

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 513/04

(11) 공개번호 특2001-0041814
(43) 공개일자 2001년05월25일

(21) 출원번호	10-2000-7010093	(87) 국제공개번호	WO 1999/46267
(22) 출원일자	2000년09월09일	(87) 국제공개일자	1999년09월16일
번역문제출일자	2000년09월09일		
(86) 국제출원번호	PCT/DK1999/00121		
(86) 국제출원출원일자	1999년03월11일		
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 가나 감비아 케냐 레소토 말라위 수단 시에라리온 스와질랜드 우간다 짐바브웨 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 사이프러스 독일 덴마크 스 페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모 나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카 메룬 가봉 기네 기네비소 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 아랍에미리트 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리 아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그레나다 그루지야 가나 감비아 크로아티아 헝 가리 인도네시아 이스라엘 인도 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북 한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽 고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 포르투갈 루마니아 러 시아 수단 스웨덴 싱가포르 슬로베니아 슬로바키아 시에라리온 타지 키스탄 투르크메니스탄 터키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 우즈베키스탄 베트남 유고슬라비아 짐바브웨		
(30) 우선권 주장	344/98 1998년03월12일 덴마크(DK) 480/98 1998년04월03일 덴마크(DK) PA199800938 1998년07월15일 덴마크(DK) PA199801385 1998년10월28일 덴마크(DK) PA199801612 1998년12월07일 덴마크(DK)		
(71) 출원인	노보 노르디스크 에이/에스 한센 핀 베네드, 안네 제헤르, 웨이콥 마리아 느 덴마크 디케이-2880 박스바에르트 노보 알레온토젠 코포레이션		
(72) 발명자	미국 캘리포니아 92009 칼스바드 엘 카미노 리얼 6451 윌러 니엘스 페테르 훈달 덴마크 디케이-2100 코펜하겐 외 3 미드테르몰렌 4 안데르센 헨리크 수네 덴마크 디케이-2800 링비 구스타브 아돌프스베이 2 이베르센 라르스 포그흐 덴마크 디케이-2840 홀테 지아이. 홀테 그래스담멘 10 올센 올레 흐빌스테드 덴마크 디케이-2700 브윈스회즈 배케스코브베이 38 브래네르 스벤 덴마크 디케이-2800 링비 베드 스메데바켄 7에이 홀스워스 다니엘 데일		

미국 캘리포니아 92129 샌디에고 차볼라 로드 9462

바키르 파리드

미국 캘리포니아 92120 샌디에고 콜리지 애비뉴 5757 아파트 먼트 에이

저지 루크 밀번

미국 캘리포니아 92037 라졸라 보네어 웨이 6441/2

엑스 프랭크 어반

미국 캘리포니아 92027 에스콘디도 버취 애비뉴 1250

존스 토드 케빈

미국 캘리포니아 92075 솔라나 비취 말뷰 드라이브 546

리프카 윌리엄 찰즈

미국 캘리포니아 92131 샌디에고 레드록 드라이브 10819

제 유

미국 캘리포니아 92129 샌디에고 브릭켈라 스트리트 12455

유에다 로이 데루유키

미국 캘리포니아 92122 샌디에고 토스카나 웨이 5385 아파트 먼트 342

(74) 대리인

장용식, 박종혁, 장두현

심사청구 : 없음

(54) 단백질 티로신 포스파타제 (PTPASES)의 조절제

요약

본 발명은, 새로운 화합물, 새로운 조성물, 그것의 사용 및 그것의 생산을 위한 방법에 관한 것인데, 그러한 화합물은, PTP1B, CD45, SHP-1, SHP-2, PTP α , LAR 및 HePTP 또는 유사한 것과 같은 단백질 티로신 포스파타제(PTPase)의 약리학적으로 유용한 억제제이다. 그 화합물은, 유형 I 당뇨병, 유형 II 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 인슐린 저항성, 비만, 응고체계의 기능장애를 가지는 자가면역을 포함하는 면역 기능장애, 천식을 포함하는 알레르기성 질환, 골다공증, 암과 건선을 포함하는 증식성 장애, 성장호르몬의 감소되거나 증가된 합성이나 효과를 가지는 질병, 성장호르몬의 방출 또는 성장호르몬에 대한 반응을 조절하는 호르몬이나 사이토카인의 감소되거나 증가된 합성을 가지는 질병, 알츠하이머병과 정신분열증을 포함하는 뇌의 질병, 및 전염성 질병의 치료에 있어서 유용하다.

색인어

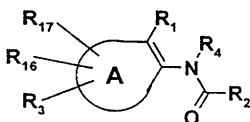
단백질 티로신 포스파타제(PTPase), 억제제

명세서

기술분야

본 발명은 새로운 화합물, 그것의 조제를 위한 방법, 그 화합물을 포함하는 조성물, 의약으로서의 이 화합물의 사용, 및 요법에 있어서의 그것의 사용에 관한 것이고, 이때 화학식 1의 그러한 화합물은, PTP1B, CD45, SHP-1, SHP-2, PTP α , LAR 및 HePTP 또는 유사한 것과 같은 단백질 티로신 포스파타제(PTPase)의 약리학적으로 유용한 억제제이다.

화학식 1



이 화학식에서, A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₆ 및 R₁₇이 하기에서 보다 충분히 정의된다. PTPase가 대사, 성장, 증식 및 분화와 연관된 기본적인 세포의 신호화 메카니즘(signaling mechanism)의 세포내의 조정과 조절에서 주요한 역할을 한다는 것이 밝혀져 왔다(Flint 등, The EMBO J. 12:1937-46(1993); Ficsher 등, Science 253:401-6(1991)). 티로신 포스파타제의 과잉발현이나 변화된 활성은 또한 다양한 질병의 증상과 진행에 기여할 수 있다(Wiener, 등, J. Natl. cancer Inst. 86:372-8(1994); Hunter와 Cooper, Ann. Rev. Biochem, 54:897-930 (1985)). 더우기, 이 PTPase의 억제제 당뇨병 유형 I과 II, 자가면역성질환, 급성 및 만성 염증, 골다공증 및 다양한 형태의 암과 같은 어떤 유형의 질병들을 치료하는 것을 도울 수 있을

것이라는 것을 제안하는 증거가 증가하고 있다.

배경기술

단백질 인산화는 현재 세포 기능의 상이한 단계중에 세포에 의해 신호를 유도하기 위하여 활용되는 중요한 메카니즘으로서 널리 인지되어 있다 (Fischer et al., Science 253:401-406, 1991; Flint et al., EMBO J. 12:1937-1946, 1993). 여기에는 최소한 두가지 부류의 포스파타제가 있다: (1) 세린 또는 트레오닌 부분에 포스페이트 기(들)을 함유하고 있는 단백질 (또는 펩티드)를 탈포스포릴화시키는 포스파타제 (Ser/Thr 포스파타제로 불림) 및 (2) 아미노산 티로신으로부터 포스페이트기(들)을 제거하는 포스파타제 (단백질 티로신 포스파타제 또는 PTPase 로 언급됨).

PTPase 는 두가지 그룹: a) 세포내 또는 비경막성 PTPase 및 b) 수용체-형 또는 경막성 PTPase로 분류될 수 있는 효소의 한 패밀리이다.

세포내 PTPase: 대부분의 공지된 세포내 유형의 PTPase 들은 220 내지 240 개의 아미노산 잔기로 구성되는, 하나의 보존되어 있는 촉매활성을 나타내는 PTPase 도메인을 함유하고 있다. PTPase 도메인 바깥쪽의 영역은 세포내 PTPase를 세포내적으로 위치시키는데 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다 (Mauro, L.J. and Dixon, J.E. TIBS 19:151-155, 1994). 첫 번째로 정제되고 특성이 확인된 세포내 PTPase는 사람의 태반에서 분리된 PTP1B 였다 (Tonks et al., J. Biol. Chem. 263:6722-6730, 1988). 그 후 바로 PTP1B 는 클론되었다 (Charbonneau et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:5252-5256, 1989; Chernoff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2735-2789, 1989). 세포내 PTPase의 다른 실례로는 다음과 같은 것들이 있다: (1) T-세포 PTPase (Cool et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:5257-5261, 1989), (2) 쥐뇌의 PTPase (Guan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1501-1502, 1990), (3) 뉴론성 포스파타제 STEP (Lombroso et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:7242-7246, 1991), (4) 에즈린 (ezrin)-도메인 함유 PTPase: PTPMEG1 (Gu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:5867-5871, 1991), PTPH1 (Yang and Tonks, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:5949-5953, 1991), PTPD1 및 PTPD2 (Moller et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:7477-7481, 1994), FAP-1/BAS (Sato et al., Science 268:411-415, 1995; Banville et al., J. Biol. Chem. 269:22320-22327, 1994; Maekawa et al., FEBS Letters 337:200-206, 1994), 및 SH2 도메인 함유 PTPase: PTP1C/SH-PTP1/SHP-1 (Plutzky et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:1123-1127, 1992; Shen et al., Nature Lond. 352:736-739, 1991) 및 PTP1D/Syp/SH-PTP2/SHP-2 (Vogel et al., Science 259:1611-1614, 1993; Feng et al., Science 259:1607-1611, 1993; Bastein et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 196:124-133, 1993).

저분자량의 포스포티로신-단백질 포스파타제 (LMW-PTPase)는 상술된 세포내 PTPase에 대해 매우 적은 서열 동일성을 나타낸다. 그러나, 이 효소는 다음의 특성들 때문에 PTPase 패밀리에 속한다: (i) 이 효소는 PTPase 활성 부위 모티프: Cys-Xxx-Xxx-Xxx-Xxx-Arg (Cirri et al., Eur. J. Biochem. 214:647-657, 1993)를 가지고 있다; (ii) 이 Cys 잔기는 '고전적인' PTPase를 사용했을 때와 유사한 촉매 반응중에 포스포-중간체를 형성한다 (Cirri et al., 상기 동일 문헌; Chiarugi et al., FEBS Lett 310:9-12, 1992); (iii) 분자의 전체적인 접힘 형태는 PTP1B 와 Yersinia PTP의 그것과 놀라울 정도의 유사성을 나타낸다 (Su et al., Nature 370:575-578, 1994).

수용체-형 PTPase는 a) 잠재적인 리간드-결합 세포외재성 도메인, b) 경막 절편, 및 c) 세포내 촉매 영역으로 구성된다. 수용체-형 PTPase들의 잠재적인 리간드-결합 세포외재성 도메인들의 구조 및 크기는 매우 다르다. 대조적으로, 수용체-형 PTPase의 세포내 촉매 영역은 상호간에 및 세포내 PTPase들끼리 매우 유사하다. 대부분의 수용체-형 PTPase들은 2 개의 앞뒤로 나란히 복제된 촉매활성을 나타내는 PTPase 도메인을 가지고 있다.

확인된 첫 번째 수용체-형 PTPase는 (1) CD45/LCA (Ralph, S. J., EMBO J. 6:1251-1257, 1987) 및 (2) LAR (Streuli et al., J. Exp. Med. 168:1523-1530, 1988)이었는데, 이것들은 PTP1B에 대한 상동성을 근거로 이 부류의 효소에 속하는 것으로 인지되었다 (Charbonneau et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:5252-5256, 1989). CD45는 고분자량의 당단백질의 일원이고 가장 흔한 백혈구 표면 당단백질중 하나이며, 조혈 시스템의 세포상에서 배타적으로 발현되는 것으로 여겨진다 (Trowbridge and Thomas, Ann. Rev. Immunol. 12:85-116, 1994).

PTPase 패밀리의 구성원으로서의 CD45와 LAR의 확인으로 수용체-형 PTPase 군의 여러 상이한 구성원들의 확인 및 클로닝이 빠르게 진행되었다. 그로써, 5 개의 상이한 PTPase들, (3) PTP α , (4) PTP β , (5) PTP δ , (6) PTP ϵ , 및 (7) PTP ζ 이 한 초기 연구시에 확인되었다 (Krueger et al., EMBO J. 9:3241-3252, 1990). 수용체-형 PTPase의 다른 실례로는 (8) PTP ζ (Krueger and Saito, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7417-7421, 1992)와 같이 세포외재성 영역내에 탄산 안하이드라제-유사 도메인을 함유하고 있는 PTP γ (Barnea et al., Mol. Cell. Biol. 13:1497-1506, 1995), (9) PTP μ (Gebbink et al., FEBS Letters 290:123-130, 1991), (10) PTP κ (Jiang et al., Mol. Cell. Biol. 13:2942-2951, 1993)가 있다. 구조적 차이를 토대로, 이 수용체-형 PTPase는 하위유형들로 분류될 수 있다 (Fischer et al., Science 253:401-406, 1991): (I) CD45; (II) LAR, PTP δ , (III) PTP σ ; (IV) PTP β , (12) SAP-1 (Matozaki et al., J. Biol. Chem. 269:2075-2081, 1994), (13) PTP-U2/GLEPP1 (Seimiya et al., Oncogene 10:1731-1738, 1995; Thomas et al., J. Biol. Chem. 269:19953-19962, 1994), 및 (14) DEP-1; (IV) PTP α , PTP ϵ . 유형 IV을 제외한 모든 수용체-형 PTPase는 2 개의 PTPase 도메인을 가지고 있다. 신규한 PTPase는 계속해서 확인되고 있으며, 500 개 이상의 상이한 종들, 즉 단백질 티로신 키나제 슈퍼패밀리의 예상된 크기에 밀접한 것들이 사람 게놈에서 발견될 것으로 예상된다 (Hanks and Hunter, FASEB J. 9:576-596, 1995).

PTPase는 단백질 티로신 키나제 (PTK)에 대한 생물학적 대응물이다. 그러므로, PTPase의 한가지 중요한 기능은 PTK의 활성을 제어, 하향-조절하는 것이다. 그러나, PTPase의 보다 복잡한 작용형태가 현재 나타나고 있다. 여러 가지 연구 결과, 일부의 PTPase는 실제로 세포 신호화의 양성 종재자로서 작용할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 한 실례로서, SH2 도메인-함유 PTP1D는 인슐린-자극 Ras 활성화에서 (Noguchi et al., Mol. Cell. Biol. 14:6674-6682, 1994), 그리고 성장 인자-유도된 유사분열 촉진성 신호 변환 (Xiao

et al., J. Biol. Chem. 269:21244-21248, 1994)의 양성 중재자로서 작용하는 것으로 보여지는 한편, 상동적인 PTP1C는 성장 인자-자극된 증식의 음성 조절자로서 작용하는 것으로 보여진다 (Bignon and Siminovich, Clin. Immunol. Immunopathol. 73:168-179, 1994). 양성 조절자로서의 PTPase의 다른 실례는 티로신 키나제의 Src-패밀리의 활성화를 규정하기 위하여 디자인된 연구들에 의하여 제공되었다. 특히, 여러 계통의 증거들이 CD45가 아마도 Fyn 과 Lck 의 C-말단 티로신의 탈인산화를 통하여 조혈세포의 활성화는 적극적으로 조절하고 있음을 나타낸다 (Chan et al., Annu. Rev. Immunol. 12:555-592, 1994).

이중 특이성의 단백질 티로신 포스파타제 (dsPTPase)는 인-세린/트레오닌으로부터뿐만 아니라 포스포티로신으로부터 포스페이트를 가수분해할 수 있는 PTPase 패밀리내에서 하위부류를 규정한다. dsPTPase는 PTPase의 사인 서열: His-Cys-Xxx-Xxx-Xxx-Gly-Xxx-Xxx-Arg를 함유하고 있다. 최소한 3 개의 dsPTPase가 세포외재성 신호-조절된 키나제 (ERK)/유사분열 촉진물질-활성화된 단백질 키나제 (MAPK)를 탈인산화하고 비활성화시키는 것으로 밝혀졌다: MAPK 포스파타제 (CL100, 3CH134) (Charles et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5292-5296, 1993); PAC-1 (Ward et al., Nature 367:651-654, 1994); rVH6 (Mourey et al., J. Biol. Chem. 271:3795-3802, 1996). dsPTPase의 전사는 상이한 자극, 예컨대 산화성 스트레스 또는 열 충격에 의해 유도된다 (Ishibashi et al., J. Biol. Chem. 269:29897-29902, 1994); Keyse and Emslie, Nature 359:644-647, 1992). 나아가, 어떤 것들은 세포 사이클의 조절에 포함될 수도 있다: cdc25 (Millar and Russell, Cell 68:407-410, 1992); KAP (Hannon et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:1731-1735, 1994). 흥미롭게도, 이중 특이성 포스파타제인 cdc25에 의한 cdc2의 티로신 탈인산화는 효모에서의 유사분열의 유도에 필요하다 (Walton and Dixon, Annu. Rev. Biochem. 62:101-120, 1993).

PTPase는 원래 다양한 인공 기질을 사용하는 세포 및 조직 용해물로부터 확인 및 정제되었고, 따라서 PTPase의 자연적인 탈인산화 기능에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 티로신 키나제에 의한 티로신 인산화가 통상적으로 세포 증식, 세포 변형 및 세포 분화와 관련이 있기 때문에, PTPase는 또한 상기의 사건들과도 관련이 있을 것으로 추정되었다. 이러한 관련은 현재 많은 PTPase를 사용하는 경우인 것으로 증명되지는 않았다. 그것의 구조가 최근에 설명된 포스파타제인 PTP1B (Barford et al., Science 263:1397-1404, 1994)은 인슐린-유도 난모세포 성숙과정에서 포함되는 것으로 밝혀졌고 (Flint et al., The EMBO

J. 12:1937-1946, 1993), 최근에 이르러 이 효소의 과잉발현이 p185^{c-erb B2}-관련된 유방암 및 난소암에 관련이 있을 것으로 시사되었다 (Wiener, et al., J. Natl. Cancer Inst. 86:372-378, 1994; Weiner et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 170:1177-1883, 1994). 인슐린-유도된 난모세포 성숙화 메카니즘은 PTP1B가 S6 키나제의 활성화를 차단하는 능력과 상관관계가 있었다. 암과의 관련성은 최근에, PTP1B의 과잉발현이 난소 및 유방암에서 증가하는 수준의 p185^{c-erb B2}와 통계학적으로 상관관계가 있음을 시사하는 증거이다. 질병의 병인학 및 진행과정에서의 PTP1B의 역할은 아직 설명되지는 않았다. 그러므로 PTP1B의 억제제는 암에서의 PTP1B의 역할을 분명하게 밝히는데 도움을 줄 수 있을 것이며, 어떤 경우에는 특정 형태의 암에 대한 치료적 처리방법을 제공하는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

새롭게 논의되고 있는 다른 많은 포스파타제들의 활성은 현재 연구조사중에 있다. 그것들 중 두가지는 SHP-1과 Syp/PTP1D/SHPTP2/PTP2C/SHP-2로, 이것들은 최근에 혈소판 유도된 성장인자 및 표피성 성장인자 유도된 반응의 활성화에 관련이 있는 것으로 나타났다 (Li et al., Mole. Cell. Biol. 14:509-517, 1994). 두가지 성장인자들이 암 및 세동맥경화증과 같은 질병 상태뿐만 아니라 정상적인 세포 프로세싱에 포함되어 있기 때문에, 이들 포스파타제의 억제제들이 또한 치료 효과를 나타낼 수 있을 것으로 가정된다. 따라서, 다양한 PTPase에 대하여 억제 활성을 나타내는 본 발명의 화합물들이 전술한 질병들의 치료 또는 관리에 포함된다.

PTPase: 인슐린 수용체 신호화 경로/당뇨병

인슐린은 상이한 대사 과정의 중요한 조절자이고 혈당의 제어에 중요한 역할을 한다. 인슐린의 합성 또는 신호화에 관련된 결함은 당뇨병을 유도한다. 인슐린의 그것의 수용체에 대한 결함은 b-하위단위체의 세포 내 부분에서의 여러개의 티로신 잔기들의 급속한 (자가)인산화를 유발한다. 가깝게 위치하고 있는 세 개의 티로신 잔기들 (티로신-1150 도메인)은 인슐린 수용체 기질-1(IRS-1)을 포함하여 다른 세포 기질의 티로신 인산화에 의하여 훨씬 더 아래쪽에 신호를 전달하는 인슐린 수용체 티로신 키나제 (IRTK)의 완전한 활성을 얻기 위하여 반드시 모두 인산화될 것이다 (Wilden et al., J. Biol. Chem. 267:16660-16668, 1992; Myers and White, Diabetes 42:643-650, 1993; Lee and Pilch, Am. J. Physiol. 266:C319-C334, 1994; White et al., J. Biol. Chem. 269:2969-2980, 1994). 티로신-트리플렛의 기능에 대한 구조적 기초는 IRTK에 대한 최근의 X-선 결정학 연구에 의해 제공되었는데, 이것은 티로신-1150이 그것의 비인산화 상태에서 자동적으로 억제성임을 나타냈다 (Hubbard et al., Nature 372:746-754, 1994).

여러 가지 연구들이 자동-인산화된 IRTK의 활성이 시험관내에서 탈인산화에 의해 역전될 수 있으며 (Goldstein, Receptor 3:1-15, 1993; Mooney and Anderson, J. Biol. Chem. 264:6850-6857, 1989에서 검토됨), 이때 3-인산화된 티로신-1150 도메인이 1- 및 2-인산화된 형태와 비교할 때 단백질 티로신 포스파타제에 대한 가장 민감한 표적임을 명백하게 시사한다 (King et al., Biochem. J. 275:413-418, 1991). 그러므로, 이 티로신-트리플렛이 IRTK 활성의 대조 스위치로서 기능한다고 추정하는 것은 관심을 끄는 것이다. 실제로, IRTK는 생체내에서 PTP-중재된 탈인산화에 의하여 적절하게 조절되는 것으로 여겨진다 (Khan et al., J. Biol. Chem. 264:12931-12940, 1989; Faure et al., J. Biol. Chem. 267:11215-11221, 1992; Rothenberg et al., J. Biol. Chem. 266:8302-8311, 1991). 인슐린 신호화 경로에 대한 PTPase의 즉각적인 커플링은 인슐린이 알록산으로 유도된 당뇨병에 걸린 쥐로부터 얻은 쥐의 간세포에서 (Meyerovitch et al., Biochemistry 31:10338-10344, 1992) 및 간에서 PTPase 활성을 차등적으로 조절한다는 발견에 의해 추가로 증명된다 (Boylan et al., J. Clin. Invest. 90:174-179, 1992).

IRTK 조절에 포함된 PTPase의 확인에 대해서는 상대적으로 알려진 것이 거의 없다. 그러나, 인슐린 수용체를 향한 활성을 가지고 있는 PTPase의 존재는 상술된 바와 같이 증명될 수 있다. 나아가, 강력한 PTPase-억제제인 과바나돔산염이 전체 세포에 첨가되는 때 거의 완전한 인슐린 반응이 항지방세포에서 (Fantus et al., Biochemistry 28:8864-8871, 1989; Eriksson et al., Diabetologia 39:235-242, 1995) 및 골격근에서 (Leighton et al., Biochem. J. 276:289-292, 1991) 얻어질 수 있다. 또한, 최근의 연구결

과 새로운 부류의 퍼옥소바나눔 화합물들이 생체내에서 강력한 저혈당성 화합물로서 작용하는 것으로 나타났다 (Posner et al., 상기 동일문헌). 이들 화합물중 두 가지가 EGF-수용체보다 더 강력한 인슐린 수용체의 탈인산화 억제제인 것으로 증명되었다.

최근에, 도처에서 발현되는 SH2 도메인 함유 PTPase인 PTP1D (Vogel et al., 1993, 상기 동일문헌)가 IRS-1과 결합하여 그것을 탈인산화시키지만, IR 자체는 명백히 그러하지 않는 것으로 발견되었다 (Kuhne et al., J. Biol. Chem. 268:11479-11481, 1993; Kuhne et al., J. Biol. Chem. 269:15833-15837, 1994).

앞선 연구결과는 PTPase가 막-결합된 (Faure et al., J. Biol. Chem. 267:11215-11221, 1992) 및 글리코실화된 분자 (Haring et al., Biochemistry 23:3298-3306, 1984; Sale, Adv. Prot. Phosphatases 6:159-186, 1991)의 부류에 속하는 IRTK 조절에 기여함을 시사한다. 하시모토 등은 LAR이 원상태의 세포에서 인슐린 수용체의 생리적 조절에 역할을 할 것이라고 제시하였다 (Hashimoto et al., J. Biol. Chem. 267:13811-13814, 1992). 그들은 LAR과 PTPa의 세포질성 도메인뿐만 아니라 재조합 PTP1B를 사용하여 정제된 IR의 탈인산화/비활성화 속도를 비교함으로써 결론에 도달하였다. 안티센스 억제는 쥐의 간종양 세포라인의 인슐린 신호화에 미치는 LAR의 효과를 연구하기 위하여 최근에 사용되었다 (Kulas et al., J. Biol. Chem. 270:2435-2438, 1995). LAR 단백질 수준을 약 60 % 억제하는 것과 인슐린-유도된 자동-인산화를 대략 150 % 증가시키는 것이 병행되었다. 그러나, IRTK 활성화에서 단지 중간정도의 35 % 만의 증가가 관찰된 반면, 인슐린-의존성 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI 3-키나제) 활성화는 상당히, 즉 350 % 나 증가되었다. 감소된 LAR 수준은 IRTK 티로신 인산화 또는 활성화의 기저 수준은 변경시키지는 않았다. 상기 저자들은 LAR이 인슐린 수용체 자체 또는 아래쪽에 있는 기질상에서의 PI 3-키나제 활성화에 결정적인 티로신 잔기들을 특이적으로 탈인산화시킬 수 있었다고 예측하였다. 선행 보고들이 src 활성화를 통하여 (Zheng et al., Nature 359:336-339, 1992; den Hertog et al., EMBO J. 12:3789-3798, 1993), 및 GRB-2와의 상호작용을 통하여 (den Hertog et al., EMBO J. 13:3020-3032, 1994; Su et al., J. Biol. Chem. 269:18731-18734, 1994) 작용하는 신호 변환에서의 PTPa의 역할을 나타내고 있는 한편, 최근의 연구는 이 포스파타제 및 이것과 밀접하게 관련되어 있는 PTPe의 인슐린 수용체 신호의 음성적인 조절자로서의 기능에 대해 시사하고 있다 (Moller et al., 1995, 상기 동일문헌). 이 연구는 또한 수용체-유사 PTPase가 IRTK를 조절하는데 중요한 역할을 하는 한편, 세포내 PTPase는 인슐린 수용체를 향한 활성이 거의 없거나, 있다 해도 아주 적은 것으로 여겨진다는 것을 나타내고 있다. PTPase a와 e의 음성 조절 활성의 표적이 수용체 자체인 것으로 여겨지는 한편, 세포내 TC-PTP의 하향조절 효과는 IR-활성화된 신호에서 하향 기능으로 인한 것으로 여겨진다. 비록 PTP1B와 TC-PTP가 밀접하게 관련되기는 하지만, PTP1B는 인슐린-처리된 세포의 인산화 패턴에 거의 아무런 영향을 미치지 못하였다. 상기 두가지 PTPase는 그것들의 하위세포 정위와 그로 인한 규정된 세포 기질에 대한 접근성을 결정하는 분명한 구조적 특징을 가지고 있다 (Frangione et al., Cell 68:545-560, 1992; Faure and Posner, Glia 9:311-314, 1993). 그러므로, IRTK를 향한 PTP1B와 TC-PTP의 활성의 결여는, 최소한 부분적으로는, 그것들이 활성화된 인슐린 수용체와 함께는 정위되지 않는다는 사실에 의해 설명될 수 있을 것이다. 이러한 견해를 지지하는 것으로, PTP1B와 TC-PTP는 하위세포 정위에 대한 연구를 토대로 한 간세포에서의 IR-결합된 PTPase에 대한 후보에서 배제되었다 (Faure et al., J. Biol. Chem. 267:11215-11221, 1992).

조혈세포에 특이적인 것으로 믿어지는 경막성 PTPase CD45는 최근의 연구에서, 사람 다발성 골수종 세포인 U266에서 인슐린 수용체 티로신 키나제를 음성적으로 조절하는 것으로 발견되었다 (Kulas et al., J. Biol. Chem. 271:755-760, 1996).

PTPase: 소마토스타틴

소마토스타틴은 세포 증식을 포함한 여러 가지 생물학적 기능들을 억제한다 (Lamberts et al., Molec. Endocrinol. 8:1289-1297, 1994). 소마토스타틴의 항증식성 활성의 부분이 호르몬 및 성장 인자 분비 (예를 들어 성장 호르몬 및 표피 성장인자)의 억제에 부수적인 한편, 소마토스타틴의 다른 항증식성 효과는 표적 세포에 미치는 직접적인 효과에 기인한 것이다. 한 실례로서, 소마토스타틴 유사체는 아마도 세포에서 PTPase 수준의 일반적인 활성화보다는, 단일한 PTPase, 또는 PTPase의 하위세트의 자극을 통하여 체장암의 성장을 억제한다 (Liebow et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:2003-2007, 1989; Colas et al., Eur. J. Biochem. 207:1017-1024, 1992). 최근의 연구에서, SSTR2가 아니라, CHO-K1 세포에서 안정하게 발현된 소마토스타틴 수용체 SSTR1의 소마토스타틴 자극이 PTPase 활성을 자극할 수 있고, 이 자극이 백일해 독소에 민감한 것으로 밝혀졌다. 호르몬 및 성장인자 분비에 미치는 소마토스타틴의 억제 효과가 호르몬 생성 세포에서의 PTPase 활성의 유사한 자극에 의해 유발된 것이지의 여부는 앞으로도 결정될 문제이다.

PTPase: 면역 시스템/자가면역

여러 가지 연구들이 수용체-유사 PTPase CD45가 T 세포 활성화를 위해서뿐만 아니라, T 세포 수용체-중재된 신호화 캐스케이드를 위하여 중요한 역할을 한다고 시사하고 있다. 이들 연구는 참고문헌을 참조한다 (Weiss A., Ann. Rev. Genet. 25:487-510, 1991; Chan et al., Annu. Rev. Immunol. 12:555-592, 1994; Trowbridge and Thomas, Annu. Rev. Immunol. 12:85-116, 1994).

CD45는 세포 표면에 있는 가장 흔한 당단백질들중 하나이고 조혈세포에서 독점적으로 발현된다. T 세포에서 CD45는 림프구의 신호 변환 기구의 결정적인 구성요소들중 하나인 것으로 밝혀졌다. 특히, CD45 포스파타제가 항원이 T 세포 수용체에 결합된 후 T 림프구의 항원-자극된 증식에 중추적인 역할을 수행함을 시사하는 증거가 있다 (Trowbridge, Ann. Rev. Immunol. 12:85-116, 1994). 여러 연구 결과도 CD45의 PTPase 활성이 Src 패밀리 단백질-티로신 키나제의 림프구-특이적 구성원인 Lck의 활성화에 중요한 역할을 수행한다는 것을 시사한다 (Mustelin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:6302-6306, 1989; Ostergaard et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 8959-8963, 1989). 이들 저자는 CD45의 포스파타제 활성이 C-말단의 티로신 잔기의 탈인산화에 의하여 Lck를 활성화시키고, 그것은 계속해서 T-세포 활성화와도 연관될 수 있을 것으로 가정하였다. 최근의 연구에서 재조합 p56lck가 재조합 CD45 세포질성 도메인 단백질과 특이적으로 결합하지만, 관련된 PTPa의 세포질성 도메인과는 결합하지 않는 것으로 나타났다 (Ng et al., J. Biol. Chem. 271:1295-1300, 1996). p56lck-CD45 상호작용은 포스포티로신을 필요로 하지 않는 비종래적인 SH2 도메인 상호작용을 통하여 중재되는 것으로 여겨진다. 성숙한 B 세포에서, Src 패밀리

리 단백질-티로신 키나제의 다른 구성인인 Fyn은 Lck와 Syk와 비교할 때 CD45에 대한 선택성 기질인 것으로 여겨진다 (Katagiri et al., J. Biol. Chem. 270:27987-27990, 1995).

