



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 205/08 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0050861

(43) 공개일자 2007년05월16일

(21) 출원번호 10-2006-7011344

(22) 출원일자 2006년06월09일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년06월09일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/037715

(87) 국제공개번호 WO 2005/047248

국제출원일자 2004년11월10일

국제공개일자 2005년05월26일

(30) 우선권주장 60/518,698 2003년11월10일 미국(US)
60/549,577 2004년03월03일 미국(US)
60/592,529 2004년07월30일 미국(US)
60/614,005 2004년09월28일 미국(US)

(71) 출원인 마이크로비아 인코포레이티드
미국 02141 매사추세츠주 캠브리지 벤트 스트리트 320

(72) 발명자 마티네즈, 에두아도
미국, 엔와이 10031, 뉴욕, 넘버 1, 618 웨스트 138쓰스트리트
텔리, 존, 제이.
미국, 엠에이 02144, 써머빌, 샵3, 96 노쓰 스트리트
안토넬리, 스태phen
미국, 엠에이 01902, 린, 18 라파예테 파크
바덴, 티모씨, 씨.
미국, 엠에이 01970, 살렘, 19 인터베일 로드
룬드리간-쏘우씨, 레기나
미국, 엠에이 02129, 찰스타운, 18 펄 스트리트 샵3
샤이라, 웨인, 씨.
미국, 엠에이 01581, 웨스트보로, 135 밀크 스트리트
양, 징-징
미국, 엠에이 01719, 북스보러프, 104 버러프스 로드
짐머, 다니엘, 피.
미국, 엠에이 02145, 써머빌, 에이퍼티. 501, 391브로드웨이
칼리, 브라이언
미국, 매사추세츠 02476, 알링턴, 100 힐사이드 애버뉴
큐리, 마크 지.
미국, 매사추세츠 01564, 스티어링, 18 홀 애버뉴
요지, 피터 에스.
미국, 매사추세츠 02138, 캠브리지, 44 블레이크슬리스트리트

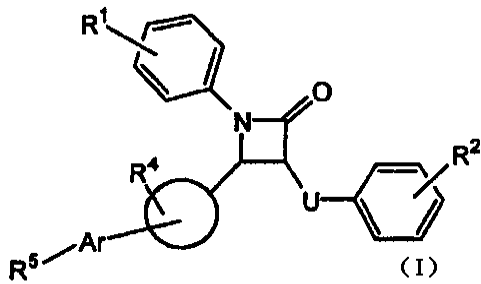
(74) 대리인 서종완

전체 청구항 수 : 총 138 항

(54) 4-비아릴일-1-페닐아제티딘-2-온

(57) 요약

고콜레스테롤혈증의 치료에 유용한 4-비아릴일-1-페닐아제티딘-2-온을 개시한다. 상기 화합물은 하기 화학식 I을 가지며, 이때 화학식 II는 아릴 또는 헤테로아릴 잔기를 나타낸다:



상기 식에서,

Ar은 아릴 잔기를 나타내고;

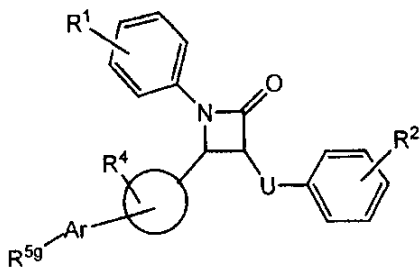
U는 2 내지 6의 원자 채이고;

R들은 치환체들을 나타낸다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

○는 아릴 또는 헤테로아릴 잔기를 나타내고;

Ar은 아릴 잔기를 나타내고;

R^1 은 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCF_2H , OCF_3 , CF_2H , CH_2F , -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -SH, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$, $-B(OH)_2$, 당, 폴리올, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 잔기를 나타내고;


R^2 는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCF_2H , OCF_3 , CF_2H , CH_2F , -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -SH, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$, $-B(OH)_2$, 당, 폴리올, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 잔기를 나타내고;

R^4 는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -SH, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$, $-B(OH)_2$, 당, 폴리올, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4 개의 잔기를 나타내고;

R^{5g} 는 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -SH, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$, $-B(OH)_2$, 당, 폴리올, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된, Ar 상의 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 잔기를 나타내고;

U는 하나 이상의 $-CH_2-$ 가 $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-CHOH-$, $-NH-$, CHF, CF_2 , $-CH(O-저급알킬)-$, $-CH(O-저급아실)-$, $-CH(OSO_3H)-$, $-CH(OPO_3H_2)-$, $-CH(OB(OH)_2)-$ 또는 $-NOH-$ 중에서 선택된 라디칼에 의해 대체될 수 있는 (C_2-C_6) -알킬렌이나, 단

(1) R^4 및 R^{5g} 중 어느 것도 -OH, 아미노, 저급알킬, O-저급알킬, 알콕시카보닐, $-B(OH)_2$, $-PO_3H_2$ 또는 $-SO_3H$ 그룹을 포함하지 않는 경우 R^{5g} 는 -CN; 2,5-디메톡시; 2,6-디메톡시 또는 할로젠일 수 없고;

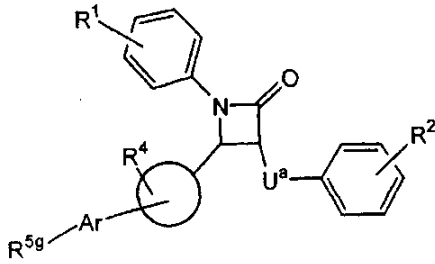
(2) 이 2,5-티에닐 잔기를 나타내는 경우 R^{5g} 는 2-하이드록시일 수 없으며;

(3) U에서 인접한 $-CH_2-$ 잔기들은 $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$ 또는 $-O-$ 에 의해 대체될 수 없고;

(4) U에서 $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-O-$ 및 $-NH-$ 잔기들은 단지 단일 탄소에 의해서만 분리될 수 없다.

청구항 2.

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

○는 아릴 또는 헤테로아릴 잔기를 나타내고;

Ar은 아릴 잔기를 나타내고;

R¹은 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCF₂H, OCF₃, CF₂H, CH₂F, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF₃, 니트로, -SH, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, -PO₃H₂, -SO₃H, -B(OH)₂, 당, 폴리올, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 잔기를 나타내고;


R²는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCF₂H, OCF₃, CF₂H, CH₂F, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF₃, 니트로, -SH, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, -PO₃H₂, -SO₃H, -B(OH)₂, 당, 폴리올, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 잔기를 나타내고;

R⁴는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 하이드록시저급알킬, -CN, CF₃, 니트로, -SH, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, -PO₃H₂, -SO₃H, -B(OH)₂, 당, 폴리올, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4 개의 잔기를 나타내고;

R⁵ᵍ는 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF₃, 니트로, -SH, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, -PO₃H₂, -SO₃H, -B(OH)₂, 당, 폴리올, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된, Ar 상의 1 내지 5 개의 잔기를 나타내고;

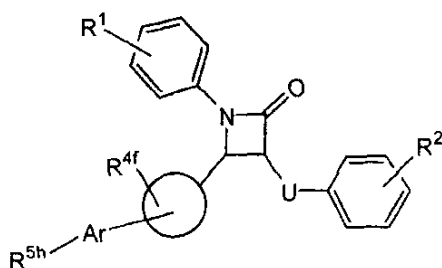
Uᵃ는 하나 이상의 -CH₂-가 -S-, -S(O)-, -SO₂-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -NH-, CHF, CF₂, -CH(O-저급알킬)-, -CH(O-저급아실)-, -CH(OSO₃H)-, -CH(OPO₃H₂)-, -CH(OB(OH)₂)- 또는 -NOH- 중에서 선택된 라디칼에 의해 대체될 수 있는 (C₂-C₆)-알킬렌이나, 단

(1) R⁴ 및 R⁵ᵍ 중 어느 것도 -OH, 아미노, 저급알킬, O-저급알킬, 알콕시카보닐, -B(OH)₂, -PO₃H₂ 또는 -SO₃H 그룹을 포함하지 않는 경우 R⁵ᵍ는 -CN; 2,5-디메톡시; 2,6-디메톡시 또는 할로젠일 수 없고;


- (2)  이 2,5-티에닐 잔기를 나타내는 경우 R^{5g}는 2-하이드록시일 수 없으며;
- (3) U^a에서 인접한 -CH₂- 잔기들은 -S-, -S(O)-, -SO₂- 또는 -O-에 의해 대체될 수 없고;
- (4) U^a에서 -S-, -S(O)-, -SO₂-, -O- 또는 -NH- 잔기들은 단지 단일 탄소에 의해서만 분리될 수 없으며;
- (5) U^a는 -CH₂CH₂CH(OH)-일 수 없고, 이때 상기 줄의 왼쪽 단부는 아제티딘은 고리에 대한 결합 점이고 상기 줄의 오른쪽 단부는 페닐 고리에 대한 결합 점이다.

청구항 3.

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

 는 아릴 또는 헤테로아릴 잔기를 나타내고;

Ar은 아릴 잔기를 나타내고;

R¹은 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCF₂H, OCF₃, CF₂H, CH₂F, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF₃, 니트로, -SH, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬, 카복시아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, -PO₃H₂, -SO₃H, -B(OH)₂, 당, 폴리올, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 잔기를 나타내고;

R²는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCF₂H, OCF₃, CF₂H, CH₂F, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF₃, 니트로, -SH, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬, 카복시아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, -PO₃H₂, -SO₃H, -B(OH)₂, 당, 폴리올, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 잔기를 나타내고;

R^{4f}는 -OH, -SH 또는 -B(OH)₂이고;

R^{5h}는 수소, 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF₃, 니트로, -SH, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬

설폰닐, 아릴설폰닐, 아실, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$, $-B(OH)_2$, 당, 폴리올, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된, Ar 상의 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 잔기를 나타내고;

U는 하나 이상의 $-CH_2-$ 가 $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-CHOH-$, $-NH-$, CHF, CF_2 , $-CH(O-저급알킬)-$, $-CH(O-저급아실)-$, $-CH(OSO_3H)-$, $-CH(OPO_3H_2)-$, $-CH(OB(OH)_2)-$ 또는 $-NOH-$ 중에서 선택된 라디칼에 의해 대체될 수 있는 (C_2-C_6) -알킬렌이나, 단

(1) U에서 인접한 $-CH_2-$ 잔기들은 $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$ 또는 $-O-$ 에 의해 대체될 수 없고;

(2) U에서 $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-O-$ 또는 $-NH-$ 잔기들은 단지 단일 탄소에 의해서만은 분리될 수 없다.

청구항 4.

제 2 항에 있어서,

U^a 가 $-SCH_2CH_2-$, $-S(O)CH_2CH_2-$, $-S(O)CH_2CH(OH)-$, $-SCH_2C(=O)-$, $-SCH_2CH(OH)-$, $-CH(OH)CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH_2CH(OH)-$, $-(CH_2)_3CH(OH)-$ 및 $-(CH_2)_4-$ 중에서 선택되고, 이때 상기 줄의 왼쪽 단부는 아제티디논 고리에 대한 결합 점이고 줄의 오른쪽 단부는 페닐 고리에 대한 결합 점인 화합물.

청구항 5.

제 1 항 또는 제 3 항에 있어서,

U가 $-CH_2CH_2CH(OH)-$, $-SCH_2CH_2-$, $-S(O)CH_2CH_2-$, $-S(O)CH_2CH(OH)-$, $-SCH_2C(=O)-$, $-SCH_2CH(OH)-$, $-CH(OH)CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH_2CH(OH)-$, $-(CH_2)_3CH(OH)-$ 및 $-(CH_2)_4-$ 중에서 선택되고, 이때 상기 줄의 왼쪽 단부는 아제티디논 고리에 대한 결합 점이고 줄의 오른쪽 단부는 페닐 고리에 대한 결합 점인 화합물.

청구항 6.

제 5 항에 있어서,

U가 $-CH_2CH_2CH(OH)-$ 인 화합물.

청구항 7.

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내고;

R^2 가 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내고;

R^4 가 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내고;

R⁵가 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내는 화합물.

청구항 8.

제 7 항에 있어서,

R¹이 하나의 잔기를 나타내고;

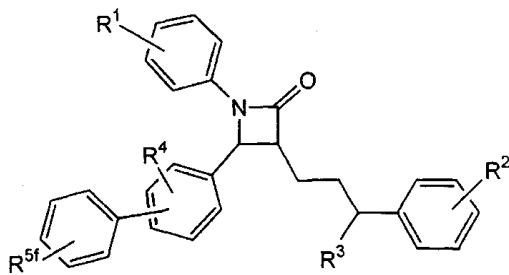
R²가 하나의 잔기를 나타내고;

R⁴가 하나의 잔기를 나타내고;

R⁵가 하나의 잔기를 나타내는 화합물.

청구항 9.

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

R¹ 및 R²는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCF₂H, OCF₃, CF₂H, CH₂F, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF₃, 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, 하이드록시아미디노, 구아니디노, 디알킬구아니디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 당, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내고;

R³은 H, -OH, 플루오로, -O-저급알킬 및 -O-아실 중에서 선택되고;

R⁴는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF₃, 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 당, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4 개의 잔기를 나타내고;

R^{5f}는 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF₃, 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 당, 글루쿠로나이드, 당 카바메이트 및 -N⁺R⁶R⁷R⁸X⁻ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 잔기를 나타내고;

R^6 은 C_1 내지 C_{20} 탄화수소이거나 또는 R^7 과 함께 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

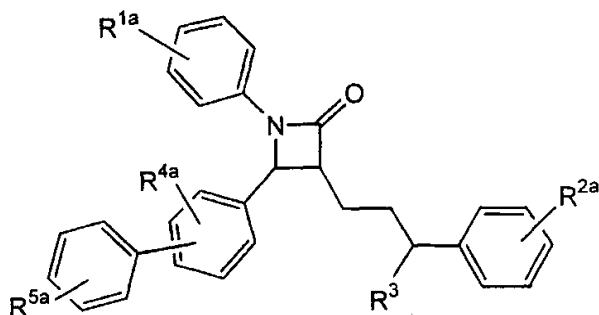
R^7 은 알킬이거나 또는 R^6 과 함께 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

R^8 은 알킬이거나 또는 R^6 또는 R^7 과 함께 제 2의 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

X는 음이온이다.

청구항 10.

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

R^{2a} 는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCF_2H , OCF_3 , CF_2H , CH_2F , -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시 및 벤질옥시 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내고,

R^3 은 H, -OH, 플루오로, -O-저급알킬 및 -O-아실 중에서 선택되고,

R^{1a} , R^{4a} 및 R^{5a} 중 하나는 $-Q-A-N^+R^9R^{10}R^{11}X^-$ 이고,

R^{1a} , R^{4a} 및 R^{5a} 중 다른 2 개는 수소, 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시 중에서 독립적으로 선택되고,

Q는 직접 결합, -O-, -S-, -NH-, $-CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-C(=O)-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-CH_2NH(C=O)-$, $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-NHCONH-$, $-OCONH-$ 및 $-NHCOO-$ 중에서 선택되고,

A는 C_2 내지 C_{20} 탄화수소, 탄소수 2 내지 20의 치환된 알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 및 탄소수 4 내지 50의 옥사알킬 중에서 선택되고, Q가 직접 결합, $-C(=O)-$ 또는 $-O(C=O)-$ 인 경우, A는 추가로 메틸렌일 수 있고,

R^9 은 C_1 내지 C_{20} 탄화수소이거나 또는 A 또는 R^{10} 과 함께 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

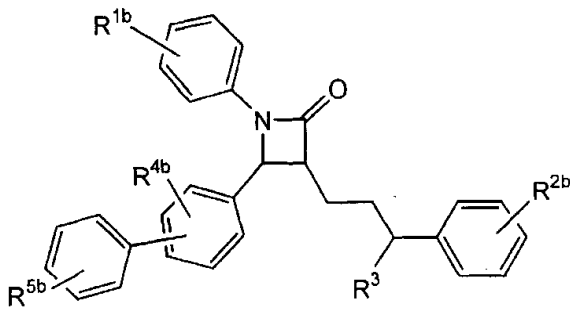
R^{10} 은 알킬이거나, A와 이중 결합을 형성하거나, 또는 R^9 과 함께 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

R^{11} 은 알킬이거나 또는 R^{10} 또는 R^9 와 함께 제 2의 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

X는 음이온이다.

청구항 11.

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

R^{2b} 는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCF_2H , OCF_3 , CF_2H , CH_2F , -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내고;

R^3 은 H, -OH, 플루오로, -O-저급알킬 및 -O-아실 중에서 선택되고;

R^{1b} , R^{4b} 및 R^{5b} 중 하나는 R^{12} 이고 R^{1b} , R^{4b} 및 R^{5b} 중 다른 2 개는 수소, 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 당, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택되고;

R^{6a} 는 C_1 내지 C_{20} 탄화수소이고;

R^{7a} 는 알킬이고;

R^{8a} 는 알킬이고;

R^{12} 는 알킬렌 중의 하나 이상의 $-CH_2-$ 잔기가 -S-, $-SO-$, SO_2- , -O-, -NH-, -N(알킬)-, -N(페닐)-, -N(알킬페닐)-, $-N^+(알킬)_2-$, $-N^+(페닐)_2-$, $-N^+(알킬페닐)_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)$, $CH=CH-$, $-C=C-$, 페닐렌 또는 $-N[(C=O)알킬렌COOH]$ -에 의해 대체될 수 있는 (C_0 내지 C_{30})알킬렌- G_n 이고;

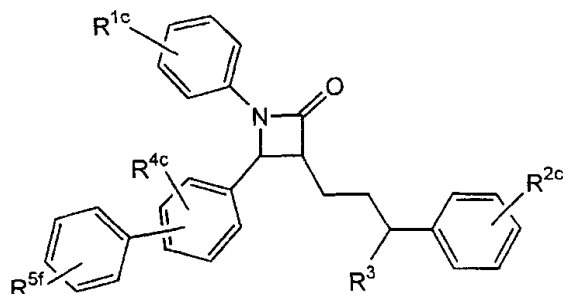
G는 $-SO_3H$, $-PO_3H_2$, $-O-PO_3H_2$, $-COOH$, $-C(N=H)NH_2$, 폴리올, 당, 글루쿠로나이드, 당 카바메이트, $-N^+R^{6a}R^{7a}R^{8a}X^-$ 및 모노 또는 비사이클릭 트리알킬암모늄알킬 잔기 중에서 선택되고;

n은 1, 2, 3, 4 또는 5이고

X는 음이온이다.

청구항 12.

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

R^{1c} 및 R^{2c} 는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCF_2H , OCF_3 , CF_2H , CH_2F , -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설포사이드, 아실아미노, 아미디노, 하이드록시아미디노, 구아니디노, 디알킬구아니디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내고;

R^3 은 H, -OH, 플루오로, -O-저급알킬 및 -O-아실 중에서 선택되고;

R^{4c} 는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설포사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4 개의 잔기를 나타내고;

R^{5f} 는 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설포사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 당, 글루쿠로나이드, 당 카바메이트 및 $-N^+R^6R^7R^8X^-$ 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 잔기를 나타내고;

R^6 은 C_1 내지 C_{20} 탄화수소이거나 또는 R^7 과 함께 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

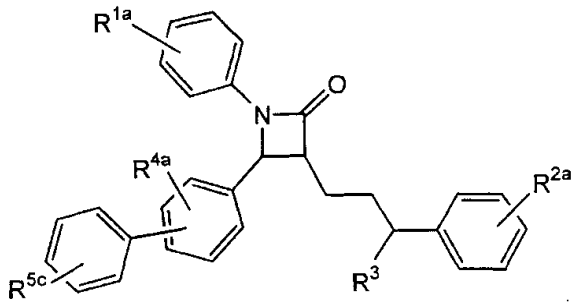
R^7 은 알킬이거나 또는 R^6 과 함께 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

R^8 은 알킬이거나 또는 R^6 또는 R^7 과 함께 제 2의 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

X는 음이온이다.

청구항 13.

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

R^{1a} , R^{2a} 및 R^{4a} 는 각각 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCF_2H , OCF_3 , CF_2H , CH_2F , -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복시아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내고,

R^3 은 H, -OH, 플루오로, -O-저급알킬 및 -O-아실 중에서 선택되고,

R^{5c} 는 $-Q-A-N^+R^9R^{10}R^{11}X^-$ 이고;

Q는 직접 결합, -O-, -S-, -NH-, $-CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-C(=O)-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-CH_2NH(C=O)-$, $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-NHCONH-$, $-OCONH-$ 및 $-NHCOO-$ 중에서 선택되고,

A는 C_2 내지 C_{20} 탄화수소, 탄소수 2 내지 20의 치환된 알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 및 탄소수 4 내지 50의 옥사알킬 중에서 선택되고, Q가 직접 결합, $-C(=O)-$ 또는 $-O(C=O)-$ 인 경우, A는 추가로 메틸렌일 수 있고,

R^9 는 C_1 내지 C_{20} 탄화수소이거나 또는 A 또는 R^{10} 과 함께 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

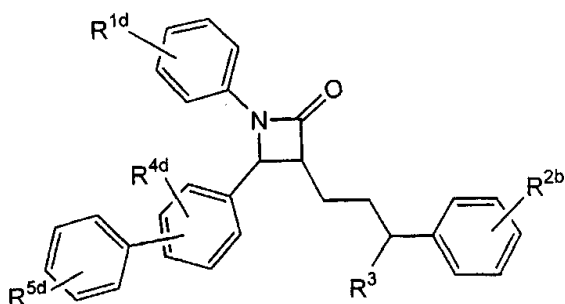
R^{10} 은 알킬이거나, A와 이중 결합을 형성하거나 또는 R^9 와 함께 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

R^{11} 은 알킬이거나 또는 R^{10} 또는 R^9 와 함께 제 2의 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

X는 음이온이다.

청구항 14.

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

R^{2b} 는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCF_2H , OCF_3 , CF_2H , CH_2F , -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시 및 벤질옥시 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내고;

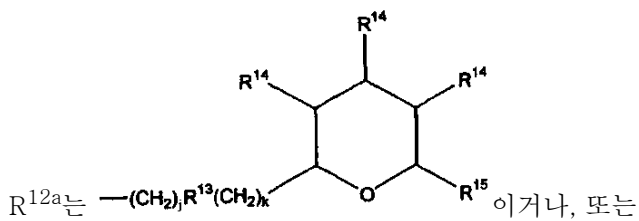
R^3 은 H, -OH, 플루오로, -O-저급알킬 및 -O-아실 중에서 선택되고;

R^{1d} , R^{4d} 및 R^{5d} 중 하나는 R^{12a} 이고 R^{1d} , R^{4d} 및 R^{5d} 중 다른 2 개는 수소, 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시 및 R^{12a} 중에서 독립적으로 선택되고;

R^{6a} 는 C_1 내지 C_{20} 탄화수소이고;

R^{7a} 는 알킬이고;

R^{8a} 는 알킬이고;



R^{5d} 가 R^{12a} 인 경우, R^{12a} 는 추가로, 알킬렌 중의 하나 이상의 $-CH_2-$ 잔기가 -S-, $-SO-$, SO_2- , $-O-$, $-NH-$, $-N(\text{알킬})-$, $-N(\text{페닐})-$, $-N(\text{알킬페닐})-$, $-N^+(\text{알킬})_2-$, $-N^+(\text{페닐})_2-$, $-N^+(\text{알킬페닐})_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $CH=CH-$, $-C=C-$, 페닐렌 또는 $-N[(C=O)\text{알킬렌COOH}]-$ 에 의해 대체될 수 있는 (C_0 내지 C_{30})알킬렌- G_n 일 수 있고;

G는 $-SO_3H$, $-P(O)OH_2$, $-O-PO_3H_2$, $-COOH$, $-C(N=H)NH_2$, 폴리올, 당, 글루쿠로나이드, 당 카바메이트, $-N^+R^{6a}R^{7a}R^{8a}X^-$ 및 모노 또는 비사이클릭 트리알킬암모늄알킬 잔기 중에서 선택되고;

R^{13} 은 직접 결합, $-C=C-$, $-OCH_2-$, $-C(=O)-$ 및 $-CHOH-$ 중에서 선택되고;

R^{14} 는 -OH 및 $-OC(=O)$ 알킬 중에서 선택되고;

R^{15} 는 $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)$ 알킬 및 $-COO$ 알킬 중에서 선택되고;

j는 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

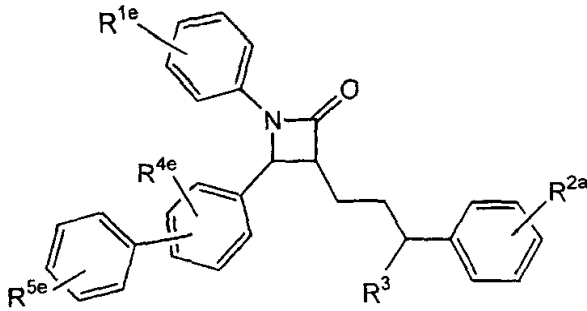
k는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

n은 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

X는 음이온이다.

청구항 15.

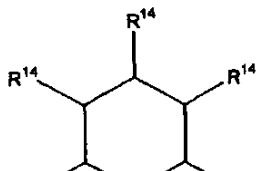
하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

R^{1e} , R^{2a} 및 R^{4e} 는 각각 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCF_2H , OCF_3 , CF_2H , CH_2F , -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내고,

R^3 은 H, -OH, 플루오로, -O-저급알킬 및 -O-아실 중에서 선택되고,



R^{5e} 는 $-(CH_2)_k R^{13} (CH_2)_k$, 및 알킬렌 중의 하나 이상의 $-CH_2-$ 잔기가 -S-, $-SO-$, SO_2- , -O-, -NH-, -N(알킬)-, -N(페닐)-, -N(알킬페닐)-, $-N^+(알킬)_2-$, $-N^+(페닐)_2-$, $-N^+(알킬페닐)_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)$, $CH=CH-$, $-C=C-$, 페닐렌 또는 $-N[(C=O)알킬렌COOH]-$ 에 의해 대체될 수 있는 $(C_0$ 내지 $C_{30})$ 알킬렌- G_n 중에서 선택되고;

G는 $-SO_3H$, $-PO_3H_2$, $-OP(O)OH_2$, $-COOH$, $-C(N=H)NH_2$, 폴리올, 당, 글루쿠로나이드, 당 카바메이트, $-N^+R^{6a}R^{7a}R^{8a}X^-$ 및 모노 또는 비사이클릭 트리알킬암모늄알킬 잔기 중에서 선택되고;

R^{6a} 는 C_1 내지 C_{20} 탄화수소이고;

R^{7a} 는 알킬이고;

R^{8a} 는 알킬이고;

R^{13} 은 직접 결합, $-C=C-$, $-OCH_2-$, $-C(=O)-$ 및 $-CHOH-$ 중에서 선택되고;

R^{14} 는 -OH 및 $-OC(=O)알킬$ 중에서 선택되고;

R^{15} 는 $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)알킬$ 및 $-COO알킬$ 중에서 선택되고;

j는 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

k는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

X는 음이온이다.

청구항 16.

제 1 항, 제 2 항, 제 4 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 , R^2 및 R^4 가 H, 할로젠, $-OH$ 및 메톡시 중에서 선택되는 화합물.

청구항 17.

제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항, 제 11 항 및 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 , R^2 , R^4 및 R^5 중 하나 이상이 당, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 선택되는 화합물.

청구항 18.

제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항, 제 11 항 및 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 , R^2 , R^4 및 R^5 중 하나 이상이 SO_3H 및 PO_3H_2 중에서 선택되는 화합물.

청구항 19.

제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 이 수소 및 하이드록시 중에서 선택되는 화합물.

청구항 20.

제 1 항, 제 2 항, 제 4 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 수소인 화합물.

청구항 21.

제 1 항, 제 2 항, 제 4 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 OH인 화합물.

청구항 22.

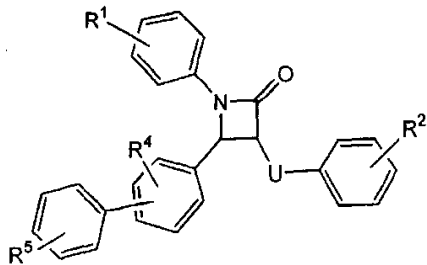
제 1 항 내지 제 4 항 및 제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 가 할로젠, 하이드록시, 저급알킬, -O-저급알킬, CF_3 , 알킬설포닐, 아릴설포닐, 하이드록시메틸, 포르밀, 시아노, N,N-디메틸설포아미도, 카복시, 니트로, 아세트아미도, 디알킬아미노, 메틸티오, 비닐, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 카복시메틸, $-PO_3H_2$, 머캅토, $-SO_3H$, $-B(OH)_2$, 트리알킬암모늄 양이온, 당 및 글루쿠로나이드 중에서 선택되는 화합물.

청구항 23.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

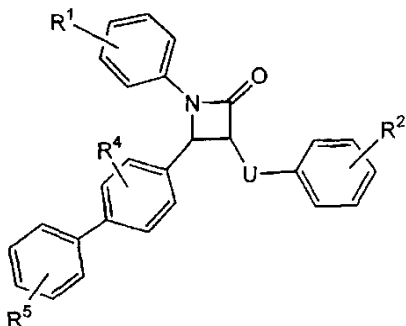
하기 화학식의 화합물:



청구항 24.

제 23 항에 있어서,

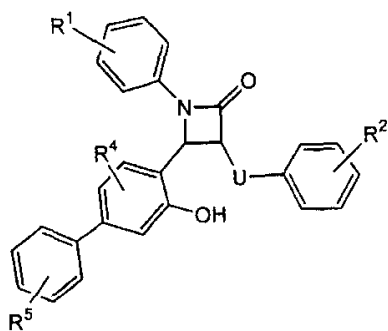
하기 화학식의 화합물:



청구항 25.

제 24 항에 있어서,

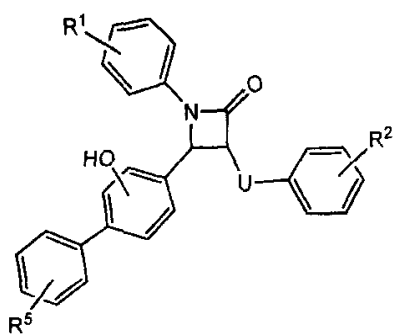
하기 화학식의 화합물:



청구항 26.

제 24 항에 있어서,

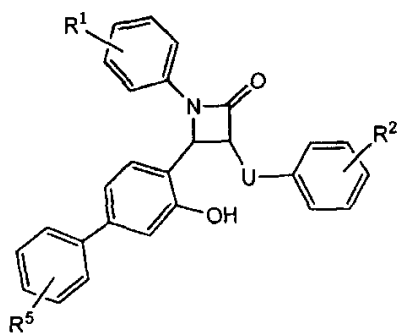
하기 화학식의 화합물:



청구항 27.

제 26항에 있어서,

하기 화학식의 화합물:



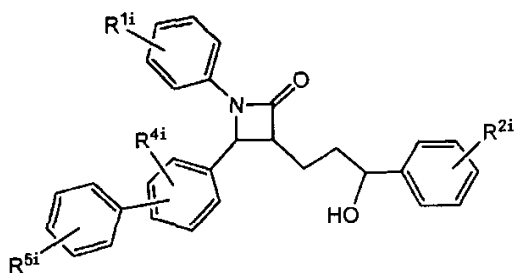
청구항 28.

제 27 항에 있어서,

R¹이 H인 화합물.

청구항 29.

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

R^{1i} 및 R^{2i} 는 독립적으로 H, F, Cl, CH_3 , CN, OCH_3 , OCF_3 , OCF_2H , CF_3 , CF_2H 및 CH_2F 중에서 선택되고;

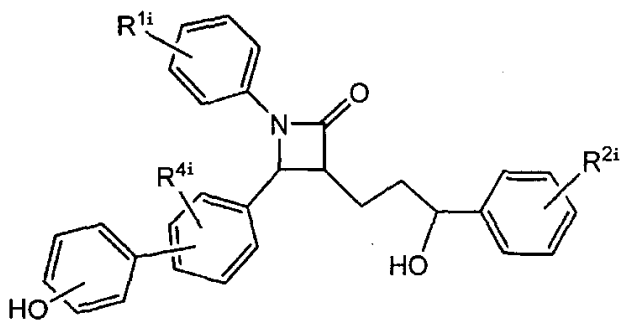
R^{4i} 는 H, F, Cl, CH_3 , OCH_3 , OH, $B(OH)_2$ 및 SH 중에서 선택되고;

R^{5i} 는 OH, SO_3H , PO_3H_2 , CH_2OH , COOH, CHO 및 당 중에서 선택된다.

청구항 30.

제 29 항에 있어서,

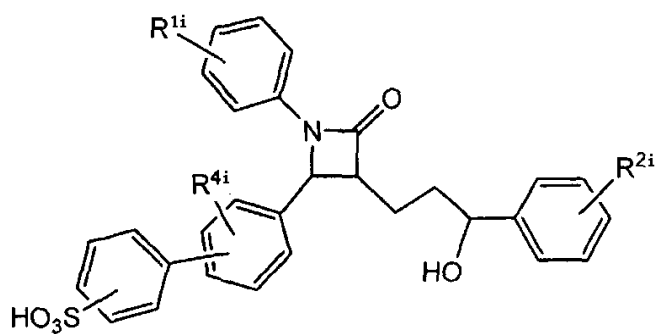
R^{5i} 가 -OH인 하기 화학식의 화합물:



청구항 31.

제 29 항에 있어서,

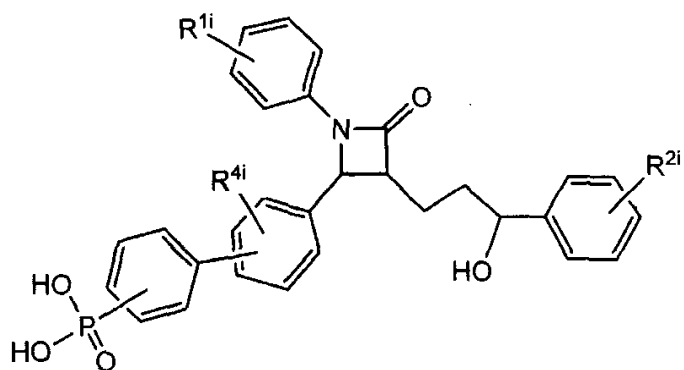
R^{5i} 가 $-SO_3H$ 인 하기 화학식의 화합물:



청구항 32.

제 29 항에 있어서,

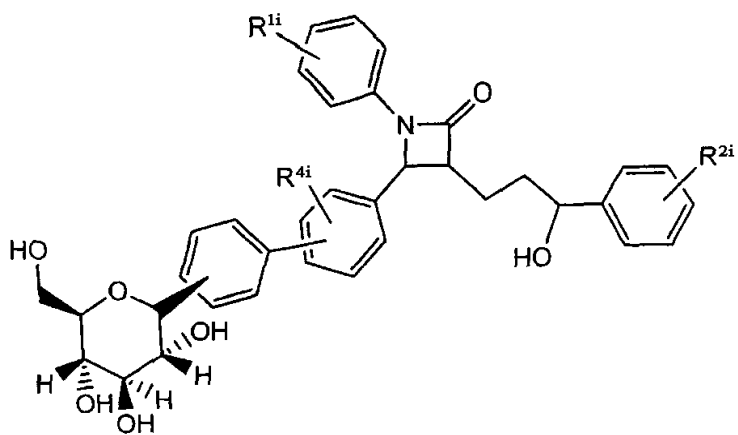
R^{5i} 가 $-PO_3H_2$ 인 하기 화학식의 화합물:



청구항 33.

제 29 항에 있어서,

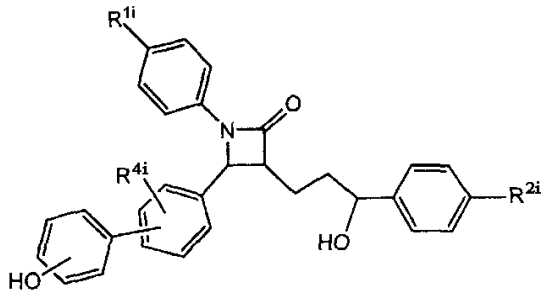
R^{5i} 가 D-글루시톨인 하기 화학식의 화합물:



청구항 34.

제 30 항에 있어서,

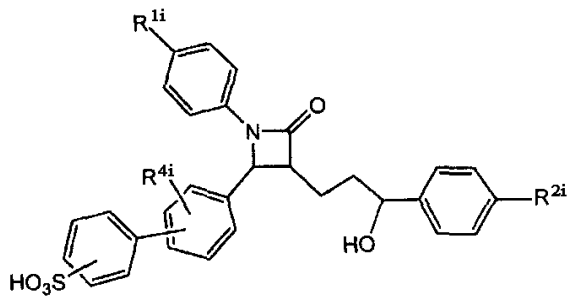
R^{5i} 가 -OH인 하기 화학식의 화합물:



청구항 35.

제 31 항에 있어서,

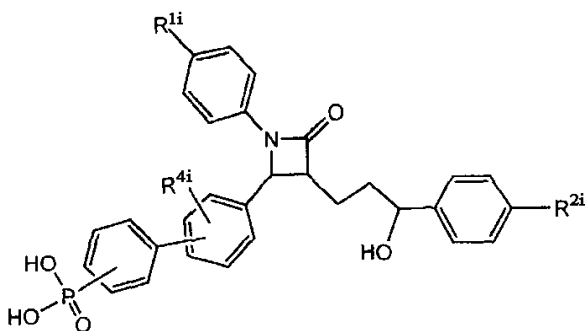
R^{5i} 가 -SO₃H인 하기 화학식의 화합물:



청구항 36.

제 32 항에 있어서,

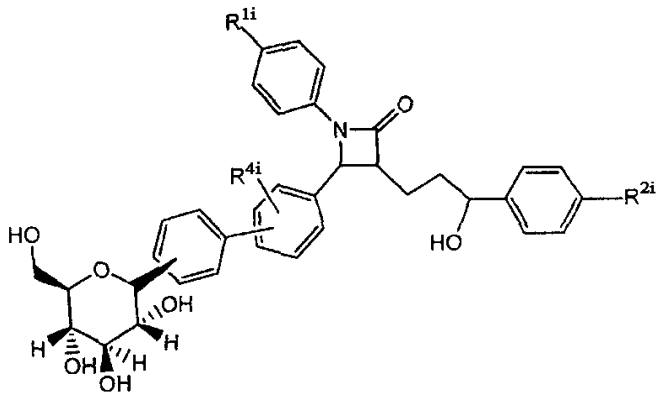
R^{5i} 가 -PO₃H₂인 하기 화학식의 화합물:



청구항 37.

제 33 항에 있어서,

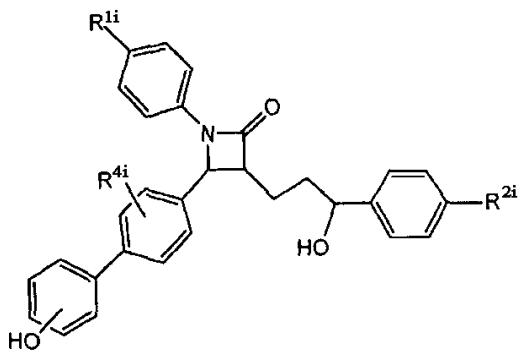
R⁵ⁱ가 D-글루시톨인 하기 화학식의 화합물:



청구항 38.

제 34 항에 있어서,

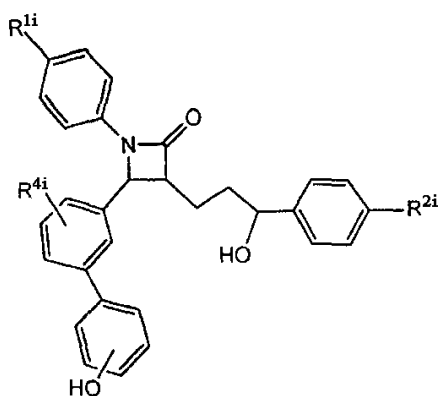
R⁵ⁱ가 -OH인 하기 화학식의 화합물:



청구항 39.

제 34 항에 있어서,

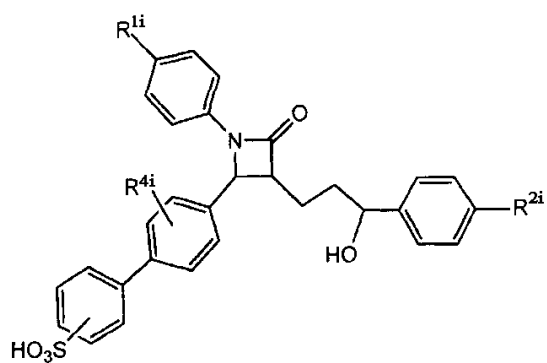
R⁵ⁱ가 -OH인 하기 화학식의 화합물:



청구항 40.

제 35 항에 있어서,

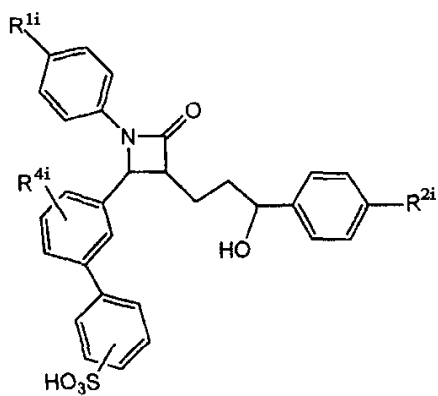
R^{5i} 가 $-SO_3H$ 인 하기 화학식의 화합물:



청구항 41.

제 35 항에 있어서,

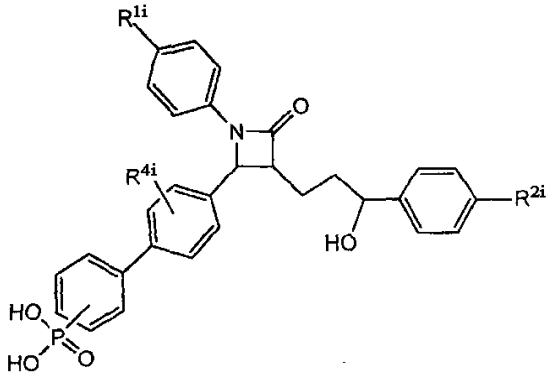
R^{5i} 가 $-SO_3H$ 인 하기 화학식의 화합물:



청구항 42.

제 36 항에 있어서,

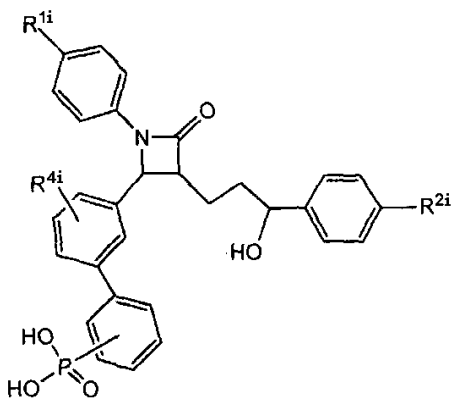
R^{5i} 가 $-PO_3H_2$ 인 하기 화학식의 화합물:



청구항 43.

제 36 항에 있어서,

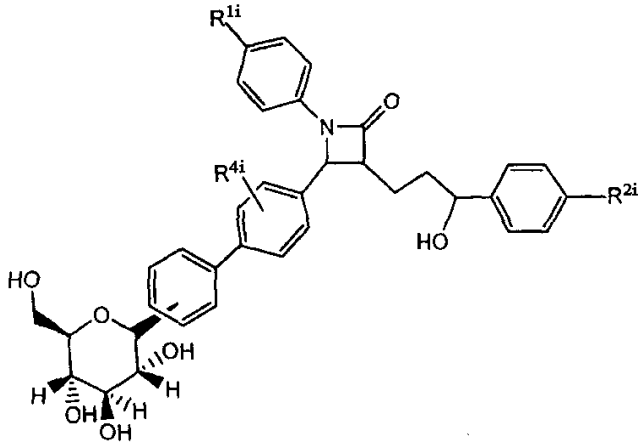
R^{5i} 가 $-PO_3H_2$ 인 하기 화학식의 화합물:



청구항 44.

제 37 항에 있어서,

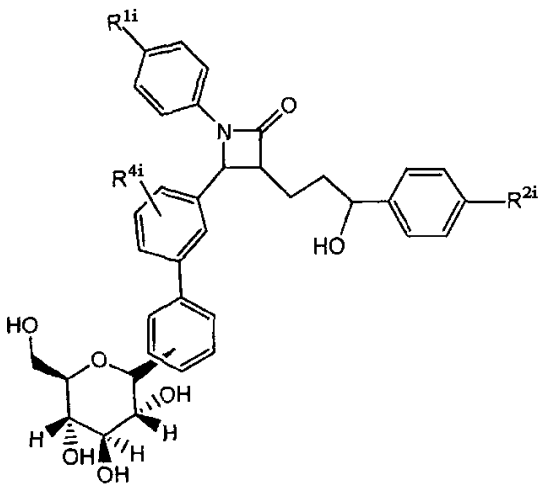
R^{5i} 가 D-글루시톨인 하기 화학식의 화합물:



청구항 45.

제 37 항에 있어서,

R^{5i} 가 D-글루시톨인 하기 화학식의 화합물:



청구항 46.

제 29 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{4i} 가 OH인 화합물.

청구항 47.

제 46 항에 있어서,

R^{4i} 가 아제티딘 고리에 대해 오르토인 화합물.

청구항 48.

제 29 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^{5i} 가 오르토 치환체인 화합물.

청구항 49.

제 29 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^{5i} 가 메타 치환체인 화합물.

청구항 50.

제 29 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^{5i} 가 파라 치환체인 화합물.

청구항 51.

제 29 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^{1i} 및 R^{2i} 가 H, Cl 및 F 중에서 선택되는 화합물.

청구항 52.

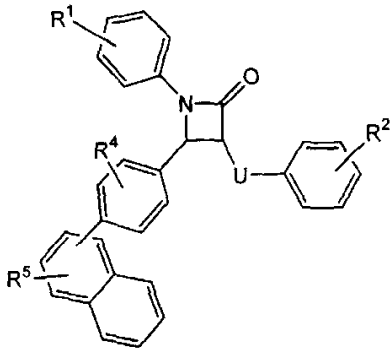
제 51 항에 있어서,
 R^{1i} 가 H인 화합물.

청구항 53.

제 29 항에 있어서,
당이 D-글루시톨인 화합물.

청구항 54.

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
하기 화학식의 화합물:



청구항 55.

제 1 항 내지 제 3 항 및 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 H 또는 4-플루오로이고;

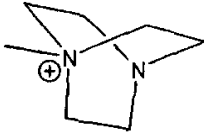
R²가 4-플루오로이고;

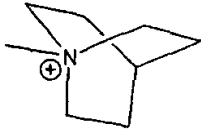
R⁴가 H 또는 하이드록시인 화합물.

청구항 56.

제 10 항 또는 제 13 항에 있어서,

R¹, R⁴ 및 R⁵ 중 하나가 -Q-A-N⁺R⁹R¹⁰R¹¹X⁻이고, -Q-A-가 (C₂ 내지 C₂₀ 탄화수소), -O-(C₂ 내지 C₂₀ 탄화수소), -NH(C₂ 내지 C₂₀ 탄화수소), -NHCO(C₂ 내지 C₂₀ 탄화수소), 및 탄소수 4 내지 20의 옥사알킬 중에서 선택되고; R⁹가 저급알킬 또는 벤질이고; R¹⁰ 및 R¹¹이 저급알킬이거나, 또는

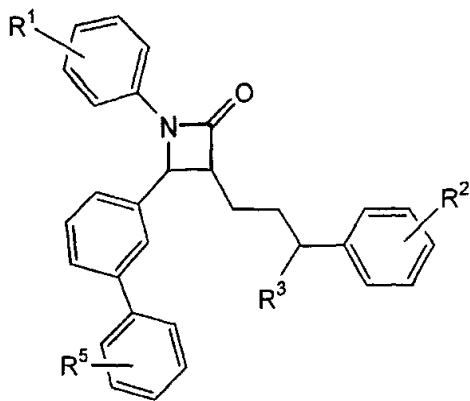
R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹이 함께 디아자비사이클로옥탄 퀴트:  '를 형성하거나; 또는

R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹이 함께 퀴누클리디늄 퀴트:  '를 형성한다.

청구항 57.

제 1 항, 제 2 항, 제 9 항 및 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

R¹ 및 R²는 H, 할로젠, -OH 및 메톡시 중에서 선택되고;

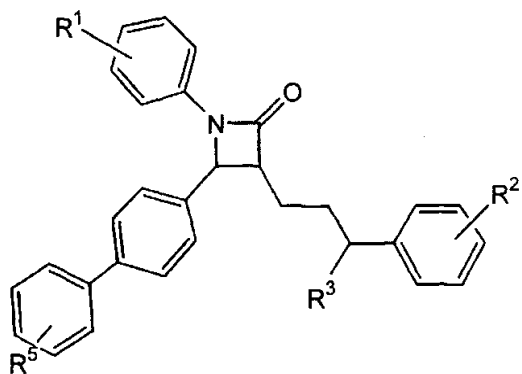
R³은 수소 및 하이드록시 중에서 선택되고;

R⁵는 할로젠, 하이드록시, 저급알킬, -O-저급알킬, CF₃, 알킬설폰닐 및 아릴설폰닐 중에서 선택된다.

청구항 58.

제 1 항, 제 2 항, 제 9 항 및 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

R¹ 및 R²는 H, 할로젠, -OH 및 메톡시 중에서 선택되고;

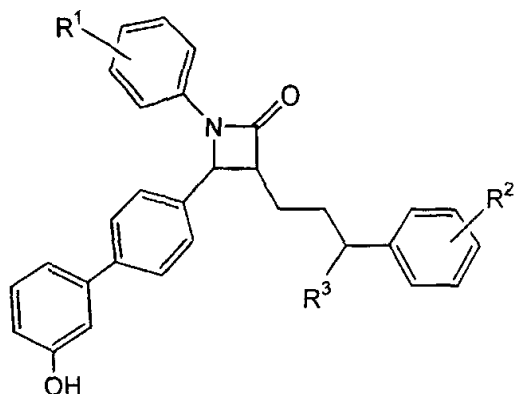
R³은 수소 및 하이드록시 중에서 선택되고;

R⁵는 할로젠, 하이드록시, 저급알킬, -O-저급알킬, CF₃, 알킬설폰닐 및 아릴설폰닐 중에서 선택된다.

청구항 59.

제 58 항에 있어서,

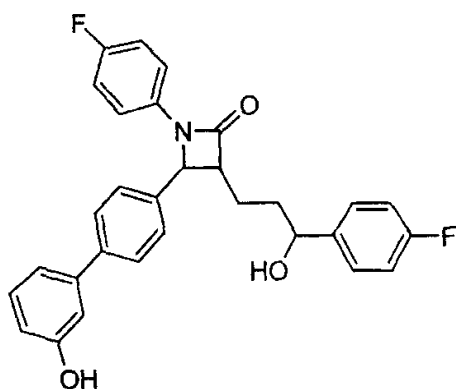
하기 화학식의 화합물:



청구항 60.

제 59 항에 있어서,

하기 화학식의 화합물:



청구항 61.

제 11 항에 있어서,

R^{1b}가 R¹²이고;

R^{2b} 및 R^{4b}가 H, 할로젠, -OH 및 메톡시 중에서 선택되고;

R¹²가, 알킬렌 중의 하나 이상의 -CH₂- 잔기가 -O-, -NH-, -N(알킬)-, -C(=O)- 또는 -CH=CH-에 의해 대체될 수 있는 (C₆ 내지 C₂₀)알킬렌-G인 화합물이고; 그리고 G가 -SO₃H, -PO₃H₂, 폴리올 및 당 중에서 선택되는 화합물.

청구항 62.

제 11 항, 제 14 항 및 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5 가 R^{12} 이고;

R^1 , R^2 및 R^4 가 H, 할로젠, -OH 및 메톡시 중에서 선택되고;

R^{12} 가, 알킬렌 중의 하나 이상의 $-CH_2-$ 잔기가 -O-, -NH-, -N(알킬)-, -C(=O)- 또는 $-CH=CH-$ 에 의해 대체될 수 있는 (C_6 내지 C_{20})알킬렌-G이고;

G가 $-SO_3H$, $-PO_3H_2$, 폴리올 및 당 중에서 선택되는 화합물.

청구항 63.

제 1 항 내지 제 4 항, 제 8 항 내지 제 15 항 및 제 29 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서,

아제티딘-2-온의 3 및 4 번 위치의 치환체가 시스 상대 배위로 있는 화합물.

청구항 64.

제 1 항 내지 제 4 항, 제 8 항 내지 제 15 항 및 제 29 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서,

아제티딘-2-온의 3 및 4 번 위치의 치환체가 트랜스 상대 배위로 있는 화합물.

청구항 65.

제 64 항에 있어서,

아제티딘-2-온의 3 번 위치의 치환체가 R 절대 배위를 갖고, 아제티딘-2-온의 4 번 위치의 치환체가 S 절대 배위를 갖는 화합물.

청구항 66.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

U가, 하나 이상의 $-CH_2-$ 가 $-CHOH-$ 로 대체된 (C_2-C_6)-알킬렌인 화합물.

청구항 67.

하기의 화합물들로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:

(1) (1R)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-4-일)-L-글루시톨,

(2) (1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-L-글루시톨,

- (3) (1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨,
- (4) (1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨,
- (5) (1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루시톨,
- (6) (3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(2',3',4'-트리메톡시비페닐-4-일)아제티딘-2-온,
- (7) (3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-하이드록시비페닐-4-일)아제티딘-2-온,
- (8) (3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-머캅토비페닐-4-일)아제티딘-2-온,
- (9) (3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-메톡시비페닐-4-일)아제티딘-2-온,
- (10) (3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-니트로비페닐-4-일)아제티딘-2-온,
- (11) (3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(4'-하이드록시-3'-메톡시비페닐-4-일)아제티딘-2-온,
- (12) (3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(4'-비닐비페닐-4-일)아제티딘-2-온,
- (13) (3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[3'-(하이드록시메틸)비페닐-4-일]아제티딘-2-온,
- (14) (3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[3'-(메틸설포닐)비페닐-4-일]아제티딘-2-온,
- (15) (3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[4-(2-나프틸)페닐]아제티딘-2-온,
- (16) (3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[4'-(하이드록시메틸)비페닐-4-일]아제티딘-2-온,
- (17) (3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[4'-(메틸설포닐)비페닐-4-일]아제티딘-2-온,
- (18) (3R,4S)-1-비페닐-4-일-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-하이드록시비페닐-4-일)아제티딘-2-온,
- (19) (3R,4S)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-하이드록시비페닐-4-일)-1-페닐아제티딘-2-온,
- (20) (3R,4S)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[3-하이드록시-3'-(메틸설포닐)비페닐-4-일]-1-페닐아제티딘-2-온,

- (21) (3R,4S)-4-(2',3'-디플루오로비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온,
- (22) (3R,4S)-4-(2',4'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온,
- (23) (3R,4S)-4-(2'-브로모-5'-하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온,
- (24) (3R,4S)-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온,
- (25) (3R,4S)-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온,
- (26) (3R,4S)-4-(3,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온,
- (27) (3R,4S)-4-(3',5'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온,
- (28) (3R,4S)-4-(3',5'-디메톡시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온,
- (29) (3R,4S)-4-(3'-부톡시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온,
- (30) (3R,4S)-4-(3'-에톡시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온,
- (31) (3R,4S)-4-(3'-플루오로-5'-하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온,
- (32) (3R,4S)-4-(3'-플루오로-5'-메톡시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온,
- (33) (3R,4S)-4-(4'-아미노비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온,
- (34) (3R,4S)-4-(4'-에톡시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온,
- (35) (3R,4S)-4-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)페닐]-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온,
- (36) (3R,4S)-4-[4'-(디메틸아미노)비페닐-4-일]-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온,
- (37) (4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)보론산,
- (38) (4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)포스폰산,

- (39) (4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)포스폰산,
- (40) (4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)보론산,
- (41) (4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)포스폰산,
- (42) (6R)-6-C-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루코피라노스,
- (43) (6R)-6-C-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루코피라노스,
- (44) (6S)-6-C-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨,
- (45) (6S)-6-C-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루코피라노스,
- (46) (6S)-6-C-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루코피라노스,
- (47) 4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3-하이드록시비페닐-4-카복실산,
- (48) 4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-4-하이드록시비페닐-3-카복실산,
- (49) 4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-5-하이드록시비페닐-2-카브알데히드,
- (50) 4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-카브알데히드,
- (51) 4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-카복실산,
- (52) 4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-설폰산,
- (53) 4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일 β-L-글루코피라노사이드,
- (54) 4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일 β-L-글루코피라노시드론산,
- (55) 4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-4-카복실산,
- (56) 4'-{(2S,3R)-3-[3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-설폰산,

- (57) 6-O-(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루시톨,
- (58) 6-O-(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루코피라노스,
- (59) 메틸 4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-4-카복실레이트,
- (60) 메틸 6-O-(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-a-D-글루코피라노사이드,
- (61) N-(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)아세트아미드,
- (62) (4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스폰산,
- (63) 4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-설폰산; 및
- (64) 나트륨 4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-설포네이트.

