸렌 화합물 간의 고리첨가 반응, 1,3-디카르보닐 화합물 또는 알파,베타-아세틸렌계 카르보닐 화합물 또는 알파,베타-디할로카르보닐 화합물 등의 옥심화)을 이용하여 용이하게 합성된다. 예를 들어, 알킨과 5-디에틸포스포노-2-클로로옥시미도푸란 간의 염기(예; 트리에틸아민, 후니히 염기(Hunig's base), 피리딘)의 존재하에서의 반응은 R<sup>5</sup>가 이소옥사졸이고 X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 I의 화합물의 합성에 유용하다.

**<441> (vii) 피라졸 고리계의 구성**

**<442>** 화학식 I의 화합물의 합성에 유용한 피라졸은 히드라진과 1,3-디카르보닐화합물 또는 1,3-디카르보닐 등가물(예; 카르보닐기 중 하나가 엔아민 또는 케탈 또는 아세탈로서 마스킹(masking)됨) 간의 반응 및 히드라진의 아크릴로니트릴에의 부가에 이은 고리화 반응(Dom 등, Org. Synth., 1973, Coll. Vol. V, 39)과 같은 다양한 방법(Wiley, Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles, and Condensed Rigns, Interscience Publishers, New York, 1967)을 이용하여 용이하게 제조된다. 2-(2-알킬-3-N,N-디메틸아미노)아크릴로일-5-디

에틸포스포노푸란의 히드라진과의 반응은  $R^5$ 가 피라졸이고, X가 푸란-2,5-디일기이고, B"가 알킬기인 화학식 I의 화합물의 합성에 유용하다.

<443> **(viii) 1,2,4-트리아졸 고리계의 구성**

<444> 화학식 I의 화합물의 합성에 유용한 1,2,4-트리아졸은 다양한 방법론(Montgomery, 1,2,4-Triazoles, Wiley, New York, 1981)을 통하여 쉽게 구할 수 있다. 예를 들어, 히드라지드와 이미데이트 또는 티오이미데이트 간의 반응(Sui 등, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 1929, Catarzi 등, J. Med. Chem., 1995, 38(2), 2196), 1,3,5-트리아진과 히드라진 간의 반응(Grundmann 등, J. Org. Chem., 1956, 21, 1037) 및 아미노구아니딘과 카르복실산 에스테르 간의 반응(Ried 등, Chem. Ber. 1968, 101, 2117)을 이용하여 1,2,4-트리아졸을 합성한다.

<445> **(6) 포스포네이트로의 헤테로사이클 구성을 위한 고리단합**

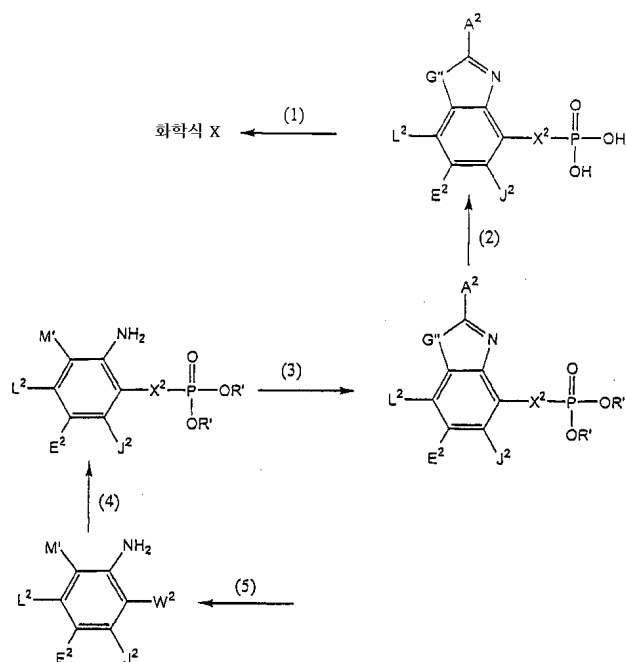
<446> 화학식 4의 화합물도 포스포네이트 성분을 함유하는 전구체로부터 헤테로사이클을 구성하기 위한 고리단합 반응을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 티오우레아와 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-1-옥소)알킬]푸란 간의 고리화 반응은  $R^5$ 가 티아졸이고, A가 아미노기이고, X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 I의 화합물의 합성에 유용하다. 본 발명의 옥사졸도 고리단합 반응을 이용하여 제조할 수 있다. 이 경우에, 우레아 및 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-1-옥소)알킬]푸란의 반응은  $R^5$ 가 옥사졸이고, A가 아미노기이고 X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 I의 화합물의 합성에 유용하다. 5-디에틸포스포노-2-푸르알데히드, 알킬 아민, 1,2-디케톤 및 아세트산암모늄 간의 반응은  $R^5$ 가 이미다졸이고, X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 I의 화합물의 합성에 유용하다. 이러한 형태의 고리단합 반응은 또한 본 발명에 유용한 피리딘 또는 피리미딘의 합성에 사용될 수 있다. 예를 들어, 5-디에틸포스포노-2-[3-디메틸아미노-2-알킬]아크릴로일]푸란 및 시아노아세트아미드의 염기 존재하의 반응은 5-알킬-3-시아노-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]-2-피리돈을 제공한다(Jain 등, Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3307). 이들 2-피리돈의 상응하는 2-할로피리딘으로의 후속 전환(헤테로사이클의 변형에 대한 단원 3에서 인용된 참고문헌 참조)은  $R^5$ 가 피리딘이고, A가 할로기이고, X가 푸란-2,5-디일기이고, B가 알킬기인 화학식 I의 화합물을 제공하게 될 것이다. 5-디에틸포스포노-2-[3-디메틸아미노-2-알킬]아크릴로일]푸란 및 아미딘의 염기 존재하의 반응은 5-알킬-6-[2-(5-디에틸포스포노)-푸라닐]피리미딘을 제공하는데, 이것은  $R^5$ 가 피리미딘이고, X가 푸란-2,5-디일기이고 B가 알킬기인 화학식 I의 화합물로 될 것이다.

<447> **(7) 고리화 반응에 유용한 다양한 전구체의 제조**

<448> 본 발명에서 화합물의 합성에 요구되는 중간체들은 일반적으로 문헌에 존재하는 방법이든 존재하는 방법의 변형이든 어느 하나를 이용하여 제조된다. 본 발명의 화합물의 합성에 유용한 중간체의 일부의 합성을 본 명세서에 기술한다.

<449> 다양한 아릴 포스포네이트 디알킬 에스테르는 화학식 I의 화합물의 합성에 특히 유용하다. 예를 들어, X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 I의 화합물은 다양한 푸라닐 전구체로부터 제조할 수 있다. 기타 전구체의 합성은 이러한 반응 단계들의 전부 또는 일부를 따르며, 이러한 반응들의 일부 변형이 상이한 전구체들을 위해 요구될 것이라 생각된다. 5-디알킬포스포노-2-푸란카르보닐 화합물(예; 5-디에틸포스포노-2-푸르알데히드, 5-디에틸포스포노-2-아세틸푸란)은 X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 I의 화합물의 합성에 아주 적합하다. 이러한 중간체들은 리튬치환반응, 카르보닐기의 보호 및 카르보닐기의 탈보호와 같은 통상적 화학을 이용하여 푸란 또는 푸란 유도체로부터 제조된다. 예를 들어, 공지된 방법을 이용한 푸란의 리튬치환반응(Gschwend, Org. React., 1979, 26:1)에 이은 포스포릴화제(예;  $CLPO_3R_2$ )의 첨가는 2-디알킬포스포노-푸란(예; 2-디에틸포스포노푸란)을 제공한다. 이 방법은 또한 2-치환 푸란(예; 2-푸로인산(furoic acid))에 적용되어 5-디알킬포스포노-2-치환 푸란(예; 5-디에틸포스포노-2-푸로인산)을 제공할 수 있다. 기타 아릴 포스포네이트 에스테르도 이러한 접근법 또는 접근법의 변형을 이용하여 제조할 수 있다고 생각된다. 별법으로는, 아릴 할라이드 또는 트리플레이트의 전이금속 촉매 반응과 같은 기타 방법(Balthazar 등, J. Org. Chem., 1980, 45: 5425; Petrakis 등, J. Am. Chem. Soc., 1987, 109: 2831; Lu 등, Synthesis, 1987, 726)을 이용하여 아릴 포스포네이트를 제조한다. 아릴 포스포네이트 에스테르도 음이온성 자리옮김 조건하에서 아릴 포스포네이트로부터 제조할 수 있다(Melvin, Tetrahedron Lett., 1981, 22: 3375; Casteel 등, Synthesis, 1991, 691). 디알킬 포스포네이트의 알칼리금속 유도체와의 N-알콕시 아릴 염은 헤테로아릴-2-포스포네이트 에스테르를 위한 또 다른 일반적 합성을 제공한다(Redmore, J. Org. Chem., 1970, 35: 4114).

- <450> 제2 리튬치환반응 단계를 이용하여 알데히드기, 트리알킬스탄닐 또는 할로기와 같은 아릴 포스포네이트 디알킬 에스테르 상의 제2 기를 도입할 수 있지만, 기타 이러한 관능기(예; 알데히드)를 생성하는 공지된 방법도 생각할 수 있다(예; 알데히드 합성을 위한 빌스마이어-해크 반응(Vilsmeier-Hack reaction 또는 라이마르-타이만 반응(Reimar-Teimann reaction)). 상기 제2 리튬치환반응 단계에서, 리튬치환된 방향족 고리를 원하는 관능기를 직접 발생시키는 시약(예; 알데히드를 위해 DMF,  $\text{HCO}_2\text{R}$  등을 이용) 또는 후에 원하는 관능기로 공지된 화학을 이용하여 변형시키는 기(예; 알코올, 에스테르, 니트릴, 알켄을 알데히드로 변형할 수 있음)로 변형되는 시약으로 처리한다. 예를 들어, 2-디알킬포스포노푸란(예; 2-디에틸포스포노푸란)의 통상적 조건 하에 리튬치환반응(예; THF 중의 LDA)에 이어서 그렇게 생성된 음이온을 친전자체(예; 트리부틸틴 클로라이드 또는 요오드)로 포획하여 5-관능성(functionalized)-2-디알킬포스포노푸란(예; 5-트리부틸스탄닐-2-디에틸포스포노푸란 또는 5-요오도-2-디에틸포스포노푸란)을 얻는다. 이러한 반응들의 연속 배열을 역전시키는 것도 고려된다. 즉, 알데히드 잔기를 먼저 도입한 후, 포스포닐화 반응을 할 수 있다. 상기 반응의 순서는 반응 조건 및 보호기에 따라 변할 것이다. 포스포닐화 전에, 이러한 관능기의 일부를 다수의 공지된 방법(예; 알데히드의 아세탈, 아미날로서의 보호; 케톤의 케탈로서의 보호)을 이용하여 보호할 수 있다는 것도 고려된다. 이어서, 보호된 관능기를 포스포닐화 후 언마스킹(unmasking) 한다(Protective groups in Organic Synthesis, Greene, T. W., 1991, Wiley, New York). 예를 들어, 2-프루알데히드의 1,3-프로판디올 아세탈로서의 보호에 이은 리튬치환반응 단계(예를 들어 LDA를 사용) 및 음이온을 디알킬 클로로포스페이트(예; 디에틸 클로로포스페이트)로의 포획 및 통상적 탈보호 조건하에서 아세탈 관능기의 후속 탈보호는 5-디알킬포스포노-2-프루알데히드(예; 5-디에틸포스포노-2-프루알데히드)를 제공한다. 또 다른 예는 하기 단계들을 포함하는 5-케토-2-디알킬포스포노푸란의 제조이다: 푸란의 프리델-크라프트 반응(Friedel-Crafts reaction) 조건 하의 아실화로 2-케토프란 수득, 뒤이은 상기 케톤의 케탈로서의 보호(예; 1,3-프로판디올 고리형 케탈) 후의 상기한 바와 같은 리튬치환반응으로 5-디알킬포스포노-2-푸란케톤 수득, 1,3-프로판디올 고리형 케탈로서 케톤 보호, 마지막으로 상기 케탈을 예를 들어, 산성 조건하에서 탈보호하여 2-케토-5-디알킬포스포노푸란(예; 2-아세틸-5-디에틸포스포노푸란) 수득.
- <451> 별법으로는, 2-트리알킬스탄닐푸란(예; 2-트리부틸스탄닐푸란)과 아실 클로라이드(예; 아세틸 클로라이드, 이소부티릴 클로라이드) 간의 팔라듐 촉매 반응을 통하여 2-케토프란을 합성할 수 있다. 포스포네이트 잔기는 2-트리알킬스탄닐푸란(예; 2-트리부틸스탄닐-5-디에틸포스포노푸란) 중에 존재할 수 있다. 2-케토-5-디알킬포스포노푸란은 또한 산의 상응하는 아실 클로라이드로의 전환에 이은 그리냐르 시약의 첨가에 의해 5-디알킬포스포노-2-푸로인산(예; 5-디에틸포스포노-2-푸로인산)으로부터 제조할 수 있다.
- <452> 상기 중간체들의 일부는 기타 유용한 중간체의 합성을 위해 사용될 수도 있다. 예를 들어, 2-케토-5-디알킬포스포노푸란은 피라졸, 피리딘 또는 피리미딘의 제조에 유용한 1,3-디카르보닐 유도체로 더 전환시킬 수 있다. 2-케토-5-디알킬포스포노푸란(예; 2-아세틸-5-디에틸포스포노푸란)의 디알킬포름아미드 디알킬 아세탈(예; 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈)과의 반응은 2-(3-디알킬아미노-2-알킬-아크릴로일)-5-디알킬포스포노푸란(예; 2-(3-디메틸아미노아크릴로일)-5-디에틸포스포노푸란)으로서 1,3-디카르보닐 등가물을 제공한다.
- <453> 푸란 유도체의 합성을 위한 상기 방법들을 직접 또는 약간의 변형과 함께 아릴 포스포산 에스테르(예; 티에닐 포스포산 에스테르, 페닐 포스포산 에스테르 또는 피리딜 포스포산 에스테르)와 같은 다양한 다른 유용한 중간체의 합성에 적용할 수 있다고 생각된다.
- <454> 상기 적용가능한 합성 방법을 고체상 또는 용액상 병렬합성을 위해 선택하여, 이러한 반응을 위한 방법 개발이 성공적이라면, 본 발명에 포함되는 FBPase 억제제의 신속한 SAR(구조 활성 상관관계) 연구를 제공할 수 있다는 것을 고려할 수 있다.
- <455> **단원 2.**
- <456> **화학식 X의 화합물의 합성**
- <457> 본 발명에 포함되는 화합물의 합성은 대체로 하기 일반적 단계의 전부 또는 일부를 포함한다: (1) 포스포네이트 프리드러그의 제조; (2) 포스포네이트 에스테르의 탈보호; (3) 헤테로사이클의 구성; (4) 포스포네이트 성분의 도입; (5) 아닐린 유도체의 합성. 단계 (1) 및 단계 (2)는 단원 1에서 논의하였고, 단계 (3), 단계 (4) 및 단계 (5)의 논의는 하기 제공한다. 이러한 방법들은 또한 화학식 X의 화합물에 일반적으로 적용가능하다.



### (3) 헤테로사이클의 구성

#### (i) 벤조티아졸 고리계

G'' = S인 화학식 3의 화합물, 즉, 벤조티아졸은 문헌에 보고된 다양한 합성방법을 이용하여 제조할 수 있다. 이 방법들 중 2개의 방법을 예로서 하기 제공한다. 한 방법은 시판되는 벤조티아졸 유도체를 변형하는 벤조티아졸 고리에 적절한 관능기를 제공하는 것이다. 또 다른 방법은 다양한 아닐린(예; 화학식 4의 화합물)의 고리 짓기반응으로 벤조티아졸 고리의 티아졸 부분을 구성하는 것이다. 예를 들어, G'' = S, A<sup>2</sup> = NH<sub>2</sub>, L<sup>2</sup>, E<sup>2</sup>, J<sup>2</sup> = H, X<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>O 및 R' = Et인 화학식 3의 화합물은 연속하는 두 단계{BBr<sub>3</sub>(Node, M. 등, J. Org. Chem. 45, 2243-2246, 1980) 또는 티올(예; EtSH) 존재하의 AlCl<sub>3</sub>와 같은 시약(McOmie, J. F. W. 등, Org. Synth., Collect. Vol. V, 412, 1973)으로 4-메톡시-2-아미노벤조티아졸을 4-히드록시-2-아미노벤조티아졸로 전환시킨 후, 극성 비양성자성 용매(예; DMF) 중의 적합한 염기(예; NaH)의 존재하에 디에틸포스포노메틸 트리플루오로메틸술포네이트(Phillion, D. P. 등, Tetrahedron Lett. 27, 1477-1484, 1986)으로의 페놀기의 알킬화로 요구되는 화합물을 수득}를 통하여 시판되는 4-메톡시-2-아미노 티아졸로부터 제조할 수 있다.

몇몇 방법들을 이용하여 다양한 아닐린들을 벤조티아졸로 전환시킬 수 있다(Sprague, J. M., Land, A. H., Heterocycle, Compd. 5, 506-13, 1957). 예를 들어, W<sub>2</sub>가 H인 화학식 4의 화합물의 다양한 통상적 방법을 이용한 고리짓기에 의해 2-아미노벤조티아졸(A = NH<sub>2</sub>인 화학식 3)을 제조할 수 있다. 한 방법은 메탄올 중의 KSCN 및 CuSO<sub>4</sub>의 혼합물로 적합하게 치환된 아닐린을 처리하여 치환된 2-아미노벤조티아졸(Ismail, I. A., Sharp, D. E., Chedekel, M. R., J. Org. Chem. 45, 2243-2246, 1980)을 얻는 것을 포함한다. 별법으로는, 아세트산 중의 KSCN의 존재하에 Br<sub>2</sub> 처리에 의해서도 2-아미노벤조티아졸을 제조할 수 있다(Patil, D. G., Chedekel, M. R., J. Org. Chem. 49, 997-1000, 1984). 이 반응은 연속하는 두 단계로 행할 수도 있다. 예를 들어, CHCl<sub>3</sub> 중의 Br<sub>2</sub> 로 치환된 페닐티오우레아를 처리하여 치환된 2-아미노벤조티아졸을 얻는다(Patil, D. G., Chedekel, M. R., J. Org. Chem. 49, 997-1000, 1984). 2-아미노벤조티아졸은 또한 Ni 촉매의 존재하에 티오우레아로 오르토 요오도 아닐린의 축합에 의해 제조할 수 있다(Takagi, K. Chem. Lett. 265-266, 1986).

벤조티아졸은 친전자적 방향족 치환을 겪고 6-치환 벤조티아졸을 제공한다(Sprague, J. M., Land, A. H., Heterocycle. Compd. 5, 606-13, 1957). 예를 들어, G'' = S, A<sup>2</sup> = NH<sub>2</sub>, L<sup>2</sup>, E<sup>2</sup>, J<sup>2</sup> = H, X<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>O 및 R' = Et인 화학식 3의 화합물의 AcOH와 같은 극성 용매 중의 브롬으로의 브롬화 반응은 E<sup>2</sup> = Br인 화학식 3의 화합물을 제공한다.



<464> 또한, A가 할로, H, 알콕시, 알킬티오 또는 알킬인 화학식 3의 화합물들은 상응하는 아미노 화합물로부터 제조할 수 있다(Larock, Comprehensive organic transformations, VCH, New York, 1989; Trost, Comprehensive organic synthesis; Pergamon press, New York, 1991).

<465> **(ii) 벤즈옥사졸**

<466>  $G'' = 0$ 인 화학식 3의 화합물, 즉, 벤즈옥사졸은 적합한 시약(예; 시아노젠 할라이드( $A = NH_2$ ; Alt, K. O. 등, J. Heterocyclic Chem. 12, 775, 1975) 또는 아세트산( $A = CH_3$ ; Saa, J. M., J. Org. Chem. 57, 589-594, 1992) 또는 트리알킬 오르토포르메이트( $A = H$ ; Org. Prep. Proced. Int., 22, 613, 1990))으로 오르토 아미노 페놀의 그리깃기반응에 의해 제조할 수 있다.

<467> **(4) 포스포이트 성분의 도입**

<468> 화학식 4의 화합물( $X^2 = CH_2O$  및  $R' =$  알킬)은 상이한 방식(예; 알킬화 및 친핵적 치환 반응)으로 제조할 수 있다. 대체로,  $M' = OH$ 인 화학식 5의 화합물은 극성 비양성자성 용매(예; DMF, DMSO) 중의 적합한 염기(예; NaH)로 처리하고 생성된 페녹사이드 음이온을 적합한 친전자체 종종 포스포네이트 성분 존재하에(예; 디에틸 요오도메틸포스포네이트, 디에틸 트리플루오로메틸술포노메틸 포스포네이트, 디에틸 p-메틸톨루엔술포노메틸포스포네이트) 알킬화할 수 있다. 알킬화 방법은 페놀 잔기가 존재하고 이것을 포스포네이트 함유 성분으로 알킬화할 수 있는 화학식 5의 화합물에 대한 전구체 화합물에 적용할 수도 있다. 별법으로는, 화학식 4의 화합물은 예를 들어, 할로(예; 플루오로 또는 클로로)가 니트로기에 대해 오르토 위치에 존재하는 화학식 5의 화합물에 대한 전구체 화합물의 친핵적 치환으로부터 제조할 수도 있다. 예를 들어, 화학식 4의 화합물( $X^2 = CH_2O$  및  $R' = Et$ )을 DMF 중의  $NaOCH_2P(O)(OEt)_2$ 로 처리하여 2-클로로-1-니트로벤젠 유도체로부터 제조할 수 있다. 유사하게,  $X^2$ 가 -알킬-S- 또는 -알킬-N-인 화학식 4의 화합물도 제조할 수 있다.

<469> **(5) 아닐린 유도체의 합성**

<470> 수많은 합성방법들이 아닐린 유도체의 합성에 대하여 보고되어 있으며, 이 방법들을 유용한 중간체의 합성에 적용하여 화학식 X의 화합물에 이를 수 있다. 예를 들어, 다양한 알케닐 또는 아릴기들을 전이금속 촉매 반응(Kasibhatla, S. R. 등의 WO 98/39343 및 이 문헌에 인용된 참고문헌)을 통하여 벤젠고리 상에 도입할 수 있다; 아닐린들은 그의 상응하는 니트로 유도체로부터 환원반응(예; 10% Pd/C의 존재하에 수소첨가반응 또는 HCl 중의  $SnCl_2$ 를 이용한 환원반응(Patil, D. G.; Chedekel, M. R. J. Org. Chem. 49, 997-1000, 1984))을 통하여 제조할 수 있다.

<471> **단원 3.**

<472> **화학식 XI의 화합물의 합성**

<473> WO 98/39343은 화학식 XI의 벤즈이미다졸의 포스포산 및 포스포산 에스테르의 합성을 기술한다. 본 발명의 비스아미데이트 포스포네이트는 화학식 I의 화합물에 대하여 상기한 절차를 이용하여 제조할 수 있다.

<474> **제형(formulation)**

<475> 본 발명의 화합물은 약 0.01mg/kg/투여량 내지 약 100mg/kg/투여량, 및 약 0.1mg/kg/투여량 내지 약 10mg/kg/투여량의 총 1일 투여량으로 경구투여 된다. 활성 성분의 방출속도를 조절하기 위한 시간조절-방출(time-release) 제형의 사용이 고려된다. 편의적으로 다수의 분할 투여량으로 투여할 수 있다. 기타 방법들(예; 정맥내 투여)을 사용할 경우, 0.05 내지 10mg/kg/시간 및 0.1 내지 1mg/kg/시간의 범위내의 속도로 감염 조직에 화합물을 투여한다. 상기 속도는 이러한 화합물들이 하기 논의된 바와 같이 정맥내 투여될 경우 쉽게 유지된다.

<476> 본 발명의 목적을 위하여, 화합물들을 경구, 비경구, 흡입 스프레이, 국소 또는 직장 포함하는 다양한 수단에 의하여, 약학적으로 허용가능한 담체, 보강제 및 비히클을 함유하는 제형으로 투여할 수 있다. 여기서 비경구는 다양한 주입 기술로 피하, 정맥내, 근내 및 동맥내 주사를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 동맥내 및 정맥내 주사는 도뇨관(catheter)을 통한 투여를 포함한다. 일반적으로 경구투여가 바람직하다.

<477> 활성 성분을 함유하는 제약 조성물은 의도하는 투여방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 경구용으로 이용할

경우, 예를 들어, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 그레눌, 유제, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 일릭서제를 만들 수 있다. 경구용으로 의도된 조성물은 제약 조성물의 제조 분야에서 공지된 임의의 방법에 따라 제조할 수 있으며, 상기 조성물은 맛이 좋은 제제를 제공하기 위하여, 감미료, 향료, 착색제 및 방부제를 포함하는 1종 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제의 제조에 적합한 무독성 약학적으로 허용가능한 부형제와의 혼합물로 활성성분을 함유하는 정제가 허용가능하다. 이러한 부형제들은 예를 들어, 불활성 희석제(예; 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨), 그레눌화제 및 봉해제(예; 옥수수 전분 또는 알긴산), 결합제(예; 전분, 젤라틴 또는 아카시아) 및 윤활제(예; 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석)을 들 수 있다. 정제들은 코팅되지 않거나 마이크로캡슐화를 포함하는 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관계에서 분해 및 흡수를 지연시켜 더 장기간에 걸친 지연 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트 단독 또는 왁스와 혼합물과 같은 시간지연 물질을 이용할 수 있다.

<478> 경구용 제형은 또한 활성성분이 불활성 고상 희석제, 예를 들어, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성성분이 물 또는 유성 매질(예; 땅콩 기름, 액상 파라핀 또는 올리브유)과 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

<479> 본 발명의 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합되어 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제들로는 현탁화제(예; 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸쓰 검 및 아카시아 검), 및 분산 또는 습윤제(예; 천연 인지질(예; 레시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물(예; 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥사이드와 장쇄(long chain) 지방족 알코올의 축합 생성물(예; 헵타데카에틸렌옥시세타놀), 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물(예; 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리이트))가 있다. 수성 현탁액은 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시-벤조에이트와 같은 1종 이상의 방부제, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 향료, 및 수크로스 또는 사카린과 같은 1종 이상의 감미료를 함유할 수도 있다.

<480> 유성 현탁액은 땅콩 기름, 올리브유, 참기름 또는 코코넛 오일과 같은 식물성 오일, 또는 액상 파라핀과 같은 광유에 활성성분을 현탁시켜 제형화할 수 있다. 경구용 현탁액은 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올과 같은 증점제를 함유할 수 있다. 상기한 것들과 같은 감미료 및 향료를 첨가하여 맛이 좋은 경구용 제제를 제공할 수 있다. 이러한 조성물들은 아스코르브산과 같은 항산화제의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

<481> 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 본 발명의 분산성 분말 및 그레눌은 분산제 또는 습윤제, 현탁화제 및 1종 이상의 방부제와 혼합물 중의 활성성분을 제공한다. 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기한 것들로 예시한다. 추가적 부형제, 예를 들어 감미료, 향료 및 착색제도 존재할 수 있다.

<482> 본 발명의 제약 조성물은 또한 수중유(oil-in-water) 유제의 형태로 존재할 수 있다. 유성상은 올리브유 또는 땅콩 기름과 같은 식물성 오일, 액상 파라핀과 같은 광유 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제로는 아카시아 검 및 트라가칸쓰 검과 같은 천연 검, 콩 레시틴과 같은 천연 인지질, 소르비탄 모노올리이트와 같은 에스테르 또는 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르, 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리이트와 같은 에틸렌 옥사이드와 이들 부분 에스테르의 축합 생성물이 있다. 상기 유제는 감미료 및 향료를 함유할 수도 있다.

<483> 시럽 및 일릭서제는 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로스와 같은 감미료로 제형화될 수 있다. 상기 제형들은 진통제, 방부제, 향료 또는 착색제를 함유할 수도 있다.

<484> 본 발명의 제약 조성물들은 무균 주사 수성 또는 유성 현탁액과 같은 무균 주사 제형의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 상기한 바 있는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 이용하여 공지된 기술에 따라 제형화할 수 있다. 무균 주사 제형은 1,3-부탄-디올 중의 용액과 같은 무독성 비경구 허용성 희석제 또는 용매 중의 무균 주사 용액 또는 현탁액이거나 동결건조 분말로서 제조할 수 있다. 사용할 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에서 물, 링거 용액 및 등장 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 무균 고정유를 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용할 수 있다. 이러한 목적으로 임의의 자극성 적은 고정유를 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함시켜 사용할 수 있다. 또한, 올레인산과 같은 지방산을 마찬가지로 주사용 제형에 사용할 수 있다.

<485> 단일 투여형을 제공하기 위하여 담체 물질과 배합할 수 있는 활성성분의 양은 처리된 숙주 및 투여의 특정 방식에 따라 변할 것이다. 예를 들어, 인간에 대한 경구용으로 만들어진 시간조절-방출 제형은 총 조성의 약 5 내지 약 95%로 변할 수 있는 담체 물질의 적절하고 편의적인 양과 혼합된 활성 물질 약 1 내지 1000mg을 함유할

수 있다. 제약 조성물은 투여를 위한 용이하게 측정가능한 양을 제공하도록 제조할 수 있다. 예를 들어, 정맥 내 주입을 위한 수용액은 약 30ml/시간의 속도로 적합한 부티의 주입이 일어나도록 용액 1밀리리터 당 활성성분 3 내지 330 $\mu$ g을 함유해야한다.

<486> 상기한 바와 같이, 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 각각 활성성분의 예정된 양을 함유하는 캡슐, 카세제(cachet) 또는 정제와 같은 구별 단위체로서; 분말 또는 그레놀로서; 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액상 유제 또는 유중수 액상 유제로서 존재할 수 있다. 활성성분은 거환, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수도 있다.

<487> 경우에 따라 1종 이상의 보조 성분과 함께, 몰딩 또는 압축에 의해 정제를 제조할 수 있다. 압축 정제는, 경우에 따라 결합제(예; 포비돈, 젤라틴, 히드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 봉해제(예; 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교 포비돈, 가교 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스), 계면활성 또는 분산제와 혼합되는, 분말 또는 그레놀과 같은 자유 유동 형태 중에 활성성분을 적합한 기계로 압축하여 제조할 수 있다. 몰딩된 정제는 불활성 액상 희석제로 수분이 제공된 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계로 성형하여 제조할 수 있다. 상기 정제들은 경우에 따라 코팅되거나 눈금이 새겨질 수 있고, 그 안의 활성성분의 지연 또는 조절 방출을 제공하도록, 예를 들어, 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 다양한 비율로 사용하여 원하는 방출 프로파일을 제공하도록 제형화될 수 있다. 정제들은 경우에 따라 장용피로 제공되어, 특히 활성성분이 산 가수분해가 되기 쉬운 경우, 위가 아닌 다른 장 부위에서 방출되게 할 수 있다.

<488> 구강내에서 국소 투여에 적합한 제형으로는 향료첨가 베이스(base), 일반적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸쓰 검 중에 활성성분을 포함하는 로젠지; 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 불활성 베이스 중에 활성성분을 포함하는 향정(pastilles); 및 적합한 액상 담체 중에 활성성분을 포함하는 구강세정제가 있다.

<489> 직장 투여를 위한 제형은 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실산염을 포함하는 적합한 베이스를 갖는 좌약으로서 제공될 수 있다.

<490> 질 투여를 위한 적합한 제형은 활성성분 이외에 적절한 것으로 당업계에서 공지된 담체를 함유하는 페사리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 포움 또는 스프레이 제형으로서 제공될 수 있다.

<491> 비경구 투여에 적합한 제형으로는 항상화제, 완충액, 세균발육저지제 및 의도된 수용체의 혈액과 등장인 제형을 제공하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 등장 무균 주사 용액, 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 무균 현탁액이 있다. 상기 제형들은 단위-투여 또는 다중-투여 밀폐 용기, 예를 들어, 앰플 및 바이알로 존재할 수 있으며, 무균 액상 담체, 예를 들어 주사용 물만 사용 직전에 첨가를 요하는 동결건조(lyophilized) 조건하에 저장할 수 있다. 주사 용액 및 현탁액은 전술한 종류의 무균 분말, 그레놀 및 정제로부터 제조할 수 있다.

<492> 적합한 단위 투여량 제형은 프록토스 1,6-비스포스파타제 억제제 화합물의 1일 투여량 또는 단위체, 1일 하위투여량(sub-dose) 또는 적절한 분획을 함유하는 것들을 포함한다.

<493> 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 수준은 당업계의 숙련자에게는 잘 이해되듯이, 사용된 특정 화합물의 활성; 치료할 개체의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이; 투여 시간 및 경로; 배출 속도; 사전에 투여된 기타 약물; 및 치료받고 있는 특정 질병의 경중을 포함하는 다양한 인자에 따라 변할 것이다.

#### <494> 유용성

<495> 본 발명의 한 양태는 모약제의 경구 생체허용성을 증가시키기 위한 FBPase 억제제의 신규한 비스-포스포르아미데이트 프로드러그에 관한 것이다.

<496> FBPase 억제제 및 그의 프로드러그를 이용하여 당뇨, 저혈당증을 치료하고, 글루코스신합성을 억제할 수 있다.

<497> FBPase 억제제 및 그의 프로드러그는 또한 과량의 글리코겐 저장 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 과량의 간 글리코겐 저장은 일부 글리코겐 저장 질병을 가진 환자에서 발견된다. 간접 경로가 글리코겐 합성에 상당히 기여하기 때문에(Shulman, G.I. Phys. Rev. 72:1019-1035, 1992), 간접 경로(글루코스신합성 플럭스)의 억제는 글리코겐 과다생성을 감소시킨다.