CD45-엑손 6 에 대하여 돌연변이가 있는 트랜스제닉 (transgenic) 마우스를 사용한 연구결과는 성숙한 T 세포가 부족한 것으로 나타났다. 이들 마우스들은 전형적인 T 세포 중재된 반응을 나타내야 할 항원성 도전에 반응하지 못하였다 (Kishihara et al., Cell 74:143-156, 1993). CD45 포스파타제의 억제제들은 그러므로 자가면역 질병과 관련된 질환에서 매우 효과적인 치료제일 것이다.

또한 CD45는 비만 세포의 항체 중재된 탈과립화에 필수적인 것으로 밝혀졌다 (Berger et al., J. Exp. Med. 180:471-476, 1994). 이들 연구는 또한 CD45-결핍된 마우스들을 사용하여도 수행되었다. 이 경우에, IgE-중재된 탈과립화는 마우스로부터 얻어지는 CD45-결핍된 T 세포가 아닌 야생형에서 증명되었다. 이들 데이터는 CD45 억제제가 또한 알레르기 장애의 전신성 또는 치료적 처리에서도 역할을 수행할 수 있을 것임을 시사한다.

최근에 발견된 다른 PTPase인, 유도성 림프양-특이적 단백질 티로신 포스파타제 (HePTP)가 또한 면역 반응에 관련되어 있다. 이 포스파타제는 휴지기의 T 및 B 림프구에서 발견되지만, 비-조혈세포에서는 발견되지 않는다. 이들 세포가 자극될 때, HePTP로부터 얻어지는 mRNA 수준은 10 내지 15 배로 증가되었다 (Zanke et al., Eur. J. Immunol. 22:235-239, 1992). T 및 B 세포 둘다에서 HePTP는 특이한 잔기의 탈인산화를 통하여 면역 반응을 조절하기 위하여 자극이 지속되는 동안 작용할 것이다. 그러나 그것의 정확한 역할에 대해서도 역시 추가로 규정되어야 한다.

비슷하게, 조혈세포 특이적인 PTP1C는 면역세포 발달에 있어서 음성적인 조절자로서 작용하고 필수적인 역할을 하는 것으로 보인다. CD45, HePTP 및 PTP1C의 상기에 언급된 중요한 기능에 따라서, 선택적인 PTPase는 면역억압제 및 면역자극제 둘다로서 매력적인 약제 후보일 수 있을 것이다. 한 최근의 연구는, 바다뱀-기초한 PTPase 억제제, BML0V의 수용능을 증명함으로써 면역조절제로서의 PTPase 억제의 잠재성을 설명한다 (Schieven 등, J. Biol. Chem. 270:20824-20831(1995)).

PTPase: 세포-세포 상호작용/암

섬유아세포가 적절한 기질상에서 성장할 때 특이한 접촉점들이 형성되는 시험관내 현상인 병소 고착 플라크는, 최소한 부분적으로는, 세포와 그것들의 천연적인 주변환경을 모방하는 것으로 여겨진다. 여러 가지 병소 고착 단백질은 섬유아세포가 세포외재성 매트릭스에 고착되고 그 위에서 확산될 때 티로신 잔기상에서 인산화된다 (Gumbiner, Neuron 11, 551-564, 1993). 그러나, 이들 단백질의 이상한 형태의 티로신 인산화는 세포 변형을 유도할 수 있다. PTPase와 병소 고착 사이의 친밀한 결합은 에즈린-유사 N-말단 도메인들, 예컨대 PTPMEG1 (Gu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:5867-5871, 1991), PTPH1 (Yang and Tonks, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:5949-5953, 1991) 및 PTPD1 (Moller et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:7477-7481, 1994)을 가지고 있는 여러개의 세포내 PTPase의 발견에 의해 지지된다. 에즈린-유사 도메인은 세포막과 세포골격 (cytoskeleton) 사이의 결합으로서 작용하는 것으로 믿어지는 여러개의 단백질에 대해 유사성을 나타낸다. PTPD1은 시험관내에서 c-src에 의해 인산화되고 그것과 결합되는 것으로 발견되었으며, 병소 고착의 인산화에 포함되는 것으로 여겨진다 (Moller et al., 상기 동일문헌).

PTPase는 병소 고착 단백질의 인산화에 기여하는 것들을 포함하는 티로신 키나제들의 작용을 가지고 있을 것이며, 따라서 형질전환의 천연 억제제로서 기능할 수 있다. TC-PTP와, 특히 이 효소의 절단된 형태 (Cool et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:7280-7284, 1990)는 v-erb 및 v-fms의 형질전환 활성을 억제할 수 있다 (Lammers et al., J. Biol. Chem. 268:22456-22462, 1993; Zander et al., Oncogene 8:1175-1182, 1993). 더욱이, HER2/neu 유전자의 발암성 형태에 의한 형질전환은 PTP1B를 과잉발현하는 NIH 3T3 섬유아세포에 의하여 억제된 것으로 발견되었다 (Brown-Shimer et al., Cancer Res. 52:478-482, 1992).

PTP1B의 발현 수준은 neu로 형질전환된 유방 세포라인에서 증가되는 것으로 밝혀졌다 (Zhay et al., Cancer Res. 53:2272-2278, 1993). 암의 발생에서 티로신 키나제와 PTPase 사이의 친밀한 상관관계는 PTPe이 c-myc 또는 int-2가 아니라, c-neu와 v-Ha-ras를 과잉발현하는 트랜스제닉 마우스의 쥐과 유방종양에서 고도로 발현된다는 최근의 발견에 의하여 추가로 증명된다 (Elson and Leder, J. Biol. Chem. 270:26116-26122, 1995). 나아가, PTPg를 코드화하는 사람 유전자가 신장 및 폐 암종에서 자주 결실되는 염색체 영역인 3p21로 지도화되었다 (LaForgia et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 5036-5040, 1991).

이런 관계로, PTPase가 섬유아세포의 성장을 조절하는데 포함되는 것으로 여겨지는 것은 중요하게 보인다. 최근의 연구에서, 고밀도에서 수득된 Swiss 3T3 세포가, 그것의 평균 활성이 낮은 또는 중간 밀도에서 수득된 세포들의 그것보다 8-배 더 높은 막-결합된 PTPase를 함유하고 있는 것으로 밝혀졌다 (Pallen and Tong, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:6996-7000, 1991). 상기 저자들은 세포 성장의 밀도-의존성 억제가 관심의 PTPase(들)의 활성의 조절된 상승을 포함하고 있다고 가정하였다. 이런 관점에 따라서, 신규한 막-결합된, 수용체-형 PTPase인 DEP-1은 AG1518 섬유아세포 세포라인에서 WI-38 사람 배의 폐 섬유아세포의 세포 밀도를 증가시키면서, 증가된 (>=10 배) 발현 수준을 나타냈다 (Ostman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:9680-9684, 1994).

두 개의 밀접하게 관련된 수용체-형 PTPase, 즉 PTP κ 와 PTP μ 는 비-고착성 곤충 세포에서 발현될 때 호모필릭 (homophilic) 세포-세포 상호작용을 중재할 수 있고, 이것은 이들 PTPase들이 세포-대-세포 신호화에서 정상적인 생리적 기능을 할 것임을 시사한다 (Gebbinck et al., J. Biol. Chem. 268:16101-16104, 1993; Brady-Kalnay et al., J. Cell Biol. 122:961-972, 1993; Sap et al., Mol. Cell. Biol. 14:1-9, 1994). 흥미롭게도, PTP κ 와 PTP μ 는 그것들의 구조적 유사성에도 불구하고 상호간에 상호작용하지 않는다 (Zondag et al., J. Biol. Chem. 270:14247-14250, 1995). 상술된 연구로부터, PTPase가 정상적인 세포 성장을 조절하는데 중요한 역할을 할 것이라는 것이 명백하다. 그러나, 상기에서 지적된 바와 같이, 최근의 연구결과들은 PTPase가 또한 세포내 신호화의 양성적인 중재자로서도 작용할 수 있으며, 그래서 유사분열 촉진 반응을 유도 또는 증가시킬 수 있음을 나타낸다. 그러므로 특정 PTPase의 증가된 활성은 세포의 형질변형과 종양 형성을 초래할 것이다. 실제로, 한 연구에서 PTP α 의 과잉발현이 쥐의 배 섬유아세포의 형질변형을 유도한 것으로 밝혀졌다 (Zheng, 상기 동일문헌). 또한, 신규한 PTP인 SAP-1은 체장 및

결장직장 암세포에서 고도로 발현되는 것으로 나타났다. SAP-1은 염색체 19 영역 q13.4 에 지도화되며, 19q13.2 로 지도화된 암배향원과 관련될 것이다 (Uchida et al., J. Biol. Chem. 269:12220-12228, 1994). 나아가, dsPTPase인 cdc25는 Thr 14/Tyr-15에서 cdc2를 탈인산화하고, 그로써 유사분열의 양성적인 조절제로서 작용한다 (Hunter, Cell 80:225-236, 1995에 의하여 검토됨). 그러므로 특이한 PTPase의 억제제들은 특정 형태의 암의 치료에 상당한 치료적 가치를 가지고 있는 것 같다.

PTPase: 혈소판 응집

최근의 연구는 PTPase가 혈소판 응집에 중추적으로 포함됨을 나타낸다. 아고니스트에 의해 유발된 혈소판 활성화는 PTP1B의 칼파인-촉매된 절단을 초래하고, 그 결과 PTPase 활성화는 2 배로 자극된다 (Frangioni et al., EMBO J. 12:4843-4856, 1993). PTP1B의 절단은 효소의 하위세포성 정위를 유도하며, 혈소판이 풍부한 혈장에서 가역적인 혈소판 응집으로부터 비가역적인 혈소판 응집으로의 전이와 상관관계가 있다. 또한, SH2 도메인을 함유하고 있는 PTPase인 SHP-1은 응집-의존성 방식으로 트롬빈 자극후에 혈소판의 세포 골격으로 자리를 바꾸는 것으로 밝혀졌다 (Li et al., FEBS Lett. 343:89-93, 1994).

비록 상기의 두가지 연구에서 일부의 상세한 부분은 최근에 의문을 가지게 된 것이긴 하지만, 전체적으로 PTP1B와 SHP-1이 혈소판 응집에 중요한 기능적 역할을 수행한다는 것에는 전체적으로 동일하다 (Ezumi et al., J. Biol. Chem. 270:11927-11934, 1995). 이러한 관찰과 일관되게, PTPase 억제제 과바나돈산염을 사용한 혈소판의 처리로 인하여 티로신 인산화, 분비 및 응집에 상당한 증가가 유도된다 (Pumiglia et al., Biochem. J. 286:441-449, 1992).

PTPase: 골다공증

뼈 형성의 속도는 골아세포의 수 및 활성화에 의하여 결정되며, 또한 그것은 각각 골아세포 선구세포의 증식 및 분화의 속도에 의해 결정된다. 조직형태학적 연구 결과, 골아세포 수는 사람에서 뼈 형성 속도의 일차적인 결정요인인 것으로 나타난다 (Gruber et al., Mineral Electrolyte Metab. 12:246-254, 1987; Lau et al., Biochem. J. 257:23-36, 1989에 의하여 검토됨). 산 포스파타제/PTPase는 골아세포 증식의 음성적 조절에 포함될 수 있다. 그러므로 포스파타제 억제 활성을 가지고 있는 플루오라이드가 골아세포의 증식을 증가시킴에 의해 골다공증의 척수의 골밀도를 증가시키는 것으로 밝혀졌다 (Lau et al., 상기 동일문헌). 이러한 관찰과 일치하게, PTPase 활성을 가지고 있는 골아세포의 산 포스파타제는 유사분열을 촉진할 수 있을 정도의 농도의 플루오라이드에 매우 민감한 것으로 밝혀졌다 (Lau et al., J. Biol. Chem. 260:4653-4660, 1985; Lau et al., J. Biol. Chem. 262:1389-1397, 1987; Lau et al., Adv. Protein Phosphatases 4:165-198, 1987). 흥미롭게도, 막-결합 PTPase 활성화 수준이 골아세포-유사 셀라인인 UMR 106.06 이 코팅되지 않은 조직 배양 플레이트와 비교하여 콜라겐 타입 I-매트릭스상에서 성장될 때 극적으로 증가될 수 있다는 것이 최근에 발견되었다. 밀도-의존성 성장이 억제된 섬유아세포에서 PTPase 활성화의 상당한 증가가 관찰되었기 때문에 (Pallen and Tong, Proc. Natl. Acad. Sci. 88:6996-7000, 1991), 증가된 PTPase 활성이 직접적으로 세포 성장을 억제한다고 추측할 수 있다. 그러므로 플루오라이드와 다른 포스파타제 억제제들 (몰르브덴산염 및 바나듐산염)의 유사분열 촉진 작용은 골아세포의 세포 증식을 음성적으로 조절하는 산 포스파타제/PTPase의 억제에 의하여 설명될 수 있다. 뼈 형성에서 PTPase가 포함되는 것에 대한 복잡한 성질은 뼈와 고환에서 발현된, 부갑상선에 의해 조절되는 신규한 수용체-유사 PTPase인 OST-PTP에 대한 최근의 확인에 의해 추가로 시사된다 (Mauro et al., J. Biol. Chem. 269:30659-30667, 1994). OST-PTP는 일차 골아세포의 분화 및 매트릭스 형성후에 상향-조절되며, 계속해서 배양중의 뼈에 능동적으로 광물질을 첨가시키는 골아세포에서 하향-조절된다. PTPase 억제제는 OST-PTP 또는 다른 PTPase들의 억제와 그로 인해 유도되는 계속되는 증식을 통하여 분화를 방해할 수 있을 것으로 가정될 수 있다. 이것은 상기에서 언급된 플루오라이드의 효과 및 티로신 포스파타제 억제제인 오르토바나돈산염이 골아세포 증식과 매트릭스 형성을 증가시키는 것으로 나타나는 관찰과도 일치할 것이다 (Lau et al., Endocrinology 116: 2463-2468, 1988). 또한, 최근에 바나듐산염, 바나딜 및 과바나돈산염이 모두 골아세포-유사 셀라인 UMR 106의 성장을 증가시켰다는 것이 관찰되었다. 바나딜과 과바나돈산염은 바나듐산염보다 더 강한 세포 성장의 자극제였다. 바나듐산염만이 세포 알칼리성 포스파타제 활성화에 의해 측정되는 바 세포 분화를 조절할 수 있었다 (Cortizo et al., Mol. Cell. Biochem. 145:97-102, 1995).

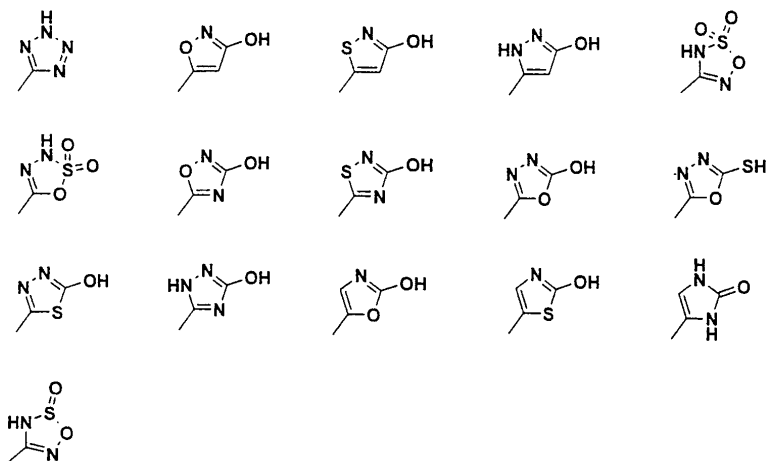
PTPase: 미생물

딕슨과 그의 동료들은 PTPase가 Yersinia의 병원성 성질에 결정적인 엘레먼트일수 있다는 사실에 주의를 집중시켰다 (Clemens et al., Molecular Microbiology 5:2617-2620, 1991에서 검토됨). 이 발견은 티로신 포스페이트가 박테리아에는 없는 것으로 여겨져왔기 때문에 더 놀라운 것이었다. Yersinia 속은 3 종을 포함한다: Y. pestis (선 페스트 (bubonic Plaque)의 원인), Y. pseudotuberculosis 및 Y. enterocolitica (장염 및 장간막 림프선염을 유발함). 흥미롭게도, 이중-특이성의 포스포타제인 VH1 이 백시니아 바이러스에서 확인되었다 (Guan et al., Nature 350:263-263, 1991). 이러한 관찰들은 PTPase가 미생물 및 기생충 감염에서 결정적인 역할을 할 수 있으며, 나아가 PTPase들이 감염성 질병의 새로운 잠정적인 치료 원칙으로서의 PTPase 억제제를 나타낸다는 것을 가리킨다.

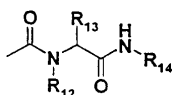
발명의 개요

본 발명은 일반적인 화학식 1의 화합물에 관한 것인데, 이때 A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₆ 및 R₁₇이 본 설명의 상세한 부분에서 정의된 대로이고, 그러한 화합물은, PTP1B, CD45, SHP-1, SHP-2, PTP α , LAR 및 HePTP나 유사한 것들과 같은 단백질 티로신 포스파타제(PTPase)의 약리학적으로 유용한 억제제이다.

본 화합물은, 유형 I 당뇨병, 유형 II 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 인슐린 저항성, 비만, 자가면역과 AIDS를 포함하는 면역 기능장애, 응고 체계의 기능장애를 가지는 질병, 천식을 포함하는 알레르기성 질환, 골다공증, 암과 건선을 포함하는 증식성 장애, 성장호르몬의 감소되거나 증가된 합성이나 효과를 가지는 질병, 성장호르몬의 방출 또는 성장호르몬에 대한 반응을 조절하는 호르몬이나 사이토카인의 감소되거나 증가된 합성을 가지는 질병, 알츠하이머병과 정신분열증을 포함하는 뇌의 질병, 및 전염성 질병에 관련된 지정의 치료, 예방, 제거, 완화 또는 회복을 위하여 유용하다.



R_3 , R_{16} 및 R_{17} 은 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 시아노, 트리할로메틸, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 -알킬, 히드록시, 옥소, 카르복시, 카르복시 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴 C_1 - C_6 알킬옥시카르보닐, C_1 - C_6 알킬옥시, C_1 - C_6 알킬옥시 C_1 - C_6 알킬, 아릴옥시, 아릴 C_1 - C_6 알킬옥시, 아릴 C_1 - C_6 알킬옥시 C_1 - C_6 알킬, 티오, C_1 - C_6 알킬티오, C_1 - C_6 알킬티오 C_1 - C_6 알킬, 아릴티오, 아릴 C_1 - C_6 알킬티오, 아릴 C_1 - C_6 알킬티오 C_1 - C_6 알킬, NR_7R_8 , C_1 - C_6 알킬아미노 C_1 - C_6 알킬, 아릴 C_1 - C_6 알킬아미노 C_1 - C_6 알킬, 디(아릴 C_1 - C_6 알킬)아미노 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, C_1 - C_6 알킬카르보닐- C_1 - C_6 알킬, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르보닐, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르보닐 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르복시, C_1 - C_6 알킬카르복시 C_1 - C_6 알킬, 아릴카르복시, 아릴카르복시 C_1 - C_6 알킬, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르복시, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르복시 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐아미노, C_1 - C_6 알킬카르보닐아미노 C_1 - C_6 알킬, -카르보닐 NR_7C_1 - C_6 알킬COR $_{11}$, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르보닐아미노, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르보닐아미노 C_1 - C_6 알킬, CONR $_7R_8$, 또는 C_1 - C_6 알킬CONR $_7R_8$ 이고, 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고 R_{11} 은 NR_7R_8 또는 C_1 - C_6 알킬NR $_7R_8$ 이거나; R_3 는



이고, 이때 R_{12} , R_{13} 및 R_{14} 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬이고 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고;

R_4 는 수소, 히드록시, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬, NR_7R_8 , C_1 - C_6 알킬옥시이고; 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고;

R_5 는 히드록시, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬옥시, C_1 - C_6 알킬-옥시 C_1 - C_6 알킬옥시, 아릴옥시, 아릴 C_1 - C_6 알킬옥시, CF_3 , NR_7R_8 고; 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고;

R_6 는 수소, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬이고; 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고;

R_7 과 R_8 은, 수소, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르보닐, C_1 - C_6 알킬카르복시 또는 아릴 C_1 - C_6 알킬카르복시로부터 독립적으로 선택되고, 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되거나; R_7 과 R_8 은, R_7 과 R_8 이 부착되어, 3 내지 14개의 탄소원자 및, 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 3개의 부가적인 헤테로원자를 가지는, 포화되거나 부분적으로 포화되거나, 방향족의 일고리형, 이고리형 또는 삼고리형 체계를 형성하는 질소와 함께이고, 그 고리체계는 적어도 하나의 C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬, 히드록시, 옥소, C_1 - C_6 알킬옥시, 아릴 C_1 - C_6 알킬옥시, C_1 - C_6 알킬옥시 C_1 - C_6 알킬, NR_9R_{10} 또는 C_1 - C_6 알킬아미노- C_1 - C_6 알킬로 임의로 치환될 수 있고, 이때 R_9 와 R_{10} 은 수소, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르보닐, C_1 - C_6 알킬카르복시 또는 아릴 C_1 - C_6 알킬카르복시로부터 독립적으로 선택되고; 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되거나; R_7 과 R_8 은 독립적으로 포화되거나 부분적으로 포화된 고리형의 5, 6 또는 7 원소의 아민, 이미드 또는 락탐;

또는 약제적으로 수용가능한 산이나 염기를 가지는 그것의 염, 또는 이성질체나, 라세믹 혼합물을 포함하는 이성질체의 혼합물, 또는 어떤 호변이성질체 형태라도 이다.

정의

신호 변환은 주어진 세포 또는 조직의 활성화에 수반되는 모든 세포 과정을 규정하기 위하여 사용된 집합적인 용어이다. 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하려는 것이 아닌 신호 변환의 실례로는, 폴리펩티드 호르몬 및 성장인자 (예컨대 인슐린, 인슐린-유사 성장인자 I 및 II, 성장 호르몬, 표피 성장인자, 혈소판-유도된 성장인자), 사이토킨 (예컨대 인터류킨), 세포외재성 매트릭스 구성요소들, 및 세포-세포 상호작용에 의해 유도되는 세포 사건들이 있다.

포스포티로신 인지 유닛/티로신 포스페이트 인지 유닛/pTyr 인지 유닛은 인산화된 티로신 잔기들 (pTyr)을 함유하고 있는 분자들에 대하여 친화성을 가지고 있는 단백질 또는 당단백질의 부분 또는 도메인으로서 규정된다. 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하려는 것이 아닌 pTyr 인지 유닛의 실례로는

PTPase, SH2 도메인 및 PTB 도메인이 있다.

PTPase는 pTyr-함유 단백질 또는 당단백질을 탈인산화시키는 능력을 가지고 있는 효소로서 규정된다. 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하려는 것이 아닌 PTPase의 실예로는 '고전적인' PTPase (세포내 PTPase (예컨대 PTP1B, TC-PTP, PTP1C, PTP1D, PTPD1, PTPD2) 및 수용체-형 PTPase (예컨대 PTP α , PTP ϵ , PTP β , PTP γ , CD45, PTP κ , PTP μ), 이중 특이성의 포스파타제 (VH1, VHR, cdc25), LMW-PTPase 또는 산 포스파타제가 있다.

H2 도메인(Src 상동성 2 도메인)은 pTyr (포스포티로신 잔기)를 함유하고 있는 단백질에 결합하는, 촉매 활성을 보이지 않는 단백질 분자이다, 즉 SH2 도메인은 pTyr 인지 유니트이다. 대략 100 개의 아미노산 잔기로 구성되는 SH2 도메인은 신호 변환 과정에 포함된 많은 상이한 분자들에서 발견된다. SH2 도메인을 함유하고 있는 단백질들의 비-제한적 목록은 다음과 같다: Src, Hck, Lck, Syk, Zap70, SHP-1, SHP-2, STATs, Grb-2, Shc, p85/P13K, Gap, vav (Russell et al., FEBS Lett. 304:15-20, 1992; Pawson, Nature 373:573-580, 1995; Sawyer, Biopolymers (Peptide Science) 47:243-261, 1998; 및 본원의 참고문헌을 참조).

본원에서 사용될 때, 용어 "부착된" 또는 "-"(예를 들어, 골격으로의 카르보닐 부착점을 가리키는 -COR₁)는 안정한 공유결합을 나타내고, 부착점중에서 일정한 바람직한 점은 당업계에서 숙련된 사람에게 자명하다.

용어 "할로겐" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬, 및 요오드를 포함한다.

용어 "알킬"은 특정 수의 탄소 원자를 가지고 있는 C₃-C₆ 고리형 포화 및 불포화 지방족 탄화수소기로 치환된, C₁-C₆ 직쇄 포화된, 메틸렌 및 C₂-C₆ 불포화된 지방족 탄화수소기, C₁-C₆ 분지된 포화 및 C₂-C₆ 불포화 지방족 탄화수소기, C₃-C₆ 고리형 포화 및 C₅-C₆ 불포화 지방족 탄화수소기, 및 C₁-C₆ 직쇄 또는 분지된 포화 및 C₂-C₆ 직쇄 또는 분지된 불포화 지방족 탄화수소기를 포함한다. 예를 들어 이 정의는 그것들에 한정되는 것은 아니지만 다음의 것들을 포함한다: 메틸(Me), 에틸(Et), 프로필(Pr), 부틸(Bu), 펜틸, 헥실, 헵틸, 에틸렌, 프로페닐, 부테닐, 페닐, 헥세닐, 이소프로필(i-Pr), 이소부틸(i-Bu), tert-부틸(t-Bu), sec-부틸(sec-Bu), 이소펜틸, 네오펜틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 메틸시클로프로필, 에틸시클로헥세닐, 부테닐시클로펜틸, 등을 포함한다.

용어 "치환된 알킬"은 치환기가 다음의 것들로부터 독립적으로 선택되는 상기 규정된 바와 같은 알킬기를 나타낸다: 할로, 시아노, 니트로, 트리할로메틸, 카바모일, 히드록시, 옥소, COR₅, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알킬옥시, 아릴옥시, 아릴C₁-C₆알킬옥시, 티오, C₁-C₆알킬티오, 아릴티오, 아릴C₁-C₆알킬티오, NR₇R₈, C₁-C₆알킬아미노, 아릴아미노, 아릴C₁-C₆알킬아미노, 디(아릴C₁-C₆알킬)아미노, C₁-C₆알킬카르보닐, 아릴C₁-C₆알킬카르보닐, C₁-C₆알킬카르복시, 아릴카르복시아릴C₁-C₆알킬카르복시, C₁-C₆알킬카르보닐-아미노, -C₁-C₆알킬아미노COR₁₁, 아릴C₁-C₆알킬카르보닐아미노, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, -CONR₇R₈, -C₁-C₆알킬-CONR₇R₈, 또는 포화된 또는 부분적으로 포화된 고리형 5, 6 또는 7-원 아민, 이미드 또는 락탐; 상기에서, R₁₁은 히드록시, C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, C₁-C₆알킬옥시, 아릴옥시, 아릴C₁-C₆알킬옥시이고, R₅는 상기에서 규정된 바와 같거나 또는 NR₇R₈이며, 여기서 R₇, R₈은 상기에서 규정된 바와 같다.

용어 "포화되거나, 부분적으로 포화되거나, 방향족의 일고리형, 이고리형, 삼고리형 고리체계"는 아지리디닐, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 2-이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸릴, 2-피라졸리닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 모르폴리닐, 피페리디닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 인돌리닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 푸리닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 이미노디벤질, 이미노스틸베닐을 나타내지만, 그것에 한정되지는 않는다.

용어 "알킬옥시" (예컨대 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, 알릴옥시, 시클로헥실옥시)는 산소 가교를 통하여 부착되어 있는 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기 규정된 바와 같은 "알킬"기를 나타낸다. 용어 "알킬옥시알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 알킬기를 통하여 부착된 "알킬옥시"기를 나타낸다.

용어 "알킬옥시알킬옥시"는 표시된 수의 탄소원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 산소 원자를 통하여 부착된 "알킬옥시알킬"기를 나타낸다.

용어 "아릴옥시" (예컨대 페녹시, 나프틸옥시 등)는 산소 가교를 통하여 부착되어 있는 하기에서 규정되는 바와 같은 아릴기를 나타낸다.

용어 "아릴알킬옥시" (예컨대 페닐알킬옥시, 나프틸알킬옥시 등)는 산소 가교를 통하여 부착된 하기에서 규정되는 바와 같은 "아릴알킬"기를 나타낸다.

용어 "아릴알킬옥시알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 "알킬"기를 통하여 부착되어 있는 상기에서 규정되는 바와 같은 "아릴알킬옥시"기를 나타낸다.

용어 "아릴티오" (예컨대 페닐티오, 나프틸티오 등)는 황 가교를 통하여 부착된 하기에서 규정되는 바와 같은 "아릴"기를 나타낸다.

용어 "알킬옥시카르보닐" (예컨대 메틸포르미아트, 에틸포르미아트 등)은 카르보닐기를 통하여 부착된 상기에서 규정된 바와 같은 "알킬옥시"기를 나타낸다.

용어 "아릴옥시카르보닐" (예컨대 페닐포르미아트, 2-티아졸릴포르미아트 등)은 카르보닐기를 통하여 부착된 상기에서 규정된 바와 같은 "아릴옥시"기를 나타낸다.

용어 "아릴알킬옥시카르보닐" (예컨대 벤질포르미아트, 페닐에틸포르미아트 등)은 카르보닐기를 통하여 부착된 상기에서 규정된 바와 같은 "아릴알킬옥시"기를 나타낸다.

용어 "알킬옥시카르보닐알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 "알킬"기를 통하여 부착된 상기에서 규정된 바와 같은 "알킬옥시카르보닐"기를 나타낸다.

용어 "아릴알킬옥시카르보닐알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 "알킬"기를 통하여 부착된 상기에서 규정된 바와 같은 "아릴알킬옥시카르보닐"기를 나타낸다.

용어 "알킬티오" (예컨대 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 시클로헥실티오 등)는 황 가교를 통하여 부착된 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 "알킬"기를 나타낸다.

용어 "아릴알킬티오" (예컨대 페닐에틸티오, 페닐에틸티오, 등)는 황 가교를 통하여 부착된 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 "아릴알킬"기를 나타낸다.

용어 "알킬티오알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 알킬기를 통하여 부착된 "알킬티오"기를 나타낸다.

용어 "아릴알킬티오알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 알킬기를 통하여 부착된 "아릴알킬티오"기를 나타낸다.

용어 "알킬아미노" (예컨대 메틸아미노, 디에틸아미노, 부틸아미노, N-프로필-N-헥실아미노, (2-시클로펜틸)프로필아미노, 헥세닐아미노, 피롤리디닐, 피페리디닐 등)는 아미노 가교를 통하여 부착된 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 하나 또는 두 개의 "알킬"기를 나타낸다. 2 개의 알킬기는 그것들이 부착되어 있는 질소와 함께, 3 내지 14 개의 탄소 원자 및 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 0 내지 3 개 함유하고 있는, 포화된, 부분적으로 포화된 또는 방향족 고리형, 2-고리형 또는 3-고리형 고리 시스템을 형성하는데, 이 고리 시스템은 임의로 최소한 하나의 C_1-C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1-C_6 알킬, 히드록시, 옥소, C_1-C_6 알킬옥시, C_1-C_6 알킬옥시 C_1-C_6 알킬, NR_9R_{10} , C_1-C_6 알킬아미노 C_1-C_6 알킬 치환기로 치환될 수 있으며, 이 때 알킬 및 아릴기는 정의에서 규정된 바와 같이 임의로 치환되고, R_9 와 R_{10} 은 상기에서 정의된 바와 같다.

용어 "아릴알킬아미노" (예컨대 벤질아미노, 디페닐에틸아미노 등)는 아민 가교를 통하여 부착된 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 하나 또는 두 개의 "아릴알킬"기를 나타낸다. 두 개의 "아릴알킬"기는 그것들이 부착되는 질소와 함께, 3 내지 14 개의 탄소 원자 및 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 0 내지 3 개 함유하고 있는, 포화된, 부분적으로 포화된 또는 방향족 고리형, 2-고리형 또는 3-고리형 고리 시스템을 형성하는데, 이 고리 시스템은 임의로 최소한 하나의 C_1-C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1-C_6 알킬, 히드록시, 옥소, C_1-C_6 알킬옥시, C_1-C_6 알킬옥시 C_1-C_6 알킬, NR_9R_{10} , C_1-C_6 알킬아미노 C_1-C_6 알킬 치환기로 치환될 수 있으며, 이 때 알킬 및 아릴기는 정의에서 규정된 바와 같이 임의로 치환되고, R_9 와 R_{10} 은 상기에서 정의된 바와 같다.