청구항 68.

제 9 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 약학적으로 허용 가능한 음이온인 화합물.

청구항 69.

제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항 내지 제 15 항, 제 29 항 내지 제 45 항, 제 61 항 및 제 67 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 제형.

청구항 70.

제 69 항에 있어서,

콜레스테롤 생합성의 억제제를 추가로 포함하는 약학 제형.

청구항 71.

제 70 항에 있어서,

콜레스테롤 생합성의 억제제가 HMG-CoA 리덕타제 억제제인 약학 제형.

청구항 72.

제 71 항에 있어서,

HMG-CoA 리덕타제 억제제가 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 메바스타틴, 아토바스타틴, 세리바스타틴, 피타바스타틴, 플루바스타틴, 베르바스타틴, 크릴바스타틴, 카바스타틴, 리바스타틴, 시리바스타틴, 글렌바스타틴 및 달바스타틴으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약학 제형.

청구항 73.

제 69 항에 있어서,

하나 이상의 담즙 산 격리제를 추가로 포함하는 약학 제형.

청구항 74.

제 73 항에 있어서,

하나 이상의 담즙 산 격리제가 콜레스티라민, 콜레스티폴, 콜레세벨람 하이드로클로라이드 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약학 제형.

청구항 75.

제 69 항에 있어서,

니코틴산, 니세리트롤, 니코푸라노스, 아시피목스 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 니코틴산 또는 그의 유도체를 추가로 포함하는 약학 제형.

청구항 76.

제 69 항에 있어서,

하나 이상의 과산화소체 증식제-활성제 수용체 알파 활성제를 추가로 포함하는 약학 제형.

청구항 77.

제 76 항에 있어서,

과산화소체 증식제-활성제 수용체 알파 활성제가 피브린산 유도체인 약학 제형.

청구항 78.

제 77 항에 있어서,

피브린산 유도체가 페노피브레이트, 클로피브레이트, 켐피브로질, 시프로피브레이트, 베자피브레이트, 클리노피브레이트, 비니피브레이트, 리피브롤 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약학 제형.

청구항 79.

제 69 항에 있어서,

하나 이상의 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질(CETP) 억제제를 추가로 포함하는 약학 제형.

청구항 80.

제 69 항에 있어서,

하나 이상의 비만 억제 약물을 추가로 포함하는 약학 제형.

청구항 81.

제 69 항에 있어서,

하나 이상의 아실조효소 A:콜레스테롤 아실트랜스퍼라제(ACAT) 억제제를 추가로 포함하는 약학 제형.

청구항 82.

제 69 항에 있어서,

하나 이상의 혈당강하제를 추가로 포함하는 약학 제형.

청구항 83.

제 82 항에 있어서,

하나 이상의 혈당강하제가 과산화소체 증식제 활성화제 수용체 감마 작용물질인 약학 제형.

청구항 84.

제 83 항에 있어서,

과산화소체 증식제 활성화제 수용체 감마 작용물질이 로시글리타존, 피오글리타존 및 시글리타존으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약학 제형.

청구항 85.

제 82 항에 있어서,

하나 이상의 혈당강하제가 내생성 간 글루코스 생산을 감소시키는 작용제인 약학 제형.

청구항 86.

제 85 항에 있어서,

작용제가 메트포르민 또는 펜포르민인 약학 제형.

청구항 87.

제 82 항에 있어서,

하나 이상의 혈당강하제가 췌장으로부터의 인슐린 방출을 증가시키는 작용제인 약학 제형.

청구항 88.

제 87 항에 있어서,

작용제가 카부타미드, 톨부타미드, 아세토헥사미드, 톨라자미드, 클로르프로파미드, 글리부라이드[글리벤클라미드], 글리피지드 및 글리클라지드인 약학 제형.

청구항 89.

제 69 항에 있어서,

하나 이상의 항산화제를 추가로 포함하는 약학 제형.

청구항 90.

제 89 항에 있어서,

항산화제가 프로부콜 및 AGI-1067인 약학 제형.

청구항 91.

용기, 설명서 및 제 69 항에 따른 약학 제형을 포함하는 제품으로, 상기 설명서가 지질 대사 장애의 예방 또는 치료; 하나 이상의 비-콜레스테롤 스테롤 또는 5 α -스타놀의 혈장 또는 조직 농도의 감소; LDL 콜레스테롤의 혈장 또는 혈청 농도의 감소; 혈장 또는 혈청 중의 콜레스테롤 및 콜레스테롤 에스테르 농도의 감소; 콜레스테롤의 대변 배설의 증가; 관상 동맥 장애-관련 사건의 발생률 감소; C-반응성 단백질(CRP)의 혈장 또는 혈청 농도의 감소; 혈관 염증의 치료 또는 예방; 트리글리세라이드의 혈장 또는 혈청 농도의 감소; HDL 콜레스테롤의 혈장 또는 혈청 농도의 증가; 아포지방단백질 B의 혈장 또는 혈청 농도의 감소 중에서 선택된 목적을 위한 상기 약학 제형의 투여를 위한 것인 제품.

청구항 92.

제 69 항에 있어서,

하나 이상의 다른 항암제를 추가로 포함하는 콜레스테롤-관련 종양의 예방 또는 치료를 위한 약학 제형.

청구항 93.

제 92 항에 있어서,

하나 이상의 다른 항암제가 스테로이드성 항안드로겐, 비-스테로이드성 항안드로겐, 에스트로겐, 디에틸stil베스트롤, 결합형 에스트로겐, 선택적인 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 타산 및 LHRH 동족체로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약학 제형.

청구항 94.

제 93 항에 있어서,

비-스테로이드성 항안드로겐이 피나스테라이드, 플루타미드, 비칼루타미드 및 닐루타미드로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약학 제형.

청구항 95.

제 93 항에 있어서,

SERM이 타목시펜, 랄록시펜, 드롤록시펜 및 이독시펜으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약학 제형.

청구항 96.

제 93 항에 있어서,

타산이 파클리탁셀 및 도세탁셀로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약학 제형.

청구항 97.

제 93 항에 있어서,

LHRH 동족체가 고세렐린 아세테이트 및 류프롤리드 아세테이트로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약학 제형.

청구항 98.

용기, 설명서 및 제 69 항에 따른 약학 제형을 포함하는 제품으로, 상기 설명서가 알츠하이머 병의 예방, 치료 또는 증상의 개선; 아밀로이드 β 펩티드의 생산 조절; 혈류 및/또는 뇌 중의 ApoE 동형 4의 양 조절; 황색종 발생률의 감소 또는 예방; 및 콜레스테롤-관련 종양의 예방 또는 치료 중에서 선택된 목적을 위한 상기 약학 제형의 투여를 위한 것인 제품.

청구항 99.

제 69 항에 있어서,

하나 이상의 혈압강화 화합물을 추가로 포함하는 약학 제형.

청구항 100.

제 99 항에 있어서,

혈압강하 화합물이 티아지드 유도체인 약학 제형.

청구항 101.

제 100 항에 있어서,

티아지드 유도체가 하이드로클로로티아지드, 클로로티아지드, 및 폴리티아지드로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약학 제형.

청구항 102.

제 99 항에 있어서,

혈압강하 화합물이 β -아드레날린 차단제인 약학 제형.

청구항 103.

제 102 항에 있어서,

β -아드레날린 차단제가 아테놀올, 메토프롤롤, 프로프라놀롤, 티몰올, 카베딜올, 나돌올 및 비소프롤올로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약학 제형.

청구항 104.

제 99 항에 있어서,

혈압강하 화합물이 칼슘-채널 차단제인 약학 제형.

청구항 105.

제 104 항에 있어서,

칼슘-채널 차단제가 이소라디핀, 베라파밀, 니트렌디핀, 암로디핀, 니페디핀, 니카르디핀, 이소라디핀, 펠로디핀, 니솔디핀, 및 딜티아젠펜으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약학 제형.

청구항 106.

제 99 항에 있어서,

혈압강하 화합물이 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제인 약학 제형.

청구항 107.

제 106 항에 있어서,

안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제가 델라프릴, 캅토프릴, 에날로프릴, 리시노프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 베나제프릴, 트란돌라프릴, 포시노프릴, 라미프릴, 및 세라나프릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약학 제형.

청구항 108.

제 99 항에 있어서,

혈압강화 화합물이 안지오텐신 II 수용체 길항물질인 약학 제형.

청구항 109.

제 108 항에 있어서,

안지오텐신 II 수용체 길항물질이 칸데사탄, 이르베사탄, 올메사탄, 텔미사탄 및 아프로사탄으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약학 제형.

청구항 110.

포유동물에게 치료학적 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항 내지 제 15 항, 제 29 항 내지 제 45 항, 제 61 항 및 제 67 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는 지질 대사 장애의 치료 방법.

청구항 111.

제 110 항에 있어서,

지질 대사 장애가 고지혈증인 방법.

청구항 112.

제 110 항에 있어서,

지질 대사 장애가 동맥경화증인 방법.

청구항 113.

제 110 항에 있어서,

지질 대사 장애가 시토스테롤혈증인 방법.

청구항 114.

포유동물에게 콜레스테롤-흡수-억제 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항 내지 제 15 항, 제 29 항 내지 제 45 항, 제 61 항 및 제 67 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 장으로부터 콜레스테롤의 흡수를 억제하는 방법.

청구항 115.

하나 이상의 비-콜레스테롤 스테롤 또는 5 α -스타놀의 혈장 또는 조직 농도의 감소 치료가 필요한 포유동물에게 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항 내지 제 15 항, 제 29 항 내지 제 45 항, 제 61 항 및 제 67 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 하나 이상의 비-콜레스테롤 스테롤 또는 5 α -스타놀의 혈장 또는 조직 농도의 감소 방법.

청구항 116.

포유동물에게 콜레스테롤 감소 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항 내지 제 15 항, 제 29 항 내지 제 45 항, 제 61 항 및 제 67 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 LDL 콜레스테롤의 혈장 또는 혈청 농도를 감소시키는 방법.

청구항 117.

포유동물에게 콜레스테롤 및 콜레스테롤 에스테르 감소 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항 내지 제 15 항, 제 29 항 내지 제 45 항, 제 61 항 및 제 67 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 혈장 또는 혈청 중의 콜레스테롤 및 콜레스테롤 에스테르 농도의 감소 방법.

청구항 118.

포유동물에게 콜레스테롤 대변 배설 증가 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항 내지 제 15 항, 제 29 항 내지 제 45 항, 제 61 항 및 제 67 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 콜레스테롤의 대변 배설을 증가시키는 방법.

청구항 119.

콜레스테롤 흡수 억제제의 사용이 지시된 포유동물에게 치료학적 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항 내지 제 15 항, 제 29 항 내지 제 45 항, 제 61 항 및 제 67 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 임상적 이상을 예방 또는 치료하는 방법.

청구항 120.

포유동물에게 심혈관 질병-관련 사건의 감소 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항 내지 제 15 항, 제 29 항 내지 제 45 항, 제 61 항 및 제 67 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 상기 사건의 발생률을 감소시키는 방법.

청구항 121.

포유동물에게 치료학적 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항 내지 제 15 항, 제 29 항 내지 제 45 항, 제 61 항 및 제 67 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 C-반응성 단백질(CRP)의 혈장 또는 혈청 농도를 감소시키는 방법.

청구항 122.

혈관 염증의 존재 또는 혈관 염증의 가능성을 가리키는 C-반응성 단백질 수준을 갖는 환자에게 제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항 내지 제 15 항, 제 29 항 내지 제 45 항, 제 61 항 및 제 67 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 혈관 염증을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 123.

포유동물에게 치료학적 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항 내지 제 15 항, 제 29 항 내지 제 45 항, 제 61 항 및 제 67 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 트리글리세라이드의 혈장 또는 혈청 농도를 감소시키는 방법.

청구항 124.

포유동물에게 치료학적 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항 내지 제 15 항, 제 29 항 내지 제 45 항, 제 61 항 및 제 67 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 HDL 콜레스테롤의 혈장 또는 혈청 농도의 증가 방법.

청구항 125.

포유동물에게 치료학적 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항 내지 제 15 항, 제 29 항 내지 제 45 항, 제 61 항 및 제 67 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 아포지방단백질 B의 혈장 또는 혈청 농도를 감소시키는 방법.

청구항 126.

하나 이상의 혈관 이상의 치료가 필요한 환자에게, 제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항 내지 제 15 항, 제 29 항 내지 제 45 항, 제 61 항 및 제 67 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 하나 이상의 HMG-CoA 리덕타제 억제제와 함께 투여함을 포함하는, HMG-CoA 리덕타제 억제제와 관련된 근육 퇴행성 부작용을 예방 또는 최소화하면서 상기 하나 이상의 혈관 이상을 치료하는 방법.

청구항 127.

혈류 및/또는 뇌 중의 ApoE 동형 4의 양 조절이 필요한 환자에게 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 10 항 내지 제 16 항, 제 22 항 내지 제 44 항, 제 59 항 및 제 64 항 중 어느 한 항에 나타난 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자의 혈류 및/또는 뇌 중에서 상기 ApoE 동형 4의 양을 조절하는 방법.

청구항 128.

알츠하이머 병의 예방, 치료, 또는 증상의 개선이 필요한 환자에게 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 10 항 내지 제 16 항, 제 22 항 내지 제 44 항, 제 59 항 및 제 64 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 알츠하이머 병의 예방, 치료, 또는 증상의 개선 방법.

청구항 129.

환자 중 하나 이상의 아밀로이드 β 펩티드 생산의 조절, 또는 환자의 혈류 및/또는 뇌 중의 하나 이상의 아밀로이드 β 펩티드 수준의 조절이 필요한 환자에게, 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 10 항 내지 제 16 항, 제 22 항 내지 제 44 항, 제 59 항 및 제 64 항 중 어느 한 항에 나타난 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 상기 하나 이상의 아밀로이드 β 펩티드 생산 및 수준을 조절하는 방법.

청구항 130.

콜레스테롤 관련 종양의 발생 위험이 있거나 또는 이미 콜레스테롤 관련 종양을 보이는 환자에게, 치료학적 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항 내지 제 15 항, 제 29 항 내지 제 45 항, 제 61 항 및 제 67 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 콜레스테롤 관련 종양의 예방 또는 치료 방법.

청구항 131.

제 130 항에 있어서,

콜레스테롤 관련 종양이 양성 전립선 비대증, 양성 유방 종양, 양성 자궁내막 종양 및 양성 결장 종양으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는, 콜레스테롤 관련 종양의 예방 또는 치료 방법.

청구항 132.

제 130 항에 있어서,

콜레스테롤 관련 종양이 악성 전립선 종양, 유방암 종양, 자궁내막암 종양, 및 결장암 종양으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는, 콜레스테롤 관련 종양의 예방 또는 치료 방법.

청구항 133.

콜레스테롤 관련 종양의 발생 위험이 있거나 또는 이미 콜레스테롤 관련 종양을 보이는 환자에게 치료학적 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 9 항 내지 제 15 항, 제 29 항 내지 제 45 항, 제 61 항 및 제 67 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 하나 이상의 다른 항암제를 함께 투여함을 포함하는, 상기 콜레스테롤 관련 종양의 예방 또는 치료 방법.

청구항 134.

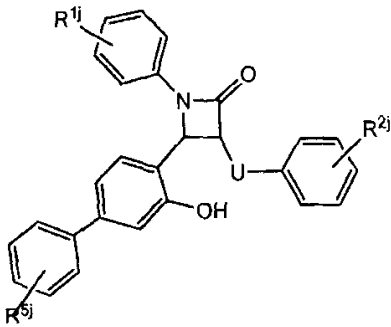
콜레스테롤 관련 종양의 예방 또는 치료가 필요한 환자에게 제 69 항에 따른 약학 제형을 투여함을 포함하는, 콜레스테롤 관련 종양의 예방 또는 치료 방법.

청구항 135.

황색증 발생의 예방 또는 감소가 필요한 환자에게 유효량의 제 1 항 내지 제 4 항, 제 10 항 내지 제 16 항, 제 22 항 내지 제 44 항, 제 59 항 및 제 64 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 상기 황색증 발생을 예방 또는 감소시키는 방법.

청구항 136.

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

U는 하나 이상의 $-\text{CH}_2-$ 가 $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CHOH}-$, $-\text{NH}-$, CHF , CF_2 , $-\text{CH}(\text{O}-\text{저급알킬})-$, $-\text{CH}(\text{O}-\text{저급아실})-$, $-\text{CH}(\text{OSO}_3\text{H})-$, $-\text{CH}(\text{OPO}_3\text{H}_2)-$, $-\text{CH}(\text{OB}(\text{OH})_2)-$ 또는 $-\text{NOH}-$ 중에서 선택된 라디칼에 의해 대체될 수 있는 (C_2-C_6) -알킬렌이고;

R^{1i} 및 R^{2i} 는 독립적으로 H, F 및 Cl 중에서 선택되고; 그리고

R^{5i} 는 SO_3H , PO_3H_2 , 당 및 글루코뉴라이드 중에서 선택된다.

청구항 137.

제 136 항에 있어서,

R^{1i} 가 H인 화합물.

청구항 138.

제 136 항에 있어서,

R^{2i} 가 F인 화합물.

명세서

기술분야

본 발명은 고콜레스테롤혈증 및 콜레스테롤-관련 양성 및 악성 종양의 치료에 유용한 4-비아릴일-1-페닐아제티딘-2-온의 화학적 부류에 관한 것이다.

배경기술

관련 출원에 대한 상호 참조

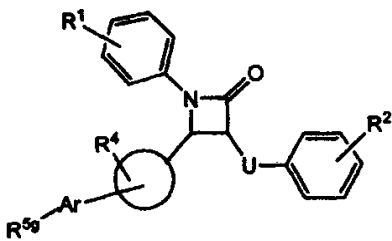
본 출원은 각각 2003년 11월 10일, 2004년 3월 3일, 2004년 7월 30일 및 2004년 9월 28일자로 출원된 미국 가 출원 제 60/518,698; 60/549,577; 60/592,529; 및 60/614,005 호로부터의 우선권을 주장한다. 이들 모두의 전체 내용은 본 발명에 참고로 인용된다.

발명의 배경

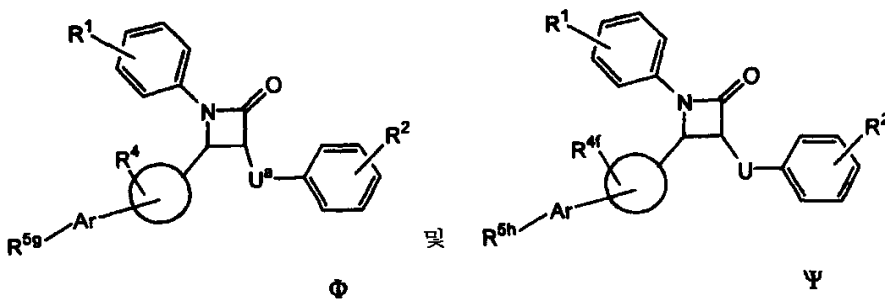
지질 대사 장애(disorder)의 치료를 위한 1,4-디페닐아제티딘-2-온 및 그의 유용성은 미국 특허 제 6,498,156 호, USRE37721 및 PCT 출원 WO 02/50027에 개시되어 있으며, 이들의 내용은 유용성과 관련하여 본 발명에 참고로 인용된다.

발명의 요약

하나의 태양에서, 본 발명은 2 개의 밀접하게 관련된 부류인 하기 화학식 Φ 와 Ψ 의 화합물을 포함하는, 하기 화학식:



의 화합물에 관한 것이다:



상기 식들에서,

○는 아릴 또는 헤테로아릴 잔기를 나타내고;

Ar은 아릴 잔기를 나타내고;

R¹은 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, CH₃, CF₂H, CH₂F, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF₃, 니트로, -SH, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬, 카복시아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, -PO₃H₂, -SO₃H, -B(OH)₂, 당(sugar), 폴리올, 글루쿠로 나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 잔기를 나타내고;

R^2 는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CF_2H , CH_2F , -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -SH, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$, $-B(OH)_2$, 당, 폴리올, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 잔기를 나타내고;

R^4 는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -SH, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$, $-B(OH)_2$, 당, 폴리올, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4 개의 잔기를 나타내고;

R^{4f} 는 -OH, -SH 또는 $-B(OH)_2$ 이고;


R^{5g} 는 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -SH, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$, $-B(OH)_2$, 당, 폴리올, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된, Ar 상의 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 잔기를 나타내고;

R^{5h} 는 수소, 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -SH, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 알콕시카보닐, 카복시알킬, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$, $-B(OH)_2$, 당, 폴리올, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된, Ar 상의 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 잔기를 나타내고;

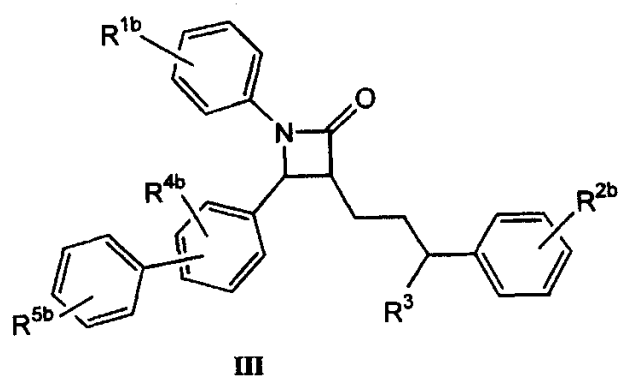
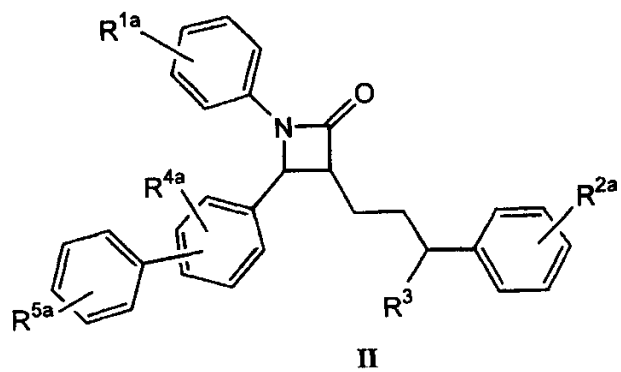
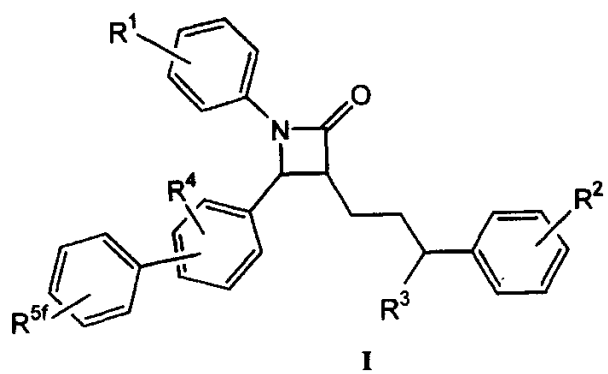
U는 하나 이상의 $-CH_2-$ 가 $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-CHOH-$, $-NH-$, CHF, CF_2 , $-CH(O-저급알킬)-$, $-CH(O-저급아실)-$, $-CH(OSO_3H)-$, $-CH(OPO_3H_2)-$, $-CH(OB(OH)_2)-$ 또는 $-NOH-$ 중에서 선택된 라디칼에 의해 대체될 (replaced) 수 있는 (C_2-C_6)-알킬렌이나, 단 (1) 인접한 $-CH_2-$ 잔기들은 $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$ 또는 $-O-$ 에 의해 대체되지 않고; (2) $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-O-$ 또는 $-NH-$ 잔기들은 단지 단일 탄소에 의해서만은 분리되지 않으며;

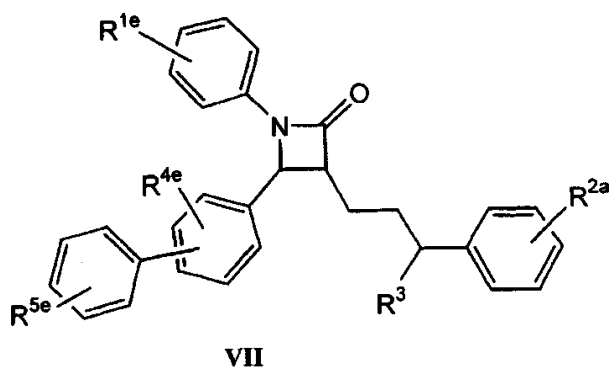
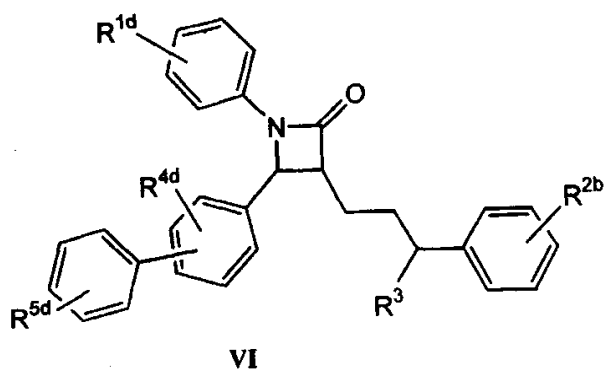
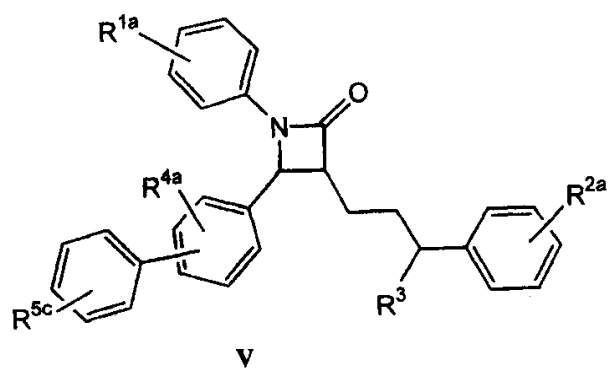
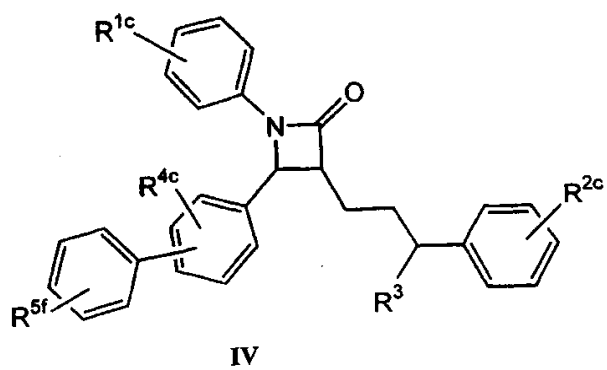
U^a 는 상기가 $-CH_2CH_2CH(OH)-$ 를 포함하지 않음을 제외하고 U와 동일하다.

화학식 Φ 및 Ψ 의 부류는, 비페닐 잔기의 어떠한 고리도 추가로 치환되지 않는 경우, R^{5g} 가 -CN; 2,5-디메톡시; 2,6-디메톡시 또는 할로젠인 화합물을 포함하지 않는다.

화학식 Φ 및 Ψ 의 부류는 또한, 가 2-하이드록시인 화합물을 포함하지 않는다.

하위 부류에는 하기 화학식 I 내지 VII의 비페닐 화합물들이 포함된다:





화학식 I에서,

R^1 및 R^2 는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CF_2H , CH_2F , -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알

킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설포사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 당, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내고;

R^3 은 H, -OH, 플루오로, -O-저급알킬 및 -O-아실 중에서 선택되고;

R^4 는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설포사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 당, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4 개의 잔기를 나타내고;

R^{5f} 는 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설포사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 당, 글루쿠로나이드, 당 카바메이트 및 $-N^+R^6R^7R^8X^-$ 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 잔기를 나타내고;

R^6 은 C_1 내지 C_{20} 탄화수소이거나 또는, R^7 과 함께 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

R^7 은 알킬이거나 또는, R^6 과 함께 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

R^8 은 알킬이거나 또는, R^6 또는 R^7 과 함께 제 2의 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

X는 음이온이다.

화학식 II에서,

R^{1a} , R^{4a} 및 R^{5a} 중 하나는 $-Q-A-N^+R^9R^{10}R^{11}X^-$ 이고 R^{1a} , R^{4a} 및 R^{5a} 중 다른 2 개는 수소, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CF_2H , CH_2F , -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설포사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시 중에서 독립적으로 선택되고,

R^{2a} 는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CF_2H , CH_2F , -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설포사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시 및 벤질옥시 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내고,

R^3 은 H, -OH, 플루오로, -O-저급알킬 및 -O-아실 중에서 선택되고,

Q는 직접 결합, -O-, -S-, -NH-, $-CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-C(=O)-$, -CONH-, -NHCO-, $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, -NHCONH-, -OCONH- 및 -NHCOO- 중에서 선택되고,

A는 C_2 내지 C_{20} 탄화수소, 탄소수 2 내지 20의 치환된 알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 및 탄소수 4 내지 50의 옥사알킬 중에서 선택되고,

Q가 직접 결합, $-C(=O)$ 또는 $-O(C=O)-$ 인 경우, A는 추가로 메틸렌일 수 있고,

R^9 는 C_1 내지 C_{20} 탄화수소이거나 또는, A 또는 R^{10} 과 함께 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

R^{10} 은 알킬이거나, A와 이중 결합을 형성하거나, 또는 R^9 와 함께 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

R^{11} 은 알킬이거나 또는, R^{10} 또는 R^9 와 함께 제 2의 5- 내지 7-원 고리를 형성하고;

X는 음이온이다.

화학식 III에서,

R^{2b} 는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CF_2H , CH_2F , -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설포사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내고;

R^3 은 H, -OH, 플루오로, -O-저급알킬 및 -O-아실 중에서 선택되고;

R^{1b} , R^{4b} 및 R^{5b} 중 하나는 R^{12} 이고 R^{1b} , R^{4b} 및 R^{5b} 중 다른 2 개는 수소, 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설포사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 당, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택되고;

R^{12} 는, 알킬렌 중의 하나 이상의 $-CH_2-$ 잔기가 -S-, $-SO-$, SO_2- , -O-, $-NH-$, -N(알킬)-, -N(페닐)-, -N(알킬페닐)-, $-N^+(알킬)_2-$, $-N^+(페닐)_2-$, $-N^+(알킬페닐)_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $CH=CH-$, $-C=C-$, 페닐렌 또는 $-N[(C=O)알킬렌COOH]$ -에 의해 대체될 수 있는 (C_0 내지 C_{30})알킬렌- G_n 이고;

G는 $-SO_3H$, $-PO_3H_2$, $-O-PO_3H_2$, $-COOH$, $-C(N=H)NH_2$, 폴리올, 당, 글루쿠로나이드, 당 카바메이트, $-N^+R^{6a}R^{7a}R^{8a}X^-$ 및, 모노 또는 비사이클릭 트리알킬암모늄알킬 잔기 중에서 선택되고;

R^{6a} 는 C_1 내지 C_{20} 탄화수소이고;

R^{7a} 는 알킬이고;

R^{8a} 는 알킬이고;

n은 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

X는 음이온이다.

화학식 IV의 화합물에서,

R^{1c} 및 R^{2c} 는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CF_2H , CH_2F , -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설포사이드, 아실아미노, 아미디노, 하이드록시아미디노, 구아니디노, 디알킬구아니디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내고;

R^3 은 H, -OH, 플루오로, -O-저급알킬 및 -O-아실 중에서 선택되고;

R^{4c} 는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설포사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4 개의 잔기를 나타내고;

R^{5f} 는 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설포사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 당, 글루쿠로나이드, 당 카바메이트 및 $-N^+R^6R^7R^8X^-$ 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 잔기를 나타낸다.

화학식 V의 화합물에서,

R^{1a} , R^{2a} 및 R^{4a} 는 각각 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CF_2H , CH_2F , -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설포사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내고,

R^3 은 H, -OH, 플루오로, -O-저급알킬 및 -O-아실 중에서 선택되고,

R^{5c} 는 $-Q-A-N^+R^9R^{10}R^{11}X^-$ 이고;

Q는 직접 결합, -O-, -S-, -NH-, $-CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-C(=O)-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-CH_2NH(C=O)-$, $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-NHCONH-$, $-OCONH-$ 및 $-NHCOO-$ 중에서 선택되고;

A는 C_2 내지 C_{20} 탄화수소, 탄소수 2 내지 20의 치환된 알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 및 탄소수 4 내지 50의 옥사알킬 중에서 선택되고; 그리고

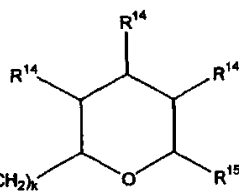
Q가 직접 결합, $-C(=O)$ 또는 $-O(C=O)-$ 인 경우, A는 추가로 메틸렌일 수 있다.

화학식 VI의 화합물에서,

R^{2b} 는 H, 할로젠, -OH, 저급알킬, OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CF_2H , CH_2F , -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설포사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내고;

R^3 은 H, -OH, 플루오로, -O-저급알킬 및 -O-아실 중에서 선택되고;

R^{1d} , R^{4d} 및 R^{5d} 중 하나는 R^{12a} 이고 R^{1d} , R^{4d} 및 R^{5d} 중 다른 2 개는 수소, 할로젠, -OH, 저급알킬, -O-저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, -CN, CF_3 , 니트로, -S-저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설포사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시 및 R^{12a} 중에서 독립적으로 선택되고;



R^{12a} 는 $-(CH_2)_jR^{13}(CH_2)_k$ 이거나, 또는

R^{5d} 가 R^{12a} 인 경우, R^{12a} 는 추가로, 알킬렌 중의 하나 이상의 $-CH_2-$ 잔기가 $-S-$, $-SO-$, SO_2- , $-O-$, $-NH-$, $-N(\text{알킬})-$, $-N(\text{페닐})-$, $-N(\text{알킬페닐})-$, $-N^+(\text{알킬})_2-$, $-N^+(\text{페닐})_2-$, $-N^+(\text{알킬페닐})_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $CH=CH-$, $-C=C-$, 페닐렌 또는 $-N[(C=O)\text{알킬렌COOH}]$ -에 의해 대체될 수 있는 (C_0 내지 C_{30})알킬렌- G_n 일 수 있고;

G 는 $-SO_3H$, $-PO_3H_2$, $-O-PO_3H_2$, $-COOH$, $-C(N=H)NH_2$, 폴리올, 당, 글루쿠로나이드, 당 카바메이트, $-N^+R^{6a}R^{7a}R^{8a}X^-$ 및, 모노 또는 비사이클릭 트리알킬암모늄알킬 잔기 중에서 선택되고;

R^{13} 은 직접 결합, $-C=C-$, $-OCH_2-$, $-C(=O)-$ 및 $-CHOH-$ 중에서 선택되고;

R^{14} 는 $-OH$ 및 $-OC(=O)\text{알킬}$ 중에서 선택되고;

R^{15} 는 $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)\text{알킬}$ 및 $-COO\text{알킬}$ 중에서 선택되고;

j 는 1 내지 5이고;

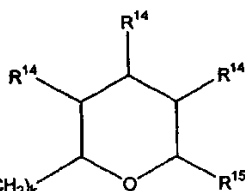
k 는 0 또는 1 내지 5이고;

n 은 1 내지 5이다.

화학식 VII의 화합물에서,

R^{1e} , R^{2a} 및 R^{4e} 는 각각 H, 할로젠, $-OH$, 저급알킬, OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , CH_3 , CF_2H , CH_2F , $-O$ -저급알킬, 메틸렌디옥시, 하이드록시저급알킬, $-CN$, CF_3 , 니트로, $-S$ -저급알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노설포닐, 알킬아미노설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알킬설폭사이드, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시 중에서 독립적으로 선택된 하나 또는 2 개의 잔기를 나타내고,

R^3 은 H, $-OH$, 플루오로, $-O$ -저급알킬 및 $-O$ -아실 중에서 선택되고,



R^{5e} 는 $-(CH_2)_jR^{13}(CH_2)_k$, 및 알킬렌 중의 하나 이상의 $-CH_2-$ 잔기가 $-S-$, $-SO-$, SO_2- , $-O-$, $-NH-$, $-N(\text{알킬})-$, $-N(\text{페닐})-$, $-N(\text{알킬페닐})-$, $-N^+(\text{알킬})_2-$, $-N^+(\text{페닐})_2-$, $-N^+(\text{알킬페닐})_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $CH=CH-$, $-C=C-$, 페닐렌 또는 $-N[(C=O)\text{알킬렌COOH}]$ -에 의해 대체될 수 있는 (C_0 내지 C_{30})알킬렌- G_n 중에서 선택된다.

두 번째 태양에서, 본 발명은 약학적으로 허용 가능한 담체, 및 약학적으로 허용 가능한 상대 음이온(counter anion)을 갖는 본 발명의 화합물을 포함하고, 임의로 (1) 콜레스테롤 생합성의 억제제(inhibitor of cholesterol biosynthesis); (2) 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질(CETP) 억제제; (3) 담즙 산 격리제(sequesterant); (4) 니코틴산 또는 그의 유도체; (5) 과산화소체 증식제-활성제 수용체 알파 작용물질(peroxisome proliferator-activator receptor alpha agonist); (6) 아실조

효소 A: 콜레스테롤 아실트랜스퍼라제(ACAT) 억제제; (7) 비만 억제 약물(obesity control medication); (8) 혈당 강하제(hypoglycemic agent); (9) 항산화제(antioxidant) 및 (10) 혈압강화 화합물(antihypertensive compound) 중 하나 이상을 추가로 포함하는 약학 제형에 관한 것이다.

세 번째 태양에서, 본 발명은 고지혈증, 시토스테롤혈증 및 동맥경화성 증상을 포함한 지질 대사 장애의 예방 및/또는 치료; 장으로부터의 콜레스테롤의 흡수 억제; LDL 콜레스테롤의 혈장 또는 혈청 농도 감소; 혈장 또는 혈청 중의 콜레스테롤 및 콜레스테롤 에스테르 농도의 감소; C-반응성 단백질(CRP)의 혈장 또는 혈청 농도의 감소, 트리글리세라이드의 혈장 또는 혈청 농도의 감소; 아포지방단백질 B의 혈장 또는 혈청 농도의 감소; 고밀도 지방단백질(HDL) 콜레스테롤의 혈장 또는 혈청 농도의 증가; 콜레스테롤의 대변 배설의 증가; 콜레스테롤 흡수 억제제의 사용이 지시된 임상적 이상(clinical condition)의 치료; 심혈관 질병-관련 사건의 발생률 감소; 하나 이상의 비-콜레스테롤 스테롤 또는 5 α -스타놀의 혈장 또는 조직 농도의 감소; 혈관 염증의 치료 또는 예방; 알츠하이머 병의 예방, 치료 또는 증상의 개선; 환자의 혈류 및/또는 뇌 중의 하나 이상의 아밀로이드 β 펩티드의 생산 또는 수준의 조절; 혈류 및/또는 뇌 중의 ApoE 동형(isoform) 4의 양 조절; 비만의 예방 및/또는 치료; 황색종(xanthomas) 발생률의 감소 또는 예방 방법에 관한 것이다. 상기 방법들은 본 발명에 개시된 화합물을 투여함을 포함한다.

네 번째 태양에서, 본 발명은 콜레스테롤-관련 종양의 예방 또는 치료를 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 상기 방법은 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 콜레스테롤-관련 종양이 발생할 위험이 있거나 또는 이미 콜레스테롤-관련 종양을 보이는 환자에게 투여함을 포함한다. 상기 방법은 또한 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물과 하나 이상의 다른 항암제를 함께 투여함을 포함한다.

다섯 번째 태양에서, 본 발명은 용기, 설명서, 및 상술한 바와 같은 약학 제형을 포함하는 제품에 관한 것이다. 상기 설명서는 지질 대사 장애의 예방 또는 치료; 장으로부터의 콜레스테롤의 흡수 억제; 하나 이상의 비-콜레스테롤 스테롤 또는 5 α -스타놀의 혈장 또는 조직 농도의 감소; LDL 콜레스테롤의 혈장 또는 혈청 농도 감소; 혈장 또는 혈청 중의 콜레스테롤 및 콜레스테롤 에스테르 농도의 감소; 콜레스테롤의 대변 배설의 증가; C-반응성 단백질(CRP)의 혈장 또는 혈청 농도의 감소; 혈관 염증의 치료 또는 예방; 트리글리세라이드의 혈장 또는 혈청 농도의 감소; HDL 콜레스테롤의 혈장 또는 혈청 농도의 증가; 아포지방단백질 B의 혈장 또는 혈청 농도의 감소; 알츠하이머 병의 예방, 치료 또는 증상의 개선; 아밀로이드 β 펩티드 생산의 조절; 혈류 및/또는 뇌 중의 ApoE 동형 4의 양 조절; 비만의 예방 및/또는 치료; 황색종 발생률의 감소 또는 예방; 및 콜레스테롤-관련 종양의 예방 또는 치료 중에서 선택된 목적을 위해 상기 약학 제형을 투여하기 위한 것이다.

발명의 상세한 설명

상기 화학식 Φ , Ψ 및 I 내지 VII로 나타내는 부류의 화합물들은 장으로부터 콜레스테롤의 흡수를 억제한다. 이들은 그 자체가 지질 장애, 예를 들어 고콜레스테롤혈증 및 고지혈증의 치료 및 예방에 유용하다. 혈청 지질의 강하에 대한 효과 때문에, 상기 화합물들은 죽상동맥경화증(atherosclerosis)의 치료 및 예방에 유용하다. 상기 화합물들을 유리하게는 다른 지질 강하제(hypolipidemic agent), 예를 들어 콜레스테롤 생합성의 억제제, 예를 들어 HMG-CoA 리덕타제 억제제와 함께 사용할 수 있다. HMG-CoA 리덕타제 억제제는 "스타틴류(statin)", 즉 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 메바스타틴, 아토바스타틴, 세리바스타틴, 피타바스타틴, 플루바스타틴, 베르바스타틴, 크릴바스타틴, 카바스타틴, 리바스타틴, 시리바스타틴, 글렌바스타틴 및 달바스타틴을 포함한다. 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 고지혈증 치료제(antihyperlipidemic agent)의 비 제한적인 예에 대한 추가의 목록을 미국 특허 제 6,498,156 호의 컬럼 5-6 및 PCT WO 04/004778에서 찾을 수 있으며, 이들의 내용을 본 발명에 참고로 인용한다. 상술한 바와 같이, 상기 제형은 하나 이상의 담즙 산 격리제를 추가로 함유할 수 있다. 격리제에는 콜레스티라민, 콜레스티폴 및 콜레세벨람 하이드로클로라이드가 포함된다. 상기 제형은 니코틴산 또는 그의 유도체를 또한 함유할 수 있다. 니코틴산 유도체는 니세리트를, 니코푸라노즈 및 아시피복스를 포함한다. 상기 제형은 또한, 피브린산 유도체일 수 있는 과산화소체 증식제-활성체 수용체 알파 작용물질을 함유할 수 있다. 피브린산으로는 페노피브레이트, 클로피브레이트, 젬피브로질, 시프로피브레이트, 베자피브레이트, 클리노피브레이트, 비니피브레이트 및 리피브롤이 포함된다. 상기 제형은 또한 CETP 억제제를 함유할 수 있다. 상기와 같은 것의 예로 문헌[Nature. 406, (6792):203-7(2000)]에서 JTT-705로서 나타난 화합물, 및 US20030186952 및 WO2000017164에 개시된 CP-529,414(토세트라피브)가 있다. CETP 억제제의 예가 또한 문헌[Current Opinion in Investigational Drugs. 4(3):291-297(2003)]에서 발견된다. 상기 제형은 또한 ACAT 억제제를 함유할 수 있다. 상기와 같은 것의 예로 문헌[Current Opinion in Investigational Drugs. 3(9):291-297(2003)]에 아바시미베(avasimibe)로서 나타난 화합물, 및 문헌[Clin Pharmacol Ther. 48(2):189-94(1990)]에 CL-277,082로서 나타난 화합물들이 있다. 상기 제형은 또한 비만 억제 약물을 함유할 수 있다. 비만 억제 약물의 예로는 장 호르몬 단편 펩티드 YY₃₋₃₆(PYY₃₋₃₆)(N.

Engl. J. Med. 349:941, 2003; IKPEAPGE DASPEELNRY YASLRHYLNL VTRQRY) 또는 그의 변체인 glp-1(글루카곤-형 펩티드-1), 엑센딘-4(glp-1의 억제제), 시부트라민, 펜터민, 펜디메트라진, 벤즈페타민 하이드로클로라이드(Didrex)

, 올리스타트(Xenical), 디에틸프로피온 하이드로클로라이드(Tenuate), 플루옥세틴(Prozac), 부프로피온, 에페드라, 크로뮴, 가르시니아 캄보지아, 벤조카인, 블래더랙(양귀비), 키토산, 산편두(nomame herba), 갈레가(고트 루, 프렌치 라일락), 복합 리놀레산, L-카르니틴, 섬유(금불초, 질경이, 구아 섬유), 카페인, 테하이드로에피안드로스테론, 저먼더(개박향), B-하이드록시-β-메틸부티레이트, ATL-962(Alizyme PLC), T71(Tularik, Inc.; Boulder CO), 그레린 길항물질, 어캅폴리아(리모나반트), AOD9604, 알파-리포산(알파-LA) 및 피루베이트가 있다. 상기 제형은 또한 혈당강화제를 함유할 수 있다. 혈당강화제 군의 예로는 과산화소체 증식제-활성제 수용체 감마 작용물질(예를 들어 로시글리타존, 피오글리타존, 시글리타존; 및 메트포르민, 펜포르민, 카부타미드, 톨부타미드, 아세토헥사미드, 톨라자미드, 클로르프로파미드, 글리부라이드[글리벵클라미드], 글리피지드 및 글리클라지드를 포함한다)이 있다. 상기 제형은 또한 산화방지제를 함유할 수 있다. 산화방지제의 예로 프로부콜 및 AGI-1067이 있다.

상기 제형은 또한 혈압강화 화합물을 함유할 수 있다. 혈압강화 화합물 군의 예로는 티아지드 유도체, β-아드레날린 차단제, 칼슘-채널 차단제, 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제, 및 안지오텐신 II 수용체 길항물질이 있다. 티아지드 유도체의 예로는 하이드로클로로티아지드, 클로로티아지드, 및 폴리티아지드가 있다. β-아드레날린 차단제의 예로는 아테놀롤(atenolol), 메토프롤롤(metoprolol), 프로프라놀롤(propranolol), 티몰롤(timolol), 카베딜롤(carvedilol), 나돌롤(nadolol), 및 비소프롤롤(bisoprolol)이 있다. 칼슘-채널 차단제의 예로는 이소라디핀, 베라파밀, 니트렌디핀, 암로디핀, 니페디핀, 니카르디핀, 이소라디핀, 펠로디핀, 니솔디핀, 및 딜티아젠펜이 있다. 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제의 예로는 텔라프릴, 캅토프릴, 에날로프릴, 리시노프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 베나제프릴, 트란돌라프릴, 포시노프릴, 라미프릴, 및 세라나프릴이 있다. 안지오텐신 II 수용체 길항물질의 예로는 칸데사탄, 이르베사탄, 올메사탄, 텔미사탄 및 아프로사탄이 있다.

하나의 실시태양에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 스타틴과 함께 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 니아신, 격리제 및 피브레이트 중에서 선택된 작용제(agent)를 추가로 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 스타틴, 니아신, 격리제 및 피브레이트와 함께 포함한다.

본 발명은 또한 콜레스테롤-관련 증상이 발생할 위험이 있거나 이미 콜레스테롤 관련 증상을 보이는 환자에서 콜레스테롤-관련 증상을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 증상은 전립선, 유방, 자궁내막 또는 결장의 양성(benign) 또는 악성(malignant) 종양일 수 있다. 본 발명의 화합물을 하나 이상의 다른 항암제와 함께 투여할 수 있으며, 상기 항암제는 스테로이드성 항안드로겐, 비-스테로이드성 항안드로겐, 에스트로겐, 디에틸stil베스트롤, 결합형 에스트로겐(conjugated estrogen), 선택적인 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 타산, 또는 LHRH 동족체일 수 있다. 상기 요법의 효능 및 복합 요법의 원리를 보여주는 시험들이 본 발명에 참고로 인용된 PCT 출원 WO 2004/010948에 제공되어 있다.

본 발명의 화합물은 생체 내 콜레스테롤 수준과 에폭시콜레스테롤 형성을 모두 감소시키며, 이에 의해 양성 및 악성 콜레스테롤-관련 증상 또는 콜레스테롤-관련 세포 성장 또는 세포 집성의 개시 및 진행을 억제할 수 있다. 본 발명에 개시된 조성물은 예를 들어 전립선, 결장, 자궁내막 또는 유방 조직과 관련된 종양뿐만 아니라 양성 전립선 비대증의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

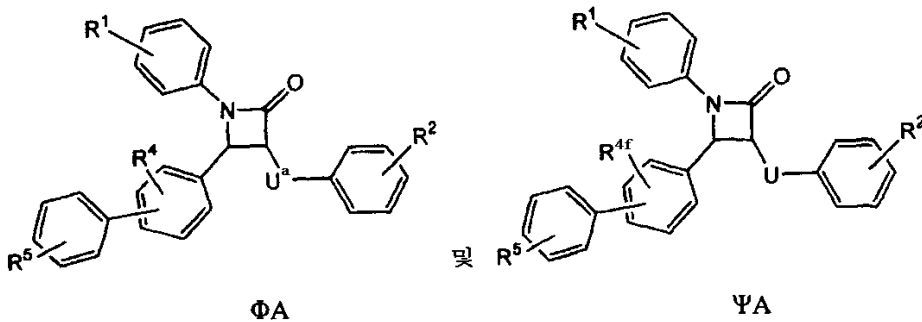
본 발명의 조성물은 유효 용량 또는 약학적 유효량 또는 치료학적 유효량의 상술한 화합물을 포함하며, 양성 전립선 비대증 또는 다른 콜레스테롤 관련된 양성 또는 악성 종양, 특히 전립선, 유방, 자궁내막 또는 결장 조직과 관련된 종양의 치료 또는 예방을 위한 하나 이상의 다른 항암제를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 작용제의 예로는 스테로이드 또는 비 스테로이드성 항안드로겐, 예를 들어 피나스테라이드(PROSCAR(등록상표)), 사이프로테론 아세테이트(CPA), 플루타미드(4'-니트로-3'-트리플루오로메틸 이소부티르아닐리드), 비칼루타미드(CASODEX(등록상표)), 및 닐루타미드; 에스트로겐, 디에틸stil베스트롤(DES); 결합형 에스트로겐(예를 들어 PREMARIN(등록상표)); 선택적인 에스트로겐 수용체 조절제(SERM) 화합물, 예를 들어 타목시펜, 탈록시펜, 드롤록시펜, 이독시펜; 타산, 예를 들어 파클리탁셀(TAXOL(등록상표)) 및 도세탁셀(TAXOTERE(등록상표)); 및 LHRH 동족체, 예를 들어 고세렐린 아세테이트(ZOLADEX(등록상표)), 및 류프롤리드 아세테이트(LUPRON(등록상표))가 있다.

본 발명의 방법은 상기 조성물 및 제형과 병행된다. 상기 방법은 치료가 필요한 환자에게 본 발명에 따른 치료학적 유효량의 아제티딘 및 (a) 스테로이드 또는 비 스테로이드성 항안드로겐; (b) 에스트로겐; (c) 디에틸stil베스트롤(DES); (d) 결합형 에스트로겐; (e) 선택적인 에스트로겐 수용체 조절제(SERM); (f) 타산; 및 (g) LHRH 동족체 중 하나 이상을 함께 투여함(co-administering)을 포함한다. "선택적인 에스트로겐 수용체 조절제"란 용어는 에스트로겐 작용물질 및 에스트로겐 길항물질을 모두 포함하며, 에스트로겐 수용체와 결합하고 골 교체(bone turnover)를 억제하고 골 손실을 방지하는 화합물을 지칭한다. 특히, 에스트로겐 작용물질은 포유류 조직 중의 에스트로겐 수용체 부위에 결합하여 상기 조직에서의 에스트로겐 작용을 모방할 수 있는 화합물이다. 에스트로겐 길항물질은 포유류 조직 중의 에스트로겐 수용체 부위와 결합하여 상기 조직에서의 에스트로겐 작용을 차단할 수 있는 화합물이다. 전형적인 SERM은: 타목시펜(미국 특허 제

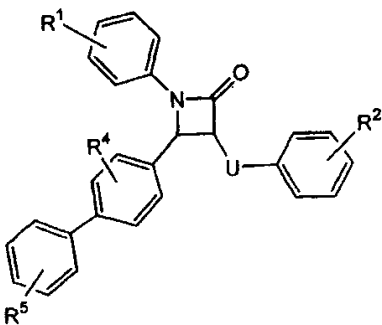
4,536,516 호); 4-하이드록시타목시펜(미국 특허 제 4,623,660 호); 칼록시펜(미국 특허 제 4,418,068 호); 아이독시펜(미국 특허 제 4,839,155 호); 및 드롤록시펜이다. 탁산에 대해서 미국 특허 제 6,395,770; 6,380,405; 및 6,239,167 호를 참조하시오. 본 발명의 아제티디논을 또한 상술한 바와 같이 스테로이드 또는 비 스테로이드성 항안드로젠과 병용할 수 있다.

본 발명의 몇몇 화합물들은 경구 투여될 때, 그들 자신은 감지할 정도로 포유류 순환(mammalian circulation)에 흡수되지 않으면서 혈청 콜레스테롤 및/또는 LDL 수준을 억제한다는 추가의 이점을 가질 수 있다. 미미한 혈청 수준의 감소 결과, 약물-약물 상호작용 등의 부작용이 보다 적게 관찰된다.

본 발명에 따른 하위 부류에는 U가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 및 $-(\text{CH}_2)_4-$ 중에서 선택되는 화학식 Φ 및 Ψ 의 화합물(여기에서 줄의 왼쪽 단부는 아제티디논 고리에 대한 결합 점이고 줄의 오른쪽 단부는 페닐 고리에 대한 결합 점이다)이 포함된다. 화학식 Φ 및 Ψ 화합물의 다른 하위 부류에는 하기 ΦA 및 ΨA 가 포함된다:



추가의 하위 부류에는 R_5 를 포함하는 고리가 파라 위치에 있는 화학식 ΦA 및 ΨA 의 화합물들이 포함된다, 예를 들어:



또 다른 하위 부류에서 R^1 은 H 또는 4-플루오로일 수 있고; R^2 는 4-플루오로일 수 있으며; R^4 는 H 또는 하이드록시일 수 있다. 또 다른 하위 부류에서 R^4 및 R^5 는 둘 다 하이드록시이다.