<498> FBPase 억제제 및 그의 프로드러그는 증가된 인슐린 농도와 연관된 질병을 치료 또는 예방하는데 사용될 수도 있다. 증가된 인슐린 농도는 심혈관 합병증 및 죽상경화증의 증가된 위험과 관련이 있다(Folsum 등, Stroke,

25:66-73, 1994; Howard, G. 등, Circulation, 93:1809-1817, 1996). FBPase 억제제 및 그의 프로드러그는 간 글루코스 흡수를 향상시켜 식후성 글루코스 농도를 감소시킬 것으로 기대된다. 이 효과는 비당뇨성(또는 예비 당뇨(pre-diabetic), 즉 간의 당생성(hepatic glucose output, 이하 "HGO") 또는 공복시 혈당 수준을 증가시키지 아니함)인 개체에서 일어나는 것이라 생각된다. 증개된 간의 당 흡수는 인슐린 분비를 감소시켜 증가된 인슐린 농도로부터 발생하는 질병 또는 합병증의 위험을 감소시킬 것이다.

<499> 이러한 양태들을 하기 더 상세히 설명한다.

## 실시예

<500> 1. 화학식 IA의 화합물의 합성.

<501> 실시예 1.

<502> 5-디에틸포스포노-2-푸르알데히드(1)의 제조

<503> 단계 A. THF(테트라히드로푸란) 중의 2-푸르알데히드 디에틸 아세탈(1mmole)의 용액을 nBuLi(1mmole)로 -78℃에서 처리하였다. 1시간 후, 디에틸 클로로포스페이트(1.2mmole)을 가하고 반응물을 40분간 교반시켰다. 추출 및 증발로 갈색 오일을 얻었다.

<504> 단계 B. 생성된 갈색 오일을 90℃에서 80% 아세트산으로 4시간 동안 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피로 화합물 1을 투명한 황색 오일로서 얻었다. 별법으로는, 이 알데히드를 하기한 바와 같이 푸란으로부터 제조할 수 있다.

<505> 단계 C. 디에틸 에테르 중의 푸란(1mmole)의 용액을 TMEDA(N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민)(1mmole) 및 nBuLi(2mmole)로 -78℃에서 0.5시간 동안 처리하였다. 디에틸 클로로포스페이트(1.2mmole)을 반응 혼합물에 가하고 추가로 1시간 동안 교반하였다. 추출 및 증류로 디에틸 2-푸란포스포네이트를 투명한 오일로서 얻었다.

<506> 단계 D. TBF 중의 디에틸 2-푸란포스포네이트(1mmole)의 용액을 LDA(1.12mmole, 리튬 N,N-디이소프로필아미드)로 -78℃에서 20분간 처리하였다. 메틸 포르메이트(1.5mmole)을 가하고 반응물을 1시간 동안 교반시켰다. 추출 및 크로마토그래피로 화합물 1을 투명한 황색 오일로서 얻었다. 바람직하게는, 이 알데히드는 하기한 바와 같이 2-푸르알데히드로부터 제조할 수 있다.

<507> 단계 E. 톨루엔 중의 2-푸르알데히드(1mmole) 및 N,N'-디메틸에틸렌 디아민(1mmole)의 용액을 생성되는 물을 딥-스타크 트랩을 통하여 수거하면서 환류시켰다. 2시간 후, 용매를 진공 제거하고 잔류물을 증류시켜 푸란-2-(N,N'-디메틸이미다졸리딘)을 투명 무색 오일(비점 59-61℃(3mm Hg))로서 얻었다.

<508> 단계 F. THF 중의 푸란-2-(N,N'-디메틸이미다졸리딘)(1mmole) 및 TMEDA(1mmole)의 용액을 nBuLi(1.3mmole)로 -40 내지 -48℃에서 처리하였다. 반응물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반시킨 후 -55℃로 냉각하고 THF 중의 디에틸클로로포스페이트(1.1mmole)의 용액으로 처리하였다. 25℃에서 12시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 증발시키고 추출하여 5-디에틸포스포노-푸란-2-(N,N'-디메틸이미다졸리딘)을 갈색 오일로서 얻었다.

<509> 단계 G. 물 중의 5-디에틸포스포노푸란-2-(N,N'-디메틸-이미다졸리딘) (1mmole)의 용액을 pH가 1이 될 때까지 농축 황산으로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피로 화합물 1을 투명 황색 오일로서 얻었다.

<510> 실시예 2.

<511> 5-디에틸포스포노-2-1[(1-옥소)알킬]푸란 및 6-디에틸포스포노-2-[(1-옥소)알킬]피리딘의 제조

<512> 단계 A. 톨루엔 중의 푸란(1.3mmole)의 용액을 4-메틸 펜탄산(1mmole), 트리플루오로아세트산 무수물(1.2mmole) 및 삼불화붕소 에테레이트(0.1mmole)로 56℃에서 3.5시간 동안 처리하였다. 냉각된 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨(1.9mmole)로 킨칭시키고, 셀라이트 패드를 통하여 여과하였다. 추출, 증발 및 증류로 2-[(4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란을 갈색 오일(비점 65-77℃, 0.1mm Hg)로서 얻었다.

<513> 단계 B. 벤젠 중의 2-[(4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란(1mmole)의 용액을 에틸렌 글리콜(2.1mmole) 및 p-톨루엔술폰산(0.05mmole)로 환류하에 60시간 동안 딥-스타크 트랩을 통하여 물을 제거하면서 처리하였다. 트리에틸 오르토포르메이트(0.6mmole)을 가하고 생성된 혼합물을 추가로 1시간 동안 환류하에 가열하였다. 추출 및 증발로 2-(2-푸라닐)-2-[(3-메틸)부틸]-1,3-디옥솔란을 오렌지색 액체로서 얻었다.

<514> 단계 C. THF 중의 2-(2-푸라닐)-2-[(3-메틸)부틸]-1,3-디옥솔란(1mmole)의 용액을 TMEDA(1mmole) 및



nBuLi(1.1mmole)로 -45℃에서 처리하고, 생성된 반응 혼합물을 -5 내지 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 -45℃로 냉각시키고, THF 중의 디에틸 클로로포스페이트의 용액으로 캐놀라를 이용하여 -45℃에서 주입하였다. 반응 혼합물을 주위온도로 1.25시간에 걸쳐 천천히 가온시켰다. 추출 및 증발로 2-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]-2-[(3-메틸)부틸]-1,3-디옥솔란을 검은 오일로서 얻었다.

<515> **단계 D.** 메탄올 중의 2-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]-2-[(3-메틸)부틸]-1,3-디옥솔란(1mmole)의 용액을 60℃에서 18시간 동안 1N 염산(0.2mmole)으로 처리하였다. 추출 및 증류로 5-디에틸포스포노-2-[(4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란(**2.1**)을 밝은 오렌지색 오일(비점 152-156℃, 0.1mm Hg)로서 얻었다.

<516> 하기 화합물들은 이 절차에 따라 얻었다:

<517> (2.2) 5-디에틸포스포노-2-아세틸푸란: 125-136℃, 0.1mm Hg.

<518> (2.3) 5-디에틸포스포노-2-[(1-옥소)부틸]푸란: 130-145℃, 0.08mm Hg.

<519> 별법으로는, 이러한 화합물들은 하기 절차를 이용하여 제조할 수 있다:

<520> **단계 E.** 벤젠 중의 2-[(4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란 (1mmole, 단계 A에서와 같이 제조)의 용액을 N,N-디메틸 히드라진(2.1mmole) 및 트리플루오로아세트산(0.05mmole)로 환류하여 6시간 동안 처리하였다. 추출 및 증발로 2-[(4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란 N,N-디메틸 히드라존을 갈색 액체로서 얻었다.

<521> **단계 F.** 2-[(4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란 N,N-디메틸 히드라존에 단계 C의 절차를 적용하여 2-[(4-메틸-1-옥소)펜틸]-5-디에틸포스포노푸란 N,N-디메틸 히드라존을 갈색 액체로서 얻었고, 이것을 에탄올-물 중의 염화구리(II)(1.1 당량)로 25℃에서 6시간 동안 처리하였다. 추출 및 증류로 화합물 **2.1**을 밝은 오렌지색 오일로서 얻었다.

<522> 약간의 5-디에틸포스포노-2-[(1-옥소)알킬]푸란을 하기 절차를 이용하여 제조한다:

<523> **단계 G.** 클로로포름 중의 화합물 1(1mmole) 및 1,3-프로판디올(1.1mmole)의 용액을 삼불화붕소 에테레이트(0.1mmole)로 25℃에서 24시간 동안 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피로 2-(2-(5-디에틸포스포노)푸라닐)-1,3-디티안을 담황색 오일로서 얻었다.

<524> THF 중의 2-(2-(5-디에틸포스포노)푸라닐)-1,3-디티안(1mmole)의 용액을 -78℃로 냉각시키고 nBuLi(1.2mmole)로 처리하였다. 1시간 후, -78℃에서 반응 혼합물을 시클로프로판메틸 브로마이드로 처리하고 반응물을 -78℃에서 추가로 1시간 동안 교반시켰다. 추출 및 크로마토그래피로 2-(2-(5-디에틸포스포노)푸라닐)-2-시클로프로판메틸-1,3-디티안을 오일로서 얻었다.

<525> 아세트니트릴-물 중의 2-(2-(5-디에틸포스포노)푸라닐)-2-시클로프로판메틸-1,3-디티안(1mmole)의 용액을 25℃에서 24시간 동안 [비스(트리플루오로아세톡시)요오도]벤젠(2mmole)로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피로 5-디에틸포스포노-2-(2-시클로프로필아세틸)푸란을 밝은 오렌지색 오일로서 얻었다.

<526> 하기 화합물들을 이 절차에 따라 제조하였다:

<527> (2.4) 5-디에틸포스포노-2-(2-에톡시카르보닐아세틸)푸란

<528> (2.5) 5-디에틸포스포노-2-(2-메틸티오아세틸)푸란

<529> (2.6) 6-디에틸포스포노-2-아세틸피리딘

<530> **실시예 3.**

<531> **4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸, 4-[2-(6-포스포노)피리딜]티아졸 및 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]셀렌아졸의 제조.**

<532> **단계 A.** 에탄올 중의 화합물 **2.1**(1mmole)의 용액을 브롬화구리(II)(2.2mmole)로 환류하여 3시간 동안 처리하였다. 냉각된 반응 혼합물을 여과하고 여액을 증발시켜 건조시켰다. 생성된 검은 오일을 크로마토그래피로 정제하여 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란을 오렌지색 오일로서 얻었다.

<533> **단계 B.** 에탄올 중의 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란(1mmole) 및 티오우레아(2mmole)의 용액을 2시간 동안 가열환류시켰다. 냉각된 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고 생성된 황색 폼(foam)을 포화 중탄산나트륨 및 물(pH = 8) 중에 현탁시켰다. 생성된 황색 고체를 여과로 수거하여 2-아미도-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 얻었다.

- <534> **단계 C.** 염화메틸렌 중의 2-아미도-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸(1mmole)의 용액을 25℃에서 8시간 동안 브로모트리메틸실란(10mmole)로 처리하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고 잔류물을 물에 현탁시켰다. 생성된 고체를 여과로 수거하여 2-아미도-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸(**3.1**)을 회백색 고체로서 얻었다. 융점 > 250℃.  $C_{11}H_{15}N_2O_4PS + 1.25 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 32.75; H: 4.06; N: 6.94. 실측치: C: 32.39; H: 4.33; N: 7.18.
- <535> 상기 절차에 따르거나 일부 경우에 통상적 화학을 이용하여 이 절차를 약간 변형시켜 하기 화합물들을 제조하였다:
- <536> **(3.2)** 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{12}H_{16}NO_4PS + HBr + 0.1 CH_2Cl_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.20; H: 4.44; N: 3.58. 실측치: C: 37.24; H: 4.56; N: 3.30.
- <537> **(3.3)** 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_7H_6NO_4PS + 0.65 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 29.63; H: 2.36; N: 4.94. 실측치: C: 29.92; H: 2.66; N: 4.57.
- <538> **(3.4)** 2-메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 235-236℃.  $C_8H_8NO_4PS + 0.25 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 38.48; H: 3.43; N: 5.61. 실측치: C: 38.68; H: 3.33; N: 5.36.
- <539> **(3.5)** 2-페닐-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{17}H_{18}NO_4PS + HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 45.96; H: 4.31; N: 3.15. 실측치: C: 45.56; H: 4.26; N: 2.76.
- <540> **(3.6)** 2-이소프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 194-197℃.  $C_{10}H_{12}NO_4PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 43.96; H: 4.43; N: 5.13. 실측치: C: 43.70; H: 4.35; N: 4.75.
- <541> **(3.7)** 5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 164-166℃.  $C_{11}H_{14}NO_4PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 45.99; H: 4.91; N: 4.88. 실측치: C: 45.63; H: 5.01; N: 4.73.
- <542> **(3.8)** 2-아미노티오키아르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 189-191℃.  $C_8H_7N_2O_4PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 33.10; H: 2.43; N: 9.65. 실측치: C: 33.14; H: 2.50; N: 9.32.
- <543> **(3.9)** 2-(1-피페리딜)-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{16}H_{23}N_2O_4PS + 1.3 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 40.41; H: 5.15; N: 5.89. 실측치: C: 40.46; H: 5.36; N: 5.53.
- <544> **(3.10)** 2-(2-티에닐)-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{15}H_{16}NO_4PS_2 + 0.75 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 47.05; H: 4.61; N: 3.66. 실측치: C: 47.39; H: 4.36; N: 3.28.
- <545> **(3.11)** 2-(3-피리딜)-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{16}H_{17}N_2O_4PS + 3.75 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 28.78; H: 3.13; N: 4.20. 실측치: C: 28.73; H: 2.73; N: 4.53.
- <546> **(3.12)** 2-아세트아미도-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 179-181℃.  $C_{13}H_{17}N_2O_5PS + 0.25 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 44.76; H: 5.06; N: 8.03. 실측치: C: 44.73; H: 5.07; N: 7.89.
- <547> **(3.13)** 2-아미도-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_7H_7N_2O_4PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 34.15; H: 2.87; N: 11.38. 실측치: C: 33.88; H: 2.83; N: 11.17.
- <548> **(3.14)** 2-메틸아미도-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 202-205℃.  $C_{12}H_{17}N_2O_4PS + 0.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 44.30; H: 5.58; N: 8.60. 실측치: C: 44.67; H: 5.27; N: 8.43.
- <549> **(3.15)** 2-(N-아미도-N-메틸)아미도-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 179-181℃.  $C_{12}H_{18}N_3O_4PS + 1.25 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 33.33; H: 4.49; N: 9.72. 실측치: C: 33.46; H: 4.81; N: 9.72.
- <550> **(3.16)** 2-아미도-5-메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 200-220℃.  $C_8H_9N_2O_4PS + 0.65 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 30.72; H: 3.11; N: 8.96. 실측치: C: 30.86; H: 3.33; N: 8.85.
- <551> **(3.17)** 2,5-디메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 195℃(분해).  $C_9H_{10}NO_4PS + 0.7 HBr$ 에 대한 분석

계산치: C: 34.22; H: 3.41; N: 4.43. 실측치: C: 34.06; H: 3.54; N: 4.12.

- <552> (3.18) 2-아미노티오펜-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{12}H_{15}N_2O_4PS_2 + 0.1 HBr + 0.3 EtOAc$ 에 대한 분석 계산치: C: 41.62; H: 4.63; N: 7.35. 실측치: C: 41.72; H: 4.30; N: 7.17.
- <553> (3.19) 2-에톡시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 163-165°C.  $C_{10}H_{10}NO_6PS + 0.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 38.47; H: 3.55; N: 4.49. 실측치: C: 38.35; H: 3.30; N: 4.42.
- <554> (3.20) 2-아미노-5-이소프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{10}H_{13}N_2O_4PS + 1 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 32.53; H: 3.82; N: 7.59. 실측치: C: 32.90; H: 3.78; N: 7.65.
- <555> (3.21) 2-아미노-5-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 >250°C.  $C_9H_{11}N_2O_4PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.42; H: 4.04; N: 10.22. 실측치: C: 39.02; H: 4.15; N: 9.92.
- <556> (3.22) 2-시아노메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 204-206°C.  $C_9H_7N_2O_4PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 40.01; H: 2.61; N: 10.37. 실측치: C: 39.69; H: 2.64; N: 10.03.
- <557> (3.23) 2-아미노티오펜아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 177-182°C.  $C_{12}H_{16}N_3O_4PS_2 + 0.2 H_2SO_4 + 0.3 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.35; H: 4.78; N: 10.43. 실측치: C: 39.61; H: 4.48; N: 10.24.
- <558> (3.24) 2-아미노-5-프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 235-237°C.  $C_{10}H_{13}N_2O_4PS + 0.3 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 40.90; H: 4.67; N: 9.54. 실측치: C: 40.91; H: 4.44; N: 9.37.
- <559> (3.25) 2-아미노-5-에톡시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 248-250°C.  $C_{10}H_{11}N_2O_6PS + 0.1 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 36.81; H: 3.43; N: 8.58. 실측치: C: 36.99; H: 3.35; N: 8.84.
- <560> (3.26) 2-아미노-5-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 181-184°C.  $C_8H_9N_2O_4PS_2 + 0.4 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 32.08; H: 3.30; N: 9.35. 실측치: C: 32.09; H: 3.31; N: 9.15.
- <561> (3.27) 2-아미노-5-시클로프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{10}H_{11}N_2O_4PS + 1 H_2O + 0.75 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 32.91; H: 3.80; N: 7.68. 실측치: C: 33.10; H: 3.80; N: 7.34.
- <562> (3.28) 2-아미노-5-메탄설파닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 >250°C.  $C_8H_9N_2O_5PS_2 + 0.35 NaCl$ 에 대한 분석 계산치: C: 29.23; H: 2.76; N: 8.52. 실측치: C: 29.37; H: 2.52; N: 8.44.
- <563> (3.29) 2-아미노-5-벤질옥시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{15}H_{13}N_2O_6PS + 0.2 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 46.93; H: 3.52; N: 7.30. 실측치: C: 46.64; H: 3.18; N: 7.20.
- <564> (3.30) 2-아미노-5-시클로부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{11}H_{13}N_2O_4PS + 0.15 HBr + 0.15 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 41.93; H: 4.30; N: 8.89. 실측치: C: 42.18; H: 4.49; N: 8.53.
- <565> (3.31) 2-아미노-5-시클로프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 디히드로브로마이드.  $C_{10}H_{11}N_2O_4PSBr + 0.73 HBr + 0.15 MeOH + 0.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 33.95; H: 3.74; N: 7.80; S: 8.93; Br: 16.24. 실측치: C: 33.72; H: 3.79; N: 7.65; S: 9.26; Br: 16.03.
- <566> (3.32) 2-아미노-5-[(N,N-디메틸)아미노메틸]-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 디히드로브로마이드.  $C_{10}H_{16}N_3O_4Br_2PS + 0.8 CH_2Cl_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 24.34; H: 3.33; N: 7.88. 실측치: C: 24.23; H: 3.35; N: 7.64.
- <567> (3.33) 2-아미노-5-메톡시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 227°C(분해).  $C_9H_9N_2O_6PS + 0.1 H_2O + 0.2 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 33.55; H: 2.94; N: 8.69. 실측치: C: 33.46; H: 3.02; N: 8.49.
- <568> (3.34) 2-아미노-5-에틸티오펜-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 245°C(분해).  $C_{10}H_{11}N_2O_5PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 35.93; H: 3.32; N: 8.38. 실측치: C: 35.98; H: 3.13; N: 8.17.

- <569> (3.35) 2-아미노-5-프로필옥시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 245℃(분해).  $C_{11}H_{13}N_2O_6PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.76; H: 3.94; N: 8.43. 실측치: C: 39.77; H: 3.72; N: 8.19.
- <570> (3.36) 2-아미노-5-벤질-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{14}H_{13}N_2O_4PS + H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 47.46; H: 4.27; N: 7.91, 실측치: C: 47.24; H: 4.08; N: 7.85.
- <571> (3.37) 2-아미노-5-[(N,N-디에틸)아미노메틸]-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 디히드로브로마이드.  $C_{12}H_{20}N_3O_4Br_2PS + 0.1 HBr + 1.4 MeOH$ 에 대한 분석 계산치: C: 29.47; H: 4.74; N: 7.69, 실측치: C: 29.41; H: 4.60; N: 7.32.
- <572> (3.38) 2-아미노-5-[(N,N-디메틸)카르바모일]-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{10}H_{12}N_3O_5PS + 1.3 HBr + 1.0 H_2O + 0.3$  아세톤에 대한 분석 계산치: C: 28.59; H: 3.76; N: 9.18, 실측치: C: 28.40; H: 3.38; N: 9.01.
- <573> (3.39) 2-아미노-5-카르복실-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_8H_7N_2O_6PS + 0.2 HBr + 0.1 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 31.18; H: 2.42; N: 9.09. 실측치: C: 31.11; H: 2.42; N: 8.83.
- <574> (3.40) 2-아미노-5-이소프로필옥시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 240℃.  $C_{11}H_{13}N_2O_6PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.76; H: 3.94; N: 8.43. 실측치: C: 39.42; H: 3.67; N: 8.09.
- <575> (3.41) 2-메틸-5-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{10}H_{12}O_4PNS + 0.75 HBr + 0.35 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 36.02; H: 4.13; N: 4.06. 실측치: C: 36.34; H: 3.86; N: 3.69.
- <576> (3.42) 2-메틸-5-시클로프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{11}H_{12}NO_4PS + 0.3 HBr + 0.5 CHCl_3$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.41; H: 3.49; N: 3.79. 실측치: C: 37.61; H: 3.29; N: 3.41.
- <577> (3.43) 2-메틸-5-에톡시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{11}H_{12}NO_6PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 41.64; H: 3.81; N: 4.40. 실측치: C: 41.61; H: 3.78; N: 4.39.
- <578> (3.44) 2-[(N-아세틸)아미노]-5-메톡시메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{11}H_{13}N_2O_6PS + 0.15 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 38.36; H: 3.85; N: 8.13. 실측치: C: 38.74; H: 3.44; N: 8.13.
- <579> (3.45) 2-아미노-5-(4-모르폴리닐)메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 디히드로브로마이드.  $C_{12}H_{18}Br_2N_3O_5PS + 0.25 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 27.33; H: 3.49; N: 7.97. 실측치: C: 27.55; H: 3.75; N: 7.62.
- <580> (3.46) 2-아미노-5-시클로프로필메톡시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 238℃(분해).  $C_{12}H_{13}N_2O_5PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 41.86; H: 3.81; N: 8.14. 실측치: C: 41.69; H: 3.70; N: 8.01.
- <581> (3.47) 2-아미노-5-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 N,N-디시클로헥실암모늄염. 융점 >250℃.  $C_8H_9N_2O_4PS_2 + 1.15 C_{12}H_{23}N$ 에 대한 분석 계산치: C: 52.28; H: 7.13; N: 8.81. 실측치: C: 52.12; H: 7.17; N: 8.81.
- <582> (3.48) 2-[(N-탄실)아미노]-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{23}H_{26}N_3O_5PS_2 + 0.5 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 47.96; H: 4.64; N: 7.29. 실측치: C: 48.23; H: 4.67; N: 7.22.
- <583> (3.49) 2-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_9H_8N_2F_3O_4PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 32.94; H: 2.46; N: 8.54. 실측치: C: 32.57; H: 2.64; N: 8.14.
- <584> (3.50) 2-메틸-5-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_9H_{10}NO_4PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.11; H: 3.46; N: 4.81. 실측치: C: 36.72; H: 3.23; N: 4.60.
- <585> (3.51) 2-아미노-5-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 암모늄염.  $C_8H_{12}N_3O_4PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 31.07; H: 3.91; N: 13.59. 실측치: C: 31.28; H: 3.75; N: 13.60.
- <586> (3.52) 2-시아노-5-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{10}H_9N_2O_4PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 42.26; H: 3.19; N: 9.86. 실측치: C: 41.96; H: 2.95; N: 9.76.

- <587> (3.53) 2-아미노-5-히드록시메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_8H_9N_2O_5PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 34.79; H: 3.28; N: 10.14. 실측치: C: 34.57; H: 3.00; N: 10.04.
- <588> (3.54) 2-시아노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{12}H_{13}N_2O_4SP + 0.09 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 46.15; H: 4.20; N: 8.97. 실측치: C: 44.81; H: 3.91; N: 8.51.
- <589> (3.55) 2-아미노-5-이소프로필티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 히드로브로마이드.  $C_{10}H_{14}BrN_2O_4PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 29.94; H: 3.52; N: 6.98. 실측치: C: 30.10; H: 3.20; N: 6.70.
- <590> (3.56) 2-아미노-5-페닐티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{13}H_{11}N_2O_4PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 44.07; H: 3.13; N: 7.91. 실측치: C: 43.83; H: 3.07; N: 7.74.
- <591> (3.57) 2-아미노-5-t-부틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{11}H_{15}N_2O_4PS_2 + 0.6 CH_2Cl_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 36.16; H: 4.24; N: 7.27. 실측치: C: 36.39; H: 3.86; N: 7.21.
- <592> (3.58) 2-아미노-5-프로필티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 히드로브로마이드.  $C_{10}H_{14}BrN_2O_4PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 29.94; H: 3.52; N: 6.98. 실측치: C: 29.58; H: 3.50; N: 6.84.
- <593> (3.59) 2-아미노-5-에틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_9H_{11}N_2O_4PS_2 + 0.25 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 33.11; H: 3.47; N: 8.58. 실측치: C: 33.30; H: 3.42; N: 8.60.
- <594> (3.60) 2-[(N-t-부틸옥시카르보닐)아미노]-5-메톡시메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{14}H_{19}N_2O_7PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 43.08; H: 4.91; N: 7.18. 실측치: C: 42.69; H: 4.58; N: 7.39.
- <595> (3.61) 2-히드록실-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_7H_6NO_5PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 34.02; H: 2.45; N: 5.67. 실측치: C: 33.69; H: 2.42; N: 5.39.
- <596> (3.62) 2-히드록실-5-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_9H_{10}NO_5PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.28; H: 3.66; N: 5.09. 실측치: C: 39.04; H: 3.44; N: 4.93.
- <597> (3.63) 2-히드록실-5-이소프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{10}H_{12}NO_5PS + 0.1 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 40.39; H: 4.10; N: 4.71. 실측치: C: 40.44; H: 4.11; N: 4.68.
- <598> (3.64) 2-히드록실-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{11}H_{14}NO_5PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 43.57; H: 4.65; N: 4.62. 실측치: C: 43.45; H: 4.66; N: 4.46.
- <599> (3.65) 5-에톡시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{10}H_{10}NO_6PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.61; H: 3.32; N: 4.62. 실측치: C: 39.60; H: 3.24; N: 4.47.
- <600> (3.66) 2-아미노-5-비닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_9H_9N_2O_4PS + 0.28 HCl$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.66; H: 3.26; N: 9.46. 실측치: C: 37.96; H: 3.37; N: 9.10.
- <601> (3.67) 2-아미노-4-[2-(6-포스포노)피리딜]티아졸 히드로브로마이드.
- <602> (3.68) 2-메틸티오-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{12}H_{16}NO_4PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 43.24; H: 4.84; N: 4.20. 실측치: C: 43.55; H: 4.63; N: 4.46.
- <603> (3.69) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(3-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{11}H_{15}N_2O_4PS + 0.1 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 43.45; H: 5.04; N: 9.21. 실측치: C: 43.68; H: 5.38; N: 8.98.
- <604> (3.70) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]셀레나졸.  $C_{11}H_{15}N_2O_4PSe + 0.14 HBr + 0.6 EtOAc$ 에 대한 분석 계산치: C: 38.93; H: 4.86; N: 6.78. 실측치: C: 39.18; H: 4.53; N: 6.61.
- <605> (3.71) 2-아미노-5-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]셀레나졸.  $C_8H_9N_2O_4PSSe + 0.7 HBr + 0.2 EtOAc$ 에 대한 분석 계산치: C: 25.57; H: 2.75; N: 6.78. 실측치: C: 25.46; H: 2.49; N: 6.74.



- <606> (3.72) 2-아미노-5-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]셀레나졸.  $C_9H_{11}N_2O_4PSe$  + HBr에 대한 분석 계산치: C: 26.89; H: 3.01; N: 6.97. 실측치: C: 26.60; H: 3.16; N: 6.81.
- <607> 실시예 4.
- <608> 5-할로-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸의 제조
- <609> 단계 A. 클로로포름 중의 2-아미노-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸(실시예 3의 단계 B에서 제조)(1mmole)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 N-브로모 숙신이미드(NBS)(1.5mmole)로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피로 2-아미노-5-브로모-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]-티아졸을 갈색 고체로서 얻었다.
- <610> 단계 B. 2-아미노-5-브로모-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-아미노-5-브로모-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (4.1)을 황색 고체(융점 > 230℃)로서 얻었다.  $C_7H_6N_2O_4PSBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 25.86; H: 1.86; N: 8.62, 실측치: C: 25.93; H: 1.64; N: 8.53.
- <611> 하기 화합물들을 이 절차에 따라 제조하였다:
- <612> (4.2) 2-아미노-5-클로로-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_7H_6N_2O_4PSCl$ 에 대한 분석 계산치: C: 29.96; H: 2.16; N: 9.98. 실측치: C: 29.99; H: 1.97; N: 9.75.
- <613> (4.3) 2-아미노-5-요오도-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_7H_6N_2O_4PSI$ 에 대한 분석 계산치: C: 22.42; H: 2.28; N: 6.70. 실측치: C: 22.32; H: 2.10; N: 6.31.
- <614> (4.4) 2,5-디브로모-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_7H_4NO_4PSBr_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 21.62; H: 1.04; N: 3.60. 실측치: C: 21.88; H: 0.83; N: 3.66.
- <615> 실시예 5
- <616> 2-할로-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.
- <617> 단계 A. 아세토니트릴 중의 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)-푸라닐]티아졸(실시예 3의 단계 B에서와 같이 제조)(1mmole)의 용액을 0℃에서 1시간 동안 브롬화구리(II)(1.2mmole) 및 이소아밀 아질산염(1.2mmole)로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피로 2-브로모-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 갈색 고체로서 얻었다.
- <618> 단계 B. 2-브로모-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-브로모-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (5.1)을 황색 흡습성 고체를 얻었다.  $C_{11}H_{13}NO_4PSBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 36.08; H: 3.58; N: 3.83. 실측치: C: 36.47; H: 3.66; N: 3.69.
- <619> 하기 화합물들을 이 절차에 따라 제조하였다:
- <620> (5.2) 2-클로로-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{11}H_{13}NO_4PSCl$ 에 대한 분석 계산치: C: 41.07; H: 4.07; N: 4.35. 실측치: C: 40.77; H: 4.31; N: 4.05.
- <621> (5.3) 2-브로모-5-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_8H_7NO_4PS_2Br$ 에 대한 분석 계산치: C: 26.98; H: 1.98; N: 3.93. 실측치: C: 27.21; H: 1.82; N: 3.84.
- <622> 실시예 6.
- <623> 다양한 2- 및 5-치환 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸의 제조.
- <624> 단계 A. DMF 중의 2-브로모-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)-푸라닐]티아졸(1mmole, 실시예 5의 단계 A에서와 같이 제조)의 용액을 100℃에서 질소하에 트리부틸(비닐)틴(5mmole) 및 팔라듐 비스(트리페닐포스핀) 디클로라이드(0.05mmole)로 처리하였다. 5시간 후, 냉각된 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 크로마토그래피를 행하여 2-비닐-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 황색 고체로서 얻었다.
- <625> 단계 B. 2-비닐-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-비닐-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (6.1)을 황색 고체로서 얻었다.  $C_{13}H_{16}NO_4PS + 1 HBr + 0.1 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.43; H: 4.38; N: 3.54. 실측치: C: 39.18; H: 4.38; N: 3.56.