용어 "알킬아미노알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 알킬기를 통하여 부착된 "알킬아미노"기를 나타낸다.

용어 "아릴알킬아미노알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 알킬기를 통하여 부착된 "아릴알킬아미노"기를 나타낸다.

용어 "아릴알킬" (예컨대 벤질, 페닐에틸)은 표시된 수의 탄소 원자 또는 상기 규정된 바와 같은 치환된 알킬기를 가지고 있는 알킬기를 통하여 부착된 하기에서 규정된 바와 같은 "아릴"기를 나타낸다.

용어 "알킬카르보닐" (예컨대 시클로옥틸카르보닐, 펜틸카르보닐, 3-헥세닐카르보닐)은 카르보닐기를 통하여 부착된 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 "알킬"기를 나타낸다.

용어 "아릴카르보닐"(벤조일)은 카르보닐기를 통하여 부착된, 상기에서 규정된 바와 같은 "아릴"기를 나타낸다.

용어 "아릴알킬카르보닐" (예컨대 페닐시클로프로필카르보닐, 페닐에틸카르보닐 등)은 카르보닐기를 통하여 부착된 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 "아릴알킬"기를 나타낸다.

용어 "알킬카르보닐알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 "알킬"기를 통하여 부착된 "알킬카르보닐"기를 나타낸다.

용어 "아릴알킬카르보닐알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 알킬기를 통하여 부착된 "아릴알킬카르보닐"기를 나타낸다.

용어 "알킬카르복시" (예컨대 헵틸카르복시, 시클로프로필카르복시, 3-펜테닐카르복시)는 카르보닐이 계속해서 산소 가교를 통하여 부착되어 있는 상기에서 규정된 바와 같은 "알킬카르보닐"기를 나타낸다.

용어 "아릴카르복시알킬"(예컨대 페닐카르복시메틸)은 지시된 수의 탄소원자를 가지는 알킬기에 카르보닐이 계속해서 산소가교를 통하여 부착되어 있는 상기에서 규정된 "아릴카르보닐"기를 나타낸다.

용어 "아릴알킬카르복시" (예컨대 벤질카르복시, 페닐시클로프로필카르복시 등)는 카르보닐이 계속해서 산소 가교를 통하여 부착되어 있는 상기에서 규정된 바와 같은 "아릴알킬카르보닐"을 나타낸다.

용어 "알킬카르복시알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 "알킬"기를 통하여 부착된 "알킬카르복시"기를 나타낸다.

용어 "아릴알킬카르복시알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 "알킬"기를 통하여 부착된 "아릴알킬카르복시"기를 나타낸다.

용어 "알킬카르보닐아미노" (예컨대 핵실카르보닐아미노, 시클로펜틸카르보닐-아미노메틸, 메틸카르보닐아미노페닐)는 카르보닐이 계속해서 아미노기의 질소 원자를 통하여 부착되어 있는 상기에서 규정된 바와 같은 "알킬카르보닐"기를 나타낸다. 질소 원자는 그 자체가 알킬 또는 아릴기로 치환될 수 있다.

용어 "아릴알킬카르보닐아미노" (예컨대 벤질카르보닐아미노 등)는 카르보닐이 계속해서 아미노기의 질소 원자를 통하여 부착되어 있는 상기에서 규정된 바와 같은 "아릴알킬카르보닐"기를 나타낸다. 질소 원자는 그 자체가 알킬 또는 아릴기로 치환될 수 있다.

용어 "알킬카르보닐아미노알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 "알킬"기를 통하여 부착된 "알킬카르보닐아미노"기를 나타낸다. 질소 원자는 그 자체가 알킬 또는 아릴기로 치환될 수 있다.

용어 "아릴알킬카르보닐아미노알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 가지고 있는 상기에서 규정된 바와 같은 "알킬"기를 통하여 부착된 "아릴알킬카르보닐아미노"기를 나타낸다. 질소 원자는 그 자체가 알킬 또는 아릴기로 치환될 수 있다.

용어 "알킬카르보닐아미노알킬카르보닐"은 카르보닐기를 통하여 부착된 알킬카르보닐아미노알킬기를 나타낸다. 질소 원자는 추가로 "알킬" 또는 "아릴"기로 치환될 수 있다.

용어 "아릴"은 안정한 공유 결합을 형성할 수 있는 어떠한 고리 위치에도 공유적으로 부착되는 치환되지 않은 단일-, 이중- 또는 삼중-치환된 단일고리형, 다고리형, 비아릴 및 헤테로고리형 방향족 기를 나타내며, 이때 부착에 바람직한 특정 위치는 당업자들에게 명백할 것이다 (예컨대 3-인돌릴, 4-이미다졸릴). 아릴 치환기는 독립적으로 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다: 할로, 니트로, 시아노, 트리할로메틸, C₁-C₆ 알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆ 알킬, 히드록시, COR₅, C₁-C₆ 알킬옥시, C₁-C₆ 알킬옥시C₁-C₆ 알킬, 아릴옥시, 아릴C₁-C₆ 알킬옥시, 아릴C₁-C₆알킬옥시C₁-C₆ 알킬, 티오, C₁-C₆ 알킬티오, C₁-C₆알킬티오C₁-C₆ 알킬, 아릴티오, 아릴C₁-C₆알킬티오, 아릴C₁-C₆알킬티오C₁-C₆알킬, NR₆R₉, C₁-C₆알킬아미노, C₁-C₆알킬아미노C₁-C₆알킬, 아릴아미노, 아릴C₁-C₆알킬아미노, 아릴C₁-C₆알킬-아미노C₁-C₆알킬, 디(아릴C₁-C₆알킬)아미노C₁-C₆알킬, C₁-C₆알킬카르보닐, C₁-C₆알킬카르보닐C₁-C₆알킬, 아릴C₁-C₆알킬카르보닐, 아릴C₁-C₆알킬-카르보닐C₁-C₆알킬, C₁-C₆알킬카르복시, C₁-C₆알킬카르복시C₁-C₆알킬, 아릴C₁-C₆알킬카르복시, 아릴C₁-C₆알킬카르복시C₁-C₆알킬, 카르복시C₁-C₆알킬옥시, C₁-C₆알킬카르보닐아미노, C₁-C₆알킬카르보닐아미노C₁-C₆알킬, -카르보닐NR₇C₁-C₆알킬COR₁₁, 아릴C₁-C₆알킬카르보닐아미노, 아릴C₁-C₆알킬카르보닐아미노C₁-C₆알킬, -CONR₈R₉, 또는 -C₁-C₆알킬CONR₈R₉; 상기에서 R₇, R₈, R₉ 및 R₁₁은 상기에서 정의된 바와 같고 알킬 및 아릴기는 정의 단원에서 규정된 바와 같이 임의로 치환된다.

아릴의 정의는 다음과 같은 것들을 포함하지만, 그것들에 한정되는 것은 아니다:페닐, 비페닐, 인데닐, 플루오레닐, 나프틸 (1-나프틸, 2-나프틸), 피롤릴 (2-피롤릴), 피라졸릴 (3-피라졸릴), 이미다졸릴 (1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴), 트리아졸릴 (1,2,3-트리아졸-1-일, 1,2,3-트리아졸-2-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 1,2,4-트리아졸-3-일), 옥사졸릴 (2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴), 이소옥사졸릴 (3-이소옥사졸릴, 4-이소옥사졸릴, 5-이소옥사졸릴), 티아졸릴 (2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴), 티오펜 (2-티오펜, 3-티오펜, 4-티오펜, 5-티오펜), 푸라닐 (2-푸라닐, 3-푸라닐, 4-푸라닐, 5-푸라닐), 피리디 (2-피리디, 3-피리디, 4-피리디, 5-피리디), 5-테트라졸릴, 피리미디닐 (2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐), 피라지닐, 피리다지닐 (3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐), 퀴놀릴 (2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴, 4-퀴놀릴, 5-퀴놀릴, 6-퀴놀릴, 7-퀴놀릴, 8-퀴놀릴), 이소퀴놀릴 (1-이소퀴놀릴, 3-이소퀴놀릴, 4-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 6-이소퀴놀릴, 7-이소퀴놀릴, 8-이소퀴놀릴), 벤조[b]푸라닐 (2-벤조[b]푸라닐, 3-벤조[b]푸라닐, 4-벤조[b]푸라닐, 5-벤조[b]푸라닐, 6-벤조[b]푸라닐, 7-벤조[b]푸라닐), 2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐 (2-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 3-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 4-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 5-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 6-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐), 7-(2,3-디히드로-벤조[b]푸라닐)), 벤조[b]티오펜 (2-벤조[b]티오펜, 3-벤조[b]티오펜, 4-벤조[b]티오펜, 5-벤조[b]티오펜, 6-벤조[b]티오펜, 7-벤조[b]티오펜), 2,3-디히드로-벤조[b]-티오펜 (2-(2,3-디히드로-벤조[b]-티오펜), 3-(2,3-디히드로-벤조[b]-티오펜), 4-(2,3-디히드로-벤조[b]-티오펜), 5-(2,3-디히드로-벤조[b]-티오펜), 6-(2,3-디히드로-벤조[b]-티오펜), 7-(2,3-디히드로-벤조[b]-티오펜)), 4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜 (2-(4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜), 3-(4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜), 4-(4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜), 5-(4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜), 6-(4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜), 7-(4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜)), 4,5,6,7-테트라히드로 티에노[2,3-c]피리디 (4-(4,5,6,7-테트라히드로 티에노[2,3-c]피리디), 5-(4,5,6,7-테트라히드로 티에노[2,3-c]피리디), 6-(4,5,6,7-테트라히드로 티에노[2,3-c]피리디), 7-(4,5,6,7-테트라히드로 티에노[2,3-c]피리디)), 인돌릴 (1-인돌릴, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 4-인돌릴, 5-인돌릴, 6-인돌릴, 7-인돌릴), 이소인돌릴 (1-이소인돌릴, 2-이소인돌릴, 3-이소인돌릴, 4-이소인돌릴, 5-이소인돌릴, 6-이소인돌릴, 7-이소인돌릴), 1,3-디히드로-이소인돌릴 (1-(1,3-디히드로-이소인돌릴), 2-(1,3-디히드로-이소인돌릴), 3-(1,3-디히드로-이소인돌릴), 4-(1,3-디히드로-이소인돌릴), 5-(1,3-디히드로-이소인돌릴), 6-(1,3-디히드로-이소인돌릴), 7-(1,3-디히드로-이소인돌릴)), 인다졸 (1-인다졸릴, 3-인다졸릴, 4-인다졸릴, 5-인다졸릴, 6-인다졸릴, 7-인다졸릴), 벤즈이미다졸릴 (1-벤즈이미다졸릴, 2-벤즈이미다졸릴, 4-벤즈이미다졸릴, 5-벤즈이미다졸릴, 6-벤즈이미다졸릴, 7-벤즈이미다졸릴, 8-벤즈이미다졸릴), 벤즈옥사졸릴 (1-벤즈옥사졸릴, 2-벤즈옥사졸릴), 벤조티아졸릴 (1-벤조티아졸릴, 2-벤조티아졸릴, 4-벤조티아졸릴, 5-벤조티아졸릴, 6-벤조티아졸릴, 7-벤조티아졸릴), 카바졸릴 (1-카바졸릴, 2-카바졸릴, 3-카바졸릴, 4-카바졸릴), 5H-디벤조[b,f]아제핀 (5H-디벤조[b,f]아제핀-1-일, 5H-디벤조[b,f]아제핀-2-일, 5H-디벤조[b,f]아제핀-3-일, 5H-디벤조[b,f]아제핀-4-일, 5H-디벤조[b,f]아제핀-5-일), 10,11-디히드로-5H-디벤조[b,f]아제핀 (10,11-디히드로-5H-디벤조[b,f]아제핀-1-일, 10,11-디히드로-5H-디벤조[b,f]아제핀-2-일, 10,11-디히드로-5H-디벤조[b,f]아제핀-3-일, 10,11-디히드로-5H-디벤조[b,f]아제핀-4-일, 10,11-디히드로-5H-디벤조[b,f]아제핀-5-일), 피페리디닐 (2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐), 피롤리디닐 (1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디

닐), 페닐피리딜 (2-페닐피리딜, 3-페닐피리딜, 4-페닐피리딜), 페닐피리미디닐 (2-페닐피리미디닐, 4-페닐피리미디닐, 5-페닐피리미디닐, 6-페닐피리미디닐), 페닐피라지닐, 페닐피리다지닐 (3-페닐피리다지닐, 4-페닐피리다지닐, 5-페닐피리다지닐).

용어 "아릴카르보닐" (예컨대 2-티오펜일카르보닐, 3-메톡시-안트릴카르보닐, 옥사졸릴카르보닐)은 카르보닐기를 통하여 부착된 상기에서 규정된 바와 같은 "아릴"기를 나타낸다.

용어 "아릴알킬카르보닐" (예컨대 (2,3-디메톡시페닐)-프로필카르보닐, (2-클로로나프틸)펜테닐카르보닐, 이미다졸릴시클로펜틸카르보닐)은 "알킬"기가 계속해서 카르보닐을 통해 부착되는 상기 규정된 바와 같은 "아릴알킬"기를 나타낸다.

비대칭 중심을 가지고 있는 본 발명의 화합물들은 라세메이트, 라세믹 혼합물, 및 개별적인 경상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 발생할 수 있으며, 이 모든 이성질체 형태들은 그것들의 혼합물과 함께 본 발명에 포함된다.

염기성 또는 산성 기가 구조내에 존재하는 화학식 1의 화합물의 약학적으로 허용되는 염도 또한 본 발명의 범주내에 포함된다. 산성 치환기, 예컨대 $-COOH$, 5-테트라졸릴 또는 $P(O)(OH)_2$ 가 존재하는 경우, 복용 형태로서 사용하기 위하여 암모늄, 모르폴리늄, 나트륨, 칼륨, 바륨, 칼슘염 등의 형태로 형성될 수 있다. 아미노 또는 염기성 π -테트라아릴 라디칼, 예를 들면 피리딜과 같은 염기성 기가 존재할 때, 산성염, 예컨대 염산염, 브롬화수소산염, 인산염, 황산염, 트리플루오로아세트이트, 트리클로로아세트이트, 아세트산염, 옥살산염, 말레산염, 피루브산염, 말론산염, 숙신산염, 시트르산염, 타르타레이트, 푸마레이트, 만델레이트, 벤조에이트, 신남메이트, 메탄술포네이트, 에탄 술포네이트, 피크레이트 등과 같은 염기성 기가 존재하고, Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2(1977)에서 목록화되고 참고문헌에 의하여 본원에 연한된 약제학적으로 수용가능한 염에 관련된 산을 포함하는 복용 형태로서 사용될 수 있다. 아세트산염, 말레산염, 팔모산염, 메탄술포산염, p-톨루엔술포산염, 등이 복용 형태로서 사용될 수 있다.

또한, $-COOH$ 또는 $-P(O)(OH)_2$ 가 존재하는 경우, 약학적으로 허용되는 에스테르, 예컨대 메틸, tert-부틸, 피발로일옥시메틸, 등이 사용될 수 있으며, 지속된 방출 또는 선구약물 제형으로서 사용하기 위하여 용해도 또는 가수분해 특성을 변형시키기 위한 것으로 당업계에 알려져 있는 그러한 에스테르들이 사용될 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물들중 일부는 물 또는 통상의 유기 용매와 함께 용매 화합물을 형성할 수 있다. 그러한 용매 화합물은 본 발명의 범주내에 포함된다.

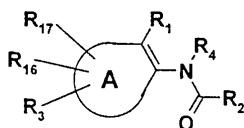
용어 "치료적으로 유효한 양"은 연구자, 의사, 또는 다른 사람들이 추구하는 조직, 시스템, 동물, 또는 사람의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도할 약물 또는 약학 제제의 양을 의미한다.

?-PTPase가 대사, 성장, 증식과 분화와 연관된 기본적인 세포의 신호하기 메카니즘(signaling mechanism)의 세포내의 조정과 조절에서 주요한 역할을 한다는

본 발명의 바람직한 구체예

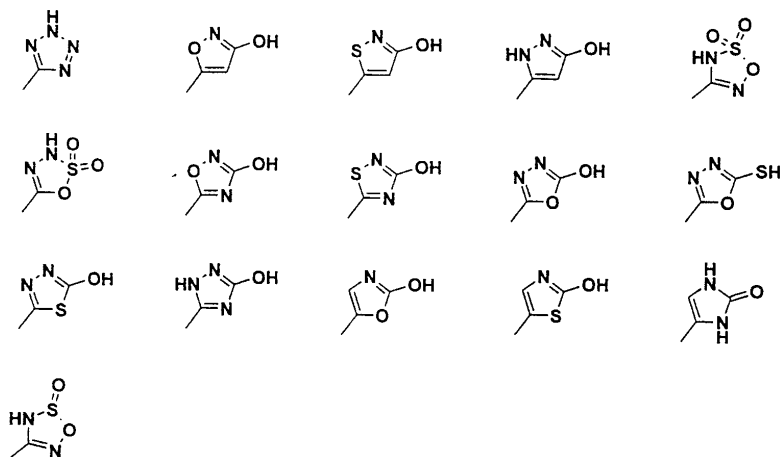
화학식 1a의 화합물은 본 발명의 바람직한 화합물이다.

화학식 1a

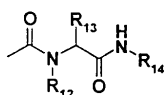


이 화학식에서, A는 화학식 1a에서의 이중결합과 함께, 인돌릴, 벤조[b]티오펜일, 벤조[b]푸라닐, 인다졸릴, 벤조[b]이소옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-b]피리딜, 4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딜, 4,5,6,7-테트라히드로-티에노[3,2-c]피리딜, 4,5,6,7-테트라히드로-티에노[3,2-b]피리딜, 4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피라닐 또는 4,5,6,7-테트라히드로-4,7-에타논-티에노[2,3-b]피리딜이고;

R_1 은 COR_5 , OR_6 , CF_3 , 니트로, 시아노, SO_3H , $SO_2NR_7R_8$, $PO(OH)_2$, $CH_2PO(OH)_2$, $CHFPO(OH)_2$, $CF_2PO(OH)_2$, $C(=NH)NH_2$, NR_7R_8 이거나 다음의 5-원소 헤테로고리화합물로부터 선택되거나:

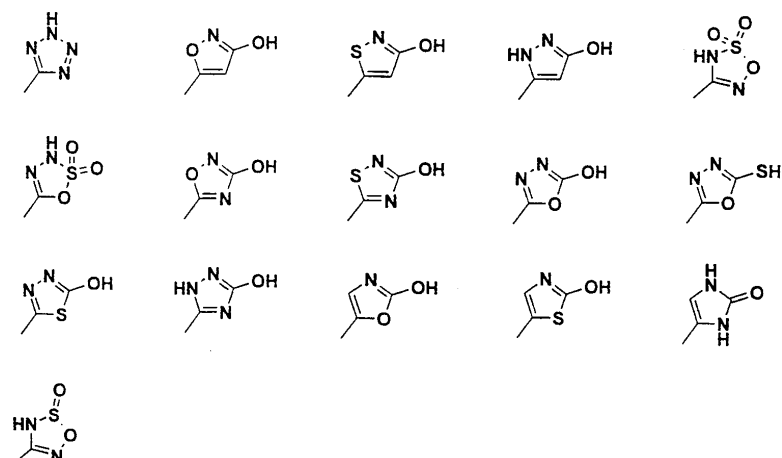


또는 R_1 은

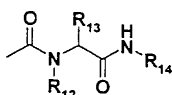


이고, 이 화학식에서, R_{12} , R_{13} 및 R_{14} 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬이고, 알킬과 아릴기는 임의로 치환되며;

R_2 는 COR_5 , OR_6 , CF_3 , 니트로, 시아노, SO_3H , $SO_2NR_7R_8$, $PO(OH)_2$, $CH_2PO(OH)_2$, $CHFPO(OH)_2$, $CF_2PO(OH)_2$, $C(=NH)NH_2$, NR_7R_8 이거나 다음의 5-원소 헤테로고리화합물로부터 선택되고:



R_3 , R_{16} 및 R_{17} 은 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 시아노, 트리할로메틸, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬, 히드록시, 카르복시, 카르복시 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴 C_1 - C_6 알킬옥시카르보닐, C_1 - C_6 알킬옥시, C_1 - C_6 알킬옥시 C_1 - C_6 알킬, 아릴옥시, 아릴 C_1 - C_6 알킬옥시, 아릴 C_1 - C_6 알킬-옥시 C_1 - C_6 알킬, 티오, C_1 - C_6 알킬티오, C_1 - C_6 알킬티오 C_1 - C_6 알킬, 아릴티오, 아릴 C_1 - C_6 알킬티오, 아릴 C_1 - C_6 알킬티오 C_1 - C_6 알킬, NR_7R_8 , C_1 - C_6 알킬-아미노 C_1 - C_6 알킬, 아릴 C_1 - C_6 알킬아미노 C_1 - C_6 알킬, 디(아릴 C_1 - C_6 알킬)-아미노 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, C_1 - C_6 알킬카르보닐 C_1 - C_6 알킬, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르보닐, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르보닐 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬-카르복시, C_1 - C_6 알킬카르복시 C_1 - C_6 알킬, 아릴카르복시, 아릴 C_1 - C_6 알킬-카르복시, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르복시 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐아미노, C_1 - C_6 알킬카르보닐-아미노 C_1 - C_6 알킬, -카르보닐 NR_7C_1 - C_6 알킬 COR_{11} , 아릴 C_1 - C_6 알킬-카르보닐아미노, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르보닐아미노 C_1 - C_6 알킬, $CONR_7R_8$, 또는 C_1 - C_6 알킬 $CONR_7R_8$ 이고, 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고 R_{11} 은 NR_7R_8 또는 C_1 - C_6 알킬 NR_7R_8 이거나; R_3 는



이고, 이때 R_{12} , R_{13} 및 R_{14} 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬이고 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고;

R_4 는 독립적으로 수소, 히드록시, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬, NR_7R_8 , C_1 - C_6 알킬옥시이고; 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고;

R₅는 히드록시, C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, CF₃, NR₇R₈고; 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고;

R₆는 수소, C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬이고; 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고;

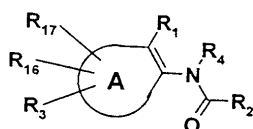
R₇과 R₈은 수소, C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, C₁-C₆알킬-카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴C₁-C₆알킬-카르보닐, C₁-C₆알킬-카르복시 또는 아릴C₁-C₆알킬카르복시로부터 독립적으로 선택되고, 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되거나; R₇과 R₈은, R₇과 R₈이 부착되어 3 내지 11개의 탄소원자 및 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 부가적인 헤테로원자를 가지는 일고리형 또는 이고리형 체계를 형성하는 질소와 함께 취해지고, 그 고리체계는 적어도 하나의 C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, 히드록시, C₁-C₆알킬옥시, 아릴C₁-C₆알킬옥시, C₁-C₆알킬옥시C₁-C₆알킬, NR₉R₁₀ 또는 C₁-C₆알킬아미노-C₁-C₆알킬로 임의로 치환될 수 있고, 이때 R₉와 R₁₀은 수소, C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, C₁-C₆알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴C₁-C₆알킬카르보닐, C₁-C₆알킬카르복시 또는 아릴C₁-C₆알킬카르복시로부터 독립적으로 선택되고; 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되거나;

R₇과 R₈은 독립적으로 포화되거나 부분적으로 포화된 고리형의 5, 6 또는 7 원소의 아민 또는 락탐이고;

더욱이, 본 발명의 바람직한 화합물은 R₁₆과 R₁₇이 수소인 화학식 1a의 화합물이다.

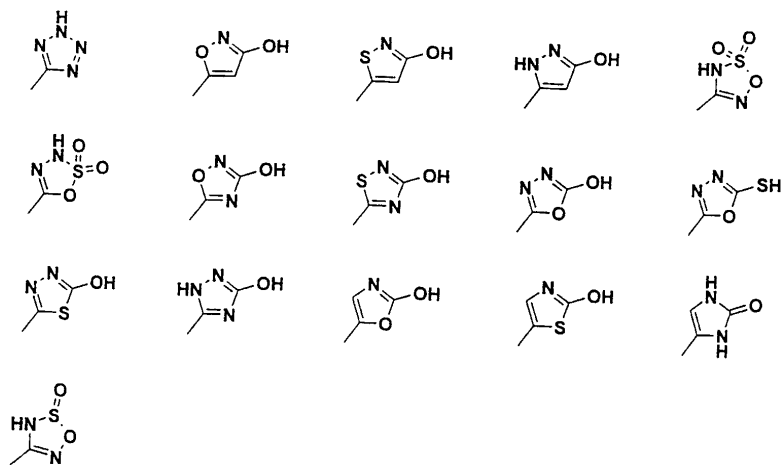
본 발명은, 그것의 가장 넓은 양태에 있어서, 화학식 1b의 다음의 화합물을 포함한다:

화학식 1b

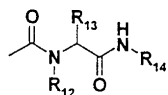


이 화학식에서, A는, 화학식 1b에서의 이중결합과 함께 아릴이다.

R₁은 수소, COR₅, OR₆, CF₃, 니트로, 시아노, SO₃H, SO₂NR₇R₈, PO(OH)₂, CH₂PO(OH)₂, CHFPO(OH)₂, CF₂PO(OH)₂, C(=NH)NH₂, NR₇R₈이거나 다음의 5-원소 헤테로고리화합물로부터 선택되거나:

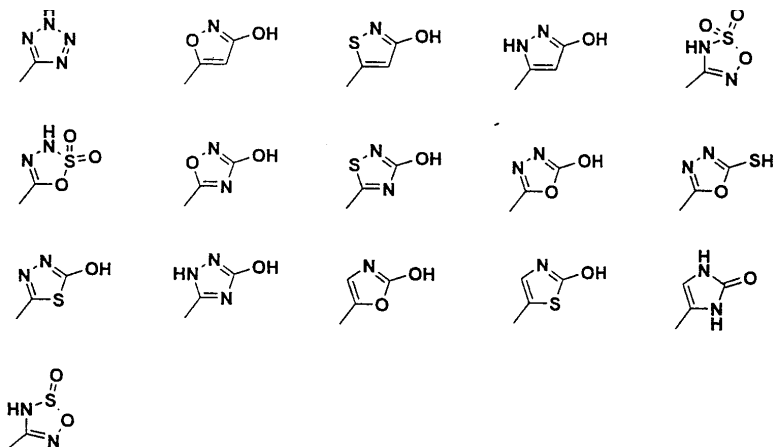


또는 R₁은

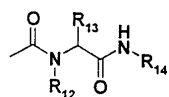


이고, 이 식에서 R₁₂, R₁₃ 및 R₁₄는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬이고, 알킬과 아릴기는 임의로 치환되며;

R₂는 COR₅, OR₆, CF₃, 니트로, 시아노, SO₃H, SO₂NR₇R₈, PO(OH)₂, CH₂PO(OH)₂, CHFPO(OH)₂, CF₂PO(OH)₂, C(=NH)NH₂, NR₇R₈이거나, 다음의 5-원소 헤테로고리화합물로부터 선택되고:



R_3 , R_{16} 및 R_{17} 은 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 시아노, 트리할로메틸, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 -알킬, 히드록시, 옥소, 카르복시, 카르복시 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴 C_1 - C_6 알킬옥시카르보닐, C_1 - C_6 알킬옥시, C_1 - C_6 알킬옥시 C_1 - C_6 알킬, 아릴옥시, 아릴 C_1 - C_6 알킬옥시, 아릴 C_1 - C_6 알킬옥시 C_1 - C_6 알킬, 티오, C_1 - C_6 알킬티오, C_1 - C_6 알킬티오 C_1 - C_6 알킬, 아릴티오, 아릴 C_1 - C_6 알킬티오, 아릴 C_1 - C_6 알킬티오 C_1 - C_6 알킬, NR_7R_8 , C_1 - C_6 알킬아미노 C_1 - C_6 알킬, 아릴 C_1 - C_6 알킬아미노 C_1 - C_6 알킬, 디(아릴 C_1 - C_6 알킬)아미노 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, C_1 - C_6 알킬카르보닐- C_1 - C_6 알킬, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르보닐, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르보닐 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르복시, C_1 - C_6 알킬카르복시 C_1 - C_6 알킬, 아릴카르복시, 아릴카르복시 C_1 - C_6 알킬, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르복시, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르복시 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬-카르보닐아미노, C_1 - C_6 알킬카르보닐아미노 C_1 - C_6 알킬, -카르보닐 NR_7C_1 - C_6 알킬 COR_{11} , 아릴 C_1 - C_6 알킬-카르보닐아미노, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르보닐-아미노 C_1 - C_6 알킬, $CONR_7R_8$, 또는 C_1 - C_6 알킬 $CONR_7R_8$ 이고, 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고 R_{11} 은 NR_7R_8 또는 C_1 - C_6 알킬 NR_7R_8 이거나; R_3 는



이고, 이 식에서 R_{12} , R_{13} 및 R_{14} 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬이고 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고;

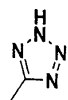
R_4 는 수소, 히드록시, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬, NR_7R_8 , C_1 - C_6 알킬옥시이고; 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고;

R_5 는 히드록시, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬, CF_3 , NR_7R_8 고; 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고;

R_6 는 수소, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬이고; 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고;

R_7 과 R_8 은, 수소, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르보닐, C_1 - C_6 알킬카르복시 또는 아릴 C_1 - C_6 알킬카르복시로부터 독립적으로 선택되고, 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되거나; R_7 과 R_8 은, R_7 과 R_8 이 부착되어, 3 내지 14개의 탄소원자 및, 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 3개의 추가적인 헤테로원자를 가지는, 포화되거나, 부분적으로 포화되거나, 방향족의 일고리형, 이고리형 또는 삼고리형 체계를 형성하는 질소와 함께이고, 그 고리체계는 적어도 하나의 C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬, 히드록시, 옥소, C_1 - C_6 알킬옥시, 아릴 C_1 - C_6 알킬옥시, C_1 - C_6 알킬옥시 C_1 - C_6 알킬, NR_9R_{10} 또는 C_1 - C_6 알킬아미노 C_1 - C_6 알킬로 부터 임의로 치환될 수 있고, 이때 R_9 와 R_{10} 은, 수소, C_1 - C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴 C_1 - C_6 알킬카르보닐, C_1 - C_6 알킬카르복시 또는 아릴 C_1 - C_6 알킬카르복시로부터 독립적으로 선택되고; 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되거나; R_7 과 R_8 은 독립적으로, 포화되거나 부분적으로 포화된 고리형의 5, 6 또는 7 원소의 아민, 이미드 또는 락탐이거나; 또는 약제적으로 수용가능한 산이나 염기를 가지는 그것의 염, 또는 어떤 광학 이성질체나, 라세믹 혼합물을 포함하는 광학 이성질체의 혼합물, 또는 어떤 호변이성질체 형태라도이다.

본 발명의 특히 바람직한 화합물은 R_1 이 5-테트라졸릴, 즉



또는 COR_5 이고 R_2 는 COR_5 인 화학식 1의 화합물이다.

특히, 바람직한 화합물은 R_5 가 OH 이고 R_4 가 수소인 화합물이다.