본 발명에 따른 다른 하위 부류는 R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^4 및 R^{4a} 가 H, 할로젠, $-\text{OH}$ 및 메톡시 중에서 독립적으로 선택되는 화합물; R^1 , R^2 , R^4 및 R^5 가 H, 당, 글루쿠로나이드 및 당 카바메이트 중에서 선택되는 화합물; R^3 이 수소 및 하이드록시 중에서 선택되는 화합물; R^4 또는 R^{4a} 가 수소인 화합물; R^5 또는 R^{5a} 가 할로젠, 하이드록시, 저급알킬, $-\text{O}$ -저급알킬, CF_3 , 알킬설폰 및 아릴설폰 중에서 선택되는 화합물을 포함한다. 화학식 II 화합물의 예로는 R^{1a} , R^{4a} 및 R^{5a} 중 하나가 $-\text{Q}-\text{A}-\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{X}^-$ 이고 $-\text{Q}-\text{A}-$ 가 (C_2 내지 C_{20} 탄화수소), $-\text{O}-$ (C_2 내지 C_{20} 탄화수소), $-\text{NH}$ (C_2 내지 C_{20} 탄화수소), $-\text{NHCO}$ (C_2 내지 C_{20} 탄화수소) 및 탄소수 4 내지 20의 옥사알킬 중에서 선택되는 화합물들이 있다. 상기 일련의 화합물들에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 (1) 저급알킬 또는 벤질이거나, 또는 (2) R^9 , R^{10} 및 R^{11} 이 함께 디아자비사이클로옥탄 퀴트:



를 형성하거나, 또는 (3) R^9 , R^{10} 및 R^{11} 이 함께 퀴누클리디늄 퀴트를 형성한다:



본 발명의 화합물들 중 일부는 4급 염, 즉 양이온 종들이다. 따라서 상기 화합물들은 항상 염으로서 존재할 것이다. 화학식 I의 다른 화합물은 염기성 또는 산성 잔기를 함유하여, 염으로서 제공될 수 있다. 청구의 범위에서, 산에 대한 언급은 그의 염을 포함한다. 따라서, 4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-설포산에 대한 청구는 또한 나트륨 4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-설포네이트를 포함함을 의미한다. "약학적으로 허용 가능한 염"이란 용어는 상대 이온이 약학적으로 허용 가능한 무독성 산 및 염기로부터 유래하는 염을 지칭한다. 상기 화합물이 쿼트(quat) 또는 염기성 잔기를 함유하는 경우, 본 발명의 화합물에 적합한 약학적으로 허용 가능한 염기 부가 염은 무기산, 유기산, 그리고 쿼트의 경우, 물(형식적으로 하이드록사이드 음이온을 제공한다)을 포함한다. 예로서 하이드록사이드, 아세테이트, 벤젠설포네이트(베실레이트), 벤조에이트, 비카보네이트, 비설페이트, 카보네이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 브로마이드, 클로라이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말리에이트(maleate), 말레이트(malate), 만델레이트, 메탄설포네이트, 뮤케이트, 니트레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 트리플루오로아세테이트, p-톨루엔설포네이트, 아세트아미도벤조에이트, 아디페이트, 알기네이트, 아미노살리실레이트, 안하이드로메틸렌시트레이트, 아스코르베이트, 아스파테이트, 칼슘 이데테이트, 캄포레이트, 캄실레이트, 카프레이트, 카프로에이트, 카프릴레이트, 신나메이트, 사이클라메이트, 디클로로아세테이트, 이데테이트(EDTA), 에디실레이트, 엠보네이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 플루오라이드, 포메이트, 젠티세이트, 글루셉테이트, 글루쿠로네이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 글리콜릴아르스아닐레이트, 헥실레소르시네이트, 히푸레이트, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 락토비오네이트, 말로네이트, 메실레이트, 나파디실레이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 올리에이트, 오로에이트, 옥살레이트, 옥소글루타레이트, 팔미테이트, 펙티네이트, 펙티네이트 중합체, 페닐에틸바비투레이트, 피크레이트, 피돌레이트, 프로피오네이트, 로다나이드, 살리실레이트, 세바케이트, 스테아레이트, 탄네이트, 테오클레이트, 토실레이트 등이 있다. 상기 화합물이 산성 잔기를 함유하는 경우 본 발명의 화합물에 적합한 약학적으로 허용 가능한 염기 부가 염은 암모늄; 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속염; 또는 리신, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기 염을 포함한다. 다른 염기 부가 염으로는 아레콜린, 아르기닌, 바륨, 베네타민, 벤자틴, 베타인, 비스무트, 클레미줄, 구리, 데아놀, 디에틸아민, 디에틸아미노에탄올, 에폴아민, 에틸렌디아민, 제 1 철, 제 2 철, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이미다졸, 이소프로필아민, 제 1 망간, 제 2 망간, 메틸글루카민, 모르폴린, 모르폴린에탄올, n-에틸모르폴린, n-에틸피페리딘, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 푸린, 테오브롬, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트롤아민 및 트로메타민으로부터 제조된 것들이 포함된다.

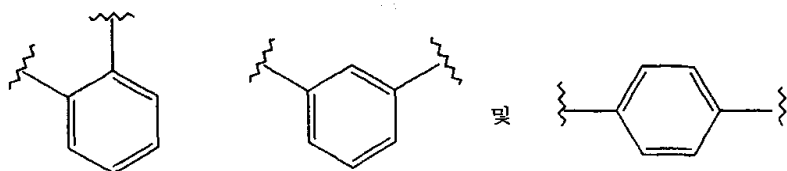
화학식 III, VI 및 VII 화합물의 몇몇 하위 부류에서, R^{1b}는 R¹²이고; R^{2b} 및 R^{4b}는 H, 할로젠, -OH 및 메톡시 중에서 선택되고; R¹²는 (C₆ 내지 C₂₀)알킬렌-G(이때 상기 알킬렌 중의 하나 이상의 -CH₂- 잔기는 -O-, -NH-, -N(알킬)-, -C(=O)- 또는 -CH=CH-에 의해 대체될 수 있고; G는 -SO₃H, 폴리올 및 당 중에서 선택된다)이다. 추가의 실시태양에서, R⁵는 R¹²이고; R¹, R² 및 R⁴는 H, 할로젠, -OH 및 메톡시 중에서 선택되고; R¹²는 (C₆ 내지 C₂₀)알킬렌-G(이때 상기 알킬렌 중의 하나 이상의 -CH₂- 잔기는 -O-, -NH-, -N(알킬)-, -C(=O)- 또는 -CH=CH-에 의해 대체될 수 있고; G는 -SO₃H, 폴리올 및 당 중에서 선택된다)이다.

정의

본 명세서 전체를 통해 용어 및 치환체들은 그의 정의를 계속 유지한다.

알킬은 선형, 분지 또는 환상의 탄화수소 구조 및 이들의 조합을 포함함을 의미한다. 달리 제한하지 않는 경우, 상기 용어는 탄소수 20 이하의 알킬을 지칭한다. 저급 알킬은 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 및 6의 알킬 그룹을 지칭한다. 저급 알킬 그룹의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, s- 및 t-부틸 등이 있다. 메틸이 바람직하다. 바람직한 알킬 및 알킬렌 그룹은 C₂₀ 이하(예를 들어 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀)의 그룹이다. 사이클로알킬은 알킬의 부분집합이며 탄소수 3, 4, 5, 6, 7 및 8의 고리형 탄화수소 그룹을 포함한다. 사이클로알킬 그룹의 예로는 c-프로필, c-부틸, c-펜틸, 노르보닐, 아다만틸 등이 있다.

C₁ 내지 C₂₀ 탄화수소(예를 들어 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀)는 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 이들의 조합을 포함한다. 예로서 벤질, 펜에틸, 사이클로헥실메틸, 캄포릴 및 나프틸에틸이 있다. "페닐렌"이란 용어는 하기 화학식들의 오르토, 메타 또는 파라 잔기를 지칭한다:



알콕시 또는 알콕실은 산소를 통해 모(parent) 구조에 결합된, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8의 직쇄, 분지, 환상 형태의 그룹 및 이들의 조합을 지칭한다. 예로서 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 사이클로프로필옥시, 사이클로헥실옥시 등이 있다. 저급 알콕시는 1 내지 4 개의 탄소를 함유하는 그룹을 지칭한다. 메톡시가 바람직하다.

옥사알킬은 하나 이상의 탄소(및 그와 회합된 수소)가 산소에 의해 대체된 알킬 잔기를 지칭한다. 예로서 메톡시프로폭시, 3, 6, 9-트리옥사데실 등이 있다. 옥사알킬이란 용어는 당해 분야에 이해되는 바와 같은 의미를 갖는다(Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts, the American Chemical Society 발행, 196 참조, 그러나 127(a)의 제한은 없다), 즉 상기는 산소가 단일 결합을 통해 그의 인접하는 원자들에 결합하는(에테르 결합 형성) 화합물을 지칭한다. 유사하게, 티아알킬 및 아자알킬은 하나 이상의 탄소가 각각 황 또는 질소에 의해 대체된 알킬 잔기를 지칭한다. 예로서 에틸아미노에틸 및 메틸티오프로필이 있다.

폴리올은 다수의 -OH 그룹을 갖는 화합물 또는 잔기를 지칭한다. 폴리올은 다수의 C-H 결합이 C-OH 결합에 의해 대체된 알킬로서 생각할 수 있다. 통상적인 폴리올 화합물에는 예를 들어 글리세롤, 에리트리톨, 솔비톨, 자일리톨, 만니톨 및 이노시톨이 있다. 선형 폴리올 잔기는 일반적으로 실험식 $-C_yH_{2y+1}O_y$ 를 가질 것이며 환상 폴리올 잔기는 일반적으로는 화학식 $-C_yH_{2y-1}O_y$ 를 가질 것이다. y가 3, 4, 5 및 6인 화합물이 바람직하다. 환상 폴리올은 또한 환원 당, 예를 들어 글루시톨을 포함한다.

아실은 카보닐 작용기를 통해 모 구조에 결합된, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8의 직쇄, 분지, 환상 형태를 갖는 포화, 불포화 및 방향족 그룹 및 이들의 조합을 지칭한다. 아실 잔기 중의 하나 이상의 탄소는 모 화합물에 대한 결합 점이 카보닐에 남아있는 한, 질소, 산소 또는 황에 의해 대체될 수 있다. 예로서 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 이소부티릴, *t*-부톡시카보닐, 벤조일, 벤질옥시카보닐 등이 있다. 저급-아실은 하나 내지 4 개의 탄소를 함유하는 그룹을 지칭한다.

아릴 및 헤테로아릴은 치환체로서 각각 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 지칭한다. 헤테로아릴은 O, N 및 S 중에서 선택된 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 함유한다. 상기 둘 다 모노사이클릭 5- 또는 6-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리, 비사이클릭 9- 또는 10-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리 및 트리사이클릭 13- 또는 14-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 지칭한다. 방향족 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 및 14-원 카보사이클릭 고리는 예를 들어 벤젠, 나프탈렌, 인단, 테트라린 및 플루오렌을 포함하며, 상기 5, 6, 7, 8, 9 및 10-원 방향족 헤테로사이클릭 고리는 예를 들어 이미다졸, 피리딘, 인돌, 티오펜, 벤조피라논, 티아졸, 푸란, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴놀살린, 피리미딘, 피라진, 테트라졸 및 피라졸을 포함한다.

아릴알킬은 아릴 고리에 결합된 알킬 잔기를 의미한다. 예로서 벤질, 펜에틸 등이 있다.

치환된 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 등은, 각 잔기 중의 3 개 이하의 H 원자가 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, 저급알콕시, 카복시, 카보알콕시(또한 알콕시카보닐이라고도 칭함), 카복스아미도(또한 알킬아미노카보닐이라고도 칭함), 시아노, 카보닐, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬티오, 설폭사이드, 설폰, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 헤테로아릴, 페녹시, 벤질옥시, 또는 헤테로아릴옥시에 의해 대체된 알킬, 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 지칭한다.

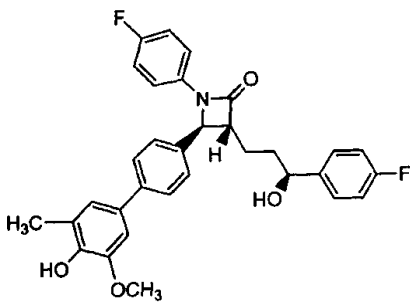
"할로젠"이란 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

"당"이란 용어는 문헌[Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 12th Edition, Richard J. Lewis, Sr.; Van Nostrand Reinhold Co. New York]에 정의된 바와 같은 그의 통상적인 의미로 사용된다. 상기는 하나 또는 2 개의 사카로스 그룹을 포함하는 임의의 탄수화물을 포함한다. 상기 모노사카라이드 당(종종 단당류라 칭함)은 탄소수 2 내지 7의쇄로 구성된다. 상기 탄소들 중 하나는 알데히드 또는 케톤 산소를 수반하며, 이는 아세탈 또는 케탈 형태로 결합될 수 있다. 나머지 탄소들은 대개 수소 원자 및 하이드록실 그룹(또는 하이드록실에 대한 보호 그룹, 예를 들어 아세테이트)을 갖는다. 본 출원에서 의도하는 "당"이란 용어 내에서 고려될 수 있는 모노사카라이드들 중에는 아라비노스, 리보스, 자일로스, 리불로스, 자

"전구약물(prodrug)"이란 용어는 생체 내에서 더욱 활성화 되는 화합물을 지칭한다. 전구약물의 약물로의 전환은 통상적으로 포유동물의 간 또는 혈액에서 효소 과정에 의해 일어난다. 본 발명의 화합물들 중 다수는 전신 순환 내로의 흡수없이 화학적으로 변경될 수 있으며, 이 경우 생체 내 활성화는 화학적 작용(위에서 산-촉매화된 절단에서와 같이)에 의해 또는 위장 GI 관에서 효소와 미생물 군(microflora)의 중개를 통해 발생할 수 있다.

변수들의 특징에서, R^9 는 A 또는 R^{10} 과 함께 5- 내지 7-원 고리를 형성할 수 있고; R^{10} 은 A와 이중 결합을 형성하거나 또는 R^9 와 함께 5- 내지 7-원 고리를 형성할 수 있으며; R^{11} 은 제 2의 5- 내지 7-원 고리를 형성할 수 있는 것으로 기술된다. 상기는 상기 고리들이 다양한 정도의 불포화(완전 포화에서 방향족까지)를 나타내고, 헤테로원자를 포함할 수 있으며, 저급 알킬 또는 알콕시에 의해 치환될 수 있음을 의미한다.

변수들의 특징에서, R-그룹, 예를 들어 R^5 는 가변적인 정의의 목록 중에서 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 개의 잔기를 나타내는 것으로 기술된다. 하기의 구조는 상기 술어의 의미를 예시한다. 이 예에서, R^5 는 3 개의 잔기, 즉 $-CH_3$, $-OH$ 및 $-OCH_3$ 을 나타낸다.



상기 변수들은 도입 시 정의되며 전체를 통해 상기 정의를 유지한다. 따라서, 예를 들어 R^3 은 항상 H, $-OH$, 플루오로, $-O$ -저급알킬 및 $-O$ -아실 중에서 선택되지만, 표준 특허 관행에 따라 종속항에서 상기는, 상기 값의 부분집합(subset)으로 제한될 수 있다. 위첨자는, 유사하게 결합되고 그리고 중복되는 마쿠쉬(Markush) 그룹을 갖는 잔기들을 구별하기 위해 첨가된다. 예를 들어, 아제티딘논의 1번 위치에서(즉 질소 상에서) 페닐 고리에 결합된 치환체는 항상 R^1 로 표시하지만, 상기를 한정하는 마쿠쉬 그룹의 구성원들에 따라 R^1 , R^{1a} , R^{1b} 또는 R^{1c} 일 수 있다. 간단히 나타내기 위해서, 종속항들은, 다수 종속항인 경우, R^1 등을 언급할 수 있다. 이는 종속되는 각 청구항에서 상응하는 변수 R^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 등의 적합한 값을 변경시키고자 하는 것이다. 따라서 "제 1 항 내지 제 8 항에 있어서, R^1 이 H, 할로젠, $-OH$ 및 메톡시 중에서 선택되는 화합물"을 인용하는 청구항은, 예를 들어 상응하는 R^{1a} 치환체를 제 6 항에서, R^{1b} 치환체를 제 7 항에서, 및 R^{1c} 치환체를 제 8 항에서 추가로 제한하고자 한다.

본 발명의 화합물은 방사성 표지된 형태로 존재할 수 있다, 즉 상기 화합물은 자연에서 대개 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 하나 이상의 원자를 함유할 수 있음을 알게 된다. 수소, 탄소, 인, 불소 및 염소의 방사성 동위원소는 각각 3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다. 상기 방사성 동위원소 및/또는 다른 원자들의 방사성 동위원소를 함유하는 화합물들은 본 발명의 범위 내에 있다. 3 중 수소, 즉 3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 방사성 동위원소들은, 제조의 용이성 및 검출성으로 인해 특히 바람직하다. 본 발명의 화학식 I 내지 VIII의 방사성 표지된 화합물 및 그의 전구약물들을 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지된 방법에 의해 일반적으로 제조할 수 있다. 편의상, 상기과 같은 방사성 표지된 화합물을, 방사성 표지되지 않은 시약 대신 쉽게 입수할 수 있는 방사성 표지된 시약을 사용함으로써 실시예 및 반응식에 개시된 과정을 수행하여 제조할 수 있다.

"치료 또는 예방 방법"이란 용어는 지질 장애와 관련된 증상 및/또는 효과로부터의 개선, 예방 또는 경감을 의미한다. 본 발명에 사용된 "예방"이란 용어는 급성 발작(acute episode)이 앞서거나 둔화되기 전에, 또는 만성적인 이상의 경우 상기 이상의 가능성 또는 중증도가 감소하기 전에 약물을 미리 투여함을 지칭한다. 의료 분야(본 발명의 방법의 청구항이 지향하는 분야)의 통상적인 숙련가는 "예방하다"란 용어가 절대적인 용어가 아님을 인식한다. 의료 분야에서 상기는 이상의 가

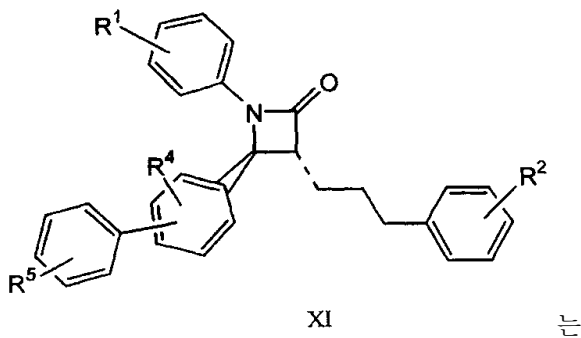
능성 또는 중증도를 실질적으로 감소시키기 위한 약물의 예방학적 투여를 지칭하는 것이며, 이는 출원인의 청구에서 의도하는 의미인 것으로 이해된다. 본 발명에 사용된 환자의 "치료"에 관하여 이는 예방을 포함하는 것으로 이해한다. 본 출원 전체를 통해 다양한 참고문헌들이 참조된다. 이들 발행물은 내용 전체가 작성된 그대로 본 발명에 참고로 인용된다.

"포유동물"이란 용어는 그의 사전적인 의미로 사용된다. "포유동물"이란 용어는 예를 들어 마우스, 햄스터, 래트, 소, 양, 돼지, 염소, 및 말, 원숭이, 개(예를 들어 개과 동물), 고양이, 토끼, 기니 피그, 및 인간을 포함한 영장류를 포함한다.

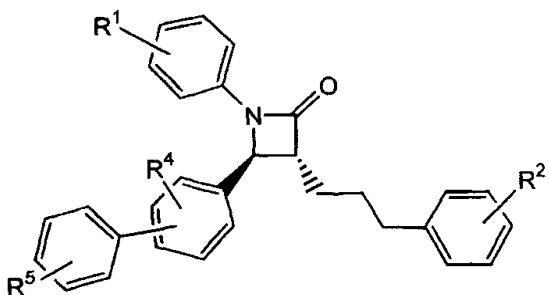
상기 화합물은 미국 공개 출원 제 20030119757 호에 개시된 바와 같이 혈관 염증을 치료 또는 예방할 수 있고; 미국 특허 제 6,080,778 호 및 미국 공개 출원 제 20030013699 호에 개시된 바와 같이 알츠하이머 병을 예방, 치료 또는 증상 개선시키고 아밀로이드 β 펩티드 및 ApoE 동형 4의 생산 또는 수준을 조절하며; 미국 공개 출원 제 20030119809 호에 개시된 바와 같이 황색종의 발생을 예방 또는 감소시키기 위해 사용할 수 있다. 상기 문헌들의 내용은 모두 본 발명에 참고로 인용된다.

본 발명에 개시된 화합물은 2 개 이상의 비대칭 중심을 함유하며 따라서 에난티오머(enantiomer), 부분입체 이성질체(diastereomer) 및 다른 입체 이성질체 형태를 제공할 수 있다. 각각의 키랄 중심은 (R)- 또는 (S)-로서, 절대 입체화학의 용어로 정의될 수 있다. 본 발명은 모든 상기와 같은 가능한 이성질체뿐만 아니라 그의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태들을 포함하고자 한다. 광학 활성 (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체를 키랄 합성 단위체(synthons) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조하거나, 또는 통상적인 기법을 사용하여 분리시킬 수 있다. 본 발명에 개시된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 다른 기타 비대칭 중심을 함유하는 경우, 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, 상기 화합물은 E와 Z 기하 이성질체를 모두 포함하고자 한다. 마찬가지로, 모든 토오토머 형태들도 또한 포함하고자 한다.

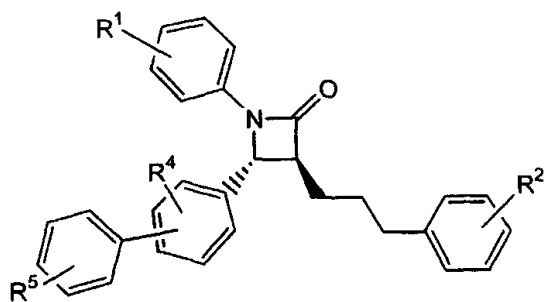
본 발명에 사용된 라세미(racemic), 양쪽스칼레미(ambiscalemic) 및 스칼레미(scalemic) 또는 에난티오머형으로 순수한 화합물들의 그래프 표현을, 문헌[Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120(1985)]으로부터 취하며: 그래프에서 실선 및 파선 쐐기를 사용하여 키랄 원소의 절대 배위(absolute configuration)를 나타내고; 파동선 및 얇은 단일 선은, 그것이 나타내는 결합이 만들어낼 수 있는 임의의 입체화화적인 함축적 의미의 거부(disavowal)를 가리키며; 굵은 실선 및 파선은 도시된 상대 배위(relative configuration)를 가리키지만 라세미 특징을 나타내는 기하학적 기술자(descriptor)이고; 쐐기형(wedge) 윤곽 및 점선 또는 파선은 불확정한 절대 배위를 갖는 에난티오머형으로 순수한 화합물을 나타낸다. 따라서, 화학식 XI는 상기 쌍의 순수한 에난티오머 양쪽 모두를 포함함을 가리킨다:



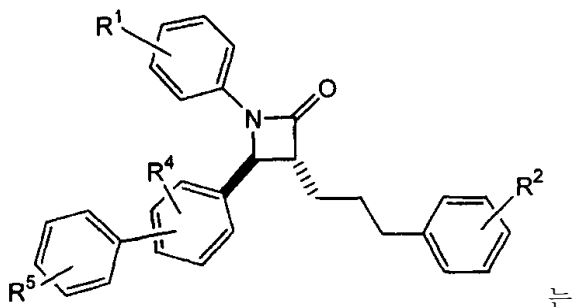
순수한 R,S:



또는 순수한 S,R:



을 의미하는 반면,



는

R,S와 S,R의 라세미 혼합물, 즉 베타 락탐 고리 상에 *트랜스* 상대 배위를 갖는 라세미 혼합물을 가리킨다.

"에난티오머 과잉(enantiomeric excess)"이란 용어는 당해 분야에 널리 공지되어 있으며 하기와 같이 ab의 a + b로의 분리에 대해 정의된다:

$$ee_a = \{(a \text{의 농도} - b \text{의 농도}) / (a \text{의 농도} + b \text{의 농도})\} \times 100$$

"에난티오머 과잉"이란 용어는 둘 다 동일한 현상의 척도라는 점에서 "광학적 순도"라는 보다 오래된 용어와 관련이 있다. ee의 값은 0 내지 100의 수일 것이며, 0은 라세미, 100은 순수한 단일 에난티오머이다. 과거에 98% 광학적으로 순수한 것으로 칭할 수 있었던 화합물은, 현재는 보다 정확하게 96% ee로서 기술된다; 다시 말하면, 문제의 물질에서 90% ee는 하나의 에난티오머가 95% 존재하고 다른 것은 5% 존재함을 반영한다.

본 발명에서 보이는 임의의 탄소-탄소 이중 결합의 배위는 단지 편의성을 위해 선택된 것이며 특정한 배위를 나타내고자 하는 것은 아니다; 따라서 본 발명에서 *E*로서 임의로 나타낸 탄소-탄소 이중 결합은 *Z*, *E* 또는 이들 둘의 임의의 비율의 혼합물일 수 있다.

"보호", "탈보호" 및 "보호된" 작용기와 관련된 용어는 본 출원 전체를 통해 발견된다. 상기와 같은 용어는 당해 분야의 숙련자에게 널리 이해되어 있으며 일련의 시약들에 의한 연속 처리를 포함하는 과정들과 관련하여 사용된다. 이러한 상황에서, 보호 그룹은, 반응하지만 그 반응이 바람직하지 않은 과정 단계 동안 작용기를 차폐(mask)시키는데 사용되는 그룹을 지칭한다. 상기 보호 그룹은 상기 단계에서 반응을 막지만, 후속적으로 제거되어 원래의 작용기를 노출시킬 수 있다. 제거 또는 "탈보호"는 작용기가 방해될 수도 있는 반응 또는 반응들의 종료 후에 수행된다. 따라서, 일련의 시약들을 명시할 때, 본 발명의 방법에서와 같이, 통상적인 숙련가는 "보호 그룹"으로서 적합한 그룹들을 쉽게 상상할 수 있다. 상기 목적에 적합한 그룹들은 화학 분야의 표준 참고서, 예를 들어 문헌[T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991](본 발명에 참고로 인용된다)에 논의되어 있다. 특히 "1,2- 및 1,3-디올을 포함한, 하이드록실 그룹의 보호"라는 표제 하의 장(10-86 페이지)이 주목을 끈다.

약어 Me, Et, Ph, Tf, Ts 및 Ms는 각각 메틸, 에틸, 페닐, 트리플루오로메탄설포닐, 톨루엔설포닐 및 메탄설포닐을 나타낸다. 유기 화학자(즉 당해 분야의 통상적인 숙련가)에 의해 사용되는 약어들의 포괄적인 목록이 문헌[the Journal of Organic Chemistry]의 각 권의 제 1 판(issue)에 나타나 있다. "약어의 표준 목록"이란 표제 하의 표에 전형적으로 제공되는 상기 목록은 본 발명에 참고로 인용된다.

화학식 Φ , Ψ 및 I 내지 VIII의 화합물을 원료 화합물질로서 투여하는 것이 가능할 수 있지만, 이들을 약학 조성물로서 제공하는 것이 바람직하다. 추가의 태양에 따라, 본 발명은 화학식 Φ , Ψ 및 I 내지 VIII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물(solvate)을, 하나 이상의 그의 약학적 담체 및 임의로 하나 이상의 다른 치료 성분들과 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 상기 담체(들)는 상기 제형의 다른 성분들과 상용성이고, 그의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용 가능"해야 한다.

상기 제형은 경구, 비 경구(피하, 피(皮) 내, 근육 내, 정맥 내 및 관절 내 포함), 직장 및 국소(피부, 볼, 설하 및 안 내 포함) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 가장 적합한 경로는 수용자의 상태 및 장애(disorder)에 의할 수 있다. 상기 제형을 편의상 단위 투여형으로 제공할 수 있으며 제약 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다. 모든 방법은 화학식 Φ , Ψ 및 I 내지 VIII의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물("유효 성분")을, 하나 이상의 보조 성분들을 구성하는 담체와 혼합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 제형은 상기 유효 성분을 액체 담체 또는 미분 고체 담체 또는 이들 모두와 균일하고 긴밀히 혼합시키고, 이어서 생성물을 필요에 따라 목적하는 제형으로 성형함으로써 제조한다.

경구 투여에 적합한 본 발명의 제형을 분리된 단위로서, 예를 들어 각각 유효 성분의 소정량을 함유하는 캡슐, 향낭(cachet) 또는 정제로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비 수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중 유적형 액체 유화액 또는 유중 수적형 액체 유화액으로서 제공할 수 있다. 상기 유효 성분을 또한 환약(bolus), 연약(electuary) 또는 페이스트로서 제공할 수도 있다.

정제를 임의로 하나 이상의 보조 성분들과 함께 압착 또는 성형시켜 제조할 수 있다. 압착된 정제는 유효 성분을 자유 유동 형태(free-flowing form), 예를 들어 분말 또는 과립으로 적합한 기계에서 압착시켜 제조할 수 있는데, 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 윤활, 표면 활성 또는 분산제와 혼합할 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 적신 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형시켜 제조할 수 있다. 상기 정제를 임의로 코팅하거나 또는 눈금을 새길 수 있으며 상기 중의 유효 성분이 지속적이거나, 지연되거나 조절 방출되도록 제형화할 수 있다.

상기 약학 조성물은 "약학적으로 허용 가능한 불활성 담체"를 포함할 수 있으며 이러한 표현은 하나 이상의 불활성 부형제를 포함함을 의미하고, 상기 부형제는 전분, 폴리올, 과립화제, 미정질 셀룰로즈, 희석제, 윤활제, 결합제, 붕해제(disintegrating agent) 등을 포함한다. 경우에 따라, 개시된 조성물의 정제 용량을 표준 수성 또는 비 수성 기법에 의해 코팅할 수 있으며, "약학적으로 허용 가능한 담체"는 또한 조절 방출 수단을 포함한다.

본 발명의 조성물은 또한 다른 치료 성분, 덩어리 형성 방지제(anti-caking agent), 보존제, 감미제, 착색제, 풍미제, 건조제, 가소제, 염료 등을 임의로 포함할 수 있다. 임의의 상기와 같은 선택적인 성분은 물론 본 발명의 화합물과 상용성이어서 제형의 안정성을 보장해야 한다.

약학적으로 허용 가능한 담체 및 약학적으로 허용 가능한 불활성 담체 및 상기 언급한 추가의 성분으로서 사용하기 위한 부형제의 예로는 비 제한적으로 하기의 것들이 있다:

결합제: 옥수수 전분, 감자 전분, 다른 전분류, 젤라틴, 천연 및 합성 검류, 예를 들어 아카시아, 나트륨 알기네이트, 알긴산, 다른 알기네이트류, 분말화된 트라가칸트, 구아 검, 셀룰로즈 및 그의 유도체(예를 들어 에틸 셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트, 카복시메틸 셀룰로즈 칼슘, 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로즈, 예비-젤라틴화된 전분(예를 들어 STARCH 1500(등록상표) 및 STARCH 1500 LM(등록상표), Colorcon, Ltd 판매), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈(예를 들어 AVICELTM, 예를 들어 AVICEL-PH-101TM, -103TM 및 -105TM, FMC Corporation, Marcus Hook, PA, USA 판매), 또는 이들의 혼합물;

충전제: 활석, 칼슘 카보네이트(예를 들어 과립 또는 분말), 이염기성 칼슘 포스페이트, 삼염기성 칼슘 포스페이트, 칼슘 설페이트(예를 들어 과립 또는 분말), 미정질 셀룰로즈, 분말화된 셀룰로즈, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 솔비톨, 전분, 예비-젤라틴화된 전분, 또는 이들의 혼합물;

붕해제: 아가-아가, 알긴산, 칼슘 카보네이트, 미정질 셀룰로즈, 크로스카멜로즈 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크릴린 칼륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 다른 전분류, 예비-젤라틴화된 전분, 점토류, 다른 알긴류, 다른 셀룰로즈류, 검류, 또는 이들의 혼합물;

윤활제: 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 광물성 오일, 광물성 경유, 글리세린, 솔비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜류, 스테아르산, 나트륨 라우릴 설페이트, 활석, 수소화된 식물성 오일(예를 들어 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 호마유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유), 아연 스테아레이트, 에틸 올리에이트, 에틸 라우레이트, 아가, 실로이드 실리카겔(AEROSIL 200, W.R. Grace Co., Baltimore, MD USA), 합성 실리카의 응고된 에어로졸(Degussa Co., Plano, TX USA), 발열성 이산화 규소(CAB-O-SIL, Cabot Co., Boston, MA USA), 또는 이들의 혼합물;

덩어리 형성 방지제: 칼슘 실리케이트, 마그네슘 실리케이트, 이산화 규소, 콜로이드성 이산화 규소, 활석, 또는 이들의 혼합물;

향균제: 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤조산, 벤질 알콜, 부틸 파라벤, 세틸피리디늄 클로라이드, 크레졸, 클로로부탄올, 데하이드로아세트산, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 페놀, 페닐에틸 알콜, 페닐수은 아세테이트, 페닐수은 니트레이트, 칼륨 솔베이트, 프로필파라벤, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 데하이드로아세테이트, 나트륨 프로피오네이트, 소르브산, 티메솔, 티모, 또는 이들의 혼합물; 및

코팅제: 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 에틸셀룰로즈, 젤라틴, 약학적 광택제, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 프탈레이트, 메틸셀룰로즈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀락, 슈크로스, 이산화 티탄, 카누바 왁스, 미정질 왁스, 또는 이들의 혼합물.

성인의 경우 용량 범위는 일반적으로는 경구로 0.005 mg 내지 10 g/일이다. 분리된 단위로 제공되는 정제 또는 다른 제형 형태는 편의상 상기와 같은 용량으로 또는 이의 수회 용량으로, 예를 들어 5 mg 내지 500 mg, 대개는 약 10 mg 내지 200 mg 을 함유하는 단위로서, 유효한 양의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다. 환자에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 주치의의 책임 하에 있을 것이다. 그러나, 사용되는 용량은, 환자의 연령 및 성별, 치료하려는 정확한 장애 및 그의 중증도를 포함하는 다수의 인자들에 따라 것이다.

복합 요법(combination therapy)을, 각각 제형화되어 별도로 투여되는 2개 이상의 작용제를 투여하거나 또는 단일 제형에서 2 개 이상의 작용제를 투여함으로써 수행할 수 있다. 다른 조합들도 또한 복합 요법에 포함된다. 예를 들어, 2 개의 작용제를 함께 제형화하고 제 3의 작용제를 함유하는 별도의 제형과 함께 투여할 수 있다. 2 개 이상의 작용제를 복합 요법으로 동시에 투여할 수 있지만, 필요한 것은 아니다. 예를 들어 제 1 작용제(또는 작용제들의 조합)를, 제 2 작용제(또는 작용제들의 조합)의 투여에 수분, 수시간, 수일 또는 수주일 선행하여 투여할 수 있다. 따라서, 상기 2 개 이상의 작용제를 서로 수분 내에 또는 서로 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 또는 24 시간 내에 또는 서로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14일 이내에 또는 서로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 주 이내에 투여할 수 있다. 일부의 경우 보다 긴 간격도 가능하다. 많은 경우에 복합 요법에 사용되는 2 개 이상의 작용제들이 동시에 환자의 체내에 존재하는 것이 바람직할 수 있지만, 필요한 것은 아니다. 복합 요법은 또한, 함께 사용되는 상기 작용제들 중 하나 이상을 2 회 이상 투여함을 포함할 수 있다. 예를 들어, 작용제 X 및 작용제 Y를 함께 사용하는 경우, 이들을 임의의 조합으로 1 회 이상 연속해서, 예를 들어 X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y 등의 순서로 투여할 수 있다.

래트 콜레스테롤 흡수 모델을 사용하는 지질 강하제의 생체 내 분석.

상기 모델은 문헌[Burnett et al(2002), Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002 Feb 11; 12(3):315-8 및 J. Lipid Res. 1999 Oct; 40(10):1747-57]에 개시된 모델을 근거로 한다. 150 내지 250 g 중량의 암컷 스프래그-다우리 래트를 3 개의 그룹으로 분리하고 밤새 금식시킨다. 상기 동물(4 내지 6 마리/그룹)에게 올리브유 또는 적합한 비히클 중의 시험 화합물 300 μ l를 경구로 투여한다. 30 분 후에, 래트 당 3 내지 5 마이크로퀴리 3 H-콜레스테롤을 300 μ l 올리브유 중에서 경구로 전달한다. 3 시간 후에, 200 μ l 혈청을 수거하고, 섬광 유체와 함께 와동(vortex)시키고, 섬광 계수기에서 방사능을 측정한다. 억제 퍼센트를 $100 \times (1 - C_{\text{test}}/C_{\text{ctrl}})$ (여기에서 C_{test} 및 C_{ctrl} 은 각각 시험 화합물 및 단지 대조군으로서의 비히클만에 대한 혈청 중의 3 H 수준을 지칭한다. 억제 퍼센트 값을 고정된 용량에 대해 보고한다. ED₅₀은 주어진 시험 화합물에 대해 혈청 3 H 수준에 대한 최대-절반 효과가 관찰되는 용량이다.

마우스 콜레스테롤 흡수 모델을 사용하는 지질 강하제의 생체 내 분석.

20 내지 30 g 중량의 암컷 CD-1 마우스를 3 내지 8 개의 그룹으로 분리하고 밤새 금식시킨다. 상기 동물(3 내지 8 마리/그룹)에게 올리브유 또는 적합한 비히클 중의 시험 화합물 200 μ l를 경구로 투여한다. 30 분 후에, 마우스 당 3 내지 5 마이크로퀴리 3 H-콜레스테롤을 200 μ l 올리브유 중에서 경구로 전달한다. 3 시간 후에, 100 μ l 혈청을 수거하고, 설파 유체와 함께 와동시키고, 설파 계수기에서 방사능을 측정한다. 억제 퍼센트 및 ED₅₀은 상기 래트 콜레스테롤 흡수 모델에서와 같이 정의된다.

고지혈증 햄스터를 사용하는 지질 강하제의 생체 내 분석:

햄스터들을 6 개의 그룹으로 분리하고 7일 동안 조절된 콜레스테롤 규정식(0.5% 콜레스테롤을 함유하는 퓨리나 사료 # 5001)을 제공한다. 규정식 소비(Diet consumption)를 모니터하여 시험 화합물에 대한 식이성 콜레스테롤 노출을 측정한다. 상기 동물들에게 규정식 개시를 시작하면서 하루에 1 회 시험 화합물을 복용시킨다. 복용은 옥수수유 단독(대조군) 또는 옥수수유 중의 시험 화합물 용액(또는 현탁액) 0.2 ml를 경구 위관영양법(gavage)에 의해 수행한다. 다 죽어가거나 또는 불량한 신체 상태의 모든 동물들을 안락사시킨다. 7일 후에, 동물들을 케타민의 근육 내(IM) 주입에 의해 마취시키고 참수시킨다. 혈장 지질 분석을 위해 EDTA를 함유하는 진공채혈관(vacutainer tube)에 채혈하고, 조직 지질 분석을 위해 간을 절제한다. 지질 분석을 공개된 과정에 따라 수행하고[Schnizer-Polokoff, R., et al., *Comp. Biochem. Physiol.*, 99A, 4, 665-670(1991)] 데이터를 지질 대 대조군의 감소 퍼센트로서 보고한다.

햄스터 급성 콜레스테롤 흡수 모델을 사용하는 지질 강하제의 생체 내 분석.

120 g 중량의 수컷시리아 햄스터를 3 내지 6 개의 그룹으로 분리하고 밤새 금식시킨다. 상기 동물(3 내지 6 마리/그룹)에게 올리브유 또는 적합한 비히클 중의 시험 화합물 200 μ l를 경구로 투여한다. 30 분 후에, 햄스터 당 3 내지 5 마이크로퀴리 3 H-콜레스테롤을 200 μ l 올리브유 중에서 경구로 전달한다. 3 시간 후에, 100 내지 200 μ l 혈청을 수거하고, 설파 유체와 함께 와동시키고, 설파 계수기에서 방사능을 측정한다. 억제 퍼센트 및 ED₅₀은 상기 래트 콜레스테롤 흡수 모델에서와 같이 정의된다.

본 발명에 개시된 화합물들의 생체흡수를 문헌[Hilgers et al., *Pharm. Res.* 7, 902(1990)]의 Caco-2 세포 단층 모델을 사용하여 조사할 수 있다.

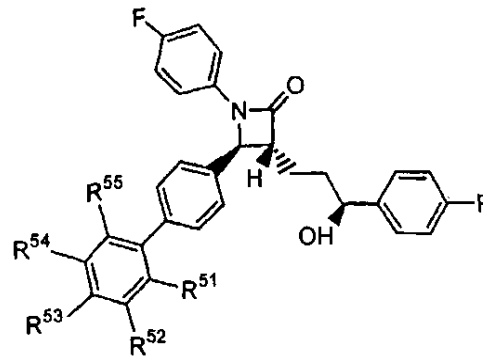
약동학.

화합물의 약동학을 연구하기 위해서, 생체 이용률 연구를 래트에서 수행한다. 화합물들을 적합한 제형으로 제조한다: 경구 투여를 위해 올리브유 중의 5% 에탄올 및 정맥 내 투여를 위해 H₂O 중의 2% DMSO:20% 사이클로헥스판. 화합물을 CD 래트(200 내지 250 g)의 독립적인 그룹에게 꼬리 정맥 주사를 통해 정맥 내로, 그리고 위관 영양법에 의해 경구로 투여한다. 혈청을 다양한 시점에서 수거하고 LC/MS/MS 검출 분석을 사용하여 화합물의 존재에 대해 분석한다. 샘플들을 수 중 30% 아세토니트릴로 15 배 희석하고, 이어서 수 중의 5% 메탄올의 3.2 ml/분의 흐름으로 샘플 추출 카트리지(Waters Oasis HLB Direct Connect) 상에 주입하고(35 μ l), 30 초 동안 세척하고, 이어서 역상 HPLC 컬럼(Thermo Electro Betasil C18 Pioneer 50 x 2.1 mm, 5 μ m 입자 크기) 상에 적재한다. 샘플을, 구배(이동 상 A: dH₂O 중의 5 mM 암모늄 아세테이트, 이동 상 B: 아세토니트릴 중의 20% 메탄올; 4 분에 걸쳐 40% B에서 95% B로 구배를 이루고; 3 분간 유지시키고, 이어서 다시 초기 조건으로 돌아가 상기 컬럼을 1 분간 재 평형화하며, 모든 유속은 0.3 ml/분이다)에 의해 역상 HPLC 컬럼으로부터 용출시킨다. MRM 방식으로 작동하는 마이크로매스 콰트로 마이크로(Micromass Quattro Micro, Waters Corp.; Milford, MA) 3 중 4 극자 질량 분광계를 검출에 사용한다. 농도를 화합물들의 표준 농도 곡선을 기준으로 계산한다. MassLynx 소프트웨어(Waters, Corp.; Milford, MA)를 사용하여 각 혈청 샘플 중의 시험 화합물의 절대 농도를 계산한다. 농도 대 시도표(time plot)를 마이크로소프트 엑셀, 서미트 소프트웨어 PK 솔루션스(Microsoft Excel, Summit Software PK Solutions) 2.0 또는 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism, GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)에서 데이터로부터 작성하여 약동학 곡선을 제작한다. 상기 곡선 아래 면적(AUC_n, n = 실험 길이, 분 또는 시간)을, 경구 및 정맥 내 투여된 동물 모두에 대해 사다리꼴 방법을 사용하여 소프트웨어에 의해 농도 대 시간 데이터로부터 계산한다. 실험 길이에 대한 경구 생체 이용률(F)을 하기 식을 사용하여 계산한다:

$$F = (AUC_{\text{oral}} * \text{용량}_{\text{i.v.}}) / (AUC_{\text{i.v.}} * \text{용량}_{\text{oral}})$$

본 발명의 대표적인 화합물들을 상기 래트 콜레스테롤 흡수 모델에서 시험하였다. 본 발명의 화합물들은 하기 표 1 및 2에 나타난 바와 같은 억제 효과를 나타내었다.

[표 1]



실시예 #	R ⁵¹	R ⁵²	R ⁵³	R ⁵⁴	R ⁵⁵	1mg/kg에서의 억제%
2			OH			54 ¹
3						15 ¹
4		OH				72
5			OMe			26 ¹
7	OH					30
8			SO ₂ Me			53
9		OMe	OMe	OMe		40
10		SO ₂ Me				54 ²
11	OMe	OMe				28
12		OMe				70
13		CHO				70
14		CN				32 ³
15			SO ₂ NMe ₂			8
16		CH ₂ OH				72
17			NMe ₂			43
18			CH ₂ OH			48
19		OH			Br	66
20		O-글루쿠로나이드				59
21		CO ₂ H				68
22			CO ₂ H			52
23		NO ₂				54 ¹
26		NHAc				76 ¹
28			NH ₂			56
56		P=O(OH) ₂				59
76		O-C6-				56

¹ 10 mg/kg 에서의 억제%

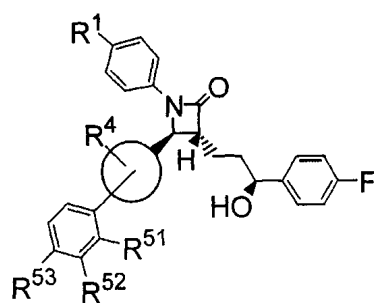
² 3 mg/kg 에서의 억제%

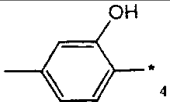
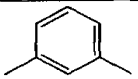
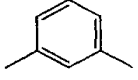
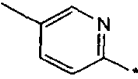
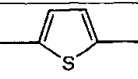
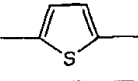
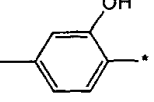
³ 5 mg/kg 에서의 억제%

실시예 #	R ⁵¹	R ⁵²	R ⁵³	R ⁵⁴	R ⁵⁵	1mg/kg에서의 억제%
		글루코피라노스				
77		O-C6-메틸 글루코피라노사이드				70
78		O-C6-글루시톨				51
81		OMe	OMe			17
82		SMe				28
83		NMe2				38
84			CH=CH ₂			51
85		OMe			CHO	15
86		NH ₂				35
87		O-CH ₂ -CH ₂ -O				59
88			CH ₂ CO ₂ H			30
89			CO ₂ Me			45
90		Me		Me		27
91		β-나프틸				56
92		CF ₃				17
93		Me				28
94		Me	F			30
95		O-글루코피라노스				57
96	OMe	OMe	OMe			69
97	OMe		OMe			40
98	Me					7
99			CHO			38
100		OEt				54
101			OEt			41
102		OMe	OH			56
103		O-nPr				21



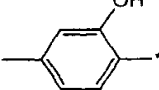

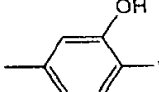
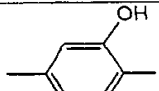

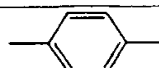
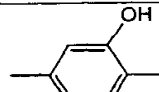
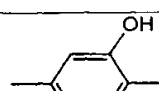
실시예 #	R ⁵¹	R ⁵²	R ⁵³	R ⁵⁴	R ⁵⁵	1mg/kg에서의 억제%
104		OH			CHO	52
105		O-iPr				15
106		CO ₂ H	OH			66
107		OMe		OMe		49
108	OH		OH			69
109		O-nBu				52
110		OH	CO ₂ H			72
111		OMe		F		72
112		OH		F		75
113		Cl-글루시톨				67
114		OH		OH		72
115		B(OH) ₂				70
116			Cl-글루코 피라노스			81
117		Cl-CH ₂ - 글루코피라노스				26
118		SO ₃ H				61
119		SH				56
120		NMe ₃ ⁺				23

[표 2]



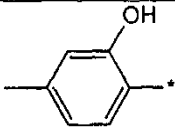
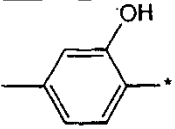
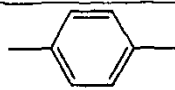
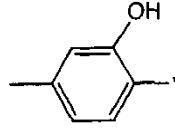
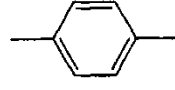
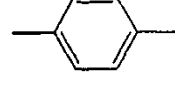
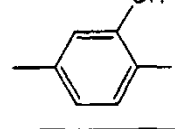
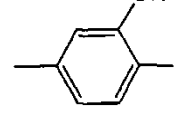
실시예 #	R ⁵¹	R ⁵²	R ⁵³	R ¹	R ⁴	1mg/kg에서의 억제%
42		OH		H		87
44		OH		F		24
46			OH	F		30
49		OH		H		30
50		OH		H		27
51			OH	H		39
53		SO ₃ H		H		78

* 별표는 아제티딘 고리에 대한 결합점(the point of attachment)을 가리킨다.

실시예 #	R ⁵¹	R ⁵²	R ⁵³	R ¹	R ⁴	1mg/kg에서의 억제%
57		OH		H		73
59		B(OH) ₂		H		70
61		P=O(OH) ₂		H		58 ⁵
64		C1-글루시톨		H		67
65		C1-글루시톨		H		60 ⁵
66			C1-글루시톨	H		71 ⁶
71		C6-S- 글루코피라노스		H		65
72		C6-R- 글루코피라노스		H		27 ⁶
73		C6-S- 글루코피라노스		H		59
74		C6-R- 글루코피라노스		H		67

⁵ 0.1 mg/kg 에서의 억제%

⁶ 0.3 mg/kg 에서의 억제%

실시예 #	R ⁵¹	R ⁵²	R ⁵³	R ¹	R ⁴	1mg/kg에서의 억제%
75		C6-S-글루시돌		H		68
121		OH		F		72
122		P=O(OH) ₂		H		67
123		SO ₂ Me		H		72
124		OH		Ph		48
125			OH	H		64
127			P=O(OH) ₂	H		58
128			SO ₃ ⁻ Na ⁺			60

일반적으로, 본 발명의 화합물들을 일반적인 반응식에 예시된, 예를 들어 하기 개시된 방법에 의해, 또는 이를 변경시켜, 쉽게 입수할 수 있는 출발 물질, 시

⁷ 별표는 아세티딘 고리에 대한 결합점(the point of attachment)을 가리킨다.

약 및 통상적인 합성 과정을 사용하여 제조할 수 있다. 이러한 반응에서, 그 자체가 공지된(그러나 여기에서는 언급되지 않은) 변형들을 사용하는 것도 또한 가능하다.

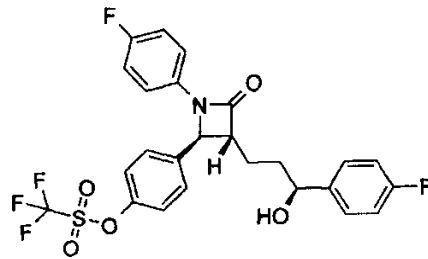
적합하게 치환된 아세티딘의 경우, 출발 물질을 WO 02/50027, WO 97/16424, WO 95/26334, WO 95/08532 및 WO 93/02084에 개시된 방법에 의해 수득할 수 있으며, 이들 문헌은 본 발명에 참고로 인용된다.

본 발명 화합물의 수득 방법을 하기에 나타낸다. 표 1 및 2의 모든 예들에 대해 상세한 합성들을 제공하지 않는다 하더라도, 하기의 과정들은 상기 방법을 예시한다. 다른 화합물들을 합성이 예시된 방식과 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예

실시예 1.

중간체 4-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}페닐 트리플루오로메탄설포네이트의 제조



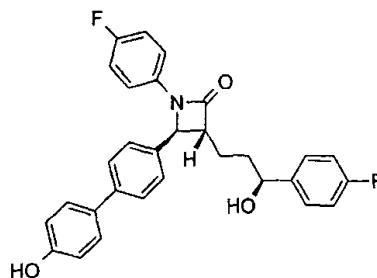
(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(4-하이드록시페닐)아제티딘-2-온(150.4 mg, 0.367 밀리몰) 및 4-디메틸아미노피리딘(9.4 mg, 0.077 밀리몰)을 염화 메틸렌(10.0 ml)에 용해시켰다. 트리에틸아민(100 μ l, 72.6 mg, 0.717 밀리몰)을 주사기를 통해 가한 다음 고체로서 *N*-페닐트리플루오로메탄설포네이트(143.6 mg, 0.402 밀리몰)를 가하였다. 반응물을 실온에서 3.5 시간 동안 교반하고 이어서 물(40 ml)에 붓고 1:1 에틸 아세테이트-헥산(75 ml)으로 추출하였다. 유기층을 물(40 ml) 및 식염수(40 ml)로 세척하고, 이어서 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 10%에서 90% 에틸 아세테이트-헥산) 투명한 필름(결국에는 백색 고체로 됨)으로서 4-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}페닐 트리플루오로메탄설포네이트(190.8 mg, 96% 수율)를 수득한다;

mp 121.6 °C; R_f 0.38 (2:3 ethyl acetate-hexane); ^1H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 4H), 7.19 (dd, $J = 9.0$, 4.6 Hz, 2H), 7.01 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.71 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.08-1.86 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 524.5

실시에 2.

(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(4'-하이드록시비페닐-4-일)아제티딘-2-온의 제조



4-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}페닐 트리플루오로메탄설포네이트(162.5 mg, 0.30 밀리몰) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)(17.3 mg, 0.015 밀리몰)을 톨루엔(2.5 ml)에 용해시켰다. 2.0M 수성 탄산 칼륨(0.3 ml) 및 에탄올(1.0 ml) 중의 4-하이드록시페닐보론산(57.9 mg, 0.42 밀리몰) 용액을 가하였다. 반응물을 환류 온도에서 질소 분위기 하에 5 시간 동안 격렬히 교반하고 이어서 물(2.5 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 ml)로 추출하고, 식염수(10 ml)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 10%에서 100% 에틸 아세테이트-헥산) 투명한 필름으로

서 (3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(4'-하이드록시비페닐-4-일)아제티딘-2-온(112 mg, 77% 수율)을 수득하였다;

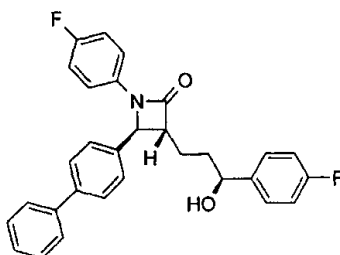
mp 110 °C; R_f

0.5 (1:1 ethyl acetate-hexane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.5 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H) 7.4 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H) 7.3 (m, 6H), 6.9 (m, 6H), 4.7 (m, 1H), 4.6 (s, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 4H) ppm; MS $[M+H]$ 486.5

동일한 방법으로 하기의 화합물들을 수득하였다:

실시에 3.

(3*R*,4*S*)-4-비페닐-4-일-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-아제티딘-2-온

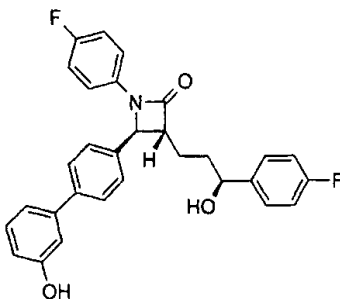


투명한 필름으로서 (3*R*,4*S*)-4-비페닐-4-일-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-아제티딘-2-온(11.8 mg, 54% 수율); 크로마토그래피(4 g 실리카겔, 10%에서 100% 에틸 아세테이트-헥산)에 이어서 역상 HPLC(21 mm 컬럼, 수 중의 50%에서 100% 아세토니트릴-0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제;

R_f 0.47 (3:2 ethyl acetate-hexane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 4H), 7.35-7.28 (m, 5H), 7.02 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.63 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.05-1.84 (m, 5H) ppm; MS $[M-OH]$ 452.5

실시에 4.

(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-하이드록시비페닐-4-일)아제티딘-2-온

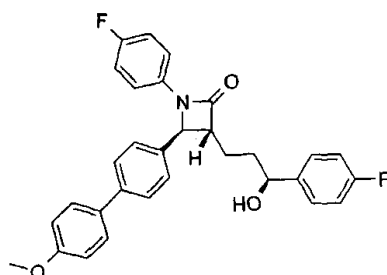


미색(white-off) 고체로서 (3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-하이드록시비페닐-4-일)아제티딘-2-온(110 mg, 4 시간의 반응 시간을 사용하여 76% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 10%에서 100% 에틸 아세테이트-헥산);

mp 107 °C; R_f 0.50 (1:1 ethyl acetate-hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.6 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.3 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.2 (m, 6H), 6.9 (m, 6H), 4.7(m, 1H), 4.6(s, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}+\text{H}]$ 486.5

실시예 5.

(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(4'-메톡시비페닐-4-일)아제티딘-2-온

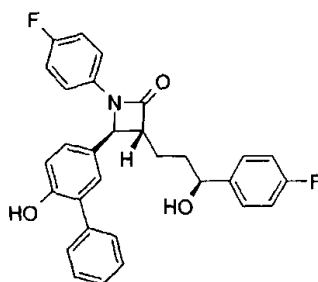


백색 고체로서 (3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(4'-메톡시비페닐-4-일)아제티딘-2-온(86 mg, 16 시간의 반응 시간을 사용하여 67% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 10%에서 100% 에틸 아세테이트-헥산);

mp 103 °C; R_f 0.75 (1:1 ethyl acetate-hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.4 (m, 4H), 7.3 (m, 6H), 6.9 (m, 6H), 4.75 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.2 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}-\text{OH}]$ 482.5

실시예 6.

(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(6-하이드록시비페닐-3-일)아제티딘-2-온

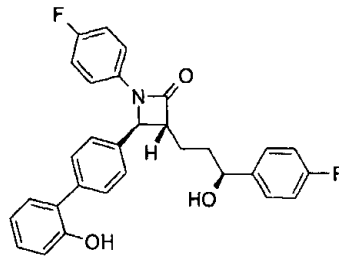


백색 고체로서 (3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(6-하이드록시비페닐-3-일)아제티딘-2-온(36 mg, 16 시간의 반응 시간을 사용하여 40% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 10%에서 100% 에틸 아세테이트-헥산);

mp 113 °C; R_f 0.70 (1:1 ethyl acetate-hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.5-6.9 (m, 16H), 4.75 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}+\text{H}]$ 486.5

실시예 7.