- <626> 이 방법은 또한 다양한 5-치환 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸을 그의 상응하는 할로겐화물로부터 제조하는데도 이용할 수 있다.
- <627> **단계 C.** 2-아미노-5-브로모-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸에 커플링 짝으로서 2-트리부틸스탄닐푸란을 이용하면서 단계 A를 적용하여 2-아미노-5-(2-푸라닐)-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 얻었다.
- <628> **단계 D.** 2-아미노-5-(2-푸라닐)-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-아미노-5-(2-푸라닐)-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (6.2)(융점 190-210℃)를 얻었다.  $C_{11}H_9N_2O_5PS + 0.25 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.74; H: 2.80; N: 8.43. 실측치: C: 39.83; H: 2.92; N: 8.46.
- <629> 하기 화합물들을 이 절차에 따라 제조하였다:
- <630> (6.3) 2-아미노-5-(2-티에닐)-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{11}H_9N_2O_4PS_2 + 0.3 EtOAc + 0.11 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 40.77; H: 3.40; N: 7.79. 실측치: C: 40.87; H: 3.04; N: 7.45.
- <631> **실시예 7.**
- <632> **2-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.**
- <633> **단계 A.** 에탄올 중의 2-비닐-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]-티아졸(1mmole, 실시예 6의 단계 A에서와 같이 제조)의 용액을 탄소상 팔라듐(0.05mmole)로 수소 1기압하에서 12시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시키고, 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 2-에틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)-푸라닐]티아졸 (7.1)을 황색 고체로서 얻었다.  $C_{13}H_{18}NO_4PS + 1 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.41; H: 4.83; N: 3.53. 실측치: C: 39.65; H: 4.79; N: 3.61.
- <634> **실시예 8.**
- <635> **4-포스포노메톡시메틸티아졸의 제조.**
- <636> **단계 A.** DMF 중의 디에틸 히드록시메틸포스포네이트(1mmole)의 용액을 수소화나트륨(1.2mmole)에 이어서 2-메틸-4-클로로메틸티아졸(1mmole)로 0℃에서 처리하고 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 추출 및 크로마토그래피로 2-메틸-4-(디에틸포스포노메톡시메틸)티아졸을 얻었다.
- <637> **단계 B.** 2-메틸-4-디에틸포스포노메톡시메틸티아졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-메틸-4-포스포노메톡시메틸티아졸 (8.1)을 얻었다.  $C_6H_{10}NO_4PS + 0.5 HBr + 0.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 26.43; H: 4.25; N: 5.14. 실측치: C: 26.52; H: 4.22; N: 4.84.
- <638> **단계 C.** 2-메틸-4-디에틸포스포노메톡시메틸티아졸에 실시예 4의 단계 A에 이어 실시예 3의 단계 C를 적용하여 5-브로모-2-메틸-4-포스포노메톡시메틸티아졸 (8.2)을 얻었다.  $C_6H_9NO_4PSBr + 0.5 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 21.04; H: 2.80; N: 4.09. 실측치: C: 21.13; H: 2.69; N: 4.01.
- <639> **단계 D.**  $CH_2Cl_2$ (10mL) 중의 에틸 2-[(N-Boc)아미노]-4-티아졸카르복실레이트(1mmole)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, DIBAL-H(1M, 5mL)로 처리하였다. 반응물을 -60℃에서 3시간 동안 교반시키고, NaF/ $H_2O$ (1g/1mL)의 현탁액으로 켄칭시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 2-[(N-Boc)아미노]-4-히드록시메틸티아졸을 고체로서 얻었다.
- <640> **단계 E.** DMF(10mL) 중의 2-[(N-Boc)아미노]-4-히드록시메틸티아졸(1mmole)의 용액을 0℃로 냉각시키고, NaH(1.1mmole)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반시킨 다음, 포스포노메틸 트리플루오로메탄술포네이트(1.1mmole)를 가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반시킨 후, 반응물을 증발시켜 건조시켰다. 잔류물의 크로마토그래피로 2-[(N-Boc)아미노]-4-디에틸포스포노메톡시메틸티아졸을 고체로서 얻었다.
- <641> **단계 F.** 2-[(N-Boc)아미노]-4-디에틸포스포노메톡시메틸티아졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-아미노-4-포스포노메톡시메틸티아졸 (8.3)을 고체로서 얻었다.  $C_5H_9N_2O_4PS + 0.16 HBr + 0.1 MeOH$ 에 대한 분석 계산치: C: 25.49; H: 4.01; N: 11.66. 실측치: C: 25.68; H: 3.84; N: 11.33.
- <642> **실시예 9.**
- <643> **2-카르바모일-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.**

- <644> **단계 A.** 포화 메탄올계 암모니아 용액 중의 2-에톡시카르보닐-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸(1mmole)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피로 2-카르바모일-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 백색 고체로서 얻었다.
- <645> **단계 B.** 2-카르바모일-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-카르바모일-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (9.1)을 고체로서 얻었다. 융점 185-186℃.  $C_{12}H_{15}N_2O_5PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 43.64; H: 4.58; N: 8.48. 실측치: C: 43.88; H: 4.70; N: 8.17.
- <646> 하기 화합물을 이 절차에 따라 제조하였다:
- <647> (9.2) 2-카르바모일-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 195-200℃.  $C_8H_7N_2O_5PS + 0.25 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 34.48; H: 2.71; N: 10.05. 실측치: C: 34.67; H: 2.44; N: 9.84.
- <648> 2-에톡시카르보닐-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 다른 2-치환 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸로 전환시킬 수도 있다.
- <649> **단계 C.** 메탄올 중의 2-에톡시카르보닐-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸(1mmole)의 용액을 수소화붕소나 트립(1.2mmole)로 25℃에서 12시간 동안 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피로 2-히드록시메틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 얻었다.
- <650> **단계 D.** 2-히드록시메틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-히드록시메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (9.3)을 얻었다. 융점 205-207℃.  $C_8H_8NO_5PS + 0.25 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 36.16; H: 3.22; N: 5.27. 실측치: C: 35.98; H: 2.84; N: 5.15.
- <651> 하기 화합물을 이 절차에 따라 제조하였다:
- <652> (9.4) 2-히드록시메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 160-170℃.  $C_{12}H_{16}NO_5PS + 0.75 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 38.13; H: 4.47; N: 3.71. 실측치: C: 37.90; H: 4.08; N: 3.60.
- <653> **단계 E.** 염화메틸렌 중의 2-히드록시메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸의 용액을 25℃에서 2시간 동안 삼브롬화인(1.2mmole)로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피로 2-브로모메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 얻었다.
- <654> **단계 F.** 2-브로모메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-브로모메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (9.5)을 얻었다. 융점 161-163℃.  $C_{12}H_{15}BrNO_4PS + 0.25 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 35.99; H: 3.84; N: 3.50. 실측치: C: 36.01; H: 3.52; N: 3.37.
- <655> 하기 화합물을 이 절차에 따라 제조하였다:
- <656> (9.6) 2-브로모메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. 융점 >250℃.  $C_8H_7BrNO_4PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 29.65; H: 2.18; N: 4.32. 실측치: C: 29.47; H: 1.99; N: 4.16.
- <657> **단계 G.** 염화메틸렌 중의 2-히드록시메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸(1mmole)의 용액을 티오닐 클로라이드(1.2mmole)로 25℃에서 2시간 동안 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피로 2-클로로메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 얻었다.
- <658> **단계 H.** 2-클로로메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-클로로메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (9.7)을 얻었다. 융점 160-162℃.  $C_{12}H_{15}ClNO_4PS + 0.45 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 38.73; H: 4.18; N: 3.76. 실측치: C: 38.78; H: 4.14; N: 3.73.
- <659> **단계 I.** DMF 중의 2-브로모메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸 (1mmole)의 용액을 칼륨 프탈이미드(1.2mmole)로 25℃에서 12시간 동안 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피로 2-프탈이미도메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 얻었다.
- <660> **단계 J.** 에탄올 중의 2-프탈이미도메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸(1mmole)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 히드라진(1.5mmole)로 처리하였다. 여과, 증발 및 크로마토그래피로 2-아미노메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 얻었다.



- <661> **단계 K.** 2-아미노메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-아미노메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (9.8)을 얻었다. 융점 235-237℃.  $C_{12}H_{17}N_2O_4PS$  + 0.205 HBr에 대한 분석 계산치: C: 43.30; H: 5.21; N: 8.41. 실측치: C: 43.66; H: 4.83; N: 8.02.
- <662> 상기 절차에 따르거나 일부 경우에 약간의 작은 변형을 주어, 하기 화합물들을 제조하였다:
- <663> (9.9) 2-카르바모일-5-시클로프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{11}H_{11}N_2O_5PS$  + 0.15 HBr에 대한 분석 계산치: C: 40.48; H: 3.44; N: 8.58. 실측치: C: 40.28; H: 3.83; N: 8.34.
- <664> (9.10) 2-카르바모일-5-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{10}H_{11}N_2O_5PS$  + 0.75 HBr에 대한 분석 계산치: C: 38.04; H: 3.99; N: 8.87. 실측치: C: 37.65; H: 3.93; N: 8.76.
- <665> **실시예 10.**
- <666> **4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 및 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸의 제조**
- <667> **단계 A.** t-BuOH 중의 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-4-메틸-1-옥소)펜틸]푸라닐(1mmole)의 용액을 우레아(10mmole)로 환류하에 72시간 동안 처리하였다. 여과, 증발 및 크로마토그래피로 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]옥사졸 및 2-히드록시-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸을 얻었다.
- <668> **단계 B.** 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]옥사졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 (10.1)을 얻었다. 융점 250℃(분해).  $C_{11}H_{15}N_2O_5P$ 에 대한 분석 계산치: C: 46.16; H: 5.28; N: 9.29. 실측치: C: 45.80; H: 5.15; N: 9.55.
- <669> **단계 C.** 2-히드록시-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-히드록시-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸 (10.14)을 얻었다. 융점 205℃(분해).  $C_{11}H_{11}N_2O_5P$ 에 대한 분석 계산치: C: 46.16; H: 5.28; N: 9.79. 실측치: C: 45.80; H: 4.90; N: 9.73.
- <670> 별법으로는, 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 및 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸을 다음과 같이 제조할 수 있다:
- <671> **단계 D.** 아세트산 중의 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-4-메틸-1-옥소)펜틸]푸라닐(1mmole)의 용액을 100℃에서 4시간 동안 아세트산나트륨(2mmole) 및 아세트산암모늄(2mmole)로 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피로 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]옥사졸, 2-메틸-4-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]옥사졸 및 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸을 얻었다.
- <672> **단계 E.** 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]옥사졸, 2-메틸-4-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]옥사졸 및 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 하기 화합물들을 얻었다:
- <673> (10.18) 2-메틸-4-이소부틸-5-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 브롬화수소산염. 융점 >230℃.  $C_{12}H_{17}BrNO_5P$  + 0.4 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 38.60; H: 4.81; N: 3.75. 실측치: C: 38.29; H: 4.61; N: 3.67.
- <674> (10.19) 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 브롬화수소산염.  $C_{12}H_{17}BrNO_5P$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.36; H: 4.68; N: 3.83. 실측치: C: 39.33; H: 4.56; N: 3.85.
- <675> (10.21) 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸 브롬화수소산염.  $C_{12}H_{18}BrN_2O_4P$  + 0.2NH<sub>4</sub>Br에 대한 분석 계산치: C: 37.46; H: 4.93; N: 8.01. 실측치: C: 37.12; H: 5.11; N: 8.28.
- <676> 별법으로는, 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸을 다음과 같이 제조할 수 있다:
- <677> **단계 F.** 에탄올 중의 5-디에틸포스포노-2-(브로모아세틸)푸라닐(1mmole)의 용액을 트리플루오로아세트산(2mmole)으로 80℃에서 4시간 동안 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피로 2-트리플루오로메틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸을 오일로서 얻었다.
- <678> **단계 G.** 2-트리플루오로메틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-트리플루오로메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸 (10.22)을 얻었다. 융점 188℃(분해).  $C_8H_6F_3N_2O_4P$  + 0.5

HBr에 대한 분석 계산치: C: 29.79; H: 2.03; N: 8.68. 실측치: C: 29.93; H: 2.27; N: 8.30.

- <679>      방법으로는, 4,5-디메틸-이소부틸-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸을 다음과 같이 제조할 수 있다:
- <680>      **단계 H.**      빙초산 중의 5-디에틸포스포노-2-푸르알데히드(1mmole), 아세트산암모늄(1.4mmole), 3,4-부탄디온(3mmole) 및 이소부틸아민(3mmole)의 용액을 100℃에서 24시간 동안 가열하였다. 증발 및 크로마토그래피로 4,5-디메틸-1-이소부틸-2-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸을 황색 고체로서 얻었다.
- <681>      **단계 I.**      4,5-디메틸-1-이소부틸-2-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 4,5-디메틸-1-이소부틸-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸 (**10.23**)을 얻었다.  $C_{13}H_{19}N_2O_4P$  + 1.35 HBr에 대한 분석 계산치: C: 38.32; H: 5.03; N: 6.87. 실측치: C: 38.09; H: 5.04; N: 7.20.
- <682>      상기 절차에 따르거나 일부 경우에 약간의 작은 변형을 가하여, 하기 화합물들을 제조하였다:
- <683>      **(10.2)**    2-아미노-5-프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.    융점 250℃(분해).  $C_{10}H_{13}N_2O_5P$ 에 대한 분석 계산치: C: 44.13; H: 4.81; N: 10.29. 실측치: C: 43.74; H: 4.69; N: 9.92.
- <684>      **(10.3)**    2-아미노-5-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.     $C_9H_{11}N_2O_5P$  + 0.4 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 40.73; H: 4.48; N: 10.56. 실측치: C: 40.85; H: 4.10; N: 10.21.
- <685>      **(10.4)**    2-아미노-5-메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.     $C_8H_9N_2O_5P$  + 0.1 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 39.07; H: 3.77; N: 11.39. 실측치: C: 38.96; H: 3.59; N: 11.18.
- <686>      **(10.5)**    2-아미노-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.     $C_7H_7N_2O_5P$  + 0.6 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 34.90; H: 3.43; N: 11.63. 실측치: C: 34.72; H: 3.08; N: 11.35.
- <687>      **(10.6)**    2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 브롬화수소산염.  $C_{11}H_{16}N_2O_5BrP$  + 0.4 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 35.29; H: 4.52; N: 7.48. 실측치: C: 35.09; H: 4.21; N: 7.34.
- <688>      **(10.7)**    2-아미노-5-페닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.     $C_{13}H_{11}N_2O_5P$ 에 대한 분석 계산치: C: 50.99; H: 3.62; N: 9.15. 실측치: C: 50.70; H: 3.43; N: 8.96.
- <689>      **(10.8)**    2-아미노-5-벤질-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.     $C_{14}H_{13}N_2O_5P$  + 1.1 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 49.45; H: 4.51; N: 8.24. 실측치: C: 49.35; H: 4.32; N: 8.04.
- <690>      **(10.9)**    2-아미노-5-시클로헥실메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.  $C_{14}H_{19}N_2O_5P$  + 0.3 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 50.70; H: 5.96; N: 8.45. 실측치: C: 50.60; H: 5.93; N: 8.38.
- <691>      **(10.10)**   2-아미노-5-알릴-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.     $C_{10}H_{11}N_2O_5P$  + 0.4 HBr + 0.3 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 39.00; H: 3.93; N: 9.10. 실측치: C: 39.31; H: 3.83; N: 8.76.
- <692>      **(10.11)**   5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.     $C_{11}H_{15}N_2O_5P$ 에 대한 분석 계산치: C: 48.72; H: 5.20; N: 5.16. 실측치: C: 48.67; H: 5.02; N: 5.10.
- <693>      **(10.12)**   2-아미노-5-부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.     $C_{11}H_{15}N_2O_5P$  + 0.2 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 45.59; H: 5.36; N: 9.67. 실측치: C: 45.32; H: 5.29; N: 9.50.
- <694>      **(10.13)**   5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸-2-온.     $C_{11}H_{14}NO_6P$  + 0.39 HBr에 대한 분석 계산치: C: 41.45; H: 4.55; N: 4.39. 실측치: C: 41.79; H: 4.22; N: 4.04.
- <695>      **(10.15)**   5-시클로헥실메틸-2-히드록시-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸.  $C_{14}H_{19}N_2O_5P$  + 0.05 HBr에 대한 분석 계산치: C: 50.90; H: 5.81; N: 8.48. 실측치: C: 51.06; H: 5.83; N: 8.25.
- <696>      **(10.16)**   5-부틸-2-히드록시-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸.     $C_{11}H_{15}N_2O_5P$  + 0.2 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 45.59; H: 5.36; N: 9.67. 실측치: C: 45.77; H: 5.34; N: 9.39.
- <697>      **(10.17)**   5-벤질-2-히드록시-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸.     $C_{14}H_{13}N_2O_5P$ 에 대한 분석 계산치: C: 52.51;

H: 4.09; N: 8.75. 실측치: C: 52.29; H: 4.15; N: 8.36.

- <698> (10.20) 2-메틸-5-프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸 브롬화수소산염.  $C_{11}H_{16}BrN_2O_4P + 0.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 36.69; H: 4.76; N: 7.78. 실측치: C: 36.81; H: 4.99; N: 7.42.
- <699> (10.24) 2-아미노-5-(2-티에닐메틸)-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.  $C_{12}H_{11}N_2O_5PS + 0.9 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 36.12; H: 3.01; N: 7.02. 실측치: C: 36.37; H: 2.72; N: 7.01.
- <700> (10.25) 2-디메틸아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 브롬화수소산염.  $C_{13}H_{20}BrN_2O_5P + 0.05 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.11; H: 5.06; N: 7.02. 실측치: C: 39.17; H: 4.83; N: 6.66.
- <701> (10.26) 2-이소프로필-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.  $C_{14}H_{20}NO_5P + 0.8 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 44.48; H: 5.55; N: 3.71. 실측치: C: 44.45; H: 5.57; N: 3.73.
- <702> (10.27) 2-아미노-5-에톡시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. 융점 245°C(분해).  $C_{10}H_{11}N_2O_7P$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.75; H: 3.67; N: 9.27. 실측치: C: 39.45; H: 3.71; N: 8.87.
- <703> (10.28) 2-메틸아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 브롬화수소산염.  $C_{12}H_{18}BrN_2O_5P + 0.7 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 36.60; H: 4.97; N: 7.11. 실측치: C: 36.50; H: 5.09; N: 7.04.
- <704> (10.29) 2-에틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 브롬화수소산염.  $C_{13}H_{19}BrNO_5P$ 에 대한 분석 계산치: C: 41.07; H: 5.04; N: 3.68. 실측치: C: 41.12; H: 4.84; N: 3.62.
- <705> (10.30) 2-에틸아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 브롬화수소산염.  $C_{13}H_{20}BrN_2O_5P$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.51; H: 5.10; N: 7.09. 실측치: C: 39.03; H: 5.48; N: 8.90.
- <706> (10.31) 2-비닐-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.  $C_{13}H_{16}NO_5P + 0.25 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 49.18; H: 5.16; N: 4.41. 실측치: C: 48.94; H: 5.15; N: 4.40.
- <707> (10.32) 2-아미노-5-펜틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.  $C_{12}H_{17}N_2O_5P + 0.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 46.61; H: 5.87; N: 9.06. 실측치: C: 46.38; H: 5.79; N: 9.07.
- <708> (10.33) 5-펜틸-2-히드록시-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸.  $C_{12}H_{17}N_2O_5P$ 에 대한 분석 계산치: C: 48.00; H: 5.71; N: 9.33. 실측치: C: 48.04; H: 5.58; N: 9.26.
- <709> (10.45) 2-아미노-5-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. 융점 196°C(분해).  $C_8H_9N_2O_5PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 34.79; H: 3.28; N: 10.14. 실측치: C: 34.60; H: 2.97; N: 10.00.
- <710> (10.35) 2-아미노-5-벤질옥시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. 융점 230°C(분해).  $C_{15}H_{13}N_2O_7P + 0.7 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 47.81; H: 3.85; N: 7.43. 실측치: C: 47.85; H: 3.88; N: 7.21.
- <711> (10.36) 2-아미노-5-이소프로필옥시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. 융점 221°C(분해).  $C_{11}H_{13}N_2O_7P + 0.9 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.75; H: 4.49; N: 8.43. 실측치: C: 39.72; H: 4.25; N: 8.20.
- <712> (10.37) 2-아미노-5-메톡시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. 융점 240°C(분해).  $C_9H_9N_2O_7P + 0.3 H_2O + 0.1$  아세톤에 대한 분석 계산치: C: 37.31; H: 3.43; N: 9.36. 실측치: C: 37.37; H: 3.19; N: 9.01.
- <713> (10.38) 2-아미노-5-[(N-메틸)카르바모일]-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. 융점 235°C(분해).  $C_9H_{10}N_3O_6P$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.64; H: 3.51; N: 14.63. 실측치: C: 37.37; H: 3.22; N: 14.44.
- <714> (10.39) 2-아미노-5-에틸티오카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. 융점 225°C(분해).  $C_{10}H_{11}N_2O_6PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.74; H: 3.48; N: 8.80. 실측치: C: 37.67; H: 3.27; N: 8.46.
- <715> (10.40) 2-아미노-5-이소프로필티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.  $C_{10}H_{13}N_2O_5PS + 0.2 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.48; H: 4.15; N: 8.74. 실측치: C: 37.39; H: 4.11; N: 8.56.

- <716> (10.41) 2-아미노-5-페닐티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.  $C_{13}H_{11}N_2O_5PS + 0.25 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 43.55; H: 3.16; N: 7.81. 실측치: C: 43.82; H: 3.28; N: 7.59.
- <717> (10.42) 2-아미노-5-에틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.  $C_9H_{11}N_2O_5PS + 0.85 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 30.11; H: 3.33; N: 7.80. 실측치: C: 30.18; H: 3.44; N: 7.60.
- <718> (10.43) 2-아미노-5-프로필티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.  $C_{10}H_{13}N_2O_5 + H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.27; H: 4.69; N: 8.69;  $H_2O$ : 5.59. 실측치: C: 37.27; H: 4.67; N: 8.60;  $H_2O$ : 5.66.
- <719> (10.44) 2-아미노-5-t-부틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸.  $C_{11}H_{15}N_2O_5PS + 0.25 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.03; H: 4.54; N: 8.28. 실측치: C: 39.04; H: 4.62; N: 8.06.
- <720> (10.34) 4,5-디메틸-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸.  $C_9H_{11}N_2O_4P + 1.25 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 40.84; H: 5.14; N: 10.58. 실측치: C: 41.02; H: 5.09; N: 10.27.
- <721> 실시예 11.
- <722> N-알킬화 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸 및 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸의 제조.
- <723> 단계 A. DMF 중의 탄산세슘(1.5mmole) 및 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸(1mmole)의 현탁액을 25℃에서 16시간 동안 요오도메탄(1.5mmole)로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피로 1,2-디메틸-4-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸 및 1,2-디메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸을 얻었다.
- <724> 단계 B. 1,2-디메틸-4-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸 및 1,2-디메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 하기 화합물을 얻었다:
- <725> (11.1) 1,2-디메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸 브롬화수소산염.  $C_{13}H_{20}N_2O_4PBr + 0.8 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.67; H: 5.53; N: 7.12. 실측치: C: 39.63; H: 5.48; N: 7.16.
- <726> 실시예 12.
- <727> 2-[2-(6-포스포노)피리딘]피리딘의 제조.
- <728> 단계 A. 디클로로메탄 중의 2,2'-비피리딘(1mmole)의 용액을 0℃에서 m-클로로퍼옥시벤조산(2mmole)로 처리하고, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 추출 및 크로마토그래피로 2,2'-비피리딘-N-옥사이드를 얻었다.
- <729> 단계 B. (Redmore, D., J. Org. Chem., 1970, 35, 4114) 2,2'-비피리딘-N-옥사이드 메틸 에테르(1mmole, 디에틸 포스피트 중의 디메틸 술페이트 및 2,2'-비피리딘-N-옥사이드로부터 제조)를 -30℃에서 디에틸 포스피트 중의 n-부틸 리튬(1mmole)의 용액에 천천히 가하였다. 생성 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 추출 및 크로마토그래피로 2-[2-(6-디에틸포스포노)피리딘]피리딘을 얻었다.
- <730> 단계 C. 2-[2-(6-디에틸포스포노)피리딘]피리딘에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-[2-(6-포스포노)피리딘]피리딘 (12.1). 융점 158-162℃.  $C_{10}H_9N_2O_3P + 0.5 H_2O + 0.1 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 47.42; H: 4.02; N: 11.06. 실측치: C: 47.03; H: 3.67; N: 10.95.
- <731> 실시예 13.
- <732> 4,6-디메틸-2-(포스포노메톡시메틸)피리딘의 제조.
- <733> 단계 A. 사염화탄소 중의 2,4,6-콜리딘(1mmole)의 용액을 80℃에서 12시간 동안 NBS(5mmole) 및 디벤조일 퍼옥사이드(0.25mmole)로 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고 침전물을 여과하였다. 여액을 진공농축시켰다. 크로마토그래피로 2-브로모메틸-4,6-디메틸피리딘을 얻었다.
- <734> 단계 B. 톨루엔 중의 디에틸 히드록시메틸포스포네이트(1mmole)의 용액을 0℃에서 수소화나트륨(1.1mmole)로 처리한 후, 15분 뒤에 2-브로모메틸-4,6-디메틸피리딘(1mmole)을 가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물의 추출 및 크로마토그래피에 의해 2-디에틸포스포노메틸-4,6-디메틸피리딘을 얻었다.

- <735> **단계 C.** 2-디에틸포스포노메틸-4,6-디메틸피리딘에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 4,6-디메틸-2-(포스포노메톡시메틸)피리딘 (**13.1**)을 얻었다. 융점 109-112℃.  $C_9H_{14}NO_4P + 1.0 H_2O + 0.5 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.32; H: 5.74; N: 4.84. 실측치: C: 37.18; H: 5.38; N: 4.67.
- <736> 하기 화합물을 유사한 방법으로 제조하였다:
- <737> (**13.2**) 2-아미노-4-메틸-5-프로필-6-포스포노메톡시메틸피리미딘. 융점 153-156℃.  $C_{10}H_{18}N_3O_4P + 1.25 H_2O + 1.6 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 28.11; H: 5.21; N: 9.84. 실측치: C: 28.25; H: 4.75; N: 9.74.
- <738> **실시예 14.**
- <739> **디에틸-5-트리부틸스탄닐-2-푸란포스포네이트의 제조.**
- <740> THF 중의 디에틸 2-푸란포스포네이트(1mmole, 실시예 1의 단계 C에서 제조)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, 캐놀라로 15분에 걸쳐 -78℃의 THF 중의 리튬 N-이소프로필-N-시클로헥실아미드의 용액으로 주입하였다. 생성 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반시키고 -78℃의 THF 중의 트리부틸틴 클로라이드(1mmole)의 용액으로 캐놀라를 통하여 20분에 걸쳐 주입하였다. 이어서, 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반시키고, 25℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 추출 및 크로마토그래피로 화합물 (**14**)를 담황색 오일로서 얻었다.
- <741> **실시예 15.**
- <742> **6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘의 제조.**
- <743> **단계 A.** 에탄올 중의 2,6-디클로로피리딘(120mmole)의 용액을 밀폐된 관에서 60시간 동안 암모니아 수용액(28%, 과량)으로 160-165℃에서 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피로 2-아미노-6-클로로피리딘을 백색 고체로서 얻었다.
- <744> **단계 B.** p-크실렌 중의 2-아미노-6-클로로피리딘(1mmole) 및 화합물 **14** (1mmole)의 용액을 환류하에 12시간 동안 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0.05mmole)으로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피로 2-아미노-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘을 담황색 고체로서 얻었다.
- <745> **단계 C.** 2-아미노-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-아미노-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘 (**15.1**)을 얻었다. 융점 186-187℃.  $C_9H_9N_2O_4P + 0.4 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.67; H: 3.48; N: 10.28. 실측치: C: 39.95; H: 3.36; N: 10.04.
- <746> **단계 D.** 아세트산 중의 2-아미노-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘(1mmole)의 용액을 아세트산 중의 브롬 용액(1N, 1mmole)으로 25℃에서 0.5시간 동안 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피로 2-아미노-5-브로모-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘 및 2-아미노-3,5-디브로모-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘을 얻었다.
- <747> **단계 E.** 2-아미노-5-브로모-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘 및 2-아미노-3,5-디브로모-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 하기 화합물들을 얻었다:
- <748> (**15.2**) 6-아미노-5-브로모-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘.  $C_9H_9BrN_2O_4P + 0.7 H_2O + 0.9 HBr + 0.12PhCH_3$ 에 대한 분석 계산치: C: 28.44; H: 2.73; N: 6.74. 실측치: C: 28.64; H: 2.79; N: 6.31.
- <749> (**15.3**) 6-아미노-3,5-디브로모-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. 융점 233-235℃.  $C_9H_7Br_2N_2O_4P + 1.2 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 21.84; H: 1.67; N: 5.66. 실측치: C: 21.90; H: 1.52; N: 5.30.
- <750> **단계 F.** DMF 중의 2-아미노-3,5-디브로모-6-[2-(5-디에틸포스포노)-푸라닐]피리딘(1mmole)의 용액을 트리부틸(비닐)틴(1.2mmole) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0.2mmole)로 85℃에서 4시간 동안 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피로 2-아미노-3,5-비스(비닐)-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘을 얻었다.
- <751> **단계 G.** 에틸 아세테이트 중의 2-아미노-3,5-비스(비닐)-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘(1mmole)의 용액을 수소 1기압 및 25℃ 하에서 12시간 동안 팔라듐/탄소(10%)로 처리하였다. 여과, 증발 및 크로마토그래피로 2-아미노-3,5-디에틸-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘을 얻었다.
- <752> **단계 H.** 2-아미노-3,5-디에틸-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-아미노-3,5-디에틸-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘 (**15.4**)을 얻었다. 융점 217-218℃.  $C_{13}H_{17}N_2O_4P + 0.7 H_2O + 1.0 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 40.06; H: 5.02; N: 7.19. 실측치: C: 40.14; H: 4.70; N: 6.87.



- <753> **단계 I.** 48% 브롬화수소산(4.4mmole) 중의 2-아미노-6-피콜린(1mmole)의 용액을 브롬(3mmole)으로 0℃에서 1시간 동안 처리하였다. 이어서, 아질산나트륨(2.5mmole)의 수용액을 가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 처리하였다. 이어서, 수산화나트륨(9.4mmole) 수용액을 가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 추출 및 크로마토그래피로 2,3-디브로모-6-피콜린 및 2,3,5-트리브로모-6-피콜린을 얻었다.
- <754> **단계 J.** 2,3-디브로모-6-피콜린에 실시예 15의 단계 B를 적용한 다음 실시예 3의 단계 C를 적용하여 5-브로모-2-메틸-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘 (**15.5**)을 얻었다. 융점 207-208℃.  $C_{10}H_9BrNO_4P$  + 0.6 HBr에 대한 분석 계산치: C: 32.76; H: 2.64; N: 3.88. 실측치: C: 32.62; H: 2.95; N: 3.55.
- <755> 하기 화합물들을 상기 절차에 따르거나 통상적 화학을 이용하여 약간의 변형을 가하여 제조하였다.
- <756> (**15.6**) 2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. 융점 220-221℃.  $C_9H_8NO_4P$  + 0.1 H<sub>2</sub>O + 0.45 HBr에 대한 분석 계산치: C: 41.05; H: 3.31; N: 5.32. 실측치: C: 41.06; H: 3.10; N: 5.10.
- <757> (**15.7**) 2-아미노-3-니트로-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. 융점 221-222℃.  $C_9H_8N_3O_6P$  + 0.55 HBr + 0.02 PhCH<sub>3</sub>에 대한 분석 계산치: C: 33.12; H: 2.65; N: 12.68. 실측치: C: 33.22; H: 2.43; N: 12.26.
- <758> (**15.8**) 2,3-디아미노-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. 융점 150-153℃.  $C_9H_{10}N_4O_4P$  + 1.5 HBr + 0.05 PhCH<sub>3</sub>에 대한 분석 계산치: C: 29.46; H: 3.15; N: 11.02. 실측치: C: 29.50; H: 3.29; N: 10.60.
- <759> (**15.9**) 2-클로로-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. 융점 94-96℃.  $C_9H_7ClNO_4P$  + 0.25 HBr에 대한 분석 계산치: C: 38.63; H: 2.61; N: 5.01. 실측치: C: 38.91; H: 3.00; N: 5.07.
- <760> (**15.10**) 3,5-디클로로-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. 융점 180-181℃.  $C_9H_6Cl_2NO_4P$  + 0.7 HBr에 대한 분석 계산치: C: 31.61; H: 2.01; N: 3.94. 실측치: C: 31.69; H: 2.09; N: 3.89.
- <761> (**15.11**) 3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. 융점 253-254℃.  $C_{10}H_6ClF_3NO_4P$ 에 대한 분석 계산치: C: 36.67; H: 1.85; N: 4.28. 실측치: C: 36.69; H: 1.89; N: 4.30.
- <762> (**15.12**) 2-아미노-3-에틸-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. 융점 220-221℃.  $C_{11}H_{13}N_2O_4P$  + 0.6 HBr + 0.2 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 41.24; H: 4.40; N: 8.74. 실측치: C: 41.02; H: 4.57; N: 8.68.
- <763> (**15.13**) 6-아미노-3-에틸-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘.  $C_{11}H_{13}N_2O_4P$  + 1.0 HBr + 0.3 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 37.27; H: 4.15; N: 7.90. 실측치: C: 37.27; H: 4.19; N: 7.51.
- <764> (**15.14**) 6-아미노-3-프로필-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. 융점 252-253℃.  $C_{12}H_{15}N_2O_4P$  + 1.0 HBr + 1.0 H<sub>2</sub>O + 0.32PhCH<sub>3</sub>에 대한 분석 계산치: C: 41.65; H: 5.05; N: 6.82. 실측치: C: 41.97; H: 5.19; N: 6.83.
- <765> (**15.15**) 2,4-디메틸-3-브로모-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. 융점 232-233℃.  $C_{11}H_{11}BrNO_4P$  + 0.45 HBr에 대한 분석 계산치: C: 35.85; H: 3.13; N: 3.80. 실측치: C: 35.98; H: 3.10; N: 3.71.
- <766> (**15.16**) 2-클로로-4-아미노-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘.  $C_9H_8N_2O_4PCl$  + HBr + 0.5 H<sub>2</sub>O + MeOH에 대한 분석 계산치: C: 30.99; H: 3.38; N: 7.23. 실측치: C: 31.09; H: 3.21; N: 6.96.
- <767> (**15.17**) 3-히드록실-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘.  $C_9H_8NO_5P$  + 1.1 HBr + 0.3 CH<sub>3</sub>Ph에 대한 분석 계산치: C: 37.26; H: 3.24; N: 3.91. 실측치: C: 37.66; H: 3.55; N: 3.84.
- <768> (**15.19**) 2-아미노-3-시클로프로필-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘.  $C_{12}H_{13}N_2O_4PCl$  + HBr + 0.4 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 39.13; H: 4.05; N: 7.61. 실측치: C: 39.06; H: 3.85; N: 7.37.
- <769> (**15.20**) 2-아미노-5-시클로프로필-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘.  $C_{12}H_{13}N_2O_4P$  + HBr + 0.7 CH<sub>3</sub>Ph에 대한 분석 계산치: C: 47.69; H: 4.64; N: 6.58. 실측치: C: 47.99; H: 4.62; N: 6.91.
- <770> (**15.21**) 5-아미노-2-메톡시-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘.  $C_{10}H_{11}N_2O_5P$  + 0.2 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 43.87; H: 4.20; N: 10.23. 실측치: C: 43.71; H: 3.77; N: 9.77.