다음의 화합물이 바람직하다:

2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-6-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-3-카르복실산;
 6-벤조일-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;
 6-벤질-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;
 6-메틸-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-6-펜에틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;
 5-벤조일-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[3,2-c]피리딘-3-카르복실산;
 5-벤질-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[3,2-c]피리딘-3-카르복실산;
 5-메틸-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[3,2-c]피리딘-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-펜에틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[3,2-c]피리딘-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-4,7-에타노-티에노[2,3-b]피리딘-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-6-피리딘-2-일메틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-(((4-옥소-크로멘-4H-2-카르보닐)아미노)메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 6-(3-메톡시-벤질)-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;
 6-(옥살릴-아미노)-1H-인돌-7-카르복실산;
 6-(옥살릴-아미노)-1H-인돌-5-카르복실산;
 1-(3-메톡시-벤질)-6-(옥살릴-아미노)-1H-인돌-5-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-6-피리딘-3-일메틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-6-피리딘-4-일메틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-(2'-스피로[1',3']디옥솔란)-6,7-디히드로-4H-벤조[b]티오펜-3-카르복실산;
 3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로피오닐)-피페라진-1-일메틸]-6-(옥살릴-아미노)-1H-인돌-5-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-6-퀴놀린-2-일메틸-4,5,6,7-테트라히드로[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]티오피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-6-옥소-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]티오피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-6,6-디옥소-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]티오피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-9H-티에노[2,3-c]크로멘-3-카르복실산;
 2-((2H-테트라졸-5-카르보닐)아미노)-4,7-히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 N-(3-(2H-테트라졸-5-일)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-2-일)옥살람산;
 2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피리딘-3,6-디카르복실산 6-벤질 에스테르;
 2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피리딘-3,6-디카르복실산 6-메틸 에스테르;
 6-아세틸-2-(옥살린-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-6-페닐카바모일메틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;
 5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-(벤조일아미노-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-벤조일옥시메틸-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 1-(2-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-6-(옥살릴-아미노)-1H-인돌-7-카르복실산;
 N-(4-카르복시메틸-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-2-일)-옥살람산;
 N-(4-카르복시메틸렌-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-2-일)-옥살람산;
 N-(4-카르복시메틸-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-옥살람산;
 N-(4-카르복시메틸렌-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-옥살람산;

N-(4-(2H-테트라졸-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-2-일)-옥살람산;
 N-(4-(2H-테트라졸-5-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-옥살람산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-((3-펜옥시-벤조일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((3,5-디메톡시-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((3,5-비스-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((시클로헥산카르보닐-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((3-디메틸아미노-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((4-아세틸아미노-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((2-시클로펜트-2-에닐-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((2-아세틸아미노-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((3-메톡시-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((4-디메틸아미노-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-((4-펜옥시-벤조일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((4-아세톡시-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-(부트-2-에노일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-((4-옥소-4-페닐-부틸아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-((5-옥소-헥사노일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 4-카르복시메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-벤조-[b]티에노펜-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-((2-티오펜-2-일-아세틸아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-(((1H-인돌-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-(((1H-인돌-3-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-(((1H-인돌-5-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-((3-피리딘-3-일-아크릴로일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-((4-옥소-4-페닐-부트-2-에노일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((2-(4-벤질옥시-페녹시)-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-(((4-옥소-4H-크로멘-3-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-(((5-벤질옥시-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-((3-티오펜-2-일-아크릴로일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-(((4-옥소-크로멘-4H-3-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-((3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-(((푸란-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복

실산;

5-((나프탈렌-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((2-페녹시-아세틸아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(페닐아세틸아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(3,4-디메톡시-페닐)-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(4-에톡시-페닐)-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((3-페닐-아크릴로일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((5-옥소-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(((푸란-3-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((티오펜-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((피라진-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((1-옥시-피리딘-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((피리딘-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((피리딘-3-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-벤젠술포닐-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((4-옥소-펜트-2-에노일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((6-옥소-헵타노일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(4-디메틸아미노-페닐)-아세틸아미노)-메틸)-2-옥살릴-아미노-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(((벤조(1,3)디옥솔-5-카르보닐)-아미노)-메틸)-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-아세틸아미노-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-아세톡시-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((2-옥소-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-벤조일아미노-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((4-옥소-펜타노일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-푸란-2-일-아크릴로일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카

르복실산;

5-((2-아세틸아미노-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((2-페닐술파닐-아세틸아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-벤질술파닐-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(1H-인돌-3-일)-2-옥소-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-(1H-인돌-3-일)-2-옥소-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-(2-니트로-페닐)-2-옥소-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-아세틸아미노-3-페닐-아크릴로일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(((1-아세틸-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(1H-이미다졸-4-일)-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((4-(3,4-디메톡시-페닐)-2-옥소-부트-3-에노일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-1H-벤조이미다졸-2-일)-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-부티릴아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-아세틸아미노-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-아세틸아미노-4-메틸술파닐-부티릴아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-4-메틸-펜타노일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-아세틸아미노-3-메틸-부티릴아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-푸란-3-일-아크릴로일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-인단-2-일-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(((9,10-디옥소-9,10-디히드로-안트라센-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(나프탈렌-2-일옥시)-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((4-옥소-4H-크로멘-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((3-옥소-인단-1-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

7-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

7-(아세틸아미노-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((3-옥소-인단-1-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(2,4-디옥소-티아졸리딘-3-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실

산;

5-(5,6-디클로로-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(1,3-디옥소-1,3,4,5,6,7-헥사히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥사일-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(1,1,3-트리옥소-1,3-디히드로-1H-벤조[d]이소티아졸-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-[(4-메톡시-벤젠술포닐아미노)-메틸]-2-(옥사일-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

N-(6-히드록시-3-히드록시메틸-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-2-일)-옥살람산;

2-(옥살릴-아미노)-6-(2'-스피로[1',3']디옥솔란)-6,7-디히드로-4H-벤조[b]티오펜-3-카르복실산;

5-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5-클로로-1,3-디옥소-6-술파모일-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5,7-디옥소-5,7-디히드로-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5,7-디옥소-5,7-디히드로-피롤로[3,4-b]피라진-6-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5-니트로-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(1,3-디옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4,6-디옥소-4,6-디히드로-티에노[2,3-c]피롤-5-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4,6-디옥소-4H,6H티에노[3,4-c]피롤-5-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4,6-디옥소-2,6-디히드로-4H-피롤로[3,4-c]피라졸-5-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4,6-디옥소-4,6-디히드로-피롤로[3,4-d]티아졸-5-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(2-아세틸아미노-4,6-디옥소-4,6-디히드로-피롤로[3,4-d]티아졸-5-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5-히드록시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5-메톡시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-히드록시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-메톡시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-니트로-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-아세틸-2,6-디옥소-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(2,6-디옥소-4-트리플루오로메탄술포닐-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-메탄술포닐-2,6-디옥소-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5-메틸카바모일-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5-에틸카바모일-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5-프로필카바모일-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(1-티옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-디메틸카바모일-2,6-디옥소-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-메틸카바모일-2,6-디옥소-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(2,6-디옥소-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-카바모일메틸-2,6-디옥소-피페라진-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-카르복시메틸-2,6-디옥소-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(3,5-디옥소-2,3-디히드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(2-아세틸아미노-5,7-디옥소-5,7-디히드로-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일메틸)-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-(4-아세틸아미노-벤젠술포닐)-2,6-디옥소-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-(메톡시-메틸-카바모일)-2,6-디옥소-피페리딘-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

약리학적인 방법

화합물은 절단된 형태의 PTP1B(처음의 321개의 아미노산에 상응하는)를 이용하여 생물학적인 활성에 대하여 평가되는데, 이것은 당업계에서 숙련된 사람에게 잘 알려진 출판된 절차를 이용하여 E. coli 안에서 발현되었고 분명한 균일성까지 정제되었다. 효소반응은 표준적인 조건을 이용하여, 특히 Burke 등(Biochemistry 35:15989-15996 (1996))에서 설명된 대로 수행된다. 적당한 농도의 본 발명의 화합물을, 다른 농도의 기질, p-니트로페닐 포스페이트(범위:0.16에서 10mM - 최종의 분석농도)를 포함하는 반응 혼합물안에 첨가한다. 사용된 완충액은 100mM 아세트산 나트륨 pH 5.5, 50mM 염화나트륨, 0.1%(w/v) 우혈청 알부민 및 5mM 디티오트레이톨(총부피 100ml)이었다. 반응은 효소의 첨가에 의하여 개시되었고 25°C에서 60분동안 미세적정 플레이트안에서 수행되었다. 그 반응은 NaOH의 첨가에 의하여 정지되었다.

효소활성은, 화합물과 p-니트로페닐 포스페이트의 405nm에서의 흡광도를 위한 적당한 보정을 이용한 405nm에서의 흡광도의 측정에 의하여 측정되었다. 자료는, 고전적인 미카엘리스-멘텐 효소 반응속도법 모델에 대한 비선형회귀 맞춤을 이용하여 분석되었다. 억제제는 μM 단위의 K_i 값으로서 표현된다. 대표적인 실험의 결과는 표 1에서 보여진다.

[표 1]

본 발명의 화합물에 의한 고전적인 PTP1B의 억제

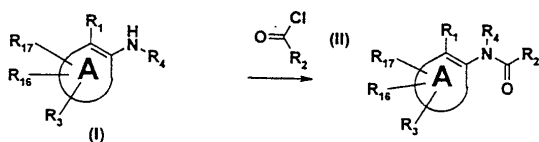
실험 번호	PTP1B
	K_i 값 (μM)
1	51
2	37
6	3

더욱이, PTP1B의 억제를 위하여 설명된 것과 본질적으로는 동일한 방법으로, 화합물이 PTP α 의 억제제로서의 그것의 효과에 관한 생물학적 활성에 대하여 평가되었다. 상기에서 평가된 대로의 그것의 활성으로부터 유도되어, 본 발명의 화합물은 유형 I 당뇨병, 유형 II 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 인슐린 저항성 및 비만으로 구성된 군으로부터 선택된 질병의 치료에서 유용할 수 있을 것이다. 더욱더, 상기에서 평가된 대로의 그것의 활성으로부터 유도되어, 본 발명의 화합물은 자가면역을 포함하는 면역 기능장애, 응고체계의 기능장애를 포함하는 질병, 천식을 포함하는 알레르기성 질환, 골다공증, 암과 건선을 포함하는 증식성 장애, 성장호르몬의 감소되거나 증가된 합성이나 효과를 가지는 질병, 성장호르몬의 방출이나 성장호르몬에 대한 반응을 조절하는 호르몬이나 사이토카인의 감소되거나 증가된 합성을 가지는 질병, 알츠하이머병과 정신분열증을 포함하는 뇌의 질병, 및 전염성 질병으로 구성된 군으로부터 선택된 질병의 치료에 있어서 유용할 수 있을 것이다.

화합물의 합성

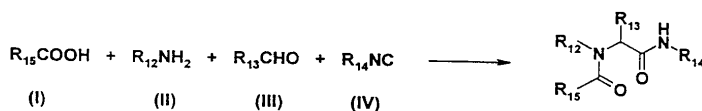
본 발명의 양태에 따라서, 본 발명의 화합물은 다음의 반응 개략도에서 도시된 대로 조제된다:

반응식 1

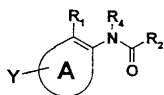


아미노 치환된 아릴 또는 헤테로아릴(I)이 화학식(II)의 산염화물과 반응하도록 함으로써, 이때 A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₆, R₁₇은 상기에서 정의된 대로이다.

반응식 2

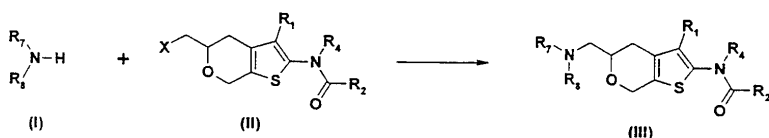


카르복실산(I), 1차 아민(II), 및 알데히드(III)를 이소시아니드(IV)와 반응하게 함으로써, 이때 R₁₂, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅는, 상기에서 정의된 대로의 수소, C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 알킬과 아릴기는 상기에서 정의된 대로 임의로 치환되거나; R₁₂, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅는



으로부터 독립적으로 선택되는데, 이 식에서 Y는 R₁₂, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅를 위한 부착점을 가리키고 A, R₁, R₂ 및 R₄는 상기에서 선택된 대로이다. 바람직한 구체예에서, 상기에 설명된 네 구성요소 Ugi 반응은, 그 화합물중의 어느 하나라도 고체 지지물질에 부착시킴으로써 수행될 수 있다. 그러므로, 합성은 조합적인 화학 양식으로 성취될 수 있다.

반응식 3



아민(I)과 치환된 4,5-디히드로-7H-티에노[2,3-c]피란(II)를 염기성의 조건(예를 들어, N,N-디메틸포름아미드 또는 메틸에틸케톤중의 K₂CO₃)하에서 또는 Mitsunobu 조건(Oyo Mitsunobu, Synthesis, (1981) 1-28)하에서 반응하도록 하여 (III)을 얻음으로써, 이때, X는 OH, OSO₂Me 또는 할로이고 R₁, R₂, R₄, R₇ 및 R₈은 상기에서 정의된다.

아세톡시메틸 에스테르의 조제를 위한 일반적인 절차(C.Schultz 등, The Journal of Biological Chemistry, 1993, 268, 6316-6322.): 카르복실산(1 당량)을 건조 아세트ونی트릴에 현탁했다(0.1mmol당 2ml). 디이소프로필 아민(3.0 당량)을 첨가했고, 이어서 브로모메틸 아세테이트(1.5 당량)를 첨가했다. 혼합물을 질소하에서 실온으로 밤새 교반했다. 아세트ونی트릴을 감압하에서 제거하여, 오일을 얻었고, 이것을 에틸아세테이트와 세척된 물(3x)에 희석하였다. 유기 층을 무수의 황산마그네슘 위에서 건조시켰다. 감압하에서의 용매 제거에 의하여 이어지는 여과로 원유를 얻었다. 산물을, 적당한 용매 체계를 이용하여 실리카겔상의 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다.

본 발명은 또한, 본 발명의 새로운 치료방법에서의 사용을 위한 적당한 국소적, 경구적, 및 비경구적인 약제학적 제형을 제공하는 목적을 가진다. 본 발명의 화합물은, 정제, 수성 또는 유성현탁액, 마름모꼴 정제, 트로키, 분말, 입자, 유제, 캡슐, 시럽 또는 일릭서로서 경구로 투여될 수 있을 것이다. 경구 사용을 위한 조성물은, 약제학적으로 훌륭한 맛 좋은 조제물을 생산하기 위하여 감미제, 향미료, 착색제 및 보존자장제의 군으로부터 선택된 하나이상의 약제를 포함할 수 있을 것이다. 정제는, 정제의 제조를 위하여 적당한 비-독성의 약제학적으로 수용가능한 부형제를 가진 첨가물안에 작용 성분을 포함한다. 이 부형제는, 예를 들어, (1)탄산칼슘, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨과 같은 불활성의 희석제; (2)큰 전분이나 알긴산과 같은 입화 및 봉해제; (3)전분, 젤라틴 또는 아카시아와 같은 결합제; 및 (4)마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석과 같은 광택제일 수 있을 것이다. 이 정제는 코팅되지 않거나 기지의 기술에 의하여 코팅되어서 위장관에서의 분해와 흡수를 연기함으로써 보다 오랜 기간동안 지속된 작용을 제공할 수 있을 것이다. 예를 들어, 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 디스테아레이트와 같은 시간 연기 물질이 사용될 수 있을 것이다. 코팅은 U.S.특허 제4,256,108호; 제4,160,452호; 및 제4,265,874

호에서 설명된 기술을 이용하여 수행되어 방출을 제어하기 위한 삼투적 치료정제를 또한 형성할 수 있을 것이다.

경구사용을 위한 제형은 단단한 젤라틴 캡슐의 형태일 수 있을 것인데, 그 캡슐안의 작용 성분은 불활성의 고체 희석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 고령토와 혼합된다. 경구사용을 위한 제형은 또한, 부드러운 젤라틴 캡슐의 형태일 수 있을 것인데, 그안의 작용 성분은 물이나, 땅콩오일, 액체 파라핀 또는 올리브유와 같은 오일 매개체와 혼합된다.

수성현탁액은 정상적으로는, 수성현탁액의 제조를 위하여 적당한 부형제를 함유한 첨가물안에 활성적인 물질을 포함한다. 그러한 부형제는 (1)소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸드 고무 및 아라비아 고무와 같은 현탁화제; (2)(a)레시틴과 같은 천연 발생적인 포스파티드; (b)지방산을 가진 알킬렌 옥시드, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트의 농축 산물; (c)긴 사슬의 지방족 알코올을 가진 에틸렌 옥시드, 예를 들어 헵타데카에틸렌 옥시세탄올의 농축 산물; (d)지방산과 헥시톨로부터 유도된 부분적인 에스테르를 가진 에틸렌 옥시드의, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올리에이트의 농축 산물; (e)지방산과 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분적인 에스테르를 가진 에틸렌 옥시드, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트의 농축 산물일 수 있을 분산 또는 침윤제일 수 있을 것이다.

약제학적인 조성물은 멸균된 주사가 가능한 수성 또는 유질현탁액을 형태일 수 있을 것이다. 이 현탁액은, 상기에서 언급되었던 적당한 분산 또는 침윤제 및 현탁화제를 사용하여 기지의 방법에 따라 제형될 수 있을 것이다. 멸균된 주사가 가능한 조제물은 또한, 비-독성의 비경구적으로-수용가능한 희석제 또는 용매안의 멸균된 주사가 가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄디올안의 용액으로서일 수 있을 것이다. 사용될 수 있을 수용가능한 운반자 또는 용매중에 물, 링거용액, 및 등장의 염화나트륨 용액이 있다. 게다가, 멸균의 불휘발성기름은 용매 또는 현탁 매질로서 전통적으로 사용된다. 이 목적을 위하여, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하여 부드러운(bland) 불휘발성기름이 사용될 수 있을 것이다. 게다가, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 조제에 있어서 사용된다.

본 발명의 화합물은 또한, 직장투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있을 것이다. 이 조성물은, 약을, 통상의 온도에서는 고체이지만 직장의 온도에서는 액체여서 직장안에서 녹아서 약물을 방출할 적당한 비-자극성 부형제와 혼합함으로써 조제될 수 있다. 그러한 물질은 코코아 버터 또는 폴리메틸렌 글리콜이다.

본 발명의 화합물은 또한, 작은 단일판상의(unilamellar) 소포, 큰 단일판상의 소포, 및 다중판상의 소포와 같은 리포솜 송달 체계의 형태로 투여될 수도 있을 것이다. 리포솜은, 콜레스테롤, 스테아릴아민, 또는 포스파티딜-콜린과 같은 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다.

국소적 사용을 위하여, 화학식 1의 화합물을 포함하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액 등이 사용된다.

본 발명의 화합물의 복용 수준은 킬로그램 체중당 약 0.5mg 내지 약 100mg의 등급이고, 바람직한 복용 범위는 킬로그램 체중당 하루당 약 20mg에서 약 50mg사이이다(환자당 1일당 약 25mg 내지 약 5g). 단일의 복용을 생산하기 위하여 담체 물질과 조합될 수 있을 작용 성분의 양은, 치료되는 숙주 및 특별한 투여양식에 의존하여 다양할 것이다. 예를 들어, 인간으로의 경구 투여를 위하여 의도된 제형은, 5mg에서 1g의 작용 화합물을, 총 조성물의 약 5 내지 약 95%로 다양할 수 있을 담체물질의 적당하고 편리한 양과 함께 포함할 수 있을 것이다. 복용 단위 형태는 일반적으로 약 5mg 내지 약 500mg의 활성적인 성분을 포함할 것이다.

그러나, 어떤 특별한 환자를 위한 특정한 용량 수준은, 사용된 특정한 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이요법, 투여의 시간, 투여의 경로, 배설율, 약 조성 및, 요법을 겪는 특별한 질병의 엄격성을 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다. 복용은 임상 의에 의하여 개별적으로 취급될 필요가 있다.

실시예

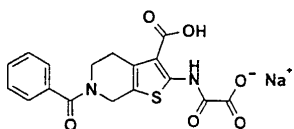
화학식 1의 화합물 및 그것을 포함하는 조제물을 조제하기 위한 과정은 다음의 실시예에서 더 설명되지만, 한정적인 것으로 해석되지는 않아야 한다.

이후로, TLC는 박막 크로마토그래피이고, CDCl_3 는 듀테리오 클로로포름이고, CD_3OD 는 테트라듀테리오 메탄올이고, $\text{DMSO}-d_6$ 는 헥사듀테리오 디메틸설폭사이드이다. 화합물의 구조는 원소분석(elemental analysis) 또는 NMR에 의하여 확인되는데, 이때, 표제 화합물안에 있는 특징적인 양자에 할당된 피크는 적당한 곳에서 제공된다. ^1H NMR 이동(δ_{H})은, 내부의 참고 표준으로서 테트라메틸실란으로부터의 백만분율(ppm) 낮은 장으로 주어진다. M.p.:는 융점이고 $^{\circ}\text{C}$ 단위로 주어지고 보정되지 않는다. 칼럼 크로마토그래피는, Merck 실리카겔 60(Art. 9385)상에서, W.C. Still 등, J. Org. Chem. 43:2923(1978)에 의하여 설명된 기술을 사용하여 수행되었다. HPLC 분석은, 물과 아세토니트릴의 다양한 혼합물을 이용하여 용출된 $5\mu\text{m}$ C184 x 250mm 칼럼을 이용하여, 유속=1ml/분으로, 실험적인 구획에서 설명된 대로 수행된다.

왕(Wang)-수지는, 4-히드록시메틸페놀 에테르 링커를 가진 폴리스티렌이다.

개시물질로서 사용된 화합물은 기지의 화합물이거나, 그 자체로서 알려진 방법에 의하여 쉽게 제조될 수 있는 화합물이다.

실시예 1



6-벤조일-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산, 1나트륨 염:

벤젠(100ml)중의, N-벤조일-4-피페이돈(20.0g, 0.1mol), 에틸 시아노아세테이트(10.9ml, 0.1mol), 아세트산 암모늄(2.0g) 및 아세트산(6ml)을, Dean-Stark 배수기와 함께 장치된 3-넥트(nacked) 반응 플라스크 안에서 환류 온도에서 1시간동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을, 에틸 아세테이트(100ml)으로 희석하였고, 물(3 x 100ml), 포화된 수성 염화나트륨(80ml)으로 세척하였고, 건조하고(MgSO₄), 여과하고 진공내에서 증발시켜서, 정량적인 수율의(1-벤조일-피페리딘-4-일이덴)-시아노-아세트산 에틸 에스테르를 서서히 결정화하는 오일로서 얻었다.

에탄올(35ml)중의, 상기의 벤조일-피페리딘-4-일이덴(10.0g, 0.034mol), 황(1.13g, 0.035mol) 및 모르폴린(6.5ml)을 50℃에서 2시간동안 가열하였고, 실온에서 밤새 교반하였다. 침전물을 여과시키고 96% 에탄올(3 x 50ml), 디에틸 에테르(3 x 50ml)로 세척하고 진공내에서 건조시켰고, 그리하여 9.27g(84%)의 2-아미노-6-벤조일-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르를 형태로 얻었다.

0℃의 건조 테트라히드로푸란 (30ml)중의, 상기의 4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르(5.0g, 0.015mol), 트리에틸아민(4.21ml, 0.03mol)의 교반된 용액에, 건조 테트라히드로푸란(20ml)중의 에틸 옥살릴 클로라이드(1.9ml, 0.017mol)의 용액을 한방울씩 첨가하였다. 결과적인 반응 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반하였고 열음물(300ml)안에 붓고 에틸 아세테이트(3 x 100ml)을 이용하여 추출하였다. 조합된 유기 추출물을, 포화 수성 염화나트륨(100ml)으로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 여과시키고 진공내 증발시켜서, 4.2g(84%)의 6-벤조일-2-(에톡시옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르를 결정화하는 오일로서 얻었다.

에탄올(100ml)중의 상기의 티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (4.2g, 9.76mmol)의 용액에, 물(100ml)중의 수산화 나트륨(0.9g, 21.46mmol)의 용액을 첨가하였다. 결과적인 반응 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고 잔류물을 물(100ml)안에 용해하였고 에틸 아세테이트(2 x 100ml)로 세척하였다. 수성의 상에 농축된 염산을 pH=1까지 첨가하였고 침전물을 여과하고 물(2 x 50ml), 디에틸 에테르(2 x 30ml)로 세척하였고, 50℃에서 진공내 건조시켜서, 2.9g(79%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

M.p.: 비결정성

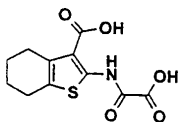
C₁₇H₁₃N₂O₆S₁Na₁, 1 x H₂O를 위한 계산치;

C, 49.28 %; H, 3.65 %; N, 6.76%. 실측치:

C, 49.31 %; H, 3.86 %; N, 6.53%.

실시예 1에서 설명된 대로의 유사한 절차에 의하여 다음의 화합물이 제조되었다.

실시예 2



2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오피엔-3-카르복실산;

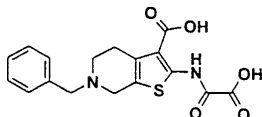
M.p.: 230-231℃:

C₁₁H₁₁NO₅S를 위한 계산치;

C, 49.07 %; H, 4.12 %; N, 5.20%. 실측치:

C, 49.87 %; H, 4.37 %; N, 5.06%.

실시예 3



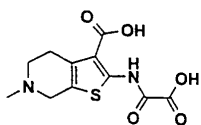
6-벤질-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;

C₁₇H₁₆N₂O₅S, 1.75 H₂O를 위한 계산치;

C, 52.10 %; H, 5.01 %; N, 7.15 %. 실측치:

C, 52.11 %; H, 4.81 %; N, 7.01 %.

실시예 4



6-메틸-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노-[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;

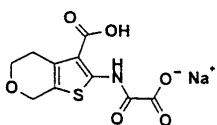
M.p.: > 250℃

$C_{11}H_{12}N_2O_5S$, 0.6 H_2O 를 위한 계산치;

C, 44.77 %; H, 4.51 %; N, 9.49 %.실측치:

C, 44.54 %; H, 4.17 %; N, 9.21 %.

실시예 5



2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노-[2,3-c]피란-3-카르복실산, 1나트륨 염;

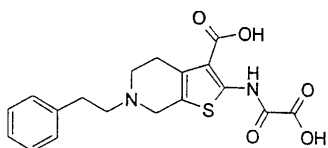
M.p.: > 250℃

$C_{10}H_8N_2O_6SNa$, 0.75 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 39.16 %; H, 3.12 %; N, 4.57 %.실측치:

C, 39.29 %; H, 3.67 %; N, 4.41 %.

실시예 6



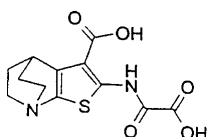
2-(옥살릴-아미노)-6-펜에틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노-[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;

$C_{18}H_{18}N_2O_5S$, 1 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 55.09 %; H, 5.14 %; N, 7.14 %.실측치:

C, 55.47 %; H, 5.04 %; N, 7.07 %.

실시예 7



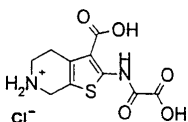
2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-4,7-에타노-티에노[2,3-b]피리딘-3-카르복실산;

$C_{12}H_{12}N_2O_5S$, 0.75 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 46.52 %; H, 4.39 %; N, 9.04 %.실측치:

C, 46.48 %; H, 4.79 %; N, 8.87 %.

실시예 8



2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노-[2,3-c]피리딘-3-카르복실산, 염산염;

4-옥소-1-피페리딘 카르복실산 tert-부틸 에스테르를 개시물질로서 사용하였다. Boc-기는, 디클로로메탄 중의 25% 트리플루오로아세트산을 이용하여 제거되었다.

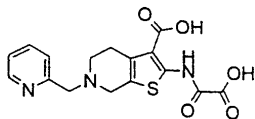
M.p.: > 250℃

$C_{10}H_{10}N_2O_5S$, 1 HCl, 0.5 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 38.35 %; H, 4.34 %; N, 8.64 %.실측치:

C, 38.04 %; H, 3.83 %; N, 8.87 %.

실시에 9



2-(옥살릴-아미노)-6-피리딘-2-일메틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노 [2,3-c]피리딘-3-카르복실산;

아세트론(40ml)중의, 2-(에톡시옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노 [2,3-c]피리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 트리플루오로아세트산 염(1.5g, 3.40mmol, 실시예 8에서 설명된 대로 제조됨), 탄산칼륨(2.4g, 17.1mmol), 요오드화칼륨(100mg)의 혼합물에, 2-피코일 클로라이드 염산염(0.61g, 3.7mmol)을 첨가하였다. 결과적인 혼합물을 18시간동안 환류 온도에서 교반하였고, 여과시키고 진공내에서 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르를 이용하여 트리트레이션하였고, 고체를 여과시키고, 용리액으로서 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸 아민(3:1:0.4)의 혼합물을 이용하여 실리카겔(300ml)상에서 정제하였다. 순수한 분획을 수집하였고, 용리액을 진공내에서 증발시켜서 650mg(39%)의 2-(에톡시옥살릴-아미노)-6-피리딘-2-일메틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노 [2,3-c]피리딘-3-카르복실산 트리에틸 암모늄 염을 고체상태로 얻었다.

에탄올(15ml)중의 상기의 트리에틸 암모늄 염(650mg, 1.40mmol)의 용액에, 1N 수성의 수산화 나트륨(4.1ml, 4.1mmol)을 첨가하고, 이어서 물(15ml)을 첨가하였다. 결과적인 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시키고, 잔류물을 물(20ml)에 용해시키고, 디에틸에테르(2x10ml)로 세척하였다. 수성의 상에 1N 염산을 pH=1까지 첨가하였고, 수성의 상을 진공내에서 증발시켰다. 잔류물을 2-프로판올/물(1:1, 40ml)의 용액에 현탁하고, 1시간동안 교반하였고, 고체를 여과시키고 2-프로판올(2x15ml)로 세척하고 50℃에서 진공내 건조시켜서 181mg(38%)의 원상태의 표제 화합물을 얻었다. 원상태의 산물(181mg)을 (10ml)과 5N 수산화나트륨(10ml)의 용액에 용해시키고 디에틸에테르(2x10ml)로 세척하였다. 1N 염산을 이용하여 수성의 상을 pH=3으로 산성화시켰고, 침전물을 여과시키고 물(3x20ml)로 세척하고 50℃에서 18시간 동안 진공내 51mg(11%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

M.p.: 238-244℃

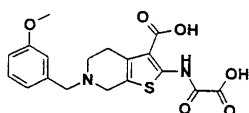
$C_{15}H_{15}N_3O_5S$, 2.5 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 47.29 %; H, 4.96 %; N, 10.34 %.실측치:

C, 47.43 %; H, 4.84 %; N, 10.00 %.

실시에 9에서 설명된 것과 유사한 절차에 의하여 다음의 화합물을 제조하였다.

실시에 10



6-(3-메톡시-벤질)-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노 [2,3-c]피리딘-3-카르복실산;

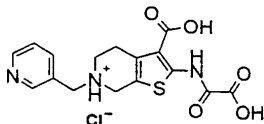
M.p.: 233 - 237 °C

$C_{18}H_{18}N_2O_6S$, 1 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 52.93 %; H, 4.94 %; N, 6.86 %.실측치:

C, 52.79 %; H, 4.99 %; N, 6.42 %.

실시에 11



2-(옥살릴-아미노)-6-피리딘-3-일메틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노 [2,3-c]피리딘-3-카르복실산, 염산염;

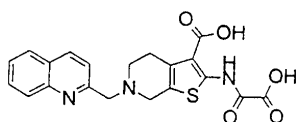
M.p.: 234-238℃

$C_{16}H_{15}N_3O_5S$, 1 x HCl, 0.5 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 47.24 %; H, 4.21 %; N, 10.33 %.실측치:

C, 47.35 %; H, 4.10 %; N, 10.35 %.

실시예 12



2-(옥살릴-아미노)-6-퀴놀린-2-일메틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노 [2,3-c]피리딘-3-카르복실산;

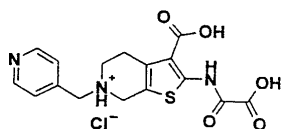
M.p.: > 250°C

$C_{20}H_{17}N_3O_5S$, 1 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 55.95 %; H, 4.22 %; N, 9.61 %. 실측치:

C, 55.94 %; H, 4.46 %; N, 9.78 %.