(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(2'-하이드록시비페닐-4-일)아제티딘-2-온



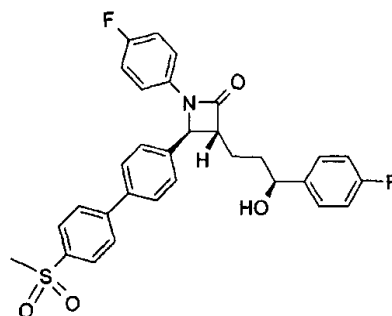
백색 고체로서 (3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(2'-하이드록시비페닐-4-일)아제티딘-2-온(74 mg, 2 시간의 반응 시간을 사용하여 51% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 10%에서 100% 에틸 아세테이트-헥산);

mp 101 °C; *R_f* 0.50 (1:1 ethyl acetate-hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

7.6 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.4 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (m, 6H), 6.9 (m, 6H), 6.3 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 4H) ppm; MS [M+H] 486.5

실시예 8.

(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[4'-(메틸설포닐)비페닐-4-일]아제티딘-2-온



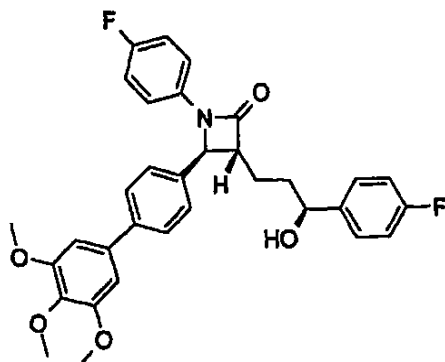
백색 고체로서 (3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[4'-(메틸설포닐)비페닐-4-일]아제티딘-2-온(80 mg, 4 시간의 반응 시간을 사용하여 79% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 10%에서 100% 에틸 아세테이트-헥산);

mp 111°C; *R_f* 0.40 (1:1 ethyl acetate-hexane); ¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 8.1 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.8 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.6 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.5 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.3 (m, 5H), 6.9 (m, 3H), 6.3 (s, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.6 (s, 1H), 3.1 (s, 4H), 2.1-1.9 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 530.6

실시예 9.

(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3',4',5'-트리메톡시비페닐-4-일)아제티딘-2-온



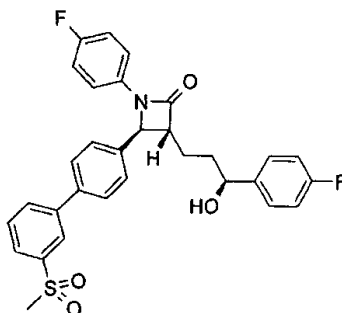
백색 고체로서 (3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3',4',5'-트리메톡시비페닐-4-일)아제티딘-2-온(93 mg, 2 시간의 반응 시간을 사용하여 90% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 10%에서 100% 에틸 아세테이트-헥산);

mp 103 °C; *R_f* 0.4 (1:1 ethyl acetate-hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.6

(d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.5 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.3 (m, 4H), 7.0 (m, 4H), 6.8 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 4.6 (s, 1H), 3.9 (s, 9H), 3.1 (s, 1H), 2.1-1.9 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 542.6

실시예 10.

(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[3'-(메틸설포닐)비페닐-4-일]아제티딘-2-온



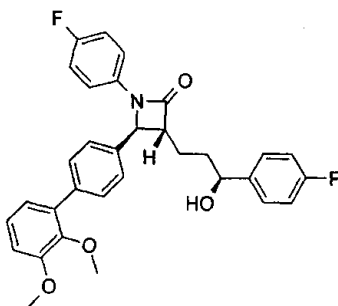
백색 고체로서 (3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[3'-(메틸설포닐)비페닐-4-일]아제티딘-2-온(92 mg, 2 시간의 반응 시간을 사용하여 90% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 10%에서 100% 에틸 아세테이트-헥산);

mp 104 °C; *R_f* 0.45 (1:1 ethyl acetate-hexane); ¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 8.2-6.8 (m, 15H), 4.7 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.1 (s, 3H), 2.1-1.9 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 530.6

실시예 11.

(3*R*,4*S*)-4-(2',3'-디메톡시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온



백색 고체로서 (3*R*,4*S*)-4-(2',3'-디메톡시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온(132.0 mg, 2 시간의 반응 시간을 사용하여 90% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 10%에서 100% 에틸 아세테이트-헥산);

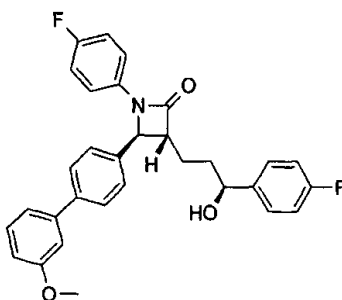
mp 101 °C; *R_f* 0.70 (1:1 ethyl acetate-hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

7.6 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.4 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.3 (m, 5H), 7.0 (m, 6H), 4.7 (m, 1H), 4.6

(s, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 512.6

실시예 12.

(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-메톡시비페닐-4-일)아제티딘-2-온



투명한 폼으로서 (3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-메톡시비페닐-4-일)아제티딘-2-온(36.1 mg, 77% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 5%에서 95% 에틸 아세테이트-헥산);

R_f 0.52 (40% ethyl acetate-hexane);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (m, 7H),

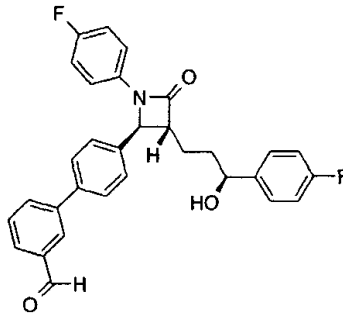
7.15 (dt, *J* = 13.5, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 6.92 (m,

3H), 4.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.95 (m, 4H); MS

[M-OH] 482.5

실시예 13.

4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-카브알데히드



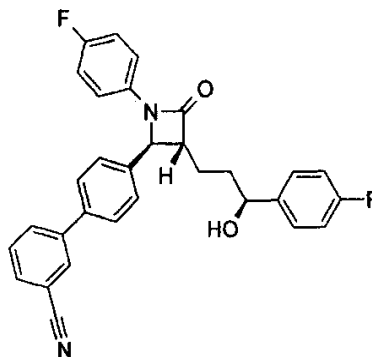
투명한 폼으로서 4'-((2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-카르보알데히드(32.7 mg, 67% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 5%에서 95% 에틸 아세테이트-헥산);

R_f 0.72

(50% ethyl acetate-hexane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.09 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.03 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 1.97 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 480.5

실시예 14.

4'-((2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-카보니트릴



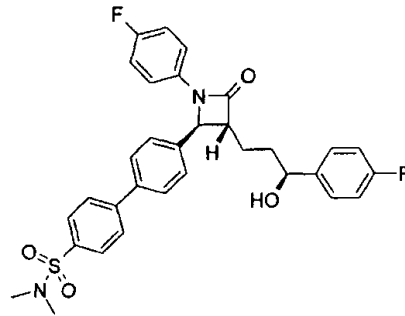
투명한 폼으로서 4'-((2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-카보니트릴(32.5 mg, 57% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 5%에서 95% 에틸 아세테이트-헥산);

R_f 0.69

(50% ethyl acetate-hexane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.02 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.75 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.01 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 477.5

실시예 15.

4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-*N,N*-디메틸비페닐-4-설포아미드



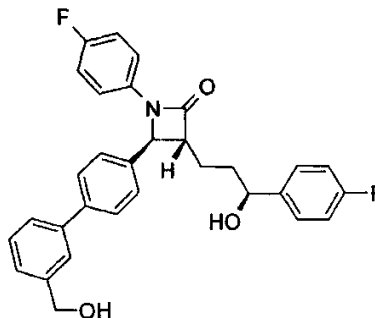
연한 황색 폼으로서 4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-*N,N*-디메틸비페닐-4-설포아미드(39.6 mg, 73% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 5%에서 95% 에틸 아세테이트-헥산);

R_f 0.50 (50% ethyl acetate-hexane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83

(d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.02 (t, $J = 8.4, 9.0$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.74 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.01 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 559.7

실시예 16.

(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-(하이드록시메틸)비페닐-4-일)아제티딘-2-온



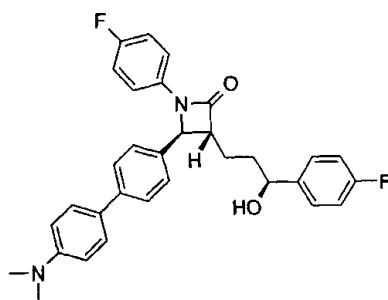
투명한 폼으로서 (3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-(하이드록시메틸)비페닐-4-일)아제티딘-2-온(37.3 mg, 80% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 5%에서 95% 에틸 아세테이트-헥산);

R_f

0.43 (50% ethyl acetate-hexane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.27 (m, 4H), 7.02 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 1.99 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 482.5

실시예 17.

(3*R*,4*S*)-4-[4'(디메틸아미노)비페닐-4-일]-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온



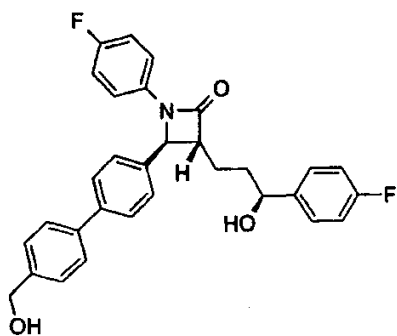
백색 품으로서 (3*R*,4*S*)-4-[4'(디메틸아미노)비페닐-4-일]-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온(35.4 mg, 79% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 5%에서 95% 에틸 아세테이트-헥산);

R_f 0.78

(50% ethyl acetate-hexane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (m, 4H), 7.31 (m, 8H), 7.02 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.94 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.10 (s, 6H) 1.97 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}+\text{H}]$ 513.6

실시예 18.

(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[4-(하이드록시메틸)페닐]아제티딘-2-온

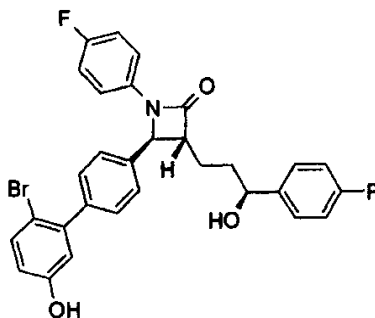


투명한 필름으로서 (3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[4-(하이드록시메틸)페닐]아제티딘-2-온(37.2 mg, 75% 수율, 7% 불순물); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 5%에서 95% 에틸 아세테이트-헥산);

R_f 0.43 (50% ethyl acetate-hexane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.02 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.73 (m, 3H), 4.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.97 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}-\text{OH}]$ 482.5

실시예 19.

(3*R*,4*S*)-4-(2'-브로모-5'-하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온의 제조



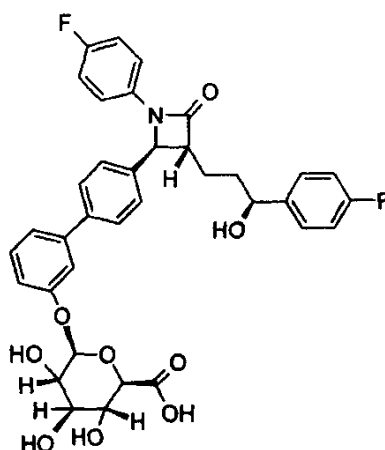
(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-하이드록시비페닐-4-일)아제티딘-2-온(19.2 mg, 0.04 밀리몰)을 클로로포름(0.4 ml)에 용해시키고 테트라부틸암모늄 트리브로마이드(18.8 mg, 0.04 밀리몰)를 실온에서 가하였다. 10 분 후에, 포화된 수성 티오황산 나트륨(2 ml)을 가하여 반응을 퀀치(quench)시켰다. 상기 혼합물을 분별 깔때기에 붓고, 디클로로메탄(4 x 10 ml)으로 추출하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. (3*R*,4*S*)-4-(2'-브로모-5'-하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온을 크로마토그래피(12 g 실리카겔, 5%에서 95% 에틸 아세테이트-헥산) 및 이어서 역상 HPLC(21 mm 컬럼, 수 중 50%에서 100% 아세토니트릴-0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제시켜 투명한 폼으로서 (3*R*,4*S*)-4-(2'-브로모-5'-하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온(8.0 mg, 34% 수율)을 수득하였다;

R_f 0.51 (50% ethyl

acetate-hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.29 (m, 4H), 7.02 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 3.3$, 1H), 6.73 (dd, $J = 3.0$, 3.0 Hz, 1H), 4.74 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.14 (m, 1H) 1.99 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 547.4

실시예 20.

4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일 β -L-글루코피라노시드론산의 제조



단계 1: (1*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-4-(4-{[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시}-페닐)아제티딘-3-일]프로필 아세테이트의 제조

4-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}페닐 트리플루오로메탄설포네이트(0.16 g, 0.35 밀리몰)를 디클로로메탄(2 ml)에 용해시켰다. 여기에 아세트산 무수물(0.04 ml, 0.45 밀리몰), 트리에틸아민(0.08 ml, 0.60 밀리몰) 및 4-디메틸아미노피리딘(18.3 mg, 0.15 밀리몰)을 가하였다. 반응

물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고 그 후에 상기를 물(5 ml)로 희석하고 디클로로메탄(10 ml)으로 추출하였다. 수성 층을 디클로로메탄(3 x 10 ml)으로 재추출하고 유기 분획들을 합하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 5%에서 95% 에틸 아세테이트-헥산) 투명한 필름으로서 (1*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-4-(4-{[(트리플루오로메틸)설폰일]옥시}-페닐)아제티딘-3-일]프로필 아세테이트(0.20 g, 0.35 밀리몰, 100%)를 수득하였다.

단계 2: (1*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-2-(3'-하이드록시비페닐-4-일)-4-옥소아제티딘-3-일]프로필 아세테이트의 제조

단계 1의 생성물(0.20 g, 0.35 밀리몰) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)(20.3 mg, 0.018 밀리몰)을 톨루엔(10 ml)에 용해시켰다. 2.0M 수성 탄산 칼륨(0.35 ml) 및 에탄올(2.5 ml) 중의 4-하이드록시페닐보론산(67.8 mg, 0.49 밀리몰) 용액을 가하였다. 반응물을 환류 온도에서 질소 분위기 하에 4 시간 동안 격렬히 교반하고 이어서 물(2.5 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 ml)로 추출하고, 식염수(10 ml)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 5%에서 95% 에틸 아세테이트-헥산) 투명한 필름으로서 (1*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-2-(3'-하이드록시비페닐-4-일)-4-옥소아제티딘-3-일]프로필 아세테이트(157 mg, 85% 수율)를 수득하였다.

단계 3: (1*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-((3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-4-{3'-[(2,3,4-트리-*O*-아세틸-6-하이드로퍼옥시-β-L-글루코-헥소디알도-1,5-피라노실)옥시]비페닐-4-일}아제티딘-3-일)프로필 아세테이트의 제조

단계 2의 생성물(69.4 mg, 0.132 밀리몰) 및 메틸 2,3,4-트리-*O*-아세틸-1-*O*-(2,2,2-트리플루오로에탄이미도일)-D-글루코피라뉴로네이트(49.0 mg, 0.110 밀리몰)를 톨루엔(3 x 15 ml)으로 공비 증류시키고 진공 하에서 18 시간 동안 건조시켰다. 건조된 시럽을 디클로로메탄(1.1 ml)에 현탁시키고 반응물을 -25 °C로 냉각시켰다. 새로 증류시킨(수소화 칼슘 상에서) 붕소 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트를 가하고 반응물을 -25 °C에서 2 시간 동안 유지시키고 약 3.5 시간 동안 10 °C로 가온시켰다. 혼합물을 포화된 수성 염화 암모늄(2 ml)으로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 ml)로 추출하고, 식염수(10 ml)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 5%에서 95% 에틸 아세테이트-헥산) 백색 폼으로서 (1*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-((3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-4-{3'-[(2,3,4-트리-*O*-아세틸-6-하이드로퍼옥시-β-L-글루코-헥소디알도-1,5-피라노실)옥시]비페닐-4-일}아제티딘-3-일)프로필 아세테이트(57.2 mg, 회수된 출발 물질을 기준으로 87%)를 수득하였다.

단계 4: 4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일 β-L-글루코피라노시드론산의 제조

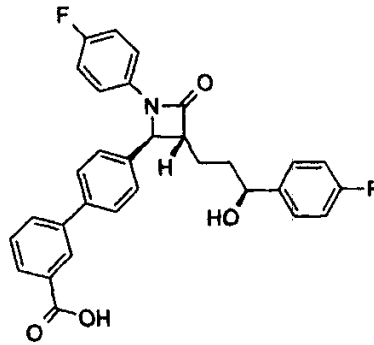
단계 3의 생성물(57.2 mg, 0.068 밀리몰)을 1:1 메탄올-트리에틸아민(2.8 ml)에 용해시켰다. 상기 용액에 물(4.25 ml)을 가하였다. 반응 과정을 TLC(디클로로메탄 중의 5% 아세트산 및 15% 메탄올)에 의해 모니터하고 19 시간 후에 완료시켰다. 상기 메탄올 및 트리에틸아민을 진공 하에서 증발시키고, 잔사를 1N 수성 염산(1.4 ml)으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(20 ml)로 추출하고, 식염수(5 ml)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(10 g 실리카겔, 디클로로메탄 중의 5% 아세트산 및 15% 메탄올) 미색 폼으로서 4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일 β-L-글루코피라노시드론산(32.6 mg, 73%)을 수득하였다;

***R_f* 0.37 (5% acetic acid**

and 15% methanol in dichloromethane); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (m, 7H), 7.06 (m, 5H), 5.03 (m, 1H), 4.63 (t, *J* = 5.1, 5.1 Hz, 2H), 3.94 (m, 3H), 3.13 (m, 1H) 1.91 (m, 4H) ppm; MS [M-H] 660.6

실시에 21.

4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-카복실산의 제조



4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}페닐 트리플루오로메탄설포네이트(51.1 mg, 0.094 밀리몰) 및 3-카복시페닐보론산(21.9 mg, 0.132 밀리몰)을 1:1 톨루엔:에탄올(2 ml)에 용해시켰다. 2.0M 수성 탄산 칼륨(0.14 ml)을 가하고 용액을 탈기(degassed)시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)(5.1 mg, 0.005 밀리몰)을 가하고 반응물을 환류 온도에서 질소 분위기 하에 2 시간 동안 격렬히 교반하였다. 냉각된 반응물을 디클로로메탄(15 ml)으로 희석하고, 물(3 ml)을 가하고 5% 수성 중황산 나트륨으로 pH를 3으로 조절하였다. 층들을 분리시키고 수성 층을 디클로로메탄(2 x 5 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 디클로로메탄 중의 5% 메탄올) 무색 폼으로서 4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-카복실산(41.9 mg, 86% 수율)을 수득하였다;

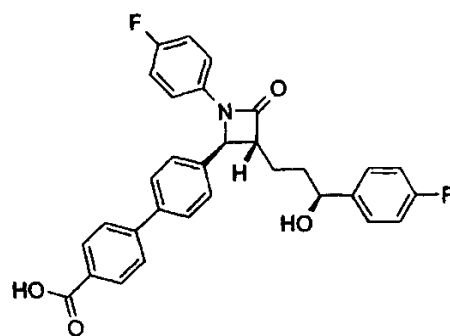
R_f

0.15 (5% methanol in dichloromethane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ78.31 (m, 1H), 8.09 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.79-7.39 (m, 6H), 7.23-7.32 (m, 4H), 6.90-7.02 (m, 4H), 4.75 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 2.1 Hz), 3.12 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 4H) ppm; MS [M-H] 512.5

동일한 방식으로 하기를 수득하였다:

실시에 22.

4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-4-카복실산



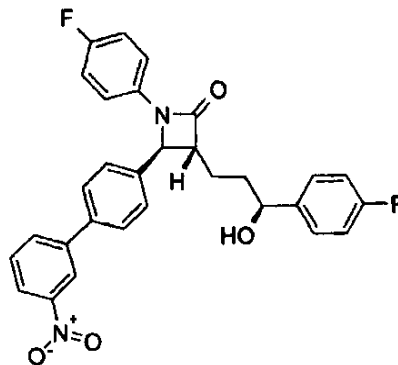
백색 폼으로서 4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-4-카복실산(21.0 mg, 67% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 디클로로메탄 중의 5% 메탄올);

R_f

0.14 (5% methanol in dichloromethane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 78.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (t, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33-7.24 (m, 4H), 7.04-6.92 (m, 4H), 4.77 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 1.92-2.09 (m, 4H) ppm; MS [M-H] 512.5

실시에 23.

(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-니트로비페닐-4-일)아제티딘-2-온의 제조



4-[(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}페닐 트리플루오로메탄설포네이트(50.0 mg, 0.092 밀리몰) 및 3-니트로페닐보론산(21.6 mg, 0.129 밀리몰)을 1:1 톨루엔:에탄올(2 ml)에 용해시켰다. 2.0M 수성 탄산 칼륨(0.092 ml)을 가하고 용액을 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)(5.7 mg, 0.005 밀리몰)을 가하고 반응물을 환류 온도에서 질소 분위기 하에 2 시간 동안 격렬히 교반하였다. 냉각된 반응물을 디클로로메탄(15 ml)으로 희석하였다. 층들을 분리시키고 수성 층을 디클로로메탄(2 x 5 ml)으로 추가로 추출하였다. 합한 추출물을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카 겔, 5%에서 50% 에틸 아세테이트-헥산) 투명한 필름으로서 (3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-니트로비페닐-4-일)아제티딘-2-온(45.0 mg, 95% 수율)을 수득하였다;

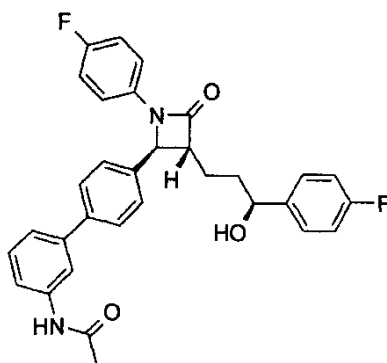
R_f 0.33 (50% ethyl acetate-

hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 78.42 (m, 1H), 8.21 (ddd, $J = 8.1, 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 7.9, 1.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.33-7.22 (m, 4H), 7.04-6.92 (m, 4H), 4.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 1.91-2.11 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 497.5

동일한 방식으로 하기를 수득하였다:

실시에 26.

N-(4'-[(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)아세트아미드



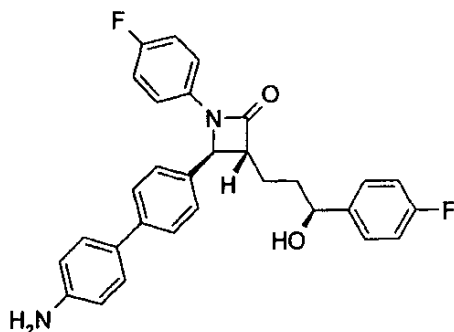
백색 폼으로서 *N*-(4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)아세트아미드(18.8 mg, 44% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 50% 에틸 아세테이트-헥산;

R_f 0.07 (50%

ethyl acetate-hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (b, 1H), 7.72-7.19 (m, 12H), 6.99 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.93 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.72 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.04-1.88 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 509.6

실시예 28.

(3*R*,4*S*)-4-(4'-(4-아미노비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온



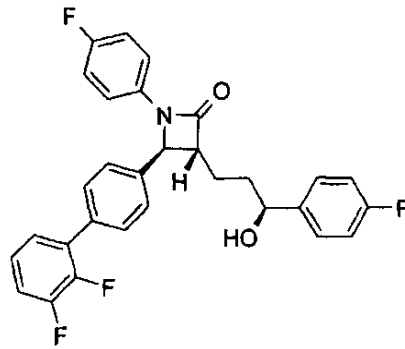
갈색 필름으로서 (3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(4'-(4-아미노비페닐-4-일)아제티딘-2-온(42.0 mg, 95% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 50% 에틸 아세테이트-헥산);

R_f 0.32 (50% ethyl acetate-

hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.39-7.23 (m, 8H), 7.00 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.92 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.72 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.11-1.91 (m, 4H) ppm; MS [M+H] 485.5

실시예 29.

(3*R*,4*S*)-1-(2',3'-디플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3',4'-디플루오로비페닐-4-일)아제티딘-2-온



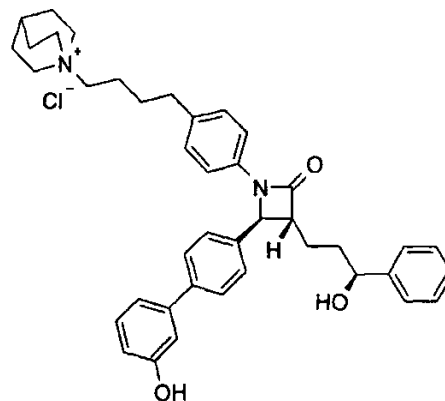
투명한 필름으로서 (3*R*,4*S*)-1-(2',3'-디플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3',4'-디플루오로비페닐-4-일)아제티딘-2-온(36.9 mg, 86% 수율); 크로마토그래피에 의해 정제(12 g 실리카겔, 5%에서 50% 에틸 아세테이트-헥산);

R_f 0.51 (50% ethyl

acetate-hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.32-7.22 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 3H), 7.01 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.74 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 4H) ppm; MS [M-OH] 488.5

실시예 31.

1-[4-(4-((2*S*,3*R*)-2-(3'-하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3*S*)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-1-일)페닐)부틸]-1-아조니아비사이클로[2.2.2]옥탄 클로라이드



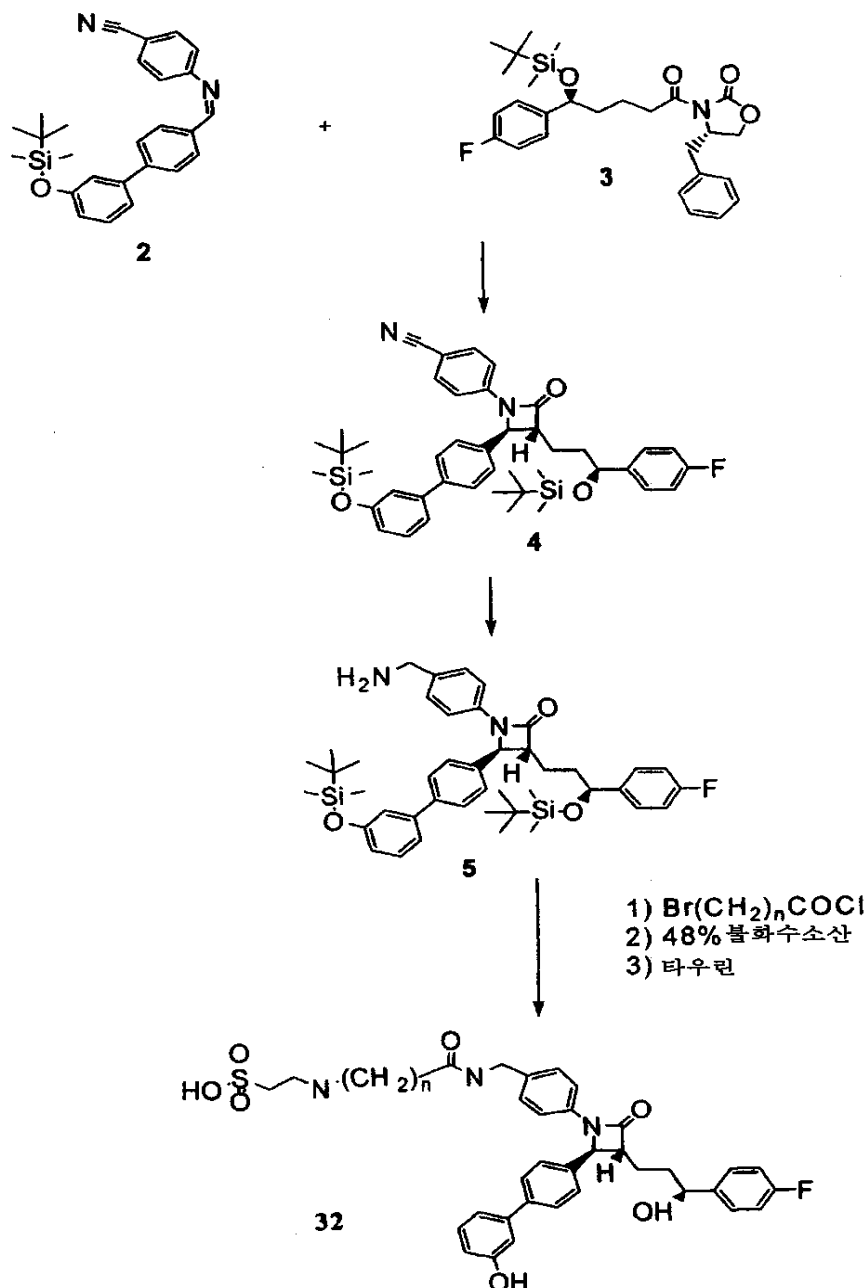
4급 염을 하기의 방식으로 제조한다. (3-[[3-부틸(디메틸)실릴]옥시]페닐)보론산 및 4-브로모스티렌을 스즈키 조건 하에서 톨루엔-에탄올 용매 중의 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) 및 2.0M 수성 탄산 칼륨과 커플링시킨다. 생성물을 에테르성 용매 중의 클로로설포닐 이소시아네이트와 반응시킨 다음 알칼리 수성 워크-업(work-up)하여 β -락탐을 생성시킨다. 아마이드 양자를, 용매로서 데칸-디옥산 중의 트랜스-1,2-사이클로헥산디아민 및 구리(I) 요오다이드를 사용하여 4-요오도페닐카보닐알릴(상업적으로 입수할 수 있는 산으로부터 보란 환원에 의해 생성시키고 알릴 클로로포르메이트로 보호한다)과의 반응에 의해 알릴 그룹과 교환한다. 상기 β -락탐의 3 번 위치를 적합한 염기, 예를 들어 리튬 디이소프로필아미드에 의해 탈양자화(deprotonation)하고 후속적으로 3-부틸{[(1*S*)-4-요오도-1-페닐부틸]옥시}디메틸실란(상업적으로 입수할 수 있는 (*S*)-(-)-3-클로로-1-페닐-1-프로판으로부터 3-부틸디메틸클로로실란에 의한 보호 및 요오드화 나트륨과의 핀켈스타인 반응에 의해 생성시킴)으로 퀴치시켜 3-치환된 중간체를 제공한다. 알릴옥시카보네이트 보호 그룹을 테트라하이드로푸란 중의 암모늄 포르메이트 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)으로 제거하고 생성된 알콜을 디클로로메탄 중의 사브롬화 탄소 및 트리페닐포스핀을 사용하여 브로마이드로 전환시킨다. 상기 실릴 보호 그룹을 아세토니트릴 중의 48% 불화수소산을 사용하여 벤질 알콜 및 페놀로부터 제거한다. 생성 화합물을 3급 아민, 예를

들어 퀴누클리딘과 반응시키고, HPLC에 의해 정제하고 클로라이드 이온-교환 컬럼에 통과시켜 1-[4-(4-((2*S*,3*R*)-2-(3'-하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3*S*)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-1-일)페닐)부틸]-1-아조니아 비사이클로[2.2.2]옥탄 클로라이드를 수득한다.

실시예 32.

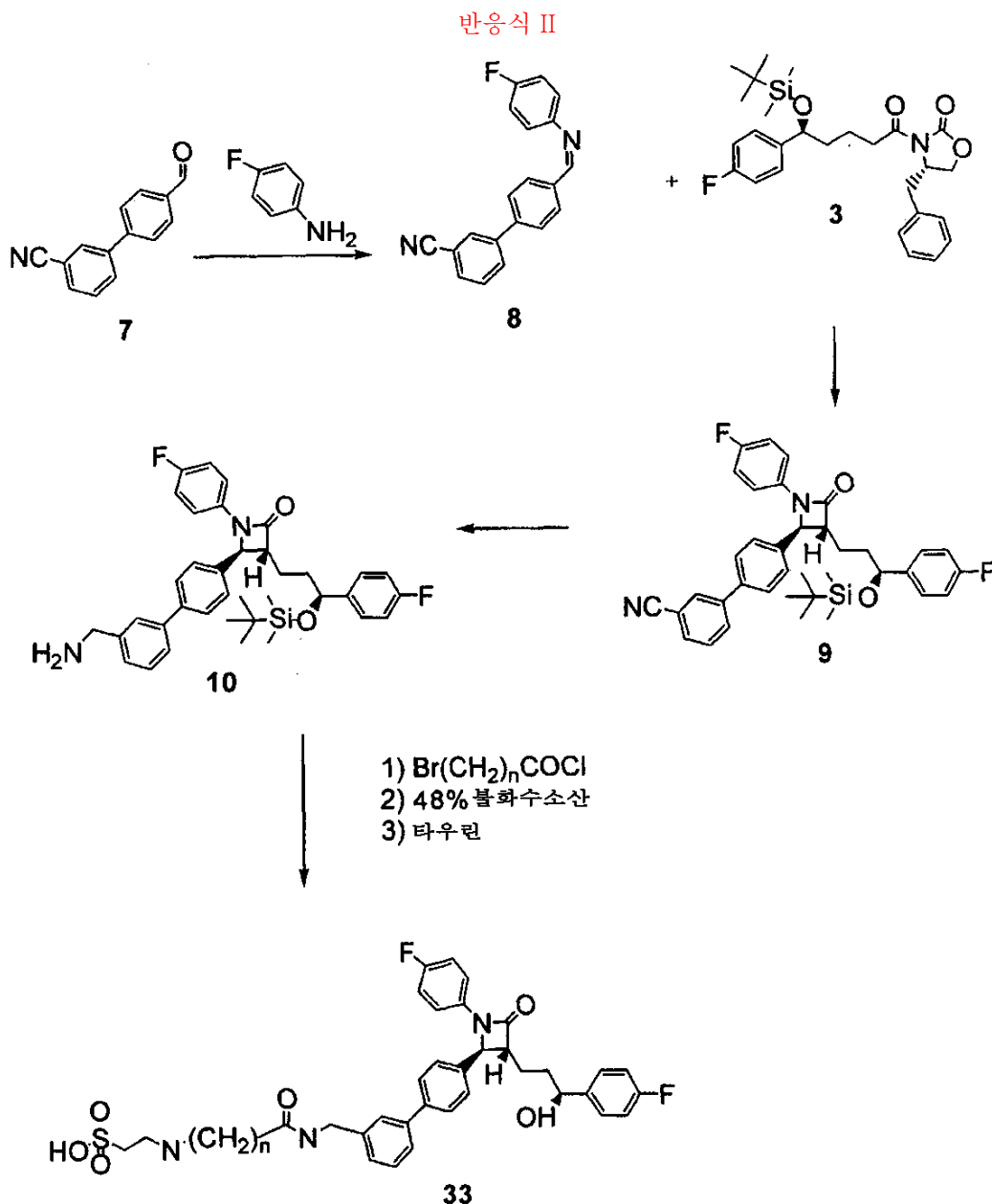
화학식 32의 콜레스테롤 흡수 억제제의 제조에 대한 일반적인 방법을 하기 반응식 I에 예시한다. 이민 2를, 4-시아노아닐린과 이소프로판올 중의 적합한 알데히드를 환류시켜 제조한다. 사염화 티탄을 사용하여 이민 2를 벤질옥사졸리딘은 화합물 3과 축합, 그리고 N,O-비스트리메틸아세트아미드 및 촉매적인 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드를 사용한 후속의 환화(cyclization)로 아제티딘은 4를 수득한다. 4 중의 시아노 그룹의 아민 5로의 환원을, 수소 분위기 하에 에탄올 중의 과잉의 라니-니켈 및 수산화 암모늄 상에서 수행한다. 적합한 산 클로라이드[Br(CH₂)_nCOCl]에 의한 아실화에 이어서, 아세토니트릴 중의 불화수소산과의 반응에 의해 실릴 보호 그룹을 제거하고, 후속적으로 타우린과 반응시켜 최종적으로 생성물 32를 제공한다. 이 반응식에서, 상기 타우린은 예시를 위한 것이며 매우 다양한 작용기들을 그 대신에 사용할 수 있음에 주목한다.

반응식 I



실시예 33.

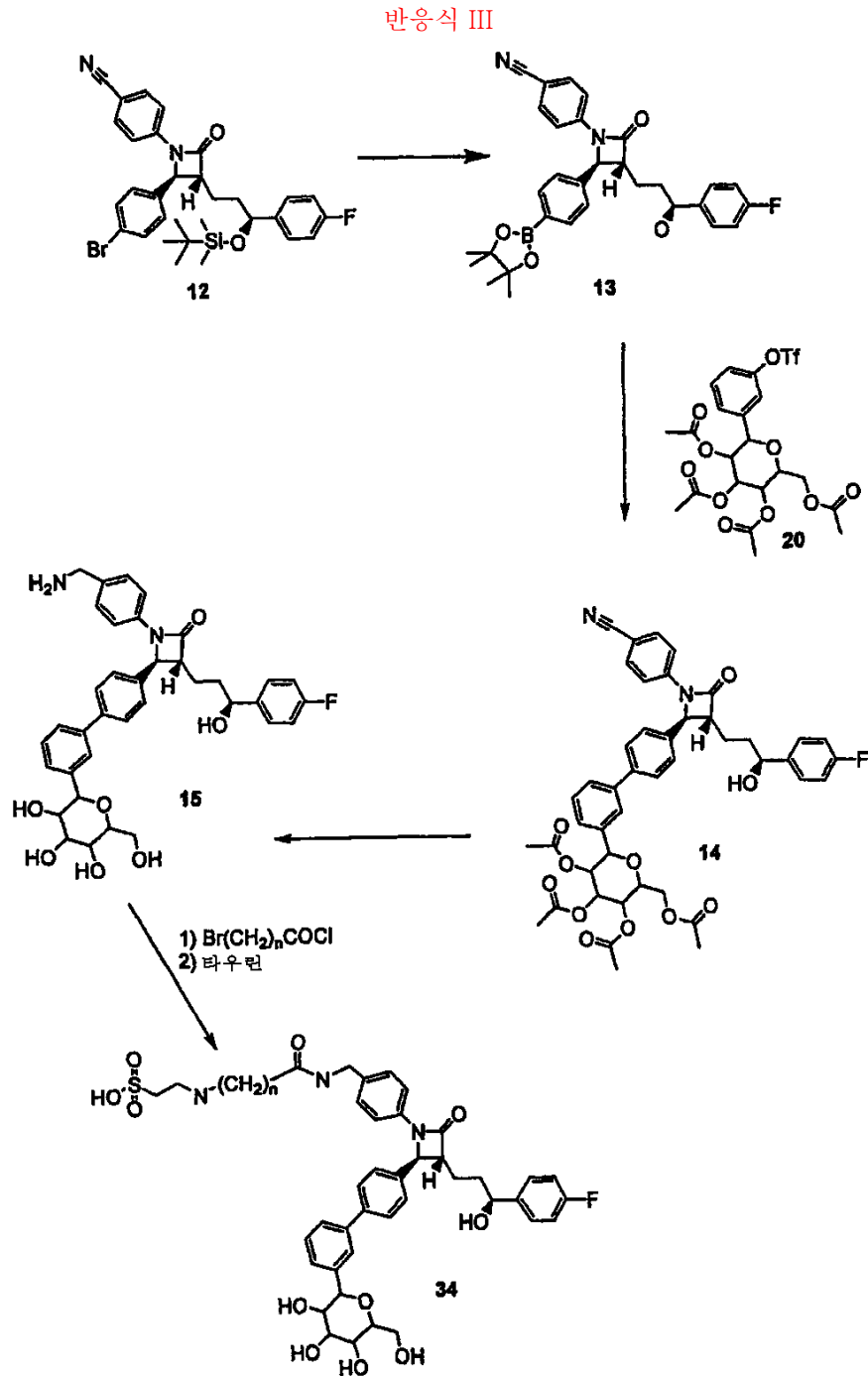
화학식 33의 콜레스테롤 흡수 억제제의 일반적인 제조 방법을 하기 반응식 II에 예시한다. 알데히드 7을, 4-브로모벤즈알데히드와 3-시아노페닐보론산과의 스즈키 커플링에 의해 제조한다. 4-플루오로아닐린을 이소프로판올 중의 알데히드 7과 환류시켜 이민 8을 제조한다. 이민 8을, 사염화 티탄을 사용하여 벤질옥사졸리디논 화합물 3과 축합시키고, 후속적으로 N,O-비스트리메틸아세트아미드 및 촉매적인 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드를 사용하여 환화시켜 아제티딘 9를 수득한다. 9 중의 시아노 그룹의 아민 10으로의 환원을, 수소 분위기 하에 에탄올 중의 과잉의 라니-니켈 및 수산화 암모늄 상에서 수행한다. 적합한 산 클로라이드 $[\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{COCl}]$ 에 의한 아실화에 이어서, 아세트니트릴 중의 불화수소산과의 반응에 의해 실릴 보호 그룹을 제거하고, 타우린과 반응시켜 최종 생성물 11을 제공한다. 이 반응식에서, 상기 타우린은 예시를 위한 것이며 매우 다양한 작용기들을 그 대신에 사용할 수 있음에 주목한다.



실시예 34.

화학식 34의 콜레스테롤 흡수 억제제의 일반적인 제조 방법을 하기 반응식 III에 예시한다. 이민을, 4-브로모벤즈알데히드와 4-시아노아닐린을 축합시켜 제조한 다음 사염화 티탄을 사용하여 벤질옥사졸리디논 화합물 3과 축합시키고, 후속적으로 N,O-비스트리메틸아세트아미드 및 촉매적인 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드를 사용하여 환화시켜 아제티딘은

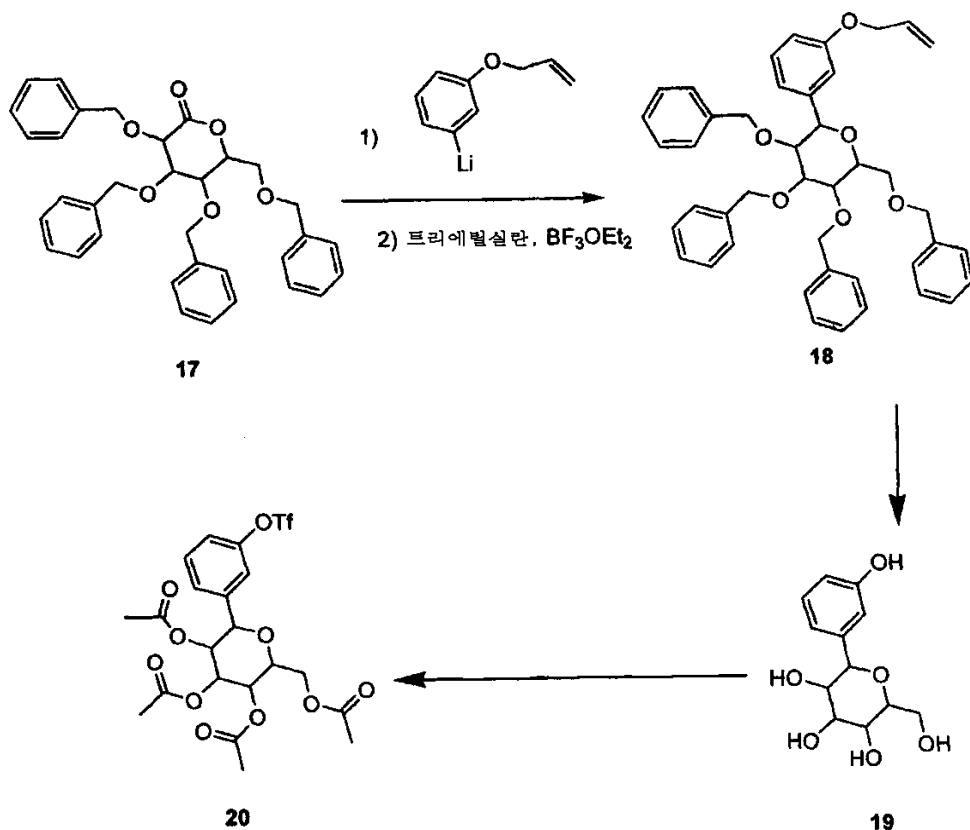
12를 수득한다. 아세트니트릴 중의 불화수소산을 사용하여 실릴 보호 그룹을 제거하고, 촉매적인 팔라듐을 사용하여 비스(피나콜레이토)디보론에 커플링시켜 화합물 13을 수득한다. 중간체 20과의 스즈키 커플링에 의해 화합물 14를 수득한다. 시아노 그룹의 환원을, 수소 분위기 하에 에탄올 중의 파인의 라니-니켈 및 수산화 암모늄 상에서 수행하고 아세테이트 그룹을 트리에틸아민-메탄올-물로 제거하여 15를 제공한다. 적합한 산 클로라이드[Br(CH₂)_nCOCl]에 의한 아실화에 이어, 타우린과 반응시켜 최종 생성물 16을 제공한다. 이 반응식에서, 상기 타우린은 예시를 위한 것이며 매우 다양한 작용기들을 그 대신에 사용할 수 있음에 주목한다.



중간체 20의 합성:

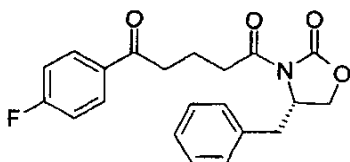
3-알릴옥시페닐 리튬을 글루코피라노락톤 17과 반응시킨 다음, 헤미케탈을 트리에틸실란 및 삼불화 붕소 디에틸 에테르이트로 환원성 분해(reductive cleavage)시켜 벤질-보호된 글리코사이드 18을 수득한다. 알릴 그룹을 팔라듐 촉매 및 트

리-n-부틸주석 하이드라이드로 제거한 다음 수소 분위기 하에서 탄소상 팔라듐을 사용하여 수소화시켜 페닐 글리코사이드 19를 제공한다. N-페닐트리플루오로메탄설포니미드와 반응시켜 트리플레이트를 제공하고 피리딘 중의 아세트산 무수물을 사용하여 피아세틸화시켜 중간체 20을 수득한다.



실시예 35.

(4S)-4-벤질-3-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온



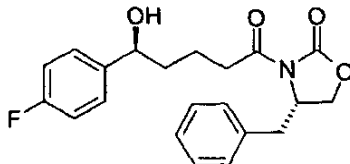
5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜타노산(10.08 g, 47.9 밀리몰) 및 트리에틸아민(6.8 ml, 4.94 g, 48.8 밀리몰)을 테트라하이드로푸란(50 ml)에 용해시켰다. 반응물을 -5 °C(얼음/식염수 욕조)로 냉각시키고, 트리메틸아세틸 클로라이드(6.0 ml, 5.87 g, 48.7 밀리몰)를 신속히 적가하고 혼합물을 실온으로 가온하고 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 다시 30 분 동안 -5 °C(얼음/식염수 욕조)로 냉각시키고, 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고, 냉 1:1 헥산-테트라하이드로푸란(60 ml) 및 헥산(120 ml)으로 세척하였다. 여액(filtrate)을 농축시키고, N,N-디메틸포름아미드(16 ml)에 용해시키고 상기 혼합물에 고체로서 (S)-벤질-2-옥사졸리디논(8.47 g, 47.8 밀리몰) 및 4-디메틸아미노피리딘(8.57 g, 70.2 밀리몰)을 가하였다. 반응물을 실온에서 20 시간 동안 교반하고, 1.0N 염산(400 ml)에 붓고 에틸 아세테이트(2 x 300 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(400 ml), 1/4 포화된 중탄산 나트륨 용액(400 ml) 및 식염수(200 ml)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 고온(hot) 이소프로필 알콜(75 ml)로부터 16 시간에 걸쳐 실온으로 서서히 냉각시키면서 결정화에 의해 정제하였다. 결정을 저온 여과하고 냉 이소프로필 알콜(50 ml)로 세척하여 백색 결정성 고체로서 (4S)-4-벤질-3-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(13.87 g, 78%)을 수득하였다;

mp 114.5 °C; R_f 0.29 (1:2 ethyl acetate-hexane); $^1\text{H NMR}$

(300 MHz, CDCl_3) δ 8.03-7.98 (m, 2H), 7.37-7.19 (m, 5H), 7.14 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.32 (dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, 1H), 3.12-3.01 (m, 4H), 2.78 (dd, $J = 13.3, 9.6$ Hz, 1H), 2.15 (quint., $J = 7.2$ Hz, 2H) ppm

실시예 36.

(4S)-4-벤질-3-[(5S)-5-(4-플루오로페닐)-5-하이드록시펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온



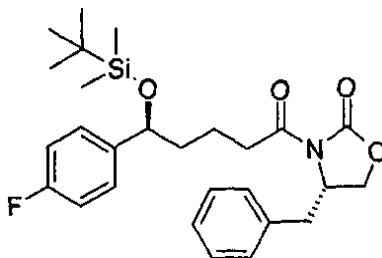
(4S)-4-벤질-3-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(13.87 g, 37.54 밀리몰)을 디클로로메탄(40 ml)에 용해시켰다. 별도의 플라스크에 보란-메틸 설파이드 복합체(3.6 ml, ~38 밀리몰), 톨루엔(1.9 ml, 1.9 밀리몰) 중의 1.0M @-1-메틸-3,3-디페닐테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤 및 디클로로메탄(20 ml)을 가하였다. 상기 혼합물을 -5 °C(얼음/메탄올 욕조)로 냉각시키고 케톤 용액을 캐눌라(cannula)를 통해 5 분간 적가하였다. 반응물을 -5 °C에서 5.5 시간 동안 교반하고 이어서 각각 메탄올(9 ml), 5% 과산화 수소 용액(30 ml) 및 1M 수성 황산(20 ml)을 서서히 가하여 퀀치시켰다. 반응물을 물(500 ml)에 붓고 에틸 아세테이트(500 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(500 ml), 0.1N 염산(300 ml) 및 식염수(300 ml)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 (4S)-4-벤질-3-[(5S)-5-(4-플루오로페닐)-5-하이드록시펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 반응에 사용하였다;

R_f 0.14 (1:2 ethyl acetate-

hexane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.24 (m, 5H), 7.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.02 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.72-4.61 (m, 2H), 4.21-4.13 (m, 2H), 3.27 (dd, $J = 13.2, 3.0$ Hz, 1H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.74 (dd, $J = 13.2, 9.6$ Hz, 1H), 2.27 (br s, 1H), 1.88-1.66 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}-\text{OH}]^+$ 354.0

실시예 37.

(4S)-4-벤질-3-[(5S)-5-{[3-*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-5-(4-플루오로페닐)펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온



(4S)-4-벤질-3-[(5S)-5-(4-플루오로페닐)-5-하이드록시펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(37.54 밀리몰)을 *N,N*-디메틸포름아미드(40 ml)에 용해시키고 이어서 이미다졸(2.97 g, 43.6 밀리몰) 및 3-*tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드(6.12 g, 40.6 밀리몰)를 가하였다. 반응물을 실온에서 19 시간 동안 교반하고, 0.1N 염산(500 ml)에 붓고 1:1 에틸 아세테이트-황산(500 ml)으로 추출하였다. 유기층을 물(2 x 500 ml), 식염수(300 ml)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 가열하여 약간 비등(light boil)시키고 18 시간에 걸쳐 실온으로 서서히 냉각시킴으로써 잔사를 메탄올

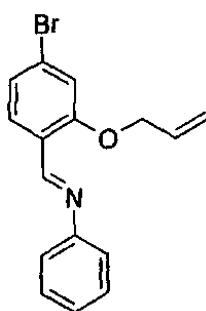
(55 ml)로부터 결정화에 의해 정제하였다. 결정을 저온 여과하고 냉 메탄올(45 ml)로 세척하여 백색 결정성 고체로서 (4*S*)-4-벤질-3-[(5*S*)-5-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-5-(4-플루오로페닐)펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(16.04 g, 88% 수율)을 수득하였다;

mp 87.6 °C; R_f 0.66 (1:2 ethyl

acetate-hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.18 (m, 7H), 6.99 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.69-4.61 (m, 2H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.27 (dd, $J = 13.5, 3.2$ Hz, 1H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.73 (dd, $J = 13.5, 9.7$ Hz, 1H), 1.82-1.63 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.15 (s, 3H) ppm; MS $[\text{M}-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$ 354.0

실시예 38.

N-{(1*E*)-[2-(알릴옥시)-4-브로모페닐]메틸렌}아닐린



4-브로모살리실알데히드(4.02 g, 20.0 밀리몰)(문헌[Casiraghi, et al., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*(1978), 318-21]의 과정과 유사하게 3-브로모페놀로부터 제조]를 무수 *N,N*-디메틸포름아미드(13 ml)에 용해시켰다. 탄산 칼륨(3.9 g, 28.0 밀리몰)을 고체로서 가하여 황색 현탁액을 수득하였다. 알릴 브로마이드(2.6 ml, 3.63 g, 30.0 밀리몰)를 주사기를 통해 가하였다. 반응물을 실온에서 17 시간 동안 교반하고 이어서 물로 희석하고 1:1 에틸 아세테이트-헥산으로 3 회 추출하였다. 합한 유기층을 물(5x), 식염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 황색 고체로서 2-(알릴옥시)-4-브로모벤즈알데히드(4.83 g, 100% 수율)를 수득하고 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다;

R_f 0.38 (1:9

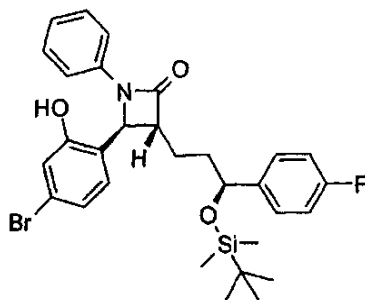
ethyl acetate-hexane); MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 241.0

2-(알릴옥시)-4-브로모벤즈알데히드(5.05 g, 20.9 밀리몰)를 이소프로판올(18 ml) 중에서 가운하면서 용해시켰다. 새로 증류시킨 아닐린(1.99 g, 21.3 밀리몰)을 이소프로판올(4 ml)과 함께 가하고 반응물을 50 °C로 가열하였다. 황색 침전물이 30 분 이내에 형성되었으며 이소프로판올(5 ml)을 가하여 교반을 도왔다. 반응물을 50 °C에서 16 시간 동안 교반하였으며, 이때 양자 NMR은 알데히드가 존재하지 않음을 보였다. 반응물을 교반하면서 냉각시켰다. 혼합물을 헥산(20 ml)으로 희석하고, 고체를 여과하고 모액(mother liquor)으로 세척하고, 헥산으로 세척하고, 공기 건조시켜 밝은 황색 분말로서 *N*-{(1*E*)-[2-(알릴옥시)-4-브로모페닐]메틸렌}아닐린(5.69 g, 86% 수율)을 수득하였다;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 4H), 7.099 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.06 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.3$ Hz, 1H), 5.43 (AB q, $J = 17.3, 3.0$ Hz, 1H), 5.33 (AB q, $J = 10.5, 2.8$ Hz, 1H), 4.62 (ddd, $J = 5.2, 1.5, 1.5$ Hz, 2H) ppm

실시예 39.