- <771> (15.22) 2-메틸-5-시아노-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘.  $C_{11}H_9N_2O_4P + 0.75 HBr + 0.5 H_2O + 0.5 MePh$ 에 대한 분석 계산치: C: 45.84; H: 3.91; N: 7.37. 실측치: C: 45.93; H: 3.56; N: 7.36.
- <772> (15.23) 2-아미노-3,5-비스(시아노)-4-메틸-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘.  $C_{12}H_9N_4O_4P + 0.7 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 45.49; H: 3.31; N: 17.68. 실측치: C: 45.48; H: 3.06; N: 17.51.
- <773> (15.24) 2-클로로-4-시아노-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘.  $C_{10}H_6N_2O_4PCl$ 에 대한 분석 계산치: C: 42.20; H: 2.13; N: 9.84. 실측치: C: 41.95; H: 2.10; N: 9.47.
- <774> 실시예 16.
- <775> 2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘 및 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘의 제조.
- <776> 단계 A. N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 중의 5-디에틸포스포노-2-[(1-옥소)펜틸]푸란의 용액을 12시간 동안 가열환류시켰다. 증발 및 크로마토그래피로 디에틸 5-(2-프로필-3-N,N-디메틸아미노)아크릴로일-2-푸란포스포네이트를 얻었다.
- <777> 단계 B. 에탄올 중의 디에틸 5-(2-프로필-3-N,N-디메틸아미노)아크릴로일-2-푸란포스포네이트(1mmole)의 용액을 구아니딘 염산염(1.2mmole) 및 나트륨 에톡사이드(1mmole)로 80℃에서 12시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 물에 용해시켰다. 이 수용액을 HCl(2N)로 중화시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔과 함께 증발시켜 2-아미노-5-프로필-4-[2-(5-에틸포스포노)푸라닐]피리미딘을 황색 고체로서 얻었다.
- <778> 단계 C. 2-아미노-5-프로필-4-[2-(5-에틸포스포노)푸라닐]피리미딘(1mmole) 및 티오닐 클로라이드를 2시간 동안 가열환류시켰다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 염화메틸렌 중에 용해시키고, 과량의 피리딘 및 에탄올로 25℃에서 12시간 동안 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피로 2-아미노-5-프로필-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리미딘을 얻었다.
- <779> 단계 D. 2-아미노-5-프로필-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리미딘에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-아미노-5-프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘 (16.1)을 얻었다. 융점 258-259℃.  $C_{11}H_{14}N_3O_4P + 1.33 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 43.01; H: 5.47; N: 13.68. 실측치: C: 43.18; H: 5.31; N: 13.30.
- <780> 하기 화합물을 이 절차에 따라 제조하였다:
- <781> (16.2) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. 융점 218-220℃.  $C_{12}H_{16}N_3O_4P + 0.75 HBr + 0.3 PhCH_3$ 에 대한 분석 계산치: C: 43.92; H: 5.01; N: 10.90. 실측치: C: 44.02; H: 4.62; N: 10.69.
- <782> 방법으로는, 다른 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘을 하기 절차에 따라 제조할 수 있다:
- <783> 단계 E. 화합물 2.2에 실시예 16의 단계 A를 적용하여 디에틸 5-(3-N,N-디메틸아미노)아크릴로일-2-푸란포스포네이트를 오렌지색 고체로서 얻었다.
- <784> 단계 F. 디에틸 5-(3-N,N-디메틸아미노)아크릴로일-2-푸란포스포네이트 (1mmole)의 용액, 나트륨 에톡사이드 에탄올 용액(2mmole) 및 구아니딘 염산염(1.1mmole)을 55℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시키고 1N HCl로 중화하였다. 증발 및 크로마토그래피로 2-아미노-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리미딘을 황색 고체로서 얻었다.
- <785> 단계 G. 2-아미노-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리미딘에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-아미노-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘 (16.3)을 얻었다. 융점 >230℃.  $C_8H_8N_3O_4P + 0.75 H_2O + 0.2 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 35.48; H: 3.61; N: 15.51. 실측치: C: 35.42; H: 3.80; N: 15.30.
- <786> 단계 H. 메탄올 및 클로로포름 중의 2-아미노-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리미딘(1mmole)의 용액을 NBS(1.5mmole)로 25℃에서 1시간 동안 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피로 2-아미노-5-브로모-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리미딘을 황색 고체로서 얻었다.
- <787> 단계 I. 2-아미노-5-브로모-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리미딘에 실시예 15의 단계 F 및 G를 적용한 후, 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-아미노-5-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘 (16.4)을 얻었다. 융점 >225℃.  $C_{10}H_{12}N_3O_4P + 1.4 H_2O + 0.2 HBr + 0.25 PhCH_3$ 에 대한 분석 계산치: C: 42.30; H: 5.14; N: 12.59.

실측치: C: 42.74; H: 4.94; N: 12.13.

- <788> 하기 화합물들을 상기 절차에 따르거나 통상적인 화학을 이용하여 약간 변형시켜 제조하였다:
- <789> (16.5) 2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. 융점 194-196℃.  $C_8H_7N_2O_4P + 0.1 H_2O + 0.55 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 35.27; H: 2.87; N: 10.28. 실측치: C: 35.26; H: 2.83; N: 9.89.
- <790> (16.6) 2-아미노-6-메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. 융점 238-239℃.  $C_9H_{10}N_3O_4P + 0.9 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 32.96; H: 3.35; N: 12.81. 실측치: C: 33.25; H: 3.34; N: 12.46.
- <791> (16.7) 2-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. 융점 228-229℃.  $C_9H_9N_2O_4PS + 0.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 38.44; H: 3.58; N: 9.96. 실측치: C: 38.19; H: 3.25; N: 9.66.
- <792> (16.8) 2-메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. 융점 206-212℃.  $C_9H_9N_2O_4P + 0.9 H_2O + 0.25 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 34.05; H: 3.30; N: 8.82. 실측치: C: 34.02; H: 3.06; N: 8.75.
- <793> (16.9) 4,6-디메틸-5-브로모-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. 융점 251-252℃.  $C_{10}H_{10}BrN_2O_4P$ 에 대한 분석 계산치: C: 36.06; H: 3.03; N: 8.41. 실측치: C: 35.89; H: 2.82; N: 8.11.
- <794> (16.10) 2-아미노-5-클로로-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘.  $C_8H_7ClN_3O_4P + 0.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 33.76; H: 2.83; N: 14.76. 실측치: C: 33.91; H: 2.86; N: 14.20.
- <795> (16.11) 2-아미노-6-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘.  $C_9H_{10}N_3O_4PS + HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 29.36; H: 3.01; N: 11.41. 실측치: C: 29.63; H: 3.02; N: 11.27.
- <796> (16.12) 2-아미노-5-브로모-6-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘.  $C_9H_9N_3O_4PSBr + 0.8 HBr + 0.2 MePh$ 에 대한 분석 계산치: C: 27.80; H: 2.56; N: 9.35. 실측치: C: 27.74; H: 2.40; N: 8.94.
- <797> (16.13) 2-아미노-(4-모르폴리노)-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. 융점 >230℃.  $C_{12}H_{15}N_4O_5P + HBr + 0.05MePh$ 에 대한 분석 계산치: C: 36.02; H: 4.01; N: 13.61. 실측치: C: 35.98; H: 4.04; N: 13.33.
- <798> (16.14) 6-아미노-4-클로로-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. 융점 >230℃.  $C_8H_7N_3O_4PCl + 0.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 33.76; H: 2.83; N: 14.76. 실측치: C: 33.83; H: 2.54; N: 14.48.
- <799> 실시예 17.
- <800> 2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진 및 2-[2-(5-포스포노)푸라닐]트리아진의 제조.
- <801> 단계 A. 실시예 16에서 기술한 절차들을 2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진 및 2-[2-(5-포스포노)푸라닐]트리아진 유사체의 합성에도 적용할 수 있으며, 일부 경우에 통상적 화학 방법을 이용하여 상기 절차에 대한 약간의 변형을 적용할 수 있다.
- <802> 하기 화합물들을 그렇게 제조하였다:
- <803> (17.1) 2,5-디메틸-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진. 융점 212-213℃.  $C_{10}H_{11}N_2O_4P + 0.75 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 38.15; H: 3.76; N: 8.90. 실측치: C: 38.41; H: 3.93; N: 8.76.
- <804> (17.2) 2-클로로-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진. 융점 204-205℃.  $C_8H_6ClN_2O_4P + 0.3 HBr + 0.02PhCH_3$ 에 대한 분석 계산치: C: 34.10; H: 2.27; N: 9.77. 실측치: C: 34.36; H: 2.07; N: 9.39.
- <805> (17.3) 2-아미노-3-프로필-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진. 융점 227-228℃.  $C_{11}H_{14}N_3O_4P + 0.7 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 38.87; H: 4.36; N: 12.36. 실측치: C: 39.19; H: 4.36; N: 11.92.
- <806> (17.4) 2-아미노-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진. 융점 235-236℃.  $C_8H_8N_3O_4P + 1.15 H_2O + 0.03PhCH_3$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.26; H: 4.01; N: 15.88. 실측치: C: 37.09; H: 3.67; N: 15.51.
- <807> (17.5) 2-아미노-3-브로모-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진.  $C_8H_7N_3O_4PBr + 1 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 23.97; H: 2.01; N: 10.48. 실측치: C: 24.00; H: 2.00; N: 10.13.



- <808> (17.6) 3-메틸티오-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진.  $C_9H_9N_2O_4PS + 0.3 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 38.94; H: 3.49; N: 10.09. 실측치: C: 38.99; H: 3.11; N: 9.67.
- <809> (17.7) 6-아미노-3-메틸티오-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진.  $C_9H_{10}N_3O_4PS + 1.5 H_2O + 1.7 HBr + 0.25 MePh$ 에 대한 분석 계산치: C: 27.19; H: 3.54; N: 8.85. 실측치: C: 27.10; H: 3.85; N: 8.49.
- <810> (17.8) 6-아미노-5-메틸티오-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진.  $C_9H_{10}N_3O_4PS + 1.1 HBr + 0.05 MePh$ 에 대한 분석 계산치: C: 29.49; H: 3.04; N: 11.03. 실측치: C: 29.23; H: 2.79; N: 10.87.
- <811> (17.9) 6-아미노-5-메톡시카르보닐-3-클로로-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진.  $C_{10}H_9N_3O_6PCl + 0.3 HBr + 0.04 MePh$ 에 대한 분석 계산치: C: 34.15; H: 2.68; N: 11.62. 실측치: C: 34.20; H: 2.90; N: 11.21.
- <812> (17.10) 6-아미노-3-메틸티오-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진 암모늄염.  $C_9H_{13}N_4O_4PS + 0.8 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 29.30; H: 3.77; N: 15.18. 실측치: C: 29.03; H: 3.88; N: 15.08.
- <813> (17.11) 2-아미노-4-페닐-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]트리아진.  $C_{13}H_{11}N_4O_4P + HBr + 0.1 EtOAc$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.45; H: 3.16; N: 13.73. 실측치: C: 39.77; H: 3.26; N: 13.48.
- <814> 실시예 18.
- <815> X가 메톡시카르보닐, 메틸티오카르보닐, 메틸아미노카르보닐 및 메틸카르보닐아미노인 유사체의 제조.
- <816> 4-포스포노메톡시카르보닐 및 4-포스포노메톡시카르보닐옥사졸의 제조
- <817> 단계 A. 1,4-디옥산(5ml) 중의 2-아미노-4-에톡시카르보닐티아졸(1mmole)의 용액을 실온에서 디-t-부틸 디카르보네이트(1.2mmole), TMEDA(0.1mmole) 및 DMAP(0.1mmole)로 처리하였다. 반응물을 20시간 동안 교반한 후, 증발로 건조시켰다. 잔류물을 추출하여 2-[N-Boc(아미노)]-4-에톡시카르보닐 티아졸을 황색 고체로서 얻었다.
- <818> 단계 B. EtOH:H<sub>2</sub>O의 2:1 혼합물(10ml) 중의 2-[N-Boc(아미노)]-4-에톡시카르보닐 티아졸(1mmole)의 용액을 NaOH(3N, 3mmole)로 처리하고, 반응물을 60℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응물을 0℃로 냉각하고, 3N HCl로 pH 5로 중화시키고, 생성 고체를 여과를 통해 수거하여 2-[N-Boc(아미노)]-4-카르복시티아졸을 백색 고체로서 얻었다.
- <819> 단계 C. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5ml) 중의 2-[N-Boc(아미노)]-4-카르복시티아졸(1mmole)의 현탁액을 티오닐 클로라이드(4mmole)로 실온에서 처리하였다. 4시간 교반 후, 반응물을 증발 건조시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5ml)에 용해시키고, 0℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5ml) 중의 디에틸(히드록시메틸)포스포네이트(1.5mmole) 및 피리딘(2mmole)의 용액에 가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 찬냉하고, 혼합물을 추출하여 2-[N-Boc(아미노)]-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸을 진한 황색 오일로서 얻었다.
- <820> 별법으로는, 상기 에스테르 연결기를 하기 절차로 예시한 바와 같이 혼합 무수물 방법을 이용하여 형성할 수 있다.
- <821> 피리딘(5ml) 중의 2-[N-Boc(아미노)]-4-카르복시티아졸(1mmole)의 용액을 실온에서 4시간 동안, 파라-톨루엔술포닐 클로라이드(2mmole)로 처리한 다음 디에틸(히드록시메틸)포스포네이트(2mmole)로 처리하였다. 증발, 추출 및 크로마토그래피로 2-[N-Boc(아미노)]-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸을 진한 황색 오일로서 얻었다.
- <822> 단계 D. 염화메틸렌(5ml) 및 트리플루오로아세트산(5ml) 중의 2-[N-Boc(아미노)]-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸(1mmole) 및 아니솔(0.1mmole)의 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반시키고, 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 증발, 추출 및 크로마토그래피로 2-아미노-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸을 고체로서 얻었다.
- <823> 단계 E. 2-아미노-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-아미노-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸 (18.1)을 고체로서 얻었다. 융점 >240℃(분해).  $C_5H_7N_2O_5PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 25.22; H: 2.96; N: 11.76. 실측치: C: 25.30; H: 2.86; N: 11.77.
- <824> 단계 F. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5ml) 중의 2-[N-Boc(아미노)]-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸(1mmole)의 용액을 실온에서 4시간 동안 브롬(2mmole)로 처리하였다. 증발 및 추출로 2-[N-Boc(아미노)]-5-브로모-4-디에틸포스포노메톡

시카르보닐티아졸을 오렌지색 오일로서 얻었고, 실시예 18의 단계 D에 이어서 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-아미노-5-브로모-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸 (**18.2**)을 고체로서 얻었다. 융점 >230℃(분해).  $C_5H_6N_2O_5PSBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 18.94; H: 1.91; N: 8.84. 실측치: C: 19.08; H: 1.76; N: 8.67.

<825> **단계 G.** DMF(5ml) 중의 2-[N-Boc(아미노)]-5-브로모-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸(1mmole) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)(0.1mmole)의 용액을 트리부틸(비닐)틴(2.5mmole)으로 처리하고, 반응물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 넣고, 물 5ml 중의 NaF 2mmol과 함께 1시간 동안 교반시켰다. 추출 및 크로마토그래피로 2-[N-Boc(아미노)]-5-비닐-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸을 황색 고체로서 얻었다.

<826> **단계 H.** MeOH(5ml) 중의 2-[N-Boc(아미노)]-5-비닐-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸(1mmole) 및 10% Pd/C(0.5mmole)의 현탁액을  $H_2$  기압(풍선) 하에 실온에서 15시간 동안 교반시켰다. 여과 및 증발로 2-[N-Boc(아미노)]-5-에틸-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸을 황색 고체로서 얻었는데, 이것을 실시예 18의 단계 D에 이어서 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-아미노-5-에틸-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸 (**18.3**)을 고체로서 얻었다. 융점 >230℃(분해).  $C_7H_{11}N_2O_5PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 31.58; H: 4.16; N: 10.52. 실측치: C: 31.80; H: 4.04; N: 10.18.

<827> **단계 I.** 무수 THF(2ml) 중의 N-[비스(메틸티오)메틸렌]글리신 메틸 에스테르(1mmole)의 용액을 무수 THF(10ml) 중의 t-BuOK(1.4mmole)의 용액에 -78℃에서 가하고, 혼합물을 30분간 교반시켰다. 이어서, 무수 THF(2ml) 중의 에틸 이소티오시아네이트(1mmole)의 용액을 가하고, 반응물을 -78℃에서 30분간 교반시키고, 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 추출 및 크로마토그래피로 2-메틸티오-5-(N-에틸아미노)-4-메톡시카르보닐티아졸을 황색 고체로서 얻었는데, 이것을 실시예 18의 단계 B 및 C를 적용한 다음 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-메틸티오-5-(N-에틸아미노)-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸 (**18.4**)을 고체로서 얻었다. 융점 >200℃(분해).  $C_8H_{13}N_2O_5PS_2 + 0.1 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 29.99; H: 4.12; N: 8.74. 실측치: C: 29.71; H: 4.10; N: 8.60.

<828> **단계 J.**  $CH_2Cl_2$ (5ml) 중의 2-[N-Boc(아미노)]-4-티아졸카르복실레이트 산 클로라이드(1mmole) 및 피리딘(2mmole)의 용액을 -78℃로 냉각시키고  $H_2S(g)$ 로 상기 용액을 10분간 버블링시켰다. 반응물을 -78℃에서 30분간 교반시킨 다음 실온으로 가온하였다. 혼합물을 3N HCl로 세척하였다. 유기상을 분리하고, 건조시키고, 농축시켜 2-[N-Boc(아미노)]-4-티아졸티오카르복실산을 황색 고체로서 얻었다.

<829> **단계 K.** THF(5ml) 중의 2-[N-Boc(아미노)]-4-티아졸티오카르복실산(1mmole)의 용액을 -78℃로 냉각시키고 NaH(2mmole)을 소량으로 나누어 처리하였다. 10분 후, 반응물을 THF(5ml) 중의 디에틸포스포노메틸 트리플레이트의 용액으로 처리하였다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 물로 켄칭하였다. 추출 및 크로마토그래피로 2-[N-Boc(아미노)]-4-디에틸포스포노메틸티오카르보닐티아졸을 점성 오일로서 얻었는데, 이것을 실시예 18의 단계 D에 이어서 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-아미노-4-포스포노메틸티오카르보닐티아졸 (**18.5**)을 고체로서 얻었다. 융점 >230℃(분해).  $C_5H_8N_2O_4PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 23.62; H: 2.78; N: 11.02. 실측치: C: 23.77; H: 2.61; N: 10.73.

<830> 4-[(N-포스포노메틸)카르바모일]티아졸, 3-[(N-포스포노메틸)카르바모일]이소티아졸 및 2-[(N-포스포노메틸)카르바모일]피리딘의 제조

<831> **단계 L.** DMF(5ml) 중의 2-[N-Boc(아미노)]-4-티아졸카르복실산(1mmole)의 용액을 실온에서 24시간 동안, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염(EDCI, 1.5mmole) 및 1-히드록실벤조트리아졸 수화물(HOBt, 1.5mmole)로 처리한 다음 디에틸 아미노메틸포스포네이트(1.5mmole)로 처리하였다. 반응물에 증발, 추출 및 크로마토그래피를 행하여 2-[N-Boc(아미노)]-4-[(N-디에틸포스포노메틸)카르바모일]티아졸을 백색 고체로서 얻고, 실시예 18의 단계 D에 이어서 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-아미노-4-[(N-포스포노메틸)카르바모일]티아졸 (**18.6**)을 담갈색 고체로서 얻었다. 융점 >245℃(분해).  $C_5H_8N_3O_4PS + 1.05 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 18.64; H: 2.83; N: 13.04. 실측치: C: 18.78; H: 2.43; N: 12.97.

<832> 2-[(N-포스포노아세틸)아미노]티아졸 및 2-[(N-포스포노아세틸)아미노]피리딘의 제조

<833> **단계 M.** DMF(5ml) 중의 2-아미노-4,5-디메틸티아졸 염산염(2mmole) 및 디에틸 포스포노아세트산(1mmole)의 용

액을 EDCI(1.5mmole), HOBt(1.5mmole) 및 트리에틸아민(2mmole)로 실온에서 24시간 동안 처리하였다. 반응물에 증발, 추출 및 크로마토그래피를 행하여 2-[(N-디에틸포스포노아세틸)아미노]-4,5-디메틸티아졸을 황색 고체로서 얻었고, 이를 실시예 18의 단계 D에 이어서, 실시예 3의 단계 C를 적용하여 4,5-디메틸-2-[(N-포스포노아세틸)아미노]티아졸 (18.7)을 담갈색 고체로서 얻었다. 융점 >250℃(분해).  $C_7H_{11}N_2O_4PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 33.60; H: 4.43; N: 11.20. 실측치: C: 33.62; H: 4.29; N: 10.99.

- <834> 하기 화합물들을 상기 절차에 따르거나 통상적 화학을 이용하여 이 절차에 약간의 작은 변형을 가하여 제조하였다.
- <835> (18.8) 2-[(N-포스포노메틸)카르바모일]피리딘.  $C_7H_9N_2O_4P + HBr + 0.67 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 27.20; H: 3.70; N: 9.06. 실측치: C: 27.02; H: 3.71; N: 8.92.
- <836> (18.9) 2-[(N-포스포노아세틸)아미노]피리딘.  $C_7H_9N_2O_4P + HBr + 0.67 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 27.20; H: 3.70; N: 9.06. 실측치: C: 27.05; H: 3.59; N: 8.86.
- <837> (18.10) 4-에톡시카르보닐-2-[(N-포스포노아세틸)아미노]티아졸.  $C_8H_{11}N_2O_6PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 32.66; H: 3.77; N: 9.52. 실측치: C: 32.83; H: 3.58; N: 9.20.
- <838> (18.11) 2-아미노-5-브로모-4-[(N-포스포노메틸)카르바모일]티아졸. 융점 232℃(분해).  $C_5H_7N_3O_4PSBr + 0.15 HBr + 0.1$  헥산에 대한 분석 계산치: C: 19.97; H: 2.56; N: 12.48. 실측치: C: 19.90; H: 2.29; N: 12.33.
- <839> (18.12) 2-아미노-5-(2-티에닐)-4-[(N-포스포노메틸)카르바모일]티아졸. 융점 245℃(분해).  $C_9H_{10}N_3O_4PS_2 + HBr + 0.1 EtOAc$ 에 대한 분석 계산치: C: 27.60; H: 2.91; N: 10.27. 실측치: C: 27.20; H: 2.67; N: 9.98.
- <840> (18.13) 4,5-디클로로-3-[(N-포스포노메틸)카르바모일]이소티아졸. 융점 189-191℃.  $C_5H_5N_2O_4PSCl_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 20.63; H: 1.73; N: 9.62. 실측치: C: 20.43; H: 1.54; N: 9.51.
- <841> (18.14) 2-아미노-5-브로모-4-{[N-(1-포스포노-1-페닐)메틸]카르바모일}티아졸. 융점 >250℃.  $C_{11}H_{11}N_3O_4PSBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 33.69; H: 2.83; N: 10.71. 실측치: C: 33.85; H: 2.63; N: 10.85.
- <842> (18.15) 2-아미노-5-(2-티에닐)-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. 융점 >230℃(분해).  $C_9H_9N_2O_5PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 33.75; H: 2.83; N: 8.75. 실측치: C: 33.40; H: 2.74; N: 8.51.
- <843> (18.16) 2-아미노-5-벤질-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. 융점 >230℃(분해).  $C_{12}H_{13}N_2O_5PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 43.91; H: 3.99; N: 8.53. 실측치: C: 43.77; H: 4.03; N: 8.25.
- <844> (18.17) 2-메틸티오-5-메틸아미노-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸.  $C_7H_{11}N_2O_5PS_2 + 0.2 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 26.74; H: 3.59; N: 8.91. 실측치: C: 26.79; H: 3.89; N: 8.89.
- <845> (18.18) 2-아미노-5-에틸-4-[(N-포스포노메틸)카르바모일]티아졸. 융점 180℃(분해).  $C_7H_{12}N_3O_4P + HBr + 0.4 CH_2Cl_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 23.49; H: 3.67; N: 11.18. 실측치: C: 23.73; H: 3.29; N: 11.42.
- <846> (18.19) 2-아미노-5-이소프로필-4-[(N-포스포노메틸)카르바모일]티아졸. 247-250℃  $C_8H_{14}N_3O_4PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 34.41; H: 5.05; N: 15.05. 실측치: C: 34.46; H: 4.80; N: 14.68.
- <847> (18.20) 2-아미노-5-이소프로필-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. 융점 >230℃.  $C_8H_{13}N_2O_5PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 34.29; H: 4.68; N: 10.00. 실측치: C: 33.97; H: 4.49; N: 9.70.
- <848> (18.21) 2-아미노-5-페닐-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. 융점 >230℃.  $C_{11}H_{11}N_2O_5PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 42.04; H: 3.53; N: 8.91. 실측치: C: 42.04; H: 3.40; N: 8.72.
- <849> (18.22) 2-아미노-4-포스포노메톡시카르보닐옥사졸.  $C_5H_7N_2O_6P + 0.09 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 26.18; H: 3.12; N: 12.21. 실측치: C: 26.29; H: 3.04; N: 11.90.
- <850> (18.23) 2-아미노-6-[(N-포스포노아세틸)아미노]피리딘.  $C_7H_{10}N_3O_4P + 1.1 HBr + 0.25 MeOH$ 에 대한 분석 계산

치: C: 26.54; H: 3.72; N: 12.80. 실측치: C: 26.79; H: 3.63; N: 12.44.

- <851> (18.24) 2-아미노-5-메틸-4-[(N-포스포노메틸)카르바모일]티아졸. 융점  $>250^{\circ}\text{C}$ .  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS} + 0.06 \text{ EtOAc}$ 에 대한 분석 계산치: C: 29.22; H: 4.12; N: 16.38. 실측치: C: 29.03; H: 3.84; N: 16.01.
- <852> (18.25) 2-아미노-3-브로모-6-[(N-포스포노아세틸)아미노]피리딘.  $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4\text{PBr} + 1.25 \text{ HBr} + 0.8 \text{ EtOAc}$ 에 대한 분석 계산치: C: 25.43; H: 3.48; N: 8.72. 실측치: C: 25.58; H: 3.71; N: 8.56.
- <853> (18.26) 2-아미노-3,5-디브로모-6-[(N-포스포노아세틸)아미노]피리딘.  $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_4\text{PBr}_2 + \text{HBr} + 0.5 \text{ EtOAc}$ 에 대한 분석 계산치: C: 21.03; H: 2.55; N: 8.18. 실측치: C: 21.28; H: 2.55; N: 7.91.
- <854> (18.27) 2-아미노-5-메틸-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. 융점  $230^{\circ}\text{C}$ (분해).  $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$ 에 대한 분석 계산치: C: 28.58; H: 3.60; N: 11.11. 실측치: C: 28.38; H: 3.49; N: 11.10.
- <855> (18.28) 2-아미노-3,5-디에틸-6-[(N-포스포노아세틸)아미노]피리딘.  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{P} + \text{H}$ 에 대한 MS 계산치: 288, 실측치: 288.
- <856> (18.29) 2-아미노-3,5-디브로모-6-[[N-(2,2-디브로모-2-포스포노)아세틸]아미노]피리딘.  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_4\text{PBr}_4 + 0.5 \text{ HBr} + \text{EtOAc}$ 에 대한 분석 계산치: C: 19.56; H: 2.16; N: 6.22. 실측치: C: 19.26; H: 2.29; N: 5.91.
- <857> (18.30) 2-아미노-5-이소프로필-4-포스포노메톡시카르보닐옥사졸.  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_6\text{P} + 0.2 \text{ HBr}$ 에 대한 분석 계산치: C: 34.27; H: 4.75; N: 9.99. 실측치: C: 34.47; H: 4.84; N: 9.83.
- <858> (18.31) 2-아미노-5-[1-(2-시클로헥실메틸)에틸]-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. 융점  $230^{\circ}\text{C}$ (분해).  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS} + 0.1 \text{ HBr}$ 에 대한 분석 계산치: C: 45.89; H: 5.25; N: 7.64. 실측치: C: 45.85; H: 4.96; N: 7.44.
- <859> (18.32) 2-아미노-5-[1-(4-시아노)부틸]-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. 융점  $230^{\circ}\text{C}$ (분해).  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_5\text{PS} + 0.25 \text{ HBr}$ 에 대한 분석 계산치: C: 35.80; H: 3.08; N: 12.53. 실측치: C: 35.92; H: 2.99; N: 12.20.
- <860> (18.33) 2-아미노-5-메틸-4-포스포노메톡시카르보닐옥사졸.  $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_6\text{P} + 0.15 \text{ HBr}$ 에 대한 분석 계산치: C: 29.03; H: 3.71; N: 11.28. 실측치: C: 28.98; H: 3.66; N: 11.21.
- <861> (18.34) 2-아미노-5-[1-(4-시아노)부틸]-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. 융점  $230^{\circ}\text{C}$ (분해).  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_5\text{PS}$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.62; H: 4.42; N: 13.16. 실측치: C: 37.23; H: 4.18; N: 12.79.
- <862> (18.35) 2-아미노-5-펜틸-4-포스포노메톡시카르보닐옥사졸.  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$ 에 대한 분석 계산치: C: 41.10; H: 5.86; N: 9.59. 실측치: C: 41.16; H: 5.75; N: 9.50.
- <863> (18.36) 2-[N-Boc(아미노)]-4-[(2-포스포노)에톡시카르보닐]티아졸.  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_7\text{PS}$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.50; H: 4.86; N: 7.95. 실측치: C: 37.10; H: 4.59; N: 7.84.
- <864> (18.37) 2-아미노-4-[(2-포스포노)에톡시카르보닐]티아졸 히드로 브로마이드.  $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5\text{PS} + \text{HBr}$ 에 대한 분석 계산치: C: 21.63; H: 3.03; N: 8.41. 실측치: C: 22.01; H: 2.99; N: 8.15.
- <865> (18.38) 2-아미노-5-부틸-4-포스포노메톡시카르보닐옥사졸.  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}$ 에 대한 분석 계산치: C: 38.86; H: 5.43; N: 10.07. 실측치: C: 38.59; H: 5.43; N: 9.96.
- <866> (18.39) 2-아미노-5-[1-(1-옥소-2,2-디메틸)프로필]-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸.  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS}$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.27; H: 4.69; N: 8.69. 실측치: C: 37.03; H: 4.69; N: 8.39.
- <867> (18.40) 2-아미노-5-프로필-4-포스포노메톡시카르보닐옥사졸.  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_6\text{P} + 0.35 \text{ EtOAc} + 0.05 \text{ HBr}$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.75; H: 5.34; N: 9.37. 실측치: C: 37.69; H: 5.21; N: 9.03.
- <868> (18.41) 2-아미노-5-프로필-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. 융점  $134^{\circ}\text{C}$ (분해).  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$ 에 대한 분석 계산치: C: 34.29; H: 4.68; N: 10.00. 실측치: C: 33.90; H: 4.30; N: 9.61.

- <869> (18.42) 2-아미노-5-펜틸-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. 융점 130℃(분해).  $C_{10}H_{17}N_2O_5PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 38.96; H: 5.56; N: 9.09. 실측치: C: 38.69; H: 5.25; N: 8.85.
- <870> (18.43) 2-아미노-5-브로모-4-포스포노메틸티오카르보닐티아졸. 융점 230℃(분해).  $C_5H_6N_2O_5PS_2Br$ 에 대한 분석 계산치: C: 18.03; H: 1.82; N: 8.41. 실측치: C: 18.40; H: 1.93; N: 8.18.
- <871> (18.44) 2-아미노-5-(2-푸라닐)-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. 융점 230℃(분해).  $C_9H_9N_2O_6PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 35.53; H: 2.98; N: 9.21. 실측치: C: 35.78; H: 3.05; N: 8.11.
- <872> (18.45) 2-아미노-5-에틸-4-포스포노메톡시카르보닐옥사졸. 융점 141℃(분해).  $C_7H_{11}N_2O_6P$ 에 대한 분석 계산치: C: 33.61; H: 4.43; N: 11.20. 실측치: C: 33.79; H: 4.47; N: 11.09.
- <873> (18.46) 5-메틸-4-[(N-포스포노메틸)카르바모일]이미다졸.  $C_6H_{10}N_3O_4P$ 에 대한 분석 계산치: C: 32.89; H: 4.60; N: 19.18. 실측치: C: 33.04; H: 4.65; N: 18.84.
- <874> 실시예 19.
- <875> 3-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라졸의 제조.
- <876> 단계 A. 에탄올 중의 디에틸 5-(2-이소부틸-3-N,N-디메틸아미노)아크릴로일-2-푸란포스포네이트(1mmole, 실시예 17의 단계 A에 따라 제조)의 용액을 히드라진(1.2mmole)로 80℃에서 12시간 동안 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피로 4-이소부틸-3-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피라졸을 얻었다.
- <877> 단계 B. 4-이소부틸-3-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피라졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 4-이소부틸-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라졸 (19.1)을 얻었다. 융점 210-215℃.  $C_{11}H_{15}N_2O_4P$ 에 대한 분석 계산치: C: 48.89; H: 5.60; N: 10.37. 실측치: C: 48.67; H: 5.55; N: 10.20.
- <878> 단계 C. 4-이소부틸-3-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피라졸에 실시예 11의 단계 A를 적용하여 1-메틸-4-이소부틸-3-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피라졸을 얻었다.
- <879> 단계 D. 1-메틸-4-이소부틸-3-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피라졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 1-메틸-4-이소부틸-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라졸 (19.2)을 얻었다.  $C_{12}H_{17}N_2O_4P + 0.85 HBr + 0.75 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.32; H: 5.32; N: 7.64. 실측치: C: 39.59; H: 5.30; N: 7.47.
- <880> 실시예 20.
- <881> 3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이소옥사졸의 제조.
- <882> 단계 A. 에탄올 중의 5-디에틸포스포노-2-푸르알데히드(1mmole)의 용액을 히드록실아민(1.1mmole) 및 아세트산 나트륨(2.2mmole)로 25℃에서 12시간 동안 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피로 5-디에틸포스포노-2-푸르알데히드 옥심을 얻었다.
- <883> 단계 B. DMF 중의 5-디에틸포스포노-2-푸르알데히드 옥심(1mmole)의 용액을 N-클로로옥시이미드(1.1mmole)로 25℃에서 12시간 동안 처리하였다. 추출로 5-디에틸포스포노-2-클로로옥시미도푸란을 얻었다.
- <884> 단계 C. 디에틸 에테르 중의 5-디에틸포스포노-2-클로로옥시미도푸란(1mmole) 및 에틸 프로피올레이트(5mmole)의 용액을 트리에틸아민(2mmole)으로 25℃에서 12시간 동안 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피로 5-에톡시카르보닐-3-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이소옥사졸을 얻었다.
- <885> 단계 D. 5-에톡시카르보닐-3-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이소옥사졸에 실시예 9의 단계 A에 이어서 실시예 3의 단계 C를 적용하여 5-카르바모일-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이소옥사졸 (20.1)을 얻었다. 융점 221-225℃.  $C_8H_7N_2O_6P + 0.25 EtOH$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.86; H: 3.18; N: 10.39. 실측치: C: 37.90; H: 3.02; N: 10.05.
- <886> 하기 화합물을 이 절차에 따라 제조하였다:
- <887> (20.2) 5-에톡시카르보닐-4-메틸-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이소옥사졸. 융점 150-152℃.  $C_{11}H_{12}NO_7P + 0.25 H_2O + 0.15 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 41.57; H: 4.01; N: 4.41. 실측치: C: 41.57; H: 4.20; N: 4.54.