실시예 13



2-(옥살릴-아미노)-6-피리딘-4-일메틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노 [2,3-c]피리딘-3-카르복실산, 염산염;

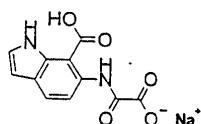
M.p.: 230-235°C

$C_{16}H_{15}N_3O_5S$, 1 x HCl, 1 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 46.21 %; H, 4.36 %; N, 10.10 %. 실측치:

C, 45.82 %; H, 4.42 %; N, 10.02 %.

실시예 14



6-(옥살릴-아미노)-1H-인돌-7-카르복실산, 1나트륨 염;

0°C의 건조 테트라히드로푸란 (100ml) 중의, 6-아미노-1H-인돌-7-카르복실산 에틸 에스테르 (1.5g, 7.3mmol, J. Org. Chem. 61, 1155-1158(1996)에서 설명된 대로 제조됨), 트리에틸아민 (1.55ml, 11.0mmol)의 교반된 용액에, 건조 테트라히드로푸란 (10ml) 안의 에틸 옥살릴 클로라이드 (980 μ l, 88.0mmol)의 용액을 한방울씩 첨가하였다. 결과적인 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였고 얼음물 (300ml) 안에 붓고 침전물을 여과하고 50°C에서 진공내 건조시켜서, 2.25g (100%)의 6-(에톡시옥살릴-아미노)-1H-인돌-7-카르복실산 에틸 에스테르를 오일로서 얻었다.

에탄올 (30ml) 중의 상기의 1H-인돌-7-카르복실산 에틸 에스테르 (2.0g, 6.60mmol)의 용액에, 물 (30ml) 중의 1N 수성 수산화 나트륨 (16.4ml, 16.4mmol)을 첨가하였다. 결과적인 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고 잔여의 수성의 상에 1N 염산을 pH=1까지 첨가하였다. 침전물을 여과하고, 물 (2 x 50ml), 디에틸 에테르 (2 x 30ml)로 세척하였고, 50°C에서 진공내 건조시켜, 1.34g (82%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

M.p.: > 250°C

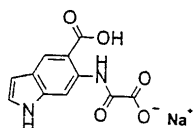
$C_{11}H_7N_2O_5Na$, 1.5 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 44.46 %; H, 3.39 %; N, 9.43 %. 실측치:

C, 44.31 %; H, 3.34 %; N, 9.00 %.

실시예 14에서 설명된 것과 비슷한 절차에 의하여 다음의 화합물이 제조되었다:

실시예 15



6-(옥살릴-아미노)-1H-인돌-5-카르복실산, 1나트륨 염;

6-아미노-1H-인돌-5-카르복실산 에틸 에스테르는 J. Org. Chem. 61, 1155-1158(1996)에서 설명된 대로 제조되었다.

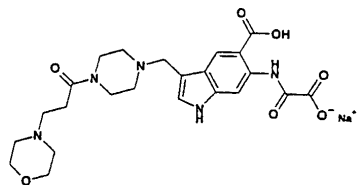
M.p.: > 250℃

$C_{11}H_7N_2O_5Na$, 1.5 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 44.46 %; H, 3.39 %; N, 9.43 %. 실측치:

C, 44.44 %; H, 3.68 %; N, 9.00 %.

실시예 16



3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로피오닐)-피페라진-1-일메틸]-6-(옥살릴-아미노)-1H-인돌-5-카르복실산, 1나트륨 염;

아세트산(8ml)중의 37% 수성 포름알데히드(2.7g, 33.0mmol)의 얼음 냉각된 용액에, 피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(2.7g, 15mmol)의 용액을 한방울씩 첨가하였다. 15분동안 교반한 후, 아세트산(80ml)과 테트라히드로푸란(80ml)의 혼합물중의 6-(에톡시옥살릴-아미노)-1H-인돌-5-카르복실산(4.0g, 13.0mmol)의 용액을 첨가하였고, 결과적인 반응 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고 잔류물에 물(100ml)을 첨가하였다. 수성의 상을 에틸 아세테이트(2 x 100ml)를 이용하여 추출하였고, 조합된 유기추출물을 물(2 x 100ml), 포화 수성 염화암모늄(1 x 80ml)으로 세척하였고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고 진공내에서 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르(50ml)를 이용하여 트리투에이션하였고, 침전물을 여과시키고, 디에틸 에테르로 세척하였고, 50℃에서 진공내 건조시켰고, 그리하여 3.4g(51%)의 3-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일메틸)-6-(에톡시옥살릴-아미노)-1H-인돌-5-카르복실산 에틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

디클로로메탄(20ml)중의, 상기의 6-(에톡시옥살릴-아미노)-1H-인돌-5-카르복실산 에틸 에스테르의 용액에, 실온에서, 트리플루오로아세트산(20ml)을 첨가하였다. 결과적인 혼합물을 1시간동안 교반하였고, 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고, 잔류물에 물(50ml)을 첨가하였고, 결과적인 혼합물을 1/2시간동안 교반하였다. 침전물을 여과시키고 물(50ml), 디에틸에테르(50ml)로 세척하고 50℃에서 진공내에서 건조시켜서, 3.6g(100%)의 6-(에톡시옥살릴-아미노)-3-피페라진-1-일메틸-1H-인돌-5-카르복실산 에틸 에스테르 트리플루오로아세트산 염을 고체상태로 얻었다.

디클로로메탄(100ml)과 트리메틸아민(2.5ml)중의 상기의 피페라진(3.0g, 5.81mmol)의 얼음 냉각된 용액에, 디클로로메탄(10ml)중의 클로로프로피오닐 클로라이드(0.6ml, 6.39mmol)의 혼합물을 한방울씩 첨가하였다. 결과적인 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반하였고, 물(50ml)로 세척하였고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시키고 진공내에서 증발시켜서, 1.8g(68%)의 3-(4-아크릴로일-피페라진-1-일메틸)-6-(에톡시옥살릴-아미노)-1H-인돌-5-카르복실산 에틸 에스테르를 오일로서 얻었다.

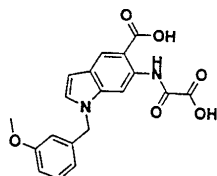
에탄올(50ml)중의 상기의 아크릴로일-피페라진(0.5g, 1.1mmol)의 용액에, 모르폴린(0.24g, 2.74mmol)을 첨가하였다. 결과적인 혼합물을 18시간동안 환류온도에서 교반하였고 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰다. 잔류물을 물(50ml)에 용해시켰고 1N 염산을 이용하여 pH를 2로 조정하였고 결과적인 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 50ml)로 세척하였다. 수성의 상을 1N 수산화 나트륨을 이용하여 중화하였고, 침전물을 여과시키고, 물로 세척하였고, 50℃에서 3시간동안 진공내 건조시켰고, 그리하여 0.3g(50%)의 6-(에톡시옥살릴-아미노)-3-[4-(3-모르폴린-4-일 프로피오닐)-피페라진-1-일메틸]-1H-인돌-5-카르복실산 에틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

에탄올(5ml)중의 상기의 1H-인돌-5-카르복실산 에틸 에스테르(0.2g, 0.37mmol)의 용액에, 물(15ml)중의 수산화 나트륨(45mg, 1.10mmol)을 첨가하였다. 결과적인 반응 혼합물을 18시간동안 실온에서 교반하였고, 1N 염산을 첨가하여 pH를 1로 조정하였다. 수성의 상을 에틸 아세테이트(2 x 25ml)로 세척하였고, 1N 수산화 나트륨을 첨가하여 pH를 5로 조정하고, 이어서 디클로로메탄(25ml)을 첨가하였다. 침전물을 여과시키고, 물(50ml)로 세척하였고, 50℃에서 진공내 건조시켜서, 30mg(17%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

M.p.: > 250℃

LC-MS(E^+)M/Z 488

실시예 17



1-(3-메톡시-벤질)-6-(옥살릴-아미노)-1H-인돌-5-카르복실산;

건조 N,N-디메틸포름아미드(40ml)중의 6-아미노-1H-인돌-5-카르복실산 에틸 에스테르(1.0g, 3.30 mmol; J. Org. Chem. 61, 1155-1158(1996)에서 설명된 대로 제조됨)의 용액에, 소듐 하이드리드(0.28g, 7.3mmol; 광

유안에서 60%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간동안 교반하였고 건조 N,N-디메틸포름아미드(2.5ml) 중의 3-메톡시벤질 클로라이드(0.5ml, 3.6mmol)의 용액을 한방울씩 첨가하였다. 결과적인 반응 혼합물을 1.5시간동안 교반하였고, 물(300ml)에 부었고 디에틸 에테르(3 x 100ml)로 세척하였다. 용해되지 않은 물질을 여과하고, 수성의 상을 1N 염산의 첨가에 의하여 pH=4로 산성화하였다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였고 50℃에서 진공내 건조시켜서, 400mg(29%)의 6-(에톡시옥살릴-아미노)-1-(3-메톡시벤질)-1H-인돌-7-카르복실산 에틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

에탄올(10ml)중의 상기의 1H-인돌-5-카르복실산 에틸 에스테르(0.3g, 0.7mmol)의 용액에, 1N 수산화 나트륨(2.1ml, 2.1mmol)과 물(10ml)을 첨가하였다. 결과적인 반응 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고, 1N 염산을 첨가함으로써 pH를 2로 조정하였고, 침전물을 여과하고, 물로 세척하였고, 50℃에서 진공내 건조시켜, 230mg(89%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

M.p.: 222-226℃

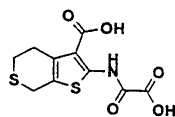
$C_{19}H_{16}N_2O_6$, 0.4 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 60.77 %; H, 4.51 %; N, 7.46 %. 실측치:

C, 60.96 %; H, 4.44 %; N, 7.28 %.

실시에 1에서 설명된 것과 비슷한 절차에 의하여 다음의 화합물을 제조하였다.

실시에 18



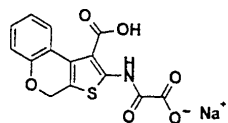
2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]티오피란-3-카르복실산;

$C_{10}H_9NO_5S_2$ 를 위한 계산치;

C, 41.80 %; H, 3.16 %; N, 4.88 %. 실측치:

C, 41.97 %; H, 3.20 %; N, 4.69 %.

실시에 19



2-(옥살릴-아미노)-9H-티에노[2,3-c]크로멘-3-카르복실산, 1나트륨 염

벤젠(500ml)중의, 4-크로마논(20g, 0.14mol), 에틸 시아노아세테이트(16.8g, 0.15mol) 및 아세트산 암모늄(11.4g, 0.15mol)의 용액에, 아세트산(5ml)을 첨가했다. 결과적인 반응 혼합물을 환류온도에서 18시간동안 가열하였고, 형성된 물을 Dean-Stark 배수기안에서 수집하였다. 추가적인 부분의 아세트산 암모늄(10g, 0.13mol)을 첨가하고, 환류온도에서의 가열을 추가적인 8시간동안 계속하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고, 잔류물에 물(500ml)을 첨가하였고, 수성의 상을 에틸 아세테이트(2 x 200ml)를 이용하여 추출하였다. 조합된 유기 추출물을, 물(2 x 100ml), 포화된 수성 염화나트륨(100ml)으로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$) 여과시키고 진공내에서 증발시켜서, 변화되지 않은 개시물질과 크로만-4-일이덴-시아노-아세트산 에틸 에스테르의 1:1 혼합물 28g을 오일로서 얻었다.

에탄올(250ml)중의 가공하지 않은 산물의 용액에, 황(2.5g, 0.08mol)과 모르포린(15ml)을 첨가하였다. 결과적인 반응 혼합물을 50℃에서 4시간동안 교반하고 실온으로 냉각하였고 여과시켰다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켜서 30g의 가공되지 않은 산물을 얻었다.

그 산물을 두개의 부분으로 나누고, 그중 하나를, 에틸 아세테이트/헵탄(1:3)의 혼합물을 이용하여 실리카겔(900ml)상에서 반 정제하였다. 반 순수한 분획을 수집하고 용매를 진공내에서 증발시켜서 가공되지 않은 기름을 얻었고, 이것을 디에틸 에테르(80ml)에 용해시키고 헵탄(125ml)을 첨가함으로써 결정화하였다. 침전물을 여과시켰고, 헵탄으로 세척하고, 50℃에서 18시간동안 진공내 건조시켜서, 8.9g(24%)의 2-아미노-9H-티에노[2,3-c]크로멘-3-카르복실산 에틸 에테르를 고체상태로 얻었다.

0℃의 건조 테트라히드로푸란 (100ml)중의, 상기의 2-아미노-6H-티에노[2,3-c]크로멘-3-카르복실산 에틸 에테르(2.9g, 10.53mmol), 트리에틸아민(3ml)의 교반된 용액에, 건조 테트라히드로푸란(20ml)중의 에틸 옥살릴 클로라이드(1.6g, 11.6mmol)의 용액을 한방울씩 첨가하였다. 결과적인 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간동안 교반하였고, 얼음물(200ml)안에 붓고, 침전물을 여과시키고 50℃에서 진공내 건조시켜서, 2.6g(66%)의 2-(에톡시옥살릴-아미노)-9H-티에노[2,3-c]크로멘-3-카르복실산 에틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

에탄올(25ml)중의 상기의 에틸 에스테르(1.5g, 4.0mmol)의 용액에, 수산화 나트륨(480mg, 12mmol)과 물(50ml)을 첨가하였다. 결과적인 반응 혼합물을 실온에서 42시간동안 교반하였다. 물(100ml)을 첨가하고 혼합물을 디에틸 에테르(100ml)로 세척하였다. 농축된 염산의 첨가에 의하여 수성의 상을 pH=1로 산성화하였고, 침전물을 여과시켰고, 물로 세척하였고, 50℃에서 6시간동안 진공내 건조시켜서, 0.6g(47%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

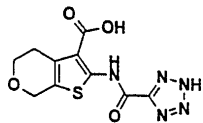
M.p.: 227–228 °C

$C_{14}H_9NO_6SNa$, 0.5 H_2O 를 위한 계산치;

C, 48.01 %; H, 2.59 %; N, 4.00 %. 실험치:

C, 48.39 %; H, 2.93 %; N, 3.93 %.

실시예 20



2-((2H-테트라졸-5-카르보닐)아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

-20 °C로 냉각된 N,N-디메틸포름아미드(1.6ml)와 아세트니트릴(5ml)의 혼합물에, 아세트니트릴(1ml)중의 옥살릴 클로라이드(0.8g, 6.31mmol)의 혼합물을 한방울씩 첨가하였다. 결과적인 혼합물을 15분동안 교반하였고, 테트라졸-5-카르복실산 2칼륨 염(1g, 5.25mmol, J. Med. Chem. 29, 538–549(1986)에서 설명된 대로 조제됨)을 첨가하였고, 결과적인 혼합물을 추가적인 20분동안 교반하였다. 그 혼합물에, 2-아미노-4,5-디히드로-7H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(1.3g, 5.25mmol), 피리딘(2.2ml) 및 아세트니트릴(2.5ml)의 용액을 10분동안 한방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 이르도록 한 후, 0.5시간동안 환류온도에서 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 물(100ml)에 붓고, 농축된 염산을 첨가함으로써 pH를 1로 조정하였다. 침전물을 여과시켰고, 헤파트로 세척하였고, 50 °C에서 18시간동안 진공내 건조시켜서, 1.3g(70%)의 2-((1H-테트라졸-5-카르보닐)아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

상기의 tert-부틸 에스테르(0.6g, 1.71mmol)를 디클로로메탄(5ml)에 용해시켰고, 트리플루오로아세트산(5ml)을 첨가하였다. 결과적인 혼합물을 40분동안 실온에서 교반하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고, 잔류물에 디에틸 에테르(50ml), 물(25ml) 및 1N 수산화 나트륨(2ml)을 첨가하였다. 상을 분별하였고, 수성의 상을 디에틸 에테르(50ml)로 세척하였고, 농축된 염산의 첨가에 의하여 pH를 1로 조정하였다. 침전물을 여과시켰고, 물(25ml)로 세척하였고, 50 °C에서 18시간동안 진공내에서 건조시켜서, 190mg(38%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

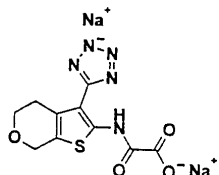
M.p.: > 250 °C

$C_{10}H_9N_5O_4S$, 0.25 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 40.07 %; H, 3.19 %; N, 23.36 %. 실험치:

C, 40.39 %; H, 3.18 %; N, 22.92 %.

실시예 21



N-(3-(2H-테트라졸-5-일)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-2-일)옥살람산, 2나트륨 염

2-아미노-4,5-디히드로-7H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 에틸 에스테르(26g, 0.114mol)을 포름아미드(200ml)에 용해시켰고, 결과적인 혼합물을 환류온도에서 1.5시간동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후에, 침전물을 여과시켰고, 물(2 x 80ml)로 세척하였고, 50 °C에서 18시간동안 진공내 건조시켜서, 10.0g(42%)의 5,6-디히드로-8H-피라노[4',3':4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4-온을 고체상태로 얻었다.

옥시염화인(70ml)중에 상기의 피리미딘-4-온(7.0g, 0.04mol)과 N,N-디메틸아닐린(0.2ml)을 첨가하였다. 결과적인 혼합물을 환류온도에서 2시간동안 가열하였고, 냉각시켜 얼음물(700ml)상에 부었다. 침전물을 여과시켰고, 에틸 아세테이트(400ml)와 물(250ml)의 혼합물에 현탁하였고 15분동안 교반하였다. 수성의 상을 분별해냈고, 유기 상을, 포화된 수성 염화나트륨(100ml)으로 세척하였고, 건조시켰고($MgSO_4$), 여과시키고 진공내에서 증발시켜서 5.2g(68%)의 4-클로로-5,6-디히드로-8H-피라노[4'3':4,5]티에노[2,3-d]피리미딘을 고체상태로 얻었다.

에탄올(40ml)중의 상기의 티에노-피리미딘(4.5g, 0.02mol)의 따뜻한 용액에, 에탄올(20ml)중의 히드라진 수화물(10.0ml)의 용액을 한방울씩 첨가하였다. 결과적인 용액을 환류온도에서 2시간동안 가열하였고, 실온으로 냉각시켰고, 침전물을 여과시키고, 에탄올(20ml)로 세척하였고, 50 °C에서 1.5시간동안 진공내 증발시켜, 3.2g(73%)의 5,6-히드로-8H-피라노[4'3':4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-4-일 히드라진을 고체상태로 얻었다.

얼음수조안에서 냉각된, 50%의 수성 아세트산(100ml)중의 상기의 히드라진(3.0g, 0.014mol)의 용액에, 물(10ml)안의 질산 나트륨(1.0g, 0.015mol)의 용액을 한방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간동안 교반하였고, 침전물을 여과시키고 물(25ml)로 세척하였고, 50 °C에서 1시간동안 진공내 건조시켜서, 3.0g(95%)의 10,11-디히드로-8H-피라노[4'3':4,5]티에노[3,2-e]테트라졸로[5,1-c]피리미딘을 고체상태로 얻었다.

디옥산(30ml)중의 상기의 테트라졸(2.5g, 0.011mol)의 용액에, 1N 수산화 나트륨(25ml)을 한방울씩 첨가

하였다. 반응 혼합물을 3시간동안 교반하였고, 얼음 냉각된 물(100ml)안에 부었고, 아세트산의 첨가에 의하여 pH를 4로 조정하였다. 침전물을 여과시켰고, 물(25ml)로 세척하였고, 50℃에서 18시간동안 진공내 건조시켜서, 2.2g(82%)의 N-(3-(2H-테트라졸-5-일)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-2-일)포름아미드를 고체상태로 얻었다.

상기의 포름아미드(0.6g, 2.7mmol)를 건조 테트라히드로푸란(50ml)에 용해시켰고 트리에틸아민(1ml)을 첨가하였다. 얼음수조안에서 냉각된 결과적인 혼합물에, 건조 테트라히드로푸란(5ml)중의 에틸 옥살릴클로라이드(0.4g, 2.96mmol)의 용액을 한방울씩 첨가하였다. 결과적인 반응 혼합물을 2시간동안 실온에서 교반하였고, 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰다. 잔류물에 물(50ml), 디에틸 에테르(50ml)를 첨가하고 1N 염산을 pH=2까지 첨가하였고, 작은 침전물을 여과시켰다. 유기 상을 분별하였고, 건조시켰고(Na_2SO_4), 여과시켜 진공내에서 증발시켰다. 잔류물(0.4g)을 디클로로메탄(20ml)에 현탁시키고 1시간동안 교반하였고, 고체 물질을 여과시키고 50℃에서 진공내 건조시켜서, 0.16g(18%)의 N-(3-(2H-테트라졸-5-일)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-2-일)옥살릴산 에틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

에탄올(15ml)중의 상기의 옥살릴산 에틸 에스테르(0.16g, 0.49mmol)의 용액에, 1N 수산화 나트륨(1.0ml, 1.01mmol)을 첨가하였다. 결과적인 반응 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 침전물을 여과시켰고 에탄올(10ml)로 세척하였고 50℃에서 48시간동안 진공내 건조시켜서, 140mg(83%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

M.p.: > 250℃

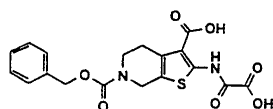
$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_4\text{SNa}_2$, 3 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 30.54 %; H, 3.33 %; N, 17.81 %.실측치:

C, 30.70 %; H, 3.35 %; N, 17.49 %.

실시에 1에서 설명된 것과 비슷한 절차에 의하여, 다음의 화합물을 제조하였다.

실시에 22



2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피리딘-3,6-디카르복실산 6-벤질 에스테르

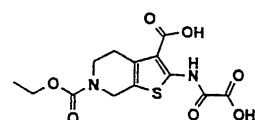
M.p.: >250 °C

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ 를 위한 계산치;

C, 53.46 %; H, 3.99 %; N, 6.93 %.실측치:

C, 53.44 %; H, 4.15 %; N, 6.69 %.

실시에 23



2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피리딘-3,6-디카르복실산 6-에틸 에스테르

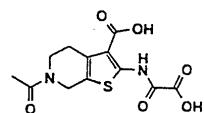
M.p.: 245 - 247 °C

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ 를 위한 계산치;

C, 45.61 %; H, 4.12 %; N, 8.18 %.실측치:

C, 45.71 %; H, 4.31 %; N, 7.86 %.

실시에 24



6-아세틸-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산

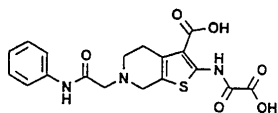
M.p.: 242 - 244 °C

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, 0.25 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 45.50 %; H, 3.98 %; N, 8.84 %.실측치:

C, 45.64 %; H, 3.97 %; N, 8.51 %.

실시예 25



2-(옥살릴-아미노)-6-페닐카바모일메틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산

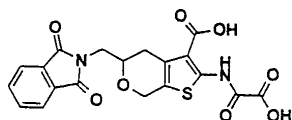
M.p.: 244 - 246 °C

$C_{18}H_{17}N_3O_5$, 1 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 51.30 %; H, 4.54 %; N, 9.97 %. 실측치:

C, 51.08 %; H, 4.52 %; N, 9.63 %.

실시예 26



5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

벤젠(80ml)중의 벤질옥시아세트알데히드(8.3g, 0.06mol)의 혼합물에, 1-메톡시-3-트리메틸실릴옥시-1,3-부타디엔(10.6g, 0.06mol)을 첨가했다. 반응 혼합물을, 15분동안 질소하에서 교반하였고, 0°C로 냉각하였고, 0.5M 염화아연(55ml, 0.03mol)의 용액을 한방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을, 16시간에 걸쳐 실온까지 데워지도록 하였고, 진공내에서 증발시켰다. 결과적인 오일을, 에틸 아세테이트(100ml)를 이용하여 희석하였고, 1N 염산(3 x 50ml), 포화된 중탄산나트륨(3 x 50ml), 염수(3 x 50ml)로 세척하였고 건조시켜서($MgSO_4$) 진공내 증발시켰다. 결과적인 오일은, 에틸 아세테이트/헥산(1:2)의 혼합물을 용리액으로서 이용하여 속성크로마토그래피되었다. 순수한 분획을 수집하여, 진공내 증발후에 7.1g(60%)의 벤질옥시-메틸-2,3-디히드로-피란-4-온을 오일로 얻었다.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.31 (m, 6H), 5.42 (dd, J = 6, 1 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 2.74 (dd, J = 17 Hz, 14 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J = 17 Hz, 2 Hz, 1 Hz, 1H).

에틸 아세테이트(50ml)중의 상기의 2,3-디히드로-피란-4-온(7.1g, 0.032mol) 및 탄소(0.4g)위의 10% 팔라듐을 Parr 통 진탕기(bomb shaker)안에 배치하였고 30psi에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 2시간동안 진탕시켰는데, 이시간에 TLC 분석(메탄올/디클로로메탄)은 반응이 완결했음을 가리켰다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통하여 여과하였고, 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰다. 잔류물은, 용리액으로서 에틸 아세테이트를 이용하여 속성 칼럼 크로마토그래피되었다. 순수한 분획을 수집하여, 진공내에서 증발시킨 후에 3.0g(75%)의 2-히드록시메틸-테트라히드로-피란-4-온을 오일로 얻었다.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.36 - 4.29 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 2.65 - 2.43 (m, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 2.04 (bs, 1H, CH_2OH).

상기의 테트라히드로-피란-4-온(1.90g, 0.015mol), tert-부틸 시아노아세테이트(2.7g, 0.019mol), 황(0.51g, 0.016mol) 및 모르폴린(2.55ml, 0.03mol)을 무수에탄올에 용해시켰고, 50°C에서 16시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하였고, 여과하였고, 여과물을 진공내에서 증발시켰다. 결과적인 오일을 에틸 아세테이트(50ml)에 용해시켰고, 물(2 x 50ml), 염수(2 x 50ml)로 세척하였고, 건조시켰다($MgSO_4$). 용매를 진공내에서 증발시켰고, 잔류물을, 용리액으로서 에틸 아세테이트/헥산(1:1)을 이용하여 속성 칼럼 크로마토그래피시켰다. 순수한 분획을 수집하여, 진공내에서 증발시킨 후에 3.7g(90%)의 2-아미노-5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.64 (s, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 3H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 1.54 (s, 9H).

상기의 카르복실산 tert-부틸 에스테르(3.0g, 0.015mol), 프탈리미드(2.10g, 0.014mol) 및 트리페닐포스핀(3.68g, 0.014mol)을 건조 테트라히드로푸란(60ml)안에 용해하였고 질소 대기하에서 0°C로 냉각시켰다. 디이소프로필 아조디카르복실레이트(DIAD)(2.71ml, 0.014mol)을 0°C에서 한방울씩 첨가하였고, 용액을, 실온까지 서서히 데우면서 밤새 교반하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고, 결과적인 고체를 에틸 아세테이트(60ml)에 용해시켰다. 유기상을 염수(2 x 50ml)를 이용하여 세척하였고, 건조시켰고($MgSO_4$), 진공내에서 증발시켰다. 잔류물을, 처음으로 에틸 아세테이트/헥산(1:3)을 이용하여 용출된 속성 칼럼 크로마토그래피시켰다. 일단 산물이 용출되기 시작되면, 용리액 혼합물은 에틸 아세테이트/헥산(1:2)으로 바꾼다. 순수한 분획을 수집하여, 진공내에서 증발시킨 후 2.90g(47%)의 2-아미노-5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 - 7.85 (m, 2H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 5.94 (bs, 2H), 4.59 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.0 - 3.98 (m, 2H), 3.83 - 3.79 (m, 1H), 2.87 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 17 Hz, 9 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H).

디클로로메탄(5ml)에 용해된 상기의 4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.5g, 1.2mmol)에 트리메틸아민(0.33ml, 2.4mmol)과 이미다졸-1-일-옥소-아세트산 tert 부틸 에스테르(0.47g, 2.4mmol)를 질소하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반되도록 하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고, 고체 잔류물을 에틸 아세테이트(20ml)에 용해하였다. 유기 상을 1% 염산(2 x 10ml), 염수(2 x 10ml)를 이용하여 세척하였고, 건조시켰다(MgSO_4). 유기 상을 진공내에서 증발시켜서, 0.64g(99%)의 2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.48 (s, 1H, NHCO), 7.88 - 7.86 (m, 2H), 7.74 - 7.72 (m, 2H), 4.78 (d, J = 19 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 19 Hz, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 2.97 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 17 Hz, 9 Hz, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.54 (s, 9H).

상기의 디-tert-부틸 에스테르(2.8g, 5.16mmol)를, 트리플루오로아세트산과 디클로로메탄(1:5)(36ml)의 혼합물에 용해시켰다. 반응을 실온에서 6시간동안 교반하였다. 침전물을 여과시켰고, 50℃에서 진공내에서 건조시켜서, 1.26g(57%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

M.p.: 245.2 - 245.6 °C.

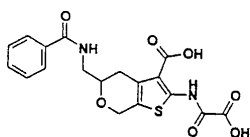
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.32 (s, 1H, NHCO), 7.95 - 7.80 (m, 4H), 4.75 (d, J = 20 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 20 Hz, 1H), 3.96 - 3.69 (m, 3H), 3.01 (d, J = 18 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 18 Hz, 9 Hz, 1H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ 를 위한 계산치:

C, 53.02 %; H, 3.28 %; N, 6.51 %.실측치:

C, 53.01 %; H, 3.31 %; N, 6.41 %.

실시에 27



5-(벤조일아미노-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산

2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.33g, 0.60mmol)을, 에탄올(2ml)과 디클로로메탄(3ml)의 용액에 용해시켰다. 히드라진(28 μl , 0.9mmol)을 첨가하였고, 반응을, 질소하에서 실온에서 24시간동안 교반하였다. TLC 분석은 개시물질이 여전히 존재한다는 것을 가리켰다. 추가적인 부분의 히드라진(28 μl , 0.9mmol)을 첨가하였고, 반응을 실온에서 또한번의 16시간동안 교반한 다음, 45℃에서 5시간동안 교반하였다. 용액을 진공내에서 농축하였고, 디클로로메탄에 재용해시켰고, 불용성의 물질을 여과하였다. 여과 물을 수집하고 진공내에서 농축시켜서, 가공되지 않은 5-아미노메틸-2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체로서 산출하였는데, 이 물질은 그이상의 정제없이 그 다음 단계로 전해졌다.

상기의 가공되지 않은 5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.25g, 0.60mmol)을, 디클로로메탄과 아세트니트릴의 혼합물(1:1, 5ml)에 용해하였다. 트리메틸아민(0.25ml, 1.8mmol)을 첨가하고, 1-히드록시-벤조트리아졸 수화물(0.10g, 0.72mmol)과 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염(0.14g, 0.72mmol)을 고체로서 첨가하였다. 이질의 반응 혼합물을 실온에서 2일동안 교반되도록 한 후, 혼합물은 균질적이 된다. 용매를 진공내에서 증발시켰고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 1M 염산으로 두번 선척한 후, 포화된 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기 상을 건조시켰고(Na_2SO_4), 여과시키고 진공내에서 농축시켜서 고체를 산출하고, 이것을, 용리액으로서 에틸 아세테이트와 헥산의 혼합물(1:1)을 이용하여 속성크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 순수한 분획을 수집하여 진공내에서 증발시켜서, 50mg(두 단계를 거쳐서 16%)의 5-(벤조일아미노-메틸)-2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.46 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7 Hz, 2 H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 6.72 (bs, 1H), 4.83 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.97 (d, J = 19 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 19 Hz, 9 Hz, 1H), 1.61 (s, 9H), 1.58 (s, 9H).

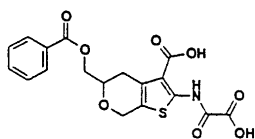
상기의 벤조일아미노-메틸-티에노[2,3-*c*]피란(40mg, 0.078mmol)을, 20% 트리플루오로아세트산/디클로로메탄(2ml)을 이용하여 2시간동안 처리하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고, 디클로로메탄으로 두번 추적하여, 침전물을 형성하였고, 그 침전물을 여과하고 건조시켜서, 30mg(95%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.31 (s, 1H), 8.63 (t, J = 4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 4.80 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 17 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 2.95 (d, J = 18, 1H), 2.52 (dd, J = 18 Hz, 9 Hz, 1H).