(3*R*,4*S*)-4-(4-브로모-2-하이드록시페닐)-3-[(3*S*)-3-{[3-*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온



2-(알릴옥시)-4-브로모벤즈알데히드(2.79 g, 8.83 밀리몰) 및 (4*S*)-4-벤질-3-[(5*S*)-5-{[3-*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-5-(4-플루오로페닐)펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(3.3 g, 6.8 밀리몰)을 온도계 및 질소 유입구가 장착된 100 mL 3-목 둥근 바닥 플라스크에서 배합시켰다. 무수 디클로로메탄(60 mL)을 가하여 밝은 황색 용액을 수득하고 이를 -30 °C로 냉각시켰다. 디이소프로필에틸아민(2.3 mL, 1.71 g, 13.2 밀리몰)을 주사기를 통해 가하였다. 사염화 티탄(0.86 mL, 1.48 g, 7.82 밀리몰)을 -28 내지 -26 °C 사이의 내부 온도에서 6 분간 적가하여 적갈색 용액을 수득하였다. 반응물을 -30 내지 -25 °C에서 3 시간 동안 질소 하에 교반하고 이어서 -35 °C로 냉각시키고 빙초산(6 mL)으로 6 분간 서서히 퀀치시켰다. 반응물을 냉(0 °C) 7% 타르타르산 용액(125 mL)에 부었다. 에틸 아세테이트(200 mL)를 가하고 혼합물을 실온으로 교반하면서 가온시켰다. 5% 아황산 나트륨 용액(60 mL)을 가하고 층들을 분리시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층들을 포화된 중탄산 나트륨 용액, 물 및 식염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(120 g 실리카겔, 1%에서 90% 에틸 아세테이트-헥산)에 의해 정제시켜 (4*S*)-3-[(2*R*,5*S*)-2-[(*S*)-[2-(알릴옥시)-4-브로모페닐](아닐리노)메틸]-5-{[3-*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-5-(4-플루오로페닐)펜타노일]-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온(4.54 g, 83% 수율)을 수득하였다;

***R_f* 0.38 (1:4 ethyl acetate-hexane); MS [M+H]⁺ 801.0**

(4*S*)-3-[(2*R*,5*S*)-2-[(*S*)-[2-(알릴옥시)-4-브로모페닐](아닐리노)메틸]-5-{[3-*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-5-(4-플루오로페닐)펜타노일]-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온(1.2 g, 1.5 밀리몰)을 무수 메틸 3-*tert*-부틸 에테르(10 mL)에 용해시키고 실온에서 질소 하에 교반하였다. *N,O*-비스트리메틸실릴아세트아미드(1.1 mL, 4.5 밀리몰)를 가한 다음 촉매 량(~5 mg)의 테트라부틸암모늄 플루오라이드 트리하이드레이트를 가하였다. 반응물을 실온에서 19 시간 동안 교반하고, 실온에서 빙초산(160 μ L)으로 퀀치시키고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시키고 분리시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층들을 포화된 중탄산 나트륨 용액, 물, 식염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 크로마토그래피(120 g 실리카겔, 1%에서 85% 에틸 아세테이트-헥산)에 의해 정제시켜 (3*R*,4*S*)-4-[2-(알릴옥시)-4-브로모페닐]-3-[(3*S*)-3-{[3-*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(816 mg, 87% 수율)을 수득하였다; ***R_f* 0.56 (1:4 ethyl acetate-hexane)**

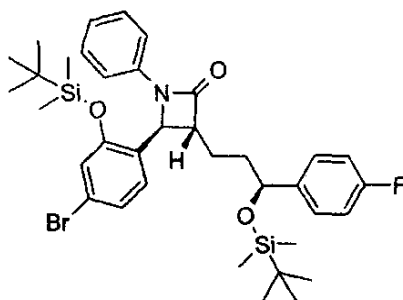
(3*R*,4*S*)-4-[2-(알릴옥시)-4-브로모페닐]-3-[(3*S*)-3-{[3-*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(1.34 g, 2.15 밀리몰)을 탈산소화된 테트라하이드로푸란(20 mL)에 용해시켰다. 모르폴린(1.8 mL, 1.8 g, 20.6 밀리몰)을 추가의 탈산소화된 테트라하이드로푸란(5 mL)과 함께 가하였다. 반응물을 질소로 퍼징(purge)시키고 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)(220 mg, 0.19 밀리몰)을 가하였다. 반응물을 다시 질소로 퍼징시켰다. 실온에서 1.5 시간 후에, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N 염산, 포화된 중탄산 나트륨 용액, 물 및 식염수로 2 회 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고 여과하였다. 용액을 활성탄(activated charcoal)으로 처리하고, 여과하고 농축시키고 크로마토그래피(40 g 실리카겔, 6%에서 80% 에틸 아세테이트-헥산)에 의해 정제시켜 (3*R*,4*S*)-4-(4-브로모-2-하이드록시페닐)-3-[(3*S*)-3-{[3-*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(1.04 g, 83% 수율)을 수득하였다;

***R_f* 0.38 (1:4 ethyl acetate-hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.18**

(m, 6H), 7.09-6.92 (m, 6H), 5.91 (s, 1H), 4.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.06 (ddd, *J* = 4.8, 2.3, 2.3 Hz, 1H), 1.98-1.77 (m, 4H), 0.86 (s, 9H), 0.006 (s, 3H), -0.16 (s, 3H) ppm; **MS [M-H]⁺ 581.7**

실시예 40.

(3*R*,4*S*)-4-(4-브로모-2-{{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}페닐})-3-[(3*S*)-3-{{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온



(3*R*,4*S*)-4-(4-브로모-2-하이드록시페닐)-3-[(3*S*)-3-{{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(1.04 g, 1.79 밀리몰)을 무수 디클로로메탄(5 ml), 무수 *N,N*-디메틸포름아미드(5 ml)에 용해시키고 질소 하에 실온에서 교반하였다. 2,6-루티딘(1.0 ml, 920 mg, 8.6 밀리몰)을 가한 다음 3-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄 설포네이트(1.2 ml, 1.38 g, 5.22 밀리몰)를 적가하였다. 반응물을 질소 하에 실온에서 2.25 시간 동안 교반하였다. 2,6-루티딘(0.25 ml, 230 mg, 2.15 밀리몰)을 가한 다음 3-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄 설포네이트(0.4 ml, 460 mg, 1.74 밀리몰)를 가하고 실온에서 총 4.5 시간 후에 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고 층들을 분리시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고 합한 유기층들을 0.5N 염산, 포화된 중탄산 나트륨 용액, 물(4 회) 및 식염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(40 g 실리카겔, 1%에서 85% 에틸 아세테이트-헥산) (3*R*,4*S*)-4-(4-브로모-2-{{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}페닐})-3-[(3*S*)-3-{{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(1.23 g, 99% 수율)을 수득하였다;

R_f 0.57 (1:4 ethyl

acetate-hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.14 (m, 6H), 7.09-6.91 (m, 6H),

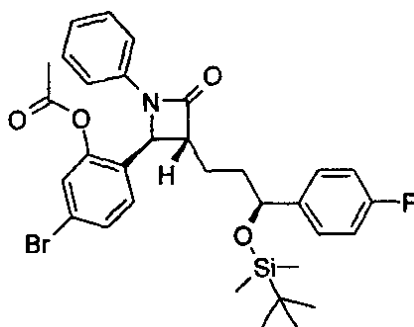
4.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.06 (ddd, *J* = 4.9, 2.5, 2.3 Hz, 1H),

1.97-1.69 (m, 4H), 1.03 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.33 (s, 3H), 0.29 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -

0.20 (s, 3H) ppm

실시예 41.

5-브로모-2-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일)페닐 아세테이트



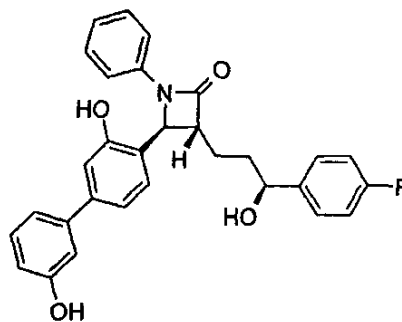
(3*R*,4*S*)-4-(4-브로모-2-하이드록시페닐)-3-[(3*S*)-3-{{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(293 mg, 0.50 밀리몰)을 무수 디클로로메탄(3 ml)에 용해시켰다. 4-디메틸아미노피리딘(183 mg, 1.5 밀리몰)을 가한 다음 아세트산 무수물(280 μ l, 302 mg, 3.0 밀리몰)을 가하였다. 1 시간 후에 반응물을 실리카겔 플러그를 통해 여과하고 디클로로메탄으로 용출시켰다. 용매를 농축시키고, 톨루엔과 공비증류시키고 크로마토그래피에 의해

정제시켜(40 g 실리카겔, 1%에서 85% 에틸 아세테이트-헥산) 5-브로모-2-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-[[3-*β*-부틸(디메틸)실릴]옥시]-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일)페닐 아세테이트(245 mg, 78% 수율)를 수득하였다;

R_f 0.47 (1:4 ethyl acetate-hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.16 (m, 9H), 7.14-6.94 (m, 3H), 4.69 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.06 (ddd, *J* = 4.7, 2.3, 2.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.97-1.78 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.032 (s, 3H), -0.14 (s, 3H) ppm; MS [M-OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃]⁺ 493.8

실시예 42.

(3*R*,4*S*)-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온



스즈키 커플링 방법을 사용하여, 5-브로모-2-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-[[3-*β*-부틸(디메틸)실릴]옥시]-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일)페닐 아세테이트(100 mg, 0.16 밀리몰)를 탈산소화된 톨루엔(3 ml) 및 탈산소화된 에탄올(1 ml)과 함께 3-하이드록시페닐 보론산(29 mg, 0.21 밀리몰)과 결합시켰다. 2.0M 수성 탄산 칼륨(0.31 ml, 0.31 밀리몰)을 가하고 용기를 질소로 퍼징시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)(9 mg, 0.008 밀리몰)을 가하고 용기를 다시 퍼징시켰다. 반응물을 1.5 시간 동안 70 °C로 가열하고, 냉각시키고, 물로 희석하고 에틸 아세테이트(2 x)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 식염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(40 g 실리카겔, 20%에서 90% 에틸 아세테이트-헥산) 4-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-[[3-*β*-부틸(디메틸)실릴]옥시]-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일)-3'-하이드록시비페닐-3-일 아세테이트(70 mg, 69% 수율)를 수득하였다;

R_f 0.34 (1:2 ethyl acetate-hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.17 (m, 10H), 7.06-6.90 (m, 5H), 6.79 (ddd, *J* = 8.1, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 6.03 (br s, 1H), 4.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.26 (ddd, *J* = 4.8, 2.5, 2.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.94-1.73 (m, 4H), 0.84 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.19 (s, 3H) ppm; MS [M-OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃]⁺ 508.0

4-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-[[3-*β*-부틸(디메틸)실릴]옥시]-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일)-3'-하이드록시비페닐-3-일 아세테이트(70 mg, 0.11 밀리몰)를 메탄올(2.45 ml)에 용해시켰다. 물(0.73 ml)을 적가한 다음 트리에틸아민(2.2 ml)을 가하고 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 톨루엔(3 ml) 및 메탄올(5 ml)을 가하고 반응물을 농축시켜 조 (3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-[[3-*β*-부틸(디메틸)실릴]옥시]-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-페닐아제티딘-2-온 69 mg을 수득하고 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

(3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-[[3-*β*-부틸(디메틸)실릴]옥시]-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-페닐아제티딘-2-온(73 mg, 0.122 밀리몰)을 아세트니트릴(5 ml)에 용해시키고 폴리프로필렌 원추형 바이알(conical vial)로 옮겼다. 48% 불화수소산(1 ml)을 적가하고 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응을 1N 수산화 나트륨(24 ml)으로 퀀치시키고 pH 7.4 포스페이트 완충액(24 ml)을 함유하는 플라스크로 옮겼다. 포화된 중탄산 나트

를 용액으로 상기 용액의 pH를 7.5 내지 8.0으로 조절하고 이어서 에틸 아세테이트(3 x)로 추출하였다. 합한 유기층들을 포화된 중탄산 나트륨 용액(2 x), 물, 식염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 40%에서 100% 에틸 아세테이트-헥산) (3*R*,4*S*)-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(53 mg, 69% 수율)을 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz,

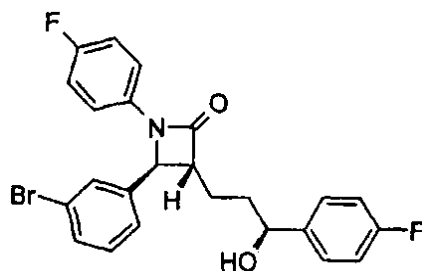
CDCl₃) δ 7.30-7.13 (m, 7H), 7.08-6.85 (m, 8H), 6.78 (ddd, *J* = 8.1, 2.3, 0.9 Hz, 1H),

5.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.07 (ddd, *J* = 5.7, 1.8, 1.5 Hz, 1H),

2.08-1.80 (m, 4H) ppm; MS [M+H]⁺ 584.0 [M-H]⁻ 582.0

실시예 43.

(3*R*,4*S*)-4-(3-브로모페닐)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온



4-플루오로아닐린 및 3-브로모벤즈알데히드로부터 출발하여 실시예 39와 유사한 과정을 사용하여 합성하였다. 벤질 TBDMS 보호 그룹을 실시예 42에 개시된 바와 같이 48% 불화수소산을 사용하여 제거하였다. 크로마토그래피에 의해 정제시켜(실리카겔, 10%에서 60% 에틸 아세테이트-헥산) (3*R*,4*S*)-4-(3-브로모페닐)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온(86 mg)을 수득하였다;

¹H

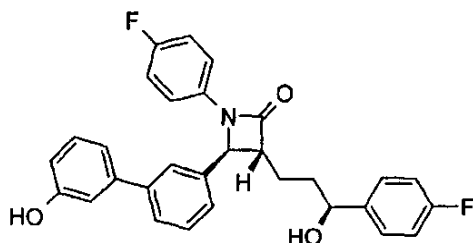
NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.45 (m, 2H), 7.33-7.18 (m, 6H), 7.07-6.91 (m, 4H),

4.72 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 4.8, 2.4, 2.4 Hz, 1H),

2.12 (br s, 1H), 2.06-1.86 (m, 4H) ppm; MS [M+HCO₂]⁻ 516.0

실시예 44.

(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-하이드록시비페닐-3-일)아제티딘-2-온



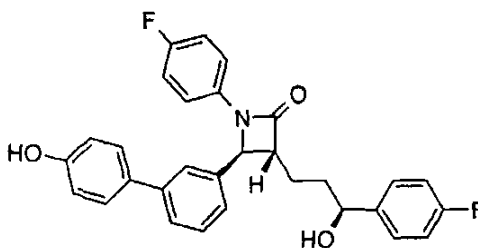
(3*R*,4*S*)-4-(3-브로모페닐)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온(43 mg, 0.091 밀리몰)을 실시예 42에 예시된 표준 스즈키 조건 하에서 3-하이드록시페닐 보론산(18 mg, 0.13 밀리몰)과 커플링시켰다. 크로마토그래피에 의해 정제시켜(실리카겔, 10%에서 90% 에틸 아세테이트-헥산) (3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-하이드록시비페닐-3-일)아제티딘-2-온(19.7 mg, 45% 수율)을 수득하였다;

R_f 0.30 (1:1 ethyl acetate-

hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.40 (m, 3H), 7.34-7.22 (m, 6H), 7.10 (ddd, 7.7, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.04-6.90 (m, 5H), 6.84 (ddd, J = 8.2, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 5.10 (br s, 1H), 4.72 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 5.0, 2.6, 2.4 Hz, 1H), 2.26 (br s, 1H), 2.08-1.88 (m, 4H) ppm

실시예 45.

(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(4'-하이드록시비페닐-3-일)아제티딘-2-온



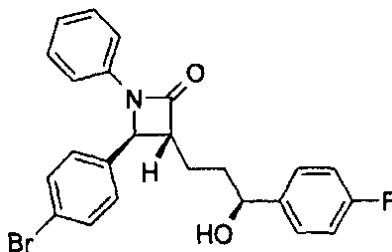
(3*R*,4*S*)-4-(3-브로모페닐)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온 (42 mg, 0.089 밀리몰)을 실시예 42에 예시된 표준 스텝 조건 하에서 4-하이드록시페닐 보론산(18 mg, 0.13 밀리몰)과 커플링시켰다. 크로마토그래피에 의해 정제시켜(실리카겔, 10%에서 90% 에틸 아세테이트-헥산) (3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(4'-하이드록시비페닐-3-일)아제티딘-2-온(27 mg, 63% 수율)을 수득하였다;

R_f 0.31 (1:1 ethyl acetate-

hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.37 (m, 6H), 7.32-7.22 (m, 4H), 7.04-6.87 (m, 6H), 5.24 (br s, 1H), 4.72 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.17 (ddd, J = 5.3, 2.5, 2.4 Hz, 1H), 2.26 (br s, 1H), 2.09-1.88 (m, 4H) ppm

실시예 46.

(3*R*,4*S*)-4-(4-브로모페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온



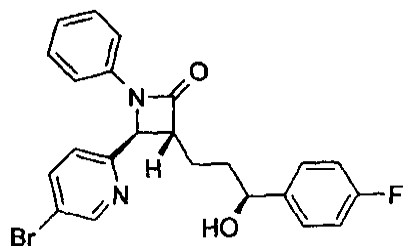
아닐린 및 4-브로모벤즈알데히드로부터 출발하여 실시예 39와 유사한 과정을 사용하여 합성하였다. 벤질 TBDMS 보호 그룹을 실시예 42에 개시된 바와 같이 48% 불화수소산을 사용하여 제거하였다. 크로마토그래피에 의해 정제시켜(40 g 실리카겔, 10%에서 90% 에틸 아세테이트-헥산) 투명한 필름으로서 (3*R*,4*S*)-4-(4-브로모페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(982.6 mg, 75% 전체 수율)을 수득하였다;

R_f 0.45 (2:3 ethyl acetate-hexane); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ

7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.31-7.19 (m, 8H), 7.07-6.98 (m, 3H), 4.70 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H),
4.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.04 (dt, $J = 7.4, 2.3$ Hz, 1H), 2.24 (br s, 1H), 2.03-1.86 (m, 4H)
ppm

실시예 47.

(3*R*,4*S*)-4-(5-브로모피리딘-2-일)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온



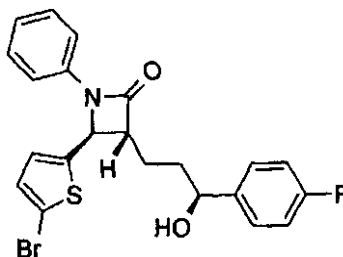
아닐린 및 5-브로모-2-피리딘카복스알데히드(문헌[Wang et al., *Tetrahedron Letters* 41(2000), 4335-4338]에 개시된 과정을 사용하여 제조)로부터 출발하여 실시예 39와 동일한 과정을 사용하여 합성하였다. 벤질 TBDMS 보호 그룹을 실시예 42에 개시된 바와 같이 48% 불화수소산을 사용하여 제거하였다. 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 15%에서 90% 에틸 아세테이트-헥산) 투명한 필름으로서 (3*R*,4*S*)-4-(5-브로모피리딘-2-일)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(23.3 mg, 3% 전체 수율)을 수득하였다;

R_f 0.07 (1:4 ethyl acetate-hexane); 1H NMR

(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.34-7.29
(m, 3H), 7.24-7.17 (m, 4H), 7.09-6.99 (m, 3H), 4.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.75-4.71 (m,
1H), 3.21 (dt, $J = 7.0, 2.3$ Hz, 1H), 2.31-1.89 (m, 5H) ppm

실시예 48.

(3*R*,4*S*)-4-(5-브로모-2-티에닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온

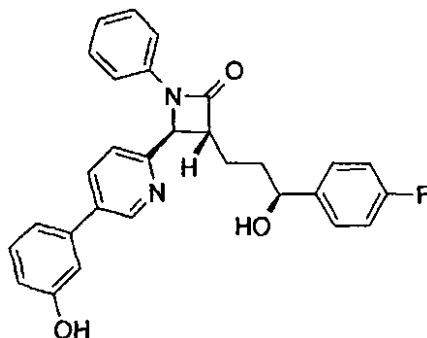


아닐린 및 5-브로모-2-티오펜카복스알데히드로부터 출발하여 실시예 39와 동일한 과정을 사용하여 합성하였다. 벤질 TBDMS 보호 그룹을 실시예 42에 개시된 바와 같이 48% 불화수소산을 사용하여 제거하였다. 크로마토그래피에 의해 정제시켜(40 g 실리카겔, 15%에서 90% 에틸 아세테이트-헥산) 백색 고체로서 (3*R*,4*S*)-4-(5-브로모-2-티에닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(212.4 mg, 23% 전체 수율)을 수득하였다;

R_f 0.13 (1:4 ethyl acetate-hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.21 (m, 6H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.02 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (dd, $J = 19.7, 3.8$ Hz, 2H), 4.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.20 (br s, 1H), 2.01-1.83 (m, 4H) ppm

실시예 49.

(3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[5-(3-하이드록시페닐)피리딘-2-일]-1-페닐아제티딘-2-온

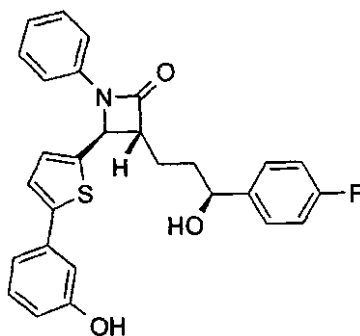


(3*R*,4*S*)-4-(5-브로모피리딘-2-일)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(23 mg, 0.051 밀리몰)을 실시예 42에 예시된 표준 스킴 조건 하에서 3-하이드록시페닐 보론산(9.2 mg, 0.067 밀리몰)과 커플링시켰다. 크로마토그래피에 의해 정제시켜(4 g 실리카겔, 15%에서 100% 에틸 아세테이트-헥산) 투명한 필름으로서 (3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[5-(3-하이드록시페닐)피리딘-2-일]-1-페닐아제티딘-2-온(20.7 mg, 87% 수율)을 수득하였다;

R_f 0.14 (1:1 ethyl acetate-hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.39-7.22 (m, 7H), 7.12-7.02 (m, 3H), 6.96 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.96-6.91 (m, 1H), 4.97 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.20 (br s, 1H), 2.17-1.90 (m, 4H), 1.80 (br s, 1H) ppm; MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469.0

실시예 50.

(3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[5-(3-하이드록시페닐)-2-티에닐]-1-페닐아제티딘-2-온



(3*R*,4*S*)-4-(5-브로모-2-티에닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(90.2 mg, 0.196 밀리몰)을 실시예 42에 예시된 표준 스킴 조건 하에서 3-하이드록시페닐 보론산(32.2 mg, 0.233 밀리몰)과

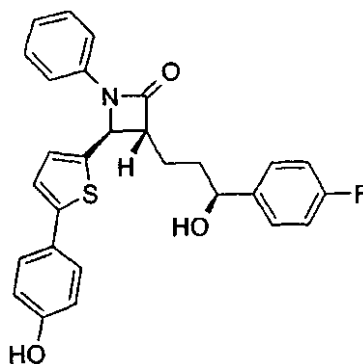
커플링시켰다. 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 15%에서 100% 에틸 아세테이트-헥산) 투명한 폼으로서 (3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[5-(3-하이드록시페닐)-2-티에닐]-1-페닐아제티딘-2-온(77.6 mg, 84% 수율)을 수득하였다;

R_f 0.36 (1:1 ethyl

acetate-hexane); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.31-6.93 (m, 14H), 6.70 (ddd, $J = 8.0$, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.89-4.88 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 3.77 (br s, 2H), 3.25-3.21 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}-\text{OH}]^+$ 456.0

실시에 51.

(3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[5-(4-하이드록시페닐)-2-티에닐]-1-페닐아제티딘-2-온



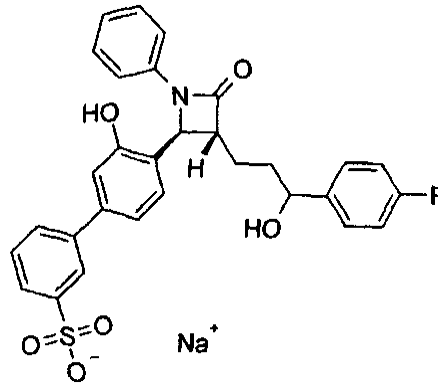
(3*R*,4*S*)-4-(5-브로모-2-티에닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(69.8 mg, 0.152 밀리몰)을 실시에 42에 예시된 표준 스즈키 조건 하에서 4-하이드록시페닐 보론산(25.2 mg, 0.183 밀리몰)과 커플링시켰다. 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 15%에서 100% 에틸 아세테이트-헥산) 투명한 폼으로서 (3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[5-(4-하이드록시페닐)-2-티에닐]-1-페닐아제티딘-2-온(40.7 mg, 56% 수율)을 수득하였다;

R_f 0.39 (1:1 ethyl

acetate-hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.60 (m, 4H), 7.56-7.48 (m, 5H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.81 (br s, 1H), 5.14 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 2.29-2.11 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474.0

실시에 53.

나트륨 4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*/*R*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-설포네이트



5-브로모-2-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일)페닐 아세테이트(140.0 mg, 0.223 밀리몰)를, 폴리프로필렌 팔콘(Falcon)(등록상표) 튜브 중의 아세토니트릴(8.0 ml) 및 48% 불화수소산(0.8 ml)에 용해시켰다. 반응물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고 이어서 0.5M 인산 칼륨(50 ml)에 붓고, 1:1 에틸 아세테이트-헥산(50 ml)으로 추출하고, 포화된 중탄산 나트륨 용액(50 ml) 및 식염수(50 ml)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 15%에서 90% 에틸 아세테이트-헥산) 투명한 폼으로서 5-브로모-2-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일)페닐 아세테이트(114.5 mg, 100% 수율)를 수득하였다;

R_f 0.11 (1:4 ethyl acetate-hexane)

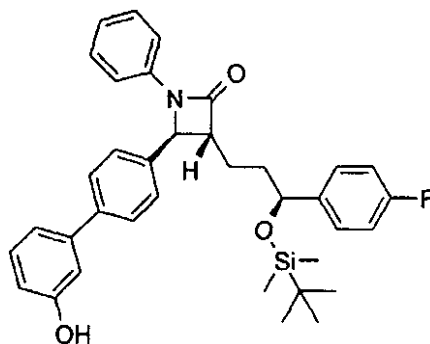
5-브로모-2-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일)페닐 아세테이트(114.5 mg, 0.223 밀리몰) 및 3-티오아니솔보론산(48.3 mg, 0.287 몰)을 톨루엔(3.0 ml) 및 에탄올(1.5 ml)에 용해시켰다. 2.0M 수성 탄산 나트륨(0.215 ml, 0.43 밀리몰)의 용액 및 고형 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(14.4 mg, 0.0125 밀리몰)을 가하고 상기 용기를 진공/질소 퍼징시켰다(x3). 반응물을 60 °C에서 질소 분위기 하에 4 시간 동안 격렬히 교반하고 이어서 0.2N 염산(50 ml)에 붓고, 1:1 에틸 아세테이트-헥산(75 ml)으로 추출하고, 식염수(50 ml)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 생성물들의 혼합물을 수득하고 이를 다음 단계에 직접 사용하였다; (3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[3-하이드록시-3'-(메틸티오)비페닐-4-일]-1-페닐아제티딘-2-온의 경우 R_f 0.79(2:1 에틸 아세테이트-헥산) 그리고, 4-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일)-3'-(메틸티오)비페닐-3-일 아세테이트의 경우 0.84(2:1 에틸 아세테이트-헥산).

(3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[3-하이드록시-3'-(메틸티오)비페닐-4-일]-1-페닐아제티딘-2-온 및 4-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일)-3'-(메틸티오)비페닐-3-일 아세테이트의 1:1 혼합물(0.223 밀리몰)을 디클로로메탄(10 ml)에 용해시키고 0 °C로 냉각시켰다. 3-클로로퍼옥시벤조산(64.3 mg, 0.373 밀리몰)을 LCMS에 의해 아릴설폭사이드가 만들어지는 것을 모니터링하면서 조금씩 나누어(in portion) 가하였다. 일단 첨가가 완료되었으면, 반응물을 1/4 포화된 중탄산 나트륨 용액(50 ml)에 붓고, 1:1 에틸 아세테이트-헥산(75 ml)으로 추출하고, 식염수(50 ml)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄(10 ml)에 용해시키고 트리플루오로아세트산 무수물(100 μ l, 148.7 mg, 0.708 밀리몰)을 가하여 푸머러(Pummerer) 재배열을 이루었다. 반응물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고 이어서 3-클로로퍼옥시벤조산(121.7 mg, 0.705 밀리몰)을 가하여 상기 설폰으로 전환시켰다. 혼합물을 실온에서 15 분간 교반하고, 농축시키고 3:3:1 메탄올-트리에틸아민-물(7 ml)에 용해시켜 아세테이트 및 트리플루오로아세트산 그룹을 가수분해시켰다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 디클로로메탄(10 ml)에 용해시켰다. 3-클로로퍼옥시벤조산(49.2 mg, 0.285 밀리몰)을 가하여 상기 화합물을 설폰산으로 산화시켰다. 반응물을 실온에서 10분간 교반하고, 1:1 에틸 아세테이트-헥산(50 ml)으로 희석하고 1% 포화된 중탄산 나트륨 용액(3 x 50 ml)으로 추출하였다. 수성 층을 1.0N 염산(~10 ml)으로 산성화하고, 에틸 아세테이트(2 x 75 ml)로 추출하고, 트리에틸아민(1.0 ml)으로 희석하고, 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제시키고(Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm 컬럼, 수 중의 25%에서 100% 아세토니트릴-0.1% 트리플루오로아세트산) 다우웍스(Dowex)(등록상표) 나트륨 이온 교환 수지에 통과시켜 미색 고체로서 나트륨 4'-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일)-3'-하이드록시비페닐-3-설포네이트(45.3 mg, 36% 수율)를 수득하였다;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.04-6.98 (m, 16H),
5.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 0.66H), 5.14 (d, $J = 2.2$ Hz, 0.33H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.09-1.89 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}-\text{Na}]^-$ 546.0

실시예 54.

(3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-(3'-하이드록시비페닐-4-일)-1-페닐아제티딘-2-온

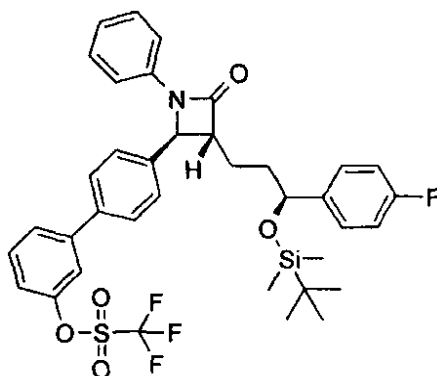


(3*R*,4*S*)-4-(3'-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}비페닐-4-일)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(0.60 g, 0.86 밀리몰)을 실온에서 질소 분위기 하에 무수(dry) 메탄올(20 ml) 중에서 교반하였다. 불화 칼륨(0.10 g, 1.72 밀리몰)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트에 붓고 물(2 x), 10% 수성 중탄산 나트륨, 물 및 식염수로 연속 세척하였다. 유기 용액을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 에틸 아세테이트-헥산(구매: 5% 에틸 아세테이트에서 50%)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시켜 백색 품으로서 (3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-(3'-하이드록시비페닐-4-일)-1-페닐아제티딘-2-온(0.46 g, 92%)을 수득하였다;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 8.2$, Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.9-7.4 (m, 12H), 6.8 (m, 1H), 4.9 (br s, 1H), 4.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.16 (s, 3H)

실시예 55.

4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일 트리플루오로메탄설포네이트



(3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-(3'-하이드록시비페닐-4-일)-1-페닐아제티딘-2-온(0.46 g, 0.79 밀리몰)을 실온에서 질소 분위기 하에 무수(dry) 디클로로메탄(15 ml) 중에서 교반하였다. *N*-페닐트리플루오로메탄설포네이트(0.39 g, 1.09 밀리몰), 트리에틸아민(0.23 ml, 1.65 밀리몰) 및 4-(디메틸아미

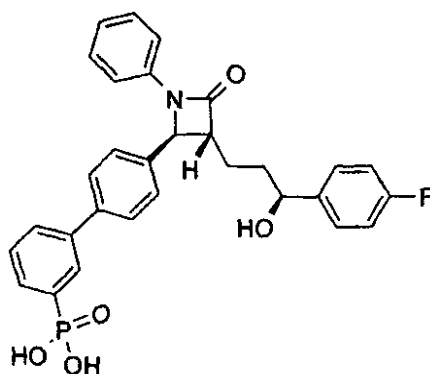
노)피리딘(0.02 g, 0.2 밀리몰)을 연속적으로 가하고 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 0.5N 수성 염산(20 mL)에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 물, 10% 수성 중탄산 나트륨, 물 및 식염수로 연속 세척하였다. 유기 용액을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에서 제거하여, 에틸 아세테이트-헥산(구배: 5% 에틸 아세테이트에서 50%)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시켜 백색 폼으로서 4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일 트리플루오로메탄설포네이트(0.56 g, 100%)을 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 6.9-7.3 (m, 17H), 4.68 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.16 (s, 3H).

실시예 56.

(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)포스폰산



상기 반응을 통상적인 흡광도, 고정된 유지 시간 및 30 초 예비-교반(pre-stirring) 하에 퍼스날케미스트리(Personal Chemistry)TM 마이크로웨이브 장치 세트를 사용하여 수행하였다. 10 mL 반응 바이알을, 톨루엔(4 mL) 중의 4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일 트리플루오로메탄설포네이트(0.27 g, 0.38 밀리몰), 디메틸 포스파이트(0.070 mL, 0.76 밀리몰) 및 트리에틸아민(0.15 mL, 1.08 밀리몰)으로 충전시켰다. 질소를 상기 교반 용액을 통해 5 분간 발포시키고(bubbled), 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)(0.1 g)을 가하고 용액을 질소 블랭킷으로 덮고 밀폐시켰다. 반응 혼합물을 160 °C에서 11 분 동안 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 황색 용액을 0.5M 염산(20 mL), 물(3 x) 및 식염수로 연속 세척하였다. 유기 용액을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 감압 하에 회전 증발에 의해 제거하였다. 순수한 디메틸 (4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)포스포네이트를, 에틸 아세테이트-헥산(구배: 5% 에틸 아세테이트에서 100%)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 백색 폼(0.26 g, 65%)으로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00

(dt, *J* = 14.2, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.40(d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.9-7.8 (m, 12H), 4.68 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 1.8-2.2 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.16 (s, 3H)

ppm

질소하에서 무수(dry) 디클로로메탄(15 mL) 중의 디메틸 (4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)포스포네이트(0.32 g, 0.47 밀리몰)를 얼음욕조에서 냉각시키고 브로모트리메틸실란(0.30 mL, 2.27 밀리몰)을 5 분간 적하하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 이어서 얼음 물(20 mL)에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 용액을 물(2 x) 및 식염수로 연속 세척하였다. 유기 용액을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 감압 하에 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔사를 역상

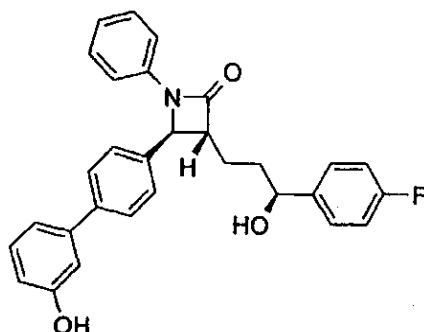
HPLC에 의해 정제시켜(Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm 컬럼, 수중 20%에서 70% 아세토니트릴-0.1% 트리플루오로 아세트산) 백색 분말로서 (4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)포스포산(0.25 g, 99%)을 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz,

CD₃OD) δ 8.04 (br d, $J = 14.2$ Hz, 1H) 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.50(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.0-7.8 (m, 12H), 4.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H) ppm; MS [M-H]⁻ 531, [2M-H]⁻ 1061

실시예 57.

(3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-하이드록시비페닐-4-일)-1-페닐아제티딘-2-온



(3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-하이드록시비페닐-4-일)-1-페닐아제티딘-2-온을 실시예 42에 개시된 바와 유사한 방식으로 합성하였다. (3*R*,4*S*)-4-(3'-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}비페닐-4-일)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)-프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(0.60 g, 0.86 밀리몰)을 실온에서 스크류 캡이 달린 40 ml 폴리프로필렌 바이알 중의 아세토니트릴(18 ml)에서 교반하였다. 불화 수소(48% 수성, 2.0 ml, 48 밀리몰)를 적하하고 실온에서 밤새 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 1M 인산 나트륨(45 ml, pH 7.4)으로 완충시킨 1N 수산화 나트륨(45 ml)의 수용액에 붓고, 이어서 수성 10% 중탄산 나트륨 용액을 가하여 상기 용액의 pH를 pH 8로 만들었다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기 용액을 10% 중탄산 나트륨 용액(2 x), 물(2 x) 및 식염수로 연속 세척하였다. 유기 용액을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 감압 하에서 회전 증발에 의해 제거하였다. 순수한 (3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-하이드록시비페닐-4-일)-1-페닐아제티딘-2-온을, 에틸 아세테이트-헥산(구배: 10% 에틸 아세테이트에서 60%)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시켜 백색 폼(0.35 g, 87%)으로서 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, $J = 8.2$, Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$

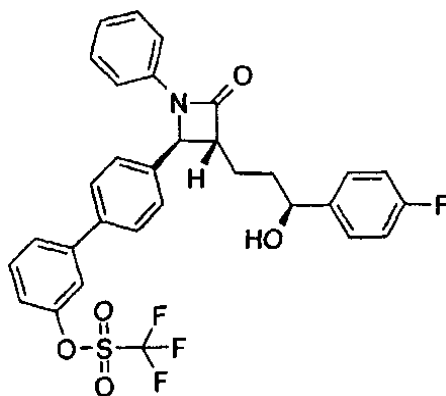
Hz, 2H), 7.0-7.3 (m, 12H), 6.80-6.86 (m, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.74 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H),

4.69 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.20 (br s, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H) ppm; MS

[M+HCO₂]⁻ 512

실시예 58.

4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일 트리플루오로메탄설포네이트



(3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-하이드록시비페닐-4-일)-1-페닐아제티딘-2-온 (0.353 g, 0.77 밀리몰)을 실온에서 질소 분위기 하에 무수(dry) 디클로로메탄(15 ml) 중에서 교반하였다. 페닐트리플루오로메탄설포네이트(0.38 g, 1.69 밀리몰), 트리에틸아민(0.23 ml, 1.65 밀리몰) 및 4-디메틸아미노피리딘(0.02 g, 0.2 밀리몰)을 연속적으로 가하고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 0.5N 염산(20 ml)에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 물, 10% 수성 중탄산 나트륨, 물 및 식염수로 연속 세척하였다. 유기 용액을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에서 회전 증발에 의해 제거하였다. 에틸 아세테이트-헥산(구배: 5% 에틸 아세테이트에서 50%)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 백색 폼으로서 순수한 4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일 트리플루오로메탄설포네이트(0.35 g, 76%)을 수득하였다;

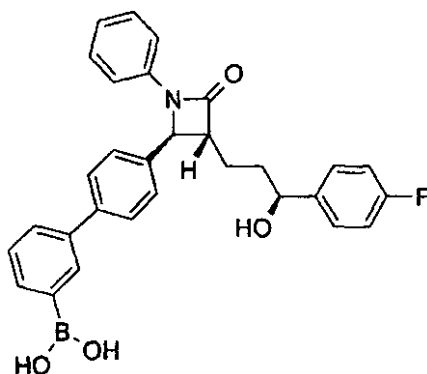
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.0-

7.6 (m, 17H), 4.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.16

(br s, 1H), 1.9-2.1 (m, 4H) ppm; MS [M+HCO₂]⁻ 644

실시예 59.

4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)보론산



4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일 트리플루오로메탄설포네이트(0.15 g, 0.25 밀리몰), 비스(피나콜레이토)디보론(0.70 g, 0.27 밀리몰), 아세트산 칼륨(0.80 g, 0.81 밀리몰) 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)(0.020 g, 0.03 밀리몰)을 실온에서 40 ml 스크류 캡 바이알 중의 디메틸설폭사이드(7 ml)에서 배합하였다. 상기 혼합물을 질소 분위기로 덮고, 상기 바이알을 밀폐시키고, 반응물을 밤새 80 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 물(2 x) 및 식염수로 연속 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 감압 하에서 회전 증발에 의해 제거하였다. 순수한 (3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐-4-[3'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비페닐-4-일]아제티딘-2-온을 에틸 아세테이트-헥산(구배: 5% 에틸 아세테이트에서 70%)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 백색 폼(0.097 g, 67%)으로서 수득하였다;

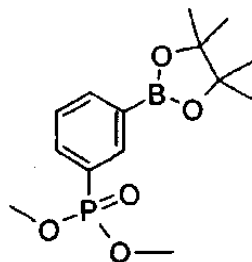
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01(br s, 1H), 7.75-7.85 (m, 1H), 7.0-7.7 (m, 15H), 4.74 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.0-3.2 (m, 1H), 1.50 (br s, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H), 1.35 (s, 6H), 1.24 (s, 6H) ppm; MS $[\text{M}+\text{HCO}_2]^-$ 577

(3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐-4-[3'-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비페닐-4-일]아제티딘-2-온(0.020 g, 0.034 밀리몰)을 실온에서 에탄올(3 ml) 및 물(1 ml)에 용해시켰다. 고체 탄산 나트륨(0.10 g, 1.2 밀리몰)을 가하고 혼합물을 실온에서 2 시간 신속히 교반하였다. 용액을 0.5N 염산(4 ml)에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 물(2 x) 및 식염수로 연속 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 감압 하에서 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC에 의해 정제시켜(Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm 컬럼, 수증 40%에서 75% 아세토니트릴-0.1% 트리플루오로아세트산) 백색 분말로서 (4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)보론산(0.012 g, 70%)을 수득하였다;

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (br s, 1H), 7.0-7.7 (m, 16H), 4.92 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}+\text{HCO}_2]^-$ 540

실시에 60.

디메틸 [3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]포스포네이트



3-클로로페놀(0.50 g, 3.89 밀리몰)을 실온에서 질소 분위기 하에 무수(dry) 디클로로메탄(20 ml) 중에서 교반하였다. 페닐트리플루오로메탄설폰이미드(1.80 g, 5.0 밀리몰), 트리에틸아민(0.90 ml, 6.4 밀리몰) 및 4-디메틸아미노피리딘(0.10 g, 0.8 밀리몰)을 연속해서 가하고 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 0.5N 염산(20 ml)에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 물, 10% 수성 중탄산 나트륨 및 식염수로 연속 세척하였다. 유기 용액을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 감압 하에 회전 증발에 의해 제거하였다. 순수한 3-클로로페닐 트리플루오로메탄설폰네이트를 에틸 아세테이트-헥산(구배: 5%에서 50% 에틸 아세테이트-헥산)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 무색 오일(0.92 g, 91%)로서 수득하였다; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.16-7.50 (m) ppm

상기 반응을 통상적인 흡광도, 고정된 유지 시간 및 30 초 예비-교반 하에 퍼스날케미스트리™ 마이크로웨이브 장치 세트를 사용하여 수행하였다. 10 ml 반응 바이알을 톨루엔(4 ml) 중의 3-클로로페닐 트리플루오로메탄설폰네이트(0.60 g, 2.30 밀리몰), 디메틸 포스포이트(0.42 ml, 4.58 밀리몰) 및 트리에틸아민(0.64 ml, 4.59 밀리몰)으로 충전시켰다. 질소를 상기 교반 용액을 통해 5 분간 발포시키고, 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)(0.1 g)을 가하고 용액을 질소 블랭킷으로 덮고 밀폐시켰다. 반응 혼합물을 160 $^{\circ}\text{C}$ 에서 11 분 동안 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 황색 용액을 물(3 x) 및 식염수로 연속 세척하였다. 유기 용액을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 감압 하에 회전 증발에 의해 제거하였다. 순수한 디메틸 (3-클로로페닐)포스포네이트를, 에틸 아세테이트-헥산(구배: 5% 에틸 아세테이트에서 100%)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 무색 오일(0.27 g, 57%)로서 수득하였다.

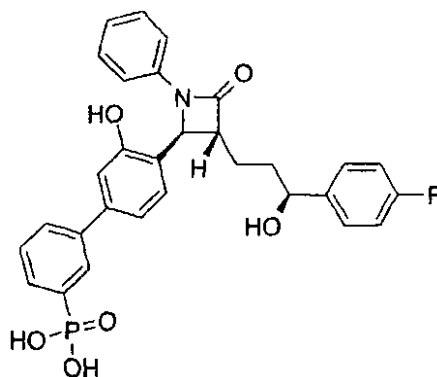
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (br d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 7.68 (ddt, $J = 13.0, 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.53 (dq, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H) ppm; MS $[\text{M}+\text{H}]^+ 221$, $[\text{2M}+\text{H}]^+ 441$

비스(디벤질리딘아세톤) 팔라듐(0)(0.10 g, 0.17 밀리몰) 및 트리사이클로헥실포스핀(0.12 g, 0.43 밀리몰)을 실온에서 질소 분위기 하에 무수(dry) 디옥산(1.0 ml) 중에서 30 분간 교반하였다. 디메틸 (3-클로로페닐)포스포네이트(0.50 g, 2.26 밀리몰), 비스(피나콜레이트)디보론(0.70 g, 0.27 밀리몰) 및 아세트산 칼륨(0.30 g, 0.30 밀리몰)을 별도의 플라스크에서 질소 분위기 하에 실온에서 무수 디옥산(3.0 ml) 중에서 혼합하였다. 상기 팔라듐 촉매 용액의 일부(0.20 ml)를 클로로포스포네이트를 함유하는 플라스크에 주사기로 주입하고 상기 혼합물을 80 °C에서 가열하였다. 상기 촉매 용액의 추가의 0.2 ml 일부를 80 °C에서 4 시간 및 8 시간 가열한 후에 반응 혼합물에 주사기로 가하고, 이어서 80 °C에서 밤새 가열을 계속하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에서 회전 증발에 의해 제거하였다. 에틸 아세테이트-헥산(구배: 0% 에틸 아세테이트에서 80%)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜 디메틸 [3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]포스포네이트를 무색 오일(0.41 g)로서 수득하였다. ^1H NMR은 생성물 + 회수된 출발 물질의 60:40 혼합물을 보였다. 상기 혼합물을 다음 반응에 추가의 정제 없이 사용하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 7.88 (ddt, $J = 13.0, 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H) ppm; MS $[\text{M}+\text{H}]^+ 312$, $[\text{2M}+\text{H}]^+ 625$

실시예 61.

(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)포스포산



(3R,4S)-4-(4-브로모-2-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}페닐)-3-[(3S)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(0.080 g, 0.11 밀리몰), 조 디메틸 [3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]포스포네이트(총 0.054 g, 계산치 0.030 g, 0.096 밀리몰) 및 수성 2M 탄산 칼륨(0.12 ml, 0.24 밀리몰)을 에탄올(1.0 ml) 및 톨루엔(3.0 ml) 중에서 혼합하였다. 상기 용액을, 교반하면서 상기 혼합물에 5 분간 질소를 발포시켜 탈산소화하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)(0.05 g)을 가하고 반응물을 질소 분위기 하에 70 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 식염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 회전 증발기에 의해 농축시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트-헥산(구배: 10% 에틸 아세테이트에서 80%)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제시켜 디메틸 (3'-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)포스포네이트를 무색 시럽(0.065 g, 84%)으로서 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.9-8.0 (m, 16H), 5.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 3.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 3.05-3.15 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 4H), 1.06 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.36 (s, 3H), 0.33 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.20 (s, 3H) ppm

디메틸 (3'-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)포스포네이트(0.047 g, 0.058 밀리몰)를 실온에서 질소 분위기 하에 무수(dry) 메탄올(2 ml) 중에서 교반하였다. 불화 칼륨(0.02 g, 0.34 밀리몰)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트에 붓고 물(2 x), 및 식염수로 연속 세척하였다. 유기 용액을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 감압 하에서 회전 증발에 의해 제거하였다. 디메틸 (4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)포스포네이트를 무색 유리(0.041 g, 100%)로서 수득하고 이를 추가의 정제 없이 다음 반응에 직접 사용하였다;

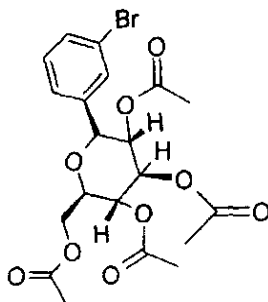
MS $[\text{M}-\text{H}]^+ 688$

질소하에서 무수(dry) 디클로로메탄(5 ml) 중의 디메틸 (4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)포스포네이트(0.041 g, 0.059 밀리몰) 용액을 얼음 중에서 냉각시키고 브로모트리메틸실란(0.030 ml, 0.30 밀리몰)을 5 분에 걸쳐 적하하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 이어서 메탄올(1 ml)을 가하고 반응물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기 용액을 물(2 x) 및 식염수로 연속 세척하였다. 유기 용액을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 감압 하에서 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC(Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm 컬럼, 수 중의 30%에서 59% 아세토니트릴-0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제시켜 (4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)포스포산을 백색 분말(0.014 g, 44%)로서 수득하였다;

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.0 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 6.9-7.8 (m, 15H), 5.17 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}-\text{H}]^+ 546$, $[\text{2M}-\text{H}]^+ 1093$

실시예 62.

(1*S*)-2,3,4,6-테트라-*O*-아세틸-1,5-안하이드로-1-(3-브로모페닐)-D-글루시톨



D-글루코피라노스(1.0 g, 5.55 밀리몰)를 아세트산 무수물 5 ml 및 피리딘 7 ml에 0 °C에서 용해시켰다. 상기 혼합물에 4-디메틸아미노피리딘(200 mg, 1.63 밀리몰)을 가하고 반응물을 실온으로 가온시키면서 교반하였다. 18 시간 후에 TLC (40% 에틸 아세테이트-헥산)는 출발 물질의 완전한 소비(consumption) 및 보다 높이 흐르는 점의 형성을 보였다. 반응물을 물 50 ml에 붓고 디클로로메탄(3 x 50 ml)으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 1N 염산(3 x 20 ml)으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜(50 g 실리카겔, 40% 에틸 아세테이트-헥산) 1,2,3,4,6-펜타-*O*-아세틸- α -D-글루코피라노스(2.10 g, 5.37 밀리몰)를 수득하였다.

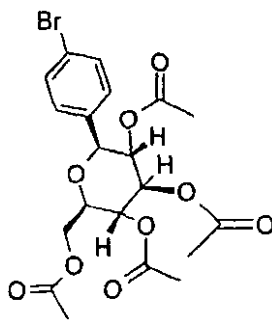
1,2,3,4,6-펜타-*O*-아세틸- α -D-글루코피라노스(1.0 g, 2.60 밀리몰)를 0 °C에서 디클로로메탄 20 ml 및 브롬화수소산 1.90 ml(아세트산 중의 33%)에 용해시키고, 반응물을 실온으로 가온시키면서 교반하였다. 18 시간 후에 TLC(40% 에틸 아세테이트-헥산)는 출발 물질의 완전한 소비 및 보다 높이 흐르는 점의 형성을 보였다. 반응물을 포화된 중탄산 나트륨 (25 ml)으로 서서히 희석시키고, 디클로로메탄(2 x 100 ml)으로 추출하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 2,3,4,6-테트라-*O*-아세틸- α -D-글루코피라노실 브로마이드를 수득하였으며 이를 정제 없이 사용하였다.

마그네슘(0)(400 mg)을 무수 디에틸 에테르 17 ml에 현탁시키고, 상기 현탁액에 1,2-디브로모에탄 100 μ l를 가하였다. 1,3-디브로모벤젠(3.8 g, 16.08 밀리몰)을 보통의(moderate) 환류를 유지하는 속도로 가하였다. 그리냐드(Grignard) 형성이 완료된 후에(마그네슘이 소비되고 반응물이 냉각된 후에) 2,3,4,6-테트라-*O*-아세틸- α -D-글루코피라노실 브로마이드(0.34 g, 무수디에틸 에테르 8 ml 중의 0.80 밀리몰)를 적가하였다. 반응물을 5 시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각하고 분별 깔때기에 물 20 ml과 함께 부었다. 상기 플라스크를 디에틸 에테르 50 ml 및 아세트산(마그네슘 염을 용해시키기 위해) 3 ml로 세정하고(rinsed) 상기 분별 깔때기에 가하였다. 층들을 분리시키고 수성 층을 수거하고 진공 하에서 농축시켰다. 백색 페이스트형 고체를 피리딘 15 ml 및 아세트산 무수물 10 ml에 용해시켰다. 실온에서 20 시간 후에 반응물을 물 150 ml에 붓고 디클로로메탄(3 x 150 ml)으로 추출하였다. 유기층들을 합하고, 1N 염산(3 x 50 ml)으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 5%에서 95% 에틸 아세테이트-헥산) (1*S*)-2,3,4,6-테트라-*O*-아세틸-1,5-안하이드로-1-(3-브로모페닐)-D-글루시톨(0.178 g, 0.36 밀리몰, 45% 수율)을 백색 폼으로서 수득하였다; R_f 0.4(40% 에틸 아세테이트-헥산);

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (m, 2H) 7.25 (m, 2H), 5.27-5.35 (m, 1H), 5.21 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.03 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.23-4.32 (m, 1H) 4.08-4.18 (m, 1H) 3.80-3.85 (m, 1H) 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.84 (s, 3H) ppm; MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488.4

실시에 63.

1,3 디브로모벤젠 대신에 1,4 디브로모벤젠을 사용함을 제외하고 실시에 62와 동일한 방식으로 합성함

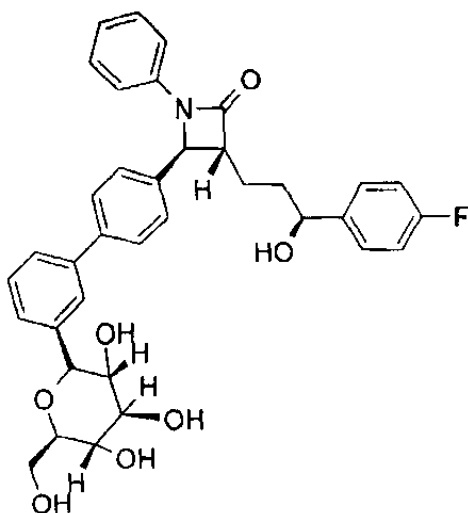


(1*S*)-2,3,4,6-테트라-*O*-아세틸-1,5-안하이드로-1-(4-브로모페닐)-D-글루시톨을 수득하였다(45% 수율, 백색 왁스).

R_f 0.3 (40% ethyl acetate-hexane); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.7$, 2H), 5.31 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.09 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.12-4.33 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.83 (s, 3H) ppm; MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488.4

실시에 64.

(1*S*)-1,5-안하이드로-1-(4'-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루시톨



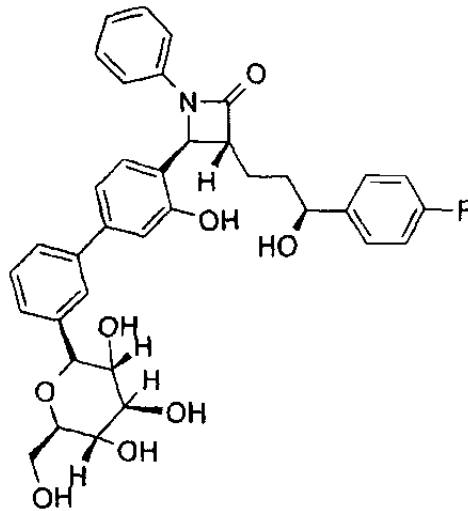
(3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아제티딘-2-온(51.3 mg, 0.102 밀리몰) 및 (1*S*)-2,3,4,6-테트라-*O*-아세틸-1,5-안하이드로-1-(3-브로모페닐)-D-글루시톨(35.5 mg, 0.073 밀리몰)을 톨루엔 2.0 ml 및 에탄올 0.25 ml에 용해시켰다. 4N 탄산 칼륨 0.075 ml을 상기 혼합물에 가한 다음 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) 5.0 mg을 가하였다. 전체 반응물을 아르곤으로 3 회 탈기시키고 이어서 4 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 5 ml로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 25 ml)로 추출하였다. 유기 층들을 합하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 5%에서 95% 에틸 아세테이트-헥산) (1*S*)-2,3,4,6-테트라-*O*-아세틸-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루시톨 10.5 mg(13%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

(1*S*)-2,3,4,6-테트라-*O*-아세틸-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루시톨(10.5 mg, 0.013 밀리몰)을 메탄올 0.30 ml 및 트리에틸아민 0.30 ml에 용해시킨 다음 물(0.80 ml)을 적가하였다. 황색을 띤 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용액의 LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 완전히 탈보호된 물질의 형성을 입증하였다. 상기 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 역상 HPLC(Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm 컬럼, 수 중의 30%에서 95% 아세토니트릴-0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제시켜 목적하는 (1*S*)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루시톨 2.8 mg(35%)을 백색 분말로서 수득하였다;

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.65 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 7.54-7.23 (m, 10H), 7.05-6.89 (m, 3H), 4.61 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.49-3.36 (m, 3H) 3.22-3.18 (m, 2H), 1.89 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}-\text{OH}]^+$ 596.5

실시예 65.

(1*S*)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨



(3*R*,4*S*)-4-(4-브로모-2-{{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}페닐}-3-[(3*S*)-3-{{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(0.42 g, 0.60 밀리몰)을 밀폐된 튜브 중의 디옥산 15 ml에 용해시켰다. 비스(피나콜레이토)디보론(0.17 g, 0.66 밀리몰), 아세트산 칼륨(0.18 g, 1.83 밀리몰) 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(14.6 mg, 0.018 밀리몰)을 가하고 반응물을 아르곤으로 탈기시키고 24 시간 동안 85 °C로 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1:1 에틸 아세테이트-헥산 50 ml로 희석하고, 100 ml의 0.1N 염산 및 2 x 100 ml의 식염수로 세척하였다. 유기층을 수거하고, 부피를 절반으로 부분 농축시키고, 실리카겔 10 g을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 50 ml로 세척하고 진공 하에서 농축시켰다.