- <888> (20.3) 4,5-비스(에톡시카르보닐)-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이소옥사졸.  $C_{13}H_{14}NO_9P$ 에 대한 분석 계산치: C: 43.47; H: 3.93; N: 3.90. 실측치: C: 43.26; H: 3.92; N: 3.97.
- <889> (20.4) 5-아미노-4-에톡시카르보닐-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이소옥사졸. 융점  $190^{\circ}C$ .  $C_{10}H_{11}N_2O_7P + 0.25 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.25; H: 3.52; N: 8.69. 실측치: C: 37.56; H: 3.50; N: 8.85.
- <890> (20.5) 4,5-비스(카르바모일)-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이소옥사졸. 융점  $>220^{\circ}C$ .  $C_9H_9N_3O_7P$ 에 대한 분석 계산치: C: 35.90; H: 2.68; N: 13.95. 실측치: C: 35.67; H: 2.55; N: 13.62.
- <891> (20.6) 4-에톡시카르보닐-5-트리플루오로메틸-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이소옥사졸.  $C_{11}H_9F_3NO_7P + 0.25 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 35.20; H: 2.48; N: 3.73. 실측치: C: 35.25; H: 2.34; N: 3.98.
- <892> (20.7) 5-아미노-4-(2-푸릴)-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이소옥사졸. 융점  $>220^{\circ}C$ .  $C_{12}H_9N_3O_7P + 0.1 AcOEt$ 에 대한 분석 계산치: C: 44.73; H: 2.97; N: 8.41. 실측치: C: 45.10; H: 2.58; N: 8.73.
- <893> (20.8) 4-아미노-5-시아노-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이소옥사졸.  $C_8H_6N_3O_5P + 0.1 H_2O + 0.2 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 35.18; H: 2.36; N: 15.39. 실측치: C: 35.34; H: 2.50; N: 15.08.
- <894> (20.9) 4-시아노-5-페닐-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이소옥사졸.  $C_{14}H_9N_2O_5P + 0.15 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 51.21; H: 2.81; N: 8.53. 실측치: C: 51.24; H: 3.09; N: 8.33.
- <895> 실시예 21.
- <896> 2-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸의 제조.
- <897> 단계 A. 디에틸 5-트리부틸스탄닐-2-푸란포스포네이트 (14) 및 2-브로모-4-에톡시카르보닐티아졸에 실시예 6의 단계 A를 적용하여 4-에톡시카르보닐-2-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 얻었다.
- <898> 단계 B. 4-에톡시카르보닐-2-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸에 실시예 9의 단계 A에 이어서 실시예 3의 단계 C를 적용하여 4-카르바모일-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (21.1)을 얻었다. 융점  $239-240^{\circ}C$ .  $C_8H_7N_2O_5PS + 0.2 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 34.59; H: 2.68; N: 10.08. 실측치: C: 34.65; H: 2.69; N: 9.84.
- <899> 실시예 22.
- <900> 4-(3,3-디플루오로-3-포스포노-1-프로필)티아졸의 제조.
- <901> 단계 A. 염화메틸렌(7ml) 중의 3-(t-부틸디페닐실릴옥시)-1-프로판올(1mmole)의 용액을 분말 분자체(4A, 0.5당량, wt/wt) 및 피리디늄 클로로크로메이트(1.5mmole)로  $0^{\circ}C$ 에서 처리하였다. 생성 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 디에틸 에테르(7ml)로 희석하고, 실온에서 30분간 교반시켰다. 여과, 증발 및 크로마토그래피로 3-(t-부틸디페닐실릴옥시)-1-프로판올을 투명한 오일로서 얻었다.
- <902> 단계 B. THF 중의 LDA(1.06mmole)의 용액을  $-78^{\circ}C$ 에서 45분간 디에틸 디플루오로메틸포스포네이트(1mmole)의 용액으로 처리하였다. 이어서, 반응물을 3-(t-부틸디페닐실릴옥시)-1-프로판올(1.07mmole)의 THF 용액으로 처리하고, 생성 용액을  $-78^{\circ}C$ 에서 추가로 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 페닐 클로로티오포르메이트(2.14mmole)로 켄칭하고, 반응 혼합물에 추출 및 크로마토그래피를 행하여 디에틸 4-(t-부틸디페닐실릴옥시)-3-페녹시티오키아르보닐옥시-2,2-디플루오로부틸포스포네이트를 투명한 오일로서 얻었다.
- <903> 단계 C. 톨루엔(1ml) 중의 디에틸 4-(t-부틸디페닐실릴옥시)-3-페녹시티오키아르보닐옥시-2,2-디플루오로부틸포스포네이트(1mmole)의 용액을 트리-n-부틸틴 수화물(1.5mmole) 및 AIBN(0.1mmole)으로 처리하고, 생성 반응 혼합물을 2시간 동안 가열환류시켰다. 증발 및 크로마토그래피로 디에틸 4-(t-부틸디페닐실릴옥시)-2,2-디플루오로부틸포스포네이트를 투명한 오일로서 얻었다.
- <904> 단계 D. 메탄올(1ml) 중의 디에틸 4-(t-부틸디페닐실릴옥시)-2,2-디플루오로부틸포스포네이트(1mmole)의 용액을 염산(4N, 4mmole)으로  $0^{\circ}C$ 에서 처리하고, 생성 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 증발 및 크로마토그래피로 디에틸 4-히드록시-2,2-디플루오로부틸포스포네이트를 투명한 오일로서 얻었다.
- <905> 단계 E. 아세톤(10ml) 중의 디에틸 4-히드록시-2,2-디플루오로부틸포스포네이트(1mmole)의 용액을 존스 시약(Jones's reagent)(10mmole)으로  $0^{\circ}C$ 에서 30분간 처리하였다. 반응물을 2-프로판올(10ml)로 켄칭하고, 생성

혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하였다. 여액의 증발에 이은 추출로 디에틸 3-카르복실-2,3-디플루오로프로필포스포네이트를 오일로서 얻었다.

<906> **단계 F.** 티오닐 클로라이드(3ml) 중의 디에틸 3-카르복실-2,3-디플루오로프로필포스포네이트(1mmole)의 용액을 2시간 동안 가열환류시켰다. 반응물을 증발로 건조시키고, 잔류물을 디에틸 에테르(1ml)에 용해시키고, 디아조메탄(10mmole)의 에테르 용액으로 0℃에서 30분간 처리하였다. HBr의 아세트산 용액(30%, 1ml)을 반응물에 가하고, 생성 용액을 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 반응물을 증발로 건조시키고, 잔류물을 THF-EtOH(1:1, 5ml)에 용해시키고, 티오우레아(1mmole)로 처리하였다. 생성 반응 혼합물을 75℃로 1시간 동안 가열하였다. 증발이 이은 추출 및 크로마토그래피로 2-아미노-4-[1-(3-디에틸포스포노-3,3-디플루오로)프로필]티아졸을 고체로서 얻었고, 이를 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-아미노-4-[1-(3-포스포노-3,3-디플루오로)프로필]티아졸 (22.1)을 고체로서 얻었다.  $C_6H_9N_2O_3PSF_2$  + HBr에 대한 분석 계산치: C: 21.25; H: 2.97; N: 8.26. 실측치: C: 21.24; H: 3.25; N: 8.21.

<907> 하기 화합물을 유사한 방식으로 제조하였다: 2-아미노-5-메틸티오-4-[1-(3-포스포노-3,3-디플루오로)프로필]티아졸 (22.2). MS m/e 305 (M+H).

<908> **실시예 23.**

<909> **2-메틸티오-5-포스포노메틸티오-1,3,4-티아디아졸 및 2-포스포노메틸티오피리딘의 제조.**

<910> **단계 A.** THF(5ml) 중의 2-메틸티오-1,3,4-티아디아졸-5-티올(1mmole)의 용액을 수소화나트륨(60%, 1.1mmole)으로 0℃에서 처리하고, 생성 혼합물을 실온에서 30분간 교반시켰다. 이어서, 반응물을 0℃로 냉각시키고, 디에틸포스포노메틸 트리플루오로메탄술포네이트(1.1mmole)로 처리하였다. 실온에서 12시간 동안 교반시킨 후, 반응물을 포화 염화암모늄으로 켄칭시켰다. 추출 및 크로마토그래피로 2-메틸티오-5-디에틸포스포노메틸티오-1,3,4-티아디아졸을 오일로서 얻었다.

<911> **단계 B.** 2-메틸티오-5-디에틸포스포노메틸티오-1,3,4-티아디아졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-메틸티오-5-포스포노메틸티오-1,3,4-티아디아졸 (23.1)을 황색 고체로서 얻었다.  $C_4H_7N_2O_3PS_3$  + 0.2 HBr에 대한 분석 계산치: C: 17.50; H: 2.64; N: 10.21. 실측치: C: 17.64; H: 2.56; N: 10.00.

<912> 별법으로는, 포스포노메틸티오 치환 헤테로방향족을 2-포스포노메틸티오피리딘의 합성에 의해 예시한 하기 방법을 이용하여 제조한다:

<913> **단계 C.** THF 중의 2,2'-디피리딜 디술파이드(1mmole)의 용액을 트리-n-부틸포스핀(1mmole) 및 디에틸 히드록시메틸포스포네이트로 0℃에서 처리하였다. 생성 반응 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 추출 및 크로마토그래피로 2-디에틸포스포노메틸티오피리딘을 황색 오일로서 얻었다.

<914> **단계 D.** 2-디에틸포스포노메틸티오피리딘에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-포스포노메틸티오피리딘 (23.2)을 황색 고체로서 얻었다.  $C_6H_8NO_3PS$  + 0.62 HBr에 대한 분석 계산치: C: 28.22; H: 3.40; N: 5.49. 실측치: C: 28.48; H: 3.75; N: 5.14.

<915> **실시예 24.**

<916> **2-[(2-포스포노)에티닐]피리딘의 제조.**

<917> **단계 A.** THF(5ml) 중의 2-에티닐피리딘(1mmole)의 용액을 0℃에서 40분간 LDA(1.2mmole)로 처리하였다. 디에틸 클로로포스페이트(1.2mmole)를 반응물에 가하고, 생성 반응 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄으로 켄칭한 다음 추출 및 크로마토그래피로 2-[(2-디에틸포스포노)에티닐]피리딘을 황색 오일로서 얻었다.

<918> **단계 B.** 2-[(2-디에틸포스포노)에티닐]피리딘에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 2-[1-(2-포스포노)에티닐]피리딘 (24.1)을 갈색 고체로서 얻었다. 융점 160℃(분해). MS m/e 184 (M+H).

<919> **실시예 25.**

<920> **5-[2-(5-포스포노)푸라닐]테트라졸의 제조.**

<921> **단계 A.** 0℃로 냉각된 DMF 1ml 중의 테트라졸(1mmole) 및 분말화된  $K_2CO_3$ (1.5mmole)의 혼합물에 벤질 클로로메틸 에테르(1.2mmole)를 가하고, 생성 혼합물을 30분간 0℃에서 교반한 다음 실온에서 16시간 동안 교반하였다.

혼합물을 물 및 에테르로 희석시켰다. 추출 및 크로마토그래피로 2-벤질옥시메틸테트라졸을 무색 오일로서 얻었다.

<922> **단계 B.** 디에틸 에테르 3ml 중의 2-벤질옥시메틸테트라졸(1mmole) 및 TMEDA(2mmole)의 용액에 -78℃에서 헥산 중의 n-BuLi(1mmole)을 가하였다. 이를 -78℃에서 5분간 교반시킨 다음 미리 냉각시킨(-78℃) 디에틸 에테르 2ml 중의 (n-Bu)<sub>3</sub>SnCl(1mmole)의 용액에 가하였다. -78℃에서 30분간 교반시킨 후, 물 및 디에틸 에테르로 희석시켰다. 추출 및 크로마토그래피로 2-벤질옥시메틸-5-(트리부틸스탄닐)테트라졸을 무색 오일로서 얻었다.

<923> **단계 C.** 톨루엔 3ml 중의 5-요오도-2-디에틸포스포노푸라닐(1mmole), 2-벤질옥시메틸-5-(트리부틸스탄닐)테트라졸(1.05mmole), 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)(0.03mmole) 및 요오드화구리(I)(0.07mmole)의 혼합물을 110℃에서 20시간 동안 환류시켰다. 증발 및 크로마토그래피로 2-벤질옥시메틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]테트라졸을 오일로서 얻었다.

<924> **단계 D.** 에탄올 10ml 중의 2-벤질옥시메틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]테트라졸(1mmole) 및 6M HCl(1ml)의 혼합물을 70℃로 20시간 동안 가열한 다음, 용매를 증발 농축시키고, 1N NaOH로 염기성으로 만들고, EtOAc로 추출하였다. 수성층을 산성으로 만들고 EtOAc로 추출하였다. 이 EtOAc 추출물을 증발시켜 5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]테트라졸을 고체로서 얻었고, 이를 실시예 3의 단계 C를 적용하여 5-[2-(5-포스포노)푸라닐]테트라졸 (25.1)을 고체로서 얻었다. 융점 186-188℃. C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>P + 1.5 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 24.70; H: 3.32; N: 23.05. 실측치: C: 24.57; H: 2.57; N: 23.05.

<925> **단계 E.**

<926> **단계 1.** DMF 5ml 중의 5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]테트라졸(1mmole), 1-요오도-2-메틸프로판(2mmole) 및 분말화된 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2mmole)의 혼합물을 80℃에서 48시간 동안 교반시킨 다음, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 물로 희석시켰고, 층이 분리되었다. CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 층을 증발시키고, 크로마토그래피를 위한 다음 반응의 생성물과 합하였다.

<927> **단계 2.** 단계 1의 수성층을 산성으로 만들고 EtOAc로 추출하였다. 이 추출물을 증발시키고 잔류물을 SOCl<sub>2</sub> 2ml 중에서 3시간 동안 80℃로 가열한 다음, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5ml에 용해시키고 NEt<sub>3</sub> 0.3ml 및 EtOH 0.5ml를 가하였다. 실온에서 1시간 교반 후, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 물로 희석시켰다. 이 유기 추출물은 단계 1로부터 보관한 것과 합하고, 크로마토그래피를 행하여 1-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]테트라졸 및 2-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]테트라졸을 각각 오일로서 얻었다.

<928> **단계 3.** 1-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]테트라졸에 실시예 3의 단계 C를 적용하여 1-이소부틸-5-[2-(5-포스포노)푸라닐]테트라졸 (25.2)을 고체로서 얻었다. 융점 200-202℃. C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>P에 대한 분석 계산치: C: 39.71; H: 4.81; N: 20.58. 실측치: C: 39.64; H: 4.63; N: 20.21.

<929> **단계 F.** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10ml 중의 2-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]테트라졸(1mmole) 및 TMSBr(10mmole)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 10:1 CH<sub>3</sub>CN과 물의 혼합물에 용해시키고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 디클로로헥실아민(2mmole)을 가하여 아세톤으로부터 침전시켜 2-이소부틸-5-[2-(5-포스포노)푸라닐]테트라졸 N,N-디시클로헥실 암모늄염 (25.3)을 고체로서 얻었다. 융점 226-228℃. C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>P + C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N에 대한 분석 계산치: C: 55.62; H: 8.00; N: 15.44. 실측치: C: 55.55; H: 8.03; N: 15.07.

<930> **실시예 26.**

<931> **다양한 2-(5-포스포노)푸라닐 치환 헤테로방향족 화합물들의 고속처리(high throughput) 합성**

<932> **단계 A.** 다양한 2-(5-디에틸포스포노)푸라닐 치환 헤테로방향족 화합물들을 실시예 15의 단계 B와 유사한 방식으로 제조하였고, 이들 중 일부를 표 26.1 및 표 26.2에 열거된 화합물들의 고속처리 합성을 위해 사용하였다.

<933> **단계 B.** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.5ml) 중의 2-클로로-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘(0.01mmole) 및 TMSBr(0.1ml)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 다음, 증발시키고, CH<sub>3</sub>CN과 물의 9:1 혼합물 0.5ml로 희석시켰다. 증발로 2-클로로-6-[2-(5-포스포노푸라닐)피리딘을 얻었다.

<934> **단계 C.** 2-클로로-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘(0.01mmole) 및 프로판올 중의 새로 제조된 나트륨 프



로폭사이드의 용액(0.25M, 0.4ml)의 혼합물을 85℃에서 14시간 동안 방치하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물에 실시예 26의 단계 B를 적용하여 2-프로필옥시-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘을 얻었다.

<935>

**단계 D.** 에틸렌 글리콜(0.2ml) 중의 2-클로로-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘(0.01mmol) 및 1-메틸피페라진(0.2ml)의 혼합물을 145℃로 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 CH<sub>3</sub>CN 0.5ml 및 물 0.1ml로 더 희석시킨 다음 Dowex 1 2-100 포르메이트 수지 150mg을 가하였다. 이 혼합물을 30분간 교반한 후, 여과하고 수지를 DMF(2x10ml), CH<sub>3</sub>CN(2x10ml)로 세척한 다음 CH<sub>3</sub>CN과 물의 9:1 혼합물(1x10ml)로 세척하였다. 마지막으로, 수지를 TFA와 물의 9:1 혼합물로 30분간 교반시키고, 여과하고, 여액을 증발시켰다. 얻어진 잔류물에 실시예 26의 단계 B를 적용시켜 2-[1-(4-메틸)피페라지닐]-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘을 얻었다.

<936>

**단계 E.** 디옥산(0.5ml) 중의 3-클로로-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피라진(0.01mmole), 5-트리부틸스탄닐티오펜(0.04mmole), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.001mmole) 및 CuI(0.002mmole)의 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 가열한 다음 용매를 증발시켰다. 생성 잔류물 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.5ml 중의 TMSBr(0.1ml)을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 다음, 증발시키고, CH<sub>3</sub>CN과 물의 9:1 혼합물 0.5ml로 희석시켰다. 이 용액에 Dowex 1 2-100 포르메이트 수지 150mg을 가하고 30분간 교반시킨 후, 여과하고 수지를 DMF(2x10ml), CH<sub>3</sub>CN(2x10ml)로 세척한 다음 9:1 CH<sub>3</sub>CN:물(1x10ml)로 세척하였다. 마지막으로, 수지를 9:1 TFA:물로 30분간 교반시키고, 여과하고 여액을 증발시켜 3-(2-티에닐)-5-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진을 얻었다.

<937>

**단계 F.** 디옥산(0.5ml) 중의 3-클로로-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피라진(0.01mmole), 1-헥신(0.04mmole), 디이소프로필에틸아민(0.1mmole), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.001mmole) 및 CuI(0.002mmole)의 혼합물을 85℃로 16시간 동안 가열한 다음, 용매를 증발시켰다. 생성 잔류물에 실시예 26의 단계 B를 적용시켜 3-(1-헥신-1-일)-5-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진을 얻었다.

<938>

카르복시메틸포스포네이트 수지의 제조

<939>

**단계 G.** 톨루엔(25ml) 중의 트리메틸포스포노아세테이트(30.9mmole), 2-(트리메틸실릴)에탄올(10.4mmole) 및 DMAP(3.1mmole)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에 48시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 용액을 EtOAc로 희석시키고 1N HCl에 이어서 물로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 농축시켜 오일을 얻었다. 잔류물을 2-부타논(30ml) 중의 LiI(10.4mmol)로 처리하고, N<sub>2</sub> 하에서 밤새도록 환류시켰다. 용액을 EtOAc로 희석시키고, 1N HCl로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 농축시켜 SEM 보호된 카르복시 모노메틸포스포네이트를 무색 오일로서 얻었다.

<940>

**단계 H.** 히드록시메틸폴리스티렌(2.35mmol)을 무수 THF(40ml)와 합하고, 20분간 온화한 조건으로 진탕시킨 다음, 과량의 용매를 캐놀라에 의해 제거함에 의한 커플링반응을 위하여 제조하였다. 이 절차를 3회 반복하였다. 이어서, 팽창한 수지를 THF(40ml) 및 DIPEA(21.2mmol) 중에 현탁시켰다. 첨가 전에 15분간 교반시킨, THF(15ml) 중의 SEM 보호된 카르복시 모노메틸포스포네이트(단계 G에서 제조)(7.1mmol), DIAD(7.1mmol) 및 트리스(4-클로로페닐)포스핀(7.1mmol)의 용액을 캐놀라로 이 혼합물에 가하였다. 혼합물을 N<sub>2</sub> 분위기하에서 밤새 진탕시킨 후, 수지를 여과하고, THF(3x40ml), DMF(3x40ml)로 세정하고, 다시 THF(3x40ml)로 세정한 다음, 진공 건조시켜 커플링된 포스포네이트 수지 3.8g을 얻었다.

<941>

**단계 I.** THF(100ml) 중의 커플링된 포스포네이트 수지(2.41mmol)에 THF 중의 1M TBAF 용액(12ml)를 가하였다. 이 혼합물을 밤새 진탕시킨 후, 여과하고, 수지를 THF(3x40ml)로 세척하여 원하는 카르복시메틸포스포네이트 수지를 테트라부틸암모늄염으로서 얻었다.

<942>

카르복시메틸포스포네이트 수지의 헤테로방향족 아민에의 커플링.

<943>

**단계 J.** 2ml 웰에서, 헤테로방향족 아민(0.14mmol), 수지(0.014mmol), PyBOP(0.14mmol) 및 DMF(1.45ml) 중의 TEA(0.36mmol)를 합하고 실온에서 48시간 동안 진탕시켰다. 이어서, 처리된 수지를 여과하고, DMF(3x) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x)로 세척하였다. 단리된 수지를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(900μl)에 재현탁시키고, TMSBr(100μl)와 합하고, 6시간 동안 혼합하였다. 혼합물을 여과하고, 수지를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(500μl)로 세척하고, 여액을 진공 농축시켰다. 단리된 수지에 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(9:1, 300μl)를 가하였다. 30분간 진탕 후, 용매를 제거하여 원하는 [{N-(포스포노)아세틸}아미노} 치환 헤테로방향족 유사체를 얻었다. 화합물 **26.97** 내지 **26.119** 및 **26.146** 내지 **26.164**를 이 절차에 따라

합성하였고, 이들을 표 26.1 및 표 26.2에 열거한다.

<944> 아미노메틸포스포네이트 수지의 제조

<945> **단계 K.** 2-부타논(150ml) 중의 디메틸 프탈이미도메틸포스포네이트(37mmole)의 용액에 LiI(38.9mmol)을 가하였다. N<sub>2</sub> 하에서 밤새 환류시킨 후, 용액을 EtOAc로 희석시키고, 1N HCl로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 농축시켜 모노메틸 프탈이미도메틸포스포네이트를 백색 고체로서 얻었다.

<946> **단계 L.** 단계 H에서 기술한 바와 같이, 모노메틸 프탈이미도메틸-포스포네이트를 히드록시메틸폴리스티렌에 커플링시켜 수지-커플링된 프탈이미도메틸포스포네이트 모노메틸 에스테르를 얻었다.

<947> **단계 M.** DMF(7ml) 중의 상기 수지-커플링된 프탈이미도메틸포스포네이트 모노메틸 에스테르(6.8mmol)에 무수 히드라진(3ml)을 가하였다. 실온에서 24시간 동안 진탕시킨 후, 수지를 여과하고, DMF(3x10ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x10ml)로 세척한 다음, 진공하에 건조시켜 원하는 수지-커플링된 아미노메틸포스포네이트 모노메틸 에스테르 832mg을 얻었다.

<948> 다양한 헤테로방향족 카르복실산의 수지-커플링된 아미노메틸포스포네이트 모노메틸 에스테르에의 커플링

<949> **단계 N.** 2ml 웰에서, 헤테로방향족 카르복실산(0.2mmol), 수지(0.02mmol), EDC(0.2mmol) 및 DMF(0.5ml) 중의 HOBT(0.2mmol)를 합하고 실온에서 24시간 동안 진탕시켰다. 이어서, 처리된 수지를 여과하고, DMF(3x) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x)로 세척하였다. 단리된 수지를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(500μl)에 재현탁시키고, TMSBr(50μl)와 합하고, 6시간 동안 혼합하였다. 혼합물을 여과하고, 수지를 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(500μl)로 세척하고, 여액을 진공 농축시켰다. 단리된 수지에 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(9:1, 300μl)를 가하였다. 30분간 진탕 후, 용매를 증발시켜 원하는 (N-포스포노메틸)카르바모일 치환 헤테로방향족 유사체를 얻었다. 화합물 **26.120** 내지 **26.145**를 이 절차에 따라 합성하였고, 이들을 표 26.1 및 표 26.2에 열거한다.

<950> 하기 화합물들은 상기 절차의 전부 또는 일부에 따라 제조하였다. 이 화합물들은 HPLC(하기한 바와 같음) 및 질량 분광학(APCI 음이온)에 의해 특징지워지며, 이러한 특성 데이터는 표 26.1 및 표 26.2에 열거된다.

<951> HPLC는 YMC ODS-Aq, Aq-303-5, 250 4.6mm ID, S-5 μm, 120 A 컬럼을 UV 검출기 세트 280nm에서 이용하여 행하였다.

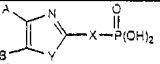
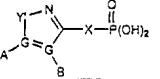
<952> HPLC 용리 프로그램: 1.5mL/분 유속

<953> 시간(분)% 아세토니트릴(A)%완충<sup>a</sup> (B)

<954>	0	10	90
<955>	7.5	90	10
<956>	12.4	90	10
<957>	12.5	10	90
<958>	15	10	90

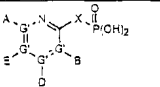
<959> <sup>a</sup> 완충액 = 95:5:0.1 물:메탄올:아세트산

표 26.1

						
합성 실시예 번호	A	B	X	Y'	HPLC Rt (분)	M-1 실측치
26.146	H	Br	NHC(O)CH <sub>2</sub>	S	6.58	299/301
26.147	H	Ph	NHC(O)CH <sub>2</sub>	S	6.57	297
26.148	Ph	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	S	6.06	297
26.149	Ph	Et	NHC(O)CH <sub>2</sub>	O		309
26.150	H	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	S	4.22	221
26.151	아다만틸	Me	NHC(O)CH <sub>2</sub>	S	6.59	369
26.152	Bu-t	Br	NHC(O)CH <sub>2</sub>	S	6.62	355/357
26.153	H	Ph(-4-Br)	NHC(O)CH <sub>2</sub>	S	6.62	375/377
						
합성 실시예 번호	A*	B*	X	Y'	HPLC Rt (분)	M-1 실측치
26.154	H	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	O	6.68	205
26.155	없음	NH <sub>2</sub>	NHC(O)CH <sub>2</sub>	O	6.6	221
26.156	NHMe	없음	NHC(O)CH <sub>2</sub>	S	3.82	251
26.157	Me	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	NH		
26.158	H	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	NH		
26.159	OH	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	NH		
26.160	Bu-t	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	O	6.62	261
26.161	없음	3-피리딜	NHC(O)CH <sub>2</sub>	O	6.58	283
26.162	CH <sub>2</sub> -Ph-(2,6-디클로로)	없음	NHC(O)CH <sub>2</sub>	O		
26.163	Br	없음	푸란-2,5-디일	NH	4.46	292/294
26.164	Br	없음	푸란-2,5-디일	S	5.96	309/311
* A 또는 B가 없을 경우, 상응하는 G는 N임						

<960>

표 26.2

							
합성 실시예 번호	A*	B*	X	D*	E*	HPLC Rt (분)	M-1 실측치
26.1	NH <sub>2</sub>	Cl	푸란-2,5-디일	Me	없음	11.06	288
26.2	H	OC(O)(Ph)-2,6-디클로로)	푸란-2,5-디일	H	H	3.99	413
26.3	OMe	H	푸란-2,5-디일	CH <sub>2</sub> OH	H	8.34	284
26.4	OMe	H	푸란-2,5-디일	C(O)NH <sub>2</sub>	H	8.23	297
26.5	OMe	H	푸란-2,5-디일	CO <sub>2</sub> H	H	9.54	298
26.6	OH	H	푸란-2,5-디일	CF <sub>3</sub>	C(O)NH <sub>2</sub>	3.91	351
26.7	OMe	H	푸란-2,5-디일	CF <sub>3</sub>	C(O)NH <sub>2</sub>	9.14	365
26.8	없음	H	푸란-2,5-디일	H	OMe	9.72	255
26.9	없음	H	푸란-2,5-디일	H	OH	4.52	241
26.10	OH	H	푸란-2,5-디일	Me	없음	3.79	255
26.11	OMe	H	푸란-2,5-디일	Me	없음	6.44	269
26.12	NH <sub>2</sub>	없음	푸란-2,5-디일	OH	H	3.96	256
26.13	NH <sub>2</sub>	없음	푸란-2,5-디일	OMe	H	8.02	270
26.14	H	OMe	푸란-2,5-디일	없음	H	7.22	255
26.15	H	OH	푸란-2,5-디일	없음	H	4.82	241
26.16	OMe	H	푸란-2,5-디일	없음	H	7.48	255
26.17	OEt	H	푸란-2,5-디일	H	H	9.72	268
26.18	OEt	H	푸란-2,5-디일	CH <sub>2</sub> OH	H	5.26	298
26.19	없음	H	푸란-2,5-디일	Me	OEt	7.80	283
26.20	없음	H	푸란-2,5-디일	Me	OH	3.80	255
26.21	OH	H	푸란-2,5-디일	Me	없음	3.77	255
26.22	OEt	H	푸란-2,5-디일	Me	없음	7.33	283
26.23	NH <sub>2</sub>	없음	푸란-2,5-디일	OH	H	3.94	256
26.24	NH <sub>2</sub>	없음	푸란-2,5-디일	OEt	H	5.66	284
26.25	NH <sub>2</sub>	H	푸란-2,5-디일	OEt	없음	5.90	284
26.26	NH <sub>2</sub>	H	푸란-2,5-디일	OH	없음	3.78	256
26.27	H	OEt	푸란-2,5-디일	없음	H	9.74	269
26.28	H	OH	푸란-2,5-디일	없음	H	4.81	241
26.29	OEt	H	푸란-2,5-디일	없음	H	9.78	269

<961>

<962>

<표 26.2의 계속>

합성 실시에 번호	A*	B*	X	D*	E*	HPLC Rt (분)	M-1 실측치
26.30	Br	H	푸란-2,5-디일	H	NO <sub>2</sub>	7.78	347/349
26.31	Cl	H	푸란-2,5-디일	H	C(O)OEt	9.69	330
26.32	Br	H	푸란-2,5-디일	H	C(O)OEt	9.69	374/376
26.33	Cl	H	푸란-2,5-디일	Me	C(O)NH <sub>2</sub>	3.72	315
26.34	Cl	CF <sub>3</sub>	푸란-2,5-디일	H	CF <sub>3</sub>	9.04	394
26.35	Cl	H	푸란-2,5-디일	NH <sub>2</sub>	H	4.89	273
26.36	Cl	H	푸란-2,5-디일	CN	H	7.93	283
26.37	Cl	H	푸란-2,5-디일	CH <sub>2</sub> OH	H	5.38	288
26.38	Cl	H	푸란-2,5-디일	C(O)NH <sub>2</sub>	H	5.57	301
26.39	Cl	H	푸란-2,5-디일	C(O)OEt	H	8.54	330
26.40	Cl	1- 트리아지닐 (3-아미노- 5-메틸- 티오	푸란-2,5-디일	H	H	8.91	398
26.41	Cl	H	푸란-2,5-디일	Me	CN	8.22	297
26.42	Cl	H	푸란-2,5-디일	CF <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	8.60	341
26.43	Cl	H	푸란-2,5-디일	CF <sub>3</sub>	CN	8.66	351
26.44	없음	CH <sub>3</sub>	푸란-2,5-디일	Me	Br	9.25	331/333
26.45	없음	CH <sub>3</sub>	푸란-2,5-디일	Me	Cl	9.25	287
26.46	Br	CH <sub>3</sub>	푸란-2,5-디일	H	없음	5.62	317/319
26.47	Br	Br	푸란-2,5-디일	H	없음	3.54	381/383/ 385
26.48	Br	H	푸란-2,5-디일	Me	없음	5.55	317 / 319
26.49	H	NH <sub>2</sub>	푸란-2,5-디일	Br	없음	4.78	318 / 320
26.50	Br	Cl	푸란-2,5-디일	Br	없음	8.38	417 / 419
26.51	SMe	Ph	푸란-2,5-디일	Br	없음	9.26	425 / 427
26.52	NH <sub>2</sub>	H	푸란-2,5-디일	Br	없음	4.87	318 / 320
26.53	NH <sub>2</sub>	H	푸란-2,5-디일	OH	없음	3.70	256
26.54	Br	H	푸란-2,5-디일	Br	없음	9.64	381/383/ 385
26.55	Br	H	푸란-2,5-디일	Cl	없음	9.64	337/339
26.56	H	Br	푸란-2,5-디일	없음	H	5.08	303 / 305
26.57	NH <sub>2</sub>	Cl	푸란-2,5-디일	없음	C(O)OMe	3.34	332
26.58	OPr-n	H	푸란-2,5-디일	Me	없음	8.14	297
26.59	H	OPr-n	푸란-2,5-디일	없음	H	8.45	283
26.60	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - OEt	푸란-2,5-디일	없음	H	7.82	313