LC/MS [$\text{M}-\text{H}$]: 403.39.

HPLC (254.4nm): 2.99 s, 84 %.

실시예 28



5-(벤조일옥시메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-*c*]피란-카르복실산

2-아미노-5-히드록시메틸-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-*c*]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.23g, 0.87mmol), 벤조산(0.10g, 0.96mmol) 및 트리에틸아민(0.23ml, 1.7mmol)을 디클로로메탄(4ml)에 용해시켰고, 질소하에서 교반하였다. 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염(0.17g, 0.96mmol) 및 1-히드록시-벤조트리아졸 수화물(0.12g, 0.96mmol)을 소체로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 일동안 교반한 후, 용매를 진공내에서 증발시켰다. 가공되지 않은 혼합물을 에틸 아세테이트에 용해시켰고, 1N 염산, 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세척하였고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 진공내에서 증발시켜서, 황색의 고체를 산출하였고, 이것은, 용리액으로서 에틸 아세테이트와 헥산의 혼합물(1:2)을 이용하여 속성크로마토그래피에 의하여 정제되었다. 순수한 분획을 수집하였고 진공내에서 증발시켜서, 0.22g(70%)의 2-아미노-5-벤조일옥시메틸-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-*c*]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.44 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 2.88 (d, J = 18 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 17 Hz, 10 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H).

LC/MS [$\text{M}+\text{H}$]: 390.48

건조 테트라히드로푸란(5ml)에 용해된 상기의 카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.18g, 0.45mmol)에, 트리 에틸아민(0.18ml, 1.4mmol)과 이미다졸-1-일-옥소-아세트산 tert-부틸 에스테르(0.26g, 1.4mmol)을 질소하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고, 결과적인 고체를 에틸 아세테이트(10ml)안에서 재구성하였다. 유기층을 1% 염산(2 x 10ml), 염수(2 x 10ml)를 이용하여 세척하였고, 건조시키고(Na_2SO_4) 여과시켰고, 용매를 진공내에서 증발시켰다. 결과적인 기름을, 용리액으로서 에틸 아세테이트와 헥산의 혼합물(1:2)을 이용하여 속성크로마토그래피에 의하여 정제하여서, 0.20g(90%)의 5-벤조일옥시메틸-2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-*c*]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.85 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 2.99 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 17 Hz, 11 Hz, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.60 (s, 9H).

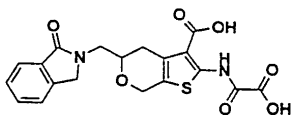
상기의 디-tert 부틸 에스테르(0.15g, 0.29mmol)을, 디클로로메탄(3ml)안의 20% 트리플루오로아세트산의 용액에 용해시켰다. 즉시 그 용액이, 신속하게 적색으로 되는 어두운 오렌지색을 전개시켰다. 반응을 실온에서 1.5시간동안 교반하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켜서, 갈색 고체를 산출하였는데, 이것은 디에틸 에테르와 물로 세척되었고 여과되었다. 결과적인 고체를 진공내에서 건조시켜서, 30mg(25%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.02 - 3.99 (m, 1H), 2.99 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 16 Hz, 9 Hz, 1H).

LC/MS [M-H]: 404.05.

HPLC (254.4 nm): 7.16 s, 90 %.

실시예 29



2-(옥살릴-아미노)-5-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산

무수에탄올(5ml)안의 2-아미노-5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.308g, 0.74mmol)의 용액에, 히드라진($47\mu\text{l}$, 1.48mmol)을 첨가하였다. 반응을 80℃에서 4시간동안 교반한 후, 실온에서 또한번의 12시간동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과시켰고, 침전물을 진공내에서 농축하였다. 유성의 잔류물에 디클로로메탄(15ml)을 첨가하였고, 형성된 침전물을 여과시켰다. 침전물을 진공내에서 농축하여, 2-아미노-5-아미노메틸-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 0.19g(90%)을 고체로서 생겼다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.91 (bs, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.52 - 2.45 (m, 1H), 1.53 (s, 9H).

LC-MS [M+H] $^+$: 285

프탈릭 디카르복살데히드(52mg, 0.36mmol)을 무수 아세트니트릴(2ml)과 아세트산($44\mu\text{l}$, 0.72mmol)의 혼합물에 용해하였다. 상기의 2-아미노-5-아미노메틸-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.11g, 0.36mmol)을 첨가하였고, 반응을 실온에서 20분동안 교반하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고, 잔류물을 에틸 아세테이트(25ml)에 용해시켰다. 유기 화합물을, 포화된 중탄산나트륨(5ml), 1% 염산(5ml), 염수(5ml)로 세척하였고, 건조시켰고(Na_2SO_4), 여과시키고 진공내에서 증발시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 15% 에틸 아세테이트/디클로로메탄에서 17% 에틸 아세테이트/디클로로메탄까지의 구배를 이용하여 크로마토그래피에 의하여 정제하여서, 45mg(30%)의 2-아미노-5-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 4.68 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 3H), 3.99 (dd, J = 14 Hz, 3 Hz, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 2.88 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 17 Hz, 11 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H).

무수 디클로로메탄(4ml)안의 2-아미노-5-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(45mg, 1.1mmol)의 용액에, 이미다졸-1-일-옥소-아세트산 tert-부틸 에스테르(73mg, 3.3mmol)과 트리메틸아민($17\mu\text{l}$, 1.1mmol)을 첨가하였다. 반응을, 질소하에서 실온에서 5시간동안 교반하였다. 용매를 진공내에서 증발시켰고, 가공되지 않은 물질을 에틸 아세테이트(20ml)에 용해하였다. 유기 용액을 0.5N 염산(3ml), 포화된 중탄산나트륨(3ml), 염수(5ml)로 세척하였고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시켰고, 용매를 진공내에서 증발시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 디클로로메탄(100%)과, 그에 이어서 17% 에틸 아세테이트/디클로로메탄을 이용한 크로마토그래피에 의하여 정제하여서, 54mg(91%)의 2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-5-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.50 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 4.81 - 4.65 (m, 3H), 4.53 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 14 Hz, 3 Hz, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 2.97 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 17 Hz, 11 Hz, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.56 (s, 9H).

APCI-MS [M+H] $^+$: 529.5

상기의 2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-5-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에

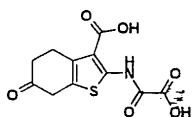
노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (52mg, 0.098mmol)를, 50% 트리플루오로아세트산/디클로로메탄(3ml)의 용액과 함께 4.5시간동안 실온에서 처리하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고, 잔류물은 디클로로메탄(10ml)을 이용하여 세번 추출되었다. 형성된 고체를 여과시켰고, 디클로로메탄으로 세척하여, 28mg(70%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 4.81 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.75 (d, J = 5 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 16 Hz, 10 Hz, 1H).

APCI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 417.3

HPLC (254.4nm): 3.079 s (100 %)

실시에 30



2-(옥살릴-아미노)-6-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-3-카르복실산

2-(에톡시옥살릴-아미노)-6-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-3-카르복실산(3.0g, 0.013mol)을, 물(40ml), 에탄올(20ml) 및 테트라히드로푸란 (20ml)의 혼합물안에 실온에서 용해하였다. 결과적인 산물에, 1N 수산화 나트륨(20.24ml, 20.24ml)을 첨가하였다. 결과적인 반응 혼합물을 실온에서 72시간동안 교반하였고, 농축된 염산의 첨가에 의하여 pH를 3으로 조정하였다. 침전물을 여과시켰고, 물(2 x 15ml), 디에틸 에테르(2 x 15ml)로 세척하였고, 50℃에서 진공내 건조시켜서, 1.96g(73%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

M.p.: > 230 °C

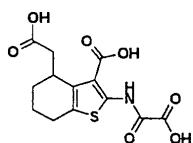
$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_6\text{S}$ 를 위한 계산치;

C, 46.64 %; H, 3.30 %; N, 4.94 %. 실측치:

C, 46.97 %; H, 3.30 %; N, 5.80 %.

실시에 1에서 설명된 것과 비슷한 절차에 의하여, 다음의 화합물을 제조하였다.

실시에 31



4-카르복시메틸-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-벤조-[b]티오펜-3-카르복실산;

2-카르브메톡시메틸시클로헥사논을, 2-카르브메톡시-메틸시클로헥사논을 위하여 J. Am. Chem. Soc. 81에서 설명된 것과 동일한 방법으로 제조되었다.

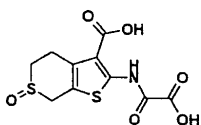
M.p.: > 250 °C

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{O}_7\text{S}_1$, 0.75 H_2O 를 위한 계산치;

C, 45.81 %; H, 4.29 %; N, 4.11 %. 실측치:

C, 45.79 %; H, 4.02 %; N, 4.08 %.

실시에 32



2-(옥살릴-아미노)-6-옥소-4,7-디히드로-5H-티오피란[2,3-c]티오피란-3-카르복실산;

1-옥소-2,3,5,6-테트라히드로-4H-티오피란-4-온은, J. Org. Chem. 27, 282-284(1962)에서 설명된 대로 제조되었다.

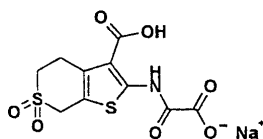
M.p.: > 250 °C.

$C_{10}H_9N_1O_6S_2$, 0.2 x NaCl를 위한 계산치;

C, 38.13 %; H, 2.88 %; N, 4.45 %. 실측치:

C, 37.98 %; H, 2.82 %; N, 4.29 %.

실시예 33



2-(옥살릴-아미노)-6,6-디옥소-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]티오피란-3-카르복실산, 1 나트륨 염;

1,1-디옥사이드-2,3,5,6-테트라히드로-4H-티오피란-4-온은, J. Org. Chem. 60, 1665-1673(1965)에서 설명된 대로 제조되었다.

M.p.: > 250 °C

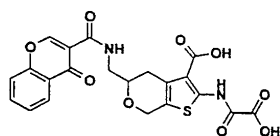
$C_{10}H_9N_1O_7S_2Na_1$, 1 x H₂O를 위한 계산치;

C, 33.43 %; H, 2.81 %; N, 3.90 %. 실측치:

C, 33.43 %; H, 2.78 %; N, 3.76 %.

실시예 27에서 설명된 것과 비슷한 절차에 의하여, 다음의 화합물이 제조되었다.

실시예 34



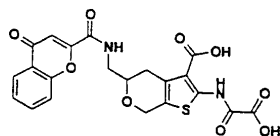
2-(옥살릴-아미노)-5-(((4-옥소-크로멘-4H-3-카르보닐)아미노)에틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]티오피란-3-카르복실산;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (s, 1H), 9.47 (t, J = 4 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.83 - 3.79 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 2.95 (d, J = 15 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 15 Hz, 8 Hz, 1H).

LC/MS [M-H]⁻: 471.4

HPLC (254.4 nm): 3.105 s, 94%.

실시예 35



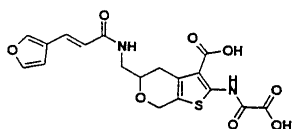
2-(옥살릴-아미노)-5-(((4-옥소-크로멘-4H-20카르보닐)아미노)에틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]티오피란-3-카르복실산;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (s, 1H), 9.33 (t, J = 4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.83 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 2.98 (d, J = 18 Hz, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H, partially obscured by DMSO).

LC/MS [M-H]⁻: 471.4

HPLC (254.4 nm): 2.886 s, 95 %.

실시예 36



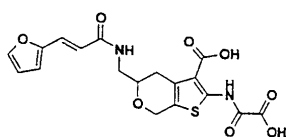
5-((3-푸란-3-일-아크릴로일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.42 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 2.91 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.53 (dd, 1H, partially obscured by DMSO).

LC/MS $[\text{M-H}]^-$: 419.4

HPLC (254.4 nm): 2.822 s, 91%

실시예 37



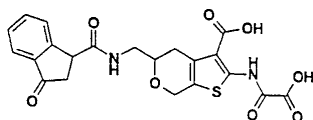
5-((3-푸란-3-일-아크릴로일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.23 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 3 Hz, 2 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.48 - 3.32 (m, 2H), 2.91 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.53 (dd, 1H, partially obscured by DMSO).

$[\text{M-H}]^-$: 419.3

HPLC (254.4 nm): 2.815 s, 86%

실시예 38



2-(옥살릴-아미노)-5-(((3-옥소-인단-1-카르보닐)아미노)메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

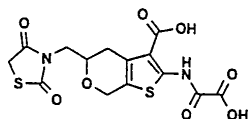
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.81 (bs, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 3H), 7.47 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 5 Hz, 1H), 3.41 - 3.25 (m, 3H), 2.91 (d, J = 15 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 5 Hz, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 1H, partially obscured by DMSO).

LC/MS $[\text{M-H}]^-$: 457.5

HPLC (254.4 nm): 2.634 s, 97 %.

실시예 26에서 설명된 것과 비슷한 절차에 의하여, 다음의 화합물이 제조되었다.

실시예 39



5-(2,4-디옥소-티아졸리딘-3-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

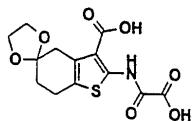
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD and $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.88 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 3H), 3.72 - 3.69 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.02 (m, 1H).

MS (ESI (-)): 399.

HPLC (254.4nm): 2.67, s, 100%.

실시예 1에서 설명된 것과 비슷한 절차에 의하여, 다음의 화합물이 제조되어 왔다.

실시예 40



2-(옥살릴-아미노)-5-(2'-(스피로[1',3']디옥솔란)-6,7-디히드로-4H-벤조[b]티오펜-3-카르복실산;

M.p.: 232 - 234 °C

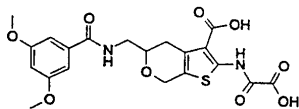
$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_7\text{S}$, 1 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 45.22 %; H, 4.38 %; N, 4.06 %. 실측치:

C, 45.24 %; H, 4.39 %; N, 3.98 %.

실시예 27에서 설명된 것과 비슷한 절차에 의하여, 다음의 화합물이 제조되어 왔다.

실시예 41



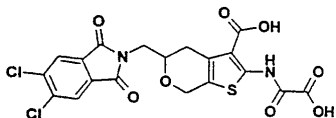
5-((3,5-디메톡시-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.31 (s, 1H), 8.63 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.80 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 3.82 - 3.79 (m, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.47 - 3.45 (m, 2H), 2.94 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 17$ Hz, 11 Hz, 1H).

LC/MS [M-H]: 463.4

HPLC (254.4 nm): 3.161 s, 93%

실시예 42



5-(5,6-디클로로-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

0°C에서의, 질소하에서의, 피리딘(778 μl , 9.62mmol)과 클로로포름(6.0ml)의 혼합물안의 2-히드록시메틸-테트라히드로-피란-4-온(625mg, 4.81mmol)의 용액에, 4-니트로벤젠설파닐 클로라이드(1.60g, 7.22mmol)를 서서히 첨가하였다. 그 혼합물을, 실온까지 데워지도록 하였고, 3시간동안 교반하였다. 클로로포름(30ml)을 첨가하였고, 용액을, 2.0N 염산(3 x 10ml), 5% NaHCO_3 (3 x 10ml) 및 물(3 x 10ml)로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(Na_2SO_4) 여과시켰고, 용매를 진공내에서 증발시켰다. 고체 잔류물을, 용리액으로서

디클로로메탄:헥산:에틸 아세테이트의 구배(1:1:0에서 8:0:2)를 이용하여 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 순수한 분획을 수집하였고 휘발성물질을 진공내에서 증발시켜서, 0.98g(65%)의 4-니트로-벤젠술폰산 4-옥소-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.37 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 2.57 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.20 - 4.26 (m, 3H), 8.14 (dd, 2H, $J = 0.6$ Hz, $J = 9$ Hz), 8.42 (dd, 2H, $J = 0.6$ Hz, $J = 9$ Hz).

MS m/z : 315.3 (M+).

4-니트로-벤젠술폰산 4-옥소-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르(0.5g, 1.59mmol), 에틸렌 글리콜(986mg, 15.9mmol) 및 p-톨루엔 술폰산(61mg, 0.32mmol)을 20시간동안 벤젠안(20ml)에서 환류시켰다. 용매를 진공내에서 제거하여 고체를 산출하였다. 그 고체를 디클로로메탄(30ml)에 용해시켰고, 연속하여, 중탄산나트륨(2 x 5ml)과 물(2 x 5ml)의 포화된 수용액을 이용하여 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(Na_2SO_4) 여과시켰고, 용매를 진공내에서 제거시켜, 582mg(100%)의 4-니트로-벤젠술폰산 1,4,8-트리옥사-스피로[4,5]-덱크-7-일메틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.53 - 1.73 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.96 (m, 4H), 4.15 (m, 2H), 8.12 (dd, 2H, $J = 1.5$ Hz, $J = 9.0$ Hz), 8.40 (dd, 4H, $J = 1.5$ Hz, $J = 9.0$ Hz).

MS m/z : 359.3.

3,4-디클로로프탈리미드(90.2mg, 0.42mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(2.0ml)에 실온에서 용해시켰다. 수산화나트륨(17mg, 0.42mmol)을 질소하에서 첨가하였다. 4-니트로-벤젠술폰산 1,4,8-트리옥사-스피로[4,5]-덱크-7-일메틸 에스테르(100mg, 0.28mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 140°C로 3시간동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 얼음물(5ml)에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15ml)를 이용하여 추출하였다. 조합된 에틸 아세테이트 추출물을, 1.0N 염산(2 x 5ml), 물(2 x 5 ml), 포화된 중탄산나트륨(2 x 5ml) 및 물(2 x 5ml)로 세척하였다. 건조시키고(Na_2SO_4) 이어서 여과한 후, 용매를 진공내에서 제거하여, 97mg(94%)의 5,6-디클로로-2-(1,4,8-트리옥사-스피로[4,5]-덱크-7-일메틸)-이소인돌-1,3-디온을 고체상태로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.95 (m, 4H), 7.95 (d, 2H, $J = 3$ Hz).

MS m/z : 373.7 (M+).

5,6-디클로로-2-(1,4,8-트리옥사-스피로[4,5]-덱크-7-일메틸)-이소인돌-1,3-디온(87mg, 0.23mmol)을 테트라히드로푸란(2.5ml)에 용해시켰다. 1.0N 염산(1.0ml)을 용액에 첨가하고 그 혼합물을 75°C에서 20시간동안 가열하였다. 비균질의 혼합물을 진공내에서 건조되도록 증발시켰고, 결과적인 고체를 디클로로메탄(10ml)에 용해시켰고 물(3 x 2ml)로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO_4) 여과시켰고, 용매를 진공내에서 증발시켜서, 62.1mg(81%)의 5,6-디클로로-2-(4-옥소-테트라히드로-피란-2-일메틸)-이소인돌-1,3-디온을 고체상태로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.31 - 2.41 (m, 2H), 2.48 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz), 2.62 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, $J = 2.7$ Hz).

MS m/z : 331.1 (M+).

5,6-디클로로-2-(4-옥소-테트라히드로-피란-2-일메틸)-이소인돌-1,3-디온(60mg, 0.24mmol)을 tert-부틸 시아노아세테이트(33.5, 0.24mmol), 원소 황(6.44mg, 0.20mmol) 및 에탄올중의 모르폴린(32.4 μl , 0.37mmol)과 함께 20시간동안 50°C에서 교반하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고, 결과적인 고체를 디클로로메탄(30ml)에 용해하였고 물(2 x 10ml)로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO_4) 여과시켰고, 용매를 진공내에서 증발시켰다. 잔류물(111mg)을, 용리액으로서 헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물(1:1)을 이용하여 준비의 TLC(Kieselgel 60F₂₅₄, 1mm)에 의하여 정제하였다. 순수한 화합물을, 진공내의 용매의 증발후에 얻어서, 28mg(32%)의 2-아미노-5-(5,6-디클로로-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54 (s, 9H), 2.90 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, $J = 1.8$ Hz).

MS m/z : 483.3 (M+), 427 (M-57).

테트라히드로푸란(2ml)안의, 2-아미노-5-(5,6-디클로로-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(27.5mg, 0.057mmol), 이미다졸-1-일-옥소-아세트산 tert-부틸 에스테르(55.8mg, 0.29mmol) 및 트리에틸아민(16 μl , 0.114mmol)의 혼합물

을 실온에서 20시간동안 교반하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고, 결과적인 시료를 디클로로메탄(15ml)에 용해시켰고, 물(3 x 3ml)로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(Mg_2SO_4) 여과시켰고, 용매를 진공내에서 증발시켰다. 잔류물(35.7mg)을, 용리액으로서 헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물(8:2)을 이용하여 준비의 TLC(Kieselgel 60F₂₅₄, 0.5mm)에 의하여 정제하였다. 분리후에, 8.5mg(24%)의 2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-5-(5,6-디클로로-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 얻었다.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58 (s, 18H), 2.68 (m, 1H), 2.97 - 3.02 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.63 - 4.68 (m, 1H), 4.77 - 4.82 (m, 1H), 7.97 (d, 2H, $J = 2.1$ Hz).

MS m/z 611.4 (M⁺).

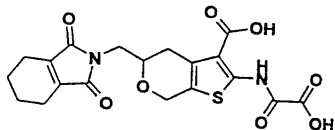
2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-5-(5,6-디클로로-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(3.5mg, 5.7×10^{-3} mmol)을, 디클로로메탄(1.0ml)중의 20% 트리플루오로아세트산에 용해시켰고 2시간동안 실온에서 교반하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켜서, 2.7mg(95%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.66 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.74 (m, 1H).

MS m/z 498.3(M⁻)

다음의 화합물을, 실시예 42에서 설명된 것과 비슷한 방법으로 제조하였다.

실시예 43



5-(1,3-디옥소-1,3,4,5,6,7-헥사히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

오일로서의 2-(1,4,8-트리옥사-스피로[4,5]덱크-7-일메틸)-4,5,6,7-테트라히드로-이소인돌-1,3-디온 73.1mg(62%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 - 1.58 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.71 (m, 3H), 3.94 (m, 6H), 5.9 (m, 2H).

고체로서의 2-(4-옥소-테트라히드로-피란-2-일메틸)-4,5,6,7-테트라히드로-이소인돌-1,3-디온 50mg(92%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.61 (m, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.92 (m, 2H).

준비의 TLC(Kieselgel 60F₂₅₄, 1mm, 헥산:에틸 아세테이트, 1:1)에 의한 정제후에, 2-아미노-5(1,3-디옥소-1,3,4,5,6,7-헥사히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체로서 얻었다(36mg, 47%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.53 (s, 9H), 2.22 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.89 (m, 2H).

MS m/z 419.5(M⁺), 363.4(M-57).

2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-5-(1,3-디옥소-1,3,4,5,6,7-헥사히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를, 준비의 TLC(Kieselgel 60F₂₅₄, 0.5mm, 헥산:에틸 아세테이트, 8:2)에 의하여 정제한 후에 얻었다.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60 (s, 18H), 2.24 (m, 2H), 2.92 (m, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 5.91 (m, 2H).

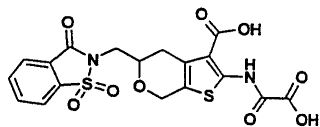
MS m/z 545.4 (M⁻), 489.4 (M-57).

고체로서 표제 화합물을 얻었다(17.2mg, 정량적인 산출량).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.28 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.56 - 3.93 (m, 3H), 4.70 (m, 2H), 5.91 (m, 2H).

MS m/z 433.3 (M-).

실시에 44



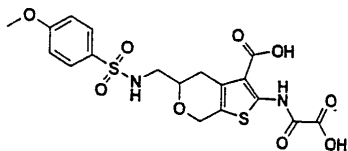
2-(옥살릴-아미노)-5-((1,1,3-트리옥소-1,3-디히드로-1H-벤조[d]이소티아졸-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산:

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 - 7.8 (m, 4H), 4.85 - 4.67 (m, 3H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H).

MS (ESI (-)): 465.

HPLC (254.4nm): 2.31, s, 99%.

실시에 45



5-[(4-메톡시-벤젠술폰닐아미노)-메틸]-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산:

디클로로메탄(1ml)안의 2-아미노-5-아미노메틸-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(101mg, 0.35mmol)의 용액에, 피리딘($32\mu\text{l}$, 0.39mmol)과 4-메톡시벤젠술폰닐 클로라이드(82mg, 0.39mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을, 디클로로메탄(2ml)을 이용하여 희석하였고, 준비의 TLC(1:1 hexan/에틸 아세테이트)를 하여서, 10MG, (10%)의 2-아미노-5-((4-메톡시-벤젠술폰닐아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, J = 9Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9Hz, 2H), 5.3 (bs, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

MS: APCI (-): 453 [M-H].

디클로로메탄(1ml)안의 2-아미노-5-((4-메톡시-벤젠술폰닐아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(8mg, 0.017mmol)의 용액에, 트리에틸아민($7.4\mu\text{l}$, 0.051mmol)과 이미다졸-1-일-옥소-아세트산 tert-부틸 에스테르(10mg, 0.051mmol)를 첨가하였고, 실온에서 16시간동안 교반하였다. 휘발성물질을, 준비의 TLC(10% 메탄올/90% 디클로로메탄)에 의하여 정제하여서, 10mg(100%)의 2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-5-((4-메톡시-벤젠술폰닐아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체로서 산출하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9 Hz, 2H), 4.68 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.7 (m, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.53 - 2.43 (m, 1H), 1.56 (s, 18H).

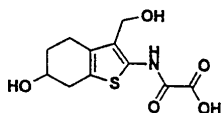
MS:APCI (+): 582.8 [M+H], 527 (-1 tBu).

2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-5-((4-메톡시-벤젠술폰닐아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(10mg, 0.017mmol)을, 디클로로메탄(2ml)안의 25% 트리플루오로아세트산의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하고, 이 때, 용매를 진공내에서 제거하였다. 잔류물을, 디에틸 에테르의 첨가에 의하여 침전시켰고, 디에틸 에테르를 이용하여 두번 세척하여서, 건조후 2mg(25%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 4.76 - 4.63 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.52 - 2.42 (m, 1H).

MS: APCI (+): 471 [M+H];

실시예 46



N-(6-히드록시-3-히드록시메틸-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-2-일)-옥살람산;

2-(에톡시옥살릴-아미노)-6-(2'-스피로[1',3']디옥솔란-6,7-디히드로-4H-벤조[b]티오펜-3-카르복실산 tert 부틸 에스테르(20g, 0.05mol)를, 0℃에서의 물(1ml)을 포함하는 트리플루오로아세트산과 디클로로메탄(200ml)의 (1:4)혼합물에 용해시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간동안 교반하였고, 고체 잔류물을 디에틸 에테르(2 x 100ml)를 이용하여 트리튜에이션하였고 진공내에서 건조시켜서, 15.08g(100%)의 2-(에톡시옥살릴-아미노)-6-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-3-카르복실산을 고체상태로 얻었다.

에탄올(50ml)과 디클로로메탄(50ml)의 혼합물에, 2-(에톡시옥살릴-아미노)-6-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-3-카르복실산(2.0g, 6.43mmol)을 첨가하였고, 이어서 소듐 보로하이드라이드(124mg, 펠렛)을 첨가하였다. 결과적인 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반하였고, 추가적인 소듐 보로하이드라이드 펠렛을 첨가하였다. 추가적인 4시간동안의 교반후에, 반응 혼합물을, 0℃에서의 물(100ml)과 포름산(100ml)의 혼합물을 첨가하여 담금질하였다. 수성의 상을, 에틸 아세테이트(2 x 100ml)를 이용하여 추출하였고, 조합된 유기 상을 염수(100ml)로 세척하고, 건조시키고 Na_2SO_4 , 여과시키고, 증발시켜서, 860mg(43%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다. 18시간동안 둔 후, 수성의 상을 여과시켰고, 여과 케이크를 물(2 x 15ml), 디에틸 에테르(2 x 15ml)로 세척하였고, 진공내에서 건조시켜서, 추가적인 부분 710mg(48%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

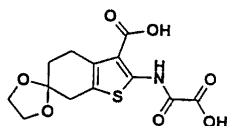
$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{O}_5\text{S}_1$, 0.5 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 47.14 %; H, 5.03 %; N, 5.00 %.실측치:

C, 47.19 %; H, 5.00 %; N, 4.94 %.

다음의 화합물은, 실시예 1에서 설명된 것과 비슷한 방법으로 제조되었다.

실시예 47



2-(옥살릴-아미노)-6-(2'-스피로[1',3']디옥솔란)-6,7-디히드로-4H-벤조[b]티오펜-3-카르복실산;

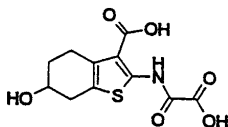
M.p.: > 250℃

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_7\text{S}$ 를 위한 계산치;

C, 47.70 %; H, 4.00 %; N, 4.28 %.실측치:

C, 47.93 %; H, 4.09 %; N, 4.27 %.

실시예 48



6-히드록시-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-3-카르복실산;

2-(에톡시옥살릴-아미노)-6-(2'-스피로[1',3']디옥솔란)-6,7-디히드로-4H-벤조[b]티오펜-3-카르복실산 에틸 에스테르(8.7g, 22.7mmol)를, 디클로로메탄(100ml)안의 25% 트리플루오로아세트산의 얼음수조 냉각된 혼합물에 용해시켰고, 물(0.5ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간동안, 그리고 실온에서 48시간동안 교반하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고, 잔류물을 에탄올(100ml)에 용해시켰고, 진공내에서 증발시켰다(2번). 고체 잔류물을 디에틸 에테르(80ml)로 세척하였고 50℃에서 진공내 건조시켜서, 6.68g(88%)의 2-(에톡시옥살릴-아미노)-6-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-3-카르복실산 에틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

디클로로메탄(40ml)과 에탄올(40ml)의 혼합물안의 2-(에톡시옥살릴-아미노)-6-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-3-카르복실산 에틸 에스테르의 용액(2.0g, 5.89mmol)에, 소듐 보로하이드라이드(64mg,

1.77mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 64시간동안 교반하였고, 추가적인 소듐 보로하이드라이드(22.4mg, 0.59mmol)를 첨가하였고, 교반을 추가적인 18시간동안 계속하였다. 두 부분의 소듐 보로하이드라이드(23mg과 15mg)을, 다음 6시간의 교반동안 더 첨가하였다. 반응 혼합물에, 얼음 냉각된 포화된 염화암모늄(50ml)을 첨가하였고, 결과적인 혼합물을, 에틸 아세테이트(3 x 50ml)을 이용하여 추출하였다. 조합된 유기추출물을 건조시키고(Na_2SO_4) 여과시켰고, 진공내에서 증발시켰다. 잔류물을, 에틸 아세테이트(100ml)에 두번 용해시켰고 진공내에서 증발시켰다. 고체 잔류물을, 디에틸 에테르(80ml)로 세척하였고, 50°C에서 진공내 건조시켜서, 1.46g(75%)의 2-(에톡시옥살릴-아미노)-6-히드록시-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-3-카르복실산 에틸 에스테르를 고체상태로 얻었다. 이 물질의 1.35g을, 용리액으로서 에틸 아세테이트와 헵탄의 혼합물(1:1)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피(실리카겔)시켰다. 순수한 분획을 수집하였고, 용매를 진공내에서 증발시켜서, 0.9g의 순수한 2-(에톡시옥살릴-아미노)-6-히드록시-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-3-카르복실산 에틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (m, 6H), 1.86 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.71 (dd, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 4.19 (bs, 1H), 4.40 (dq, 4H), 12.45 (bs, 1H, NHCO).

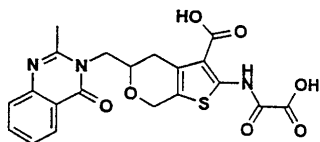
물(100ml)안의 상기의 디-에틸 에스테르(0.3g, 0.88mmol)의 용액에, 1N 수산화 나트륨(3.1ml, 3.08mmol)을 첨가하였다. 결과적인 반응 화합물을 실온에서 16시간동안 교반하였다. 수성의 상을, 농축된 염산의 첨가에 의하여 pH=1로 산성화시켰고, 반응 혼합물을 진공내에서 본래 부피의 1/2로 증발시켰다. 침전물을 여과시켰고 작은 부분의 디에틸 에테르를 이용하여 세척하였고, 50°C에서 16시간동안 진공내 건조시켜서, 130mg의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

M.p.: 비결정성

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.63 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.5 (m, 1H, partly obscured by DMSO), 2.71 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.87 (bs, 1H), 12.35 (bs, 1H, NHCO).