생성된 갈색 오일의 (3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-{{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-[2-{{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1-페닐아제티딘-2-온을 톨루엔 4.0 ml 및 에탄올 0.5 ml 중의 (1*S*)-2,3,4,6-테트라-*O*-아세틸-1,5-안하이드로-1-(3-브로모페닐)-D-글루시톨로 용해시켰다. 4N 탄산 칼륨 0.150 ml을 가한 다음 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) 7 mg을 가하였다. 전체 반응물을 아르곤으로 3 회 탈기시키고 이어서 1.5 시간 동안 가열 환류시켰다. 이 시간 후에 반응물을 실온으로 냉각시키고 물 25 ml로 희석하고 1:1 헥산-에틸 아세테이트(3 x 75 ml)로 추출하였다. 유기 층들을 합하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 5%에서 95% 에틸 아세테이트-헥산) 투명한 오일로서 (1*S*)-2,3,4,6-테트라-*O*-아세틸-1,5-안하이드로-1-(3'-{{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루시톨 41.6 mg(27%)을 수득하였다.

상기 물질을 메탄올 0.80 ml 및 트리에틸아민 0.80 ml에 바로 용해시킨 다음 물(2.3 ml)을 적가하였다. 황색 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하고, 1:1 에틸 아세테이트-헥산(3 x 100 ml)으로 추출하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 (1*S*)-1,5-안하이드로-1-(3'-{{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루시톨을 수득하였다.

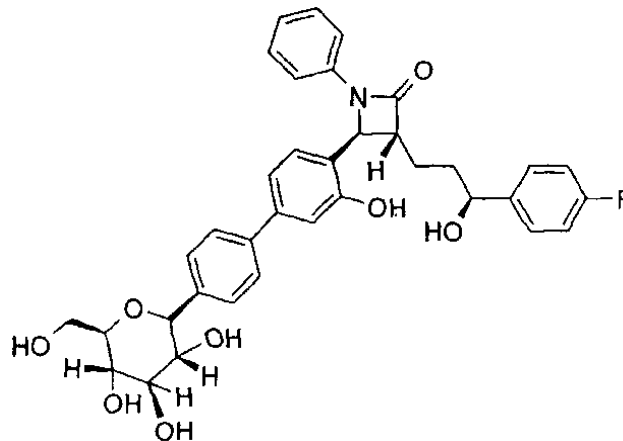
최종 탈보호를, (1*S*)-1,5-안하이드로-1-(3'-{{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)-D-글루시톨을 아세트니트릴 5 ml에 용해시키고 48% 불화수소산 2.5 ml을 가하여 수행하였다. 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고, 1N 수산화 나트륨 70 ml 및 1M 인산 나트륨 완충액(pH 7.4) 50 ml로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 x 100 ml)로 추출하고, 포화된 중탄산 나트륨(2 x 25 ml)으로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 샘플을 역상 HPLC(Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm 컬럼, 수 중의 30%에서 95% 아세트니트릴-0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제시켜 목적하는 (1*S*)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨 7.9 mg(74%)을 백색 고체로서 수득하였다;

^1H NMR (300

MHz, CD_3OD) δ 7.49 (dd, $J = 6.6$ Hz, 4H), 7.34-7.21 (m, 7H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.07-6.97 (m, 5H), 5.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H) 3.90 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.70 (m, 1H) 3.41 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}-\text{OH}]^+$ 612.6

실시예 66.

(1*S*)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨



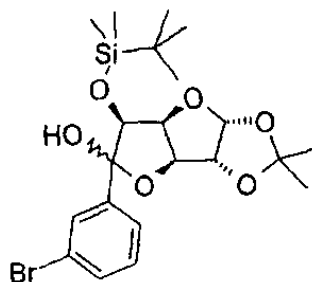
(1*S*)-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1,5-안하이드로-1-(3-브로모페닐)-D-글루시톨 대신에 (1*S*)-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1,5-안하이드로-1-(4-브로모페닐)-D-글루시톨을 사용함을 제외하고, 실시예 65와 유사한 방식으로 수득하였다. (1*S*)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨(20% 수율, 백색 고체).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.49 (dd, $J = 8.1$ Hz,

4H), 7.35-7.16 (m, 8H), 7.05-6.97 (m, 4H), 5.15 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}-\text{OH}]^+$ 612.6

실시예 67.

(2*S*/2*R*,3*S*,4*S*,6*R*,7*R*,8*S*)-3-O-3-부틸디메틸실릴-2,3,6,7-테트라하이드록시-6,7-O-이소프로필리덴-1,5-디옥사-2-(3-브로모페닐)-비사이클로[3.3.0]옥탄

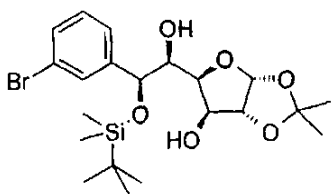


n-부틸리튬(31.5 ml, 41.0 밀리몰, 1.3M 헥산)을 적가 깔때기를 통해 -78 °C에서 30 분에 걸쳐 무수 테트라하이드로푸란(30 ml) 중에 용해된 1,3-디브로모벤젠(9.64 g, 41.0 밀리몰, 4.94 ml)에 가하였다. 상기 적가 깔때기를 무수 테트라하이드로푸란(15 ml)으로 세정하고 반응물을 -78 °C에서 30 분간 교반하였다. 상기 용액에 -78 °C에서 무수 테트라하이드로푸란 30 ml 중에 용해된 5-*O*-3- β -부틸디메틸실릴-1,2-*O*-이소프로필리덴- α -D-글루쿠로놀락톤(4.5 g, 13.6 밀리몰) (문헌[*Tetrahedron Asymmetry* 7:9, 2761, (1996)]에 따라 제조됨)을 가하고, 반응물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 염화 암모늄(20 ml)을 첨가하여 퀀치시킨 다음 실온으로 가온하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 ml) 및 물(10 ml)에 붓고 층들을 분리시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(1:1 디에틸 에테르-헥산) 무색 점성 오일로서 (2*S*/2*R*,3*S*,4*S*,6*R*,7*R*,8*S*)-3-*O*-3- β -부틸디메틸실릴-2,3,6,7-테트라하이드록시-6,7-*O*-이소프로필리덴-1,5-디옥사-2-(3-(브로모페닐)-비사이클로[3.3.0]옥탄(4.77 g, 72% 수율)의 부분입체 이성질체 혼합물을 수득하였다.

***R_f* 0.51 (3:1 hexane-ethyl acetate)**

실시예 68.

(6*S*)-6-*C*-(3-브로모페닐)-6-*O*-[3- β -부틸(디메틸)실릴]-1,2-*O*-(1-메틸에틸리덴)- α -D-글루코푸라노스



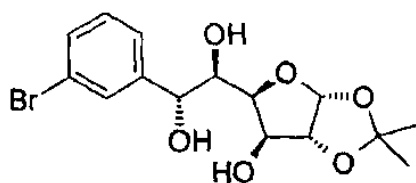
붕수소화 나트륨(11.1 mg, 0.29 밀리몰)을 실온에서 무수 에탄올(absolute ethanol)(4 ml)에 용해된 (2*S*/2*R*,3*S*,4*S*,6*R*,7*R*,8*S*)-3-*O*-3- β -부틸디메틸실릴-2,3,6,7-테트라하이드록시-6,7-*O*-이소프로필리덴-1,5-디옥사-2-(3-(브로모페닐)-비사이클로[3.3.0]옥탄에 가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC 분석(3:1 헥산-에틸 아세테이트)은 모든 출발 락톤이 소모되었음을 가리켰다. 포화된 염화 암모늄 용액 1 ml를 가하고 반응물을 거품(effervescence)이 멈출 때까지 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 ml) 및 물(10 ml)에 붓고 층들을 분리시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(3:1 헥산:에틸 아세테이트) 백색 왁스형 고체로서 (6*S*)-6-*C*-(3-브로모페닐)-6-*O*-[3- β -부틸(디메틸)실릴]-1,2-*O*-(1-메틸에틸리덴)- α -D-글루코푸라노스(125 mg, 88% 수율)를 수득하였다.

mp 76-

77 °C; *R_f* 0.24 (3:1 hexane:ethyl acetate); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.17 (m, 4H), 5.95 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.53 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.76-2.68 (br s, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), -0.10 (s, 3H) ppm

실시예 69.

(6*R*)-6-*C*-(3-브로모페닐)-1,2-*O*-(1-메틸에틸리덴)- α -D-글루코푸라노스



테트라부틸암모늄 플루오라이드(테트라하이드로푸란 중의 1M, 3.14 ml)를 0 °C에서 무수 테트라하이드로푸란(30 ml) 중의 (2*S*/2*R*,3*S*,4*S*,6*R*,7*R*,8*S*)-3-*O*-3- β -부틸디메틸실릴-2,3,6,7-테트라하이드록시-6,7-*O*-이소프로필리덴-1,5-디옥사-2-(3-(브로모페닐)-비사이클로[3.3.0]옥탄(1.53 g, 3.14 밀리몰) 및 빙초산(188.4 mg, 3.14 밀리몰, 180 μ l)에 적가

하였다. 반응물을 0 °C에서 30 분간 교반하고 이어서 실온으로 가온시키고 추가로 30 분 교반하였다. TLC 분석(3:1 헥산-에틸 아세테이트)은 출발 물질이 완전히 소모되었음을 가리켰다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 ml)에 붓고, 포화된 중탄산 나트륨(10 ml) 및 식염수(2 x 10 ml)로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 20 ml)로 역 추출(back extracted)하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (35 g, 40% 에틸 아세테이트-헥산 등용매(isocratic)) 백색 고체로서 (2*S*/2*R*,3*S*,4*S*,6*R*,7*R*,8*S*)-2,3,6,7-테트라하이드록시-6,7-*O*-이소프로필리덴-1,5-옥사-2-(3-브로모페닐)-비사이클로[3.3.0]옥탄(1.146 g, 98% 수율)을 수득하였다;

***R_f* 0.18 (3:1 hexane-ethyl acetate)**

불수소화 나트륨(116 mg, 3.1 밀리몰)을 실온에서 무수 에탄올(5 ml)에 용해된 (2*S*/2*R*,3*S*,4*S*,6*R*,7*R*,8*S*)-2,3,6,7-테트라하이드록시-6,7-*O*-이소프로필리덴-1,5-옥사-2-(3-브로모페닐)-비사이클로[3.3.0]옥탄(1.15 g, 3.1 밀리몰)에 가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC 분석(2:1 에틸 아세테이트-헥산)은 모든 출발 락톤이 소모되었음을 가리켰다. 포화된 염화 암모늄 용액 1 ml를 가하고 반응물을 거품이 멈출 때까지 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 ml) 및 물(10 ml)에 붓고 층들을 분리시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(첫 번째 부분입체 이성질체를 용출시키기 위해 2:1 에틸 아세테이트:헥산, 이어서 100% 에틸 아세테이트) 백색 고체로서 (6*R*)-6-*C*-(3-브로모페닐)-1,2-*O*-(1-메틸에틸리덴)-α-D-글루코푸라노스(511 mg, 89% 수율)를 수득하였다;

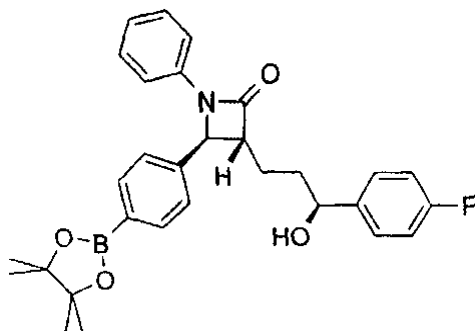
mp

172-173 °C; *R_f* 0.19 (2:1 ethyl acetate-hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ

7.62-7.61 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.30 (s, 3H) ppm

실시예 70.

(3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아제티딘-2-온



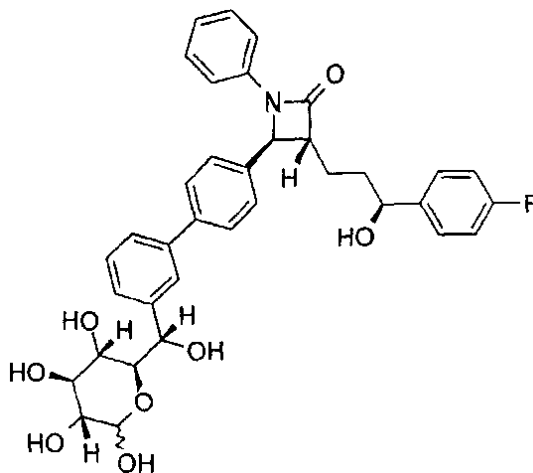
(3*R*,4*S*)-4-(4-브로모페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(45.1 mg, 0.10 밀리몰), 비스(피나콜레이토)디보론(27.7 mg, 0.11 밀리몰), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(2.4 mg, 0.003 밀리몰) 및 아세트산 칼륨(29.7 mg, 0.30 밀리몰)을 무수 디메틸 설폭사이드(600 μl)에 용해시켰다. 용기를 비우고 아르곤으로 3 회 플러싱(flushing)시키고 이어서 밀폐시키고 80 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. LCMS 분석은 일부 출발 물질이 남아있음을 가리켰으며, 따라서 추가 분석의 촉매 및 비스(피나콜레이토)디보론을 가하고, 상기 용액을 탈기시키고 2 시간 동안 계속 가열하였다. 반응물을 디클로로메탄(30 ml)으로 희석하고 셀라이트(등록상표) 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 물(2 x 10 ml)로 세척하였다. 합한 수성 세척물을 디클로로메탄(3 x 10 ml)으로 역 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 생성물을 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 20 내지 50% 에틸 아세테이트-헥산) 탄 폼(tan foam)으로서 (3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아제티딘-2-온(41.9 mg, 85% 수율)을 수득하였다;

R_f

(1:1 hexane-ethyl acetate); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.35-7.18 (m, 9 H), 7.04-6.97 (m, 3H), 4.70 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.08 (dt, $J = 7.7, 2.5$, 1H), 2.02-1.87 (m, 4H), 1.33 (s, 12H) ppm

실시예 71.

(6S)-6-C-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루코피라노스



(3R,4S)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아제티딘-2-온(26.8 mg, 0.05 밀리몰), (6S)-6-C-(3-브로모페닐)-6-O-[3-부틸(디메틸)실릴]-1,2-O-(1-메틸에틸리덴)- α -D-글루코푸라노스(18.1 mg, 0.04 밀리몰) 및 탄산 칼륨($40 \mu\text{l}$, 4N 수성)을 1:1 톨루엔:에탄올(총 부피 1 ml)에 용해시켰다. 용기를 비우고 아르곤으로 3 회 플라싱시켜 상기 용액을 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)(2.2 mg, 0.002 밀리몰)을 가하고 상기 용액을 2 회 탈기시켰다. 반응물을 85°C 에서 1 시간 동안 가열하였다. LCMS 및 TLC(1:1 헥산-에틸 아세테이트) 분석은 출발 글리코사이드의 소모를 가리켰다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 ml)로 희석하고 물($2 \times 10 \text{ ml}$)로 세척하였다. 합한 수성 세척물을 에틸 아세테이트($2 \times 10 \text{ ml}$)로 역 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 20-50% 에틸 아세테이트-헥산) 백색 폼으로서 (6S)-6-O-[3-부틸(디메틸)실릴]-6-C-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-1,2-O-(1-메틸에틸리덴)- α -D-글루코푸라노스(13.5 mg, 45% 수율)를 수득하였다;

R_f 0.23 (1:1

hexane-ethyl acetate); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58-7.22 (m, 13H), 7.07-6.98 (m, 4H), 5.97 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 4H), 1.43 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 3H) ppm

(6S)-6-O-[3-부틸(디메틸)실릴]-6-C-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-1,2-O-(1-메틸에틸리덴)- α -D-글루코푸라노스(13.5 mg, 0.017 밀리몰)를 폴리프로필렌 원심분리 튜브 중의 아세트니트릴(5 ml)에 용해시켰다. 48% 불화수소산($500 \mu\text{l}$)을 실온에서 가하고 반응물을 16 시간 동안 교반하면서 LCMS에 의해 모니터링하였다. 종료 시, 1 당량의 고체 탄산 나트륨(1.27 g, 12 밀리몰)을 가하고 단지 고체를 용해시키기 위해 충분한 물을 가하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(20 ml)로 희석하고 층들을 분리시켰다. 수성 용액을 에틸 아세테이트($3 \times 10 \text{ ml}$)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화된 탄산 나트륨($2 \times 10 \text{ ml}$)으로 세척하고, 무

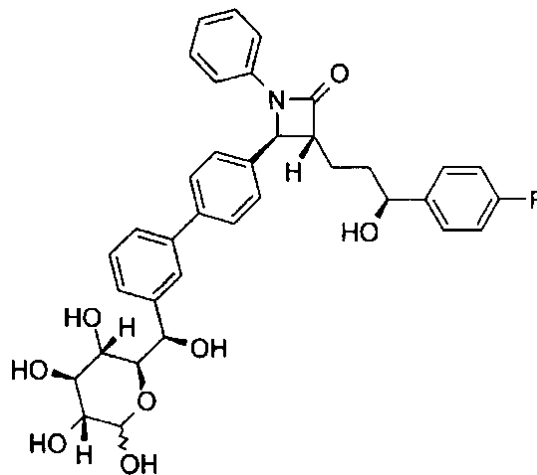
수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시키고 역상 HPLC(Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm 컬럼, 수 중의 30%에서 95% 아세토니트릴-0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제시켜 (6*S*)-6-*C*-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루코피라노스 (5.5 mg, 51%)를 수득하였다;

^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$)

δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.48-7.21 (m, 12H), 7.08-6.98 (m, 3H), 5.12-5.07 (m, 1.4H), 4.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.6H), 4.00 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 0.6H), 3.76-3.56 (m), 3.23-3.10 (m, 1.5H), 2.01-1.90 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}+\text{H}]^+ 630.0$

실시예 72.

(6*R*)-6-*C*-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루코피라노스



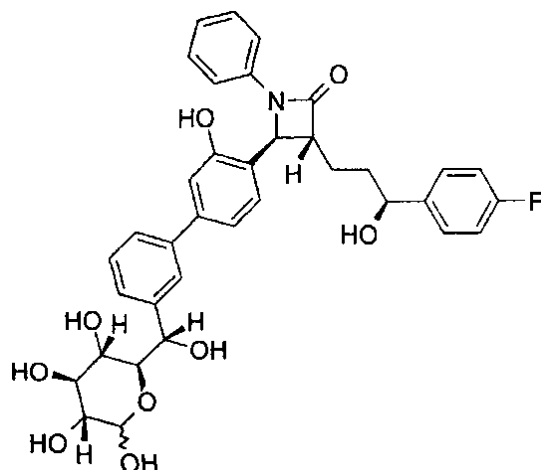
출발 물질로서 실시예 68 및 70으로부터의 생성물을 사용함을 제외하고 실시예 71과 유사한 방식으로 수득하였다. (6*R*)-6-*C*-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루코피라노스(2.4 mg, 53% 수율);

^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3/0.1\% \text{CD}_3\text{OD}$) δ 7.64-

7.58 (m, 2H), 7.49-7.23 (m, 12H), 7.08-6.98 (m, 3H), 5.06 (d, $J = 3.6$ Hz, 0.6H), 4.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.4H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}+\text{H}]^+ 630.0$

실시예 73.

(6*S*)-6-*C*-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루코피라노스



(3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-[2-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]-1-페닐아제티딘-2-온(53.0 mg, 0.07 밀리몰), (6*S*)-6-*C*-(3-브로모페닐)-6-*O*-[3-부틸(디메틸)실릴]-1,2-*O*-(1-메틸에틸리덴)-α-D-글루코피라노스(24.1 mg, 0.05 밀리몰) 및 탄산 칼륨(50 μl, 4N 수용액)을 1:1 톨루엔:에탄올(총 부피 1 ml)에 용해시켰다. 용기를 비우고 아르곤으로 3 회 플라싱시켜 상기 용액을 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)(4.0 mg, 0.003 밀리몰)을 가하고 상기 용액을 2 회 탈기시켰다. 반응물을 85 °C에서 1 시간 동안 가열하였다. LCMS 및 TLC(1:1 헥산-에틸 아세테이트) 분석은 출발 글리코사이드의 소모를 가리켰다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 ml)로 희석하고 물(2 x 10 ml)로 세척하였다. 합한 수성 세척물(washes)을 에틸 아세테이트(2 x 10 ml)로 역 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 5-50% 에틸 아세테이트-헥산) 백색 품으로서 (6*S*)-6-*O*-[3-부틸(디메틸)실릴]-6-*C*-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-1,2-*O*-(1-메틸에틸리덴)-α-D-글루코피라노스(10.5 mg, 20% 수율)를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44-

7.18 (m, 13H), 7.05-6.93 (m, 3H), 5.97 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.56 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.10 (dd, *J* = 7.6, 3.0 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.11 (s, 3H), -0.16 (s, 3H) ppm

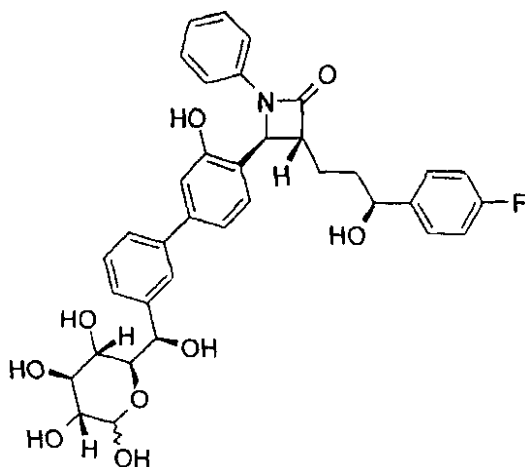
(6*S*)-6-*O*-[3-부틸(디메틸)실릴]-6-*C*-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-1,2-*O*-(1-메틸에틸리덴)-α-D-글루코피라노스를 폴리프로필렌 원심분리 튜브 중의 아세토니트릴(5 ml)에 용해시켰다. 48% 불화수소산(750 μl)을 실온에서 가하고 반응물을 16 시간 동안 교반하면서 LCMS에 의해 진행을 모니터링하였다. 종료 시, 1 당량의 고체 탄산 나트륨(1.91 g, 18 밀리몰)을 가하고 단지 고체를 용해시키기에 충분한 물을 가하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(20 ml)로 희석하고 층들을 분리시켰다. 수성 용액을 에틸 아세테이트(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화된 탄산 나트륨(2 x 10 ml)으로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시키고 역상 HPLC(Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm 컬럼, 수 중의 30%에서 95% 아세토니트릴-0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제시켜 (6*S*)-6-*C*-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루코피라노스(17.8 mg)를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD)

δ 7.52-6.83 (m, 16H), 5.05-5.00 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 1.95-1.77 (m, 4H) ppm; MS [M-OH]⁺ 627.8

실시예 74.

(6*R*)-6-*C*-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루코피라노스

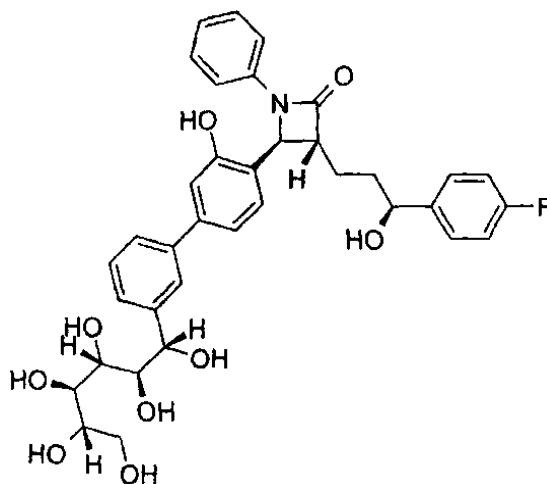


실시예 73과 유사한 방식으로 수득하였다. 역상 HPLC(Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm 컬럼, 수 중의 30%에서 95% 아세토니트릴-0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제시켜 (6*R*)-6-*C*-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루코피라노스(4.1 mg, 70% 수율)를 수득하였다;

^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7.55-6.90 (m, 16H), 5.08-2.06 (m, 1H), 5.01-5.00 (m, 1H), 4.86 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}-\text{OH}]^+$ 627.8

실시예 75.

(6*S*)-6-*C*-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨



(6*S*)-6-*C*-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루코피라노스(7.1 mg, 0.01 밀리몰)를 80:20 아세토니트릴-물(1 ml)에 용해시켰다. 붕수소화 나트륨(0.4 mg, 0.01 밀리몰)을 실온에서 가하고 반응물을 30 분간 교반하면서 LCMS에 의해 모니터링하였다. 종료 시, 반응물을 80:20 아세토니트릴:물(3 ml)로 희석하고 이어서 와트만 0.45 μM 유리 미세섬유 필터를 통해 여과하고 역상

HPLC(Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm 컬럼, 수 중의 30%에서 95% 아세토니트릴-0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제시켜 (6*S*)-6-*C*-(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨(1.4 mg, 22% 수율)을 수득하였다.

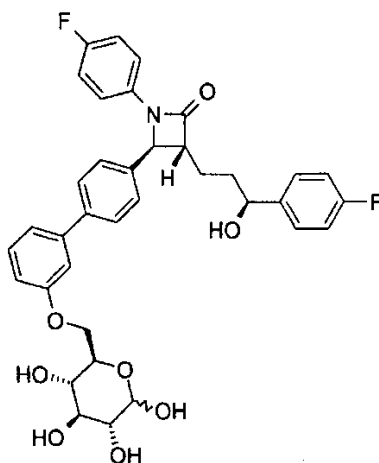
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7.37-6.89 (m,

16H), 5.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.97-4.95 (m, 1H), 4.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.92 (m, 1H),

3.76-3.56 (m, 6H), 2.01-1.82 (m, 4H) ppm; MS $[\text{M}-\text{OH}]^+$ 629.8

실시에 76.

6-*O*-(4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루코피라노스



디에틸아조디카복실레이트(192.4 mg, 1.11 밀리몰, 172 μl)를 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 무수(dry) 테트라하이드로푸란(2 ml)에 용해된 1,2,3,4-테트라-*O*-아세틸- β -D-글루코피라노스(350.0 mg, 1.01 밀리몰), 3-브로모페놀(174.0 mg, 1.11 밀리몰) 및 트리페닐포스핀(115.0 mg, 0.44 밀리몰)에 적가하였다. 반응물을 16 시간 동안 실온으로 가온하면서 교반하였다. 반응물을 디에틸 에테르(30 ml)로 희석하고 5% 중황산 나트륨(2 x 10 ml)으로 세척하였다. 분리된 유기 용액을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(20% 에틸 아세테이트-디클로로메탄) 1,2,3,4-테트라-*O*-아세틸-6-*O*-(3-브로모페닐)- β -D-글루코피라노스(357 mg, 71% 수율)를 수득하였다.

트리에틸아민(1 ml)을 실온에서 5:1 메탄올-물(6 ml)에 용해된 1,2,3,4-테트라-*O*-아세틸-6-*O*-(3-브로모페닐)- β -D-글루코피라노스(200 mg, 0.40 밀리몰)에 가하였다. 반응의 진행을 LCMS 및 TLC(20% 에틸 아세테이트-디클로로메탄)에 의해 모니터하였다. 종료 시, 용매를 진공 하에서 제거하여 6-*O*-(3-브로모페닐)- β -D-글루코피라노스를 수득하고 이를 추가의 정제 없이 수행하였다.

3- β -부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(442 mg, 1.67 밀리몰, 383 μl)를 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 디클로로메탄(3 ml) 중에 용해된 6-*O*-(3-브로모페닐)- β -D-글루코피라노스 및 4-디메틸아미노피리딘(219 mg, 1.79 밀리몰)에 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키면서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄(30 ml)으로 희석하고 5% 중황산 나트륨(2 x 10 ml)으로 세척하였다. 분리된 유기 용액을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(50% 에틸 아세테이트:헥산) 6-*O*-(3-브로모페닐)- β -D-글루코피라노스 비스-O-[3- β -부틸(디메틸)실릴]에테르(98.9 mg, 44% 수율)를 수득하였다; **$R_f = 0.14$ (50% ethyl acetate-hexane)**

(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아제티딘-2-온(141.5 mg, 0.27 밀리몰), 6-*O*-(3-브로모페닐)- β -D-글루코피라노스 비스-O-[3- β -부틸(디메틸)실릴]에테르(98.9 mg, 0.18 밀리몰) 및 탄산 칼륨(175 μl , 2M 수용액)을 1:1 톨루엔-에탄올(총 부피 1 ml)에 용해시켰다. 용기를 비우고 아르곤으로 3 회 플라싱시켜 상기 용액을 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)(10.0 mg, 0.009 밀리몰)을 가하고 상기 용액을 2 회 탈기시켰다. 반응물을 85 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1 시간 동안 가열하였다. LCMS 및 TLC(1:1 헥산-에틸 아세테이트) 분석은 출발 글리코사이드의 소모를 가리켰다. 반응물을 에틸 아세테

이트(30 ml)로 희석하고 물(2 x 10 ml)로 세척하였다. 합한 수성 세척물을 에틸 아세테이트(2 x 10 ml)로 역 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 50% 에틸 아세테이트-헥산) 6-O-(4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-β-D-글루코피라노스 비스-O-[3-부틸(디메틸)실릴]에테르(113 mg, 74% 수율)를 수득하였다.

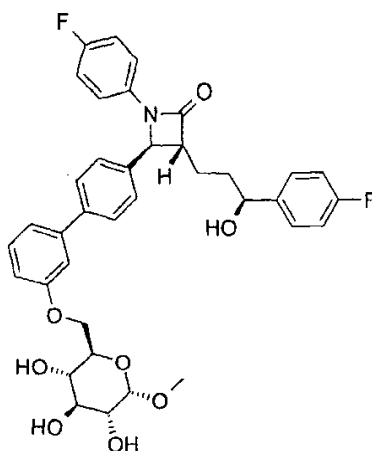
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36-7.10 (m, 8H), 7.01-6.80 (m, 6H), 4.70 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.11-3.09 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.14 (s, 6H), 0.13 (s, 6H) ppm

6-O-(4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-α-D-글루코피라노스 비스-O-[3-부틸(디메틸)실릴]에테르(82.3 mg, 0.09 밀리몰)를 폴리프로필렌 원심분리 튜브 중의 아세토니트릴(10 ml)에 용해시켰다. 48% 불화수소산(1 ml)을 실온에서 가하고 반응물을 LCMS에 의해 모니터하였다. 종료 시, 1 당량의 고체 탄산 나트륨(2.54 g, 24 밀리몰)을 가하고 단지 고체를 용해시키기에 충분한 물을 가하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(20 ml)로 희석하고 층들을 분리시켰다. 수성 용액을 에틸 아세테이트(3 x 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화된 탄산 나트륨(2 x 10 ml)으로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시키고 분취용(preparative) 역상 HPLC(Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm 컬럼, 수 중의 30%에서 95% 아세토니트릴-0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제시켜 6-O-(4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-α-D-글루코피라노스(54.3 mg, 89% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/1% CD₃OD) δ 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39-7.24 (m, 7H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.04-6.92 (m, 5H), 5.23 (d, J = 3.9 Hz, 0.6H), 4.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 8.1 Hz, 0.4H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 1H), 2.04-1.85 (m, 4H) ppm;
MS [M-OH]⁺ 630.0

실시예 77.

메틸 6-O-(4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-α-D-글루코피라노사이드



디에틸아조디카복실레이트(76.2 mg, 0.44 밀리몰, 68 μl)를 0 °C에서 무수(dry) 테트라하이드로푸란(2 ml) 중에 용해된 메틸 2,3,4-트리-O-벤질-α-D-글루코피라노사이드(184.8 mg, 0.40 밀리몰), 3-브로모페놀(72.3 mg, 0.42 밀리몰) 및 트리페닐포스핀(115.0 mg, 0.44 밀리몰)에 적가하였다. 반응물을 16 시간 동안 실온으로 가온하면서 교반하였다. 반응물을 디

클로로메탄(30 ml)으로 희석하고 5% 중황산 나트륨(2 x 10 ml)으로 세척하였다. 분리된 유기 용액을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(20% 에틸 아세테이트-디클로로메탄) 메틸 2,3,4-트리-*O*-벤질-6-*O*-(3-브로모페닐)- α -D-글루코피라노사이드(216 mg, 87% 수율)를 수득하였다.

(3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]아제티딘-2-온(64.1 mg, 0.12 밀리몰), 메틸 2,3,4-트리-*O*-벤질-6-*O*-(3-브로모페닐)-D-글루코피라노사이드(54.6 mg, 0.09 밀리몰) 및 탄산 칼륨(88 μ l, 2M 수용액)을 1:1 톨루엔-에탄올(총 부피 1 ml)에 용해시켰다. 용기를 비우고 아르곤으로 3 회 플라싱시켜 상기 용액을 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (5.1 mg, 0.004 밀리몰)을 가하고 상기 용액을 2 회 탈기시켰다. 반응물을 85 °C에서 1 시간 동안 가열하였다. LCMS 및 TLC(1:1 헥산-에틸 아세테이트) 분석은 출발 글리코사이드의 소모를 가리켰다. 반응물을 에틸 아세테이트(30 ml)로 희석하고 물(2 x 10 ml)로 세척하였다. 합한 수성 세척물을 에틸 아세테이트(2 x 10 ml)로 역 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(12 g 실리카겔, 20%에서 50% 에틸 아세테이트-헥산) 메틸 2,3,4-트리-*O*-벤질-6-*O*-(4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)- α -D-글루코피라노사이드(70.0 mg, 85% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39-6.84 (m, 29H), 5.01 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.89-4.80 (m, 3H), 4.73-4.64 (m, 4H), 4.52 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.15-4.12 (m, 2H), 4.08-4.1 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 3.6 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 4H) ppm

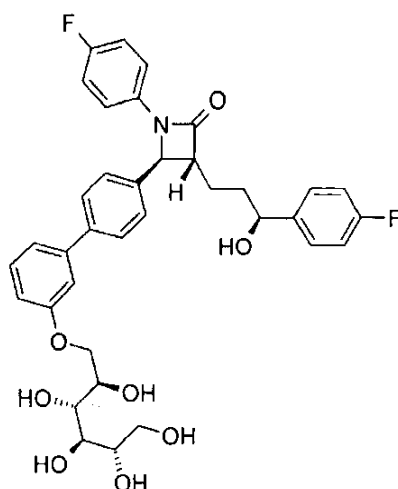
메틸 2,3,4-트리-*O*-벤질-6-*O*-(4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)- α -D-글루코피라노사이드(70 mg, 0.08 밀리몰)를 무수 에탄올(3 ml)에 용해시켰다. 10% Pd/C(습윤, 14% w/w)를 가하고 용기를 밀폐시켰다. 상기 용액을 비우고 벌룬 압력에서 수소 기체로 플라싱시켜 탈기시켰다. 반응을 TLC(1:1 헥산-에틸 아세테이트)에 의해 모니터하였다. 종료 시, 촉매를 셀라이트(등록상표) 플러그에 통과시키고 추가의 에탄올로 세척하여 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 분취용 HPLC(Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm 컬럼, 수 중의 30%에서 95% 아세토니트릴-0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 정제시켜 6-*O*-(4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)- α -D-글루코피라노사이드(18.1mg, 36% 수율)를 수득하였다;

¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃/1% CD₃OD) δ 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38-7.23 (m, 7H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.04-6.92 (m, 5H), 4.80 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.74-3.45 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 4H) ppm; MS [M-OH]⁺ 644.0

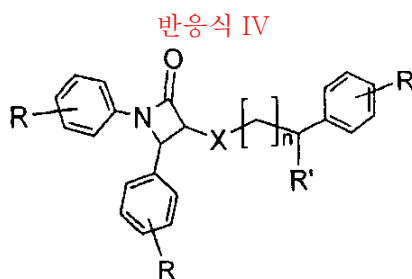
실시예 78.

6-*O*-(4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루시톨

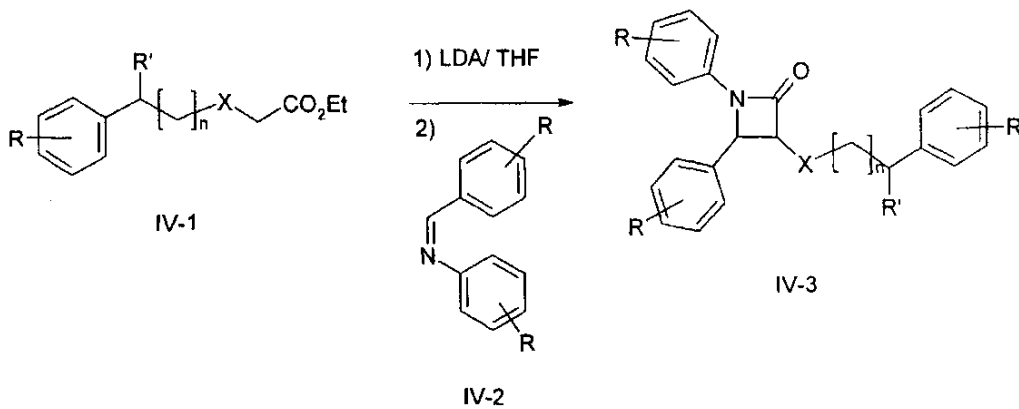


붕수소화 나트륨(1.6 mg, 0.04 밀리몰)을 실온에서 80:20 아세트니트릴-물(1 ml) 중에 용해된 6-*O*-(4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루코 피라노스(26.3 mg, 0.04 밀리몰)에 가하였다. 반응물을 실온에서 LCMS에 의해 모니터하면서 10 분간 교반하였다. 종료 시, 반응물을 50:50 아세트니트릴:물(3 ml)로 희석하고 와트만(Whatman) 0.45 μM 유리 미세섬유 필터를 통해 여과하고 이어서 분취용 HPLC(Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm 컬럼, 수 중의 30%에서 95% 아세트니트릴-0.1% 트리플루오로 아세트산)에 의해 정제시켜 6-*O*-(4'-{(2*S*,3*R*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로 필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루시톨(21.2 mg, 80% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/1% CD₃OD) δ 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39-7.24 (m, 7H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.04-6.92 (m, 5H), 4.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.19-4.14 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.86-3.65 (m, 4H), 3.14-3.12 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 4H) ppm; MS [M+HCO₂]⁻ 694.0



반응식 IV에 화학식 IV-3의 콜레스테롤 흡수 억제제에 대한 일반적인 제조 방법을 예시한다. 이민 IV-2는 아닐린을 이소프로판올 중의 적합한 알데히드와 함께 환류시켜 제조한다. 이민 IV-2와 화학식 IV-1의 에스테르 에놀레이트와의 축합은 아제티딘은 IV-3을 제공한다. X가 황인 경우에, 1 당량의 적합한 산화제, 예를 들어 MCPBA를 사용하여 설폰사이드로 전환시킬 수 있으며, 2 당량을 사용하여 설폰을 합성할 수 있다. X가 질소인 경우, 1 당량의 적합한 산화제를 사용하여 2 차 아민을 하이드록실아민으로 전환시킬 수 있다(탈보호에 이어서).



하기의 실시예들을 또한 상술한 방법들에 따라 제조할 수 있다:

실시예 81.

(3R,4S)-4-(3',4'-디메톡시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온

실시예 82.

(3R,4S)-1-(4--플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[3'-(메틸티오)비페닐-4-일]아제티딘-2-온

실시예 83.

(3R,4S)-4-[3'-(디메틸아미노)비페닐-4-일]-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온

실시예 84.

(3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(4'-비닐비페닐-4-일)아제티딘-2-온

실시예 85.

4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-5-메톡시비페닐-2-카브알데히드

실시예 86.

(3R,4S)-4-(3'-아미노비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온

실시예 87.

(3R,4S)-4-[4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)페닐]-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온

실시예 88.

(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-4-일)아세트산

실시예 89.

메틸 4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-4-카복실레이트

실시예 90.

(3R,4S)-4-(3',5'-디메틸비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온

실시예 91.

(3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[4-(2-나프틸)페닐]아제티딘-2-온

실시예 92.

(3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[3'-(트리플루오로메틸)비페닐-4-일]아제티딘-2-온

실시예 93.

(3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-메틸비페닐-4-일)아제티딘-2-온

실시예 94.

(3R,4S)-4-(4'-플루오로-3'-메틸비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온

실시예 95.

4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일 β-L-글루코피라노사이드

실시예 96.

(3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(2',3',4'-트리메톡시비페닐-4-일)아제티딘-2-온

실시예 97.

(3R,4S)-4-(2',4'-디메톡시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온

실시예 98.

(3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(2'-메틸비페닐-4-일)아제티딘-2-온

실시예 99.

4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-4-카르보알데히드

실시예 100.

(3R,4S)-4-(3'-에톡시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온

실시예 101.

(3R,4S)-4-(4'-에톡시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온

실시예 102.

(3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(4'-하이드록시-3'-메톡시비페닐-4-일)아제티딘-2-온

실시예 103.

(3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-프로폭시비페닐-4-일)아제티딘-2-온

실시예 104.

4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-5-하이드록시비페닐-2-카르보알데히드

실시예 105.

(3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-이소프로폭시비페닐-4-일)아제티딘-2-온

실시예 106.

4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-4-하이드록시비페닐-3-카복실산

실시예 107.

(3R,4S)-4-(3',5'-디메톡시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온

실시예 108.

(3R,4S)-4-(2',4'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온

실시예 109.

(3R,4S)-4-(3'-부톡시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온

실시예 110.

4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3-하이드록시비페닐-4-카복실산

실시예 111.

(3R,4S)-4-(3'-플루오로-5'-메톡시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온

실시예 112.

(3R,4S)-4-(3'-플루오로-5'-하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온

실시예 113.

(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-L-글루시톨

실시예 114.

(3R,4S)-4-(3',5'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온

실시예 115.

(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)보론산

실시예 116.

(1R)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-4-일)-L-글루시톨

실시예 117.

2,6-안하이드로-1-데옥시-1-(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글리세로-D-굴로-헵티톨

실시예 118.

4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}비페닐-3-설폰산

실시예 119.

(3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-머캅토비페닐-4-일)아제티딘-2-온

실시예 120.

4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-N,N,N-트리메틸비페닐-3-아미늄

실시예 121.

(3R,4S)-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]아제티딘-2-온

실시예 122.

4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)포스폰산

실시예 123.

(3R,4S)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-[3-하이드록시-3'-(메틸설포닐)비페닐-4-일]-1-페닐아제티딘-2-온

실시예 124.

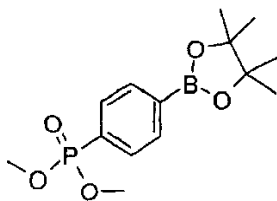
(3R,4S)-1-비페닐-4-일-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-(3'-하이드록시비페닐-4-일)아제티딘-2-온

실시예 125.

(3R,4S)-4-(3,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온

실시예 126.

디메틸 [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]포스포네이트



3-클로로페놀 대신에 4-클로로페놀로 출발하여 디메틸[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]포스포네이트(실시예 60)와 유사한 방식으로 제조하였다. 디메틸 [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]포스포네이트 생성물을 밝은 황색 오일(90%)로서 수득하였다;

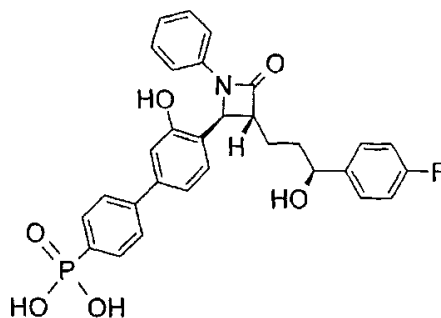
^1H NMR (300

MHz, CDCl_3) δ 7.86-7.95 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H), 3.76 (s, 3H),

3.73 (s, 3H), 1.34 (s, 12 H) ppm; MS $[\text{M}+\text{H}]$ 312, $[\text{2M}+\text{H}]$ 625.

실시예 127.

(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스폰산



반응식에서 디메틸 [3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]포스포네이트(실시예 60) 대신에 디메틸 [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]포스포네이트(실시예 126)를 사용하여 실시예 61과 유사한 방식으로 제조하였다. 역상 HPLC(Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm 컬럼, 수 중의 30%에서 59% 아세토니트릴-0.1% 트리플루오로아세트산)에 의해 최종 정제시켜 백색 분말(62%)로서 (4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스폰산을 수득하였다;

^1H NMR (300 MHz,

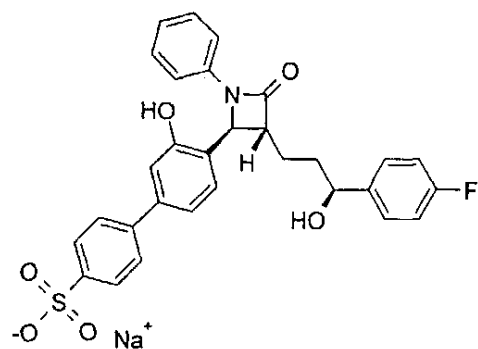
CD_3OD) δ 7.8 (dd, $J = 8.0, 13.0$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 3.2, 8.0$ Hz, 1H), 6.9-7.4 (m,

14H), 5.17 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 1.8-2.1 (m, 4H)

ppm; MS [M-H] 546, [2M-H] 1093.

실시예 128.

나트륨 4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-설포네이트



5-브로모-2-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}페닐 아세테이트(850 mg, 1.36 밀리몰) 및 4-티오아니솔보론산(252 mg, 1.50 밀리몰)을 디옥산(13.6 ml)에 용해시켰다. 탄산 세슘(882 mg, 2.71 밀리몰) 및 고체 비스(1-아다만틸아민) 팔라듐(0)(113 mg, 0.21 밀리몰)을 가하고 용기를 진공/질소 퍼지시켰다(3 x). 반응물을 질소 분위기 하에 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4 시간 동안 격렬히 교반하고 이어서 냉각시키고 아세트산 무수물(0.70 ml, 7.3 밀리몰) 및 4-디메틸아미노-피리딘(185.6 mg, 1.52 밀리몰)과 반응시켰다. 15 분 후에, 혼합물을 1.0N 염산(60 ml)에 붓고, 1:1 에틸 아세테이트-헥산(60 ml)으로 추출하고, 식염수(60 ml)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(40 g 실리카겔, 5%에서 50% 에틸 아세테이트-헥산) 4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[3-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-4'-(메틸티오)비페닐-3-일 아세테이트(478 mg, 52% 수율)를 백색 폼으로서 수득하였다;

R_f 0.41 (1:4 ethyl acetate-hexane)

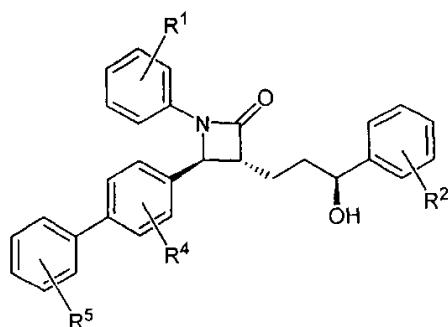
4-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[3-*β*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일)-4'-(메틸티오)비페닐-3-일 아세테이트(478 mg, 0.713 밀리몰)를 디클로로메탄(20 ml)에 용해시키고 0 °C로 냉각시켰다. 3-클로로벤젠카보퍼옥소산(134.5 mg, 0.779 밀리몰)을 나누어 가하였으며 이러한 동안 아릴설폭사이드의 제조에 대해 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 일단 첨가가 완료되었으면, 반응물을 1/4 포화된 중탄산 나트륨 용액(60 ml)에 붓고, 디클로로메탄(60 ml) 및 에틸 아세테이트(60 ml)로 추출하고, 합한 유기 층들을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 톨루엔과 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄(10 ml)에 용해시키고 트리플루오로아세트산 무수물(250 μ l, 372 mg, 1.77 밀리몰)을 가하여 푸머리 재배열을 이루었다. 반응물을 실온에서 8.5 시간 동안 교반하고 이어서 톨루엔과 함께 농축시키고 탈기된 메탄올(3.0 ml), 트리에틸아민(3.0 ml) 및 물(1.0 ml)의 용액으로 희석하였다. 2.75 시간 후에, 황금색 용액이 농축되었으며, 이를 아세토니트릴(10.0 ml)이 있는 폴리프로필렌 팔콘(등록상표) 튜브로 옮기고 48% 불화수소산(1.0 ml)으로 희석하였다. 반응물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고 이어서 0.5M 인산 칼륨(50 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트(60 ml)로 추출하고, 물(60 ml) 및 식염수식염수(ml)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제시켜(40 g 실리카겔, 10%에서 100% 에틸 아세테이트-헥산) 화합물들의 혼합물(일부 불순물 및 산화된 목적하는 물질)을 수득하였다. 잔사를 다음 단계에 그대로 사용하였다.

상기 잔사를 디클로로메탄(10 ml)에 용해시키고, 디클로로메탄(10 ml) 중의 3-클로로벤젠카보퍼옥소산(489 mg, 2.83 밀리몰) 용액에 적가하였다. 디클로로메탄(5 ml)을 사용하여 상기 물질의 전달을 돕고, 상기 혼합물을 실온에서 15 분간 교반하였다. 반응물을 트리에틸아민(4 ml)의 첨가에 의해 퀀치시키고, 농축시키고, 메탄올에 용해시키고, 0.45 μ 와트만(등록상표) 필터를 통해 여과하고, 다시 농축시키고, 역상 HPLC(Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm 컬럼, 수 중의 5%에서 100% 아세토니트릴-0.1% 트리에틸아민)에 의해 정제시키고 다우웍스(등록상표) 나트륨 이온 교환 수지로 처리하여 밝고 옅은 보라색 고체로서 나트륨 4'-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일)-3'-하이드록시비페닐-4-설포네이트(249.0 mg, 57% 수율)를 수득하였다;

¹H NMR

(300 MHz, CD₃OD) δ 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35-7.19 (m, 7H), 7.14-7.11 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 3H), 5.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 4H) ppm; MS [M-Na] 546.0

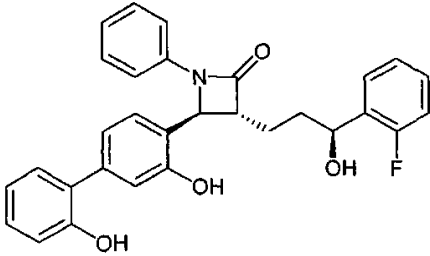
또한 표 4와 함께 표 3에 개시된 화합물들 및 하기 나타낸 화학식 VIII의 화합물들이 본 발명 내에 있다.



VIII

상기 실시태양에서, R¹ 및 R²는 독립적으로 H, F, CN, Cl, CH₃, OCH₃, OCF₃, OCF₂H, CF₃, CF₂H 및 CH₂F 중에서 선택되고; R⁴는 H, Cl, CH₃, OCH₃, OH, B(OH)₂ 및 SH 중에서 선택되고; R⁵는 OH, SO₃H, PO₃H₂, CH₂OH, COOH, CHO, D-글루시톨, C-글리소실 화합물 및 당 중에서 선택되고 그리고 단지 하나의 R 치환만이 임의의 방향족 고리 상에서 허용된다. 예를 들어 R⁵가 -OH인 경우, 상응하는 방향족 고리 상의 다른 치환체들은 모두 H이다. 물론, 주어진 R 그룹이 H인 경우(예를 들어 R¹) 상응하는 방향족 고리 상의 치환체들은 모두 또한 H이다. 표 4에서 R⁴ 치환체 위치가 3-으로서 정의될 때, 상기 아제티딘은 고리에 대해 오르토 위치에서 치환이 일어난다. 표 4에서 R⁴ 치환체 위치가 2-로서 정의될 때, 상기 치환은 상기 아제티딘은 고리에 대해 메타 위치에서 일어난다.

표 3의 각 열은, 표 4의 각 열에 의해 명시되는 위치들에서 화학식 VIII로 반복되는 방식으로 체계적으로 치환되어, 화학식 VIII 내의 특정한 화합물들을 생성시킬 수 있는 R 그룹 치환체들의 독특한 부분집합을 한정한다. 예를 들어, 표 3, 1열에서, R¹은 H이고, R²는 F이고, R⁴는 OH이고 R⁵는 OH이다. 상기 조합의 R 그룹들을, 표 4의 1열에 의해 한정되는 위치에 따라 화학식 VIII에 치환시켜(즉 R¹은 오르토이고, R²는 오르토이고, R⁴는 3-이고 R⁵는 오르토이다) 하기를 수득한다:



(3R,4S)-4-(2',3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온.

유사하게, (3R,4S)-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온을, 표 3, 1열의 값들을 사용하여 화학식 VIII을 표 4, 2열에 따라 치환시킴으로써 개시한다. 표 5 내지 20은 표 3 1열 내지 16열에 열거한 치환체들을 표 4의 각 열에 의해 한정되는 위치에 따라 화학식 VIII에 치환시킴으로써 개시되는 화합물들을 포함한다. 표 5 내지 20에 열거한 화합물들은 단지 표 3의 각열의 치환체들을, 표 4의 각 열에 의해 한정되는 위치에 따라 화학식 VIII에 체계적으로 반복 치환시켜 개시되는 화합물들의 작은 부분집합일뿐임은 물론이다.