<963>

<964>

<표 26.2의 계속>

합성 실시예 번호	A*	B*	X	D*	E*	HPLC Rt (분)	M-1 실측치
26.61	NH <sub>2</sub>	없음	푸란-2,5-디일	OH	H	3.97	256
26.62	NH <sub>2</sub>	없음	푸란-2,5-디일	OPr-n	H	7.34	298
26.63	OPr-n	H	푸란-2,5-디일	CH <sub>2</sub> OH	H	4.36	312
26.64	OBu-n	H	푸란-2,5-디일	CH <sub>2</sub> OH	H	8.58	326
26.65	O- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OEt	H	푸란-2,5-디일	CH <sub>2</sub> OH	H	4.13	342
26.66	NH <sub>2</sub>	H	푸란-2,5-디일	OPr-n	없음	7.96	298
26.67	NH <sub>2</sub>	H	푸란-2,5-디일	OBu-n	없음	3.86	312
26.68	H	OBu-i	푸란-2,5-디일	없음	H	3.80	297
26.69	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - OEt	푸란-2,5-디일	없음	H	7.14	299
26.70	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - NMe <sub>2</sub>	푸란-2,5-디일	없음	H	4.57	312
26.71	NH <sub>2</sub>	없음	푸란-2,5-디일	OBu-i	H	8.06	312
26.72	NH <sub>2</sub>	없음	푸란-2,5-디일	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	H	4.84	314
26.73	NH <sub>2</sub>	H	푸란-2,5-디일	OBu-i	없음	8.70	312
26.74	Br	H	푸란-2,5-디일	C(O)NH <sub>2</sub>	H	7.68	346/348
26.75	NH <sub>2</sub>	없음	푸란-2,5-디일	Cl	H	4.77	274
26.76	NH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	H	푸란-2,5-디일	Me	없음	4.56	298
26.77	H	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	푸란-2,5-디일	없음	H	4.53	284
26.78	NH <sub>2</sub>	없음	푸란-2,5-디일	NH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	H	4.58	299
26.79	NH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	H	푸란-2,5-디일	NH <sub>2</sub>	없음	4.58	299
26.80	NH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	H	푸란-2,5-디일	CH <sub>2</sub> OH	H	4.44	313
26.81	NH <sub>2</sub>	H	푸란-2,5-디일	NH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	없음	4.33	299

<965>

<966>

<표 26.2의 계속>

합성 실시예 번호	A*	B*	X	D*	E*	HPLC Rt (분)	M-1 실측치
26.82	NH- CH- CH- (OH)- Me	H	푸란-2,5-디일	CH	없음	4.65	312
26.83	NH <sub>2</sub>	없음	푸란-2,5-디일	NHCH <sub>2</sub> - CH(OH)- Me	H	4.63	313
26.84	NH- CH <sub>2</sub> - CH- (OH)- Me	H	푸란-2,5-디일	NH <sub>2</sub>	없음	4.63	313
26.85	NH- CH <sub>2</sub> - CH- (OH)- Me	H	푸란-2,5-디일	CH <sub>2</sub> OH	H	4.52	327
26.86	NH <sub>2</sub>	H	푸란-2,5-디일	NHCH <sub>2</sub> - CH(OH)- Me	없음	4.65	313
26.87	NH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - OH	H	푸란-2,5-디일	Me	없음	4.62	312
26.88	NH <sub>2</sub>	없음	푸란-2,5-디일	NH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	H	4.48	313
26.89	NH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - OH	H	푸란-2,5-디일	NH <sub>2</sub>	없음	4.48	313
26.90	NH <sub>2</sub>	NH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	푸란-2,5-디일	없음	C(O)NH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	4.76	414
26.91	H	4- 폴리닐	푸란-2,5-디일	없음	H	6.46	310
26.92	4- 모르- 폴리닐	H	푸란-2,5-디일	Me	없음	6.53	324
26.93	NH <sub>2</sub>	없음	푸란-2,5-디일	4- 모르폴리닐	H	6.15	325

<967>

<968>

<표 26.2의 계속>

합성 실시에 번호	A*	B*	X	D*	E*	HPLC Rt (분)	M-1 실측치
26.94	4- 모르폴리닐	H	푸란-2,5-디일	NH <sub>2</sub>	없음	4.34	325
26.95	NH <sub>2</sub>	+ 모르폴리닐	푸란-2,5-디일	없음	C(O)-(4- 모르폴리닐)	7.47	438
26.96	NH <sub>2</sub>	H	푸란-2,5-디일	4- 모르폴리닐	없음	5.30	325
26.97	Me	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	H	H	6.53	229
26.98	H	Me	NHC(O)CH <sub>2</sub>	H	H	6.60	229
26.99	NH <sub>2</sub>	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	H	Cl	6.63	264
26.100	NH <sub>2</sub>	Cl	NHC(O)CH <sub>2</sub>	H	H	6.63	264
26.101	H	OH	NHC(O)CH <sub>2</sub>	H	H	6.54	231
26.102	Me	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	Me	H	6.59	243
26.103	H	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	H	Cl	7.02	249
26.104	H	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	H	Br	8.01	293/295
26.105	Me	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	H	Br	6.64	307/309
26.106	H	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	H	H	6.72	215
26.107	H	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	H	Me	6.54	229
26.108	H	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	Me	H	6.53	229
26.109	Me	Cl	NHC(O)CH <sub>2</sub>	Me	없음	3.93	279
26.110	Cl	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	없음	H	4.20	251
26.111	H	Br	NHC(O)CH <sub>2</sub>	H	Me	6.44	307/309
26.112	NH <sub>2</sub>	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	NH-(Ph- 4-Br)	없음	4.42	401/403
26.113	NH <sub>2</sub>	Bn	NHC(O)CH <sub>2</sub>	H	Bn	6.49	410
26.114	H	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	Et	H	6.57	243
26.115	Me	Et	NHC(O)CH <sub>2</sub>	H	H	6.54	257
26.116	Me	H	NHC(O)CH <sub>2</sub>	H	Br	6.55	307/309
26.117	H	Br	NHC(O)CH <sub>2</sub>	H	Me	6.51	307/309
26.118	H	Me	NHC(O)CH <sub>2</sub>	H	Br	6.52	307/309
26.119	Me	Br	NHC(O)CH <sub>2</sub>	H	Br	6.19	383/387/ 389
26.120	H	H	C(O)NHCH <sub>2</sub>	H	H	3.74	215
26.121	Me	H	C(O)NHCH <sub>2</sub>	H	H		229
26.122	OH	H	C(O)NHCH <sub>2</sub>	H	H	3.72	231
26.123	Br	H	C(O)NHCH <sub>2</sub>	H	H	5.02	293/295
26.124	Cl	H	C(O)NHCH <sub>2</sub>	H	H	4.60	249/251

<969>

<970>

<표 26.2의 계속>

합성 실시에 번호	A*	B*	X	D*	E*	HPLC Rt (분)	M-1 실측치
26.125	H	H	C(O)NHCH <sub>2</sub>	Cl	H	5.13	249/251
26.126	H	Br	C(O)NHCH <sub>2</sub>	OH	H	3.60	310/312
26.127	H	H	C(O)NHCH <sub>2</sub>	없음	H	3.70	216
26.128	H	H	C(O)NHCH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H	5.00	260
26.129	H	H	C(O)NHCH <sub>2</sub>	H	Bu-n	8.35	271
26.130	H	OPr-n	C(O)NHCH <sub>2</sub>	H	H	7.46	273
26.131	Cl	Cl	C(O)NHCH <sub>2</sub>	H	H	4.23	283/285/ 287
26.132	Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)NHCH <sub>2</sub>	H	H	3.05	317/319
26.133	H	Cl	C(O)NHCH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	6.49	317/319
26.134	H	Cl	C(O)NHCH <sub>2</sub>	Cl	Cl	7.20	318/320/ 322
26.135	H	C(O)Ph	C(O)NHCH <sub>2</sub>	H	H	7.00	319
26.136	H	OEt	C(O)NHCH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	6.65	327
26.137	SMe	Cl	C(O)NHCH <sub>2</sub>	H	없음	5.82	296/298
26.138	SMe	Br	C(O)NHCH <sub>2</sub>	H	없음	5.40	340/342
26.139	H	O(Ph-3- CF <sub>3</sub> )	C(O)NHCH <sub>2</sub>	없음	H		376
26.140	H	H	C(O)NHCH <sub>2</sub>	없음	Me	3.75	230
26.141	H	Me	C(O)NHCH <sub>2</sub>	H	H	4.96	229
26.142	Cl	Cl	C(O)NHCH <sub>2</sub>	Cl	Cl	9.18	351/353/ 355/357
26.143	H	F	C(O)NHCH <sub>2</sub>	OH	없음		250
26.144	Me	F	C(O)NHCH <sub>2</sub>	OH	없음		264
26.145	OH	F	C(O)NHCH <sub>2</sub>	OH	없음	3.93	266
* A,B,D 또는 E가 없을 경우, 상응하는 G는 N임							

<971>

<972>

단원 2.

<973> 화학식 X의 화합물의 합성

<974> 실시예 27.

<975> 2-아미노-4-포스포노메틸옥시-6-브로모벤조티아졸의 제조.

<976> 단계 A. EtSH(10ml) 중의  $AlCl_3$ (5mmole)의 용액을 0℃로 냉각하고, 2-아미노-4-메톡시벤조티아졸(1mmole)로 처리하였다. 혼합물을 0-5℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 증발 및 추출로 2-아미노-4-히드록시벤조티아졸을 백색 고체로서 얻었다.

<977> 단계 B. DMF(5ml) 중의 2-아미노-4-히드록시벤조티아졸(1mmole) 및 NaH(1.3mmole)의 혼합물을 0℃에서 10분간 교반시킨 다음, 디에틸포스포노메틸 트리플루오로메틸술포네이트(1.2mmole)로 처리하였다. 실온에서 8시간 동안 교반한 후, 반응물에 추출 및 크로마토그래피를 행하여 2-아미노-4-디에틸포스포노메틸옥시벤조티아졸을 오일로서 얻었다.

<978> 단계 C. AcOH(6ml) 중의 2-아미노-4-(디에틸포스포노메틸옥시)벤조티아졸(1mmole)의 용액을 10℃로 냉각하고, AcOH(2ml) 중의 브롬(1.5mmole)으로 처리하였다. 5분 후, 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반시켰다. 황색 침전물을 여과를 통해 수거하고,  $CH_2Cl_2$ 로 세척하여 2-아미노-4-디에틸포스포노메틸옥시-6-브로모벤조티아졸을 얻었다.

<979> 단계 D.  $CH_2Cl_2$ (4ml) 중의 2-아미노-4-디에틸포스포노메틸옥시-6-브로모벤조티아졸(1mmole)의 용액을 TMSBr(10mmole)로 0℃에서 처리하였다. 실온에서 8시간 동안 교반한 후, 반응물을 증발 건조시키고, 잔류물을 물(5ml)에 넣었다. 생성 침전물을 여과를 통해 수거하고 물로 세척하여 2-아미노-4-포스포노메틸옥시-6-브로모벤조티아졸 (27.1)을 백색 고체로서 얻었다. 융점 >220℃(분해).  $C_8H_8N_2O_4PSBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 28.34; H: 2.38; N: 8.26. 실측치: C: 28.32; H: 2.24; N: 8.06.

<980> 유사하게, 하기 화합물들을 상기 절차에 따라 제조하였다:

<981> (27.2) 2-아미노-4-포스포노메틸옥시벤조티아졸. 융점 >250℃.  $C_8H_9N_2O_4PS + 0.4 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 35.93; H: 3.69; N: 10.48. 실측치: C: 35.90; H: 3.37; N: 10.37.

<982> 실시예 28.

<983> 2-아미노-4-포스포노메틸옥시-6-브로모-7-클로로벤조티아졸의 제조.

<984> 단계 A. 클로로포름(10ml) 중의 1-(2-메톡시-5-클로로페닐)-2-티오우레아(1mmole)의 용액을 10℃로 냉각하고, 클로로포름(10ml) 중의 브롬(2.2mmole)로 처리하였다. 반응물을 10℃에서 20분간 교반시키고, 실온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 생성 현탁액을 0.5시간 동안 가열환류시켰다. 침전물을 여과를 통해 수거하여( $CH_2Cl_2$ 로 세척) 2-아미노-4-메톡시-7-클로로벤조티아졸을 얻었고, 이것에 실시예 27의 단계 A, B, C 및 D를 적용하여 2-아미노-4-포스포노메톡시-6-브로모-7-클로로 벤조티아졸 (28.1)을 얻었다. 융점 >220℃(분해).  $C_8H_7N_2O_4PSClBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 25.72; H: 1.89; N: 7.50. 실측치: C: 25.66; H: 1.67; N: 7.23.

<985> 유사하게, 하기 화합물들을 상기 절차에 따라 제조하였다:

<986> (28.2) 2-아미노-4-포스포노메톡시-6-브로모-7-메틸 벤조티아졸. 융점 >220℃(분해).  $C_9H_{10}N_2O_4PSBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 30.61; H: 2.85; N: 7.93. 실측치: C: 30.25; H: 2.50; N: 7.77.

<987> (28.3) 2-아미노-4-포스포노메톡시-7-메틸벤조티아졸. 융점 >220℃(분해).  $C_9H_{11}N_2O_4PS + 1.0 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 36.99; H: 4.48; N: 9.59. 실측치: C: 36.73; H: 4.23; N: 9.38.

<988> (28.4) 2-아미노-4-포스포노메톡시-7-클로로벤조티아졸. 융점 >220℃(분해).  $C_8H_8N_2O_4PSCl + 0.1 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 32.41; H: 2.79; N: 9.45. 실측치: C: 32.21; H: 2.74; N: 9.22.

<989> 실시예 29.

<990> 2-아미노-4-포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프노[1,2-d]티아졸의 제조.



- <991> **단계 A.** 3-아미노-2-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌에 실시예 27의 단계 B를 적용하여 3-아미노-2-디에틸포스포노메틸옥시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌을 얻었다.
- <992> **단계 B.** MeOH(10ml) 중의 KSCN(16mmole) 및 CuSO<sub>4</sub>(7.7mmole)의 용액을 실온에서 MeOH(5ml) 중의 3-아미노-2-디에틸포스포노메틸옥시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌(1mmole)의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 2시간 동안 가열환류시켰다. 여과, 추출 및 크로마토그래피로 2-아미노-4-디에틸포스포노메틸옥시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸을 담갈색 고체로서 얻었다.
- <993> **단계 C.** 2-아미노-4-디에틸포스포노메틸옥시-5,6,7,8-테트라히드로나프토 [1,2-d]티아졸에 실시예 27의 단계 D를 적용하여 2-아미노-4-포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸 (29.1)을 얻었다. 융점 >220℃(분해). C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PS + 0.5 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 45.86; H: 4.81; N: 8.91. 실측치: C: 44.68; H: 4.77; N: 8.73.
- <994> 하기 화합물들도 상기 절차에 따라 제조하였다:
- <995> (29.2) 2-아미노-4-포스포노메톡시-[1,2-d]나프토티아졸. 융점 >240℃(분해). C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PS + 0.2 HBr에 대한 분석 계산치: C: 44.15; H: 3.46; N: 8.58. 실측치: C: 44.13; H: 3.46; N: 8.59.
- <996> (29.3) 2-아미노-5,7-디메틸-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 >240℃(분해). C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>PS<sub>2</sub> + 0.2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 대한 분석 계산치: C: 37.13; H: 3.45; N: 11.60. 실측치: C: 37.03; H: 3.25; N: 11.65.
- <997> (29.4) 상기한 바와 동일한 순차 반응을 이용하고 2-히드록시-5-페닐 아닐린으로 출발하여 2-아미노-7-페닐-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸을 얻었다. 융점 >250℃(분해). C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>PS<sub>2</sub> + 0.2 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 45.38; H: 3.15; N: 10.58. 실측치: C: 45.25; H: 3.21; N: 10.53.
- <998> (29.5) 상기한 바와 동일한(고리화 단계가 B<sub>2</sub>, AcOH 법, 즉, 실시예 33의 단계 A를 이용하여 행해진 것을 제외) 순차 반응을 이용하여 2-히드록시-3,5-디클로로-4-메틸 아닐린으로 출발하여 2-아미노-5,7-디클로로-6-메틸-4-포스포노메톡시벤조티아졸을 얻었다. 융점 >230℃(분해). C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PSCl<sub>2</sub>에 대한 분석 계산치: C: 31.50; H: 2.64; N: 8.16. 실측치: C: 31.61; H: 2.66; N: 8.08.
- <999> (29.6) 상기한 바와 동일한 순차 반응을 이용하고 2-히드록시-4-메톡시카르보닐 아닐린으로 출발하여 2-아미노-4-포스포노메톡시-6-카르복시벤조티아졸을 얻었다. 융점 >230℃(분해). C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>PS에 대한 분석 계산치: C: 35.53; H: 2.98; N: 9.21. 실측치: C: 35.56; H: 3.26; N: 9.03.
- <1000> **실시예 30.**
- <1001> **2-아미노-7-메톡시-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시-벤조티아졸.**
- <1002> **단계 A.** 2-히드록시-5-메톡시니트로벤젠에 실시예 27의 단계 B를 적용하여 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-메톡시니트로벤젠을 얻었다.
- <1003> **단계 B.** 새로 제조된 메탄올성 HCl(10ml) 중의 SnCl<sub>2</sub>(4mmole)의 용액을 MeOH(5ml) 중의 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-메톡시니트로벤젠의 냉각(0℃) 용액에 가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 3시간 동안 교반시켰다. 증발, 추출 및 크로마토그래피로 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-메톡시아닐린을 얻었다.
- <1004> **단계 C.** 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-메톡시아닐린에 실시예 29의 단계 B를 적용하여 2-아미노-4-디에틸포스포노메틸옥시-6-티오시아노-7-메톡시벤조티아졸을 얻었고, 실시예 27의 단계 D를 적용하여 2-아미노-7-메톡시-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸 (30.1)을 얻었다. 융점 >170℃(분해). C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>PS<sub>2</sub>에 대한 분석 계산치: C: 34.58; H: 2.90; N: 12.10. 실측치: C: 34.23; H: 2.68; N: 11.77.
- <1005> 유사하게, 하기 화합물들을 상기 절차에 따라 제조하였다:
- <1006> (30.2) 2-아미노-5,6-디플루오로-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 >240℃(분해). C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PSF<sub>2</sub>에 대한 분석 계산치: C: 32.44; H: 2.38; N: 9.46. 실측치: C: 32.30; H: 2.26; N: 9.17.
- <1007> (30.3) 2-아미노-5-플루오로-7-브로모-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 >190℃(분해). C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PSBrF에 대한

분석 계산치: C: 26.91; H: 1.98; N: 7.84. 실측치: C: 27.25; H: 1.92; N: 7.54.

<1008> (30.4) 2-아미노-7-에톡시카르보닐-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 >240℃(분해).  $C_{11}H_{13}N_2O_6PS + 0.2 HBr + 0.1 DMF$ 에 대한 분석 계산치: C: 38.15; H: 3.94; N: 8.27. 실측치: C: 38.51; H: 3.57; N: 8.66.

<1009> 실시예 31.

<1010> 2-아미노-7-브로모-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시 벤조티아졸.

<1011> 단계 A. DMF(5ml) 중의 2-플루오로-5-브로모니트로벤젠(1mmole)의 용액을 0℃로 냉각하고, DMF(5ml) 중의 디에틸히드록시메틸포스포네이트(1.2mmole)의 새로운 제조된 나트륨염의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 증발, 추출 및 크로마토그래피로 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-브로모니트로벤젠을 얻었다.

<1012> 단계 B. 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-브로모니트로벤젠에 실시예 30의 단계 B, 실시예 29의 단계 B 및 실시예 27의 단계 D를 적용하여 2-아미노-7-브로모-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸 (31.1)을 얻었다. 융점 >250℃(분해).  $C_9H_7N_3O_4PS_2Br$ 에 대한 분석 계산치: C: 27.29; H: 1.78; N: 10.61. 실측치: C: 26.90; H: 1.58; N: 10.54.

<1013> 유사하게, 하기 화합물들을 상기 절차에 따라 제조하였다:

<1014> (31.2) 2-아미노-7-플루오로-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 >136℃(분해).  $C_9H_7N_3O_4PSF_2 + 0.3 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 30.07; H: 2.05; N: 11.69. 실측치: C: 30.27; H: 2.01; N: 11.38.

<1015> (31.3) 상기한 바와 동일한 순차 반응을 이용하고 2-플루오로-4-클로로 니트로벤젠으로 출발하여 2-아미노-6-클로로-4-포스포노메톡시벤조티아졸을 얻었다. 융점 >250℃(분해).  $C_8H_8N_2O_4PSCl$ 에 대한 분석 계산치: C: 32.61; H: 2.74; N: 9.51. 실측치: C: 32.27; H: 2.67; N: 9.18.

<1016> (31.4) 상기한 바와 동일한 순차 반응을 이용하고 2-플루오로-4,5-디클로로 니트로벤젠으로 출발하여 2-아미노-6,7-디클로로-4-포스포노메톡시벤조티아졸을 얻었다. 융점 >250℃(분해).  $C_8H_7N_2O_4PSCl_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 29.20; H: 2.14; N: 8.51. 실측치: C: 29.11; H: 2.11; N: 8.36.

<1017> 실시예 32.

<1018> 2-아미노-7-히드록시메틸-6-티오시아노-4-포스포노메톡시벤조티아졸의 제조.

<1019> 단계 A. 2-클로로-5-포르밀니트로벤젠에 실시예 31의 단계 A를 적용하여 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-포르밀니트로벤젠을 얻었다.

<1020> 단계 B. 메탄올(5ml) 중의 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-포르밀니트로벤젠 (1mmole)의 용액을 10% 팔라듐/탄소 (0.05mmole)로 수소 1기압 및 실온에서 12시간 동안 처리하였다. 여과에 이은 증발로 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-히드록시메틸아닐린을 얻었고, 실시예 29의 단계 B를 적용한 다음 실시예 27의 단계 D를 적용하여 2-아미노-7-히드록시메틸-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸 (32.1)을 얻었다. 융점 181-184℃.  $C_{10}H_{10}N_3O_5PS_2 + 0.35 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 33.97; H: 3.05; N: 11.88. 실측치: C: 33.76; H: 2.66; N: 11.61.

<1021> 유사한 절차를 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다:

<1022> (32.2) 상기한 바와 동일한 순차 반응을 이용하고 2-플루오로-4-메틸 니트로벤젠으로 출발하여 2-아미노-6-메틸-4-포스포노메톡시벤조티아졸을 얻었다. 융점 >250℃(분해).  $C_9H_{11}N_2O_4PS + 0.2 CH_2Cl_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.74; H: 3.95; N: 9.62. 실측치: C: 38.16; H: 4.18; N: 9.39.

<1023> (32.3) 상기한 바와 동일한 순차 반응을 이용하고 2-클로로-5-시아노 니트로벤젠으로 출발하여 2-아미노-7-시아노-4-포스포노메톡시벤조티아졸을 얻었다. 융점 >250℃(분해).  $C_9H_8N_3O_4PS + 0.9 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 35.86; H: 3.28; N: 13.94. 실측치: C: 35.07; H: 2.88; N: 13.58.

<1024> 실시예 33.

<1025> 2-아미노-6-브로모-7-플루오로-4-포스포노메톡시벤조티아졸의 제조.

- <1026> **단계 A.** AcOH(8ml) 중의 2-디에틸포스포노메틸옥시-4-브로모-5-플루오로아닐린(1mmole, 실시예 4, 단계 B에서와 같이 제조) 및 KSCN(2mmole)의 용액을 10℃로 냉각하고, AcOH(5ml) 중의 브롬(2mmole)의 용액으로 처리하였다. 실온에서 0.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 2-아미노-7-플루오로-6-브로모-4-디에틸포스포노메틸옥시벤조티아졸을 얻은 다음, 실시예 27의 단계 D를 적용하여 2-아미노-6-브로모-7-플루오로-4-포스포노메톡시벤조티아졸 (**33.1**)을 얻었다.  $C_8H_7N_2O_4PSBrF$  + 0.1 HBr에 대한 분석 계산치: C: 26.31; H: 1.96; N: 7.67. 실측치: C: 25.96; H: 1.94; N: 7.37.
- <1027> **실시예 34.**
- <1028> **2-아미노-7-에틸-6-티오시아노-4-포스포노메톡시벤조티아졸의 제조.**
- <1029> **단계 A.** DMF(5ml) 중의 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-브로모니트로벤젠(1mmole, 2-플루오로-5-브로모니트로벤젠으로부터 실시예 31, 단계 A에서와 같이 제조)의 용액을 트리부틸(비닐)틴(1.2mmole) 및 팔라듐 비스(트리페닐포스핀) 디클로라이드(0.1mmole)로 처리하고, 혼합물을 60℃로 질소하에서 6시간 동안 가열하였다. 증발 및 크로마토그래피로 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-비닐니트로벤젠을 오일로서 얻은 다음, 실시예 31의 단계 B, 실시예 29의 단계 B 및 실시예 27의 단계 D를 적용하여 2-아미노-7-에틸-6-티오시아노-4-포스포노메톡시벤조티아졸 (**34.1**)을 얻었다. 융점 >167℃(분해).  $C_{11}H_{12}N_3O_4PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 38.26; H: 3.50; N: 12.17. 실측치: C: 37.87; H: 3.47; N: 11.93.
- <1030> 유사한 절차를 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다:
- <1031> (**34.2**) 2-아미노-7-프로필-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 >250℃(분해).  $C_{12}H_{14}N_3O_4PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 40.11; H: 3.93; N: 11.69. 실측치: C: 39.72; H: 3.82; N: 11.50. 알릴 트리부틸틴을 사용.
- <1032> (**34.3**) 2-아미노-7-(2-푸릴)-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸.  $C_{14}H_{11}N_3O_5BrPS_2$  + 0.6 MeOH에 대한 분석 계산치: C: 33.79; H: 2.79; N: 8.69. 실측치: C: 34.10; H: 2.83; N: 8.35. 2-푸라닐 트리부틸틴을 사용.
- <1033> (**34.4**) 2-아미노-6-티오시아나토-7-(2-티에닐)-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 >250℃(분해).  $C_{13}H_{10}N_3O_4PS_3$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.09; H: 2.52; N: 10.52. 실측치: C: 38.91; H: 2.41; N: 10.34. 2-티에닐 트리부틸틴을 사용.
- <1034> (**34.5**) 2,5-디플루오로-4-브로모 니트로벤젠을 동일한 방식으로 처리하여 2-아미노-6-에틸-7-플루오로-4-포스포노메톡시벤조티아졸을 얻었다. 융점 >250℃(분해).  $C_{10}H_{12}N_2O_4PSF$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.22; H: 3.95; N: 9.15. 실측치: C: 38.83; H: 3.55; N: 9.02.
- <1035> (**34.6**) 2,5-디플루오로-4-브로모 니트로벤젠을 두번째 단계에서 2-티에닐 트리부틸틴으로 처리하여 2-아미노-7-플루오로-6-[2-(5-티오시아나토)티에닐]-4-포스포노메톡시벤조티아졸을 얻었다. 융점 >250℃(분해).  $C_{13}H_9N_3O_4PS_3F$  + 0.6 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 36.46; H: 2.40; N: 9.81. 실측치: C: 36.26; H: 2.10; N: 9.68.
- <1036> **실시예 35.**
- <1037> **2-아미노-7-시클로프로필-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸의 제조.**
- <1038> **단계 A.** 에테르(8ml) 중의 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-비닐니트로벤젠(1mmole, 실시예 33의 단계 A에서와 같이 제조) 및 Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.1mmole)의 현탁액을 에테르 중의 디아조메탄(1-메틸-3-니트로-1-니트로소구아니딘 3.0g 으로부터 생성)의 용액으로 0℃에서 처리하였다. 실온에서 20시간 동안 교반시킨 후, 반응물을 증발 건조시키고, 잔류물에 크로마토그래피를 행하여 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-시클로프로필니트로벤젠을 얻은 다음, 실시예 30의 단계 B, 실시예 29의 단계 B, 및 실시예 27의 단계 D를 적용하여 2-아미노-7-시클로프로필-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸 브롬화수소산염 (**35.1**)을 얻었다.  $C_{12}H_{13}N_3O_4PS_2Br$  + 0.1 HBr에 대한 분석 계산치: C: 27.76; H: 2.72; N: 8.09. 실측치: C: 27.54; H: 3.05; N: 7.83.
- <1039> **실시예 36.**
- <1040> **2-아미노-4-포스포노메톡시-6-클로로-7-메틸 벤조티아졸의 제조.**

- <1041> **단계 A.** 2-메톡시-4-클로로-5-메틸아닐린에 실시예 27의 단계 A 및 B, 실시예 29의 단계 B, 및 실시예 27의 단계 D를 적용하여 2-아미노-4-포스포노메톡시-6-클로로-7-메틸 벤조티아졸 (**36.1**)을 얻었다. 융점 >250℃(분해).  $C_9H_{10}N_2O_4PS_2Cl + 0.3 H_2O + 0.4 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 31.20; H: 3.20; N: 8.09. 실측치: C: 31.37; H: 2.87; N: 7.89.
- <1042> 유사하게, 하기 화합물들을 상기 절차에 따라 제조하였다:
- <1043> (**36.2**) 2-아미노-7-페닐-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 >250℃(분해).  $C_{15}H_{12}N_3O_4PS_2 + 0.2 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 45.38; H: 3.15; N: 10.58. 실측치: C: 45.25; H: 3.21; N: 10.53.
- <1044> **실시예 37.**
- <1045> **2-브로모-4-디에틸포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸의 제조.**
- <1046> **단계 A.**  $CH_3CN(4ml)$  중의 2-아미노-4-디에틸포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸(1mmole)의 용액을 0℃로 냉각하고,  $CuBr_2(1.2mmole)$ 에 이어서 이소아밀니트리트(1.5mmole)을 적가하는 방식으로 처리하였다. 생성된 검은색 혼합물을 3.5시간 동안 교반하였다. 증발 및 크로마토그래피로 2-브로모-4-디에틸포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸을 오일로서 얻었다.
- <1047> **단계 B.** 2-브로모-4-디에틸포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토 [1,2-d]티아졸에 실시예 27의 단계 D를 적용하여 2-브로모-4-포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸 (**37.1**)을 고체로서 얻었다. 융점 220-230℃.  $C_{12}H_{13}NO_4PSBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 38.11; H: 3.46; N: 3.70. 실측치: C: 37.75; H: 3.26; N: 3.69.
- <1048> (**37.2**) 동일한 절차를 이용하여 2-아미노-4-디에틸포스포노메톡시-6-클로로-7-메틸 벤조티아졸을  $CuCl_2$ 와 반응시켜 2-클로로-4-포스포노메톡시-6-클로로-7-메틸벤조티아졸을 얻었다. 융점 >250℃(분해).  $C_9H_8NO_4PSCl_2 + 0.7 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 28.10; H: 2.28; N: 3.64. 실측치: C: 28.23; H: 2.20; N: 3.79.
- <1049> **실시예 38.**
- <1050> **4-디에틸포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸의 제조.**
- <1051> **단계 A.** 65℃의 DMF(1ml) 중의 이소아밀니트리트(1.5mmole)의 용액을 DMF(3ml) 중의 2-아미노-4-디에틸포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸(1mmole)로 처리하였다. 30분 후, 냉각된 반응 용액을 증발시키고 크로마토그래피를 행하여 4-디에틸포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸을 오일로서 얻은 다음, 실시예 27의 단계 D를 적용하여 4-포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸 (**38.1**)을 고체로서 얻었다. 융점 215-220℃.  $C_{12}H_{14}NO_4PS + 1.3 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 35.63; H: 3.81; N: 3.46. 실측치: C: 35.53; H: 3.46; N: 3.40.
- <1052> (**38.2**) 동일한 순차 반응을 이용하여 2-아미노-4-디에틸포스포노메톡시-6-클로로-7-메틸 벤조티아졸을 4-포스포노메톡시-6-클로로-7-메틸 벤조티아졸로 변형시켰다. 융점 195-198℃.  $C_9H_9NO_4PSCl + 0.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 35.71; H: 3.33; N: 4.63. 실측치: C: 35.49; H: 3.19; N: 4.65.
- <1053> **실시예 39.**
- <1054> **2-아미노-4-포스포노메틸티오 벤조티아졸의 제조.**
- <1055> **단계 A.** 실시예 27의 단계 B에 따라 제조된 2-디에틸포스포노메틸티오아닐린에 실시예 29의 단계 B를 적용하여 2-아미노-4-디에틸포스포노메틸티오-벤조티아졸을 얻었다.
- <1056> **단계 B.** 2-아미노-4-디에틸포스포노메틸티오벤조티아졸에 실시예 34의 단계 D를 적용하여 2-아미노-4-포스포노메틸티오벤조티아졸 (**39.1**)을 포움(foam)으로 얻었다.  $C_8H_{10}N_2O_3PS_2 + 0.4 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 35.63; H: 3.81; N: 3.46. 실측치: C: 35.53; H: 3.46; N: 3.40.
- <1057> **실시예 40.**
- <1058> **2-아미노-7-헥실-6-티오시아노-4-포스포노메톡시 벤조티아졸의 제조.**