다음의 화합물을, 실시예 27에서 설명된 것과 비슷한 방법으로 제조하였다.

실시예 49



5-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

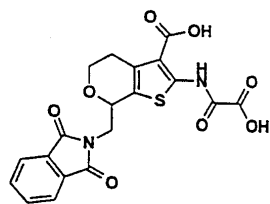
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.32 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 15$ Hz, 9Hz, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H, partially obscured by neighboring singlet), 2.68 (s, 3H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.7, 162.8, 161.6, 157.6, 156.1, 148.3, 146.9, 136.0, 130.5, 127.9, 127.8, 126.5, 121.4, 115.0, 74.4, 65.9, 49.8, 31.4, 25.0.

[M-H] $^-$: 442.1

HPLC (254.4 nm): 2.631 s, 81 %.

실시예 50



7-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-

3-카르복실산;

프탈리미도아세트알데히드 디에틸 아세탈(100g, 0.38mol)과 1N 염산(600ml)을, 5분동안 또는 균질 용액이 얻어질 때까지 환류온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하였고, 침전물을 여과시켰고, 50℃에서 16 시간동안 진공내 건조시켰고, 그리하여 63.3g(88%)의 프탈리미도-아세트알데히드를 고체상태로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (s, 2H), 7.76 - 7.78(m, 2H), 7.90 - 7.92 (m, 2H), 9.67 (s, 1H).

질소하에서 15분동안 교반된, 벤젠(600ml)안의, 프탈리미도아세트알데히드 (64g, 0.34mol)와 트랜스-1-메톡시-3-(트리메틸실릴옥시)-1,3-부타디엔(81.5g, 0.38mol)에, 0℃에서의 디클로로메탄(55.5ml, 0.17mol) 안의 염화 아연 디에틸 에테르의 45% 용액을 한방울씩 첨가하였다. 반응이 방새 실온으로 데워지도록 하였다. 반응 혼합물에 물(500ml)을 첨가하였고, 결과적인 혼합물을, 에틸 아세테이트(200ml)을 이용하여 추출하였다. 유기추출물을, 1.0N 염산(2 x 200ml)과 염수(200ml)을 이용하여 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(Na_2SO_4) 여과시켰고, 용매를 진공내에서 증발시켜서, 서서히 결정화하는 기름(98g)을 산출하였다. 고체에, 에틸 아세테이트와 디에틸 아세테이트의 혼합물(400ml, 1:1)을 첨가하였고, 결과적인 침전물을 여과시키고, 작은 부분의 디에틸 에테르를 이용하여 세척하였고, 50℃에서 1시간동안 건조시켜서, 59.8g(69%)의 2-(4-옥소-3,4-디히드로-2H-피란-2-일메틸)-이소인돌-1,3-디온을 고체상태로 얻었다. 침전물을 진공내에서 증발시켰고, 잔류물을, 용리액으로서 에틸 아세테이트와 헵탄의 혼합물(1:2)을 이용하여 실리카겔(1L)상에서 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하였다. 순수한 분획을 수집하였고, 용매를 거의 건조되 때까지 진공내에서 증발시켰고, 고체를 여과하고 50℃에서 16시간동안 진공내 건조시켜서, 추가적인 15g(17%)의 2-(4-옥소-3,4-디히드로-2H-피란-2-일메틸)-이소인돌-1,3-디온을 고체상태로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.61 (d, 2H), 3.85 (dd, 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.76 (m, 1H), 5.43 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.69 - 7.77 (m, 2H), 7.84 - 7.88 (m, 2H).

2-(4-옥소-3,4-디히드로-2H-피란-2-일메틸)-이소인돌-1,3-디온(13g, 0.051mol)을, 에틸 아세테이트(250ml)에 용해시켰고 Parr 병안에 배치하였다. 10% Pd/C(1.5g)을 조심스럽게 첨가하고, 수소의 30psi의 압력하에서 6.5시간동안 혼합물을 진탕하였다(Parr 기구). 여과와, 이어지는 진공내에서의 에틸 아세테이트의 증발은, 다음 단계를 위하여 충분히 순수한, 가공되지 않은 11.5g의 2-(4-옥소-테트라히드로-피란-2-일메틸)-이소인돌-1,3-디온을 산출하였다. 분석적인 순수한 화합물을, 구배(100/0에서 50/50까지)로서 헥산/에틸 아세테이트의 혼합물을 이용하는, 실리카겔상의 칼럼 크로마토그래피에 의한 작은 샘플(250mg)의 정제에 의하여 얻을 수 있었다. 순수한 분획을 수집하였고, 용매를 진공내에서 증발시켜서, 142mg(55%)의 2-(4-옥소-테트라히드로-피란-2-일메틸)-이소인돌-1,3-디온을 고체상태로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.30 - 2.68 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.88 (m, 2H).

2-(4-옥소-테트라히드로-피란-2-일메틸)-이소인돌-1,3-디온(18.7g, 0.072mol), tert-부틸 시아노아세테이트(11.2g, 0.079mol) 및 에탄올안의 원소 황(2.5g, 0.079mol)의 혼합물에 모르폴린(20ml)을 첨가하였고, 결과적인 혼합물을 50℃에서 3시간동안 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 여과하였고, 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰다. 잔류물에, 물(200ml)과 디에틸에테르 100ml을 첨가하였다. 침전물을 여과시켰고, 50℃에서 진공내 건조시켜서, 9.1g(30%)의 2-아미노-5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체상태로 얻었다. 여과물을 에틸 아세테이트(2 x 150ml)을 이용하여 추출하였고, 염수(100ml)로 세척하였고, 건조시키고(Na_2SO_4) 여과시켰고, 용매를 진공내 건조시켰다. 잔류물(20g)을, 용리액으로서 헥산과 에틸 아세테이트(1:2)의 혼합물을 사용하는, 실리카겔(1L)상의 칼럼 크로마토그래피에 의하여 정제하였다. 순수한 분획을 수집하였고, 용매를 진공내에서 증발시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르로 세척하였고, 고체를 여과시키고, 50℃에서 진공내 건조시켜서, 추가적인 2.2g(7%)의 2-아미노-5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체상태로 얻었다. 여과물을 진공내에서 증발시켜서, 거의 순수한 10.2g(34%)의 2-아미노-7-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 오일로 얻었다.

2-아미노-5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9H), 2.54 - 2.63 (m, 1H), 2.84 - 2.90 (m, 1H), 3.79 (q, 1H), 3.96 - 4.04 (m, 2H), 4.48 - 4.62 (m, 2H), 5.91 (bs, 2H, NH_2), 7.70 (m, 2H), 7.84 (m, 2H).

2-아미노-7-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9H), 2.71 - 2.90 (m, 2H), 3.67 - 3.77 (m, 2H), 4.02 - 4.15 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 6.04 (bs, 2H, NH_2), 7.70 (m, 2H), 7.84 (m, 2H).

건조 테트라히드로푸란(150ml)안의, 2-아미노-7-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(10.2g, 0.25mol), 이미다졸-1-일-옥소-에세

트산 tert-부틸 에스테르(7.2g, 0.037mol)의 혼합물을 실온에서 4시간동안 교반하였다. 추가적인 부분의 이미다졸-1-일-옥소-아세트산 tert-부틸 에스테르(2.0g, 0.01mol)을 첨가하였고, 결과적인 혼합물을 16시간동안 실온에서 교반하였다. 침전물을 여과시켰고, 작은 부분의 디에틸 에테르를 이용하여 세척하였고, 진공내에서 건조시켜서, 3.5g(26%)의 2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-7-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체상태로 얻었다. 침전물을 진공내에서 증발시켰고, 잔류물에 물(100ml)과 에틸 아세테이트(100ml)를 첨가하였다. 침전물을 여과시켰고, 50℃에서 진공내 건조시켜서, 추가적인 0.8g(6%)의 2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-7-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (s, 9H), 1.62 (s, 9H), 2.79 -

2.97 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.83 - 3.88 (dd, 1H), 4.07 - 4.16 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 12.55 (bs, 1H, NHCO).

상기의 2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-7-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.8g, 1.47mmol)을, 디클로로메탄(30ml)안의 25% 트리플루오로아세트산의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간동안 교반하였고, 이때, 용매를 진공내에서 제거하였다. 잔류물을, 디에틸 에테르의 첨가에 의하여 침전시켰고, 여과시키고 50℃에서 진공내 건조시켜서, 0.5g(79%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

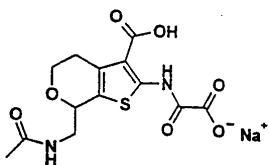
M.p.: > 250 °C.

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$, 0.5 x H_2O 를 위한 계산치;

C, 51.94 %; H, 3.44 %; N, 6.38 % 실측치:

C, 52.02 %; H, 3.37 %; N, 6.48 %.

실시예 51



7-(아세틸아미노-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산, 1 나트륨염;

에탄올(100ml)안의 2-아미노-7-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(6.0g, 0.014mol)의 혼합물에, 히드라진 수화물(1.4ml, 0.028ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을, 1시간동안 환류로 가열하고 냉각시켰고, 침전물을 여과시켰다. 침전물을 진공내에서 증발시켰고, 잔류물에 물(100ml)을 첨가하였고, 결과적인 혼합물을, 디에틸 에테르(2 x 100ml)를 이용하여 추출하였다. 조합된 유기추출물을 염수(100ml)로 세척하였고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시켰고, 용매를 진공내에서 증발시켜서, 2.9g(71%)의 2-아미노-7-아미노메틸-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 오일로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.55 (s, 9H), 2.70 - 2.97 (m, 4H), 3.69 - 3.78 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 6.09 (bs, 2H, thiophen- NH_2).

디클로로메탄(50ml)안의 상기의 2-아미노-7-아미노메틸-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(1.5g, 5.27mmol)와 트리에틸아민(1.5ml)의 얼음물 냉각된 용액에, 아세틸클로라이드(0.46g, 5.80mmol)을 한방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하였고, 추가적인 0.5시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(2 x 25ml)로 세척하였고, 건조시키고(Na_2SO_4) 여과시켰고, 용매를, 용리액으로서 처음에는 에틸 아세테이트를 이용하고 후에는 에틸 아세테이트와 에탄올의 혼합물(20:1)을 이용하여, 실리카겔(1L)상에서 칼럼 크로마토그래피를 함에 의하여 정제하였다. 순수한 분획을 수집하였고, 용매를 진공내에서 증발시켜서, 0.3g(17%)의 7-(아세틸아미노-메틸)-2-아미노-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.56 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.67 - 3.79 (m, 2H), 4.09 - 4.16 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 5.91 (bs, 1H), 6.10 (bs, 2H).

건조 테트라히드로푸란(40ml)안의, 상기의 7-(아세틸아미노-메틸)-2-아미노-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.3g, 0.92mmol)의 혼합물에, 건조 테트라히드로푸란(5ml)안의 이미다졸-1-일-옥소-아세트산 tert-부틸 에스테르(0.22g, 1.10mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고, 잔류물을 에틸 아세테이트(100ml)에 용해시켰고, 물(50ml)과 염수(50ml)로 세척하였다. 유기상의 상을 건조시키고(Na_2SO_4) 여과시켰고, 진공내에서 증발시켰다. 잔류물(0.4g)를, 디이소프로필 에테르(5ml)와 디에틸 에테르(5ml)의 혼합물과 함께 교반하였다. 침전물을 여과시켰고, 여과물을 진공내에서 증발시켜서, 0.25g(60%)의 7-(아세틸아미노-메틸)-2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 오

일로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.64 (s, 9H), 1.65 (s, 9H), 2.02 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.89 (ddd, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 5.93 (bs, 1H, NHCOMe), 12.5 (s, 1H, NHCOCOOH).

상시의 7-(아세틸아미노-메틸)-2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.2g, 0.44mmol)를, 디클로로메탄(20ml)안의 25% 트리플루오로아세트산의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간동안 교반하였고, 이때, 용매는 진공내에서 제거되었다. 잔류물을, 디에틸 에테르를 첨가함으로써 침전시켰고, 여과시키고, 50°C에서 진공내 건조시켜서, 0.11g(73%)의 표제 화합물을 고체상태로 얻었다.

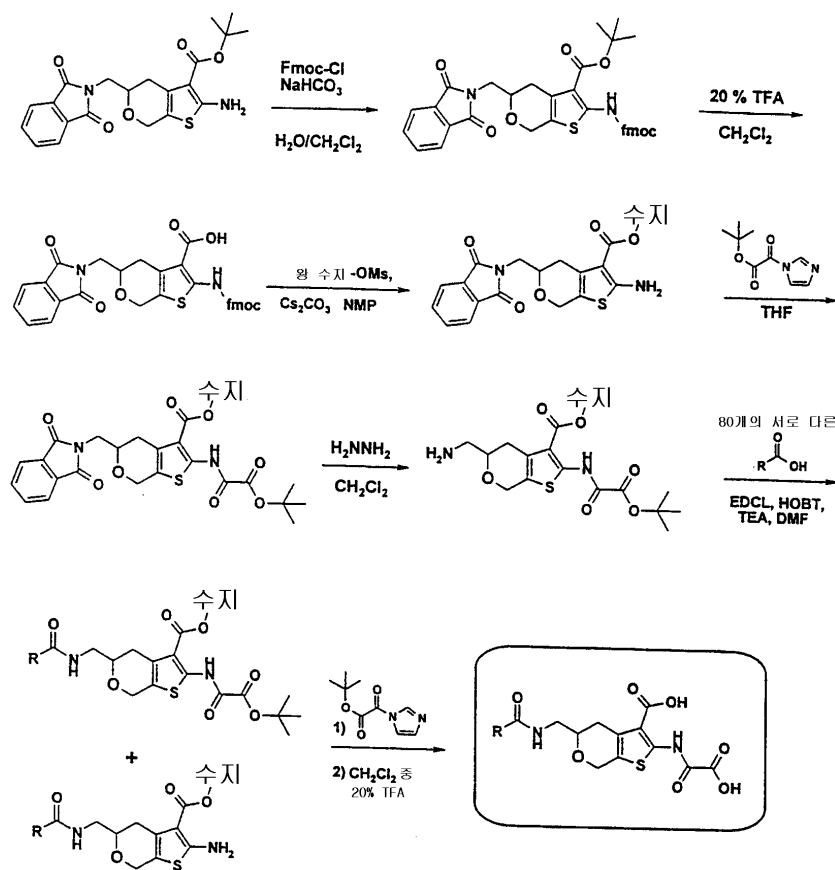
$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_1\text{Na}_1$, 0.5 x H_2O 를 위한 계산치:

C, 41.83 %; H, 3.78 %; N, 7.50 %.실측치:

C, 42.18 %; H, 4.08 %; N, 7.61 %.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.87 (s, 3H), 2.82 (bs, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 8.14 (t, 1H, NHCOMe), 12.3 (s, 1H, NHCOCOOH).

실시에 52



디클로로메탄(30ml)에 용해된 2-아미노-5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르(4.5g, 0.011mole)에, 물(16ml)에 용해된 중탄산 나트륨(1.0g, 0.011mole)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시켰고, 9-플루오렌메틸 클로로포르메이트(3.0g, 0.012mole)을 첨가하였다. 5분동안의 교반후에, 반응 혼합물을 실온으로 데웠고 16시간동안 강력하게 교반하였다. 유기층을 분별하였고, 염수(10ml)로 세척하였다. 수성의 상을, 디클로로메탄(2 x 20ml)을 이용하여 추출하였고, 조합된 유기층의 상을 건조시키고(MgSO_4), 여과시키고 진공내에서 증발시켜서, 오렌지색의 고체를 생기게 하였고, 이것을, 용리액으로서 클로로메탄을 이용하여 속성크로마토그라피를 함으로써 정제하였다. 순수한 분획을 수집하였고 진공내에서 증발시켜서, 5.6g(81%)의 5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 고체상태로 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.60 (bs, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.74 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 7 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 2.92 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 17, 9 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H).

LC/MS[M+H] $^+$: 637.49

상기의 F-moc 보호된 티에노[2,3-c]피란(5.5g, 8.6mmol)을, 0°C에서, 디클로로메탄(30ml)안의 20% 트리플루오로아세트산을 용액에 첨가하였다. 반응을 실온에서 4시간동안 교반하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켰고, 잔류물을, 디에틸 에테르를 이용하여 침전시켰고, 여과시키고 건조시켰고, 그리하여 4.2g(85%)의

5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시-카르보닐아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산을 고체상태로 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.22 (br s, 1H), 7.88 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.88 - 7.82 (m, 4H), 7.66 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 5 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.68 - 4.48 (m, 4H), 4.34 (t, J = 5 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.51 (m, 1H).

왕-수지(3.75g, 4.5mmol)에 디클로로메탄(50ml)을 첨가하였고, 혼합물을 질소하에서 0°C로 냉각시켰다. 디이소프로필에틸아민(25ml)을 첨가하고, 이어서 메탄술포닐 클로라이드(2.25ml, 29mmol)를 첨가하였다. 반응을 0°C에서 0.5시간동안 교반한 후, 실온에서 또한번 0.5시간동안 교반하였다. 수지를 여과시켰고, 클로로메탄(2 x 30ml), N-메틸피롤리딘(20ml)로 세척하였고, 다시 디클로로메탄(2 x 30ml)으로 세척하였다. 왕-수지 메탄술포닐 에스테르를 진공내에서 2시간동안 건조시켰고, 다음 단계에서 직접적으로 사용하였다.

상기의 왕-수지 메탄술포닐 에스테르와 5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(9H-플루오렌-9-일메틸-카르보닐아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산(4.85g, 4.4mmol)에, N-메틸피롤리딘(45ml)을 첨가하였다. 탄산세슘(2.2g, 6.7mmol)을 첨가하였고, 반응을 질소하에서 16시간동안 교반한 후, 80°C에서 36시간동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수지를 여과시켰고, 물, 메탄올, 및 디클로로메탄으로 반복적으로 세척하였고, 2시간동안 진공내에서 건조시켜서, 5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시-카르보닐아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 왕-수지 에스테르를 산출하였다.

상기의 왕-수지 에스테르(4.85mg)를, 45분동안 테트라히드로푸란(20ml)안의 20% 피페리딘의 용액아에서 교반하였다. 그리고나서, 수지를 여과시켰고, 테트라히드로푸란(2 x 20ml), 메탄올(2 x 20ml), 및 디클로로메탄(3 x 20ml)으로 세척하였고, 3시간동안 진공내에서 건조시켜서, 2-아미노-5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 왕-수지 에스테르를 산출하였다.

상기의 왕-수지 에스테르(4.85g)를, 디클로로메탄(50ml)과 트리에틸아민(3.0ml)의 혼합물에 현탁시켰다. 이미다졸-1-일-옥소-아세트산 tert-부틸 에스테르(4.2g, 0.021mol)을 질소하에서 첨가하였고, 반응을 실온에서 16시간동안 교반하였다. 수지를 여과시켰고, 메탄올(30ml)로 세척하고나서 디클로로메탄(30ml)으로 세척하였고, 이 과정을 두번 반복하였다. 수지를 몇시간동안 진공내에서 건조시켜서, 2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 왕-수지 에스테르를 산출하였다.

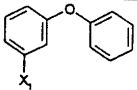
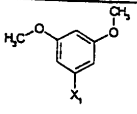
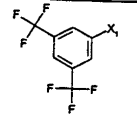
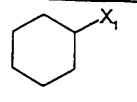
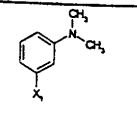
상기의 왕-수지 에스테르의 작은 샘플을, 1시간동안 디클로로메탄(3ml)안의 20% 트리플루오로아세트산으로 처리하였다. 수지를 여과시켰고, 여과물을 진공내에서 농축하였다. 잔류물을, 디클로로메탄으로부터 두번 증발되어서 30mg의 고체를 산출하였는데, 이것은 실시예 26에서 합성도니 화합물과 일치하는 ^1H NMR과 MS 를 가졌다.

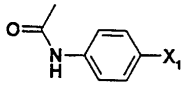






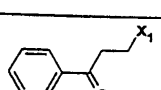


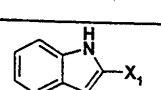
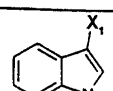
상기의 왕-수지 에스테르(3.0g, 1.8mmol)을 디클로로메탄(25ml)에 현탁시켰다. 히드라진(0.14ml, 4.5mmol)을 첨가하였고, 반응을 질소하에서 실온으로 24시간동안 교반하였다. 수지를 여과시켰고, 메탄올과 디클로로메탄을 교대로 하면서 다수번 세척하였다. 여과물을 수집하고 농축하여, 260mg의 고체를 산출하였다. 반응은, 부산물의 분석에 의하여 불완전한 것으로 측정되었고, 이때, 수지를 디클로로메탄(15ml)에 다시 현탁시켰고, 추가적인 16시간동안 히드라진(50 μ l)를 이용하여 처리하였다. 수지를 여과시켰고, 전처럼 세척하여서, 침전물로부터 추가적인 30mg의 부산물을 산출하였다. 이 시점에서, 반응은 완전한 것으로 판단되었고, 수지를 3시간동안 진공내 건조시켜서, 2.67g의 5-아미노메틸-2-(tert-부톡시옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산 왕-수지 에스테르를 산출하였다. 수지는 아민을 위한 양성적인 니히드린 검사를 주었다.

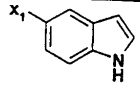
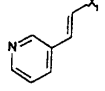
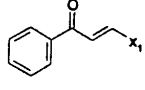
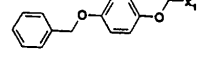
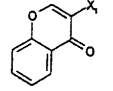
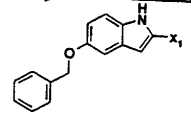
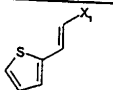
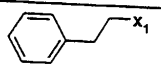
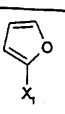

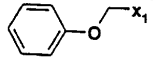
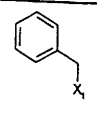
상기의 왕-수지 에스테르(2.67g)를, 테트라히드로푸란과 디클로로메탄(1:1, 90ml)의 혼합물에 현탁시켰고, OntoBlock(80웰, 웰당 0.02mmol)에 분배하였다. 블록을 배수시켰다. 그동안, 80개의 카르복실산을 각각의 바이알(바이알 당 0.044mmol)안으로 중량을 달아 배분하였다. 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염(0.85g, 4.4mmol), 1-히드록시-벤조트리아졸 수화물(0.6g, 4.4mmol), 및 트리에틸아민(1.1ml, 8.0mmol)의 용액을 N,N-디메틸포름아미드(100ml)안에 조제하였다. 이 용액을 각각의 바이알에 첨가하고 나서(바이알 당 1ml) 각 바이알의 함유량을 OntoBlock의 웰안으로 옮겼다(때때로, 충

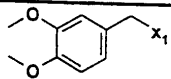
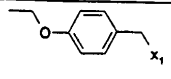
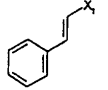
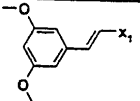
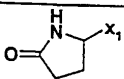
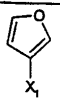

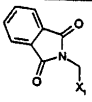
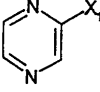

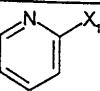
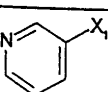
분한 용해성을 얻기 위하여 바이알을 초음파처리하였다). 그리고나서, 블록을 2일동안 진탕하였다. 그 후에, 블록을 배수시켰고, 메탄올과 디클로로메탄으로 세척하였다. 그리고나서, 블록을 2시간동안 진공 데시케이터안에 배치한 후, 이미다졸-1-알-옥소-아세트산 tert-부틸 에스테르(디클로로메탄안에서 0.2M)의 용액의 1ml을 각각의 웰에 첨가하였다. 그리고나서 블록을 16시간동안 진탕하였다. 상기의 방법을 이용하여 블록을 다시 세척하였다. 세척후에, 디클로로메탄안의 20% 트리플루오로아세트산의 용액의 1ml을, 45분동안 가라앉도록 하였다. 블록을 배수시켰고, 침전물을 미세적정 플레이트안에 수집하였다. 웰을, 디클로로메탄안의 20% 트리플루오로아세트산의 추가적인 0.5ml로 처리하였고, 침전물을 다시 수집하였다. 휘발성물질을 진공내에서 증발시켜서, 미세적정 플레이트안의 고체로서의 80개의 화합물을 산출하였다. 플레이트를 질량분석법에 의하여 분석하였는데, 그 웰중 66개가 분자이온으로서의 예상되는 산물을 보여주었다. 백분율은, 220nm에서의 HPLC의 피크의 면적을 의미한다.

X₁은 부착점이다.

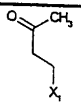

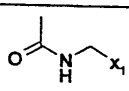

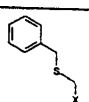
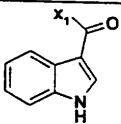
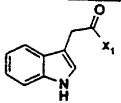
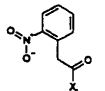
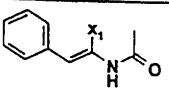
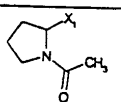
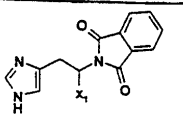
R	식	Mw	LC/MS
	$C_{24}H_{20}N_2O_8S$	496,50	495 (M-H,21%)
	$C_{20}H_{20}N_2O_9S$	464,45	463 (M-H,30%)
	$C_{20}H_{14}F_6N_2O_7S$	540,40	539 (M-H,16%)
	$C_{18}H_{22}N_2O_7S$	410,45	409 (M-H,33%)
	$C_{20}H_{21}N_3O_7S$	447,47	446 (M-H,39%)

R	식	Mw	LC/MS
	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₈ S	461,45	460 (M-H, 38%)
	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₇ S	408,43	407 (M-H, 40%)
	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₈ S	434,43	433 (M-H, 49%)
	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₇ S	447,47	446 (M-H, 38%)
	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₈ S	496,50	495 (M-H, 47%)
	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₉ S	462,44	444 (M-H ₂ O)
	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₇ S	368,37	367 (M-H, 33%)
	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₈ S	460,47	459 (M-H, 31%)
	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₈ S	412,42	411 (M-H, 30%)
	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₇ S ₂	424,45	423 (M-H, 16%)
	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₇ S	443,44	557 (M+TFA, 36%)
	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₇ S	443,44	442 (M-H, 37%)

R	식	Mw	LC/MS
	C20H17N3O7S	443,44	425 (M-H ₂ O,23%)
	C19H17N3O7S	431,43	430 (M-H,48%)
	C21H18N2O8S	458,45	414 (M-CO ₂ ,24%)
	C26H24N2O9S	540,55	539 (M-H,17%)
	C21H16N2O9S	472,43	471 (M-H,35%)
	C27H23N3O8S	549,56	663 (M+TFA,36%)
	C18H16N2O7S2	436,47	437 (M+H,45%)
	C20H20N2O7S	432,46	431 (M-H,20%)
	C16H14N2O8S	394,36	393 (M-H,43%)
	C22H18N2O7S	454,46	453 (M-H,42%)
	C19H18N2O8S	434,43	433 (M-H,22%)
	C19H18N2O7S	418,43	417 (M-H,28%)

R	△	Mw	LC/MS
	C21H22N2O9S	478,48	477 (M-H,25%)
	C21H22N2O8S	462,48	461 (M-H,33%)
	C20H18N2O7S	430,44	429 (M-H,57%)
	C22H22N2O9S	490,49	446 (M-CO ₂ ,42%)
	C16H17N3O8S	411,39	410 (M-H,14%)
	C16H14N2O8S	394,36	393 (M-H, 39%)
	C16H14N2O7S2	410,43	409 (M-H,51%)
	C21H17N3O9S	487,45	486 (M-H,17%)
	C16H14N4O7S	406,38	405 (M-H,17%)
	C17H15N3O8S	421,39	420 (M-H,18%)
	C17H15N3O7S	405,39	404 (M-H,43%)
	C17H15N3O7S	405,39	404 (M-H,41%)

R	식	Mw	LC/MS
	C21H16F6N2O7S	554,43	553 (M-H, 18%)
	C20H20N2O9S2	496,52	495 (M-H, 51%)
	C20H16F2N2O7S	466,42	465 (M-H, 43%)
	C16H16N2O8S	396,38	510 (M+TFA, 21%)
	C22H19N3O9S	501,48	500 (M-H, 23%)
	C18H22N2O8S	426,45	425 (M-H, 24%)
	C21H23N3O7S	461,50	460 (M-H, 23%)
	C19H16N2O9S	448,41	447 (M-H, 42%)
	C22H23N3O8S	489,51	488 (M-H, 33%)
	C20H18N2O9S	462,44	418 (M-CO2, 27%)
	C20H18N2O8S	446,44	445 (M-H, 16%)
	C20H19N3O8S	461,45	460 (M-H, 21%)

R	식	Mw	LC/MS
	C16H18N2O8S	398,39	380 (M-H ₂ O,25%)
	C18H16N2O8S	420,40	421 (M+H,39%)
	C15H17N3O8S	399,38	398 (M-H,19%)
	C19H18N2O7S2	450,49	449 (M-H,23%)
	C20H20N2O7S2	464,52	463 (M-H,31%)
	C21H17N3O8S	471,45	470 (M-H,32%)
	C22H19N3O8S	485,48	No hit
	C20H17N3O10S	491,44	No hit
	C22H21N3O8S	487,49	486 (M-H,17%)
	C18H21N3O8S	439,45	438 (M-H,30%)
	C25H21N5O9S	567,54	566 (M-H,32%)

R	식	Mw	LC/MS
	C23H22N2O10S	518,50	519 (M+H,15%)
	C21H20N4O7S	472,48	471 (M-H,41%)
	C23H21N3O9S	515,50	514 (M-H,45%)
	C16H19N3O8S	413,41	412 (M-H,26%)
	C18H23N3O8S2	473,53	472 (M-H,31%)
	C25H25N3O9S	543,56	542 (M-H,20%)
	C18H23N3O8S	441,46	440 (M-H,28%)
	C28H23N3O9S	577,57	576 (M-H,17%)
	C18H16N2O8S	420,40	419 (M-H,34%)
	C22H22N2O7S	458,49	457 (M-H,22%)
	C26H18N2O9S	534,51	No hit
	C23H20N2O8S	484,49	No hit

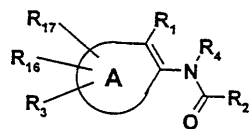
R	식	Mw	LC/MS
	C21H16N2O9S	472,43	471 (M-H,30%)
	C21H18N2O8S	458,45	457 (M-H,27%)
	C22H19N3O9S	501,48	500 (M-H,30%)

(57) 청구의 범위

청구항 1

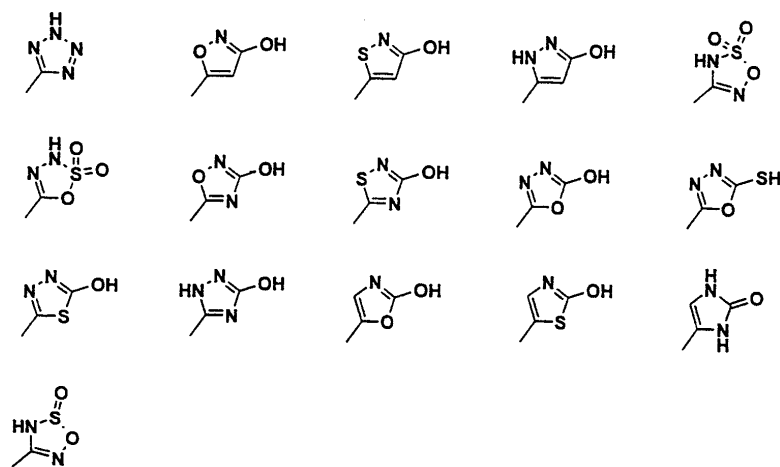
화학식 1의 화합물 또는 약제적으로 수용가능한 산이나 염기를 가지는 그것의 염, 또는 어떤 광학 이성질체나, 라세믹 혼합물을 포함하는 광학 이성질체의 혼합물, 또는 어떤 호변이성질체 형태.