[표 3]

열	R1	R2	R4	R5
1	H	F	OH	OH
2	H	F	OH	D-글루시톨
3	H	F	OH	SO ₃ H
4	H	F	OH	PO ₃ H ₂
5	H	H	OH	OH
6	H	H	OH	D-글루시톨
7	H	H	OH	SO ₃ H
8	H	H	OH	PO ₃ H ₂
9	H	Cl	OH	OH
10	H	Cl	OH	D-글루시톨
11	H	Cl	OH	SO ₃ H
12	H	Cl	OH	PO ₃ H ₂
13	F	H	OH	OH
14	F	H	OH	D-글루시톨
15	F	H	OH	SO ₃ H
16	F	H	OH	PO ₃ H ₂
17	F	F	OH	OH
18	F	F	OH	D-글루시톨
19	F	F	OH	SO ₃ H
20	F	F	OH	PO ₃ H ₂
21	F	Cl	OH	OH
22	F	Cl	OH	D-글루시톨

23	F	Cl	OH	SO ₃ H
24	F	Cl	OH	PO ₃ H ₂
25	Cl	H	OH	OH
26	Cl	H	OH	D-글루시톨
27	Cl	H	OH	SO ₃ H
28	Cl	H	OH	PO ₃ H ₂
29	Cl	F	OH	OH
30	Cl	F	OH	D-글루시톨
31	Cl	F	OH	SO ₃ H
32	Cl	F	OH	PO ₃ H ₂
33	Cl	Cl	OH	OH
34	Cl	Cl	OH	D-글루시톨
35	Cl	Cl	OH	SO ₃ H
36	Cl	Cl	OH	PO ₃ H ₂
37	H	H	H	OH
38	H	H	H	D-글루시톨
39	H	H	H	SO ₃ H
40	H	H	H	PO ₃ H ₂
41	H	H	H	CHO
42	H	H	H	COOH
43	H	H	H	CH ₂ OH
44	H	H	H	당
45	H	H	H	C-글리코실 화합물
46	H	H	OH	CHO
47	H	H	OH	COOH
48	H	H	OH	CH ₂ OH
49	H	H	OH	당
50	H	H	OH	C-글리코실 화합물
51	H	H	CH ₃	OH
52	H	H	CH ₃	D-글루시톨
53	H	H	CH ₃	SO ₃ H
54	H	H	CH ₃	PO ₃ H ₂
55	H	H	CH ₃	CHO
56	H	H	CH ₃	COOH
57	H	H	CH ₃	CH ₂ OH
58	H	H	CH ₃	당
59	H	H	CH ₃	C-글리코실 화합물
60	H	H	Cl	OH

61	H	H	Cl	D-글루시톨
62	H	H	Cl	SO ₃ H
63	H	H	Cl	PO ₃ H ₂
64	H	H	Cl	CHO
65	H	H	Cl	COOH
66	H	H	Cl	CH ₂ OH
67	H	H	Cl	당
68	H	H	Cl	C-글리코실 화합물
69	H	H	B(OH) ₂	OH
70	H	H	B(OH) ₂	D-글루시톨
71	H	H	B(OH) ₂	SO ₃ H
72	H	H	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
73	H	H	B(OH) ₂	CHO
74	H	H	B(OH) ₂	COOH
75	H	H	B(OH) ₂	CH ₂ OH
76	H	H	B(OH) ₂	당
77	H	H	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
78	H	H	SH	OH
79	H	H	SH	D-글루시톨
80	H	H	SH	SO ₃ H
81	H	H	SH	PO ₃ H ₂
82	H	H	SH	CHO
83	H	H	SH	COOH
84	H	H	SH	CH ₂ OH
85	H	H	SH	당
86	H	H	SH	C-글리코실 화합물
87	H	H	OCH ₃	OH
88	H	H	OCH ₃	D-글루시톨
89	H	H	OCH ₃	SO ₃ H
90	H	H	OCH ₃	PO ₃ H ₂
91	H	H	OCH ₃	CHO
92	H	H	OCH ₃	COOH
93	H	H	OCH ₃	CH ₂ OH
94	H	H	OCH ₃	당
95	H	H	OCH ₃	C-글리코실 화합물
96	H	F	H	OH
97	H	F	H	D-글루시톨

98	H	F	H	SO ₃ H
99	H	F	H	PO ₃ H ₂
100	H	F	H	CHO
101	H	F	H	COOH
102	H	F	H	CH ₂ OH
103	H	F	H	당
104	H	F	H	C-글리코실 화합물
105	H	F	OH	CHO
106	H	F	OH	COOH
107	H	F	OH	CH ₂ OH
108	H	F	OH	당
109	H	F	OH	C-글리코실 화합물
110	H	F	CH ₃	OH
111	H	F	CH ₃	D-글루시톨
112	H	F	CH ₃	SO ₃ H
113	H	F	CH ₃	PO ₃ H ₂
114	H	F	CH ₃	CHO
115	H	F	CH ₃	COOH
116	H	F	CH ₃	CH ₂ OH
117	H	F	CH ₃	당
118	H	F	CH ₃	C-글리코실 화합물
119	H	F	Cl	OH
120	H	F	Cl	D-글루시톨
121	H	F	Cl	SO ₃ H
122	H	F	Cl	PO ₃ H ₂
123	H	F	Cl	CHO
124	H	F	Cl	COOH
125	H	F	Cl	CH ₂ OH
126	H	F	Cl	당
127	H	F	Cl	C-글리코실 화합물
128	H	F	B(OH) ₂	OH
129	H	F	B(OH) ₂	D-글루시톨
130	H	F	B(OH) ₂	SO ₃ H
131	H	F	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
132	H	F	B(OH) ₂	CHO
133	H	F	B(OH) ₂	COOH
134	H	F	B(OH) ₂	CH ₂ OH

135	H	F	B(OH) ₂	당
136	H	F	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
137	H	F	SH	OH
138	H	F	SH	D-글루시톨
139	H	F	SH	SO ₃ H
140	H	F	SH	PO ₃ H ₂
141	H	F	SH	CHO
142	H	F	SH	COOH
143	H	F	SH	CH ₂ OH
144	H	F	SH	당
145	H	F	SH	C-글리코실 화합물
146	H	F	OCH ₃	OH
147	H	F	OCH ₃	D-글루시톨
148	H	F	OCH ₃	SO ₃ H
149	H	F	OCH ₃	PO ₃ H ₂
150	H	F	OCH ₃	CHO
151	H	F	OCH ₃	COOH
152	H	F	OCH ₃	CH ₂ OH
153	H	F	OCH ₃	당
154	H	F	OCH ₃	C-글리코실 화합물
155	H	Cl	H	OH
156	H	Cl	H	D-글루시톨
157	H	Cl	H	SO ₃ H
158	H	Cl	H	PO ₃ H ₂
159	H	Cl	H	CHO
160	H	Cl	H	COOH
161	H	Cl	H	CH ₂ OH
162	H	Cl	H	당
163	H	Cl	H	C-글리코실 화합물
164	H	Cl	OH	CHO
165	H	Cl	OH	COOH
166	H	Cl	OH	CH ₂ OH
167	H	Cl	OH	당
168	H	Cl	OH	C-글리코실 화합물
169	H	Cl	CH ₃	OH
170	H	Cl	CH ₃	D-글루시톨
171	H	Cl	CH ₃	SO ₃ H
172	H	Cl	CH ₃	PO ₃ H ₂

173	H	Cl	CH ₃	CHO
174	H	Cl	CH ₃	COOH
175	H	Cl	CH ₃	CH ₂ OH
176	H	Cl	CH ₃	당
177	H	Cl	CH ₃	C-글리코실 화합물
178	H	Cl	Cl	OH
179	H	Cl	Cl	D-글루시톨
180	H	Cl	Cl	SO ₃ H
181	H	Cl	Cl	PO ₃ H ₂
182	H	Cl	Cl	CHO
183	H	Cl	Cl	COOH
184	H	Cl	Cl	CH ₂ OH
185	H	Cl	Cl	당
186	H	Cl	Cl	C-글리코실 화합물
187	H	Cl	B(OH) ₂	OH
188	H	Cl	B(OH) ₂	D-글루시톨
189	H	Cl	B(OH) ₂	SO ₃ H
190	H	Cl	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
191	H	Cl	B(OH) ₂	CHO
192	H	Cl	B(OH) ₂	COOH
193	H	Cl	B(OH) ₂	CH ₂ OH
194	H	Cl	B(OH) ₂	당
195	H	Cl	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
196	H	Cl	SH	OH
197	H	Cl	SH	D-글루시톨
198	H	Cl	SH	SO ₃ H
199	H	Cl	SH	PO ₃ H ₂
200	H	Cl	SH	CHO
201	H	Cl	SH	COOH
202	H	Cl	SH	CH ₂ OH
203	H	Cl	SH	당
204	H	Cl	SH	C-글리코실 화합물
205	H	Cl	OCH ₃	OH
206	H	Cl	OCH ₃	D-글루시톨
207	H	Cl	OCH ₃	SO ₃ H
208	H	Cl	OCH ₃	PO ₃ H ₂
209	H	Cl	OCH ₃	CHO

210	H	Cl	OCH ₃	COOH
211	H	Cl	OCH ₃	CH ₂ OH
212	H	Cl	OCH ₃	당
213	H	Cl	OCH ₃	C-글리코실 화합물
214	H	CN	H	OH
215	H	CN	H	D-글루시톨
216	H	CN	H	SO ₃ H
217	H	CN	H	PO ₃ H ₂
218	H	CN	H	CHO
219	H	CN	H	COOH
220	H	CN	H	CH ₂ OH
221	H	CN	H	당
222	H	CN	H	C-글리코실 화합물
223	H	CN	OH	OH
224	H	CN	OH	D-글루시톨
225	H	CN	OH	SO ₃ H
226	H	CN	OH	PO ₃ H ₂
227	H	CN	OH	CHO
228	H	CN	OH	COOH
229	H	CN	OH	CH ₂ OH
230	H	CN	OH	당
231	H	CN	OH	C-글리코실 화합물
232	H	CN	CH ₃	OH
233	H	CN	CH ₃	D-글루시톨
234	H	CN	CH ₃	SO ₃ H
235	H	CN	CH ₃	PO ₃ H ₂
236	H	CN	CH ₃	CHO
237	H	CN	CH ₃	COOH
238	H	CN	CH ₃	CH ₂ OH
239	H	CN	CH ₃	당
240	H	CN	CH ₃	C-글리코실 화합물
241	H	CN	Cl	OH
242	H	CN	Cl	D-글루시톨
243	H	CN	Cl	SO ₃ H
244	H	CN	Cl	PO ₃ H ₂
245	H	CN	Cl	CHO
246	H	CN	Cl	COOH
247	H	CN	Cl	CH ₂ OH

248	H	CN	Cl	당
249	H	CN	Cl	C-글리코실 화합물
250	H	CN	B(OH) ₂	OH
251	H	CN	B(OH) ₂	D-글루시톨
252	H	CN	B(OH) ₂	SO ₃ H
253	H	CN	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
254	H	CN	B(OH) ₂	CHO
255	H	CN	B(OH) ₂	COOH
256	H	CN	B(OH) ₂	CH ₂ OH
257	H	CN	B(OH) ₂	당
258	H	CN	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
259	H	CN	SH	OH
260	H	CN	SH	D-글루시톨
261	H	CN	SH	SO ₃ H
262	H	CN	SH	PO ₃ H ₂
263	H	CN	SH	CHO
264	H	CN	SH	COOH
265	H	CN	SH	CH ₂ OH
266	H	CN	SH	당
267	H	CN	SH	C-글리코실 화합물
268	H	CN	OCH ₃	OH
269	H	CN	OCH ₃	D-글루시톨
270	H	CN	OCH ₃	SO ₃ H
271	H	CN	OCH ₃	PO ₃ H ₂
272	H	CN	OCH ₃	CHO
273	H	CN	OCH ₃	COOH
274	H	CN	OCH ₃	CH ₂ OH
275	H	CN	OCH ₃	당
276	H	CN	OCH ₃	C-글리코실 화합물
277	H	CH ₃ ^a	H	OH
278	H	CH ₃ ^a	H	D-글루시톨
279	H	CH ₃ ^a	H	SO ₃ H
280	H	CH ₃ ^a	H	PO ₃ H ₂
281	H	CH ₃ ^a	H	CHO
282	H	CH ₃ ^a	H	COOH
283	H	CH ₃ ^a	H	CH ₂ OH

284	H	CH ₃ ^a	H	당
285	H	CH ₃ ^a	H	C-글리코실 화합물
286	H	CH ₃ ^a	OH	OH
287	H	CH ₃ ^a	OH	D-글루시톨
288	H	CH ₃ ^a	OH	SO ₃ H
289	H	CH ₃ ^a	OH	PO ₃ H ₂
290	H	CH ₃ ^a	OH	CHO
291	H	CH ₃ ^a	OH	COOH
292	H	CH ₃ ^a	OH	CH ₂ OH
293	H	CH ₃ ^a	OH	당
294	H	CH ₃ ^a	OH	C-글리코실 화합물
295	H	CH ₃ ^a	CH ₃	OH
296	H	CH ₃ ^a	CH ₃	D-글루시톨
297	H	CH ₃ ^a	CH ₃	SO ₃ H
298	H	CH ₃ ^a	CH ₃	PO ₃ H ₂
299	H	CH ₃ ^a	CH ₃	CHO
300	H	CH ₃ ^a	CH ₃	COOH
301	H	CH ₃ ^a	CH ₃	CH ₂ OH
302	H	CH ₃ ^a	CH ₃	당
303	H	CH ₃ ^a	CH ₃	C-글리코실 화합물
304	H	CH ₃ ^a	Cl	OH
305	H	CH ₃ ^a	Cl	D-글루시톨
306	H	CH ₃ ^a	Cl	SO ₃ H
307	H	CH ₃ ^a	Cl	PO ₃ H ₂
308	H	CH ₃ ^a	Cl	CHO
309	H	CH ₃ ^a	Cl	COOH
310	H	CH ₃ ^a	Cl	CH ₂ OH
311	H	CH ₃ ^a	Cl	당
312	H	CH ₃ ^a	Cl	C-글리코실 화합물
313	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	OH
314	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	D-글루시톨
315	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	SO ₃ H

316	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
317	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CHO
318	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	COOH
319	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CH ₂ OH
320	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	당
321	H	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
322	H	CH ₃ ^a	SH	OH
323	H	CH ₃ ^a	SH	D-글루시톨
324	H	CH ₃ ^a	SH	SO ₃ H
325	H	CH ₃ ^a	SH	PO ₃ H ₂
326	H	CH ₃ ^a	SH	CHO
327	H	CH ₃ ^a	SH	COOH
328	H	CH ₃ ^a	SH	CH ₂ OH
329	H	CH ₃ ^a	SH	당
330	H	CH ₃ ^a	SH	C-글리코실 화합물
331	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	OH
332	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	D-글루시톨
333	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	SO ₃ H
334	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	PO ₃ H ₂
335	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	CHO
336	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	COOH
337	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	CH ₂ OH
338	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	당
339	H	CH ₃ ^a	OCH ₃	C-글리코실 화합물
340	H	OCH ₃ ^b	H	OH
341	H	OCH ₃ ^b	H	D-글루시톨
342	H	OCH ₃ ^b	H	SO ₃ H
343	H	OCH ₃ ^b	H	PO ₃ H ₂
344	H	OCH ₃ ^b	H	CHO
345	H	OCH ₃ ^b	H	COOH
346	H	OCH ₃ ^b	H	CH ₂ OH
347	H	OCH ₃ ^b	H	당
348	H	OCH ₃ ^b	H	C-글리코실 화합물

349	H	OCH ₃ ^b	OH	OH
350	H	OCH ₃ ^b	OH	D-글루시톨
351	H	OCH ₃ ^b	OH	SO ₃ H
352	H	OCH ₃ ^b	OH	PO ₃ H ₂
353	H	OCH ₃ ^b	OH	CHO
354	H	OCH ₃ ^b	OH	COOH
355	H	OCH ₃ ^b	OH	CH ₂ OH
356	H	OCH ₃ ^b	OH	당
357	H	OCH ₃ ^b	OH	C-글리코실 화합물
358	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	OH
359	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	D-글루시톨
360	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	SO ₃ H
361	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	PO ₃ H ₂
362	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	CHO
363	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	COOH
364	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	CH ₂ OH
365	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	당
366	H	OCH ₃ ^b	CH ₃	C-글리코실 화합물
367	H	OCH ₃ ^b	Cl	OH
368	H	OCH ₃ ^b	Cl	D-글루시톨
369	H	OCH ₃ ^b	Cl	SO ₃ H
370	H	OCH ₃ ^b	Cl	PO ₃ H ₂
371	H	OCH ₃ ^b	Cl	CHO
372	H	OCH ₃ ^b	Cl	COOH
373	H	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₂ OH
374	H	OCH ₃ ^b	Cl	당
375	H	OCH ₃ ^b	Cl	C-글리코실 화합물
376	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	OH
377	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	D-글루시톨
378	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	SO ₃ H
379	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
380	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CHO
381	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	COOH

382	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CH ₂ OH
383	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	당
384	H	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
385	H	OCH ₃ ^b	SH	OH
386	H	OCH ₃ ^b	SH	D-글루시톨
387	H	OCH ₃ ^b	SH	SO ₃ H
388	H	OCH ₃ ^b	SH	PO ₃ H ₂
389	H	OCH ₃ ^b	SH	CHO
390	H	OCH ₃ ^b	SH	COOH
391	H	OCH ₃ ^b	SH	CH ₂ OH
392	H	OCH ₃ ^b	SH	당
393	H	OCH ₃ ^b	SH	C-글리코실 화합물
394	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	OH
395	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	D-글루시톨
396	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	SO ₃ H
397	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	PO ₃ H ₂
398	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CHO
399	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	COOH
400	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CH ₂ OH
401	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	당
402	H	OCH ₃ ^b	OCH ₃	C-글리코실 화합물
403	F	H	H	OH
404	F	H	H	D-글루시톨
405	F	H	H	SO ₃ H
406	F	H	H	PO ₃ H ₂
407	F	H	H	CHO
408	F	H	H	COOH
409	F	H	H	CH ₂ OH
410	F	H	H	당
411	F	H	H	C-글리코실 화합물
412	F	H	OH	CHO
413	F	H	OH	COOH
414	F	H	OH	CH ₂ OH
415	F	H	OH	당
416	F	H	OH	C-글리코실 화합물

417	F	H	CH ₃	OH
418	F	H	CH ₃	D-글루시톨
419	F	H	CH ₃	SO ₃ H
420	F	H	CH ₃	PO ₃ H ₂
421	F	H	CH ₃	CHO
422	F	H	CH ₃	COOH
423	F	H	CH ₃	CH ₂ OH
424	F	H	CH ₃	당
425	F	H	CH ₃	C-글리코실 화합물
426	F	H	Cl	OH
427	F	H	Cl	D-글루시톨
428	F	H	Cl	SO ₃ H
429	F	H	Cl	PO ₃ H ₂
430	F	H	Cl	CHO
431	F	H	Cl	COOH
432	F	H	Cl	CH ₂ OH
433	F	H	Cl	당
434	F	H	Cl	C-글리코실 화합물
435	F	H	B(OH) ₂	OH
436	F	H	B(OH) ₂	D-글루시톨
437	F	H	B(OH) ₂	SO ₃ H
438	F	H	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
439	F	H	B(OH) ₂	CHO
440	F	H	B(OH) ₂	COOH
441	F	H	B(OH) ₂	CH ₂ OH
442	F	H	B(OH) ₂	당
443	F	H	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
444	F	H	SH	OH
445	F	H	SH	D-글루시톨
446	F	H	SH	SO ₃ H
447	F	H	SH	PO ₃ H ₂
448	F	H	SH	CHO
449	F	H	SH	COOH
450	F	H	SH	CH ₂ OH
451	F	H	SH	당
452	F	H	SH	C-글리코실 화합물
453	F	H	OCH ₃	OH

454	F	H	OCH ₃	D-글루시톨
455	F	H	OCH ₃	SO ₃ H
456	F	H	OCH ₃	PO ₃ H ₂
457	F	H	OCH ₃	CHO
458	F	H	OCH ₃	COOH
459	F	H	OCH ₃	CH ₂ OH
460	F	H	OCH ₃	당
461	F	H	OCH ₃	C-글리코실 화합물
462	F	F	H	OH
463	F	F	H	D-글루시톨
464	F	F	H	SO ₃ H
465	F	F	H	PO ₃ H ₂
466	F	F	H	CHO
467	F	F	H	COOH
468	F	F	H	CH ₂ OH
469	F	F	H	당
470	F	F	H	C-글리코실 화합물
471	F	F	OH	CHO
472	F	F	OH	COOH
473	F	F	OH	CH ₂ OH
474	F	F	OH	당
475	F	F	OH	C-글리코실 화합물
476	F	F	CH ₃	OH
477	F	F	CH ₃	D-글루시톨
478	F	F	CH ₃	SO ₃ H
479	F	F	CH ₃	PO ₃ H ₂
480	F	F	CH ₃	CHO
481	F	F	CH ₃	COOH
482	F	F	CH ₃	CH ₂ OH
483	F	F	CH ₃	당
484	F	F	CH ₃	C-글리코실 화합물
485	F	F	Cl	OH
486	F	F	Cl	D-글루시톨
487	F	F	Cl	SO ₃ H
488	F	F	Cl	PO ₃ H ₂
489	F	F	Cl	CHO
490	F	F	Cl	COOH

491	F	F	Cl	CH ₂ OH
492	F	F	Cl	당
493	F	F	Cl	C-글리코실 화합물
494	F	F	B(OH) ₂	OH
495	F	F	B(OH) ₂	D-글루시톨
496	F	F	B(OH) ₂	SO ₃ H
497	F	F	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
498	F	F	B(OH) ₂	CHO
499	F	F	B(OH) ₂	COOH
500	F	F	B(OH) ₂	CH ₂ OH
501	F	F	B(OH) ₂	당
502	F	F	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
503	F	F	SH	OH
504	F	F	SH	D-글루시톨
505	F	F	SH	SO ₃ H
506	F	F	SH	PO ₃ H ₂
507	F	F	SH	CHO
508	F	F	SH	COOH
509	F	F	SH	CH ₂ OH
510	F	F	SH	당
511	F	F	SH	C-글리코실 화합물
512	F	F	OCH ₃	OH
513	F	F	OCH ₃	D-글루시톨
514	F	F	OCH ₃	SO ₃ H
515	F	F	OCH ₃	PO ₃ H ₂
516	F	F	OCH ₃	CHO
517	F	F	OCH ₃	COOH
518	F	F	OCH ₃	CH ₂ OH
519	F	F	OCH ₃	당
520	F	F	OCH ₃	C-글리코실 화합물
521	F	Cl	H	OH
522	F	Cl	H	D-글루시톨
523	F	Cl	H	SO ₃ H
524	F	Cl	H	PO ₃ H ₂
525	F	Cl	H	CHO
526	F	Cl	H	COOH
527	F	Cl	H	CH ₂ OH

528	F	Cl	H	당
529	F	Cl	H	C-글리코실 화합물
530	F	Cl	OH	CHO
531	F	Cl	OH	COOH
532	F	Cl	OH	CH ₂ OH
533	F	Cl	OH	당
534	F	Cl	OH	C-글리코실 화합물
535	F	Cl	CH ₃	OH
536	F	Cl	CH ₃	D-글루시톨
537	F	Cl	CH ₃	SO ₃ H
538	F	Cl	CH ₃	PO ₃ H ₂
539	F	Cl	CH ₃	CHO
540	F	Cl	CH ₃	COOH
541	F	Cl	CH ₃	CH ₂ OH
542	F	Cl	CH ₃	당
543	F	Cl	CH ₃	C-글리코실 화합물
544	F	Cl	Cl	OH
545	F	Cl	Cl	D-글루시톨
546	F	Cl	Cl	SO ₃ H
547	F	Cl	Cl	PO ₃ H ₂
548	F	Cl	Cl	CHO
549	F	Cl	Cl	COOH
550	F	Cl	Cl	CH ₂ OH
551	F	Cl	Cl	당
552	F	Cl	Cl	C-글리코실 화합물
553	F	Cl	B(OH) ₂	OH
554	F	Cl	B(OH) ₂	D-글루시톨
555	F	Cl	B(OH) ₂	SO ₃ H
556	F	Cl	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
557	F	Cl	B(OH) ₂	CHO
558	F	Cl	B(OH) ₂	COOH
559	F	Cl	B(OH) ₂	CH ₂ OH
560	F	Cl	B(OH) ₂	당
561	F	Cl	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
562	F	Cl	SH	OH
563	F	Cl	SH	D-글루시톨
564	F	Cl	SH	SO ₃ H

565	F	Cl	SH	PO ₃ H ₂
566	F	Cl	SH	CHO
567	F	Cl	SH	COOH
568	F	Cl	SH	CH ₂ OH
569	F	Cl	SH	당
570	F	Cl	SH	C-글리코실 화합물
571	F	Cl	OCH ₃	OH
572	F	Cl	OCH ₃	D-글루시톨
573	F	Cl	OCH ₃	SO ₃ H
574	F	Cl	OCH ₃	PO ₃ H ₂
575	F	Cl	OCH ₃	CHO
576	F	Cl	OCH ₃	COOH
577	F	Cl	OCH ₃	CH ₂ OH
578	F	Cl	OCH ₃	당
579	F	Cl	OCH ₃	C-글리코실 화합물
580	F	CN	H	OH
581	F	CN	H	D-글루시톨
582	F	CN	H	SO ₃ H
583	F	CN	H	PO ₃ H ₂
584	F	CN	H	CHO
585	F	CN	H	COOH
586	F	CN	H	CH ₂ OH
587	F	CN	H	당
588	F	CN	H	C-글리코실 화합물
589	F	CN	OH	OH
590	F	CN	OH	D-글루시톨
591	F	CN	OH	SO ₃ H
592	F	CN	OH	PO ₃ H ₂
593	F	CN	OH	CHO
594	F	CN	OH	COOH
595	F	CN	OH	CH ₂ OH
596	F	CN	OH	당
597	F	CN	OH	C-글리코실 화합물
598	F	CN	CH ₃	OH
599	F	CN	CH ₃	D-글루시톨
600	F	CN	CH ₃	SO ₃ H
601	F	CN	CH ₃	PO ₃ H ₂
602	F	CN	CH ₃	CHO

603	F	CN	CH ₃	COOH
604	F	CN	CH ₃	CH ₂ OH
605	F	CN	CH ₃	당
606	F	CN	CH ₃	C-글리코실 화합물
607	F	CN	Cl	OH
608	F	CN	Cl	D-글루시톨
609	F	CN	Cl	SO ₃ H
610	F	CN	Cl	PO ₃ H ₂
611	F	CN	Cl	CHO
612	F	CN	Cl	COOH
613	F	CN	Cl	CH ₂ OH
614	F	CN	Cl	당
615	F	CN	Cl	C-글리코실 화합물
616	F	CN	B(OH) ₂	OH
617	F	CN	B(OH) ₂	D-글루시톨
618	F	CN	B(OH) ₂	SO ₃ H
619	F	CN	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
620	F	CN	B(OH) ₂	CHO
621	F	CN	B(OH) ₂	COOH
622	F	CN	B(OH) ₂	CH ₂ OH
623	F	CN	B(OH) ₂	당
624	F	CN	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
625	F	CN	SH	OH
626	F	CN	SH	D-글루시톨
627	F	CN	SH	SO ₃ H
628	F	CN	SH	PO ₃ H ₂
629	F	CN	SH	CHO
630	F	CN	SH	COOH
631	F	CN	SH	CH ₂ OH
632	F	CN	SH	당
633	F	CN	SH	C-글리코실 화합물
634	F	CN	OCH ₃	OH
635	F	CN	OCH ₃	D-글루시톨
636	F	CN	OCH ₃	SO ₃ H
637	F	CN	OCH ₃	PO ₃ H ₂
638	F	CN	OCH ₃	CHO
639	F	CN	OCH ₃	COOH

640	F	CN	OCH ₃	CH ₂ OH
641	F	CN	OCH ₃	당
642	F	CN	OCH ₃	C-글리코실 화합물
643	F	CH ₃ ^a	H	OH
644	F	CH ₃ ^a	H	D-글루시톨
645	F	CH ₃ ^a	H	SO ₃ H
646	F	CH ₃ ^a	H	PO ₃ H ₂
647	F	CH ₃ ^a	H	CHO
648	F	CH ₃ ^a	H	COOH
649	F	CH ₃ ^a	H	CH ₂ OH
650	F	CH ₃ ^a	H	당
651	F	CH ₃ ^a	H	C-글리코실 화합물
652	F	CH ₃ ^a	OH	OH
653	F	CH ₃ ^a	OH	D-글루시톨
654	F	CH ₃ ^a	OH	SO ₃ H
655	F	CH ₃ ^a	OH	PO ₃ H ₂
656	F	CH ₃ ^a	OH	CHO
657	F	CH ₃ ^a	OH	COOH
658	F	CH ₃ ^a	OH	CH ₂ OH
659	F	CH ₃ ^a	OH	당
660	F	CH ₃ ^a	OH	C-글리코실 화합물
661	F	CH ₃ ^a	CH ₃	OH
662	F	CH ₃ ^a	CH ₃	D-글루시톨
663	F	CH ₃ ^a	CH ₃	SO ₃ H
664	F	CH ₃ ^a	CH ₃	PO ₃ H ₂
665	F	CH ₃ ^a	CH ₃	CHO
666	F	CH ₃ ^a	CH ₃	COOH
667	F	CH ₃ ^a	CH ₃	CH ₂ OH
668	F	CH ₃ ^a	CH ₃	당
669	F	CH ₃ ^a	CH ₃	C-글리코실 화합물
670	F	CH ₃ ^a	Cl	OH
671	F	CH ₃ ^a	Cl	D-글루시톨
672	F	CH ₃ ^a	Cl	SO ₃ H

673	F	CH ₃ ^a	Cl	PO ₃ H ₂
674	F	CH ₃ ^a	Cl	CHO
675	F	CH ₃ ^a	Cl	COOH
676	F	CH ₃ ^a	Cl	CH ₂ OH
677	F	CH ₃ ^a	Cl	당
678	F	CH ₃ ^a	Cl	C-글리코실 화합물
679	F	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	OH
680	F	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	D-글루시톨
681	F	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	SO ₃ H
682	F	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
683	F	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CHO
684	F	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	COOH
685	F	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CH ₂ OH
686	F	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	당
687	F	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
688	F	CH ₃ ^a	SH	OH
689	F	CH ₃ ^a	SH	D-글루시톨
690	F	CH ₃ ^a	SH	SO ₃ H
691	F	CH ₃ ^a	SH	PO ₃ H ₂
692	F	CH ₃ ^a	SH	CHO
693	F	CH ₃ ^a	SH	COOH
694	F	CH ₃ ^a	SH	CH ₂ OH
695	F	CH ₃ ^a	SH	당
696	F	CH ₃ ^a	SH	C-글리코실 화합물
697	F	CH ₃ ^a	OCH ₃	OH
698	F	CH ₃ ^a	OCH ₃	D-글루시톨
699	F	CH ₃ ^a	OCH ₃	SO ₃ H
700	F	CH ₃ ^a	OCH ₃	PO ₃ H ₂
701	F	CH ₃ ^a	OCH ₃	CHO
702	F	CH ₃ ^a	OCH ₃	COOH
703	F	CH ₃ ^a	OCH ₃	CH ₂ OH
704	F	CH ₃ ^a	OCH ₃	당

705	F	CH ₃ ^a	OCH ₃	C-글리코실 화합물
706	F	OCH ₃ ^b	H	OH
707	F	OCH ₃ ^b	H	D-글루시톨
708	F	OCH ₃ ^b	H	SO ₃ H
709	F	OCH ₃ ^b	H	PO ₃ H ₂
710	F	OCH ₃ ^b	H	CHO
711	F	OCH ₃ ^b	H	COOH
712	F	OCH ₃ ^b	H	CH ₂ OH
713	F	OCH ₃ ^b	H	당
714	F	OCH ₃ ^b	H	C-글리코실 화합물
715	F	OCH ₃ ^b	OH	OH
716	F	OCH ₃ ^b	OH	D-글루시톨
717	F	OCH ₃ ^b	OH	SO ₃ H
718	F	OCH ₃ ^b	OH	PO ₃ H ₂
719	F	OCH ₃ ^b	OH	CHO
720	F	OCH ₃ ^b	OH	COOH
721	F	OCH ₃ ^b	OH	CH ₂ OH
722	F	OCH ₃ ^b	OH	당
723	F	OCH ₃ ^b	OH	C-글리코실 화합물
724	F	OCH ₃ ^b	CH ₃	OH
725	F	OCH ₃ ^b	CH ₃	D-글루시톨
726	F	OCH ₃ ^b	CH ₃	SO ₃ H
727	F	OCH ₃ ^b	CH ₃	PO ₃ H ₂
728	F	OCH ₃ ^b	CH ₃	CHO
729	F	OCH ₃ ^b	CH ₃	COOH
730	F	OCH ₃ ^b	CH ₃	CH ₂ OH
731	F	OCH ₃ ^b	CH ₃	당
732	F	OCH ₃ ^b	CH ₃	C-글리코실 화합물
733	F	OCH ₃ ^b	Cl	OH
734	F	OCH ₃ ^b	Cl	D-글루시톨
735	F	OCH ₃ ^b	Cl	SO ₃ H
736	F	OCH ₃ ^b	Cl	PO ₃ H ₂
737	F	OCH ₃ ^b	Cl	CHO
738	F	OCH ₃ ^b	Cl	COOH

739	F	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₂ OH
740	F	OCH ₃ ^b	Cl	당
741	F	OCH ₃ ^b	Cl	C-글리코실 화합물
742	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	OH
743	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	D-글루시톨
744	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	SO ₃ H
745	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
746	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CHO
747	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	COOH
748	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CH ₂ OH
749	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	당
750	F	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
751	F	OCH ₃ ^b	SH	OH
752	F	OCH ₃ ^b	SH	D-글루시톨
753	F	OCH ₃ ^b	SH	SO ₃ H
754	F	OCH ₃ ^b	SH	PO ₃ H ₂
755	F	OCH ₃ ^b	SH	CHO
756	F	OCH ₃ ^b	SH	COOH
757	F	OCH ₃ ^b	SH	CH ₂ OH
758	F	OCH ₃ ^b	SH	당
759	F	OCH ₃ ^b	SH	C-글리코실 화합물
760	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	OH
761	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	D-글루시톨
762	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	SO ₃ H
763	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	PO ₃ H ₂
764	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CHO
765	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	COOH
766	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CH ₂ OH
767	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	당
768	F	OCH ₃ ^b	OCH ₃	C-글리코실 화합물
769	Cl	H	H	OH
770	Cl	H	H	D-글루시톨
771	Cl	H	H	SO ₃ H
772	Cl	H	H	PO ₃ H ₂

773	Cl	H	H	CHO
774	Cl	H	H	COOH
775	Cl	H	H	CH ₂ OH
776	Cl	H	H	당
777	Cl	H	H	C-글리코실 화합물
778	Cl	H	OH	CHO
779	Cl	H	OH	COOH
780	Cl	H	OH	CH ₂ OH
781	Cl	H	OH	당
782	Cl	H	OH	C-글리코실 화합물
783	Cl	H	CH ₃	OH
784	Cl	H	CH ₃	D-글루시톨
785	Cl	H	CH ₃	SO ₃ H
786	Cl	H	CH ₃	PO ₃ H ₂
787	Cl	H	CH ₃	CHO
788	Cl	H	CH ₃	COOH
789	Cl	H	CH ₃	CH ₂ OH
790	Cl	H	CH ₃	당
791	Cl	H	CH ₃	C-글리코실 화합물
792	Cl	H	Cl	OH
793	Cl	H	Cl	D-글루시톨
794	Cl	H	Cl	SO ₃ H
795	Cl	H	Cl	PO ₃ H ₂
796	Cl	H	Cl	CHO
797	Cl	H	Cl	COOH
798	Cl	H	Cl	CH ₂ OH
799	Cl	H	Cl	당
800	Cl	H	Cl	C-글리코실 화합물
801	Cl	H	B(OH) ₂	OH
802	Cl	H	B(OH) ₂	D-글루시톨
803	Cl	H	B(OH) ₂	SO ₃ H
804	Cl	H	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
805	Cl	H	B(OH) ₂	CHO
806	Cl	H	B(OH) ₂	COOH
807	Cl	H	B(OH) ₂	CH ₂ OH
808	Cl	H	B(OH) ₂	당
809	Cl	H	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물

810	Cl	H	SH	OH
811	Cl	H	SH	D-글루시톨
812	Cl	H	SH	SO ₃ H
813	Cl	H	SH	PO ₃ H ₂
814	Cl	H	SH	CHO
815	Cl	H	SH	COOH
816	Cl	H	SH	CH ₂ OH
817	Cl	H	SH	당
818	Cl	H	SH	C-글리코실 화합물
819	Cl	H	OCH ₃	OH
820	Cl	H	OCH ₃	D-글루시톨
821	Cl	H	OCH ₃	SO ₃ H
822	Cl	H	OCH ₃	PO ₃ H ₂
823	Cl	H	OCH ₃	CHO
824	Cl	H	OCH ₃	COOH
825	Cl	H	OCH ₃	CH ₂ OH
826	Cl	H	OCH ₃	당
827	Cl	H	OCH ₃	C-글리코실 화합물
828	Cl	F	H	OH
829	Cl	F	H	D-글루시톨
830	Cl	F	H	SO ₃ H
831	Cl	F	H	PO ₃ H ₂
832	Cl	F	H	CHO
833	Cl	F	H	COOH
834	Cl	F	H	CH ₂ OH
835	Cl	F	H	당
836	Cl	F	H	C-글리코실 화합물
837	Cl	F	OH	CHO
838	Cl	F	OH	COOH
839	Cl	F	OH	CH ₂ OH
840	Cl	F	OH	당
841	Cl	F	OH	C-글리코실 화합물
842	Cl	F	CH ₃	OH
843	Cl	F	CH ₃	D-글루시톨
844	Cl	F	CH ₃	SO ₃ H
845	Cl	F	CH ₃	PO ₃ H ₂
846	Cl	F	CH ₃	CHO
847	Cl	F	CH ₃	COOH

848	Cl	F	CH ₃	CH ₂ OH
849	Cl	F	CH ₃	당
850	Cl	F	CH ₃	C-글리코실 화합물
851	Cl	F	Cl	OH
852	Cl	F	Cl	D-글루시톨
853	Cl	F	Cl	SO ₃ H
854	Cl	F	Cl	PO ₃ H ₂
855	Cl	F	Cl	CHO
856	Cl	F	Cl	COOH
857	Cl	F	Cl	CH ₂ OH
858	Cl	F	Cl	당
859	Cl	F	Cl	C-글리코실 화합물
860	Cl	F	B(OH) ₂	OH
861	Cl	F	B(OH) ₂	D-글루시톨
862	Cl	F	B(OH) ₂	SO ₃ H
863	Cl	F	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
864	Cl	F	B(OH) ₂	CHO
865	Cl	F	B(OH) ₂	COOH
866	Cl	F	B(OH) ₂	CH ₂ OH
867	Cl	F	B(OH) ₂	당
868	Cl	F	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
869	Cl	F	SH	OH
870	Cl	F	SH	D-글루시톨
871	Cl	F	SH	SO ₃ H
872	Cl	F	SH	PO ₃ H ₂
873	Cl	F	SH	CHO
874	Cl	F	SH	COOH
875	Cl	F	SH	CH ₂ OH
876	Cl	F	SH	당
877	Cl	F	SH	C-글리코실 화합물
878	Cl	F	OCH ₃	OH
879	Cl	F	OCH ₃	D-글루시톨
880	Cl	F	OCH ₃	SO ₃ H
881	Cl	F	OCH ₃	PO ₃ H ₂
882	Cl	F	OCH ₃	CHO
883	Cl	F	OCH ₃	COOH
884	Cl	F	OCH ₃	CH ₂ OH

885	Cl	F	OCH ₃	당
886	Cl	F	OCH ₃	C-글리코실 화합물
887	Cl	Cl	H	OH
888	Cl	Cl	H	D-글루시톨
889	Cl	Cl	H	SO ₃ H
890	Cl	Cl	H	PO ₃ H ₂
891	Cl	Cl	H	CHO
892	Cl	Cl	H	COOH
893	Cl	Cl	H	CH ₂ OH
894	Cl	Cl	H	당
895	Cl	Cl	H	C-글리코실 화합물
896	Cl	Cl	OH	CHO
897	Cl	Cl	OH	COOH
898	Cl	Cl	OH	CH ₂ OH
899	Cl	Cl	OH	당
900	Cl	Cl	OH	C-글리코실 화합물
901	Cl	Cl	CH ₃	OH
902	Cl	Cl	CH ₃	D-글루시톨
903	Cl	Cl	CH ₃	SO ₃ H
904	Cl	Cl	CH ₃	PO ₃ H ₂
905	Cl	Cl	CH ₃	CHO
906	Cl	Cl	CH ₃	COOH
907	Cl	Cl	CH ₃	CH ₂ OH
908	Cl	Cl	CH ₃	당
909	Cl	Cl	CH ₃	C-글리코실 화합물
910	Cl	Cl	Cl	OH
911	Cl	Cl	Cl	D-글루시톨
912	Cl	Cl	Cl	SO ₃ H
913	Cl	Cl	Cl	PO ₃ H ₂
914	Cl	Cl	Cl	CHO
915	Cl	Cl	Cl	COOH
916	Cl	Cl	Cl	CH ₂ OH
917	Cl	Cl	Cl	당
918	Cl	Cl	Cl	C-글리코실 화합물
919	Cl	Cl	B(OH) ₂	OH
920	Cl	Cl	B(OH) ₂	D-글루시톨
921	Cl	Cl	B(OH) ₂	SO ₃ H
922	Cl	Cl	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂

923	Cl	Cl	B(OH) ₂	CHO
924	Cl	Cl	B(OH) ₂	COOH
925	Cl	Cl	B(OH) ₂	CH ₂ OH
926	Cl	Cl	B(OH) ₂	당
927	Cl	Cl	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
928	Cl	Cl	SH	OH
929	Cl	Cl	SH	D-글루시톨
930	Cl	Cl	SH	SO ₃ H
931	Cl	Cl	SH	PO ₃ H ₂
932	Cl	Cl	SH	CHO
933	Cl	Cl	SH	COOH
934	Cl	Cl	SH	CH ₂ OH
935	Cl	Cl	SH	당
936	Cl	Cl	SH	C-글리코실 화합물
937	Cl	Cl	OCH ₃	OH
938	Cl	Cl	OCH ₃	D-글루시톨
939	Cl	Cl	OCH ₃	SO ₃ H
940	Cl	Cl	OCH ₃	PO ₃ H ₂
941	Cl	Cl	OCH ₃	CHO
942	Cl	Cl	OCH ₃	COOH
943	Cl	Cl	OCH ₃	CH ₂ OH
944	Cl	Cl	OCH ₃	당
945	Cl	Cl	OCH ₃	C-글리코실 화합물
946	Cl	CN	H	OH
947	Cl	CN	H	D-글루시톨
948	Cl	CN	H	SO ₃ H
949	Cl	CN	H	PO ₃ H ₂
950	Cl	CN	H	CHO
951	Cl	CN	H	COOH
952	Cl	CN	H	CH ₂ OH
953	Cl	CN	H	당
954	Cl	CN	H	C-글리코실 화합물
955	Cl	CN	OH	OH
956	Cl	CN	OH	D-글루시톨
957	Cl	CN	OH	SO ₃ H
958	Cl	CN	OH	PO ₃ H ₂
959	Cl	CN	OH	CHO
960	Cl	CN	OH	COOH

961	Cl	CN	OH	CH ₂ OH
962	Cl	CN	OH	당
963	Cl	CN	OH	C-글리코실 화합물
964	Cl	CN	CH ₃	OH
965	Cl	CN	CH ₃	D-글루시톨
966	Cl	CN	CH ₃	SO ₃ H
967	Cl	CN	CH ₃	PO ₃ H ₂
968	Cl	CN	CH ₃	CHO
969	Cl	CN	CH ₃	COOH
970	Cl	CN	CH ₃	CH ₂ OH
971	Cl	CN	CH ₃	당
972	Cl	CN	CH ₃	C-글리코실 화합물
973	Cl	CN	Cl	OH
974	Cl	CN	Cl	D-글루시톨
975	Cl	CN	Cl	SO ₃ H
976	Cl	CN	Cl	PO ₃ H ₂
977	Cl	CN	Cl	CHO
978	Cl	CN	Cl	COOH
979	Cl	CN	Cl	CH ₂ OH
980	Cl	CN	Cl	당
981	Cl	CN	Cl	C-글리코실 화합물
982	Cl	CN	B(OH) ₂	OH
983	Cl	CN	B(OH) ₂	D-글루시톨
984	Cl	CN	B(OH) ₂	SO ₃ H
985	Cl	CN	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
986	Cl	CN	B(OH) ₂	CHO
987	Cl	CN	B(OH) ₂	COOH
988	Cl	CN	B(OH) ₂	CH ₂ OH
989	Cl	CN	B(OH) ₂	당
990	Cl	CN	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
991	Cl	CN	SH	OH
992	Cl	CN	SH	D-글루시톨
993	Cl	CN	SH	SO ₃ H
994	Cl	CN	SH	PO ₃ H ₂
995	Cl	CN	SH	CHO
996	Cl	CN	SH	COOH
997	Cl	CN	SH	CH ₂ OH

998	Cl	CN	SH	당
999	Cl	CN	SH	C-글리코실 화합물
1000	Cl	CN	OCH ₃	OH
1001	Cl	CN	OCH ₃	D-글루시톨
1002	Cl	CN	OCH ₃	SO ₃ H
1003	Cl	CN	OCH ₃	PO ₃ H ₂
1004	Cl	CN	OCH ₃	CHO
1005	Cl	CN	OCH ₃	COOH
1006	Cl	CN	OCH ₃	CH ₂ OH
1007	Cl	CN	OCH ₃	당
1008	Cl	CN	OCH ₃	C-글리코실 화합물
1009	Cl	CH ₃ ^a	H	OH
1010	Cl	CH ₃ ^a	H	D-글루시톨
1011	Cl	CH ₃ ^a	H	SO ₃ H
1012	Cl	CH ₃ ^a	H	PO ₃ H ₂
1013	Cl	CH ₃ ^a	H	CHO
1014	Cl	CH ₃ ^a	H	COOH
1015	Cl	CH ₃ ^a	H	CH ₂ OH
1016	Cl	CH ₃ ^a	H	당
1017	Cl	CH ₃ ^a	H	C-글리코실 화합물
1018	Cl	CH ₃ ^a	OH	OH
1019	Cl	CH ₃ ^a	OH	D-글루시톨
1020	Cl	CH ₃ ^a	OH	SO ₃ H
1021	Cl	CH ₃ ^a	OH	PO ₃ H ₂
1022	Cl	CH ₃ ^a	OH	CHO
1023	Cl	CH ₃ ^a	OH	COOH
1024	Cl	CH ₃ ^a	OH	CH ₂ OH
1025	Cl	CH ₃ ^a	OH	당
1026	Cl	CH ₃ ^a	OH	C-글리코실 화합물
1027	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	OH
1028	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	D-글루시톨
1029	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	SO ₃ H
1030	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	PO ₃ H ₂
1031	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	CHO

1032	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	COOH
1033	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	CH ₂ OH
1034	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	당
1035	Cl	CH ₃ ^a	CH ₃	C-글리코실 화합물
1036	Cl	CH ₃ ^a	Cl	OH
1037	Cl	CH ₃ ^a	Cl	D-글루시톨
1038	Cl	CH ₃ ^a	Cl	SO ₃ H
1039	Cl	CH ₃ ^a	Cl	PO ₃ H ₂
1040	Cl	CH ₃ ^a	Cl	CHO
1041	Cl	CH ₃ ^a	Cl	COOH
1042	Cl	CH ₃ ^a	Cl	CH ₂ OH
1043	Cl	CH ₃ ^a	Cl	당
1044	Cl	CH ₃ ^a	Cl	C-글리코실 화합물
1045	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	OH
1046	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	D-글루시톨
1047	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	SO ₃ H
1048	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
1049	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CHO
1050	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	COOH
1051	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CH ₂ OH
1052	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	당
1053	Cl	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
1054	Cl	CH ₃ ^a	SH	OH
1055	Cl	CH ₃ ^a	SH	D-글루시톨
1056	Cl	CH ₃ ^a	SH	SO ₃ H
1057	Cl	CH ₃ ^a	SH	PO ₃ H ₂
1058	Cl	CH ₃ ^a	SH	CHO
1059	Cl	CH ₃ ^a	SH	COOH
1060	Cl	CH ₃ ^a	SH	CH ₂ OH
1061	Cl	CH ₃ ^a	SH	당
1062	Cl	CH ₃ ^a	SH	C-글리코실 화합물
1063	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	OH

1064	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	D-글루시톨
1065	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	SO ₃ H
1066	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	PO ₃ H ₂
1067	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	CHO
1068	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	COOH
1069	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	CH ₂ OH
1070	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	당
1071	Cl	CH ₃ ^a	OCH ₃	C-글리코실 화합물
1072	Cl	OCH ₃ ^b	H	OH
1073	Cl	OCH ₃ ^b	H	D-글루시톨
1074	Cl	OCH ₃ ^b	H	SO ₃ H
1075	Cl	OCH ₃ ^b	H	PO ₃ H ₂
1076	Cl	OCH ₃ ^b	H	CHO
1077	Cl	OCH ₃ ^b	H	COOH
1078	Cl	OCH ₃ ^b	H	CH ₂ OH
1079	Cl	OCH ₃ ^b	H	당
1080	Cl	OCH ₃ ^b	H	C-글리코실 화합물
1081	Cl	OCH ₃ ^b	OH	OH
1082	Cl	OCH ₃ ^b	OH	D-글루시톨
1083	Cl	OCH ₃ ^b	OH	SO ₃ H
1084	Cl	OCH ₃ ^b	OH	PO ₃ H ₂
1085	Cl	OCH ₃ ^b	OH	CHO
1086	Cl	OCH ₃ ^b	OH	COOH
1087	Cl	OCH ₃ ^b	OH	CH ₂ OH
1088	Cl	OCH ₃ ^b	OH	당
1089	Cl	OCH ₃ ^b	OH	C-글리코실 화합물
1090	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	OH
1091	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	D-글루시톨
1092	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	SO ₃ H
1093	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	PO ₃ H ₂
1094	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	CHO
1095	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	COOH
1096	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	CH ₂ OH

1097	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	당
1098	Cl	OCH ₃ ^b	CH ₃	C-글리코실 화합물
1099	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	OH
1100	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	D-글루시톨
1101	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	SO ₃ H
1102	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	PO ₃ H ₂
1103	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	CHO
1104	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	COOH
1105	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₂ OH
1106	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	당
1107	Cl	OCH ₃ ^b	Cl	C-글리코실 화합물
1108	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	OH
1109	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	D-글루시톨
1110	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	SO ₃ H
1111	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
1112	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CHO
1113	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	COOH
1114	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CH ₂ OH
1115	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	당
1116	Cl	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
1117	Cl	OCH ₃ ^b	SH	OH
1118	Cl	OCH ₃ ^b	SH	D-글루시톨
1119	Cl	OCH ₃ ^b	SH	SO ₃ H
1120	Cl	OCH ₃ ^b	SH	PO ₃ H ₂
1121	Cl	OCH ₃ ^b	SH	CHO
1122	Cl	OCH ₃ ^b	SH	COOH
1123	Cl	OCH ₃ ^b	SH	CH ₂ OH
1124	Cl	OCH ₃ ^b	SH	당
1125	Cl	OCH ₃ ^b	SH	C-글리코실 화합물
1126	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	OH
1127	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	D-글루시톨
1128	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	SO ₃ H
1129	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	PO ₃ H ₂

1130	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CHO
1131	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	COOH
1132	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CH ₂ OH
1133	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	당
1134	Cl	OCH ₃ ^b	OCH ₃	C-글리코실 화합물
1135	CN	H	H	OH
1136	CN	H	H	D-글루시톨
1137	CN	H	H	SO ₃ H
1138	CN	H	H	PO ₃ H ₂
1139	CN	H	H	CHO
1140	CN	H	H	COOH
1141	CN	H	H	CH ₂ OH
1142	CN	H	H	당
1143	CN	H	H	C-글리코실 화합물
1144	CN	H	OH	OH
1145	CN	H	OH	D-글루시톨
1146	CN	H	OH	SO ₃ H
1147	CN	H	OH	PO ₃ H ₂
1148	CN	H	OH	CHO
1149	CN	H	OH	COOH
1150	CN	H	OH	CH ₂ OH
1151	CN	H	OH	당
1152	CN	H	OH	C-글리코실 화합물
1153	CN	H	CH ₃	OH
1154	CN	H	CH ₃	D-글루시톨
1155	CN	H	CH ₃	SO ₃ H
1156	CN	H	CH ₃	PO ₃ H ₂
1157	CN	H	CH ₃	CHO
1158	CN	H	CH ₃	COOH
1159	CN	H	CH ₃	CH ₂ OH
1160	CN	H	CH ₃	당
1161	CN	H	CH ₃	C-글리코실 화합물
1162	CN	H	Cl	OH
1163	CN	H	Cl	D-글루시톨
1164	CN	H	Cl	SO ₃ H
1165	CN	H	Cl	PO ₃ H ₂
1166	CN	H	Cl	CHO

1167	CN	H	Cl	COOH
1168	CN	H	Cl	CH ₂ OH
1169	CN	H	Cl	당
1170	CN	H	Cl	C-글리코실 화합물
1171	CN	H	B(OH) ₂	OH
1172	CN	H	B(OH) ₂	D-글루시톨
1173	CN	H	B(OH) ₂	SO ₃ H
1174	CN	H	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
1175	CN	H	B(OH) ₂	CHO
1176	CN	H	B(OH) ₂	COOH
1177	CN	H	B(OH) ₂	CH ₂ OH
1178	CN	H	B(OH) ₂	당
1179	CN	H	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
1180	CN	H	SH	OH
1181	CN	H	SH	D-글루시톨
1182	CN	H	SH	SO ₃ H
1183	CN	H	SH	PO ₃ H ₂
1184	CN	H	SH	CHO
1185	CN	H	SH	COOH
1186	CN	H	SH	CH ₂ OH
1187	CN	H	SH	당
1188	CN	H	SH	C-글리코실 화합물
1189	CN	H	OCH ₃	OH
1190	CN	H	OCH ₃	D-글루시톨
1191	CN	H	OCH ₃	SO ₃ H
1192	CN	H	OCH ₃	PO ₃ H ₂
1193	CN	H	OCH ₃	CHO
1194	CN	H	OCH ₃	COOH
1195	CN	H	OCH ₃	CH ₂ OH
1196	CN	H	OCH ₃	당
1197	CN	H	OCH ₃	C-글리코실 화합물
1198	CN	F	H	OH
1199	CN	F	H	D-글루시톨
1200	CN	F	H	SO ₃ H
1201	CN	F	H	PO ₃ H ₂
1202	CN	F	H	CHO
1203	CN	F	H	COOH

1204	CN	F	H	CH ₂ OH
1205	CN	F	H	당
1206	CN	F	H	C-글리코실 화합물
1207	CN	F	OH	OH
1208	CN	F	OH	D-글루시톨
1209	CN	F	OH	SO ₃ H
1210	CN	F	OH	PO ₃ H ₂
1211	CN	F	OH	CHO
1212	CN	F	OH	COOH
1213	CN	F	OH	CH ₂ OH
1214	CN	F	OH	당
1215	CN	F	OH	C-글리코실 화합물
1216	CN	F	CH ₃	OH
1217	CN	F	CH ₃	D-글루시톨
1218	CN	F	CH ₃	SO ₃ H
1219	CN	F	CH ₃	PO ₃ H ₂
1220	CN	F	CH ₃	CHO
1221	CN	F	CH ₃	COOH
1222	CN	F	CH ₃	CH ₂ OH
1223	CN	F	CH ₃	당
1224	CN	F	CH ₃	C-글리코실 화합물
1225	CN	F	Cl	OH
1226	CN	F	Cl	D-글루시톨
1227	CN	F	Cl	SO ₃ H
1228	CN	F	Cl	PO ₃ H ₂
1229	CN	F	Cl	CHO
1230	CN	F	Cl	COOH
1231	CN	F	Cl	CH ₂ OH
1232	CN	F	Cl	당
1233	CN	F	Cl	C-글리코실 화합물
1234	CN	F	B(OH) ₂	OH
1235	CN	F	B(OH) ₂	D-글루시톨
1236	CN	F	B(OH) ₂	SO ₃ H
1237	CN	F	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
1238	CN	F	B(OH) ₂	CHO
1239	CN	F	B(OH) ₂	COOH
1240	CN	F	B(OH) ₂	CH ₂ OH

1241	CN	F	B(OH) ₂	당
1242	CN	F	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
1243	CN	F	SH	OH
1244	CN	F	SH	D-글루시톨
1245	CN	F	SH	SO ₃ H
1246	CN	F	SH	PO ₃ H ₂
1247	CN	F	SH	CHO
1248	CN	F	SH	COOH
1249	CN	F	SH	CH ₂ OH
1250	CN	F	SH	당
1251	CN	F	SH	C-글리코실 화합물
1252	CN	F	OCH ₃	OH
1253	CN	F	OCH ₃	D-글루시톨
1254	CN	F	OCH ₃	SO ₃ H
1255	CN	F	OCH ₃	PO ₃ H ₂
1256	CN	F	OCH ₃	CHO
1257	CN	F	OCH ₃	COOH
1258	CN	F	OCH ₃	CH ₂ OH
1259	CN	F	OCH ₃	당
1260	CN	F	OCH ₃	C-글리코실 화합물
1261	CN	Cl	H	OH
1262	CN	Cl	H	D-글루시톨
1263	CN	Cl	H	SO ₃ H
1264	CN	Cl	H	PO ₃ H ₂
1265	CN	Cl	H	CHO
1266	CN	Cl	H	COOH
1267	CN	Cl	H	CH ₂ OH
1268	CN	Cl	H	당
1269	CN	Cl	H	C-글리코실 화합물
1270	CN	Cl	OH	OH
1271	CN	Cl	OH	D-글루시톨
1272	CN	Cl	OH	SO ₃ H
1273	CN	Cl	OH	PO ₃ H ₂
1274	CN	Cl	OH	CHO
1275	CN	Cl	OH	COOH
1276	CN	Cl	OH	CH ₂ OH
1277	CN	Cl	OH	당
1278	CN	Cl	OH	C-글리코실 화합물

1279	CN	Cl	CH ₃	OH
1280	CN	Cl	CH ₃	D-글루시톨
1281	CN	Cl	CH ₃	SO ₃ H
1282	CN	Cl	CH ₃	PO ₃ H ₂
1283	CN	Cl	CH ₃	CHO
1284	CN	Cl	CH ₃	COOH
1285	CN	Cl	CH ₃	CH ₂ OH
1286	CN	Cl	CH ₃	당
1287	CN	Cl	CH ₃	C-글리코실 화합물
1288	CN	Cl	Cl	OH
1289	CN	Cl	Cl	D-글루시톨
1290	CN	Cl	Cl	SO ₃ H
1291	CN	Cl	Cl	PO ₃ H ₂
1292	CN	Cl	Cl	CHO
1293	CN	Cl	Cl	COOH
1294	CN	Cl	Cl	CH ₂ OH
1295	CN	Cl	Cl	당
1296	CN	Cl	Cl	C-글리코실 화합물
1297	CN	Cl	B(OH) ₂	OH
1298	CN	Cl	B(OH) ₂	D-글루시톨
1299	CN	Cl	B(OH) ₂	SO ₃ H
1300	CN	Cl	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
1301	CN	Cl	B(OH) ₂	CHO
1302	CN	Cl	B(OH) ₂	COOH
1303	CN	Cl	B(OH) ₂	CH ₂ OH
1304	CN	Cl	B(OH) ₂	당
1305	CN	Cl	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
1306	CN	Cl	SH	OH
1307	CN	Cl	SH	D-글루시톨
1308	CN	Cl	SH	SO ₃ H
1309	CN	Cl	SH	PO ₃ H ₂
1310	CN	Cl	SH	CHO
1311	CN	Cl	SH	COOH
1312	CN	Cl	SH	CH ₂ OH
1313	CN	Cl	SH	당
1314	CN	Cl	SH	C-글리코실 화합물
1315	CN	Cl	OCH ₃	OH