- <1059> **단계 A.** 디에틸 아민(5ml) 중의 2-디에틸포스포노메톡시-5-브로모니트로벤젠(실시예 30, 단계 A에서와 같이 제조) 1mmole의 용액을 1-헥신(1.2mmole), CuI(0.1mmole) 및 팔라듐 비스(트리페닐포스핀) 디클로라이드(0.1mmole)로 처리하고, 혼합물을 질소하에서 14시간 동안 60℃로 가열하였다. 증발 및 크로마토그래피로 2-디에틸포스포노메톡시-5-(1-헥신) 벤젠을 오일로서 얻은 다음, 실시예 32의 단계 B, 실시예 29의 단계 B, 및 실시예 27의 단계 D를 적용하여 2-아미노-7-헥실-6-티오시아노-4-포스포노메톡시벤조티아졸을 얻었다.
- <1060> (40.1) 2-아미노-6-티오시아나토-7-(n-헥실)-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 >250℃(분해).  $C_{15}H_{20}N_3O_4PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 44.88; H: 5.02; N: 10.47. 실측치: C: 44.54; H: 4.75; N: 10.37.
- <1061> 유사하게, 하기 화합물들을 제조하였다:
- <1062> (40.2) 2-디에틸포스포노메톡시-5-브로모니트로벤젠(실시예 30, 단계 A에서와 같이 제조) 1mmole의 용액에 실시예 27, 단계 C를 적용한 다음, 화합물 40.1과 유사한 순서로 2-아미노-6-메틸-7-(n-헥실)-4-포스포노메톡시벤조티아졸을 얻었다. 융점 >250℃(분해).  $C_{15}H_{23}N_2O_4PS$  + 0.25 HBr에 대한 분석 계산치: C: 47.58; H: 6.19; N: 7.40. 실측치: C: 47.40; H: 6.07; N: 7.54.
- <1063> **실시예 41.**
- <1064> **2-아미노-6-메톡시-7-메틸-4-포스포노메톡시벤조티아졸의 제조.**
- <1065> **단계 A.** DMF(5ml) 중의 2-클로로-4-플루오로-5-메틸니트로벤젠(1mmole)의 용액을 새로운 나트륨 메톡사이드(1.1mmole)로 처리하고, 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 증발 및 크로마토그래피로 2-클로로-4-메톡시-5-메틸니트로벤젠을 얻었다.
- <1066> **단계 B.** 2-클로로-4-메톡시-5-메틸니트로벤젠에 실시예 31의 단계 A, 실시예 32의 단계 B, 실시예 33의 단계 A, 및 실시예 27의 단계 D를 적용하여, 2-아미노-6-메톡시-7-메틸-4-포스포노메톡시벤조티아졸 (41.1)을 얻었다. 융점 >250℃(분해).  $C_{10}H_{13}N_2O_4PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 39.48; H: 4.31; N: 9.21. 실측치: C: 39.39; H: 4.17; N: 8.98.
- <1067> 유사하게, 하기 화합물들을 제조하였다:
- <1068> (41.2) 2-아미노-7-메틸-6-메틸티오-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 >250℃(분해).  $C_{10}H_{13}N_2O_4PS_2$  + 0.45 HBr에 대한 분석 계산치: C: 33.67; H: 3.80; N: 7.85. 실측치: C: 33.62; H: 3.86; N: 7.76.
- <1069> (41.3) 2-아미노-6-메톡시-7-메틸-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 >250℃(분해).  $C_{11}H_{15}N_2O_5PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 41.51; H: 4.75; N: 8.80. 실측치: C: 41.80; H: 4.59; N: 8.95.
- <1070> (41.4) 2-아미노-6-이소부톡시-7-메틸-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 >250℃(분해).  $C_{13}H_{19}N_2O_5PS$  + 0.15 HBr에 대한 분석 계산치: C: 43.56; H: 5.38; N: 7.81. 실측치: C: 43.59; H: 5.38; N: 7.86.
- <1071> **실시예 42.**
- <1072> **2-아미노-6-에틸-4-포스포노메톡시벤조티아졸의 제조.**
- <1073> **단계 A.** 농축 황산 2ml 중의 3-브로모 클로로벤젠 1mmole의 용액에 79% 질산 1.5mmol을 -10℃에서 가하였다. 30분간 교반시킨 후, 혼합물을 얼음과 물의 혼합물에 부었다. 황색 침전물을 여과하고 건조시켜 2-클로로-4-브로모 니트로벤젠(목적화합물) 및 4-클로로-2-브로모 니트로벤젠의 혼합물을 얻었다.
- <1074> **단계 B.** 2-클로로-4-브로모 니트로벤젠에 실시예 34의 단계 A, 실시예 32의 단계 B, 실시예 29의 단계 B, 및 실시예 27의 단계 D를 적용하여, 2-아미노-6-에틸-4-포스포노메톡시벤조티아졸 (42.1)을 얻었다. 융점 >220℃.  $C_{10}H_{13}N_2O_4PS$  + 0.3 HBr에 대한 분석 계산치: C: 38.43; H: 4.29; N: 8.96. 실측치: C: 38.35; H: 4.44; N: 8.75.
- <1075> 유사하게, 하기 화합물들을 제조하였다:
- <1076> (42.2) 2-아미노-6-프로필-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 >220℃(분해).  $C_{11}H_{15}N_2O_4PS$  + 0.2 HBr에 대한 분석 계산치: C: 41.49; H: 4.81; N: 8.80. 실측치: C: 41.85; H: 4.12; N: 8.31.
- <1077> **실시예 43.**



- <1078> 2-아미노-6-티오-7-에틸-4-포스포노메톡시벤조티아졸의 제조.
- <1079> 단계 A. AcOH 중의 48% HBr 3ml 중의 2-아미노-6-티오-7-에틸-4-디에틸포스포노메톡시벤조티아졸(실시예 34 참조) 1mmol의 용액을 90℃로 16시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 물로 세척하여 2-아미노-6-티오-7-에틸-4-포스포노메톡시벤조티아졸 (43.1)을 얻었다. 융점 >220℃(분해).  $C_{10}H_{13}N_2O_4PS_2 + 0.2 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 35.69; H: 3.95; N: 8.33. 실측치: C: 35.49; H: 3.74; N: 8.33.
- <1080> 실시예 44.
- <1081> 2-아미노-7-프로필옥시-6-티오시아노-4-포스포노메톡시벤조티아졸의 제조.
- <1082> 단계 A. DMF 5ml 중의 2-클로로-5-히드록시 니트로벤젠 1mmol의 용액에 NaH 1.2mmol을 0℃에서 가하였다. 30분 후, 알릴 브로마이드를 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 물로 세척하고 EtOAc로 추출하여 2-클로로-5-프로페닐옥시 니트로벤젠을 얻었다.
- <1083> 단계 B. 2-클로로-5-프로페닐옥시 니트로벤젠에 실시예 31의 단계 A, 실시예 32의 단계 B, 실시예 33의 단계 A, 및 실시예 27의 단계 D를 적용하여 2-아미노-7-프로필옥시-6-티오시아노-4-포스포노메톡시 벤조티아졸 (44.1)을 얻었다. 융점 >220℃(분해).  $C_{12}H_{14}N_3O_5PS_2 + 0.15 HBr + 0.08 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.06; H: 3.71; N: 10.8. 실측치: C: 37.46; H: 3.48; N: 10.38.
- <1084> 실시예 45.
- <1085> 2-아미노-6-메톡시-4-포스포노메톡시벤조티아졸의 제조.
- <1086> 단계 A. 2-히드록시-4-메톡시니트로벤젠에 실시예 32의 단계 B, 실시예 27의 단계 B, 실시예 29의 단계 B, 실시예 27의 단계 D를 적용하여 2-아미노-6-메톡시-4-포스포노메톡시벤조티아졸 (45.1)을 얻었다. 융점 >230℃(분해).  $C_9H_{11}N_2O_5PS + 0.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 36.12; H: 4.04; N: 9.36. 실측치: C: 36.18; H: 3.81; N: 9.47.
- <1087> 실시예 46.
- <1088> 2-아미노-7-에틸-6-메틸-4-포스포노메톡시벤조티아졸.
- <1089> 단계 A. 2-플루오로-4-메틸 니트로벤젠에 실시예 31의 단계 A, 실시예 27의 단계 C, 실시예 34의 단계 A, 실시예 32의 단계 B, 실시예 29의 단계 B, 실시예 27의 단계 D를 적용하여 2-아미노-7-에틸-6-메틸-4-포스포노메톡시벤조티아졸 (46.1)을 얻었다. 융점 >250℃(분해).  $C_{11}H_{15}N_2O_4PS + 0.1 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 42.57; H: 4.90; N: 9.03. 실측치: C: 42.32; H: 4.71; N: 8.87.
- <1090> 실시예 47.
- <1091> 2-아미노-7-브로모-6-메틸-4-포스포노메톡시벤조티아졸.
- <1092> 단계 A. 2-플루오로-4-메틸 니트로벤젠에 실시예 31의 단계 A, 실시예 27의 단계 C, 실시예 30의 단계 B, 실시예 33의 단계 A, 실시예 27의 단계 D를 적용하여 2-아미노-7-브로모-6-메틸-4-포스포노메톡시벤조티아졸을 얻었다 (47.1). 융점 >250℃(분해).  $C_9H_{10}N_2O_4PSBr + 0.3 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 28.64; H: 2.75; N: 7.42. 실측치: C: 28.62; H: 2.60; N: 7.42.
- <1093> 실시예 48.
- <1094> 2-아미노-7-플루오로-6-메틸-4-포스포노메톡시벤조티아졸.
- <1095> 단계 A. 2-히드록시-4-메틸-5-플루오로 니트로벤젠에 실시예 27의 단계 B, 실시예 32의 단계 B, 실시예 33의 단계 A, 실시예 27의 단계 D를 적용하여 2-아미노-7-플루오로-6-메틸-4-포스포노메톡시벤조티아졸 (48.1)을 얻었다. 융점 >250℃(분해).  $C_9H_{10}N_2O_4PSF + 0.1 HBr$ 에 대한 분석 계산치: C: 35.99; H: 3.39; N: 9.33. 실측치: C: 35.84; H: 3.32; N: 9.31.
- <1096> (48.2) 상기한 바와 동일한 순차 반응( $NO_2$ 의 환원을  $SnCl_2$  방법, 즉 실시예 30의 단계 B를 이용하여 행한 것을 제외)을 이용하고 2-히드록시-5-클로로-4-메틸 아닐린으로 출발하여 2-아미노-7-클로로-6-메틸-4-포스포노메톡시벤조티아졸을 얻었다. 융점 >250℃(분해).  $C_9H_{10}N_2O_4PSCl + 0.6 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 34.62; H:

3.36; N: 8.97. 실측치: C: 34.48; H: 3.40; N: 8.72.

- <1097> **실시예 49.**
- <1098> **2-아미노-6-브로모-7-메톡시-4-포스포노메톡시벤조티아졸.**
- <1099> **단계 A.** 2-아미노-4,7-디메톡시 벤조티아졸[실시예 28의 단계 A 절차를 이용하여 1-(2,5-디메톡시페닐)-2-티오 우레아로부터 제조]에 단계 C를 적용하여 2-아미노-4,7-디메톡시-6-브로모 벤조티아졸을 얻었다.
- <1100> **단계 B.**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 2-아미노-4,7-디메톡시-6-브로모 벤조티아졸 1mmol의 용액에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의  $\text{BBr}_3$  2.2mmol을 0℃에서 16시간 동안 가하였다. 수성 마무리처리(work-up) 및 크로마토그래피로 2-아미노-4-히드록시-6-브로모-7-메톡시 벤조티아졸을 얻었다.
- <1101> **단계 C.** 2-아미노-4-히드록시-6-브로모-7-메톡시 벤조티아졸에 실시예 27의 단계 B, 실시예 27의 단계 D를 적용하여 2-아미노-6-브로모-7-메톡시-4-포스포노메톡시벤조티아졸 (49.1)을 얻었다. 융점 >250℃(분해).  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{PSBr}$ 에 대한 분석 계산치: C: 29.28; H: 2.73; N: 7.59. 실측치: C: 28.90; H: 3.05; N: 7.20.
- <1102> **실시예 50.**
- <1103> **비스-포스포로아미드 프로드러그를 위한 일반적 절차: 디클로리데이트 형성.**
- <1104> 디클로로에탄 5ml 중의 포스포산 1mmol의 현탁액에 피리딘 0.1mmol(또는 DMF 0.1mmol)에 이어 티오닐 클로라이드 6mmol을 가하고, 2.5시간 동안 가열환류시켰다. 용매 및 과량의 티오닐 클로라이드를 감압하에 제거하고, 건조시켜 디클로리데이트를 얻었다.
- <1105> 커플링 반응:
- <1106> 방법 A: 조생성 디클로리데이트를 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5ml 중에 넣고, 아미노산 에스테르 8mmol을 0℃에서 가하였다. 생성 혼합물을 16시간 동안 교반시키면서 실온이 되게 하였다. 반응 혼합물에 수성 마무리처리 및 크로마토그래피를 행하였다.
- <1107> 방법 B: 조생성 디클로리데이트를 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5ml 중에 넣고, 아미노산 에스테르 4mmol 및 N-메틸이미다졸 4mmol의 혼합물을 0℃에서 가하였다. 생성 혼합물을 16시간 동안 교반시키면서 실온이 되게 하였다. 반응 혼합물에 수성 마무리처리 및 크로마토그래피를 행하였다.
- <1108> 하기 화합물들을 이러한 방식으로 제조하였다.
- <1109> (50.1) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-N,N-비스(L-글루탐산 디에틸에스테르)포스포노아미도)푸라닐]티아졸.  $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{PS}$ 에 대한 분석 계산치: C: 51.78; H: 6.74; N: 8.33. 실측치: C: 51.70; H: 6.64; N: 8.15.
- <1110> (50.2) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-N,N-비스(L-알라닌산 디벤질에스테르)포스포노아미도)푸라닐]티아졸.  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS}$ 에 대한 분석 계산치: C: 59.60; H: 5.97; N: 8.97. 실측치: C: 59.27; H: 5.63; N: 8.74.
- <1111> (50.3) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N-비스(벤질옥시카르보닐메틸)포스포노디아미도)푸라닐]티아졸.  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS} + 0.3 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 46.93; H: 5.22; N: 11.34. 실측치: C: 46.92; H: 5.00; N: 11.22.
- <1112> (50.4) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N-비스(벤질옥시카르보닐메틸)포스포노디아미도)푸라닐]티아졸.  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS}$ 에 대한 분석 계산치: C: 58.38; H: 5.57; N: 9.39. 실측치: C: 58.20; H: 5.26; N: 9.25.
- <1113> (50.5) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((R)-1-메톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도)푸라닐]티아졸.  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS} + 0.6 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 44.97; H: 5.82; N: 10.70. 실측치: C: 44.79; H: 5.46; N: 10.48.
- <1114> (50.6) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((S)-1-메톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도)푸라닐]티아졸. 융점 164-165℃.  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS} + 0.61 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 46.99; H: 6.24; N: 10.14. 실측치: C: 47.35; H: 5.85; N: 9.85.
- <1115> (50.7) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((t-부톡시카르보닐)메틸)포스포노아미도)푸라닐]티아졸.

$C_{23}H_{37}N_4O_6PS + 0.15 CH_2Cl_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 51.36; H: 6.94; N: 10.35. 실측치: C: 51.34; H: 6.96; N: 10.06.

<1116> (50.8) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스(에톡시카르보닐)메틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸.  
 $C_{19}H_{29}N_4O_6PS + 0.1 EtOAc + 0.47 CH_2Cl_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 45.79; H: 5.94; N: 10.75. 실측치: C: 46.00; H: 5.96; N: 10.46.

<1117> (50.9) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-(2-비스(N-(1-메틸-1-에톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸.  
 융점 142-145°C.  $C_{23}H_{37}N_4O_6PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 52.26; H: 7.06; N: 10.60. 실측치: C: 52.21; H: 6.93; N: 10.62.

<1118> (50.10) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스(에톡시카르보닐)메틸)-N,N'-디메틸포스포노아미도]푸라닐}티아졸.  
 $C_{21}H_{33}N_4O_6PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 50.39; H: 6.65; N: 11.19. 실측치: C: 50.57; H: 6.56; N: 11.06.

<1119> (50.11) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((S)-1-벤질옥시카르보닐-2-메틸)프로필)포스포노아미도]푸라닐}티아졸.  
 $C_{35}H_{45}N_4O_6PS + 0.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 60.94; H: 6.72; N: 8.12. 실측치: C: 61.01; H: 6.48; N: 7.82.

<1120> (50.12) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((S)-1-메톡시카르보닐-3-메틸)부틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸.  
 $C_{25}H_{41}N_4O_6PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 53.94; H: 7.42; N: 10.06. 실측치: C: 54.12; H: 7.62; N: 9.82.

<1121> (50.13) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((R)-1-에톡시카르보닐-2-(S-벤질))에틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸.  
 $C_{35}H_{45}N_4O_6PS + 0.4$  톨루엔에 대한 분석 계산치: C: 58.07; H: 6.21; N: 7.17. 실측치: C: 57.87; H: 6.14; N: 6.81.

<1122> (50.14) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((S)-1-에톡시카르보닐-3-(S-메틸))부틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸.  
 $C_{23}H_{37}N_4O_6PS + 0.3$ 에 대한 분석 계산치: C: 46.61; H: 6.92; N: 9.45. 실측치: C: 46.26; H: 6.55; N: 9.06.

<1123> (50.15) 2-아미노-5-프로필티오-4-{2-[5-(N,N'-(1-(S)에톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸.  
 $C_{20}H_{31}N_4O_6PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 46.32; H: 6.03; N: 10.80. 실측치: C: 46.52; H: 6.18; N: 10.44.

<1124> (50.16) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((S)-1-벤질옥시카르보닐-2-메틸)이소부틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸.  
 $C_{37}H_{49}N_4O_6PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 62.69; H: 6.97; N: 7.90. 실측치: C: 62.85; H: 7.06; N: 7.81.

<1125> (50.17) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((S)-1-에톡시카르보닐-3-메틸)부틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸.  
 $C_{27}H_{45}N_4O_6PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 55.46; H: 7.76; N: 9.58. 실측치: C: 55.35; H: 7.94; N: 9.41.

<1126> (50.18) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((S)-1-에톡시카르보닐-2-메틸)프로필)포스포노아미도]푸라닐}티아졸.  
 $C_{25}H_{41}N_4O_6PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 53.94; H: 7.42; N: 10.06. 실측치: C: 54.01; H: 7.58; N: 9.94.

<1127> (50.19) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((S)-1-에톡시카르보닐-2-페닐)에틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸.  
 $C_{33}H_{41}N_4O_6PS + 0.15 CH_2Cl_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 59.83; H: 6.26; N: 8.42. 실측치: C: 59.88; H: 6.28; N: 8.32.

<1128> (50.20) 2-아미노-5-프로필티오-4-{2-[5-(N,N'-(1-메틸-에톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸.  
 융점 110-115°C.  $C_{22}H_{35}N_4O_6PS_2 + 0.4 HCl + 0.5 Et_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 48.18; H: 6.81; N: 9.36. 실측치: C: 48.38; H: 6.60; N: 8.98.

<1129> (50.21) 2-아미노-5-메틸티오-4-{2-[5-(N,N'-비스(1-메틸-1-에톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도]푸라닐}티아



줄.  $C_{20}H_{31}N_4O_6PS_2 + 0.5 H_2O$ 에 대한 분석 계산치: C: 45.53; H: 6.11; N: 10.62. 실측치: C: 45.28; H: 5.85; N: 10.56.

**실시예 51.**

**혼합 비스-포스포로아미데이트 프로드러그를 위한 일반적 절차.**

조생성 디클로리데이트(1mmol, 실시예 50에서 기술한 바와 같이 제조)의 건조  $CH_2Cl_2$  5ml 중의 용액에 아민(1mmol)에 이어서 4-디메틸아미노피리딘(3mmol)을 0℃에서 가하였다. 생성 혼합물을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반시켰다. 반응물을 도로 0℃로 냉각시킨 후, 아미노산 에스테르(2mmol)을 가하고 실온에서 16시간 동안 방치하였다. 반응 혼합물에 수성 마무리처리를 행하고, 혼합 비스-포스포로아미데이트 프로드러그를 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

하기 화합물들을 이러한 방식으로 제조하였다.

**(51.1)**

2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N-모르폴리노-N'-(1-메틸-1-에톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸. 융점. 182-183℃.  $C_{21}H_{33}N_4O_5PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 52.05; H: 6.86; N: 11.56. 실측치: C: 51.66; H: 6.68; N: 11.31.

**(51.2)**

2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N-피롤리디노-N'-(1-메틸-1-에톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸. 융점. 189-190℃.  $C_{21}H_{33}N_4O_4PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 53.83; H: 7.10; N: 11.96. 실측치: C: 54.15; H: 7.48; N: 12.04.

**실시예 52.**

**무카이야마(Mukaiyama)의 방법을 약간 변형시켜 이용한 비스-포스포로아미드 프로드러그 합성.**

[*J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 8528.]

1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미디온(DMPU), 피리딘 및  $Et_3N$ 의 1:1:1 혼합물 9ml 중의 포스포산 1.0mmol 및 아미노산 에스테르염 2.0mmol(예; 알라닌 에틸 에스테르 HCl염)의 현탁액에 피리딘 3ml 중의 알드리티올 4mmol 및  $PPh_3$  4mmol의 사전에 혼합된 용액을 가하였다. 90℃에서 16시간 후, 용매인 피리딘 및  $Et_3N$ 을 감압하에 제거하였다. 잔류 용액을 헥산(100ml)으로 희석시, 조생성물이 오일로서 나왔고 이를 크로마토그래피로 정제하였다.

하기 화합물들을 이러한 방법을 이용하여 제조하였다.

**(52.1)** 2-아미노-4-[(N,N'-(1-(S)-에톡시카르보닐)에틸)포스포노디아미도메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸. 융점. 153-156℃.  $C_{22}H_{33}N_4O_6PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 51.55; H: 6.49; N: 10.93. 실측치: C: 51.39; H: 6.24; N: 10.96.

**(52.2)**

2-아미노-5-이소프로필-4-[(N,N'-(1-(S)-에톡시카르보닐)에틸)포스포노디아미도메톡시카르보닐]-티아졸.  $C_{18}H_{31}N_4O_7PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 45.18; H: 6.53; N: 11.71. 실측치: C: 45.33; H: 6.56; N: 11.46.

**(52.3)** 4-아미노-7-에틸-5-플루오로-1-이소부틸-2-[5-({N,N'-(1-(S)-에톡시카르보닐)에틸}포스포노디아미도)푸라닐]벤즈이미다졸.  $C_{27}H_{39}N_5O_6PF$ 에 대한 분석 계산치: C: 55.95; H: 6.78; N: 12.08. 실측치: C: 55.73; H: 6.65; N: 11.72.

**(52.4)**

2-아미노-5-에톡시카르보닐-4-[2-(5-({N,N'-(1-(S)-에톡시카르보닐)에틸}포스포노)푸라닐]티아졸.  $C_{20}H_{29}N_4O_8PS + 0.3 CH_2Cl_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 44.99; H: 5.50; N: 10.34. 실측치: C: 44.68; H: 5.30; N: 10.37.

**(52.5)** 2-아미노-4-[(N,N'-(1-(S)-에톡시카르보닐)메틸)포스포노디아미도메톡시]-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸. 융점. 177-178℃.  $C_{20}H_{29}N_4O_6PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 49.58; H: 6.03; N: 11.56. 실측치:

C: 49.20; H: 5.95; N: 11.51.

- <1146> (52.6) 2-아미노-5-이소프로필-4-[(N,N'-(1-(S)-에톡시카르보닐)메틸)포스포노디아미도메톡시카르보닐]-티아졸. 융점. 122-125°C.  $C_{16}H_{27}N_4O_7$  PS에 대한 분석 계산치: C: 42.66; H: 6.04; N: 12.44. 실측치: C: 42.60; H: 6.08; N: 12.43.
- <1147> (52.7) 2-아미노-4-{N,N'-(1-(S)-에톡시카르보닐)에틸}포스포노메톡시-6-브로모-7-클로로-벤조티아졸. 융점. 210-212°C.  $C_{18}H_{25}N_4O_6PSBrCl$ 에 대한 분석 계산치: C: 37.81; H: 4.41; N: 9.80. 실측치: C: 37.88; H: 4.35; N: 9.84.
- <1148> (52.8) 2-아미노-5-프로필티오-4-{2-[5-(N,N'-비스(S)-1-메톡시카르보닐-2-(t-부톡시)에틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸.  $C_{26}H_{43}N_4O_8PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 49.20; H: 6.83; N: 8.83. 실측치: C: 49.38; H: 6.68; N: 8.65.
- <1149> (52.9) 2-아미노-5-프로필티오-4-{2-[5-(N,N'-비스(S)-1-에톡시카르보닐-2-메틸부틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸.  $C_{26}H_{43}N_4O_6PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 51.81; H: 7.19; N: 9.30. 실측치: C: 52.03; H: 6.78; N: 9.04.
- <1150> (52.10) 2-아미노-5-프로필티오-4-[2-{5-(N,N'-비스(S)-1-에톡시카르보닐-2-메틸프로필)포스포노아미도}푸라닐]티아졸.  $C_{24}H_{39}N_4O_6PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 50.16; H: 6.84; N: 9.75. 실측치: C: 50.01; H: 6.76; N: 9.66.
- <1151> (52.11) 2-아미노-5-프로필티오-4-[2-{5-(N,N'-비스(S)-1-메톡시카르보닐-2-(t-부톡시)프로필)포스포노아미도}푸라닐]티아졸.  $C_{28}H_{47}N_4O_8PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 50.74; H: 7.15; N: 8.45. 실측치: C: 51.08; H: 7.33; N: 8.25.
- <1152> (52.12) 2-아미노-프로필티오-4-[2-{5-(N,N'-비스(1-에톡시카르보닐)시클로헥틸)포스포노아미도}푸라닐]티아졸.  $C_{26}H_{39}N_4O_6PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 52.16; H: 6.57; N: 9.36. 실측치: C: 52.55; H: 6.53; N: 9.31.
- <1153> (52.13) 2-아미노-5-프로필티오-4-[2-{5-(N,N'-비스(S)-1-에톡시카르보닐)프로필포스포노아미도}푸라닐]티아졸.  $C_{22}H_{35}N_4O_6PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 48.34; H: 6.45; N: 10.25. 실측치: C: 48.65; H: 6.29; N: 10.23.
- <1154> (52.14) 2-아미노-4-{N,N'-(1-(S)-에톡시카르보닐)에틸}포스포노메톡시-6-클로로-7-메틸-벤조티아졸. 융점. 178-180°C.  $C_{19}H_{28}N_4O_6PSCl$ 에 대한 분석 계산치: C: 45.02; H: 5.57; N: 11.05. 실측치: C: 45.12; H: 5.49; N: 10.92.
- <1155> (52.15) 2-아미노-5-메틸티오-4-{2-[5-(N,N'-비스((S)-1-에톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸. 융점. 94-95°C.  $C_{18}H_{27}N_4O_6PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 44.07; H: 5.55; N: 11.42. 실측치: C: 44.42; H: 5.44; N: 11.29.
- <1156> (52.16) 2-아미노-프로필티오-4-[2-{5-(N,N'-비스((S)-1-에톡시카르보닐)부틸)포스포노아미도}푸라닐]티아졸.  $C_{24}H_{39}N_4O_6PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 50.16; H: 6.84; N: 9.75. 실측치: C: 49.96; H: 6.91; N: 9.68.
- <1157> (52.17) 2-아미노-프로필티오-4-[2-{5-(N,N'-비스((S)-1-에톡시카르보닐)시클로헥사닐메틸)포스포노아미도}푸라닐]티아졸.  $C_{30}H_{47}N_4O_6PS_2$ 에 대한 분석 계산치: C: 55.03; H: 7.23; N: 8.56. 실측치: C: 54.89; H: 7.14; N: 8.42.
- <1158> (52.18) 2-아미노-4-{N,N'-(1-(S)-에톡시카르보닐)에틸}포스포노메톡시-6-메톡시-벤조티아졸. 융점. 144-146°C.  $C_{19}H_{29}N_4O_7PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 46.72; H: 5.98; N: 11.47. 실측치: C: 46.76; H: 5.72; N: 11.33.
- <1159> (52.19) 2-아미노-4-{N,N'-(에톡시카르보닐)메틸}포스포노메톡시-6-메톡시-벤조티아졸. 융점. 150-152°C.  $C_{17}H_{25}N_4O_7PS$ 에 대한 분석 계산치: C: 44.35; H: 5.47; N: 12.17. 실측치: C: 44.74; H: 5.45; N: 11.99.
- <1160> (52.20) 2-아미노-7-에틸-4-{N,N'-(1-(S)-에톡시카르보닐)에틸}포스포노메톡시-6-메틸-벤조티아졸.

C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS에 대한 분석 계산치: C: 50.39; H: 6.65; N: 11.19. 실측치: C: 50.22; H: 6.34; N: 11.30.

- <1161> (52.21) 2-아미노-4-{N,N'-(1-(S)-에톡시카르보닐)에틸}포스포노메톡시-6-메틸-벤조티아졸. C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS에 대한 분석 계산치: C: 48.30; H: 6.19; N: 11.86. 실측치: C: 48.67; H: 5.90; N: 11.86.
- <1162> (52.22) 2-아미노-4-{N,N'-(1-메틸-1-에톡시카르보닐)에틸}포스포노메톡시-6-클로로-7-메틸-벤조티아졸. 융점 170-172°C. C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PSCl에 대한 분석 계산치: C: 47.15; H: 6.03; N: 10.47. 실측치: C: 47.22; H: 5.87; N: 10.08.
- <1163> (52.23) 2-아미노-7-에틸-4-{N,N'-비스(에톡시카르보닐메틸)}포스포노메톡시-6-메틸-벤조티아졸. C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS에 대한 분석 계산치: C: 48.30; H: 6.19; N: 11.86. 실측치: C: 47.98; H: 6.36; N: 11.88.
- <1164> (52.24) 2-아미노-4-{N,N'-비스(에톡시카르보닐메틸)}포스포노메톡시-6-메틸-벤조티아졸. C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS + 0.5 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 45.03; H: 5.78; N: 12.36. 실측치: C: 44.80; H: 6.10; N: 12.40.
- <1165> (52.25) 2-아미노-5-프로필티오-4-[2-{5-(N,N'-비스((S)1-t-부톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도)}푸라닐]티아졸. C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS<sub>2</sub>에 대한 분석 계산치: C: 50.16; H: 6.84; N: 9.75. 실측치: C: 50.26; H: 6.71; N: 9.51.
- <1166> (52.26) 2-아미노-5-프로필티오-4-[2-{5-(N,N'-비스((S)1-n-부톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도)}푸라닐]티아졸. C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS<sub>2</sub>에 대한 분석 계산치: C: 50.16; H: 6.84; N: 9.75. 실측치: C: 50.38; H: 6.64; N: 9.64.
- <1167> (52.27) 2-아미노-5-에톡시카르보닐-4-[2-(5-{(N,N'-(1-(S)-에톡시카르보닐)프로필}포스포노)푸라닐]티아졸. C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>PS에 대한 분석 계산치: C: 48.52; H: 6.11; N: 10.29. 실측치: C: 48.62; H: 6.02; N: 10.26.
- <1168> (52.28) 2-아미노-5-에톡시카르보닐-4-[2-(5-{(N,N'-(1-(S)-에톡시카르보닐)부틸}포스포노)푸라닐]티아졸. C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>PS에 대한 분석 계산치: C: 50.34; H: 6.51; N: 9.78. 실측치: C: 50.34; H: 6.57; N: 9.65.
- <1169> (52.29) 2-아미노-5-에톡시카르보닐-4-[2-(5-{(N,N'-(1-에톡시카르보닐)시클로헥틸}포스포노)푸라닐]티아졸. C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>PS에 대한 분석 계산치: C: 52.34; H: 6.25; N: 9.39. 실측치: C: 52.02; H: 6.20; N: 9.34.
- <1170> (52.30) 2-아미노-5-에톡시카르보닐-4-[2-{5-(N,N'-비스(S)-1-에톡시카르보닐-2-메틸프로필}포스포노아미도)}푸라닐]티아졸. C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>PS에 대한 분석 계산치: C: 50.34; H: 6.51; N: 9.78. 실측치: C: 50.56; H: 6.40; N: 9.65.
- <1171> (52.31) 2-아미노-5-프로필티오-4-[2-{5-(N,N'-비스-코우마린}포스포노아미도)}푸라닐]티아졸. C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS<sub>2</sub>에 대한 분석 계산치: C: 55.44; H: 3.82; N: 9.24. 실측치: C: 55.52; H: 3.66; N: 9.01.
- <1172> (52.32) 2-아미노-5-프로필티오-4-[2-{5-(N,N'-비스((S)1-이소프로폭시카르보닐)에틸)포스포노아미도)}푸라닐]티아졸. C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS<sub>2</sub>에 대한 분석 계산치: C: 48.34; H: 6.45; N: 10.25. 실측치: C: 48.03; H: 6.45; N: 10.09.
- <1173> (52.33) 2-아미노-5-프로필티오-4-[2-{5-(N,N'-비스((S)1-n-프로폭시카르보닐)에틸)포스포노아미도)}푸라닐]티아졸. C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS<sub>2</sub>에 대한 분석 계산치: C: 48.34; H: 6.45; N: 10.25. 실측치: C: 48.39; H: 6.27; N: 10.20.
- <1174> (52.34) 2-아미노-5-프로필티오-4-[2-{5-(N,N'-비스((S)1-시클로헥톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도)}푸라닐]티아졸. C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS<sub>2</sub>에 대한 분석 계산치: C: 52.16; H: 6.57; N: 9.36. 실측치: C: 52.07; H: 6.51; N: 9.10.
- <1175> (52.35) 2-아미노-6-에틸-7-플루오로-4-{N,N'-(1-(S)-에톡시카르보닐)에틸}포스포노메톡시-벤조티아졸. C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PSF에 대한 분석 계산치: C: 47.61; H: 5.99; N: 11.10. 실측치: C: 47.59; H: 5.79; N: 10.90.
- <1176> (52.36) 2-아미노-6-에틸-7-플루오로-4-{N,N'-(1-에톡시카르보닐)메틸}포스포노메톡시-벤조티아졸. C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PSF에 대한 분석 계산치: C: 45.38; H: 5.50; N: 11.76. 실측치: C: 45.07; H: 5.25; N: 11.49.
- <1177> (52.37) 2-아미노-7-브로모-4-{N,N'-(1-(S)-에톡시카르보닐)에틸}포스포노메톡시-6-메틸벤조티아졸.

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PSBr에 대한 분석 계산치: C: 41.39; H: 5.12; N: 10.16. 실측치: C: 41.40; H: 5.05; N: 9.94.

<1178> (52.38) 2-아미노-4-{N,N'-(1-에톡시카르보닐)메틸에틸}포스포노메톡시-6-메틸벤조티아졸. C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS + 0.5 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 49.50; H: 6.73; N: 11.00. 실측치: C: 49.18; H: 6.61; N: 11.39.