(화학식 1)

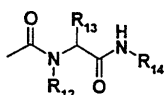


상기 식에서, A는 화학식 1에서의 이중결합과 함께, 인돌릴, 벤조[b]티오펜일, 벤조[b]푸라닐, 인다졸릴, 벤조[b]이소옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 9H-티에노[2,3-c]크로메닐, 4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜일, 4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-b]피리딜, 4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딜, 4,5,6,7-테트라히드로-티에노[3,2-c]피리딜, 4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-b]피리딜, 4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피라닐, 4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]티오피라닐, 4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]티오피라닐-6-옥시드, 4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]티오피라닐-6,6-디옥시드 또는 4,5,6,7-테트라히드로-4,7-에타노-티에노[2,3-b]피리딜이고;

R₁은 수소, COR₅, OR₆, CF₃, 니트로, 시아노, SO₃H, SO₂NR₇R₈, PO(OH)₂, CH₂PO(OH)₂, CHFPO(OH)₂, CF₂PO(OH)₂, C(=NH)NH₂, NR₇R₈이거나 다음의 5-원 헤테로고리로부터 선택되거나:

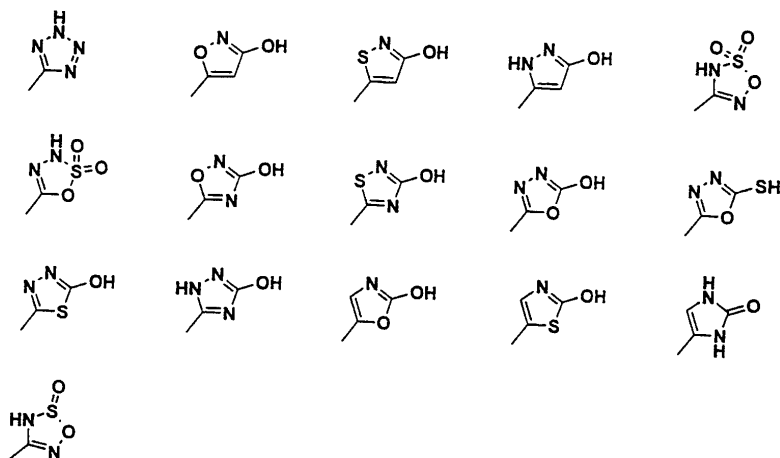


또는 R₁은



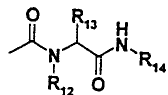
이고, 이 화학식에서, R₁₂, R₁₃ 및 R₁₄는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬이고, 알킬과 아릴기는 임의로 치환되며;

R₂는 COR₅, OR₆, CF₃, 니트로, 시아노, SO₃H, SO₂NR₇R₈, PO(OH)₂, CH₂PO(OH)₂, CHFPO(OH)₂, CF₂PO(OH)₂, C(=NH)NH₂, NR₇R₈이거나 다음의 5-원 헤테로고리로부터 선택되고:



R₃, R₁₆ 및 R₁₇은 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 시아노, 트리할로메틸, C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, 히드록시, 옥소, 카르복시, 카르복시C₁-C₆알킬, C₁-C₆알킬옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴C₁-C₆알킬

옥시카르보닐, C₁-C₆알킬옥시, C₁-C₆알킬옥시C₁-C₆알킬, 아릴옥시, 아릴C₁-C₆알킬옥시, 아릴C₁-C₆알킬옥시C₁-C₆알킬, 티오, C₁-C₆알킬티오, C₁-C₆알킬티오C₁-C₆알킬, 아릴티오, 아릴C₁-C₆알킬티오, 아릴C₁-C₆알킬티오C₁-C₆알킬, NR₇R₈, C₁-C₆알킬아미노C₁-C₆알킬, 아릴C₁-C₆알킬아미노C₁-C₆알킬, 디(아릴C₁-C₆알킬)-아미노C₁-C₆알킬, C₁-C₆알킬카르보닐, C₁-C₆알킬카르보닐-C₁-C₆알킬, 아릴C₁-C₆알킬카르보닐, 아릴C₁-C₆알킬카르보닐C₁-C₆알킬, C₁-C₆알킬카르복시, C₁-C₆알킬카르복시C₁-C₆알킬, 아릴카르복시, 아릴카르복시C₁-C₆알킬, 아릴C₁-C₆알킬카르복시, 아릴C₁-C₆알킬카르복시C₁-C₆알킬, C₁-C₆알킬-카르보닐아미노, C₁-C₆알킬카르보닐-아미노C₁-C₆알킬, -카르보닐NR₇C₁-C₆알킬COR₁₁, 아릴C₁-C₆알킬-카르보닐아미노, 아릴C₁-C₆알킬카르보닐-아미노C₁-C₆알킬, CONR₇R₈, 또는 C₁-C₆알킬CONR₇R₈이고, 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고 R₁₁은 NR₇R₈ 또는 C₁-C₆알킬NR₇R₈이거나; R₃는



이고, 이때 R₁₂, R₁₃ 및 R₁₄는 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬이고 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고;

R₄는 독립적으로 수소, 히드록시, C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, NR₇R₈, C₁-C₆알킬옥시이고; 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고;

R₅는 히드록시, C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, C₁-C₆알킬옥시, C₁-C₆알킬-옥시C₁-C₆알킬옥시, 아릴옥시, 아릴C₁-C₆알킬옥시, CF₃, NR₇R₈이고; 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고;

R₆는 수소, C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬이고; 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되고;

R₇과 R₈은, 수소, C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, C₁-C₆알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴C₁-C₆알킬카르보닐, C₁-C₆알킬카르복시 또는 아릴C₁-C₆알킬카르복시로부터 독립적으로 선택되고, 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되거나; R₇과 R₈은, R₇과 R₈이 부착되어, 3 내지 14개의 탄소원자 및, 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 3개의 추가적인 헤테로원자를 가지는, 포화되거나, 부분적으로 포화되거나, 방향족의 일고리형, 이고리형 또는 삼고리형 체계를 형성하는 질소와 함께이고, 그 고리체계는 적어도 하나의 C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, 히드록시, 옥소, C₁-C₆알킬옥시, 아릴C₁-C₆알킬옥시, C₁-C₆알킬옥시C₁-C₆알킬, NR₉R₁₀ 또는 C₁-C₆알킬아미노C₁-C₆알킬로 임의로 치환될 수 있고, 이때 R₉와 R₁₀은, 수소, C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, C₁-C₆알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴C₁-C₆알킬카르보닐, C₁-C₆알킬카르복시 또는 아릴C₁-C₆알킬카르복시로부터 독립적으로 선택되고; 이때 알킬과 아릴기는 임의로 치환되거나; R₇과 R₈은 독립적으로, 포화되거나 부분적으로 포화된 고리형의 5, 6 또는 7 원의 아민, 이미드 또는 락탐이다

청구항 2

제 1 항에 있어서, A가 인돌린인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, R₁과 R₂가 COR₅이고 R₄가 수소이고; R₅가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 2 항에 있어서, R₁이 5-테트라졸릴이고 R₂가 COR₅이고; R₅가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 2 항에 있어서, R₁과 R₂가 COOH이고; R₄가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, A가 벤조[b]티오펜일인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제 6 항에 있어서, R₁과 R₂가 COR₅이고 R₄가 수소이고; R₅가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제 6 항에 있어서, R₁이 5-테트라졸릴이고 R₂가 COR₅이고; R₅가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제 6 항에 있어서, R₁과 R₂가 COOH이고; R₄가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, A가 벤조[b]푸라닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제 10 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COR_5 이고 R_4 가 수소이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제 10 항에 있어서, R_1 이 5-테트라졸릴이고 R_2 가 COR_5 이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제 10 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 $COOH$ 이고 R_4 가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, A가 인다졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제 14 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COR_5 이고 R_4 가 수소이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제 14 항에 있어서, R_1 이 5-테트라졸릴이고 R_2 가 COR_5 이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

제 14 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 $COOH$ 이고 R_4 가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

제 1 항에 있어서, A가 벤조[b]이소옥사졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19

제 18 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COR_5 이고 R_4 가 수소이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20

제 18 항에 있어서, R_1 이 5-테트라졸릴이고 R_2 가 COR_5 이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

제 18 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 $COOH$ 이고 R_4 가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22

제 1 항에 있어서, A가 벤즈이미다졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23

제 22 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COR_5 이고 R_4 가 수소이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 24

제 22 항에 있어서, R_1 이 5-테트라졸릴이고 R_2 가 COR_5 이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25

제 22 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 $COOH$ 이고 R_4 가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 26

제 1 항에 있어서, A가 벤즈티아졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27

제 26 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COR_5 이고 R_4 가 수소이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

물.

청구항 28

제 26 항에 있어서, R_1 이 5-테트라졸릴이고 R_2 가 COR_5 이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 29

제 26 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 $COOH$ 이고; R_4 가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 30

제 1 항에 있어서, A가 벤즈옥사졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 31

제 30 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COR_5 이고 R_4 가 수소이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 32

제 30 항에 있어서, R_1 이 5-테트라졸릴이고 R_2 가 COR_5 이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 33

제 30 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 $COOH$ 이고 R_4 가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 34

제 1 항에 있어서, A가 4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-b]피리딜인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 35

제 34 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COR_5 이고 R_4 가 수소이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 36

제 34 항에 있어서, R_1 이 5-테트라졸릴이고 R_2 가 COR_5 이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 37

제 34 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 $COOH$ 이고; R_4 가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 38

제 1 항에 있어서, A가 4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딜인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 39

제 38 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COR_5 이고 R_4 가 수소이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 40

제 38 항에 있어서, R_1 이 5-테트라졸릴이고 R_2 가 COR_5 이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 41

제 38 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 $COOH$ 이고 R_4 가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 42

제 1 항에 있어서, A가 4,5,6,7-테트라히드로-티에노[3,2-c]피리딜인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 43

제 42 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COR_5 이고 R_4 가 수소이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 44

제 42 항에 있어서, R_1 이 5-테트라졸릴이고 R_2 가 COR_5 이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 45

제 42 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COOH 이고 R_4 가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 46

제 1 항에 있어서, A가 4,5,6,7-테트라히드로-티에노[3,2-b]피리딘인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 47

제 46 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COR_5 이고 R_4 가 수소이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 48

제 46 항에 있어서, R_1 이 5-테트라졸릴이고 R_2 가 COR_5 이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 49

제 46 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COOH 이고 R_4 가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 50

제 1 항에 있어서, A가 4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피라닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 51

제 50 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COR_5 이고 R_4 가 수소이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 52

제 50 항에 있어서, R_1 이 5-테트라졸릴이고 R_2 가 COR_5 이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 53

제 50 항에 있어서, R_2 가 COR_5 또는 5-테트라졸릴이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 54

제 50 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COOH 이고 R_4 가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 55

제 52 항에 있어서, R_3 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고; 알킬기가 임의로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 56

제 50 항에 있어서, R_1 이 5-테트라졸릴, R_2 가 COOH , R_4 가 수소이고, R_3 가 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고; 이때 알킬기가 임의로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 57

제 55 항에 있어서, R_3 가 5위치에 자리하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 58

제 55 항에 있어서, R_3 가 7위치에 자리하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 59

제 56 항에 있어서, R_3 가 5위치에 자리하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 60

제 56 항에 있어서, R_3 가 7위치에 자리하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 61

제 50 항에 있어서, R_1 과 R_2 는 COOH 이고, R_4 는 수소이고 R_3 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이고; 이때 알킬기가 임의로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 62

제 50 항에 있어서, R_3 는 $-\text{CH}_2\text{-NR}_7\text{R}_8$ 이고; 이때 R_7 과 R_8 은 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 63

제 51 항에 있어서, R_3 는 $-CH_2-NR_7R_8$ 이고; 이때 R_7 과 R_8 은 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 64

제 62 항에 있어서, R_3 가 5위치에 자리하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 65

제 62 항에 있어서, R_3 가 7위치에 자리하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 66

제 63 항에 있어서, R_3 가 5위치에 자리하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 67

제 63 항에 있어서, R_3 가 7위치에 자리하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 68

제 62 항에 있어서, R_3 가 5위치에 자리하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 69

제 61 항에 있어서, R_3 가 7위치에 자리하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 70

제 1 항에 있어서, A가 4,5,6,7-테트라히드로-4,7-에타노-티에노[2,3-b]피리딘인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 71

제 70 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COR_5 이고 R_4 가 수소이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 72

제 70 항에 있어서, R_1 이 5-테트라졸릴이고 R_2 가 COR_5 이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 73

제 70 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 $COOH$ 이고; R_4 가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 74

제 1 항에 있어서, A가 4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 75

제 74 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COR_5 이고 R_4 가 수소이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 76

제 74 항에 있어서, R_1 이 5-테트라졸릴이고 R_2 가 COR_5 이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 77

제 74 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 $COOH$ 이고 R_4 가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 78

제 1 항에 있어서, A가 4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]티오피라닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 79

제 78 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COR_5 이고 R_4 가 수소이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 80

제 78 항에 있어서, R_1 이 5-테트라졸릴이고 R_2 가 COR_5 이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 81

제 78 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COOH 이고 R_4 가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 82

제 1 항에 있어서, A가 4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]티오피라닐-6-옥시드인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 83

제 82 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COR_5 이고 R_4 가 수소이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 84

제 82 항에 있어서, R_1 이 5-테트라졸릴이고 R_2 가 COR_5 이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 85

제 82 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COOH 이고 R_4 가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 86

제 1 항에 있어서, A가 4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]티오피라닐-6,6-디옥시드인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 87

제 86 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COR_5 이고 R_4 가 수소이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 88

제 86 항에 있어서, R_1 이 5-테트라졸릴이고 R_2 가 COR_5 이고; R_5 가 상기대로 정의되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 89

제 86 항에 있어서, R_1 과 R_2 가 COOH 이고; R_4 가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 90

다음으로 부터 선택된 화합물 또는 약제적으로 수용가능한 그것의 염:

2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-6-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-3-카르복실산;

6-벤조일-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;

6-벤질-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;

6-메틸-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-6-펜메틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;

5-벤조일-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[3,2-c]피리딘-3-카르복실산;

5-벤질-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[3,2-c]피리딘-3-카르복실산;

5-메틸-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[3,2-c]피리딘-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-펜메틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[3,2-c]피리딘-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-4,7-에타노-티에노[2,3-b]피리딘-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-6-피리딘-2-일메틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((4-옥소-크로멘-4H-2-카르보닐)아미노)메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

6-(3-메톡시-벤질)-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;

6-(옥살릴-아미노)-1H-인돌-7-카르복실산;

6-(옥살릴-아미노)-1H-인돌-5-카르복실산;

1-(3-메톡시-벤질)-6-(옥살릴-아미노)-1H-인돌-5-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-6-피리딘-3-일메틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-6-피리딘-4-일메틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-(2'-스피로[1',3']디옥솔란)-6,7-디히드로-4H-벤조[b]티오펜-3-카르복실산;
 3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로피오닐)-피페라진-1-일메틸]-6-(옥살릴-아미노)-1H-인돌-5-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-6-퀴놀린-2-일메틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]티오피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-6-옥소-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]티오피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-6,6-디옥소-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]티오피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-9H-티에노[2,3-c]크로멘-3-카르복실산;
 2-((2H-테트라졸-5-카르보닐)아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 N-(3-(2H-테트라졸-5-일)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-2-일)옥살람산;
 2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피리딘-3,6-디카르복실산 6-벤질 에스테르;
 2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피리딘-3,6-디카르복실산 6-에틸 에스테르;
 6-아세틸-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-6-페닐카바모일메틸-4,5,6,7-테트라히드로-티에노[2,3-c]피리딘-3-카르복실산;
 5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-(벤조일아미노-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-벤조일옥시메틸-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 1-(2-(4-메틸-피페라진-1-일)-2-옥소-에틸)-6-(옥살릴-아미노)-1H-인돌-7-카르복실산;
 N-(4-카르복시메틸-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-2-일)-옥살람산;
 N-(4-카르복시메틸렌-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-2-일)-옥살람산;
 N-(4-카르복시메틸-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-옥살람산;
 N-(4-카르복시메틸렌-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-옥살람산;
 N-(4-(2H-테트라졸-5-일메틸)-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-2-일)-옥살람산;
 N-(4-(2H-테트라졸-5-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-2-일)-옥살람산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-((3-펜옥시-벤조일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((3,5-디메톡시-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((3,5-비스-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((시클로헥산카르보닐-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((3-디메틸아미노-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((4-아세틸아미노-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((2-시클로펜트-2-에닐-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((2-아세틸아미노-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((3-메톡시-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 5-((4-디메틸아미노-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;
 2-(옥살릴-아미노)-5-((4-펜옥시-벤조일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((4-아세톡시-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(부트-2-에노일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((4-옥소-4-페닐-부틸아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((5-옥소-헥사노일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

4-카르복시메틸-2-(옥살릴-아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-벤조-[b]티에노펜-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((2-티오펜-2-일-아세틸아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(((1H-인돌-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(((1H-인돌-3-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(((1H-인돌-5-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((3-피리딘-3-일-아크릴로일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((4-옥소-4-페닐-부트-2-에노일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(4-벤질옥시-페녹시)-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((4-옥소-4H-크로멘-3-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(((5-벤질옥시-1H-인돌-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((3-티오펜-2-일-아크릴로일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((4-옥소-크로멘-4H-3-카르보닐)아미노)메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(((푸란-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(((나프탈렌-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((2-페녹시-아세틸아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(페닐아세틸아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(3,4-디메톡시-페닐)-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(4-에톡시-페닐)-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((3-페닐-아크릴로일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-(3,5-디메톡시-페닐)-아크릴로일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((5-옥소-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(((푸란-3-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((티오펜-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((피라진-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르

복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((1-옥시-피리딘-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((피리딘-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((피리딘-3-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-벤젠술포닐-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-(3,5-디플루오로-페닐)-아크릴로일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((4-옥소-펜트-2-에노일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((6-옥소-헵타노일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(4-디메틸아미노-페닐)-아세틸아미노)-메틸)-2-옥살릴-아미노-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(((벤조(1,3)디옥솔-5-카르보닐)-아미노)-메틸)-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-아세틸아미노-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-아세톡시-벤조일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((2-옥소-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-벤조일아미노-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((4-옥소-펜타노일아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-푸란-2-일-아크릴로일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-아세틸아미노-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-((2-페닐술포닐-아세틸아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-벤질술포닐-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(1H-인돌-3-일)-2-옥소-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-(1H-인돌-3-일)-2-옥소-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-(2-니트로-페닐)-2-옥소-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-아세틸아미노-3-페닐-아크릴로일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(((1-아세틸-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(1H-이미다졸-4-일)-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((4-(3,4-디메톡시-페닐)-2-옥소-부트-3-에노일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-1H-벤조이미다졸-2-일-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-부티릴아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-아세틸아미노-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-아세틸아미노-4-메틸술팜-부티릴아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-4-메틸-펜타노일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-아세틸아미노-3-메틸-부티릴아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((3-푸란-3-일-아크릴로일아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-인단-2-일-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((9,10-디옥소-9,10-디히드로-안트라센-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(나프탈렌-2-일옥시)-아세틸아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((4-옥소-4H-크로멘-2-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((3-옥소-인단-1-카르보닐)-아미노)-메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-((2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피오닐아미노)-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

7-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

7-(아세틸아미노-메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(((3-옥소-인단-1-카르보닐)아미노)메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(2,4-디옥소-티아졸리딘-3-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5,6-디클로로-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(1,3-디옥소-1,3,4,5,6,7-헥사히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥사일-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(1,1,3-트리옥소-1,3-디히드로-1H-벤조[d]이소티아졸-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-[(4-메톡시-벤젠술포닐아미노)-메틸)-2-(옥사일-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

N-(6-히드록시-3-히드록시메틸-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-2-일)-옥살람산;

2-(옥살릴-아미노)-6-(2'-스피로[1',3']디옥솔란)-6,7-디히드로-4H-벤조[b]티오펜-3-카르복실산;

5-(2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸린-3-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5-클로로-1,3-디옥소-6-술팜오일-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5,7-디옥소-5,7-디히드로-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-피롤로[3,4-c]피리딘-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5,7-디옥소-5,7-디히드로-피롤로[3,4-b]피라진-6-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5-니트로-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(1,3-디옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4,6-디옥소-4,6-디히드로-티에노[2,3-c]피롤-5-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4,6-디옥소-4H,6H-티에노[3,4-c]피롤-5-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4,6-디옥소-2,6-디히드로-4H-피롤로[3,4-c]피라졸-5-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4,6-디옥소-4,6-디히드로-피롤로[3,4-d]티아졸-5-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(2-아세틸아미노-4,6-디옥소-4,6-디히드로-피롤로[3,4-d]티아졸-5-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5-히드록시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5-메톡시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-히드록시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-메톡시-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-니트로-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-아세틸-2,6-디옥소-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(2,6-디옥소-4-트리플루오로메탄술포닐-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-메탄술포닐-2,6-디옥소-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5-메틸카바모일-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5-에틸카바모일-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(5-프로필카바모일-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

2-(옥살릴-아미노)-5-(1-티옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일메틸)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-디메틸카바모일-2,6-디옥소-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-메틸카바모일-2,6-디옥소-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(2,6-디옥소-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-카바모일메틸-2,6-디옥소-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-카르복시메틸-2,6-디옥소-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(3,5-디옥소-2,3-디히드로-5H-벤조[f][1,4]옥사제핀-2-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(2-아세틸아미노-5,7-디옥소-5,7-디히드로-피롤로[3,4-d]피리미딘-6-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-(4-아세틸아미노-벤젠술포닐)-2,6-디옥소-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산;

5-(4-(메톡시-메틸-카바모일)-2,6-디옥소-피페라진-1-일메틸)-2-(옥살릴-아미노)-4,7-디히드로-5H-티에노[2,3-c]피란-3-카르복실산.

청구항 91

제 1 항 내지 제 90 항중 어느 한항에 있어서, 단백질 티로신 포스파타제의 억제제 또는 조절제로서 작용

하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 92

하나이상의 수용가능한 담체 또는 희석제와 함께, 제 1 항 내지 제 90 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 약제학적으로 수용가능한 산이나 염기를 가지는 그것의 염, 또는 광학이성질체나, 라세믹 혼합물을 포함하는 광학이성질체의 혼합물, 또는 어떤 호변이성질체 형태라도인 것을 특징으로 하는, 유형 I 당뇨병, 유형 II 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 인슐린 저항성 또는 비만을 치료하기 위하여 적당한 약제학적인 조성물.

청구항 93

하나이상의 수용가능한 담체 또는 희석제와 함께, 제 1 항 내지 제 90 항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 약제학적으로 수용가능한 산이나 염기를 가지는 그것의 염, 또는 광학이성질체나, 라세믹 혼합물을 포함하는 광학이성질체의 혼합물, 또는 어떤 호변이성질체 형태라도인 것을 특징으로 하는, 자가면역을 포함하는 면역 기능장애, 응고 체계의 기능장애를 가지는 질병, 천식을 포함하는 알레르기성 질환, 골다공증, 암과 건선을 포함하는 증식성 장애, 성장호르몬의 감소되거나 증가된 합성이나 효과를 가지는 질병, 성장호르몬의 방출 또는 성장호르몬에 대한 반응을 조절하는 호르몬이나 사이토카인의 감소되거나 증가된 합성을 가지는 질병, 알츠하이머병과 정신분열증을 포함하는 뇌의 질병, 및 전염성 질병을 치료하기 위하여 적당한 약제학적인 조성물.

청구항 94

제 91 항 내지 제 93 항중 어느 한 항에 있어서, 경구적인 복용 단위 또는 비경구적인 복용단위의 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적인 조성물.

청구항 95

제 91 항 내지 제 93 항중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 1일당 약 0.05 내지 1000mg, 바람직하게는 약 0.1 내지 500mg의 범위, 그리고 특히 50 내지 200mg의 범위인 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 약제학적인 조성물.

청구항 96

제 1 항 내지 제 90 항중 어느 한 항에 있어서, 치료상의 사용을 위한 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약제학적으로 수용가능한 산이나 염기를 가지는 그것의 약제학적으로 수용가능한 염, 또는 모든 광학 이성질체, 또는 라세믹 혼합물을 포함하는 광학이성질체의 혼합물, 또는 모든 호변이성질체 형태.

청구항 97

제 1 항 내지 제 90 항중 어느 한 항에 있어서, 유형 I 당뇨병, 유형 II 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 인슐린 저항성 또는 비만의 치료나 예방에 있어서의 치료상의 사용을 위한 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약제학적으로 수용가능한 산이나 염기를 가지는 그것의 약제학적으로 수용가능한 염, 또는 모든 광학 이성질체, 또는 라세믹 혼합물을 포함하는 광학이성질체의 혼합물, 또는 모든 호변이성질체 형태.

청구항 98

제 1 항 내지 제 90 항중 어느 한 항에 있어서, 자가면역을 포함하는 면역 기능장애, 응고 체계의 기능장애를 가지는 질병, 천식을 포함하는 알레르기성 질환, 골다공증, 암과 건선을 포함하는 증식성 장애, 성장호르몬의 감소되거나 증가된 합성이나 효과를 가지는 질병, 성장호르몬의 방출 또는 성장호르몬에 대한 반응을 조절하는 호르몬이나 사이토카인의 감소되거나 증가된 합성을 가지는 질병, 알츠하이머병과 정신분열증을 포함하는 뇌의 질병, 및 전염성 질병의 치료와 예방에 있어서의 치료상의 사용을 위한 것을 특징으로 하는 화합물 또는 약제학적으로 수용가능한 산이나 염기를 가지는 그것의 약제학적으로 수용가능한 염, 또는 모든 광학 이성질체, 또는 라세믹 혼합물을 포함하는 광학이성질체의 혼합물, 또는 모든 호변이성질체 형태.

청구항 99

제 1 항 내지 제 90 항중 어느 한 항의 화합물 또는 약제학적으로 수용가능한 산이나 염기를 가지는 그것의 약제학적으로 수용가능한 염, 또는 모든 광학 이성질체, 또는 라세믹 혼합물을 포함하는 광학이성질체의 혼합물, 또는 모든 호변이성질체 형태의, 의약으로서의 사용.

청구항 100

제 1 항 내지 제 90 항중 어느 한 항의 화합물의, 의약을 조제하기 위한 사용.

청구항 101

유형 I 당뇨병, 유형 II 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 인슐린 저항성 또는 비만의 치료나 예방에 적당한 의약의 조제를 위한, 제 1 항 내지 제 90 항중 어느 한 항의 화합물 또는 약제학적으로 수용가능한 산이나 염기를 가지는 그것의 약제학적으로 수용가능한 염, 또는 모든 광학 이성질체, 또는 라세믹 혼합물을 포함하는 광학이성질체의 혼합물, 또는 모든 호변이성질체 형태의 사용.

청구항 102

자가면역을 포함하는 면역 기능장애, 응고 체계의 기능장애를 가지는 질병, 천식을 포함하는 알레르기성 질환, 골다공증, 암과 건선을 포함하는 증식성 장애, 성장호르몬의 감소되거나 증가된 합성이나 효과를 가지는 질병, 성장호르몬의 방출 또는 성장호르몬에 대한 반응을 조절하는 호르몬이나 사이토카인의 감소

되거나 증가된 합성을 가지는 질병, 알츠하이머병과 정신분열증을 포함하는 뇌의 질병, 및 전염성 질병의 치료와 예방에 적당한 의학의 조제를 위한, 제 1 항 내지 제 90 항중 어느 한 항의 화합물 또는 억제학적으로 수용가능한 산이나 염기를 가지는 그것의 억제학적으로 수용가능한 염, 또는 모든 광학 이성질체, 또는 라세믹 혼합물을 포함하는 광학이성질체의 혼합물, 또는 모든 호변이성질체 형태의 사용.

청구항 103

필요로하는 피검자에게, 제 1 항 내지 제 90 항중 어느 한 항의 화합물의 상기의 피검자에게 효과적인 양을 투여하는 것을 포함하는, 유형 I 당뇨병, 유형 II 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 인슐린 저항성 또는 비만을 치료하는 방법.

청구항 104

필요로하는 피검자에게, 제 1 항 내지 제 90 항중 어느 한 항의 화합물의 상기의 피검자에게 효과적인 양을 투여하는 것을 포함하는, 자가면역을 포함하는 면역 기능장애, 응고 체계의 기능장애를 가지는 질병, 천식을 포함하는 알레르기성 질환, 골다공증, 암과 건선을 포함하는 증식성 장애, 성장호르몬의 감소되거나 증가된 합성이나 효과를 가지는 질병, 성장호르몬의 방출 또는 성장호르몬에 대한 반응을 조절하는 호르몬이나 사이토카인의 감소되거나 증가된 합성을 가지는 질병, 알츠하이머병과 정신분열증을 포함하는 뇌의 질병, 및 전염성 질병을 치료하는 방법.

청구항 105

유형 I 당뇨병, 유형 II 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 인슐린 저항성 또는 비만의 치료 또는 예방에 사용되는데 특별한, 의학의 제조방법으로, 제 1 항 내지 제 90 항중 어느 한 항의 화합물 또는 억제학적으로 수용가능한 그것의 염을 본초약물(galenic) 복용 형태로 하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 의학의 제조방법.

청구항 106

자가면역을 포함하는 면역 기능장애, 응고 체계의 기능장애를 가지는 질병, 천식을 포함하는 알레르기성 질환, 골다공증, 암과 건선을 포함하는 증식성 장애, 성장호르몬의 감소되거나 증가된 합성이나 효과를 가지는 질병, 성장호르몬의 방출 또는 성장호르몬에 대한 반응을 조절하는 호르몬이나 사이토카인의 감소되거나 증가된 합성을 가지는 질병, 알츠하이머병과 정신분열증을 포함하는 뇌의 질병, 및 전염성 질병의 치료 또는 예방에 사용되는데 특별한, 의학의 제조방법으로, 제 1 항 내지 제 90 항중 어느 한 항의 화합물 또는 억제학적으로 수용가능한 그것의 염을 본초약물 복용 형태로 하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 의학의 제조방법.

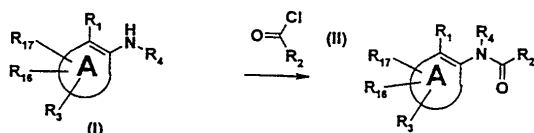
청구항 107

본원에서 설명된 대로의 모든 새로운 특징 또는 특징의 조합.

청구항 108

a)

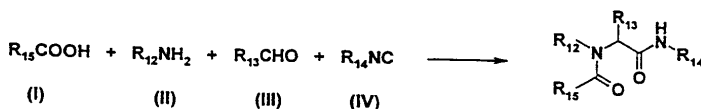
화학식 (I)의 아미노 치환된 화합물이 화학식 (II)의 산염화물과 반응하도록 하거나,



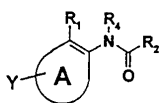
(상기 식에서 A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₆, R₁₇은 상기에서 정의된대로 임)

b)

카르복실산(I), 1차 아민(II) 및 알데히드(III)를 이소시아니드(IV)와 반응하도록 하거나



(상기 식에서 R₁₂, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅는, 상기에서 정의된 대로의 수소, C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 알킬과 아릴기는 상기에서 정의된 대로 임의로 치환되거나; R₁₂, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅는



으로부터 독립적으로 선택되고, 이 식에서 Y는 R₁₂, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₅를 위한 부착점을 가리키고, A, R₁, R₂ 및 R₄는 상기에서 선택된다)

c) 상기에 설명된 네 구성요소 Ugi 반응(방법 b)이, 구성요소중의 어느 하나를 고체 지지물질에 부착시킴으로써 수행하여, 합성이 조합적인 화학 양식으로 달성되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물을 조

제하는 방법.

청구항 109

제 1 항 내지 제 90 항중 어느 한항에 있어서, SH2 도메인을 함유하는 단백질을 포함하여 pTyr 인지 유니트를 가지는 리간드, 억제제 또는 조절제로서 작용하는 것을 특징으로 하는 화합물.