1316	CN	Cl	OCH ₃	D-글루시톨
1317	CN	Cl	OCH ₃	SO ₃ H
1318	CN	Cl	OCH ₃	PO ₃ H ₂
1319	CN	Cl	OCH ₃	CHO
1320	CN	Cl	OCH ₃	COOH
1321	CN	Cl	OCH ₃	CH ₂ OH
1322	CN	Cl	OCH ₃	당
1323	CN	Cl	OCH ₃	C-글리코실 화합물
1324	CN	CN	H	OH
1325	CN	CN	H	D-글루시톨
1326	CN	CN	H	SO ₃ H
1327	CN	CN	H	PO ₃ H ₂
1328	CN	CN	H	CHO
1329	CN	CN	H	COOH
1330	CN	CN	H	CH ₂ OH
1331	CN	CN	H	당
1332	CN	CN	H	C-글리코실 화합물
1333	CN	CN	OH	OH
1334	CN	CN	OH	D-글루시톨
1335	CN	CN	OH	SO ₃ H
1336	CN	CN	OH	PO ₃ H ₂
1337	CN	CN	OH	CHO
1338	CN	CN	OH	COOH
1339	CN	CN	OH	CH ₂ OH
1340	CN	CN	OH	당
1341	CN	CN	OH	C-글리코실 화합물
1342	CN	CN	CH ₃	OH
1343	CN	CN	CH ₃	D-글루시톨
1344	CN	CN	CH ₃	SO ₃ H
1345	CN	CN	CH ₃	PO ₃ H ₂
1346	CN	CN	CH ₃	CHO
1347	CN	CN	CH ₃	COOH
1348	CN	CN	CH ₃	CH ₂ OH
1349	CN	CN	CH ₃	당
1350	CN	CN	CH ₃	C-글리코실 화합물
1351	CN	CN	Cl	OH
1352	CN	CN	Cl	D-글루시톨

1353	CN	CN	Cl	SO ₃ H
1354	CN	CN	Cl	PO ₃ H ₂
1355	CN	CN	Cl	CHO
1356	CN	CN	Cl	COOH
1357	CN	CN	Cl	CH ₂ OH
1358	CN	CN	Cl	당
1359	CN	CN	Cl	C-글리코실 화합물
1360	CN	CN	B(OH) ₂	OH
1361	CN	CN	B(OH) ₂	D-글루시톨
1362	CN	CN	B(OH) ₂	SO ₃ H
1363	CN	CN	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
1364	CN	CN	B(OH) ₂	CHO
1365	CN	CN	B(OH) ₂	COOH
1366	CN	CN	B(OH) ₂	CH ₂ OH
1367	CN	CN	B(OH) ₂	당
1368	CN	CN	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
1369	CN	CN	SH	OH
1370	CN	CN	SH	D-글루시톨
1371	CN	CN	SH	SO ₃ H
1372	CN	CN	SH	PO ₃ H ₂
1373	CN	CN	SH	CHO
1374	CN	CN	SH	COOH
1375	CN	CN	SH	CH ₂ OH
1376	CN	CN	SH	당
1377	CN	CN	SH	C-글리코실 화합물
1378	CN	CN	OCH ₃	OH
1379	CN	CN	OCH ₃	D-글루시톨
1380	CN	CN	OCH ₃	SO ₃ H
1381	CN	CN	OCH ₃	PO ₃ H ₂
1382	CN	CN	OCH ₃	CHO
1383	CN	CN	OCH ₃	COOH
1384	CN	CN	OCH ₃	CH ₂ OH
1385	CN	CN	OCH ₃	당
1386	CN	CN	OCH ₃	C-글리코실 화합물
1387	CN	CH ₃ ^a	H	OH
1388	CN	CH ₃ ^a	H	D-글루시톨

1389	CN	CH ₃ ^a	H	SO ₃ H
1390	CN	CH ₃ ^a	H	PO ₃ H ₂
1391	CN	CH ₃ ^a	H	CHO
1392	CN	CH ₃ ^a	H	COOH
1393	CN	CH ₃ ^a	H	CH ₂ OH
1394	CN	CH ₃ ^a	H	당
1395	CN	CH ₃ ^a	H	C-글리코실 화합물
1396	CN	CH ₃ ^a	OH	OH
1397	CN	CH ₃ ^a	OH	D-글루시톨
1398	CN	CH ₃ ^a	OH	SO ₃ H
1399	CN	CH ₃ ^a	OH	PO ₃ H ₂
1400	CN	CH ₃ ^a	OH	CHO
1401	CN	CH ₃ ^a	OH	COOH
1402	CN	CH ₃ ^a	OH	CH ₂ OH
1403	CN	CH ₃ ^a	OH	당
1404	CN	CH ₃ ^a	OH	C-글리코실 화합물
1405	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	OH
1406	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	D-글루시톨
1407	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	SO ₃ H
1408	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	PO ₃ H ₂
1409	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	CHO
1410	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	COOH
1411	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	CH ₂ OH
1412	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	당
1413	CN	CH ₃ ^a	CH ₃	C-글리코실 화합물
1414	CN	CH ₃ ^a	Cl	OH
1415	CN	CH ₃ ^a	Cl	D-글루시톨
1416	CN	CH ₃ ^a	Cl	SO ₃ H
1417	CN	CH ₃ ^a	Cl	PO ₃ H ₂
1418	CN	CH ₃ ^a	Cl	CHO
1419	CN	CH ₃ ^a	Cl	COOH
1420	CN	CH ₃ ^a	Cl	CH ₂ OH

1421	CN	CH ₃ ^a	Cl	당
1422	CN	CH ₃ ^a	Cl	C-글리코실 화합물
1423	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	OH
1424	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	D-글루시톨
1425	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	SO ₃ H
1426	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
1427	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CHO
1428	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	COOH
1429	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CH ₂ OH
1430	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	당
1431	CN	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
1432	CN	CH ₃ ^a	SH	OH
1433	CN	CH ₃ ^a	SH	D-글루시톨
1434	CN	CH ₃ ^a	SH	SO ₃ H
1435	CN	CH ₃ ^a	SH	PO ₃ H ₂
1436	CN	CH ₃ ^a	SH	CHO
1437	CN	CH ₃ ^a	SH	COOH
1438	CN	CH ₃ ^a	SH	CH ₂ OH
1439	CN	CH ₃ ^a	SH	당
1440	CN	CH ₃ ^a	SH	C-글리코실 화합물
1441	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	OH
1442	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	D-글루시톨
1443	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	SO ₃ H
1444	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	PO ₃ H ₂
1445	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	CHO
1446	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	COOH
1447	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	CH ₂ OH
1448	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	당
1449	CN	CH ₃ ^a	OCH ₃	C-글리코실 화합물
1450	CN	OCH ₃ ^b	H	OH
1451	CN	OCH ₃ ^b	H	D-글루시톨
1452	CN	OCH ₃ ^b	H	SO ₃ H
1453	CN	OCH ₃ ^b	H	PO ₃ H ₂

1454	CN	OCH ₃ ^b	H	CHO
1455	CN	OCH ₃ ^b	H	COOH
1456	CN	OCH ₃ ^b	H	CH ₂ OH
1457	CN	OCH ₃ ^b	H	당
1458	CN	OCH ₃ ^b	H	C-글리코실 화합물
1459	CN	OCH ₃ ^b	OH	OH
1460	CN	OCH ₃ ^b	OH	D-글루시톨
1461	CN	OCH ₃ ^b	OH	SO ₃ H
1462	CN	OCH ₃ ^b	OH	PO ₃ H ₂
1463	CN	OCH ₃ ^b	OH	CHO
1464	CN	OCH ₃ ^b	OH	COOH
1465	CN	OCH ₃ ^b	OH	CH ₂ OH
1466	CN	OCH ₃ ^b	OH	당
1467	CN	OCH ₃ ^b	OH	C-글리코실 화합물
1468	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	OH
1469	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	D-글루시톨
1470	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	SO ₃ H
1471	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	PO ₃ H ₂
1472	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	CHO
1473	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	COOH
1474	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	CH ₂ OH
1475	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	당
1476	CN	OCH ₃ ^b	CH ₃	C-글리코실 화합물
1477	CN	OCH ₃ ^b	Cl	OH
1478	CN	OCH ₃ ^b	Cl	D-글루시톨
1479	CN	OCH ₃ ^b	Cl	SO ₃ H
1480	CN	OCH ₃ ^b	Cl	PO ₃ H ₂
1481	CN	OCH ₃ ^b	Cl	CHO
1482	CN	OCH ₃ ^b	Cl	COOH
1483	CN	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₂ OH
1484	CN	OCH ₃ ^b	Cl	당
1485	CN	OCH ₃ ^b	Cl	C-글리코실 화합물
1486	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	OH
1487	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	D-글루시톨

1488	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	SO ₃ H
1489	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
1490	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CHO
1491	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	COOH
1492	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CH ₂ OH
1493	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	당
1494	CN	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
1495	CN	OCH ₃ ^b	SH	OH
1496	CN	OCH ₃ ^b	SH	D-글루시톨
1497	CN	OCH ₃ ^b	SH	SO ₃ H
1498	CN	OCH ₃ ^b	SH	PO ₃ H ₂
1499	CN	OCH ₃ ^b	SH	CHO
1500	CN	OCH ₃ ^b	SH	COOH
1501	CN	OCH ₃ ^b	SH	CH ₂ OH
1502	CN	OCH ₃ ^b	SH	당
1503	CN	OCH ₃ ^b	SH	C-글리코실 화합물
1504	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	OH
1505	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	D-글루시톨
1506	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	SO ₃ H
1507	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	PO ₃ H ₂
1508	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CHO
1509	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	COOH
1510	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CH ₂ OH
1511	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	당
1512	CN	OCH ₃ ^b	OCH ₃	C-글리코실 화합물
1513	CH ₃ ^a	H	H	OH
1514	CH ₃ ^a	H	H	D-글루시톨
1515	CH ₃ ^a	H	H	SO ₃ H
1516	CH ₃ ^a	H	H	PO ₃ H ₂
1517	CH ₃ ^a	H	H	CHO
1518	CH ₃ ^a	H	H	COOH
1519	CH ₃ ^a	H	H	CH ₂ OH
1520	CH ₃ ^a	H	H	당

1521	CH ₃ ^a	H	H	C-글리코실 화합물
1522	CH ₃ ^a	H	OH	OH
1523	CH ₃ ^a	H	OH	D-글루시톨
1524	CH ₃ ^a	H	OH	SO ₃ H
1525	CH ₃ ^a	H	OH	PO ₃ H ₂
1526	CH ₃ ^a	H	OH	CHO
1527	CH ₃ ^a	H	OH	COOH
1528	CH ₃ ^a	H	OH	CH ₂ OH
1529	CH ₃ ^a	H	OH	당
1530	CH ₃ ^a	H	OH	C-글리코실 화합물
1531	CH ₃ ^a	H	CH ₃	OH
1532	CH ₃ ^a	H	CH ₃	D-글루시톨
1533	CH ₃ ^a	H	CH ₃	SO ₃ H
1534	CH ₃ ^a	H	CH ₃	PO ₃ H ₂
1535	CH ₃ ^a	H	CH ₃	CHO
1536	CH ₃ ^a	H	CH ₃	COOH
1537	CH ₃ ^a	H	CH ₃	CH ₂ OH
1538	CH ₃ ^a	H	CH ₃	당
1539	CH ₃ ^a	H	CH ₃	C-글리코실 화합물
1540	CH ₃ ^a	H	Cl	OH
1541	CH ₃ ^a	H	Cl	D-글루시톨
1542	CH ₃ ^a	H	Cl	SO ₃ H
1543	CH ₃ ^a	H	Cl	PO ₃ H ₂
1544	CH ₃ ^a	H	Cl	CHO
1545	CH ₃ ^a	H	Cl	COOH
1546	CH ₃ ^a	H	Cl	CH ₂ OH
1547	CH ₃ ^a	H	Cl	당
1548	CH ₃ ^a	H	Cl	C-글리코실 화합물
1549	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	OH
1550	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	D-글루시톨
1551	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	SO ₃ H
1552	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂

1553	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	CHO
1554	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	COOH
1555	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	CH ₂ OH
1556	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	당
1557	CH ₃ ^a	H	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
1558	CH ₃ ^a	H	SH	OH
1559	CH ₃ ^a	H	SH	D-글루시톨
1560	CH ₃ ^a	H	SH	SO ₃ H
1561	CH ₃ ^a	H	SH	PO ₃ H ₂
1562	CH ₃ ^a	H	SH	CHO
1563	CH ₃ ^a	H	SH	COOH
1564	CH ₃ ^a	H	SH	CH ₂ OH
1565	CH ₃ ^a	H	SH	당
1566	CH ₃ ^a	H	SH	C-글리코실 화합물
1567	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	OH
1568	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	D-글루시톨
1569	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	SO ₃ H
1570	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	PO ₃ H ₂
1571	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	CHO
1572	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	COOH
1573	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	CH ₂ OH
1574	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	당
1575	CH ₃ ^a	H	OCH ₃	C-글리코실 화합물
1576	CH ₃ ^a	F	H	OH
1577	CH ₃ ^a	F	H	D-글루시톨
1578	CH ₃ ^a	F	H	SO ₃ H
1579	CH ₃ ^a	F	H	PO ₃ H ₂
1580	CH ₃ ^a	F	H	CHO
1581	CH ₃ ^a	F	H	COOH
1582	CH ₃ ^a	F	H	CH ₂ OH
1583	CH ₃ ^a	F	H	당
1584	CH ₃ ^a	F	H	C-글리코실 화합물

1585	CH ₃ ^a	F	OH	OH
1586	CH ₃ ^a	F	OH	D-글루시톨
1587	CH ₃ ^a	F	OH	SO ₃ H
1588	CH ₃ ^a	F	OH	PO ₃ H ₂
1589	CH ₃ ^a	F	OH	CHO
1590	CH ₃ ^a	F	OH	COOH
1591	CH ₃ ^a	F	OH	CH ₂ OH
1592	CH ₃ ^a	F	OH	당
1593	CH ₃ ^a	F	OH	C-글리코실 화합물
1594	CH ₃ ^a	F	CH ₃	OH
1595	CH ₃ ^a	F	CH ₃	D-글루시톨
1596	CH ₃ ^a	F	CH ₃	SO ₃ H
1597	CH ₃ ^a	F	CH ₃	PO ₃ H ₂
1598	CH ₃ ^a	F	CH ₃	CHO
1599	CH ₃ ^a	F	CH ₃	COOH
1600	CH ₃ ^a	F	CH ₃	CH ₂ OH
1601	CH ₃ ^a	F	CH ₃	당
1602	CH ₃ ^a	F	CH ₃	C-글리코실 화합물
1603	CH ₃ ^a	F	Cl	OH
1604	CH ₃ ^a	F	Cl	D-글루시톨
1605	CH ₃ ^a	F	Cl	SO ₃ H
1606	CH ₃ ^a	F	Cl	PO ₃ H ₂
1607	CH ₃ ^a	F	Cl	CHO
1608	CH ₃ ^a	F	Cl	COOH
1609	CH ₃ ^a	F	Cl	CH ₂ OH
1610	CH ₃ ^a	F	Cl	당
1611	CH ₃ ^a	F	Cl	C-글리코실 화합물
1612	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	OH
1613	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	D-글루시톨
1614	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	SO ₃ H
1615	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
1616	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	CHO

1617	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	COOH
1618	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	CH ₂ OH
1619	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	당
1620	CH ₃ ^a	F	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
1621	CH ₃ ^a	F	SH	OH
1622	CH ₃ ^a	F	SH	D-글루시톨
1623	CH ₃ ^a	F	SH	SO ₃ H
1624	CH ₃ ^a	F	SH	PO ₃ H ₂
1625	CH ₃ ^a	F	SH	CHO
1626	CH ₃ ^a	F	SH	COOH
1627	CH ₃ ^a	F	SH	CH ₂ OH
1628	CH ₃ ^a	F	SH	당
1629	CH ₃ ^a	F	SH	C-글리코실 화합물
1630	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	OH
1631	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	D-글루시톨
1632	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	SO ₃ H
1633	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	PO ₃ H ₂
1634	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	CHO
1635	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	COOH
1636	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	CH ₂ OH
1637	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	당
1638	CH ₃ ^a	F	OCH ₃	C-글리코실 화합물
1639	CH ₃ ^a	Cl	H	OH
1640	CH ₃ ^a	Cl	H	D-글루시톨
1641	CH ₃ ^a	Cl	H	SO ₃ H
1642	CH ₃ ^a	Cl	H	PO ₃ H ₂
1643	CH ₃ ^a	Cl	H	CHO
1644	CH ₃ ^a	Cl	H	COOH
1645	CH ₃ ^a	Cl	H	CH ₂ OH
1646	CH ₃ ^a	Cl	H	당
1647	CH ₃ ^a	Cl	H	C-글리코실 화합물
1648	CH ₃ ^a	Cl	OH	OH

1649	CH ₃ ^a	Cl	OH	D-글루시톨
1650	CH ₃ ^a	Cl	OH	SO ₃ H
1651	CH ₃ ^a	Cl	OH	PO ₃ H ₂
1652	CH ₃ ^a	Cl	OH	CHO
1653	CH ₃ ^a	Cl	OH	COOH
1654	CH ₃ ^a	Cl	OH	CH ₂ OH
1655	CH ₃ ^a	Cl	OH	당
1656	CH ₃ ^a	Cl	OH	C-글리코실 화합물
1657	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	OH
1658	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	D-글루시톨
1659	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	SO ₃ H
1660	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	PO ₃ H ₂
1661	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	CHO
1662	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	COOH
1663	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	CH ₂ OH
1664	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	당
1665	CH ₃ ^a	Cl	CH ₃	C-글리코실 화합물
1666	CH ₃ ^a	Cl	Cl	OH
1667	CH ₃ ^a	Cl	Cl	D-글루시톨
1668	CH ₃ ^a	Cl	Cl	SO ₃ H
1669	CH ₃ ^a	Cl	Cl	PO ₃ H ₂
1670	CH ₃ ^a	Cl	Cl	CHO
1671	CH ₃ ^a	Cl	Cl	COOH
1672	CH ₃ ^a	Cl	Cl	CH ₂ OH
1673	CH ₃ ^a	Cl	Cl	당
1674	CH ₃ ^a	Cl	Cl	C-글리코실 화합물
1675	CH ₃ ^a	Cl	B(OH) ₂	OH
1676	CH ₃ ^a	Cl	B(OH) ₂	D-글루시톨
1677	CH ₃ ^a	Cl	B(OH) ₂	SO ₃ H
1678	CH ₃ ^a	Cl	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
1679	CH ₃ ^a	Cl	B(OH) ₂	CHO
1680	CH ₃ ^a	Cl	B(OH) ₂	COOH

1681	CH ₃ ^a	Cl	B(OH) ₂	CH ₂ OH
1682	CH ₃ ^a	Cl	B(OH) ₂	당
1683	CH ₃ ^a	Cl	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
1684	CH ₃ ^a	Cl	SH	OH
1685	CH ₃ ^a	Cl	SH	D-글루시톨
1686	CH ₃ ^a	Cl	SH	SO ₃ H
1687	CH ₃ ^a	Cl	SH	PO ₃ H ₂
1688	CH ₃ ^a	Cl	SH	CHO
1689	CH ₃ ^a	Cl	SH	COOH
1690	CH ₃ ^a	Cl	SH	CH ₂ OH
1691	CH ₃ ^a	Cl	SH	당
1692	CH ₃ ^a	Cl	SH	C-글리코실 화합물
1693	CH ₃ ^a	Cl	OCH ₃	OH
1694	CH ₃ ^a	Cl	OCH ₃	D-글루시톨
1695	CH ₃ ^a	Cl	OCH ₃	SO ₃ H
1696	CH ₃ ^a	Cl	OCH ₃	PO ₃ H ₂
1697	CH ₃ ^a	Cl	OCH ₃	CHO
1698	CH ₃ ^a	Cl	OCH ₃	COOH
1699	CH ₃ ^a	Cl	OCH ₃	CH ₂ OH
1700	CH ₃ ^a	Cl	OCH ₃	당
1701	CH ₃ ^a	Cl	OCH ₃	C-글리코실 화합물
1702	CH ₃ ^a	CN	H	OH
1703	CH ₃ ^a	CN	H	D-글루시톨
1704	CH ₃ ^a	CN	H	SO ₃ H
1705	CH ₃ ^a	CN	H	PO ₃ H ₂
1706	CH ₃ ^a	CN	H	CHO
1707	CH ₃ ^a	CN	H	COOH
1708	CH ₃ ^a	CN	H	CH ₂ OH
1709	CH ₃ ^a	CN	H	당
1710	CH ₃ ^a	CN	H	C-글리코실 화합물
1711	CH ₃ ^a	CN	OH	OH
1712	CH ₃ ^a	CN	OH	D-글루시톨

1713	CH ₃ ^a	CN	OH	SO ₃ H
1714	CH ₃ ^a	CN	OH	PO ₃ H ₂
1715	CH ₃ ^a	CN	OH	CHO
1716	CH ₃ ^a	CN	OH	COOH
1717	CH ₃ ^a	CN	OH	CH ₂ OH
1718	CH ₃ ^a	CN	OH	당
1719	CH ₃ ^a	CN	OH	C-글리코실 화합물
1720	CH ₃ ^a	CN	CH ₃	OH
1721	CH ₃ ^a	CN	CH ₃	D-글루시톨
1722	CH ₃ ^a	CN	CH ₃	SO ₃ H
1723	CH ₃ ^a	CN	CH ₃	PO ₃ H ₂
1724	CH ₃ ^a	CN	CH ₃	CHO
1725	CH ₃ ^a	CN	CH ₃	COOH
1726	CH ₃ ^a	CN	CH ₃	CH ₂ OH
1727	CH ₃ ^a	CN	CH ₃	당
1728	CH ₃ ^a	CN	CH ₃	C-글리코실 화합물
1729	CH ₃ ^a	CN	Cl	OH
1730	CH ₃ ^a	CN	Cl	D-글루시톨
1731	CH ₃ ^a	CN	Cl	SO ₃ H
1732	CH ₃ ^a	CN	Cl	PO ₃ H ₂
1733	CH ₃ ^a	CN	Cl	CHO
1734	CH ₃ ^a	CN	Cl	COOH
1735	CH ₃ ^a	CN	Cl	CH ₂ OH
1736	CH ₃ ^a	CN	Cl	당
1737	CH ₃ ^a	CN	Cl	C-글리코실 화합물
1738	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	OH
1739	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	D-글루시톨
1740	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	SO ₃ H
1741	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
1742	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	CHO
1743	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	COOH
1744	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	CH ₂ OH

1745	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	당
1746	CH ₃ ^a	CN	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
1747	CH ₃ ^a	CN	SH	OH
1748	CH ₃ ^a	CN	SH	D-글루시톨
1749	CH ₃ ^a	CN	SH	SO ₃ H
1750	CH ₃ ^a	CN	SH	PO ₃ H ₂
1751	CH ₃ ^a	CN	SH	CHO
1752	CH ₃ ^a	CN	SH	COOH
1753	CH ₃ ^a	CN	SH	CH ₂ OH
1754	CH ₃ ^a	CN	SH	당
1755	CH ₃ ^a	CN	SH	C-글리코실 화합물
1756	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	OH
1757	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	D-글루시톨
1758	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	SO ₃ H
1759	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	PO ₃ H ₂
1760	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	CHO
1761	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	COOH
1762	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	CH ₂ OH
1763	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	당
1764	CH ₃ ^a	CN	OCH ₃	C-글리코실 화합물
1765	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	OH
1766	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	D-글루시톨
1767	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	SO ₃ H
1768	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	PO ₃ H ₂
1769	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	CHO
1770	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	COOH
1771	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	CH ₂ OH
1772	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	당
1773	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	H	C-글리코실 화합물
1774	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	OH
1775	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	D-글루시톨
1776	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	SO ₃ H

1777	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	PO ₃ H ₂
1778	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	CHO
1779	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	COOH
1780	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	CH ₂ OH
1781	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	당
1782	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OH	C-글리코실 화합물
1783	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	OH
1784	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	D-글루시톨
1785	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	SO ₃ H
1786	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	PO ₃ H ₂
1787	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	CHO
1788	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	COOH
1789	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	CH ₂ OH
1790	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	당
1791	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	CH ₃	C-글리코실 화합물
1792	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	OH
1793	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	D-글루시톨
1794	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	SO ₃ H
1795	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	PO ₃ H ₂
1796	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	CHO
1797	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	COOH
1798	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	CH ₂ OH
1799	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	당
1800	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	Cl	C-글리코실 화합물
1801	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	OH
1802	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	D-글루시톨
1803	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	SO ₃ H
1804	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
1805	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CHO
1806	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	COOH
1807	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CH ₂ OH
1808	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	당

1809	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
1810	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	OH
1811	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	D-글루시톨
1812	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	SO ₃ H
1813	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	PO ₃ H ₂
1814	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	CHO
1815	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	COOH
1816	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	CH ₂ OH
1817	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	당
1818	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	SH	C-글리코실 화합물
1819	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	OH
1820	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	D-글루시톨
1821	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	SO ₃ H
1822	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	PO ₃ H ₂
1823	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	CHO
1824	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	COOH
1825	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	CH ₂ OH
1826	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	당
1827	CH ₃ ^a	CH ₃ ^a	OCH ₃	C-글리코실 화합물
1828	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	OH
1829	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	D-글루시톨
1830	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	SO ₃ H
1831	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	PO ₃ H ₂
1832	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	CHO
1833	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	COOH
1834	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	CH ₂ OH
1835	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	당
1836	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	H	C-글리코실 화합물
1837	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	OH
1838	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	D-글루시톨
1839	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	SO ₃ H
1840	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	PO ₃ H ₂

1841	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	CHO
1842	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	COOH
1843	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	CH ₂ OH
1844	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	당
1845	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OH	C-글리코실 화합물
1846	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	OH
1847	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	D-글루시톨
1848	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	SO ₃ H
1849	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	PO ₃ H ₂
1850	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	CHO
1851	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	COOH
1852	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	CH ₂ OH
1853	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	당
1854	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	CH ₃	C-글리코실 화합물
1855	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	OH
1856	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	D-글루시톨
1857	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	SO ₃ H
1858	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	PO ₃ H ₂
1859	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	CHO
1860	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	COOH
1861	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₂ OH
1862	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	당
1863	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	Cl	C-글리코실 화합물
1864	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	OH
1865	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	D-글루시톨
1866	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	SO ₃ H
1867	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
1868	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CHO
1869	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	COOH
1870	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CH ₂ OH
1871	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	당
1872	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물

1873	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	OH
1874	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	D-글루시톨
1875	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	SO ₃ H
1876	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	PO ₃ H ₂
1877	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	CHO
1878	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	COOH
1879	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	CH ₂ OH
1880	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	당
1881	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	SH	C-글리코실 화합물
1882	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	OH
1883	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	D-글루시톨
1884	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	SO ₃ H
1885	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	PO ₃ H ₂
1886	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CHO
1887	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	COOH
1888	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CH ₂ OH
1889	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	당
1890	CH ₃ ^a	OCH ₃ ^b	OCH ₃	C-글리코실 화합물
1891	OCH ₃ ^b	H	H	OH
1892	OCH ₃ ^b	H	H	D-글루시톨
1893	OCH ₃ ^b	H	H	SO ₃ H
1894	OCH ₃ ^b	H	H	PO ₃ H ₂
1895	OCH ₃ ^b	H	H	CHO
1896	OCH ₃ ^b	H	H	COOH
1897	OCH ₃ ^b	H	H	CH ₂ OH
1898	OCH ₃ ^b	H	H	당
1899	OCH ₃ ^b	H	H	C-글리코실 화합물
1900	OCH ₃ ^b	H	OH	OH
1901	OCH ₃ ^b	H	OH	D-글루시톨
1902	OCH ₃ ^b	H	OH	SO ₃ H
1903	OCH ₃ ^b	H	OH	PO ₃ H ₂
1904	OCH ₃ ^b	H	OH	CHO
1905	OCH ₃ ^b	H	OH	COOH

1906	OCH ₃ ^b	H	OH	CH ₂ OH
1907	OCH ₃ ^b	H	OH	당
1908	OCH ₃ ^b	H	OH	C-글리코실 화합물
1909	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	OH
1910	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	D-글루시톨
1911	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	SO ₃ H
1912	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	PO ₃ H ₂
1913	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	CHO
1914	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	COOH
1915	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	CH ₂ OH
1916	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	당
1917	OCH ₃ ^b	H	CH ₃	C-글리코실 화합물
1918	OCH ₃ ^b	H	Cl	OH
1919	OCH ₃ ^b	H	Cl	D-글루시톨
1920	OCH ₃ ^b	H	Cl	SO ₃ H
1921	OCH ₃ ^b	H	Cl	PO ₃ H ₂
1922	OCH ₃ ^b	H	Cl	CHO
1923	OCH ₃ ^b	H	Cl	COOH
1924	OCH ₃ ^b	H	Cl	CH ₂ OH
1925	OCH ₃ ^b	H	Cl	당
1926	OCH ₃ ^b	H	Cl	C-글리코실 화합물
1927	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	OH
1928	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	D-글루시톨
1929	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	SO ₃ H
1930	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
1931	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	CHO
1932	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	COOH
1933	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	CH ₂ OH
1934	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	당
1935	OCH ₃ ^b	H	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
1936	OCH ₃ ^b	H	SH	OH
1937	OCH ₃ ^b	H	SH	D-글루시톨
1938	OCH ₃ ^b	H	SH	SO ₃ H
1939	OCH ₃ ^b	H	SH	PO ₃ H ₂

1940	OCH ₃ ^b	H	SH	CHO
1941	OCH ₃ ^b	H	SH	COOH
1942	OCH ₃ ^b	H	SH	CH ₂ OH
1943	OCH ₃ ^b	H	SH	당
1944	OCH ₃ ^b	H	SH	C-글리코실 화합물
1945	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	OH
1946	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	D-글루시톨
1947	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	SO ₃ H
1948	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	PO ₃ H ₂
1949	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	CHO
1950	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	COOH
1951	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	CH ₂ OH
1952	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	당
1953	OCH ₃ ^b	H	OCH ₃	C-글리코실 화합물
1954	OCH ₃ ^b	F	H	OH
1955	OCH ₃ ^b	F	H	D-글루시톨
1956	OCH ₃ ^b	F	H	SO ₃ H
1957	OCH ₃ ^b	F	H	PO ₃ H ₂
1958	OCH ₃ ^b	F	H	CHO
1959	OCH ₃ ^b	F	H	COOH
1960	OCH ₃ ^b	F	H	CH ₂ OH
1961	OCH ₃ ^b	F	H	당
1962	OCH ₃ ^b	F	H	C-글리코실 화합물
1963	OCH ₃ ^b	F	OH	OH
1964	OCH ₃ ^b	F	OH	D-글루시톨
1965	OCH ₃ ^b	F	OH	SO ₃ H
1966	OCH ₃ ^b	F	OH	PO ₃ H ₂
1967	OCH ₃ ^b	F	OH	CHO
1968	OCH ₃ ^b	F	OH	COOH
1969	OCH ₃ ^b	F	OH	CH ₂ OH
1970	OCH ₃ ^b	F	OH	당
1971	OCH ₃ ^b	F	OH	C-글리코실 화합물
1972	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	OH
1973	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	D-글루시톨

1974	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	SO ₃ H
1975	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	PO ₃ H ₂
1976	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	CHO
1977	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	COOH
1978	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	CH ₂ OH
1979	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	당
1980	OCH ₃ ^b	F	CH ₃	C-글리코실 화합물
1981	OCH ₃ ^b	F	Cl	OH
1982	OCH ₃ ^b	F	Cl	D-글루시톨
1983	OCH ₃ ^b	F	Cl	SO ₃ H
1984	OCH ₃ ^b	F	Cl	PO ₃ H ₂
1985	OCH ₃ ^b	F	Cl	CHO
1986	OCH ₃ ^b	F	Cl	COOH
1987	OCH ₃ ^b	F	Cl	CH ₂ OH
1988	OCH ₃ ^b	F	Cl	당
1989	OCH ₃ ^b	F	Cl	C-글리코실 화합물
1990	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	OH
1991	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	D-글루시톨
1992	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	SO ₃ H
1993	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
1994	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	CHO
1995	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	COOH
1996	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	CH ₂ OH
1997	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	당
1998	OCH ₃ ^b	F	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
1999	OCH ₃ ^b	F	SH	OH
2000	OCH ₃ ^b	F	SH	D-글루시톨
2001	OCH ₃ ^b	F	SH	SO ₃ H
2002	OCH ₃ ^b	F	SH	PO ₃ H ₂
2003	OCH ₃ ^b	F	SH	CHO
2004	OCH ₃ ^b	F	SH	COOH
2005	OCH ₃ ^b	F	SH	CH ₂ OH
2006	OCH ₃ ^b	F	SH	당
2007	OCH ₃ ^b	F	SH	C-글리코실 화합물

2008	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	OH
2009	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	D-글루시톨
2010	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	SO ₃ H
2011	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	PO ₃ H ₂
2012	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	CHO
2013	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	COOH
2014	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	CH ₂ OH
2015	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	당
2016	OCH ₃ ^b	F	OCH ₃	C-글리코실 화합물
2017	OCH ₃ ^b	Cl	H	OH
2018	OCH ₃ ^b	Cl	H	D-글루시톨
2019	OCH ₃ ^b	Cl	H	SO ₃ H
2020	OCH ₃ ^b	Cl	H	PO ₃ H ₂
2021	OCH ₃ ^b	Cl	H	CHO
2022	OCH ₃ ^b	Cl	H	COOH
2023	OCH ₃ ^b	Cl	H	CH ₂ OH
2024	OCH ₃ ^b	Cl	H	당
2025	OCH ₃ ^b	Cl	H	C-글리코실 화합물
2026	OCH ₃ ^b	Cl	OH	OH
2027	OCH ₃ ^b	Cl	OH	D-글루시톨
2028	OCH ₃ ^b	Cl	OH	SO ₃ H
2029	OCH ₃ ^b	Cl	OH	PO ₃ H ₂
2030	OCH ₃ ^b	Cl	OH	CHO
2031	OCH ₃ ^b	Cl	OH	COOH
2032	OCH ₃ ^b	Cl	OH	CH ₂ OH
2033	OCH ₃ ^b	Cl	OH	당
2034	OCH ₃ ^b	Cl	OH	C-글리코실 화합물
2035	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	OH
2036	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	D-글루시톨
2037	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	SO ₃ H
2038	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	PO ₃ H ₂
2039	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	CHO
2040	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	COOH
2041	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	CH ₂ OH

2042	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	당
2043	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₃	C-글리코실 화합물
2044	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	OH
2045	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	D-글루시톨
2046	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	SO ₃ H
2047	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	PO ₃ H ₂
2048	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	CHO
2049	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	COOH
2050	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	CH ₂ OH
2051	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	당
2052	OCH ₃ ^b	Cl	Cl	C-글리코실 화합물
2053	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	OH
2054	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	D-글루시톨
2055	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	SO ₃ H
2056	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
2057	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	CHO
2058	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	COOH
2059	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	CH ₂ OH
2060	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	당
2061	OCH ₃ ^b	Cl	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
2062	OCH ₃ ^b	Cl	SH	OH
2063	OCH ₃ ^b	Cl	SH	D-글루시톨
2064	OCH ₃ ^b	Cl	SH	SO ₃ H
2065	OCH ₃ ^b	Cl	SH	PO ₃ H ₂
2066	OCH ₃ ^b	Cl	SH	CHO
2067	OCH ₃ ^b	Cl	SH	COOH
2068	OCH ₃ ^b	Cl	SH	CH ₂ OH
2069	OCH ₃ ^b	Cl	SH	당
2070	OCH ₃ ^b	Cl	SH	C-글리코실 화합물
2071	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	OH
2072	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	D-글루시톨
2073	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	SO ₃ H
2074	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	PO ₃ H ₂
2075	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	CHO

2076	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	COOH
2077	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	CH ₂ OH
2078	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	당
2079	OCH ₃ ^b	Cl	OCH ₃	C-글리코실 화합물
2080	OCH ₃ ^b	CN	H	OH
2081	OCH ₃ ^b	CN	H	D-글루시톨
2082	OCH ₃ ^b	CN	H	SO ₃ H
2083	OCH ₃ ^b	CN	H	PO ₃ H ₂
2084	OCH ₃ ^b	CN	H	CHO
2085	OCH ₃ ^b	CN	H	COOH
2086	OCH ₃ ^b	CN	H	CH ₂ OH
2087	OCH ₃ ^b	CN	H	당
2088	OCH ₃ ^b	CN	H	C-글리코실 화합물
2089	OCH ₃ ^b	CN	OH	OH
2090	OCH ₃ ^b	CN	OH	D-글루시톨
2091	OCH ₃ ^b	CN	OH	SO ₃ H
2092	OCH ₃ ^b	CN	OH	PO ₃ H ₂
2093	OCH ₃ ^b	CN	OH	CHO
2094	OCH ₃ ^b	CN	OH	COOH
2095	OCH ₃ ^b	CN	OH	CH ₂ OH
2096	OCH ₃ ^b	CN	OH	당
2097	OCH ₃ ^b	CN	OH	C-글리코실 화합물
2098	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	OH
2099	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	D-글루시톨
2100	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	SO ₃ H
2101	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	PO ₃ H ₂
2102	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	CHO
2103	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	COOH
2104	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	CH ₂ OH
2105	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	당
2106	OCH ₃ ^b	CN	CH ₃	C-글리코실 화합물
2107	OCH ₃ ^b	CN	Cl	OH
2108	OCH ₃ ^b	CN	Cl	D-글루시톨
2109	OCH ₃ ^b	CN	Cl	SO ₃ H

2110	OCH ₃ ^b	CN	Cl	PO ₃ H ₂
2111	OCH ₃ ^b	CN	Cl	CHO
2112	OCH ₃ ^b	CN	Cl	COOH
2113	OCH ₃ ^b	CN	Cl	CH ₂ OH
2114	OCH ₃ ^b	CN	Cl	당
2115	OCH ₃ ^b	CN	Cl	C-글리코실 화합물
2116	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	OH
2117	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	D-글루시톨
2118	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	SO ₃ H
2119	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
2120	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	CHO
2121	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	COOH
2122	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	CH ₂ OH
2123	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	당
2124	OCH ₃ ^b	CN	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
2125	OCH ₃ ^b	CN	SH	OH
2126	OCH ₃ ^b	CN	SH	D-글루시톨
2127	OCH ₃ ^b	CN	SH	SO ₃ H
2128	OCH ₃ ^b	CN	SH	PO ₃ H ₂
2129	OCH ₃ ^b	CN	SH	CHO
2130	OCH ₃ ^b	CN	SH	COOH
2131	OCH ₃ ^b	CN	SH	CH ₂ OH
2132	OCH ₃ ^b	CN	SH	당
2133	OCH ₃ ^b	CN	SH	C-글리코실 화합물
2134	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	OH
2135	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	D-글루시톨
2136	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	SO ₃ H
2137	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	PO ₃ H ₂
2138	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	CHO
2139	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	COOH
2140	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	CH ₂ OH
2141	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	당
2142	OCH ₃ ^b	CN	OCH ₃	C-글리코실 화합물
2143	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	OH

2144	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	D-글루시톨
2145	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	SO ₃ H
2146	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	PO ₃ H ₂
2147	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	CHO
2148	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	COOH
2149	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	CH ₂ OH
2150	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	당
2151	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	H	C-글리코실 화합물
2152	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	OH
2153	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	D-글루시톨
2154	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	SO ₃ H
2155	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	PO ₃ H ₂
2156	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	CHO
2157	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	COOH
2158	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	CH ₂ OH
2159	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	당
2160	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OH	C-글리코실 화합물
2161	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	OH
2162	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	D-글루시톨
2163	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	SO ₃ H
2164	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	PO ₃ H ₂
2165	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	CHO
2166	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	COOH
2167	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	CH ₂ OH
2168	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	당
2169	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	CH ₃	C-글리코실 화합물
2170	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	OH
2171	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	D-글루시톨
2172	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	SO ₃ H
2173	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	PO ₃ H ₂
2174	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	CHO
2175	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	COOH

2176	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	CH ₂ OH
2177	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	당
2178	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	Cl	C-글리코실 화합물
2179	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	OH
2180	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	D-글루시톨
2181	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	SO ₃ H
2182	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
2183	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CHO
2184	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	COOH
2185	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	CH ₂ OH
2186	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	당
2187	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
2188	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	OH
2189	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	D-글루시톨
2190	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	SO ₃ H
2191	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	PO ₃ H ₂
2192	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	CHO
2193	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	COOH
2194	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	CH ₂ OH
2195	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	당
2196	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	SH	C-글리코실 화합물
2197	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	OH
2198	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	D-글루시톨
2199	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	SO ₃ H
2200	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	PO ₃ H ₂
2201	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	CHO
2202	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	COOH
2203	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	CH ₂ OH
2204	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	당
2205	OCH ₃ ^b	CH ₃ ^a	OCH ₃	C-글리코실 화합물
2206	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	OH
2207	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	D-글루시톨
2208	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	SO ₃ H

2209	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	PO ₃ H ₂
2210	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	CHO
2211	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	COOH
2212	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	CH ₂ OH
2213	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	당
2214	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	H	C-글리코실 화합물
2215	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	OH
2216	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	D-글루시톨
2217	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	SO ₃ H
2218	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	PO ₃ H ₂
2219	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	CHO
2220	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	COOH
2221	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	CH ₂ OH
2222	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	당
2223	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OH	C-글리코실 화합물
2224	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	OH
2225	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	D-글루시톨
2226	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	SO ₃ H
2227	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	PO ₃ H ₂
2228	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	CHO
2229	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	COOH
2230	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	CH ₂ OH
2231	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	당
2232	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	CH ₃	C-글리코실 화합물
2233	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	OH
2234	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	D-글루시톨
2235	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	SO ₃ H
2236	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	PO ₃ H ₂
2237	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	CHO
2238	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	COOH
2239	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	CH ₂ OH
2240	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	당
2241	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	Cl	C-글리코실 화합물
2242	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	OH

2243	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	D-글루시톨
2244	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	SO ₃ H
2245	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	PO ₃ H ₂
2246	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CHO
2247	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	COOH
2248	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	CH ₂ OH
2249	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	당
2250	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	B(OH) ₂	C-글리코실 화합물
2251	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	OH
2252	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	D-글루시톨
2253	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	SO ₃ H
2254	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	PO ₃ H ₂
2255	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	CHO
2256	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	COOH
2257	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	CH ₂ OH
2258	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	당
2259	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	SH	C-글리코실 화합물
2260	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	OH
2261	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	D-글루시톨
2262	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	SO ₃ H
2263	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	PO ₃ H ₂
2264	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CHO
2265	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	COOH
2266	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	CH ₂ OH
2267	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	당
2268	OCH ₃ ^b	OCH ₃ ^b	OCH ₃	C-글리코실 화합물

^a 1, 2 또는 3 개의 F에 의해 임의로 치환됨

^b 2 또는 3 개의 F에 의해 임의로 치환됨

[표 4]

열 번호	R1	R2	R4	R5
1	오르토	오르토	3-	오르토
2	오르토	오르토	3-	메타
3	오르토	오르토	3-	파라
4	오르토	오르토	2-	오르토
5	오르토	오르토	2-	메타
6	오르토	오르토	2-	파라
7	오르토	메타	3-	오르토
8	오르토	메타	3-	메타
9	오르토	메타	3-	파라
10	오르토	메타	2-	오르토
11	오르토	메타	2-	메타
12	오르토	메타	2-	파라
13	오르토	파라	3-	오르토
14	오르토	파라	3-	메타
15	오르토	파라	3-	파라
16	오르토	파라	2-	오르토
17	오르토	파라	2-	메타
18	오르토	파라	2-	파라
19	메타	오르토	3-	오르토
20	메타	오르토	3-	메타
21	메타	오르토	3-	파라
22	메타	오르토	2-	오르토
23	메타	오르토	2-	메타
24	메타	오르토	2-	파라
25	메타	메타	3-	오르토
26	메타	메타	3-	메타
27	메타	메타	3-	파라
28	메타	메타	2-	오르토
29	메타	메타	2-	메타
30	메타	메타	2-	파라
31	메타	파라	3-	오르토
32	메타	파라	3-	메타
33	메타	파라	3-	파라
34	메타	파라	2-	오르토
35	메타	파라	2-	메타

36	메타	파라	2-	파라
37	파라	오르토	3-	오르토
38	파라	오르토	3-	메타
39	파라	오르토	3-	파라
40	파라	오르토	2-	오르토
41	파라	오르토	2-	메타
42	파라	오르토	2-	파라
43	파라	메타	3-	오르토
44	파라	메타	3-	메타
45	파라	메타	3-	파라
46	파라	메타	2-	오르토
47	파라	메타	2-	메타
48	파라	메타	2-	파라
49	파라	파라	3-	오르토
50	파라	파라	3-	메타
51	파라	파라	3-	파라
52	파라	파라	2-	오르토
53	파라	파라	2-	메타
54	파라	파라	2-	파라

【표 5】

표 4의 모든 열에 의해 한정되는 위치에 따른 화학식 VIII의 치환에 의해 개시되는 화합물들(이때 R1은 H이고, R2는 F이고, R4는 OH이고 R5는 OH이다, 즉 표 3, 1열)을 나타낸다.

1	(3R,4S)-4-(2',3-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
2	(3R,4S)-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
3	(3R,4S)-4-(3,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
4	(3R,4S)-4-(2,2'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
5	(3R,4S)-4-(2,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
6	(3R,4S)-4-(2,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
7	(3R,4S)-4-(2',3-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
8	(3R,4S)-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
9	(3R,4S)-4-(3,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
10	(3R,4S)-4-(2,2'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
11	(3R,4S)-4-(2,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
12	(3R,4S)-4-(2,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
13	(3R,4S)-4-(2',3-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
14	(3R,4S)-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온

15	(3R,4S)-4-(3,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
16	(3R,4S)-4-(2,2'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
17	(3R,4S)-4-(2,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
18	(3R,4S)-4-(2,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온

[표 6]

표 4의 모든 열에 의해 한정되는 위치에 따른 화학식 VIII의 치환에 의해 개시되는 화합물들(이때 R1은 H이고, R2는 F이고, R4는 OH이고 R5는 D-글루시톨이다, 즉 표 3, 2열)을 나타낸다.

1	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
2	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
3	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨
4	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
5	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
6	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨
7	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
8	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
9	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨
10	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
11	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
12	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨
13	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
14	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
15	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨
16	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
17	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
18	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨

[표 7]

표 4의 모든 열에 의해 한정되는 위치에 따른 화학식 VIII의 치환에 의해 개시되는 화합물들(이때 R1은 H이고, R2는 F이고, R4는 OH이고 R5는 SO3H이다, 즉 표 3, 3열)을 나타낸다.

1	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-설폰산
2	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-설폰산
3	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-설폰산
4	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-설폰산
5	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-설폰산
6	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-설폰산
7	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-설폰산
8	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-설폰산
9	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-설폰산
10	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-설폰산
11	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-설폰산
12	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-설폰산
13	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-설폰산
14	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-설폰산
15	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-설폰산
16	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-설폰산
17	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-설폰산
18	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-설폰산

[표 8]

표 4의 모든 열에 의해 한정되는 위치에 따른 화학식 VIII의 치환에 의해 개시되는 화합물들(이때 R1은 H이고, R2는 F이고, R4는 OH이고 R5는 PO3H2이다, 즉 표 3, 4열)을 나타낸다.

1	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일)포스폰산
2	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)포스폰산
3	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스폰산
4	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일)포스폰산

5	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일)포스포산
6	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일)포스포산
7	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일)포스포산
8	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)포스포산
9	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스포산
10	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일)포스포산
11	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일)포스포산
12	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일)포스포산
13	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일)포스포산
14	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)포스포산
15	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스포산
16	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일)포스포산
17	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일)포스포산
18	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일)포스포산

[표 9]

표 4의 모든 열에 의해 한정되는 위치에 따른 화학식 VIII의 치환에 의해 개시되는 화합물들(이때 R1은 H이고, R2는 H이고, R4는 OH이고 R5는 OH이다, 즉 표 3, 5열)을 나타낸다.

1	(3R,4S)-4-(2',3-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
2	(3R,4S)-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
3	(3R,4S)-4-(3,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
4	(3R,4S)-4-(2,2'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
5	(3R,4S)-4-(2,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
6	(3R,4S)-4-(2,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-1-페닐아제티딘-2-온

[표 10]

표 4의 모든 열에 의해 한정되는 위치에 따른 화학식 VIII의 치환에 의해 개시되는 화합물들(이때 R1은 H이고, R2는 H이고, R4는 OH이고 R5는 D-글루시톨이다, 즉 표 3, 6열)을 나타낸다.

1	(1S)-1,5-안하이드로-1-(3'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-2-일)-D-글루시톨
2	(1S)-1,5-안하이드로-1-(3'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루시톨
3	(1S)-1,5-안하이드로-1-(3'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)-D-글루시톨
4	(1S)-1,5-안하이드로-1-(2'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-2-일)-D-글루시톨
5	(1S)-1,5-안하이드로-1-(2'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)-D-글루시톨
6	(1S)-1,5-안하이드로-1-(2'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)-D-글루시톨

[표 11]

표 4의 모든 열에 의해 한정되는 위치에 따른 화학식 VIII의 치환에 의해 개시되는 화합물들(이때 R1은 H이고, R2는 H이고, R4는 OH이고 R5는 SO3H이다, 즉 표 3, 7열)을 나타낸다.

1	3'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-2-설폰산
2	3'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-설폰산
3	3'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-설폰산
4	2'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-2-설폰산
5	2'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-설폰산
6	2'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-설폰산

[표 12]

표 4의 모든 열에 의해 한정되는 위치에 따른 화학식 VIII의 치환에 의해 개시되는 화합물들(이때 R1은 H이고, R2는 H이고, R4는 OH이고 R5는 PO3H2이다, 즉 표 3, 8열)을 나타낸다.

1	(3'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-2-일)포스폰산
2	(3'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)포스폰산
3	(3'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)포스폰산
4	(2'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-2-일)포스폰산
5	(2'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)포스폰산
6	(2'-하이드록시-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)포스폰산

[표 13]

표 4의 모든 열에 의해 한정되는 위치에 따른 화학식 VIII의 치환에 의해 개시되는 화합물들(이때 R1은 H이고, R2는 Cl이고, R4는 OH이고 R5는 OH이다, 즉 표 3, 9열)을 나타낸다.

1	(3R,4S)-4-(2',3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
2	(3R,4S)-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
3	(3R,4S)-4-(3,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
4	(3R,4S)-4-(2,2'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
5	(3R,4S)-4-(2,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
6	(3R,4S)-4-(2,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
7	(3R,4S)-4-(2',3-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
8	(3R,4S)-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
9	(3R,4S)-4-(3,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
10	(3R,4S)-4-(2,2'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
11	(3R,4S)-4-(2,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
12	(3R,4S)-4-(2,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
13	(3R,4S)-4-(2',3-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
14	(3R,4S)-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
15	(3R,4S)-4-(3,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
16	(3R,4S)-4-(2,2'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
17	(3R,4S)-4-(2,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온
18	(3R,4S)-4-(2,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온

[표 14]

표 4의 모든 열에 의해 한정되는 위치에 따른 화학식 VIII의 치환에 의해 개시되는 화합물들(이때 R1은 H이고, R2는 Cl이고, R4는 OH이고 R5는 D-글루시톨이다, 즉 표 3, 10열)을 나타낸다.

1	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
2	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
3	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨

4	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
5	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
6	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨
7	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
8	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
9	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨
10	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
11	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
12	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨
13	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
14	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
15	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨
16	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
17	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
18	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨

[표 15]

표 4의 모든 열에 의해 한정되는 위치에 따른 화학식 VIII의 치환에 의해 개시되는 화합물들(이때 R1은 H이고, R2는 Cl이고, R4는 OH이고 R5는 SO3H이다, 즉 표 3, 11열)을 나타낸다.

1	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-설폰산
2	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-설폰산
3	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-설폰산
4	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-설폰산
5	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-설폰산
6	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-설폰산
7	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-설폰산
8	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-설폰산
9	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-설폰산

10	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-설폰산
11	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-설폰산
12	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-설폰산
13	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-설폰산
14	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-설폰산
15	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-설폰산
16	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-설폰산
17	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-설폰산
18	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-설폰산

[표 16]

표 4의 모든 열에 의해 한정되는 위치에 따른 화학식 VII의 치환에 의해 개시되는 화합물들(이때 R1은 H이고, R2는 Cl이고, R4는 OH이고 R5는 PO3H2이다, 즉 표 3, 12열)을 나타낸다.

1	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일) 포스폰산
2	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일) 포스폰산
3	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일) 포스폰산
4	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일) 포스폰산
5	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일) 포스폰산
6	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일) 포스폰산
7	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일) 포스폰산
8	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일) 포스폰산
9	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일) 포스폰산
10	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일) 포스폰산
11	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일) 포스폰산
12	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일) 포스폰산
13	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일) 포스폰산
14	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일) 포스폰산
15	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일) 포스폰산

16	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일)포스폰산
17	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일)포스폰산
18	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-클로로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일)포스폰산

[표 17]

표 4의 모든 열에 의해 한정되는 위치에 따른 화학식 VIII의 치환에 의해 개시되는 화합물들(이때 R1은 F이고, R2는 H이고, R4는 OH이고 R5는 OH이다, 즉 표 3, 13열)을 나타낸다.

1	(3R,4S)-4-(2',3-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온
2	(3R,4S)-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온
3	(3R,4S)-4-(3,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온
4	(3R,4S)-4-(2,2'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온
5	(3R,4S)-4-(2,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온
6	(3R,4S)-4-(2,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온
7	(3R,4S)-4-(2',3-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온
8	(3R,4S)-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온
9	(3R,4S)-4-(3,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온
10	(3R,4S)-4-(2,2'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온
11	(3R,4S)-4-(2,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온
12	(3R,4S)-4-(2,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온
13	(3R,4S)-4-(2',3-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온
14	(3R,4S)-4-(3,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온
15	(3R,4S)-4-(3,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온
16	(3R,4S)-4-(2,2'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온
17	(3R,4S)-4-(2,3'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온
18	(3R,4S)-4-(2,4'-디하이드록시비페닐-4-일)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]아제티딘-2-온

[표 18]

표 4의 모든 열에 의해 한정되는 위치에 따른 화학식 VIII의 치환에 의해 개시되는 화합물들(이때 R1은 F이고, R2는 H이고, R4는 OH이고 R5는 D-글루시톨이다, 즉 표 3, 14열)을 나타낸다

1	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
2	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
3	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨
4	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
5	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
6	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨
7	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
8	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
9	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨
10	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
11	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
12	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨
13	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
14	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
15	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨
16	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일)-D-글루시톨
17	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일)-D-글루시톨
18	(1S)-1,5-안하이드로-1-(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일)-D-글루시톨

[표 19]

표 4의 모든 열에 의해 한정되는 위치에 따른 화학식 VIII의 치환에 의해 개시되는 화합물들(이때 R1은 F이고, R2는 H이고, R4는 OH이고 R5는 SO3H이다, 즉 표 3, 15열)을 나타낸다.

1	4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-설폰산
2	4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-설폰산
3	4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-설폰산
4	4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-설폰산
5	4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-설폰산

6	4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-설폰산
7	4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-설폰산
8	4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-설폰산
9	4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-설폰산
10	4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-설폰산
11	4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-설폰산
12	4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-설폰산
13	4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-설폰산
14	4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-설폰산
15	4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-설폰산
16	4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-설폰산
17	4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-설폰산
18	4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-설폰산

[표 20]

표 4의 모든 열에 의해 한정되는 위치에 따른 화학식 VIII의 치환에 의해 개시되는 화합물들(이때 R1은 F이고, R2는 H이고, R4는 OH이고 R5는 PO3H2이다, 즉 표 3, 16열)을 나타낸다.

1	(4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일)포스폰산
2	(4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)포스폰산
3	(4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스폰산
4	(4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일)포스폰산
5	(4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일)포스폰산
6	(4'-{(2S,3R)-1-(2-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일)포스폰산
7	(4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일)포스폰산
8	(4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)포스폰산
9	(4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스폰산
10	(4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일)포스폰산
11	(4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일)포스폰산

12	(4'-{(2S,3R)-1-(3-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일)포스폰산
13	(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-2-일)포스폰산
14	(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)포스폰산
15	(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스폰산
16	(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-2-일)포스폰산
17	(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-3-일)포스폰산
18	(4'-{(2S,3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-옥소아제티딘-2-일}-2'-하이드록시비페닐-4-일)포스폰산