<1179> (52.39) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-{5-(N,N'-비스((S)-1-(1-에톡시카르보닐)프로필)포스포노아미도)}푸라닐]티아졸. C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS에 대한 분석 계산치: C: 52.26; H: 7.06; N: 10.60. 실측치: C: 52.47; H: 7.29; N: 10.77.

<1180> (52.40) 2-아미노-5-프로필티오-4-[2-{5-(N,N'-비스((S)-1-시클로헥실메톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도)}푸라닐]티아졸. C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS<sub>2</sub>에 대한 분석 계산치: C: 55.03; H: 7.23; N: 8.56. 실측치: C: 55.08; H: 7.35; N: 8.39.

<1181> (52.41) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-{5-(1-에톡시카르보닐)시클로펜틸}포스포노아미도)}푸라닐]티아졸. C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS에 대한 분석 계산치: C: 55.85; H: 7.12; N: 9.65. 실측치: C: 55.62; H: 6.81; N: 9.66.

<1182> (52.42) 2-아미노-4-{N,N'-(1-에톡시카르보닐)시클로펜틸}포스포노메톡시-7-플루오로-6-메틸 벤조티아졸. C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PSF + 0.15 Et<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 53.63; H: 6.68; N: 9.40. 실측치: C: 53.93; H: 6.39; N: 9.50.

<1183> (52.43) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-{5-(N,N'-비스((S)-1-(1-네오펜톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도)}푸라닐]티아졸. C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS + 0.1 H<sub>2</sub>O에 대한 분석 계산치: C: 55.29; H: 7.77; N: 9.55. 실측치: C: 54.90; H: 7.68; N: 9.44.

<1184> (52.44) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((R,S)-1-(1-에톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도)]푸라닐}티아졸. 융점 143-146°C. C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS에 대한 분석 계산치: C: 50.39; H: 6.65; N: 11.19. 실측치: C: 50.33; H: 6.58; N: 11.00.

<1185> (52.45) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-{5-(N,N'-비스((S)-1-(1-이소프로톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도)}푸라닐]티아졸. C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS에 대한 분석 계산치: C: 52.26; H: 7.06; N: 10.60. 실측치: C: 52.34; H: 7.02; N: 10.50.

<1186> (52.46) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-{5-(N,N'-비스((S)-1-(1-프로톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도)}푸라닐]티아졸. C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS + 0.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 대한 분석 계산치: C: 51.66; H: 6.98; N: 10.43. 실측치: C: 51.50; H: 7.01; N: 10.63.

<1187> (52.47) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-{5-(N,N'-비스((S)-1-(1-이소부톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도)}푸라닐]티아졸. C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>PS에 대한 분석 계산치: C: 53.94; H: 7.42; N: 10.06. 실측치: C: 53.59; H: 7.64; N: 9.98.

<1188> (52.48) 2-아미노-5-프로필티오-4-{2-[5-(N,N'-비스((S)-1-에톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도]푸라닐}옥사졸. C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>PS에 대한 분석 계산치: C: 47.80; H: 6.22; N: 11.15. 실측치: C: 47.90; H: 6.17; N: 10.92.

<1189> (52.49) 2-아미노-5-프로필티오-4-{2-[5-(N,N'-비스(1-에톡시카르보닐)메틸)포스포노아미도]푸라닐}옥사졸. C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>PS에 대한 분석 계산치: C: 45.57; H: 5.74; N: 11.81. 실측치: C: 45.87; H: 5.68; N: 11.68.

<1190> (52.50) 2-아미노-5-(이소부틸-d<sub>9</sub>)-4-[2-{5-(N,N'-비스(S)-1-(1-에톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도}푸라닐]티아졸. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>D<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> SP에 대한 분석 계산치: C: 49.50; H: 4.75; N: 10.99. 실측치: C: 49.89; H: 6.55; N: 10.97.

<1191> 본 발명의 방법의 이용의 예들은 다음을 포함한다. 이러한 실시예들은 예시적이며 본 발명의 방법을 이러한 실시예만으로 한정하지 않는다는 것이 이해될 것이다.

<1192> 명확간결을 위하여, 하기 생물학적 실시예에서 화합물들은 합성 실시예 번호로 언급될 것이다.

- <1193> 화합물 A는 4-아미노-5-플루오로-7-에틸-1-이소부틸-2-(2-포스포노-5-푸라닐)벤즈이미다졸이다.
- <1194> 화합물 B는 4-아미노-5-플루오로-1-시클로프로필메틸-2-(2-포스포노-5-푸라닐)벤즈이미다졸이다.
- <1195> 화합물 C는 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[N-(1-메틸-1-카르복시)에틸모노포스포노아미도]푸라닐}티아졸이다.
- <1196> 하기 실시예 외에, 글루코스신합성을 억제하는 화합물을 동정하는데 유용할 수 있는 분석법으로는 하기 당뇨병 동물 모델을 포함한다:
- <1197> i. 알록산 또는 스트렙토조토신과 같은 특정 화학적 세포독소에 의해 췌장 b세포가 파괴된 동물(예; 스트렙토조토신-처리된 생쥐(mouse), 쥐(rat), 개 및 원숭이). 문헌[Kodama, H., Fujita, M., Yamaguchi, I., *Japanese Journal of Pharmacology* 66, 331-336 (1994)](생쥐); [Youn, J.H., Kim, J.K., Buchanan, T.A., *Diabetes* 43, 564-571 (1994)](쥐); [Le Marchand, Y., Loten, E.G., Assimacopoulos-Jannet, F. 등, *Diabetes* 27, 1182-88 (1978)](개); 및 [Pitkin, R.M., Reynolds, W.A., *Diabetes* 19, 70-85 (1970)](원숭이).
- <1198> ii. C57BL/Ks db/db, C57BL/Ks ob/ob 및 C57BL/6J ob/ob 변종(Jackson laboratory, Bar Harbor)과 같은 돌연변이 생쥐 및 옐로우 오비스(Yellow Obese), T-KK 및 뉴질랜드 오비스(New Zealand Obese)와 같은 기타 동물들. 문헌[Coleman, D.L., Hummel, K.P., *Diabetologia* 3, 238-248 (1967)](C57BL/Ks db/db); [Coleman, D.L., *Diabetologia* 14, 141-148 (1978)](C57BL/6J ob/ob); [Wolff, G.L., Pitot, H.C., *Genetics* 73, 109-123 (1973)](옐로우 오비스); [Dulin, W.E., Wyse, B.M., *Diabetologia* 6, 317-323 (1970)](T-KK); 및 [Bielschowsky, M., Bielschowsky, F. Prodeedings of the University of Otago Medical School 31, 29-31 (1953)](뉴질랜드 오비스).
- <1199> iii. 스트렙토조토신 또는 텍사메타손으로 당뇨병 발증된 Zucker fa/fa 쥐, Zucker diabetic fatty 쥐 및 Wistar Kyoto fatty 쥐와 같은 돌연변이 쥐. 문헌[Stolz, K.J., Martin, R.J., *Journal of Nutrition* 112, 997-1002 (1982)](스트렙토조토신); [Ogawa, A., Johnson, J.H., Ohnbede, M., McAllister, C.T., Inman, L., Alam, T., Unger, R.H., *The Journal of Clinical Investigation* 90, 497-504 (1992)](텍사메타손); [Clark, J.B., Palmer, C.J., Shaw, W.N., *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 173, 68-75 (1983)](Zucker Diabetic Fatty 쥐); 및 [Idida, H., Shino, A., Matsuo, T. 등, *Diabetes* 30, 1045-1050 (1981)](Wistar Kyoto Fatty 쥐).
- <1200> iv. 중국 햄스터, 기니아 피그, 뉴질랜드 흰토끼와 같은 일시 당뇨발증 동물 및 붉은털원숭이(Rhesus monkey) 및 다람쥐원숭이(Squirrel monkey)와 같은 비인간 영장류. 문헌[Gerritsen, G.C., Connel, M.A., Blanks, M.C., *Proceedings of the Nutrition Society* 40, 237-245 (1981)](중국 햄스터); [Lang, C.M., Munger, B.L., *Diabetes* 25, 434-443 (1976)](기니아 피그); [Conaway, H.H., Brown, C.J., Sanders, L.L. 등, *Journal of Heredity* 71, 179-186 (1980)](뉴질랜드 흰토끼); [Hansen, B.C., Bodkin, M.L., *Diabetologia* 29, 713-719 (1986)](붉은털원숭이); 및 [Davidson, I.W., Lang, C.M., Blackwell, W.L., *Diabetes* 16, 395-401 (1967)](다람쥐원숭이).
- <1201> v. 사막쥐(sand rat), 가시쥐(spiny mouse), 몽골리안 게르빌루스쥐(Mongolian Gerbil)과 같은 영양 유발 당뇨발증 동물 및 코헨 수크로스-유발(Cohen Sucrose-Induced) 당뇨발증 쥐. 문헌[Schmidt Nielsen, K., Hainess, H.B., Hackel, D.B., *Science* 143, 689-690 (1964)](사막쥐); [Gonet, A.E., Stauffacher, W., Pictet, R. 등, *Diabetologia* 1, 162-171 (1965)](가시쥐); [Boquist, L., *Diabetologia* 8, 274-282 (1972)](몽골리안 게르빌루스쥐); 및 [Cohen, A.M., Teitebaum, A., Saliternik, R., *Metabolism* 21, 235-240 (1972)](코헨 수크로스-유발 당뇨발증 쥐).
- <1202> vi. 유전적 경향, 유전공학, 선택적 육종 또는 화학적 또는 영양학적 유도로부터 일어나는 특징: 손상된 내당력(glucose tolerance), 인슐린 내성, 고혈당, 비만, 촉진된 글루코스신합성, 증가된 간의 당생성 중 하나 또는 이들의 조합을 갖는 임의의 기타 동물.
- <1203> **실시예 A. 인간의 간 FBPPase의 억제**
- <1204> 인간의 간 FBPPase-인코딩 플라스미드로 변형된 대장균(E. coli) 균주 BL21을 스톨니 브룩의 뉴욕 주립대학 M.R. El-Maghrabi 박사로부터 얻었다. 효소를 문헌 [M. Gidh-Jain 등, 1994, *The Journal of Biological Chemistry* 269, pp 27732-27738]에 기술된 바와 같은 재조합 대장균 배양물 10리터로부터 정제하였다. 포스포포도당 이성화효소 및 포도당 6-인산 탈수소효소를 커플링 효소로서 이용하여, 생성물(과당 6-인산)의 형성과 NADP<sup>+</sup> 및 펜

아진 메토술페이트(PMS)를 통한 디메틸티아졸디페닐테트라졸륨 브로마이드(MTT)의 환원을 커플링시키는 반응들에서 분광학적으로 효소 활성을 측정하였다. 반응 혼합물( $200\mu\ell$ )를 96-웰 미소판(microtitre plate)에 채워넣는데, 이것은 50mM 트리스-HCl, pH 7.4, 100mM KCl, 5mM EGTA, 2mM  $MgCl_2$ , 0.2mM NADP, 1mg/ml BSA, 1mM MTT, 0.6mM PMS, 1유닛/ml 포스포포도당 이성화효소, 2유닛/ml 포도당 6-인산 탈수소효소 및 0.150mM 기질(과당 1,6-이인산)으로 이루어졌다. 억제제 농도는  $0.01\mu M$  내지  $10\mu M$ 로 변화가 있다. 반응은 순수 hIFBPase 0.002유닛의 첨가로 개시되며, 분자 디바이스 플레이트(Molecular device plate) 판독기( $37^\circ C$ ) 590nm에서 7분간 모니터링 하였다.

하기 표는 제조된 몇가지 화합물들에 대한  $IC_{50}$  값을 제공한다. AMP에 대한  $IC_{50}$ 은  $1\mu M$ 이다.

화합물 번호  $IC_{50}$ (hIFBPase),  $\mu M$

<1207>	3.1	0.025
<1208>	3.2	0.1
<1209>	3.25	0.014
<1210>	3.26	0.015
<1211>	3.58 <sup>*</sup>	0.018( <sup>*</sup> HBr 염 아님)
<1212>	3.67	2
<1213>	3.69	1
<1214>	3.70	0.04
<1215>	6.3	0.044
<1216>	10.1	0.12
<1217>	10.27	0.038
<1218>	10.43	0.07
<1219>	15.20	0.04
<1220>	15.14	0.032
<1221>	16.1	0.06
<1222>	17.6	0.62
<1223>	17.11	0.78
<1224>	18.3	0.05
<1225>	18.11	0.33
<1226>	18.20	0.039
<1227>	18.25	2
<1228>	19.2	0.4
<1229>	22.2	2.8
<1230>	34.1	0.022
<1231>	A	0.055
<1232>	B	0.055

취의 간 FBPase의 억제



<1234> 쥐의 간 FBPase-인코딩 플라스미드로 변형된 대장균(E. coli) 균주 BL21을 스토니 브룩의 뉴욕 주립대학 M.R. El-Maghrabi 박사로부터 얻었다. 효소를 문헌 [El-Maghrabi, M.R., 및 Pilgis, S.J. (1991) *BioChem. Biophys. Res. Commun.* 176, 137-144]에 기술된 바와 같이 재조합 FBPase를 정제하였다. 효소 분석은 인간의 간 FBPase에 대하여 상기한 바와 동일하다.

<1235> 하기 표는 제조된 몇가지 화합물들에 대한 IC<sub>50</sub> 값을 제공한다. AMP에 대한 IC<sub>50</sub>은 20 μM이다.

<1236> 화합물 번호 IC<sub>50</sub>(rIFBPase), μM

<1237>	3.1	0.18
<1238>	3.2	2.5
<1239>	3.25	0.5
<1240>	3.26	0.25
<1241>	3.58 <sup>*</sup>	0.05( <sup>*</sup> HBr 염 아님)
<1242>	3.70	0.15
<1243>	6.3	0.5
<1244>	10.1	2
<1245>	10.2	2.5
<1246>	10.27	2.9
<1247>	10.43	0.8
<1248>	15.2	1.3
<1249>	15.4	4.1
<1250>	15.6	7
<1251>	15.20	0.6
<1252>	15.14	0.68
<1253>	16.1	1.8
<1254>	18.20	0.28
<1255>	18.3	0.49
<1256>	34.1	0.16
<1257>	A	0.55
<1258>	B	2.1

<1259> **실시예 B. AMP 자리 결합**

<1260> hIFBPase의 알로스테릭 AMP 결합 자리에 대한 화합물의 결합을 평가하기 위해, 효소를 일정 범위 농도의 시험 화합물 존재하에 방사-표지된 AMP와 배양하였다. 반응 혼합물은 25mM <sup>3</sup>H-AMP(54mCi/mole) 및 25mM 트리스-HCl, pH 7.4, 100mM KCl 및 1mM MgCl<sub>2</sub> 중의 0-1000mM 시험 화합물로 이루어진다. 균질 FBPase 1.45mg(± nmole)을 마지막에 가하였다. 1분의 배양 후, FBPase에 결합된 AMP를 원심분리 한외여과 유닛("Ultrafree-MC", Millipore)을 제조자 지시에 따라 사용하여 비결합 AMP로부터 분리하였다. 상기 유닛의 상부 구획(보유물, 효소 및 표지 함유) 및 하부 구획(여액, 비결합 표지 함유)의 분취량(100μl)에서의 방사능을 베크만(Beckman) 액체 신틸레이션 계수기를 사용하여 정량화하였다. 효소에 결합된 AMP의 양을 보유물에서의 총 계

수에 대하여 여약(비결합 표지)에서의 계수를 비교하여 평가한다.

**실시예 C: 쥐의 간세포에서의 글루코스신합성 억제**

그웬(Groen)(Groen, A.K., Sips, H.J., Vervoorn, R.C., Tager, J.M., 1982, Eur. J. BioChem. 122, 87-93)에 의해 변형된 베리 앤 프렌드(Berry and Friend)(Berry, M.N., Friend, D.S., 1969, J. Cell. Biol. 43, 506-520)의 절차에 따라 밤새 절식시킨 스프라그-다울리쥐(250-300g)로부터 간세포를 얻었다. 간세포(75mg 습중량/ml)를 10mM 락테이트, 1mM 피루베이트, 1mg/ml BSA 및 시험화합물 농도 1 내지 500  $\mu$ M을 함유하는 1ml 크랩스(Krebs)-중탄산염 완충액에서 배양하였다. 배양물을 빠르게 진탕되고 있는 수조(37°C)에 잠긴 밀폐된 50ml 팔콘 튜브 중의 95% 산소, 5% 이산화탄소 공기에서 행하였다. 1시간 후, 분취량(0.25ml)을 회수하고, 에펜도르프(Eppendorf) 튜브로 옮기고 원심분리하였다. 이어서, 상청액 50  $\mu$ l를 제조자 지시에 따라 시그마 글루코스 옥시다제 키트(Sigma Glucose Oxidase kit)를 사용하여 포도당 함량을 분석하였다.

이러한 분석에서 선택 화합물에 대한 IC<sub>50</sub> 은 하기 표에 나타낸다.

**화합물 번호 IC<sub>50</sub> 포도당 생성,  $\mu$ M**

3.1	2.5
3.2	26
3.26	10
3.58*	2.0(* HBr 염 아님)
10.1	15
10.2	16
16.1	10
50.6	2.0
50.9	2.2
50.2	2.1

**실시예 D: 쥐의 간세포에서의 포도당 생성 억제 및 과당-1,6-이인산 축적.**

단리시킨 쥐 간세포를 실시예 C에 기술한 대로 준비하고 동일한 조건하에서 배양한다. 반응을 세포 현탁액 분취량(250  $\mu$ l)을 회수하고 이것을 오일층(0.8ml 실리콘/광유, 4/1)통해 10% 과염소산층(100  $\mu$ l) 안으로 스피닝(spining)하여 중결시킨다. 오일층 제거 후, 산성 세포 추출물 층을 3M KOH/3M KHCO<sub>3</sub> 1/3 부피를 가하여 중화시킨다. 완전 혼합 및 원심분리 후, 상청액에 대하여 실시예 C에서 기술한 바와 같이 포도당 함량을 분석하고 또한 과당-1,6-이인산도 분석한다. 과당 1,6-이인산을 그의 글리세롤 3-인산으로의 효소적 전환을 NADH의 산화에 커플링하여 분광학적으로 평가하는데, 이것은 340nm에서 모니터링된다. 반응 혼합물(1ml)은 200mM 트리스-HCl, pH 7.4, 0.3mM NADH, 2유닛/ml 글리세롤 3-인산 탈수소효소, 2유닛/ml 삼탄당인산 이성화효소 및 50-100  $\mu$ l 세포 추출물로 이루어진다. 37°C에서의 30분의 사전배양 후, 알돌라제 1유닛/ml를 가하고, 안정한 값이 얻어질 때까지 흡광도 변화를 측정한다. 세포 추출물에 존재하는 과당-1,6-이인산 1몰 당 NADH 2몰을 이 반응에서 산화한다.

투여량-의존적 과당-1,6-이인산(FBPase의 기질)의 축적에 부수하는 포도당 생성의 투여량-의존적 억제는 글로코신합성 경로에서 표적 효소, FBPase가 억제되는 것을 가리킨다.

**실시예 E: 화학적 안정성**

목적: 중성 pH에서 인산염 완충된 수용액 중의 프로드러그 50.6, 50.9, 50.15 및 50.20의 안정성 평가.

방법: pH 7(실온)의 인산칼륨 완충액 중의 프로드러그 용액 50 또는 100  $\mu$ g/mL를 10일 이하의 기간 동안 매일 표분화하였다. 표본들을 베크만 울트라스피어(Ultraspheer) C18 컬럼(4.6 X 250mm)을 사용하여 역상 HPLC에 의해 분석하였다. 상기 컬럼을 적정하고 1.5ml/분의 유속에서 50mM 인산나트륨 pH 5.5에서 70% 아세트니트릴로의



구배로 용리하였다. 검출을 300 또는 315nm, 컬럼 온도 40℃에서 하였다. 이러한 조건 하에서, 상기 프로드러그들은 표본 모화합물로부터 잘 분리되었고; 프로드러그에 대한 보유시간은 16 내지 18분이었지만, 모화합물 (parent compound) **3.1** 및 **3.58** (HBr 염 아님)은 각각 9 및 10분에 용리되었다.

<1281> 결과: 평가한 프로드러그들은 중성 pH에서 우수한 안정성을 나타내었다. 프로드러그 중 10% 미만의 분해가 4 일간의 배양 기간에 걸쳐 인식되었다. pH 7에서의 **50.6**, **50.9**, **50.15** 및 **50.20**의 t90은 따라서 96시간을 초과 하였다.

<1282> **실시예 F: 쥐에게서의 경구 생체허용성의 평가**

<1283> 목적: 쥐 소변의 모화합물 배출법에 의한 프로드러그의 경구 생체허용성 평가.

<1284> 방법: 프로드러그들을 10% 에탄올/90% 폴리에틸렌 글리콜(분자량 400)에 용해시키고 6시간 절식시킨 스프라그-다울리쥐(220-240g)에게 10 내지 40mg/kg 모화합물 당량의 투여량으로 경구 위관영양(gavage)에 의해 투여하였다. 모화합물들은 대체로 탈이온수에 녹이고, 수산화나트륨으로 중화시킨 다음, 할로세인으로 간단히 마취시킨 쥐에게 ~10mg/kg으로 꼬리 정맥을 통하여 투여하였다. 이어서, 쥐들을 대사 우리(metabolic cage)에 넣고 소변을 24시간 동안 수거하였다. 소변으로 배출된 모화합물의 양을 HPLC 분석으로 결정하였다. 분석은 실시예 E에 기술한 바와 같이 행하였다. 백분을 경구 생체허용성은 비치환 모화합물의 정맥 투여에 이은 소변에서 회수된 것에 대한, 경구 투여된 프로드러그로부터 발생된 모화합물의 소변에서의 회수를 비교하여 평가되었다.

<1285> 결과: 선택된 프로드러그의 평가된 % 경구 생체허용성은 하기 나타낸다.

<1286> 프로드러그모화합물경구 생체허용성, %

<1287>	<b>50.23.1</b>	11
<1288>	<b>50.33.1</b>	7
<1289>	<b>50.43.1</b>	17
<1290>	<b>50.53.1</b>	22
<1291>	<b>50.63.1</b>	21.5
<1292>	<b>50.83.1</b>	26
<1293>	<b>50.93.1</b>	40
<1294>	<b>50.153.8</b>	22
<1295>	<b>50.203.8</b>	42
<1296>	<b>50.173.1</b>	7
<1297>	<b>50.213.26</b>	45
<1298>	<b>51.23.1</b>	37
<1299>	<b>52.129.1</b>	16
<1300>	<b>52.43.25</b>	30
<1301>	<b>52.153.26</b>	23
<1302>	<b>52.1845.1</b>	22
<1303>	<b>52.2132.2</b>	24
<1304>	<b>52.2236.1</b>	18
<1305>	<b>52.323.58</b>	17
<1306>	<b>52.333.58</b>	19
<1307>	<b>52.3832.2</b>	30

<1308>	52.413.1	27
<1309>	52.433.1	18
<1310>	52.443.1	28
<1311>	52.453.1	31
<1312>	52.463.1	16

<1313> 실시예 G: 쥐의 경구 약동학

<1314> 목적: 쥐에게서 경구 투여에 이은 50.6 및 50.9(3.1의 프로드러그) 및 50.2(3.58의 프로드러그) 약동학 파라미터 결정.

<1315> 방법: 꼬리 동맥 도뇨관이 장치된 급식시킨 쥐에게 프로드러그를 10mg/kg으로 경구 투여하였다. 약물 투여 후 적절한 시점에서, 혈액 표본을 꼬리 정맥 도뇨관을 통하여 회수하였다. 원심분리에 의해 표본으로부터 혈장을 얻은 다음, 메탄올을 60%까지 가하여 혈장 단백질을 침전시켰다. 메탄올성 추출물을 원심분리에 의해 정화한 다음, 실시예 E에 기술한 바와 같이 HPLC에 의해 프로드러그 및 모화합물 함량에 대하여 분석하였다. 비구획식(non-compartmental) 분석(WinNonLin v. 1.1 software)을 이용하여 모화합물 혈장 농도-시간 프로파일로부터 약동학 파라미터들을 계산하였다.

<1316> 결과: 프로드러그가 혈장에서 검출되지 않았는데, 이것은 이들의 각각의 모화합물로 생체내 전환이 매우 빠름을 나타낸다. 약동학 파라미터들은 하기 요약한다.

모화합물				
화합물	Cmax (µg/ml)	Tmax(h)	클리어런스 (L/Kg/h)	반감기(h)
50.6	0.78	1.5	1.31	5.1
50.9	0.99	1.1	1.6	2.5
50.2	1	3.1	0.54	7.0

<1318> 실시예 H: ZDF쥐의 급성 경구 효능

<1319> 목적: Zucker Diabetic Fatty 쥐(ZDF쥐)의 50.6, 50.9 및 50.2 투여의 단시간의 혈당 저하 효과 결정

<1320> 방법: 8주령 ZDF쥐를 미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재의 Genetics Inc로부터 구입하였다. 이 동물들을 표준 생체 조건하에 두고 사료(Purina 5008 chow) 및 물을 임의로 제공하였다. 10 내지 12 주령이 되었을 때, 혈당 농도 >500mg/dl인 쥐들을 선택하고 비히클(PEG 400)이나 프로드러그(60mg/kg)를 경구로 투여하였다. 혈당 농도를 투여 후 6시간 동안 규칙적인 간격으로 모니터링하였다. 혈액 샘플을 꼬리 정맥 닉(nick)으로부터 취하고 헤모큐(HemoCue) 혈당 분석기(미국 캘리포니아주 미션 비에조의 Hemocue)로 분석하였다. 통계적 분석을 스튜던트 t 검정을 이용하여 행하였다. 평균들의 평균±표준편차를 하기 나타낸다.

<1321> 결과: 관찰된 상당한 혈당 저하 효과(하기 표 참조)에 나타났듯이 세 개의 프로드러그들이 경구적으로 효능이 있었다.

<1322> 혈당, mg/dl

<1323> 처리T기준선T6h%변화

<1324>	비히클(n=8)	562±38	528±29	-6%
<1325>	50.6(n=8)	544±25	406±12*	-25%
<1326>	50.9(n=8)	602±26	410±18*	-32%
<1327>	50.2(n=8)	591±35	415±15*-30%	

<1328> \*비히클에 대하여  $P < 0.005$

<1329> **실시예 I: ZDF쥐에게서의 만성 경구 효능**

<1330> 목적: 3주간의 만성 경구 처리 동안 ZDF쥐에게서 50.6의 혈당 저하 효과 결정.

<1331> 방법: ZDF쥐들(10주령)을 분말 사료(Purina 5008 rat chow)를 유지하거나( $n=10$ ), 50.6이 0.4% 보강된 동일한 사료를 제공하였다( $n=8$ ). 기준선 및 그 후의 총 3주간 주 간격으로 실시예 E에 기술한 바와 같이 혈당 측정을 행하였다. 스튜던트 t 검정을 이용하여 통계 분석을 행하였다. 평균들의 평균±표준편차를 하기 나타낸다.

<1332> 결과: 하기 표에 예시한 바와 같이, 연구 막판에 약물 처리군에서의 45% 혈당 저하 증거(비히클에 대하여)로, 3주의 처리기간을 통하여 효능이 유지되었다.

<1333> 혈당, mg/dl

<1334> 처리T기준선T21일

<1335> 비히클 678±19 776±28

<1336> 50.6( $n=8$ ) 674±25 436±41\*

<1337> \*비히클에 대하여  $P < 0.0001$

<1338> **실시예 J: 50.6 활성동안 형성된 중간체의 동정**

<1339> Alltech All-Guard 컬럼을 갖춘 베크만 울트라스피러 ODS 컬럼(4.6 x 150mm)를 사용하는 역상 HPLC에 의해 쥐, 원숭이 및 인간 혈장에서 50.6의 대사를 평가하였다. 상기 컬럼을 20mM 인산칼륨, pH 6.2로 평형으로 만들고, 유속 1.5mL/분 및 온도 40℃에서 20분에 걸쳐 0 내지 60% 아세토니트릴의 선형 구배로 용리하였다. UV 흡광도를 300nm에서 모니터링하였다. 혈장 샘플에 대한 50.6(100 μM)의 노출은 단일 대사산물의 형성을 가져왔다. 이 대사산물은 돼지 간 에스테라제(Sigma Chemical Co, MO)로 프리드러그의 배양 후 형성된 생성물과 동일한 보유시간 및 UV 스펙트럼을 가졌는데, 이것은 에스테라제-촉매 반응의 생성물임을 제시한다. 쥐 혈장에서 형성된 대사산물을 수거하고 질량 분광 분석(미국 캘리포니아주 샌디에이고의 Mass Consortium Corporation)을 행하였다. 표본은 372에서 음의 이온 피크를 나타내었고, 이것은 형성된 대사산물이 분자량 373임을 가리킨다. 이 분자량은 모노포스포아미데이트 중간체와 일치한다. 이 중간체는 프리드러그가 우선 완전한 탈에스테르화를 겪은 후 아미노 아실 치환체 중 하나의 분자간 가수분해성 분열이 일어나는 반응 메커니즘을 통하여 형성되는 것 같다. 가정한 모노포스포아미데이트 중간체의 형성이 합성 기준물인 화합물 C의 합성 후에 확인되었다. 상기 기준물은 혈장 표본에서 형성된 대사산물과 동일한 HPLC 및 UV 프로파일을 가졌다.

<1340> **실시예 K: 인간 간세포에서 50.6의 대사**

<1341> 냉동보존된 인간 간세포를 In Vitro Technologies로부터 얻었고, 제공자의 지침서에 따라 해동시켰다. 세포를 50.6을 10 μM 함유하는 크랩-중탄산염(Krebs-bicarbonate) 기재 완충액에서 37℃로 배양하였다. 4시간의 경로에 걸쳐 다양한 시점에서, 세포 분취량을 제거하고 메탄올을 60%까지 가하여 추출하였다. 세포 추출물을 원심분리로 정화하고 Alltech All-Guard 컬럼을 갖춘 베크만 울트라스피러 ODS 컬럼(4.6 x 150mm)를 사용하는 역상 HPLC에 의해 분석하였다. 상기 컬럼을 20mM 인산칼륨, pH 6.2로 평형으로 만들고, 유속 1.5mL/분 및 온도 40℃에서 20분에 걸쳐 0 내지 60%의 아세토니트릴 선형 구배로 용리하였다. UV 흡광도를 300nm에서 모니터링하였다. 50.6, 화합물 C 및 3.1을 진짜 표본과 비교하여 정량화하였다. 50.6은 빠르게 소멸하였고 배양 60분 내에 필수적으로 완료되었다. 50.6의 두 대사산물이 검출되었다: 화합물 C 및 3.1. 3.1 형성의 초기 비율은 24pmol/세포 백만개/분이었다. 이 연구는 50.6이 온전한 인간 간세포에서 활성 FBPase 억제제, 3.1로 전환된다는 것을 나타낸다.

<1342> **실시예 L: 인간 간 포스포아미다제의 구조 활성 상관관계**

<1343> 인간 간(미국 메릴랜드주 로렐 Anatomic Gift Foundation)을 크랩-중탄산염 완충액에서 균질화하였고 저속 원심분리로 정화하였다. 인간 간 균질액(4mgs 단백질), 50mM 트리스-HCl, pH 7.4, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 및 10mM 디티오프레이틀을 함유하는 반응 혼합물에서 프리드러그 대사를 평가하였다. 2시간의 과정에 걸쳐 다양한 시간 간격으로,

분취량들을 반응 혼합물로부터 회수하고 메탄올을 60%로 가하여 단백질을 제거하였다. 원심분리에 의한 정화 후, 대사산물들을 Alltech All-Guard 컬럼을 갖춘 베크만 울트라스피어 ODS 컬럼(4.6 x 150mm)를 사용하는 역상 HPLC에 의해 분석하였다. 상기 컬럼을 20mM 인산칼륨, pH 6.2로 평형상태로 만들고, 유속 1.5mL/분 및 온도 40 °C에서 20분에 걸쳐 0 내지 60%의 아세토니트릴 선형 구배로 용리하였다. UV 흡광도를 300nm에서 모니터링하였다. 평가된 대부분의 프로드러그들은 속도제한단계가 아닌 에스테라제-축매화 단계를 거쳐 대사되어 5분의 배양 내에 그의 모노포스포라미데이트 형태로 되었다. 그러므로, 포스폰산 발생의 속도는 본질적으로 최종 포스포라미데이트-축매 분열 단계의 속도의 반영이다. 에스테라제-축매 단계가 속도제한단계가 아닌 대표적 프로드러그에 대한 결과를 하기 나타낸다:

<1344>	포스포라미다제 활성	
<1345>	(3.1 또는 3.58 생성 속도,	
<1346>	<u>프로드러그nmols/mn/간 단백질 mg)</u>	
<1347>	50.6	0.022
<1348>	50.8	0.019
<1349>	50.10	0.005
<1350>	50.12	0.022
<1351>	50.20	0.085
<1352>	50.19	0.029
<1353>	52.8	0.025
<1354>	52.12	0.032
<1355>	<u>52.160.033</u>	
<1356>	<p>상기 결과는 인간 간 포스포라미다제가 다양한 포스폰산-모노아미데이트 기질의 인-질소 결합을 용이하게 분리시켜, 유리 포스폰산 FBPase 억제제를 발생시킨다는 것을 나타낸다. 2급 아민 기질, <b>50.10</b>의 모노포스포라미데이트로 최저 P-N 분열 속도를 관찰하였다. 프로드러그 활성, 에스테라제-축매 탈에스테르화에서의 제1 단계는 평가된 다수의 기질에 대하여 속도제한단계가 아니었다.</p>	
<1357>	<p>특허법에 따라, 다양한 실시태양 및 공정 단계를 기재하였지만, 본 발명의 범위는 그것으로 또는 그것에 의해 제한되지 않아야 한다. 본 발명의 변형 및 변경이 본 발명의 범위 및 사상을 벗어나지 아니하고 당업계의 숙련자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 범위를 실시예에 의해 제공된 특정 예라기보다는 첨부된 청구항에 의해 정의하여야 한다는 것을 알 수 있을 것이다.</p>	